

**T.C.  
ORDU ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İLETKEN POLİMER TEMELLİ KONTROLLÜ İLAÇ SALINIM  
SİSTEMLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ**

**SERPİL DEMİRCİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ORDU-2015**

## TEZ ONAY

Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Serpil DEMİRCİ tarafından hazırlanan ve Doç. Dr. Filiz KURALAY danışmanlığında yürütülen “İletken Polimer Temelli Kontrollü İlaç Salınım Sistemlerinin Geliştirilmesi” adlı bu tez, jürimiz tarafından 07/12/2015 tarihinde oy birliği / oy çokluğu ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Filiz KURALAY

Başkan : Prof. Dr. Serdar ABACI  
Kimya, Hacettepe Üniversitesi

İmza :

Üye : Doç. Dr. Filiz KURALAY  
Kimya, Ordu Üniversitesi

İmza :

Üye : Yrd. Doç. Mutlu SÖNMEZ ÇELEBİ  
Kimya, Ordu Üniversitesi

İmza :

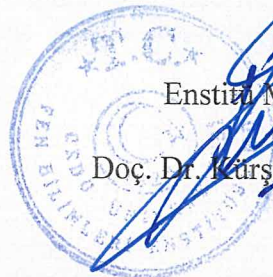
ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 10.12/2015.. tarih ve 2015/506 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

..15./..12./20.15.

Enstitü Müdürü

Doç. Dr. Kürşat KORKMAZ



## TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

İmza

Serpil DEMİRCİ

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

## ÖZET

# İLETKEN POLİMER TEMELLİ KONTROLLÜ İLAÇ SALINIM SİSTEMLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ

Serpil DEMİRCİ

Ordu Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı, 2015  
Yüksek Lisans Tezi, 88s.

Danışman: Doç. Dr. Filiz KURALAY

Bu tez çalışması kapsamında, iletken polimer modifiye elektrotlar kullanılarak kontrollü ilaç salınımı için biyouyumlu, pratik ve ekonomik sistemler geliştirilmiştir. Tez çalışmalarında yüksek iletkenlik özelliğinin yanı sıra yüksek kararlılığı, gözenekli yapısı ve sulu ortamda kolaylıkla çalışılabilmesi ile son zamanlarda oldukça ön plana çıkan poli(3,4-etilendioksitiyofen) (PEDOT) kullanılmıştır. Bu polimer, diğer iletken polimerler gibi uygun katkı maddesi (dopant) ile elektrot yüzeyine istenilen kalınlık ve özellikte kaplanabilir ve dış bir elektriksel uyarı sonucu (gerilim uygulama) katkı maddesini kontrollü bir şekilde dışarıya salabilir. Çalışmada PEDOT modifiye elektrotlar, 3,4-etilendioksitiyofen (EDOT) kullanılarak bir ateş düşürücü ve ağrı kesici olan asetaminofen (parasetamol) varlığında elektrokimyasal polimerizasyon ile hazırlanmıştır. Polimerik yapıdaki ilacın kontrollü salınımı sabit gerilim uygulayarak gerçekleştirilmiştir. Salınan ilacın varlığı diferansiyel puls voltametri (DPV) ile kontrol edilmiştir. Hazırlanan ilaç salınım sisteminin performansı polianilin (PANI), polipirol (PPy) ve poli(vinilferrosenyum) (PVF<sup>+</sup>) kullanılarak hazırlanan diğer iletken polimer temelli sistemlerin performansı ile kıyaslanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Elektrokimya, İletken Polimer, Modifiye Elektrot, Kontrollü İlaç Salınımı, Poli(3,4-etilendioksitiyofen), Asetaminofen

## ABSTRACT

### DEVELOPMENT OF CONDUCTING POLYMER-BASED CONTROLLED DRUG RELEASE SYSTEMS

Serpil DEMİRÇİ

Ordu University  
Institute for Graduate Studies in Science and Technology  
Department of Chemistry, 2015  
MSc. Thesis, 88p.

Supervisor: Assoc. Prof. Filiz KURALAY

In the scope of this thesis, biocompatible, practical and inexpensive controlled drug release systems were developed by using conductive polymer modified electrodes. In the thesis, poly(3,4-ethylenedioxythiophene)(PEDOT) was used since it has been widely used nowadays because of its high stability, porous structure and being appropriate for use in aqueous media in addition to its high conductivity. Like other conducting polymers, this polymer can be doped with an appropriate substance (dopant) and can be coated onto the electrode surface with desired thickness and properties and can release the dopant in a controlled manner. PEDOT modified electrodes were prepared by electrochemical polymerization using 3,4-ethylenedioxythiophene (EDOT) in the presence of acetaminophen which is an antipyretic and painkiller. The controlled release of the drug in the polymeric structure was performed by applying constant potential. The presence of the drug was controlled with differential pulse voltammetry (DPV). The performance of the prepared release system was compared with the performance of the other conductive polymer-based systems which were prepared using poly(aniline) (PANI), polypyrrole (PPy) and poly(vinylferrocenium) (PVF<sup>+</sup>).

**Keywords:** Electrochemistry, Conductive polymer, Modified electrode, Controlled Drug release, Poly(3,4-ethylenedioxythiophene), Acetaminophen

## TEŞEKKÜRLER

Yüksek lisans eğitimim boyunca yanımda çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, hayatımın her aşamasında engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bendeki yeri bir hocanın da ötesinde olan kıymetli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Filiz KURALAY'a,

Tez çalışmalarım sırasında bursiyeri olduğum 112T805 no'lu TÜBİTAK projesi kapsamında TÜBİTAK'a ve Feyzi Akkaya Bilimsel Etkinlikleri Destekleme Fonu (FABED)'na sağladıkları maddi destekten dolayı teşekkür ederim.

Doğumumdan bugünüme gelmeme sebep olan beni her zaman motive eden her darda kaldığımda bana hep bir yardım eli uzatan canım babam Ehlidir Demirci'ye ve biricik annem Ayten Demirci'ye, üzerimden dualarını eksik etmeyen tonton babaannem Hecer Demirci'ye, kardeşlerim Serkan, Sinem ve Hacer, yengem Merve Demirci'ye teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında desteklerini gördüğüm tüm çalışma arkadaşlarıma ve her zaman yanımda olan Ali Koyuncu ve Dursun Kısa'ya teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>TEZ BİLDİRİMİ</b> .....	I
<b>ÖZET</b> .....	II
<b>ABSTRACT</b> .....	III
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	IV
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	V
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	V II
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	X V
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Elektrokimya.....	3
2.1.1. Gerilim Kontrollü Kulometri .....	3
2.1.2. Dönüşümlü Voltametri .....	4
2.1.3. Diferansiyel Puls Sıyırma Voltametrisi.....	6
2.2. İletken Polimerler.....	7
2.3. Modifiye Elektrotlar.....	8
2.4. Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM).....	9
2.5. Ultraviyole ve Görünür Bölge (UV-vis) Moleküler Absorpsiyon Spektroskopisi.....	10
2.6. Kontrollü İlaç Salınımı.....	11
2.7. Önceki Çalışmalar.....	12
<b>3. MATERYAL ve YÖNTEM</b> .....	<b>15</b>
3.1. Kullanılan Aletler ve Elektrotlar.....	15
3.2. Reaktifler.....	16
3.3. Kullanılan Monomerlerin Destilasyon İle Saflaştırılması.....	17
3.4. Vinilferrosenin Kimyasal Polimerizasyonu İle poli(vinilferrosen) (PVF) Eldesi.....	18
3.5. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması ve Deneysel Ortam .....	18
<b>4. BULGULAR ve TARTIŞMA</b> .....	<b>20</b>

4.1.	Poli(3,4-etilendioksitiyofen) İçin Uygun Polimerizasyon Koşulunun Tespiti ve poli(3,4-etilendioksitiyofen) İçin Uygun Elektrot Malzemesinin Seçilmesi .....	20
4.2.	Poli(3,4-etilendioksitiyofen) İçin Film Kalınlığının Optimizasyonu.....	40
4.3.	Poli(3,4-etilendioksitiyofen) İçin Uygun Sabit Gerilimin Optimizasyonu.	42
4.4.	Poli(3,4-etilendioksitiyofen) (PEDOT) İçin İlaç Süresinin Optimizasyonu.....	43
4.5.	Poli(3,4-etilendioksitiyofen) (PEDOT) Modifiye Yüzeylerin Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM) İle Karakterizasyonu.....	55
4.6.	Poli(3,4-etilendioksitiyofen) (PEDOT) İçin Kıyaslama Deneyleri.....	56
4.6.1.	Polianilin(PANI)İle Yapılan Çalışmalar.....	56
4.6.2.	Polipirol (PPy) İle Yapılan Çalışmalar.....	64
4.6.3.	Poli(Vinilferrosen) (PVF) İle Yapılan Çalışmalar.....	70
4.6.4.	Kıyaslama Sonuçları.....	79
<b>5.</b>	<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>81</b>
<b>6.</b>	<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>82</b>
	ÖZGEÇMİŞ .....	87



## ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil No</u>		<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1.	Sabit gerilimde akım-zaman ilişkisi.....	4
Şekil 2.2.	Dönüşümlü çoklu voltamogram.....	5
Şekil 2.3.	Diferansiyel anodik puls voltamogramı.....	7
Şekil 2.4.	İletken polimer sentezinde kullanılan bazı monomerler.....	8
Şekil 2.5.	Bir İletken polimer modifiye elektroda ait SEM görüntüsü.....	10
Şekil 2.6.	(A) İlaç salınımına ait UV-vis spektrumu, (B) Fosfat tamponu (baseline)'a ait UV-vis spektrumu.....	11
Şekil 3.1.	Çalışma elektrotları; Au, Pt ve GCE elektrotlar, Ag/AgCl referans elektrot ve Pt karşıt elektrot.....	15
Şekil 3.2.	a) 3,4-etilendioksitiyofen ve b) poli(3,4-etilendioksitiyofen)'in kimyasal yapısı.....	16
Şekil 3.3.	a) Pirel ve b) polipirolün kimyasal yapısı.....	16
Şekil 3.4.	a) Anilin ve b) polianilin'in kimyasal yapısı.....	16
Şekil 3.5.	a) Vinilferrosen ve b) poli(vinilferrosen)'in kimyasal yapısı.....	17
Şekil 3.6.	Asetaminofenin kimyasal yapısı .....	17
Şekil 4.1.	Au elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde +1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonuna ait i-t eğrisi (900 s).....	21
Şekil 4.2.	Au elektrotta 0.1 M EDOT+ 0.1 M LiClO <sub>4</sub> içeren 50 Mm fosfat pH 7.4 çözeltisinde +1.2 V' da Ag/AgCl' e karşı EDOT polimerizasyonuna ait i-t (900 s).....	21
Şekil 4.3.	CV yöntemi ile Au elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V aralığında EDOT polimerizasyonu (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).....	22
Şekil 4.4.	CV yöntemi ile Au elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 Varalığında EDOT polimerizasyonu (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).....	23
Şekil 4.5.	0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde +1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye Au	

	elektrodun (a) ve çıplak Au elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığındaki davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).....	24
<b>Şekil 4.6.</b>	0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde +1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye Au elektrodun 0.0-1.0 V aralığındaki davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).....	24
<b>Şekil 4.7.</b>	0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde +1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye Au elektrodun 0.0-1.0 V aralığındaki çoklu davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s, 10 döngü).....	25
<b>Şekil 4.8.</b>	0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı CV yöntemi ile EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye Au elektrodun (a) ve çıplak Au elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığındaki davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).....	26
<b>Şekil 4.9.</b>	0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı CV yöntemi ile EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye Au elektrodun (a) ve çıplak Au elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığındaki davranışı (Tarama hızı: 100mV/s).....	26
<b>Şekil 4.10.</b>	Pt elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde +1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu (900 s).....	27
<b>Şekil 4.11.</b>	Pt elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde +1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu (900 s).....	28
<b>Şekil 4.12.</b>	Pt elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V aralığındaki EDOT polimerizasyonu (Tarama hızı: 100mV/s, 15 döngü).....	29
<b>Şekil 4.13.</b>	CV yöntemi ile Pt elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V aralığındaki EDOT polimerizasyonu (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).....	29
<b>Şekil 4.14.</b>	0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye Pt elektrodun (a) ve çıplak Pt elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).....	30

<b>Şekil 4.15.</b>	0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde +1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye Pt elektrodun (a) ve çıplak Pt elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığındaki davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).....	31
<b>Şekil 4.16.</b>	0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye Pt elektrodun (a) ve çıplak Pt elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığındaki dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).....	32
<b>Şekil 4.17.</b>	0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye Pt elektrodun (a) ve çıplak Pt elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100mV/s).....	32
<b>Şekil 4.18.</b>	GCE elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde +1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu (900 s).....	33
<b>Şekil 4.19.</b>	GCE elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde +1.2V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu (900 s).....	34
<b>Şekil 4.20.</b>	GCE elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V aralığında EDOT polimerizasyonu (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).....	35
<b>Şekil 4.21.</b>	GCE elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V aralığında EDOT polimerizasyonu (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).....	35
<b>Şekil 4.22.</b>	0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye GCE elektrodun (a) ve çıplak GCE elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).....	36
<b>Şekil 4.23.</b>	0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye GCE elektrodun (a) ve çıplak GCE elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı:100 mV/s).....	37
<b>Şekil 4.24.</b>	0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı CV yöntemi ile EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye GCE elektrodun (a) ve çıplak GCE elektrodun	

	(b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).....	38
<b>Şekil 4.25.</b>	0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye a) Au, b) Pt, c) GCE elektrotların 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponundaki 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).....	38
<b>Şekil 4.26.</b>	a) 0.2 M EDOT, b) 0.1 M EDOT, c) 0.05 M EDOT.....	39
<b>Şekil 4.27.</b>	a) 0.2 M LiClO <sub>4</sub> , b) 0.1 M LiClO <sub>4</sub> , c) 0.05 M LiClO <sub>4</sub> .....	40
<b>Şekil 4.28.</b>	a) 2.5 mg/mL asetaminofenin, b) salınan asetaminofenin GCE elektrottaki diferansiyel puls voltamogramları.....	41
<b>Şekil 4.29.</b>	Baseline correction yapılan Şekil 4.29.....	41
<b>Şekil 4.30.</b>	Polimerik film kalınlığının tespiti.....	42
<b>Şekil 4.31.</b>	Uygulanan gerilim değerinin optimizasyonu.....	43
<b>Şekil 4.32.</b>	Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (5 dk).....	44
<b>Şekil 4.33.</b>	Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (10 dk).....	44
<b>Şekil 4.34.</b>	Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (20 dk).....	45
<b>Şekil 4.35.</b>	Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (30 dk).....	45
<b>Şekil 4.36.</b>	Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (60 dk).....	46
<b>Şekil 4.37.</b>	Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (120 dk).....	46
<b>Şekil 4.38.</b>	Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (180 dk).....	47
<b>Şekil 4.39.</b>	Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramları (turuncu: 0 dk, yeşil: 5 dk, turkuaz: 10 dk, sarı: 20 dk, pembe: 30 dk, siyah: 60 dk, mavi: 120 dk, kırmızı: 180 dk).....	47
<b>Şekil 4.40.</b>	Zamana bağlı olarak asetaminofenin salınımı (n=3).....	48
<b>Şekil 4.41.</b>	Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (5 dk) (Polimerizasyon sırasında kullanılan asetaminofen derişimi	

	5mg/mL'dir.).....	49
<b>Şekil 4.42.</b>	Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (10 dk) (Polimerizasyon sırasında kullanılan asetaminofen derişimi 5 mg/mL'dir.).....	49
<b>Şekil 4.43.</b>	Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (20 dk) (Polimerizasyon sırasında kullanılan asetaminofen derişimi 5 mg/mL'dir.).....	50
<b>Şekil 4.44.</b>	Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (30 dk) (Polimerizasyon sırasında kullanılan asetaminofen derişimi 5 mg/mL'dir.).....	50
<b>Şekil 4.45.</b>	Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (60 dk) (Polimerizasyon sırasında kullanılan asetaminofen derişimi 5 mg/mL'dir.).....	51
<b>Şekil 4.46.</b>	Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (120 dk) (Polimerizasyon sırasında kullanılan asetaminofen derişimi 5 mg/mL'dir.).....	51
<b>Şekil 4.47.</b>	Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (180 dk) (Polimerizasyon sırasında kullanılan asetaminofen derişimi 5 mg/mL'dir.).....	52
<b>Şekil 4.48.</b>	Salınan asetaminofene ait diferansiyel puls voltamogramları (turuncu: 0 dk, yeşil: 5 dk, turkuaz: 10 dk, sarı: 20 dk, pembe: 30 dk, siyah: 60 dk, mavi: 120 dk, kırmızı: 180 dk). (Polimerizasyon sırasında kullanılan asetaminofen derişimi 5 mg/mL'dir.).....	53
<b>Şekil 4.49.</b>	Zamana bağılı olarak asetaminofenin salınımı (Polimerizasyon sırasında kullanılan asetaminofen derişimi 5 mg/mL'dir.) (n=3).....	53
<b>Şekil 4.50.</b>	a) 2.5 mg/mL asetaminofen çözeltisine ait UV-vis spektrumu, b) 60 dk salınan asetaminofene ait UV-vis spektrumu, c) 30 dk salınan asetaminofene ait UV-vis spektrumu, d) pH 7.4 fosfat tamponu (baseline)'na ait UV-vis spektrumu.....	54
<b>Şekil 4.51.</b>	SEM görüntüleri: a) PEDOT modifiye elektrot, b) Asetaminofen içeren PEDOT modifiye elektrot, c) 1 saat asetaminofen salınımından sonra PEDOT modifiye elektrot, d) çıplak elektrot.....	56
<b>Şekil 4.52.</b>	Au elektrotta 0.1 M anilin + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V aralığında anilin polimerizasyonu (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).....	57
<b>Şekil 4.53.</b>	Pt elektrotta 0.1 M anilin + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V aralığında anilin polimerizasyonu (Tarama hızı: 100 mV/s, 15	

	döngü).....	58
<b>Şekil 4.54.</b>	GCE elektrotta 0.1 M anilin + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V aralığında anilin polimerizasyonu (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).....	58
<b>Şekil 4.55.</b>	0.1 M anilin + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı anilin polimerizasyonu sonucu elde edilen PANI modifiye Au elektrodun (a) ve çıplak Au elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).....	59
<b>Şekil 4.56.</b>	0.1 M anilin + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50M fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı anilin polimerizasyonu sonucu elde edilen PANI modifiye Pt elektrodun (a) ve çıplak Pt elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).....	60
<b>Şekil 4.57.</b>	0.1 M anilin + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı ile anilin polimerizasyonu sonucu elde edilen PANI modifiye GCE elektrodun (a) ve çıplak GCE elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).....	61
<b>Şekil 4.58.</b>	0.1 M anilin + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı anilin polimerizasyonu sonucu elde edilen PANI modifiye a) Au, b) Pt, c) GCE elektrotların 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponundaki 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).....	62
<b>Şekil 4.59.</b>	Polimerik film kalınlığının tespiti (PANI).....	63
<b>Şekil 4.60.</b>	Salınan asetaminofene ait diferansiyel puls voltamogramları (turuncu: tampon çözelti, yeşil: 5 dk, turkuvaz: 10 dk, sarı: 20 dk, pembe: 30 dk, siyah: 60 dk, mavi: 120 dk, kırmızı: 180 dk).....	64
<b>Şekil 4.61.</b>	Asetaminofenin zamana bağlı olarak salınımı.....	64
<b>Şekil 4.62.</b>	Au elektrotta 0.1 M pirol + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V aralığında pirol polimerizasyonu (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).....	65
<b>Şekil 4.63.</b>	Pt elektrotta 0.1 M pirol + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V aralığında pirol polimerizasyonu (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).....	66
<b>Şekil 4.64.</b>	GCE elektrotta 0.1 M pirol + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V aralığında pirol polimerizasyonu (Tarama hızı: 100 mV/s, 15	

	döngü).....	66
<b>Şekil 4.65.</b>	0.1 M pirol + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı pirol polimerizasyonu sonucu elde edilen PPy modifiye Au elektrodun (a) ve çıplak Au elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).....	67
<b>Şekil 4.66.</b>	0.1 M pirol + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı pirol polimerizasyonu sonucu elde edilen PPy modifiye Pt elektrodun (a) ve çıplak Pt elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100mV/s).....	67
<b>Şekil 4.67.</b>	0.1 M pirol + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı pirol polimerizasyonu sonucu elde edilen PPy modifiye GCE elektrodun (a) ve çıplak GCE elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).....	68
<b>Şekil 4.68.</b>	0.1 M pirol + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı pirol polimerizasyonu sonucu elde edilen PPy modifiye a) Au, b) Pt, c) GCE elektrotların 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponundaki 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).....	69
<b>Şekil 4.69.</b>	Polimerik film kalınlığının tespiti (PPy).....	70
<b>Şekil 4.70.</b>	Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramları (turuncu: tampon çözelti, yeşil: 5 dk, turkuvaz: 10 dk, sarı: 20 dk, pembe: 30 dk, siyah: 60 dk, mavi: 120 dk, kırmızı: 180 dk).....	71
<b>Şekil 4.71.</b>	Salınan asetaminofenin zamana bağlı olarak salınımı.....	71
<b>Şekil 4.72.</b>	PVF <sup>+</sup> modifiye Pt elektrodun 0.1 M NaClO <sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 tamponundaki çoklu dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s, 10 döngü).....	72
<b>Şekil 4.73.</b>	Au elektrotta 1.0 mg/mL PVF + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V aralığında polimerizasyon (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).....	73
<b>Şekil 4.74.</b>	Pt elektrotta 1.0 mg/mL PVF + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V aralığında polimerizasyon (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).....	74
<b>Şekil 4.75.</b>	GCE elektrotta 1.0 mg/mL PVF + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V aralığında polimerizasyon (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).....	74
<b>Şekil 4.76.</b>	1 mg/mL PVF + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı polimerizasyon sonucu elde edilen PVF <sup>+</sup> modifiye Au elektrodun	

	(a) ve çıplak Au elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).....	75
<b>Şekil 4.77.</b>	1 mg/mL PVF + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı polimerizasyon sonucu elde edilen PVF <sup>+</sup> modifiye Pt elektrodun (a) ve çıplak Pt elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).....	76
<b>Şekil 4.78.</b>	1 mg/mL PVF + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı polimerizasyon sonucu elde edilen PVF <sup>+</sup> modifiye GCE elektrodun (a) ve çıplak GCE elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).....	76
<b>Şekil 4.79.</b>	1mg/mL PVF + 0.1 M LiClO <sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı polimerizasyon sonucu elde edilen PVF <sup>+</sup> modifiye a) Au, b) Pt, c) GCE elektrotların 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponundaki 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).....	77
<b>Şekil 4.80.</b>	Polimerik film kalınlığının tespiti (PVF <sup>+</sup> ).....	78
<b>Şekil 4.81.</b>	Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramları (turuncu: ilaç içermeyen PVF <sup>+</sup> 'un 180 dk -0.1 V'da bekletilmesi, yeşil: 5 dk, turkuvaz: 10 dk, sarı: 20 dk, pembe: 30 dk, siyah: 60 dk, mavi: 120 dk, kırmızı: 180 dk).....	79
<b>Şekil 4.82.</b>	Salınan asetaminofenin zamana bağlı olarak salımı.....	79
<b>Şekil 4.83.</b>	Asetaminofenin zamana bağlı olarak salınımı: a) PEDOT, b) PANI, c) PPy, d) PVF <sup>+</sup> .....	80
<b>Şekil 4.84.</b>	Asetaminofenin zamana bağlı olarak salınımı a) PEDOT, b) PANI, c) PPy (-1.0 V'da tutulan), d) PVF <sup>+</sup> .....	81



## SİMGELER VE KISALTMALAR

EDOT	:	3,4-etilendioksitiyofen
Py	:	Pirol
ANI	:	Anilin
PVF	:	Poli(vinilferrosen)
PVF <sup>+</sup>	:	Poli(vinilferrosenyum)
Pt	:	Platin
Au	:	Altın
GCE	:	Camsı Karbon Elektrot
CV	:	Dönüşümlü Voltametri
DPV	:	Diferansiyel Puls Voltametri
SEM	:	Taramalı Elektron Mikroskopisi
UV-vis	:	Ultraviyole ve Görünür Bölge

## 1. GİRİŞ

İlaç etken maddelerinin salınım hızını kontrol ederek hedefe ulaştıran sistemlere “kontrollü ilaç salınım sistemleri” adı verilmektedir. Bu sistemler, ilaç etken maddesinin önceden belirlenmiş oranlarda ve spesifik zaman aralıklarında salınım yapmasına olanak sağlar. Kontrollü salınım sistemlerinin ana hedefi, kan plazmasındaki etkin madde miktarını sabitlemektir. İlaç alımında kullanılan klasik yöntemler tablet ya da kapsüllerin ağızdan alımı ya da enjeksiyon şeklindedir ve bu yöntemler tekrarlanan dozlarda ilaç alımını gerektirmektedirler. Böyle bir sistemde kandaki ilaç derişiminin başlangıçta bir süre arttığı daha sonra isekısa bir süre için sabit kalarak hızla azaldığı görölmektedir. Derişimin düşme süresi, ilacın metabolize edilme, parçalanma ya da etki alanından uzaklaşma gibi yollarla sisteme yararsız hale gelme hızına bağlıdır. İlacın kan plazmasındaki derişimietkin düzeyin altına düşebilir ya da toksik bölgeye çıkabilir. Bu da hastada istenmeyen yan etkilere sebep olabilir. Bu gibi sebeplerden dolayı kontrollü ilaç salınımı oldukça ilgi çeken başlıklar arasına girmiştir.

Birçok materyal arasında doğal biyolojik sistemlere benzerlikleri sebebiyle polimerik malzemelerin kullanımı oldukça yaygındır. İletken polimerler uygulama açısından diğer polimerik malzemelere göre oldukça ön plana çıkmaktadırlar. İletken polimerlerin diğer duyarlı polimerik malzemelere göre avantajları genel olarak elektroaktif türlere karşı geçirgen olmaları, farklı yöntemlerle kolaylıkla modifiye edilebilmeleri, birçok yüzeye kolaylıkla kaplanabilmeleri ve biyoyumlu malzemeler olmalarıdır. Bu polimerler yüksek iletkenliklerinin yanı sıra gözenekli bir yapıya ve yüksek yüzey alanına sahiptirler.

Bu tez çalışması kapsamında, poli(3,4-etilendioksitiyofen) (PEDOT) modifiye elektrotlar ağıri kesici ve ateş düşürücü bir ilaç olan asetaminofen (parasetamol) varlığında elektrokimyasal yöntemler (gerilim kontrollü kulometri ve dönüşümlü voltametri) kullanılarak hazırlanmış ve hazırlanan bu elektrotlar kontrollü ilaç salınımında kullanılmıştır. Polimerik yapıdaki ilacın kontrollü olarak salınımı sabit gerilim uygulayarak gerçekleştirilmiştir. Tez deneylerinde 3,4-etilendioksitiyofen (EDOT) elektropolimerizasyonu için uygun polimerizasyon koşullarının ve elektrot malzemesinin seçimi, polimerik film kalınlığı ve ilaç derişimi parametrelerinin

optimizasyonu, ilaç salınımı için uygun gerilimin saptanması ve uygun ilaç salınım süresinin optimizasyonu çalışmaları yapılmıştır. Salınan ilacın varlığı diferansiyel puls voltametri (DPV) ile kontrol edilmiştir. Ayrıca UV-vis spektroskopisi ile de salınan ilaç tayin edilmiştir. Hazırlanan ilaç salınım sisteminin performansı polianilin (PANI), polipirol (PPy) ve poli(vinilferrosenyum) (PVF<sup>+</sup>) kullanılarak hazırlanan diğer iletken polimer temelli sistemlerin performansı ile kıyaslanmıştır. Modifiye elektrotlar taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile karakterize edilmiştir.

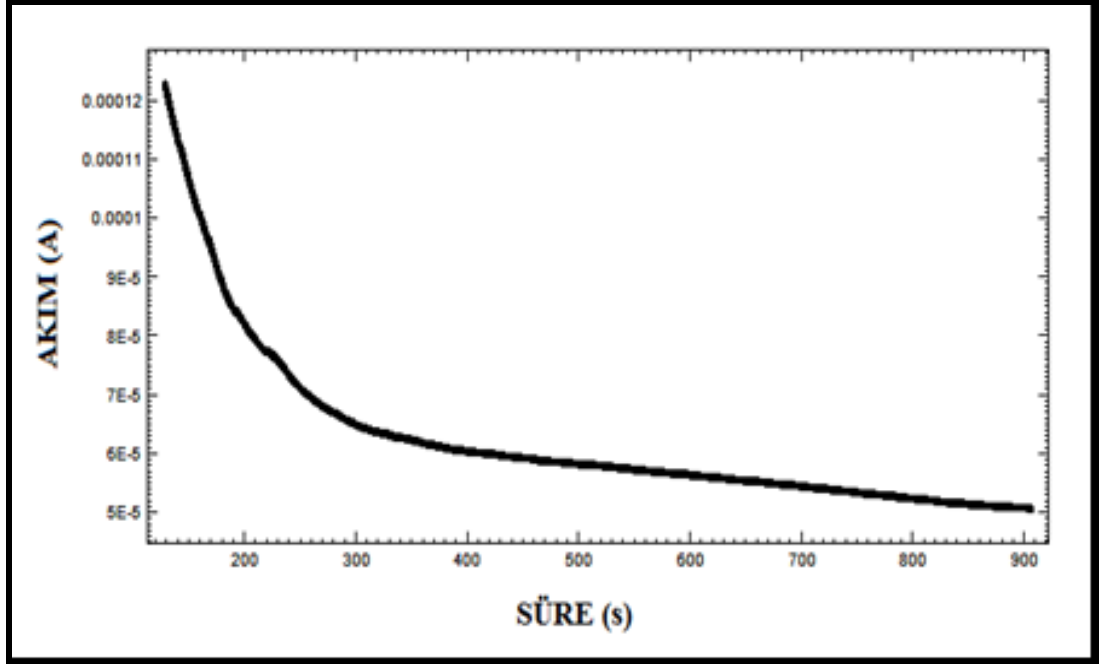
## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Elektrokimya**

Elektrokimya, bir kimyasal maddenin çözeltisi ile bir metalik iletken (metal, grafit veya yarı iletken gibi) ara yüzeyinde meydana gelen kimyasal değişimleri inceleyen kimyanın bir alt bilim dalıdır(Chang, 2006).Jaroslav Heyrovsky 1922’de şimdiki elektroanalitik kimyanın temeli olan polarografiyi keşfederek elektrokimyasal çalışmaları başlatmıştır. Elektrokimyasal tepkimeler, yükseltgenme-indirgenme türü tepkimelerdir. Elektrokimyasal işlemler, elektrokimyasal hücre adını alan bir düzenekte yürütülür. Elektrokimyasal hücre, incelenen maddeyi içeren bir çözelti, maddenin kimyasal dönüşüme uğradığı elektrotlar ve bu elektrotları birbirine bağlayan dış bir devreden oluşur. Hücrede bulunan iyon veya molekül halindeki madde katot adı verilen elektrotta elektron alarak indirgenir. Bu indirgenme ile elele yürüyen bir de yükseltgenme tepkimesi vardır. Anot adı verilen ikinci bir elektrotta ortaya çıkan yükseltgenme tepkimesi sırasında iyon veya molekül halindeki madde ya da elektrot malzemesinin kendisi elektron salıverir. Böylece elektrotlarda tepkimeye giren her bir tür, dış devrede belli sayıda elektronun iletilmesine neden olur. Elektrik akımı elektrik yükünün akışı nedeniyle oluşur. Elektrotları birbirine bağlayan devredeki metalik kısımlarda elektrik yükü elektronlar tarafından taşınır (Yıldız ve ark., 1997, Skoog ve ark., 1998).

#### **2.1.1. Gerilim Kontrollü Kulometri**

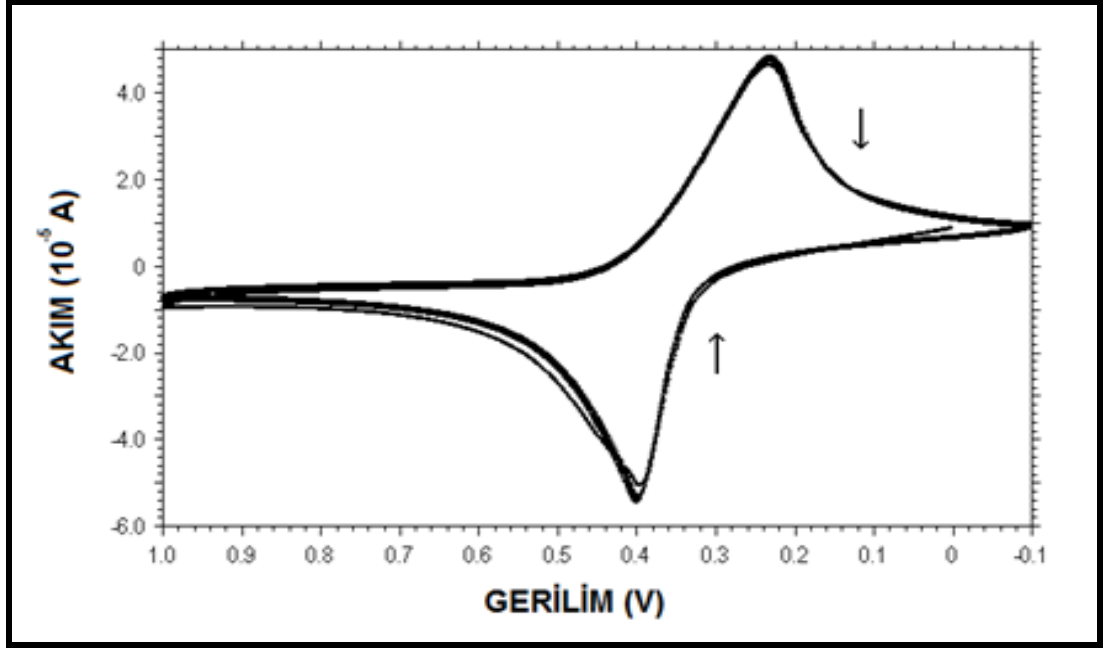
Bir elektroliz yapmanın en basit yolu, uygulanan hücre gerilimini aşağı yukarı sabit bir değerde tutmaktır. Elektroliz işleminin seçilen uygun bir gerilimde yapılması, her bir tepkimeyi inceleme olanağı verdiğiinden elektrokimyasal mekanizmaların belirlenmesinde çok yararlıdır. Böylece bir elektroliz hücresindeki diğer maddeleri etkilemeden istenilen bir madde yükseltgenebilir veya indirgenebilir. Ayrıca, birkaç adımda oluşan bir elektrot tepkimesi istenilen adımda incelenebilir. Gerilim kontrollü olarak yapılan elektroliz işlemi de voltametrik yöntemlerdeki gibi çalışma, karşılaştırma ve karşıt elektrotları içeren üç elektrotlu bir hücrede gerçekleştirilir. Elektroyükseltgenme durumunda çalışma elektrodu anot, karşıt elektrot katottur (Scwartz ve Shain, 1963). Şekil 2.1’de tipik bir gerilim kontrollü kulometri eğrisi görülmektedir.



Şekil 2.1. Sabit gerilimde akım-zaman ilişkisi.

### 2.1.2. Dönüşümlü Voltametri

Bu yöntem, karşılaştırma elektroduna göre çalışma elektrodunun geriliminin belirli bir gerilim programına uyacak şekilde değiştirilmesiyle uygulanır. Gerilim programı bir başlangıç gerilimi ( $E_1$ ) değerinden başlar. Zamanla doğrusal olarak değişen ileri yöndeki gerilim değerine ( $E_2$ ) ulaştıktan sonra tarama yönü ters çevrilir. Yeniden  $E_1$  başlangıç değerine ulaşıldığında gerilim programı tamamlanır. İleri ve geri yöndeki tarama hızları genellikle aynıdır. Ancak istenildiğinde farklı tarama hızları da uygulanabilir. İleriki yöndeki gerilim taraması sırasında çalışma ve karşıt elektrotlar arasında geçen akım kaydedilirse pik şeklinde bir akım-gerilim eğrisi elde edilir. Bu pik çözeltideki elektroaktif maddenin yükseltgenmesine (ya da indirgenmesine) karşındır. Gerilim tarama yönü ters çevrildiğinde yükseltgenmiş elektroaktif türün yeniden indirgenmesine (ya da yükseltgenmesine) karşı gelen bir geri pik gözlenir. Gerilim programı art arda uygulandığında ise birçok döngülü dönüşümlü voltamogram elde edilir (Şekil 2.2).

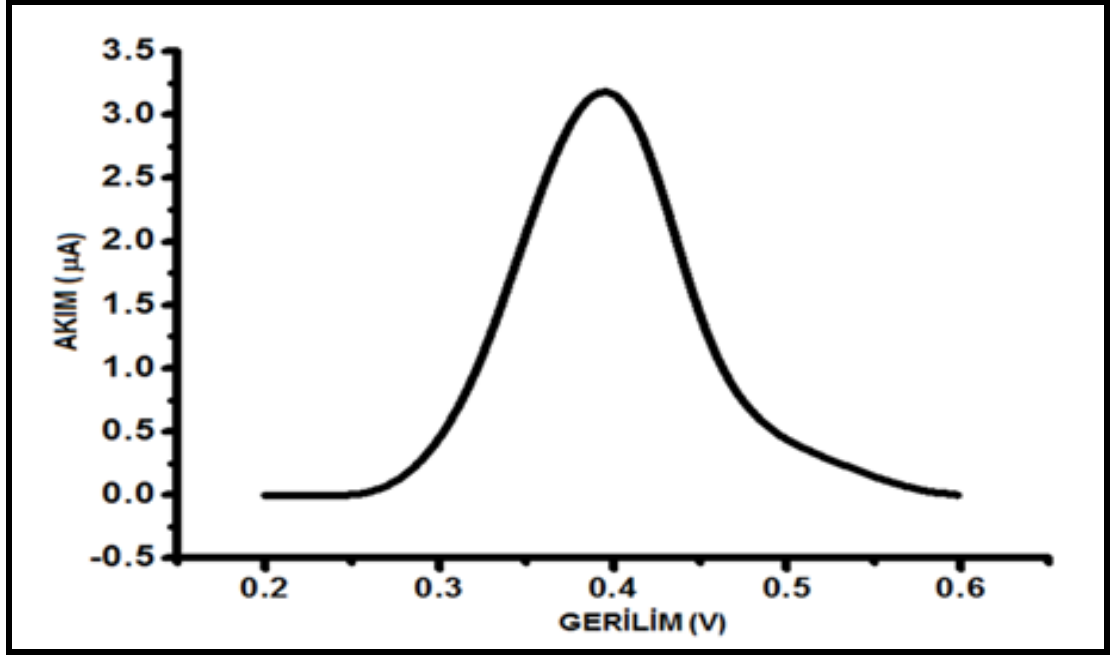


Şekil 2.2. Dönüşümlü çoklu voltamogram.

Bu sistemde çalışma elektroduna uygulanan gerilim elektroaktif maddenin yükseltgenme gerilimine ulaşınca yükseltgenme olayı başlar. Elektrot yüzeyini çevreleyen kısımdaki madde tüketilir. Bu nedenle akımda hızlı bir artış gözlenir. Bu sırada çalışma elektrodu civarında bir difüzyon tabakası oluşur ve çözülden elektrot yüzeyine doğru difüzyonla madde aktarımı başlar. Difüzyonla kütle aktarım hızı, elektron aktarım hızından çok daha küçük olduğunda voltamogramın tepe noktasından sonra üstel bir düşüş gözlenir. Dönüşümlü voltamogramların ayrıntılı olarak incelenmesi ile bir sistemin hangi gerilimlerde ve kaç adımda indirgenip yükseltgenebileceğini, elektrokimyasal açıdan tersinir olup olmadığını, elektrot tepkimesinin bir çözelti tepkimesi ile elele gidip gitmediğini, indirgenme veya yükseltgenme ürünlerinin kararlı olup olmadığını, elektrot tepkimesinde yer alan türlerin yüzeye tutunup tutunmadıklarını anlamak mümkündür. Dönüşümlü voltametrinin yararlı bir yönü de değişik tarama hızlarında uygulanabilmesidir. Böylece elektrot tepkimesiyle oluşan ara ürünlerin kararlılıklarıyla ilgili tespitler yapılabilir (Adams, 1969).

### 2.1.3. Diferansiyel Puls Sıyırma Voltametrisi

Sıyırma voltametrisi, analiz edilecek maddenin önce elektrot yüzeyinde biriktirilmesi sonra anodik veya katodik olarak sıyırılması ile madde miktarı tayininde kullanılan elektroanalitik tekniğe verilen isimdir. Sıyırma teknikleri eser analizde önemli bir yer tutar. Sıyırma voltametrisi iki ayrı adımdan oluşmaktadır. Örneğin, anodik sıyırma voltametrisinde birinci adımda, analizi yapılacak madde çalışma elektrodu üzerinde biriktirilir. İkinci adım olan sıyırma basamağında ise elektrot yüzeyinde biriktirilmiş olan maddeler gerilim taraması ile yükseltgenerek anodik akım elde edilir. Biriktirme basamağında elektrot gerilimi, analizi yapılacak maddenin indirgenme geriliminden daha katodik bir gerilimde tutulur. Elektrot yüzeyinin iyon değiştirici polimerik bir filmle kaplı olması durumunda herhangi bir gerilim uygulanmadan da önderiştirme işlemi gerçekleştirilebilir. Önderiştirme süresince çözelti karıştırılır. Biriktirilen maddenin elektrot yüzeyine ulaşma hızı, maddenin derişimine, çözeltinin difüzyon özelliklerine ve elektrodun alanına bağlı olarak değişir. Doğru sonuçlar alabilmek için karıştırma hızı, biriktirme süresi ve sıcaklık gibi biriktirme koşullarının analiz süresince sabit tutulması gerekir. Elde edilen sıyırma piklerinin yüksekliği elektrot yüzeyinde biriktirilecek maddenin çözeltideki derişimine, eğer uygulanıyor ise önderiştirme gerilimine ve süresine, bu sırada çözeltinin karıştırılma hızına ve sıyırma sırasında uygulanan gerilim tarama hızına bağlıdır (Bard ve Faulkner, 1944). Şekil 2.3'te tipik bir diferansiyel anodik puls voltamogramı verilmektedir.

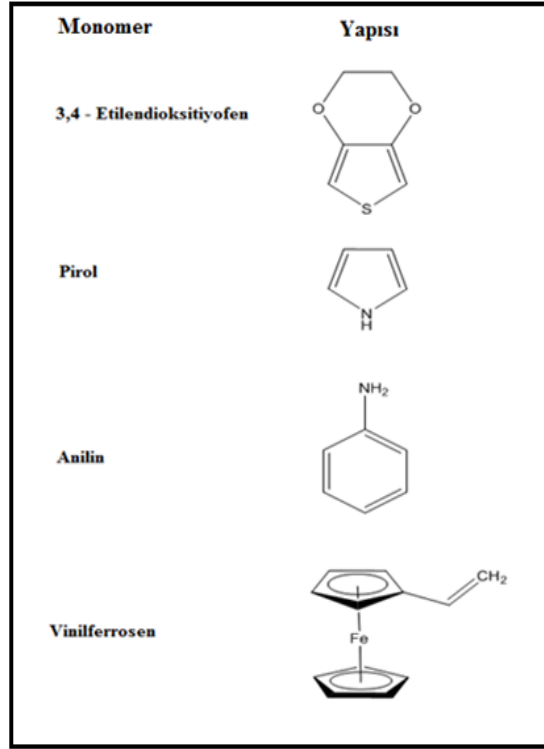


Şekil 2.3. Diferansiyel anodik puls voltamogramı.

## 2.2. İletken Polimerler

Bundan otuz yıl öncesine kadar bütün karbon-bazlı polimerlere çok iyi yalıtkan olarak bakılıyordu. Ancak bu dar bakış açısı 1977'de Alan J. Heeger, Alan G. MacDiarmid ve Hideki Shirakawa isimli bilim adamlarının yaptıkları çalışmalarla değişti. Bu bilim adamları bir polimer olan poliasetilenin hemen hemen bir metal gibi iletken olabileceğini gösterdiler. Bu bilim adamları bu buluşları ve polimerlerle ilgili sonraki çalışmalarından dolayı 2000 yılındaki Nobel Kimya ödülüne layık görülmüşlerdir. Poliasetilen dışında polipirol, politiyofen ve türevleri, polianilin, poli(vinilferrosen), polifenilen ve polifenilenvinilen iletken polimerlere örnek olarak verilebilir. İletken polimerlerin temel özelliği polimerin omurgası (ana zincir) boyunca konjuge (ardışık sıralanmış) çift bağların olmasıdır. Konjugasyonda, karbon atomları arasındaki bağlar birbiri ardı sıra değişen tek ve çift bağlar şeklinde dizilmişlerdir. Konjugasyon tek başına polimer maddeyi iletken yapmak için yeterli değildir. Polimere dopant (katkı) maddeler eklenerek iletkenlikleri artırılabilir. Özellikle polipirol ve politiyofen katkılı biçimde doğrudan sentezlenebilir ve havada çok kararlıdır. Şekil 2.4 iletken polimer sentezinde kullanılan bazı monomerlerin yapısı gösterilmektedir.





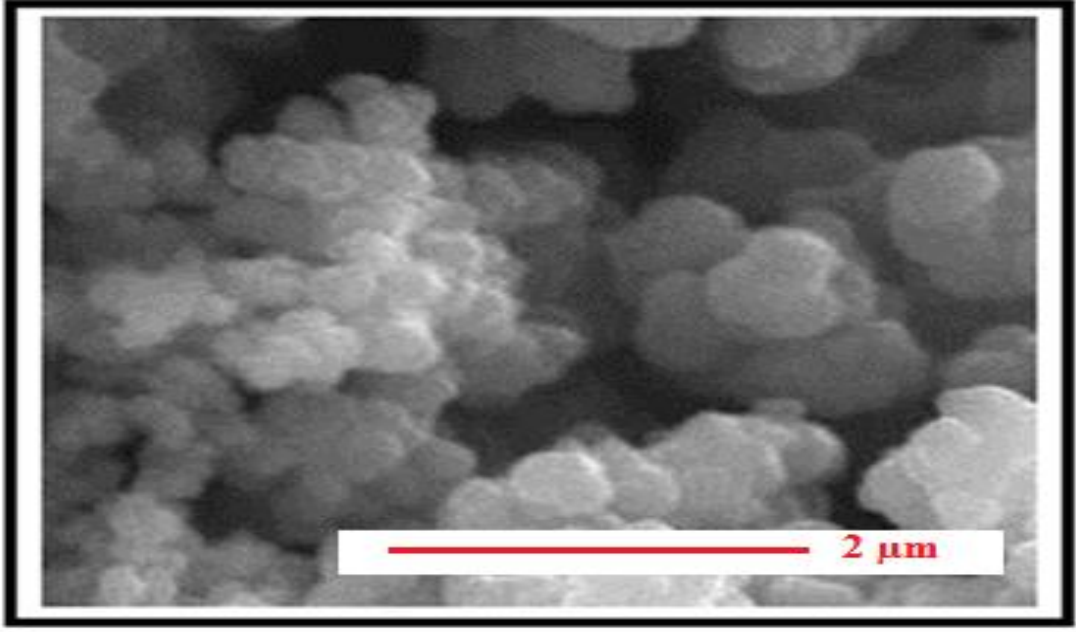
Şekil 2.4. İletken polimer sentezinde kullanılan bazı monomerler.

### 2.3. Modifiye Elektrotlar

Elektrot yüzeyine, kimyasal maddelerin kendiliğinden ya da dışarıdan bir etkiyle tutturulmasıyla elde edilen elektrotlara modifiye elektrot denir. Modifiye edilmiş elektrotlar, elektrokataliz, elektrosentez, biyosensör uygulamaları, ilaç salınım sistemleri, korozyon ve enerji uygulamaları gibi birçok farklı alanda kullanım sahası bulmaktadırlar. Özellikle elektroaktif polimer ile kaplı modifiye elektrotlar yüzey özellikleri kolaylıkla kontrol edilebildiğinden çok fazla tercih edilir olmuştur. Modifiye elektrotlar, elektrokimyasal tepkime hızının denetlenmesi gibi istenilen özellikleri elde etmede de kullanılır ve elektron aktarım tepkimelerinin hızlandırılması, seçici ve hassas tayin gibi çeşitli avantajlar sağlarlar. Elektrot yüzeyine modifiye edilen maddelerden genel olarak elektrodun iletkenliğini azaltmaması beklenir. Modifiye edici malzemeler hem organik hem de inorganik olabilirler. Organik maddelerde genellikle polimerler kullanılırken inorganik maddelerde ise ligandlar, kompleksler ya da metal oksitleri kullanılmaktadır (Çelikkan, 2001).

#### **2.4. Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM)**

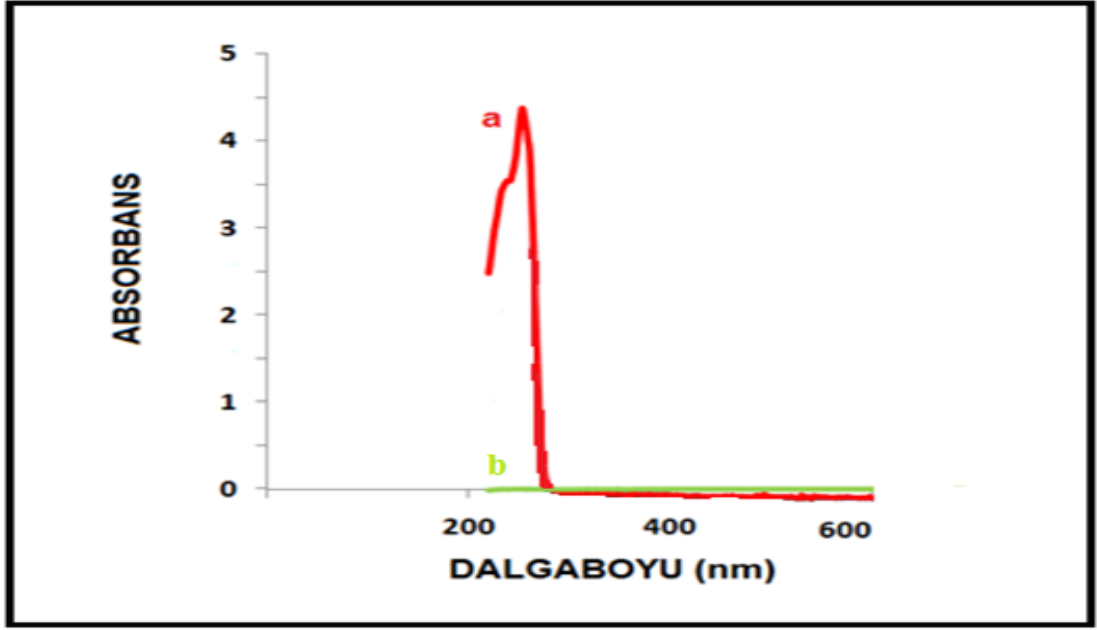
Taramalı elektron mikroskobu (SEM) sayesinde, bir cisim yaklaşık bir milyon defa büyütüp, bunu bir ekranda göstermek ve buradan fotoğrafını almak mümkündür (Şekil 2.5). Bu şekilde yapılan bir büyütmeyle bir kristal şebekesindeki atomların dizilişi incelenebilir. En iyi optik mikroskoplarda ise bu büyütme ancak birkaç bin defa olmaktadır. Bu mikroskopi tekniği çok küçük bir alana odaklanan yüksek enerjili elektronlarla yüzeyin taranması prensibiyle çalışır. SEM'deki yüksek ayırıcılığın sebebi kullanılan elektronun dalga boyunun ışığa göre birkaç bin defa daha küçük olmasıdır. Taramalı elektron mikroskobunun çalışma prensibi şu şekilde olmaktadır: Yüksek enerjili demet elektronları numune atomlarının dış yörünge elektronları ile elastik olmayan girişimi sonucunda düşük enerjili Auger elektronları oluşur. Bu elektronlar numune yüzeyi hakkında bilgi taşır. Yine yörünge elektronları ile olan girişimler sonucunda yörüngelerinden atılan veya enerjisi azalan demet elektronları numune yüzeyine doğru hareket ederek yüzeyde toplanırlar. İkincil elektronlar olarak adlandırılan bu türler numune odasında bulunan sintilatörde toplanarak ikincil elektron görüntüsü sinyaline çevrilir. İkincil elektronlar numune yüzeyinin 10 nm veya daha düşük derinlikten geldiği için numunenin yüksek çözünürlüğe sahip topografik görüntüsünün elde edilmesinde kullanılır (Mullan 2006; Smith., 1955).



Şekil 2.5. Bir iletken polimer modifiye elektroda ait SEM görüntüsü.

## 2.5. Ultraviyole ve Görünür Bölge (UV-vis) Moleküler Absorpsiyon Spektroskopisi

Ultraviyole ve görünür bölge (UV-vis) moleküler absorpsiyon spektroskopisi ışın demetinin bir örnekten geçtikten veya bir örnek yüzeyinden yansıtıldıktan sonraki azalmasının ölçülmesidir. UV-vis spektroskopisi genellikle çözeltideki moleküller veya inorganik iyon ve komplekslerin ölçümünde kullanılır. Birçok molekül UV veya vis dalgaboylarını absorplar. Farklı moleküller farklı dalga boylarını absorplamaktadır. Işığın absorplanmasını incelemek için kullanılan düzeneğe UV-vis absorpsiyon spektrofotometresi denir. Bu spektrofotometreler 100 ile yaklaşık 800 nm arasında değişen bir tarama yapabilirler. Tek yollu ve çift yollu olmak üzere iki türü vardır. Çift ışık yollu bir spektrofotometrede ışık kaynağından çıkan ışık önce yarıktan geçerek ışık bölücüye kadar gelir, sonra ışık iki eşit parçaya bölünerek uygun optik sistem yardımıyla referans ve örnek küvetine ayrı ayrı gönderilir, küvetlerden çıkan ışık dedektörlere gelir ve burada bu ışık şiddetleri ölçülür ve kaydedilir (Şekil 2.6). Ölçüm sonucunda alınan tümdataalar absorbansa karşı dalga boyu grafiğine geçirilir ve gerekli hesaplamalar grafik yardımıile yapılır.



Şekil 2.6. (A) İlaç salınımına ait UV-vis spektrumu, (B) Fosfat tamponu (baseline)'a ait UV-vis spektrumu.

## 2.6. Kontrollü İlaç Salınımı

Etkin maddenin salınım hızını kontrol ederek hedef hücreye ulaştıran sistemlere “*kontrollü salınım sistemleri*” denilir.Özetlekontrollü salınım sistemleri ilacı taşıyan ve taşıdıkları ilacı istenilen hız ve sürede salabilen sistemlerdir. Kontrollü salınım sistemleri özellikle pH, iyonik kuvvetler, mobilite hızı ve enzim gibi fizyolojik koşulları oluşturan faktörlerden etkilenmektedir.Etki yerine hedeflendirilmek üzere hazırlanan taşıyıcı sistemler de kontrollü salınım sistemleri arasındadır (Reyhan, 2007).Son yıllarda yapılan araştırmalarda etkin maddeyi vücudun belirli bölgesine bırakan veya uzun zamanlı ilaç salınım hızını kontrol eden salınım sistemleri geliştirilmiş ve bu sistemlerin özellikle tıp, eczacılık, gen mühendisliği gibi bilim dallarında kullanılmasında büyük bir artış olmuştur. İlaç daha az dozda ve sıklıkta almak hastanın yan ve zararlı etkilerden korunmasını sağlayarak yaşam kalitesini arttırır. İlacın etkisinin devam etmesini sağlamak için kontrollü salınım yapan sistemler hastalıklı dokuya yerleştirilir ve etkin maddenin istenilen bölgelere ulaştırılması istenir. Klasik ilaç alımı kapsüller ve tablet ile ağızdan veya enjeksiyonşeklinindedir. Bu alım türlerinde ilacın plazma düzeyini etkili dozda tutabilmek için ilacın sık ve tekrarlanan dozlarda alınması gerekmektedir. Literatürde, ilaç alımı sonrasında kandaki ilaç derişiminin bir süre arttığı ve çok kısa

bir süre sabit kalarak hızla azaldığı görülmektedir. Derişimin hızlıca düşmesi sonucunda yeni bir doz uygulanarak etkin madde-plazma düzeyi etkili alanda tutulmaya çalışılır ve tedavi bu işlemin birkaç defa tekrarlanmasıyla sağlanabilir. Derişimin düşme süresi, ilacın metabolize edilme, parçalanma ya da etki alanından uzaklaşma gibi sebeplerle vücudu etkilememe hızına bağlıdır. İşte bu sebeplerden dolayı, ilacın kan plazmasındaki derişimi etkin düzeyin altına düşebilir veya toksik düzeyin üzerine çıkabilir durum böyle olurken etkin düzeyin altındaki ve toksik düzeydeki bölgelerde, hastada istenmeyen yan etkiler meydana gelebilmektedir (Zhang ve ark., 2005; Qui ve ark., 2001). Kontrollü salım sistemlerinde ise belirli bir doz alındıktan sonra etkin madde plazma düzeyi istenilen sürede sabit kalır ve böylece hasta sık sık ilaç almaz. Plazmanın etkin madde düzeyi değişmediği için de tedavi düşük dozda ve aynı seviyedeki aktif madde ile sağlanmış olur. Bir salınım sisteminin asıl amacı, istenilen anatomik bölgeye tedavi edici bir salınım ve istenilen süre zarfında yine tedavi edici bir düzeyde ilaç derişimini elde etmektir (Liechty ve ark., 2010).

## **2.7. Önceki Çalışmalar**

1970'li yıllarda ilk kez A. J. Heeger, A. G. MacDiarmid, H. Shirakawa tarafından keşfedilen konjuge bağ düzenindeki bir polimerin elektronlar üzerinden elektriği iletebileceği olgusu bu alandaki çalışmalarının sonucunda bu bilim insanlarına 2000 yılında Nobel ödülü getirmiştir (Shirakawa ve ark., 1977). İletken polimerlerin günümüzde çok farklı alanlarda kullanım sahası bulunmaktadır.

Son yıllarda kontrollü ilaç salınımı oldukça dikkat çeken başlıklar arasına girmiştir (Allen ve Cullis, 2004; Greiner ve ark., 2006; Liu ve ark., 2007; Gilmore ve ark., 2008). Vücudun belirli bölgelerine ilacı bırakabilen ya da uzun süreli ilaç salım hızını kontrol edebilen salım sistemlerine gereksinim her geçen gün artış göstermektedir. Bölgesel veya sistematik olarak kullanılan kontrollü salınım sistemleri etkin maddenin önceden belirlenmiş oranlarda ve spesifik zaman aralıklarında salınım yapmasını sağlar. Bu sistemlerin temel hedefi etkin maddenin istenilen oranlarda salınımını sağlayarak kan plazma konsantrasyonundaki etkin madde miktarını sabitlemektir. Böyle sistemlerin geliştirilmesi mümkün olmakla beraber halen bu önemli alandaki çalışmalar daha iyiyi bulma amaçlı hızla devam

etmektedir. İlaç güvenliği ve ilacın istenilen etkinliği sağlayabilme yeteneği büyük oranda arttırılabilmekle birlikte yeni tedavi tekniklerinin geliştirilmesi kaçınılmazdır. İletken polimerlerle yapılan çalışmalar öne çıkan çalışmalar arasındadır ve literatürde öncü dergilerde bu çalışmaların sonuçları yer almaya hızla devam etmektedir (Xu ve ark., 2005; Ravichadran ve ark., 2010; Hu ve ark., 2014; Anderson ve Davis, 2015). İlaç moleküllerinin dopant olarak kullanıldığı ve sonrasında dış bir etkiye bağlı olarak salındığı çalışmalar oldukça ilgi çekmektedir (Guimard ve ark., 2007; Bayer ve ark., 2008; Collazos-Castro ve ark., 2010).

Wei ve arkadaşları nanotüp, nanoçubuk ve nanoağ yapılarındaki polipirole heparin doplayarak ilaç salınımı uygulamaları için ilaç katkılı polimeri karakterize etmişlerdir (Wei ve ark., 2010). Pirolün heparin ile elektropolimerizasyonu Ma ve arkadaşları tarafından da gösterilmiştir (Ma ve ark., 2011). Sirivisoot ve arkadaşları titanyum üzerine monomer (pirol) ve ilaç dopantını içeren fosfat tamponu kullanarak 0.0-1.1 V arasında dönüşümlü voltametri (CV) tekniği ile polipirol kaplamış ve sonrasında uygulanan sabit negatif gerilim sonrasında polimer sistemin yapısında bulunan penisilin, streptomisin, deksametazon gibi ilaçlar salınmıştır. Salınan ilaç varlığı redoks aktivitesine bağlı olarak CV tekniği ve ayrıca UV-vis spektroskopisi kullanılarak tespit edilmiştir (Sirivisoot ve ark., 2011). Lira ve Cordoba de Torresi elektrokimyasal yolla hazırlanan polianilin-poliakrilamid kompozitleri safran çözeltisi içerisinde bekleterek safranı komposit içine yüklemiş ve bu model molekülün asidik ortamda veya sabit gerilim uygulayarak kontrollü olarak salınımını incelemişlerdir (Lira, 2005; Cordoba de Torres, 2008). Salınan safran miktarı UV-vis spektroskopisi ile tayin edilmiştir. Elektrokimyasal yolla hazırlanan polianilin ve poli(2-hidroksietilmetakrilat)-poli(*N*-vinilpirolidion) kompozitleri -0.2 V ile +0.8 V arasında Pt elektrot üzerine 15 döngüde CV tekniği ile kaplanmıştır. Bu sistem değişen gözenek yapısıyla alakalı olarak ilaç salınım kullanım amaçlı olarak planlanmıştır. Polimerin redoks aktivitesindeki değişikliklerden faydalanılarak ilaç salınımı kontrol edilebilir (Low ve ark., 2000). Abidian ve arkadaşları poli(3,4-etilendioksitiyofen) modifiye elektrotlar kullanarak deksametazon salınımını incelemişlerdir. Polimerin yükseltgenmiş ve indirgenmiş halleri arasındaki hacim değişikliği ve gözenek boyutu değişikliği ilacın salınmasını sağlar (Abidian ve ark., 2006). Ge ve arkadaşları, polipirol nanopartiküllerine ilaç yükleyerek elektriksel alan

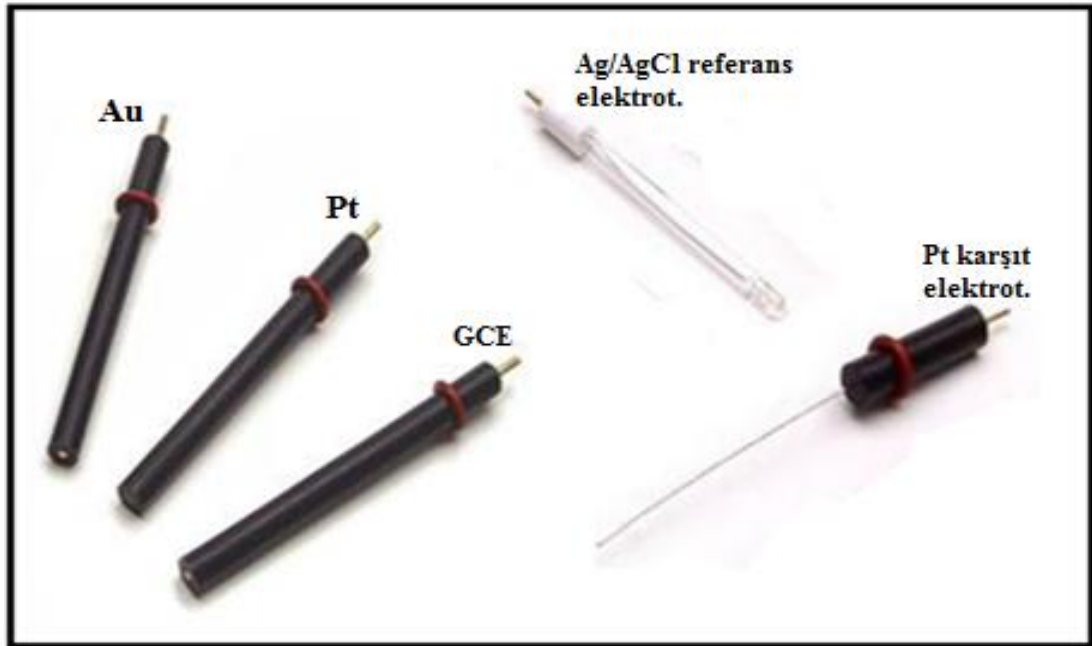
ve sıcaklığa dayalı ilaç taşıyıcı sistemler tasarlamışlardır (Ge ve ark., 2012). Chiang ve arkadaşları, yakın infrared temelli ilaç salınım sistemleri geliştirmişlerdir. Kullanılan ilaç bir antibiyotik olan Vancomycindir. Bu çalışmada polipirol nanopartikülleri poly(D,L-laktik asit-ko-glikolik asit) ile çevrelenmiştir (Chiang ve ark., 2015). Poli(3,4-etilendioksitiyofen)/karbon nanotüp kompozitleri deksametazon varlığında hazırlanarak kontrollü ilaç salınımında kullanılmıştır (Kolarcik ve ark., 2015).

Literatür özelliğinden de anlaşılacağı üzere iletken polimer temelli kontrollü ilaç salınım sistemleri güvenilirliği tam olarak tespit edilemeyen klasik yöntemlere göre pratik, ucuz yöntemler olarak üstün avantajlar sağlamaktadır. Tek başına bir iletken polimer monomerinin ilaç molekülü ile katkılanması ile birkaç dakika içerisinde ilaç salınımı için sistemlerin hazırlanması mümkündür. Bu sistemlerle ayrı bir ilaç yükleme basamağına gerek kalmamaktadır.

### 3. MATERYAL ve YÖNTEM

#### 3.1. Kullanılan Aletler ve Elektrotlar

Sabit gerilimde kulometri, dönüşümlü voltametri ve diferansiyel puls voltametri sistemi ile gerçekleştirildi. Bu sistem AUTOLAB-PGSTAT 204 elektroanaliz sistemi ile gerçekleştirildi. Bu sistem NOVA yazılım sistemi ile desteklenmektedir (Metrohm, Hollanda). Üçlü elektrot sistemi çalışma elektrodu, Ag/AgCl referans elektrot (BASi, Lafayette, ABD) ve platin (Pt) karşıt elektrottan oluşmaktadır. Tez deneylerinde çalışma elektrodu olarak Pt (2 mm çapında, BASi, Lafayette, ABD), altın (Au) (2 mm çapında, BASi, Lafayette, ABD) ve camsı karbon elektrot (GCE) (3 mm çapında, Metrohm, Hollanda) kullanılmıştır. Taramalı elektron mikroskobu görüntüleri Tescan Vega LSU (Çek Cumhuriyeti) ile alınmıştır. UV-vis ölçümleri için Shimadzu BioSpec-nano spektrofotometresi (Japonya) kullanılmıştır. Deneylerde kullanılan elektrotlar aşağıdaki şekilde gösterilmektedir (Şekil 4.1):



Şekil 3.1. Çalışma elektrotları; Au, Pt ve GCE elektrotlar, Ag/AgCl referans elektrot ve Pt karşıt elektrot.

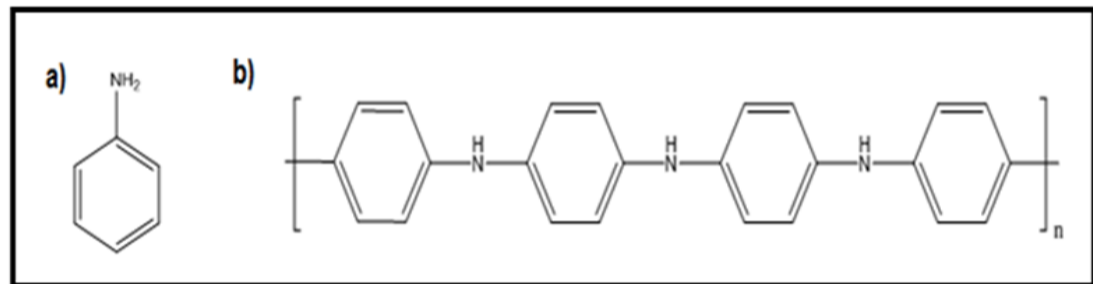
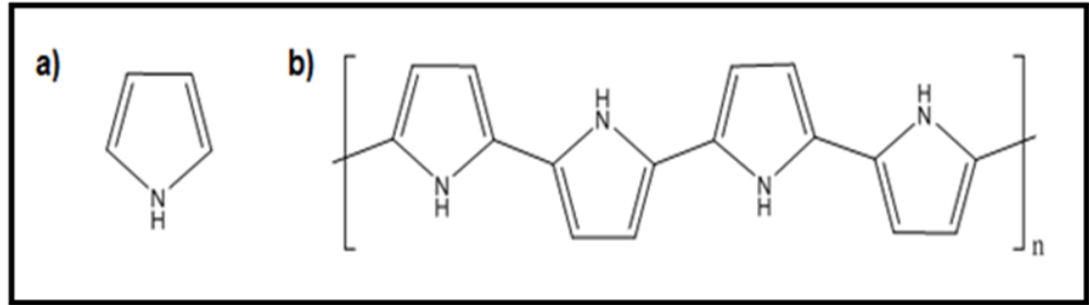
Çalışma elektrotlarının temizliği için 0.05  $\mu\text{m}$ 'lık alümina ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) çamuru kullanılmıştır. Temizlenen elektrotlar 5 dakika sonikatörde bekletilmiş ve sonrasında kurutulmuştur. Referans elektrot kullanılmadığı zamanlarda doymun 3 M'luk KCl çözeltisi içerisinde muhafaza edilmiştir.



### 3.2. Reaktifler

3,4-etilendioksitiyofen (%97), anilin (%99.5), pirol (%98), vinilferrosen, asetaminofen (%99), lityum perklorat (LiClO<sub>4</sub>) Sigma-Aldrich'ten alındı. Diğer kimyasallar, Sigma-Aldrich ve Merck'ten temin edildi. Deneyleerde kullanılan kimyasallar analitik saflıktadır.

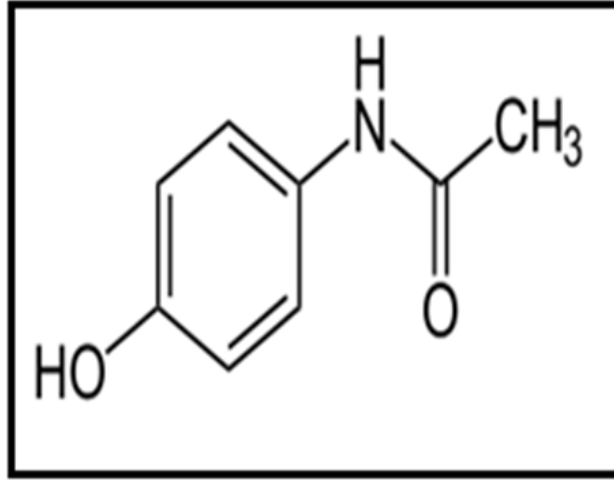
Deneyleerde kullanılan monomerlerin yapısı ve oluşan iletken polimerler aşığıdaki şekillerde verilmektedir (Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4 ve Şekil 4.5):





Şekil 3.5. a) Vinilferrosen ve b) poli(vinilferrosen)'in kimyasal yapısı.

Şekil 3.6'da ise kullanılan ilaç molekülü asetaminofenin kimyasal yapısı verilmektedir.



Şekil 3.6. Asetaminofenin kimyasal yapısı.

### 3.3. Kullanılan Monomerlerin Destilasyon ile Saflaştırılması

Proje deneylerinde kullanılan monomerler; 3,4-etilendioksitiyofen (EDOT), anilin (ANI) ve pirol (Py)'dür. Bu monomerlerden anilin ve pirol hazırlanan monomer çözeltilerinin kararlılığının ve saflığının artırılması ve bu monomerlerin deney esnasında fotokimyasal bozunmasını en aza indirmek için destile edilmelidir. Her deney öncesi bu monomerlere ait deneyler taze destillenmiş monomerler kullanılarak yapılmıştır. Destilasyon sonrası destillenen ve kullanılmadan kalan monomer küçük koyu kimyasal şişelerinde içerisinde azot gazı geçirildikten sonra buzdolabında muhafaza edilmiştir. Monomerlerin renginde herhangi bir koyulaşma gözlenmediği takdirde bu saklanan monomerler kullanılmıştır. Aksi takdirde bu monomerler tekrar destillenerek kullanılmıştır.

### **3.4. Vinilferrosenin Kimyasal Polimerizasyonu ile Poli(vinilferrosen)(PVF) Eldesi**

Poli(3,4-etilendioksitiyofen) (PEDOT) ile asetaminofen salımının performansının kıyaslandığı polimerlerden biri olan poli(vinilferrosen) (PVF) kimyasal polimerizasyon ile sentezlenmiştir. 4.24 g vinilferrosen, 5.0 mL destile benzen ve 0.0328 g radikal başlatıcı (2,2'-azobis (2-metil-propiyonitril) (AIBN) Carius tüpünde homojen çözelti oluncaya kadar karıştırıldı. Elde edilen çözelti sıvı azot ortamında gazsızlaştırıldı ve benzen iyice uzaklaştırıldı. Daha sonra Carius tüpü vakum etüvünde 70 °C'de 24 saat süresince polimerizasyon için tutuldu. Etüvden çıkarılan madde sıvıdır. Elde edilen poli(vinilferrosen) (PVF) destile benzende çözüldü. Çözelti içinde saf metil alkol bulunan bir kaba aktarılarak yeniden çöktürüldü ve sonrasında Gooch krozesi kullanılarak süzüldü. Yeniden destile benzende çözme ve saf metil alkolde çöktürme işlemlerinden sonra elde edilen çökelek süzülerek ayrıldı ve vakum etüvünde 24 saat 60 °C'de kurutuldu (Verim: % 64.9) (Kunitake ve Nakashima, 1969; Kuralay ve ark., 2005).

Elde edilen PVF'nin metilen klorür/lityum perklorat içeren çözücü/destek elektrolit sisteminde çözeltisi hazırlandı ve çözelti içerisinden saf azot gazı geçirildi. Bu çözelti kullanılarak sentezlenen PVF'nin yükseltgenmiş formu olan ve elektrot yüzeyine kolaylıkla elektrokimyasal olarak çöktürebilen poli(vinilferrosenyum) (PVF<sup>+</sup>)'un elektrot yüzeyine modifikasyonu sağlandı ve proje deneylerinde PEDOT'ın asetaminofen salım performansı ile kıyaslamada PVF'nin yükseltgenmiş şekli olan pozitif yüklü PVF<sup>+</sup> kullanıldı.

### **3.5. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması ve Deneysel Ortam**

Deneyleerde kullanılan çözeltiler kullanılmadan önce oksijenden arındırıldı. Bu amaçla çözeltilerden % 99.99 saflıkta azot gazı (BOS) geçirildi. Bütün deneyler oda koşullarında gerçekleştirildi. Her ölçüm 3 kez tekrar edildi.

50 mM pH 7.4 fosfat tamponu NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O ve Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O'dan hazırlanmıştır. Bu tampon asetaminofenin elektropolimerizasyonla polimerik yapıya girmesi sırasında çözücü olarak kullanılmıştır. Deneyleerde hazırlanan polimer modifiye elektrotların davranışlarını incelemek adına elektrolit olarak 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponu kullanılmıştır.

**3,4-etilendioksitiyofen (EDOT) çözeltilisinin hazırlanması:** 0.1 M EDOT çözeltilisi, 0.1 M LiClO<sub>4</sub> ve 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda hazırlandı.

**Pirol (Py) Çözeltilisinin Hazırlanması:** 0.1 M Py, 0.1 M LiClO<sub>4</sub> ve 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda hazırlandı ve sonrasında kontrol deneyleri için 0.1 M Py ve 0.1 M LiClO<sub>4</sub> içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda hazırlandı.

**Anilin (ANI) Çözeltilisinin Hazırlanması:** 0.1 M ANI, 0.1 M LiClO<sub>4</sub> ve 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda hazırlandı. Kontrol deneyleri için 0.1 M ANI ve 0.1 M LiClO<sub>4</sub> içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda hazırlandı.

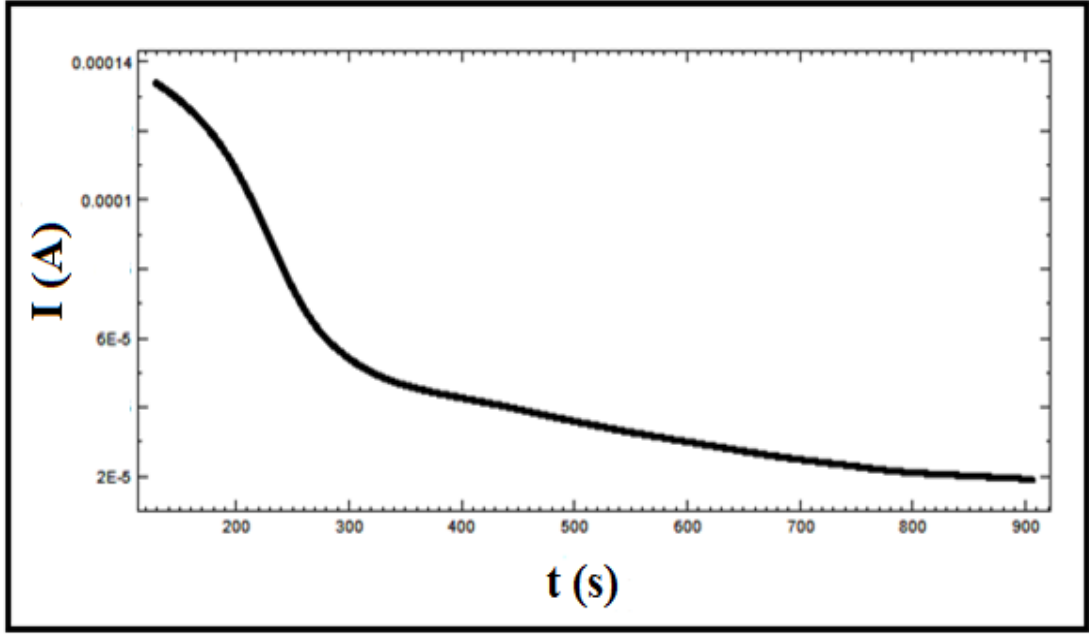
**Vinilferrosen Çözeltilisinin Hazırlanması:** 1.0 mg/mL vinilferrosen, 0.1 M LiClO<sub>4</sub> ve 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda hazırlandı ve kontrol deneyleri için 1.0 mg/mL vinilferrosen ve 0.1 M LiClO<sub>4</sub> içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda hazırlandı.

#### **4. BULGULAR ve TARTIŞMA**

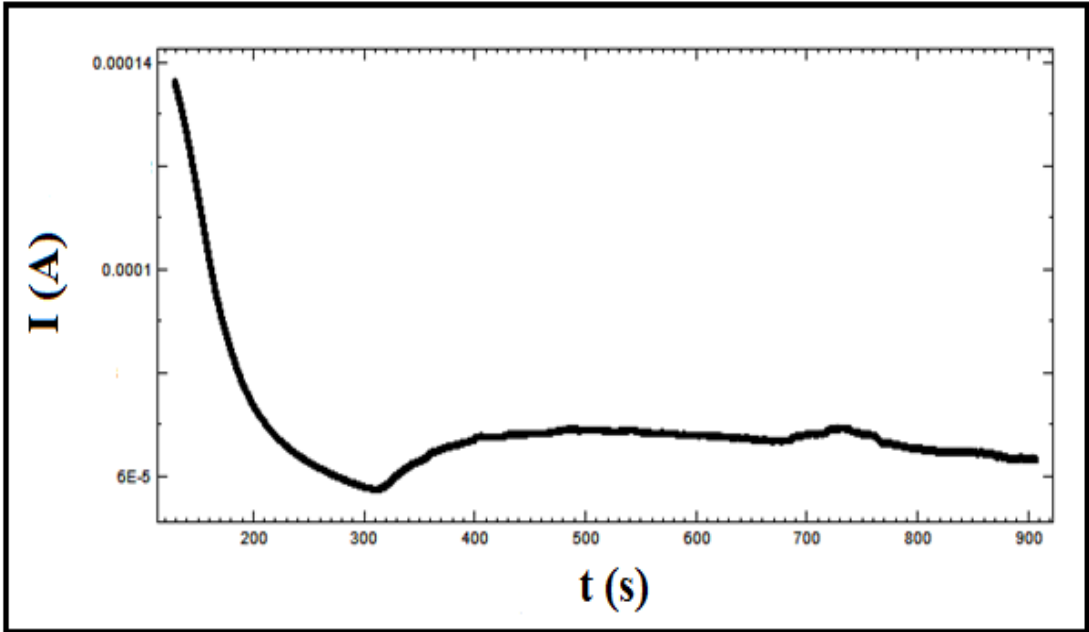
İletken polimerler genellikle monomer ve uygun bir destek elektrolit içeren çözelti kullanılarak sabit gerilim (i-t) uygulaması veya dönüşümlü voltametri (CV) yöntemiyle elektrot yüzeyine kaplanırlar (Zhou ve ark., 2012, Bolat ve ark., 2013). Deneyleerde poli(3,4-etilendioksitiyofen) (PEDOT) sabit gerilim uygulayarak ve CV yöntemi ile altın (Au), platin (Pt) ve camsı karbon (GCE) elektrotlar üzerine kaplanmıştır ve 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda elde edilen PEDOT modifiye elektrotların elektrokimyasal davranışı incelenmiştir. EDOT polimerizasyonu sırasında kullanılan model ilaç molekülü asetaminofendir. Asetaminofen (parasetamol), ateş düşürücü ve ağrı kesici etkiye sahip bir ilaç etken maddesidir. Gastrointestinal sistemde yan etkisinin hemen hemen olmaması, güvenilirliği ve gebelerde kullanılabilmesi asetaminofenin her zaman ön planda olan bir analjezik olmasını sağlamıştır. Özellikle aspirine duyarlı olan hastalarda sıklıkla tercih edilmektedir.

##### **4.1. Poli(3,4-etilendioksitiyofen) İçin Uygun Elektropolimerizasyon Koşulunun Tespiti ve Poli(3,4-etilendioksitiyofen) İçin Uygun Elektrot Malzemesinin Seçilmesi**

Poli(3,4-etilendioksitiyofen) (PEDOT), monomeri olan 3,4-etilendioksitiyofen (EDOT) (0.1 M), 2.5 mg/mL asetaminofen ve 0.1 M LiClO<sub>4</sub> kullanılarak pH 7.4 fosfat tamponu içerisinde +1.2 V'da (Ag/AgCl'e karşı) 900 s boyunca Au elektrot yüzeyinde polimerleştirildi. Şekil 4.1 bu elektropolimerizasyona ait i-t eğrisini göstermektedir. PEDOT yine, monomeri olan EDOT (0.1 M) ve 0.1 M LiClO<sub>4</sub> kullanılarak pH 7.4 fosfat tamponu içerisinde +1.2 V'da (Ag/AgCl'e karşı) 900 s boyunca Au elektrot yüzeyinde polimerleştirildi (Şekil 4.2). Sonraki aşamalarda ilaçlı ve ilaçsız ortamda hazırlanan elektrotların 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda elektrokimyasal davranışları incelendi. Bu iki i-t eğrisi karşılaştırıldığında ilaç varlığında 900 s'lik polimerizasyon eğrisinde herhangi bir problemin yaşanmadığı görülmektedir. İlaçsız elektropolimerizasyonda ise 900 s'lik polimerizasyonun bu elektrot yüzeyi için fazla olduğu anlaşılmaktadır.



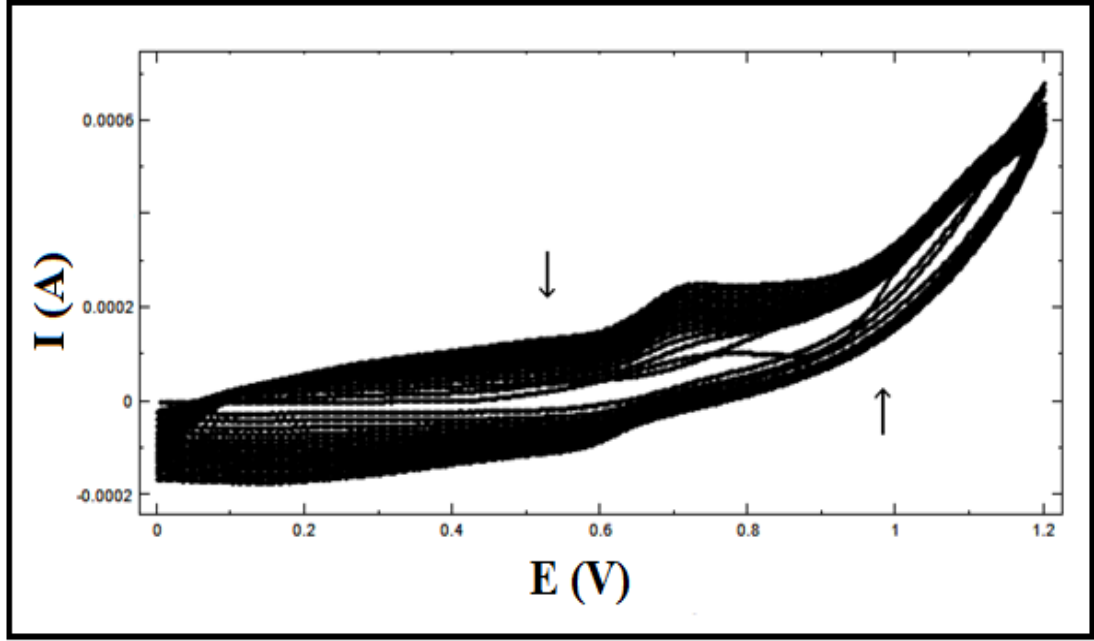
**Şekil 4.1.** Au elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde +1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonuna ait i-t eğrisi (900 s).



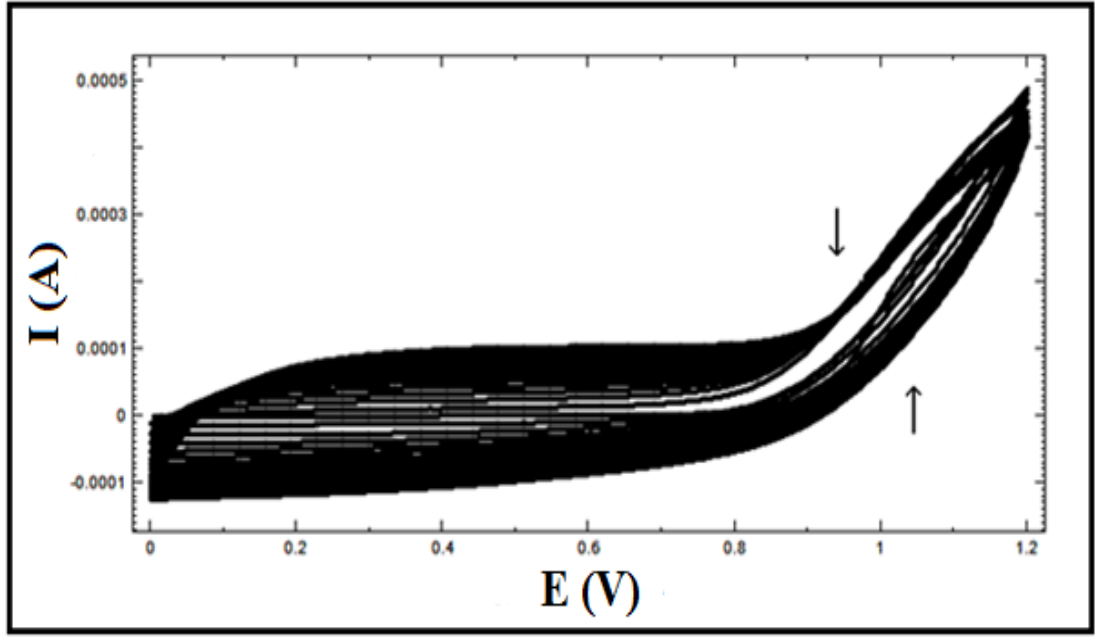
**Şekil 4.2.** Au elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde +1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonuna ait i-t eğrisi (900 s).

Au elektrot yüzeyine PEDOT ilaçlı ve ilaçsız olmak üzere dönüşümlü voltametri (CV) tekniği kullanılarak 0.0-1.2 V arasında 15 döngü ile kaplandı (Şekil 4.3 ve 4.4, sırasıyla). Devamındaki aşamalarda ilaçlı ve ilaçsız ortamda hazırlanan elektrotların

0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda elektrokimyasal davranışları incelendi ve bu iki çoklu döngü voltamogramları karşılaştırıldığında asetaminofen varlığında yaklaşık +0.7 V ve yaklaşık +0.6 V (Ag/AgCl'e karşı)'da belirgin yükseltgenme/indirgenme piklerinin ortaya çıktığı görülmektedir. Sonuçlardan anlaşıldığı gibi polimerizasyon sırasında asetaminofenin yapıya girdiği görülmektedir (Zhou ve ark., 2012, Nematollahia ve ark., 2009).



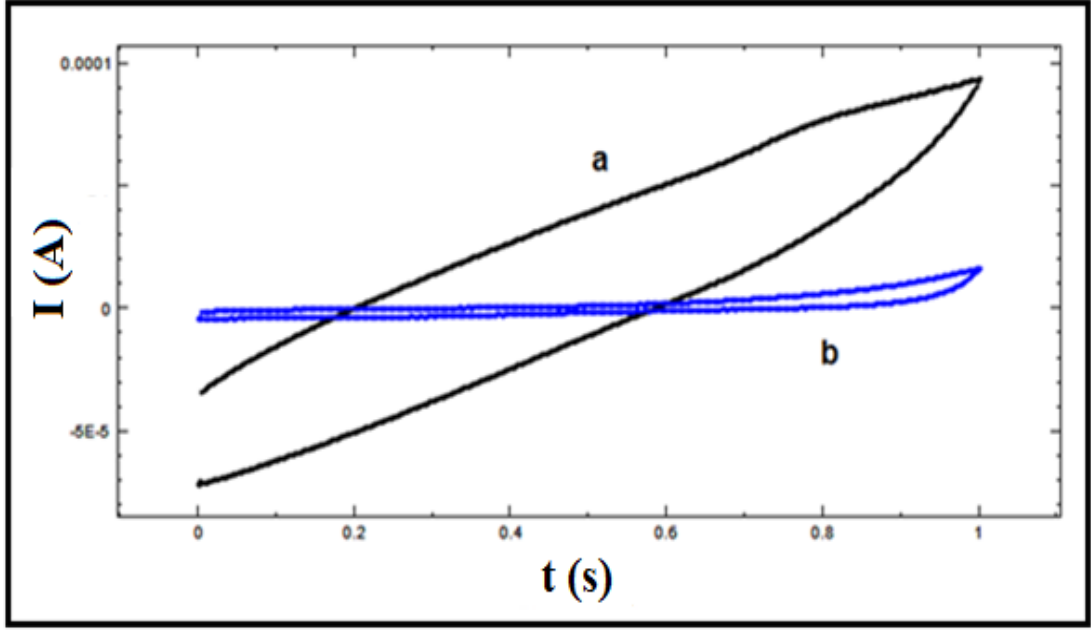
**Şekil 4.3.** CV yöntemi ile Au elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V aralığında EDOT polimerizasyonu (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).



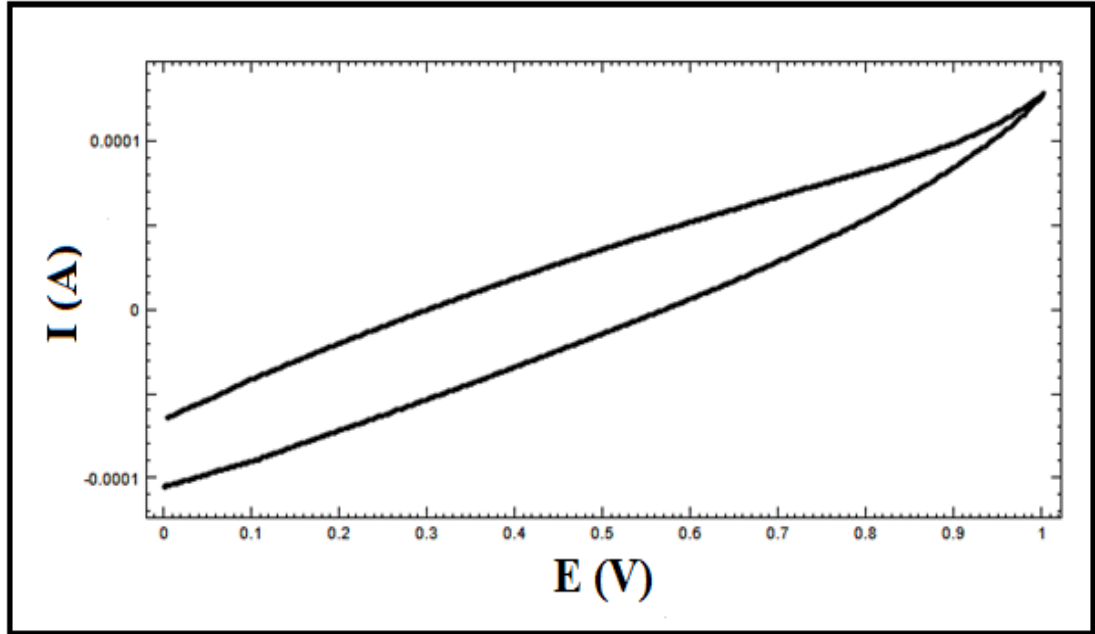
**Şekil 4.4.** CV yöntemi ile Au elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V aralığında EDOT polimerizasyonu (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).

Şekil 4.5-a'da +1.2 V'da asetaminofen varlığında Au yüzeyine kaplanan PEDOT'ın 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda elektrokimyasal davranışı verilmektedir. Şekil 4.5-b ise çıplak Au elektrodun bu çözelti içerisindeki elektrokimyasal davranışını göstermektedir. Görüldüğü üzere çıplak Au elektrot çalışılan aralıkta ve çözeltide herhangi bir elektroaktiflik göstermemektedir. PEDOT kaplı elektrotta ise yaklaşık +0.8 V (Ag/AgCl'e karşı) civarında bir yükseltgenme piki (omuz şeklinde) bulunmaktadır. Şekil 4.6'de ise ilaçsız hazırlanan PEDOT modifiye Au elektrodun dönüşümlü voltametrik davranışı verilmiştir. Bu elektrodun çoklu döngü davranışı (10 döngü) da incelenmiş ve oluşan polimerik filmin kararlı olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.7).

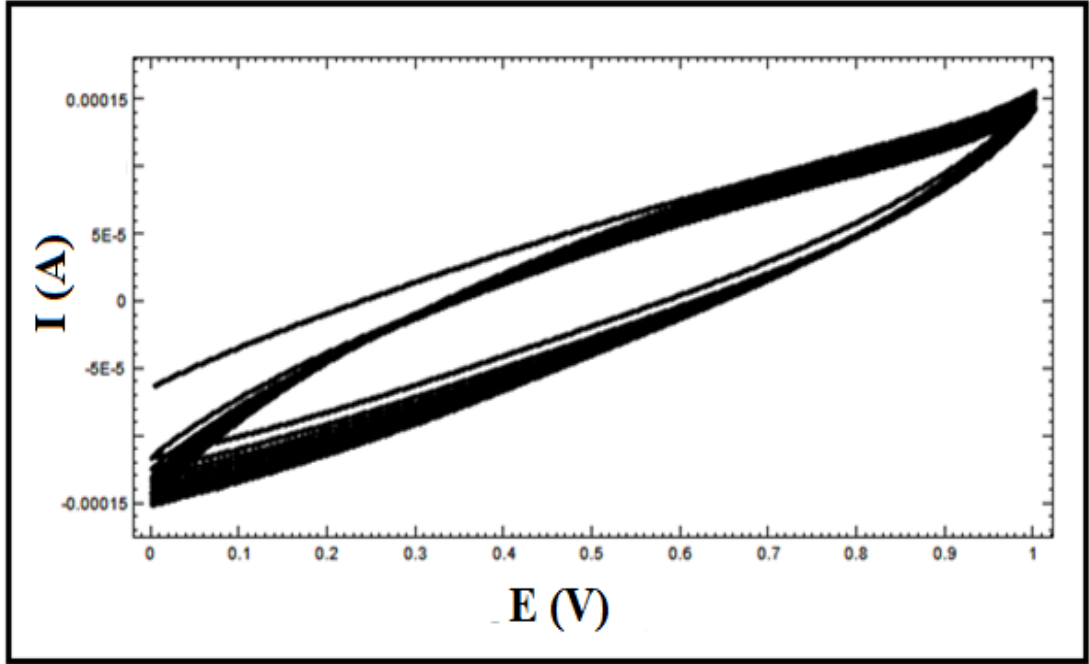




**Şekil 4.5.0.1** 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde +1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye Au elektrodun (a) ve çıplak Au elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığındaki davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).

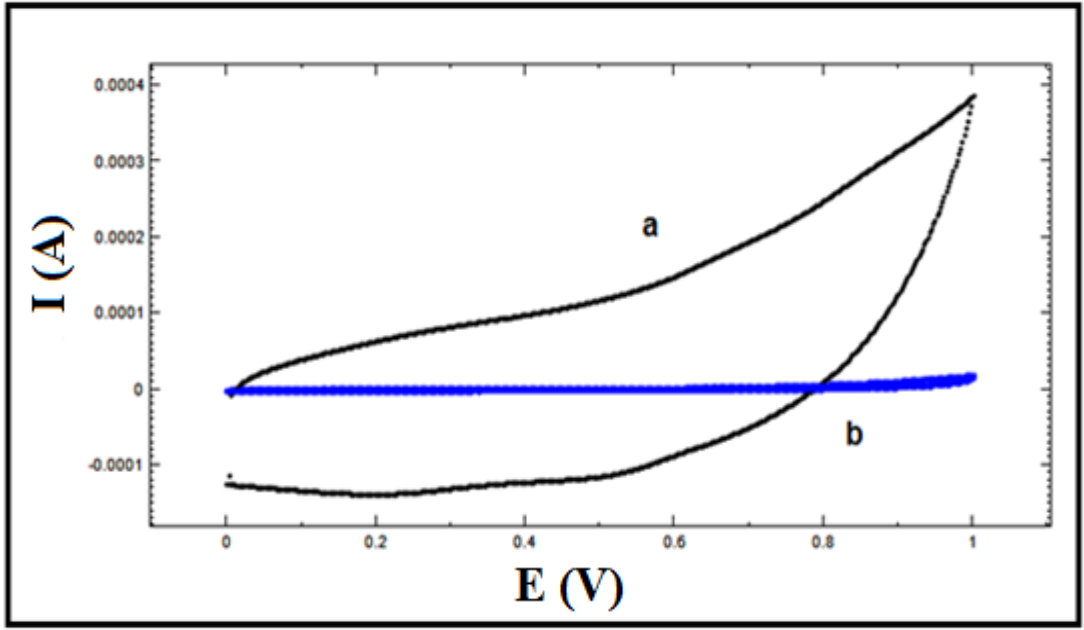


**Şekil 4.6.** 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde +1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye Au elektrodun 0.0-1.0 V aralığındaki davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).

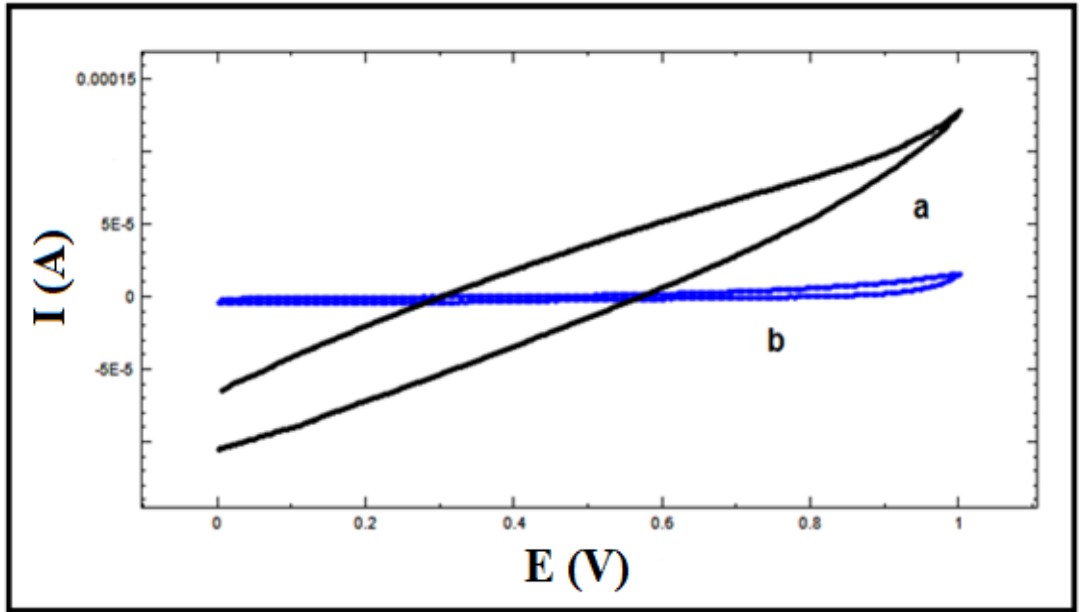


**Şekil 4.7.** 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde +1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye Au elektrodun 0.0-1.0 V aralığındaki çoklu davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s, 10 döngü).

Şekil 4.8-a'da 0.0-1.2 V aralığında CV yöntemi ile asetaminofen varlığında Au yüzeyine kaplanan PEDOT'ın 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda elektrokimyasal davranışı verilmektedir. Şekil 4.8-b ise çıplak Au elektrodun bu çözelti içerisindeki elektrokimyasal davranışını göstermektedir. Çıplak Au elektrot çalışılan aralıkta ve çözeltide herhangi bir elektroaktiflik göstermemektedir. PEDOT kaplı elektrotta ise +0.7 V ve yaklaşık +0.5 V (Ag/AgCl'e karşı) civarında bir yükseltgenme/indirgenme piki (omuz şeklinde) bulunmaktadır. Şekil 4.9-a'da ise ilaçsız hazırlanan PEDOT modifiye Au elektrodun dönüşümlü voltametik davranışı verilmiştir. Şekil 4.9-b ise çıplak Au elektrodun bu çözelti içerisindeki elektrokimyasal davranışını göstermektedir.

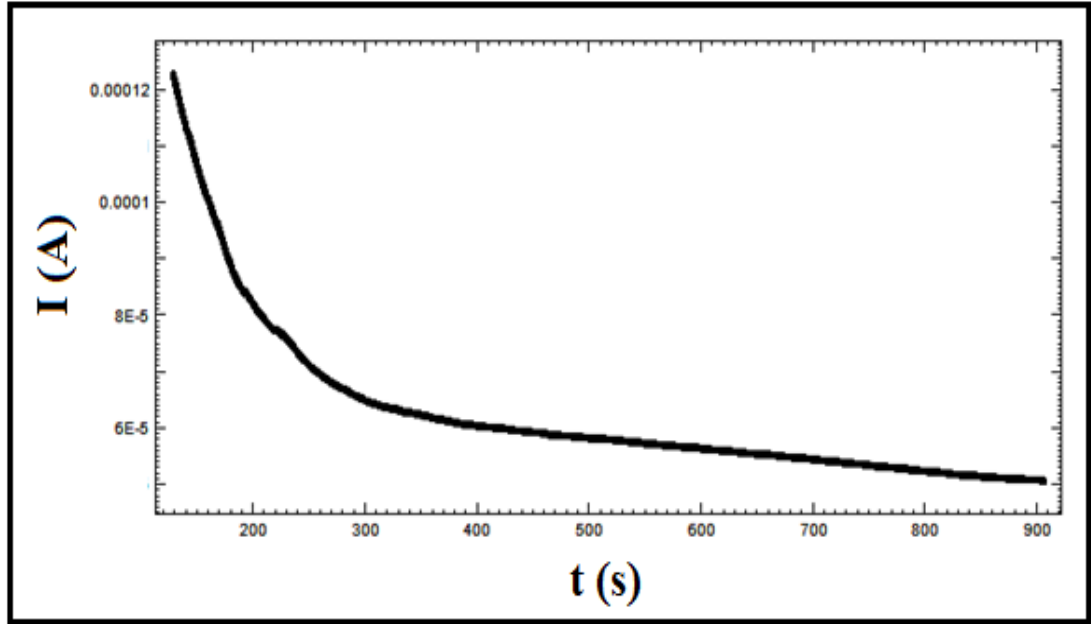


**Şekil 4.8.** 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı CV yöntemi ile EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye Au elektrodun (a) ve çıplak Au elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığındaki davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).

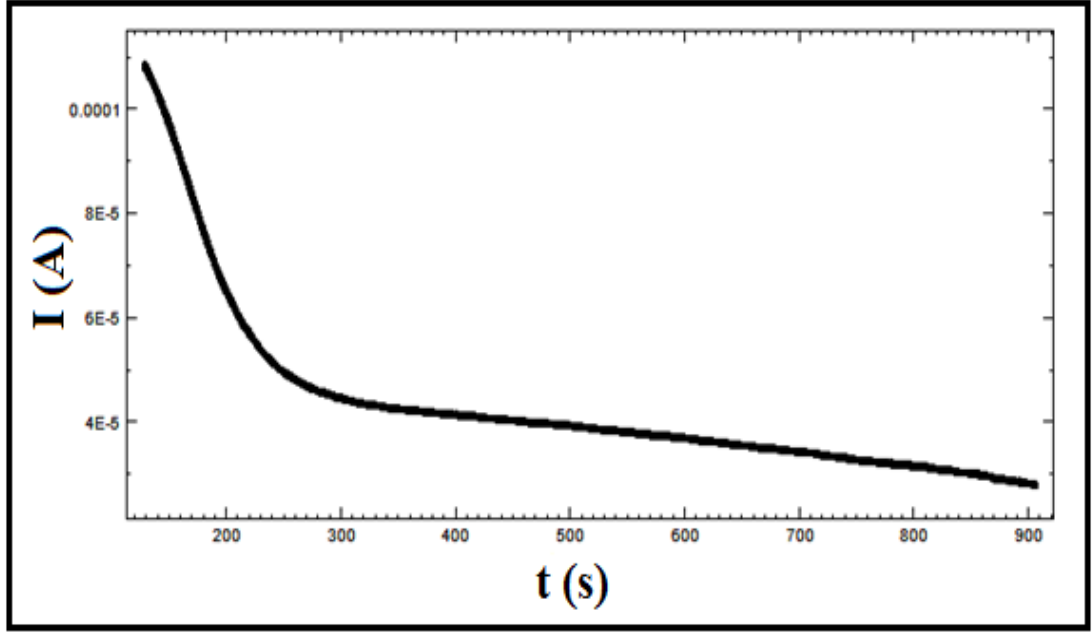


**Şekil 4.9.** 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı CV yöntemi ile EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye Au elektrodun (a) ve çıplak Au elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığındaki davranışı (Tarama hızı: 100mV/s).

Poli(3,4-etilendioksitiyofen) (PEDOT), monomeri olan 3,4-etilendioksitiyofen (EDOT) (0.1 M), 2.5 mg/mL asetaminofen ve 0.1 M LiClO<sub>4</sub> kullanılarak pH 7.4 fosfat tamponu içerisinde +1.2 V'da (Ag/AgCl'e karşı) 900 s boyunca Pt elektrot yüzeyinde polimerleştirildi. Şekil 5.10 bu elektropolimerizasyona ait i-t eğrisini göstermektedir. PEDOT yine, monomeri olan EDOT (0.1 M) ve 0.1 M LiClO<sub>4</sub> kullanılarak pH 7.4 fosfat tamponu içerisinde +1.2 V'da (Ag/AgCl'e karşı) 900 s boyunca Pt elektrot yüzeyinde polimerleştirildi (Şekil 4.11). Sonraki aşamalarda ilaçlı ve ilaçsız ortamda hazırlanan elektrotların 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda elektrokimyasal davranışları incelendi. Bu iki i-t eğrisi karşılaştırıldığında ilaç varlığında ve yokluğunda elde edilen 900 s'lik polimerizasyon eğrilerinde herhangi bir problemin olmadığı görülmektedir.

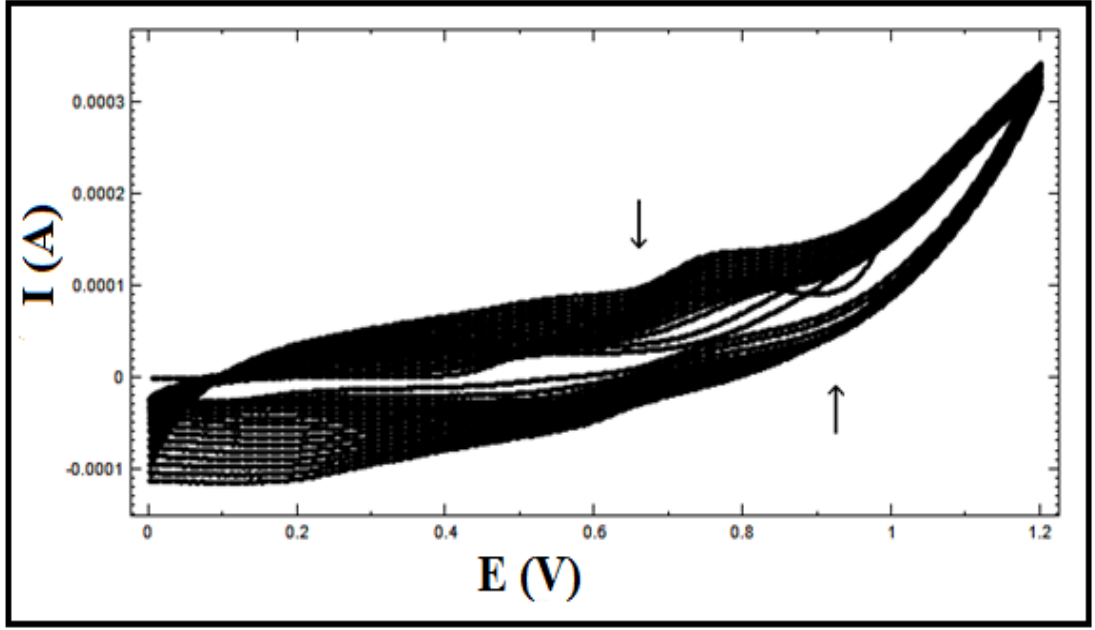


Şekil 4.10. Pt elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde +1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu (900 s).

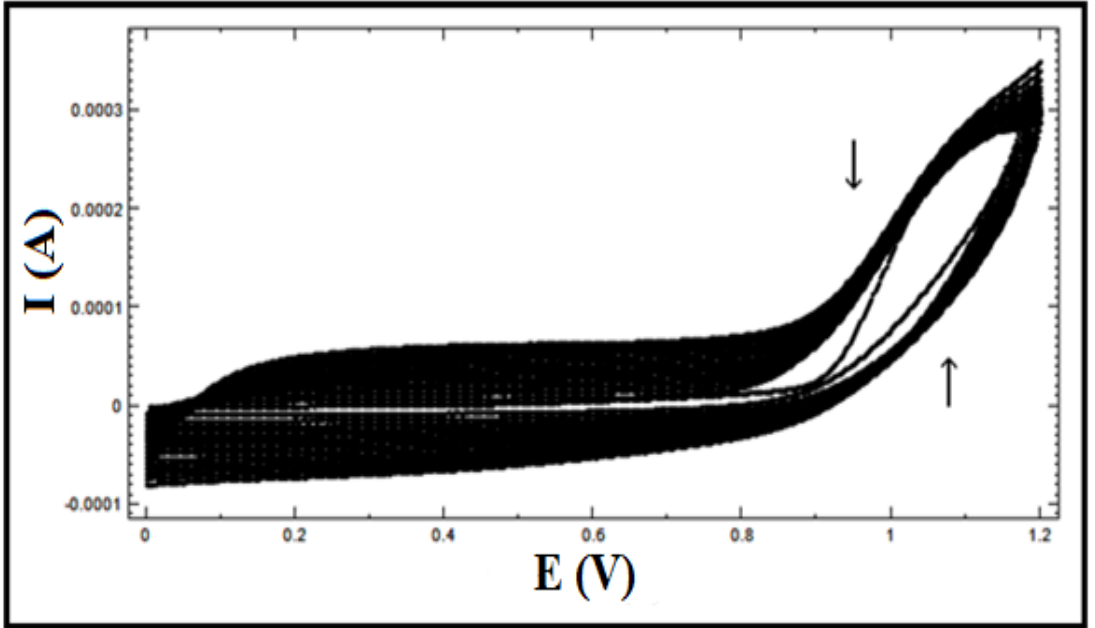


**Şekil 4.11.** Pt elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde +1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu (900 s).

PEDOT yine Pt elektrot yüzeyine ilaçlı ve ilaçsız olmak üzere dönüşümlü voltametri (CV) tekniği kullanılarak 0.0-1.2 V arasında 15 döngü ile kaplandı (Şekil 4.12 ve 4.13, sırasıyla). Sonraki aşamalarda ilaçlı ve ilaçsız ortamda hazırlanan elektrotların 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda elektrokimyasal davranışları incelendi. Bu iki çoklu döngü voltamogramları karşılaştırıldığında ilaç varlığında yaklaşık +0.8 V ve +0.5 V (Ag/AgCl'e karşı)'da belirgin iki adet yükseltgenme ve yaklaşık +0.6 V (Ag/AgCl'e karşı)'da bir adet indirgenme pikinin ortaya çıktığı görülmektedir. Bu yapıya giren ilacın varlığını göstermektedir (Zhou ve ark., 2012, Nematollahia ve ark., 2009).



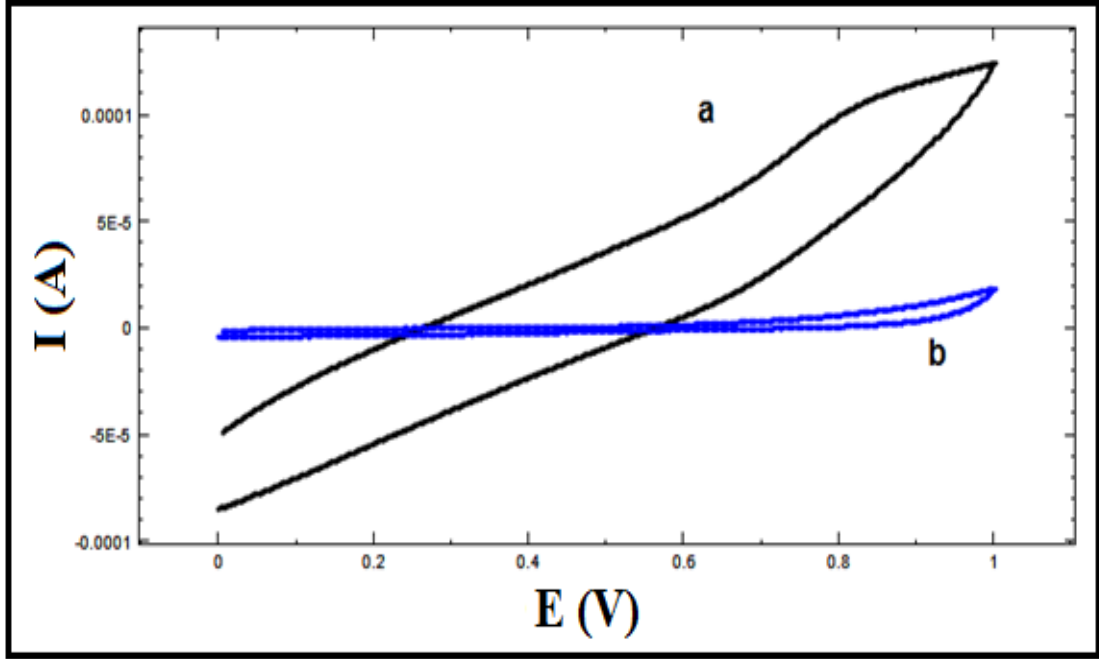
**Şekil 4.12.**Pt elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V aralığındaki EDOT polimerizasyonu (Tarama hızı: 100mV/s, 15 döngü).



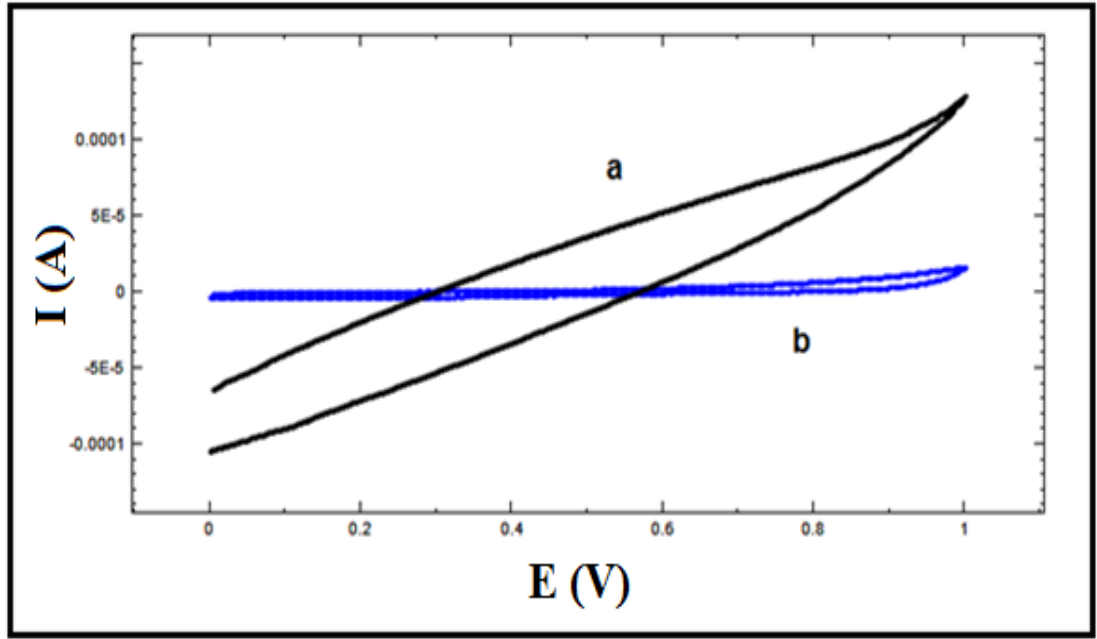
**Şekil 4.13.**CV yöntemi ile Pt elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V aralığındaki EDOT polimerizasyonu (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).

Şekil 4.14-a'da +1.2 V'da asetaminofen varlığında Pt yüzeyine kaplanan PEDOT'ın 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda elektrokimyasal davranışı verilmektedir. Şekil 4.14-b ise çıplakPt elektrodun bu çözelti içerisindeki

elektrokimyasal davranışını göstermektedir. Görüldüğü üzere çıplak Pt elektrot çalışılan aralıkta ve çözeltide herhangi bir elektroaktiflik göstermemektedir. PEDOT kaplı elektrotta ise +0.8 V (Ag/AgCl'e karşı) civarında bir yükseltgenme piki (omuz şeklinde) bulunmaktadır. Şekil 4.15'a da ise ilaçsız hazırlanan PEDOT modifiye Au elektrodun dönüşümlü voltametrik davranışı verilmiştir. Şekil 4.15-b'de yine çıplak Pt elektrodun bu çözelti içerisindeki elektrokimyasal davranışı verilmiştir.



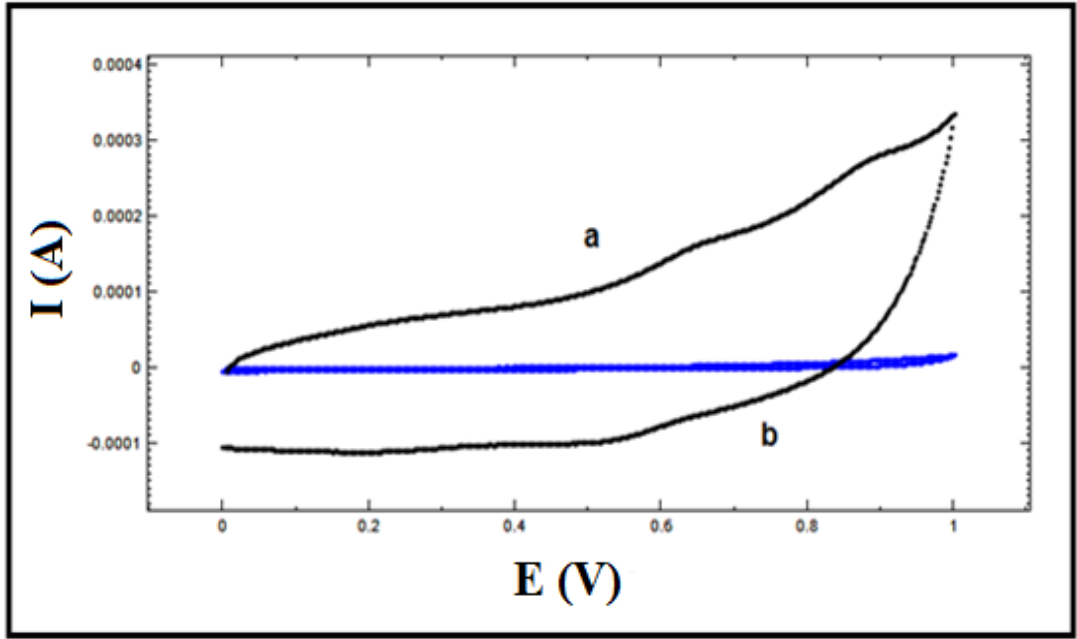
**Şekil 4.14.** 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde + 1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye Pt elektrodun (a) ve çıplak Pt elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).



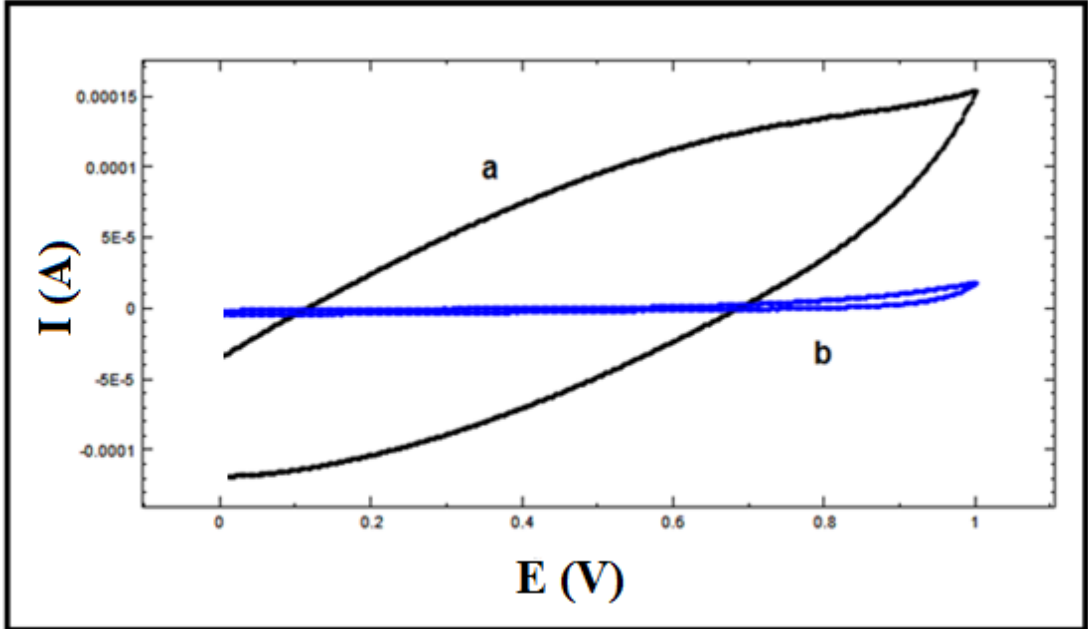
**Şekil 4.15.** 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde +1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye Pt elektrodun (a) ve çıplak Pt elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığındaki davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).

Şekil 4.16-a'da 0.0-1.2 V aralığında CV yöntemi ile asetaminofen varlığında Pt yüzeyine kaplanan PEDOT'ın 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda elektrokimyasal davranışı verilmektedir. Şekil 4.16-b çıplak Pt elektrodun bu çözelti içerisindeki elektrokimyasal davranışını göstermektedir. Çıplak Pt elektrot çalışılan aralıkta ve çözeltide herhangi bir elektroaktiflik göstermemektedir. PEDOT kaplı elektrotta ise yaklaşık olarak +0.8 V (Ag/AgCl'e karşı) ve 0.6 V civarında iki yükseltgenme piki ve yaklaşık +0.5 V (Ag/AgCl'e karşı) (omuz şeklinde) civarında bir indirgenme piki bulunmaktadır. Şekil 4.17-a'da ise ilaçsız hazırlanan PEDOT modifiye Pt elektrodun dönüşümlü voltametrik davranışı verilmiştir. Şekil 4.17-b çıplak Pt elektrodun dönüşümlü voltametrik davranışını göstermektedir.



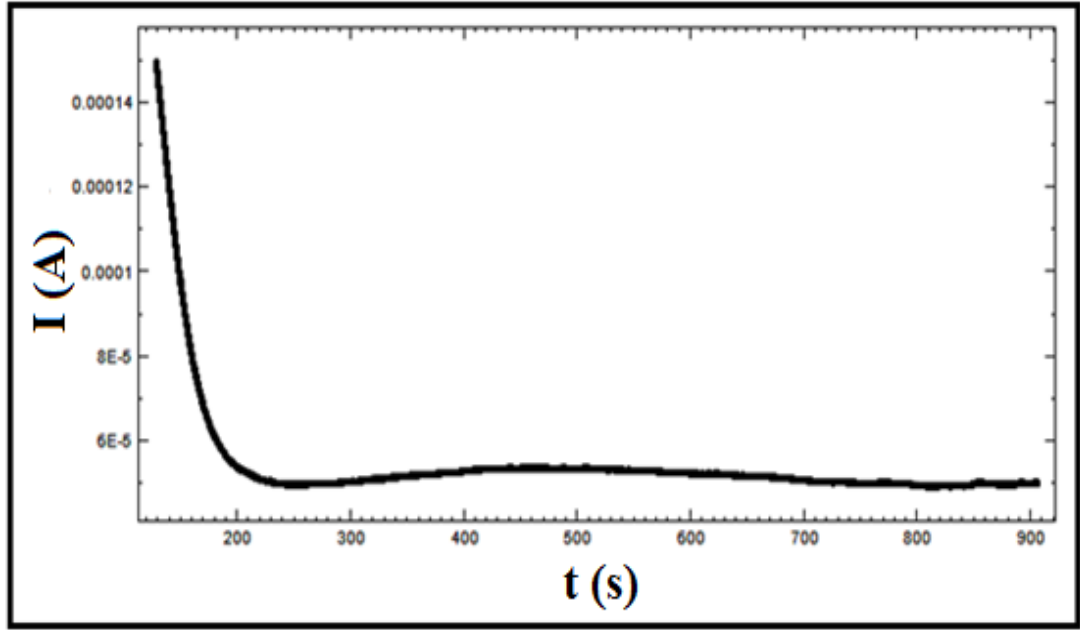


Şekil 4.16.0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye Pt elektrodun (a) ve çıplak Pt elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığındaki dönüşümlü voltametik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).

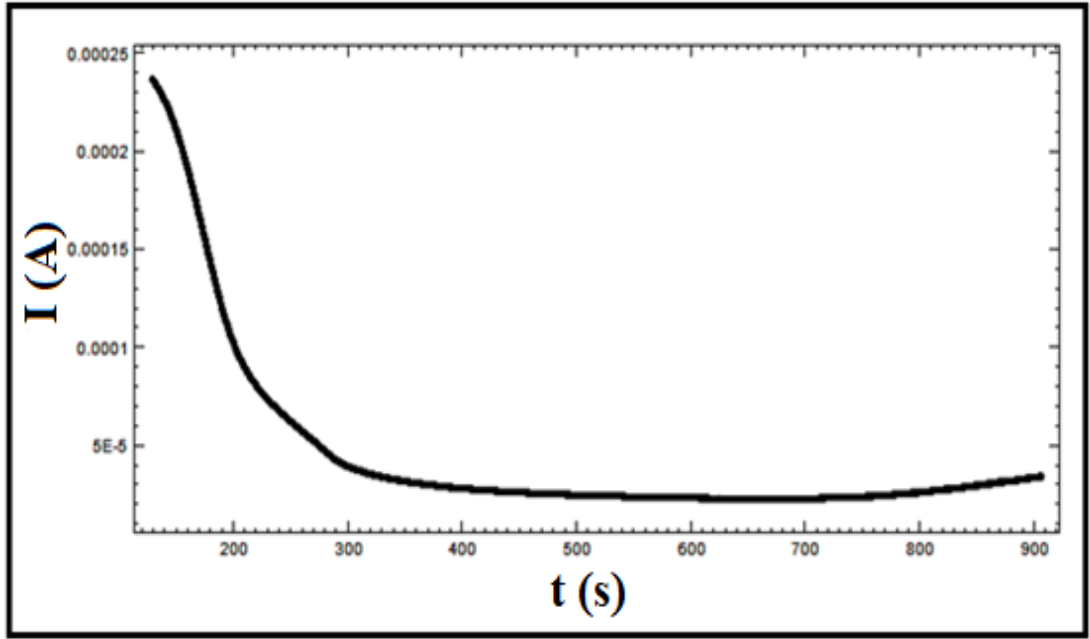


Şekil 4.17.0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye Pt elektrodun (a) ve çıplak Pt elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametik davranışı (Tarama hızı: 100mV/s).

Poli(3,4-etilendioksitiyofen) (PEDOT), monomeri olan 3,4-etilendioksitiyofen (EDOT) (0.1 M), 2.5 mg/mL asetaminofen ve 0.1 M LiClO<sub>4</sub> kullanılarak pH 7.4 fosfat tamponu içerisinde +1.2 V'da (Ag/AgCl'e karşı) 900 s boyunca GCE elektrot yüzeyinde polimerleştirildi. Şekil 4.18 bu elektropolimerizasyona ait i-t eğrisini göstermektedir. PEDOT yine, monomeri olan EDOT (0.1 M) ve 0.1 M LiClO<sub>4</sub> kullanılarak pH 7.4 fosfat tamponu içerisinde +1.2 V'da (Ag/AgCl'e karşı) 900 s boyunca GCE elektrot yüzeyinde polimerleştirildi (Şekil 4.19). Sonraki aşamalarda ilaçlı ve ilaçsız ortamdahazırlanan elektrotların 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda elektrokimyasal davranışları incelendi. Bu iki i-t eğrisi karşılaştırıldığında ilaç varlığında ve yokluğunda elde edilen 900 s'lik polimerizasyon eğrilerinde herhangi bir problemin olmadığı görülmektedir.

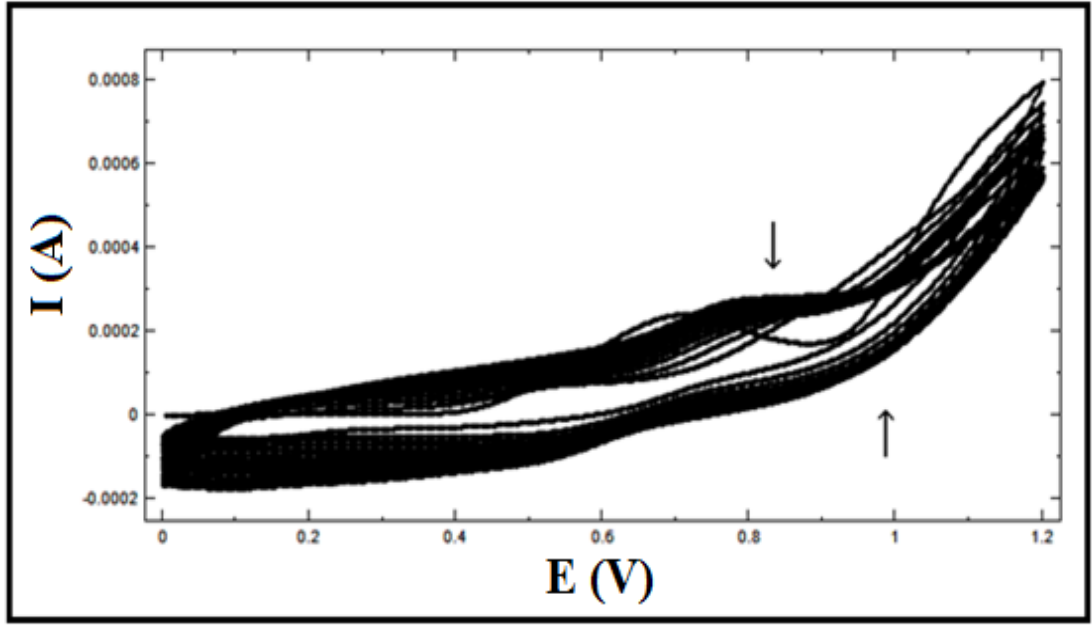


Şekil 4.18. GCE elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde +1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu (900 s).

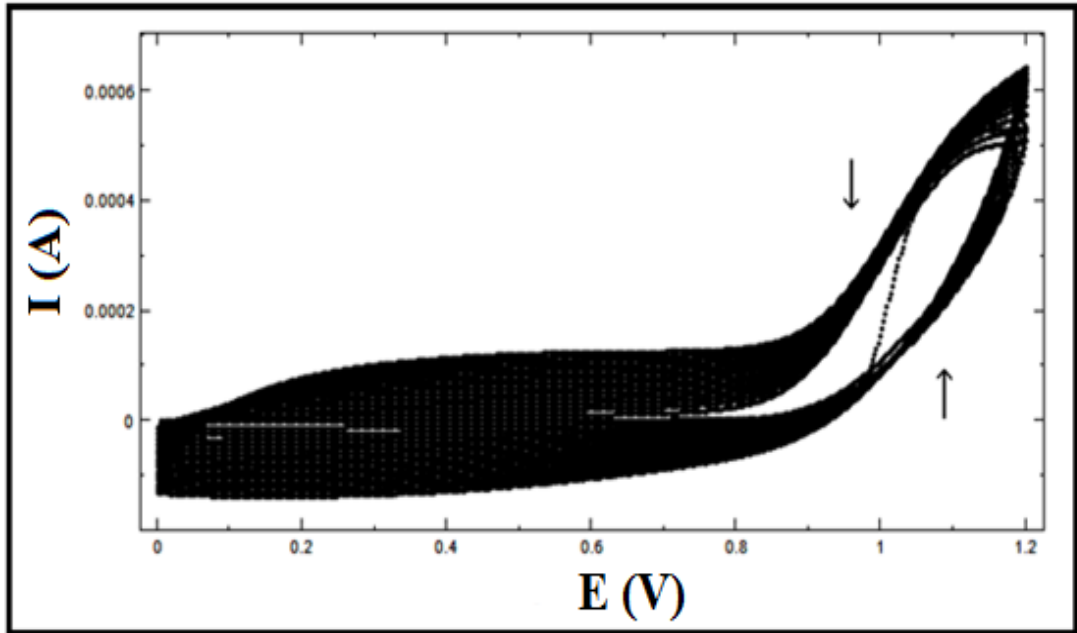


**Şekil 4.19.** GCE elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde +1.2V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu (900 s).

PEDOT GCE elektrot yüzeyine ilaçlı ve ilaçsız olmak üzere dönüşümlü voltametri (CV) tekniği kullanılarak 0.0-1.2 V arasında 15 döngü ile kaplandı (Şekil 4.20 ve 4.21, sırasıyla). Sonraki aşamalarda ilaçlı ve ilaçsız ortamda hazırlanan elektrotların 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda elektrokimyasal davranışları incelendi. Bu iki çoklu döngü voltamogramları karşılaştırıldığında ilaç varlığında yaklaşık +0.8 V ve +0.5 V (Ag/AgCl'e karşı)'da yükseltgenme ve indirgenme piklerinin ortaya çıktığı görülmektedir.



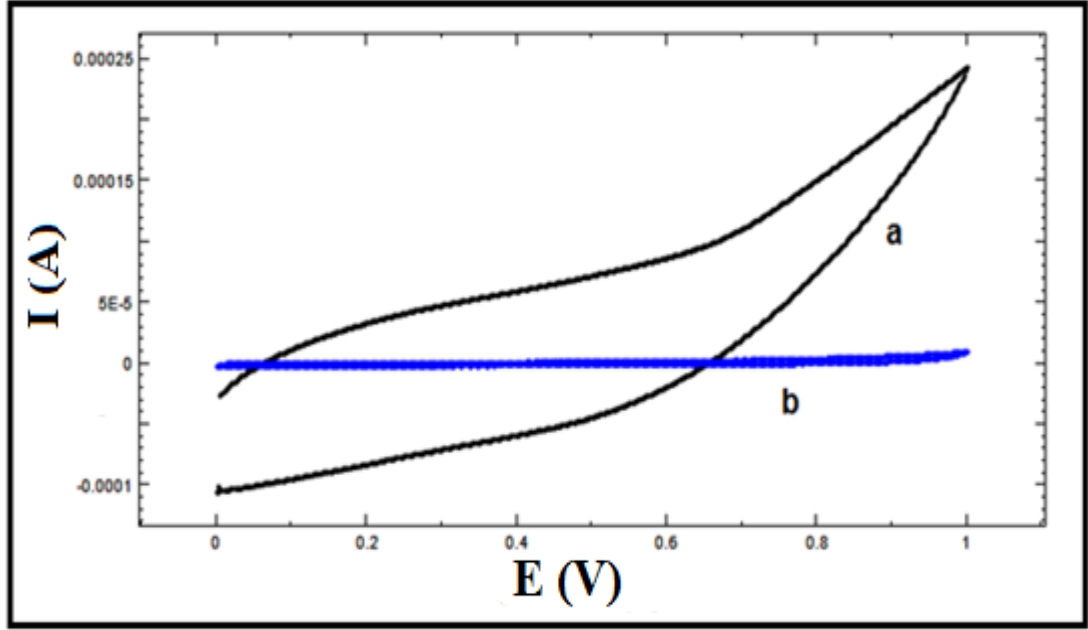
Şekil 4.20. GCE elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V aralığında EDOT polimerizasyonu (Tarama hızı: 100mV/s, 15 döngü).



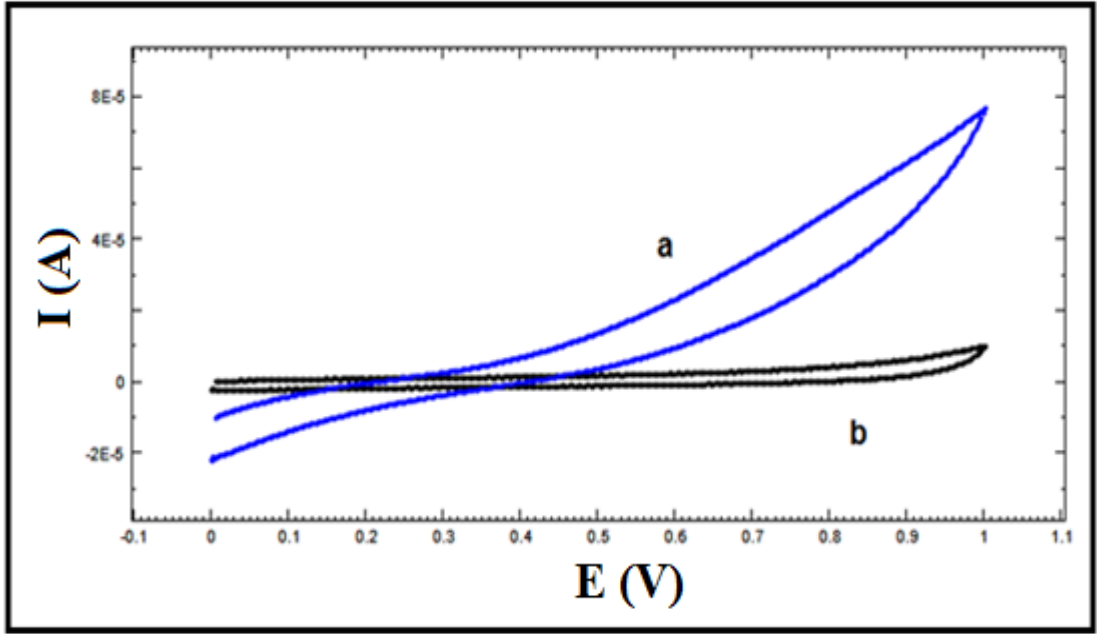
Şekil 4.21. GCE elektrotta 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V aralığında EDOT polimerizasyonu (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).

Şekil 4.22-a'da +1.2 V'da asetaminofen varlığında GCE yüzeyine kaplanan PEDOT'ın 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda elektrokimyasal

davranışı verilmektedir. Şekil 4.22-b ise çıplak GCE elektrodun bu çözelti içerisindeki elektrokimyasal davranışını göstermektedir. Görüldüğü üzere çıplak GCE elektrot çalışılan aralıkta ve çözeltide herhangi bir elektroaktiflik göstermemektedir. Şekil 4.23-a’da ise ilaçsız hazırlanan PEDOT modifiye GCE elektrodun dönüşümlü voltametriktavranışı verilmiştir.Şekil 4.23-b ise çıplak GCE elektrodun bu çözelti içerisindeki elektrokimyasal davranışını göstermektedir.

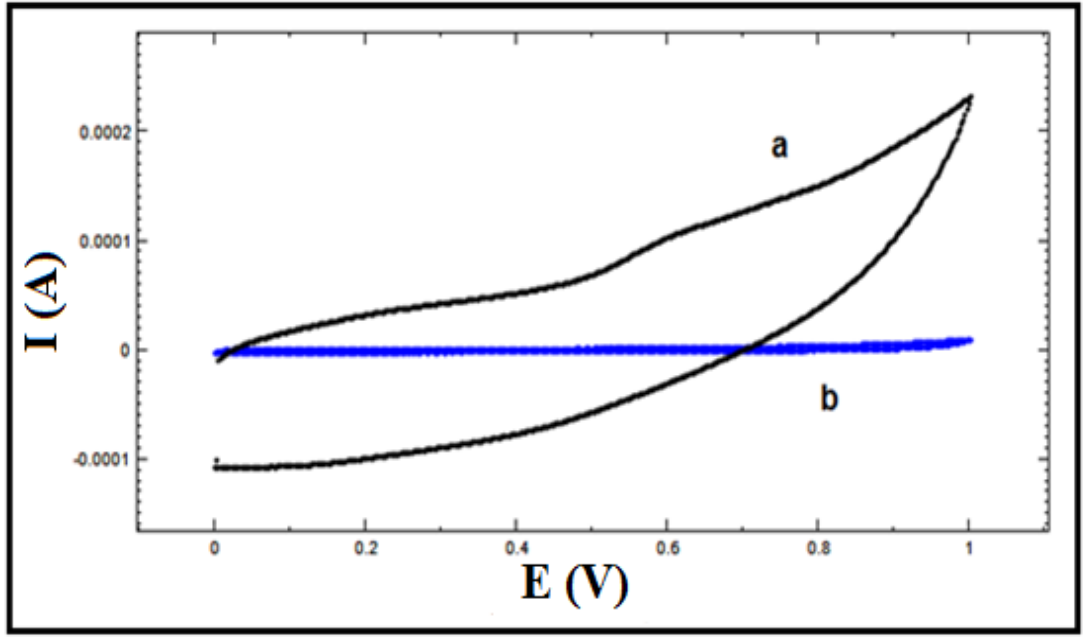


**Şekil 4.22.** 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde + 1.2 V’da Ag/AgCl’e karşı EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye GCE elektrodun (a) ve çıplak GCE elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).

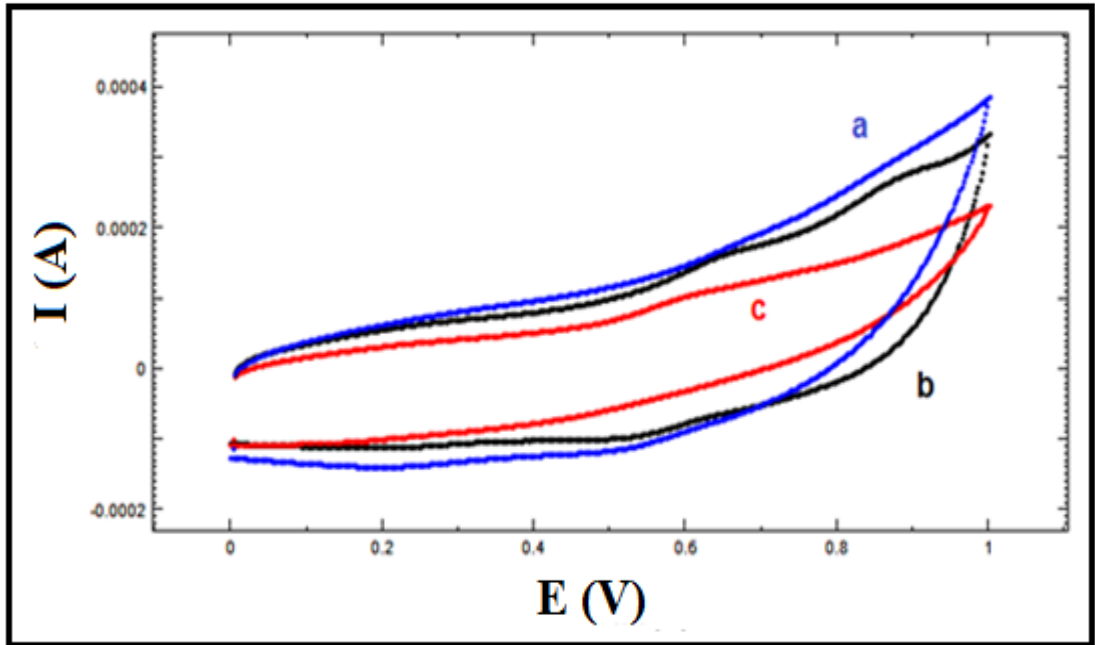


**Şekil 4.23.** 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde + 1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye GCE elektrodun(a) ve çıplak GCE elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).

Şekil 4.24-a'da 0.0-1.2 V aralığında CV yöntemi ile asetaminofen varlığında GCE yüzeyine kaplanan PEDOT'ın 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda elektrokimyasal davranışı verilmektedir. Şekil 4.24-b ise çıplak GCE elektrodun bu çözelti içerisindeki elektrokimyasal davranışını göstermektedir. PEDOT kaplı elektrotta +0.6V (Ag/AgCl'e karşı) civarında bir yükseltgenme piki (omuz şeklinde) bulunmaktadır.



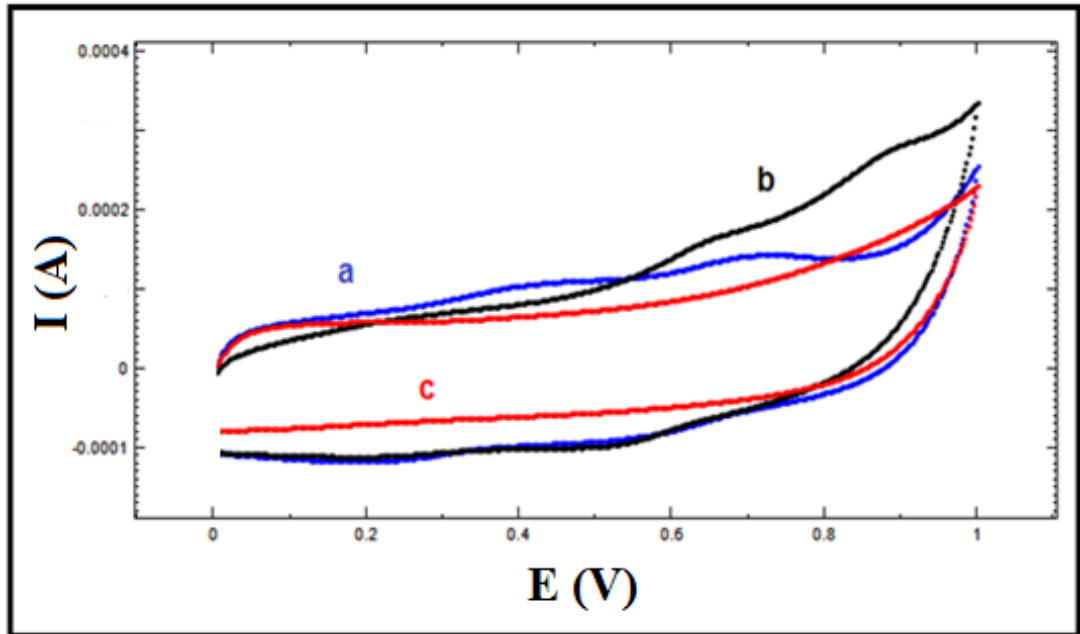
**Şekil 4.24.** 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı CV yöntemi ile EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye GCE elektrodun (a) ve çıplak GCE elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).



**Şekil 4.25.** 0.1 M EDOT + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.2 V'da Ag/AgCl'e karşı EDOT polimerizasyonu sonucu elde edilen PEDOT modifiye a) Au, b) Pt, c) GCE elektrotların 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponundaki 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).

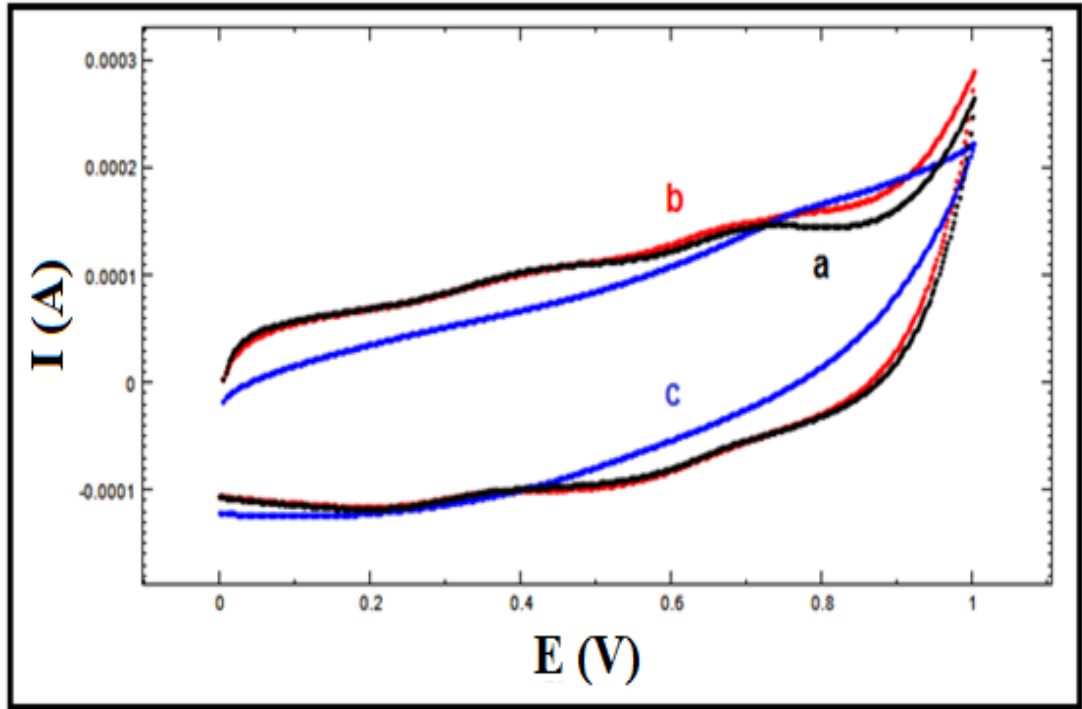
Yukarıdaki şekillerde detaylı olarak verilen EDOT polimerizasyonu ve PEDOT modifiye elektrotların elektrokimyasal davranışları incelendiğinde en iyi sonuçlar CV yöntemi ile elde edilen elektrotlarla alınmıştır. CV yöntemi ile kaplanan Au, Pt ve GCE elektrotların dönüşümlü voltamogramları örtüştürüldüğünde Pt modifiye elektrodun elektrokimyasal cevabının daha iyi olduğu görülmektedir (Şekil 4.25). Bu yüzden EDOT ile yapılacak bundan sonraki çalışmalarda CV yöntemi ile kaplanan Pt elektrot kullanılacaktır.

EDOT monomerinin polimerizasyonuna monomer derişimlerinin ve dopant derişimlerinin etkisi de incelenmiştir. Şekil 4.26 'da EDOT monomeri derişiminin etkisi görülmektedir. 0.2 M EDOT (Şekil 4.26-a), 0.1 M EDOT (Şekil 4.26-b) ve 0.05 M EDOT (Şekil 4.26-c) derişimlerinin etkisi kıyaslandığında 0.1 M EDOT derişiminin çalışmanın devamında kullanılmasının uygun olduğu anlaşılmaktadır. Şekil 4.27 'de ise  $\text{LiClO}_4$ 'ın derişiminin etkisi görülmektedir. 0.2 M  $\text{LiClO}_4$  (Şekil 4.27-a), 0.1 M  $\text{LiClO}_4$  (Şekil 4.27-b) ve 0.05 M  $\text{LiClO}_4$  (Şekil 4.27-c) kullanılarak hazırlanan elektrotların cevabına bakıldığında 0.2 ile 0.1 M dopant derişim varlığında bir değişiklik gözlenmemiştir. Çalışmaya 0.1 M  $\text{LiClO}_4$  kullanılarak devam edilecektir.



Şekil 4.26. a) 0.2 M EDOT, b) 0.1 M EDOT, c) 0.05 M EDOT.



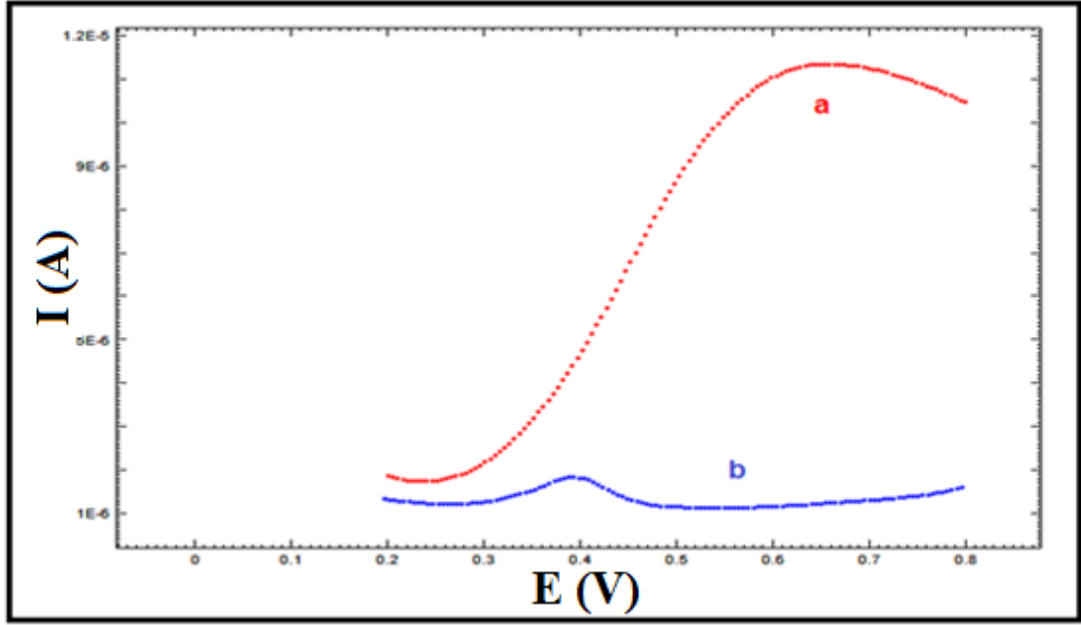


Şekil 4.27. a) 0.2 M LiClO<sub>4</sub>, b) 0.1 M LiClO<sub>4</sub>, c) 0.05 M LiClO<sub>4</sub>.

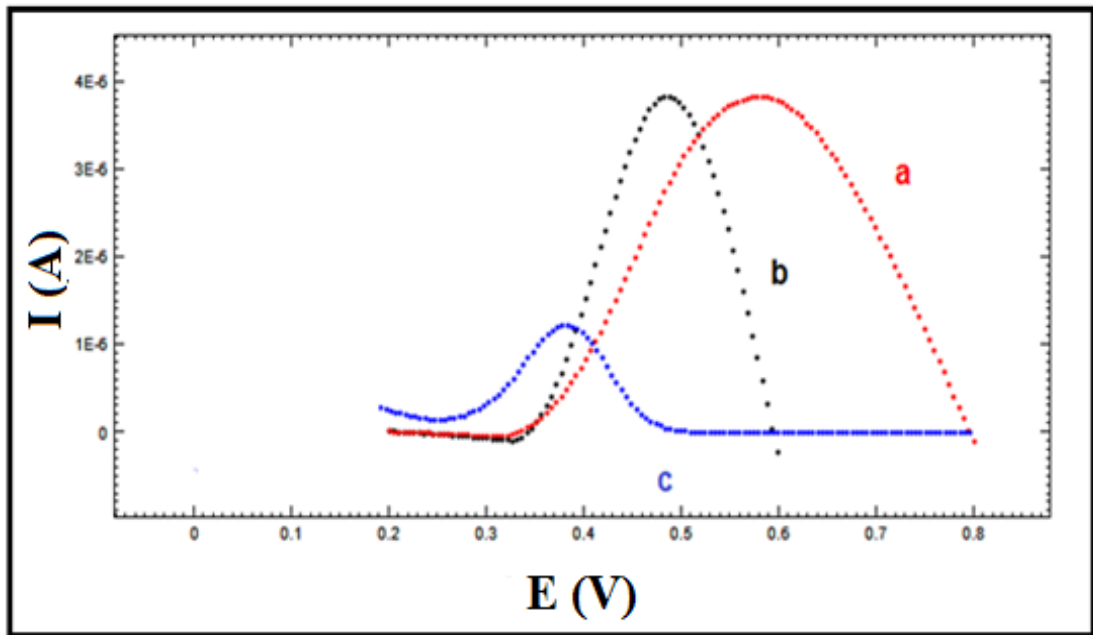
#### 4.2. Poli(3,4-etilendioksitiyofen) İçin Film Kalınlığının Optimizasyonu

PEDOT için uygun elektrot malzemesi (Pt) ve polimerizasyon yöntemi (CV-15 döngü) tespitildikten sonra polimerik film kalınlığının tespiti dönüşümlü voltametri yöntemine göre daha duyarlı bir yöntem olan diferansiyel puls voltametri (DPV) ile gerçekleştirilmiştir. İlk önce asetaminofen varlığında 15 döngüde CV yöntemi ile oluşturulan PEDOT modifiye Pt elektrot 0.0 V'da 10 dakikabeletilmiş ve yapıya giren asetaminofenin bu gerilimde hacimsel değişikliğe bağlı olarak polimerik yapıdan salınıp salınmadığı kontrol edilmiştir. Asetaminofenin yükseltgenme piki yaklaşık +0.4 V civarında gözlenmektedir (Zhou ve ark., 2012, Nwmatollahia ve ark., 2009). İlacın salındığı düşünülen pH 7.4 50 mM fosfat tampon çözeltisinde ilacın varlığı GCE kullanılarak araştırılmıştır (Şekil 4.28-b). Ayrıca pH 7.4 fosfat tamponunda hazırlanan stok 2.5 mg/mL asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı alınmıştır (Şekil 4.28-a). Pik akımlarını daha doğru okumak adına zemin düzeltmesi (baseline correction, Autolaba ait Nova yazılımı ile) yapılmıştır (Şekil 4.29). Şekil 4.29-b'de +0.6 V'a kadar gidenvoltamogramda ilaca ait yükseltgenme sinyalinin tamamlanmadığı görülmektedir. 0.8 V'da ise ilaç pikinin oldukça yayvanlaştığı ve kaydığı görülmektedir (Şekil 4.29-a). Stok çözeltiden elde edilen pik akımıyla PEDOT modifiye Pt elektrottan salınan asetaminofen

çözeltisinden elde edilen pik akımı karşılaştırıldığında 10 dk gerilim uygulamasından sonra elde edilen akımın (Şekil 4.29-c) stok çözeltiden elde edilen pikin % 31.8'i olduğu tespit edilmiştir.

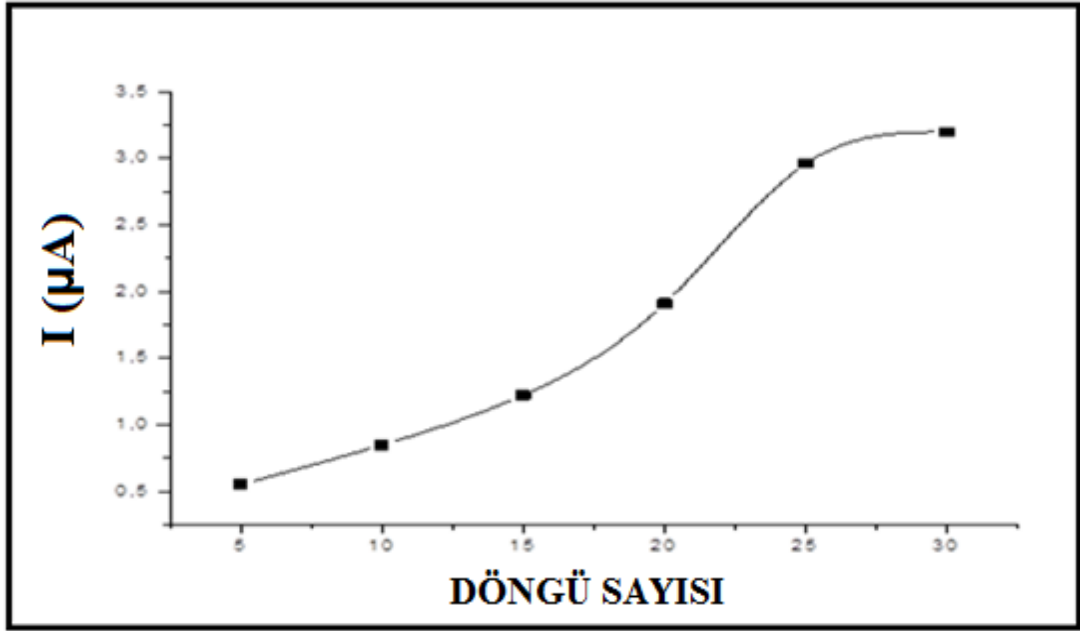


Şekil 4.28.a) 2.5 mg/mL asetaminofenin, b) salınan asetaminofenin GCE elektrottaki diferansiyel puls voltamogramları.



Şekil 4.29. Baseline correction yapılan Şekil 4.28.

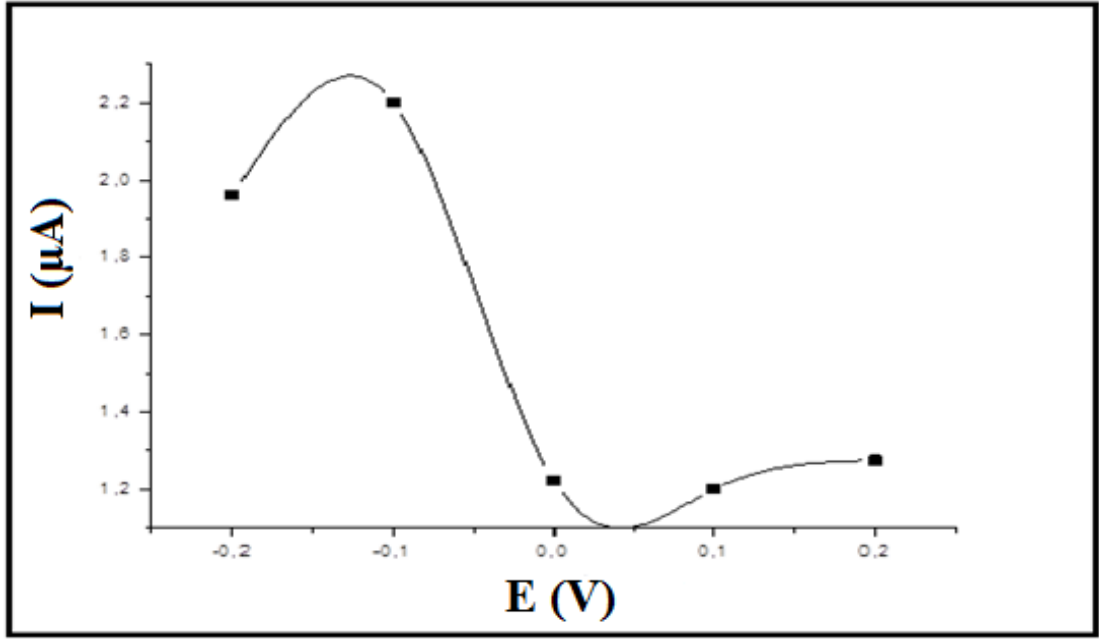
Uygun polimerik film kalınlığının tespiti farklı döngü sayılarında +0.4 V civarında (Ag/AgCl'ekarşı) +0.0 V'da 10 dk bekletilerek salınan asetaminofenin yükseltgenme pikleri ölçülerek optimize edilmiştir. Şekil 4.30'a göre optimum döngü sayısı 25 döngüde tespit edilmiştir. 25 ve 30 döngüünelektrokimyasal cevabında pek bir fark yoktur.



Şekil 4.30. Polimerik film kalınlığının tespiti.

#### 4.3. Poli(3,4-etilendioksitiyofen) İçin Uygun Sabit Gerilimin Optimizasyonu

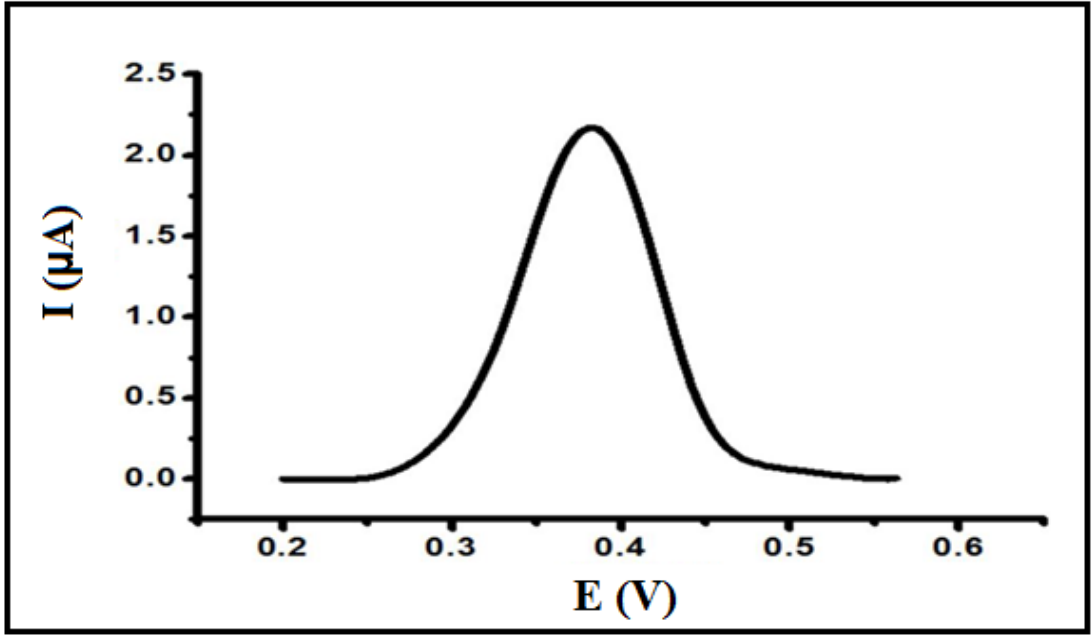
PEDOT için salınmada uygulanan sabit gerilim değeri değiştirilerek (-0.2 V - +0.2 V) optimizasyon çalışması yapılmıştır (Şekil 4.31). -0.1 V'da salınan ilacın pik akımının daha yüksek olduğu görülmüştür.



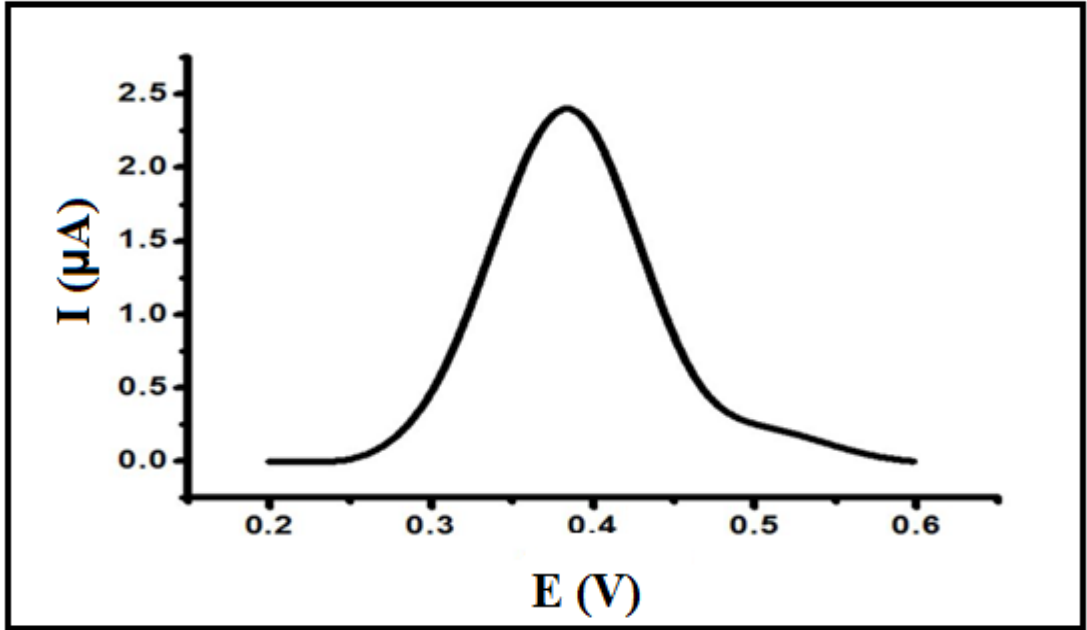
Şekil 4.31. Uygulanan gerilim değerinin optimizasyonu.

#### 4.4. Poli(3,4-etilendioksitiyofen) (PEDOT) İçin İlaç Süresinin Optimizasyonu

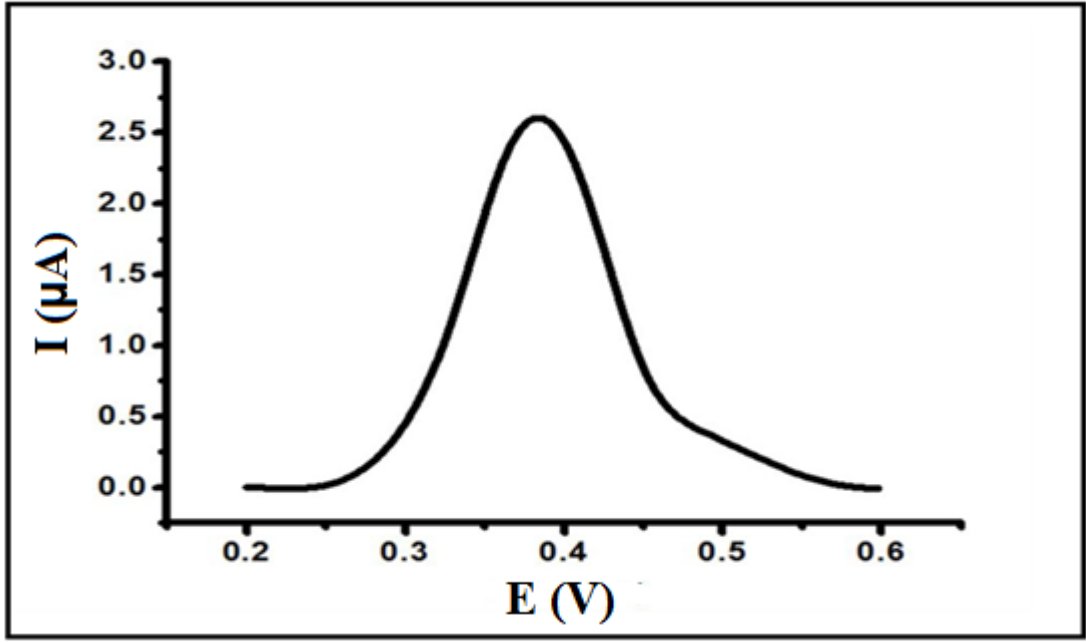
PEDOT kaplı Pt elektrot optimum deney koşullarında hazırlandıktan sonra -0.1 V (Ag/AgCl referans elektroda karşı) da belirli zaman aralıklarında 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfattamponunda tutulmuş ve salınan asetaminofen ilk önce DPV yöntemi ile tayin edilerek ilaç salınım grafiği ortaya çıkarılmıştır. Aşağıda PEDOT kaplı Pt elektrot belirli sürelerde (5 dk, 10 dk, 20 dk, 30dk, 60 dk, 120 dk ve 180dk) tampon çözeltisinde bekletildikten sonra bu çözelti içerisine daldırılan GCE'un diferansiyel puls voltamogramları sırasıyla verilmektedir. 5-180 dk'larda asetaminofene ait yükseltgenme piki +0.4 V (Ag/AgCl referans elektroda karşı) civarında elde edilmiştir.



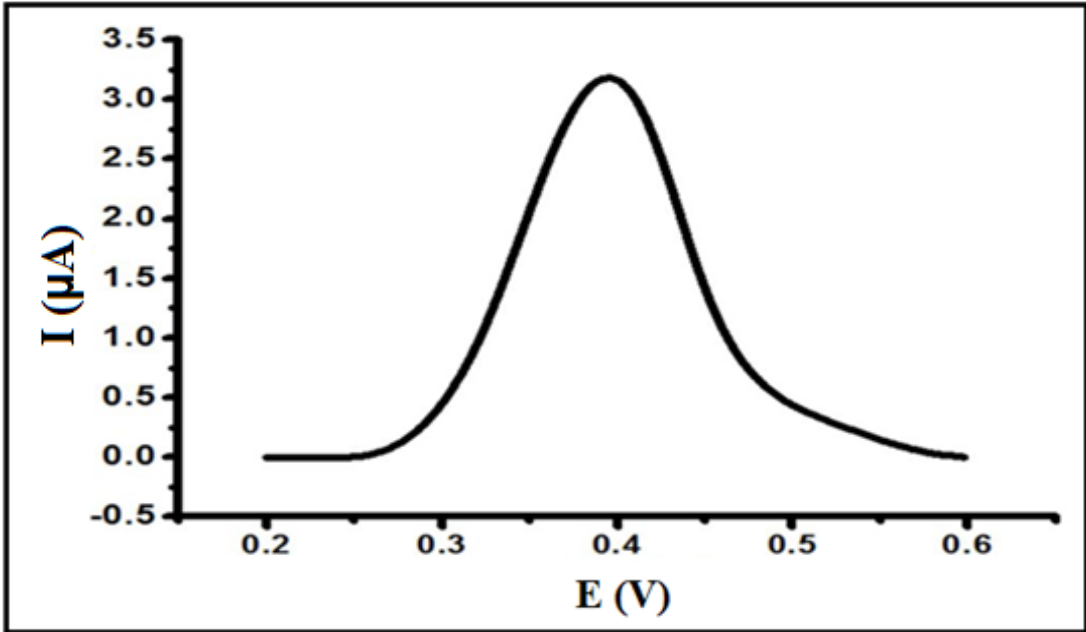
Şekil 4.32.Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (5 dk).



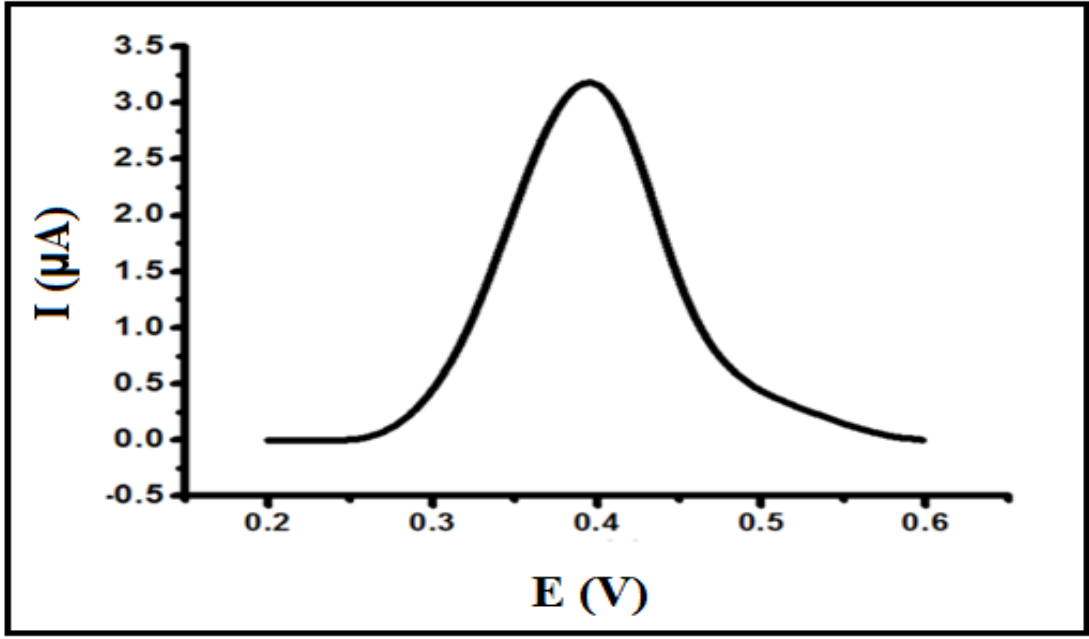
Şekil 4.33.Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (10 dk).



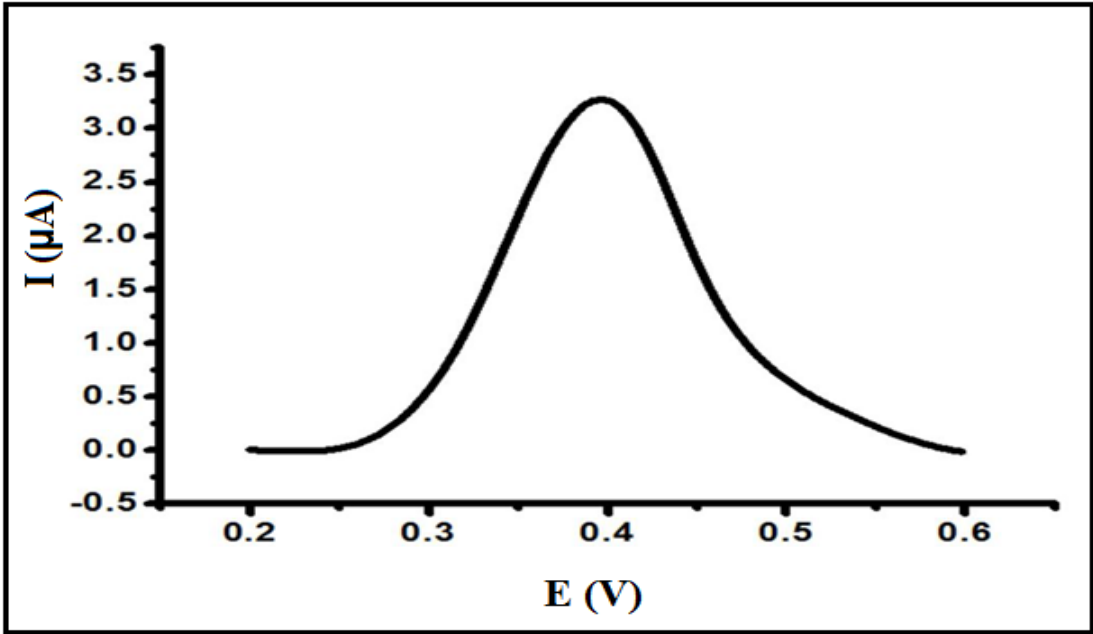
Şekil 4.34. Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (20 dk).



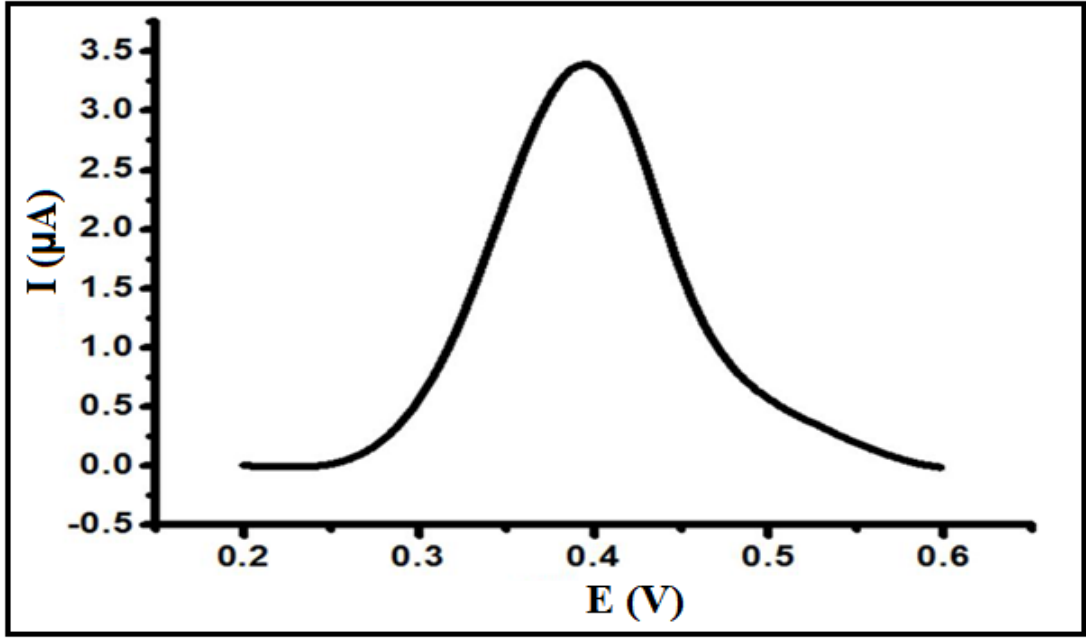
Şekil 4.35. Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (30 dk).



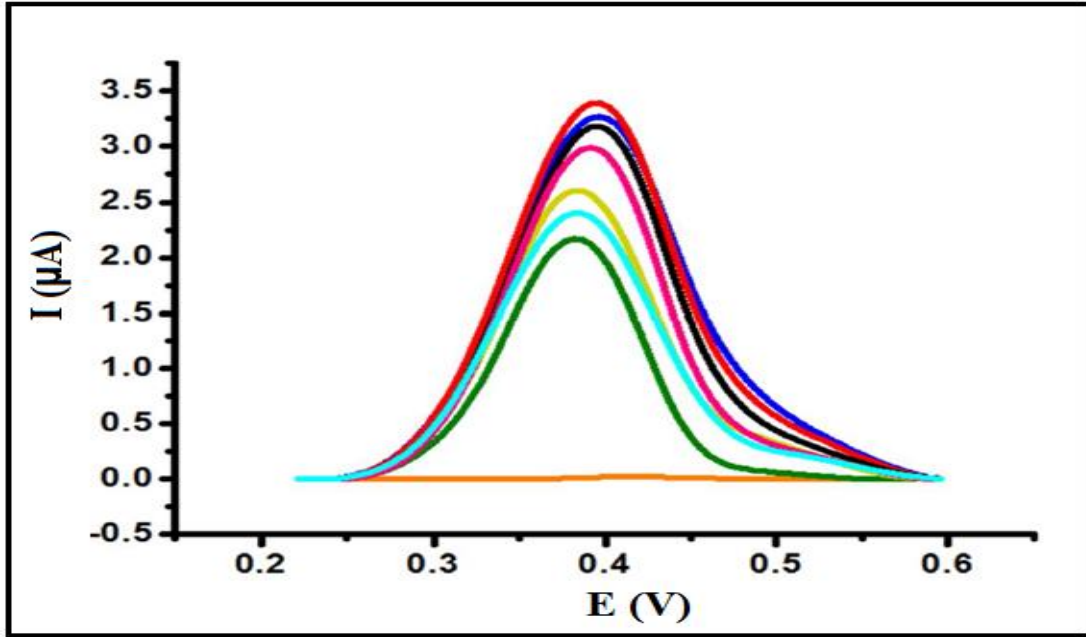
Şekil 4.36. Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (60 dk).



Şekil 4.37. Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (120 dk).



Şekil 4.38. Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (180 dk).

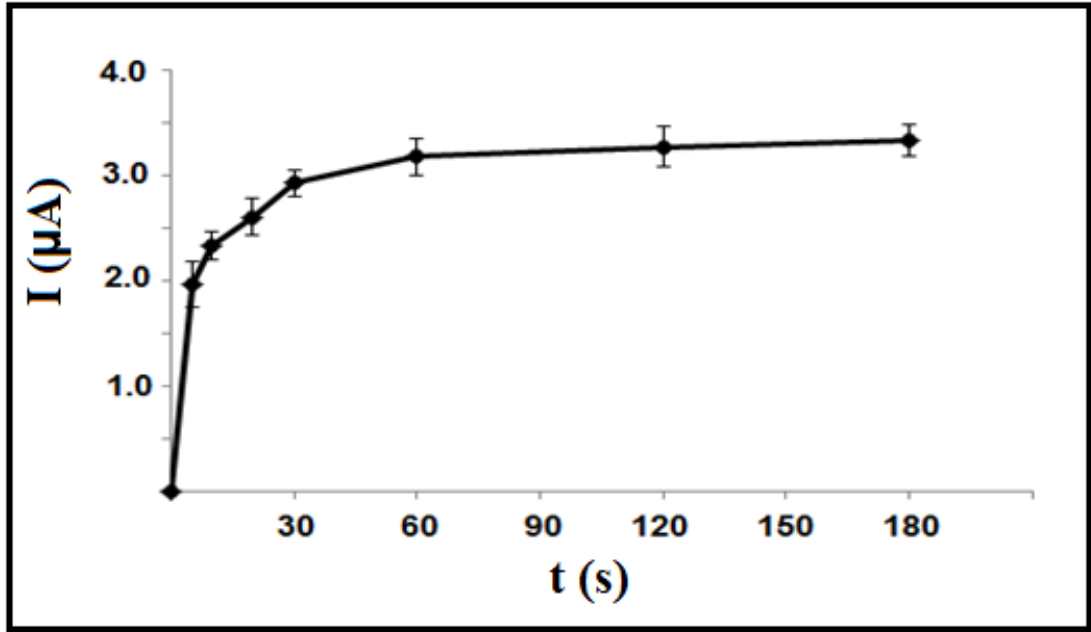


Şekil 4.39. Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramları (turuncu: 0 dk, yeşil: 5 dk, turkuaz: 10 dk, sarı: 20 dk, pembe: 30 dk, siyah: 60 dk, mavi: 120 dk, kırmızı: 180 dk).

Farklı salınım süreleri sonucu elde edilen diferansiyel puls voltamogramları Şekil 4.39'da üst üste örtüştürülmüştür. Sadece tampon çözeltide GCE'la alınan diferansiyel puls voltamogramı da şekilde yer almaktadır (Şekil 4.39, turuncu çizgi). Görüldüğü üzere 0 dk'da beklenildiği gibi elektrodun davranışında herhangi bir

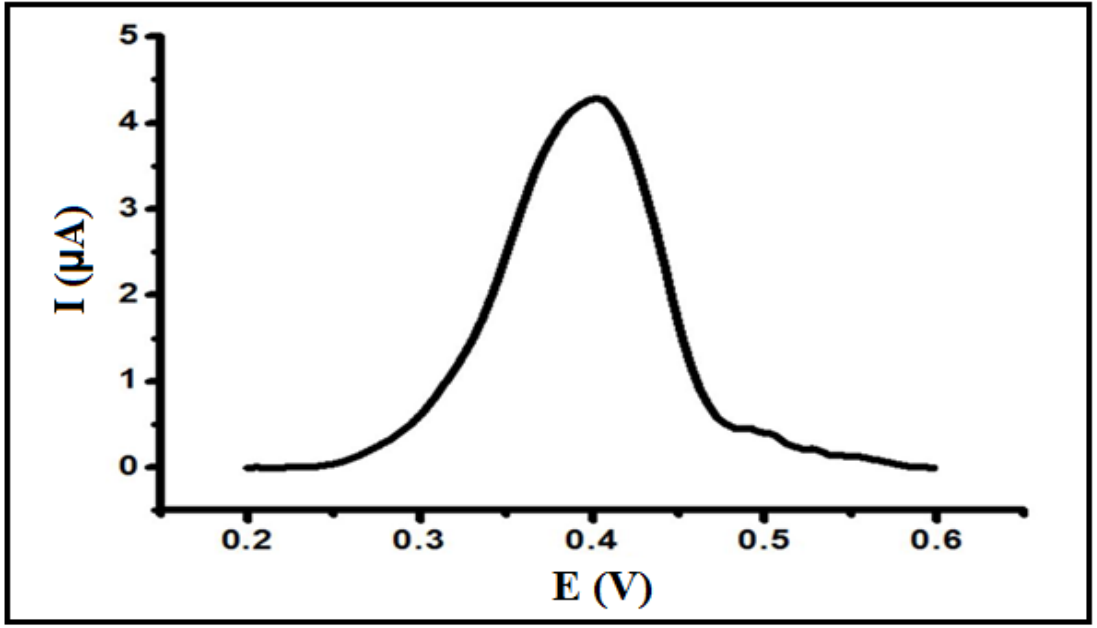


elektroaktivite gözlenmemiştir. Artan sürelerde polimerik yapının yapısındaki ilacı kontrollü olarak artan bir şekilde saldığı tespit edilmiştir. Farklı sürelerde elde edilen asetaminofen yükseltgenme pik akımları grafiğe geçirilerek Şekil 4.40 elde edilmiştir. Yaklaşık 60 dk'lıksalınım süresinden sonra salınan ilacın yükseltgenme pik akımlarının sabitlenmeye başladığı görülmüştür. 1 saat sonra salınan ilacın sadece 2.5 mg/mL asetaminofen çözeltisinden GCE kullanarak elde edilen diferansiyel puls voltamogramından okunan yükseltgenme pik akımının % 79.8'i olduğu tespit edilmiştir. Bu hazırlanan optimum koşullardaki polimerik ilaç salınım sisteminin literatürle kıyaslanabilecek nitelikte bir sistem olduğunu göstermektedir (Gradilla ve ark., 2013, Gradilla ve ark., 2014, Zhou ve ark., 2012). 30 dk'lıksalınımlar sonrasında paralel 3 deney için hesaplanan bağıl standart sapma (RSD) %2.4'tür (n=3).

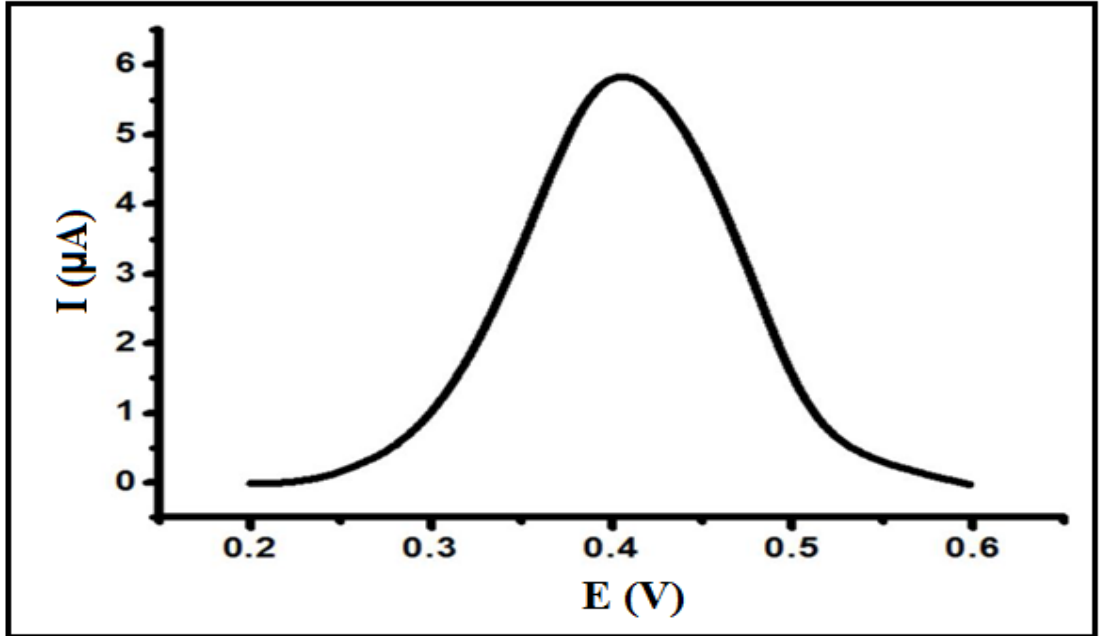


Şekil 4.40. Zamana bağlı olarak asetaminofen salınımı (n=3).

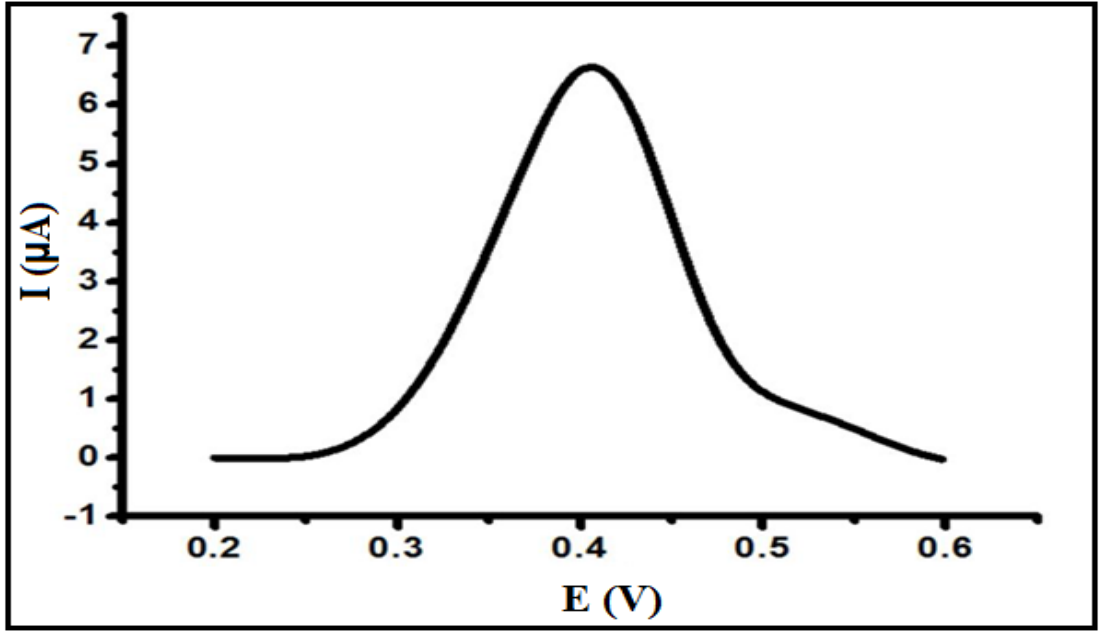
Ayrıca polimerik yapıya elektrokimyasal polimerizasyon sırasında giren asetaminofen derişimi artırılarak asetaminofen zamana bağlı salımı kontrol edilmiştir. Aşağıda polimerizasyon esnasında 5mg/mL asetaminofen kullanıldıktan sonra ilaç salımının farklı sürelerde gerçekleştirildiği ve ilaca ait yükseltgenme pik akımının takip edildiği diferansiyel puls voltamogramları yer almaktadır.



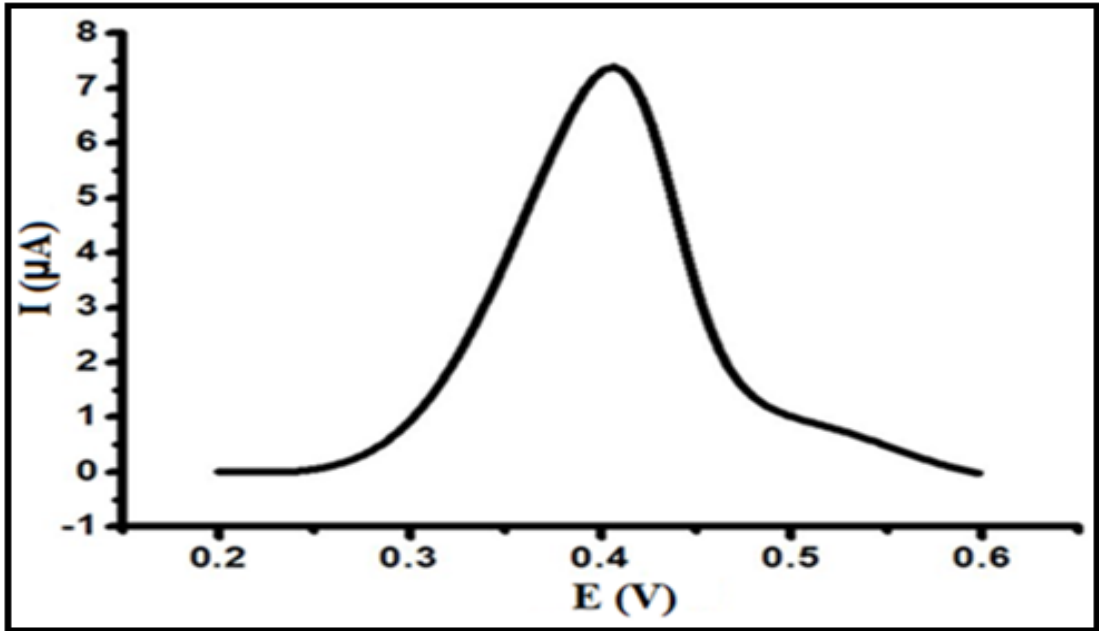
Şekil 4.41. Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (5 dk) (Polimerizasyon sırasında kullanılan asetaminofen derişimi 5 mg/mL'dir.).



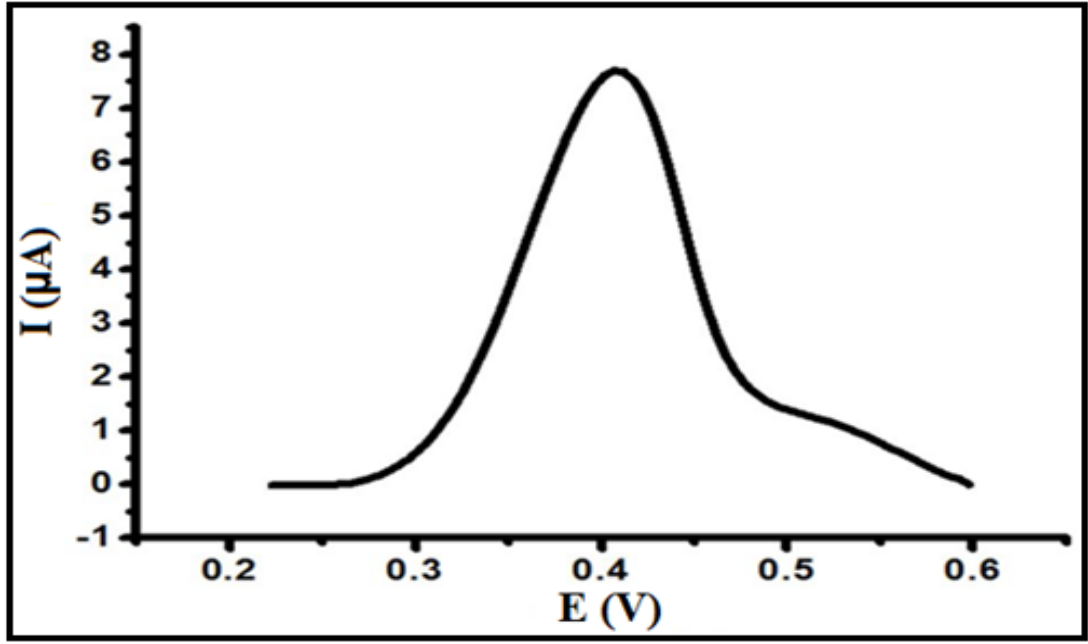
Şekil 4.42. Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (10 dk) (Polimerizasyon sırasında kullanılan asetaminofen derişimi 5 mg/mL'dir.).



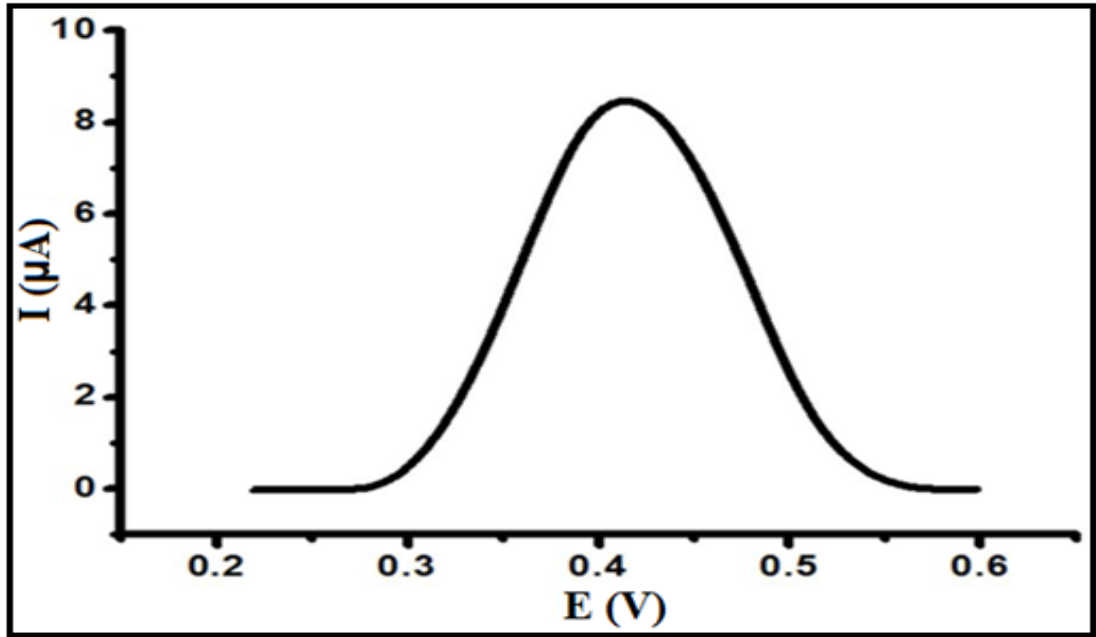
Şekil 4.43.Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (20 dk) (Polimerizasyon sırasında kullanılan asetaminofen derişimi 5 mg/mL'dir.).



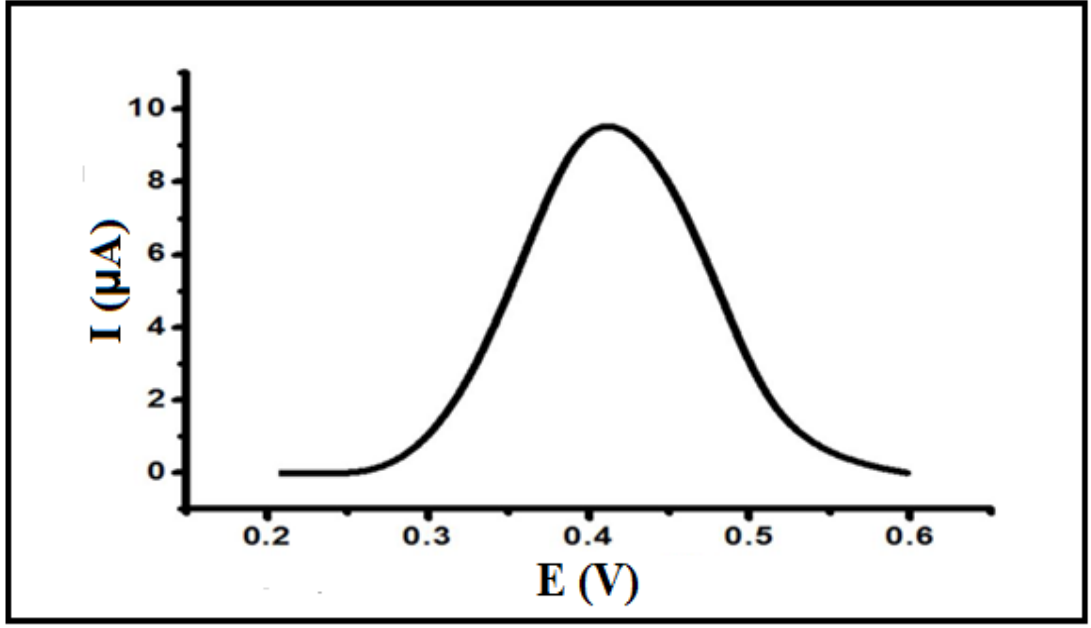
Şekil 4.44.Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (30 dk) (Polimerizasyon sırasında kullanılan asetaminofen derişimi 5 mg/mL'dir.).



Şekil 4.45. Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (60 dk) (Polimerizasyon sırasında kullanılan asetaminofen derişimi 5 mg/mL'dir.)

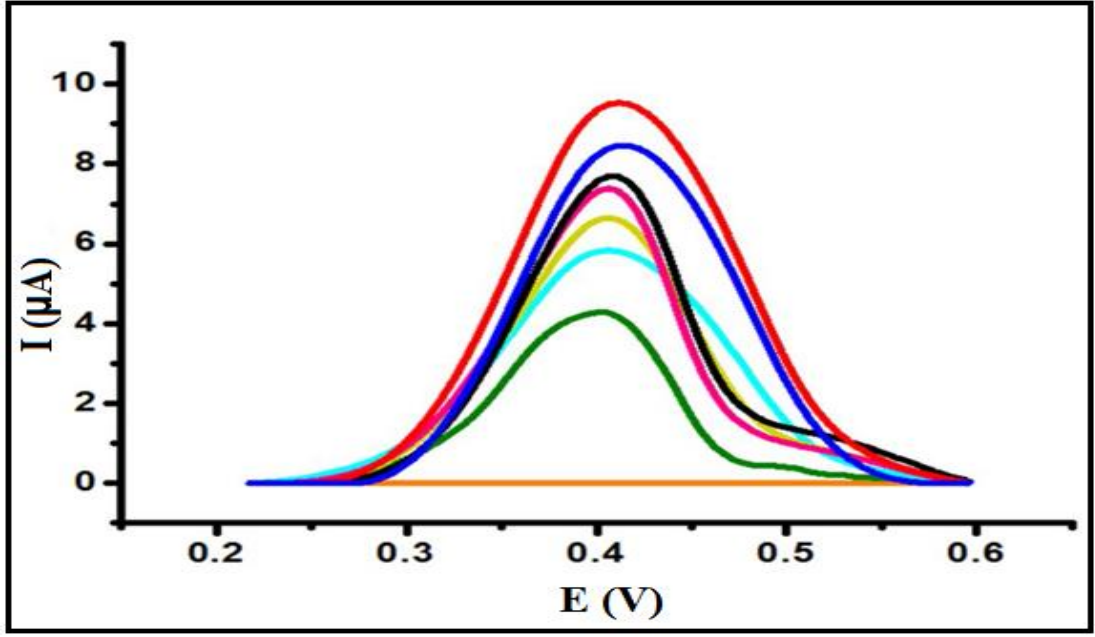


Şekil 4.46. Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı (120 dk) (Polimerizasyon sırasında kullanılan asetaminofen derişimi 5 mg/mL'dir.).

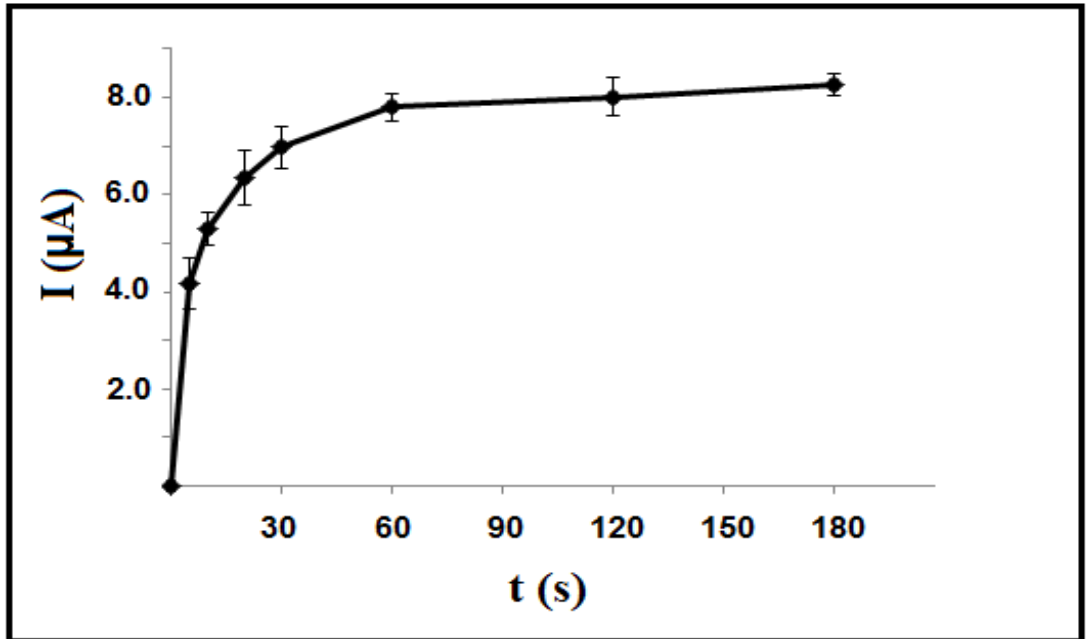


**Şekil 4.47.** Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramı(180 dk) (Polimerizasyon sırasında kullanılan asetaminofen derişimi 5 mg/mL'dir.).

Farklı salım süreleri sonucu elde edilen diferansiyel puls voltamogramları Şekil 4.48'de üst üste örtüştürülmüştür. Sadece tampon çözeltide GCE'la alınan diferansiyel puls voltamogramı da şekilde yer almaktadır (Şekil 4.48, turuncu çizgi). Görüldüğü üzere 0 dk'da beklenildiği gibi elektrodundavranışında herhangi bir elektroaktivite gözlenmemiştir. Artan sürelerde polimerik yapınyapısındaki ilacı kontrollü olarak artan bir şekilde saldığı tespit edilmiştir. Farklı sürelerde elde edilenasetaminofen yükseltgenme pik akımları grafiğe geçirilerek Şekil 4.49 elde edilmiştir. Yaklaşık 60 dk'lıksalınım süresinden sonra salınan ilacın yükseltgenme pik akımlarının sabitlenmeye başladığıgörülmüştür. 1 saat sonra salınan ilacın yükseltgenme pik akımının sadece 5.0 mg/mL asetaminofençözetisinden GCE kullanarak elde edilen diferansiyel puls voltamogramından okunan yükseltgenmepik akımının % 83.3'ü olduğu tespit edilmiştir. 30 dk'lık salımlar sonrasında paralel 3 deney içinhesaplanan bağıl standart sapma (RSD ) %4.6'dır (n=3). İlaç miktarı arttırıldığında kontrollü salınan ilacın yükseltgenme pik akımlarının da arttığı gözlenmiştir.

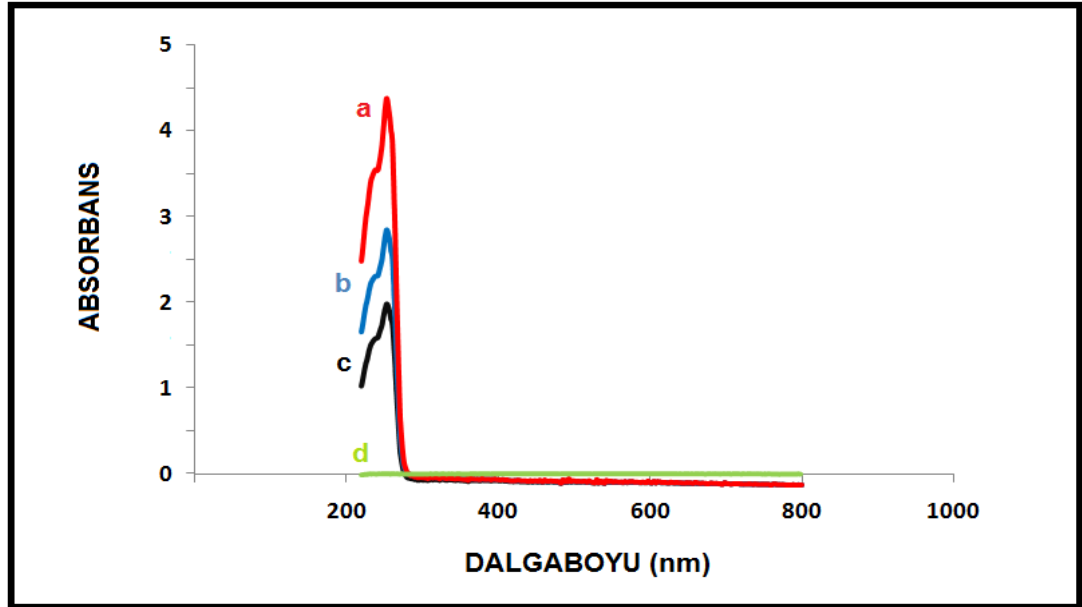


Şekil 4.48. Salınan asetaminofene ait diferansiyel puls voltamogramları (turuncu: 0 dk, yeşil: 5 dk, turkuaz: 10 dk, sarı: 20 dk, pembe: 30 dk, siyah: 60 dk, mavi: 120 dk, kırmızı: 180 dk). (Polimerizasyon sırasında kullanılan asetaminofen derişimi 5 mg/mL'dir.)



Şekil 4.49. Zamana bağılı olarak asetaminofenin salınımı (Polimerizasyon sırasında kullanılanasetaminofen derişimi 5 mg/mL'dir.) (n=3).

Salınan asetaminofeni tayin etmenin yollarından biri de UV-vis spektroskopisidir. Asetaminofen yaklaşık 245 nm civarında absorpsiyon piki vermektedir (Zhou ve ark., 2012). Aşağıda 2.5 mg/mL ilaç çözeltisine ait absorpsiyon spektrumu görülmektedir (Şekil 4.50-a). 60 dk ve 30 dk ilaç salımlarından sonra elde edilen çözeltilere ait absorbans spektrumları ise sırasıyla Şekil 4.50-b ve c’de verilmiştir. Bu spektrumlar sadece 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunun absorbans spektrumu (Şekil 4.50-d) ile örtüştürülmüştür. Spektrumlardan görüldüğü üzere ilaca ait pik istenilen bölgede çıkmıştır. İlaç pikinin küçük bir omuz şeklinde ikiye ayrılmış gibi çıkması bu ilacın çözünürlüğünün fosfat tamponunda çok iyi olmadığı düşüncesini doğurmaktadır. Salınan ilaca ait pikler daha düşük absorbans değerlerinde çıkmıştır ve bu sonuçlar elektrokimyasal sonuçlarımızı desteklemektedir. Tampona ait bu bölgede herhangi bir sinyal gözükmemektedir. 60 dk ve 30 dk’lık ilaç salımlarında elde edilen ilaç absorbans değerlerinin stok çözeltilerden elde edilen ilaç pikinin sırasıyla % 64.9 ve % 45.1’i olduğu görülmektedir.

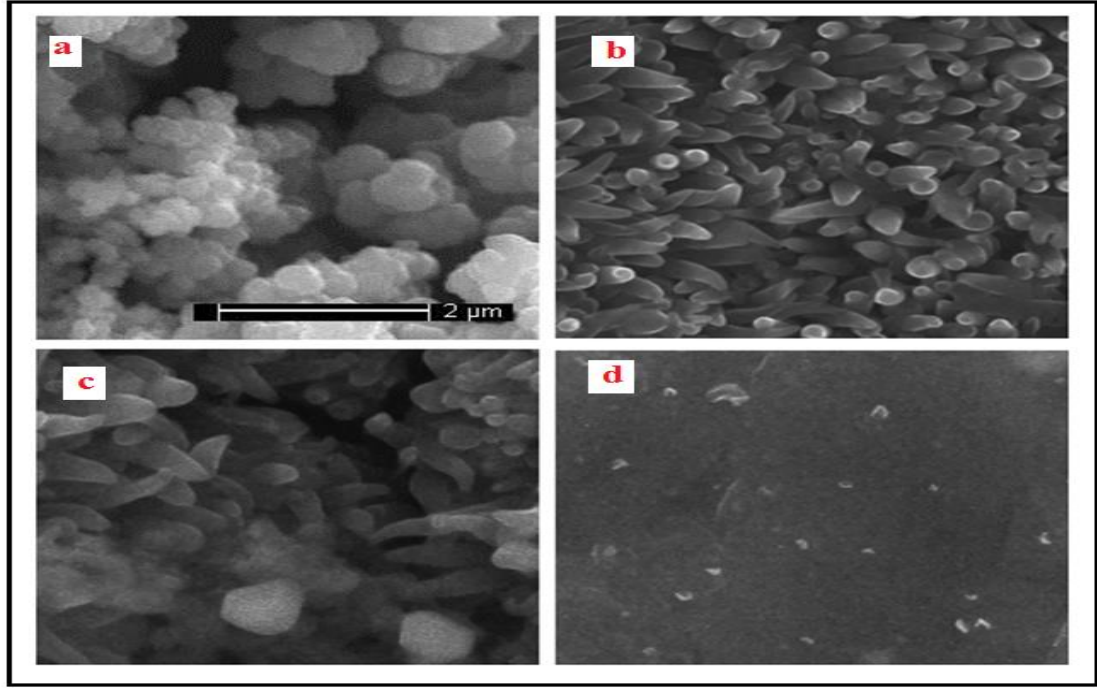


Şekil 4.50. a) 2.5 mg/mL asetaminofen çözeltisine ait UV-vis spektrumu, b) 60 dk salınan asetaminofene ait UV-vis spektrumu, c) 30 dk salınan asetaminofene ait UV-vis spektrumu, d) pH 7.4 fosfat tamponu (baseline)’na ait UV-vis spektrumu.

#### **4.5. Poli(3,4-etilendioksitiyofen) (PEDOT) Modifiye Yüzeylerin Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM) ile Karakterizasyonu**

Asetaminofen içermeyen PEDOT modifiye elektrodun, asetaminofen içeren PEDOT modifiye elektrodun ve 1 saat ilaç salımından sonra elde edilen PEDOT modifiye elektrodun karakterizasyonu taramalı elektron mikroskopisi (SEM) ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca modifiye edilmemiş, çıplak elektroda ait SEM görüntüsü alınmıştır. Şekil 4.51-a asetaminofen içermeyen PEDOT modifiye elektroda ait SEM görüntüsüdür. Bu görüntü Şekil 4.51-d'de verilen çıplak elektroda ait SEM görüntüsü ile kıyaslandığında polimerik yapının elektrot yüzeyine homojen bir biçimde kaplandığı görülmektedir. Asetaminofen varlığında kaplanan elektroda ait SEM görüntüsü Şekil 4.51-b'de verilmiştir. İlaç varlığında polimerik yapının yine homojen bir biçimde elektrot yüzeyine kaplandığı gözlenmiştir. İlaç varlığında, ilaç içermeyen polimere ait Şekil 4.51-a'da elde edilen morfolojinin biraz değiştiği görülmüştür. 1 saat asetaminofen salımından sonra elde edilen PEDOT modifiye elektroda ait SEM görüntüsünün (Şekil 4.51-c) ise ilaç salınmadan önce alınan SEM görüntüsü (Şekil 4.51-b)'ne benzediği tespit edilmiştir. Fakat ilaç salımından sonra yapının homojenliğinin biraz daha azaldığı ve gözeneklerin genişlediği görülmektedir.





**Şekil 4.51.**SEM görüntüleri: a) PEDOT modifiye elektrot, b) Asetaminofen içeren PEDOT modifiye elektrot, c) 1 saat asetaminofen salınımindan sonra PEDOT modifiye elektrot, d) çıplak elektrot.

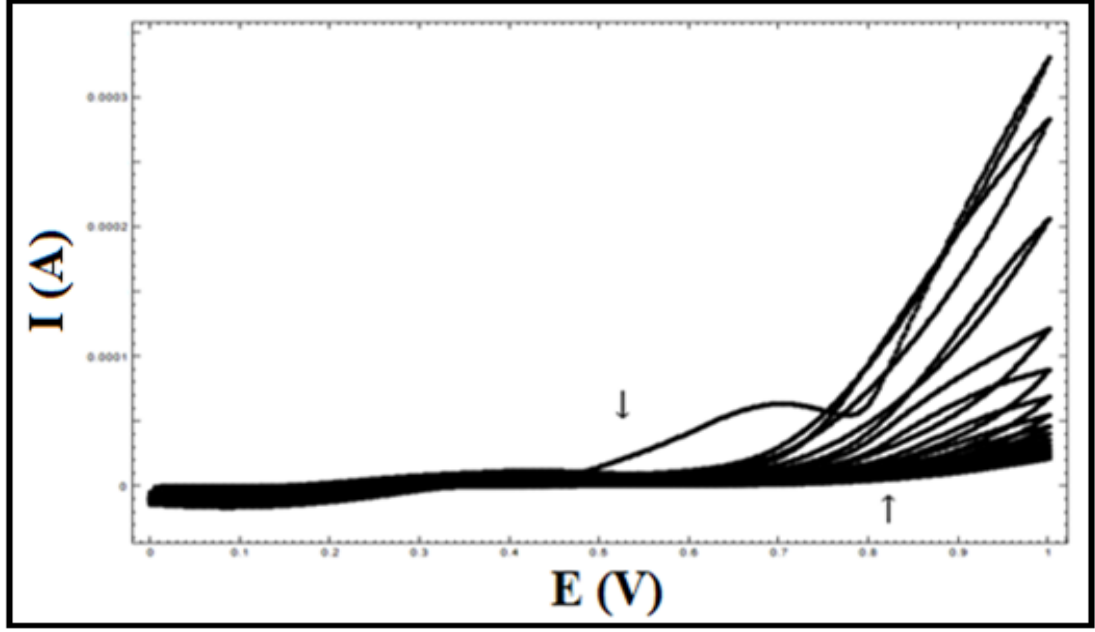
#### **4.6. Poli(3,4-etilendioksitiyofen) (PEDOT) İçin Kıyaslama Deneylei**

Poli(3,4-etilendioksitiyofen) (PEDOT) ile elde edilen ilaç salınım eğrisinin cevabı ile kıyaslanmak üzere yine sabit gerilim uygulanarak gözenek boyutunda ve morfolojisinde değişiklikler gösterebilecek olan üç farklı iletken polimer kullanılmıştır (Sirivisioot ve ark., 2011). Bu polimerler; polianilin (PANI), polipirol (PPy) ve poli(vinilferrosen)'dir. Kıyaslama deneyleri için hazırlanan iletken polimer elektrotlarda, hazırlık aşamasında kullanılan monomerlerin 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda hazırlanmış olmasına dikkat edilmiştir. Organik çözücü yerine fizyolojik ortam kullanımı ön planda tutulmuştur. Yine, PEDOT'ta üç farklı elektrotta da dönüşümlü voltametri ile hazırlanan elektrotların elektrokimyasal cevabı daha iyi olduğu için kıyaslama deneylerinde polimerizasyon dönüşümlü voltametri tekniği ile gerçekleştirilmiştir.

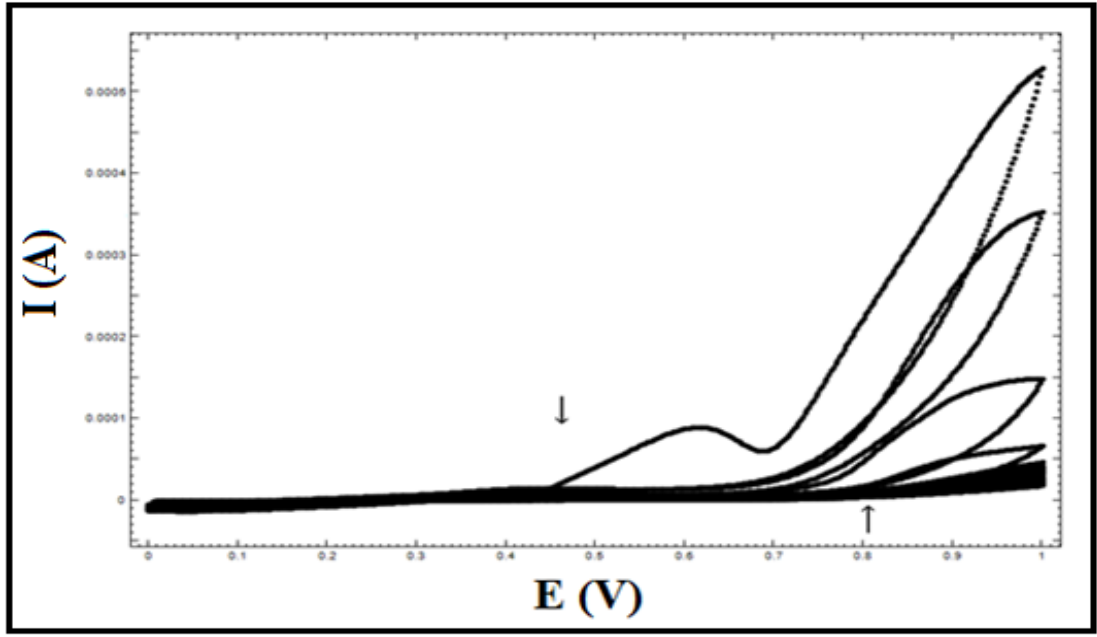
##### **4.6. 1. Polianilin (PANI) ile Yapılan Çalışmalar**

Polianilin (PANI), monomeri olan anilin (0.1 M), 2.5 mg/mL asetaminofen ve 0.1 LiClO<sub>4</sub> kullanılarak pH 7.4 fosfat tamponunda 0.0 V ile 1.0 V arasında polimerleştirildi. Şekil 4.52'de Au elektrotta gerçekleştirilen, Şekil 4.53'de Pt elektrotta gerçekleştirilen ve Şekil 4.54'de GCE elektrotta gerçekleştirilen

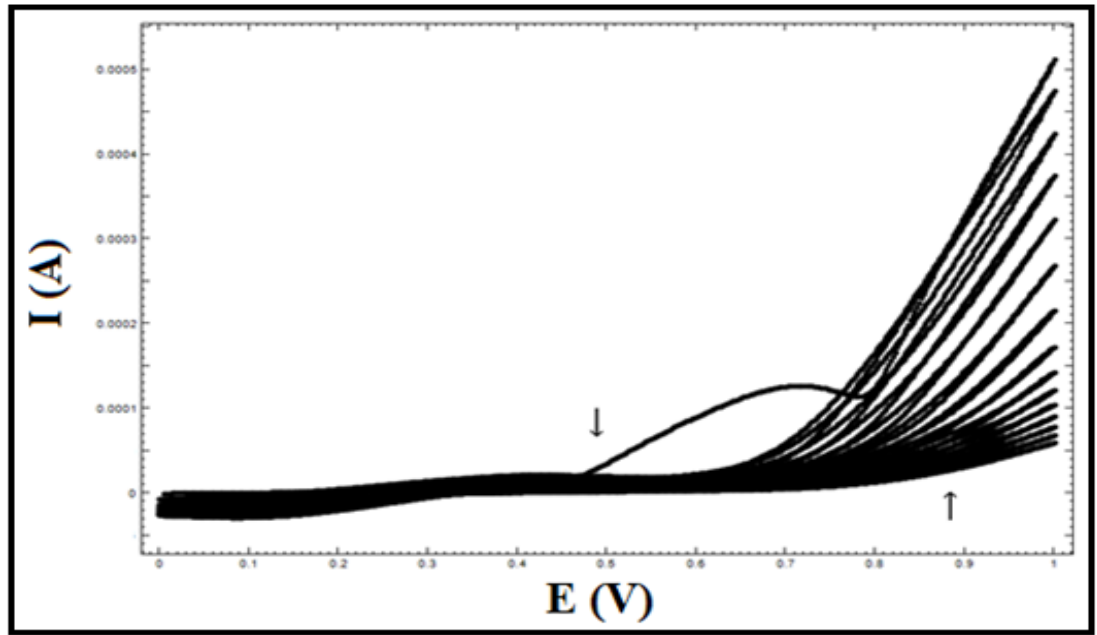
elektropolimerizasyona ait 15 döngüde alınan dönüşümlü voltamogramlar verilmektedir. Bu çoklu voltamogramlar incelendiğinde EDOT polimerizasyonunda asetaminofen varlığında elde edilen +0.7 V ve +0.6 V (Ag/AgCl'e karşı) civarındaki yükseltgenme/indirgenme piklerinin daha az belirgin olduğu söylenebilir.



**Şekil 4.52.** Au elektrotta 0.1 M anilin + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V aralığında anilin polimerizasyonu (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).



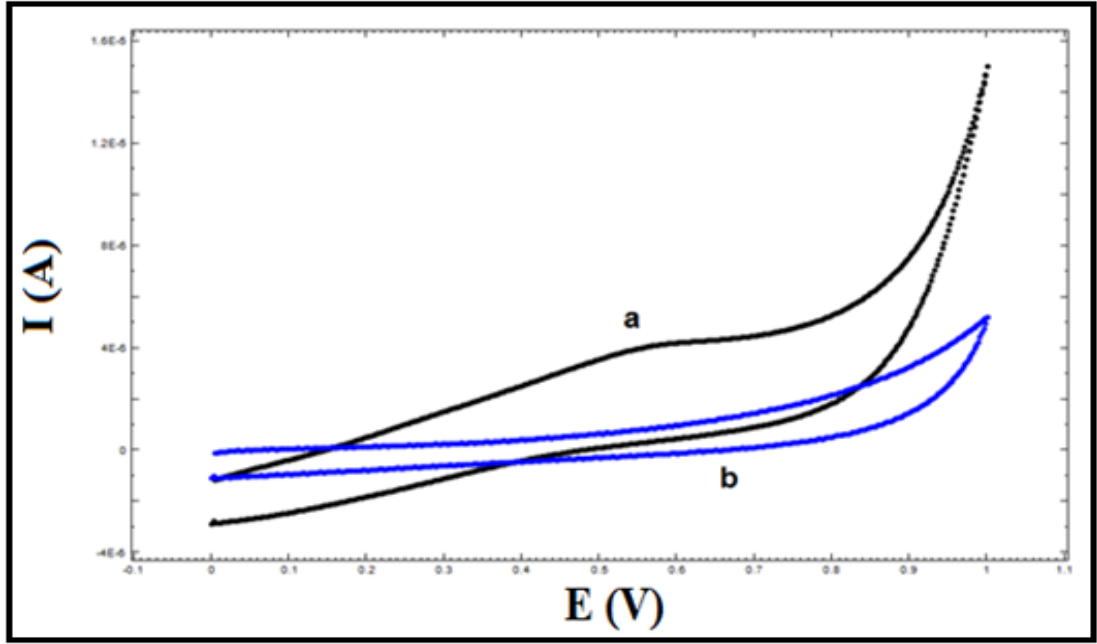
**Şekil 4.53.** Pt elektrotta 0.1 M anilin + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V aralığında anilin polimerizasyonu (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).



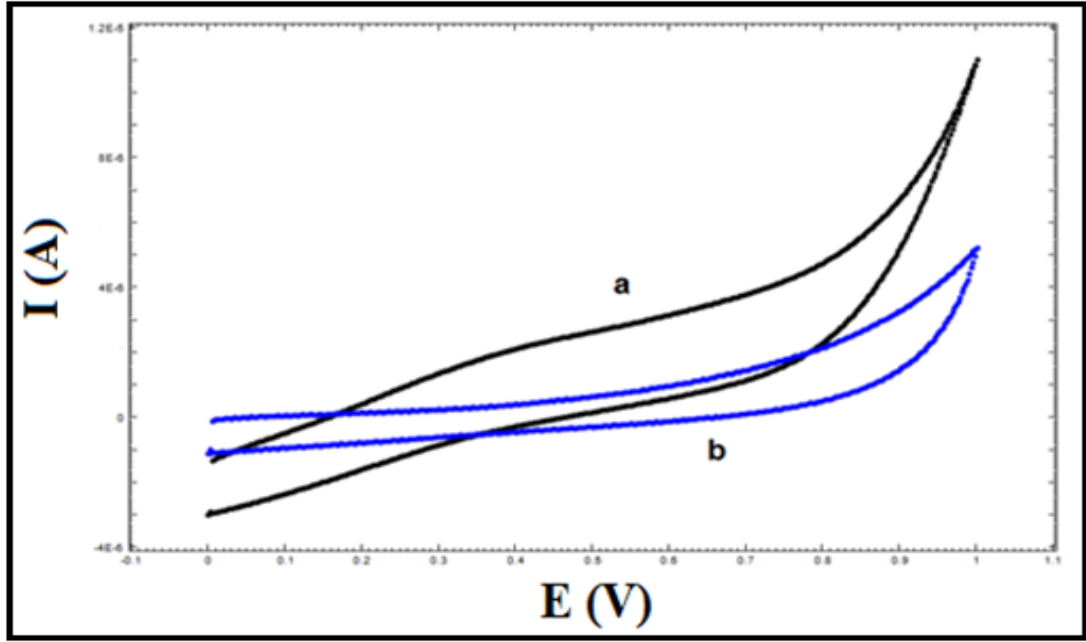
**Şekil 4.54.** GCE elektrotta 0.1 M anilin + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V aralığında anilin polimerizasyonu (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).

Asetaminofen varlığında hazırlanan PANI modifiye elektrotların elektrokimyasal cevabı 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda incelenmiştir. PANI

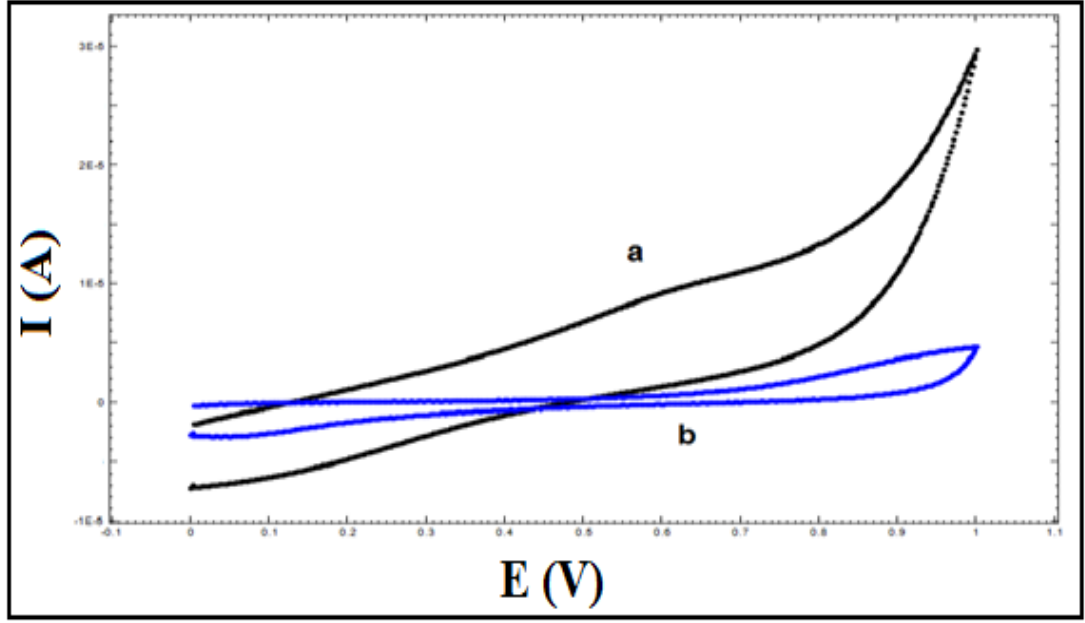
modifiye Au elektroda ait davranış Şekil 4.55-a'da, Pt elektroda ait davranış Şekil 4.56-a'da ve GCE elektroda ait davranış Şekil 4.57-a'da verilmektedir. Çıplak Au elektroda, çıplak Pt elektroda ve çıplak GCE elektroda ait cevaplar ise sırasıyla Şekil 4.55-b'de, Şekil 4.56-b'de ve Şekil 4.57-b'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.55.** 0.1 M anilin + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı anilin polimerizasyonu sonucu elde edilen PANI modifiye Au elektrodun (a) ve çıplak Au elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).

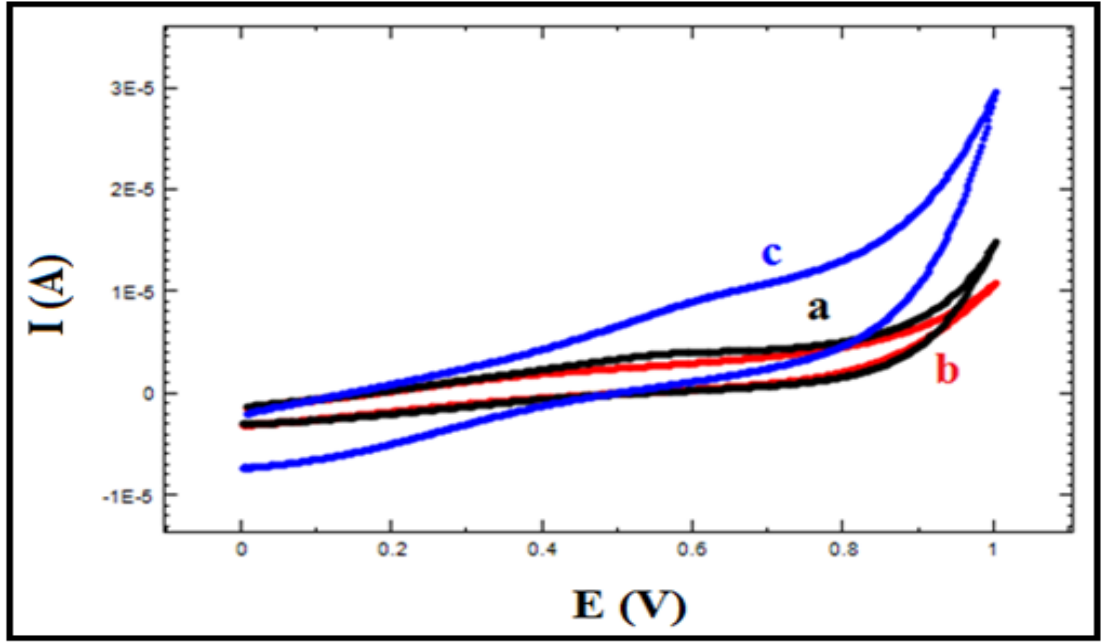


**Şekil 4.56.** 0.1 M anilin + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı anilin polimerizasyonu sonucu elde edilen PANI modifiye Pt elektrodun (a) ve çıplak Pt elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).



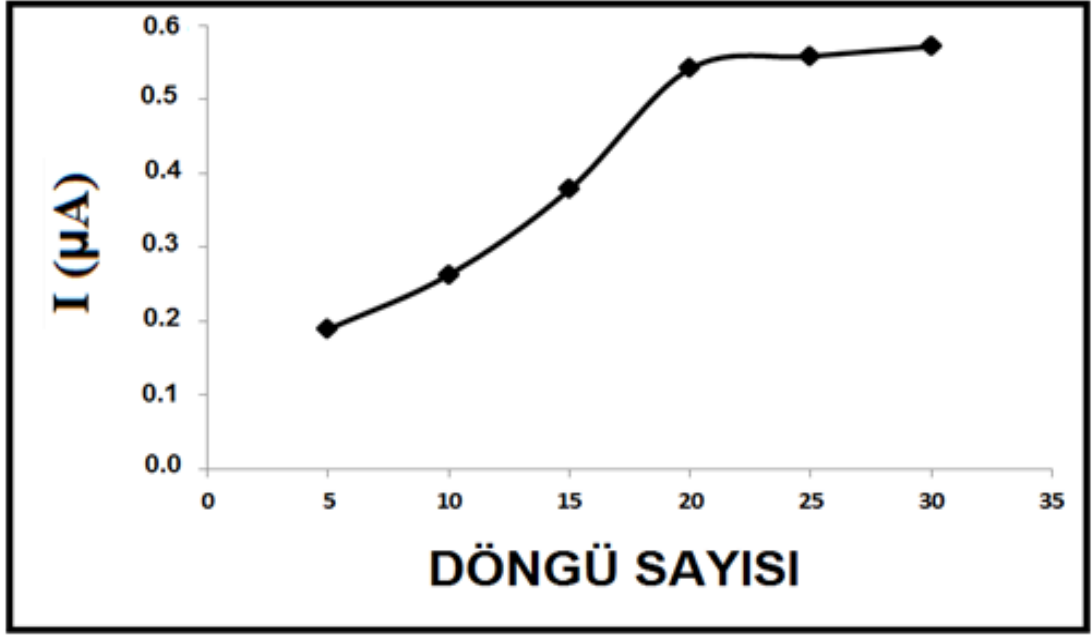
**Şekil 4.57.** 0.1 M anilin + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı ile anilin polimerizasyonu sonucu elde edilen PANI modifiye GCE elektrodun (a) ve çıplak GCE elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).

Üç farklı elektrotta elde edilen elektrokimyasal davranışlar örtüştürülmüştür (Şekil 4.58). Şekil 4.58-a PANI modifiye Au elektroda, Şekil 4.58-b PANI modifiye Pt elektroda ve Şekil 4.58-c PANI modifiye GCE elektroda aittir. Görüldüğü üzere GCE'ye ait elektrokimyasal cevap daha iyidir. Bu yüzden salınım deneyleri GCE elektrot kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



**Şekil 4.58.** 0.1 M anilin + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı anilin polimerizasyonu sonucu elde edilen PANI modifiye a) Au, b) Pt, c) GCE elektrotların 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponundaki 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).

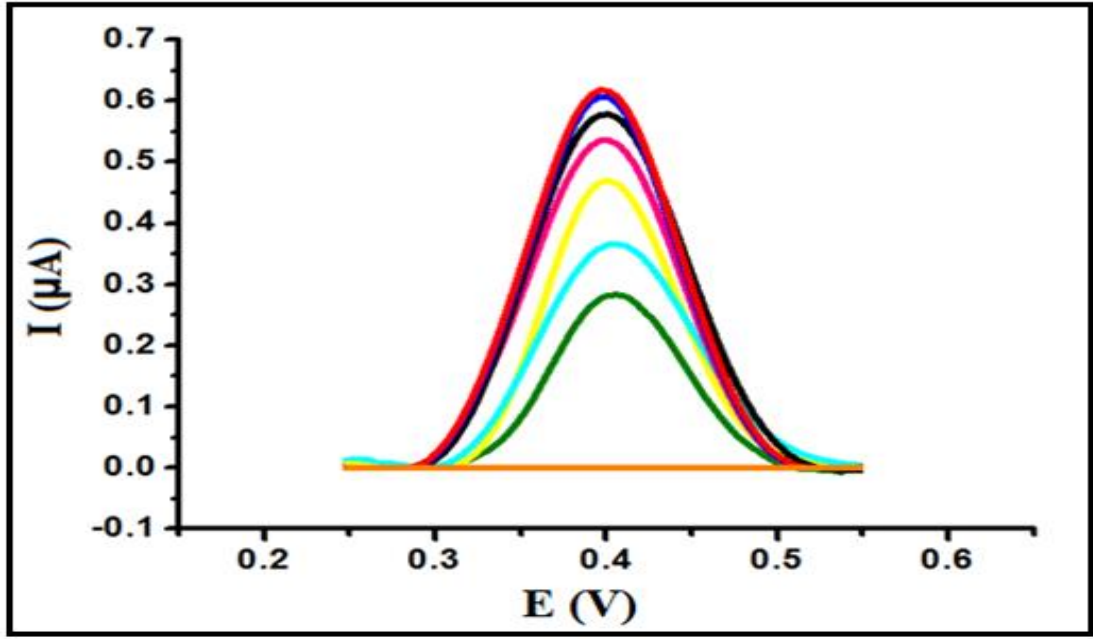
Salınım deneylerine başlamadan önce polimerik film kalınlığının optimizasyonu gerçekleştirilmiştir. Farklı döngülerde hazırlanan PANI modifiye elektrotlar -0.1V'da 60 dk tutularak asetaminofene ait yükseltgenme pik akımları grafiğe geçirilmiştir (Şekil 4.59). 20, 25 ve 30 döngü sayılarında elektrokimyasal cevapta bir fark elde edilmemiştir. Optimum koşul olarak 20 döngü seçilmiştir.



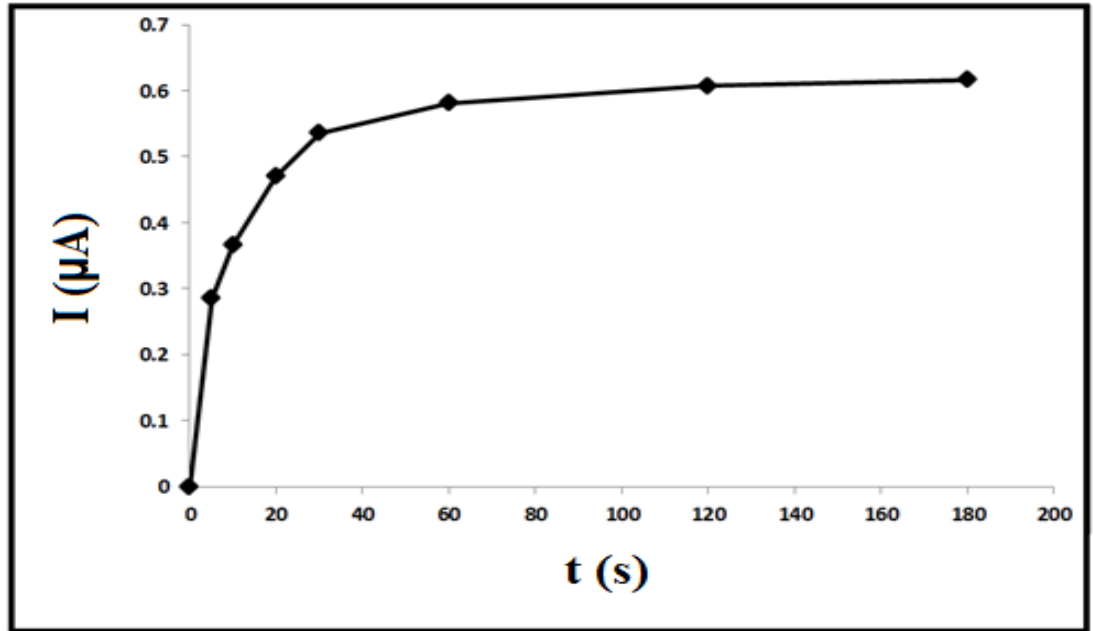
Şekil 4.59. Polimerik film kalınlığının tespiti (PANI).

Farklı sürelerde gerçekleştirilen ilaç salınımına ait diferansiyel puls voltamogramları üst üste örtüştürülmüştür (Şekil 4.60). PANI kaplı GCE -0.1 V (Ag/AgCl referans elektroda karşı)'da belirli zaman aralıklarında 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda tutulmuş ve salınan asetaminofen DPV yöntemi ile tayin edilerek ilaç salınım grafiği ortaya çıkarılmıştır. Aşağıda PANI kaplı GCE elektrot belirli sürelerde (5 dk, 10 dk, 20 dk, 30 dk, 60 dk, 120 dk ve 180 dk) tampon çözeltisinde bekletildikten sonra bu çözelti içerisine daldırılan GCE'un diferansiyel puls voltamogramları sırasıyla verilmektedir. 5-180 dk'larda asetaminofene ait yükseltgenme piki +0.4 V (Ag/AgCl referans elektroda karşı) civarında elde edilmiştir. Sadece tampon çözeltide GCE'la alınan diferansiyel puls voltamogramı da şekilde yer almaktadır (Şekil 4.60, turuncu çizgi). Görüldüğü üzere bu elektrodun davranışında herhangi bir elektroaktivite gözlenmemiştir. Artan sürelerde polimerik yapının yapısındaki ilacı kontrollü olarak artan bir şekilde saldığı tespit edilmiştir. Farklı sürelerde elde edilen asetaminofen yükseltgenme pik akımları grafiğe geçirilerek Şekil 4.61 elde edilmiştir. Yaklaşık 60 dk'lık salım süresinden sonra salınan ilacın yükseltgenme pik akımlarının sabitlenmeye başladığı görülmüştür.





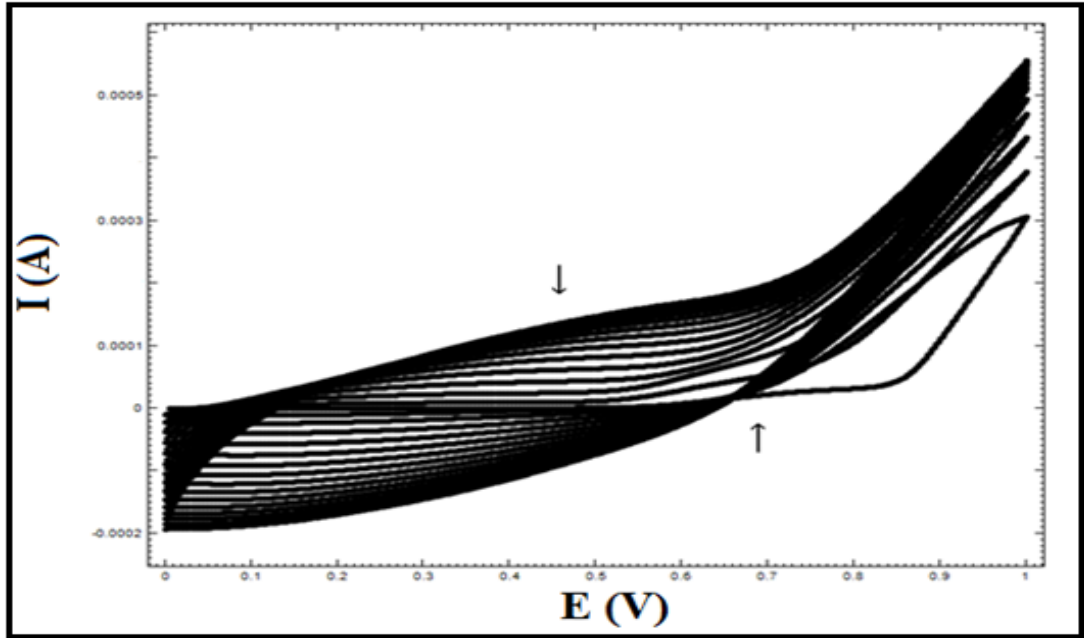
Şekil 4.60. Salınan asetaminofene ait diferansiyel puls voltamogramları (turuncu: tampon çözelti, yeşil: 5 dk, turkuvaz: 10 dk, sarı: 20 dk, pembe: 30 dk, siyah: 60 dk, mavi: 120 dk, kırmızı: 180 dk).



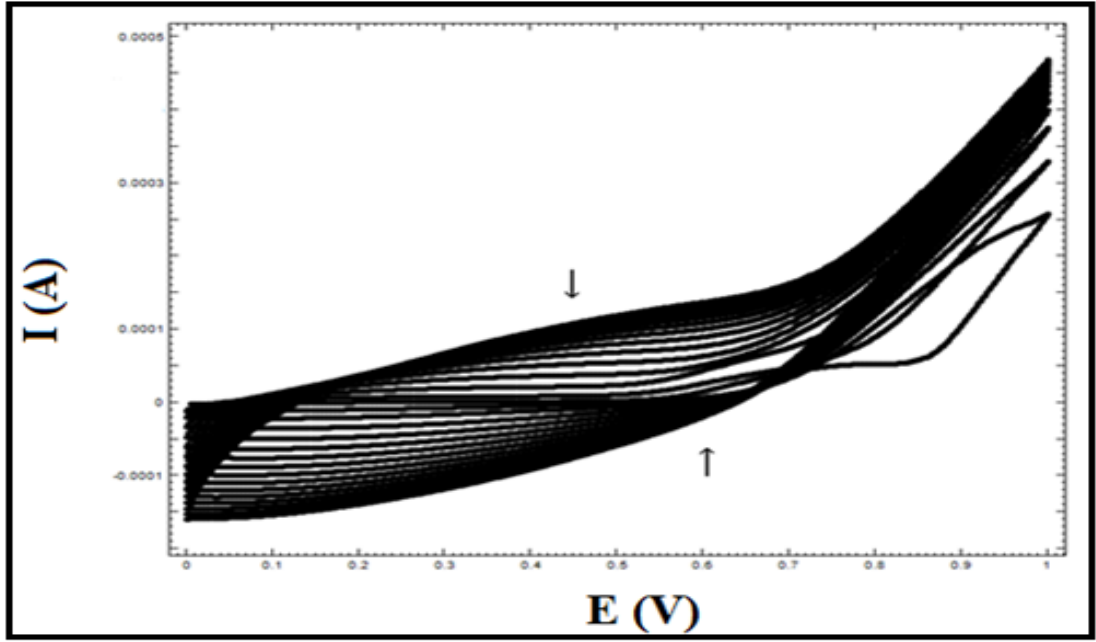
Şekil 4.61. Asetaminofenin zamana bağlı olarak salınımı.

#### 4.6.2. Polipirol (PPy) ile Yapılan Çalışmalar

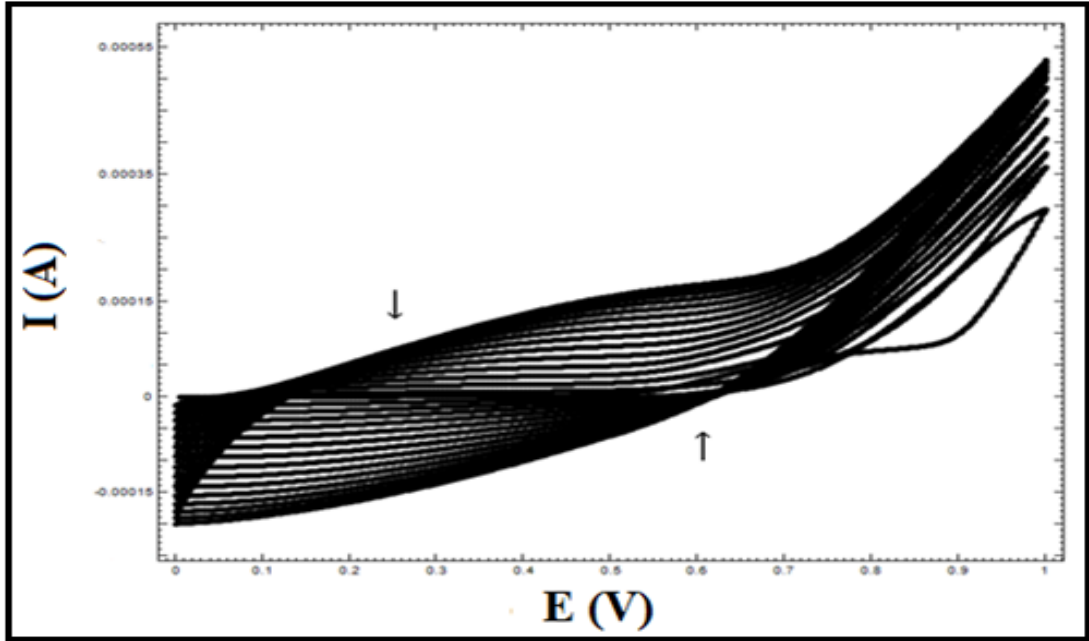
Polipirol (PPy), monomeri olan pirol (0.1 M), 2.5 mg/mL asetaminofen ve 0.1 LiClO<sub>4</sub> kullanılarak pH 7.4 fosfat tamponunda 0.0 V ile 1.0 V arasında polimerleştirildi. Şekil 4.62’de Au elektrotta gerçekleştirilen, Şekil 4.63’de Pt elektrotta gerçekleştirilen ve Şekil 4.64’de GCE elektrotta gerçekleştirilen elektropolimerizasyona ait 15 döngüde alınan dönüşümlü voltamogramlar verilmektedir. Bu çoklu voltamogramlar incelendiğinde EDOT polimerizasyonunda asetaminofen varlığında elde edilen +0.7 V ve +0.6 V (Ag/AgCl’e karşı) civarındaki yükseltgenme/indirgenme piklerinin daha az belirgin olduğu söylenebilir.



Şekil 4.62. Au elektrotta 0.1 M pirol + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V aralığında pirol polimerizasyonu (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).



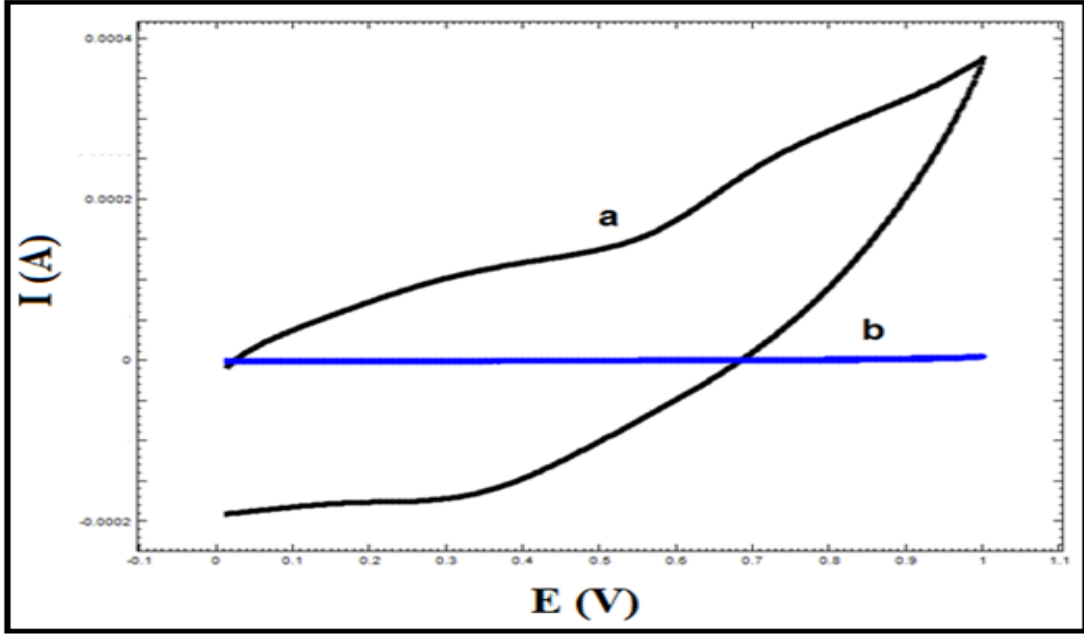
**Şekil 4.63.** Pt elektrotta 0.1 M pirol + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V aralığında pirol polimerizasyonu (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).



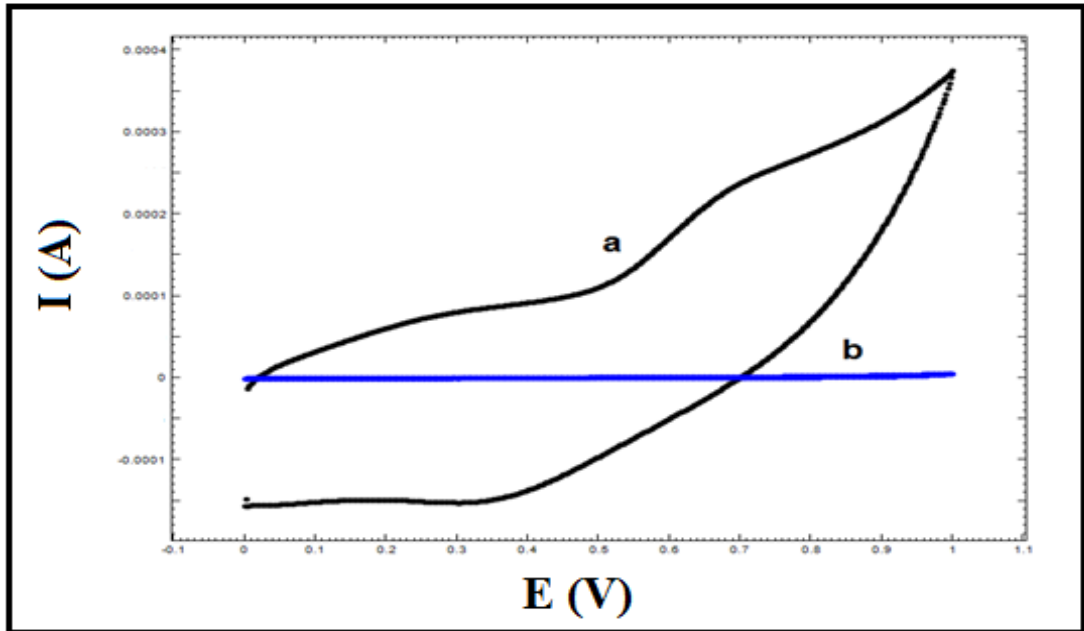
**Şekil 4.64.** GCE elektrotta 0.1 M pirol + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V aralığında pirol polimerizasyonu (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).

Asetaminofen varlığında hazırlanan PPy modifiye elektrotların elektrokimyasal cevabı 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda incelenmiştir. PPy modifiye Au elektroda ait davranış Şekil 4.65-a'da, Pt elektroda ait davranış Şekil 4.66-a'da ve GCE elektroda ait davranış Şekil 4.67-a'da verilmektedir. Çıplak Au

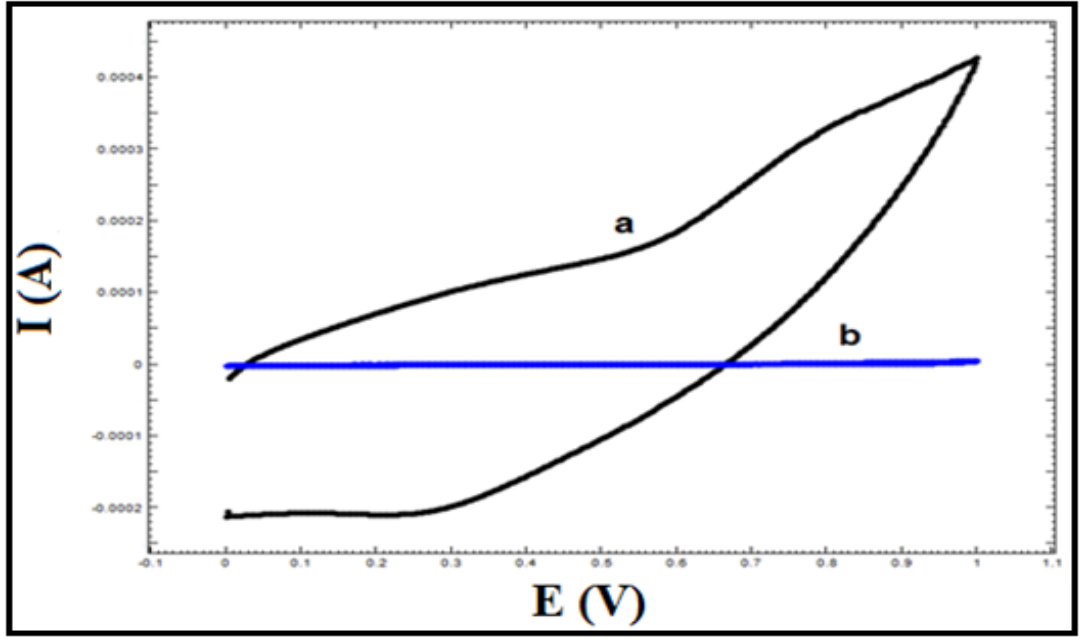
elektroda, çıplak Pt elektroda ve çıplak GCE elektroda ait cevaplar ise sırasıyla Şekil 4.65-b'de, Şekil 4.66-b'de ve Şekil 4.67-b'de gösterilmiştir.



Şekil 4.65. 0.1 M pirol + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı pirol polimerizasyonu sonucu elde edilen PPy modifiye Au elektrodun (a) ve çıplak Au elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).

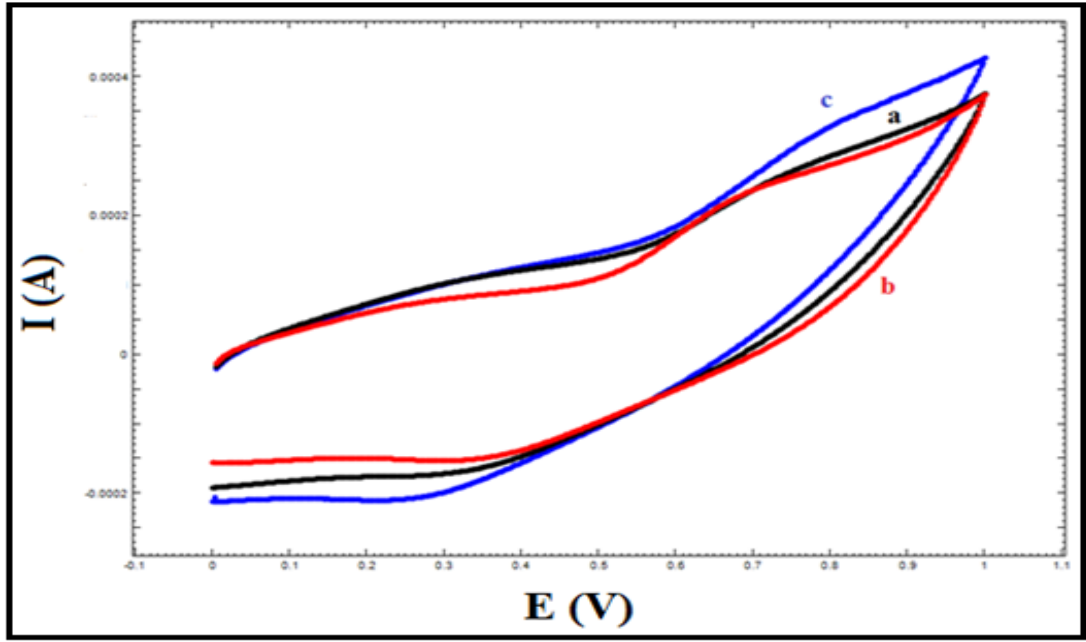


Şekil 4.66. 0.1 M pirol + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı pirol polimerizasyonu sonucu elde edilen PPy modifiye Pt elektrodun (a) ve çıplak Pt elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).



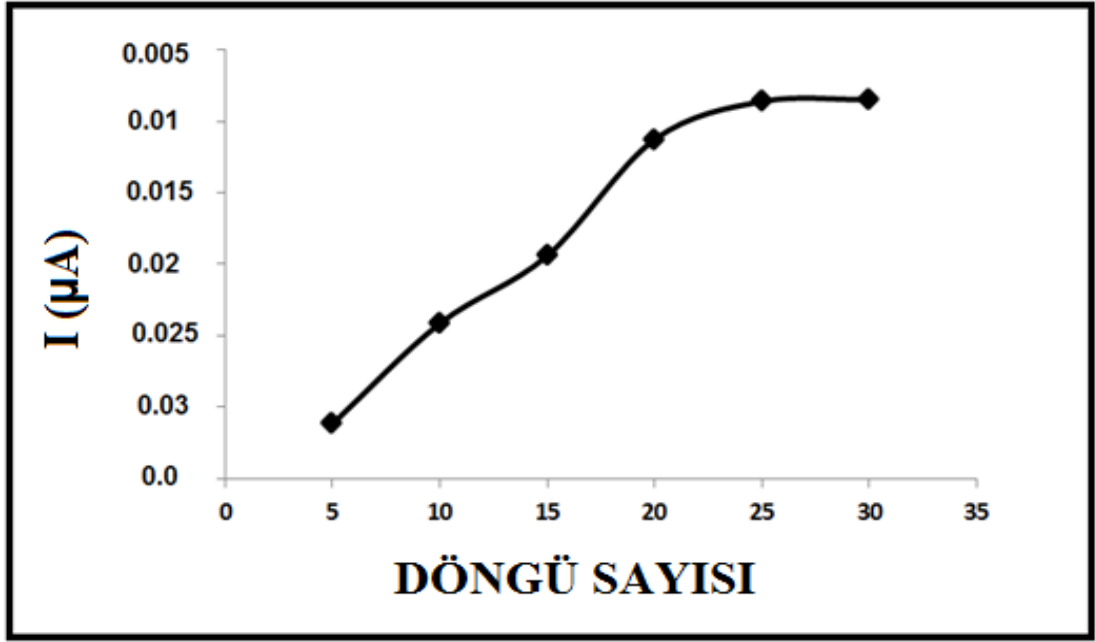
**Şekil 4.67.** 0.1 M pirol + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı pirol polimerizasyonu sonucu elde edilen PPy modifiye GCE elektrodun (a) ve çıplak GCE elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).

Üç farklı elektrotta elde edilen elektrokimyasal davranışlar örtüştürülmüştür (Şekil 4.68). Şekil 4.68-a PPy modifiye Au elektroda, Şekil 4.68-b PPy modifiye Pt elektroda ve Şekil 4.68-c PPy modifiye GCE elektroda aittir. Görüldüğü üzere üç elektrodun davranışı da birbirine yakın çıkmıştır. Pt elektrotta okunan yükseltgenme/indirgenme pik akımları daha yüksek olduğu için Pt elektrotla deneylere devam edilmiştir.



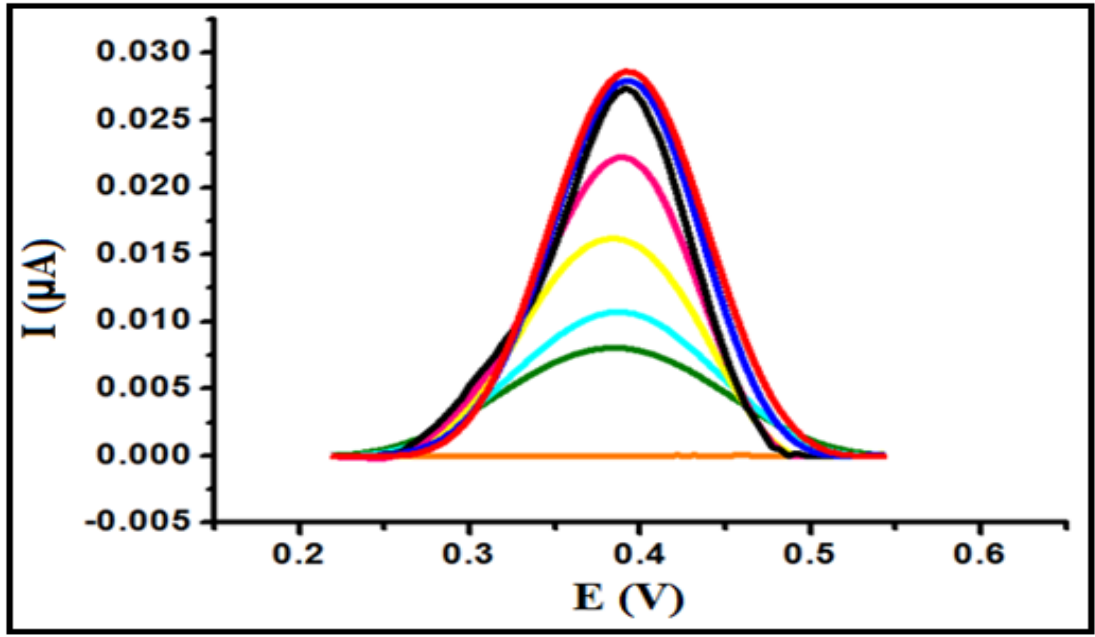
**Şekil 4.68.** 0.1 M pirol + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı pirol polimerizasyonu sonucu elde edilen PPy modifiye a) Au, b) Pt, c) GCE elektrotların 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponundaki 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).

Salınım deneylerine başlamadan önce polimerik film kalınlığının optimizasyonu gerçekleştirilmiştir. Farklı döngülerde hazırlanan PPy modifiye elektrotlar -0.1V'da 60 dk tutularak asetaminofene ait yükseltgenme pik akımları grafiğe geçirilmiştir (Şekil 4.69). 25 ve 30 döngü sayılarında elektrokimyasal cevapta bir fark elde edilmemiştir. Optimum koşul olarak 25 döngü seçilmiştir.

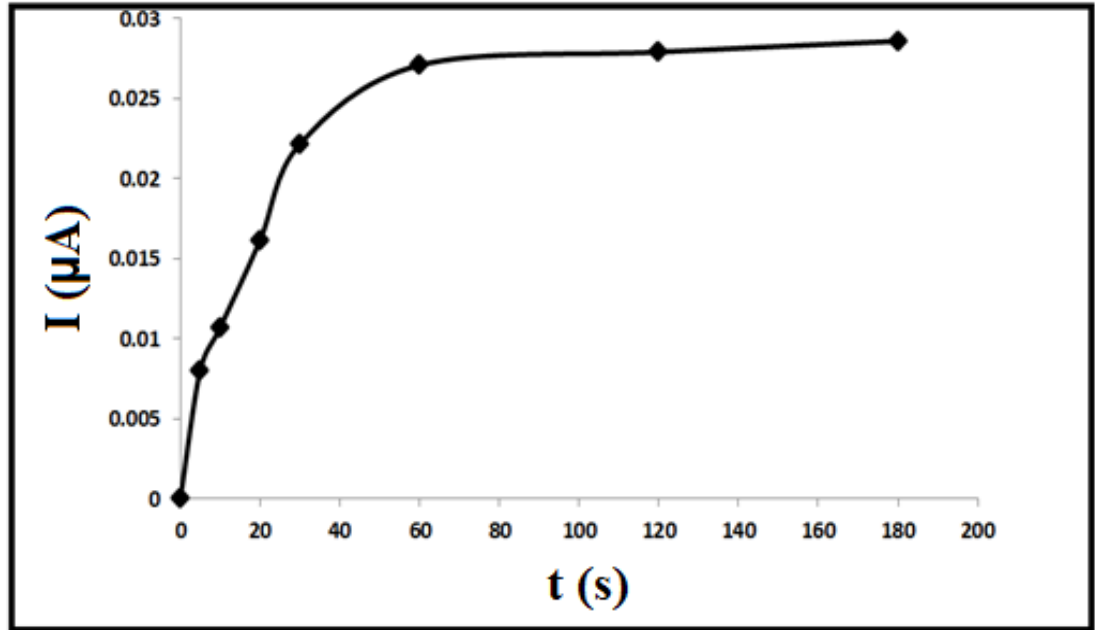


Şekil 4.69. Polimerik film kalınlığının tespiti (PPy).

Farklı sürelerde gerçekleştirilen ilaç salınımına ait diferansiyel puls voltamogramları üst üste örtüştürülmüştür (Şekil 4.70). PPy kaplı GCE -0.1 V (Ag/AgCl referans elektroda karşı)'da belirli zaman aralıklarında 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda tutulmuş ve salınan asetaminofen DPV yöntemi ile tayin edilerek ilaç salınım grafiği ortaya çıkarılmıştır. Aşağıda PPy kaplı GCE elektrot belirli sürelerde (5 dk, 10 dk, 20 dk, 30 dk, 60 dk, 120 dk ve 180 dk) tampon çözeltisinde bekletildikten sonra bu çözelti içerisine daldırılan GCE'un diferansiyel puls voltamogramları sırasıyla verilmektedir. 5-180 dk'larda asetaminofene ait yükseltgenme piki +0.4 V (Ag/AgCl referans elektroda karşı) civarında elde edilmiştir. Sadece tampon çözeltide GCE'la alınan diferansiyel puls voltamogramı da şekilde yer almaktadır (Şekil 4.70, turuncu çizgi). Görüldüğü üzere bu elektrodun davranışında herhangi bir elektroaktivite gözlenmemiştir. Artan sürelerde polimerik yapının yapısındaki ilacı kontrollü olarak artan bir şekilde saldığı tespit edilmiştir. Farklı sürelerde elde edilen asetaminofen yükseltgenme pik akımları grafiğe geçirilerek Şekil 4.71 elde edilmiştir. Yaklaşık 60 dk'lık salınım süresinden sonra salınan ilacın yükseltgenme pik akımlarının sabitlenmeye başladığı görülmüştür.



Şekil 4.70. Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramları (turuncu: tampon çözelti, yeşil: 5 dk, turkuvaz: 10 dk, sarı: 20 dk, pembe: 30 dk, siyah: 60 dk, mavi: 120 dk, kırmızı: 180 dk).



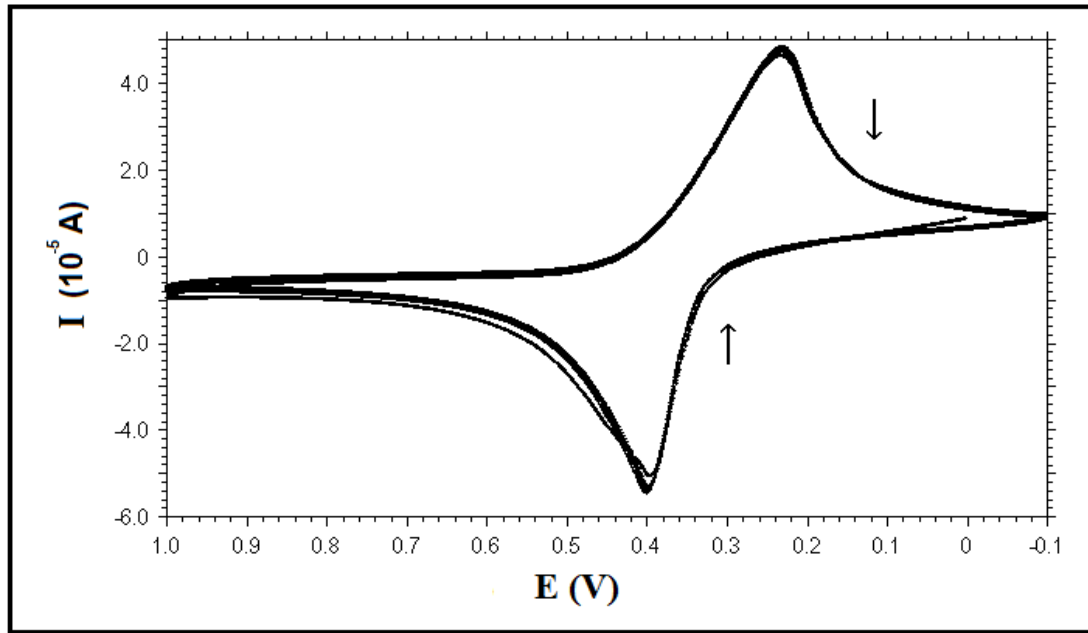
Şekil 4.71. Salınan asetaminofenin zamana bağlı olarak salınımı.

#### 4.6.3. Poli(vinilferrosen) (PVF) ile Yapılan Çalışmalar

Deneysel kimyasal polimerizasyonla elde edilen poli(vinilferrosen) (PVF)'nin yükseltgenmiş şekli olan poli(vinilferrosenyum) ( $\text{PVF}^+$ ) kullanılmıştır. PVF sabit gerilimde veya dönüşümlü voltametri yöntemi ile kolaylıkla elektrot malzemesi üzerine elektrokimyasal olarak kaplanabilmektedir (Kuralay ve ark., 2005; Kuralay



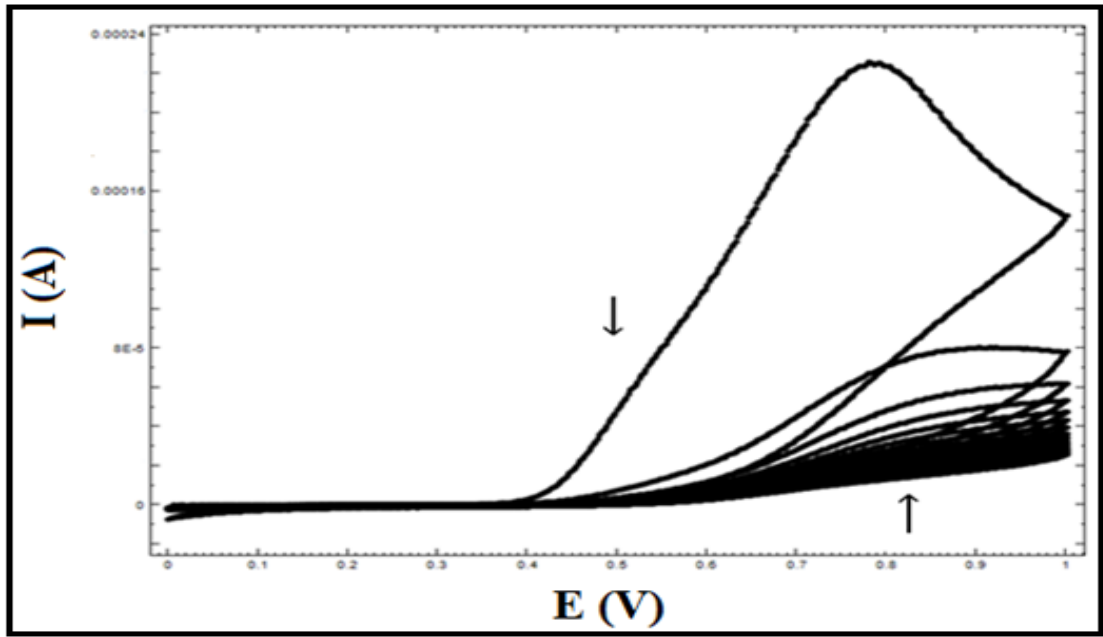
ve ark., 2006). Kıyaslama deneylerinde 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda hazırlanacak olan PVF<sup>+</sup> elektrotlar kullanılacak olmasına rağmen, gerçekleştirilen PVF sentezinin iyi olup olmadığı ilk önce bu polimerin bilinen en iyi çözücülerinden biri olan metilen klorür ortamında incelenmiştir. 1.0 mg/mL PVF'nin metilen klorür/lityum perklorat içeren çözücü/destek elektrolit sisteminde çözeltisi hazırlanmış ve sabit gerilim uygulanarak Pt elektrot yüzeyine PVF<sup>+</sup>'un +0.7 V'da 1 mC'luk yük geçirilerek modifikasyonu sağlanmıştır (Kuralay ve ark., 2005). PVF<sup>+</sup> modifiye Pt elektrodun fosfat tamponundaki çoklu dönüşümlü voltametrik davranışı Şekil 4.72'de gösterilmektedir. PVF'nin PVF<sup>+</sup>'ya yükseltgenmesi yaklaşık +0.4 V'da, PVF<sup>+</sup>'nın PVF'ye indirgenmesi ise yaklaşık +0.2 V'da gözlenmiştir. Bu yükseltgenme/indirgenme pikleri ferrosenyum/ferrosen çiftine aittir (Kuralay ve ark., 2005; Kuralay ve ark., 2006). Görüldüğü üzere hazırlanan polimer elektroaktif özellik göstermektedir ve çoklu döngü esnasında yükseltgenme/indirgenme pikleri kararlıdır.



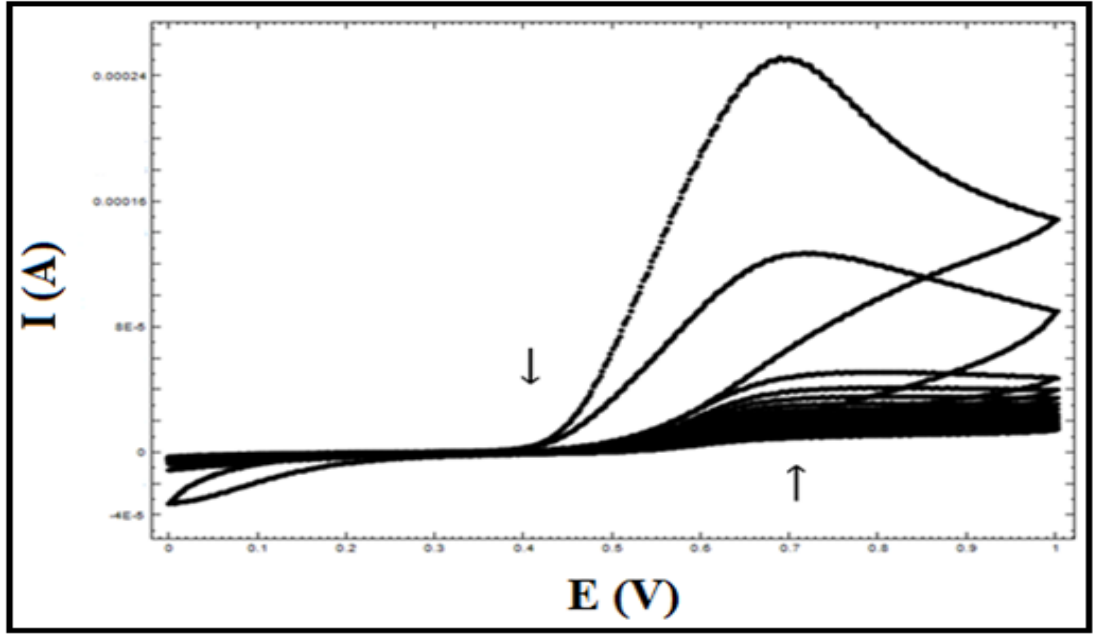
**Şekil 4.72.** PVF<sup>+</sup> modifiye Pt elektrodun 0.1 M NaClO<sub>4</sub> içeren 50 mM fosfat pH 7.4 tamponundaki çoklu dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s, 10 döngü).

Poli(vinilferrosenyum) (PVF<sup>+</sup>), poli(vinilferrosen) (1.0 mg/mL), 2.5 mg/mL asetaminofen ve 0.1 M LiClO<sub>4</sub> kullanılarak pH 7.4 fosfat tamponunda 0.0 V ile 1.0 V

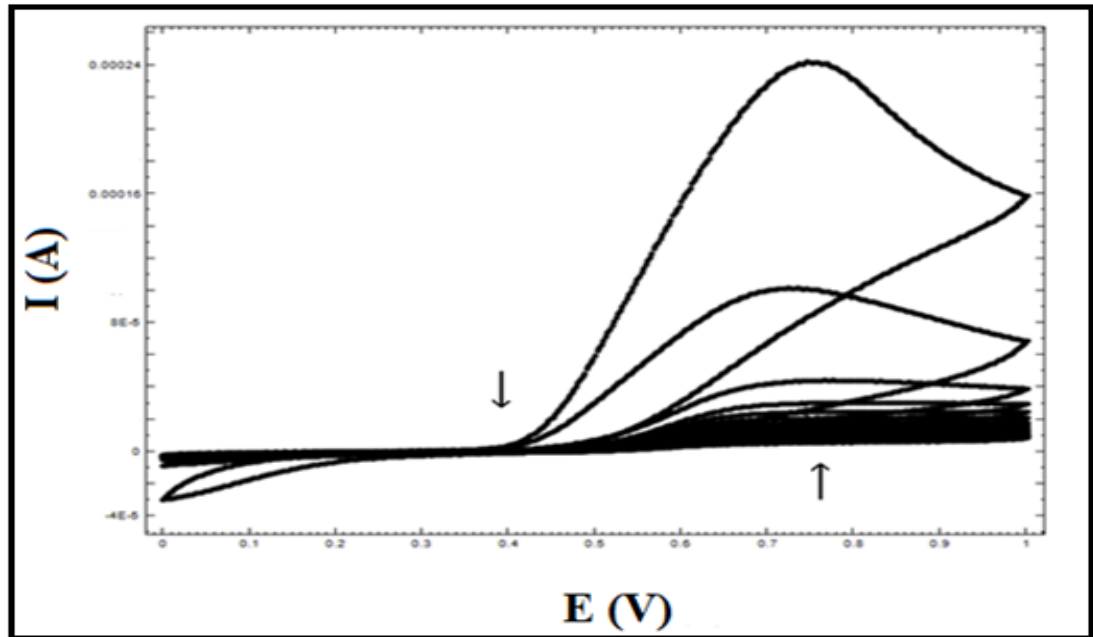
arasında polimerleştirildi. PVF'nin sulu çözelti ortamında çözünürlüğünün az olduğu gözlenmiştir. Şekil 4.73'de Au elektrotta gerçekleştirilen, Şekil 4.74'de Pt elektrotta gerçekleştirilen ve Şekil 4.75'de GCE elektrotta gerçekleştirilen elektropolimerizasyona ait 15 döngüde alınan dönüşümlü voltamogramlar verilmektedir. Bu çoklu voltamogramlar incelendiğinde EDOT polimerizasyonunda asetaminofen varlığında elde edilen +0.7 V ve +0.6 V (Ag/AgCl'e karşı) civarındaki yükseltgenme/indirgenme piklerinin polimere ait yükseltgenme/indirgenme pikleri ile çakıştığı söylenebilir.



**Şekil 4.73.** Au elektrotta 1.0 mg/mL PVF + 0.1 M LiClO<sub>4</sub>+ 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V aralığında polimerizasyon (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).

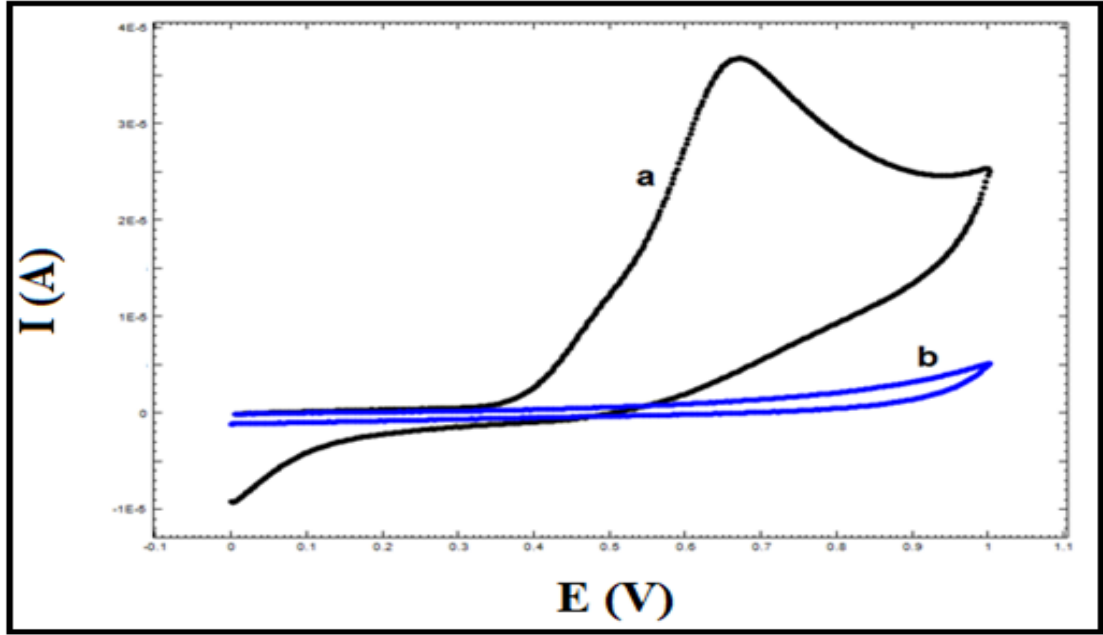


**Şekil 4.74.** Pt elektrotta 1.0 mg/mL PVF + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V aralığında polimerizasyon (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).

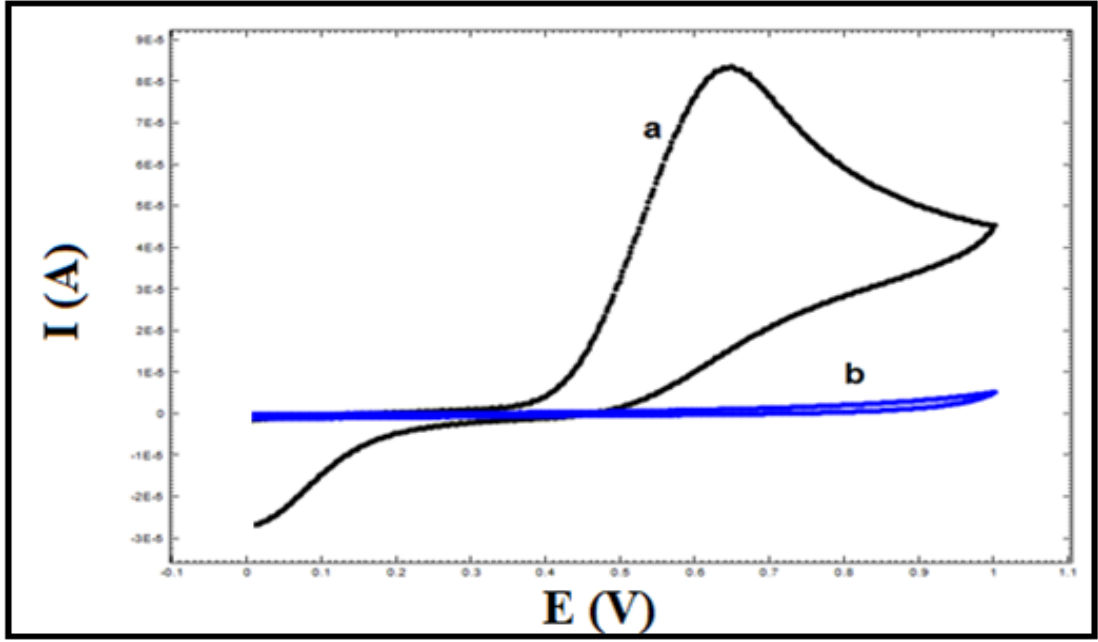


**Şekil 4.75.**GCE elektrotta 1.0 mg/mL PVF + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V aralığında polimerizasyon (Tarama hızı: 100 mV/s, 15 döngü).

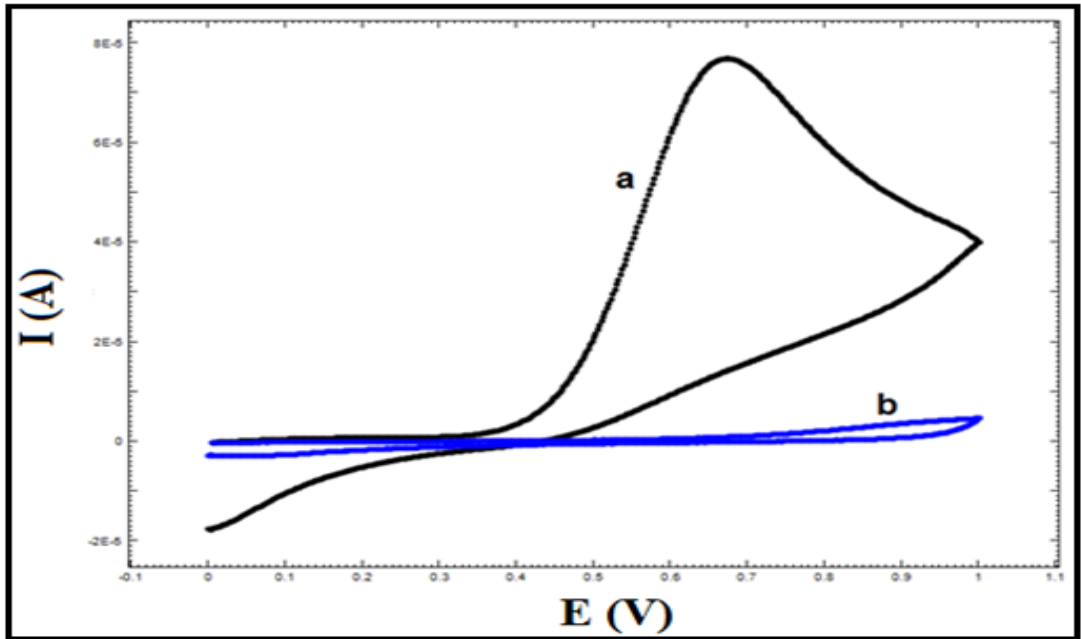
Asetaminofen varlığında hazırlanan PVF<sup>+</sup> modifiye elektrotların elektrokimyasal cevabı 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda incelenmiştir. PVF<sup>+</sup> modifiye Au elektroda ait davranış Şekil 4.76-a'da, Pt elektroda ait davranış Şekil 4.77-a'da ve GCE elektroda ait davranış Şekil 4.78-a'da verilmektedir. Çıplak Au elektroda, çıplak Pt elektroda ve çıplak GCE elektroda ait cevaplar ise sırasıyla Şekil 4.76-b'de, Şekil 4.77-b'de ve Şekil 4.78-b'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.76.** 1.0 mg/mL PVF + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı polimerizasyon sonucu elde edilen PVF<sup>+</sup> modifiye Au elektrodun (a) ve çıplak Au elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).

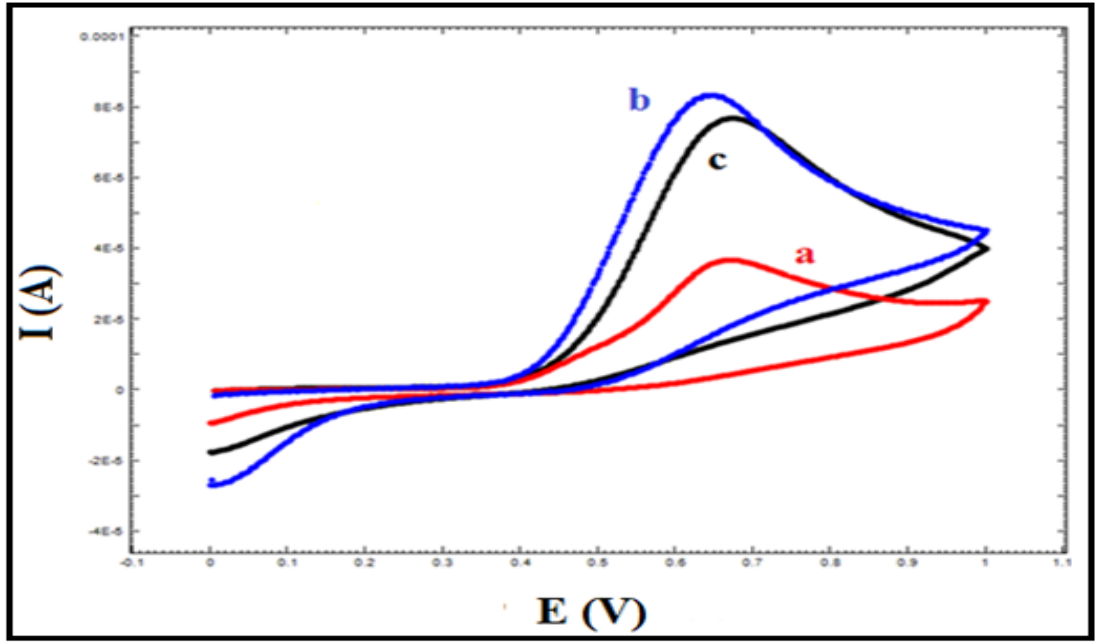


**Şekil 4.77.** 1.0 mg/mL PVF + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı polimerizasyon sonucu elde edilen PVF<sup>+</sup> modifiye Pt elektrodun (a) ve çıplak Pt elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).



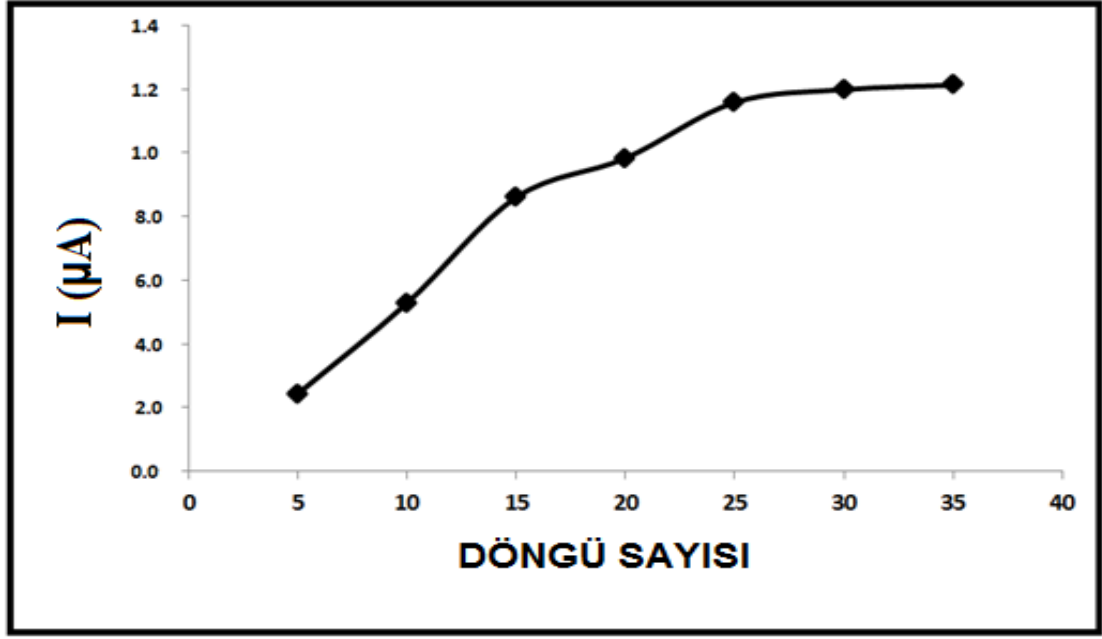
**Şekil 4.78.** 1.0mg/mL PVF + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı polimerizasyon sonucu elde edilen PVF<sup>+</sup> modifiye GCE elektrodun (a) ve çıplak GCE elektrodun (b) 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).

Üç farklı elektrotta elde edilen elektrokimyasal davranışlar örtüştürülmüştür (Şekil 4.79). Şekil 4.79-a PVF<sup>+</sup> modifiye Au elektroda, Şekil 4.79-b PVF<sup>+</sup> modifiye Pt elektroda ve Şekil 4.79-c PVF<sup>+</sup> modifiye GCE elektroda aittir. Görüldüğü üzere Pt elektrotta elektrokimyasal cevap daha iyi elde edilmiştir. Bu elektrot kullanıldığında elde edilen yükseltgenme/indirgenme pik akımları daha yüksektir. Üç elektrodun davranışına bakıldığında ilaçla yaklaşık olarak aynı gerilimlerde yükseltgenme/indirgenme sinyalleri veren PVF<sup>+</sup>/PVF çiftinin sinyallerinin ilaçla çakıştığı gözlemlenmektedir.



**Şekil 4.79.** 1.0 mg/mL PVF + 0.1 M LiClO<sub>4</sub> + 2.5 mg/mL asetaminofen içeren 50 mM fosfat pH 7.4 çözeltisinde 0.0-1.0 V'da Ag/AgCl'e karşı polimerizasyon sonucu elde edilen PVF<sup>+</sup> modifiye a) Au, b) Pt, c) GCE elektrotların 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponundaki 0.0-1.0 V aralığında dönüşümlü voltametrik davranışı (Tarama hızı: 100 mV/s).

Salınım deneylerine başlamadan önce polimerik film kalınlığının optimizasyonu gerçekleştirilmiştir. Farklı döngülerde hazırlanan PVF<sup>+</sup> modifiye elektrotlar -0.1 V'da 60 dk tutularak asetaminofene ait yükseltgenme pik akımları grafiğe geçirilmiştir (Şekil 4.80). 25 ve 30 döngü sayılarında elektrokimyasal cevapta bir fark elde edilmemiştir. Optimum koşul olarak 25 döngü seçilmiştir.

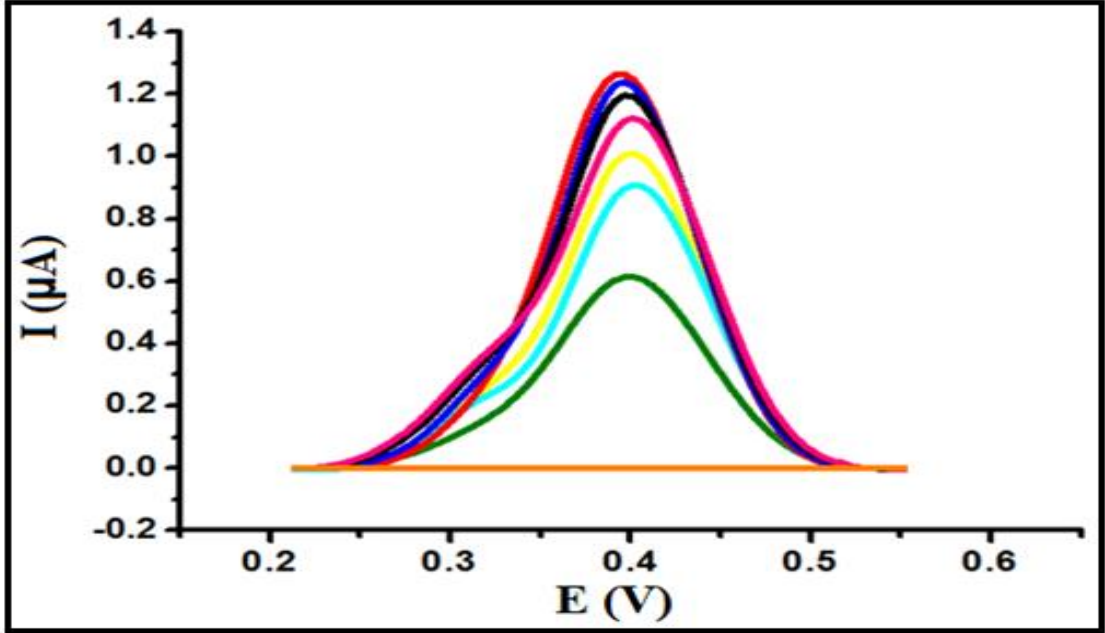


Şekil 4.80. Polimerik film kalınlığının tespiti (PVF<sup>+</sup>).

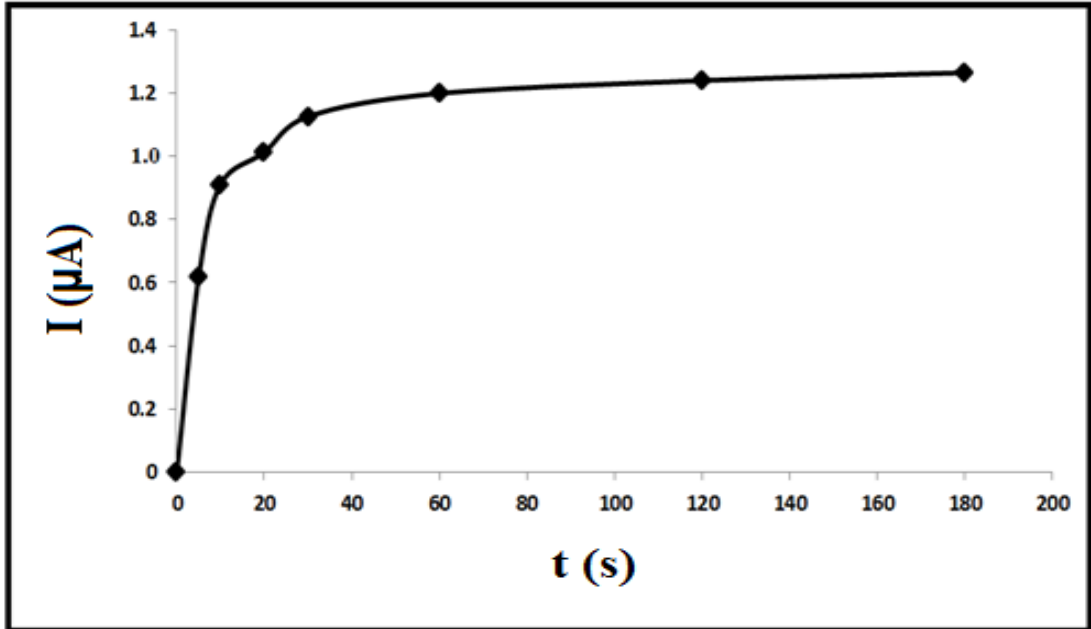
Farklı sürelerde gerçekleştirilen ilaç salınımına ait diferansiyel puls voltamogramları üst üste örtüştürülmüştür (Şekil 4.81). PVF<sup>+</sup> kaplı GCE -0.1 V (Ag/AgCl referans elektroda karşı)'da belirli zaman aralıklarında 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda tutulmuş ve salınan asetaminofen DPV yöntemi ile tayin edilerek ilaç salınım grafiği ortaya çıkarılmıştır. Aşağıda PPy kaplı GCE elektrot belirli sürelerde (5 dk, 10 dk, 20 dk, 30 dk, 60 dk, 120 dk ve 180 dk) tampon çözeltisinde bekletildikten sonra bu çözelti içerisine daldırılan GCE'un diferansiyel puls voltamogramları sırasıyla verilmektedir. 5-180 dk'larda asetaminofene ait yükseltgenme piki +0.4 V (Ag/AgCl referans elektroda karşı) civarında elde edilmiştir. Polimerin kendi yükseltgenme sinyali de asetaminofenle yaklaşık olarak aynı yerlerde çıktığı için ilaç yokken hazırlanan PVF<sup>+</sup> modifiye elektrot 180 dk 0.1 M NaCl içeren 50 mM pH 7.4 fosfat tamponunda tutulmuş ve bu çözeltide GCE elektrodun diferansiyel puls voltamogramı alınmıştır (Şekil 4.81, turuncu çizgi). Görüldüğü üzere bu elektrodun davranışında herhangi bir elektroaktivite gözlenmemiştir. Sabit gerilim uygulanarak polimerik yapıda herhangi bir değişiklik olup olmadığı böylece kontrol edilmiştir.

Artan sürelerde polimerik yapının yapısındaki ilacı kontrollü olarak artan bir şekilde saldığı tespit edilmiştir. Farklı sürelerde elde edilen asetaminofen yükseltgenme pik

akımları grafiğe geçirilerek Şekil 4.82 elde edilmiştir. Yaklaşık 60 dk'lık salım süresinden sonra salınan ilacın yükseltgenme pik akımlarının sabitlenmeye başladığı görülmüştür.



Şekil 4.81. Salınan asetaminofenin diferansiyel puls voltamogramları (turuncu: ilaç içermeyen PVF<sup>+</sup>'un 180 dk -0.1 V'da bekletilmesi, yeşil: 5 dk, turkuvaz: 10 dk, sarı: 20 dk, pembe: 30 dk, siyah: 60 dk, mavi: 120 dk, kırmızı: 180 dk).

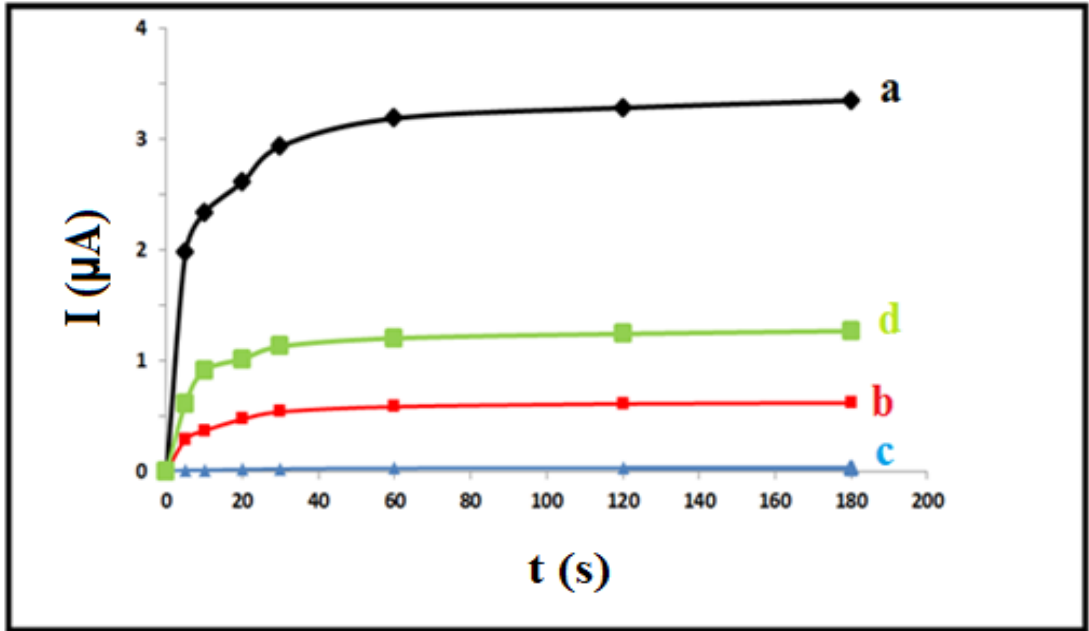


Şekil 4.82. Salınan asetaminofenin zamana bağlı olarak salımı.

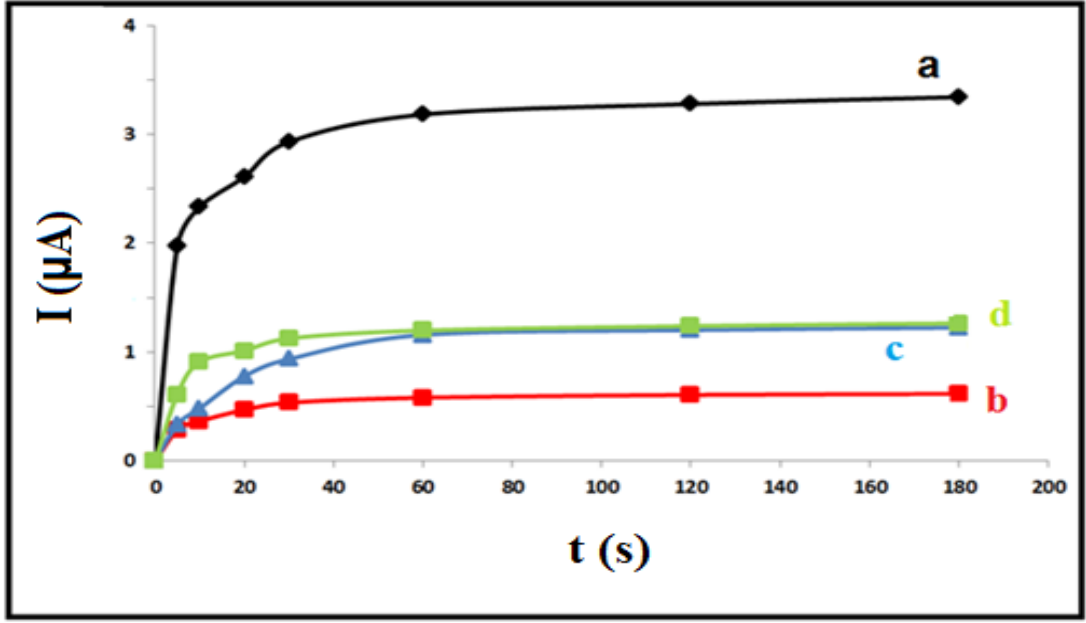


#### 4.6.4. Kıyaslama Sonuçları

Aşağıda PEDOT salınım performansı ile kullanılan diğer üç iletken polimerin salınım cevaplarının kıyaslandığı grafik görülmektedir. Bu şekle bakıldığında bütün polimerler için ilaç salınım hızının yaklaşık 60 dk'dan sonra sabitlemeye başladığı görülmüştür (Şekil 4.83). Asetaminofen varlığında hazırlanan PEDOT salınım sistemlerinde ise daha fazla miktarda ilacın yapıdan kontrollü bir şekilde salındığı görülmektedir. Bu EDOT polimerizasyonu sırasında daha çok ilacın polimerik yapıya girdiğini işaret etmektedir. Ayrıca PEDOT'ın sabit gerilim uygulayarak (-0.1 V Ag/AgCl referans elektroda karşı) hacimsel değişikliğe daha çok uğradığını göstermektedir. Çok düşük ilaç salınım değerleri gösteren polipirol (Şekil 4.83-c) daha negatif değerlerde tutularak cevabı izlenmiştir. Şekil 4.84-c'de kıyaslama sonuçları ile -1.0 V gibi çok negatif bir değerde tutulan polipirole ait cevap örtüştürülmüştür. Görüldüğü üzere yapıdan daha fazla ilaç kontrollü olarak salınmaktadır.



Şekil 4.83. Asetaminofenin zamana bağlı olarak salınımı: a) PEDOT, b) PANI, c) PPy, d) PVF<sup>+</sup>.



Şekil 4.84. Asetaminofenin zamana bağlı olarak salınımı a) PEDOT, b) PANI, c) PPy (-1.0 V'da tutulan), d) PVF<sup>+</sup>.

## 5. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında, poli(3,4-etilendioksitiyofen) (PEDOT) modifiye elektrotlar kullanılarak kontrollü ilaç salınımı için biyouyumlu, kolay hazırlanabilen, pratik ve ekonomik sistemler geliştirilmiştir. Bu polimer diğer iletken polimerler gibi uygun katkı maddesi (dopant) ile elektrot yüzeyine kaplanabilir ve dış bir elektriksel uyarı sonucu katkı maddesini kontrollü bir şekilde dışarıya salabilir. Bu polimer kullanılarak ateş düşürücü ve ağrı kesici olarak çok sık kullanılan asetaminofenin kontrollü salınımı için bir sistem geliştirilmiştir. Geliştirilen bu sistemin performansı polianilin (PANI), polipirol (PPy) ve poli(vinilferrosenyum) (PVF<sup>+</sup>) gibi farklı iletken polimerlerle karşılaştırılmıştır. Asetaminofen varlığında hazırlanmış olan PEDOT temelli kontrollü ilaç salınım sisteminin performansının daha iyi olduğu tespit edilmiştir. PEDOT salınım sistemlerinde daha fazla miktarda ilacın yapıdan kontrollü bir şekilde salındığı görülmüştür. Bu EDOT polimerizasyonu sırasında daha çok ilacın polimerik yapıya girdiğini işaret etmektedir. Ayrıca PEDOT'ın sabit gerilim uygulayarak hacimsel değişikliğe daha çok uğradığını göstermektedir. İletken polimer temelli bu kontrollü ilaç salınım sistemlerinin farklı ilaçlara yönelik salınım sistemlerinin tasarımına yönelik çalışmaların temeli olacağı düşünülmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

- Abidian, M.R., Kim, D.H., Martin, D.C. 2006. Controlled Polymer Nanotubes for On-Demand and Precisely Controlled Drug Release. *Advanced Materials*. 18, 405-409.
- Adams, R.N. 1969. *Electrochemistry at Solid Electrodes*, Marcel Deccer. Inc., New York, 26.
- Allen, T.M., Cullis, P.R. 2004. Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science American Association for the advancement of science*, 18:18-1822.
- Anderson, A., Davis, J. 2015. Electrochemical Actuators: Controlled Drug Release Strategies for use in Micro Devices, 27: 872-878.
- Aso, B.C., Kunitake, T., Nakashima, T. 1969. Cationic Polimerization and Copolymerization of Vinilferrocene. *Die Makromolekulare Chemie*, 124: 232-240.
- Bard L.A., Faulkner R. L. 1944. *Electrochemical Methods Fundamentals and Application*. New York: John Wiley and Sons.
- Barthus, R.C., Lira, L.M., Cordoba de Torresi, S.I. 2008. Polymeric Electro-mechanic Devices Applied to Antibiotic-Controlled Release. *Journal of Brazillian Chemical Society*, 19: 630-636.
- Bayer, C.L., Peppas, N.A. 2008. Advances in Recognitive, Conductive and Responsive Delivery Systems. *Journal of Controlled Release*, 132: 216-221.
- Bertolini, A., Ottani, A., Sandrini, M. 2002. Selective COX-2 inhibitors and dual acting anti-inflammatory drugs: Critical remarks. *Curruent Medical Chemical*, 9: 1033-1043.
- Bessems, J. G., Vermeulen. N.P. 2001. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. 31: 55-138.
- Bolat, G., Kuralay, F., Eroglu, G., Abaci, S. 2013. Fabrication of Polyaniline Ultramicroelectrode on Self Assembled Monolayer Modified Gold Electrode Sensors, 13: 8079-8094.
- Brunton LL (Çeviri: Ö Süzer). 2009. Goodman ve Gilman tedavinin farmakolojik temeli. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 693-5.
- Chang, G., Oyama, M., Hirao, K., 2006. In Situ Chemical Reductive Growth of Platinum Nanoparticles on Indium Tin Oxide Surfaces and Their Electrochemical Applications. *The Journal of Physical Chemistry B*. 110(4), pp 1860-1865
- Chiang, W.L., Lin, T.-T., Sureshbabu, R., Chia, W.T., Hsiao, H.C., Liu, H.Y., Yang, C.M., Sung, H.W. 2015. A Rapid Drug Release System with a NIR Light-Activated Molecular Switch for Dual-Modality Photothermal/Antibiotic Treatments of Subcutaneous Abscesses. *Journal of Controlled Release*, 199: 53-62.

- Collazos-Castro, J.E., Polo, J.L., Hernandez-Labrado, G.R., Padial-Canete, V., Garcia-Rama, C. 2010. Bioelectrochemical Control of Neural Cell Development on Conducting Polymers. *Biomaterials*. 31: 9244-9255.
- Coşkun, K. 2009. Kimyasal ve elektrokimyasal yöntemlerle iletken polimerlerin sentezi ve Membran Uygulamaları, Yüksek Lisans Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta.
- Çelikkhan H. 2001. Polipirol ile modifiye edilmiş karbon elektrot kullanılarak ASV yöntemiyle Pb ve Cu tayini, Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Erdem, K.A. 2000. İlaç ve DNA (biyo)sensörlerinin tasarımı ve uygulamaları, Doktora Tezi. Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Ge, J., Neofytou, E., Cahill, T.J., Beygui, R.E., Zare, R.N. 2012. Drug Release from Electric-Field-Responsive Nanoparticles. *ACS Nano*. 6 - 227.
- Genies E.M, Bidan G. 1983. Spectroelectrochemical Study of Polypyrrole Films. *Journal of the Electrochemical Society*, 101-113.
- Genies, E.M., Tsintavis, C. and Syed, A.A. 1985. Electrochemical study of polyaniline in aqueous and organic medium-redox and kinetic-properties, *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 121 - 185.
- Genies, E.M., Boyle, A., Lapkowski, M., Tsintavis, C. 1990. Polyaniline: a historical survey. *Synthetic Metals*, 36, 139.
- Gilmore, J.L., Yi, X., Quan, L., Kabanov, A.V. 2008. Novel Nanomaterials for Clinical Neuroscience. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 3: 83-94.
- Gökdoğan, Ö. 2004, Yüksek Lisans Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi, Kimya Bölümü. Isparta.
- Greef, R., Peat, R., Peter, L.M. Pletcher, D. Robinson, J. 1990. *Instrumental Methods In Electrochemistry* by Ellis Horwood Limited ISBN 0-13-472093-8.
- Greiner, A., Wendorff, J.H., Yarin, A.L., Zussman, E. 2006. Biohybrid Nanosystems with Polymer Nanofibers and Nanotubes. *Applied Microbiology Biotechnology*, 71: 387-393.
- Guimard, N.K., Gomez, N., Schmidt, C.E. 2007. Conducting Polymers in Biomedical Engineering. *Progress in Polymer Science*, 32: 876-921.
- Heeger, A., MacDiarmid A.G., Shirakawa H. 2000. The Nobel Prize in Chemistry 2000: The Discovery and Development of Conductive Polymers. 8 Aralık 2000, [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2000/heeger-lecture.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2000/heeger-lecture.html).
- Hu, X., Liu, S., Zhou, G., Huang, Y., Xie, Z., Jing, X. 2014. Electrospinning of Polymeric nanofibers for Drug Delivery Applications. *Journal of Controlled Release*, 185: 12-21.
- Holze, J. 2009. *Journal of Applied Electrochemistry*, 39-953.

- Izutsu, K.I., Kojima, S. 2002. Excipient crystallinity and its protein-structure-stabilizing effect during freeze-drying. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 54: 1033-1039.
- Jin, S., Liu, X., Zhang, W., Lu, Y, Xue, G. 2000. Elektrochemical Copolymerization of Pyrrole and styrene. *Macromolecules*, 4805-4808.
- Kayaalp O. 2009. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 12. baskı. 2. cilt. Ankara: Pelikan Yayıncılık, 849-50.
- Kolarcik, C.L., Catt, K, Rost, E., Albrecht, I.N., Bourbeau, D., Du, Z., Kozai, T.D.Y, Luo, X., Weber, D.J, Cui, X.T. 2015. Evaluation of Poly(3,4-ethylenedioxythiophene)/Carbon Nanotube Neural Electrode Coatings for Stimulation in the Dorsal Root Ganglion. *Journal of Neural Engineering*, 12, 016008.
- Kuralay, F., Özyörük, H., Yıldız, A. 2005. Potentiometric Enzyme Electrode for Urea Determination Using Immobilized Urease in Poly(vinylferrocene) Film. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 109: 194-9.
- Kuralay, F., Özyörük, H., Yıldız, A. 2006. Amperometric Enzyme Electrode for Urea Determination Using Immobilized Urease in Poly(vinylferrocene) Film. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 114: 500-506.
- Laura, P., Arañzazu, H., Alvaro, C., Renato, S., Jesús, P., 2004. *Electrochemistry Communications*, 6, 1192–1198.
- Lira, L.M., Cordoba de Torresi, S.I. 2005. Conducting Polymer-Hydrogel Composites for Electrochemical Release Devices: Synthesis and Characterization of Semi-interpenetrating Polyaniline-Polyacrylamide Networks. *Electrochemistry Communications*, 7: 717-723.
- Liu, Z., Sun, X., Nakayama-Ratchford, N., Dai, H. 2007. Supramolecular Chemistry on Water-Soluble Carbon Nanotubes for Drug Loading and Delivery. *ACS Nano*, 1: 50-56.
- Low, L.M., Seetharaman, S., He, K.Q, Madou, M.J. 2000. Microactuators Toward microvalves for responsive controlled drug delivery. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 67: 149-160.
- Maa, L. J., Li, Y. X., Yu X. F., Yang, Q. B., Noh, C. H., 2008. See front matter ve Elsevier, 0927-0248.
- Ma, R., Sask, K.N., Shi, C., Brash, J.L., Zhitomirsky, I. 2011. Electrodeposition of Polypyrrole-Hydroxyapatite Films. *Materials Letters*, 65: 681-684.
- Mc Mullan, D. 2006. Scanning electron microscopy 1928-1965.
- Morse, H.N. 1878. Ueber eine neue Darstellungsmethode der Acetylamidophenole. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 11: 232-233.
- Muhammet, S.M. 2008. Kolesterol Tayini İçin Biyosensör Hazırlanması, Doktora Tezi. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Nematollahia, D., Shayani-Jama, H., Alimoradib, M., Niroomand, S. 2009. Electrochemical Oxidation of Acetaminophen in Aqueous Solutions: Kinetic

- evaluation of hydrolysis, hydroxylation and dimerization processes. *Electrochim. Acta*, 54: 7407-7415.
- Özcan, L., 2008. Polipirol İletken Polimerinin Biyosensör Olarak Kullanımı, Doktora Tezi. Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- Pekmez, N. 1992. İletken polianilin filminin susuz ortamda elektrokimyasal olarak eldesi, elektrokimyasal ve spektroskopik yöntemlerle incelenmesi, Doktora Tezi. Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Ankara.
- Peppas, N.A., Liechty, W.B., Kryscio, D.R., Slaughter, B.V. 2010. Polymers for drug delivery systems. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, 1: 149–73.
- Prescott, L.F. 1980. Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. *Br J Clin Pharmacol. Suppl* 2:291S-298S.
- Prescott, L.F. 2000. Paracetamol: past, present, and future. *American Journal Therapeutics*, 7: 143-7.
- Qui, Y., Park, K. 2001. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Drug Delivery Review*. 53: 321-339.
- Ravichadran, R.R., Sundarrajan, S., Venugopal, J.R., Mukherjee, S., Ramakrishna, S. 2010. Applications of Conducting Polymers and Their Issues in Biomedical Engineering. *Journal of the Royal Society Interface*, 7: S559–S579.
- Reyhan, A. 2007. Kontrollü İlaç Salımı ve Uygulama Alanları. Yıldız Teknik Üniversitesi Lisans Tezi, İstanbul.
- Saçak, M. 2004. Polimer Kimyası. Gazi Kitabevi, 525 s, Ankara.
- Selvaganesh, S.V., Mathiyarasu, J., Phani, K.L.N., Yegnaraman, V., 2007. *Nanoscale Research Letters*, 2: 546–549.
- Schwartz, W.M., Shain, I. 1963. “Generalized Circuits for Electroanalytical Instrumentation”, *Analytical Chemistry*, 35, 1770-8.
- Smith, K.C.A. 1955. Oatley, “The scanning electron microscope and its fields of application,” *British Journal of Applied Physics*, 391-399.
- Shirakawa, H., Louis E. J., MacDiarmid A.G., Chiang C.K. ve Heeger A.J. 1977. Synthesis of Electrically Conducting Organic Polymers - Halogen Derivatives of Polyacetylene (CH)<sub>x</sub>. *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications*, 16: 578-580.
- Shirota, Y., Kakuta, T., Mikawa, H. 1984. Electrochemical oxidation poly(vinylferrocene) with cocurrent precipitation on the electrode; precipitation of an electrically conducting polymer. *Macromolecular Chemistry*, 5 - 337.
- Shukla, A.K., Kumar, T.P. 2008. Materials for next-generation lithium batteries, *Review*, 314-329.
- Skoog, D.A., Holler, F.J., Nieman, T.A. 1998. *Principles of Instrumental Analysis* (5. Baskı). Orlando, Florida: Harcourt Brace, Company.

- Sirivisoot, S., Pareta, R., Webster, T.J. 2011. Electrically Controlled Drug Release from Nanostructured Polypyrrole Coated on Titanium. *Nanotechnology*, 22, 085101.
- Strumpler, R., Glatz-Reichenbach, J. 1999. *Journal of the Electroceramics*, 3: 329.
- Tüken, T. 2006. Polypyrrole films on stainless steel, *Surface and Coatings Technology*, 4713-4719.
- Umana, M., Rolinson, D. R., Nowak, R., Daum, P., Murray, R. W. 1980. X-Ray photoelectron spectroscopy of metal, metal oxide and carbon electrode surfaces chemically modified with ferrocene and ferricenium. *Surface science*, 101 - 295.
- Wang, J. 2000. *Analytical Electrochemistry, Second Edition*, John Wiley and Sons., Inc., New York, USA.
- Wei, M., Dai, T., Lu, Y. 2010. Controlled Fabrication of Nanostructured Polypyrrole on Ion Association Template: Tubes, Rods and Networks. *Synthetic Metals*. 160: 849-854.
- Xu, L., Chen, W., Mulchandani, A., Yan, Y. 2005. Reversible Conversion of Conducting Polymer Films from Superhydrophobic to Superhydrophilic. *Angewandte Chemie International Edition*, 44: 6009- 6012.
- Yıldız, A., Genç, Ö., Bektaş, S. 1997. *Enstrümantal Analiz Yöntemleri*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları.
- Zhang, X. Z., Lewis. P.J., Chu C.C. 2005. Fabrication and characterization of a smart drug delivery system: Microsphere in hydrogel. *Biomaterials*, 26: 3299-3309.
- Zhou, M., Zhou, N., Kuralay, F., Windmiller, J.R., Parkhomovsky, S., Valdés-Ramírez, G.,Katz, E., Wang, J. 2012. Self-Powered Boolean Logic-Controlled Intelligent Integrated‘Sense-Act-Treat’ System Based on a Biofuel Cell. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51: 2686-2689.



## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Serpil DEMİRCİ  
**Doğum Yeri** : İstanbul  
**Doğum Tarihi** : 28.02.1990  
**Yabancı Dili** : İngilizce  
**E-mail** : [serpilldemirci@gmail.com](mailto:serpilldemirci@gmail.com)  
**İletişim Bilgileri** : Ordu Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi

### Öğrenim Durumu :

Derece	Bölüm/ Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Kimya	Ordu Üniversitesi	2012
Y. Lisans	Kimya	Ordu Üniversitesi	2015

### İş Deneyimi:

Görev	Görev Yeri	Yıl
Tübitak Bursiyer Öğrenci	Ordu Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya/Analitik Kimya	2013- 2015

### **Yayınlar ve Bildiriler:**

1.Filiz Kuralay, **Serpil Demirci**, Melek Kiristi, Lutfi Oksuz, AysegulUygun Oksuz. 2014. Poly(3,4-ethylenedioxythiophene) coated chitosan modified disposable electrodes for DNA and DNA–drug interaction sensing. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.

2.**Serpil Demirci**,Filiz Kuralay,Melek Kiristi, Lutfi Oksuz, Aysegul Oksuz. 2014. RFrotating plasma PEDOT coated chitosan modified electrodes for hemoglobin. IMEPS.Poster Presentation, Suleyman Demirel University, Isparta- TURKEY.(2. En İyi Poster Ödülü).

3.**Serpil Demirci**,FilizKuralay.2014. Investigation of poly(3-Aminophenylboronic Acid)-paxlitaxel interaction. NanoTR-10, 17-24 June.Poster Presentation, Yeditepe University, Istanbul- TURKEY.

4.**Serpil Demirci**, Filiz Kuralay, Arzum Erdem. 2014. Electropolymerization of 3,4-ethylenedioxythiophene in the presence of drug molecule. NanoTR-10, 17-24 June.Poster Presentation, Yeditepe University, Istanbul-TURKEY.

5.Mehmet Dumangöz, **Serpil Demirci**, Kübra Öztürk, Mutlu Sönmez Çelebi, Filiz Kuralay. 2014. Detection of dopamine on grapheme/polypyrrole coated surface. NanoTR-10, 17-24 June.Poster Presentation, Yeditepe University, Istanbul-TURKEY.

6. Kübra Öztürk, **Serpil Demirci**, Mehmet Dumangöz, Mutlu Sönmez Çelebi,Filiz Kuralay. Graphene/poly(*o*-phenylenediamine) based electrodes for biomedical applications. NanoTR-10, 17-24 June.Poster Presentation, Yeditepe University, Istanbul-TURKEY.

7.**Serpil Demirci**, Filiz Kuralay, Arzum Erdem. 2015. pH-sensitive conducting polymer-based controlled drug release. Biosensör 2015. Gediz University. İzmir-TURKEY.

**8.Serpil Demirci**, Gülşah Çongur, Öznur Kuralay, Arzum Erdem, Filiz Kuralay.  
2015. Characterization of polymer actuators for controlled drug release purposes.  
Biosensör 2015. Poster Presentation, Gediz Universty. İzmir-TURKEY.