



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**NİŞASTA ESASLI BİYOUYUMLU POLİMERLERİN  
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

**Mehmet Koray GÖK**  
**Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı**  
**Kimyasal Teknolojiler Programı**

**Danışman**  
**Prof.Dr. Saadet K. PABUCCUOĞLU**

**Ocak, 2008**

**İSTANBUL**



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**NİŞASTA ESASLI BİYOUYUMLU POLİMERLERİN  
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

**Mehmet Koray GÖK**  
**Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı**  
**Kimyasal Teknolojiler Programı**

**Danışman**  
**Prof.Dr. Saadet K. PABUCCUOĞLU**

**Ocak, 2008**

**İSTANBUL**

Bu çalışma 25/01/2008 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Mühendisliğı Anabilim Dalı Kimyasal Teknolojiler programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Prof. Dr. Saadet K. Pabuccuoğılu (Danışman)

İstanbul Üniversitesi  
Mühendislik Fakültesi

Prof. Dr. Umur Dramur

İstanbul Üniversitesi  
Mühendislik Fakültesi

Prof. Dr. Gülten Atun

İstanbul Üniversitesi  
Mühendislik Fakültesi

Doç. Dr. Gamze Güçlü

İstanbul Üniversitesi  
Mühendislik Fakültesi

Doç. Dr. Tuncer Yalçinyuva

İstanbul Üniversitesi  
Mühendislik Fakültesi

Bu alışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin 594/15122006 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

## **ÖNSÖZ**

Lisans öğrenimimden bugüne kadar büyük bir sabırla ve emekle beni yetiştiren, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen çok değerli hocam Sayın Prof.Dr.Saadet PABUCCUOĞLU'na en içten dileklerle teşekkür ederim.

Proje grubunda birlikte yer aldığım, bu çalışmada ki in vitro çalışma planını yapan ve tez çalışmam boyunca gösterdiği her türlü destek ve yardımdan dolayı başta Sayın Prof.Dr.Serhat PABUCCUOĞLU'na olmak üzere Sayın Araş.Gör.Dr. Ümüt CİRİT ve Sayın Dr.Süleyman BACINOĞLU'na, biyoadezyon çalışmalarının yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof.Dr.Yıldız ÖZSOY ve Sayın Yard.Doç.Dr.Erdal CEVHER'e teşekkür ederim.

Manevi desteklerini her zaman arkamda hissettiğim başta Sayın Doç.Dr.Gamze GÜÇLÜ olmak üzere Sayın Yard.Doç.Dr. Tülin Banu İyim ve Sayın Araş.Gör.Serkan EMİK nezdinde tüm Kimyasal Teknolojiler Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, doğrularım ve hatalarımda yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen başta annem ve babam olmak üzere ablama ve enişteme, en zor anlarımda yardımına koşan dostlarıma, ve hayatımda varlığı ile çok önemli bir yere sahip olan nişanlım Araş.Gör.Asıl GAMSIZKAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

**Ocak, 2008**

**Mehmet Koray GÖK**

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
ŞEKİL LİSTESİ .....	V
TABLO LİSTESİ .....	VI
SEMBOL LİSTESİ .....	VII
ÖZET .....	VIII
SUMMARY .....	IX
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL KISIMLAR .....	3
2.1 BİYOMALZEMELER VE BİYOUYUMLULUK.....	3
2.2 BİYOMALZEME TÜRLERİ .....	4
2.2.1 Metalik Biyomalzemeler .....	5
2.2.2 Seramik Biyomalzemeler .....	5
2.2.3 Kompozit Biyomalzemeler .....	6
2.2.4 Polimer Biyomalzemeler ve Biyoyumlu Polimerler.....	7
2.2.4.1 Sentetik Polimerler.....	8
2.2.4.2 Doğal Polimerler .....	9
2.3 NİŞASTA .....	10
2.3.1 Nişastanın Yapısı.....	11
2.3.2 Nişastaya Uygulanan Modifikasyon İşlemleri.....	13
2.4 MUKOZAYA YAPIŞABİLEN SİSTEMLER.....	19
2.5 POLİMERLERDE MUKOZAYA YAPIŞABİLİRLİK .....	20
2.6 MUKOZAYA YAPIŞABİLİRLİĞİ VEYA BİYOYAPIŞABİLİRLİĞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER .....	31

2.6.1 Polimere İlişkin Faktörler .....	32
2.6.1.1 Molekül ağırlığı, zincir uzunluğu ve yapısı.....	32
2.6.1.2 Moleküler Esneklik.....	33
2.6.1.3 Şişme, Hidrasyon ve Jel Oluşturma Özellikleri .....	33
2.6.2 Ortama İlişkin Faktörler .....	33
2.7 BİYOUYUMLU POLİMERLERİN ELDE EDİLMESİNE VE UYGULAMASINA AİT YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	34
<b>3. MALZEME VE YÖNTEM.....</b>	<b>39</b>
<b>3.1 KİMYASAL MADDELER .....</b>	<b>39</b>
<b>3.2 CİHAZLAR VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>40</b>
<b>3.2.1 N-g-PAA Elde Edilmesi Yöntemi ve Reaksiyon Sistemi.....</b>	<b>40</b>
3.2.1.1 Graft Kopolimerlerin Saflaştırılması.....	41
<b>3.2.2 Tiolleme Reaksiyonlarında Kullanılan Yöntem ve Reaksiyon Sistemi..</b>	<b>41</b>
<b>3.2.3 Tiolle PAA-Nişasta Harman Elde Edilme Yöntemi ve Reaksiyon Sistemi .....</b>	<b>42</b>
<b>3.2.4 Ürünlerden Tablet Hazırlama Yöntemi.....</b>	<b>42</b>
<b>3.2.5 N-g-PAA Kopolimerlerine ve Tiollenmiş Ürünlere ve Bunlardan Hazırlanan Tabletlere Uygulanan Testler ve Kullanılan Cihazlar .....</b>	<b>43</b>
3.2.5.1 Graft Miktarı Tayini.....	43
3.2.5.2 Tiollenmiş Ürünlerin Tiol Grup İçeriğinin Saptanması.....	44
3.2.5.3 Tabletlerin Şişme İndekslerinin ve Matris Erozyon Değerlerinin Saptanması.....	45
3.2.5.4 In Vitro Biyoyapışabilirlik Çalışmaları .....	45
3.2.5.5 Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR) analizleri .....	46
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>47</b>
<b>4.1 N-G-PAA KOPOLİMERLERİN ELDE EDİLMESİNE AİT DENEMELER .....</b>	<b>47</b>
<b>4.2 TİOLLENMİŞ ÜRÜNLERİN ELDE EDİLMESİNE AİT DENEMELER .</b>	<b>54</b>
<b>4.3 TİOLE PAA-NİŞASTA HARMAN ELDE EDİLMESİNE AİT DENEMELER .....</b>	<b>56</b>
<b>4.4 N-G-PAA KOPOLİMERLERİNE UYGULANAN TEST SONUÇLARI....</b>	<b>56</b>
<b>4.4.1 N-g-PAA Kopolimerlerin Graft Tayini Sonuçları .....</b>	<b>57</b>

4.4.2 Tabletlerin Şişme İndeksi ve Matris Erozyon Test Sonuçları.....	57
4.4.3 In Vitro Biyoyapışabilirlik Testi Sonuçları .....	60
4.4.4 N-g-PAA Kopolimerlerine Uygulanan FTIR Analiz Sonuçları.....	64
<b>4.5 TİOLLENMİŞ ÜRÜNLERE UYGULANAN TEST SONUÇLARI .....</b>	<b>65</b>
4.5.1 Tiol Grubu Tayini Sonuçları.....	65
4.5.2 Tiollenmiş Ürünlere Ait FTIR Analiz Sonuçları.....	66
4.5.3 Tabletlerin Şişme İndeksi ve Matris Erozyon Test Sonuçları .....	68
4.5.4 In Vitro Biyoyapışabilme Test Sonuçları.....	69
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>73</b>
5.1 N-G-PAA KOPOLİMERLERİN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU	74
5.2 N-G-PAA KOPOLİMERLERDEN HAZIRLANAN TABLETLERİN ÖZELLİKLERİ .....	76
5.3 TİOLLENMİŞ ÜRÜNLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU.....	79
5.4 TİOLLENMİŞ ÜRÜNLERDEN HAZIRLANAN TABLETLERİN..... ÖZELLİKLERİ .....	82
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>84</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>93</b>



## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1	: Metalik Biyomalzeme ile Yapılan Diş İmplantı.....	5
Şekil 2.2	: Orta kulak implantı.....	6
Şekil 2.3	: Çeşitli türde yapay gözler.....	6
Şekil 2.4	: Amilozun Yapısı.....	12
Şekil 2.5	: Amilopektinin Yapısı .....	12
Şekil 2.6	: Nişastaya Uygulanan Kimyasal Modifikasyonlar .....	16
Şekil 2.7	: Mukozaya Yapışabilir Sistem .....	21
Şekil 2.8	: Poliakrilik asidin Cys ile Tiolleme Reaksiyonu Mekanizması .....	23
Şekil 2.9	: Kitosanın Glu ile Tiolleme Reaksiyonu Mekanizması.....	23
Şekil 2.10	: Kitosanın [A] 2-iminotiolan ve [B] TGA ile Tiolleme Reaksiyon Mekanizmaları .....	24
Şekil 2.11	: Nişastanın Cys ile Tiolleme Reaksiyonu Mekanizması .....	25
Şekil 2.12	: N-g-PAA Eldesine Ait Reaksiyon Mekanizması .....	27
Şekil 2.13	: [A] Tirole PMAA-Nişasta Harmanı, [B] Tirole Olmayan PMAA-Nişasta Harmanı .....	28
Şekil 2.14	: Tirole PAA-Nişasta Harmanı .....	29
Şekil 2.15	: Nişastanın Karbon Sülfür ile Tiolleme Reaksiyonu.....	29
Şekil 2.16	: Tiomerle Musin Arasındaki Etkileşim; [A] Tiol/Disülfür Değişim Reaksiyonu , [B] Oksidasyon Prosesi.....	30
Şekil 2.17	: Mukozaya Yapışabilirliği Etkileyen Faktörler .....	31
Şekil 3.1	: N-g-PAA Kopolimerlerin ve Tiollenmiş Ürünlerin Elde Edilmesinde Kullanılan Reaksiyon Sistemi .....	41
Şekil 4.1	: T8'e ait Ayrılma Kuvveti–Adezyon İşİ Grafiği .....	62
Şekil 4.2	: T10'a ait Ayrılma kuvveti – Adezyon İşİ Grafiği .....	62
Şekil 4.3	: T12'ye ait Ayrılma Kuvveti-Adezyon İşİ Grafiği.....	63
Şekil 4.4	: T16'ya ait Ayrılma Kuvveti-Adezyon İşİ Grafiği.....	63
Şekil 4.5	: Nişasta tiplerine ait FTIR spektrası .....	64
Şekil 4.6	: PİN ve Deneme 8, 10, 12, 16 ürünlerine ait FTIR spektrası .....	65
Şekil 4.7	: PİN ve Deneme 17 ürünlerine ait FTIR spektrası .....	67
Şekil 4.8	: PİN-g-PAA ve Deneme 19 ürünlerine ait FTIR spektrası .....	67
Şekil 4.9	: PAA ve Deneme 20,21 ürünlerine ait FTIR spektrası.....	68
Şekil 4.10	: T17 Ayrılma Kuvveti – Adezyon işİ Grafiği.....	71
Şekil 4.11	: T19 Ayrılma Kuvveti – Adezyon işİ Grafiği.....	71
Şekil 4.12	: T20 Ayrılma Kuvveti – Adezyon işİ Grafiği.....	72
Şekil 4.13	: T21 Ayrılma Kuvveti – Adezyon işİ Grafiği.....	72

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 2.1</b>	: Biyomalzemelerin Uygulama Alanları ve Malzeme Türleri.....	4
<b>Tablo 2.2</b>	: Doğal Polimerlerin Kullanım Şekilleri ve Alanları .....	9
<b>Tablo 2.3</b>	: Bazı Nişasta Türlerine ait % Amiloz İçeriği ve Jeatinizasyon Sıcaklığı.....	14
<b>Tablo 2.4</b>	: Modifikasyon Yöntemi, İlave Edilen Fonksiyonel Gruplar, Modifiye Nişastanın Özellikleri ve Kullanım Alanları .....	17
<b>Tablo 4.1</b>	: Graft Tayini Sonuçları.....	57
<b>Tablo 4.2</b>	: (N-g-PAA) Kopolimerleri ve Bunlardan Hazırlanan Tabletlerin pH 5 Laktat Tamponundaki Davranışları .....	58
<b>Tablo 4.3</b>	: (N-g-PAA) Kopolimerlerinden Hazırlanan Başarılı Olan Tabletlerin % Şişme İndeksi Değerleri (% SI) Değişimi .....	59
<b>Tablo 4.4</b>	: (N-g-PAA) Kopolimerlerinden Hazırlanan Başarılı Olan Tabletlerin Matris Erozyon (ME) Değerleri .....	59
<b>Tablo 4.5</b>	: N-g-PAA Kopolimerlerinden Hazırlanan Başarılı Olan Tabletlerin Adezyon İşi Değerleri.....	60
<b>Tablo 4.6</b>	: N-g-PAA Kopolimerlerinden Hazırlanan Başarılı Olan Tabletlerin Adezyon İşi Test Sonuçları .....	60
<b>Tablo 4.7</b>	: N-g-PAA Kopolimerlerinden Hazırlanan Başarılı Olan Tabletlerin Ayrılma Kuvveti Test Sonuçları (N) .....	61
<b>Tablo 4.8</b>	: N-g-PAA Kopolimerlerinden Hazırlanan Başarılı Olan Tabletlerin Ayrılma Kuvveti Test Sonuçları (N/cm <sup>2</sup> ).....	61
<b>Tablo 4.9</b>	: Tiol Grubu Tayini Sonuçları .....	66
<b>Tablo 4.10</b>	: Tiollenmiş Ürünlerden Hazırlanan Tabletlerin % Şişme İndeksi Değerleri (%SI) Değişimi .....	68
<b>Tablo 4.11</b>	: Tiollenmiş Ürünlerden Hazırlanan Tabletlerin Adezyon İşi Değerleri (N x mm).....	69
<b>Tablo 4.12</b>	: Tiollenmiş Ürünlerden Hazırlanan Tabletlerin Adezyon İşi Test Değerleri (mJ / cm <sup>2</sup> ).....	69
<b>Tablo 4.13</b>	: Tiollenmiş Ürünlerden Hazırlanan Tabletlerin Ayrılma Kuvveti Değerleri (N) .....	70
<b>Tablo 4.14</b>	: Tiollenmiş Ürünlerden Hazırlanan Tabletlerin Ayrılma Kuvveti Değerleri (N/cm <sup>2</sup> ).....	70

## SEMBOL LİSTESİ

<b>GA</b>	: Graft olan Akrilik Asit Miktarı
<b>N</b>	: Çözelti normalitesi
<b>F</b>	: Çözelti faktörü
<b>S</b>	: Sarfiyat
<b>E</b>	: Ekvalelen tartı
<b>GM</b>	: Graft Miktarı
<b>M</b>	: Örnek tartımı
<b>GE</b>	: Graft Etkinliği
<b>NM</b>	: Reaksiyonda kullanılan nişasta miktarı
<b>A</b>	: Reaksiyonda kullanılan akrilik asit miktarı
<b>T</b>	: Tiol grubu miktarı
<b>SI</b>	: Şişme İndeksi Değeri
<b><math>m_t</math></b>	: Tabletın su absorbladıktan sonraki tartımı
<b><math>m_o</math></b>	: Tabletın başlangıçtaki kuru tartımı
<b>ME</b>	: Matris erozyon değeri
<b><math>m_e</math></b>	: Tabletın 24 saatlik şişme sonrası kuru tartımı

## ÖZET

### **NİŞASTA ESASLI BİYOUYUMLU POLİMERLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

Biyoyumlu malzemeler canlı içerisindeki dokuların veya organların görevlerini yerine getiren veya onları destekleyen ve bu görevlerini yerine getirirken canlıya herhangi bir zarar vermeyen malzemelerdir. Biyoyumlu polimerler tıbbi uygulamalar açısından oldukça önemlidir. Bu uygulamalardan bir tanesi olan mukozaya yapışabilen sistemlerde, mukozaya yapışabilen biyolojik olarak uyumlu polimer yapıdaki taşıyıcı sistemler/matrisler kullanılmaktadır.

Bu tezle sunulan çalışmada, östrus senkronizasyonu amaçlı mukozaya yapışabilir biyoyumlu vajinal tabletlerin hazırlanmasında kullanılacak polimer taşıyıcı olan ve kaynaklarda bu amaçla kullanımına ait çalışmaya rastlanmayan nişasta esaslı polimerlerin sentezi, karakterizasyonu ve mukozaya yapışabilirlik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla çalışmada iki ana grup deneme gerçekleştirilmiştir. Birinci grup denemelerde özelliklerini karşılaştırmak için çeşitli tipte nişastalar (mısır (MN), pirinç (PİN), buğday (BN), patates (PN)), jelatinize edilerek ve edilmeden, çapraz bağlanma istenen örneklerde N,N'-metilen bisakrilamid (NMBA) kullanılarak, nişasta-graft- poliakrilik asit kopolimerleri (N-g-PAA), elde edilmiştir. İkinci grup denemelerde ise poliakrilik aside (PAA), jelatinize ve jelatinize olmamış PİN ve PİN-g-PAA kopolimerine L-sisteinhidroksilaminhidroklorür (Cys) kullanılarak tiolleme reaksiyonu yapılmıştır. Tiollemiş poliakrilik asit durumunda ise pirinç nişastasını ile harmanı hazırlanmıştır. Tüm nişasta esaslı modifiye polimerlerin yapıları Fourier Transform Infrared Spektroskopisi yöntemi (FTIR) kullanılarak aydınlatılmıştır ve graft ürünlerde % graft miktarı, tiolleme ürünlerinde ise tiol grubu miktarı tayinleri yapılmıştır. Ürünlerin mukozaya yapışabilirlik özelliklerini incelemek için bunlardan hazırlanan tabletlerin % şişme indeksi değerleri in vitro vajinal ortam olarak pH 5 laktat tamponunda, adezyon işi ve ayrılma kuvveti değerleri ise in vitro ortamda ve koyun vajina dokusu kullanılarak saptanmıştır.

Çalışmamızda jelatinize PİN-g-PAA kopolimeri iyi şişme, iyi mukozaya yapışabilme ve düşük erozyona sahip ve vajinal uygulamalar için uygun polimer matris olduğu belirlenmiştir.

## **SUMMARY**

### **SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF STARCH BASED BIOCOMPATIBLE POLYMERS**

The biocompatible materials can be substituted instead of the tissues or organs, or supported them in livings and not give damage to livings. Biocompatible polymers are very important for medical applications. One of these applications is that mucoadhesive and biocompatible polymer carrier system is used in the mucoadhesive system.

The aim of this study which has not been yielded any research in a literature survey, was that the biocompatible and mucoadhesive starch based polymer matrixes for using the vaginal hormone delivery system for the eustrus synchronisation in ewe, are synthesized, characterized and examined their mucoadhesive properties.

For this purpose, two main group experiments are carried out. In the first group experiments, starch-graft-poly(acrylic acid) (N-g-PAA) are prepared by using the various types of gelatinized/nongelatinized starch (rice, wheat, potatoes, maize), for the comparison to their properties. In the second experiments, poly(acrylic acid), gelatinized and nongelatinized rice starch, and rice starch based polyacrylic acid (P<sub>N</sub>-g-PAA) copolymers are thiolated by L-cysteinehydroxylaminhydrochloride (Cys) and thiolated poly(acrylic acid)-starch blends are prepared. All modified starch polymers were characterized by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and graft amount % of the graft copolymers and thiol groups of the thiomers were determined. Swelling index %, total work of adhesion and peak detachment force of the tablets were determined in pH 5 lactate buffer solution used as in vitro vaginal medium by using vaginal mucosa of ewe.

It is concluded that gelatinized P<sub>N</sub>-g-PAA copolymer containing NMBA prepared in this work has good swelling, the less erosion, well mucoadhesive and is suitable polymer matrix for vaginal applications.

## 1. GİRİŞ

Canlılardaki dokuların işlevlerini yerine getirme veya destekleme özelliğine sahip doğal veya sentetik malzemelere biyomalzemeler denilmektedir. Biyomalzemeler görevlerini yerine getirirken, canlının vücudu içerisindeki dokuların veya organların çalışmasına engel olmuyorsa veya herhangi bir zararlı etkiye (iltihaplanma gibi) sebebiyet vermiyorsa, yani canlının vücudu içerisinde uyumlu bir şekilde görevini yerine getiriyorsa bu malzemelere biyoyumlu malzemeler adı verilir. Biyoyumlu malzemeler, metaller, seramikler, kompozitler ve polimerler olarak sınıflandırılmaktadır.

Biyoyumlu polimerler; jel, boncuk, nanopartikül gibi çeşitli şekillerde ve bileşimlerde istenilen özelliklerin sağlanabilmesi açısından tıbbi uygulamaların içerisinde sıkça kullanılan biyomalzemelerdir. Biyoyumlu polimerlerin tıbbi uygulamalar içerisindeki kullanım alanlarından bir tanesi olan mukozaya yapışabilen veya biyoyapışabilen sistemler, kontrollü salınabilen ilaçların üretimi için, farmasötik teknolojilerde dikkate değer ölçüde önemlidir. Bu alandaki çalışmalar 1980'li yılların başından itibaren yoğunlaşmıştır. Parenteral ve oral tedavilerde kullanılan preparatlarda, etkinlik, uygulama sıklığı ve tekrarlı uygulamaların zorunluluğu gibi çeşitli problemler yaşanmaktadır. Bu problemlerin giderilmesi amacıyla kullanılan mukozaya yapışabilir bir polimer matrisin (taşıyıcı), uygulamada başlıca, ağız, burun, mide bağırsak sistemi ve vajina içerisine olmak üzere, ilacın, absorpsiyon merkezinde mukoza ile yoğun teması sonucunda ilacın veya etken maddenin, uzatılabilen sürelerde kontrollü salımları sağlanmaktadır. Dolayısıyla mukozaya yapışabilir bir taşıyıcının hem mukoza ile yoğun temasında hem de ilacın kontrollü salımında canlı içerisindeki biyoyumu oldukça önemlidir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, bilhassa mukozaya yapışabilirliği kuvvetlendirmek için, polimer mukus tabakası arasında kovalent olmayan bağlardan daha kuvvetli olan ve kovalent bağ oluşturma yeteneğine sahip, bulunduğu ortama kolaylıkla yapışabilen ve kontrollü ilaç salımını sağlayabilen yeni biyoyumlu polimerler geliştirilmiştir. Mukus tabakası ile kovalent bağları oluşturma yeteneğine sahip nişasta, kitosan, aljinat, selüloz ve selüloz türevleri gibi polimer matrise sahip yeni tip mukozaya yapışabilir biyoyumlu polimerler sentezlenmektedir. Doğal polisakkaritler yapışabilirlikleri düşük olduklarından doğrudan kullanılmayıp, modifikasyon reaksiyonları ile bu özellikleri iyileştirilmekte veya diğer bu özellikteki polimerlerle harmanları hazırlanarak kullanılmaktadır.

Bu tezle sunulan çalışmada, östrus senkronizasyonu amaçlı mukozaya yapışabilir biyoyumlu vajinal tabletlerin hazırlanmasında kullanılabilir polimer taşıyıcı olan ve kaynaklarda bu amaçla kullanımına ait çalışmaya rastlanmayan nişasta esaslı polimerlerin sentezi, karakterizasyonu ve mukozaya yapışabilirlik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## **2. GENEL KISIMLAR**

### **2.1 BİYOMALZEMELER VE BİYUYUMLULUK**

Biyomalzemeler, canlının vücudunda dokuların görevini yerine getirmek veya desteklemek amacıyla kullanılan malzemeler olup, metaller, seramikler, polimerler ve kompozitler olarak sınıflandırılmaktadır. Bu malzemelerin keşfedilmesi bilimsel anlamda yeni olmasına karşın, uygulamada tarihsel anlamda oldukça eskidir. Mısır mumyalarında bulunan yapay göz, burun ve dişler bunun en önemli kanıtıdır. Altının diş hekimliğinde kullanılması ise 2000 yıl öncesine dayanmaktadır. 19. yüzyılın ortalarından itibaren yoğunlaşan çalışmalar sonucunda bilimsel anlamda yeni kabul edilen bu biyomalzemelerin vücut içerisindeki kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır [1].

Biyouyumluluk kavramı biyomalzemeler açısından oldukça önemlidir. Bir malzemeye biyoyumlu diyebilmek için, malzemenin vücut sıvısı (örneğin kan) ile teması sırasında meydana gelen kimyasal etkileşim ve bu etkileşim sonucunda ortaya çıkan fizyolojik etkilerin vücuda zarar vermemesi veya etkinin en az diyebilececek düzeyde olması gerekmektedir. Yani insan vücudu içerisine yerleştirilen bir biyoyumlu malzeme, vücut içerisinde dokuların çalışmasına engel olmayıp, iltihaplanma, pıhtı oluşumu gibi yan etkilere sebebiyet vermemelidir [1-4].

Wintermantel ve Mayer biyoyumluluğun tanımını genişleterek 2'ye ayırmaktadırlar. Bunlardan birincisi olan yüzey uyumluluğu, vücutta kullanılan biyomalzemenin fiziksel, kimyasal ve biyolojik uygunluğu olarak tanımlanmakta olup, ikincisi olan yapısal uyumluluk ise biyomalzemenin, vücut dokularının gösterdiği mekanik davranışa sağladığı optimum uyum olarak tanımlanmaktadır. Tablo 2.1'de bu biyomalzemelerden bazılarının kullanım alanları verilmiştir [1-3].



Tablo 2.1 Biyomalzemelerin Uygulama Alanları ve Malzeme Türleri

UYGULAMA ALANI	MALZEME TÜRÜ
<u>İskelet Sistemi</u> Kemik Dolgu Maddesi Yapay, Tendon ve Bağlar	Poli(metil metakrilat) (PMMA) Teflon, Poli(etilen tereftalat)
<u>Kalp-Damar Sistemi</u> Kalp Damarı Protezleri Kalp Kapakçıkları	Teflon, Poli(etilen tereftalat) Paslanmaz Çelik, Karbon
<u>Organlar</u> Yapay Kalp	Poliüretan
<u>Duyu Organları</u> Göz İçi Lensler Kornea Bandajı	PMMA, Silikon Kauçuk, Hidrojeller Kolajen, Hidrojeller

## 2.2 BİYOMALZEME TÜRLERİ

Biyomalzemeler başlıca metaller, seramikler, kompozitler ve polimerler olmak üzere 4 ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar hakkında özet bilgiler aşağıda sunulmuştur.

### 2.2.1 Metalik Biyomalzemeler

Biyomalzemeler içerisinde geniş bir kullanım alanına sahip metalik biyomalzemelerin sentezinde, kristal yapısı ve güçlü metalik bağlar nedeniyle üstün mekanik özellik gösteren metal ve alaşımları kullanılmaktadır. Bu türlü malzemeler, ortopedik uygulamalarda (kemik yenileme), yüz ve çene cerrahisinde (diş implantı), ve kalp damar cerrahisinde (yapay kalp parçaları) kullanılmaktadır. Metalik biyomalzemelerin kullanımındaki biyouyumluluğun önemi kullanım alanları açısından oldukça önemlidir. Bu yüzden bu biyomalzemeler hazırlanırken kullanılan alaşımın in vitro ve in vivo uygulamalarında vücut sıvısının pH'sına göre biyouyumluluğuna dikkat etmek ve korozyon etkisini de unutmamak gerekir. Burada kullanılan malzemeler ise; Çelik, krom-kobalt-molibden içeren alaşımlar, titanyum-titanyum alaşımları, altın, dental amalgam ve platindir [2,5,6]. Şekil 2.1'de metalik biyomalzemenin diş implantı olarak kullanımı görülmektedir [2].



Şekil 2.1 Metalik Biyomalzeme ile Yapılan Diş İmplantı

### 2.2.2 Seramik Biyomalzemeler

Kilin, seramik çanak veya çömleğe dönüştürülmesi ile başlayan seramik devrimi, son 40 yıl içerisinde vücudun zarar gören veya işlevini yitiren parçaların tamiri ya da yeniden yapılandırılması ile hız kazanmıştır. Seramik biyomalzemeler sağlık sektöründe çok çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır. Gözlük camları, termometreler, doku kültür kapları, endoskopide kullanılan fiber optikler gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Özellikle dişçilikte dolgu maddesi olarak kullanılmakta ve bu tip malzemelere de diş seramikleri denilmektedir. Yapısal işlevlerine göre en çok tercih edilen biyoseramikler; yüksek mekaniksel dayanım gösteren, yüksek biyouyumlu, korozyona karşı direnci

yüksek olan yani biyoinert malzemelerden alümina ve zirkonya ile kalsiyum-fosfat seramiği olan ve yüksek biyoyumuşluğu nedeniyle tercih edilen hidroksiapatitdir [1,7,8]. Şekil 2.2-2.3'de seramik biyomalzemelerin orta kulak implantı ve yapay göz olarak tıbbi uygulamadaki kullanımı görülmektedir [2].



Şekil 2.2 Orta kulak implantı



Şekil 2.3 Çeşitli türde yapay gözler

### 2.2.3 Kompozit Biyomalzemeler

Metal, seramik ve polimer olarak bilinen malzeme tiplerinin üç ya da ikisinin makro ya da nano boyutta karışım oluşturarak en iyi özelliklerini bir arada toplamak veya ortaya yeni bir özellik çıkarmak amacıyla birleştirilmesiyle elde edilen malzemelere kompozit malzemeler denilmektedir. Ortaya çıkan malzeme; çoğu zaman kendisini meydana getiren malzemelerden mukavemet, tokluk, elastisite gibi özellikleriyle daha nitelikli hale gelmektedir. Kompozitler, yüksek dayanma ve düşük elastik modülüne sahip olduklarından dolayı özellikle ortopedik uygulamalar için kullanılmaktadır. Metal alaşımları ve seramikler radyo-opak olduklarından X-ışınları radyografisinde problem yaratırlar. Oysa ki kompozit malzemelerde radyo-şeffaflık ayarlanabilir. Hafif oluşları ve üstün mekanik özellikleri göz önüne alındığında, kompozitler bu tür görüntüleme cihazlarının yapısal bileşenleri olarak son derece uygundur. Son yıllarda özellikle biyoseramiklerle (hidroksiapatit, alümina vs.) biyopolimerlerin (poli-L-laktid, polikaprolakton vs.) karışımından hazırlanan kompozit malzemeler tıbbi uygulamalar açısından dikkat çekmektedir [1,9-12].

#### 2.2.4 Polimer Biyomalzemeler ve Biyoyumlu Polimerler

Polimerler en basit tanımı ile “mer” veya “monomer” adı verilen basit birimlerin çok sayıda aynı veya farklı bir şekilde kimyasal bağlarla bağlanarak oluşturduğu yüksek molekül ağırlıklı birleşiklerdir. Tekrarlanan monomerin yapısına bağlı olarak polimerler, tek bir monomer biriminin tekrarlanması ile oluşuyorsa “homopolimer”, iki monomerin karışımından oluşuyorsa “kopolimer” olarak tanımlanır ve diziliş bakımından lineer diğer adıyla zincirsel, dallanmış veya üç boyutlu şebeke yapı (çapraz bağlı) şekilde olmaktadır. Eğer polimer zinciri üzerinde dizili atomların hepsi aynı türden ise bu polimerler “homozincir”, farklı atomlar ise “heterozincir” polimerler olarak adlandırılırlar. Fiziksel durumlarına göre ise polimerler, amorf(gelişi güzel yapı), kristal (düzenli yapı) ve yarı-kristal (yarı düzenli) olarak tanımlanmaktadır [13,14].

Polimer biyomalzemeler; implant, protez, doku mühendisliği, diş, ilaç salım sistemleri gibi birçok medikal uygulamada kullanılmaktadır [15]. Canlı içerisine yerleştirildiğinde doku, organ veya vücut işlevlerini yerine getiren veya destekleyen biyomalzemelerden biri olan biyoyumlu polimerlerin çeşitli yönleri göz önüne alındığında bileşiklerin kaynağına göre sınıflandırılması sentetik ve doğal polimerler şeklinde yapılabilmektedir;

1. Sentetik Polimerler; Bunlar monomerlerinden başlayarak endüstride sentez edilen polietilen, polyesterler, poliamidler, gibi organik polimerlerdir.
2. Doğal Polimerler; Bunlar ise başlıca, yaşamla ilgili birçok faaliyetin yürütülmesinde rol alan DNA, RNA olmak üzere, nükleik asit esaslı olan polinükleotidler, protein grubunu içeren polipeptidler ve nişasta, selüloz, kitin gibi polisakkaritlerdir [13-17].

#### 2.2.4.1 Sentetik Polimerler

Genellikle karbon ve hidrojenle oluşan organik polimerlerdir. Bunlar haricinde silisyum (Si), azot (N) ya da fosfor (P) atomlarından oluşan inorganik polimerlerde yine sentetik polimer çeşitlerindedir. Sentetik biyouyumlu polimerlerin tıbbi uygulamalarda kullanımı oldukça yaygındır. Bu malzemelere örnek verecek olursak;

- Polimetil metakrilat (PMMA), oda sıcaklığında camsı halde bulunduğu için göz içi lensler ve sert kontak lenslerde kullanılmaktadır [4].
- 2-hidroksimetil metakrilat (poli(HEMA)); Hidrojellerin ilk biyomedikal uygulaması olan poli(HEMA), kauçugsu yapıda, doğal dokuya benzeyen, biyolojik uyumu iyi olan bir polimerdir. Yumuşak kontak lenslerde kullanılan bu malzeme çapraz bağlayıcı olarak etilenglikol dimetakrilatın bulunduğu ortamda polimerizasyonla hidrojel yapısında elde edilir [18,19].
- Yüksek yoğunluklu polietilen (PE); Alçak yoğunluklu PE sterilizasyon sıcaklığına dayanıklılığı düşük olduğu için yüksek yoğunluklu PE kateterlerde, yüksek molekül ağırlıklı olanı ise yapay kalça protezlerinde ve bunların yanında ameliyat ipliklerinde, kontak lenslerde de kullanılmaktadır [1,4].
- Politetrafloroetilen (PTFE); Hem ısısal hem de kimyasal açıdan oldukça karardır, su absorblaması düşüktür. Gore-Tex olarak bilinen hidrofobik formu damar protezlerinde kullanılır [1,4].
- Polidimetil siloksan (PDMS); Biyolojik uyumu iyi olan bu silikon esaslı polimerler kolay işlenebilirler ve birçok etkin maddeye geçirgenlikleri fazladır. Dolayısıyla kateterlerde, bazı damar protezlerinde ve yüksek oksijen geçirgenliği gerektiren solunum cihazlarında kullanılmaktadır [18].
- Poliüretanlar (PU); Kauçugsu, geçirgen ve biyolojik olarak parçalanabilen bu sentetik biyopolimerler, kanla uyusabilirlikleri çok iyi olduğundan özellikle kalp-damar uygulamalarında tercih edilirler [1].

#### 2.2.4.2 Doğal Polimerler

Tabiattaki canlı varlıkların bünyelerinde oluşturulmuş bozunduğu veya parçalandığı zaman çevreye herhangi bir zararı olmayan doğal polimerler, “biyopolimerler” olarak adlandırılmaktadır. Yaşamla ilgili birçok faaliyetin yürütülmesinde rol alan DNA, RNA olmak üzere, nükleik asit esaslı olan polinükleotidler, protein grubunu içeren polipeptidler ve nişasta, selüloz, kitin gibi polisakkaritler doğal biyoyumlu polimerler sınıfında bulunmaktadır. Biyolojik ortamdaki makromoleküllere benzerliklerinden dolayı canlı vücudunda istenmeyen reaksiyonlara yol açmazlar yalnız şekillendirilmelerindeki güçlük ve immünojenik yani bağışıklığa yol açmaları dezavantajları arasında sayılmaktadır. Kullanım alanlarına ve kullanım şekillerine ilişkin bilgiler Tablo 2.2’de verilmiştir [1].

Tezle sunulan çalışmada doğal polimerlerden nişasta kullanıldığı için, buna ait bilgiler aşağıda Bölüm 2.3’de detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 2.2 Doğal Polimerlerin Kullanım Şekilleri ve Alanları

KULLANIM ŞEKLİ	KULLANIM ALANI
Çözelti / Jel	Kozmetik, ilaç salım sistemleri, hücre kültürü
Sünger	Hücre kültürü, yara ve deri örtü materyali, ilaç salım sistemi
Küre / Mikroküre	İlaç salım sistemi, hücre kültürü için taşıyıcı
İnce içi boş tüp	Tübüler doku malzemesi, sinir hücre rejenerasyonu
Membran	Yara örtü materyali, dializ membranı, kornea koruyucusu, bel kemiği cerrahisi
Toz / Rijit Form	İlaç salım sistemi, kemik dolgu ve onarımı

## 2.3 NİŞASTA

Nişasta beyaz toz halde, mısır, pirinç, patates ve buğday gibi bütün yeşil yapraklı bitkilerin ve sebzelerin köklerinde, tohumlarında veya meyvelerinde depolanmış halde ve bitkinin büyük bir karbonhidrat rezervi olarak bulunmaktadır [20,21].

Nişasta gıdaları insanların geçmiş ve bugünkü dönemlerinin besinlerinde genellikle bulunan bir madde olması dolayısıyla pratikteki endüstriyel kullanımdaki ve sonraki dönemlerdeki gelişimi çok eski zamanlara dayanmaktadır. Buğday nişastası ilk olarak Mısırlılar tarafından M.Ö. 3500-4000 yılları arasında papirüs elyaflarının bağlanmasında yapıştırıcı olarak kullanılmıştır. M.S. 23-74 yılları arasında yaşamış olan tarihçi ve filozof, Caius Plinius Secundus (Pliny The Elder), M.Ö. 130 yıllarına ait tanımlanmış dokümanların mürekkep absorblamayı sağlaması ve yazım için verimli pürüzsüz bir yüzey elde etmek için papirüslerin buğday nişastası ile modifiye edildiğini bulmuştur [20-23].

Nişastanın bir çok alanda çeşitli amaçlar için kullanılmasının başlıca nedenleri aşağıda özetlenmiştir;

- Gıda ve kimya endüstrisindeki gelişimlerin içinde nişastanın bulunuşu,
- Düşük fiyattaki nişastanın sürekli uygunluğunun mevcudiyetini sağlayan faktörler,
- Özel yeni nişastaların tarımsal gelişiminin mümkün olması,
- Moleküler yapı ve fiziksel davranışlar arasındaki ilişkinin kimyacı tarafından iyi bir şekilde anlaşılabilmesidir [22].

Doğal polimerlerden biri olan nişasta, sadece insanların beslenmesi ile ilgili önem taşımamaktadır. Nişasta; tekstilde haşıl maddesi olarak, gıda, kağıt yüzeyine

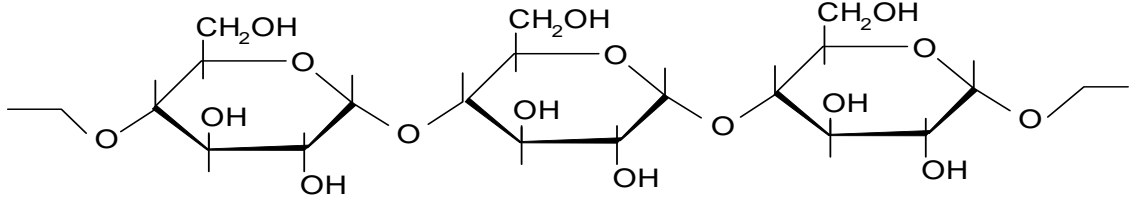
muamelede geniş ölçüde kullanılmaktadır. Birçok endüstride doğal kurutucu olarak da kullanılmaktadır [21].

### 2.3.1 Nişastanın Yapısı

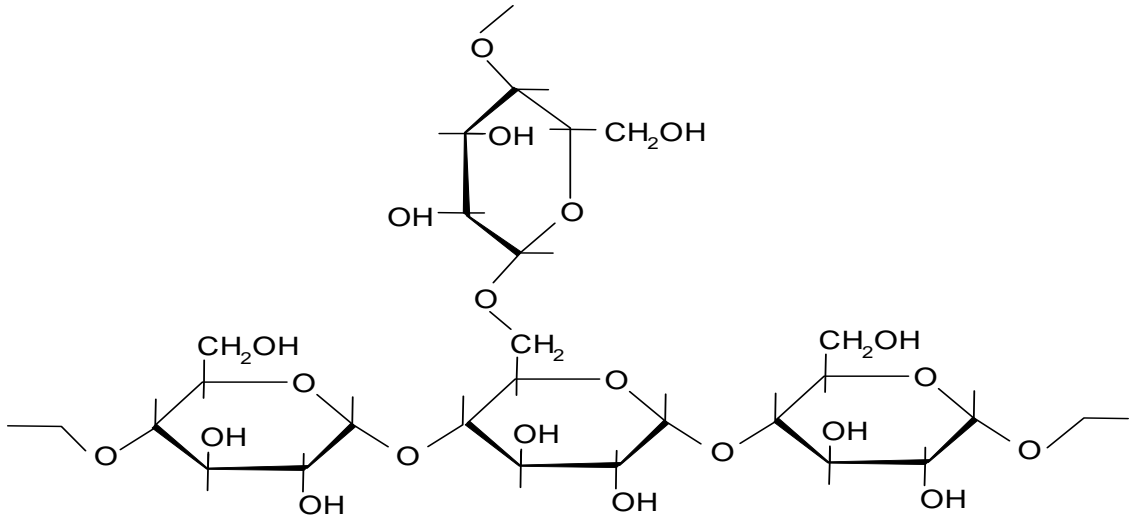
Modifiye edilerek özellikleri değiştirilebilen ve dolayısıyla çok sayıda endüstriyel uygulamada kullanılabilen nişasta, selüloz ve kitine oranla doğada yüksek miktarda bulunan ve kimyasal yapısı başlıca zincirsel yapıdaki amiloz ve dallanmış yapıdaki amilopektin ünitelerinden meydana gelmiş olan polisakkarit grubu doğal makromoleküldür [23]. Kapalı formülü  $(C_6H_{10}O_5)_n$  şeklinde gösterilebilir. Nişasta yapısındaki temel ünite D-glikozdur. Amiloz ve amilopektin oranı sırasıyla 1:3 şeklindedir [21,24].

Farklı bitki kaynaklarından elde edilen nişasta türlerinin benzer özelliklerindeki ufak farklılıklara rağmen amiloz ve amilopektin yapıları arasında fiziksel özellikler ve kimyasal yapı bakımından önemli farklar vardır. Bunlardan birincisi amiloz; dallanmamış, heliks şeklinde bükülmüş, değişik büyüklükte, 100-2000 D-glukopiranoz birimlerinin  $\alpha$ -1,4-glikozit bağları ile bağlanmasından meydana gelmiş zincirsel polisakkarit zincirlerinden oluşmuştur (Şekil 2.4 ) [23]. Amilopektin ise dallanmış olup 1500 veya daha fazla glukopiranoz birimlerinden oluşmuştur. Burada  $\alpha$ -1,4 bağlarının yanında  $\alpha$ -1,6 bağları da mevcuttur yani amilopektinin yapısında; amiloz ve kendisinde bulunan bir yarı asetalin, hidroksil grubunun, öteki yapının 4. C atomundaki hidroksil grubu ile bağlanarak ve  $H_2O$  çıkışı sağlanarak oluşan  $\alpha$ -1,4 bağlarının yanında, zincirlerinin her birinin bir ucu 1. C atomu ile başka zincirin 6. C atomuna bağlanarak elde edilen  $\alpha$ -1,6 bağları bulunmaktadır (Şekil 2.5 ) [23]. Amiloz nişastanın suda çözünen bileşeni, amilopektin ise suda çözünmeyen bileşenidir [20,22]. Bu yapılar birbirinden iyotla ayrılabilir. Amiloz yani zincirsel yapı iyotla mavi rengi verirken, dallanmış bileşen olan amilopektin ise kırmızı-menekşe rengini verir [20].





Şekil 2.4 Amilozun Yapısı



Şekil 2.5 Amilopektinin Yapısı

Nişasta içerisindeki amiloz bileşeni modifiye edilerek gözenekliliği ve yüzey özellikleri oldukça iyi hale gelebilmektedir [24]. Nişasta içerisindeki bir diğer bileşen amilopektin içerisindeki yani dallanmış yapıdaki yüksek primer hidroksil grubunun bulunması yüksek adsorbsiyon kapasitesi sağlamaktadır. Mesela mısırın işlenmemiş kısmı içerisinde adsorbsiyon malzemesi olan nişasta, enerji verimi prosesi denilen yılda 750 milyon galondan fazla etil alkolün kuruması için alkol üretiminde kurutucu olarak kullanılmaktadır [25].

### 2.3.2 Nişastaya Uygulanan Modifikasyon İşlemleri

Nişastaya moleküler yapısı itibariyle birçok modifikasyon reaksiyonu uygulanabildiğinden farklı özellikteki nişasta esaslı bileşikler elde edilebilir. Böyle özellikleri değiştirilmiş nişastalara modifiye nişasta denilmektedir [20]. Modifiye nişasta türevleri; glukosidik bağların bölünmesi (dekstrin ile asit modifikasyonu) veya yeni fonksiyonel grup oluşumu (oksidasyon boyunca karbonil grup oluşumu) veya serbest hidroksil grupların yer değiştirmesi (eterifikasyon veya esterifikasyon) veya çapraz bağlanma reaksiyonları ile elde edilmektedir [24].

Nişastaya uygulanan modifikasyonlar başlıca fiziksel modifikasyonlar, bozundurucu olmayan modifikasyonlar ve kimyasal ayrışma (enzimatik olarak) şeklindeki modifikasyonlar olarak sıralanabilir.

Hidrotermal iyileştirmeler, radyasyon, ve basınç iyileştirmeleri uygulanan fiziksel modifikasyon metotlarıdır. Nişasta tanecikleri soğukta suyu belirli bir miktarda absorbladığından bu oranda şişme kapasitesine sahiptir. Bu nedenle molekül içi misel yapısı elastikiyet derecesi bakımından sınırlılık göstermektedir. Isı veya uygun bir kimyasal bileşiğin etkisi ile nişastanın sulu süspansiyona karşı ilgisi, hidrojen bağlarının ayrılmasıyla zayıflamaktadır. Nişasta taneciklerinin bu ileri derecedeki hidrasyonu ve dolayısıyla geri dönüşümsüz şişmesi işlemine jelatinizasyon adı verilmektedir [22-24]. Tablo 2.3 de bazı nişasta türlerine ait jelatinizasyon sıcaklıkları görülmektedir [23].

Tablo 2.3 Bazı Nişasta Türlerine ait % Amiloz İçeriği ve Jeatinizasyon Sıcaklığı

Nişasta Tipi	Jelatinizasyon Sıcaklığı (°C)	% Amiloz İçeriği
Mısır Nişastası (MN)	62-72	22-28
Yüksek Amilopektinli Mısır Nişastası	63-72	0.8
Yüksek Amilozlu Mısır Nişastası	66-92	55-85
Buğday Nişastası (BN)	58-64	17-27
Pirinç Nişastası (PIN)	68-78	0-28
Beyaz Patates Nişastası (PN)	59-68	22
Tapiyoka Nişastası	49-70	16.5-22

Diğer bir hidrotermal modifikasyon ise nişastanın tavllanmasıdır. Burada ise tanecik haldeki nişasta fazla miktardaki su içerisinde, camsı geçiş sıcaklığı (T<sub>g</sub>) üzerinde fakat jelatinizasyon sıcaklığı altında ısıtılır. Jelatinize edilmemiş nişasta durumunda tavlamanın nişastanın özellikleri üzerinde bazı önemli değişiklikler yaptığı belirtilmiştir [26]. Diğer taraftan tüm nişasta tanecikleri aynı zamanda şişmezler, yani aynı şişme davranışında bulunmazlar dolayısıyla nişastanın şişmesi geniş bir sıcaklık aralığında olmaktadır. Taneciğin şişmesi nişastanın giderek daha fazla su tutması ile olur, fakat bu şekilde gerçek çözelti elde edilemez, bu ancak basınç altında otoklavda yapılabilir. Şişmiş veya çözülmüş nişasta yeniden dehidrate olarak çökmeye başlar. Bu sırada çözelti yüzeyinde zar meydana gelir. Nişastanın orijinal hali olan çözünmeyen hale dönüşmesine yani eski hale dönüşmesine retrogradasyon denmektedir. Burada

retrograde olan nişastadaki amiloz bileşenidir, çözeltide kalan ise amilopektin bileşenidir [20].

Ön jelatinizasyon bütün nişasta modifikasyonları arasında en basit olanıdır. Bu tip modifiye edilmiş nişastalar, yenilebilir ürünlerin hazırlanmasında oldukça elverişli olup, ürün hazırlanmasında kullanılan diğer bileşenlerle homojen bir süspansiyon oluşturmaya yardımcı olmaktadır. Bunun yanında duvar kağıdı yapıştırıcıları olarak da kullanılmaktadır. J. Holm ve arkadaşları yaptıkları çalışmada buğday nişastasına farklı ısıl işlemler uygulayarak meydana gelen iyileştirmeleri incelemiştir [24].

Nişastaya uygulanan bir modifikasyon reaksiyonu da dekstrinizasyon reaksiyonudur. Bu modifikasyon türünde nişasta, su içerisinde farklı pH'larda ısıl işleme tabi tutularak modifiye edilmektedir. Ortamın pH'sına bağlı olarak beyaz dekstrin, İngiliz yapıştırıcısı veya sarı dekstrin gibi ürünler elde edilmektedir [27].

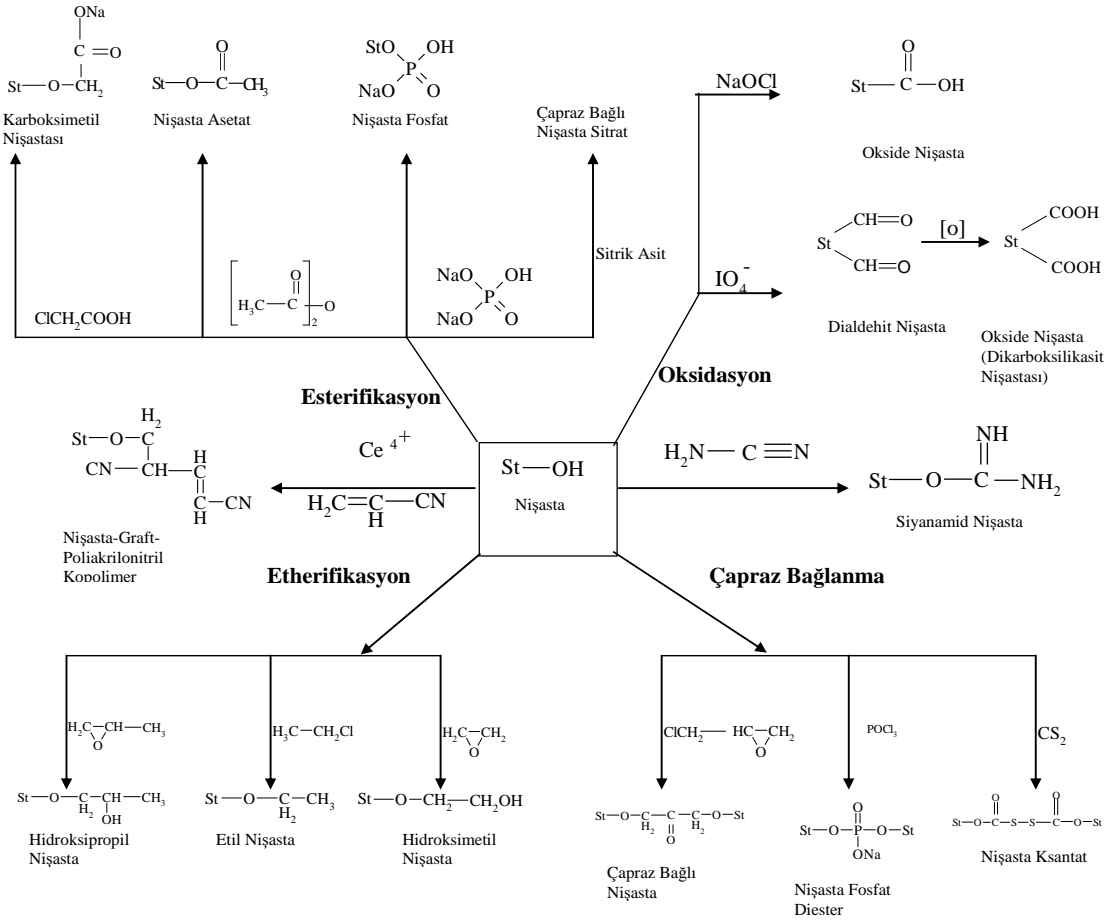
Bir diğer modifikasyon çeşidi ise nişastanın radyasyonla modifiye edilmesidir. Radyasyona maruz kalma süresine bağlı olarak çeşitli çapraz bağlanma derecelerinde, molekül ağırlığında nişastalar elde edilmektedir [28].

Nişasta taneciklerinin yüzey modifikasyonları, nişastada istenilen özelliklerin modifiye edilmesi açısından başka bir reaksiyon çeşididir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmada ise lipitlerle yapılan yüzey modifikasyon işlemlerinin nişastanın jelatinizasyon özellikleri üzerine etkisi olduğu ortaya koyulmuştur [29].

Nişastanın bozunduruucu olmayan modifikasyonları yani serbest hidroksil gruplarının yer değiştirme reaksiyonları nişastanın şişme, çözünme özellikleri, bozunma karakteristikleri ve fonksiyonel davranışları üzerine etki etmektedir. İyonik ve hidrofilik

modifiye edilen nişastalar modifiye edilmeyen nişastalara oranla daha iyi özellikte nişasta vermektedir [24].

Nişasta ile ilgili kimyasal modifikasyonlar Şekil 2.6’da görülmektedir [24]. Modifiye nişastaların özellikleri ve avantajları ise Tablo 2.4’de sunulmuştur [24]. Modifiye edilen nişastaların çoğu yiyecek endüstrisi dışında birçok endüstride de kullanım alanı bulmaktadır. Mesela nişastanın alkil esterleri tekstilde bitirme işlemlerinde kullanılmaktadır. Nişasta asetatı yüksek konsantrasyonda soğuk suda kolay çözünebilir özelliğinden dolayı kağıt ve tekstil endüstrisinde kullanılmaktadır [30].



Şekil 2.6 Nişastaya Uygulanan Kimyasal Modifikasyonlar

Tablo 2.4 Modifikasyon Yöntemi, İlave Edilen Fonksiyonel Gruplar, Modifiye Nişastaların Özellikleri ve Kullanım Alanları

Modifikasyon Yöntemi	İlave Edilen Fonksiyonel Grup	Özellikleri ve Kullanım Alanları
Ön jelatinizasyon	–	Soğuk suda dağılma Hazır yiyeceklerde
Dekstrinizasyon	–	Fırın ürünlerinde
Anyonik Yerdeğiştirme	Karboksimetil-Fosfat-Asetat	Soğukta kararlı hal Dondurulmuş yiyeceklerde
Kasyonik Yerdeğiştirme	Kuaterner Amonyum	Düşük jelatinizasyon sıc. Kağıt, tekstil ve kaplama endüstrilerinde
Hidroksipropilasyon	Hidroksipropil	Düşük sıcaklıkta kararlı Şekerli yiyeceklerde
Çapraz Bağlanma	Fosfat Ester - Epiklorhidrin	Bozunmaya karşı kararlı, Jelleşme özelliği Şuruplarda, pudinglerde
Oksidasyon	Dialdehid veya Dikarboksilik asid	Amino grupları ile çapraz bağlanma özelliği Deri sektörü Yapışkanlarda su dayanımı
Asid veya Enzim Hidrolizi	Glikosidik bağ parçalanması	Bozunma artışı Şekerlemeler, pastalarda
Graft Reaksiyonu	Vinil-Akrilik	Biyobozunabilirlik Biyobozunabilen ambalajlarda

Yiyecek endüstrisinde de, nişasta jelatinleşme sıcaklığının altında seyreltik asitle muamele ederek veya enzimle yapılan hidroliz sonucunda asetal bağları koparılıp amiloz ve amilopektin zincirleri kısaltılarak viskozitesi düşük nişastalardan olan dekstrin, maltoz, dekstroz (glukoz), nişasta şurubu ve nişasta şekeri gibi maddeler elde edilmektedir. Bu maddeler nem alıcı, dondurmada stabilizör, duvar kağıtlarında yapıştırıcı olarak ve tekstil baskı boyalarında geliştirici olarak kullanılmaktadır [24].

Nişasta sitratları yüksek katyonik özellik göstermektedirler. Reaksiyon; maksimum reaksiyon verimliliği, düşük çapraz bağlanma ve maksimum karboksil içeriği olacak şekilde kontrol edilmektedir. Bu malzeme endüstriyel atık sularda suyun saflaştırılmasında, ağır metal iyonlarını uzaklaştırmada yani toksikliği azaltmada kullanılmaktadır [31].

Nişasta alkenil süksinat esterlerin eldesi, nişastanın sulu fazda alkenil süksinik anhidrit ile reaksiyonu sonucunda gerçekleşmektedir. Elde edilen ürün stabilize yağ-su emülsiyonlarında kullanılarak yüzey aktif özellik göstermektedir [32].

Hidroksietil nişasta, nişastanın etilen oksitle reaksiyonu ile hazırlanmaktadır ve alyuvarlar için koruyucu ajan olarak görev yapmaktadır [33]. Hidroksi propilasyon ile modifikasyon ise hem nişasta ile uyumlu hem de toksisite açısından güvenilir bir modifikasyon çeşididir. Bu şekilde modifiye olan nişastalar hem yüksek molar yer değiştirme hem de yüksek şişme gücü gösterirler. Bu malzemedен yapılan nişastalar biyobozunabilir filmler yapımında yüksek film oluşturma özelliğine sahiptir [34].

Son yıllarda kullanılan yeni bir nişasta tipi ise dayanıklı nişastadır. Dayanıklı nişastalar normal nişastalara göre polisakkaritin bağırsaktaki fermantasyonunu daha fazla arttırmaktadır ve bu sayede diyet yapan insanlar için kullanılmaktadır. Mesela kimyasal modifiye edilmiş nişasta türevlerinden fosforilasyon reaksiyonu ile fosforillenmiş

nişasta dayanıklı nişasta türlerindedir. Bunun dışında yüksek sıcaklığa ve düşük pH'a dayanım sağladığı gibi şişen nişasta granüllerinin stabilitesini artırmaktadır. Aynı zamanda hazırlanan nişasta fosfat diesterleri de jelleşmeyi ve bozunmayı engellemektedir [35].

Nişastanın diğer bir modifikasyon şekli de epiklorhidrin, fosfor oksiklorür, metafosfat, sitrik veya adipik asid gibi reaktiflerle molekül içi çapraz bağlanmadır. Çapraz bağlanma ile nişasta modifikasyonu molekülün hidrojen bağlarını güçlendirirken granülün şişmesini engeller. Çapraz bağlanma aynı zamanda bozunmaya karşıda dayanım sağlamaktadır [30].

Oksidasyon ise nişastanın fizikokimyasal özelliğinde değişiklik yapmak için elverişli bir yöntemdir [24]. Hipoklorid veya potasyum permanganat ile oksidasyon şu an kullanılanlar arasında en eski metotlardandır. Dialdehid nişastaları medikal uygulamalarda kimyasal temizleyici olarak kullanılmaktadır [30]. Nitrik asid oksidasyonu ile modifiye olmuş nişastalar tekstilde terbiyede, diyet yiyeceklerde yağ önleyici olarak kullanılmaktadır. Çok yüksek derecede okside edilen nişasta, çapraz bağ oluşumunu sağlayarak su absorpsiyonunu azaltmaktadır. Oksidasyon reaksiyonu ile modifiye edilmiş nişasta bileşikleri mürekkep kalınlaştırıcı, deterjan maddesi ve kaplamada kullanılmaktadır [24].

## **2.4 MUKOZAYA YAPIŞABİLEN SİSTEMLER**

Biyoyapışabilirlik bilhassa mukozaya yapışabilirlik kavramı kontrollü salınabilen ilaçların üretimi için, farmasötik teknolojilerde dikkate değer ölçüde önem kazanmıştır. Bu nedenle 1980'li yılların başından itibaren, mukozaya yapışabilen biyolojik olarak uyumlu makromoleküler yapıdaki taşıyıcı sistemlerin üretimi alanındaki çalışmalar yoğunlaşmıştır. Biyoyapışabilirlik, polimerlerin biyolojik bir substrata bağlanması olarak tanımlanmaktadır. Mukozaya yapışabilirlik ise, sentetik veya doğal/biyo makro



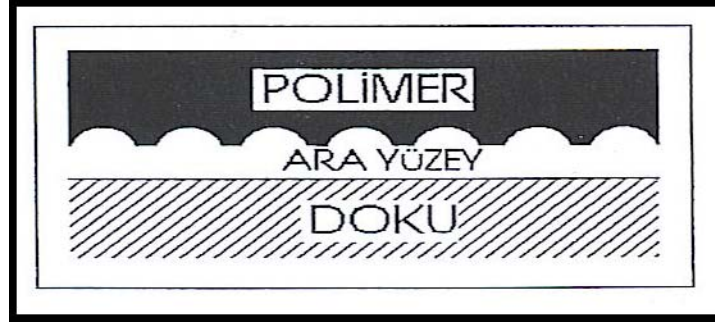
moleküllerin, ağız ve vajina mukozası gibi mukozal dokulara yapışabilme yeteneği olarak tanımlanır [36-38].

Bilindiği gibi ilaç uygulama şekilleri, klasik anlamda ağızdan yutulmak suretiyle, kas veya damar içerisine enjeksiyonla yapılmaktadır. Bu uygulama şekillerinde, bilhassa ağız yoluyla olanlarda, bazı ilaçların yoğun karaciğer metabolizması dolayısıyla biyoyoumluluğunun düşük olması, yan etkilerin artması, enjeksiyon durumunda ise hastanın acı çekmesi, tahrişe ve abse oluşumuna neden olması başlıca dezavantajlardır. Mukozaya yapışabilir bir taşıyıcı olması durumunda uygulamada ise başlıca, ağız, burun, mide bağırsak sistemi ve vajina içerisine olmak üzere, ilacın absorpsiyon merkezinde mukoza ile yoğun temas sonucunda, uzatılabilen sürelerde kontrollü salımları gerçekleştirilebilmektedir. Dolayısıyla ilacın biyoyoumluluğu arttırılabilir, ilaç dozunun salım frekansı (miktar ve sıklık) değiştirilebilir, başka bir deyişle hastaya uygunluğu iyileştirilebilir [36,37,39].

## **2.5 POLİMERLERDE MUKOZAYA YAPIŞABİLİRLİK**

Çeşitli tipteki doğal ve sentetik biyoyoumlu polimerler mukozaya yapışabilir özellik kazandırılabilir veya varsa bu özellikleri iyileştirilebilir. Polimer ile mukoza tabakası arasındaki yapışabilmeyi sağlayan/adezif bağların oluşması için 3 bölge bulunmaktadır. Buna ait şema Şekil 2.7’de sunulmuştur [18].

- Biyoyapışabilir (biyoadezif) materyalin yüzeyi
- Mukozanın üst tabakası
- Mukoza ile biyoyapışabilir materyal arasındaki ara yüzey



Şekil 2.7 Mukozaya Yapışabilir Sistem

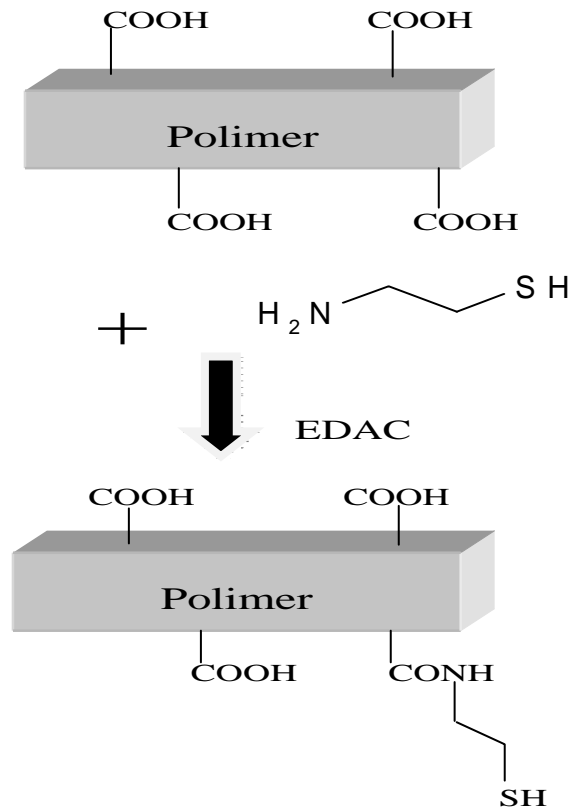
Mukozaal membranlarda meydana gelen biyoyapışabilirliğin aşamaları; biyoyapışabilir materyal ile mukoza tabakası arasındaki ara yüzeyin nemlenmesine bağlı olarak polimerin şişmesi, polimer ile mukus makromoleküllerin karşılıklı olarak yüzeyler arası etkileşimi ve düşük enerjili bağların oluşması şeklinde olmaktadır [18,40]. Polimerlerin mukozaya yapışabilme özelliğini sağlayan düşük enerjili bağlar, başlıca mukusun glikoproteinleri ile iyonik etkileşimler, hidrojen bağları, Van der Waal's kuvvetleri gibi kovalent olmayan bağlar esasına dayanan etkileşimlerinden ileri geldiği kabul edilmektedir. Bu etkileşimler sonucunda musin ile polimer arasındaki yüzeyde elektrostatik, hidrofobik veya hidrojen bağlarının oluşumu sağlanarak mukus tabakalarına polimer zincirlerinin difüzyonu gerçekleşmektedir [40,41].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, bilhassa mukozaya yapışabilirliği kuvvetlendirmek için, polimer mukus tabakası arasında kovalent olmayan bağlardan daha kuvvetli olan ve kovalent bağ oluşturma yeteneğine sahip, hidrofilik yapıda sulu çözeltilerle temas ettiklerinde hidrate olup şişebilen, bulunduğu ortama kolaylıkla yapışabilen ve kontrollü ilaç salımını sağlayabilen yeni polimerler geliştirilmiştir. Başka bir deyişle mukus tabakası ile kovalent bağları oluşturma yeteneğine sahip yeni tip mukozaya yapışabilir polimerler sentezlenmektedir [36-41].

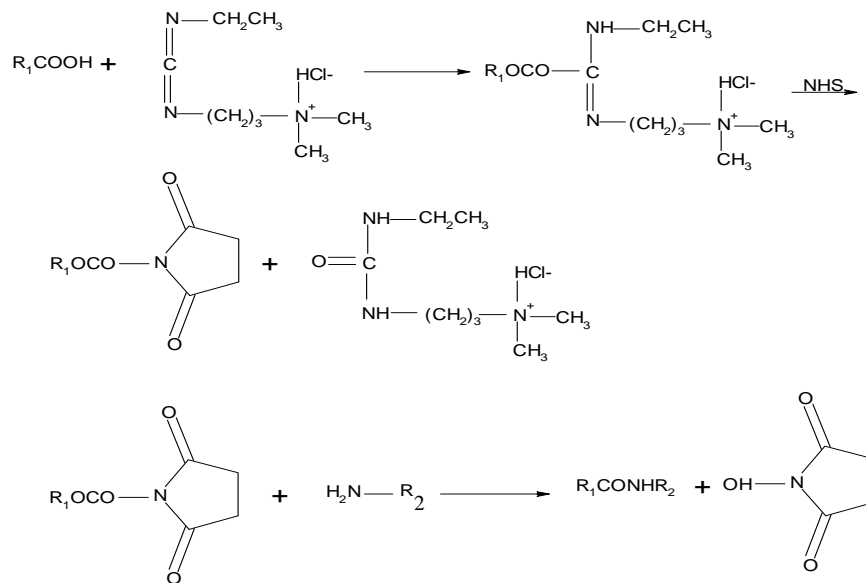
Polimerlerin matris olarak kullanıldıkları ürünler genellikle progesteron, testosteron gibi hormon takviyesi veya in vitro fertilizasyon sonrası hormonal takviye amaçlı kullanıldıkları gibi, antibiyotik ve mantar önleyici ilaç uygulaması şeklinde de

kullanılabilirler [42-45]. Bu amaçla polimer matris olarak, nişasta, kitosan, aljinat, selüloz ve selüloz türevleri gibi, doğal polisakkaritler, yüksek biyoyumlulukları ve hidrofilitelikleri nedeniyle tercih edilirler [36,39,46]. Ancak bu doğal polimerlerin, biyoyapışabilirlikleri düşük olduklarından doğrudan kullanılmayıp, modifikasyon reaksiyonları ile yapışabilir özellikleri iyileştirilir veya diğer bu özellikteki polimerlerle harmanlanarak kullanılırlar. Modifikasyon, başlıca, makromolekülün yapısında bulunan yan dallarda tiol molekülleri içeren grupların bulunmasını sağlayacak şekilde reaksiyonların gerçekleştirilmesi veya doğal polimerlere genellikle akrilik esaslı monomerlerin graft reaksiyonu yapılarak yeni graft kopolimerlerin elde edilmesi şeklinde uygulanmaktadır [37, 40].

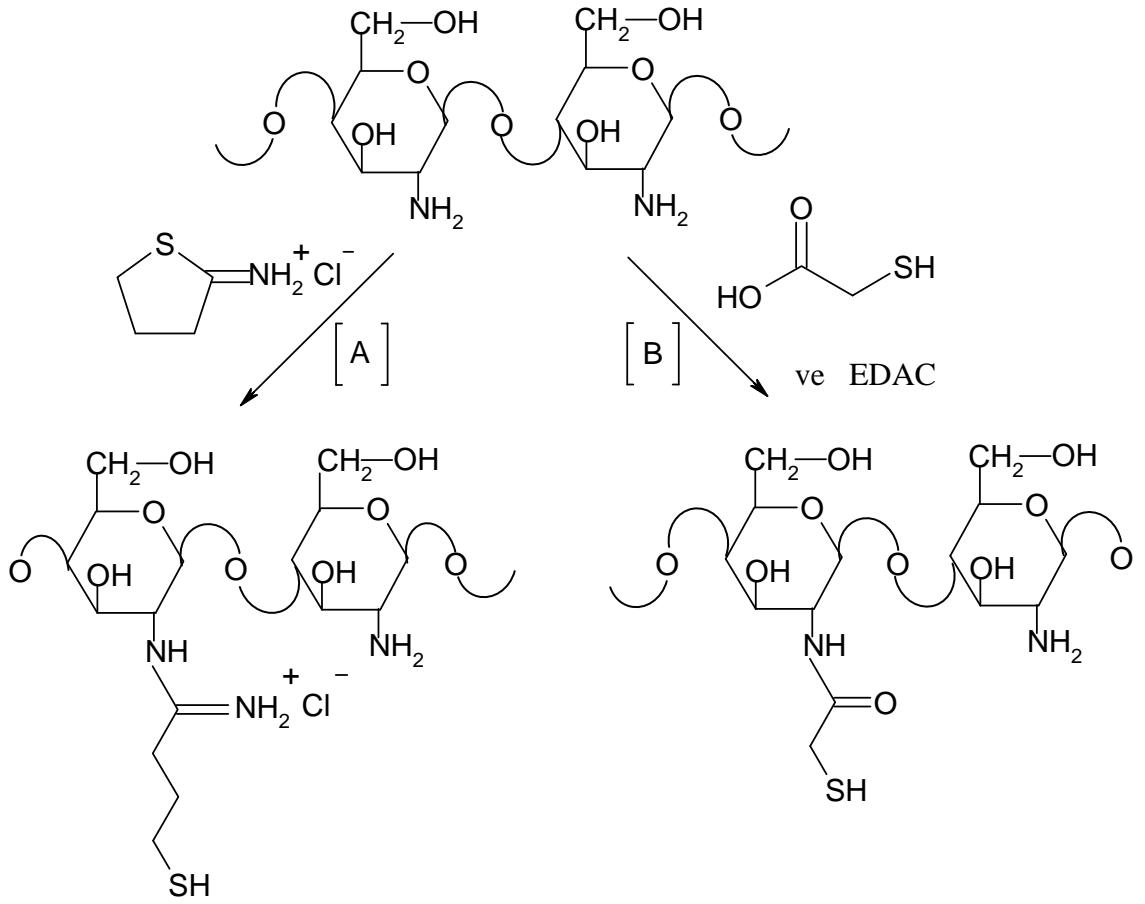
Makromolekülün yapısında bulunan yan dallarda tiol molekülleri içeren grupların bulunmasını sağlayan modifikasyonlar; polimerik biyomalzeme ile tiolleme vasıtası arasındaki kondenzasyon veya halka açılması reaksiyonu ile gerçekleşmektedir. L-Sistein (Cys), glutatyon (Glu), tioglikolik asit (TGA) ve 2-iminotiolan, makromolekülü tiollemek için kullanılan bazı tiolleme vasıtalarıdır. Tiolleme reaksiyonu; polimerik biyomalzemenin 1-Etil-3-dimetilaminopropil karbodiimid hidroklorür (EDAC) vasıtası ile aktive edilmiş karboksilik asit, amid veya hidroksil grubu ile tiolleme vasıtalarının aktif grupları (Cys; amid grubu, Glu; karboksilik asit grubu, TGA; hidroksil grubu) arasında uygun pH'da oda sıcaklığında kondenzasyon veya halka açılması reaksiyonu (2-iminotiolan) ile gerçekleşmektedir. Elde edilen ürünler diyaliz ve liyofilizasyon işlemleri ile saflaştırılarak biyoyumlu polimer olarak kullanılır. Şekil 2.8-2.10'da sentetik örneğin poliakrilik asit ve bu konuda çok sayıda çalışma yapılmış olan doğal polimerlerden örneğin kitosan gibi polimerik biyomalzemelerin çeşitli tiolleme vasıtaları ile gerçekleşen tiolleme reaksiyonlarının mekanizması verilmiştir [37,47-50].



Şekil 2.8 Poliakrilik asidin Cys ile Tiolleme Reaksiyonu Mekanizması

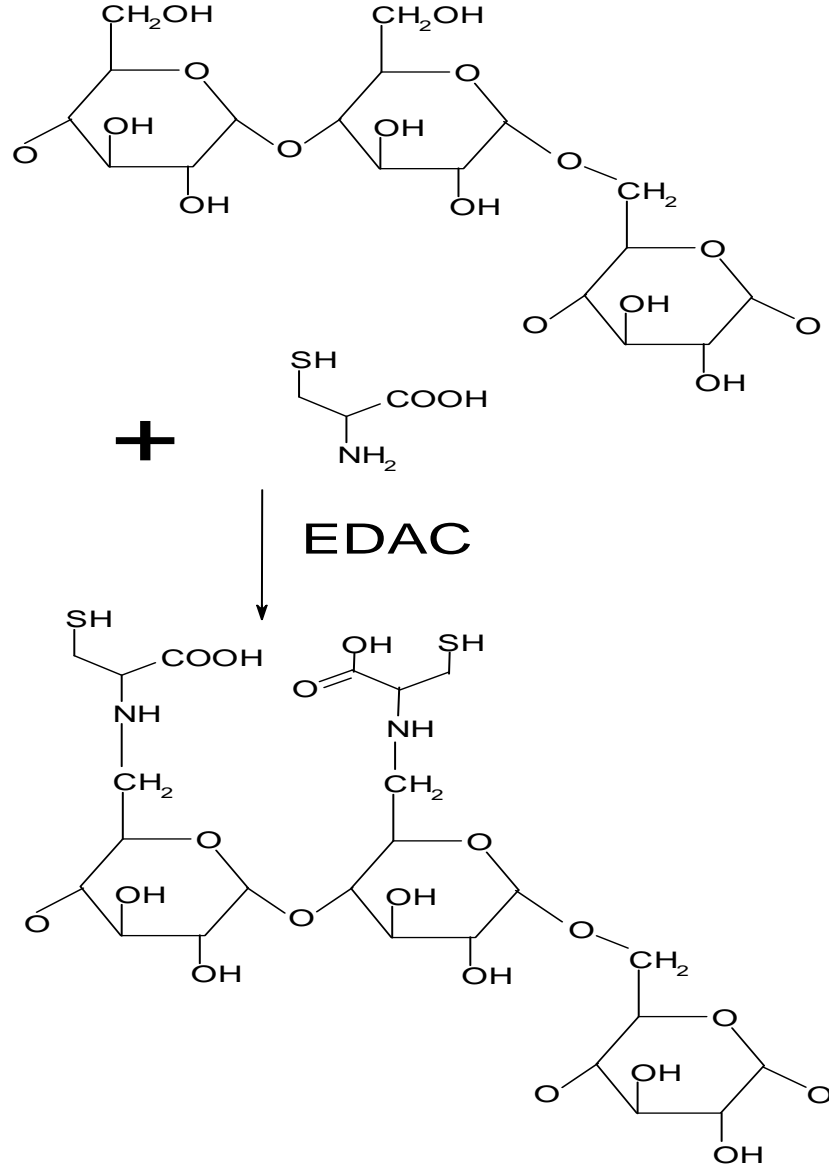


Şekil 2.9 Kitosanın Glu ile Tiolleme Reaksiyonu Mekanizması



Şekil 2.10 Kitosanın [A] 2-iminotiolan ve [B] TGA ile Tiolleme Reaksiyon Mekanizmaları

Çalışmamızda gerçekleştirilen bir grup denemede çeşitli tipteki nişastaların (mısır, pirinç, buğday, patates) molekülünde bulunan metilol grupları EDAC ile aktive edilerek, uygun pH ve sıcaklıkta Cys ile tiolleme reaksiyonları gerçekleştirildiğinden aşağıda Şekil 2.11’de buna ilişkin muhtemel reaksiyon belirtilmiştir.

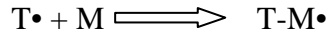
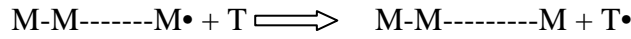


Şekil 2.11 Nişastanın Cys ile Tiolleme Reaksiyonu Mekanizması

Graft kopolimerler grubunda ise daha çok nişasta üzerine vinil monomerlerinin (genellikle akrilik esaslı monomerlerin) graft edilmesi ile elde edilen nişasta esaslı graft kopolimerler bulunmaktadır [42,44,51-53]. Nişasta esaslı graft kopolimerlerin elde edilmesi için başlıca üç yöntem önerilmektedir [21].

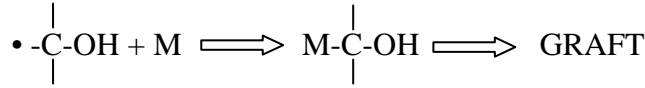
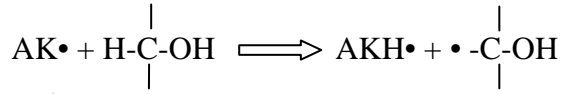
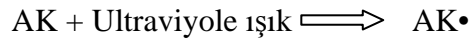
- 1. Zincir Transferi;** Bu yöntem nişasta graft kopolimerlerin eldesinde en basit yöntemdir. Ancak polisakkaritlerin, zincir transfer vasıtası olarak etkinliği düşük olduğu için graft etkinliği de düşük olmaktadır.

T= Transfer Vasıtası ; M= Monomer ; M-M-----M•= Büyüyen polimer radikali

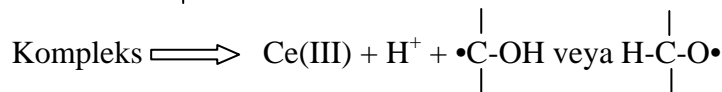
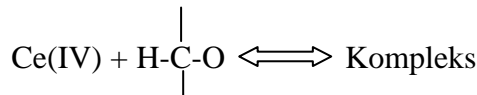


- 2. Fiziksel Aktivasyon;** Polimerizasyon başlaması için gerekli olan serbest radikaller fizikokimyasal yöntemlerle oluşturulabilir.

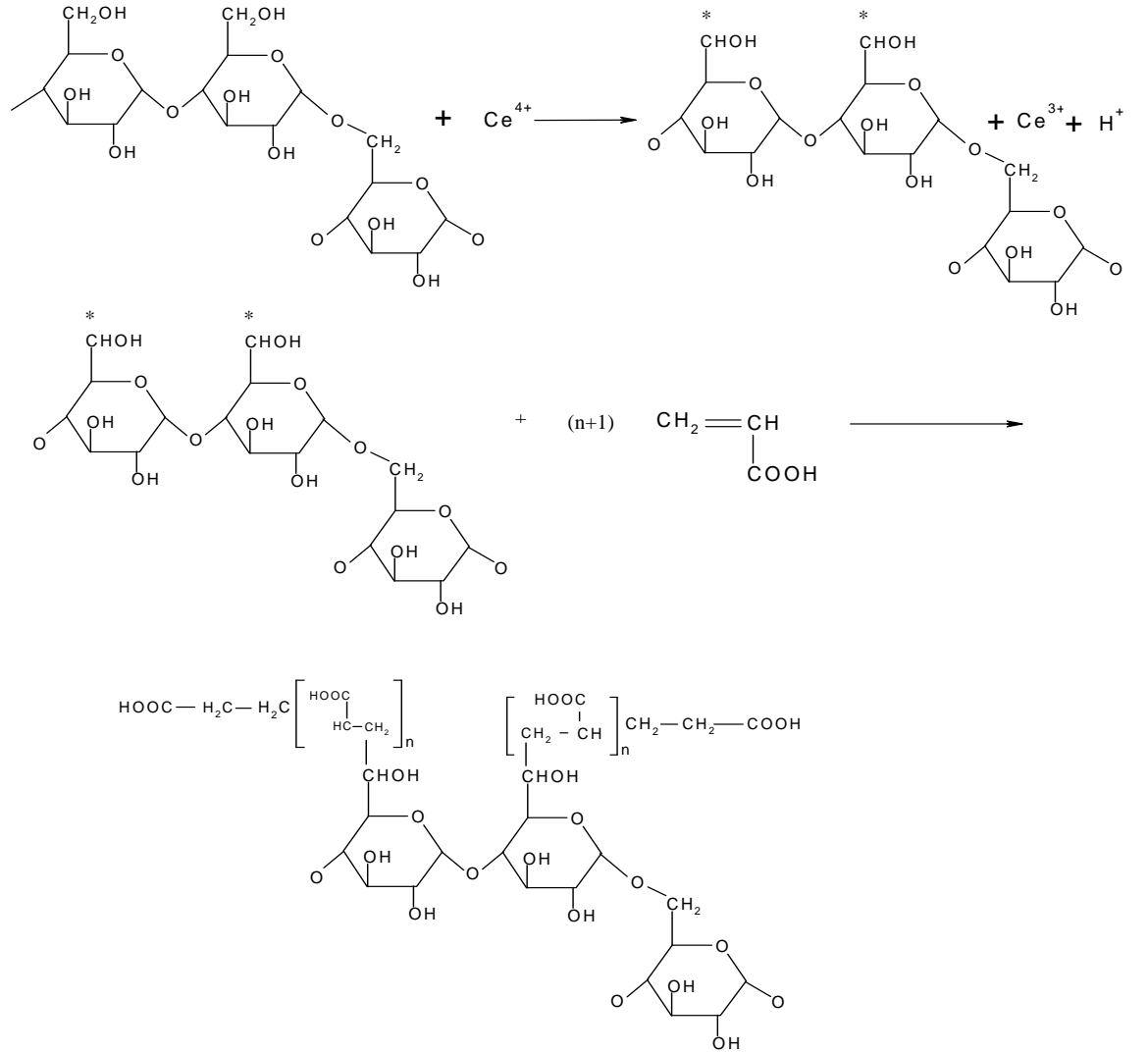
AK= Antrakınon ; M=Monomer ;  $\begin{array}{c} | \\ H-C-OH \\ | \end{array}$  = Nişasta molekülünün bir kısmı



- 3. Kimyasal Aktivasyon ;** Nişastanın serbest radikaller oluşturarak graft kopolimerizasyonuna girebilmesi için pek çok başlatıcı sistem kullanılabilir. Bunlar genellikle peroksitler, hidroperoksitler ve persülfatlar gibi radikal verici başlatıcılar olup örneğin redoks çifti amonyum/potasyum persülfatlar olabildiği gibi seryum amonyum IV nitrat, Ce (IV), gibi bileşiklerde olabilmektedir [21,51,52].



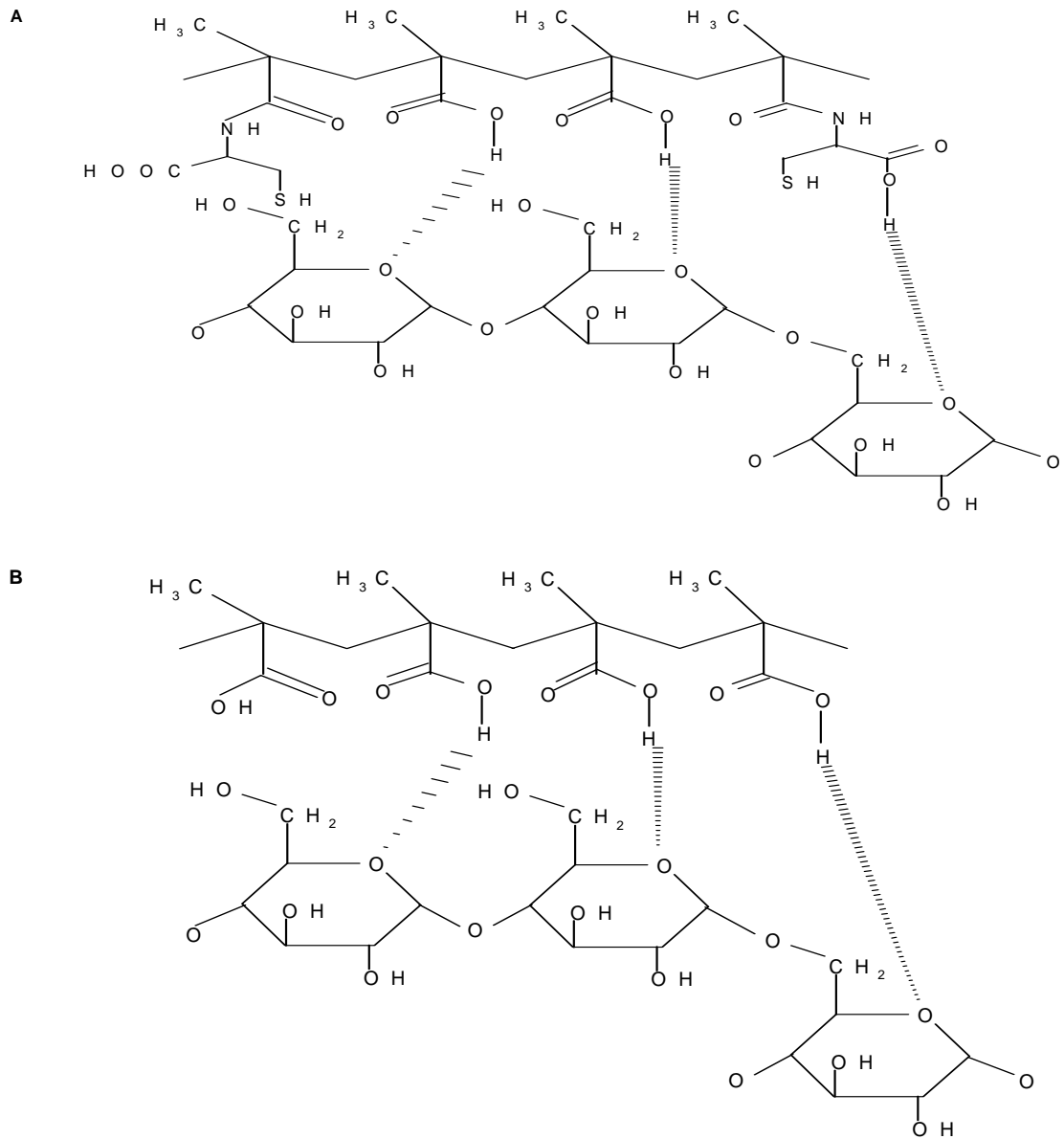
Çalışmamızda nişasta graft poli(akrilik asit) (N-g-PAA) eldesi için kimyasal aktivasyon yönteminde, Ce(IV) başlatıcılığında, akrilik asit graft kopolimerizasyonu gerçekleştirilmiştir. Şekil 2.12’de buna ait reaksiyon mekanizması verilmiştir.



Şekil 2.12 N-g-PAA Eldesine Ait Reaksiyon Mekanizması

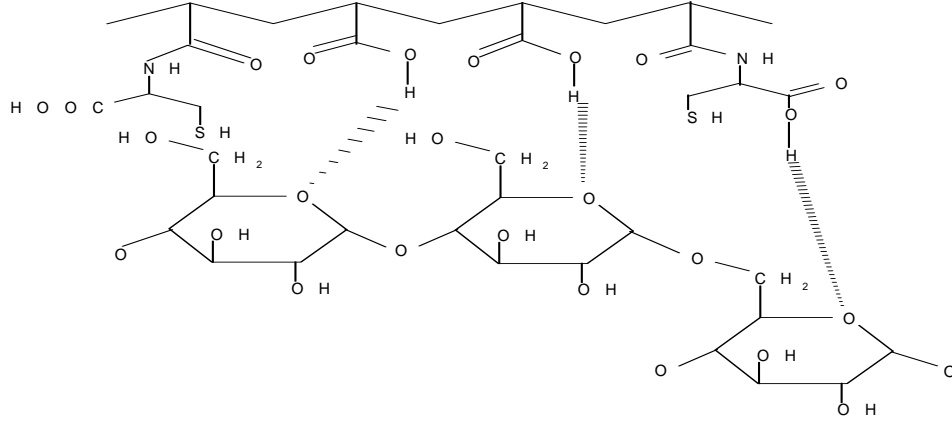


Harmanlar halinde kullanılan mukozaya yapışabilir polimerler ise, daha çok poliakrilik asit ile modifiye nişasta veya selüloz türevlerinin (hidroksipropilselüloz, sodyum karboksimetilselüloz v.b.), polimetakrilik asit (PMAA) ile nişastanın karışımları şeklindedir (54,55). Karışım hazırlanmadan önce tiollenen PMAA'nin tiol olmamış karboksilik asit grupları ile nişasta arasında oluşan hidrojen bağları sayesinde harmanlar oluşmaktadır (55). Şekil 2.13'de, tiolleniş PMAA-nişasta harmanı ile tiol olmayan PMAA-nişasta harmanı arasındaki hidrojen bağları şematik olarak gösterilmiştir (55).



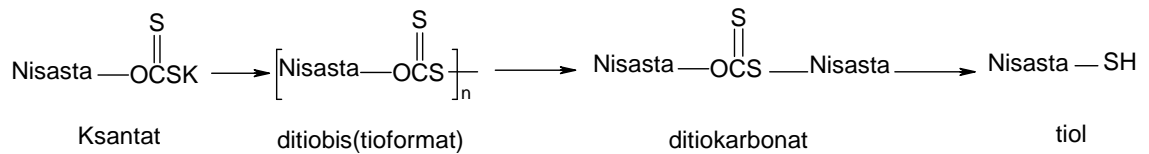
Şekil 2.13 [A] Tiol PMAA-Nişasta Harmanı, [B] Tiol Olmayan PMAA-Nişasta Harmanı

Bizde çalışmamızda yukarıda bahsedilen reaksiyon mekanizması ile önce PAA tiolleyip nişasta ile harmanını hazırlamayı amaçladık. Şekil 2.14’de tiol PAA-Nişasta harmanında ki tiol PAA ile nişasta arasındaki hidrojen bağları ve oluşan harmanın şematik gösterimi verilmiştir.



Şekil 2.14 Tiol PAA-Nişasta Harmanı

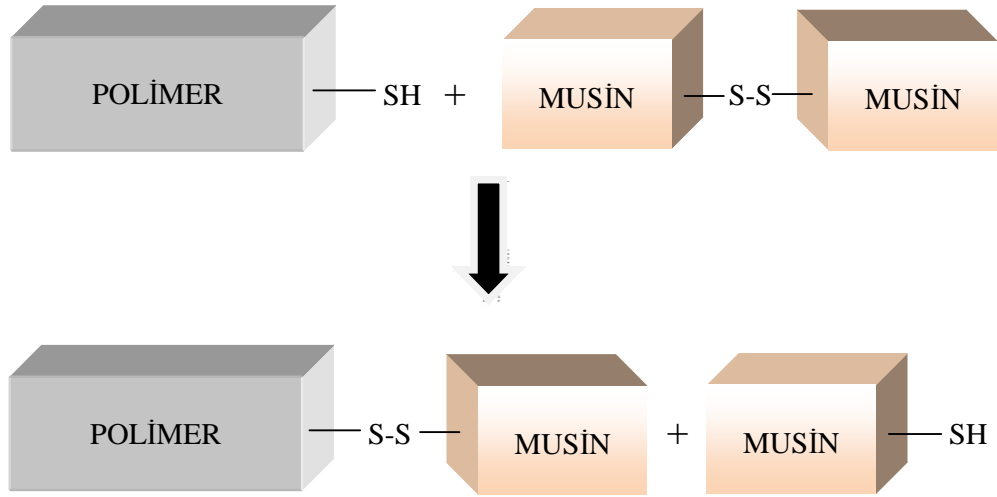
Yukarıda belirtilmiş olan nişastanın 3 modifikasyon reaksiyonunun dışında bir diğer modifikasyon tipi ise nişastanın, karbon sülfür ile tiollemesidir. Burada öncelikle nişasta-ksantatı hazırlanıp, oksidasyon yoluyla nişasta-ditiobis(tioformat) elde edilir. Takiben nötralize edilip saflaştırıldıktan sonra asetik anhidritle çinko katalizörlüğünde reaksiyon tamamlanır [56]. Bu modifikasyon tipi diğer modifikasyonlarla karşılaştırıldığında, en eski yöntem ve uygulamasının çok aşamalı olması bunun yanında nişastanın tiollemesi için diğer bileşiklere göre toksik etkisi yüksek bir bileşik olan karbon sülfür bileşiğinin kullanılması nedeniyle çalışmamızda bu yöntem tercih edilmemiştir. Şekil 2.15’de nişastanın karbon sülfür ile tiollemesine ait reaksiyonlar gösterilmiştir [56].



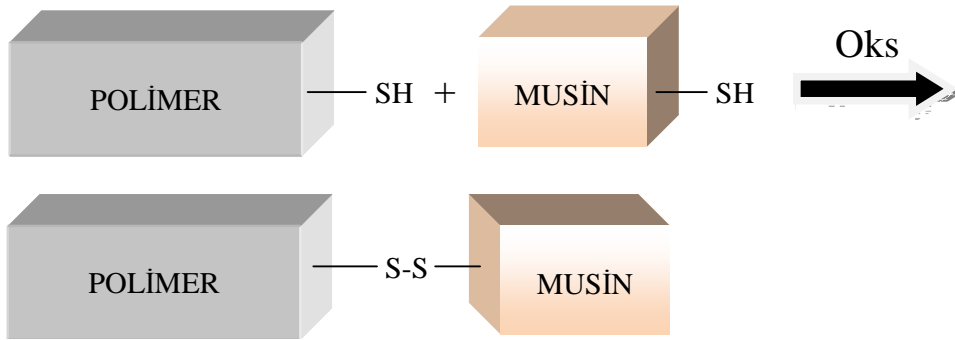
Şekil 2.15 Nişastanın Karbon Sülfür ile Tiolleme Reaksiyonu

Polimerlere tiol grubu içeren yan dalların takılmasının başlıca nedeni, bilindiği gibi, biyolojik sistemlerdeki mukoza dokusuna en iyi bilinen bağlanma şeklinin disülfür bağları ile olmasıdır. Yan dallarında tiol grupları içeren polimerler, disülfür bağlarının oluşması suretiyle, mukusun glikoproteinlerinin sisteince zengin merkezleri ile etkileşmektedir. Böylece köprü görevini üstlenen disülfür bağları ile polimerin mukus tabakasına yapışabilirliği sağlanmaktadır. Bu şekilde yapısında tiol grubu içeren polimerlere tiollenmiş polimerler veya tiomer adı verilir [57-60]. Yapılan çalışmalarda poli(akrilik asid)-Cys (PAA-Cys) tiomerlerinin modifiye olmamış polimerlerden hazırlanan tiomerlere nazaran bağırsak mukozasında 14 kat daha fazla yapışma özelliğine sahip olduğu görülmüştür [61]. Şekil 2.16, mukus tabakası ile polimer arasındaki etkileşimi göstermektedir [59].

A



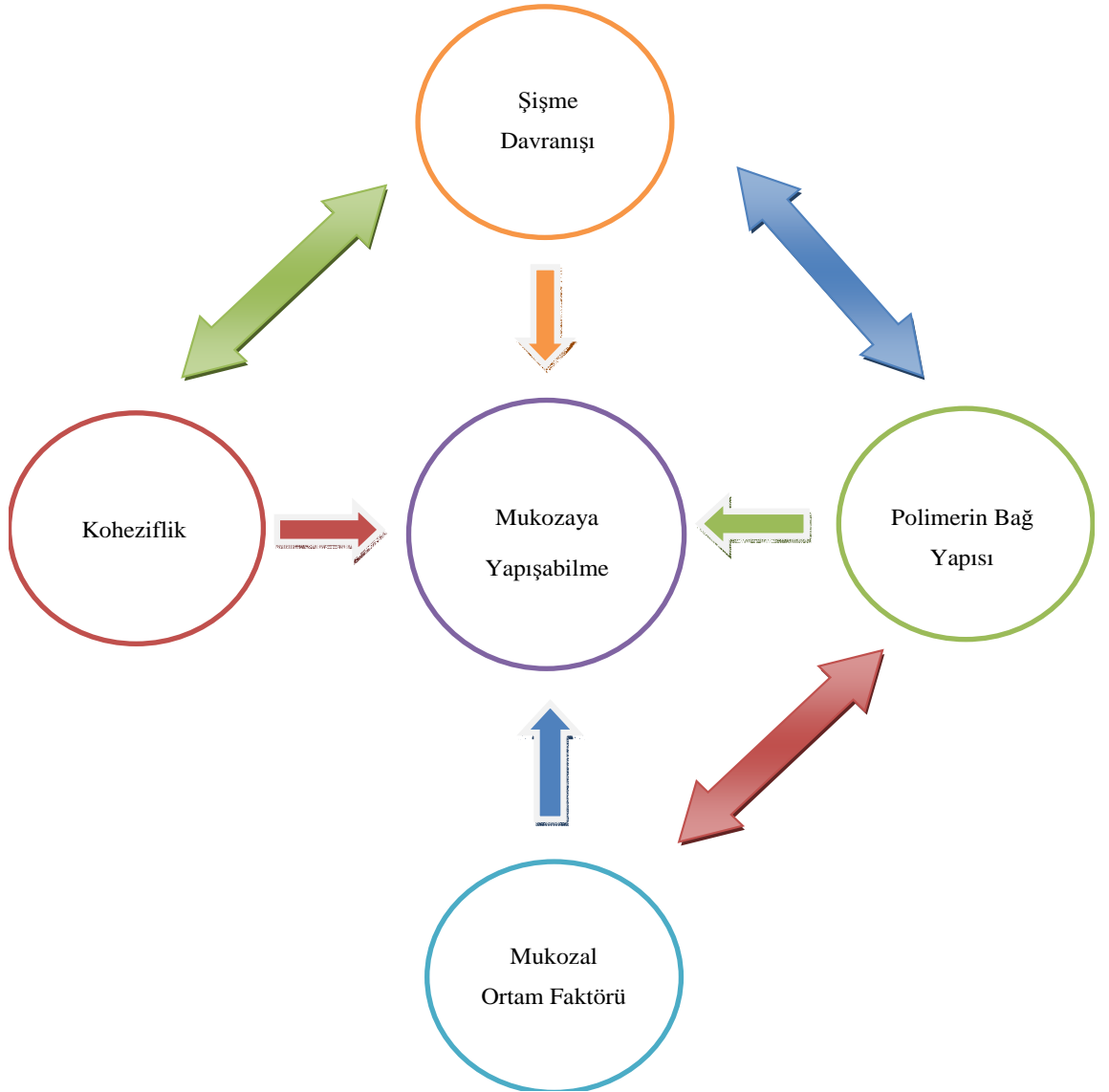
B



Şekil 2.16 Tiomerle Musin Arasındaki Etkileşim; [A] Tiol/Disülfür Değişim Reaksiyonu , [B] Oksidasyon Prosesi

## 2.6 MUKOZAYA YAPIŞABİLİRLİĞİ VEYA BİYOYAPIŞABİLİRLİĞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Biyoyapışabilirliği veya mukozaya yapışabilirliği etkileyen faktörler; polimere ilişkin faktörler ve ortama ilişkin faktörler olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır. Mukozaya yapışabilirliği etkileyen faktörler şematik olarak Şekil 2.17’de gösterilmiştir [41].



Şekil 2.17 Mukozaya Yapışabilirliği Etkileyen Faktörler

## 2.6.1 Polimere İlişkin Faktörler

### 2.6.1.1 Molekül ağırlığı, zincir uzunluğu ve yapısı

Bir polimerin molekül ağırlığı, yapısını oluşturan zincirlerin sayısına ve molekül ağırlığına bağlı olduğundan dolayı polimerlerde ortalama molekül ağırlığından bahsedilir. Polimerin molekül ağırlığı, başlıca ağırlık ortalama, sayısal ortalama ve viskozite ortalama olarak ifade edilir. Polimerlerde molekül ağırlığı dağılımını ifade eden polidispersite, ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı / sayıca ortalama molekül ağırlığı oranı ile hesaplanır. Polidispersite indeksi 1'e eşit monodispers polimerler sentetik olarak üretilemezler. Polimerlerde molekül ağırlığı tayini, viskozimetreler, membran ozmometreleri, jel kromatografisi, ışık saçan cihazlar yardımı ile yapılır [14,18].

Molekül ağırlığı, zincir uzunluğu ve yapısı biyoyapışabilir veya mukozaya yapışabilir sistemlerde polimerin substrata yüzeyler arası penetrasyonunu etkileyen önemli bir parametredir [62]. Zincir uzunluğu da molekül ağırlığını etkilediğinden zincir uzunluğunun azalmasını önlemek için depolama sırasında biyoyapışabilen polimer matrisler kimyasal ve bakteriyel bozunmadan korunmalıdır. Marta Roldo ve arkadaşları, ağız yolu ile ilaç salım sistemleri için kitosanı farklı bileşim oranlarında 2-iminotiolan ile tiollemişlerdir. Polimer zincir uzunluğunun ve modifikasyon derecesinin mukozaya yapışabilme özelliğine ve şişme davranışına etkilerini inceleyerek zincir uzunluğunun ve buna paralel olarak molekül ağırlığının artmasıyla mukozaya yapışabilme kuvvetinin arttığını ileri sürmüşlerdir [63]. Molekül ağırlığı  $19,5 \times 10^6$  olan dekstran, molekül ağırlığı  $2 \times 10^5$  olan polietilen glikole (PEG) benzer bir yapışabilme özelliği göstermektedir. Dekstran molekülleri sarmal (heliks) bir yapıya sahipken PEG ise düz zincirli yapıya sahip bir polimerdir. Bu sebeple moleküler yapı da biyoyapışabilme açısından oldukça önemli bir faktördür [18].

### 2.6.1.2 Moleküler Esneklik

Mukozaya yapışabilen polimerler sulu ortam içerisinde şişerek jel oluşturduklarından dolayı zincir hareketliliği, viskozite ve difüzyon katsayısı polimerin şişme denge değeri ile artmaktadır. Bu yüzden moleküler esneklik de biyoyapışabilme veya mukozaya yapışabilmeyi etkileyen önemli bir faktördür (18).

### 2.6.1.3 Şişme, Hidrasyon ve Jel Oluşturma Özellikleri

Biyoyapışabilen polimerler sulu ortamla temas ettiklerinde şişerek jel oluştururlar. Chen ve Cyr şişme başlangıcında molekül zincirleri yeterli esnekliğe sahip olmazsa polimerin yeterli yapışabilme özelliğine sahip olmadığını kanıtlamışlardır [18].

Biyoyapışabilen veya mukozaya yapışabilen polimerler hidrasyona uğrayıp yeteli şişme derecesine ulaştıklarında mukoza ile bağ yapabilme yeteneği kazanmaktadır. Şişme hem ortamda yeterli su bulunmasına hem de polimer konsantrasyonuna bağlıdır [59].

Biyoyapışabilen veya mukozaya yapışabilen polimerin çapraz bağlanma derecesinin, şişme yeteneği ve şişme denge değeri üzerinde önemli rolü bulunmaktadır. Polimerin sentezi sırasında kullanılan çapraz bağlanma maddelerinin konsantrasyonunun artması ile birim hacimdeki zincir hareketliliği azalmaktadır dolayısıyla hidrasyon miktarındaki azalmadan dolayı biyoyapışabilme azalmaktadır [18, 64].

## 2.6.2 Ortama İlişkin Faktörler

Bazı polimerlerin şişme dereceleri ve biyoadezyonları ortamın pH'sı ile değişebilmektedir. Çünkü ortamın pH'sının değişmesi polikarbofilin şişme ve biyoyapışabilme kuvvetine etki etmektedir. Guggi ve arkadaşları, PAA-Cys konjugatların pH 3'te mukozaya yapışabilirliğinin oldukça yüksek olduğunu fakat pH arttıkça mukozaya yapışabilirliğin azaldığını ileri sürmüşlerdir [65].

Polikarbofilin şişme denge değerinin ortamın iyonik gerilimine bağlı olarak düşmektedir. Bu yüzden mukozaya yapışabilirlik azalmaktadır. Bunun yanında anyonik polimerler nötral polimerlere nazaran daha iyi mukozaya yapışabilir özellik göstermektedir [65]. Dolayısıyla iyonik gerilim ve pH'da biyoyapışabilmeyi veya mukozaya yapışabilmeyi etkileyen faktörlerdendir.

Polimer-mukoza (substrat) sistemlerinde temas zamanı ile yapışabilme kuvveti arasında belirli bir optimum değere kadar doğrusal bir ilişki vardır. Bu sebeple mukozaya yapışabilme zamana bağlı bir işlemdir. Zamanın fonksiyonu olarak yüzeyler arası penetrasyon, dolayısıyla mukozaya yapışabilme tamamlanmaktadır [18].

Biyoyapışabilen sistemlerin mukozal yüzeylere yapışabilmesi için biyoyapışabilen sistemin belirli bir süre, belirli basınç ile mukoza yüzeyine temas ettirilmesi gerekmektedir [18].

## **2.7 BİYOYUMLU POLİMERLERİN ELDE EDİLMESİNE VE UYGULAMASINA AİT YAPILAN ÇALIŞMALAR**

Bu tezle sunulan çalışma konusu ile ilgili olarak yapılan kaynak araştırması kapsamında, kaynaklarda 1990 yılından günümüze kadar, doğal polimer esaslı mukozaya yapışabilen/biyoyumlu polimerlerin elde edilmesine ait çalışmaların olup olmadığı/bunların neler olduğu ve östrus senkronizasyonu amaçlı kullanılabilirliğine ait uygulamaların bulunup bulunmadığı/bunların neler olduğu araştırılmıştır. Bunlara ait rastlanan çalışmalar aşağıda özetler halinde belirtilmiştir.

Constantia E. Kast, Andreas Bernkop-Schnürch, kitosanı farklı tiyoglikolik asit konsantrasyonlarında tiolleyerek şişme davranışı, in vitro mukozaya yapışabilme ve farklı pH'lardaki tiol grup içeriğini incelemiştir [37].

A.Bernkop-Schnürch, S. Steininger, çalışmalarında farklı oranlarda sisteinle tiollenen sodyum karboksimetilselüloz ve polikarbofilin şişme davranışları, tiol grup içeriği, su tutma kapasitesi ve in vitro mukozaya yapışabilme özelliklerini incelemişlerdir [41].

Shimona Geresh ve arkadaşları çalışmalarında nişasta üzerine, farklı miktarlarda alınan PAA'yi  $\gamma$ -radyasyon yolu ile graft ederek, sodyum hidroksid, kalsiyum oksid ve magnezyum oksid ile nötralize etmişlerdir. Elde ettikleri kopolimerlerin erozyon değerleri, şişme denge değerleri, biyoyapışabilme değerleri ve tiyofilin salımı üzerine radyasyon zamanı, graft bileşimi, katyon tipi, nişasta tipi etkilerini incelemişlerdir (42).

Claudia Valenta ve arkadaşları çalışmalarında progesteronun transdermal salımı için polivinilpirolidon/ hidroksimetilselüloz, polivinilpirolidon/polivinialkol ve polikarbofil-sistein yapılarını karşılaştırmış ve en uygun bileşenin polikarbofil-sistein polimer matrisi olduğunu bulmuşlardır [43].

D. Ameye ve arkadaşları  $\gamma$ -radyasyon ve kimyasal modifikasyon yolu (alilglisidil eter başlatıcısını kullanarak) ile elde ettikleri N-g-PAA kopolimerlerinin ve nişasta-PAA harmanlarının in vivo testosteron salımı ve ex vivo biyoyapışabilme değerleri üzerine graft bileşimi, katyon tipi, nişasta tipi etkileri incelenmiştir (44).

Andreas Bernkop-Schnürch, Andreas E. Clausen, Martha Hnatyszyn, çalışmalarında sodyum karboksimetilselüloz ve polikarbofilin farklı oranlarda sisteamin ile tiol edilmesini ve bunun in vitro denemelerine etkilerini incelemişlerdir [47].

Krum Kafedjiiski ve arkadaşları kitosan glutatyon konjugatı eldesi ve bu konjugatın tiol grup ve disülfür bağ içeriğini, farklı pH'lardaki tiol grup içeriği azalmasını, şişme



davranışlarını, toplam adezyon işi ve ayrılma kuvveti değerlerini hesaplayıp biyoyapışabilme ve geçirgenlik özelliklerini incelemişlerdir [48].

Andreas Bernkop-Schnürch, Margit Hornof, Theresa Zoidl, kitosanı 2-iminotiolan ile tiol ederek tiol grup içeriği, farklı pH'lardaki tiol grup içeriği azalması, mukozaya yapışabilme ve klotrimazolün salım çalışmaları incelenmiştir [49].

Andreas Bernkop-Schnürch ve arkadaşları çalışmalarında tiol edilmiş polimetakrilik asit nişasta harmanının hazırlanmasını ve şişme davranışı, bozunması, mukozaya yapışabilme gibi karakteristik özelliklerini incelemişlerdir [55].

Andreas E. Clausen, Andreas Bernkop-Schnürch, polimetakrilik asit (PMAA) nişasta harmanının spesifik ilaç salımındaki kullanımı ile ilgili çalışmada, farklı pH'lardaki bozunma değerlerini, rifampisin, amoksisilin gibi spesifik ilaçların salımlarını, amoksisilin stabilizasyon ve mide sıvısında bozunma çalışmalarını incelemişlerdir [56].

D. Trimnell ve arkadaşları, çalışmalarında nişasta ve diğer polisakkaridlerden selüloz, dekstran, ksilanın karbon sülfür ile tiollanması gerçekleştirilerek Ellman's reaktifi ile sülfür analizlerini yapmışlardır [57].

Marta Roldo ve arkadaşları, ağız yollu ilaç salım sistemleri için kitosanı farklı bileşim oranlarında 2-iminotiolan ile tiolleyerek polimer zincir uzunluğunun ve modifikasyon derecesinin mukozaya yapışabilme özelliğine ve şişme davranışına etkilerini incelemişlerdir ve mukozaya yapışabilme özelliğinin molekül apırlığı ve zincir uzunluğu ile arttığını ileri sürmüşlerdir [63].

E. Baloğlu ve arkadaşları karbopol 934, polivinilpirolidon, etilen maleik anhidrid reçinelerinin ve harmanlarının in vitro biyoyapışabilme özelliklerini ve şişme davranışlarını değerlendirmişlerdir [67].

Andreas Bernkop-Schnürch, Veronika Schwarz, Sonja Steininger, sentez edilen polikarbofil-sistein konjugatların tiol grup içeriğinin saptanması, disülfür bağ oluşumu, mukozaya bağlanma ve yapışabilme özellikleri üzerine çalışmışlardır [68].

Amal El Kamel ve arkadaşları, biyoyapışabilen vajinal tablet olarak farklı bileşim oranlarında hazırlanan kitosan-sodyum aljinat harmanının, in vitro metronidazol salım ve biyoyapışabilme özelliklerini incelemişlerdir [69].

Vjera Grabovac, Davide Guggi, Andreas Bernkop Schnürch, çalışmalarında anyonik, katyonik, non-iyonik polimerlerin ve tiomerlerin mukozaya yapışabilme özelliklerini karşılaştırmak için domuz bağırsak mukozasında kalma sürelerini ve adezyon işlerini incelemişlerdir [70].

Andreas Bernkop Schnürch ve arkadaşları çalışmalarında tirole edilmiş kitosanın mukozaya yapışabilme özelliklerini ve ağız yollu ilaç salımı için modifiye olmamış kitosanın, 2-iminotiolan ile tirole edilmiş kitosanın ve 2-iminotiolan ile tirole edilmiş ve glutation (geçirgenlik arttırıcı olarak katılmış) ilave edilmiş kitosanın bağırsak mukozasındaki geçirgenlik özelliklerini incelemişlerdir [71].

Constantina E.Kast, Andreas Bernkop Schnürch, çalışmalarında tirole edilmiş sodyumkarboksimetilselüloz ve sodyumpolikarbofili modifiye edilmemiş polimerlerle mukozaya yapışabilme özellikleri bakımından karşılaştırmışlardır. Bunun yanında bu

çalışma polimer-sistein konjugatlarının molekül içi veya moleküllerarası disülfür bağları oluşturduğunu göstermişlerdir [72].

Andreas Bernkop Schnürch ve arkadaşları çalışmalarında tiomer/Glutatyon sistemlerin geçirgenlik arttırıcı etkilerini kalsitonin, insülin ve heparin ilaçlarında in vitro ve in vivo denemelerle incelemişlerdir [73].

Yapılan kaynak araştırmalarında son 10-15 yılda mukozaya yapışabilen sistemlerde kullanılabilen birçok polimer taşıyıcı sistemin sentezlendiği görülmüştür. Bu çalışmalar içerisinde, tez kapsamında gerçekleştirilmiş olan, çeşitli tipte nişastalarla (mısır, pirinç, buğday, patates) Ce(IV) başlatıcısı kullanılarak yapılan kimyasal modifikasyon sonucunda elde edilen N-g-PAA graft kopolimerlerin östrus senkronizasyonu için biyouyumlu vajinal tablet hazırlanmasında kullanılması ile ilgili, jelatinize ve jelatinize olmamış PİN ve pirinç nişastası-graft-poliakrilik asit (PİN-g-PAA) kopolimerlerine Cys kullanılarak tiolleme reaksiyonu gerçekleştirilmesi ile ilgili ve tiollemiş poliakrilik asitle pirinç nişastasının harmanlarının hazırlanması ve tüm ürünlerden hazırlanan tabletlerin mukozaya yapışabilme özelliklerinin in vitro ortamda koyun vajina mukozası kullanılarak incelenmesi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

### 3. MALZEME VE YÖNTEM

#### 3.1 KİMYASAL MADDELER

Nişasta-graft-poliakrilik asit kopolimerlerin (N-g-PAA) elde edilmesinde kullanılan nişasta tipleri piyasadan temin edilen, mısır nişastası (MN) ve buğday nişastası (BN) Kenton, patates nişastası (PN) Kent Boringer ve pirinç nişastası (PİN) Hayat Gıda ürünüdür. Monomer olarak kullanılan akrilik asit (AA) Merck ürünü (sentez saflıkta) olup reaksiyonlarda kullanılmadan önce vakum altında döner buharlaştırıcı sistemde taze destillenerek kullanılmıştır. Başlatıcı olarak kullanılan seryum amonyum-IV-nitrat (CAN) Fluka ürünüdür. Nişastalar ve başlatıcı 110 °C'de etüvde kurutulduktan sonra reaksiyonlarda kullanılmıştır. Nitrat asidi ve çapraz bağlama reaktifi olarak kullanılan N,N'-metilen bisakrilamid (NMBA) ise Merck ürünü, metanol Fluka ürünü (sentez saflıkta) olup çöktürme işlemleri için kullanılmıştır. Etil alkol teknik saflıkta olup metanolla çöktürme işleminden sonra ürünü yıkamak için kullanılmıştır.

Nişastanın tiolleşmiş ürünlerini elde etmek için, yukarıda belirtilen nişasta tiplerinden PİN, Aldrich ürünü poliakrilik asit (PAA) ( $M_w \sim 750000$ , benzen içeriği  $\leq 0,5\%$ ) ve çalışmada pirinç nişastası kullanılarak elde edilen (N-g-PAA) kullanılmıştır. 1-Etil-3-dimetilaminopropil karbodiimid hidroklorür (EDAC) Sigma ürünü (sentez saflıkta) olup tiolleşme reaksiyonunda aktivasyonunu arttırmak için, hidroklorik asit ve sodyum hidroksid Merck ürünü (sentez saflıkta) olup ortam pH'sını ayarlamak için kullanılmıştır. Tiolleşme reaktifi olarak Fluka ürünü (biyokimyasal saflıkta) L-sisteinhidroksilaminhidroklorür (Cys) kullanılmıştır.

Analizlerde ise; graft tayini için yukarıda belirtilen sodyum hidroksid ve indikatör olarak Sigma ürünü fenolftalein kullanılmıştır. Tiol içeriği saptamasında kullanılan iyod

çözeltisi hazırlamak için kullanılan iyod, potasyum iyodür ve indikatör olarak kullanılan suda çözünen nişasta Merck ürünüdür. Tüm reaksiyonlarda kullanılan su, destile sudur.

## 3.2 CİHAZLAR VE YÖNTEMLER

### 3.2.1 N-g-PAA Elde Edilmesi Yöntemi ve Reaksiyon Sistemi

N-g-PAA kopolimerlerin üretimi  $\pm 1$  °C hassasiyetle ısı kontrolü yapılabilen kontakt termometreli manyetik karıştırıcı sistemi üzerine yerleştirilmiş su banyosu içinde bulunan 5 boyunlu 500 ml'lik cam reaksiyon sisteminde gerçekleştirildi. Reaksiyon sisteminde orta boyunda ayarlanabilir hızda karıştırma sağlayabilen mekanik karıştırıcı, diğer boyunlarda geri soğutucu, termometre, gaz geçirme sistemi, monomer ve başlatıcı besleme sistemleri bulunmaktadır (Şekil 3.1).

Reaksiyonlar MN, BN, PN ve PİN kullanılarak, jelatinizasyon işlemi uygulanarak ve uygulanmadan, graft reaksiyonlarında çapraz bağlama reaktifi kullanarak ve kullanmadan gerçekleştirildi. Buna göre çalışma kapsamında jelatinize çapraz bağlayıcılı, jelatinize çapraz bağlayıcısız, jelatinize olmayan çapraz bağlayıcılı ve jelatinize olmayan çapraz bağlayıcısız olmak üzere her bir nişasta tipi için 4 ana deney grubu bulunmaktadır.

Jelatinizasyon işleminin uygulanması durumunda nişasta örnekleri, Tablo 2.3'de belirtildiği gibi her nişasta türünün kendine ait jelatinizasyon sıcaklığında jelatinize edildi . Jelatinizasyon işlemi, MN için 95 °C'de, PN için 75 °C'de ve PİN için ise 70 °C'de yukarıda belirtilen sistemde nişastanın opak hale geldiği ana kadar geçen sürede gerçekleştirildi. Kaynaklarda BN'nin jelatinizasyon sıcaklığının 58-64°C olduğu belirtilmektedir [23]. Çalışmamızda kullanılan BN 60°C'de jelatinize edilmiş ancak bu sıcaklıkta jelatinizasyon gerçekleşmediği için sıcaklık artırılarak 65, 75 ve 90°C'lerde yapılan denemelerden sadece 90°C'de jelatinizasyonun meydana geldiği görüldü. Bu nedenle BN için jelatinizasyon işlemi 90°C'de gerçekleştirildi.

N-g-PAA kopolimerlerinin üretimi bilinen klasik yöntemle [21] serbest radikal katılma polimerizasyonu mekanizmasına göre gerçekleştirildi. Jelatinize edilen örneklerin reaksiyonlarda nişasta miktarı 4 g/ 108 ml su, jelatinize edilmeyen örneklerin reaksiyonlarında ise nişasta miktarı 4 g/ 183 ml su, AA monomeri konsantrasyonu 0,5 mol/l, CAN başlatıcı konsantrasyonu 0,005 mol/l ve HNO<sub>3</sub> asidi konsantrasyonu 0.5 mol/l olacak şekilde kullanıldı. Çapraz bağlayıcının kullanıldığı reaksiyonlarda ise NMBA miktarı AA din %0,05 olacak şekilde kullanıldı. Tüm graft reaksiyonları 35 ±1 °C’de azot gaz akımı altında ham maddelerin kademeli olarak reaktöre ilave edilmesi şeklinde yürütüldü.

### 3.2.1.1 Graft Kopolimerlerin Saflaştırılması

Elde edilen N-g-PAA kopolimerlerin FTIR, graft, şişme analizleri için saflaştırma işlemi, reaksiyon sonunda, karışımın soğuk metanol aşırısında çöktürülmesi işlemiyle gerçekleştirildi. Takiben süzüldü ve etil alkolle yıkandı. Elde edilen ürün etüvde 50°C’de kurutuldu.

### 3.2.2 Tiolleme Reaksiyonlarında Kullanılan Yöntem ve Reaksiyon Sistemi

Tiolleme reaksiyonları Bölüm 3.2.1’de belirtilen N-g-PAA kopolimerlerin elde edildiği reaksiyon sisteminde gerçekleştirildi. (Şekil 3.1)



Şekil 3.1 N-g-PAA Kopolimerlerin ve Tiollenmiş Ürünlerin Elde Edilmesinde Kullanılan Reaksiyon Sistemi

Tiolleme reaksiyonları Cys kullanılarak kaynaklarda belirtilen klasik yöntemle göre yapıldı [43]. Tüm reaksiyonlar oda sıcaklığında ve azot akımı altında gerçekleştirildi. Tiollemeye kullanılan başlangıç maddeleri PAA ve PİN ve N-g-PAA'dır. Bu bileşiklerin aktivasyonunu arttırmak için EDAC, sülfhidril gruplarını oksidasyondan korumak için düşük ve iki farklı pH'da 5 ve 4'de ve oda sıcaklığında çalışılmıştır. Tiolleme reaksiyonlarında PAA ve nişasta bileşikleri 1 g/ 250 ml su, EDAC konsantrasyonu 50 mM, Cys miktarı 4 g olacak şekilde kullanıldı. Elde edilen ürünlerin saflaştırılması için  $10 \pm 1$  °C'de (dializ tüpleri Medicell International Ltd, Size 3 Inf Die 20/32-15,9mm, MWCO-12-14000 Daltons) dialize edildi. Dialize olan polimer-Cys konjugatlarının pH'sı 5 e ayarlandıktan sonra  $-30 \pm 1$  °C'de 0.01 mbar basınçta liyofilize edildi (Lyovac GT2E, Steris, Almanya). Örnekler  $+4$  °C'de saklandı.

### **3.2.3 Tiole PAA-Nişasta Harman Elde Edilme Yöntemi ve Reaksiyon Sistemi**

Bölüm 3.2.2'de belirtildiği şekilde tiollenen PAA demineralize su içerisinde son konsantrasyon %1 olacak şekilde çözüldü. Çözeltinin pH'sı 3 e ayarlanarak, 100 ml lik çözelti içerisine, 138 ml %1 lik sulu nişasta çözeltisinden ilave edildi. 30 dakika sürekli karıştırma ve santrifüjleme ile (SED 30, 3000×g) edilerek çökelti ayrıldı. Ürün düşük sıcaklıkta vakum etüvünde kurutularak  $+4$  °C'de saklandı [54].

### **3.2.4 Ürünlerden Tablet Hazırlama Yöntemi**

Bölüm 3.2.1- Bölüm 3.2.3'de belirtildiği şekilde modifiye edilen nişasta ürünlerinden 70 mg alınarak 5000 psi basınçta Yeni yurt (Türkiye) tablet basma makinası ile ürünler tablet haline getirilmiştir.

### 3.2.5 N-g-PAA Kopolimerlerine ve Tiollenmiş Ürünlere ve Bunlardan Hazırlanan Tabletlere Uygulanan Testler ve Kullanılan Cihazlar

#### 3.2.5.1 Graft Miktarı Tayini

Graft kopolimerlerin % graft miktarları (%GM) titrasyon yöntemi kullanılarak tayin edilmiştir [21]. Yaklaşık 0,2-0,5 g örnek fenolftalein indikatörlüğünde 0,05 N NaOH çözeltisi ile titre edilerek aşağıda belirtilen eşitliğe göre % GM hesaplanmıştır. Graft ürünlerin elde edilmesinde nişastanın jelatinize olup olmamasına göre titrasyonda izlenen yol farklı olmaktadır. Jelatinize nişasta durumunda örnek 0,1 N HCl içerisinde asitlendirmek üzere 2-3 saat bekletildikten sonra, jelatinize olmayan nişasta durumunda ise yukarıda belirtildiği gibi doğrudan 0,05 N NaOH çözeltisi ile titre edilmiştir.

$$GA = \frac{N \times F \times S \times E}{1000}$$

$$\%GM = \frac{GA}{M} \times 100$$

$$\%GE = \frac{NM \times GA / (M - GA)}{A} \times 100$$

GA : Graft olan Akrilik Asit Miktarı (g)

N : NaOH çözeltisinin normalitesi

F : NaOH çözeltisinin faktörü

S : Sarfiyat (ml)

E : Akrilik asidin ekivalen tartısı



- GM : % Graft Miktarı
- M : Örnek tartımı (g)
- GE : % Graft Etkinliği
- NM : Reaksiyonda kullanılan nişasta miktarı (g)
- A : Reaksiyonda kullanılan akrilik asit miktarı (g)

### 3.2.5.2 Tiollenmiş Ürünlerin Tiol Grup İçeriğinin Saptanması

Bölüm 3.2.2’de belirtildiği şekilde tiollenen üründen 10 mg alınarak 3 ml destile su içerisinde hidrate edilerek çözeltinin pH’sı 1 N HCl ile 2-3 aralığına ayarlandı. İndikatör olarak 150 µl %1 lik sulu nişasta çözeltisinden katıldı ve örnek 1.0 mM iyod çözeltisi ile açık mavi renge kadar titre edildi. Örneklerin tiol grubu miktarı aşağıdaki eşitliğe göre hesaplandı [41].

$$T = \frac{N \times F \times S}{1000}$$

- T : Tiol grubu içeriği miktarı (µmol/g polimer)
- N : İyod çözeltisinin normalitesi (mmol/l)
- F : İyod çözeltisinin faktörü
- S : Sarfiyat (ml)

### 3.2.5.3 Tabletlerin Şişme İndekslerinin ve Matris Erozyon Değerlerinin Saptanması

Tabletlerin şişme kapasitelerinin tayini için 70 mg ağırlığındaki Bölüm 3.2.4’de belirtildiği şekilde hazırlanan tablet formları lam üzerine çift taraflı bant ile yapıştırıldı. Lamlar tel kafesler içine yerleştirildi ve içinde pH 5 laktat tamponu bulunan beherlere konuldu. Ve son olarak beherler 37±0,1°C su banyosuna yerleştirildi. 2, 4, 6 ve 24 saat

sürelerinde lamlar alınarak kurulandı ve tabletler tartıldı. Matris erozyonu tayini için ise 24 saat sonunda tabletler 50°C etüvde kurutuldu ve yeniden tartılarak matris erozyonları hesaplandı. Şişme indeksleri (%SI) ve matris erozyonu (%ME) değerleri aşağıda belirtilen formüllere göre hesaplandı [42,74,75]

$$\%SI = \frac{m_t - m_o}{m_o} \times 100$$

$$\%ME = \frac{m_o - m_e}{m_o} \times 100$$

%SI : % Şişme İndeksi Değeri

$m_t$  : Tablet su absorbladıktan sonraki tartımı (g)

$m_o$  : Tablet başlangıçtaki kuru tartımı (g)

%ME : % Matris erozyon değeri

$m_e$  : Tablet 24 saatlik şişme sonrası kuru tartımı (g)

#### 3.2.5.4 *In Vitro* Biyoyapışabilirlik Çalışmaları

Çalışmada elde edilen ürünlerin mukozaya yapışabilme özelliklerini incelemek için Bölüm 3.2.4'de belirtildiği şekilde hazırlanan tabletler ve mezbahada yeni kesilmiş koyundan alınan vajina dokusu -30°C'de dondurulduktan sonra kullanıldı. Mukozaya yapışabilirlik çalışmalarında tabletlerin biyoyapışabilirlik işi/adezyon işi ve ayrılma kuvveti/yapışma kuvveti tayin edildi. Tayinde 5 kg yük kapasiteli TA-XTPlus Texture analyser (Stable microsystems, Haslemere, UK) cihazı kullanıldı. Dondurulmuş koyun vajinasından alınan 2mm kalınlığındaki örnek biyoadezyon test bölgesi üstüne yerleştirildi ve deney öncesinde doku yüzeyine 50 µL destile su uygulandı. Tabletler, çift tarafı adeziv olan silindirik probun (P10 Perspex, θ: 10 mm) sonuna yerleştirildi. Test 37°C'de yapıldı. Prob, doku yüzeyine 1N'lik kuvvet ve 1 mm.s<sup>-1</sup> hızla inip ve 60 s temas ettikten sonra yine aynı hızla yukarı doğru çıkmaya başladı. Adezyon işi

( $\text{mJ}\cdot\text{cm}^{-2}$ ) ve ayrılma kuvveti ( $\text{N}\cdot\text{cm}^{-2}$ ) kuvvet-yol grafiğinde Texture Exponent 4.0.4.0 software programı kullanılarak hesaplandı. Denemeler 3'er kez tekrarlandı [76].

#### *3.2.5.5 Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR) analizleri*

Tüm ürünlerin yapılarının aydınlatılması için, Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR) kullanıldı. FTIR analizleri Digilab Excalibur-FTS 3000 MX model FT-IR cihazında gerçekleştirildi. FTIR analizleri, örnek / KBr oranı 1/200 olacak şekilde seyreltilerek hazırlanmış tabletler kullanılarak,  $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$  dalga boyu aralığında kaydedildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1 N-G-PAA KOPOLİMERLERİN ELDE EDİLMESİNE AİT DENEMELER

#### Deneme 1

Reaktöre, 4 g MN ve 183 ml destile su ilave edilerek 35 °C'de 30 dakika süre ile azot gazı akımı altında sürekli karıştırıldı. Takiben içerisine 0,548 g CAN/10 ml 1 M HNO<sub>3</sub> çözeltisi ilave edilip 15 dakika daha karıştırmaya devam edildi. Bu süre sonunda 7,2 g AA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta karıştırarak reaksiyona 4 saat daha devam edildi. Bu süre sonunda hidrokinon ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Bekletildikten sonra dekantasyonla sıvı ve katı faz ayrıldı. Graft kopolimeri ve oluşabilen homopolimeri içeren katı faz homopolimerin ayrılması için ılık su ile defalarca yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra homopolimerden ayrılmış olan ürün 50 °C'de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

#### Deneme 2

Niştastaya jelatinizasyon işlemi uygulamak için reaktöre 4 g MN, 108 ml destile su ilave edildi. Azot gazı akımı altında karıştırılırken 95 °C'ye ısıtıldı. Jelatinizasyon işlemi tamamlandıktan sonra karışım 35 °C'ye soğutuldu ve 0,329 g CAN/ 6 ml 1 M HNO<sub>3</sub> çözeltisi ilave edildi. 10 dakika daha karıştırıldıktan sonra 6 g AA ilave edilip reaksiyona aynı sıcaklıkta 3 saat boyunca devam edildi. Bu süre sonunda hidrokinon ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Takiben sıcaklık 60 °C'ye kadar yükseltildi. Bu sıcaklıkta %5'lik NaOH çözeltisi ile pH 10'a ayarlandı. Renk sarıdan kahverengiye döndüğünde, yaklaşık 20 dakika kadar daha 60 °C'de ısıtıldıktan sonra elde edilen ürün Bölüm 3.2.1.1 de belirtildiği şekilde çöktürülerek saflaştırıldı. 50 °C'de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

### Deneme 3

Reaktöre, 4 g MN ve 183 ml destile su ilave edilerek 35 °C'de 30 dakika süre ile azot gazı akımı altında sürekli karıştırıldı. Takiben içerisine 0,548 g CAN/10 ml 1 M HNO<sub>3</sub> çözeltisi ilave edilip 15 dakika daha karıştırmaya devam edildi. Bu süre sonunda 7,2 g AA ve 0,0036 g NMBA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta karıştırarak reaksiyona 4 saat daha devam edildi. Bu süre sonunda hidrokinon ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Bekletildikten sonra dekantasyonla sıvı ve katı faz ayrıldı. Graft kopolimeri ve oluşabilen homopolimeri içeren katı faz homopolimerin ayrılması için ılık su ile defalarca yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra homopolimerden ayrılmış olan ürün 50 °C'de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

### Deneme 4

Niştastaya jelatinizasyon işlemi uygulamak için reaktöre 4 g MN, 108 ml destile su ilave edildi. Azot gazı akımı altında karıştırılırken 95 °C'ye ısıtıldı. Jelatinizasyon işlemi ile tamamlandıktan sonra karışım 35 °C'ye soğutuldu ve 0,329 g CAN/ 6 ml 1 M HNO<sub>3</sub> çözeltisi ilave edildi. 10 dakika daha karıştırıldıktan sonra 6 g AA ve 0.0030 g NMBA ilave edilip reaksiyona aynı sıcaklıkta 3 saat boyunca devam edildi. Bu süre sonunda hidrokinon ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Takiben sıcaklık 60 °C'ye kadar yükseltildi. Bu sıcaklıkta %5'lik NaOH çözeltisi ile pH 10'a ayarlandı. Renk sarıdan kahverengiye döndüğünde, yaklaşık 20 dakika kadar daha 60 °C'ye ısıtıldıktan sonra elde edilen ürün Bölüm 3.2.1.1 de belirtildiği şekilde çöktürülerek saflaştırıldı. 50 °C'de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

### Deneme 5

Reaktöre, 4 g PN ve 183 ml destile su ilave edilerek 35 °C'de 30 dakika süre ile azot gazı akımı altında sürekli karıştırıldı. Takiben içerisine 0,548 g CAN/10 ml 1 M HNO<sub>3</sub> çözeltisi ilave edilip 15 dakika daha karıştırmaya devam edildi. Bu süre sonunda 7,2 g

AA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta karıştırarak reaksiyona 4 saat daha devam edildi. Bu süre sonunda hidrokinon ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Bekletildikten sonra dekantasyonla sıvı ve katı faz ayrıldı. Graft kopolimeri ve oluşabilen homopolimeri içeren katı faz homopolimerin ayrılması için ılık su ile defalarca yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra homopolimerden ayrılmış olan ürün 50 °C'de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

### **Deneme 6**

Niştaya jelatinizasyon işlemi uygulamak için reaktöre 4 g PN, 108 ml destile su ilave edildi. Azot gazı akımı altında karıştırılırken 70 °C'ye ısıtıldı. Jelatinizasyon işlemi tamamlandıktan sonra 35 °C'ye soğutuldu ve 0,329 g CAN/ 6 ml 1 M HNO<sub>3</sub> çözeltisi ilave edildi. 10 dakika daha karıştırıldıktan sonra 6 g AA ilave edilip reaksiyona aynı sıcaklıkta 3 saat boyunca devam edildi. Bu süre sonunda hidrokinon ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Takiben sıcaklık 60 °C'ye kadar yükseltildi. Bu sıcaklıkta %5'lik NaOH çözeltisi ile pH 10'a ayarlandı. Renk sarıdan kahverengiye döndüğünde, yaklaşık 20 dakika kadar daha 60 °C'de ısıtıldıktan sonra elde edilen ürün Bölüm 3.2.1.1'de belirtildiği şekilde çöktürülerek saflaştırıldı. 50 °C'de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

### **Deneme 7**

Reaktöre, 4 g PN ve 183 ml destile su ilave edilerek 35 °C'de 30 dakika süre ile azot gazı akımı altında sürekli karıştırıldı. Takiben içerisine 0,548 g CAN/10 ml 1 M HNO<sub>3</sub> çözeltisi ilave edilip 15 dakika daha karıştırmaya devam edildi ve 7,2 g AA ve 0,0036 g NMBA ilave edilerek aynı sıcaklıkta karıştırarak reaksiyona 4 saat daha devam edildi. Bu süre sonunda hidrokinon ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Bekletildikten sonra dekantasyonla sıvı ve katı faz ayrıldı. Graft kopolimeri ve oluşabilen homopolimeri içeren katı faz homopolimerin ayrılması için ılık su ile defalarca yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra homopolimerden ayrılmış olan ürün 50 °C'de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

**Deneme 8**

Niřastaya jelatinizasyon işlemi uygulamak için reaktöre 4 g PN, 108 ml destile su ilave edildi. Azot gazı akımı altında karıştırılırken 70 °C'ye ısıtıldı. Jelatinizasyon işlemi tamamlandıktan sonra karışım 35 °C'ye soğutuldu ve dūřürdükten sonra 0,329 g CAN/ 6 ml 1 M HNO<sub>3</sub> özeltisi ilave edildi. 10 dakika daha karıştırıldıktan sonra 6 g AA ve 0.0030 g NMBA ilave edilip reaksiyona aynı sıcaklıkta 3 saat boyunca devam edildi. Bu süre sonunda hidrokinon ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Takiben sıcaklık 60 °C ye kadar yükseltildi. Bu sıcaklıkta %5'lik NaOH özeltisi ile pH 10'a ayarlandı. Renk sarıdan kahverengiye döndüğünde, yaklaşık 20 dakika kadar daha 60 °C'de ısıtıldıktan sonra elde edilen ürün Bölüm 3.2.1.1'de belirtildiği şekilde çöktürülerek saflaştırıldı. 50 °C'de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

**Deneme 9**

Reaktöre, 4 g BN ve 183 ml destile su ilave edilerek 35 °C'de 30 dakika süre ile azot gazı akımı altında sürekli karıştırıldı. Takiben içerisine 0,548 g CAN/10 ml 1 M HNO<sub>3</sub> özeltisi ilave edilip 15 dakika daha karıştırmaya devam edildi ve sonunda 7,2 g AA ilave edilerek ve aynı sıcaklıkta karıştırarak reaksiyona 4 saat daha devam edildi. Bu süre sonunda hidrokinon ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Bekletildikten sonra dekantasyonla sıvı ve katı faz ayrıldı. Graft kopolimeri ve oluşabilen homopolimeri içeren katı faz homopolimerin ayrılması için ılık su ile defalarca yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra homopolimerden ayrılmış olan ürün 50 °C'de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

**Deneme 10**

Nişastaya jelatinizasyon işlemi uygulamak için reaktöre 4 g BN, 108 ml destile su ilave edildi. Azot gazı akımı altında karıştırılırken 90 °C'ye ısıtıldı. Jelatinizasyon işlemi tamamlandıktan sonra karışım 35 °C'ye soğutuldu ve 0,329 g CAN/ 6 ml 1 M HNO<sub>3</sub>

çözeltisi ilave edildi. 10 dakika daha karıştırıldıktan sonra 6 g AA ilave edilip reaksiyona aynı sıcaklıkta 3 saat boyunca devam edildi. Bu süre sonunda hidrokinon ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Takiben sıcaklık 60 °C'ye kadar yükseltildi. Bu sıcaklıkta %5'lik NaOH çözeltisi ile pH 10'a ayarlandı. Renk sarıdan kahverengiye döndüğünde, yaklaşık 20 dakika kadar daha 60 °C'de ısıtıldıktan sonra elde edilen ürün Bölüm 3.2.1.1'de belirtildiği şekilde çöktürülerek saflaştırıldı. 50 °C'de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

### **Deneme 11**

Reaktöre, 4 g BN ve 183 ml destile su ilave edilerek 35 °C'de 30 dakika süre ile azot gazı akımı altında sürekli karıştırıldı. Takiben içerisine 0,548 g CAN/10 ml 1 M HNO<sub>3</sub> çözeltisi ilave edilip 15 dakika daha karıştırmaya devam edildi. Bu süre sonunda 7,2 g AA ve 0,0036 g NMBA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta karıştırarak reaksiyona 4 saat daha devam edildi. Bu süre sonunda hidrokinon ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Bekletildikten sonra dekantasyonla sıvı ve katı faz ayrıldı. Graft kopolimeri ve oluşabilen homopolimeri içeren katı faz homopolimerin ayrılması için ılık su ile defalarca yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra homopolimerden ayrılmış olan ürün 50 °C'de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

### **Deneme 12**

Niştastaya jelatinizasyon işlemi uygulamak için reaktöre 4 g BN, 108 ml destile su ilave edildi. Azot gazı akımı altında karıştırılırken 90 °C'ye ısıtıldı. Jelatinizasyon işlemi tamamlandıktan sonra karışım 35 °C'ye soğutuldu ve 0,329 g CAN/ 6 ml 1 M HNO<sub>3</sub> çözeltisi ilave edildi. 10 dakika daha karıştırıldıktan sonra 6 g AA ve 0.0030 g NMBA ilave edilip reaksiyona aynı sıcaklıkta 3 saat boyunca devam edildi. Bu süre sonunda hidrokinon ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Takiben sıcaklık 60 °C'ye kadar yükseltildi. Bu sıcaklıkta %5'lik NaOH çözeltisi ile pH 10'a ayarlandı. Renk sarıdan kahverengiye döndüğünde, yaklaşık 20 dakika kadar daha 60 °C'de ısıtıldıktan sonra



elde edilen ürün Bölüm 3.2.1.1’de belirtildiği şekilde çöktürülerek saflaştırıldı. 50 °C’de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

### **Deneme 13**

Reaktöre, 4 g PİN ve 183 ml destile su ilave edilerek 35 °C’de 30 dakika süre ile azot gazı akımı altında sürekli karıştırıldı. Takiben içerisine 0,548 g CAN/10 ml 1 M HNO<sub>3</sub> çözeltisi ilave edilip 15 dakika daha karıştırmaya devam edildi. Bu süre sonunda 7,2 g AA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta karıştırarak reaksiyona 4 saat daha devam edildi. Bu süre sonunda hidrokinon ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Bekletildikten sonra dekantasyonla sıvı ve katı faz ayrıldı. Graft kopolimeri ve oluşabilen homopolimeri içeren katı faz homopolimerin ayrılması için ılık su ile defalarca yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra homopolimerden ayrılmış olan ürün 50 °C’de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

### **Deneme 14**

Niştastaya jelatinizasyon işlemi uygulamak için reaktöre 4 g PİN, 108 ml destile su ilave edildi. Azot gazı akımı altında karıştırılırken 75 °C’ye ısıtıldı. Jelatinizasyon işlemi tamamlandıktan sonra 35 °C’ye soğutuldu ve 0,329 g CAN/ 6 ml 1 M HNO<sub>3</sub> çözeltisi ilave edildi. 10 dakika daha karıştırıldıktan sonra 6 g AA ilave edilip reaksiyona aynı sıcaklıkta 3 saat boyunca devam edildi. Bu süre sonunda hidrokinon ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Takiben sıcaklık 60 °C’ye kadar yükseltildi. Bu sıcaklıkta %5’lik NaOH çözeltisi ile pH 10 a ayarlandı. Renk sarıdan kahverengiye döndüğünde, yaklaşık 20 dakika kadar daha 60 °C’de ısıtıldıktan sonra elde edilen ürün Bölüm 3.2.1.1’de belirtildiği şekilde çöktürülerek saflaştırıldı. 50 °C’de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

**Deneme 15**

Reaktöre, 4 g PİN ve 183 ml destile su ilave edilerek 35 °C’de 30 dakika süre ile azot gazı akımı altında sürekli karıştırıldı. Takiben içerisine 0,548 g CAN/10 ml 1 M HNO<sub>3</sub> çözeltisi ilave edilip 15 dakika daha karıştırmaya devam edildi. Bu süre sonunda 7,2 g AA ve 0,0036 g NMBA ilave edildi ve aynı sıcaklıkta karıştırarak reaksiyona 4 saat daha devam edildi. Bu süre sonunda hidrokinon ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Bekletildikten sonra dekantasyonla sıvı ve katı faz ayrıldı. Graft kopolimeri ve oluşabilen homopolimeri içeren katı faz homopolimerin ayrılması için ılık su ile defalarca yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra homopolimerden ayrılmış olan ürün 50 °C’de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

**Deneme 16**

Niştastaya jelatinizasyon işlemi uygulamak için reaktöre 4 g PİN, 108 ml destile su ilave edildi. Azot gazı akımı altında karıştırılırken 75 °C’ye ısıtıldı. Jelatinizasyon işlemi tamamlandıktan sonra 35 °C’ye soğutuldu ve 0,329 g CAN/ 6 ml 1 M HNO<sub>3</sub> çözeltisi ilave edildi. 10 dakika daha karıştırıldıktan sonra 6 g AA ve 0.0030 g NMBA ilave edilip reaksiyona aynı sıcaklıkta 3 saat boyunca devam edildi. Bu süre sonunda hidrokinon ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Takiben sıcaklık 60 °C’ye kadar yükseltildi. Bu sıcaklıkta %5’lik NaOH çözeltisi ile pH 10’a ayarlandı. Renk sarıdan kahverengiye döndüğünde, yaklaşık 20 dakika kadar daha 60 °C’de ısıtıldıktan sonra elde edilen ürün Bölüm 3.2.1.1’de belirtildiği şekilde çöktürülerek saflaştırıldı. 50 °C’de etüvde kurutuldu ve analizler için kapalı olarak saklandı.

## 4.2 TİOLLENMİŞ ÜRÜNLERİN ELDE EDİLMESİNE AİT DENEMELER

### Deneme 17

Reaktöre 1 g PİN, 250 ml destile su ilave edilerek odasıcaklığında azot gazı akımı altında hidrate edildi. Nişastanın hidroksil gruplarını aktive etmek için 50 mM EDAC katılarak 45 dakika bekletildi. Sülfhidril gruplarının oksidasyonunu önlemek için karışımın pH sı 5N HCl ile 5'e ayarlandı. Takiben 4 g Cys ilave edilerek 3 saat oda sıcaklığında azot gazı akımı altında bekletildi. Elde edilen nişasta-Cys konjugesi Bölüm 3.2.2'de belirtildiği şekilde diyaliz ve liyofilizasyon yöntemleri ile saflaştırıldı ve +4 °C'de saklandı.

### Deneme 18

Reaktöre 1 g jelatinize edilmiş PİN, 250 ml destile su ilave edilerek oda sıcaklığında azot gazı akımı altında hidrate edildi. Nişastanın hidroksil gruplarını aktive etmek için 50 mM EDAC katılarak 45 dakika bekletildi. Sülfhidril gruplarının oksidasyonunu önlemek için karışımın pH sı 5N HCl ile 5'e ayarlandı. Takiben 4 g Cys ilave edilerek 3 saat oda sıcaklığında azot gazı akımı altında bekletildi. Elde edilen nişasta-Cys konjugesi Bölüm 3.2.2'de belirtildiği şekilde diyaliz ve liyofilizasyon yöntemleri ile saflaştırıldı ve +4 °C'de saklandı.

### Deneme 19

Reaktöre 1 g jelatinize edilmiş PİN-g-PAA ürünü (Deneme 16 ürünü), 250 ml destile su ilave edilerek oda sıcaklığında azot gazı akımı altında hidrate edildi. Nişastanın hidroksil gruplarını aktive etmek için 50 mM EDAC katılarak 45 dakika bekletildi. Sülfhidril gruplarının oksidasyonunu önlemek için karışımın pH sı 5N HCl ile 5'e ayarlandı. Takiben 4 g Cys ilave edilerek 3 saat oda sıcaklığında azot gazı akımı altında bekletildi. Elde edilen nişasta-Cys konjugesi Bölüm 3.2.2'de belirtildiği şekilde diyaliz ve liyofilizasyon yöntemleri ile saflaştırıldı ve +4 °C'de saklandı.

**Deneme 20**

Reaktöre 1 g PAA, 250 ml destile su ilave edilerek oda sıcaklığında azot gazı akımı altında hidrate edildi. PAA in karboksilik asid gruplarını aktive etmek için 50 mM EDAC katılarak 45 dakika bekletildi. Sülfhidril gruplarının oksidasyonunu önlemek için karışımın pH sı 5N HCl ile 4'e ayarlandı. Takiben 4 g Cys ilave edilerek 3 saat oda sıcaklığında azot gazı akımı altında bekletildi. Elde edilen PAA-Cys konjugesi Bölüm 3.2.2'de belirtildiği şekilde diyaliz ve liyofilizasyon yöntemleri ile saflaştırıldı ve +4 °C'de saklandı.

**Deneme 21**

Reaktöre 1 g PAA, 250 ml destile su ilave edilerek oda sıcaklığında azot gazı akımı altında hidrate edildi. PAA in karboksilik asid gruplarını aktive etmek için 50 mM EDAC katılarak 45 dakika bekletildi. Sülfhidril gruplarının oksidasyonunu önlemek için karışımın pH sı 5N HCl ile 5'e ayarlandı. Takiben 4 g Cys ilave edilerek 3 saat oda sıcaklığında azot gazı akımı altında bekletildi. Elde edilen PAA-Cys konjugesi Bölüm 3.2.2'de belirtildiği şekilde diyaliz ve liyofilizasyon yöntemleri ile saflaştırıldı ve +4 °C'de saklandı.

**Deneme 22**

Kontrol ürünü hazırlamak için reaktöre 1 g jelatinize edilmiş N-g-PAA ürünü, 250 ml destile su ilave edilerek azot gazı akımı altında hidrate edildi. Karışımın pH sı 5N HCl ile 5'e ayarlandı. Takiben 4 g Cys ilave edilerek 3 saat oda sıcaklığında azot gazı akımı altında bekletildi. Elde edilen nişasta-Cys konjugesi Bölüm 3.2.2'de belirtildiği şekilde diyaliz ve liyofilizasyon yöntemleri ile saflaştırıldı ve +4 °C'de saklandı.

**Deneme 23**

Kontrol ürünü hazırlamak için reaktöre 1 g PAA, 250 ml destile su ilave edilerek azot gazı akımı altında hidrate edildi. Karışımın pH sı 5N HCl ile 5'e ayarlandı. Takiben 4 g Cys ilave edilerek 3 saat oda sıcaklığında azot gazı akımı altında bekletildi. Elde edilen PAA-Cys konjugesi Bölüm 3.2.2'de belirtildiği şekilde diyaliz ve liyofilizasyon yöntemleri ile saflaştırıldı ve +4 °C'de saklandı.

**4.3 TİOLE PAA-NİŞASTA HARMAN ELDE EDİLMESİNE AİT DENEMELER****Deneme 24**

Deneme 20 ürünü tiollenmiş PAA kullanılarak Bölüm 3.2.3 belirtilen yönteme göre ürün elde edildi.

**Deneme 25**

Deneme 21 ürünü tiollenmiş PAA kullanılarak Bölüm 3.2.3 belirtilen yönteme göre ürün elde edildi.

**4.4 N-G-PAA KOPOLİMERLERİNE UYGULANAN TEST SONUÇLARI**

Çalışmamızda elde edilen (N-g-PAA) ürünlerine graft miktarı tayini ve FTIR spektroskopisi analizi uygulandı. Takiben bunlardan hazırlanan tabletlerin şişme kapasitesi, matris erozyon özellikleri ilgili testler uygulanarak incelendi. Bu testlerin sonuçlarına göre başarılı bulunan örneklere in vitro olarak biyoyapışabilirlik işi/adezyon işi ve ayrılma kuvveti/yapışma kuvveti tayini testleri uygulandı.

#### 4.4.1 N-g-PAA Kopolimerlerin Graft Tayini Sonuçları

Elde edilen N-g-PAA kopolimerlerin % graft miktarları (%GM) 20.85-26.08 arasında, %graft etkinliği (%GE) değerleri ise % 17.57-23.52 arasında değişmektedir. Bunlardan hazırlanan tabletlerin özelliklerine göre, başarılı sonuç elde edilen tabletlerin hazırlanmasında kullanılan kopolimerlere ait %GM ve %GE değerleri Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1 Graft Tayini Sonuçları

Deneme No	8	10	12	16
% GM 1	21,79	22,80	24,04	23,24
% GM 2	20,85	26,08	22,64	23,76
% GM ort.	21,32	24,84	23,34	23,5
%GE 1	18,59	20,58	21,10	20,18
% GE 2	17,57	23,52	19,50	20,78
% GE ort.	18,08	22,05	20,30	20,48

#### 4.4.2 Tabletlerin Şişme İndeksi ve Matris Erozyon Test Sonuçları

(N-g-PAA) ürünlerinden elde edilen tabletlere uygulanan, Bölüm 3.2.5.3’de uygulaması ayrıntılı olarak anlatılan test sonuçları aşağıda ve Tablo 4.2’de sunulmuştur. Başarılı bulunan örneklerin (% SI) sonuçları Tablo 4.3’de matris erozyon değerleri de Tablo 4.4’de sunulmuştur.

Tablo 4.2 (N-g-PAA) Kopolimerleri ve Bunlardan Hazırlanan Tabletlerin pH 5 Laktat Tamponundaki Davranışları

<b>Deneme No</b>	<b>Nişasta Tipi</b>	<b>Jelatinizasyon İşlemi</b>	<b>Çapraz Bağlayıcı</b>	<b>Tablet Özellikleri</b>
1	MN	Yok	Yok	Hemen Dağıldı
2	MN	Var	Yok	2 Saat Sonra Dağıldı
3	MN	Yok	Var	Hemen Dağıldı
4	MN	Var	Var	Hemen Dağıldı
5	PN	Yok	Yok	Hemen Dağıldı
6	PN	Var	Yok	2 Saat Sonra Dağıldı
7	PN	Yok	Var	Değerlendirilemedi
8	PN	Var	Var	Başarılı
9	BN	Yok	Yok	Hemen Dağıldı
10	BN	Var	Yok	Başarılı
11	BN	Yok	Var	Değerlendirilemedi
12	BN	Var	Var	Başarılı
13	PİN	Yok	Yok	Değerlendirilemedi
14	PİN	Var	Yok	2 Saat Sonra Dağıldı
15	PİN	Yok	Var	Değerlendirilemedi
16	PİN	Var	Var	Başarılı

Tablo 4.3 (N-g-PAA) Kopolimerlerinden Hazırlanan Başarılı Olan Tabletlerin % Şişme İndeksi Değerleri (% SI) Değişimi

Süre (saat)	Tabletler ve Bunlara ait %SI Değerleri			
	T8	T10	T12	T16
2	10,13-13,46	10,26	9,20-9,80	7,60-7,73
4	13,60-15,93	16,53-17,14	13,33-14,84	9,82-9,33
6	16,13-16,93	20,00-21,46	14,53-15,46	9,34-10,00
24	16,75-17,10	21,43-21,84	15,20-16,00	10,00-11,00

Tablo 4.4 (N-g-PAA) Kopolimerlerinden Hazırlanan Başarılı Olan Tabletlerin Matris Erozyon (ME) Değerleri

Tablet	ME (%)
T8	26-30
T10	27-35
T12	76-56
T16	26-29



#### 4.4.3 In Vitro Biyoyapışabilirlik Testi Sonuçları

N-g-PAA kopolimerlerinden elde edilen başarılı olan tabletlere uygulanan ve Bölüm 3.2.5.4'de uygulaması ayrıntılı olarak anlatılan in vitro biyoyapışabilirlik testi sonuçları Tablo 4.5-4.8'de, grafikler ise Şekil 4.1–4.4'de sunulmuştur.

Tablo 4.5 N-g-PAA Kopolimerlerinden Hazırlanan Başarılı Olan Tabletlerin Adezyon İşİ Değerleri (N x mm)

Tablet	Adezyon İşİ (N x mm)				
	Ölçüm no			Ortalama	Standart Sapma
	1	2	3		
T8	0,259	0,293	0,261	0,271	0,019079
T10	0,201	0,224	0,209	0,211333	0,011676
T12	0,349	0,348	0,351	0,349333	0,001528
T16	0,298	0,32	0,311	0,309667	0,01106

Tablo 4.6 N-g-PAA Kopolimerlerinden Hazırlanan Başarılı Olan Tabletlerin Adezyon İşİ Değerleri (mJ/cm<sup>2</sup>)

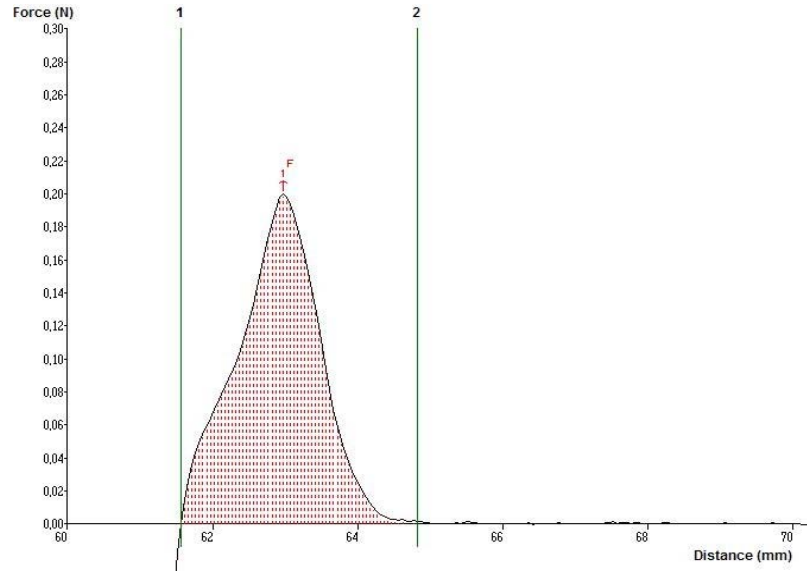
Tablet	Adezyon İşİ (mJ/cm <sup>2</sup> )				
	Ölçüm no			Ortalama	Standart Sapma
	1	2	3		
T8	0,515525	0,583201	0,519506	0,539411	0,037975
T10	0,40008	0,44586	0,416003	0,420648	0,023241
T12	0,694666	0,692675	0,698646	0,695329	0,00304
T16	0,593153	0,636943	0,619029	0,616375	0,022015

Tablo 4.7 N-g-PAA Kopolimerlerinden Hazırlanan Başarılı Olan Tabletlerin Ayrılma Kuvveti Değerleri (N)

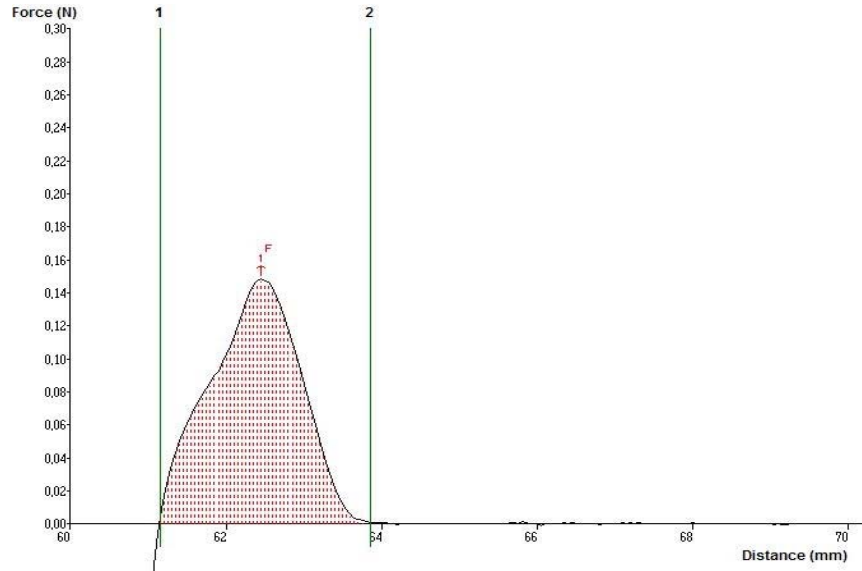
Tablet	Ayrılma Kuvveti (N)				
	Ölçüm no			Ortalama	Standart Sapma
	1	2	3		
T8	0,2	0,238	0,213	0,217	0,019313
T10	0,148	0,158	0,151	0,152333	0,005132
T12	0,264	0,248	0,253	0,255	0,008185
T16	0,227	0,257	0,234	0,239333	0,015695

Tablo 4.8 N-g-PAA Kopolimerlerinden Hazırlanan Başarılı Olan Tabletlerin Ayrılma Kuvveti Değerleri (N/cm<sup>2</sup>)

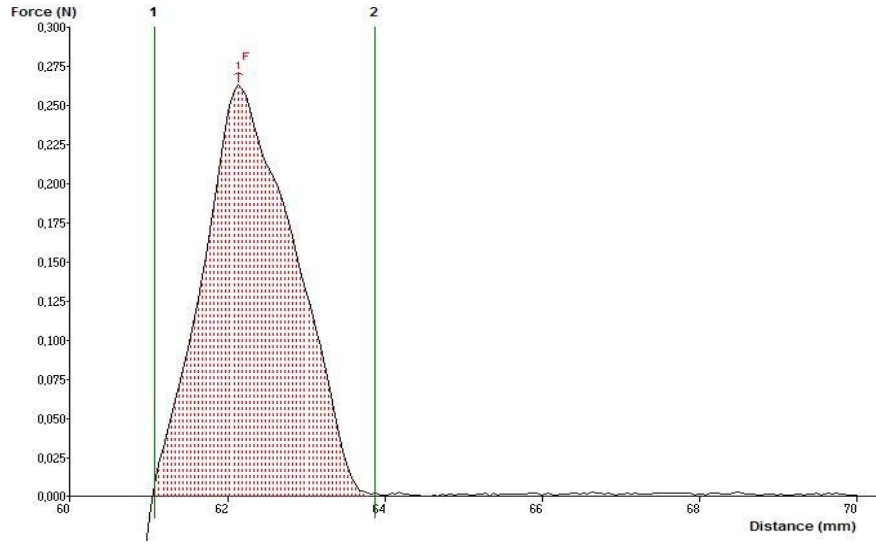
Tablet	Ayrılma Kuvveti (N/cm <sup>2</sup> )				
	Ölçüm no			Ortalama	Standart Sapma
	1	2	3		
T8	0,398089	0,473726	0,423965	0,431927	0,038442
T10	0,294586	0,31449	0,300557	0,303211	0,010214
T12	0,525478	0,493631	0,503583	0,507564	0,016293
T16	0,451831	0,511545	0,465764	0,47638	0,03124



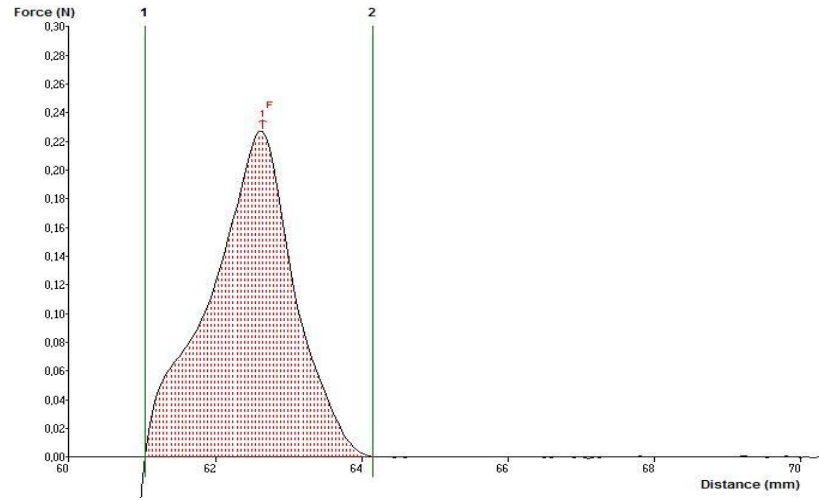
Şekil 4.1 T8'e ait Ayrılma Kuvveti–Adezyon İşi Grafiği



Şekil 4.2 T10'a ait Ayrılma kuvveti – Adezyon İşi Grafiği



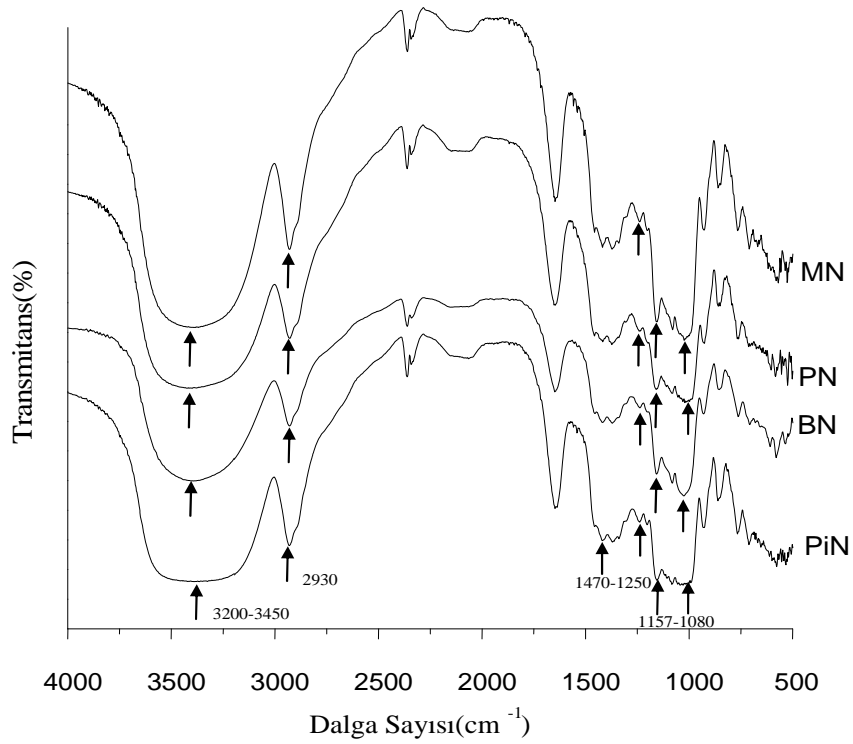
Şekil 4.3 T12'ye ait Ayrılma Kuvveti-Adezyon İş Grafiği



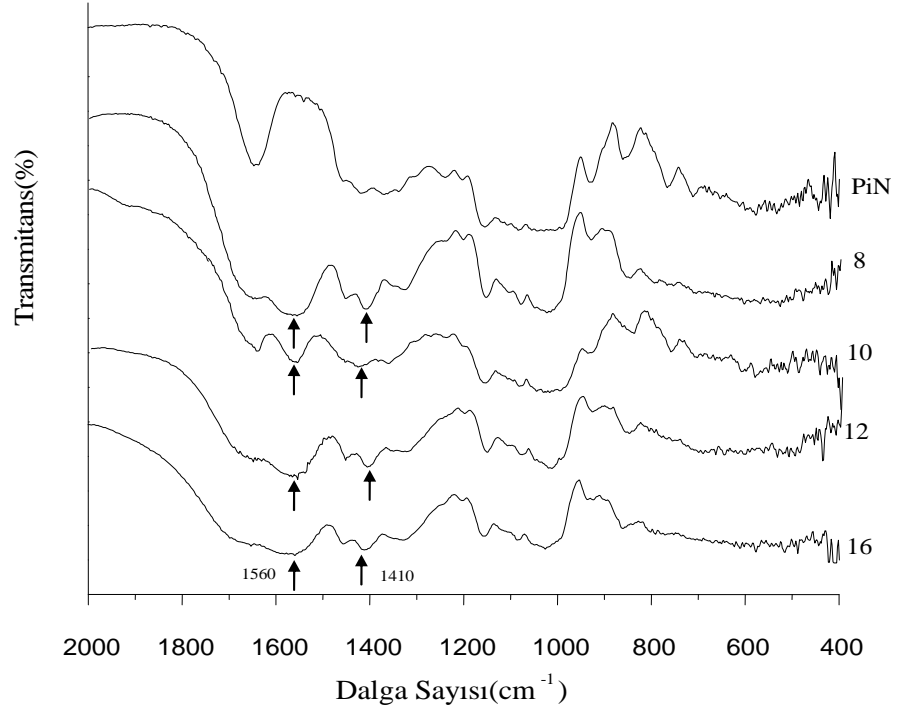
Şekil 4.4 T16'ya ait Ayrılma Kuvveti-Adezyon İş Grafiği

#### 4.4.4 N-g-PAA Kopolimerlerine Uygulanan FTIR Analiz Sonuçları

Bölüm 3.2.1’de anlatıldığı şekilde elde edilen N-g-PAA graft ürünlerinin Bölüm 3.2.5.5’de belirtildiği şekilde gerçekleştirilen FTIR spektrası, tümünde graft reaksiyonunun gerçekleşmesi nedeniyle benzerlik göstermektedir. Bu nedenle denemelerde kullanılan nişasta çeşitlerine ve N-g-PAA ürünlerinden başarılı tablet hazırlamada kullanılan Deneme 8, 10, 12 ve 16 ürünlerine ait FTIR spektrası Şekil 4.5-4.6’da sunulmuştur.



Şekil 4.5 Nişasta tiplerine ait FTIR spektrası



Şekil 4.6 PiN ve Deneme 8, 10, 12, 16 ürünlerine ait FTIR spektrası

## 4.5 TİOLLENMİŞ ÜRÜNLERE UYGULANAN TEST SONUÇLARI

### 4.5.1 Tiol Grubu Tayini Sonuçları

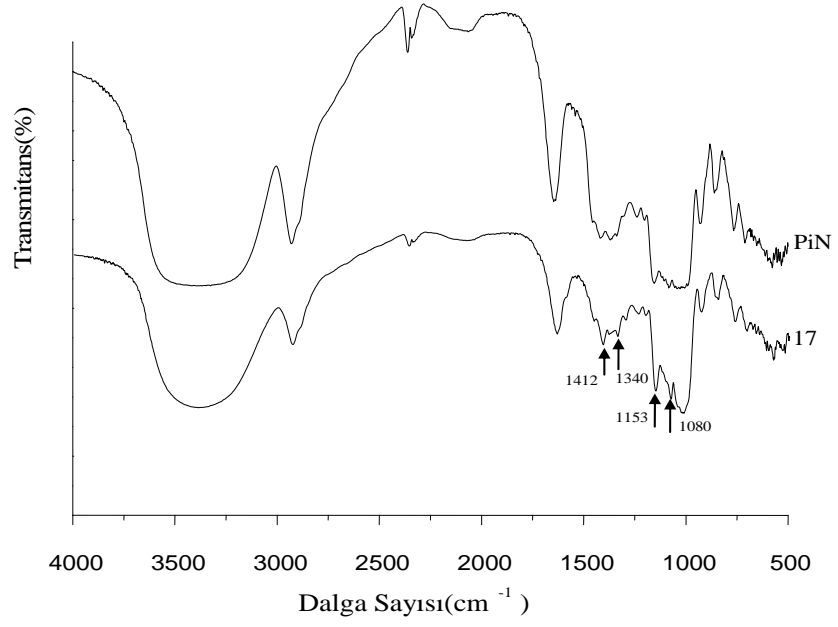
Bölüm 3.2.5.2’de anlatıldığı şekilde tüm tiollenmiş ürünlere uygulanan tiol grubu tayini sonuçları Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.9 Tiol Grubu Tayini Sonuçları

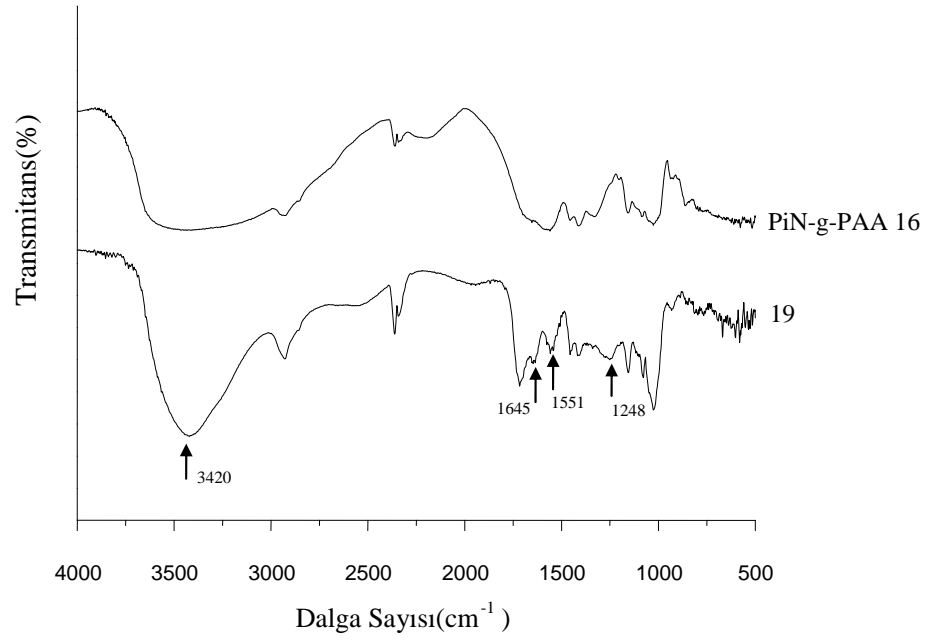
Deneme No	Tiol Grubu ( $\mu\text{mol} / \text{g}$ polimer)
17	273
18	-
19	130
20	83
21	283
22	0
23	0

#### 4.5.2 Tiollenmiş Ürünlere Ait FTIR Analiz Sonuçları

Bölüm 3.2.2 ve 3.2.3'de anlatıldığı şekilde elde edilen tiollenmiş ürünlerin FTIR analizleri bölüm 3.2.5.5'de anlatıldığı şekilde gerçekleştirildi, spektra aşağıda şekil 4.7-4.9'da sunulmuştur

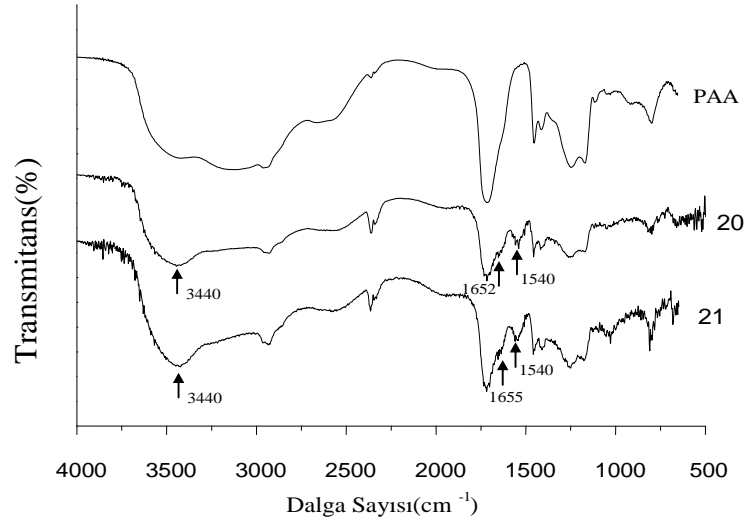


Şekil 4.7 PiN ve Deneme 17 ürünlerine ait FTIR spektrasi



Şekil 4.8 PiN-g-PAA (Deneme 16) ve Deneme 19 ürünlerine ait FTIR spektrasi





Şekil 4.9 PAA ve Deneme 20,21 ürünlerine ait FTIR spektrası

#### 4.5.3 Tabletlerin Şişme İndeksi ve Matris Erozyon Test Sonuçları

Bölüm 3.2.5.3’de anlatıldığı gibi tüm tiollenmiş ürünlerden hazırlanan tabletlerin % SI ile ilgili test sonuçları Tablo 4.10’da verilmiştir.

Tablo 4.10 Tiollenmiş Ürünlerden Hazırlanan Tabletlerin % Şişme İndeksi Değerleri (%SI) Değişimi

Süre (saat)	Tabletler ve Bunlara ait %SI Değerleri			
	T17	T19	T20	*T21
2	Tamamen Dağıldı	5.53-7.71	Tamamen Dağıldı	22.10-26.84
4	-	7.43-8.05	-	35.91-39.83
6	-	7.82-8.45	-	57.82-68.89
24	-	Tamamen Dağıldı	-	97.74-116.01
*T21 ürününün % matris erozyon değeri %52,35±8,91				

#### 4.5.4 In Vitro Biyoyapışabilme Test Sonuçları

Tüm tiollenmiş ürünlerden hazırlanan tabletlere uygulanan, Bölüm 3.2.5.4’de uygulaması ayrıntılı olarak anlatılan in vitro biyoyapışabilme test sonuçları Tablo 4.12 – 4.15’de sunulmuştur. Grafikler Şekil 4.1–4.4’de verilmiştir.

Tablo 4.11 Tiollenmiş Ürünlerden Hazırlanan Tabletlerin Adezyon İşİ Değerleri (N x mm)

Tablet	Adezyon İşİ (N x mm)				
	Ölçüm No			Ortalama	Standart Sapma
	1	2	3		
T17	0.737	0.712	0.787	0.745333	0.038188
T19	1.133	1.175	1.193	1.167	0.03079
T20	0.558	0.545	0.567	0.556667	0.01106
T21	0.642	0.616	0.628	0.628667	0.013013

Tablo 4.12 Tiollenmiş Ürünlerden Hazırlanan Tabletlerin Adezyon İşİ Değerleri (mJ / cm<sup>2</sup>)

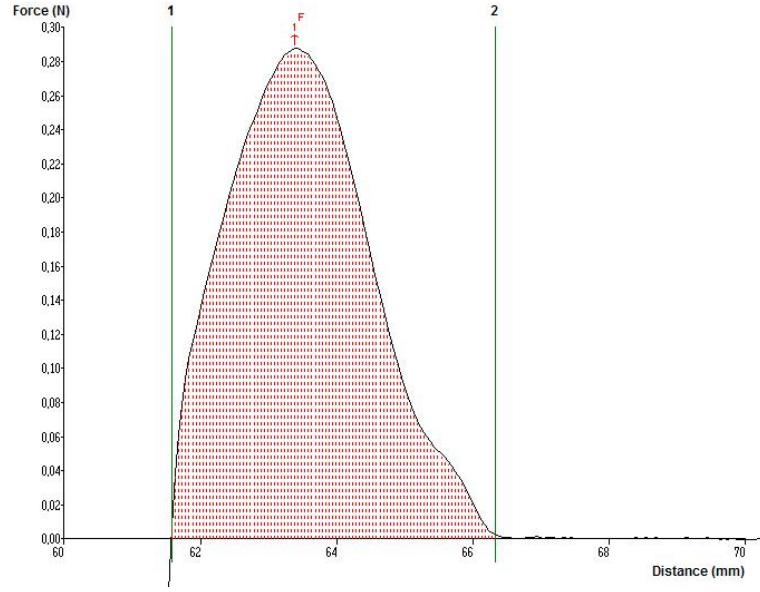
Tablet	Adezyon İşİ (mJ / cm <sup>2</sup> )				
	Ölçüm No			Ortalama	Standart Sapma
	1	2	3		
T17	1,466959	1,417198	1,566482	1,483546	0,076012
T19	2,255177	2,338775	2,374603	2,322852	0,061285
T20	1,110670	1,084794	1,128583	1,108016	0,022015
T21	1,277867	1,226115	1,250001	1,251328	0,025901

Tablo 4.13 Tiollenmiş Ürünlerden Hazırlanan Tabletlerin Ayrılma Kuvveti Değerleri (N)

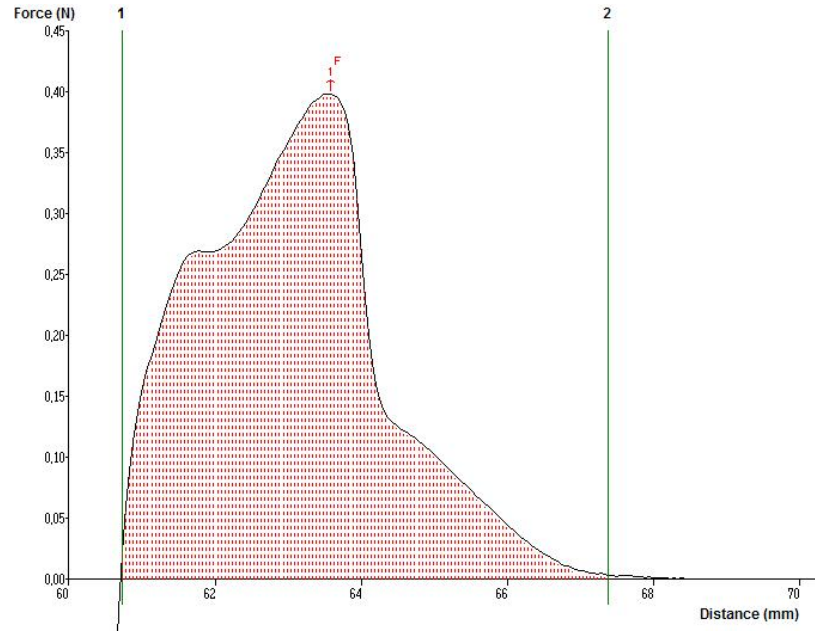
Tablet	Ayrılma Kuvveti (N)				
	Ölçüm No			Ortalama	Standart Sapma
	1	2	3		
T17	0.288	0.294	0.276	0.286	0.009165
T19	0.405	0.398	0.392	0.398333	0.006506
T20	0.247	0.234	0.259	0.246667	0.012503
T21	0.217	0.206	0.227	0.216667	0.010504

Tablo 4.14 Tiollenmiş Ürünlerden Hazırlanan Tabletlerin Ayrılma Kuvveti Değerleri (N/cm<sup>2</sup>)

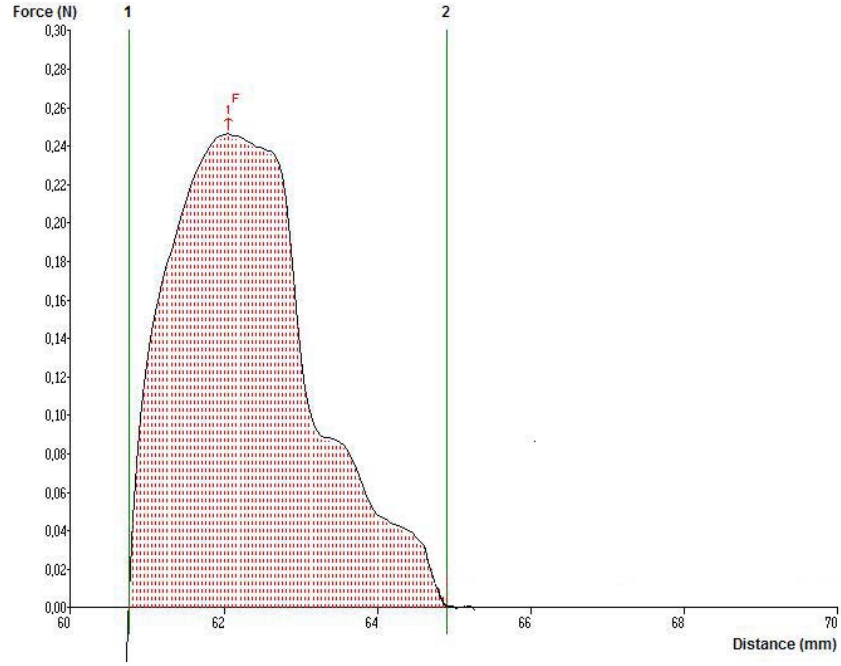
Tablet No	Ayrılma Kuvveti (N/cm <sup>2</sup> )				
	Ölçüm No			Ortalama	Standart Sapma
	1	2	3		
T17	0,573249	0,585192	0,549363	0,569268	0,018243
T19	0,806131	0,792198	0,780255	0,792861	0,012951
T20	0,491640	0,465765	0,515526	0,490978	0,024887
T21	0,431927	0,410032	0,451832	0,431264	0,020908



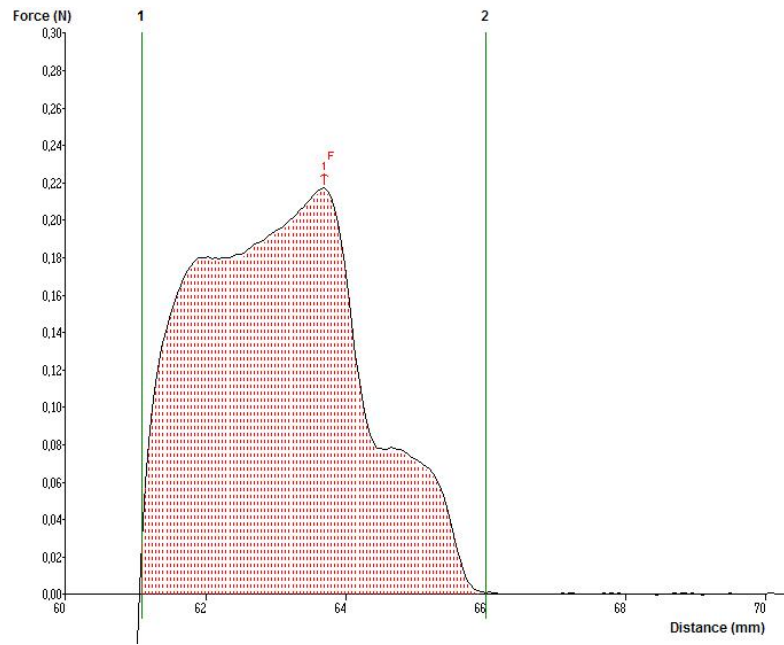
Şekil 4.10 T17 Ayrılma Kuvveti – Adezyon işi Grafiği



Şekil 4.11 T19 Ayrılma kuvveti – Adezyon işi Grafiği



Şekil 4.12 T20 Ayrılma Kuvveti-Adezyon İşi Grafiği



Şekil 4.13 T21 Ayrılma Kuvveti-Adezyon İşi Grafiği

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızın amacı östrus senkronizasyonu amaçlı mukozaya yapışabilir biyoyumlu vajinal tabletlerin hazırlanmasında polimer matris olarak kullanılacak nişasta esaslı kopolimerlerin sentezi, karakterizasyonu ve bunlardan hazırlanan tabletlerin in vitro ortamda ve koyun vajina mukozası kullanılarak mukozaya yapışabilirlik özelliklerinin incelenmesidir.

Bu amaçla kaynaklarda mukozaya yapışabilir biyoyumlu tabletlerin eldesine ait çalışmaların olup olmadığı varsa hangi sistemlerde kullanıldığını ve östrus senkronizasyonu amaçlı vajinal tabletlerin hazırlanması ile ilgili bilgiler araştırılmıştır. Kaynaklarda mukozaya yapışabilir biyoyumlu polimerlerin canlı vücudu içerisinde başta ağız olmak üzere burun, deri, mide bağırsak sistemi ve vajina içerisinde olmak üzere ilacın absorpsiyon merkezinde uzatılabilen sürelerde kontrollü salımlarını gerçekleştirebildiği ve bu sistemlerin parenteral ve oral sistemlere nazaran daha etkili ve zararsız olduğu görülmüştür. Mukozaya yapışabilir taşıyıcı sistemler, graft kopolimerler, tiomerler ve bunlardan hazırlanan harmanlar şeklindedir [36-50]. Yapılan kaynak araştırmalarında ve Bölüm 2.5’de anlatıldığı gibi graft kopolimerler, kimyasal aktivasyon, fiziksel aktivasyon veya zincir transferi yolu ile serbest radikallerin oluşturulması ile polimer üzerinde aktif merkezlerin oluşturulup PAA, PMAA gibi polimerlerin graft edilmesi ile, tiomerler; makromoleküllerin yan dallarında tiol grubu oluşturacak şekilde polimerlerin tiolleme vasıtaları ile reaksiyona girmesi ile, harmanlar; tiollenmiş PMAA ile polimerlerin karışımı şeklinde hazırlanmaktadır [42-76].

Çalışmamızda özelliklerini karşılaştırmak için çeşitli tipte nişastalar (mısır, pirinç, buğday, patates) jelatinize edilerek ve edilmeden, bazı kopolimerlerin eldesinde ise çapraz bağlama reaktifi olarak NMBA kullanılarak N-g-PAA kopolimerleri elde edilmiştir. Bunların yanında poliakrilik aside, jelatinize ve jelatinize olmamış PİN ve PİN-g- PAA kopolimerine Cys kullanılarak tiolleme reaksiyonu yapılmıştır. Tiollenmiş poliakrilik asit durumunda pirinç nişastası ile harmanı hazırlanmıştır. Tüm nişasta esaslı modifiye polimerlerin yapıları Fourier Transform Infrared Spektroskopisi yöntemi (FTIR) kullanılarak aydınlatılmıştır ve graft ürünlerde % graft miktarı, tiolleme ürünlerinde ise tiol grubu miktarı tayinleri yapılmıştır. N-g-PAA kopolimer ve tiollenmiş ürünlerin mukozaya yapışabilirlik özelliklerini incelemek için bunlardan hazırlanan tabletlerin şişme indeksi değerleri, biyoyapışabilirlik işi/adezyon işi ve ayrılma kuvveti/yapışma kuvveti değerleri in vitro ortamda ve koyun vajina dokusu kullanılarak saptanmıştır.

Çalışmamızın özgün yanı; kaynaklarda östrusun senkronizasyonu amaçlı mukozaya yapışabilir biyoyumlu vajinal tabletlerin hazırlanmasında CAN başlatıcısı kullanılarak yapılan kimyasal modifikasyon sonucunda elde edilen N-g-PAA kopolimerlerin kullanıldığına dair bir çalışmaya rastlanmamış olmasıdır (Deneme 1-16). Yine aynı amaçla kullanmak için jelatinize ve jelatinize olmamış PİN ve PİN-g-PAA kopolimerine Cys kullanılarak tiolleme reaksiyonu yapılması ile ilgili ve tiollenmiş poliakrilik asit ile pirinç nişastasından harman hazırlanması ile ilgili çalışmalara rastlanmamıştır (Deneme 17-19, Deneme 24 ve 25).

## **5.1 N-G-PAA KOPOLİMERLERİN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU**

Bu tezle sunulan çalışmada nişastaya modifikasyon reaksiyonları 3 şekilde yapılmıştır. Bunlardan birincisi N-g-PAA kopolimerlerin hazırlanması ve elde edilen ürünlerin karakterizasyonudur. Bu kopolimerler bölüm 3.2.1’de belirtilen yöntemle göre bölüm 4.1’de belirtilen denemelerle elde edilmiştir.

Graft kopolimerler, bilinen yöntem olan CAN başlatıcısı ile kimyasal aktivasyon uygulanarak serbest radikal katılma polimerizasyonu mekanizmasına göre hazırlanmıştır [21]. Deneylede monomer olarak da AA kullanılarak 4 farklı nişasta tipine (MN, PN, BN ve PİN) graft reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Çapraz bağlanmış kopolimerlerde ise çapraz bağlama reaktifi olarak NMBA kullanılmıştır. Graft kopolimerlerde nişastanın ön işlem görmesinin etkilerini incelemek amacıyla Deneme 2,4,6,8,10,12,14 ve 16'da nişasta jelatinize edilerek kullanılmıştır. Nişastalara uygulanan jelatinizasyon işlemi, Tablo 2.3'de belirtildiği gibi her nişasta türünün kendine ait jelatinizasyon sıcaklığında nişastanın opak hale geldiği ana kadar geçen sürede gerçekleştirildi [23]. Kaynaklarda BN nin jelatinizasyon sıcaklığının 58-64°C olduğu belirtilmesine karşın çalışmamızda kullanılan BN 60°C'de jelatinize edilmiş ancak bu sıcaklıkta jelatinizasyon gerçekleşmediği için sıcaklık artırılarak 65, 75 ve 90°C'lerde yapılan denemelerden sadece 90 °C'de jelatinizasyonun meydana geldiği saptandığı için bu nişasta tipinde bu sıcaklıkta jelatinizasyon gerçekleştirilmiştir. Yine jelatinizasyonun etkisi gibi çapraz bağlayıcının da etkisini görebilmek için Deneme 3,4,7,8,11,12,15 ve 16 çapraz bağlayıcı kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz kopolimerlerin karakterizasyonu için bölüm 3.2.5.1'de belirtildiği şekilde %GM tayini ve bölüm 3.2.5.5'de belirtildiği şekilde FTIR analizi yapılmıştır. Başarılı sonuç elde edilen tablet hazırlama da kullanılan kopolimerlere ait %GM ve %GE değerleri Tablo 4.1 de ve FTIR analizi sonuçları ise Şekil 4.5 ve 4.6'da sunulmuştur. Tablodan da görüldüğü gibi N-g-PAA kopolimerlerin % graft miktarları (%GM) 20.85-26.08 arasında, %graft etkinliği (%GE) değerleri ise % 17.57-23.52 arasında değişmektedir. Örneklerin FTIR analizleri sonuçları da aşağıda belirtildiği gibi kullanılan nişastaların yapılarında graft reaksiyonlarının gerçekleştiğini desteklemektedir.

Şekil 4.5'de MN, PN, BN ve PİN ait FTIR spektrası verilmiştir. Şekilden de görüldüğü gibi tüm nişastaların FTIR spektrası aynıdır. Spektroda karakteristik absorpsiyon tepeleri olan, 3200-3450  $\text{cm}^{-1}$  aralığında, nişastanın yapısında bulunan glukosidik halkaya ait derin ve yaygın pik, 2927-2931  $\text{cm}^{-1}$  aralığında ve maksimumu 2930  $\text{cm}^{-1}$  de



bulunan C-H bağlarının gerilme titreşimlerine ait olan pik, 1470-1250  $\text{cm}^{-1}$  aralığında bulunan serbest metilol gruplarının gerilme titreşiminden ileri gelen geniş ve derin pik ve 1157-1080  $\text{cm}^{-1}$  aralığında bulunan yapıda serbest OH gruplarının bulunmasından dolayı C-O bağının gerilme titreşiminden ileri gelen geniş pik görülmektedir [77,78]. Şekil 4.6'da ise graft kopolimerlerine ait FTIR spektrası sunulmuştur. Graft reaksiyonu sonucunda oluşan kopolimerleri çöktürebilmek için, ürünlerin NaOH çözeltisi ile nötrleştirilmesi sonucunda graft olan poliakrilik asitteki karboksilik asit grupları sodyum tuzu haline dönüştüğü için (Bölüm 4.1), tüm ürünlere (Deneme 8,10,12,16) ait FTIR spektrada maksimumları 1560 ve 1410  $\text{cm}^{-1}$  de bulunan graft zincirdeki R-COONa (karboksilat) gruplarının ait asimetric ve simetric gerilme titreşimine ait absorpsiyon tepelerinin varlığı nişasta tiplerine poliakrilik asidin graft reaksiyonunun gerçekleştiğini göstermektedir [79].

## **5.2 N-G-PAA KOPOLİMERLERDEN HAZIRLANAN TABLETLERİN ÖZELLİKLERİ**

Çalışmamızda N-g-PAA kopolimerlerinden tablet hazırlanması bölüm 3.2.4'de belirtilen yöntemle yapılmıştır. Elde edilen tabletlerin, laboratuvar şartlarında yani in vitro olarak vajina ortamını sağlayan pH 5 laktat tamponu içerisindeki davranışları Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2'de görüldüğü üzere Deneme 7, 11, 13 ve 15 ürünü kopolimerleri, reaksiyonda az da olsa oluşabilen PAA homopolimerinden ayırma gücünü yaşadığı için ve tamamen ayrılma sağlanmadığı için bu ürünler tablet hazırlamada kullanılmamıştır ve dolayısıyla bu ürünlere diğer testler uygulanmamıştır. Deneme 1, 3, 5 ve 9 ürünü kopolimerlerden hazırlanan tabletlerin laktat tamponunda su banyosuna koyulduğunda hemen dağıldıkları görülmüştür. Deneme 4 ürünü kopolimerden hazırlanan tablet bant ile yapıştırılmadığından laktat tamponu içine yerleştirildiğinden tablet yüzeye çıkmış ve hemen lif şekline dağılmaya başlamıştır. Deneme 2, 6 ve 14 ürünü kopolimerlerden hazırlanan tabletler ise 2 saat sonunda tamamen dağılmışlardır.

Başarılı bulunan tabletlerin T8, T10, T12 ve T16 denge şişme değerleri Tablo 4.3'de verilmiştir. Tablodan görüldüğü gibi 2 saat sonunda T8-T10-T12 ürünlerinin % şişme indeksi değerlerinin birbirine yakın olduğu, en düşük şişme değerine sahip ürünün ise T16 olduğu görülmektedir. 24. saat sonunda ise T10 ürününün en fazla % şişme indeksi değerine sahip olduğu T16 ürününün ise durumunu koruyarak en az şişen örnek olduğu saptanmıştır.

Luana Perioli ve arkadaşları tarafından yapılmış [75] olan ağız mukozasına yapışabilen tablet hazırlamada kullanılan sodyum karboksi metil selüloz polikarbofil karışımının pH 6.75'de sentetik tükürükteki % şişme indeksi değerlerinin dengeye ulaştığı süre olan 8 saat sonunda % 80-90 olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda elde edilen N-g-PAA kopolimerlerinden hazırlanan tabletlerin jelatinize edilmiş ve çapraz bağ reaktifi kullanılmış pirinç nişastası durumunda (sodyum akrilat halinde) pH 5 laktat tamponu içerisinde 24 saat sonunda % şişme indeksi değerleri 10-11, tüm nişastalar içerisinde en yüksek değer ise jelatinize edilmiş buğday nişastası durumunda (sodyum akrilat halinde) 21.84 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.4'de ise tabletlerin matris erozyon değerleri verilmiştir. T8-T10-T16 ürünlerinin matris erozyon değerlerinin diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında düşük ve kabul edilebilir değerlere sahip olduğu görülmüştür. T12 ürününün ise oldukça yüksek matris erozyon değerine sahip olması dolayısıyla çabuk bozunabildiğinden amacımız doğrultusunda tablet olarak kullanıma uygun olmadığı belirlenmiştir.

Yukarıda belirtilen çalışmada [75] aynı ürünlerden hazırlanan tabletlerin 8 saat sonunda % matris erozyon değerlerinin 0-40 arasında değiştiği belirtilmiştir. Çalışmamızda elde edilen N-g-PAA kopolimerlerinden hazırlanan tabletlerin jelatinize edilmiş çapraz bağ reaktifi kullanılmış pirinç nişastası durumunda (sodyum akrilat halinde) pH 5 laktat tamponu içerisinde 24 saat sonunda % matris erozyon değerleri 26-29, tüm nişastalar

içerisinde en yüksek değer ise jelatinize edilmiş buğday nişastası durumunda (sodyum akrilat halinde) 56-76 olarak bulunmuştur.

N-g-PAA kopolimerlerden hazırlanan tabletlerin adezyon işi/ayırılma kuvveti testleri bölüm 3.2.5.4'de belirtildiği gibi in vitro ortamda koyun vajina mukozası kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Test sonuçları Tablo 4.5-4.8'de, grafikleri ise Şekil 4.1-4.4'de verilmiştir. Şekil 4.1-4.4'de bulunan grafiklerdeki piklerin uç noktaları ayırılma kuvveti değerlerini, pikin altında kalan alan ise adezyon işini vermektedir. Polimerin yapıları dolayısıyla meydana gelebilecek olan iyonik/kimyasal etkileşimler polimerin biyoyapışabilme özelliğini etkilemektedir. Buna bağlı olarak polimerin mukoza tabakası ile teması sonucunda hızlı ve kuvvetli bağlanma olmakta ve bu da ayırılma kuvvetini ve aynı zamanda adezyon işini de arttırmaktadır. Bunun yanında polimerin yapısı hidrofilik ise elastikiyet artmakta ve böylece geniş bir iş oluşmakta ancak ayırılma kuvveti değerleri düşmektedir.

Adezyon işi şişme kontrollü sistemlerde çok önemlidir. Bunun yanında adezyon işi/ayırılma kuvvetinin büyük olması da çok önemlidir. Çünkü bu durumda polimerde hem iyonik/kimyasal etkileşim var hem de şişme kontrolü var demektir. Polimerin bir kontrollü ilaç salım sisteminde matris olarak kullanılması durumunda hızlı şişen polimerden ilaç salımı hızlı olmaktadır. Hiç şişme yoksa çok yüksek ayırılma kuvveti olmakta ve adezyon işi de yüksek olmaktadır.

Şekil 4.1-4.4 ve Tablo 4.5-4.8 incelendiğinde T8 (PN), T10-T12 (BN), T16 (PİN) tabletlerinin adezyon işi ve ayırılma kuvvetlerinin farklı değerlerde olduğu görülmektedir. Bu ise beklenildiği gibi başlıca kopolimer ürünlerin yapısal farklılıklarından ileri gelmektedir. T10 ve T12 tabletlerini karşılaştırdığımızda ise T10 ürününün oldukça düşük adezyon işi ve ayırılma kuvveti değerlerine sahip olduğu görülmektedir. T12 ürününde ise T10 ürününden farklı olarak graft kopolimerin üretiminde çapraz bağlayıcı kullanıldığı için moleküler yapısında elastikiyet azalmakta ve buna bağlı olarak oldukça yüksek ayırılma kuvveti ve adezyon işi değerine sahip olmaktadır, ancak bu tabletin diğerlerine göre matris erozyon değeri de oldukça

yüksektir. T8 ve T16 ürünleri arasında ise çok büyük farklar olmamasına karşın T16 ürününün biraz daha yüksek adezyon işi ve ayrılma kuvveti değerlerine sahip olduğu görülmektedir. Vajinal tablet uygulamalarında bilhassa kontrollü ilaç salımı gerçekleştirilecekse süreye bağlı olarak tablet hazırlamada kullanılacak olan polimer matrisin yüksek adezyona yani yüksek biyoyapışabilirliğe sahip olması tercih edilmektedir.

Çalışmamızda elde edilen N-g-PAA kopolimerlerinden Deneme 8,10 ve 16 ürünlerinin östrus senkronizasyonu kontrolü amaçlı kullanılacak olan vajinaya tapışabilir tablet hazırlamada kullanılabilecek polimer matris olarak gerek şişme, erozyon ve gerekse de yapışabilirlik özellikleri bakımından uygun ürünler olduğu saptanmıştır. Bu ürünlerden Deneme 16 ürünü jelatinize pirinç nişastası ve çapraz bağlama reaktifi kullanılarak hazırlanan N-g-PAA kopolimerin diğerlerine göre % şişme indeksi değerinin düşük olmasına rağmen vajina mukozasına yapışabilirliği en yüksek ürün olduğu saptanmıştır.

### **5.3 TIOLLENMİŞ ÜRÜNLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

Bu tezle sunulan çalışmadaki nişasta modifikasyon reaksiyonlarından ikincisi tiollenmiş ürünlerin eldesi ve karakterizasyonudur. Bu ürünler bölüm 3.2.2’de belirtilen yöntemle göre bölüm 4.2’de belirtilen denemelerle elde edilmiştir.

Tiollelenmiş ürünler, makromolekülün yapısında bulunan yan dallarda tiol molekülleri içeren grupların bulunmasını sağlayacak şekilde polimerik biyomalzeme ile tiolleme vasıtası arasındaki kondenzasyon reaksiyonu ile sentezlenmiştir [37,40]. Tiolleme reaksiyonlarında PİN, jelatinize PİN, jelatinize çapraz bağlı PİN-g-PAA ve PAA kullanılmıştır. Çalışmamızda tiolleme vasıtası olarak kullanılmak üzere Cys seçilmiştir. Deneme 17-21 de EDAC vasıtası katılarak tiolleme yapılacak olan bileşiğin Cys ine olan aktivasyonu artırılarak tiolleme reaksiyonu inert ortamda ve düşük sıcaklıkta (oksidasyonu önlemek için) gerçekleştirilmiştir. Deneme 22 ve 23 ise kontrol ürünlerini

hazırlamak için yapılmıştır. Deneme 20 ve 21 ürünlerinde ise tiolleme reaksiyonunda pH etkisini görmek için pH 4 ve 5’de çalışılmıştır. Tiolleme reaksiyonu gerçekleşikten sonra ürünlerin saflaştırılması için diyaliz ve liyofilizasyon işlemleri gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen tiollenmiş ürünlerin tiol içeriğinin saptanması ve FTIR spektra analizleri değerlendirilerek karakterizasyonu sağlanmıştır. Tiol grubu tayinleri ve FTIR spektra analizleri Bölüm 3.2.5.2 ve 3.2.5.5’de anlatılan yöntemlere göre yapılmıştır ve sonuçlar Tablo 4.9 ve Şekil.4.7 -4.9’da sunulmuştur.

Tablo 4.9’da tiollenmiş ürünlerin ve kontrol grupların tiol grup içeriği sonuçları görülmektedir. Kaynaklarda bulunmayan ve ilk defa çalışmamızda gerçekleştirilen PİN nın Cys kullanılarak tiollenmesi sonucunda elde edilen ürünün (Deneme 17 ürünü), tiol grubu içeriğinin (273  $\mu\text{mol/g}$  polimer) kaynaklarda bulunan benzerleri ile karşılaştırıldığında; karboksi metil selülozun Cys kullanılarak pH 4-5’de tiollenmesi sonucunda elde edilen ürünün tiol grup içeriğinin kullanılan Cys miktarına bağlı olarak 26.32-365.1  $\mu\text{mol/g}$  polimer olarak belirtildiği [47] dolayısıyla Deneme 17 ürününün tiol grubunun kabul edilebilir miktarda olduğu görülmektedir.

Yine kaynaklarda bulunmayan ve ilk defa çalışmamızda gerçekleştirilen jelatinize PİN-g-PAA kopolimerinin Cys kullanılarak tiollenmesi sonucunda elde edilen ürünün (Deneme 19 ürünü) tiol grup içeriğinin ise 130  $\mu\text{mol/g}$  polimer olarak bulunduğu ve kabul edilebilir miktarda olduğu görülmektedir. Jelatinize PİN belirtilen şekilde tiollendiğinde yapılan analizlerde tiol grubu bulunamadığından bu durumda yani nişastaya jelatinizasyon işlemi yapıldığında bu şartlarda tiollemenin olmadığı saptanmıştır.

Tablet hazırlamada nişasta ile harmanlayarak kullanmak amacıyla gerçekleştirilen poliakrilik asidin iki farklı pH’da Cys ile tiolleme reaksiyonlarından elde edilen ürünlerin (Deneme 20 ve 21 ürünleri) tiol grubu miktarları ise pH 4’de 83  $\mu\text{mol/g}$  polimer (Deneme 20 ürünü) pH 5’de ise 283  $\mu\text{mol/g}$  (Deneme 21 ürünü) polimer olarak

bulunmuştur. Kaynaklarda bulunan benzerleri ile karşılaştırıldığında; polikarbofilin Cys kullanılarak pH 4'de tiollenmesi sonucunda elde edilen ürünün tiol grup içeriğinin 66  $\mu\text{mol/g}$  polimer pH 5'de ise 123.8  $\mu\text{mol/g}$  polimer olarak belirtildiği [43] görülmektedir. Dolayısıyla çalışmamızda bu grup denemelerin sonucunda da kaynaklarda verilen değerlerle uyumlu ve daha yüksek tiol grubu miktarı elde edilmiştir. Kontrol grupları ürünlerinde ise beklenildiği gibi tiol grubu miktarı 0 dır. Örneklerin FTIR analizleri sonuçları da aşağıda belirtildiği gibi tiolleme reaksiyonunun gerçekleştiğini desteklemektedir.

Şekil 4.7'de PİN ve tiollenmiş-PİN a ait FTIR spektrası görülmektedir. Nişastanın Cys kullanılarak Bölüm 4.2 Deneme 17'de belirtildiği şekilde tiollenmesi sonucunda reaksiyonun, Bölüm 2.5 Şekil 2.11'de verilen reaksiyondan da görüleceği gibi nişastanın yapısında bulunan glikozit halkaları üzerindeki ve reaksiyonda EDAC ile aktifleştirilmiş olan serbest metilol grupları ile Cys molekülündeki amin grupları arasında olabilmesi nedeniyle elde edilen tiollenmiş üründe  $-\text{HC}-\text{NH}-$  bağları oluşacaktır. Şekil 4.7'deki spektrada, maksimumu yaklaşık  $1340\text{ cm}^{-1}$  de bulunan nişastanın metilol gruplarına ait gerilme titreşiminin şiddetinde bir azalma olduğu buna karşın, reaksiyon dolayısıyla meydana gelen yapıdaki  $-\text{C}-\text{N}-$  bağının gerilme titreşimine ait maksimumları  $1412$ ,  $1153$  ve  $1080\text{ cm}^{-1}$  de bulunan üç yeni ufak keskin tepenin ortaya çıktığı görülmektedir [78].

Şekil 4.8'de Deneme 16 ürünü PİN-g-PAA ve bunun tiollenmesi sonucunda elde edilen ürünün (Deneme 19) FTIR spektrası görülmektedir. Deneme 16 ürününün tiollenmesi sonucunda spektrada; karboksamid yapısındaki  $-\text{NH}-$  bağının gerilme titreşimine ait maksimumları  $3420\text{ cm}^{-1}$  deki keskin absorpsiyon tepesinin,  $1551\text{ cm}^{-1}$  deki keskin ufak absorpsiyon tepesinin ve  $1248\text{ cm}^{-1}$  bulunan yaygın ufak absorpsiyon tepesinin [78,80,81], bunların yanında karboksamid yapısındaki  $-\text{C}=\text{O}$  karbonil bağının gerilme titreşiminden ileri gelen maksimumu  $1645\text{ cm}^{-1}$  deki ufak absorpsiyon tepesinin [78,80,81] ortaya çıkması tiolleme reaksiyonunun, beklenildiği gibi Bölüm 2.5 Şekil 2.8'de belirtilen reaksiyonda görüldüğü şekilde nişasta molekülündeki graft zincir üzerinde yani PAA zincirinin karboksil grubu ile Cys deki amin grubu arasında

meydana gelerek yapıda yeni karboksamid bağlarının oluşmasını sağlamıştır. Yukarıda belirtilen absorpsiyon tepeleri de bu hususu doğrulamaktadır.

Şekil 4.9'da ise PAA ve bunun farklı pH değerlerinde tiollenmiş ürünlerine (Deneme 20 ve 21 ürünleri) ait FTIR spektrası verilmiştir. Bu spektrada da yukarıda da belirtildiği gibi PAA ile Cys arasındaki reaksiyon sonucunda yapıda meydana gelen yeni karboksamid bağlarının oluşması nedeniyle buna ilişkin maksimumları 3440, 1652, 1655 ve 1540  $\text{cm}^{-1}$  de [78,80,81], yeni absorpsiyon tepelerinin oluştuğu görülmektedir.

#### **5.4 TİOLLENMİŞ ÜRÜNLERDEN HAZIRLANAN TABLETLERİN ÖZELLİKLERİ**

Çalışmamızda elde edilen tiollenmiş ürünlerden Bölüm 3.2.4'de belirtilen yöntemle göre tabletler hazırlanarak in vitro olarak vajina ortamını sağlayan pH 5 laktat tamponu içerisindeki davranışları incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.10 verilmiştir. Tablodan da görüleceği gibi T17 2 saat sonunda dağıldığı ve T20'nin ise 2 saat sonunda çözünür durumda olduğu, T19'un 24 saat sonunda dağıldığı ve T21'in ise 24 saat sonunda dağılmadığı ancak matris erozyon değerinin  $52,35 \pm 8,91$  olduğu görülmüştür. Tabletlerin % şişme indeksi değerleri T19 için 6 saat sonunda 7.82-8.45 ve T21 için ise 24 saat sonunda 97.74-116.01 arasında değiştiği görülmektedir. Graft kopolimerlerle karşılaştırıldığında (Tablo 4.3) ise T16 (PİN-g-PAA) ile T19 (tiollenmiş PİN-g-PAA) karşılaştırıldığında, değerlerin sırasıyla 9.34-10.0 iken 7.82-8.45 e düştüğü dolayısıyla tiollemenin tabletlerin şişmesini az miktarda düşürdüğü görülmüştür.

Tiollenmiş ürünlerden hazırlanan tabletlerin adezyon işi/ayrılma kuvveti testleri bölüm 3.2.5.3 ve 3.2.5.4'de belirtildiği gibi in vitro ortamda koyun vajina mukozası kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Test sonuçları Tablo 4.11-4.14'de, grafikleri ise Şekil 4.10-4.13'de verilmiştir. Gerek tablolardan ve gerekse de şekillerden yapıda tiol gruplarının yer alması dolayısıyla mukozaya yapışabilirliğin artması nedeniyle (Bölüm 2.5 Şekil 2.16) tiollenmiş ürünler durumunda biyoyapışabilirliğin graft ürünlere kıyasla önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir. Örneğin T16 durumunda adezyon işi (Tablo 4.6)

0.616375 mJ/cm<sup>2</sup> iken T19 durumunda 2.322852 mJ/cm<sup>2</sup> (Tablo 4.12) değerine yükselmiştir.

Tiollenmiş ürünlerden hazırlanan tabletlerin T21 hariç diğerlerinin 2 saat sonunda dağılmış veya çözünmesi nedeniyle ve Deneme21 ürününden hazırlanmış olan harmanın tabletine matris erozyon testi uygulanmamıştır.

Bu tezle sunulan çalışmada gerçekleştirilen tüm deneylerin sonuçları karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde jelatinize pirinç nişastasından elde edilen (PİN-g-PAA) ürünün, şişebilen, erozyonu düşük ve mukozaya yapışabilen çalışmamızın amacına uygun polimer matris olduğu saptanmıştır.

Bu tezle sunulan çalışma İ.Ü.Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen 594/15122006 nolu ve “Nişasta Esaslı Mukozoya Yapışabilir Polimerler: Sentezi, Karakterizasyonu ve Koyunlarda Östrus Senkronizasyonu Amaçlı Vajinal Yolla Kontrollü Progesteron Salımında Kullanılabilirliğinin İncelenmesi” başlıklı projenin kapsamında gerçekleştirilen çalışmaların bir bölümünü içermektedir. Bundan sonraki aşamada elde edilen graft ürünlerde öncelikle in vitro ortamda kontrollü salım deneyleri modeli oluşturulacak ve takiben in vivo olarak hayvan uygulamalarına geçilecektir. Tiolleme reaksiyonları ilk kez Cys kullanılarak yapıldığından, öncelikle bu ürünlerin erozyon değerlerinin iyileştirilmesi için yeni deneyler yapılacaktır.



## KAYNAKLAR

- 1) GÜMÜŞDERELİOĞLU, M., 2002, Biyomalzemeler. *Bilim Teknik* , Ek yayın.
- 2) PASİNLİ, A., 2004, Biyomedikal uygulamalarda kullanılan biyomalzemeler, *Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi* , 4, 25-34.
- 3) WINTERMANTEL, E., MAYER, J., BLUM, J., ECKERT, K., LÜSCHER, P., MATHEY, M., 1996. Tissue engineering scaffolds using superstructures, *Biomaterials*, 17, 83-91.
- 4) PİŞKİN, E., HOFFMAN, A., 1986, *Polymeric Biomaterials*. Springer, 9024726891,
- 5) HANAWA, T., 1999, In vivo metallic biomaterials and surface modification, *Material Science and Engineering* , A267, 260-266.
- 6) OKAZAKİ, Y., GOTOH, E., 2005, Comparison of metal release from various metallic biomaterials in vitro, *Biomaterials* , 26, 11-21.
- 7) HENCH, L.L., 1991, Bioceramics: From concept to clinic, *Journal of the American Ceramic Society* , 74 (7), 1487-1510.
- 8) ROSENGREN, A., PAVLOVIĆ, E., OSCARSSON, S., KRAJEWSKI, A., RAVAGLIOLI, A., PIANCASTELLI, A., 2002, Plasma protein adsorption pattern on characterized ceramic biomaterials, *Biomaterials* , 23, 1237-1247.
- 9) IGNJATOVIĆ, N., TOMIĆ, S., DAKIĆ, M., MIŁJKOVIĆ, M., PLAVSİĆ, M., USKOKOVIĆ, D., 1999, Synthesis and properties of hydroxyapatite/poly-L-lactide composite biomaterials, *Biomaterials* , 20, 809-816.

- 10) AZEVEDO, M., REIS, R.L., CLAASE, M.B., GRIJPMAN, D.W., FEIJEN, J., 2003, Development and properties of polycaprolactone/hydroxyapatite composite biomaterials, *Journal of Material Science* , 14, 103-107.
- 11) JONES, D., RIZKALLA, A., 1996, Characterization of experimental composite materials, *Journal of Biomedical Materials Research (Applied Biomaterials)*, 33, 89-100.
- 12) SIEGEL, R.W., CHANG, S.K., ASH, B.J., STONE, J., AJAYAN, P.M., DOREMUS, R.W., SCHADLER, L.S., 2000, Mechanical behaviour of polymer and ceramic matrix nanocomposites, *Scripta Materialia*, 44, 2061-2064.
- 13) BILLMEYER, F., 1984, *Textbook of Polymer Science; Third Edition.*, New York: A Wiley-Interscience Publication, QD381-B52.
- 14) SAÇAK, M., 2006, *Polimer Kimyası*, Gazi Kitapevi, Ankara, 975-8640-27-5
- 15) CHIELLINI, F., 2006, Perspectives on: In vitro evaluation of biomedical polymers, *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 21, 257-271.
- 16) HAZER, B., 1993, *Polimer Teknolojisi*, Karadeniz Teknik Üniversitesi Basımevi, Trabzon.
- 17) PIŞKİN, E., 1987, *Polimer Teknolojisine Giriş*, İnkılap Kitapevi, İstanbul, 87-34-Y-0051-0041.
- 18) GÜRSOY, A., 2002, *Kontrollü Salım Sistemleri*, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği, İstanbul, 975-97725-0-7.
- 19) PEPPAS, N., BURES, P., LEOBANDUNG, W., ICHIKAWA, H., 2000, Hydrogels in pharmaceutical formulations, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* , 50, 27-46.
- 20) KESKİN, H. P., 1987, *Besin Kimyası*, Güryay Matbaacılık Tic. Ltd. Şti, İstanbul.
- 21) KELEŞ, S., 2004, *Nişasta graft kopolimerlerinin ağır metal iyonlarının uzaklaştırılmasında kullanımı*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi.

- 22) WHISTLER, R., PASCHALL, E., 1965, *Starch: Chemistry and Technology, Volume I Fundamental Aspects*, Academic Press, New York and London, 65-21330.
- 23) FRANK, F.H., GEYLORD, N.G., BĪKALES, N.M., 1964, *Encyclopedia of Polymer Science and Technology Volume 12*, John Wiley and Sons, USA.
- 24) RUDRAPATNAM, N., 2005, Starch-value addition by modification, *Critical Reviews in Food Science a7nd Nutrition*, 45, 371-384.
- 25) REBAR, V., FĪSHBACH, E.R., APOSTOLOPOULOS, D., KOKĪNĪ, J.L., 1984, Thermodynamics of water and ethanol adsorption on four starches as model biomass separation systems, *Biotechnology and Bioengineering* , 26, 513-517.
- 26) HOOVE, R., VASANTHAN, T., 1994, The Effect of Annealing on the physicochemical properties of wheat, oat, potato and lentil starches, *Journal of Food Biochemistry*, 17, 303-311.
- 27) CHRONAKĪS, I., 1998, On the molecular characteristics, compositional properties, and structural-functional mechanisms of maltodextrins, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* , 38 (7), 599-637.
- 28) FĪEDOROWĪCZ, M., TOMASĪK, P., LĪĪ, C.Y., 2001, Degradation of starch by polarised light, *Carbohydrate Polymers* , 45, 79-87.
- 29) COLLAR, C., MARTĪNEZ, J.C., ROSELL, C.M., 2001, Lipid binding of fresh and stored formulated wheat breads relationships with dough and bread technological performance, *Food Science and Technology International* , 7, 501-510.
- 30) WHISTLER, R., EUGENE, F., 1967, *Starch: Chemistry and Technology, Volume II Industrial Aspects*, Academic Press, New York and London.
- 31) WEPNER, B., BERGHOFER, E., MĪESENBERGER, E., TĪEFENBACHER, K., PERRY, N.K., 1999, Citrate starch –application as resistant starch in different food systems, *Starch/Staerke* , 51, 354-361.

- 32) SHOGREN, R., VISWANATHAN, A., FELKER, F., GROSS, R., 2000, Distribution of octenyl succinate groups in octenyl succinic anhydride modified waxy maize starch, *Starch/Staerke* , 52, 196-204.
- 33) GREENWOOD, C., MUIR, D., WHITCHER, H., 1977, Hydroxyethyl starch as a cryoprotective agent for human red blood cells the relation between the molecular properties and the cryoprotective effect, *Starch/Staerke* , 29, 343-349.
- 34) KAUR, L., SINGH, N., SINGH J., 2004, Factors influencing the properties of hydroxypropylated potato starches, *Carbohydrate Polymers*, 55, 211-223.
- 35) NABESHIMA, E., GROSSMAN, M., 2000, Functional properties of pregelatinized and crosslinked cassava starch obtained by extrusion with sodium trimetaphosphate, *Carbohydrate Polymers* , 45, 347-353.
- 36) SCHNÜRCH, A., KAST, C., RITCHER, M., 2001, Improvement in the mucoadhesive properties of aljinate by the covalent attachment of cysteine, *Journal of Controlled Release* , 71, 277-285.
- 37) KAST, C., SCHNÜRCH, A., 2001, Thiolated polymers-thiomers: Development and in vitro evaluation of chitosan-thioglycolic acid conjugates, *Biomaterials* , 22, 2345-2352.
- 38) NIELSEN, L.S., SCHUBERT, L., HANSEN, J., 1998, Bioadhesive drug delivery systems I. Characterisation of mucoadhesive properties of systems based on glyceryl mono-oleate and glyceryl monolinoleate, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6, 231-239.
- 39) CESCHEL, G.C., MAFFEÌ, P., BORGIA, S., RONCHI, C., 2001, Design and evaluation of buccal adhesive hydrocortisone acetate (HCA) tablets, *Drug Delivery* , 8, 161-171.
- 40) PEPPAS, N., SAHLIN, J., 1996, Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials: A Review, *Biomaterials* , 17, 1553-1561.

- 41) SCHNÜRCH, A., STEININGER, S., 2000, Synthesis and characterisation of mucoadhesive thiolated polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 194, 239-247.
- 42) GERESH, S., GDALEVSKY, G., GILBOA, I., VOORSPOELS, J., REMON, J., KOST, J., 2004, Bioadhesive grafted starch copolymers as platforms for peroral drug delivery: A study of theophylline release, *Journal of Controlled Release* , 94, 391-399.
- 43) VALENTA, C., WALZER, A., CLAUSEN, A., SCHNÜRCH, A., 2000, Thiolated polymers: Development and evaluation of transdermal delivery systems for progesterone, *Pharmaceutical Research* , Vol 18 (2), 211-216.
- 44) AMEYE, D., VOORSPOELS, J., FOREMAN, P., TSAI, J., RICHARDSON, P., GERESH, S., REMON, J.P., 2002, Ex vivo bioadhesion and in vivo testosterone bioavailability study of different bioadhesive formulations based on starch-g-poly(acrylic acid) copolymers and starch / poly(acrylic acid) mixtures, *Journal of Controlled Release* , 79, 173-182.
- 45) VERMANI, K., GARG, S., 2000, The scope and potential of vaginal drug delivery, *PSTT* , Vol 3 (10), 359-364.
- 46) JAMEELA, S., KUMARY, T., LAL, A., JAYAKRISHNAN, A., 1998, Progesterone-loaded chitosan microspheres: A long acting biodegradable controlled delivery system, *Journal of Controlled Release* , 52, 17-24.
- 47) SCHNÜRCH, A., CLAUSEN, A., HNATYSZYN, M., 2001, Thiolated polymers: Synthesis and in vitro evaluation of polymer-cysteamine conjugates, *International Journal of Pharmaceutics* , 226, 185-194.
- 48) KAFEDJISKI, K., FÖGER, F., WERLE, M., SCHNÜRCH, A., 2005, Synthesis and in vitro evaluation of a novel chitosan-glutathione conjugate, *Pharmaceutical Research* , 22 (9), 1480-1488.
- 49) SCHNÜRCH, A., HORNOF, M., ZOIDL, T., 2003, Thiolated polymers-thiomers: Synthesis and in vitro evaluation of chitosan-2-iminothiolane conjugates, *International Journal of Pharmaceutics* , 260, 229-237.

- 50) SCHNÜRCH, A., HORNOF, M., GUGGI, D., 2004, Thiolated chitosans, A review, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57, 9-17.
- 51) AMEYE, D., 2004, *Multifunctional polymers for oral peptide and bioadhesive drug delivery*, Doktora Tezi, Ghent University Faculty of Pharmaceutical Sciences.
- 52) GÜRDAĞ, G., GÜÇLÜ, G., ÖZGÜMÜŞ, S., 2001, Graft copolymerization of acrylic acid onto cellulose: Effects of pretreatments and crosslinking agent, *Journal of Applied Polymer Science* , Vol. 80, 2267–2272.
- 53) TRIMNELL, D., STOUT, E., DOANE, W., RUSSELL, C., 1977, Graft copolymers from thiolated starch and vinyl monomers, *Journal of Applied Polymer Science* , Vol 21, 655-663.
- 54) SCHNÜRCH, A., KÖNIG, V., LEITNER, V., KRAULAND, A., BRODNIK, I., 2004, Preparation and characterisation of thiolated poly(methacrylic acid)-starch composition, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* , 57, 219-224.
- 55) CLAUSEN, A., SCHNÜRCH, A., 2001, Direct compressible poly(methacrylic acid)-starch compositions for site-specific drug delivery, *Journal of Controlled Release*, 75, 93-102.
- 56) TRIMNELL, D., SHASHA, B., DOANE, W., RUSSELL, C., 1973, Thiolation of starch and other polysaccharides, *Journal of Applied Polymer Science* , Vol 17, 1607-1615.
- 57) VALENTA, C., KAST, C., HARICH, I., SCHNÜRCH, A., 2001, Development and in vitro evaluation of a mucoadhesive vaginal delivery system for progesterone, *Journal of Controlled Release* , 77, 323-332.
- 58) LEITNER, V., WALKER, G., SCHNÜRCH, A., 2003, Thiolated polymers: Evidence for the formation of disulphide bonds with mucus glycoproteins, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* , 56, 207-214.
- 59) KAFEDJISKI, K., 2004, *Multifunctional polymeric excipients in non-invasive delivery of hydrophilic macromolecular drugs: The thiomers technology*, The Drug Delivery Companies, Leobendorf, Austria.

- 60) SCHNÜRCH, A., 2005, Thiomers: A new generation of mucoadhesive polymers, *Advanced Drug Delivery Reviews* , 57, 1569-1582.
- 61) KRAULAND, A., SCHNÜRCH, A., 2004, Thiomers: Development and in vitro evaluation of a peroral microparticulate peptide delivery system, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* , 57, 181-187.
- 62) LEITNER, V., MARSCHÜTZ, M., SCHNÜRCH, A., 2003, Mucoadhesive and cohesive properties of poly(acrylic acid)-cysteine conjugates with regard to their molecular mass, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* , 18, 89–96.
- 63) ROLDO, M., HORNOF, M., CALÍCETI, P., SCHNÜRCH, A.B., 2004, Mucoadhesive thiolated chitosans as platforms for oral controlled drug delivery: Synthesis and in vitro evaluation, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57, 115-121.
- 64) MARSCHÜTZ, M., SCHNÜRCH, A.B., 2002, Thiolated polymers: Self-crosslinking properties of thiolated 450 kDa poly(acrylic acid) and their influence on mucoadhesion, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* , 15, 387–394.
- 65) GUGGI, D., MARSCHÜTZ, M., SCHNÜRCH, A., 2004, Matrix tablets based on thiolated poly(acrylic acid): pH-dependent variation in disintegration and mucoadhesion, *International Journal of Pharmaceutics* , 274, 97–105.
- 66) MORTAZAVI, S., SMART, J., 1994, Factors influencing gel-strengthening at the mucoadhesive-mucus interface, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 46(2), 86-90.
- 67) BALOĞLU, E., ÖZYAZICI, M., HIZARCIOĞLU, S., KARAVANA, H., 2003, An in vitro investigation for vaginal bioadhesive formulations: Bioadhesive properties and swelling states of polymer mixtures, *II Farmaco* , 58, 391-396.
- 68) SCHNÜRCH, A.B., SCHWARZ, V., STEININGER, S., 1999, Polymers with thiol groups; A new generation of mucoadhesive polymers, *Pharmaceutical Research* , Vol 16, 876-881.
- 69) KAMEL, A., SOKAR, M., NAGGAR, V., GAMAL, S., 2002 Chitosan and sodium alginate-based bioadhesive vaginal tablets, *AAPS PharmSci* , 4 (4), 1-7.

- 70) GRABOVAC, V., GUGGI, D., SCHNÜRCH, A., 2005, Comparison of the mucoadhesive properties of various polymers, *Advanced Drug Delivery Reviews* , 57, 1713– 1723.
- 71) SCHNÜRCH, A., GUGGI, D., PINTER, Y., 2004, Thiolated chitosans: development and in vitro evaluation of a mucoadhesive, permeation enhancing oral drug delivery system, *Journal of Controlled Release* , 94, 177– 186.
- 72) KAST, C., SCHNÜRCH, A., 2002, Polymer–cysteamine conjugates: New mucoadhesive excipients for drug delivery? *International Journal of Pharmaceutics* , 234, 91–99
- 73) SCHNÜRCH, A., KAST, C., GUGGI, D., 2003, Permeation enhancing polymers in oral delivery of hydrophilic macromolecules: Thioimer/GSH Systems, *Journal of Controlled Release* , 93, 95– 103.
- 74) MAHRAG, K., CH'NG, H.S., 1998, Evaluation of possible mechanism(s) of bioadhesion, *International Journal of Pharmaceutics*, 160, 61-74.
- 75) PERIOLÌ, L., AMBROGI, V., RUBINÌ, D., GIOVAGNOLÌ, S., RICCÌ, M., BLASÌ, P., ROSSÌ, C., 2004, Novel mucoadhesive buccal formulation containing metronidazole for the treatment of periodontal disease, *Journal of Controlled Release*, 95, 521-533.
- 76) CEVHER, E., ŞENSOY, D., ZLOH, M., MÜLAZIMOĞLU, L., 11 Şubat 2008, Preparation and characterisation of Natamycin- $\gamma$  cyclodextrin inclusion complex and its evaluation in vaginal mucoadhesive formulations, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Baskıda.
- 77) EL-MOHDY, H.L., HEGAZY, E.A., EL-REHİM, H.A., Characterisation of starch/acrylic acid super absorbent hydrogels prepared by ionizing radiation, *Journal of Macromolecular Science*, 43(7), 1051-1063.
- 78) BELLAMY, L.J., 1975, *The Infra-red Spectra of Complex Molecules*, Chapman and Hall, London, 0-412-13850-6



79) ZHANG, F.Q., GUO, Z., GAO, H., LI, Y., REN, L., SHI, L., WANG, X., 2005, Synthesis and properties of Sepiolite/poly (acrylic acid-co-acrylamide) nanocomposites, *Polymer Bulletin*, 55, 419-428.

80) KIATKAMJORNWONG, S., CHOMSAKSAKUL, W., SONSUK, M., 2000, Radiation modification of water absorption of cassava starch by acrylic acid/acrylamide, *Radiation Physics and Chemistry*, 59,413-427

81) POURJAVADI, A., HARZANDI, A.M., HOSSEINZADEH, H., 2004, Modified carrageenan 3. Synthesis of a novel polysaccharide-based superabsorbent hydrogel via graft copolymerization of acrylic acid onto kappa-carrageenan in air, *European Polymer Journal*, 40, 1363-1370.

## ÖZGEÇMİŞ

1983 Yılında İstanbul'da doğdum. 2000 yılında İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü'nde lisans eğitimime başlayarak 1 yıl süreyle gördüğüm Yabancı Dil Hazırlık programını tamamladım. Lisans eğitimim içerisinde 2003-2005 yılları arasında Kimyasal Teknolojiler Anabilim Dalı'nda 2 yıl süreyle öğrenci asistanı olarak çalıştım ve 2005 yılında lisans eğitimimi tamamladım. Aynı yıl İ.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Kimyasal Teknolojiler programında Yüksek Lisans eğitimime başladım. 2005-2007 yılları arasında Mehmetoğlu Gıda İç ve Dış Tic. Ltd. Şti. de Sorumlu müdür olarak çalıştım. 2007 yılında İ.Ü. Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, Kimyasal Teknolojiler Anabilim Dalı'na Araştırma Görevlisi olarak atandım. Ekim 2007 de "Östrusun kontrolü amaçlı hormon salımında kullanılabilen mukozaya yapışan polimerlerin üretimi" başlıklı bildiriye IV. Ulusal Reprodüksiyon ve Suni Tohumlama Kongresi'nde sözlü sunum olarak sundum.