

Amin Grupları ile Fonksiyonelleştirilmiş Poli(vinil alkol) Aşı Kopolimerinin İlaç Salım Sistemlerinde Kullanımının İncelenmesi

Zehra ÖZBAŞ*¹

¹Çankırı Karatekin Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, 18200, Çankırı

(Alınış / Received: 14.09.2018, Kabul / Accepted: 02.01.2018, Online Yayınlanma / Published Online: 27.02.2018)

Anahtar Kelimeler

Poli(vinil alkol),
Glisidil metakrilat,
Aşı polimerizasyonu,
Aminasyon,
İlaç salımı

Özet: Bu çalışmada, çapraz bağlı poli(vinil alkol), CPVA üzerine glisidil metakrilat (GMA) monomerinin aşı polimerizasyonu gerçekleştirildikten sonra amin grupları ile modifiye edilerek fonksiyonelleştirilmesi amaçlanmıştır. Elde edilen ürünlerin karakterizasyonu Fourier dönüşümlü infrared spektroskopisi (FT-IR) ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile gerçekleştirilmiştir. Fonksiyonelleştirilmiş ürünün farklı pH'larda farklı şişme denge değerlerine (SDD) sahip olduğu bulunmuştur, en yüksek SDD değeri pH 2,1'de elde edilmiştir. Yapılan ilaç yükleme ve salım çalışmalarında anyonik yapıdaki tripan mavisi (TB) ve iyonik olmayan yapıdaki 5-flurasil (5-FU) model ilaç olarak seçilmiştir. Sonuç olarak, elde edilen ürünler ile ilaçların farklı yük gruplarına sahip olması nedeni ile ürünlere yüklenen ilaç miktarları ve dolayısıyla salım miktarlarının farklı olduğu görülmüştür.

Investigation of the Usage of Functionalized Poly (vinyl alcohol) Graft Copolymer with Amine Groups in Drug Delivery Systems

Keywords

Poly(vinyl alcohol),
Glycidyl methacrylate,
Graft polymerisation,
Amination,
Drug release

Abstract: In this study, graft polymerization of glycidyl methacrylate (GMA) monomer onto crosslinked poly (vinyl alcohol), CPVA was carried and then it was aimed to be functionalized by modifying with amine groups. The characterization of the obtained samples was carried out by Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR) and scanning electron microscopy (SEM). It was found that the equilibrium degree of swelling (SDD) of the functionalized sample has changed at different pH's, the highest SSD value was obtained at pH 2.1. Trypan blue (TB) as a anionic drug and 5-flurasil (5-FU) as a non-ionic drug were chosen as model drugs to perform the drug loading and release studies. As a result, it has been observed that the obtained samples and drugs have different charge groups so the amounts of loaded drugs and therefore the amounts of the releases differ.

1. Giriş

Uyarıya duyarlı polimerler, yapıları ve fiziksel özellikleri dış ortamdan gelen herhangi bir uyarıya verdikleri cevaba göre değişen yapılardır. Bu çevresel uyarılar; sıcaklık, elektriksel alan, çözücü bileşimi, ışık, ses ve manyetik alan gibi fiziksel uyarılar ile pH, iyonlar, spesifik moleküler tanıma olayları gibi kimyasal veya biyokimyasal uyarılar olmak üzere ikiye ayrılır [1, 2]. pH'a duyarlı polimerler, yapılarında proton alan ya da veren karboksilik asit veya sülfonik asit gibi gruplara sahip anyonik polimerler ile primer amin ve kuaterner amonyum tuzları gibi askı gruplara sahip katyonik polimerler olmak üzere ikiye ayrılır [2, 3].

Bu gruplar sayesinde, iyonik polimerler ortam pH değişimine bağlı olarak şişme ya da büzülme davranışı gösterebilir. İyonik polimerlerin yük yoğunluğunu değiştirerek veya polimerdeki iyonik kısımların doğasını değiştirerek verilen cevabın büyüklüğü kontrol edilebilir. Anyonik polimerler, pH artışı ile şişme oranında belirgin bir artış sergilerken; katyonik polimerlerde aksine davranış gözlemlenir yani düşük pH'larda yüksek şişme oranına sahiptirler [3, 4].

Ortam pH'ının değişimlerine en azından belirli oranlarda cevap verebilen polimerler, çeşitli vücut bölgelerinde ilaç serbestleştirmek için önem arz etmektedir. Bu bakımdan iyonik polimerlerin salım

sistemlerinde kullanılabilmesi açısından önemli bir rolü vardır. İlaç salımında ve difüzyonda, yüksek oranda şişen iyonik polimerler büyük miktarlarda bağlanmamış su içerir ve bu ilacın salımına ve taşınımına izin verir. İlaç yüklü iyonik polimerlerin salımında, ilaç molekülleri ile polimer matrisleri arasındaki elektrostatik etkileşim göz önüne alınmalıdır. Örneğin, ilaç molekülleri ile polimer farklı yüke sahipse ilacın salımı elektrostatik etkileşimden kaynaklanmaktadır. İlaç ve polimer aynı yüke sahip olduğunda ise ilaç molekülleri polimerin içine kolayca yüklenemez [5].

Poli(vinil alkol) (PVA), suda çözünebilir ve aynı zamanda bünyesinde bulunan hidroksil grupları sayesinde de çapraz bağlanabilme özelliğine sahip biyoyumlu ve biyobozunur, kristalin yapıda sentetik bir polimerdir [6]. Özellikle ilaç ve farmasötik bilimi başta olmak üzere geniş bir uygulama alanında kullanılabilmesi için PVA çapraz bağlanmalıdır [7]. Epoksi grupları ise modifikasyon için uygun adaylardır. Epoksi gruplarının avantajı; diol, amin ve aldehit gruplarına kolaylıkla modifiye edilebilmeleridir. Bu aktivite biyologlarla etkileşmelerini sağlar; bu da antikor, protein ve enzim gibi biyomoleküller ile etkileşimi artırması ile sonuçlanır. Epoksi grubu içeren en genel monomer glisidil metakrilat (GMA)'dır. GMA, metakrilik asit ile 2,3-epoksi-propanolün bir esteridir ve farklı gruplarla gerçekleşen reaksiyonlar sonucu kararlı kovalent bağlar oluşturur [8-10].

Literatürde PVA ve GMA içeren yapıların ilaç salım sistemlerinde kullanımları ile ilgili bazı çalışmaları mevcuttur. Crispim ve arkadaşları, farklı oranlarda khondroitin sülfat kullanarak PVA-GMA esaslı hidrojeller hazırlamışlardır. Yapılan şişme, elastik modül tespiti ve sitotoksikite testleri sonucu elde edilen hidrojellerin ilaç salım sistemlerinde bir taşıyıcı veya doku mühendisliğinde bir iskelet olarak davranabileceğinden dolayı biyomateryal olarak kullanılabileceğini öngörmüşlerdir [11]. Ghugare ve arkadaşları, sıcaklığa duyarlı PVA/poli(GMA-ko-N-izopropil akrilamid) mikrojellerini emülsiyon polimerizasyonu yöntemi ile hazırlamışlar ve enjekte edilebilir bir ilaç salım sistemi olarak öngörmüşlerdir. Hidrofilik bir anti-kanser ilaç olan doksorubisin mikrojellere yüklenmiştir. İlaç salımının LCST'nin altında (25°C) fizyolojik sıcaklığa göre (LCST'nin üstünde, 37°C) daha yavaş olduğu bulunmuştur. Bu durumun, ilaç salımının ortam sıcaklığına, şişmeye ve yüklü ilaç ile mikrojel arasındaki etkileşime bağlı olduğu belirtilmiştir [12].

Yapılan bu çalışmada, PVA asidik ortamda glutaraldehit, GA ile çapraz bağlandıktan sonra asetonda çöktürülerek beyaz toz haline getirilmiş ve ardından GMA ile aşı polimerizasyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen polimerin amin ile fonksiyonelleştirilmesi için etilendiamin, EDA kullanılarak yapıya iyonik özellik kazandırılmıştır.

Elde edilen aşı kopolimer ve modifiye ürün literatürde ilk kez bu çalışma ile sentezlenmiştir. Ürünlerin karakterizasyonu için FT-IR ve SEM analizleri gerçekleştirilmiş ve farklı pH'lardaki şişme davranışları incelenmiştir. Ayrıca, üretilen bu polimerlerin ilaç yükleme ve salım çalışmalarında model ilaç olarak tripan mavisi (TB) ve 5-flurasil (5-FU) kullanılmıştır.

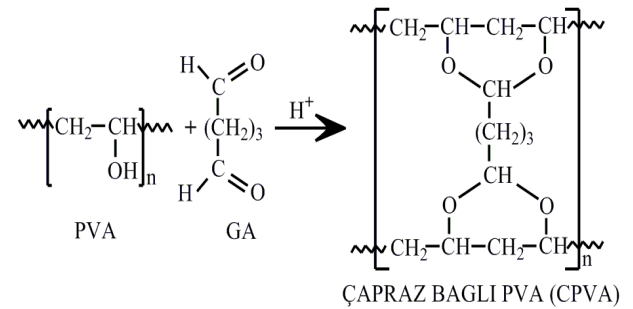
2. Materyal ve Metot

2.1. Materyal

Yapılan denemelerde, PVA (ortalama molekül ağırlığı 125000 g/mol) (Sigma), glutaraldehit (Sigma), sülfat asidi (Sigma), seryum amonyum (IV) nitrat (Sigma), nitrat asidi (Sigma), glisidil metakrilat (Sigma), etilendiamin (Sigma), dimetil formamid (Sigma), tripan blue (Sigma), 5-flurasil (Sigma), hidroklorik asit (Merck), potasyum klorür (Merck), sodyum klorür (Merck), potasyum dihidrojen fosfat (Merck), sodyum hidroksit (Merck), potasyum hidrojen ftalat (Merck), sodyum bikarbonat (Merck), teknik saflıkta aseton ve etil alkol ile destile su kullanılmıştır.

2.2. Aşı kopolimerin sentezi

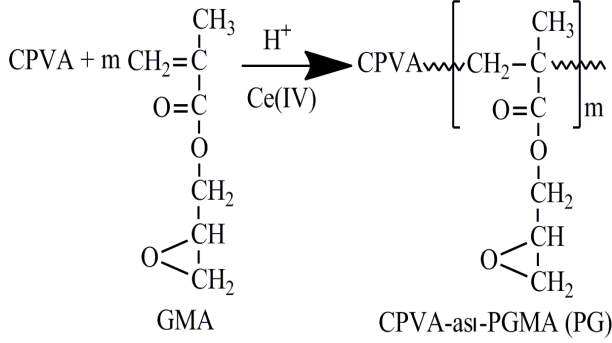
Çapraz bağlı PVA üzerine yapılacak aşı kopolimerizasyonu için önce çapraz bağlı PVA hazırlanmıştır. Bunun için, ağırlıkça %5'lik sulu PVA çözeltisi 90°C'de ısıtılarak PVA taneciklerinin tamamen çözünmesi sağlandıktan sonra 40°C'ye soğutulmuştur. Takiben bu çözeltiliye sırasıyla, % 10'luk H₂SO₄ (0,8 mL) ve % 25'lik GA çözeltisinden (1,6 mL) ilave edilerek karıştırılmıştır. Karışım, 1 saat süre ile 40°C'de bekletildikten sonra elde edilen çapraz bağlanmış PVA, aseton içerisinde mikser kullanılarak çöktürülmüştür. Elde edilen çapraz bağlı PVA vakum etüvünde 40°C'de sabit tartıma gelinceye kadar kurutulmuştur [13]. Şekil 1'de PVA'nın çapraz bağlanmasına ait reaksiyon görülmektedir. Çapraz bağlı yapı CPVA olarak adlandırılmıştır.



Şekil 1. GA ile çapraz bağlanmış PVA'ya ait reaksiyon.

Aşı kopolimerizasyonunun gerçekleşmesi için elde edilen CPVA'nın (1 g), üç boyunlu cam reaktörde, 24 saat süre ile suda bekletilerek şişmesi sağlanmıştır. Ardından, 2,5.10⁻³M'lık HNO₃ ile 0,5 M GMA ilave edilerek, 30 dakika azot gazı akımı altında karıştırıldıktan sonra, ortama başlatıcı olarak 24.10⁻³ M seryum (IV) amonyum nitrat (CAN) ilave edilerek

polimerizasyon 40°C'de gerçekleştirilmiştir. Elde edilen aşı kopolimer, etanol ile yıkanarak homopolimer, reaksiyona girmeyen monomer ve başlatıcı uzaklaştırıldıktan sonra sabit tartıma gelene kadar vakum etüvünde 40°C'de kurutulmuştur [14]. Aşı kopolimer oluşumuna ait şematik gösterim Şekil 2'de verilmiştir. Aşı kopolimer kısaca PG olarak adlandırılmıştır.



Şekil 2. Aşı kopolimer oluşumuna ait şematik gösterim.

2.3. Aşı (graft) etkinliğinin hesaplanması

$$\text{Aşı (graft) etkinliği (\% GE)} = \frac{W_1 - W_0}{W_2} * 100 \quad (1)$$

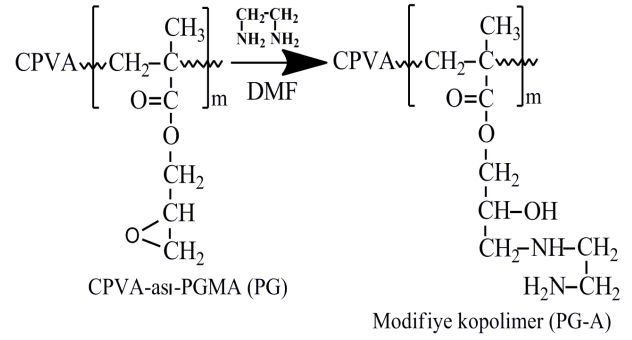
Aşı (graft) etkinliğinin belirlenmesinde gravimetrik yöntem kullanılmıştır [15]. Denklem 1'de görülen W₀, W₁ ve W₂, sırasıyla, çapraz bağlı PVA miktarı, aşı kopolimer miktarı ve monomer miktarını ifade etmektedir.

2.4. Aşı kopolimerin fonksiyonelleştirilmesi

EDA (C₂H₄(NH₂)₂) ile yapılan fonksiyonelleştirme işlemi ile GMA yapısına ait epoksi halkaları açılarak yapıya amin gruplarının girmesi sağlanmıştır, böylece kationik bir polimer elde edilmiştir. Bu modifikasyon işlemi için, 1 g PG aşı kopolimeri ve 10 mL dimetil formamid, DMF bir deney tüpüne alınarak 15 dakika süresince azot gazı geçirilmiştir. Ardından, 4 g EDA karışımına ilave edilerek 24 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra 8 h boyunca 80°C'deki su banyosuna alınmıştır. Ürün filtre edilerek; etanol, etanol/su karışımı ve su ile sırasıyla yıkandıktan sonra vakum etüvünde 40°C'de kurutulmuştur [16]. Modifikasyona ait şematik gösterim Şekil 3'te verilmiştir. Elde edilen ürün PG-A olarak adlandırılmıştır.

2.5. Karakterizasyon

Sentezlenen çapraz bağlı PVA (CPVA), aşı kopolimer (PG) ve bu polimerin aminasyonu sonrasında elde edilen ürünün (PG-A) karakterizasyonunda FT-IR Platinum ATR (Bruker) cihazı ve LEO 1430 VP model SEM cihazı kullanılmıştır. İlaç yükleme ve salım miktarlarının belirlenmesinde Shimadzu UV-1800 marka ultraviyole-görünür alan spektrofotometresi kullanılmıştır.



Şekil 3. PG aşı kopolimerinin EDA ile modifikasyonuna ait şematik gösterimi.

Hazırlanan PG ve PG-A ürünlerinin absorpladığı su miktarı gravimetrik yöntemle belirlenmiştir. Analiz öncesi tartımı alınan örnekler pH 1,2 (HCl-KCl), 4,1 (NaOH-C₈H₅KO₄), 7,4 (KH₂PO₄-NaOH) ve 10 (NaOH-NaHCO₃)'da şişme denge değerine ulaşıncaya kadar (24 h) 25°C'de bekletilmiş ve süre sonunda süzgeç kağıdı ile kurularak hassas terazide tartılmıştır. Hazırlanan tampon çözeltilerin iyonik şiddetleri NaCl ilave edilerek ayarlanmıştır. Denklem 2 yardımı ile polimerlerin şişme denge değerleri (SDD) hesaplanmıştır.

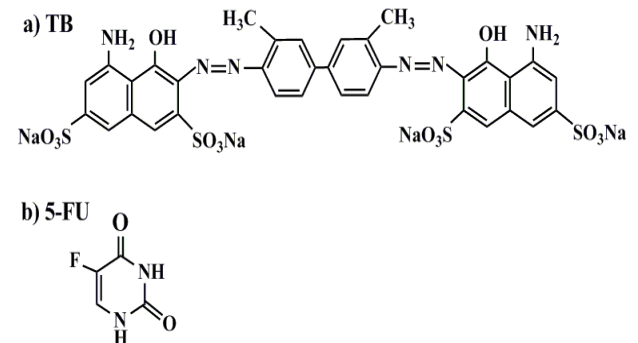
$$SDD \left(\frac{g H_2O}{g polimer} \right) = \frac{W_{islak} - W_{kuru}}{W_{kuru}} \quad (2)$$

W_{islak}: Kuru örneğin şişme denge değerine ulaştığı andaki ağırlığı

W_{kuru}: Kuru örneğin ağırlığı

2.6. İlaç yükleme ve salım özelliklerinin incelenmesi

Sentezlenen PG ve PG-A ürünlerinin ilaç yükleme ve salım çalışmalarında kullanılmak üzere model ilaç olarak anyonik karaktere sahip tripan mavisi (TB) ile iyonik yapıda olmayan 5-flurasil (5-FU) seçilmiştir. Model ilaçların kimyasal bileşimi Şekil 4'te görülmektedir.



Şekil 4. TB (a) ve 5-FU (b)'nin kimyasal yapısı.

DeneySEL çalışmalarda, model ilaçların maksimum absorpsan değerini verdiği dalga boyu, 190-900 nm arasında UV/VIS spektrofotometrede tarama yapılarak belirlenmiştir (TB için için λ_{max}= 592 nm, 5-FU için λ_{max}= 266 nm). Kalibrasyon eğrisinin oluşturulması için farklı konsantrasyonlarda ilaç

çözeltileri hazırlanarak, bu çözeltilerin maksimum dalga boyundaki absorpsanları ile konsantrasyonu arasında çizilen eğri, kalibrasyon eğrisi olarak kullanılmıştır.

İlaç yükleme çalışmaları için belirli konsantrasyonda (500 ppm) su ile hazırlanan çözeltilere yine belirli miktarda polimer ilave edilerek denge değerine ulaşması için oda sıcaklığında beklenmiştir. Süre sonundaki çözeltinin konsantrasyonu ile başlangıç çözeltisinin konsantrasyonu arasındaki fark yüklenen ilaç miktarı olarak belirlenmiştir. Adsorpsiyon kapasitesi (Q) değerleri Denklem 3 kullanılarak hesaplanmıştır.

$$Q \text{ (mg ilaç/g polimer)} = (C_i - C_e) * V/m \quad (3)$$

Q: 1 g polimer başına adsorplanan ilaç miktarı (mg)
 C_i: Dozlanan ilaç çözeltisinin konsantrasyonu (mg/L)
 C_e: İlaç madde çözeltisinin dengedeki konsantrasyonu (mg/L)
 V: Çözelti hacmi (L)
 M: Kuru polimer ağırlığı (g)

İlaç salım denemelerinde ilaç yüklü ürünler 10 ml pH 1,2 ve 7,4 tamponu içinde 37°C'de bekletilmiş ve ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi UV/VIS spektrofotometresinde tayin edilmiştir. Ölçüm esnasında belirli zaman aralıklarında 3 ml örnek alınıp yerine 3 ml taze tampon çözelti ilave edilmiştir. 1 gr polimer başına salınan ilaç miktarları Q (mg ilaç/g polimer) ile salım miktarları kümülatif olarak hesaplanmıştır.

3. Bulgular

3.1. Aşı (graft) etkinliği (% GE)

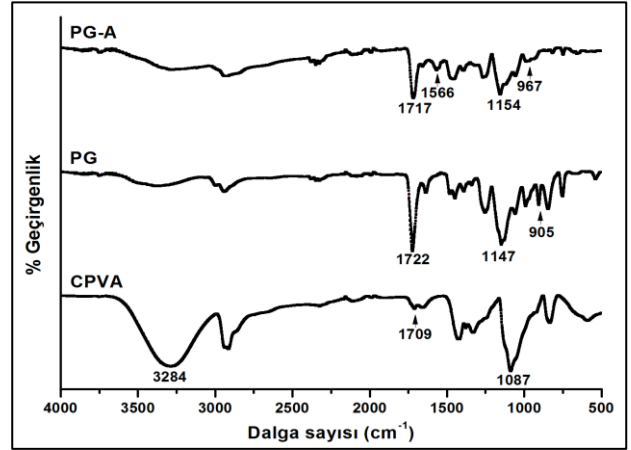
Elde edilen PG aşı kopolimerinin aşı (graft) etkinliği Bölüm 2.3'te anlatıldığı gibi denklem (1) yardımıyla hesaplanmış ve kopolimerin % GE değeri %97,5 olarak tespit edilmiştir.

3.2. FTIR analizi

Yapılan çalışmada sentezlenen ürünlerin yapısal analizi FTIR Spektroskopisi ile gerçekleştirilmiştir. Şekil 5'de çapraz bağlı PVA (CPVA), PG aşı kopolimeri ve aşı kopolimerinin fonksiyonelleştirilmesi sonucu elde edilen ürünün (PG-A) FTIR spektrumları verilmiştir.

CPVA'a ait spektrumda 3284 cm⁻¹'de görülen pik molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağlarından kaynaklanan OH grubunun varlığını göstermektedir. 1709 ve 1087 cm⁻¹'deki pikler ise sırasıyla, C=O gerilme titreşimi ve -C-O-C- gerilme titreşimine aittir [17]. PG aşı kopolimerinin FTIR spektrumu incelendiğinde 1722 cm⁻¹'deki şiddetli bandın ester oluşumunu gösterdiği [10], 1147 cm⁻¹'deki bandın ester gruplarının -C-O-C- gerilme titreşimine

atfedildiği [16] ve 905 cm⁻¹'deki bandın ise epoksi grubuna ait olduğu belirlenmiştir [16, 18, 19]. Bu durum başarılı bir aşı kopolimerizasyonunun gerçekleştiğini kanıtlamaktadır. Aminasyon reaksiyonundan sonra ürünün (PG-A) spektrumunda epoksi grubuna ait 905 cm⁻¹'deki pikin olmayışı EDA'nın epoksi grupları ile reaksiyona girdiğini göstermektedir [16, 19]. Yapıya amin gruplarının dahil olmasıyla birlikte 1566, 1154 ve 967 cm⁻¹'de yeni pikler gözlenmiştir. Bu pikler, sırasıyla, N-H eğilme, C-N gerilme ve N-H sallanma titreşimlerine atfedilmekte ve EDA ile olan modifikasyon sonucu -NH ve -NH₂ gruplarının yapıya dahil olduğunu göstermektedir [16, 20-22].



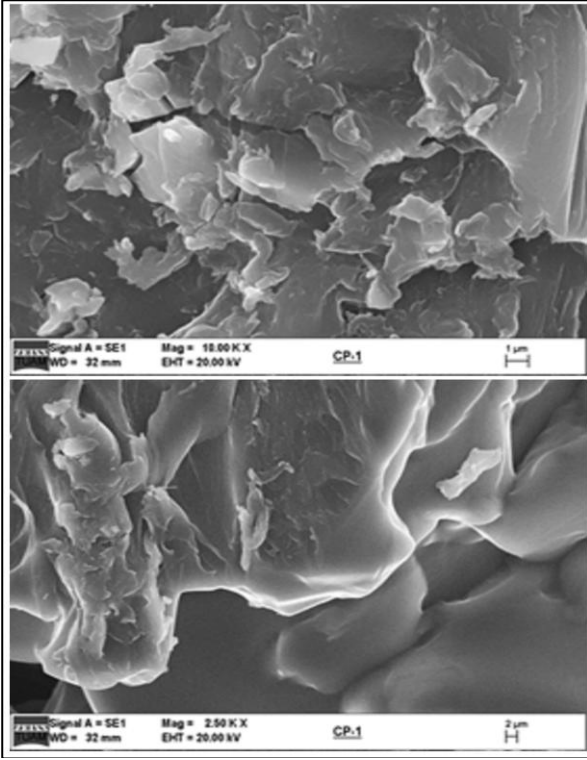
Şekil 5. Ürünlere ait FTIR spektrumları.

3.2. SEM analizi

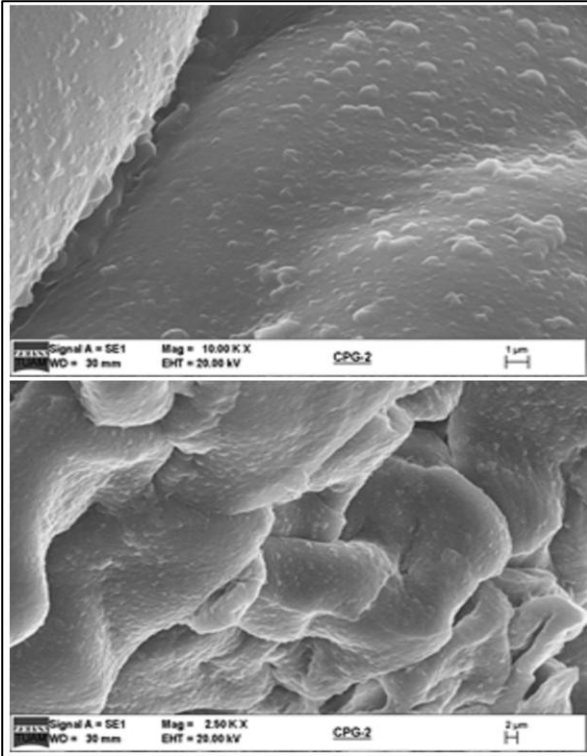
Ürünlerin yüzey morfolojisinin aydınlatılması için SEM analizleri gerçekleştirilmiştir. Çapraz bağlı PVA (CPVA), aşı kopolimer (PG) ve bu kopolimerin aminasyonu sonucu elde edilen PG-A ürününe ait farklı büyütme ölçeklerindeki SEM analizi görüntüleri Şekil 6-8'de verilmektedir. Şekil 6'da görülen CPVA'ya ait görüntüler incelendiğinde yapı düzgün ve poroz olmayan bir yüzeye sahip iken gerçekleşen aşı polimerizasyonu sonucu elde edilen PG ürününün (Şekil 7) yüzeyinde topaklanmalar olduğu tespit edilmiştir. Bu ürünün aminasyonu sonucu elde edilen ürünün (PG-A) görüntülerinde (Şekil 8) ise herhangi bir faz ayırımının gözlenmediği ve yapının oldukça poroz olduğu görülmüştür. Bu sonuç literatür ile uyumludur [16].

3.3. Şişme denge değeri verileri

Elde edilen ürünlerin farklı pH'lardaki şişme denge değerleri (SDD) Şekil 9'da verilmektedir. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde PG aşı kopolimerinin şişme denge değerlerinin farklı pH'larda birbirine yakın olduğu gözlenirken, aminasyon işleminden sonra bu polimerin farklı pH'larda farklı şişme denge değerlerine sahip olduğu gözlenmektedir. PG-A ürünü düşük pH'larda daha yüksek şişme denge değerine sahip iken yüksek pH'larda bu değerlerde azalma görülmüştür.



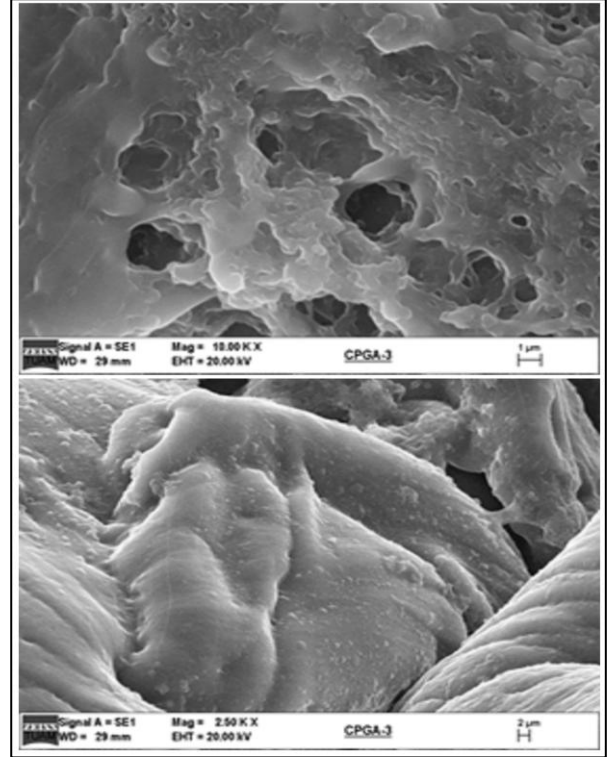
Şekil 6. CPVA'ya ait SEM görüntüleri.



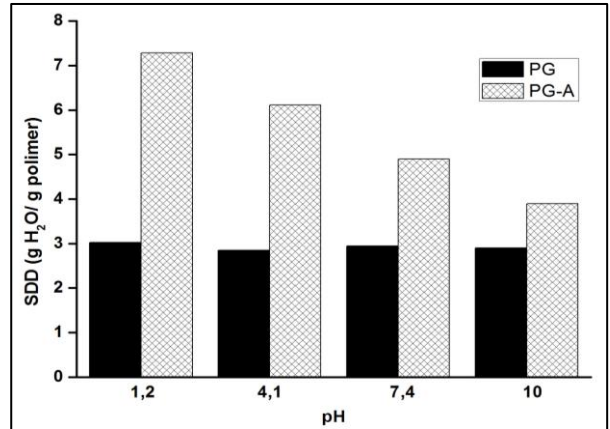
Şekil 7. Aşı kopolimere (PG) ait SEM görüntüleri.

Bunun nedeni, polimerin aminasyon işleminden sonra yapıya giren $-NH_2$ gruplarının asidik ortamda $-NH_3^+$ şeklinde protone olmasıdır. Protone gruplar düşük pH'larda zincirler arasındaki itmeleri artırarak polimerin şişmesine neden olmaktadır [23]. pH 1,2'de PG aşı kopolimerinin SDD değeri 3,0 g H_2O/g polimer iken fonksiyonelleştirilmiş ürünün bu pH'taki SDD değeri 7,3 g H_2O/g polimer'dir. Modifikasyon reaksiyonu ile polimer matrisine dahil

edilen amin grupları şişme denge değerini farklılaştırmış, yani aminasyon işleminden sonra polimerin pH'a duyarlı hale geldiği görülmüştür.



Şekil 8. PG-A ürününe ait SEM görüntüleri.



Şekil 9. Örneklere ait farklı pH'lardaki şişme denge değerleri.

3.4. İlaç yükleme ve salım çalışmaları

Bölüm 2.6'da anlatıldığı şekilde yapılan ilaç yükleme çalışmaları sonucu elde edilen değerler Tablo 1'de verilmektedir.

Tablo 1. Ürnlere yüklenen ilaç miktarları.

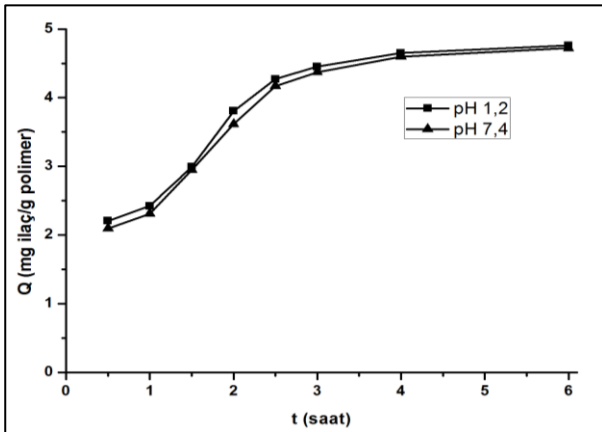
Polimer kodu	Yüklenen ilaç	Yüklenen ilaç miktarı (mg ilaç/g polimer)
PG	TB	13,86
PG	5-FU	3,15
PG-A	TB	36,23
PG-A	5-FU	16,50

Tablo 1 incelendiğinde TB ve 5-FU yükleme miktarları modifikasyona tabi tutulmuş polimer (PG-

A) için daha yüksektir. Bu durum, gerçekleştirilen aminasyon işlemi sonucu yapının poröz hale gelmesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, aminasyon işlemi ile polimere iyonik karakter kazandırılmış, böylece anyonik karakterdeki TB ile katyonik özellik kazandırılmış olan polimer arasındaki etkileşim sonucu TB yükleme miktarı, iyonik olmayan karakterdeki 5-FU'ya göre daha yüksek bulunmuştur.

pH 1,2 ve 7,4 tamponu ile 37°C'de gerçekleştirilen ilaç salım denemelerinde elde edilen sonuçlar Şekil 10-11'de verilmektedir.

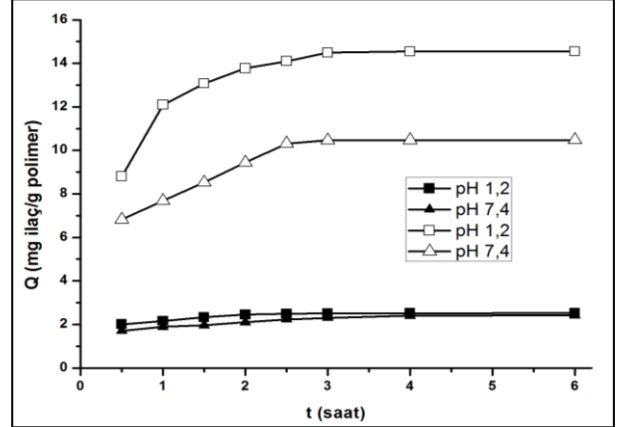
Şekil 10'da TB yüklü PG aşı kopolimerine ait farklı pH'lardaki salım grafiği verilmiştir. Aşı kopolimerinin iyonik karaktere sahip olmamasından dolayı elde edilen TB salım miktarları farklı pH değerlerinde yaklaşık olarak birbirine eşittir ($\approx 4,7$ mg ilaç/g polimer). Diğer taraftan, PG aşı kopolimerinin modifikasyonu sonucu elde edilen PG-A ürünü yapıya katılan $-NH_2$ grupları ile TB'ye ait $-SO_3$ grupları arasındaki kuvvetli etkileşimlerden dolayı salım davranışı gerçekleştirilememiştir. İlaç ile polimer aynı yüke sahip olduğunda, ilaç ile polimer arasında yük itmesi gerçekleşeceğinden ilaç polimere kolaylıkla yüklenemez, fakat polimerden kolaylıkla salınır. Tersi durumda, yani ilaç ile polimer farklı yük gruplarına sahip olduğunda, birbirleri arasında elektrostatik etkileşim gerçekleşir. Bundan dolayı, ilaç molekülleri polimere güçlü bir şekilde bağlanır ve polimerden salınması güçleşir [5]. Bu durum, elde ettiğimiz sonucu açıklamaktadır.



Şekil 10. TB yüklü PG aşı kopolimerine ait farklı pH'lardaki salım grafiği.

Şekil 11'de 5-FU yüklü PG aşı kopolimeri ve bu ürünün aminasyonu sonucu elde edilen PG-A ürününün farklı pH'lardaki salım grafikleri verilmiştir. PG aşı kopolimeri iyonik karakterde olmadığından salım miktarları pH 1,2 ve 7,4'te birbirine yakın ve düşüktür ($\approx 2,5$ mg ilaç/g polimer). PG-A ürünü ise iyonik yapıda olduğu için pH'a bağlı olarak farklı salım davranışı göstermiştir. Şekil 11'de görüldüğü gibi katyonik yapısından dolayı 5-FU salım miktarı pH 1,2'de 14,6 mg ilaç/g polimer iken pH 7,4'te 10,5 mg ilaç/g polimer olarak bulunmuştur. Ayrıca, poröz yapıya sahip PG-A ürününün 5-FU

yükleme miktarının yüksek olması, ilaç salım miktarının da PG kopolimerine göre daha fazla olmasına neden olmuştur.



Şekil 11. 5-FU yüklü PG aşı kopolimeri (içi dolu semboller) ve PG-A modifiye ürününe (içi boş semboller) ait farklı pH'lardaki salım grafiği.

4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada amin ile fonksiyonelleştirilmiş ve fonksiyonelleştirilmemiş PG aşı kopolimeri sentezlenmiştir. Yapılan FTIR ve SEM analizleri, amin ile yapılan modifikasyon işleminin gerçekleştiğini kanıtlamıştır. PG aşı kopolimeri iyonik olmayan bir yapıya sahipken amin gruplarının ilavesiyle katyonik hale gelmiştir. Elde edilen ürünlerin ilaç yükleme ve salım davranışını incelemek için model ilaç olarak anyonik karaktere sahip TB ve iyonik olmayan karaktere sahip 5-FU kullanılmıştır. Modifikasyona uğramış PG-A ürününün ilaç yükleme kapasitesi PG aşı kopolimerine göre yüksek bulunmuştur. PG-A ürünü ile TB farklı yük gruplarına sahip olduğundan, birbirleri arasındaki elektrostatik etkileşimden dolayı, ilaç molekülleri polimere güçlü bir şekilde bağlanmış, fakat salım gerçekleşmemiştir. PG-A ürününden 5-FU salımı incelendiğinde, iç ve dış ortamın konsantrasyon farkından dolayı ilacın polimerin dışına difüze olduğu ve salımın gerçekleştiği görülmüştür.

Teşekkür

Bu çalışma Çankırı Karatekin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü (BAPK) tarafından desteklenmiştir (Proje No: MF090316B06).

Kaynakça

- [1] Gupta, P., Vermani, K., Garg, S. 2002. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today*, 7(2002), 569-579.
- [2] Qiu, Y., Park, K. 2001. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53(2002), 321-339.

- [3] Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H. 2000. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(2000), 27-46.
- [4] Lin, C.C., Metters, A.T. 2006. Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(2006), 1379-1408.
- [5] Lee, W.F., Chiu, R.J. 2002. Investigation of charge effects on drug release behavior for ionic thermosensitive hydrogels. *Materials Science and Engineering*, C20(2002), 161-166.
- [6] Zhou, W.Y., Guo, B., Liu, M., Liao, R., Rabie, A.B.M., Jia, D. 2009. Poly(vinyl alcohol)/halloysite nanotubes bionanocomposite films: properties and in vitro osteoblasts and fibroblasts response. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 93A(2009), 1574-1587.
- [7] Hassan, C.M., Peppas N.A. 2000. Structure and applications of poly(vinyl alcohol) hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing/thawing methods. *Advances in Polymer Science*, 153(2000), 37-65.
- [8] Li, P., Ruizhen, X., Wang, W., Li, X., Xu, Z., Yeung, K.W.K., Chu, P.K. 2013. Thermosensitive poly(N-isopropylacrylamide-co-glycidyl methacrylate) microgels for controlled drug release. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 101(2013), 251-255.
- [9] Nava-Ortiz, C.A.B., Burillo, G., Bucio, E., Alvarez-Lorenzo, C. 2009. Modification of polyethylene films by radiation grafting of glycidyl methacrylate and immobilization of β -cyclodextrin. *Radiation Physics and Chemistry*, 78(2009), 19-24.
- [10] Kartal, F., Akkaya, A., Kilinc, A. 2009. Immobilization of porcine pancreatic lipase on glycidyl methacrylate grafted poly vinyl alcohol. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 57(2009), 55-61.
- [11] Crispim, E.G., Piai, J.F., Fajardo, A.R., Ramos, E.R.F., Nakamura, T.U., Nakamura, C.V., Rubira, A.F., Muniz, E.C. 2012. Hydrogels based on chemically modified poly(vinyl alcohol) (PVA-GMA) and PVA-GMA/chondroitin sulfate: Preparation and characterization. *eXPRESS Polymer Letters*, 6(2012), 383-395.
- [12] Ghugare, S.V., Mozetic, P., Paradossi, G. 2009. Temperature-sensitive poly(vinyl alcohol)/poly(methacrylate-co-N-isopropyl acrylamide) microgels for doxorubicin delivery. *Biomacromolecules*, 10(2009), 1589-1596.
- [13] Demir, Ş. 2013. Sıcaklığa duyarlı poli(vinil alkol) esaslı polimerlerin sentez ve karakterizasyonu. İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 75s, İstanbul.
- [14] Kasgoz, H., Ozbas, Z., Esen, E., Sahin, C.P., Gurdag, G. 2013. Removal of copper(II) ions with a thermoresponsive cellulose-g-poly(N-isopropyl acrylamide) copolymer. *Journal of Applied Polymer Science*, 130(2013), 4440-4448.
- [15] Sun, T., Xu, P., Liu, Q., Xue, J., Xie, W. 2003. Graft copolymerization of methacrylic acid onto carboxymethyl chitosan. *European Polymer Journal*, 39(2003), 189-192.
- [16] Emik, S. 2014. Preparation and characterization of an IPN type chelating resin containing amino and carboxyl groups for removal of Cu(II) from aqueous solutions, *Reactive and Functional Polymers*, 75(2014), 63- 74.
- [17] Mansur, H.S., Sadahira, C.M., Souza, A.N., Mansur, A.A.P. 2008. FTIR spectroscopy characterization of poly (vinyl alcohol) hydrogel with different hydrolysis degree and chemically crosslinked with glutaraldehyde. *Materials Science and Engineering*, C28(2008), 539-548.
- [18] Çelik, S.Ü., Bozkurt, A. 2008. Preparation and proton conductivity of acid-doped 5-aminotetrazole functional poly(glycidyl methacrylate). *European Polymer Journal*, 44(2008), 213-218.
- [19] Liu, C., Bai, R., Hong, L. 2006. Diethylenetriamine-grafted poly(glycidyl methacrylate) adsorbent for effective copper ion adsorption. *Journal of Colloid and Interface Science*, 303(2006), 99-108.
- [20] Bayramoğlu, G., Arica, M.Y. 2005. Ethylenediamine grafted poly (glycidylmethacrylate-co-methylmethacrylate) adsorbent for removal of chromate anions. *Separation and Purification Technology*, 45(2005), 192-199.
- [21] Dong, X., Zheng, Y., Huang, Y., Chen, X., Jing, X. 2010. Synthesis and characterization of multifunctional poly(glycidyl methacrylate) microspheres and their use in cell separation. *Analytical Biochemistry*, 405(2010), 207-212.
- [22] Wang, W.C., Zhang, Q., Zhang, B.B., Li, D.N., Dong, X.Q., Zhang, L., Chang, J. 2008. Preparation of monodisperse, superparamagnetic, luminescent, and multifunctional PGMA microspheres with amino-groups. *Chinese Science Bulletin*, 53(2008), 1165-1170.
- [23] Özbaş, Z., Gürdag, G. 2015. Swelling kinetics, mechanical properties, and release characteristics of chitosan-based semi-IPN hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*, 132(2015), DOI: 10.1002/APP.41886, 1-11.