



**T.C.  
YALOVA ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**POLİMER MALZEME MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI  
POLİMER MALZEME MÜHENDİSLİĞİ BİLİM DALI**

**Ph- DUYARLI KIRILABİLİR KOVALENT BAĞLARLA İŞLEVLEŞTİRİLEBİLİR  
YENİ TİP POLİMERLERİN HAZIRLANMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZLİ**

**MEHMET ALP YALVAR**

**DANIŞMAN: DOÇ. DR. MEHMET ARSLAN**

**YALOVA  
NİSAN 2025**



T.C.  
YALOVA ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

POLİMER MALZEME MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI  
POLİMER MALZEME MÜHENDİSLİĞİ BİLİM DALI

Ph- DUYARLI KIRILABİLİR KOVALENT BAĞLARLA İŞLEVSELLEŞTİRİLEBİLİR  
YENİ TİP POLİMERLERİN HAZIRLANMASI

YÜKSEK LİSANS TEZLİ

MEHMET ALP YALVAR  
228115010

DANIŞMAN: DOÇ. DR. MEHMET ARSLAN

YALOVA  
NİSAN 2025

## ETİK BEYAN

Yalova Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez/Proje Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım “PH- DUYARLI KIRILABİLİR KOVALENT BAĞLARLA İŞLEVSELLİREBİLİR YENİ TİP POLİMERLERİN HAZIRLANMASI” başlıklı bu tez çalışmada; tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksinin tespiti halinde doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi taahhüt ve beyan ederim.

İmza

MEHMET ALP YALVAR



## ÖNSÖZ

Yapmış olduğum bu yüksek lisans tez çalışmasında, Yalova Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Polimer Malzeme Mühendisliği Anabilim dalında gerçekleşmiştir.

Tez çalışmamda planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren hocalarım Doç. Dr. Mehmet ARSLAN ve Prof. Dr. Hamit ERDEMİ 'ye teşekkürlerimi borç bilirim.

Teşekkürlerin az kalacağı diğer üniversite hocalarımın da bana 2 yıllık yüksek lisans programındaki üniversite hayatım boyunca kazandırdıkları her şey için ve beni gelecekte söz sahibi yapacak bilgilerle donattıkları için hepsine teker teker teşekkürlerimi sunuyorum, son olarak çalışmamda desteğini olan bana olan güvenini benden esirgemeyen sevgili aileme her şey için teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasında destek sağlayan TÜBİTAK'a (Proje: 122Z201) teşekkür ederim.

NİSAN – 2025

MEHMET ALP YALVAR

## İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN .....	i
ÖNSÖZ .....	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ .....	iv
ÖZET .....	viii
ABSTRACT .....	ix
1. GİRİŞ .....	1
1.1 Tezin Amacı .....	1
2. TEORİK BİLGİ .....	3
2.1 Yan Dallarında İşlevselleştirilebilir (Fonksiyonel) Reaktif Gruplar İçeren Polimerler: ..	3
2.2 Yan Dallarında Kırılabilir Fonksiyonel Gruplar İçeren Polimerler: Potansiyel İlaç Taşıma Sistemleri.....	5
2.3 Silil Eterler: Yan Dallarında pH-Duyarlı Kırılabilir Gruplar İçeren Reaktif Polimerlerin Hazırlanmasında Potansiyel Bağlayıcı Gruplar .....	9
3. DENEYSEL KISIM .....	12
3.1 Malzemeler .....	12
3.1.1 Cihazlar .....	12
3.2 Dialkil Silil Eter Klorür Bazlı Metakrilat Monomerlerin Sentezi .....	13
3.3 Reaktif Kopolimerlerin RAFT Yöntemiyle Sentezi .....	13
3.4 Reaktif Kopolimerlere Alkol Grubu İçeren Hedef Moleküllerin Bağlanması .....	14
3.5 İşlevselleştirilmiş Polimerlerden Hedef Molekül Salımının Araştırılması .....	14
4. BULGULAR VE TARTIŞMA .....	15
4.1 Dialkil Silil Eter Klorür Bazlı Metakrilat Monomerlerin Sentezi .....	15
4.2 Reaktif P(PEGMEMA/SiR-Cl) Kopolimerlerinin RAFT Yöntemiyle Sentezi .....	22
4.3 Reaktif Kopolimerlere Alkol Grubu İçeren Hedef Moleküllerin Bağlanması .....	28
4.4 İşlevselleştirilmiş Polimerlerden Hedef Molekül Salımının Araştırılması .....	37
5. SONUÇLAR .....	39
KAYNAKLAR.....	41
ÖZGEÇMİŞ.....	46
TEZDEN TÜRETİLEN YAYIN VE ESERLER.....	46

## SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

### SİMGELER

%	: Yüzde
°	: Derece
V	: Çözelti hacmi (ml)
[M]	: Molarite

### KISALTMALAR

AIBN	: Azobisisobütironitril
CTA	: Zincir transfer ajanı
FT-IR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
GPC	: Jel geçirgenlik kromatografisi
HEMA	: 2-hidroksietil metakrilat
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
kDA	: Molekül kütlesi ölçmek için, Kilo Dalton
LC-MS	: Sıvı kromatografi – kütle spektrometresi
$M_n$	: Sayısal ortalama mol kütlesi
PEG	: Polietilen glikol
PEGMEMA	: Polietilen metil eter metakrilat
RAFT Yöntemi	: Tersinir Katılma-Ayrışma Zincir Transferi
rpm	: Santrifüj için dakikadaki devir sayısı
TEA	: Trietilamin
UV	: Ultraviyole
$^1\text{H}$ NMR	: Hidrojen nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
$^{13}\text{C}$ NMR	: Karbon nükleer manyetik rezonans spektroskopisi

## TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1 P(PEGMEMA/SiR-Cl) Kopolimerlerinin Özellikleri .....	23
Tablo 2 P(PEGMEMA/SiR-Cl) kopolimerlerinin hedef alkol molekülleri ile işlevselleştirilme dereceleri .....	29



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Yaygın Olarak Kullanılan Yan Dal Reaktif Polimerler Ve İşlevselleştirme Tepkimeleri .....	4
Şekil 2.2 Polimer Zincirinden Farklı Şartlarda Kırılım Sonucu Bağlı Bulunan Moleküllerin Salındığı Sistemler .....	5
Şekil 2.3 Yan Dallarında Kırılabilir Fonksiyonel Gruplar İçeren Polimer İle Hazırlanmış İlaç Taşıyıcı Sistemin Genel Gösterimi .....	7
Şekil 2.4 Print Nanopartikül İlaç Taşıma Platformundan Silil Eter Hidrolizi Sonucu Salımın Gösterilmesi .....	10
Şekil 2.5 İlaç Moleküllerinin Silil Eter Bağı İle Bağlandığı Monomerden Raft Yöntemiyle Kopolimer Eldesi .....	11
Şekil 4.1 Çalışmada Gerçekleştirilen Basamaklar .....	15
Şekil 4.2 Dialkil Silil Eter Klorür Bazlı Metakrilat Monomerlerin Sentezi .....	16
Şekil 4.3 Monomer Saflaştırmada Kullanılan Mikro-Distilasyon Düzeneği .....	17
Şekil 4.4 SiM-Cl Monomerinin Yapısal Karakterizasyonu A) $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ İçerisinde) B) $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ İçerisinde) Ve C) FTIR Spektrumları .....	19
Şekil 4.5 SiE-Cl Monomerinin Yapısal Karakterizasyonu A) $^1\text{H}$ Nmr ( $\text{CDCl}_3$ İçerisinde) B) $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ İçerisinde) Ve C) FTIR Spektrumları.....	20
Şekil 4.6 SiI-Cl Monomerinin Yapısal Karakterizasyonu A) $^1\text{H}$ Nmr ( $\text{CDCl}_3$ İçerisinde) B) $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ İçerisinde) Ve C) FTIR Spektrumları.....	21
Şekil 4.7 Reaktif P(PEGMEMA/SiR-Cl) Kopolimerlerinin RAFT Yöntemiyle Sentezi.....	22
Şekil 4.8 A)P(PEGMEMA/SiM-Cl)-10% B)P(PEGMEMA/SiM-Cl)-20% A)P(PEGMEMA/SiM-Cl)-30% Polimerlerine Ait $^1\text{H}$ NMR Ve FTIR Spektrumları.....	24
Şekil 4.9 A) P(PEGMEMA/SiE-Cl)-10% B) P(PEGMEMA/SiE-Cl)-20% A) P(PEGMEMA/SiE-Cl)-30% Polimerlerine Ait $^1\text{H}$ NMR Ve FTIR Spektrumları.....	25
Şekil 4.10 A) P(PEGMEMA/SiI-Cl)-10% B) P(PEGMEMA/SiI-Cl)-20% A) P(PEGMEMA/SiI-Cl)-30% Polimerlerine Ait $^1\text{H}$ NMR Ve FTIR Spektrumları.....	26
Şekil 4.11 P(PEGMEMA/SiR-Cl) Kopolimerleri GPC İzleri.....	27
Şekil 4.13 Reaktif Kopolimerlere Silil Eter Bağı İle Alkol Grubu İçeren Model Moleküllerin Bağlanması.....	28
Şekil 4.14 İşlevselleştirilmiş P(PEGMEMA-SiM-O-Bn) Kopolimerleri $^1\text{H}$ NMR Spektrumları.....	30
Şekil 4.15 İşlevselleştirilmiş P(PEGMEMA-SiM-O-Fu) Kopolimerleri $^1\text{H}$ NMR Spektrumları.....	31
Şekil 4.16 İşlevselleştirilmiş P(PEGMEMA-SiM-O-FOE) Kopolimerleri $^1\text{H}$ NMR Spektrumları.....	32
Şekil 4.17 İşlevselleştirilmiş P(PEGMEMA-SiE-O-Bn/Fu/FOE)-20% Kopolimerleri $^1\text{H}$ NMR Spektrumları .....	33

Şekil 4.18 İşlevselleştirilmiş P(PEGMEMA-SiI-O-Bn/Fu/FOE)-20% Kopolimerleri <sup>1</sup> H Nmr Spektrumları .....	34
Şekil 4.19 İşlevselleştirilmiş P(PEGMEMA-SiR-O-(Bn/Fu/FOE) Kopolimerleri FTIR Spektrumları.....	35
Şekil 4.20 İşlevselleştirilmiş Kopolimerlere Ait GPC İzleri .....	36
Şekil 4.21 Alkol Grubu İçeren Moleküller Bağlanmış Polimerlerden Silil Eter Bağı Hidrolizi Sonucu Hedef Molekül Salımı .....	37
Şekil 4.22 Alkol Grubu İçeren Moleküller Bağlanmış Polimerlerden Silil Eter Bağı Hidrolizi Sonucu Hedef Molekül Salımının Farklı Asidik Ortamlarda Zamana Bağlı Değişimi.....	38



# Ph- DUYARLI KIRILABİLİR KOVALENT BAĞLARLA İŞLEVLEŞTİRİLEBİLİR YENİ TİP POLİMERLERİN HAZIRLANMASI

## ÖZET

Bu çalışma konusunda, alkol grubu içeren hedef moleküller ile silil eter bağları oluşturacak şekilde yan dallarında fonksiyonel gruplar içeren polimerler hazırlanması amaçlandı. Bu amaç için silil eter klorür grubu içeren yeni tip monomerler sentezlendi ve bu monomerlerin hidrofilik monomerler ile RAFT (Tersinir Katılma-Ayrışma Zincir Transferi) polimerizasyonları ile gerçekleştirildi. Elde edilen fonksiyonel polimerlere alkol grubu içeren model moleküller asidik ortamda hidroliz olabilir silil eter gruplarıyla bağlandı. Kullanılan monomerler silisyum atomu üzerindeki alkil grupları değiştirilerek elde edilen üç farklı yapıda oluşturuldu. Silil eter grubu bazik ortamda kararlı ama asidik ortamda hidroliz olabilen bir yapı sahip olmasından dolayı silisyum atomu üzerinde bulunan küçük alkil grupları silil eterlerin asidik ortamda daha kolay hidroliz olmasını sağlarken sterik olarak daha hacimli sübstitüye gruplar silil eter hidrolizinin daha yavaş olmasını sağlamaktadır. Bu farklılıktan yararlanılarak, alkol grubu içeren moleküllerle işlevselleştirilmiş polimerlerin asidik şartlarda silil eter grubunun kırılması ile bağlı molekülleri salması amaçlandı. Farklı oranlarda reaktif monomer içeren polimerlerin hazırlanması ile polimerik platformlara istenen seviyede hedef moleküllerin bağlanabilmesi mümkün olmuştur. Hazırlanan bu yeni tip reaktif polimerlere farklı yapıda alkol grubu içeren model moleküller bağlanmıştır. Sentetik olarak reaktif monomerlerin ve polimerlerin sentezi, işlevselleştirilmesi açısından optimum şartlar araştırılmıştır.

Çalışmanın temel amacı olan alkol grubu içeren moleküller ile spesifik olarak asidik şartlarda kırılabilen silil eter bağı yaparak işlevselleştirilebilecek reaktif polimerler hazırlanmasıdır. Bu amaç ile birlikte silil eter gruplarının uygun şartlarda hidrolizi sonucu bağlanılan moleküllerin polimerden ayrılması hedeflendi. Yine reaktif monomer olarak kullanılacak silil klorür yapısındaki alkil gruplarının değişimi ile hidroliz hızlarının ayarlanabilmesi amaçlandı. Çalışma konusuna ek olarak geliştirilebilmesi, bu tarz bir fonksiyonel polimer tasarımının potansiyel bir uygulama alanı kontrollü ilaç salımı yapabilen polimer-ilaç konjugatlarının hazırlanması olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Polimerik malzemeler, pH- duyarlı polimerler, reaktif polimerler, polimer-ilaç konjugatları

## PREPERATION OF NOVEL POLYMERS FUNCTIONALIZABLE WITH PH SENSITIVE CLEVABLE COVALENT BONDS

### ABSTRACT

In this study, it was aimed to prepare polymers containing functional groups on their side branches in such a way as to form silyl ether bonds with target molecules containing an alcohol group. For this purpose, new type of monomers containing a silyl ether chloride group were synthesized and these monomers were carried out by RAFT (Reversible addition- fragmentation Chain Transfer) polymerizations with hydrophilic monomers. The resulting functional polymers were connected to model molecules containing alcohol groups with silyl ether groups that can be hydrolyzed in an acidic environment. The monomers used were created in three different structures obtained by changing the alkyl groups on the silicon atom. Since the silyl ether group has a structure that is stable in basic environment but can be hydrolysed in acidic environment, small alkyl groups on the silicon atom allow silyl ethers to be hydrolysed more easily in acidic environment, while sterically more voluminous substitution groups allow silyl ether hydrolysis to be slower. Taking advantage of this difference, it was aimed that polymers functionalized with molecules containing an alcohol group release bound molecules by breaking the silyl ether group under acidic conditions. By preparing polymers containing reactive monomers in different proportions, it has been possible to bind target molecules to polymeric platforms at the desired level. Model molecules containing alcohol groups of different structure were attached to these new type of reactive polymers prepared. The optimum conditions for the synthesis and functionalization of synthetically reactive monomers and polymers have been investigated. The main purpose of the study is to prepare reactive polymers that can be functionalized by making a silyl ether bond that can be broken under acidic conditions with molecules containing an alcohol group, which is the main goal of the study. For this purpose, it was aimed to separate the bound molecules from the polymer as a result of hydrolysis of the silyl ether groups under appropriate conditions. Again, it was aimed to adjust the hydrolysis rates by changing the alkyl groups in the silyl chloride structure to be used as a reactive monomer. In addition to the subject of the study, a potential application area of this kind of functional polymer design could be the preparation of polymer-drug conjugates capable of controlled drug release.

**Keywords:** Polymeric materials, pH-sensitive polymers, reactive polymers, polymer-drug conjugates



## 1. GİRİŞ

Bu çalışmada, alkol grubu içeren hedef moleküller ile silil eter bağları oluşturacak şekilde yan dallarında fonksiyonel gruplar içeren polimerler hazırlanması ve işlevselleştirilmesi çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Proje, üç farklı reaktif monomer sentezi/karakterizasyonu, bu monomerlerin hidrofilik PEG bazlı monomerler ile kopolimerlerinin hazırlanması/karakterizasyonu, polimerlere hidroliz olabilir silil eter grupları aracılığıyla alkol grubu içeren model moleküllerinin bağlanması/karakterizasyonu, farklı pH şartlarında polimerlere bağlanan moleküllerin salımlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu tarz polimerik malzemelerin önemli bir kullanım alanı pH değişimi ile ilaç salım miktarı kontrol edilebilir polimer-ilaç konjugatlarının hazırlanması olabilir. Ayrıca, literatürde örneği olmayan bu tarz reaktif polimer hazırlanması ve bunlardan geliştirilebilecek teknolojik malzemeler ülkemizin önemli bir aktör olma yolunda ilerlediği ilaç ve biyomedikal ürünler endüstrisinde yüksek katma değerli ürünler geliştirilebilmesine olanak sağlayabilir.

### 1.1 Tezin Amacı

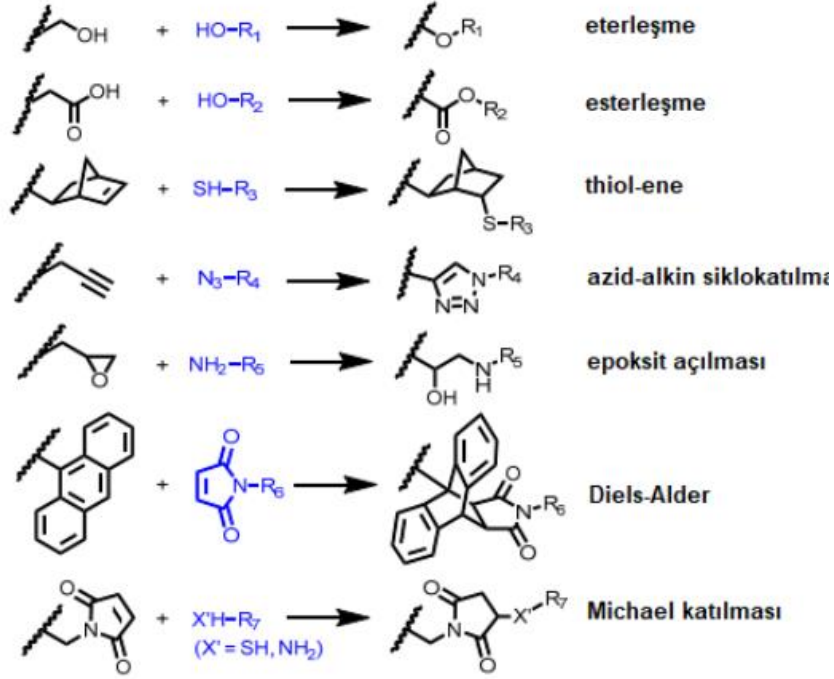
Bu tez çalışmasında, alkol grubu içeren moleküller ile spesifik olarak asidik şartlarda kırılabilen silil eter bağı yaparak işlevselleştirilebilecek reaktif polimerler hazırlanması amaçlandı. Silil eter gruplarının uygun şartlarda hidrolizi sonucu bağlanan moleküllerin polimerden ayrılması hedeflenmiştir. Yine reaktif monomer olarak kullanılacak silil klorür yapısındaki alkil gruplarının değişimi ile hidroliz hızlarının ayarlanabilmesi amaçlanmıştır. Bu tarz bir fonksiyonel polimer tasarımının potansiyel bir uygulama alanı kontrollü ilaç salımı yapabilen polimer-ilaç konjugatlarının hazırlanması olabilir. Alkol grubu (R-OH) içeren hedef moleküller ile tepkimeye girdiğinde asidik ortamda hidroliz olabilen silil eter bağı yapabilecek üç farklı dialkil silil eter klorür bazlı metakrilat monomer sentezlenmiştir. Sentezlenen monomerlerde silisyum atomu üzerindeki substitüye alkil grupları değiştirilmiş, bu sayede nihai olarak elde edilecek işlevselleştirilmiş polimerlerden hedef moleküllerin salımının ayarlanması hedeflenmiştir. Radikal polimerizasyonları RAFT yöntemiyle, termal başlatıcı varlığında yapılmış ve daha sonra reaktif monomer oranları %10, %20 ve %30 olarak değiştirilerek farklı kompozisyonda kopolimerler elde edilmiştir. Sentezlenen monomerler, kopolimerler ve işlevselleştirilmiş polimerler NMR, FT-IR, LC-MS, GPC gibi analiz yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Alkol içeren molekül ile işlevselleştirilmiş polimerlerden silil eter bağının hidrolizi ile hedef molekül salımı değişik asiditedeki tampon çözeltilerde (pH: 5.0, pH: 6.0 ve pH 7.4) araştırılmıştır.



## 2. TEORİK BİLGİ

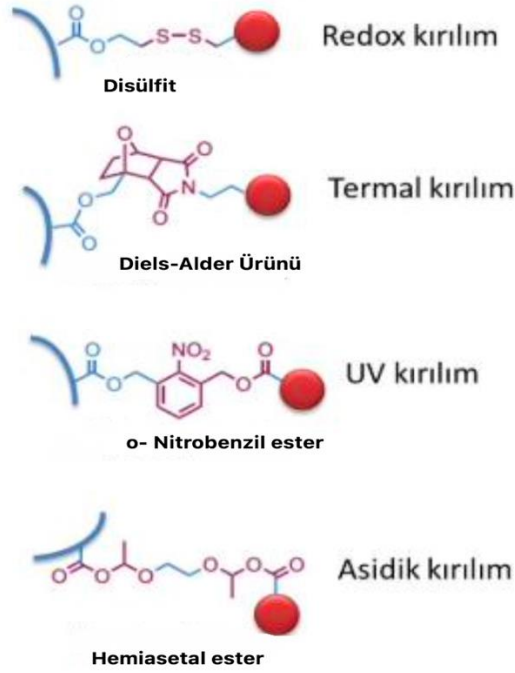
### 2.1 Yan Dallarda İşlevselleştirilebilir (Fonksiyonel) Reaktif Gruplar İçeren Polimerler

Fonksiyonel veya fonksiyonelleştirilebilir polimerler, kimyasal olarak reaktif fonksiyonel grupların yapıya bağlı olduğu makromoleküllerdir. Polimerler üzerinde bulunan reaktif gruplar, çeşitli kimyasal bileşiklerin yapıya bağlanmasına izin vermektedir. Polimer işlevselleştirmenin amacı, tasarlanan malzemelere yeni özellikler (örn. kimyasal, biyokimyasal, fizikokimyasal) kazandırmaya dayanmaktadır [1]. Fonksiyonel polimerlerin uygulama alanları, katı destekli katalizörlerin imalatını, biyoimmobilizasyon ve biyokonjugasyon şablonlarını, optoelektronik uygulamaları (iletken polimerler, manyetik polimerler), yüzey kaplama malzemelerini ve daha birçok farklı teknolojik/endüstriyel uygulamayı içerebilir [2]. Fonksiyonel polimerlerin hazırlanması, farklı stratejiler kullanılarak gerçekleştirilebilir. İlk basit yöntem, radikal, iyonik polimerizasyon veya diğer polimerizasyon teknikleri kullanılarak birçok fonksiyonel polimerin sentezlenebildiği fonksiyonel grup içeren monomerlerin polimerizasyonunu içerir. Başka bir strateji, tam olarak konumlandırılmış fonksiyonel uç grupları taşıyan polimerlerin sentezini içerir. Fonksiyonel grup içeren monomerlerin homo polimerizasyonu ya da farklı monomerler ile gerçekleştirilebilecek kopolimerizasyonu sonucu reaktif polimerlerin hazırlanması önemli avantajlar sunmaktadır. Bunlar arasında istenen polimer moleküler ağırlığının kontrolü ve reaktif monomer oranının ayarlanabilmesi gelmektedir. Özellikle fonksiyonel polimerlerin biyomedikal uygulamalarında yan dallarda bulunan reaktif gruplar biyolojik süreçlerde belirli gruplara bağlanabilen veya müdahale edebilen ligandlar olarak kabul edilebilir [3]. İlaç taşıma uygulamalarında, ilaçlar, hedefleme grupları veya görüntüleme ajanları polimerlere yüklenebilir [4]. Polimer yan zincirlerinde bulunan reaktif grupların konsantrasyonu, bağlanacak hedef moleküllerin miktarının kontrolüne izin verir. Şekil 2.1 'de yan dal fonksiyonel polimerler ve yaygınca kullanılan işlevselleştirme tepkimeleri gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Yaygın olarak kullanılan yan dal reaktif polimerler ve işlevselleştirme tepkimeleri

Reaktif monomer yapısında bulunan ve spesifik şartlarda kırılabilen (pH değişimi, redoks tepkimeleri, UV ya da termal yolla kırılma) fonksiyonel grupların bulunması durumunda, bu monomerlerden elde edilen polimerler ortam şartlarına göre yapısal, morfoloji değişim göstererek ‘akıllı’ ya da ‘tepkisel’ davranabilmektedir [5]. Yine bu reaktif monomere bağlanan hedef moleküller, ortam şartlarında değişiklikler ile kırılabilir grupların bozunması sonucunda polimerden ayrılabilir. Bu tarz makromoleküler tasarım yaklaşımları farklı uygulamalarda reaksiyon şartlarını kontrol ederek, istenen sonucun alınmasına olanak sağlamaktadır. Şekil 2.2’de fonksiyonel polimerlerin eldesinde yaygınca kullanılan spesifik şartlarda kırılabilir reaktif gruplar gösterilmiştir.

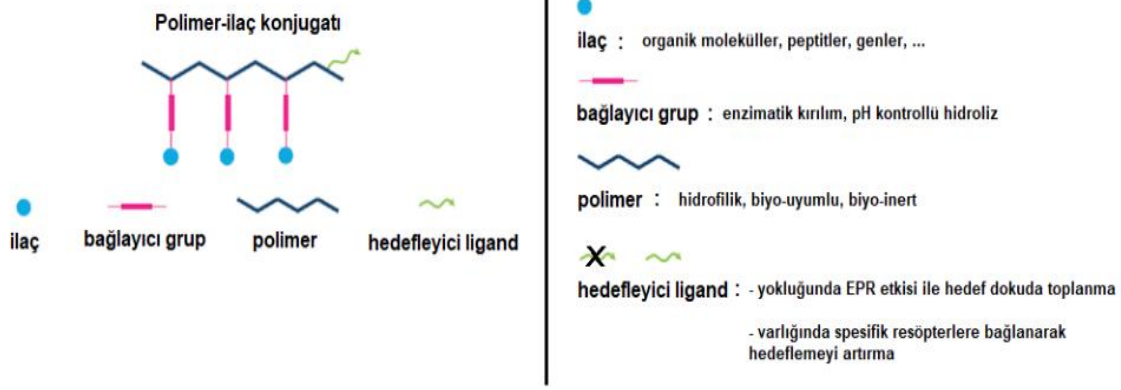


Şekil 2.2 Polimer zincirinden farklı şartlarda kırılım sonucu bağlı bulunan moleküllerin salındığı sistemler

## 2.2 Yan Dallarında Kırılabilir Fonksiyonel Gruplar İçeren Polimerler: Potansiyel İlaç Taşıma Sistemleri

Hastalıkların tedavisi için kullanılan geleneksel tedavi yöntemlerinde tabletler ve kapsüller oral yoldan alınmakta ya da ilaç doğrudan damar yoluyla enjekte edilmektedir. İlacın alımına müteakip kandaki konsantrasyonu hızla artmakta, bir müddet sabit kaldıktan sonra hızla azalmaktadır. Arzu edilen terapötik etkinin sağlanabilmesi için ilacın plazmadaki konsantrasyonun belli bir seviyede tutulması bunun için de sık ve tekrarlanan dozlarda alımı gerekmektedir [6]. Bu süreçte ilacın kan plazmasındaki konsantrasyonu etkin düzeyin altına inebilmekte ya da toksik seviyelere çıkabilmektedir. Etkin düzeyin altındaki ve toksik düzeydeki ilaç derişimleri ise vücutta beklenen faydayı sağlayamayan boşa harcanmış ilaç miktarlarını ifade etmektedir. Bu seviyelerdeki ilaç konsantrasyonları hastada istenmeyen yan etkilere de neden olabilmektedir. Kandaki ilacın hasta dokularla beraber sağlıklı dokularda dahil olmak üzere bütün vücuda dağılması bir başka problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Vücudun hastalıklı ilgili bölgelerine ilacı taşıyıp bırakabilen ya da uzun süreli ve düzenli ilaç salımı sağlayan kontrollü salım sistemleri sözü edilen yan etkileri ortadan kaldırabilmek için düşünülmüştür ve son yıllarda bu tür sistemlerin geliştirilebilmesi husunda büyük ilerlemeler kaydedilmiştir [7]. Kısa sürede kontrollü ilaç salım sistemleri kardiyoloji, oftalmoloji,

endokrinoloji, onkoloji ve immünoloji başta olmak üzere tıbbın hemen her dalında etkili olmuştur. Kontrollü ilaç salımının faydaları şu şekilde özetlenebilir: 1) Fayda sağlayıcı ve tedavi edici oranda ilaç düzeyinin korunması, 2) bütün vücut dokuları yerine salımın belirli hücre tipi ya da dokuya hedeflenebilmesi sayesinde zararlı etkilerin azaltılması, 3) tedavide ihtiyaç duyulan ilaç miktarının azaltılabilmesi, 4) ilaçların stabiliteilerinin artırılabilmesi ve hidrofobik yapıdaki ilaç moleküllerinin ilgili dokularca alımının kolaylaştırılması, 5) kısa yarılanma ömrüne sahip ilaçlar (örneğin proteinler ve peptid ilaçlar) için ilaç yönetiminin kolaylaştırılması gibi hususlardır. Kontrollü salım sistemlerindeki hızlı gelişim, yalnızca sundukları avantajlarla sınırlı değildir. Yeni bir ilacın bulunması, geliştirilmesi ve patentinin alınması uzun süren araştırma ve geliştirme faaliyetlerini gerektirmektedir. Bu sebeple, ilaç firmaları araştırmalarını, yeni ilaçların geliştirilmesi yerine, mevcut ilaçların kullanım ömrünü ve etkinliğini uzatmaya yöneltmektedirler. Bunun için de kontrollü salım formülasyonları geliştirilmektedir. İlaç salım sistemleri için polimer tabanlı malzemeler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yapılar genellikle yüksek moleküler ağırlığa sahip miseller, dendrimerler, polimerler, hidrojeller ve nano ve mikro kapsülleri içermektedir [8]. Bu malzemelerde ilaç yapıya kovalent olarak kırılabilir bağlarla bağlanabilmekte ya da yapının içine hapsedilerek yavaş yavaş salınması sağlanmaktadır [9]. Buna ek olarak ilaç taşıyıcı sistemlere ilacın vücutta etki ettiği bölgeyi incelemek için görüntüleme ajanları bağlanabilmekte ya da hedefleyici molekül bağlayarak ilacın etki etmesi istenen bölgeye giderek orada aktivite göstermesi sağlanabilmektedir [10-12]. Polimerik ilaç taşıma sistemleri içerisinde suda çözünebilir polimerlere ilaç moleküllerinin kovalent olarak bağlandığı polimer-ilaç konjugatlarının ayrı bir önemi vardır [13-16] (Şekil 2.3). Bu tarz sistemlerde belirlenen polimerik ana zincire terapötik etki göstermesi beklenen organik moleküller, peptitler ya da benzer yapılar spesifik fonksiyonel grupların tepkimesi ile bağlanmaktadır. Kovalent bağlanmayı sağlayan bağlayıcı gruplar (linker) konjugat vücut içerisinde plazma ya da dokularda iken enzim aktivitesi veya hidroliz sonucu kırılmakta ve terapötik ajan serbest kalmaktadır. Bağlayıcı grubun kimyasal olarak yavaş ve düzenli kırılması kontrollü ilaç salımına olanak vermektedir. Vücut içerisinde istenen bölgede ilaç akümüülasyonunun sağlanması ise EPR (enhanced permeability retention-arttırılmış geçiş ve alıkonma) etkisi ile pasif yoldan ya da konjugatın spesifik bir dokuya yönlendirilmesini sağlayan hedefleyici gruplar kullanılarak başarılabilmektedir.



Şekil 2.3 Yan dallarında kırılabilir fonksiyonel gruplar içeren polimer ile hazırlanmış ilaç taşıyıcı sistemin genel gösterimi

Polimer-ilaç konjugatlarında ilaç moleküllerinin polimer zincirine bağlandığı bağlayıcı grupların (linker) büyük öneme vardır [17-19]. Temelde bu tarz taşıma sistemlerinin ilacı istenen şartlarda ya da vücut bölümünde bırakması istendiğinden bağlayıcı gruplar belli şartlar altında kırılan kimyasal bağlar içermelidir. Bu bağlar spesifik enzimlerin etkisi sonucu kırılabilen yapılar olabileceği gibi, ışık yoluyla, redox tepkimeleri ile ya da hidroliz sonucu kırılabilen kovalent fonksiyonel gruplar da olabilir. Etkili ve kontrollü bir ilaç salımı profiline ulaşabilmek için ve özellikle hedef dokularda ilaç akümülyasyonunu artırma adına farklı faktörlerin belirlenmesi ve uygun bağlayıcı grup seçiminin yapılması gerekmektedir. İlaç moleküllerinin vücut içerisinde, plazma ya da dokularda hidroliz olabilen kimyasal bağlarla polimer zincirine bağlandığı polimer-ilaç konjugatları yaygın olarak araştırılmakta/kullanılmaktadır [20-29]. Bu tarz ilaç taşıma sistemlerinde ilaç salım hızı bağlayıcı grupların hidroliz hızına bağlı olarak ayarlanabilmektedir. Örneğin kolay hidroliz olabilen ester bağları ile ilaç moleküllerinin polimere bağlanması ya da daha zor hidroliz olabilen karbonat, karbamat gruplarının tercih edilmesi ilaç salım hızını belirlemede kullanılabilir. Plazmada ve farklı dokularda vücut sıvılarının farklı pH değerlerine sahip olması durumu ise hem ilaç salım hızını belirlemede (farklı pH şartlarında hidroliz hızının değişmesi) hem de hedeflendirilmiş ilaç taşınmasının sağlanmasında (kansere hücrelerinin sağlıklı hücrelere göre daha asidik olması) fayda sağlayabilir. Polimerik moleküllerin ilaçlarla veya benzer terapötikler ile kovalent bağlanmasıyla ilaç-polimer konjugatları oluşturulabilir. Bu tarz nano platformlar ile kontrollü ve düzenli ilaç salımı başarılabilirdiği gibi vücuttaki hasta bölümlere/dokulara da hedefleme yapılabilir [30-31]. Polimer-ilaç konjugatları etkin maddeyi hemen salınan dozaj şekillerine göre daha uzun sürede ilacı salarak sistemik emilimi, kan sirkülasyonunu ve etkin maddenin biyolojik etkinliğini uzatan sistemlerdir. Bu ilaç taşıyıcı

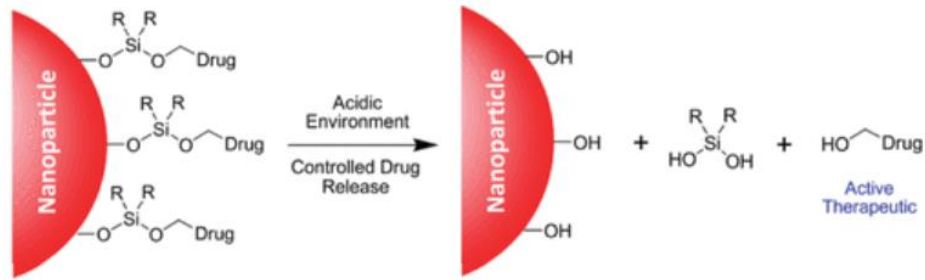
sistemler özellikle kanser ilaçlarının spesifik olarak hedef tümör hücrelerine ulaştırılabilmesi açısından büyük fayda sağlamaktadır. Artmış geçirgenlik ve alıkonma etkisi (EPREnhanced permeability and retention effect) gibi pasif hedefleme stratejileri ile ilaç moleküllerinin sağlıklı dokuya zarar vermeden sadece tümör hücrelerini öldürmeye yönlendirilebilmesi polimerik ilaç taşıma sistemleri ile mümkün olabilmektedir [32]. EPR etkisi ile pasif hedefleme, tümör damarlarının benzersiz patofizyolojik özelliklerinden faydalanarak nano boyuttaki ilaç taşıma sistemlerinin tümör dokularında birikmesini sağlayabilmektedir. Tipik olarak, tümör damarları oldukça düzensizdir ve endotelial hücreler ile zayıflatılmış lenfatik drenaj arasında genişlemiş boşluk bağlantılarına sahiptir. Artmış geçirgenlik ve alıkonma etkisi (EPR) olarak ifade edilen bu durum, çapı 400 nm'ye kadar olan polimer-ilâç konjugatları gibi makromoleküllerin tümör bölgesine göç etmesine izin vermektedir. Sağlıklı dokularda benzer bir etkinin olmaması spesifik olarak ilâç taşıma sisteminin tümör dokusunda toplanmasına olanak sağlamaktadır. Yine polimer-ilâç konjugatlarına bağlanan tümör hücresi tanıyıcı gruplar ile aktif hedefleme yapılabilmekte ya da bağlanan görüntüleme ajanları ile ilâç taşıma süreci görüntülenebilmektedir [33]. Tümör dokusunu çevreleyen ve pasif hedeflemeyi destekleyen mikroçevre ile sağlıklı hücrelerinki farklılık göstermektedir. Hızlı büyüyen tümör hücrelerinin yüksek metabolik hızına bağlı olarak, tümör hücreleri için daha fazla oksijen ve besin gerekmektedir. Sonuç olarak glikoliz, ekstra enerji elde etmek için uyarılmakta ve bu da tümör çevresinde asidik bir ortam yaratmaktadır. Sağlıklı hücreler ile tümör hücreleri arasında oluşan bu asidite farkı ilâç taşıma sistemlerinin tasarlanmasında bir avantaj olarak kullanılmakta buna bağlı olarak, fizyolojik pH'ta yaklaşık 7,4) stabil, ancak asidik pH'ta ilâç moleküllerini serbest bırakan pH 'a duyarlı formülasyonlar tasarlanmaktadır [34]. Bu yönde tasarlanan polimer-ilâç konjugatlarında ilâç molekülleri asidik ortamda hidroliz olan gruplar ile (asetal, ester, imin, hidrazon, karbonat, karbamat) polimer platformuna bağlanmakta ve ilacın normal dokulardan ziyade tümör dokularında salımının artırılması sağlanmaya çalışılmaktadır [35]. Bu hidroliz olabilen gruplar özellikle esterler, karbonatlar, karbamatlar ve amitler nötral ya da bazik şartlarda da hidroliz olabildiklerinden spesifik olarak asidik ortamda kırılıma uğrayacak bağlayıcı grupların arayışı konu ile ilgili önemli bir araştırma sorusudur. Yine hücrelerde bulunan esteraz enzimleri ve belli diğer enzimler ilâç moleküllerinin polimerik platforma bağlandığı kimyasal bağları kırabilmekte ve hidroliz temelli ulaşılmaya çalışılan kontrollü salıma engel olabilmektedir. Polimer-ilâç taşıma sistemi hazırlanırken ilâç moleküllerinin bağlanabileceği reaktif grupların miktarının polimer sentezi esnasında ayarlanabilmesi (özellikle kopolimerizasyon yöntemi ile reaktif monomerlerin diğer monomerlerle polimerleştirilebilmesi) mümkündür. Polimerik bir ana zincire birden fazla (ya da istenen

miktarda) ilaç molekülünün bağlanabilmesi bu sistemlerin hedef dokuda ilaç yoğunluğunu artırabilme adına bir diğer avantajıdır.

### **2.3 Silil Eterler: Yan Dallarında pH-Duyarlı Kırılabilir Gruplar İçeren Reaktif Polimerlerin Hazırlanmasında Potansiyel Bağlayıcı Gruplar**

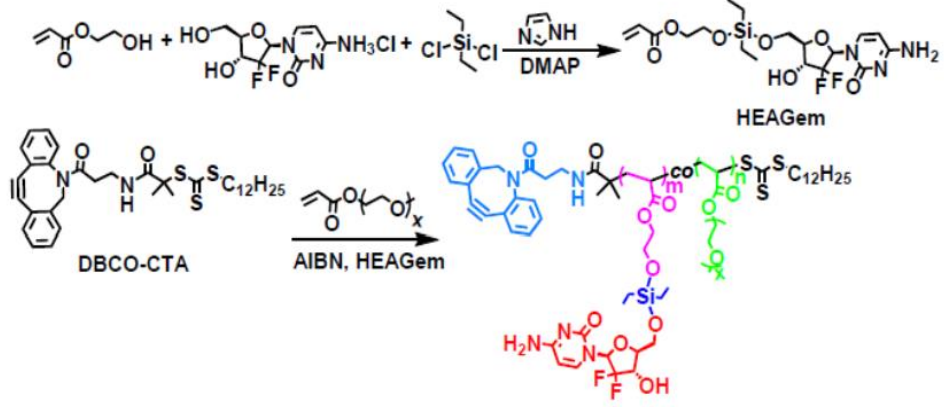
Silil eter grupları organik kimya sentez ile ilgili çalışmalar arasında alkol fonksiyonel grubunun korunması için başlıca tercih edilenler arasında yaygındır. Çeşitli silil grupları (tert-bütildimetilsilil, trimetilsilil, tert-bütildifenilsilil vb.) ile alkollerini silil eter haline getirip korumaya yönelik ve özellikle kompleks moleküllerin çoklu basamaklı sentezlerinde oldukça büyük kolaylık sağlamaktadır. Kolay hazırlanabilir olmaları, çeşitli reaksiyon koşullarına dayanmaları ve kuvvetli olmayan şartlarda uzaklaştırılabilmeleri bu grupların kullanılması için oldukça önemli avantaj sağlamaktadır. Silil eter bağları genel olarak asidik şartlarda kırılabilen yapıya sahip, bazik ve nötral şartlarda ise oldukça kararlı olan kimyasal yapılardır. Sentetik organik kimya uygulamaları açısından silil eter bağları çok yaygın kullanım alanları bulmuş olsalar da polimerik malzemelerin sentez ve işlevselleştirilmesinde potansiyelleri henüz yeteri kadar değerlendirilmesi olmamıştır. Özellikle de biyomedikal uygulamalar, ilaç açısından tasarlanan polimerik sistemlere baktığımızda silil eter bağlarının hidrolizi esaslı ilaç salımı çalışma alanları değerlendirilmeyi beklemektedir. Silil eter grubunun hidrolizi sonucu aktif ilacın salımı esaslı çalışmalar arasında kanser tedavisinde kullanılan Paclitaxel ve Docetaxelin alkil silil eter varyantlarının araştırıldığını görüyoruz [36]. Yapılan bu çalışma, ilaç yapısında bulunan alkol grubunun silil eter yapısına dönüştürülmesi ile elde edilen ön ilaç moleküllerinin (prodrug) plasma ve hücre içindeki aktif ilaca dönüşümünün silisyum atomu üzerindeki alkil grubunun sterik yapısına bağlı olduğunu ortaya koymuştur. Silil eter grupları ile ilaç moleküllerinin antikor yapılara bağlanması esaslı ilaç taşıma sistemleri asidik ortamda kırılma esaslı taşıyıcı sistemler olarak yakın zamanda araştırılmaya başlamıştır. Örneğin, Zhong ve arkadaşları monomethyl auristatin E (MMAE) ilacını silil eter bazlı asit-kırılabilir bağla antikor yapısına bağlamıştır. Elde edilen sonuçlar, antikor ilaç taşıma sisteminin gastrik tümör hücrelerinde artırılmış salımını ortaya koymuştur. Benzer şekilde De Simone ve arkadaşları kanser ilacı gemsitabinin silil eter bağı ile monoklonal antikorlara bağlanması ile hazırlanan ilaç taşıma sisteminin asidik ortamda artırılmış salımını göstermişlerdir [37]. Silil eter bağı ile kanser ilacı camptothecin mesoporlu silika nanopartiküllerine bağlanması ile hazırlanan ilaç taşıma sisteminin plazma şartlarında (pH 7.4) salım yapmazken, in vitro asidik koşullarda (pH <5.0) kontrollü şekilde ilacı saldığı gösterilmiştir [38]. De Simone ve çalışma arkadaşları PRINT (particle replication in nonwetting templates) tekniği ile hazırlanan nanopartiküllerde

silil eter bağı ile bağı kanser ilaç moleküllerinin farklı asidik ortamlarda salımını araştırmışlardır [39]. (Şekil 2.4). Elde edilen sonuçlar silil eter bağındaki silikon atomuna bağlı alkil grubunun değiştirilmesi ile ilaç salım hızlarının ayarlanabildiğini göstermiştir. Bütün durumlarda asidik ortamda (pH. 5.0) silil eter hidrolizi ve ilaç salımları plazma koşullarına göre (pH 7.4) daha fazla olmuştur. Silisyum atomu üzerindeki alkil gruplarının etil, isopropil ve t-butil olarak değiştirilmesi ile de hidroliz hızlarının değiştirilebildiği gösterilmiştir.



Şekil 2.4 PRINT nanopartikül ilaç taşıma platformundan silil eter hidrolizi sonucu salımın gösterilmesi

Silil eter grubu ile ilaç moleküllerinin bağlandığı polimerik malzemelerin hazırlanmasıyla ilgili oldukça azınlık bir çalışma vardır ve bu çalışma alanı genişletmeye oldukça müsait bir duruma sahip olmaktadır. Bu sınırlı çalışmalardan birinde ilaç moleküllerinin silil eter bağı ile bağı olduğu monomerler sentezlenmiş ve bu monomerlerden polimerler elde edilmiştir [40]. (Şekil 2.5). Bu polimerlerden elde edilen misel yapılarında asidik ortamda artırılmış ve bakıldığında ilaç salımı başarılı bir şekilde gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Bu yaklaşımdaki temel sorun ilaç içeren monomerlerin oldukça düşük verimlerle sahip olması gibi (~15-20 %) elde edilebilmesi, monomerin pahalı ve uzun kromatografik yöntemlerle saflaştırılabilmesi ve bu monomerlerin radikal polimerizasyonda sterik nedenlerden dolayı kopolimer yapısına düşük katılım sağlamasıdır. Yine bu sistem modüler olmayıp istenen farklı ilaç moleküllerinin bağlanabildiği polimerik bir ilaç taşıyıcı platform değildir.



Şekil 2.5 İlaç moleküllerinin silil eter bağı ile bağlandığı monomerden RAFT yöntemiyle kopolimer eldesi

Bu çalışmalara bakıldığında lineer bir yapıdaki, bir polimere yan dallarda silil eter bağı ile istenen moleküllerin bağlanması konseptinin araştırmaya açık bir alan olduğunu görüyoruz. Alkol grubu içeren moleküllerin (örneğin terapötikler) modüler olarak polimer ana zincirine istenen miktarlarda bağlanabilmesine imkân verecek ve bu bağlı olan moleküllerin spesifik olarak asidik şartlarda salınmasına olanak verecek yeni olacak polimerik platformların farklı uygulamalar açısından önemli olacağı düşünülebilir.

### **3. DENEYSEL KISIM**

#### **3.1 Malzemeler**

2- hidroksietil metakrilat (HEMA) (Sigma Aldrich)

Diklorodimetilsilan (DMDCS) (Sigma Aldrich)

Sodyum hidrür (NaH) (Sigma Aldrich)

Tetrahidrofuran (THF) (Sigma Aldrich)

Trietilamin (TEA) (Sigma Aldrich)

Diklorometan (DCM) (Sigma Aldrich)

Azobisisobutyronitrile (Sigma Aldrich)

Benzodithioate (Sigma Aldrich)

PEG bazlı etilen glikol(Sigma Aldrich)

Metil eter metakrilat (Sigma Aldrich)

#### **3.1.1 Cihazlar**

<sup>13</sup>C-NMR : Organik bileşiklerde deki karbon atomlarının çevresel yapısını belirlemek ve karbon atomlarının kimyasal kaymalarını analiz etmektedir.

<sup>1</sup>H- NMR : Organik bileşiklerde deki hidrojen atomlarının kimyasal kaymalarını ve komşuluk ilişkileri analiz ederek yapısını belirlemektedir.

FTIR : Moleküllerin fonksiyonel gruplarını ve bağ türlerini belirlemek, IR bölgesindeki titreşim modlarını analiz etmektedir.

HPLC : Bir karışımdaki bileşenlerin ayrılması, tamamlanması ve miktarlarının ölçülmesi çalışmalarını yapmaktadır. (Özellikle sıvı örneklerde)

### 3.2 Dialkil Silil Eter Klorür Bazlı Metakrilat Monomerlerin Sentezi

Çalışma konusunda kullanılan reaktif monomerler ticari olarak temin edilen 2-hidroksietil metakrilat monomerinin ve yine ticari olarak temin edilen diklorodialkilsilan bileşikleri ile tepkimesi sonucu sentezlendi. Tepkimeler nükleofilik alkol grubunun silan molekülündeki ayrılabilir, kloro grubu ile yer değiştirmesi esasına dayanarak kullanıldı. Silisyum atomu üzerindeki alkil grupları nihai olarak elde edilen hedef molekül bağlandı ve polimerlerden hidroliz sonucu salım hızlarını değiştirebilmek adına dimetil, dietil ve diisopropil olacak şekilde monomerler elde edildi. Burada ilgili silan bileşiği aşırı (molce fazla) alınarak 2-hidroksietil metakrilattaki alkol grubuyla sadece bir klor atomu üzerinden bağ yapılması sağlandı. Alkol grubunu aktive etmek için sodyum hidrür (NaH) kullanıldı. Çözücü seçimi bu tarz tepkimelerde iyi sonuçlar veren tetrahidrofuran (THF) olarak belirlendi. İdeal verimleri yakalayabilmek adına farklı tepkime şartlarında monomer sentezleri gerçekleştirildi ve optimum şartları belirlendi. Sentezlenen monomerlerin saflaştırılması damıtma yoluyla yapıldı. Monomerlerin karakterizasyonu <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, LC-MS ve FT-IR yöntemleri ile gerçekleştirildi. İlgili çalışmalara ait detaylar bulgular ve tartışma bölümünde yer verilmiştir.

### 3.3 Reaktif Kopolimerlerin RAFT Yöntemiyle Sentezi

Bir önceki adımda sentezlenen reaktif monomerlerin ticari olarak temin edilen PEG bazlı metakrilat monomer poly (ethylene glycol) methyl ether methacrylate (M<sub>n</sub>: 300 g/mol) ile kopolimerizasyonu kontrollü bir polimerizasyon yöntemi olan RAFT ile gerçekleştirildi. Başlatıcı olarak termal yolla parçalanarak radikal oluşturan AIBN (Azobisisobutyronitrile) kullanıldı. Sıcaklık 80 °C olarak belirlendi. Zincir transfer ajanı olarak metakrilik monomere uygun benzodithioate yapıdaki molekül kullanıldı. Her bir reaktif monomer için besleme oranları %10, %20 ve %30 olarak değiştirilerek farklı kompozisyonda kopolimerler elde edildi. Bu, polimerik platforma istenen miktarda hedef alkol grubu içeren molekülünün bağlanabilmesi adına yapıldı. Sentezlenen polimerlerin hem yeterli hidrofiliteye sahip olması hem de polimer zincirleri üzerinde uygun miktarda reaktif grup olmasının sağlanması amacıyla 15.000 – 25.000 g/mol molekül ağırlığında olması hedeflendi. Sentezlenen kopolimerler NMR, SEC, FT-IR, gibi analiz yöntemleri ile karakterize edildi. İlgili çalışmalara ait detaylar bulgular ve tartışma bölümünde yer verilmiştir.

### **3.4 Reaktif Kopolimerlere Alkol Grubu İçeren Hedef Moleküllerin Bağlanması**

Elde edilen reaktif kopolimerlere alkol grubu içeren farklı hedef moleküller bağlanarak bu polimerlerin polimerizasyon sonrası işlevselleştirme kapasiteleri araştırıldı. Sentezlenen kopolimerlerden dimetil silil klorür bazlı reaktif monomer içeren kopolimerlere (%10, %20 ve %30 oranlarında) kopolimerlere üç farklı model alkol molekülü bağladı. Yapısında dietil silil klorür ve diisopropil silil etil klorür içeren kopolimerlerden ise %20 oranında reaktif monomer içeren kopolimerler seçilerek hedeflenen üç farklı alkol molekülü bağlandı. Hedef moleküllerin polimerlere bağlanması esnasında alkol grubu NaH ile aktive edildi. Hazırlanan işlevselleştirilmiş polimerler NMR, FT-IR ve SEC gibi analiz yöntemleri ile karakterize edildi. Polimerlere alkol moleküllerinin bağlama yüzdeleri <sup>1</sup>H NMR ile belirlendi. İlgili çalışmalara ait detaylar bulgular ve tartışma bölümünde yer verilmiştir.

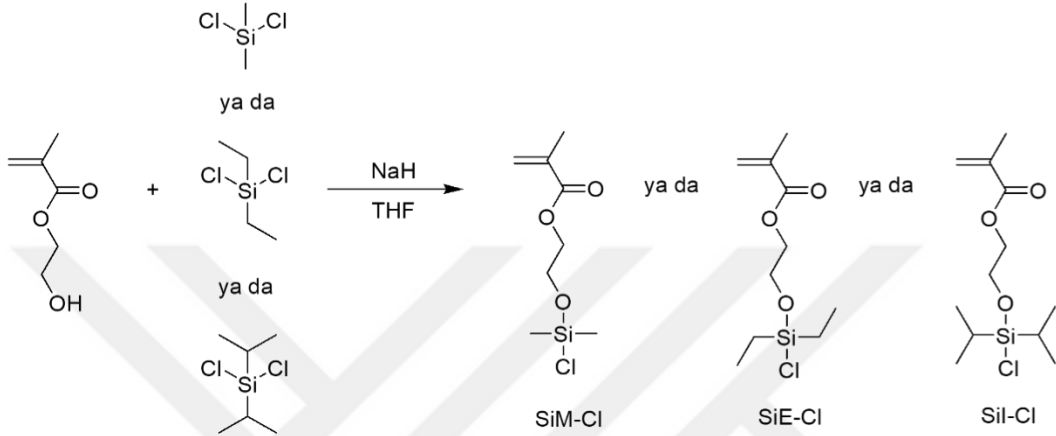
### **3.5 İşlevselleştirilmiş Polimerlerden Hedef Molekül Salımının Araştırılması**

Hazırlanan model alkol grubu içeren moleküller ile işlevselleştirilmiş polimerlerden bağlı moleküllerin silil eter bağı hidrolizi ile salımı araştırıldı. Salım hızının sulu ortam pH'sı ve polimer üzerindeki hedef molekül yoğunluğundan nasıl etkilendiği belirlendi. In vivo şartları simüle edebilmek amacıyla pH 5.0, 6.0 ve 7.4 olarak hazırlanan tampon çözeltilerde ve 37 °C sıcaklıktaki molekül salımı zamana bağlı olarak HPLC cihazında gerçekleştirildi. İnkübasyon, diyaliz tüpü (10 kDa cut off) kullanılarak yapıldı. Belirlenen zaman noktalarında (0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72 sa) diyaliz tüpünden dışarı salınan numunelerde miktar tayini yapıldı. Zamana göre yüzde olarak salınan etkin madde miktarı deneyin yapıldığı tüm konjugatlarda üç paralel olarak yapılarak grafik üzerinde karşılaştırıldı.

İlgili çalışmalara ait detaylar bulgular ve tartışma bölümünde yer verilmiştir.



edilecek hedef molekül bağlanmış polimerlerden hidroliz sonucu salım hızlarını değiştirebilmek adına dimetil, dietil ve diisopropil olacak şekilde monomerlerin elde edilmiştir. Burada ilgili silan bileşiği aşırı (molce fazla) alınarak 2-hidroksietil metakrilattaki alkol grubuyla sadece bir klor atomu üzerinden bağ yapılması hedeflendi. Bu amaca yönelik olarak aşağıdaki deneysel veriler elde edildiği gösterilmiştir.



Şekil 4.2 Dialkil silil eter klorür bazlı metakrilat monomerlerin sentezi

Öncelikli olarak uygun deney koşullarını belirlemek adına 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) ile diklorodimetilsilan bileşikleri trietilamin (TEA) varlığında diklorometan (DCM) çözücüsü içerisinde tepkimeye girmesi için çalışma yapıldı. HEMA ile stokiyometrik oranda TEA kullanılırken, diklorodialkilsilan reaktifi molce 3 kat fazla olacak şekilde kullanıldı. Çözücü derişimi 0.1 M, tepkime sıcaklığı 20 °C ve tepkime süresi 16 saat olacak şekilde yapılan ön denemeler sonucunda ilgili SiM- Cl bileşiğinin oluşumu ince tabaka kromatografisi ile teyit edildi. Tepkime ortamından çözücü ve aşırı diklorodialkilsilan reaktifi vakum distilasyon ile uzaklaştırılabilse de monomerin tamamen saf elde edilebilmesi adına aşağıdaki çalışmalar yapıldı ve belirtilen sonuçlar elde edilmiştir.

- Monomerin saflaştırılması adına yapılan organik çözücü/ su fazı ekstraksiyonları sonuç vermemiş monomer yapısal olarak bozunarak hidrolize uğramıştır (silil klorür yapısının hidroliz sonucu silanol yapısına dönüştüğü değerlendirilmiştir). Diklorometan: distile su ve etil asetat: distile su ekstraksiyonları sonuç vermedi, her seferinde monomer bozunmuştur.

- Monomerin su varlığında hidroliz olarak bozunmasından yola çıkarak tepkime sonucu elde edilen reaksiyon karışımı doğrudan kolon kromatografi ile saflaştırılmaya çalışıldı. Fakat polar

yapıdaki kolon dolgu malzemesi hassas yapıdaki monomerin yapısal olarak bozunmasına neden olmuş ve madde saflaştırılmamıştır.

- Ekstraksiyon ve kolon kromatografi yöntemleri ile SiM-Cl monomerinin saflaştırılması başarılamayınca bir başka yöntem olarak tepkime karışımının doğrudan vakum distilasyonu ile saflaştırılmasına odaklanılmıştır. (Şekil 4.3). Bu amaçla bir mikro-distilasyon düzeneği hazırlandı ve literatür taraması ile benzer deneysel çalışmalar da gözden geçirilerek 45 °C sıcaklık ve 0.40 mbar basınç altında monomerin ayrımsal damıtması gerçekleştirildi. Elde edilen saf bileşiğin damıtma öncesi tepkime karışımındaki oluşan madde ile aynı olduğu ince tabaka kromatografisi ile teyit edildi.



Şekil 4.3 Monomer saflaştırmada kullanılan mikro-distilasyon düzeneği

Ayrımsal damıtma sonucu SiM-Cl monomerinin tepkime verimi yukarıda verilen şartlarda %46 olarak hesaplandı. Bu sonuç çalışmada öngörülen monomerlerin en düşük %60 verimle elde edilmesi hedefinden uzak olduğu için tepkime verimini artırma çalışmalarına odaklanıldı.

- Tepkime sıcaklığının 40 °C' ye çıkarılması, çözücü olarak tetrahidrofuran (THF) kullanılması, derişimin artırılması gibi parametre değişimleri belirgin bir verim artışı sağlamamıştır.

- HEMA bileşiğindeki hidroksil grubunun aktivasyonu için TEA yerine sodyum hidrür (NaH) kullanıldı. 20 °C tepkime sıcaklığı, 0.1 M madde derişimi, 16 saat tepkime süresi, stokiyometrik baz kullanımı ve 5 molar fazla diklorodialkilsilan kullanımı şartlarında ayrımsal damıtma sonucu ilgili monomer sentezi %72 verimle başarılı bir şekilde yapılmıştır. Bu şartlar ideal

şartlar olarak belirlendi ve benzer şekilde SiE-Cl monomeri %76 ve SiI-Cl monomeri %66 verimle elde edilmiştir. İdeal tepkime prosedürü aşağıda verilmiştir.

Genel monomer sentez prosedürü:

HEMA bileşiği THF içerisinde çözüldü. Bir reaksiyon balonu içerisine stokiyometrik oranda NaH (%60 yağ dispersiyonlu) tartılmış ve yağ dispersantı susuz hekzan ile yıkanarak uzaklaştırmayı ve NaH THF içerisinde süspansiyon etmeyi başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. Bu karışımın üzerine HEMA solüsyonu damla damla eklendi ve karışım bir saat 20 °C’de magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Bu sürenin sonunda ilgili dialkil silil eter klorür bileşiği 5 kat molar fazla oranda olacak şekilde damla damla eklendi ve tepkime 16 saat boyunca sürdürülmüştür. Tepkime sonunda karışım ayrımsal damıtma ile 45 °C sıcaklık ve 0.40 mbar vakum altında damıtılmış olup ve saf monomer elde edilmiştir.

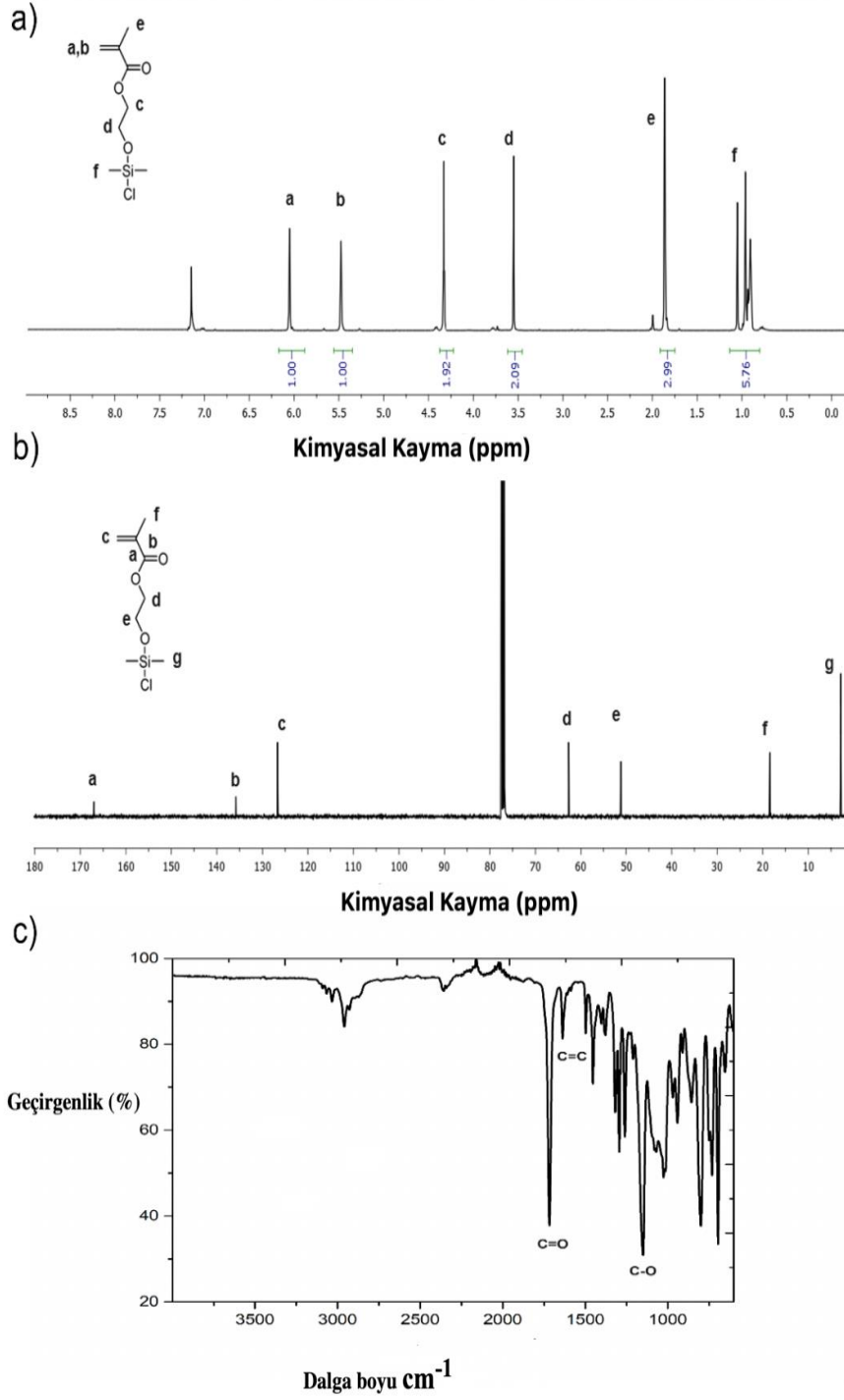
Elde edilen monomerlerin karakterizasyonu <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, LC-MS ve FT-IR yöntemleri ile gerçekleştirildi. Detaylı karakterizasyon bilgileri ve ilgili spektrumlar (Şekil 4.4- 4.6) aşağıda verilmiştir. SiM-Cl monomeri örnek alındığında <sup>1</sup>H NMR spektrumunda karakteristik alken proton rezonansları 6.02 ppm ile 5.46 ppm değerlerinde olduğu, metilen -CH<sub>2</sub> protonları ise 4.29 ppm ile 3.52 ppm değerlerinde olduğu belirlenmiştir. <sup>13</sup>C NMR spektrumunda karbonil karbonu 168.4 ppm değerinde görülürken, alken grubuna ait sinyaller 135.9 ppm ile 126.8 ppm değerlerinde belirlendiğini raporlar arasına eklenmiştir. Monomere ait FTIR spektrumunda karakteristik C=O, C=C ve C-O salınımları ilgili frekans aralıklarında tespit edilmiş, bu veriler raporlar arasına eklenmiştir.

Monomerlere ait LC-MS analiz sonuçları aşağıda verildikleri şekilde tespit edilmiştir.

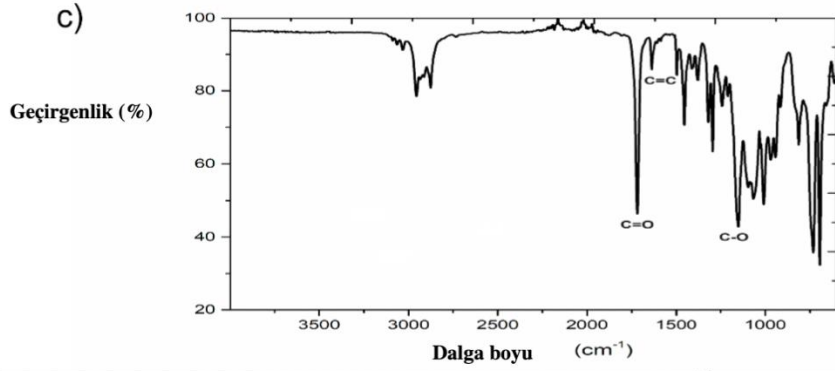
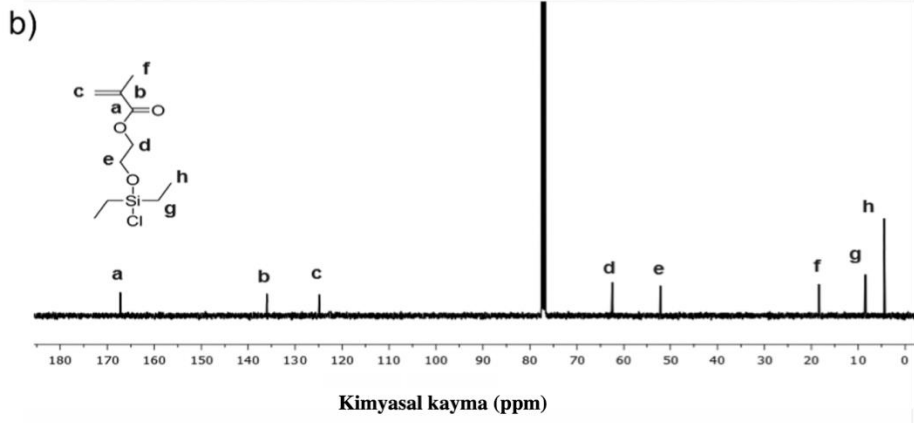
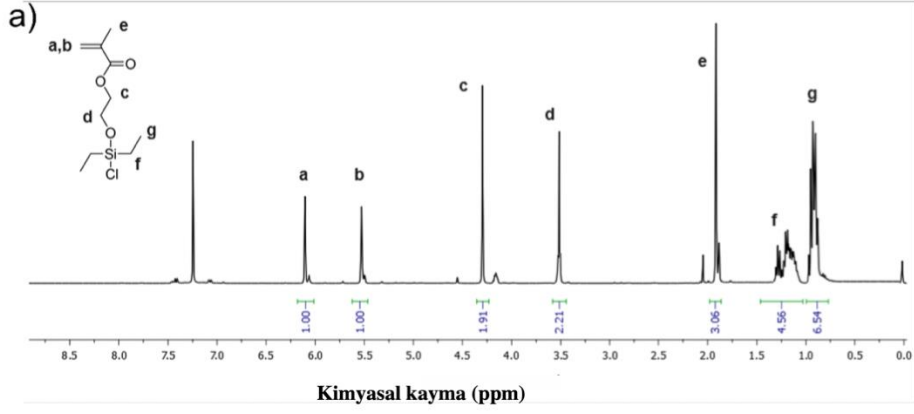
SiM-Cl: MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 223.201 (calcd. for [M]<sup>+</sup> 223.05) Safılık: 92.34 %

SiE-Cl: MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 251.38 (calcd. for [M]<sup>+</sup> 251.08) Safılık: 95.11 %

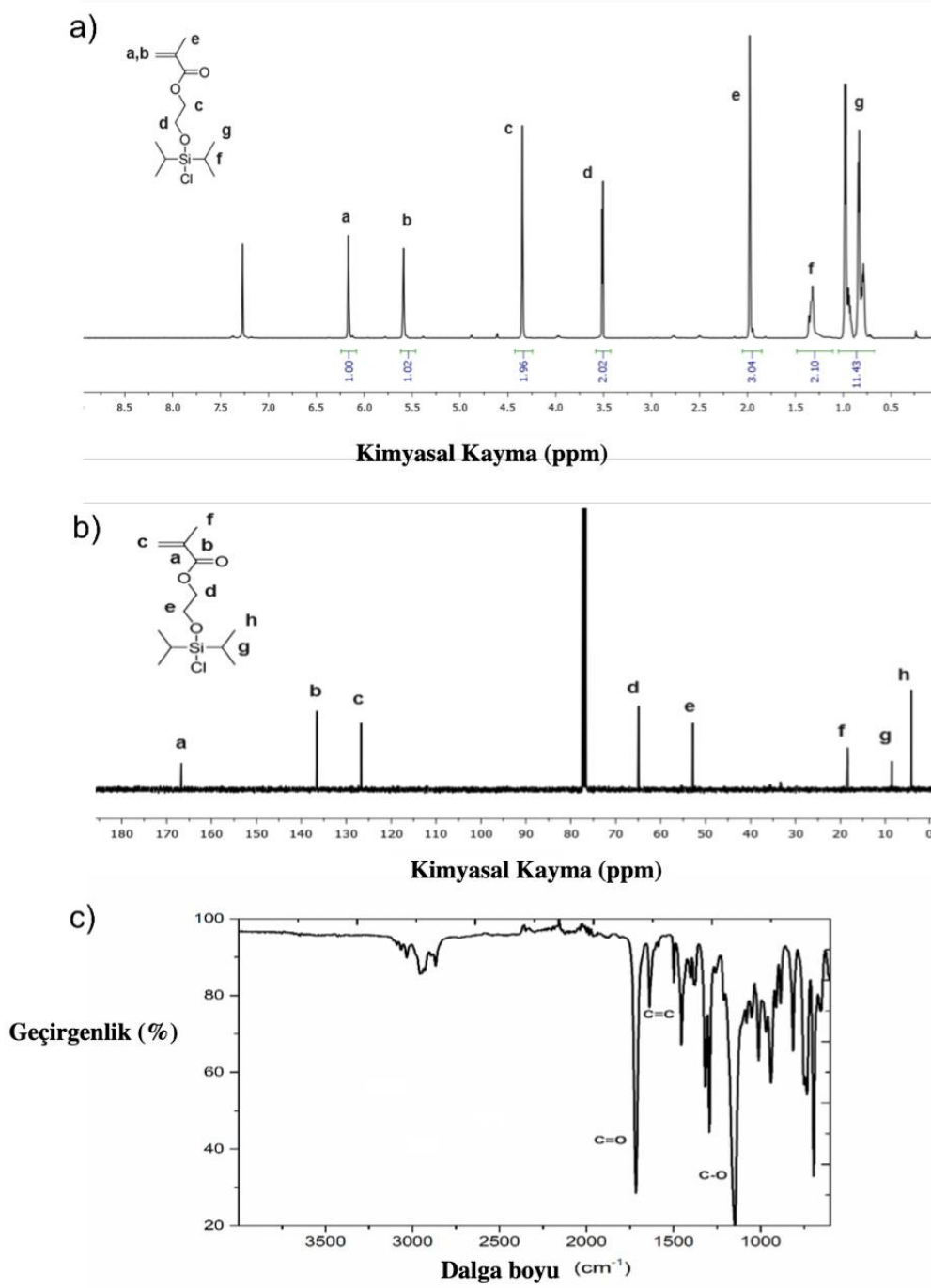
SiI-Cl: MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 278.71 (calcd. for [M]<sup>+</sup> 278.11) Safılık: 90.45 %



Şekil 4.4 SiM-Cl monomerinin yapısal karakterizasyonu a)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$  içerisinde) b)  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$  içerisinde) ve c) FTIR spektrumları



Şekil 4.5 SiE-Cl monomerinin yapısal karakterizasyonu a) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> içerisinde) b) <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub> içerisinde) ve c) FTIR spektrumları

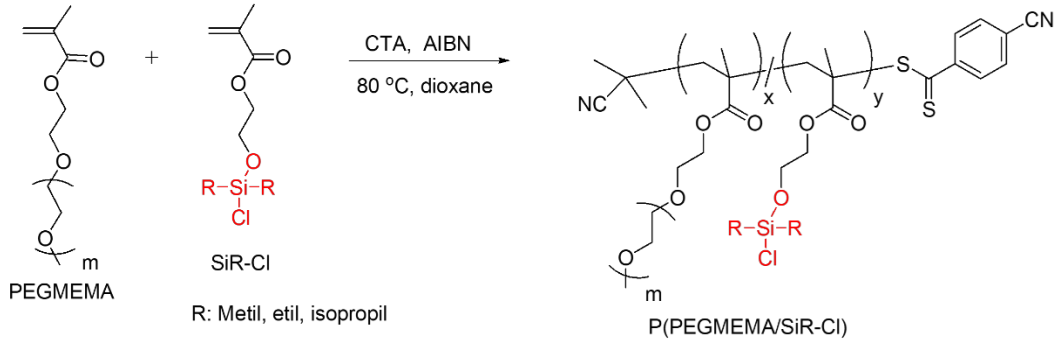


Şekil 4.6 SiI-Cl monomerinin yapısal karakterizasyonu a) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> içerisinde) b) <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub> içerisinde) ve c) FTIR spektrumları

#### 4.2 Reaktif P(PEGMEMA/SiR-Cl) Kopolimerlerinin RAFT Yöntemiyle Sentezi

Bu çalışmada öngörüldüğü şekilde dialkil silil eter klorür bazlı metakrilat monomerlerini %10 %20 %30 oranlarında içeren kopolimerlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Bir önceki adımda sentezlenen reaktif monomerlerin ticari olarak temin edilen PEG bazlı metakrilat monomer (poly (ethylene glycol) methyl ether methacrylate ( $M_n$ : 300 g/mol)) ile kopolimerizasyonu kontrollü bir polimerizasyon yöntemi olan RAFT ile gerçekleştirilmiştir. (Şekil 4.7) Başlatıcı olarak termal yolla parçalanarak radikal oluşturan AIBN (Azobisisobutyronitrile) kullanıldı. Sıcaklık 80 °C olarak uygulanmış ve çözücü olarak dioksan kullanılmıştır. Zincir transfer ajanı olarak (CTA) metakrilik monomerlere uygun benzodithioate yapıdaki molekül (2-Cyano- 2-propyl 4-cyanobenzodithioate) kullanıldı. Her bir reaktif monomer için besleme oranları %10, %20 ve %30 olarak değiştirilerek, farklı kompozisyonda kopolimerler elde etmeyi başarılı bir şekilde yapılmıştır. Bu, polimerik platforma istenen miktarda hedef alkol grubu içeren molekülünün bağlanabilmesi adına yapılmış ve bu sentezlenen polimerlerin hem yeterli hidrofiliteye sahip olması hem de polimer zincirleri üzerinde uygun miktarda reaktif grup olmasının sağlanması amacıyla 15.000 – 25.000 g/mol molekül ağırlığında olması hedeflenmiştir. Detaylı deneysel prosedüre aşağıda yer verilmiştir. Tablo 1’de elde edilen kopolimerlerin özelliklerine yer verilmiştir.



Şekil 4.7 Reaktif P(PEGMEMA/SiR-Cl) kopolimerlerinin RAFT yöntemiyle sentezi  
P(PEGMEMA/SiR-Cl) kopolimerlerinin sentez prosedürü:

Toplam monomer miktarı 10.0 mmol ve monomer derişimi 1 M olacak şekilde farklı oranlarda PEGMEMA ve SiR-Cl monomerleri dioksan içerisinde çözülmüştür. Bu karışıma [AIBN]<sub>0</sub>/[CTA]<sub>0</sub>: 1/10 ve [M]<sub>0</sub>/[CTA]<sub>0</sub>: 80 şartlarında AIBN ve CTA eklenmiştir. Karışım argon gazı ile muamele edilerek içerisindeki oksijen uzaklaştırılmıştır.

Tepkime 80 °C sıcaklıkta 16 saat boyunca sürdürülmüş ve bu süre sonunda polimerler soğuk susuz dietil eterde çöktürülerek alınmış, vakum fırında 24 saat 40 °C’de bekletilerek kurutma işlemi tamamlanmıştır. Polimerlere ait özellikler Tablo 1’de verilmiştir.

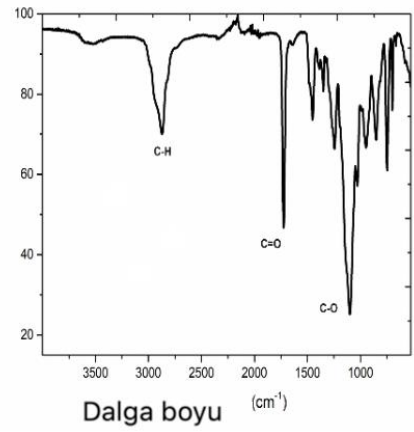
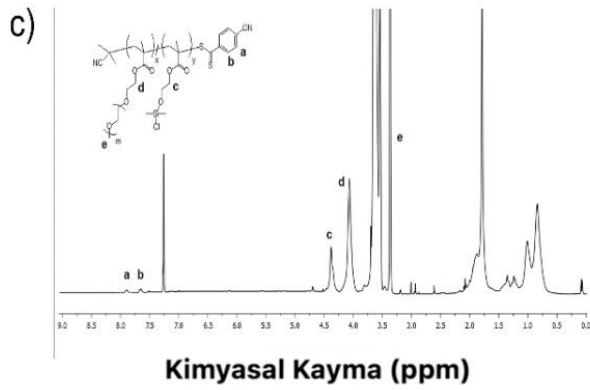
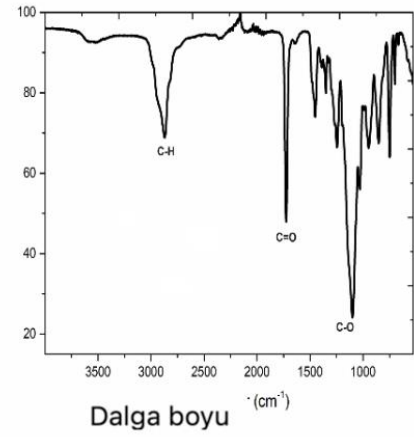
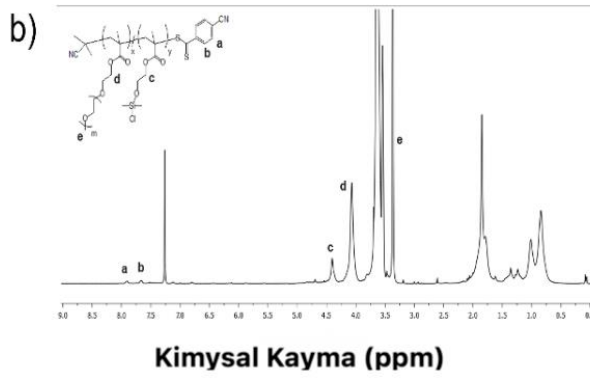
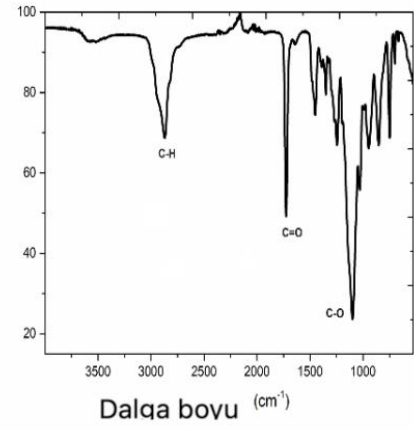
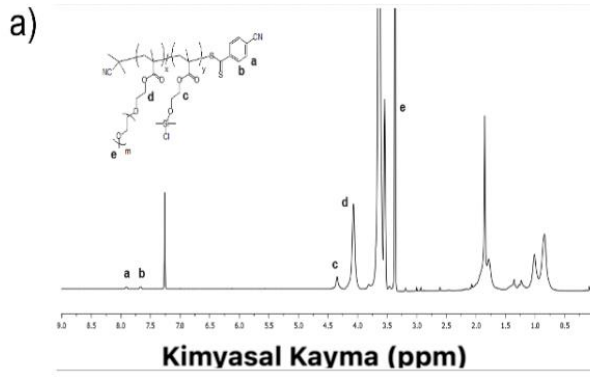
Tablo 1 P(PEGMEMA/SiR-Cl) Kopolimerlerinin Özellikleri

Girdi	Polimer <sup>a</sup>	$F_{teo.}^b$ (%)	$F_{hes.}^c$ (%)	Dönüş. (%)	$M_{n,NMR}$ (g/mol)	$M_{n,SEC}^d$ (g/mol)	$M_w/M_n^d$
1	P(PEGMEMA/SiM-Cl)-10%	10 : 90	11.2 : 88.8	85	19600	18200	1.32
2	P(PEGMEMA/SiM-Cl)-20%	20 : 80	18.7 : 81.3	74	14700	16400	1.34
3	P(PEGMEMA/SiM-Cl)-30%	30 : 70	27.4 : 72.6	81	16300	15700	1.42
4	P(PEGMEMA/SiE-Cl)-10%	10 : 90	10.4 : 89.6	76	17700	18000	1.38
5	P(PEGMEMA/SiE-Cl)-20%	20 : 80	16.8 : 83.2	79	15200	16800	1.45
6	P(PEGMEMA/SiE-Cl)-30%	30 : 70	25.9 : 74.1	83	16900	17900	1.49
7	P(PEGMEMA/SiI-Cl)-10%	10 : 90	9.1 : 90.9	69	15600	17100	1.36
8	P(PEGMEMA/SiI-Cl)-20%	20 : 80	17.3 : 82.7	74	17500	17400	1.39
9	P(PEGMEMA/SiI-Cl)-30%	30 : 70	26.8 : 72.2	78	18200	20300	1.45

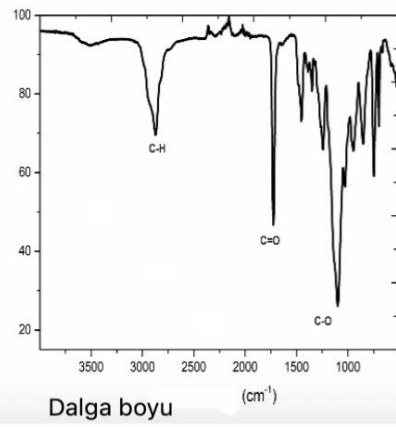
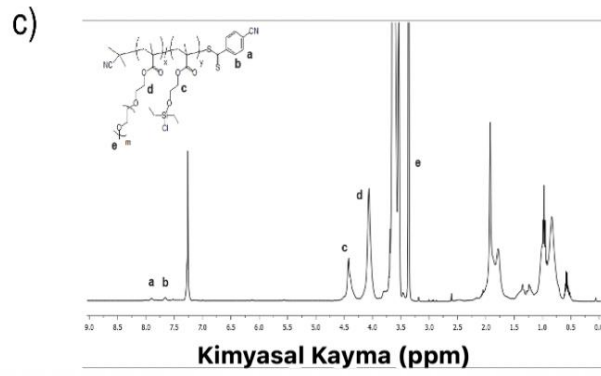
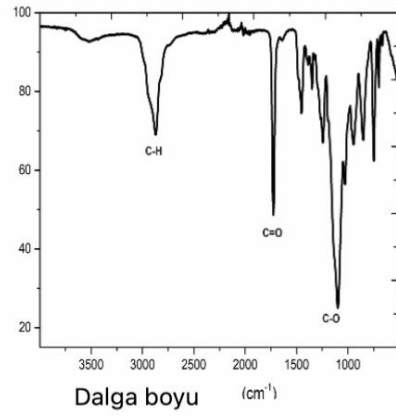
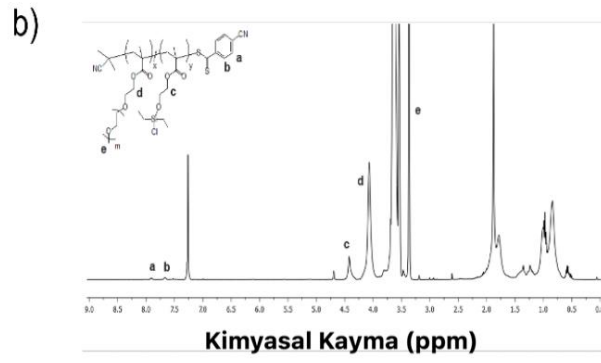
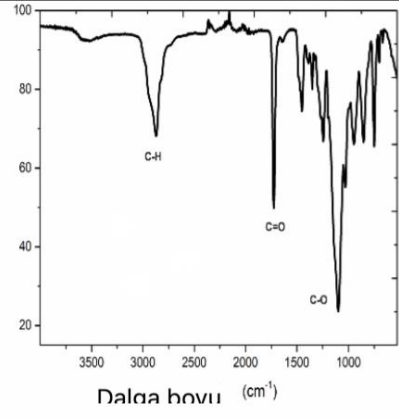
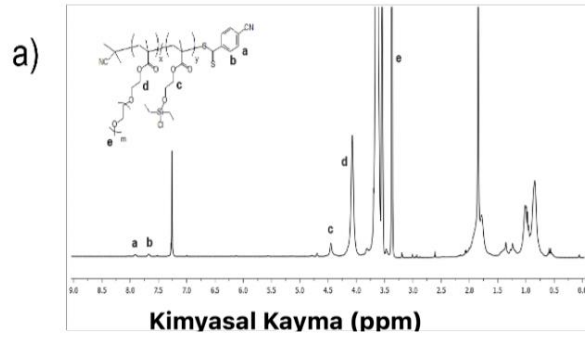
<sup>a</sup> [AIBN]<sub>0</sub>/[CTA]<sub>0</sub>: 1/10 ; [M]<sub>0</sub>: 1 M ; [M]<sub>0</sub>/[CTA] : 80 ; <sup>b</sup>  $F_{teo.}$ : [SiR-Cl] : [PEGMEMA]; <sup>c</sup>  $F_{calc.}$ : [SiR-Cl] : [PEGMEMA] <sup>1</sup>H NMR ile; <sup>d</sup> SEC ile dimetilasetamid (DMAC) elüent ve polimetil metakrilat (PMMA) standart kalibrasyonu ile.

Tablo 1’de verilen polimer özelliklerine göre reaktif monomerlerin kopolimer yapısına entegrasyonu hedeflenen değerlere yakın olarak başarılı bir sonuca ulaşılmıştır. Monomer dönüşümleri görece yüksek olarak >70% seviyesinde başarılı olmuştur. Polimer dispersiteleri kontrollü bir radikal polimerizasyon yöntemi olan RAFT’a göre görece iyi sayılabilecek <1,5 seviyesinde bulunmaktadır. Polimer molekül ağırlıkları projede hedeflenen 15.000 – 25.000 g/mol aralığındadır.

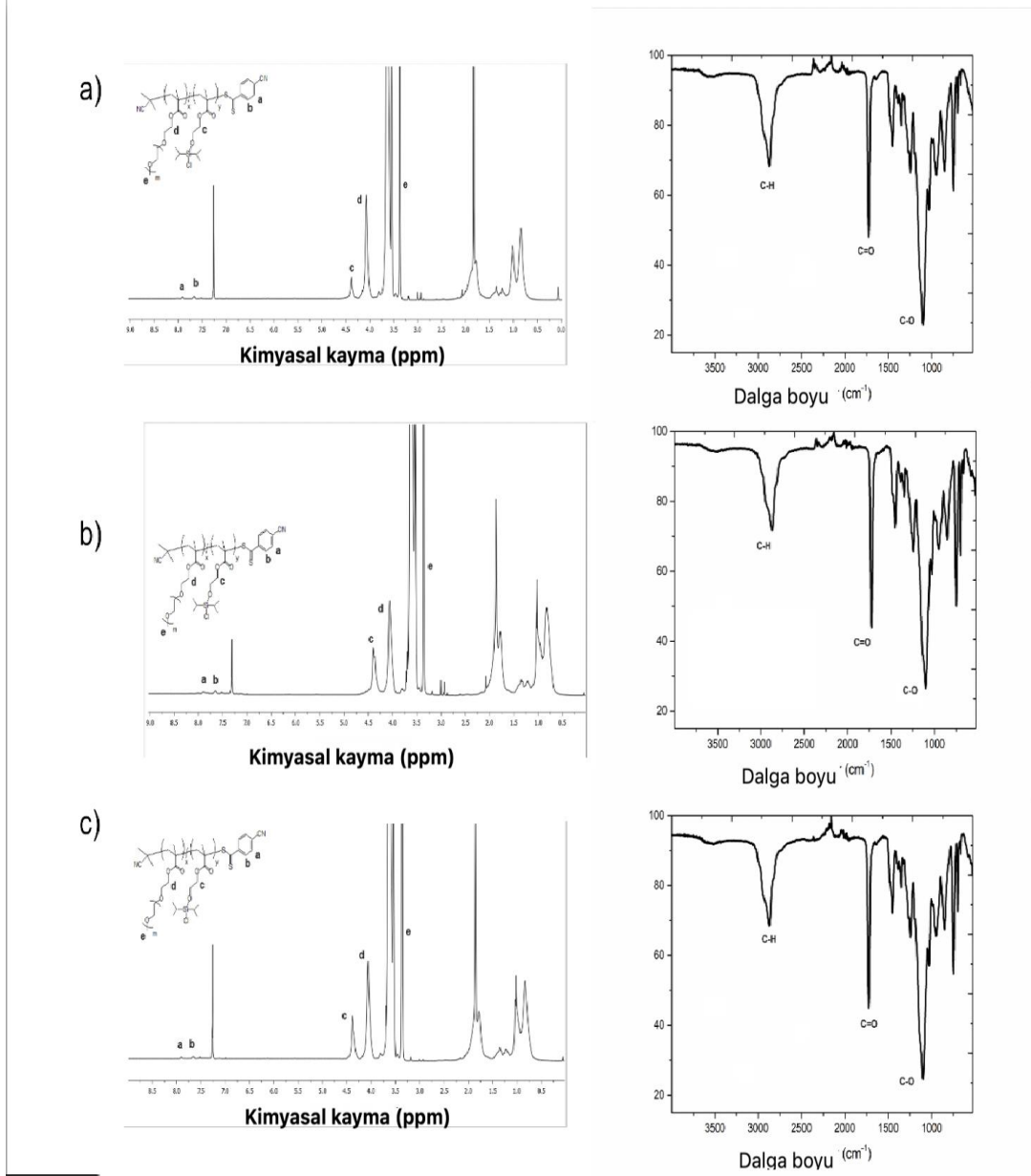
Sentezlenen kopolimerler <sup>1</sup>H, NMR ve FT-IR analizleri ile karakterize edilerek yapısal özellikleri belirlenmiştir. (Şekil 4.8-4.10). <sup>1</sup>H, NMR spektrumlarında zincir transfer ajanından gelen sinyaller 7.0-8.0 ppm aromatik bölge aralığında karakteristik iki pik olarak görülmüştür. Reaktif monomerlerdeki ve PEGMA monomerinde bulunan ester grubu yanındaki -CH<sub>2</sub> protonları ilgili rezonans değerlerinde tespit edilmiştir. Kopolimer içerisindeki monomer oranlarının belirlenmesinde kullanılmıştır. Artan reaktif monomer beslemesine karşın ilgili proton sinyallerinin artışı spektrumlarda gözlenmiştir. FTIR spektrumlarında ise karakteristik C-H, C=O ve C-O gerilimleri ilgili frekanslarda tespit edilmiştir.



Şekil 4.8 a)P(PEGMEMA/SiM-Cl)-10% b)P(PEGMEMA/SiM-Cl)-20%  
a)P(PEGMEMA/SiM-Cl)-30% polimerlerine ait <sup>1</sup>H NMR ve FTIR spektrumları



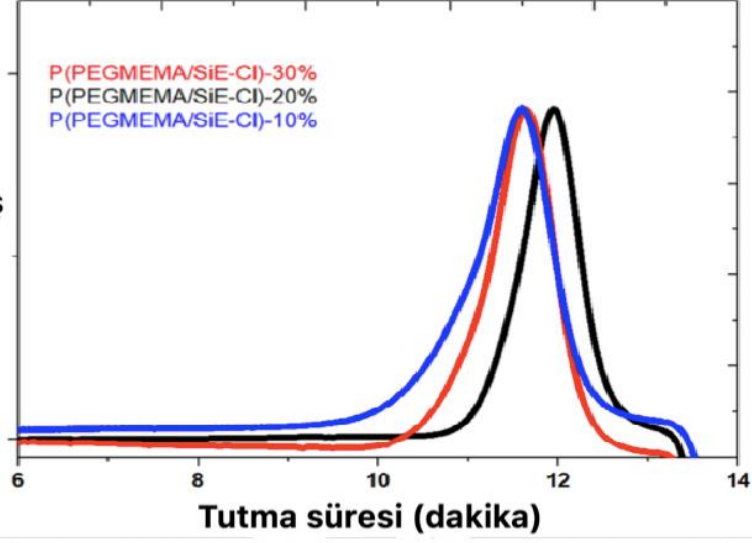
Şekil 4.9 a) P(PEGMEMA/SiE-Cl)-10% b) P(PEGMEMA/SiE-Cl)-20% a) P(PEGMEMA/SiE-Cl)-30% polimerlerine ait <sup>1</sup>H NMR ve FTIR spektrumları



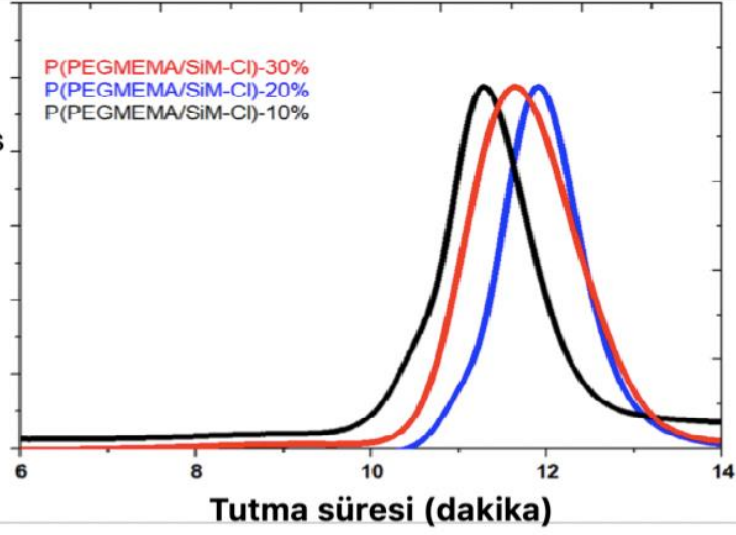
Şekil 4.10 a) P(PEGMEMA/SiI-Cl)-10% b) P(PEGMEMA/SiI-Cl)-20% a) P(PEGMEMA/SiI-Cl)-30% polimerlerine ait <sup>1</sup>H NMR ve FTIR spektrumları

GPC analizleri ile polimerlerin molekül ağırlıkları ve dispersiteleri belirlenmiştir. (Şekil 4.11). Jel geçirgenlik kromatografisi sonuçları polimerlerin herhangi bir çapraz bağlanma olmadan monomodal tarzda moleküler ağırlık dağılımına sahip olduklarını göstermiştir. Elde edilen sonuçlara göre reaktif kopolimerlerin başarılı şekilde sentezlendiği değerlendirilmiştir.

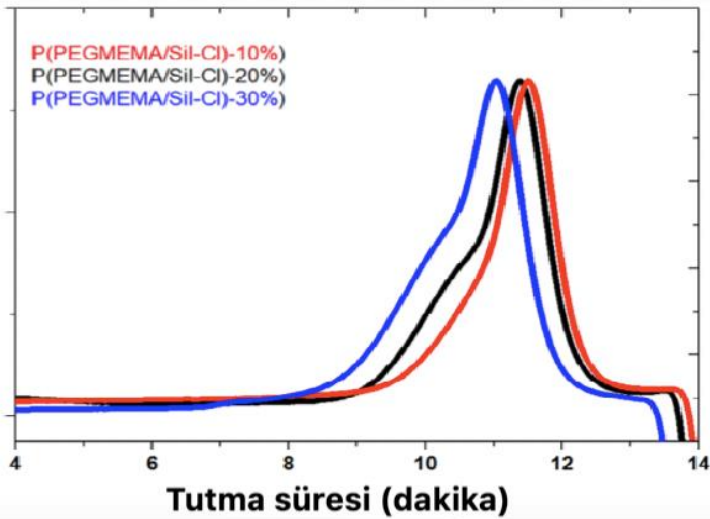
Normalleştirilmiş  
yoğunluk



Normalleştirilmiş  
yoğunluk



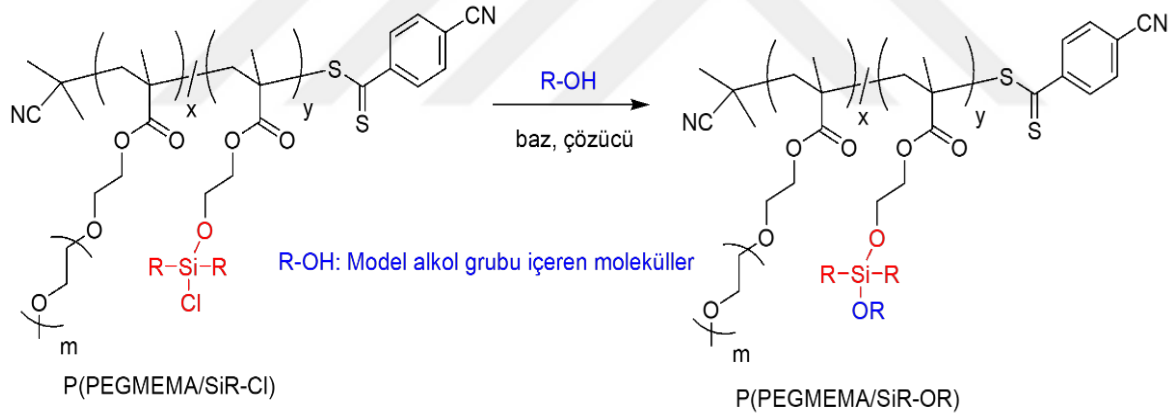
Normalleştirilmiş  
yoğunluk



Şekil 4.11 P(PEGMEMA/SiR-Cl) kopolimerleri GPC izleri

### 4.3 Reaktif Kopolimerlere Alkol Grubu İçeren Hedef Moleküllerin Bağlanması

Tezin bu aşamasında elde edilen reaktif kopolimerlere alkol grubu içeren farklı hedef moleküller bağlanarak bu polimerlerin polimerizasyon sonrası işlevselleştirme kapasiteleri araştırılmıştır. (Şekil 4.12). Sentezlenmiş olan bu kopolimerlerden dimetil silil klorür bazlı reaktif monomer içeren kopolimerlere (%10, %20 ve %30 oranlarında) benzil alkol, furfural alkol ve fenoksi etanol olmak üzere üç farklı model alkol molekülü bağlanmıştır. Yapısında dietil silil klorür ve diisopropil silil etil klorür içeren kopolimerlerden ise %20 oranında reaktif monomer içeren kopolimerler seçerek bunlar hedefler arasında olan üç farklı alkol molekül ile bağlanmıştır. Hedef moleküllerin polimerlere bağlanması esnasında alkol grubu trietilamin organobazı yeterli hidroksil aktivasyonunu başaramadığından daha güçlü bir baz olan NaH ile aktive edilmiştir. Tepkimelerde çözücü olarak THF içerisinde ve ortam sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan işlevselleştirilmiş polimerler  $^1\text{H}$  NMR, FT-IR ve SEC analiz yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Polimerlere alkol moleküllerinin bağlama yüzdeleri  $^1\text{H}$  NMR ile belirlenmiştir.



Şekil 4.13 Reaktif kopolimerlere silil eter bağı ile alkol grubu içeren model moleküllerin bağlanması

Kopolimer işlevselleştirmesinde optimize edilen tepkime prosedürüne aşağıda yer verilmiştir.

P(PEGMEMA/SiR-OR) işlevselleştirme tepkimesi prosedürü :

Reaktif kopolimer (500 mg) 5 ml kurutulmuş, THF içerisinde çözülmüştür. Hedef alkol molekülü polimerde bulunan reaktif grup sayısına göre molce 3 kat olacak şekilde bir başka balonda THF içerisinde NaH ile aktive edilmiştir. Polimer karışımı diğer karışıma eklenerek tepkimenin oda sıcaklığında 24 saat süresi sağlanmıştır. Süre sonunda işlevselleştirilmiş

polimer soğuk dietil eter/izopropanol (9:1 v/v) içerisinde çöktürülerek saflaştırılması sağlanmıştır. Çöken polimer bir vialle aktarılarak 70 °C sıcaklıkta 24 saat vakum altında kurutulmuştur.

Elde edilen işlevselleştirilmiş polimerlere ait <sup>1</sup>H, NMR karakterizasyonu ile işlevselleştirme derecelerini hesaplanmıştır. Bunun için, bağlanan alkol molekülüne ait karakteristik proton sinyalleri ile ana polimere ait metoksi metil ve ester bitişiği metilen protonlarının sinyal integrasyonundan faydalanılmıştır.

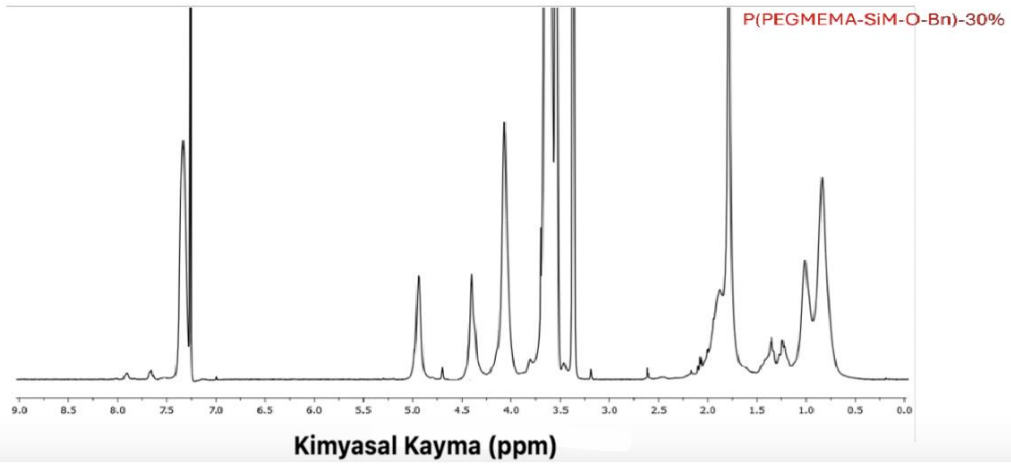
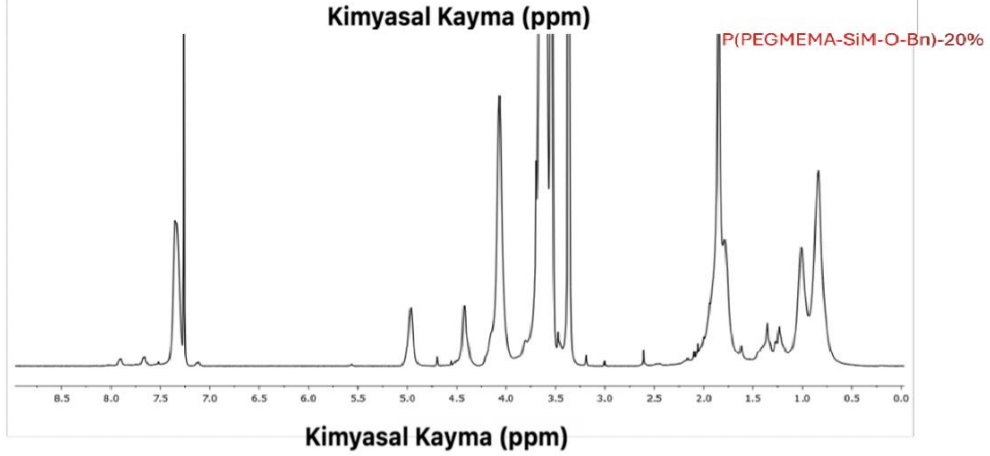
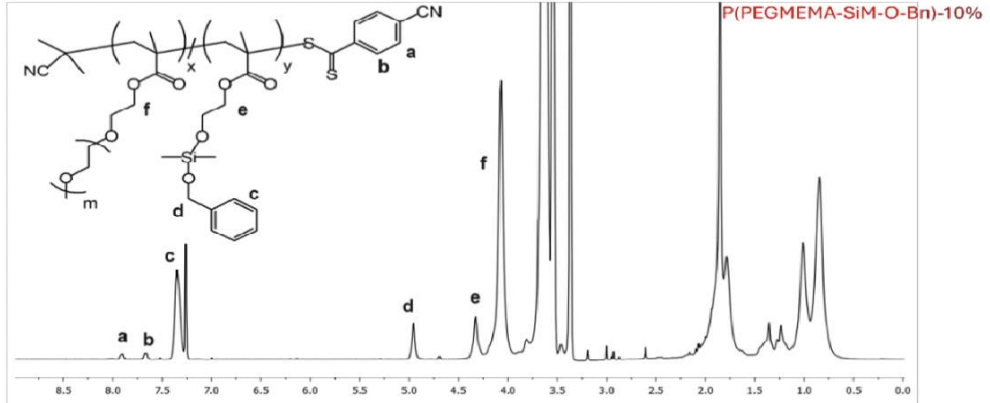
Elde edilen işlevselleştirme dereceleri Tablo 2’te sunulmuştur.

Tablo 2 P(PEGMEMA/SiR-Cl) kopolimerlerinin hedef alkol molekülleri ile işlevselleştirilme dereceleri

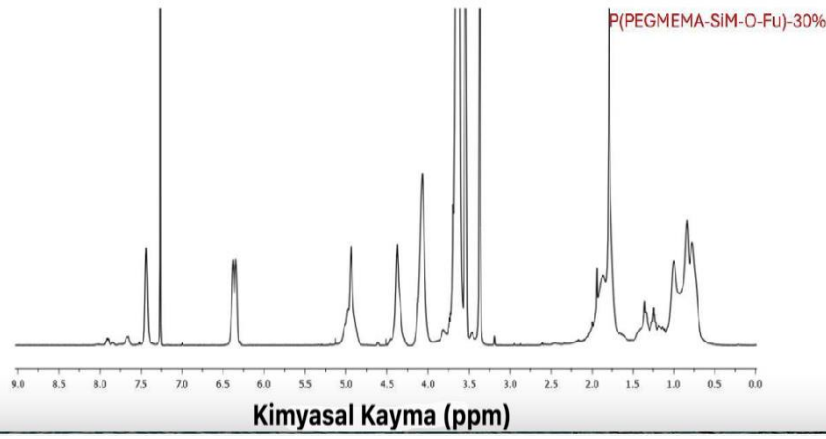
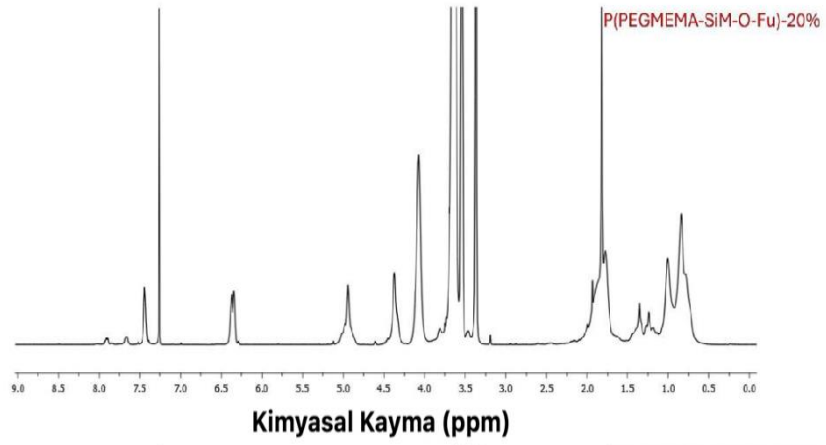
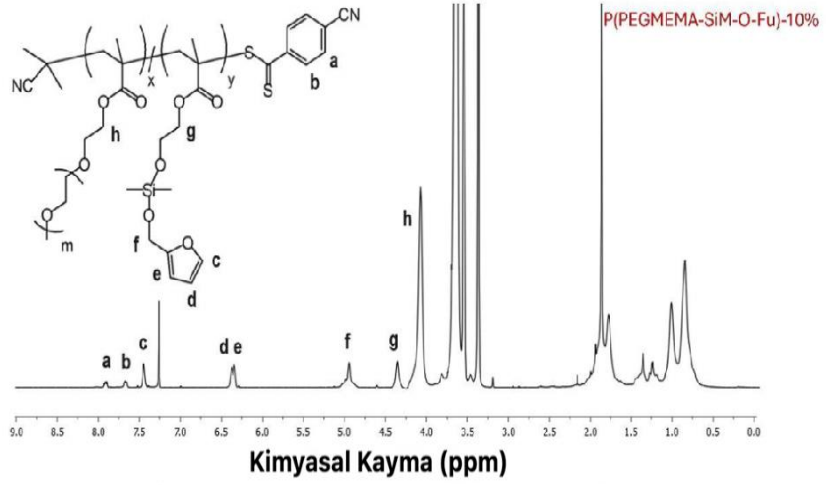
Girdi	Polimer	Hedef molekül / bağlanma yüzdesi
1	P(PEGMEMA/SiM-Cl)-10%	benzil alkol / 87 ; furfural alkol / 82 ; fenoksietanol / 92
2	P(PEGMEMA/SiM-Cl)-20%	benzil alkol / 82 ; furfural alkol / 86 ; fenoksietanol / 83
3	P(PEGMEMA/SiM-Cl)-30%	benzil alkol / 92 ; furfural alkol / 88 ; fenoksietanol / 81
4	P(PEGMEMA/SiE-Cl)-20%	benzil alkol / 74 ; furfural alkol / 77 ; fenoksietanol / 80
5	P(PEGMEMA/SiI-Cl)-20%	benzil alkol / 66 ; furfural alkol / 70 ; fenoksietanol / 74

Sonuçlara bakıldığında zaman dietil silil eter klorür (P(PEGMEMA/SiE-Cl) ve diizopropil silil eter klorür P(PEGMEMA/SiI-Cl) bazlı polimerlerin hedef alkol molekülleri ile işlevselleştirme derecelerinin dimetil silil eter klorür P(PEGMEMA/SiM-Cl) polimerlerine göre bir miktar daha az olduğu görülmektedir ve buna bağlı olarak silisyuma bağlı etil ve izopropil gruplarının metil grubuna göre daha sterik yapıda olmasından kaynaklandığı değerlendirilebilir. Kopolimerlerin işlevselleştirme dereceleri çalışmada hedeflenen en düşük 70% seviyesine uygun olarak elde edilmiştir.

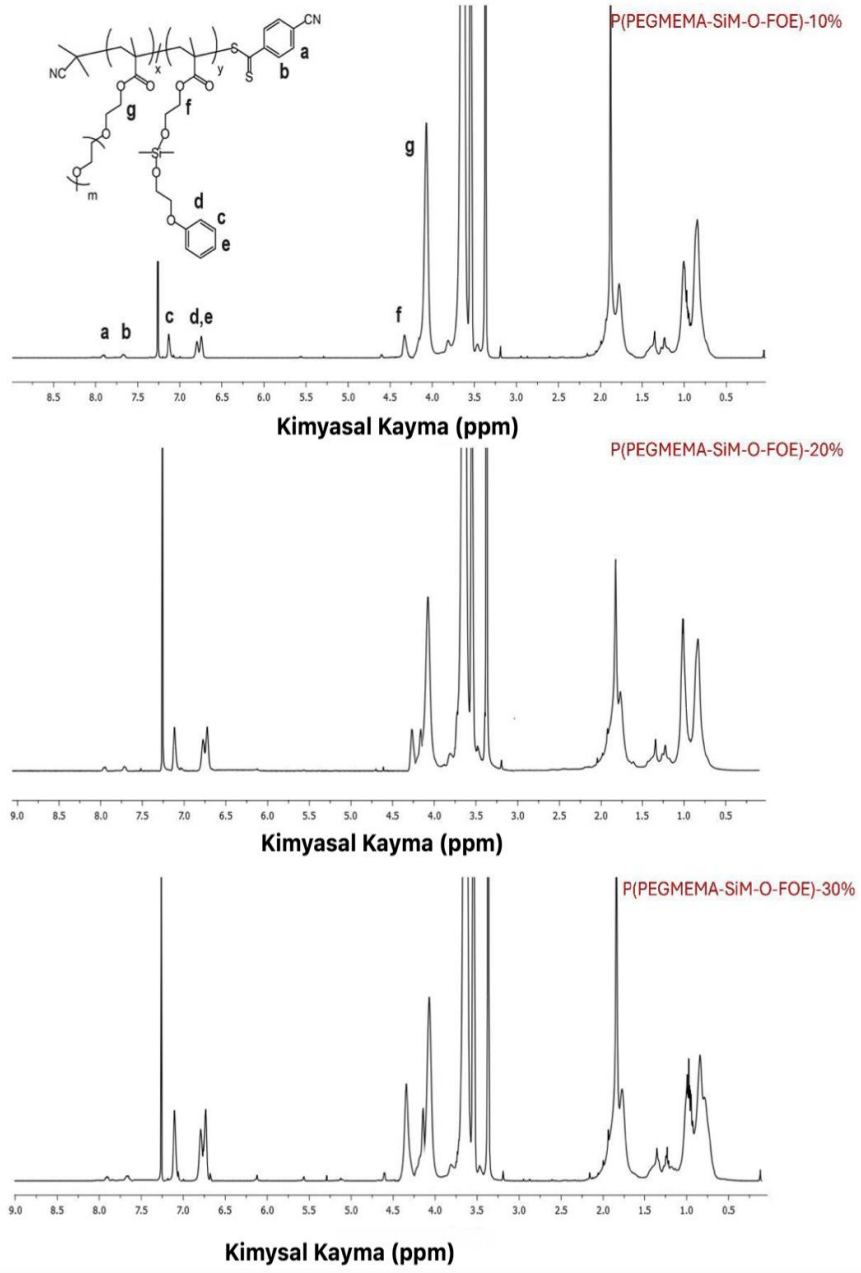
Alkol grubu içeren moleküllerle (Bn: benzil alkol, Fu: furfural alkol, FOE: fenoksietanol) işlevselleştirilmiş polimerlere ait yapısal <sup>1</sup>H NMR (Şekil 4.14-4.18) ve FTIR (Şekil 4.19) analiz sonuçlarına aşağıda yer verilmiştir. Bunlara göre işlevselleştirme sonrasında <sup>1</sup>H NMR spektrumlarında hem bağlanan alkol molekülüne ait hem de polimer yapısında bulunan ilgili protonların pikleri ilgili rezonans değerlerinde tespit edilmiştir. FTIR spektrumlarında ise karakteristik gerilim sinyalleri ilgili frekans değerlerinde görülmüştür.



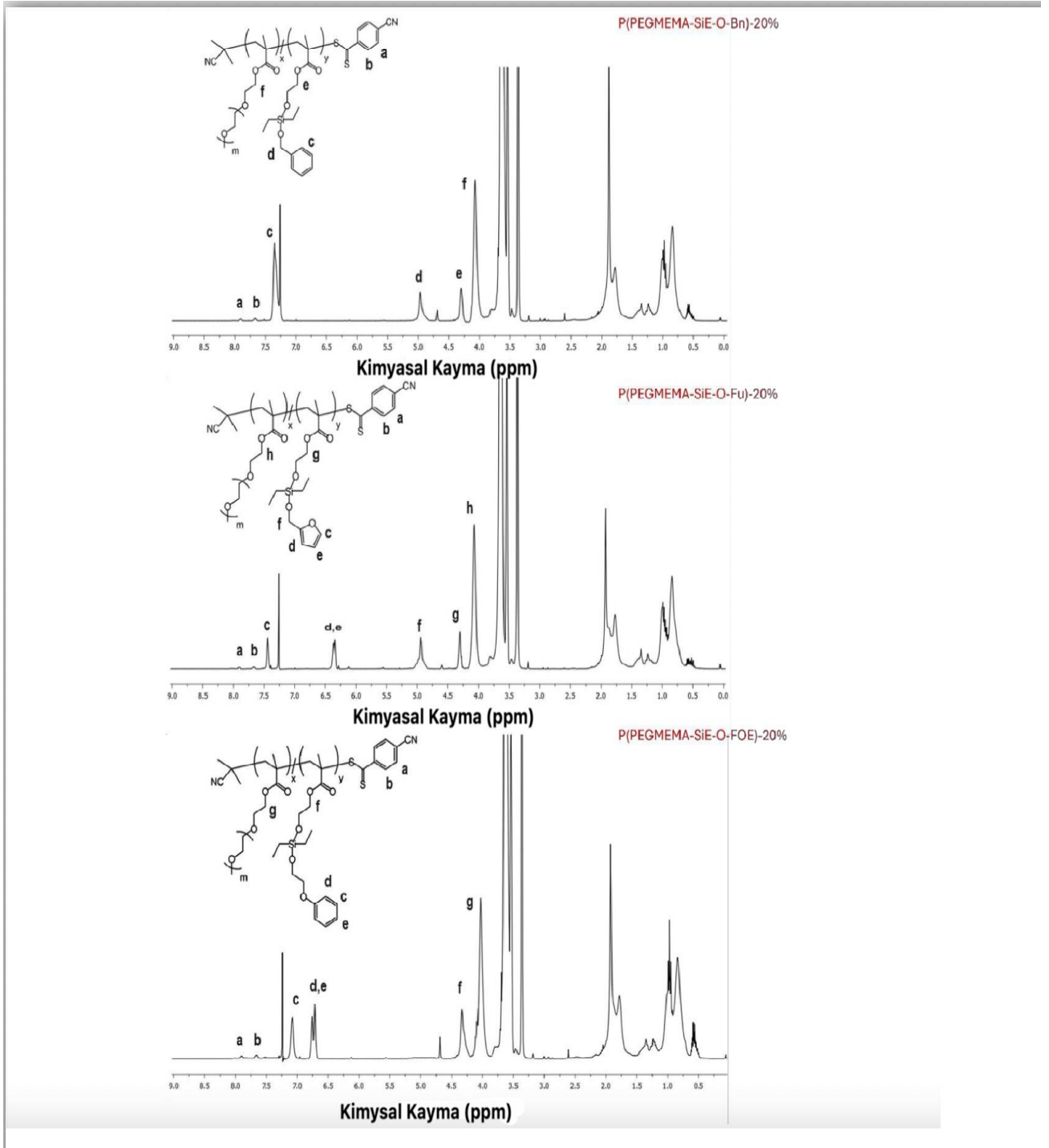
Şekil 4.14 İşlevselleştirilmiş P(PEGMEMA-SiM-O-Bn) kopolimerleri <sup>1</sup>H NMR spektrumları



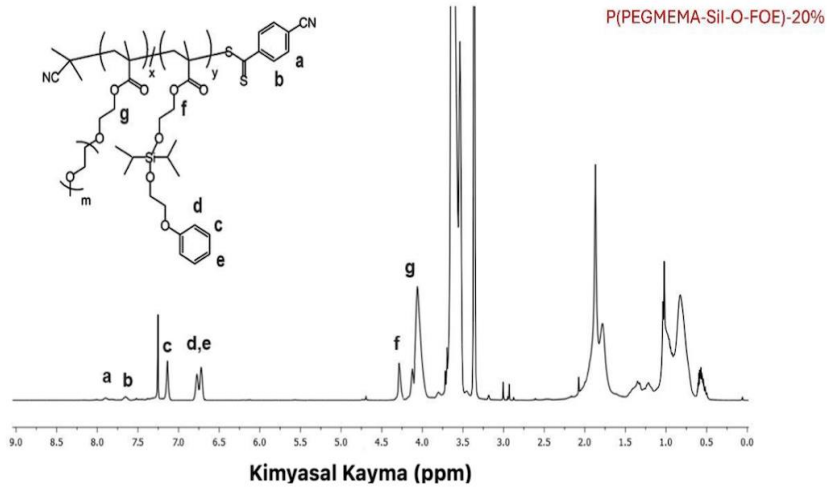
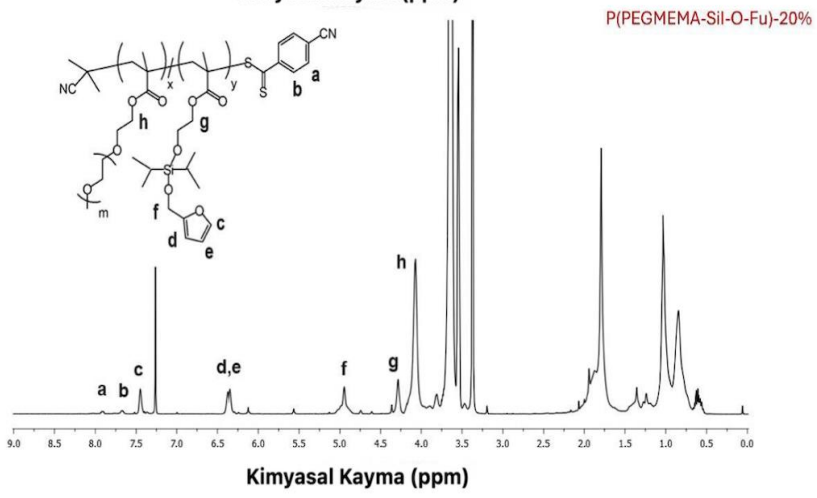
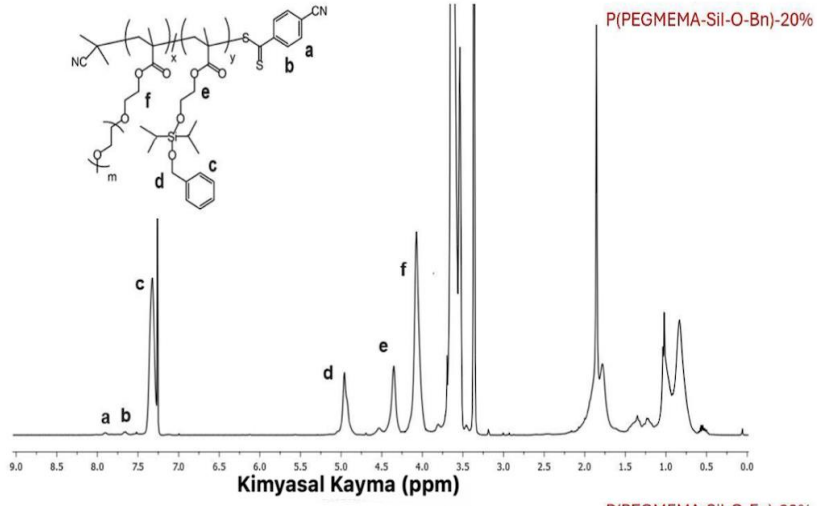
Şekil 4.15 İşlevselleştirilmiş P(PEGMEMA-SiM-O-Fu) kopolimerleri <sup>1</sup>H NMR spektrumları



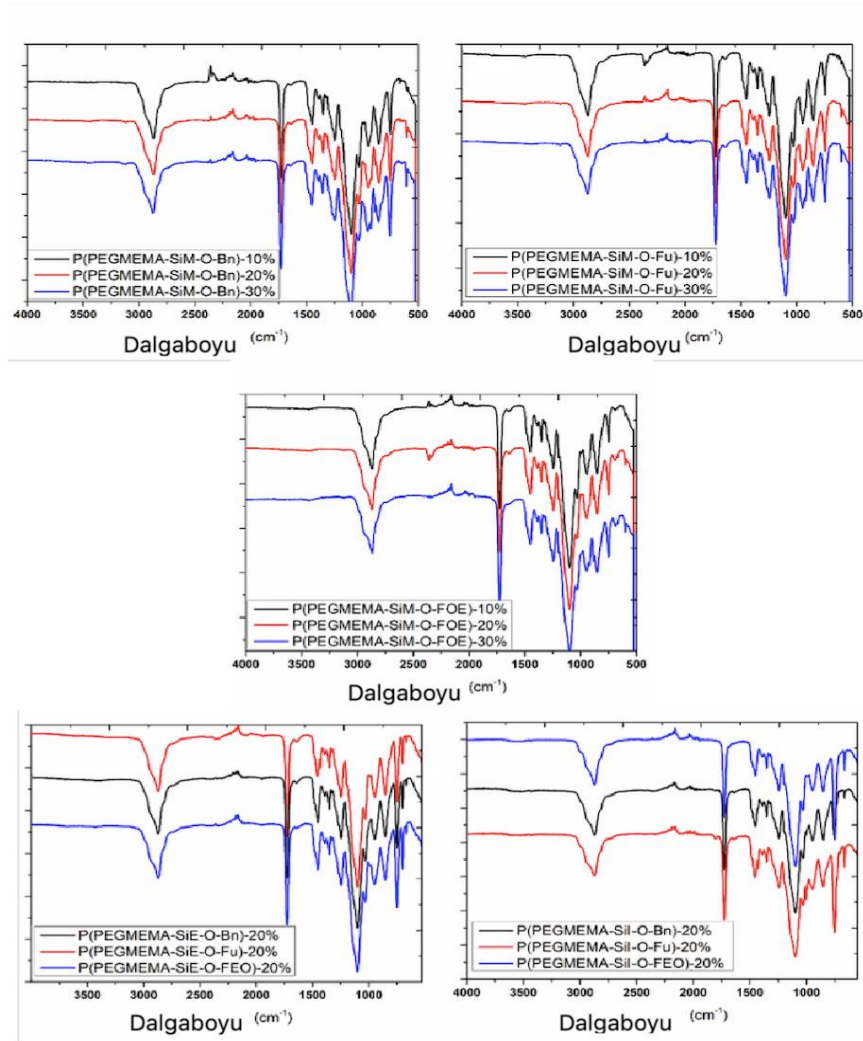
Şekil 4.16 İşlevselleştirilmiş P(PEGMEMA-SiM-O-FOE) kopolimerleri  $^1\text{H}$  NMR spektrumları



Şekil 4.17 İşlevselleştirilmiş P(PEGMEMA-SiE-O-Bn/Fu/FOE)-20% kopolimerleri <sup>1</sup>H NMR spektrumları

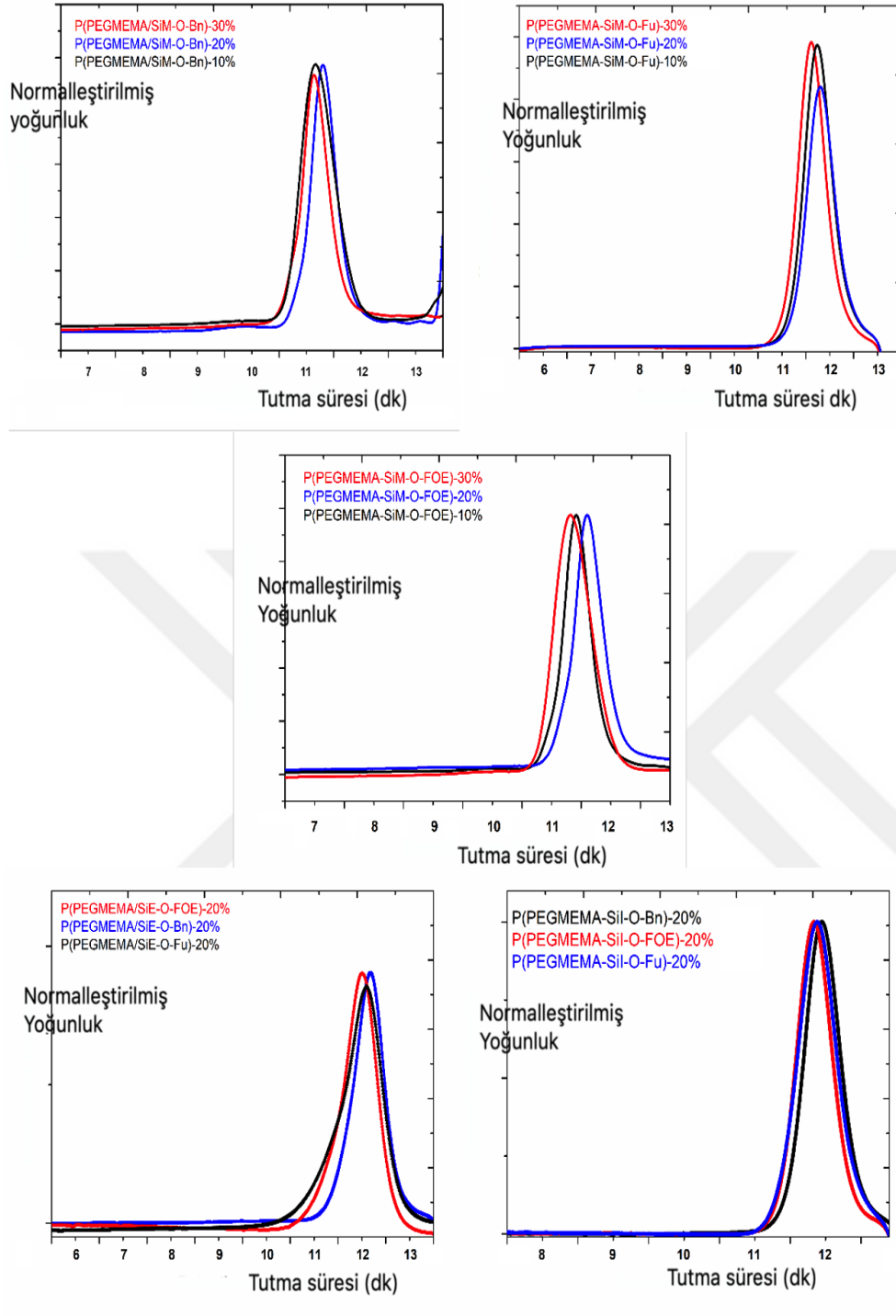


Şekil 4.18 İşlevselleştirilmiş P(PEGMEMA-Sil-O-Bn/Fu/FOE)-20% kopolimerleri  $^1\text{H}$  NMR spektrumları



Şekil 4.19 İşlevselleştirilmiş P(PEGMEMA-SiR-O-(Bn/Fu/FOE)) kopolimerleri FTIR spektrumları

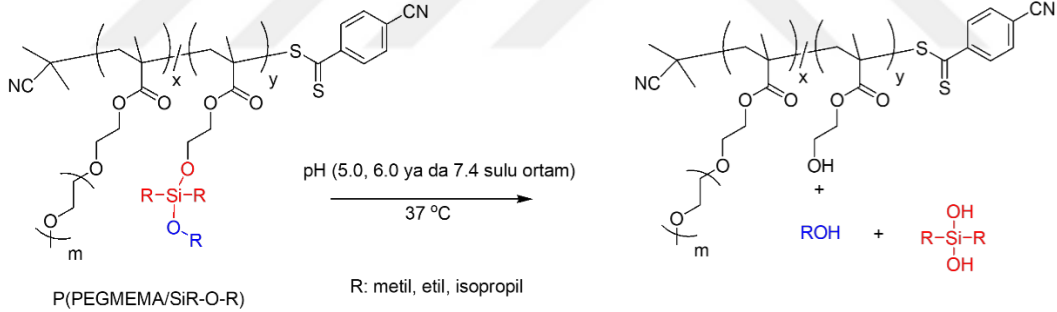
İşlevselleştirilmiş polimerlere ait GPC sonuçları, Şekil 4.20’de gösterdiği şekillindedir. Hedef alkol moleküllerinin reaktif kopolimerlere bağlanması ile elde edilen yapılarda herhangi bir yapı bozunumu ya da çapraz bağlanma gözlenmemiştir.



Şekil 4.20 İşlevselleştirilmiş kopolimerlere ait GPC izleri

#### 4.4 İşlevselleştirilmiş Polimerlerden Hedef Molekül Salımının Araştırılması

Hazırlanan model alkol grubu içeren moleküller ile işlevselleştirilmiş polimerlerden bağlı moleküllerin silil eter bağı hidrolizi ile salımı araştırılması yapılmıştır. (Şekil 4.21). Salım hızının sulu ortam pH'sı, monomer yapısı ve polimer üzerindeki hedef molekül yoğunluğundan nasıl etkilendiği belirlenmiş. In vivo şartlarda simüle edebilmek amacıyla pH 5.0, 6.0 ve 7.4 olarak hazırlanan tampon çözeltilerde ve 37 °C sıcaklıktaki molekül salımı zamana bağlı olarak HPLC analizi ile takip edilmiş. İnkübasyon, diyaliz tüpü (10 kDa cut off) kullanılarak ve 100 rpm'de manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak gerçekleştirilmiştir. Belirlenen zaman noktalarında (0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72 sa) inkübasyon ortamından belli hacimde numune alınarak diyaliz tüpünden dışarı salınan madde miktarı tayini yapılmıştır. Her numune alımından sonra inkübasyon ortamına eşit hacimde tampon çözelti eklenmiş olup, salım çalışmaları için pH 5.0, 6.0 ve 7.4'te fosfat tampon çözeltileri kullanılmıştır. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) analizleri hareketli faz olarak %30 asetonitril + %70 su karışımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Polimerlerde bağlı alkol madde miktarı <sup>1</sup>H NMR analizi ile belirlenmiş ve zamana bağlı olarak bu miktar üzerinden salım grafikleri elde edilmiştir.

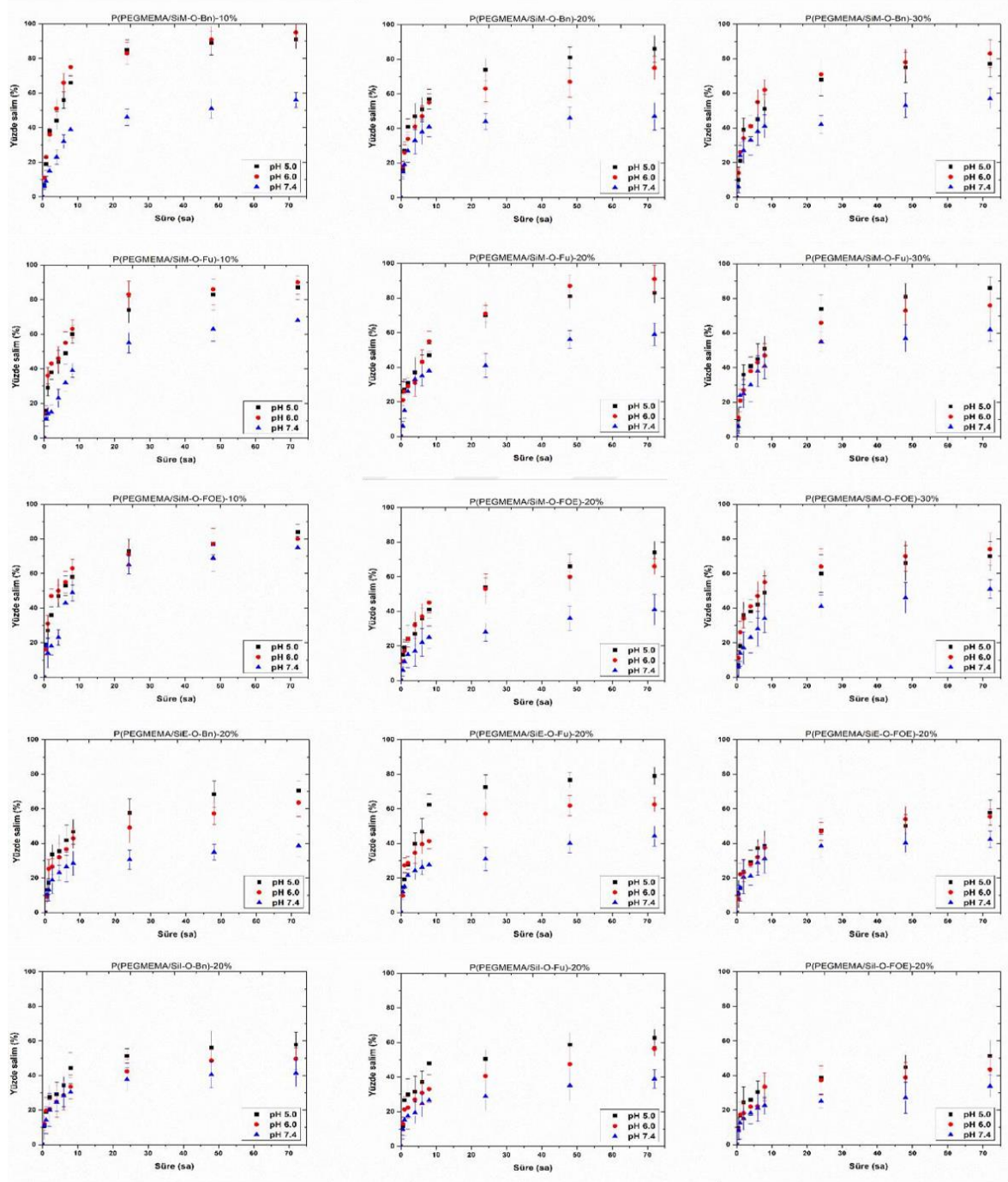


Şekil 4.21 Alkol grubu içeren moleküller bağlanmış polimerlerden silil eter bağı hidrolizi sonucu hedef molekül salımı

Zamana göre yüzde olarak salınan madde miktarı deneyin yapıldığı tüm işlevselleştirilmiş polimerlerde zamana bağlı % salım olarak grafik üzerinde Şekil 4.22'de gösterilmiştir.

Elde edilen hedef molekül salım çalışmalarına göre genel trendin belli bir zaman aralığında daha asidik ortamda daha fazla molekül salımı şeklinde olduğu görülmüştür. Silil eter yapısında silisyum atomuna bağlı alkil gruplarının sterik büyüklüğü arttıkça salım oranının azaldığı tespit edilmiş ve buna bağlı olarak silisyum atomu üzerinde isopropil gruplarının bulunması durumunda metil ve etil gruplarına göre daha yavaş salım profilleri elde edilmiştir. Metil ve etil grubu içeren yapılar kıyaslandığında ise metil grubu içeren yapıların etil grubu içeren yapılara göre daha hızlı salım yaptığı tespit edilmiştir. Fakat bu fark isopropil grupları

kadar belirgin olmamaktadır. Kopolimere bağlı hedef molekül miktarı ile salım hızları arasında doğrudan belirgin bir ilişki görülmemiştir. Benzer şekilde reaktif kopolimerlere bağlanan hedef alkol molekülünün yapısı ile salım hızları arasında açık bir korelasyon gözlenmemiştir.



Şekil 4.22 Alkol grubu içeren moleküller bağlanmış polimerlerden silil eter bağı hidrolizi sonucu hedef molekül salımının farklı asidik ortamlarda zamana bağlı değişimi

## 5. SONUÇLAR

Silil eter grubu ile ilaç moleküllerinin bağlandığı polimerik malzemelerin hazırlanmasıyla ilgili oldukça az sayıda çalışma yapılmıştır ve bu çalışma alanı gelişmeye müsait durumdadır. Bu sınırlı çalışmalarda genel olarak ilaç moleküllerinin silil eter bağı ile bağlı olduğu monomerler sentezlenmiş ve bu monomerlerden polimerler elde edilmiştir. Bu polimerlerden elde edilen misel yapılarında asidik ortamda artırılmış ilaç salımı başarılmıştır. Bu yaklaşımdaki temel sorun ilaç içeren monomerlerin oldukça düşük verimlerle (~15-20 %) elde edilebilmesi, monomerin pahalı ve uzun kromatografik yöntemlerle saflaştırılabilmesi ve bu monomerlerin radikal polimerizasyonda sterik sebeplerle kopolimer yapısına düşük katılım sağlamasıdır. Yine bu sistem modüler olmayıp istenen farklı ilaç moleküllerinin bağlanabildiği polimerik bir ilaç taşıyıcı platform değildir. Alkol grubu içeren moleküllerin (örneğin terapötikler) modüler olarak polimer ana zincirine istenen miktarlarda bağlanabilmesine imkân verecek ve bu bağlanan moleküllerin spesifik olarak asidik şartlarda salınmasına olanak verecek polimerik platformların eldesine yönelik olarak proje çalışmaları devam ettirilmiştir. Polimer eldesinden sonra alkol grubu içeren moleküllerle tepkimeye girerek asidik ortamda kırılabilen silil eter bağı oluşturabilecek, radikal kopolimerizasyona müsait monomerlerin hazırlanması reaktif polimerlerin kullanım alanları göz önünde bulundurulduğunda önem arz edebilir. Bu projedeki hedeflerimizin başında bu kapasitede radikal polimerizasyonla polimerleştirilebilecek monomerleri sentezlemek ve kopolimer hazırlamada kullanmak gelmekteydi. Proje çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre bu tarz reaktif polimerik malzemelerin başarılı bir şekilde elde edilebileceği gösterilmiştir. Sentezlenen monomerlerin ve reaktif polimerlerin hassas yapıda olmaları ve su ile kolay hidrolize uğramaları önemli bir zorluk olmakla birlikte hassas çalışma şartlarında bunun başarılabilmesi mümkün olmaktadır. Reaktif polimerler projede öngörüldüğü üzere hedef alkol grubu içeren moleküllerle işlevselleştirilebilmektedir. Monomer yapılarındaki silisyum atomu üzerindeki alkil gruplarının hacimsel büyüklüğü değiştirilerek silil eter grubunun asidik ortamda hidroliz hızı ayarlanabilmektedir. Bu reaktif polimerik yapıların özellikle ilaç bağlanması ve kontrollü ilaç salımı çalışmalarında potansiyel vaat ettiği değerlendirilebilir.

Bu amaca yönelik olarak reaktif kopolimerlere alkol grubu içeren ve testis kanseri, meme kanseri, rahim kanseri, akciğer kanseri, pankreas kanseri gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan gemsitabin ilacı bağlanarak polimer-ilaç konjugatları hazırlanmıştır. Bu ilaç, hazırlanan reaktif polimerik platformlara bağlanabilecek uygun fonksiyonel grubu taşıması

ve kemoterapide kullanılan önemli bir moleküler yapı olmasından dolayı model olarak belirlenmiştir. Sentezlenen farklı oranlarda (%10, %20 ve %30 oranlarında) reaktif grup içeren kopolimerlere gemsitabin silil eter bağı ile bağlanmıştır. Üç farklı yapıda ve %10, %20 ve %30 oranlarında reaktif monomer içeren polimerler ile toplamda dokuz polimer-ilaç konjugatı hazırlanmıştır. Hazırlanan polimer-ilaç konjugatlarından ilaç salımı silil eter bağının kırılarak ilacı serbest bırakması esasına dayanmıştır. İlaç salım hızının başlıca ortam pH'sı olmak üzere, konjugat üzerindeki ilaç yoğunluğu ve silisyum atomu üzerindeki alkil gruplarından ne şekilde etkilendiği araştırılmıştır. Elde edilen hedef molekül salım çalışmalarına göre genel trendin projede ön görüldüğü şekilde belli bir zaman aralığında daha asidik ortamda daha fazla molekül salımı şeklinde olduğu görülmüştür. Silil eter yapısında silisyum atomuna bağlı alkil gruplarının sterik büyüklüğü arttıkça salım oranının azaldığı tespit edilmiştir. Buna göre silisyum atomu üzerinde isopropil gruplarının bulunması durumunda metil ve etil gruplarına göre daha yavaş salım profilleri elde edilmiştir. Metil ve etil grubu içeren yapılar kıyaslandığında ise metil grubu içeren yapıların etil grubu içeren yapılara göre biraz daha hızlı salım yaptığı tespit edilmiştir. Fakat bu fark isopropil grupları kadar belirgin değildir. Kopolimere bağlı ilaç miktarı ile salım hızları arasında doğrudan belirgin bir ilişki görülmemiştir.

Tez çalışmasında genel olarak ulaşılması hedeflenen sonuçlara ulaşıldığı değerlendirilmiştir. Bu tarz reaktif polimerik yapıların farklı malzeme uygulamalarında potansiyel kullanım alanları söz konusu olabilir. Özellikle biyomedikal uygulamalarda ve kontrollü ilaç salım sistemlerinin hazırlanmasında projede önerilen reaktif polimerler potansiyel vaat etmektedir.

## KAYNAKLAR

- [1] Arslan, M., Acik, G., Tasdelen, M. A., 'The emerging applications of click chemistry reactions in the modification of industrial polymers', *Polymer Chemistry*, Vol. 10, pp. 3806- 3821, 2019.
- [2] El-Ghoul, Y., Alminderej, F. M., Alsubaie, F. M., Alrasheed, R., Almousa, N. H., 'Recent Advances in Functional Polymer Materials for Energy, Water, and Biomedical Applications: A Review', *Polymers*, Vol. 13, pp. 4327, 2021.
- [3] Hoshino, Y., Lee, H., Miura, Y., 'Interaction between synthetic particles and biomacromolecules: fundamental study of nonspecific interaction and design of nanoparticles that recognize target molecules', *Polymer Journal*, Vol. 46, pp. 537-545, 2014.
- [4] Arslan, M., Sumer Bolu, B., Sanyal, R., Sanyal, A., 'A modular and orthogonally reactive platform for fabrication of polymer–drug conjugates for targeted delivery', *Polymer Chemistry*, 11, pp. 7137-7146, 2020.
- [5] Jingcheng, L., Reddy, V. S., Jayathilaka, W. A. D. M., Chinnappan, A., Ramakrishna, S., Ghosh, R., 'Intelligent Polymers, Fibers and Applications', *Polymers*, Vol. 13, pp. 1427, 2021.
- [6] Urich, K. E., S. M. Cannizzaro, R. S. Langer, "Polymeric Systems for Controlled Drug Release", *Chemical Reviews*, Vol. 99, pp. 3181-3198, 1999.
- [7] Park, K., "Controlled Drug Delivery Systems: Past Forward and Future Back", *Journal of Controlled Release*, Vol. 190, pp. 3-8, 2014.
- [8] Yavuz, B., S. B. Pehlivan, N. Unlu, "Dendrimeric Systems and Their Applications in Ocular Drug Delivery", *Scientific World Journal*, Vol. 2013, 2013.
- [9] Liechty, W.B., D.R. Kryscio, B.V. Slaughter, N.A. Peppas, "Polymers for Drug Delivery Systems", *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, Vol. 1, pp. 149-173, 2010.
- [10] Duncan, R., "Designing Polymer Conjugates as Lysosomotropic Nanomedicines", *Biochemical Society Transactions*, Vol. 35, pp. 56-60, 2007.
- [11] Melancon, M.P., C. Li, "Multifunctional Synthetic Poly(L-Glutamic Acid)-Based Cancer Therapeutic and Imaging Agents", *Molecular Imaging*, Vol. 10, pp. 28-42, 2011.
- [12] Khemtong, C., C. W. Kessinger, J. M. Gao, "Polymeric Nanomedicine for Cancer MR Imaging and Drug Delivery", *Chemical Communications*, pp. 3497-3510, 2009.
- [13] Ekladios, I., Colson, Y. L., Grinstaff, M. W., 'Polymer–drug conjugate therapeutics: advances, insights and prospects', *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 18, pp. 273-294, 2019.

- [14] Alven, S., Nqoro, X., Buyana, B., Aderibigbe, B. A., 'Polymer-Drug Conjugate, a Potential Therapeutic to Combat Breast and Lung Cancer', *Pharmaceutics*, Vol. 12, pp. 406, 2020.
- [15] Li, C., Wallace, S., 'Polymer-Drug Conjugates: Recent Development in Clinical Oncology', *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 60, pp. 886-898, 2008.
- [16] Girase, M. L., Patil, P. G., Ige, P. P., 'Polymer-drug conjugates as nanomedicine: a review', *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, Vol. 69, pp. 990-1014, 2020.
- [17] Chang, M., Zhang, F., Wei, T., Zuo, T., Guan, Y., Lin, G., Shao, W., 'Smart linkers in polymer-drug conjugates for tumor-targeted delivery', *Journal of Drug Targeting*, Vol. 24, pp., 475-491, 2016.
- [18] Chen, W., Shah, L. A., Yuan, L., Siddiq, M., Hua, J., Yang, D., 'Polymer-paclitaxel conjugates based on disulfide linkers for controlled drug release', *RSC Advances*, Vol. 5, pp. 7559-7566, 2015.
- [19] Feng, Q., Tong, R., 'Anticancer nanoparticulate polymer-drug conjugate', *Bioengineering & Translational Medicine*, Vol. 1, pp. 277-296, 2016.
- [20] Wong, P. T., Choi, S. K., 'Mechanisms of drug release in nanotherapeutic delivery systems', *Chemical Reviews*, Vol. 115, pp. 3388-3432, 2015.
- [21] Jazani, A. M., Arezi, N., Shetty, C., Hong, S. H., Li, H, Wang, X. Oh, J. K., 'Tumor-targeting intracellular drug delivery based on dual acid/reduction-degradable nanoassemblies with ketal interface and disulfide core locations', *Polymer Chemistry*, Vol. 10, pp. 2840-2853, 2019.
- [22] Ganivada, M. N., Kumar, P., Kanjilal, P., Dinda, H., Sarma, J., Shunmugam, R., 'Polycarbonate-based biodegradable copolymers for stimuli responsive targeted drug delivery', *Polymer Chemistry*, Vol. 7, pp. 4237-4245, 2016.
- [23] Rao, N. V., Shivshankar, M., Abhinoy, K., Das Sarma, J., Shunmugam, R., 'Norbornene Derived Doxorubicin Copolymers as Drug Carriers with pH Responsive Hydrazone Linker', *Biomacromolecules*, Vol. 13, pp. 221-230, 2012.
- [24] Saha, S., Bhattacharyya, S., Mete, S., Mukherjee, A., De, P., 'Redox-Driven Disassembly of Polymer-Chlorambucil Polyprodrug: Delivery of Anticancer Nitrogen Mustard and DNA Alkylation', *ACS Applied Polymer Materials*, Vol. 1, pp. 2503-2515, 2019.
- [25] Bej, R., Ghosh, S., 'Glutathione Triggered Cascade Degradation of an Amphiphilic Poly(disulfide)-Drug Conjugate and Targeted Release', *Bioconjugate Chemistry*, Vol. 30, pp. 101-110, 2019.
- [26] Ding, J., Chen, J., Gao, L., Jiang, Z., Zhang, Y., Li, M., Xiao, Q., Lee, S. S., Chen, X., 'Engineered nanomedicines with enhanced tumor penetration', *Nano Today*, Vol. 29, pp. 100800, 2019.

- [27] Li, D., Feng, X., Chen, L., Ding, J., Chen, X., 'One-Step Synthesis of Targeted Acid-Labile Polysaccharide Prodrug for Efficiently Intracellular Drug Delivery', *ACS Biomaterials Science & Engineering*, Vol. 4, pp. 539–546, 2018.
- [28] Zhang, Y., Zhang, J., Xu, W., Xiao, G., Ding, J., Chen, X., 'Tumor microenvironment-labile polymer-doxorubicin conjugate thermogel combined with docetaxel for in situ synergistic chemotherapy of hepatoma', *Acta Biomaterialia*, Vol. 77, pp. 63-73, 2018.
- [29] Li, D., Su, T., Ma, L., Yin, F., Xu, W., Ding, J., Li, Z., 'Dual-acidity-labile polysaccharide-di-drugs conjugate for targeted cancer chemotherapy', *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 199, pp. 112367, 2020.
- [30] Thanou, M., Duncan, R., 'Polymer-protein and polymer-drug conjugates in cancer therapy', *Current opinion in investigational drugs*, Vol. 4, pp. 701-709, 2003.
- [31] Sanchis, J., Canal, F., Lucas, R., Vicent, M. J., 'Polymer–drug conjugates for novel molecular targets', *Nanomedicine*, Vol. 5, pp. 915-935, 2010.
- [32] Kang, H., Rho, S., Stiles, W. R., Hu, S., Baek, Y., Hwang, D. W., Kashiwagi, S., Kim, M. S., Choi, H. S., 'Size-Dependent EPR Effect of Polymeric Nanoparticles on Tumor Targeting', *Advanced Healthcare Materials*, Vol. 9, pp. 1901223, 2019.
- [33] Xu, H., Ma, H., Yang, P., Zhang, X., Wu, X., Yin, W., Wang, H., Xu, D., 'Targeted polymer-drug conjugates: Current progress and future perspective', *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, Vol. 136, pp. 729-734, 2015.
- [34] Hao, G., Xu, Z. P., Li, L., 'Manipulating extracellular tumour pH: an effective target for cancer therapy', *RSC Advances*, Vol. 8, pp., 22182-22192, 2018.
- [35] Kratz, F., Beyer, U., Schütte, M. T., 'Drug-polymer conjugates containing acid- cleavable bonds', *Critical Reviews<sup>TM</sup> in Therapeutic Drug Carrier Systems*, Vol. 16, pp. 245- 288, 1999.
- [36] Wohl, A. R., Michel, A. R., Kalscheuer, S., Macosko, C. W., Panyam, J., Hoyer, T. R., 'Silicate Esters of Paclitaxel and Docetaxel: Synthesis, Hydrophobicity, Hydrolytic Stability, Cytotoxicity, and Prodrug Potential', *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 57, pp. 2368–2379, 2014.
- [37] Finniss, M. C., Chu, K. S., Bowerman, C. J., Luft, J. C., Haroon, Z. A., DeSimone, J. M., 'A versatile acid-labile linker for antibody–drug conjugates', *Medicinal Chemistry Communications*, Vol. 5, pp. 1355-1358, 2014.
- [38] Yan, Y., Fu, J., Wang, T., Lu, X., 'Controlled release of silyl ether camptothecin from thiol-ene click chemistry-functionalized mesoporous silica nanoparticles', *Acta Biomaterialia*, Vol. 51, pp. 471-478, 2017.
- [39] Parrott, M. C., Finniss, M., Luft, J. C., Pandya, A., Gullapalli, A., Napier, M. E., DeSimone, J. M., 'Incorporation and Controlled Release of Silyl Ether Prodrugs from PRINT Nanoparticles', *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 134, pp. 7978–7982, 2012.

- [40] Lai, H., Lu, M., Lu, H., Stenzel, M. H., Xiao, P., 'pH-Triggered Release of Gemcitabine from Polymer Coated Nanodiamonds Fabricated by RAFT Polymerization and Copper Free Click Chemistry', *Polymer Chemistry*, Vol. 7, pp. 6220-6230, 2016.





## **ÖZGEÇMİŞ**

İlk ve Ortaöğretimini Yalova Çiftlikköy’de tamamladı. Lise eğitimi için “Mustafa Kemal Atatürk Anadolu Lisesinde” okudu ve son sene “Birey Temel Lisesi’ne “geçiş yaptı. 2016 yılında Üniversite eğitimini Kocaeli Üniversitesi Kimya bölümünde 2022 yılında tamamladı. 2021 -2022 yılları arasında “Budapeşte Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesinde” Erasmus programından faydalandı. Daha sonra “Yalova Üniversitesi Polimer Malzeme Mühendisliğine Yüksek Lisans bölümüne” kayıt yaptırdı. Aynı zamanda “Anadolu Üniversitesi Yerel Yönetimler” öğrencisidir.

## **TEZDEN TÜRETİLEN YAYIN VE ESERLER**

Mehmet Arslan, Mehmet Alp YALVAR, 2024 Ph Duyarlı Kırılabilir Kovalent Bağlarla İşlevselleştirilebilir Yeni Tip Polimerlerin Hazırlanması, 7Th International Eurasian Conferance On Biological And Chemical Sciences Ankara, Türkiye.