



**Doksorubisin ve 5-Florourasil'in Kimyasal İlgililik Profilleri,  
Moleküler Baskılanması, Nanopartiküllerin hazırlanması,  
Karakterizasyonu ve İlaç Salım Davranışları**

**Chemical Affinity Profiles, Molecular Imprinting,  
Preparation of Nanoparticles, Characterization and Drug  
Release Behaviors of Doxorubicin and  
5-Fluorouracil**

**LALEH TALAVAT**

**Prof. Dr. ALİ GÜNER**

**Tez Danışmanı**

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Kimya Anabilim Dalı için Öngördüğü

Doktora Tezi olarak hazırlanmıştır.

2017

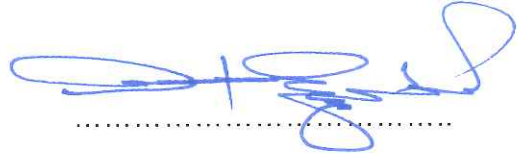
Beni ben yapan, en kıymetlilerim, en büyük destekçilerim canım anneme ve babama,  
Canımın içi kardeşlerime

LALEH TALAVAT' un hazırladığı "Doksorubisin ve 5-Florouasil'in Kimyasal İlgü Profilleri ve Moleküler Baskılanması, Nanopartiküllerin, Karakterizasyonu ve İlaç salım Davranışları" adlı bu çalışma aşğıdaki jüri tarafından KİMYA ANABİLİM DALI' nda DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Murat ŞEN  
Başkan



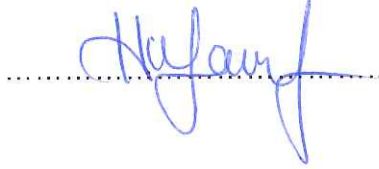
Prof. Dr. Ali GÜNER  
Danışman



Prof. Dr. Arzu ERSÖZ  
Üye



Prof. Dr. Handan YAVUZ  
Üye



Prof. Dr. Mehmet SAÇAK  
Üye



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından DOKTORA TEZİ olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Menemşe Gümüşderelioğlu  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanması zorunlu metinlerin yazılı izin alarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.  
(Bu seçenikle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, tezinin arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir.)
- Tezimin/Raporumun 10.10.2020 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.  
(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı ve ya tamamının fotokopisi alınabilir)
- Tezimin/Raporumun ..... tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum, ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.
- Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi

12 / 10 / 2017

(imza)

Öğrencinin Adı Soyadı

Laleh Talavat

## ETİK

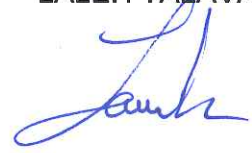
Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimler Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada:

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

Beyan ederim.

29/09/2017

LALEH TALAVAT



## ÖZET

# **Doksorubisin ve 5-Florourasil Kimyasal İlgı Profilleri, Moleküler Baskılanması, Nanopartikullerin hazırlanması, Karakterizasyonu ve İlaç Salım Davranışları**

**LALEH TALAVAT**

DOKTORA, Kimya Bölümü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali GÜNER

Eylül 2017, 114 sayfa

İlaç-monomer-çözücü arasındaki etkileşim dinamikleri ve bileşenlerinin termodinamik hesaplamaları moleküler baskılamanın (MIP) ve kontrollü ilaç salımının temelidir. Bileşenlerin kohezif enerji yoğunluğu ve çözünürlük parametreleri, ( $\delta_d$ ,  $\delta_p$ ,  $\delta_h$ ) istenen profilin önemli bir özelliğidir. Kimyasal yapılar arasındaki yüksek kimyasal ilgi, kontrollü salımın daha zor olmasına neden olurken, düşük kimyasal ilgi ise anlık/hızlı salıma neden olur.

İki antikanser etken maddesi hedef molekül olarak seçilerek moleküler baskılama çalışmasında, Doksorubisin MWCNT ile, 5-Florourasil ise  $Fe_3O_4$  ile ve herbir yapı için iki ayrı monomer kullanarak moleküler baskılama gerçekleştirilmiştir (MIP). İki ilaç ile MIP'de kullanılacak monomerlerin belirlenmesi için, Kohezif Enerji Yoğunlukları (KEY) hesaplanmış ve Kimyasal İlgı Profilleri oluşturulmuştur. (Hansen Metodu)

Termodinamik hesaplamalara dayanarak, MIP'lerin sentezlenmesinde kullanılan Doksorubisin için en uygun monomerler olan 2-trifluorometil akrilik asit ve (hidroksietil) metakrilat; 5-Florourasil için ise 4-vinilpiridin ve akrilik asit seçilmiştir. Sentezlenmiş MIP'lerin karakterizasyonu için FTIR spektroskopisi, X-Işını kırınımı (XRD), taramalı elektron mikroskobu (SEM), elemental analiz (CHN) ve termal analiz (TGA/DSC) kullanılmıştır. Sonuçlar, MIP'lerin başarılı bir şekilde sentezlendiğini göstermiştir/kanıtlamıştır. Sentezlenmiş MIP'lerin kontrollü ilaç salımında için simüle edilmiş vücut sıvısı (SBF), pH = 5.8 ve pH = 7.4'te eser miktarlarda antikanser ilaçlarının salımının belirlenmesi amacıyla HPLC kullanılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** DOX, 5-FU, MIP oluşumu, algoritmik hesaplamalar, kimyasal ilgi, FTIR, XRD, TGA, HPLC.



## **ABSTRACT**

### **Chemical Affinity Profiles, Molecular Imprinting, Preparation of Nanoparticles, Characterization and Drug Release Behaviour of Doxorubicin and 5-Fluorouracil**

**LALEH TALAVAT**

Doctor of Philosophy, Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Ali GÜNER

September 2017, 114 pages

The interaction dynamics between drug-monomer-solvent is the backbone in the thermodynamic calculation of the molecular imprinting (MIP) and the controlled drug release (CDR) components. Cohesive energy density of components (CED)/resolution parameters ( $\delta_d$ ,  $\delta_p$ ,  $\delta_h$ ) are the important characteristic of desired profile. High chemical affinity establish some problems in controlled release, however, low chemical affinity causes instantaneous releasement. The calculations for choosing the best reactants were done based on the utilization of chemical affinity profiles (Hansen Method).

Based on the thermodynamic computational calculations, 2-trifluoromethyl acrylic acid and Hydroxyethyl methacrylate for Doxorubicin and 4-vinylpyridine and acrylic acid for 5-Fluorouracil, were chosen as optimal monomers to synthesize MIPs. In order to increase the release efficiency, these polymers have been imprinted on MWCNT and Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles (NPs) and were characterized by infrared spectroscopy (FTIR), X-Ray diffraction (XRD), scanning electron microscopy (SEM), elemental analysis (CHN) and thermal analysis (TGA/DSC). The results

from HPLC spectroscopy have illustrated the controllable release of the anticancer agents. The applications of these methods have been investigated for controlled drug release (CDR) and determination of trace amounts of anticancer drugs in simulated body fluid (SBF) pH=5.8 and pH=7.4.

**Key words:** DOX, 5-FU, MIP, algorithmic calculations, chemical affinity, FTIR, XRD, TGA, HPLC.

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitim döneminde Hacettepe Üniversitesi'nde geçirdiğim yıllar, hayatımın en önemli dönemiydi. En başta, bana her anlamda hocalık yapan, verdiği destekle ve özgürlükle bu tezin her aşamasında yanımda olan Prof. Dr. Ali Güner' e,

Her zaman odasının kapısını bana açık tutan Y.Doç.Dr.Cengiz Uzun'a ve deneylerim sırasında benden yardımlarını hiç esirgemeyen Uzman Dr.Serap Kavlak'a,

Bu çalışmayı, 014 A 601 003 -611 no'lu proje ile destekleyen Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi'ne,

Bana her zaman destek olan canım arkadaşlarım Arta, Miray, Gaye, Nasim ,Ecem, Levent ve Polimer Lab. arkadaşlarıma

Ve nefes aldığım ilk andan itibaren beni destekleyen, seven, koruyan, yeri gelince sarsan ama elimi hiç bırakmayıp sırtımı hep dik tutmamı sağlayan en kıymetlilerim canlarım, biricik aileme

Çok teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vi</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>xiii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİ</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1. Kanser</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2. Kanserin Biyolojisi</b> .....	<b>5</b>
2.2.1 Kanser Hücrelerinin Gelişimi.....	6
<b>2.3. Kanser Tedavisi</b> .....	<b>6</b>
2.3.1. Kemoterapi Türleri.....	7
<b>2.4 Salım Rotası</b> .....	<b>9</b>
<b>2.5 İlaçların Vücutta Salınması</b> .....	<b>9</b>
2.5.1 Hedefli İlaç Taşıyıcı Sistemler.....	10
2.5.2. Kontrollü Salım Sistemleri.....	10
2.5.3 Kontrollü Salım Yapan Sistemlerin Avantaj Ve Dezavantajları.....	13
2.5.4 İlaç Salım Sistemlerinde Nanoteknolojinin Rolü .....	16
2.5.5 İlaç Salım Sistemi Mekanizmaları .....	18
<b>2.6 Nanopartiküller</b> .....	<b>19</b>
2.6.1 Nanopartiküllerin Kontrollü İlaç Salım Sistemlerindeki Avantajları.....	21
2.6.2 Nanopartiküllerin Kontrollü İlaç Salım Sistemlerindeki Dezavantajları.....	22
2.6.3 Kontrollü İlaç Salım Hızının Bağıli Olduğu Koşullar .....	22
<b>2.7 Moleküler Baskılamalı Polimerizasyon (MIP)</b> .....	<b>22</b>
2.7.1 Kovalent Baskılama .....	23
2.7.2 Non-Kovalent Baskılama.....	24
2.7.3 Semi-Kovalent Baskılama.....	24

<b>2.8. Çözünürlük Parametresi .....</b>	<b>25</b>
2.8.1. Çözünürlük Parametresi Değerlerine Giriş .....	25
2.8.2. Tek-bileşenli Çözünürlük Parametresi (Hildebrand Parametresi) ve Kohezif Enerji Yoğunluğu (KEY) .....	25
2.8.3. İki Bileşenli (Fiziksel-Kimyasal) Çözünürlük Parametresi .....	28
2.8.4. Hansen Üç-Bileşenli Çözünürlük Parametreleri .....	29
2.8.5 Çözünürlük Parametresi Hesaplama Yöntemleri .....	32
<b>3. DENEYSEL KISIM .....</b>	<b>38</b>
<b>3.1. Kullanılan Malzemeler .....</b>	<b>38</b>
<b>3.2. Deneysel Yöntemler .....</b>	<b>39</b>
3.2.1. 5-FU Kullanılarak Hazırlanan MIP Sentezi .....	39
3.2.1.1. 5-FU-MIP'lerin Çözünürlük Parametre Hesaplanması .....	39
3.2.1.2. VTES ile Demir oksit nanopartiküllerin modifikasyonu .....	41
3.2.1.3. 5-FU/AA Kompleksinin Hazırlanması .....	41
3.2.1.4. 5-FU/AA MIP sentezi .....	42
3.2.1.5. 5-FU/4-VP Kompleks Hazırlanması .....	42
3.2.1.6. 5-FU/4-VP MIP Sentezi .....	42
3.2.2. DOX Kullanılarak Hazırlanan MIP Sentez Yöntemler .....	42
3.2.2.1. DOX-MIP'lerin Çözünürlük Parametre Hesaplanması .....	42
3.2.2.2. HEMA ile Karbon Nanotüp Nanopartiküllerin Modifikasyonu .....	43
3.2.2.3. DOX/HEMA Kompleks Hazırlanması .....	44
3.2.2.5. DOX /TFMAA Kompleks Hazırlanması .....	44
3.2.2.6. DOX /TFMAA MIP Sentezi .....	44
<b>3.3. SBF (Simulated Body Fluid) Ortamında İlaç Salım Sistemi .....</b>	<b>45</b>
3.3.1 SBF Ortamı Hazırlanması .....	45
3.3.2. 5-FU MIP'lerinin Salımı .....	45
3.3.3. DOX MIP'lerinin Salımı .....	46
<b>3.4. Analiz Yöntemler .....</b>	<b>46</b>
3.4.1. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR) Ölçümleri .....	46
3.4.2. X-Işını Kırınım (X-Ray Diffraction-XRD) Ölçümleri .....	46

3.4.3 UV/Vis Spektrometrik Analiz .....	46
3.4.4 Elementel Analiz (H, C, N, S Analizi) .....	47
3.4.5 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) .....	47
3.4.6. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi Analiz (HPLC) .....	47
3.4.7. Yüzey Morfolojisi Analizi (SEM) .....	47
3.4.8. Termogravimetrik Analiz (TGA) .....	47
<b>4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....</b>	<b>48</b>
<b>4.1. 5-FU Kullanılarak Hazırlanan MIP Sentezlerinin Karakterizasyonu .....</b>	<b>48</b>
4.1.1. 5-FU-MIP'lerin Çözünürlük Parametre Hesaplanması.....	48
4.1.2. VTES ile Demir Oksit Nanopartiküllerin Modifikasyonun karakterizasyonu.....	51
4.1.2.1. FTIR Spektrum Analiz .....	51
4.1.2.2. XRD Analiz .....	52
4.1.2.3 Elementel Analiz.....	54
4.1.3. 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP Sentezi Karakterizasyonu .....	54
4.1.3.1. 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP Kompleks UV/Vis Spektrometrik Analizi .....	54
4.1.3.2. 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP'lerinin FT-IR Spektroskopisi Ölçümleri .....	56
4.1.3.3. 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP Sentezi X-Işını Kırınım (XRD) Ölçümleri.....	59
4.1.3.4. 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP Sentezi Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Ölçümleri.....	61
4.1.3.5. 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP Sentezi Yüzey Morfolojisi Analiz (SEM) Ölçümleri.....	63
4.1.3.6. 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP Sentezi Termogravimetrik Analiz (TGA) Ölçümleri .....	64
<b>4.2. DOX Kullanılarak Hazırlanan MIP Sentezlerinin Karakterizasyonu.....</b>	<b>65</b>
4.2.1. DOX-MIP'lerin Çözünürlük Parametrelerinin Hesaplanması .....	65
4.2.2. HEMA ile Karbon Nanotüp Nanopartiküllerin Modifikasyonunun Karakterizasyon .....	68
4.2.2.1. FTIR Spektrum Analiz .....	68
4.2.2.2 Elementel Analiz .....	69
4.2.3. DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP Sentezi Karakterizasyonu .....	69
4.2.3.1. DOX/HEMA ve DOX/TFMAA Kompleks UV/Vis Spektrometrik Analizi.....	69
4.2.3.2. DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP Sentezlerinin FT-IR Spektroskopisi Değerlendirmeleri .....	71

4.2.3.3. DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP Sentezi Diferansiyel Taramalı kalorimetre (DSC) Ölçümleri.....	74
4.2.3.4. DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP Sentezi Yüzey Morfolojisi Analiz (SEM) Ölçümleri .....	75
4.2.3.5. DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP Sentezi Termogravimetrik Analiz (TGA) Ölçümleri .....	76
<b>4.3. Sentezlenen MIP'Sentezlerinin İlaç Salım Davranışları .....</b>	<b>78</b>
4.3.1. DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP Sistemleri İlaç Salımı.....	79
4.3.2. 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP Salımı.....	81
<b>5. SONUÇLAR .....</b>	<b>83</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>86</b>

# ŞEKİLLER

Şekil 2.1 Klasik ilaç doz şekillerinde etkin madde plazma derişiminin zamanla Değişimi .....	9
Şekil 2.2 Etkin madde kan düzeyi-zaman eğrileri ile [30]; .....	12
Şekil 2.3 Kontrollü salım yapan sistemlerin/araçların tipleri, veriliş yolları ve etkisürelerinin şematik diyagramı [31]. .....	13
Şekil 2.4 Nanopartiküllerin şematik temsillerininiss Kanser kemoterapisi için çalışılmışır [38]17	
Şekil 2.5 Moleküler Baskılama Polimerlerin Hazırlanması [46]. .....	23
Şekil 2.6 Kovalent Moleküler Baskılama Polimerlerin Hazırlanması [47]. .....	24
Şekil 2.7 Non-Kovalent Moleküler Baskılama Polimerlerin Hazırlanması [47]. .....	24
Şekil 2.8 Hansen 3-Bileşenli Çözünürlük Diyagramı .....	31
Şekil 3.1 3D Hansen Diyagramı .....	39
Şekil 3.2 2D Hansen Diyagramları .....	40
Şekil 3.3 5-Florourasil (5-FU) program bilgileri .....	41
Şekil 3.4 VTES ile Demir oksit nanopartiküllerin modifikasyonu .....	41
Şekil 3.5 Doksorubisin (DOX) program bilgileri .....	43
Şekil 3.6 HEMA ile Karbon nanotüp nanopartiküllerin modifikasyonu.....	44
Şekil 4.1 5-FU/Monomerler Kimyasal İlgı Profilleri A) 3D ve B) 2D.....	50
Şekil 4.2 VTES ile Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Nanopartiküllerin Modifikasyonun FTIR A) Genel, B) C=C Spektrum Analizi .....	51
Şekil 4.3 Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Nanopartiküllerin XRD Analizi .....	53
Şekil 4.4 VTES ile Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> nanopartiküllerin modifikasyonun XRD spektrumu .....	53
Şekil 4.5 5-FU/AA Kompleks Ogreniginin UV/Vis Spektrumu .....	54
Şekil 4.6 5-FU/4-VP Kompleks Ogreniginin UV/Vis Spektrumu .....	55
Şekil 4.7 5-FU/AA MIP FT-IR Spektrumu .....	57
Şekil 4.8 a) 5-FU/AA MIP FT-IR Spektrum C=O gerilme titreşimlerinin pik analizi b) 5-FU ....	57
Şekil 4.9 5-FU/4-VP MIP FT-IR Spektrumu .....	58
Şekil 4.10 a) 5-FU/4-VP MIP FT-IR Spektrum C=O Gerilme Titreşimlerinin Pik Analizi b)5-FU .....	59
Şekil 4.11 5-FU/AA MIP XRD spektrumu .....	60
Şekil 4.12 5-FU/4-VP MIP XRD spektrumu .....	60



Şekil 4.13 5-FU/4-VP MIP Örneğinin DSC Termogramı .....	62
Şekil 4.14 5-FU/AA MIP Örneğinin DSC Termogramı.....	63
Şekil 4.15 5-FU/AA MIP Örneğinin SEM Görüntüsü .....	63
Şekil 4.16 5-FU/4-VP MIP Örneğinin SEM Görüntüsü .....	64
Şekil 4.17 5-FU/4-VP MIP Örneğinin TGA Termogramı .....	65
Şekil 4.18 5-FU/AA MIP Örneğinin TGA Termogramı.....	65
Şekil 4.19 DOX/Monomerler Kimyasal İlgı Profilleri A) 3D ve B) 2D .....	67
Şekil 4.20 HEMA ile Karbon nanotüp nanopartiküllerin modifikasyonunun FT-IR Spektrumu .....	68
Şekil 4.21 DOX/HEMA Kompleks Örneğinin UV/Vis Spektrumu .....	69
Şekil 4.22 DOX/TFMAA Kompleks Örneğinin UV/Vis Spektrumu.....	70
Şekil 4.23 DOX/HEMA MIP FT-IR Spektrumu .....	71
Şekil 4.24 a) DOX/HEMA MIP FT-IR Spektrum C=O gerilme titreşimlerinin pik analizi b) DOX .....	72
Şekil 4.24 DOX/TFMAA MIP FT-IR Spektrumu .....	73
Şekil 4.25 a) DOX/TFMAA MIP FT-IR Spektrumu C=O Gerilme Titreşimlerinin Pik Analizi b) DOX Yapısı .....	73
Şekil 4.26 DOX/TFMAA MIP Örneğinin DSC Termogramı .....	75
Şekil 4.27 DOX/HEMA MIP Örneğinin DSC Termogramı .....	75
Şekil 4.28 DOX/HEMA MIP Örneğinin SEM Görüntüsü.....	76
Şekil 4.29 DOX/TFMAA MIP Örneğinin SEM Görüntüsü.....	76
Şekil 4.30 DOX/HEMA MIP Örneğinin TGA Termogramı .....	78
Şekil 4.32 DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP Salımı HPLC Graf Analizi .....	79
Şekil 4.33 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP Salımı HPLC Graf Analizi.....	81

## TABLULAR

Tablo 2.1 Hoy Eşitliğindeki Büyüklüklerin Genel Gösterimi .....	36
Tablo3.1 SBF Ortamı Hazırlamak için Kullanılan Reaktifler (1L, pH 7.4) .....	45
Tablo 4.1 İlaç ve Seçilen Monomerlerin Çözünürlük Parametresi Değerleri .....	48
Tablo 4.2 Bazı Monomerlerin Çözünürlük Parametresi Değerleri .....	49
Tablo 4.3 VTES ile Demir Oksit Nanopartiküllerin Modifikasyonun XRD Pik Analizi .....	52
Tablo 4.4 5-FU/AA ve 5FU/4-VP Kompleks Oğreniginin UV/Vis Spektrumu Analiz .....	55
Tablo 4.5 5-FU/AA MIP FT-IR Spektrum C=O Gerilme Titreşimlerinin Pik Analizi .....	57
Tablo 4.6 5-FU/4-VP MIP FT-IR Spektrum C=O Gerilme Titreşimlerinin Pik Analizi .....	59
Tablo 4.7 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP Sentezi X-Işını Kırınım (XRD) Ölçümleri Pik Analizi .....	61
Tablo 4.8 İlaç ve seçilen monomerlerin Çözünürlük Parametresi Değerleri .....	66
Tablo 4.9 İlaç ve Bazı Monomerlerin Çözünürlük Parametresi Değerleri .....	66
Tablo 4.10 DOX/HEMA ve DOX/TFMAA Kompleks Örneğinin UV/Vis Spektrumu .....	70
Tablo 4.11 DOX/HEMA MIP FT-IR Spektrum C=O Gerilme Titreşimlerinin Pik Analizi .....	72
Tablo 4.12 DOX/TFMAA MIP FT-IR Spektrumu C=O Gerilme Titreşimlerinin Pik Analizi .....	74
Tablo 4.13 DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP Termal Davranışlarını .....	77
Tablo 4.14 DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP Salımı HPLC Graf Analizi .....	80
Tablo 4.15 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP Salımı HPLC Graf Analizi .....	81
Tablo 5.1 DOX ve 5-FU için Biyoyaralanım ve Atılım Değerleri .....	83

# SİMGELER VE KISALTMALAR

## Simgeler

$\phi_1$  ve  $\phi_2$  : Bileşenlerin hacim fraksiyonu

$\phi_i$ : bileşenin hacim kesri

$v_r$ : Etkileşen segment hacmi

$\chi_{12}$ : Flory-Huggins etkileşim parametresi

$\Delta E_1^V$ : Enerji değişimi

$E_{hi}$ : H-bağı enerjisini

$F_d$ : Dispersiyon bileşenini

$F_{pi}$ : Polar etkileşimleri

$k$ : Boltzman sabiti

$M_w$ : Polimerin molekül ağırlığı

$\delta$ : Çözünürlük parametresi

$\delta_d$ : Çözünürlük parametrelerine dispersiyon katkısı

$\Delta_p$ : Çözünürlük parametrelerine polarite katkısı

$\delta_H$ : Çözünürlük parametrelerine H-bağı katkısı

$\delta_T$ : Toplam çözünürlük parametresi

$\delta_a$ : Asosiasyon-bağımlı çözünürlük parametresi

$\delta_v$ : Hacim-bağımlı çözünürlük parametresi

## Kısaltmalar

DOX: Doksorubisin

5-FU: 5-Florourasil

HEMA: 2-Hidroksietil Metakrilat

TFMAA: 2- (Trifluorometil) Akrilik Asit

AA: Akrilik Asit

4-VP: 4-Vinilpiridin

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: Demir (II, III) oksit nanopartikül

MWCNT: Çok Duvarlı Karbon Nanotüp

EGDMA: Etilen Glikol Dimetilakrilat

AIBN: Azobisisobutironitril

VTES: Viniltrietoksisilan

FTIR: Fourier Transform Infrared Spectroscopy

KEY: Kohezif Enerji Yoğunluğu

XRD: X-Işınları Difraksiyonu

SEM :Taramalı Elektron Mikroskobu (Yüzey Morfolojisi Analiz)

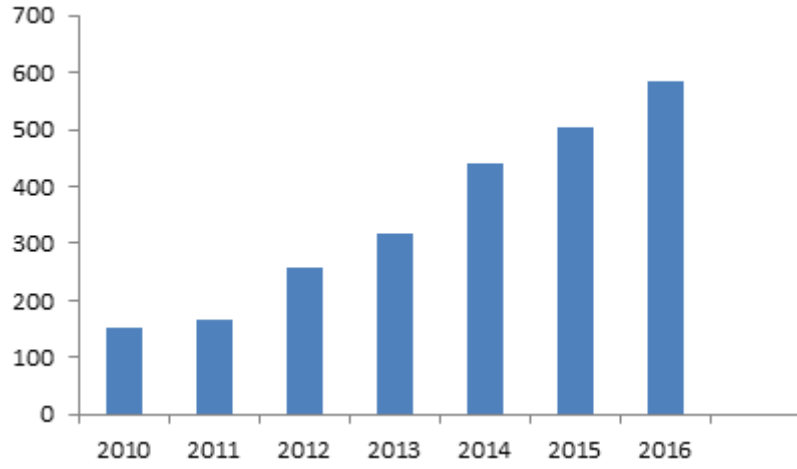
TGA: Termogravimetrik Analiz

UV-vis: Ultraviyole-Görünür Bölge Spektrometresi

HPLC: High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi)

# 1. GİRİŞ

Günümüzde; Doksorubisin ve 5-Florourasil onkolojik çalışmalarda oldukça yaygın kullanılan ilaçlardır, ya da daha yaygın tanımlamasıyla anti kanser ilacı etken maddeleridir (antineoplastik). Bu yapıların polimerler varlığında baskılanması ve ardından salınması oldukça güncel bir araştırma konusudur. Özellikle son yıllarda konu ile ilgili çalışmalarda belirgin bir sıçrama gözlenmektedir (Şekil 1.1 ) [1]. Farklı kişi ve araştırma grupları ilaç, polimer ve çözücü sistemlerinin seçiminde genellikle birbirine yakın yapılar ve deneysel çalışma adımları uygulamaktadırlar.



Şekil1.1 MIP Antineoplastik çalışmaların yıllara göre dağılımı

Bu çalışmaların hemen hemen tamamında bileşenlerin birbirlerine karşı kimyasal ilgilerinin belirlenmesinde termodinamik değerlendirmeler dikkate alınmamaktadır. Daha basitçe bir ifadeyle, çalışılan ilaç için çözücü ve polimer seçiminin hangi kriterlere göre alındığı belirgin değildir. Ancak termodinamik değerlendirmelerin sonuçlarına göre (algoritmik hesaplamalar) hangi ilaç için hangi polimer ve çözücü sistemlerinin uygun olacağı bulunabilmektedir. Bu sonuçlara göre deneysel çalışma adımlarının belirlenmesinin çok daha anlamlı/gerçekçi olacağı düşüncesi bu tezin amacını oluşturmaktadır. Kuşkusuz sonuçların uygulamalarda da, büyük bir önem taşıyacağı kanaatindeyiz.

Moleküler baskılama yöntemi (MIP); katı faz ekstraksiyonu, enantiyomerlerin ayrılması, enzim benzeri katalizleme, medikal uygulamalar, terapatik görüntüleme, ilaç salınımı, vücut sıvılarından saflaştırma gibi çok çeşitli alanlardaki kullanımlarından dolayı araştırmacıların oldukça dikkatini çekmektedir [2]. Baskı

polimerlerin, ısı dayanaklılıkları, kararlı yapıları ve spesifik kullanım alanları nedeniyle çalışma alanları çok geniştir. Moleküler baskılama yönteminde önemli kriterler, hedef moleküle uygun monomer veya polimer seçimi, hedef moleküle ve monomere/polimere uygun çözücü seçimi, çapraz bağlayıcı ve başlatıcı seçimleridir [3]. Bu seçimleri kolaylaştırmak için kullanılan yöntemler arasında Kohezif Enerji Yoğunluklarının (KEY) algoritmik hesaplamaları da yer almaktadır.

Farklı algoritmik yaklaşımlarla hesaplanabilen Kohezif Enerji Yoğunluklarının (KEY) MIP üzerindeki farklı uygulamaları araştırma grubumuz tarafından çalışılmaktadır. Son zamanlarda araştırmalarımız, söz konusu hesaplamaların teknolojik alanlarda kullanılabilirliklerinin belirlenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Yaptığımız çalışmalar KEY hesaplamalarının MIP'nin uygulama alanlarını ve bu alanlardaki etkinliklerini önemli derecede arttırdığını göstermektedir.

Son yıllarda artış gösteren kanser vakaları bilim insanlarını kanser teşhis ve tedavisine yönelik araştırmalar yapmaya teşvik etmiştir. Bu doğrultuda geliştirilen tedavi yöntemlerinden biri de kontrollü ilaç salım sistemleridir. Kontrollü ilaç salım sistemleri; kanser ilaçlarının yan etkilerini azaltıp etkinliğini arttırdığı için oldukça tercih edilen bir yöntemdir. Bu sistemlerde ilacı taşıyacak bir destek malzemesine ihtiyaç vardır. Moleküler baskılanmış polimerlerin biyouyumlu olmaları, yüksek seçicilikleri ve ayarlanabilir gözenek boyutları nedeniyle oldukça uygun destek malzemeleridir [4].

Moleküler baskılamada karşılaştığımız " uygun polimerizasyon çözücüsü" seçimi problemi bu sistemlerde de karşımıza çıkmaktadır. Buna ek olarak ilaç-polimer ve ilaç-çözücü ikililerinin seçimi de sistemin çalışabilirliği ve kontrol edilebilirliği için önem kazanmaktadır.

Önceki çalışmalarımızdan yola çıkarak bu tez kapsamında kohezif enerji yoğunluklarının algoritmik hesaplamalarını kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanabileceğimiz kanaatini taşımaktayız.

Tezimizin ana hedefi;

1) KEY hesaplamaları ile belirlenmiş monomerlerin  $Fe_3O_4$  ve MWCNT nanopartikülleri kullanılarak kanser ilaçları (Doksorubisin ve 5-Florourasil) üzerine moleküler baskılanmasıdır. Bu bağlamda gerçekleştirilen polimerizasyon

tepkimesinde başlatıcı, çapraz bağlayıcı ve çözücüler değiştirilerek kontrollü ilaç salım sistemlerinde ilacın salınım hızı ve salım kapasitesi üzerine etkileri incelenmiştir.

2) Yapay İnsan Vücudu Ortamında (Simulated Body Fluid, SBF) baskılanmış polimerlerin ilaç serbestleştirme kapasiteleri araştırılmıştır.

Yukarıdaki tanımlamalar doğrultusunda bu tezin hedefleri 4 ana başlık altında özetlenebilir.

A) Algoritmik hesaplamalar ile uygun monomer, polimer ve çözücü çiftlerinin belirlenmesi

B) Doksorubisin ve 5-Florouracil 'ın Kohezif Enerji Yoğunluklarının (KEY) belirlenmesi, monomerlerin ve MWCNT, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanopartikülleri ile ayrı ayrı polimerizasyonu ve karakterizasyonu,

C) Başlatıcı, çapraz bağlayıcı ve çözücü seçimi ile baskı polimerlerin hazırlanması ve karakterizasyonu,

D) Hazırlanan baskı polimerlerin SBF ortamında kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılabilirliğinin incelenmesi,

Literatürde Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ve MWCNT gibi nanopartiküllerin kontrollü ilaç salım sistemlerinde sıklıkla kullanıldığı görülmüştür. Bu konuda ayrıntılı bilgiler literatür özeti bölümünde verilecektir. Ancak, bu sistemlerle hazırlanan ilaçların insan vücudunda kullanılabilirliği de hiç şüphesiz tartışılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİ

### 2.1. Kanser

Günümüzde, tüm dünya ülkeleri için büyük sorun teşkil eden hastalıkların başında kanser gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) bağlı Uluslararası Kansere Araştırmaları Kurumunun (IARC) 2030 yılı için kanserin ölüm nedenleri arasında birinci sırada olacağını öngörmektedir [5]. Yapılan bilimsel çalışmalarla kanser teşhis oranları sürekli artarken kanser nedeniyle ölüm oranı hemen hemen sabit kalmaktadır [6]. Bu tablo, kanserin kazanılabilir bir savaş olması yönünde ümit vermektedir. Kansere tanı ve tedavisinde kullanılan yöntemlerin sahip olduğu bazı dezavantajlar bu yöntemlerin etkinliğini azaltmaktadır. Kansere, hücre büyüme ve bölünmesini kontrol eden genlerin hasar görmesi ile ortaya çıkan kritik ve kompleks bir hastalıktır. Kanserin en önemli tanımsal özelliği, vücudun çeşitli bölgelerinde ortaya çıkan ve diğer organlara yayılabilen düzensiz hücre bölünmeleridir [7]. Düzensiz bölünen hücre topluluğu, çevrelediği doku veya organı baskılayarak dokunun veya organın işlevini yerine getirmesini engeller. Kansere yol açan faktörler kabaca genetik ve çevresel olarak iki grupta toplanabilir. Bu faktörler ülkeden ülkeye de değişiklik gösterebilir. Örneğin, Japon halkında mide kanseri oranı, kolon kanseri oranına göre yüksek iken; Hawaii halkında kolon kanseri oranı, mide kanseri oranına göre yüksektir. Burada çevresel faktörler baskındır; çünkü Hawaii'de yaşayan ikinci nesil Japon göçmenlerde Hawaii halkına ait kanser karakteristiklerine rastlanmıştır [8]. Kanserin yalnızca %1'i genetik taşıyım ile oluşmaktadır. Kalıtım yolu ile aktarılan bazı genlerdeki bozukluklar özellikle çocukluk çağındaki kanserleri oluşturur. Ancak BRCA1 ve BRCA2 gibi genlerdeki bozukluklar, ileri yaşlarda kanser oluşumuna sebebiyet verebilmektedir. Örneğin, bu mutasyonlu genlere sahip kadınlarda göğüs kanseri riskinin normal popülasyona göre %80 arttığı gözlenmiştir [9]. Hayatsal fonksiyonlar için gerekli olan kimyasallar, genlerdeki kodlara göre sentezlenir ve metabolik faaliyetlerde kullanılır. Bu faaliyetler sonucu ortaya çıkan çoğu kimyasal, vücudu korumak için vücuttan atılmaktadır (detoksifikasyon). Bu metabolik faaliyetler sonucunda oluşan bazı kimyasallar, DNA hasarına neden olarak kanseri tetikleyebilmektedir. Metabolik faaliyet hızına ve ortaya çıkan metabolik ürünün veya kimyasalın kanserojen olup olmamasına göre kanser riski artar veya azalır [10]. Kanselerin geriye kalan %99'luk oranı insanların yeme içme



alışkanlıkları, çalışma şartları, yaşam ortamları, maruz kaldıkları doğal veya yapay radyasyon ve kanserojen kimyasallara bağlıdır. Bunlar çevresel kanser risk faktörleri olarak adlandırılır. Nöronlar ve kas hücreleri gibi bazı hücreler belirli bir yaştan itibaren sayıca sabit kalırlar. Boyutları büyüyebilir veya diğer hücrelerle olan bağlantı sayıları artabilir; ancak hücre sayıları değişmez. Kanser oluşumları genelde dengeli dokularda değil de hücrelerin sürekli yenilendiği dinamik dokularda gelişmektedir [8]. Mitoz hücre bölünmeleri, somatik hücrelerde (vücut hücreleri) gerçekleşen, bölünme sonucunda genetik bilgileri ana hücrenin aynısı olan iki yeni hücrenin oluştuğu bölünmelerdir. Mitoz bölünmenin interfaz evresinin S fazında DNA dublikasyonu gerçekleşerek genetik materyali iki katına çıkarır [11]. DNA dublikasyonu ve rekombinasyonu sırasında çeşitli sebeplerle mutasyonlar ve hatalar meydana gelebilir. Çoğu mutasyon ve hata, anlık olarak hücrenin ölümüyle elimine edilir. Ancak bazı nadir durumlarda bu mutasyonlar somatik hücrelere yaşamsal avantaj sağlar ve bu mutasyonlar mitoz bölünmeler ile yeni (progen) hücrelere aktarılır. Progen hücrelerden bazıları geçirdikleri mutasyon sayesinde ortam şartlarına daha rahat adaptasyon sağlar ve taşıdığı mutasyonu mitoz bölünmeler ile çoğaltır. Eğer bu mutasyonlu genler, hücrelerin düzensiz çoğalmasına sebebiyet veriyorsa, kanser genleri olarak adlandırılırlar [12].

## **2.2. Kanserın Biyolojisi**

Kanser; normal vücut hücrelerinin düzenleyici sistemlerindeki hatalardan kaynaklanmaktadır. Hücreler normal hücre davranışlarını kontrol eden sinyale cevap vermeden bölünüp büyümektedirler. Zamanla normal dokuları istila etmeye başlarlar ve sonunda tüm vücuda yayılabilirler. Kanser türleri arasında pek çok farklılık bulunmaktadır. Bu nedenle kanserin özelliklerini genellemek tamamen yanlış olacaktır [13,14]. Kanser hücreleri iki tip tümöre dönüşebilir: İyi huylu veya kötü huylu. İyi huylu tümörler meydana geldikleri dokuya benzerler, yavaş yavaş büyür ve diğer dokuları işgal etmezler. Ancak kötü huylu tümörler diğer dokuları istila eder ve zamanla lenfatik dolaşım sistemi ile tüm vücuda yayılabilirler (metastaz) [14]. Tümörler kas, kemik, kıkırdak ve fibröz doku gibi bağ dokusunun türevidir ise karsinom, epitel hücrelerin türevidir ise sarkoma, kan ya da immun sistem hücrelerinin türevidir ise lenfoma adını alırlar. Geliştikleri organın türüne (Meme, akciğer, mide kanseri, vb) göre de adlandırılırlar [15].

### **2.2.1 Kanser Hücrelerinin Gelişimi**

Kanser hücrelerinin gelişimi çok adımlı bir süreçtir. İlk adım, tümör başlangıcıdır ki genetik değişikliğe, yada tek bir hücrenin düzensiz hücre çoğalması sonucu olabilir. Genetik değişiklik ve deformasyon tarafından tipik bir kanser hücresi başarısız bir apoptoz yanıt verir ve kanser hücreler ölümsüz hale geliyor bu nedenden çok sayıda kanser hücreleri normal hücrelerden ayrılabilir.

### **2.3. Kanser Tedavisi**

Kanser tedavisinde uygulanan üç temel yöntem bulunmaktadır: Kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi. Ancak özellikle metastaz yapmış kanser türleri için kemoterapi en etkili yöntemdir.

Cerrahi yöntemler, kanserli dokunun rezeksiyonundan (çıkarılmasından) ibarettir. Bu yöntemlerin dezavantajları; organ kaybı, kanserin tekrarlama riski ve tüm kanser tiplerine uygulanamaması olarak sıralanabilir. Radyoterapide kanserli hücreler, spesifik frekans bandında ve spesifik şiddette radyasyon ile yakılır. Kanserli hücrelerin yanında sağlıklı hücrelerin de zarar görmesi, radyasyon dağılımının tüm kanser hücrelerine eşit yoğunlukta olmaması ve radyasyona maruz kalan dokuda fonksiyon kaybı oluşması bu yöntemin dezavantajlarını oluşturur. Kemoterapinin hedefi ise kanserli hücrelerin toksik etkisi bulunan ilaçlar ile öldürülmesi, kanserli hücrelerin bölünmesini sağlayan mekanizmaların ortadan kaldırılmasıdır [16]. Yaygın kemoterapi ilaçları vücutta hedefe yönelik hareket etmemektedir. Kullanılan ilaçlar kanserli hücrelere etki ettiği gibi sağlıklı hücreleri de etkilemektedirler. Bunun yanında kanserli hücrelere, tedavi için gereken dozlar da ulaşmamaktadır [17]. Kemoterapi, hastanın bağışıklık sistemini zayıflatmakta ve hastanın diğer hastalıklara daha duyarlı hale gelmesine sebep olmaktadır. Karşılaşılan bir diğer sorun ise, antikanser bileşenlere karşı gelişen MDR (Multi Drug Resistance) durumudur. Tüm bu önemli yan etkiler, kemoterapi ilaçlarının dokuya özgü etki etmemesinden kaynaklanmaktadır. Kanser tedavisinde kemoterapi ilaçlarının mümkün olduğunca tümörleri hedef alması ve sağlıklı dokular üzerinde etkisinin sınırlı olması, tedavideki başarı bakımından esastır. Bu husus ayrıca hastanın yaşam süresi ve kalitesinin artması bakımından önemlilik arz etmektedir. Son 50 yılda yaklaşık 500.000 bileşiğin antikanser (antineoplastik) etkinliği incelenmiştir.

Ama günümüzde bu bileşiklerden yalnızca 25 tanesi ilaç olarak kullanılmaktadır. Bu da bize tedavinin ne kadar zor olduğunu göstermektedir [18].

### **2.3.1. Kemoterapi Türleri**

**Alkilleyici Ajanlar:**

Bu maddeler, hücrelerde elektronegatif gruplar alkil gruplarını eklemek ve kalıcı şekli deforme DNA eklemek çapraz bağlama ve DNA iplikçikleri kırarak hücre bölünmesi işlemini önlemek ve anormal baz eşleşmesi neden olur. Siklofosfamid, melfalan, prokarbazin ve busülfan yaygın olarak kullanılan alkilleyici ajanlar arasında örneklerdir.

**Antitümör Antibiyotikler:**

Bu ilaçlar antrasiklinlerin ile benzer bir işlevi yerine getirmektedir. Genel olarak, bu sınıf ilaçlar kombine kemoterapide kullanılmaktadır. Bleomisin yaygın olarak kullanılan bir anti-tümör antibiyotik örneğidir.

**Monoklonal Antikorlar:**

Bu tedavi Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 1997 yılında kabul edilmiştir. Bu türler, tümör hücrelerine ve kışkırtmak bağışıklık reaksiyonu sistemine tutunur; Bu şekilde tümör belirli antijenlere hedeflenmektedir. Ayrıca kanser hücrelerinin büyümesini önlemektedir.

**Bitkisel Alkaloidler:**

Bitki türevleri ve uyuşturucu türler dört kategoriye ayrılır: topoizomeraz inhibitörleri, vinka alkaloidleri, taksanlar ve epipodofillotoksinler.

**Platin:**

Bu ajanlar, DNA alt birimlerinin ve arızalı DNA sentezi transkripsiyon ve fonksiyonu ile çapraz bağlayarak çalışmaktadırlar.

**Antimetabolitler:**

Bu bileşikler, purin veya pirimidin gibi davranırlar. Bölünen tümör hücrelerinin hücre bölünmesini inhibe eden DNA ya da RNA yapı bloklarını içermektedir. Çeşitli kanser tiplerinde yaygın olarak kullanılan Antimetabolitler, 6-Merkaptopurin ve 5-Florourasil (5-FU) dir.

Antrasiklinler:

Bu yöntemde antrasiklinler, DNA ipliklerini kırarak ve DNA sentezi ve fonksiyonu engelleyerek serbest oksijen radikalleri oluştururlar. Topoizomeraz enzimini engellemek için bir şekilde DNA ve enzim ile kompleksleşirler. Topoizomeraz, DNA sarılma, DNA onarım, transkripsiyon ve replikasyona neden olur. Doksorubisin, epirubisin, idarubisin yaygın olarak kullanılan antrasiklin örnekleridir.

Kemoterapi ek olarak, hormon tedavisi, aynı zamanda bazı tümör türlerinde kullanışlıdır. Mekanizması açıklık olmamasına rağmen, steroid hormonlar hormon duyarlı kanser türlerinin büyümesini bozabilir. Örnek olarak, tamoksifen seçici estrogen bağımlı modülatör olarak meme kanseri tedavilerinde kullanılabilir. Tümörlü hücrelere etki mekanizmaları farklıdır. Hastalığın türüne uygun yapıdaki ilaç veya ilaçlar seçilerek tedavide kullanılır. Çalışmalarımızda kullanacağımız 2 ayrı anti-kanser ilacı kemoterapi türlerine göre sırayla Antrasiklinler (Doksorubisin) ve Antimetabolitler (5-Florourasil) dir. Bu ilaçların yapı/kullanımı ile ilgili bilgi aşağıda verilmiştir:

#### 5-FLOROURASIL

5-Florourasil, antimetabolitler içerisinde yer alan bir antikanser maddesidir (antineoplastik). Kolon, meme, mide, pankreas, mesane, rahim ağzı, baş-boyun, karaciğer, yumurtalık, prostat ve cilt kanserlerinde kullanılmaktadır [19].

5-FU damardan enjeksiyon (intravenöz) ile, göğüsten ince bir tüp ya da katater yardımı ile doğrudan ana damara enjeksiyon (intraarteriyel infüzyon) ile veya oral yolla alınabilir. Ayrıca cilt kanserlerinde merhem olarak da haricen kullanılabilir [20].

#### DOKSORUBİSİN

Doksorubisin (DOX), *Streptomyces peucetius* mantarının bir fermentasyon ürünüdür ve antineoplastik özellikleri olan antrasiklin antibiyotikleri gurubuna aittir. Bazı lösemileri, Hodgkin lenfoma, yumuşak doku sarkoması, multiple miyelom ayrıca mesane, göğüs, mide, akciğer, over (yumurtalık), tiroit ve diğer kanserleri tedavi etmek için kullanılır [21]. DOX damar yolu enjeksiyonu (intravenöz) ile alınabilir. Asit ortamında yapısı bozulduğu için oral yolla alınması tercih edilmez (Oral Emilim: %5) [22].

## İLAÇLARIN YAN ETKİLERİ

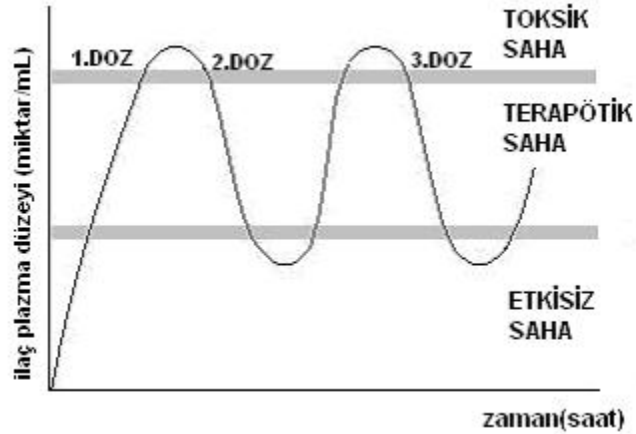
Kanser ilaçlarının oldukça fazla yan etkisinin olduğu bilinen bir gerçektir. Literatürde de bu konuda sayısız bilgi bulunmaktadır. Ancak bir kimyacı gözüyle bakıldığında kullanılacak ilaçların bu tür davranışları ilgi alanımız dışında kalmaktadır.

### 2.4 Salım Rotası

Kemoterapötik ilaçların çoğu damar yoluyla enjekte edilerek (intravenöz) verilmektedir. Bazı durumlarda, ilaç kas, deri üzerinden ya da doğrudan tümör bölgesine enjekte edilebilir. Melfalandan veya tamoksifen gibi sayısız ajanlar oral yolla verilebilir. Cilt kanserleri için kemoterapi, losyonlar veya jeller tarafından topikal olarak verilebilir veya doğrudan cilt yüzeyine uygulanabilir.

### 2.5 İlaçların Vücutta Salınması

Her ilacın etkin olduğu bir plazma aralığı vardır ki, buna terapötik saha denilmektedir. Kan düzeyleri bu alan içerisinde kaldığı sürece tutarlı ve yararlı bir tedavi söz konusudur [23]. İlaç maksimum kan derişimi üzerinde (toksik düzey) toksik etki gösterirken, minimum kan derişimi altında (en düşük etkin düzey) ise gerekli etki için yetersiz kalabilir. İşte bu etkin düzeyin altındaki ve toksik düzeydeki bölgeler boşa harcanmış ilaç miktarını ifade eder. Ayrıca ilaç derişiminin etkin düzeyin altına düşmesi ya da toksik düzeyin üstüne çıkması hastada istenmeyen yan etkilere sebep olabilir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Klasik ilaç doz şekillerinde etkin madde plazma derişiminin zamanla Değişimi

Klasik ilaç kullanım şekilleri etkin maddeyi hemen salıveren sistemlerdir. Klasik ilaç kullanımında ilaç, kısa sürede maksimum kan derişimi düzeyine ulaşır ve hemen plazma düzeyi düşmeye başlar. Düzenli bir dozlama aralığı ile ilacın uygulanması sırasında sürekli olarak terapötik aralıkta kalması sağlanır. Fakat her doz uygulaması ile kan derişiminde dalgalanmalar meydana gelir. Bu dalgalanmaların ortadan kaldırılması ve ilaç salım hızının düşürülmesi oldukça önemlidir [24,25]. İlaç salım sistemlerinin modern uygulamalarında ise, geliştirilen yöntemlerle üretilmiş ilaçların vücuda verildiklerinde salındıkları yerleri/salınma süreleri kontrol edilebilir. Son teknoloji ilaç salım sistemleri iki ana gruba ayrılır.

### **2.5.1 Hedefli İlaç Taşıyıcı Sistemler**

Bu ilaç sistemlerinde çeşitli metodlarla ilaç yalnızca farmakokinetiği uygun olan dokuya transfer olur ve etkisini sadece bu alanda gösterir.

Klinik olarak çalışılan birçok ilaç salım sisteminde ya ilacın salım hızı ya da salım aralığı kontrol edilir. Bu yaklaşımın avantajları, tahmin edilebilir ilaç salım hızı, yüksek ilaç etkinliği, maksimum plazma derişiminin, beklenen tedavi süresinin, ilaç alım sıklığının azalmasıdır. Bu durum da hasta memnuniyetini ve tedavi başarı oranını artırır.

### **2.5.2. Kontrollü Salım Sistemleri**

İlaç alanındaki çalışmaların asıl hedefi çeşitli hastalıkları tedavi edici yeni moleküller geliştirmek olsa da bu çalışmaların uzun yıllar sürmesi, ekonomik yükü ve her zaman beklenen sonuçlara ulaşamaması araştırmacıları alternatif arayışlara yöneltmiştir. Son yıllarda artan bu çalışmaların amacı ilaç dozunu minimuma indirmek, dozlama aralığını uzatmak hastanın yan ve zararlı etkilerden etkilenmemesini sağlayarak yaşam kalitesini arttırmak olmuştur. Bu beklentilere en iyi yanıt veren sistemler “kontrollü salım sistemleri” dir [26-28].

Kontrollü salım sistemleri geliştirilmeden önce, uzun etki sağlayan, ilaç salımları birbirinden farklı olan ve değişik isimlerle ifade edilen birçok sistem vardı. Örneğin, uzatılmış salım sistemleri, sürekli salım sistemleri, tekrarlanan doz içeren ve geciktirilmiş salım sistemleri gibi. Bu sistemler birbirlerinden farklı olsalar da etkin maddeyi klasik ilaç şekillerine göre daha yavaş salıverilmesi ortak paydasında birleşirler ve hepsi modifiye (değiştirilmiş) salım sistemleri içerisinde incelenebilirler.

Modifiye (değiştirilmiş) salım sistemleri (modified release systems)

1- Geciktirilmiş salım sistemleri (delayed release systems)

2- Uzatılmış salım sistemleri (Extended release systems)

a) Kontrollü salım sistemleri (controlled release systems)

b) Sürekli salım sistemleri (sustained release systems)

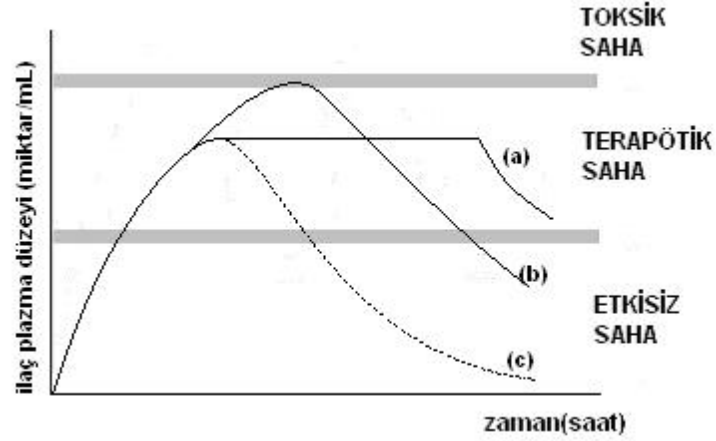
Tekrarlanan doz içeren sistemler (repeat action systems): Tek bir dozaj şekli içinde etkin maddenin birden fazla dozu vardır ve bu dozlar belli zaman aralıkları ile salınırlar.

Geciktirilmiş salım sistemleri (delayed release systems): Etkin maddenin sistemden salımı belli bir bölgede olmaktadır. Genellikle enterik kaplı tabletler için kullanılmaktadır.

Sürekli salım sistemleri (sustained release systems): Bu sistemler etkin maddenin plazma veya doku düzeyini alışılmış şekillere göre daha uzun süre devam ettirebilirler. Ancak sistem bulunduğu ortam şartlarından etkilenebildiği için salım mekanizmasını önceden belirlemek güçtür. Yavaşlatılmış salım sistemleri ile derişime bağlı yan etkiler azaltılabilir. Bu sistemler doz aralığında artışa neden olmazlar. Kontrollü salım sistemleri ideal olarak istenen farmakolojik etkiyi mümkün olduğu kadar hızlı bir şekilde oluşturmak üzere etkin maddeyi vücuda veren yükleme dozu kısmı ile etkin maddeyi daha yavaş ve sabit hızda vücuda veren, farmakolojik etkinin uzun süre devamını sağlayan sürdürme dozu kısmını içerir. Sürdürme dozunun salım hızı, etkin maddenin eliminasyonu ile vücuttan atılan miktarını yeniden sağlayacak şekilde düzenlenmiştir. Günümüzde kontrollü salım sistemleri denildiğinde, etki süresinin uzun olmasının yanında salım hızını önceden belirlenmiş ve tekrarlanabilir olduğu sistemler anlaşılmalıdır [29,30]. Kontrollü salım yapan sistemlerde şu özelliklerin bulunması gerekir:

- Plazmadaki sabit etkin madde düzeyi ve ilacın etkisinin sürekli olabilmesi için; önceden belirlenen hızda ve sürede etkin madde salımı gerçekleştirebilmelidir.
- İlacın etkisini lokalize etmek için, kontrollü salım sağlayan hastalıklı dokuya yerleştirilebilir olmalıdır

- Uygun taşıyıcıların kullanımı ile etkin madde hedef bölgelere ulaştırılabilir. Kontrollü salım yapan sistemlerden etkin madde salımının uzatılmış etkili ve klasik ilaç şekillerine göre farkı Şekil 2.2’de verilmiştir.



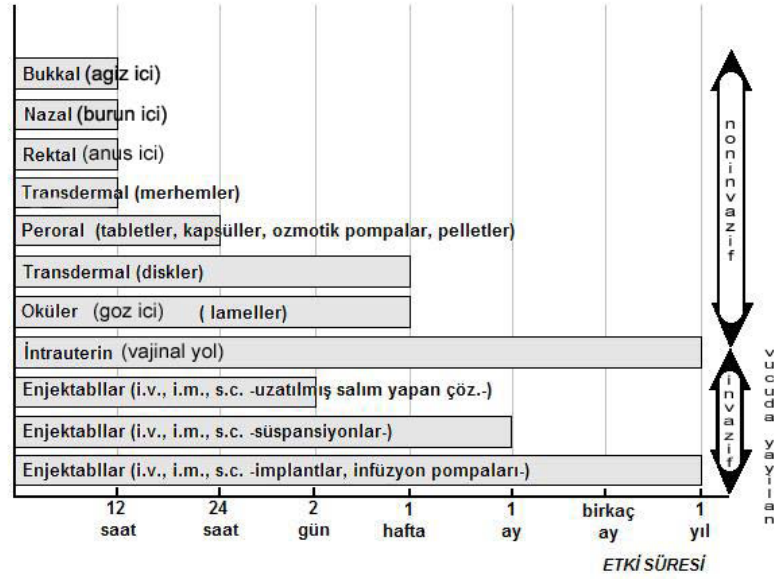
Şekil 2.2 Etkin madde kan düzeyi-zaman eğrileri ile [30];

a) Kontrollü salım yapan

b) Uzatılmış etkili

c) Klasik salım yapan sistemler arasındaki farklar; kontrollü salım sağlayan preparatlar, etkin maddenin fizikokimyasal, farmakolojik ve farmakokinetik özelliklerine bağlı belirli terapötik hedeflere özgül tasarlanırlar. Değişik salım karakterlerinin gözlendiği kontrollü salım sistemlerinin farklı tipleri ve etki süreleri Şekil 2.3’de gösterilmektedir.





**Şekil 2.3** Kontrollü salım yapan sistemlerin/araçların tipleri, veriliş yolları ve etkisürelerinin şematik diyagramı [31].

### 2.5.3 Kontrollü Salım Yapan Sistemlerin Avantaj Ve Dezavantajları

#### Avantajlar

- Sürekli olarak terapötik sahada kalan ve bu alandaki iniş ve çıkışları minimize edilen bir etkin madde salımı sağlanmaktadır. Böylece önceden planlanan süre boyunca vücutta etkin maddenin plazma düzeyi etkinli alanda sabit tutulabilmektedir.
- Uzun süreli sabit terapötik plazma düzeyi sağlanabildiği için farmakolojik cevap da uzun ve düzenli olmaktadır.
- Etkin madde salımı kontrollü olduğu için, yüksek derişimlerde mide ve bağırsak mukozasında tahriş yapabilecek maddelerin bu zararlı etkileri azaltabilmekte veya önlenebilmektedir.
- Düşük dozlarda tedavi sağlanabildiğinden etkin maddenin (örneğin antikanser ilaçlarında) yan ve toksik etkilerinde azalma veya tamamen ortadan kalkma söz konusudur.
- Hasta-tedavi uyumu klasik ilaç kullanım şekillerine göre daha iyidir. Günde birkaç dozda ilaç alma gereksinimi ortadan kalkmakta, hastanın gece ilaç alımı veya ilaç almayı unutması gibi ihtimallerin önüne geçilebilmektedir.

- Hastaneler açısından ilaç dağıtımı ve süresi minimuma indirilmekte, reçete hazırlama işlemleri azalmakta ve dolayısıyla ekonomik avantajlar sağlamaktadır.
- Etkin madde; tedavisi istenilen bölgeye, organa, dokuya veya hücreye gönderilebilmektedir. Bu sayede kullanılan etkin maddenin dozu ve buna bağlı olarak sistematik yan etkileri azaltılmış olur [32- 34].
- Hastanın yaşam kalitesinin artması ve hasta bakımının kolaylaşması sağlanmıştır. Tedavi sırasında etkin maddenin yan ve toksik etkilerinin görülmemesi, sık sık ilaç alınmasına gereksinim olmaması hastaya ve hasta bakımını yapan kişilere büyük kolaylıklar sağlar. Çoğu kez hasta kendi bakımını sağlayabilir. Özellikle az gelişmiş bölgelerde kontrollü salım sağlayan sistemlerinin kullanımı, tedavinin kolay ve düzenli olmasını sağlar. Böylece sağlık hizmetleri daha ucuz ve verimli olur.

#### Dezavantajlar

Kontrollü salım sistemleri bugün birçok hastalığın tedavisinde başarı ile uygulanmaktadır. Ancak bu sistemlerin önemli avantajlarının yanı sıra bazı dezavantajları da vardır.

- Üretim sırasında veya sonradan oluşmuş çatlaklar sebebiyle sistemin güvenilirliğinin garanti edilememesi gibi durumlarda, sistem vücuda verildikten veya yerleştirildikten sonra istenildiği an ilaç salımının durdurulamaması klasik ilaç kullanım şekillerine göre bir dezavantajdır.
- Limitli doz seçimi vardır. Kırılamaz, toz haline getirilemez, suda çözünemez olduklarından belirli bir dozda hazırlanan tek bir ilaç şeklinin diğer bazı konvansiyonel ilaçlarda olduğu gibi kişiye özel daha alt birimlerdeki dozlara bölünmesi mümkün olmayabilir.
- Formülasyonlarda kullanılan etkin madde dozu yüksek olduğundan, kullanım sırasında herhangi bir nedenle (ilacın mekanik dayanıksızlığı, ilacın çiğnenmesi, ezilmesi, alkolle alımı vb.) hızlı salım olduğunda etkin madde miktarı vücutta toksik düzeylere ulaşabilmektedir.
- Hasta tarafından ilacın alınmasının unutulması, tedavi sırasında etkide azalma riskinin diğer ilaç türlerine göre daha fazla olmasına neden olmaktadır.

- Kontrollü salım sistemlerinin birçoğunun yapıtaşı olan polimerlerin ve bu polimerlerin parçalanma ürünlerinin toksik etki veya biyolojik uyumsuzluk göstermeleri ihtimali de bulunmaktadır.
- Kompleks formülasyon yapıları nedeniyle, bazı stabilite sorunları ile karşılaşılabilir ve bu sorunlar etkin maddenin planlanandan daha yavaş ya da daha hızlı salımına neden olabilmektedir.
- Her ilacın kontrollü salım sistemi hazırlanamayacağı gibi her ilaca uygun tek bir hazırlama yönteminin olmaması da bir dezavantajdır. Örneğin; dozu fazla olan etkin maddelerin (sülfamitler) kontrollü salım sistemleri, sistem büyüklüğü sebebiyle hazırlanamaz. Aynı şekilde yarılanma ömrü çok kısa ilaçlar (penisilin) da uygun bir doz değildir. Ayrıca yarılanma ömürleri çok uzun olan ilaçların (diazepam) zaten kontrollü salım sistemlerinin hazırlanmasına gerek yoktur.
- Formülasyonların geliştirilmesi ve üretimi diğer ilaç türlerine göre çok daha pahalıdır. Yeni biyolojik etkilere sahip ilaçların bulunması/sentezlenmesi uzun yıllar boyunca ilaçlarla ilgili araştırmaların odak noktası olmuştur. Bu araştırma sahası giderek önem kazanmasına karşın, çok uzun zaman ve büyük masraflar gerektirdiğinden, son yıllarda dikkatler, ilaçların veriliş şekillerine yönelmiştir.

Son yıllarda polimerlerin ilaç taşıyıcısı olarak kullanıldığı araştırmalarda ilaçların istenilen sürede (bazen bir yıldan fazla olabilir) sürekli serbestleşebileceği gösterilmiştir. Serbestleşme hızı, polimerin oluşturduğu matris tarafından belirlendiği için "polimer-ilac" bileşiminde değişik kombinasyonların uygulanması ile isteğe en uygun serbestleşme hızının eldesini mümkün kılmıştır [35].

**Kontrollü ilaç ile serbestleştiren sistemlerin klinik açıdan avantajları şunlardır:**

İlacın plazma düzeyi, istenilen süre ve tedavi edici değere sabit kalabilir. İlacın sistemik yolla verilmesinin sebep olacağı zararlı yan etkiler "polimer-ilac" sisteminin lokal uygulaması ile azaltılabilir ve hatta tamamen ortadan kaldırılabilir. In vivo yarılanma ömrü kısa olan ilaçların parçalanması önlenir. Büyük dozda ilacın parenteral yolla birçok sefer verilmesi yerine kontrollü serbestleşen sistemler ile sürekli az miktarlarda verilmesi, hastanın uygulamalardan doğabilecek sıkıntılarını giderebilir. Hastanın ilaca uyum sağlaması kolaylaşır. Bu yöntem ile ilaç verilmesi daha ucuzdur ve ilaç kaybını önleyici olabilir. İyi bir tıbbi kontrolün bulunmadığı az

gelişmiş bölgelerde ilaç kullanımını düzeltilip kolaylaştırılabilir [35,36]. Bu sistemlerde en ideal çözüm, toksik seviyeye çıkarılmaksızın istenilen sürede ve etkin düzeyde uygulanabilen dozaj şeklidir.

Ancak sisteme ait klinik dezavantajlarının da bulunduğunu belirtmek yerinde olur. Bunlar: Kullanılan polimerik madde toksik veya biyolojik açıdan uyumsuz olabilir. Polimerin parçalanmasıyla ortaya çıkan yan ürünler vücutta toksik etkiler gösterebilirler. Polimeri vücudun uygun bölgesine yerleştirmek için cerrahi müdahale gerekebilir. Sistem, ağrı oluşumuna sebep olabilir. Polimer maaliyeti veya üretim yöntemi nedeniyle belirli bir polimer-ilaç formülasyonu için gereken harcamanın karşılanması güç olabilir. Kontrolün bozulmasına sebep olacak aksaklıklar nedeniyle sistem güvenliği tam anlamıyla garanti edilemeyebilir [37].

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde hem taşıyıcı olarak hem de sistemde serbestleşme hızının kontrolü açısından en yaygın kullanılan materyaller doğal ve sentetik polimerlerdir. Vücuda dış yüzeyden uygulanan bazı örneklerin dışında, polimer bazlı serbestleştiren kontrollü ilaç sistemlerinin birçoğu vücut içine yerleştirilerek uygulanır. Bu nedenle sistemlerde yer alan polimerler, başta biyolojik ortama uyumluluk olmak üzere çeşitli niteliklere sahip olmak durumundadır [35].

#### **2.5.4 İlaç Salım Sistemlerinde Nanoteknolojinin Rolü**

İlaç dağıtım teknolojisi için araştırmacıları yeni araçlar geliştirmeye teşvik etmek için terapötik verimlilik ile hedeflenen bölgeye ilaç teslimi yapan sistemlere ihtiyaç vardır. İlaç taşıyıcıları çeşitli polimerik nano ve mikroparçacıklar, mikrokapsüller, lipozomlar yapılar dahil olmak üzere onaylanmıştır veya klinik araştırma aşamasındadır. İmplant kemoterapi, akciğer, ultrason aracılı ilaç verme, vb geni veya ilaç dağıtım sürdürmek için polimerik malzemelerin inhalasyon da dahil olmak üzere sürdürülmektedir birçok yeni ilaç verme sistemleri de vardır. Nanoteknoloji terimleri "nanoparçacık" ve "mikroparçacık" olarak adlandırılır, nanometre parçacıklar (<1 mikron) ve mikrometre (1-1000µm) dir. En yaygın ilaç dağıtım çalışmaları için nanoparçacıklar ve mikrotanecik araçlar kullanılmaktadır. Özellikle nanopartiküllerin boyutları nedeniyle sayısız avantajları bulunmaktadır. Nanopartiküller, mikropartiküllere göre hacim oranı daha küçük bir yüzeye sahiptir ve buna bağlı olarak ilacın daha büyük bir bölümü iç sulu faza erişebilmektedir. Ek olarak, su, dış ortama ilacın difüzyonunu arttırarak daha verimli bir şekilde partiküllerin içine nüfuz

edebilmektedir. Nanopartiküller damar yolunda kolayca dolaşabilmektedir ve mikrotanecikler gibi herhangi boyut bağımlı bir emboliye neden olmamaktadır.

Tedavi amacına bağlı olarak çok sayıda nanopartikül türleri kullanılır. Son kullanılan nanopartiküller Şekil 2.4'de gösterilmiştir. Bu parçacıkların temel özellikleri aşağıda sıralanmıştır:

Nanokapsülleri: veziküler sistemler, polimerik membran çevreleyen ve kapsül modelindedirler.

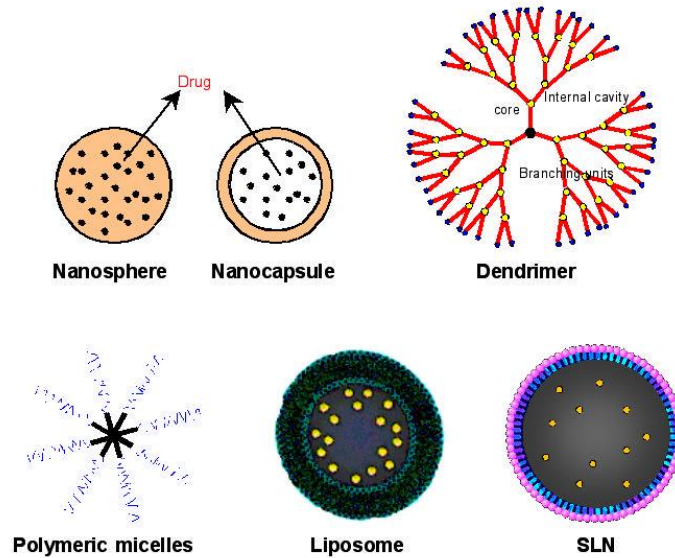
Nanosferler: Polimer matris eşit ve fiziksel dağıtılır.

Micelles: Bunlar hem hidrofilik hem de hidrofobik olan ve güvenli bir şekilde sulu ortam içinde ilişkilendirilebilir.

Lipozomlar: Bu yapay bir zar küreler oluşturur fosfolipidler ve kolesterolden oluşur.

Seramik nanopartiküller: silis veya titanyum gibi inorganik maddelerden oluşur.

Dentritik Polimerler: iç çekirdek etrafında dallı makromoleküller.



**Şekil 2.4** Nanopartiküllerin şematik temsillerinin Kanser kemoterapisi için çalışılmışır [38]

Nanoteknoloji, malzemelerin nanometre boyutlarında işlenerek pek çok farklı özellik kazanmalarını sağlamaktadır. Bu özellikler malzemelerden yeni nanoürünler üretimine izin vermektedir. Bu şekilde nanomalzemeler çok çeşitli alanlarda hızla hayatımıza girmiştir. Günümüzde nanomalzemeler kontrollü ilaç salım sistemlerinde

de kullanılmaktadır. Çünkü bu malzemelerin molekül çapları 1 mikrometreden küçük olduğu halde yüzey hacimleri çok büyüktür. Ayrıca nanopartiküllerin yükleri, hidrofobik özellikleri, yüzey özellikleri değiştirilerek istenilen doku, organ ve belirli bir hücre hattında yüksek ilaç Emilimi yaratılabilmektedir. Bunların dışında, bu parçacıkların ilaçları taşıma sırasında koruma özellikleri de vardır. Nanopartiküller, küçük çapları sayesinde kan beyin bariyerini, kılcal damarları ve epitel bariyerini rahatlıkla geçer ve içerindeki ilaç etkisini bu bölgelerde rahatlıkla gösterebilir [38].

Nanopartiküller ve ilaç salım sistemleri makromoleküllerin (proteinler, lipidler) ve küçük moleküllerin taşınması anlamında iyi bir araçtır [38,39]. Nanopartiküller boyutlarının küçüklüğü nedeniyle hücre membranlarından rahatlıkla geçebilmekte ve ilaçları hedef bölgeye rahat iletebilmektedirler. İlacın çevresine verdiği zararlar ve tedavinin toksisitesi azalır. Alınan doz miktarı da düşeceği için ekonomiye katkı sağlamaktadır.

Tümörlü kılcal damarların çapı 100-1000 nm arasında olduğu için nanoyapılar bu kılcalların içine girerek oradaki tümörlü hücrelere de ulaşabilirler. Ancak sağlıklı dokuların (kalp, beyin, akciğer ve bunlarla bağlantılı hücreler) kılcal damarlarının çapları 10 nmden az olduğu için nanopartiküllerin girişine izin vermemektedir. Bu nedenle, sağlıklı ve tümörlü hücrelerin gözenek boyutları arasındaki farkın büyük olduğu durumlarda ilaç tümöre karşı daha seçici olabilmektedir.

### **2.5.5 İlaç Salım Sistemi Mekanizmaları**

İlaç salım sistemi mekanizmaları;

Taşıyıcıya adsorbe olmuş veya bağlanmış ilacın salımı,

Taşıyıcının dokuya difüzyonu,

Taşıyıcı duvarlarından ilacın difüzyonu (nanokapsüller),

Taşıyıcının yavaş yavaş çözünmesi ve erozyonu,

İlaç salım ve erozyon prosesi başlıklarında verilebilir.

İlaç salım mekanizması, ilacın kullanım şekline bağlı olarak seçilmektedir. Bu seçimin uygunluğuna göre ilacın etkinliği artmaktadır. İlacın kontrollü salımında iki tip polimer kullanılır. Vücutta bozunma hızı bilinen polimer, ilacı belirli bir hızla salar (örneğin Difüzyon ile). Belli bir hızla salınan ilaç, vücutta hormonlar gibi (insülin, ...)

davranır ve bu sistem tercih edilir. Bu grupta salım bir uyarıcı tarafından (ışık, ısı, pH, sıcaklık değişimi) harekete geçirilebilir ve dolayısıyla buna uygun polimerler seçilir. İkinci tür mekanizmada ise polimer belirli bir süre sonra parçalanarak ilacı salar.

Daha basit bir ifadeyle birinci grup polimerler hızı bilinen salım, ikinci grup polimerler ise salınım zamanı bilinen salım sistemleri olarak adlandırılabilir.

## İLAÇ TAŞIYICI TÜRLERİ

Taşıyıcılar ilaç kaybını ve bozulmasını en aza indirmek, istenmeyen yan etkilerden korunmak ve biyolojik sistemlerde ilaç dağılımını artırmak için kullanılmaktadır. Buradaki amaç ilacın sadece hastalıklı dokuya ulaşması ve burada işlevini sürdürmesidir.

Bu sistemlerde; Miseller, Lipozomlar, Dendrimerler, Nanopartiküller, Hidrojeller vb. kullanılmaktadır.

### **2.6 Nanopartiküller**

Hacimsel yapıları malzemelerden çok daha farklı ve üstün kabul edilen özellikler sergileyen, boyutları 0.1-100 nm arasında olan yapılara nanopartiküller denir. Nanopartiküllerin, nanokapsül ve nanoküre olarak adlandırılan iki türü vardır. Nanokapsüller, içi boş kesecikler gibidirler ve dış yüzeyleri ince bir polimer zar ile kaplıdır. İlacı içerilerine hapsederler. Nanoküreler ise, üzerine ilacın homojen dağıldığı matris sistemleridir. İlacı yüzeylerine adsorbe ederler.

Nanopartikül ilaç taşıyıcılar, hem çevresel bozulabilen hem de çevresel bozunamayan polimerlerden sentezlenebilirler. Kullanım alanları (gen tedavisi, kontrollü ilaç salım sistemleri, bir doku veya organ hedefli taşıyıcı DNA sistemleri, ağız yoluyla protein ve gen taşıyıcılığı) fazlalılığı nedeniyle çevresel bozunabilen polimerler daha çok tercih edilmektedirler.

Nanosüspansiyon ilaçları, katı lipid nanopartikülleri, polimerik nanopartiküller, karbon nanotüpler, manyetik nanopartiküller, floresan nanopartiküller, nanogözenekli silikalar, nanopartikül ilaç taşıyıcılara örnek olarak gösterilen sistemlerdir [40].

## Karbon Nanotüpler (CNT)

Nanoteknolojide yapılan ilk uygulamalar karbon nanotüp yapısı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Karbon nanotüp yapısı ilk kez 1991 de Ijima tarafından bulunmuştur. Bu alanda öncü element karbon atomu olup, öncü malzeme de karbon esaslı malzemedir. Karbon nanotüpler, birkaç nanometre çapında karbon atomlarından oluşan ısı iletkenliği çok yüksek, önemli elektronik ve mekanik özelliklere sahip silindirik yapılardır. İdeal bir nanotüp düzgün silindir yapmak için yuvarlatılmış hegzagonal karbon atom ağı olarak düşünülebilir. Tek katmanlı (duvarlı) ya da çok katmanlı (duvarlı) olmak üzere iki tip nanotüp vardır. Tek katmanlı nanotüpler temel silindirik yapı gibi düşünülebilir ve bu da çok katmanlı nanotüplerin yapı taşlarını oluşturur. Tek katmanlı karbon nanotüpler ilginç mekanik ve elektromekanik özelliklere sahiptirler. İç içe geçmiş karbon tüplerinden ise çok katmanlı (duvarlı) nanotüpler oluşmaktadır. Çok katmanlı nanotüplerde iki tüp arasındaki uzaklık, genellikle tüpü oluşturan karbon atomları arasındaki bağ uzaklığından fazladır. 1985 yılında H.W. Kroto, R.E. Smalley (Rice Üniversitesi'nden) oluşan bir grup karbon atomlarını izole etmeyi başararak, fullerene yapısının tümüyle açıklanmasına giden ilk adımları atmışlardır. Bu çalışmalarında futbol topu şeklinde olan 1 nm çapında çelikten güçlü, plastikten hafif, elektrik ileten molekülleri geliştirerek 1996 yılında Nobel Ödülü'nün sahibi olmuşlardır. Tek katmanlı nanotüpler 1993 yılında elde edilmiştir. 1996 yılında Rice Üniversitesi Araştırma Grubu, tek katmanlı (duvarlı) nanotüp grupları üretmek için daha etkili bir yöntem bularak, çok sayıda karbon nanotüp deneyinin önünü açmışlardır. Bu nanotüpler 1200 °C 'deki fırın içinde lazerle buharlaştırılarak elde edilmiştir. Bu, tek katmanlı nanotüplerin özelliklerini incelemek üzere geliştirilen ilk verimli üretim yöntemi olmuştur [41].

## Karbon Nanotüplerin Özellikleri

Karbon nanotüplerin en önemli özellikleri arasında çok hafif olması, yüksek elastikiyet modülüne sahip olmaları ve oldukça dayanıklı olmaları gösterilebilir. Nanotüpler yapılarındaki değişikliğe bağlı olarak metalik yada yarı iletken özellik gösterebilmekte bununla beraber elastik/plastik yapı deformasyonları ile elektronik özellikleri değiştirilebilmektedir. Bu özellikleri sayesinde karbon nanotüpler yüksek bir teknolojik potansiyele sahiptir. Nanotüpler, tüp eksenine yönünde çekilmeye karşı



çok dayanıklıdırlar ve hasar görmeden durabilirler. Küçük çaplı (yaklaşık 1-2 nanometre) tüplerden oluşturulmuş bir demeti koparabilmek için uygulanan çekme kuvvetinin büyüklüğü yaklaşık 36 gigapaskal ölçüsündedir. Bu, bilinen en sağlam malzemelerden daha sağlam bir yapı özelliği göstermektedir.

#### Manyetik Nanopartiküller

Kabuk ve çekirdekten oluşan bu yapıların boyutları birkaç nm ile birkaç yüz nm arasında değişmektedir. Dış kabuğun çevrelediği organik çekirdekleri bulunmaktadır. Sulu ortamlardaki çözünürlüklerinin yüksek olması istenir bu nedenle dış kabukları hidrofilitir. Biyolojik moleküllerle etkileşime girebilmektedirler [42].

Manyetik nanopartiküllerin bir üyesi de süper paramanyetik nanopartiküllerdir.  $Fe_3O_4$  ve  $Fe_2O_3$  yapıları süper paramanyetik nanopartikül örnekleridir. Çok iyi destek malzemeleri olduğu için araştırmacıların dikkatini çekmişlerdir.

Nanomanyetik sorbentlerde sorbent ayırmada kullanılan 2 yöntem vardır. Yığın yönteminde sorbent partikülleri genellikle filtrasyon ve santrifüj ile ayrılır ve bu nedenle de bazı ayırma güçlükleri ortaya çıkar. Sürekli yöntem de ise farklı kolonlar kullanılmasına rağmen istenilen verim elde edilemez.

Süper paramanyetik sorbentler ayrılırken ise demirin manyetik özelliği mıknatis ile toplanmasını sağlar. Bu malzeme yüksek mekanik ve termal kararlılık (şişme ve büzülme davranışları için azalan duyarlılık), geniş yüzey alanı ( $400 m^2/g$  dan fazla) gibi özelliklere sahiptir. Bu yapılar dışarıdan bir manyetik alan ile yönlendirilip vücut içerisinde hiç sapmadan istenilen bölgede ilaç salabilirler. Bu nedenle kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılırlar [43].

#### **2.6.1 Nanopartiküllerin Kontrollü İlaç Salım Sistemlerindeki Avantajları**

Küçük boyutları ve spesifik yüzey alanları sayesinde yüksek miktarda ilacı serbestleştirebilirler. İlaç molekülü etrafında izolasyon kuvvetli olduğu için ilacı tutma süreleri fazladır. Manyetik nanopartiküller ( $Fe_3O_4$  gibi) vücutta istenilen yere kontrollü bir şekilde sürüklenebilirler. CNT'ler çok küçük boyutları nedeniyle tümörlü hücreye direkt enjekte edilebilirler ve tüm pH aralıklarında aktiftirler.

### **2.6.2 Nanopartiküllerin Kontrollü İlaç Salım Sistemlerindeki Dezavantajları**

Çok küçük boyutları nedeniyle temas yüzeyleri fazladır ve ilacın bir bölgeye toplanmasında sıkıntı yaşanır. Boyutlarının küçüklüğünden dolayı yapışma gerçekleşebilir ve bu da ilaç taşımalarını zorlaştırabilir. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, asidik ortamlarda bozulduğu için oral yollarla alımı mümkün değildir, enjeksiyon yöntemi kullanılır.

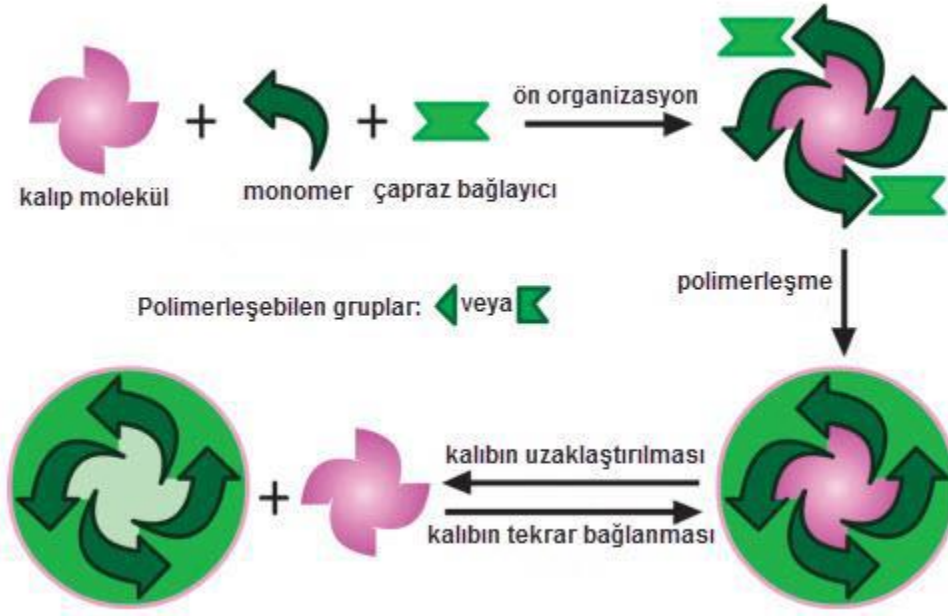
### **2.6.3 Kontrollü İlaç Salma Hızının Bağlı Olduğu Koşullar**

Kontrollü İlaç Salım sistemlerinde ilaç salma hızı; ilacın çözünürlüğü, ilaç ve yüzey etkileşimi, nanopartiküllerin dokulardaki ilaç salma kapasitesi ve nanopartiküllerin dokulardaki erozyonu veya parçalanmasına bağlıdır.

### **2.7 Moleküler Baskılamalı Polimerizasyon (MIP)**

Moleküler etkileşim kavramı Fischer'in 1894'te geliştirdiği enzim-substrat ilişkisini ortaya koyan "anahtar-kilit" uyumunun desteklediği bir yaklaşımdır. Moleküler etkileşim kavramının yeni ve ilgi gören bir alanı da moleküler baskılama yöntemidir [44]. Moleküler baskılama yöntemi seçiciliği yüksek akıllı polimerlerin geliştirilmesi tekniğidir. Bu teknoloji, mantar zehirleri ve aflatoksinler gibi zararlı maddelerin ortamdan uzaklaştırılmasında, tıpta ilaç gelişim sürecinin ilk aşamalarını hızlandıracak ilaç saflaştırılmasında, tedavi ve teşhis amaçlı kullanılan kontrollü ilaç salım sistemlerinde ve daha birçok alanda kullanılmakta ve hızla gelişmektedir. Moleküler baskılanmış yapılar son yıllarda yeni fırsatlar sunmuş, immunoassay ve sensörlerin, membranların ve kapiler elektroforezin gelişimini ve özel fonksiyonlu polimerlerin (ilaç salım matrisleri gibi) üretimini sağlamıştır [45].

Moleküler baskılanmış polimerler yüksek mekanik dayanıklılıkları, ısıya ve basınca olan dirençleri, fiziksel sağlamlıkları, asitler, bazlar, metal iyonları ve organik çözücüler gibi zorlayıcı şartların varlığında yüksek kararlılıkları sebebiyle oldukça dayanıklıdırlar. Birkaç yıl boyunca bozunmadan saklanabilirler. Baskılanmış polimerleri hazırlamak için; ilk olarak fonksiyonel monomer ile hedef molekül bir ortamda çözülerek çapraz bağlayıcı ve başlatıcı ortamında polimerleştirilir. Polimerizasyon sırasında hedef moleküle uygun yük dağılımına ve hafızaya sahip spesifik bağlanma bölgeleri oluşur(Şekil 2.5).



**Şekil 2.5** Moleküler Baskılama Polimerlerin Hazırlanması [46].

Moleküler baskılama işlemi kısaca üzerinde hedef molekül tanıma özelliği taşıyan merkezler içeren polimerlerin sentezlenmesi işlemidir. Sentezlenen polimerlerin karakterini monomerin fonksiyonel gruplarının hedef moleküle bağlanma etkileşimi belirler. Polimerler antikör-antijen ikilisi gibi hedef molekülü seçer ve korur. Polimer molekül kalıplarını sentezlemek kolay ve ucuz olduğu için bu polimerler doğal reseptör ve enzimler yerine kullanılabilirler.

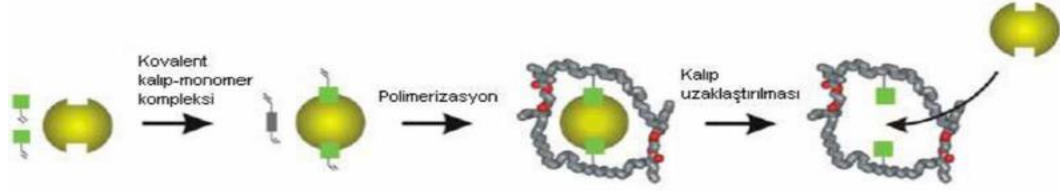
Bu polimerler; Kovalent baskılama, Non kovalent baskılama ve Semi kovalent baskılama olmak üzere üç yöntem ile hazırlanabilir.

### 2.7.1 Kovalent Baskılama

Avantajları; Monomer-kalıp konjugatı kararlı ve stokiyometrik orandadır ve bunun sonucunda moleküler baskılama prosesi ve polimer üzerindeki bağlanma merkezlerinin yapısı daha kesindir. Monomer-kalıp arasındaki kovalent bağların kararlı olması nedeniyle çok çeşitli polimerizasyon şartları (Örneğin; yüksek sıcaklık, yüksek ya da düşük pH, polar çözücü gibi) uygulanabilir [48].

Dezavantajları ise şu şekilde ifade edilebilir; Monomer-kalıp molekül konjugatının sentezi genellikle zahmetli ve pahalıdır. Oluşabilecek tersinir kovalent bağ çeşitleri sınırlıdır. Üçüncü basamaktaki kalıp uzaklaştırma işlemi sırasında kovalent bağlar

koparken baskılamanın etkisi kısıtlanabilir. Tekrar bağlanma ve salım, kovalent bağların oluşup tekrar yıkılması gerektiğinden, yavaştır (Şekil 2.6 ) [49,50].

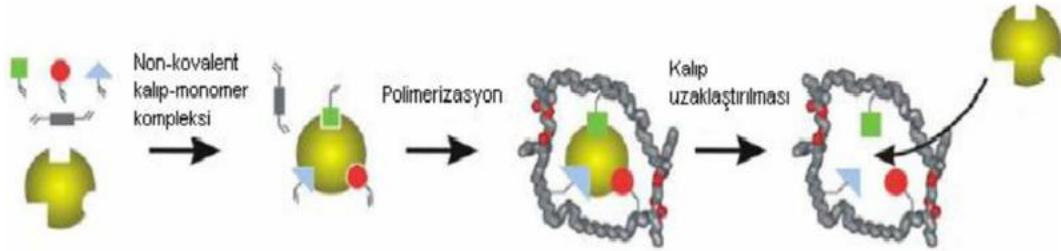


**Şekil 2.6** Kovalent Moleküler Baskılama Polimerlerin Hazırlanması [47].

### 2.7.2 Non-Kovalent Baskılama

Avantajları; Monomer-kalıp konjugatını sentezlemeye gerek yoktur. Bağlanma sadece zayıf non-kovalent etkileşimlerle gerçekleştiğinden, kalıp molekül çok yumuşak şartlarda kolayca polimerik yapıdan uzaklaştırılabilir. Tanıma merkezlerine tekrar bağlanma ve ayrılma kolay ve hızlıdır.

Dezavantajları ise şu şekilde ifade edilebilir: Baskılama prosesi ve oluşan tanıma merkezleri kesin değildir ve stokiyometrik bağlanma gözlenmemektedir. Polimerizasyon koşulları, non-kovalent etkileşimleri maksimuma ulaştırmak için çok dikkatli seçilmelidir. Yüksek oranda kullanılan fonksiyonel monomer (dengeyi etkileşim oluşumu yönüne kaydırmak için) spesifik olmayan bağlanma merkezlerinin oluşumuna ve bağlanma seçiciliğinin azalmasına neden olmaktadır (Şekil 2.7) [52].



**Şekil 2.7** Non-Kovalent Moleküler Baskılama Polimerlerin Hazırlanması [47].

### 2.7.3 Semi-Kovalent Baskılama

Bu yöntemde fonksiyonel monomer ile hedef molekül birbirine kovalent veya non-kovalent olarak bağlanmaktadır. Polimerizasyon sonrası hedef molekül uygun çözücülerle ortamdan uzaklaştırılır. Daha sonra oluşan baskı polimer ile hedef

molekül arasında yalnızca non-kovalent bağlanma olur. Çok sayıdaki monomerler bu yöntem ile baskılanabildiği için ticari olarak en çok tercih edilen yöntemdir.

Hedef molekül-monomer, monomer-çözücü arasındaki ilişkiyi moleküler baskılama yöntemi için (farklı yaklaşımlar kullanılarak) Kohezif Enerji Yoğunluklarına göre açıklanabilir. Buna göre hedef molekül ve baskılanan polimerin Kohezif Enerji Yoğunlukları fazla yakın olmamalı, etkileşim zayıf olmalıdır. Aynı zamanda monomer çözücüsü monomer ile yakın, hedef molekül ile uzak Kohezif Enerji Yoğunluklarına sahip olmalıdır. Baskılama için uygun moleküllerin seçimine algoritmik hesaplamalarla elde edilebilen Kohezif Enerji Yoğunluklarına göre karar verilebilir. Bir başka ifade ile, Kohezif Enerji Yoğunluk hesaplamaları grup katkılarını esas alan bir dizi algoritmik hesaplama adımlarını içermektedir ve çözünürlük parametrelerinin bulunmasını esas almaktadır [52].

## **2.8. Çözünürlük Parametresi**

### **2.8.1. Çözünürlük Parametresi Değerlerine Giriş**

Çözünürlük parametreleri; boya, lif eğirme (spinning fiber), döküm filmler (casting films) ve polimer plastizasyonu gibi faaliyet alanlarında teknik önem taşımaktadır [53]. Ayrıca; kaplama reçineleri için uygun çözücü seçimi, iyileştirilmiş elastomerlerin uygun çözücülerdeki şişme davranışlarının tahmini [54], polimer-polimer çiftlerinin faz dengesinin incelenmesi [55], polimerlerin ikili ve çoklu çözücü sistemlerindeki çözünme davranışları [56,57] ve kopolimer üretimi [58] gibi birçok uygulama alanı bulunmuştur.

Bu bölümde Kohezif enerji yoğunluğu (KEY) ve çözünürlük parametreleri, polimer çözünürlüğünün temeli olarak tanımlanmıştır. Ek olarak; çözünürlük parametrelerindeki kısıtlamalar, hesaplamalar ve korelasyon da tartışılmıştır.

### **2.8.2. Tek-bileşenli Çözünürlük Parametresi (Hildebrand Parametresi) ve Kohezif Enerji Yoğunluğu (KEY)**

Çözünürlük parametreleri ile ilgili en temel yaklaşım Kohezif Enerji Yoğunluğu (birim hacme düşen iç enerji) ile çözünürlük arasındaki bağlantıdır.

$$\delta_t = (-E/V)^{1/2} \quad (2.1)$$

E:İç Enerji , V:Molar Hacim

Eşitlik 2.1 'te belirtilen tek-bileşenli çözünürlük parametresinin, düzenli, moleküler polaritesi olmayan ve spesifik etkileşimlere sahip olmayan çözeltiler için kullanışlı olduğu kanıtlanmıştır. Ancak farklı yaklaşımlarla, düzenli olmayan çözeltiler için çoklu-bileşenli çözünürlük parametreleri kullanılmaktadır.

Kohezyon parametresi amorf polimerler için direk uygulanabilir iken, kristalin polimerler söz konusu olduğunda, yapının bağlı amorf halinin kristalin aktivitesinin de aynı sıcaklık için hesaplanması gerekmektedir. Polimerlerin kohezyon parametresi hesaplamalarında termodinamik olmayan deneysel yöntemler sıkça kullanılmaktadır [59]. İki bileşenli bir sistemin karışma entalpisi,

$$\Delta H_m = V\phi_1\phi_2 \left[ \left( \frac{\Delta E_1^V}{V_1} \right)^{\frac{1}{2}} - \left( \frac{\Delta E_2^V}{V_2} \right)^{1/2} \right]^2 \quad (2.2)$$

olarak verilmektedir.  $\Delta H_m$ ; karışım entalpisi, V; molar hacim,  $\phi_1$  ve  $\phi_2$  bileşenlerin hacim kesri,  $\Delta E_1^V$ ; enerji değişimi olarak tanımlanmıştır.

Teorik olarak, kohezif enerji üç farklı etkileşim kuvvetine/grup katkısına bağlı olarak

$$\Delta E_{coh} = \Delta E_d + \Delta E_p + \Delta E_h \quad (2.3)$$

eşitliği ile verilir.  $\Delta E_d$ ; Dispersiyon kuvvetlerinin katkısı,  $\Delta E_p$ ; Polar kuvvetlerin katkısı  $\Delta E_h$ ; H-bağı katkısı olarak tanımlanmıştır [60].  $\delta_1$  ve  $\delta_2$  ile iki bileşenli sistemdeki her bir bileşenin çözünürlük parametresidir.

Hansen yaklaşımına göre, Hildebrand çözünürlük parametrelerinin üç farklı alt-parametreye bölünmesiyle tanımlanan (dispersiyon kuvvetlerinin katkısı, polar kuvvetlerin katkısı, H-bağı katkısı) ve geliştirilen yeni bir yaklaşım, toplam çözünürlük parametreleri Eşitlik 2.4'da ifade edilmiştir [61]:

$$\delta_t^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2 \quad (2.4)$$

Karışımın entalpisi de Eşitlik 2.5 ile hesaplanabilmektedir:

$$\Delta H_M = \phi_1\phi_2(\delta_S - \delta_P)^2 \quad (2.5)$$

$\delta_S - \delta_P$  değerleri eşit (çözünürlük parametreleri eşit) olan iki madde negatif entropi değerinden dolayı karşılıklı çözünebilir ve Eşitlik 2.7, sistemin  $\Delta H_m=0$  olduğunu

öngörür. Bu durum " benzer benzeri çözer " ilkesiyle de bir uyumludur.  $\delta_S$  ve  $\delta_P$  değerleri arasındaki fark azaldıkça çözünmeye karşı olan eğilim de artmaktadır [60].

Eşitlik 2.4 ve 2.5 kullanılarak aşağıdaki eşitlik elde edilebilir:

$$\Delta H_M = \phi_1 \phi_2 [(\delta_{dS} - \delta_{dP})^2 + (\delta_{pS} - \delta_{pP})^2 + (\delta_{hS} - \delta_{hP})^2] \quad (2.6)$$

Kohezif enerji yoğunluğu (KEY),  $\Delta E_i^V$ ,  $\text{cm}^3$  başına düşen buharlaşma enerjisi olarak tanımlanabilir. Çözünürlük parametreleri ise Kosesiv Enerji Yoğunluğu'nun karakökü olarak tanımlanmıştır ve moleküller ile madde arasındaki çekim kuvvetini açıklamaktadır. Sonuç olarak; çözünürlük parametreleri, spesifik bir polimer-çözücü etkileşimi varlığında, kohezif enerji yoğunluğu ile bağlantılıdır ve amorf fazdaki bir polimerin, moleküller arası kuvvetinin gücü hakkında bizlere bilgi vermektedir [62].

$$\delta_i = \left( \frac{\Delta E_i^V}{V_1} \right)^{1/2} = (CED)^{1/2} \quad (2.7)$$

$\delta_i$ , Eşitlik 2.7'da Hildebrand parametresi olarak adlandırılmıştır [63]. Çözünürlük parametresi, çözücünün iç basıncı olarak da düşünülebilir. Polimerik yapılara genelde sıvı hal yerine daha çok kristalin ya da amorf katılar olarak rastlanması ve polimerlerin " çözünen " gibi davranmalarının yanında " çözücü " olarak da davranabilmeleri nedeniyle, daha kısıtlayıcı bir terim olan "çözünürlük parametresi" yerine genel bir terim olan "kohezyon parametresi"ni kullanmak daha uygundur.

"Kohezyon parametresi" terimi çok sayıda fiziksel ve kimyasal özelliklerin yanı sıra bileşenlerin karışabilirliği ile de ilişkilendirilebilir. Karışımın çözünürlük parametresi, bileşenlerin hacim fraksiyonlarıyla beraber çözünürlük parametrelerinin toplamı olarak alınır [63].

Ne yazık ki,  $\delta_d$ ,  $\delta_p$ ,  $\delta_h$  alt parametreleri doğrudan hesaplanamaz.

Teorik olarak; daha karmaşık çözünürlük parametresi kavramının kullanımı için iki yol bulunmaktadır (Van Kerevelen):

- a. Sıvının, çözücü özelliklerini açıklayan çözünürlük parametreleri dışında daha ölçülebilir fiziksel büyüklüklerin kullanılması,
- b. Çözünürlük parametresi bileşenlerinin,  $\delta_d$ ,  $\delta_p$ ,  $\delta_h$  dolaylı tayini.

Birinci metod Beerbower ve grubu tarafından (1967), H-bağı sayısına ( $\Delta v$ ) bağlı H-bağı enerji miktarını açıklamada kullanılmıştır. Beerbower ve grubu yatay eksene

(x) toplam çözünürlük parametresini ( $\delta_t$ ), düşey eksene (y) ise H-bağı sayısını ( $\Delta v$ ) yerleştirerek çeşitli çözücüler için bir diyagram oluşturmuştur. Çözücülerle belirlenen bölgeye düşen polimerin çözünebilir olduğu gözlenmiştir.

Crowley ve grubu (1966,1967) karakterizasyon için, çözücünün dipol momentini de bu metodun daha kapsamlı bir versiyonunu kullanmıştır. Ancak bir dizi çözücünün karşılaştırılmasını içeren bu üç-boyutlu (3D) sistem işlevsel değildir.

İkinci metod Hansen tarafından geliştirilmiştir (1967a, 1967b, 1968). Hansen, Eşitlik 2.5 ve 2.7 'un uygulanabilirliğini görmüş ve bir dizi çözücünün  $\delta_d$ ,  $\delta_p$ ,  $\delta_h$  değerlerinin hesaplanabilmesi için yeni bir metod geliştirmiştir [60].

Hildebrand parametreleri maddelerin toplam kohezif enerji değerlerini vermektedir. Ancak bu parametreler var olan kuvvetlerin (dispersiyon, polarite ve H-bağı) bağlı kuvvetleri hakkında daha az bilgi içerir. Sonuç olarak, Hansen çözünürlük parametreleri ( $\delta_d$ ,  $\delta_p$ ,  $\delta_h$ ) ile geliştirilmiş yeni nitelikler elde edilebilmektedir.

Grup katkıları yöntemi ile hesaplanan Hansen parametreleri ile ilgili tek handikap, yapısal gruplarla ilgili kısıtlı veriye sahip olunmasıdır. Bu durum da karmaşık yapıllı maddeler için zorluk oluşturmaktadır [64].

### 2.8.3. İki Bileşenli (Fiziksel-Kimyasal) Çözünürlük Parametresi

Bagley ve grubu (1971), fiziksel (polar ve apolar) ve kimyasal etkileri temel alarak iki-bileşenli çözünürlük parametrelerini açıklamıştır.  $\delta_v$  terimi; hacim-bağımlı ve fiziksel etkilere (polar ve apolar) uyan sıvı hal enerjisinin ifadesidir. İç basıncın ( $\pi$ ) deneysel metodlarla türetilmesi ile elde edilmiştir. Diğer terim artan (residual) çözünürlük parametresidir ( $\delta_r$ ) ve kimyasal etkilerin (özellikle H-bağı etkisi) arındırılmasından sonra elde edilmiştir.

Bagley ve grubu (1971), hacim-bağımlı ( $\delta_v$ ) ve asosiasyon-bağımlı ( $\delta_a$ ) bileşik çözünürlük parametrelerini sırasıyla Eşitlik 2.8 ve Eşitlik 2.9'te tanımlamıştır:

$$\delta_v^2 = \pi = \left(\frac{\partial U}{\partial V}\right)_T, \quad \delta_v = (\delta_d^2 + \delta_p^2)^{1/2} \quad (2.8)$$

$$\delta_a = (\delta_p^2 + \delta_h^2)^{1/2} \quad (2.9)$$

$\delta_v$ 'ye karşı  $\delta_h$  bağlantısını açıklayan diyagram da Bagley diyagramı olarak isimlendirilmiştir [61].



Bazı koşullarda  $\delta_p$  ve  $\delta_h$  (asosiasyon etkileşimleri) ortaklaşarak Eşitlik 2.9'deki asosiasyon-bağımlı ( $\delta_a$ ) çözünürlük parametresini tanımlar. Bu tanım Blanks ve Prausnitz'in (1964) "polar çözünürlük parametresi"ne eşdeğerdir [65].

Bagley ve grubu (1971) yaptıkları termodinamik yaklaşımlarla  $\delta_d$  ve  $\delta_p$ 'nin birbirine yakın özellikler gösterdiğini,  $\delta_h$ 'in ise onlara oranla daha farklı bir özellikte olduğu sonucuna varmıştır. Eşitlik 2.8'deki  $\delta_v$ , hacim-bağımlı bir değer olup polar ve apolar etkileri kapsamaktadır. Yine aynı eşitlikteki parametreleri ise, Bagley diyagramında tanıtmışlardır [65].

Bu parametreler ile türetilen tüm kombinasyonlar aşağıdaki eşitlikte gösterilmiştir:

$$\delta_t^2 = \overbrace{\delta_d^2 + \delta_p^2}^{\delta_v^2} + \underbrace{\delta_h^2}_{\delta_a^2} \quad (2.10)$$

Günümüzde  $\delta_v$  -  $\delta_h$  diyagramının, polimer-çözücü etkileşimlerini en iyi açıklayan ifade olduğu bilinmektedir [60].

Çözünürlük verilerini açıklayan diğer 2-D metodlar ise; Henry,  $\delta_p$  -  $\delta_h$  diyagramı, [66] ve Hoernschemeyer,  $\delta_h$ -  $\delta_t$  veya  $\delta_p$  -  $\delta_t$  diyagramı, tarafından öne sürülmüştür [67].

Çözünürlük parametresi bileşenleri ,  $\delta_d$  ,  $\delta_p$  ,  $\delta_h$  ve kombinasyonları olan  $\delta_v$  ve  $\delta_a$  kısıtlı sayıdaki çözücüler için bilinmektedir. Bu nedenle bu değerleri hesaplayabilecek metodlar oldukça değerlidir.

Polar bileşen olan  $\delta_p$ 'nin dipol moment ( $\mu$ ) ve H-bağı bileşeni olan  $\delta_h$ 'in ise H-bağı sayısı ( $\Delta v$ ) ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Bu değerler de kısıtlı sayıdaki çözücüler için bilindiğinden çok kullanışlı değildir. Daha işlevsel metodlar, çözücülerin moleküler yapılarından yola çıkılarak oluşturulmalıdır.

#### 2.8.4. Hansen Üç-Bileşenli Çözünürlük Parametreleri

Hansen (1967a, 1983) öncelikli olarak polimer-çözücü etkileşimleri açıklamak amacıyla, Hildebrand parametrelerini genişletmesiyle oluşan yeni bir metod öne sürmüştür.

Hansen'a göre buharlaşma iç enerjisindeki toplam değişim,  $\Delta E_v$ , H-bağı katkısı ( $\Delta E_h$ ), dipol etkileşimler ( $\Delta E_p$ ) ve dispersiyon etkileşimlerinden (van der Waals ya da London) ( $\Delta E_d$ ) gelen katkılardan oluşmaktadır:

$$\Delta E_{coh} = \Delta E_d + \Delta E_p + \Delta E_h \quad (2.11)$$

Eşitlik 2.13'ü molar hacme (v) bölersek;

$$\frac{\Delta E_V}{V} = \frac{\Delta E_d}{V} + \frac{\Delta E_p}{V} + \frac{\Delta E_h}{V} \quad (2.12)$$

$(\delta_j = \Delta E_j / v)^{1/2}$ , j=d, p, h iken asosiasyon bağları, H-bağı ve indüklenmiş-dipol değerlerinde çeşitlilik yaratılabilmektedir [67]. Buradan yola çıkarak toplam çözünürlük parametresi ( $\delta_t$ ), d, p, h üç-boyutlu ortamda (3-D) bir vektör olarak düşünülebilir. Eşitlik 2.4'da bileşenler açısından vektörlerin büyüklükleri verilmiştir [68]. Bu üç bileşen aritmetiksel bir katkı sağlamasa da ortogonal eksenlerde vektör olarak uzanmaktadır. Bu sayede, vektör yarıçapının son-noktası Hildebrand çözünürlük parametresini ( $\delta_t$ ) 3-D ortamda tanımlamış olur. Polimerin çözünürlük parametresi, üç boyutlu ortamda bir küre olarak temsil edilmektedir. Kürenin merkezindeki değer, polimerin çözünürlük parametresi değerini belirtmektedir [62].

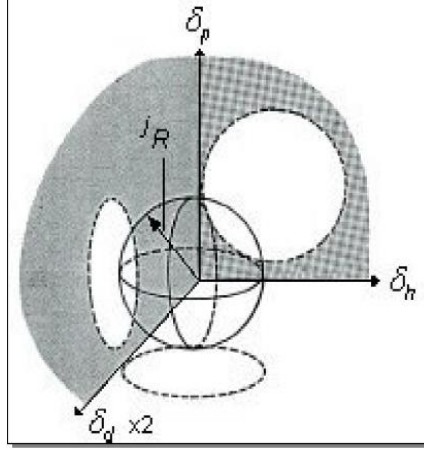
Çözücü için verilen  $\delta_{d,\zeta}$ ,  $\delta_{p,\zeta}$ ,  $\delta_{h,\zeta}$  değerleri kullanılarak çizilen küre diyagramına, polimer için verilen  $\delta_{d,P}$ ,  $\delta_{p,P}$ ,  $\delta_{h,P}$  değerleri düşer ise polimerin çözüneceği, deneysel olarak da ispatlanmıştır. Bu nedenle Hansen'ın teorisi “ **benzer benzeri çözer** ” ilkesinin grafiksel bir yansıması olarak da algılanabilir.

Hansen metodunda, polimer-çözücü etkileşimlerini açıklamak için 3-D grafikler gerekmektedir. Ancak 3-D'nin pratik olmaması nedeniyle uygulamalarda 2-D metodlar tercih edilmektedir. Daha basit grafiksel anlatım amacıyla “çözünürlük alanı”,  $\delta_p$ 'ye karşı  $\delta_h$ , 2-D diyagramına indirgenmiştir. Bu grafikler genel anlamda işlevsel kabul edilebilir. Çünkü dispersiv bileşen parametresi ( $\delta_d$ ) birçok çözücü için oldukça benzerdir [69].

Hansen üç-bileşenli 3-D çözünürlük diyagramında, saf bileşenin özelliklerinden elde edilen parametre değerleri kullanılarak, polimer ya da sıvı bir nokta olarak gösterilir (Şekil 2.8) [70]. Çözücü ve çözünen koordinatları arasındaki mesafe çözünürlük bölgesi olarak karakterize edilir [71,72]. Çözünürlük küresi içerisinde çözünen her madde (j), Hansen parametreleri ile tanımlanarak gösterilir. Koordinatlar, etkileşim yarıçapı,  $^iR$ , ve Eşitlik 2.14 kullanılarak belirtilir. Çözünmenin gerçekleşebilmesi için; sıvının (i)  $^iR$  ( $^i\delta_d$ ,  $^i\delta_p$ ,  $^i\delta_h$ ), çözünürlük küresinin ( $^j\delta_d$ ,  $^j\delta_p$ ,  $^j\delta_h$ ) merkezinden uzaklığı, etkileşim yarıçapından ( $^iR$ ) daha küçük olmalıdır.

$$R^{ij} = [4(\delta_{d,s}-\delta_{d,p})^2 + (\delta_{p,s}-\delta_{p,p})^2 + (\delta_{h,s} - \delta_{h,p})^2]^{1/2} \quad (2.13)$$

$$A^{ij} = (\delta_d^i - \delta_d^j)^2 + 0.25[(\delta_p^i - \delta_p^j)^2 + (\delta_h^i - \delta_h^j)^2] \quad (2.14)$$



**Şekil 2.8** Hansen 3-Bileşenli Çözünürlük Diyagramı

$$R^{ij} = \delta_s - \delta_p = [a(\delta_{d,s} - \delta_{d,p})^2 + b(\delta_{p,s} - \delta_{p,p})^2 + b(\delta_{h,s} - \delta_{h,p})^2]^{1/2} \quad (2.15)$$

Eğer çözücü ve çözünen arasındaki mesafe, Hansen koordinatlarını ( ${}^iR$  'yi) aşarsa, iki bileşen kendi içinde çözünür değildir ya da şişme beklenenden azdır. Bazı araştırmacılar polarite ve H-bağı terimleri için 2-D grafikleri kullanmışlardır. Ancak bu durum geniş dispersiyon katkısı içeren maddeler için yanıltıcı olabilmektedir. Barton (1983) birçok model ve eşyükselti haritası (contour map) örnekleri vermiştir [72]. Eşitlik 2.15'deki  ${}^iR$  mesafesi ile çözünenin çözünürlük küresinin  ${}^jR$  mesafesi karşılaştırılabilir. Eğer  ${}^iR < {}^jR$  ise çözünen j, sıvı i'de yüksek çözünme eğilimindedir.

$$R^{ij} = A^{ij1/2} = (\delta_{d,i} - \delta_{d,j})^2 + (\delta_{p,i} - \delta_{p,j})^2 + (\delta_{h,i} - \delta_{h,j})^2]^{1/2} \quad (2.16)$$

${}^iR / {}^jR$  oranı Hansen ve Anderson (1988) tarafından bağıl enerji-farkı olarak tanımlanmıştır. Bu değer 1.0 'ın altında olması durumunda i, j için çözücü olabilmektedir. Oranın birden büyük olması, giderek kötüleşen çözücüğü ifade etmektedir Eşitlik 2.17. Bu oranın kullanıldığı, maddelerin biyolojik etkileşimine dayanan uygulama alanları da bulunmaktadır [73].

$$\text{Bağıl enerji-farkı} = {}^iR / {}^jR \quad (2.17)$$

Bağıl enerji-farkının sıfır olduğu koşullarda enerji farkı yoktur. Bu sayının birden küçük olması yüksek ilgiyi; bire yakın ya da eşit olma durumu (sınır durumu) ise giderek azalan ilgiyi göstermektedir [74,75].

Yarı-deneysel doğasına rağmen, 3-D çözünürlük parametresi, özellikle boya endüstrisine; ekonomik, ekolojik ve güvenlik kısıtlamalarına uygun çözücü seçiminde büyük bir yarar sağladığını kanıtlamıştır. Polimer ve çözücünün  $\delta$ 'larının neredeyse mükemmel eşleştiği, polimerin henüz çözünmediği ( $\delta$  vektörlerinin aynı büyüklükte ancak farklı yönlerde olduğu durum), ya da iki uygun olmayan çözücünün karıştırılarak uygun çözücü haline geldiği durumları açıklama yeteneğine de sahiptir [68].

### **2.8.5 Çözünürlük Parametresi Hesaplama Yöntemleri**

Polimerler uçuculuğa ve buna bağlı olarak da buharlaşma entalpisine sahip değildir. Bu nedenle de polimerler için Hildebrand parametresi hesaplanamamaktadır. Konuyla ilgili dolaylı yöntemler aşağıda açıklanmıştır [72]:

#### **Dolaylı Yöntemler**

Polimerlerin çözünürlük parametresi hesaplama yöntemleri: Çözünürlük testi [76], osmotik basınç, şişme değerleri [76,77], turbidimetrik titrasyon [78], spesifik hacim [79] ve Matris Destekli Lazer Desorpsiyon İyonizasyonu (MALDI) [80] olarak verilebilir.

#### **Korelasyon Yöntemleri**

Kırılma indisi [81,82], dipol moment [81], H-bağı parametresi [83], yüzey gerilimi [84], dielektrik sabiti [85] ve Flory-Huggins etkileşim parametreleri [86] bazı korelasyon yöntemleri olarak verilebilir.

#### **Atomik Grup Katkıları Yöntemi**

Grup katkıları yöntemi, çözünürlük parametrelerinin hesaplanması için kullanılan diğer bir ve diğerlerine göre daha basit olan yöntemdir [87-90, 53, 77]. Bu yöntem, farklı fonksiyonel grupların termodinamik özelliklere olan katkısına dayanmaktadır [91]. VKH (1972), Fedors (1974) ve Barton (1983) bu yöntemleri yeniden düzenlemiş ve grup katkılarını gösteren tablolar oluşturmuşlardır. Çözücülerin ve polimerlerin molar hacimleri de bu yöntem ile hesaplanabilmektedir.

Small (1953), Hoy (1970), van Krevelen (1965) ve VKH (1967)'in grup katkı değerleri en kapsamlı olanlardır. Small'un parameter değerleri buharlaşma ısı, Hoy'un değerleri ise buhar basıncı ölçümlerinden türetilmiştir. VKH'in grup katkısı değerleri ise polimerlerin kohezif enerji verilerine dayanmaktadır .

#### a) Fedors Grup Katkıları (1974)

Fedors atomik katkı ve grup artışlarını kullanan bir sistem geliştirmiştir. Bu sistem, çözücülerin ve yüksek molekül ağırlıklı amorf polimerlerin hem çözünürlük parametrelerinin hem de molar hacimlerinin bulunmasına yardımcı olmaktadır ve sadece molekülün kimyasal yapısına ihtiyaç duymaktadır.

#### b) Small Grup Katkıları Yöntemi (1953)

Polimerlerin çözünürlük parametrelerinin hesaplanması amacıyla Small öncü bir çalışma gerçekleştirmiştir. Hesaplamalarında, kohezif enerji yoğunluğu değerlerini, molar hacimleri ve tekrarlanan birimin molar ilgi sabitini kullanmış; sonuç olarak toplam çözünürlük parametresini hesaplamayı başarmıştır. Daha sonraları geliştirilen algoritmik hesaplamalar ile çözünürlük parametresi bileşenleri daha kolay değerlendirilebilmektedir.

Small toplam çözünürlük parametresi değerlerinin hesaplanması için üç farklı eşitlik önermiştir:

$$\delta_t = \left( \frac{\Delta E_i^V V_i}{V_i^2} \right)^{1/2} \quad (2.18)$$

$$\delta_t = \left( \frac{\sum F_j}{V_i} \right) \quad (2.19)$$

$$\delta_t = \frac{\rho_i \sum F_j}{M_i} \quad (2.20)$$

( $\delta_t$ ; toplam çözünürlük parametresi,  $E_i^V$ ; tekrarlanan birimin kohezif enerjisi,  $V_i$ ; tekrarlanan birimin molar hacmi,  $\rho_i$ ; polimerin yoğunluğu,  $F_j$ ; tekrarlanan birimin molar ilgi sabiti,  $M_i$ ; tekrarlanan birimin molekül ağırlığı)

Özellikle polarite ve H-bağı içeren farklı yapısal grupların etkileşimleri karmaşıktır ve basit kurallara uymamaktadırlar. Mevcut deneysel veriler göstermiştir ki, kimyasal

yapıları baz alan basit sistemlerle çözünürlük parametresi bileşenlerinin değerlerini kesin olarak saptamak mümkün değildir.

### c) Hoftyzer ve van Krevelen Grup Katkıları Yöntemi (VKH) (1976, 1997)

Çözünürlük parametresi bileşenleri, grup katkıları kullanılarak aşağıda verilen eşitliklerle hesaplanabilir:

$$\delta_d = \frac{\sum F_{di}}{V} \quad (2.21)$$

$$\delta_p = \frac{\sqrt{\sum F_{pi}^2}}{V} \quad (2.22)$$

$$\delta_h = \sqrt{\frac{\sum E_{hi}}{V}} \quad (2.23)$$

$F_d$ ; dispersiyon bileşenini,  $F_{pi}$ ; polar etkileşimleri gösterirken  $E_{hi}$  ise H-bağı enerjisini ifade eder.

### d) Hoy Grup Katkıları Yöntemi (1985, 1989)

Hoy da Small'un yöntemini genişletmiş ve buna ek olarak "bukalemun tarzı" adını verdiği, çevrelenen ortama uyum sağlayan dimerizasyon (örneğin; karboksilik asitler) veya intermoleküler H-bağı (örneğin; glikol eterler) maddeleri tanıtmıştır.

Hoy aynı zamanda yarı-deneysel yöntemler kullanarak apolar, polar ve H-bağı parametrelerini hesaplamıştır [59].

- 1) Regresyon analizinden (sıcaklık, molar hacim, molekül ağırlığı ve yoğunluğun bir fonksiyonudur) elde edilen agregasyon sayısı ile toplam kohezyon parametresinin ayrılması Eşitlik 2.24 ile sağlanır:

$$\log \alpha = 3.39066 \text{ Tb}/T_{cr} - 0.15848 - \log(M/\rho) \quad (2.24)$$

Lydersen eşitliği'nden de  $T_b/T_{cr}$  oranı bulunur.

$$T_b/T_{cr} = 0.567 + \sum_z \Delta T - (\sum_z \Delta T)^2 \quad (2.25)$$

- 2) H-bağı parametresinin hesaplanması :

$$\delta_h = \delta_t [(\alpha-1)/\alpha]^{1/2} \quad (2.26)$$

- 3) Grup katkısı yöntemi ile polarite parametresinin bulunması :

$$\delta p = \delta t [\sum_z z F_p / (\alpha \sum_z z F)]^{1/2} \quad (2.27)$$

4) Apolar parametrenin farktan elde edilmesi Eşitlik 2.5.

5) Bir polimer zincir segmentindeki monomer birimlerinin sayısı:

$$n = \frac{1}{(2 \sum_z \Delta_T^P)} \quad (2.28)$$

( $\Delta_T^P$  : polimer zincir segmentindeki tekrarlanan birimlerin toplam agregasyon sabiti ). Tüm bunlardan yola çıkılarak Hildebrand parametresi aşağıdaki gibi ifade edilmektedir:

$$\delta t = (n \sum_z F + 276.3) / n \sum_z V_g \quad (2.29)$$

(  $\sum_z V_g$  : Tekrarlanan birimdeki toplam molar hacim sabiti ).

Hoy metodu birçok açıdan Hoftzyer ve van Krevelen'den farklıdır. Hoy (1985, 1989) alternatif bir grup katkıları metoduna sahiptir ve Tablo 2.1'de kullanılan eşitlikler verilmiştir. Ayrıca yardımcı eşitlikler, son ifadeler,  $\delta_t$  için son ifadeler ve  $\delta_t$  bileşenleri olmak üzere dört molar fonsiyon da içermektedir.

$F_t$ ; molar ilgi fonksiyonu,  $F_p$ ; polarite bileşeni ve  $V$ ; çözünün veya polimerin yapısal biriminin molar hacmi olarak tanımlanmıştır. Yardımcı eşitliklerde kullanılan  $\Delta_T$  ise ideal olmayan durumlar için kullanılan Lyderson düzelmesidir.

Yardımcı eşitliklerdeki diğer nicelikler;  $\alpha$ : moleküler asosiasyon sayısı ve  $n$  : polimer zincir segmenti başına düşen tekrarlanan birim sayısıdır.

Tablo 2.1 Hoy Eşitliğindeki Büyüklüklerin Genel Gösterimi

Formula	Solvents	Amorphous Polymers
Additive molar functions	$F_t = \sum n_i F_{t,i}$ $F_p = \sum n_i F_{p,i}$ $V = \sum n_i V_i$ $\Delta_T = \sum N_i \Delta_{T,i}$	$F_t = \sum n_i F_{t,i}$ $F_p = \sum n_i F_{p,i}$ $V = \sum n_i V_i$ $\Delta_T^{(P)} = \sum n_i \Delta_{T,i}^{(P)}$
Auxiliary equations	$\text{Log } \alpha = 3.39 \left( \frac{T_b}{T_{cr}} \right) - 0.1585 - \log V$ $T_b$ : boiling point, $T_{cr}$ : critical temp. $\left( \frac{T_b}{T_{cr}} \right) = 0.567 + \Delta_T - (\Delta_T)^2$ (Lydersen equation)	$\alpha^{(P)} = \frac{777 \Delta_T^{(P)}}{V}$ $\bar{n} = \frac{0.5}{\Delta_T^{(P)}}$
Expressions for $\delta$ And $\delta$ -compounds	$\delta_t = \frac{F_t + B}{V}$ , $B = 277$ $\delta_p = \delta_t \left( \frac{1}{\alpha} \frac{F_p}{F_t + B} \right)^{1/2}$ $\delta_h = \delta_t \left( \frac{\alpha - 1}{\alpha} \right)^{1/2}$ $\delta_d = (\delta_t^2 - \delta_p^2 - \delta_h^2)^{1/2}$	$\delta_t = \frac{F_t + B/\bar{n}}{V}$ , $B = 277$ $\delta_p = \delta_t \left( \frac{1}{\alpha^{(P)}} \frac{F_p}{F_t + B/\bar{n}} \right)^{1/2}$ $\delta_h = \delta_t \left( \frac{\alpha^{(P)} - 1}{\alpha^{(P)}} \right)^{1/2}$ $\delta_d = (\delta_t^2 - \delta_p^2 - \delta_h^2)^{1/2}$

### a) Askadskii Yöntemi (2003)

Askadskii (2003) çözünürlük parametresi bileşen hesaplamalarından önce, polimerlerin toplam çözünürlük parametresi hesaplamalarını açıklayan bir kitap yayınlamıştır. Askadskii toplam çözünürlük parametresi değerini Eşitlik 2.30 ile tanımlamıştır:

$$\delta_t^2 = \frac{\Delta E^*}{N_A \sum_i \Delta^W V_i} = \frac{\sum_i \Delta E_i^*}{N_A \sum_i \Delta^W V_i^*} \quad (2.30)$$



Burada  $\Delta E^*$  i değeri, çözücünün ya da polimerin tekrarlanan biriminin kohezif enerji yoğunluğu olarak tanımlanmıştır. Small ve diğer algoritmik hesaplamaları öne süren kişilerin aksine Askadskii, molar hacim yerine van der Waals hacmini ( $^WV_i$ ) kullanmıştır. Askadskii yöntemindeki bir diğer fark ise; diğer yöntemlerde tekrarlanan birimlerdeki grupların kohezif enerji katkıları alınırken, bu yöntemde atomların kohezif enerji katkılarının alınmasıdır.

Tez çalışmasının ilk adımında 'Hansen Çözünürlük Parametreleri Hesaplama Programı' kullanılarak, 5-Florourasil (5-FU) ve Doksorabisin (DOX) çözünürlük parametreleri değerleri ( $\delta_h, \delta_d, \delta_p,$ ) hesaplanmıştır. Bir sonraki adımda ilaçlar için çözünürlük parametreleri esas alınarak kimyasal ilgi profilleri oluşturulmuş ve her bir ilaç için iki ayrı monomer belirlenmiştir.

Kimyasal ilgi profillerine göre; 5-FU'nun, akrilik asit (AA) ve 4-Vinilpiridin (4-VP), DOX'un 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) ve 2-triflorometil akrilik asit (TFMAA) monomerleri baskılama için kullanılacak monomerler olarak seçilmiştir.

Moleküler baskılamada ise, 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP sistemlerinin  $Fe_3O_4$ ; DOX/HEMA ve DOX/TFMAA sistemleri için ise MWCNT nanopartikülü ilaç taşıyıcı olarak kullanılmıştır.

### 3. DENEYSEL KISIM

Tez çalışmasının bu bölümünde, ilk olarak "Hansen Çözünürlük Parametreleri Hesaplama Programı" (Hansen Solubility Parameter Programme) kullanılarak iki anti kanser ilacı 5-Florourasil ve Doksorubisi'nin çözünürlük parametresi değerleri hesaplanmıştır. Programdaki monomer listesinden, seçilen ilaçların çözünürlük parametrelerine uygun olan monomerler bulunmuş ve ilaç-monomer etkileşimleri hakkında, sayısal değerler ve grafikler yardımıyla kimyasal ilgi profilleri oluşturulmuştur. Bu aşamada elde edilen veriler göz önüne alınarak aşağıdaki deneysel aşamalar sırasıyla yapılmıştır.

Bir sonraki adımda, çözünürlük parametrelerine uygun olarak seçilen ilaçlara uygun olarak dört farklı monomer 2-Hidroksietil metakrilat, 4-Vinilpiridin, 2-Triflorometil akrilik asit ve Akrilik asit seçilmiştir. Bu adımı takiben iki farklı nanopartikül ( $Fe_3O_4$  ve MWCNT) kullanılarak moleküler baskılama işlemi yapılmıştır. Son aşamada ise, baskılama işleminden sonra SBF ortamında ilaçların kontrollü salımı incelenmiştir. Baskılanan ilaçların sırasıyla: Infrared (FTIR), X-Işınları Difraksiyonu (XRD), Termal Analizleri (DSC-TGA), UV/vis Spektrometre ve HPLC Analiz, Yüzey Morfolojisi Analiz (SEM) ve Elementel Analiz (H, C, N, S Analizi) çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

#### 3.1. Kullanılan Malzemeler

Doksorubisin (DOX,  $C_{27}H_{29}NO_{11}$ , Molekül ağırlığı: 579.98 g/mol), 5-Florourasil (5-FU,  $C_4H_3FN_2O_2$ , molekül ağırlığı: 130.08 g/mol), 4-Vinilpiridin (4-VP,  $C_7H_7N$ , molekül ağırlığı: 105.14 g/mol), 2-Hidroksietil metakrilat (HEMA,  $C_6H_{10}O_3$ , molekül ağırlığı: 130.14 g/mol), 2-Triflorometil akrilik asit (TFMAA,  $C_4H_3F_3O_2$ , molekül ağırlığı: 140.06 g/mol), Viniltrioksisilan (VTES,  $C_8H_{18}O_3Si$ , molekül ağırlığı: 190.31 g/mol), Demir (II, III) oksit nanopartikül ( $Fe_3O_4$ , 50-100 nm partikül boyutu), karbon nanotüp çok duvarlı (MWCNT, C), Etilen glikol dimetakrilat (EGDMA,  $C_{10}H_{14}O_4$ , molekül ağırlığı: 198.22 g/mol). Kompleks ve sentez reaksiyonlarında kullanılan çözücüler: asetonitril, metanol ve başlatıcı olarak kullanılan azobisizobutironitril (AIBN,  $C_8H_{12}N_4$ , molekül ağırlığı: 164.21 g/mol) kimyasallarının tümü Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiş, sadece akrilik asit (AA,  $C_3H_4O_2$ , molekül ağırlığı: 72.06 g/mol) Fluka'dan temin edilmiştir.

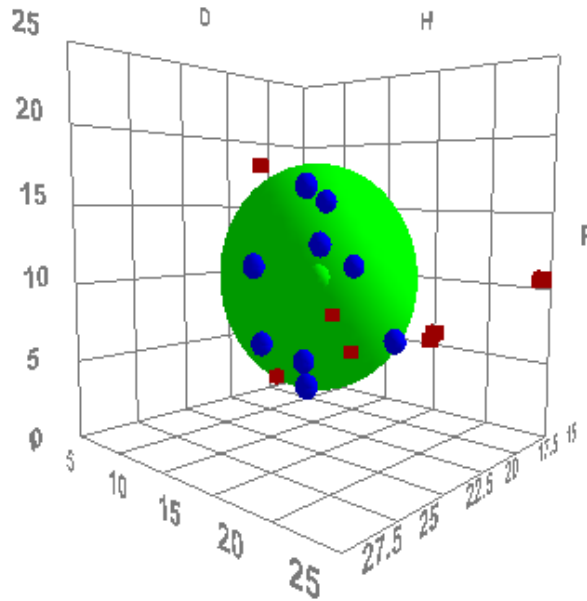
## 3.2. Deneysel Yöntemler

### 3.2.1. 5-FU Kullanılarak Hazırlanan MIP Sentezi

#### 3.2.1.1. 5-FU-MIP'lerin Çözünürlük Parametre Hesaplanması

Çözünürlük parametrelerinin hesaplanması için, ilgili çalışmalarda, birçok yaklaşım kullanılmıştır/kullanılmaktadır. Ancak bu yaklaşımlar, daha çok manuel hesaplamalara dayanmakta olup, buna bağlı olarak da yüksek hata payı içermektedirler. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte, bilgisayarlarda çok sayıda yazılım kullanılmakta ve bu alanda güvenilir sonuçlar elde edilmektedir. "Hansen Çözünürlük Parametreleri Hesaplama Programı" da Hesaplamalı Kimya alanında oldukça kullanılan kapsamlı ve kullanışlı bir program olarak güncel çalışmalarda yerini almaktadır

Bu çalışmada kullanılan program, Steven Abbott, Charles M. Hansen ve Hiroshi Yamamoto tarafından geliştirilmiş bir programdır. Program, 4.1.07 Sürümü, bir e-kitap (e-book), yazılım ve polimer ile çözücülere ait verileri içermektedir. Kullanılan yazılım sayesinde daha önce teorik kısımda da anlatılmış olan 3D diyagram kolayca çizilebilmektedir. Örnek bir 3D diyagram Şekil 3.1'te gösterilmiştir.

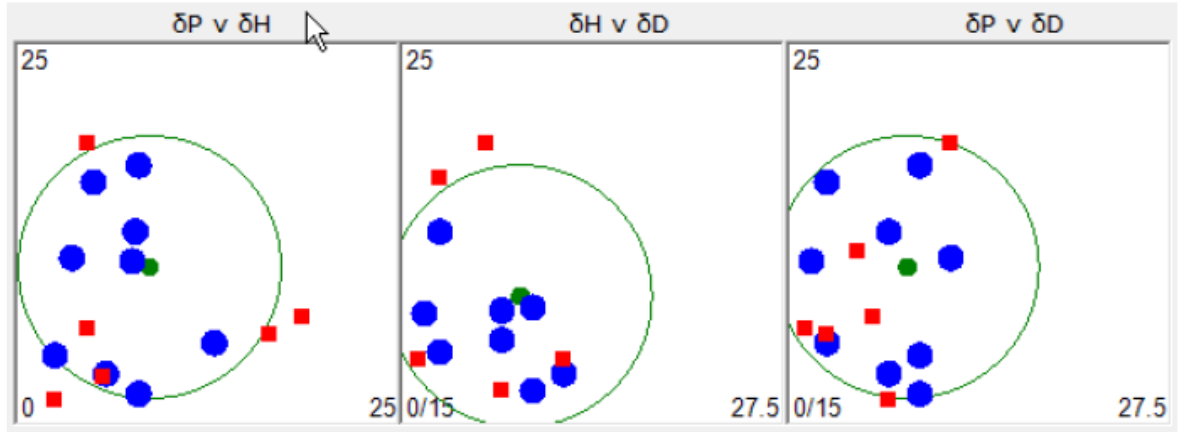


Şekil 3.1 3D Hansen Diyagramı

Örnek diyagramda gösterilen yeşil küre yapının (bu çalışmada ilaç) 3D görünümünü, diğer noktalar ise seçilen monomerlerin yapıya göre 3D dağılımlarını göstermektedir. Burada, küre içine düşen mavi daireler yapı için iyi monomerler,

küre dışındaki kırmızı kareler ise *kötü/yetersiz* monomerleri göstermektedir. Merkeze en yakın mavi daire, yapı için en iyi monomerler olarak görülmektedir. Bazı durumlarda mavi daireler küre çizgisinin tam üzerine de düşebilmektedir.

Diyagramda "D" dispersiyon, "H" H-bağı ve "P" ise polarite davranışlarını/kuvvetlerini (sayısal değerleriyle birlikte) karakterize etmektedir. Ancak, çok fazla monomer gösterildiği 3D diyagramlarda bazı karışıklıklar / izleme zorluğu oluşabilmektedir. Bunu önlenmek ve sistemi daha net ve basit anlatabilmek için, 3D diyagramlara göre daha kullanışlı olan 2D diyagramları da verilmiştir (şekillerde belirtilen skala uzunlukları da isteğe bağlı olarak değiştirilebilmektedir). Örnek bir 2D diyagram Şekil 3.2'de gösterilmiştir.



Şekil 3.2 2D Hansen Diyagramları

Çalışmada, öncelikle kullanılacak ilaçların çözünürlük parametreleri hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar için ilaçların programda tanımlanmasını sağlayan "smile" adı verilen kodlamalar kullanılmıştır. Bu kodlamalar sayesinde ilaça ait çözünürlük parametreleri (alt parametreler ve toplam parametre), erime ve kaynama noktaları, kırılma indisi (RI), yoğunluk, molar hacim ve molar kütle bulunabilmektedir.

Kullanılan ilaçlara ait program görüntüleri aşağıda verilmiştir. Monomerlere ait kodlar kırmızı, çözünürlük parametresi değerleri mavi ve diğer özellikler ise yeşil çerçeveli bölgelerde vurgulanmıştır (Şekil 3.3).

SMILES or InChI input    Full data to Clipboard  S-P output

Fc1c[nH]c(=O)[nH]c1=O

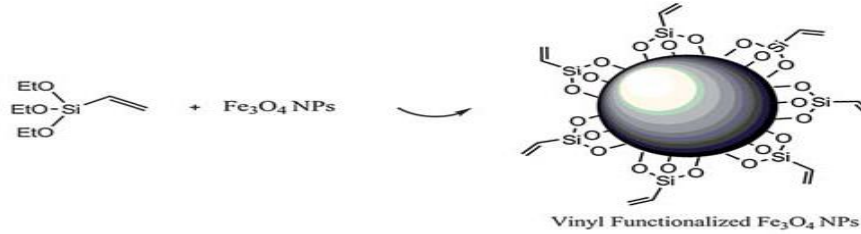
$\delta D$	18.7	Formula	C4HFN2O2	InChIKey	RAIRJKWTBBDDAR-UHFFFAOYSA-N
$\delta P$	14.5	FG# :93 F@Ar	1		
$\delta H$	10.5	FG# :135 O:	2		
$\delta HD/A$	0.9/10.5	FG# :144 N:_reso	2		
$\delta Tot$	25.9	FG# :145 CH:_reso	1		
		FG# :146 C:_reso	3		
		Other predicted data			
		Tc(K)=274.3			
		Pc(MPa)=6.243			

MP °C	78.6
BP °C	113.3
RI	1.498
Density	1.514
MVol	84.6
MWt	128.1

Şekil 3.4 5-Florourasil (5-FU) program bilgileri

### 3.2.1.2. VTES ile Demir oksit nanopartiküllerin modifikasyonu

Demir oksit nanopartiküllerin moleküler baskılama polimerizasyonuna katılması için (VTES) kullanılarak yüzey modifikasyonu yapılmıştır. Bu tez çalışmasında vinil modifikasyonu için 0.5 g demir oksit nanopartikülleri ( $Fe_3O_4$ ) ve 0.5 g (VTES) 50 ml toluen çözeltisine eklenmiştir. İki saat boyunca ultrasonik karıştırıcı kullanılarak karıştırılmıştır, daha sonra çözelti süzgeç kağıdından geçirilmiş ve son olarak % 96 lik etanol ile yıkanmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur (Şekil 3.4 ) [43,92].



Şekil 3.4 VTES ile Demir oksit nanopartiküllerin modifikasyonu

### 3.2.1.3. 5-FU/AA Kompleksinin Hazırlanması

5-FU/AA kompleksini sentezlemek için uygulanan yöntemde; 100 mL çözücü (asetonitril / metanol (80:20,% v/v)) karışımına 0.5 mL AA fonksiyonel monomer ve 0.5 mg 5-FU hedef molekülü katılarak 5 saat boyunca ultrasonik karıştırıcı kullanılarak karıştırılmıştır. Bu sürecin sonunda 5-FU/AA kompleksi sentezlenmiştir [43]. Yapıların çözeltilerinin hazırlanmasından Kohezif Enerji Yoğunluğunun

(Hansen) hesaplamasıyla bulunan asetonitril/methanol (80/20,% v/v) çözücü karışımı kullanılmıştır.

#### **3.2.1.4. 5-FU/AA MIP sentezi**

Hazırladığımız 5-FU/AA kompleks yapıdan 100 mg alınıp, 0.3 g modifiye edilmiş Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-VTES konulup çözücü karışımında (asetonitril / metanol (80:20,% v/v)) süspansiyonu hazırlanmıştır. Çapraz bağlayıcı olarak 100 mg EGDMA ve başlatıcı olarak 30 mg AIBN ilave edilerek 75°C'de 8 saat geri soğutucu düzeneğinde azot atmosferi altında ultrasonik karıştırıcı kullanılarak 5-FU/AA MIP sentezi gerçekleştirilmiştir [93].

#### **3.2.1.5. 5-FU/4-VP Kompleks Hazırlanması**

5-FU/4-VP kompleksini sentezlemek için uygulanan yöntemde; 100 mL çözücü (asetonitril / metanol (80:20,%v/v)) karışımına 0.5 mL 4-VP fonksiyonel monomeri ve 0.5 mg 5-FU hedef molekölü katılarak 5 saat boyunca ultrasonik karıştırıcı kullanılarak karıştırılmıştır. Bu sürecin sonunda 5-FU/4-VP kompleksi sentezlenmiştir [43].

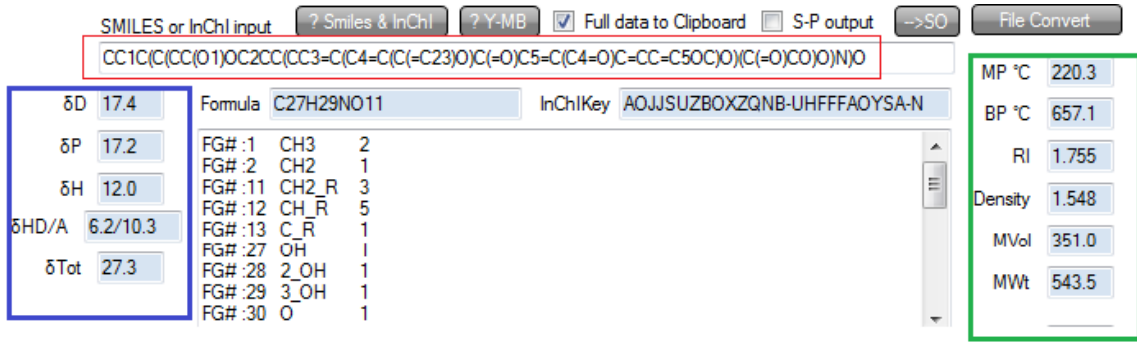
#### **3.2.1.6. 5-FU/4-VP MIP Sentezi**

Hazırladığımız 5-FU/4-VP kompleks yapıdan 100 mg alınarak ve 0.3 g modifiye edilmiş Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-VTES konularak çözücü karışımında (asetonitril / metanol (80:20%)) süspansiyonu hazırlanmıştır. Çapraz bağlayıcı olarak 100 mg EGDMA ve başlatıcı olarak 30 mg AIBN ilave edilerek 75°C'de 8 saat geri soğutucu düzeneğinde azot atmosferi altında ultrasonik karıştırıcı kullanılarak 5-FU/4-VP MIP sentezi gerçekleştirilmiştir [93].

### **3.2.2. DOX Kullanılarak Hazırlanan MIP Sentez Yöntemler**

#### **3.2.2.1. DOX-MIP'lerin Çözünürlük Parametre Hesaplanması**

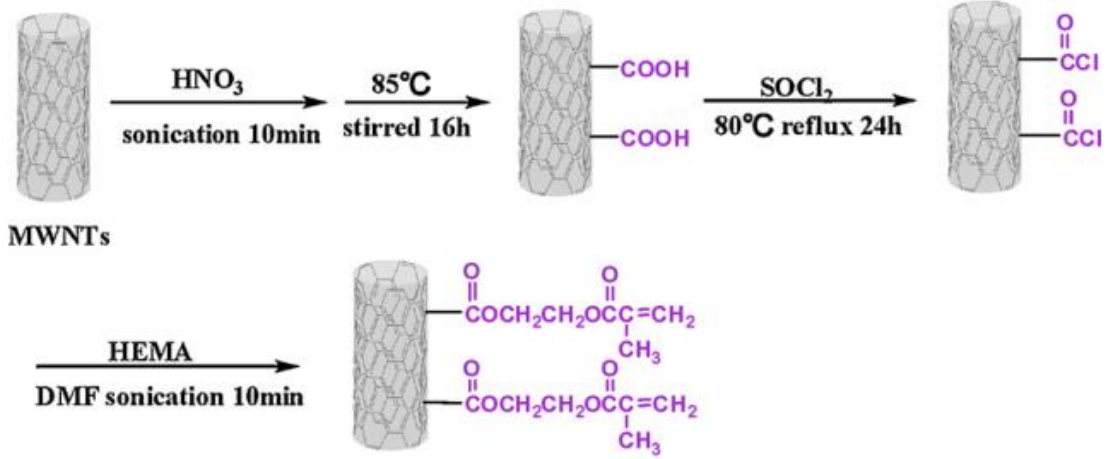
DOX'un çözünürlük parametrelerinin hesaplanması da Hansen Programı'na göre yapılmıştır ve Şekil 3.5de verilmiştir.



Şekil 3.5 Doksorubisin (DOX) program bilgileri

### 3.2.2.2. HEMA ile Karbon Nanotüp Nanopartiküllerin Modifikasyonu

5 g MWCNT, 250 mL HNO<sub>3</sub>'e ultrasonik karıştırıcıda 10 dakika boyunca ilave edilmiştir. Daha sonra karışım 85°C'de 16 saat karıştırılmış ve reaksiyon ortamı 1000 mL'ye seyreltilmiştir. Ardından karışım 0.22 µm'lik bir polikarbonat membran içinden süzülüp, pH değeri nötr olana dek birkaç kez deiyonize su ile iyice yıkanmıştır. Filtrelenmiş katı, vakum altında kurutularak karboksilik asit ile fonksiyonelleştirilmiş, MWCNT (MWCNT-COOH) yapısı elde edilmiştir. 2.02 g MWCNT-COOH, 80°C'de 200 mL tiyonil klorid (SOCl<sub>2</sub>) çözeltisinde 24 saat geri soğutucu altında süspansiyon edilmiş ve sonrasında reaksiyona girmeyen SOCl<sub>2</sub> damıtılmış ve açıl klorür modifiye MWCNT (MWCNT-COCl) elde edilmiştir. Son olarak, 5.0 g HEMA ve 300 mL DMF reaksiyon ortamına ilave edilmiş; 25°C'de ultrasonik karıştırıcı da 10 dakika boyunca karıştırılmıştır. Bu çözelti takiben 0.22 µm polikarbonat membrandan süzülmüş elde edilen katı, etanol ile durulanmıştır. Son adım olarak, vakum desikatörde gece boyunca kurutularak vinil grubu ile fonksiyonelleştirilmiş ve MWCNT (MWCNT-CH=CH<sub>2</sub>) elde edilmiştir. Deney adımları Şekil 3.6'da ayrıca bilgilerinize sunulmaktadır [94].



Şekil 3.6 HEMA ile Karbon nanotüp nanopartiküllerin modifikasyonu

### 3.2.2.3. DOX/HEMA Kompleks Hazırlanması

DOX/HEMA MIP kompleksini sentezlemek için uygulanan yöntemde; 100 mL çözücü (asetonitril / metanol (80:20.%v/v)) karışımına 0.5 mL HEMA fonksiyonel monomer ve 0.5 mg DOX hedef molekül katılarak 5 saat boyunca ultrasonik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Bu süre sonunda DOX/HEMA kompleksi sentezlenmiştir [43].

### 3.2.2.4. DOX/HEMA MIP Sentezi

Hazırladığımız DOX/HEMA kompleks yapıdan 100 mg ve 0.3 g sentezlenmiş vinil fonksiyonlu MWCNT-HEMA alınarak çözücü karışımında süspansiyon hazırlanmıştır. Çapraz bağlayıcı olarak 100 mg EGDMA ve başlatıcı olarak 30 mg AIBN ilave edilerek  $75^\circ\text{C}$  8 saat geri soğutucu düzeneğinde azot atmosferinde altında ultrasonik karıştırıcıda karıştırılmıştır [93].

### 3.2.2.5. DOX /TFMAA Kompleks Hazırlanması

DOX/TFMAA, kompleksini sentezlemek için uygulanan yöntemde; 100 mL çözücü (asetonitril / metanol (80:20, % v/v)) karışımına 0.5 mL TFMAA fonksiyonel monomer ve 0.5 mg DOX hedef molekül katılarak 5 saat boyunca ultrasonik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Bu süre sonunda DOX/TFMAA kompleksi sentezlenmiştir [43].

### 3.2.2.6. DOX /TFMAA MIP Sentezi

DOX /TFMAA MIP sentezi için uygulanan yöntemde; 100 mg DOX /TFMAA kompleks ve 0.3 g sentezlenmiş vinil fonksiyonlu MWCNT, çözücü karışımı



içerisinde bir süspansiyon hazırlanmıştır. Daha sonra çözeltiye çapraz bağlayıcı olarak 100 mg EGDMA ve başlatıcı olarak 30 mg AIBN ilave edilmiştir. Bu çözelti, 75°C 8 saat boyunca geri soğutucu düzeneğinde azot atmosferi altında ultrasonik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Kimyasal reaksiyon sonunda sentezlenen katı faz MIP, çözültiden ayrılarak saflaştırılmıştır [93].

### 3.3. SBF (Simulated Body Fluid) Ortamında İlaç Salım Sistemi

#### 3.3.1 SBF Ortamı Hazırlanması

SBF ortamı Kokubo metoduna [94] uygun çeşitli anyon ve katyonlar (NaCl, NaHCO<sub>3</sub>, KCl, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O, MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, CaCl<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>OH)<sub>3</sub>CNH<sub>2</sub>) içeren, vücut ortamını simüle eden ve vücut ile uyumlu 1 L ultra saf suda, 1 kmol/m<sup>3</sup> HCl ile pH= 7.4'e ve pH=5.8'e ayarlanarak hazırlanmıştır. Kullanılan değerler Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1 SBF Ortamı Hazırlamak için Kullanılan Reaktifler (1L, pH 7.4)

Reaktif	Miktar (g/L)
NaCl	7.996 g
NaHCO <sub>3</sub>	0.350 g
KCl	0.224 g
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·3H <sub>2</sub> O	0.228 g
MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	0.305 g
1 M-HCl	40 mL
CaCl <sub>2</sub>	0.278 g
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.071 g
(CH <sub>2</sub> OH) <sub>3</sub> CNH <sub>2</sub>	6.057 g

#### 3.3.2. 5-FU MIP'lerinin Salımı

1 mg 5-FU içeren manyetik nanopartikül MIP örneği ,10 mL pH 5.8 ve pH 7.4' e SBF ortamına ekleyerek, 200 rpm hızla çalkalayıcı su banyosunda 37°C de inkübe edilmiştir. Belirli zaman aralıklarında (30 gün boyunca) 5-FU tayinleri yapılarak MIP'lerde 5-FU salımı belirlenmiştir [92].

### 3.3.3. DOX MIP'lerinin Salımı

1 mg DOX içeren karbon nanotüb nanopartikül MIP örneği ,10 mL pH 5.8 ve pH 7.4' e SBF ortamına eklenerek, 200 rpm hızla çalkalayıcı su banyosunda 37°C de inkübe edilmiştir. Belirli zaman aralıklarında (30 gün boyunca) DOX tayinleri yapılarak MIP lerde Doksorubisin salımı belirlenmiştir [92].

### 3.4. Analiz Yöntemleri

#### 3.4.1. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR) Ölçümleri

Sentezlenen tüm malzemelerin FTIR spektrumları, Perkin-Elmer SpectrumOne-FTIR cihazı kullanılarak elde edilmiştir. Piklerin daha ayrıntılı incelenmesi amacıyla OMNIC 6.2 Sürümü FT-IR yazılım paketi kullanılmıştır. Her bir spektrum dalga boyu aralığı 4000-550 cm<sup>-1</sup> olacak şekilde ve 4 cm<sup>-1</sup> ayırıcılığında 64 sayım yapılarak elde edilmiştir.

#### 3.4.2. X-Işını Kırınım (X-Ray Diffraction-XRD) Ölçümleri

Tüm örneklerin X-Işını Kırınım ölçümleri; 50/60 Hz güç kapasiteli, 2θ = 2°- 70 ° aralığında Cu kaynaklı bir radyasyon veren, ani sıcaklık değişimlerini kontrol eden bir su soğutucusuna sahip ve 40 kV-40 mA'de çalıştırılan bir Rigaru D/Max 2200 PC X-Işınları Kırınım cihazında yapılmıştır. XRD yöntemi örneğin kendine özgü atom dizilimlerini belirli bir düzen çerçevesinde kırması olarak açıklanabilir. Tabakalar arası mesafe (d) MIP sentezlerinde dağılımların incelenmesi amacı ile Bragg Eşitliği Eşitlik 3.1 kullanılarak hesaplanmıştır. (d: Her pike karşılık gelen tabakalar arası mesafe, n: kırınım derecesi, Θ: gelen ışın ile yansıyan ışın arasındaki açı ve λ: X-ışınlarının dalga boyu)

$$d = \frac{n\lambda}{2\sin\theta} \quad (3.1)$$

#### 3.4.3 UV/Vis Spektrometrik Analiz

İlaçların MIP sentezlerinde kullanılan komplekslerin karakterizasyonu için Spectrum Shimadzu UV-2101 PC: spektroskopi sistemi kullanılmıştır. Yapıların karakterizasyonu oda sıcaklığında ve 200 nm-600 nm absorbans aralığında yapılmıştır.

#### **3.4.4 Elementel Analiz (H, C, N, S Analizi)**

Karbon nanotüp ve Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanopartiküllerin vinil fonksiyonel modifikasyonu kimyasal reaksiyon sonunda elementel analiz Flash 2000 Series Automatic Elemental Analyzers cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

#### **3.4.5 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC)**

Sentezlenen örneklerin termal özellikleri termogravimetrik analiz yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. TA Q2000 DSC, alüminyum pan cihazı kullanılarak 10°C/dk ısıtma hızıyla, 150-500°C sıcaklık aralığında, 20 mL/dk akış hızındaki azot atmosferinde tüm örneklerin termogramları alınmıştır.

#### **3.4.6. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi Analiz (HPLC)**

Sentezlenmiş MIP'lerin SBF ortamında ilaçların salınma oranlarının tayini için HPLC cihazı kullanılmıştır. Kolon : silika jel kolon (C<sub>18</sub> column Shim Pack Diol-300) Boyut : 7,9mm x 50cm 77 Akış hızı : 1 mL/dak Dedektör : UV-VIS detektör (SPD-10AV) Mobil faz 5-FU ve DOX için sırasıyla: metanol / fosfat tamponu 5 mM, pH 6.8 (9/1, v/v), pH 6.8 (9/1, v/v) ve su : asetonitril (30:70, % 85 fosforik asit ile pH 3.0, ayarlanmıştır) Akış hızı : 1mL /dakika kolon sıcaklığı : 25°C dalga boyu 5-FU ve DOX için sırasıyla 260 nm ve 233 nm degerleri alınmıştır.

#### **3.4.7. Yüzey Morfolojisi Analizi (SEM)**

Taramalı elektron mikroskobu (SEM), Quanta 200 ESEM modeli cihaz kullanılarak MIP'lerin yüzey morfolojisi incelenmiştir. Örnekler bir yapıştırıcıyla SEM örnek plakası üzerine tutturulmuştur. Daha sonra örnek yüzeyleri vakum altında 200 Å kalınlığında metalik altın ile kaplanarak yüzey iletken hale getirilmiştir. Hazırlanan örnekler SEM örnek yuvasına yerleştirilerek çeşitli büyütme oranlarında fotoğrafları çekilmiştir.

#### **3.4.8. Termogravimetrik Analiz (TGA)**

Sentezlenen örneklerin termal özellikleri termogravimetrik analiz yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. TA Q500, TGA; platin pan cihazı kullanılarak 10°C/dk ısıtma hızıyla, 25-1000°C sıcaklık aralığında, 20 mL/dk akış hızındaki azot atmosferinde tüm örneklerin termogramları alınmıştır.

## 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

### 4.1. 5-FU Kullanılarak Hazırlanan MIP lerinin Karakterizasyonu

#### 4.1.1. 5-FU-MIP'lerin Çözünürlük Parametre Hesaplanması

Çalışmada seçilen ilk anti kanser ilacı; 5-FU ile monomerler olarak AA ve 4-VP uyum ve karışabilirliği (compatibility and miscibility) algoritmik hesaplamaları "Hansen Çözünürlük Parametreleri Hesaplama Programı" (Hansen Solubilty Parameter Programme) kullanılarak bulunmuştur. Bu iki monomerin seçilmesinin temel nedeni, her iki monomerin toplam çözünürlük parametreleri ve alt parametrelerinin uyum/uygunluk göstermesidir. İlaç (5-FU) ve monomer (AA, 4-VP) olarak hesaplanan tüm parametreleri Tablo 4.1'de verilmektedir. İlgili parametreler  $(J/cm^3)^{1/2}$  birimi ile verilmektedir.

Tablo 4.1 İlaç ve Seçilen Monomerlerin Çözünürlük Parametresi Değerleri

	$\delta_p$	$\delta_d$	$\delta_h$	$\delta_T$
<b>5-FU</b>	14.5	18.7	10.5	25.9
<b>AA</b>	7.9	16.2	15.5	23.8
<b>4-VP</b>	5.9	18.2	5.4	19.9

Hansen Çözünürlük Parametreleri Hesaplama Programı kullanılarak çok sayıda monomerin hesaplamalarının yapılmasına rağmen, hem sayısal değerleri anlamında, hem de ilgi profillerinde konumlarının belirlenmesi anlamında karışıklık yaratacağı düşüncesi ile bu çalışmada yer verilmemiştir. Bununla birlikte sayısal değerleri/profildeki yerleri bağlamında ve kuşkusuz kıyaslama kolaylığı yapılabilmesi için bir grup monomerin burada yer almasının gerekli/anamlı olabileceğini düşündük. AA ve 4-VP'nin de yer aldığı bir grup monomerin çözünürlük parametresi değerler Tablo 4.2'de verilmektedir.

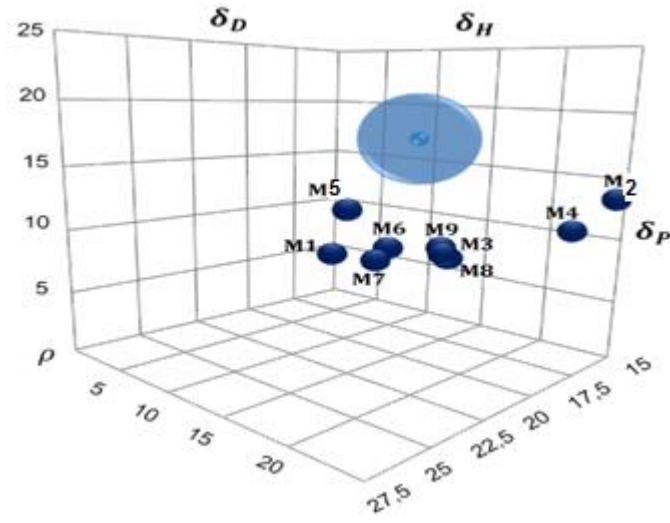
Tablo 4.2 Bazı Monomerlerin Çözünürlük Parametresi Değerleri

	$\delta_p$	$\delta_d$	$\delta_h$	$\delta_T$
<b>4-Vinilpiridine</b>	5.9	18.2	5.4	19.9
<b>Akrilik asit</b>	7.9	16.2	15.5	23.8
<b>2-Hidroksietil metakrilat</b>	7.5	16.6	13.4	22
<b>2-triflorometil akrilikasit</b>	6.5	14.8	11.3	19.7
<b>Laktik asit</b>	10.6	17.2	23.8	31.2
<b>D-Glukonik asit</b>	13.4	17.4	26.2	34.2
<b>Metil akrilat</b>	5.6	16	7.4	18.5
<b>Etil metakrilat</b>	4.6	15.8	5.6	17.4
<b>Metil metakrilat</b>	6.8	16.1	13.4	22

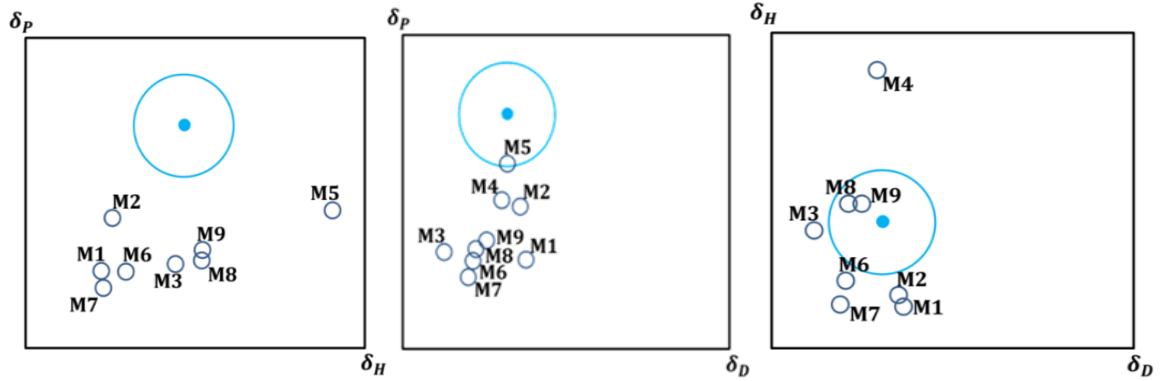
5-FU'nun Hansen Çözünürlük Parametreleri Hesaplama Program ile (Hansen Solubilty Parameter Programme) hesaplanan çözünürlük alt parametrelerinin üç boyutlu (3D) ve izleme kolaylığı sağlaması açısından iki boyutlu (2D) kimyasal ilgi profilleri Şekil 4.1'de verilmektedir.

A)

M1: Laktik asit
M2: 4-Vinilpiridine
M3: 2-Hidroksietil metakrilat
M4: 2-triflorometil akrilikasit
M5: Akrilik asit
M6: D-Glukonik asit
M7: Metil akrilat
M8: Etil metakrilat
M9: Metil metakrilat



B)



Şekil 4.1 5-FU/Monomerler Kimyasal İlgı Profılleri A) 3D ve B) 2D

3D diyagramı esas alındığında; 5-FU'nun  $\delta_p$ ,  $\delta_h$  ve  $\delta_d$  koordinatlarına AA'nın 4-VP'den daha yakın olduğu görülmektedir. Buna göre, 5-FU'ya olan kimyasal ilgi kıyaslaması yapıldığında,  $AA > 4-VP$  olduğu söylenebilir.

2D diyagramlarına bakıldığında aynı davranışı  $\delta_p$ - $\delta_d$  diyagramında görmekteyiz.

İki bileşenli bir sistemde, her bir bileşenin toplam çözünürlük parametreleri farkı/sayısal değerleri birbirlerine karşı olan kimyasal ilgiyi belirler (X).

$$\Delta\delta_T = |\delta_{T,A} - \delta_{T,B}| = X$$

Kimyasal ilgiyi belirlemede X'in sayısal değerinin ( $X=2-5$ ) net bir ölçüsü yoktur. Bununla birlikte, fark değerinin küçük (olabildiğince) olması, bileşenlerin birbirlerine olan kimyasal ilgilerinin yüksek olduğu anlamını taşımaktadır.

5-FU ile AA ve 4-VP'nin toplam çözünürlük parametre farklarına bakıldığında

$$\Delta\delta_T = |\delta_{5FU} - \delta_{4VP}| = |25.9 - 19.9| = 6.0$$

$$\Delta\delta_T = |\delta_{5FU} - \delta_{AA}| = |25.9 - 23.8| = 2.1 \text{ 'dir.}$$

Buna göre ilaca olan ilginin 5-FU/AA sistemine göre daha yüksek olduğu görülebilmektedir.

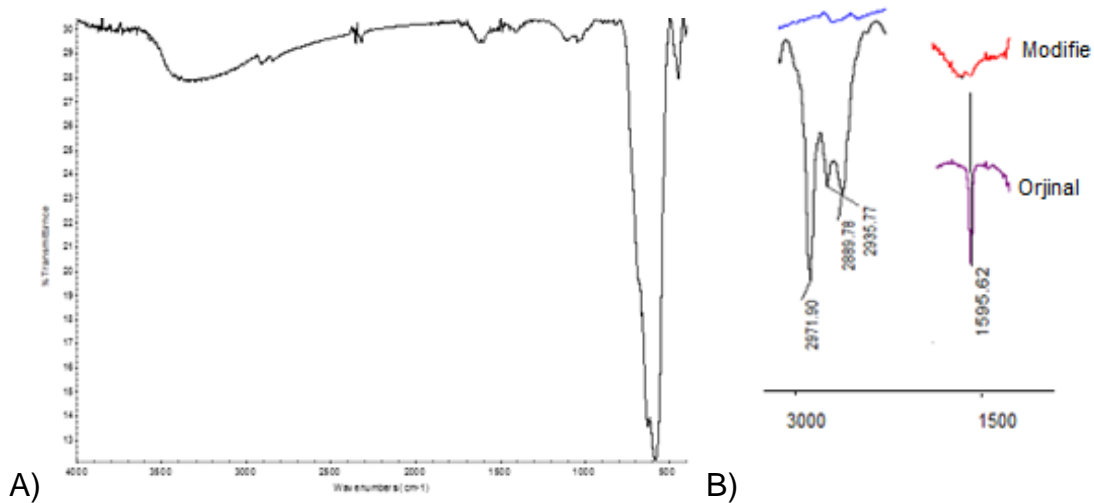
Burada, kuşkusuz bir soru akla gelebilir. Bu ilgi ya da ilgi kıyaslaması ipuçları hangi deneysel adım/yöntemde kendini gösterecektir. Bu sorunun cevapları, örneğin termal davranışlarda, ya da ilaç salım kinetiğinde (farmokinetik) bulunabilir mi sorusunun kanıtlarını ilgili bölümlerde tartışıyor olacağız.

#### 4.1.2. VTES ile Demir Oksit Nanopartiküllerin Modifikasyonun karakterizasyonu

##### 4.1.2.1. FTIR Spektrum Analiz

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-VTES nanopartikül modifiye yapısının IR spektrumu incelendiğinde VTES yapısında bulunan metoksi gruplarının Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> yapısındaki hidroksi gruplarıyla tepkime verdiği (MeOH çıkışı) bilinmektedir. C-H gerilme bantlarının tamamen kaybolduğu görülmektedir (Şekil 4.2).

VTES yapısındaki C=C çifte bağların (~ 1600cm<sup>-1</sup>) hem orijinal hem de modifiye yapıda bulunduğu da açıkça görülmektedir.



Şekil 4.2 VTES ile Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanopartiküllerin Modifikasyonun FTIR A) Genel, B) C=C Spektrum Analizi

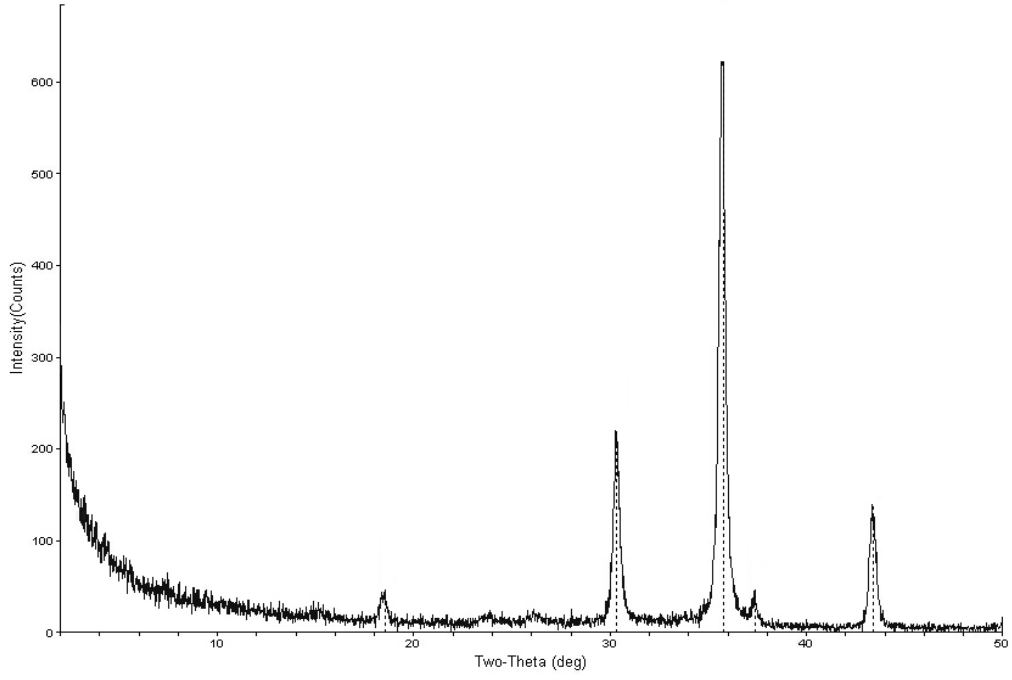
#### 4.1.2.2. XRD Analiz

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanopartikülü Şekil 4.3 ve aynı nanopartikül VTES ile modifiye edildikten sonra Şekil 4.4 XRD analizi yapılmıştır. Sunuç olarak tabakalar arası d mesafesi değişmemiş ve sabit kalmış yani Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> yapısı bozunmadan kalmıştır (Tablo 4.3).

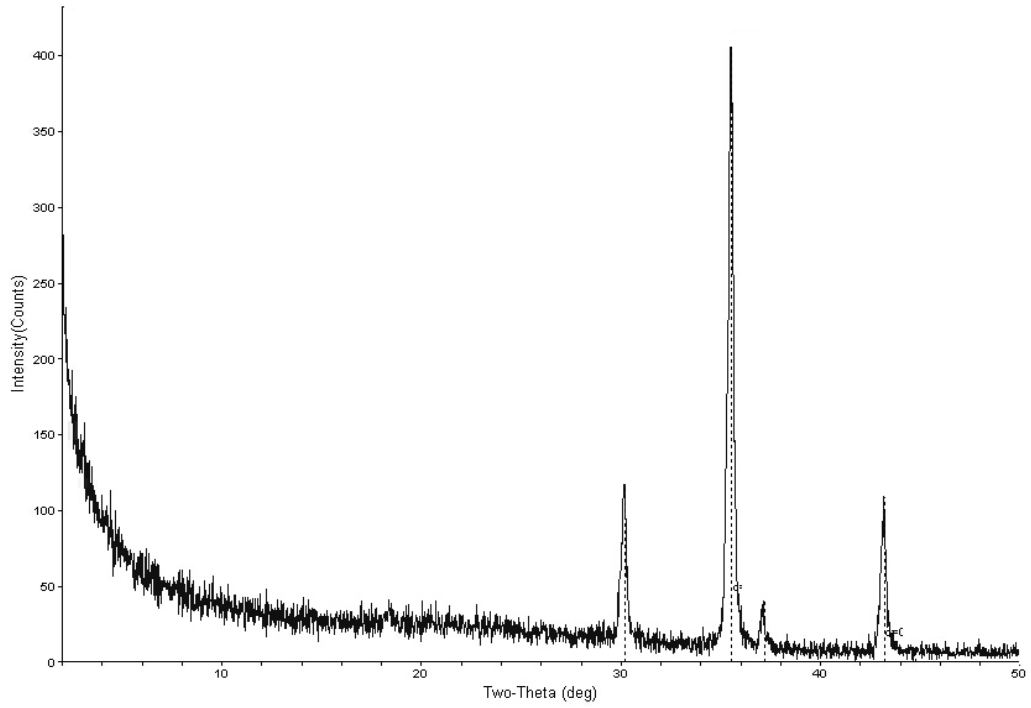
Tablo 4.3 VTES ile Demir Oksit Nanopartiküllerin Modifikasyonun XRD Pik Analizi

Örnekler	2 $\theta$ (°) Açılarındaki düzlemler arası	d (Å°)
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	18.521	4.7868
	30.341	2.9435
	<b>35.798</b>	<b>2.5063</b>
	37.417	2.4015
	43.381	2.0842
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -VTES	30.200	2.9570
	<b>35.541</b>	<b>2.5239</b>
	37.178	2.4164
	43.240	2.0906
	44.800	2.0214





Şekil 4.3 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanopartiküllerin XRD Analizi



Şekil 4.4 VTES ile Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanopartiküllerin modifikasyonun XRD spektrumu

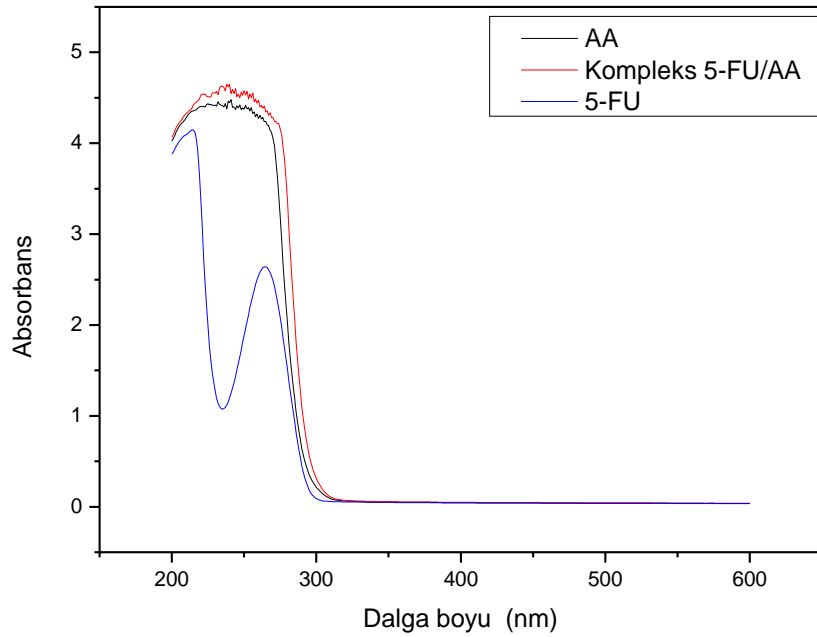
#### 4.1.2.3 Elementel Analiz

VTES ile  $Fe_3O_4$  nanopartiküllerin modifikasyonunun elemental analiz karakterizasyon sonucu C= %2.19, H=% 0.30 olduğu bulunmuştur. Bir başka ifade ile bu durum, demir nanopartiküllerin üzerinde  $0.61 \text{ mmol g}^{-1}$  C birikimi olduğu göstermektedir. Bu artış VTES yapısında bulunan vinil karbon atomlarından gelmektedir.

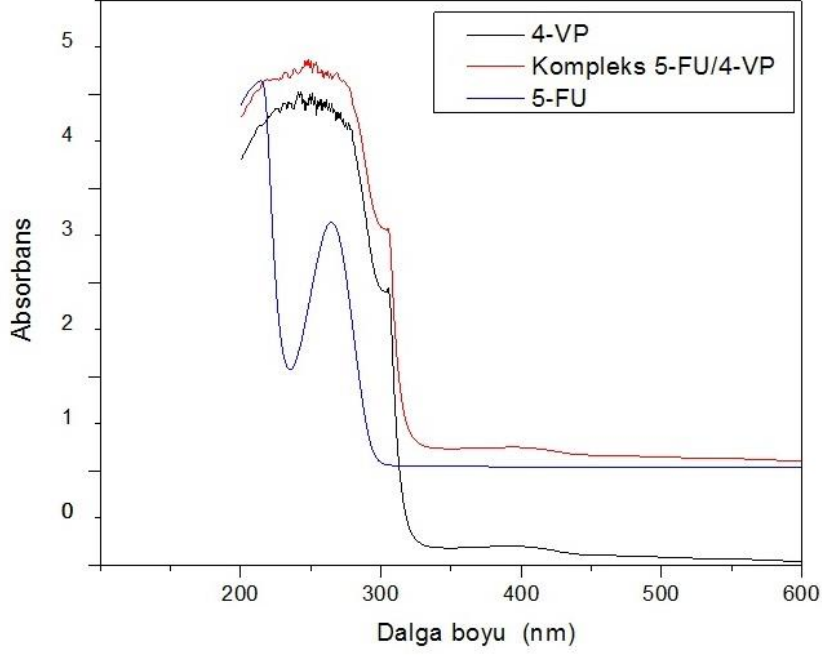
#### 4.1.3. 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP Sentezi Karakterizasyonu

##### 4.1.3.1. 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP Kompleks UV/Vis Spektrometrik Analizi

5-FU , AA, 4-VP'nin UV davranışları ile; 5-FU-AA kompleksi ve 5-FU-4-VP kompleks yapılarının UV absorpsiyon davranışları sırasıyla Şekil 4.5 ve 4.6 da verilmektedir.



Şekil 4.5 5-FU/AA Kompleks Örneğinin UV/Vis Spektrumu



Şekil 4.6 5-FU/4-VP Kompleks Örneğinin UV/Vis Spektrumu

ilaç, monomer ve kompleks yapıların spektral davranışları Tablo 4.4’ de verilmektedir.

Tablo 4.4 5-FU/AA ve 5FU/4-VP Kompleks Örneğinin UV/Vis Spektrumu Analiz

Yapı	$\lambda_{max}$ (nm)	Elektronik geçiş	
5-FU	213 265	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$	
AA	241	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$	Yayvan/örtüşen
4-VP	243	$\pi \rightarrow \pi^*$	Yayvan
5FU/AA	238	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$	Yayvan/örtüşen
5FU/4-VP	248	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$	Yayvan/örtüşen

Her iki kompleks sistemi içinde, kompleks absorbands değerleri, bileşenlerin absorbands değerlerinden yüksektir. 5-FU'nun her iki elektronik geçişini karakterize eden iki ayrı bant gözlenmiştir.

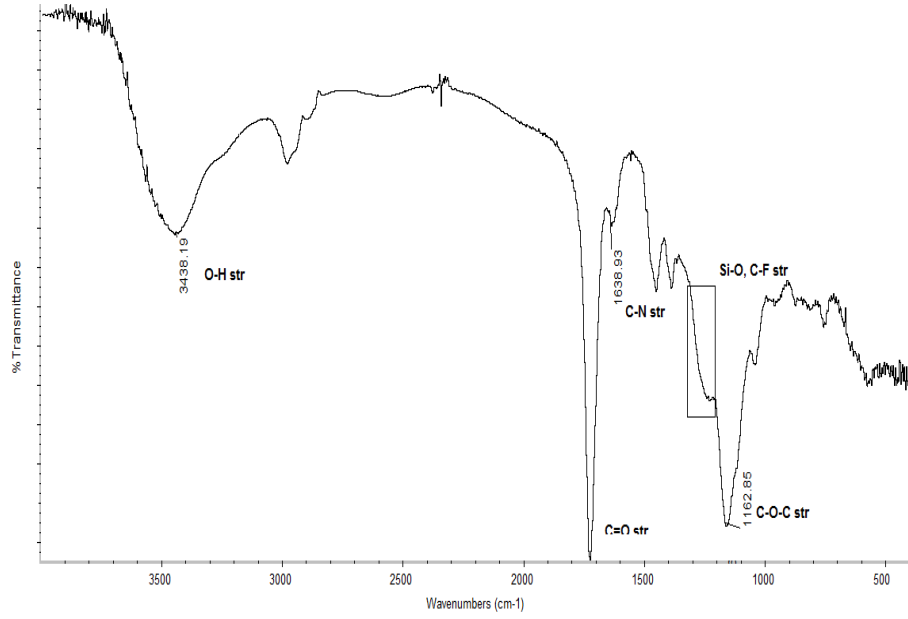
AA ise,  $\lambda_{\max} = 241$  nm'de her iki elektronik geçişin örtüştüğü (asidik yapının) H-veren ve H-alan yapılarından oluşan H-bağı dinamiğinin bir sonucu olarak yayvan bir bant olarak görülmüştür.

Her iki kompleks sisteminde görülen yayvan bantlar hem bileşenlerinin farklı elektronik geçişini göstermesinden hem de bileşenler arası yoğun H-bağı oluşumundan kaynaklanmaktadır.

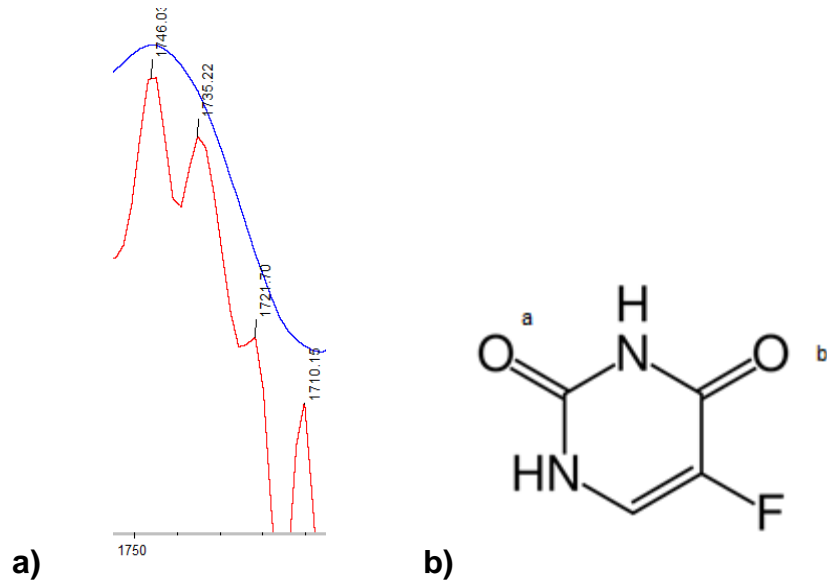
#### **4.1.3.2. 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP'lerinin FT-IR Spektroskopisi Ölçümleri**

5-FU/AA MIP yapısının IR spektrumu incelendiğinde O-H gerilme titreşiminin esas olarak poliakrilik asit, tepkimeye girmeyen  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  hidroksileri ve ortamdaki nemden geldiği düşünülmektedir. Bu grubun (hidrojen donor) hidrojen bağına katılmasıyla birlikte davranış yayvan bir pik olarak ve alifatik C-H gerilme bantları ise  $3000\text{cm}^{-1}$ 'nin altındaki değerlerde görülmektedir.

$1638\text{ cm}^{-1}$ 'de C-N gerilme (5-FU), yaklaşık  $1250\text{ cm}^{-1}$ 'de hem C-F (5-FU) hem de Si-O (VTES) gerilmeleri örtüşen bir davranış ve  $1162\text{ cm}^{-1}$ 'de C-O-C gerilmeleri yayvan bir pik davranışı olarak görülmektedir (EGDMA). Pik yayvanlaşması H-bağından kaynaklanabilir (Şekil 4.7). C=O gerilme titreşimlerinin pik analizine göre,  $1746$ ,  $1735$ ,  $1721$  ve  $1710\text{ cm}^{-1}$ 'deki C=O gerilme titreşimleri sırasıyla PAA, EGDMA ve 5-FU (a ve b) yapılarından geldiği düşünülmektedir (Şekil 4.8 ve Tablo 4.5).



Şekil 4.7 5-FU/AA MIP FT-IR Spektrumu

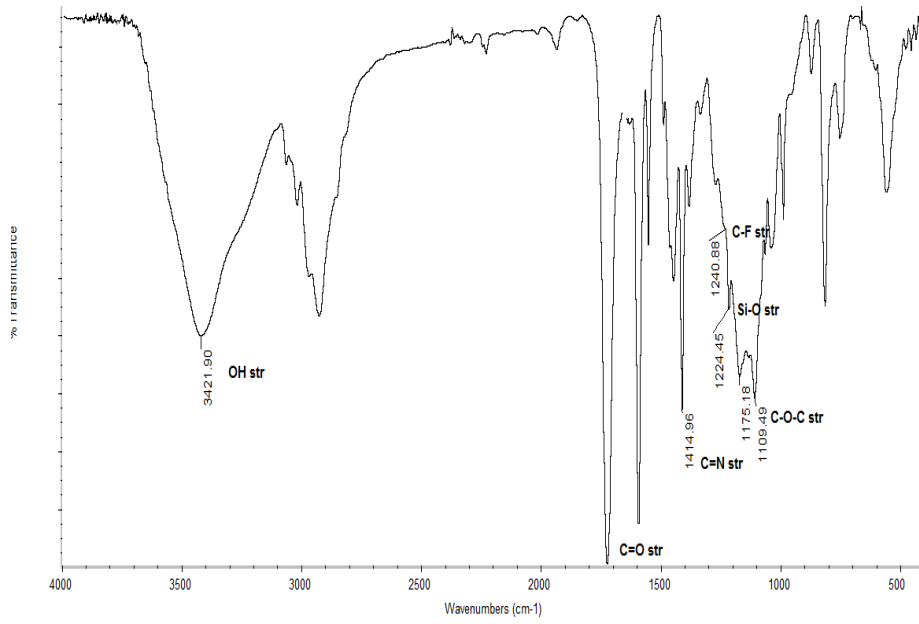


Şekil 4.8 a) 5-FU/AA MIP FT-IR Spektrum C=O gerilme titreşimlerinin pik analizi  
b) 5-FU

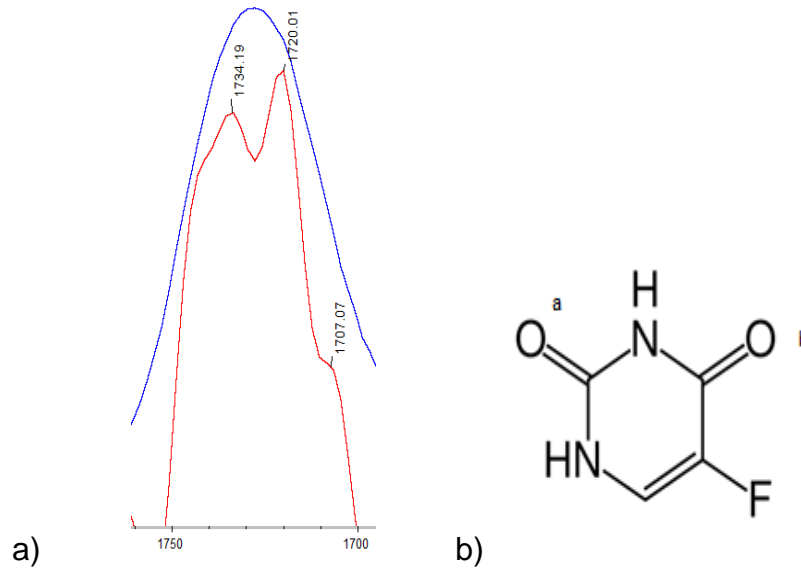
Tablo 4.5 5-FU/AA MIP FT-IR Spektrum C=O Gerilme Titreşimlerinin Pik Analizi

C=O Gerilme	PAA	EGDMA	5-FU (a)	5-FU (b)
Dalga sayısı (cm <sup>-1</sup> )	1746	1735	1721	1710

5-FU/4-VP MIP yapısının IR spektrumu incelendiğinde O-H gerilme titreşiminin ( $3421\text{ cm}^{-1}$  yayvan) esas olarak tepkimeye girmeyen  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  hidroksileri ve ortamdaki nemden geldiği düşünülmektedir. Bu grubun (hidrojen donor) hidrojen bağına katılmasıyla birlikte davranış yayvan bir pik olarak, alifatik C-H gerilme bantları ise  $3000\text{ cm}^{-1}$  'nin altındaki dalga sayılarında görülmektedir (Şekil 4.9).  $1414\text{ cm}^{-1}$ 'de C=N gerilme (4-VP)~  $1240\text{ cm}^{-1}$ 'de hem C-F (5-FU) hem de Si-O (VTES) gerilmeleri örtüşen bir davranış  $1224\text{ cm}^{-1}$  C-O-C gerilmeleri ( $1175$  ve  $1109\text{ cm}^{-1}$  ) bir pik davranışı olarak (EGDMA), bunun yanında  $1635\text{ cm}^{-1}$  C-N gerilme (5-FU) ve  $1234\text{ cm}^{-1}$  de H-C=C-F gerilme (5-FU) görülmektedir. C=O gerilme titreşimlerinin pik analizine göre,  $1734$  ,  $1720$  ve  $1707\text{ cm}^{-1}$ 'deki C=O gerilme titreşimlerin sırasıyla EGDMA ve 5-FU (a ve b) yapılarından geldiği düşünülmektedir (Şekil 4.10 ve Tablo 4.6).



Şekil 4.9 5-FU/4-VP MIP FT-IR Spektrumu



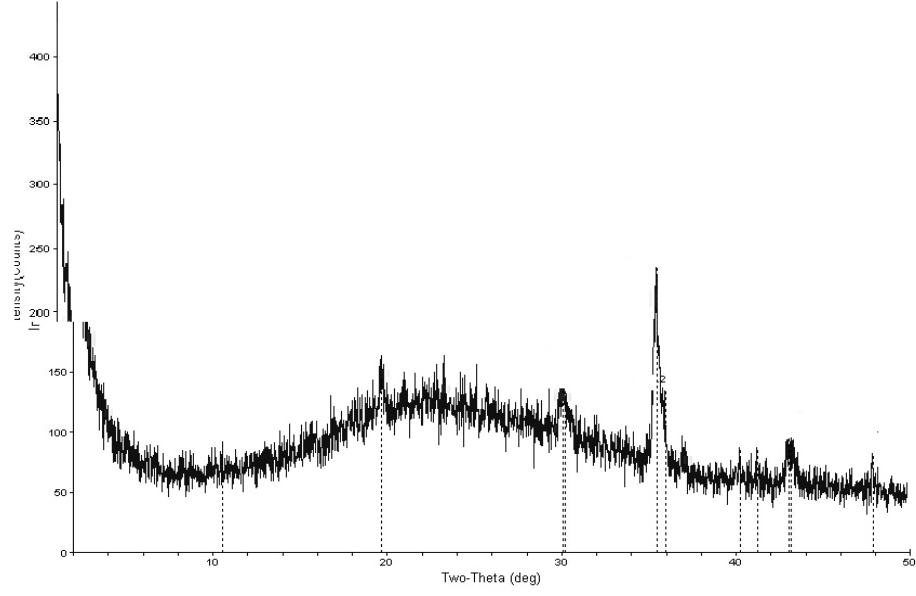
Şekil 4.10 a) 5-FU/4-VP MIP FT-IR Spektrum C=O Gerilme Titreşimlerinin Pik Analizi b) 5-FU

Tablo 4.6 5-FU/4-VP MIP FT-IR Spektrum C=O Gerilme Titreşimlerinin Pik Analizi

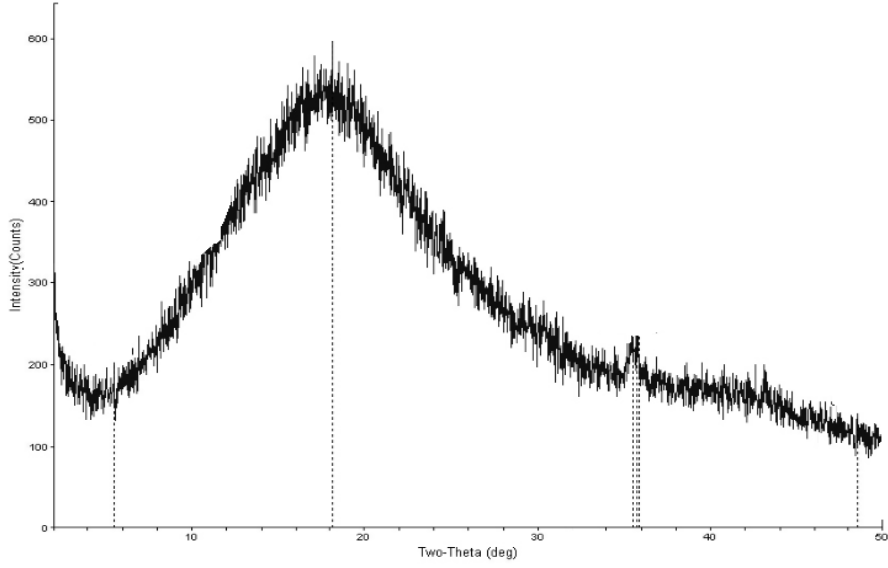
C=O Gerilme	EGDMA	5-FU (a)	5-FU (b)
Dalga sayısı (cm <sup>-1</sup> )	1734	1720	1707

#### 4.1.3.3. 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP Sentezi X-Işını Kırınım (XRD) Ölçümleri

5-FU/AA ve 5-FU/4-VP ve MIP örneklerinin XRD spektrumları sırasıyla Şekil 4.11 ve Şekil 4.12 de verilmektedir.



Şekil 4.11 5-FU/AA MIP XRD spektrumu



Şekil 4.12 5-FU/4-VP MIP XRD spektrumu

XRD sonuçları, Bragg eşitliğine göre düzlemler arası mesafe (d) ve  $2\theta$  değerleri de Tablo 4.7 verilmiştir.



Tablo 4.7 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP Sentezi X-Işını Kırınım (XRD) Ölçümleri Pik Analizi

Örnekler	2 $\theta$ (°) Açılarındaki düzlemler arası	d (Å°)
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	18.521	4.7868
	30.341	2.9435
	<b>35.798</b>	<b>2.5063</b>
	37.417	2.4015
	43.381	2.0842
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -VTES	30.200	2.9570
	<b>35.541</b>	<b>2.5239</b>
	37.178	2.4164
	43.240	2.0906
	44.800	2.0214
5-FU/4-VP MIP	30.201	2.9568
	<b>35.459</b>	<b>2.5295</b>
	43.023	2.1007
	43.181	2.0934
	47.859	1.8991
5-FU/AA MIP	30.201	2.9568
	<b>35.459</b>	<b>2.5295</b>
	43.023	2.1007
	43.181	2.0934
	47.859	1.8991

AA ve 4-VP içeren MIP'lerinin genelde amorf karakterlerinin arttığı görülmektedir. Bununla birlikte, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> yapısının karakteristik difraksiyon açısı (2 $\theta$ ) ve düzlemler arası uzaklığın (d) fazla bir değişikliğe uğramadığı görülebilmektedir.

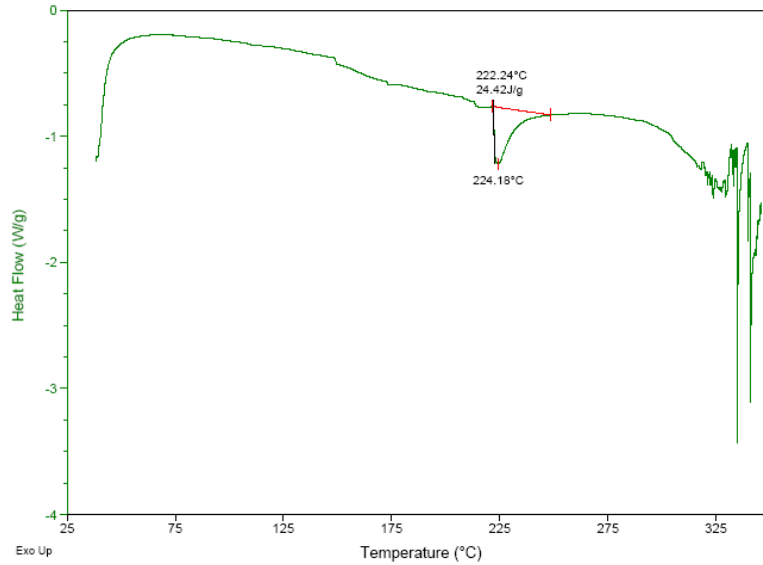
Burada bir başka gözlemimiz ise Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (magnetit) kristalin yapısının korunduğu, bir başka ifade ile Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (hematit) gibi farklı bir yapıya dönüşmediğidir.

#### 4.1.3.4. 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP Sentezi Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Ölçümleri

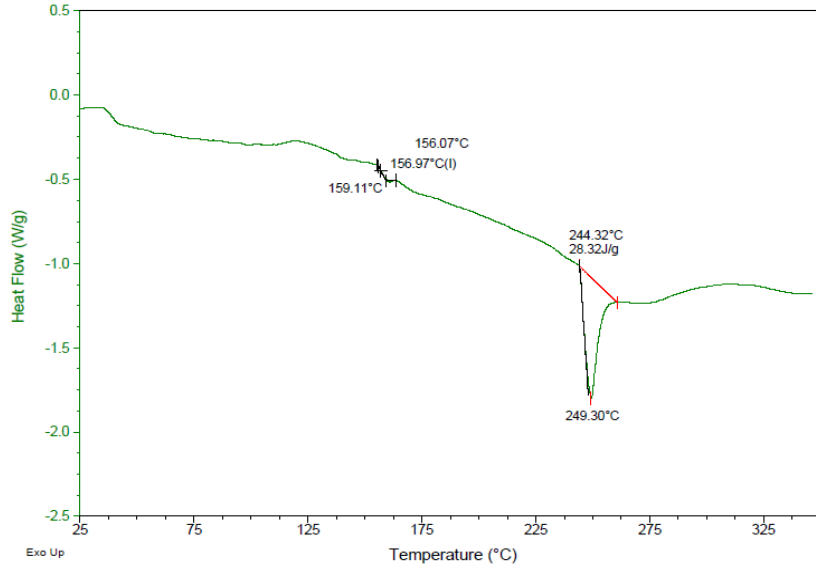
5-FU/AA MIP sistemlerinin erime sıcaklığına bakıldığında Şekil 4.13 T<sub>e</sub>=249.30°C ve 5-FU/4-VP MIP Şekil 4.14 sisteminin erime sıcaklığı T<sub>e</sub>= 224.18°C olduğu

görülmektedir. Erime entalpilerine bakıldığında ise her iki sistemin erime entalpileri sırasıyla  $\Delta H_e=28.32$  J/g ve  $\Delta H_e=24.42$  J/g olarak görülmektedir. Erime sıcaklıkları incelendiğinde 5FU-AA'nın erime sıcaklığı 5FU/4-VP MIP'e göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Hatırlanacağı gibi her iki sistemin  $\delta_T$  farkı  $\delta_T = |\delta_{ilaç} - \delta_{monomer}|$  sırasıyla 6.0 ve 2.1 olarak hesaplanmıştı. Bir başka ifade ile, 5-FU/AA MIP sistemi diğerine göre kimyasal ilgi profili açısından bakıldığında ve termal davranış sonuçları değerlendirildiğinde bir uyum göstermektedir. 5-FU'nin DSC davranışları yapılan çalışmalarla uyumludur [95-97]. Bu çalışmada kullanılan ilaç, monomer ve çapraz bağlayıcı sistemler, H-donor ve H-akseptör fonksiyonel gruplara sahiptirler. Bunlardan bir bölümü (amin ve karboksilik asit) öz bağlaşma (self-association) gösterirken bir bölümü kuvvetli H-akseptör yapılarıdır. Bileşenler arası H-bağı oluşumu DSC çalışmalarında da, H-bağlı grupların sözde/yalancı erime davranışı gösterdiği bilinmektedir (pseudo melting of hydrogen-bonded fragments).

DSC termogramı değerlendirildiğinde 5FU/4-VP MIP sisteminin camsı geçiş sıcaklığı ( $T_g$ ) yaklaşık  $150$  °C'de görülürken, 5FU-AA MIP örneğinin  $T_g$  değeri  $157$  °C olarak görülmüştür.



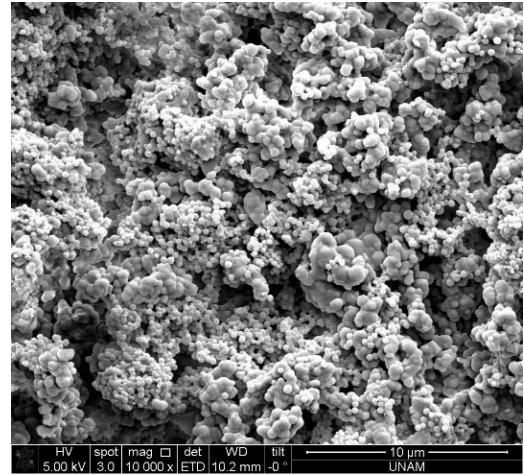
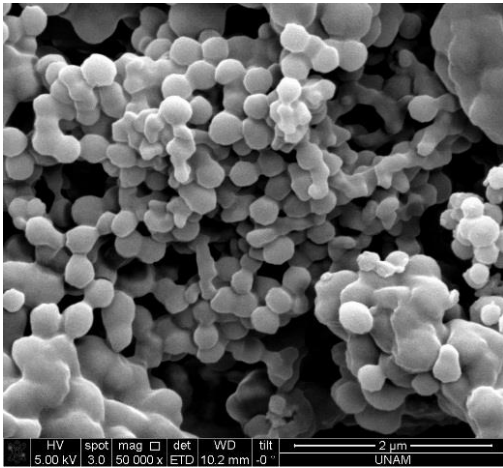
Şekil 4.13 5-FU/4-VP MIP Örneğinin DSC Termogramı



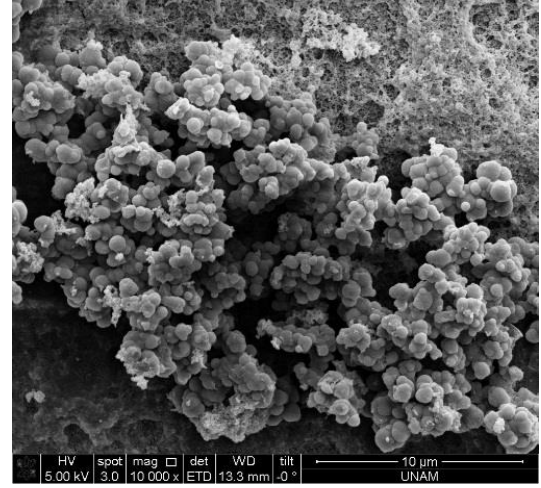
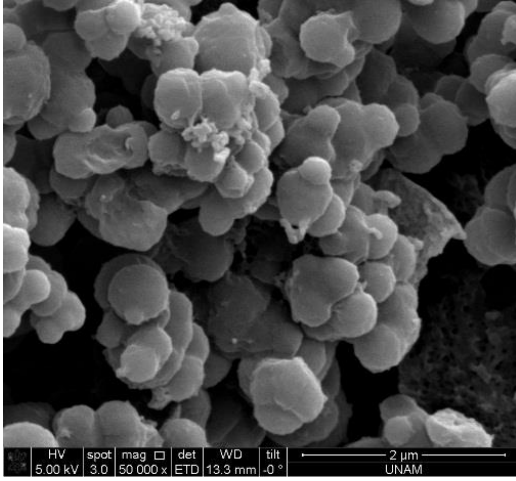
Şekil 4.14 5-FU/AA MIP Örneğinin DSC Termogramı

#### 4.1.3.5. 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP Sentezi Yüzey Morfolojisi Analiz (SEM) Ölçümleri

5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP sentezlerinde yapıların oldukça küresel bir davranış gösterdiği görülmektedir ( Şekil 4.15 ve Şekil 4.16). Burada nano partikül boyutları  $286 \pm 58$  nm olarak bulunmuştur. 5-FU/4-VP SEM görüntülerinde de kısmen küresel davranış görülmektedir. Ancak burada nano partikül boyutları çok net hesaplanamamıştır (SEM görüntüleri iki farklı büyütme/yakınlık  $2 \mu\text{m}$  ve  $10 \mu\text{m}$  ölçeğinde verilmiştir).



Şekil 4.15 5-FU/AA MIP Örneğinin SEM Görüntüsü



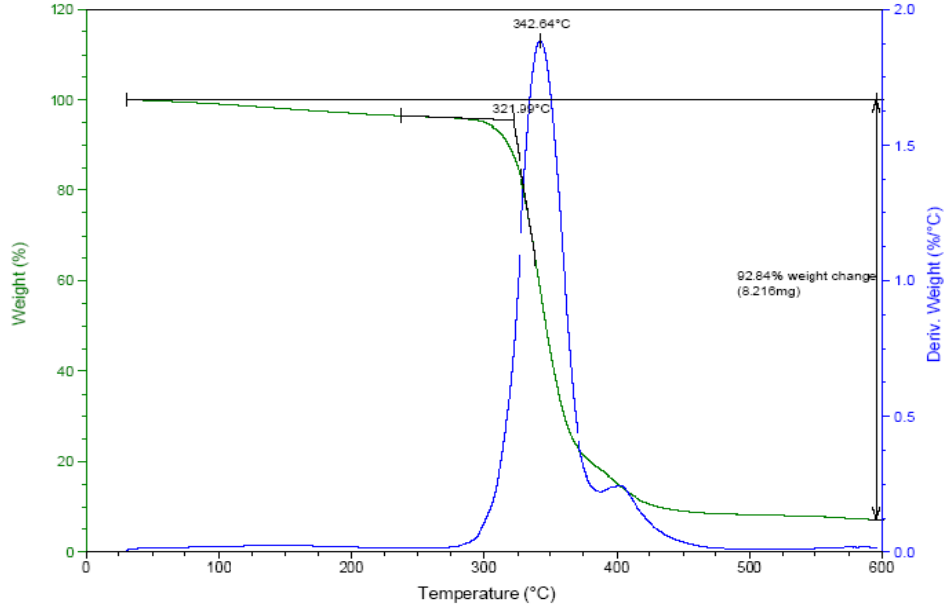
Şekil 4.16 5-FU/4-VP MIP Örneğinin SEM Görüntüsü

#### 4.1.3.6. 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP Sentezi Termogravimetrik Analiz (TGA) Ölçümleri

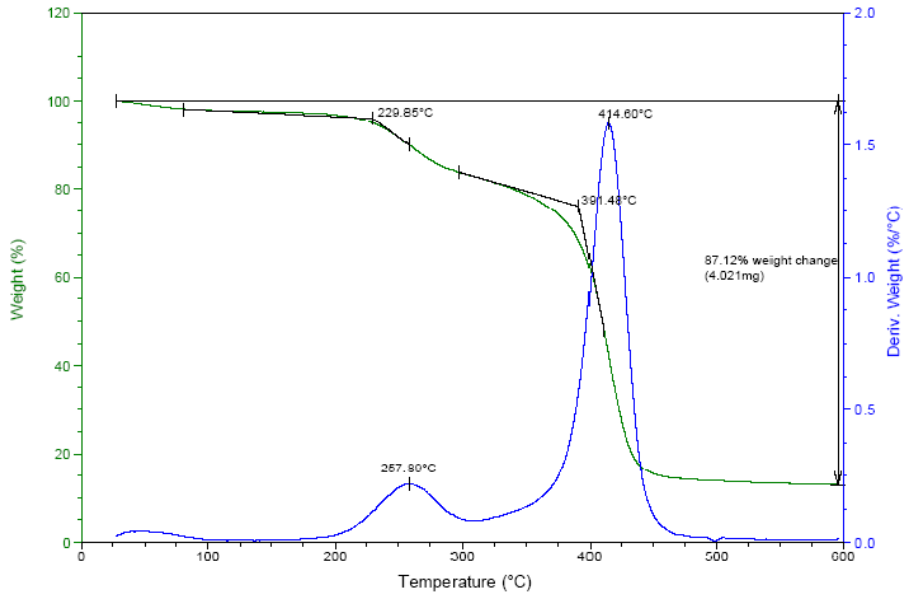
MIP yapılarının termal kararlılıkları Termogravimetrik (TGA) olarak incelenmiş, hem bozunma hemde % ağırlık kayıpları ilgili termogramları türev davranışları (DTGA) ile açıklanmıştır. 5-FU'in DTGA termogramları dikkate alındığında, 5FU 320°C ,%98.34 oranında bozunmaktadır. Bu ilacın 5-FU/4-VP MIP'si için hazırlanan yapı 342.64°C'de %92.84 oranında bozunmaktadır (Şekil 4.17) . Aynı ilacın 5-FU/AA ile hazırlanan MIP'sinde ise 414.60°C 'de %87.12 oranında bozunma görünmektedir (Şekil 4.18). Hatırlanacağı gibi, belirlenen her iki monomer için,

$$\Delta\delta_T = |\delta_{5FU} - \delta_{4VP}| = |25.9 - 19.9| = 6.0$$

$\Delta\delta_T = |\delta_{5FU} - \delta_{AA}| = |25.9 - 23.8| = 2.1$  olarak hesaplanmıştır. Bu değerler ışığında 5-FU/AA sisteminin, 5-FU/4-VP sistemine göre daha yüksek kimyasal ilgisinin, her iki yapının termal kararlılıklarına yansıdığı görülmektedir. Bir başka ifade ile 5-FU/AA MIP sistemi, 5-FU/4-VP MIP sistemine göre yaklaşık 72°C' lik bir termal kararlılık göstermektedir. Benzer davranışı % bozunma değerlerinde % 5.5' lik bir fark olarak görmekteyiz.



Şekil 4.17 5-FU/4-VP MIP Örneğinin TGA Termogramı



Şekil 4.18 5-FU/AA MIP Örneğinin TGA Termogramı

## 4.2. DOX Kullanılarak Hazırlanan MIP Sentezlerinin Karakterizasyonu

### 4.2.1. DOX-MIP'lerin Çözünürlük Parametrelerinin Hesaplanması

Çalışmada seçilen ikinci anti kanser ilacı; DOX ile HEMA ve TFMAA monomerler uyum ve karışabilirliği (compatibility and miscibility) algoritmik hesaplamaları "Hansen Çözünürlük Parametreleri Hesaplama Programı" (Hansen Solubility Parameter Programme) kullanılarak bulunmuştur. Bu iki monomerin seçilmesinin

temel nedeni, her iki monomerin toplam çözünürlük parametreleri ve alt parametrelerinin uyum/uygunluk göstermesidir. DOX ilac ve HEMA, TFMAA monomer olarak hesaplanan tüm parametreleri Tablo 4.8'de verilmektedir. (İlgili parametreler  $(J/cm^3)^{1/2}$  birimi ile sunulmaktadır).

Tablo 4.8 İlaç ve seçilen monomerlerin Çözünürlük Parametresi Değerleri

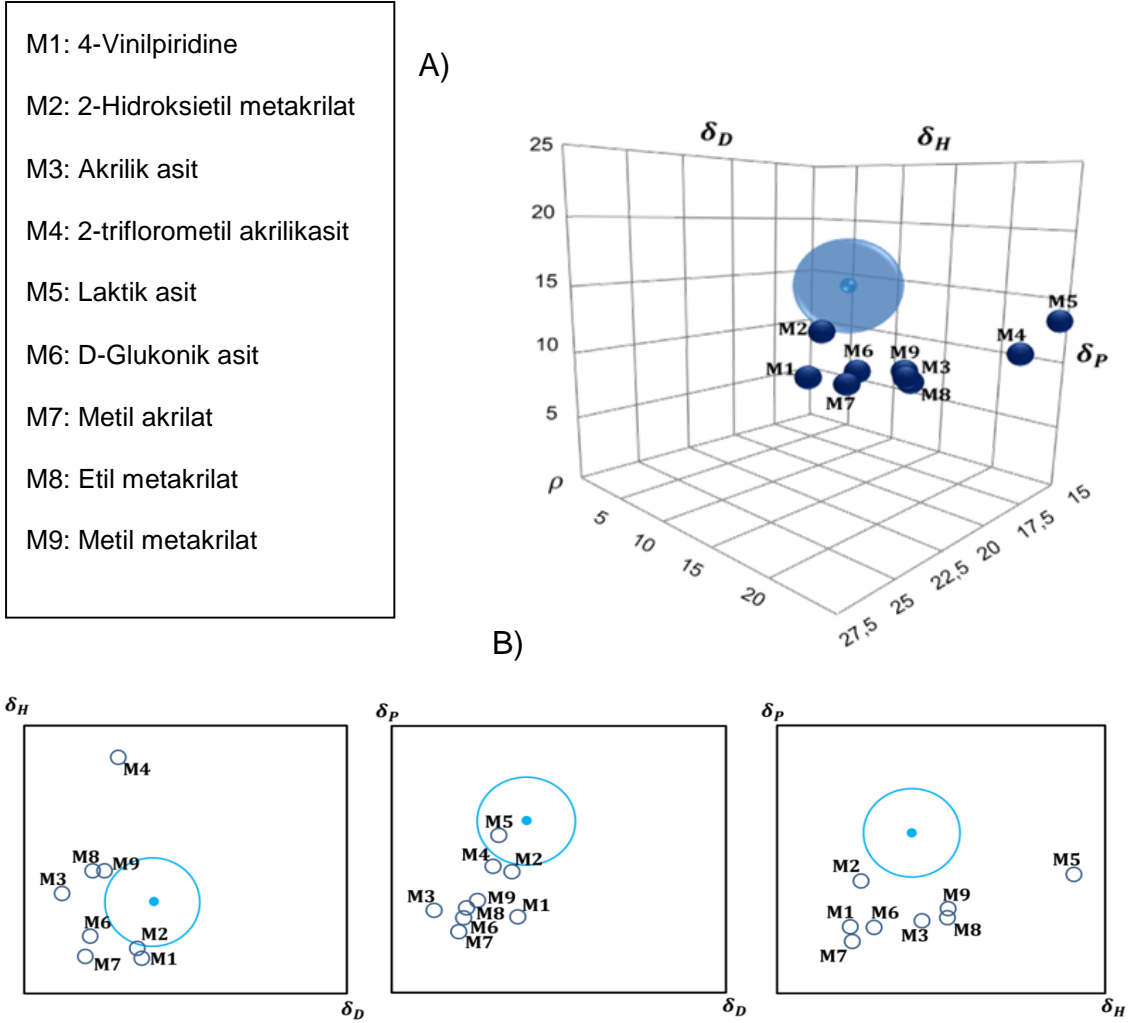
	$\delta_p$	$\delta_d$	$\delta_h$	$\delta_T$
<b>DOX</b>	17.2	17.4	12	27.3
<b>HEMA</b>	7.5	16.6	13.4	22.6
<b>TFMAA</b>	6.5	14.8	11.3	19.7

Hansen Çözünürlük Parametreleri Hesaplama Programı (Hansen Solubility Parameter Programme) kullanılarak bazı monomerlerin algoritmik hesaplamaları bulunmuş ve Tablo 4.9'de verilmiştir. Burada temel kriter monomerlerin ilaçla uyum ve uygunluk sağlayacak bir seçiminin belirlenmesi olmuştur.

Tablo 4.9 İlaç ve Bazı Monomerlerin Çözünürlük Parametresi Değerleri

	$\delta_p$	$\delta_d$	$\delta_h$	$\delta_T$
<b>2-Hidroksietil metakrilat</b>	<b>7.5</b>	<b>16.6</b>	<b>13.4</b>	<b>22.6</b>
<b>2-triflorometil akrilikasit</b>	<b>6.5</b>	<b>14.8</b>	<b>11.3</b>	<b>19.7</b>
4-Vinilpiridine	5.9	18.2	5.4	19.9
Akrilik asit	7.9	16.2	15.5	23.8
Laktik asit	10.6	17.2	23.8	31.2
D-Glukonik asit	13.4	17.4	26.2	34.2
Metil akrilat	5.6	16	7.4	18.5
Etil metakrilat	4.6	15.8	5.6	17.4
Metil metakrilat	6.8	16.1	13.4	22

DOX'nun Hesaplama Programı (Hansen Solubilty Programme) ile hesaplanan Hansen Çözünürlük Parametreleri / çözünürlük alt parametrelerinin üç boyutlu (3D) ve izleme kolaylığı sağlaması açısından iki boyutlu (2D) kimyasal ilgi profilleri Şekil 4.19'de verilmektedir.



Şekil 4.19 DOX/Monomerler Kimyasal İlgı Profilleri A) 3D ve B) 2D

DOX için 3D diyagramı esas alındığında  $\delta_p$ ,  $\delta_h$  ve  $\delta_d$  koordinatlarında HEMA'nın TFMAA'dan daha yakın olduğu görülmüştür. Bir başka ifade ile DOX'un HEMA>TFMAA olduğu görülmüştür. 2D diyagramlarında;  $\delta_h$ - $\delta_p$  diyagramında HEMA>TFMAA,  $\delta_p$ - $\delta_d$  diyagramında HEMA~TFMAA ve  $\delta_p$ - $\delta_h$  diyagramlarında HEMA>TFMAA olduğu bulunmuştur.

$\Delta\delta_T = |\delta_{T,DOX} - \delta_{T,mon}|$  farkları için

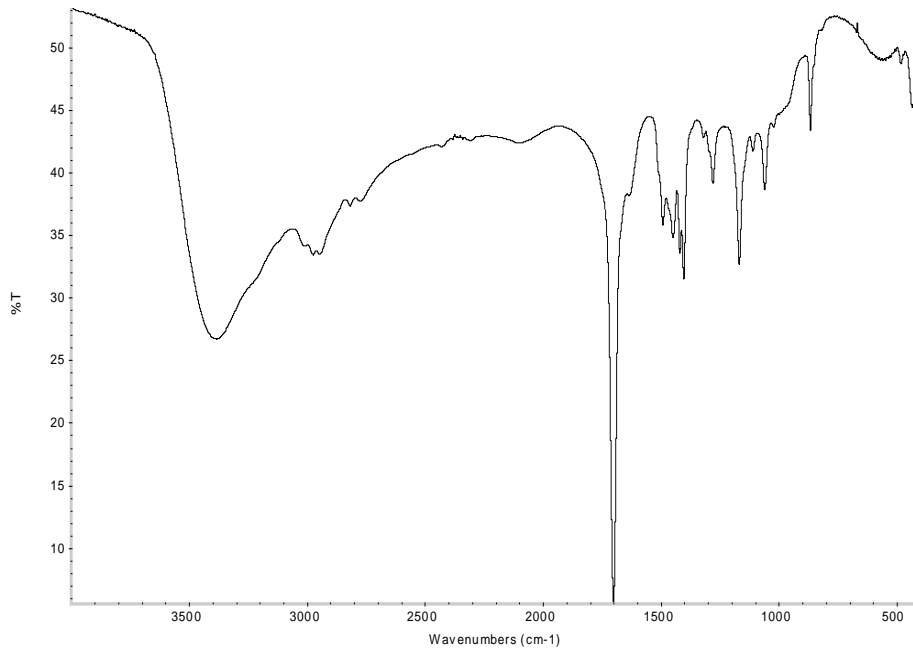
$$\Delta\delta_T = |\delta_{T,DOX} - \delta_{T,HEMA}| = |27.3 - 22.6| = 4.7$$

$\Delta\delta_T = |\delta_{T,DOX} - \delta_{T,TFMAA}| = |27.3 - 19.7| = 7.6$  olarak bulunmuştur.

## 4.2.2. HEMA ile Karbon Nanotüp Nanopartiküllerin Modifikasyonunun Karakterizasyonu

### 4.2.2.1. FTIR Spektrum Analiz

CNT-HEMA nanopartikül modifiye yapısının IR spektrumu incelendiğinde HEMA yapısındaki C-H gerilme bantlarının  $\sim 3000 \text{ cm}^{-1}$ , tepkimeye girmeyen OH (CNT-COOH)  $\sim 3500 \text{ cm}^{-1}$ , geldiği C=C çifte bağların  $1632 \text{ cm}^{-1}$ , C=O gerilme  $\sim 1700 \text{ cm}^{-1}$  ve C-O-C gerilme  $1166 \text{ cm}^{-1}$  açıkça görülmektedir (Şekil 4.20).



Şekil 4.20 HEMA ile Karbon nanotüp nanopartiküllerin modifikasyonunun FT-IR Spektrumu



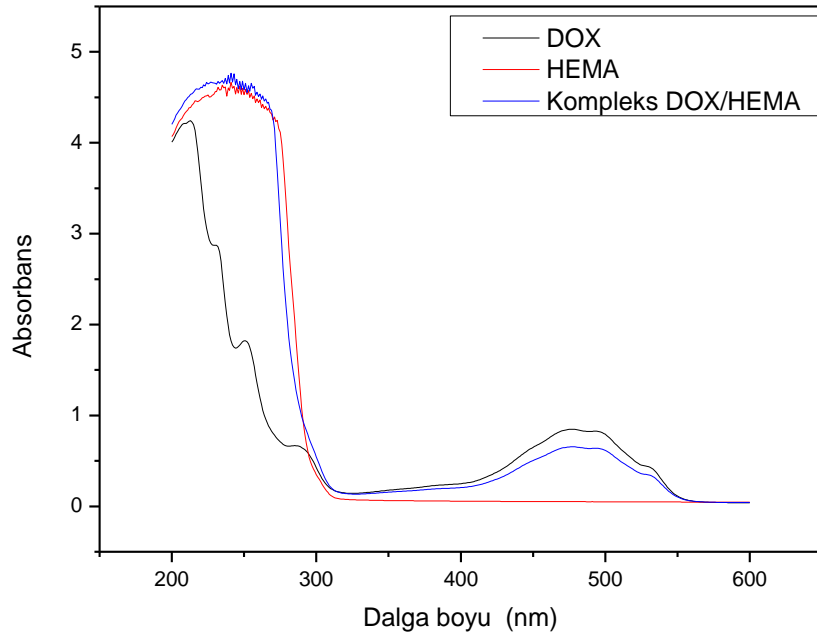
#### 4.2.2.2 Elementel Analiz

HEMA ile CNT nanopartiküllerin modifikasyonunun elemental analiz karakterizasyonu sonucu; C= %1.72, H= %0.23 dir. Bu da CNT üzerinde  $0.48 \text{ mmol g}^{-1}$  C=C grubunun modifiye edildiğini göstermektedir.

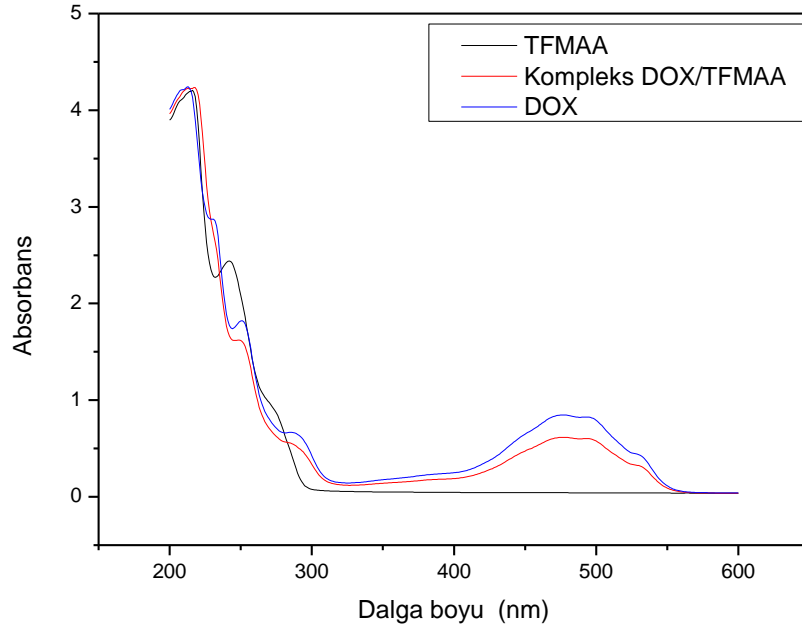
#### 4.2.3. DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP Sentezi Karakterizasyonu

##### 4.2.3.1. DOX/HEMA ve DOX/TFMAA Kompleks UV/Vis Spektrometrik Analizi

DOX, HEMA, TFMAA' ile DOX/HEMA ve DOX/TFMAA kompleks yapılarının absorbanans UV davranışları sırasıyla Şekil 4.21 ve Şekil 4.22 verilmiştir.



Şekil 4.21 DOX/HEMA Kompleks Örneğinin UV/Vis Spektrumu



Şekil 4.22 DOX/TFMAA Kompleks Örneğinin UV/Vis Spektrumu

İlaç, monomer ve kompleks yapıların spektral davranışları Tablo 4.10' da verilmiştir. Bu çalışma adımımda da asetonitril/metanol (80/20, % v/v) çözücü karışımı kullanılmıştır.

Tablo 4.10 DOX/HEMA ve DOX/TFMAA Kompleks Örneğinin UV/Vis Spektrumu

Yapı	$\lambda_{max}$ (nm)	Elektronik Geçiş	
DOX	213	$\pi \rightarrow \pi^*$	H-bağlı H-bağlı Serbest
	245	$n \rightarrow \pi^*$	
	251	$n \rightarrow \pi^*$	
	285	$n \rightarrow \pi^*$	
HEMA	247	$\pi \rightarrow \pi^*$	Yayvan/örtüşen
TFMAA	216	$\pi \rightarrow \pi^*$	H-bağlı
	242	$n \rightarrow \pi^*$	
DOX/HEMA	249	$n \rightarrow \pi^*$	Yayvan/örtüşen
		$\pi \rightarrow \pi^*$	Yayvan/örtüşen
DOX/TFMAA	216	$\pi \rightarrow \pi^*$	Yayvan/örtüşen(DOX-TFMAA)
	249	$n \rightarrow \pi^*$	DOX, TFMAA
	284	$n \rightarrow \pi^*$	DOX

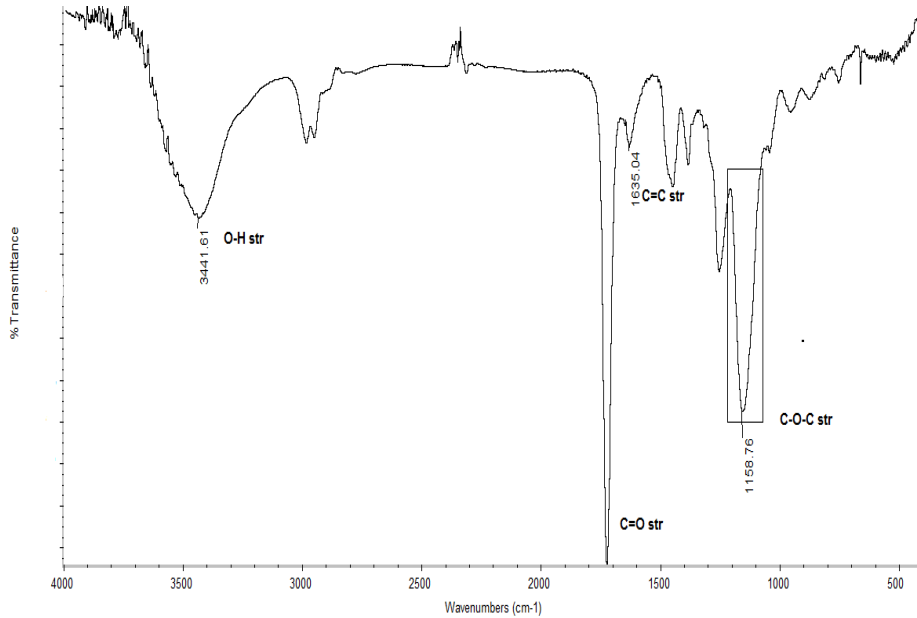
DOX-HEMA DOX/TFMAA kompozit yapılarının spektral davranışlarına bakıldığında, bileşenlere ait elektronik geçiş bantların görülmüştür. Kuşkusuz, bileşenler arası etkileşimlerinin (ağırlıklı olarak H-bağı) sonucu olarak dalga boylarıda yüksek ve düşük dalga boylarına kaymaları da görülmüştür.

#### 4.2.3.2. DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP Sentezlerinin FT-IR Spektroskopisi Değerlendirmeleri

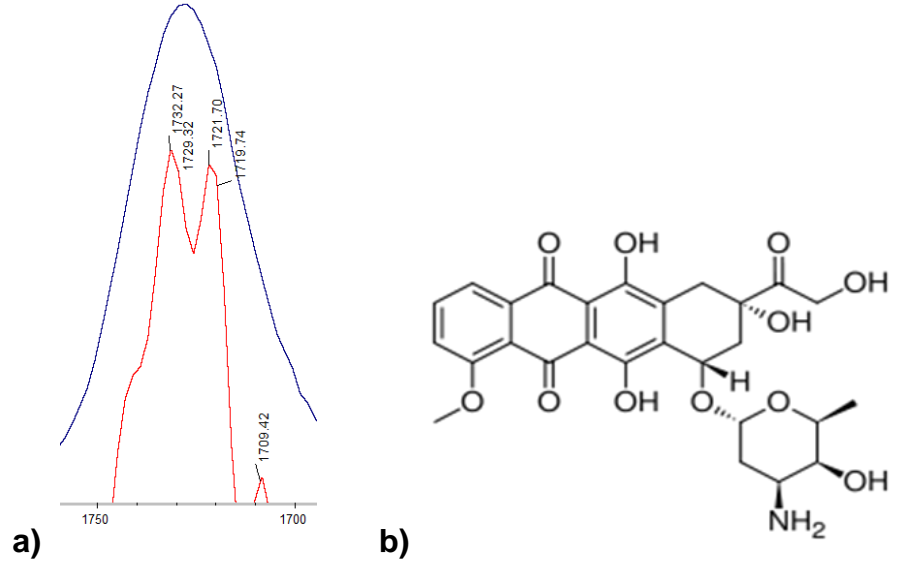
DOX/HEMA MIP yapısının IR spektrumu incelendiğinde O-H gerilme titreşiminin ( $3440\text{cm}^{-1}$ ) DOX ve ortamdaki nemden geldiği düşünülmektedir, birbirleriyle örtüşen oldukça yayvan bir bant olarak görülmektedir (Şekil 4.23).

C=C gerilme titreşimi (DOX)  $\sim 1600\text{cm}^{-1}$ 'de ve C-O-C gerilme titreşimi ( $1158\text{cm}^{-1}$ ) yayvan bir pik davranışı olarak görülmektedir (EGDMA, DOX, HEMA). Pik yayvanlaşması H-bağından kaynaklanabilir.

C=O gerilme titreşimlerinin pik analizi Şekil 4.24 ve Tablo 4.11'de verilmiştir.  $1732$ ,  $1729$ ,  $1721$ ,  $1719$  ve  $1709\text{cm}^{-1}$ 'deki C=O gerilme titreşimlerin sırasıyla EGDMA, MWCNT/HEMA, DOX (asidik), HEMA, DOX (keton) yapılarından geldiği düşünülmektedir.



Şekil 4.23 DOX/HEMA MIP FT-IR Spektrumu



Şekil 4.24 a) DOX/HEMA MIP FT-IR Spektrum C=O Gerilme Titreşimlerinin Pik Analizi b) DOX

Tablo 4.11 DOX/HEMA MIP FT-IR Spektrum C=O Gerilme Titreşimlerinin Pik Analizi

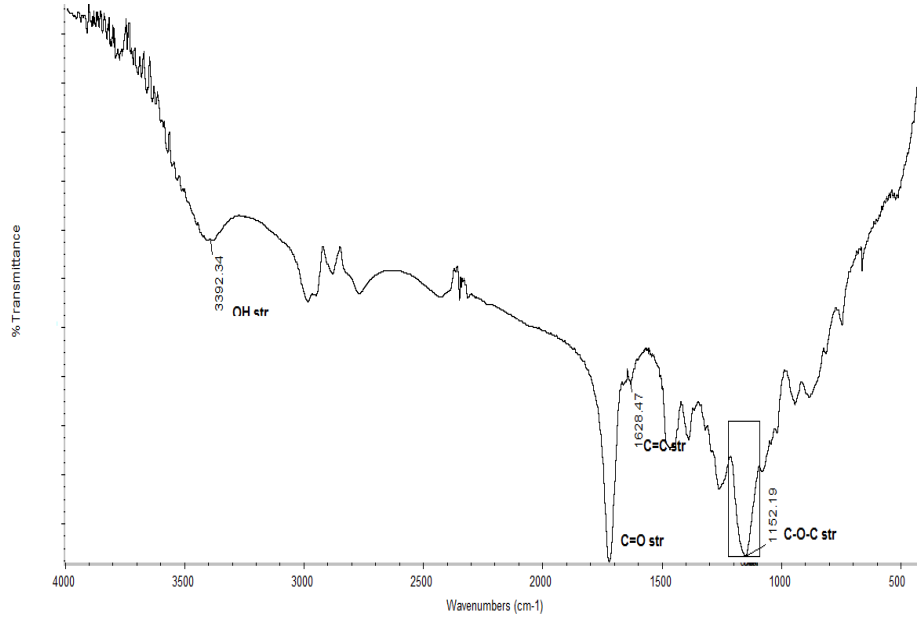
C=O Gerilme	EGDMA	CNT-HEMA	DOX (asidik)	HEMA	DOX (keton)
Dalga sayısı (cm <sup>-1</sup> )	1732	1729	1721	1719	1709

DOX/TFMAA MIP yapısının IR spektrumu incelendiğinde O-H gerilme titreşimi (3300 cm<sup>-1</sup>), DOX, TFMAA, EGDMA ve ortamdaki nemden geldiği düşünülmektedir (Şekil 4.24).

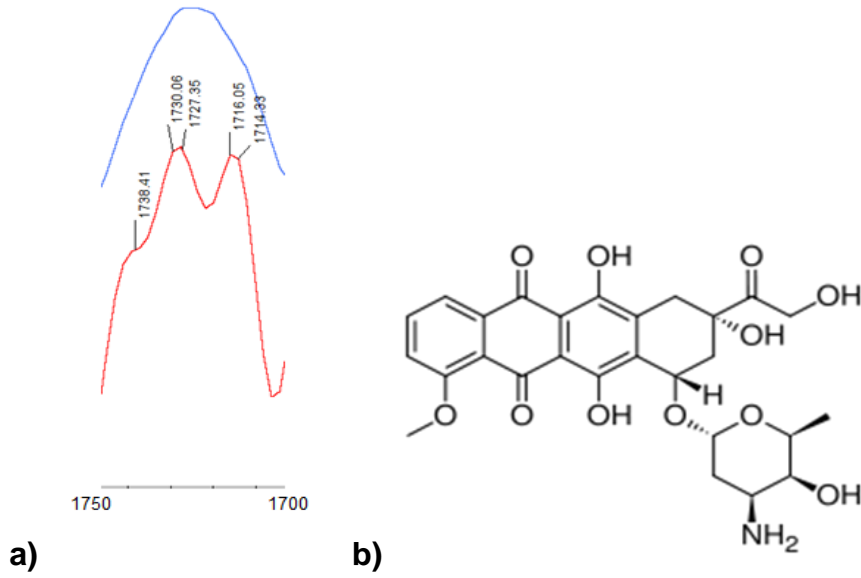
C=C gerilme titreşimi (DOX) ~1600 cm<sup>-1</sup>'de ve C-O-C gerilme titreşimi (1152 cm<sup>-1</sup>) yayvan bir pik davranışı olarak görülmektedir (EGDMA, DOX, HEMA). Pik yayvanlaşması H-bağından kaynaklanabilir.

C=O gerilme titreşimlerinin pik analizi ve tablosu Şekil 4.25 ve Tablo 4.12' de verilmiştir.

1738, 1730, 1727, 1716 ve 1714 cm<sup>-1</sup>'deki C=O gerilme titreşimleri sırasıyla EGDMA, CNT-HEMA, TFMAA, DOX (asidik), DOX (keton) yapılarından geldiği düşünülmektedir.



Şekil 4.24 DOX/TFMAA MIP FT-IR Spektrumu



Şekil 4.25 a) DOX/TFMAA MIP FT-IR Spektrumu C=O Gerilme Titreşimlerinin Pik Analizi b) DOX Yapısı

Tablo 4.12 DOX/TFMAA MIP FT-IR Spektrumu C=O Gerilme Titreşimlerinin Pik Analizi

C=O Gerilme	EGDMA	CNT-HEMA	TFMAA	DOX (asidik)	DOX (keton)
Dalga sayısı (cm <sup>-1</sup> )	1738	1730	1727	1716	1714

#### 4.2.3.3. DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP Sentezi Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Ölçümleri

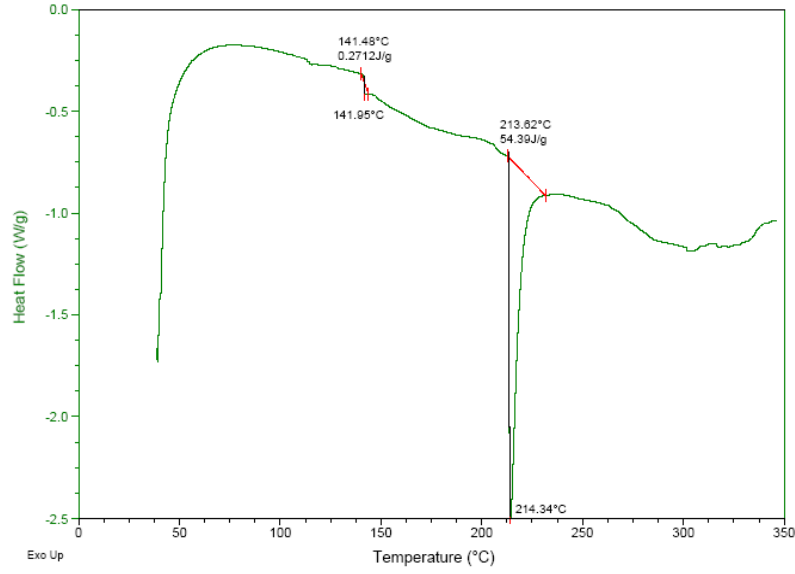
DOX/TFMAA MIP Şekil 4.26 sisteminde erime sıcaklığı,  $T_e=214.34^\circ\text{C}$  ve erime entalpisi,  $\Delta H_e=54.39$  J/g'dir. DOX/HEMA MIP Şekil 4.27 sisteminde ise iki ayrı erime davranışı görülmektedir. DOX/HEMA MIP sisteminde 1. Erime sıcaklığı,  $T_{e1}=238.10^\circ\text{C}$ ; 2. erime sıcaklığı ise  $T_{e2}=310.19^\circ\text{C}$  olarak ölçülmüştür. Bu sistemin erime entalpileri ise  $\Delta H_{e1}=38.13$  J/g ve  $\Delta H_{e2}=97.99$  J/g'dir. Sonuç olarak DOX/HEMA MIP sisteminde, hem erime sıcaklıkları hem de erime entalpileri DOX/TFMAA MIP sistemine göre daha yüksektir.

$\Delta\delta_T = |\delta_{T,DOX}-\delta_{T,mon}|$  farkları her iki monomer için hatırlanacak olursa,

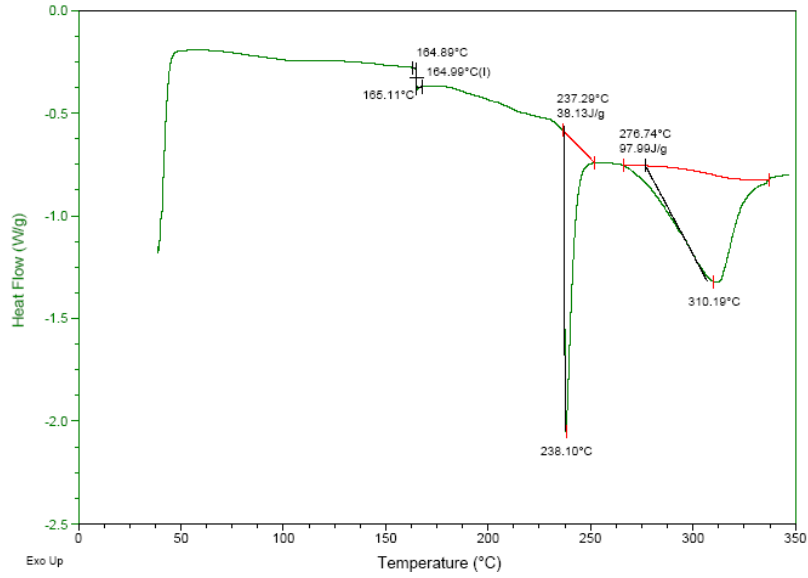
$$\Delta\delta_T = |\delta_{T,DOX}-\delta_{T,HEMA}| = 4.7$$

$$\Delta\delta_T = |\delta_{T,DOX}-\delta_{T,TFMAA}| = 7.6$$

Toplam çözünürlük parametreleri farklarına göre kimyasal ilgi söz konusu olduğunda HEMA>TFMAA oldu görülmektedir.



Şekil 4.26 DOX/TFMAA MIP Örneğinin DSC Termogramı



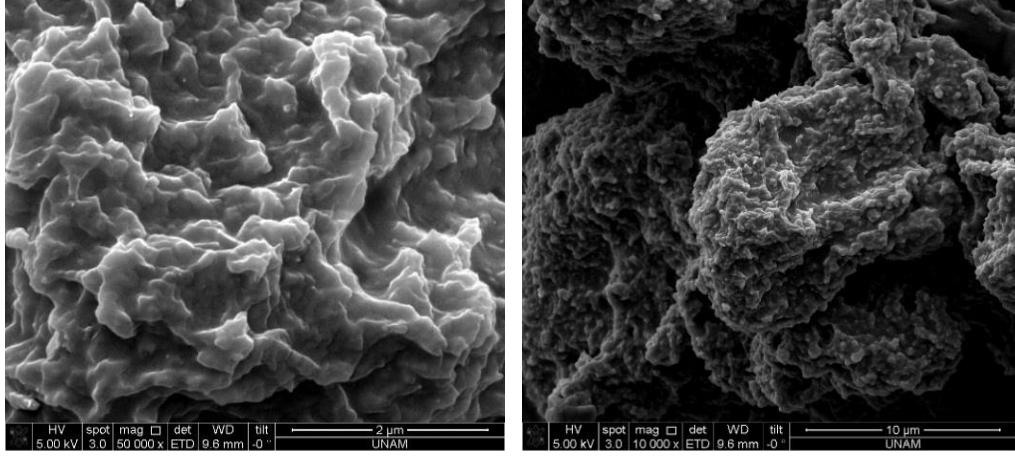
Şekil 4.27 DOX/HEMA MIP Örneğinin DSC Termogramı

DOX/TFMAA MIP örneğinde Tg değeri yaklaşık 142 °C olarak görülürken, DOX/HEMA MIP örneğinin Tg değeri 165 °C olarak bulunmuştur.

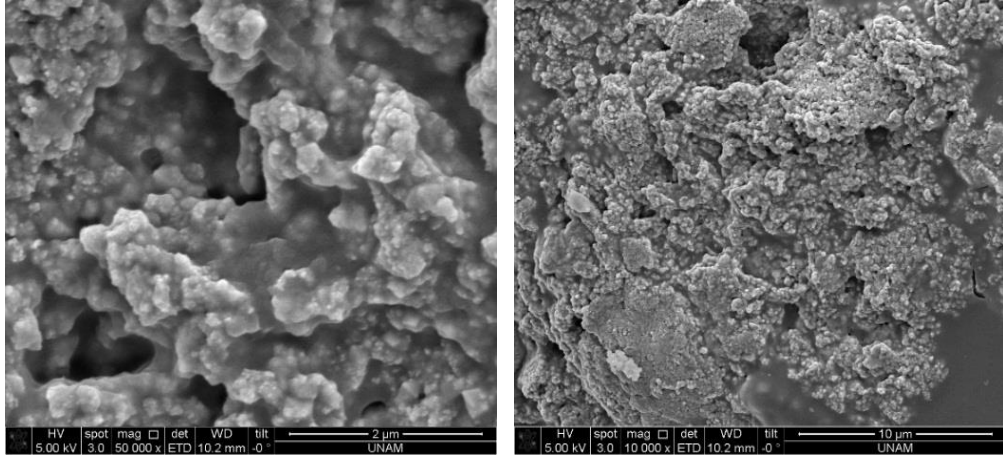
#### 4.2.3.4. DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP Sentezi Yüzey Morfolojisi Analiz (SEM) Ölçümleri

DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP yapılarının SEM görüntüleri sırasıyla Şekil 4.28 ve Şekil 4.29' da görülmektedir. Tam küresel bir davranış oluşmaması DOX'un molekül büyüklüğünden ve yapısındaki kimyasal ilgisi yüksek fonksiyonel grupların varlığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Her iki MIP yapısının SEM görüntüleri

incelendiğinde, DOX/HEMA MIP yapısının küresel bir davranış göstermediği ancak, DOX/TFMAA MIP yapılarının kısmen küresel bir davranış gösterdiği görülmektedir



Şekil 4.28 DOX/HEMA MIP Örneğinin SEM Görüntüsü



Şekil 4.29 DOX/TFMAA MIP Örneğinin SEM Görüntüsü

#### 4.2.3.5. DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP Sentezi Termogravimetrik Analiz (TGA) Ölçümleri

DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP yapılarının termal davranışları (TGA ve DTGA) Şekil 4.30 ve Şekil 4.31'de verilmiştir. Yapıların termal geçişleri (bozunma) ile ilgili değerler de Tablo 4.13' de gösterilmiştir.



Tablo 4.13 DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP Termal Davranışları

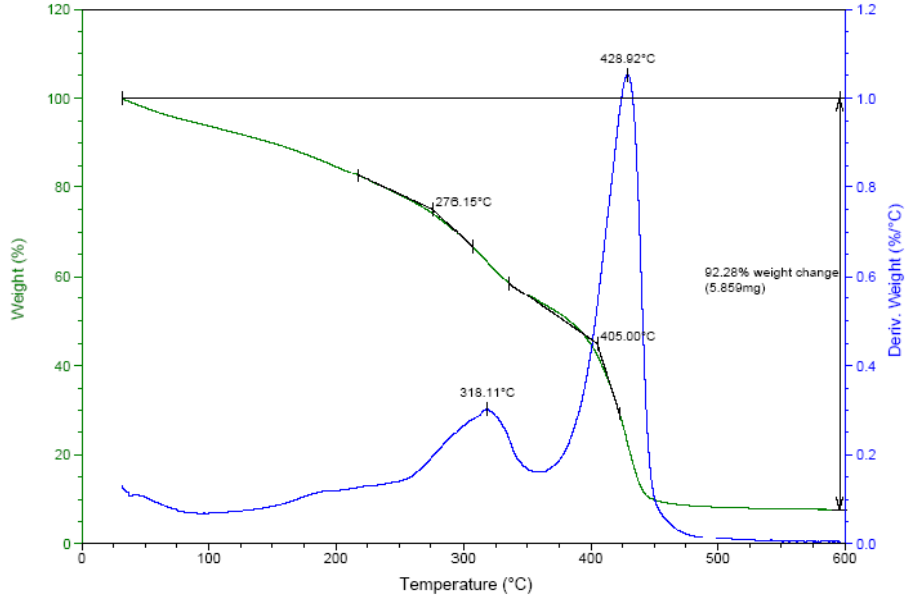
	DOX (°C)	DOX/TFMAA (°C)	DOX/HEMA(°C)
<b>I.Bozunma</b>	243	267	318
<b>II. Bozunma</b>	327	419	428
<b>% Bozunma</b>	47.52	98.89	92.28

DOX ve MIP yapıların iki adımda bozunduğu görülmüştür. DOX içeren MIP sistemleriyle ile orijinal DOX'un bozunma sıcaklıkları kıyaslandığında,

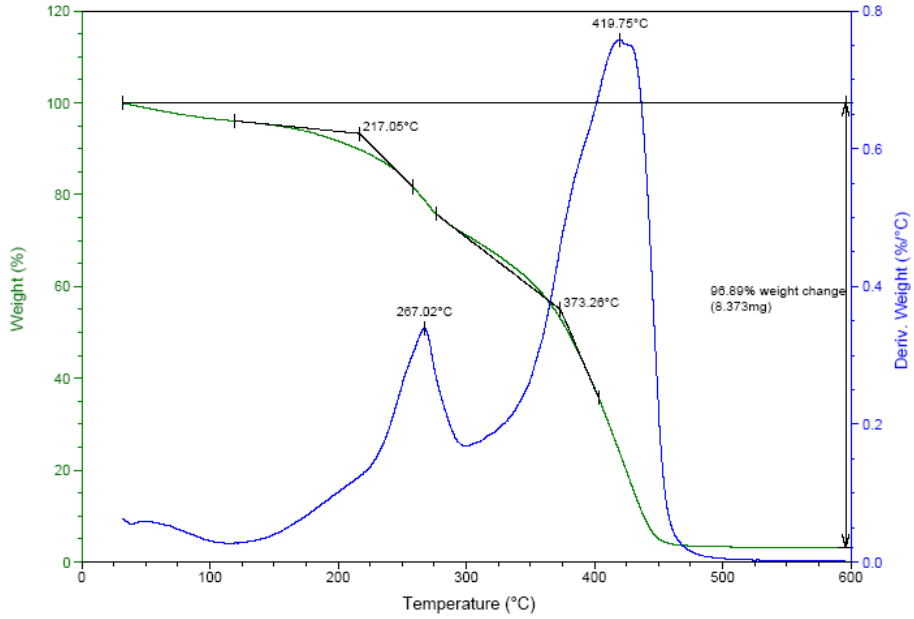
- MIP yapılarda bozunma sıcaklıkları daha yüksek değerlere kaymaktadır.
- MIP yapılarda daha yüksek bozunma yüzdeleri görülmüştür.
- $\Delta\delta_T = |\delta_{T,DOX} - \delta_{T,HEMA}| = 27.3 - 22.6 = 4.7$   
 $\Delta\delta_T = |\delta_{T,DOX} - \delta_{T,TFMAA}| = 27.3 - 19.7 = 7.6$

fark değerleri dikkate alındığında bileşenlerin birbirlerine göre kimyasal ilgilerinin termal davranışlara da yansıdığı görülmüştür. Öyleki; hem termal hem de kimyasal ilgilerinin bir göstergesi; DOX/HEMA MIP yapısının DOX/TFMAA yapısından daha kararlı bir davranış sergilediği görülmüştür.

Her iki ilacın termal davranışları incelendiğinde, 5-FU ve DOX'un kimyasal yapıları (molekül büyüklüğü, molekül ağırlığı, fonksiyonel grupları) kıyaslandığında, DOX'un 5-FU'ya kıyasla çok daha büyük ve H-bağına aktif katılabilecek çok daha fazla fonksiyonel grupları içerdiği görülür. Bu durum TGA çalışmalarında da açıkça görülmüştür. Her iki ilacın da termal bozunmaları karşılaştırıldığında; 5-FU'nun neredeyse tamamın 500°C'ye kadar bozunduğu gözlenmişken; DOX'un 500°C' ye kadar ancak %47.52' si bozunmuştur.



Şekil 4.30 DOX/HEMA MIP Örneğinin TGA Termogramı



Şekil 4.31 DOX/TFMAA MIP Örneğinin TGA Termogramı

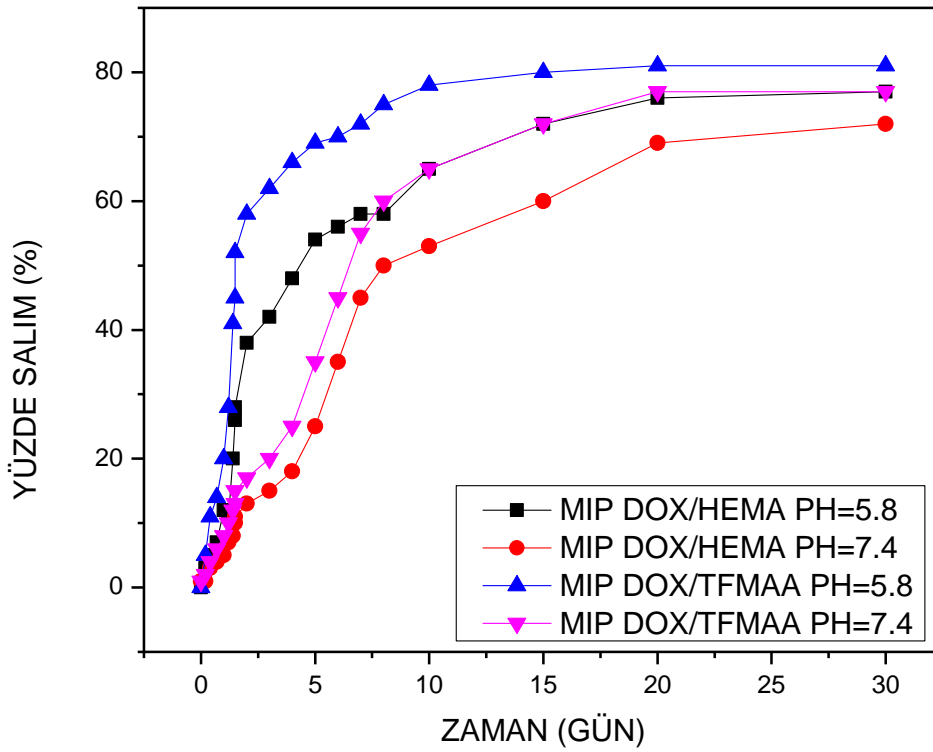
### 4.3. Sentezlenen MIP'lerin İlaç Salım Davranışları

MIP- ilaç salım sistemlerinde, farklı pH değerlerine sahip, farklı salım ortamları seçilmektedir (simulated fluids). pH=5.8 kanser hücrelerinin MIP de salım için seçici olarak belirlenen pH değeri olarak belirlenmiştir [98]. pH=6.8 ve pH=7.4 ise bağırsak sıvısı benzetmeli (simulated intestinal fluid (SIF)) ve vücut sıvısı benzetmeli

(simulated body fluid/simulated biological fluid (SBF)) ortam pH'ları olarak bilinmektedir. Bu nedenle çalışmada salım ortamları olarak pH=5.8 ve pH=7.4 seçilmiştir. 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP sistemlerinden 5-FU'nun salımı ile; DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP sistemlerinden DOX salımı HPLC kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

#### 4.3.1. DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP Sistemleri İlaç Salımı

Şekil 4.32'de HPLC kullanılarak DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP sistemlerinin ilaç salım davranışları (farmokokinetik) gösterilmiş ve her iki MIP sisteminin ilk 5 gün ve 30 günlük salım karakteristikleri Tablo 4.14'de verilmiştir.



Şekil 4.32 DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP Salımı HPLC Graf Analizi

Tablo 4.14 DOX/HEMA ve DOX/TFMAA MIP Salımı HPLC Graf Analizi

Zaman	pH: 5.8		pH: 7.4	
	MIP DOX-TFMAA	MIP DOX-HEMA	MIP DOX-TFMAA	MIP DOX--HEMA
<b>İlk 5 Gün</b>	hızlı atımlı salım (burst release)	hızlı atımlı salım (burst release)	Yavaş salım	Yavaş salım
<b>SALIM</b>	MIP DOX-TFMAA > MIP DOX-HEMA		MIP DOX-TFMAA > MIP DOX-HEMA	
<b>30 Gün</b>	$\cong \%80 \cong \%75$		$\cong \%75 \cong \%70$	
<b>SALIM</b>	MIP DOX-TFMAA > MIP DOX-HEMA		MIP DOX-TFMAA > MIP DOX-HEMA	

Görüldüğü gibi MIP'lerden pH=5.8'de hem ilk 5 günde hem de 30 gün içerisindeki periyotda DOX salımları pH=7.4'deki salımlardan yüksektir.

Her iki pH değerinde de, hem ilk 5 günde hem de 30 günlük period esas alındığında; TFMAA içeren MIPlerdeki DOX salımı, HEMA içeren MIP'lerdeki DOX salımından daha yüksektir.

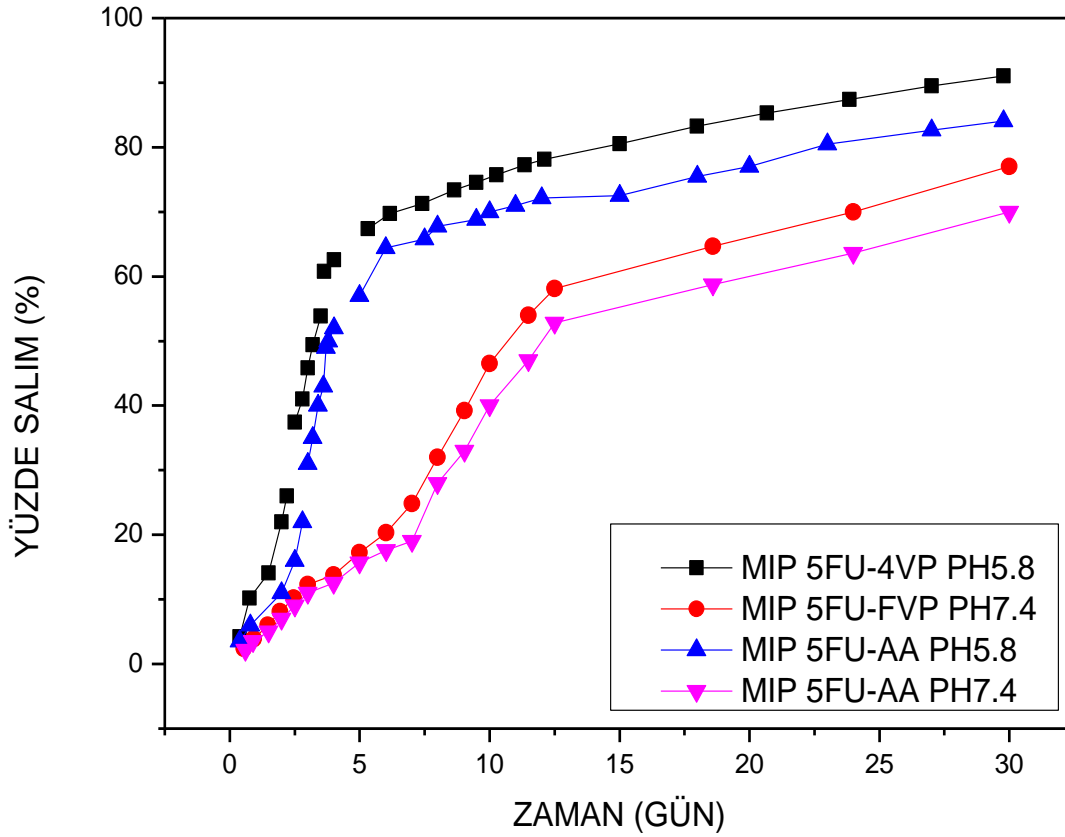
Burada algoritmik hesaplamaları bir kez daha dikkate alacak olursak;

$$\Delta\delta_T = |\delta_{DOX} - \delta_{HEMA}| = 27.3 - 22.6 = 4.7$$

$$\Delta\delta_T = |\delta_{DOX} - \delta_{TFMAA}| = 27.3 - 19.7 = 7.6 \text{ olarak hesaplandığı hatırlanacak olursa,}$$

DOX-HEMA bileşenli MIP sisteminde ( $\Delta\delta_T = 4.7$ ), değeri iki bileşenin birbirlerine olan kimyasal ilgisinin, DOX-TFMAA sisteminin kimyasal ilgisinden çok daha yüksek olduğu görülebilmektedir. Bu ilginin olmasının doğal bir sonucu olarak da salım daha düşüktür. Bir başka ifade ile DOX-TFMAA MIP sisteminde ( $\Delta\delta_T = 7.6$ ) kimyasal ilginin diğerine göre düşük olması, salım dinamiğinde çok daha etkili olduğunu göstermektedir. Burada gördüğümüz bir başka nokta da 30 gün içerisinde denge salımının oluştuğudur.

#### 4.3.2. 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP Salımı



Şekil 4.33 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP Salımı HPLC Graf Analizi

HPLC kullanılarak her iki pH değerindeki MIP-ilaç salım değerlendirmeler Tablo' 4.15 da verilmektedir.

Tablo 4.15 5-FU/AA ve 5-FU/4-VP MIP Salımı HPLC Graf Analizi

Zaman	pH: 5.8		pH: 7.4	
	MIP 5-FU/4-VP	MIP 5-FU/AA	MIP 5-FU/4-VP	MIP 5-FU/AA
<b>İlk 5 Gün</b>	hızlı atılgal salım (burst release)	hızlı atılgal salım (burst release)	Yavaş salım	Yavaş salım
<b>SALIM</b>	MIP 5FU-4VP > MIP 5FU-AA		MIP 5FU-4VP > MIP 5FU-AA	
<b>30 Gün</b>	≈ %90 ≈ %80		≈ %70 ≈ %65	
<b>SALIM</b>	MIP 5FU-4VP > MIP 5FU-AA		MIP 5FU-4VP > MIP 5FU-AA	

Görüldüğü gibi pH 5.8'de hem ilk 5 günde hem de 30 gün içerisinde ve belirlenen polimerlerde 5-FU salımı pH 7.4'teki salımlardan yüksektir.

Her iki pH değerinde de, hem ilk 5 günde hem de 30 günlük period esas alındığında; 4-VP içeren MIPlerdeki 5-FU salımı, AA içeren MIP'lerdeki 5-FU salımından daha yüksektir.

Algoritmik hesaplamalar dikkate alındığında;

$$\Delta\delta_T = |\delta_{5FU} - \delta_{4VP}| = |25.9 - 19.9| = 6.0$$

$$\Delta\delta_T = |\delta_{5FU} - \delta_{AA}| = |25.9 - 23.8| = 2.1 \text{ olarak hesaplanmıştır.}$$

5FU/AA bileşenli MIP sisteminde ( $\Delta\delta_T = 2.1$ ), iki bileşenin birbirlerine olan kimyasal ilgisinin, MIP 5FU/4-VP sisteminin kimyasal ilgisinden çok daha yüksek olduğu görülebilmektedir. Bu ilginin olmasının doğal bir sonucu olarak da salım daha düşüktür. Bir başka ifade ile 5FU/4VP MIP sisteminde ( $\Delta\delta_T = 6.0$ ) kimyasal ilginin diğerine göre düşük olması, salım dinamiğinde çok daha etkili olduğunu göstermektedir.

Her iki salım sistemi birbirleriyle kıyaslandığında, DOX içeren her iki sistemin 20 günün sonunda salımın sabit kaldığı (denge salım) ancak 5-FU içeren sistemlerdeki salımın 30 günün sonunda dahi salıma devam ettiği görülmüştür.

Bu çalışmada kullanılan iki antineoplastik yapılara göre belirlenen iki monomere ait (bizim hesapladığımız) toplam çözünürlük parametreleri, toplam çözünürlük farkları ile 30 gün içerisinde SBF ortamındaki % salım değerleri, algoritmik hesaplamaların önemini vurgulaması açısından son bir değerlendirme olarak sunulmaktadır.

DOX/NIPAM (N isopropilakrilamit)

$$\text{DOX } \delta_T = 27.3,$$

$$\text{NIPAM } \delta_T = 21.5 \quad \Delta \delta_T = 5.8 \text{ SBF ortamında 30 gündeki salım, \%90 [98].}$$

5-FU/MAA (metakrilik asit) MIP sistemi,

$$5\text{-FU}, \delta_T = 25.9$$

$$\text{MAA}, \delta_T = 22.0 \quad \Delta \delta_T = 3.9 \text{ SBF ortamında 30 gündeki salım, \%60 [99].}$$

## 5. SONUÇLAR

Dünyamız 2016 yılında silahlanmaya yaklaşık 1.7 trilyon dolar harcamıştır. Silahlanmaya ayrılan bütçenin hemen ardından kanser çalışmaları (Araştırma, tedavi, ilaç> 1 trilyon dolar) gelmektedir.

Kanser tedavisinde ilaç kullanımı bilinen en yaygın tedavi yöntemidir. Bununla birlikte ~25 ilaç (antineoplastik) etkin olarak kullanılmaktadır. Ancak; klasik ilaç kullanımında ilacın hem biyoyararlanımında hem de vücuttan atılımında etkin kullanılabilme anlamında sıkıntılar yaşanmaktadır. Etkin kullanılabilme anlamında bakıldığında, yapıların moleküler baskılanması önemli bir seçenek olarak görülmektedir.

Kanser ilaçlarının moleküler baskılanma (MIP) ve ardından salım kinetiğinin (farmokokinetik) incelenmesinde monomer ve çözücü seçiminde belirli bir kriter yoktur.

Sunulan bu çalışmada (takip edebildiğimiz kadarıyla); ilk kez bileşenlerin KEY ve Kimyasal İlgü Profillerine göre seçilerek / belirlenerek monomerlere göre moleküler baskılanmanın yapılabileceği teması incelenmiştir.

DOX ve 5-FU kanser tedavilerinde yaygın kullanılan/bilinen iki antikanser ilaç etken maddesidir. Bu iki kanser ilacı için Biyoyararlanım ve Atılım değerleri Tablo 5.1' de verilmektedir.

Tablo 5.1 DOX ve 5-FU için Biyoyararlanım ve Atılım Değerleri

	<b>Biyoyararlanım (%)</b>	<b>Atılım(%)</b>
<b>DOX</b>	5-10	45-60
<b>5-FU</b>	28-100	90

(Biyoyararlanım: atılmadan vücutta kalan dozun metabolize olmayıp tedavide kullanılan kısmı; Atılım: alınan dozun hastalıklı hücrelere ulaşmadan vücuttan uzaklaştırılan kısmı)

Bu bağlamda bakıldığında, kullanılacak ilacın vücuttaki etki süresinin arttırılması ve hatta 'kontrollü salımı' sürekli izlenmesi önemli bir strateji olmaktadır.

KEY hesaplamaları ve kimyasal ilgi profilleri oluşturularak;

DOX için HEMA veTFMAAA

5-FU için AA ve 4-VP monomerleri seçilmiştir.

KEY hesaplamalarına ve kimyasal ilgi profillerine göre;

DOX için;  $\Delta\delta_{T,HEMA} = 4.7$

$\Delta\delta_{T,TFMAA} = 7.6$  olarak bulunmuş,

DOX-monomer ilgisi; HEMA> TFMAA

5-FU için;  $\Delta\delta_{T,AA} = 2.1$

$\Delta\delta_{T,4-VP} = 6.0$  olarak bulunmuş,

5-FU-monomer ilgisi; AA>4-VP olarak belirlenmiştir. Fark edilebileceği gibi sıklıkla referans alınan  $\Delta\delta_T = 5$  değerinin altında ve üstünde yer alan sayısal değerlere sahip çiftler seçilmiştir.

### **Deneysel aşamada;**

DOX-monomer sistemleri için CNT ve 5-FU-monomer sistemleri için  $Fe_3O_4$  nanopartikül taşıyıcı yapılar seçilmiştir.

A) CNT+ DOX + monomer ve

B)  $Fe_3O_4$  + 5-FU + monomer MIP sistemlerinin oluşturulması ve ardından bu

yapıların karakterizasyonları çalışmanın ikinci adımını oluşturmuştur.

Buna göre;

A) MIP sistemi için, FTIR, DSC, TGA ve SEM

B) MIP sistemi için, FTIR, DSC, TGA, SEM ve XRD yöntemleri ile karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir.



ilaç baskılanmış MIP sistemlerinin spektroskopik karakterizasyonunda, sistemleri oluşturan bileşenlere göre kapsamlı bir IR çalışması gerçekleştirilirken, Optik karakterizasyon için SEM görüntüleri kullanılmıştır.

Termal karakterizasyon için DSC ve TGA (DTGA) yöntemleri kullanılmış ve KEY hesaplamalarındaki Kimyasal İlgı Profillerine uyan termal davranışlar / geçişler belirlenmiştir. Termal davranışlara göre;

DOX/HEMA > DOX/ TFMAA

5-FU/AA > 5-FU/4-VP kararlılığı bulunmuştur.

MIP sistemlerinden ilaç salım kinetiği SBF ortamında iki farklı pH'da gerçekleştirilmiştir. Her iki ilacın da asidik ortamda (pH=5.8) daha yüksek bir salım gösterdiği görülmüştür. Bununla birlikte KEY hesaplamaları ile uyumlu bir farmokinetik davranış sergilediği görülmüş ve İlaç salımı,

DOX/TFMAA> DOX/HEMA ve

5-FU/4-VP > 5FU/AA olarak bulunmuştur.

## KAYNAKLAR

- [1]. [http://apps.webofknowledge.com/WOS\\_GeneralSearch\\_input.do?product=WOS&search\\_mode=eneralSearch&SID=T1F61Vff14DFf4OSKFC&preferencesSaved=\)](http://apps.webofknowledge.com/WOS_GeneralSearch_input.do?product=WOS&search_mode=eneralSearch&SID=T1F61Vff14DFf4OSKFC&preferencesSaved=)
- [2]. D. Cunliffe, A. Kirby, and C. Alexander, "Molecularly imprinted drug delivery systems," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 57, no. 12. pp. 1836–1853, **2005**..
- [3]. G. Z. Kyzas and D. N. Bikiaris, "Molecular imprinting for high-added value metals: An overview of recent environmental applications," *Adv. Mater. Sci. Eng.*, vol. 2014, **2014**.
- [4]. E. Oral and N. A. Peppas, "Hydrophilic molecularly imprinted poly(hydroxyethyl-methacrylate) polymers," *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, vol. 78, no. 1. pp. 205–210, **2006**.
- [5]. G. Z. Kyzas and D. N. Bikiaris, "Molecular imprinting for high-added value metals: An overview of recent environmental applications," *Adv. Mater. Sci. Eng.*, vol. 2014, **2014**.
- [6]. J. R. Heath and M. E. Davis, "NIH Public Access," pp. 251–265, **2013**.
- [7]. V. P. Torchilin, "Nanotechnology in Drug Delivery," *Drug Deliv.*, vol. 1993, no. June, pp. 313–346, **2009**.
- [8]. S. Y. Auyang, "Cancer causes and cancer research on many levels of complexity," *Cancer*, pp. 1–15, **1971**.
- [9]. E. Levy-Lahad and S. E. Plon, "CANCER: Enhanced: A Risky Business--Assessing Breast Cancer Risk," *Science (80-. )*, vol. 302, no. 5645, pp. 574–575, **2003**.
- [10]. D. W. Parsons *et al.*, "The Genetic Landscape of the Childhood Cancer Medulloblastoma," *Science (80-. )*, vol. 331, no. 6016, pp. 435–439, **2011**.

- [11]. A. Ault, "The Nobel Prize in Chemistry for 2001," *J. Chem. Educ.*, vol. 79, no. 5, pp. 572–577, **2002**.
- [12]. A. Balmain, J. Gray, and B. Ponder, "The genetics and genomics of cancer," *Nat. Genet.*, vol. 33, no. 3s, pp. 238–244, **2003**.
- [13]. G. M. Cooper and R. E. Hausman, "The Cell: A Molecular Approach 2nd Edition," *Sinauer Associates*. pp. 1–820, **2000**.
- [14]. J. H. Walker, *Cell and molecular biology concepts and experiments (3rd ed.): Karp, G.*, vol. 30, no. 4. **2002**.
- [15]. J. W. Vardiman *et al.*, "The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes," *Blood*, vol. 114, no. 5. pp. 937–951, **2009**.
- [16]. F. Alexis, J. W. Rhee, J. P. Richie, A. F. Radovic-Moreno, R. Langer, and O. C. Farokhzad, "New frontiers in nanotechnology for cancer treatment," *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, vol. 26, no. 1. pp. 74–85, **2008**.
- [17]. X. Wang, Y. Wang, Chen, Z, Shin, M. D. *Advances of Cancer Therapy by Nanotechnology*, *Cancer Res. Treat.*, 41 ( 1 ) :1 –11, **2009**.
- [18]. A. Pigneux *et al.*, "Adding lomustine to idarubicin and cytarabine for induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: the BGMT95 trial results," *Haematologica*, vol. 92, no. 10, pp. 1327–1334, **2007**.
- [19]. Meyer, I., Leo, M., Miller, Franklin, R., Rowen, Manue, I J., Bock, George, Rutzky, Julius, *Treatment of Acute Leukemia with Amethopterin (4-amino, 10-methyl pteroyl glutamic acid)*, *Acta Haematologica*, 4 (3): 157–67, **1950**.
- [20]. JM. Tucker, C. Davis, Kitchens, ME., "Response to 5-fluorouracil chemotherapy is modified by dietary folic acid deficiency in Apc(Min/+) mice, *Cancer Lett*", 187 (1–2), 153–62, **2002**.
- [21]. R. L. Momparler, M. Karon, S. E. Siegel, and F. Avila, "Effect of adriamycin on DNA, RNA, and protein synthesis in cell-free systems and intact cells.," *Cancer Res.*, vol. 36, no. 8, pp. 2891–5, **1976**.
- [22]. P. Dramou *et al.*, "Anticancer loading and controlled release of novel water-compatible magnetic nanomaterials as drug delivery agents, coupled to a computational modeling approach," *J. Mater. Chem. B*, vol. 1, no. 33, p. 4099, **2013**.

- [23]. V. Rao N *et al.*, "Magnetic norbornene polymer as multiresponsive nanocarrier for site specific cancer therapy," *Bioconjug. Chem.*, vol. 25, no. 2, pp. 276–285, **2014**.
- [24]. L. Minati, V. Antonini, M. Dalla Serra, and G. Speranza, "Multifunctional branched gold-carbon nanotube hybrid for cell imaging and drug delivery.," *Langmuir*, vol. 28, no. 45, pp. 15900–6, **2012**.
- [25]. S. Mantripragada, "A lipid based depot (DepoFoam® technology) for sustained release drug delivery," *Progress in Lipid Research*, vol. 41, no. 5, pp. 392–406, **2002**.
- [26]. R. Langer, "New Methods of Drug Delivery," *Science (80- )*, vol. 249, no. 4976, pp. 1527–1533, **1990**.
- [27]. P. Khadka *et al.*, "Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability," *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 9, no. 6, pp. 304–316, **2014**.
- [28]. G. L. Amidon, H. Lennernäs, V. P. Shah, and J. R. Crison, "A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability," *Pharm. Res. An Off. J. Am. Assoc. Pharm. Sci.*, vol. 12, no. 3, pp. 413–420, **1995**.
- [29]. I. Güven and B. Tunç, "Lisansüstü öğretim öğrencilerinin akademik sorunlari (Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Örneği)," *Milli Egit.*, no. 173, pp. 157–172, **2007**.
- [30]. D. Atılğan and Ö. Bayram, "Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Kütüphaneleri'nde Kataloglamada Uyumun Ölçülmesi = Measuring Cataloging Consistency in Health Sciences Faculty Libraries at Ankara University," *Bilgi Dünyası*, vol. 7, no. 1, pp. 63–76, **2006**.
- [31]. Welling, P. G., "Oral controlled drug administration, pharmacokinetic consideration", *Drug. Dev. Ind. Pharm.*,9 (7): 1185-1225 ,**1983**.
- [32]. F. Yılmaz, B. Tosun, and M. Y. Çolak, "BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ DERGİSİ Sağlıkta Dönüşüm Programı'nın Özel Hastaneler ve Sağlık Sistemi Üzerine Etkileri The Effects of Health Transformation Program on Private Hospitals and Health System," *Kabul Tarihi*, vol. 1, no. 1, **2016**.
- [33]. Rishchel, W. A., "Bioparmaceutic and pharmacokinetic aspects in the desing of controlled release peroral drug delivery system", *Drug. Dev. Ind. Pharm.*,15 (687): 1073-1103 ,**1989**.

- [34]. G. Garbacz and S. Klein, "Dissolution testing of oral modified-release dosage forms," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 64, no. 7. pp. 944–968, **2012**.
- [35]. A. Alyahri and R. Goodman, "The prevalence of DSM-IV psychiatric disorders among 7-10 year old Yemeni schoolchildren," *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.*, vol. 43, no. 3, pp. 224–230, **2008**.
- [36]. Chang, C.M., Bodmeier, R., "Swelling of and drug release from monoglyceride-based drug delivery", *Journal of Pharmaceutical Science*, 86 (6): 747-752 ,**1997**.
- [37]. Peppas, N.A., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., "Modelling of drug diffusion through swellable polymeric systems", *Journal of Membrane Science*, 7 (3): 241-253 ,**1980**.
- [38]. B. L. Shah and V. V. Shertukde, "Effect of Plasticizers on Mechanical, Electrical, Permanence, and Thermal Properties of Poly(vinyl chloride)," *J. Appl. Polym. Sci.*, vol. 90, no. 12, pp. 3278–3284, **2003**.
- [39]. L. Bloomberg and M. Volpe, *Completing your qualitative dissertation: A road map from beginning to end*. **2012**.
- [40]. X. Zhang, L. Meng, Q. Lu, Z. Fei, and P. J. Dyson, "Targeted delivery and controlled release of doxorubicin to cancer cells using modified single wall carbon nanotubes," *Biomaterials*, vol. 30, no. 30, pp. 6041–6047, **2009**.
- [41]. T. L. Moore *et al.*, "Multifunctional polymer-coated carbon nanotubes for safe drug delivery," *Part. Part. Syst. Charact.*, vol. 30, no. 4, pp. 365–373, **2013**.
- [42]. M. Licciardi, C. Scialabba, C. Fiorica, G. Cavallaro, G. Cassata, and G. Giammona, "Polymeric nanocarriers for magnetic targeted drug delivery: Preparation, characterization, and in vitro and in vivo evaluation," *Mol. Pharm.*, vol. 10, no. 12, pp. 4397–4407, **2013**.
- [43]. H. Ebrahimzadeh, E. Moazzen, M. M. Amini, and O. Sadeghi, "Novel magnetic ion imprinted polymer as a highly selective sorbent for extraction of gold ions in aqueous samples," *Anal. Methods*, vol. 4, no. 10, p. 3232, **2012**.
- [44]. D. Cunliffe, A. Kirby, and C. Alexander, "Molecularly imprinted drug delivery systems," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 57, no. 12. pp. 1836–1853, **2005**.

- [45]. T. Iwata, "Biodegradable and bio-based polymers: Future prospects of eco-friendly plastics," *Angewandte Chemie - International Edition*, vol. 54, no. 11. pp. 3210–3215, **2015**.
- [46]. X. Shen, L. Zhu, N. Wang, L. Ye, and H. Tang, "Molecular imprinting for removing highly toxic organic pollutants," *Chem. Commun.*, vol. 48, no. 6, p. 788, **2012**.
- [47]. B. Okutucu, "Serotonin'e Spesifik Moleküler Damgalı Polimerlerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu," **2007**.
- [48]. G. Wulff, R. Grobe-Einsler, W. Vesper, and A. Sarhan, "Enzyme-analogue built polymers, 4. On the synthesis of polymers containing chiral cavities and their use for the resolution of racemates," *Makromol. Chem.*, vol. 178, no. 10, pp. 2799–2816, **1977**.
- [49]. Shea, K.J., Sasaki, D.Y., An analysis of small-molecule binding to functionalized synthetic polymers by C-13 CP/MAS NMRV and FTIR spectroscopy, *Journal of American Chemical Society*, 113, 4109-4120, **1991**.
- [50]. I. A. Nicholls *et al.*, "Rational design of biomimetic molecularly imprinted materials: Theoretical and computational strategies for guiding nanoscale structured polymer development," *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 400, no. 6. pp. 1771–1786, **2011**.
- [51]. K. Arshady, R. ; Mosbach, "Synthesis of substrate-selective polymers by host-guest polymerization," *Macromol Chem Phys*, no. 182, pp. 687–692, **1981**.
- [52]. A. Ersöz, A. Denizli, A. Özcan, and R. Say, "Molecularly imprinted ligand-exchange recognition assay of glucose by quartz crystal microbalance," *Biosens. Bioelectron.*, vol. 20, no. 11, pp. 2197–2202, 2005.
- [53]. P. a. Small, "Some factors affecting the solubility of polymers," *J. Appl. Chem.*, vol. 3, no. 2, pp. 71–80, **1953**.
- [54]. Blanks, R.F., Thermodynamics of polymer-solutions, *Polym.-Plast Technol. Eng.*, 8 (1): 13-33, **1977**.
- [55]. Froehling, P.E. and Hillegers, L.T., Solubility parameters of ternary solvent mixtures-calculation of the solvent composition with maximum polymer interaction, *Polymer*, 22 (2): 261-262, **1981**.

- [56]. Rigbi, Z., Prediction of swelling of polymers in 2 and 3 component solvent mixtures, *Polymer*, 19 (10): 1229-1232, **1978**.
- [57]. Schneier, B., Equation for calculating solubility parameter of random copolymers, *J. Polym. Sci. B-Polym. Lett.*, 10 (4): 245, **1972**.
- [58]. D. R. Lide, "CRC Handbook of Chemistry and Physics, 84th Edition, 2003-2004," *Handb. Chem. Phys.*, vol. 53, p. 2616, **2003**.
- [59]. C. Doornkamp and V. Ponec, "The universal character of the Mars and Van Krevelen mechanism," *J. Mol. Catal. A Chem.*, vol. 162, no. 1–2, pp. 19–32, **2000**.
- [60]. Breitzkreutz, J., Prediction of intestinal drug absorption properties by three-dimensional solubility parameters, *Pharmaceut. Res.*, 15 (9): 1370-1375, **1998**.
- [61]. Mieczkowski, R., Solubility parameter components of some polyols, *Eur. Polym. J.*, 27, 4/5, 377-379, **1990**.
- [62]. J. Brandrup, E. Immergut, and E. A. Grulke, "Polymer handbook," *John Wiley Sons, Inc*, vol. 12, no. 3, p. 265, **1990**.
- [63]. D. J. Greenhalgh, A. C. Williams, P. Timmins, and P. York, "Solubility parameters as predictors of miscibility in solid dispersions," *J. Pharm. Sci.*, vol. 88, no. 11, pp. 1182–1190, **1999**.
- [64]. Barton, A.F.M., Solubility parameters, *Chem. Rev.*, 75 (6): 731-753, **1975**.
- [65]. Henry, L.F., Prediction and evaluation of susceptibilities of glassy thermoplastics to environmental stress cracking, *Polym. Eng. Sci.*, 14 (3): 167-176, **1974**.
- [66]. M. Toyama and T. Ito, "Pressure–Sensitive Adhesives," *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, vol. 2, no. 2. pp. 161–229, **1973**.
- [67]. T. E. Patten and K. Matyjaszewski, "Atom transfer radical polymerization and the synthesis of polymeric materials," *Adv. Mater.*, vol. 10, no. 12, pp. 901–915, **1998**.
- [68]. *Dupont Nylon*, <http://www.dbe.dupont.com>
- [69]. G. Bernardo and D. Vesely, "Anomalous swelling of a polystyrene

- matrix in organic solvents," *J. Appl. Polym. Sci.*, vol. 115, no. 4, pp. 2402–2408, **2010**.
- [70]. ANON, "SNAME 77TH ANNUAL MEETING NOV 12-14 1969," *Soc Nav Archit. Mar Eng Trans*, p. var paging, **1969**.
- [71]. W. Karwowski, "Handbook of human factors and ergonomics," *Handbook of human factors and ergonomics*. p. 3, **2012**.
- [72]. Hansen, C.M. and Andersen, B.H., The affinities of organic-solvents in biological-systems, *Am. Indust. Hygiene Assoc. J.*, 49 (6): 301-308, **1988**.
- [73]. Hansen, C.M. and Andersen, B.H., The affinities of organic-solvents in biological-systems, *Am. Indust. Hygiene Assoc. J.*, 49 (6): 301-308, **1988**.
- [74]. C. M. Hansen, *Hansen Solubility Parameters A User's Handbook*, vol. 53, no. 9. **2013**.
- [75]. C. M. Hansen, "Solubility Parameters — An Introduction," *Hansen Solubility Parameters A User's Handb.*, pp. 1–24, **2000**.
- [76]. B. A. Miller-Chou and J. L. Koenig, "A review of polymer dissolution," *Progress in Polymer Science (Oxford)*, vol. 28, no. 8. pp. 1223–1270, **2003**.
- [77]. A. E. Hubbard *et al.*, "To GEE or Not to GEE," *Epidemiology*, vol. 21, no. 4, pp. 467–474, **2010**.
- [78]. Liron, Z., and Cohen, S., Densitometric determination of the solubility parameter and molal volume of compounds of medicinal relevance, *J. Pharm. Sci.*, 72 (5): 499-504, **1983**.
- [79]. Sperling L.H., *Introduction to physical polymer science*, vol. 31, no. 4. **2005**.
- [80]. Mandel, M., Varkevisser F.A., Vantreslong, C.J.B., Measurement of the specific refractive-index increment of poly-electrolytes in aqueous salt-solutions with the chromatix kmx-16 differential refractometer, *Macromolecules* 15 (2): 675-676, **1982**.
- [81]. S. Just, F. Sievert, M. Thommes, and J. Breitzkreutz, "Improved group contribution parameter set for the application of solubility parameters to



- melt extrusion," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 85, no. 3 PART B, pp. 1191–1199, **2013**.
- [82]. C. Weisbuch and H. Benisty, "Microcavities in école polytechnique fédérale de Lausanne, école polytechnique (France) and elsewhere: Past, present and future," *Phys. Status Solidi Basic Res.*, vol. 242, no. 11, pp. 2345–2356, **2005**.
- [83]. B. A. Miller-Chou and J. L. Koenig, "A review of polymer dissolution," *Progress in Polymer Science (Oxford)*, vol. 28, no. 8, pp. 1223–1270, **2003**.
- [84]. Y. Sugihara, P. O'Connor, P. B. Zetterlund, and F. Aldabbagh, "Chain transfer to solvent in the radical polymerization of N-isopropylacrylamide," *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, vol. 49, no. 8, pp. 1856–1864, **2011**.
- [85]. V. A. Markel, "Comment on 'Silver nanoparticle array structures that produce remarkably narrow plasmon line shapes' [J. Chem. Phys. 120 10871 (2004)]," *J. Chem. Phys.*, vol. 122, no. 9, **2005**.
- [86]. S. Mattiske, R. J. Suetani, P. M. Neilsen, and D. F. Callen, "The oncogenic role of miR-155 in breast cancer," *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 21, no. 8, pp. 1236–1243, **2012**.
- [87]. M. Nič, "IUPAC Compendium of Chemical Terminology 2nd Edition (1997)," *IUPAC Compend. Chem. Terminol. Gold B.*, vol. 2, no. 1997, pp. 1997–1997, **1997**.
- [88]. Hoy, K.L., New values of solubility parameters from vapor pressure data, *J. Paint Technol.* 42 (541):76-78, **1970**.
- [89]. Ravindra, R., Solubility parameter of chitin and chitosan, *Carbohd. Polym.*, 36 (2): 121-127, 1998.
- [90]. J. B. Foresman, "Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems By David Young (Cytoclonal Pharmaceuticals Inc.). Wiley-Interscience: New York. 2001. xxvi + 382 pp. \$69.95. ISBN: 0-471-33368-9," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 123, no. 41, pp. 10142–10143, **2001**.
- [91]. F. W. Billmeyer and J. Wiley, *Textbook of Polymer Science*. **1984**.
- [92]. H. Shi, R. Wang, J. Yang, H. Ren, S. Liu, and T. Guo, "Novel imprinted nanocapsule with highly enhanced hydrolytic activity for organophosphorus pesticide degradation and elimination," *Eur. Polym. J.*, vol. 72, pp. 190–201, **2015**.

- [93]. B. I. Ipe, M. Neurock, and J. S. Filho, "Preview: Angew. Chem. Int. Ed. 2/2006," *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2006**.
- [94]. W. Chi, H. Shi, W. Shi, Y. Guo, and T. Guo, "4-Nitrophenol surface molecularly imprinted polymers based on multiwalled carbon nanotubes for the elimination of paraoxon pollution," *J. Hazard. Mater.*, vol. 227–228, pp. 243–249, **2012**.
- [95]. P. N. Chavan, M. M. Bahir, R. U. Mene, M. P. Mahabole, and R. S. Khairnar, "Study of nanobiomaterial hydroxyapatite in simulated body fluid: Formation and growth of apatite," *Mater. Sci. Eng. B Solid-State Mater. Adv. Technol.*, vol. 168, no. 1, pp. 224–230, **2010**.
- [96]. B. Ghalandari, A. Divsalar, A. Komeili, M. Eslami-moghadam, A. A. Saboury, and K. Parivar, "Mathematical Analysis of Drug Release for Gastrointestinal Targeted Delivery Using  $\beta$  - Lactoglobulin Nanoparticle," vol. 1, no. 2, pp. 204–211, **2015**.
- [97]. D. Nikjoo and A. Z. Aroguz, "Magnetic field responsive methylcellulose-polycaprolactone nanocomposite gels for targeted and controlled release of 5-fluorouracil," *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.*, vol. 65, no. 8, pp. 421–432, **2016**.
- [98]. S. Kaamyabi, D. Habibi, and M. M. Amini, "Preparation and characterization of the pH and thermosensitive magnetic molecular imprinted nanoparticle polymer for the cancer drug delivery," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 26, no. 9, pp. 2349–2354, **2016**.
- [99]. K. Çetin, "Fluorouracil Delivery From Molecularly Imprinted Cryogel Disks," **2013**.

## **ÖZGEÇMİŞ**

### **Kimlik bilgileri**

Adı Soyadı : Laleh Talavat

Doğum Yeri : Ourmiyeh

Medeni Hali : Bekar

E-posta : lale.talavat24@gmail.com

Adresi : Sokullu Mehmet Paşa Niğde 36/9  
Çankaya / Ankara

### **Eğitim**

Lisans : Orurmiyeh Üniversitesi, Fen Fakültesi - Kimya Bölümü

Yüksek Lisans: Karaj Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü - Kimya Bölümü -  
In organik

### **Yabancı Dil ve Düzeyi**

İngilizce : İyi seviye (Upper-Intermediate Level)

### **İş Deneyimi**

.....

### **Deneyim Alanları**

Çözelti Kalorimetresi, Çözünürlük Parametreleri, Hesaplamalı Kimya, Polimer Kimyası, Polimer Karışımları, Termal Analizler (DSC, DMA, TGA), Spektroskopik Analizler (UV,HPLC, IR, XRD), Microsoft Office Programları (Word, Excel, Powerpoint)

### **Tezden Üretilmiş Projeler**

Hacettepe Üniversitesi, Bilimsel Araştırmalar Birimi, 014 A 601 003 -611 (2014–2017)

### **Tezden Üretilmiş Yayınlar**

.....

### **Tezden Üretilmiş Tebliğ ve/veya Poster Sunumu ile Katıldığı Toplantılar**

IV. Ulusal Polimer Kongresi, Çanakkale, Turkey (5-8 Eylül 2012), Poster Sunumu

II. Hesaplamalı Kimya Kongresi, Kars, Turkey (2-6 Haziran 2015), Poster Sunumu

Uluslararası Dermal Drug Delivery by Nanocarriers Kongresi, Berlin, Germany (14-16 Mart 2016), Poster Sunumu

II. Uluslararası World chemistry kongresi, Toronto, Canada (8-10 Ağustos 2016), Poster Sunumu

VI. Ulusal Polimer Bilim ve Teknolojisi Kongresi, Ankara, Turkey (4-7 Eylül 2016), Poster Sunumu

16th World Nano Kongresi, Milan, Italy (5-6 Haziran 2017), Poster Sunumu



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA

Tarih: 09/10/2017

Tez Başlığı / Konusu: **Doksorubisin ve 5-Florourasil'in Kimyasal İlgili Profilleri, Moleküler Baskılanması, Nanopartiküllerin hazırlanması, Karakterizasyonu ve İlaç Salım Davranışları**

Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler d) Sonuç kısımlarından oluşan toplam 102 sayfalık kısmına ilişkin, 15/09/2017 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %7 'tür.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kaynakça hariç
- 2- Alıntılar hariç/dâhil
- 3- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

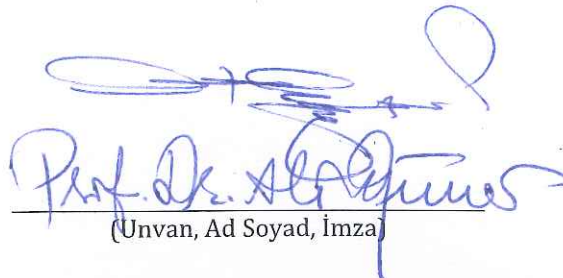
Gereğini saygılarımla arz ederim.

09.10.2017  
Tarih ve İmza

Adı Soyadı: LALEH TALAVAT  
Öğrenci No: N11245850  
Anabilim Dalı: Kimya Anabilim Dalı  
Programı:  
Statüsü:  Y.Lisans  Doktora  Bütünleşik Dr.

**DANIŞMAN ONAYI**

UYGUNDUR.

  
(Unvan, Ad Soyad, İmza)