

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SUPRAMOLEKÜLER ETKİLEŞİMLERLE YILDIZ TİPİ AMFİFİLİK
KOPOLİMERLERİN OLUŞTURULMASI VE
KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Esma SAMUK
185309007**

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Biyoteknoloji Tezli Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Binnur TEMEL

ŞUBAT 2021

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 185309007 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi Esmâ SAMUK, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “SUPRAMOLEKÜLER ETKİLEŞİMLERLE YILDIZ TİPİ AMFİFİLİK KOPOLİMERLERİN OLUŞTURULMASI VE KARAKTERİZASYONU” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Doç. Dr. Binnur TEMEL**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Doç. Dr. Aydan DAĞ**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi S. Manolya HATİPOĞLU
Yeditepe Üniversitesi

Teslim Tarihi : 12 Şubat 2021
Savunma Tarihi : 2 Şubat 2021



Aileme,

ÖNSÖZ

Eğitim hayatımızın bir talimgah-ı olan yüksek lisans çalışmalarımız süresince her nev-i bilgi, deneyim, ilgi ve alakadarlığını eksik etmeyip, her zaman meraklı, manidar, gözlerle sabrını ve teşviklerini, donanım ve tecrübelerini güneş gibi aksi seda eden kıymetli hocamız Doç. Dr. Binnur TEMEL’e teşekkür ediyorum.

Tez çalışmama 20200309 numaralı proje ile maddi destek sağlayan Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimine teşekkür ederim.

Laboratuvarında benimle bilgilerini paylaşan, tez süresince yardımlarını esirgemeyen Esra KARA, Hatice Kübra KURT ve Fatih GENÇ’e çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen bu süreçte yanımda olan sevgili aileme çok teşekkür ederim.

Lisans hayatımdan bugüne kadar maddi manevi yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, herkesin bizi ikiz veya kardeş sandığı, kardeşimden daha çok bana benzeyen Esma olan Esra KARA... İlim yolculuğuna beraber çıktığım pek kıymetli kardeşime tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Her daim halim ve ahvalimden haberdar olup desteklerini ve muhabbetlerini zaman kavramı gözetmeksizin esirgemeyen can kardeşlerim ‘okuyan leylacıklarına’ teşekkür ediyorum. Bu süreçte her daim sıcaklığıyla bir anne gibi şefkatini hissettiren canım Meleğime çok teşekkür ederim.

Ocak 2021

Esma Samuk
(Biyomühendis)

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Esma SAMUK

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	iv
BEYAN.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
SEMBOLLER	ix
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xiii
SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ	1
2. TEORİK BİLGİ	3
2.1 Polimerizasyon.....	3
2.1.1 Basamaklı polimerizasyon	3
2.1.2 Katılma polimerizasyonu	4
2.1.3 Halka açılması polimerizasyonu	5
2.2 Yıldız Polimerler.....	7
2.2.1 Çekirdek öncelikli yaklaşım.....	8
2.2.2 Kol öncelikli yaklaşım	9
2.2.3 Aşılama/birleştirme yaklaşımı	9
2.3 Supramoleküler Kimya	10
2.3.1 Kovalent olmayan etkileşimler	12
2.3.1.1 Hidrofobik etkileşimler	12
2.3.1.2 Van der Waals kuvvetleri.....	13
2.3.1.3 Hidrojen bağı.....	13
2.3.1.4 $\pi - \pi$ etkileşimleri.....	14
2.3.2 Konak-konuk kompleksi	15
2.4 Siklodekstrin (CD) Yapısı ve Özellikleri	16
2.4.1 Amfifilik CD'ler.....	17
2.4.2 Siklodekstrinlerin konak-konuk kompleks oluşumda kullanımı.....	19
2.4.3 Siklodekstrin-adamanten kompleksi	21
2.5 İlaç Taşıyıcı Sistemler.....	21
2.5.1 Polimerik miseller	23
2.5.2 Supraamfifilik kopolimerler.....	24
3. MATERYAL VE METOD.....	27

3.1 Malzemeler.....	27
3.2 Kullanılan Cihazlar	27
3.3 Deneyisel Kısım	28
3.3.1 Dört kollu yıldız poli(ϵ -kaprolakton) (PE-PCL ₄) sentezi.....	28
3.3.2 Alkin fonksiyonlu dört kollu poli(ϵ -kaprolakton) (PE-PCLPA ₄) sentezi .	28
3.3.3 Mono (6-O-(p-toluensülfonil))- β -CD (TsO- β -CD) sentezi.....	29
3.3.4 Mono (6-azido-6-dezoksi)- β -CD (β -CD-N ₃) sentezi	29
3.3.5 Klık reaksiyonu ile PE-PCLCD ₄ sentezi.....	29
3.3.6 Karboksilik asit fonksiyonlu poli(etilen glikol) metil eter (mPEG-COOH) sentezi.....	29
3.3.7 Adamanten fonksiyonlu poli(etilen glikol) metil eter (mPEG-AD) sentezi	30
3.3.8 AD- β -CD konak-konuk etkileşimiyle misellerin oluşturulması	30
3.3.9 AD- β -CD konak-konuk etkileşimiyle DOKS yüklü misellerin oluşturulması	31
3.3.10 Kritik misel konsantrasyonun (KMK) belirlenmesi.....	31
3.3.11 İlaç yükleme (DL) ve enkapsülasyon veriminin (EE) belirlenmesi.....	32
3.3.12 İlaç salım çalışması	32
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	33
4.1 Dört Kollu Yıldız Poli(ϵ -kaprolakton) (PE-PCL ₄) Sentezi ve Karakterizasyonu	33
4.2 Alkin Fonksiyonlu Dört Kollu Poli(ϵ -kaprolakton) (PE-PCLPA ₄) Sentezi ve Karakterizasyonu.....	35
4.3 Mono (6-O-(p-toluensülfonil))- β -CD (TsO- β -CD) Sentezi ve Karakterizasyonu	37
4.4 Mono (6-azido-6-dezoksi)- β -CD (β -CD-N ₃) Sentezi ve Karakterizasyonu	39
4.5 Klık Reaksiyonu ile PE-PCLCD ₄ Sentezi ve Karakterizasyonu.....	41
4.6 Karboksilik Asit Fonksiyonlu Poli(etilen glikol) Metil Eter (mPEG-COOH) Sentezi ve Karakterizasyonu	43
4.7 Adamanten Fonksiyonlu Poli(etilen glikol) Metil Eter (mPEG-AD) Sentezi ve Karakterizasyonu.....	47
4.8 PE-PCLCD ₄ /mPEG-AD Supraamfifil Kopolimerinin Oluşumu ve Karakterizasyonu.....	49
4.9 PE-PCLCD ₄ /mPEG-AD Supraamfifil Kopolimerleri ile Oluşturulan Boş ve DOKS Yüklü Misellerin Karakterizasyonu	51
4.10 Kritik Misel Konsantrasyonunun Belirlenmesi.....	54
4.11 İlaç Salım Çalışması.....	56
5. SONUÇ.....	58
KAYNAKLAR	59
ÖZGEÇMİŞ.....	66

KISALTMALAR

AD	: Adamanten
Azo	: Azobenzen
β-CD	: Beta siklodekstrin
ϵ-CL	: ϵ -kaprolakton
DOKS	: Doksorubisin
Fc	: Ferrosen
KMK	: Kritik misel konsantrasyonu
PCL	: Polikaprolakton
PDI	: Polidispersite
PEG	: Poli(etilen glikol)
PLLA	: Poli(laktik asit)
ROP	: Halka açılması polimerizasyonu
T_c	: Kristallenme sıcaklığı
T_m	: Erime sıcaklığı

SEMBOLER

Å	: Angstrom
α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama
ϵ	: Epsilon



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1 : PE-PCLCD₄/mPEG-AD supraamfifil kopolimerleri ile oluşturulan boş ve DOKS yüklü misellerin ortalama partikül boyutları. 52



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 : Basamaklı polimerizasyonun şematik gösterimi.	4
Şekil 2.2 : Katılma polimerizasyon mekanizmasının şematik gösterimi.	4
Şekil 2.3 : Anyonik halka açılması polimerizasyonun şematik gösterimi.	6
Şekil 2.4 : Katyonik halkası açılması polimerizasyonun şematik gösterimi.	7
Şekil 2.5 : Yıldız polimerlerin sentezi.	8
Şekil 2.6 : DNA ve protein moleküllerinde gözlenen H bağının şematik gösterimi [40].	14
Şekil 2.7 : β -CD'nin kimyasal ve şematik gösterimi.	17
Şekil 2.8 : CD konuk konak kompleksine dayalı polimer yapılarının şematik gösterimi.	21
Şekil 2.9 : Amfifilik blokların düzenine göre oluşan çeşitli misel yapıları.	24
Şekil 2.10 : Doğrusal, dallı ve çapraz bağlı supraamfifilik yapılar.	25
Şekil 4.1 : Dört kollu yıldız poli(ϵ -kaprolakton) (PE-PCL ₄) sentezi.	33
Şekil 4.2 : Dört kollu yıldız PE-PCL ₄ polimerinin GPC kromatogramı.	34
Şekil 4.3 : PE-PCL ₄ polimerinin CDCl ₃ içinde alınmış ¹ H NMR spektrumu.	35
Şekil 4.4 : Alkin fonksiyonlu dört kollu PE-PCLPA ₄ polimerinin sentezi.	35
Şekil 4.5 : a) PE-PCL ₄ ve b) PE-PCLPA ₄ polimerlerine ait FT-IR spektrumları.	36
Şekil 4.6 : PE-PCLPA ₄ polimerinin CDCl ₃ içerisinde alınmış ¹ H NMR spektrumu.	36
Şekil 4.7 : PE-PCLPA ₄ polimerine ait a) soğutma ve b) ikinci ısıtma eğrisini gösteren DSC termogramı.	37
Şekil 4.8 : TsO- β -CD sentezi.	37
Şekil 4.9 : a) β -CD ve b) TsO- β -CD bileşiklerine ait FT-IR spektrumları.	38
Şekil 4.10 : TsO- β -CD bileşiğinin DMSO-d ₆ içerisinde alınmış ¹ H NMR spektrumu.	39
Şekil 4.11 : Mono (6-azido-6-dezoksi)- β -CD sentezi.	39
Şekil 4.12 : a) TsO- β -CD ve b) β -CD-N ₃ bileşiklerine ait FT-IR spektrumları.	40
Şekil 4.13 : β -CD-N ₃ bileşiğinin DMSO-d ₆ içerisinde çekilmiş ¹ H NMR spektrumu.	40
Şekil 4.14 : Klık reaksiyonu ile PE-PCLCD ₄ sentezi.	41
Şekil 4.15 : a) β -CD-N ₃ ve b) PE-PCLCD ₄ bileşiklerine ait FT-IR spektrumları.	42
Şekil 4.16 : PE-PCLCD ₄ polimerinin DMSO-d ₆ içinde çekilmiş ¹ H NMR spektrumu.	42
Şekil 4.17 : PE-PCLCD ₄ polimerine ait a) soğutma ve b) ikinci ısıtma eğrisini gösteren DSC termogramı.	43
Şekil 4.18 : mPEG-COOH sentezi.	43
Şekil 4.19 : a) mPEG ₂₀₀₀ ve b) mPEG ₂₀₀₀ -COOH polimerlerine ait FT-IR spektrumları.	44
Şekil 4.20 : a) mPEG ₅₀₀₀ ve b) mPEG ₅₀₀₀ -COOH polimerlerine ait FT-IR spektrumları.	45
Şekil 4.21 : mPEG ₂₀₀₀ -COOH'ın CDCl ₃ içerisinde alınmış ¹ H NMR spektrumu.	46

Şekil 4.22 : mPEG ₅₀₀₀ -COOH'ın CDCl ₃ içerisinde alınmış ¹ H NMR spektrumu.....	46
Şekil 4.23 : mPEG-AD sentezi.	47
Şekil 4.24 : mPEG ₂₀₀₀ -AD'nin CDCl ₃ içerisinde çekilmiş ¹ H NMR spektrumu.	48
Şekil 4.25 : mPEG ₅₀₀₀ -AD'nin CDCl ₃ içerisinde çekilmiş ¹ H NMR spektrumu.	48
Şekil 4.26 : mPEG ₅₀₀₀ -AD polimerine ait a) soğutma ve b) ikinci ısıtma eğrisini gösteren DSC termogramı.....	49
Şekil 4.27 : PE-PCLCD ₄ /mPEG ₂₀₀₀ -AD supramolekülün D ₂ O içerisinde çekilmiş 2D ¹ H NOESY NMR spektrumu.	50
Şekil 4.28 : PE-PCLCD ₄ /mPEG ₅₀₀₀ -AD supramolekülün D ₂ O içerisinde çekilmiş 2D ¹ H NOESY NMR spektrumu.	50
Şekil 4.29 : PE-PCLCD ₄ /mPEG-AD supraamfifil kopolimerlerinden DOKS yüklü misellerin oluşturulmasının şematik gösterimi.	51
Şekil 4.30 : a) PE-PCLCD ₄ /mPEG ₅₀₀₀ -AD ve b) PE-PCLCD ₄ /mPEG ₂₀₀₀ -AD supraamfifil polimerlerinden elde edilen boş misellerin ortalama partikül boyutları.	52
Şekil 4.31 : PE-PCLCD ₄ /mPEG ₅₀₀₀ -AD ile hazırlanan a) boş ve b) DOKS yüklü misellerin ortalama partikül boyutları.	53
Şekil 4.32 : PE-PCLCD ₄ /mPEG ₂₀₀₀ -AD ile hazırlanan a) boş ve b) DOKS yüklü misellerin ortalama partikül boyutları.	53
Şekil 4.33 : DOKS kalibrasyon eğrisi.	54
Şekil 4.34 : Piren I ₃ /I ₁ yoğunluk oranının PCL-β-CD/mPEG ₅₀₀₀ -AD polimer sulu çözelti konsantrasyonunun (mg /mL) logaritması ile değişimi.....	55
Şekil 4.35 : Piren I ₃ /I ₁ yoğunluk oranının PCL-β-CD/mPEG ₂₀₀₀ -AD polimer sulu çözelti konsantrasyonunun (mg /mL) logaritması ile değişimi.....	55
Şekil 4.36 : PCL-β-CD/mPEG ₅₀₀₀ -AD kopolimerinden elde edilen DOKS yüklü misellerin 37°C'de PBS tampon çözeltisinde (pH=7.4) in vitro salım grafiği...	56
Şekil 4.37 : PCL-β-CD/mPEG ₂₀₀₀ -AD kopolimerinden elde edilen DOKS yüklü misellerin 37°C'de PBS tampon çözeltisinde (pH=7.4) in vitro salım grafiği...	57

SUPRAMOLEKÜLER ETKİLEŞİMLERLE YILDIZ TİPİ AMFİFİLİK KOPOLİMERLERİN OLUŞTURULMASI VE KARAKTERİZASYONU

ÖZET

Yıllar içerisinde ilacı belirli bir etki bölgesine daha güvenilir bir şekilde taşımak için farklı ilaç taşıyıcı sistemler tasarlanmış ve geliştirilmiştir. Son zamanlarda geleneksel olmayan yöntemlerle misellerin oluşturulması dikkat çekmektedir. Geleneksel polimerik misellerden farklı olarak bu miselleri oluşturan amfifilik blok kopolimerler kovalent olmayan etkileşimler ile oluşturulur. Bu etkileşimler arasında konak-konuk etkileşimi ile oluşturulan supramoleküler amfifiller, makrosiklik konak molekülleri supramoleküler sistemlere dahil ettiği için ayırt edici özellikler gösterir.

Bu çalışmada, supramoleküler etkileşimler yoluyla siklodekstrinin (β -CD) inklüzyon kompleks oluşturma özelliğinden faydalanılarak supraamfifilik yıldız kopolimerler elde edilmiştir. Bu supraamfifilik yıldız kopolimer ile miseller oluşturulup misellerin ilaç taşıma etkinliği incelenmiştir. Dört kollu hidrofobik bloğu oluşturmak amacıyla ϵ -kaprolakton monomeri pentaeritriol başlatıcı varlığında halka açılması polimerizasyonu yöntemiyle sentezlenmiş ve klik reaksiyonu ile her kolun uç kısımlarına β -CD takılmıştır. Hidrofilik blok için mPEG zincirlerinin uç kısmına 1-adamantilamin (AD) takılmıştır. β -CD ve AD arasında oluşan konak-konuk kompleksinden yararlanılarak dört kollu supraamfifil yıldız kopolimerler oluşturulmuştur. Sentezlenen polimerler FT-IR, GPC, ^1H NMR, 2D ^1H NOESY ve DSC ile karakterize edilmiştir. Diyaliz yöntemi kullanılarak supraamfifillerin kendiliğinden birleşmesi ile oluşturulmuş misellere doksorubisin (DOKS) yüklenmiştir. DOKS yüklü ve boş misellerin partikül boyutları DLS ile karakterize edilip taşıyıcı olarak potansiyelleri incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: İlaç taşıyıcı sistemler, misel, yıldız polimer, supraamfifilik blok kopolimer, konak-konuk etkileşimi, siklodekstrin

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF AMPHIPHILIC STAR COPOLYMERS VIA SUPRAMOLECULAR INTERACTIONS

SUMMARY

Over the years, different drug delivery systems have been designed and developed in order to deliver drug to a specific area in a safer manner. Recently, the micelles formed via nonconventional methods have attracted attention. Unlike conventional polymeric micelles, the amphiphilic block copolymers which create these micelles are formed by non-covalent interactions. Among these interactions, supramolecular amphiphiles formed by host-guest interaction exhibit distinctive features as they incorporate macrocyclic host molecules into supramolecular systems.

In this study, supraamphiphilic star copolymers were obtained by the inclusion complexation property of cyclodextrin (β -CD) through supramolecular interactions. Micelles were formed with this supraamphiphilic star copolymer and drug delivery efficiency of micelles was investigated. In order to form a 4-armed hydrophobic block, ϵ -caprolactone monomer was polymerized by ring opening polymerization method using pentaerythritol as the initiator and β -CD was conjugated to the ends of each arms by the click reaction. For the hydrophilic block, 1-adamantylamine (AD) was conjugated to the ends of the PEG chains. By using the host-guest complexation between β -CD and AD, 4-armed star copolymers were formed. The synthesized polymers were characterized by FT-IR, GPC, ^1H NMR, 2D ^1H NOESY NMR and DSC. Micelles were formed by self-assembly of supramphiphiles using dialysis membrane method and then loaded with doxorubicin (DOX). Particle sizes of DOX loaded and empty micelles were characterized by DLS and their potential was investigated as carriers.

Keywords: Drug delivery systems, micelle, star polymer, supraamphiphilic block copolymer, host-guest interaction, cyclodextrin

1. GİRİŞ

Geleneksel tedavi yöntemlerinde kullanılan ilaçların zayıf çözünürlük, düşük stabilite, kontrol edilemeyen salım ve özellikle kanser ilaçlarının normal dokulara yönelik ciddi yan etkilere yol açan dezavantajları bulunmaktadır. İyi tanımlanmış nanoyapılar olan polimerik miseller biyo-bozunur amfifilik blok kopolimerlerin kendiliğinden birleşmesiyle oluşan hidrofobik bir çekirdek ve hidrofilik bir kabuk yapısına sahip küresel, supramoleküler yapılardır. "Çekirdek-kabuk" yapısı sayesinde ilaçların çözünürlüğünü, stabilitesini, sürekli salımını ve biyoyararlanımını artırmak için hidrofobik ilaçları kapsülleyebilirler.

Yıldız polimerler, en az üç doğrusal polimer zincirinin bir çekirdek etrafına bağlanmasıyla oluşan dallanmış yapılı makromoleküllerin en temel halidir. Yıldız amfifilik kopolimerler dallanmış yapıları sayesinde doğrusal kopolimerlere göre daha iyi stabiliteye sahip miseller oluşturabildiği için oldukça dikkat çekmektedir. Yıldız amfifilik kopolimerler kullanılarak elde edilen miseller ilaç yüklemesi ve salımı için stabil bir ortam sağlamaktadır. Aynı zamanda doğrusal polimerler ile karşılaştırıldığında yıldız kopolimerler, daha küçük hidrodinamik yarıçapa, daha düşük viskoziteye ve kritik misel konsantrasyonuna sahiptirler. Bu özellikleri sayesinde amfifilik yıldız kopolimerler ilaç taşıyıcı sistemlerinin oluşturulması için avantaj sağlamaktadır.

Yeni bir araştırma alanı olan supramoleküler amfifiller, supramoleküler kimya ve geleneksel amfifil alanların birleştirilmesiyle ortaya çıkmıştır. Geleneksel amfifillerin aksine kovalent olmayan etkileşimler veya dinamik kovalent bağlar temelinde oluşturulan supramoleküler amfifiller çok yüksek derecede yapısal karmaşıklığa sahip nanomalzemelerin sentezini sağlar.

Son zamanlarda geleneksel olmayan yöntemler kullanılarak miseller oluşturmaya yönelik ilgi artmaktadır. Hidrojen bağı, $\pi - \pi$ istifleme etkileşimleri, konak-konuk etkileşimleri dahil olmak üzere supramoleküler amfifilleri oluşturmak için çeşitli kovalent olmayan etkileşimler vardır. Kovalent olmayan etkileşimler ile oluşturulmuş

supraamfifiller kullanılarak elde edilen misellerin çekirdek ve kabuk yapıları arasındaki etkileşimler kimyasal yerine fizikseldir. Bu nedenle fiziksel etkileşimler ayrı modifikasyonlara ve çeşitli bileşenlerin kolay kombinasyonlarına izin verdiğinden yapıların özelliklerini ayarlamayı ve optimize etmeyi kolaylaştırır.

Konak-konuk etkileşimleriyle oluşturulan supramoleküler kompleksler, amfifilik polimerleri oluşturmanın basit, etkili ve dinamik bir yoludur. Supramoleküler konak-konuk etkileşimi kontrollü dallanma derecesine sahip amfifilik yıldız şeklindeki yapıların oluşturulmasını kolaylaştırmak için blokların bağlantı noktası olarak kullanılabilir. Düşük toksisiteleri ve mükemmel biyouyumlulukları sayesinde siklodekstrinler (CD'ler) ilaçlar, sürfaktanlar veya polimerler gibi çeşitli konuklarla inklüzyon kompleksi oluşturmada en yaygın kullanılan konak moleküllerinden biridir. CD'ler, nişastanın enzimatik bozunması ile elde edilen α -1,4-glukozidik bağlarla bağlanan D-glikoz ünitelerinden oluşan siklik oligosakkaritlerdir. En yaygın doğal CD'ler 6, 7 ve 8 glikopiranoz birimlerinden oluşan α , β , ve γ CD'dir. Bunlar arasında β -CD mükemmel kavite boyutu, etkili kompleks oluşturma, ilaç yükleme kapasitesi ve nispeten düşük maliyet yönünden idealdir. CD'ler hidrofobik boşluklara ve hidrofilik yüzeye sahip çekici amfifilik makromoleküllerdir. CD'lerin benzersiz yapıları istenilen yapı ve işlevlere sahip CD tabanlı polimerlerin tasarlanmasını ve sentezlenmesini sağlar. CD'lerle etkileşime girebilen çeşitli gruplar arasında adamanten (AD) 10^3 - 10^5 M⁻¹'lik yüksek bağlanma sabiti ile CD boşluğuyla sıkı bir kompleks oluşturmaktadır. CD ve AD arasındaki bu güçlü etkileşim ve kolay konak-konuk kompleks oluşumundan yararlanarak ilaç ve gen taşınımı için çeşitli siklodekstrin temelli kendiliğinden birleşmiş sistemler geliştirilebilir.

Bu çalışmanın amacı CD'lerin inklüzyon kompleks oluşturma özelliğinden faydalanılarak supramoleküler amfifilik yıldız kopolimerlerin sentezlenip karakterize edilmesi, bu supraamfifil yıldız kopolimerlerden diyaliz membran yöntemiyle misellerin oluşturulması ve ilaç yükleme çalışmasıyla potansiyel ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılmasının incelenmesidir.

2. TEORİK BİLGİ

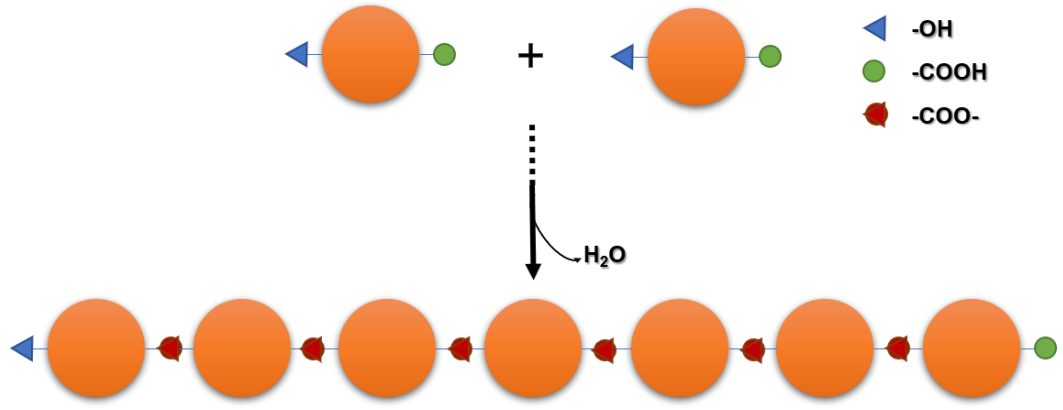
2.1 Polimerizasyon

Polimerler, çok sayıda küçük molekülün birbirine bağlanmasıyla oluşan yüksek molekül ağırlığına sahip makromoleküllerdir. Polimerleri oluşturmak için birbirleriyle birleşen küçük moleküllere monomer denir ve monomerlerden makromolekül oluşturma süreci ise polimerizasyon olarak adlandırılır. Polimerler polimerizasyon yöntemine göre basamaklı ve katılma polimerizasyonu olmak üzere temelde ikiye ayrılır [1-3].

2.1.1 Basamaklı polimerizasyon

Basamaklı polimerizasyonda -OH, -NH₂, -COOH gibi fonksiyonel grupları taşıyan monomerler önce dimerler, ardından trimerler, daha uzun oligomerler ve sonunda uzun zincirli polimerleri oluşturmak için reaksiyona girerler. Yan ürün olarak H₂O, HCl, NH₃ gibi küçük moleküller oluşur [4]. Doğal ve bazı sentetik polimerlerin çoğu basamaklı polimerizasyon ile üretilir. Basamaklı polimerizasyon mekanizması yoluyla üretilen polimerlere poliesterler, poliamidler ve poliüretanlar örnek verilebilir [5].

Basamaklı polimerizasyonda oluşan ürün tipi, monomerlerin fonksiyonu ile yani monomerin reaktif fonksiyonel grup sayısı ile belirlenir. Tek fonksiyonlu monomerlerle birlikte kullanılan iki fonksiyonlu monomerler düşük molekül ağırlıklı polimerler oluştururken iki fonksiyonlu monomerler uzun polimer zincirleri oluşturur (Şekil 2.1). Üç veya daha fazla reaktif gruba sahip monomerlerle oluşturulan polimerler ise ağırsı yapıdadırlar [2, 6].



Şekil 2.1 : Basamaklı polimerizasyonun şematik gösterimi.

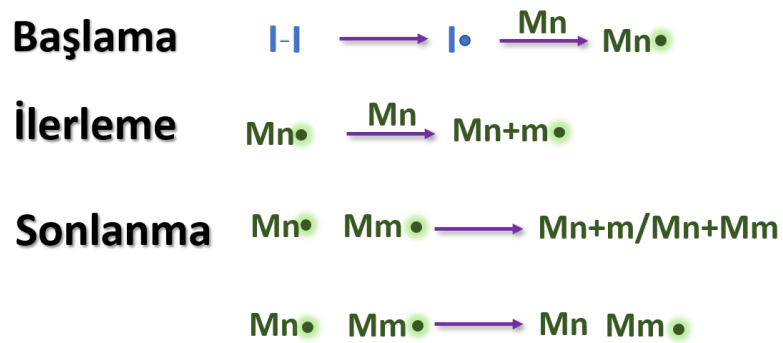
2.1.2 Katılma polimerizasyonu

Katılma polimerizasyonunda çift bağ içeren monomerik birimler, büyüyen polimerik zincir üzerindeki reaktif bölgelere hızlıca eklenerek polimerler oluşur. Polimerizasyon süreci üç farklı aşamada gerçekleşir (Şekil 2.2) [1]:

Başlama: Başlatıcı ışık, ısı veya kimyasal reaksiyonun bir sonucu olarak ayrışır ve iyon (anyon, kation) veya radikal şeklinde reaktif bir tür oluşturur. Bu reaktif tür monomerdeki C=C çift bağına eklenerek bir radikal veya iyonik mekanizma ile polimerizasyonu başlatan aktif monomeri oluşturur. Bu şekilde elde edilen aktive edilmiş monomer, oluşturulacak polimer zincirindeki tekrar eden birimlerden ilki olur.

İlerleme: Monomerler birinci aktif monomere eklenir ve her yeni monomer birimi bir sonraki bağlanma için aktif bir bölge oluşturur.

Sonlanma: Zincirin uzaması reaksiyondaki büyüyen başka zincirlerle birleşerek veya aktif bölgenin kendiliğinden nötrleşmesiyle son bulur [1, 7].



Şekil 2.2 : Katılma polimerizasyon mekanizmasının şematik gösterimi.

Oluşturulan aktif grup, monomeri çok yüksek bir oranda ekler bu da kısa sürede yüksek moleküler ağırlıklı polimer zincirlerinin oluşmasını sağlar. Bu nedenle reaksiyon ortamı basamaklı polimerizasyonundan farklı olarak büyük polimerler ve monomerlerden oluşur. Polimer zincirlerinin molekül ağırlığı polimerizasyon sırasında çok fazla değişmez ancak daha fazla monomer polimere dönüşür ve zamanla monomer konsantrasyonu azalır [2, 8].

2.1.3 Halka açılması polimerizasyonu

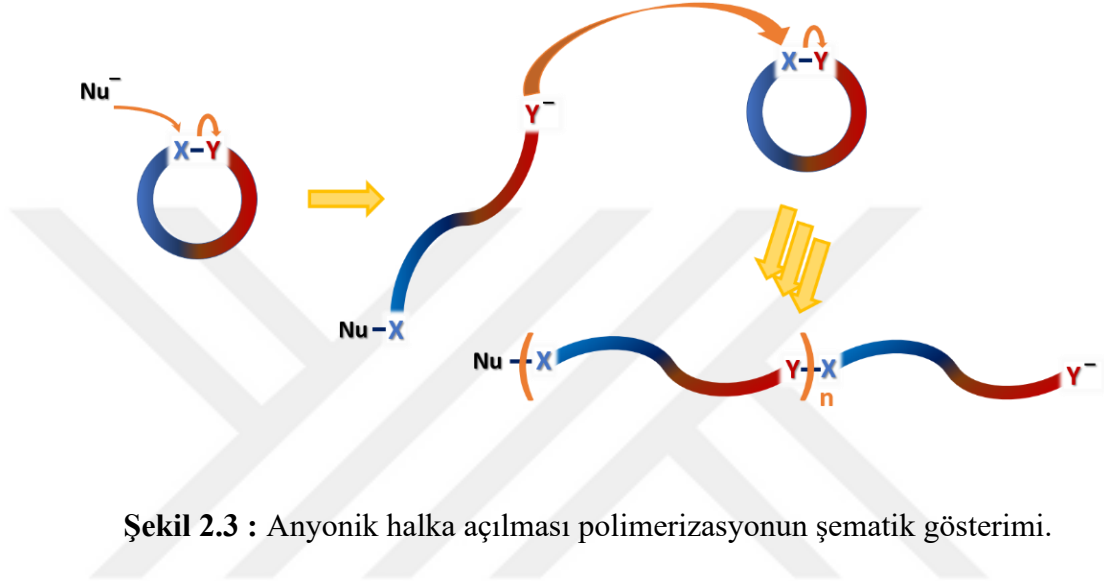
Katılma ve basamaklı polimerizasyonlara ek olarak başka bir polimerizasyon çeşidi de halka açılması polimerizasyonudur (ROP). Halkasal monomer ailesinin son derece büyük olduğu bilinmekte ve bu da ROP için geniş bir yelpaze sağlamaktadır [9, 10]. Bugüne kadar siklik eterler, asetaller, amidler (laktamlar), esterler (laktonlar) ve siloksanlar gibi çok çeşitli siklik monomerlerin halka açılma polimerizasyonu ile başarılı polimerler elde edilmiştir [1, 9]. Ayrıca, kontrollü/yaşayan ROP blok ve aşırı kopolimerler ile iyi tanımlanmış zincir uzunluğu ve uç fonksiyonlarına sahip yıldız şekilli polimerler gibi çeşitli polimer mimarilerini sentezlemek için uygulanmıştır [11, 12].

ROP başlama, ilerleme ve sonlanma aşamalarından oluşan bir zincir polimerizasyonudur. Polimerizasyonu başlatmak için bir katalizör veya başlatıcıya ihtiyaç vardır. Siklik monomer halkasının açılmasına yönelik başlangıç adımı ile birlikte monomer büyüyen zincire eklenir. Basamaklı polimerizasyonun aksine monomer monomerle ve daha büyük boyutlu türler genellikle birbirleriyle reaksiyona girmez. Halka açılması polimerizasyonlarının çoğunda polimerin molekül ağırlığı dönüşümle ve monomerin başlatıcıya oranıyla doğrusal olarak artar [13].

Başlatıcı ile monomer aktif bir merkeze dönüştürülerek halka açılır. Başlatıcıya bağlı olarak polimerizasyon katyonik, anyonik gibi farklı ana reaksiyon mekanizmalarından birine göre ilerler [10, 14].

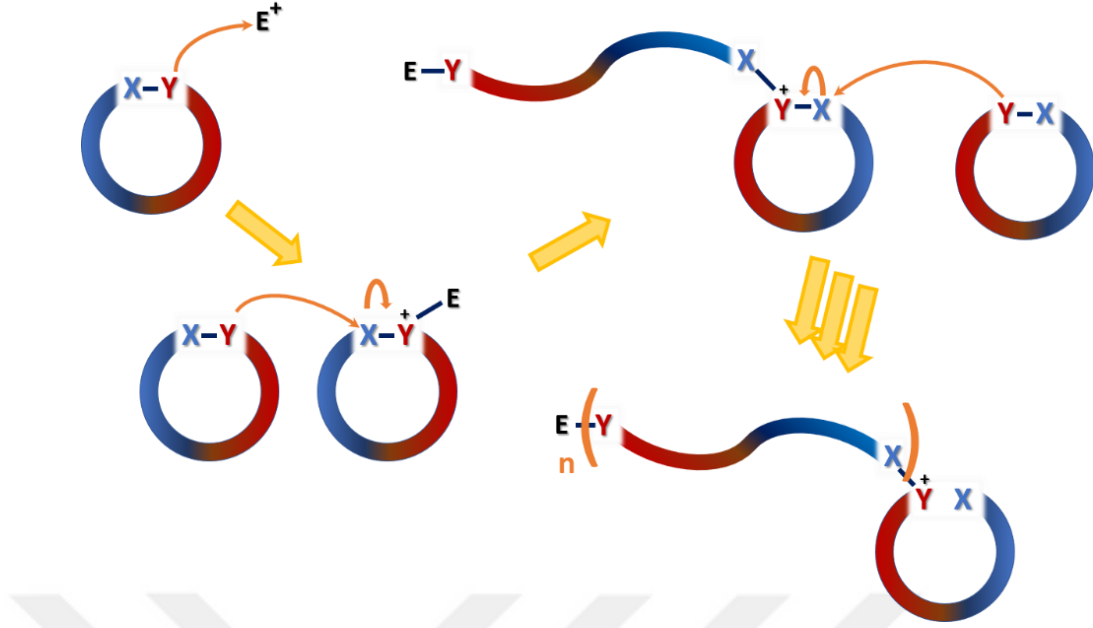
Başlatıcı olarak nükleofilik reaktiflerin kullanıldığı halka açılması polimerizasyonları 'anyonik ROP' olarak sınıflandırılır. Başlatma için uygulanabilen nükleofilik reaktifler çoğunlukla organometalleri (alkil lityum, alkil magnezyum bromür, alkil alüminyum, vb.), metal amidleri, alkoksitleri, aminleri ve alkolleri içerir. Anyonik halka açılmasında monomerler sırasıyla karşılık gelen poliester, polikarbonat, poliamid, poliüretan ve polifosfatın oluşumuna izin veren ester, karbonat, amid, üretan ve fosfat

gibi polarize bağlara sahiptir. Siklik monomerlerdeki polarize fonksiyonel grup X-Y ile temsil edilecek olursa burada Y atomunun (oksijen, nitrojen, sülfür, vb.) yüksek oranda elektron çekme özelliği X atomunda (genellikle karbon atomu) elektron eksikliğine neden olmaktadır. Böylece başlatıcının X atomuna nükleofilik saldırısı ile monomerin halka açılması tetiklenir ve Y⁻ anyonu oluşur. Bu yeni oluşan nükleofilik yapı başka bir monomer molekülündeki X atomuna saldırarak bu işlemin tekrarlanmasıyla polimerleşme gerçekleşir (Şekil 2.3) [10, 13].



Şekil 2.3 : Anyonik halka açılması polimerizasyonunun şematik gösterimi.

Anyonik ROP'un aksine "katyonik ROP" başlatıcı olarak "elektrofilik" reaktiflerin kullanıldığı başka bir polimerizasyon sınıfını temsil eder. Katyonik ROP'ta kullanılan Brønsted asidi, Lewis asidi ve güçlü organik asitlerin alkil esterleri gibi başlatıcılar elektrofilik özelliğe sahiptir. Katyonik ROP'ta monomerler polarize bağları temsil eden Y-X ile gösterilecek olursa Y (atom veya fonksiyonel grup) Lewis bazı gibi elektrofillerle reaksiyona girmesini sağlayan elektron çiftine sahiptir. Y atomunun elektron çiftini başlatıcı ile paylaşması sonucu halka açma reaksiyonu gerçekleşir. Elektron açısından zengin durumda X atomu katyonik merkez haline gelir. Başka bir monomerin Y atomunun elde edilen siklik veya asiklik katyonik merkeze saldırmasıyla halka açılma polimerizasyonu devam eder (Şekil 2.4) [10].



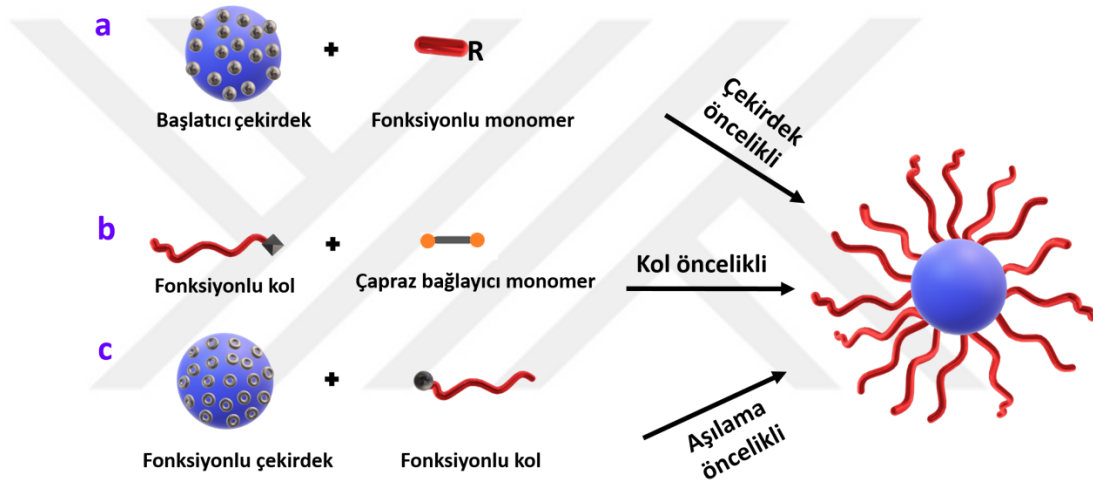
Şekil 2.4 : Katyonik halkası açılması polimerizasyonun şematik gösterimi.

2.2 Yıldız Polimerler

Yıldız polimerler merkezi bir çekirdekten (atom, küçük molekül, dallı makromolekül, nanojel, nanopartikül vb.) yayılan en az üç makromoleküler zincir (kol) ile karmaşık makromoleküler mimarilere sahiptir. Benzersiz topolojik yapıları ve üstün fiziksel/kimyasal özellikleri sayesinde ilaç taşıma, gen taşıma, doku mühendisliği, teşhis, tıbbi cihazlar gibi uygulamalar için çeşitli malzemelerin tasarlanmasında yıldız polimerlere odaklanılmıştır [15, 16]. Üç boyutlu küresel yapıları sayesinde özgün hidrodinamik hacim ve kapsülleme yetenekleri gösterirler. Yıldız polimerler aynı molekül ağırlığına sahip doğrusal polimerlerle karşılaştırıldığında, küçük hidrodinamik yarıçapa ve daha yüksek zincir ucu fonksiyonlarına sahiptirler. Ayrıca daha az kol dolaşması sayesinde seyreltik çözeltilerde daha düşük çözelti viskozitesi sergilerler [17]. İç ve dış aktif grupları çeşitli fonksiyonlara sahip yapıların oluşturulması için uygun bir yapı sağlar. Yıldız polimerler yüksek yoğunlukta fonksiyonellik göstermelerinden dolayı üstün uyarıcı-cevap özelliğine sahiptir [15, 18, 19]. Yıldız polimerler hidrofobik ve hidrofilik blokları bir arada bulundurabildiği için amfifilik kopolimerlerin oluşturulmasına olanak sağlamaktadır. Bu benzersiz mimariye dayanarak yıldız kopolimerlerin oldukça seyreltik çözeltilerde kendinden birleşme ile miseller oluşturulması sağlanabilir. Bu özellikleri sayesinde amfifilik

yıldız kopolimerler ilaç taşıyıcı sistemlerinin oluşturulması için oldukça avantaj sağlamaktadır [20].

Kol türlerinin kimyasal bileşimlerine bağlı olarak yıldız polimerler iki kategoriye ayrılır: homo yıldız polimerler ve miktoarm yıldız polimerler. Homo yıldız polimerleri aynı kimyasal bileşime ve benzer molekül ağırlığına sahip kollardan oluşan simetrik bir yapıdan oluşur. Buna karşılık miktoarm yıldız polimerler ise farklı kimyasal bileşimlere, molekül ağırlığına veya farklı fonksiyonel gruplara sahip iki veya daha fazla kol türü içerir [21, 22]. Yıldız polimerlerin sentezi genellikle çekirdek öncelikli, kol öncelikli ve aşılama yaklaşımları olmak üzere üç stratejiden biri kullanılarak gerçekleştirilir (Şekil 2.5) [23].



Şekil 2.5 : Yıldız polimerlerin sentezi.

2.2.1 Çekirdek öncelikli yaklaşım

Çekirdek öncelikli yaklaşımda polimerin kolları önceden sentezlenmiş birden fazla reaktif bölge içeren çekirdekten başlayarak büyür. Bu yaklaşım, başlatıcı çekirdeğin fonksiyonel grup sayısını düzenleyerek yıldız polimerlerin belli sayıda kol ile sentezlenmesi için uygundur. Kol sayısı ve kol uzunluğunun aynı olduğu yıldız polimerleri sentezleyebilmek için çekirdek üzerindeki başlatıcı bölgelerinin reaktivitelerinin eşit olması gerekmektedir. Çekirdek öncelikli yaklaşım, kontrollü/yaşayan polimerizasyon yöntemleri kullanılarak monomerlerin ve çok fonksiyonlu başlatıcıların çeşitli birleşimleri ile yapı, bileşim ve fonksiyonlandırmada yüksek seviyede kontrole sahip yıldız polimerlerin elde edilmesini sağlamıştır.

Reaksiyona girmemiş monomerler, ligandlar ve katalizörlerin çöktürme gibi yollarla uygun şekilde ortamdan uzaklaştırılmasıyla saf yıldız polimerler elde edilebilir. Bu da polimerizasyonun mükemmel verimle sonuçlanmasını sağlar. Ancak kol öncelikli yaklaşımla hazırlanan yıldızlarla karşılaştırıldığında, kol sayısının genel olarak 3 ile 8 arasında olması ve daha küçük bir çekirdek alana sahip olması bu yaklaşımı sınırlandırmaktadır. Çekirdek başlatıcı olarak küçük moleküler boyutlara ve az sayıda fonksiyonel gruba sahip bileşiklerin kullanılması, ortaya çıkan yıldız polimerin hem çekirdek boyutunu hem de kol sayısını sınırlandırır. Bu sorunu gidermek için fonksiyonlandırmış dendritik polimerler, polisakkaritler, nanopartiküller ve nanojeller büyük çekirdek boyutları ve yüksek kol sayılarına sahip yıldız polimerleri oluşturmak için çok fonksiyonlu başlatıcılar olarak kullanılmıştır [23].

2.2.2 Kol öncelikli yaklaşım

Yakınsak yaklaşımı olarak da bilinen kol öncelikli yaklaşımda lineer kolların büyümesi ve ardından kolların divinilbenzen gibi çapraz bağlayıcılar aracılığıyla bir araya gelmesiyle çekirdek oluşumu gözlenir. Hem floresan hem de biyoemilebilir özelliklere sahip aşırı dallı yıldız şekilli poli(L-laktik asit) (PLLA) polimerlerinin sentezinde kullanılmıştır. Kolların önce oluşturulması ve izole edilip karakterize edilebilmesi gibi sentez aşamalarının kontrolü, kol öncelikli yaklaşımın avantajlarından biridir. Böylece miktoarm yıldızları sentezlemek için ideal olan tam kol yapısı üzerinde daha fazla kontrol sağlanır. Bu yöntem ayrıca çekirdek öncelikli yaklaşımda karşılaşılan düşük molekül ağırlıklı çekirdeklerin karmaşıklığını da önler. Diğer bir avantajı çapraz bağlayıcının fonksiyonel gruplarının bilinmesi ile kol sayısının kolayca değerlendirilmesidir. Bununla birlikte çekirdek ve aşılama yaklaşımlarıyla elde edilenlere kıyasla daha geniş kol sayısı dağılımı göstermesi ve verimin düşük olması bu yaklaşımı sınırlandırmaktadır [18, 22].

2.2.3 Aşılama/birleştirme yaklaşımı

Çekirdek ve kol, yıldız oluşumundan önce bağımsız olarak sentezlenip karakterize edilebilmektedir. Bu nedenle çekirdek ve kol öncelikli yaklaşımla kıyaslandığında aşılama yaklaşımı ile hazırlanan yıldız polimerler, yüksek seviyede yapısal kontrole olanak sağlar. Birleşme reaksiyonu kullanılarak çekirdeğin ve kolların bir araya gelmesiyle yıldız polimerler elde edilir. Örneğin, "birleştirme" stratejisinde kullanılan reaksiyonlardan biri olan klik reaksiyonları, iyi tanımlanmış yapılara sahip miktoarm

yıldız polimerlerin sentezinde avantajlara ve yüksek birleştirme etkinliği sayesinde iyi bir verime sahiptir. Yıldız polimerin kolları fonksiyonel başlatıcılar kullanılarak başlatılan polimerizasyon yöntemiyle oluşturulabilir. Ayrıca önceden sentezlenmiş yaşayan doğrusal polimerlerin polimerizasyon sonrası son grup modifikasyonu yöntemi tercih edilerek de elde edilebilir. Birleşme yaklaşımı ile hazırlanan yıldız polimerlerin kol sayısı, birleşme reaksiyonunun kantitatif olması koşulu ile çekirdek üzerindeki fonksiyonel grup sayısına eşittir. Genellikle bu yöntem düşük kol sayılarına (4-8 kol) sahip yıldızları sentezlemek için kullanılır. Çünkü, daha yüksek kol sayısı çekirdek etrafındaki sterik engelle neden olacağından kolların çekirdeğe eksik bağlanmasına sebep olabilir [21, 23].

2.3 Supramoleküler Kimya

Supramoleküler kimya ile ilgili çalışmalar 1987 yılında Nobel ödülü alan kimyagerler Donald J. Cram, Charles J. Pedersen ve Jean-Marie Lehn dahil olmak üzere çeşitli alanlarındaki birçok araştırmacı tarafından başlatılmıştır. Supramoleküler kimya, Jean Marie Lehn tarafından "molekül ötesi kimya" veya "kovalent olmayan bağın kimyası" olarak tanımlanmıştır [24, 25]. Supramoleküler kimya, moleküller arası kuvvetler tarafından bir arada tutulan iki veya daha fazla kimyasal türün birleşmesiyle oluşan daha yüksek karmaşıklığa sahip organize yapıları inceler. Supramoleküler yapılar, supramoleküler komplekste bulunan Van der Waals etkileşimi, elektrostatik etkileşim, hidrojen bağı ve hidrofobik etkileşim dahil olmak üzere moleküller arasındaki zayıf ve tersinir kovalent olmayan etkileşimlerin bir sonucudur. Moleküler tanıma, konak-konuk kimyası ve nano kimya gibi farklı araştırma alanlarını kapsar [26, 27].

Kovalent bağa dayanan moleküler kimyanın ötesinde supramoleküler kimya, moleküller arası kovalent olmayan etkileşimler yoluyla oluşan yapıların kimyasını araştırır. Supramoleküler kimyanın amacı moleküler bileşenlerin yapısı ve onları bir arada tutan etkileşim türlerini (hidrojen bağı, hidrofobik etkileşimler, konak-konuk etkileşimi vb.) incelemektir. Bunlar iki geniş sınıfa ayrılır [28] :

- (1) süper moleküller, birkaç bileşenin spesifik moleküller arası birleşimiyle oluşmuş iyi tanımlanmış oligomoleküler türler,
- (2) moleküler düzenekler, çok sayıda bileşenin yapısına bağlı olarak az veya çok iyi tanımlanmış mikroskobik organizasyona ve makroskopik özelliklere sahip spesifik

kendiliğinden birleşmeyle oluşan polimoleküler sistemler (filmler, katmanlar, membranlar, veziküller, miseller, mezofazlar, yüzeyler, katılar, vb.).

Çoğalma, sinyal iletimi, biyokataliz, bilgi depolama gibi temel biyolojik süreçler moleküler bileşenler arasındaki moleküller arası etkileşimlere dayanır. Enzimler, virüsler, zarlar ve biyolojik olarak ilgili fonksiyonel gruplara sahip diğer birçok karmaşık yapı temelde basit kendiliğinden birleşme süreçleriyle oluşturulur. Enzimlerin substrat ile etkileşimi, moleküler tanıma ve komplementer kovalent olmayan bağlanma bölgelerine dayanır. Aynı zamanda genetik bilgiyi kodlamaktan sorumlu DNA en yaygın bilinen supramoleküler yapılardan biridir. Çift sarmallı DNA $\pi - \pi$ etkileşimlerini stabilize etmenin yanı sıra komplementer hidrojen bağıyla birbirine bağlanabilen iki doğrusal sarmalın bir örneğidir. Biyolojik sistemlerde görülen bu yapılar, yapay supramoleküler türevlerde taklit edilebilir. Doğanın supramoleküler kimyadaki örnekleri, insanlar tarafından geliştirilen basit model sistemlerinden çok daha gelişmiş düzeydedir. Bununla birlikte yapay modeller temel mekanizmaları daha derinlemesine anlamamıza ve gelecekte daha karmaşık sistemler geliştirmemize yardımcı olur [29, 30].

Supramoleküler kimya disiplinlerarası yapısı sayesinde kimya, fizik, malzeme ve yaşam bilimleri gibi birçok bilimsel alanda yaygındır [29]. Biyolojik kimyadan malzeme bilimine kadar geniş ve çeşitli konuları ele almasıyla kataliz, ilaç taşıyıcı sistemler, biyoterapi ve elektrokimyasal sensör alanlarında büyük bir potansiyele sahiptir [31]. Kimyadan geliştirilen ve şimdi kimyanın vazgeçilmez bir parçası olan supramoleküler kimya, moleküllerin kovalent olmayan bağ etkileşimlerine odaklanarak bunların yapılarını, özelliklerini ve maddenin değişimini incelemektedir. Atomlar arasındaki kovalent bağ çalışmalarının moleküller arası kovalent olmayan bağa genişletilmesiyle birlikte supramoleküler kimya, "geleneksel" kimyanın alanını önemli ölçüde genişletmiştir. Moleküller arası etkileşimler maddenin yapısı ve fizikokimyasal özellikleri hakkındaki bilgilerin arttırılmasını sağlamıştır [29, 32].

Polimer bilimi ve supramoleküler kimya arasındaki etkileşim, çeşitli supramoleküler polimerik sistemlerin oluşumunu sağlamaktadır. Bir yandan moleküler yapı blokları kovalent sentez yoluyla polimerleştirilebilir. Daha sonra bu yapılar, kontrol edilebilir ve fonksiyonel gruplara sahip supramoleküler polimerik sistemlerde kendiliğinden birleşebilir. Öte yandan moleküler yapı blokları kovalent olmayan sentez yoluyla supramoleküler polimerler oluşturabilir ve bunlar ayrıca supramoleküler polimerik

yapılar oluşturacak şekilde kendiliğinden birleşebilir. Moleküller arası kovalent olmayan etkileşimler özel yapılara ve işlevlere sahip supramoleküler polimerik sistemlerin oluşturulmasını sağlar ve polimerik sistemlerin kendiliğinden birleşme sürecini yönetir. Kovalent olmayan etkileşimlerin çeşitliliği sayesinde supramoleküler polimerik sistemler birbirinden farklı yapılar sergiler. Üstelik kovalent olmayan etkileşimlerin dinamik yapısı supramoleküler polimerik sistemlere tersine çevrilebilirlik, kendi kendini iyileştirme ve uyarıcıya duyarlılık gibi birçok avantajlı özellik ve işlev kazandırır [33].

2.3.1 Kovalent olmayan etkileşimler

Kovalent olmayan etkileşimler çeşitli zayıf, tersinir, moleküller arası veya molekül içi kuvvetleri içerir. Kovalent etkileşimler molekül oluşumuna öncülük ederken kovalent olmayan etkileşimler supramoleküler türleri bir arada tutmada rol oynar. Kovalent olmayan bağların enerjileri kovalent bağlara kıyasla daha küçüktür. Bu zayıf etkileşimler supramoleküler sistemin yapı ve özelliklerinin belirlenmesinin yanı sıra biyolojik sistemlerin stabilizasyonunda da kritik rollere sahiptirler [34-37].

Genel olarak bu etkileşimler; hidrofobik etkileşimler, Van der Waals kuvvetleri, hidrojen bağı ve π - π etkileşimleri şeklinde gruplandırılır.

2.3.1.1 Hidrofobik etkileşimler

Hidrofobik etkileşimler su ve hidrofoblar (suda çözünürlüğü düşük moleküller) arasındaki ilişkileri tanımlar. Hidrofoblar polar olmayan moleküllerdir ve genellikle su molekülleri ile etkileşime girmeyen uzun bir karbon zincirine sahiptir. Hidrofobik etki polar olmayan moleküllerin sulu çözelti varlığında kendiliğinden birleşmesi için itici gücü oluşturur. Bu etkileşim hem entalpik hem de entropik etkilerden kaynaklanmaktadır. Polar olmayan moleküler yüzeylerin diğer polar olmayan moleküler yüzeylerle etkileşime girmesi ve böylece su moleküllerini etkileşimli yüzeylerden uzaklaştırmaya yönelik enerji akışı gerçekleşir [34, 38].

Doğada kovalent olmayan hidrofobik etkileşimler protein katlanması, çift tabakalı lipid katman oluşumu ve membran proteinlerinin çift katmanlara katılması gibi biyolojik süreçler için önemlidir. Bu etkileşim kimya alanında hidrofilik ve hidrofobik kısımlara sahip amfifilik moleküllerden farklı yapıların oluşumu için kullanılmaktadır. Amfifil blokların sulu bir ortamda kendiliğinden birleşmesi ile oluşan misel yapısının yanında, amfifilik molekülün yapısına bağlı olarak lipozomlar, heliks ve tüpler gibi diğer nano

yapılar oluşturulabilir. Amfifilik yapıları oluşturarak kendiliğinden birleşmiş yapıların oluşumu sağlanabilir [27].

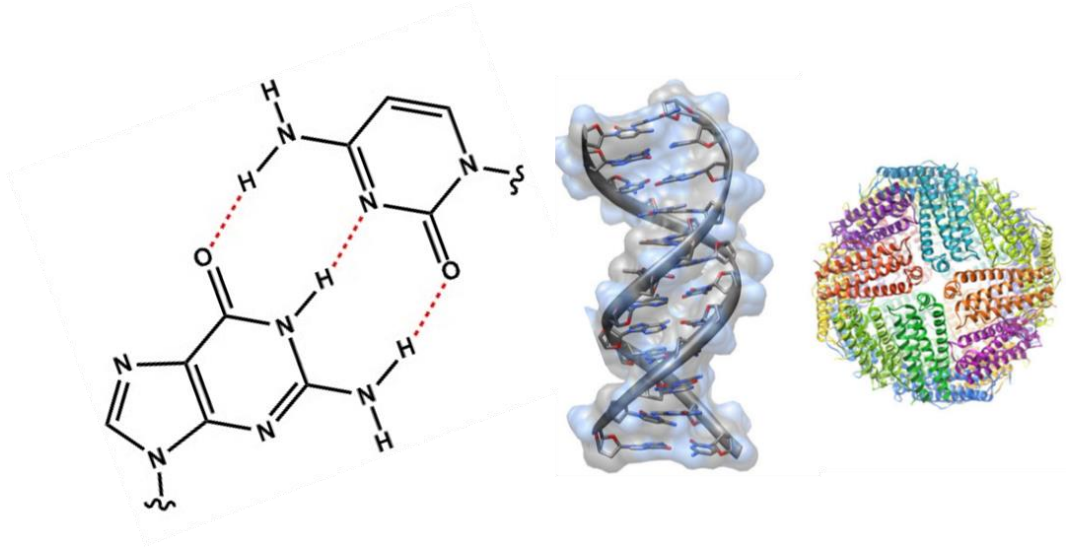
2.3.1.2 Van der Waals kuvvetleri

Moleküldeki yüksüz atomlar arasında meydana gelir ve molekül içindeki elektron dağılımının düzensiz olmasından kaynaklanır. Bu etkileşimlerin gücü, molekülün kutuplanabilirliğine bağlıdır. Van der Waals etkileşimleri, küçük organik moleküllerin moleküler boşluklara kapsüllendiği veya bir kristalin kafes içine dahil edildiği inklüzyon komplekslerin oluşumunda önemli bir rol oynar [30].

2.3.1.3 Hidrojen bağı

Hidrojen bağı N, O veya F gibi elektronegatifliği yüksek bir atoma kovalent olarak bağlanmış bir hidrojen atomu ile elektronegatif başka bir atom arasındaki çekme kuvvetinden oluşur. H bağının çekim gücü 4 kJ/mol ile 50 kJ/mol arasında değişmektedir [34]. Tek bir H köprüsünün bağlanma enerjisi düşük olmasına rağmen bunların birkaçının kombinasyonu bir bağ enerjisi birikimine yol açar. Bu nedenle çoklu H'e bağlı yapılar genellikle yüksek bir stabilite gösterir [29].

H bağları doğada meydana gelen en önemli moleküler etkileşimlerden biridir. Birçok biyolojik süreçte anahtar rol oynarlar ve organik bileşiklerin fiziksel ve kimyasal özellikleri üzerinde etkiye sahiptirler [39]. Örneğin, DNA zincirinin baz çiftleri arasındaki H bağı ile iki zincirin kuvvetli bir şekilde bağlanması sağlanarak sarmal yapı oluşur. DNA yapısının stabil olmasını sağlayan H bağı replikasyon aşamasında geri dönüşümlü olarak kopar ve bu durum hücre döngüsü için kilit rol oynar. H bağları ayrıca proteinlerin aktivitesinin belirlerlenmesinde ve ikincil yapılarının bütünlüğünün korunmasında oldukça önemlidir (Şekil 2.6). Protein gibi makromoleküllerin belirli bir şekle katlanmasını sağlayarak biyokimyasal işlevlerinin ortaya çıkmasına katkıda bulunur [34].



Şekil 2.6 : DNA ve protein moleküllerinde gözlenen H bağının şematik gösterimi [40].

H bağı, ideal özellikleri sayesinde supramoleküler polimerlerin üretiminde yaygın olarak kullanılan etkileşim türlerinden biridir. Ayrıca H bağının sayısının kontrol edilmesi ve tersinir yapısı termo, foto, kemo gibi uyarlanabilir özelliklere sahip supramoleküler yapılardaki çeşitliliği sağlar. Kendiğinden birleşmeyle oluşan nanopartiküllerde hidrojen bağlarının varlığı stabilizasyonu sağlamaktadır. H bağı etkileşimleri ile kopolimerlerin kendiliğinden birleşmesi yönlendirilerek ilaç taşıyıcılar olarak büyük potansiyele sahip misel çekirdekleri stabilize edilebilir. PEG ve üre ile fonksiyonlandırılmış polikarbonatlardan oluşan blok kopolimerler ile H bağıyla güçlendirilmiş kararlı miseller oluşturulmuştur [41].

2.3.1.4 $\pi - \pi$ etkileşimleri

Kovalent olmayan $\pi - \pi$ etkileşimleri özellikle π bağlarını içeren aromatik grupları kapsayan etkileşimleri ifade eder. Geometrisine bağlı olarak iki aromatik tür arasındaki $\pi - \pi$ etkileşimleri genel olarak üç kategoriye ayrılabilir: T-şekli, paralel yerleşmiş ve sandviç geometri. Küçük, ikame edilmemiş aromatik bileşikler, T-şekli geometriyi tercih ederken, yer değiştirmiş ve büyük çoklu aromatik bileşikler, paralel yerleşmiş geometriyi tercih eder. Sandviç paralel istiflenmiş geometri oldukça nadir görülür [37, 42]. DNA'nın çift sarmal yapısını stabilize eden dikey baz-baz etkileşimleri, ilaçların DNA ile iç içe geçmesi, aromatik moleküllerin kristal şeklinde paketlenmesi, birçok konak-konuk sistemde poliaromatik makro halka kompleksi gibi çeşitli oluşumları kontrol ederler. Kovalent olmayan $\pi - \pi$ etkileşimleri taşıyıcı

sistemlere ilaç yüklenmesi ve yeni nano ölçekli taşıyıcı sistemlerin kendiliğinden birleşmesi için kullanılabilir [43].

2.3.2 Konak-konuk kompleksi

Supramoleküler kimyanın alanlarından biri olan konak-konuk kimyası, kovalent olmayan etkileşimler yoluyla iki veya daha fazla molekül arasında benzersiz komplekslerin oluşumunu araştırır. Moleküler tanıma ile oluşturulan konak-konuk yapısı, bir reseptör molekülü (konak) ve bir ligand molekülü (konuk) arasındaki kovalent olmayan etkileşimlerle oluşur. Konak molekülünün bağlanma noktaları içeriye doğru yönelmişken konuk molekülünün ise bağlanma noktaları dışarıya doğru yönelmiştir. Bu özellik konak ve konuk moleküle karar verilmesinde oldukça önemlidir [44-46]. Nispeten daha büyük olan konak molekülü genellikle konuk molekülün hapsedilebildiği hidrofobik veya hidrofilik bir boşluğa sahiptir [47]. Konak-konuk molekülleri arasında kompleks oluşturmak için taç eterler, siklodekstrinler, kaliksarenler ve pillararenler gibi çok çeşitli reseptörler konak molekülleri olarak kullanılmaktadır. Organik bileşikler, iyonlar, metal iyonları ve hatta nanopartiküller ve biyomakromoleküller ise konuk molekülleri olarak kullanılabilir. Konuk molekülleri Van der Waals etkileşimleri, hidrojen bağı veya π - π etkileşimleri gibi kovalent olmayan etkileşimler yoluyla konak molekülünün çekirdeğine bağlanır. Konuk molekülü için bağlanmanın gerçekleştiği bölgenin uygun boyut, geometri ve belirli bir kimyasal yapıya sahip olması gerekmektedir. Böylece konak ve konuk moleküllerinin birbirleriyle spesifik ve güçlü bir şekilde etkileşime girmesi sağlanır. Ayrıca konak moleküllerinin fonksiyonel gruplarla modifiye edilmesiyle belirli bir konuk molekülü için afinitesi veya seçiciliği artırılabilir [7, 34, 47].

Metal-organik yapılar veya küçük moleküllü zeolitler veya boşluk içeren sentetik siklik bileşikler gibi çeşitli ağ mimarisiyle birçok farklı "konak-konuk" etkileşimi türü vardır. "Konak-konuk" kimyasının en eski ve en yaygın örnekleri, substratın enzimin aktif bölgesine tam özgüllükle bağlandığı enzim-substrat etkileşimleridir. 1894'te Emil Fischer, aktif bölge ve substrat için "Kilit ve Anahtar" ilkesini önermiştir. Anahtar-kilit prensibinde "kilit" konak molekülünü ve "anahtar" konuk molekülünü temsil etmektedir [46, 48].

Konak-konuk etkileşimleri fonksiyonel supramoleküler komplekslerin oluşturulmasında oldukça etkilidir. Supramoleküler malzemelerdeki moleküler

tanımlara dayalı konak-konuk etkileşimleri malzeme bilimi ve teknolojisinin ilerlemesinde önemli bir yere sahiptir. Bazı konak-konuk etkileşimlerinin tersine çevrilebilirliğinden yararlanılarak pH, sıcaklık, ışık ve oksidasyon gibi çevresel faktörlerde kontrollü değişiklikler sağlanabilir [49]. Böylelikle konak-konuk molekülleri arasında inklüzyon kompleksi oluşumuna dayalı ilaç taşıyıcı sistemler ilacın hapsedilmesi ve kontrollü ilaç salımı için oldukça uygundur. Siklodekstrin gibi konak molekülleri ile adamanten ve poliaminler gibi konuk moleküller arasındaki konak-konuk kompleksi farklı ilaç taşıyıcı sistemlerin tasarımı için kullanılmıştır [35, 50-52].

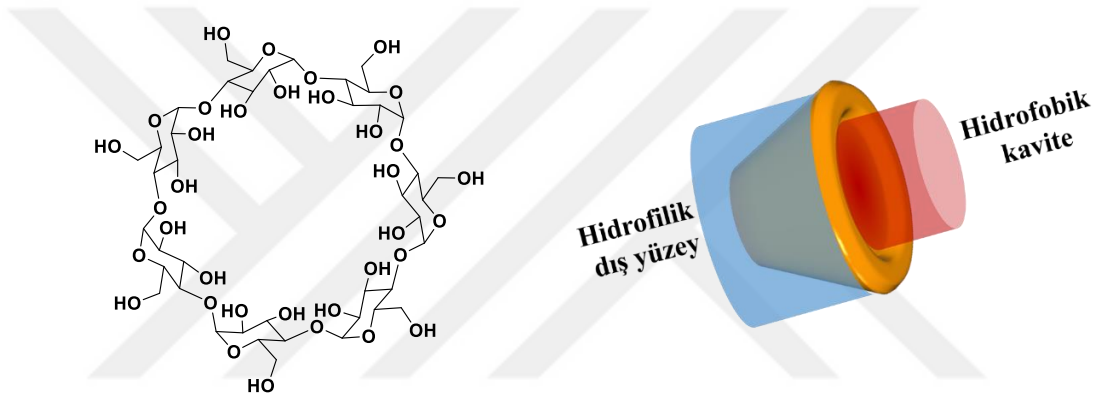
2.4 Siklodekstrin (CD) Yapısı ve Özellikleri

Siklodekstrinlerin doğal ürünlerden elde edilebildiği 1891'de Villiers tarafından keşfedilmiş ve yapıları ilk olarak 1903'te F. Schardinger tarafından bildirilmiştir. CD'ler, α -1,4-glukozidik bağlarla bağlanan D-glikoz ünitelerinden oluşan siklik oligosakkaritlerdir. Glikozil transferaz enziminin nişastayı enzimatik parçalanması ile biyoteknolojik olarak elde edilmektedir. α , β ve γ -CD'ler en yaygın makrosiklik oligosakkaritlerdir ve sırasıyla altı, yedi ve sekiz D-glikopiranoz birimlerinden oluşur [45]. Daha fazla D-glikoz biriminden oluşan CD'ler de mevcuttur ancak bunlar pratik uygulamaların geliştirilmesi için çok pahalıdır. 6'dan daha az glukopiranoz ünitesine sahip CD'ler ise sterik engellerden dolayı oluşturulamaz [48, 53].

Glikopiranoz birimlerini bağlayan bağlar etrafında serbest dönüş olmamasından dolayı CD tam olarak silindirik bir molekül olmayıp toroidal veya koni şeklindedir. CD'nin glikoz ünitelerinin hidroksil grupları koninin dışına doğru yönelmiş şekildedir. Bu hidroksil gruplarının birincil grupları koninin dar tarafında bulunurken ikincil hidroksil grupları ise daha geniş kenarda yer alır. Bu durum CD'nin dış yüzeyine hidrofilik özellik kazandırmıştır. Hidrojen atomları ve glikosidik oksijen köprüleri ise boşluğun iç kısmına doğru yönelmiş halde oldukları için CD'nin iç boşluğu lipofilik bir karakterdedir. Hidrofilik bir dış yüzey ve hidrofobik karaktere sahip bir iç boşluk sunan CD moleküllerinin özel halkasal yapısı bir tarafta sulu ortamda çözünürlük sağlarken, diğer taraftan ise uygun boyutlarda hidrofobik moleküller ile inklüzyon kompleksi oluşturmaktadır [48, 54, 55].

β -CD mükemmel kavite boyutu, ilaç ile etkili kompleks oluşturması ve yüklenmesi, kolay ulaşılabilme ve nispeten düşük maliyet yönüyle oldukça idealdir (Şekil 2.7) [55].

Doğal CD'ler ve kompleksleri hidrofilik olmasına rağmen sulu çözünürlüklerinin, özellikle β -CD durumunda sınırlı olduğu bildirilmektedir. Bunun nedeni, β -CD moleküllerinin kristal hallerinde nispeten güçlü bir şekilde bağlanmasıdır. pH, sıcaklık ve reaktifler gibi farklı reaksiyon koşulları CD molekülünün birincil ve ikincil hidroksillerinin reaktivitesini etkiler. Bu hidroksil gruplarının çok sayıda süstituent grupla modifiye edilmesiyle çeşitli hidrofilik, hidrofobik ve iyonik CD türevleri geliştirilmiş ve başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Çözünürlük, inklüzyon kompleks kapasitesi, kontrollü ilaç taşıma kapasitesi ve toksisite ile ilgili olarak doğal CD'lerin farmasötik özelliklerini daha da geliştirmek için yüksek oranda çözünebilir, amfifilik veya hidrofobik türevler dahil olmak üzere kimyasal olarak modifiye edilmiş CD'ler sentezlenmiştir [56-58].



Şekil 2.7 : β -CD'nin kimyasal ve şematik gösterimi.

2.4.1 Amfifilik CD'ler

Amfifilik CD'ler, glikopiranoz birimlerinin birincil/ikincil yüzüne farklı uzunluktaki ester veya amid grupları ile bağlanmış alifatik (hidrofobik) zincirlerinin eklenmesiyle elde edilir. Amfifilik CD'ler, farmasötik uygulamalarını sınırlayan doğal CD'lerin birçok problemini çözmek için sentezlenmektedir. Amfifilik CD'lerin sentezlenmesinin ana nedenleri aşağıdaki şekilde sıralanabilir.

Doğal CD'lerin [59]:

- Biyolojik membranlarla etkileşimlerini arttırmak,
- Hidrofobik ilaçlarla etkileşiminin iyileştirilmesi,
- İlaç çözünürlüğünü ve stabilitesini arttırmak,
- Toksisitesini azaltmak,

- Sulu çözeltilerde kendiliğinden birleşme kapasitesini sağlamak.

Amfifilik CD'lerin en büyük avantajı, yüzey aktif maddeler olmadan farklı nano boyutlu taşıyıcılar oluşturmak için kendiliğinden birleşme özellikleri göstermeleridir. Bu üstünlük onlara amfifilik özellik verir ve nanometre aralığında supramoleküler agregatların oluşmasını sağlar. Amfifilik CD'lerin kimyasal yapısına göre katı lipid nanopartiküller, iki tabakalı veziküller, lipozomlar ve nanopartiküller gibi farklı taşıyıcı sistemler elde edilebilir. CD'lere konjuge edilmiş gruplara göre ortaya çıkan türevler nötr, katyonik ve anyonik amfifilik CD'ler olarak sınıflandırılabilir [56, 59].

İyonik olmayan amfifilik CD'ler, CD ana glukopiranoz biriminin birincil veya ikincil yüzüne farklı uzunluktaki alifatik zincirlerin eklenmesiyle elde edilir. CD amfifillerine fonksiyonluk sağlamak için çeşitli duyarlı veya hedefleme birimleri eklenmiştir. Galaktozil ve mannosil kalıntıları gibi fonksiyonel ligandlar tanıma yeteneği ve hücre hedefleme özelliği sağlamak için oligo(etilen glikol) zincirlerine konjuge edilebilir [47, 60].

Katyonik amfifilik CD'ler amino gruplarının, oligo(etilen oksit) hidroksil gruplarının bulunduğu CD'lere eklenmesiyle elde edilir. Ayrıca siklodekstrinlerin birincil yüzündeki amid gruplarının pozisyon 2 ve 3'te alkil zincirleri ile değiştirilmesiyle de sentezlenebilirler. Katyonik amfifilik CD'lerin yapısal özellikleri tiyoalkil zincirleri ile hidrofilik etilen glikol oligomerleri arasındaki dengeden türetilmiştir. Etilen glikol zincirleri, katyonik amfifilik siklodekstrinlerin nanoagregatlarının stabilitesini arttırmıştır. İlaçların yanı sıra özellikle gen taşınımında son yıllarda polikasyonik siklodekstrinler dikkat çekmektedir. Hem kendiliğinden birleşme hem de yüzey yüklerinden dolayı nükleik asitlerle etkileşime girebilme özellikleri sayesinde polikasyonik CD'erin gen tedavisinde kullanılması oldukça elverişlidir [56, 59, 60].

Anyonik amfifilik CD'ler birincil/ikincil yüzlerindeki yapılarına anyonik özellik kazandıran bir sülfat veya karboksil grubu eklenerek sentezlenebilir. Karboksil içeren amfifilik CD'ler, alkil grupların 6 pozisyonunda ve karboksimetil gruplarının pozisyon 2 ve 3'e eklenmesiyle hazırlanabilir. Sülfat içeren amfifilik CD'ler, 2 ve 3 pozisyonlarında esterlenmiş CD'lerin 6-hidroksillerinin sülfatlanması yoluyla sentezlenebilir. Bu türevler sulu ortamda çok moleküllü agregatlar oluşturabilir [56].

2.4.2 Siklodekstrinlerin konak-konuk kompleks oluşumda kullanımı

Fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı CD'lere duyulan ilgi bu bileşiklerin inklüzyon kompleksi oluşturma yeteneklerinden kaynaklanmaktadır [61]. Hidrofobik boşluğu sayesinde CD'ler uygun geometri ve fizikokimyasal özelliklere sahip çeşitli konuk moleküller ile inklüzyon kompleksleri oluştururlar. Konuk moleküller CD'lerin iç hidrofobik boşluğuna kısmen ya da tamamen yerleşirken, CD'lerin hidrofilik dış yüzeyi sulu ortama maruz kalır. Bu kendiliğinden gerçekteşen kompleks geometrik uyumluluk, hidrojen bağı, π - π etkileşimleri, hidrofobik ve Van der Waals etkileşimleri gibi çeşitli kovalent olmayan etkileşimler tarafından yönlendirilir [62].

Genel olarak CD boşluğu ile konuk bileşen arasındaki Van der Waals kuvvetleri kapsüllemeyi stabilize eder. Bununla birlikte konuk moleküle bağlı olarak hidrojen bağları ve dipol etkileşimleri gibi diğer supramoleküler etkileşimler de kompleks oluşumunda gözlenir. CD ile konuk molekül arasında oluşan kovalent olmayan etkileşimler sistemin tersine çevrilebilir olmasını sağlamaktadır [63].

CD boşluklarına çok çeşitli küçük moleküller, ilaçlar, iyonlar, proteinler ve hatta polimerler kapsüllenebilir [64]. Olağanüstü inklüzyon kompleks oluşturma özellikleri, konuk molekülün fiziksel, kimyasal, biyolojik özelliklerini değiştirebilen veya geliştirebilen bir "konak-konuk" ilişkisi sağlar [63]. Bu inklüzyon kompleksi birden fazla siklodekstrin molekülü ile bir veya daha fazla konuk molekülü arasında oluşabilir. En yaygın olanı 1:1 oranında inklüzyon kompleks oluşumudur. Bununla birlikte bazen 2:1, 1:2, 2:2 gibi daha karmaşık veya daha kararlı ve daha yüksek bir kompleks oluşumu gerçekteşebilir [48].

Boşluğa nüfuz edebilecek "konuk" moleküllerin belirlemede kimyasal ve geometrik faktörler kritik öneme sahiptir. Konuk molekülün boyutu, konak-konuk etkileşimleri için çok önemlidir. Çünkü çok büyük olan konuklar, sterik engel nedeniyle kapsüllenemezken, çok küçük moleküller CD boşluğundan kolayca geçer ve zayıf bağ oluşur veya oluşmaz. Inklüzyon kompleksin kararlılığı aynı zamanda "konuk" molekülün polaritesine de bağlıdır. Sudan daha az polar olan konuk molekülleri hidrofobik CD boşluğu ile kararlı inklüzyon kompleksleri oluşturabilir [27, 61].

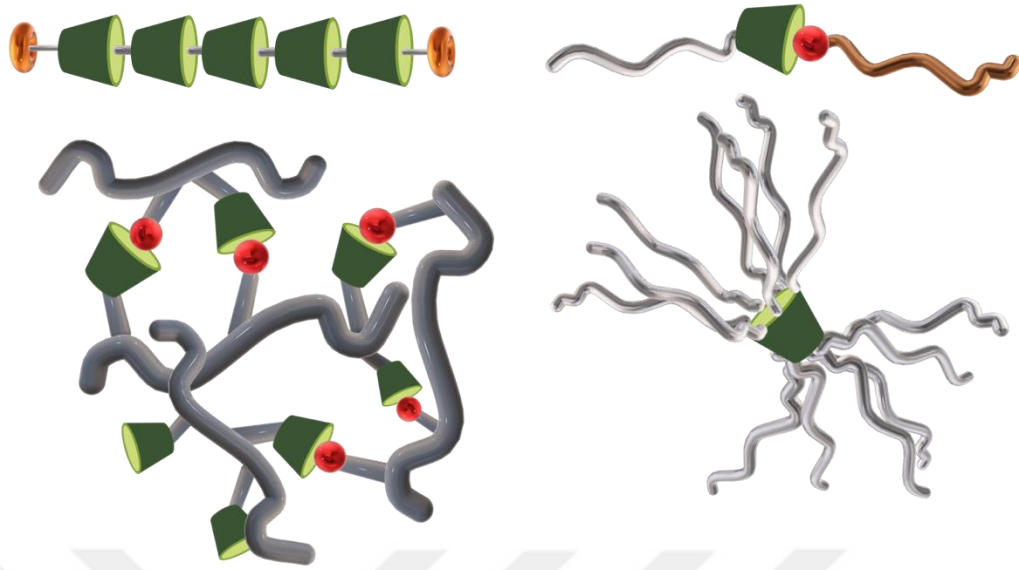
CD'lerin düşük toksisiteleri, yüksek biyoyumluluğu, kolay erişilebilirliği ve inklüzyon kompleksleri oluşturma kabiliyeti sayesinde farmasötik alanda yaygın olarak kullanılmaktadır [65]. İlgili uygulamalar arasında ilaç çözünürlüğünü ve

stabilitesini artırmak, ilaç emilimini artırmak, kokuları ve tatları maskelemek, ilaç salımını kontrol etmek ve biyolojik bariyerler boyunca ilaç geçirgenliğini iyileştirmek bulunmaktadır [58]. Çok sayıda ilacın özellikle kanser ilaçlarının suda çözünürlüğü zayıftır. Bu nedenle CD-ilacın komplekslerinin oluşturulması, antikanser ilacın gerekli farmakolojik etkili dozun ve yan etkilerin azaltılmasına imkan vermektedir [66].

İnklüzyon kompleksi özelliği sayesinde CD'ler, supramoleküler yapıların tasarımını ve uygulamalarını geliştirebilir ve genişletebilir. Son zamanlarda CD'lerin küçük moleküllerin yanı sıra polietilerler, poliaminler, poliesterler, konjuge polimerler ve poliolefinler gibi farklı polimerlerle inklüzyon kompleksleri oluşturmalarına yönelik çalışmalar yapılmıştır [67]. Bu çalışmalardan ilki zincir üzerinde çoklu CD halkalarından oluşan inklüzyon kompleksleri kullanılarak CD bazlı polirotaksanların sentezine dayanmaktadır (Şekil 2.8). Daha sonrasında CD tabanlı kendiliğinden birleşmiş supramoleküler polimer mimarileri tasarlamak ve oluşturmak için çalışmalar hız kazanmıştır [41, 63].

CD'lerin supramoleküler alana dahil edilmesiyle birlikte CD'ler ile Ad, Fc, Azo ve Bzl türevleri arasındaki konak-konuk etkileşimine dayalı olarak supramoleküler nanopartiküller, miseller, veziküller, hidrojeller gibi çeşitli yapıların oluşturulması sağlanmıştır [58]. CD'nin bu spesifik moleküller ile inklüzyon kompleksleri oluşturması özelliğinden yararlanılarak amfifilik kopolimerlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. CD'lerin sahip oldukları hidroksil grubuları sayesinde çok kollu yıldız polimerlerin tasarımı için ideal bir alan sunar. Son zamanlarda çekirdek olarak β -siklodekstrin temelli yıldız benzeri blok kopolimerler, misel sentezi için kullanılmıştır (Şekil 2.8). Böylelikle çekirdek-kabuk nanopartiküllerin elde edilmesiyle hidrofobik çekirdekli kısım hidrofobik ilaçların taşınmasını ve hidrofilik kabuk kısım ise ilacın korunmasını sağlar [67-71].

CD'nin konuk molekölü kompleks oluşturması temelde kovalent olmayan etkileşimler ve kendiliğinden birleşme yoluyla gerçekleştiği için akıllı ilaç taşıyıcılarının sentezi sırasında çoklu sentez adımlarını ve karmaşık saflaştırma sürecini önleyebilir. Dahası CD'ler ve konuk arasındaki tersine çevrilebilir etkileşimler, ilaç taşıyıcı sistemler için uyarılara yanıt verme özelliği kazandırır ve böylece hedeflenen hassas kontrollü salım gerçekleştirilebilir [67, 68, 70, 71].



Şekil 2.8 : CD konuk konak kompleksine dayalı polimer yapılarının şematik gösterimi.

2.4.3 Siklodekstrin-adamanten kompleksi

β -CD hidrofobik boşluğu ile adamanten (AD) arasındaki kovalent olmayan etkileşim, supramoleküler konak-konuk sisteminin en yaygın örneğidir [72]. AD ($C_{10}H_6$) oldukça simetrik bir kafes şeklinde doymuş hidrokarbon ve yüksek sertlikte bir halka yapısıdır. AD grubu, β -CD'nin kavite çapına mükemmel şekilde uyan 7 Å çapında küresel bir gruptur [72, 73]. AD türevleri β -CD ile 1:1 oranında bir araya gelip oda sıcaklığında K_a 10^4 – 10^5 M^{-1} birleşme sabiti ile çok güçlü inklüzyon kompleksleri oluştururlar. AD ve β -CD arasındaki bu güçlü etkileşim ve kolay konak-konuk kompleks oluşumu hidrojeller, afinite biyosensörleri, CD polimer bazlı partiküller veya supramoleküler polimerler gibi hem supramoleküler kimyada hem de biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır [74, 75].

2.5 İlaç Taşıyıcı Sistemler

Geleneksel yöntemlerle kullanılan ilaç tedavisi sınırlı etkinlik, zayıf biyolojik dağılım, yüksek dozda ilaç kullanımı, yan etkiler ve hassasiyet eksikliği gibi başlıca dezavantajlara sahiptir. Bu yüzden bu dezavantajların en aza indirilip daha etkili bir tedavi için çalışmalar ilaç taşıyıcı sistemler üzerine kaymıştır. İlacın etki alanına

taşımasıyla bu sorunların üstesinden gelmek için çeşitli stratejiler geliştirilmiş ve kullanılmıştır [76, 77].

İlaç taşıyıcı sistemler vücuda terapötik bir maddenin girmesini sağlayan ve vücuttaki ilacın oranını, hızını, zamanını ve salım bölgesini kontrol ederek etkinliğini ve güvenliğini artırır. Bu bağlamda ilaç salımının zaman ve bölgesel kontrolünün sağlanması için kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler mühendislik teknolojileri ve polimer biliminin katkılarıyla multidisipliner bir bilim olarak gelişmiştir. İdeal bir ilaç taşıyıcı sistem inert, biyouyumlu, mekanik olarak güçlü, yüksek ilaç yüklemesi sağlayabilen, kolay uygulanma, üretilme ve sterilize edilme özelliklerine sahip olmalıdır. Aynı zamanda ilaç salımını istenilen bölge için hedefleyebilmeli ve kontrol edebilmelidir [78, 79].

İlaç taşıyıcı sistemlerin sahip olduğu başlıca avantajları [80]:

- Terapötik dozun istenen salım hızında kontrollü uygulaması,
- İlaç konsantrasyonunun uzun süreli tedavi süresince uygun aralıkta tutulması,
- Etkinlik-doz ilişkisinin en üst düzeye çıkarılması,
- Daha az aktif madde kullanımı,
- Yan etkilerin azaltılması,
- Aktif maddenin biyolojik sıvılarda nihai bozulmaya karşı korunması,
- Sık doz alımı ihtiyacının en aza indirilmesidir.

İlaç taşıyıcı sistemlerde en güvenilir yaklaşım ilaç molekülleri için tasarlanmış bir taşıyıcı ile ilacı belirli bir etki bölgesine veya belirli bir hücreye hedeflemektir. Yıllar içinde ilaç taşıyıcı ve hedefleme uygulamaları için farklı ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiş ve test edilmiştir. İlaç taşıyıcı sistemler için bakteriler, virüsler, kırmızı kan hücreleri, makrofajlar, kök hücreleri, polimerik nano partiküller, lipozomlar, miseller, dendrimerler gibi hem doğal hem sentetik yapılar kullanılmaktadır. Nanoteknolojideki son gelişmeler ile nanoformülasyonlar, ilaç taşıyıcıları olarak büyük bir potansiyel kazanmıştır ve polimerlerin kolay ayarlanabilen ve şekillendirilme özelliklerinden dolayı sıkça tercih edilir [78, 81].

2.5.1 Polimerik miseller

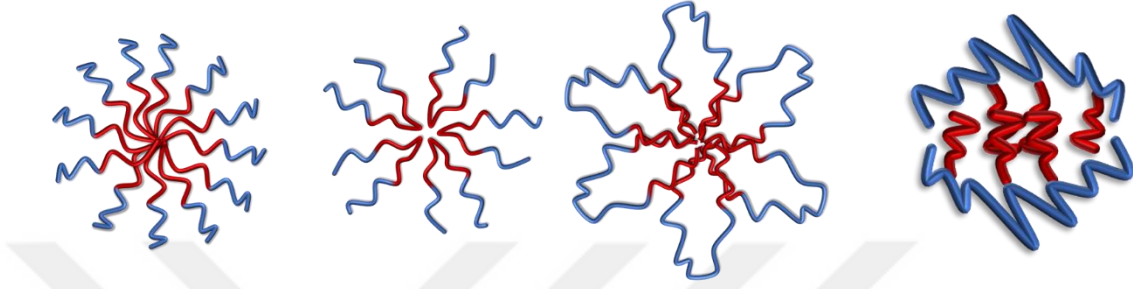
Polimerik miseller su içerisinde amfifilik blok kopolimerlerin kendiliğinden birleşmesiyle oluşan hidrofobik bir çekirdeğe ve hidrofilik bir kabuk yapısına sahip nano boyutlu (10–200 nm) küresel, supramoleküler kolloidal yapılardır. Polimerik miseller hidrofobik ilaçlar, DNA, siRNA, proteinler, peptidler ve ışığa duyarlı ajanlar dahil olmak üzere çeşitli terapötiklerin taşınmasında kullanılmaktadır [76, 82, 83]. İlaç taşıyıcıları arasında polimerik miseller [41]:

- Çok çeşitli kopolimer yapıları,
- Çeşitli yüzey fonksiyonel grupları ve kolay modifikasyona,
- Yeterli ilaç yükleme içeriği ve etkinliği,
- Dolaşım sisteminde uzun dolaşım süresi ve yarılanma ömrü,
- Lezyon bölgelerinde yüksek birikim,
- Kontrollü ilaç salımı için ayarlanabilir bozunma süresi gibi çeşitli avantajlara sahiptir.

Sulu bir çözelti içinde bir amfifilik kopolimerin hidrofilik ve hidrofobik bloklarının çözünürlüğü arasındaki farklar, çekirdek-kabuk mimarisine sahip farklı ve benzersiz misellerin oluşumunu sağlar. Polimerik misellerin hidrofobik çekirdek kısmı hidrofobik ilaçların kapsüllenmesi, stabilite ve ilaç salım özelliklerinden sorumludur. Hidrofilik zincirler oluşturdukları kabuk yapısı sayesinde hidrofobik çekirdeğin suyla doğrudan temasını önler. Çoğu zaman hidrofilik kabuk kısmını oluşturan PEG gibi polimerler uzun süreli kanda dolaşımı ve bağışıklık sisteminden kaçmaya yardımcı olur. Hidrofilik kabuk kısım istenen özellikleri elde etmek için uygun şekilde modifiye edilip tasarlanabilir. Bu nedenle ilaç taşıyıcı ve hedeflemede polimerik misellerin rolü umut vericidir [84-86].

Misellerin oluşumu, polimerlerin konsantrasyonu kritik misel konsantrasyonuna (KMK) ulaştığında gerçekleşir. Daha düşük konsantrasyonlarda polimerler tek zincirler halindedir. Ancak konsantrasyonların KMK'ya yükselmesiyle polimerler, hidrofobik bileşenin sulu kısımdan uzakta olacak şekilde birleşmeye başlar. KMK'nın üzerinde kopolimerler, iç çekirdeğin hidrofobik ve dış kabuğun hidrofilik kısım olduğu kararlı miseller oluşturmak için kendiliğinden birleşmeye devam eder. En düşük serbest enerji konfigürasyonuna ulaşıldığında ise misel oluşumu tamamlanır [86, 87].

İlaç taşıyıcı olarak kullanılan polimerik misellerin çoğu amfifilik diblok (hidrofilik-hidrofobik) polimerler, triblok (hidrofilik-hidrofobik-hidrofilik) polimerler ve aş (hidrofilik-hidrofobik) kopolimerlerden oluşur (Şekil 2.9). Genellikle amfifilik blok kopolimerler kullanılırken uzun süreli ilaç salımı, artırılmış kan dolaşımı süresi ve hedeflenebilirlik sağlamak için triblok kopolimerler ve aş kopolimerleri tercih edilir [88].



Şekil 2.9 : Amfifilik blokların düzenine göre oluşan çeşitli misel yapıları.

Amfifilik kopolimer mimarisine ve çözelti parametrelerine (çözücü tipi, polimer konsantrasyonu, pH, iyonik kuvvet) bağlı olarak farklı misel yapıları elde edilebilir. Yıldız şekilli, çiçek benzeri, küresel supramoleküler düzenekler, solucan şekilleri, veziküller ve toroidler yaygın olarak bildirilen bazı misel mimarileridir. Bununla birlikte küresel polimerik miseller en sık tercih edilen ve çalışılan sistemlerdir [84].

2.5.2 Supraamfifilik kopolimerler

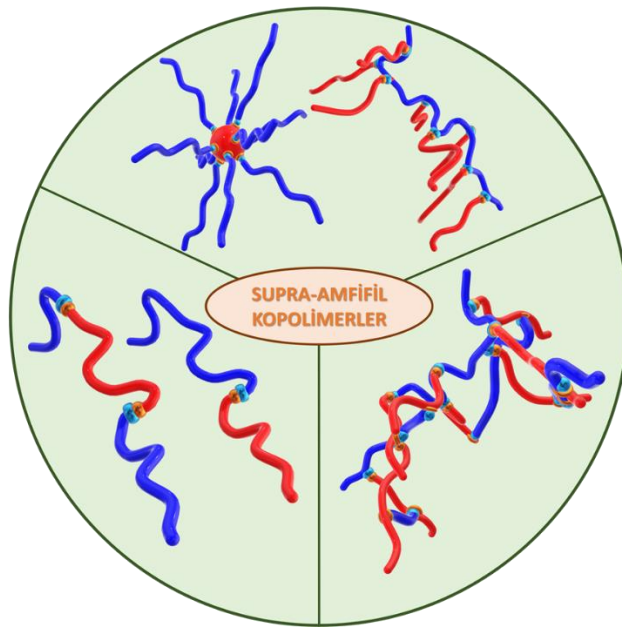
Amfifilik oluşumlar miseller, veziküller, nanotüpler ve nanolifler dahil olmak üzere çok çeşitli yapılarda kendiliğinden birleşme özelliğine sahip sentetik veya doğal yapılardır. Amfifillerin kendiliğinden birleşme süreçleri, lipidlerin ve proteinlerin bir araya getirilmesi gibi biyolojik sistemleri taklit etmek için yaygın olarak kullanılır ve malzeme bilimi, ilaç ve gen taşınımı gibi kapsamlı uygulamalarda dikkat çekmektedir. Nanobilimdeki son gelişmeler, amfifil birleşiminin basit yaklaşımları ile daha karmaşık nanoyapıların geliştirilmesi için kendiliğinden birleşmiş supramoleküler yapılara dikkat çekmektedir [89, 90].

Geleneksel olarak amfifilik yapılar kovalent bağ ile bağlanan hem hidrofilik hem de hidrofobik kısımlar içeren molekülleri ifade eder. Hidrofilik ve hidrofobik kısımlar arasındaki farklı bağlantılar açısından birçok amfifil türü vardır. Örneğin bir hidrofilik

baş grubu tekli, çiftli veya üçlü hidrofobik alkil zincirlerine kovalent olarak bağlanabilir. Geleneksel amfifillere ek olarak ortaya çıkan yeni bir araştırma alanı kovalent olmayan etkileşimler ve dinamik kovalent bağlar temelinde oluşturulan supraamfifillerdir [90].

Supraamfifiller elektrostatik etkileşim, $\pi - \pi$ etkileşimleri, hidrojen bağı ve konak-konuk etkileşimi gibi kovalent olmayan etkileşimler ile oluşturulan amfifilleri ifade eder. Belirli koşullar altında kovalent olmayan etkileşimlere benzer olan imin ve disülfür bağları gibi bazı dinamik ve tersinir kovalent bağlar da supraamfifillerin oluşumunu sağlamak için kullanılmaktadır. Supraamfifillerin yapı taşları çeşitlidir ve sentetik moleküllerden doğal olanlara, küçük moleküllerden polimerik bileşenlere kadar değişebilir [91].

Kovalent olmayan etkileşimlerin veya dinamik kovalent bağların bağlanma bölgelerine dayalı olarak polimerik supraamfifiller ile farklı mimariye sahip yapılar gerçekleştirilmiştir. Polimerik supraamfifiller için doğrusal, dallı ve çapraz bağlantılı mimariler geliştirilmiştir (Şekil 2.10). Geleneksel polimerik amfifillere kıyasla polimerik supraamfifiller çeşitli mimarilerde oluşturulabilir, istenilen fonksiyonel gruplara ve ayarlanabilir fizikokimyasal özelliklere sahip olabilir [89].



Şekil 2.10 : Doğrusal, dallı ve çapraz bağlı supraamfifilik yapılar.

Kovalent olmayan etkileşimlerin ve dinamik kovalent bağların doğası supraamfifillere çeşitli avantajlar sağlar. Özellikle karmaşık kimyasal sentez süreci bir dereceye kadar azaltılabilir ve bazı özel topolojiler nispeten kolayca elde edilebilir. Fonksiyonel kısımlar sistemlere kolay bir şekilde dahil edilebilir ve sinyallere duyarlı hale getirilebilir. Ancak supramfifillerin dinamik özellikleri genellikle kompleks oluşumu ve bozulması arasında hızlı bir dengeye yol açar. Başka bir deyişle supraamfifillerin stabilitesi geleneksel amfifiller kadar yüksek değildir. Yapı bloklarının konsantrasyonundaki değişiklikler supraamfifillerin oluşumunun yanı sıra diğer oluşumlarını da etkileme eğilimindedir. Ancak polimerik supraamfifiller, dinamik özellikler ile stabilite arasında bir denge sağlayabilmektedir. Polimerik supraamfifiller küçük molekülü supraamfifiller ile karşılaştırıldığında, daha yavaş dinamikleri sayesinde daha yüksek stabilitede zengin yapılar oluşturabilirler. Polimerik supraamfifillerden oluşturulmuş yapılardaki moleküler değişim, çoklu kovalent olmayan etkileşimler ve polimer zincirleri arasındaki dolaşma ile yavaşlatılır. Bu nedenle supraamfifillerin seyreltmenin etkilerine karşı dayanması genel olarak polimerik yapı bloklarının kullanılmasıyla geliştirilebilir. Ayrıca uzun polimer zincirleri birleşmiş supramoleküler yapılara büyük bir yükleme kapasitesi sağlar ve bu materyallerin işlevlerini keşfetmek için önemli bir faktördür. Bu benzersiz özellikler sayesinde polimerik supraamfifiller kimya ve biyotıpta geniş uygulama alanı bulmuşlardır [89, 91].

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Malzemeler

Pentaeritritol (%98, Aldrich), ϵ -kaprolakton (ϵ -CL, %98, Alfa Aesar), poli(etilen glikol) metil eter (mPEG $M_n=5000$ ve $M_n=2000$, Aldrich), süksinik anhidrit (SA, Merck), 1-adamantilamin (AD, %97), β -siklodekstrin (β -CD, $\geq$ %97, Sigma Aldrich), p-toluensülfonil klorid (p-TsCl, Acros), 4-dimetilamino piridin (DMAP, Merck) trietilamin (TEA, Sigma-Aldrich), tin(II) 2-etilhekzanot ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$), bakır (I) bromür (CuBr, Aldrich), *N,N,N',N'',N''*-pentametildietilentriamin (PMDETA, Merck), sodyum azit (NaN_3 , Merck), hidroklorik asit (HCl, Aldrich), 4-pentinoik asit (%98, Alfa Aesar), sodyum hidroksit (NaOH, %98-100.5, Aldrich), piren (Merck), doksorubisin (DOKS, Eczacıbaşı Ozgun Kimyasal Urunler San. ve Tic. A.Ş.), aseton (Merck), metanol (Merck), dietil eter (Chem-Lab), toluen (Merck), dimetilsulfoksit (DMSO, Carlo Erba) tetrahidrofuran (THF, Merck) alındığı gibi kullanılmıştır. Diklorometan (DCM, Merck), *N,N*-dimetilformamit (DMF, %99.8, Alfa Aesar) 4Å boyutundaki moleküler sieve ile kurutulup kullanılmıştır.

3.2 Kullanılan Cihazlar

Fourier dönüşümlü infrared (FT-IR) spektrumları platin-ATR aksesuarı ile (ZnSe kristali) ALPHA Bruker spektrometresinde kaydedilmiştir. ^1H NMR ve 2 D ^1H NOESY NMR ölçümleri, 500 MHz'lik Bruker NMR cihazında CDCl_3 , DMSO- d_6 ve D_2O çözücüsü kullanılarak alınmıştır. Jel geçirgenlik kromatografisi (GPC) ölçümleri, bir pompa ve Viscotek ve 3580 refraktif indeks (RI) dedektöründen oluşan Viscotek GPCmax ve 2001 Autosampler sistemi kullanılarak yapılmıştır. Seri olarak bağlanmış üç Viscotek GPC kolonu (T3000, LT4000L ve LT5000L) (iç çap 7.8 mm, 300 mm uzunluk) ve bir Viscotek guard kolonu (CLM3008, iç çap 4.6 mm, 10 mm 29 uzunluk) kullanılmıştır. Ölçümler 35 °C'de 1.0 mL/dakika akış hızında yapılmıştır ve çözücü olarak THF kullanılmıştır. Dedektör, dar molekül ağırlığı dağılımına sahip PS standartlarıyla kalibre edilmiş ve veriler Viscotek OmniSEC 4.7.0 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. DSC ölçümleri, TA marka Discovery DSC 250

cihazında -50 °C ile 180 °C aralığında, 10 °C/dk ısıtma hızında ve azot atmosferi altında yapılmıştır. Misellerin oluşturulması sırasında enjeksiyonlar 19.23 mm çaplı şırıngalar kullanılarak Sujipuli Technology NE-1600 6 kanallı programlanabilir şırınga pompasında 1 mL/dk enjeksiyon hızıyla yapılmıştır. Misellerin ortalama partikül boyutu ve partikül boyutu dağılımları, 633 nm dalga boyunda ve 25 °C’de bir Malvern NanoZSP dinamik ışık saçılım (DLS) spektrometresi cihazı kullanılarak distile su içerisinde 173 °’lik ölçüm açısı ile belirlenmiştir. Kritik misel konsantrasyonlarının belirlenmesinde, DOKS kalibrasyon eğrisi ve DOKS yüklü misellerin ilaç salımını ölçmek için BioTek marka Synergy H1 hibrid multi-mod ELISA okuyucu cihazı kullanılmıştır. Çalışma boyunca elde edilen polimerlerin ve misellerin diyaliz işlemlerinden sonra kurutulması için -90 °C’ye düşen LaboGene marka CoolSafe 9 L liyofilizatörü kullanılmıştır.

3.3 Deneysel Kısım

3.3.1 Dört kollu yıldız poli(ε-kaprolakton) (PE-PCL₄) sentezi

Bir schlenk tüp içerisine sırasıyla pentaeritriol (0.1 g, 0.73 mmol), kuru toluen (6.5 mL), ε-CL (6.5 mL, 0.059 mmol) ve Sn (Oct)₂ (0.059 g, 0.145 mmol, toluen içerisinde hazırlanmış 0.1 g/mL stok çözelti) eklenerek vakum altında 3 kez dondur-çek-çöz işlemi tekrarlandı. Polimerizasyon 120 °C’lik yağ banyosunda 18 saatte gerçekleştirildi ve reaksiyon sonunda soğutulan tüp havaya açılarak THF ile seyreltme yapıldı. Soğuk metanolde (200 mL) çöktürülen polimer nuçe erleni vasıtasıyla gooch krozedden (por.4) süzüldü. Vakum etüvünde oda sıcaklığında kurutuldu (Dönüşüm= %93.8).

3.3.2 Alkin fonksiyonlu dört kollu poli(ε-kaprolakton) (PE-PCLPA₄) sentezi

PE-PCL₄ (2 g, 0.12 mmol) kuru DCM (16 mL) içerisinde çözünerek içerisine 4-pentinoik asit (0.095 g, 0.96 mmol) ve DMAP (0.117 mg, 0.96 mmol) eklendi ve 5 dakika karıştırıldı. Daha sonra kuru DCM (10 mL) içerisinde çözülmüş olan DCC (0.133 g, 0.643 mmol) reaksiyon karışımına damlatma hunisi yardımıyla damla damla eklendi. Azot ortamında oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon soğuk metanolde (100 mL) çöktürüldü ve oda sıcaklığında vakum etüvünde kurutuldu (Verim= % 88).

3.3.3 Mono (6-O-(p-toluensülfonil))-β-CD (TsO-β-CD) sentezi

β-CD (5 g, 4.39 mmol) balon içerisine konulup buz banyosu içerisine yerleştirildi ve üzerine 0.4 M sulu NaOH (50 mL) eklenerek çözünmesi sağlandı. Balon içerisine 0°C'de p-toluensülfonil klorür (3.49 g, 18.36 mmol) ilave edildi ve 30 dakika karıştırıldıktan sonra çözelti filtre kağıdından süzüldü. Süzüntüye HCl damlatılarak karışım nötralize edildi ve 1 saat karıştırıldı. Oluşan çökelti filtre kağıdı yardımıyla süzülerek üç kez suyla yıkandı ve 60°C'de vakum etüvünde kurutuldu (Verim= %33).

3.3.4 Mono (6-azido-6-dezoksi)-β-CD (β-CD-N₃) sentezi

Mono (6-O-(p-toluensülfonil))-β-CD (1.7 g, 1.32 mmol) bir balon içerisine konularak distile su (17 mL) içinde süspanse edildi ve 80°C'ye ısıtıldı. Daha sonra üzerine NaN₃ (7.36 g, 1.12 mol) eklendi ve reaksiyon saydamlaşana kadar (yaklaşık 6 saat) karışmaya bırakıldı. Saydamlaşma görüldükten sonra reaksiyon suğutulularak oda sıcaklığına getirildi. Soğuk aseton (100 mL) içinde çöktürüldükten sonra beyaz katı madde filtre kağıdından süzülüp aseton ile yıkandı. Elde edilen beyaz çökelti 60°C'de vakum etüvünde kurutuldu (Verim= % 89).

3.3.5 Klık reaksiyonu ile PE-PCLCD₄ sentezi

Bir schlenk tüp içerisine sırasıyla PE-PCLPA₄ (1 g, 0.06 mmol), β-CD-N₃ (0.339 g, 0.29 mmol) ve PMDETA (150 µL, 0.72 mmol), CuBr (103 mg, 0.72 mmol) ve kuru DMF (5 mL) eklendi. Vakum altında 3 kez dondur-çek-çöz işlemi yapıldıktan sonra tüp 70°C'deki yağ banyosuna yerleştirildi ve 48 saat karıştırıldı. Süre sonunda reaksiyon soğutulularak oda sıcaklığına getirildi ve içerisine DMF eklenerek vizkoz sıvı seyreltilti. Soğuk metanolde (100 mL) çöktürüldü ve nihai çözelti THF'te çözülüp nötral alüminadan geçirilerek bakırın uzaklaştırılması sağlandı. Soğuk metanolde çöktürme işlemi tekrarlandı ve santrifüj edilip elde edilen polimer oda sıcaklığında vakum etüvünde kurutuldu (Verim= % 52).

3.3.6 Karboksilik asit fonksiyonlu poli(etilen glikol) metil eter (mPEG-COOH) sentezi

Bir balon içerisinde mPEG (5 g, 1 mmol, $M_n=5000$ g/mol) ve kuru DCM (20 mL) eklenip mPEG'in çözünmesi sağlandı. Ardından DMAP (0.183 g, 1.5 mmol), TEA (209 µL, 1.5 mmol) ve SA (0.150 g, 1.5 mmol) balon içerisine ilave edildi ve azot altında 40°C'de 48 saat karışmaya bırakıldı. Süre sonunda çözelti soğuk dietil eterde

çöktürölüp süzölldü ve vakum altında kurumaya bırakıldı. Madde kuruduktan sonra DCM içerisinde çözüölerek 2. kez soğuk dietil eterde çöktürölldü ve vakum etölvinde kurutuldu (Verim= % 85). mPEG ($M_n=2000$ g/mol) için fonsiyonlandırma reaksiyonu aynı şekilde yapıldı (Verim= % 98.8).

3.3.7 Adamanten fonksiyonlu poli(etilen gliköl) metil eter (mPEG-AD) sentezi

Bir balon içerisinde mPEG₅₀₀₀-COOH (2 g, 0.4 mmöl) ve kuru DCM (16 mL) eklenip bir süre karıştırdıktan sonra 1-adamantilamin (0.09 g, 0.6 mmöl) ve DMAP (0.049 g, 0.4 mmöl) eklendi ve 5 dakika daha karıştırdı. Daha sonra kuru DCM (10 mL) içerisinde çözülmüş olan DCC (0.124 g, 0.6 mmöl) reaksiyon karışımına damlatma hunisi yardımıyla damla damla eklendi. Azot atmosferinde oda sıcaklığında 24 saat karıştırdıktan sonra reaksiyon karışımı, çözülmeyen yan ürünleri uzaklaştırmak için filtre kağıdından süzölldü. Süzölntü soğuk dietil eterde (500 mL) çöktürölldü ve vakum etölvinde kurutuldu (Verim= % 93.3). mPEG₂₀₀₀-COOH ($M_n= 2000$ g/mol) benzer şekilde sentezlendi (Verim= % 97).

3.3.8 AD-β-CD konak-konuk etkileşimiyle misellerin oluşturulması

Bir balon içerisine PE-PCLCD₄ (22 mg) ve mPEG₅₀₀₀ -AD (21.6 mg) (1:1 M konak/konuk) konularak DMSO (1.3 mL) ilave edildi ve 2.5 saat oda sıcaklığında ultrasonik banyoda sonike edildi. Ardından balon içerisine enjeksiyon pompası ile 4 mL distile su 0.2 mL/dk hızda damlatıldı. Oda sıcaklığında 1 saat karışmaya bırakıldıktan sonra diyaliz membran içerisine (MWCO=6000-8000 Da) alınıp 48 saat boyunca distilen suya karşı diyaliz yapıldı. Elde edilen misellerin partiköl boyutu DLS cihazı ile karakterize edildikten sonra liyofilizatörde kurutma işlemi gerçekleştirildi.

Bir balon içerisine PE-PCLCD₄ (22 mg) ve mPEG₂₀₀₀-AD (9 mg) (1:1 M konak/konuk) konularak DMSO (1.3 mL) ilave edildi ve 2.5 saat oda sıcaklığında ultrasonik banyoda sonike edildi. Ardından balon içerisine enjeksiyon pompası ile 4 mL distile su 0.2 mL/dk hızda damlatıldı. Oda sıcaklığında 1 saat karışmaya bırakıldıktan sonra diyaliz membran içerisine (MWCO=6000-8000 Da) alınıp 48 saat boyunca distile suya karşı diyaliz yapıldı. Elde edilen misellerin partiköl boyutu DLS cihazı ile karakterize edildikten sonra liyofilizatörde kurutma işlemi gerçekleştirildi.

3.3.9 AD- β -CD konak-konuk etkileşimiyle DOKS yüklü misellerin oluşturulması

Bir balon içerisine PE-PCLCD₄ (22 mg) ve mPEG₅₀₀₀-AD (21.6 mg) (1:1 M konak/konuk) konularak DMSO (1.3 mL) ilave edildi ve 2 saat oda sıcaklığında ultrasonik banyoda sonike edildi. Daha sonra DOKS (7 mg) eklenerek 30 dakika daha sonikasyon işlemi yapıldı. Ardından balon içerisine enjeksiyon pompası ile 4 mL distile su 0.2 mL/dk hızda damlatıldı. Oda sıcaklığında 1 saat karışmaya bırakıldıktan sonra membran içerisine (MWCO=6000-8000 Da) alınıp 48 saat boyunca distile suya karşı diyaliz yapıldı. Elde edilen misellerin partikül boyutu DLS cihazı ile karakterize edildikten sonra liyofilizatörde kurutma işlemi gerçekleştirildi.

Bir balon içerisine PE-PCLCD₄ (22 mg) ve mPEG₂₀₀₀-AD (9 mg) (1:1 M konak/konuk) konularak DMSO (1.3 mL) ilave edildi ve 2 saat oda sıcaklığında ultrasonik banyoda sonike edildi. Daha sonra DOKS (7 mg) eklenerek 30 dakika daha sonikasyon işlemi yapıldı. Ardından balon içerisine enjeksiyon pompası ile 4 mL distile su 0.2 mL/dk hızda damlatıldı. Oda sıcaklığında 1 saat karışmaya bırakıldıktan sonra membran içerisine (MWCO=6000-8000 Da) alınıp 48 saat boyunca distile suya karşı diyaliz yapıldı. Elde edilen misellerin partikül boyutu DLS cihazı ile karakterize edildikten sonra liyofilizatörde kurutma işlemi gerçekleştirildi.

3.3.10 Kritik misel konsantrasyonun (KMK) belirlenmesi

Elde edilen misellerin kritik misel konsantrasyonları (KMK) floresans boya çözündürme yöntemi kullanılarak belirlendi. Hidrofobik piren bileşiği floresans probu olarak kullanıldı. Piren (5 mg) 5 mL aseton içerisinde çözöldü ve 10'ar μ L piren çözeltisi numaralandırılan 13 adet ependorf tüpü içerisine eklendi. Asetonun uçması sağlandıktan sonra PE-PCLCD₄/mPEG₅₀₀₀-AD ve PE-PCLCD₄/mPEG₂₀₀₀-AD supraamfilik kopolimerler kullanılarak elde edilen misellerden 10 mg alınarak 10 mL distile su içerisinde çözöldü ve polimer sulu çözeltisi 1×10^{-4} ile 1 mg/mL arasındaki konsantrasyonlarda olacak şekilde piren içeren ependorflara 1'er mL eklendi. 2 dakika sonike edildikten sonra 1 gece karanlık ortamda bekletildi. 24 saat sonra 96'lık well plate kuyucuklarına 200'er μ L konulup ELISA cihazında ölçüm alındı. Çözelti 334 nm'de uyarılarak 371 nm ve 391 nm'deki intensite değerleri oranlandı (I_3/I_1). Bu intensite oranları kopolimer konsantrasyonunun logaritmasına karşı grafiğe geçirilerek en uygun iki doğrunun kesişim noktasından sulu ortamda kararlı misellerin oluşumu için gereken minimum polimer konsantrasyonuna karşılık gelen KMK belirlendi.

3.3.11 İlaç yükleme (DL) ve enkapsülasyon veriminin (EE) belirlenmesi

Misellere yüklenen DOKS miktarı ELISA cihazı ile 485 nm’de ölçülen absorbans değeri kullanılarak aşağıda verilen denklemler yoluyla hesaplandı. Öncelikle 5 mg DOKS 10 mL DMSO içerisinde çözöldü ve 7 farklı konsantrasyon olacak şekilde DMSO ile seyreltme yapıldı. Elde edilen DOKS çözeltilerinin 485 nm’deki absorbans değerleri ölçölerek bir kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. PCL-β-CD/mPEG-AD supraamfil polimerinden elde edilen DOKS yüklü misellerden 4 mg alınarak 1 mL DMSO içerisinde 1 gün bekleditildi. Daha sonra 485 nm’de ölçölün absorbans değeri kalibrasyon eğrisinden elde edilen denklemde yerine konularak mg/mL değeri hesaplandı. Bu değeri ilgili denklemlerde kullanılarak ilaç yükleme (DL) ve enkapsülasyon verimi (EE) hesaplandı.

$$\%DL = \frac{\text{misel içerisindeki ilaç kütlesi}}{\text{misel kütlesi}} \times 100 \quad (3.1)$$

$$\%EE = \frac{\text{misel içerisindeki ilaç kütlesi}}{\text{yüklenen toplam ilaç kütlesi}} \times 100 \quad (3.2)$$

$$\%TDL = \frac{\text{ilaç kütlesi}}{\text{toplam kütle}} \times 100 \quad (3.3)$$

3.3.12 İlaç salım çalışması

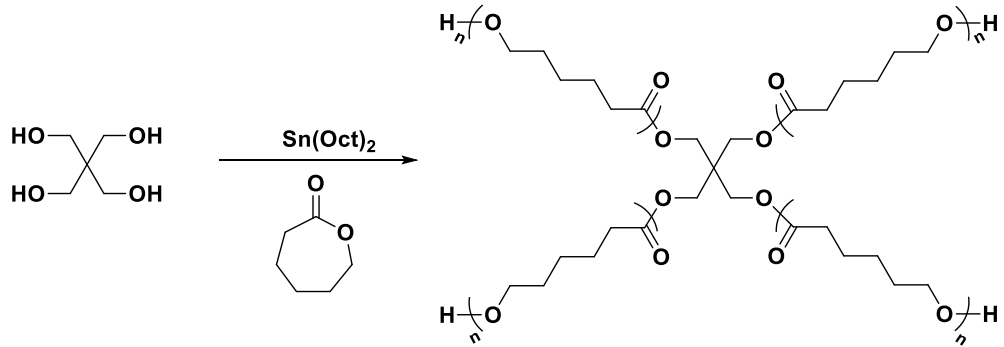
PE-PCLCD₄/mPEG₅₀₀₀-AD veya PE-PCLCD₄/mPEG₂₀₀₀-AD supraamfil polimerlerden elde edilen ilaç yüklü misellerden 10 mg alındı ve 2 mL PBS (pH= 7.4) çözeltisinde çözöldü. Daha sonra 1 mL alınarak diyaliz membran (MWCO= 3500 kDa) içerisinde yerleştirildi ve diyaliz membran Tween® 80 (%1 v/v) içeren 20 mL PBS çözeltisine konuldu. Bu solüsyon 37 °C’deki inkübatöre yerleştirildi ve 85 rpm’de karışmaya bırakıldı. Önceden belirlenmiş sürelerde (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72 ve 96 saat), inkübe edilmiş çözeltiden 2 mL alındı ve yerine 2 mL taze PBS 20 mL’lik medyuma ilave edildi. DOKS salım değerleri 96’lık well plate kullanılarak ELISA okuyucu cihazında alınan 2 mL’lik örneklerden 200’er µL kullanılarak ölçöldü. Örnekler 480 nm’de uyarılarak 590 nm’deki intensite değerleri elde edildi.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada halka açılması polimerizasyonu yöntemi ile ϵ -CL monomeri kullanılarak sentezlenen dört kollu yıldız PCL zincirine β -CD molekülünün klik reaksiyonu ile (PE-PCLCD₄) takılması, mPEG zincirine AD molekülünün takılması (mPEG-AD) ve β -CD ve AD arasındaki konak-konuk etkileşimi ile dört kollu supramoleküler amfifilik yıldız kopolimerlerin oluşturulması amaçlanmıştır. Dört kollu supramoleküler amfifilik yıldız kopolimerlerin oluşumu ile eş zamanlı olarak kendiliğinden birleşme ile misellerin oluşması ve yine eş zamanlı olarak misellere ilaç yüklenmesiyle elde edilen yapıların taşıyıcı sistem olma potansiyelleri incelenmiştir.

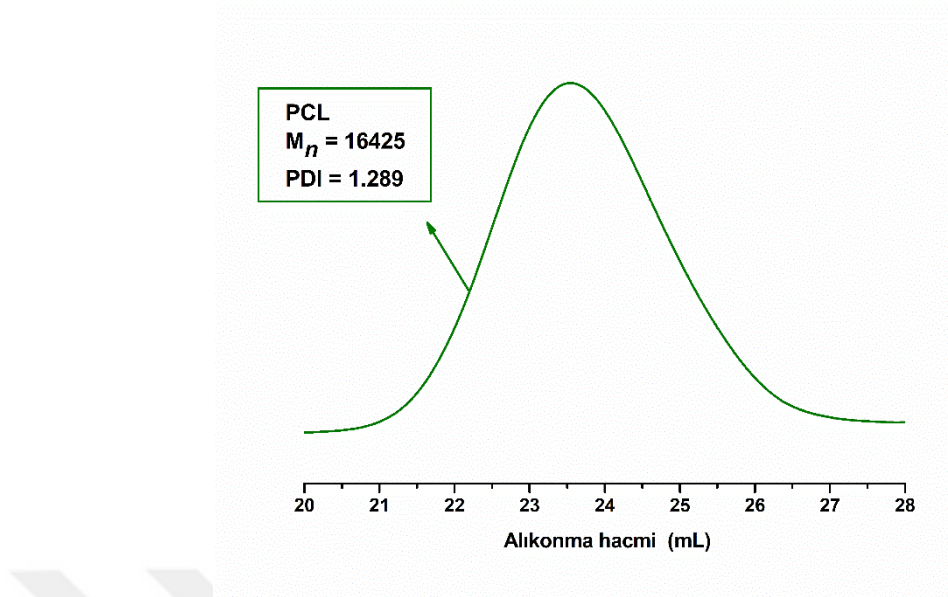
4.1 Dört Kollu Yıldız Poli(ϵ -kaprolakton) (PE-PCL₄) Sentezi ve Karakterizasyonu

Dört kollu yıldız PCL, pentaeritritol başlatıcısı ve Sn(Oct)₂ katalizörü varlığında ϵ -kaprolakton monomerinin halka açılması polimerizasyonu ile çekirdek öncelikli yaklaşım kullanılarak sentezlendi (Şekil 4.1). Elde edilen polimer GPC ve ¹H NMR ile karakterize edildi.



Şekil 4.1 : Dört kollu yıldız poli(ϵ -kaprolakton) (PE-PCL₄) sentezi.

Elde edilen dört kollu yıldız PE-PCL₄ polimerinin molekül ağırlığı GPC’de polistiren standartları kullanılarak 16425 g/mol olarak ölçülmüştür (Şekil 4.2).

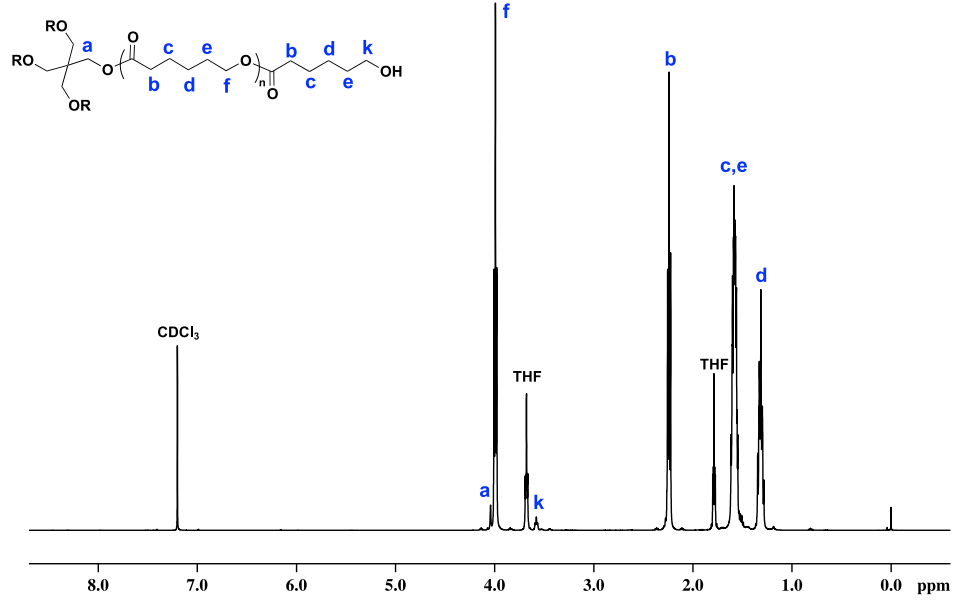


Şekil 4.2 : Dört kollu yıldız PE-PCL₄ polimerinin GPC kromatogramı.

Teorik molekül ağırlığı ($M_{n,th}$) gravimetrik dönüşüm değeri (%95) ile aşağıda verilen denklem (4.1) kullanılarak 8880 g/mol olarak hesaplanmıştır. GPC ile elde edilen M_n değerinin teorik ağırlıktan daha büyük olduğu saptanmıştır. Polimerizasyon sonucu elde edilen PE-PCL₄ polimerinin PDI (M_w/M_n) değeri 1.289 olarak ölçülmüştür. PDI değerinin 1'e yakın olması polimerizasyonun kontrollü bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir.

$$M_{n,th} = \frac{[monomer] \times M_{monomer}}{[Başlatıcı]} \times \%100Dönüşüm + M_{başlatıcı} \quad (4.1)$$

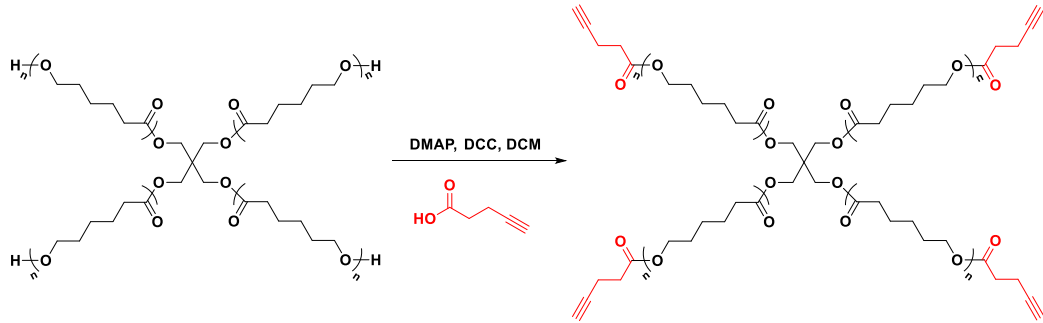
PE-PCL₄ polimerinin ¹H NMR spektrumu Şekil 4.3'de verilmiştir. Ester grubunun oksijenine bağlı metilen protonları (**a**) 4 ppm'in hemen üzerinde görülürken, –OH grubuna bağlı metilen protonunun (**k**) sinyali yaklaşık olarak 3.5 ppm'de gözlemlendi. Ester grubunun karbonil karbonuna bağlı metilen protonları (**b**) 2.2 ppm'de gözlemlendi. 1.3 ve 1.6 ppm'de gözlenen sinyallerin sırasıyla **d** ve **c,e** pozisyonundaki metilen gruplarının protonlarına ait olduğu belirlendi. Pentaeritritolden gelen (**a**) protonları ile **f** protonlarının integralleri oranlanarak PE-PCL₄ polimerinin monomer ünite sayısı hesaplandı. Ünite sayısı kullanılarak polimerin molekül ağırlığı ($M_{n,NMR}$) 10640 g/mol olarak hesaplandı.



Şekil 4.3 : PE-PCL₄ polimerinin CDCl₃ içinde alınmış ¹H NMR spektrumu.

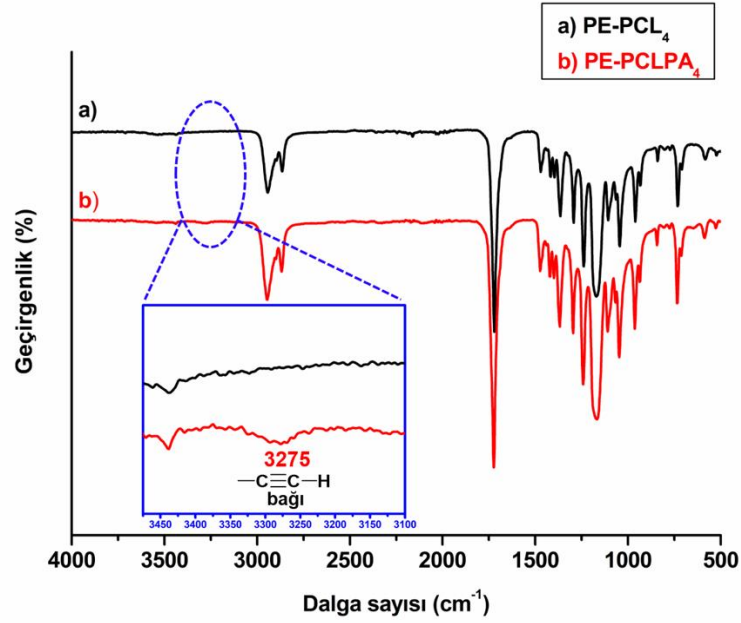
4.2 Alkin Fonksiyonlu Dört Kollu Poli(ε-kaprolakton) (PE-PCLPA₄) Sentezi ve Karakterizasyonu

Alkin fonksiyonlu dört kollu yıldız PE-PCLPA₄ elde etmek için dört kollu PE-PCL₄ polimeri 4-pentinoik asit ile esterifikasyon reaksiyonuna sokuldu (Şekil 4.4). Alkin fonksiyonlu polimer FT-IR, ¹H NMR ve DSC ile karakterize edildi.



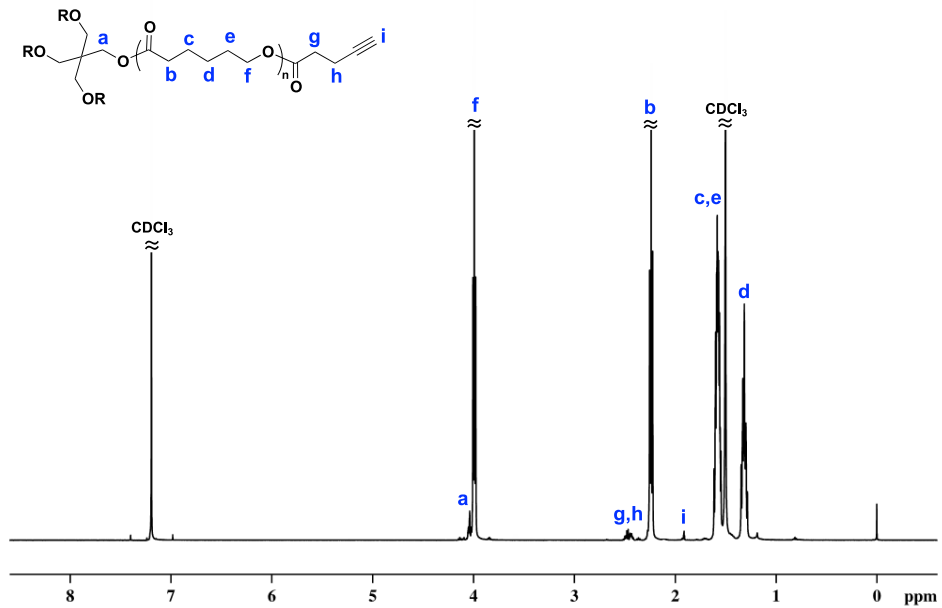
Şekil 4.4 : Alkin fonksiyonlu dört kollu PE-PCLPA₄ polimerinin sentezi.

PE-PCL₄ ve PE-PCLPA₄ polimerlerinin FT-IR spektrumları Şekil 4.5’de verilmiştir. 3275 cm⁻¹’de -C≡C-H gerilim titreşim bandının görülmesiyle pentinoik asit fonksiyonlandırmasının başarılı bir şekilde gerçekleştiğini doğrulanmıştır.



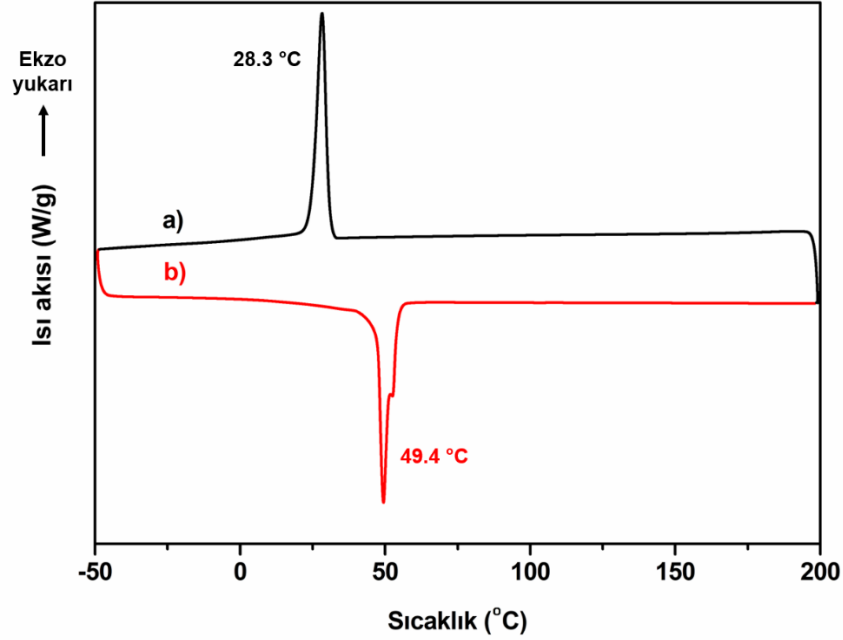
Şekil 4.5 : a) PE-PCL₄ ve b) PE-PCLPA₄ polimerlerine ait FT-IR spektrumları.

Şekil 4.6'da PE-PCL₄ ve PE-PCLPA₄ polimerlerinin ¹H NMR spektrumları görülmektedir. Alkin grubuna ait CH protonu (i) 1.8 ppm'de ve h protonları 2.4 ppm'de gözlenmiştir. Ayrıca PE-PCL₄ polimerinin 3.6 ppm'de gözlenen -OH grubuna bağlı metilen protonlarının kaybolması PE-PCLPA₄ polimerinin başarılı bir şekilde elde edildiğini doğrulamaktadır.



Şekil 4.6 : PE-PCLPA₄ polimerinin CDCl₃ içerisinde alınmış ¹H NMR spektrumu.

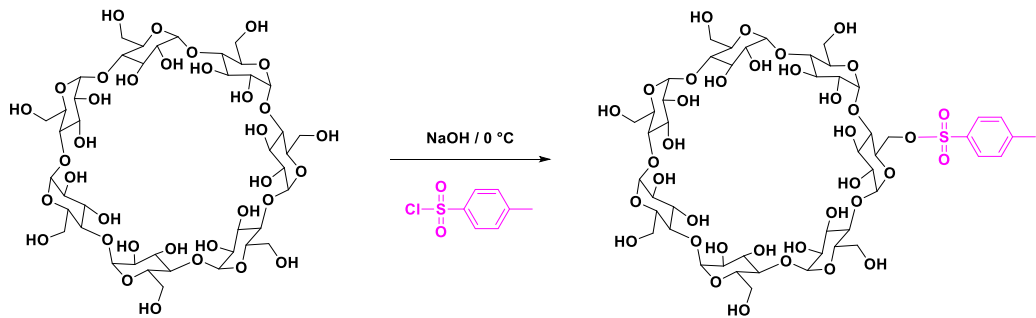
PE-PCLPA₄ polimerinin termal davranışı DSC ile karakterize edildi. Şekil 4.7’de görüldüğü gibi polimerin kristallenme sıcaklığı (T_c) 28.3°C ve erime sıcaklığı (T_m) 49.4 °C olarak ölçüldü.



Şekil 4.7 : PE-PCLPA₄ polimerine ait a) soğutma ve b) ikinci ısıtma eğrisini gösteren DSC termogramı.

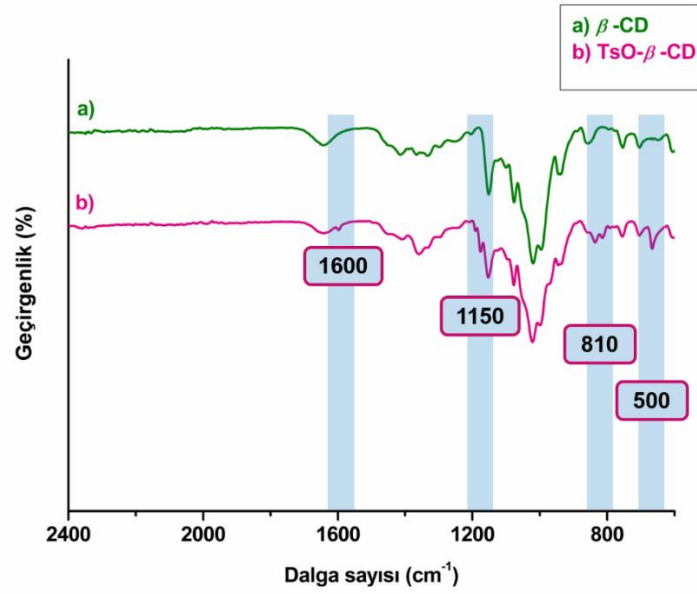
4.3 Mono (6-O-(p-toluensülfonil))-β-CD (TsO-β-CD) Sentezi ve Karakterizasyonu

β-CD NaOH varlığında p-toluensülfonil klorür ile reaksiyona sokularak TsO-β-CD elde edildi (Şekil 4.8) [92]. TsO-β-CD molekülü FT-IR ve ¹H NMR ile karakterize edildi.



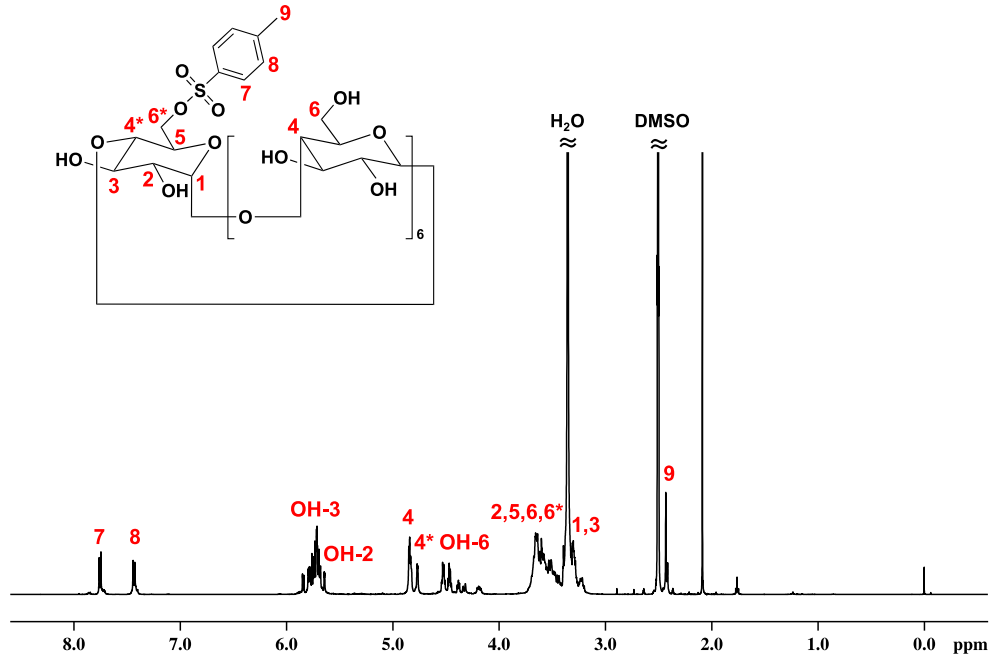
Şekil 4.8 : TsO-β-CD sentezi.

β -CD ve TsO- β -CD'nin FT-IR spektrumları Şekil 4.9'da karşılaştırılmıştır. β -CD'nin p-toluensülfonil grupları ile fonksiyonlandırılması sonucunda 1600 cm^{-1} ($-\text{SO}_2$), 1150 cm^{-1} ($-\text{SO}_2\text{-R}$), 810 cm^{-1} ($-\text{SO}_2\text{-O-R}$) ve 500 cm^{-1} ($-\text{SO}_2$) bantları gözlenmiştir. Böylelikle TsO- β -CD fonksiyonlandırma reaksiyonun başarılı bir şekilde gerçekleştiği kanıtlanmıştır.



Şekil 4.9 : a) β -CD ve b) TsO- β -CD bileşiklerine ait FT-IR spektrumları.

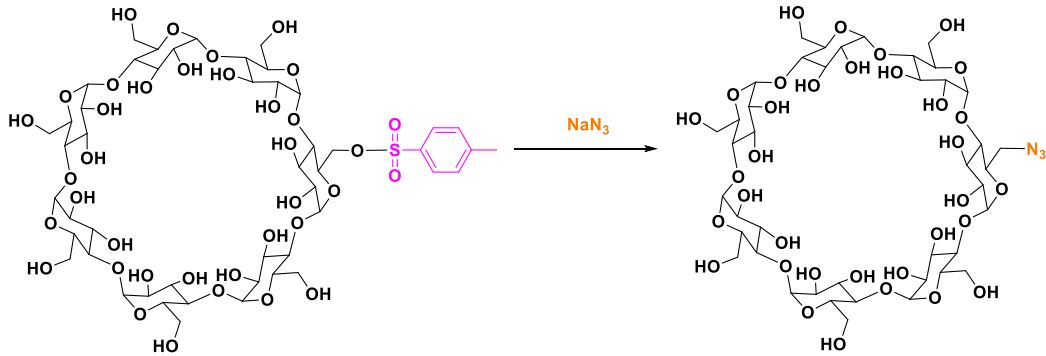
TsO- β -CD bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda görüldüğü gibi tosil grubundan gelen fenil halkasına ait protonlar 7.4 ve 7.7 ppm'de gözlenmiştir (Şekil 4.10). Fenil halkasına bağlı metil protonları ise 2.4 ppm'de görülmektedir. β -CD'ni oluşturan glikoz ünitelerine ait protonları Şekil 4.10'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



Şekil 4.10 : TsO-β-CD bileşiğinin DMSO-d₆ içerisinde alınmış ¹H NMR spektrumu.

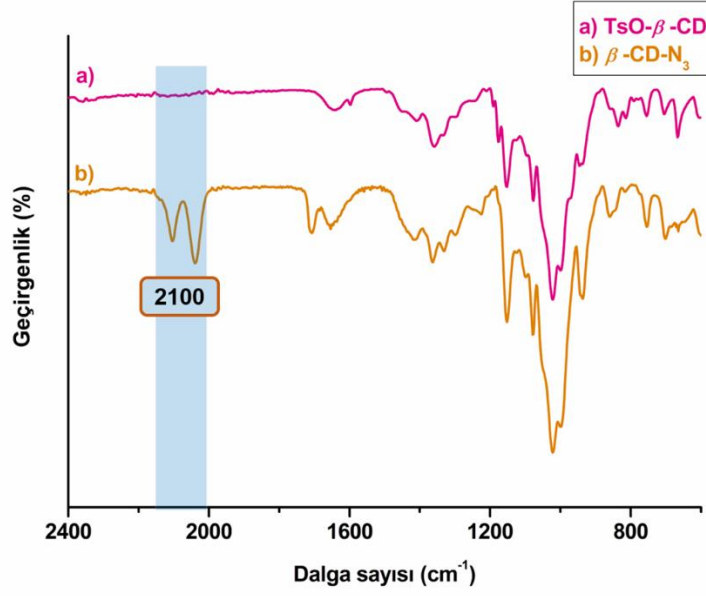
4.4 Mono (6-azido-6-dezoksi)-β-CD (β-CD-N₃) Sentezi ve Karakterizasyonu

Mono (6-O-(p-toluensülfonil))-β-CD molekülü sodyum azit ile reaksiyona sokularak β-CD-N₃ molekülü sentezlendi (Şekil 4.11) [92]. Elde edilen molekül FT-IR ve ¹H NMR ile karakterize edildi.



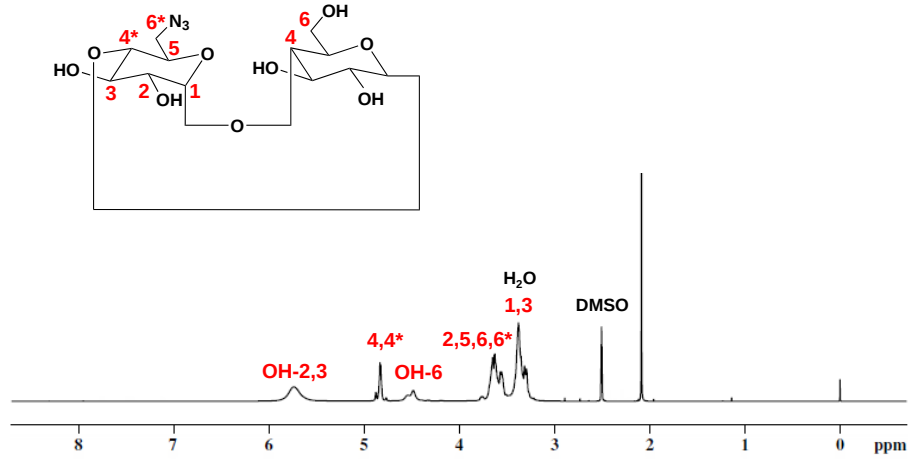
Şekil 4.11 : Mono (6-azido-6-dezoksi)-β-CD sentezi.

Şekil 4.12 TsO-β-CD ve β-CD-N₃ bileşiklerine ait FT-IR spektrumlarını göstermektedir. 2100 cm⁻¹'de gözlenen azit grubuna ait keskin gerilme titreşimi bandı ile β-CD azitleme reaksiyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştiği anlaşılmıştır.



Şekil 4.12 : a) TsO-β-CD ve b) β-CD-N₃ bileşiklerine ait FT-IR spektrumları.

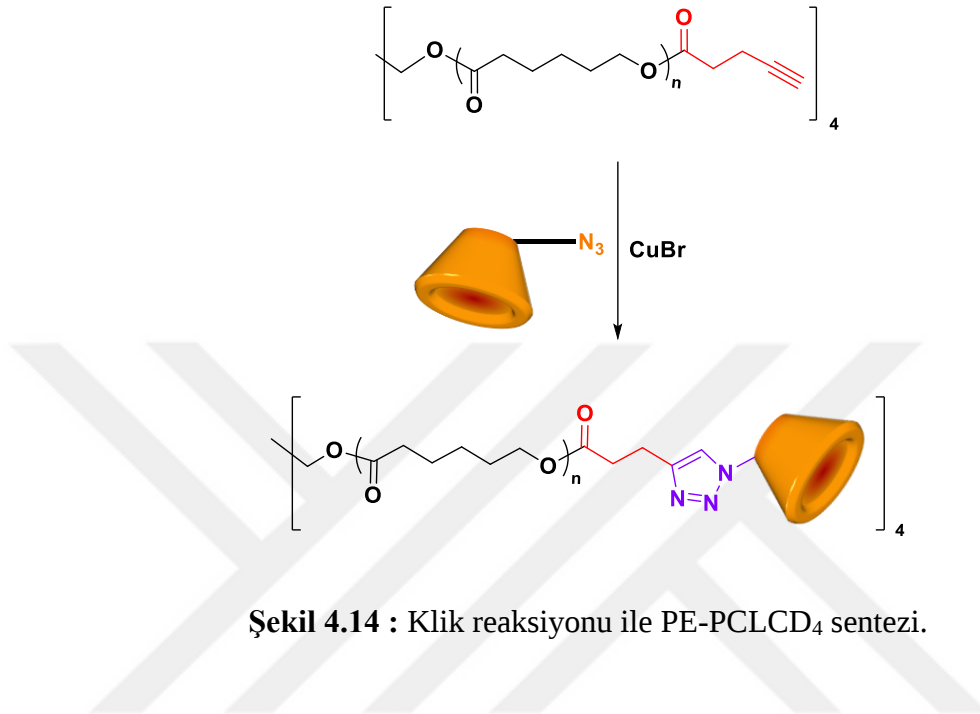
β-CD-N₃ fonksiyonlandırılmasının başarılı bir şekilde gerçekleştiği ¹H NMR ile de desteklenmiştir (Şekil 4.13). TsO-β-CD bileşiğindeki 7-8 ppm arasında gözlenen tosil grubuna ait protonların sinyalleri kaybolmuştur.



Şekil 4.13 : β-CD-N₃ bileşiğinin DMSO-d₆ içerisinde çekilmiş ¹H NMR spektrumu.

4.5 Klık Reaksiyonu ile PE-PCLCD₄ Sentezi ve Karakterizasyonu

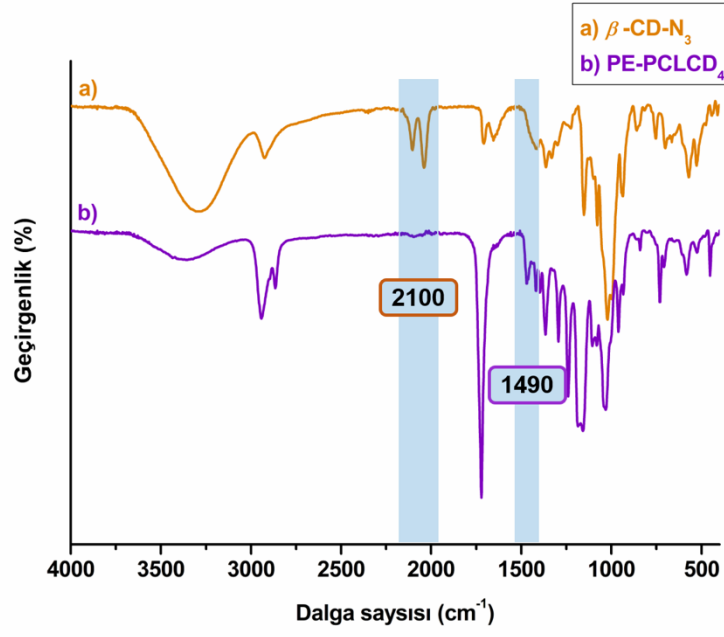
β -CD-N₃ ve PE-PCLPA₄ CuBr varlığında klık reaksiyonuna sokularak PE-PCLCD₄ polimeri sentezlendi (Şekil 4.14) . Elde edilen CD fonksiyonlu polimer FT-IR, ¹H NMR ve DSC ile karakterize edildi.



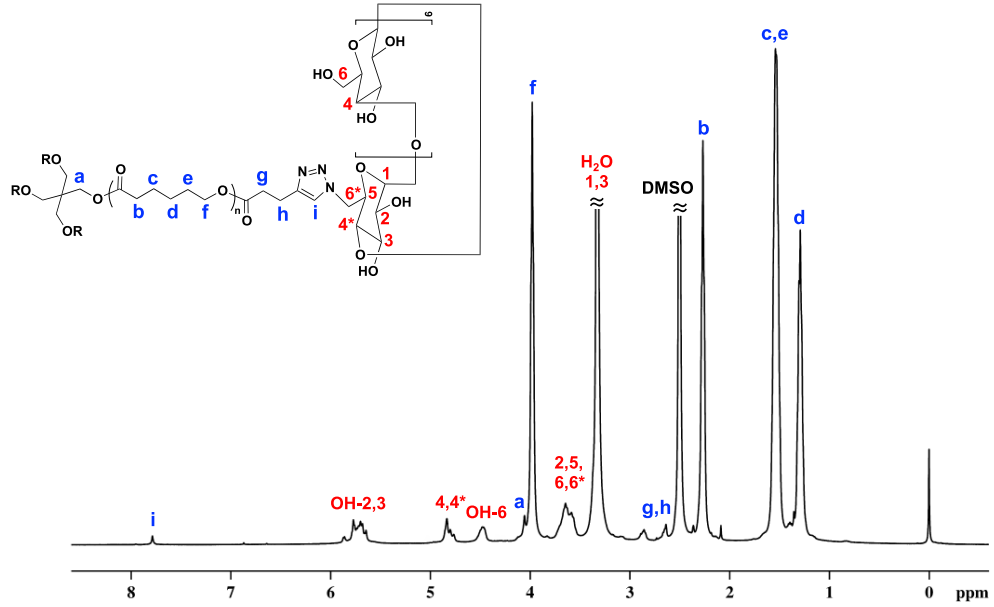
Şekil 4.14 : Klık reaksiyonu ile PE-PCLCD₄ sentezi.

Şekil 4.15 PE-PCLCD₄ polimerine ait FT-IR spektrumunu göstermektedir. FT-IR spektrumunda gözlenen 1490 cm⁻¹ bandı klık reaksiyonu sonucunda oluşan triazol halkasının varlığını göstermektedir. Ayrıca, azit grubuna ait 2100 cm⁻¹ bandının kaybolması reaksiyonun başarılı bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir.

PE-PCLCD₄ polimerinin ¹H NMR spektrumu Şekil 4.16'da verilmiştir. PE-PCLPA₄ polimerindeki alkin grubuna ait protonların sinyalinin kaybolması ve alkin-azid arasındaki klık reaksiyonu sonucu oluşan triazol halkasına ait sinyalin 7.8 ppm'de gözlenmesi reaksiyonun başarılı bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. PCL ve β -CD'e ait protonların sinyalleri de Şekil 4.16'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

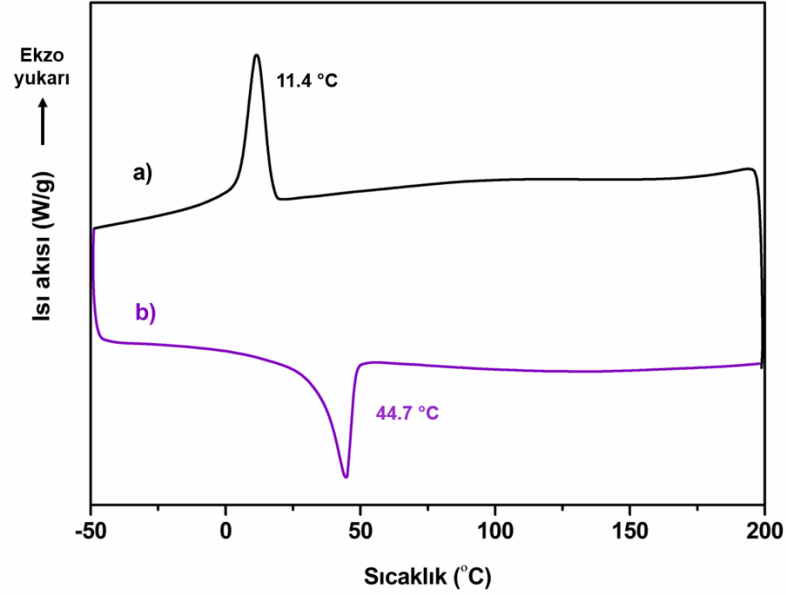


Şekil 4.15 : a) β -CD-N₃ ve b) PE-PCLCD₄ bileşiklerine ait FT-IR spektrumları.



Şekil 4.16 : PE-PCLCD₄ polimerinin DMSO-d₆ içinde çekilmiş ¹H NMR spektrumu.

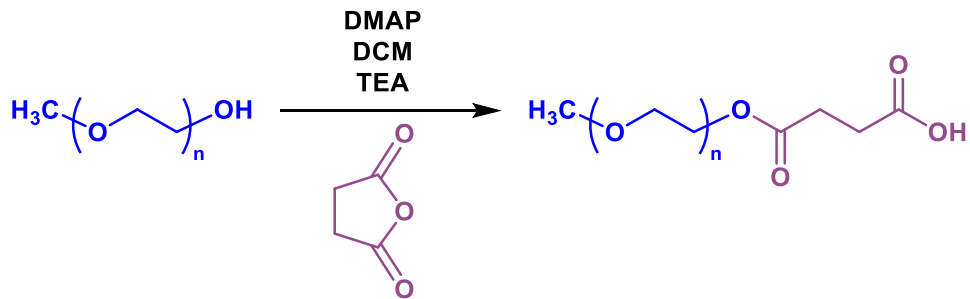
PE-PCLCD₄ polimerinin termal davranışı DSC cihazı ile karakterize edildi. Şekil 4.17’de görüldüğü gibi PE-PCLPA₄ polimerine klik reaksiyonu ile β -CD takıldıktan sonra polimerin T_c değeri 11.4°C’ye ve T_m değeri 44.7°C’ye düşmektedir.



Şekil 4.17 : PE-PCLCD₄ polimerine ait a) soğutma ve b) ikinci ısıtma eğrisini gösteren DSC termogramı.

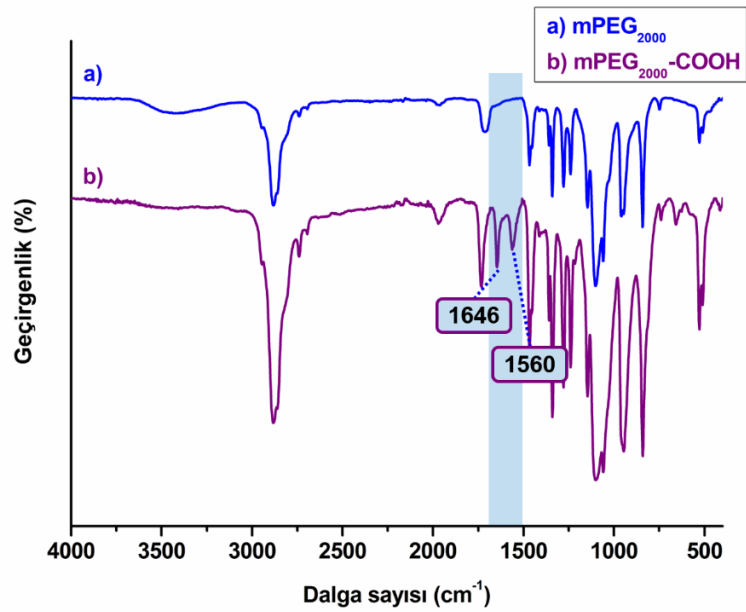
4.6 Karboksilik Asit Fonksiyonlu Poli(etilen glikol) Metil Eter (mPEG-COOH) Sentezi ve Karakterizasyonu

Karboksilik asit fonksiyonlu mPEG sentezi için mPEG ($M_n = 5000$ ve 2000 g/mol) süksinik anhidrit ile tepkimeye sokuldu (Şekil 4.18). Elde edilen polimerin karakterizasyonu FT-IR ve ¹H NMR ile gerçekleştirildi.

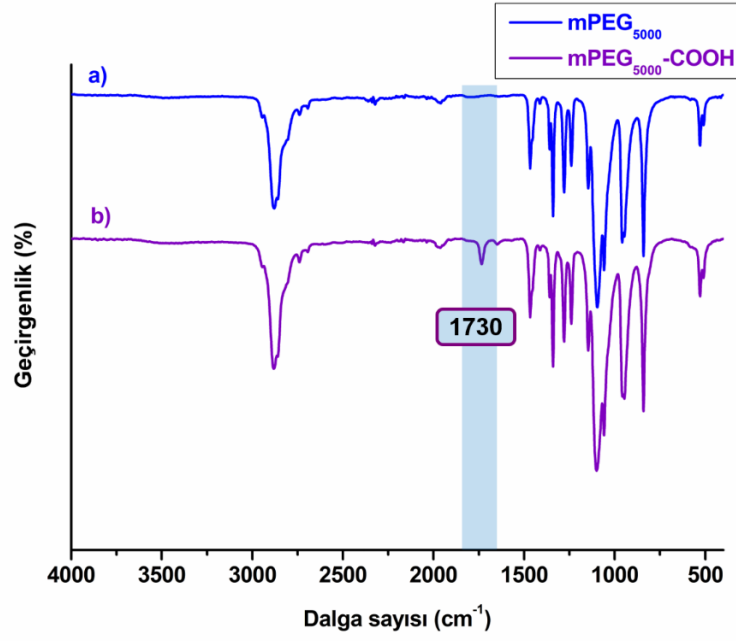


Şekil 4.18 : mPEG-COOH sentezi.

Şekil 4.19 mPEG₂₀₀₀ ve mPEG₂₀₀₀-COOH polimerlerine ait FT-IR spektrumlarını göstermektedir. FT-IR spektrumunda 1646 cm⁻¹ ve 1560 cm⁻¹'de karbonil grubunun gerilmesine ait bantlar gözlenmiştir. mPEG₂₀₀₀ polimerinin 3000 cm⁻¹'de gözlenen uç -OH grubuna ait geniş band kaybolmuştur. Şekil 4.20 ise mPEG₅₀₀₀ ve mPEG₅₀₀₀-COOH polimerlerine ait FT-IR spektrumlarını göstermektedir. FT-IR spektrumunda 1730 cm⁻¹'de karbonil grubunun gerilmesine ait bant gözlenmiştir. FT-IR ile mPEG polimerinin SA ile fonksiyonlandırılmasının başarılı bir şekilde gerçekleştiği gösterilmiştir.

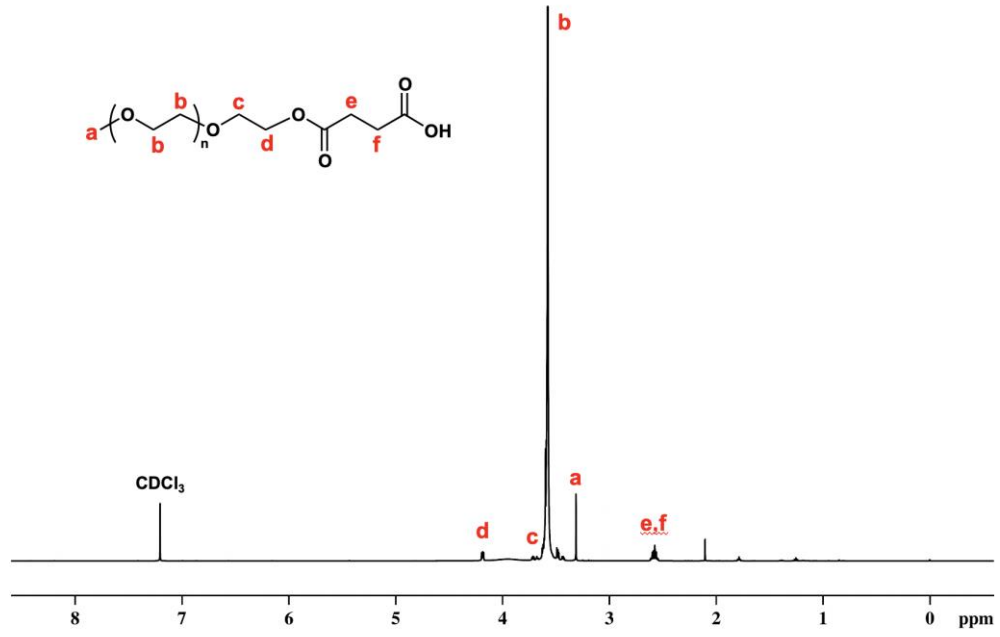


Şekil 4.19 : a) mPEG₂₀₀₀ ve b) mPEG₂₀₀₀-COOH polimerlerine ait FT-IR spektrumları.

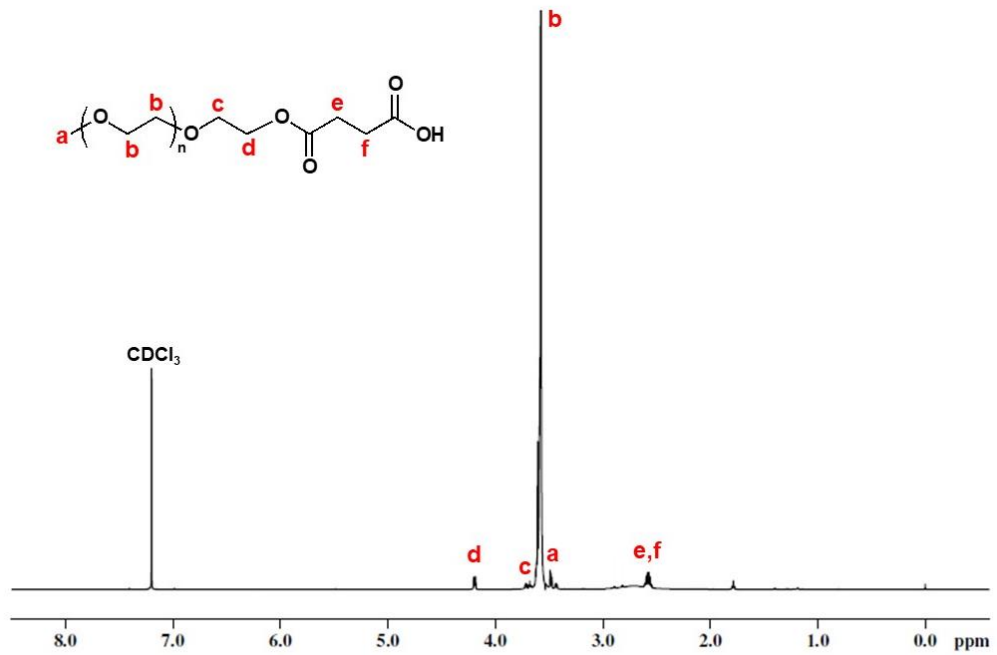


Şekil 4.20 : a) mPEG₅₀₀₀ ve b) mPEG₅₀₀₀-COOH polimerlerine ait FT-IR spektrumları.

mPEG₂₀₀₀-COOH ve mPEG₅₀₀₀-COOH polimerlerine ait ¹H NMR spektrumları incelendiğinde uç metil protonlarının (a) 3.5 ppm'de b protonlarının ise 3.6 ppm'de olduğu görülmektedir (Şekil 4.21 ve 4.22). Süksinik anhidridin bağlandığı üniteye ait c ve d protonları sırasıyla 3.7 ve 4.2 ppm'de gözlenmiştir. Karboksilik asit karboniline bağlı -CH₂-CH₂- gruplarına ait e ve f protonları ise 2.6 ppm'de gözlenmiştir. Böylelikle mPEG₂₀₀₀-COOH ve mPEG₅₀₀₀-COOH oluşumunun başarıyla gerçekleştiği gösterilmiştir.



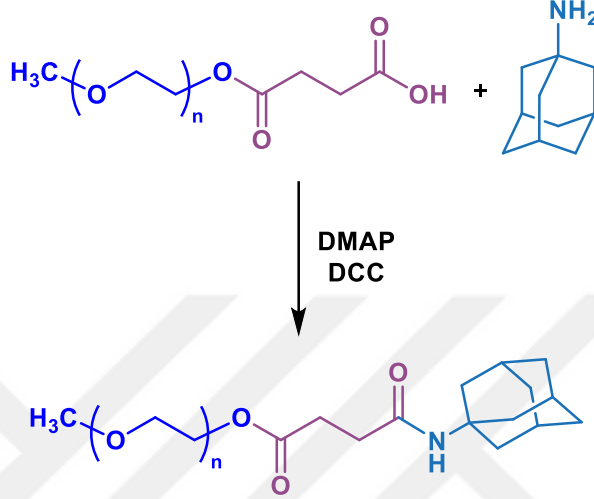
Şekil 4.21 : mPEG₂₀₀₀-COOH'ın CDCl₃ içerisinde alınmış ¹H NMR spektrumu.



Şekil 4.22 : mPEG₅₀₀₀-COOH'ın CDCl₃ içerisinde alınmış ¹H NMR spektrumu.

4.7 Adamanten Fonksiyonlu Poli(etilen glikol) Metil Eter (mPEG-AD) Sentezi ve Karakterizasyonu

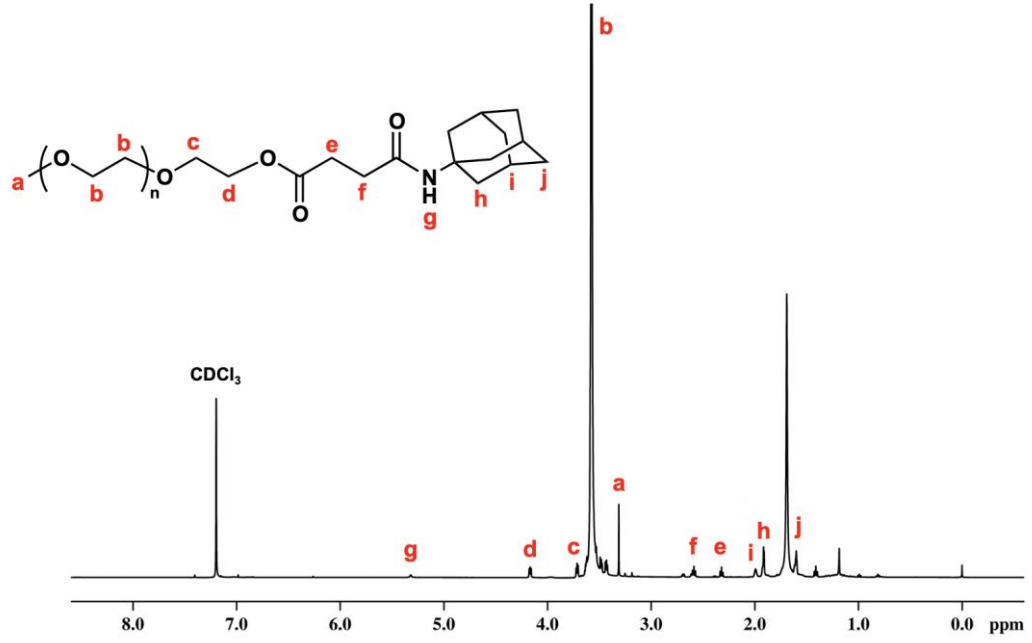
mPEG₂₀₀₀-COOH ve mPEG₅₀₀₀-COOH'un DCC ve DMAP varlığında 1-adamantilamin ile reaksiyonu sonucunda mPEG-AD elde edildi (Şekil 4.23). Polimerin karakterizasyonu ¹H NMR ve DSC ile gerçekleştirildi.



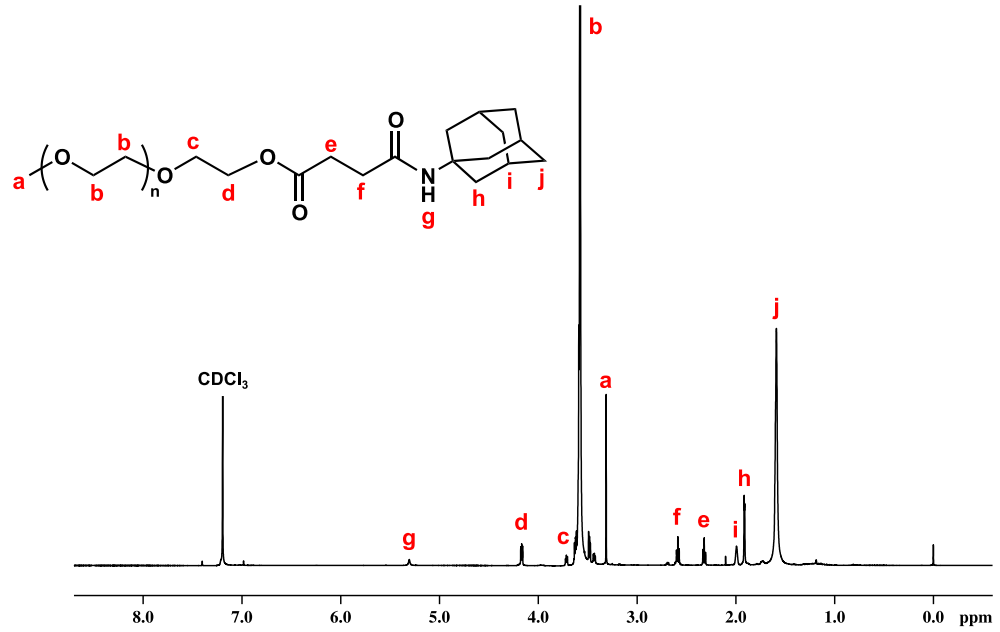
Şekil 4.23 : mPEG-AD sentezi.

Şekil 4.24 ve 4.25 mPEG₂₀₀₀-AD ve mPEG₅₀₀₀-AD'nin CDCl₃ içerisinde alınmış ¹H NMR spektrumlarını göstermektedir. PEG'in tekrar eden ünitelerinden gelen **b** protonları 3.6 ppm'de ve uç kısımda bulunan -CH₃ protonları (**a**) 3.3 ppm'de gözlemlendi. PEG ve SA arasındaki metilen protonları (**c** ve **d**) sırasıyla 3.7 ve 4.1 ppm'de görülmektedir. AD grubuna ait **h**, **i** ve **j** protonları ise sırasıyla 1.9, 2.0 ve 1.6 ppm'de gözlenmiştir. AD molekülünün bağlanmasından dolayı karboksilik asit karboniline bağlı metilen protonlarının sinyalleri (**e** ve **f**) kaymıştır. mPEG-COOH ve AD arasında gerçekleşen dehidrasyon reaksiyonu sonucu oluşan amid bağına ait karakteristik pik 5.3 ppm'de ortaya çıkmıştır. Böylece mPEG₂₀₀₀-AD ve mPEG₅₀₀₀-AD'in başarılı bir şekilde sentezlendiği anlaşılmıştır.

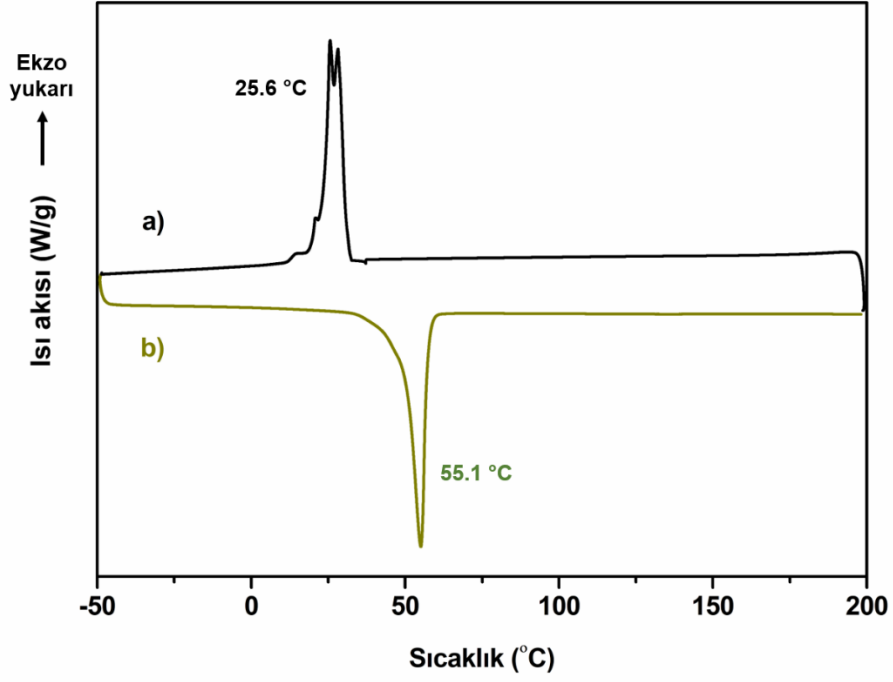
mPEG₅₀₀₀-AD polimerinin termal davranışı DSC cihazı ile karakterize edildi. Şekil 4.26'da görüldüğü gibi polimerin *T_c* değeri 25.6°C ve *T_m* değeri 55.1°C olarak ölçüldü.



Şekil 4.24 : mPEG₂₀₀₀-AD'nin CDCl₃ içerisinde çekilmiş ¹H NMR spektrumu.



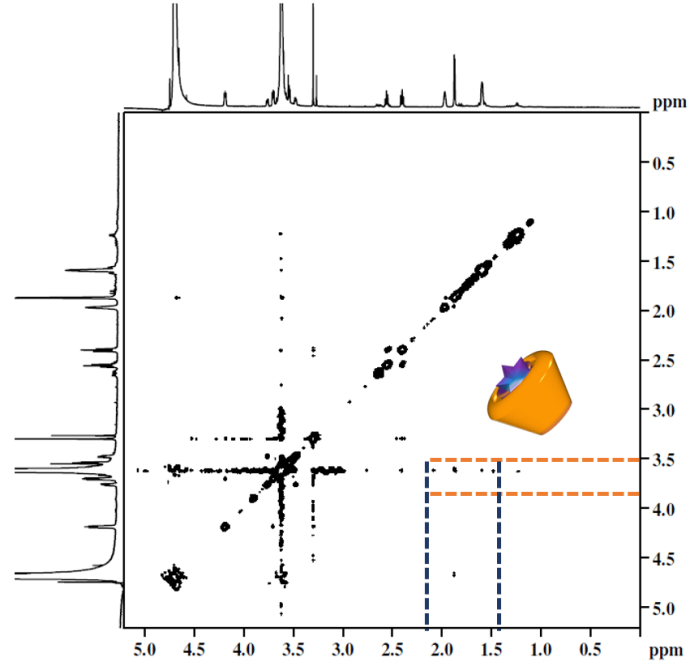
Şekil 4.25 : mPEG₅₀₀₀-AD'nin CDCl₃ içerisinde çekilmiş ¹H NMR spektrumu.



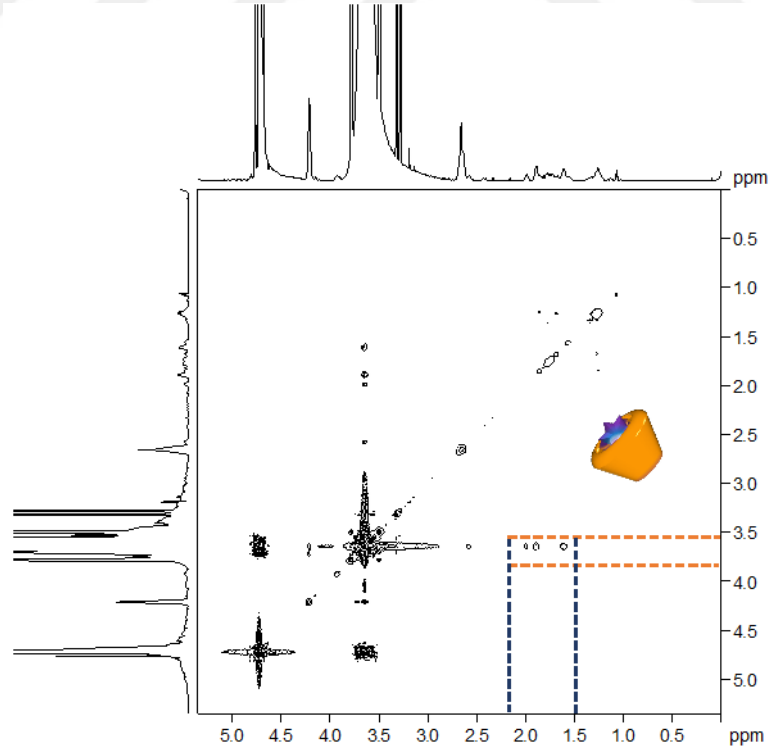
Şekil 4.26 : mPEG₅₀₀₀-AD polimerine ait a) soğutma ve b) ikinci ısıtma eğrisini gösteren DSC termogramı.

4.8 PE-PCLCD₄/mPEG-AD Supraamfifil Kopolimerinin Oluşumu ve Karakterizasyonu

Konak polimer (PE-PCLCD₄) ve konuk polimer (mPEG-AD) arasındaki inklüzyon kompleks oluşumunu doğrulamak için 2D ¹H NOESY NMR analizi yapıldı. Şekil 4.27 ve Şekil 2.28’de AD protonları (1.5 ile 2 ppm) aralığında ve β-CD grubunun C3 ve C5 iç protonları (3.5 ile 4 ppm) arasındaki çapraz korelasyon gösterilmiştir. PE-PCLCD₄ konak ile mPEG₂₀₀₀-AD konuk molekülü ve PE-PCLCD₄ konak ile mPEG₅₀₀₀-AD konuk molekülü arasındaki inklüzyon kompleksinin başarılı bir şekilde gerçekleştiği kanıtlanmıştır.



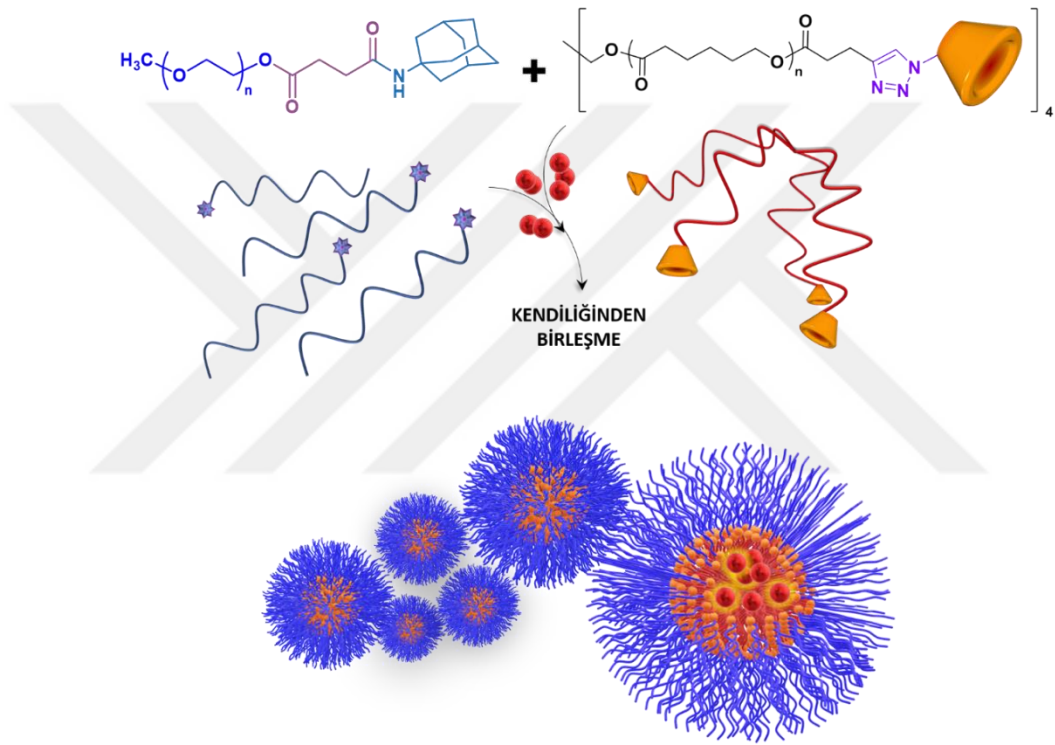
Şekil 4.27 : PE-PCLCD₄/mPEG₂₀₀₀-AD supramolekülün D₂O içerisinde çekilmiş 2D ¹H NOESY NMR spektrumu.



Şekil 4.28 : PE-PCLCD₄/mPEG₅₀₀₀-AD supramolekülün D₂O içerisinde çekilmiş 2D ¹H NOESY NMR spektrumu.

4.9 PE-PCLCD₄/mPEG-AD Supraamfifil Kopolimerleri ile Oluşturulan Boş ve DOKS Yüklü Misellerin Karakterizasyonu

Supraamfifil dört kollu yıldız kopolimerlerin oluşumu β -CD ve AD arasındaki inklüzyon kompleks etkileşimi ile DMSO içerisinde oluşturuldu ve sisteme su eklenmesiyle misel oluşumu sağlandı. Supraamfifilin hidrofilik bloğu için PEG₂₀₀₀ ve PEG₅₀₀₀ kullanılarak oluşturulan misel sistemlerinin karakterizasyonu yapıldı. Elde edilen supramoleküler misellerin ilaç taşıyıcı olarak kullanımını araştırmak için misellerin çekirdeğine suda çözünürlüğü düşük olan DOKS yüklendi.



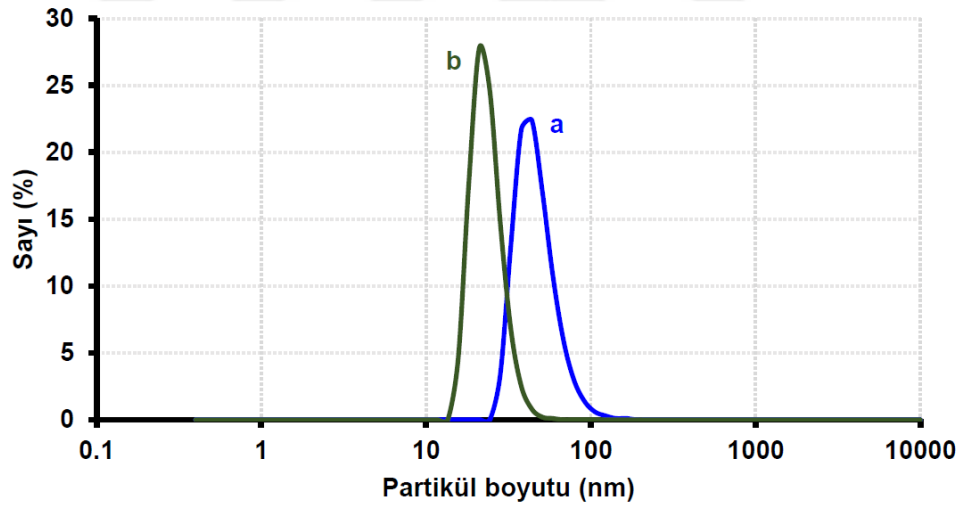
Şekil 4.29 : PE-PCLCD₄/mPEG-AD supraamfifil kopolimerlerinden DOKS yüklü misellerin oluşturulmasının şematik gösterimi.

Boş ve DOKS yüklü supramoleküler misellerin ortalama partikül boyutları DLS cihazı kullanılarak karakterize edildi. Her bir örnek için DLS cihazında 7 ölçüm yapıldı ve ortalamaları alındı. Tablo 4.1’de boş ve DOKS yüklü misellerin ortalama partikül boyutları gösterilmektedir.

Tablo 4.1 : PE-PCLCD₄/mPEG-AD supraamfifil kopolimerleri ile oluşturulan boş ve DOKS yüklü misellerin ortalama partikül boyutları.

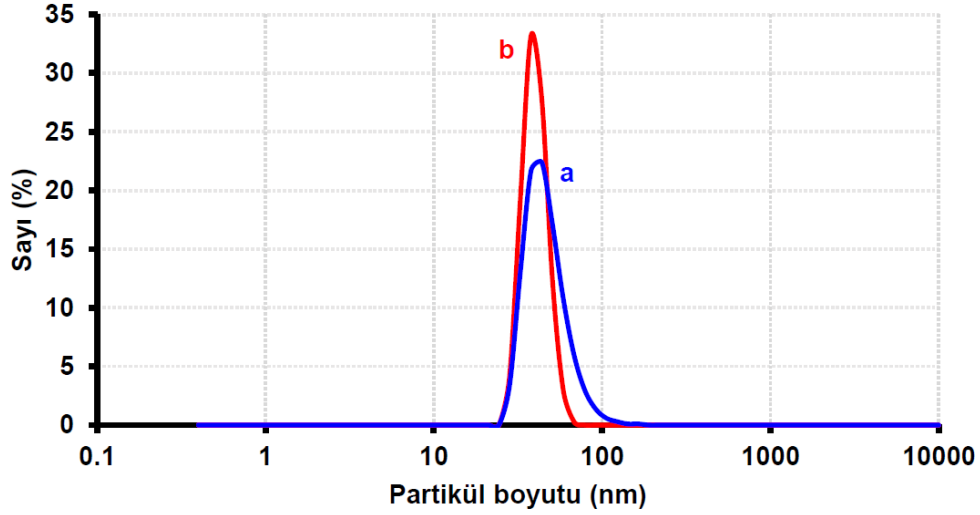
Polimer	Boyut (d.nm)
PE-PCLCD ₄ /mPEG ₂₀₀₀ -AD	23
PE-PCLCD ₄ /mPEG ₂₀₀₀ -AD DOKS	25
PE-PCLCD ₄ /mPEG ₅₀₀₀ -AD	47
PE-PCLCD ₄ /mPEG ₅₀₀₀ -AD DOKS	40

mPEG₅₀₀₀ kullanılarak elde edilen misellerin ortalama partikül boyutu 47 nm ve mPEG₂₀₀₀ kullanılarak elde edilen miseller için ise ortalama partikül boyutu 23 nm olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.30).



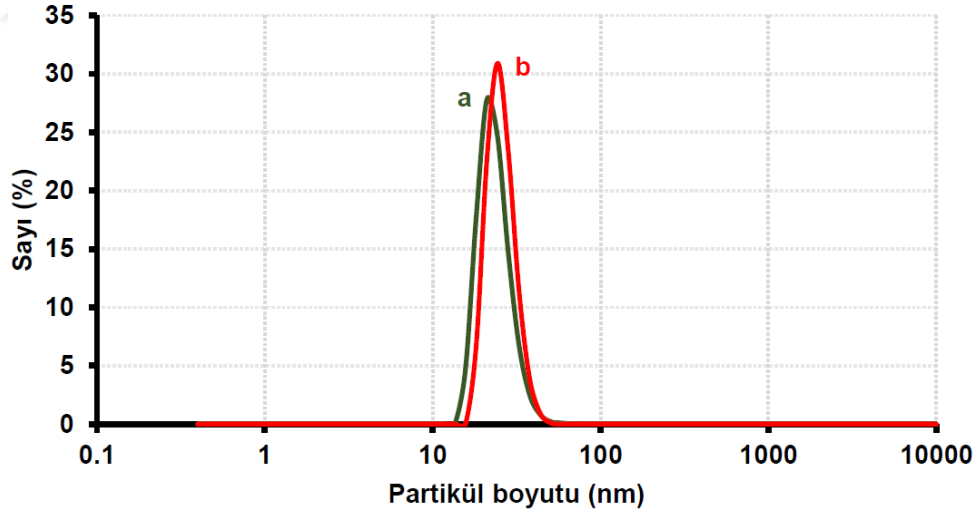
Şekil 4.30 : a) PE-PCLCD₄/mPEG₅₀₀₀-AD ve b) PE-PCLCD₄/mPEG₂₀₀₀-AD supraamfifil polimerlerinden elde edilen boş misellerin ortalama partikül boyutları.

PE-PCLCD₄/mPEG₅₀₀₀-AD supraamfifil polimerinden elde edilen DOKS yüklü misellerin ortalama partikül boyutları 40 nm, boş misellerin ise ortalama partikül boyutları ise 47 nm olarak ölçülmüştür (Şekil 4.31).



Şekil 4.31 : PE-PCLCD₄/mPEG₅₀₀₀-AD ile hazırlanan a) boş ve b) DOKS yüklü misellerin ortalama partikül boyutları.

PE-PCLCD₄/mPEG₂₀₀₀-AD polimerinden elde edilen DOKS yüklü misellerin ortalama partikül boyutları 25 nm, boş misellerin ise ortalama partikül boyutları 23 nm olarak ölçülmüştür (Şekil 4.32).

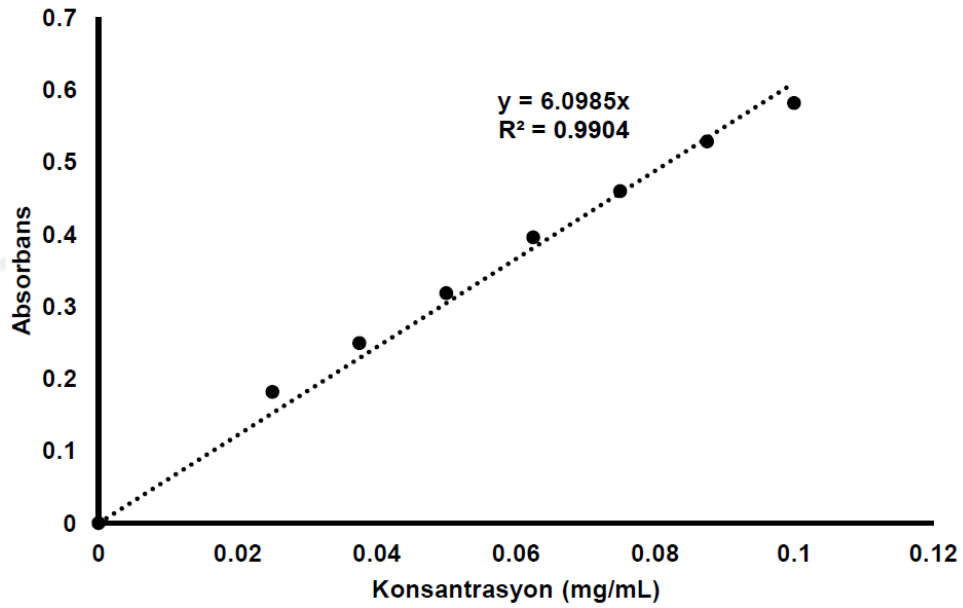


Şekil 4.32 : PE-PCLCD₄/mPEG₂₀₀₀-AD ile hazırlanan a) boş ve b) DOKS yüklü misellerin ortalama partikül boyutları.

Elde edilen DOKS yüklü misellerin EE ile DL değerleri ilgili denklemler (3.1 ve 3.2) kullanılarak hesaplandı. Bunun için öncelikle 5 mg DOKS 10 mL DMSO içerisinde çözüldü ve 7 farklı konsantrasyon olacak şekilde DMSO ile seyreltme yapıldı. Elde

edilen DOKS çözeltilerinin 485 nm'deki absorbansları ölçülerek bir kalibrasyon eğrisi oluşturuldu (Şekil 4.33). 43.6 mg PE-PCLCD₄/mPEG₅₀₀₀-AD polimeri ve 7 mg DOKS kullanılarak oluşturulan misellerden 4 mg alınarak 1 mL DMSO içerisinde çözüldü. 485 nm'de ölçülen absorbans değeri kalibrasyon eğrisinden elde edilen denklemde yerine konularak mg/mL değeri hesaplandı. Bu değer denklem 3.1 ve 3.2'de kullanılması ile DL %12 ve EE %65 olarak hesaplandı. Denklem 3.3 kullanılarak belirlenen TDL değeri ise %13.8 olarak hesaplandı.

31 mg PE-PCLCD₄/mPEG₂₀₀₀-AD polimeri ve 7 mg DOKS kullanılarak oluşturulan misellerden 4 mg alınarak 1 mL DMSO içerisinde çözüldü. 485 nm'de ölçülen absorbans değeri kalibrasyon eğrisinden elde edilen denklemde yerine konularak mg/mL değeri hesaplandı. Aynı denklemlerin kullanılmasıyla DL %11.7, EE %41.6 ve TDL değeri %18.4 olarak hesaplandı.

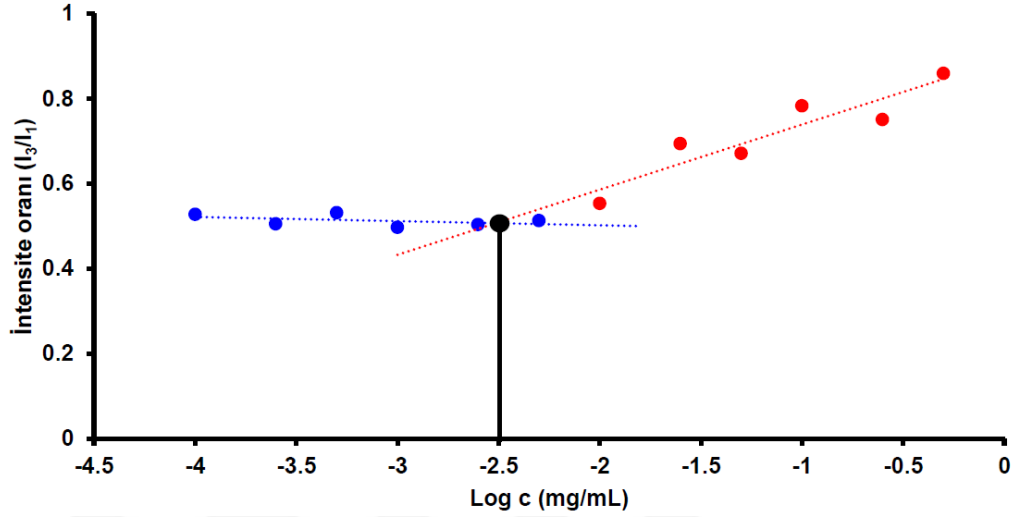


Şekil 4.33 : DOKS kalibrasyon eğrisi.

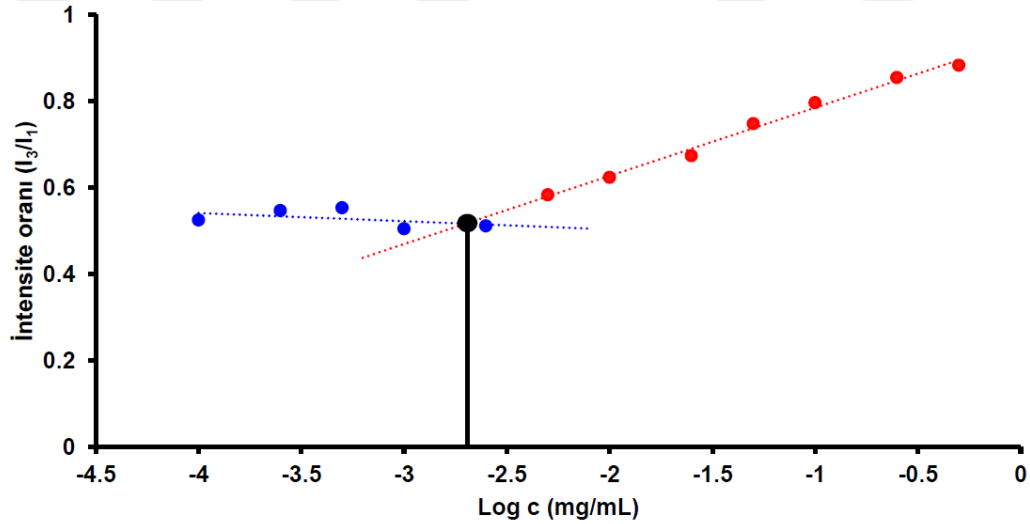
4.10 Kritik Misel Konsantrasyonunun Belirlenmesi

Kritik misel konsantrasyonunun belirlenmesi (KMK) için azalan farklı konsantrasyonlardaki misel çözeltilerinin içine floresan özelliği olan piren molekülü eklendi ve ELISA cihazı ile floresans ölçümü alındı. Çözeltiler 343 nm'de uyarılarak 391 nm ve 371 nm'deki intensite değerleri oranlandı (I_3/I_1). Bu intensite oranı β -CD/mPEG-AD polimer konsantrasyonunun logaritmasına karşı grafiğe geçirilerek en

uygun iki doğrunun keşişim noktasından sulu ortamda kararlı misellerin oluşumu için gereken minimum polimer konsantrasyonuna karşılık gelen KMK belirlendi (Şekil 4.34 ve Şekil 4.35). PCL- β -CD/mPEG₅₀₀₀-AD polimeri için KMK 3.06 $\mu\text{g/mL}$ ve PCL- β -CD/mPEG₂₀₀₀-AD polimeri için 1.99 $\mu\text{g/mL}$ olarak hesaplandı.



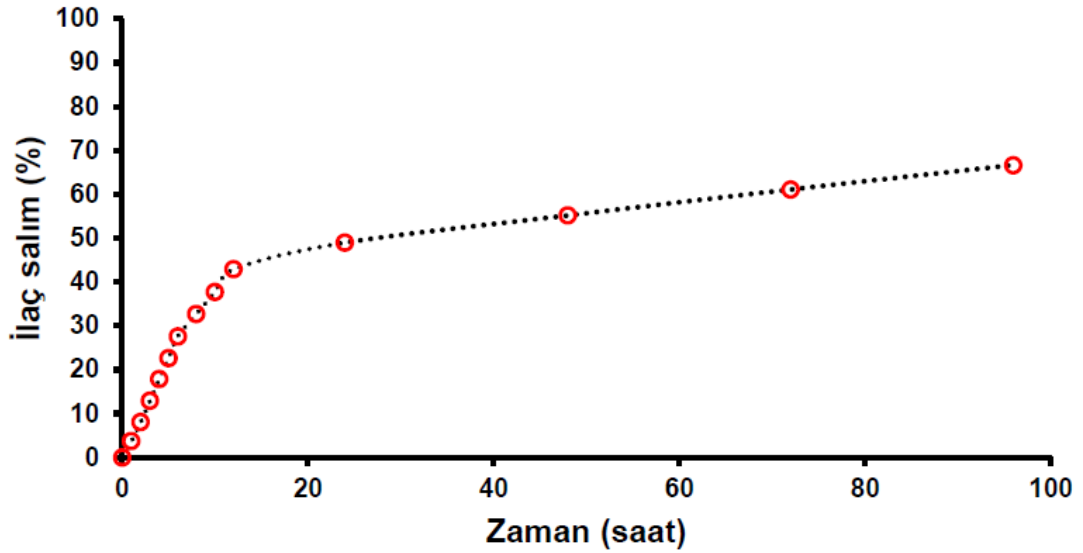
Şekil 4.34 : Piren I_3/I_1 yoğunluk oranının PCL- β -CD/mPEG₅₀₀₀-AD polimer sulu çözelti konsantrasyonunun (mg /mL) logaritması ile değişimi.



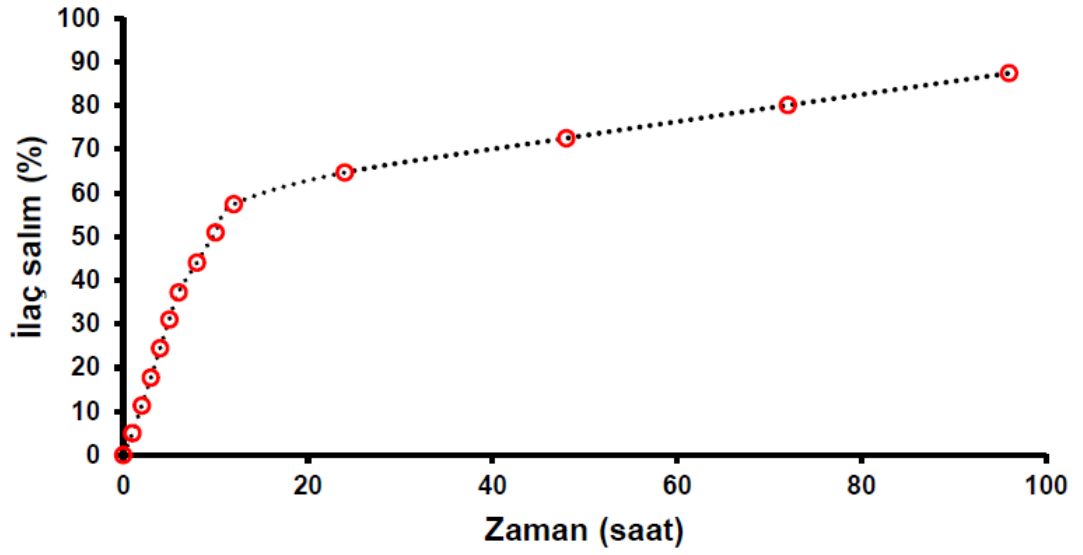
Şekil 4.35 : Piren I_3/I_1 yoğunluk oranının PCL- β -CD/mPEG₂₀₀₀-AD polimer sulu çözelti konsantrasyonunun (mg /mL) logaritması ile değişimi.

4.11 İlaç Salım Çalışması

Elde edilen misellerin ilaç taşıyıcı olarak potansiyellerini tespit etmek için daha önceden oluşturulmuş DOKS yüklü miseller PBS tampon çözeltisi içinde (pH=7.4) 37°C’de inkübe edildi. Medyumlardan belirlenen süreler içerisinde örnekler alındı ve ELISA cihazı kullanılarak ölçümleri yapıldı. Kümülatif olarak birleştirilen sonuçlar sonrasında Şekil 4.36 ve Şekil 4.37’de gösterildiği üzere PCL-β-CD/mPEG₅₀₀₀-AD ve PCL-β-CD/mPEG₂₀₀₀-AD polimerlerinden elde edilen DOKS yüklü misellerin salım grafikleri elde edildi. İlk 12 saat içerisinde hızlı bir şekilde gerçekleşen salımın 96 saat sonucunda PCL-β-CD/mPEG₅₀₀₀-AD kullanılarak elde edilen DOKS yüklü miselde %66 oranına ulaştığı belirlendi. PCL-β-CD/mPEG₂₀₀₀-AD kullanılarak elde edilen DOKS yüklü miselde ise bu oran %87’ye ulaştı.



Şekil 4.36 : PCL-β-CD/mPEG₅₀₀₀-AD kopolimerinden elde edilen DOKS yüklü misellerin 37°C’de PBS tampon çözeltisinde (pH=7.4) in vitro salım grafiği.



Şekil 4.37 : PCL- β -CD/mPEG₂₀₀₀-AD kopolimerinden elde edilen DOKS yüklü misellerin 37°C’de PBS tampon çözeltisinde (pH=7.4) in vitro salım grafiği.

5. SONUÇ

Sonuç olarak dört kollu yıldız amfifilik supramoleküler polimer, konak hidrofobik polimer (PE-PCLCD₄) ve konuk hidrofilik polimer (mPEG-AD) inklüzyon kompleksine dayalı olarak başarılı bir şekilde tasarlanıp sentezlenmiştir. Elde edilen bütün polimerler FT-IR, ¹H NMR, GPC ve DSC ile karakterize edilmiştir. β-CD/AD arasındaki inklüzyon kompleksi yoluyla oluşturulan PE-PCLCD₄/mPEG-AD supraamfifil polimerlerden elde edilen misellerin boyutları DLS ile karakterize edilmiştir. β-CD/AD arasındaki kompleks oluşumu, 2D ¹H NOESY NMR ile karakterize edilip kanıtlanmıştır.

PE-PCLCD₄/mPEG₂₀₀₀-AD ve PE-PCLCD₄/mPEG₅₀₀₀-AD supraamfifil kopolimerler ile boş ve DOKS yüklü miseller oluşturulmuş ve ortalama boyutları DLS ile karakterize edilip karşılaştırılmıştır. PE-PCLCD₄/mPEG₅₀₀₀-AD kopolimerlerinden elde edilen misellerin boyutu PE-PCLCD₄/mPEG₂₀₀₀-AD kopolimerinden elde edilen misellere göre daha büyük çıkmıştır. Ayrıca PE-PCLCD₄/mPEG₅₀₀₀-AD kopolimeri kullanılarak elde edilen DOKS yüklü misellerin boyutunda küçülme meydana gelmiştir. Misellerin DL ve EE değerleri hesaplanmış, literatürdeki çalışmalar ile karşılaştırıldığında anlamlı sonuçların elde edildiği tespit edilmiştir. İn vitro ilaç salım çalışmasında PE-PCLCD₄/mPEG₅₀₀₀-AD ve PE-PCLCD₄/mPEG₂₀₀₀-AD kopolimerinden elde edilen DOKS yüklü misellerin salımı 12 saat içerisinde hızlı bir şekilde gerçekleşmiştir. mPEG₂₀₀₀ kullanılarak elde edilen DOKS yüklü misellerin salım %'sinin mPEG₂₀₀₀'e göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tez çalışmasından elde edilen ilaç yüklü misellerin sitotoksitenin belirlenmesi için hücre kültürü çalışmalarının yapılması planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] **Odian, G. G.** (2004). *Principles of polymerization*. Hoboken, N.J.: Wiley-Interscience.
- [2] **Hasirci, V., Yigor, P., Endogan, T., Eke, G. and Hasirci, N.** (2011). Polymer Fundamentals: Polymer Synthesis. Vol. 1, pp. 349-371):
- [3] **Soroush, M. and Grady, M. C.** (2019). Chapter 1 - Polymers, Polymerization Reactions, and Computational Quantum Chemistry. In M. Soroush, (Ed.). *Computational Quantum Chemistry* pp. 1-16): Elsevier.
- [4] **Obi, B.** (2018). *Polymeric Foams Structure-Property-Performance: A Design Guide*.
- [5] **Shrivastava, A.** (2018). 2 - Polymerization. In A. Shrivastava, (Ed.). *Introduction to Plastics Engineering* pp. 17-48): William Andrew Publishing.
- [6] **Dembski, S., Schneider, C., Christ, B. and Retter, M.** (2018). 5 - Core-shell nanoparticles and their use for in vitro and in vivo diagnostics. In M.L. Focarete, A. Tampieri, (Eds.), *Core-Shell Nanostructures for Drug Delivery and Theranostics* pp. 119-141): Woodhead Publishing.
- [7] **Parisi, O., Curcio, M. and Puoci, F.** (2015). Polymer Chemistry and Synthetic Polymers. pp. 1-31):
- [8] **Bisht, H. S. and Chatterjee, A. K.** (2001). LIVING FREE-RADICAL POLYMERIZATION—A REVIEW. *Journal of Macromolecular Science, Part C*, 41(3), 139-173.
- [9] **Nuyken, O. and Pask, S. D.** (2013). Ring-Opening Polymerization—An Introductory Review. *Polymers*, 5(2).
- [10] **Dubois, P., Coulembier, O. and Raquez, J. M.** (2009). *Handbook of Ring-Opening Polymerization*. 1-408 p.
- [11] **Koseva, N., Mitova, V., Todorova, Z. and Tsacheva, I.** (2019). Chapter 5 - Nanomaterials Derived From Phosphorus-Containing Polymers: Diversity of Structures and Applications. In C. Vasile, (Ed.). *Polymeric Nanomaterials in Nanotherapeutics* pp. 183-233): Elsevier.
- [12] **Lizundia, E., Meaurio, E. and Vilas, J. L.** (2016). Chapter 3 - Grafting of Cellulose Nanocrystals. In D. Puglia, E. Fortunati, J.M. Kenny, (Eds.), *Multifunctional Polymeric Nanocomposites Based on Cellulosic Reinforcements* pp. 61-113): William Andrew Publishing.
- [13] **Cama, G., Mogosan, D. E., Houben, A. and Dubruel, P.** (2017). 3 - Synthetic biodegradable medical polyesters: Poly- ϵ -caprolactone. In X. Zhang, (Ed.). *Science and Principles of Biodegradable and Bioresorbable Medical Polymers* pp. 79-105): Woodhead Publishing.

- [14] **Stridsberg, K., Ryner, M. and Albertsson, A.-C.** (2001). Controlled Ring-Opening Polymerization: Polymers with Designed Macromolecular Architecture. Vol. 157, pp. 41-65):
- [15] **wu, W., Wang, W. and Li, J.** (2015). Star polymers: Advances in biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, 46.
- [16] **Matyjaszewski, K., Miller, P. J., Pyun, J., Kickelbick, G. and Diamanti, S.** (1999). Synthesis and Characterization of Star Polymers with Varying Arm Number, Length, and Composition from Organic and Hybrid Inorganic/Organic Multifunctional Initiators. *Macromolecules*, 32(20), 6526-6535.
- [17] **Qiu, L., Wang, R., Zheng, C., jin, y. and Jin, L.** (2010). β -Cyclodextrin-centered star-shaped amphiphilic polymers for doxorubicin delivery. *Nanomedicine (London, England)*, 5, 193-208.
- [18] **Lapientis, G.** (2009). Star-shaped polymers having PEO arms. *Progress in Polymer Science*, 34(9), 852-892.
- [19] **Kade, M. J. and Hawker, C. J.** (2012). Robust, Efficient, and Orthogonal Chemistries for the Synthesis of Functionalized Macromolecules. *Polymer Science: A Comprehensive Reference, 10 Volume Set*, 6, 413-431.
- [20] **Kost, B., Brzeziński, M., Socka, M., Baško, M. and Biela, T.** (2020). Biocompatible Polymers Combined with Cyclodextrins: Fascinating Materials for Drug Delivery Applications. *Molecules*, 25, 3404.
- [21] **Yang, D.-P., Oo, M. N. N. L., Deen, G. R., Li, Z. and Loh, X. J.** (2017). Nano-Star-Shaped Polymers for Drug Delivery Applications. *Macromolecular Rapid Communications*, 38(21), 1700410.
- [22] **Jin, X., Sun, P., Tong, G. and Zhu, X.** (2018). Star polymer-based unimolecular micelles and their application in bio-imaging and diagnosis. *Biomaterials*, 178.
- [23] **Ren, J. M., McKenzie, T. G., Fu, Q., Wong, E. H. H., Xu, J., An, Z., Shanmugam, S., Davis, T. P., Boyer, C. and Qiao, G. G.** (2016). Star Polymers. *Chemical Reviews*, 116(12), 6743-6836.
- [24] **Ariga, K.** (2016). Supermolecules. pp. 25-40):
- [25] **Lehn, J.-M.** (1993). Supramolecular chemistry — Molecular information and the design of supramolecular materials. *Makromolekulare Chemie Macromolecular Symposia*, 69(1), 1-17.
- [26] (2015). *Polymer mechanochemistry*. 1st ed. 2015. ed. R. Boulatov, editor. Cham, Switzerland :: Springer.
- [27] **Stoffelen, C. and Huskens, J.** (2015). Soft Supramolecular Nanoparticles by Noncovalent and Host-Guest Interactions. *Small (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, 12.
- [28] **Lehn, J.-M.** (2002). Supramolecular Polymer Chemistry — Scope and Perspectives. *Polymer International*, 51, 825-839.
- [29] **Albrecht, M.** (2008). Supramolecular chemistry - General principles and selected examples from anion recognition and metallocsupramolecular chemistry. *Die Naturwissenschaften*, 94, 951-966.

- [30] **Hu, W.** (2019) *Stimuli responsive cyclodextrin-based supramolecular polymers*
- [31] **Reinholdt, D.** (2013). *Supramolecular Chemistry and Heterocycles.*
- [32] **Yasen, W., Dong, R., Zhou, L., Wu, J., Cao, C., Aini, A. and Zhu, X.** (2017). Synthesis of a Cationic Supramolecular Block Copolymer with Covalent and Noncovalent Polymer Blocks for Gene Delivery. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 9(10), 9006-9014.
- [33] **Winter, A., Hager, M. D. and Schubert, U. S.** (2016). *Supramolecular Polymers. Reference Module in Materials Science and Materials Engineering:*
- [34] **Schaeffer, L.** (2008). Chapter 14 - The Role of Functional Groups in Drug–Receptor Interactions. In C.G. Wermuth, D. Aldous, P. Raboisson, D. Rognan, (Eds.), *The Practice of Medicinal Chemistry (Fourth Edition)* pp. 359-378). San Diego: Academic Press.
- [35] **Wenz, G.** (2000). An Overview of Host-Guest Chemistry and its Application to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clinical Drug Investigation*, 19, 21-25.
- [36] **Mahadevi, A. S. and Sastry, G. N.** (2016). Cooperativity in Noncovalent Interactions. *Chemical Reviews*, 116(5), 2775-2825.
- [37] **Mati, I. K. and Cockroft, S. L.** (2010). Molecular balances for quantifying non-covalent interactions. *Chemical Society Reviews*, 39(11), 4195-4205.
- [38] **Berne, B., Weeks, J. and Ruhong, Z.** (2008). Dewetting and Hydrophobic Interaction in Physical and Biological Systems. *Annual review of physical chemistry*, 60, 85-103.
- [39] **Jurkiewicz, K., Hachula, B., Kamińska, E., Grzybowska, K., Pawlus, S., Wrzalik, R., Kaminski, K. and Paluch, M.** (2020). Relationship between Nanoscale Supramolecular Structure, Effectiveness of Hydrogen Bonds, and Appearance of Debye Process. *The Journal of Physical Chemistry C*, XXXX.
- [40] **Schönherr, H., Beulen, M. W. J., Bügler, J., Huskens, J., van Veggel, F. C. J. M., Reinholdt, D. N. and Vancso, G. J.** (2000). Individual Supramolecular Host–Guest Interactions Studied by Dynamic Single Molecule Force Spectroscopy. *Journal of the American Chemical Society*, 122(20), 4963-4967.
- [41] **Ding, J., Chen, L., Xiao, C., Chen, L., Zhuang, X. and Chen, X.** (2014). ChemInform Abstract: Noncovalent Interaction-Assisted Polymeric Micelles for Controlled Drug Delivery. *Chemical communications (Cambridge, England)*, 50.
- [42] **Thakuria, R., Nath, N. and Saha, B.** (2019). The Nature and Applications of π – π Interactions: A Perspective. *Crystal Growth & Design*, 19.
- [43] **Zhuang, W.-R., Wang, Y., Cui, P.-F., Xing, L., Lee, J., Kim, D., Jiang, H.-L. and Oh, Y.-K.** (2018). Applications of π – π stacking interactions in the design of drug-delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 294.
- [44] **Mou, Q., Ma, Y., Jin, X., Yan, D. and Zhu, X.** (2016). Host-guest binding motifs based on hyperbranched polymers. *Chemical Communications*, 52.
- [45] **Yu, G., Jie, K. and Huang, F.** (2015). Supramolecular Amphiphiles Based on Host–Guest Molecular Recognition Motifs. *Chemical reviews*, 115.

- [46] **Takashima, Y. and Harada, A.** (2017). Functioning via host–guest interactions. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 87.
- [47] **Ma, X. and Zhao, Y.** (2014). Biomedical Applications of Supramolecular Systems Based on Host–Guest Interactions. *Chemical reviews*, 115.
- [48] **Cao, Y., Xiao, X., Lu, R. and Guo, Q.** (2003). ¹H NMR titration and quantum calculation for the inclusion complexes of styrene and α -methyl styrene with α , β and γ -cyclodextrins. *Journal of Molecular Structure*, 660(1), 73-80.
- [49] **Guo, M. and Jiang, M.** (2009). Non-covalently connected micelles (NCCMs): the origins and development of a new concept. *Soft Matter*, 5(3), 495-500.
- [50] **Gangemi, C., Puglisi, R., Pappalardo, A. and Trusso Sfrazzetto, G.** (2018). Supramolecular complexes for Nanomedicine. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 28.
- [51] **Pottanam Chali, S. and Ravoo, B. J.** (2020). Adamantane-Terminated Polypeptides: Synthesis by N-Carboxyanhydride Polymerization and Template-Based Self-Assembly of Responsive Nanocontainers via Host–Guest Complexation with β -Cyclodextrin. *Macromolecular Rapid Communications*, 41(18), 2000049.
- [52] **Jin, X., Zhu, L., Xue, B., Zhu, X. and Yan, D.** (2019). Supramolecular nanoscale drug delivery system with ordered structure. *National Science Review*, 6.
- [53] **Yao, X., Huang, P. and Nie, Z.** (2019). Cyclodextrin-Based Polymer Materials: from Controlled Synthesis to Applications. *Progress in Polymer Science*, 93.
- [54] **Liu, G., Yuan, Q., Hollett, G., Zhao, W., Kang, Y. and Wu, J.** (2018). Cyclodextrin-based host–guest supramolecular hydrogel and its application in biomedical fields. *Polymer Chemistry*, 9(25), 3436-3449.
- [55] **Sherje, A., Dravyakar, B., Kadam, D. and Jadhav, M.** (2017). Cyclodextrin-based Nanosponges: A Critical Review. *Carbohydrate Polymers*, 173.
- [56] **Zhang, J. and Ma, P. X.** (2013). Cyclodextrin-based supramolecular systems for drug delivery: Recent progress and future perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(9), 1215-1233.
- [57] **Sharma, N. and Baldi, A.** (2014). Exploring versatile applications of cyclodextrins: An overview. *Drug delivery*, 23, 1-19.
- [58] **Mura, P.** (2020). Advantages of the combined use of cyclodextrins and nanocarriers in drug delivery: A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 579, 119181.
- [59] **Varan, G., Varan, C., Erdoğan, N., Hincal, A. and Bilensoy, E.** (2017). Amphiphilic cyclodextrin nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 531.
- [60] **Haimhoffer, Á., Rusznyák, Réti, N., Vasvári, Varadi, J., Vecsernyés, M., Bácskay, I., Fehér, P., Ujhelyi, Z. and Fenyvesi, F.** (2019). Cyclodextrins in Drug Delivery Systems and Their Effects on Biological Barriers. *Scientia Pharmaceutica*, 87, 33.

- [61] **Martin, J., Díaz-Montaña, E. J. and Garcia Asuero, A.** (2018). Cyclodextrins: Past and Present.
- [62] **Liu, G., Yuan, Q.-J., Hollett, G., Zhao, W., Kang, Y. and Wu, J.** (2018). Cyclodextrin-Based Host-Guest Supramolecular Hydrogel and Its Application in Biomedical Fields. *Polymer Chemistry*, 9.
- [63] **Crini, G.** (2014). Review: A History of Cyclodextrins. *Chemical Reviews*, 114(21), 10940-10975.
- [64] **Stoffelen, C. and Huskens, J.** (2016). Soft Supramolecular Nanoparticles by Noncovalent and Host–Guest Interactions. *Small*, 12(1), 96-119.
- [65] **Tan, S., Ladewig, K., Fu, Q., Blencowe, A. and Qiao, G. G.** (2014). Cyclodextrin-Based Supramolecular Assemblies and Hydrogels: Recent Advances and Future Perspectives. *Macromolecular Rapid Communications*, 35(13), 1166-1184.
- [66] **Kasprzak, A., Poplawska, M., Krawczyk, H., Molchanov, S., Kozłowski, M. and Bystrzejewski, M.** (2017). Novel non-covalent stable supramolecular ternary system comprising of cyclodextrin and branched polyethylenimine. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 87(1), 53-65.
- [67] **Ramesh, D. K., Anugrah, D. and Lim, K.** (2018). Supramolecular poly(N -acryloylmorpholine)- b -poly(d , l -lactide) pseudo-block copolymer via host-guest interaction for drug delivery. *Reactive and Functional Polymers*, 131.
- [68] **Song, X., Zhu, J.-l., Wen, Y., Zhao, F., Zhang, Z. and Li, J.** (2016). Thermoresponsive Supramolecular Micellar Drug Delivery System Based on Star-Linear Pseudo-block Polymer Consisting of β -Cyclodextrin-Poly(N-isopropylacrylamide) and Adamantyl-Poly(ethylene glycol). *Journal of Colloid and Interface Science*, 490.
- [69] **Schmidt, B., Rudolph, T., Hetzer, M., Ritter, H., Schacher, F. and Barner-Kowollik, C.** (2012). Supramolecular three-armed star polymers via cyclodextrin host–guest self-assembly. *Polymer Chemistry*, 3, 3139-3145.
- [70] **Yao, X., Xie, C., Weizhi, C., Yang, C., Wu, W. and Jiang, X.** (2015). Platinum-Incorporating Poly(N -vinylpyrrolidone)-poly(aspartic acid) Pseudoblock Copolymer Nanoparticles for Drug Delivery. *Biomacromolecules*, 16.
- [71] **Dong, H., Li, Y., Cai, S., Zhuo, R., Zhang, X. and Liu, L.** (2008). A Facile One-Pot Construction of Supramolecular Polymer Micelles from α -Cyclodextrin and Poly(ϵ -caprolactone). *Angewandte Chemie International Edition*, 47(30), 5573-5576.
- [72] **Hu, Q.-D., Tang, G.-P. and Chu, P. K.** (2014). Cyclodextrin-Based Host–Guest Supramolecular Nanoparticles for Delivery: From Design to Applications. *Accounts of Chemical Research*, 47(7), 2017-2025.
- [73] **Zhong, X., Hu, C., Yan, X.-W., Liu, X. and Zhu, D.** (2018). Aggregate morphology transition of an adamantane-containing surfactant via the host-guest interaction with β -cyclodextrin. *Journal of Molecular Liquids*, 272.
- [74] **Štimac, A., Šekutor, M., Majerski, K., Frkanec, L. and Frkanec, R.** (2017). Adamantane in Drug Delivery Systems and Surface Recognition. *Molecules*, 22, 297.

- [75] **Granadero, D., Bordello, J., Pérez-Alvite, M. J., Novo, M. and Al-Soufi, W.** (2010). Host-Guest Complexation Studied by Fluorescence Correlation Spectroscopy: Adamantane–Cyclodextrin Inclusion. *International journal of molecular sciences*, 11, 173-188.
- [76] **Sharma, R. and Rana, V.** (2018). Recent Advances in Development of Nano Drug Delivery. pp. 93-131):
- [77] **Macha, I. J., Ben-Nissan, B., Vilchevskaya, E. N., Morozova, A. S., Abali, B. E., Müller, W. H. and Rickert, W.** (2019). Drug Delivery From Polymer-Based Nanopharmaceuticals-An Experimental Study Complemented by Simulations of Selected Diffusion Processes. *Front Bioeng Biotechnol*, 7, 37-37.
- [78] **Simonazzi, A., Cid, A., Villegas, M., Romero, A., Palma, S. and Bermudez, J.** (2018). Nanotechnology applications in drug controlled release. pp. 81-116):
- [79] **Srivastava, A., Yadav, T., Sharma, S., Nayak, A., Kumari, A. and Mishra, N.** (2016). Polymers in Drug Delivery. *Journal of Biosciences and Medicines*, 04, 69-84.
- [80] **Jain, K.** (2019). An Overview of Drug Delivery Systems. Vol. 2059, pp. 1-54):
- [81] **Mainardes, R. and Silva, L.** (2004). Drug Delivery Systems: Past, Present, and Future. *Current drug targets*, 5, 449-455.
- [82] **Majumder, N., G Das, N. and Das, S. K.** (2020). Polymeric micelles for anticancer drug delivery. *Therapeutic Delivery*, 11(10), 613-635.
- [83] **Ahmad, Z., Shah, A. and Kraatz, H.** (2014). Polymeric micelles as drug delivery vehicles. *RSC Advances*, 4, 17028-17038.
- [84] **Mohd Amin, M. C. I., Butt, A. M., Amjad, M. and Kesharwani, P.** (2017). Polymeric Micelles for Drug Targeting and Delivery. pp. 167-202):
- [85] **Xu, W., Ling, P. and Zhang, T.** (2013). Polymeric Micelles, a Promising Drug Delivery System to Enhance Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs. *Journal of drug delivery*, 2013, 340315.
- [86] **Tiwari, A. and Rohiwal, S.** (2019). Synthesis and Bioconjugation of Hybrid Nanostructures for Biomedical Applications. pp. 17-41):
- [87] **Simoes, S., Figueiras, A., Veiga, F., Concheiro, A. and Alvarez-Lorenzo, C.** (2014). Polymeric micelles for oral drug administration enabling locoregional and systemic treatments. *Expert opinion on drug delivery*, 12, 1-22.
- [88] **Mandal, A., Bisht, R., Rupenthal, I. and Mitra, A.** (2017). Polymeric micelles for ocular drug delivery: From structural frameworks to recent preclinical studies. *Journal of Controlled Release*, 248, 96-116.
- [89] **Chang, Y., Jiao, Y., Symons, H. E., Xu, J.-F., Faul, C. F. J. and Zhang, X.** (2019). Molecular engineering of polymeric supra-amphiphiles. *Chemical Society Reviews*, 48(4), 989-1003.
- [90] **Zhang, X.** (2017). *Supramolecular amphiphiles*. Royal Society of Chemistry.

- [91] **Kang, Y., Liu, K. and Zhang, X.** (2014). Supra-Amphiphiles: A New Bridge Between Colloidal Science and Supramolecular Chemistry. *Langmuir*, 30(21), 5989-6001.
- [92] **Trellenkamp, T. and Ritter, H.** (2010). Poly(N-vinylpyrrolidone) Bearing Covalently Attached Cyclodextrin via Click-Chemistry: Synthesis, Characterization, and Complexation Behavior with Phenolphthalein. *Macromolecules*, 43(13), 5538-5543.



ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Esmâ SAMUK
Doğum Tarihi ve Yeri : 02/05/1996 Sarıkamış/KARS
E-posta : esmasamuk13@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2018, Yıldız Teknik Üniversitesi, Kimya Metalurji Fakültesi, Biyomühendislik

YÜKSEK LİSANS TEZİNDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER

Samuk E., Temel B. A., “Preparation And Characterization Of Amphiphilic Star Copolymers Via Supramolecular Interactions”, *International Eurasian Conference on Biotechnology and Biochemistry*, Ankara, Turkey, December 16-18, 2020.