T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

LAKTULOZUN KONTROLLÜ SALIMI İÇİN POLİMERİK NANOFİBER ÜRETİMİ

Yusuf YAĞCILAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

OCAK-2018
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

YÜKSEK LİSANS

LAKTULOZUN KONTROLLÜ SALIMI İÇİN POLİMERİK NANOFİBER ÜRETİMİ

Yusuf YAĞCILAR

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Salih YILDIZ

2018, 54 Sayfa

Jüri
Prof. Dr. Salih YILDIZ
Doç. Dr. Esra MALTAŞ ÇAĞIL
Doç. Dr. Sabri ALPAYDIN

Son yıllarda, nanokompozit konsepti yeni ve yenilikçi materyallerin üretilmesinde ve polimer alanında teşvik edici bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Nanoteknoloji, üretimi daha ucuz ve daha etkin hale getirmektedir. Daha az atık oluştururken daha az enerji kullanır. Uygun moleküllerin eklenmesiyle mekaniksel ve termal özellikleri daha güçlü olan yüksek performanslı polimerik nanofiberler üretmek mümkündür. Elektrospin yöntemi ile nanofiber üretimi dünya kaynaklarında yaygın olarak kullanılmakta olup, genellikle büyük molekül ağırlıklı polimerler kullanılmaktadır Nanopartiküllerin polimerik yapıları ayrıca etkin maddenin hedeflendirilmesini, salımın kontrolünü ve sürdürülmesini sağlarlar. Hedeflenen bölgede uygulamayı takiben günler hatta haftalar süren bir etkin madde salımına imkân verirler. Yapılan literatür araştırmalarında kontrollü ilaç salımında nanofiberlerin kullanılması yönünde fazla literatüre rastlanmamıştır. Nanofiberlerin en önemli avantajlarından biri molekülün yüzey alanının genişletilerek farklı kullanım alanlarına (membran, taşıyıcı yüzey) uygulanmasını sağlamaktadır. Bu çalışmada polimerik nanopartikül sistemlerine alternatif polimerik nanofiber üretimi ile yüzey alanı geniş nano ilaç taşıyıcı bir sistem geliştirilmiştir. Bu amaçla, projede nanofiber uygulaması için laktuloz adlı bağırsak düzenleyiciye ilişkin kontrollü ilaç salım sistemi geliştirilmiştir.

Bu çalışmada polilaktikasit ve poliüretan gibi polimerlerin elektrospin yöntemi ile nanofiberleri oluşturulmuştur. Sentezlenen bu nano-malzemelerle laktuloz bağlanarak farklı pH'larda kontrollü salımı incelenmiştir. Bu çalışmada bağlanma ve salıma (salınıma) ilişkin miktar tayinleri HPLC ve UV Spektrofotometre cihazları ile tespit edilmiştir. Ayrıca FTIR, SEM gibi teknikler kullanılarak yapılar karakterize edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Laktuloz, Nanofiber, Polimer, Elektrospin, HPLC, UV, SEM, FTIR

ABSTRACT

MS THESIS

PRDUCTION OF POLYMERİC NANOFİBER FOR CONTROLLED RELEASE OF LACTULOSE

Yusuf YAĞCILAR

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF SELÇUK UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE / DOCTOR OF PHILOSOPHY IN MECHANICAL ENGINEERING

Advisor:

Prof. Dr. Salih YILIZ

2018, 54 Pages

Jury
Prof. Dr. Salih YILDIZ
Doç. Dr. Esra MALTAŞ ÇAĞIL
Doç. Dr. Sabri ALPAYDIN

In recent years, the nanocomposite concept has emerged as an incentive method in the production of new and innovative materials and in the polymer field. Nanotechnology makes production cheaper and more efficient. It uses less energy when it generates less waste. By adding appropriate molecules it is possible to produce high performance polymeric nanofibers with stronger mechanical and thermal properties. Nanoparticle production by the electrospin method is widely used in world resources, and usually large molecular weight polymers are used. Polymeric structures of nanoparticles also allow for the targeting, release and control of the active substance. They allow the release of active substances that last for days or even weeks after application in the targeted area. Literature studies do not reveal much literature about the use of nanofibres in controlled drug release. One of the most important advantages of nanofibers is that the surface area of the molecule is expanded and applied to different application areas (membrane, carrier surface). In this work, we have developed a system with a wide surface area nano drug delivery system with the production of polymeric nanofibers as an alternative to polymeric nanoparticle systems. To this end, a controlled drug release system for intestinal regulator lactulose has been developed for nanofiber application in the project.

In this study, polymers such as polylactic acid and polyurethane were formed by electrospin method and nanofibres. These synthesized nano-materials were tested for their controlled release at different pHs by binding lactulose. In this study, quantification of binding and release was determined by HPLC and UV spectrophotometer. In addition, structures such as FTIR, SEM have been characterized.

Key words: Lactulose, Nanofiber, Polymer, Electrospin, HPLC, UV, SEM, FTIR

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Salih YILDIZ danışmanlığında hazırlanarak Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur.

Tez konusunun seçiminde, hazırlanmasında ve çalışmanın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Salih YILDIZ'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin aşamalarında yardım ve desteğini gördüğüm, beni bilgi ve önerileriyle yönlendiren tüm sıkıntılarım ve sorunlarımda yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. Esra MALTAŞ ÇAGIL'a ve Doç. Dr. Ahmet Nuri Kurşunlu' ya, her konuda yanımda olan bölüm hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlık süreci boyunca her konuda yardımlarını, ilgi ve alakalarını benden esirgemeyen şirket amirlerime ve arkadaşlarıma şükranlarımı bir borç bilirim.

Hayatımın her anında maddi ve manevi varlığını hissettiğim, yüksek lisans dönemim boyunca her zaman en büyük yardımcım olup kahrımı çeken eşim Emine YAĞCILAR'a, yaşama sevincim oğullarım İbrahim Eren ve Fahrettin Eymen'e ve varlıklarına şükrettiğim biricik aileme olan sabır ve destekleri için teşekkürlerimi sunarım.

Yusuf YAĞCILAR
KONYA- 2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET **1**

ÖNSÖZ **3**

İÇİNDEKİLER **4**

KISALTMALAR **6**

ÇİZELGE LİSTESİ **8**

ŞEKİL LİSTESİ **9**

1. GİRİŞ **10**

1.2. Polimerler 12
1.2.1. Polimerlerin Tarihsel Gelişimi 12
1.2.2. Polimerlerim Tanımlanması ve Sınıflandırılması 13
1.2.3. Polipropilen (PP) 15
1.2.4. Polilaktikasit (PLA) 17
1.2.5. Poliüretan (PÜ) 19
1.2.6. Polikaprolakton (PCL) 20
1.3. Elektrospin 21

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI **25**

2.1. Laktuloz 25
2.2. İlaç Taşıma Sistemleri 27

3. MATERYAL VE YÖNTEM **29**

3.1. Materyaller 29
3.2. Kullanılan Cihazlar 29
3.3. Nanofiber Üretimi 29
3.4. Tampon Çözeltilerinin Hazırlanması 30
3.5. Nanofiberlere İlaç Bağlanması 30
3.6. Karakterizasyonlar 31
3.7. HPLC Analizleri 31
3.7.1. HPLC Miktar Tayini Analizi 31
3.7.2. HPLC Analiz Cihaz Ayarlamaları 32

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA **35**

4.1. Poliüretan ve Polilaktik asit Nanofiber Üretimi 35
4.2. Poliüretan Nanofiber Yüzeyine Laktuloz Yüklemesi ve Salımı 35
4.2.1. Poliüretan Nanofiber Yüzeyine Laktuloz Yükleme Çalışması 35
4.2.2 Poliüretan Nanofiber Yüzeyine Yüklenen Laktulozun Salım Çalışması 40
4.2.3. Karakterizasyon 42
4.3. Polilaktik asit Nanofiber yüzeyine Laktuloz Yükleme ve Salımı 43

4.3.1. Polilaktik asit Nanofiber Yüzeyine Laktuloz Yükleme Çalışması 43
4.3.2. Polilaktik Asit Nanofiber Yüzeyine Bağlanmış Laktulozun Salım Çalışması 45
4.3.3. Karakterizasyon 46
4.4. Miktar Tayini Sonuçları: 47

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 49

5.1 Sonuçlar 49
5.2 Öneriler 50

KAYNAKLAR 51

KISALTMALAR

DMF : Dimetil Formamit

FTIR : Fouirer Transform Infrared Spektrofotometre

HDPE : Yüksek Yoğunlukta Polietilen

HPLC : Yüksek Performanslı Sıvı Kromatoğrafisi

LDPE : Düşük Yoğunlukta Polietilen

PDLLA : Poli – D Laktik Asit

PET : Polietilen Tereftalat

PDLLA : Poli – L Laktik Asit

PCL : Polikaprolakton

PLA : Polilaktikasit

PP : Polipropilen

PÜ : Poliüretan

RID : Reaktif İndeks Dedektörü

SEM : Taramalı Elektron Mikroskobu

TLC : İnce Tabaka Kromatoğrafisi

UHT : Ultra Yüksek Isı

UV : Ultra Visible Spektroskopi

SİMGELER

An **:** Numune çözeltisindeki Laktüloz pik alanı

Astd **:** Standart çözeltisindeki Laktüloz pik alanı

CH_3COONa **:** Sodyum Asetat

$[(CH_2OH)_3NH]$ **:** Tris(Hidroksimetil)Aminometan,

d **:** Numune yoğunluğu (g/ml)

E **:** Ürün etiket değeri (g/ml)

$NaAlO_2$ **:** Sodyum Alimünat

$Na_2B_2O_4$ **:** Sodyum Borat

NaCl **:** Sodyum Klorür

NaOH **:** Sodyum Hidroksit

Na_2SO_3 **:** Soyum Sülfit

Wstd **:** Laktuloz standart tartımı (mg)

Wn **:** Numune tartımı (g)

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge1.1: Elektro-eğirme yönteminde fiber üretimine etki eden parametreler 24

Çizelge 3.1. Enjeksiyon Prosedürü 33

Çizelge 4.1. Farklı pH'larda poliüretan nanofiber yüzeylerine yüklenen laktuloz miktarı…39

Çizelge 4.2. Farklı pH'larda poliüretan nanofiber yüzeylerinden salınan laktuloz miktarı (mg)…...41

Çizelge 4.3. Farklı pH'larda polilaktik asit nanofiber yüzeylerine yüklenen laktuloz miktarı……....44

Çizelge 4.4. Farklı pH'larda polilaktik asit nanofiber yüzeylerinden salınan laktuloz miktarı (µg)……...45

Çizelge 4.5. Standart 1 çözeltileri laktuloz pik alanları……...47

Çizelge 4.6. Standart 2 çözeltileri laktuloz pik alanları……48

Çizelge 4.7. Polilaktik asitten yüklenen laktulozun pik alanları……...48

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1. Propilen monomeri ve polipropilen polimeri……..17
Şekil 1.2. PLA kimyasal formülü……...18
Şekil 1.3. Laktik asitin izomerleri……...19
Şekil 1.4. Polikaprolakton zincirinin görünümü…….22
Şekil 1.5. Multi-fonksiyonel nanoliflerinin elektrospin yöntemi ile üretiminin şematik gösterimi..23
Şekil 2.1. Laktulozun yapı şekli……..26
Şekil 3.1. Nanofiber sentezi……30
Şekil 4.1. Laktulozun +pH:7,6 ’da 277 nm uyarma absorbsiyon spektrumu……...36
Şekil 4.2. pH:7,6’de 277 nm ‘de çizilen Laktuloza ait kalibrasyon grafiği……37
Şekil 4.3. Laktulozun pH:6,0’da 277 nm uyarma absorbsiyon spektrumu……37
Şekil 4.4. pH:6,0’de 277 nm ‘de çizilen Laktuloza ait kalibrasyon grafiği……....38
Şekil 4.5. Laktulozun pH:4,0’de 277 nm uyarma absorbsiyon spektrumu ……...38
Şekil 4.6. pH:4,0’de 277 nm ‘de çizilen Laktuloza ait kalibrasyon grafiği……39
Şekil 4.7. Laktulozun pH:2,2’de 277 nm uyarma absorbsiyon spektrumu……....39
Şekil 4.8. pH:2,2’de 277 nm ‘de çizilen Laktuloza ait kalibrasyon grafiği……40
Şekil 4.9. Farklı sürelerde ve pH’larda poliüretan nanofibere bağlanan laktuloz miktarı…41
Şekil 4.10. Farklı sürelerde ve pH’larda poliüretan nanofiberden salınan laktuloz miktarı.42
Şekil 4.11. (A) poliüretan (B) laktuloz yüklü poliüretan nanofiberlerin (pH:6) SEM görüntüleri...43
Şekil 4.12. (C) poliüretan (A) pH:4’de laktuloz yüklü poliüretan nanofiberlerin (B) pH:4’de laktuloz yüklü poliüretan nanofiberlerin IR Spektrumları……..44
Şekil 4.13. Farklı sürelerde ve pH’larda polilaktikasit nanofibere bağlanan laktuloz miktarı…….45
Şekil 4.14. Farklı sürelerde ve pH’larda polilaktikasit nanofiberden salınan laktuloz miktarı…….46
Şekil 4.15. (A) polilaktik asit (B) pH:2,2’de laktuloz yüklü polilaktikasit nanofiberlerin SEM görüntüleri……..47
Şekil 4.16. (A) polilaktik asit (B) pH:2,2’de laktuloz yüklü polilaktikasit nanofiberlerin IR Spektrumları……...47

1. GİRİŞ

Tabiatta da doğal olarak bulunmayan laktuloz; İlk defa 1930 senesinde Montgomery ve Hudson tarafından bulunmuştur. Fonksiyonel bir madde olan laktuloz, laktozun izomerizasyonu sonucu oluşan bir disakkarittir, Bu sebep ile laktuloz yarı-sentetik bir disakkarittir. Laktuloz (4-O-b-D-galaktopiranosil-D-fruktofuranoz); bir disakkarit çeşitidir. Laktuloz galaktozun früktoza beta 1-4 glikozidik bağ ile bağlanması sonucu oluşur. Galaktoz ve fruktozdan meydana gelmiştir. Gıda sektöründe içeceklerde, özel gıdaların üretiminde, süt ürünlerinde, pastane ve fırınlarda kullanılmaktadır (Özden, 2005; Montilla vd., 2005; Boitz ve Mayer, 2015).

Teknolojik önemiyle birlikte laktulozun çok fazla işlevsel görevleri de vardır. İnce bağırsak mukoza mebranında herhangi bir işlemden geçmeden kalın bağırsağa geçerek başta bifidobakteriler (bağırsakta yaşayan bakterilerin bir kısmı) gibi metabolizmaya faydalı olan probiyotik bakteriler tarafından kullanılır. Bu bakterilerin oluşum sürecini destekler. Ayrıca birçok araştırmada probiyotik bakterilerin etkisi patojen bakterilere karşı laktuloz katkısı ile ileri düzeylere ulaştığı belirlenmiştir (Akalın, 2002; Kavas ve Kavas, 2011).

Laktozdan biraz daha şekerli olması sebebiyle laktuloz, diyabetik ürünlerde, laktasif etkili şurupların yapımında ve kabızlık rahatsızlığının önlenmesinde kullanılmaktadır (Nahla ve Musa, 2015**).**

Yaşayan dokulara radyoaktif veya kimyasal zarar veren bütün maddelerin atımını kolaylaştırır. Bağırsak içeriğini asidik yaparak amonyağın emilimini azaltmakta ve bağırsaktan dışarıya çıkmasını kolaylaştırmaktadır (Akın ve Erden 2002).

Japonya ve Avrupa'da laktuloz, özellikle işlevsel özellik sağlama gayesiyle bebeklerin beslenmesinde tercih edilmektedir.

Yüzey modifikasyonu, nano-boyuttaki ilaç taşıyıcı sistemlerin yüzey özelliklerinin iyileştirilmesi ve değiştirilmesi olarak tanımlanabilmektedir. Farmasotik teknoloji alanında, başta polimerik nanopartiküller olmak üzere pek çok nano-boyuttaki taşıyıcının fizikokimyasal özelliklerinin ve farmakolojik etkinliklerinin iyileştirilmesinde yüzey modifikasyonu çeşitli avantajlar sağlamaktadır. Polimerik nanopartikül bazlı ilaç taşıyıcı sistemlerin yüzey özellikleri organizmada gösterdikleri biyolojik davranışlarda anahtar bir rol oynamaktadır. Bu taşıyıcı sistemlerin yüzey özelliklerinin modifikasyonu ile hedeflendirme potansiyelleri ve hücresel tutulum

düzeyleri arttırılmakta, kan sirkülasyonunda kalış süreleri uzamakta, özellikle tümörlü dokularda daha yüksek düzeyde birikmeleri söz konusu olmaktadır.

Hazır ilaç etken maddeyi taşıyan özel bir yapı olmasının yanında ilacın amacı farmakolojik etken maddenin etki veya absorbsiyon bölgesine ayırıcı olarak yönlendirilmesidir. Amaç, hücresel bir yapı özel bir organ olabilmektedir. İlaç taşımada böyle iddialı bir yaklaşım aslında yeni değildir. Aşağı yukarı bir asır evvel Paul Ehrlich "sihirli mermi" (Magic bullet) kavramını getirmiş ve son yıllarda da bu kavramın ortaya çıkarılmasını sağlamıştır (Davis ve Ilium, 1986; Tomlinson ve Livingstone, 1989).

Polimer, monomer isimli ufak moleküllerin birbirlerine eklenmesiyle oluşan uzun zincirli moleküllerdir. Yenilenebilir doğal kaynaklardan elde edilen biyopolimerler ise, genellikle toksik olmayan canlı mikroorganizmalar tarafından üretilen biyolojik olarak bozulabilen polimerlerdir. Kimyasal monomer, kutuplama yöntemiyle üretilebilirken biyopolimerler doğal kaynaklardan ekstrakte edilebilir. Mekanik ve fiziksel özelliklerinin yanında biyouyumluluk ve biyobozunurluk gibi üstün özellikleri vardır. Bu özellikleri sayesinde çok fazla biyoteknolojik uygulama alanında kullanılırlar (http://polen.itu.edu.tr/bitstream/11527/2642/1/14306.pdf).

Biyopolimerler medikal sektörde, ambalaj sanayinde, doku mühendisliğinde, tarım uygulamalarında ve kontrollü ilaç salınım sistemleri kullanım yerleri arasındadır. Biyopolimerlerin kullanılmayan alanların bazıları şunlardır; ilaç kapsülasyonunda, kontrollü ilaç salınması kullanılmıyor. Sebebi ise ilacın vücutta absorbe edilip vücuttan çabucak atılabilmesidir. Polimerin ilaç taşıma sisteminde kullanımı için önemli yapısal farklarının olması gereklidir (Kleinstreuer vd, 2008, Dev vd, 2010).

Öncelikle polimerlerin biyobozunur ve biyouyumlu özellikte olması sağlanmalıdır. Bu çeşit polimerlerin örneği olarak polietilen glikol (PEG), kitosan, polilaktik asit (PLA), polikaprolakton (PCL), kitin ve poliglikolik asit (PGA) gibi polimerler verilebilir. Bunların birleşimlerinden meydana gelen malzemelerin fazlaca kullanımı vardır. (Takami ve Murakami, 2011).

Bu tezde polimerik nanopartikül sistemlerine alternatif polimerik nanofiber üretimi ile yüzey alanı geniş nano ilaç taşıyıcı bir sistem geliştirilmiştir. Bu nedenle, tezde nanofiber uygulaması için laktuloz adlı bağırsak düzenleyiciye ilişkin kontrollü ilaç salım sistemi geliştirilmiştir.

1.2. Polimerler

1.2.1. Polimerlerin Tarihsel Gelişimi

Kauçuğun polimerik bir üründür ve kullanımı fazladır. Kauçuğun bulunuşu günümüzden 5 yüzyıl öncesine dayanır. Kızılderililer deneme yanılma yöntemiyle ilk önce kauçuğun salgıyla oluşan ve içinde enzimler bulunan ve organik bir sıvı olan özsuyu ile ayaklarını kaplamışlar. Havada bulunan oksijenin tesiri ile bu moleküller birbirlerine bağlanır. Bu bağlanmalar sebebiyle moleküller birbirlerinden kolaylıkla ayrılamaz hale gelmektedir. Daha sonra sıvı halden katı hale geçiş meydana gelir. Lakin buradaki katı hal özeldir. Bu katı yapı içerisindeki ufak boyutlu molekül genel yapı içerisinde hareketlidirler. Balık ağı bu yapıya benzetilebilir. Bu benzerlikten dolayı yapı kimi zaman katı kimi zaman ise sıvı gibi davranırlar. Buna olaya kauçuk denir. Kauçuk' tan yapılan ayakkabının kısa bir sürede dağılmasının sebebi budur. Çünkü havadaki oksijen molekülleri birleştirmesine rağmen bir zaman sonrası oksijen, zincirlerini keser ve ertesi gün yapı bozulur. (Pierre-Gilles, 1999).

Bugün her alanda kullanılan hayatımızın bir parçası olan PVC ve PU gibi polimerlerin atası Charles Goodyear'dır ve 1839 yılında üretmiştir. Yalnız o yıllarda polimer kavramı henüz daha ortaya atılmamıştı. C. Goodyear siyaha rengine benzer esnek bir maddeyi kauçuk ağacının özsuyunu kükürt ile kaynatarak elde etmiştir. Günümüzde bu buluş halen kullanılmaktadır. 1868 yılında polimerin ikinci büyük grubundan olan Amerikalı J. W. Hyatt plastiklerin ilk ürününü buldu. J. W. Hyatt pamuk selülozunu nitrik asiti kamforun ile etkileşimden girerek yarı sentetik (semi sentetik) polimer elde etmiştir (Pierre-Gilles, 1999).

1920-1930 seneleri arasında "Makromolekül" hipotezini ortaya atan Alman kimyacı H. Staudinger bu hipotezi deneysel olarak ispatladı. 1920 sonrası polimer kimyası dünyada bir devrim yarattı. 1927'de polivinil klorür, selüloz asetat, 1928 senesinde polimetil metakrilat ve 1929 yılında ise üre-formaldehit reçinelerini üretmeyi başarmıştır. Stiren-Bütadien kopolimerleri 2. Dünya Savaşında polimer teknolojisinin en önemli ürünleri olmuşlardır. Amerikalı kimyager Wallace Hume Carothers naylon malzemesinin mucididir ve 'Makromoleküllerin Sentez Yöntemleri' hipotezini ilk ortaya atan mucittir (Erhan Pişkin, 1987).

İlk bulunan sentetik kauçuk neopren üretimin 1931'de başladı. 1936'da poliakrilonitril, stiren-akrilonitril kopolimeri ve polivinil asetat üretilmiştir. 1937 yılındada poliüretan üretilmiş ve daha sonra 1938 de ticari adı Teflon olan politetrafloroetilen, 1939'da melamin-formaldehit (formika) reçineleri; 66-naylon; 1940'yıllardada bütil kauçuğu ve silikonların ana maddesi olan silanlar, 1941'de polietilen, polietilen teraftalat, 1942'de doymamış poliesterler ve Orlon ticari adıyla poliakrilonitril fiber üretimi yapılmıştır. Önemli anorganik polimeler içinde bulunan silikon 1943 senesinde sentezlenmiştir. 1954 de polikarbonat ve 1956 da polifenil oksit sentezlenmiştir. Son senelerde yüksek ısı ve mekanik dayanıklılığı bulunan poliarilamidler, polifenil, poliimid, poliarilsülfonlar, polifenilsülfit, polibütil teraftalatpolietereketon gibi önemli plastikler geliştirilmiştir (Erhan Piskin, 1987, Aydın H, 2004).

1.2.2. Polimerlerim Tanımlanması ve Sınıflandırılması

1.2.2.1. Polimerin Tanımı

Polimerler farklı atomların kimyasal bağlar ile düzenli bir şekilde bağlanarak bir araya gelen uzun zincirli yüksek molekül kütleli yapılardır. Polimerler çoğu zaman tekrarlanan 'mer' veya 'monomer' bilinen basit birimlerden bir araya gelmiştir.Yunanca 'da çok sayıda anlamına gelen 'Poly' sözcüğü ve 'mer' sözcüğünün birleşmesiyle, yüksek molekül kütleli maddenin isimlendirilmesinde kullanılmaktadır. Doğal polimerlerin kimisi ise farklı yapıdaki değişik birimlerin birleşmesiyle oluşur ve bu oluşan birimlere ' biyo-polimerler ' denir. Bu polimerlere örnek olarak; hayatımızdaki önemli işlerin yürümesinde çok önemli rol oynayan DNA, RNA ve enzimler örnek verilebilir. Bu karmaşık yapılı büyük molekül kütleli bileşikler 'makromoleküller' olarak isimlendirilirler. (https://tr.scribd.com/document/100370216/Polimerlerin-Tarihsel-Gelisimi)

1.2.2.2. Polimerlerin Sınıflandırılması

- ✓ Kimyasal yapılarına göre polimerler şu şekilde sınıflandırılabilir:

a) Bileşiklerin Kaynağına Göre Polimerler

b) Polimer Zincirinin Şekline Gore
c) Isısal Davranışlarına Göre
d) Polimer Zincirinin Düzenlenişine Göre
e) Tekrarlayan Birimin Bileşimine Göre
f) Monomer Çeşitlerine Göre

(https://tr.scribd.com/document/100370216/Polimerlerin-Tarihsel-Gelisimi)

Ayrıca polimerler İnorganik ve Organik polimerler diye iki kısımda incelenir.

a) Organik Polimer, organik molekülden meydana gelmiş polimerdir. Doğal ve Sentetik polimerlerin tamamına yakını bu çeşit polimerlerdendir. Polietilen, Poliesterler, Poliamidler, Polipropilen doğal polimerlere örnek verilirken kauçuk, proteinler, selüloz ise organik polimerlere örnek verebilir.

b) İnorganik Polimerler ise metal ya da ametallerden meydana gelmiş polimerdir.

c) Isısal davranımlarına göre polimerler, Bu polimerler ikiye ayrılırlar.

- **Termoplastikler** düz zincirli polimerler, ısıtıldıklarında yumuşayıp sonrada eridikleri için kolayca şekillendirilebilirler. Yüksek sıcaklıkta eritildiklerinde alev almazlar.
- **Termosetler** çapraz bağlı polimerler olup ısı ve basınç etkisi ile yumuşamazlar, erimezler bundan dolayı çözünmez polimerlerdir. Yüksek sıcaklılarda alev alırlar.

d) Tekrarlayan birimin bileşimine göre polimerler, poliesterler, poliamidler, poliakrilatlar şeklinde sınıflandırılırlar.

- **Poliesterler**, alkoller ile karboksilli asit grupları içinde esterleşme reaksiyonları ile üretilen polimerlerdir. Polietilen adipat, polietilen teraftalat, poli beta-hidroksibütirat polimerlerdir.

- **Poliamidler,** aminler ile karboksilli asit grupları arasındaki amidleşme reaksiyonları üzerinden üretilen termoplastiklerdir.
- **Poliakrilatlar,** akrilik asit ve çeşitlerinden oluşan polimerlere verilen genel bir addır.

e) Monomer çeşitlerine göre polimerler ise homopolimerler ve kopolimerler olarak iki grupta incelenmektedir.

- **Homopolimerler**, tek bir cins monomerin polimerleştirilmesi ile oluşan polimerlerdir.
- **Kopolimerler**, iki veya daha fazla cinsten monomerlerin polimerleştirilmesiyle meydana gelen polimerlerdir. Bunlar gelişigüzel kopolimerler, art arda kopolimerler, blok kopolimerleri olmak üzere üçe ayrılırlar.

1.2.2.3. Polimerlerin özellikleri

Polimerlerin özellikleri şu şekilde incelebilir:

- Van der Waals çekim kuvvetlerinin büyük olmasının nedeni ise polimerlerin büyük olmasıdır.
- Polimerler büyük moleküller oldukları için molekülleri arası polimerlerin erime ve kaynama noktaları monomerlere göre çok yüksektir.
- Polimerler sert, sağlam ve geniş kullanım alanlarına sahip maddelerdir.
- Polimerlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerindeki en büyük sebep bunların molekül ağırlıklarıdır.

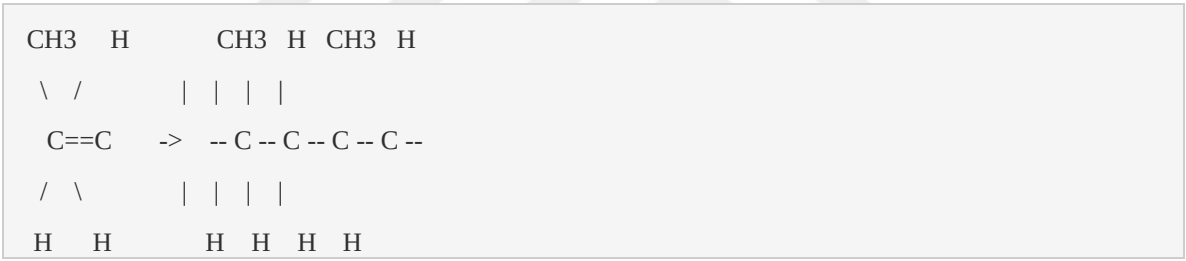
1.2.3. Polipropilen (PP)

1950'li yıllarda polipropilen plastiklerin ticareti başlamıştır.Ticari alanda polietilen termoplastikler daha çok üretilirken polipropilen bazlı termoplastiklerin daha az üretimi yapılmıştır. 2002 yılında propilenin üretimi başlamış ve 35 milyon ton'a ulaşmıştır. Polipropilen polietilenden farklı olmasında geometrisi, polimerizasyonu ve moleküler yapısından dolayı üç tip polimer meydana gelir.

Bunlar;

- İzotaktik
- Sindiyotaktik
- Ataktik'tir.

Polipropilen, termoplastik bir polimerdir. Polipropilen polimerlerin poliolefin sınıfına dâhildir. Polipropilen tekstil ve yiyecek paketlemesinde ve otomotiv sanayinde kullanılan parçalar gibi fazlaca kullanım yeri vardır. Geri dönüştürüle bilirlik sayesinde otomotiv sektöründe önemi büyüktür. Geri dönüşümü yapılmış polipropilen' den kırtasiye ürünleri, mutfakta kullanılan araç gereçler, sentetik malzemeden üretilen halı tabanı ve plastik banyo ürünleri üretilir. Bu polimerler olefin doymamış hidrokarbonlardan üretilmektedir. Polipropilenin monomeri propilen, polietilenin monomeri ise etilendir.



Şekil 1.1. Propilen monomeri ve polipropilen polimeri

Kimyasal formülü $(C_3H_6)_n$ yoğunluğu ise 946 kg/m³'dir. Ticarette polipropilenin kristal yapısında düşük yoğunlukta polietilen (LDPE) ve yüksek yoğunlukta polietilen (HDPE) arada bir seviyesi vardır. LDPE' den daha az sert HDPE' den çok daha az gevrektir. Bu özellik plipropilenin mühendislik lastiklerinin yerine kullanılmasına izin verir. Polipropilen düşük maliyetli ve darbe dayanımlıdır. Yoğurulmaya karşı çok dirençlidir. Sürtünme katsayısı düşüktür ve bu sebeple elektrik yalıtımını çok iyi sağlar. Kimyasal direnci çok iyi olan polipopilenin erime sıcaklığı 160 °C' dir. Bunlara rağmen olumsuzlukları şöyledir: UV ışını dayanımı zayıftır, yüksek termal genleşme göstermektedir. Oksitlenmeye açıktır. Termal genleşme özelliği gösterir. Yanıcıdır ve klor bulunduran solventlerle etkileşime girer.

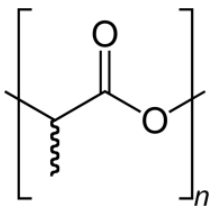
1.2.4. Polilaktikasit (PLA)

PLA son yıllarda doğal biyobozunurluğu sayesinde oldukça önem kazanmıştır. PLA insan vücudunda yüksek hidrolize olabilen bir malzemedir ve bu nedenle 1970'lerden beri biyomedikal ve ilaç uygulamalarında kullanılmaktadır. Başlangıçta yüksek maliyetinden dolayı PLA'nın yüksek değerli ürün uygulamaları üzerine odaklanılmıştır. Daha sonrasında yeni üretim teknolojileri ile PLA' nın üretim maliyetinin düşmesi sayesinde ambalaj uygulamaları için araştırılmaya başlanmıştır. PLA, özellikleri daha iyi anlaşıldıkça ambalaj malzemesi olarak yeni fırsatlar açabileceği düşüncesine varılmıştır (Yilmaz vd, 2010).

PLA 60°C civarında yumuşamaktır ve petrol bazlı polimerlerle karşılaştırıldığında düşük su buharı ve gaz bariyer özellikleri bulunur. (Petersson ve Oksman, 2006).

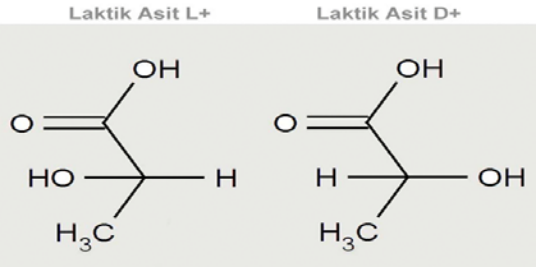
PLA'nın bozunması sonrasında toprağa geri döner. Hammadde üretimi sırasında atmosferde CO_2 seviyesi azalır. Spesifik kütlesi 0,9 olan sudan daha hafiftir. Elastikiyeti çoktur. Avasküler dokularda biyolojik olarak inaktif ve stabildir, bu sebeple çok iyi bir sütür (yara kenarlarının dikiş ile birleştirilmesi) malzemelerindendir. Kristal yapısı vardır bu nedenle kırılmaya karşı dirençlidir. Polipropilen, arka kamara lenslerinde lup (haptik) olarak birçok kullanım alanı vardır. (Gruber ve O'Brien, 2005; Petersson ve Oksman, 2006; Yilmaz vd, 2010).

PLA, şeker, mısır gibi gıda maddelerinin fermantasyonuyla elde edilmiş laktik asit monomerinin kontrollü polimerizasyonuyla elde edilir. Çok yönlü bir polimerdir, geri dönüştürülebilir ve çürüyebilir. Yüksek şeffaflığa, yüksek molekül ağırlığına, suda çözünme direncine ve iyi işlenebilme özelliklerine sahiptir. Şekil 1.2 PLA'nın molekül yapısı gösterilmektedir.



Şekil 1.2. PLA kimyasal formülü.

PLA' nın temel yapı bloğu laktik asit olan karbonhidrat fermantasyonu veya kimyasal sentezle elde edilir. Laktik asit (2-hidroksi propanoik asit) asimetrik karbon atomuyla basit hidroksi asittir. Bakteriyel sistemlerde D- ve L- konfigürasyonlarının her ikisi de üretilen laktik asit miktarı fermantasyonda izlenen yola bağlıdır. (Averous, 2008).



Şekil 1.3. Laktik asitin izomerleri

Laktik asitten PLA üretiminde farlı yöntemler kullanılır. Bunlar;

- Azeotropik Dehidrasyon Kondenzasyonu
- Direk Kondenzasyon Polimerizasyonu
- Laktid Formasyonu üzerinden Polimerizasyon olmak üzere 3 farklı yöntem vardır.

Tüm bunlara karşın yüksek molekül ağırlıklı olan ve ticari olarak kullanılan PLA, halka açılması polarizasyonu yöntemi ile elde edilir. Ticari PLA poli (L-laktik asit) (PLLA) ve poli (D-laktik asit) (PDLLA)'nın kopolimeridir. PLA'nın yenilenebilen kaynaklardan gelen kısmını L- izomeri oluşturur (Lim,vd, 2008). PLA' nın kristalinite, yüzey enerjisi, çözünürlük, bariyer özellikler, mekanik özellikler ve parçalanma gibi özellikleri vardır .(Averous, 2008).

Poli(laktik asit)'ler yarı kristal ya da amorf yapıda olan rijit termoplastik plastiklerdir. Bu polimer polietilentereftalat (PET) karakteristiği bulunması ayrıca polipropilen (PP) özelliğini sergilemesi ile eşi olmayan bir özelik sergilemektedir. Bütün termoplastik polimerlerdeki gibi PLA'nın fiziksel özelliği de katı hal morfolojisine ve kristalliğine bağlıdır. Polimere yapılan ısıl işlemlere, polimerin stereo-kimyasına ve polimerin molekül ağırlığına göre polilaktikasitin

tamamı amorf olabileceği gibi kristal bir yapıya da sahip olması mümkündür. PLA'nın içindeki D-izomerinin oranı %8′den fazla olursa polimer amorf durumda kalır. Bu oran %1,5 oranına indiğinde PLA kristalleşme eğilimine girer. PLA bozunduğunda H_2O ve CO_2'ye ayrışarak toksik ve karsinojen olmayan ürünler oluşturur. Bu özelliği nedeniyle biyomedikal ürünlerde ve ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılmaktadır (Henton David, 2005; Peterson vd, 2001; Gupta ve Kumar; 2007).

Bunlar alifatik poliesterler grubuna giren polimerlerdir. Biyolojik olarak emilebilen bir kullanım alanı olan bir polimer olduğundan belli bir süre tek biyo-medikal alan ile sınırlı kalmıştır. Ancak son on sene içerisinde toplumun doğaya daha duyarlı olması ve PLA' nın yeni özelliklerinin bulunması ile araştırmalar daha da hızlanmış yüksek molekül ağırlıklı Poli(laktik asit) üretimi için daha ekonomik sentez yöntemleri bulunmuştur. Böylece kullanım alanları genişlemiş, paketleme edüstrisinden genel tüketici ürünlerine kadar geniş bir alana yayılmıştır.

PLA**,** en iyi şekilde PET-A ile karşılaştırma yapılabilir ve aynı sınıflarda dönüşümü yapılabilir (şişirme kalıp, ISBN ve termoform). Enjeksiyon kalıplama uygulamasında kolayca kullanılan, polistiren (PS) yerine kullanılan daha yüksek MFI sınıfları da vardır.(http://www.resinex.com.tr/polimer-turleri/pla.html)

1.2.5. Poliüretan (PÜ)

Yoğunluğu düşük vernik, cam, kauçuk veya köpük görünümündeki lastiğe benzer karbamat bağlantılarıyla birleşen organik ünitelerin zincirlerinden oluşmuş polimerdir. Yumuşak ve sert segmentlerden oluşmuştur.

Poliüretanlar esneyen ve esnemeyen köpükler ve sağlam elastomerler, yüksek performansa sahip yapışkanlar, contalar, sentetik fiberler sert plastik yapımı aşamasında kullanılır. 19. Yüzyılda 1937 yılında poliüretan Otto Bayer tarafından keşfedilmiş ve poliizosyonat, poliol yardımı ile iyi kalitede ürün elde edilene kadar işe yaramaz diye bir kenara atılmıştır. Poliüretanlar üretan gruplarını içeren polimer sınıflarındandır. Daha sonradan poliüretan teknolojisiyle iki göçmen kimyager Jean-Pierre Abbat ve Dr. Fritz Hartmann tarafından 1957' de ABD' ye taşındı ve geliştirildi.

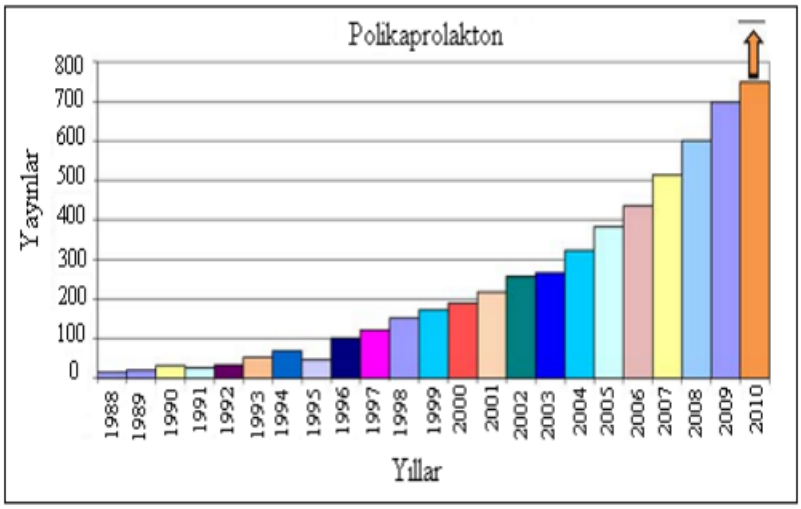
Poliüretan farklı gayeler ve kullanım amaçları için değişik katkı maddeleri ve monomerler ilave edilerek değişik sertlikte üretimi yapılabilir oldu. Son zamanlarda

ayakkabı tabanı, su izolasyonu ürünü, araç direksiyonu, yapıştırıcı, zemin kaplaması, köpük, elastomer ve birçok ürün poliüretandan farklılaştırılarak üretilebilmektedir. Esnek poliüretanla kaplı lastikler, çözücülere ve aşınmalara karşı dayanıklı olmaktadır (http://www.cerezforum.net/konu/plastik-nedir.88959/).

1.2.6. Polikaprolakton (PCL)

Polikaprolakton, 1930'lu yılların başında Carothers Group tarafından sentezlenmiş bir polimerdir (Van Natta vd, 1934).

Mikroorganizmalar tarafından bozunduğu için biyopolimer olarak değerlendirilmektedir. Yüksek biyouyumluluğa sahip olduğundan ve biyobozunur olması nedeniyle medikal uygulamada kullanımı ve ticari alanda kullanımı yaygınlaşmıştır. Grafik 1.1 de görüldüğü gibi son 20 yıl içerisinde PCL üzerinde uygulanan çalışma miktarında hızlı yükselme olduğu görülüyor. Bu yükselişte PCL'nin biyobozunur bir polimer, kopolimer ve karışım malzemesinden olduğundan çok etkili olmuştur. Cerrahi alanda kullanım için üretimi yapılmış iplikte, ilaç salınım sistemi gibi biyolojik alanlarda ve kolayca şekle girdiğinden poliüretan katkısı olan malzemelerin içinde ve ürün paketleme kullanım alanlarıdır. (Woodruff ve Hutmacher, 2010).



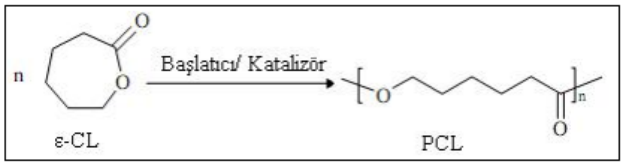
Grafik 1.1. Polikaprolakton'un yıllara göre yayın sayısı dağılımı

PCL, en çok kullanılan sentez mekanizması biyolojik veya kimyasal katalizörler yardımıyla halka açılması polimerizasyonu; diğeri ise 2-metil-1,3-dioksepan ile serbest

radikal halka açılması polimerizasyonu olmak üzere iki farklı monomerle ve farklı reaksiyonlarla sentezlenebilmektedir. (Chasin, ve ark, 1990).

ε-kaprolakton bir polikaprolakton (PCL) monomeridir ve hidrofobik, yarı kristalin yapıda bir homopolimerdir. ε-kaprolakton halkalı monomerlerinin halka açma polimerizasyonu ile PCL sentezlenir. Molekül formülünde $C_{6n}H_{10n}O_{2n}$' dir. Camsı geçiş sıcaklığının –60 °C, erime noktası 59 °C ile 64 °C arasındadır. 60 °C' de yoğunluğunun 1,1 g/cm^3, 100 °C' de vizkozitesi 1.500.000 mPa.s ' dir. Parlama Noktasının 275 °C ve parçalama sıcaklığı ise 200 °C' dir. Oda ısısında kloroform, diklorometan, karbon tetraklorür, benzen, toluen, siklohekzan ve 2-nitropropan gibi çözücülerde PCL yüksek çözünürlüğe sahiptir. PCL aseton, 2- bütanon, etil asetat, dimetilformamid ve asetonitril gibi çözücülerde düşük çözünürlüğe sahip, alkol, petrol eteri ve dietil eter gibi çözücülerde ise hiç çözünmemektedir. (Chasin, M. Langer, R., 1990, Woodruff ve Hutmacher, 2010)

Polikaprolaktonun bir diğer önemli özelliği ise blending (harmanlama) yapabilmesidir. Bu sebeple polimer ile harmanlanabilir ve farklı özellikteki polimerlerin kullanılmasıyla çeşitlilik gösterir. (Woodruff ve Hutmacher, 2010).



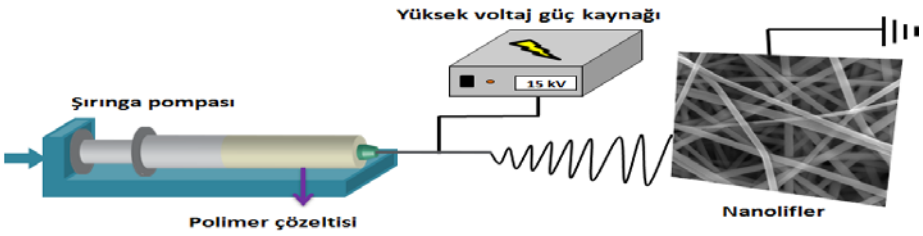
Şekil 1.4. Polikaprolakton zincirinin görünümü.

1.3. Elektrospin

Elektrospin metodunun geçmişi 1600'lü senelere dayanmaktadır. Bu senelerde elektrospin sistemini ilk tetkik eden William Gilbert elektrospini olmuştur. Yıl 1847'de Chrisian Friedrich Schönbein yüksek nitrat bulunduran bir fiber (lifli) yapı üretmiştir. Elektrospin prosesi sene 1902' de J. F. Cooley'in "Apparatus for electrically dispersed fibers (Elektrikle dağıtılmış lifler için aparatlar)" adlı patent başvurusuyla ortaya çıkmıştır. J. F. Cooley bu bilimsel ve teknik buluşunda elektriksel potansiyel farkın fazla kullanarak iplik üretimi hakkında bilgi aktarmıştır. Elektrospin metodu ile 37 adet patent başvurusu yıl 1992'ye devam edilmiştir. Çözelti viskozitesi, elektriksel alan

dayanıklılığı ve çözgen uçuculuğunun çok önemli olduğunun farkına varılmıştır. (Cooley, 1902; Stanger, vd., 2005; http://www.nanodev.com.tr/elektrospin-sistemi/)

Elektro-spin ya da elektro-eğirme metodu, İngilizcede electrospinning olarak adlandırılır. Elektrospin prosesi polimer çözeltilerinden nanolif üretmek için geliştirilmiştir. Elektrospin, akışkanlar mekaniği, polimer kimyası, fizik ve makine mühendisliği gibi ana bilim dallarını içeren çok branşlı yaklaşım prosesidir. Polimer çözeltilerinin kontrollü olarak nanofiber oluşturabilmeleri için yüksek voltaj ile oluşturulan elektriksel alana gereksinim duyarlar. Bu yöntem ile değişik sıfatlarda ve özelikte nanolifler oluşturulmaktadır. Elektrospin yöntemi ile yüzey alan boyutu olarak; on metreden mikron (milimetrenin binde biri)' ne kadar değişik boyutlarda nanolifler üretilebilmektedir. Polimer, polimer karışımları, metallerin oksijenle tepkimeye girerek oluşturdukları bileşikler, kompozitler gibi farklı malzemelerin kullanımıyla üretimi yapılan bu nanolifler, yüksek yüzey alanlarıyla ve nano boyutta olan gözenekli yapısı sayesinde ilaç salımında ve doku iskeleti, yara bakım örtüsü, tekstil, filtre, kompozit, sensör, yakıt pili gibi malzemelerin yapımında kullanımı yapılmaktadır. Şekil 1.5 nanoliflerin elektrospin yöntemi ile üretimi gösterilmiştir. (http://www.nanodev.com.tr/elektrospin-sistemi/)



Şekil 1.5. Multi-fonksiyonel nanoliflerinin elektrospin yöntemi ile üretiminin şematik gösterimi.

(http://kimyakongreleri.org/P2012/P2012-051.pdf)

Elektrospin yöntemi sistemsel olarak 3 modül' den oluşmuştur. Bunlar;

- Yüksek gerilim güç kaynağı
- Besleme ünitesi (Enjektör, metal ide v.b.)
- Toplayıcı (İletken plaka, döner silindir v.b.)

Elektrospin prosesinde ilk olarak polimer uygun bir çözücüde çözülmeli ya da ısı vasıtasıyla eritilmelidir. Burada, çözeltinin viskozitesine ve polimeri çözmek için

kullanılan çözücüye dikkat edilmelidir. Elektrospin yönteminde en sık kullanılan çözücü DMF (Dimetil Formamit)' dir. Bu araştırmada çözücü olarak DMF kullanılmıştır. Elektrospin yönteminde ilk önce düz bir yüzey alüminyum folyo ile kaplanıp spin yapılacak düzenek' e gidilir ve alüminyum folyo toprak hatta bağlanır. Bu aşamadan sonra hazırlanan çözelti ucunda küçük bir delik bulunan pipet veya enjektör yardımı ile besleme ünitesinin içerisine yerleştirilir. Polimer çözeltisinin çıktığı açık uç ile toplayıcı levha arasında 50 kV'a kadar gerilim uygulanır. Yüksek voltaj sayesinde pipetin içindeki çözelti toprak hattaki alüminyum folyoya püskürtülür. Fakat polimer çözeltisinin bulunduğu enjektör ile toplayıcı levha arasında mesafe bulunduğundan çözelti levhaya ulaşana kadar arada çözücü buharlaşır ve alüminyum folyonun üzerinde nanofiber halinde polimerler oluşur. Besleme ünitesinde bulunan enjektörün ucundaki polimer damlası kritik gerilim değerine kadar, yüzey geriliminin uyguladığı güçler nedeniyle küresel bir biçimde bulunur. Uygulanan yüksek voltaj bir eşik değerine ulaştığında aynı ve zıt elektrik yükleri arasında çekme kuvveti ve yüzey gerilim kuvvetleri birbirlerine eşitlenir. Tam bu sırada polimer damlası şekil değiştirip koni biçimini alır. Bu koniye Taylor Konisi denir (Yarin ve ark., 2001).

Geleceğin teknolojisi olarak belirtilen elektro-eğirme yöntemi, bir sıvı çözeltiye kontrollü elektrik alan kuvveti uygulanması temeline dayanmaktadır. Mühendislik ve tıp bilimsel yöntem kurallarını bir arada bulunduran bu yöntem ile üretilen ipliksi fiber yapılar kısa sürede yaşamımızın çoğu alanına yerleşmiş bulunmaktadır. İngilizcede electrospinning olarak isimlendirilen elektro-spin ya da elektro-eğirme metodu, polimer çözeltilerinden nanolif üretimi için geliştirilen bir yöntemdir. Polimer çözeltileri kontrollü bir şekilde nanolifler oluşturabilmeleri için yüksek voltaj ile oluşturulan elektriksel alan içerisinde olmalıdırlar. Elektro-eğirme, elektro iplik anlamına gelip, electrospinning kelimesinden geçmiştir. Kısaca elektro+iplik anlamına gelmektedir. (http://www.elektrikport.com/teknik-kutuphane/elektroegirme-nedir/11880#ad-image-1; http://www.nanodev.com.tr/elektrospin-sistemi/)

Gelecekte, araştırmacılara göre elektro-eğirme tekniğinde tatbik ettikleri elektrik alanı yönlendirerek, fiber ipliksi yapıları türlü şekillerde elde edebileceklerini söyleyerek doku motiflerinin oluşturulması hedefleniyor. Gelecek senelerde elektro-eğirme prosesi ile canlı kök hücreler tarafından doldurulmuş kanal şeklinde ipliksi fiber yapılar elde edilecek olup tedavi bölgesine nakledildiğinde hızlı ve düşük maliyetli bir

iyileşme sağlanacağı hedeflenmektedir (http://www.elektrikport.com/teknik-kutuphane/elektroegirme-nedir/11880#ad-image-1 http://www.nanodev.com.tr/elektrospin-sistemi/)

Elektro-spin (eğirme) işlemini etkileyen bazı değişkenler vardır. Elektro-eğirme tekniği yüksek yüzey alanı, çap, hacim, uzunluk, gözenek boyutunu kontrolünü yapabilen ve çapı 10 ile 100 nm aralığında değişen nanofiber ve nanotüp üretimine imkân sağlar. Bu metot sayesinde fiber ipliksi yapıların üretim değişkenleri değiştirilip farklı yapıda nanofiber üretimi olası olacaktır. İpliksi fiber yapı ve boyutu belirleyen parametreler Çizelge 1.1'de verilmiştir (http://www.elektrikport.com/teknik-kutuphane/elektroegirme-nedir/11880#ad-image-1 http://www.nanodev.com.tr/elektrospin-sistemi/, https://www.slideshare.net/DuranTuncel1/elektro-eirme-yntemi-ile-nanofiber-ve-nanotp-retimi

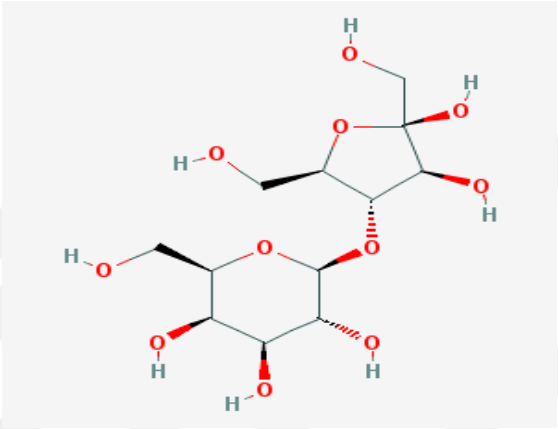
Çizelge 1.1. Elektro-eğirme yönteminde fiber üretimine etki eden parametreler http://www.elektrikport.com/teknik-kutuphane/elektroegirme-nedir/11880#ad-image-1 ; http://www.nanodev.com.tr/elektrospin-sistemi/

Çözelti Özellikleri	**İşlem Parametreleri**	**Çevre Koşulları**
Moleküler ağırlık ve viskozite	Uygulanan Voltaj	Sıcaklık
Yüzey gerilim kuvveti	Akış Hızı	Nem
İletkenlik	Çözelti Sıcaklığı	Atmosfer Cinsi
Dielektrik Sabiti	İğne-altlık Mesafesi	Basınç

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Laktuloz

Laktuloz, galaktoz-beta (1,4) früktoz yapısında olan yarı sentetik bir disakkarittir. Galaktoz ve früktozdan oluşmuştur. Laktuloz, sindirim sisteminden çok az miktarda emilerek kolona ulaşır ve buradaki bakteriler tarafından metabolize edilerek laksatif etki gösterir.



Şekil 2.1. Laktulozun yapı şekli

Deneysel (ampirik) formülü $C_{12}H_{22}O_{11}$, molekül ağırlığı 342.30 g/mol' dür. Erime noktası sırası ise 169°C' dir. Özgül çevirme derecesi [d]20= -47' dir. Laktulozun enerji değeri 2.0 kkal/g olup gayet düşüktür. Suda çözünürlüğü iyidir gıda maddelerinde koku, yumuşaklık, kıvam ve stabilizasyon üzerine etkisi bulunmaktadır (Nooshkam ve Madadlou, 2016).

Likit Laktuloz (syrup), sarımtırak, kokusuz, berrak ve tatlı'dır. Tadının tatlı olmasında bu üründe azda olsa şeker olduğunu kanıtlar. Kuru Laktuloz; beyaz, kokusuz, kristal halinde bir tozdur. Laktuloz' un tadı laktoza göre 1,5 kat daha tatlıdır. Bunun sebebi ise laktulozdaki çözünmeyen glikozun yerine früktoz geçmesidir. Laktulozun tatlılığı sükrozun ile kıyaslandığında sükrozun tatlılık derecesi 1 kabul edilirse laktulozun 0,48-0,62 Aralığında kabul edilebilir. Toz hali suda çözünürken, metanol'de az, eterde ise hiç çözünmez. Kuru laktulozun erime noktası 68,5 ile 70 ^{0}C arasındadır (Mizota ve ark. 1987).

Laktoz önce alkali bir bileşik olan kalsiyum hidroksit $Ca(OH)_2$ çözeltisinde 35°C'de 36-48 saat bekletilip çözündürülür. Reaksiyona girmeyen laktoz kristalize edilir ve ortamdan uzaklaştırılır. Ortamda kalan laktoz ise brom ile okside edilir. Etanol

ve metanol kullanılarak ortamda oluşan laktuloz kristalize edilerek ayrılır ve bu yöntem sayesinde laktulozun saflığı belirlenir. Bu şekilde elde edilen laktulozun saflığı oldukça yüksektir İlerleyen yıllarda Bruyn ve Ehenstein katalizör kullanılarak katalitik reaksiyonla laktozdan laktuloz elde etmişlerdir. Katalizör olarak aşağıdaki maddeleri kullanmışlardır (Tomita 1985).

- Alkali amonyum toprağı önemli ve ticari organik bir kimyasal olan olan Sodyum alüminat ($NaAlO_2$).
- Alkali sülfit toprağı olan indirgeme, ağartma ve sülfitleme ajanı ve koruyucu olarak rol oynayan sodyum sülfit (Na_2SO_3).
- Sodyum borat ($Na_2B_2O_{4)}$, sodyum hidroksit (NaOH)
- Sodyum hidroksit (NaOH)

975 yılında Hoffman Salmonella taşıyıcılığının tedavisinde laktulozun başarılı olduğunu gösterdi. Laktozun izomeri olan laktulozun, sütlerde miktarının ısıtma tekniğine göre farklılık gösterdiği bulunmuştur. Bu duruma istinaden pastörize, indirekt yöntem, UHT veya şişede sterilize edilen sütlerin ayrımının laktuloz miktarına göre yapılabileceği anlatılmıştır. (Akalın ve Gönç, 1997).

Dünyadaki en büyük laktuloz üreticisi. Hollanda'nın Solvay firmasıdır. Burası senede 10000 ton'a yakın laktuloz üretmektedir. Bu üretilen laktulozun %90' ından daha fazlası Duphalac, Biifiterol, Chronulac, Oralac ve Cephulac çok satan ilaçların üretilmesinde kullanılır. Japonlara ait olan Morinaga Süt Enstitüsü Co. Ltd. Şirketi ise dünyanın en büyük ikinci laktuloz üretici firmasıdır. Japonyadaki bu enstitüden Avrupa' ya yılda 3000 ton laktuloz ihraç edilmekte ve bu üretilen laktuloz genellikle gıda katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (Playne ve Critten, 1996).

Laktuloz beslenme için önemli bir bileşendir. Bu sebeple gıdalardaki miktarının belirlenmesinde genellikle HPLC yüksek performanslı sıvı kromatografisi, GC gaz kromatografisi, TLC ince tabaka kromatografisi ve benzer teknolojik cihazlar kullanılmaktadır. Laktuloz gıdaların üretiminin her aşamasında kullanılmaktadır. Bu durumun açık sebebi ise laktulozun eklendiği ürünlerde hiçbir zaman olumlu veya olumsuz değişime yol açmamasıdır. Laktulozun diğer bir önemli özelliği ise sulu gıdalarda suyu bağlamak amacı ile kullanılmasıdır. Buna sebep olan durum ise laktuloz solüsyonunun su aktivitesinin sükrozun su aktivitesinden düşük olmasıdır. Laktulozun

sindirim sisteminde sindirilememesi ve çözünürlüğünün yüksek olması ona önemli bir özellik yüklemekte ve ilerleyen senelerde gıda üretiminde çok büyük bir potansiyele ulaşacağı beklenmektedir (Robinson, 1986).

Laktuloz bebek mamalarında tatlandırıcı, süt ürünlerinde, diabet hastaları için tatlandırıcılarda ve laksatif etkili ilaçların üretiminde kullanılmaktadır (Silveira vd., 2015, Padilla vd., 2015, Flick vd., 1987, Robinson, 1986).

2.2. İlaç Taşıma Sistemleri

İlaç taşıma sistemi, bir terapötik maddeyi vücudumuza alınmasını sağlamakta aynı zamanda ilacın vücutta salınım hız, zaman ve yerlerini kontrol edip verimini ve güvenirliğini arttıran araçtır.

İlaç taşıma sisteminde biyopolimerlerin kullanımı ilk olarak 80' lerin başında bildirimi yapılmış ama 21.yy' da bu konuda araştırmalarda artış gözlenmiştir. Son zamanlarda en çok üzerinde uğraşılan uygulamadan biri de kontrollü ilaç salınım sistemidir. İlaç dışarıdan kontrollü bir şekilde belirli zaman ve dozda odak dokuya veya organa uygulanıp etkin ve benzer ilaç tedavisine nazaran daha etkili olan bir tedavidir.

Bölgelerdeki yeterli olmayan ilaç konsantrasyonu, hızlıca metabolize olması ve ilacın bozulması gibi olumsuzluklar da görülebilmektedir. Bu sebeple ilacın daha uzun zaman süresince sürekli ve kontrollü bir şekilde verilen yönteme olan ilgileri daha çok artmaktatır (Murillo-Cremaes ve ark.2013).

Suda çözünürlüğünün az olan düşük molekül ağırlıklı moleküller ve biyoaktif kısımlarının oluşu, dokuya kısıtlanan nüfuz, ilaç kayıpları, ilaçların ayırt edici olmadığı dağılım, hastaya uyumunun olmaması, ağır toksinime ve ilaç direnci gibi sebepler etkili bir ilaç taşıma sistemini zorunlu hale getirir (Vyas, S. P. Ve ark. 2011).

İlaç taşıma sistemlerinde konvansiyonel ilaç alım yöntemine tercihinin nedeni daha düşük dozların tedavisi için yeterli olması, bundan dolayı ilaç yan etkisiinin azalması, hassas ilaç etken maddelerinin enkapsüle edilip bozunmaya karşı korunmasıdır.

Kontrollü ilaç salınım sistemlerinin devamlı ilaç kullanımı ve enjeksiyonda da olduğu gibi ani ilaç yüklemelerinin hastada oluşturacağı etkisinin indirgenmesi, yararlanma süresi az olan ilacın bozulmasının önlenmek ve lokal uygulamada

istenilmeyen yan etkilerin engellenmesi gibi avantajları vardır (Denizli, A. ve ark. 1988).

Kontrollü salınım en önemli uygulandığı alan, ilaç taşınma alanıdır. İlacın etkisini göstermesi için ilk olarak etkin maddeyi taşıyan ve dozaj şekli olarak isimlendirilen sistemden çıkması, sonrada güvenli ve etkin bir şekilde kana karışımı, dokuya dağılması ve canlı dışına atılması gereklidir. Kontrollü salınım tıp, çevre, tarım, eczacılık, kimya ve veterinerlik bölümlerinde ihtiyaç hissediliyor. Tarımın ve çevreyi korunmasındaki uygulamada gübre veya böcek öldürücüler, kontrollü salım yapan sistemlerinde doğaya zarar vermeden, düşük dozda kullanılıp etkili sonuç alınabilir. Kimyasal işlemde, fermantasyon ortamına eklenilen enzimler gibi maddi külfet ve atık problemi oluşturan malzemelerin kontrollü bir şekilde salınmasıyla, üretimde devamlılık sağlanabilir.

Kontrollü salınım sistemini hazırlamada kullandığımız biyomalzemeler, doğal veya sentetik olarak bulunan polimerik moleküllerdir ve miktarları zamanla çoğalmaktadır. Doğal malzemenin yüzey alanı aldehitlerle çapraz bağlanma yoluyla değişimi ve salınım hızı ayarlanabilir (Sezgin, Z. ve ark. 2003).

Hastalığa doğru teşhis konulabilmesi için radyoaktif görüntüleme maddeleri, kontrollü salan sistemler içerisinde uygulanması yapılıyor.

Cerrahi bölümlerde organ ve doku yenilenmesi ya da yanık, yara iyileşmesinde büyüme etkilerini, genleri veya antibiyotikleri bulunduran kontrollü salım yapan doku yamaları veya damar desteklerinde uygulanması yapılıyor. Kanser teşhis ve araştırmasında uygulanıyor. Uzun süreli ilaç kullanımını önleme gayesiyle kullanılmaktadır (Şengel, T. ve ark. 2009).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

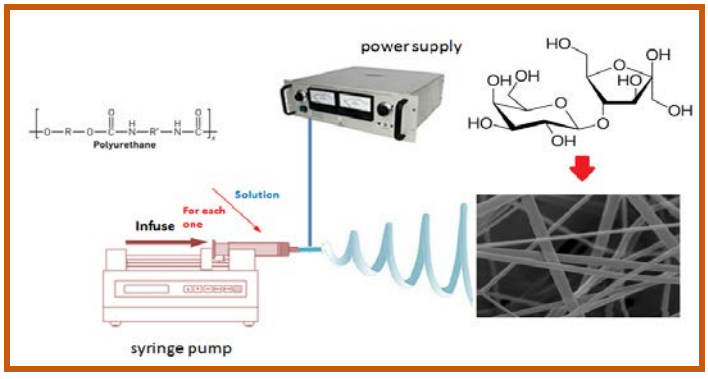
3.1. Materyaller

Bu tezin hazırlanmasında kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler; Polilaktik asit ve poliüretan Sigma Aldrich'ten alınmıştır. Bütün standartlar ve çözücüler Millipore Milli-Q Plus su arıtma sistemleri kullanılarak deiyonize su ile hazırlanmıştır. NaCl Tampon Çözeltisi, Tris(Hidroksimetil)Aminometan [$(CH_2OH)_3NH'$] tampon çözeltisi ve Sodyum Asetat (CH_3COONa) tampon çözeltileri %99,9 Sigma Aldrich elde edilerek ultra saf su kullanılarak hazırlanmış ve sırası ile ph:2,2-ph:4–ph:6 ve ph:7,6 ayarlama yapılmıştır.

3.2. Kullanılan Cihazlar

- Fourier Transform Infrared (FT-IR) analizleri, Perkin Elmer marka Spectrum 100 Universal ATR Sampling Accessory ile gerçekleştirilmiştir.
- SEM görüntüleri Inca Energy 350n X-Max Spektrometresine sahip ZEISS LS-10 alan emisyon Taramalı Elektron Mikroskobu ile alınmıştır.
- Numuneler, Q150R (Quorum Technologies) kullanılarak Au (% 60) ve Pd (% 40) alaşımları ile kaplanarak hazırlanmıştır.
- Fotometrik analizler Shimadzu UV-Spektrofotometre kullanılarak yapılmıştır.
- Laktuloz madde miktarı analizleri HPLC cihazı Shimadzu marka RID-20A dedektörlü cihaz ile madde miktarı analizleri yapılmıştır.

3.3. Nanofiber Üretimi



Şekil 3.1. Nanofiber sentezi

Nanofiber üretiminde polilaktik asit, poliüretan, polikaprolakton gibi bazı biyobozunur polimerler kullanılmıştır. Elektrospin çalışmasında uygun çözücü sisteminde çözülen polimerlerin uygun voltaj ve akış hızı ile nanofiberleri elde edilmiştir (Şekil 3.1).

%10'luk PLA ve %10'luk PÜ çözeltileri, çözücü dimetil formamit içinde hazırlanır. Daha sonra 18 kV gerilim uygulanır. Akış hızı 3,5 ml/dk olarak ayarlanır. Enjektör ile toplayıcı levha arasında mesafe 18 cm ayarlanarak elektrospin cihazı ile nanofiber üretilir. İnovenso Basic System Nanospinner marka elektrospin cihazı kullanılmıştır.

3.4. Tampon Çözeltilerinin Hazırlanması

Bu çalışmada laktuloz yükleme ve salım deneyleri için 4 farklı tampon (pH: 2,2; 4; 6 ve 7,6) hazırlanmıştır. Bu tamponlar:

a) **154 mM NaCl pH 2,2 Tampon Çözeltisi;** Hassas terazi ile 9,009 g NaCl 1 litrelik balon jojeye tartıldı ve ultra saf su ile 1 litreye tamamlandı. Daha sonra kalibrasyonu yapılmış olan pH metre yardımı ile derişik asit kullanılarak pH 2,2 ayarlama yapılmıştır.

b) **100 mM Sodyum Asetat [CH_3COONa] Tampon Çözeltisi pH 4 ve pH 6 Tampon Çözeltisi;** Hassas terazi ile 8,203 g Sodyum Asetat iki ayrı 1'er litrelik balon jojelere tartıldı ve ultra saf su ile 1 litreye tamamlandı. Daha sonra kalibrasyonu yapılmış olan pH metre yardımı ile derişik asit kullanılarak pH 4 ve pH 6 ayarlama yapıldı.

c) **20 mM Tris(Hidroksimetil)Aminometan [$(CH_2OH)_3NH'$] pH 7,6 Tampon Çözeltisi;** Hassas terazi ile 2,42 g Tris(Hidroksimetil)Aminometan 1 litrelik balon jojeye tartıldı ve ultra saf su ile 1 litreye tamamlandı. Daha sonra kalibrasyonu yapılmış olan pH metre yardımı ile derişik asit kullanılarak pH 7.6 ayarlama yapıldı.

3.5. Nanofiberlere İlaç Bağlanması

Araştırmaya başlamadan önce nanofiber yüzeyine bağlanacak laktuloz miktarını belirlemek için kalibrasyon eğrileri çizilmiş ve laktulozun absorbsiyon dalga boyu belirlenip spektrumları alınarak konsantrasyon aralığı belirlenmiştir. Konsantrasyon

aralığı 2,5mM-100mM olarak bulunmuştur. Bu konsantrasyonlarda spektrumlar alınarak konsantrasyona bağlı absorbans grafikleri çizilmiştir. Çizilen konsantrasyona bağlı absorbans grafiğinden kalibrasyon eğrisi çizilerek bu eğrinin denklemi elde edilmiştir.

1 M laktuloz stok çözeltileri 4 farklı tamponda (pH:2,2; 4; 6 ve 7,6) hazırlandıktan sonra 2,5 mM-100 Mm arasındaki tüm konsantrasyonlar da alınarak polimer yüzeyler üzerine eklenmiştir. Heterojen sistemlerin, 3 saat karıştırıldıktan sonra yüzeyde bağlanmadan kalan ilaçları uzaklaştırılması için tampon çözeltiler ile yıkandı. Yıkanan nanofibere bağlanmış ilaçlar kalibrasyon denklemiyle hesaplanmıştır. Bu amaçla laktulozun kalibrasyon eğrisi sırasıyla 277 nm absorbsiyon dalga boylarında farklı pH'larda absorbans şiddeti ölçülerek kalibrasyon grafiği çizilmiştir.

3.6. Karakterizasyonlar

Polimer bazlı nanofiber ve ilaç bağlı nanofiberler FT-IR analizi ve SEM görüntüleri alınarak yapılmıştır.

3.7. HPLC Analizleri

3.7.1. HPLC Miktar Tayini Analizi

1 M laktuloz stok çözeltileri 4 farklı tamponda (pH: 2,2; 4; 6 ve 7,6) hazırlandıktan sonra uygun konsantrasyonlar da alınarak polimer yüzeyler üzerine eklenmiştir. Heterojen sistemler, orbital çalkalayıcı cihazı ile 3 saat karıştırıldı ve ilk başlangıç anında, 15, 30, 60, 120, 180 dk' lar da numune alınarak UV cihazında 277 nm dalga boyunda nanofibere bağlanmış ilaçlar kalibrasyon denkleminden hesaplanmıştır. Bu amaçla laktulozun kalibrasyon eğrisi sırasıyla 277 nm absorbsiyon dalga boylarında farklı pH'larda absorbans şiddeti ölçülerek kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Başlangıç ve 3 saat sonunda alınan numulere ise HPLC cihazında miktar tayini analizi yapılmıştır.

HPLC test ve referans numune çözeltilerinin hazılanması EuPh 8.0 – GM–2.2.28 göre hazırlanmıştır;

Test çözeltisinin hazırlanışı; 50 ml balon joje' ye 10 ml başlangıç ve son numunelerden alınarak dikkatlice ısıtılır. Daha sonra 25,0 ml asetonitril R eklenir ve 50,0 ml'ye su R ile tamamlanır. 0.45 µm naylon filtreden süzülüp viallenir.

Referans (a) çözeltisinin hazırlanışı; 5,0 ml test çözeltisine 47,5 ml asetonitril R dikkatlice ısırılarak eklenir, su R ile 100,0 ml'ye seyreltilir.

Referans (b) çözeltisinin hazırlanışı; 2,00 g laktuloz CRS 2 ml su R'de çözülür. Üzerine 25,0 ml asetonitril R dikkatlice ısıtılarak eklenir, su R ile 50,0 ml'ye seyreltilir.

Referans (c) çözeltisinin hazırlanışı; 65 mg fruktoz CRS tartılır, eşit hacimdeki asetonitril R ve su R karışımında çözülür ve aynı karışım ile 100,0 ml 'ye seyreltilir.

Referans (d) çözeltisinin hazırlanışı; 1 g laktuloz pik tanımlama CRS (safsızlık A B C E F G ve H içerir.), referans çözelti c'de çözülür ve referans çözelti c ile 25,0 ml'ye seyreltilir.

Referans (e) çözeltisinin hazırlanışı; 5,0 ml referans çözelti a eşit hacimde karıştırılmış asetonitril R ve su R karışımı ile 100,0 ml'seyreltilir.

Sistem Uygunluk Çözeltisinin Hazırlanması (1 adet hazırlanır): 65 mg fruktoz CRS tartılır, eşit hacimdeki asetonitril R ve su R karışımında çözülür ve aynı karışım ile 100,0 ml 'ye seyreltilir. 1 g laktuloz pik tanımlama CRS (safsızlık A B C E F G ve H içerir.), referans çözelti c'de çözülür ve referans çözelti c ile 25,0 ml'ye seyreltilir. 0.45 µm naylon filtreden süzülüp viallenir.

Standart Çözeltisinin Hazırlanması (2 adet hazırlanır) : 800 mg Laktüloz Referans Standardı (veya 800 mg Laktüloz'a eşdeğer likid Laktüloz WS çözeltisi) hassas bir şekilde tartılarak 20 ml balon joje içerisine aktarılır. Üzerine 8 ml ultra saf su ve 10 ml Asetonitril eklenerek yavaşça ısıtılıp, karıştırılır ve çözünmesi sağlanır. Hacmine ultra saf su ile tamamlanır ve karıştırılır. 0.45 µm naylon filtreden süzülüp viallenir.

3.7.2. HPLC Analiz Cihaz Ayarlamaları

Kolon 1:

Boyut: l=0.05 m, Ø=4,6 mm

Sabit Faz: aminopropylsily silica gel 3µm

Sıcaklık: 38 ±1 ºC

Kolon 2:

Boyut: l=0.15 m, Ø=4,6 mm

Sabit Faz: aminopropylsily silica gel 3µm

Sıcaklık: 38 ±1 ºC

Kolon 1 ve Kolon 1 birbirine ser bağlanır.

Mobil faz; 0.25 g sodyum hidrojen fosfat R 200 ml *su R*‘ de çözülür ve *asetonitril R* ile 1000 ml’ye tamamlanır. Hazırlanan çözelti 0,45 µ membran filtreden süzülerek, degaze edilir

Tampon Hazırlanışı: 1.150 g Sodyum dihidrojen fosfat 1000 mL suda çözülür, karıştırılır.

Akış Hızı: 1.0 ml/min.

Dedektör: Refraktif İndeks Dedektörü (RID)

Enjeksiyon Hacmi: 20 µl

Enjeksiyon Süresi: Laktuloz pikinin alıkonma zamanının iki katıdır.

Enjeksiyon Prosedürü: Sisteme verilecek olan çözeltiler ve enjeksiyon miktarları Çizelge 3.1. verilmiştir.

Çizelge 3.1. Enjeksiyon Prosedürü

Test Çözeltisi	2 Enjeksiyon
Referans Çözelti a	2 Enjeksiyon
Referans Çözelti b	2 Enjeksiyon
Referans Çözelti e	1 Enjeksiyon

Sistem Uygunluk Parametreleri:

Standart Çözelti 1’in ardışık enjeksiyonlarına ait pik alanları arası %RSD değeri 2,0’den küçük olmalıdır.

Standart Çözelti-2 ile Standart Çözelti-1 arasındaki uyum % 98,0 - % 102,0 arasında olmalıdır.

Standart Çözelti-1'in son ve numuneler arasında yapılan enjeksiyonlarına ait pik alanları ilk beş enjeksiyon alanları arasındaki %RSD değeri 2,0'den küçük olmalıdır.

Hesaplama:

$$\% \text{ Laktüloz} = \left(\frac{An \times (WStd/20) \times d \times Potens^{**}}{Astd^{*} \times (Wn/50) \times E \times 1000}\right) x\ 100$$

A_n: Numune çözeltisindeki Laktüloz pik alanı

A_{std}: Standart çözeltisindeki Laktüloz pik alanı

W_{std}: Laktuloz standart tartımı (mg)

W_n: Numune tartımı (g)

d: Numune yoğunluğu (g/ml)

E: Ürün etiket değeri (g/ml)

*Standart pik alanı olarak Standart Çözelti 1'in (kalibrasyon enjeksiyonu) ortalaması alınır.

** Standart Potens değeri ondalık sayı olarak yuvarlama yapılmadan alınır.
(Örneğin; Potens : %99,8 ise hesaplamalarda 0.998 kullanılır).

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

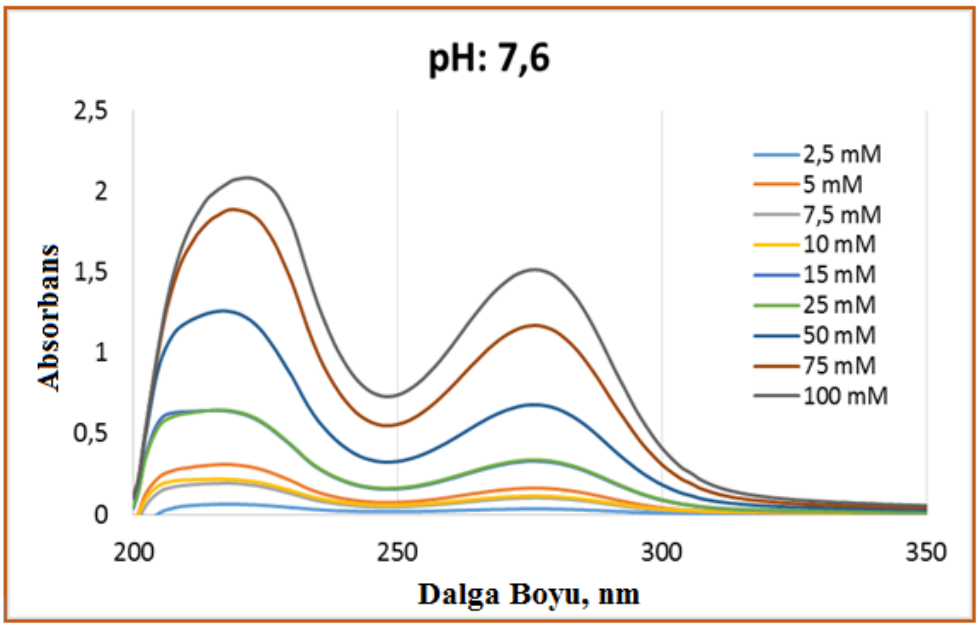
4.1. Poliüretan ve Polilaktik asit Nanofiber Üretimi

Bölüm 3.3' de anlatılan metotdaki gibi poliüretan ve polilaktik asit nanofiberler üretildi.

4.2. Poliüretan Nanofiber Yüzeyine Laktuloz Yüklemesi ve Salımı

4.2.1. Poliüretan Nanofiber Yüzeyine Laktuloz Yükleme Çalışması

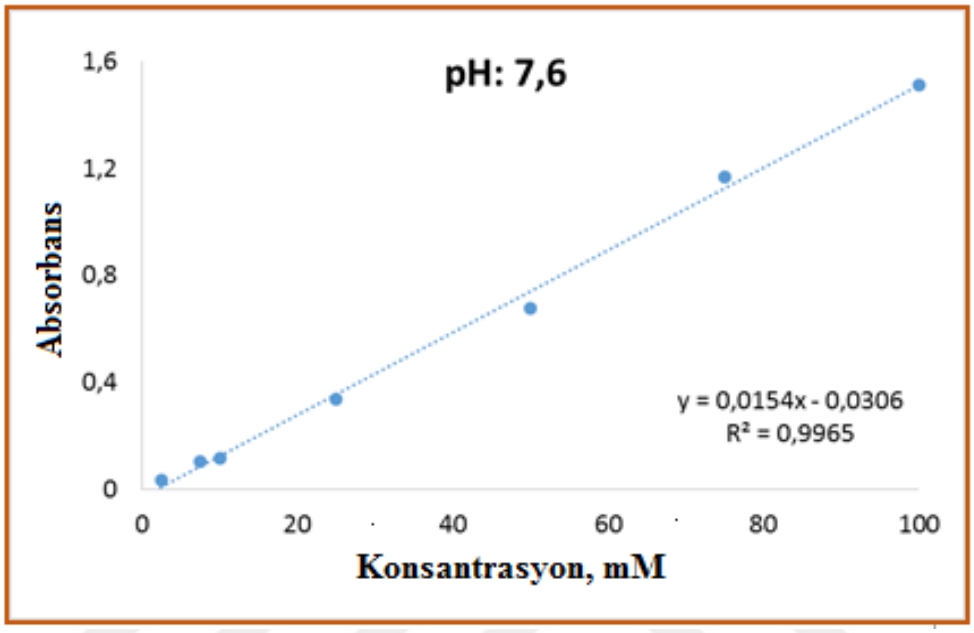
Bölüm 3,5' de işlenen deneysel işleme göre poliüretan nanofiber yüzeyine laktuloz yüklenmiş ve yükleme miktarları fotometre cihazının kullanımıyla bulunmuştur. Bu amaçla yapılmış çalışmanın Şekil 4.1.' de gösterilen laktulozun 277 nm'de absorbsiyon spektrumu alınmıştır. Buna göre konsantrasyon aralığında UV spektrumu gözlenmiştir.



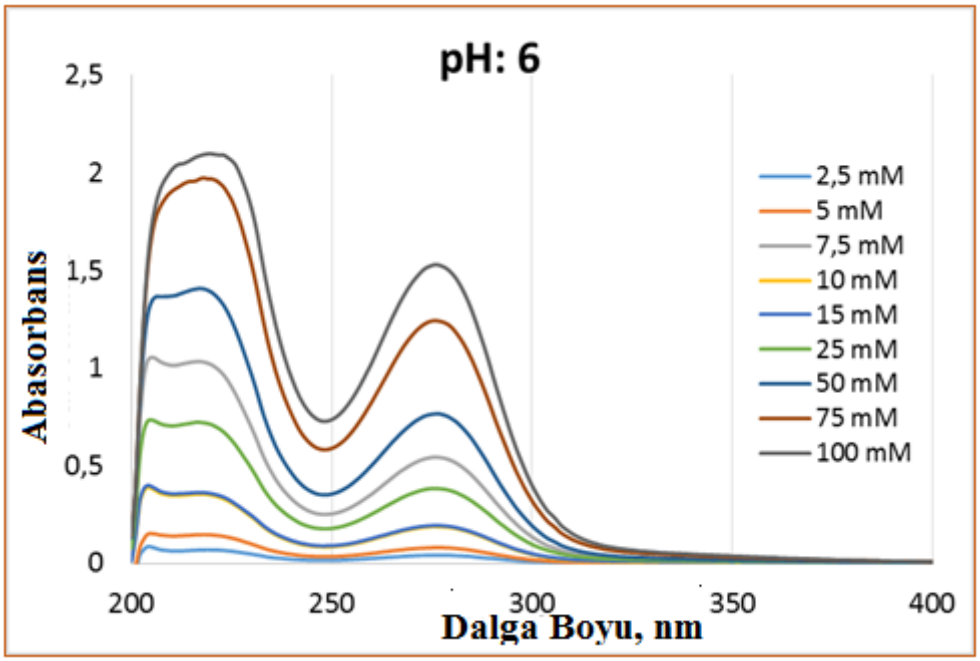
Şekil 4.1. Laktulozun +pH:7,6 'da 277 nm uyarma absorbsiyon spektrumu

Elde edilen spektruma bağlı olarak konsantrasyona karşı absorbsiyon şiddetleri yükleme ve salım çalışmalarının yapılacağı pH'lar için grafiğe geçirilerek kalibrasyon eğrileri çizilmiştir. Şekil 4.2-3, pH:2,2; Şekil 4.4-5, pH:4,0; Şekil 4.6-7, pH:6,0 ve Şekil 4.8-9, pH:7,6'te laktuloz için alınan absorbsiyon spektrumları ve çizilen

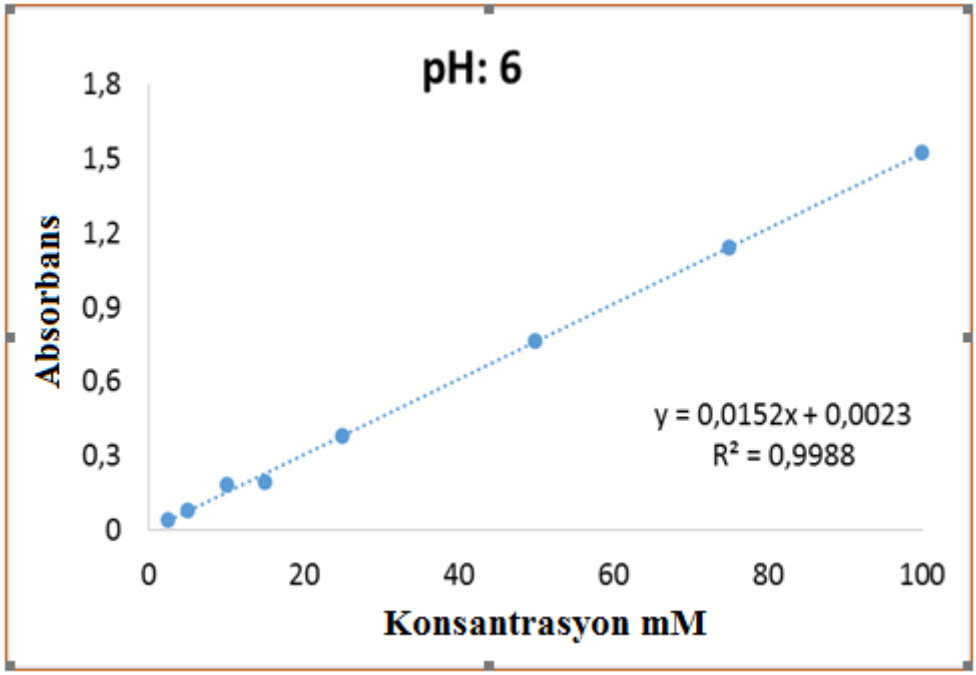
kalibrasyon eğrilerini göstermektedir. Buna göre pH:2,2 için kalibasyon denklemi, y=0,0159x-0,023; pH:4 için kalibasyon denklemi, y=0,0034x+0,0886; pH:6 için kalibasyon denkleme, y=0,0152x+0,0023 ve pH:7,6 için kalibasyon denklemi, y=0,0154x-0,0306'dir.



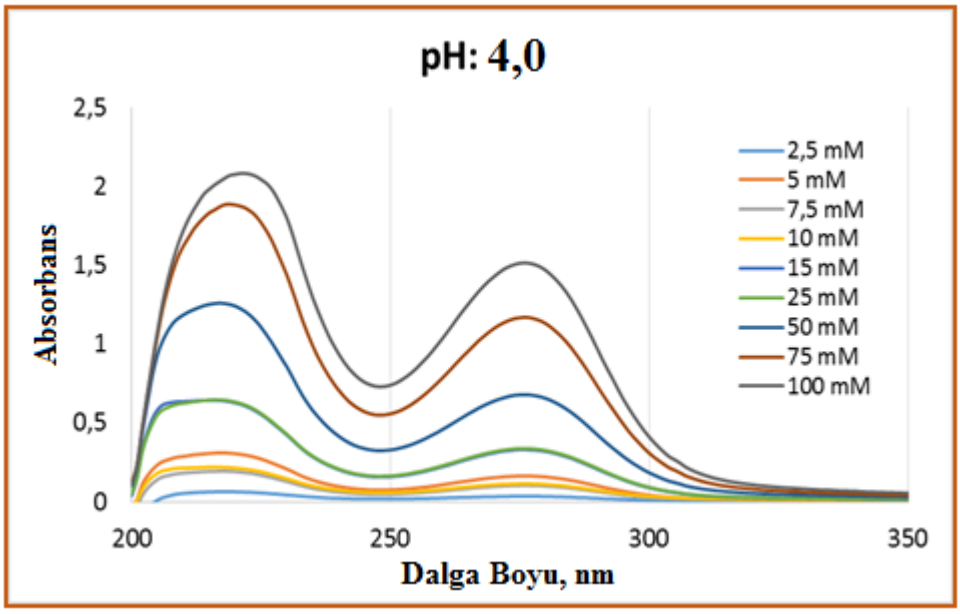
Şekil 4.2. pH:7,6'de 277 nm 'de çizilen Laktuloza ait kalibrasyon grafiği.



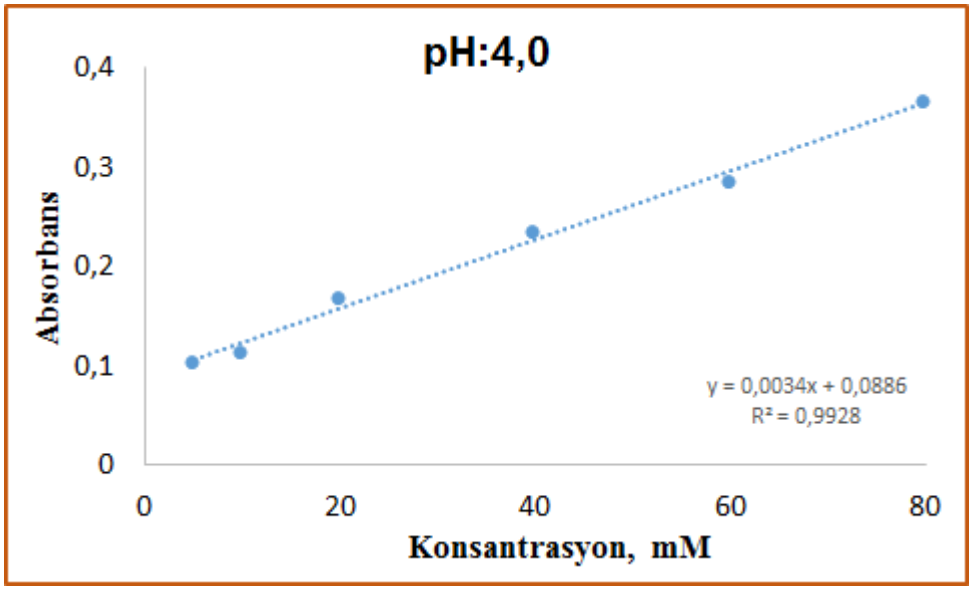
Şekil 4.3. Laktulozun pH:6,0'da 277 nm uyarma absorbsiyon spektrumu



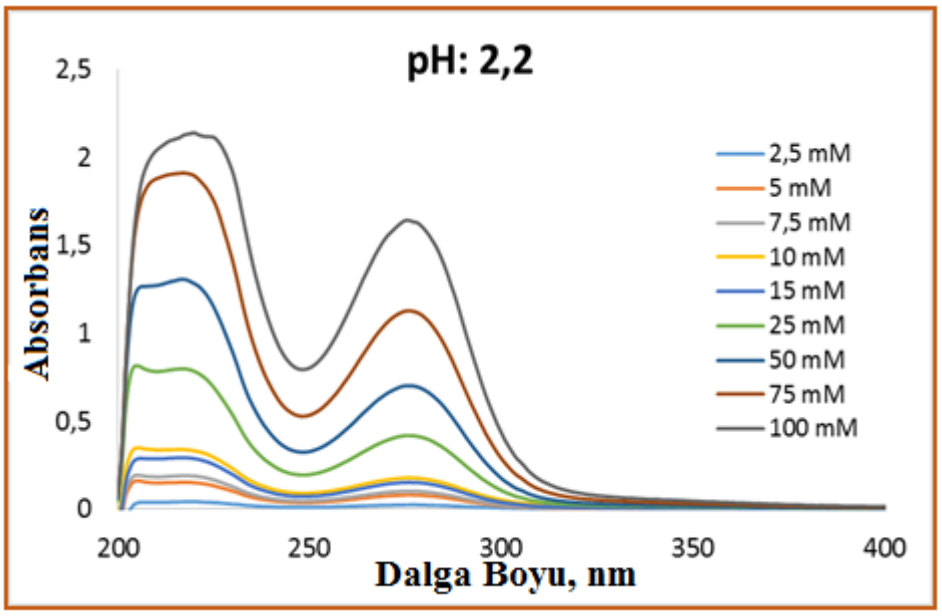
Şekil 4.4. pH:6,0'de 277 nm 'de çizilen Laktuloza ait kalibrasyon grafiği.



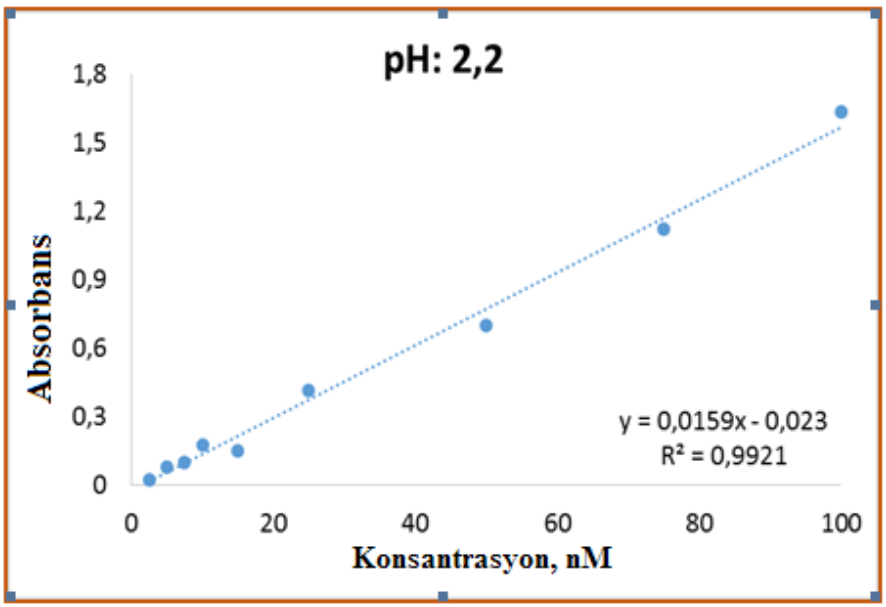
Şekil 4.5. Laktulozun pH:4,0'de 277 nm uyarma absorbsiyon spektrumu



Şekil 4.6. pH:4,0'de 277 nm 'de çizilen Laktuloza ait kalibrasyon grafiği.



Şekil 4.7. Laktulozun pH:2,2'de 277 nm uyarma absorbsiyon spektrumu



Şekil 4.8. pH:2,2'de 277 nm 'de çizilen Laktuloza ait kalibrasyon grafiği.

Poliüretan yüzeyine yükleme oranları bu kalibrasyon denkleminin aşağıdaki eşitlik kullanımıyla bulunmuştur. Çizilmiş olan kalibrasyon grafiğinde yüklemeden kalan ilaç oranı süpernatant üzerinde bulunmuştur. Başlangıçtaki çözeltide bulunan ilaç miktarının yüklendikten sonraki kalan ilaç miktarı arasında olan farka bağlayan laktuloz miktarı hesaplandı.

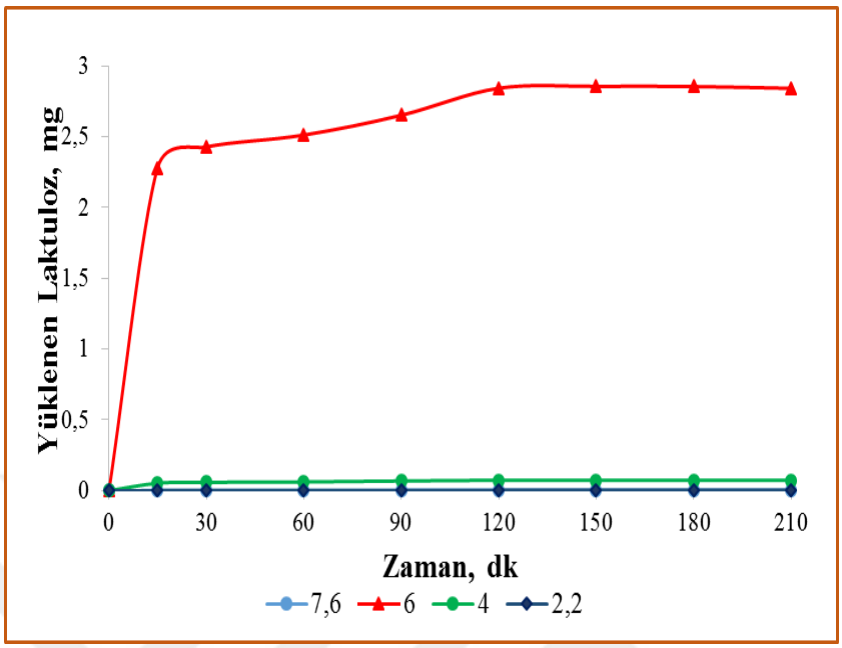
Yükleme miktarı = Başlangıç miktarı – Yüklenmeden kalan miktar

Bulunan sonuç lge 4.1' de verildi. Çizelge'ye göre nanofiber yüzeyine bağlanan maksimum laktuloz miktarı pH:6'da 2,843 mg' dır.

Çizelge 4.1. Farklı pH'larda poliüretan nanofiber yüzeylerine yüklenen laktuloz miktarı

Zaman, dk	**pH**	**15**	**120**
Yüklenen Laktuloz, mg	**7,6**	0,00168	0,00386
	6,0	2,281	2,843
	4,0	0,053	0,074
	2,2	0,001	0,0032

Farklı sürelerde amin poliüretan nanofibere bağlanan laktuloz miktarı (µg) zamana karşı grafiğe geçirilmiştir (Şekil 4.9.).



Şekil 4.9. Farklı sürelerde ve pH'larda poliüretan nanofibere bağlanan laktuloz miktarı

Şekil 4.9. zamana karşı yüklenen laktuloz mikrarı grafiğine göre; poliüretan nanofibere laktuloz yükleme aşamasında başlangıçta 10'ar dakikada bir yarım saatten sonra 30 dakikada bir olmak üzere alınan numuneler, nanofiber yüzeyine bağlanan laktuloz miktarını vermek üzere grafiğe geçirilmiştir. Grafikte 120. dakikada hesap edilen konsantrasyonlarda pH, 7,6; 4 ve 2,2' de hemen hemen birbirlerine yakın ve sabit giderken pH:6' da yüksek bir bağlanma ya da yüklenme gözlemlenmiş ve bu bağlanmanın yaklaşık 120. dakikaya kadar sürdüğü görülmüştür. 120. dakikadan sonra bağlanma miktarının grafikten de görüldüğü gibi lineer olarak devam ettiği görülmektedir. Grafik 120. dakikadan sonra bağlanmanın durduğunu göstermektedir. Dolayısı ile poliüretan nanofiber yüzeyine laktuloz yüklenmesi için optimum şart olarak pH 6, bağlanma süresi olarakta 120 dakika yaklaşık iki saat olarak belirlenmiştir.

4.2.2 Poliüretan Nanofiber Yüzeyine Yüklenen Laktulozun Salım Çalışması

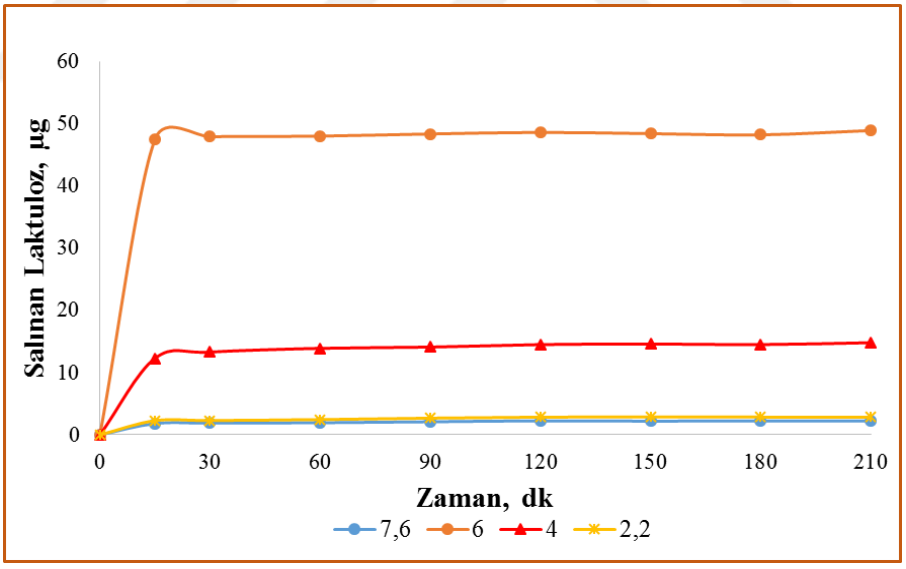
Laktuloz bağlı poliüretan yüzeyinden salınan laktuloz miktarları farklı pH'larda verilen kalibrasyon denklemleri pH:2,2 için kalibasyon denklemi, y=0,0159x-0,023 ; pH:4 için kalibasyon denklemi, y=0,0034x+0,0886; pH:6 için kalibasyon denkleme,

y=0,0152x+0,0023 ve pH:7,6 için kalibasyon denklemi, y=0,0154x-0,0306 kullanılarak bulunmuştur. Sonuçlar Çizelge 4.2' de verilmiştir. Buna göre nanofiber yüzeyinden salınan maksimum laktuloz miktarı pH:6'da 48,6 µg' dır.

Çizelge 4.2. Farklı pH'larda poliüretan nanofiber yüzeylerinden salınan laktuloz miktarı (mg).

Zaman, dk	**pH**	**15**	**120**
Salınan Laktuloz, µg	7,6	1,82	2,25
	6,0	47,5	48,6
	4,0	12,3	14,5
	2,2	2,281	2,843

Farklı sürelerde amin poliüretan nanofibere yüklenen laktuloz miktarı (µg) zamana karşı grafiğe geçirilmiştir (Şekil 4.10.).



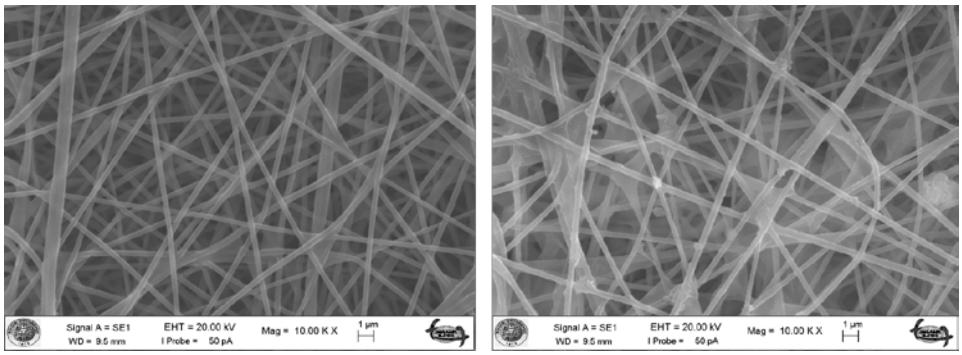
Şekil 4.10. Farklı sürelerde ve pH'larda poliüretan nanofiberden salınan laktuloz miktarı

Şekil 4.10. zamana karşı laktuloz bağlı poliüretan yüzeyinden salınan laktuloz miktarları grafiğine göre; bu aşamada belirlenmiş olan optimum konsantrasyonlarda dört farklı nanofiber yüzeyi alınarak bunların her birine pH: 6' da optimum şart olan 120 dakika boyunca laktuloz yüklemesi yapılmıştır. 120. dakikadan sonra ilaç yüklü nanofiberler alınıp yıkadıktan sonra üzerlerine salım deneyi yapmak üzere her birine

ayrı ayrı sırası ie pH 2.2, 4, 6, 7.6 tamponlarından eklenmiştir. İlk yarım saat 10 dakikada bir numune alınarak daha sonra 210 dakika boyunca yarım saatte bir numune alınarak spektrumları elde edilmiştir. Farklı pH' larda çalışılan nanofiberler için her bir pH' da şekil 4.2, 4.4, 4.6, 4.8'de verilen kalibrasyon denklemlerinde yerine konularak konsantrasyonlar hesaplanmış ve konsantrasyonlar zaman karşı salınan laktuloz miktarına karşı grafiğe geçirilmiştir. Bu grafiğe göre; 30 dakika boyunca salım gerçekleşmiş ve bu dakikadan sonra lineerlik elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre pH:6' da maksimum salım 30 dakika içerisinde gerçekleşmiştir. Sırası ile pH 2,2; 4; 7,6' da daha düşük konsantrasyonlarda salım gerçekleşmiştir. Sonuç olarak poliüretan nanofiber yüzeyinde yükleme ve salım aynı pH'da maksimum değerdedir. Poliüretan nanofiber yüzeyi için yükleme süresi 120 dakika, salım süresi ise 30 dakikadır.

4.2.3. Karakterizasyon

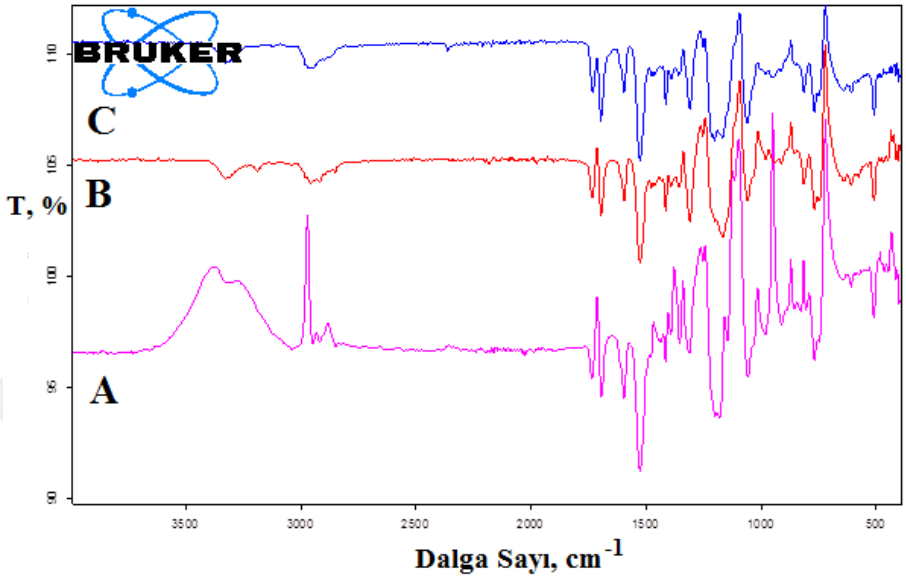
Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) nanofiber yüzeylerinin üzerindeki ilaç ve poliüretan nanofiber arasındaki morfolojik farklılıkları onaylamasına yardım eder. Şekil 4.11.'de SEM görüntüsünü göstermektedir. Bu görüntü, nanofiberlerin küresel yapısının ve düzenlenmesini göstermektedir.



Şekil 4.11. (A) poliüretan (B) laktuloz yüklü poliüretan nanofiberlerin (pH:6) SEM görüntüleri

Poliüretan nanofiber yüzeyine yükleme ve salım çalışmalarından sonra nanofiber yüzeylerine gerçekten bağlanma ya da yüklemenin olup olmadığını doğrulamak için poliüretan nanofiberlerin SEM görüntülerini alındı. Şekil 4.11' de görüldüğü gibi (A) şeklinde nanofiber yüzeyi ilaçsız iken polimer yüzeyinin lineer bir görüntü verdiği görülmektedir. Polimer yüzeyine laktuloz bağlandıktan sonra (B)' de ağsı yapıların olduğu gözlemlenmiş ve bu nedenle polimer yüzeyinin yüzey morfolojisinin bu şekilde

görüntü verdiği ve bu ağsı yapıların ise ilaç olduğunu tahmin edilmektedir. Ayrıca yükleme işlemini doğrulamak için poliüretan nanofiberlerin IR spektrumları'da incelenmiştir.



Şekil 4.12. (C) poliüretan (A) pH:4'de laktuloz yüklü poliüretan nanofiberlerin (B) pH:4'de laktuloz yüklü poliüretan nanofiberlerin IR Spektrumları

Şekil 4.12'de görselde görüldüğü gibi nanfiber yüzeyine immobilize edilmiş olup laktulozun FT-IR spektroskopisi ile onaylanmıştır. İlaç bağlanmadan önceki ve sonraki spektrumları alınmış bir değerlendirme yapılmıştır. Spektrumda gözlenen 3329 cm^{-1} deki pik, (N-H) amin grubu titreşim bandlarına işaret etmektedir. Ayrıca, 2958 cm^{-1} deki pik, CH_3, CH_2, CH titreşimlerine işaret etmektedir. 1731 cm^{-1} amid karbonil titreşim piklerine işaret eder. 1595 cm^{-1} bandları ise C=C, C=O çift bağ titreşimlerine işaret etmektedir.

4.3. Polilaktik asit Nanofiber yüzeyine Laktuloz Yükleme ve Salımı

4.3.1. Polilaktik asit Nanofiber Yüzeyine Laktuloz Yükleme Çalışması

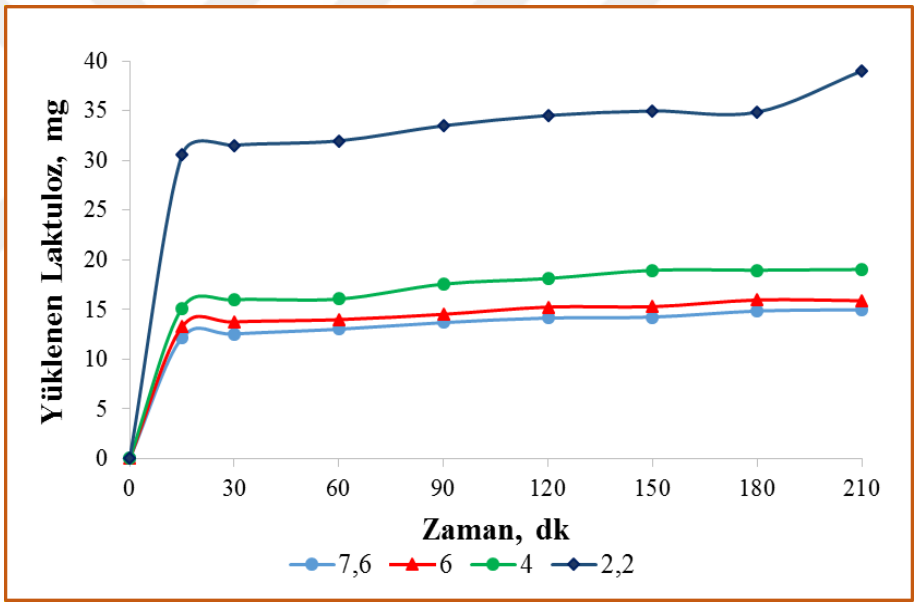
Polilaktik asit yüzeyine bağlanması miktarı kalibrasyon denkleminde aşağıda belirtilen eşitlik yararlanılarak bulunmuştur. Çizilen kalibrasyon grafiğinde bağlanmadan kalan ilaç miktarı santrifüjasyon sonra üstte kalan sıvı kısım üzerinden tayin edilmiştir. Başlangıçtaki çözeltide bulunan ilaç miktarı ile bağlandıktan sonra kalan ilaç miktarı arasındaki farktan bağlanan laktuloz miktarı hesaplanmıştır. Elde

edilen sonuçlar Çizelge 4.3' de verilmiştir polilaktik asit nanofiber yüzeyine yüklene maksimum laktuloz miktarı pH:2,2'da 15. dakikada 30,53 mg' dır.

Yükleme miktarı = Başlangıç miktarı – Yüklemeden kalan miktar

Çizelge 4.3. Farklı pH'larda polilaktik asit nanofiber yüzeylerine yüklenen laktuloz miktarı

Zaman, dk	**pH**	**15**	**120**
Yüklenen Laktuloz, mg	**7,6**	12,14	14,14
	6,0	13,25	15,25
	4,0	15,12	18,12
	2,2	30,53	34,53



Şekil 4.13. Farklı sürelerde ve pH'larda polilaktikasit nanofibere bağlanan laktuloz miktarı

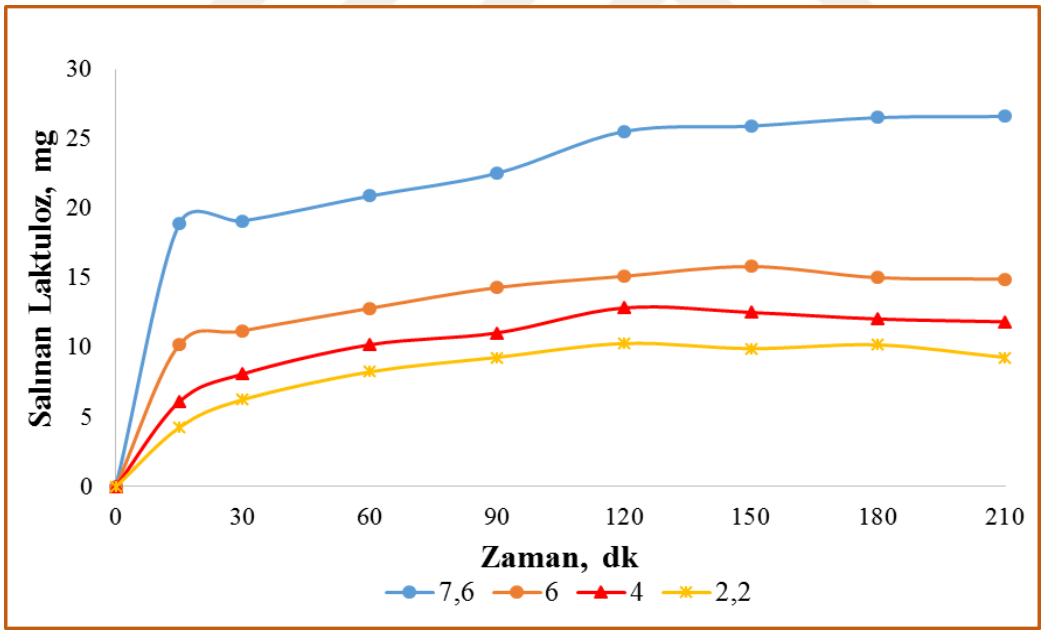
Farklı sürelerde polilaktik asit nanofibere yüklenen laktuloz miktarı (µg) zamana karşı grafiğe geçirilmiştir (Şekil 4.13.). Bu grafiğe göre polilaktik asit nanofibere yüklenen laktuloz miktarının tüm pH değerlerinde 15. dakikaya kadar hızlı bir şekilde arttığı gözlenmiştir. 15. dakikadan sonra ise 180. dakikaya kadar yavaş bir yükleme ile birlikte maksimum düzeye ulaştığı görülmüştür. Bu nedenle maksimum yükleme süresi 180 dakika olarak belirlenmiş ve yükleme miktarının küçükte büyüğe doğru 7,6 < 6 < 4 < 2,2 olduğu tespit edilmiştir

4.3.2. Polilaktik Asit Nanofiber Yüzeyine Bağlanmış Laktulozun Salım Çalışması

Laktuloz bağlı polilaktik asit yüzeyinden salınan laktuloz miktarları farklı pH'larda verilen kalibrasyon denklemleri kullanılarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.4' de verilmiştir. Buna göre polilaktik asit nanofiber yüzeyinden salınan maksimum laktuloz miktarı pH:7,6'da 15. dakikada 18,89 mg' dır.

Çizelge 4.4. Farklı pH'larda polilaktik asit nanofiber yüzeylerinden salınan laktuloz miktarı (µg).

Zaman, dk	**pH**	**15**	**120**
Salınan Laktuloz, mg	7,6	18,89	25,52
	6,0	10,20	15,12
	4,0	6,10	12,85
	2,2	4,25	10,29



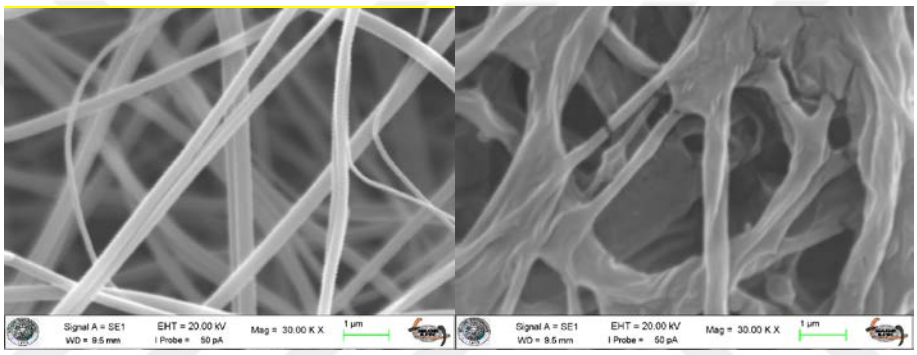
Şekil 4.14. Farklı sürelerde ve pH'larda polilaktikasit nanofiberden salınan laktuloz miktarı

Farklı sürelerde polilaktik asit nanofiberden salınan laktuloz miktarı (µg) zamana karşı grafiğe geçirilmiştir (Şekil 4.14.). Bu grafiğe göre polilaktik asit tüm pH değerlerinde 15. dakikaya kadar hızlı bir şekilde bir salım gösterdikten sonra 120. dakikaya kadar yavaş salım göstererek maksimum düzeye ulaşmıştır. Bu nedenle

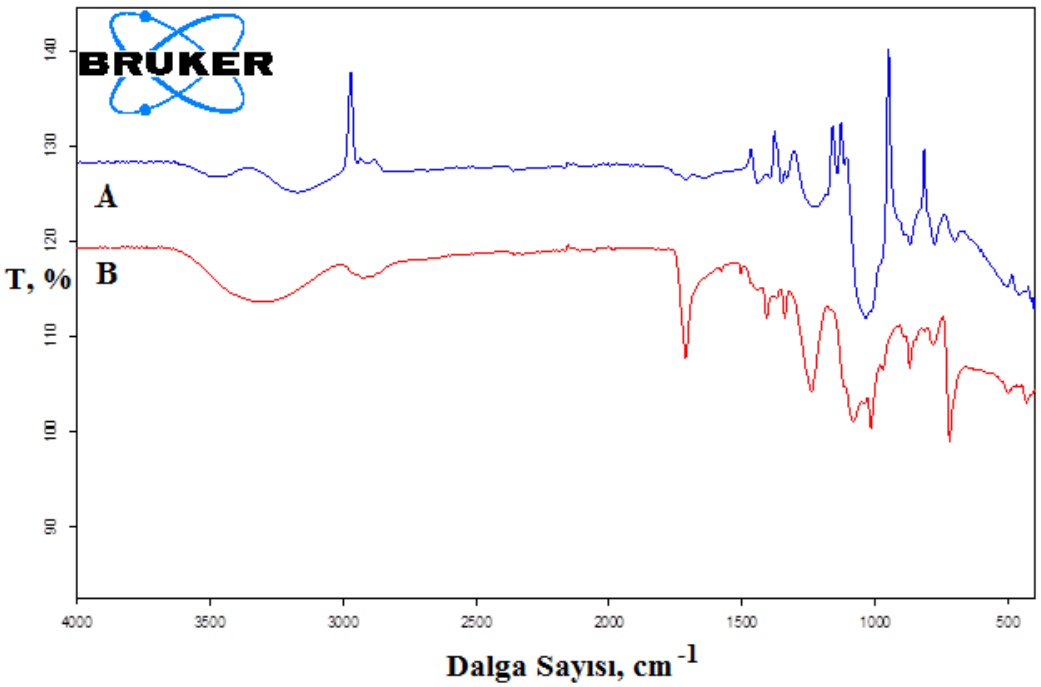
maksimum salım süresi 120 dakika olarak belirlenmiş ve salım miktarının küçükte büyüğe doğru 2,2 < 4 < 6 < 7,6 olduğu gözlemlenmiştir. Polilaktik asit için yükleme ve salım pH değerlerinin ters orantılı olduğu tespit edilmiştir.

4.3.3. Karakterizasyon

Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) nanofiber yüzeyinin üzerinde bulunan ilaçlı ve ilaçsız polilaktik asit nanofiber arasındaki morfolojik farklılıkları doğrulanmasında yardım eder. Şekil 4.15. SEM görüntüsünü göstermektedir. Bu görüntülerde, nanofiberlerin küresel yapısı ve düzenlenmesini göstermektedir.



Şekil 4.15. (A) polilaktik asit (B) pH:2,2'de laktuloz yüklü polilaktikasit nanofiberlerin SEM görüntüleri



Şekil 4.16. (A) polilaktik asit (B) pH:2,2'de laktuloz yüklü polilaktikasit nanofiberlerin IR Spektrumları

Şekil 4.16'de görüldüğü gibi nanofiber yüzeyinde immobilize edilmiş olan laktulozun Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrofotometre (FTIR) ile doğrulanmıştır. İlacın bağlamadan önce ve sonraki spektrumları alınıp değerlendirmeye tabii tutulmuştur. B ile gösterilen ve PLA'ya ait karakteristik olan 3450 cm^{-1}'deki absorpsiyon pikleri -OH geniş bantlarına işaret eder. 2950 cm^{-1} CH_3, CH_2, CH titreşimlerine işaret etmektedir. 1745 cm^{-1}'deki pik karbonil –COO- titreşim piklerine işaret eder. 1500 cm^{-1} bandları ise C=C, C=O titreşimlerine işaret etmektedir. Bunlardan farklı olarak A'da -OH bandında C-H bandında bağlanmadan kaynaklı olarak artış gözlemlenmiştir. Ayrıca 1747 cm^{-1}'deki ester karbonil bandında azalma izlenmektedir.

4.4. Miktar Tayini Sonuçları:

Çizelge 4.5. Standart 1 çözeltileri laktuloz pik alanları

	A_{std}
Standart 1-1	3867703
Standart 1-2	3879620
Standart 1-3	3864824
Standart 1-4	3858449
Standart 1-5	3847540
Ort.	3863627
% RSD	0,31

Çizelge 4.6. Standart 2 çözeltileri laktuloz pik alanları

Standart 2-1	3869859
Standart 2-2	3850815
Ort.	3860337
Standart Son	3858581
% RSD (std. 1 ilk 5 enj. Ve son enj. İçin)	0,09

W_{std} 1= 650,7 mg; W_{std} 2= 650,8 mg; W_n: 9,852 g
d : 0,9852 g/ml
Potens : 0,6582
E : 0,674 g/ml

Çizelge 4.7. Polilaktik asitten yüklenen laktulozun pik alanları

	A_n	% Madde Miktarı
Başlangıç	276061	1,14
Loading pH 2.2	324217	1,33
Loading pH 4.0	257494	1,06
Loading pH 7.6	272127	1,12

pH; 2,2; 4 ve 7.6'da laktuloz bağlı polilaktik asit yüzeyine yüklenen laktuloz miktarları HPLC analizi ile tespit edilmiştir. Çizelge 4.6 ve 4.7'de laktuloz standartlarının pik alanları; Standart 1 ve standart 2 olarak verilmiştir. Laktuloz bağlı polilaktik asit yüzeyine yüklenen laktuloz miktarları bu standartlara ait verilen pik alanları baz alınarak belirlenmiş ve Sonuçlar Çizelge 4.8'de verilmiştir. Buna göre polilaktik asit nanofiber yüzeyine yüklenen maksimum laktuloz miktarı pH:2,2'da 120. dakikada %1,33 olarak belirlenmiştir. Buna göre polilaktk asit yüzeyine yüklenen maksimum lakuloz miktarı UV spektrofotometre ile ölçülen miktarla doğru orantılı bir şekilde sonuç vermiştir. Böylece, UV spektrofotometre sonucu doğrulanmıştır.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

Nano-teknolojinin birçok uygulaması vardır. Şimdiye kadar yapılan nano-teknoloji araştırmalarının çoğu elektronik, ilaç ve otomasyon sektörü üzerine olmuştur. Nano-partiküller, 100 nm civarında boyutlara sahip olan ve doğal veya sentetik polimerlerden hazırlanan katı ve küresel yapılardır. Hidrofilik ve hidrofobik küçük ilaçlar, aşılar ve biyolojik makromoleküller nanopartiküller kullanarak vücuda verilebilir. Nanoparçacıklar aynı zamanda ilacın belirli organlara veya hücrelere, kontrollü ve hedefli bir şekilde verilmesine izin verir. (Otto ve Villiers, 2009; Thassu ve ark, 2007).

Bu çalışmada son yıllarda sıkça kullanılan nanoteknolojide önemli yere sahip nanofiber uygulamaları, kontollü ilaç salım sistemleri üzerinde yapılmıştır. Elektrospin yöntemi ile nanofiber üretimi dünya kaynaklarında yaygın olarak kullanılmakta olup, genellikle büyük molekül ağırlıklı polimerler kullanılmaktadır. Yapılan literatür araştırmalarında kontrollü ilaç salımında nanofiberlerin kullanılması yönünde fazla literatüre rastlanmamıştır. Nanofiberlerin en önemli avantajlarından biri molekülün yüzey alanının genişletilerek farklı kullanım alanlarına (membran, taşıyıcı yüzey) uygulanmasını sağlamaktadır. Nanofiberlerin yüksekte olan yüzey alanı / hacim oranı ve geliştirilen yüzey özelliklerinin, bilindiğimiz bazı ilaç taşıma sistemine göre daha iyi mekanik performans sağlar. Bu özellikler nanofiberleri önemli birçok uygulama alanında en iyi adaylardan biri yapar. Bu amaçla bu çalışmada standart polimerik ilaç salım sistemlerine alternatif poliüretan ve polilaktik asit nanofiberlerin üretimi gerçekleştirilmiş olup kontrollü ilaç salım sistemleri olarak kullanılmıştır. Çalışmadan elde edilen verilen laktulozun pH kontrollü bir şekilde salımı gerçekleştirilmiş olup, poliüretan nanofiberi için laktulozun maksimum yükleme ve salımı pH:6'da gerçekleştiği görülmüştür. Polilaktik asit nanofiberin ise pH:2,2'de maksimum yükleme, pH:7,6'da maksimum salım gösterdiği bulunmuştur.

5.2 Öneriler

Nanoparçacıkların en büyük sınırlamalarından birisi düşük miktarda yükleme ile ilgilidir. Düşük ilaç yüklemesi nanoparçacıkların tasarımında bazı ilaçlar için büyük bir problem oluşturmaktadır. İkinci önemli bir sınırlama, nanoparçacıklardan ilacın yüksek miktarda salınmasını içermektedir. Sonuç olarak, ilaç hedef dokuya veya hücrelere ulaşamayabilir, bu da etkinlik kaybına neden olabilir. Sürekli salım ilaç dağıtımında nanopartiküllerin uygulanması nedeniyle, ilaç salım mekanizmalarının anlaşılması önemlidir. Farlı polimerik ve kopolimer bazlı nanofiberlerin üretimi ile yüzey alanı genişletilerek ilaç yükleme ve salım miktarları artırılmalıdır (Owens ve Peppas, 2009).

KAYNAKLAR

Akalın, A. S. and Gönç, S. 1997. Lactulose and 5-HMF Contents in Market Milks Playne, M.J and Crıttenden, R. 1996. Commercially Available Oligasaccarides. Bulletin of the International Dairy Federation. N 313, 10-12.

Akalın, S. (2002). Laktuloz üretimi, gıda ve farmakoloji endüstrisinde kullanımı. *Gıda*, 27(6), 475-478.

Akın, P. & Erden, B. (2002). Hepatik Ensefalopati. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları, Sempozyum Dizisi. 28, 111-120.

Ashton, H., Mertz, J.A.M, Harper, J.L., Slepian M.J., Mills, J.L., McGrath, D.V. Vande Geest, J.P. (2011).

Auras, R., Harte, B., Selke, S., "An Overview of Polylactides as Packaging Materials", Macromol Biosci, 4(9): 835-864 (2004).

Averous, L., "Polilactic Acid: Synthesis, Properties and Applications", Monomers, Polymers and Composites from Renewable Resources, Belgacem, M.N., Gandini, A. Elsevier, Great Britain, 433-450 (2008).

Aydın, H. (2004). PVC Üretimi ve Katkı Maddeleri, Eskişehir.

Boitz, L.I. & Mayer, H.K. (2015). Evaluation of furosine, lactulose and acid-soluble β-lactoglobulin as time temperature integrators for whipping cream samples at retail in Austria. *International Dairy Journal*, 50, 24-31.

Chasin, M., Langer, R., 1990. Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, New York.

Cooley, J.F, (1902) inventor; no assignee; Apparatus for electrically dispersing fluids, US 692631.

Davis, S.S., Ilium, L., Colloidal Carriers and Drug Targeting, *Acta Pharm. Technol*, 32(1), 4-9 (1986). Tomlinson, E., Livingstone, C, Selective Drug Delivery and Targeting, *Pharm. J.*, November (1), 619-621 (1989).

Denizli, A., Kiremitçi, M., Pişkin, E., 1988. Kontrollü Salınım Teknolojisinin Kemoterapik Uygulamaları, Ankem Dergisi 77-85.

Dev, A., Binulal, N.S., Anitha, A., Nair, S.V., Furuike, T., Tamura, H., Jayakumar, R. (2010). Preparation of poly(lactic acid)/chitosan nanoparticles for anti-HIV drug delivery applications, *Carbohydrate Polymers*, 80, 833-838.

Erhan Pişkin, Polimer Teknolojisine Giriş,İnkılap Kitabevi, İstanbul 1987.

Flick, J.A., Schnaar, R.L., & Perman, J.A. (1987). Thin-layer chromatographic determination of urinary excretion of lactulose, simplified and applied to cystic fibrosis patients. *Clinical Chemistry*, 33(7), 1211-1212.

Gupta, A.P., Kumar, V., "New Emerging Trends in Synthetic Biodegradable Polymers-Polylactide: A Critique", European Polymer Journal, 43:4053–4074 (2007).

Henton David .E.,Gruber Patrick., Lunt Jim And Randall Jed., (2005)" Natural fibers,Biopolymers and biocomposites / Polylactic acid Technologhy book chapter 16 .

http://www.cerezforum.net/konu/plastik-nedir.88959/

https://www.diyadinnet.com/YararliBilgiler-1269&Bilgi=polipropilen

https://www.diyadinnet.com/YararliBilgiler-1273&Bilgi=poli%C3%BCretan

http://www.nanodev.com.tr/elektrospin-sistemi/

https://www.slideshare.net/DuranTuncel1/elektro-eirme-yntemi-ile-nanofiber-ve-nanotp-retimi

https://tr.scribd.com/document/100370216/Polimerlerin-Tarihsel-Gelisimi

http://www.resinex.com.tr/polimer-turleri/pla.html

http://kimyakongreleri.org/P2012/P2012-051.pdf

http://obrienlawfirm.com/wp-content/uploads/2012/12/NewDrug.png

Kavas, G. & Kavas, N. (2011). Laktulozun sağlık üzerindeki etkileri ve kullanım alanları. *Dünya Gıda Dergisi*, 11(16), 94-97.

Kirilgan Nesneler, Tübitak popüler bilim kitaplari, Pierre-Gilles de Gennes Jacques Bados, çev. Anahid Hazaryan, 2.Basim, Ocak 1999.

Kleinstreuer, C., Zhang, Z., Li, Z. (2008). Modeling airflow and particle transport/deposition in pulmonary airways. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 163, 128-138.

Lim, L.-T., Auras, R., Rubino, M., "Processing Technologies for Poly(lactic acid)", Progress in Polymer Science, 33: 820–852 (2008).

Mendez, A. and Olano, A.1979. Lactulose.A Review of Some Chemical Properties and Aplications in Infant Nutrition and Medicine. Dairy Science Abstracts. 41(9); 531-535.

Mızota, T., Tamuro, Y., Tomıta, M., and Okonogı, S. 1987. Lactulose as a Sugar With Physiological Significance. Bulletin of the IDF, 212, 69-76.

Montilla, A., Moreno, F.J. & Olano, A. (2005). A reliable gas capillary chromatographic determination of lactulose in dairy samples. *Chromatographia*, 62, 311-314.

Murillo-Cremaes, N., López-Periago, A. M., Saurina, J., Roig, A., Domingo, C. (2013). Nanostructured silica-based drug delivery vehicles for hydrophobic and moisture sensitive drugs. Journal of Supercritical Fluids, 73, 34-42.

Nahla, T.K. & Musa, T.N. (2015). Chemical isomerization of whey lactose to lactulose by using batch reaction. *Pakistan Journal of Nutrition*, 14(5), 255-258.

Nooshkam, M. & Madadlou, A. (2016b). Microwave- assisted isomerisation of lactose to lactulose and Maillard conjugation of lactulose and lactose with whey proteins and peptides. *Food Chemistry*, 200, 1-9.

Özden, A. (2005). Laktuloz-Prebiyotik. Güncel Gastroenteroloji, 9(4), 209-222.

Peterson, K., Nielsen, P. V., Olsen, M. B. "Physical and Mechanical Properties of Biobased Materials-Starch, Polylactate and Polyhydroxybutyrate", Starch/Stärke, 53: 356-361 (2001).

Petersson, L., Oksman, K.," Biopolymer Based Nanocomposites: Comparing Layered Silicates and Microcrystalline Cellulose As Nanoreinforcement" Composites Science and Technology, 66: 2187–2196 (2006).

Polymeric endoaortic paving: Mechanical, thermoforming and degradation properties of polycaprolactone/polyurethane blends for cardiovascular applications, Acta Biomaterialia, 7, 287-294.

Robınson, R. K. 1986. Modern Dairy Science Advances in Milk Processing. Elsevier Applied Publishers, London, New York. SF 250.5M. 63, ISBN 0-85334-391-8. 438 sayfa.

Sahoo, S., Sasmal, A., Nanda, R., Phani, A. R., Nayak, P. L. (2010). Synthesis of chitosan–polycaprolactone blend for control delivery of ofloxacin drug. Carbohydrate Polymers, 79, 106-113.

Sezgin, Z., Yüksel, N., Baykara, T., 2003. İlaç Taşıyıcı Sistemler Olarak Polimerik Misellerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu, Ankara Ecz. Fak. Dergisi 32: 125-142.

Silveira, M.F., Masson, L.M.P., Martins, J.F.P., Álvares, T.S., Paschoalin, V.M.F., Lázaro de la Torre, C. & Conte-Junior, C.A. (2015). Simultaneous determination of lactulose and lactose in conserved milk by HPLC-RID. *Journal of Chemistry*, 2015, 1- 6.

Stanger, J. N. Tucker and M. Staiger (2005) Electrospinnnig-Rapra Review Report Volume 16, Number 10.

Şengel, T., Hasçiçek, C., 2009. Surface Modification of Polymeric Nanoparticulate Drug Carriers Systems, Ankara Ecz. Fak. Dergisi 38: 137-154.

Takami, T., Murakami, Y. (2011). Development of PEG–PLA/PLGA microparticles for pulmonary drug deliveryprepared by a novel emulsification technique assistedwith amphiphilic blockcopolymers, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 87, 433–438.

Tomıta, M. 1985.Lactulose and Its Application to Foods. 7. Hek forum. 27 April, 69-80.

Tomlinson, E., Livingstone, C, Selective Drug Delivery and Targeting, Pharm. J., November (1), 619-621 (1989).

Van Natta, F.J., Hill, J.W., Carruthers, W.H., 1934. Polymerization and ring formation, ε-caprolactone and its polymers, Journal of American Chemistry Society, 56, 455-459.

Vyas, S. P., Gupta, M., Mishra, N., Dube, D. (2011). Block Copolymer Based Nanostructures: Importance in Drug Delivery. In G. P. Felton (Ed.), Biodegradable Polymers: Processing, Degradation and Applications (sf. 273-324). New York: Nova Science Publishers, Inc.

Yang, W., Peters, J.I., Williams III, R.O. (2008). Inhaled nanoparticles—A current review, *International Journal of Pharmaceutics*, 356, 239-247.

Yarin, A.L., Koombhongse, S. and Reneker, D. H., (2001). Taylor cone and jetting from liquid droplets in electrospinning of nanofibers , Journal of Applied Physics, 90-9, 4837-4846.

Yilmaz, O., Cheaburu, C.N., Durraccio, D., Gulumser, G., Vasile, C., "Preparation of Stable Acrylate/Montmorillonite Nanocomposite Latex Via in Situ Batch Emulsion Polymerization: Effect of Clay Types" Applied Clay Science, 49: 288-297 (2010).

Woodruff, M.A., Hutmacher, D.W., 2010. The return of a forgotten polymerpolycaprolactone in the 21st century, Progress in Polymer Science, 35, 1217- 1256.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Yusuf YAĞCILAR
Uyruğu : T.C
Doğum Yeri ve Tarihi : Konya-1989
Telefon : 0506 940 59 88
Faks : ----
e-mail : yusufyagcilar@hotmail.com

EĞİTİM

İlköğretim : Alaeddin İ.Ö.O., Konya
Lise : Selçuklu Lisesi, Konya
Üniversite : Selçuk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya, Konya, 2013
Yüksek Lisans : Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Ens. Kimya. Konya, Devam ediyor.

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2013	Şifa Kimya İlaç Kozmetik Sanayi ne TİC. A.Ş.	Kalite Kontrol

Labaratuvar Analisti ve Gıda Takviyesi Sorumlu Müdürü, devam ediyor.

UZMANLIK ALANI

YABANCI DİLLER

İngilizce

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR