



**T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MALZEME TEKNOLOJİLERİ MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**BAZI YENİ AMFİFİLİK TARAK TİPİ GRAFT
KOPOLİMERLERİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE
MİKRO/NANOKÜRELERİNİN ELDESİ**

Özge DANIŞ

BURDUR, 2019

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MALZEME TEKNOLOJİLERİ MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BAZI YENİ AMFİFİLİK TARAK TİPİ GRAFT
KOPOLİMERLERİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE
MİKRO/NANOKÜRELERİNİN ELDESİ**

Özge DANIŞ

Danışman: Prof. Dr. Birten ÇAKMAKLI

BURDUR, 2019

YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU

Özge DANIŞ tarafından Prof. Dr. Birten ÇAKMAKLI yönetiminde hazırlanan “Bazı Yeni Amfifilik Tarak Tipi Graft Kopolimerlerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Mikro/Nanokürelerinin Eldesi” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 22/01/2019

Prof. Dr. Birten ÇAKMAKLI

(Başkan)

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü

Prof. Dr. Temel ÖZTÜRK

(Jüri Üyesi)

Giresun Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü

Öğretim Üyesi Dr. Yasin KANBUR

(Jüri Üyesi)

Karabük Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü

ONAY

Bu Tez, Enstitü Yönetim Kurulu'nun _____ Tarih ve _____ Sayılı Kararı ile Kabul Edilmiştir.

.....
Doç. Dr. Ayşe Gül MUTLU

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum **“Bazı Yeni Amfifilik Tarak Tipi Graft Kopolimerlerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Mikro/Nanokürelerinin Eldesi”** başlıklı bu tezin;

- Kendi çalışmam olduğunu,
- Sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi,
- Bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi,
- Kullandığım verilerde değişiklik yapmadığımı,
- Tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı,
- Bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı,

bildirir, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

22 / 01/ 2019

Özge DANIŞ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisansım boyunca vaktini, sabrını, bilgisini esirgemeyen, çalışmaktan mutlu olduğum kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Birten ÇAKMAKLI hocama sonsuz teşekkür, saygı ve şükranlarımı sunarım. Çalışmalarım boyunca maddi, manevi desteğini esirgemeyen ve çalışmaktan onur duyduğum sevgili hocam Prof. Dr. Baki HAZER'e saygı ve şükranlarımı sunarım. Çalışmalarım da engin bilgilerini ve yardımını esirgemen Hale hocama saygı ve şükranlarımı sunarım.

Deneysel çalışmalarım boyunca yardımını esirgemen; Ece MURAÇAL canım arkadaşşıma çok teşekkürlerimi sunarım.

Emine TURAN, Didem TRAK, Derya KILIÇ canım arkadaşlarıma da desteklerinden dolayı çok teşekkür ediyor, sevgilerimi sunuyorum.

Yaşamımın her anında yanımda olan her zaman, her koşulda desteklerini eksik etmeyen maddi manevi varlıklarını hissettiren canım ailem, annem; Nilüfer DANIŞ, babam; Muzaffer DANIŞ ve canım kardeşlerim Gizem Nur DANIŞ, Oğuzhan DANIŞ' a sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamda bana maddi destek sağlayan Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP Proje No:397-YL-16) teşekkür ederim.

Ocak, 2019

Özge DANIŞ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL DİZİNİ.....	iv
ÇİZELGE DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
SUMMARY	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Polimerizasyon Prosesleri	2
2.1.1. Yığın (Kütle veya Blok) Polimerizasyonu	2
2.1.2. Çözelti Polimerizasyonu.....	2
2.1.3. Emülsiyon/Solvent Buharlaştırma Polimerizasyonu	3
2.1.4. Süspansiyon Polimerizasyonu	3
2.1.5. Kontrollü Salım Sistemleri.....	3
2.1.6. Kontrollü İlaç Salınımı	4
2.1.7. İlaç Salım Sistemleri.....	5
2.1.8. Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanılan Polimerler	5
2.1.9. Kontrollü Salım Sistemi Olarak Mikroküreler	6
2.2. Kitosan.....	7
2.3. Kitosanın Özelliklerine Etki Eden Değişkenler	8
2.3.1. Kitosanın Uygulama Alanları.....	8
2.3.2. Kitosan ile Hazırlanan Kontrollü Salım Sistemleri	11
2.3.3. Kitosan Mikroküre Hazırlama Yöntemleri.....	11
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	12
3.1. Materyal.....	12
3.2. Kullanılan Aletler	12
3.2.1. Dijital Hassas Terazî.....	12
3.2.2. Vakum Etüvü.....	12
3.2.3. Fourier Transform Infrared Spektrometresi (FTIR)	12
3.2.4. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (¹ H NMR).....	13
3.2.5. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC)	13
3.2.6. Termogravimetrik Analiz (TGA)	13
3.2.7. Evaporatör	13
3.2.9. Homojenizatör	13
3.3. Yöntem	13
3.3.1. MBSA-kitosan kompleksinin hazırlanması:.....	13
3.3.2. 0,05M Seryum Amonyum Nitrat (CAN)/ 0,5M HNO ₃ Hazırlanışı:	13
3.3.3. Kitosan-g-poli (metil metakrilat) (Kitosan-g-PMMA) ve Kitosan-g-polistren (Kitosan-g-PS) Graft Kopolimerlerinin Sentezi.....	13
3.3.4. Graft Kopolimerlerin Saflaştırılması	14
3.3.5. İlaç yüklü/yüksüz Mikro/Nanokürelerin Elde Edilmesi:.....	14
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	15
4.1. Kitosan-MBSA Sentezi	15

4.2. Kitosan-g-PMMA ve Kitosan-g-PS Graft Kopolimerlerinin Sentezi	17
4.3. Kopolimerlerin Çözünürlük Testi	22
4.4. Kopolimerlerin Spektroskopik Yöntemlerle Karakterizasyonu	23
4.4.1 FTIR-ATR Analizleri	23
4.4.2. ¹ H NMR Analizleri	25
4.5. Kopolimerlerin Isıl Özellikleri	26
4.5.1. DSC Analizleri	26
5.1.1. TGA Analizleri	28
4.6. Elde Edilen Graft Kopolimerlerin İlaç Yükleme Çalışmaları	30
5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	32
KAYNAKLAR	33
EKLER	36
ÖZGEÇMİŞ	56



ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Kitosan yapısı.....	7
Şekil 4.1. Kitosan-MBSA kompleksi mekanizması.....	16
Şekil 4.2. Kitosan-4MBSA filmlerinin fotoğrafları	16
Şekil 4.3. Seryum kompleks yapısı	17
Şekil 4.4. Kitosan-g-PMMA Kopolimerlerin Sentezi.....	20
Şekil 4.5. Kitosan-g-PS Kopolimerlerin Sentezi.....	21
Şekil 4.6. Kitosan Mbsa (OD-4) FTIR spektrum	23
Şekil 4.7. Kitosan-g-PMMA FTIR spektrum (OD-15).....	23
Şekil 4.8. Kitosan-g-PS FTIR spektrum (OD-16).....	24
Şekil 4.9. Kitosan-MBSA (Deney no: OD-3) NMR spektrum	25
Şekil 4.10. Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-11) H1 NMR spektrum	25
Şekil 4.11. Kitosan-MBSA DSC termogramları (Deney no: od-4)	27
Şekil 4.12. Kitosan-g-PMMA DSC termogramları (Deney no: od-9,).....	27
Şekil 4.13. Kitosan-g-PS DSC termogramları (Deney no: od-16).....	27
Şekil 4.14. Kitosan-MBSA TGA eğrileri (Deney no: od-4)	28
Şekil 4.15. Kitosan-g-PMMA TGA termogramları (Deney no: od-9).....	29
Şekil 4.16. Kitosan-g-PS TGA termogramları (Deney no: od-12)	29
Şekil 4.17. Elde edilen Mikro/nanokürelerin mikroskop görüntüleri	30
EK 1- Şekil 4.6. Kitosanın FTIR spektrumu.....	36
EK 1- Şekil 4.7. MBSA FTIR spektrum.....	36
EK 1- Şekil 4.8. Kitosan-Mbsa (Deney no: OD-1) FTIR spektrum.....	37
EK 1- Şekil 4.9. Kitosan-Mbsa (Deney no: OD-2) FTIR spektrum.....	37
EK 1- Şekil 4.10. Kitosan-Mbsa (Deney no: OD-3) FTIR spektrum.....	38
EK 1- Şekil 4.11. Kitosan Mbsa (Deney no: OD-4) FTIR spektrum.....	38
EK 1- Şekil 4.12. Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-11) FT-IR spektrum.....	39
EK 1- Şekil 4.13. Kitosan-g-PS (Deney no: OD-12) FT-IR spektrum.....	39
EK 1- Şekil 4.14. Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-15) FT-IR spektrum.....	40
EK 1- Şekil 4.15. Kitosan-g-PS (Deney no: OD-16) FT-IR spektrum.....	40
EK 2- Şekil 4.16. Kitosanın NMR spektrumu	41
EK 2- Şekil 4.17. MBSA NMR spektrumu	41
EK 2- Şekil 4.18. Kitosan-MBSA (Deney no: OD-3) NMR spektrumu	42
EK 2- Şekil 4.19. Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-9) H1 NMR spektrumu	42
EK 2- Şekil 4.20. Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-11) H1 NMR spektrum	43
EK 2- Şekil 4.21. Kitosan-g-PS (Deney no: OD-12) H1 NMR spektrum.....	43
EK 2- Şekil 4.22. Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-15) H1 NMR spektrum.....	44
EK 2- Şekil 4.23. Kitosan-g-PS (Deney no: OD-16) H1 NMR spektrum.....	44
EK 3- Şekil 4.24. Kitosanın DSC termogram (2.cekim)	45
EK 3- Şekil 4.25. MBSA DSC termogram (1.cekim).	45
EK 3- Şekil 4.26. Kitosan-Mbsa (Deney no: OD-1) DSC termogram (1.cekim).....	45
EK 3- Şekil 4.27. Kitosan-Mbsa (Deney no: OD-2) DSC termogram (1.cekim).....	46
EK 3- Şekil 4.28. Kitosan-Mbsa (Deney no: OD-3) DSC termogram (1.cekim).....	46
EK 3- Şekil 4.29. Kitosan-Mbsa (Deney no: OD-4) DSC termogram (1.cekim).....	47
EK 3- Şekil 4.30. Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-9) DSC termogram.....	47
EK 3- Şekil 4.31. Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-11) DSC termogram.....	48

EK 3- Şekil 4.32.	Kitosan-g-PS (Deney no: OD-12) DSC termogram	48
EK 3- Şekil 4.33.	Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-13) DSC termogram.....	49
EK 3- Şekil 4.34.	Kitosan-g-PS (Deney no: OD-16) DSC termogram	49
EK 4- Şekil 4.35.	Kitosanın TGA eğrileri.	50
EK 4- Şekil 4.36.	MBSA TGA eğrileri.	50
EK 4- Şekil 4.37.	Kitosan-Mbsa (Deney no: OD-1) TGA eğrileri.....	51
EK 4- Şekil 4.38.	Kitosan-Mbsa TGA Eğrileri (Deney no: OD-2)	51
EK 4-Şekil 4.39.	Kitosan-Mbsa (Deney no: OD-4) TGA eğrileri.....	52
EK 4-Şekil 4.40.	Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-9) TGA eğrileri	52
EK 4- Şekil 4.41.	Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-11) TGA eğrileri	53
EK 4-Şekil 4.42.	Kitosan-g-PS (Deney no: OD-12) TGA eğrileri.....	53
EK 4- Şekil 4.44.	Kitosan-g-PMMA(OD-15) TGA Eğrileri	54
EK 4- Şekil 4.45.	Kitosan-g-PS(Deney no: OD-16) TGA eğrileri.....	55



ÇİZELGE DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 4.1. Kitosan-Mbsa Sentezi.....	15
Tablo 4.2. Kitosan-g-PMMA ve Kitosan-g-PMMA Kopolimerlerin Sentezi	19
Tablo 4.3. Kopolimerlerin Farklı Çözümlerde Çözünürlük Testi.....	22
Tablo 4.4. Graft Kopolimerlerin Termal Analiz Sonuçları.....	26



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DSC	:Diferansiyel Taramalı Kalorimetri
FTIR	:Fourier Transform Infrared Spektrometresi
GPC	:Jel Geçirgenlik Kromatografisi (Gel Permission Chromatography)
NMR	:Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi
T_c	:Kristallenme sıcaklığı
T_d	:Bozunma sıcaklığı
TGA	:Termo Gravimetrik Analiz
T_m	:Erime sıcaklığı
Uv	:Ultraviöle Işığı

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

Bazı Yeni Amfifilik Tarak Tipi Graft Kopolimerlerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Mikro/Nanokürelerinin Eldesi

Özge DANIŞ

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Malzeme Teknolojileri Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Birten ÇAKMAKLI

Ocak, 2019

Bu tez kapsamında, kitosan-MBSA kompleksinin metil metakrilat (MMA) veya stiren vinil monomerleri ile radikalik redoks polimerizasyonu yöntemi ile amfifilik graft kopolimer sentezi ve karakterizasyonu yapıldı. Sentezlenen kopolimerlerin boş ve deksametazon gibi kanser ilacı yüklü mikro/nanoküre eldesinde kullanılabilirliği araştırıldı. Bunun için kitosanın, 4-metilbenzensülfonik asit (tosilik asit) (MBSA) ile reaksiyonu sonucu reaktif olan amin gruplarından bağlanarak kitosan-MBSA kompleksi elde edildi. Farklı miktarlarda kitosanın-MBSA kompleksi ile MMA veya stiren ile hidroksimetil grubu üzerinden amonyum seryum nitrat (CAN) başlatıcısı kullanılarak redoks polimerizasyonu sonucunda kitosan-g-PMMA ve kitosan-g-PS graft kopolimerleri sentezlendi. Elde edilen kopolimerin yapısal analizi FT-IR, ¹H-NMR, termal analizi DSC ve TGA teknikleri kullanılarak gerçekleştirildi. Bu graft kopolimerden model ilaç olarak deksametazon kullanımı ile ilaç yüklü/yüksüz mikro/nanoküreleri solvent buharlaşma tekniği kullanılarak hazırlandı. Kitosan-g-PMMA mikrokürelerine % 79.8 oranında ilaç yüklendi. İlaç yüksüz Kitosan-g-PMMA mikrokürelerinin boyutları 2.8 µm ile 11. µm arasında, ilaç yüklü Kitosan-g-PMMA mikrokürelerinin boyutlarının ise 5.6 µm ile 14.5 µm arasında değişmekte olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Kitosan, Metil metakrilat, Stiren, Redoks Polimerizasyonu, Amfifilik Graft Kopolimer, Mikro/Nanoküre

Hazırlanan bu Yüksek Lisans tezi Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 397-YL-16 proje numarası ile desteklenmiştir.

SUMMARY

M. Sc. Thesis

Synthesis, Characterization of Some New Amphiphilic Comb Type Graft Copolymers, and Preparation of Micro/Nanospheres

Özge DANIŞ

**Burdur Mehmet Akif Ersoy University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Materials Technology Engineering**

Supervisor: Prof. Dr. Birten ÇAKMAKLI

January, 2019

In this thesis, synthesis and characterization of amphiphilic graft copolymer were performed by radical redox polymerization method using chitosan-MBSA complex with methyl methacrylate (MMA) or styrene vinyl monomers. The using of loaded with dexamethasone as cancer drug or unloaded micro/nanospheres prepared from synthesized copolymers were investigated. For this reason, Chitosan-MBSA complex was obtained by coupling with the amine groups which are reactive the chitosan with 4-methylbenzenesulfonic acid (tosylic acid) (MBSA) reaction. The chitosan-g-PMMA and chitosan-g-PS graft copolymers were synthesized using different amounts of chitosan-MBSA complex with MMA or styrene and ammonium cerium nitrate (CAN) initiator by redox polymerization method. Structural analysis and thermal analysis of the obtained copolymers was carried out using FT-IR, ¹H-NMR and DSC and TGA techniques. Drug loaded using dexamethasone as a model drug and unloaded/micro/nanoparticles from these graft copolymers were prepared by solvent evaporation technique. The 79.8% of drug was loaded in Chitosan-g-PMMA microspheres The dimensions of unloaded and dexamethazon loaded Chitosan-g-PMMA microspheres were between 2.8- 11 µm and between 5.6-14.5 µm, respectively.

Keywords: Chitosan, methyl methacrylate, styrene, redox polymerization, the amphiphilic graft copolymer, micro / nanospheres

The present M.Sc. Thesis was sported by Coordinator of Scientific Research under the Project number of 397-YL-16

1. GİRİŞ

Kanser, önde gelen ölüm nedenlerinden biridir ve her dört ölümün yaklaşık bir tanesi kanserden kaynaklanmaktadır. Günümüzdeki tedavilere baktığımızda kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi rezeksiyon kombinasyonu kullanılmaktadır. Bununla birlikte, ilaçların, çözünürleştiriciler olarak kullanılan adjuvantların (eklenen diğer madde) veya tümör dokuya ulaşmadan önce geleneksel ilaç dağıtım sistemlerinden gelen ilaç sızıntısının yüksek toksisitesi, etkili tedavide ciddi bir zorluk oluşturmaktadır. (Guo, 2014).

Birçok insan kanserinde sıklıkla bulunan çoklu ilaç direnci (MDR) , kanser kemoterapisinin düşük etkinliği için önemli faktörlerden biridir, bu da tümör dokularındaki terapötik pencereden daha düşük ilacın sabit hal seviyesine ulaşmasına Bu nedenle de ilaç tedavisine ilk elverişli tepki sonrası, tümörün nüksetmesi olayına dayanır. (Jin, 2014).

Son 20 yılda, Antikanser tedavisi için. Polimer-ilacın konjüгатları çok ilgi gördü ve bunların birçoğu şu an kontrollü ilaç dağıtım sistemleri olarak klinik araştırmalarda bulunuyor. Genellikle, bir polimer-ilacın konjüгатı kimyasal bağlayıcılarla birleştirilen bir hidrofilik polimer ve hidrofobik bir ilacı içerir. (Su, 2015).

Kanser ilaçlarının Kontrollü İlacın Salınım Çalışmalarında kitosan kullanımını üzerine birçok çalışma bulunmaktadır. Kimyasal yapısı poliβ-(1,4)-2-amino-2-deoks-β-D-glukopiranoz olan kitosan; kitinin asetilamino gruplarının (-NH-CO-CH₃) deasetilasyonu ile amino (-NH₂) gruplarına dönüştürülmesi sonucunda elde edilen toksik olmayan, biyolojik olarak uyumlu ve biyo bozunabilir doğal bir polimerdir. Kitosan nanopartikülleri, düşük toksisite ve basit ve kolaylıkla hazırlama yöntemi nedeniyle ilaç dağıtım taşıyıcıları olarak daha fazla ilgi görmüştür. İlacın Salınım için; biyoyoumluluk, biyolojik bozunabilirlik ve biyoaktivite gibi özellikleri sebebiyle kitosan tercih edilir. Bununla birlikte, yarı kristal yapısına sahip olduğu için ve çoklu H-bağ oluşturması nedeniyle gruplara bağlı olarak, kitosan suda çözünmez (PH> 6.2 olduğu zaman) (Huang vd Sanyakamdhorn, 2013). Kitosan, fizyolojik çözücülerde zayıf çözünürlüğe, düşük ilaç kapsülleme kapasitesine ve sınırlı ilaç salımına sahiptir. (Wing-Fu, 2015). Kitosan nanopartikülleri, ilacın bozunmaya karşı korunması, yüklenmenin artması, yavaş ve devamlı bir şekilde serbest bırakılması nedeniyle, ilaç dağıtım araçları olarak dikkat çekmiştir. (Kamat, 2015). Ticari kitosanın yüksek molekül ağırlığı nedeniyle oral biyolojik kullanılabilirliğini sınırlar ve sistemik sitotoksisite potansiyelini azaltır. (Wang, 2011)

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Polimerizasyon Prosesleri

Küçük birimlerin, monomerlerin kovalent bağlarla birbirine bağlanması sonucunda büyük moleküller, polimer moleküllerini elde edilmesi reaksiyonlarına polimerizasyon reaksiyonları denir. Polimerlerin elde edilmesinde çeşitli yöntemler kullanılır. (Sroog1991). Bu prosesler;

1. Yığın (Kütle veya Blok) Polimerizasyonu,
2. Çözelti Polimerizasyonu,
3. Emülsiyon Polimerizasyonu,
4. Süspansiyon Polimerizasyonu,

2.1.1. Yığın (Kütle veya Blok) Polimerizasyonu

Bu proseste; reaktörde bulunan başlatıcının etkin hale getirilerek, saf monomerin polimerleştirme işlemidir. bulunur. Yığın polimerizasyon tepkimeleri ekzotermik reaksiyonlardır ve sürekli karıştırılması gereklidir. Polimerleşme sürecince ortamın vizkozitesi artar, böylelikle karıştırma zorlaşır. Bu nedenle polimerizasyon ortamında homojen bir ısı dağılımı sağlanamaz ve sıcaklığın kontrol edilmesi güçleşir. Polimerizasyon ortam sıcaklığının değişmesi, elde edilecek ürünlerin molekül ağırlığının düşmesine neden olur. Bunun için kütle polimerizasyon yönteminde öncelikle önce %30-35 dönüşüme kadar düşük sıcaklık ve sıcaklığın artırılması ile %98-100 dönüşüme kadar yüksek sıcaklıkta olmak üzere iki aşamada gerçekleştirilir. (Basan, 2001).

2.1.2. Çözelti Polimerizasyonu

Bu polimerizasyon uygun bir çözücü veya seyreltici faz içinde gerçekleştirilir. ve kontrol edilmesi kolaydır. Bu proseste, çözücü hareketinden dolayı ısı transferi de kolaydır. Sıcaklık yükselmesi önlenerek polimerleşme ısı ortamdan kolaylıkla uzaklaştırılır. Bu yöntemde kullanılacak çözücünün transfer sabitinin küçük olmasına dikkat edilmelidir çünkü çözücünün polimerik radikal ile transfere girmesi sonucunda molekül ağırlığı küçülebilir (Basan, 2001).

Bu yöntemde ortamda çözücünün bulunması polimerizasyon hızını yavaşlatırken, zincir transfer reaksiyonu sonucu molekül ağırlığının düşmesine neden olması dezavantajı iken polimere radikal transferi ile oluşabilecek çapraz bağlanma ve dolayısıyla jelleşme önlenmesi avantajdır. (Basan, 2001).

2.1.3. Emülsiyon/Solvent Buharlaştırma Polimerizasyonu

Emülsiyon polimerizasyon ortamında;

Dispersiyon fazı, monomer ve başlatıcı bulunur. Dispersiyon fazı olarak genellikle su kullanılır. Yapısında hidrofil ve hidrofob gruplar taşıyan yüzey aktif emülsiyon yapıcı madde yardımı ile monomer bu ortamda dağıtılır. Misel olarak ifade edilen, küçük koloidal tanecikler oluşturmak üzere emülsiyon oluşturan madde moleküllerinin büyük bir kısmı emülsiyon ortamında toplanır. Diğer küçük bir kısmı ise dispersiyon (su ortamında) çözünür. Emülsiyon oluşturma madde miktarının monomere göre arttırılması ile çok daha küçük boyutlarda ve çok daha büyük miktarlarda misel tanecikleri oluşabilir. (Basan, 2001)

2.1.4. Süspansiyon Polimerizasyonu

Süspansiyon polimerizasyonunda monomer uygun bir dağıtma ortamında süspansiyon haline getirilir. Akrilik, metakrilik asitler, stiren ve kopolimerleri ve daha birçok doymamış monomer bu proseste polimerleştirilir. Dağıtma ortamları olarak genellikle su kullanılır. Başlatıcı, suda dağılmış halde bulunan monomer damlacıklarının içinde çözünür. Ortam sürekli karıştırılarak monomer süspansiyonunun devamlılığı sağlanır. Dağıtma ortamında çözünen süspansiyon stabilizörleri ve emülsifiye edicilerle, süspansiyon karalılığı desteklenir. Sisteme uygun bir ısıtma programı uygulanarak monomer damlacıklarının küresel polimer tanecikleri haline dönüşmesi sağlanır. Bu proseste, sistem parametrelerinin ayarlanmasıyla 10 μ ' dan 10 mm'ye kadar istenilen boyutta polimer tanecikleri gerçekleştirilebilmektedir. Süspansiyon polimerizasyonunda en önemli husus polimer yığılmasının önlenmesidir. Polimerleşme sırasında karıştırma hızı önemlidir. Karıştırma hızı yavaşladıkça tanecik büyür. Kürecikler büyüdükçe içinde az da olsa polimerleşmeden kalan monomer bulunur. Bu istenmeyen bir durumdur.

2.1.5. Kontrollü Salım Sistemleri

Uzatılmış etkili preparatlarla ilk kez 1940' lı yıllarda etkin maddenin etki süresinin uzatılması yolunda çalışmalar yapılmış olup 1960' lardan sonra kontrollü salım sistemleri terimi dozaj formundan kontrollü ve uzatılmış etkili etkin madde salımını açıklamak üzere kullanılmaya başlanmıştır. Kontrollü salım terimi, etkin maddenin kan konsantrasyonunu istenen süre boyunca istenen düzeyde tutan dozaj formları için olduğu gibi etkin maddenin etki istenen bölgeye lokalize tatbikini ve etki istenen bölgeye hedeflendirilmesini sağlayan dozaj formları için de kullanılabilir. (Esirgen, 2007).

Kontrollü salım sistemlerinde;

- Plazma düzeyinin belirlenen etken maddenin istenilen değerde tutulabilmesi,
- İlacın sık olmayan aralıklarla alınması nedeni ile tedaviye uyumun artması,

- Sisteme verilen toplam etken madde miktarının alışılmış normal dozaj miktarına göre daha az olması,
- Etkin maddenin yan etkileri ve toksisitesinin yok edilmesi veya azaltılabilmesi,
- In vivo yarılanma ömrü kısa olan etken maddelerin parçalanmalarının önlenebilmeleri ve yarılanma ömürlerinin uzatılabilmesi,
- Hasta, hasta yakınları ve bakıcılar için kolaylık sağlanması ve özellikle az gelişmiş bölgelerde tıbbi kontrollerin tam sağlanamaması nedeni ile etken madde kullanımlarının daha kolay denetlenmesi,
- İlacın istenen bölge, organ veya dokuya hedeflendirilebilmesi,

Gibi avantajları da etken maddelerin tedavi etkinliği ve güvenilirliğini de artmaktadır.

Kontrollü salım sistemlerinin tüm bu avantajlarına rağmen henüz çözülememiş bazı sorunları- dezavantajları da vardır. Bunlar;

- Toksik etki veya biyolojik açıdan kullanılan polimerler kendisinin veya parçalanmış ürünün uyumsuzluk göstermesi,
- Etkin madde salımının kullanıldıktan sonra istenilen anda durdurulamaması,
- Kontrollü salım yapacak olan ilacın üretim, saklama ve dağıtım süreçlerinde kılcal çatlaklar gibi oluşabilecek fiziksel değişiklikler ile sistemin güvenilirliğinin azalması,
- Bu ilaçlarda kullanılacak polimerlerin veya sistemin ilaç maliyetlerini artırması,
- Tüm bu dezavantajlarına rağmen İyi tasarlanan kontrollü salım sistemleri; maliyet etki ilişkisi açısından değerlendirildiğinde genel sağlık giderleri tercih maliyet-etki ilişkisi yönünden kıyaslandığında, harcamalarının düşmesine nedeni ile tercih edilmektedirler. Hormonlar, enzimler, antibiyotikler, antiromatizmal ve kanser ilaçlarında kullanılan pek çok etken maddelerin biyoteknolojik yada klasik teknolojiler ile üretilen geliştirilmiş kontrollü salım sistemleri bulunmaktadır. Son zamanlarda moleküler tıptaki gelişmeler sonucunda protein, peptit bağ yapısındaki ilaçların, kontrollü salım sistemlerinde kullanılabilirliği de başarılı sonuçlar vermektedir. (Esirgen, 2007).

2.1.6. Kontrollü İlaç Salınımı

Başlıca uygulama alanı, ilaç taşınımıdır. İlaçların etki gösterebilmesi için öncelikle etkin maddeyi taşıyan “dozaj şekli“ adı verilen sistemlerden çıkmaları, daha sonra güvenli ve etkin olarak kana karışması, dokulara dağılımları ve canlı dışına atılmaları gerekir.

Kontrollü ilaç salınım sistemlerinde, ilaçlar belirli zaman ve belirli dozlarda hedeflenen dokuya ve organlara uygulandığı için benzer ilaç tedavi sistemlerinden çok daha etkilidir. Üstelik sürekli ilaç kullanımı ve ani ilaç yüklemelerinin hastalarda yaratacağı etkileri de azaltmaktadır. Bu sistemlerin diğer bir avantajları; yarılanma süresi kısa olan

ilaçların bozunmasının önlenmesi ve lokal uygulamalarda istenmeyen yan etkilerin önlenebilmeleridir. (Gürsoy, 2004).

2.1.7. İlaç Salım Sistemleri

İlaç salım sistemleri, ilacın belirlenen süre içerisinde kontrollü oranda salınmasını sağlamak amacıyla tasarlanmış sistemlerdir. İlaç salım sistemlerinin ana hedefi ilacın hasta üzerindeki iyileştirici etkisini arttırıp ilacın hasta bölgeye istenilen dozda ve sorunsuz ulaşmasını sağlamaktır. Başlangıçta ilaç salım sistemleri ile ilgili çalışmalar ilacın vücut sıvılarında metabolize olabilen bir taşıyıcı materyal ile karıştırılarak oral yolla alınması üzerinde yoğunlaşmıştır. Yağlar, çözünür polimerler ve mumlar gibi birçok taşıyıcı materyal kullanılmıştır. Bu uygulamalar ilaç salım sistemlerinin gelişmesi için başlangıç niteliğindedir. Fakat bu sistemlerde taşıyıcı materyal vücut sıvılarında metabolize olduğu anda ilacın tamamını ortama salmaktadır. Bu yüzden kontrollü ve sürekli salım istenilen verimde gerçekleştirilememektedir. Bu dezavantajına rağmen günümüzde dahi en çok kullanılan ilaç salım sistemlerinden biridir (Wen ve Park, 2010).

Çoğu terapötik programda ilacın vücuda belirlenen süre içerisinde kontrollü olarak salınması istenmektedir. Bu yüzden bugüne kadar bu özellikler üzerine yoğunlaşmış birçok sistem üzerinde çalışılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda ilacı, içerisinden difüze olabileceği polimerik duvarlardan oluşan bir kapsül içerisine hapseden sistemler geliştirilmiştir. Bu sistemlerde ilacın kapsülden yavaşça salınarak kontrollü bir şekilde hastaya ulaşması sağlanmıştır. Bu sistemlerin gelişmesiyle ilaç salım sistemleri bir adım öteye gitmiş ve ilacın kontrollü salımı daha verimli bir hal almıştır.

2.1.8. Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanılan Polimerler

Küçük birimlerin yani monomerlerin birleşerek oluşturduğu büyük makro moleküllere polimer olarak tanımlanmaktadır. Polimerler uzun zincirli yüksek molekül ağırlıklı, bileşiklerdir. Mikrokürelerin hazırlanmasında doğal veya sentetik polimerler kullanılmaktadır (Chien, 1985). Doğal polimerler arasında lipidler, aminopolisakkaritler, proteinler, karbonhidratlar sayılabilmekte olup; biyolojik olarak parçalanabilir olmaları, metabolize edilebilmeleri, stabilite ve büyüklük dağılımlarının kontrol edilebilir olmaları ve suda çözünen etkin maddeler için yüksek yükleme kapasitesi vermeleri nedeni ile tercih edilirler. Sentetik polimerler arasında da biyolojik olarak parçalanabilen ve parçalanamayan polimerler sayılabilmektedir (Tunçay ve Çalış, 1999; Göpferich A.,1996; Watts ve ark., 1990). Sentetik polimerler ise istenilen spesifikasyonlara göre sentezlenebilmeleri, hazırlama ve saklama süresince dayanıklı olmaları, fazla miktarda ve yüksek saflıkta üretilibilmeleri gibi üstünlüklerinden dolayı tercih edilmektedirler. Bu polimerler ilaç

taşıyıcı sistemlerde en çok kullanılan biyomateryal grubudur (Park, 1979; Black, 1984; Özalp ve Özdemir,1996).

Kontrollü salım sistemlerinin hazırlanmasında kullanılan biyoparçalanabilen polimerlerin en ideali etken madde salımı yapabilmesi ve parçalanma sonucu hiç kalıntı bırakmaması, dokuyla temas ettiğinde iltihaba yol açmaması, kanserojen veya teratojen etki göstermemesi ve toksik olmamaları istenmektedir. (Gürsoy ve ark., 1989; s:30-31).

2.1.9. Kontrollü Salım Sistemi Olarak Mikroküreler

Mikropartiküller :

Mikropartiküller oküler ilaç taşınımında kullanılma amacı enjekte edildiğinde uzun süre etkinlik gösterebilecek bir ilaç rezervuarı sistemin oluşturulmasıdır. (Herrero- Vanrell R. ve ark., 2001). Ancak 2 µm'den büyük olan mikropartiküller yer çekiminin etkisine bağlı olarak çökme eğilimindedirler (Elijarrat; Binstock E. ve ark., 2010).

Nanopartiküller :

Nanopartiküller, ilaç içerip içermemeleri ve kullanım amacına bağlı olarak boyutları 10 nm ile 1000 nm arasında değişen, katı, koloidal ilaç taşıyıcı sistemlerdir (Das; Alonso M. J. ve ark., 2003). Çalışılacak olan ilaç nanopartikül matriksin içinde çözülebilir, matrikse emdirilebilir, tutturulabilir, hapsedilebilir veya enkapsüle edilebilir (Cohen S. ve ark., 1997). Hazırlama yöntemine bağlı olarak, farklı özelliklere ve ilaç salım karakterine sahip nanopartiküller üretilebilir (Das; Cohen S. ve ark., 1997). Oftalmik ilaç uygulamalarında kullanılmak üzere hazırlanan nanopartiküllerin geleneksel dozaj formlarına göre avantajları şunlardır:

- Geleneksel göz damlaları gibi kolay uygulanabildiklerinden kullanıcı dostu ilaç formlardır.
- Küçük dozlarda uygulandıkları için görüntüde bozukluk meydana getirmezler.
- Küçük boyutlarından dolayı korneal hücreler tarafından kolaylıkla hücre içine alınabilirler.
- Taşıdıkları ilacı metabolik enzimlerden korurlar.
- Uzatılmış ilaç salımını sağlayarak, ilacın gözde kalış süresini uzatırken dozlama sıklığını azaltırlar.
- Hedef dokularda terapötik ajanın yeterli konsantrasyonlara ulaşmasını sağlarlar.
- Enfekte dokulara hedeflendirilebilirler.

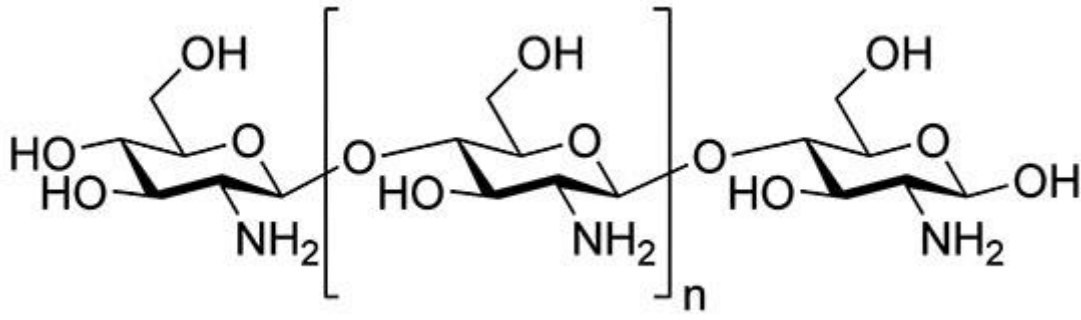
Yüzey modifikasyonu yapılmış olan nanopartikül taşıyıcılar pek çok aktiviteyi gerçekleştirmede kullanılabilirler (Das, Gaudana R.,; Gaudana., R. 2010).

Mikro/nanoküreler:

Çeşitli yöntemlerle mikroküreler hazırlanmaktadır. Bu yöntemler çözücü buharlaştırma yöntemi, protein jelleştirme yöntemi, emülsiyon polimerizasyon yöntemleridir. Diğer hazırlama yöntemleri ise, küresel kristalizasyon, kuasi-emülsiyon çözücü difüzyonu, sıcakta eritme ve faz ayrışması yöntemleridir solvent buharlaştırma yöntemi kullanarak yapılmaktadır.

2.2. Kitosan

Kitosan uygulamaları yıllar boyunca gıda, kozmetik, rejeneratif mühendislik ve çevre koruma alanlarını kapsıyor. (Wing-Fu, 2015).



Şekil 2.1. Kitosan yapısı

Kitosan kopolimerleri üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde; Gao ve ark.6, maleik anhidrit ve N İzopropilklamid (PNIPAM) 'nın kitosan üzerine aşıl原因arak polimerizasyonunu sıcaklık ve pH'ya cevap veren kitosan materyali sentezledi (Huang, 2013).

Huang ve arkadaşları ilaç salımında kullanabilmek için kitosanın N- (2-hidroksietil) prop-2-enamid (HEPE) γ -ışını ışınlaması altında RAFT polimerizasyonu yöntemi ile graft kopolimerlerinin sentezini yapmışlardır. (Huang, 2013).

Gou ve arkadaşları Farklı graft derecelerinde termoplastik kopolimerleri, iyi uyuşturucu yükleme özellikleri ile DOX (doksorubisin) yüklü NP ürettikleri başarılı bir şekilde sentezlediler ve DOXr'un etkili bir şekilde pH'ya bağlı bir şekilde serbest bırakıldığını gösterdiler.(Yuanyuan Guo, 2014).

Hsuan Hsiao ve arkadaşları, insan glioblastoma hedefli PTX verilmesi için bir hekzanoil-kitosan-PEG (CP6C) kopolimer kaplı, paklitaksel (PTX) yüklü ve klorotoksin (CTX) konjüge demir oksit, Amfifilik CP6C'yi elde etmek için kitosanı polietilen glikol

(PEG) ve heksanoil gruplarıyla değiştirdiler, NP (CTX-PTX-NP) GBM hücreleri geliştirdiler. (Hsuan Hsiao, 2015),

Jin ve arkadaşları vitro MDR ters etki etkileri üzerine sentezlenmiş bir amfilik aşı kopolimeri, N-oktil-O-sülfat kitosan N (NOSC) ve paklitaksel (PTX) -kapsüle edilmiş miselleri (PTX-M) sistematik olarak araştırmışlardır.

Kamat ve arkadaşları çalışmada, geleneksel olarak ve aktif mikroreaktörleri kullanarak kitosan nanopartiküllerinin sentezi için modelleme yaptılar ve küçük, homojen parçacıklara yol açan avantajları anlamaya çalıştılar. (Kamat, 2015).

Sun ve arkadaşları kitosan fonksiyonlu küresel nanosilikat matrisi, gözenekli silisin nanodispersion etkisini ve biyoyumlu kitosanın geciktirici etkisini birleştirdiler ve zayıf suda çözünür ilaçları elde ettiler. (Sun-2013).

2.3. Kitosanın Özelliklerine Etki Eden Değişkenler

Deasetilasyon derecesi, moleköl ağırlığı, çözünürlük ve renk viskozite, değerleri kitosanın özelliklerin etki eden değişkenlerdendir.

2.3.1. Kitosanın Uygulama Alanları

Günümüzde tıp gıda, ziraat, kozmetik, eczacılık, atık su arıtımına ve tekstil gibi sayısız alanda kitosan kullanılabilir. (Kamat, 2015).

1. Atık Su Arıtımında: Flokölant /Koagölant, Metal İyonların Ayrıştırılması, Protein, Aminoasit,
2. Gıda Endüstrisinde: Besin koruyucu, Süspande katıların uzaklaştırılması, Hayvan yemi katkı maddesi, Renk Stabilasyonu Sağlayıcı,
3. Medikal Alanda: Etken maddelerin kontrollü salımı, Kan kolesterol kontrolü, Yapay kan damarı, Deri yanıkları ve yapay deri, Tümör inhibisyonu, Kemik hastalıkları tedavisi, Kontak lens, Dental/ Plak inhibisyonu, Bandaj/ Sünger, Membran
4. Biyoteknolojik Alanda: Protein ayrıştırılması, Enzim immobilizasyonu, Kromatografi, Hücre kaplanması, Hücre immobilizasyonu
5. Tarım Alanında: Kontrollü agrokimyasal salım, Tohum kaplanması, Dölleme (fertilizer)
6. Kozmetik Alanda: Nemlendirici, Yüz, el ve vücut kremleri, Pudra, Banyo losyonları, Köpük tutucu, Diş macunu,
7. Kâğıt Endüstrisinde: Karbonsuz kopya kâğıdı, Fotoğraf kâğıdı, Yüzey düzeltici,
8. Membran Olarak: Çözücü ayrıştırılması, Ters osmoz, Geçirgenlik kontrolü ve,

Medikal tekstil alanında kitosan oldukça önem kazanmıştır. Bu konuda 1960'ların ortalarından sonra Japonya basta olmak üzere pek çok Asya ülkesinde çalışmalar yapılmaktadır. Kitosan, özellikle yara tedavisinde doku sağlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer kullanımları ise; yapay kan damarlarında, medikal yapay deri tümör inhibitörü, cerrahi dikiş ipliklerinde, kontakt lens, yara bandı, sargı bezi, kolesterol kontrolü (yağ bağlayıcı) ve kontrollü ilaç salımıdır. Kitosanın tercih edilme sebebantifungal, antibakteriyal ve hemostatik etki göstermesidir. (Montazer, 2007).

Berger ve arkadaşları (2004), kitosan hidrojenlerinin biyomedikal uygulamalarda kullanılabilirliği üzerine araştırmışlardır. Gliksal ve glutaraldehit hidrojel yapımında en fazla kullanılan çapraz bağlayıcılardır. Glutaraldehit kitosanın amin grupları imin grupları üzerinden bağlanmaktadır çünkü bu tip dialdehitler herhangi bir additif olmadan doğrudan reaksiyon gerçekleştirebilme özelliğine sahiptir. Ayrıca, dietil squarat, oksalik asit veya genipin de çapraz bağlayıcı olarak kullanılabilir. implantlar veya bandaj yapımında kovalent bağlı hidrojenler, kullanılabilirken, ilaç salınım sistemleri için ise iyonik bağlı hidrojenler kullanılmaktadır. Kitosanın, toksik özellikte olmaması, çevreye zarar vermeden biyolojik olarak parçalanabilmesi ve vücut içerisinde, tamamen zararsız ürünlere (amino şekeri) parçalanmasından dolayı herhangi bir yan etkisi de bulunmaması en çok tercih edilme nedenidir. (Berger, 2004).

Son zamanlarda özellikle Irak savaşı sırasında kullanılan Z. Medica firması tarafından üretilen, kitosandan elde edilen bandajların kullanımı; kanın durdurulması sağlanarak yaraların hızla iyileşmesi ile birçok askerin yaşamının kurtarıldığı da ifade edilmektedir. Bu üretilen bandajların, kanama durdurma hızının yaklaşık 60 ml/dak olduğu ve karides, yengeç gibi deniz canlılarına karşı alerjik etki gösteren, askerler üzerinde herhangi bir alerjik reaksiyon göstermediği belirtilmektedir. (Shahidi, 1999).

Kitosanın, yapay böbrek zarı üretiminde film oluşturabilme özelliğinden yararlanılmaktadır. Bu amaç ile suda çözünebilir polimerlerin aşırı polimerizasyonu ile modifikasyonundan elde edilmektedir. Miya ve ark tarafından Kitosan/poli(vinil alkol) (PVA) karışımı membranlar üzerine çalışılmıştır. Oldukça homojen bir karışım oluşturan kitosanın PVA polimerinin kopma mukavemetinin her bir komponentten daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak geçirgenlik ve uyumluluk açısından modifiye membranlar, oldukça iyi sonuçlar vermiştir. (Queen, 2006).

Biyolojik açıdan uyumlu olan kitosan; kopolimer gibi çok çeşitli formlarda bulunmakta ve jel oluşturabilme gibi özellikleri ile çeşitli ilaç türlerinin kontrollü salımında en uygun matriks olarak çok büyük avantaj sağlamaktadır. Bu ilaçlar film, mikrokapsül,

kaplanmış tablet vb gibi farklı şekillerde kitosan matrisi içerisine yerleştirilmektedir. kitosanın katyonik özellik kazandıran serbest amin grubuna sahip olması nedeni ile negatif yüklü ilaçlar, polimerler ve biyoaktif moleküllerle etkileşimini de sağlamaktadır. Antasit ve antiülser aktivitelere sahip olması ile midede tahrişi engelleyen ideal malzeme özelliği kazandırmaktadır. (Sahin, 2005).

Kitosanın farklı fonksiyonel gruplar bulundurması nedeniyle kalsiyum esaslı birçok malzeme ile kompozit oluşturabilme nedeniyle ortopedik ve periodontal uygulamalarda kullanım alanı bulmuştur. Bu şekilde oluşturulan kalsiyum esaslı polimer matris sistemlerinin, sert doku yerine kullanılabilirlikleri üzerine araştırmalar yapılmaktadır. Bu tip kompozitlerin avantajı; hidroksapatit polimer kombinasyonunun, matris emildikçe implantta kemiksi gelişim sağladığı gösterilmiştir. Örneğin; Kalsiyum-kitosan esaslı kompozitlerin kemik protezlerinde kaplama yapıldığında vücuda implante edilerek kemik hücrelerini güçlendirdiği görülmektedir. Böylece kalsiyum bileşiklerinin migrasyonunun polimer matrisine bağlanması da engellenmektedir. Kitosan kompozitlerin diğer bir kullanım alanı, kemik veya sert doku ile yer değiştirmesi şeklindedir. Ayrıca, kemikte zamanla aşınma sonucu meydana gelen boşlukları da doldurabilmektedir. (Queen, 2006).

Kitosan ve kitosan/alginate filmlerinin doku iskeleti olarak kullanım olanakları Kuo-Huang ve ark (2004) tarafından yapılan çalışmada, araştırılmıştır. Kitosandaki deasetilasyon derecesindeki artış ile birlikte hücre tutunması ve çoğalması artmaktadır. Elde edilen sonuçlar, hücre çoğalması ve tutunması ile deasetilasyon derecesinin doğrudan ilişkili olduğunu, molekül ağırlığının da önemli bir katkı sağlamadığı sonuçlardan net bir şekilde göstermektedir. Kuo-Huang ve ark kitosan/alginate filmlerinde saf kitosana göre alginate'nin fibroplast tutunmasını belirgin şekilde artış meydana getirdiğini belirtmektedir. Kitosanda bulunan polikasyonik yapısında iki $-NH_3^+$ grubu hücrenin tutunmasına ve kitosanın hidrofili özelliğine ek bir katkıda bulunmaktadır. Ayrıca homojen bir dağılım gösteren oluşan kompleksin temas açısının düşmesi ile kitosanın hidrofili özelliğine olumlu etkisi olduğu görülmektedir. Üstelik hücre tutunmasına kolaylık sağlaması ile doku iskeleti olarak kullanımının son derece uygun olabileceği ifade edilmektedir. (Hwang, 1998).

2.3.2. Kitosan ile Hazırlanan Kontrollü Salım Sistemleri

Kitosan katyonik özelliği ve film oluşturabilme yeteneğine bağlı olarak kontrollü salım sistemlerinin geliştirilmesinde çok uygun bir ajandır. Nishioka ve ark.(1989), albümin mikrokürelerine kitosan ilavesi ile etkin madde salımını geciktirmişlerdir. TPP'den başka sülfat ve sitrat gibi anyonların da kitosanla elektrostatik etkilerine girdiği saptanmış ve buna bağlı olarak sülfat ve sitratla çapraz bağlanmış kitosan filmleri oluşturulmuş ve bunların kontrollü etkin madde salım özellikleri incelenmiştir (Shu ve ark, 2001).

Dini ve ark., (2003) hidrofilik etkin madde, hidrokinon içeren kitosan mikrokürelerinin glutaraldehitte çapraz bağlanması üzerinde çalışmıştır. Bu çalışmada yüksek kitosan konsantrasyonu, yüksek kitosan moleküler ağırlığı ve /veya daha düşük etkin madde konsantrasyonları kullanılarak hazırlanan mikrokürelerden daha yavaş etkin madde salım oranları elde edildiği tespit edilmiş; hidrokinonun salım oranının, temelde polimer çapraz bağlama yoğunluğu ve hidrojel matriksin şişme oranı ile kontrol edildiği belirlenmiştir.

2.3.3. Kitosan Mikroküre Hazırlama Yöntemleri

Kitosanın uygulanan yöntemlere göre asidik, nötr veya bazik ortamlarda çok değerlikli anyonlarla tepkimeye sokulması çapraz bağlanmayla sonuçlanır. Bu çapraz bağlanma, kitosan mikrokürelerin hazırlanmasında geniş ölçüde kullanılmaktadır ve bu yöntem aşağıdaki şekilde özetlenmiştir (Sinha V.R ve ark., 2004).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

- 1.**Kloroform:** Sigma- Aldrich firmasından alınıp, distile edilerek kullanılmıştır.
- 2.**Karbon Tetra Klorür:** Destile edilerek kullanılmıştır.
3. **Asetik Asit:** Merck firmasından alınmıştır. Firmadan alındığı gibi kullanılmıştır.
4. **Seryum Amonyum Nitrat, $Ce(NH_4)_2(NO_2)_6$ (CAN) ve Nitrik Asit (HNO_3):** Sigma-Aldrich firmasından alınmıştır. Alındığı gibi kullanılmıştır.
- 5.**Derişik HNO_3 :** Merck firmasından alınmıştır. Firmadan alındığı gibi kullanılmıştır.
- 6.**Aseton:** Sigma- Aldrich firmasından alınmıştır. Firmadan alındığı gibi kullanılmıştır.
- 7.**Kitosan:** Sigma- Aldrich firmasından alınmıştır. Firmadan alındığı gibi kullanılmıştır.
- 8.**Methanol:** Sigma- Aldrich firmasından alınmıştır. Firmadan alındığı gibi kullanılmıştır.
- 9.**Tetrahidrofuran:** Merck firmasından alınmıştır. Destile edilerek kullanılmıştır.
10. **Stiren:** Sigma-Aldrich firmasından alınmış olup alumine kolondan geçirilerek saflaştırıldı.
11. **Metilmetakrilat (MMA):** Sigma-Aldrich firmasından alınmış olup alumine kolondan geçirilerek saflaştırıldı.
12. **MBSA (Tosilik asit):** Sigma-Aldrich firmasından alınmış olup alındığı gibi kullanılmıştır.
- 13.**Tetrabütülamonyumhidrojensülfat (TBAHS):** Sigma Aldrich ten alınmıştır ve saflaştırılmaksızın kullanılmıştır.

3.2. Kullanılan Aletler

3.2.1. Dijital Hassas Terazi

Sentezler boyunca tartımlar maksimum 220 g tartım yapabilen 0,0001 g hassasiyetli Precisa marka XB 220 A model hassas terazi kullanılmıştır.

3.2.2. Vakum Etüvü

Sentezlenen graft kopolimerleri polimer kimya laboratuvarımızda bulunan Nüve marka EV 018 model vakum etüvü ile kurutulmuştur. Basıncı 100 mBar' a kadar düşürebilmek için Edward marka vakum pompası kullanılmıştır.

3.2.3. Fourier Transform Infrared Spektrometresi (FTIR)

Infrared spektrumlarının alınmasında Perkin Elmer Fronter marka bilgisayar kontrollü FTIR spektrometresi kullanılmıştır. Polimer örneklerin spektrumları $CHCl_3$ ' te çözülerek KBr diskler arasında ince bir film haline getirilerek alınmıştır.326846630

3.2.4. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (¹H NMR)

¹H NMR spektrumları; BRUCER AVANCE 500 NMR cihazı ile, çözücü olarak CDCl₃ ve standart olarak tetrametilsilan (TMS) kullanılarak sonuçlar alınmıştır. Kimyasal kayma değerleri ise TMS rezonans frekansına göre ppm cinsinden verilmektedir.

3.2.5. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC)

Kopolimerlerin erime sıcaklıkları ve camsı geçiş sıcaklıkları Elmer DSC 400 cihazı ile kaydedilmiştir.

3.2.6. Termogravimetrik Analiz (TGA)

Sentezlenen graft kopolimerlerin termal bozunmaları ve kütle kayıpları 10-800 °C sıcaklık aralığında, N₂ (azot) atmosferinde ve 10 °C/dk ısıtma hızında Seiko SII TG/DTA 7200 model termogravimetrik analiz cihazı ile incelenmiştir.

3.2.7. Evaporatör

Sentezlenen polimerlerin çözücülerinin uzaklaştırılması için Heidolph Laborota 4000 efficient model cihaz kullanılmıştır.

3.2.8. Liyofilizatör

Chris Alpha1-2LD lus marka liyofilizatör kullanılmıştır.

3.2.9. Homojenizatör

3000-30000 devir aralığında çalışabilen İKA marka model homojenizatör kullanılmıştır.

3.3. Yöntem

3.3.1. MBSA-kitosan kompleksinin hazırlanması:

MBSA-kitosan kompleksi modifiye edilmiş, literatür metodudur [31]. Kitosan'dan (2 mmol 0.322 g,) ve MBSA (2.4 mmol 0.412 g,) 20 mL damıtılmış su içinde oda sıcaklığında ilave edildi, karışım 10 damla aseton içine döküldü tamamen çözüldü. Çökelti bir filtre üzerinde toplandı ve aseton ile Soxhlet ekstraksiyonu ile tamamen yıkandı ve nihayet liyofilizatörde dondurma-kurutma yöntemi ile sarı bir toz (0.633 g) elde edildi. MBSA-kitosan kompleksinin bileşimi nicel olarak ¹H NMR spektrumuna göre tespit edildi.

3.3.2. 0,05M Seryum Amonyum Nitrat (CAN)/ 0,5M HNO₃ Hazırlanışı:

105 °C ' de 1 saat seryum amonyum nitrat etüvde kurutulur. 1,31 g seryum amonyum nitrat 0,5 M HNO₃ ile 50 ml ye tamamlanır.

3.3.3. Kitosan-g-poli (metil metakrilat) (Kitosan-g-PMMA) ve Kitosan-g-polistren (Kitosan-g-PS) Graft Kopolimerlerinin Sentezi

Polimerizasyonlar inert argon atmosferinde 40°C de yürütüldü. Genel polimerizasyon prosedürü, aşağıdaki gibidir. Belirli bir miktarda MBSA-kitosan ve MMA

(veya Stiren) pyrex tüpe konuldu. Üzerine redoks polimerizasyon katalizörü olarak CAN (seryum amonyum nitrat) çözeltisi ve monomerlerin çözünürlüklerini arttırmak için yaklaşık 10 mg tetrabutylammonium hydrogen sulfate (TBAHS) ilave edildi. Polimerizasyon ortamından çözünmüş oksijeni uzaklaştırmak için yaklaşık 1 dakika boyunca argon gazı geçirildi. 40 °C'de 4 saat süre karıştırılarak polimerizasyon tamamlandı. Reaksiyon karışımı metanolde çöktürüldü, dekantasyon yöntemiyle toplandı ve vakum etüvde 30°C kurutuldu.

3.3.4. Graft Kopolimerlerin Saflaştırılması

Redoks polimerizasyon yönteminde polimerizasyon karışımında saf graft kopolimer yanında ilgili homopolimerlerde bulunabilir. Saf graft kopolimerler fraksiyonlu çöktürme yöntemiyle ham polimer karışımından izole edildi. Fraksiyonlu çöktürme polimer örneklerini bir çözücü de çözüp, bir çöktürücü ile çöktürme esasına dayanır. Bu amaçla, polimer belirli hacimdeki $CHCl_3$ çözüldü ve metanol bu çözeltiliye damla damla ve karıştırılarak polimer çökene kadar eklendi. Graft kopolimerlerin γ - değerleri çökmenin meydana geldiği esnadaki çöktürücü (metanol)/çözücü (kloroform) hacim oranından hesaplandı.

3.3.5. İlaç yüklü/yüksüz Mikro/Nanokürelerin Elde Edilmesi:

Bir beher içine emülsifier (PVA) tartılıp üzerine belli bir miktar distile su ilave edildi, 0.25 g polimer örneği ve belirli miktar ilaç kloroform içerisinde çözülüp enjektör vasıtası ile damla damla çözeltiliye ilave edilerek homojinazötörde 3400 rpm'de karıştırdı. Elde edilen mikro/nanoküreler 10.000 rpm'de santrifüj edilerek ilaç yüklü/yüksüz mikro/nanoküreler ayrıldı, Model ilaç olarak deksametazon kullanıldı. İlaç yüklü/yüksüz mikro/nanoküreler liyofilizatör yardımı ile kurutuldu.

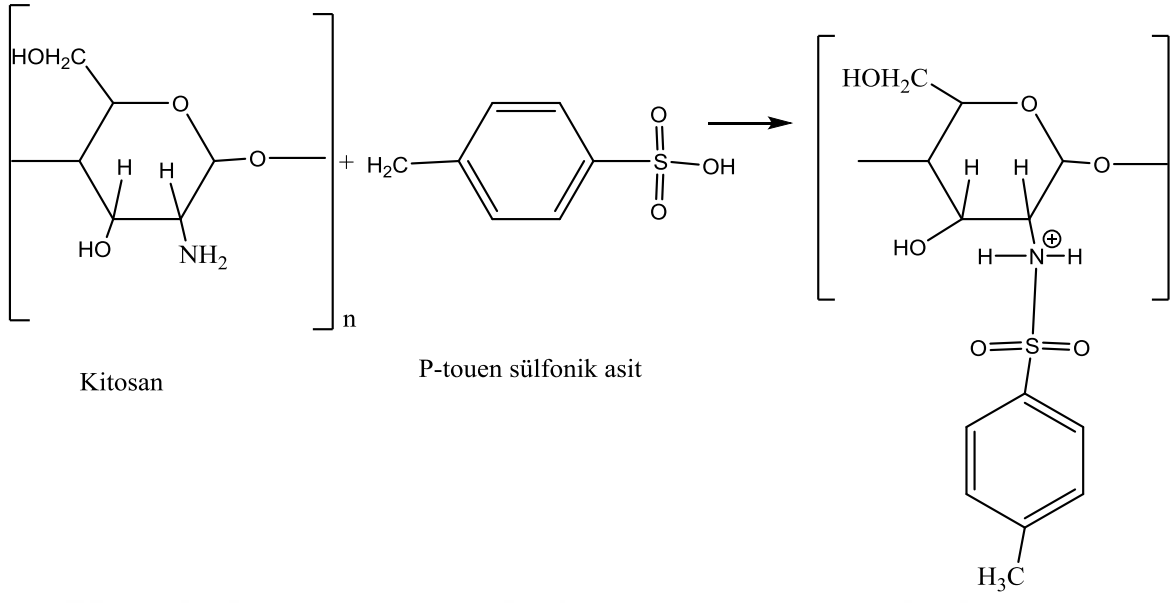
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. Kitosan-MBSA Sentezi

Kitosan ile 4-metilbenzen sülfonik asit arasındaki tepkime sonucunda çözülebilir filmler elde edilmiştir (Şekil 4.2). Reaksiyon koşulları Tablo 4.1 ve mekanizması ise Şekil 4.1' de verilmektedir.

Tablo 4.1. Kitosan-Mbsa Sentezi

Kod	Reaktantlar		Verim (g)	% Verim
	Kitosan	4-MBSA		
Kitosan-Mbsa (OD-1)	0,458	0,163	0,500	80,51
Kitosan-Mbsa (OD-2)	0,458	0,326	0,108	13,78
Kitosan-Mbsa (OD-3)	0,458	0,656	0,109	9,78
Kitosan-Mbsa (OD-4)	0,460	0,652	0,584	52,52
Kitosan-Mbsa (OD-5)	0,916	0,935	1,562	84,38
Kitosan-Mbsa(OD-6)	5,006	1,543	6,187	94,47
Kitosan-Mbsa (OD-7)	5,009	3,036	5,873	73,00
Kitosan-Mbsa (OD-8)	5,005	5,046	8,816	87,71



Şekil 4.1. Kitosan-MBSA kompleksi mekanizması



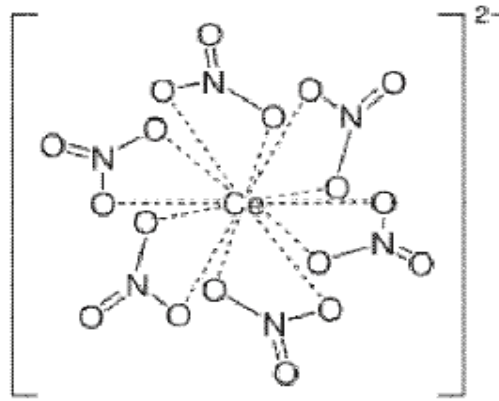
Şekil. 4.2. Kitosan-4MBSA filmlerinin fotoğrafları

4.2. Kitosan-g-PMMA ve Kitosan-g-PS Graft Kopolimerlerinin Sentezi

Kitosan-g-PMMA ve Kitosan-g-PS graft kopolimerleri redoks katalizörü seryum amonyum nitrat çözeltisi kullanılarak radikal polimerizasyon yöntemi ile elde edilmiştir. Polimerleşme sürecindeki en önemli aşama; polimerizasyonun ilerleme basamağında gereken eşleşmemiş elektronu bulunan atom veya molekülün yani serbest radikal oluşturulmasıdır. Bu aşamada çok kararsız yapılar olan başlatıcılar kullanılır. Çünkü yapılarındaki eşleşmiş haldeki elektronların oluşturduğu kovalent bağ kolaylıkla kırılır. Parçalananan başlatıcıdan oluşan moleküllere elektronlar eşleşmemiş dağılması ile birer serbest radikal olarak polimerizasyonu başlatır.

Lantanitler arasında Seryum, kararlı tetravalent oksidasyon seviyesine geçebilen özel yapıdadır. Seryum (IV) titrimetride, otokatalizde ve organik sentezlerde, reaksiyonlarında kullanılabilen klasik oksitleme reaktifi olduğu gibi yüksek hızlı değişim oranı ve (12'ye kadar) yüksek koordinasyon basamaklarına da çıkabilme özelliklerine sahiptir. İyi bir antibiyotik olan Seryum iyonu fosfodiester yarıma özelliği gösterir. Düşük konsantrasyonlu seryumun toksik incelemelerde herhangi bir etki göstermediği gibi antioksidatif özelliklere sahip olduğu kanıtlanmıştır. (Jabbari ve Gharib, 2012).

Ekolojik olarak doğayla uyumlu, suda çözünebilir, kolay elde edilebilir , olmasıyla endüstride kullanılan, ucuz, ve güvenli bir katalizördür (More ve diğ., 2006).



Şekil 4.3. Seryum kompleks yapısı

Seryum (IV) geçiş metali tek başına veya indirgen başka bileşiklerle vinil polimerizasyonunda kullanılabilir. Doğal bileşikler seryum amonyum nitrat içinde bulunan seryum (IV) iyonunu homo, blok ve graft kopolimerizasyon için redoks formunda tutabilir.

Radikalik polimerizasyonun başlatılmasında, seryum (IV) üzerine yapılan araştırmalar uygun özellikte olduğunu göstermektedir. Yapılan araştırmalar, seryum (IV) iyonu için alkoller, aldehitler, ketonlar ve diğer organik bileşenlerle birlikte çeşitli asidik ortamlarda vinil monomerlerinin polimerleşmesinde kullanıldığını göstermektedir. Özellikle seryum (IV) asidik ortamlarda oksitleyici olarak kullanılmakta ve birçok organik bileşiğin oksitlenmesinde ise seryum (IV) seryum (IV) amonyum nitrat, seryum (IV) amonyum sulfat, seryum (IV) sulfat ve seryum perklorat olarak kullanılmaktadır (Saraç, 1999) (Mahadevaiah, 2008).

Seryum (IV) ile alkollerin oksidasyonu koordinasyon komplekslerinin kimyasal tepkimesiyle gerçekleşmekte birlikte, reaksiyon mekanizmaları halen daha açıklanamamıştır. Don ve ark göre bu sistemde, serbest radikalik noktalar yaratarak kitosana bağlanır ve özelliklerini geliştirecek polimerizasyona yardımcı olur (Don ve ark (2002).

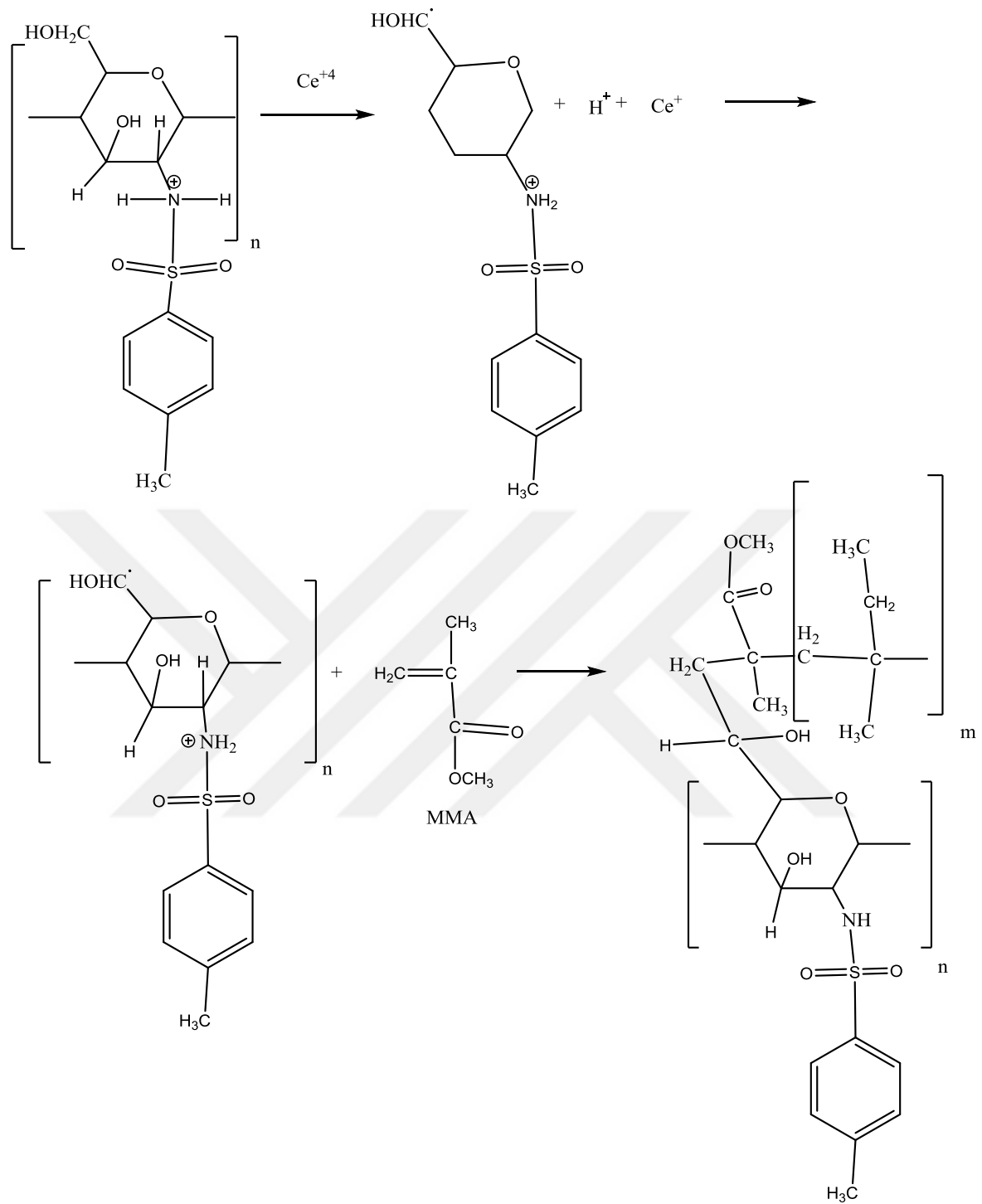
Çeşitli organik çevirimlerde kullanılan elektron oksitleme reaktifi olarak kullanılan seryum (IV) amonyum nitrat $[(NH_4)_2Ce(NO_3)_6]$ (CAN), elektrofilik radikallerin alkenlere katılma reaksiyonlarında karbon-karbon ve karbon-heteroatom bağ yapılaşmasında molekül içi ve moleküllerarası bağ oluşumuyla sonuçlanan tepkimeler vermektedir Örneğin CAN vinil monomerlerinin kopolimerizasyonlarında redox başlatıcı sistemi olarak kullanılmaktadır (Bulgakov ve Kinzyabaeva, 2012). Üstelik sekonder ve benzilik alkollerleri oksitleyerek sırasıyla ketonlara ve aldehitlere de çevirmektedir

Tablo 4.2. Kitosan-g-PMMA ve Kitosan-g-PMMA Kopolimerlerin Sentezi

Deney No	Kitosan-MBSA (g)	MMA (g)	Stiren (g)	Ce ⁺⁴ /HNO ₃ (mL)	Verim (g)	% Verim	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄
Kitosan-g-PMMA* (9)	0,1	4,68	-	5	1.228	25,69	0,8-2,0	3,3-3,8	4-5	-
Kitosan-g-PS* (10)	0,1	-	4,53	5	0.161	3,477	1,3-3,0	3,6-5,0	-	-
Kitosan-g-PMMA* (11)	0,1	4,68	-	10	1,536	32,13	1,9-2,2	2,2-2,8	2,8-3,9	3,9-5,0
Kitosan-g-PS* (12)	0,1	-	4,53	10	0.675	14,58	-	-	-	-
Kitosan-g-PMMA** (13)	0,2	4,68	-	5	1,010	21,13	-	-	-	-
Kitosan-g-PS** (14)	0,2	-	4,53	5	0,280	6,047	-	-	-	-
Kitosan-g-PMMA** (15)	0,4	4,68	-	5	0.323	6,757	-	-	-	-
Kitosan-g-PS** (16)	0,4	-	4,53	5	0.472	10,19	-	-	-	-

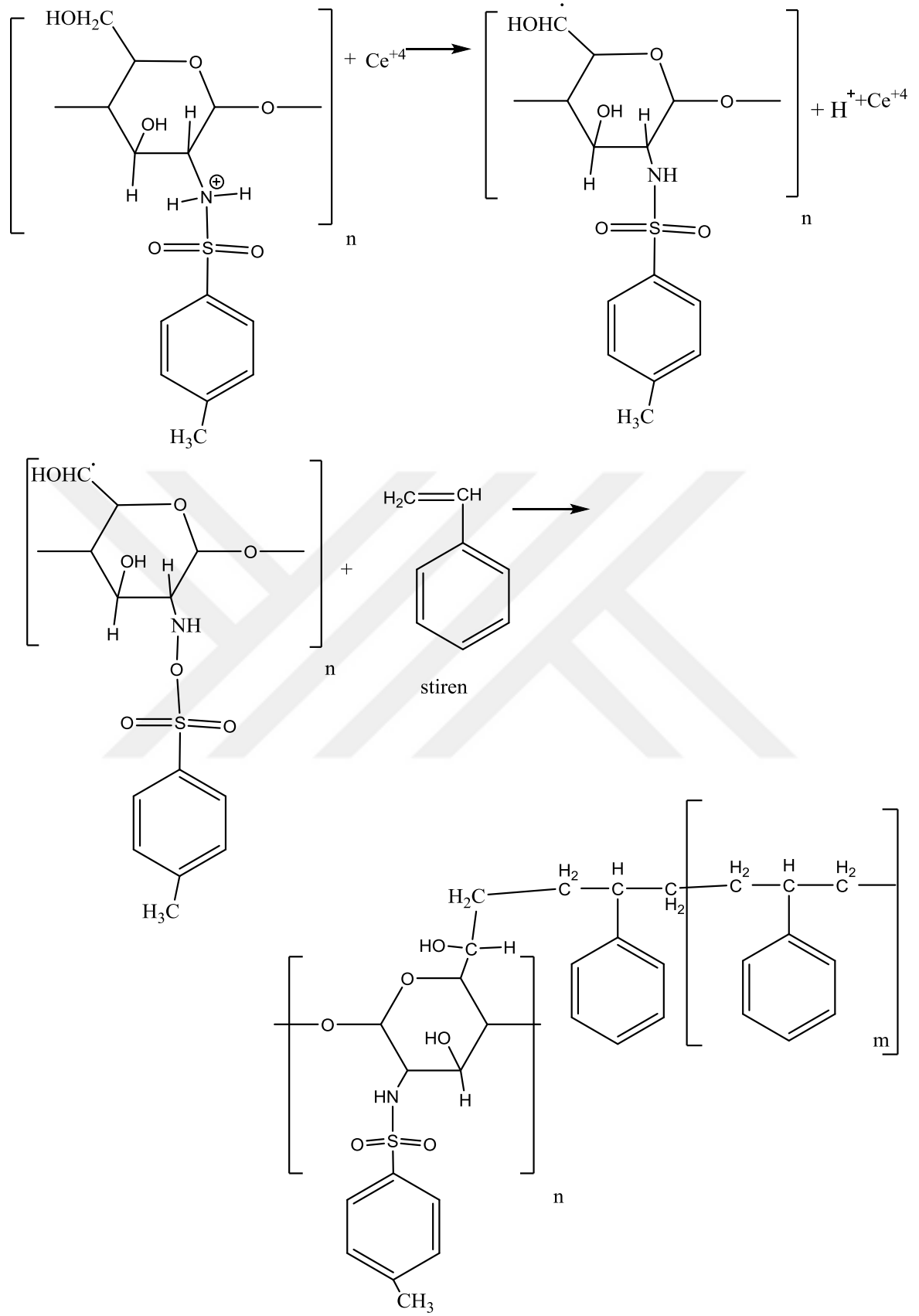
Polimerizasyon Süresi: * (4 saat), ** (6 saat)

Kitosan-MBSA (OD-4) numaralı komonomer kullanıldı.



Kitosan-g-PMMA reaksiyon mekanizması

Şekil 4.4. Kitosan-g-PMMA Kopolimerlerin Sentezi



Chitosan-g- PS reaksiyon mekanizması

Şekil 4.5. Kitosan-g-PS Kopolimerlerin Sentezi

4.3. Kopolimerlerin Çözünürlük Testi

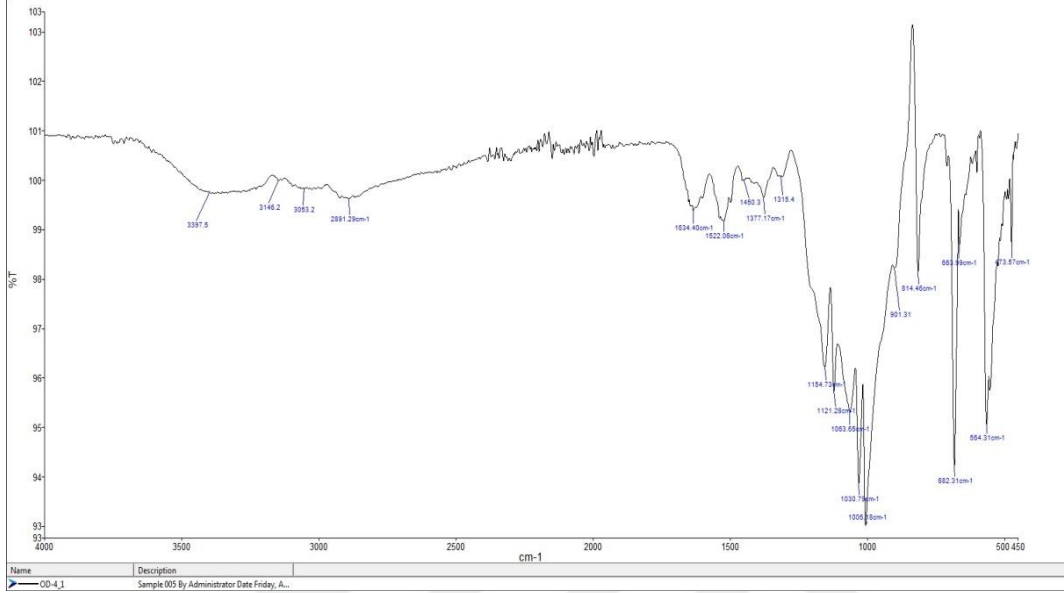
Kopolimerlerin disdile H₂O, kloroform, aseton veya asetik asit gibi farklı çözücülerde çözünme deneyleri yapıldı. Sonuçlar Çizelge 4.3'de verilmektedir.

Tablo 4.3. Kopolimerlerin Farklı Çözülerde Çözünürlük Testi

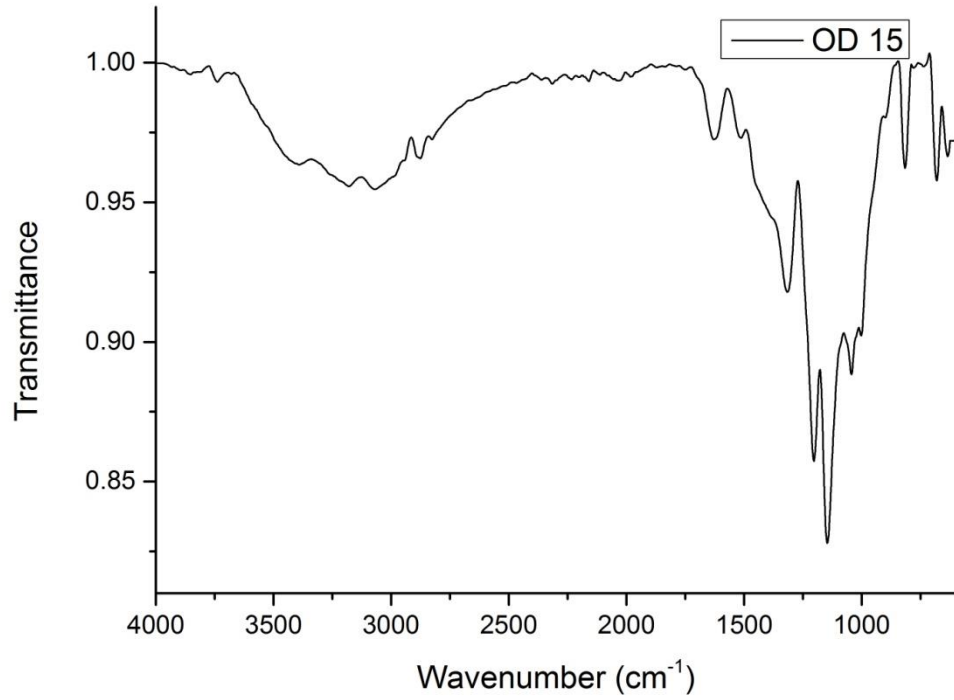
Numune Kod	H ₂ O	CHCl ₃	Aseton	Asetik asit
Kitosan-g-PMMA (OD-9)	-	Kısmen +	-	-
Kitosan-g-PS (OD-10)	+	Kısmen +	-	+
Kitosan-g-PMMA (OD-11)	-	+	-	-
Kitosan-g-PS (OD-12)	+	+	-	+
Kitosan-g-PMMA (OD-13)	+	Kısmen +	-	+
Kitosan-g-PS (OD-14)	+	Kısmen +	-	+
Kitosan-g-PMMA (OD-15)	+	Kısmen +	-	+
Kitosan-g-PS (OD-16)	+	-	-	+

4.4. Kopolimerlerin Spektroskopik Yöntemlerle Karakterizasyonu

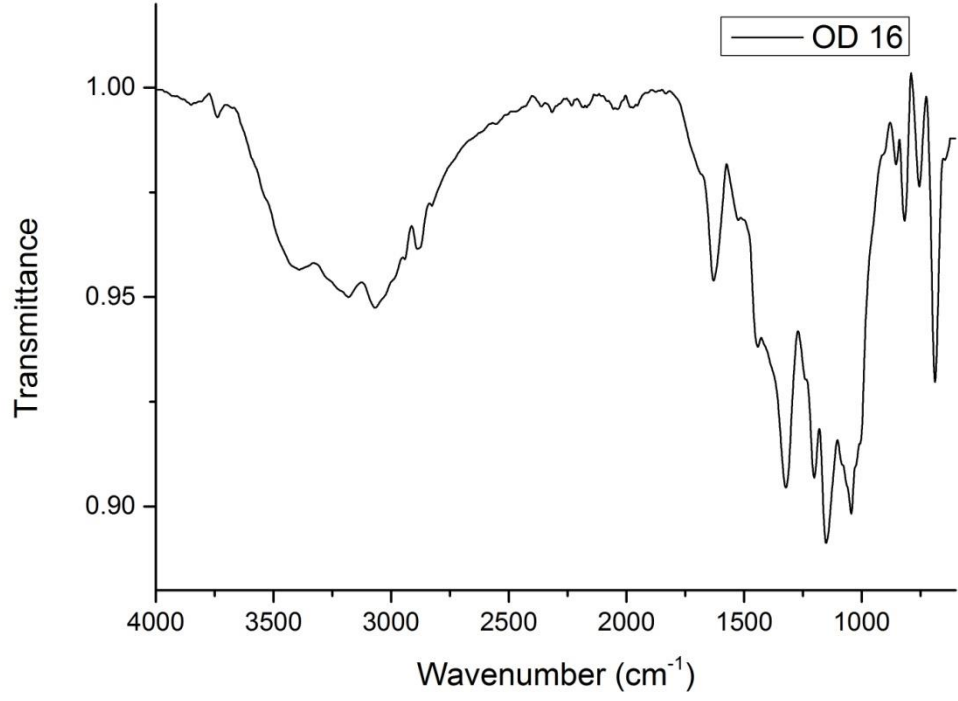
4.4.1 FTIR-ATR Analizleri



Şekil 4.6. Kitosan Mbsa (OD-4) FTIR spektrum



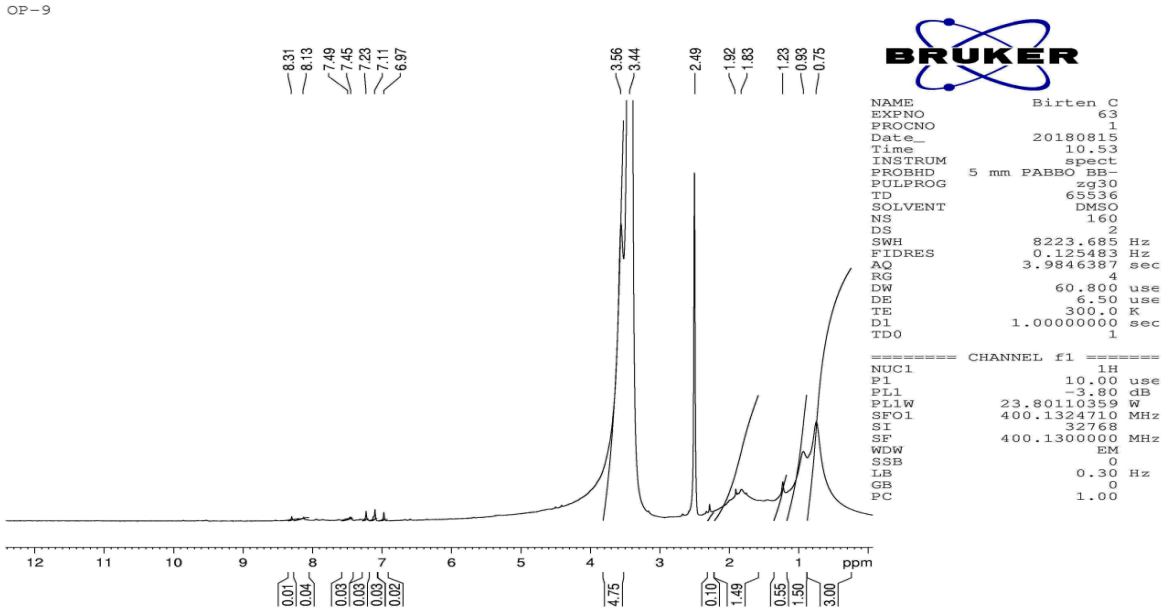
Şekil 4.7. Kitosan-g-PMMA FTIR spektrum (OD-15)



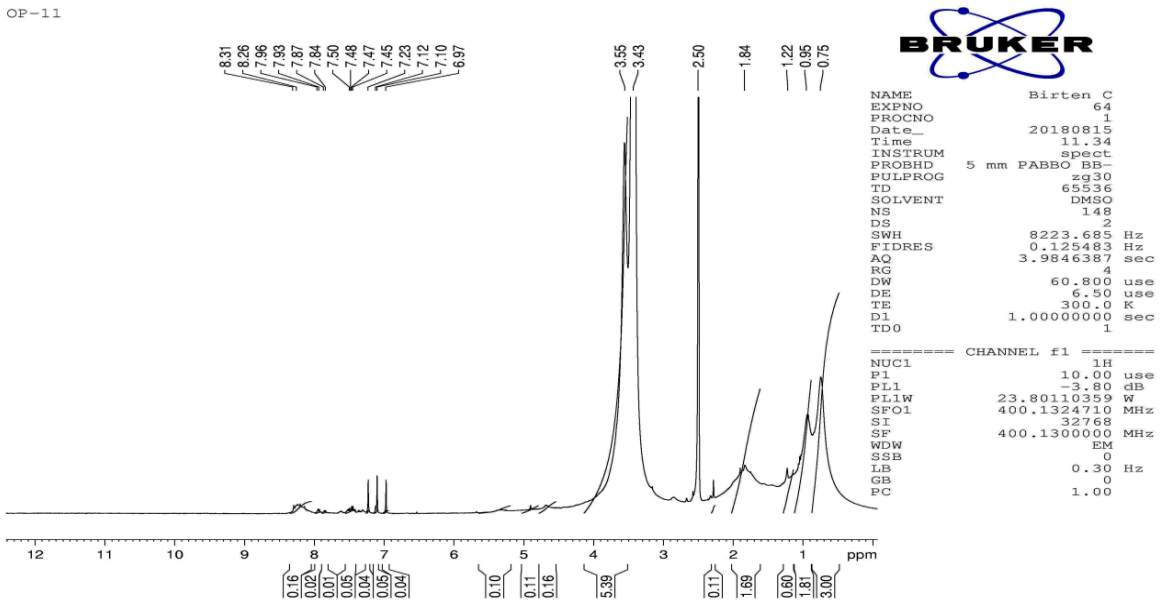
Şekil 4.8. Kitosan-g-PS FTIR spektrum (OD-16)

Şekil 4.1, 4.2 ve 4.3’de graft kopolimerlerin FT-IR spektrumları verilmiştir. FT-IR spektrumlarında kitosana ait hidroksil piki yaklaşık 3500 cm⁻¹’de, 1590 cm⁻¹’de NH piki, 1172 cm⁻¹’de MBS’ye ait S=O piki, 1735 cm⁻¹’de MMA’ya ait C=O piki, 1600 cm⁻¹’de MBSA ve stirene ait fenil pikleri görülmesi yapıları doğrulamaktadır.

4.4.2. ^1H NMR Analizleri



Şekil 4.9. Kitosan-MBSA (Deney no: OD-3) NMR spektrum



Şekil 4.10. Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-11) H1 NMR spektrum

Sentezlenen ürünlerin ¹H-NMR spektrumlarında 7,2-7.5 ppm’de PS ve MBSA’nın fenil gruplarının protonlarının şiddetleri, 3.8 ppm’de PMMA’nın -COOCH₃ protonlarının görülmesi yapıların varlığını kanıtlamaktadır.

4.5. Kopolimerlerin Isıl Özellikleri

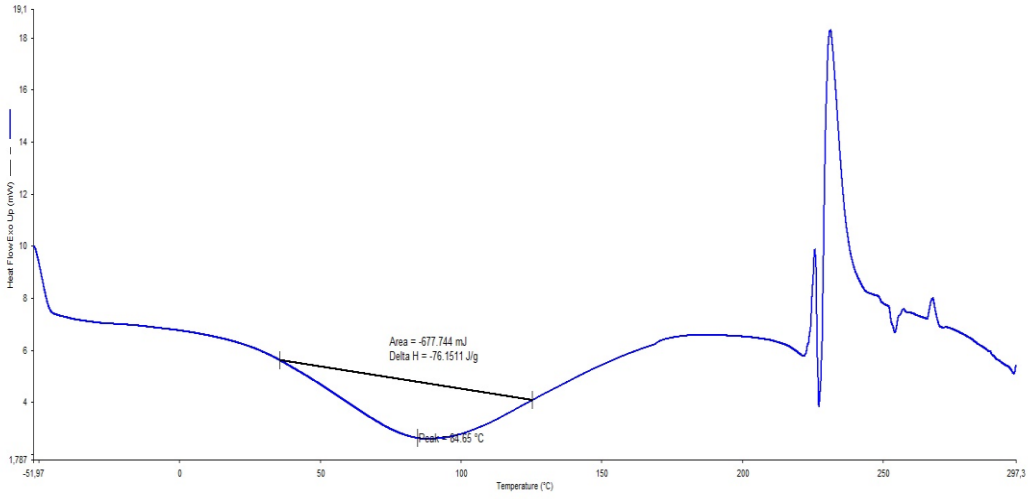
Kopolimerlerin ısıl özellikleri DSC ve TGA gibi termal analiz yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.4’de verilmektedir.

Tablo 4.4. Graft Kopolimerlerin Termal Analiz Sonuçları

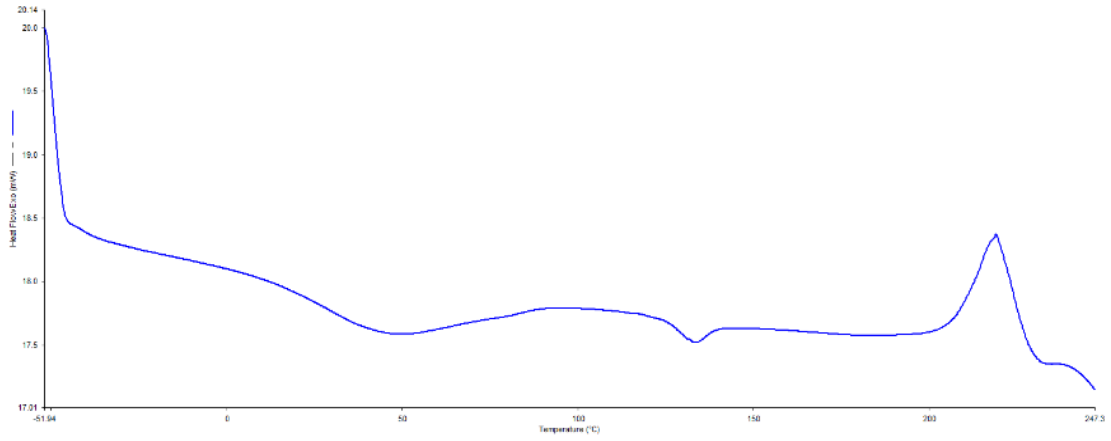
Kod	DSC (°C)		TGA(°C)	
	Tm	Tg	Td1	
Kitosan	123		267	
MBSA	107.65		176-264	
Kitosan –MBSA (OD-4)	145		216-233	233-382
PMMA		110	370	
PS		100	400	
Kitosan-g-PMMA (OD-13)	69		187-340 (%21)	344-422 (%55)
Kitosan-g-PS (OD-16)	66 (133)		173 (%33)	173-520 (%25)

4.5.1. DSC Analizleri

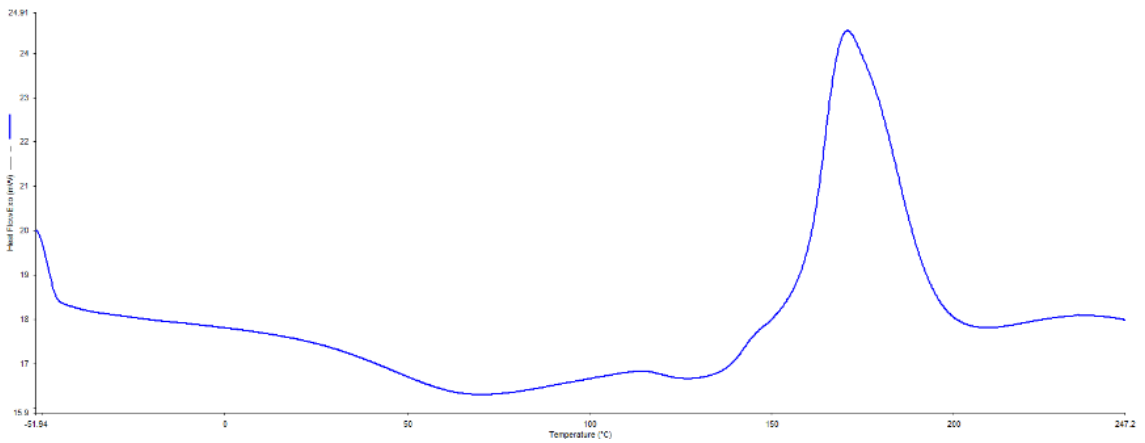
Kitosan-MBSA, Kitosan-g-PMMA ve Kitosan-g-PS’in DSC termogramları sırasıyla Şekil 4.7, Şekil 4.8, Şekil 4.9 ve ek 8 görülmektedir.



Şekil 4.11. Kitosan-MBSA DSC termogramları (Deney no: od-4)



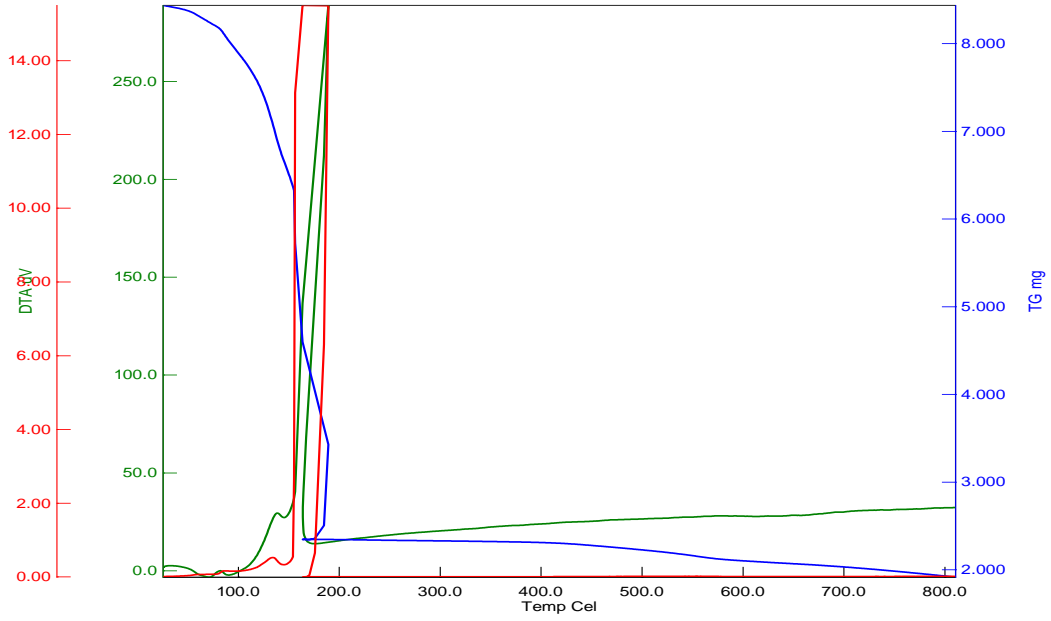
Şekil 4.12. Kitosan-g-PMMA DSC termogramları (Deney no: od-9,)



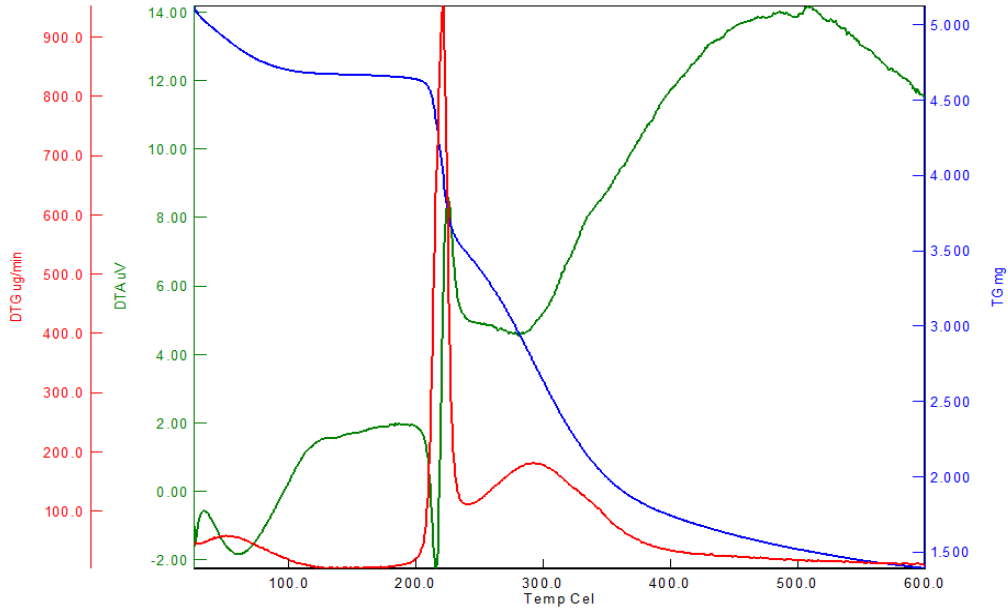
Şekil 4.13. Kitosan-g-PS DSC termogramları (Deney no: od-16)

5.1.1. TGA Analizleri

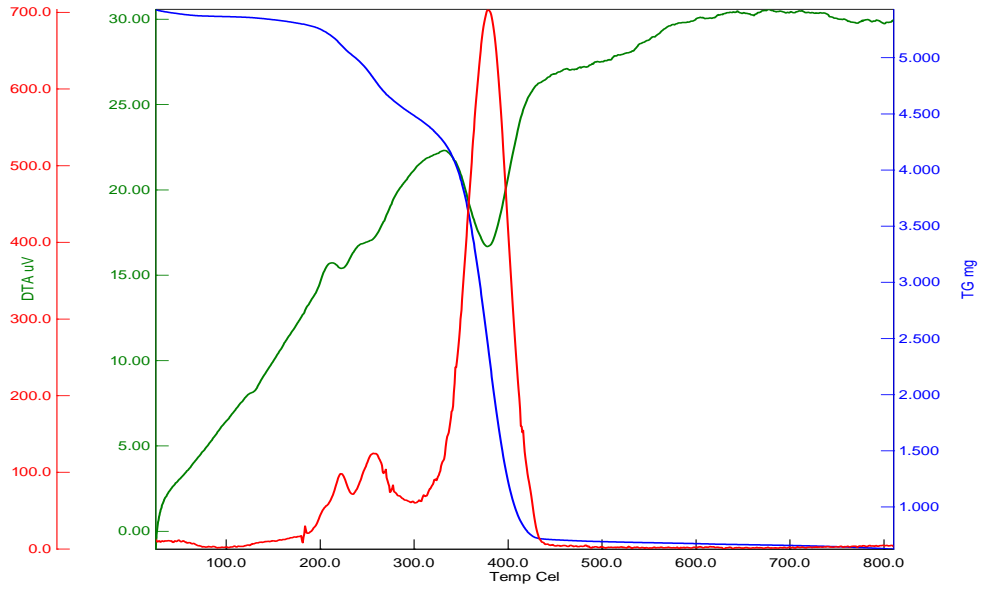
Kitosan-MBSA, Kitosan-g-PMMA ve Kitosan-g-PS'in TGA termogramları sırasıyla Şekil 4.14, Şekil 4.15, Şekil 4.16 ve ek 9 görülmektedir



Şekil 4.14. Kitosan-MBSA TGA eğrileri (Deney no: od-4)



Şekil 4.15. Kitosan-g-PMMA TGA termogramları (Deney no: od-9)



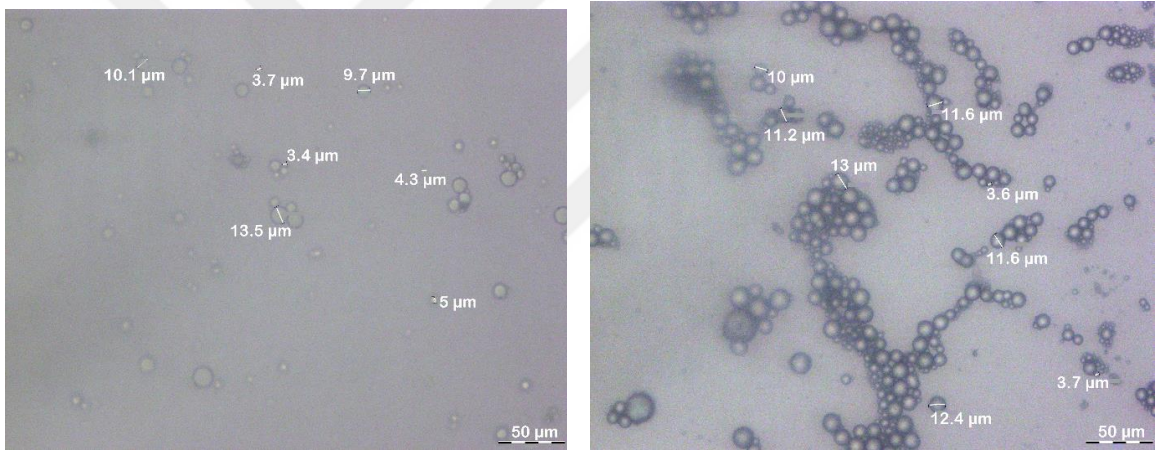
Şekil 4.16. Kitosan-g-PS TGA termogramları (Deney no: od-12)

4.6. Elde Edilen Graft Kopolimerlerin İlaç Yükleme Çalışmaları

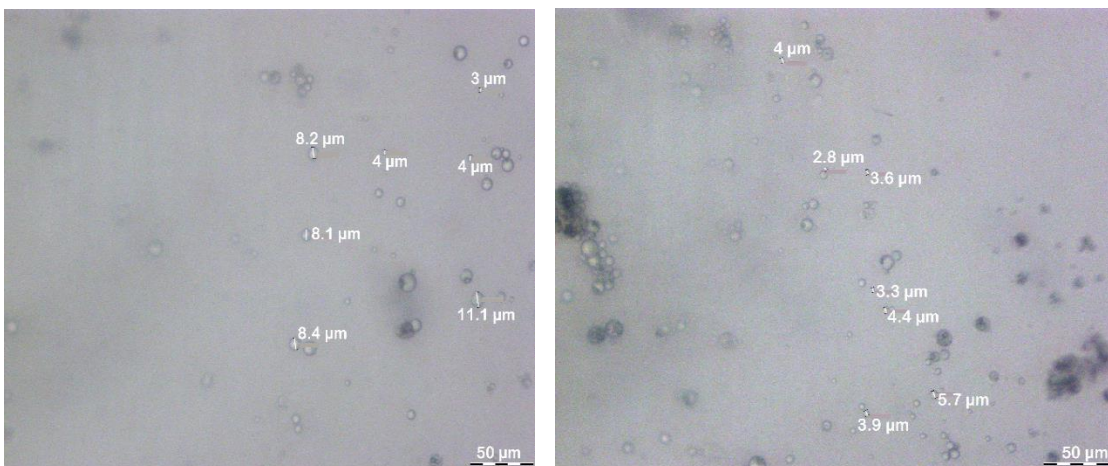
Elde edilen kitosan-g-PMMA graft kopolimerlerinin boş ve ilaç yüklü mikro/nanoküreleri elde edildi (Şekil 4.25). Model ilaç olarak deksametazon kullanıldı. Kitosan-g-PMMA mikrokürelerine % 79.8 oranında ilaç yüklenmiştir. Elde edilen ilaç yüksüz PMMA mikrokürelerinin boyutları 3.4 μm ile 13.5 μm arasında değişmekte iken ilaç yüksüz Kitosan-g-PMMA mikrokürelerinin boyutları 2.8 μm ile 11. μm arasında değişmekte olduğu ilaç yüklü Kitosan-g-PMMA mikrokürelerinin boyutları 5.6 μm ile 14.5 μm arasında değiştiği gözlemlenmektedir. Buda ilaç yüklendikçe mikro/nanoküre boyutlarının arttığını göstermektedir. Gözlemlenen bu sonuç literatür ile uyuşmaktadır. (Kılıçay ve ark., 2011).

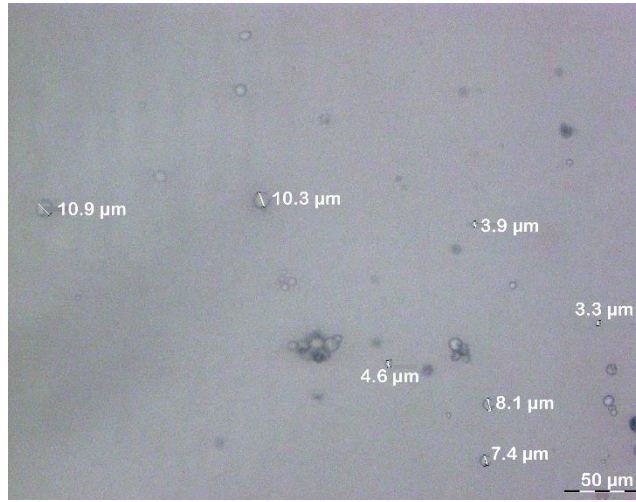
Şekil 4.17. Elde edilen Mikro/nanokürelerin mikroskop görüntüleri

A) İlaç yüksüz PMMA (X40 büyütme)

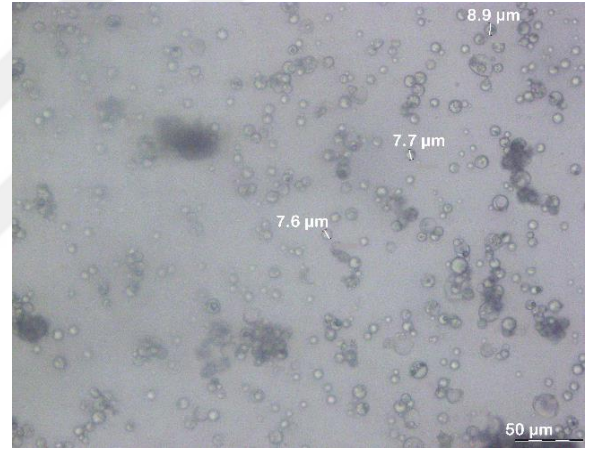
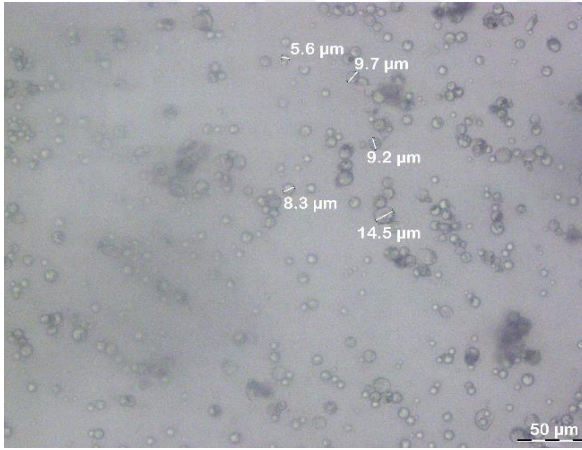


B) İlaç yüksüz Kitosan-g-PMMA (kod:OD-11) (X40 büyütme)

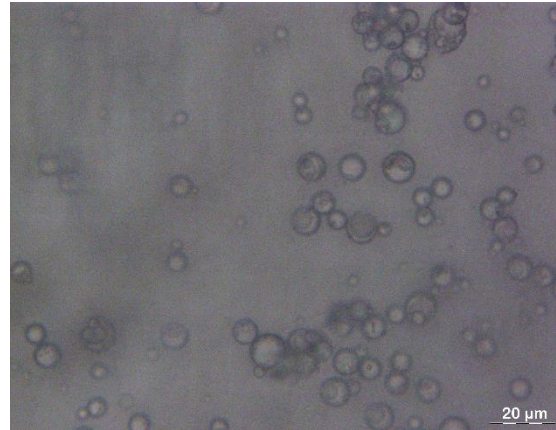
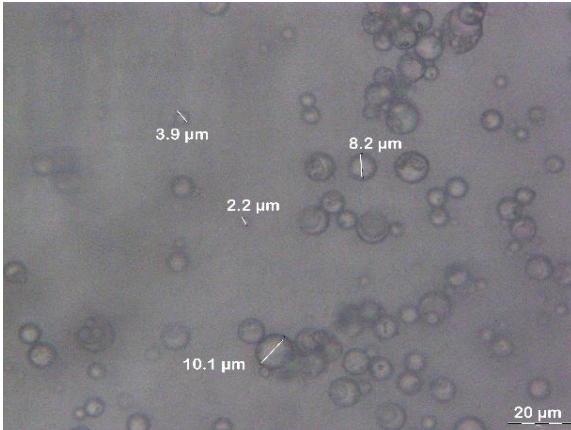




C) İlaç yüklü Kitosan-g-PMMA (kod:OD-11) (X40 büyütme)



D) İlaç yüklü Kitosan-g-PMMA (kod:OD-11) (X20 büyütme)



5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Kitosanın, 4-metilbensülfonik asit (tosilik asit) (MBSA) ile reaksiyonu sonucu reaktif olan amin gruplarından bağlanarak kitosan-MBSA kompleksi elde edildi. Farklı miktarlarda kitosanın-MBSA kompleksi ile MMA ve stiren ile hidrosimetil grubu üzerinden amonyum seryum nitrat (CAN) başlatıcısı kullanılarak redoks polimerizasyonu sonucunda kitosan-g-PMMA ve kitosan-g-PS graft kopolimerleri sentezlendi. Elde edilen graft kopolimerin yapısal analizi FT-IR, ¹H-NMR, termal analizi DSC ve TGA teknikleri kullanılarak gerçekleştirildi.

Kopolimerlerin disdile H₂O, kloroform, aseton veya asetik asit gibi farklı çözücülerde çözünme deneyleri yapıldı.

FT-IR spektrumlarında kitosana ait hidroksil piki yaklaşık 3500 cm⁻¹'de, 1590 cm⁻¹'de NH piki, 1172 cm⁻¹'de MBS'ye ait S=O piki, 1735 cm⁻¹'de MMA'ya ait C=O piki, 1600 cm⁻¹'de MBSA ve stirene ait fenil pikleri görülmesi yapıları doğrulamaktadır. Sentezlenen ürünlerin ¹H-NMR spektrumlarında 7,2-7.5 ppm'de PS ve MBSA'nın fenil gruplarının protonlarının şiddetleri, 3.8 ppm'de PMMA'nın -COOCH₃ protonlarının görülmesi yapıların varlığını kanıtlamaktadır. Sentezlenen kopolimerlerin DSC termogramlarında camsı geçiş sıcaklıkları ve erime sıcaklıkları görüldü. TGA eğrilerinde ise kopolimerlere ait bozunma sıcaklıkları ve yüzde ağırlık kayıpları gözlemlendi.

Elde edilen kitosan-g-PMMA graft kopolimerlerinin boş ve deksametazon yüklü mikro/nanoküreleri solvent buharlaşma tekniği kullanılarak elde edildi. % 79.8 oranında Kitosan-g-PMMA mikrokürelerine deksametazon yüklendi. Elde edilen ilaç yüksüz PMMA mikrokürelerinin boyutları 3.4 µm ile 13.5 µm arasında değişmekte olduğu ilaç yüksüz Kitosan-g-PMMA mikrokürelerinin boyutlarının ise 2.8 µm ile 11. µm arasında değiştiği gözlemlendi. İlaç yüklü Kitosan-g-PMMA mikrokürelerinin boyutları 5.6 µm ile 14.5 µm arasında değişmesi ile ilaç yüklendikçe mikro/nanoküre boyutlarının arttığı sonucunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Yuanyuan Guo, Min Chu, Songwei Tan, Shuang Zhao, Hanxiao Liu, Ben Oketch Otieno, Xiangliang Yang, Chuanrui Xu, and Zhiping Zhang, 2014. Chitosan-g-TPGS Nanoparticles for Anticancer Drug Delivery and Overcoming Multidrug Resistance, *Mol. Pharmaceutics* (Baskıda)
- Xiang Jin, Ran Mo, Ya Ding, Wei Zheng, and Can Zhang, 2014 Paclitaxel-Loaded N-Octyl -O-sulfate Chitosan Micelles for Superior Cancer Therapeutic Efficacy and Overcoming Drug Resistance, *Pharmaceutics*, (Baskıda)
- Yigang Su, Yingwen Hu, Yongzhong Du, Xuan Huang, Jiabei He, Jian You, Hong Yuan, and Fuqiang Hu Redox-Responsive, 2015. Polymer-Drug Conjugates Based on Doxorubicin and Chitosan Oligosaccharide-g-stearic Acid for Cancer Therapy, *Mol. Pharmaceutics*, (Baskıda)
- Wei Huang, Yingjie Wang, Shuang Zhang, Li Huang, Daoben Hua, and Xiulin Zhu, 2013. "A Facile Approach for Controlled Modification of Chitosan under γ -Ray Irradiation for Drug Delivery" *Macromolecules*, (Baskıda)
- Wing-Fu Lai and Ho Cheung Shum, 2015. Hypromellose-graft-chitosan and Its Polyelectrolyte Complex as Novel Systems for Sustained Drug Delivery, *Interfaces*, (Baskıda)
- Vivek Kamat, Ila Marathe, Vandana Ghormade, Dhananjay Bodas, and Kishore Paknikar, 2015. Synthesis of Monodisperse Chitosan Nanoparticles and in Situ Drug Loading Using Active Microreactor, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, (Baskıda)
- Hezhong Wang and Maren, 2011. *Roman** Formation and Properties of Chitosan_Cellulose Nanocrystal Polyelectrolyte_Macroion Complexes for Drug Delivery Applications, *Biomacromolecules*, (Baskıda)
- Sriwanna Sanyakamdhorn, Daniel Agudelo, and Heidar-Ali Tajmir-Riahi, 2013. Encapsulation of Antitumor Drug Doxorubicin and Its Analogue by Chitosan Nanoparticles, *Biomacromolecules*, (Baskıda)
- Nishioka, Y., Kyotani, S., Massuhı, H., Okamura, M., Miyazaki, M., Okazaki, K., Ohnishi, S., Yamamoto, Y., Ito, K., 1989. Preparation and release characteristics of cisplatin albumin microspheres containing chitin and treated with chitoson. *Chem. Pharm. Bull.*, (Tokyo) 37: 3074- 3077.
- Shu, X.Z., Zhu, K.J., 2001. Chitosan/ gelatin microspheres prepared by modified emulsification and ionotropic gelation. *J. Microencapsul.* 18: 237-245.
- Dimi, E., Aleksandridou, S., Kiparisides, C., 2003. Synthesis and characterization of crosslinked chitosan microspheres for drug delivery applications. *J. Microencapsul.* 20: 375- 385.

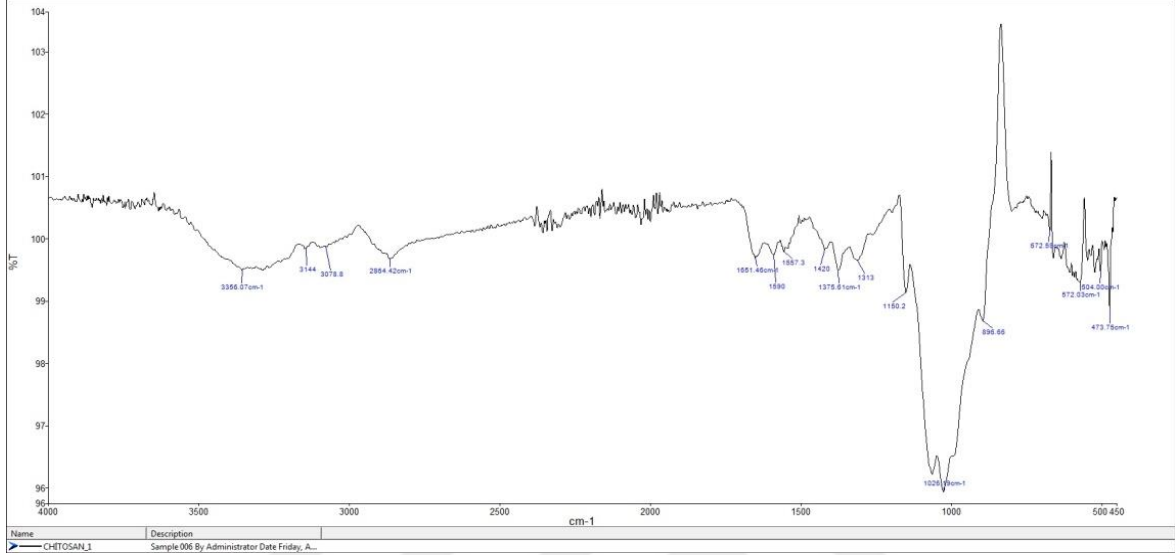
- Tuncay, M., Çalış, S., 1999. İlac taşıyıcı sistemlerde kullanılan biyoparçalanabilir sentetik ve doğal polimerler. *FABAD. J. Pharm. Sci.* 24:109-123
- Göpferich, A., 1996. Polymer degradation and erosion mechanism and applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 42(1): 1- 11.
- Wattsp. J., Davies, M. C., Melia, C. D., (2001). Microencapsulation using emulsification/solvent evaporation: an overview of techniques and applications. *Critical Reviews Therapeutic Drug Carrier Systems.* 7: 23- 259.
- Park, J.B., 1979. Biomaterials An Introduction. Plenum Press, N.Y.
- Black, J., 1984. Systemic Effects of Biomaterials. *Biomaterials*, s: 11- 18
- Ozalp, Y., Ozdemir, N., 1996. Biyomateryaller ve biyoyumluluk. *A.U. ECZ. Fak. Der.* 25(2): 57-72.
- Gursoy, A. ,Piskin, E., Dortunç, B., Peppas, N., 1989. *Kontrollü İlaç Serbestleştiren Sistemler*. Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları. İstanbul.
- Calvo, P., Remunan- Lopez, C., Vila-Jata J.L., Alonso, M.J., 1997. Chitosan and chitosan ethylene oxide-probylene oxide block copolymer nanoparticles as novel carries for protein and vaccinez, *Pharm. Res.* 14:1431-1436.
- Montazer, M., Afjeh, G., 2007. Simultaneous X-Linking and Antimicrobial Finishing of Cotton Fabric, *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 103, p. 178-185.
- Berger, J., Reist, M., Mayer, J.M., Fel, O., Peppas, N.A., Gurny, R., 2004. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 57, p.19–34
- Shahidi, F., Arachchi J.K.V., Jeon, Y.J., 1999. Food Applications of chitin and chitosans, *Trends in Food Science &Technology* 10, p. 37-51
- Queen, H.y A., 2006. Electrospinning Chitosan-based Nanofibers for Biomedical Applications –MSc Thesis,
- Sahin, U.K., Gürsoy N.Ç., 2005. Tekstil Endüstrisinde Kitin ve Kitosan Uygulamaları, *Tekstil Teknik*, Ağustos, p.176, 245
- Hwang, J.K., Kim, H-J., Yoon, S.J., Pyun, Y.R., 1998. Bactericidal activity of chitosan on E. coli., *Advances in Chitin Science*, Vol. III, p. 340–344
- Wen, H., Park, K., 2010. Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery. *John Wiley&Sons, Inc.*, pp. 1-29, New Jersey.
- Jabbari, M., Gharib, F., 2012. Solvent dependence on antioxidant activity of some water-insoluble flavonoids and their cerium(IV) complexes. *Journal of Molecular Liquids*, Sayı 168, Sf. 36–41.
- More, S. V., Sastry, M. N. V., Yao, C. F., 2006. Cerium (IV) ammonium nitrate

(CAN) as a catalyst in tap water: A simple, proficient and green approach for the synthesis of quinoxalines., *Green Chemistry*, 8, 91–95.

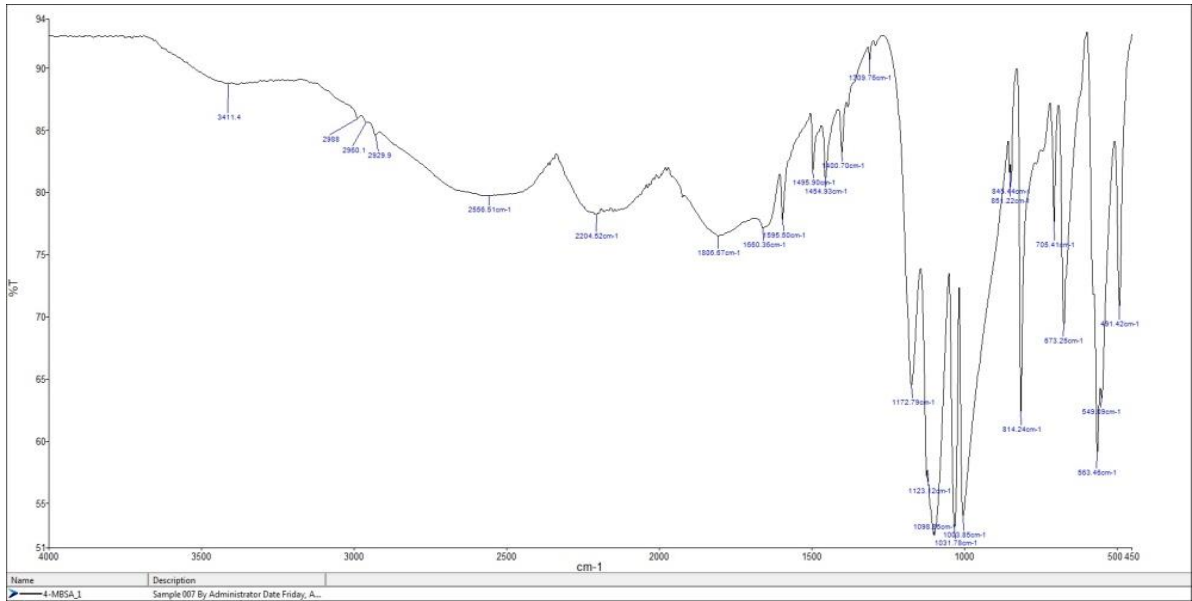
- Basan, S., 2001. Polimer Kimyası, Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları, Sivas 367.
- Esirgen, 2007. Kitosan Mikrokürelerden Etkin Madde Salımını Etkileyen Parametrelerin İncelenmesi, Ankara Üniversitesi
- Gürsoy, A. Z., 2004. Farmasötik Teknoloji, Temel Konular ve Dozaj Şekilleri, Kontrollü Salım Sistemler Derneği Yayınlar, İstanbul
- Jing Jiang, Xiaodi Pan, Jinxin Cao, Jianlin Jiang, Daoben Hua, Xiulin Zhu, 2012. "Synthesis and property of chitosan graft copolymer by RAFT polymerization with tosylic acid–chitosan complex", *International Journal of Biological Macromolecules*,
- Bulgakov, R. G. ve Kinzyabaeva, Z. S., 2012. A new application of cerium(IV) ammonium nitrate $[(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_3]$ in fullerene chemistry free radical alkoxylation of C60 fullerene on reaction with primary alcohols, *Tetrahedron Letters* Sayı 53 Sf. 5781–5783.
- Jabbari, M., Gharib, F., 2012. Solvent dependence on antioxidant activity of some water-insoluble flavonoids and their cerium(IV) complexes. *Journal of Molecular Liquids*, Sayı 168, Sf. 36–41.
- Saraç, A. S., 1999. Redox Polymerization, *Progress Polymer Science*, Cilt 24, Sayı 8, Sf. 1149-1204.
- More, S. V., Sastry, M. N. V., Yao, C. F., 2006. Cerium (IV) ammonium nitrate (CAN) as a catalyst in tap water: A simple, proficient and green approach for the synthesis of quinoxalines., *Green Chemistry*, 8, 91–95.
- Mahadevaiah, T. D., 2008. Polymerization of Acrylonitrile Initiated by Cerium(IV)-Oxalic Acid Redox System: A Kinetic Study. *Journal of Applied Polymer Science*. Sayı 108, Sf. 1667–1674.
- Kılıçay Ebru, Çakmaklı, Birten, Hazer, Baki, Denkbaş, Emir Baki, Açıkgöz, Bektaş, "Acetylsalicylic Acid Loading and Release Studies of the PMMA-g-Polymeric Oils/Oily Acids Micro and Nanospheres" *Journal of Applied Polymer Science* 119, 1610–1618 (2011).

EKLER

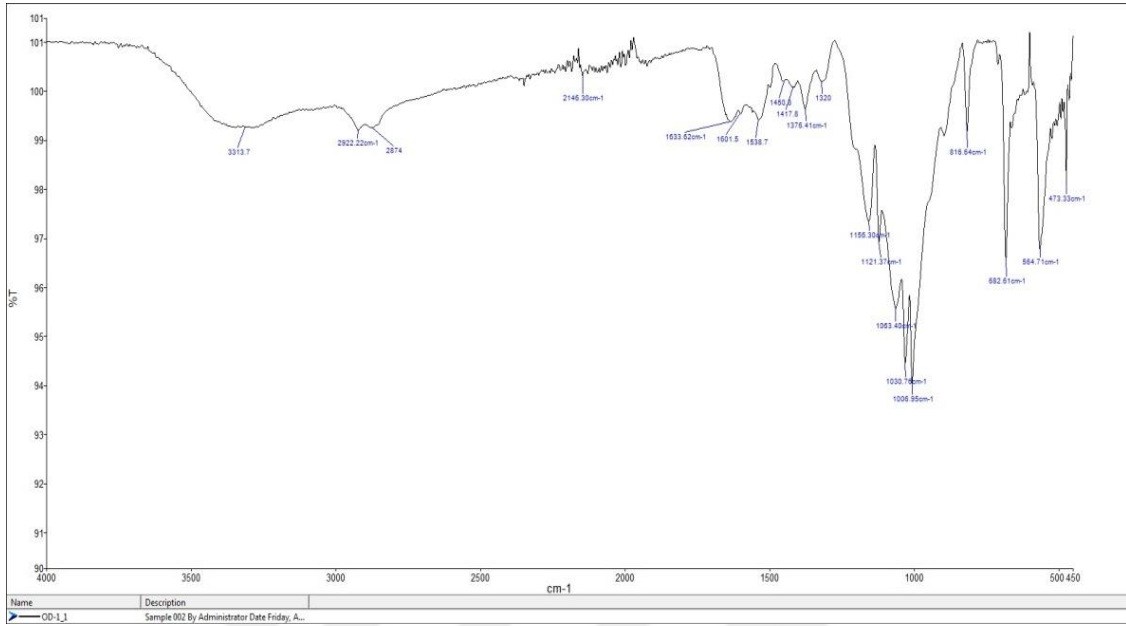
FT-IR SPEKTURUMU



EK 1- Şekil 4.6. Kitosanın FTIR spektrumu.



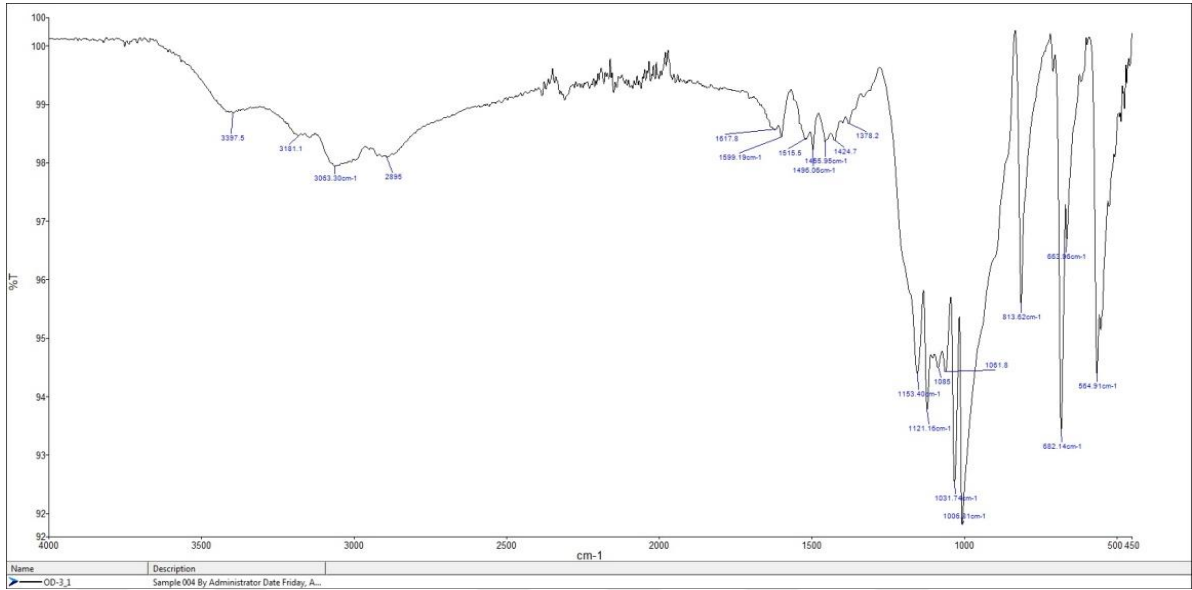
EK 1- Şekil 4.7. MBSA FTIR spektrum.



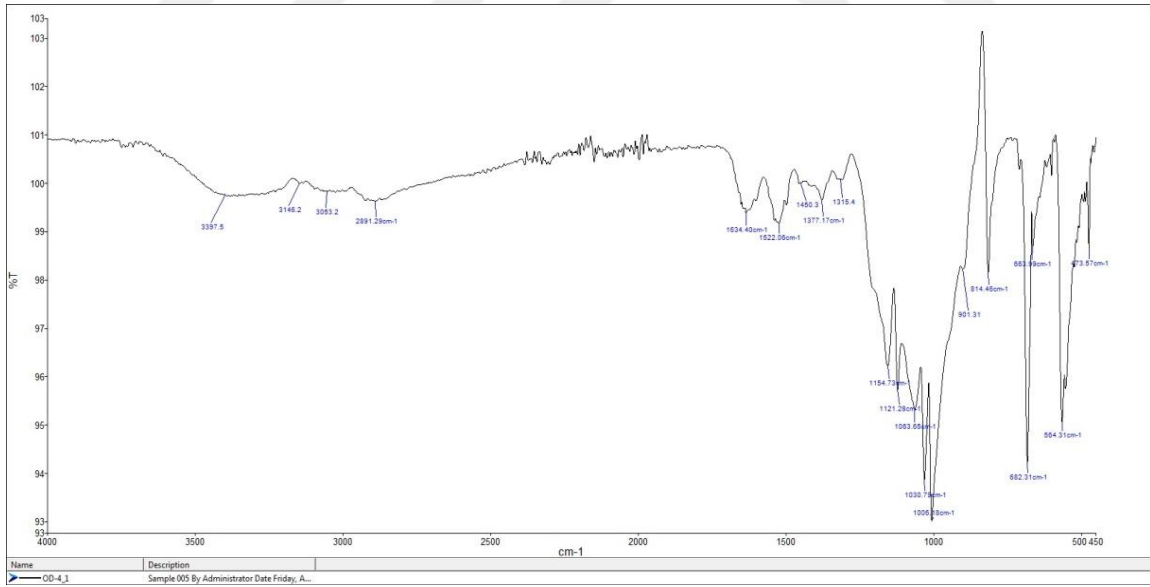
EK 1- Şekil 4.8. Kitosan-Mbsa (Deney no: OD-1) FTIR spektrum.



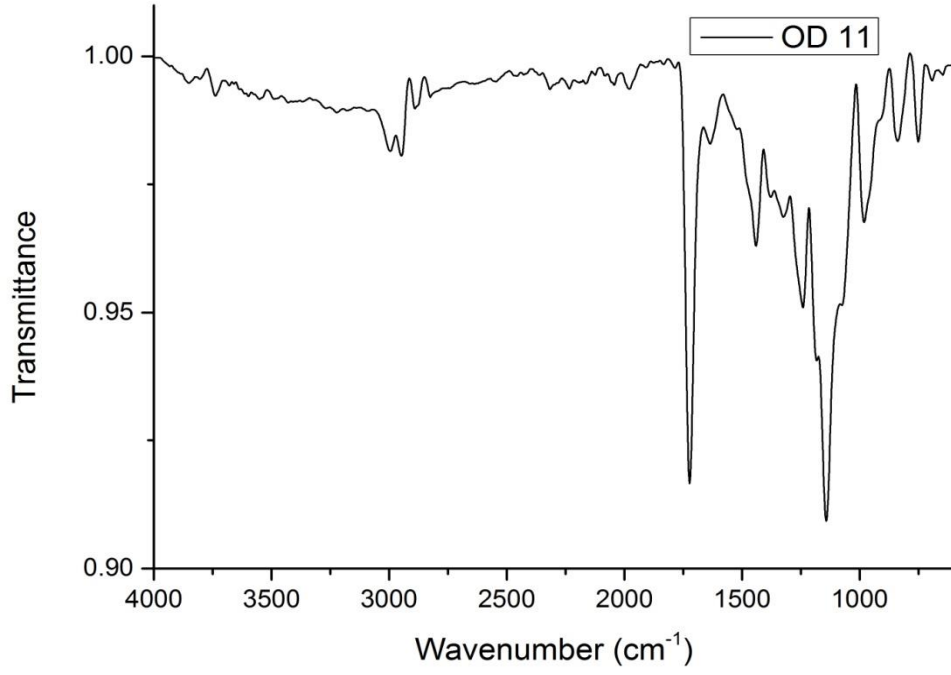
EK 1- Şekil 4.9. Kitosan-Mbsa (Deney no: OD-2) FTIR spektrum.



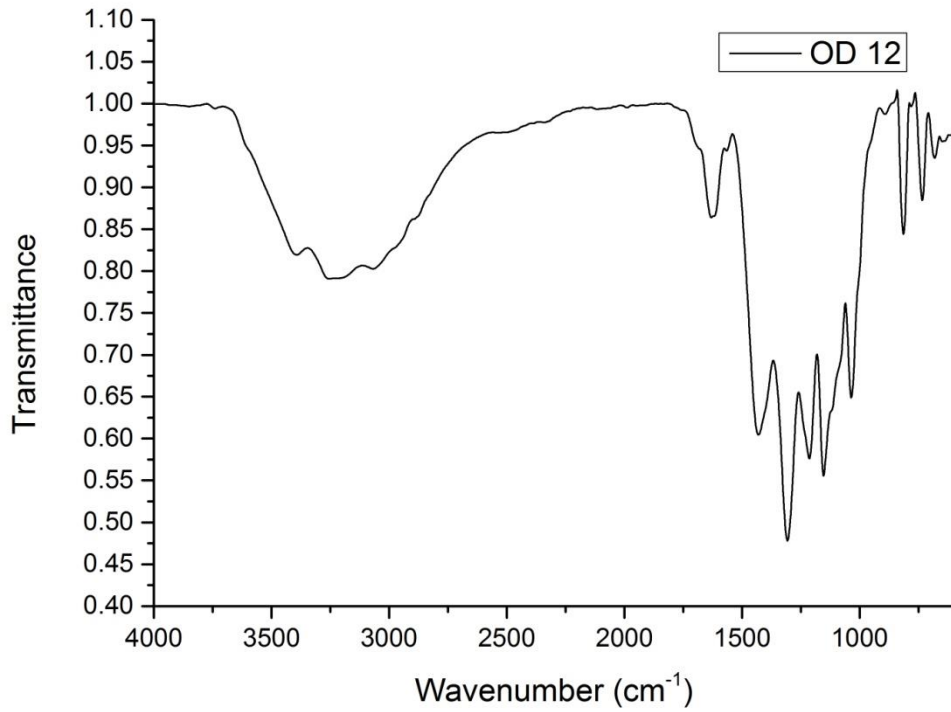
EK 1- Şekil 4.10. Kitosan-Mbsa (Deney no: OD-3) FTIR spektrum.



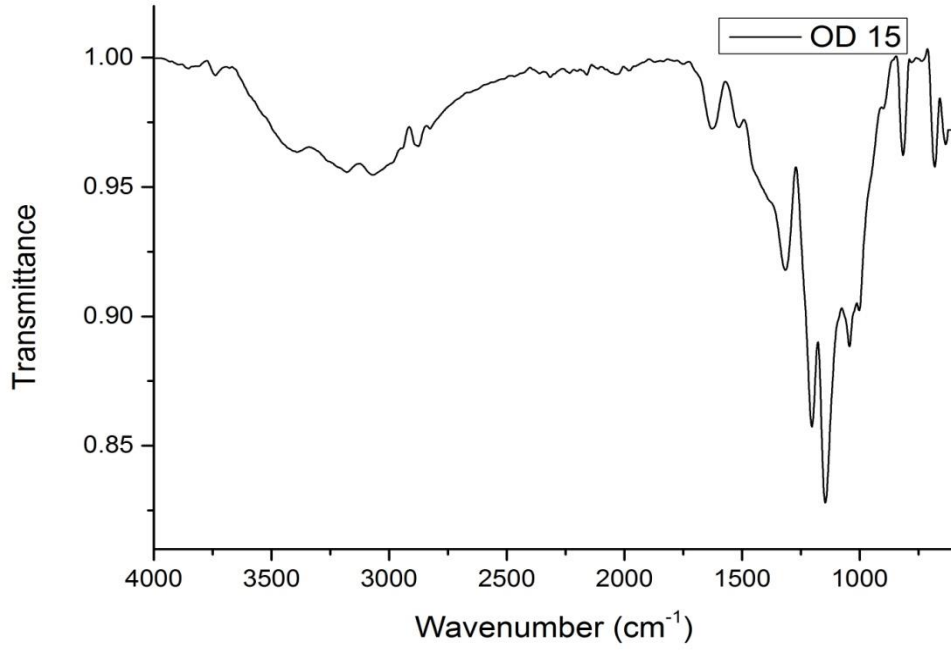
EK 1- Şekil 4.11. Kitosan Mbsa (Deney no: OD-4) FTIR spektrum.



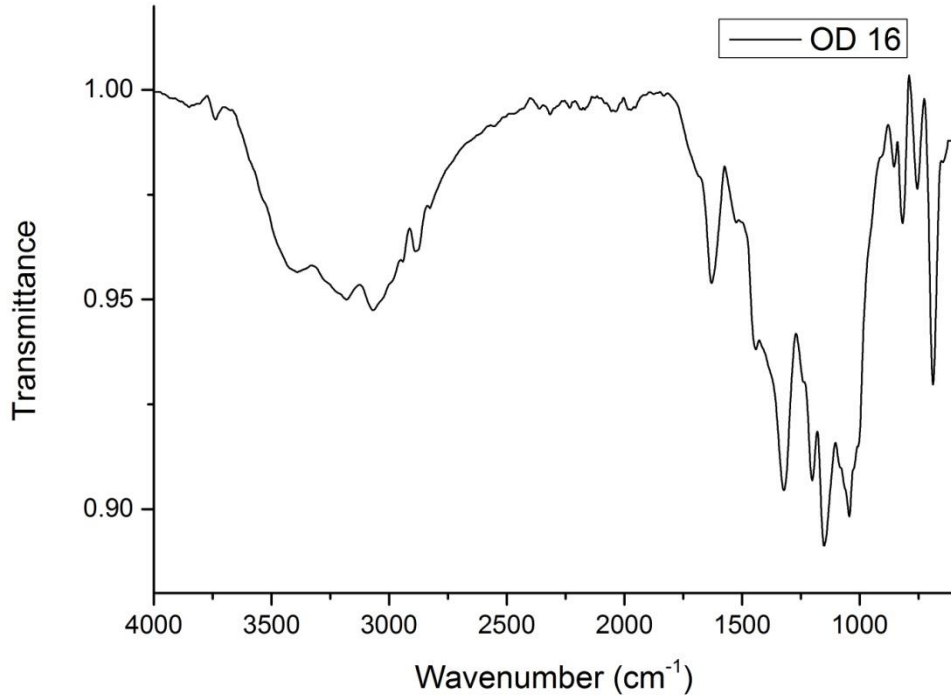
EK 1- Şekil 4.12. Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-11) FT-IR spektrum



EK 1- Şekil 4.13. Kitosan-g-PS (Deney no: OD-12) FT-IR spektrum



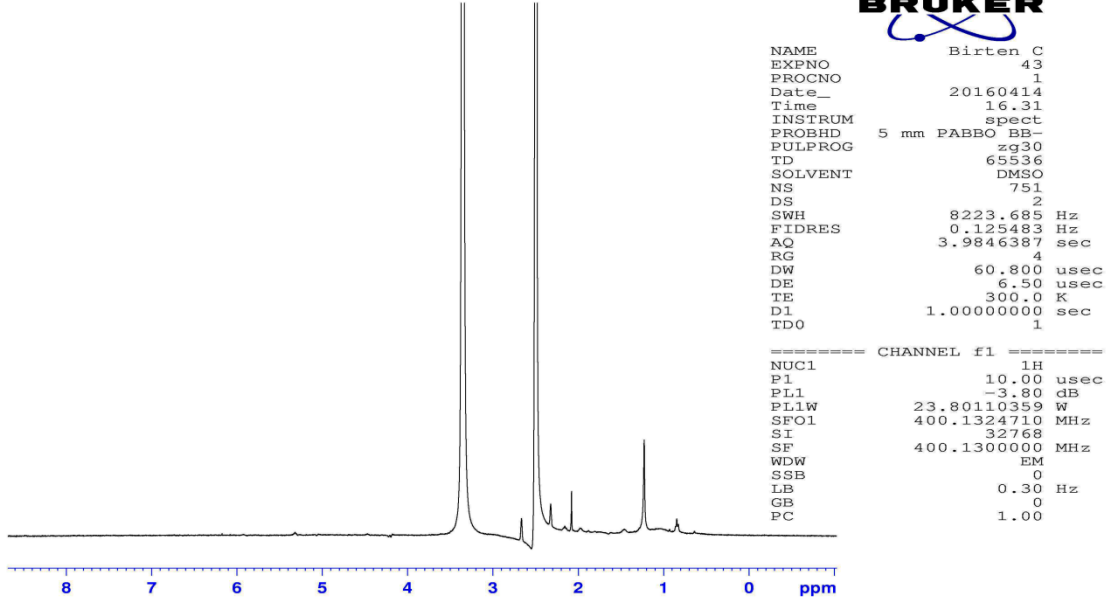
EK 1- Şekil 4.14. Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-15) FT-IR spektrum



EK 1- Şekil 4.15. Kitosan-g-PS (Deney no: OD-16) FT-IR spektrum

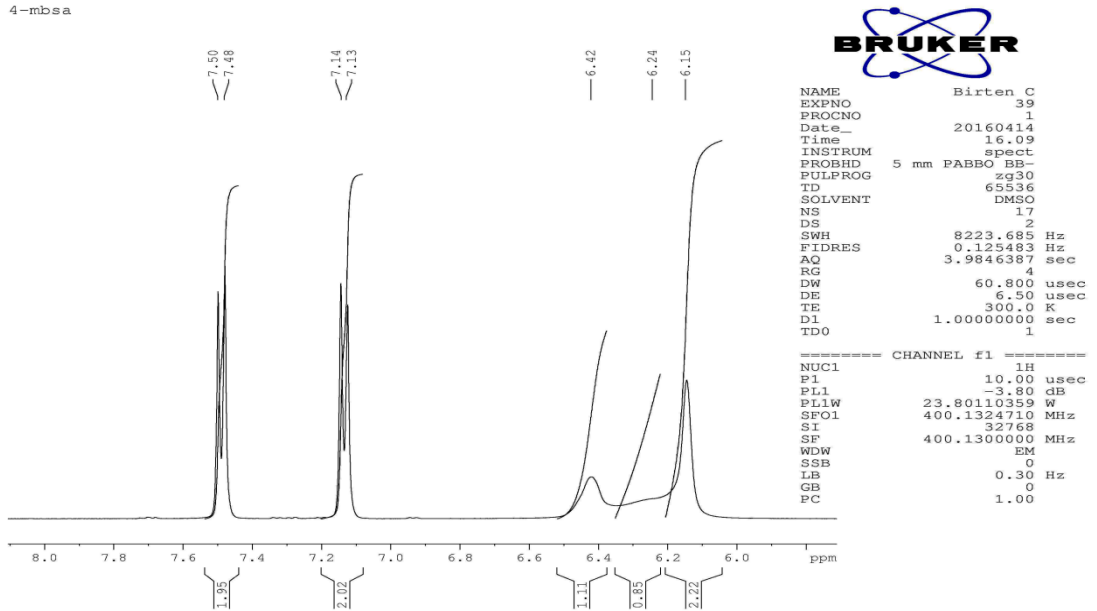
NMR Spektümları

CHITOSAN



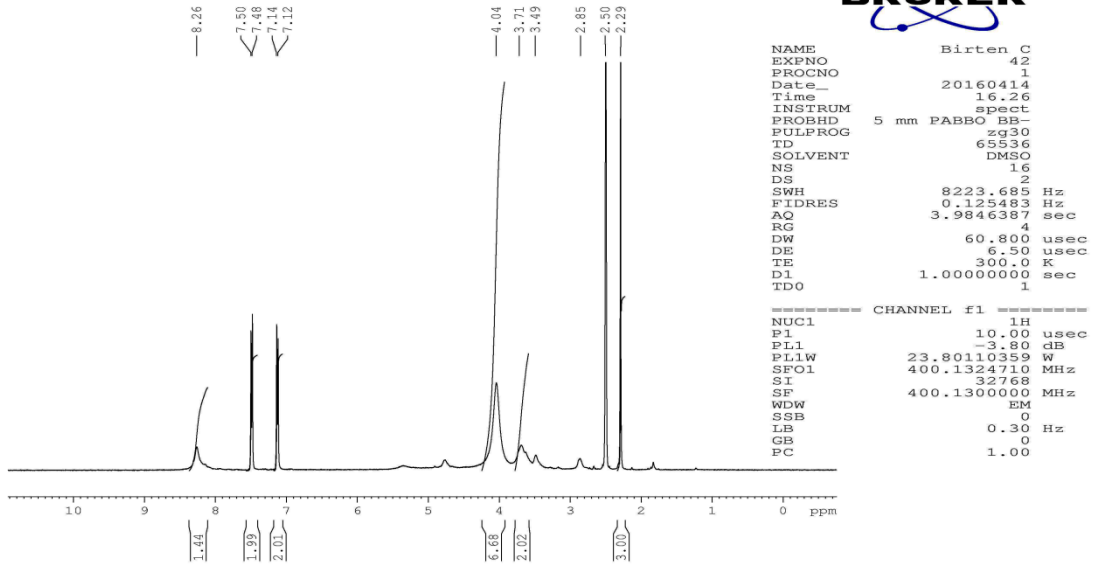
EK 2- Şekil 4.16. Kitosanın NMR spektrumu

4-mbsa



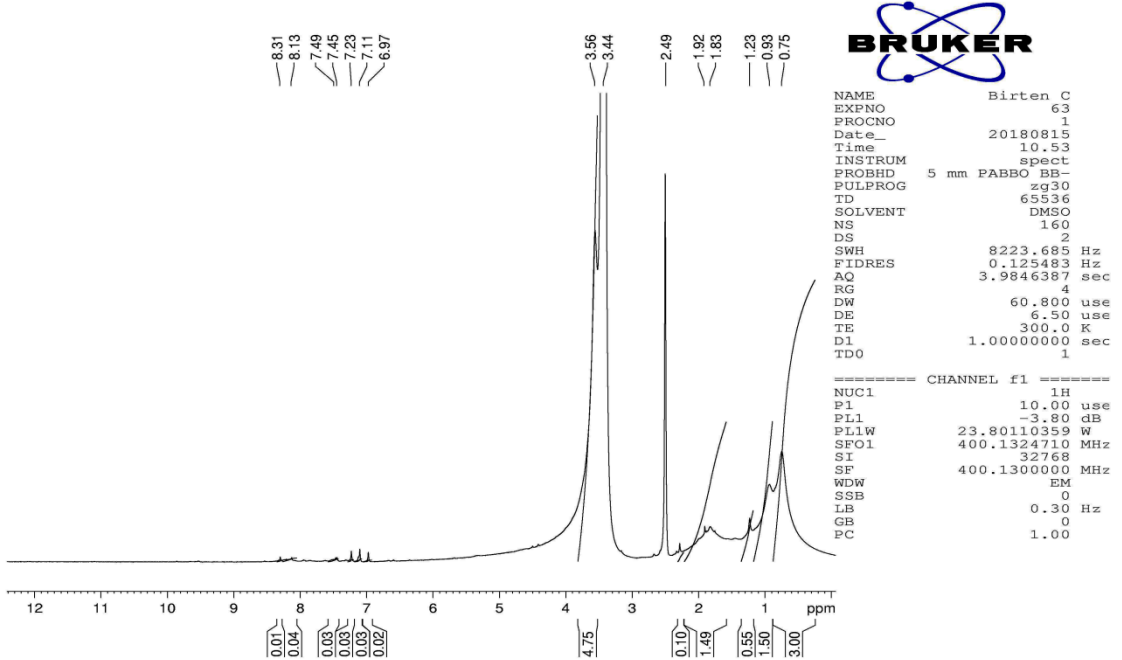
EK 2- Şekil 4.17. MBSA NMR spektrumu

OD-3



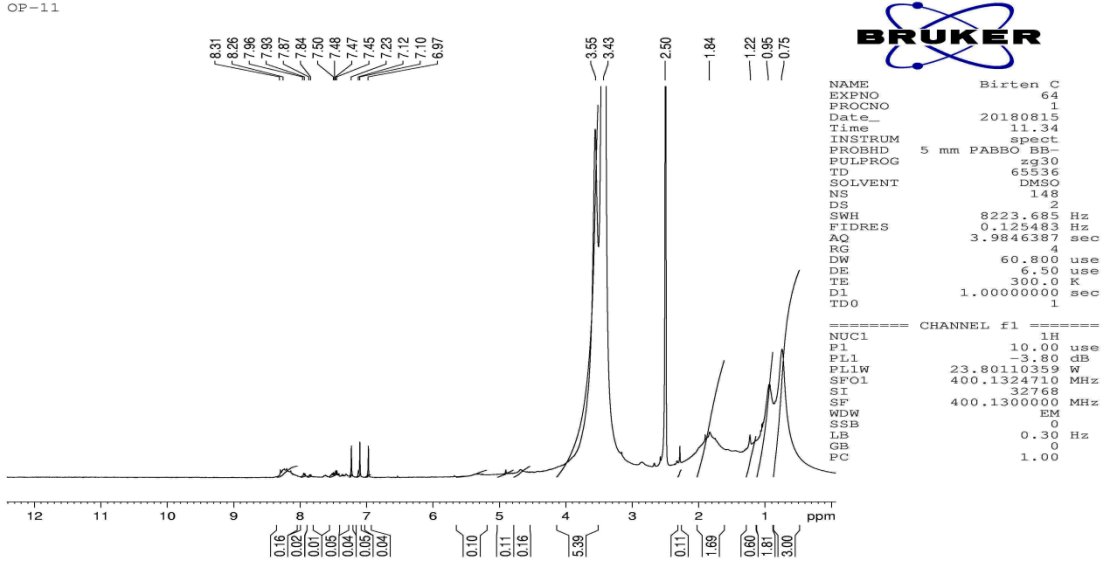
EK 2- Şekil 4.18. Kitosan-MBSA (Deney no: OD-3) NMR spektrumu

OP-9



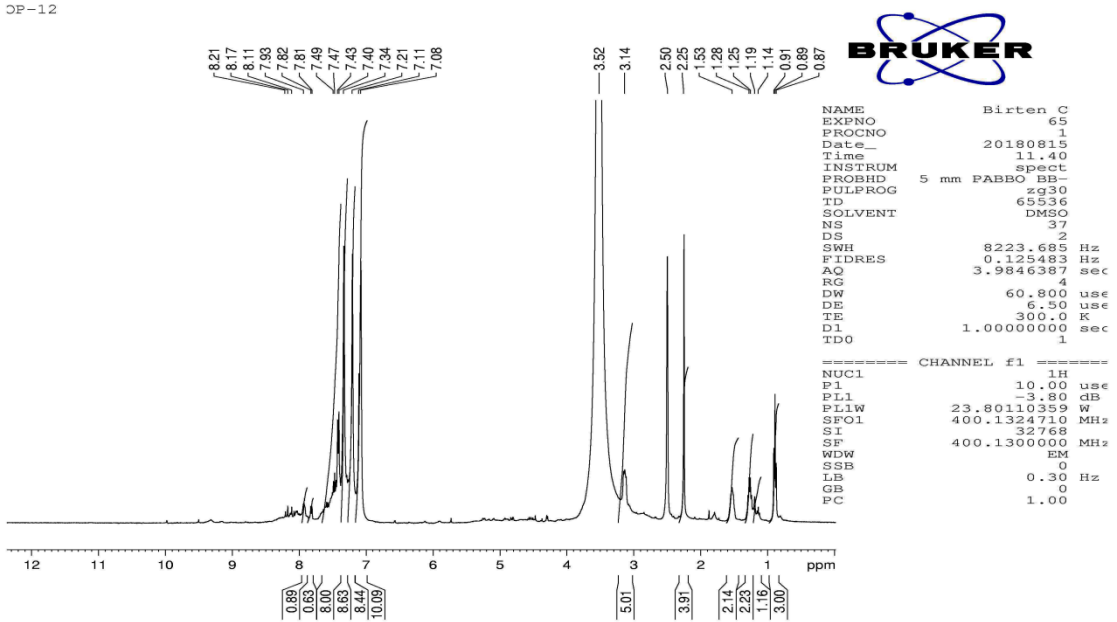
EK 2- Şekil 4.19. Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-9) H1 NMR spektrumu

OP-11



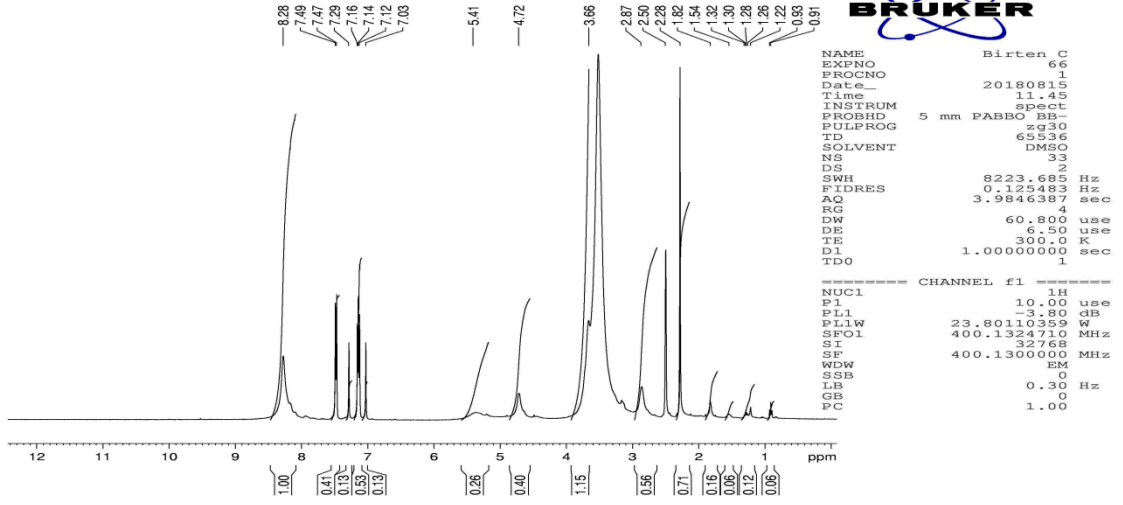
EK 2- Şekil 4.20. Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-11) H1 NMR spektrum

OP-12



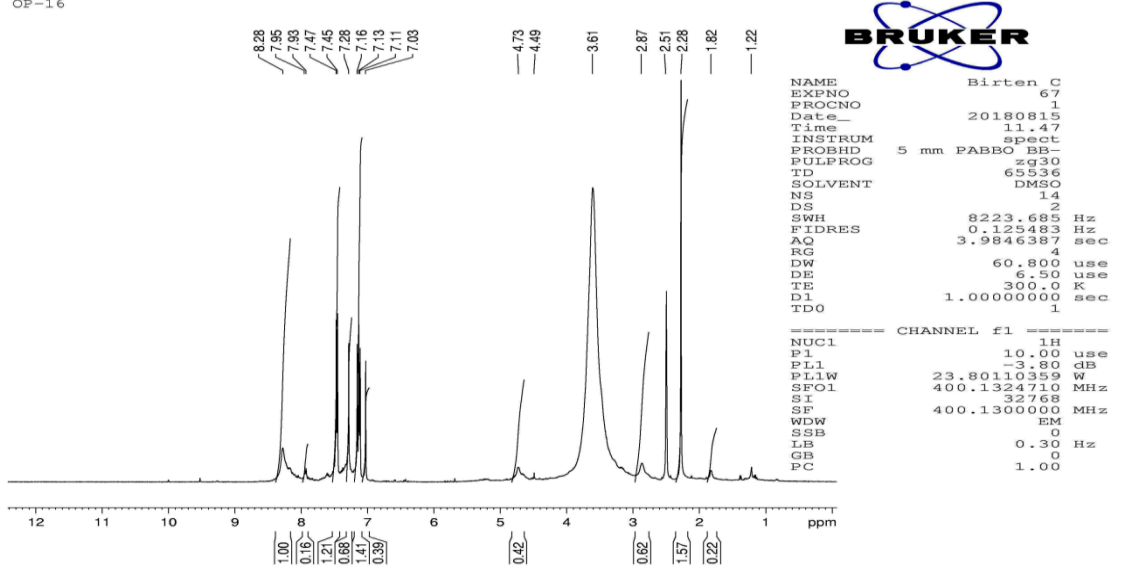
EK 2- Şekil 4.21. Kitosan-g-PS (Deney no: OD-12) H1 NMR spektrum

OP-15



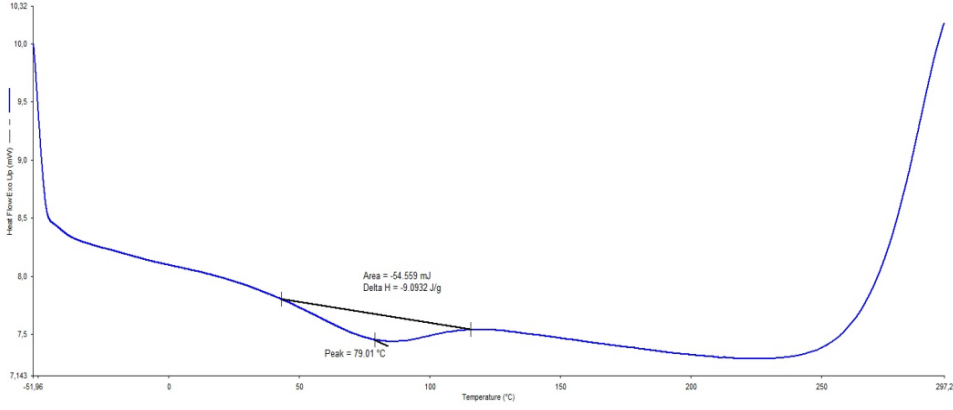
EK 2- Şekil 4.22. Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-15) H1 NMR spektrum

OP-16

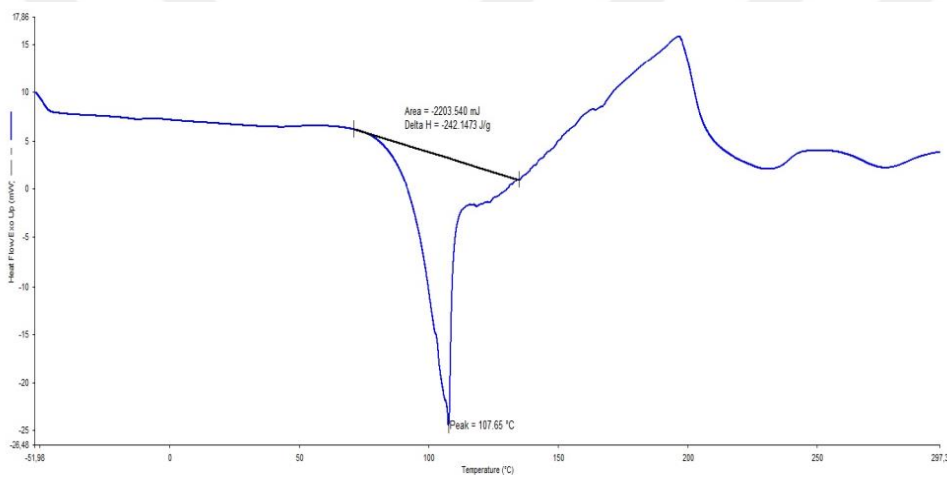


EK 2- Şekil 4.23. Kitosan-g-PS (Deney no: OD-16) H1 NMR spektrum

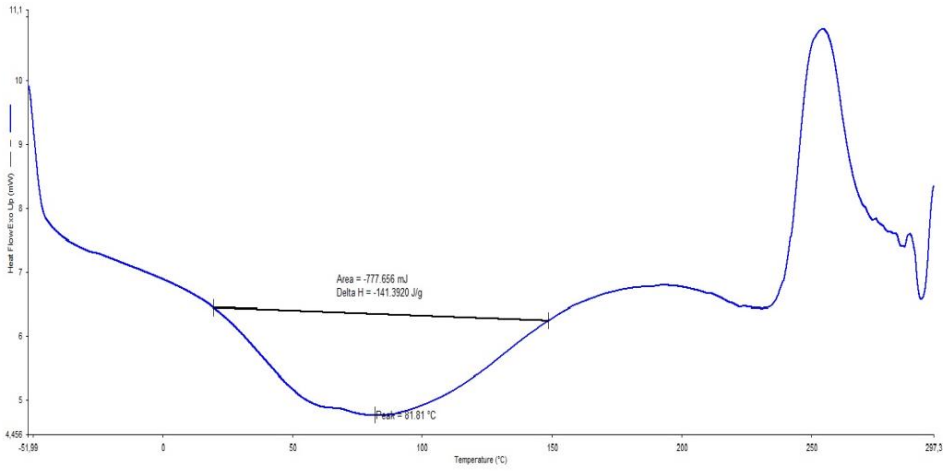
DSC ANALİZLERİ



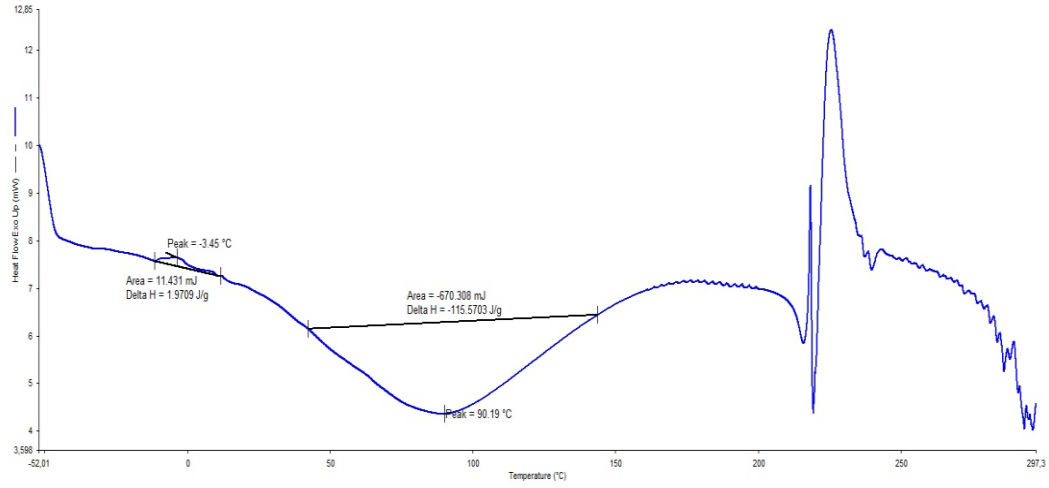
EK 3- Şekil 4.24. Kitosanın DSC termogram (2.cekim)



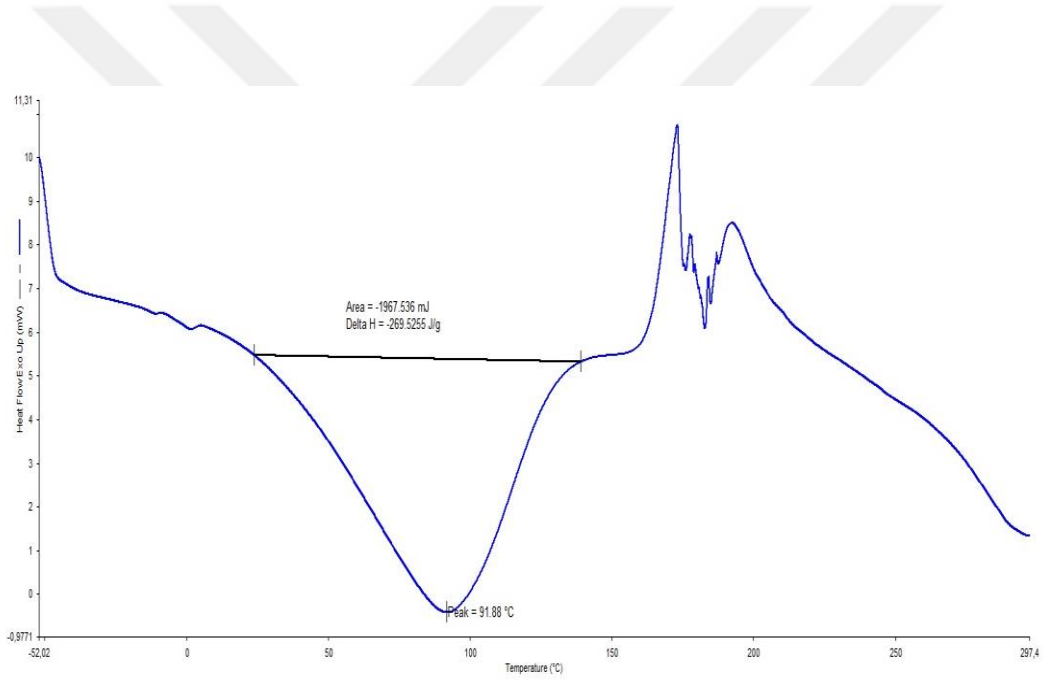
EK 3- Şekil 4.25. MBSA DSC termogram (1.cekim).



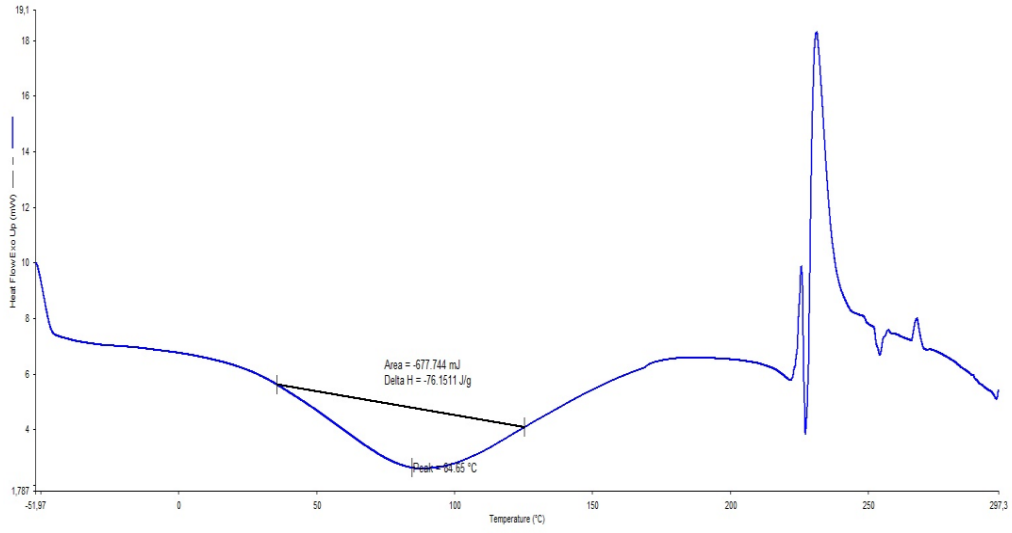
EK 3- Şekil 4.26. Kitosan-Mbsa (Deney no: OD-1) DSC termogram (1.cekim).



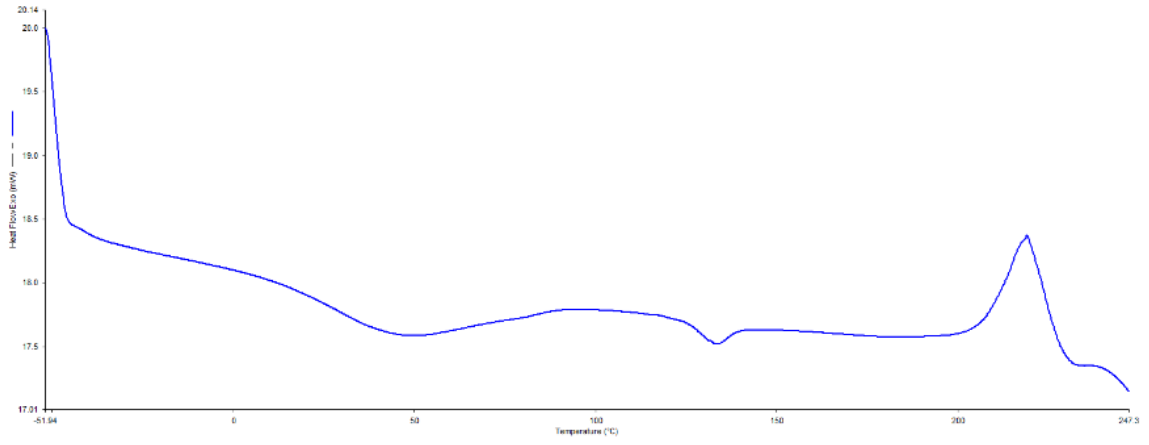
EK 3- Şekil 4.27. Kitosan-Mbsa (Deney no: OD-2) DSC termogram (1.cekim).



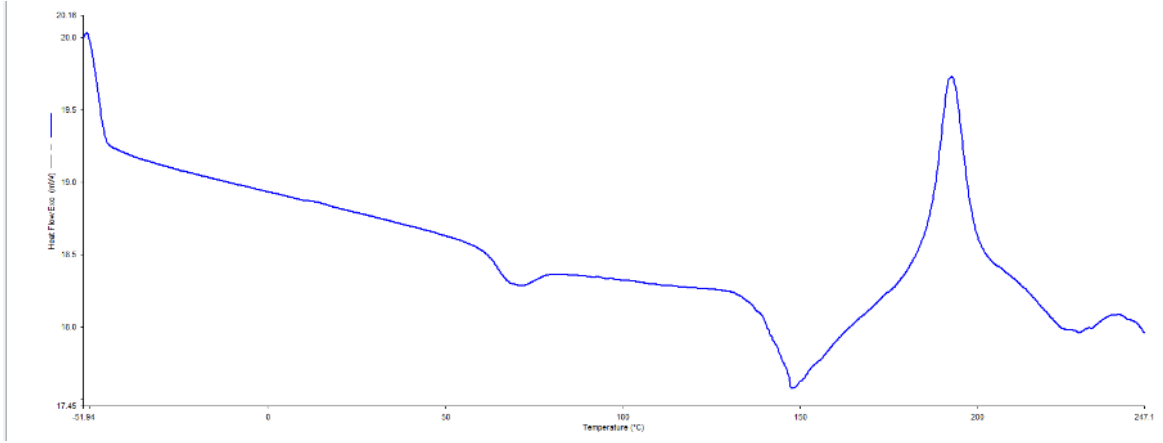
EK 3- Şekil 4.28. Kitosan-Mbsa (Deney no: OD-3) DSC termogram (1.cekim).



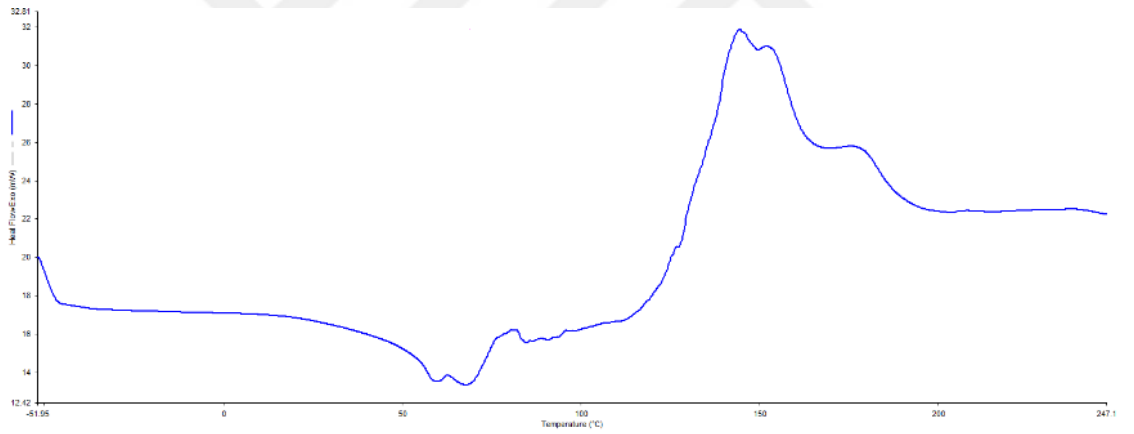
EK 3- Şekil 4.29. Kitosan-Mbsa (Deney no: OD-4) DSC termogram (1.cekim).



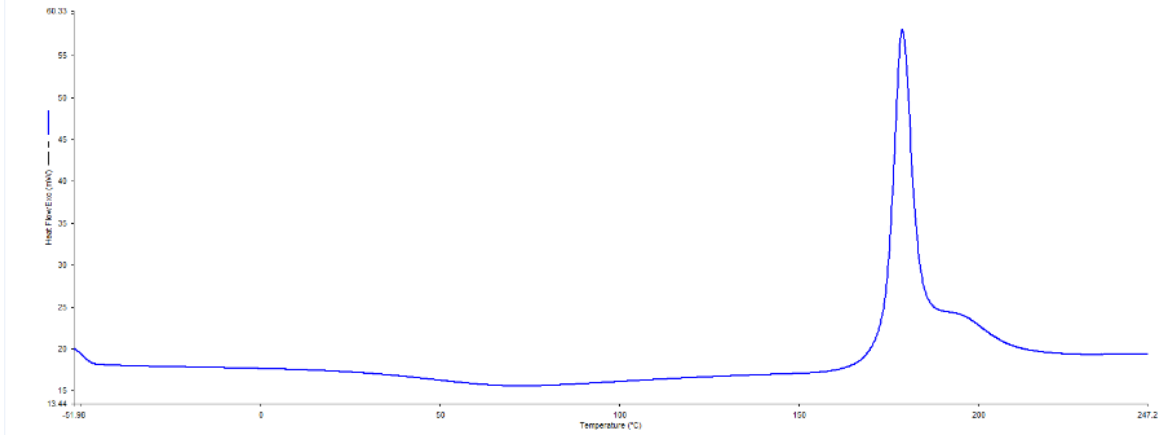
EK 3- Şekil 4.30. Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-9) DSC termogram



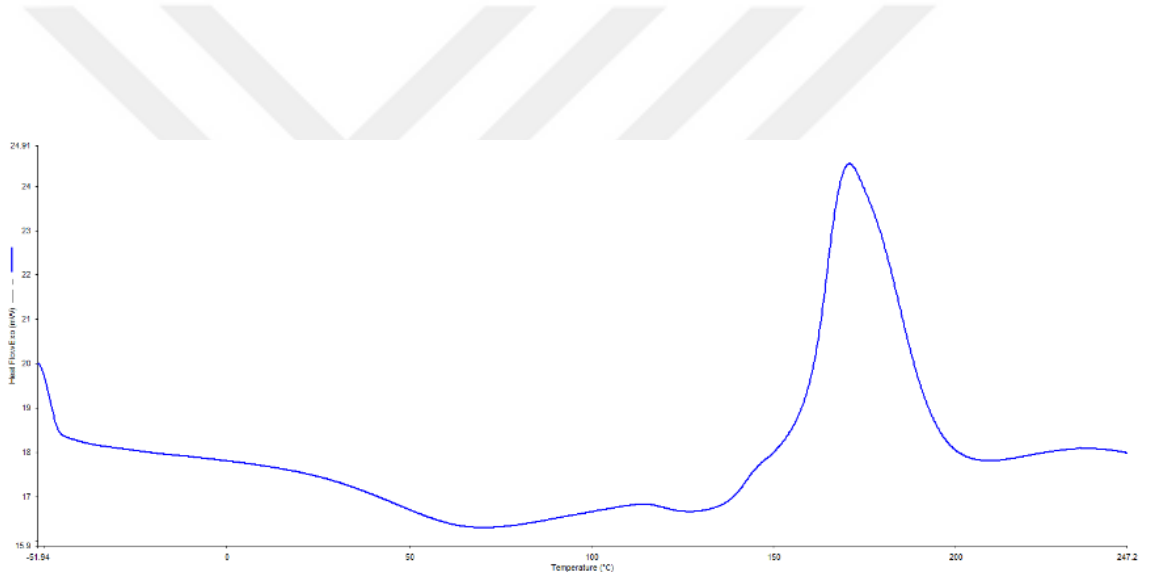
EK 3- Şekil 4.31. Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-11) DSC termogram



EK 3- Şekil 4.32. Kitosan-g-PS (Deney no: OD-12) DSC termogram

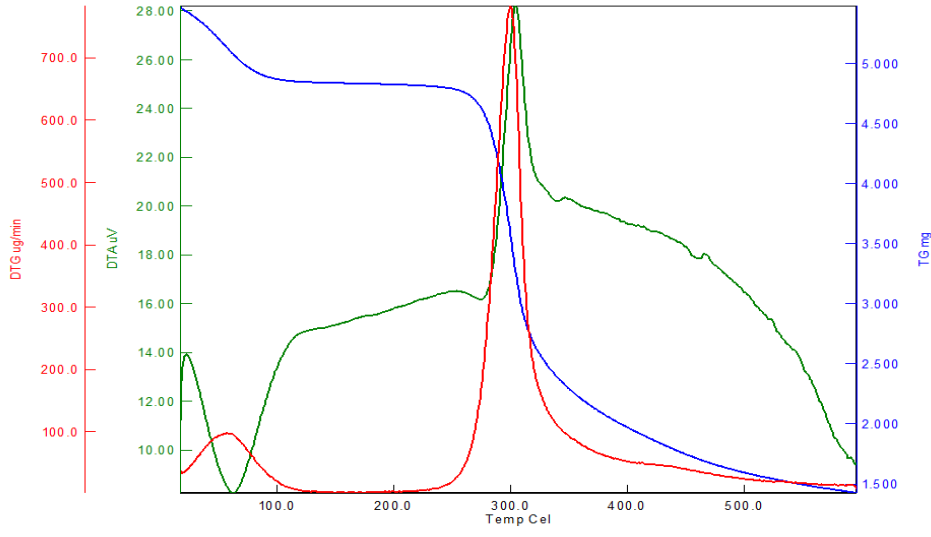


EK 3- Şekil 4.33. Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-13) DSC termogram

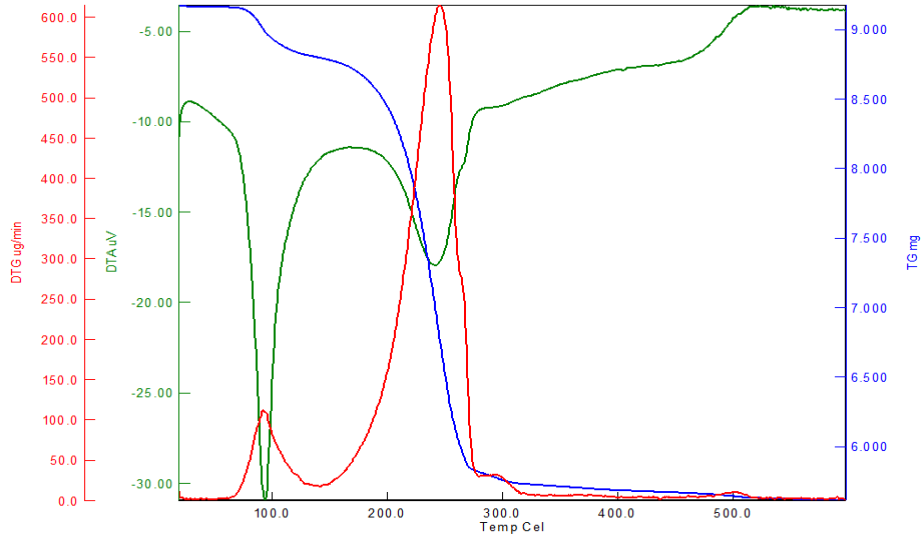


EK 3- Şekil 4.34. Kitosan-g-PS (Deney no: OD-16) DSC termogram

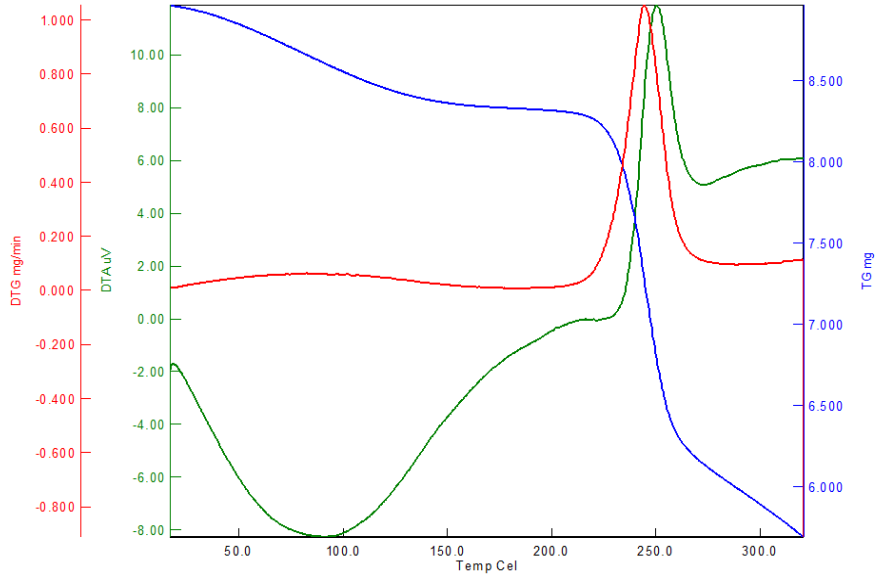
TGA ANALİZ SONUÇLARI



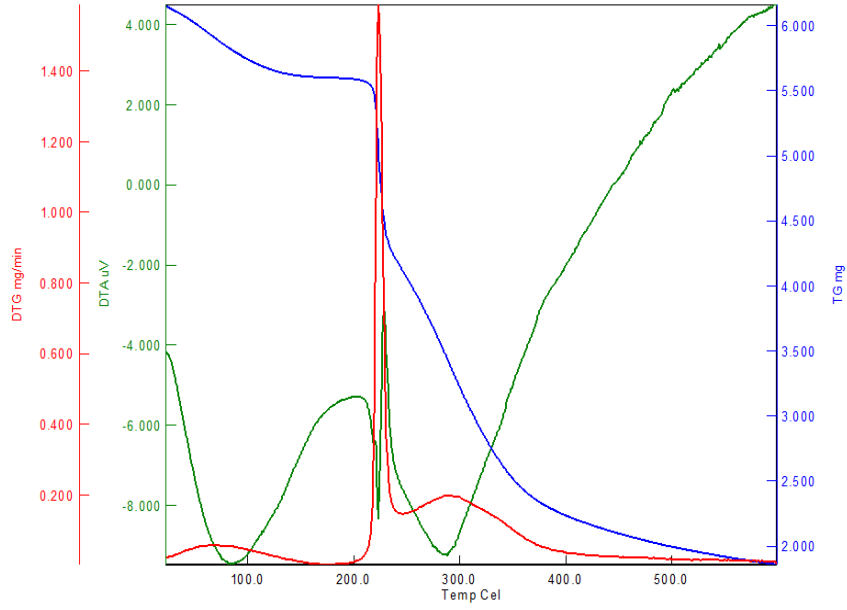
EK 4- Şekil 4.35. Kitosannın TGA eğrileri.



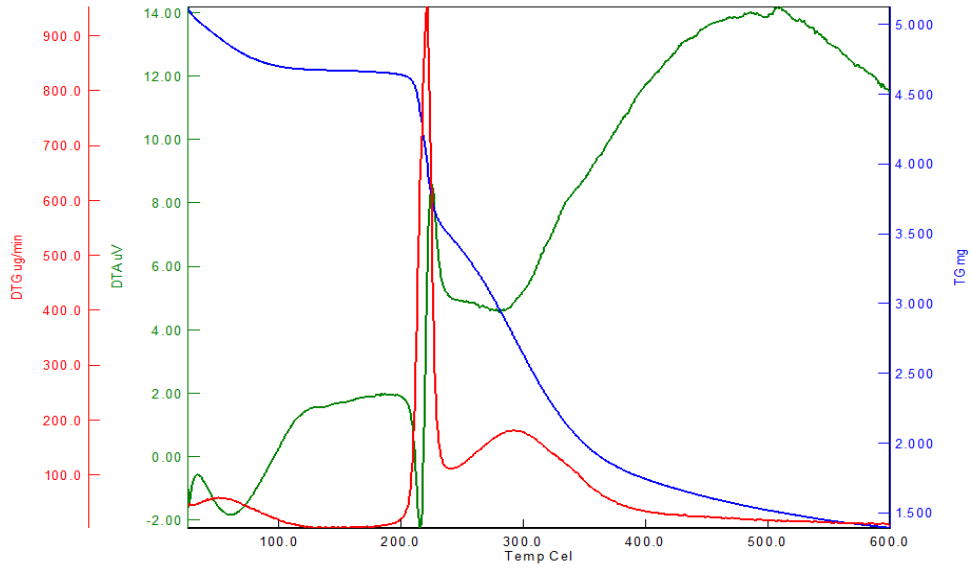
EK 4- Şekil 4.36. MBSA TGA eğrileri.



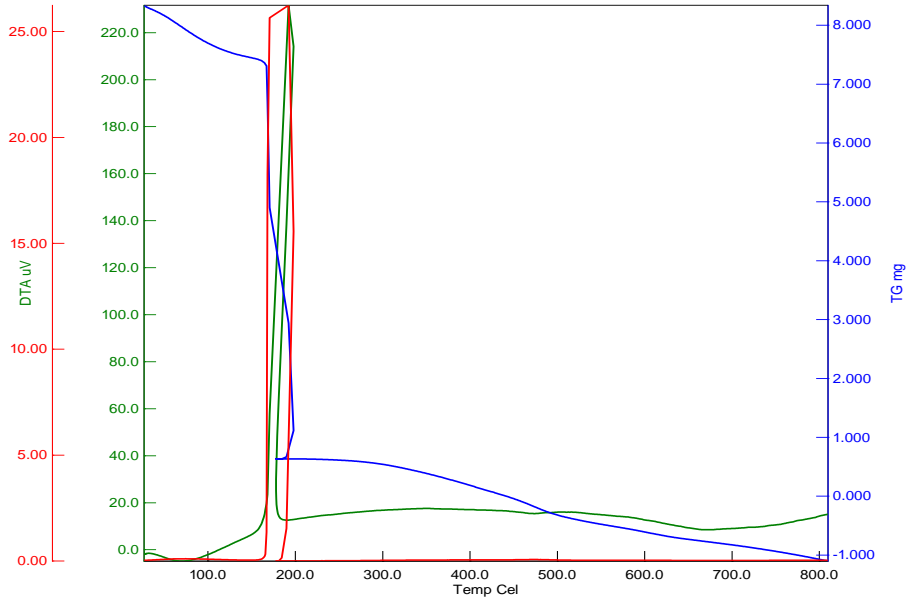
EK 4- Şekil 4.37. Kitosan-Mbsa (Deney no: OD-1) TGA eğrileri



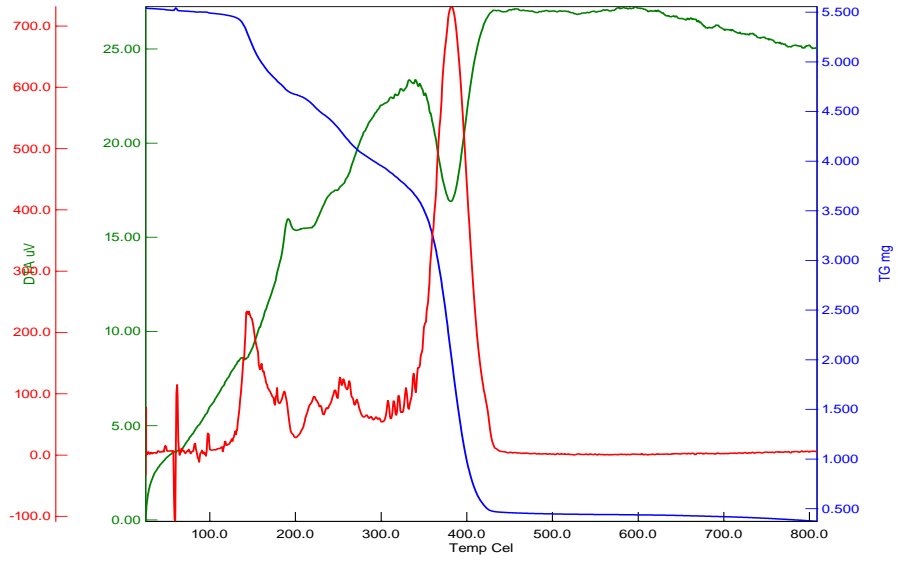
EK 4- Şekil 4.38. Kitosan-Mbsa TGA Eğrileri (Deney no: OD-2)



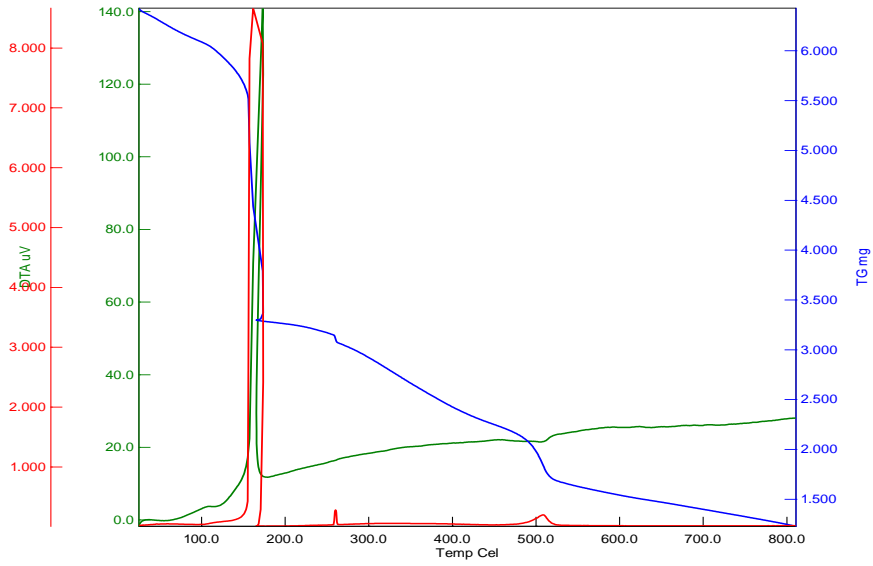
EK 4-Şekil 4.39. Kitosan-Mbsa (Deney no: OD-4) TGA eğrileri



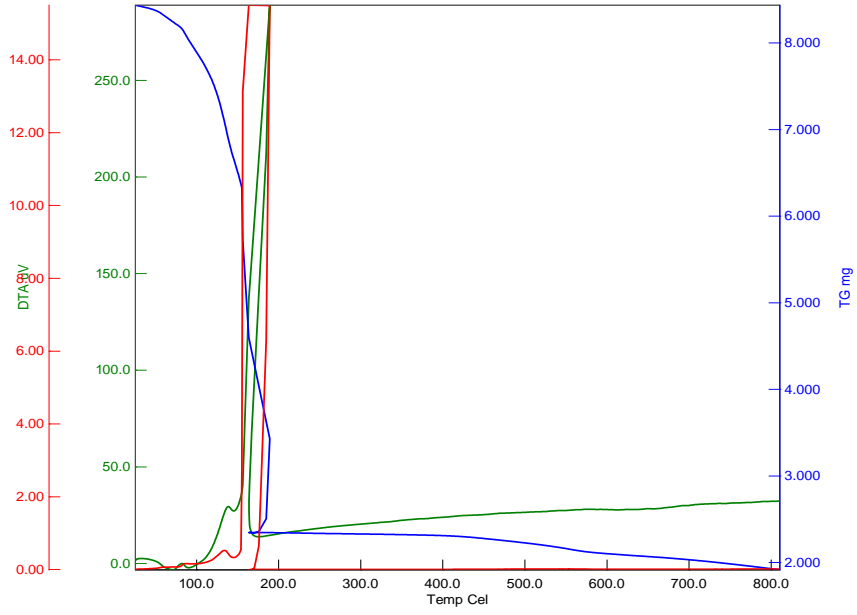
EK 4-Şekil 4.40. Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-9) TGA eğrileri



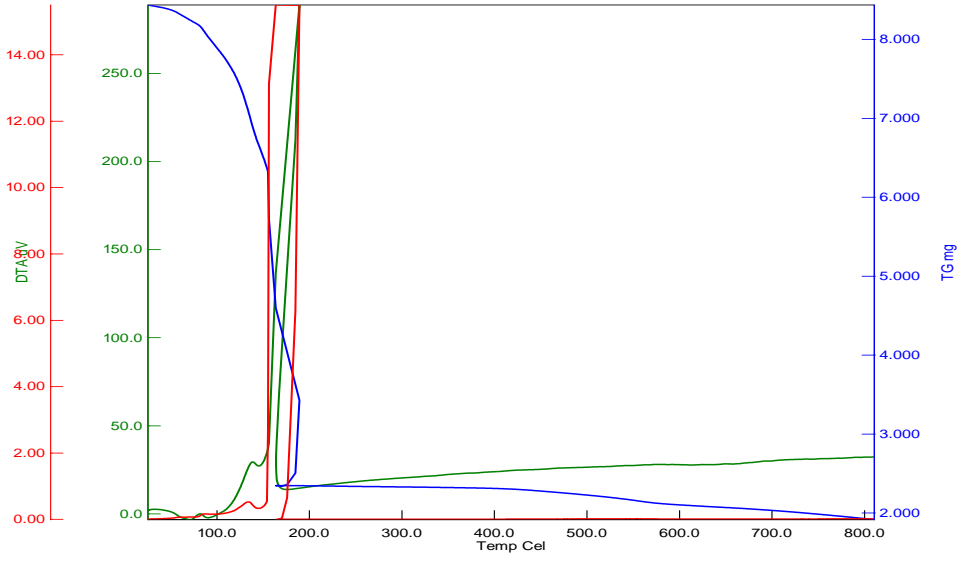
EK 4- Şekil 4.41. Kitosan-g-PMMA (Deney no: OD-11) TGA eğrileri



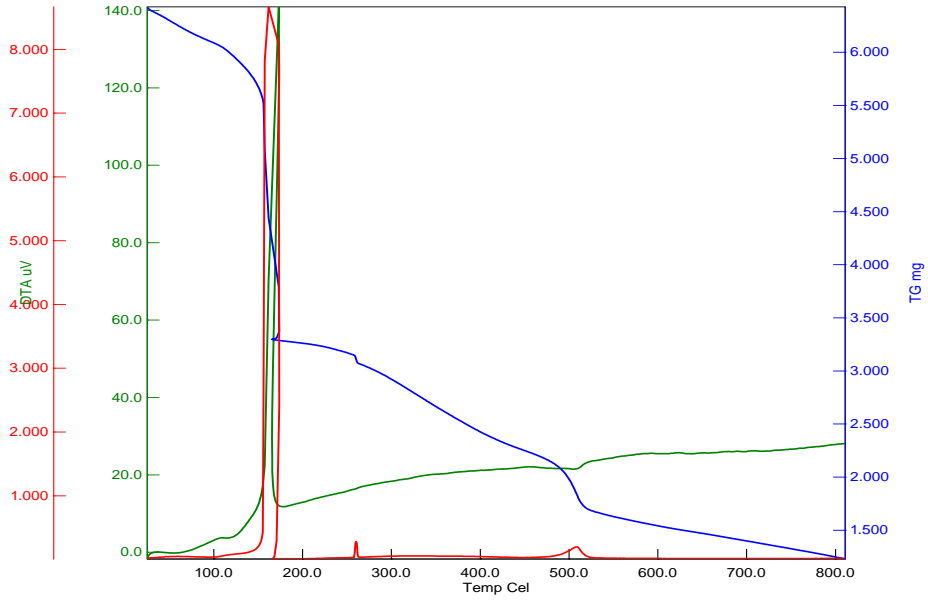
EK 4-Şekil 4.42. Kitosan-g-PS (Deney no: OD-12) TGA eğrileri



EK 4- Şekil 4.43. TGA eğrileri (Deney no: OD-13)



EK 4- Şekil 4.44. Kitosan-g-PMMA(OD-15) TGA Eğrileri



EK 4- Şekil 4.45. Kitosan-g-PS(Deney no: OD-16) TGA eğrileri

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı :Özge DANIŞ
Doğum Yeri ve Yılı : ÇİLİMLİ/16.05.1992



<u>Eğitim Durumu</u>	<u>Yıl</u>
Lise :Muğla Turgutreis Lisesi	2010
Lisans : Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi/ Kimya Bölümü	2014
Yüksek Lisans : Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi/ Malzeme Teknolojileri A.B.D	2017

<u>Çalıştığı Kurum / Kurumlar</u>	<u>Yıl</u>
1- Şekerbank T.A.Ş / Yetkili Yardımcısı	
2- SÜTOFİS GIDA MAM A.Ş / Kimyager	2014/2015
3- Özel Ahsem Sağlık Meslek Lisesi/ Kimya öğretmeni	2016/2017 2017/2018
4- Açık Özel Eğitim Kurumu /Kimya öğretmeni	2018/2019

