

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İLAÇ TAŞIYICI OLARAK FOTODUYARLI AMFİFİLİK YILDIZ  
KOPOLİMERLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Fatih GENÇ**

**Biyoteknoloji Anabilim Dalı**

**Biyoteknoloji Programı**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Binnur TEMEL**

**OCAK 2020**

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İLAÇ TAŞIYICI OLARAK FOTODUYARLI AMFİFİLİK YILDIZ  
KOPOLİMERLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Fatih GENÇ  
(175309007)**

**Biyoteknoloji Anabilim Dalı**

**Biyoteknoloji Programı**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Binnur TEMEL**

**OCAK 2020**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 175309007 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi Fatih GENÇ, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “İLAÇ TAŞIYICI OLARAK FOTODUYARLI AMFİFİLİK YILDIZ KOPOLİMERLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

**Tez Danışmanı :**      **Doç. Dr. Binnur TEMEL** .....  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

**Jüri Üyeleri :**      **Doç. Dr. Aydan DAĞ** .....  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

**Doç. Dr. Muhammet Ü. KAHVECİ** .....  
İstanbul Teknik Üniversitesi

**Teslim Tarihi**      : 6 Şubat 2020  
**Savunma Tarihi**    : 15 Ocak 2020



*Aileme,*

## ÖNSÖZ

Çalışmalarına başladığım andan itibaren bilgisini, deneyimini, laboratuvar içerisinde ve laboratuvar dışında yardımını, sabır ve ilgisini benden esirgemeyen, bana bilimsel düşünmeyi ve bilimsel etiği aşıl原因, ışık tutan, kendime her zaman örnek alacağım değerli hocam Doç. Dr. Binnur TEMEL'e öğrettiği her bilgi ve aşıl原因 her fikir için teşekkür ederim.

Laboratuvarda hep benimle olan ve yardımlarını esirgemeyen yol arkadaşlarım Esra Kara ve Esmâ Samuk'a teşekkür ederim.

Var olduğum günden bu yana yanımda oldukları her ana şükrettiğim, desteklerini benden esirgemeyen, umutsuzluğa düştüğümde yanımda olduklarını hissettiğim ebevenylerim Şükran Genç ve Mustafa Genç'e, kardeşten öte bir dostum olan Mehmet Genç'e tüm kalbimle teşekkür ederim.

Bu çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimi tarafından 2.2019/19 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Ocak 2020

Fatih GENÇ  
(Moleküler Biyolog)

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Fatih GENÇ

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>v</b>
<b>BEYAN</b> .....	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vii</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>ix</b>
<b>SEMBOLLER</b> .....	<b>x</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>xi</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>xv</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>xvi</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. TEORİK BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1 Polimerizasyon .....	2
2.2 Basamaklı Polimerizasyon .....	2
2.3 Katılma Polimerizasyonu .....	2
2.4 Kontrollü/Yaşayan polimerizasyonlar .....	3
2.4.1 Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu .....	3
2.4.1.1 ATRP Bileşenleri .....	3
2.4.1.2 ATRP mekanizması .....	6
2.4.1.3 ATRP'nin mekanik parametreleri .....	7
2.4.1.4 ATRP'de yapı-reaktivasyon ilişkisi .....	8
2.4.1.5 ATRP'de bakırın uzaklaştırılması .....	10
2.4.1.6 Polimer mimarisi .....	10
2.5 Yıldız Polimerler .....	12
2.5.1 Miktoarm yıldız polimerler .....	14
2.6 Yıldız polimerler için sentez yaklaşımları .....	15
2.6.1 Çekirdek-öncelikli yaklaşım .....	15
2.6.2 Kol-öncelikli yaklaşım .....	16
2.6.3 Aşılama/birleştirme yaklaşımı .....	18
2.7 Polimerik İlaç Taşıyıcı Sistemler .....	19
2.8 Yıldız Polimerlerin İlaç Taşıyıcı Olarak Kullanımı .....	20
2.9 Işığa Duyarlı Polimerik Miseller .....	22
2.9.1 Işığa Duyarlı Moleküller .....	23
2.9.2 Antrasen .....	24
<b>3. MATERYAL VE METOD</b> .....	<b>27</b>

3.1 Malzemeler.....	27
3.2 Kullanılan Cihazlar .....	27
3.3 Deneysel Kısım .....	28
3.3.1 Pentaeritritol tetrakis(2-bromoizobütirat) (PETBIB) sentezi.....	28
3.3.2 Antrasen metakrilat monomerinin (AntMA) sentezlenmesi .....	29
3.3.3 Poli (metil metakrilat- <i>ko</i> -antrasen metakrilat) (P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)) sentezi .....	29
3.3.4 Poli (metil metakrilat- <i>ko</i> -antrasen metakrilat)- <i>b</i> -poli(PEGMA) (P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)) sentezi .....	30
3.3.5 Misellerin hazırlanması .....	30
3.3.6 DOKS yüklü misellerin hazırlanması .....	31
3.3.7 Misellerin aydınlatılması.....	31
3.3.8 Kritik misel konsantrasyonunun (CMC) belirlenmesi .....	32
3.3.9 İlaç yükleme (DL) ve enkapsülasyon veriminin(EE) belirlenmesi.....	32
3.3.10 İlaç salım çalışması .....	33
<b>4. BULGULAR VE TARTIŞMA .....</b>	<b>34</b>
4.1 Pentaeritritol Tetrakis (2-bromoizobütirat) (PETBIB) Sentezi ve Karakterizasyonu.....	34
4.2 Antrasen Metakrilat Monomerinin (AntMA) Sentezi ve Karakterizasyonu....	36
4.3 Poli(metil metakrilat- <i>ko</i> -antrasen metakrilat) (P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)) Sentezi ve Karakterizasyonu.....	37
4.4 P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA) Sentezi ve Karakterizasyonu.....	41
4.5 Boş ve DOKS Yüklü Misellerin Oluşturulması ve Karakterizasyonu.....	45
4.5.1 P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-1 ile oluşturulan boş ve DOKS yüklü misellerin karakterizasyonu .....	45
4.5.2 P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2 ile oluşturulan boş ve DOKS yüklü misellerin karakterizasyonu .....	47
4.6 Kritik Misel Konsantrasyonunun Belirlenmesi.....	53
4.7 İlaç Salımı Çalışması.....	54
<b>5. SONUÇ .....</b>	<b>56</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>57</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>63</b>



## KISALTMALAR

<b>ATRP</b>	: Atomik transfer radikal polimerizasyonu
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	: Döteryo kloroform
<b>CMC</b>	: Kritik misel konsantrasyonu
<b>DCM</b>	: Diklorometan
<b>DLS</b>	: Dinamik ışık saçılımı
<b>DMF</b>	: Dimetil formamid
<b>DMSO</b>	: Dimetil sülfoksit
<b>DOKS</b>	: Doksorubisin
<b>DSC</b>	: Diferansiyel taramalı kalorimetre
<b>EPR</b>	: Geliştirilmiş geçirgenlik ve alıkoyma etkisi
<b>FT-IR</b>	: Flourier dönüşümlü infrared spektrometresi
<b>GPC</b>	: Jel geçirgenlik kromatografisi
<b>MMA</b>	: Metil metakrilat
<b><sup>1</sup>H NMR</b>	: Proton nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
<b>NMP</b>	: Nitroksit aracılı polimerizasyon
<b>PBS</b>	: Fosfat tamponlu tuz çözeltisi
<b>PDI</b>	: Polidispersite
<b>PEGMA</b>	: Poli (etilen glikol) eter metakrilat
<b>PMDETA</b>	: Penta metil dietilen triamin
<b>RAFT</b>	: Tersinir katılma-ayrışma zincir transfer polimerizasyonu
<b>TEA</b>	: Trietil amin
<b>THF</b>	: Tetrahidrofuran
<b>T<sub>g</sub></b>	: Camsı geçiş sıcaklığı
<b>UV-Vis</b>	: Ultraviyole ve görünür ışık absorpsiyonu

## SEMBOLLER

<b>Å</b>	: Angstrom
<b>°C</b>	: Santigrat
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>g</b>	: Gram
<b>kDa</b>	: Kilodalton
<b>λ</b>	: Dalgaboyu
<b>mg</b>	: Miligram
<b>mL</b>	: Mililitre
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>μL</b>	: Mikrolitre

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa

- Tablo 2.1 :** Fotoduyarlı grupların bazı tipik örnekleri ve fotoduyarlı polimerik miseller için karşılık gelen özellikleri..... 24
- Tablo 4.1 :** Sentezlenen P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-1 ve P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 polimerlerinin polimerizasyon koşulları ve molekül ağırlığı parametreleri. .... 41
- Tablo 4.2 :** Hazırlanan boş ve DOKS yüklü tüm misellerin boyutları. .... 50



## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa

Şekil 2.1	: ATRP’de kullanılan monomer tiplerine örnekler.....	4
Şekil 2.2	: Atom transfer radikal polimerizasyonunda (ATRP) kullanılan bazı başlatıcılar.....	5
Şekil 2.3	: ATRP’de kullanılan ligandlara bazı örnekler.....	6
Şekil 2.4	: ATRP tekniği için genel mekanizma.....	6
Şekil 2.5	: Cu <sup>I</sup> X/ PMDETA ’li (X=Br veya Cl) ortamda çeşitli başlatıcılar için ATRP aktivasyon hızı sabitleri. Amit : ▼, benzil : ▲, ester : □, nitril : ○. 3° =kırmızı, 2° = mavi ve 1° = siyah renk ile gösterilmiştir.....	8
Şekil 2.6	: 35°C’de CuBr varlığında Etil 2-bromoizobütirat (EtBrIB) başlatıcılı ortamda çeşitli ligandlar için ATRP aktivasyon hızı sabitleri. Doğrusal = □, Dallanmış: ▲, Siklik = ○.....	9
Şekil 2.7	: ATRP ile sentezlenen kontrollü topolojilere sahip polimer örnekleri.	10
Şekil 2.8	: ATRP ile sentezlebilen kontrollü kompozisyonlara sahip polimer tipleri.....	11
Şekil 2.9	: Farklı konumlara yerleştirilen fonksiyonel gruplara sahip polimer örnekleri.....	11
Şekil 2.10	: Kol polimerinin bileşimi ve dizi dağılımı (a), kol türlerinde farklılık (b), çekirdek yapısı (c) ve işlevsellik konumlandırma (d) ile sınıflandırılan çeşitli yıldız polimerlerinin gösterimi.....	13
Şekil 2.11	: Mikroarm yıldız polimerlerin genel gösterimi.....	14
Şekil 2.12	: Çekirdek-öncelikli yaklaşımla yıldız polimer sentezinin genel gösterimi.....	15
Şekil 2.13	: Yıldız polimer sentezinde kullanılan bazı başlatıcı, monomer ve çapraz bağlayıcı ajan tipleri.....	17
Şekil 2.14	: Kol-öncelikli yaklaşım vasıtasıyla yıldız polimer sentezi için üç ortak stratejinin şematik gösterimi. a) makrobaşlatıcı, b) makromonomer ve c) kendiliğinden çapraz-bağlanma.....	18
Şekil 2.15	: Aşılama/birleştirme yolu ile yıldız polimer sentezi şeması.....	19
Şekil 2.16	: EPR etkisinin şematik gösterimi.....	20
Şekil 2.17	: Yıldız polimerlerin sulu ortamda misel davranışları.....	21
Şekil 2.18	: Işığa karşı duyarlı polimerik misellerin sınıflandırılması.....	23
Şekil 2.19	: Antransen’in ultraviyole ışık ile dimerizasyonu.....	25
Şekil 2.20	: Farklı alanlarda kullanılan antransen türevleri.....	25
Şekil 3.1	: Pentaeritritol tetrakis (2-bromoizobütirat) (PETBIB) sentez reaksiyonu.....	28
Şekil 3.2	: Antransen metakrilat monomerinin (AntMA) sentez reaksiyonu.....	29
Şekil 3.3	: P(MMA-ko-AntMA) sentez reaksiyonu.....	30
Şekil 3.4	: P(MMA-ko-AntMA)-b-P(PEGMA) sentez reaksiyonu.....	30
Şekil 4.1	: a) Pentaeritritol ve b) PETBIB bileşiklerine ait FT-IR spektrumları.	35
Şekil 4.2	: PETBIB bileşiğinin CDCl <sub>3</sub> içerisinde alınmış <sup>1</sup> H NMR spektrumu. .	35

<b>Şekil 4.3</b>	: a) 9-Antrasen metanol ve b) AntMA bileşiklerine ait FT-IR spektrumları.....	36
<b>Şekil 4.4</b>	: AntMA bileşiğinin $CDCl_3$ içerisinde alınmış $^1H$ NMR spektrumu....	37
<b>Şekil 4.5</b>	: P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)'ın GPC kromatogramı. ....	38
<b>Şekil 4.6</b>	: P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)'ın $CDCl_3$ içerisinde çekilmiş $^1H$ NMR spektrumu. ....	39
<b>Şekil 4.7</b>	: P(MMA- <i>ko</i> -AntMA) polimerinin (0.2 mg/mL) DCM içerisinde çekilmiş UV-Vis spektrumu. ....	40
<b>Şekil 4.8</b>	: P(MMA- <i>ko</i> -AntMA) polimerine ait DSC termogramı.....	40
<b>Şekil 4.9</b>	: a) P(MMA- <i>ko</i> -AntMA), b) P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-1 ve c) P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2 polimerlerinin GPC kromatogramları. ....	42
<b>Şekil 4.10</b>	: P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-1'in $CDCl_3$ içerisinde çekilmiş $^1H$ NMR spektrumu. ....	43
<b>Şekil 4.11</b>	: P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-1'e ait DSC termogramı. ....	43
<b>Şekil 4.12</b>	: P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2'in $CDCl_3$ içerisinde çekilmiş $^1H$ NMR spektrumu. ....	44
<b>Şekil 4.13</b>	: P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2'e ait DSC termogramı. ....	45
<b>Şekil 4.14</b>	: P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-1 ile a) 0.5 mg/mL ve b) 1 mg/mL konsantrasyonunda oluşturulan boş misellerin partikül boyutları.....	46
<b>Şekil 4.15</b>	: P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-1 polimerinin 0.5 mg/mL konsantrasyonunda; a) 2 mg, b) 1 mg ve c) 0.5 mg DOKS ile oluşturulan ilaç yüklü misellerin partikül boyutları. ....	46
<b>Şekil 4.16</b>	: 350 nm'de aydınlatılan boş misel sulu çözeltisinin UV-Vis spektrumundaki zaman sonunda gösterilen değişim. ....	47
<b>Şekil 4.17</b>	: P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2 polimeri ile a) 1 mg/mL ve b) 0.5 mg/mL konsantrasyonunda oluşturulan boş misellerin partikül boyutları.....	48
<b>Şekil 4.18</b>	: DOKS yüklü P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2 polimerinin 1 mg/mL konsantrasyonunda; a) 2 mg ve b) 1 mg DOKS ile oluşturulan ilaç yüklü misellerin partikül boyutları. ....	49
<b>Şekil 4.19</b>	: DOKS yüklü P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2 polimerinin 0.5 mg/mL konsantrasyonunda; a) 1 mg ve b) 0.5 mg DOKS ile oluşturulan ilaç yüklü misellerin partikül boyutları. ....	50
<b>Şekil 4.20</b>	: DOKS kalibrasyon eğrisi.....	51
<b>Şekil 4.21</b>	: P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2 polimeri ile hazırlanan boş miselin (1 mg/mL) TEM görüntüsü. ....	51
<b>Şekil 4.22</b>	: P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2 polimeri ile hazırlanan DOKS . yüklü (1 mg) miselin (1 mg/mL) TEM görüntüsü.....	52
<b>Şekil 4.23</b>	: a) P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2 ile oluşturulan misel sulu çözeltisinin (0.5 mg/mL) ve b) 350 nm'de aydınlatılan misel sulu çözeltisinin (0.5 mg/mL) UV-Vis spektrumları. ....	52
<b>Şekil 4.24</b>	: P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2 ile oluşturulan 1 mg DOKS yüklü misel sulu çözeltisinin (0.5 mg/mL) ve b) 350 nm'de aydınlatılan DOKS yüklü misel çözeltisinin UV-Vis spektrumları. ...	53
<b>Şekil 4.25</b>	: Piren $I_3/I_1$ yoğunluk oranının yıldız polimer sulu çözelti konsantrasyonunun (mg /mL) logaritması ile değişimi.....	54
<b>Şekil 4.26</b>	: Saçılma yoğunluğunun (kcp <sub>s</sub> ) P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2 konsantrasyonu (mg/mL) ile değişimi.....	54

**Şekil 4.27** : P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 ile hazırlanan ilaç yüklü miselin 37 °C’de PBS solüsyonunda (pH=7.4) in vitro DOKS salım grafiği. 55



## İLAC TAŞIYICI OLARAK FOTODUYARLI AMFİFİLİK YILDIZ KOPOLİMERLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

### ÖZET

Son yıllarda ilaç etkinliğini arttırma, hedefli taşıma ve özellikle kanser terapötiklerinin yan etkilerini en aza indirmeye avantajları sebebi ile ilaç taşıma sistemleri ön plana çıkmış ve bu alandaki çalışmaları arttırmıştır. Bununla birlikte, özellikle dış uyaranlara yanıt veren amfifilik blok kopolimerlerin oluşturduğu miseller ilgi çekmektedir. Doğrusal polimer analoglarına kıyasla avantajlı özellikleri barındıran yıldız kopolimerlerin geliştirilmesi önem kazanmıştır. Kontrollü radikal polimerizasyon teknikleri ile istenilen boyutta ve işlevsellikte polimer yapılarının elde edilmesi ile misel yapılarının geliştirilmesi sağlanmıştır. Işığa duyarlı misellerin oluşturulması ile misel stabilizasyonu, salım mekanizması ve hedefleme gibi özellikler elde edilmeye çalışılmaktadır.

Bu çalışmada, kontrollü polimerizasyon tekniği kullanılarak ışık vasıtası ile dimerize olabilen antrasen grupları bulunduran amfifilik yıldız blok kopolimeri sentezlenmiş, bu kopolimer ile misel oluşturulmuş ve miselin ilaç taşıma etkinliği incelenmiştir. Hidrofobik yıldız kollarını oluşturmak amacıyla metil metakrilat ve antrasen metakrilat monomerleri birlikte atom transfer radikal polimerizasyonu (ATRP) ile polimerleştirilmiştir. Elde edilen bu polimer poli(etilen glikol) metil eter metakrilat monomerinin ATRP polimerizasyonunda makrobaşılatıcı olarak kullanılmış ve amfifilik yıldız blok kopolimer elde edilmiştir. Çalışmada sentezlenen polimerler FT-IR, <sup>1</sup>H NMR, UV-Vis ve DSC ile karakterize edilmiştir. Bir sonraki aşamada, diyaliz membran yöntemi kullanılarak amfifilik kopolimer ile misel oluşturulmuş ve daha sonra ilaç taşıma etkinliğini belirlemek amacıyla misellere doksorubisin (DOKS) yüklenmiştir. Boş ve ilaç yüklü misellerin partikül boyutları DLS ile ölçülerek TEM görüntüleri sonucunda elde edilen boyutlarla karşılaştırılmıştır. Son aşamada, DOKS yüklü misellerin in vitro ilaç salım profilleri incelenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Atom transfer radikal polimerizasyonu, amfifilik polimer, yıldız kopolimer, antrasen, polimerik misel

# SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF PHOTORESPONSIVE AMPHIPHILIC STAR COPOLYMERS AS DRUG CARRIERS

## SUMMARY

In recent years, drug delivery systems have come to the forefront because of the advantages of increasing drug efficacy, targeted transport and especially minimizing the side effects of cancer therapeutics and increasing the studies in this field. On the other hand, particularly micelles which are formed by amphiphilic block copolymers that respond to external stimuli gather attention. The development of star copolymers having advantageous properties compared to linear polymer analogs has gained importance. With the help of controlled radical polymerization techniques, it is provided to obtain the desired size and functionality of polymer structures and to improve the micelle structures. By forming photosensitive micelles, micelle stabilization, release mechanism and specific targeting properties are tried to be obtained.

In this study, an amphiphilic star block copolymer bearing light dimerizable anthracene groups was synthesized by using controlled polymerization technique. Methyl methacrylate and anthracene methacrylate monomers were polymerized together by atom transfer radical polymerization (ATRP) to form hydrophobic arms of the star. The obtained polymer was used as a macroinitiator in the ATRP polymerization of poly (ethylene glycol) methyl ether methacrylate monomer and the amphiphilic star block copolymer was obtained. Polymers synthesized in the study were characterized by FT-IR, <sup>1</sup>H NMR, UV-Vis and DSC. In the next step, micelles were formed with the amphiphilic copolymer using the dialysis membrane method and then loaded with doxorubicin (DOX) to determine drug delivery efficiency. The particle sizes of empty and drug loaded micelles were measured with DLS and compared with those obtained from TEM images. In the last stage, in vitro drug release profiles of DOX loaded micelles were examined in physiological pH.

**Key words:** Atom transfer radical polymerization, amphiphilic polymer, star copolymer, anthracene, polymer micelle



## 1. GİRİŞ

Son yıllarda, özellikle ilaç molekülleri için verimli ve işlevsel kapşülleme araçları hazırlamak için iyi tasarlanmış polimerlerin kullanılması nanoteknoloji ve biyoteknoloji alanında büyük bir odak noktası olmuştur. Lipozomların yanı sıra polimerler ve uyarılara cevap verebilen polimerik misellerin geliştirilmesi ilaç taşıma sistemleri için büyük bir ilgi uyandırmıştır. Polimerik ilaç taşıyıcı sistemler sağlık alanında uygulama potansiyeline sahip olduğundan bu konu üzerine son zamanlarda yapılan çalışmalar ses getirmiş ve ivme kazanmıştır.

Kontrollü polimerizasyon tekniklerinin gelişmesi ile fonksiyonel polimerlerin sentezi mümkün olmuştur. Dış uyarılara tepki verebilen polimerlerin sentezi sayesinde istenilen fonksiyonelliklere ulaşılabilmektedir. İyi karakterize edilmiş polimerin elde edilmesi ile polimerik ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi mümkün olmaktadır.

İlacın terapötik seviyesini korumak, yan etkilerini azaltmak, ilaç molekülünün miktarını ve dozaj sıklığını azaltmak için polimerik ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanılması önem kazanmıştır. Özellikle suda çözünmeyen kanser terapötiklerinin biyoçözünürlüğünü ve hedefli taşımını sağlamak için polimerik sistemlerin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Fonksiyonel ve dış uyarılara yanıt verebilen polimerlerin sentezi ile elde edilen misel formülasyonları ilaçların etkinliğini ve salımını kontrol etmek için kullanılabilir. İlacın misel içerisine hapsedilmesi ile vücut içerisinde etki edecek noktaya ulaşana dek terapötiklerin stabil kalması mümkün olabilir.

Bu çalışmada, polimerik ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılacak ışığa-duyarlı yıldız kopolimerlerin sentezlenmesi, karakterize edilmesi ve ilaç taşıma potansiyellerinin belirlenmesi ve misellerin UV ile aydınlatması sonucu davranışlarının gözlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda sentezlenen başlangıç bileşikleri ve polimerler çeşitli karakterizasyon yöntemleri ile doğrulanmıştır.

## **2. TEORİK BİLGİLER**

### **2.1 Polimerizasyon**

Polimerler modern yaşamın hemen hemen her alanına dokunmaktadır. Yaşamın her alanında bulunabilen bu makromoleküller araştırmacılar için büyük bir odak noktası olmuştur. Doğada bulunmasına kıyasla laboratuvarında sentetik olarak üretilebilmeleri de bir çok uygulama için ön ayak olmuştur. Buradan yola çıkarak ilaç taşıma sistemleri için polimerik yapıların sentezlenmesi ve uygulanması son yıllarda dikkat çekmektedir [1].

Laboratuvar ortamında monomer moleküllerinin farklı polimerizasyon yöntemleri ile biraraya getirilmesi ile sentetik polimerler elde edilmektedir. Elde edilmek istenen polimer tipine göre çok çeşitli polimerizasyon teknikleri kullanılmaktadır.

### **2.2 Basamaklı Polimerizasyon**

Basamaklı polimerizasyon yönteminde polimer zincirlerinin büyümesi aşamalı olarak moleküller arası bir reaksiyon ile ilerler. Monomer birimleri, birbirleriyle veya herhangi bir uzunluktaki polimer zincirleriyle reaksiyona girebilir. Polimer zincirleri, reaksiyonun tamamı boyunca büyür ve bu büyüme monomer veya polimerlerin reaktif uçlarının birbirleriyle bağlantı yapmasını tetikler. Ortalama polimer moleköl ağırlığı polimerizasyonun süresi boyunca sabit bir şekilde yükselir [2]. Bu yöntemde, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -OH uç gruplarına sahip moleküller kullanılır. Ortamda hiç monomer kalmayana dek polimerizasyon devam eder [3].

### **2.3 Katılma Polimerizasyonu**

Katılma polimerizasyonlarında başlama, ilerleme ve sonlanma evreleri bulunmaktadır. Aktif olan kısımların nötralle olması sayesinde reaksiyon sonlanır. Doymamış çift bağ bulunduran serbest radikal başlatıcılar kullanılarak reaksiyon başlatılır. Monomer miktarı reaksiyon boyunca azalır. Reaksiyonun uzun tutulması yüksek polimer verimi elde edilmesini sağlar.

## 2.4 Kontrollü/Yaşayan polimerizasyonlar

Kontrollü mimariye sahip fonksiyonel polimerlerin sentezlenmesi için araştırmacılar tarafından geliştirilen bu polimerizasyon tipleri arzu edilen alanda kullanılmak üzere işlevsel polimerlerin elde edilmesini sağlamaktadır. Polimer zincirleri arasındaki zayıf molekül içi etkileşimler, düzgün boyutlara, topolojilere ve bileşimlere sahip olan polimerlerin organize nano yapıları malzemelere dönüştürülmesi için kullanılabilir. Kontrollü radikal polimerizasyonlarda çok hızlı bir şekilde reaksiyonun başlaması ile sabit bir oranda ilerleyen polimer zinciri, pasif hale geçebilen kısımlar ile bir denge halinde bulunarak zincirin kontrollü şekilde uzaması mümkün olmaktadır [4]. Kontrollü polimerizasyon teknikleri arasında en çok kullanılanlar atom transfer radikal polimerizasyonu (ATRP), tersinir katılma-ayırılma zincir transfer radikal polimerizasyonu (RAFT) ve nitroksit aracılı polimerizasyon (NMP) yöntemleridir [2].

### 2.4.1 Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu

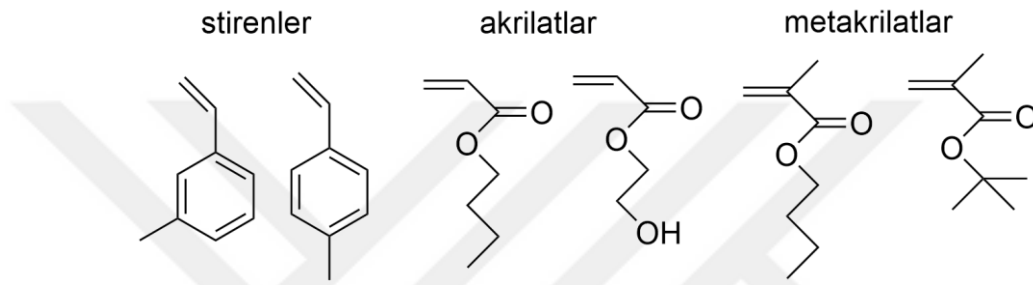
Konvansiyonel radikal polimerizasyon teknikleri materyal sentezlerinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen arzu edilen işlev, boyut ve bileşimlere sahip polimerlerin sentezlenmesi için kontrollü polimerizasyon tekniklerinden faydalanılmıştır. Bu yöntemler arasında Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu (ATRP), geri dönüşümlü deaktivasyon radikal polimerizasyonu kullanılarak polimerlerin elde edilmesinde kullanılan bir tekniktir [5]. ATRP, kontrollü veya diğer deyişle “yaşayan” bir radikal polimerizasyon türüdür ve Matyjaszewski ve arkadaşları tarafından kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmiştir [6]. İstenilen tam molekül ağırlıklarına, nispeten düşük dispersiteye sahip ( $M_w/M_n < 1.2$ ) çeşitli fonksiyonlara ve bileşimlere (blok veya graft) sahip kopolimerlerin sentezlenmesi için kullanılan çok yönlü sentetik bir tekniktir [3, 6].

#### 2.4.1.1 ATRP Bileşenleri

Çok bileşenli bir sistem olarak ATRP; monomer, transfer edilebilir halojenli bir başlatıcı ve bir katalizörden (uygun ligandlı bir geçiş metali) oluşur. Başarılı bir ATRP için çözücü ve sıcaklık gibi diğer faktörler de dikkate alınmalıdır [5].

## Monomerler

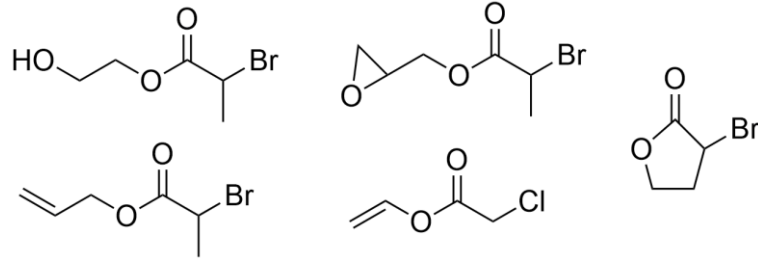
ATRP kullanılarak çeşitli monomerler başarıyla polimerleştirilmiştir. Tipik monomerler arasında, stirenler, akrilatlar, metakrilatlar, akrilamidler, metakrilamidler ve büyüme radikallerini stabilize edebilen gruplar içeren akrilonitriller bulunur (Şekil 2.1) [7, 8]. Aynı koşullar altında belli bir katalizör varlığında, her monomer, aktif ve pasif türleri için kendine özgü bir atom transfer denge sabitine sahiptir. Her monomer kendine özgü radikal yayılma hızına sahiptir. Bu nedenle, belirli bir monomer için, çoğaltma radikallerinin konsantrasyonunun ve radikal deaktivasyon hızının polimerizasyon kontrolünü sürdürmek için ayarlanması gerekir.



Şekil 2.1 : ATRP’de kullanılan monomer tiplerine örnekler.

## Başlatıcılar

ATRP’de başlatıcının temel rolü büyüyen polimer zincirlerinin sayısını belirlemektir. Eğer başlatma hızlıysa, transfer ve sonlandırma ihmal edildiğinde, o zaman büyüyen zincirlerin sayısı sabittir ve başlangıçtaki başlatıcı konsantrasyonuna eşittir. ATRP’de, tipik olarak kullanılan başlatıcılar alkil halojenürleridir (RX). Dar molekül ağırlık dağılımına sahip iyi tanımlanmış polimerler elde etmek için, halojenür grubu büyüyen zincir ve geçiş metali kompleksleri arasında hızlı ve seçici bir şekilde geçiş yapmalıdır. Bazı halojenler, özellikle tiyosiyanatlar ve tiyokarbamatlar, akrilatların ve stirenlerin polimerizasyonunda başarıyla kullanılmıştır [9]. Başlatma, iyi bir başlatıcı ile hızlı ve nicel olmalıdır. Genel olarak, aril, karbonil veya allil grupları gibi R karbonu üzerinde aktifleştirici grupları olan herhangi bir alkil halojenür, potansiyel olarak ATRP başlatıcısı olarak kullanılabilir (Şekil 2.2).



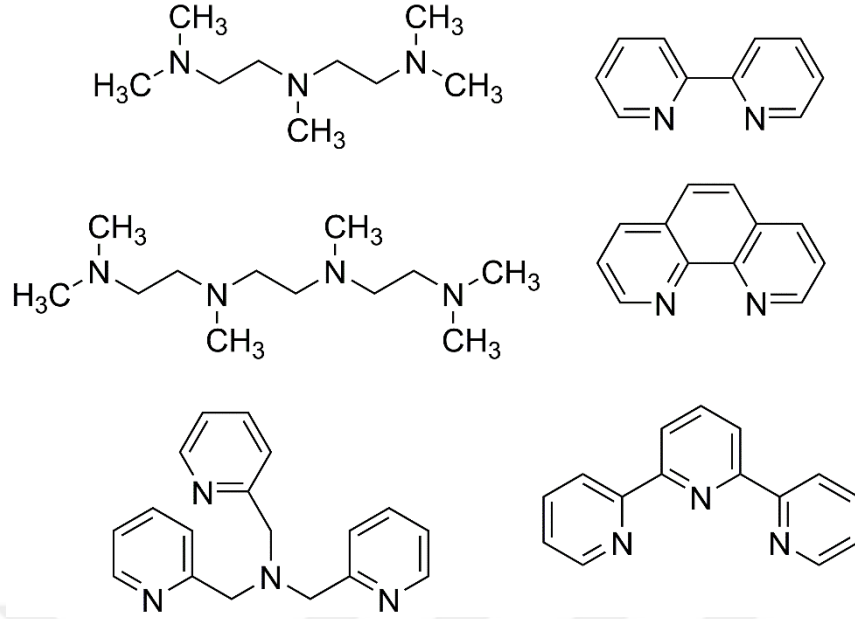
**Şekil 2.2 :** Atom transfer radikal polimerizasyonunda (ATRP) kullanılan bazı başlatıcılar.

### Katalizörler

ATRP'nin belki de en önemli bileşeni katalizördür. Atom transfer dengesinin konumunu ve hareketsiz ve aktif türler arasındaki değişimin dinamiklerini belirlediği için ATRP'nin anahtarıdır. Verimli bir geçiş metali katalizörü için birkaç ön koşul vardır. İlk olarak, metal merkez, bir elektron ile ayrılmış en az iki tane kolayca erişilebilir oksidasyon durumuna sahip olmalıdır. İkinci olarak, metal merkez bir halojene karşı yeterli bir afiniteye sahip olmalıdır. Üçüncüsü, ligand, metali nispeten kuvvetli bir şekilde karmaşık hale getirmelidir. Neticede ATRP dengesinin dinamikleri belirli bir sistem için uygun olmalıdır [5]. ATRP'de en çok kullanılan geçiş metalleri arasında  $Cu^I/L$  ve  $X-Cu^{II}/L$  vardır. Ek olarak Ru, Fe, Mo, Os metallerinin kullanıldığı çalışmalar da bulunmaktadır [10]. Bakır katalizörler ATRP'de çok yönlülük ve maliyet açısından avantajlıdır. Stirenler, akrilat, metakrilat esterleri, amitler ve akrilonitril, bakır aracılı ATRP kullanılarak başarıyla polimerleştirilmiştir [8].

### Ligand

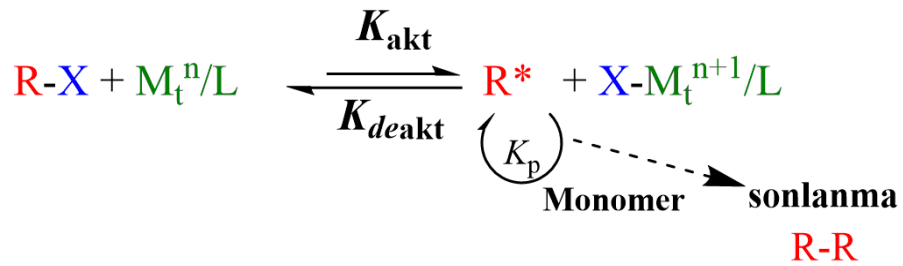
Ligandın ATRP'deki ana rolü, organik ortamdaki geçiş metalini çözündürmek, metal merkezinin redoks potansiyelini atom aktarımı için uygun reaktivite ve dinamizm için ayarlamaktır. Ligand, geçiş metali ile güçlü bir şekilde kompleks yapmalıdır. Aynı zamanda koordinasyon küresinin genişlemesine izin vermeli ve diğer reaksiyonları teşvik etmeden seçici atom transferine izin vermelidir [11]. ATRP'de kullanılan ligandlardan bazıları Şekil 2.3'de verilmiştir.



Şekil 2.3 : ATRP’de kullanılan ligandlara bazı örnekler.

#### 2.4.1.2 ATRP mekanizması

ATRP polimerizasyon yönteminde pasif bir alkil halojenür başlatıcısı (R-X) düşük oksidasyon durumunda klasik olarak bir geçiş metali katalizörü tarafından aktive edilir ve bunun sonucunda ortaya aktif bir radikal çıkar. Bu radikal oluşunca monomerler katılmaya devam eder ve polimer zinciri büyümeye başlar. Tipik olarak birkaç monomer eklenmesinden sonra deaktivasyon ile makro başlatıcı pasif haline geçer. Şekil 2.4’de ATRP genel mekanizması gösterilmiştir [12].



Şekil 2.4 : ATRP tekniği için genel mekanizma.

Polimerizasyon ortamında monomer kalmayınca dek devam eder. Elde edilen polimerlerin pasif halojenür gruplara sahip olması nedeniyle ortama tekrar bir katalizör eklendiğinde düşük dispersiteye sahip istenilen boyutta polimerler yeniden elde edilebilir.

### 2.4.1.3 ATRP'nin mekanik parametreleri

ATRP'de polimerizasyon hızı, büyüme hız sabitine ve büyüyen radikallerin ve monomerin konsantrasyonuna bağlıdır. ATRP denge sabiti, pasif bileşenlerin konsantrasyonu ve denklem 2.1'de gösterildiği gibi aktivatör ve deaktivatör konsantrasyonlarının oranı ile tanımlanır.

$$R_p = k_p K_{ATRP} \left( \frac{[RX][Cu^I/L][M]}{[X-Cu^{II}/L]} \right) \quad (2.1)$$

Ligand (L), monomer ve ayrıca çözücü, sıcaklık ve basınç gibi reaksiyon koşulları, her iki hız sabitini ( $k_{akt}$  ve  $k_{deakt}$ ) ve dolayısıyla bunların oranlarını  $K_{ATRP}$  değerlerini büyük ölçüde etkiler. Böylece  $K_{ATRP}$ 'nin miktar tayini, bir polimerizasyon reaksiyonundaki katalizör aktivitesinin doğru bir ölçüsünü sağlar [13, 14]. ATRP'nin hızı, katalizör aktivitesi ( $K_{ATRP}$ ) ile artar, ancak bazı koşullar altında radikal sonlandırma ve kalıcı radikal etkisine bağlı olarak  $[M_r^n/L] / [X-M_r^{n+1}/L]$  oranındaki azalma nedeniyle daha yavaş gerçekleşebilir [15].

Denklem 2.2'de, ATRP tarafından hazırlanan polimerlerin moleküler ağırlıklarının ( $M_w/M_n$ ) ideal durumda, yani zincir sonlandırma ve transfer reaksiyonlarının bulunmadığı durumlarda, pasif bileşenlerin (R-X) ve deaktivatörün ( $X-M_r^{n+1}$ ) konsantrasyonu ile nasıl ilişkili olduğunu ve büyüme ( $k_p$ ) ve deaktivasyon ( $k_{deakt}$ ) hız sabitleri ve monomer dönüşümünü ( $p$ ) içerir [16].

$$M_w/M_n = 1 + 1/DP_n \left( \frac{k_p [RX]}{k_{deakt} [X-Cu^{II}/L]} \right) \left( \frac{2}{p} - 1 \right) \quad (2.2)$$

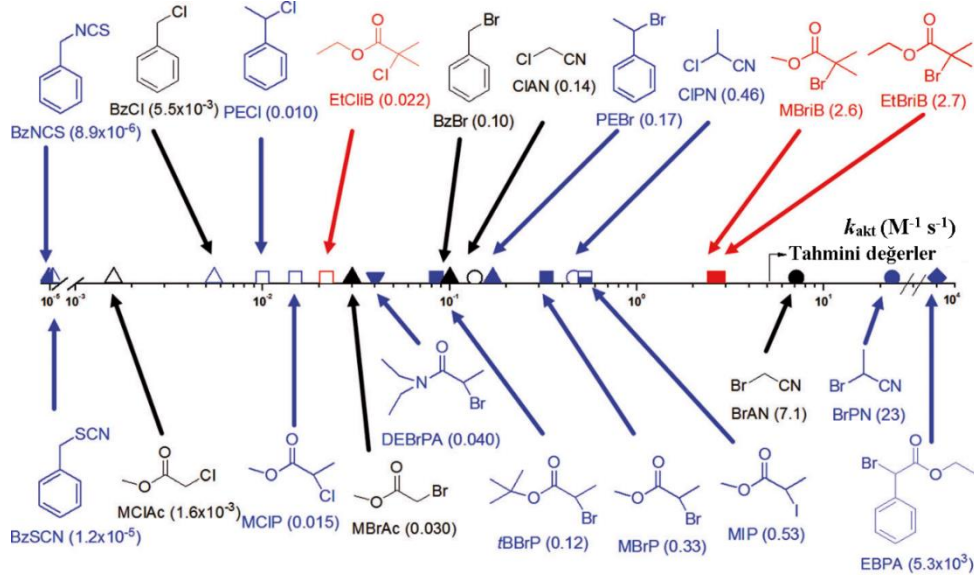
Dolayısıyla, aynı monomer için, büyüyen zincirleri daha hızlı deaktive eden bir katalizör daha küçük  $k_p/k_{deakt}$  ile sonuçlanacak ve daha düşük moleküler ağırlığa ve  $M_w/M_n$ 'e sahip polimerler üretilecektir. Bu değer, deaktivatör konsantrasyonunu arttırarak, pasif bileşenlerin konsantrasyonunu azaltarak (daha yüksek moleküler ağırlığı hedefleyerek) ve dolayısıyla daha yüksek dönüşüm elde ederek de azaltılabilir [17].

#### 2.4.1.4 ATRP'de yapı-reaktivasyon ilişkisi

ATRP'deki denge sabitleri, katalizörlerin ve alkil halojenürün yapısına ve ayrıca polimerizasyon ortamına bağlıdır. Genel olarak, ATRP denge sabitleri, daha polar ( $\text{Cu}^{\text{II}}$ ) türlerinin stabilizasyonu, sıcaklık ve çözücü polaritesi ile kuvvetli bir şekilde artar. Reaksiyonda deaktivasyon hızı aktivasyon hızından genelde daha fazladır.

#### Alkil halojenürler

Şekil 2.4,  $k_{\text{akt}}$ 'in ligand yapısı ve seçilen alkil halojenürlerle nasıl değiştiğini göstermektedir. Alkil halojenürlerin reaktivitesi oldukça farklıdır ve bir ATRP'nin verimli bir şekilde başlatılması için yeterince reaktif bir tür seçmek önemlidir. Şekil 2.5, alkil halojenürlerin reaktivitesinin, homolitik bağ ayrılması için gerekli olan bağ ayrışma enerjisi ile uyumlu olarak  $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$  sırasını takip ettiğini gösterir. Radikal stabilizasyon, bir  $\alpha$ -fenil veya ester grubundan daha aktif olan bir  $\alpha$ -siyano grubunun varlığı ile arttırılabilir. En aktif başlatıcı, benzil ve ester türlerinin birleşik etkileri sebebiyle etil bromoenilasetattır ve 1-bromoetil benzen (PEBr)'den 10.000 kat daha aktif ve metil 2-bromo propiyonat (MBrP)'dan 100.000 kat daha aktiftir. Alkil halojenür reaktiviteleri  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$  sırasını takip eder ve alkil psödohaloijenürlerden çok daha yüksektir [6].

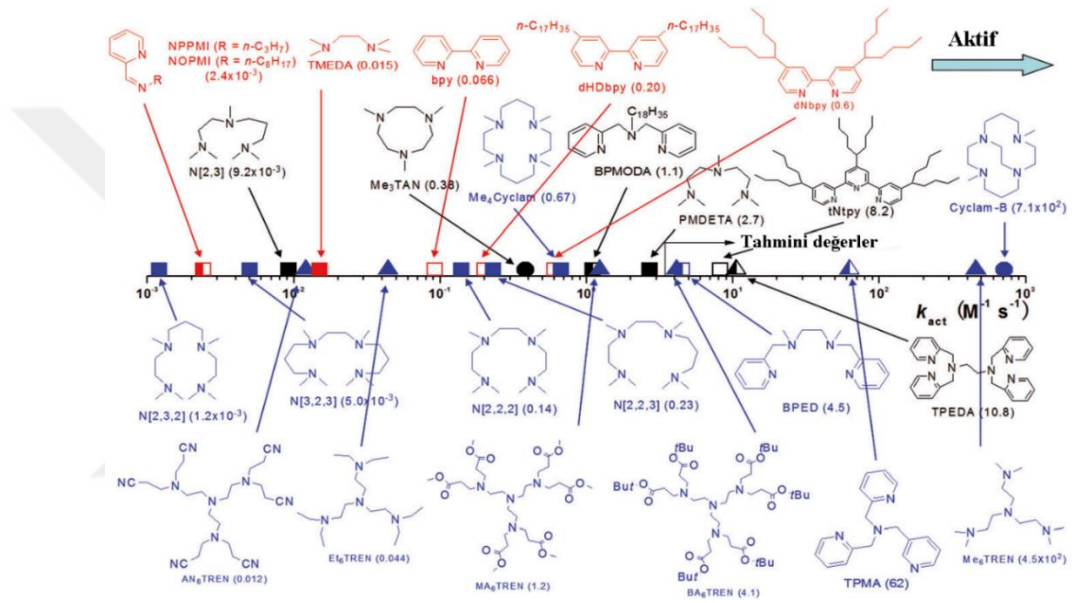


Şekil 2.5 :  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}/ \text{PMDETA}$ 'li ( $\text{X}=\text{Br}$  veya  $\text{Cl}$ ) ortamda çeşitli başlatıcılar için ATRP aktivasyon hızı sabitleri. Amit : ▼, benzil : ▲, ester : □, nitril : ○.  $3^\circ$  = kırmızı,  $2^\circ$  = mavi ve  $1^\circ$  = siyah renk ile gösterilmiştir [18].



## Geçiş metali-ligand kompleksleri

ATRP'de katalizör komplekslerinin aktivite aralığı 6 büyüklük derecesini kapsar. Ligandlar için ATRP'deki bakır kompleksi aktivitesinin genel sırası, tetradentat (siklik-köprülü) > tetradentat (dallanmış) > tetradentat (siklik) > tridentat > tetradentat (doğrusal) > bidentat ligandlarıdır. Yani tris (2-dimetilaminoetil) - amin (Me<sub>6</sub>TREN) ve tris (2-piridilmetil) amin (TPMA) en aktif, piridinimin ve 2,2'-bipiridin en az aktif ligandlar arasındadır (Şekil 2.6) [19]. Ligandlardaki azot atomları Cu komplekslerinin aktivitesinde de rol oynar ve aktivasyon büyüklüğü piridin ≥ alifatik amin > iminler sırasını takip eder [20].



Şekil 2.6 : 35°C'de CuBr varlığında EtBrİB başlatıcılı ortamda çeşitli ligandlar için ATRP aktivasyon hızı sabitleri. Doğrusal = □, Dallanmış: ▲, Siklik = ○.

## Ortam etkisi

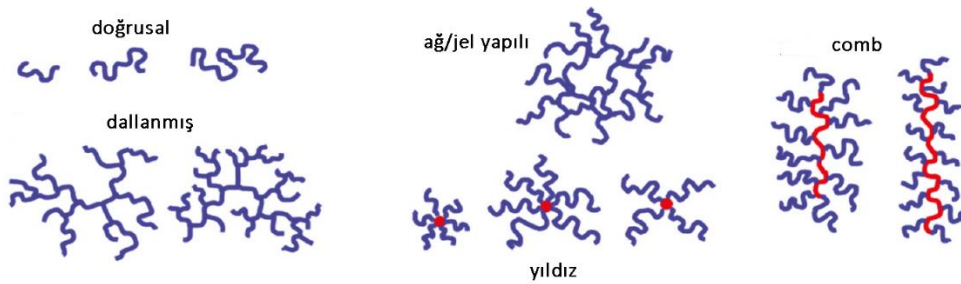
Solventler radikal polimerizasyon üzerinde iyonik polimerizasyondan daha düşük etkiye sahiptir. Bununla birlikte, polimerizasyon ortamının seçimi, ATRP dengesi ve hız sabitleri için dikkate değer bir etki gösterebilir [21]. ATRP'de reaksiyon ortam seçimi temel olarak bileşenlerin çözünürlük durumlarına ve ısı transferine bağlıdır. Genel olarak, katalizör kompleksi ve başlatıcı veya monomer ürünleri en azından kısmen de olsa reaksiyon ortamında çözünür olmalıdır.

#### 2.4.1.5 ATRP'de bakırın uzaklaştırılması

İlk zamanlarda ATRP prosedürlerinin bir sınırlaması, genellikle başlatıcıya eşit olan nispeten yüksek katalizör konsantrasyonuyla ilişkiliydi. Radikal sonlandırma reaksiyonlarının üstesinden gelmek için bu yüksek konsantrasyonda katalizör gerekli olmuştur [22, 23]. Saflaştırma yöntemleri arasında, polimer çözeltilsinin, silika veya nötr alümina kolonlarından geçirilmesi, bir iyon değişim reçinesi ile karıştırılmasından, kil, polimerin bir çözücü içerisinde çöktürülmesi veya polimerizasyondan sonra izole edilebilen bir heterojen katalizörün kullanılması yer almıştır [24-27].

#### 2.4.1.6 Polimer mimarisi

ATRP istenen herhangi bir karmaşık makromoleküler yapıya sahip çeşitli (ko) polimerleri hazırlamak için başarıyla kullanılmıştır. Bu, makromonomerlerin kopolimerizasyonu, fonksiyonel omurgalara aşılama, iki veya daha fazla fonksiyonel grubu bulunan başlatıcılar kullanılarak oluşturulan kopolimerler, tam olarak kontrollü boyutlara ve kontrollü dağılıma sahip doğrusal zincirler ve çeşitli dallı yapılara kadar değişen kontrollü topolojili polimerleri içerir. ATRP, birçok fonksiyona toleranslıdır ve ayrıca polimerizasyondan sonra fonksiyonları başarıyla dahil etmek için de kullanılabilir [28]. Şekil 2.7, ATRP ile hazırlanan kontrollü topolojiye sahip polimerlerin bazı örneklerini göstermektedir.



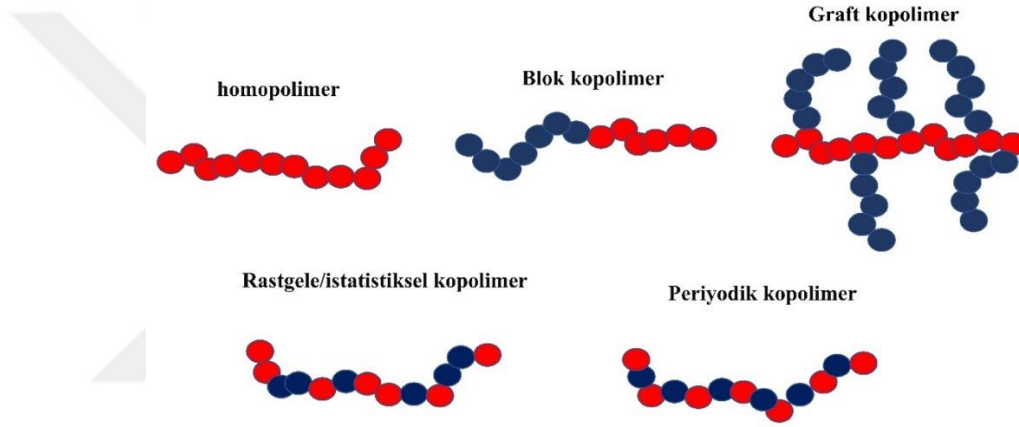
Şekil 2.7 : ATRP ile sentezlenen kontrollü topolojilere sahip polimer örnekleri.

#### Polimer kompozisyonu

Polimer kompozisyonu ile ilgili olarak, yalnızca homo polimerleri değil aynı zamanda benzer reaktivitelere sahip monomerlerden meydana gelen istatistiksel (rastgele) kopolimerleri hazırlamak için ATRP kullanılabilir. Bununla birlikte, eğer her bir monomer için reaktiviteler farklı ise, polimer zinciri boyunca sürekli değişen bir

bileşime sahip gradyan kopolimerler oluşturulabilir. Gradyan kopolimerler, aynı reaktiviteye sahip komonomerlerden bir besleme tekniği kullanılarak da oluşturulabilir [29-31]. Alternatif veya periyodik kopolimerler, çok düşük reaktivite oranlarına sahip komonomerlerin kopolimerizasyonu yoluyla hazırlanabilir.

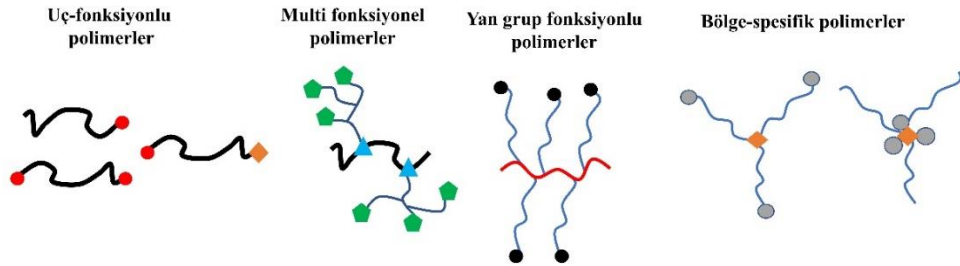
Blok ve aşırı kopolimerleri, en yaygın bölünmüş kopolimer formlarıdır. Devam eden bir tepkimeye farklı monomerlerin ardışık olarak eklenmesi veya "click" kimyası yardımıyla, ATRP metodu veya iyonik metodlardan polikondenzasyon metodlarına kadar farklı polimerizasyon mekanizmaları kullanılarak polimer blokları sentezlenebilir [32, 33]. Şekil 2.8'de farklı kompozisyon tiplerine sahip polimer tipleri gösterilmiştir.



**Şekil 2.8 :** ATRP ile sentezlenebilen kontrollü kompozisyonlara sahip polimer tipleri.

### ATRP ile polimerlerde fonksiyonellik

İşlevsellikler monomerler, başlatıcılar veya polimerizasyon sonrası reaksiyonlar yoluyla dahil edilebilir. İşlevselliğin bir makromolekülün belirli bir yerine, genellikle bir merkez veya dal noktasına, ancak potansiyel olarak ayrıca belirli bir pozisyonda yerleştirilmesi mümkündür (Şekil 2.9) [6].



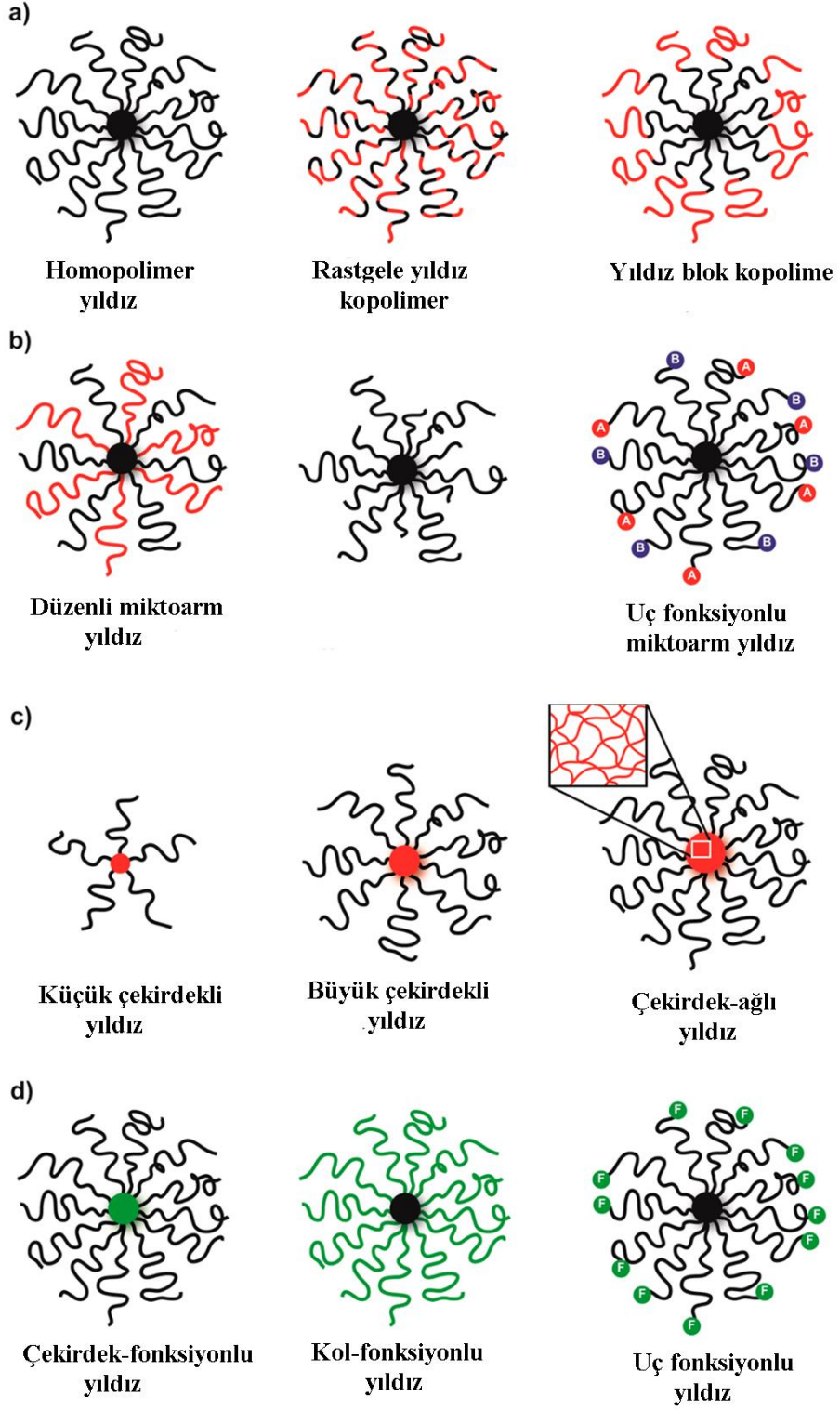
**Şekil 2.9 :** Farklı konumlara yerleştirilen fonksiyonel gruplara sahip polimer örnekleri.

ATRP ile fonksiyonel gruplar, başlatıcıdan veya bir komonomerden kaynaklanabilir veya uç halojenlerini başka bir işlevsellik yoluyla değiştirerek de dahil edilebilir.

## 2.5 Yıldız Polimerler

Yıldız polimerler, tipik olarak "çekirdek" olarak isimlendirilen merkezi bir dallanma noktasından yayılan, doğrusal "kollara" sahip geniş bir dallanmış polimer sınıfını temsil eder. Yıldız polimerler tipik olarak lineer polimerlerden daha düşük viskoziteye sahiptir ve ayrıca tek bir molekül içinde çeşitli uygulamalar için yararlı olan birçok uç grup fonksiyonelliğini de içerebilir. Bu makromoleküller ana olarak monomer bileşimine, kol polimerinin dizi dağılımına ve çekirdeğin kimyasal yapısına veya molekül yapısına göre sınıflandırılabilir (Şekil 2.10). Şekil 2.10'da gösterildiği gibi miktoarm, blok kopolimer, ağ-çekirdekli ve uç-fonksiyonelleştirilmiş yıldız polimerleri de dahil olmak üzere temel örneklerle, kontrollü polimerizasyon teknikleriyle çeşitli yıldız polimer yapıları gerçekleştirilebilir [34]. Yıldız polimerlerinin sentezi kontrollü radikal polimerizasyon ile başarılı olmuştur [35, 36].

Lineer analoglarına kıyasla yıldız polimerleri, kompakt ve küresel bir yapıdan kaynaklanan benzersiz reolojik ve fiziksel özellikler sergilerler [37, 38]. Fiziksel özellikleri, aynı molekül ağırlığını taşıyan lineer zincirlerin özelliklerinden oldukça farklıdır. Örneğin, yüksek molekül ağırlığına sahip doğrusal zincir polimerlerine benzerlerine nazaran daha düşük çözelti ve eriyik viskozitelerine sahiptirler [39, 40]. Düşük viskozite ve çözünürlük özellikleri yıldız polimerleri motor yağları için reolojik düzenleyiciler, ayrıca yapıştırıcılar ve flokülasyon sistemleri için çekici hale getirmektedir. Dahası, yıldız polimerler; DNA taşınımı, ilaç salımı ve biyo kataliz uygulamaları için unimoleküler taşıyıcılar ve reaktörler olarak hizmet edebileceklerinden dolayı yaşam bilimlerinde giderek daha ilgi çekici hale gelmiştir [41]. Yıldız polimerler, kollarının ve çekirdeğin boyutlarının, fonksiyonelliklerinin ve bileşimlerinin modifikasyonu yoluyla mevcut bir çok uygulama için özelleştirilebilmektedir [34].



**Şekil 2.10 :** Kol polimerinin bileşimi ve dizi dağılımı (a), kol türlerinde farklılık (b), çekirdek yapısı (c) ve işlevsellik konumlandırma (d) ile sınıflandırılan çeşitli yıldız polimerlerinin gösterimi.

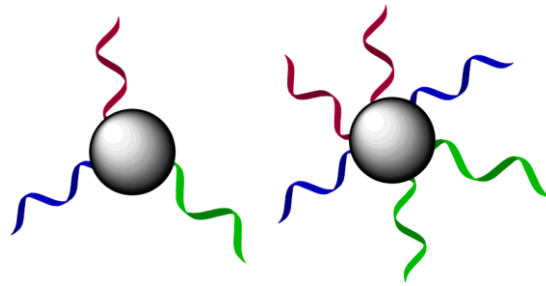
Yıldız mimarisine sahip polimerler ilk olarak anyonik polimerizasyon yöntemleri ile oluşturulmuştur [42]. Yıllar sonra iyi tanımlanmış yıldız polimerlerin sentezlenmesi

ile ilgili ilk çalışma, anyonik polimerizasyonun canlı karakterinin keşfedilmesinden hemen sonra başlamıştır [43]. Daha sonra kurucu kolların kimyasal bileşimleri korunurken, malzeme özelliklerinde değişiklikler yapmaya yönelik yöntemler kapsamlı olarak çalışılmıştır [34]. Makromoleküllerin özelliklerini değiştirmedeki kontrollü sentez potansiyelleri, karmaşık uygulamalarda kullanılmak üzere yıldız polimerlere olan ilgiyi arttırmıştır. İlaç taşıyıcısı olarak yapılan çalışmalarda kompleks sistemleri sayesinde doğrusal polimer analoglarına kıyasla önemli farklılıklar göstermişlerdir [44].

Kontrollü radikal polimerizasyonlarının geliştirilmesinden sonra ATRP, RAFT ve NMP yöntemleri ile yıldız polimer sentezine yönelik çekirdek-öncelikli, kol öncelikli ve birleştirme/aşılama sentez yaklaşımları ortaya konulmuştur.

### 2.5.1 Mikroarm yıldız polimerler

Mikroarm veya heteroarm yıldız polimer terimleri kimyasal olarak farklı kollara sahip yıldız polimerler için kullanılır. Mikroarm yıldız polimerler herhangi bir sayıdaki farklı kimyasal içeriğe sahip kolların bir çekirdekten dallandığı yıldız şeklindeki polimerlerdir. Şekil 2.11’de gösterildiği gibi bir çekirdekten dallanan farklı bileşimlere sahip kollar merkez bir çekirdek etrafında dallanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarla birlikte bu yapıların çok ilginç özellikler gösterdiği anlaşıldığında, mikroarm yıldızlarının sentezine yönelik önemli çabalar sarf edilmiştir [45, 46].



Şekil 2.11 : Mikroarm yıldız polimerlerin genel gösterimi.

Mikroarm yıldız polimerleri sentetik olarak ilgi çekici ve aynı zamanda zorlayıcı bir polimer sınıfındadır. Yıldız polimerinin spesifik tipine bakılmaksızın, çoklu koruma/koruyucu grubun uzaklaştırılması stratejileri, ortogonalite ve farklı polimerizasyon yöntemlerinin kombinasyonu istenen bu tip polimerlerin sentezi için gereklidir. Mikroarm yıldız polimerlerinden meydana getirilen nanopartiküllerin ilaç taşıma, biyolojik fonksiyonlar ve nano reaktörler için büyük bir potansiyele sahiptir.

Ek olarak, bu yapılar biyopolimerlerden ve lipitlerden hazırlanan sistemlerin analogisi olma bakımından güçlü biyolojik etkilere sahiptir [47].

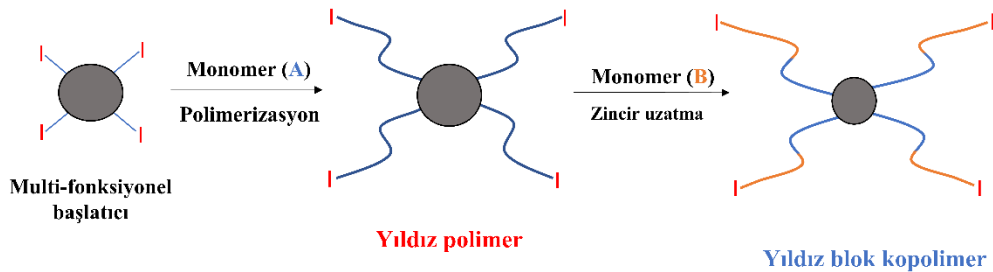
Agregasyon miktarı ile yapısal ve fonksiyonel parametreler (özel boyut, çekirdek ve kabuk boyutları gibi) gibi misellerin temel özellikleri, blokların molekül ağırlığı, kimyasal yapıları, çözücü blok etkileşimleri, konsantrasyonlar, sıcaklık ve kopolimerin mimarisi dahil olmak üzere çeşitli faktörlere dayanmaktadır [48, 49]. Mikroarm yıldız polimerleri gibi supramoleküler yapıların yüksek potansiyelleri sayesinde kontrollü ilaç dağıtımı, kontamine sulardan organik bileşiklerin ayrıştırılması veya geri kazanılması ve kozmetik ürünlerindeki kullanımı artmıştır [50].

## 2.6 Yıldız polimerler için sentez yaklaşımları

Kontrollü polimerizasyon yöntemleriyle sentezlenen yıldız polimerler çekirdek-öncelikli, kol-öncelikli ve aşılama/birleştirme adı altında 3 iyi incelenmiş stratejiyi içermektedir.

### 2.6.1 Çekirdek-öncelikli yaklaşım

Çekirdek-öncelikli yaklaşım, yıldız polimer oluşturmak için önceden sentezlenmiş multifonksiyonel bir başlatıcı kullanılarak birbirinden ayrı olarak büyüyen doğrusal kolların oluşması temeline dayanır. Bu yaklaşımda, yüksek başlatıcı etkinliği olan sistemlerde, başlatıcı üzerindeki öncü ünitelerinin sayısı ile kol birleşmesi tam olarak kontrol edilebilir (Şekil 2.12).



**Şekil 2.12** : Çekirdek-öncelikli yaklaşımla yıldız polimer sentezinin genel gösterimi.

İyi tanımlanmış yapıları olan (aynı kol numarası ve kol uzunluğu) yıldız polimerlerini elde etmek için çekirdek üzerindeki başlangıç bölgeleri eşit reaktiviteye ve % 100

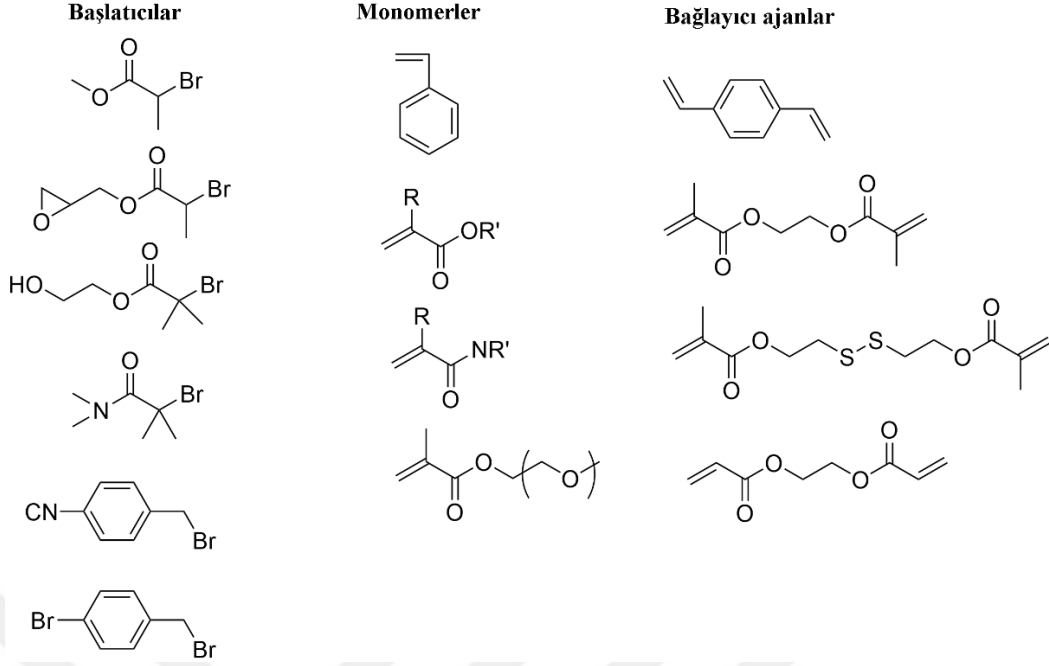
başlangıç etkinliğine sahip olmalıdır. Ek olarak, kullanılan polimerizasyon yöntemleri, büyüme hızından daha büyük bir başlangıç hızına sahip olmalı ve hiç veya minimum zincir sonlandırma reaksiyonu göstermelidir, bu nedenle her bir kol polimerinin (kol uzunluğu) polimerizasyon derecesi karşılaştırılabilir olacaktır [34]. Kontrollü/canlı polimerizasyon teknikleri bu mekanik gereklilikleri yerine getirdiğinden, monomerlerin ve çok işlevli başlatıcıların çeşitli kombinasyonları kullanılarak, çekirdek-öncelikli yaklaşımla, kontrollü polimerizasyon teknikleri ile yapı, bileşim ve işlevsellik üzerinde yüksek düzeyde kontrole sahip olan yıldız polimerler hazırlanabilmektedir.

Çekirdek-öncelikli yaklaşımın en çekici yönü, mükemmel ürün verimidir; çünkü saf yıldız polimerler, reaksiyona girmemiş monomerler, ligandlar ve katalizörler içeren ana reaksiyondan çökertme gibi basit araçlar yoluyla uygun bir şekilde ayrılabilir. Bunun yanı sıra, bu yaklaşımın sınırlamaları arasında çekirdek boyutları kol öncelikli yaklaşımla sentezlenen polimere nazaran oldukça küçüktür ve yıldız ürünlerinin düşük kol sayılarına (tipik olarak 3 ila 8 arasında) sahip olmasıdır [51]. Bunun nedeni, küçük moleküler boyutlara ve düşük fonksiyonelliğe sahip çok işlevli bileşiklerin, çekirdek yıldız başlatıcı olarak kullanılmasıdır; bu, sonuçta ortaya çıkan yıldız polimerin hem çekirdek boyutunu hem de kol sayısını kısıtlar [52]. Ek olarak, çekirdek-öncelikli yaklaşım, ortogonal başlatma işlevlerine sahip özel olarak tasarlanmış fonksiyonel çekirdekler kullanılmadığı sürece miktoarm yıldız polimerleri elde etmek için uygun değildir [53].

### **2.6.2 Kol-öncelikli yaklaşım**

Çekirdek-öncelikli yaklaşımdan farklı olarak, kol-öncelikli yaklaşım, bir polimerizasyon veya birleştirme reaksiyonu vasıtasıyla doğrusal polimerleri bir ajan ile çapraz bağlayarak yıldız polimerleri oluşturur [34]. Aktif makromoleküler polimer zincirlerinin sentezini ve daha sonra çok işlevli bir bağlayıcı madde ile reaksiyonlarını içerir [54]. Yıldız polimerlerinin hazırlanması için bir dizi çeşitli başlatıcılar, monomerler ve çapraz bağlayıcı ajanlar kullanılmaktadır (Şekil 2.13).

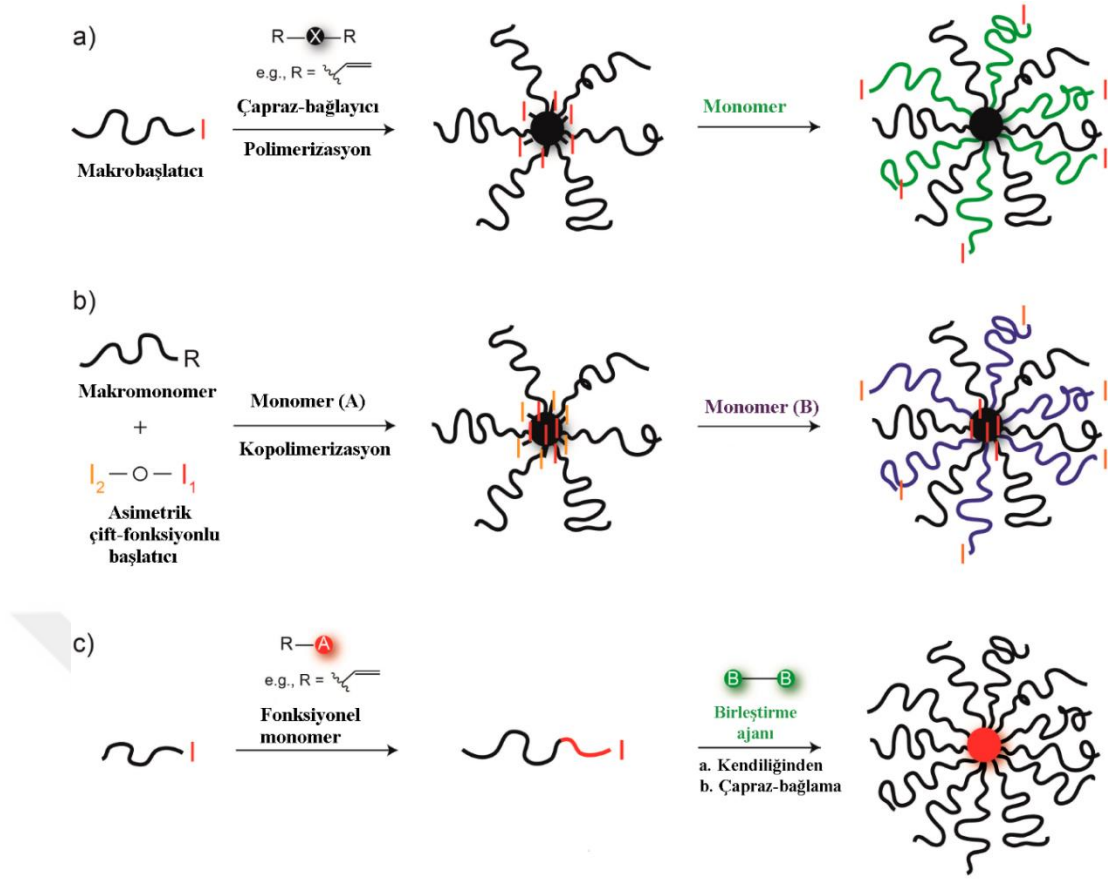




**Şekil 2.13 :** Yıldız polimer sentezinde kullanılan bazı başlatıcı, monomer ve çapraz bağlayıcı ajan tipleri [54].

Bir çapraz bağlama mekanizması temelinde, kol-öncelikli yıldız polimer sentezi makrobaşlatıcı, makromonomer ve kendiliğinden çapraz bağlanma olarak 3 alt sınıfa ayrılabilir. Sırayla 3 tip yöntem için ilk sentetik aşamada, kol oluşumları yani; bir terminal başlatma ucuna sahip, polimerleştirilebilir zincir uçları olan veya kısa bir çapraz bağlanma yapabilen blok segmentine sahip doğrusal polimerler hazırlanır. Doğrusal polimerler daha sonra yıldız polimerleri elde etmek için polimerizasyon veya birleştirme kimyasıyla birbirine bağlanır ve bu sentetik aşama, yıldız oluşum aşaması olarak adlandırılır [34].

Makrobaşlatıcı yolu ile yıldız polimerler, kol polimeri (kol makrobaşlatıcısı) tarafından başlatılan bir iki (veya daha yüksek) uca sahip fonksiyonel bir monomerin (çapraz bağlayıcı) polimerizasyonu yoluyla oluşturulur. Makromonomer yolu benzer bir şekilde yapılır fakat burada çapraz bağlama polimerizasyonu küçük bir molekül başlatıcısı tarafından başlatılır ve kol polimerleri polimerizasyona makromonomer olarak katılır. Son olarak kendiliğinden çapraz bağlama yolu ile yıldız polimerleri, kol kopolimerlerinin, asılı grupların ve tamamlayıcı iki ya da daha fazla fonksiyonel uca sahip bir bileşiğin reaksiyonu yoluyla çapraz bağlanabilir bir bloktan birleştirilmesiyle üretilir (Şekil 2.14).



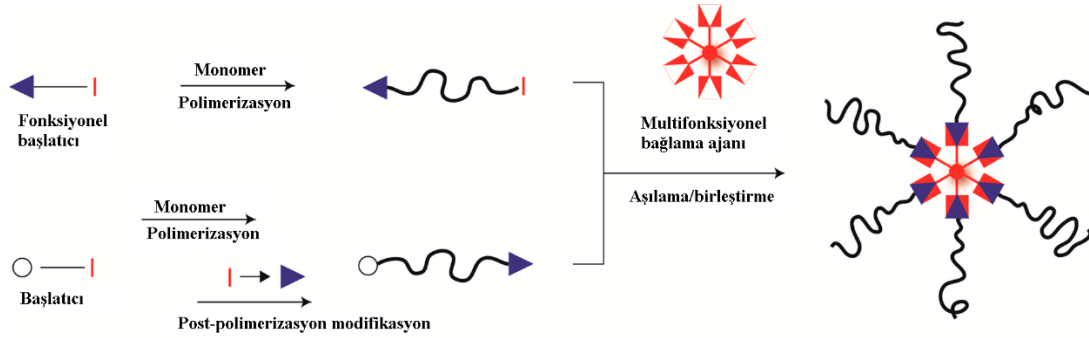
**Şekil 2.14 :** Kol-öncelikli yaklaşım vasıtasıyla yıldız polimer sentezi için üç ortak stratejinin şematik gösterimi. a) makrobaşlatıcı, b) makromonomer ve c) kendiliğinden çapraz-bağlanma [34].

Kol öncelikli sentez yaklaşımı özellikle miktoarm yıldız polimerlerinin sentezinde büyük kolaylık sağlamaktadır. Yapılarında bulundurabildikleri poliester polimer kolları (örneğin, polikaprolakton (PCL)) arasındaki güçlü hidrofobik etkileşimler düşük misel konstrasyonlarında kararlı misellerin oluşturulmasını sağlar. Ayrıca, bu güçlü hidrofobik etkileşimler ilaçların salımdan önce enzimatik reaksiyonlara karşı korunmasına da yardım etmektedir [55].

### 2.6.3 Aşılama/birleştirme yaklaşımı

Aşılama yoluyla hazırlanan yıldız polimerler, yıldızın çekirdek ve kolları, yıldız oluşumundan önce bağımsız bir şekilde sentezlenebildiği ve karakterize edilebildiğinden, diğer sentez yaklaşımlarına kıyasla en üst düzeyde yapısal kontrol imkanı sağlar. Bu yaklaşımda, yıldız polimerler çekirdeğin; genellikle çok işlevli bir birleştirme ajanı ve tamamlayıcı bir reaktif uca sahip doğrusal polimer kollarının birleştirme reaksiyonu ile oluşturulmaktadır [56]. Kol polimerler, işlevsel başlatıcılar

tarafından başlatılan polimerizasyon veya önceden hazırlanmış aktif lineer polimerlerin postpolimerizasyon son grup modifikasyonu yoluyla hazırlanabilir.

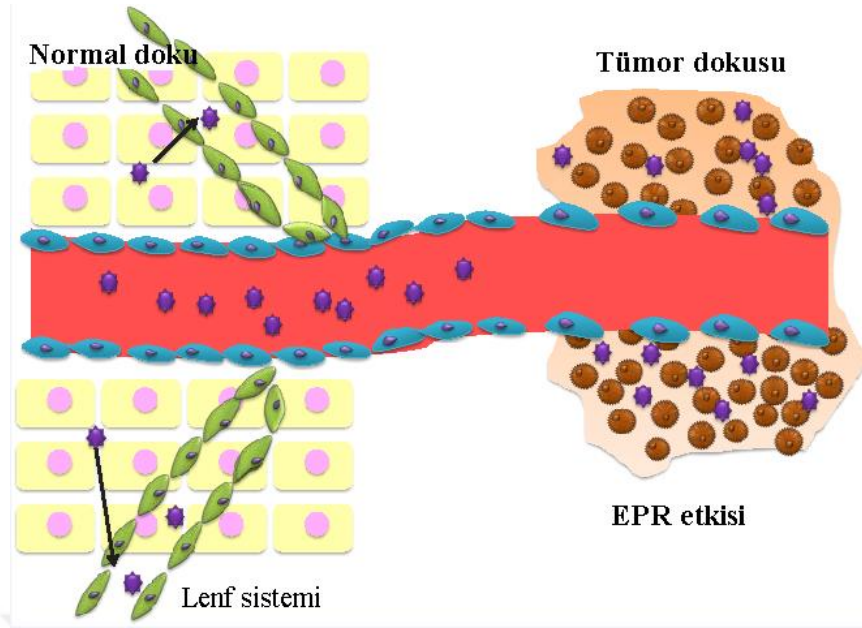


Şekil 2.15 : Aşılama/birleştirme yolu ile yıldız polimer sentezi şeması.

## 2.7 Polimerik İlaç Taşıyıcı Sistemler

Hastalık tedavisinde ilaç verme için en umut verici yöntemlerden biri olarak, polimerik miseller, polimer-ilaç konjugatları ve polimer-DNA konjugatlarını kapsayan polimerik ilaç taşıma sistemleri, hidrofobik ilaçların *in vivo* ortamda ilaç dolaşımındaki yarı ömürlerini, biyoyararlanımını ve suda çözünübilirliğini artırma, sistemik yan etkileri indirgeme ve geliştirilmiş geçirgenlik ve alıkonma (EPR) etkisiyle ilaçların tümör bölgelerindeki birikiminin artırılması için benzersiz özellikler sergilerler [57, 58]. EPR etkisi sayesinde, normal dokulardan farklı olarak tümörlü dokulardaki hücre-hücre bağlatınlarının gevşek ve boşlukların daha geniş olması avantajı ile nanopartiküllerin hücrelere ulaşması daha kolay olabilmektedir (Şekil 2.16) [59].

Polimerik miseller, suda az çözünen antikanser ilaçları için etkili bir dağıtım sistemini temsil etmektedir. Küçük boyutlu (10-100 nm) ve hidrofilik PEG kabuğu ile polimerik miseller, kanda uzun süreli dolaşım süresi ve gelişmiş tümör birikimi sergilerler. Yüksek stabilite, daha büyük taşıma kapasitesi, toksik olmayan ve kontrollü ilaç salımı gibi genel özellikleri polimerik miselleri diğer taşıyıcı sistemlere göre avantajlı kılmaktadır [60]. Polimerik misellerin uygulamalarında çekirdek-kabuk yapısından yola çıkılarak hidrofobik ilaçların, protein veya DNA'nın fiziksel veya kimyasal olarak hapsedilmesi ile hedefli taşınımlar yapılabilir.



**Şekil 2.16** : EPR etkisinin şematik gösterimi.

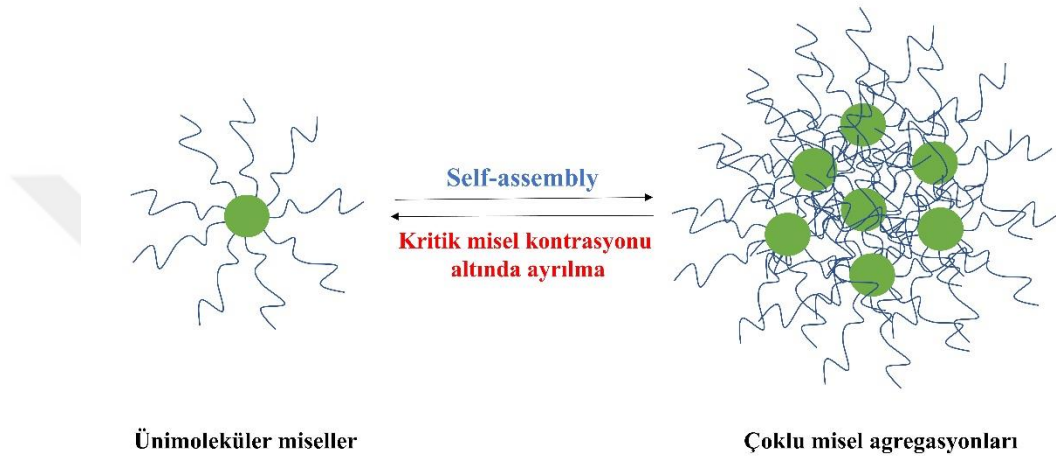
Bu miseller, amfifilik blok polimerlerin yapısında bulundurduğu hidrofilik ve hidrofobik kısımların etkileşimleri ile oluşabilmektedir. Ortamdaki polimer konsantrasyonu belli bir orana ulaştığında miselin meydana gelebilmesi için yeterli polimer miktarı oluşabilmektedir. Bu orana, kritik misel konsantrasyonu (CMC) denilmektedir [61].

## 2.8 Yıldız Polimerlerin İlaç Taşıyıcı Olarak Kullanımı

Genel olarak, yıldız kopolimerlerinden meydana gelen kapsülleme araçları; suda çözünmeyen moleküllerin, hidrofilik kabuk ile çevrili hidrofobik çekirdeğe etkili bir şekilde yüklenebildiği bir çekirdek-kabuk yapısına sahiptir. Doğrusal blok kopolimerlerden yapılan polimerik misellere ek olarak, yıldız kopolimerler, benzersiz yapısal ve kimyasal özelliklerinden dolayı konuk ilaçların taşıyıcılarını oluşturmak için yaygın olarak kullanılmıştır [62, 63].

Yapısal olarak, yıldız polimer, bir çekirdek olarak hidrofobik merkezi dallanma noktası ve bir kabuk olarak hidrofilik çoklu kollar ile eşsiz kovalent olarak bağlanmış çekirdek kabuk yapısına sahiptir. Dolayısıyla, çekirdek-kabuk yapısına sahip bu amfifilik yıldız polimerleri, kritik misel konsantrasyonlarının (CMC) altında tek moleküllü (ünimoleküler) miseller olarak mevcut olabilir ve daha yüksek bir konsantrasyona ulaştığında çoklu misel agregasyonları kendiliğinden oluşabilmektedir (Şekil 2.17). Doğrusal polimerlerin misellerinden farklı olarak hidrofobik bir

çekirdekten dallanma noktasına sahip yıldız polimerleri (çekirdek-kabuk yapısı), bu avantajı dolayısı ile sulu çözeltilerde stabil ünimoleküler miseller oluşturabilir ve in vivo’da mikro düzeydeki değişiklere rağmen stabil kalmayı başarabilir [64]. Bazı durumlarda, yıldız polimerler için benzer molekül ağırlığındaki lineer analoglarına kıyasla daha düşük kritik misel konsantrasyonları gözlenmiştir.(3) Düşük kontrasyona sahip bu polimerler uygulanan kontrasyonda polimerlerin çoklu misel oluşturma eğilimini tetikler [65].



**Şekil 2.17 :** Yıldız polimerlerin sulu ortamda misel davranışları [65].

İlaç kapsülleme için kullanıldığında, yüksek kol sayısına sahip yıldız polimerler ünimoleküler ilaç taşıyıcıları olarak işlev görebilirler. Lineer blok kopolimerden meydana gelen misellere nazaran yıldız polimerlerinin oluşturduğu taşıma sistemleri sistemik olarak uygulanan yüksek seyreltmelere karşı tek tek polimer kollarına parçalanmaz. Ek olarak, yıldız polimerlerin daha kompakt yapıları nedeniyle lineer blok kopolimerlerden daha küçük misel boyutları bildirilmiştir [66]. Bundan ayrı şekilde, düşük kol sayılarına sahip yıldız polimerlerin oluşturduğu misel kompozisyonları lineer amfifilik polimerlerin oluşturduğu misel yapılarına benzemektedir. Miseller tek tek polimerlerine ayrıştığında kompakt yapısı sebebiyle daha düşük hidrodinamik hacme sahip yıldız polimerlerin böbrek filtrasyon sistemlerinden daha kolay geçebileceği vurgulanmıştır [34].

İlaç enkapsülasyonun değerlendirilmesi için tipik olarak; ilaç yükleme kapasitesi ve ilaç yükleme içeriği terimleri kullanılır. Mükemmel stabilite ve yüksek ilaç yükleme kapasitesi nedeniyle, yıldız polimerlerinden oluşan çeşitli ünimoleküler nanotaşıyıcılar ilaç taşınımı için araştırılmıştır. Çok bileşenli polimerik misellere

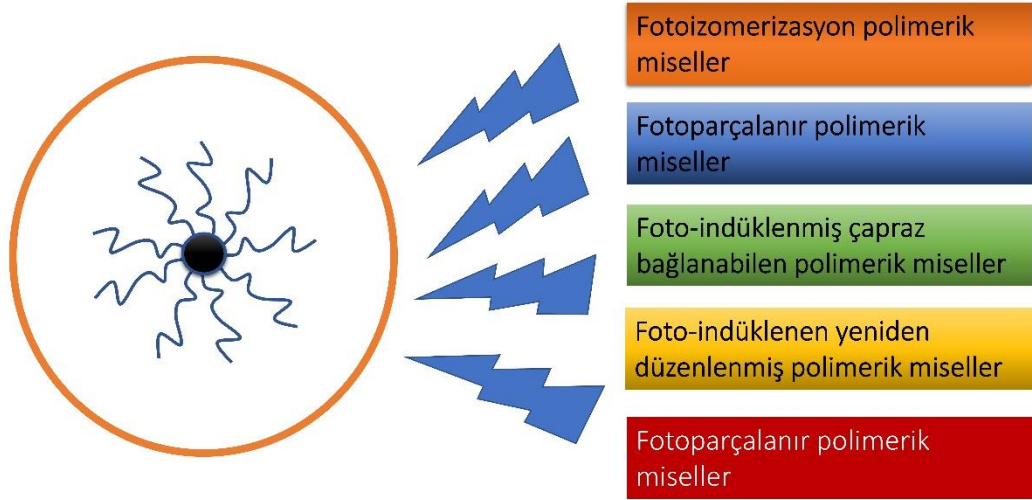
kıyasla, amfifilik çok kollu yıldız blok kopolimerlerinden meydana gelen misel sistemleri, ortam koşullarındaki değişikliklere (örneğin seyreltme, iyon kuvveti, pH) bağlı olarak, yıldız kolları kovalent olarak bağlı olduklarından ayrışmazlar. Ek olarak misellerin çekirdek-kabuk yapısı, kolların uzunluğu ve blok oranı ayarlanarak kolayca düzenlenebilir [67, 68].

## 2.9 Işığa Duyarlı Polimerik Miseller

Dış uyarılara karşı, enzimler, pH, redoks, ultrason, sıcaklık ve ışık gibi, duyarlı polimerler ilaç taşıyıcıları için avantajlar oluşturabilmektedir. Bu mevcut uyarılar arasında ışık özellikle dikkat çekmektedir. Diğer uyarılardan farklı olarak, dışarıdan doğrudan etkilenebilir ve kontrol açısından rahatlık sağlamaktadır. Gerçekten de, foto-reaksiyon işlemleri, ışık açılıp kapatıldığında başlayabilir veya durdurabilir, bu da herhangi bir ek kimyasal gerektirmez. Biyomedikal alanındaki potansiyel uygulanabilirliği ışığa duyarlı polimerlerin geniş olarak incelenmesine neden olmuştur [69].

Uyarıcılara cevap veren fonksiyonel grupların blok kopolimerlerine eklenmesi, uyarıcılarla düzenlenmiş ilaç salım sistemleri olarak kullanılacak akıllı misel yapıları oluşturabilmektedir [70, 71]. Amfifilik kopolimerlerden veya polimer ilaç konjugatlarından oluşan uyarılara duyarlı miseller, ilaç iletimi için umut vaat eden malzemelerdir ve biyolojik özelliklerin ve etkinliklerin artmasına neden olabilir [72, 73].

Kullanılan ve polimerde bulunan farklı karakteristiğe sahip ışığa duyarlı gruplara göre misellerin uyarana karşı davranışları da değişmektedir. Foto-tepkime mekanizmalarının farklılıkları ve her bir ışığa duyarlı grup üzerindeki etkisine göre ışığa duyarlı polimerik miseller 5 gruba ayrılabilir (Şekil 2.18) [69].



Şekil 2.18 : Işığa karşı duyarlı polimerik misellerin sınıflandırılması.

### 2.9.1 Işığa Duyarlı Moleküller

Işığa duyarlı polimerik miseller tipik olarak, fonksiyonel bir fotokromik kromofor grubu içeren bir amfifilik blok kopolimerin kendiliğinden-birleşme yoluyla oluşturulur. Uygulanan optik sinyal ilk önce fotokromik moleküller tarafından absorblanır. Daha sonra, ışığa duyarlı bu gruplar, foto ışınlamayı izomerizasyon, yeniden düzenlenme, ayrılma, dimerizasyon ve enerji dönüşümü gibi bir fotokimyasal reaksiyon yoluyla kimyasal bir sinyale dönüştürür. Kimyasal sinyal, misellerin işlevsel kısmına aktarılarak özelliklerinin kontrolü sağlanır. Grupların ışıqla uyarılması üzerine değişimi kuvvetle moleküler yapılarına ve değişken ışık kaynaklarına bağlıdır. Bazı ışığa duyarlı gruplar ve ışıqla ilişkileri Tablo 2.1’de gösterilmiştir [69].

**Tablo 2.1 :** Fotoduyarlı grupların bazı tipik örnekleri ve fotoduyarlı polimerik miseller için karşılık gelen özellikleri

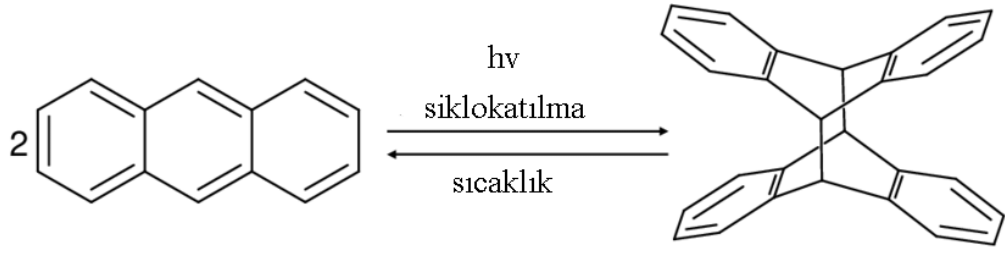
Fotoduyarlı grup	Reaksiyon	Tersinirlik	Aydınlatma
Fotoizomerizasyon			
Azobenzen	Trans'dan cis'e	Var	Ultraviyole
	Cis'den trans'a	Var	Görünür ışık
Spiropiran	Halka açılması	Var	Görünür ışık
	Halka kapanması	Var	UV
Foto-ayrılma			
Kumarinil ester	Ayrılma	Yok	UV veya kızılötesi
Pirenilmetil ester	Ayrılma	Yok	UV
Foto-indüklenen çapraz bağlanma			
Kumarin	Dimerizasyon	Var	UV
Antrasen	Dimerizasyon	Var	UV

### 2.9.2 Antrasen

Antrasen, kömür katranından veya diğer termal piroliz kalıntılarından türetilmiş üç kaynaşık benzen halkasından oluşan katı bir polisiklik aromatik hidrokarbondur. Antrasen renksizdir ancak ultraviyole ışığı altında mavi (400-500 nm arası pik) floresan gösterir. Ultraviyole ışığa maruz bırakıldığında fotodimerizasyon ile 9 ve 10. karbonlarından birbirine kovalent bağlanan konjuge yapılar oluşturmaktadır (Şekil 2.19).

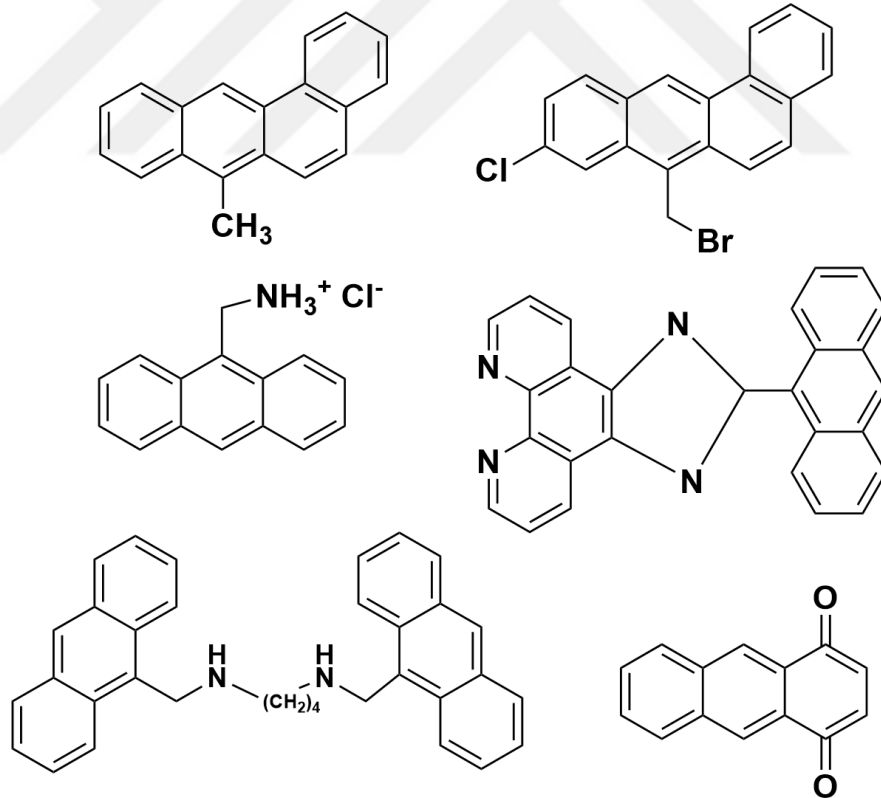
Dimerizasyon 300 nm üzerindeki ultraviyole ışıkla gerçekleşen fotokimyasal  $[4\pi_s + 4\pi_s]$  bir siklokatılma reaksiyonudur. Dimer, termal olarak veya 300 nm'nin altındaki UV ışınmasıyla antrasene geri döner [74]. Dimerize edildikten sonra, 300 ila 400 nm arasındaki dalga boylarında ışığı absorblayamaz ve bu sayede reaksiyonu spektrofotometrik olarak izlemek kolaylaşır [75].





**Şekil 2.19 :** Antrasen'in ultraviyole ışık ile dimerizasyonu.

Antrasenlerin tersinir bağlanma ve fotokromik özellikleri, poli ve monosüstitüe edilmiş antrasen türevlerini kullanan birçok potansiyel uygulamanın temelidir. Antrasen ve türevlerinin karsinojenite, DNA parçalama ve bağlanma, antikanser aktivite, kemosensör ve floresans çalışmalarında etkili olduğu ve sık olarak kullanıldığı gösterilmiştir [76-78]. Şekil 2.20'de bu alanlarda kullanılan türevler gösterilmiştir.



**Şekil 2.20 :** Farklı alanlarda kullanılan antrasen türevleri.

Polimerik miselleri stabilize etmek için çeşitli kimyasal ve fiziksel çapraz bağlama yöntemlerinden yararlanılmış ve misellerin stabiliteilerinin artırıldığı gösterilmiştir

[79, 80]. Farklı apraz bağlama yöntemleri arasında foto-çapraz bağlama, hafif reaksiyon koşulları ve minimum yan ürün oluşumu ve hızlılık avantajları sebebi ile iyi bir yöntemdir. Polimer içerisinde bulunan antrasen gruplarının dimerizasyonu ile, toksik olabilecek bir foto-başlatıcının varlığı olmadan, misel stabilitelerinin arttırılması sağlanabilir [81].



### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1 Malzemeler

Pentaeritritol (%98, Aldrich), 9-antrasen metanol (TCI), metakriloil klorür (%97, Aldrich), 2-bromo izobütiril bromür (Aldrich), trietilamin (TEA, Sigma-Aldrich), bakır (I) bromür (CuBr, Aldrich), *N,N,N',N'',N''*-pentametildietilentiainin (PMDETA, Merck), bakır (I) klorür (CuCl, Aldrich), 2,2-bipiridin (%99, Alfa Aesar), sodyum bikarbonat (NaHCO<sub>3</sub>, Merck), sodyum sülfat (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Merck), doksorubisin (DOKS, Eczacıbaşı Ozgun Kimyasal Urunler San. ve Tic. A.Ş.), tween® 80 (Merck), metanol (Merck), hekzan (Merck), tetrahidrofuran (THF, Merck) alındığı gibi kullanılmıştır. Metil metakrilat (MMA, Merck) ve poli(etilen glikol) metil eter metakrilat (PEGMA,  $M_n=300$ , Aldrich) bazık alümina kolondan geçirildikten sonra kullanılmıştır. Anisol (Sigma-Aldrich) ve diklorometan (DCM, Merck) 4Å boyutundaki moleküler absorbant ile kurutulup kullanılmıştır.

#### 3.2 Kullanılan Cihazlar

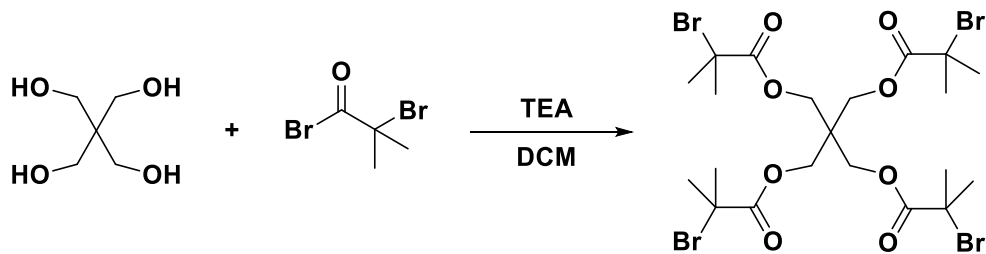
Fourier dönüşümlü infrared (FT-IR) spektrumları platin-ATR aksesuarı ile (ZnSe kristali) ALPHA Bruker spektrometresinde kaydedilmiştir. <sup>1</sup>H NMR ölçümleri, 500 MHz'lik Bruker NMR cihazında CDCl<sub>3</sub> çözücüsü kullanılarak alınmıştır. UV-Vis absorpsiyon spektrumları Hitachi marka U-2900 UV-Vis spektrofotometresi ile ölçülmüştür. Jel geçirgenlik kromatografisi (GPC) ölçümleri, bir pompa ve Viscotek VE 3580 refraktif indeks (RI) dedektöründen oluşan Viscotek GPCmax ve 2001 Autosampler sistemi kullanılarak yapılmıştır. Seri olarak bağlanmış üç Viscotek GPC kolonu (T3000, LT4000L ve LT5000L) (iç çap 7.8 mm, 300 mm uzunluk) ve bir Viscotek guard kolonu (CLM3008, iç çap 4.6 mm, 10 mm 29 uzunluk) kullanılmıştır. Ölçümler 35 °C'de 1.0 mL/dakika akış hızında yapılmıştır ve çözücü olarak THF kullanılmıştır. Dedektör, dar molekül ağırlığı dağılımına sahip PS standartlarıyla kalibre edilmiş ve veriler Viscotek OmniSEC 4.7.0 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. DSC ölçümleri, TA marka Discovery DSC 250 cihazında -45 °C ile 180 °C

aralığında, 10 °C/dk ısıtma hızında ve azot atmosferi altında yapılmıştır. Misellerin oluşturulması sırasında enjeksiyonlar 19.23 mm çaplı şırıngalar kullanılarak Sujipuli Technology NE-1600 6 kanallı programlanabilir şırınga pompasında 1 mL/dk enjeksiyon hızıyla yapılmıştır. Misellerin ortalama partikül boyutu ve partikül boyutu dağılımları, 633 nm dalga boyunda ve 25 °C’de bir Malvern NanoZSP dinamik ışık saçılım (DLS) spektrometresi cihazı kullanılarak distile su içerisinde 173 °’lik ölçüm açısı ile belirlenmiştir. Misellerin aydınlatılma çalışmaları için 350 nm’de ışık yayan 12 adet lambalı Kerman marka bir fotoreaktör kullanılmıştır. Kritik misel konsantrasyonlarının belirlenmesinde, DOKS kalibrasyon eğrisi ve DOKS yüklü misellerin ilaç salımını ölçmek için BioTek marka Synergy H1 hibrid multi-mod ELISA okuyucu cihazı kullanılmıştır. Oluşturulan misel ve DOKS yüklü misellerin görüntülenmeleri JEOL marka JEM-2100 (UHR) Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) ile yapılmıştır.

### 3.3 Deneysel Kısım

#### 3.3.1 Pentaeritritol tetrakis(2-bromoizobütirat) (PETBIB) sentezi

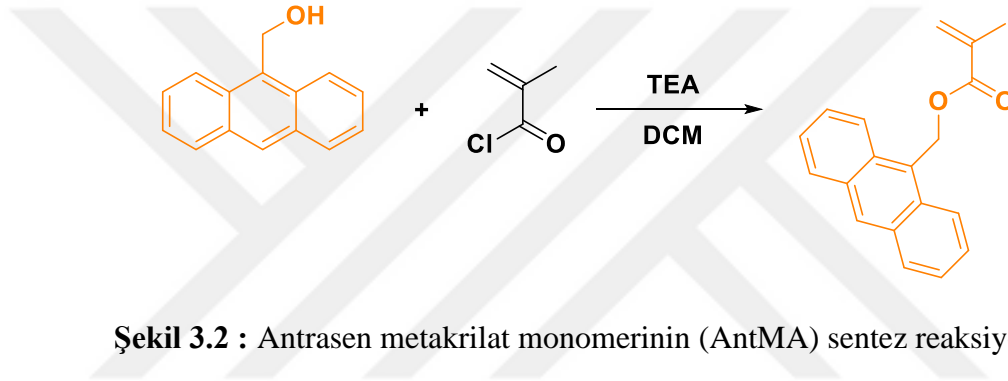
Pentaeritritol (3 g, 0.022 mol) bir balona içerisine konuldu ve üzerine 70 mL kuru DCM eklenilerek bir süre karıştırıldı. Daha sonra trietilamin (1.84 mL, 0.0132 mol) balona eklendi. 15 mL kuru DCM içerisinde çözülmüş 2-bromoizobütiril bromür (1.63 mL, 0.0134 mol) 0 °C’de balona damla damla eklendi ve balon 1 saat azot altında karıştırıldı. Reaksiyon 1 gece karışmaya bırakıldı. Bir gece sonunda 70 mL distile su ve 70 mL doymun sodyum bikarbonat çözeltisi ile 3’er kez ekstraksiyon yapıldı. Diklorometan fazı sodyum sülfat ile kurutulduktan sonra süzüldü ve DCM uçuruldu. Elde edilen malzeme vakum etüvünde 40 °C’de kurutuldu.



Şekil 3.1 : Pentaeritritol tetrakis (2-bromoizobütirat) (PETBIB) sentez reaksiyonu.

### 3.3.2 Antrasen metakrilat monomerinin (AntMA) sentezlenmesi

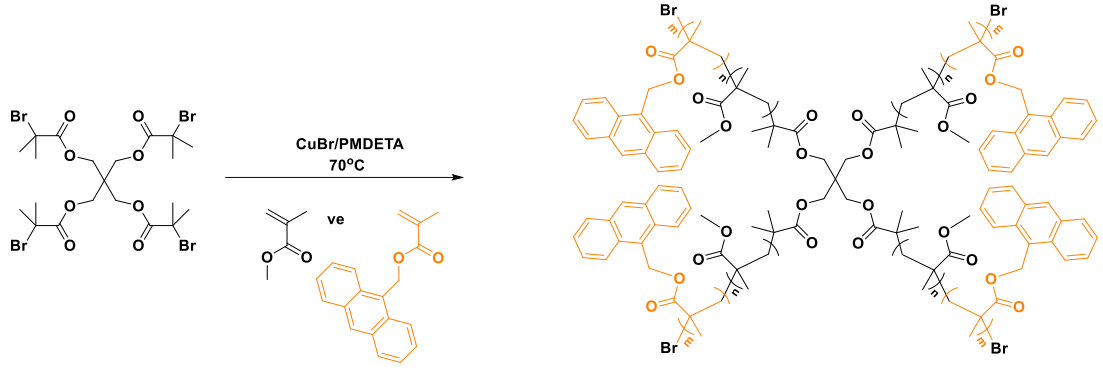
9-Antrasen metanol (3 g, 0.0144 mol) bir balon içerisine konuldu ve üzerine 70 mL kuru DCM eklenerek manyetik karıştırıcı ile bir süre karıştırıldı. Daha sonra TEA (2.73 mL, 0.0172 mol) balona eklendi. 10 mL kuru DCM içerisinde karıştırılmış metakriloil klorür (1.7 mL, 0.0172 mol) damla damla balona eklendi. Damlatma sona erdikten sonra balon azot gazı altında 1 saat bırakıldı. Daha sonra 1 gece boyunca karışmaya bırakıldı. Bir gece sonunda 70 mL distile su ve 70 mL doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi ile 3'er defa ekstraksiyon yapıldı. Diklorometan fazı sodyum sülfat ile kurutulduktan sonra süzüldü ve DCM uçuruldu. Elde edilen malzeme vakum etüvünde 40°C'de kurutuldu. Şekil 3.2'de reaksiyon şeması gösterilmiştir.



Şekil 3.2 : Antrasen metakrilat monomerinin (AntMA) sentez reaksiyonu.

### 3.3.3 Poli (metil metakrilat-ko-antrasen metakrilat) (P(MMA-ko-AntMA)) sentezi

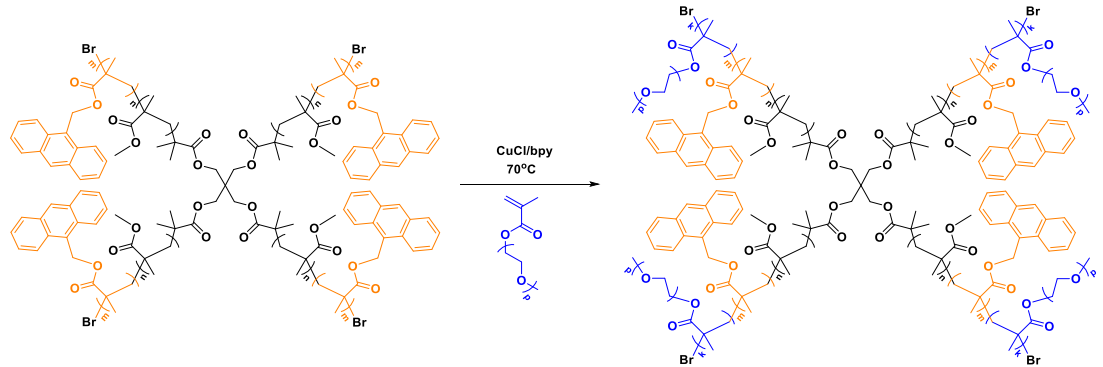
Metil metakrilat (1.85 mL, 0.0173 mol), antrasen metakrilat (0.36 g,  $1.3 \times 10^{-3}$  mol), PETIIB (33.6 mg,  $4.6 \times 10^{-5}$  mol), bakır bromür (6.5 mg,  $4.6 \times 10^{-5}$  mol), *N,N,N',N'',N''*-pentametildietilentriamin (9.6 µL,  $4.6 \times 10^{-5}$  mol) ve anisol (0.4 mL) Schlenk tüpü içerisine konuldu ve vakum altında 3 kere donma-erime işlemi yapıldıktan sonra 70 °C'deki yağ banyosunda 3 saat karıştırıldı. Süre sonunda tüpün ağzı havaya açılarak içerisine 1 mL THF eklendi ve elde edilen polimer soğuk metanolde çöktürüldü. 1 gün 40 °C vakum etüvünde kurutulan malzeme THF içerisinde çözündürülerek nötral alümina kolondan geçirildi ve tekrar soğuk metanolde çöktürüldü. Elde edilen malzeme vakum altında kurutuldu (% Dönüşüm= %73).



Şekil 3.3 : P(MMA-*ko*-AntMA) sentez reaksiyonu.

### 3.3.4 Poli (metil metakrilat-*ko*-antrasen metakrilat)-*b*-poli(PEGMA) (P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)) sentezi

PEGMA (350  $\mu$ L,  $1.2 \times 10^{-3}$  mol), P(MMA-*ko*-AntMA) (0.3 g,  $1.53 \times 10^{-5}$  mol), bakır klorür (6 mg,  $6.12 \times 10^{-5}$  mol), 2,2'-bipiridin (19 mg,  $1.22 \times 10^{-4}$  mol) ve anisol (1.2 mL) bir Schlenk tüpü içerisine konuldu ve vakum altında 3 kere dondurma-eritme işlemi yapıldı. 70 °C'deki yağ banyosunda belirlenen sürelerde karıştırıldı. Süre sonunda tüpün ağzı havaya açılarak içerisine 0.5 mL THF eklendi ve elde edilen polimer soğuk hekzan içerisinde çöktürüldü. 1 gün 40 °C vakum etüvünde kurutulan malzeme THF içerisinde çözündürüldü ve nötral alümina kolondan geçirildi. Elde edilen son ürün 40 °C etüvde kurutuldu.



Şekil 3.4 : P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA) sentez reaksiyonu.

### 3.3.5 Misellerin hazırlanması

P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-1 veya P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 amfifilik yıldız kopolimerleri belli miktarda tartılarak (5 veya 10 mg) 1 mL DMF içerisinde çözüldü ve 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra içerisine enjeksiyon pompası ile 9 mL distile su 1 mL/dk hızında damlatıldı. Bir gece oda sıcaklığında

karışmaya bırakıldı ve sonra diyaliz membran (MWCO = 3500 Da) içerisine alınarak suya karşı 1 gün boyunca diyaliz yapıldı. Elde edilen misellerin partikül boyutları DLS cihazında ölçüldü.

### 3.3.6 DOKS yüklü misellerin hazırlanması

P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-1 (5 mg) ve doksorubisin (2 mg) 1 mL DMF içerisinde çözüldü ve 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra içerisine enjeksiyon pompası ile 9 mL distile su 1 mL/dk hızında damlatıldı. Bir gece oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı ve sonra diyaliz membran (MWCO = 3500 Da) içerisine alınarak suya karşı 1 gün diyaliz yapıldı. Aynı işlemler P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-1 polimeri için 0.5 mg/mL konsantrasyonu sabit tutularak 1 mg DOKS ve 0.5 mg DOKS ilaveleri ile ayrı ayrı DOKS yüklü miseller oluşturuldu. DLS cihazı ile partikül boyutu ölçümleri yapıldı.

P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 (10 mg) ve doksorubisin (2 mg) 1 mL DMF içerisinde çözüldü ve 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra içerisine enjeksiyon pompası ile 9 mL distile su 1 mL/dk hızında damlatıldı. Bir gece oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı ve sonra diyaliz membran (MWCO = 3500 Da) içerisine alınarak suya karşı 1 gün diyaliz yapıldı. Aynı işlemler P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-1 polimeri için 1 mg/mL konsantrasyonu sabit tutularak 1 mg DOKS ilavesi ile ilaç yüklü misel oluşturuldu. DLS cihazı ile partikül boyutu ölçümleri yapıldı.

P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 (5 mg) ve doksorubisin (1 mg) 1 mL DMF içerisinde çözüldü ve 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra içerisine enjeksiyon pompası ile 9 mL distile su 1 mL/dk hızında damlatıldı. Bir gece oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı ve sonra diyaliz membran (MWCO = 3500 kDa) içerisine alınarak suya karşı 1 gün diyaliz yapıldı. Aynı işlemler P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-1 polimeri için 0.5 mg/mL konsantrasyonu sabit tutularak 0.5 mg DOKS ilavesi ile ilaç yüklü misel oluşturuldu. DLS cihazı ile partikül boyutu ölçümleri yapıldı.

### 3.3.7 Misellerin aydınlatılması

Boş ve ilaç yüklü misellerden 3 mL alındı ve fotoreaktörde 350 nm'de 2 saat aydınlatıldı. 2 saat aydınlatma sonrasında alınan solüsyonların UV-Vis spektrokopisi ile ölçümleri alındı.

### 3.3.8 Kritik misel konsantrasyonunun (CMC) belirlenmesi

Misellerin kritik misel konsantrasyonları (CMC), floresans boya çözündürme yöntemi kullanılarak ölçüldü. Belli miktarda tartılan piren (5 mg) aseton içerisinde (5 mL) çözüldü. Bu çözeltiden, numaralandırılan 13 adet eppendorf tüpü içerisine 10'ar µL ayrı ayrı eklendi ve çeker ocağın içine asetonun uçması için 1 gece bırakıldı. Daha sonra 10 mg polimer (P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2) kullanılarak diyaliz membran yöntemiyle elde edilen misel sulu çözeltisinden alınarak  $1 \times 10^{-4}$  ile 1 mg/mL arasındaki konsantrasyonlarda olacak şekilde ependorflara 1'er mL eklendi. Numuneler vorteksle 1 dakika iyice karıştırıldıktan sonra bir gece bekletildi. Ertesi gün 96'lık well plate kuyucuklarına 300'er µL konulup ELISA okuyucu cihazında ölçüm alındı. Solüsyonlar 343 nm'de uyarılarak 371 nm ve 391 nm'deki intensite değerleri oranlandı. Bu intensite oranları kopolimer konsantrasyonunun logaritmasına karşı grafiğe geçirilerek en uygun iki doğrunun kesişim noktasından sulu ortamda kararlı misellerin oluşumu için gereken minimum polimer konsantrasyonuna karşılık gelen kritik misel konsantrasyonu belirlendi.

### 3.3.9 İlaç yükleme (DL) ve enkapsülasyon veriminin(EE) belirlenmesi

İlaç yüklü misellerdeki DOKS miktarı ELISA okuyucu ile 485 nm'de ölçülen absorbans değeri kullanılarak aşağıda verilen denklemler vasıtasıyla hesaplandı. Bunun için öncelikle 5 mg DOKS 10 mL DMSO içerisinde çözüldü ve 7 farklı konsantrasyon olacak şekilde DMSO ile seyreltme yapıldı. Elde edilen DOKS çözeltilerinin 485 nm'deki absorbansları ölçülerek bir kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 polimerinden elde edilen DOKS yüklü miselin DMSO içerisinde 1 gün bekletildikten sonra 485 nm'de ölçülen absorbans değeri kalibrasyon eğrisinden elde edilen denklemde yerine konularak mg/mL değeri hesaplandı. Bu değer ile daha sonra ilgili denklemler kullanılarak ilaç yükleme (DL) ve enkapsülasyon verimi (EE) hesaplandı.

$$\%DL = \frac{\text{misel içerisindeki ilaç kütlesi}}{\text{misel kütlesi}} \times 100 \quad (3.1)$$

$$\%EE = \frac{\text{misel içerisindeki ilaç kütlesi}}{\text{yüklenen toplam ilaç kütlesi}} \times 100 \quad (3.2)$$



$$\%TDL = \frac{\text{ilaç kütlesi}}{\text{toplam kütle}} \times 100 \quad (3.3)$$

### 3.3.10 İlaç salım çalışması

Daha önce liyofilizatörde kurutulmuş ilaç yüklü miselden 10 mg alındı ve 2 mL PBS (pH= 7.4) çözeltisinde çözüldü. Daha sonra 1 mL alınarak diyaliz membran (MWCO= 3500 kDa) içerisine yerleştirildi ve diyaliz membran Tween® 80 (%1 v/v) içeren 20 mL PBS çözeltisine konuldu. Bu solüsyon 37 °C'deki inkübatöre yerleştirildi ve 130 rpm'de karışmaya bırakıldı. Önceden belirlenmiş sürelerde (1, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48, 72 ve 96 saat), 2 mL inkübe edilmiş çözeltiden alındı ve yerine 2 mL taze PBS 20 mL'lik medyuma ilave edildi. DOKS salım değerleri 96'lık well plate kullanılarak ELISA okuyucu cihazında, alınan 2 mL'lik örneklerden 200'er µL kullanılarak ölçüldü. Örnekler 480 nm'de uyarılarak 590 nm'deki intensite değerleri elde edildi.

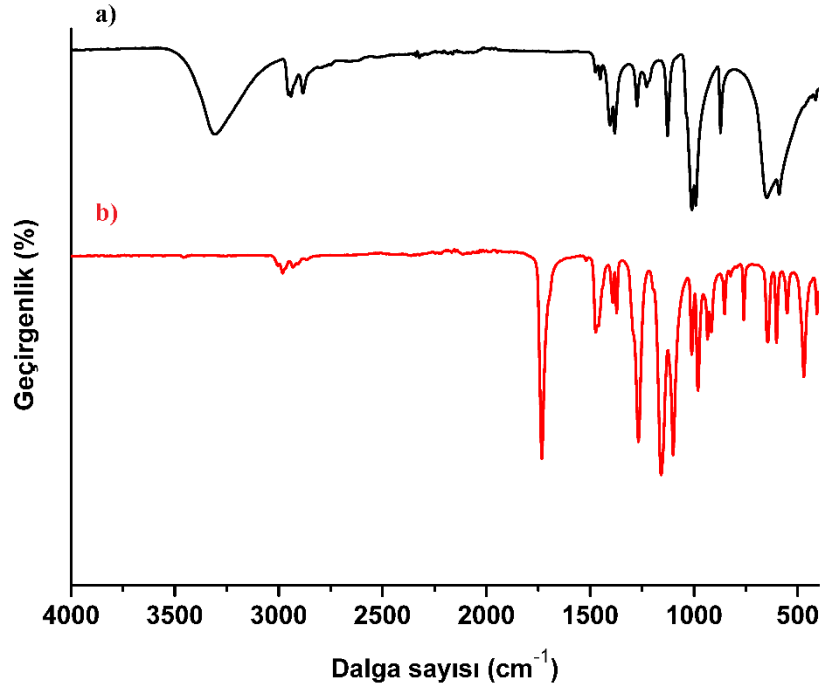
#### 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, metil metakrilat ve antrasen metakrilat monomerlerinin birlikte ATRP yöntemi ile yıldız kopolimerlerinin sentezlenmesi ve daha sonra elde edilen polimerin başlatıcı olarak kullanılması ile poli(etilen glikol) metil eter metakrilat monomerinin yine ATRP polimerizasyonu ile amfifilik yıldız kopolimerlerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir. Elde edilen fotoduyarlı bu amfifilik yıldız kopolimerlerin sulu ortamda miselleri oluşturulmuş ve misellere ilaç yüklenerek taşıyıcı sistem olma potansiyelleri incelenmiştir.

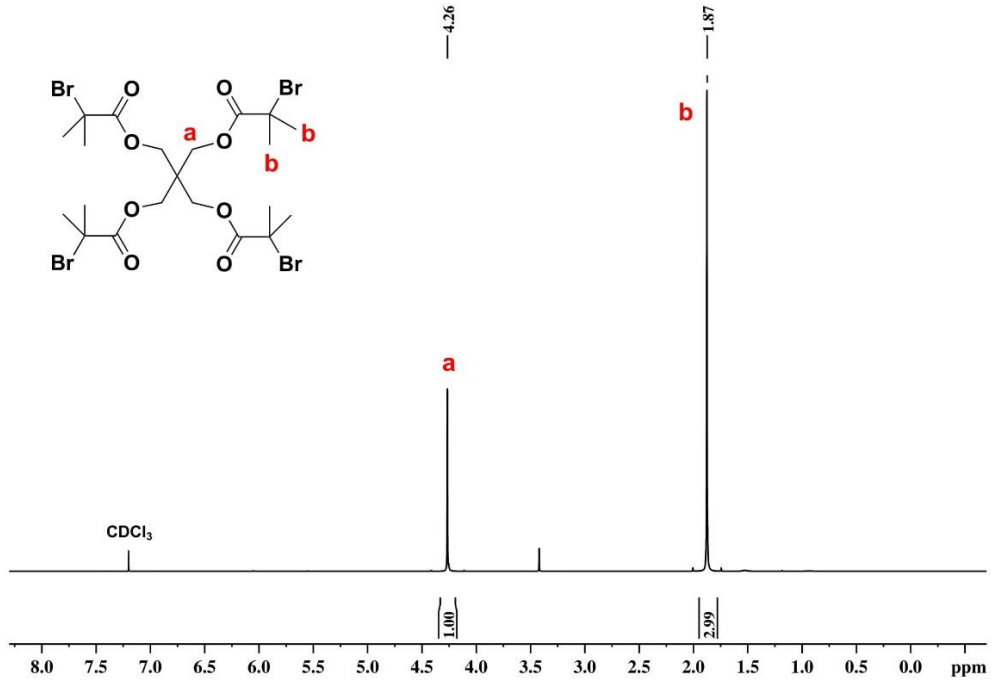
##### 4.1 Pentaeritritol Tetrakis (2-bromoizobütirat) (PETBIB) Sentezi ve Karakterizasyonu

Yıldız kopolimerlerin sentezlenmesi için öncelikle dört kollu bir ATRP başlatıcısının sentezlenmesi hedeflendi. Bunun için pentaeritritol bileşiği 2-bromoizobütirilbromür ile trietilamin (TEA) varlığında reaksiyona sokularak polimerizasyonda kullanılacak ATRP başlatıcısı pentaeritritol tetrakis(2-bromoizobütirat) (PETBIB) bileşiği elde edildi. Elde edilen PETBIB bileşiği FT-IR ve <sup>1</sup>H NMR ile karakterize edildi.

Şekil 4.1’de PETBIB bileşiğinin FT-IR spektrumu verilmiştir. Pentaeritritolde bulunan -OH gruplarının 3400 cm<sup>-1</sup>’de gözlenen gerilme bandının kaybolduğu ve 1750 cm<sup>-1</sup>’de C=O grubunun gerilme bandının ortaya çıktığı görülmüştür. Bu bulgular doğrultusunda 2-bromoizobütirilbromür ile reaksiyonun başarılı bir şekilde gerçekleştiği tespit edilmiştir. PETBIB bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu Şekil 4.2’de gösterilmektedir. -CH<sub>3</sub> protonları 1.87 ppm’de ve -CH<sub>2</sub> protonlar 4.26 ppm’de gözlenmiştir.



Şekil 4.1 : a) Pentaeritritol ve b) PETBIB bileşiklerine ait FT-IR spektrumları.



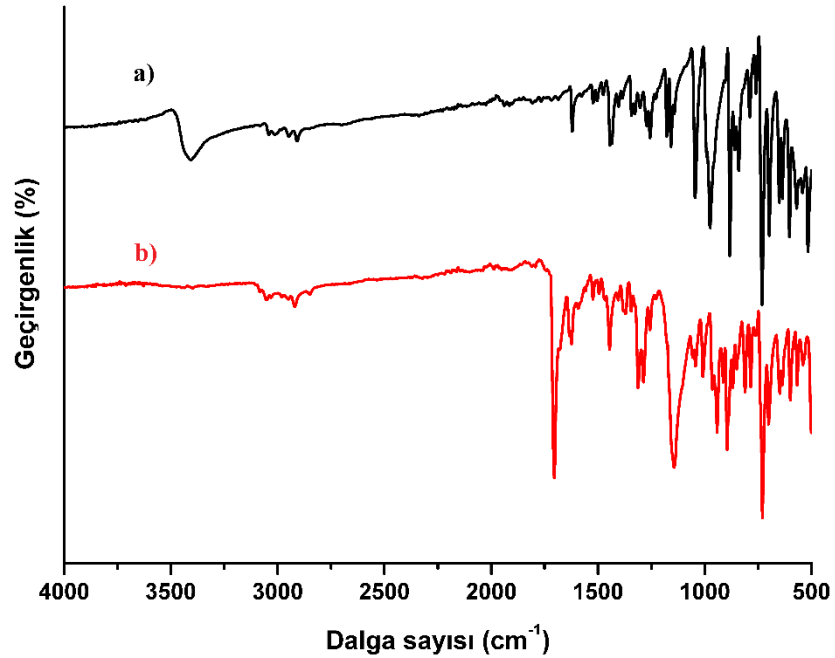
Şekil 4.2 : PETBIB bileşiğinin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde alınmış  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

## 4.2 Antrasen Metakrilat Monomerinin (AntMA) Sentezi ve Karakterizasyonu

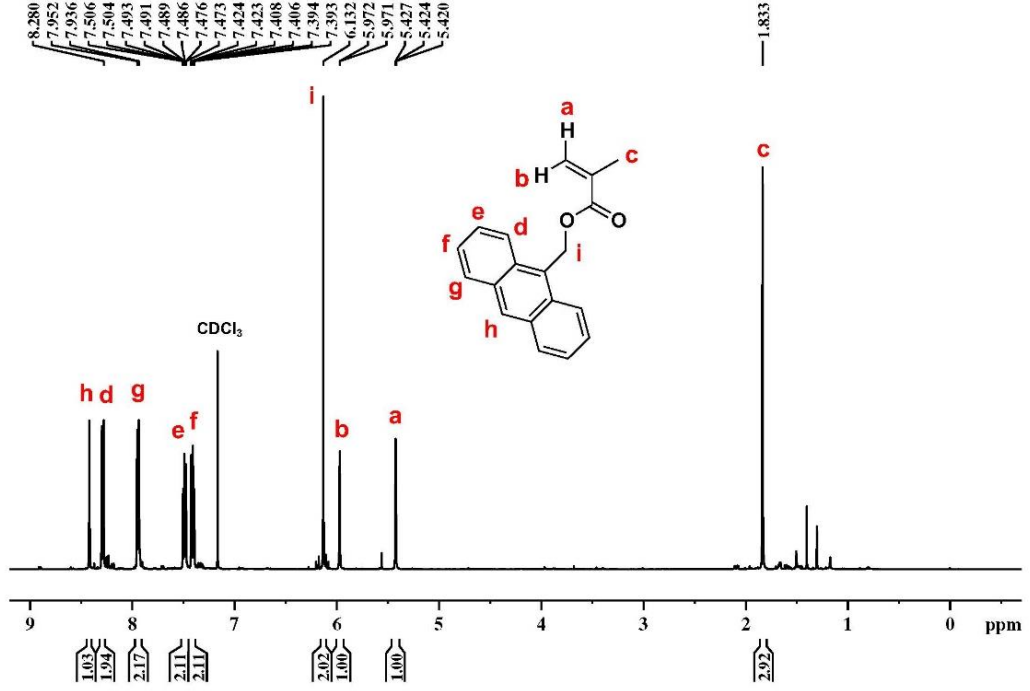
Yıldız kopolimerin hidrofobik bloğunu ve ışığa duyarlı kısmını oluşturmak için kullanılacak olan antrasen metakrilat monomeri, 9-antrasenmetanolün metakriloil klorür ile TEA varlığında reaksiyonu sonucunda elde edildi. Sentezlenen AntMA monomeri FT-IR ve  $^1\text{H}$  NMR ile karakterize edildi.

Şekil 4.3'de AntMA monomerinin FT-IR spektrumu verilmiştir. Antrasene bağlı -OH gruplarının  $3400\text{ cm}^{-1}$ 'deki gerilim sinyalinin kaybolması metil metakrilat ile reaksiyonun başarılı olduğunu kanıtlamaktadır. Metakrilata ait C=O grubunun gerilim titreşim bandı  $1750\text{ cm}^{-1}$ 'de görülmektedir.

AntMA monomerinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 4.4'de görülmektedir. Aromatik halkaya ait protonlar 8.3, 7.5, 7.4, 7.9 ve 8.4 ppm'de gözlenmiştir. Metakrilat kısmına ait **a** protonu 5.4 ppm'de, **b** protonu 6 ppm'de ve **c** protonu 1.8 ppm'de görülmektedir. Elde edilen  $^1\text{H}$  NMR spektrumu sonucu antrasen metakrilat monomerinin başarılı bir şekilde elde edildiği doğrulanmıştır.



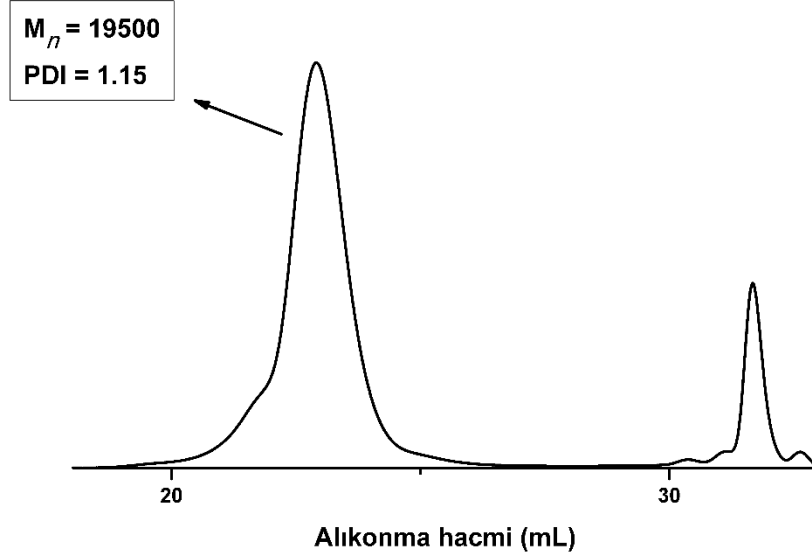
Şekil 4.3 : a) 9-Antrasen metanol ve b) AntMA bileşiklerine ait FT-IR spektrumları.



Şekil 4.4 : AntMA bileşiğinin CDCl<sub>3</sub> içerisinde alınmış <sup>1</sup>H NMR spektrumu.

### 4.3 Poli(metil metakrilat-*ko*-antrasen metakrilat) (P(MMA-*ko*-AntMA)) Sentezi ve Karakterizasyonu

Sentezlenen pentaeritritol tetrakis(2-bromoizobütirat) (PETBIB) ATRP başlatıcısı kullanılarak metil metakrilat (MMA) ve antrasen metakrilat (AntMA) monomerleri beraber kullanılarak çekirdek-öncelikli yaklaşımla yıldız kopolimerler sentezlendi. Elde edilen poli(metil metakrilat-*ko*-antrasen metakrilat) (P(MMA-*ko*-AntMA)) yıldız kopolimerin molekül ağırlığı GPC’de polistiren standartları kullanılarak ölçüldü (Şekil 4.5).

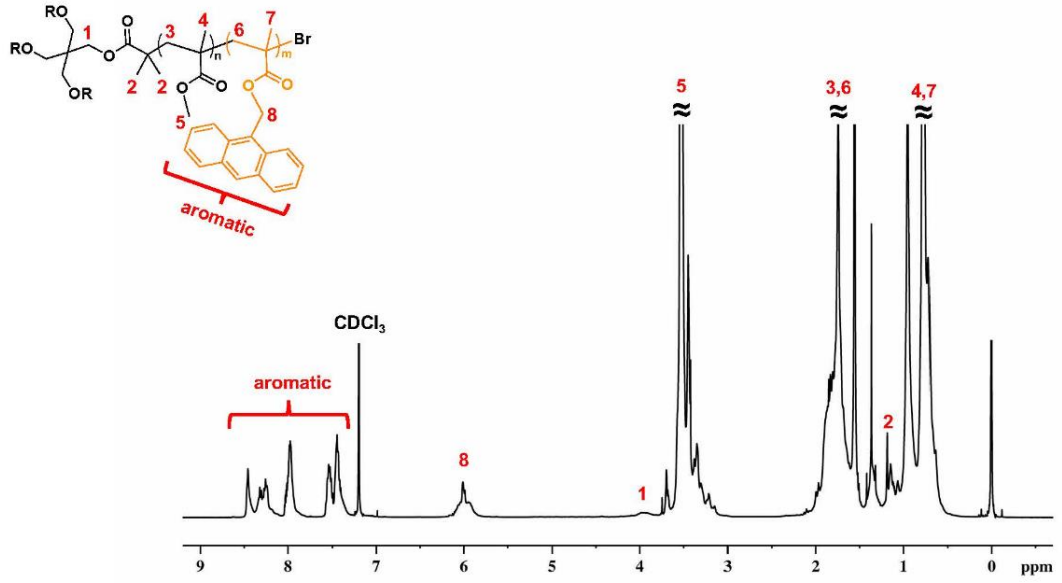


**Şekil 4.5 :** P(MMA-*ko*-AntMA)'ın GPC kromatogramı.

Teorik molekül ağırlığı ( $M_{n,th}$ ) gravimetrik dönüşüm değeri (%73) ile aşağıda verilen denklem 4.1 kullanılarak 33565 g/mol olarak hesaplandı. GPC ile elde edilen  $M_n$  değerinin teorik ağırlıktan daha düşük olduğu saptandı. Elde edilen PDI ( $M_w/M_n$ ) değeri polimerizasyonun kontrollü olduğunu göstermektedir.

$$M_{n,th} = \frac{[\text{monomer}] \times M_{\text{monomer}}}{[\text{ATRP başlatıcı}]} \times \% \text{ Dönüşüm} + M_{\text{ATRP başlatıcı}} \quad (4.1)$$

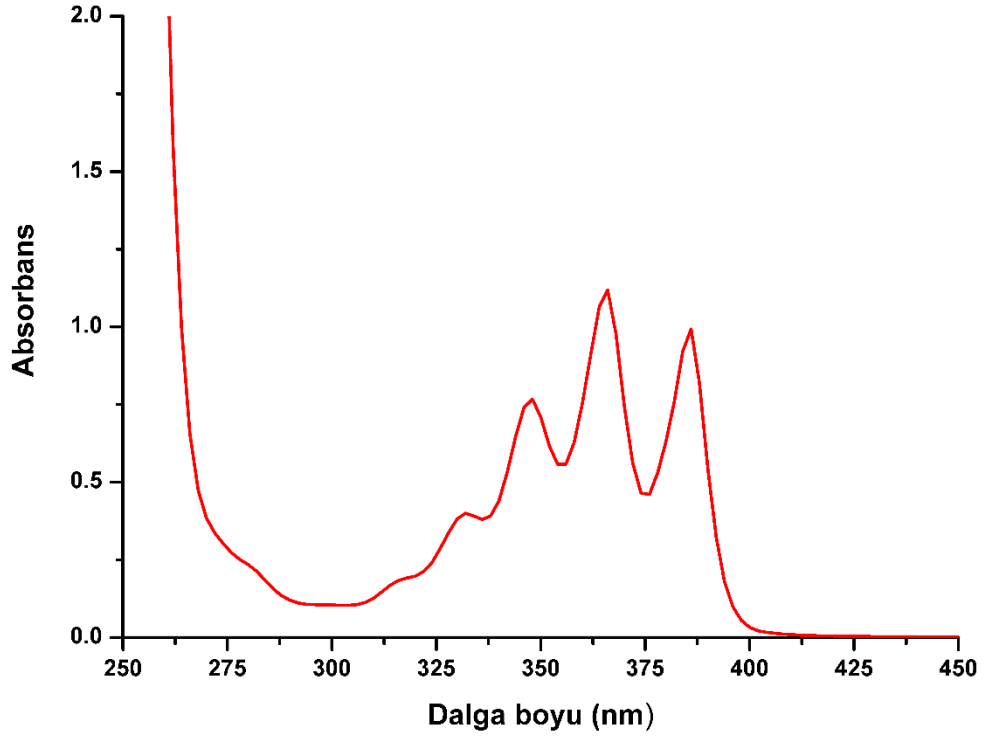
P(MMA-*ko*-AntMA) polimerine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 4.6'da verilmiştir. Antrasen gruplarına ait protonlar 7.3 ve 8.5 ppm arasında gözlemlenmiş ve antrasen metakrilat monomerinin yapıya katıldığı belirlenmiştir. Metil metakrilat ünitelerinin  $-\text{OCH}_3$  protonları 3.5 ppm'de gösterildi. Pentaeritritol başlatıcısına ait 1 ve 2 protonları sırası ile 1.2 ve 3.9 ppm'de görülmektedir. Antrasen metakrilat ünitelerine ait aromatik pikler 7.2-8.5 ppm arasında gözlenirken  $-\text{OCH}_2$  protonları ise 6 ppm'de ortaya çıkmıştır.  $^1\text{H}$  NMR spektrum analizi sonucu yıldız kopolimerinin başarılı bir şekilde sentezlendiği gösterildi.



**Şekil 4.6** : P(MMA-*ko*-AntMA)'ın CDCl<sub>3</sub> içerişinde çekilmiş <sup>1</sup>H NMR spektrumu.

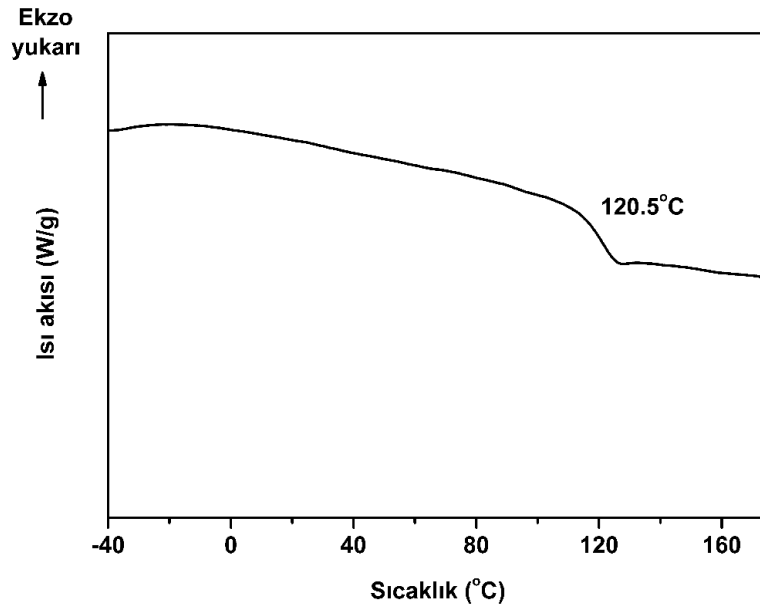
P(MMA-*ko*-AntMA) kopolimerinin sentezi sırasında kullanılan AntMA monomerinin %7 olan besleme oranı <sup>1</sup>H NMR kullanılarak %11 olarak hesaplandı. Bileşim oranları, 3.5 ppm'deki -OCH<sub>3</sub> protonlarının integrallerinin 7.2-8.5 ppm arasında aromatik protonlarına ait integraller ile oranlanması sonucunda hesaplandı. Başlatıcıdan gelen -CH<sub>2</sub>- protonlarının 3.9 ppm'deki integrallerinin 3.5 ppm'de gözlenen metil metakrilat ünitelerinin -OCH<sub>3</sub> protonlarının integralleri ile oranlanması sonucunda bir koldaki metil metakrilat ünite sayısı 39 ve AntMA ünite sayısı 5 olarak hesaplandı. Elde edilen bu veriler kullanılarak NMR'a göre hesaplanan sayıca ortalama molekül ağırlığı ( $M_{n,NMR}$ ) 21880 olarak hesaplandı.

300-400 nm arasında verdiği karakteristik absorpsiyon ile polimer içerisinde bulunan antrasen gruplarının varlığı ayrıca UV-Vis spektrogramunda da doğrulandı (Şekil 4.7).



Şekil 4.7 : P(MMA-*ko*-AntMA) polimerinin (0.2 mg/mL) DCM içerisinde çekilmiş UV-Vis spektrumu.

P(MMA-*ko*-AntMA) polimerinin termal davranışı DSC cihazı ile ölçüldü. Şekil 4.8’de verilen termogramda görüldüğü gibi polimerin camsı geçiş sıcaklığı ( $T_g$ ) 120.5 °C olarak ölçüldü.



Şekil 4.8 : P(MMA-*ko*-AntMA) polimerine ait DSC termogramı.



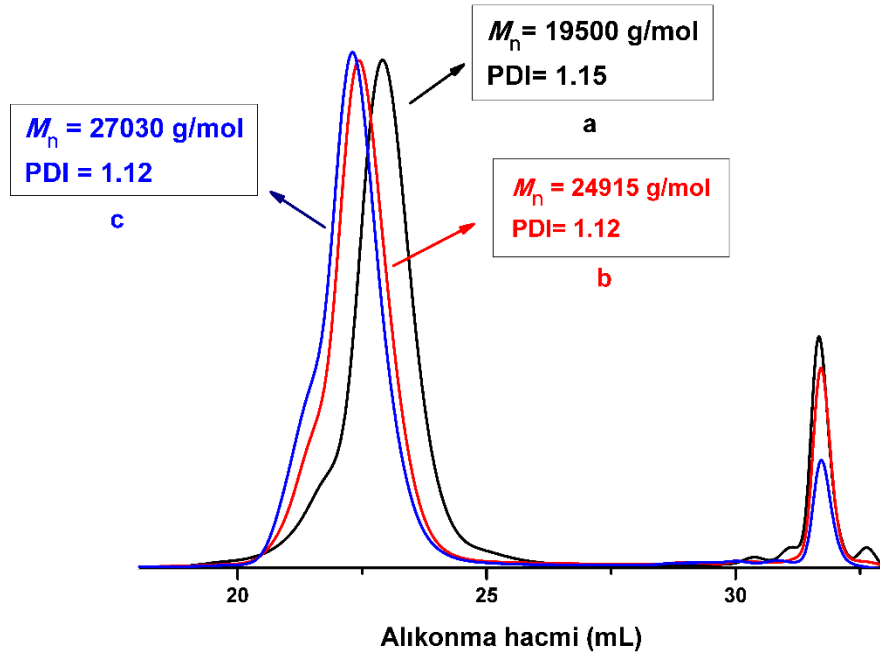
#### 4.4 P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA) Sentezi ve Karakterizasyonu

Elde edilen P(MMA-*ko*-AntMA) bir makrobaşlatıcı olarak kullanılarak ATRP ile poli(etilen glikol) metil eter metakrilat (PEGMA) monomeri farklı sürelerde ayrı ayrı polimerleştirilerek amfifilik yıldız blok kopolimerleri (P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)) sentezlendi. Tablo 4.1’de sentezlenen 2 ayrı kopolimerin polimerizasyon koşulları ve moleköl ağırlığı parametreleri gösterilmiştir. Teorik moleköl ağırlıkları gravimetrik dönüşüm değerleri ile denklem 4.1 kullanılarak hesaplanmıştır.

**Tablo 4.1 :** P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-1 ve P(MMA-*ko* AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 polimerlerinin polimerizasyon koşulları ve moleköl ağırlığı parametreleri.

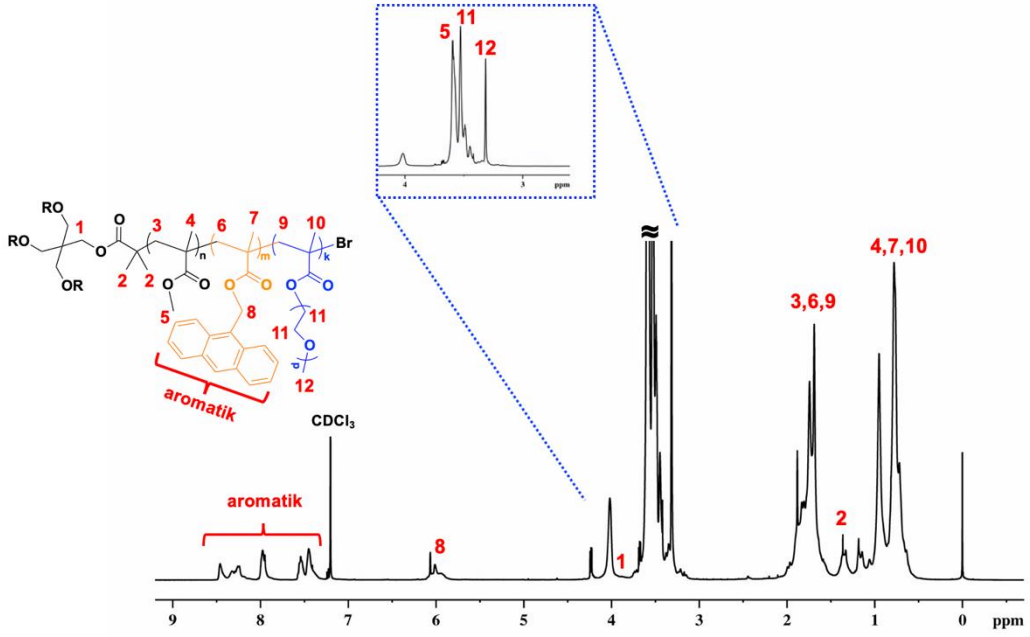
Polimer	Süre (saat)	Dönüşüm (%)	$M_{n,GPC}$	$M_{n,th}$	$M_w/M_n$
P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-1	24	22	24915	24780	1.12
P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2	48	40	27030	29200	1.12

Sentezlenen amfifilik yıldız blok kopolimerlerin GPC kromatogramları P(MMA-*ko*-AntMA) ile karşılaştırılarak Şekil 4.8’de verilmiştir. Polimerlerin hesaplanan teorik moleköl ağırlıklarına yakın değerlerde ve polidispersite değerlerinin istenen aralıktta olduğu gösterildi. Farklı sürelerde sentezlenen amfifilik yıldız blok kopolimerlerinin moleköl ağırlıkları arasındaki fark açıkça görüldü.



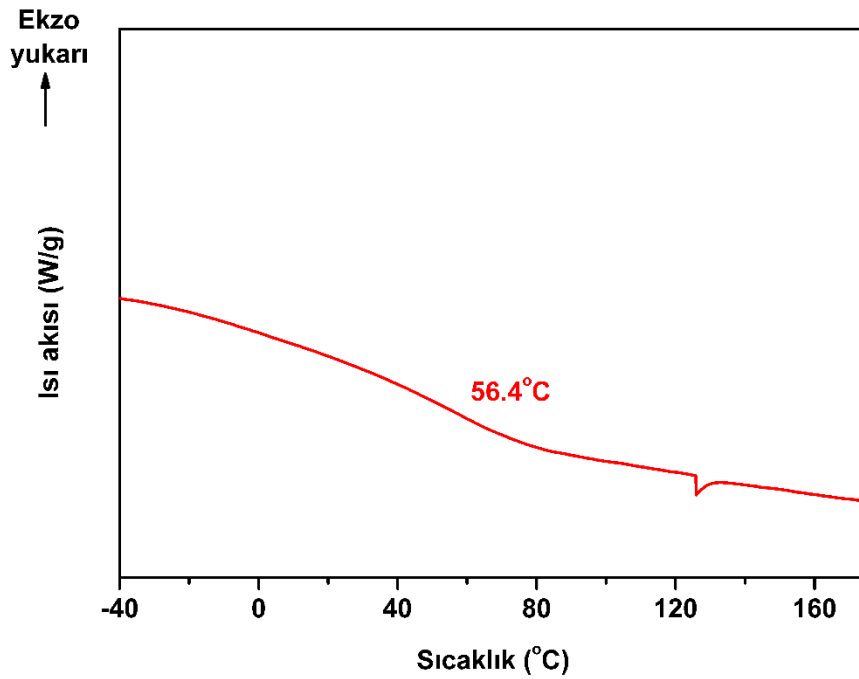
**Şekil 4.9 :** a) P(MMA-*ko*-AntMA), b) P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-1 ve c) P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 polimerlerinin GPC kromatogramları.

P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-1 blok kopolimerine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 4.10'da verilmiştir. PEGMA'ya ait protonlar 3.3 ve 3.4 ppm'de gösterildi. P(MMA-*ko*-AntMA)'e antrasen metakrilat ünitelerine ait protonlar 7.3 ve 8.5 ppm arasında gözlemlenmiş ve antrasen metakrilat monomerinin yapıya katıldığı belirlenmiştir. Metil metakrilat ünitelerinin  $-\text{OCH}_3$  protonları 3.5 ppm'de gösterildi. Pentaeritritol başlatıcısına ait 1 ve 2 protonları sırası ile 1.2 ve 3.9 ppm'de görülmektedir. Antrasen metakrilat ünitelerine ait aromatik pikler 7.2-8.5 ppm arasında gözlenirken  $-\text{OCH}_2$  protonları ise 6 ppm'de ortaya çıkmıştır.  $^1\text{H}$  NMR analizi sonucu amfifilik yıldız blok kopolimerin başarılı bir şekilde sentezlendiği gösterildi.



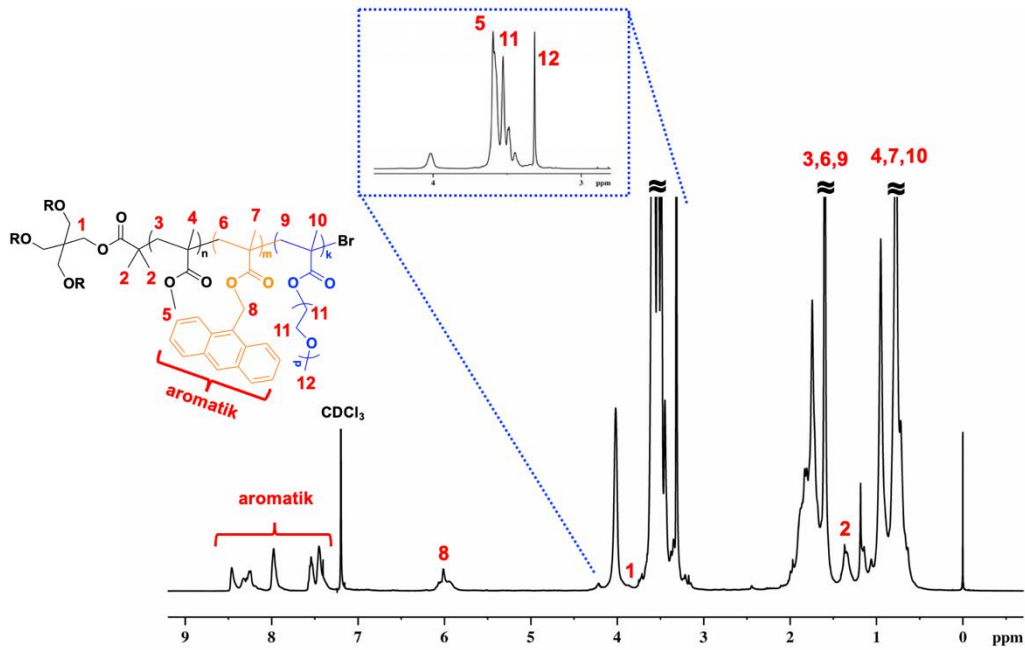
Şekil 4.10 : P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-1'in CDCl<sub>3</sub> içerisinde çekilmiş <sup>1</sup>H NMR spektrumu.

P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-1 amfifilik blok kopolimerinin termal davranışı DSC ile ölçüldü. Polimerin T<sub>g</sub> değeri 56.4 °C olarak ölçüldü. P(MMA-*ko*-AntMA) polimerine kıyasla T<sub>g</sub> değerinde anlamlı bir düşüş görüldü. PEG gibi yumuşak bir segmentlerin yapıya katılmış olması T<sub>g</sub> değerninn düşmesine sebep olmuştur. Bundan yola çıkarak T<sub>g</sub> değerinin azaldığı gösterildi.



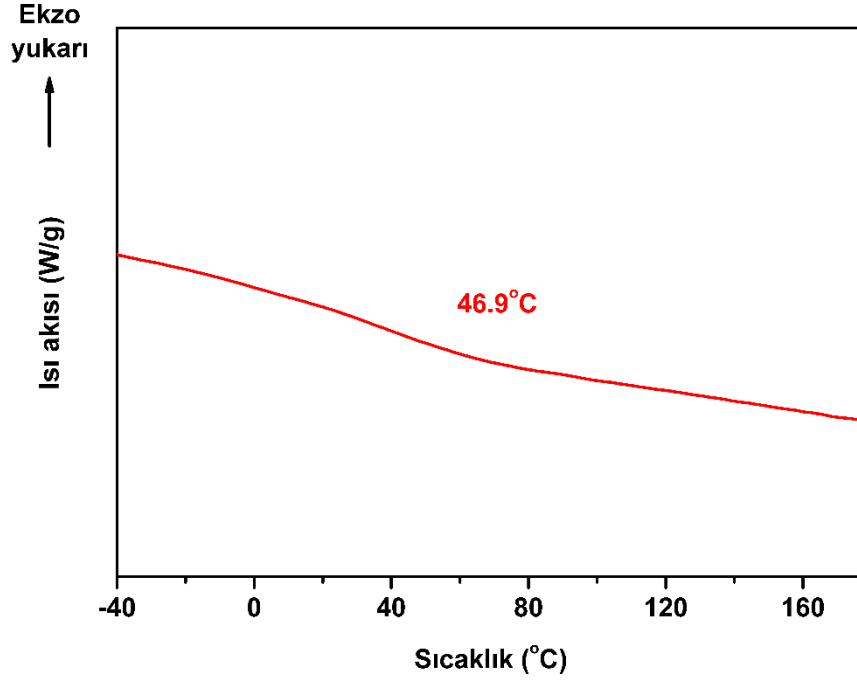
Şekil 4.11 : P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-1'e ait DSC termogramı.

P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 blok kopolimerine ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu Şekil 4.10'da verilmiştir. PEGMA'ya ait protonlar 3.3 ve 3.4 ppm'de gösterildi. P(MMA-*ko*-AntMA)'e antrasen metakrilat ünitelerine ait protonlar 7.3 ve 8.5 ppm arasında gözlemlenmiş ve antrasen metakrilat monomerinin yapıya katıldığı belirlenmiştir. Metil metakrilat ünitelerinin  $-\text{OCH}_3$  protonları 3.5 ppm'de gösterildi. Pentaeritritol başlatıcısına ait 1 ve 2 protonları sırası ile 1.2 ve 3.9 ppm'de görülmektedir. Antrasen metakrilat ünitelerine ait aromatik pikler 7.2-8.5 ppm arasında gözlenirken  $-\text{OCH}_2$  protonları ise 6 ppm'de ortaya çıkmıştır.  $^1\text{H}$  NMR analizi sonucu amfifilik yıldız blok kopolimerin başarılı bir şekilde sentezlendiği gösterildi.



Şekil 4.12 : P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2'in  $\text{CDCl}_3$  içerisinde çekilmiş  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 amfifilik blok kopolimerinin termal davranışı DSC ile ölçüldü. Polimerin  $T_g$  değeri  $46.9\text{ }^\circ\text{C}$  olarak ölçüldü (Şekil 4.13). Benzer şekilde PEG gibi yumuşak bir segmentlerin yapıya katılmış olması  $T_g$  değerninn düşmesine sebep olmuştur.



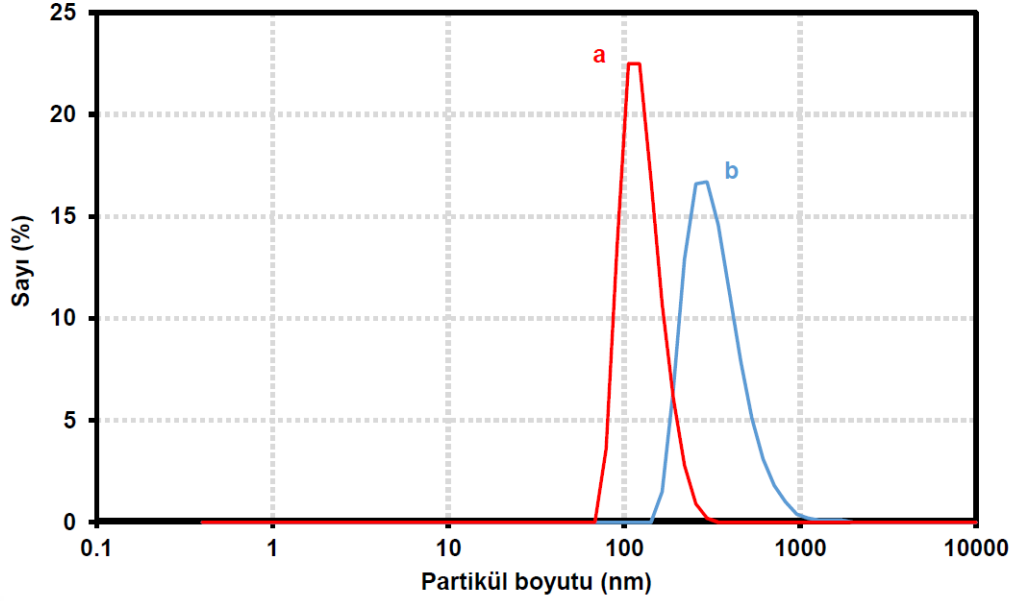
Şekil 4.13 : P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2'e ait DSC termogramı.

#### 4.5 Boş ve DOKS Yüklü Misellerin Oluşturulması ve Karakterizasyonu

##### 4.5.1 P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-1 ile oluşturulan boş ve DOKS yüklü misellerin karakterizasyonu

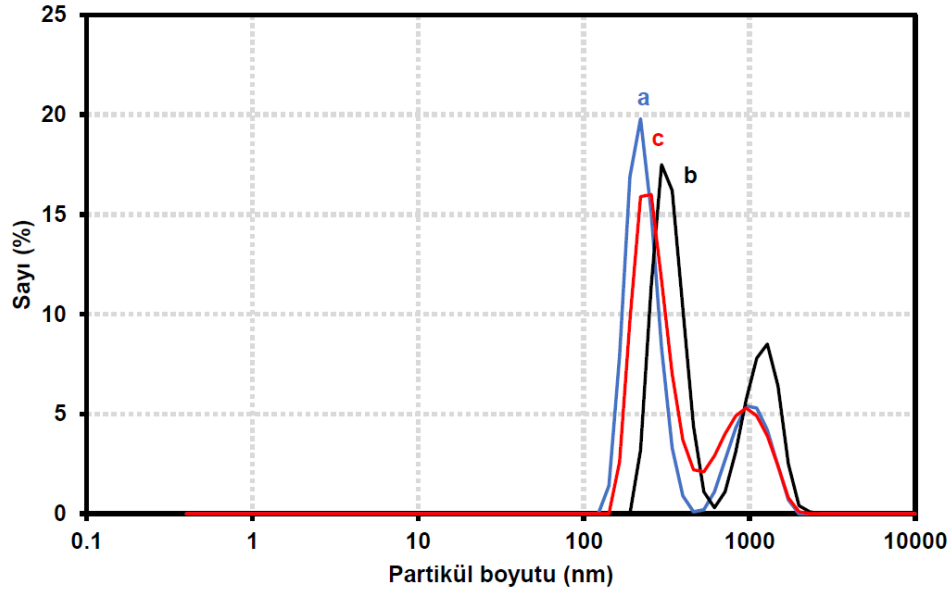
P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-1 amfifilik yıldız blok kopolimeri kullanılarak diyaliz membran yöntemi ile boş miseller oluşturuldu. Aynı yöntemle DOKS eklenmesi sonucunda ilaç yüklü miseller elde edildi. Elde edilen boş ve DOKS yüklü miseller DLS ve UV-Vis kullanılarak karakterize edildi.

P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-1 polimerinden elde edilen 1 mg/mL ve 0.5 mg/mL konanrasyonda hazırlanmış boş misellerin partikül boyutları DLS cihazı ile ölçülmüştür. 0.5 mg/mL konanrasyonda miseller için 130 nm (a) ve 1 mg/ml konanrasyonda miseller için 314 nm (b) partikül boyutları tespit edilmiştir. (Şekil 4.14)



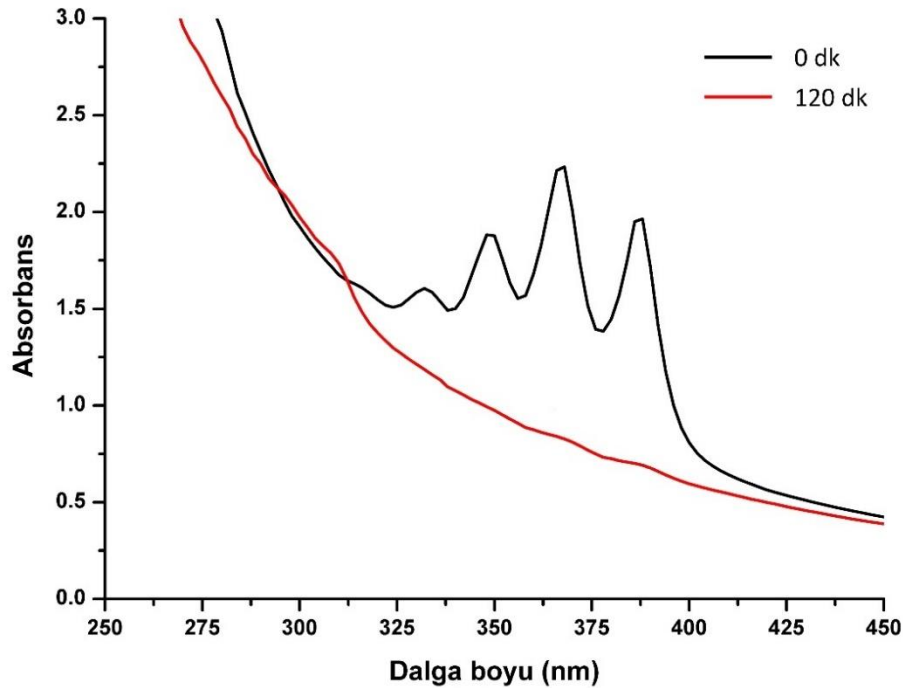
**Şekil 4.14** : P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-1 ile a) 0.5 mg/mL ve b) 1 mg/mL konsantrasyonunda oluşturulan boş misellerin partikül boyutları.

P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-1 polimerinden elde edilen DOKS yüklü misellerin partikül boyutları DLS cihazı ile ölçüldü. 0.5 mg/mL konsantrasyonda hazırlanan misellerde, 2 mg DOKS ile yüklenen miseller için 450 nm (a), 1 mg DOKS ile yüklenen miseller için 655 nm (b) ve 0.5 mg DOKS ile yüklenen miseller için 503 nm olarak partikül boyutları tespit edildi. (Şekil 4.15)



**Şekil 4.15** : P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-1 polimerinin 0.5 mg/mL konsantrasyonunda; a) 2 mg, b) 1 mg ve c) 0.5 mg DOKS ile oluşturulan ilaç yüklü misellerin partikül boyutları.

P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA) amfifilik kopolimerlerinde bulunan antrasen gruplarının UV ışık altında dimerleştiği bilinmektedir. Bu polimerler ile oluşturulan misellerin çekirdek kısmında bulunan antrasen gruplarının aydınlatılması sonucunda dimerizasyonunu incelemek amacıyla 300 nm üzerindeki UV ışık ile aydınlatma yapıldı ve absorpsiyon spektrumlarındaki değişiklikler incelendi. P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-1 ile oluşturulan boş miseller üzerinde yapılan 2 saatlik aydınlatma sonucu UV-Vis’de görülen absorpsiyon değerinin neredeyse kaybolduğu gösterildi (Şekil 4.16).



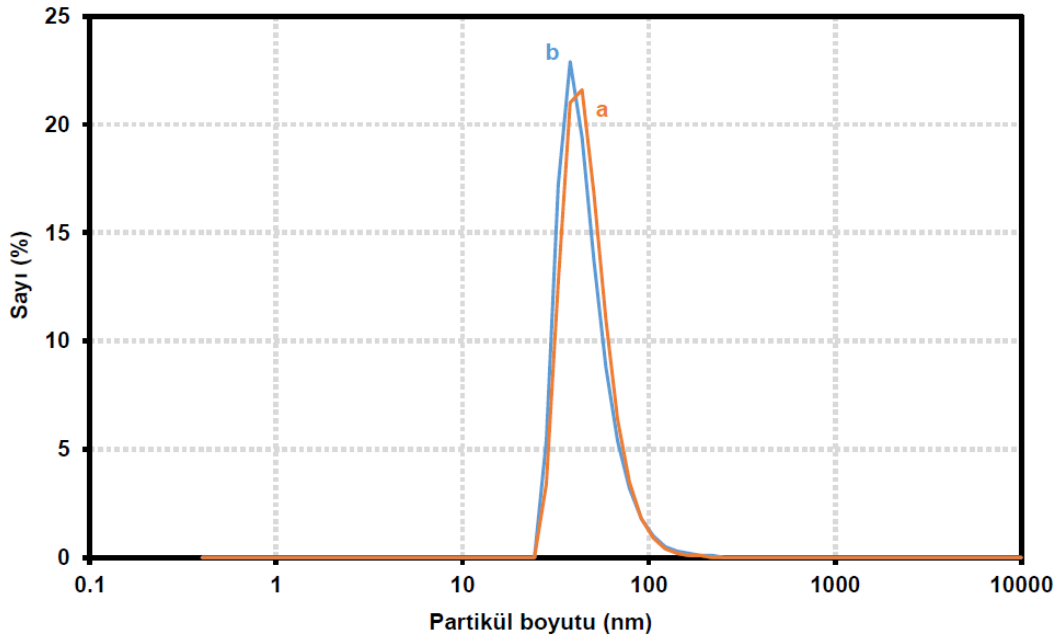
Şekil 4.16 : 350 nm’de aydınlatılan boş misel sulu çözeltisinin UV-Vis spektrumundaki zaman sonunda gösterilen değişim.

#### 4.5.2 P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 ile oluşturulan boş ve DOKS yüklü misellerin karakterizasyonu

P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 amfifilik yıldız blok kopolimeri kullanılarak diyaliz membran yöntemi ile boş miseller oluşturuldu. Aynı yöntemle DOKS eklenmesi sonucunda ilaç yüklü miseller elde edildi. Elde edilen boş ve DOKS yüklü miseller DLS, UV-Vis ve TEM kullanılarak karakterize edildi.

P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 polimerinden elde edilen 1 mg/mL ve 0.5 mg/mL konstanrasyonda hazırlanmış boş misellerin partikül boyutları DLS cihazı ile

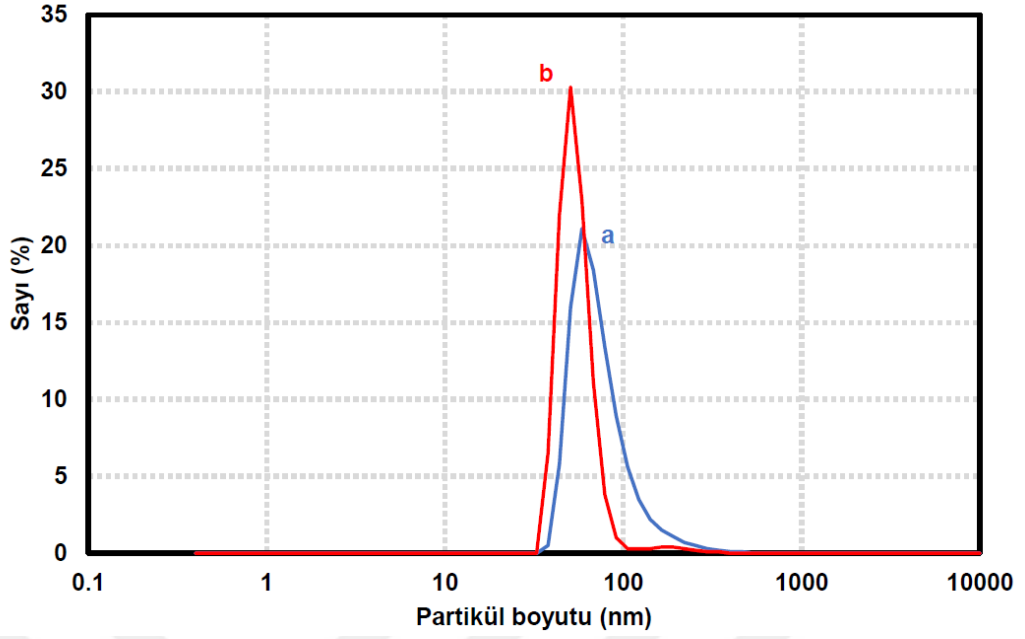
ölçüldü. 1 mg/mL konstanrasyonda miseller için 48 nm (a) ve 0.5 mg/mL konsantrasyonda miseller için 42 nm (b) partikül boyutları tespit edildi (Şekil 4.17).



**Şekil 4.17 :** P(MMA-ko-AntMA)-b-P(PEGMA)-2 polimeri ile a) 1 mg/mL ve b) 0.5 mg/mL konsantrasyonunda oluşturulan boş misellerin partikül boyutları.

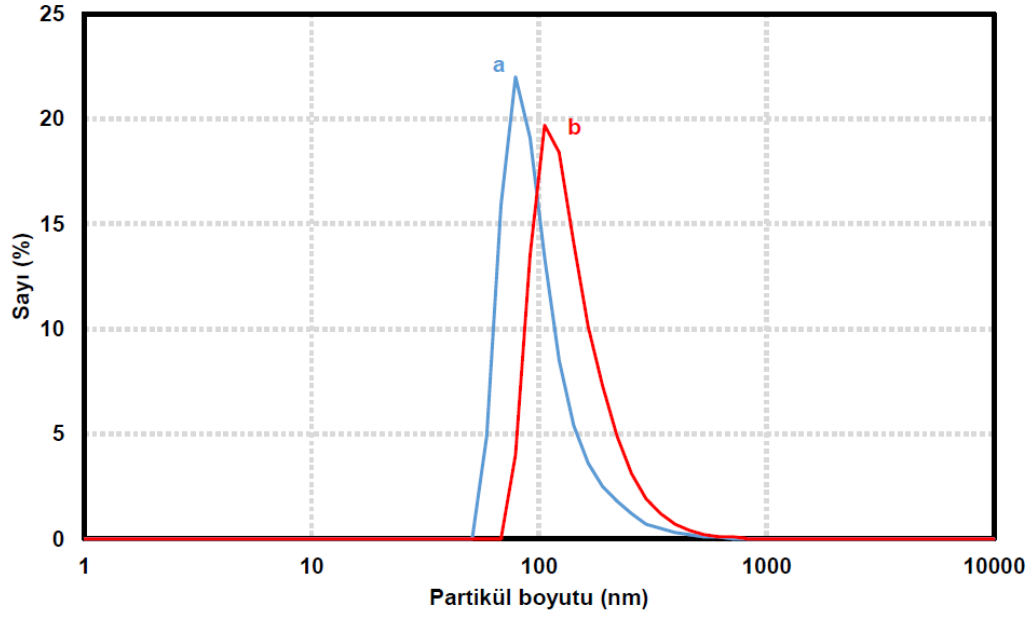
P(MMA-ko-AntMA)-b-P(PEGMA)-2 polimerinden (1 mg/mL konsantrasyon) elde edilen DOKS yüklü misellerin partikül boyutları DLS cihazı ile ölçüldü. 1 mg/mL konstanrasyonda hazırlanan misellerde, 2 mg DOKS ile yüklenen miseller için 68 nm (a) ve 1 mg DOKS ile yüklenen miseller için 58 nm (b) partikül boyutları tespit edildi (Şekil 4.18).





**Şekil 4.18 :** DOKS yüklü P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 polimerinin 1 mg/mL konsantrasyonunda; a) 2 mg ve b) 1 mg DOKS ile oluşturulan ilaç yüklü misellerin partikül boyutları.

P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 polimerinden (0.5 mg/mL konsantrasyon) elde edilen DOKS yüklü misellerin partikül boyutları DLS cihazı ile ölçüldü. 1 mg/mL konsantrasyonda hazırlanan misellerde, 1 mg DOKS ile yüklenen miseller için 120 nm (a) ve 0.5 mg DOKS ile yüklenen miseller için 143 nm (b) partikül boyutları tespit edildi (Şekil 4.19).



**Şekil 4.19 :** DOKS yüklü P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 polimerinin 0.5 mg/mL konsantrasyonunda; a) 1 mg ve b) 0.5 mg DOKS ile oluşturulan ilaç yüklü miselerin partikül boyutları.

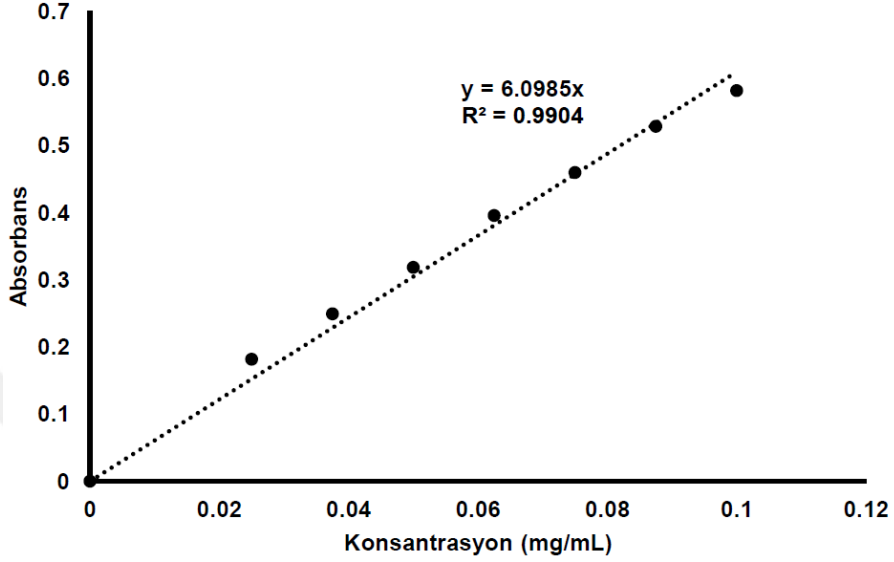
Hazırlanan boş ve DOKS yüklü bütün misellerin DLS cihazı ile ölçülen boyutları Tablo 4.2’de verilmiştir.

**Tablo 4.2 :** Amfifilik yıldız kopolimerler ile hazırlanan boş ve DOKS yüklü misellerin DLS ile ölçülen partikül boyutları.

Polimer	Konsantrasyon (mg/mL)	DOKS miktarı (mg)	Boyut (nm)
P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-1	1	-	130
P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-1	0.5	-	314
P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2	0.5	2	450
P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2	0.5	1	655
P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2	0.5	0.5	503
P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2	1	-	48
P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2	0.5	-	42
P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2	1	2	68
P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2	1	1	58
P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2	0.5	1	120
P(MMA- <i>ko</i> -AntMA)- <i>b</i> -P(PEGMA)-2	0.5	0.5	143

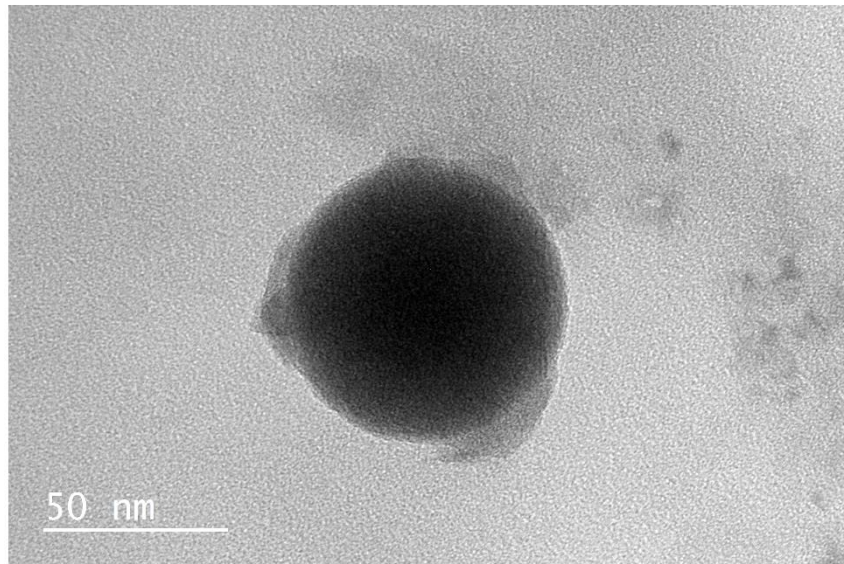
Elde edilen DOKS yüklü miselin enkapsülasyon verimi (EE) ile ilaç yükleme değeri (DL) ilgili denklemler (3.1 ve 3.2) kullanılarak hesaplandı. Bunun için öncelikle 5 mg DOKS 10 mL DMSO içerisinde çözüldü ve 7 farklı konsantrasyon olacak şekilde DMSO ile seyreltme yapıldı. Elde edilen DOKS çözeltilerinin 485 nm’deki absorbansları ölçülerek bir kalibrasyon eğrisi oluşturuldu (Şekil 4.20). 10 mg P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 ve 1 mg DOKS kullanılarak oluşturulan misel DMSO

içerisinde çözülerek 485 nm’de ölçülen absorbans değeri kalibrasyon eğrisinden elde edilen denklemde yerine konularak mg/mL değeri hesaplandı. Bu değer denklemler 3.1 ve 3.2’de kullanılması ile ilaç yükleme değeri (DL) %6.8 ve enkapsülasyon verimi %75 olarak hesaplandı. DL’nin denklemler 3.3 kullanılarak belirlenen teorik ilaç yükleme değeri (%9.09) ile uyumlu olduğu belirlendi.

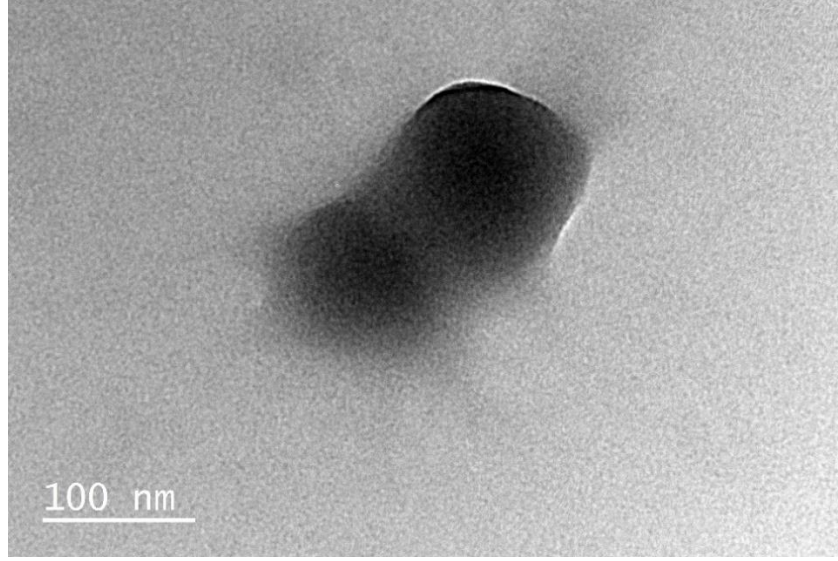


Şekil 4.20 : DOKS kalibrasyon eğrisi.

Boş ve DOKS yüklü P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 misellerinin morfolojisi Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) ile görüntülendi.

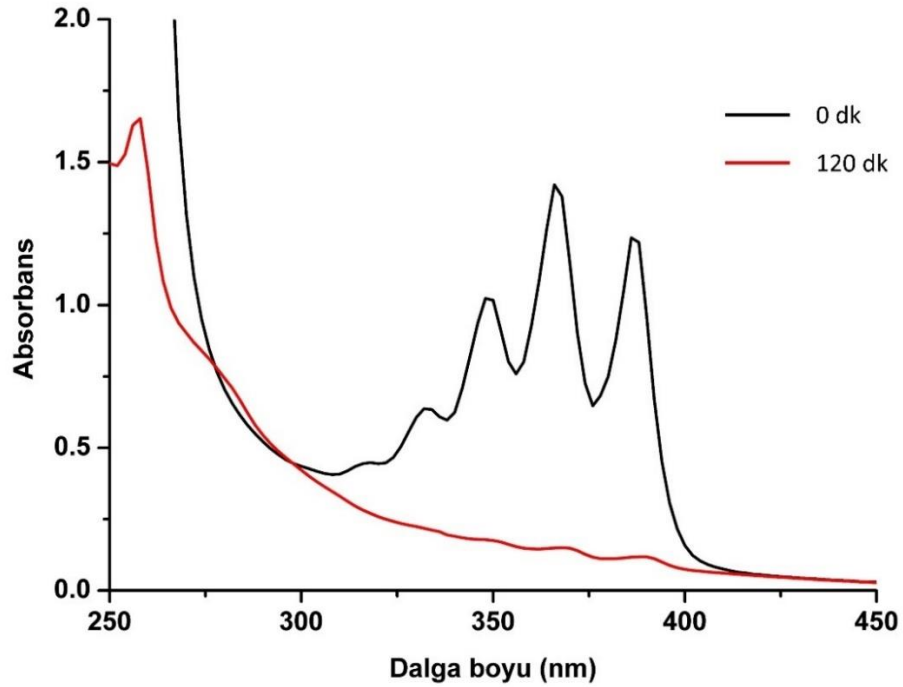


Şekil 4.21 : P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 polimeri ile hazırlanan boş miselin (1 mg/mL) TEM görüntüsü.



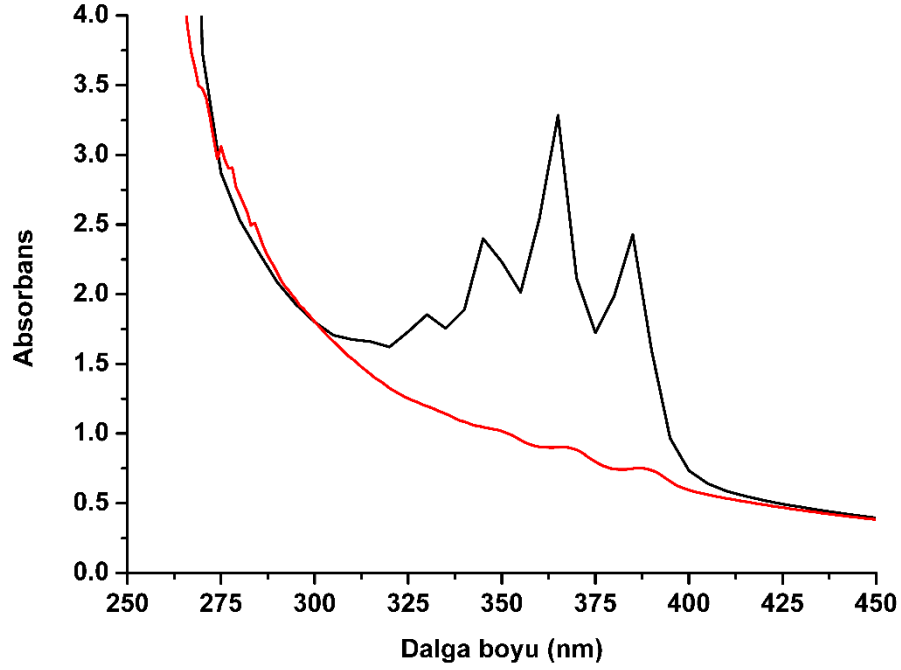
**Şekil 4.22 :** P(MMA-ko-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 polimeri ile hazırlanan DOKS yüklü (1 mg) miselin (1 mg/mL) TEM görüntüsü.

P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 ile oluşturulan boş misel üzerinde yapılan 2 saatlik aydınlatma sonucu UV-Vis’de görülen absorpsiyon değerinin neredeyse kaybolduğu gösterildi (Şekil 4.23). Buradan yola çıkarak misellerin çekirdek kısmındaki antrasen gruplarının kendi aralarında ve başka kollardaki antrasenler ile fotodimerizasyonla çapraz bağlanma yaptığı gösterildi.



**Şekil 4.23 :** a) P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 ile oluşturulan misel sulu çözeltisinin (0.5 mg/mL) ve b) 350 nm’de aydınlatılan misel sulu çözeltisinin (0.5 mg/mL) UV-Vis spektrumları.

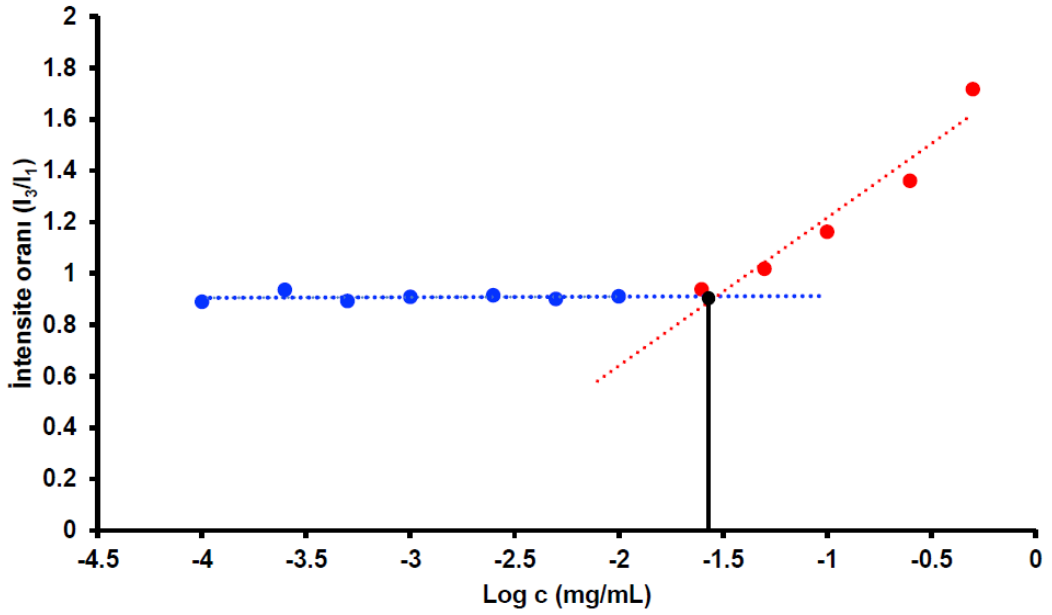
P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 ile oluşturulan ilaç yüklü misel üzerinde yapılan 2 saatlik aydınlatma sonucu UV-Vis’de görülen absorpsiyon değerinde boş misellerle aynı şekilde büyük bir azalma görüldü (Şekil 4.24).



Şekil 4.24 : P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 ile oluşturulan 1 mg DOKS yüklü misel sulu çözeltisinin (a) 0.5 mg/mL ve b) 350 nm’de aydınlatılan DOKS yüklü misel çözeltisinin UV-Vis spektrumları.

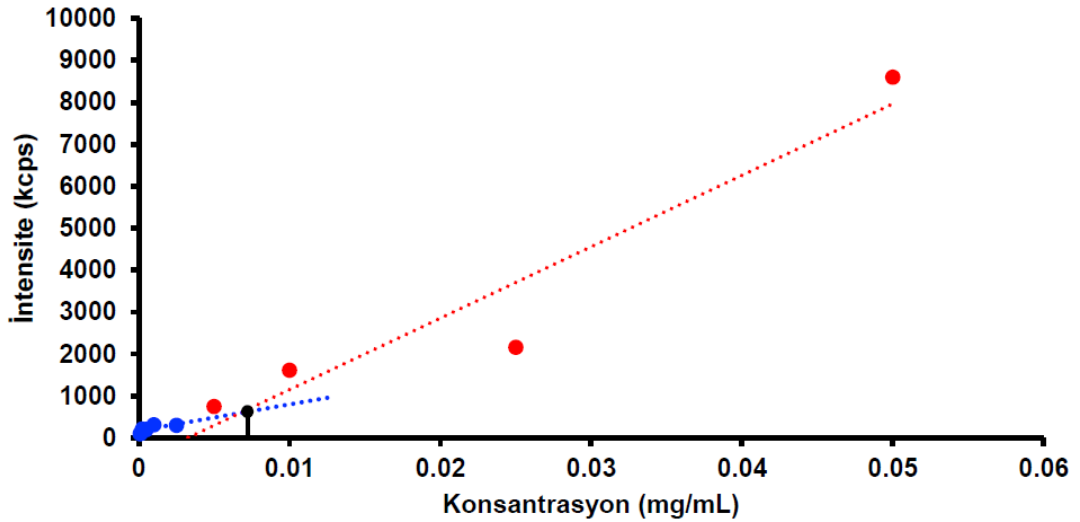
#### 4.6 Kritik Misel Konsantrasyonunun Belirlenmesi

Kritik misel konsantrasyonunun belirlenmesi için azalan farklı konsantrasyonlardaki misel çözeltilerinin içine floresan özelliği olan piren molekülü eklendi ve ELISA ile floresans ölçümü alındı. Çözeltiler 343 nm’de uyarılarak 391 nm ve 371 nm’deki intensite değerleri oranlandı ( $I_3/I_1$ ). Bu intensite oranı yıldız blok kopolimer konsantrasyonunun logaritmasına karşı grafiğe geçirilerek en uygun iki doğrunun kesişim noktasından sulu ortamda kararlı misellerin oluşumu için gereken minimum polimer konsantrasyonuna karşılık gelen kritik misel konsantrasyonu 29  $\mu\text{g/mL}$  olarak belirlendi (Şekil 4.25).



Şekil 4.25 : Piren  $I_3/I_1$  yoğunluk oranının yıldız polimer sulu çözelti konsantrasyonunun (mg /mL) logaritması ile değişimi.

Literatürde misel solüsyonlarının DLS ile kritik misel konsantrasyonlarının ölçülebildiği de görüldü [82]. Şekil 4.26'da elde edilen grafikten yola çıkılarak CMC değeri 6  $\mu\text{g/mL}$  bulundu.

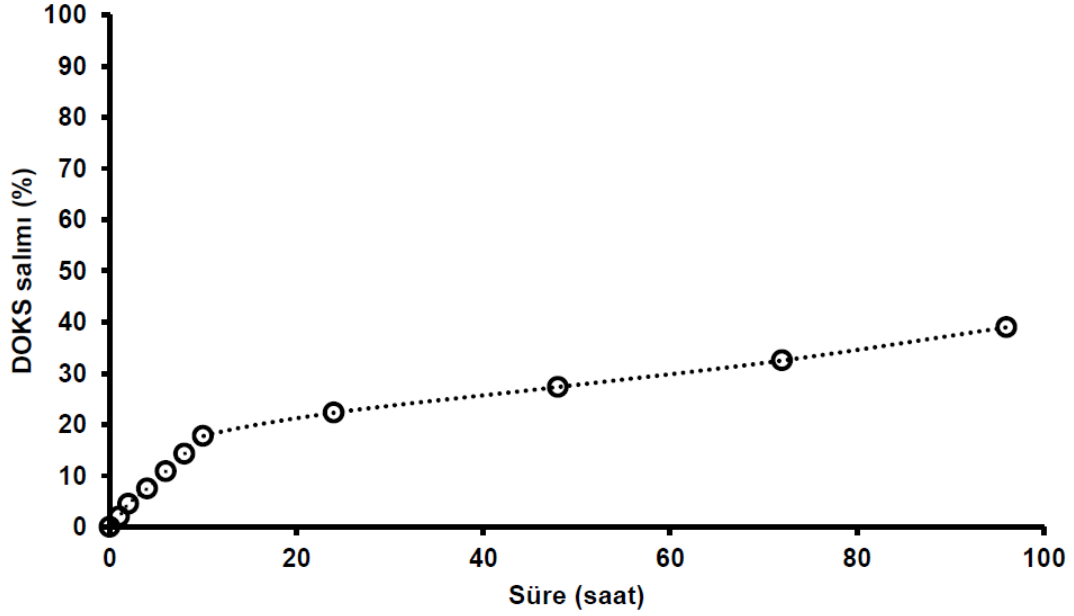


Şekil 4.26 : Saçılma yoğunluğunun (kcps) P(MMA-ko-AntMA)-b-P(PEGMA)-2 konsantrasyonu (mg/mL) ile değişimi.

#### 4.7 İlaç Salımı Çalışması

Potansiyel ilaç taşıyıcıları olarak ışığa duyarlı misellerin salım yeteneklerini tespit etmek için, model bileşik olarak antrasiklin antitümör ilacı olan DOKS, diyaliz yöntemiyle P(MMA-ko-AntMA)-b-P(PEGMA)-2 misellerine yüklendi. PBS tampon

çözeltisinde (pH=7.4) 37 °C’de inkübasyonu gerçekleştiren misellerin medyumlarından belirlenen süreler içerisinde örnekler alındı ve ölçümleri yapıldı. Kümülatif olarak birleştirilen sonuçlar sonrasında Şekil 4.27’de gösterildiği üzere salım grafiği elde edildi. İlk 10 saat içerisinde hızlı bir şekilde gerçekleşen salımın 96 saat sonucunda %33 oranına ulaştığı belirlendi.



Şekil 4.27 : P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 ile hazırlanan ilaç yüklü miselin 37 °C’de PBS solüsyonunda (pH=7.4) in vitro DOKS salım grafiği.

## 5. SONUÇ

Sonuçlar göz önüne alındığında, P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA) amfilik yıldız blok kopolimeri başarılı bir şekilde sentezlenmiş ve istenilen boyutlarda misel oluşturulup DOKS yüklenmiştir. MMA ve AntMA monomerleri ATRP ile polimerleştirildikten sonra, bu polimer moleküler makrobaşılatıcı olarak kullanılarak PEGMA monomerinin ATRP ile polimerizasyonu sağlanmıştır. Elde edilen bütün polimerlerin GPC, <sup>1</sup>H NMR, DSC ve UV-Vis ile karakterizasyonu sağlanmıştır. Işığa duyarlı antrasen molekülünün polimerin yapısında bulunduğu UV-Vis ölçümü ile desteklenmiştir.

P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-1 ve P(MMA-*ko*-AntMA)-*b*-P(PEGMA)-2 yıldız blok kopolimerleri ile hem boş hem de DOKS yüklü miseller oluşturulmuş, misellerin ortalama boyutları DLS ile ölçülmüştür ve TEM görüntüleri ile karşılaştırılmıştır. DLS ve TEM görüntülerinden elde edilen sonuçların birbiri ile tutarlılık gösterdiği gözlenmiştir. Antrasen grubunun misel içerisindeki dimerleşme davranışını incelemek için belirlenen sürede 350 nm dalga boyunda aydınlatma yapılarak UV-Vis ölçümleri alınmıştır. Dimerleşmenin UV absorpsiyonunda büyük bir azalmanın olduğu görülmüştür. Misellerin ilaç yükleme ve enkapsülasyon verimleri hesaplanmış ve literatürdeki değerlere benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Tez çalışmasından elde edilen misellerin hücre kültürü çalışmalarının da yapılması ile çalışmanın yayınlanması planlanmaktadır.



## KAYNAKLAR

- [1] **Liechty, W. B., Kryscio, D. R., Slaughter, B. V. and Peppas, N. A.** (2010). Polymers for drug delivery systems. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 1, 149-173.
- [2] **Braunecker, W. and Matyjaszewski, K.** (2007). Braunecker, W. A. & Matyjaszewski, K. Controlled/living radical polymerization: features, developments, and perspectives. *Prog. Polym. Sci.* 32, 93-146. *Progress in Polymer Science*, 32, 93-146.
- [3] **Coessens, V., Pintauer, T. and Matyjaszewski, K.** (2001). Functional polymers by atom transfer radical polymerization. *Progress in Polymer Science*, 26(3), 337-377.
- [4] **Otsu, T.** (2000). Iniferter concept and living radical polymerization. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 38(12), 2121-2136.
- [5] **Matyjaszewski, K. and Xia, J.** (2001). Atom Transfer Radical Polymerization. *Chemical Reviews*, 101(9), 2921-2990.
- [6] **Matyjaszewski, K.** (2012). Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP): Current Status and Future Perspectives. *Macromolecules*, 45(10), 4015-4039.
- [7] **Patten, T. E. and Matyjaszewski, K.** (1998). Atom Transfer Radical Polymerization and the Synthesis of Polymeric Materials. *Advanced Materials*, 10(12), 901-915.
- [8] **Matyjaszewski, K.** (1999). Transition Metal Catalysis in Controlled Radical Polymerization: Atom Transfer Radical Polymerization. *Chemistry – A European Journal*, 5(11), 3095-3102.
- [9] **Davis, K., O'Malley, J., Paik, H. J. and Matyjaszewski, K.** (1997). Effect of the counteranion in atom transfer radical polymerization using alkyl (pseudo)halide initiators. 38, 687-688.
- [10] **di Lena, F. and Matyjaszewski, K.** (2010). Transition metal catalysts for controlled radical polymerization. *Progress in Polymer Science - PROG POLYM SCI*, 35, 959-1021.
- [11] **Matyjaszewski, K. and Xia, J.** Fundamentals of Atom Transfer Radical Polymerization. *Handbook of Radical Polymerization* pp. 523-628):
- [12] **Krys, P. and Matyjaszewski, K.** (2017). Kinetics of Atom Transfer Radical Polymerization. *European Polymer Journal*, 89, 482-523.
- [13] **Matyjaszewski, K., Paik, H.-j., Zhou, P. and Diamanti, S. J.** (2001). Determination of Activation and Deactivation Rate Constants of Model Compounds in Atom Transfer Radical Polymerization. *Macromolecules*, 34(15), 5125-5131.
- [14] **Tang, W., Tsarevsky, N. V. and Matyjaszewski, K.** (2006). Determination of Equilibrium Constants for Atom Transfer Radical Polymerization. *Journal of the American Chemical Society*, 128(5), 1598-1604.
- [15] **Fischer, H.** (2001). The Persistent Radical Effect: A Principle for Selective Radical Reactions and Living Radical Polymerizations. *Chemical Reviews*, 101(12), 3581-3610.

- [16] **Mueller, A. H. E., Zhuang, R., Yan, D. and Litvinenko, G.** (1995). Kinetic Analysis of "Living" Polymerization Processes Exhibiting Slow Equilibria. 1. Degenerative Transfer (Direct Activity Exchange between Active and "Dormant" Species). Application to Group Transfer Polymerization. *Macromolecules*, 28(12), 4326-4333.
- [17] **Patten, T. E., Xia, J., Abernathy, T. and Matyjaszewski, K.** (1996). Polymers with Very Low Polydispersities from Atom Transfer Radical Polymerization. *Science*, 272(5263), 866.
- [18] **Tang, W. and Matyjaszewski, K.** (2007). Effects of Initiator Structure on Activation Rate Constants in ATRP. *Macromolecules*, 40(6), 1858-1863.
- [19] **Matyjaszewski, K., Göbelt, B., Paik, H.-j. and Horwitz, C. P.** (2001). Tridentate Nitrogen-Based Ligands in Cu-Based ATRP: A Structure–Activity Study. *Macromolecules*, 34(3), 430-440.
- [20] **Tang, W. and Matyjaszewski, K.** (2006). Effect of Ligand Structure on Activation Rate Constants in ATRP. *Macromolecules*, 39(15), 4953-4959.
- [21] **Matyjaszewski, K., Nakagawa, Y. and Jasieczek, C. B.** (1998). Polymerization of n-Butyl Acrylate by Atom Transfer Radical Polymerization. Remarkable Effect of Ethylene Carbonate and Other Solvents. *Macromolecules*, 31(5), 1535-1541.
- [22] **Tsarevsky, N. V. and Matyjaszewski, K.** (2007). "Green" Atom Transfer Radical Polymerization: From Process Design to Preparation of Well-Defined Environmentally Friendly Polymeric Materials. *Chemical Reviews*, 107(6), 2270-2299.
- [23] **Shen, Y., Tang, H. and Ding, S.** (2004). Catalyst separation in atom transfer radical polymerization. *Progress in Polymer Science*, 29(10), 1053-1078.
- [24] **Ma, I. Y., Lobb, E. J., Billingham, N. C., Armes, S. P., Lewis, A. L., Lloyd, A. W. and Salvage, J.** (2002). Synthesis of Biocompatible Polymers. 1. Homopolymerization of 2-Methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine via ATRP in Protic Solvents: An Optimization Study. *Macromolecules*, 35(25), 9306-9314.
- [25] **Matyjaszewski, K., Pintauer, T. and Gaynor, S.** (2000). Removal of Copper-Based Catalyst in Atom Transfer Radical Polymerization Using Ion Exchange Resins. *Macromolecules*, 33(4), 1476-1478.
- [26] **Munirasu, S., Deshpande, A. and Baskaran, D.** (2008). Hydrated Clay for Catalyst Removal in Copper Mediated Atom Transfer Radical Polymerization. *Macromolecular Rapid Communications*, 29(18), 1538-1543.
- [27] **Honigfort, M. E., Brittain, W. J., Bosanac, T. and Wilcox, C. S.** (2002). Use of Precipitons for Copper Removal in Atom Transfer Radical Polymerization. *Macromolecules*, 35(13), 4849-4851.
- [28] **Matyjaszewski, K. and Tsarevsky, N.** (2009). Matyjaszewski, K. & Tsarevsky, N. V. Nanostructured functional materials prepared by atom transfer radical polymerization. *Nat. Chem.* 1, 276-288. *Nature chemistry*, 1, 276-288.
- [29] **Davis, K. A., Matyjaszewski, K. and Höcker, H.** (2002). Statistical, gradient, block, and graft copolymers by controlled/living radical polymerizations. *Advances in Polymer Science*, 159, III-XII+1.

- [30] **Jakubowski, W., Juhari, A., Best, A., Koynov, K., Pakula, T. and Matyjaszewski, K.** (2008). Comparison of thermomechanical properties of statistical, gradient and block copolymers of isobornyl acrylate and n-butyl acrylate with various acrylate homopolymers. *Polymer*, 49(6), 1567-1578.
- [31] **Buzin, A. I., Pyda, M., Costanzo, P., Matyjaszewski, K. and Wunderlich, B.** (2002). Calorimetric study of block-copolymers of poly(n-butyl acrylate) and gradient poly(n-butyl acrylate-co-methyl methacrylate). *Polymer*, 43(20), 5563-5569.
- [32] **Shinoda, H. and Matyjaszewski, K.** (2001). Structural Control of Poly(Methyl Methacrylate)-g-poly(Lactic Acid) Graft Copolymers by Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP). *Macromolecules*, 34(18), 6243-6248.
- [33] **Coca, S. and Matyjaszewski, K.** (1997). Block Copolymers by Transformation of "Living" Carbocationic into "Living" Radical Polymerization. *Macromolecules*, 30(9), 2808-2810.
- [34] **Ren, J. M., McKenzie, T. G., Fu, Q., Wong, E. H. H., Xu, J., An, Z., Shanmugam, S., Davis, T. P., Boyer, C. and Qiao, G. G.** (2016). Star Polymers. *Chemical Reviews*, 116(12), 6743-6836.
- [35] **Helms, B., Guillaudeu, S. J., Xie, Y., McMurdo, M., Hawker, C. J. and Fréchet, J. M. J.** (2005). One-Pot Reaction Cascades Using Star Polymers with Core-Confined Catalysts. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(39), 6384-6387.
- [36] **Gao, H. and Matyjaszewski, K.** (2009). Synthesis of functional polymers with controlled architecture by CRP of monomers in the presence of cross-linkers: From stars to gels. *Progress in Polymer Science*, 34(4), 317-350.
- [37] **Pearson, D. S. and Helfand, E.** (1984). Viscoelastic properties of star-shaped polymers. *Macromolecules*, 17(4), 888-895.
- [38] **Hietala, S., Mononen, P., Strandman, S., Järvi, P., Torkkeli, M., Jankova, K., Hvilsted, S. and Tenhu, H.** (2007). Synthesis and rheological properties of an associative star polymer in aqueous solutions. *Polymer*, 48(14), 4087-4096.
- [39] **Nikos, H., Pispas, S., Pitsikalis, M., Iatrou, H. and Vlahos, C.** (1999). Asymmetric Star Polymers: Synthesis and Properties. Vol. 142, pp. 71-127):
- [40] **Holappa, S., Karesoja, M., Shan, J. and Tenhu, H.** (2002). Solution Properties of Linear and Branched Block Copolymers Consisting of Acidic and PEO Blocks. *Macromolecules*, 35(12), 4733-4738.
- [41] **Gao, H.** (2012). Development of Star Polymers as Unimolecular Containers for Nanomaterials. *Macromolecular Rapid Communications*, 33(9), 722-734.
- [42] **Morton, M., Helminiak, T. E., Gadkary, S. D. and Bueche, F.** (1962). Preparation and properties of monodisperse branched polystyrene. *Journal of Polymer Science*, 57(165), 471-482.
- [43] **Hadjichristidis, N., Pitsikalis, M., Pispas, S. and Iatrou, H.** (2001). Polymers with Complex Architecture by Living Anionic Polymerization. *Chemical Reviews*, 101(12), 3747-3792.
- [44] **Lapienis, G.** (2009). Star-shaped polymers having PEO arms. *Progress in Polymer Science*, 34(9), 852-892.

- [45] **Khanna, K., Varshney, S. and Kakkar, A.** (2010). Miktoarm star polymers: Advances in synthesis, self-assembly, and applications. *Polym Chem*, 1, 1171-1185.
- [46] **Chong, Y., Zainol, I. and Ooi, I.-H.** (2019). Miktoarm star polymers nanocarrier: synthesis, characterisation, and in-vitro drug release study. *Journal of Polymer Research*, 26.
- [47] **Kong, W., Li, B., Jin, Q., Ding, D. and Shi, A.-C.** (2009). Helical Vesicles, Segmented Semivesicles, and Noncircular Bilayer Sheets from Solution-State Self-Assembly of ABC Miktoarm Star Terpolymers. *Journal of the American Chemical Society*, 131(24), 8503-8512.
- [48] **Pispas, S., Hadjichristidis, N., Potemkin, I. and Khokhlov, A.** (2000). Effect of Architecture on the Micellization Properties of Block Copolymers: A2B Miktoarm Stars vs AB Diblocks. *Macromolecules*, 33(5), 1741-1746.
- [49] **Zamani, M., Rostamizadeh, K., Kheiri Manjili, H. and Danafar, H.** (2018). In vitro and in vivo biocompatibility study of folate-lysine-PEG-PCL as nanocarrier for targeted breast cancer drug delivery. *European Polymer Journal*, 103, 260-270.
- [50] **Sotiriou, K., Nannou, A., Velis, G. and Pispas, S.** (2002). Micellization Behavior of PS(PI)<sub>3</sub> Miktoarm Star Copolymers. *Macromolecules*, 35(10), 4106-4112.
- [51] **Ohno, K., Wong, B. and Haddleton, D. M.** (2001). Synthesis of well-defined cyclodextrin-core star polymers. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 39(13), 2206-2214.
- [52] **Wang, C. E., Stayton, P. S., Pun, S. H. and Convertine, A. J.** (2015). Polymer nanostructures synthesized by controlled living polymerization for tumor-targeted drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 219, 345-354.
- [53] **Tunca, U., Ozyurek, Z., Erdogan Bedri, T. and Hizal, G.** (2004). Novel miktofunctional initiator for the preparation of an ABC-Type miktoarm star polymer via a combination of controlled polymerization techniques. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 42, 4228-4236.
- [54] **Sakellariou, G.** (2012). Polymers with Star-Related Structures: Synthesis, Properties and Applications. pp. 29-111):
- [55] **Aghajanzadeh, M., Zamani, M., Rostamizadeh, K., Sharafi, A. and Danafar, H.** (2018). The role of miktoarm star copolymers in drug delivery systems. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 55(7), 559-571.
- [56] **Deng, Y., Zhang, S., Lu, G. and Huang, X.** (2013). Constructing well-defined star graft copolymers. *Polymer Chemistry*, 4(5), 1289-1299.
- [57] **Knop, K., Hoogenboom, R., Fischer, D. and Schubert, U. S.** (2010). Poly(ethylene glycol) in Drug Delivery: Pros and Cons as Well as Potential Alternatives. *Angewandte Chemie International Edition*, 49(36), 6288-6308.
- [58] **Zhang, L., Gu, F. X., Chan, J. M., Wang, A. Z., Langer, R. S. and Farokhzad, O. C.** (2008). Nanoparticles in Medicine: Therapeutic Applications and Developments. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 83(5), 761-769.

- [59] **Greish, K.** (2010). Enhanced Permeability and Retention (EPR) Effect for Anticancer Nanomedicine Drug Targeting. In S.R. Grobmyer, B.M. Moudgil, (Eds.), *Cancer Nanotechnology: Methods and Protocols* pp. 25-37). Totowa, NJ: Humana Press.
- [60] **Ahmad, Z., Shah, A., Siddiq, M. and Kraatz, H.-B.** (2014). Polymeric micelles as drug delivery vehicles. *RSC Advances*, 4(33), 17028-17038.
- [61] **Tadros, T.** (2013). Critical Micelle Concentration. In T. Tadros, (Ed.). *Encyclopedia of Colloid and Interface Science* pp. 209-210). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- [62] **Grimm, O., Wendler, F. and Schacher, F. H.** (2017). Micellization of Photo-Responsive Block Copolymers. *Polymers (Basel)*, 9(9), 396.
- [63] **Qiu, F., Wang, D., Zhu, Q., Zhu, L., Tong, G., Lu, Y., Yan, D. and Zhu, X.** (2014). Real-Time Monitoring of Anticancer Drug Release with Highly Fluorescent Star-Conjugated Copolymer as a Drug Carrier. *Biomacromolecules*, 15(4), 1355-1364.
- [64] **Newkome, G. R., Moorefield, C. N., Baker, G. R., Saunders, M. J. and Grossman, S. H.** (1991). Unimolecular Micelles. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 30(9), 1178-1180.
- [65] **Jin, X., Sun, P., Tong, G. and Zhu, X.** (2018). Star polymer-based unimolecular micelles and their application in bio-imaging and diagnosis. *Biomaterials*, 178, 738-750.
- [66] **Soliman, G. M., Sharma, R., Choi, A. O., Varshney, S. K., Winnik, F. M., Kakkar, A. K. and Maysinger, D.** (2010). Tailoring the efficacy of nimodipine drug delivery using nanocarriers based on A2B miktoarm star polymers. *Biomaterials*, 31(32), 8382-8392.
- [67] **Barner, L., Li, C. E., Hao, X., Stenzel, M. H., Barner-Kowollik, C. and Davis, T. P.** (2004). Synthesis of core-shell poly(divinylbenzene) microspheres via reversible addition fragmentation chain transfer graft polymerization of styrene. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 42(20), 5067-5076.
- [68] **Muthukrishnan, S., Plamper, F., Mori, H. and Müller, A. H. E.** (2005). Synthesis and Characterization of Glycomethacrylate Hybrid Stars from Silsesquioxane Nanoparticles. *Macromolecules*, 38(26), 10631-10642.
- [69] **Huang, Y., Dong, R., Zhu, X. and Yan, D.** (2014). Photo-responsive polymeric micelles. *Soft Matter*, 10(33), 6121-6138.
- [70] **Li, Y., Xiao, K., Zhu, W., Deng, W. and Lam, K. S.** (2014). Stimuli-responsive cross-linked micelles for on-demand drug delivery against cancers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 66, 58-73.
- [71] **Lin, J., Zhu, J., Chen, T., Lin, S., Cai, C., Zhang, L., Zhuang, Y. and Wang, X.-S.** (2009). Drug releasing behavior of hybrid micelles containing polypeptide triblock copolymer. *Biomaterials*, 30(1), 108-117.
- [72] **Englert, C., Nischang, I., Bader, C., Borchers, P., Alex, J., Pröhl, M., Hentschel, M., Hartlieb, M., Traeger, A., Pohnert, G., Schubert, S., Gottschaldt, M. and Schubert, U.** (2017). Photocontrolled Release of Chemicals from Nano- and Microparticle Containers. *Angewandte Chemie International Edition*, 57.

- [73] **Sauraj, Kumar, S. U., Kumar, V., Priyadarshi, R., Gopinath, P. and Negi, Y. S.** (2018). pH-responsive prodrug nanoparticles based on xylan-curcumin conjugate for the efficient delivery of curcumin in cancer therapy. *Carbohydrate Polymers*, 188, 252-259.
- [74] **Breton, G. W. and Vang, X.** (1998). Photodimerization of Anthracene. *Journal of Chemical Education*, 75(1), 81.
- [75] **Bouas-Laurent, H., Castellan, A., Desvergne, J.-P. and Lapouyade, R.** (2000). Photodimerization of anthracenes in fluid solution: structural aspects. *Chemical Society Reviews*, 29(1), 43-55.
- [76] **Kumar, C. V. and Asuncion, E. H.** (1993). DNA binding studies and site selective fluorescence sensitization of an anthryl probe. *Journal of the American Chemical Society*, 115(19), 8547-8553.
- [77] **Fry, D. W.** (1991). Biochemical pharmacology of anthracenediones and anthrapyrazoles. *Pharmacology & Therapeutics*, 52(1), 109-125.
- [78] **Nilsson, K. P. R. and Inganäs, O.** (2003). Chip and solution detection of DNA hybridization using a luminescent zwitterionic polythiophene derivative. *Nature Materials*, 2(6), 419-424.
- [79] **van Nostrum, C. F.** (2011). Covalently cross-linked amphiphilic block copolymer micelles. *Soft Matter*, 7(7), 3246-3259.
- [80] **Read, E. S. and Armes, S. P.** (2007). Recent advances in shell cross-linked micelles. *Chemical Communications*, (29), 3021-3035.
- [81] **Shi, Y., Cardoso, R. M., van Nostrum, C. F. and Hennink, W. E.** (2015). Anthracene functionalized thermosensitive and UV-crosslinkable polymeric micelles. *Polymer Chemistry*, 6(11), 2048-2053.
- [82] **Topel, Ö., Çakır, B. A., Budama, L. and Hoda, N.** (2013). Determination of critical micelle concentration of polybutadiene-block-poly(ethyleneoxide) diblock copolymer by fluorescence spectroscopy and dynamic light scattering. *Journal of Molecular Liquids*, 177, 40-43.

## ÖZGEÇMİŞ

**Ad-Soyad** : Fatih Genç  
**Doğum Tarihi ve Yeri** : 09.05.1994 – Bakırköy  
**E-posta** : gencfatih5@gmail.com

### ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : Erzurum Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi,  
Moleküler Biyoloji ve Genetik

### DİĞER YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER

**Genç F.**, Temel B. A., “Synthesis and Characterization of Photoresponsive Amphiphilic Star Copolymers as Drug Carriers”, *7th International BAU Drug Design Congress*, Istanbul, Türkiye, 19-21 Aralık 2019.