

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİ(ETİLEN-ALT-MALEİK ANHİDRİT)-PREGABALİN
İLAÇ TAŞIMA SİSTEMİNİN SENTEZLENMESİ VE
KARAKTERİZASYONU

ÖZGE ESLEK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Fizikokimya Programı

Danışman

Prof. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

Ekim, 2023

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**POLİ(ETİLEN-ALT-MALEİK ANHİDRİT)-PREGABALİN İLAÇ
TAŞIMA SİSTEMİNİN SENTEZLENMESİ VE
KARAKTERİZASYONU**

Özge ESLEK tarafından hazırlanan tez çalışması 27.10.2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Fizikokimya Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Özlem YAZICI, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Argun Talat GÖKÇEÖREN, Üye
İstanbul Teknik Üniversitesi

Danışmanım Prof. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN sorumluluğunda, tarafımda hazırlanan Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin İlaç Taşıma Sisteminin Sentezlenmesi ve Karakterizasyonu başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Özge ESLEK

İmza



Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü'nün FYL-2022-4874 numaralı projesi ile desteklenmiştir.



Anneme...

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans ve lisans tezimde kendisiyle çalışma imkanı bulduğum, her konuda yardımını ve desteğini esirgemeyen, deneyim ve bilgilerini sabırla paylaşan, gelecekteki kariyerime ışık tutan, beni yetiştiren, çalışma disiplini ve etik değerlerini örnek aldığım kıymetli danışmanım Prof. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN'a

Lisans ve yüksek lisansım boyunca üzerimde emeği olan Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü'nün değerli akademisyenlerine,

Tez çalışmamı destekleyen Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü'ne,

Tez çalışmam sırasında yardımlarını paylaşan doktora öğrencisi Kadir ÇAKIRAL'a ve yüksek kimyager Onur KÖSE'ye

Tez çalışmamda kullandığım Pregabalin ilaç etken maddesini temin etmiş olduğum Bilim İlaç firmasına ve ilgili kişiye,

Tez çalışmam sırasında çizdiği resimlerle beni destekleyen Ada Naz'a,

Hayatımın her anında beni maddi ve manevi olarak destekleyen aileme sonsuz teşekkürler.

Özge ESLEK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	v
SİMGE LİSTESİ	viii
KISALTMA LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
TABLO LİSTESİ	xiii
ÖZET	xv
ABSTRACT	xvii
1 GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	3
1.3 Hipotez	3
2 GENEL BİLGİ	4
2.1 İlaç Taşıma Sistemleri	4
2.2 İlaç Taşıma Yolları	8
2.3 Kontrollü İlaç Taşıma Sistemi	14
2.4 İlaç Hedeflendirme Sistemi	15
2.5 Zetasizer Ölçümleri	17
3 DENEYSEL KISIM	23
3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	23
3.2 Kullanılan Cihazlar ve Yapay Vücut Sıvıları	23
3.3 Sentez Yöntemi	24
3.4 Stabilite ve Aktivite Analizleri Çözeltilerinin Hazırlanması	28
4 DENEYSEL SONUÇ	29
4.1 Pregabalin İlaç Etken Maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemlerinin Yapısal Analizi	29
4.2 PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemlerinin Bağlanma Miktarları ve Molekül Ağırlıklarının Karşılaştırılması	42
4.3 Pregabalin İlaç Etken Maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemlerinin Farklı pH Koşullarındaki Stabilitelerinin İncelenmesi	42
4.4 Pregabalin İlaç Etken Maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma	

Sistemlerinin % 5 Dekstroz Yapay Vücut Sıvısındaki Stabilitelerinin İncelenmesi	48
4.5 Pregabalin İlaç Etken Maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemlerinin % 0,9 İzotonik NaCl Yapay Vücut Sıvısındaki Stabilitelerinin İncelenmesi	55
4.6 Pregabalin İlaç Etken Maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemlerinin PBS Yapay Vücut Sıvısındaki Stabilitelerinin İncelenmesi	62
4.7 Pregabalin İlaç Etken Maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemlerinin Farklı pH Koşullarındaki Aktivitelerinin İncelenmesi	69
4.8 Pregabalin İlaç Etken Maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemlerinin %5 Dekstroz Yapay Vücut Sıvısındaki Aktivitelerinin İncelenmesi	74
4.9 Pregabalin İlaç Etken Maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemlerinin %0,9 İzotonik NaCl Yapay Vücut Sıvısındaki Aktivitelerinin İncelenmesi	80
4.10 Pregabalin İlaç Etken Maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemlerinin PBS Yapay Vücut Sıvısındaki Aktivitelerinin İncelenmesi	86
5 SONUÇ	93
KAYNAKÇA	95
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR	102

SİMGE LİSTESİ

DP_w	Ağırlık Ortalaması Polimerizasyon Derecesi
k_B	Boltzmann Sabiti
λ	Dalga Boyu
κ^{-1}	Debye Uzunluğu
$^\circ$	Derece
$^\circ C$	Derece Santigrat
ε	Dielektrik sabiti
D_τ	Difüzyon Katsayısı
$D\tau$	Difüzyon Katsayısı
η	Dinamik Viskozite
G_τ	Elektrik Alan Korelasyon Faktörü
E	Elektrik Alan Şiddeti
μ_e	Elektroforetik Mobilite
R_h	Hidrodinamik Yarıçap
v	Kayma Hızı
mV	Milivolt
M	Molar
$\overline{M}_w$	Molekül Ağırlığı Ağırlık Ortalaması
$\overline{M}_n$	Molekül Ağırlığı Sayı Ortalaması
nm	Nanometre
^1H	Proton
DP_n	Sayı Ortalaması Polimerizasyon Derecesi
ε_0	Vakumun Dielektrik Sabiti
a	Yarıçap
$t_{1/2}$	Yarı Ömür
ζ	Zeta Potansiyeli

KISALTMA LİSTESİ

ATR	Azaltılmış Toplam Yansıma
DLS	Dinamik Işık Saçılımı
DMF	Dimetilformamid
DMF	N, N-Dimetilformamid
DMSO	Dimetil Sülfoksit
ELS	Ektroforetik Işık Saçılımı
EPR	Arttırılmış Geçiş ve Alıkonma
FDA	Food Drug Administration
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
^1H NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
LDV	Lazer Doppler Hız Ölçümü
MA	Maleik Anhidrit
nm	Nanometre
PBS	Fosfat Tamponlu Salin Çözeltilisi
PEAMA	Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)
PRG	Pregabalin
TEA	Trietilamin
UV/VIS	Ultraviyole/Görünür

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Ringsdorf polimer-ilaç konjüгат modeli	5
Şekil 2.2 Lipozomun yapısı	5
Şekil 2.3 Polimerik miselin oluşması	6
Şekil 2.4 İlaç yüklü hidrojel yapısı	7
Şekil 2.5 Dendrimer yapısı	8
Şekil 2.6 Çeşitli anatomik yolların sınıflandırılması	9
Şekil 2.7 Parenteral sistemin uygulanma açıları	11
Şekil 2.8 Transmukozal sistemin ağız içi uygulaması	12
Şekil 2.9 Transmukozal sistemin burun içi uygulaması	12
Şekil 2.10 Pulmoner yol ile akciğerlere ilaç alımı	13
Şekil 2.11 Transdermal ilaç alım yolu	14
Şekil 2.12 Geleneksel ilaç taşıma yöntemi ile kontrollü salınımın karşılaştırılması	15
Şekil 2.13 Aktif hedeflendirme	16
Şekil 2.14 Pasif hedeflendirme	17
Şekil 2.15 Mie saçılımı	18
Şekil 2.16 DLS prensibi	19
Şekil 2.17 Elektroforetik mobilite	20
Şekil 2.18 Zeta potansiyeli	21
Şekil 2.19 Smoluchowski ve Hückel yaklaşımının karşılaştırılması	22
Şekil 3.1 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sisteminin katalizörsüz ortam koşullarındaki sentez reaksiyonu	25
Şekil 3.2 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sisteminin katalizörlü ortam koşullarındaki sentez reaksiyonu	25
Şekil 4.1 Pregabalin ilaç etken maddesinin FT-IR/ATR spektrumu	29
Şekil 4.2 Pregabalin ilaç etken maddesinin ¹ H NMR spektrumu	30
Şekil 4.3 PEAMA kopolimerinin FT-IR/ATR spektrumu	31
Şekil 4.4 PEAMA kopolimerinin ¹ H NMR spektrumu	32
Şekil 4.5 PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu	33
Şekil 4.6 PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin ¹ H NMR spektrumu	34
Şekil 4.7 PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu	35
Şekil 4.8 PEAMA-PRG I K kopolimer ilaç sisteminin ¹ H-NMR spektrumu	36
Şekil 4.9 PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu...	37
Şekil 4.10 PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin ¹ H-NMR spektrumu	38

Şekil 4.11 PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu.....	40
Şekil 4.12 PEAMA-pregabalin II K kopolimer-ilâç taşıma sisteminin ¹ H-NMR spektrumu.....	41
Şekil 4.13 Pregabalin ilâç etken maddesinin farklı pH ortamlarındaki aktivitesi	70
Şekil 4.14 PEAMA kopolimerinin farklı pH ortamlarındaki aktivitesi.....	70
Şekil 4.15 PEAMA-PRG I kopolimer-ilâç taşıma sisteminin farklı pH ortamlarındaki aktivitesi	71
Şekil 4.16 PEAMA-PRG I K kopolimer-ilâç taşıma sisteminin farklı pH ortamlarındaki aktivitesi	72
Şekil 4.17 PEAMA-PRG II kopolimer-ilâç taşıma sisteminin farklı pH ortamlarındaki aktivitesi	73
Şekil 4.18 PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sisteminin farklı pH ortamlarındaki aktivitesi	74
Şekil 4.19 PRG ilâç etken maddesini %5 dekstrozu ortamlarındaki zamana karşı aktivitesi	75
Şekil 4.20 PEAMA kopolimerinin %5 dekstrozu ortamlarındaki zamana karşı aktivitesi ..	76
Şekil 4.21 PEAMA-PRG I kopolimer-ilâç taşıma sisteminin %5 dekstrozu ortamlarındaki zamana karşı aktivitesi	77
Şekil 4.22 PEAMA-PRG I K kopolimer-ilâç taşıma sisteminin %5 dekstrozu ortamlarındaki zamana karşı aktivitesi	78
Şekil 4.23 PEAMA-PRG II kopolimer-ilâç taşıma sisteminin %5 dekstrozu ortamlarındaki zamana karşı aktivitesi	79
Şekil 4.24 PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sisteminin %5 dekstrozu ortamlarındaki zamana karşı aktivitesi	80
Şekil 4.25 PRG ilâç etken maddesini %0,9 NaCl ortamlarındaki zamana karşı aktivitesi. 81	
Şekil 4.26 PEAMA kopolimerinin %0,9 izotonik NaCl ortamlarındaki zamana karşı aktivitesi	82
Şekil 4.27 PEAMA-PRG I kopolimer-ilâç taşıma sisteminin %0,9 izotonik NaCl ortamlarındaki zamana karşı aktivitesi.....	83
Şekil 4.28 PEAMA-PRG I K kopolimer-ilâç taşıma sisteminin %0,9 izotonik NaCl ortamlarındaki zamana karşı aktivitesi.....	84
Şekil 4.29 PEAMA-PRG II kopolimer-ilâç taşıma sisteminin %0,9 İzotonik NaCl ortamlarındaki zamana karşı aktivitesi.....	85
Şekil 4.30 PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sisteminin %0,9 izotonik NaCl ortamlarındaki zamana karşı aktivitesi.....	86
Şekil 4.31 Pregabalin ilâç etken maddesinin PBS ortamlarındaki zamana karşı aktivitesi.....	87
Şekil 4.32 PEAMA kopolimerinin PBS ortamlarındaki zamana karşı aktivitesi	88
Şekil 4.33 PEAMA-PRG I kopolimer-ilâç taşıma sisteminin PBS ortamlarındaki zamana karşı aktivitesi	89

Şekil 4.34 PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS ortamındaki zamana karşı aktivitesi	90
Şekil 4.35 PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS ortamındaki zamana karşı aktivitesi	91
Şekil 4.36 PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS ortamındaki zamana karşı aktivitesi	92



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Zeta potansiyeli ve kararlılık	22
Tablo 3.1 Sentez şartları.....	26
Tablo 3.2 Stabilite ve aktivite analizi için hazırlanan çözeltilerin konsantrasyonları....	28
Tablo 4.1 PEAMA, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin bağlanma miktarları ve ortalama molekül ağırlıkları.....	42
Tablo 4.2 Farklı pH koşullarının pregabalin ilâç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin polidispersiteleri üzerindeki etkisi.....	43
Tablo 4.3 Farklı pH koşullarının pregabalin ilâç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin parçacık boyutları üzerindeki etkisi	44
Tablo 4.4 Farklı pH koşullarının pregabalin ilâç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin mobiliteleri üzerindeki etkisi.....	46
Tablo 4.5 Farklı pH koşullarının pregabalin ilâç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin zeta potansiyeli üzerindeki etkisi.....	47
Tablo 4.6 % 5 dekstrozu ortamının pregabalin ilâç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin polidispersite üzerine zamana karşı etkisi	49
Tablo 4.7 % 5 dekstrozu ortamının pregabalin ilâç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin parçacık boyutu üzerine zamana karşı etkisi	50
Tablo 4.8 % 5 dekstrozu ortamının pregabalin ilâç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin mobiliteleri üzerine zamana karşı etkisi ...	51
Tablo 4.9 % 5 dekstrozu ortamının pregabalin ilâç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin zeta potansiyeli üzerine zamana karşı etkisi	53
Tablo 4.10 % 0,9 izotonik NaCl ortamının pregabalin ilâç etken maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin polidispersite üzerine zamana karşı etkisi	55
Tablo 4.11 % 0,9 izotonik NaCl ortamının pregabalin ilâç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve	

PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin parçacık boyutu üzerine zamana karşı etkisi	57
Tablo 4.12 % 0,9 izotonik NaCl ortamının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin mobilite üzerine zamana karşı etkisi	59
Tablo 4.13 % 0,9 izotonik NaCl ortamının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin zeta potansiyeli üzerine zamana karşı etkisi	60
Tablo 4.14 PBS ortamının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin polidispersite üzerine zamana karşı etkisi	62
Tablo 4.15 PBS ortamının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin parçacık boyutu üzerine zamana karşı etkisi	64
Tablo 4.16 PBS ortamının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin mobilite üzerine zamana karşı etkisi	66
Tablo 4.17 PBS ortamının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin zeta potansiyeli üzerine zamana karşı etkisi	67
Tablo 5.1 PEAMA, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin bağlanma miktarları, ortalama molekül ağırlıkları ve verimlerin karşılaştırılması	93

Poli(Etilen-Alt-Maleik Anhidrit)-Pregabalin İlaç Taşıma Sisteminin Sentezlenmesi ve Karakterizasyonu

Özge ESLEK

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Dolunay ŞAKAR

Günümüzde ilaç endüstrisinde yeni bir ilaç molekülünün üretilmesi maliyetli ve kapsamlı bir süreç gerektirdiğinden, kontrollü salım ve hedefleme yöntemleri ile mevcut ilaç moleküllerinin etkisini güvenilir bir şekilde artırmak için son yıllarda çalışmalar yapılmaktadır. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin temel amacı, ilaç etkinliğini artırmak, yan etkileri en aza indirmek ve tedaviden maksimum terapötik etki elde etmektir. Geleneksel ilaçlar hidrofobiktir ve genellikle suda çözünürlüğü düşüktür ve hedeflemeleri zayıf olduğu için günlük dozları yüksektir ve sağlıklı dokular üzerinde ciddi yan etkiler gösterirler. Bununla birlikte, azaltılmış doz, gecikmiş tedavilere ve hatta kemoterapinin kesilmesine yol açacaktır. Ek olarak, hedef dokulardaki düşük ilaç konsantrasyonları terapötik etkinliği tehlikeye atarak daha sık uygulama gerektirir ve potansiyel olarak tatmin edici olmayan tedavi sonuçlarına yol açar. Bu zorlukların üstesinden gelmek için kontrollü ilaç dağıtım sistemleri umut verici bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır.

Etkili bir salınım için bu sistemlerin etkileşimi ve kararlılığı önemli bir yere sahiptir. Zeta potansiyeli, mobilite ve partikül boyutu ve UV-Visible ölçümleri ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılan parametrelerdir.

Bu çalışmanın temel amacı, (1:1) ve (1:2) oranında sentezlenen poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin ilaç verme sisteminin katalizörlü ve katalizörsüz ortamı ile stabilitesini ve aktivitesini araştırmaktır. (1:1) ve (1:2) oranında katalizörlü ve katalizörsüz olarak sentezlenen Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilâç taşıma sisteminin aktivitesini ve stabilitesini araştırmak için, %0,9 İzotonik NaCl, %5 Dekstroz ve PBS yapay vücut sıvılarında zamana karşı partikül boyutu, polidispersite,

mobilit  ve zeta potansiyeli ölçüldü, bununla birlikte pH çalışmaları biyolojik vücut sıcaklığı 37 C'ta yapıldı . Ayrıca, UV/VIS spektrum ölçümleri alınarak zamana bağlı aktivite ve kararlılık değişimleri incelenmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre (1:1) ve (1:2) oranında katalizörlü ve katalizörsüz olarak sentezlenen Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-il  taşıma sisteminin kararlı ve aktif olduğu optimum koşullar belirlendi.

Anahtar Kelimeler: İlaç taşıyıcı sistemler, poli(etilen-alt-maleik anhidrit), pregabalin, partikül boyutu, zeta potansiyeli



Synthesis and Characterization of Poly(Ethylene-alt-Maleic Anhydride)-Pregabalin Drug Delivery System

Özge ESLEK

Department of Chemistry

Master Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Dolunay ŞAKAR DAŞDAN

Since producing a new drug molecule in the pharmaceutical industry today requires a costly and comprehensive process, studies have been carried out in recent years to reliably increase the effect of existing drug molecules with controlled release and targeting methods. The main purpose of controlled drug delivery systems is to improve drug efficacy, minimize side effects, and get maximum therapeutic effect from treatment. Conventional drugs are hydrophobic and usually have a low water solubility. Moreover, due to their poor specificity and targeting, their daily doses are high thus exhibiting serious side effects on healthy tissues. However, reduced dosage will lead to delayed treatments and even to discontinue chemotherapy. In addition, low drug concentrations in target tissues compromise therapeutic efficacy, requiring administration that is more frequent and potentially leading to unsatisfactory treatment outcomes. To overcome these challenges, controlled drug delivery systems have emerged as a promising approach.

The interaction and stability of these systems are important for an efficient release. Zeta potential, mobility and particle size and UV-Visible measurements are parameters used in drug delivery systems.

The main objective of this study was to investigate the stability and activity of poly(ethylene-alt-maleic anhydride)-pregabalin drug delivery system synthesized in (1:1) and (1:2) ratio with and without catalyst. In order to investigate the activity and stability of the poly(ethylene-alt-maleic anhydride)-pregabalin copolymer-drug delivery system synthesized in (1:1) and (1:2) ratios with and without catalysts, particle size,

polydispersity, mobility and zeta potential were measured 37 °C biologically body temperature against time in 0.9% Isotonic NaCl, 5% Dextrose and PBS artificial body fluids, as well as pH studies. In addition, UV/VIS spectra were measured and time-dependent activity and stability changes were investigated.

According to the results obtained, the optimum conditions under which the poly(ethylene-alt-maleic anhydride)-pregabalin copolymer-drug delivery system synthesized in (1:1) and (1:2) ratio with and without catalysts are stable and active were determined.

Keywords: Drug delivery systems, poly(ethylene-alt-maleic anhydride), pregabalin, particle size, zeta potential



1.1 Literatür Özeti

Bir ilaç taşıma sistemi, terapötik bir maddenin vücuda verilmesini sağlayan ve ilacın vücuttaki salınım hızını, zamanını ve yerini kontrol ederek etkinliğini ve güvenliğini arttıran bir formülasyon veya cihaz olarak tanımlanır. Bu süreç, terapötik ürünün uygulanması, aktif bileşenlerin ürün tarafından salınması ve ardından aktif bileşenlerin biyolojik zarlardan etki bölgesine taşınmasını içerir. Terapötik madde terimi ayrıca, aktif terapötik maddenin in vivo üretimini indükleyecek gen terapisi gibi bir madde için de geçerlidir. İlaç dağıtım sistemi, hasta ve ilaç arasındaki bir arayüzdür. Bu, terapötik bir amaç için ilacın bir formülasyonu veya ilacı vermek için kullanılan bir cihaz olabilir [1]. 1950’li yılların başında oral ve transdermal sistemler için kontrollü salım geliştirilmeye başlanmıştır. 1950 ve 1980 yılları arasında yapılan çalışmalar Birinci nesil olarak bilinmektedir. Bu yıllar arasında yapılan çalışmalar oral ve transdermal sistemler için kontrollü taşıma formülasyonları geliştirmeye odaklanmıştır [2]. Ayrıca ilaç etken maddelerinin suda çözünür bir polimere kovalent olarak bağlanması fikri ilk olarak 1970’lerin ortalarında Ringsdorf tarafından önerildi [3]. İkinci nesil taşıma teknolojileri 1980 ve 2010 yılları arasında daha uzun bir süre için kontrol edilebilir ilaç salım kinetiği ile biyolojik olarak parçalanabilir sürekli salınım formülasyonları üzerinde durdu. Bu yıllarda yapılan çalışmalar nanoteknoloji tabanlı sistem ile kendi kendini düzenleyen ilaç salınımının sıcaklık veya pH gibi çevresel değişikliklerle uyarılabileceği vurgulanmıştır. Ancak ikinci nesil biyolojik engelleri göz önünde bulundurmadığı için başarılı olamamıştır. 2010 yılı itibarıyla üçüncü nesil ilaç taşıma teknolojileri ilaç taşıma sistemlerindeki fizikokimyasal ve biyokimyasal engeller konularını ele almıştır [2].

Terapötik maddelerin etkisi, belirli hücre tiplerinin içinde veya yüzeyinde bulunan hedef makromoleküller üzerindeki etkilerine bağlıdır. Buna karşılık, çoğu ilaç, çok sayıda hücre tipi tarafından paylaşılan enzimler veya diğer makromoleküllerle etkileşime girer; genellikle bir ilaç, etkisini bir hücre üzerinde gösterir [4]. Tabletler, kapsüller, şuruplar, merhemler gibi geleneksel ilaç verme sistemleri, zayıf biyoyararlanımdan muzdariptir ve

sürekli salım elde edemezler. Kontrollü ilaç salım sistemleri, geleneksel ilaç salımıyla ilgili sorunlarla mücadele etmek için geliştirilmiştir [5]. Biyoetkinliği en üst düzeye çıkarmak, uygulanabilirliği kolaylaştırmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için kontrollü ilaç salımı bunlardan sadece birkaçıdır [6].

Maleik anhidrit, endüstrinin birçok alanında sıklıkla kullanılan bir kopolimerdir. Captan ve Malathion gibi pestisitlerin üretiminde ve Maleik asit hidrazid formunda büyüme inhibitörü olarak kullanılır. Yapısındaki çift bağlar sayesinde MA hem katılma hem de kondenzasyon polimerizasyonları için kullanılabilir. Örneğin; Polyester ve alkid reçineler, laklar ve plastikleştiriciler MA içeren en önemli teknik ürünlerdir. Plastik üretiminde kullanılan MA-stiren ve deterjan endüstrisinde kullanılan MA-akrilik asit, MA kopolimerinin diğer endüstriyel kullanımlarıdır [7]. Maleik anhidrit kopolimerlerinin, iyi tanımlanmış ve yeniden üretilebilir bir kimyasal yapıya ve değişken bir hidrofilik/hidrofobik dengeye sahip fonksiyonel polimerler olarak bu uygulama için uygun olduğu kanıtlanmıştır. Anhidrit halkası, hafif koşullarda kimyasal reaksiyonlarla farklı ilaç-polimer konjugatları elde etme imkanı sunar. Bu kopolimerler birçok farklı şekilde kullanılabilir: kontrollü ilaç salım sistemlerinde antitümör ve antimikrobiyal aktivite gösterirler (konjugatlar, filmler, katı dispersiyonlar, mikro/nano parçacıklar), bir ilacın formülasyonu ve etkinliği üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir [8, 9]. Amino ve hidroksil gruplarını içeren amid, ester ve karboksilik yapılar, maleik anhidritin halka açılmasıyla maleik anhidrit grubuna kovalent olarak bağlı olarak bağlanabilir [10].

Pregabalin Lyrica etiketi ile satılan Avrupa Birliği onaylı nöropatik ağrı [11], anksiyete bozukluğu [12], epilepsi [13], huzursuz bacak sendromu [14] tedavisinde kullanılan oral yolla [15] vücuda alınan bir ilaç etken maddesidir. Pregabalin, 3-(aminometil)-5-metilheksanoik asidin aktif (S)-enantiyomeri [12], sentetik bir molekül ve inhibitör nörotransmitter gama-aminobütirik asidin yapısal bir türevidir. Analjezik, antikonvülsan, anksiyolitik ve uyku modüle edici aktivitelere sahip bir alfa-2-delta ligandıdır. Pregabalin, kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt birimine güçlü bir şekilde bağlanır ve bu da glutamat, noradrenalin, serotonin, dopamin ve P maddesi dahil olmak üzere birçok nörotransmitterin salınımında azalmaya neden olur bu da ağrının sinirler yoluyla iletilmesini engellemesine ve ağrının azalmasına yol açmaktadır [16-18]. Fibromiyalji ve anksiyete bozukluğunun tedavisinde, 150 mg/gün dozun çok az etkili olması nedeniyle önerilen doz aralığı günde 300-600 mg'dır [15]. Yan etkileri baş dönmesi, uyku hali, kilo alımı [12, 18], baş dönmesi, baş ağrısı ve ağız kuruluğudur [19]. Günlük dozu 150-600

mg/gün aralığında değişmektedir [12, 14]. Pregabalin tablet formunda alımında çabuk salınmakta ve hastalar günlük dozu gün içinde bir çok kez ilaç alımı ile sağlamaktadır. Pregabalin, ilk kez poli(metil vinileter-alt-maleik anhidrit) kopolimeri ile kovalent bağlanarak kopolimer-ilâç taşıma sistemi hazırlanmış ve kopolimere bağlanma ile pregabalinin aktifliğini 3 haftaya kadar koruduğu tespit edilmiştir [20].

1.2 Tezin Amacı

Pregabalin ilâç etken maddesinin poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimeri ile 1:1 ve 1:2 oranlarında katalizörlü ve katalizörsüz ortamda konjüge kovalent bağlarla bağlanarak 4 farklı kopolimer-ilâç taşıma sisteminin elde edilmesi; polimer, ilâç ve 4 farklı kopolimer-ilâç taşıma sisteminin biyolojik vücut sıcaklığı 37 °C ‘de farklı pH değerlerinde ve yapay vücut sıvıları olan dekstroze, PBS ve izotonik ortamlarında UV/VIS spektrum ve zetasizer ölçümleri yapılarak kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin kararlılığı, aktivitesi ve salınımının araştırılması, en uygun şartların saptanması ve gelecekteki çalışmalara ışık tutması bu tez çalışmasının temel amacıdır.

1.3 Hipotez

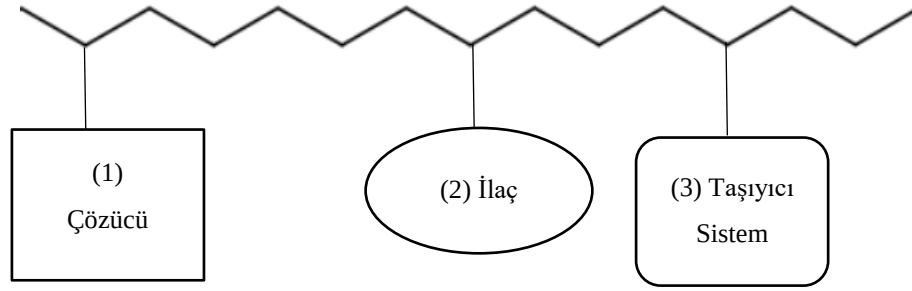
Farklı oranlarda sentezlenecek olan PEAMA-PRG kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin farklı ortamlardaki zeta potansiyel ölçümleri ile yüzey yük yoğunluklarının, UV-VIS ölçümleri ile ilâç salınımının incelenerek kararlı oldukları şartların belirlenmesi, toksik etkisi olmayan bu yeni geliştirilen kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin çalışma davranışlarına yönelik optimum şartların belirlenmesi ile bu sistemin etkin olarak ilâç endüstrisinde de kullanılmasına kılavuzluk edecektir.

2.1 İlaç Taşıma Sistemleri

Günümüzde, altmış milyondan fazla hasta, kanser gibi çeşitli hastalıklarla savaşması gereken daha güvenli ve daha etkili ilaçları aldıkları için kontrollü ilaç taşıma sistemlerinden yararlanmaktadır. Polimerlerin ilaç endüstrisindeki amaçlarından bir tanesi aktif maddelerin ilaçtan hedef bölgeye salınmasıdır. Aktif maddenin salınımı uzun bir süre boyunca sabit olabilir veya çevresel olaylar tarafından tetiklenebilir. Ayrıca, polimerler tabletlerde bağlayıcı olabilir ve bir ilacın naoh tadını gizlemenin yanı sıra ilaç stabilitesini iyileştirmek ve ilaç salım özelliklerini değiştirmek için tabletlerde film kaplamalar olarak kullanılır. İlaçlarda kullanılan polimerler inert olmalıdır. Ek olarak, Kontrollü İlaç Taşıma Sistemleri'nde kullanılan polimerlerin bir başka yararı, hem düşük hem de aşırı dozlama potansiyelini ortadan kaldırarak daha etkili tedavilere yol açmasıdır [19].

2.1.1 Polimer-İlaç Konjüge Sistemler

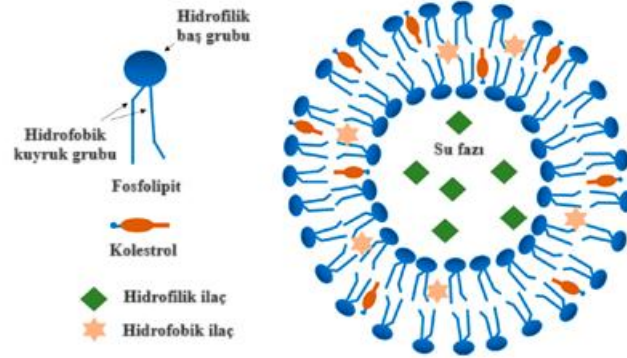
Polimer-ilac konjüge sistemler, bir veya birden fazla terapötik ajanın bir polimer zincirine veya bu zincirdeki fonksiyonel gruplara kovalent olarak bağlandığı polimerik prodrug olarak tanımlanır [21]. Kovalent bağlı polimer-ilac konjüгатlar, ilk kez Ringsdorf tarafından çalışılmıştır. Farmakolojik olarak aktif bir polimerin şematik temsilinde, biyolojik olarak kararlı ve parçalanabilen polimer zinciri en az 3 farklı bölge taşıyıcı sistem olarak kullanılır. Ringsdorf modeli 3 farklı bölümden meydana gelmektedir. Birinci bölüm, polimerin çözündüğü ve toksik olmayan çözücüdür. İkinci bölüm, ilacın polimer zincirine bağlandığı bölgedir. Üçüncü bölüm ise tüm polimer zincirinin hedef bölgeye taşınma sistemini temsil eder. Bu model, ilaç etken maddesinin toksisitesini önemli ölçüde azaltmayı ve terapötik doz miktarını azaltmak için günlük alınması gereken ilaç miktarını düşük tutmayı hedeflemiştir [3]. Ringsdorf modeli Şekil 2.1'de verilmiştir [22].



Şekil 2.1 Ringsdorf polimer-ilaç konjüгат modeli

2.1.2 Lipozom İlaç Taşıma Sistemleri

Lipozomlar fosfolipid çift katmanlı yapılara sahip olduklarından hem hidrofilik hem de hidrofobik ilaçları taşıyabilirler. Bu özelliğinden dolayı lipozomal ilaç taşıyıcı sistemler kanser tedavisinde kullanılabilir. Bu yapı nedeniyle ilaç kolaylıkla çevrelenebilir ve hedef doku veya organa taşınabilir. Ayrıca aşılarda, antifungal ve antibakteriyel ilaçların yanı sıra enzimler, vitaminler, genetik elementler de lipozomlar sayesinde kolaylıkla taşınabilir [23]. Şekil 2.2’de lipozomun yapısı verilmiştir [24].



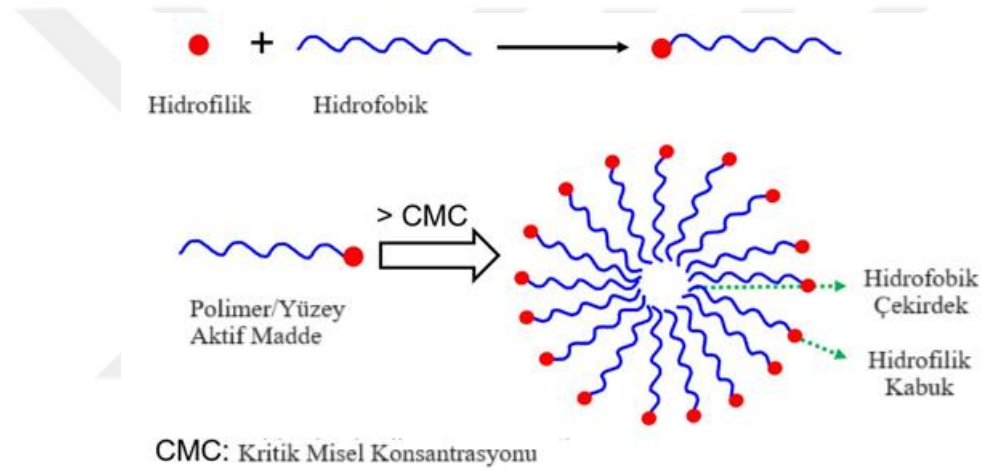
Şekil 2.2 Lipozomun yapısı

Lipozomlar, ilaç dağıtım sistemleri için tercih edilen kanser tedavisi alanı yaratmıştır. Lipozomal Doxil gibi nanopartiküllerin kullanıldığı ilaçların kontrollü ve sürdürülebilir salınım gösterdiği ve düşük toksisiteye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Doxil, FDA onaylı ilk nano ilaç olup yumurtalık kanseri ve AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomu tedavi etmek için kullanılan bir kemoterapi ilacıdır. Ayrıca Dokсорubisin’in lipozomal formudur. Serbest dokсорubisine göre avantajlar gösterir, yüksek emilim ve düşük kardiyotoksisiteye sahiptir. Bu nedenle dokсорubisin sağlıklı bölgelerde daha düşük

konsantrasyonlarda bulunur. Lipozomal Doxil'in lösemi hücreleri tarafından serbest doksorubisinden farklı bir mekanizma yoluyla metabolize edildiğine dair kanıtlar vardır [25, 26].

2.1.3 Polimerik Miseller

Miseller, amfifilik blok kopolimerlerin kendiliğinden birleşmesi ile elde edilen polimer bazlı nanopartikül sistemleridir. Hidrofobik olarak salınabilen ilacın insan vücuduna alınmasını sağlar. İlaçların polimerik misellerinin biyoyararlılığı sistemlerle artabildiğinden ve ilaçların yan etkileri de bu sistemlerle azaltılabildiğinden, diğer tedavi yollarının yanı sıra polimerik miseller alternatif yollardır [27]. Polimerik misel oluşumu Şekil 2.3'te verilmiştir [28].



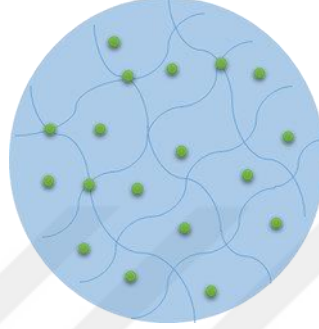
Şekil 2.3 Polimerik miselin oluşması

Dış kabuğunda hidrofilik zincir, iç kabuğunda ise hidrofobik zincir bulunan miseller, suda az çözünen ilacın salınmasını sağlar. Hidrofobik ve amfifilik ilaç, polimerik misellerin iç kabuğuna kapsülendir ve hedef bölgelere taşınır. Polimerik misellerin vücuttan atılmaya karşı daha stabil bir yapıya sahip olmasını sağlayan poli(etilen glikol) (PEG), amfifilik yapı ilavesinin en çok kullanılan hidrofilik bileşenidir. Poli(etilen oksit)-poli(propilen oksit) (PEO-PPO) blok kopolimerler çoğunlukla kullanılan amfifilik misel oluşturun malzemelerdir ve FDA tarafından onaylanmıştır [29].

2.1.4 Hidrojel İlaç Taşıma Sistemleri

Hidrojeller, suda çözünür polimerlerin üç boyutlu, çapraz bağlı ağlarıdır. Biyolojik olarak parçalanabilen hidrojellerin, ilaç taşıma sistemlerinde kullanılması, biyoyuymululuk nedeniyle özel ilgi uyandırmıştır. Hidrojeller hem fiziksel hem de kimyasal çapraz

bağlanma yoluyla hazırlanabilir. Fiziksel çapraz bağlanma, pH, sıcaklık ve iyonik kuvvetin değişmesi ve çeşitli fizikokimyasal etkileşimler ile tetiklenebilir. Kimyasal çapraz bağlanma, hidrojellere kovalent olarak bağlanmak için ek çapraz bağlanma ögelerinin eklenmesini içerir ve bu da sistemin kimyasal modifikasyonuna yol açar. Hidrojeller, çapraz bağlama maddelerinin ilaç difüzyonu, ilaç salınımı ve genel özellikler üzerindeki etkisini belirlemek için çeşitli çalışmalarla değerlendirilmiştir [30]. İlaç yüklü hidrojel yapısı Şekil 2.4'te verilmiştir.

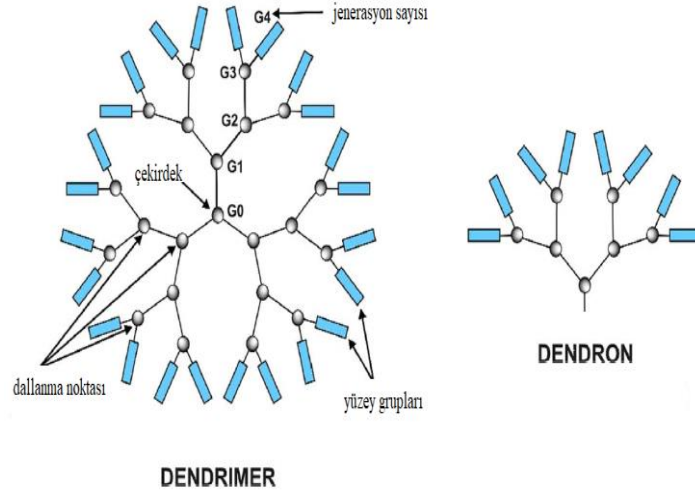


Şekil 2.4 İlaç yüklü hidrojel yapısı

Poli (vinil alkol) biyolojik olarak parçalanamaz ancak vücut için güvenlidir ve FDA tarafından onaylanmıştır. PVA, stabilitesi ve inertliği nedeniyle genellikle güvenli ve biyolojik olarak uyumlu olarak kabul edilir [30, 31]. PVA bazlı hidrojeller suda çözünmeyen ilaçlarla birlikte kullanılmış ve PVA bazlı hidrojellerin ilaç salınımını etkilediği gözlemlenmiştir [32].

2.1.5 Dendirimer İlaç Taşıma Sistemleri

Dendirimer terimi, yapının ağaç dalına benzerliğinden dolayı Yunanca ağaç kelimesinden gelmektedir. Dendirimerler bir çekirdek etrafında simetriktir ve küre şeklinde üç boyutlu bir yapıya sahiptir. Hem doğal hem de sentetik monomerlerden sentezlenebilir [33]. Dendirimer yapısı Şekil 2.5'te verilmiştir [34].

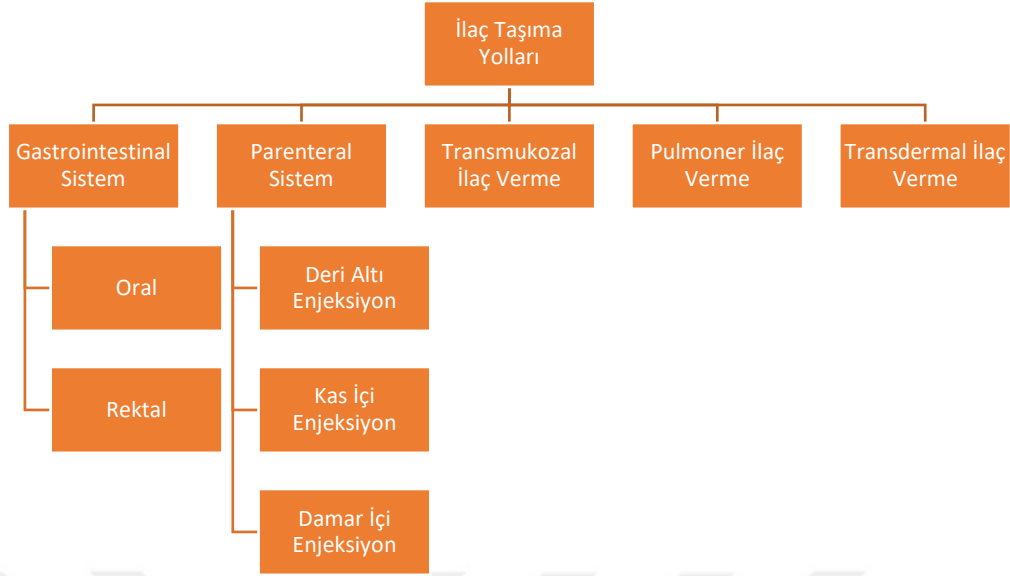


Şekil 2.5 Dendrimer yapısı

Dendirimlerler; çekirdek, Dendron ve yüzey grup olmak üzere 3 bölümden oluşurlar. Yüzey gruplarına bağlı olarak dendrimerlerin fizikokimyasal yapısı hidrofobik veya hidrofilik olabilirler. Nana boyutu, suda çözünürlüğü ve biyo uyumluluğu nedeniyle ilaç taşıma sistemlerinde kullanılmaktadır [35]. Dendirimerlere ilaç yüklemesi; kovalent konjugasyonlar, basit kapsülleme ve elektrostatik etkileşim yoluyla yapılır [36]. Dendrimer yüzeyi ışık, ısı, pH değişimi gibi uyarıcılara karşı duyarlı sistemler için modifiye edilebilir. Poli(amido amin) PAMAM oral ilaç taşıma sistemlerinde en sık kullanılan dendrimerdir [35, 36]. Yapısındaki amin grubu nedeniyle klinik uygulamalar için sınırlıdır [36].

2.2 İlaç Taşıma Yolları

İlaç salım sistemi, hastalığın tedavisi için seçilir ve sistematik etki veya hedeflenen organ yoluyla insan vücuduna çeşitli yollarla iletilir. İlaç taşıma yollar şunları içerir; gastrointestinal sistem, parenteral sistem, transmukozal ilaç verme, pulmoner ilaç verme ve transdermal ilaç verme. Sistemik ilaç verme yollarının sınıflandırılması Şekil 2.6'da gösterilmektedir [1].



Şekil 2.6 Çeşitli anatomik yolların sınıflandırılması

2.2.1 Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal sistemin birincil işlevi; sindirim, emilim, boşaltım ve korumadır. Bu işlevler ağızdan anüse kada farklı rollere sahip bir dizi organ tarafından fiziksel ve kimyasal süreçlerle gerçekleşir. Örneğin ağız yoluyla alınan ilaç midede retropulsiyon ile fiziksel bir süreçten geçerken ince bağırsakta kimyasal mekanizmalara maruz kalır [37]. Gastrointestinal Sistem oral ve rektal olarak sınıflanan iki yol içerir.

Oral ilaç taşıma sistemlerinin kullanımı kolay, yüksek hasta uyumuna sahip, düşük kısıtlayıcı sterilizasyona sahip olması ve güvenli olması ve düşük maliyetle üretilmesi nedeniyle en çok tercih edilen ilaç uygulama yoludur [38-42]. Bununla birlikte, oral yoldan verilen bazı ilaçlar, sistemik dolaşıma emilmeden önce ilaçların terapötik etkinliğini azaltan çeşitli fiziksel, biyolojik ve biyokimyasal engellerle karşılaşır. Ağızdan ilaç vermede karşılaşılan zorluklar arasında ilacın zayıf biyoyararlanımı, çözünmesi ve geçirgenliği yer alır. Ayrıca ilacın gastrointestinal sistemdeki davranışı, ilacın fizyolojik yönlerine, pH'a, mikrobiyal kolonizasyona ve enzimlere bağlıdır [40, 41]. Midede, mide asidinin pH'ı 1.5-3.5'tir bu gastrik pH, ilaçların ayrışmasını arttırır. pH değişimi, ilaç absorpsiyonu için önemli bir sınırlama görevi gören ilaçların çözünmesini etkiler. 1 ila 2 arasında değişen pH değişimi, ilaç çözünmesinde ve salım kinetiğinde önemli değişikliklere yol açabilir. pH dışında, gastrointestinal mikrobiyota ve gastrik boşalma hızı da ilaç absorpsiyonu ve degradasyonuna engel teşkil etmede önemli bir rol oynar [41].

Rektal ilaç taşıma sistemi, ilacın kan dolaşım sistemine doğrudan absorbe edilebileceği rektuma doğrudan verilmesidir. Bu yöntem oral ve parental ilaç taşıma sisteminin alternatifidir. Kolorektal mukozanın sabit fizikokimyasal ve enzimatik ortamı rektal ilaç salınımının önemli bir avantajıdır. Bu yol pediatrik hastalar ve bilinç problem yaşayan yetişkin hastalar için uygundur. Mide tahribatını azaltır, kusma ve bulantı problemini engeller. Bununla birlikte, ilacın uygulanmasından sonra ilacın sızıntı yapması ve hastanın dışkılama isteği nedeniyle ilaç emilimi sınırlı gerçekleşebilir [43-45].

2.2.2 Parenteral Sistem

Parenteral sistem, ilacın insan vücuduna enjeksiyon yoluyla uygulandığı bir yöntemidir. Bu yol deri altı, kas içi, damar içi, atardamar içi enjeksiyonları içerir.

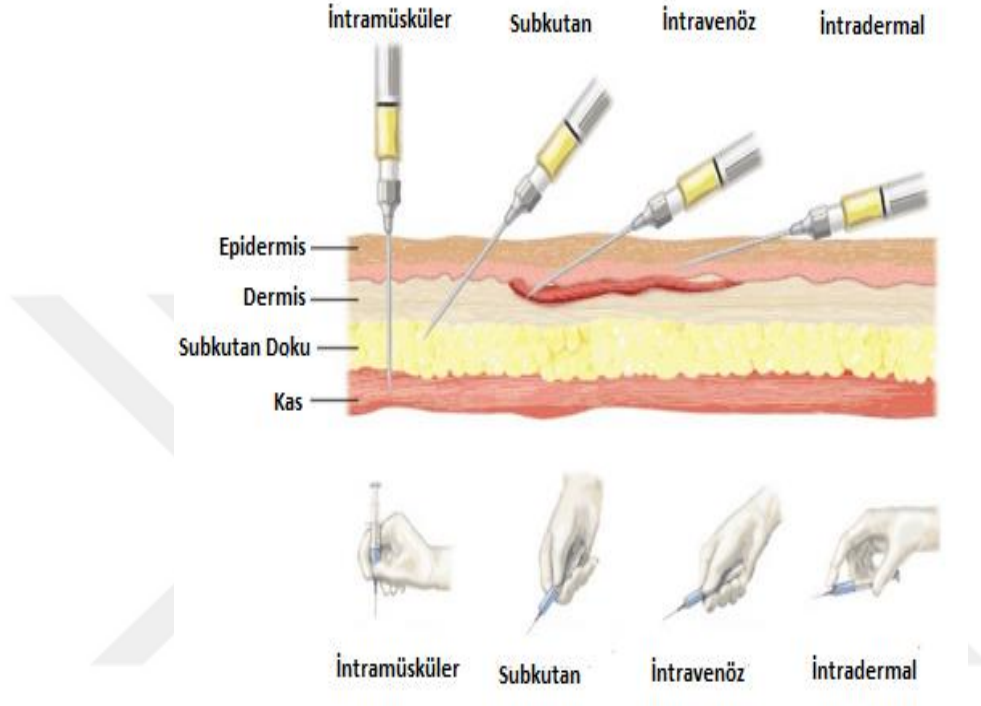
Deri altı enjeksiyonlar, ilacın hipodermik bir iğne kullanılarak yağ dokusundaki bir tabakaya uygulanmasını içerir. Genellikle insülin, hastalara diyabetleri için verilir[46]. Emilimleri moleküllerin boyutuna, viskoziteye ve örneğin yağ dokusu miktarı gibi enjeksiyon bölgesinin anatomik özelliklerine bağlıdır. Bu yolların genellikle intramüsküler veya intravenöz enjeksiyonlara göre daha düşük bir absorpsiyon hızına ve daha yavaş etki başlangıcına sahip olmasına rağmen, absorpsiyon hızının kontrol edilmesi zordur, ayrıca enjeksiyon bölgesinde tahriş ve ağrıya neden olur [47].

Kas içi enjeksiyonlar iskelet kaslarının derinliklerine verilir. Su içinde yağ emülsiyonları, koloidal süspansiyonlar ve sulandırılmış tozlar gibi enjekte edilebilir ürünlerin çoğu kas içine verilebilir. Etki başlangıcı deri altı enjeksiyonlardan daha hızlı, ancak intravenöz enjeksiyonlardan daha yavaştır. İlacın emilimi difüzyon kontrollüdür. Absorpsiyon hızı, enjekte edilen solüsyonun fizikokimyasal özelliklerine ve kasın kan dolaşımına bağlıdır. Buna karşılık, kas içi enjeksiyonlar, enjeksiyon bölgelerinin miktarı, kas mevcudiyeti kütlesi ile sınırlıdır [1]. Tedavi edilecek bölge, doku hasar görmüş veya yaralanmışsa, kaslar güçsüz veya sıkı değilse veya erişilebilirlik kısıtlıysa bu yöntem uyumsuz olabilir[48].

Damar içi enjeksiyon, ilacın doğrudan kan akışına enjekte edildiği bir ilaç uygulama yöntemidir. Kas içi enjeksiyon ve deri altı enjeksiyon gibi diğer parenteral enjeksiyon yolları arasında en güvenli ilaç uygulama yoludur. Ayrıca acil durumlarda en yaygın kullanılan tedavi türüdür [49-51].

Atardamar içi enjeksiyon doğrudan atardamarlara uygulanır. Organların bölgesel kemoterapisi için intra-arteriyel enjeksiyonların veya arteriyel perfüzyonların çoğu.

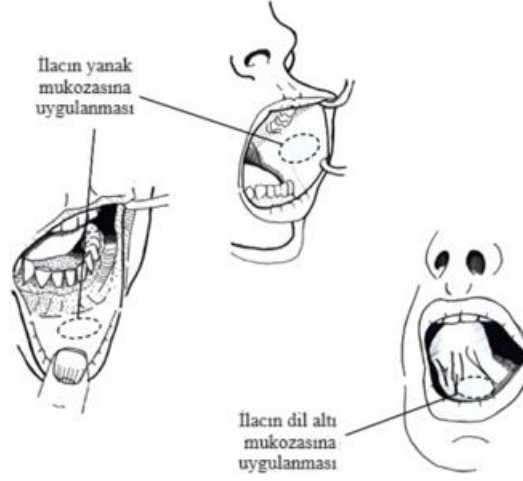
Tümör tedavileri için intraarteriyel kemoterapi kullanılmıştır. Atardamar içi kemoterapi, radyasyon tedavisinin etkili olmadığı durumlarda umut verici olmuştur. Bölgesel yan etkileri en aza indirirken ve hastalığı etkili bir biçimde tedavi etme potansiyeline sahiptir [52, 53]. Şekil 2.7’de parenteral sistemin deri üzerine uygulanma açıları verilmiştir [54].



Şekil 2.7 Parenteral sistemin uygulanma açıları

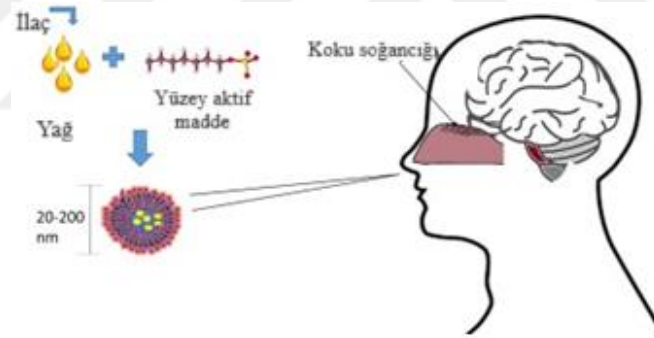
2.2.3 Transmukozal İlaç Verme

İlaçların mukoza içeren nazal, rektal, oküler, oral ve vajinal bölgeler ile vücuda alındığı yoldur. Dil altı ilaçların oral mukozadan verilmesi nedeniyle kullanım kolaylığı avantajına sahiptir ve düşük maliyetlidir. Ayrıca transmukozal ilaç uygulama yolu, gastrointestinal sistem ile vücuda alınan peptidler ve proteinler gibi biyolojik ilaçların bozunmasını engelleyerek sistemik ilaç dağıtımı için oral uygulamaya göre belirgin bir avantaj sergiler [55]. Transmukozal sistemin ağız içi uygulaması Şekil 2.8’de verilmiştir [56].



Şekil 2.8 Transmukozal sistemin ağız içi uygulaması

Yapılan araştırmalar nazal mukozanın geniş yüzey alanine sahip ve geçirgen olması nedeniyle peptit ve protein içeren ilaçların daha hızlı ve daha yüksek emilim gösterdiğini ispatlamıştır [57]. Şekil 2.9’da transmukozal sistemin burun içi uygulaması verilmiştir [58].

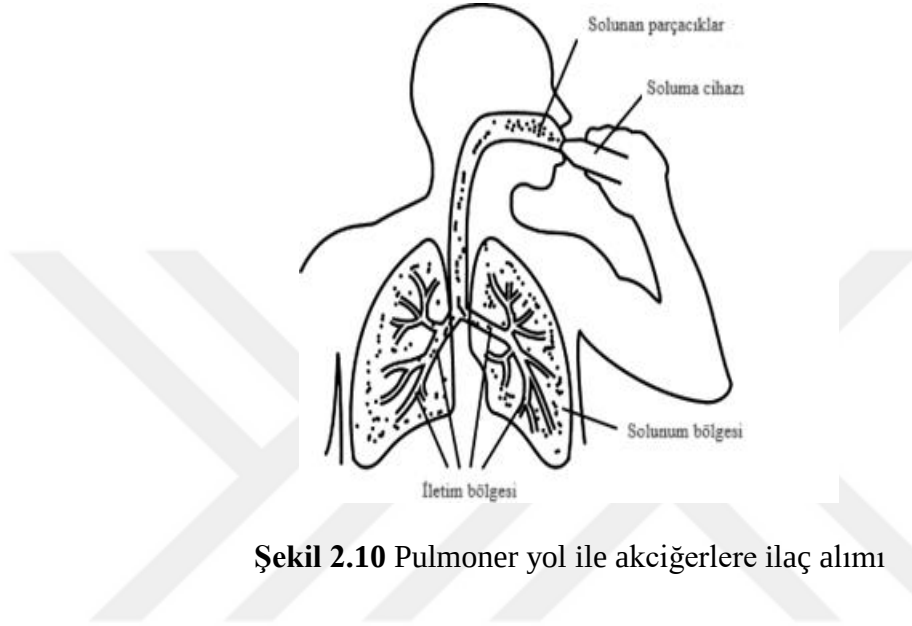


Şekil 2.9 Transmukozal sistemin burun içi uygulaması

2.2.4 Pulmoner İlaç Verme

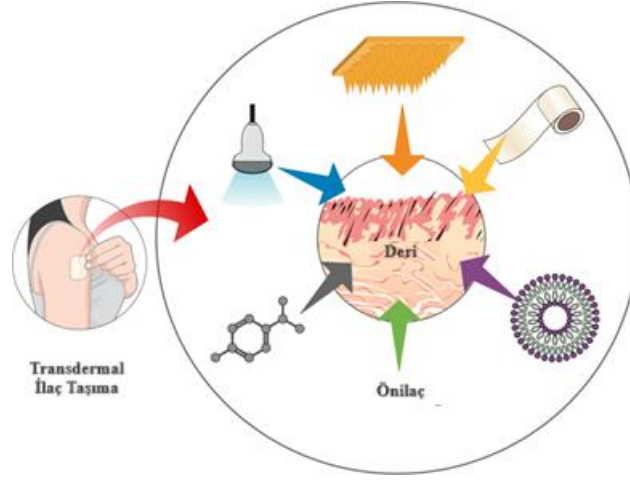
Pulmoner yol, terminal bronşiyoller ve alveoller tarafından hızlı absorpsiyon için geniş bir yüzey alanı sağlanan terapötik yollardan biridir. Alveoller, emilim için fiziksel bir bariyer görevi gören 0,1-0,2 mm'lik alveoler epitelyumdur ve bu, kan dolaşımına hızlı alımı ve metabolik parçalanma için minimum hücre dışı enzim seviyelerini destekler. Pulmoner yol, oral ve diğer sistemik yollarla karşılaştırıldığında, pulmoner hava yolu, geniş yüzey alanı ve zengin kan temini sayesinde hızlı terapötik etki sağlar. Bu nedenle sistemik yan etkiler minimaldir. Şu anda pulmoner ürünlerle ilgili araştırmalar tamamlanmadı. İn vitro ve in vivo ilişkilerle ilgili bilimsel çalışmalar halen gelişmektedir.

Devam eden bilimsel çalışmalara rağmen, korelasyonlar in vitro verilerin daha yaygın olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Aynı şekilde ilaç endüstrisi tarafından oral ve parenteral veriliş yolları yerine pulmoner yollar alternatif olarak benimsendiğinden, pulmoner ilaç formülasyonu ve taşıyıcı cihaz teknolojileri hızla ilerlemektedir [59]. Pulmoner yol ile akciğerlere ilaç alımı Şekil 2.10’da verilmiştir [60].



2.2.5 Transdermal İlaç Dağıtım Yolu

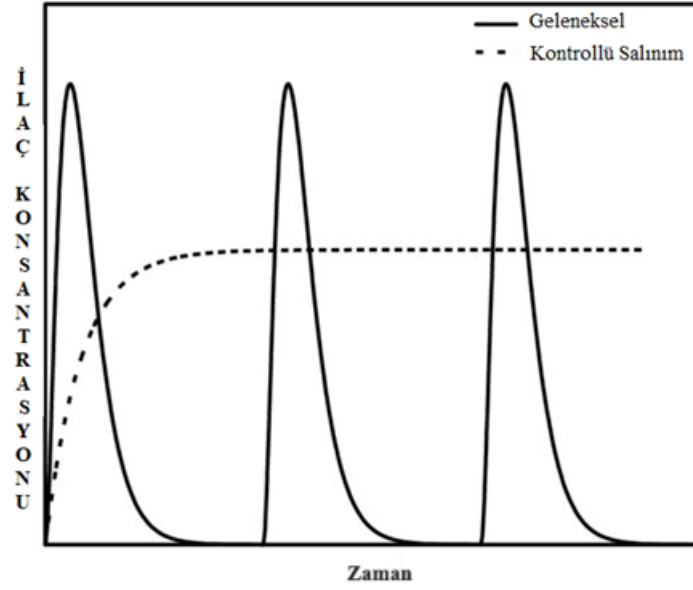
Transdermal ilaç dağıtım yolu, oral uygulama ve hipodermik enjeksiyonlar yerine alternatif olarak kullanılabilecek ağrısız bir yoldur. Aktif bileşenlerin sistemik uygulama için deri yoluyla uygulandığı uygulama yolu. Transdermal uygulamanın oral yolla karşılaştırıldığında çeşitli avantajları vardır. Özellikle ilaçları erken metabolize edebilen karaciğerde ilk geçiş etkisinin belirgin olduğu durumlarda kullanılabilir. Ayrıca transdermal uygulama, ağrılı olan, tehlikeli tıbbi atık oluşturan ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde iğnenin yeniden kullanımıyla hastalık bulaşma riski oluşturan hipodermik enjeksiyonlara göre avantajlara sahiptir. Bununla birlikte, transdermal vermenin dezavantajları vardır, örneğin sınırlı sayıda ilaç bu yolla verilmeye uygundur. Nikotin bantları gişe rekorları kıran ilk transdermal ilaç oldu. Günümüzde östradiol, fentanil, lidokain ve testosteron gibi 19 transdermal dağıtım sistemi vardır [61]. Transdermal ilaç alım yolu Şekil 2.11’de verilmiştir [62].



Şekil 2.11 Transdermal ilaç alım yolu

2.3 Kontrollü İlaç Taşıma Sistemi

Bir ilaç etken maddesinin tedavi yapabilmesi için hastalıklı bölgelerde yeterli konsantrasyonda salınması gerekmektedir. Geleneksel ilaç taşıma sistemleri (tabletler, şuruplar, merhemler, kapsüller) zayıf biyoyararlanım, suda çözünürlüğünün düşük olması, peptitlerin ve proteinlerin hasta bölgeye ulaşmadan vücut içerisinde bozunması, yarılanma ömrünün kısa olmasından dolayı daha uzun süreli terapötik etki gösterebilmesi için sık sık dozlanması gerekir. Ayrıca kanser ilaçlarının sağlıklı doku veya organlara hasara yol açmasından dolayı alınan dozajların azaltılmasına dolayısıyla tedavinin zayıflamasına neden olmaktadır. Kontrollü ilaç salımının temel amacı, yetersiz dozdan kaynaklanan etkisiz tedaviyi ve aşırı dozun neden olduğu yan etkileri önlemek, ilaç seviyesini istenilen aralıkta tutarak günlük uygulamalarını azaltmak ve hasta-tedavi uyumunu sağlamaktır. Kontrollü ilaç taşıma sistemleri, geleneksel ilaç taşıma sistemlerinin dezavantajlarına müdahale etmek için geliştirilmektedir [8, 30, 33]. Şekil 2.12’de geleneksel ve kontrollü ilaç salınımı karşılaştırılmıştır [63].



Şekil 2.12 Geleneksel ilaç taşıma yöntemi ile kontrollü salınımın karşılaştırılması

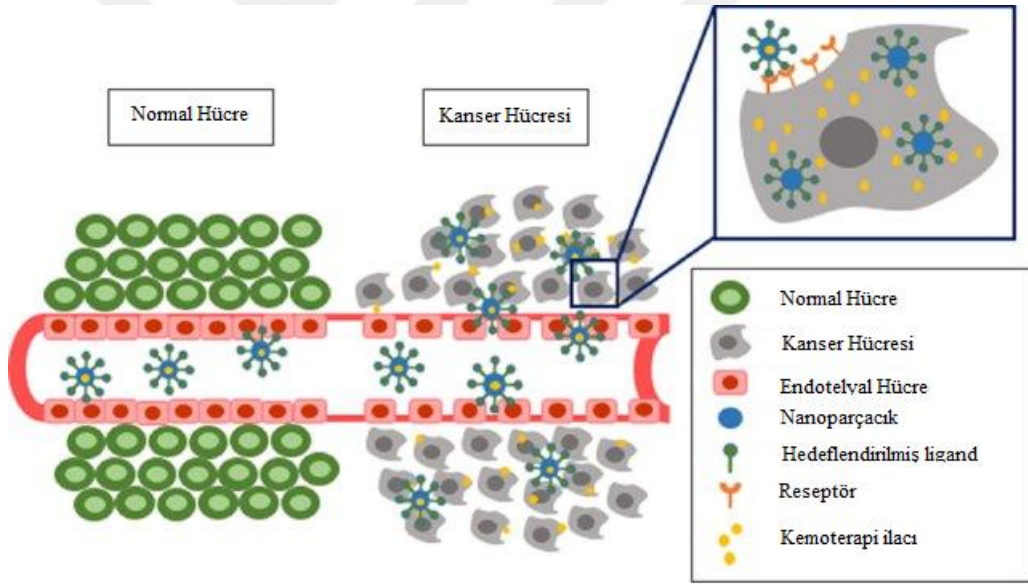
2.4 İlaç Hedeflendirme Sistemi

Ağız yoluyla alınan veya vücuda enjekte edilen ilaçlar insan vücudunda sağlıklı bölgelere salınma neden olan geleneksel tedavi yöntemidir. Bu yöntem vücuttaki sağlıklı bölgelerde yan etkilere neden olmaktadır. İlaç hedeflendirme sistemi, ilacın yalnızca hastalıklı bölgelerde salınmasını ve ilacın dozaj miktarının azaltılmasını amaçlamaktadır. Bu ilaç taşıma sistemi kanser, sinir sistemi hastalıkları, ani sensörinöral işitme kaybı gibi hastalıkların tedavisi için önemlidir[64]. İlacın bir tür taşıma aracına yüklenmesi, vücudun hedef bölgesine ulaşmak için dolaşımda olması, hedef bölgelerde alıkonması ve ilacın hedef bölgede belirli bir zamanda salınmasıdır. İlaç hedeflendirme sistemi ayrıca bir ilaç ve reseptörü arasında moleküler düzeyde spesifik etkileşimdir [65]. Etkili bir hedefe yönelik ilaç taşıma sisteminin 4 temel gereksinimi; alıkoymak, kaçınmak, hedeflemek ve salmaktır. Bu gereksinimler, ilacın dağıtımı için bir taşıma sistemine yüklenmesi, vücudun amaçlanan bölgesine ulaşmak için bir çok engelle karşı dolaşımda bozunmadan kalması, hastalıklı bölgelere ulaşmak için ilaç taşıma sisteminin pasif veya aktif yöntemlerle hedeflenmesi ve son olarak terapötik ajanı hastalıklı bölgelerde salmasını kapsar [66]. İlaç hedeflendirme sistemi aktif ve pasif ilaç hedeflendirme sistemleri olarak ikiye ayrılabilir.

2.4.1 Aktif İlaç Hedeflendirme

Aktif hedefleme, hedefleme moleküllerinin nanotaşıyıcıların yüzeyine konjuge edilmesini içerir. Antikorlar, ligandlar, peptidler, nükleik asitler hedeflenen moleküllerdir

ve bir tümör hücresi yüzeyinde bir reseptöre doğrudan bağlanan diğer moleküller yer alır. Aktif hedefleme fikri ilk olarak 19. yüzyılda, Paul Ehrlich tarafından önerildi. Bu fikir doğrudan kanser araştırmalarında yöneliktir. Aktif hedeflendirmenin temel amacı nanotaşıyıcılar ile hedef hücreler arasındaki istekli ve spesifik etkileşimin, hedef tümör hücrelerine ilaç dağıtım hızını ve kapsamını seçici olarak arttırmasıdır. Tümöre özgü hedef molekülleri tümörleri çevreleyen endotel, hedeflenen nanotaşıyıcılar ve tümörler arasındaki doğrudan etkileşime karşı potansiyel bir engel olabilir. Bununla birlikte ligandların, tümör dokularında eksprese edilen hedef moleküllere doğrudan erişime sahip olması ve aktif hedefleme etkisine ulaşması beklenir çünkü tümör bölgelerindeki vasküler sistem, anormal yapı nedeniyle normal bir bariyer fonksiyonuna sahip değildir [67]. Şekil 2.13'te kemoterapi ilacının kanserli bölgeye aktif hedeflendirme ile alınması gösterilmiştir [68].

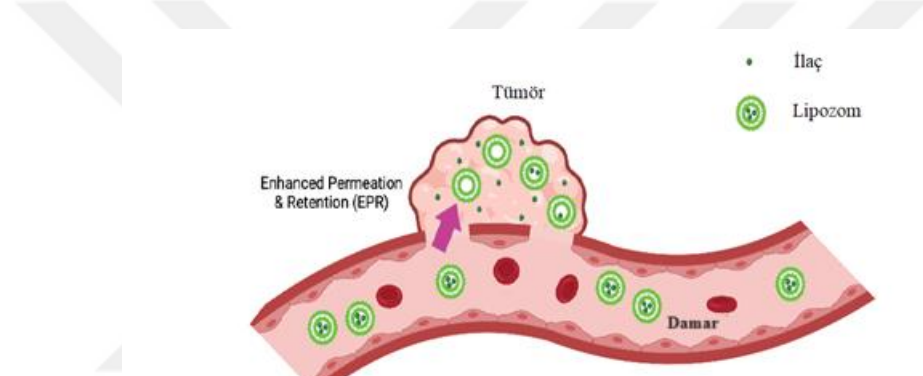


Şekil 2.13 Aktif hedeflendirme

Aktif hedefleme, dağıtım sistemine daha fazla özgüllük kazandırmak için ligand-reseptör veya diğer moleküler tanıma gibi bir tür güçlü etkileşimi kullanır. Sonuçta istenmeyen spesifik olmayan etkileşimleri ve ilacın periferik dokulardaki lokalizasyonunu azaltır. [69]. Ayrıca kanser hücrelerinde artan aerobik glikoz kanser hücrelerinin dışı pH'ında azalmaya neden olur. Bu nedenle pH'a duyarlı taşıma sistemi tasarlanarak ilacın kanserli bölgede salınım yapması mümkün olabilir [70].

2.4.2 Pasif İlaç Hedeflendirme

Tümör hedefli ilaç dağıtımı için tümör fizyolojisindeki en yararlı keşiflerden biri, arttırılmış geçirgenlik ve tutma (EPR) etkisidir. Aktif olarak büyüyen bir tümörün, besin alabilmesi ve büyümesini sürdürebilmesi için yeni kan damarları oluşturması gerekir. Bu yeni oluşan kan damarları genellikle kusurludur ve boyutları 100 nm ila 600 nm arasında değişen boşluklara sahiptir. Nano taşıyıcılar damar yapısının normal olduğu kan dolaşımında hedefleyici olarak kullanılabilir. Hedef bölgeye ulaşan nanotaşıyıcılar, ilacı tümör hücrelerinin yanında bırakırlar. Tümörlerdeki bozulmuş lenfatik drenaj, nanotaşıyıcıların tümörlerde tutulmasına katkıda bulunur. EPR etkisinden yararlanmak için, nanotaşıyıcılar bağışıklık gözetiminden kaçır ve uzun bir süre boyunca dolaşımda kalır [67]. Pasif hedeflendirme yöntemi Şekil 2.14’te gösterilmiştir [71].



Şekil 2.14 Pasif hedeflendirme

Pasif hedefleme esas olarak nanoparçacık boyutuna bağlıdır, çünkü pasif difüzyon, difüzyon aracılı taşıma ile sağlanır. Her ne kadar EPR etkisi, tümör bölgesindeki ilaçların seçici hedeflenmesine ilişkin diğer geleneksel kemoterapilere göre büyük ikilemin üstesinden gelse de, EPR etkisi yoluyla pasif hedefleme, tümör bölgesinde nanopartiküllerin tutarsız bir şekilde birikmesine neden olur [72].

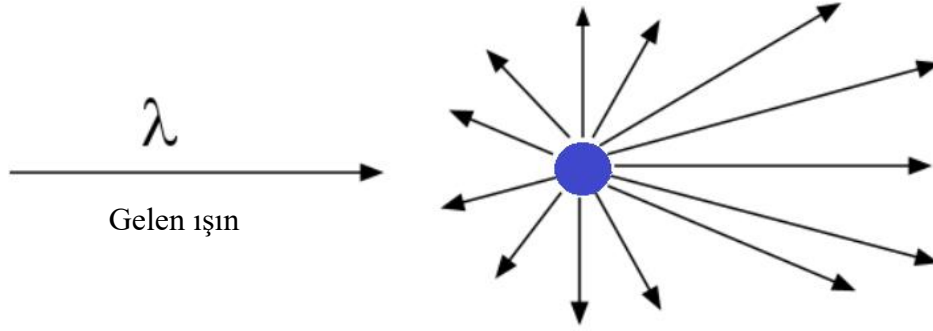
2.5 Zetasizer Ölçümleri

Zetasizer cihazı, bir ilaç taşıma sisteminin çözelti içerisindeki parçacık boyutu, mobilite, zeta potansiyeli ve polidispersite özelliklerinin incelenmesini sağlar. Bu parametreler kontrollü salınım sistemleri için önemlidir. Parçacık boyutu ölçümleri ilaç taşıma sisteminin en önemli karakterizasyon yöntemlerinden biridir. İlaçların hücresel alımı, hücresel tepkisi ve biyolojik

dağılımını önemli ölçüde etkiler [73]. Zeta potansiyeli ölçümleri ise ilaç taşıma sisteminin kararlı olduğu durumlar hakkında bilgi verir [74].

2.5.1 Partikül Boyutu Ölçümleri

Işık saçılımı, genellikle ince parçacıklı maddelerin parçacık boyutu dağılımını ölçmek için kullanılan önemli bir tekniktir. Bir ışık, bir parçacıktan geçtiğinde ışığın bir kısmı yolundan saparak saçılmaya neden olur. Gustav Mie 1900lü yılların başında, herhangi bir ortamda değişik boyutlardaki parçacıkların boyutlarının saçılan ışığın yoğunluğu ve açı değişimleriyle tahmin edilebileceğini savunmuştur [75]. Şekil 2.15'te Mie Saçılımı verilmiştir [76].



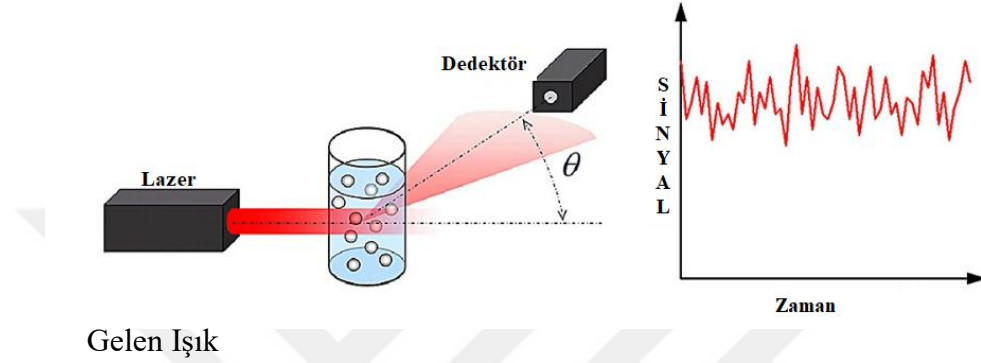
Şekil 2.15 Mie saçılımı

DLS <dynamic light scattering>, Stokes-Einstein ilişkisini (Eşitlik 2.1) kullanarak parçacıkların ışığı nasıl saçtığına ve bunların tahmin edilen yayılımına bağlı olarak nanomateryallerin boyutunu ölçer. DLS sonuçları, numunenin parçacık dağılımını değerlendirmek için yoğunluk, hacim ve polimer dağılım indeksini (PDI) kullanarak parçacık boyutu dağılımını rapor eder [77].

$$D_{\tau} = \frac{k_B T}{6\pi\eta R_h} \quad (2.1)$$

Stokes-Einstein eşitliğinde; k_B : Boltzmann sabiti ($1.380 \times 10^{-23} \text{ kg.m}^2.\text{s}^{-2}.\text{K}^{-1}$), T : sıcaklık (K), η : dinamik viskozite ($\text{kg.m}^{-1}.\text{s}^{-1}$), R_h : hidrodinamik yarıçap (m) ve D_{τ} : difüzyon katsayısı ($\text{m}^2.\text{s}^{-1}$) olarak tanımlanır.

Modern DLS cihazları, kırmızı dalga boylarında ~%65 kuantum verimliliğine sahip APD dedektörleri ile donatılmıştır ve bu nedenle 633 nm lazerler kullanılmaktadır. Parçacık boyutu ölçümlerinde dedektörler saçılımı tespit etmek için 173° veya 90° açıyla yerleştirilmiştir. 173° açılı dedektörler, daha küçük parçacıklardan kaynaklanan düşük yoğunluktaki dağınık ışık sinyallerini 90° açılı dedektörlere göre daha hızlı ölçer [78]. DLS Prensibi Şekil 2.16’da verilmiştir [79].



Şekil 2.16 DLS prensibi

2.5.2 Elektroforetik Mobilite

Sabit v hızına sahip yüklü, hareketli bir parçacığın elektriksel alandaki elektroforetik mobilitesi, birim elektriksel alana düşen hız olarak tanımlanır. Elektroforez; sabit ve yüklü yüzey, bir elektrolit ile çevrelendiyse ve bir elektrik alana yerleştirildiyse meydana gelir. Elektrolitteki zıt iyonlar yüzeyde birikerek elektriksel bir çift katman oluştururlar. Elektrik alanına etkisiyle bu zıt iyonlar bir elektroda doğru hareket ederek elektrolitin toplu hareketine neden olur. Bu hareket elektroforetik mobilitedir (Eşitlik 2.2) [80].

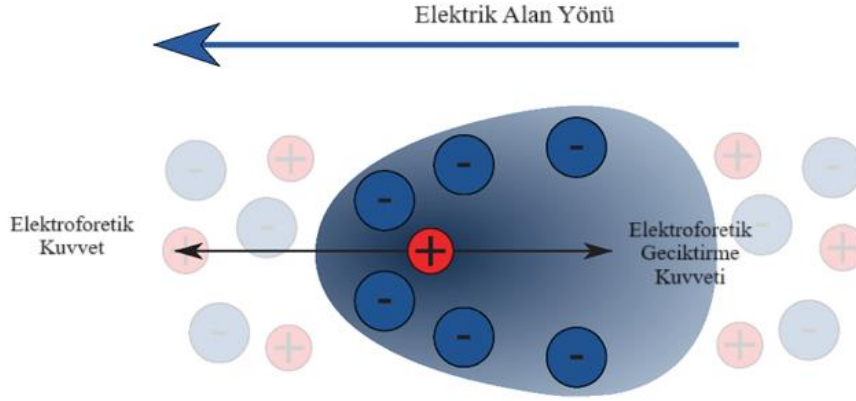
$$\mu_e = \frac{v}{E} \quad (2.2)$$

μ_e : Elektroforetik mobilité $m^2.V^{-1}.s^{-1}$

v : kayma hızı ($m.s^{-1}$)

E : elektrik alan şiddeti ($V.m^{-1}$)

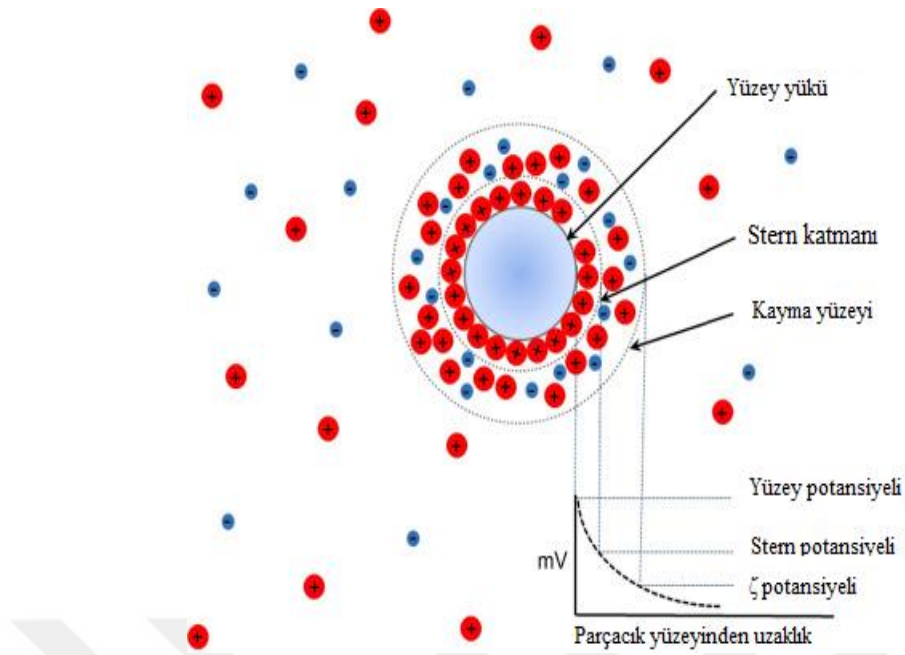
Elektroforetik mobilité, özellikle suyun süspansiyon sıvısı olduğu bir kolloidal sistemin yüklü durumunun en temel karakterizasyonu olmuştur [81]. Elektroforetik mobilité Şekil 2.17’de verilmiştir [82].



Şekil 2.17 Elektroforetik mobilite

2.5.3 Zeta Potansiyeli Ölçümleri

Zeta potansiyeli, tıp, ilaç, kimyasal üretim, maden işleme, su ve toprak saflaştırma alanlarındaki uygulamalarda nanopartikül kolloidal çözeltilerde olduğu gibi parçacıklar ve sıvılar arasındaki elektrokimyasal dengeyi ifade eden bir parametredir[83]. İyonik bir çözeltide, net yüke sahip nanoparçacıkların yüzeylerinde bulundukları sıvıya bağlı olarak zıt yüklü bir iyon katmanına sahip olacaklardır. Bu katman Stern katmanıdır. İyonlar, Stern Katmanı'nın dışında ikinci bir dış katmana gevşek bir şekilde birikirler. Bu iki katman elektriksel çift katman olarak adlandırılır. Parçacık elektrikselsel kuvvet ile hareket ettikçe, nanopartikül ile birlikte hareket eden dış katmandaki iyonlar ve yığın dağıtıcıda kalan iyonlar arasında bir ayrım oluşur. Bu "kayma düzlemi" sınırındaki elektrostatik potansiyele zeta potansiyeli denir ve nanopartikülün yüzey yüküyle ilgilidir. Zeta potansiyeli ölçümlerinde, numune boyunca bir elektrik alan uygulanır ve nanopartiküllerin hareketi <elektroforetik mobilite> Lazer Doppler hız ölçümü ile ölçülür (LDV) <Laser Doppler Velocity> [84]. pH ve çözelti konsantrasyonu zeta potansiyeline etki eder[85, 86]. Zeta potansiyeli Şekil 2.18'de verilmiştir [87].



Şekil 2.18 Zeta potansiyeli

Çözeltide yüzey yükü nanoparçacıklara özgü veya iyon adsorpsiyonunun sonucu olabilir. Elektrokinetik ve yüzey yükü arasında eşit olmayan katman iletimine maruz kalabilir. Stern katmanındaki yük hareketlidir ve yüzey yükünün bir elektrik alana yanıt vermesine yol açar. Bu nedenle Stern katmanındaki iyon potansiyeli ve kayma yüzeyinin potansiyelinin belirlenmesi zordur. Nanoparçacıkların ζ -potansiyelleri elektroforetik ışık saçılımından <ELS> elde edilir, ancak boyutları 5-100 nm aralığında olan parçacıkların zeta potansiyelini incelemek zordur [88]. Bu nedenle Zeta Potansiyeli ölçümlerinde Hückel ve Smoluchowski yaklaşımları elektroforetik mobilite ile kullanılır. Smoluchowski yaklaşımı ölçülen elektroforetik hareketlilik μ_E 'yi zeta potansiyeline dönüştürmek için en sık kullanılan denklemdir ve Eşitlik 2.3'teki gibi hesaplanır.

$$\mu_e = \frac{\epsilon_e \zeta}{\eta} \quad (2.3)$$

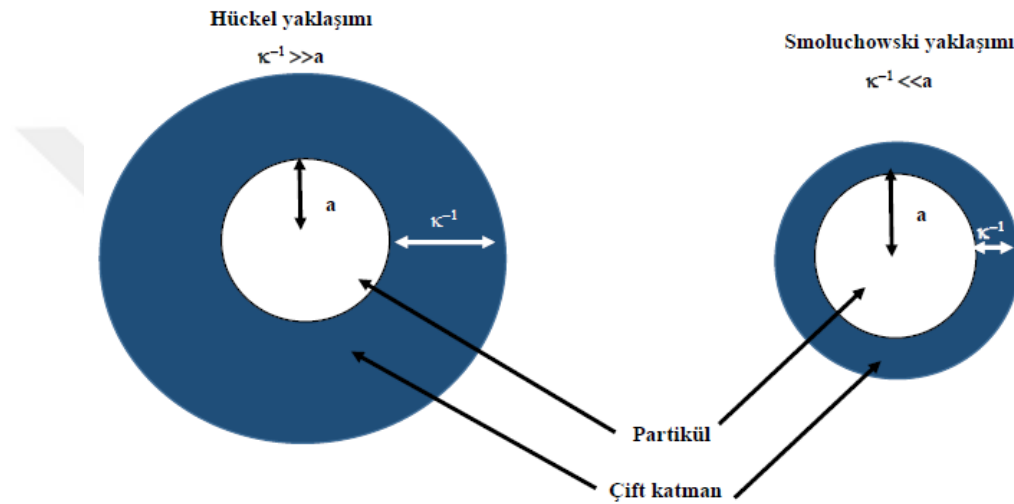
μ_e : elektroforetik mobilite ($\text{m}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$), ϵ : çözücünün dielektrik sabiti, η : viskozite ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) ve ζ : zeta potansiyeli (mV) olarak tanımlanır.

Smoluchowski denklemi, kayma düzleminin arkasında iyon iletiminin olmadığı ve parçacık yarıçapının (a), Debye katmanı kalınlığı (κ^{-1}) ile karşılaştırıldığında çok küçük olduğu durumlarda kullanılır. Yeterince büyük partikül ve tuzlar için, $\kappa^{-1} \ll a$, uygun bir yaklaşımken Hückel yaklaşımı partikül yarıçapının çift katman uzunluğundan çok küçük,

$\kappa^{-1} \gg a$, olduğu durumunda Eşitlik 2.4'teki denklem ile hesaplanır. Smoluchowski eşitliğinin 2/3 katıdır [88].

Smoluchowski yaklaşımı polar çözücülerle hazırlanan çözeltiler için uygunken Hückel yaklaşımı apolar çözücüler ile hazırlanan çözeltiler için uygundur. Hückel yaklaşımı sulu çözeltiler için uygun değildir. Smoluchowski ve Hückel yaklaşımları Şekil 2.19'da karşılaştırılmıştır [89].

$$\mu_e = \frac{2\varepsilon\varepsilon_0\zeta}{3\eta} \quad (2.4)$$



Şekil 2.19 Smoluchowski ve Hückel yaklaşımının karşılaştırılması

Tablo 2.1'e göre, zeta potansiyeli yüksek değerlerde (pozitif veya negatif) ise iyi stabilite sağlanır. Zeta potansiyelinin 0 mV olduğu noktaya "izoelektrik nokta" denir. Bu noktada, pozitif ve negatif yükler eşittir ve parçacık hareket etmez. Bu nokta, kolloidal sistemin en kararsız olduğu yerdir. Zeta potansiyeli +30 mV'den yüksek, -30 mV'den düşük olan sistemler kararlı kabul edilir [90].

Tablo 2.1 Zeta potansiyeli ve kararlılık

Zeta Potansiyeli (mV)	Kararlılık Davranışı
0 ve ± 5 arası	Flokülasyon veya koagülasyon
± 5 ve ± 20 arası	Yeni başlayan kararsızlık
± 20 ve ± 40 arası	Orta düzeyde kararlılık
± 40 ve ± 60 arası	İyi kararlılık
± 61 ve üzeri	Mükemmel stabilite

3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu tez çalışmasında; Sigma-Aldrich marka poli (etilen-alt-maleik anhidrit) (PEAMA) ($M_w \approx 100,00-500,000$, LOT: #MKCC4605), Bilim İlaç'tan tedarik edilen Pregabalin (%99.5), Sigma-Aldrich marka Trietilamin (TEA) (≥ 99.0), Merck marka Dimetil Sülfoksit (DMSO) (≥ 99.9) ve Merck marka N, N-Dimetilformamid (DMF) (≥ 99.8) kimyasalları kullanıldı.

3.2 Kullanılan Cihazlar ve Yapay Vücut Sıvıları

3.2.1 Fourier Transform Infrared Spektrofotometre (FT-IR)

Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopi (FT-IR) analizleri Thermo Fisher Scientific marka Nicolet iS10 model Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrofotometre cihazında Smart iTR model ATR (Zayıflatılmış Toplam Yansıma) ve DTGS KBr dedektörü ile gerçekleştirildi. Katı numuneler analiz edilmeden önce hava piki alındı. Analizler 4000 cm^{-1} ile 600 cm^{-1} dalga boyu arasında 32 tarama alınarak $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta gerçekleştirildi. Sonuçlar % Geçirgenlik-Dalga Sayısı (cm^{-1}) cinsinden kaydedildi.

3.2.2 Proton Nükleer Manyetik Rezonans (^1H NMR)

Proton Nükleer Manyetik Rezonans (^1H NMR) analizleri Agilent marka 400 MHz Varian VNMRS cihaz ile gerçekleştirildi. Analizlerde DMSO- d_6 çözücüsü kullanıldı ve 32 tarama alındı. Analizler $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta gerçekleştirildi.

3.2.3 Ultraviyole Görünür (UV/VIS) Spektrum

UV/VIS spektrum analizleri, Shimadzu marka UV mini-1240 model UV/VIS cihazı ile gerçekleştirildi. Yapılan tüm analizlerde Hellma marka 100-QC kuvarz küvet kullanıldı. Ölçümler, vücut sıcaklığı olan $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de gerçekleştirildi.

3.2.4 Zetasizer Cihazı

Zeta potansiyeli, elektroforetik mobilite ve partikül boyutu ölçümleri için Brookhaven Instruments Corporation marka 90 Plus model Zetasizer cihazı kullanıldı. Zeta potansiyeli analizlerinde Smoluchowski yöntemi ve elektrik alan için SR-542 elektrot kullanıldı. Analizler vücut sıcaklığında gerçekleştirildi.

3.2.5 Orbital Çalkalayıcı

Polimer-ilaç taşıma sistemlerinin yapay vücut sıvılarındaki çözeltileri, Ohaus marka ISLD04HDG model orbital çalkalayıcı ile vücut sıcaklığında gerçekleştirildi.

3.2.6 Yapay Vücut Sıvıları

Polimer-ilaç taşıma sistemlerinin yapay vücut sıvılarındaki aktivite ve stabilite analizlerinde %5 Dekstroz, pH= 7.4 ± 0.1 'e ayarlı Fosfat Tamponu ve %0,9 İzotonik Sodyum Klorür tuzu kullanıldı.

3.2.6.1 Dekstroz Çözeltisi

Dekstroz diğer adıyla D-Glukoz doğada en yaygın bulunan altı karbonlu basit şekerdir. D-Glukoz adını polarize ışığı sağa çevirme anlamına gelen dextrorotatory kelimesinden alır. İlaç taşıma sistemlerinde, kararlılıklarından dolayı tercih edilirler [91]. Bu tez çalışmasında %5'lik Dekstroz çözeltisi kullanılmıştır.

3.2.6.2 Fosfat Buffer Çözeltisi (PBS)

Fosfat tampon çözeltisi 137 mM NaCl ve 2 mM KCl içerir. Çözeltinin pH'ı 7.4 ± 0.1 'e ayarlanmıştır.

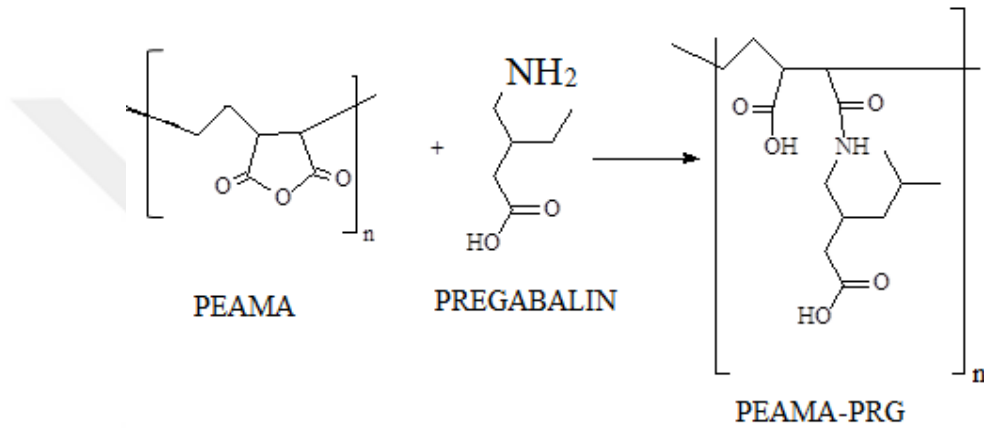
3.2.6.3 %0.9 İzotonik Sodyum Klorür Çözeltisi

%0.9 İzotonik Sodyum Klorür, salin olarak da bilinir. Salin, tıpta gastroenterit ve diyabetik ketoasidoz gibi dehidrasyonu tedavi etmek, kontakt lenslerin çıkarılması ve saklanması ve kuru gözlere yardımcı olmak gibi bir dizi kullanım alanı vardır. PH değeri 5,5'tir ve Dünya Sağlık Örgütü'nün Temel İlaçlar Listesi'nde yer almaktadır [92].

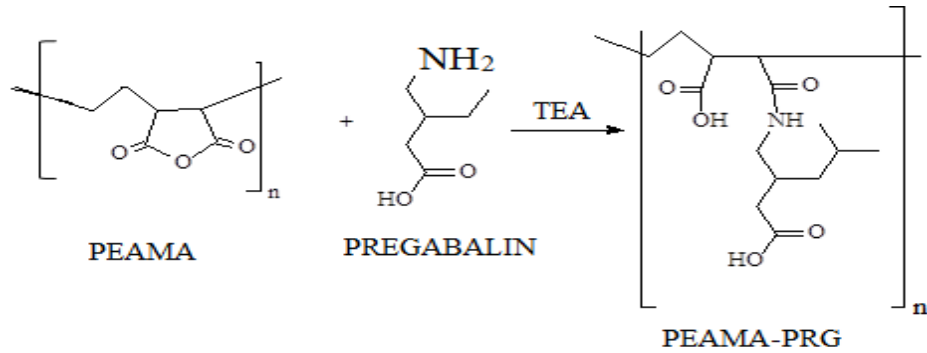
3.3 Sentez Yöntemi

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)- Pregabalin (1:1) (PEMA-PRG I), Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)- Pregabalin (1:1) Katalizörlü (PEMA-PRG I K), Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)- Pregabalin (1:2) (PEMA-PRG II), Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)- Pregabalin

(1:2) Katalizörlü (PEMA-PRG II K) polimer-ilaç taşıma sistemlerinin sentezleri, poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimerinin halka açılmasının ardından pregabalin ilaç etken maddesine konjüge kovalent bağ ile bağlanmasıyla gerçekleşti. Reaksiyonlar, katalizörlü ve katalizörsüz ortamlarda farklı mol oranlarında gerçekleştirilmiştir. Katalizör olarak Trietilamin (TEA), çözücü olarak dimetilformamid (DMF) kullanılmıştır. Sentez 60°C'lik yağ banyosunda 72 saat sürmüştür. 72 saatin sonunda DMF, evaporator yardımıyla reaksiyon kabından uzaklaştırılmış ve polimer-ilaç sentezi 80°C'lik etüv altında 3 gün bekletilerek kuruması sağlanmıştır. Şekil 3.1 ve 3.2'de sentez reaksiyonu verilmiştir.



Şekil 3.1 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sisteminin katalizörsüz ortam koşullarındaki sentez reaksiyonu



Şekil 3.2 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sisteminin katalizörlü ortam koşullarındaki sentez reaksiyonu

PEAMA-PRG ilaç taşıma sistemlerinin sentez şartları Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1 Sentez şartları

Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemi	PRG (mmol)	PEAMA (mmol)	TEA (mL)
PEAMA-PRG 1:1 (I)	1	1	-
PEAMA-PRG 1:2 (II)	2	1	-
PEAMA-PRG 1:1 K (IK)	1	1	0,25
PEAMA-PRG 1:2 K (IIK)	2	1	0,25

3.3.1 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)- Pregabalin Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin (1:1) Oranda Sentezi

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) (PEAMA) kopolimeri 0,1264 gram (0,001 mol), Pregabalin ilaç etken maddesi 0,1587 gram (0,001 mol) tartılarak farklı beherlere alındı ve üzerlerine 10'ar mL N,N-Dimetilformamid (DMF) çözücüsü eklendi. Ardından 25°C'ye ayarlı ultrasonik banyoda çözünmeleri sağlandı. DMF varlığında çözündürülmüş PEAMA kopolimeri ve Pregabalin ilaç etken maddesi çözeltileri bir balona alınmış ve balon içerisine balık atılmıştır. Reaksiyonun inert atmosfer altında gerçekleştirilmesi için balondan 5 kere azot gazı geçirilmiştir. Reaksiyon kabında inert atmosfer sağlanmış ve reaksiyon, sıcaklığı 60 °C'ye ayarlanan yağ banyosunda 72 sürdürülmüştür. 72 saatin sonunda DMF çözücüsü evaporatör ile ortamdan uzaklaştırılmıştır. Kopolimer-ilaç taşıma sistemi 80 °C'lik etüv altında 3 gün bekletilip kuruması sağlanmıştır. Kurutma işlemi sonucunda kopolimer-ilaç taşıma sisteminin beyaz-opak bir yapıda olduğu gözlemlendi. Yapı tayini için FT-IR-ATR analizi yapıldı.

3.3.2 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)- Pregabalin Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin (1:1) Oranda Katalizörlü Ortamda Sentezi

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) (PEAMA) kopolimeri 0,1232 gram (0,001 mol), Pregabalin ilaç etken maddesi 0,1562 gram (0,001 mol) tartılarak farklı beherlere alındı. Her iki behere de 10 mL DMF çözücüsü eklendi ve çözünmeleri için 25°C'lik ultrasonik banyoya alındı. Öncelikle DMF ile çözündürülmüş PEAMA kopolimeri bir balona alındı ve üzerine 0,25 mL Trietilamin (TEA) katalizörü eklendi sonrasında bu balona DMF ile çözündürülmüş Pregabalin ilaç etken maddesi eklendi ve balon içerisine balık atıldı. Reaksiyonun inert ortam koşullarında gerçekleşmesi için reaksiyon kabından 5 kere azot gazı geçirildi. Ardından reaksiyon kabı, sıcaklığı 60°C'ye ayarlanmış yağ banyosuna yerleştirildi, reaksiyonun 72 saat boyunca devam ettirilmesi sağlandı. 72 saatin sonunda PEAMA kopolimerine Pregabalin ilaç etken maddesi bağlandı ve PEAMA-PRG I K

polimer-ilaç taşıma sistemi elde edildi. Reaksiyon kabından DMF çözeltisini uçurmak için reaksiyon kabı sıcaklığı 120°C'ye ayarlanmış evaporatöre alındı. DMF çözeltisi ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra PEAMA-PRG I K polimer-ilaç taşıma sisteminin kuruması için 80°C'ye ayarlı vakumlu etüvde 3 gün bekletildi. Kurumanın ardından FT-IR/ATR spektroskopik analizi yapıldı.

3.3.3 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)- Pregabalin Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin (1:2) Oranda Sentezi

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) (PEAMA) kopolimeri 0,1257 gram (0,001 mol), Pregabalin ilaç etken maddesi 0,3176 gram (0,002 mol) tartılarak farklı beherlere alındı ve üzerlerine 10'ar mL N,N-Dimetilformamid (DMF) çözücüsü eklendi. Ardından 25°C'ye ayarlı ultrasonik banyoda çözünmeleri sağlandı. DMF varlığında çözündürülmüş PEAMA kopolimeri ve Pregabalin ilaç etken maddesi çözeltileri bir balona alınmış ve balon içerisine balık atılmıştır. Reaksiyonun inert atmosfer altında gerçekleştirilmesi için balondan 5 kere azot gazı geçirilmiştir. Reaksiyon kabında inert atmosfer sağlanmış ve reaksiyon, sıcaklığı 60°C'ye ayarlanan yağ banyosunda 72 sürdürülmüştür. 72 saatin sonunda DMF çözücüsü evaporatör ile ortamdan uzaklaştırılmıştır. Kopolimer-ilaç taşıma sistemi 80 °C'lik etüv altında 3 gün bekletilip kuruması sağlanmıştır. Kurutma işlemi sonucunda kopolimer-ilaç taşıma sisteminin beyaz-opak bir yapıda olduğu gözlemlendi. Yapı tayini için FT-IR-ATR analizi yapıldı.

3.3.4 Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)- Pregabalin Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin (1:2) Oranda Katalizörlü Ortamda Sentezi

Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) (PEAMA) kopolimeri 0,1228 gram (0,001 mol), Pregabalin ilaç etken maddesi 0,3232 gram (0,002 mol) tartılarak farklı beherlere alındı. Her iki behere de 10 mL DMF çözücüsü eklendi ve çözünmeleri için 25°C'lik ultrasonik banyoya alındı. Öncelikle DMF ile çözündürülmüş PEAMA kopolimeri bir balona alındı ve üzerine 0,25 mL Trietilamin (TEA) katalizörü eklendi sonrasında bu balona DMF ile çözündürülmüş Pregabalin ilaç etken maddesi eklendi ve balon içerisine balık atıldı. Reaksiyonun inert ortam koşullarında gerçekleşmesi için reaksiyon kabından 5 kere azot gazı geçirildi. Ardından reaksiyon kabı, sıcaklığı 60°C'ye ayarlanmış yağ banyosuna yerleştirildi reaksiyonun 72 saat boyunca devam ettirilmesi sağlandı. 72 saatin sonunda PEAMA kopolimerine Pregabalin ilaç etken maddesi bağlandı ve PEAMA-PRG I K polimer-ilaç taşıma sistemi elde edildi. Reaksiyon kabından DMF çözeltisini uçurmak

için reaksiyon kabı sıcaklığı 120°C'ye ayarlanmış evaporatöre alındı. DMF çözeltisi ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra PEAMA-PRG I K polimer-ilâç taşıma sisteminin kuruması için 80°C'ye ayarlı vakumlu etüvde 3 gün bekletildi. Kurumanın ardından FT-IR/ATR spektroskopik analizi yapıldı.

3.4 Stabilite ve Aktivite Analizleri Çözeltilerinin Hazırlanması

Pregabalin ilâç etken maddesi, Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimeri, Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin I, Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin I K, Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin II, Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin II K kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin stabilite ve aktiviteleri farklı pH koşullarında ve %0,9 NaCl İzotonik, %5 Dekstroz ve PBS olmak üzere yapay vücut sıvılarında incelenmiştir. Bu ortam koşullarındaki çözeltiler, belirli bir miktarda tartılıp %5'lik DMSO kullanılarak ultrasonic banyoda çözündürülüp pH ortamında saf su ve yapay vücut sıvıları ile 10 ve 50 mL hacme tamamlanıp hazırlanmıştır. Stabilite analizleri Zetasizer cihazı ile, aktivite analizleri ise UV/VIS cihazı ile yapılmış olup çözeltilerin tamamı 37 °C vücut sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Tablo 3.2'de çözeltilerin konsantrasyonları verilmiştir.

Tablo 3.2 Stabilite ve aktivite analizi için hazırlanan çözeltilerin konsantrasyonları (mg.mL⁻¹)

Madde	pH	%0,9 İzotonik	%5 Dekstroz	PBS
PRG	0,36	0,10	0,10	0,10
PEAMA	0,33	0,10	0,10	0,10
PEAMA-PRG I	0,32	0,10	0,10	0,10
PEAMA-PRG I K	0,13	0,10	0,10	0,10
PEAMA-PRG II	0,14	0,10	0,10	0,10
PEAMA-PRG II K	0,17	0,10	0,10	0,10

Pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri ve sentezlenen PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II, PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin FT-IR/ATR, ^1H NMR yapısal analizleri, farklı pH ve yapay vücut sıvıları ortamlarındaki aktivite ve stabilite karakterizasyonları incelendi.

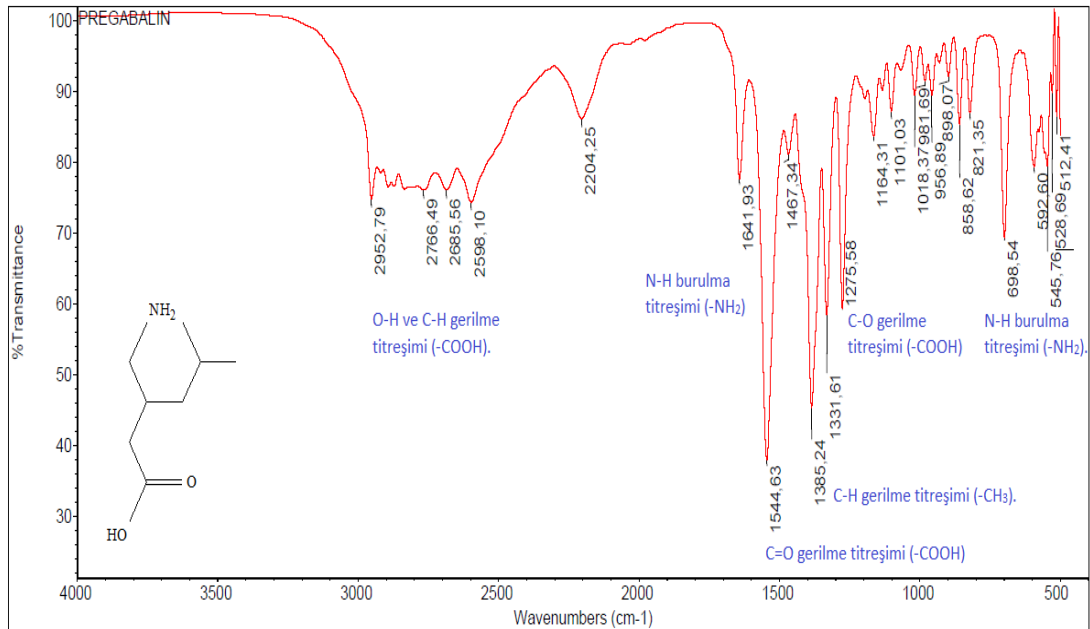
4.1 Pregabalin İlaç Etken Maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemlerinin Yapısal Analizi

4.1.1 Pregabalin İlaç Etken Maddesinin Yapısal Analizi

Pregabalin ilaç etken maddesinin yapısal analizi FT-IR/ATR, ^1H NMR spektroskopisi ile gerçekleştirilmiştir.

4.1.1.1 Pregabalin İlaç Etken Maddesinin FT-IR Spektroskopik Analizi

Pregabalin ilaç etken maddesinin FT-IR spektrumu Şekil 4.1’de verilmiştir.

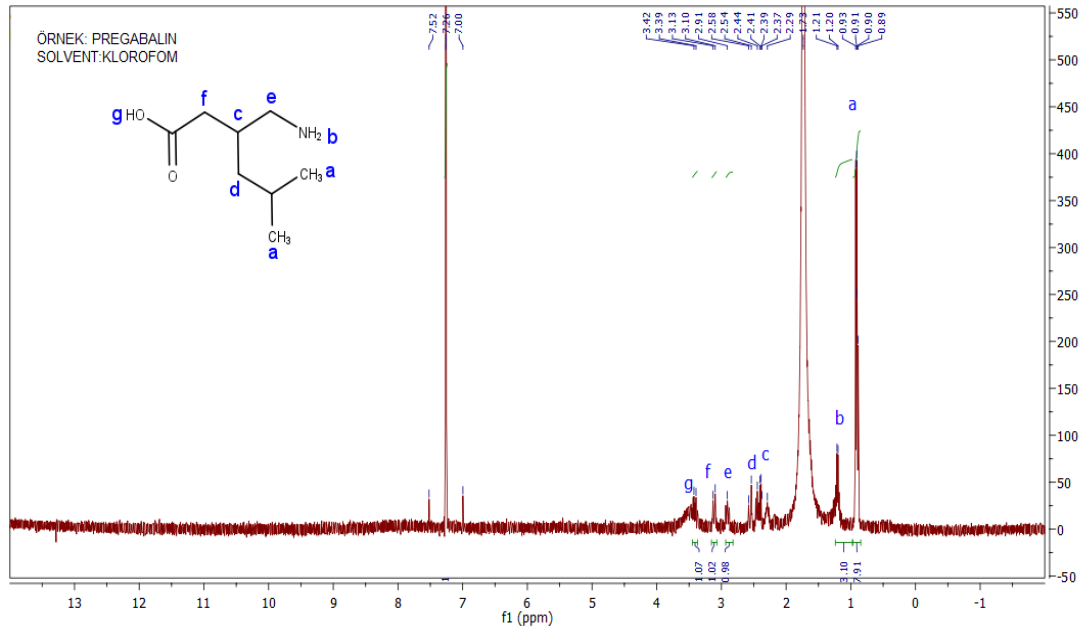


Şekil 4.1 Pregabalin ilaç etken maddesinin FT-IR/ATR spektrumu

Pregabalin İlaç Etken Maddesinin FT-IR/ATR spektrumuna göre; $\nu = 2952,79$ ve $2598,10 \text{ cm}^{-1}$ O-H ve C-H gerilme titreşimi (-COOH), $1641,93 \text{ cm}^{-1}$ N-H burulma titreşimi (-NH₂), $1544,63 \text{ cm}^{-1}$ C=O gerilme titreşimi (-COOH), $1385,24$ ve $331,61 \text{ cm}^{-1}$ C-H gerilme titreşimi (-CH₃), $1275,58 \text{ cm}^{-1}$ C-O gerilme titreşimi (-COOH), $698,54 \text{ cm}^{-1}$ N-H burulma titreşimi (-NH₂)’den ileri gelmektedir.

4.1.1.2 Pregabalin İlaç Etken Maddesinin ¹H NMR Spektroskopik Analizi

Pregabalin ilaç etken maddesinin ¹H NMR Spektrosktrumu Şekil 4.2’de verilmiştir.



Şekil 4.2 Pregabalin ilaç etken maddesinin ¹H NMR spektrumu

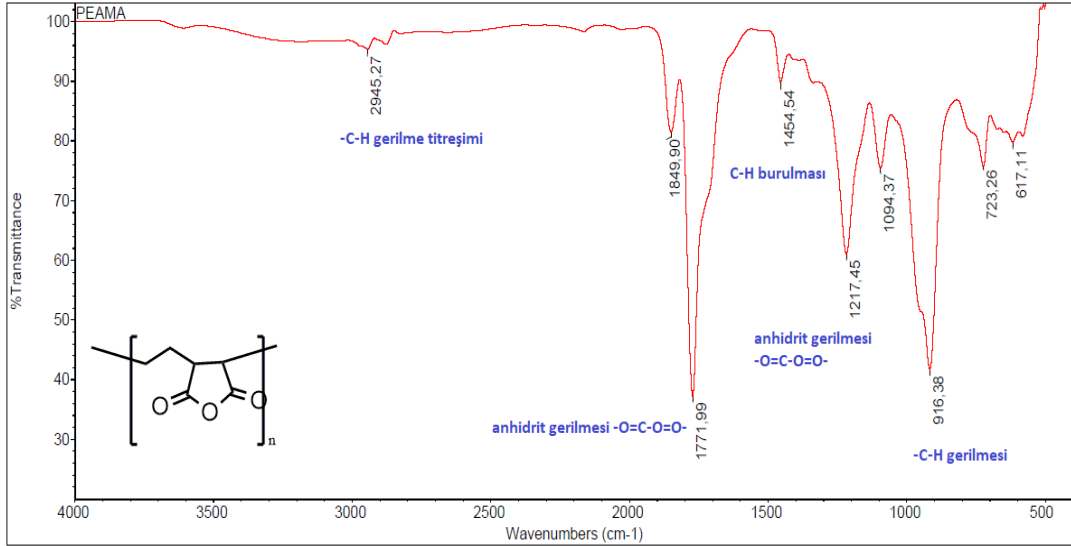
Pregabalin’ın ¹H NMR Spektrosktrumuna göre; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) spektrumunda; 0.91 ppm (a)(3H,-CH₃), 1.21 ppm (b)(2H,-NH₂), 2.40 ppm (c)(1H,-CH), 2.56 ppm (d)(2H,-CH₂), 2.91 ppm (e)(2H,-CH₂), (f) 3.11 ppm (2H,-CH₂), 3.41 ppm (g) (1H,-OH)’dir. Ayrıca 1.73 ppm H₂O ve 2.26 ppm CDCl₃’dan ileri gelen piklerdir.

4.1.2 Poli(Etilen-Alt-Maelik-Anhdirit) Kopolimerinin Yapısal Analizi

Poli(Etilen-Alt-Maelik-Anhdirit) kopolimerinin yapısal analizi FT-IR/ATR, ¹H NMR spektroskopisi ile, farklı pH ve vücut sıvılarındaki aktivite ve stabilite karakterizasyonları ise UV/VIS ve Zeta Sizer cihazlarında gerçekleştirilmiştir.

4.1.2.1 Poli(Etilen-Alt-Maelik-Anhdirit) Kopolimerinin FT-IR/ATR Spektroskopik Analizi

Poli(etilen-alt-maleik-anhdirit) kopolimerinin FT-IR/ATR spektrumu Şekil 4.3’de verilmiştir.

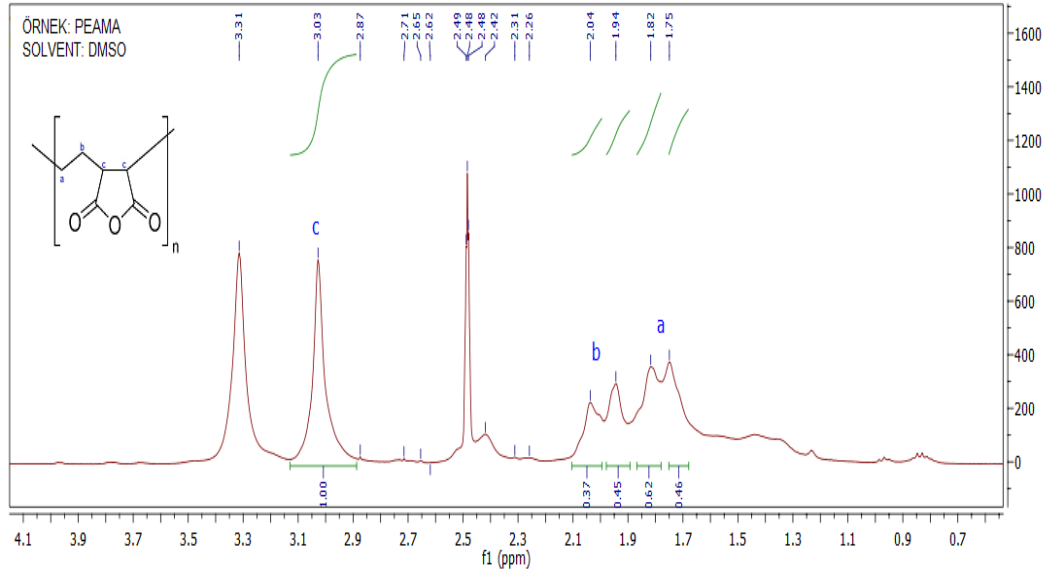


Şekil 4.3 PEAMA kopolimerinin FT-IR/ATR spektrumu

Poli(etilen-alt-maleik-anhdirit) kopolimerinin spektrumuna göre, $\nu = 2945,27 \text{ cm}^{-1}$ C-H gerilme titreşimi ($-\text{CH}_3$), $1849,90$ ve $1771,90 \text{ cm}^{-1}$ anhidrit gerilmesi ($-\text{O}=\text{C}-\text{O}=\text{O}$), $1454,54$ C-H burulması ($-\text{CH}_3$), $1217,45$ anhidrit gerilmesi ($\text{R}-\text{O}=\text{C}-\text{O}=\text{O}$), $1094,37$ anhidrit burulması ($\text{R}-\text{O}=\text{C}-\text{O}=\text{O}$) $916,38 \text{ cm}^{-1}$ C-H gerilmesi ($-\text{CH}_3$)’ten ileri gelmektedir.

4.1.2.2 Poli(etilen-alt-maleik-anhdirit) Kopolimerinin ¹H NMR Spektroskopik Analizi

Poli(etilen-alt-maleik-anhdirit) kopolimerinin ¹H NMR Spektrumu Şekil 4.4’te verilmiştir.



Şekil 4.4 PEAMA kopolimerinin ^1H NMR spektrumu

PEAMA Kopolimerinin ^1H -NMR (400 MHz, DMSO) spektrumuna göre; 1.75 ppm (a) (2H,-CH₂), 2.04 ppm (b) (2H,-CH₂), 3.03 ppm (c) (1H,-CH)(1H,-CH)'nden ileri gelmektedir. Ayrıca 3.31 ppm H₂O, 2.49 ppm DMSO'dan ileri gelen piklerdir.

PEAMA Kopolimerinin tekrar eden polimer zincirinin birim molekül ağırlığı M_0 126.11 g.mol⁻¹ ve ortalama molekül ağırlığı M_w ise 100,000 g.mol⁻¹'dir. Buna göre ağırlıkça ortalama polimerizasyon derecesi DP_w Eşitlik 4.1'deki gibidir.

$$DP_w = \frac{\overline{M}_w}{M_0} = \frac{100,000}{126.11} = 792.96 \quad (4.1)$$

4.1.3 (1:1) Oranda Sentezlenmiş Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin

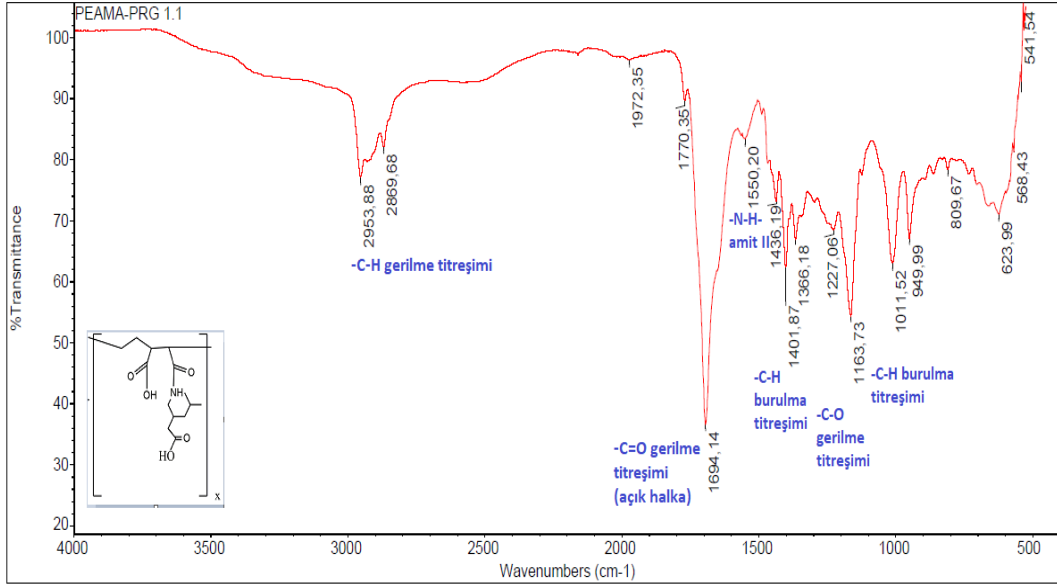
Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin (PEAMA-PRG I) Yapısal Analizi

PEAMA-PRG I Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin yapısal analizi FT-IR/ATR, ^1H NMR spektroskopisi ile gerçekleştirilmiştir.

4.1.3.1 (1:1) Oranda Sentezlenmiş Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin

Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin (PEAMA-PRG I) FT-IR/ATR Spektroskopik Analizi

PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR spektrumu Şekil 4.5'te verilmiştir.

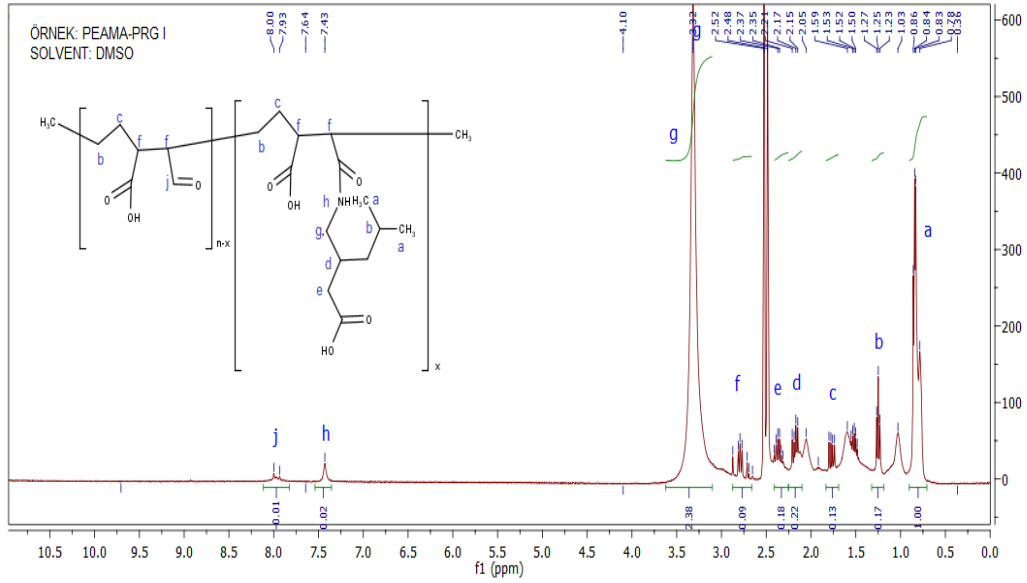


Şekil 4.5 PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu

PEAMA-PRG I Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin spektrumuna göre, $\nu = 2953,88$ ve $2869,68 \text{ cm}^{-1}$ -C-H gerilme titreşimi (R-CH_3), $1770,35$ ve $1694,14 \text{ cm}^{-1}$ -C=O gerilme titreşimi (açık halka), $1550,20 \text{ cm}^{-1}$ -N-H amit II burulma titreşimi (sekonder Amit), 1436 ile $1366,18 \text{ cm}^{-1}$ -C-H burulma titreşimi ($-\text{CH}_3$), $1277,06 \text{ cm}^{-1}$ C-O gerilme titreşimi (-C-O-C), $1163,77$ ve $1011,52 \text{ cm}^{-1}$ -C-H burulma titreşimi ($-\text{CH}_3$)’nden ileri gelmektedir. Bu spektrumda amit pikinin varlığının gözlemlenmesi, PEAMA-PRG I polimer-ilaç taşıma sisteminin başarıyla sentezlendiğini göstermektedir.

4.1.3.2 (1:1) Oranda Sentezlenmiş Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin ^1H NMR Spektroskopik Analizi

(1:1) Oranda Sentezlenmiş Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin ^1H NMR Spektrumu Şekil 4.6’da verilmiştir.



Şekil 4.6 PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin ^1H NMR spektrumu

PEAMA-PRG I Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin ^1H -NMR Spektrumuna göre (400 MHz, DMSO) δ :0.84 ppm (a) (3H,-CH₃), 1.25 ppm (b) (1H,-CH), 1.77 ppm (c) (2H, -CH₂), 2.18 ppm (d) (1H,-CH), 2.40 ppm (e) (2H,-CH₂-), 2.79 ppm (f) (1H,-CH), 3.32 ppm (g) (2H,-CH₂-), 7.43 ppm (h) (1H,-NH-), 7.97 ppm (j) (1H,-CH=O)’nden ileri gelmektedir.

Şekil 4.6’da verilen PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin ^1H -NMR spektrumundaki, (h) ve (f) ile işaretli protonların integral alanları üzerinden yola çıkarak Pregabalin ilaç etken maddesinin PEAMA polimerine bağlanma miktarı Eşitlik 4.2 ‘de %41.37 olarak hesaplanmıştır. Her 100 tekrar eden birime 44.44 adet ilaç molekülü bağlanmıştır.

$$f = 0.09 \text{ (2H)}, 0.09/2 = 0.045 \text{ (1H)} \text{ ve } h = 0.02 \text{ (1H)}$$

$$\% \text{Bağlanma Miktarı} = \frac{0.02}{0.045} \times 100 = 44.44 \quad (4.2)$$

Tekrar eden polimer zincirinin birim molekül ağırlığı 126.11 g.mol⁻¹ ve ilaç bağlı tekrar eden zincirin birim molekül ağırlığı ise 285.34 g.mol⁻¹ olduğuna göre tekrar eden polimer zincirinin molekül ağırlığı M_1 Eşitlik 4.3’te 191.98 g.mol⁻¹ olarak hesaplanmıştır.

$$M_1 = \frac{(44.44 \times 285.34) + (55.55 \times 126.11)}{100} = 196.86 \text{ g.mol}^{-1} \quad (4.3)$$

Kopolimer-ilaç sentezi sonucunda polimer zincirinde yalnızca maleik anhidrit halkasının açılması gerçekleştiği için polimerizasyon derecesi DP_w değişiklik göstermez. Bunun

sonucunda ortalama molekül ağırlığı $\overline{M}_w$ Eşitlik 4.4'te 156,102.11 g.mol⁻¹ olarak hesaplanmıştır.

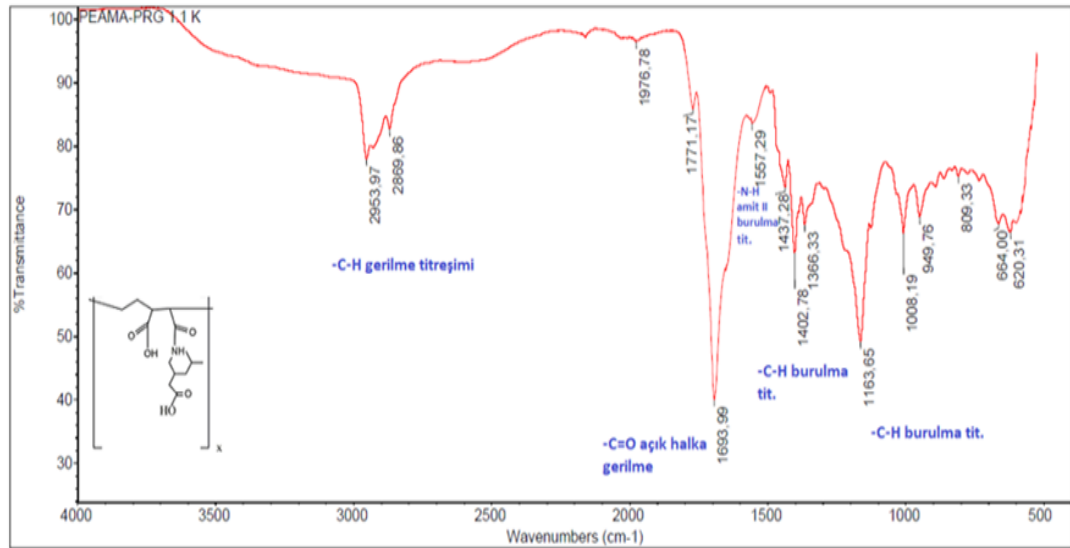
$$\overline{M}_w = DP_w \times M_1 = 792.96 \times 196.86 = 156,102.11 \text{ g.mol}^{-1} \quad (4.4)$$

4.1.4 (1:1) Oranda ve Katalizörlü Ortamda Sentezlenmiş Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin (PEAMA-PRG I K) Yapısal Analizi

PEAMA-PRG I K kolimer-ilaç taşıma sisteminin yapısal analizi FT-IR/ATR, ¹H NMR spektroskopisi ile gerçekleştirilmiştir.

4.1.4.1 (1:1) Oranda ve Katalizörlü Ortamda Sentezlenmiş Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin FT-IR/ATR Spektroskopik Analizi

PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR spektrumu Şekil 4.7'de verilmiştir.



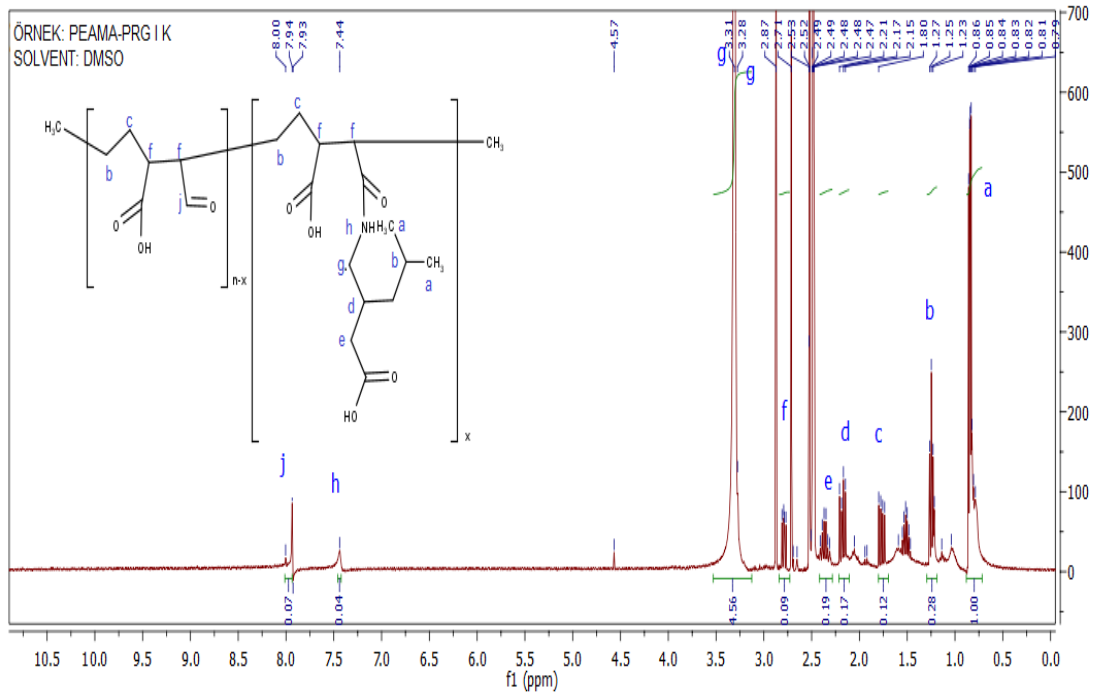
Şekil 4.7 PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu

PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin spektrumuna göre, $\nu = 2953,97$ ve $2869,86 \text{ cm}^{-1}$ -C-H gerilme titreşimi ($-\text{CH}_3$), $1771,17$ ve $1693,28 \text{ cm}^{-1}$ -C=O gerilme titreşimi (açık halka), $1557,29 \text{ cm}^{-1}$ -N-H amit II burulma titreşimi (sekonder Amit), $1437,28$ ile $1366,33 \text{ cm}^{-1}$ -C-H burulma titreşimi ($-\text{CH}_3$), $1163,65$ ve $1008,19 \text{ cm}^{-1}$ -C-H burulma titreşimi ($-\text{CH}_3$)'nden ileri gelmektedir. Bu spektrumda amit pikinin varlığının

gözlemlenmesi, PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin başarıyla sentezlendiğini göstermektedir.

4.1.4.2 (1:1) Oranda ve Katalizörlü Ortamda Sentezlenmiş Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin ^1H NMR Spektroskopik Analizi

(1:1) Oranda ve katalizörlü ortamda sentezlenmiş Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sisteminin ^1H NMR spektrumu Şekil 4.8’de verilmiştir.



Şekil 4.8 PEAMA-PRG I K kopolimer ilaç sisteminin ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR (400 MHz, DMSO): δ 0.86 ppm (a) (3H,-CH₃), 1.24 ppm (b) (1H,-CH), 1.77 ppm (c) (2H, -CH₂), 2.18 ppm (d) (1H,-CH), 2.44 ppm (e) (2H,-CH₂-), 2.79ppm (f) (1H,-CH), 3.30 ppm (g) (2H,-CH₂-), 7.44 ppm (h) (1H,-NH-), 7.97 ppm (j) (1H,-CH=O).

(h) ve (f) ile işaretli protonların integral alanları üzerinden yola çıkarak Pregabalin ilaç etken maddesinin PEAMA polimerine bağlanma miktarı Eşitlik 4.5’te %88.89 olarak bulunmuştur. Her 100 tekrar eden birime 88.89 adet ilaç molekülü bağlanmıştır.

$$f = 0.09 \text{ (2H)}, 0.09/2=0.045 \text{ (1H) ve } h = 0.04 \text{ (1H)}$$

$$\% \text{Bağlanma Miktarı} = \frac{0.04}{0.045} \times 100 = 88.89 \quad (4.5)$$

Tekrar eden polimer zincirinin birim molekül ağırlığı $126.11 \text{ g.mol}^{-1}$ ve ilaç bağlı tekrar eden zincirin birim molekül ağırlığı ise $285.34 \text{ g.mol}^{-1}$ olduğuna göre tekrar eden polimer zincirinin molekül ağırlığı M_2 Eşitlik 4.6'da $267.65 \text{ g.mol}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır.

$$M_2 = \frac{(88.89 \times 285.34) + (11.11 \times 126.11)}{100} = 267.65 \text{ g.mol}^{-1} \quad (4.6)$$

Kopolimer-ilaç sentezi sonucunda polimer zincirinde yalnızca maleik anhidrit halkasının açılması gerçekleştiği için polimerizasyon derecesi DP_w değişiklik göstermez. Bunun sonucunda ortalama molekül ağırlığı $\overline{M}_w$ Eşitlik 4.7'de $202,831.24 \text{ g.mol}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır.

$$\overline{M}_w = DP_w \times M_2 = 792.96 \times 267.65 = 212,235.74 \text{ g.mol}^{-1} \quad (4.7)$$

4.1.5 (1:2) Oranda Sentezlenmiş Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin

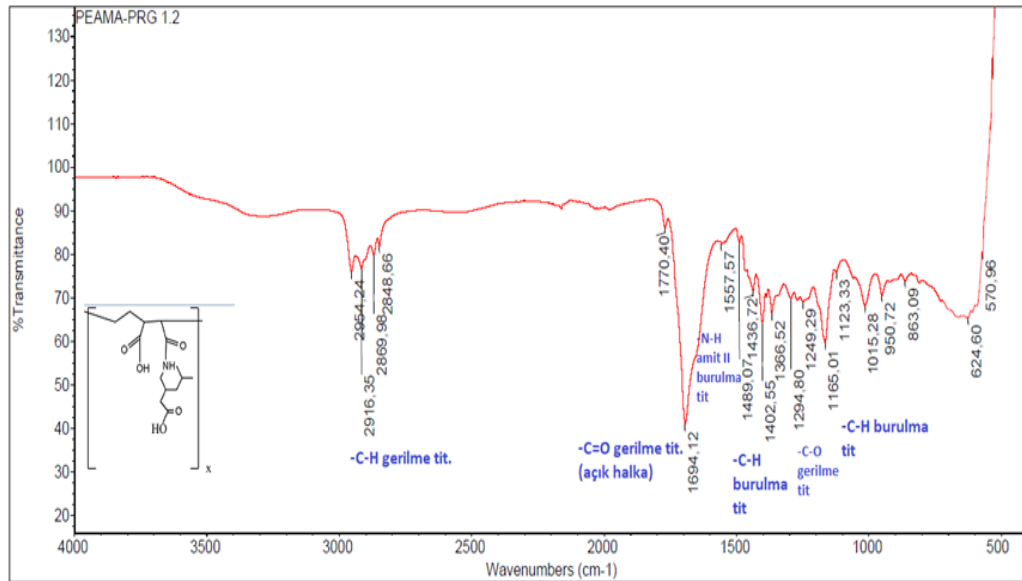
Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin (PEAMA-PRG II) Yapısal Analizi

PEAMA-PRG II kolimer-ilaç taşıma sisteminin yapısal analizi FT-IR/ATR, ^1H NMR spektroskopisi ile gerçekleştirilmiştir.

4.1.5.1 (1:2) Oranda Sentezlenmiş Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin

Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin FT-IR Spektroskopik Analizi

PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu Şekil 4.9'da verilmiştir.

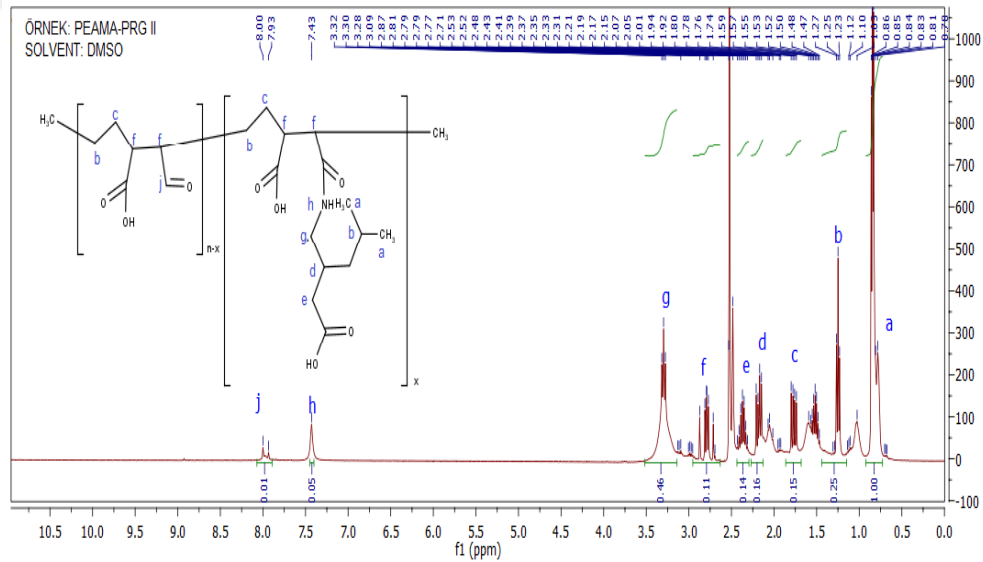


Şekil 4.9 PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu

PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin spektrumuna göre $\nu = 2954,24$ ve $2848,66 \text{ cm}^{-1}$ -C-H gerilme titreşimi ($-\text{CH}_3$), $1770,40$ ve $1694,12 \text{ cm}^{-1}$ -C=O gerilme titreşimi (açık halka), $1557,57 \text{ cm}^{-1}$ -N-H amit II burulma titreşimi (sekonder Amit), $1489,07$ ile $1366,52 \text{ cm}^{-1}$ -C-H burulma titreşimi ($-\text{CH}_3$), $1294,80$ ve $1249,29 \text{ cm}^{-1}$ C-O gerilme titreşimi (-C-O-C), $1165,01$ ve $1015,28 \text{ cm}^{-1}$ -C-H burulma titreşimi ($-\text{CH}_3$)'nden ileri gelmektedir. Bu spektrumda amit pikinin varlığının gözlemlenmesi, PEAMA-PRG II polimer-ilaç taşıma sisteminin başarıyla sentezlendiğini göstermektedir.

4.1.5.2 (1:2) Oranda Sentezlenmiş Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin ^1H NMR Spektroskopik Analizi

(1:2) Oranda sentezlenmiş Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sisteminin ^1H NMR spektrumu Şekil 4.10'da verilmiştir.



Şekil 4.10 PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR (400 MHz, DMSO): δ 0.83 ppm (a) (3H, $-\text{CH}_3$), 1.27 ppm (b) (1H, $-\text{CH}$), 1.77 ppm (c) (2H, $-\text{CH}_2$), 2.18 ppm (d) (1H, $-\text{CH}$), 2.37 ppm (e) (2H, $-\text{CH}_2$), 2.80 ppm (f) (1H, $-\text{CH}$), 3.20 ppm (g) (2H, $-\text{CH}_2$), 7.43 ppm (h) (1H, $-\text{NH}$), 7.97 ppm (j) (1H, $-\text{CH}=\text{O}$).

(h) ve (f) ile işaretli protonların integral alanları üzerinden yola çıkarak Pregabalin ilaç etken maddesinin PEAMA polimerine bağlanma miktarı Eşitlik 4.8'de %90.90 olarak bulunmuştur. Her 100 tekrar eden birime 90.90 adet ilaç molekülü bağlanmıştır.

$$f = 0.11 (2\text{H}), 0.11/2 = 0.055 (1\text{H}) \text{ ve } h = 0.050 (1\text{H})$$

$$\% \text{Bağlanma Miktarı} = \frac{0.050}{0.055} \times 100 = 90.90 \quad (4.8)$$

Tekrar eden polimer zincirinin birim molekül ağırlığı 126.11 g.mol⁻¹ ve ilaç bağlı tekrar eden zincirin birim molekül ağırlığı ise 285.34 g.mol⁻¹ olduğuna göre tekrar eden polimer zincirinin molekül ağırlığı M₃ Eşitlik 4.9'da 270.84 g.mol⁻¹ olarak hesaplanmıştır.

$$M_3 = \frac{(90.90 \times 285.34) + (9.09 \times 126.11)}{100} = 270.84 \text{ g.mol}^{-1} \quad (4.9)$$

Kopolimer-ilac sentezi sonucunda polimer zincirinde yalnızca maleik anhidrit halkasının açılması gerçekleştiği için polimerizasyon derecesi DP_w değişiklik göstermez. Bunun sonucunda ortalama molekül ağırlığı $\overline{M}_w$ Eşitlik 4.10'da 202,831.24 g.mol⁻¹ olarak hesaplanmıştır.

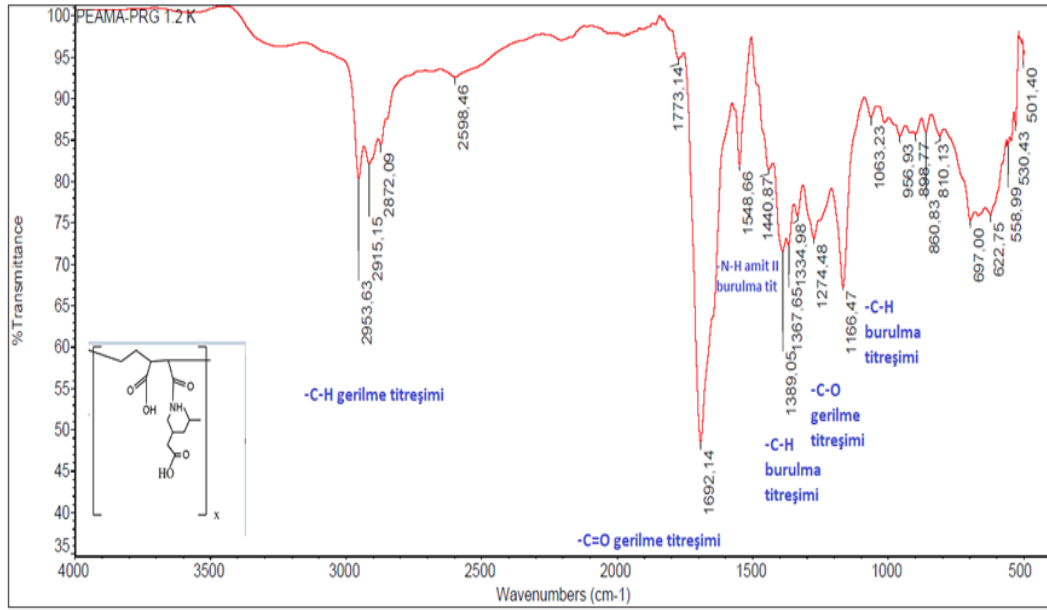
$$\overline{M}_w = DP_w \times M_3 = 792.96 \times 270.84 = 214,765.29 \text{ g.mol}^{-1} \quad (4.10)$$

4.1.6 (1:2) Oranda ve Katalizörlü Ortamda Sentezlenmiş Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin (PEAMA-PRG II K) Yapısal Analizi

PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin yapısal analizi FT-IR/ATR, ¹H NMR spektroskopisi ile gerçekleştirilmiştir.

4.1.6.1 (1:2) Oranda ve Katalizörlü Ortamda Sentezlenmiş Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin FT-IR/ATR Spektroskopik Analizi

PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin FT-IR/ATR spektrumu Şekil 4.11'de verilmiştir.

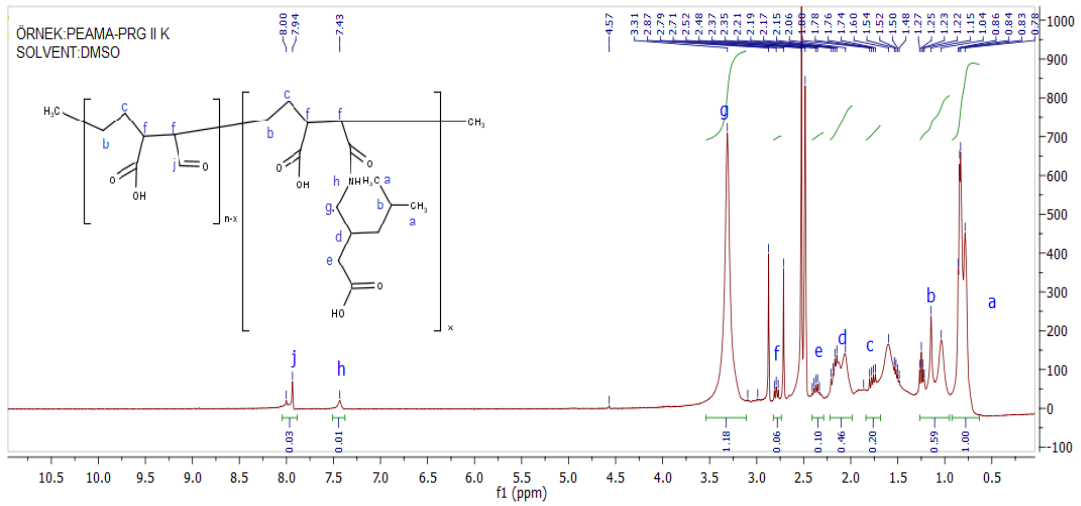


Şekil 4.11 PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin FT-IR/ATR spektrumu

PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin spektrumuna göre $\nu = 2953,63$ ve $2872,09 \text{ cm}^{-1}$ -C-H gerilme titreşimi ($-\text{CH}_3$), $1773,14$ ve $1692,14 \text{ cm}^{-1}$ -C=O gerilme titreşimi (açık halka), $1548,66 \text{ cm}^{-1}$ -N-H amit II burulma titreşimi (sekonder Amit), $1440,87$ ile $1367,47 \text{ cm}^{-1}$ -C-H burulma titreşimi ($-\text{CH}_3$), $1274,48 \text{ cm}^{-1}$ C-O gerilme titreşimi ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}$), $1166,47$ ve $1063,23 \text{ cm}^{-1}$ -C-H burulma titreşimi ($-\text{CH}_3$) 'nden ileri gelmektedir. Bu spektrumda amit pikinin varlığının gözlemlenmesi, PEAMA-PRG II K polimer-ilaç taşıma sisteminin başarıyla sentezlendiğini göstermektedir.

4.1.6.2 (1:1) Oranda ve Katalizörlü Ortamda Sentezlenmiş Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-Pregabalin Polimer-İlaç Taşıma Sisteminin ^1H NMR Spektroskopik Analizi

(1:2) Oranda ve katalizörlü ortamda sentezlenmiş Poli(etilen-alt-maleik anhidrit)-pregabalin kopolimer-ilaç taşıma sisteminin ^1H NMR spektrumu Şekil 4.12'de verilmiştir.



Şekil 4.12 PEAMA-pregabalin II K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 0.83 ppm (a) (3H,-CH₃), 1.18 ppm (b) (1H,-CH), 1.77 ppm (c) (2H,-CH₂), 2.15 ppm (d) (1H,-CH), 2.37 ppm (e) (2H,-CH₂), 2.79 ppm (f) (1H,-CH), 3.31 ppm (g) (2H,-CH₂-), 7.43 ppm (h) (1H,-NH-), 7.97 ppm (j) (1H,-CH=O).

(h) ve (f) ile işaretli protonların integral alanları üzerinden yola çıkarak Pregabalin ilaç etken maddesinin PEAMA polimerine bağlanma miktarı Eşitlik 4.11’de %33.33 olarak bulunmuştur. Her 100 tekrar eden birime 33.33 adet ilaç molekülü bağlanmıştır.

$$f = 0.06 \text{ (2H)}, 0.06/2 = 0.03 \text{ (1H)} \text{ ve } h = 0.01 \text{ (1H)}$$

$$\% \text{Bağlanma Miktarı} = \frac{0.01}{0.03} \times 100 = 33.33 \quad (4.11)$$

Tekrar eden polimer zincirinin birim molekül ağırlığı 126.11 g.mol⁻¹ ve ilaç bağlı tekrar eden zincirin birim molekül ağırlığı ise 285.34 g.mol⁻¹ olduğuna göre tekrar eden polimer zincirinin molekül ağırlığı M_4 Eşitlik 4.12’de 178.24 g.mol⁻¹ olarak hesaplanmıştır.

$$M_4 = \frac{(33.33 \times 285.34) + (66.67 \times 126.11)}{100} = 178.24 \text{ g.mol}^{-1} \quad (4.12)$$

Kopolimer-ilaç sentezi sonucunda polimer zincirinde yalnızca maleik anhidrit halkasının açılması gerçekleştiği için polimerizasyon derecesi DP_w değişiklik göstermez. Bunun sonucunda ortalama molekül ağırlığı $\overline{M}_w$ Eşitlik 4.13’te 141,416.49 g.mol⁻¹ olarak hesaplanmıştır.

$$\overline{M}_w = DP_w \times M_3 = 792.96 \times 178.34 = 141,416.49 \text{ g.mol}^{-1} \quad (4.13)$$

4.2 PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemlerinin Bağlanma Miktarları ve Molekül Ağırlıklarının Karşılaştırılması

¹HNMR yapısal analizi grafiklerine göre, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemleri'nin polimer zincirine bağlanma miktarları ve ortalama molekül ağırlıkları $\overline{M}_w$ hesaplanmıştır ve Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1 PEAMA, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin bağlanma miktarları ve ortalama molekül ağırlıkları

Madde	%Bağlanma Miktarı	$\overline{M}_w$ (g.mol ⁻¹)
PEAMA	-	100,000
PEAMA-PRG I	44.44	156,102.11
PEAMA-PRG I K	88.89	212,235.74
PEAMA-PRG II	90.90	214,765.29
PEAMA-PRG II K	33.33	141,416.49

Tablo 4.1'deki sonuçlara göre; PEAMA-PRG I, PEAMA kopolimerine %44.44 oranda bağlanmış olup ortalama molekül ağırlığı $\overline{M}_w$ 156,102.11 g.mol⁻¹, PEAMA-PRG I K, PEAMA kopolimerine %88.89 oranda bağlanmış olup ortalama molekül ağırlığı $\overline{M}_w$ 212,235.74 g.mol⁻¹, PEAMA-PRG II, PEAMA kopolimerine %90.90 oranda bağlanmış olup ortalama molekül ağırlığı $\overline{M}_w$ 214,765.29 g.mol⁻¹, PEAMA-PRG II K, PEAMA kopolimerine %33.33 oranda bağlanmış olup ortalama molekül ağırlığı $\overline{M}_w$ 141,416.49 g.mol⁻¹'dir. PEAMA-PRG II maddesi, %90.90 oranında polimer zincirine en çok bağlanan polimer-ilaç taşıma sistemi olurken, polimer zincirine en az bağlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemi %33.33 bağlanma ile PEAMA-PRG II K olmuştur.

4.3 Pregabalin İlaç Etken Maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemlerinin Farklı pH Koşullarındaki Stabilitelerinin İncelenmesi

pH çözeltileri, Pregabalin İlaç Etken Maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemlerinden sırasıyla 18, 16,5 , 16, 6.5, 7, 8,5 mg tartılıp üzerine 2,5 mL %5'lik DMSO eklenip ultrasonik banyoda çözünmesi sağlandıktan sonar 50 mL hacme saf su ile tamamlanmıştır. pH 2 ile pH 11 aralıklarındaki polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyel değişimleri zetasizer cihazında incelenmiştir. Çalışmalar vücut sıcaklığında gerçekleştirilmiş olup farklı pH ortamları çeşitli konsantrasyonlardaki NaOH ve HCl çözeltileri ile sağlanmıştır.

4.3.1 Farklı pH Ortamlarının Polidispersite Üzerine Etkisi

Polidispersite analizi, Zetasizer cihazı kullanılarak yapılmıştır. Bu analiz vücut sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Tablo 4.2'de Pregabalin, PEAMA, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II, PEAMA-PRG II K Maddelerinin farklı pH ortamlarındaki polidispersite değerleri verilmiştir.

Tablo 4.2 Farklı pH koşullarının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin polidispersiteleri üzerindeki etkisi

pH	PRG	PEAMA	PEAMA-PRG I	PEAMA-PRG I K	PEAMA-PRG II	PEAMA-PRG II K
2	0.312	0.405	0.188	0.340	0.188	0.364
3	0.744	0.485	0.267	0.254	0.267	0.457
4	0.716	0.341	0.379	0.285	0.379	0.480
5	0.757	0.321	0.333	0.294	0.333	0.522
6	0.638	0.564	0.322	0.309	0.322	0.512
7	0.510	0.429	0.398	0.313	0.398	0.416
8	0.623	0.583	0.474	0.316	0.474	0.438
9	0.547	0.612	0.456	0.832	0.456	0.436
10	0.568	0.664	0.437	0.361	0.437	0.428
11	0.591	0.595	0.452	0.383	0.452	0.429

Pregabalin ilaç etken maddesinin polidispersite davranışları pH=2 ile pH=11 aralığında incelenmiştir. Bu aralıkta polidispersite değerleri 0.312 ile 0.757 aralığında değişmiş olup bu aralıkta monodisperstir. Asidik ortam koşullarından, bazik ortam koşullarına gidildikçe polidispersite değerinde azalma gözlemlenmiştir.

PEAMA kopolimerinin polidispersite değerleri pH=2 ile pH=11 aralığında 0.321 ile 0.664 aralığında değişmiş olup bu aralıkta monodisperstir. Asidik ortam koşullarından, bazik ortam koşullarına gidildikçe polidispersite değerlerinde de artış gözlemlenmiştir.

PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri pH= ile pH=11 aralığında 0.188 ile 0.474 aralığında değişmiş olup bu aralıkta monodisperstir. Artan pH ile polidispersite değerinde de artış gözlemlenmiştir.

PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri pH=2 ile pH=11 aralığında 0.254 ile 0.832 aralığında değişmiş olup bu aralıkta monodisperstir. Artan pH ile polidispersite değerinde de artış gözlemlenmiştir.

PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri pH=2 ile pH=11 aralığında 0.188 ile 0.474 aralığında değişmiş olup bu aralıkta monodisperstir. Artan pH ile polidispersite değerinde de artış gözlemlenmiştir.

PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersite değerleri pH=2 ile pH=11 aralığında 0.364 ile 0.522 aralığında değişmiş olup bu aralıkta monodisperstir. pH=5'e kadar polidispersite değerlerinde artış gözlemlenmiş olup ve bu noktadan sonra azalmaktadır.

4.3.2 Farklı pH Ortamlarının Parçacık Boyutu Üzerine Etkisi

Parçacık boyutu analizi, Zetasizer cihazı kullanılarak yapılmıştır. Bu analiz vücut sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Tablo 4.2'de Pregabalin, PEAMA, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II, PEAMA-PRG II K maddelerinin farklı pH ortamlarındaki polidispersite değerleri verilmiştir.

Tablo 4.3'te Pregabalin, PEAMA, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II, PEAMA-PRG II K maddelerinin farklı pH ortamlarındaki partikül boyutu değerleri verilmiştir.

Tablo 4.3 Farklı pH koşullarının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin parçacık boyutları üzerindeki etkisi

pH	PRG	PEAMA	PEAMA-PRG I	PEAMA-PRG I K	PEAMA-PRG II	PEAMA-PRG II K
2	1691.3	302.0	193.2	279.7	141.9	349.6
3	1459.6	290.7	240.5	250.4	158.8	558.1
4	1697.9	252.9	387.9	261.2	167.5	506.7
5	1880.2	224.7	233.3	268.1	169.8	518.3
6	1556.3	330.4	377.9	325.9	179.2	503.6
7	470.3	318.3	633.9	342.5	251.2	565.5
8	586.3	338.1	862.0	356.5	481.5	511.2

Tablo 4.3 Farklı pH koşullarının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin parçacık boyutları üzerindeki etkisi (devamı)

pH	PRG	PEAMA	PEAMA-PRG I	PEAMA-PRG I K	PEAMA-PRG II	PEAMA-PRG II K
9	647.5	385.0	864.4	577.8	577.4	480.2
10	682.5	440.2	833.3	349.7	582.2	514.8
11	700.3	359.1	855.1	450.2	395.1	535.7

PRG ilaç etken maddesi pH=2 ve 11 aralığında maksimum parçacık boyutunu pH=5'te (1880.2 nm), minimum parçacık boyutunu ise pH 7'de (470.3) göstermiştir. Bazık ortam koşullarında daha küçük parçacık boyutuna sahiptir.

PEAMA kopolimeri pH=2 ve 11 aralığındaki tüm ortamlarda parçacık boyutu 500 nm'nin altındadır. Maksimum parçacık boyutunu pH=10'da (440.2 nm), minimum parçacık boyutunu ise pH=5'te (224.7 nm)'de göstermiştir. Asidik ortam koşullarından bazık ortam koşullarına gidildikçe parçacık boyutunda artış gözlemlenmiştir.

PEAMA-PRG I kopolimer ilaç taşıma sistemi pH=2 ve 11 aralığında maksimum parçacık boyutunu pH=9'da (864.4 nm), minimum parçacık boyutunu ise pH=2'de (193.2 nm) göstermiştir. Asidik ortam koşullarından bazık ortam koşullarına gidildikçe parçacık boyutunda artış gözlemlenmiştir.

PEAMA-PRG I K kopolimer ilaç taşıma sistemi pH=2 ve 11 aralığında maksimum parçacık boyutunu pH=9'da (1880.2 nm), minimum parçacık boyutunu ise pH 3'te (250.4) göstermiştir. Asidik ortam koşullarından bazık ortam koşullarına gidildikçe parçacık boyutunda artış gözlemlenmiştir.

PEAMA-PRG II kopolimer ilaç taşıma sistemi pH=2 ve 11 aralığında maksimum parçacık boyutunu pH=10'da (582.2 nm), minimum parçacık boyutunu ise pH 2'de (193.2 nm) göstermiştir. pH=4 ile pH=10 arasında doğrusal bir artış söz konusu olup asidik ortam koşullarında daha küçük parçacık boyutuna sahiptir.

PEAMA-PRG II K kopolimer ilaç taşıma sistemi pH=2 ve pH=11 aralığında maksimum parçacık boyutunu pH=7'de (565.5 nm), minimum parçacık boyutunu ise pH=2'de (349.6 nm) göstermiştir. pH=3 ile pH=11 arasında yaklaşık 500 nm boyutlarındadır.

4.3.3 Farklı pH Ortamlarının Mobilité Üzerine Etkisi

Pregabalin, PEAMA, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II, PEAMA-PRG II K maddelerinin farklı pH ortamlarındaki mobilité değerleri Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4 Farklı pH koşullarının pregabalin ilaē etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaē taşıma sistemlerinin mobiliteleri üzerindeki etkisi

pH	PRG	PEAMA	PEAMA-PRG I	PEAMA-PRG I K	PEAMA-PRG II	PEAMA-PRG II K
2	-0.28	-1.17	-1.58	-1.61	-2.03	-1.65
3	-0.38	-1.87	-3.58	-3.15	-2.21	-3.93
4	-1.93	-3.72	-4.03	-3.79	-4.44	-3.58
5	-2.69	-4.13	-5.64	-4.22	-6.88	-3.97
6	-2.80	-5.14	-5.57	-4.60	-7.19	-4.64
7	-3.81	-5.61	-4.94	-4.99	-6.10	-4.46
8	-4.35	-6.73	-6.54	-5.03	-7.92	-4.37
9	-3.92	-7.16	-6.84	-5.19	-4.84	-4.05
10	-5.10	-7.61	-6.12	-4.84	-5.14	-4.31
11	-4.09	-7.34	-4.65	-3.63	-4.65	-3.84

PRG ilaē etken maddesi maksimum mobilité değerini pH=10'da (-5.10), minimum mobilité değerini ise pH=2'de (-0.28 mV) göstermiştir. Mobilitesi pH 8'e kadar artarak devam etmiş ve bazik ortam koşullarında daha yüksek elektroforetik kuvvet göstermiştir.

PEAMA kopolimeri maksimum mobilité pH=10'da (-7.61), minimum mobilité değerini ise pH=2'de (-1.17) göstermiştir. Mobilitesi pH 10'a kadar artarak devam etmiş ve bazik ortam koşullarında daha yüksek elektroforetik kuvvet göstermiştir.

PEAMA-PRG I ilaē taşıma sistemi maksimum mobilité değerini pH=9'da (-6.84), minimum mobilité değerini pH= 2'de (-1.58) göstermiştir. Mobilitesi pH 6'ya kadar artarak devam etmiş ve bazik ortam koşullarında daha yüksek elektroforetik kuvvet göstermiştir.

PEAMA-PRG I K ilaē taşıma sistemi maksimum mobilité pH=9'da (-5.19), minimum mobilité değerini pH=2'de (-1.61) göstermiştir. Mobilitesi pH 9'a kadar artarak devam etmiş ve bazik ortam koşullarında daha yüksek elektroforetik kuvvet göstermiştir.

PEAMA-PRG II ilaē taşıma sistemi maksimum mobilité değerini pH=8'de (-7.92), minimum mobilité değerini pH=2'de (-2.03) göstermiştir. Mobilitesi pH 8'e kadar artarak devam etmiş ve bazik ortam koşullarında daha yüksek elektroforetik kuvvet göstermiştir.

PEAMA-PRG II K ilaç taşıma sistemi maksimum mobilite değerini pH=6'da (-4.64), minimum mobilite değerini pH=2'de (-1.65) göstermiştir. Mobilitesi pH 6'ya kadar artarak devam etmiş ve pH 3 ile 11 arasında benzer elektroforetik kuvvet göstermiştir.

4.3.4 Farklı pH Ortamlarının Zeta Potansiyeli Üzerine Etkisi

Pregabalin, PEAMA, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II, PEAMA-PRG II K maddelerinin farklı pH ortamlarındaki zeta potansiyeli değerleri Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5 Farklı pH koşullarının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin zeta potansiyeli üzerindeki etkisi

pH	PRG	PEAMA	PEAMA-PRG I	PEAMA-PRG I K	PEAMA-PRG II	PEAMA-PRG II K
2	-2.87	-12.15	-16.96	-16.70	-20.99	-17.09
3	-3.90	-19.07	-37.10	-32.60	-35.35	-40.71
4	-19.93	-38.46	-41.47	-39.25	-45.92	-37.02
5	-25.41	-42.79	-58.42	-43.72	-71.25	-41.06
6	-28.98	-53.17	-57.63	-47.56	-74.45	-48.04
7	-39.40	-58.05	-51.09	-51.66	-63.14	-46.18
8	-45.06	-69.92	-67.72	-52.03	-82.03	-45.20
9	-40.58	-74.06	-70.76	-53.67	-53.20	-41.88
10	-52.77	-78.80	-63.34	-50.09	-55.48	-44.62
11	-42.39	-75.92	-48.15	-37.53	-48.15	-39.77

PRG ilaç etken maddesi maksimum zeta potansiyeli değerini pH=10'da (-52.77), minimum zeta potansiyeli değerini ise pH=2'de (-2.87 mV) göstermiştir. Zeta potansiyeli pH 8'e kadar artarak devam etmiş ve bazik ortam koşullarında daha kararlıdır.

PEAMA kopolimeri maksimum zeta potansiyeli değerini pH=10'da (-78.80), minimum zeta potansiyeli değerini ise pH=2'de (-12.15) göstermiştir. Zeta potansiyeli pH 10'a kadar artarak devam etmiş ve bazik ortam koşullarında daha kararlıdır.

PEAMA-PRG I ilaç taşıma sistemi maksimum zeta potansiyeli değerini pH=9'da (-70.76), minimum zeta potansiyeli değerini pH= 2'de (-16.96) göstermiştir. Zeta potansiyeli pH 6'ya kadar artarak devam etmiş ve bazik ortam koşullarında daha kararlıdır.

PEAMA-PRG I K ilaç taşıma sistemi maksimum zeta potansiyeli pH=9'da (-53.76), minimum zeta potansiyeli değerini pH=2'de (-16.70) göstermiştir. Zeta potansiyeli pH 9'a kadar artarak devam etmiş ve bazik ortam koşullarında daha kararlıdır.

PEAMA-PRG II ilaç taşıma sistemi maksimum zeta potansiyeli değerini pH=8'de (-82.03), minimum zeta potansiyeli değerini pH=2'de (-20.99) göstermiştir. Zeta potansiyeli pH 8'e kadar artarak devam etmiş ve bazik ortam koşullarında daha kararlıdır.

PEAMA-PRG II K ilaç taşıma sistemi maksimum zeta potansiyeli değerini pH=6'da (-48.04), minimum zeta potansiyeli değerini pH=2'de (-17.09) göstermiştir. Zeta potansiyeli pH 6'ya kadar artarak devam etmiş ve pH 3 ile 11 arasında benzer kararlılık göstermiştir.

4.4 Pregabalin İlaç Etken Maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemlerinin % 5 Dekstroz Yapay Vücut Sıvısındaki Stabilitelerinin İncelenmesi

Pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %0.5 dekstroz ortamındaki zamana karşı polidispersite, partikül boyutu, mobilite ve zeta potansiyel değişimleri zetasizer cihazında incelenmiştir. Çalışmalar vücut sıcaklığında gerçekleştirilmiş olup Tablo 3.2'de PRG ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin bu çalışmada hazırlandığı konsantrasyonlar verilmiştir.

4.4.1 % 5 Dekstroz Ortamının Zamana Karşı Polidispersite Etkisi

Bu çalışmada Tablo 3.6'da verilen konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerin davranışları 0, 15, 30, 60, 120, 180, 360, 1440 (1. Gün), 2880 (2. Gün), 4320 (3. Gün), 10080 (1. Hafta), 20160 (2. Hafta), 30240 (3. Hafta), 40320. (4.Hafta) dakikalarda incelenmiş olup Tablo 4.6'da Pregabalin, PEAMA, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II, PEAMA-PRG II K maddelerinin %5 dekstroz ortamındaki zamana karşı polidispersite değerleri verilmiştir.

Tablo 4.6 % 5 dekstroz ortamının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin polidispersite üzerine zamana karşı etkisi

Zaman (dk)	PRG	PEAMA	PEAMA- PRG I	PEAMA- PRG I K	PEAMA- PRG II	PEAMA- PRG II K
0	0.873	0.312	0.461	0.400	0.524	0.638
15	0.778	0.293	0.335	0.520	0.546	0.330
30	0.595	0.316	0.337	0.492	0.593	0.340
60	0.466	0.383	0.366	0.487	0.654	0.339
120	0.473	0.345	0.357	0.436	0.579	0.334
180	0.426	0.348	0.332	0.584	0.501	0.332
360	0.672	0.334	0.306	0.571	0.504	0.373
1440 (1g)	0.676	0.267	0.304	0.412	0.507	0.355
2880 (2g)	0.689	0.433	0.303	0.380	0.354	0.322
4320 (3g)	0.374	0.308	0.302	0.379	0.598	0.503
10080 (1h)	0.479	0.380	0.307	0.378	0.569	0.519
20160 (2h)	0.468	0.333	0.302	0.372	0.671	0.461
30240 (3h)	0.365	0.288	0.322	0.381	0.448	0.310
40320 (4h)	0.336	0.291	0.356	0.373	0.438	0.341

PRG ilaç etken maddesinin polidispersitesi % 5 dekstroz ortamında 0.336 ile 0.873 arasında değişiklik göstermiştir. Çalışılan süre boyunca PRG ilaç etken maddesi monodisperstir.

PEAMA kopolimerinin polidispersitesi % 5 dekstroz ortamında 0.267 ile 0.433 arasında değişiklik göstermiştir. Çalışılan süre boyunca PEAMA kopolimeri monodisperstir.

PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersitesi % 5 dekstroz ortamında 0.302 ile 0.461 arasında değişiklik göstermiştir. Çalışılan süre boyunca PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sistemi monodisperstir.

PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersitesi % 5 dekstroz ortamında 0.372 ile 0.584 arasında değişiklik göstermiştir. Çalışılan süre boyunca PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sistemi monodisperstir.

PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersitesi % 5 dekstroz ortamında 0.354 ile 0.671 arasında değişiklik göstermiştir. Çalışılan süre boyunca PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sistemi monodisperstir.

PEAMA-PRG II K kopolimer-ilac taşıma sisteminin polidispersitesi % 5 dekstrozu ortamında 0.310 ile 0.638 arasında değişiklik göstermiştir. Çalışılan süre boyunca PEAMA-PRG II K kopolimer-ilac taşıma sistemi monodisperstir.

4.4.2 % 5 Dekstroz Ortamının Zamana Karşı Parçacık Boyutu Etkisi

Bu çalışmada Tablo 3.6’da verilen konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerin davranışları 0, 15, 30, 60, 120, 180, 360, 1440 (1. Gün), 2880 (2. Gün), 4320 (3. Gün), 10080 (1. Hafta), 20160 (2. Hafta), 30240 (3. Hafta), 40320. (4.Hafta) dakikalarda incelenmiş olup Tablo 4.7’de Pregabalin, PEAMA, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II, PEAMA-PRG II K maddelerinin %5 dekstroz ortamındaki zamana karşı parçacık boyutu değerleri verilmiştir.

Tablo 4.7 % 5 dekstroz ortamının pregabalin ilac etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilac taşıma sistemlerinin parçacık boyutu üzerine zamana karşı etkisi

Zaman (dk)	PRG	PEAMA	PEAMA -PRG I	PEAMA- PRG I K	PEAMA -PRG II	PEAMA- PRG II K
0	470.2	556.5	267.8	445.0	682.0	405.5
15	371.0	525.1	297.7	420.0	657.3	361.0
30	438.7	528.4	282.6	480.2	589.2	340.1
60	574.6	532.4	272.0	532.6	682.3	373.7
120	785.6	456.7	276.2	564.7	666.4	369.8
180	470.2	443.4	288.3	552.4	648.4	356.0
360	463.8	457.1	274.2	588.1	635.2	320.0
1440 (1g)	643.7	396.6	237.0	609.6	650.9	338.1
2880 (2g)	632.7	286.1	239.9	624.5	520.2	283.9
4320 (3g)	463.2	350.6	222.2	630.3	410.4	358.9
10080 (1h)	425.8	326.9	222.7	554.8	454.2	503.7
20160 (2h)	434.8	202.6	200.9	568.9	394.6	472.8
30240 (3h)	315.5	195.0	218.6	554.7	499.1	490.1
40320 (4h)	314.8	132.5	248.0	536.6	489.9	551.1

PRG ilac etken maddesi, % 5 dekstroz yapay vücut sıvısı içerisinde 120. dakikada maksimum 785.6 nm parçacık boyutunu gösterirken 3. haftada minimum 315.5 nm parçacık boyutunu göstermiştir. Çalışılan zaman aralığında uniform bir davranış göstermiştir.

PEAMA kopolimeri, % 5 dekstroz yapay vücut sıvısı içerisinde 0. dakikada maksimum 556.5 nm parçacık boyutunu gösterirken 4. haftada minimum 132.5 nm parçacık boyutunu göstermiştir. Çalışılan zaman aralığında uniform bir davranış göstermiştir.

PEAMA-PRG I kopolimer-ilâç taşıma sistemi, % 5 dekstroz yapay vücut sıvısı içerisinde 15. dakikada maksimum 297.7 nm parçacık boyutunu gösterirken 2. haftada minimum 200.9 nm parçacık boyutunu göstermiştir. Çalışılan zaman aralığında uniform bir davranış göstermiştir.

PEAMA-PRG I K kopolimer-ilâç taşıma sistemi, % 5 dekstroz yapay vücut sıvısı içerisinde 3. günde maksimum 630.3 nm parçacık boyutunu gösterirken 15. dakikada minimum 420.0 nm parçacık boyutunu göstermiştir. Çalışılan zaman aralığında uniform bir davranış göstermiştir.

PEAMA-PRG II kopolimer-ilâç taşıma sistemi, %5 dekstroz yapay vücut sıvısı içerisinde 60.dakikada maksimum 682.3 nm parçacık boyutunu gösterirken 2.haftada minimum 394.6 nm parçacık boyutunu göstermiştir. Çalışılan zaman aralığında uniform bir davranış göstermiştir.

PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sistemi, % 5 dekstroz yapay vücut sıvısı içerisinde 4. haftada maksimum 551.1 nm parçacık boyutunu gösterirken 2. günde minimum 283.9 nm parçacık boyutunu göstermiştir. Çalışılan zaman aralığında uniform bir davranış göstermiştir.

4.4.3 % 5 Dekstroz Ortamının Zamana Karşı Mobilite Etkisi

Bu çalışmada Tablo 3.6'da verilen konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerin davranışları 0, 15, 30, 60, 120, 180, 360, 1440, 2880, 4320, 10080, 20160, 30240, 40320. dakikalarda incelenmiş olup Tablo 4.8'de Pregabalin, PEAMA, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II, PEAMA-PRG II K maddelerinin % 5 dekstroz ortamındaki zamana karşı mobilite değerleri verilmiştir.

Tablo 4.8 % 5 dekstroz ortamının pregabalin ilâç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin mobilite üzerine zamana karşı etkisi

Zaman (dk)	PRG	PEAMA	PEAMA -PRG I	PEAMA- PRG I K	PEAMA- PRG II	PEAMA- PRG II K
0	-2.21	-2.71	-3.89	-2.56	-4.24	-3.12

Tablo 4.8 % 5 dekstroz ortamının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin mobilite üzerine zamana karşı etkisi (devamı)

Zaman (dk)	PRG	PEAMA	PEAMA -PRG I	PEAMA- PRG I K	PEAMA- PRG II	PEAMA- PRG II K
15	-2.69	-3.23	-4.42	-3.27	-4.67	-3.26
30	-2.74	-3.34	-3.77	-3.58	-4.39	-3.83
60	-4.95	-3.39	-3.52	-4.01	-4.36	-3.49
120	-3.29	-4.30	-4.80	-4.25	-4.20	-4.17
180	-3.65	-3.81	-3.64	-4.38	-4.43	-4.43
360	-3.53	-3.61	-2.91	-4.75	-4.11	-4.39
1440 (1g)	-3.17	-3.77	-2.73	-4.57	-3.17	-4.57
2880 (2g)	-2.98	-3.40	-2.82	-3.64	-3.45	-3.28
4320 (3g)	-2.65	-2.61	-2.95	-4.20	-3.08	-2.72
10080 (1h)	-2.33	-3.24	-3.47	-3.80	-3.00	-2.51
20160 (2h)	-2.21	-2.63	-3.64	-3.11	-2.85	-2.40
30240 (3h)	-1.84	-2.08	-3.74	-2.37	-2.33	-2.07
40320 (4h)	-1.60	-1.64	-2.24	-2.57	-2.69	-1.96

PRG ilaç etken maddesinin %5 dekstroz yapay vücut sıvısı içerisindeki mobilite değerleri -1.60 ile -4.95 arasında değişmektedir. Minimum mobilite değerini 4.haftada gösterirken maksimum mobilite değerini 60.dakikada göstermiştir.

PEAMA kopolimerinin %5 dekstroz yapay vücut sıvısı içerisindeki mobilite değerleri -2.24 ile -4.80 arasında değişmektedir. Minimum mobilite değerini 4.haftada gösterirken maksimum mobilite değerini 120.dakikada göstermektedir. 15.dakikadan 3.güne kadar mobilite değerleri -3.23 ile -4.30 arasında değişmiştir. 3.gün itibariyle mobilite değerleri -1.64 ile -3.24 arasında davranış göstermektedir.

PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin % 5 dekstroz yapay vücut sıvısı içerisindeki mobilite değerleri -2.24 ile -4.80 arasında değişmektedir. Minimum mobilite değerini 4.haftada gösterirken maksimum mobilite değerini 120.dakikada göstermektedir. Mobilite değerleri başlangıçtan 360. dakikaya kadar -3.52 ile 4.80 arasında, 360. dakika ile 1.haftaya kadar -2.73 ile 2.95 arasında, 1.hafta ile çalışılan aralığın sonuna kadar -2.24 ile -3.74 arasında davranış göstermektedir.

PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5 dekstroz yapay vücut sıvısı içerisindeki mobilite değerleri -2.37 ile -4.75 arasında değişmiştir. Minimum mobilite değerini 3.haftada gösterirken maksimum mobilite değerini 360.dakikada göstermiştir.

Mobilite değeri 1.güne kadar artarak devam etmiş ve 1.gün ile 3.haftaya kadar -3.11 ile -4.57 arasında davranış göstermiştir.

PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5 dekstroz yapay vücut sıvısı içerisindeki mobilite değerleri -2.33 ile -4.67 arasında değişmektedir. Minimum mobilite değerini 3.haftada gösterirken maksimum mobilite değerini 15.dakikada göstermektedir. Mobilite değerleri başlangıçtan 1.güne kadar -4.11 ile -4.67 arasında değişirken 1.gün ile çalışılan zaman aralığının sonuna kadar -2.33 ile -3.45 arasında davranış göstermiştir.

PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5 dekstroz yapay vücut sıvısı içerisindeki mobilite değerleri -1.96 ile -4.57 arasında değişmektedir. Minimum mobilite değerini 3.haftada gösterirken maksimum mobilite değerini 1 günde göstermektedir. Mobilite değerleri 2.güne kadar -3.12 ile -4.57 arasında değişirken 2.günden 4.haftaya kadar -1.96 ile -3.28 arasında davranış göstermiştir.

4.4.4 % 5 Dekstroz Ortamının Zamana Karşı Zeta Potansiyeli Etkisi

Bu çalışmada Tablo 3.6'da verilen konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerin davranışları 0, 15, 30, 60, 120, 180, 360, 1440, 2880, 4320, 10080, 20160, 30240, 40320. dakikalarda incelenmiş olup Tablo 4.9'da Pregabalin, PEAMA, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II, PEAMA-PRG II K maddelerinin % 5 dekstroz ortamındaki zamana karşı zeta potansiyeli değerleri verilmiştir.

Tablo 4.9 % 5 dekstroz ortamının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin zeta potansiyeli üzerine zamana karşı etkisi

Zaman (dk)	PRG	PEAMA	PEAMA- PRG I	PEAMA- PRG I K	PEAMA- PRG II	PEAMA- PRG II K
0	-22.86	-28.01	-40.32	-26.50	-43.93	-32.74
15	-27.89	-33.45	-45.80	-33.84	-47.98	-33.78
30	-28.32	-34.59	-38.98	-37.01	-45.42	-39.63
60	-51.24	-35.12	-36.40	-41.51	-45.09	-35.39
120	-34.09	-44.47	-49.71	-43.96	-43.51	-43.17
180	-37.77	-39.45	-37.65	-45.29	-45.86	-45.84
360	-36.53	-37.41	-30.15	-49.20	-42.56	-45.45
1440 (1g)	-32.79	-39.00	-28.27	-47.30	-32.78	-47.29
2880 (2g)	-30.86	-35.16	-29.16	-37.72	-35.70	-34.00
4320 (3g)	-27.45	-26.98	-30.49	-43.47	-31.89	-28.18
10080 (1h)	-24.17	-33.51	-35.89	-39.34	-31.10	-25.96

Tablo 4.9 % 5 dekstroz ortamının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin zeta potansiyeli üzerine zamana karşı etkisi (devamı)

Zaman (dk)	PRG	PEAMA	PEAMA- PRG I	PEAMA- PRG I K	PEAMA- PRG II	PEAMA- PRG II K
20160 (2h)	-22.83	-27.23	-37.66	-32.24	-29.45	-24.89
30240 (3h)	-19.01	-21.56	-38.71	-24.53	-24.10	-21.38
40320 (4h)	-16.51	-16.94	-23.15	-26.63	-27.71	-20.33

PRG ilaç etken maddesinin %5 dekstroz yapay vücut sıvısı içerisindeki zeta potansiyeli değerleri -16.51 ile -51.24 mV arasında değişmektedir. Minimum zeta potansiyeli değerini 4.haftada gösterirken maksimum zeta potansiyeli değerini 60.dakikada göstermiştir. 30.dakika ile 3.güne kadar kararlı bir davranış göstermiştir.

PEAMA kopolimerinin %5 dekstroz yapay vücut sıvısı içerisindeki zeta potansiyeli değerleri -16.94 ile -44.47 mV arasında değişmektedir. Minimum zeta potansiyeli değerini 4.haftada gösterirken maksimum zeta potansiyeli değerini 120.dakikada göstermektedir. 15.dakikadan 3.haftaya kadar kararlı bir davranış sergilemiştir.

PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5 dekstroz yapay vücut sıvısı içerisindeki zeta potansiyeli değerleri -23.15 ile -49.71 mV arasında değişmektedir. Minimum zeta potansiyeli değerini 4.haftada gösterirken maksimum zeta potansiyeli değerini 120.dakikada göstermektedir. PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sistemi başlangıçtan 4.haftaya kadar kararlılığını korumuştur. 4. haftada kararsız bir davranış sergilemiştir.

PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5 dekstroz yapay vücut sıvısı içerisindeki zeta potansiyel değerleri -24.53 ile -49.20 mV arasında değişmektedir. Minimum zeta potansiyeli değerini 3.haftada gösterirken maksimum zeta potansiyeli değerini 360.dakikada göstermiştir. 15.dakikadan 3.haftaya kadar kararlılığını korumuştur ve 3.hafta itibariyle kararsız bir davranış sergilemiştir.

PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5 dekstroz yapay vücut sıvısı içerisindeki zeta potansiyeli değerleri -24.10 ile -47.98 mV arasında değişmektedir. Minimum zeta potansiyeli değerini 3.haftada gösterirken maksimum zeta potansiyeli değerini 15.dakikada göstermiştir. Başlangıçtan 1.güne kadar son derecede kararlı ve 1.gün ile 3.hafta arasında kararlı bir davranış göstermiştir.

PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5 dekstroz yapay vücut sıvısı içerisindeki zeta potansiyeli değerleri -20.33 ile -47.29 mV arasında değişmektedir. Minimum zeta potansiyeli değerini 4.haftada gösterirken maksimum zeta potansiyelini 1.günde göstermiştir. 60.dakika ile 2.gün arasında son derece kararlı, başlangıçtan 120.dakikaya kadar ve 2.günde kararlı bir davranış göstermiştir.

4.5 Pregabalin İlaç Etken Maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemlerinin % 0,9 İzotonik NaCl Yapay Vücut Sıvısındaki Stabilitelerinin İncelenmesi

4.5.1 % 0,9 İzotonik NaCl Ortamının Zamana Karşı Polidispersite Etkisi

Bu çalışmada Tablo 3.6'da verilen konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerin davranışları 0, 15, 30, 60, 120, 180, 360, 1440 (1. Gün), 2880 (2. Gün), 4320 (3. Gün), 10080 (1. Hafta), 20160 (2. Hafta), 30240 (3. Hafta), 40320. (4.Hafta) dakikalarda incelenmiş olup Tablo 4.10'da Pregabalin, PEAMA, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II, PEAMA-PRG II K maddelerinin %0,9 izotonik NaCl ortamındaki zamana karşı polidispersite değerleri verilmiştir.

Tablo 4.10 % 0,9 izotonik NaCl ortamının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin polidispersite üzerine zamana karşı etkisi

Zaman (dk)	PRG	PEAMA	PEAMA -PRG I	PEAMA- PRG I K	PEAMA -PRG II	PEAMA- PRG II K
0	0.375	0.655	0.238	0.254	0.205	0.207
15	0.400	0.130	0.237	0.319	0.243	0.209
30	0.598	0.152	0.232	0.334	0.211	0.207
60	0.278	0.139	0.240	0.349	0.209	0.227
120	0.323	0.178	0.236	0.318	0.204	0.223
180	0.391	0.139	0.242	0.314	0.218	0.213
360	0.205	0.140	0.247	0.322	0.208	0.211
1440 (1g)	0.386	0.155	0.252	0.328	0.228	0.205
2880 (2g)	0.420	0.133	0.236	0.275	0.320	0.214
4320 (3g)	0.457	0.135	0.239	0.279	0.346	0.286
10080 (1h)	0.546	0.163	0.283	0.322	0.325	0.312
20160 (2h)	0.582	0.172	0.314	0.308	0.315	0.320

Tablo 4.10 % 0,9 izotonik NaCl ortamının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin polidispersite üzerine zamana karşı etkisi (devamı)

Zaman (dk)	PRG	PEAMA	PEAMA -PRG I	PEAMA- PRG I K	PEAMA -PRG II	PEAMA- PRG II K
30240 (3h)	0.432	0.156	0.398	0.379	0.306	0.376
40320 (4h)	0.432	0.303	0.381	0.363	0.329	0.431

PRG İlaç etken maddesinin polidispersitesi %0.9 izotonik NaCl ortamında 0.205 ile 0.598 arasında değişiklik göstermiştir. Çalışılan süre boyunca PRG ilaç etken maddesi monodisperstir.

PEAMA kopolimerinin polidispersitesi %0.9 izotonik NaCl ortamında 0.130 ile 0.655 arasında değişiklik göstermiştir. Çalışılan süre boyunca PEAMA kopolimeri monodisperstir.

PEAMA-PRG I kopolimer-ilâç taşıma sisteminin polidispersitesi %0.9 izotonik NaCl ortamında 0.232 ile 0.398 arasında değişiklik göstermiştir. Çalışılan süre boyunca PEAMA-PRG I kopolimer-ilâç taşıma sistemi monodisperstir.

PEAMA-PRG I K kopolimer-ilâç taşıma sisteminin polidispersitesi %0.9 izotonik NaCl ortamında 0.254 ile 0.379 arasında değişiklik göstermiştir. Çalışılan süre boyunca PEAMA-PRG I K kopolimer-ilâç taşıma sistemi monodisperstir.

PEAMA-PRG II kopolimer-ilâç taşıma sisteminin polidispersitesi %0.9 izotonik NaCl ortamında 0.204 ile 0.346 arasında değişiklik göstermiştir. Çalışılan süre boyunca PEAMA-PRG II kopolimer-ilâç taşıma sistemi monodisperstir.

PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sisteminin polidispersitesi %0.9 izotonik NaCl ortamında 0.205 ile 0.431 arasında değişiklik göstermiştir. Çalışılan süre boyunca PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sistemi monodisperstir.

4.5.2 %0,9 İzotonik Ortamının Zamana Karşı Parçacık Boyutu Etkisi

Bu çalışmada Tablo 3.6'da verilen konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerin davranışları 0, 15, 30, 60, 120, 180, 360, 1440 (1. Gün), 2880 (2. Gün), 4320 (3. Gün), 10080 (1. Hafta), 20160 (2. Hafta), 30240 (3. Hafta), 40320. (4.Hafta) dakikalarda

incelenmiş olup Tablo 4.11’de pregabalin, PEAMA, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II, PEAMA-PRG II K maddelerinin %0,9 İzotonik NaCl ortamındaki zamana karşı parçacık boyutu değerleri verilmiştir.

Tablo 4.11 % 0,9 izotonik NaCl ortamının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin parçacık boyutu üzerine zamana karşı etkisi

Zaman (dk)	PRG	PEAMA	PEAMA- PRG I	PEAMA- PRG I K	PEAMA- PRG II	PEAMA- PRG II K
0	646.8	263.3	158.8	204.0	157.1	158.1
15	650.7	340.1	272.2	377.8	133.4	191.3
30	511.5	339.7	263.4	389.1	162.9	193.6
60	462.9	343.7	285.6	404.7	153.1	207.8
120	472.8	345.7	252.8	360.0	159.6	202.9
180	418.9	328.1	270.5	333.0	154.7	203.1
360	542.3	311.4	261.9	337.4	158.8	214.2
1440 (1g)	550.7	268.2	266.9	326.6	199.8	205.3
2880 (2g)	490.0	213.3	234.0	345.1	329.3	208.8
4320 (3g)	456.1	221.3	236.0	327.4	485.4	228.8
10080 (1h)	457.7	224.8	291.2	305.0	666.3	251.8
20160 (2h)	499.5	212.9	398.7	314.5	702.5	271.7
30240 (3h)	434.7	196.5	658.9	402.5	708.6	317.0
40320 (4h)	476.4	251.9	540.2	408.6	749.6	333.9

PRG ilaç etken maddesi, %0.9 izotonik NaCl yapay vücut sıvısı içerisinde 15. dakikada maksimum 650.7 nm parçacık boyutunu gösterirken 180. dakikada minimum 418.9 nm parçacık boyutunu göstermiştir. Çalışılan zaman aralığında uniform bir davranış göstermiştir.

PEAMA kopolimeri, %0.9 izotonik NaCl yapay vücut sıvısı içerisinde 120. dakikada maksimum 345.7 nm parçacık boyutunu gösterirken 3. haftada minimum 196.5 nm parçacık boyutunu göstermiştir. 15.dakikadan 360.dakikaya kadar 300 nm civarında davranış gösterirken 360.dakikadan sonra 200 nm civarında davranış göstermiştir. Zaman içerisinde parçacık boyutunda küçülme meydana gelmiştir. Çalışılan zaman aralığında uniform bir davranış göstermiştir.

PEAMA-PRG I kopolimer-ilâç taşıma sistemi, %0.9 izotonik NaCl yapay vücut sıvısı içerisinde 3.haftada maksimum 658.9 nm parçacık boyutunu gösterirken 0.dakikada minimum 158.8 nm parçacık boyutunu göstermiştir. 15.dakikadan 2.haftaya kadar

parçacık boyutu 234-291.2 nm arasında değişiklik gösterirken 2.hafta ve sonrasında parçacık boyutunda büyüme meydana gelmiştir. Çalışılan zaman aralığında uniform bir davranış göstermiştir.

PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sistemi, %0.9 izotonik NaCl yapay vücut sıvısı içerisinde 4.haftada maksimum 408.6 nm parçacık boyutunu gösterirken 0. dakikada minimum 204.0 nm parçacık boyutunu göstermiştir. Çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu 500 nm'nin altındadır ve uniform bir davranış göstermiştir.

PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sistemi, %0.9 izotonik NaCl yapay vücut sıvısı içerisinde 4.haftada maksimum 749.6 nm parçacık boyutunu gösterirken 15. dakikada minimum 133.4 nm parçacık boyutunu göstermiştir. Parçacık boyutu başlangıçtan 2.güne kadar 133.4-199.8 nm aralığında değişirken 2.gün itibariyle parçacık boyutunda 329.3-749.6 nm arasında büyüme meydana gelmiştir.

PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemi, %0.9 izotonik NaCl yapay vücut sıvısı içerisinde 4.haftada maksimum 333.9 nm parçacık boyutunu gösterirken 0. dakikada minimum 158.1 nm parçacık boyutunu göstermiştir. Başlangıçtan 3.güne kadar parçacık boyutu 158.1- 228.8 nm arasında değişiklik gösterirken 1.hafta itibari ile parçacık boyutunda büyüme meydana gelmiştir. Çalışılan zaman aralığında parçacık boyutu 500 nm'nin altındadır ve uniform bir davranış göstermiştir.

4.5.3 %0,9 İzotonik NaCl Ortamının Zamana Karşı Mobilite Etkisi

Bu çalışmada Tablo 3.6'da verilen konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerin davranışları 0, 15, 30, 60, 120, 180, 360, 1440 (1. Gün), 2880 (2. Gün), 4320 (3. Gün), 10080 (1. Hafta), 20160 (2. Hafta), 30240 (3. Hafta), 40320. (4.Hafta) dakikalarda incelenmiş olup Tablo 4.12'de Pregabalin, PEAMA, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II, PEAMA-PRG II K maddelerinin %0,9 izotonik NaCl ortamındaki zamana karşı mobilite değerleri verilmiştir.

Tablo 4.12 % 0,9 izotonik NaCl ortamının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin mobilite üzerine zamana karşı etkisi

Zaman (dk)	PRG	PEAMA	PEAMA -PRG I	PEAMA- PRG I K	PEAMA -PRG II	PEAMA- PRG II K
0	-3.35	-2.69	-2.23	-2.22	-3.34	-2.11
15	-3.66	-2.88	-2.22	-2.67	-2.25	-1.92
30	-4.49	-3.54	-2.84	-3.13	-3.65	-2.00
60	-3.83	-4.05	-2.20	-2.33	-2.97	-1.79
120	-4.26	-4.23	-2.38	-3.28	-2.24	-2.53
180	-4.83	-4.27	-2.51	-2.42	-2.15	-3.25
360	-3.29	-3.99	-2.11	-2.63	-2.28	-3.70
1440 (1g)	-3.26	-2.37	-1.14	-2.60	-2.18	-3.43
2880 (2g)	-2.08	-3.22	-2.41	-2.40	-2.99	-2.98
4320 (3g)	-2.14	-2.69	-2.72	-2.67	-2.29	-2.29
10080 (1h)	-1.98	-2.39	-1.95	-2.13	-2.34	-2.65
20160 (2h)	-1.52	-2.48	-1.99	-2.32	-2.13	-2.60
30240 (3h)	-1.55	-2.13	-2.03	-2.11	-1.96	-2.31
40320 (4h)	-1.36	-1.85	-1.93	-1.98	-1.94	-2.11

PRG ilaç etken maddesinin %0.9 izotonik NaCl yapay vücut sıvısı içerisindeki mobilite değerleri -1.36 ile -4.83 arasında değişmektedir. Minimum mobilite değerini 4.haftada gösterirken maksimum mobilite değerini 180.dakikada göstermiştir. Başlangıçtan 2.güne kadar mobilite değerleri -3.26 ile -4.49 arasında değişirken 2.gün itibariyle mobilite değerleri -1.36 ile -2.08 arasında değişmiş ve 4.hafta ise minimum mobilite değerine ulaşmıştır.

PEAMA kopolimerinin %0.9 izotonik NaCl yapay vücut sıvısı içerisindeki mobilite değerleri -1.85 ile -4.27 arasında değişmektedir. Minimum mobilite değerini 4.haftada gösterirken maksimum mobilite değerini 180.dakikada göstermektedir. Başlangıçtan 180.dakikaya kadar mobilite değerleri doğrusal bir artış göstermektedir. 2.günden sonra mobilite değerleri -1.85 ile -2.69 arasında davranış göstermektedir.

PEAMA-PRG I kopolimer-ilâç taşıma sisteminin %0.9 izotonik NaCl yapay vücut sıvısı içerisindeki mobilite değerleri -1.93 ile -1.14 arasında değişmektedir. Minimum mobilite değerini 1.günde gösterirken maksimum mobilite değerini 30.dakikada göstermiştir. Mobilite değerleri başlangıçtan 1.güne kadar -2'nin üzerinde davranış göstermiş, 1.günde

minimum değere ulaşmış, 2. ve 3.günde doğrusal bir artış göstermiş 3.günden sonra -1.93 ile -2.03 arasında değişmiştir.

PEAMA-PRG I K kopolimer-ilâç taşıma sisteminin %0.9 izotonik NaCl yapay vücut sıvısı içerisindeki mobilite değerleri -1.98 ile -3.28 arasında değişmiştir. Minimum mobilite değerini 4.haftada gösterirken maksimum mobilite değerini 120.dakikada göstermiştir.

PEAMA-PRG II kopolimer-ilâç taşıma sisteminin %0.9 izotonik NaCl yapay vücut sıvısı içerisindeki mobilite değerleri -1.94 ile -3.65 arasındadeğişmektedir. Minimum mobilite değerini 4.haftada gösterirken maksimum mobilite değerini 30.dakikada göstermiştir.

PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sisteminin %0.9 izotonik NaCl yapay vücut sıvısı içerisindeki mobilite değerleri -1.92 ile -3.70 arasında değişmektedir. Minimum mobilite değerini 15.dakikada gösterirken maksimum mobilite değerini 360.dakikada göstermiştir.

4.5.4 %0,9 İzotonik NaCl Ortamının Zamana Karşı Zeta Potansiyeli Etkisi

Bu çalışmada Tablo 3.6'da verilen konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerin davranışları 0, 15, 30, 60, 120, 180, 360, 1440 (1. Gün), 2880 (2. Gün), 4320 (3. Gün), 10080 (1. Hafta), 20160 (2. Hafta), 30240 (3. Hafta), 40320. (4.Hafta) dakikalarda incelenmiş olup Tablo 4.13'te pregabalin, PEAMA, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II, PEAMA-PRG II K maddelerinin %0,9 izotonik NaCl ortamındaki zamana karşı zeta potansiyeli değerleri verilmiştir.

Tablo 4.13 % 0,9 izotonik NaCl ortamının pregabalin ilâç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin zeta potansiyeli üzerine zamana karşı etkisi

Zaman (dk)	PRG	PEAMA	PEAMA -PRG I	PEAMA- PRG I K	PEAMA -PRG II	PEAMA- PRG II K
0	-34.71	-27.89	-23.05	-22.99	-34.56	-21.80
15	-37.90	-29.80	-22.97	-27.67	-23.27	-19.87
30	-46.28	-36.69	-29.44	-32.35	-37.74	-20.73
60	-39.69	-41.93	-22.79	-24.07	-30.69	-18.48
120	-44.13	-43.81	-24.60	-33.90	-23.19	-26.19
180	-50.00	-44.15	-25.99	-25.05	-22.23	-33.68
360	-34.02	-41.31	-21.88	-27.19	-23.60	-38.33

Tablo 4.13 % 0,9 izotonik NaCl ortamının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin zeta potansiyeli üzerine zamana karşı etkisi (devamı)

Zaman (dk)	PRG	PEAMA	PEAMA -PRG I	PEAMA- PRG I K	PEAMA -PRG II	PEAMA- PRG II K
1440 (1g)	-33.73	-24.51	-11.79	-26.90	-22.52	-35.50
2880 (2g)	-21.57	-33.21	-24.98	-24.85	-21.58	-30.84
4320 (3g)	-22.12	-27.80	-28.14	-27.65	-23.66	-23.66
10080 (1h)	-20.50	-24.74	-20.16	-22.05	-24.18	-27.42
20160 (2h)	-15.72	-25.70	-20.62	-24.05	-22.06	-26.92
30240 (3h)	-16.03	-22.00	-21.01	-21.88	-20.30	-23.90
40320 (4h)	-14.03	-19.20	-19.96	-20.49	-20.10	-21.86

PRG ilaç etken maddesinin %0.9 izotonik NaCl yapay vücut sıvısı içerisindeki zeta potansiyeli değerleri -14.03 ile -46.28 mV arasında değişmektedir. Minimum zeta potansiyeli değerini 4.haftada gösterirken maksimum zeta potansiyeli değerini 180.dakikada göstermiştir. Başlangıçtan 2.güne kadar zeta potansiyeli değerleri -34.73 ile -50.00 mV arasında değişirken 2.gün itibariyle zeta potansiyel değerleri -30 mV'un altına düşmüş 4.hafta ise minimum zeta potansiyel değerine ulaşmıştır.

PEAMA kopolimerinin %0.9 izotonik NaCl yapay vücut sıvısı içerisindeki zeta potansiyeli değerleri -14.03 mV ile -44.15 mV arasında değişmektedir. Minimum zeta potansiyeli değerini 4.haftada gösterirken maksimum zeta potansiyeli değerini 180.dakikada göstermektedir. Başlangıçtan 180.dakikaya kadar zeta potansiyeli değerleri, doğrusal bir artış göstermektedir. 30.dakika ile 1.gün arasında son derecede kararlıdır.

PEAMA-PRG I kopolimer-ilâç taşıma sisteminin %0.9 izotonik NaCl yapay vücut sıvısı içerisindeki zeta potansiyeli değerleri -29.44 ile -11.79 mV arasında değişmektedir. Minimum zeta potansiyeli değerini 1.günde gösterirken maksimum zeta potansiyeli değerini 30.dakikada göstermiştir. Zeta potansiyeli değerleri başlangıçtan 1.güne kadar -20 mV'nin üzerinde davranış göstermiş, 1.günde minimum değere ulaşmış, 2. ve 3.günde doğrusal bir artış göstermiş 3.günden sonra -19.96 ile -21.01 arasında değişmiştir.

PEAMA-PRG I K kopolimer-ilâç taşıma sisteminin %0.9 izotonik NaCl yapay vücut sıvısı içerisindeki zeta potansiyeli değerleri -20.49 mV ile -33.90 mV arasında

değişmiştir. Minimum zeta potansiyeli değerini 4.haftada gösterirken maksimum zeta potansiyeli değerini 120.dakikada göstermiştir. Çalışılan zaman aralığında 30. ve 120. dakikalarda son derece kararlı bir davranış göstermiştir.

PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9 izotonik NaCl yapay vücut sıvısı içerisindeki zeta potansiyeli değerleri -20.10 mV ile -37.74 mV arasında değişmektedir. Minimum zeta potansiyeli değerini 4.haftada gösterirken maksimum zeta potansiyeli değerini 30.dakikada göstermiştir. Çalışılan zaman aralığında 0. ve 30. dakikalarda son derece kararlı bir davranış göstermiştir.

PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9 izotonik NaCl yapay vücut sıvısı içerisindeki zeta potansiyeli değerleri -19.87 mV ile -38.33 mV arasında değişmektedir. Minimum mobilite değerini 15.dakikada gösterirken maksimum zeta potansiyeli değerini 360.dakikada göstermiştir. Çalışılan zaman aralığında sadece 180, 360. dakikalarda 1. ve 2.günlerde kararlı bir davranış göstermiştir.

4.6 Pregabalin İlaç Etken Maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemlerinin PBS Yapay Vücut Sıvısındaki Stabilitelerinin İncelenmesi

4.6.1 PBS Ortamının Zamana Karşı Polidispersite Etkisi

Bu çalışmada Tablo 3.6'da verilen konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerin davranışları 0, 15, 30, 60, 120, 180, 360, 1440 (1. Gün), 2880 (2. Gün), 4320 (3. Gün), 10080 (1. Hafta), 20160 (2. Hafta), 30240 (3. Hafta), 40320. (4.Hafta) dakikalarda incelenmiş olup Tablo 4.14'te Pregabalin, PEAMA, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II, PEAMA-PRG II K maddelerinin PBS ortamındaki zamana karşı polidispersite değerleri verilmiştir.

Tablo 4.14 PBS ortamının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin polidispersite üzerine zamana karşı etkisi

Zaman (dk)	PRG	PEAMA	PEAMA -PRG I	PEAMA- PRG I K	PEAMA -PRG II	PEAMA- PRG II K
0	0.403	0.624	0.471	0.394	0.423	0.650
15	0.221	0.312	0.285	0.324	0.414	0.293

Tablo 4.14 PBS ortamının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin polidispersite üzerine zamana karşı etkisi (devamı)

Zaman (dk)	PRG	PEAMA	PEAMA -PRG I	PEAMA- PRG I K	PEAMA -PRG II	PEAMA- PRG II K
30	0.230	0.281	0.210	0.374	0.423	0.256
60	0.256	0.209	0.244	0.414	0.400	0.282
120	0.245	0.268	0.236	0.332	0.422	0.251
180	0.208	0.537	0.212	0.330	0.334	0.246
360	0.216	0.212	0.344	0.352	0.364	0.283
1440 (1g)	0.204	0.201	0.226	0.325	0.363	0.247
2880 (2g)	0.173	0.232	0.236	0.338	0.310	0.285
4320 (3g)	0.209	0.126	0.248	0.352	0.312	0.295
10080 (1h)	0.282	0.140	0.307	0.342	0.357	0.343
20160 (2h)	0.295	0.161	0.312	0.370	0.333	0.344
30240 (3h)	0.337	0.169	0.330	0.457	0.390	0.525
40320 (4h)	0.350	0.189	0.338	0.302	0.372	0.381

PRG ilaç etken maddesinin polidispersitesi PBS ortamında 0.173 ile 0.403 arasında değişiklik göstermiştir. Çalışılan süre boyunca PRG ilaç etken maddesi monodisperstir.

PEAMA kopolimerinin polidispersitesi PBS ortamında 0.126 ile 0.624 arasında değişiklik göstermiştir. Çalışılan süre boyunca PEAMA kopolimeri monodisperstir.

PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersitesi PBS ortamında 0.210 ile 0.471 arasında değişiklik göstermiştir. Çalışılan süre boyunca PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sistemi monodisperstir.

PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersitesi PBS ortamında 0.302 ile 0.457 arasında değişiklik göstermiştir. Çalışılan süre boyunca PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sistemi monodisperstir.

PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersitesi PBS ortamında 0.390 ile 0.423 arasında değişiklik göstermiştir. Çalışılan süre boyunca PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sistemi monodisperstir.

PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin polidispersitesi PBS ortamında 0.251 ile 0.650 arasında değişiklik göstermiştir. Çalışılan süre boyunca PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemi monodisperstir.

4.6.2 PBS Ortamının Zamana Karşı Parçacık Boyutu Etkisi

Bu çalışmada Tablo 3.6’da verilen konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerin davranışları 0, 15, 30, 60, 120, 180, 360, 1440 (1. Gün), 2880 (2. Gün), 4320 (3. Gün), 10080 (1. Hafta), 20160 (2. Hafta), 30240 (3. Hafta), 40320. (4.Hafta) dakikalarda incelenmiş olup Tablo 4.15’te Pregabalin, PEAMA, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II, PEAMA-PRG II K maddelerinin PBS ortamındaki zamana karşı parçacık boyutu değerleri verilmiştir.

Tablo 4.15 PBS ortamının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin parçacık boyutu üzerine zamana karşı etkisi

Zaman (dk)	PRG	PEAMA	PEAMA -PRG I	PEAMA- PRG I K	PEAMA -PRG II	PEAMA- PRG II K
0	395.3	678.0	523.0	451.9	491.6	365.7
15	289.0	350.8	408.9	554.2	626.9	360.7
30	293.7	306.2	346.3	562.9	648.6	288.2
60	282.2	304.3	335.8	519.7	665.7	264.9
120	276.3	301.9	311.5	488.0	687.2	256.4
180	283.4	215.4	292.7	496.6	441.7	250.8
360	280.2	271.3	283.1	458.0	452.6	275.9
1440 (1g)	239.2	236.9	272.1	418.9	448.4	263.4
2880 (2g)	214.8	230.9	295.7	436.8	338.3	269.3
4320 (3g)	222.9	200.2	308.7	364.5	351.0	264.3
10080 (1h)	292.2	249.0	410.2	372.3	369.4	266.9
20160 (2h)	257.0	220.5	382.2	431.5	399.1	292.3
30240 (3h)	344.9	217.9	350.8	429.1	270.9	381.9
40320 (4h)	365.5	215.3	392.3	662.1	531.7	462.8

PRG ilaç etken maddesinin PBS yapay vücut sıvısı ortamındaki parçacık boyutu 214.8 nm ile 295.3 nm arasında değişmektedir. Minimum parçacık boyutuna 2.günde ulaşırken maksimum parçacık boyutunu başlangıçta göstermiştir. 15.dakikadan 3.haftaya kadar parçacık boyutu 214.8 nm ile 293.7 arasında değişmiş ve 3.hafta itibariyle parçacık boyutunda artış gözlemlenmiştir. Çalışılan zaman aralığında uniform bir davranış göstermiştir.

PEAMA kopolimerinin PBS yapay vücut sıvısı ortamındaki parçacık boyutu 215.3 ile 678.0 nm arasında değişmektedir. Minimum parçacık boyutunu 4.haftada gösterirken maksimum parçacık boyutunu başlangıçta göstermiştir. Başlangıçtan 180.dakikaya kadar

parçacık boyutunda doğrusal bir azalma gözlemlenmiştir. 180. dakika itibari ile parçacık boyutu 300 nm'nin altında bir davranış göstermiştir. Çalışılan zaman aralığında uniform bir davranış göstermiştir.

PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS yapay vücut sıvısı ortamındaki parçacık boyutu 272.1 ile 523.0 nm arasında değişmektedir. Minimum parçacık boyutunu 1.günde gösterirken maksimum parçacık boyutunu başlangıçta göstermiştir. Başlangıçtan 1.güne kadar parçacık boyutunda doğrusal bir azalma gözlemlenmiş ve parçacık boyutu 523 nm'den 272.1 nm'ye kadar azalma göstermiştir. 2.günden sonra parçacık boyutu 308.7 ile 410.2 nm arasında değişen bir davranış göstermiştir. Çalışılan zaman aralığında uniform bir davranış göstermiştir.

PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS yapay vücut sıvısı ortamındaki parçacık boyutu 364.5 nm ile 662.1 nm arasında değişmektedir. Çalışılan zaman aralığında uniform bir davranış göstermiştir.

PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS yapay vücut sıvısı ortamındaki parçacık boyutu 270.9 ile 687.2 arasında değişmektedir. Minimum parçacık boyutunu 3.haftada gösterirken maksimum parçacık boyutunu 120.dakikada göstermiştir. Başlangıçtan 120.dakikaya kadar parçacık boyutunda doğrusal bir artış göstermiş, 180.dakikadan itibaren 3.haftaya kadar parçacık boyutu 270.9 ile 452.6 arasında değişmiş ve 4.haftada parçacık boyutunda artış göstermiştir.

PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS yapay vücut sıvısı ortamındaki parçacık boyutu 250.8 ile 462.8 arasında değişmektedir. Minimum parçacık boyutuna 180. Dakikada ulaşırken maksimum parçacık boyutuna 4.haftada ulaşmıştır. Başlangıçtan 180.dakikaya kadar parçacık boyutunda doğrusal bir azalma göstermiştir. 360. dakika ile 3.hafta arasındaki parçacık boyutu 263.4 ile 381.9 arasında değişmiş ve maksimum parçacık boyutuna 4.haftada ulaşmıştır.

4.6.3 PBS Ortamının Zamana Karşı Mobilite Etkisi

Bu çalışmada Tablo 3.6'da verilen konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerin davranışları 0, 15, 30, 60, 120, 180, 360, 1440 (1. Gün), 2880 (2. Gün), 4320 (3. Gün), 10080 (1. Hafta), 20160 (2. Hafta), 30240 (3. Hafta), 40320. (4.Hafta) dakikalarda incelenmiş olup Tablo 4.16'da Pregabalin, PEAMA, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II, PEAMA-PRG II K maddelerinin PBS ortamındaki zamana karşı mobilite değerleri verilmiştir.

Tablo 4.16 PBS ortamının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin mobilite üzerine zamana karşı etkisi

Zaman (dk)	PRG	PEAMA	PEAMA- PRG I	PEAMA- PRG I K	PEAMA -PRG II	PEAMA- PRG II K
0	-2.59	-2.16	-3.79	-2.48	-3.14	-2.53
15	-2.75	-3.02	-3.93	-2.16	-1.82	-2.12
30	-3.19	-3.30	-3.26	-2.07	-2.76	-1.87
60	-3.30	-3.20	-3.21	-2.24	-2.20	-1.81
120	-3.07	-3.51	-4.46	-2.47	-2.23	-1.87
180	-3.03	-3.98	-1.94	-2.23	-2.49	-1.81
360	-3.48	-4.50	-2.18	-2.36	-2.28	-2.26
1440 (1g)	-2.43	-4.09	-1.25	-2.79	-2.42	-2.51
2880 (2g)	-2.64	-3.09	-2.22	-2.49	-2.71	-2.01
4320 (3g)	-2.36	-2.88	-3.31	-2.69	-1.90	-1.96
10080 (1h)	-2.68	-2.75	-1.48	-2.39	-2.06	-2.00
20160 (2h)	-1.53	-2.02	-2.80	-2.12	-2.26	-1.99
30240 (3h)	-1.30	-2.17	-1.83	-2.00	-2.20	-1.98
40320 (4h)	-1.29	-1.78	-1.67	-1.86	-2.19	-1.99

PRG ilaç etken maddesinin PBS yapay vücut sıvısı ortamındaki mobilite değerleri -1.29 ve -3.48 arasında değişmektedir. Minimum mobilite değerine 4.haftada ulaşırken maksimum mobilite değerine 360.dakikada ulaşmıştır. Başlangıçtan 120. dakikaya kadar mobilite değerleri doğrusal artmış, maksimum mobilite değerini 360.dakikada göstermiştir. 1.gün ve 1.hafta arasındaki mobilite değerleri -2.43 ve -2.68 arasında değişmiştir. 1.haftadan sonra doğrusal bir azalma göstererek minimum mobilite değerine ulaşmıştır.

PEAMA kopolimerinin PBS yapay vücut sıvısı ortamındaki mobilite değerleri -1.78 ve -4.50 arasında değişmektedir. Minimum mobilite değerine 4.haftada ulaşırken maksimum mobilite değerine 360.dakikada ulaşmıştır. Başlangıçtan 360.dakikaya kadar mobilite değerleri doğrusal bir artış göstermiştir. 360. dakika ve 4.hafta arasındaki mobilite değerleri doğrusal bir azalış göstererek 4.haftada minimum mobilite değerine ulaşmıştır.

PEAMA-PRG I kopolimer-ilâç taşıma sisteminin PBS yapay vücut sıvısı ortamındaki mobilite değerleri -1.48 ve -4.96 arasında değişmektedir. Minimum mobilite değerine 1.haftada ulaşırken maksimum mobilite değerine 120.dakikada ulaşmıştır.120.dakikaya kadar mobilite değerleri -3.26 ve -4.46 arasında değişmiştir. Mobilite değerlerinde

120.dakikadan sonra azalma, 2. ve 3.günlerde artış ve 3.günden sonra -1.48 ve -2.80 arasında değişme meydana gelmiştir.

PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS yapay vücut sıvısı ortamındaki mobilite değerleri -1.86 ve -2.79 arasında değişmektedir. Minimum mobilite değerine 4.haftada ulaşırken maksimum mobilite değerine 1.günde ulaşmıştır. Mobilite değeri başlangıçtan 4.haftaya kadar -2.00 ile -2.79 arasında davranış göstermiştir. Minimum mobilite değerine 4.haftada ulaşmıştır.

PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS yapay vücut sıvısı ortamındaki mobilite değerleri -1.82 ve -3.14 arasında değişmektedir. Minimum mobilite değerine 15.dakikada ulaşırken maksimum mobilite değerine başlangıçta ulaşmıştır. Mobilite değerleri 30.dakika ve 2.gün arasında ve 1.hafta ve 4.hafta arasında -2'nin altındadır.

PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS yapay vücut ortamındaki mobilite değerleri -1.81 ve -2.53 arasında değişmektedir. Minimum mobilite değerine 60 ve 180. dakikada ulaşırken maksimum mobilite değerine başlangıçta ulaşmıştır. Mobilite değerleri başlangıç ve 30.dakika arasında, 360.dakika ve 3.gün arasında ve 1.haftada -2'nin altındadır.

4.6.4 PBS Ortamının Zamana Karşı Zeta Potansiyeli Etkisi

Bu çalışmada Tablo 3.6'da verilen konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerin davranışları 0, 15, 30, 60, 120, 180, 360, 1440 (1. Gün), 2880 (2. Gün), 4320 (3. Gün), 10080 (1. Hafta), 20160 (2. Hafta), 30240 (3. Hafta), 40320. (4.Hafta) dakikalarda incelenmiş olup Tablo 4.17'de Pregabalin, PEAMA, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II, PEAMA-PRG II K maddelerinin PBS ortamındaki zamana karşı zeta potansiyeli değerleri verilmiştir.

Tablo 4.17 PBS ortamının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin zeta potansiyeli üzerine zamana karşı etkisi

Zaman (dk)	PRG	PEAMA	PEAMA -PRG I	PEAMA- PRG I K	PEAMA -PRG II	PEAMA- PRG II K
0	-26.82	-22.38	-39.23	-25.69	-32.48	-26.24
15	-28.43	-31.29	-40.69	-22.38	-18.87	-21.95
30	-33.05	-34.14	-33.75	-21.47	-28.59	-19.35
60	-34.15	-33.08	-33.19	-23.24	-22.72	-18.71

Tablo 4.17 PBS ortamının pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin zeta potansiyeli üzerine zamana karşı etkisi (devamı)

Zaman (dk)	PRG	PEAMA	PEAMA -PRG I	PEAMA- PRG I K	PEAMA -PRG II	PEAMA- PRG II K
120	-31.79	-36.29	-46.20	-25.53	-23.09	-19.34
180	-33.33	-41.20	-20.10	-23.09	-25.79	-18.76
360	-36.04	-46.63	-22.58	-24.45	-23.57	-23.38
1440 (1g)	-25.19	-42.33	-12.99	-28.85	-25.02	-25.94
2880 (2g)	-27.32	-31.95	-22.99	-25.76	-28.00	-20.84
4320 (3g)	-24.42	-29.76	-34.23	-27.81	-19.70	-20.29
10080 (1h)	-27.71	-28.44	-15.36	-24.79	-21.34	-20.66
20160 (2h)	-15.79	-20.93	-28.96	-21.99	-23.41	-20.61
30240 (3h)	-13.49	-22.49	-18.89	-20.74	-22.80	-20.51
40320 (4h)	-13.31	-18.48	-17.25	-19.24	-22.67	-20.55

PRG ilaç etken maddesinin PBS yapay vücut sıvısı ortamındaki zeta potansiyeli değerleri -13.31 mV ve -36.04 mV arasında değişmektedir. Minimum zeta potansiyeli değerine 4.haftada ulaşken maksimum zeta potansiyeli değerine 360.dakikada ulaşmıştır. Başlangıçtan 120. dakikaya kadar zeta potansiyeli değerleri doğrusal artmış, maksimum zeta potansiyeli değerini 360.dakikada göstermiştir. 1.gün ve 1.hafta arasındaki zeta potansiyeli değerleri -24.42 ve -27.71 arasında değişmiştir. 1.haftadan sonra doğrusal bir azalma göstererek minimum zeta potansiyeli değerine 4.haftda ulaşmıştır.

PEAMA kopolimerinin PBS yapay vücut sıvısı ortamındaki zeta potansiyeli değerleri -18.48 mV ve -46.63 mV arasında değişmektedir. Minimum zeta potansiyeli değerine 4.haftada ulaşırken maksimum zeta potansiyeli değerine 360.dakikada ulaşmıştır. Başlangıçtan 360.dakikaya kadar zeta potansiyeli değerleri doğrusal bir artış göstermiştir. 360. dakika ve 4.hafta arasındaki zeta potansiyeli değerleri doğrusal bir azalış göstererek 4.haftada minimum zeta potansiyeli değerine ulaşmıştır.

PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS yapay vücut sıvısı ortamındaki zeta potansiyeli değerleri -15.16 ve -46.20 arasında değişmektedir. Minimum zeta potansiyeli değerine 1.haftada ulaşırken maksimum zeta potansiyeli değerine 120.dakikada ulaşmıştır.120.dakikaya kadar zeta potansiyeli değerleri -33.19 ve -46.20 arasında değişmiştir. Zeta potansiyeli değerlerinde 120.dakikadan sonra azalma, 2. ve 3.günlerde artış ve 3.günden sonra -15.36 ve -28.96 arasında değişme meydana gelmiştir.

PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS yapay vücut sıvısı ortamındaki zeta potansiyeli değerleri -19.24 mV ve -28.85 mV arasında değişmektedir. Minimum zeta potansiyeli değerine 4.haftada ulaşırken maksimum zeta potansiyeli değerine 1.günde ulaşmıştır. Zeta potansiyeli değeri başlangıçtan 3.haftaya kadar -20 mV'nin altında davranış göstermiştir. Minimum zeta potansiyeli değerine 4.haftada ulaşmıştır.

PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS yapay vücut sıvısı ortamındaki zeta potansiyeli değerleri -18.87 mV ve -32.48 mV arasında değişmektedir. Minimum zeta potansiyeli değerine 15.dakikada ulaşırken maksimum zeta potansiyeli değerine başlangıçta ulaşmıştır. Zeta potansiyeli değerleri 30.dakika ile 2.gün arasında ve 1.hafta ve 4.hafta arasında -20 mV'nin üzerindedir.

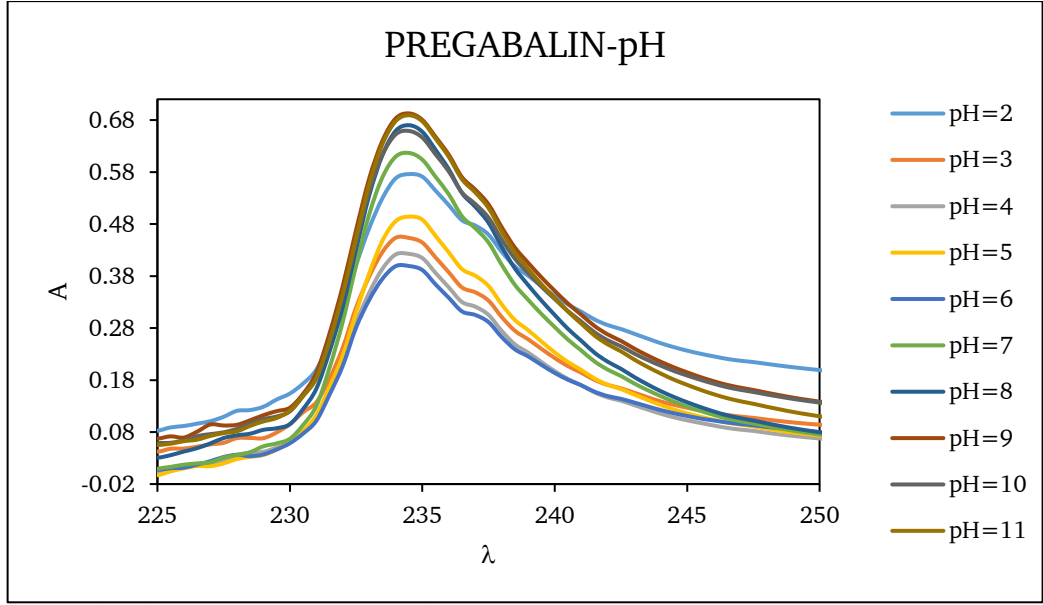
PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS yapay vücut ortamındaki zeta potansiyeli değerleri -18.71 ve -26.24 arasında değişmektedir. Minimum zeta potansiyeli değerine 60 ve 180. dakikada ulaşırken maksimum zeta potansiyeli değerine başlangıçta ulaşmıştır. Zeta potansiyeli değerleri başlangıç ile 30.dakika arasında, 360.dakikadan sonra -20 mV'nin altındadır.

4.7 Pregabalin İlaç Etken Maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemlerinin Farklı pH Koşullarındaki Aktivitelerinin İncelenmesi

Pregabalin ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin pH 2 ile pH 11 aralığındaki aktivite değişimleri UV/VIS cihazında incelenmiştir. Çalışmalar vücut sıcaklığında gerçekleştirilmiş olup farklı pH ortamları çeşitli konsantrasyonlardaki NaOH ve HCl çözeltileri ile sağlanmıştır. Çalışmadaki konsantrasyonlar Tablo 3.2'deki gibidir.

4.7.1 Pregabalin İlaç Etken Maddesinin Farklı pH Koşullarındaki Aktivitelerinin İncelenmesi

Pregabalin ilaç etken maddesinin, farklı pH koşullarındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.13'de verilmiştir.

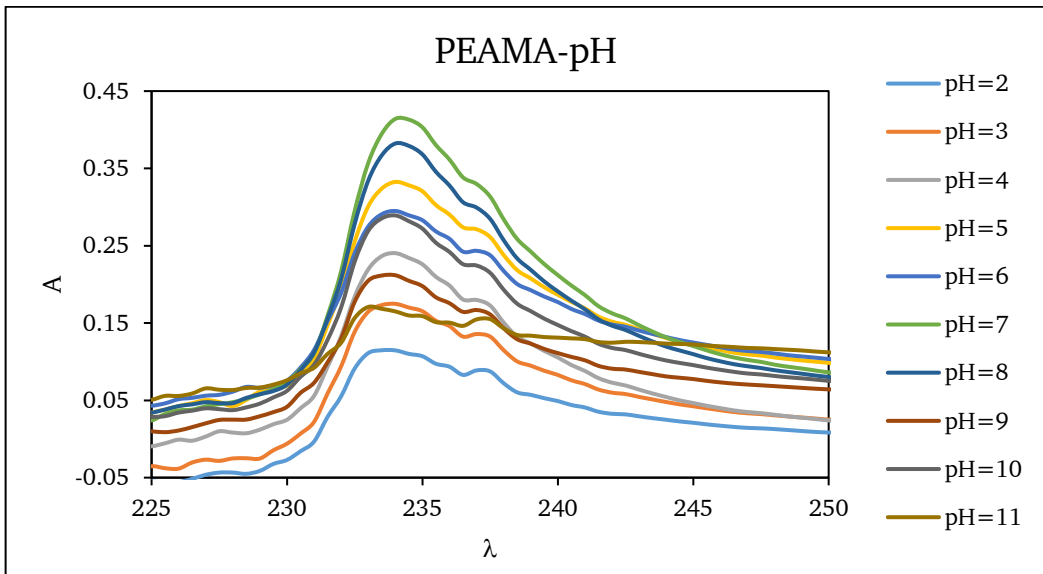


Şekil 4.13 Pregabalin ilaç etken maddesinin farklı pH ortamlarındaki aktivitesi

Şekil 4.13’deki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PRG ilaç etken maddesinin farklı pH ortamlarındaki maksimum absorbans değeri 234 nm’de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye pH 11’de ulaşırken, minimum aktiviteye pH 6’da ulaşmıştır. Maksimum absorbans değeri 0,68 iken minimum absorbans değeri 0,40’tır.

4.7.2 PEAMA Kopolimerinin Farklı pH Koşullarındaki Aktivitelerinin İncelenmesi

PEAMA kopolimerinin, farklı pH koşullarındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.14’te verilmiştir.

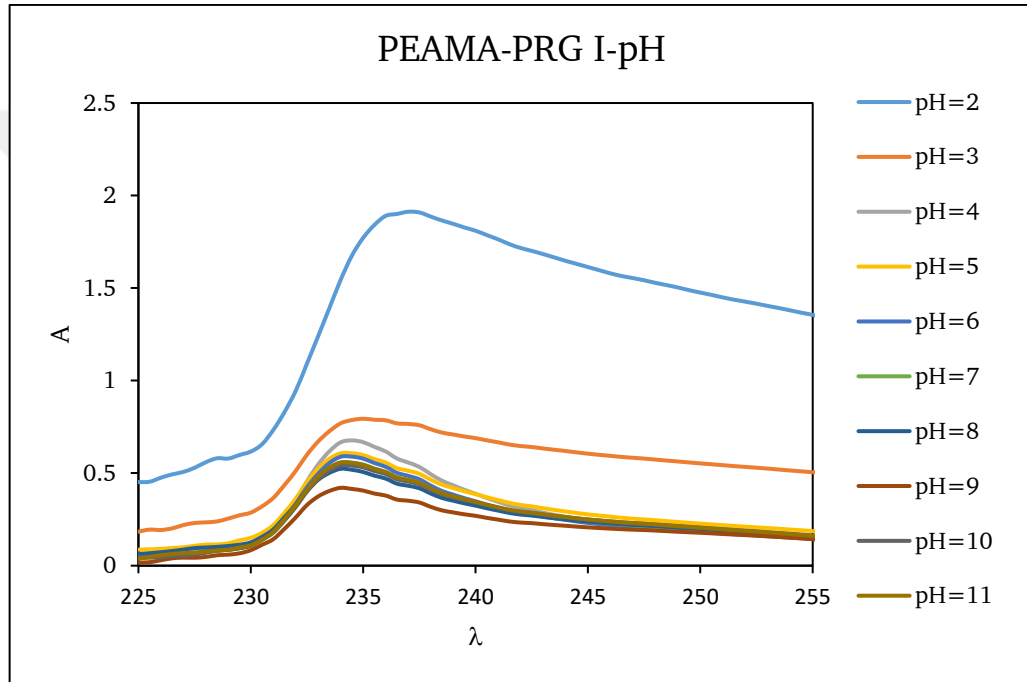


Şekil 4.14 PEAMA kopolimerinin farklı pH ortamlarındaki aktivitesi

Şekil 4.14'deki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PEAMA kopolimerinin absorbans değeri yaklaşık 224 nm'de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye pH 7'de ulaşırken, minimum aktiviteye pH 2'de ulaşmıştır. Maksimum absorbans değeri 0,41 iken minimum absorbans değeri 0,11'dir.

4.7.3 PEAMA-PRG I Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Farklı pH Koşullarındaki Aktivitelerinin İncelenmesi

PEAMA -PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin, farklı pH koşullarındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.15'te verilmiştir.

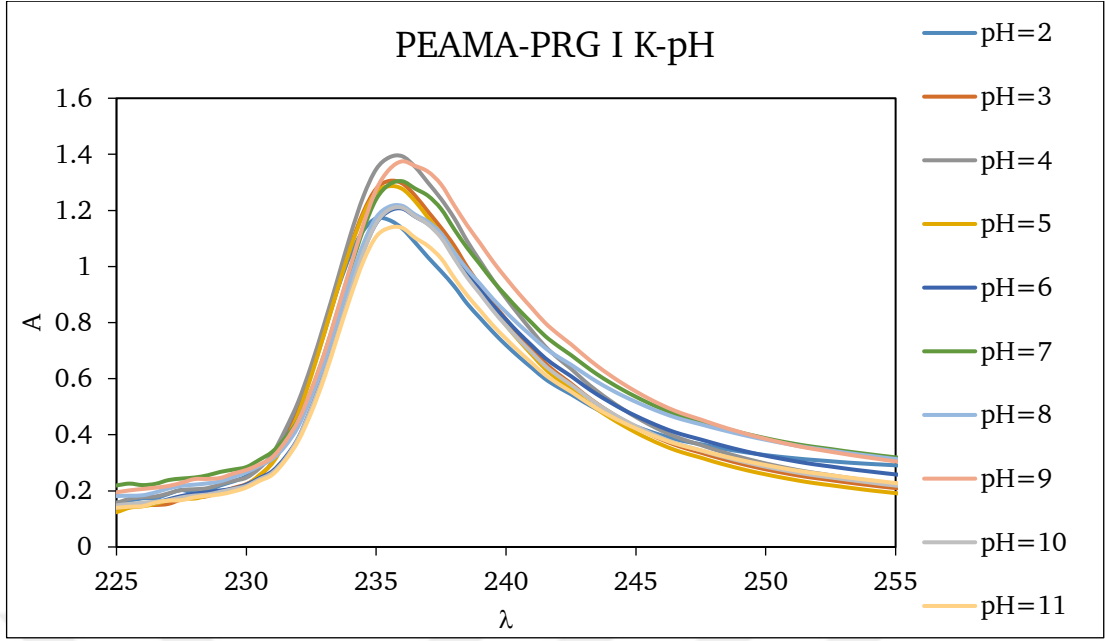


Şekil 4.15 PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH ortamlarındaki aktivitesi

Şekil 4.15'deki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PEAMA-PRG I kopolimer ilaç taşıma sisteminin farklı pH ortamlarındaki maksimum absorbans değeri yaklaşık olarak 234 nm'de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye pH 2 noktasında ulaşırken, minimum aktiviteye pH 9'da ulaşmıştır. Maksimum absorbans değeri 1,91 iken minimum absorbans değeri 0,41'dir.

4.7.4 PEAMA-PRG I K Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Farklı pH Koşullarındaki Aktivitelerinin İncelenmesi

PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin, farklı pH koşullarındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.16'da verilmiştir.



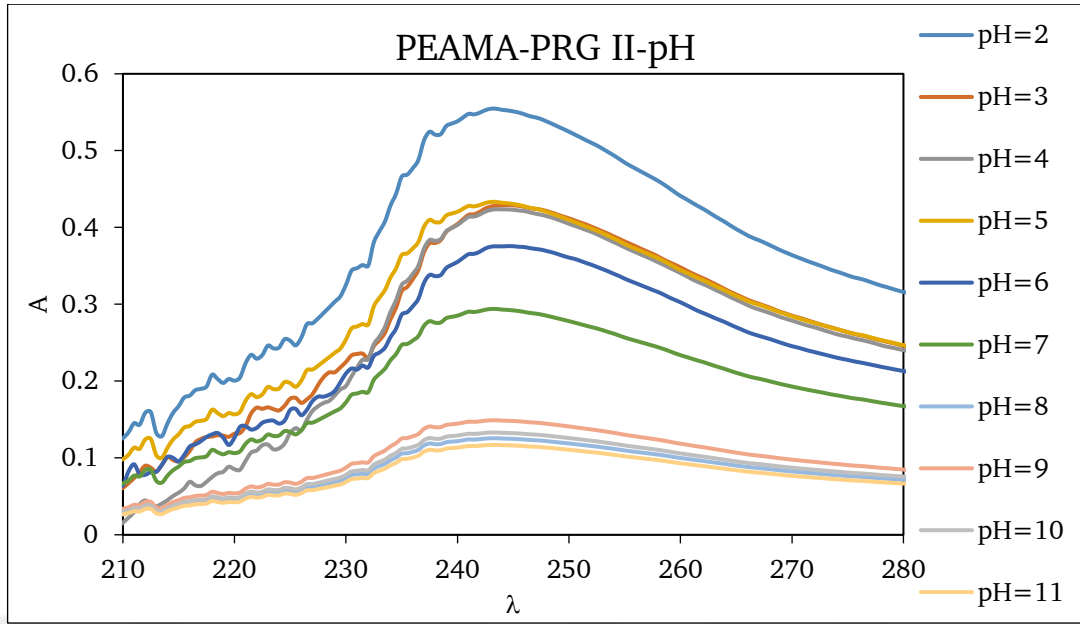
Şekil 4.16 PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH ortamlarındaki aktivitesi

Şekil 4.16'daki PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH ortamlarındaki maksimum absorbans değeri 235 nm'de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye pH 9'da ulaşırken, minimum aktiviteye pH 11'de ulaşmıştır. Maksimum absorbans değeri 1,28 iken minimum absorbans değeri 1,14'tür.

4.7.5 PEAMA-PRG II Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Farklı pH

Koşullarındaki Aktivitelerinin İncelenmesi

PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin, farklı pH koşullarındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.17'de verilmiştir.



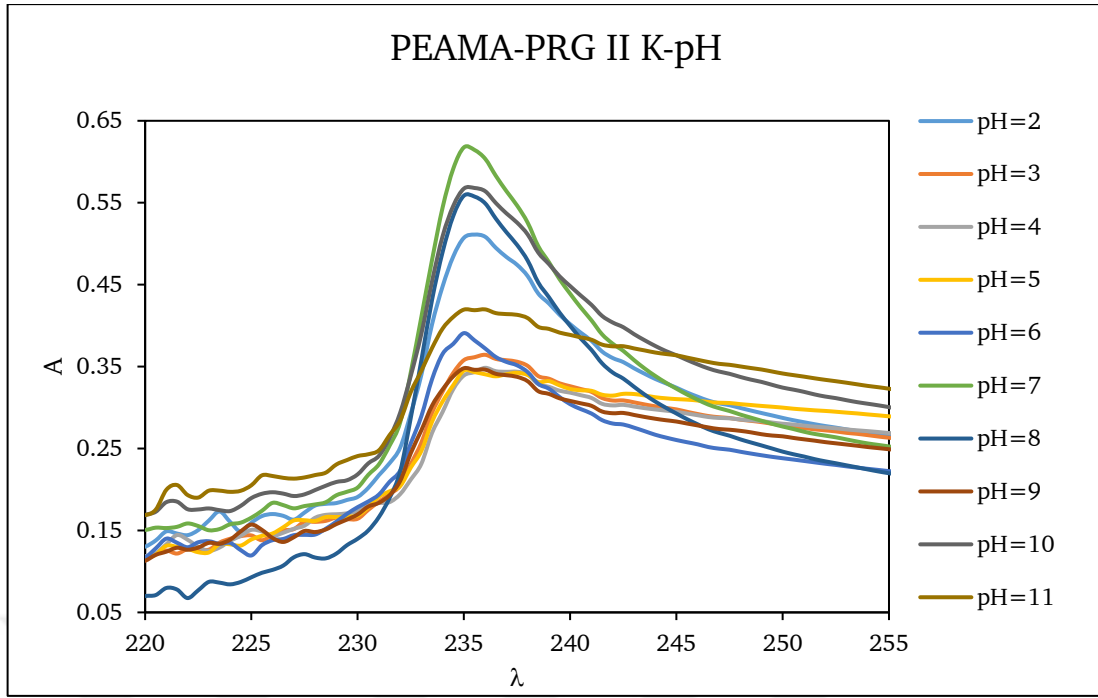
Şekil 4.17 PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH ortamlarındaki aktivitesi

Şekil 4.17'deki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH ortamlarındaki maksimum absorbans değeri 235 nm'de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye pH 2'de ulaşırken, minimum aktiviteye pH 11'de ulaşmıştır. Maksimum absorbans değeri 0, 55 iken minimum absorbans değeri 0, 11'dir.

4.7.6 PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin Farklı pH

Koşullarındaki Aktivitelerinin İncelenmesi

PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin, farklı pH koşullarındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.18'de verilmiştir.



Şekil 4.18 PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH ortamlarındaki aktivitesi

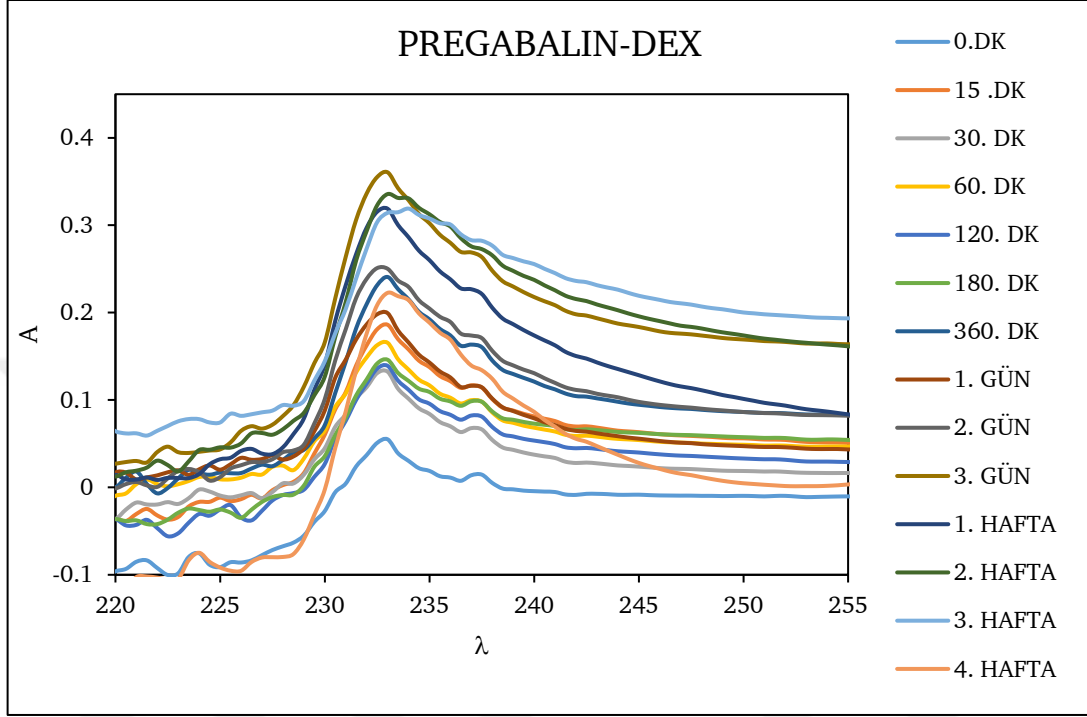
Şekil 4.18'deki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin farklı pH ortamlarındaki maksimum absorbans değeri 235 nm'de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye pH 7'de ulaşırken, minimum aktiviteye pH 9'da ulaşmıştır. Maksimum absorbans değeri 0,61 iken minimum absorbans değeri 0,35'tir.

4.8 Pregabalin İlaç Etken Maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemlerinin %5 Dekstroz Yapay Vücut Sıvısındaki Aktivitelerinin İncelenmesi

PRG ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %5 dekstroz ortamındaki çözeltisinin 0, 15, 30, 60, 120, 180, 360, 1440 (1. Gün), 2880 (2. Gün), 4320 (3. Gün), 10080 (1. Hafta), 20160 (2. Hafta), 30240 (3. Hafta), 40320 (4. Hafta) dakikalardaki aktivite değişimleri UV/VIS cihazında incelenmiştir. Çalışmalar vücut sıcaklığında gerçekleştirilmiş olup çalışılan konsantrasyonlar Tablo 3.2'deki gibidir.

4.8.1 Pregabalin İlaç Etken Maddesinin % 5 Dekstroz Ortamındaki Aktivitesinin Zamana Karşı İncelenmesi

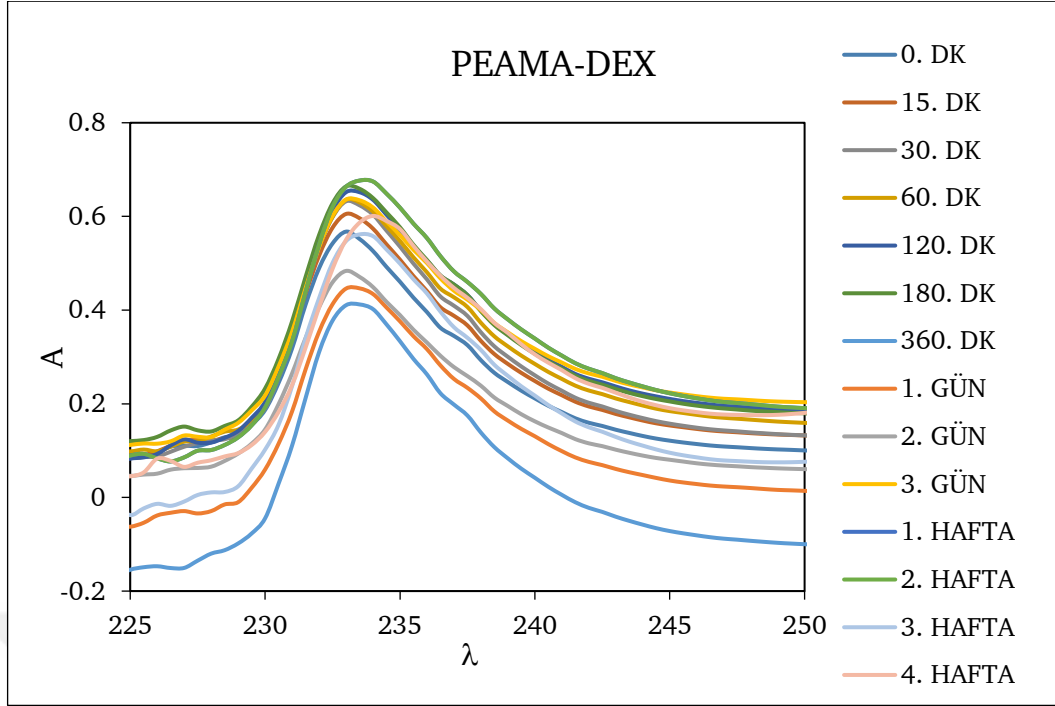
PRG ilaç etken maddesinin %5 dekstroz ortamındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.19’da verilmiştir.



Şekil 4.19 PRG ilaç etken maddesini %5 dekstroz ortamındaki zamana karşı aktivitesi Şekil 4.19’daki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PRG ilaç etken maddesinin %5 Dekstroz ortamındaki maksimum absorbans değeri 233 nm’de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye 3.günde ulaşırken, minimum aktiviteyi başlangıçta göstermiştir. Maksimum absorbans değeri 0,36 iken minimum absorbans değeri 0,06’dır.

4.8.2 PEAMA Kopolimerinin % 5 Dekstroz Ortamındaki Aktivitesinin Zamana Karşı İncelenmesi

PEAMA kopolimerinin %5 dekstroz ortamındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.20’de verilmiştir.

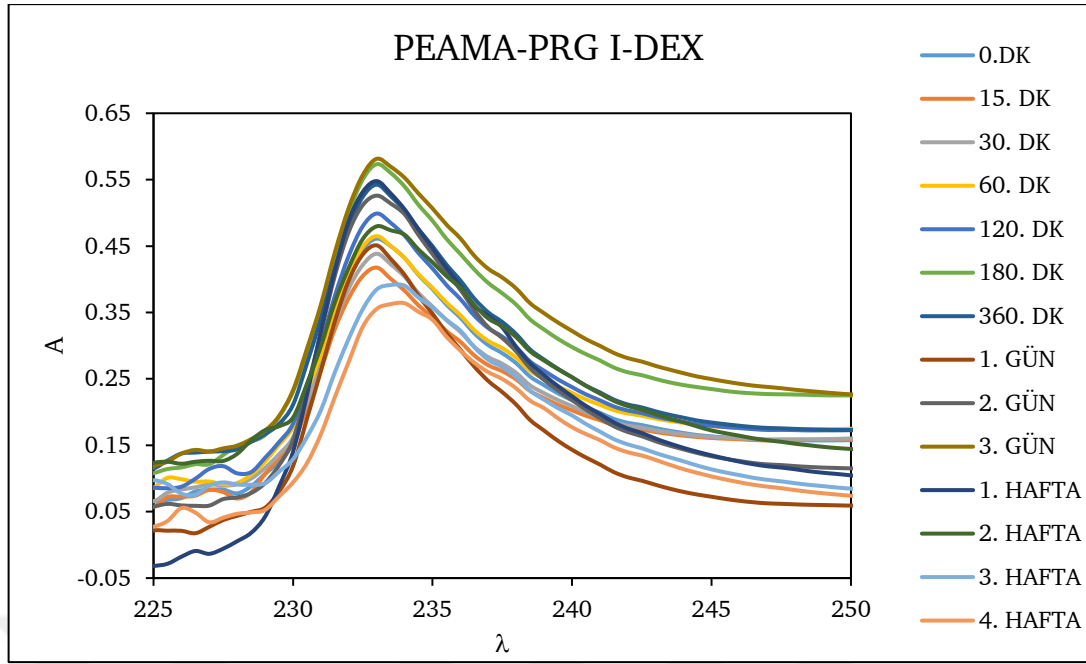


Şekil 4.20 PEAMA kopolimerinin %5 dekstroze ortamındaki zamana karşı aktivitesi
Şekil 4.20'deki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PEAMA kopolimerinin %5'lik Dekstroze çözeltisi içerisindeki maksimum absorbans değeri yaklaşık 233 nm'de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye 2.haftada ulaşırken, minimum aktiviteye 360.dk ulaşmıştır. Maksimum absorbans değeri 0,68 iken minimum absorbans değeri 0,41'dir.

4.8.3 PEAMA-PRG I Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin % 5 Dekstroze

Ortamındaki Aktivitesinin Zamana Karşı İncelenmesi

PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5 dekstroze ortamındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.21'de verilmiştir.

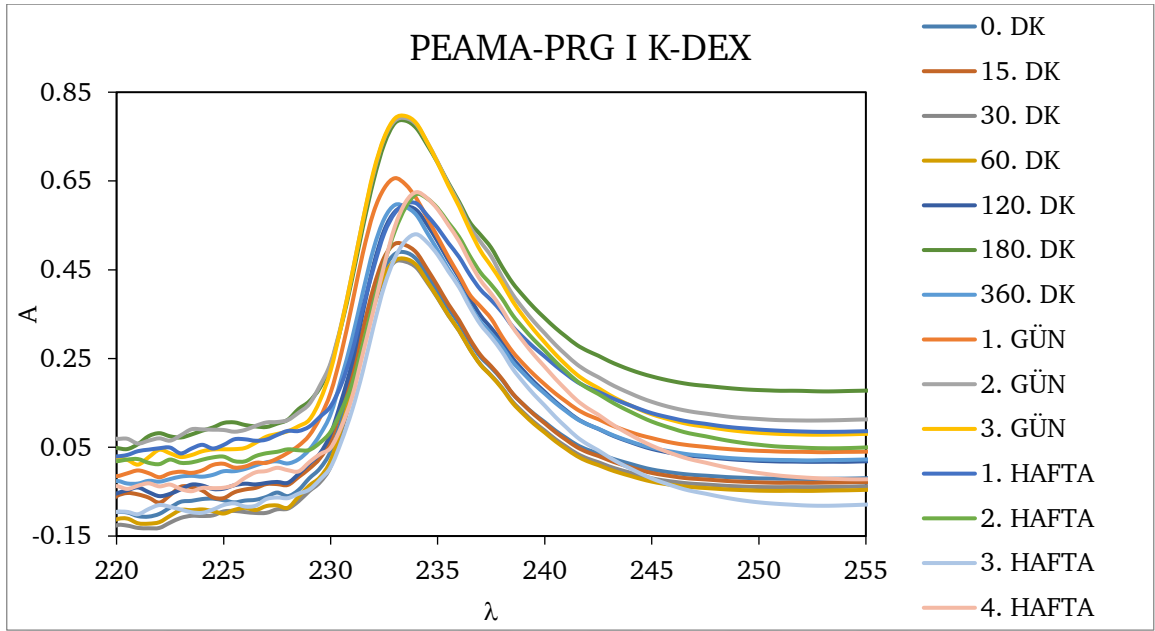


Şekil 4.21 PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5 dekstroz ortamındaki zamana karşı aktivitesi

Şekil 4.21'deki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5 dekstroz çözeltisi içerisindeki maksimum absorbans değeri yaklaşık 233 nm'de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye 3.günde ulaşırken, minimum aktiviteye 4.haftada ulaşmıştır. Maksimum absorbans değeri 0,58 iken minimum absorbans değeri 0,36'dır.

4.8.4 PEAMA-PRG I K Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin % 5 Dekstroz Ortamındaki Aktivitesinin Zamana Karşı İncelenmesi

PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5 dekstroz ortamındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.22'de verilmiştir.

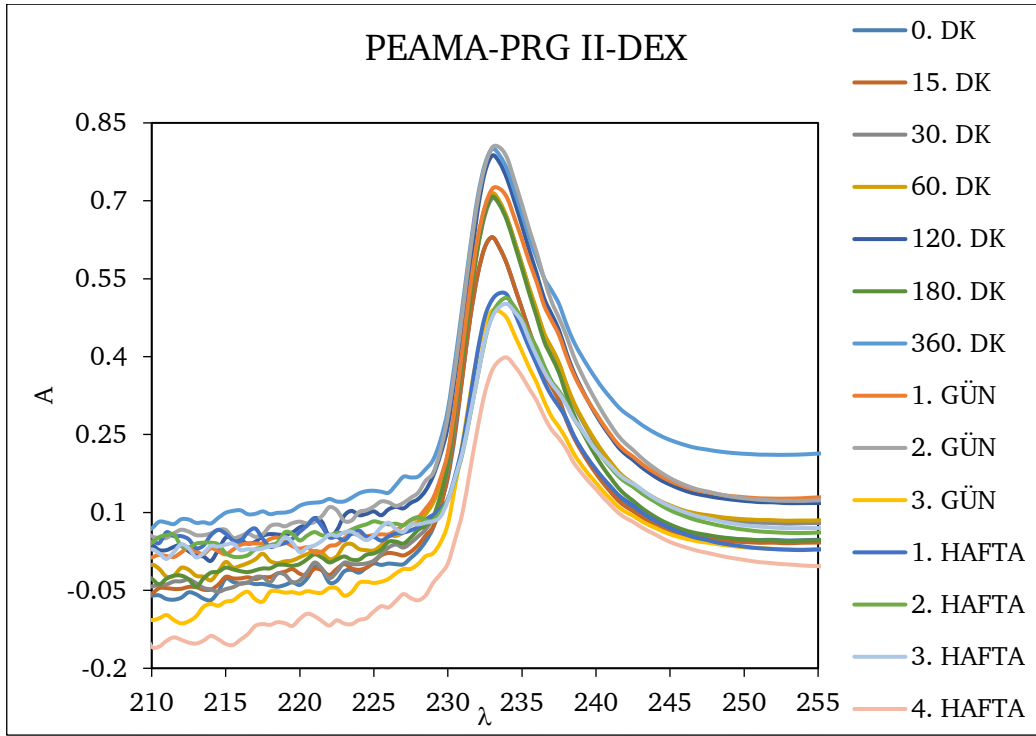


Şekil 4.22 PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5 dekstroz ortamındaki zamana karşı aktivitesi

Şekil 4.22'deki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5 dekstroz çözeltisi içerisindeki maksimum absorbands değeri yaklaşık 233 nm'de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye 3.gün ulaşırken, minimum aktiviteye 3.haftada ulaşmıştır. Maksimum absorbands değeri 0,80 iken minimum absorbands değeri 0,48'dir.

4.8.5 PEAMA-PRG II Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin % 5 Dekstroz Ortamındaki Aktivitesinin Zamana Karşı İncelenmesi

PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5 dekstroz ortamındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.23'te verilmiştir.

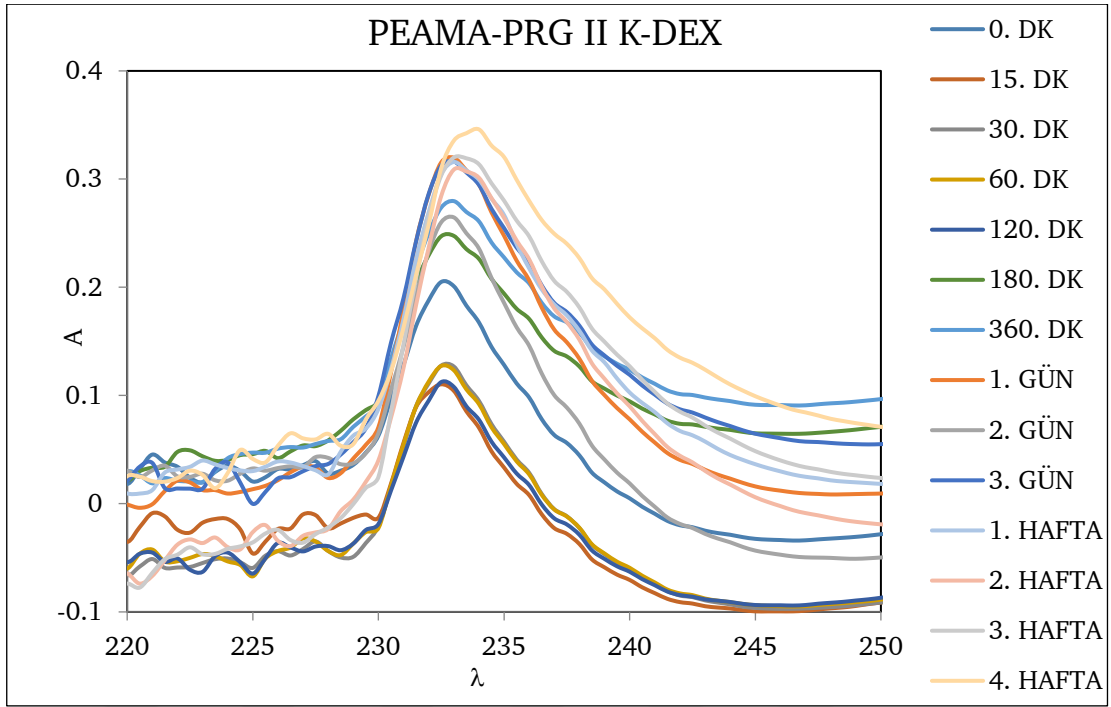


Şekil 4.23 PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5 dekstroz ortamındaki zamana karşı aktivitesi

Şekil 4.23’deki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5 dekstroz çözeltisi içerisindeki maksimum absorbans değeri yaklaşık 234 nm’de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye 2.gün ulaşırken, minimum aktiviteye 4.haftada ulaşmıştır. Maksimum absorbans değeri 0,80 iken minimum absorbans değeri 0,38’dir.

4.8.6 PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin % 5 Dekstroz Ortamındaki Aktivitesinin Zamana Karşı İncelenmesi

PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5 dekstroz ortamındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.24’te verilmiştir.



Şekil 4.24 PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %5 dekstroz ortamındaki zamana karşı aktivitesi

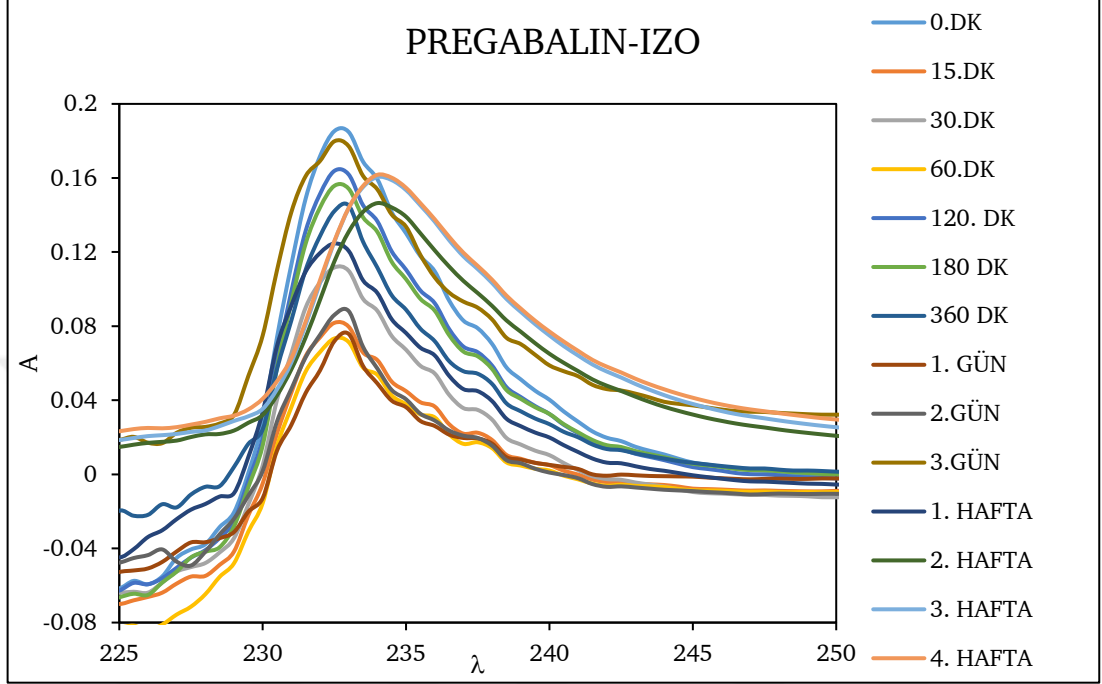
Şekil 4.24'deki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PEAMA-PRG II K kopolimer ilaç taşıma sisteminin % 5 dekstroz çözeltisi içerisindeki maksimum absorbans değeri yaklaşık 233 nm'de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye 4.haftada ulaşırken, minimum aktiviteye 120. dakikada ulaşmıştır. Maksimum absorbans değeri 0,34 iken minimum absorbans değeri 0,11'dir.

4.9 Pregabalin İlaç Etken Maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemlerinin %0,9 İzotonik NaCl Yapay Vücut Sıvısındaki Aktivitelerinin İncelenmesi

PRG ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin %0.9 izotonik NaCl ortamındaki çözeltisinin 0, 15, 30, 60, 120, 180, 360, 1440 (1. Gün), 2880 (2. Gün), 4320 (3. Gün), 10080 (1. Hafta), 20160 (2. Hafta), 30240 (3. Hafta), 40320 (4.Hafta) dakikalardaki aktivite değişimleri UV/VIS cihazında incelenmiştir. Çalışmalar vücut sıcaklığında gerçekleştirilmiş olup çalışılan konsantrasyonlar Tablo 3.2'deki gibidir.

4.9.1 Pregabalın İlaç Etken Maddesinin %0,9 İzotonik NaCl Ortamındaki Aktivitesinin Zamana Karşı İncelenmesi

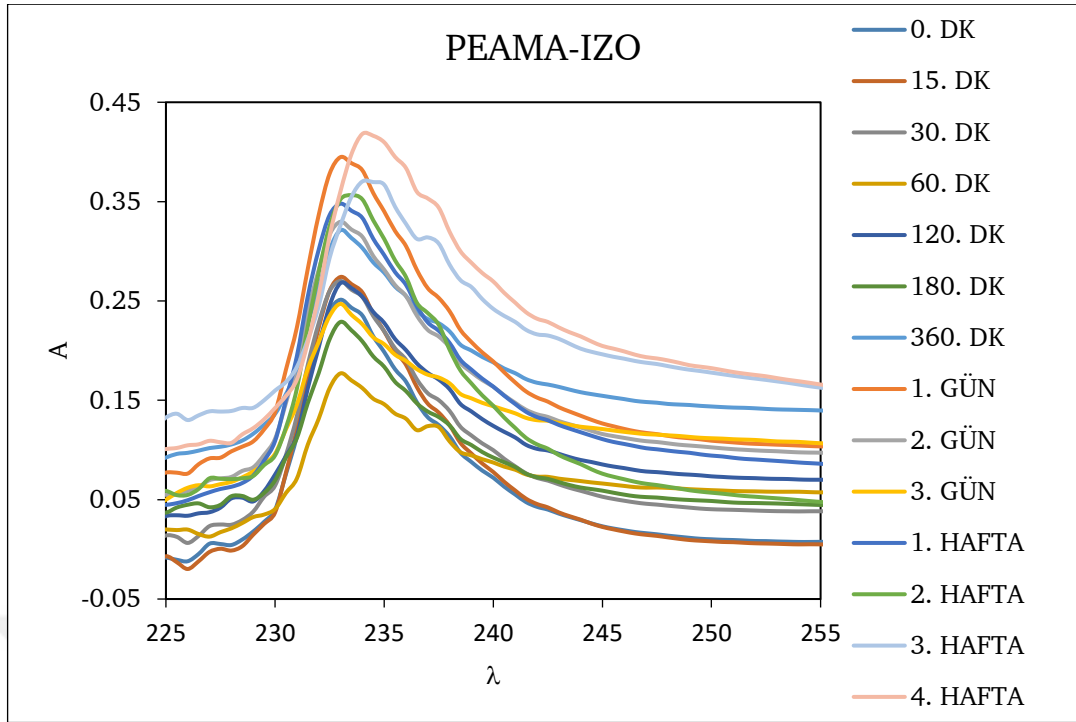
PRG ilaç etken maddesinin %0,9 izotonik NaCl ortamındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.25’de verilmiştir.



Şekil 4.25 PRG ilaç etken maddesini %0,9 NaCl ortamındaki zamana karşı aktivitesi Şekil 4.25’deki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PRG ilaç etken maddesinin %0,9 izotonik NaCl ortamındaki maksimum absorpsiyon değeri 233 nm’de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye başlangıçta ulaşırken, minimum aktiviteye 1.günde ulaşmıştır. Maksimum absorpsiyon değeri 0,18 iken minimum absorpsiyon değeri 0,08’dir.

4.9.2 PEAMA Kopolimerinin %0,9 İzotonik NaCl Ortamındaki Aktivitesinin Zamana Karşı İncelenmesi

PEAMA kopolimerinin %0,9 izotonik NaCl ortamındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.26’da verilmiştir.

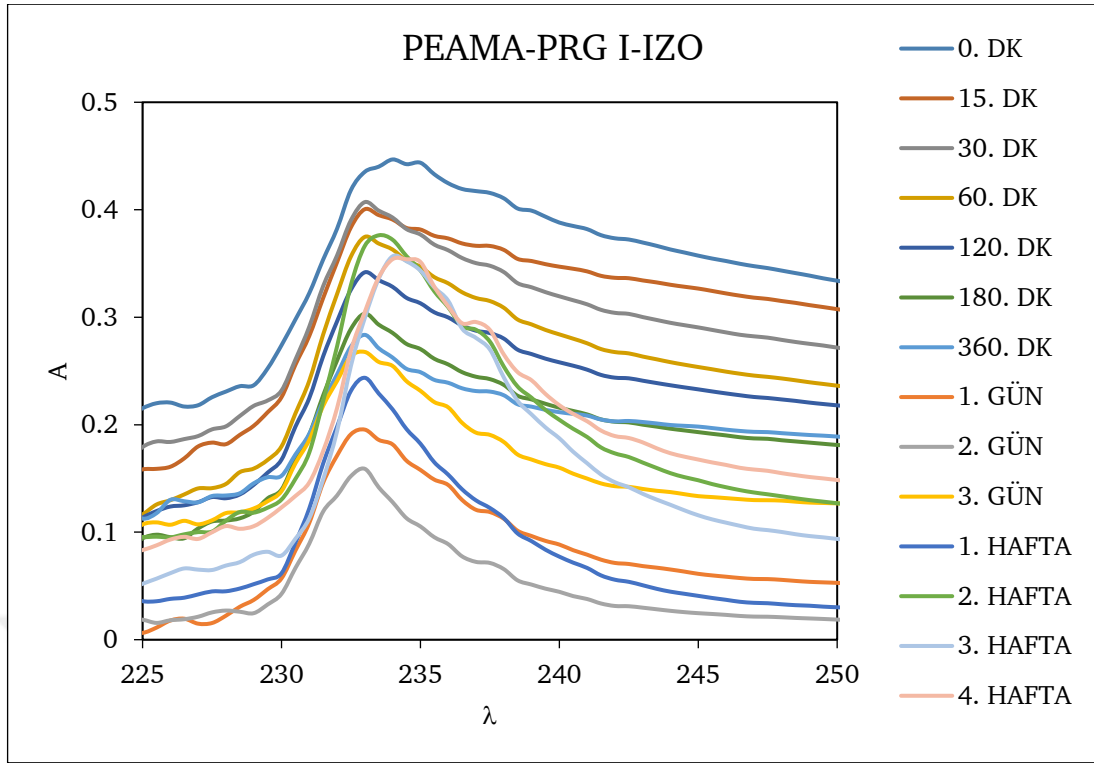


Şekil 4.26 PEAMA kopolimerinin %0,9 izotonik NaCl ortamındaki zamana karşı aktivitesi

Şekil 4.26'daki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PEAMA kopolimerinin %0.9 izotonik NaCl Ortamındaki maksimum absorbans değeri 233 nm'de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye 4.haftada ulaşırken, minimum aktiviteye 60.dakikada ulaşmıştır. Maksimum absorbans değeri 0,41 iken minimum absorbans değeri 0,17'dir.

4.9.3 PEAMA-PRG I Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin %0,9 İzotonik NaCl Ortamındaki Aktivitesinin Zamana Karşı İncelenmesi

PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0,9 izotonik NaCl ortamındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.27'de verilmiştir.

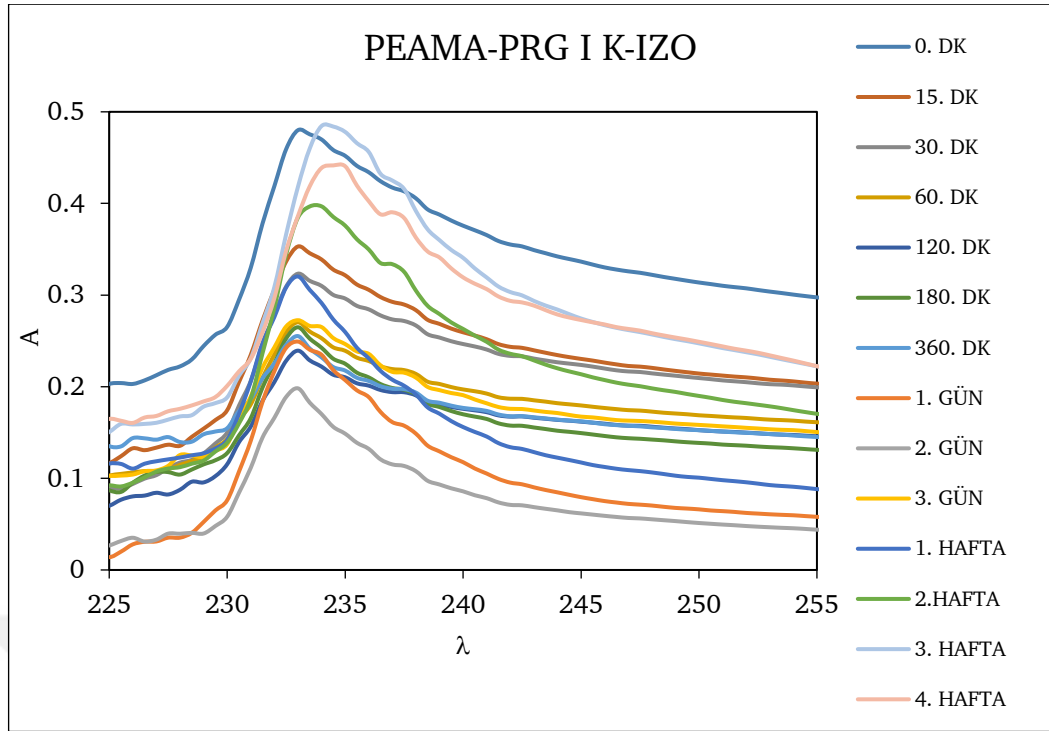


Şekil 4.27 PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0,9 izotonik NaCl ortamındaki zamana karşı aktivitesi

Şekil 4.27’deki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9 izotonik NaCl Ortamındaki maksimum absorbans değeri 233 nm’de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye başlangıçta ulaşırken, minimum aktiviteye 2.günde ulaşmıştır. Maksimum absorbans değeri 0,44 iken minimum absorbans değeri 0,15’tir.

4.9.4 PEAMA-PRG I K Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin %0,9 İzotonik NaCl Ortamındaki Aktivitesinin Zamana Karşı İncelenmesi

PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0,9 İzotonik NaCl ortamındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.28’de verilmiştir.

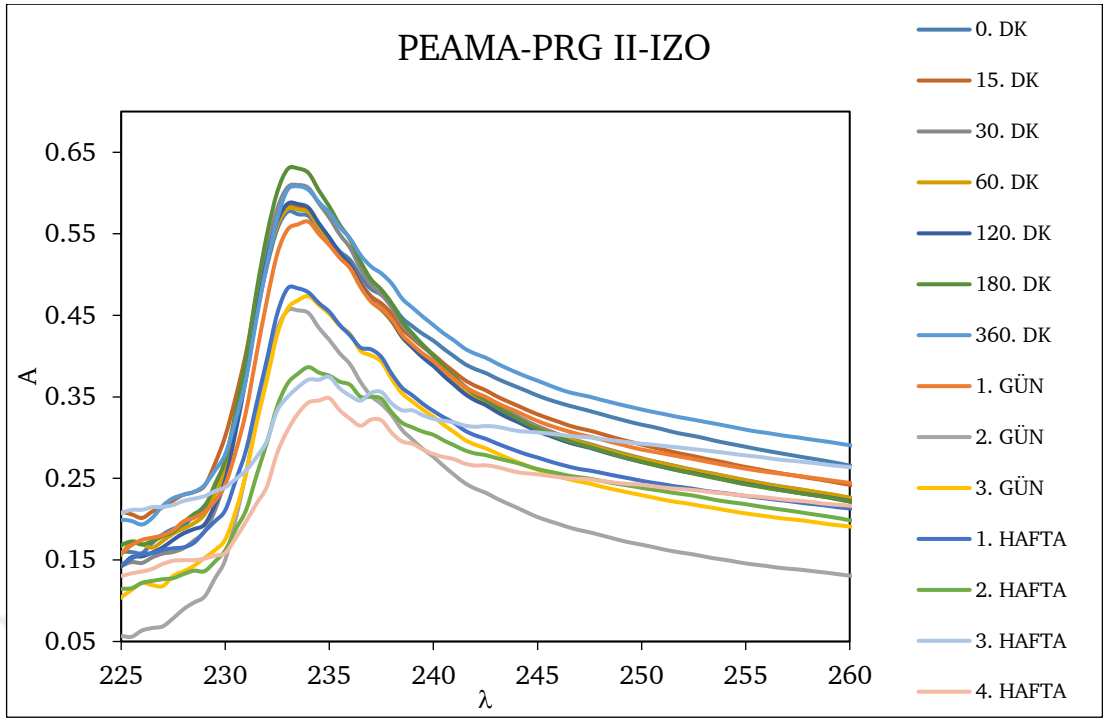


Şekil 4.28 PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0,9 izotonik NaCl ortamındaki zamana karşı aktivitesi

Şekil 4.28’deki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9 izotonik NaCl ortamındaki maksimum absorbans değeri 233 nm’de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye başlangıçta ulaşırken, minimum aktiviteye 2.günde ulaşmıştır. Maksimum absorbans değeri 0,50 iken minimum absorbans değeri 0,20’dir.

4.9.5 PEAMA-PRG II Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin %0,9 İzotonik NaCl Ortamındaki Aktivitesinin Zamana Karşı İncelenmesi

PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0,9 izotonik NaCl ortamındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.29’da verilmiştir.

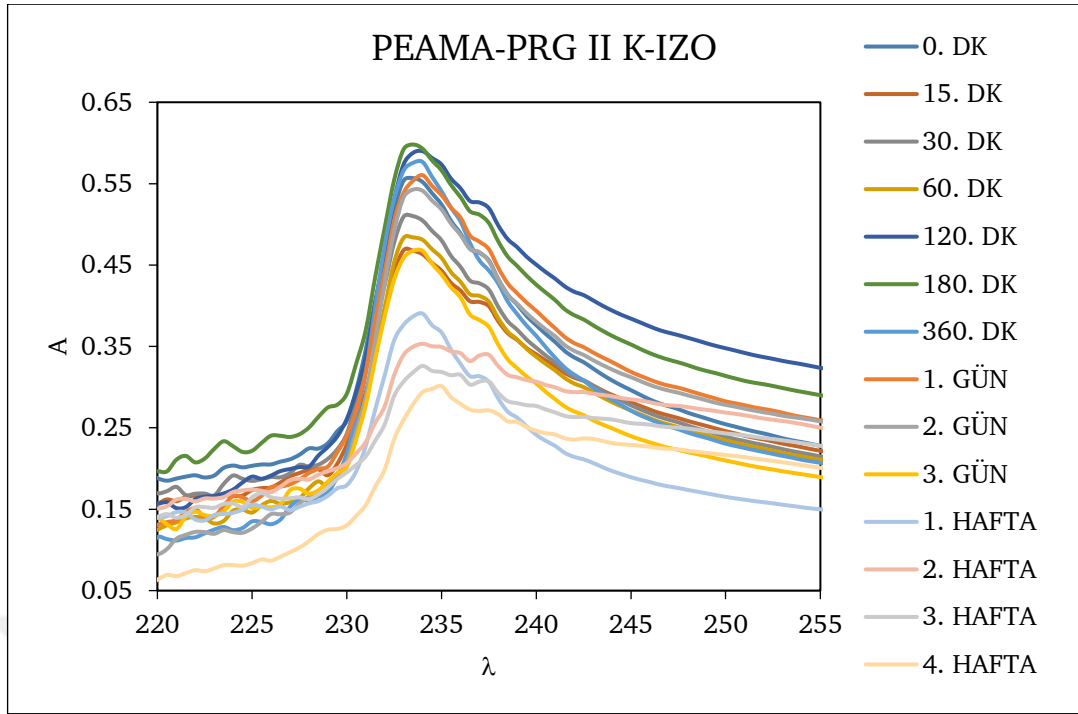


Şekil 4.29 PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0,9 İzotonik NaCl ortamındaki zamana karşı aktivitesi

Şekil 4.29'daki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PEAMA-PRG kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9 izotonik NaCl ortamındaki maksimum absorbans değeri 233 nm'de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye 180.dakikada ulaşırken, minimum aktiviteye 4.haftada ulaşmıştır. Maksimum absorbans değeri 0,63 iken minimum absorbans değeri 0,34'tür.

4.9.6 PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin %0,9 İzotonik NaCl Ortamındaki Aktivitesinin Zamana Karşı İncelenmesi

PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0,9 izotonik NaCl ortamındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.30'da verilmiştir.



Şekil 4.30 PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0,9 izotonik NaCl ortamındaki zamana karşı aktivitesi

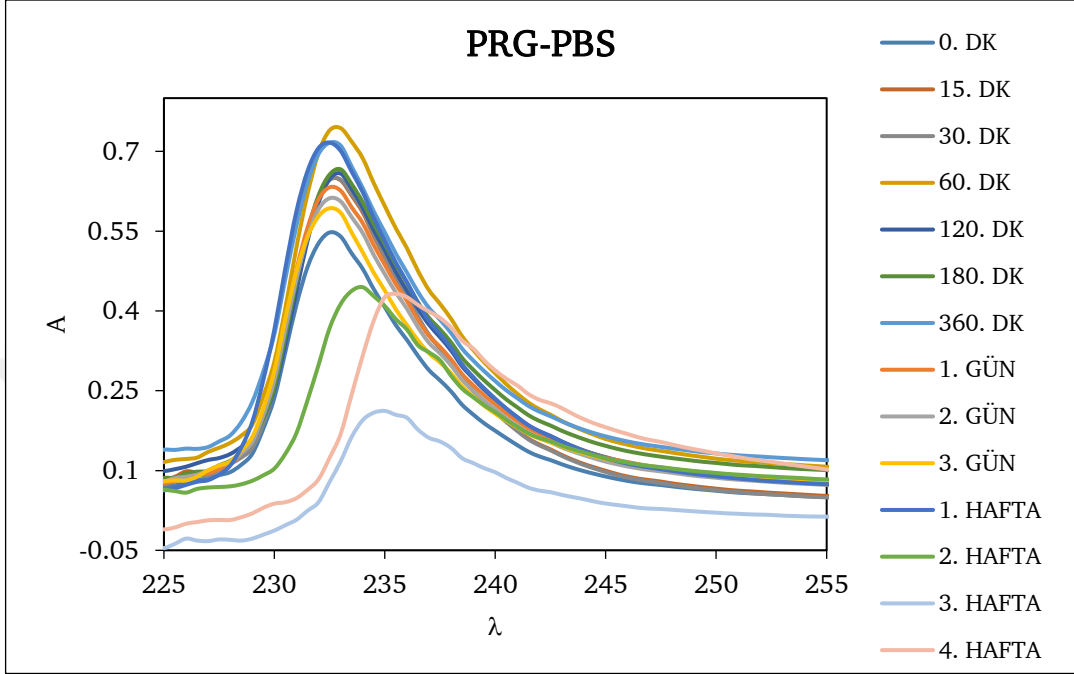
Şekil 4.30'daki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PEAMA-PRG kopolimer-ilaç taşıma sisteminin %0.9 izotonik NaCl Ortamındaki maksimum absorbans değeri 234.5 nm'de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye 180.dakikada ulaşırken, minimum aktiviteye 4.haftada ulaşmıştır. Maksimum absorbans değeri 0.60 iken minimum absorbans değeri 0.30'dur.

4.10 Pregabalin İlaç Etken Maddesi, PEAMA Kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sistemlerinin PBS Yapay Vücut Sıvısındaki Aktivitelerinin İncelenmesi

PRG ilaç etken maddesi, PEAMA kopolimeri, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin PBS ortamındaki çözeltisinin 0, 15, 30, 60, 120, 180, 360, 1440 (1. Gün), 2880 (2. Gün), 4320 (3. Gün), 10080 (1. Hafta), 20160 (2. Hafta), 30240 (3. Hafta), 40320. (4.Hafta) dakikalardaki aktivite değişimleri UV/VIS cihazında incelenmiştir. Çalışmalar vücut sıcaklığında gerçekleştirilmiş olup çalışılan konsantrasyonlar Tablo 3.2'deki gibidir.

4.10.1 Pregabalin İlaç Etken Maddesinin PBS Ortamındaki Aktivitesinin Zamana Karşı İncelenmesi

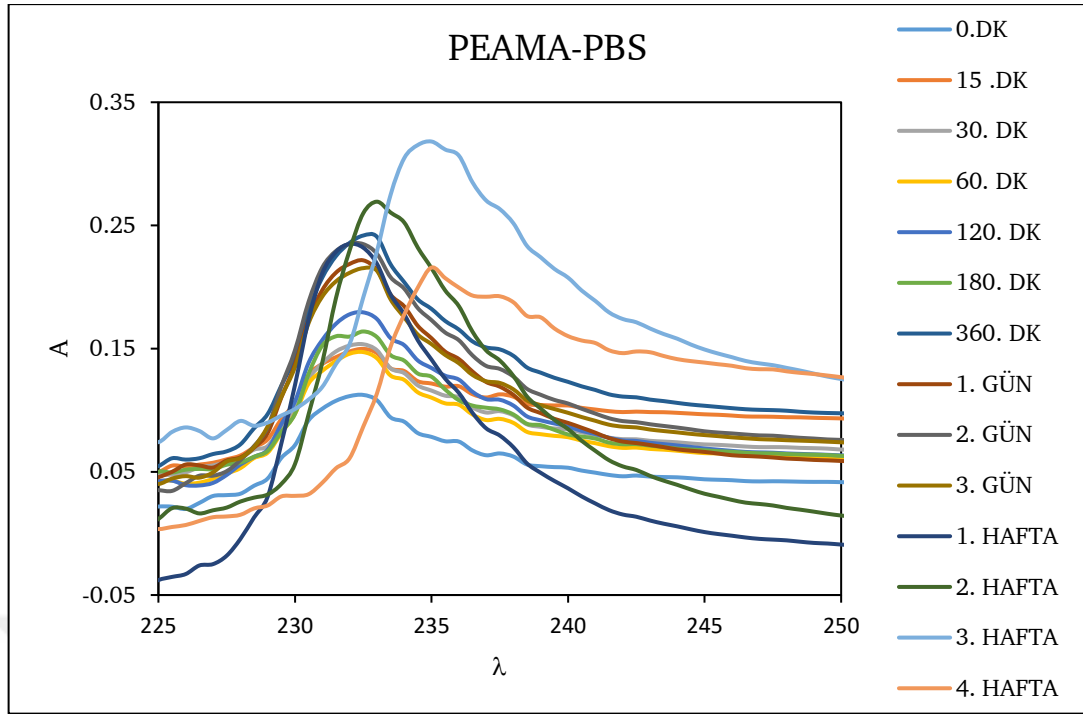
Pregabalin İlaç Etken Maddesinin PBS ortamındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.31’de verilmiştir.



Şekil 4.31 Pregabalin ilaç etken maddesinin PBS ortamındaki zamana karşı aktivitesi Şekil 4.31’deki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PRG ilaç etken maddesinin PBS ortamındaki maksimum absorbans değeri 233 nm’de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye 1.haftada ulaşırken minimum aktiviteye 3.haftada ulaşmıştır. Maksimum absorbans değeri 0.74 iken minimum absorbans değeri 0.21’dir.

4.10.2 PEAMA Kopolimerinin PBS Ortamındaki Aktivitesinin Zamana Karşı İncelenmesi

PEAMA kopolimerinin PBS ortamındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.32’de verilmiştir.

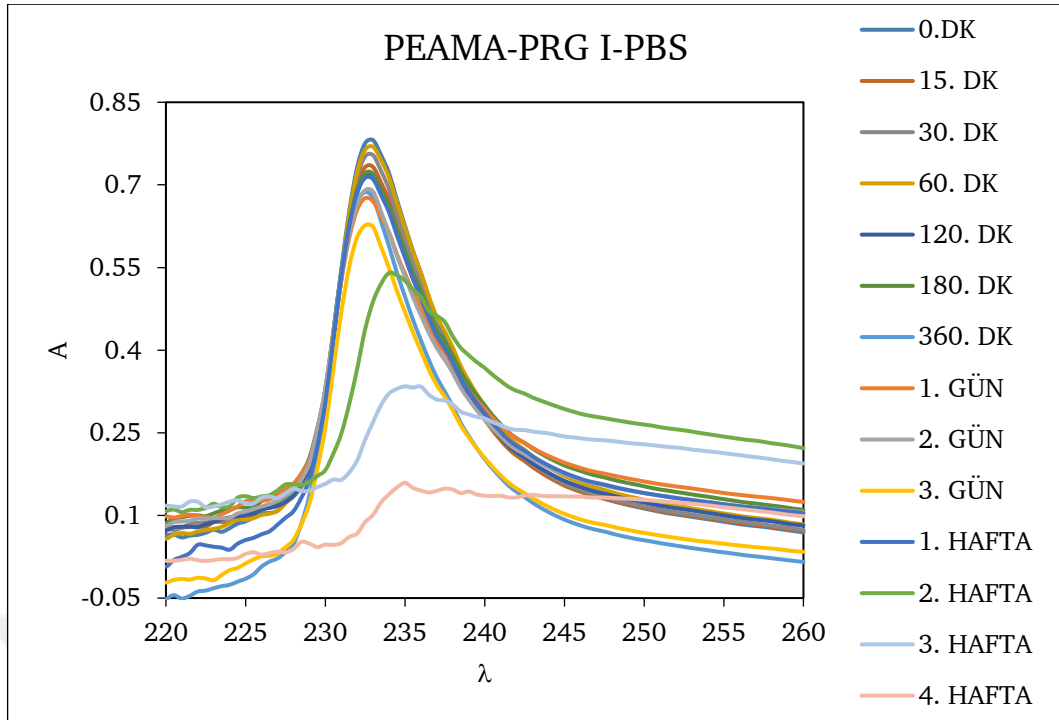


Şekil 4.32 PEAMA kopolimerinin PBS ortamındaki zamana karşı aktivitesi

Şekil 4.32'deki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PEAMA kopolimerinin PBS ortamındaki maksimum absorbans değeri 233 nm'de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye 3.haftada ulaşırken minimum aktiviteye 4.haftada ulaşmıştır. Maksimum absorbans değeri 0.32 iken minimum absorbans değeri 0.22'dir.

4.10.3 PEAMA-PRG I Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin PBS Ortamındaki Aktivitesinin Zamana Karşı İncelenmesi

PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS ortamındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.33'te verilmiştir.

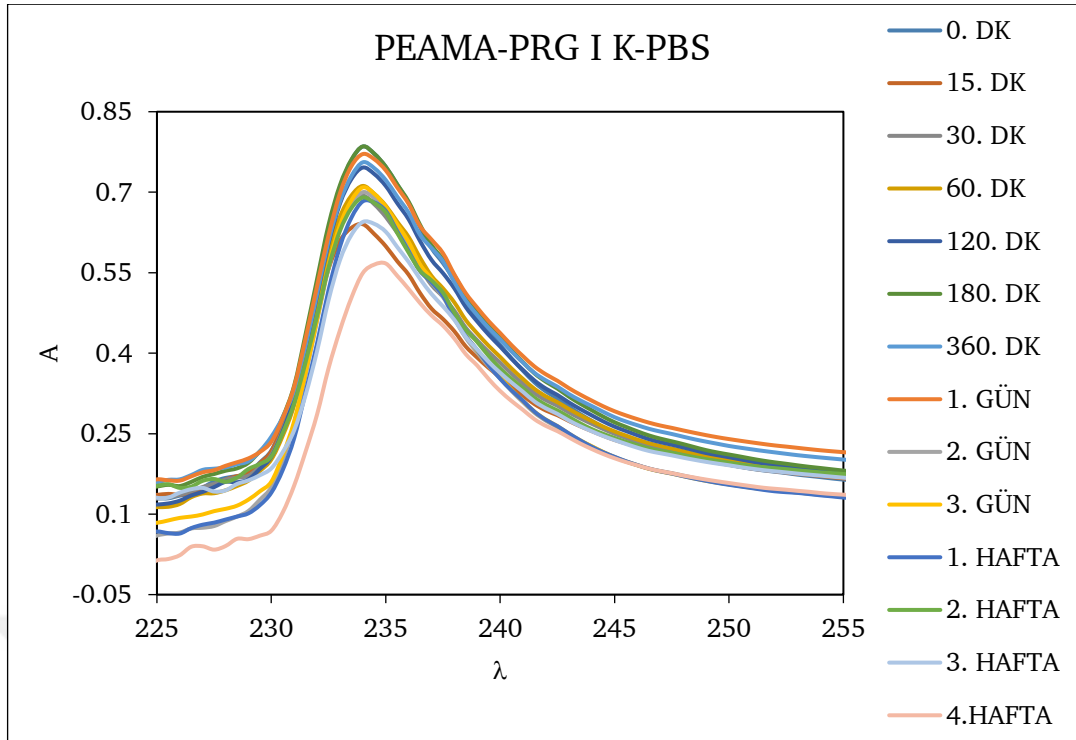


Şekil 4.33 PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS ortamındaki zamana karşı aktivitesi

Şekil 4.33'deki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS ortamındaki maksimum absorbans değeri 233 nm'de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye 60.dakikada ulaşırken minimum aktiviteye 4.haftada ulaşmıştır. Maksimum absorbans değeri 0.77 iken minimum absorbans değeri 0.16'dır.

4.10.4 PEAMA-PRG I K Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin PBS Ortamındaki Aktivitesinin Zamana Karşı İncelenmesi

PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS ortamındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.34'te verilmiştir.

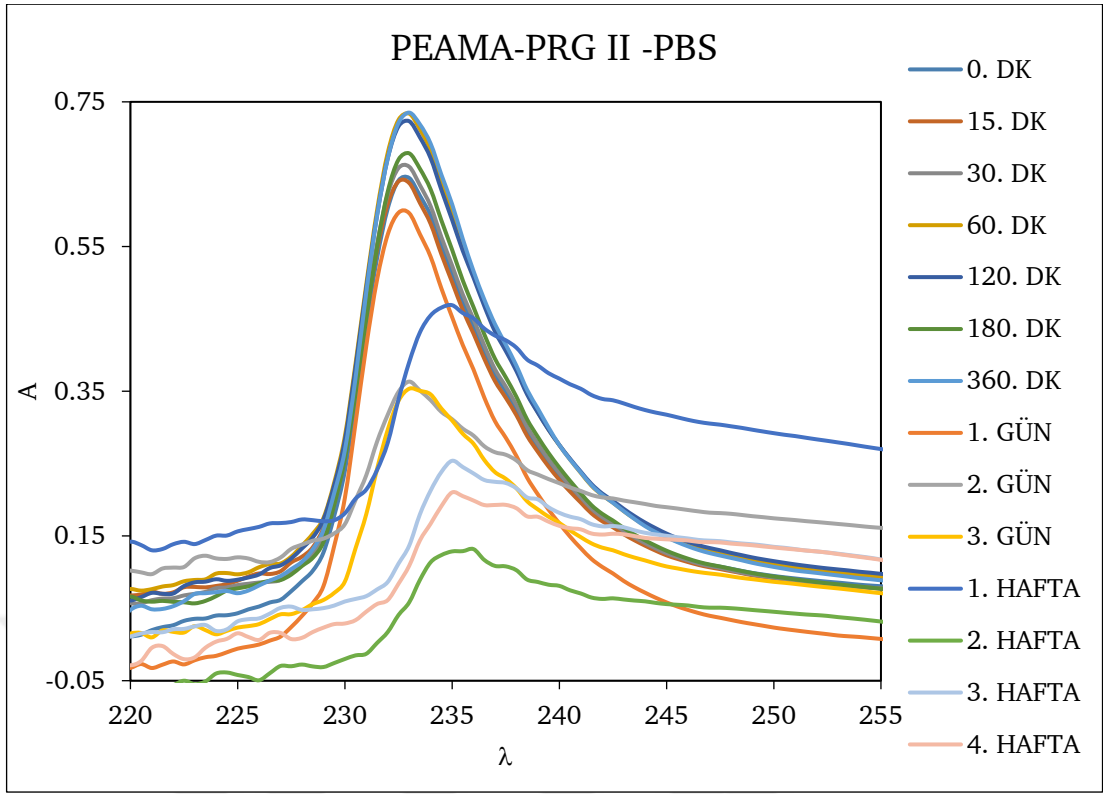


Şekil 4.34 PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS ortamındaki zamana karşı aktivitesi

Şekil 4.34'deki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS ortamındaki maksimum absorbans değeri 234 nm'de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye 1.günde ulaşırken minimum aktiviteye 4.haftada ulaşmıştır. Maksimum absorbans değeri 0.77 iken minimum absorbans değeri 0.57'dir

4.10.5 PEAMA-PRG II Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin PBS Ortamındaki Aktivitesinin Zamana Karşı İncelenmesi

PEAMA-PRG II kopolimer-İlaç taşıma sisteminin PBS ortamındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.35'te verilmiştir.

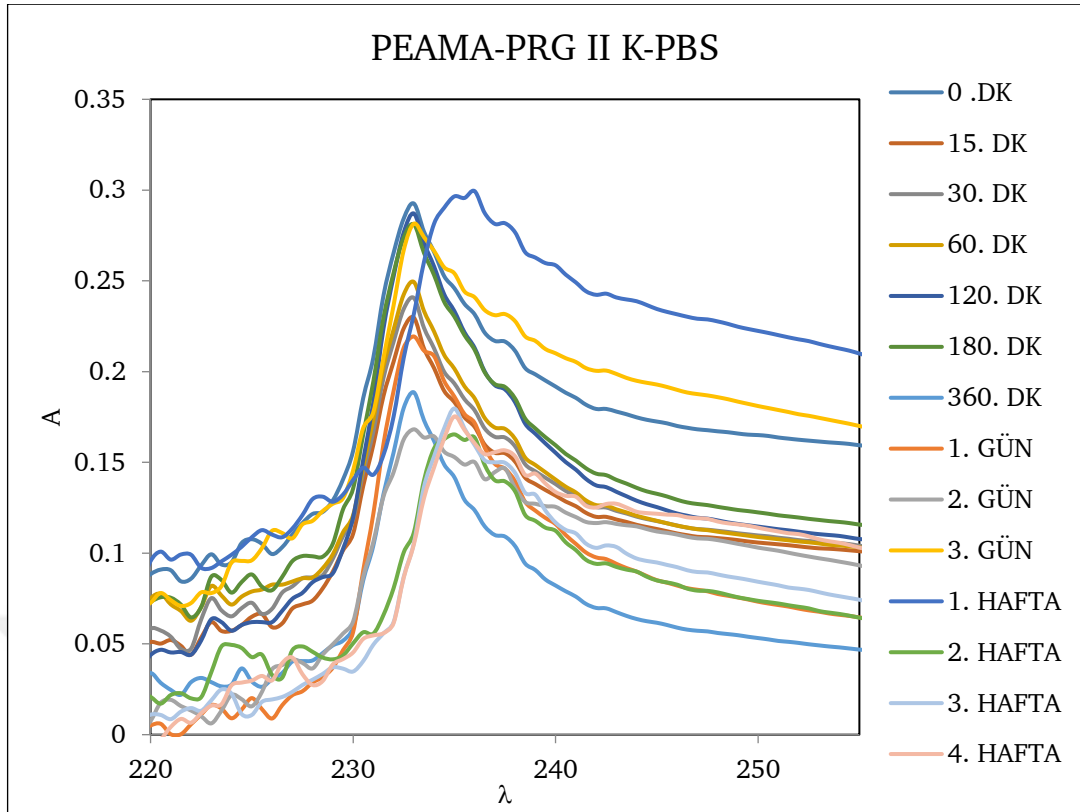


Şekil 4.35 PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS ortamındaki zamana karşı aktivitesi

Şekil 4.35’deki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS ortamındaki maksimum absorbans değeri 233 nm’de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye 360.dakikada ulaşırken minimum aktiviteye 2.haftada ulaşmıştır. Maksimum absorbans değeri 0.74 iken minimum absorbans değeri 0.12’dir.

4.10.6 PEAMA-PRG II K Kopolimer-İlaç Taşıma Sisteminin PBS Ortamındaki Aktivitesinin Zamana Karşı İncelenmesi

PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS ortamındaki aktivitesindeki değişim Şekil 4.36’da verilmiştir.



Şekil 4.36 PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS ortamındaki zamana karşı aktivitesi

Şekil 4.36'daki UV/VIS spektrofotometre sonuçlarına göre PEAMA-PRG II K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin PBS ortamındaki maksimum absorbans değeri 234 nm'de gözlemlenmiştir. Maksimum aktiviteye 1. haftada ulaşırken minimum aktiviteye 4.haftada ulaşmıştır. Maksimum absorbans değeri 0.30 iken minimum absorbans değeri 0.18'dir.

Epilepsi tedavisinde kullanılan ve ortalama yarı ömrü düşük olması nedeniyle hasta tarafından kısa periyotlarda sıklıkla alınan pregabalin ilaç etken maddesinin salınımını, aktif maleik anhidrit içeren poli(etilen-alt-maleik anhidrit) polimerini kullanarak kontrol altına almayı hedeflediğimiz bu tez çalışması kapsamında, (1:1) ve (1:2) oranlarda katalizörlü ve katalizörsüz ortamda kopolimer-ilâç sentezi gerçekleştirilmiştir. Poli(etilen-alt-maleik anhidrit) kopolimeri halka açılma reaksiyonu vermiş ve pregabalin ilaç etken maddesi konjüge kovalent bağlar ile polimer zincirine bağlanmıştır.

Yapılan sentez sonrasında kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin yapısal analizleri FT-IR/ATR ve ¹HNMR ile gerçekleştirilmiştir. Yapılan bu analizler –NH pikinin varlığını göstermiş ve sentezlerimizin başarıyla gerçekleştiğini kanıtlamıştır. ¹HNMR analizleri sonucunda, ilacın polimer zincirine ne kadar bağlandığı, ortalama ve ağırlıkça molekül ağırlıkları ve sentez verimi hesaplanmıştır.

Tablo 5.1 PEAMA, PEAMA-PRG I, PEAMA-PRG I K, PEAMA-PRG II ve PEAMA-PRG II K kopolimer-ilâç taşıma sistemlerinin bağlanma miktarları, ortalama molekül ağırlıkları ve verimlerin karşılaştırılması

Madde	$\overline{M}_w(\text{g.mol}^{-1})$	Verim (g)	Verim (%)	İlaç Bağlanma Miktarı (%)
PEAMA	100,000	-	-	-
PEAMA-PRG I	156,102.11	0.1907	96.87	44.44
PEAMA-PRG I K	212,235.74	0.2544	95.05	88.89
PEAMA-PRG II	214,765.29	0.2595	95.81	90.90
PEAMA-PRG II K	141,416.49	0.1682	94.37	33.33

Tablo 5.1'deki sonuçlara göre; PEAMA-PRG I, PEAMA kopolimerine %44.44 oranda bağlanmış olup ortalama molekül ağırlığı $\overline{M}_w$ 156,102.11 g.mol⁻¹, PEAMA-PRG I K, PEAMA kopolimerine %88.89 oranda bağlanmış olup ortalama molekül ağırlığı $\overline{M}_w$ 212,235.74 g.mol⁻¹, PEAMA-PRG II, PEAMA kopolimerine %90.90 oranda bağlanmış olup ortalama molekül ağırlığı $\overline{M}_w$ 214,765.29 g.mol⁻¹, PEAMA-PRG II K, PEAMA kopolimerine %33.33 oranda bağlanmış olup ortalama molekül ağırlığı $\overline{M}_w$ 141,416.49

g.mol^{-1} 'dür. PEAMA-PRG II maddesi, %90.90 oranında polimer zincirine en çok bağlanan polimer-ilaç taşıma sistemi olurken, polimer zincirine en az bağlanan kopolimer-ilaç taşıma sistemi %33.33 bağlanma ile PEAMA-PRG II K olmuştur.

Yapısal analiz sonrasında, katalizörlü ve katalizörsüz ortamlarda sentezlenen kopolimer-ilaç taşıma sistemlerinin farklı pH değerlerinde, %0,9'luk izotonik NaCl, %5 dekstroze ve PBS çözeltisi olmak üzere 3 farklı yapay vücut sıvılarında, 37 °C biyolojik vücut sıcaklığında parçacık boyutları ve zeta potansiyelleri karşılaştırılmıştır.

Tüm sistemlerin pH değişimine bağlı parçacık boyutu ölçüm sonuçları incelendiğinde, mide (1,5-3,5), bağırsak (6-8) ve kan (7) pH ortam koşullarının tümünde en düşük parçacık boyutuna sahip yani bu ortam koşullarında çözünürlüğü en yüksek kopolimer ilaç taşıma sisteminin PEAMA-PRG II olduğu, Zeta Potansiyeli sonuçları incelendiğinde mide, bağırsak ve kan pH ortam koşullarında en kararlı kopolimer ilaç taşıma sisteminin PEAMA-PRG II olduğu gözlemlenmiştir.

Tüm sistemlerin %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içerisindeki farklı zamanlardaki partikül boyutu ölçüm sonuçları incelendiğinde, PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin en iyi çözündüğü, zeta potansiyeli incelendiğinde PEAMA-PRG II K kopolimer ilaç taşıma sisteminin daha kararlı bir trende sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Tüm sistemlerin %5 dekstroze çözeltisi içerisindeki farklı zamanlardaki partikül boyutu ölçüm sonuçları incelendiğinde, PEAMA-PRG I kopolimer-ilaç taşıma sisteminin en iyi çözündüğü, zeta potansiyeli incelendiğinde ise PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin daha kararlı bir trende sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Tüm sistemlerin PBS çözeltisi içerisindeki farklı zamanlardaki partikül boyutu ölçüm sonuçları incelendiğinde PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin en iyi çözündüğü, zeta potansiyeli incelendiğinde ise PEAMA-PRG I K kopolimer-ilaç taşıma sisteminin daha kararlı bir trende sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Sentez verimi, ilacın polimer zincirine bağlanma oranı ve zeta ölçümleri PEAMA-PRG II kopolimer-ilaç taşıma sisteminin ilaç sanayisindeki çalışmalara ışık tutacağı beklenmektedir.

- [1] K. K. Jain, "An Overview of Drug Delivery Systems," in *Drug Delivery Systems*, K. K. Jain, Ed., ed New York, NY: Springer New York, 2020, pp. 1-54.
- [2] K. L. a. Z. A. A. Hamid, *Applications of Nanocomposite Materials in Drug Delivery*: Elsevier, 2018.
- [3] H. Ringsdorf, "Structure and properties of pharmacologically active polymers," in *Journal of Polymer Science: Polymer Symposia*, 1975, pp. 135-153.
- [4] D. Paolino, P. Sinha, M. Fresta, and M. Ferrari, "Drug delivery systems," *Encyclopedia of medical devices and instrumentation*, 2006.
- [5] S. Adepu and S. Ramakrishna, "Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions," *Molecules*, vol. 26, Sep 29 2021.
- [6] Y. Fu and W. J. Kao, "Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems," *Expert Opinion on Drug Delivery*, vol. 7, pp. 429-444, 2010/04/01 2010.
- [7] K. Lohbeck, H. Haferkorn, W. D. Fuhrmann, and N. Fedtke, "Maleic and Fumaric Acids," 2000.
- [8] I. Popescu, D. M. Suflet, I. M. Pelin, and G. C. Chitanu, "Biomedical applications of maleic anhydride copolymers," *Rev. Roum. Chim*, vol. 56, pp. 173-188, 2011.
- [9] M. Talu, E. Uzluk, and B. Yüksel, "Synthesis, Characterization and Bactericidal Properties of Poly (N-vinyl-2-pyrrolidone-co-Maleic anhydride-co-N-Isopropyl acrylamide)," in *Macromolecular Symposia*, 2010, pp. 188-199.
- [10] A. Nagaraja, M. D. Jalageri, Y. M. Puttaiahgowda, K. Raghava Reddy, and A. V. Raghu, "A review on various maleic anhydride antimicrobial polymers," *J Microbiol Methods*, vol. 163, p. 105650, Aug 2019.
- [11] B. M. Mishriky, N. H. Waldron, and A. S. Habib, "Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis," *Br J Anaesth*, vol. 114, pp. 10-31, Jan 2015.
- [12] J. E. Frampton, "Pregabalin: a review of its use in adults with generalized anxiety disorder," *CNS Drugs*, vol. 28, pp. 835-54, Sep 2014.
- [13] R. Kavoussi, "Pregabalin: From molecule to medicine," *Eur Neuropsychopharmacol*, vol. 16 Suppl 2, pp. S128-33, Jul 2006.
- [14] I. H. Iftikhar, L. Alghothani, and L. M. Trotti, "Gabapentin enacarbil, pregabalin and rotigotine are equally effective in restless legs syndrome: a comparative meta-analysis," *Eur J Neurol*, vol. 24, pp. 1446-1456, Dec 2017.
- [15] E. P. Calandre, F. Rico-Villademoros, and M. Slim, "Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use," *Expert Review of Neurotherapeutics*, vol. 16, pp. 1263-1277, 2016/11/01 2016.

- [16] S. Sureshkumar, A. Omang, A. Anandhi, B. S. Rajesh, K. M. Abdulbasith, C. Vijayakumar, et al., "Efficacy of Pregabalin and Antioxidants Combination in Reducing Pain in Chronic Pancreatitis: A Double Blind Randomized Trial," *Dig Dis Sci*, vol. 66, pp. 4017-4025, Nov 2021.
- [17] E. Ben-Menachem, "Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice," *Epilepsia*, vol. 45 Suppl 6, pp. 13-8, 2004.
- [18] N. M. Gajraj, "Pregabalin: its pharmacology and use in pain management," *Anesth Analg*, vol. 105, pp. 1805-15, Dec 2007.
- [19] T. M. Wensel, K. W. Powe, and M. E. Cates, "Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder," *Ann Pharmacother*, vol. 46, pp. 424-9, Mar 2012.
- [20] K. Cakiral and D. Sakar, "Modification of poly (methyl vinyl ether– alt– maleic anhydride) with pregabalin drug active substance via ring opening polymerization of anhydride ring in/noncatalyst media," *Polymer Bulletin*, vol. 80, pp. 7687-7714, 2023.
- [21] J. Kopeček, "Polymer–drug conjugates: Origins, progress to date and future directions," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 65, pp. 49-59, 2013/01/01/ 2013.
- [22] C. Elvira, A. Gallardo, J. Roman, and A. Cifuentes, "Covalent Polymer-Drug Conjugates," *Molecules*, vol. 10, pp. 114-125, 2005.
- [23] M. Alavi, N. Karimi, and M. Safaei, "Application of various types of liposomes in drug delivery systems," *Advanced pharmaceutical bulletin*, vol. 7, p. 3, 2017.
- [24] M. K. Lee, "Liposomes for Enhanced Bioavailability of Water-Insoluble Drugs: In Vivo Evidence and Recent Approaches," *Pharmaceutics*, vol. 12, Mar 13 2020.
- [25] Y. Malam, M. Loizidou, and A. M. Seifalian, "Liposomes and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer," *Trends Pharmacol Sci*, vol. 30, pp. 592-9, Nov 2009.
- [26] Y. Barenholz, "Doxil® — The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned," *Journal of Controlled Release*, vol. 160, pp. 117-134, 2012/06/10/ 2012.
- [27] E. KAHRAMAN ŞİRİN and Y. ERGİNER, "POLYMERIC MICELLES AND ITS NASAL APPLICATIONS," *ISTANBUL JOURNAL OF PHARMACY*, vol. 41, 2010.
- [28] S. Perumal, R. Atchudan, and W. Lee, "A Review of Polymeric Micelles and Their Applications," *Polymers*, vol. 14, p. 2510, 2022.
- [29] M. Gumustas, C. T. Sengel-Turk, A. Gumustas, S. A. Ozkan, and B. Uslu, "Effect of polymer-based nanoparticles on the assay of antimicrobial drug delivery systems," in *Multifunctional systems for combined delivery, biosensing and diagnostics*, ed: Elsevier, 2017, pp. 67-108.
- [30] W.-W. Yang and E. Pierstorff, "Reservoir-Based Polymer Drug Delivery Systems," *Journal of Laboratory Automation*, vol. 17, pp. 50-58, 2012.
- [31] Z. Fei and M. Yoosefian, "Design and development of polymeric micelles as nanocarriers for anti-cancer Ribociclib drug," *Journal of Molecular Liquids*, vol. 329, p. 115574, 2021.

- [32] I. R. Oviedo, N. A. N. Méndez, M. P. G. Gómez, H. C. Rodríguez, and A. R. Martínez, "Design of a Physical and Nontoxic Crosslinked Poly(Vinyl Alcohol) Hydrogel," *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, vol. 57, pp. 1095-1103, 2008/10/13 2008.
- [33] S. Adepu and S. Ramakrishna, "Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions," *Molecules*, vol. 26, p. 5905, 2021.
- [34] Y. K. Sung and S. W. Kim, "Recent advances in polymeric drug delivery systems," *Biomaterials Research*, vol. 24, pp. 1-12, 2020.
- [35] S. Hossen, M. K. Hossain, M. Basher, M. Mia, M. Rahman, and M. J. Uddin, "Smart nanocarrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: A review," *Journal of advanced research*, vol. 15, pp. 1-18, 2019.
- [36] J. K. Patra, G. Das, L. F. Fraceto, E. V. R. Campos, M. d. P. Rodriguez-Torres, L. S. Acosta-Torres, et al., "Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects," *Journal of nanobiotechnology*, vol. 16, pp. 1-33, 2018.
- [37] L. K. Cheng, G. O'Grady, P. Du, J. U. Egbuji, J. A. Windsor, and A. J. Pullan, "Gastrointestinal system," *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, vol. 2, pp. 65-79, Jan-Feb 2010.
- [38] M. N. Hasan, S. M. S. Shahriar, J. Mondal, M. Nurunnabi, and Y.-k. Lee, "Chapter SIX - Bioinspired and biomimetic materials for oral drug delivery," in *Bioinspired and Biomimetic Materials for Drug Delivery*, M. Nurunnabi, Ed., ed: Woodhead Publishing, 2021, pp. 89-104.
- [39] P. Rewatkar, T. Kumeria, and A. Popat, "Chapter 5 - Size, shape and surface charge considerations of orally delivered nanomedicines," in *Nanotechnology for Oral Drug Delivery*, J. P. Martins and H. A. Santos, Eds., ed: Academic Press, 2020, pp. 143-176.
- [40] P. Viswanathan, Y. Muralidaran, and G. Ragavan, "Chapter 7 - Challenges in oral drug delivery: a nano-based strategy to overcome," in *Nanostructures for Oral Medicine*, E. Andronescu and A. M. Grumezescu, Eds., ed: Elsevier, 2017, pp. 173-201.
- [41] D. Sahoo, R. Bandaru, S. K. Samal, R. Naik, P. Kumar, P. Kesharwani, et al., "Chapter 9 - Oral drug delivery of nanomedicine," in *Theory and Applications of Nonparenteral Nanomedicines*, P. Kesharwani, S. Taurin, and K. Greish, Eds., ed: Academic Press, 2021, pp. 181-207.
- [42] U. Gupta and O. Perumal, "Chapter 15 - Dendrimers and Its Biomedical Applications," in *Natural and Synthetic Biomedical Polymers*, S. G. Kumbar, C. T. Laurencin, and M. Deng, Eds., ed Oxford: Elsevier, 2014, pp. 243-257.
- [43] M. Melo, R. Nunes, B. Sarmiento, and J. das Neves, "Rectal administration of nanosystems: from drug delivery to diagnostics," *Materials Today Chemistry*, vol. 10, pp. 128-141, 2018/12/01/ 2018.
- [44] M. Bialik, M. J. Kuras, M. Sobczak, and E. Olędzka, "Achievements in Thermosensitive Gelling Systems for Rectal Administration," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, 2021.
- [45] R. Rath, Sanshita, A. Kumar, V. Vishvakarma, K. Huanbutta, I. Singh, et al., "Advancements in Rectal Drug Delivery Systems: Clinical Trials, and Patents Perspective," *Pharmaceutics*, vol. 14, p. 2210, 2022.

- [46] M. Annersten and A. Willman, "Performing subcutaneous injections: a literature review," *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, vol. 2, pp. 122-130, 2005.
- [47] I. Usach, R. Martinez, T. Festini, and J.-E. Peris, "Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site," *Advances in Therapy*, vol. 36, pp. 2986-2996, 2019/11/01 2019.
- [48] M. A. Rodger and L. King, "Drawing up and administering intramuscular injections: a review of the literature," *Journal of advanced nursing*, vol. 31, pp. 574-582, 2000.
- [49] J. Wong, A. Brugger, A. Khare, M. Chaubal, P. Papadopoulos, B. Rabinow, et al., "Suspensions for intravenous (IV) injection: A review of development, preclinical and clinical aspects," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 60, pp. 939-954, 2008/05/22/ 2008.
- [50] W. Gong, R. Ma, D. Mei, P. Jing, X. Dong, B. Li, et al., "A novel subcutaneous infusion delivery system based on osmotic pump: in vitro and in vivo evaluation," *Drug Delivery*, vol. 21, pp. 1 - 7, 2014.
- [51] Y. J. Chen, S. F. Cheng, P. C. Lee, C. H. Lai, I. C. Hou, and C. W. Chen, "Distraction using virtual reality for children during intravenous injections in an emergency department: A randomised trial," *Journal of clinical nursing*, vol. 29, pp. 503-510, 2020.
- [52] Y. P. Gobin, I. J. Dunkel, B. P. Marr, S. E. Brodie, and D. H. Abramson, "Intra-arterial Chemotherapy for the Management of Retinoblastoma: Four-Year Experience," *Archives of Ophthalmology*, vol. 129, pp. 732-737, 2011.
- [53] C. L. Shields, S. Kaliki, D. Rojanaporn, S. Al-Dahmash, C. G. Bianciotto, and J. A. Shields, "Intravenous and intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: what have we learned?," *Current Opinion in Ophthalmology*, vol. 23, pp. 202-209, 2012.
- [54] T. A. Ahmed and B. M. Aljaeid, "Preparation, characterization, and potential application of chitosan, chitosan derivatives, and chitosan metal nanoparticles in pharmaceutical drug delivery," *Drug Des Devel Ther*, vol. 10, pp. 483-507, 2016.
- [55] V. F. Patel, F. Liu, and M. B. Brown, "Advances in oral transmucosal drug delivery," *J Control Release*, vol. 153, pp. 106-16, 2011.
- [56] J. K. Lam, Y. Xu, A. Worsley, and I. C. Wong, "Oral transmucosal drug delivery for pediatric use," *Adv Drug Deliv Rev*, vol. 73, pp. 50-62, Jun 2014.
- [57] K. R. Jadhav, M. N. Gambhire, I. M. Shaikh, V. J. Kadam, and S. S. Pisal, "Nasal drug delivery system-factors affecting and applications," *Current drug therapy*, vol. 2, pp. 27-38, 2007.
- [58] B. Chatterjee, B. Gorain, K. Mohananaidu, P. Sengupta, U. K. Mandal, and H. Choudhury, "Targeted drug delivery to the brain via intranasal nanoemulsion: Available proof of concept and existing challenges," *International journal of pharmaceutics*, vol. 565, pp. 258-268, 2019.
- [59] M. Ali, "Pulmonary drug delivery," in *Handbook of non-invasive drug delivery systems*, ed: Elsevier, 2010, pp. 209-246.
- [60] D. I. Daniher and J. Zhu, "Dry powder platform for pulmonary drug delivery," *Particuology*, vol. 6, pp. 225-238, 2008.

- [61] M. R. Prausnitz and R. Langer, "Transdermal drug delivery," *Nature biotechnology*, vol. 26, pp. 1261-1268, 2008.
- [62] D. Ramadon, M. T. C. McCrudden, A. J. Courtenay, and R. F. Donnelly, "Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications," *Drug Delivery and Translational Research*, vol. 12, pp. 758-791, 2022/04/01 2022.
- [63] S. Farrell, R. Hesketh, M. Savelski, and C. S. Slater, "Fundamentals, Design, And Applications Of Drug Delivery Systems," in 2003 Annual Conference, 2003, pp. 8.587. 1-8.587. 12.
- [64] Y.-L. Liu, D. Chen, P. Shang, and D.-C. Yin, "A review of magnet systems for targeted drug delivery," *Journal of Controlled Release*, vol. 302, pp. 90-104, 2019/05/28/ 2019.
- [65] Y. H. Bae and K. Park, "Targeted drug delivery to tumors: Myths, reality and possibility," *Journal of Controlled Release*, vol. 153, pp. 198-205, 2011/08/10/ 2011.
- [66] J. K. Mills and D. Needham, "Targeted drug delivery," *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, vol. 9, pp. 1499-1513, 1999/11/01 1999.
- [67] E. Gullotti and Y. Yeo, "Extracellularly activated nanocarriers: a new paradigm of tumor targeted drug delivery," *Mol Pharm*, vol. 6, pp. 1041-51, Jul-Aug 2009.
- [68] N. Muhamad, T. Plengsuriyakarn, and K. Na-Bangchang, "Application of active targeting nanoparticle delivery system for chemotherapeutic drugs and traditional/herbal medicines in cancer therapy: a systematic review," *International journal of nanomedicine*, pp. 3921-3935, 2018.
- [69] R. R. Wakaskar, "Passive and active targeting in tumor microenvironment," *Int J Drug Dev Res*, vol. 9, pp. 37-41, 2017.
- [70] X. Guo, C. Shi, J. Wang, S. Di, and S. Zhou, "pH-triggered intracellular release from actively targeting polymer micelles," *Biomaterials*, vol. 34, pp. 4544-4554, 2013/06/01/ 2013.
- [71] K. Agarwal, "Liposome Assisted Drug Delivery: An Updated Review," *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 84, 2022.
- [72] S. Raj, S. Khurana, R. Choudhari, K. K. Kesari, M. A. Kamal, N. Garg, et al., "Specific targeting cancer cells with nanoparticles and drug delivery in cancer therapy," in *Seminars in cancer biology*, 2021, pp. 166-177.
- [73] H. W. Chan, S. Chow, X. Zhang, P. C. L. Kwok, and S. F. Chow, "Role of Particle Size in Translational Research of Nanomedicines for Successful Drug Delivery: Discrepancies and Inadequacies," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 112, pp. 2371-2384, 2023/09/01/ 2023.
- [74] F. Sharifi, I. Nazir, M. H. Asim, M. Jahangiri, P. Ebrahimnejad, B. Matuszczak, et al., "Zeta potential changing self-emulsifying drug delivery systems utilizing a novel Janus-headed surfactant: A promising strategy for enhanced mucus permeation," *Journal of Molecular Liquids*, vol. 291, p. 111285, 2019/10/01/ 2019.

- [75] B. Alfano, L. Barretta, A. Del Giudice, S. De Vito, G. Di Francia, E. Esposito, et al., "A Review of Low-Cost Particulate Matter Sensors from the Developers' Perspectives," *Sensors*, vol. 20, p. 6819, 2020.
- [76] S. Barnhart, "Design and Development of a Coherent Detection Rayleigh Doppler Lidar System for Use as an Alternative Velocimetry Technique in Wind Tunnels," University of Dayton, 2020.
- [77] S. M. Tareq, A. Boutchuen, S. Roy, D. Zimmerman, G. Jur, J. R. Bathi, et al., "A dynamic light scattering approach for detection of nanomaterials in Tennessee River," *Water Resources Research*, vol. 57, p. e2020WR028687, 2021.
- [78] S. Bhattacharjee, "DLS and zeta potential – What they are and what they are not?," *Journal of Controlled Release*, vol. 235, pp. 337-351, 2016/08/10/ 2016.
- [79] F. Babick, "Chapter 3.2.1 - Dynamic light scattering (DLS)," in *Characterization of Nanoparticles*, V.-D. Hodoroaba, W. E. S. Unger, and A. G. Shard, Eds., ed: Elsevier, 2020, pp. 137-172.
- [80] N. Adamson and E. Reynolds, "Rules relating electrophoretic mobility, charge and molecular size of peptides and proteins," *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, vol. 699, pp. 133-147, 1997.
- [81] J. L. Anderson, "Colloid Transport by Interfacial Forces," *Annual Review of Fluid Mechanics*, vol. 21, pp. 61-99, 1989.
- [82] "Electrophoresis." Wikipedia, Wikimedia Foundation, 29 Eylül 2023, en.wikipedia.org/wiki/Electrophoresis. [Erişim Tarihi: 3 Eylül 2023].
- [83] C. N. Lunardi, A. J. Gomes, F. S. Rocha, J. De Tommaso, and G. S. Patience, "Experimental methods in chemical engineering: Zeta potential," *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, vol. 99, pp. 627-639, 2021.
- [84] J. D. Clogston and A. K. Patri, "Zeta Potential Measurement," in *Characterization of Nanoparticles Intended for Drug Delivery*, S. E. McNeil, Ed., ed Totowa, NJ: Humana Press, 2011, pp. 63-70.
- [85] M. Toofan and J. Toofan, "Chapter 5 - A Brief Review of the Cleaning Process for Electronic Device Fabrication," in *Developments in Surface Contamination and Cleaning*, R. Kohli and K. L. Mittal, Eds., ed Oxford: William Andrew Publishing, 2015, pp. 185-212.
- [86] P. Bajpai, "Chapter 10 - Papermaking Chemistry," in *Biermann's Handbook of Pulp and Paper (Third Edition)*, P. Bajpai, Ed., ed: Elsevier, 2018, pp. 207-236.
- [87] K. Pate and P. Safier, "12 - Chemical metrology methods for CMP quality," in *Advances in Chemical Mechanical Planarization (CMP)*, S. Babu, Ed., ed: Woodhead Publishing, 2016, pp. 299-325.
- [88] T. L. Doane, C.-H. Chuang, R. J. Hill, and C. Burda, "Nanoparticle ζ -Potentials," *Accounts of Chemical Research*, vol. 45, pp. 317-326, 2012/03/20 2012.
- [89] N. Phisarnchananan, "The Effect of Particles on the Phase Separation of Waxy Corn Starch plus Galactomannan gums," 2015.
- [90] N. Raval, R. Maheshwari, D. Kalyane, S. R. Youngren-Ortiz, M. B. Chougule, and R. K. Tekade, "Importance of physicochemical characterization of nanoparticles in pharmaceutical product development," in *Basic fundamentals of drug delivery*, ed: Elsevier, 2019, pp. 369-400.

- [91] A. Athanasopoulos, J.-D. Hecq, D. Vanbeckbergen, J. Jamart, and L. Galanti, "Long-term stability of tramadol chlorhydrate and metoclopramide hydrochloride in dextrose 5% polyolefin bag at 4 C," *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, vol. 15, pp. 195-200, 2009.
- [92] "Saline (Medicine)." Wikipedia, Wikimedia Foundation, 24 Sept. 2023, [en.wikipedia.org/wiki/Saline_\(medicine\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Saline_(medicine)). [Erişim Tarihi: 9 Ekim 2023].



TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Makale

1. O. Eslek, D. Sakar, “Investigation of Poly(ethylene-alt-maleic-anhydride)-Pregabalin (1:1) Ratio Controlled Drug Delivery System Synthesized at Catalyst Free Media: Stability and Activity in Different pHs” Bulgarian Chemical Communications, 55(3), 295-298, 2023.

Konferans Bildirileri

1. Özge Eslek, Dolunay ŞAKAR DAŞDAN, “Synthesis and Characterization of Poly(ethylene-alt-maleic anhydride)-Pregabalin Copolymer-Drug Delivery System in Catalyst Media”, 2. Uluslararası Lisansüstü Çalışmalar Kongresi (IGSCONG'22), ss. 730-731, 8-11 Haziran 2022 (Sözlü Sunum)
2. Özge Eslek, Dolunay ŞAKAR DAŞDAN, “Synthesis and Characterization of Poly(ethylene-alt-maleic anhydride)-Pregabalin Copolymer-Drug Delivery System in Catalyst-Free Media”, 9th International Conference on New Trends in Chemistry, Skopje/North Macedonia, ss. 35-36, 19-21 Mayıs 2023 (Poster)

Projeler

1. POLİ(ETİLEN-ALT-MALEİK ANHİDRİT)-PREGABALİN İLAÇ TAŞIMA SİSTEMİNİN SENTEZLENMESİ VE KARAKTERİZASYONU, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmaları Projeleri Koordinasyon Birimi, Proje No: FYL-2022-4874 (2022-2023). Proje Yürütücüsü: PROF. DR. DOLUNAY ŞAKAR DAŞDAN, ARAŞTIRMACI: ÖZGE ESLEK