

**ÇAPRAZ BAĞLI POLİFOSFAZEN  
NANO/MİKRO KÜRELERİN SENTEZİ,  
YAPILARININ AYDINLATILMASI  
VE İLAÇ TAŞIMA SİSTEMİ OLARAK  
KULLANIMININ ARAŞTIRILMASI**

**Doktora Tezi**

**Simge METİNOĞLU ÖRÜM**

**Eskişehir, 2018**

**ÇAPRAZ BAĞLI POLİFOSFAZEN NANO/MİKRO KÜRELERİN SENTEZİ,  
YAPILARININ AYDINLATILMASI VE İLAÇ TAŞIMA SİSTEMİ OLARAK  
KULLANIMININ ARAŞTIRILMASI**

**Simge METİNOĞLU ÖRÜM**

**DOKTORA TEZİ**

**Kimya Anabilim Dalı**

**Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Yasemin SÜZEN DEMİRCİOĞLU**

**Eskişehir**

**Anadolu Üniversitesi**

**Fen Bilimleri Enstitüsü**

**Nisan 2018**

*Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 1506F536 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.*

## JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Simge METİNOĞLU ÖRÜM'ün “Çapraz Bağlı Polifosfazen Nano/Mikro Kürelerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve İlaç Taşıma Sistemi Olarak Kullanımının Araştırılması” başlıklı tezi 26/04/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek “Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği”nin ilgili maddeleri uyarınca, Kimya Anabilim dalında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı) :	Dr. Öğr. Üyesi Yasemin SÜZEN DEMİRCİOĞLU	.....
Üye	: Prof. Dr. Hakan DAL	.....
Üye	: Prof. Dr. Serap BEŞLİ	.....
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Hasan NAZIR	.....
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Murat Sami BERKMAN	.....

.....

Enstitü Müdürü

## ÖZET

ÇAPRAZ BAĞLI POLİFOSFAZEN NANO/MİKRO KÜRELERİN SENTEZİ,  
YAPILARININ AYDINLATILMASI VE İLAÇ TAŞIMA SİSTEMİ OLARAK  
KULLANIMININ ARAŞTIRILMASI

Simge METİNOĞLU ÖRÜM

Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Nisan, 2018

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Yasemin SÜZEN DEMİRCİOĞLU

Fosfazen bileşikleri yapılarında tekrarlayan –P=N– ve organik yan gruplar taşıyan inorganik-organik hibrit yapıları bileşiklerdir. Siklomatriks ağ yapıları polifosfazenler çapraz bağlayıcı olarak heksaklorosiklotrifosfazen ( $N_3P_3Cl_6$ , trimer) ve monomer olarak iki ve daha fazla donör atom içeren organik gruplar taşır. Bu tez çalışmasında çöktürme polimerizasyonu yöntemi ile kersetin, kurkumin, dopamin ve tiramin monomerleri ve çapraz bağlayıcı olarak heksaklorosiklotrifosfazen kullanılarak dört farklı tip siklomatriks polifosfazen nano/mikroküre sentezlenmiştir. Sentezlenen kürelerin karakterizasyonları SEM-EDX, FT-IR, XRD ve DLS ölçümleriyle yapılmış, UV-Vis, floresans ve termal özellikleri incelenmiştir. Elde edilen nano/mikrokürelerin kontrollü ilaç salımı uygulamaları model ilaç olarak akriflavin, salım ortamı olarak ise pH: 5,0 ve pH: 7,4 tampon sistemler kullanılarak yapılmış ve kürelerin kontrollü ilaç salımında kullanılabilir olduğu sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Fosfazen, Siklomatriks polifosfazen, Akriflavin, Kontrollü ilaç salımı, Çöktürme polimerizasyonu

## ABSTRACT

### SYNTHESIS OF CYCLOMATRIX POLYPHOSPHAZENE NANO/MICROSPHERES, CHARACTERIZATION AND INVESTIGATION OF APPLICATION AS A DRUG DELIVERY SYSTEM

Simge METİNOĞLU ÖRÜM

Department of Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Sciences, April, 2018

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Yasemin SÜZEN DEMİRCİOĞLU

Phosphazene compounds are inorganic-organic hybrid structure with repeating  $-P=N-$  and organic side groups in their structure. Cyclomatrix networked polyphosphazenes carry hexachlorocyclotriphosphazene ( $N_3P_3Cl_6$ , trimer) as cross-linker and organic groups containing two or more donor atoms as monomers. In this thesis, four different types of cyclomatrix polyphosphazene nano/microspheres were synthesized by precipitation polymerization method using quercetin, curcumin, dopamine and tyramine monomers and hexachlorocyclotriphosphazene as crosslinker. The characterizations of the synthesized spheres were made with SEM-EDX, FT-IR, XRD and DLS measurements, UV-Vis, fluorescence and thermal properties were investigated. Controlled drug release applications of the obtained nano/microspheres were accomplished using acriflavine as a model drug and pH: 5,0 and pH: 7,4 buffer systems as release media and spheres could be used for controlled drug release.

**Keywords:** Phosphazene, Cyclomatrix polyphosphazene, Acriflavine, Controlled drug release, Precipitation polymerization

## TEŞEKKÜR

Doktora tezim olarak bu konuyu çalışmama izin verip destekleyen danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Yasemin SÜZEN DEMİRCİOĞLU'na teşekkür ederim. Her zaman engin tecrübesinden faydalandığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hakan DAL'a teşekkürlerimi sunarım. Sayın Dr. Öğr. Üyesi Murat Sami BERKMAN'a görüş ve önerilerini esirgemediği için teşekkür ederim.

Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümüne tez çalışmalarımda sağladıkları laboratuvar, cihaz ve teknik alt yapı desteğinden ötürü teşekkürlerimi sunarım.

Doktora çalışmalarım süresince manevi olarak yanımda olan sevgili dostlarım Dr. Öğr. Üyesi Elif Mine ÖNCÜ KAYA ile Öğr. Gör. Tuğba ALP ARICI'ya teşekkür ederim.

Doktora tez çalışmalarım boyunca desteklerini üzerimden eksik etmeyen ve her zaman yanımda olan aileme ve bu zorlu süreçte beni yalnız bırakmayan çok sevgili eşim Uzm. Dr. Hüseyin ÖRÜM'e sonsuz teşekkür ederim.

Simge METİNOĞLU ÖRÜM

NİSAN, 2018

26/04/2018

## **ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ**

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilemeyen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

.....  
Simge METİNOĞLU ÖRÜM

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI .....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR .....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ .....	1
2. LİTERATÜR.....	3
2.1. Fosfazenlerin Tarihi .....	3
2.2. Fosfazenlerin Sınıflandırılması.....	3
2.3. Polifosfazenlerin Sentezi.....	5
2.3.1. Halka açılma polimerizasyonu .....	6
2.3.2. Tek kapta sentez yöntemi.....	7
2.3.3. Kondenzasyon polimerizasyonu .....	7
2.4. Siklomatriks Polifosfazen Nano/Mikroküreler .....	8
2.5. Çöktürme Polimerizasyonu .....	9
2.6. Siklomatriks Polifosfazen Nano/Mikrokürelerin Oluşum Mekanizması .....	10
2.7. Fosfazenlerin Uygulamaları.....	13
2.7.1. Alev geciktirici fosfazenler .....	13
2.7.2. Elastomerler .....	13
2.7.3. Polifosfazen membranlar .....	14



2.7.4. Optik malzemeler .....	14
2.7.5. Biyomedikal uygulamalar .....	15
2.8. Fosfazenlerin Biyolojik Olarak Parçalanması .....	16
2.9. Kontrollü İlaç Salımı .....	17
2.9.1. Nanoküreler .....	20
2.9.2. Mikroküreler .....	20
2.10. Kullanılan Çapraz Bağlayıcı, Hekzaklorosiklotrifosfazen, (Trimer, $N_3P_3Cl_6$ ) .....	22
2.11. Kullanılan Monomerler .....	23
2.11.1. Kersetin .....	23
2.11.2. Kurkumin .....	25
2.11.3. Dopamin .....	26
2.11.4. Tiramin .....	26
2.12. Etken Madde: Akriflavin .....	27
2.13. Konu İle İlgili Yapılan Çalışmalar .....	28
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR .....	36
3.1. Nano/Mikrokürelerin Sentezi .....	36
3.1.1. Kersetin nanokürelerin sentezi .....	36
3.1.2. Kurkumin mikrokürelerin sentezi .....	37
3.1.3. Dopamin mikrokürelerin sentezi .....	38
3.1.4. Tiramin mikrokürelerin sentezi .....	39
3.2. Nano/Mikrokürelerin Karakterizasyonu .....	39
3.2.1. Kersetin nanokürelerin karakterizasyonu .....	39
3.2.2. Kurkumin mikrokürelerin karakterizasyonu .....	44
3.2.3. Dopamin mikrokürelerin karakterizasyonu .....	49
3.2.4. Tiramin mikrokürelerin karakterizasyonu .....	54

<b>3.3. Nano/mikrokürelerin Spektroskopik ve Termal Özellikleri</b> .....	<b>58</b>
<b>3.3.1. Kersetin nanokürelerin UV-vis analizi</b> .....	<b>58</b>
<b>3.3.2. Kersetin nanokürelerin floresans analizi</b> .....	<b>59</b>
<b>3.3.3. Kersetin nanokürelerin termogravimetrik analizi</b> .....	<b>60</b>
<b>3.3.4. Kurkumin mikrokürelerin UV-vis analizi</b> .....	<b>61</b>
<b>3.3.5. Kurkumin mikrokürelerin floresans analizi</b> .....	<b>62</b>
<b>3.3.6. Kurkumin mikrokürelerin termogravimetrik analizi</b> .....	<b>63</b>
<b>3.3.7. Dopamin mikrokürelerin UV-vis analizi</b> .....	<b>64</b>
<b>3.3.8. Dopamin mikrokürelerin floresans analizi</b> .....	<b>65</b>
<b>3.3.9. Dopamin mikrokürelerin termogravimetrik analizi</b> .....	<b>66</b>
<b>3.3.10. Tiramin mikrokürelerin UV-vis analizi</b> .....	<b>66</b>
<b>3.3.11. Tiramin mikrokürelerin floresans analizi</b> .....	<b>67</b>
<b>3.3.12. Tiramin mikrokürelerin termogravimetrik analizi</b> .....	<b>68</b>
<b>3.4. İlaç Yükleme Çalışmaları</b> .....	<b>69</b>
<b>3.4.1. Kersetin nanokürelere akriflavin yükleme</b> .....	<b>69</b>
<b>3.4.2. Kurkumin mikrokürelere akriflavin yükleme</b> .....	<b>70</b>
<b>3.4.3. Dopamin mikrokürelere akriflavin yükleme</b> .....	<b>70</b>
<b>3.4.4. Tiramin mikrokürelere akriflavin yükleme</b> .....	<b>70</b>
<b>3.5. İlaç Salım Çalışmaları</b> .....	<b>70</b>
<b>3.5.1. Kersetin nanokürelerden akriflavin salımı</b> .....	<b>72</b>
<b>3.5.2. Kurkumin mikrokürelerden akriflavin salımı</b> .....	<b>73</b>
<b>3.5.3. Dopamin mikrokürelerden akriflavin salımı</b> .....	<b>74</b>
<b>3.5.4. Tiramin mikrokürelerden akriflavin salımı</b> .....	<b>74</b>
<b>4. SONUÇ VE TARTIŞMALAR</b> .....	<b>76</b>
<b>KAYNAKÇA</b> .....	<b>82</b>
<b>EKLER</b>	
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	

## TABLULAR DİZİNİ

### Sayfa

<b>Tablo 3.1.</b> Kersetin nanoküre sentezi için mol oranı denemelerinde kullanılan çözücü ve reaktiflerin miktarları.....	36
<b>Tablo 3.2.</b> Kurkumin mikroküre sentezi için mol oranı denemelerinde kullanılan çözücü ve reaktiflerin miktarları.....	37
<b>Tablo 3.3.</b> Dopamin mikroküre sentezi için mol oranı denemelerinde kullanılan çözücü ve reaktiflerin miktarları.....	38
<b>Tablo 3.4.</b> Kersetin nanoküre, kersetin ve trimere ait titreşim frekansları .....	43
<b>Tablo 3.5.</b> Kurkumin mikroküre, kurkumin ve trimere ait titreşim frekansları .....	48
<b>Tablo 3.6.</b> Dopamin mikroküre, dopamin ve trimere ait titreşim frekansları .....	53
<b>Tablo 3.7.</b> Tiramin nanoküre, tiramin ve trimere ait titreşim frekansları .....	57
<b>Tablo 4.1.</b> Elde edilen nano/mikrokürelerin karşılaştırmalı EDX sonuçları .....	77
<b>Tablo 4.2.</b> Elde edilen nano/mikrokürelerin karşılaştırmalı TGA sonuçları .....	78
<b>Tablo 4.3.</b> Elde edilen nano/mikrokürelerin UV-vis ile floresans uyarılma ve emisyon dalga boyları .....	79
<b>Tablo 4.4.</b> Elde edilen nano/mikrokürelerin yüklenen ve kürelerden salınan ilaç (akriflavin) miktarları .....	80

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

Şekil 2.1. Fosfazenerin sınıflandırılması .....	4
Şekil 2.2. a) Hekzaklorosiklotrifosfazen, $N_3P_3Cl_6$ , (trimer), b) Poli(dikloro)fosfazen yapısı .....	4
Şekil 2.3. Farklı özelliklere sahip polifosfazener .....	5
Şekil 2.4. a) Trimer sentezi, b) Halka açılma polimerizasyonu, c) Makromoleküler süstitüsyon .....	6
Şekil 2.5. Trimer süstitüsyonu ve süstitüe trimerin halka açılma polimerizasyonu .....	6
Şekil 2.6. Fosforaniminin termal kondenzasyon polimerizasyonu .....	8
Şekil 2.7. Fosforaniminin yaşayan katyonik kondenzasyon polimerizasyonu .....	8
Şekil 2.8. Siklomatriks tip polifosfazenerin ağ yapısı .....	9
Şekil 2.9. Siklomatriks polifosfazenerin sentezine bir örnek (Allcock, 1972) .....	9
Şekil 2.10. Siklomatriks polifosfazen nano/mikrokürelerin oluşum mekanizması .....	11
Şekil 2.11. Siklomatriks polifosfazen nano/mikrokürelerin polikondenzasyon reaksiyonunun mekanizması .....	12
Şekil 2.12. Tipik bir polifosfazen elastomerin yapısı .....	14
Şekil 2.13. Şekil hafızalı polifosfazenerlere bir örnek .....	16
Şekil 2.14. Polifosfazenerin biyolojik olarak parçalanmasına genel bir örnek .....	17
Şekil 2.15. Matriks yapıllı ilaç taşıma sistemlerinden ilacın salımı .....	17
Şekil 2.16. Nanopartiküllerin a) nanokapsül ve b) nanoküre olarak sınıflandırılması ..	19
Şekil 2.17. Hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer, $N_3P_3Cl_6$ ) .....	23
Şekil 2.18. Kersetin molekülü .....	23
Şekil 2.19. Kersetinin oksidasyonu sonucu oluşan ürünler .....	25
Şekil 2.20. Kurkumin molekülü .....	26
Şekil 2.21. Dopamin molekülü .....	26
Şekil 2.22. Tiramin molekülü .....	27
Şekil 2.23. Akriflavin molekülü .....	27
Şekil 2.24. Elde edilen kürelerin sentez reaksiyonu .....	28

<b>Şekil 2.25.</b> Trimer konsantrasyonunun arttırılmasıyla elde edilen kürelerin SEM görüntüleri .....	29
<b>Şekil 2.26.</b> a) Monomer, trimer ve polimere ait FT-IR spektrumu, b) polimerik kürelere ait XRD spektrumu .....	29
<b>Şekil 2.27.</b> Polimerik kürelere ait katı hal <sup>31</sup> P-NMR spektrumu .....	29
<b>Şekil 2.28.</b> Mikrokürelerin sentez reaksiyonu .....	30
<b>Şekil 2.29.</b> Farklı trimer:TMP oranlarında elde edilen mikrokürelerin SEM görüntüleri .....	30
<b>Şekil 2.30.</b> Delik mikrokürelerin sentez şeması .....	31
<b>Şekil 2.31.</b> a) Mikrokürelerin pH=5,5 ve 7,4'teki salım yüzdeleri, b) SEM ve c) TEM görüntüleri .....	31
<b>Şekil 2.32.</b> PZS-HMS delik mikrokürelerin sentez yolu .....	32
<b>Şekil 2.33.</b> PZS-HMS delik mikrokürelerin TEM görüntüsü .....	32
<b>Şekil 2.34.</b> A) İlaçsız mikroküreler, B) En yüksek miktarda akriflavin yüklü mikroküreler (Acri-1), C) İlaç polimer oranı 1:2 olan mikrokürelerin (Acri-2) SEM görüntüleri .....	33
<b>Şekil 2.35.</b> Akriflavinin dört farklı yardımcı madde ilavesiyle hazırlanan mikrokürelerden salım profili .....	33
<b>Şekil 2.36.</b> Farklı maleik asit ilavesiyle a) pH 7,4, b) 7,6, c) 7,8 ve d) 8.0 fosfat tamponlarında uygulanan salım sonuçları .....	34
<b>Şekil 2.37.</b> Belirli formülasyonlarda hazırlanan mikrokürelerden 1) 0,01 M 2) 0,1 M, pH: 6,6, 6,8, 7,4, 7,6, 7,8, 8,0 tampon çözeltilerden akriflavinin salım yüzdeleri .....	35
<b>Şekil 3.1.</b> Kersetin nanokürelerin sentez reaksiyonu .....	36
<b>Şekil 3.2.</b> Kurkumin mikrokürelerin sentez reaksiyonu .....	37
<b>Şekil 3.3.</b> Dopamin mikrokürelerin sentez reaksiyonu .....	38
<b>Şekil 3.4.</b> Tiramin mikrokürelerin sentez reaksiyonu .....	39
<b>Şekil 3.5.</b> a) 1:1, b) 1:2, c) 1:3, d) 1:4 (trimer:kersetin) mol oranlarında sentezlenen kürelerin SEM görüntüleri (20.00 KX).....	40
<b>Şekil 3.6.</b> Kersetin nanokürelerin partikül boyutu dağılım grafiği .....	40
<b>Şekil 3.7.</b> Kersetin nanokürelerin EDX spektrumu .....	41
<b>Şekil 3.8.</b> Kersetin nanokürelerin yüzeylerinde bulunan element dağılımlarının SEM-EDX haritaları .....	42

<b>Şekil 3.9.</b>	Kersetin nanoküre, kersetin ve trimere ait FT-IR spektrumları .....	43
<b>Şekil 3.10.</b>	Kersetin nanokürelerin XRD deseni .....	44
<b>Şekil 3.11.</b>	a) 1:1, b) 1:2, c) 1:3 d) 1:4 (trimer: kurkumin) mol oranlarında sentezlenen kürelerin SEM görüntüleri (20.00 KX) .....	44
<b>Şekil 3.12.</b>	Kurkumin mikrokürelerin partikül boyutu dağılım grafiği .....	45
<b>Şekil 3.13.</b>	Kurkumin mikrokürelere ait EDX spektrumu .....	46
<b>Şekil 3.14.</b>	Kurkumin mikrokürelerin yüzeylerinde bulunan element dağılımlarının SEM-EDX haritaları .....	46
<b>Şekil 3.15.</b>	Kurkumin mikroküreler, kurkumin ve trimere ait FT-IR spektrumları .....	47
<b>Şekil 3.16.</b>	Kurkumin mikrokürelerin XRD spektrumu .....	48
<b>Şekil 3.17.</b>	a) 1:1, b) 1:2, c) 1:3, d) 1:4 (trimer: dopamin) mol oranlarında sentezlenen mikrokürelerin SEM görüntüleri.....	49
<b>Şekil 3.18.</b>	Dopamin mikrokürelerin partikül boyutu dağılım grafiği.....	50
<b>Şekil 3.19.</b>	Dopamin mikrokürelere ait EDX spektrumu .....	50
<b>Şekil 3.20.</b>	Dopamin mikrokürelerin yüzeylerinde bulunan element dağılımlarının SEM-EDX haritaları .....	51
<b>Şekil 3.21.</b>	Dopamin mikroküre, dopamin ve trimere ait FT-IR spektrumları.....	52
<b>Şekil 3.22.</b>	Dopamin mikrokürelerin XRD spektrumu.....	53
<b>Şekil 3.23.</b>	1:1 (trimer:tiramin) mol oranı ile sentezlenen kürelerinin SEM görüntüsü .....	54
<b>Şekil 3.24.</b>	Tiramin mikrokürelerin partikül boyutu dağılım grafiği.....	54
<b>Şekil 3.25.</b>	Tiramin mikrokürelere ait EDX spektrumu .....	55
<b>Şekil 3.26.</b>	Tiramin mikrokürelerin yüzeylerinde bulunan element dağılımlarının SEM-EDX haritaları .....	56
<b>Şekil 3.27.</b>	Tiramin mikroküre, tiramin ve trimere ait FT-IR spektrumları .....	57
<b>Şekil 3.28.</b>	Tiramin mikrokürelerin XRD spektrumu.....	58
<b>Şekil 3.29.</b>	Kersetin molekülünün halka sistemi .....	59
<b>Şekil 3.30.</b>	a) Kersetin ve b) Kersetin nanokürelerin etanolde kaydedilen UV spektrumları .....	59
<b>Şekil 3.31.</b>	a) Kersetin nanoküre b) Kersetin molekülünün floresans spektrumları .....	60
<b>Şekil 3.32.</b>	Kersetin nanokürelerin TGA termogramı .....	61
<b>Şekil 3.33.</b>	Kurkumin ve kurkumin mikrokürelerin UV spektrumları .....	62
<b>Şekil 3.34.</b>	Kurkumin ve kurkumin mikrokürelerin floresans emisyon spektrumları ...	63

<b>Şekil 3.35.</b> Kurkuminin keto ve enol yapıları .....	63
<b>Şekil 3.36.</b> Kurkumin mikrokürelerinin TGA termogramı.....	64
<b>Şekil 3.37.</b> a) Dopamin mikroküre ve b) Dopamin molekülünün UV-vis spektrumları .....	65
<b>Şekil 3.38.</b> a) Dopamin ve b) Dopamin mikrokürelerin floresans spektrumları .....	65
<b>Şekil 3.39.</b> Dopamin mikrokürelerin TGA termogramı .....	66
<b>Şekil 3.40.</b> a) Tiramin, b) Tiramin mikrokürelerin UV-vis spektrumları.....	67
<b>Şekil 3.41.</b> a) Tiramin, b) Tiramin mikrokürelerin floresans spektrumları .....	68
<b>Şekil 3.42.</b> Tiramin mikrokürelere ait TGA termogramı.....	68
<b>Şekil 3.43.</b> Yüklenen akriflavin miktarını belirlemek için kullanılan kalibrasyon grafığı (452 nm) .....	69
<b>Şekil 3.44.</b> Yüklenen akriflavin miktarını belirlemek için kullanılan kalibrasyon grafığı (267 nm).....	69
<b>Şekil 3.45.</b> Dopamin ve kersetin küreler için pH=7,4'te salınan ilaç miktarını hesaplama amacıyla kullanılan kalibrasyon grafığı (452 nm) .....	71
<b>Şekil 3.46.</b> Dopamin ve kersetin küreler için pH=5,0'da salınan ilaç miktarını hesaplama amacıyla kullanılan kalibrasyon grafığı (452 nm).....	71
<b>Şekil 3.47.</b> Tiramin ve kurkumin küreler için pH=7,4'te salınan ilaç miktarını hesaplama amacıyla kullanılan kalibrasyon grafığı (267 nm) .....	72
<b>Şekil 3.48.</b> Tiramin ve kurkumin küreler için pH=5,0'te salınan ilaç miktarını hesaplama amacıyla kullanılan kalibrasyon grafığı (267 nm) .....	72
<b>Şekil 3.49.</b> Kersetin nanokürelerden akriflavin salımı .....	73
<b>Şekil 3.50.</b> Kurkumin mikrokürelerden akriflavin salımı.....	73
<b>Şekil 3.51.</b> Dopamin mikrokürelerden akriflavin salımı .....	74
<b>Şekil 3.52.</b> Tiramin mikrokürelerden akriflavin salımı .....	75
<b>Şekil 4.1.</b> a) Kersetin, b) Kurkumin, c) Dopamin ve d) Tiramin kürelerin SEM görüntüleri .....	76

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SEM-EDX	: Scanning Electron Microscopy (Taramalı Elektron Mikroskopisi)- Energy Dispersive X-Ray Analysis (Enerji Ayırmımlı X-Işını Analizi)
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
XRD	: X-Işını Kırınımı
UV-vis	: Ultraviole-görünür bölge
DLS	: Dynamic Light Scattering (Dinamik Işık Saçılması)
TGA	: Termogravimetrik Analiz
Trimer	: Hekzasiklotrifosfazen
TEA	: Trietilamin
nm	: Nanometre
µm	: Mikrometre



## 1. GİRİŞ

Fosfazen bileşikleri yapılarında tekrarlayan  $-P=N-$  grupları içeren, fosfor atomlarına bağlı klor atomlarının genellikle amin, alkol veya fenol gibi organik yan gruplar ile yer değiştirmesi sonucunda çok çeşitli özellikler kazanabilen inorganik-organik yapıya sahip bileşiklerdir. Düz zincirli, halkalı ve polimerik olmak üzere üç ana yapıda bulunabilirler [1-3]. Siklomatriks ağ yapılı polifosfazenler, polimerik fosfazenler sınıfında bulunan bileşiklerdendir. Bu tip polifosfazenlerin yapısında, çapraz bağlayıcı olarak, heksaklorosiklotrifosfazen ( $N_3P_3Cl_6$ , trimer) ile monomer olarak iki ya da daha fazla sayıda donör atom içeren organik moleküller bulunmaktadır. Monomerin yapısında bulunan hidroksil veya amin grupları trimer ile trietilamin ( $((CH_2CH_2)_3N)$  gibi bir baz varlığında, uygun çözücüde reaksiyona girerek çapraz bağlı polimerik bir ağı yapı oluşturmaktadır. Sentez genellikle sadece ultrasonik güç kullanılarak kısa sürede tamamlanmakta ve stabilize edici ajan veya yüzey aktif madde kullanımını gerektirmemektedir [4].

Son yıllarda özellikle polifosfazenler üzerine yapılan çalışmalar hızla artmış olup farklı özellik ve yapılar sahip polimerler sentezlenmektedir. Örneğin, yüksek performanslı elastomerler [5-7], katı elektrolitler [8-11], kaplama malzemeleri [12, 13], alev geciktiriciler [14, 15] ile doku mühendisliği [16], ilaç taşıma ve kontrollü salım sistemleri [17, 18] gibi pek çok alanda kullanımları üzerine çalışılmaktadır.

Günümüzde hastaların yaşamını kolaylaştıran ve yaşam kalitesini arttıran ilaç şekillerine ihtiyaç vardır. Kontrollü ilaç salım sistemleri bu ihtiyaca cevap verebilmektedir. Bu sistemlerde ilaç bir taşıyıcının içerisine veya yüzeyine yerleştirilerek, ilacın salım hızı ve süresi ayarlanabilmektedir. Böylelikle kullanılan etken madde dozu azaltılabilmekte, daha uzun aralarla doz alımı gerçekleştirilebilmekte, ilacın yan ve zararlı etkileri azaltılabilmekte, etken madde istenilen bölgeye hedeflendirilebilmekte ve ilaç etken maddeden maksimum biyoyararlanım sağlanabilmektedir.

Bu sebeplerden dolayı, kontrollü ilaç taşıma ve salımı konusunda pek çok araştırma yapılmış ve halen yapılmaktadır. Birçok farklı yapıda ilaç taşıma sistemi çalışılmakla birlikte parçalanma ürünlerinin toksik olmaması ve biyolojik olarak parçalanma özellikleri olmasından dolayı fosfazen polimerlerinin ilaç taşıma sistemi olarak kullanımına yönelik çalışmalar mevcuttur. Ancak, siklomatriks ağ yapılı polifosfazen nano/mikroküre ilaç taşıma sistemleri üzerine yapılan araştırmalar çok geniş kapsamda değildir. Bu sebeple bu tez çalışmasında, dört farklı yapıda siklomatriks ağ

yapılı inorganik-organik hibrit polifosfazen nano/mikroküre sentezlenmiştir. Sentezler sırasında, siklomatriks ağısı yapının oluşmasını sağlayan çapraz bağlayıcı olarak heksaklorosiklotrifosfazen, trimer ( $N_3P_3Cl_6$ ) kullanılmıştır. Monomer olarak ise biyolojik özelliklere sahip kersetin ( $C_{15}H_{10}O_7$ ), kurkumin ( $C_{21}H_{20}O_6$ ), dopamin ( $C_8H_{11}NO_2$ ) ve tiramin ( $C_8H_{11}NO$ ) molekülleri tercih edilmiştir. Elde edilen polifosfazen nano/mikrokürelerin yapıları SEM-EDX, FT-IR, XRD ve DLS analizleri ile aydınlatılmış, UV-vis, floresans ve TGA analizleri yapılarak spektroskopik ve termal özellikleri incelenmiştir. Ardından sentezlenen kürelerin model ilaç olarak seçilen, antimikrobiyal ve antikanser özelliği bulunan, akriflavini taşıma kapasiteleri, ilacı salma oranları ve süreleri belirlenmiştir.

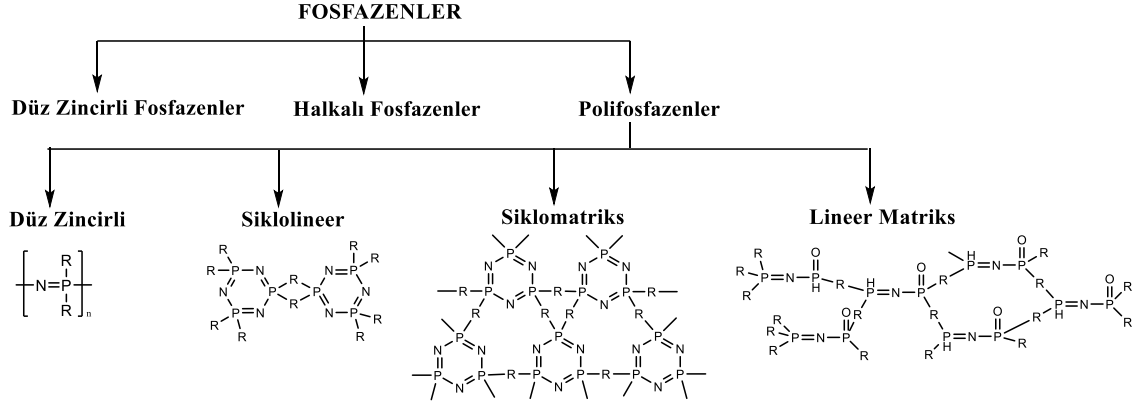
## 2. LİTERATÜR

### 2.1. Fosfazenlerin Tarihi

Fosfazenlerin geçmişi, 1897 yılında Stokes'in fosfonitrilik klorürü ısıtarak kauçuk benzeri polifosfonitrilik klorüre dönüştürebilmesine kadar uzanmaktadır. Stokes bu malzemeyi çok yüksek molekül ağırlığına sahip, son derece elastik, nötral çözücülerde çözünmeyen ancak benzende oldukça şişen bir malzeme olarak tanımlamıştır [19]. Bundan sonraki çalışmalar, fosfonitrilik klorürün polimerleşmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Hidrojen içeren organik çözücülerde polimerizasyon denemeleri başarısız olmuştur. Halojenlenmiş çözücülerde gerçekleştirilen daha sonraki çalışmalar ise belli oranda başarı göstermiştir. Polimerin molekül ağırlığını arttırmak için yapılan denemeler, çapraz bağlı, çözünmeyen "inorganik kauçuk" oluşumuna yol açmıştır. Çapraz bağlanma probleminin üstesinden gelmek için Kauth iki adımlı bir sentez yöntemi önermiştir. İlk aşamada, monomer, on iki saat boyunca 150-200 °C'de ısıtılmış ve bunun sonucunda uygun bir çözücü içinde çözünebilir kısmen polimerize bir yağ elde edilmiştir. Son polimerizasyon ek bir ısıtma basamağı ile gerçekleştirilmiştir. Çözünebilir, uzun zincirli bir polimer elde etme çabası, Allcock ve Kugel'in düz zincirli polidiklorofosfazenin elde edilebileceğini bildirdiği 1960'lı yılların ortalarına kadar sürmüştür [20]. Polimerizasyon koşullarının ve organik nükleofiller ile makromoleküler yer değiştirmenin optimizasyonu, hidrolitik olarak kararlı poliorganofosfazenlerin oluşumunu sağlamıştır. O dönemden beri, polimer endüstrileri tarafından büyük ilgi görmesi sebebiyle polifosfazen araştırmalarında muazzam bir artış olmuştur.

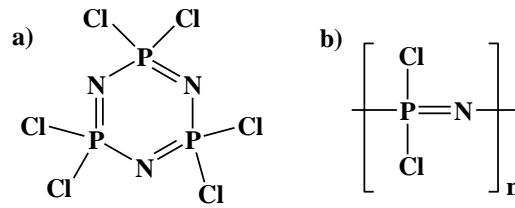
### 2.2. Fosfazenlerin Sınıflandırılması

Fosfazenler yapılarında tekrarlayan  $-P=N-$  grupları ile birlikte amin veya hidroksil türevli organik yan gruplar içeren inorganik-organik hibrit yapıli bileşiklerdir. Fosfazenler düz zincirli, halkalı ve polimerik olmak üzere üç temel yapıda bulunabilirler. Polifosfazenler ise düz zincirli, siklolineer, siklomatriks ve lineer matriks olarak dört farklı sınıfa ayrılmaktadır (Şekil 2.1), [1-3].



**Şekil 2.1.** Fosfazenerin sınıflandırılması

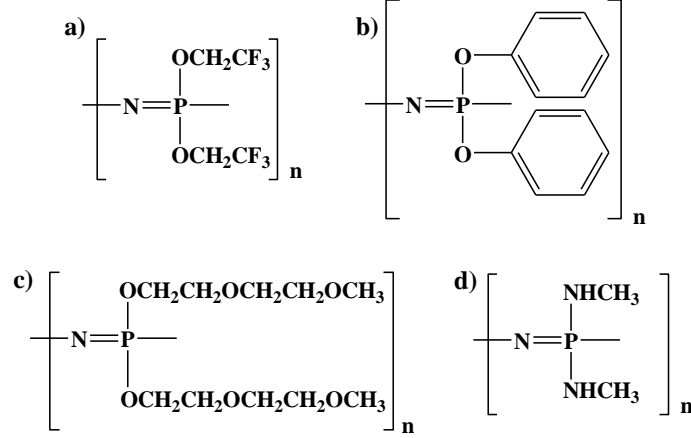
Polifosfazener, yaygın olarak kullanılan hidrokarbon temelli polimerlerin aksine, inorganik fosfor - azot iskeletine sahip polimerlerdir. Fosfor - azot iskeleti, yan grupların salınmasının ardından fosfat ve amonyum tuzlarına hidroliz olur [21]. En iyi bilinen ve oldukça çok çalışılan fosfazen polimerleri, düz zincirli polifosfazenerdir. En çok bilinen düz zincirli polifosfazen bileşiği, heksaklorosiklotrifosfazenin ( $N_3P_3Cl_6$ , trimer; Şekil 2.2.a) termal halka açılma polimerizasyonu ile sentezlenen, fosfor atomlarına bağlı iki klor atomu içeren poli(dikloro)fosfazendir (Şekil 2.2.b). Bu bileşiğin başlıca dezavantajı, nispeten düşük verimle elde edilmesi ve pahalı olmasıdır. Siklolineer, siklomatriks ve lineer matriks polifosfazener ise lineer zincirler veya halkalı gruplar aracılığıyla çapraz bağlı ağ yapı oluşturarak meydana gelen polimerlerdir [22].



**Şekil 2.2.** a) Heksaklorosiklotrifosfazener,  $N_3P_3Cl_6$ , (trimer), b) poli(dikloro)fosfazen yapısı

Fosfazenerle farklı yan gruplar bağlanması sonucu farklı özelliklere sahip moleküller oluşmaktadır. Örneğin, Şekil 2.3.'te a ve b ile gösterilen polimerler, bağlanan gruplara bağlı olarak, hidrofobik özellikte film ve fiber oluşturabilen polimerlerdir. Aksine c ile gösterilen polimer, suda çözünebilir bir elastomer iken d ile gösterilen polimer ise suda çözünebilir amorf bir camdır. Sonuç olarak, polifosfazen kimyasının

anahtar özelliği, inorganik iskelete farklı yan grupların bağlanması yoluyla yeni özelliklere sahip moleküller tasarlamaktır [23].



Şekil 2.3. Farklı özelliklere sahip polifosfazenler

### 2.3. Polifosfazenlerin Sentezi

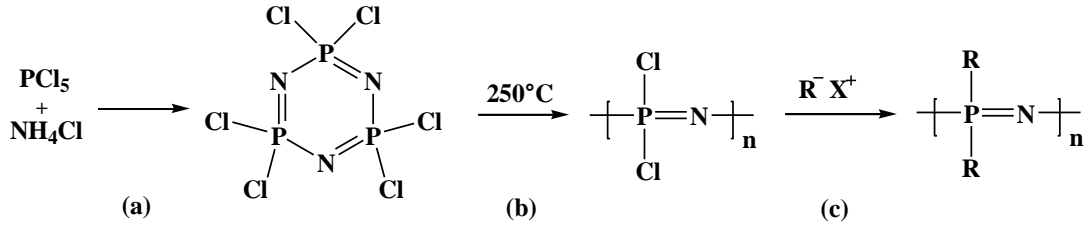
Fosfazenlerin sentezi için üç genel yöntem bulunmaktadır. Bunlardan ilki, heksaklorosiklotrifosfazenin halka açılma polimerizasyonu ve ardından istenen bir nükleofil veya nükleofil karışımıyla klor atomlarının makromoleküler yer değiştirmesidir. Sonuç olarak, yan gruplar oksijen veya azot üzerinden fosfor atomlarına bağlanmaktadır. Bu yöntem polifosfazen sentezi için temel yöntemdir.

İkinci yöntem, amonyum ve fosfor tuzlarının direkt reaksiyona girmesine dayanan tek kap sentez olarak adlandırılır. Oluşan ürün, poli(dikloro)fosfazen, daha sonra poli(organo)fosfazen vermek üzere uygun bir nükleofil ile reaksiyona girmektedir.

Üçüncü yöntem ise fosforaniminlerin kondenzasyon polimerizasyonudur. Sübstitüentler genellikle polimerizasyondan önce fosfor atomlarına bağlanmaktadır. Halka açılma polimerizasyonu ile çok yüksek molekül ağırlıklarına ( $M_w=10^6$ ) ulaşılabilir ve molekül ağırlığı dağılımı çok geniştir. Kondenzasyon yöntemi ile sadece orta molekül ağırlıklarına ( $M_w=10^4-10^5$ ) erişilebilir; bununla birlikte, bu durumda polidispersite genellikle  $< 2$  olmaktadır.

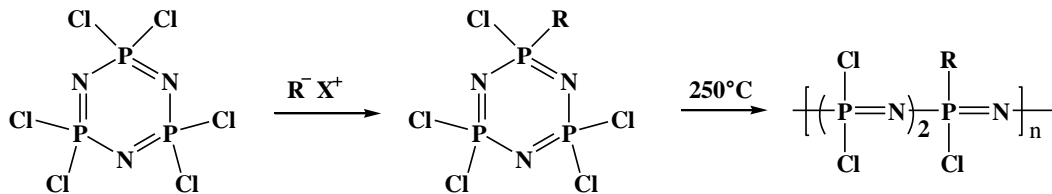
### 2.3.1. Halka açılma polimerizasyonu

Bu yöntem eriyik polimerizasyonu ve çözelti polimerizasyonu olmak üzere iki türdür. İlk yöntem Şekil 2.4.'te gösterilen, Allcock tarafından [20, 24, 25] geliştirilen yöntemdir. Fosfor pentaklorür ile amonyum klorürün reaksiyonundan heksaklorosiklotrifosfazen oluşur. Süblimleştirme içeren çok adımlı bir saflaştırmanın ardından, bu bileşik, 250 °C'de, 24-48 saat ısıtılarak polimerize edilir. Reaksiyonun sona ermesinden sonra linear poli(dikloro)fosfazen, ya süblimleştirme veya ekstraksiyon ile ya da çözme ve çöktürme yoluyla izole edilir. Polimerin molekül ağırlığı genellikle  $M_w \sim 10^6$  dır, ancak molekül ağırlığı dağılımı çok geniştir. Son adımda, poli(dikloro)fosfazen inert bir çözücünde çözülür ve uygun bir nükleofilik madde ile reaksiyon gerçekleştirilir. Ürün genellikle çok adımlı çöktürme ile izole edilen poli(organo)fosfazendir.



Şekil 2.4. a) Trimer sentezi, b) Halka açılma polimerizasyonu, c) Makromoleküler süstitüsyon

Yukarıdaki yöntemin, kısmen süstitüe trimerin polimerize olduğu değişik türleri vardır [26]. Şekil 2.5.'de gösterildiği gibi heksasiklotrifosfazen bir nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu gerçekleştirir ve daha sonra süstitüe olmuş trimer termal halka açılma polimerizasyonu işlemine tabi tutulur. Bu yaklaşım, klasik bir makromoleküler süstitüsyon yolu ile bağlanamayan süstitüentler ile polifosfazenlerin hazırlanmasına imkan verir. Bununla birlikte, hem trimerin polimerleştirilebilmesini sağlayan süstitüsyon oranına, hem sterik hem de mekanik faktörlerin dayattığı kısıtlamalar vardır.



Şekil 2.5. Trimer süstitüsyonu ve süstitüe trimerin halka açılma polimerizasyonu

### 2.3.2. Tek kapta sentez yöntemi

Allen ve arkadaşları, poli(dikloro)fosfazen sentezini basitleştirmek için amonyum sülfat ile fosfor pentaklorür arasında, tek kapta gerçekleşen iki aşamalı reaksiyona dayanan bir yöntem geliştirdiler [27]. Bütün reaktantlar sıvı bir monomer olan p-trikloro-N (diklorofosforil) monofosfazen oluşana kadar ısıtılır. Daha sonra, inert atmosfer altında daha da ısıtılarak polimerize edilir. Oksifosforil klorür distillenerek ürün, poli(dikloro)fosfazen, ayrılır. Bu yöntem ile yüksek verim ve kısa reaksiyon süresi sağlanmakla birlikte, halojenli çözücülerin yok edilerek yüksek molekül ağırlıklı ve daha düşük polidispersiteye sahip bir polifosfazen oluşturulmaktadır. Poli(dikloro)fosfazenin direkt sentezi için önerilen başka bir yöntemde ise molekül ağırlığı  $2 \times 10^6$  seviyesinde polifosfazen elde etmek amacıyla, aktifleştirici olarak  $\text{CaSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  ve  $\text{NH}_2\text{HSO}_3$  varlığında  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ve  $\text{PCl}_5$  reaksiyona girmektedir. Verim  $\text{PCl}_5$ 'e göre %30-40 civarında olmaktadır.

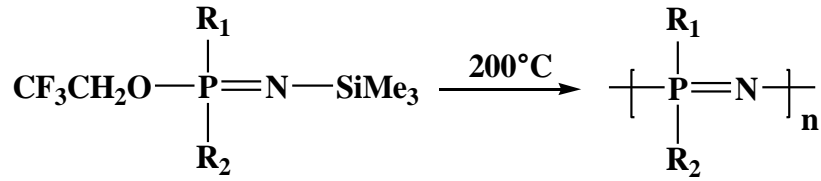
### 2.3.3. Kondenzasyon polimerizasyonu

Polifosfazenlerin kondenzasyon polimerizasyonu için çeşitli prosedürler bilinmektedir. 1982'de De Jaeger ve arkadaşları, poli(dikloro)fosfazen için, bir P-N=P öncüsünden fosforil klorürün termal eliminasyonuna dayanan alternatif bir sentez yolu yayınlamışlardır [28]. Halka açılma polimerizasyonu ile karşılaştırıldığında reaksiyonun önemli avantajları bulunmaktadır. Bunlar, polimerin moleküler ağırlığını kontrol edebilmenin ve üründe halkalı oligomerlerin miktarını azaltabilmenin mümkün olmasıdır.

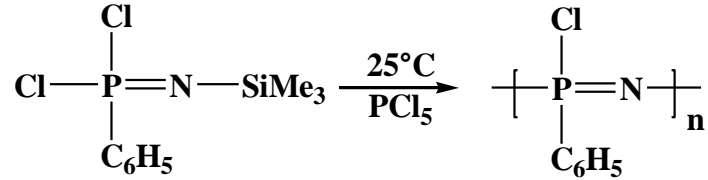
Süstitüe polifosfazenlerin ilk başarılı kondenzasyon reaksiyonu, Neilson ve Wisian-Neilson tarafından gerçekleştirilmiştir [29-31]. Şekil 2.6.'da görüldüğü üzere reaksiyon, arzu edilen yan grupları ve iki ayrılan grubu (trimetilsilil ve trifloroetoksi) içeren bir N-sililfosforaninin monomerinin sentezi ile başlamaktadır. Ürün, fraksiyonlu destilasyon sonucu %75 verim ile izole edilmektedir. Daha sonra monomer, 180-200 °C'de kapalı bir cam ampulde ısıtılarak 7-12 gün polimerizasyon reaksiyonu sürdürülmektedir. Bu yöntem, simetrik ve simetrik olmayan homopolimerlerin yanı sıra rastgele kopolimerlerin sentezine izin vermektedir, ancak monomerlerin seçimi dialkil-veya alkil-aril- süstitüetler ile sınırlı kalmaktadır.

Matyjaszewski ve grubu tarafından, termal süreç üzerinde bir iyileştirme önerilmiştir [5,6]. Trifluoroetoksi ve alkoksialkoksi süstitüentleri taşıyan

fosforaniminlerin tetrabutylamonyum florid (TBAF) katalizli anyonik polimerizasyonu ile homo- ve kopolimerler hazırlanmıştır. Reaksiyon koşulları nispeten ılımlı (3-4 saat boyunca 100 ° C) olmakla birlikte, bu yöntemle niceliksel olarak dar bir molekül ağırlığı dağılımı ile doğrusal polifosfazenler üretmek mümkün olmaktadır. Bununla birlikte, yöntem çok sınırlı durumlarda kullanılabilir. En umut verici kondenzasyon yolu Allcock ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir [34-37]. Bu yöntem, PCl<sub>5</sub> kaynaklı, oda sıcaklığında N-(trimetilsilil)fosforanimin'in yaşayan katyonik polimerizasyonuna dayanmaktadır (Şekil 2.7). Genel olarak, eğer fosforda iki organik sübstitüent bulunmuyorsa, ilave bir adım olarak kalan klorların makromoleküler nükleofilik sübstitüsyonu gerekmektedir. Bu metodun potansiyel avantajı, blok kopolimerler, hibrid organik/fosfazen kopolimerler veya yıldız şekilli dallanmış polimerler gibi karmaşık yapılar ile kontrollü molekül ağırlığı ve düşük polidispersiteye sahip polifosfazenlerin sentezlenebilmesidir.



Şekil 2.6. Fosforaniminin termal kondenzasyon polimerizasyonu

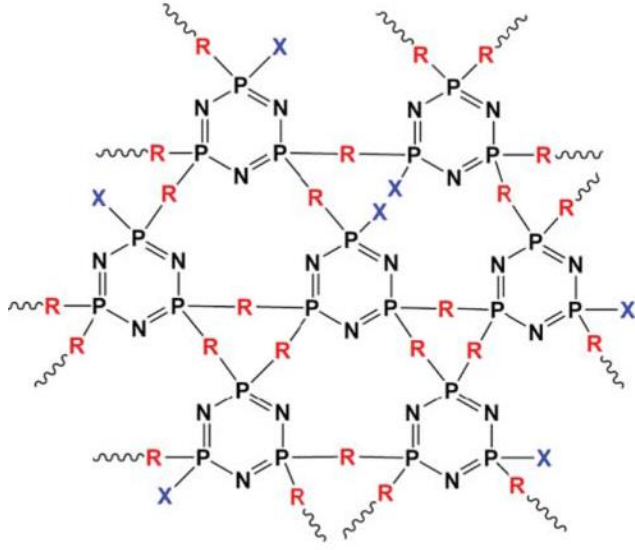


Şekil 2.7. Fosforaniminin yaşayan katyonik kondenzasyon polimerizasyonu

#### 2.4. Siklomatriks Polifosfazen Nano/Mikroküreler

Yüksek oranda çapraz bağ içeren siklomatriks tip polifosfazen bileşikleri, trimerin iki veya çok fonksiyonlu amin, alkol veya fenoller ile reaksiyonundan sentezlenmektedir [38-41]. Siklomatriks tip polifosfazenlerin genel ağ yapısı Şekil 2.8.'de görülmektedir. Çapraz bağlı ağ yapıda trimer halkalarını birbirine bağlayan ve R ile gösterilen gruplar organik yapıli monomerlerdir. Reaksiyon sonunda reaksiyona giremeyen klor atomları ise X ile gösterilmiştir.



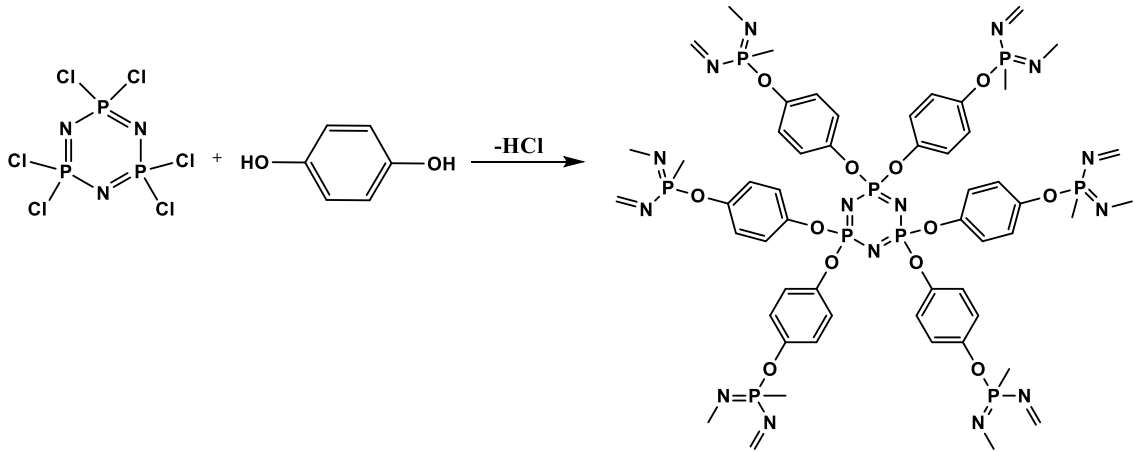


R: Organik yapılı monomer

X: Reaksiyona girmeyen klor atomları

Şekil 2.8. Siklomatriks tip polifosfazenlerin ağ yapısı

Siklomatriks polifosfazenlere, trimerin aromatik dioller ile oluşturduğu yapı örnek olarak verilebilir (Şekil 2.9). Üç boyutlu olarak tamamen çapraz bağlı bu polimerler rijit yapılı, yüksek erime noktasına sahip ve yüksek sıcaklıklarda kararlılıkları oldukça iyi olan polimerlerdir [1].



Şekil 2.9. Siklomatriks polifosfazenlerin sentezine bir örnek [1]

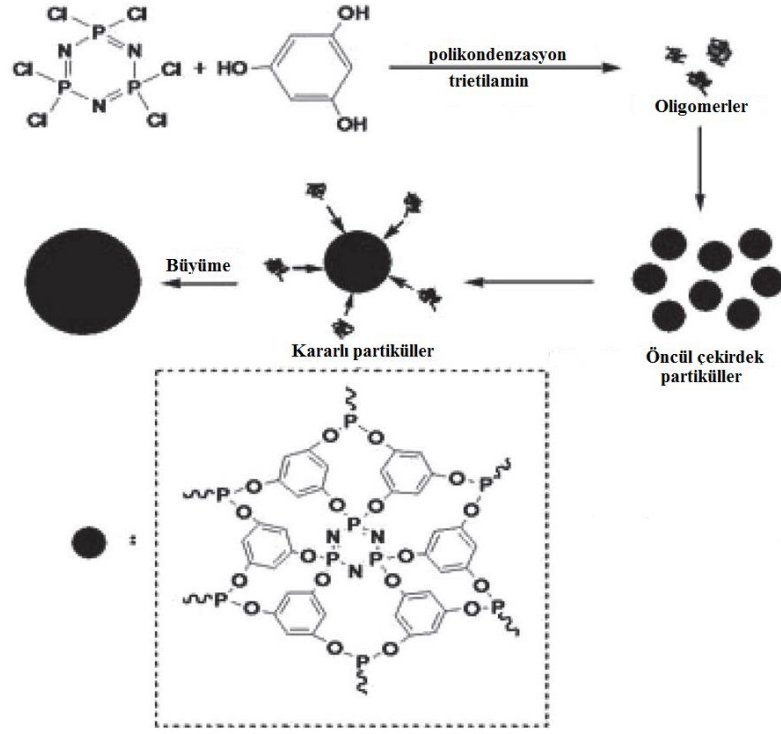
## 2.5. Çöktürme Polimerizasyonu

Siklomatriks polifosfazen nano/mikrokürelerin eldesi, çöktürme polimerizasyonu yöntemi ile gerçekleştirilmektedir. Çöktürme polimerizasyonu, trimer ile çok fonksiyonlu organik nükleofillerin yer değiştirmesi yoluyla tam olarak çapraz bağlı, aynı boyut ve şekle sahip polimerik nano/mikrokürelerin oluşturulduğu basit ve çok yönlü bir yaklaşımdır. Trimer halkasındaki P-Cl bağları nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarına

karşı yüksek reaktivlik göstermektedir. Ancak reaksiyon koşullarına bağlı olarak ve/veya kullanılan monomerin oluşturabileceği sterik engelden dolayı bazı klor atomları serbest kalabilmektedir. Ayrıca, başlangıç maddelerinin oranlarının çeşitlendirilmesiyle partikül boyutu ve yüzey morfolojisi kontrolü sağlanabilmektedir. Bu tür polimerlerin sentezinin, sürfaktanlar veya sterik stabilizerler gibi herhangi bir stabilize edici ajan olmaksızın gerçekleştirilebilmesi avantaj sağlamaktadır [42]. Özellikle siklomatriks polifosfazen nano/mikroküreler, gelişmiş termal, kimyasal ve fiziksel özellikleri, esneklikleri, çeşitli fonksiyonellikleri ve ayarlanabilir yüzey karakteristikleri sayesinde potansiyel uygulamalara sahiptir [4, 17, 18, 43].

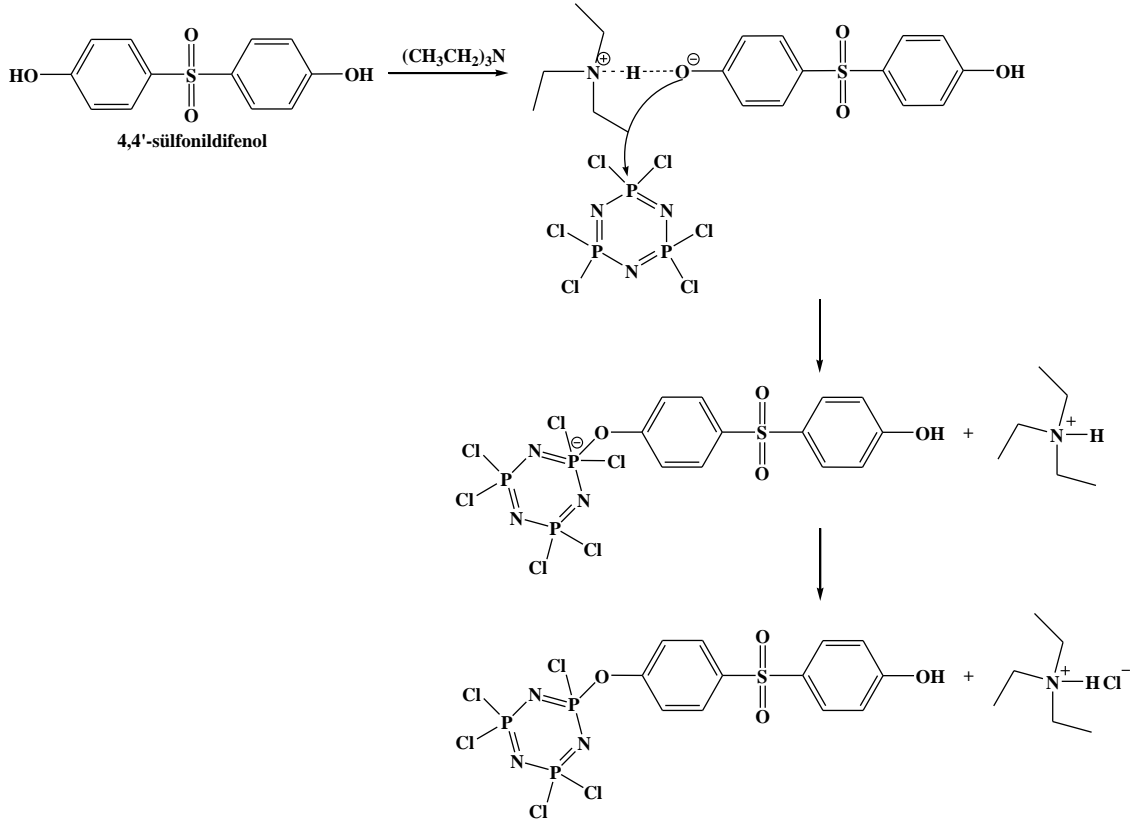
## **2.6. Siklomatriks Polifosfazen Nano/Mikrokürelerin Oluşum Mekanizması**

Siklomatriks polifosfazen yapıları nano/mikrokürelerin oluşumu sırasında ilk aşamada, çapraz bağlayıcı olarak kullanılan trimer ile iki veya çok fonksiyonlu monomer arasında gerçekleşen polikondenzasyon reaksiyonu sonucu oligomerik türler oluşmaktadır. Bu aşamada tuz tutucu olarak trietilamin (TEA,  $(CH_3CH_2)_3N$ ) kullanılmakta ve polimerizasyon sırasında TEA.HCl tuzu oluşmaktadır. Bu tuzun reaksiyon boyunca sürekli olarak oluşması reaksiyonu hızlandırmaktadır. Oluşan oligomerlerin bir araya gelip agregatlaşmasıyla, öncül çekirdek partiküller oluşmaktadır. Daha sonra, öncül çekirdek partiküllerin de hidrojen bağları ile agregatlaşması sonucu kararlı partiküller elde edilmektedir. Kararlı partiküllerin oluşumu ile öncül partiküllerin yerine oligomerik türler kararlı partiküller tarafından absorplanarak büyümektedirler. Böylece nano/mikro küreler elde edilmiş olur. Dolayısıyla bu mekanizma ile elde edilen kürelerin içi dolu olmaktadır. Şekil 2.10.'da bu mekanizma şematik olarak gösterilmektedir [40, 44].



Şekil 2.10. Siklomatriks polifosfazen nano/mikrokürelerin oluşum mekanizması [44]

Siklomatriks polifosfazen nano/mikroküreleri oluşturan polikondenzasyon reaksiyonu tipik bir nükleofilik yer değiştirme reaksiyonudur. Şekil 2.11.'de mekanizması verilen bu reaksiyonda, öncelikle reaksiyon ortamında bulunan TEA, hidroksil veya amin grubuna sahip monomerin donör atomlarıyla hidrojen bağı yapmaktadır. Kısmi negatif yüke sahip olan bu atom trimer halkasında bulunan fosfor atomuna saldırarak bağlanmakta ve trimerin yapısından bir klor atomu, TEA ile TEA.HCl tuzu oluşturmak üzere ayrılmaktadır. Bu mekanizma monomerin yapısında bulunan diğer donör atomlar ile trimer halkaları arasında gerçekleşmeye devam etmekte ve reaksiyon sonucunda nano/mikroküreler ve TEA.HCl tuzu oluşmaktadır [45].



**Şekil 2.11.** Siklomatriks polifosfazen nano/mikrokürelerin polikondenzasyon reaksiyonunun mekanizması

Siklomatriks fosfazen yapıları materyaller, bu mekanizma ile uygun şartlar altında, tek adımda hızlı bir polikondenzasyon ve kendiliğinden birleşme prosesiyle kolayca oluşabilmektedir. Ayrıca stereoskopik morfolojiler, reaksiyon bileşenleri ve koşullarına bağlı olarak sıfır boyuttan üç boyuta kadar ayarlanabilir.

Bu yöntemin özellikleri:

- (i) Siklomatriks polifosfazenlerin sentezi ve düzenlenmesi uygun koşullarda tek kaptaki gerçekleştirilir.
- (ii) Monomer ve çözücü tipi, bileşim oranı veya reaksiyon sıcaklığı basitçe değiştirilerek siklomatriks polifosfazen partiküllerin geometri ve morfolojileri 0 boyuttan 3 boyuta ayarlanabilir.
- (iii) Siklomatriks polifosfazen partiküllerin sentezi, substrat-bağımsız kaplama teknolojisiyle kolaylıkla genişletilebilir. Çeşitli çekirdek-kabuk yapıları partiküller; manyetik ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), seramik ( $\text{BaTiO}_3$ ,  $\text{SiO}_2$ , POSS, Si), karbon (karbon nanotüp veya grafen) veya polimer partiküller (hidrofobik PS küreler ve hidrofilik PLGA küreler) gibi çekirdek materyaller kullanılarak elde edilebilir.

- (iv) Siklomatriks polifosfazenlerin yüzeyi monomerden kaynaklanan, polimer-aşılama veya metal/metal tuzları ile doplama yoluyla fonksiyonelleşebilen, bol miktarda -OH, NH<sub>2</sub> ve -COOH gibi fonksiyonel gruplar taşımaktadır.
- (v) Oldukça çapraz bağlı siklomatriks polifosfazen ağı direk olarak yüksek sıcaklıkta karbon materyallere dönüştürülebilir. Karbon nanomateryaller, siklomatriks polifosfazenlerden kaynaklanan P, S ve N gibi heteroatomlar ile doğal olarak katkılanmış olan, iyi korunmuş morfoloji, yüksek spesifik yüzey alanı ve hiyerarşik poroziteye sahiptir, ki bu enerji depolama uygulamaları için mükemmel elektrokimyasal reaktivite sağlar [46].

## **2.7. Fosfazenlerin Uygulamaları**

### **2.7.1. Alev geciktirici polifosfazenler**

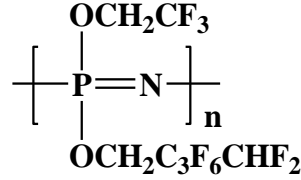
Polifosfazenlerin yüksek fosfor ve azot içeriği onlara yanmaz özellik kazandırmaktadır. Polifosfazenler, yüksek oksijen indeksi (LOI), düşük duman emisyonu, paslanmazlık ve yanıcı gazların düşük toksisiteye sahip olması gibi özelliklere sahiptirler [47]. Halkalı, oligomerik ve polimerik fosfazenler, alev geciktirici katkı maddeleri olarak araştırılmıştır. Örneğin, poliüretanın alev geciktirme özelliği aziridinil sübstitüe siklotrifosfazen kullanılarak geliştirilmiştir.

Trimerin hem çapraz bağlayıcı hem de alev geciktirici olarak fonksiyonu vardır. Halkalı fosfazenlerin organik polimerlere dahil edilmesiyle alev direncinin geliştirilmesine yönelik birçok çalışma bulunmaktadır. Örneğin, Chen-Yang ve arkadaşları tarafından, poli[bis(p-klorofenoksi)fosfazen] ve polistren karışımlarının, saf polistreninkinden önemli ölçüde daha iyi termal kararlılık ve alev direncine sahip olduğu gösterilmiştir [48]. Reed ve arkadaşları tarafından, poli[bis(karbokatofenoksi)-fosfazen]'i poliüretan ile karıştırılması sonucu oluşan köpüklerin ısıl kararlılıkları analiz edilmiş ve ağırlıkça % 20'ye eşit veya daha fazla yüklemelerde alev direncinde bir artış gözlenmiştir [49].

### **2.7.2. Elastomerler**

Bir elastomer, tekrar tekrar yüksek gerilime (% 200'den fazla uzama) tabi tutulabilen ve stres serbest bırakıldığında orijinal boyutlarına geri çekilebilen bir malzemedir. Elastomerik özelliklerin elde edilmesi için ön şart, polimer zincirinin esnek olmasıdır. Düşük camsı geçiş sıcaklıklarına sahip polifosfazenler, yüksek performanslı

elastomerler olarak, özellikle askeri uygulamalar için uygun bulunmaktadır. Örneğin, aynı zincirde iki farklı floroalkoksi yan grubunun bağlı olması ile -60 °C'ye kadar düşük sıcaklıklarda elastik olan, yanmaz ve hidrokarbon çözücülere, yağlara ve hidrolik sıvılara karşı dirençli polifosfazenler oluşturulmuştur (Şekil 2.12) [50].



Şekil 2.12. Tipik bir polifosfazen elastomerin yapısı

### 2.7.3. Polifosfazen membranlar

pH, sıcaklık, iyon gücü veya şarj değişikliklerine yanıt olarak geçirgenliklerini veya şekillerini değiştiren membranların geliştirilmesi, biyotıp ve cihaz teknolojisinde önemli bir konudur. Metoksietoksietoksi ve ilgili yan gruplar içeren polifosfazen hidrojel bu uygulamalar için önemlidir. Hidrojeller düşük kritik çözelti sıcaklığında (LCST) ve ortam sıcaklığında küçük moleküllere karşı geçirgen olmasına rağmen LCST'nin üzerinde geçirimsiz hale gelirler. LCST, alkil eter sübstitüentlerin uzunluğunun değiştirilmesiyle ayarlanabilir. Örneğin, p-karboksifenoksi sübstitüent grupları dahil edildiğinde, hidrojel pH ve iyon tepkili hale gelir. Böylece, jeller büzülür ve asidik ortamda geçirimsiz olur, bazik çözeltilerde ise genişler ve temas halinde geçirgen hale gelir. Çözeltideki katyonlar tek değerlikli iki ve üç değerlikli doğru değiştirildiğinde, geçirgenlik azalır, çünkü çok değerlikli katyonlar zincirleri çapraz bağlar. Bu ilkelere dayanan hidrojel, zehirli bileşikler için deneysel tespit cihazlarında hibridom sinir hücrelerinin kullanımını için adezyon ve hücre çoğalması ortamı olarak da kullanılmıştır [51].

### 2.7.4. Optik malzemeler

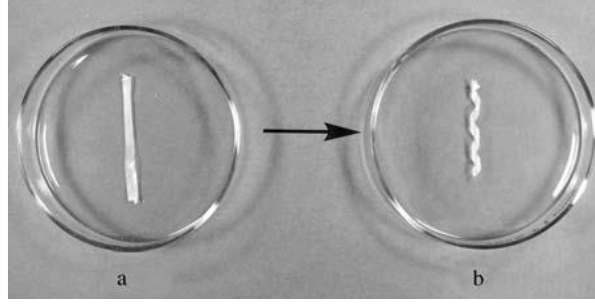
Sıvı kristalin doğrusal polimerler, optik, fotokromik ve yüksek kırılma indisli yan gruplara sahip doğrusal olmayan polifosfazenler sentezlenmiştir. Ultraviyole bölgede 220 nm'den yakın Infrared bölgeye kadar iskeletin geçirgen olması sebebiyle bu malzemelerin optik özelliklerine olan ilgi büyüktür. Ayrıca, spesifik yan grupların makromoleküler sübstitüsyon yoluyla bağlanabilmesinin kolaylığı da optik özellikli

polifosfazenlerin üretimi için kolaylık sağlamaktadır. İletişim teknolojisinde optik anahtarlama uygulamaları için uygun olabilecek, kontrollü kırılma indisleri ve düşük optik dispersiyona sahip çapraz bağlı siklomatriks fosfazen polimerlerinin üretilmesi üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Aromatik azo birimleri taşıyan doğrusal olmayan polifosfazen türevleri ve karbazolil süstitüentleri içeren polifosfazenlerin optik ve fotorefraktif etkileri üzerine araştırmalar yapılmıştır. Polifosfazenler optik olarak, optik anahtarlar, lazerler için frekans çiftleri, holografik veri saklama ve gerçek zamanlı görüntü işleme gibi uygulamalara sahiptir [52-55].

### **2.7.5. Biyomedikal uygulamalar**

1977'de H.R. Allcock ve grubu tarafından amino asit ester yan grupları ile polifosfazen sentezi denenmiştir. Amino asitlerin NH<sub>2</sub> ucundan polifosfazen zincirine bağlanması hedeflenmiştir. Karboksil ucu ise bir esterle kapanarak polidiklorofosfazen ile reaksiyona girmesi engellenmiştir. Başlangıçta bu polimerlerin sulu ortamda yavaşça hidroliz olmaları hayal kırıklığı yaratmış, ancak daha sonra bunun bir avantaj olduğu anlaşılmıştır. Hidroliz ürünlerinin fosfat, amonyak, bir amino asit ve esterden kaynaklanan bir alkol olduğu görülmüştür. Amonyak pH dengeleyici bir ürün iken diğer ürünler metabolittir. Sonuç olarak bu tür polifosfazenlerin ameliyat ipliği, ilaç taşıyıcı materyaller ve doku mühendisliği gibi alanlarda kullanılabilir olduğu belirlenmiştir [56].

Şekil hafızalı polimerlerin biyotıp alanında önemli potansiyel kullanımları vardır. Polimer, başlangıçta belirli bir şekilde oluşturulur fakat ısıtıldığında başka bir şekil alır. Bu özellikle kardiyovasküler veya safra kanalı stentleri gibi vücutta bir şekil değişikliğini gerektiren durumlarda oldukça faydalı olmaktadır. Tasarlanan aracın biyolojik olarak parçalanabilir ve belirli bir sürede yok olması özellikle faydalıdır. Allcock ve ekibi tarafından Şekil 2.13.'te görülen biyolojik olarak parçalanabilen şekil hafızalı polifosfazen sentezlenmiştir. Şekil hafıza özelliği yan grupların sterik etkisinden, kristalliğinden ve/veya polimerde hidrojen bağı oluşumundan kaynaklanabilir. Heliks polimer yüksek bir sıcaklıkta oluşturulmuş ve daha sonra soğutulmuştur. Daha düşük bir sıcaklıkta açılmış bir şekilde gözlenen yapı, sıcaklık yükseltince eski haline geri dönmektedir [57].



Şekil 2.13. Şekil hafızalı polifosfazenlere bir örnek

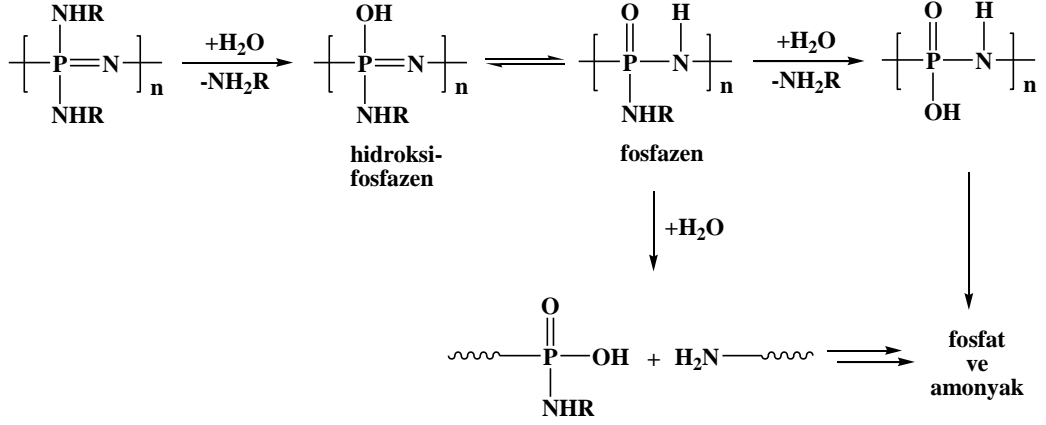
Daha hidrofobik yan gruplar taşıyan polifosfazenler doku mühendisliğinde de kullanılabilir. Polifosfazen iskeleti, filmler, fiberler ve mikroküreler oluşturabilir. Bu matrislerin, sinir rejenerasyonuna yardımcı olmaları ve ortopedik uygulamaları üzerine çalışılmaktadır. Genellikle polifosfazenler, mekanik mukavemeti arttırmak ve dokuları geliştirmek için orta düzeyde bir pH ortamı sağlamak amacıyla polimerlerle karıştırılmıştır. Mikrokürelerin gözenekli yapıları doku mühendisliği uygulamalarında yoğun bir şekilde kullanılmıştır. Çünkü bu yapılar konakçı hücrelerin yapıya sızdırılmasına ve sonunda yeni dokuya dönüşmesine izin vermektedir [58].

## 2.8. Fosfazenlerin Biyolojik Olarak Parçalanması

Biyolojik olarak parçalanabilen polifosfazenler, biyomedikal uygulamalarda kullanılacak potansiyele sahip polimerlerdir. Aminler, amino asitler veya alkoksü substitüentler gibi ana grupların substitüsyonu polifosfazenlere biyolojik olarak parçalanabilme özelliği vermektedir. Polifosfazenlerin parçalanması, substitüe yan grupların kompozisyonlarına göre değişen hidrolitik duyarlılığına bağlıdır. Bu yan grupların ve kompozisyonun uygun seçimi ile polimerin mekanik özelliklerinin yanı sıra uygun parçalanma hızının da ayarlanması sağlanır. Bu polimerler, temel olarak fosfat, amonyak ve yapıda bulunan yan grupların toksik olmayan parçalanma ürünlerine dönüşmektedir. Polifosfazenlerin eşsiz özelliklerinden biri de polimerler gibi oldukça asidik parçalanma ürünlerine sahip olan polimerler ile birleştirildiğinde pH tamponlayıcı etki gösteren nötral ürünlere parçalanmasıdır. Hızla bozunma gösteren birçok polifosfazen, ilaç taşıma uygulamalarında umut vaat etmiş olmasına rağmen, daha hidrofobik yan grup içermeleri, doku mühendisliği uygulamalarında polifosfazenlerin kullanılmasına izin vermektedir [58]. Poli (amino asit ester) fosfazen polimerleri için genel bir bozunma mekanizması Şekil 2.14.'te gösterilmektedir. Amino asit esterinin



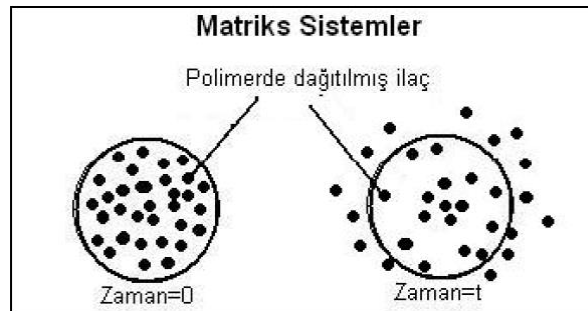
başlangıçtaki hidrolizi, amino asit ve etanolün salınmasına yol açmakta, daha sonraki aşamalarda polimer omurgası fosfata ve amonyağa ayrılmaktadır [59].



Şekil 2.14. Polifosfazelerin biyolojik olarak parçalanmasına genel bir örnek

## 2.9. Kontrollü İlaç Salımı

Günümüzde hastalıkların tedavisinde amaç, hastanın tedavisi yanında yaşam kalitesini artırmak, kullanılan etken madde dozunu azaltmak, dozlama aralığını uzatmak, yan ve zararlı etkileri azaltmak, etken maddeyi mümkün olduğunca hedef bölgeye göndermek ve etken maddeden maksimum biyoyararlanımı sağlamaktır. Bu nedenlerden dolayı kontrollü salım sistemlerinin kullanımı yaygınlaşmıştır. Kandaki etken madde konsantrasyonundaki değişimleri en aza indirgeyen ve/veya istenen bölgede etken madde salımı yapabilen sistemler kontrollü salım sistemleri olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda polimer-ilaç sistemlerinin çeşitli uygulamaları tasarlanmıştır. Polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı sistemlerle, ilaçlar çok uzun süre boyunca sürekli ve kontrollü olarak salılabilmektedir (Şekil 2.15) [60, 61].



Şekil 2.15. Matriks yapılı ilaç taşıma sistemlerinden ilacın salımı

Bu sistemlerde ilaç, taşıyıcı içine yerleştirilir ve taşıyıcı ile ilacın salım hızı ve süresi ayarlanabilir. Sonuçta ilacın plazma düzeyi önceden belirlenmiş süre boyunca sabit kalır. Bu süre altı saat, bir gün, bir hafta veya bir yıl olabilir. Böylece hastanın sık sık ilaç alması gerekmez, tedavide kolaylık ve süreklilik sağlanabilir.

Bu sistemler oral, yanak içi, dil altı, nazal, pulmonal, oküler, transdermal, enjeksiyon, rektal ve vajinal yollar ile verilebilir. Tıpta kanser ilaçları, hormon, enzim, antibiyotik, antiromatizmal ve birçok yeni geliştirilmiş ve mevcut bazı ilaçların kontrollü salım sistemleri hazırlanmıştır.

İlaç taşıma sistemlerinin tıpta kullanımının başlıca yararları;

- İlacın plazma düzeyinin istenilen süre ve değerde tutulabilmesi
- Sık aralarla ilaç alınmaması
- Sisteme yüklenen toplam ilaç miktarının alışlagelmiş dozaj şekillerine göre daha az olması
- İlacın toksik ve yan etkilerinin ortadan kaldırılabilmesi veya azaltılması
- *İn vivo* yarılanma ömrü kısa olan ilaçların parçalanmasının önlenmesi
- Hastaya, hasta yakınlarına ve bakıcılara kolaylık sağlanması ve özellikle tıbbi kontrolün sağlanamadığı az gelişmiş bölgelerde ilaç kullanımının daha kolay denetlenebilmesidir [62].

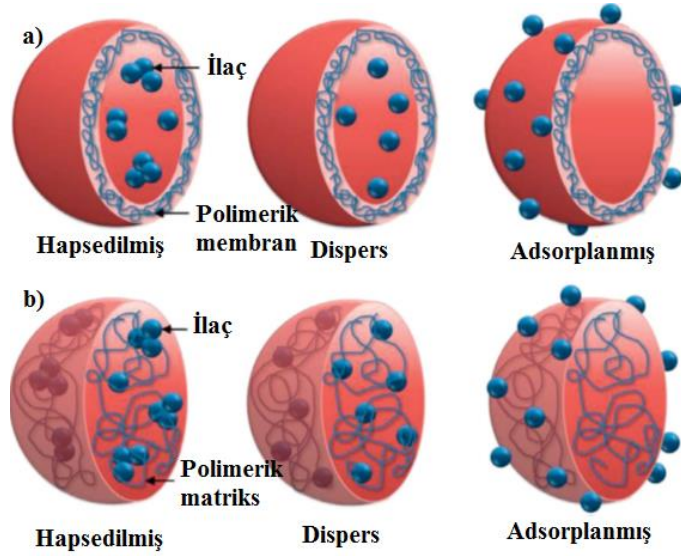
Polifosfazenlerin biyolojik olarak parçalanabilme özelliklerinin olması ve parçalanma ürünlerinin toksik özellik göstermemesi, onları kontrollü ilaç taşıma ve salım uygulamaları için çekici materyaller haline getirmektedir [63].

Polimer nanopartiküller, kanser, AIDS, diyabet, sıtma, tüberküloz gibi hastalıklar için geniş yelpazedeki ilaçları, belirlenen sürelerde, vücudun çeşitli bölgelerine taşıma potansiyeline sahip olmalarından dolayı ilaç taşıma alanında önemli hale gelmiştir. Genelde hidrofilik, hidrofobik ilaçlar, proteinler ve aşular gibi çeşitli ilaçları taşımak için kullanılırlar. Hazırlanış yöntemine bağlı olarak nanopartiküller, nanoküre veya nanokapsül olarak elde edilebilmektedirler.

Nano (10-200 nm)/ mikroküreler (1–1000 µm) polimerik bir matriksten oluşan ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Bu sistemler polimerik bir ipten oluşmuş yün yumağına benzetilebilir. İlaç polimerik küre içinde dağılmış olabileceği gibi yüzeye adsorbe olabilmekte ya da konjuge halde bulunabilmektedir. Nano/mikrokürelerde ilaç salımı

polimerik yapının arasından difüze olma, polimerik yapının erozyonu ile ya da bu iki mekanizmanın eş zamanlı gerçekleşmesi ile ortaya çıkmaktadır [64].

Nanokapsüller ise, ilacın polimer membran tarafından çevrelenmiş içsel bir sıvı çekirdek içeren kaviteye hapsedildiği veziküler sistemlerdir. Şekil 2.16.'da gösterildiği gibi ilaç hapsedilebilir, dispers edilebilir, içinde çözünebilir veya nanopartiküllerin üzerine adsorplanabilir. Mikron altı boyutlardaki nanopartiküller mikropartiküllerden daha fazla avantaja sahiptirler. Öncelikle, nanopartiküller kılcal damarlardan geçebilmekte ve hücrelere girebilmektedirler. Vücutta en küçük kılcal damar 5-6 µm çapındadır. Diğer bir ifadeyle, kan basıncıyla dağıtılmış olan partiküllerin büyüklüğü, agregatlaşma olmaksızın, kılcal damarların çapından önemli ölçüde daha küçük olmalıdır. Nanopartiküller vücutta hedeflenen bölgelerde ilacın etkili taşınımına izin vermekte ve seçilmiş bir dokuya absorpsiyonu artırmaktadır. İkinci olarak, hedeflenen bölge içine nanopartiküllerden terapötik bir ajanın kontrollü ilaç salımı polimer özelliklerini değiştirerek kontrol edilebilmekte; sonuç olarak, önceden belirlenmiş sürelerde, örneğin belirlenen gün hatta haftalarda, maksimum tedavi için hedeflenen dokuda istenen tedavi edici seviyeye ulaşılabilir.



Şekil 2.16. Nanopartiküllerin a) nanokapsül ve b) nanoküre olarak sınıflandırılması

İlaç taşıma için tasarlanan polimerik nanopartiküller hazırlamada hem sentetik hem de doğal polimerlerden yararlanılmaktadır. İlaç salım süreleri nispeten kısa olan proteinler, polisakaritler veya çitosan gibi doğal polimerler ile karşılaştırıldığında,

sentetik polimerler belirlenen uzun günlerden birkaç haftaya kadar hapsedilmiş ilacın kontrollü salımını gerçekleştirebilme özelliğinden dolayı bu alanda daha çok ilgi görmektedirler [65].

### **2.9.1. Nanoküreler**

Nanoküreler, etken maddenin polimerik matriks yapı içinde çözündüğü, disperse olduğu ya da kısmen adsorbe edildiği sistemlerdir. İlaç taşıma sistemi olarak nanokürelerin kullanımının aşağıda belirtildiği üzere pek çok avantajı bulunmaktadır.

- Çok küçük hacimleri sayesinde en küçük kapiler damarlardan kolaylıkla geçebilirler.
- Karaciğer, akciğer, omurilik, dalak, lenfler gibi hedef organlara ulaşmak için hücrelere ve doku boşluklarına kolaylıkla nüfuz edebilirler.
- Kontrollü salım özellikleri gösterirler.
- Kürelerin yüzeyine ligandların bağlanmasıyla bölgeye özgü hedefleme yapılabilir.
- Oral, nazal, parenteral gibi çeşitli yollar ile kolaylıkla yönetilebilirler.
- Aynı zamanda toksisitelerinin düşük olması nanokürelerin önemli bir avantajıdır [66, 67].

### **2.9.2. Mikroküreler**

Mikroküreler, içlerinde etken maddenin moleküler düzeyde ya da makroskopik partiküller halinde dispers edildiği, boyutları 1 - 1000µm'ye kadar değişen çap dağılımına sahip, katı, küresel, partiküller şeklindeki kontrollü salım sağlayan ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Kontrollü salım, etken maddenin salım hızının ve vücuttaki biyolojik dağılımının kontrol edilmesini ifade etmektedir. Böylece etken maddenin dozunun düşürülmesi ve yan etkilerinin azaltılması amaçlanmaktadır. Değişik yapılarda mikroküreler bulunmaktadır. Bunlar;

- Biyoadeziv mikroküreler
- Manyetik mikroküreler
- Yüzen mikroküreler
- Radyoaktif mikroküreler
- Biyolojik olarak parçalanabilen polimerik mikroküreler

- Sentetik polimerik mikroküreler

İlaç taşımada kullanılan mikrokürelerin taşınması gereken özellikler:

- Etken maddeyi kontrollü bir şekilde hedef bölgeye etken maddenin yapısı ve aktivitesini değiştirmeden salması,
- *İn-vitro* ve *in-vivo* koşullarda dayanıklı olması,
- Düşük dozda etken madde kullanımına olanak sağlaması ve buna bağlı olarak toksisitenin azalması,
- Biyolojik sistemle uyumlu olması,
- Biyolojik olarak parçalanabilmesi ve parçalanma ürünlerinin toksik olmamasıdır.

Mikroküreler farklı yöntemler kullanılarak hazırlanabilmektedir. Aşağıda mikroküre hazırlama yöntemleri verilmiştir:

- Emülsiyon Oluşturma/Çözücü Buharlaştırma Yöntemi
  - y/s Emülsiyonu Oluşturma/Çözücü Buharlaştırma Yöntemi
  - s/y Emülsiyonu Oluşturma/Çözücü Buharlaştırma Yöntemi
  - s/y/s Emülsiyonu Oluşturma/Çözücü buharlaştırma yöntemi
- Emülsiyon Çözücü Difüzyon Yöntemi
- İyonotropik Jelasyon
- Püskürterek Dondurma
- Püskürterek Kurutma
- Polimerizasyon
  - Emülsiyon polimerizasyonu
  - Süspansiyon polimerizasyonu
  - Misel polimerizasyonu
- Koaservasyon
- Polikondenzasyon

İlaç taşıma sistemi olarak mikrokürelerin kullanımının avantajları:

- Eğer modifiye edilmişse, istenmeyen etkiler olmaksızın ilacı hedef bölgeye spesifik olarak taşır ve istenen konsantrasyonu sağlar.
- Katı, biyolojik olarak parçalanabilen mikroküreler, partikül matrisi boyunca kontrollü ilaç salımı için potansiyele sahiptir.

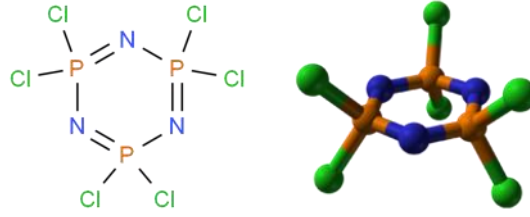
- Mikroküreler sadece uzatılmış salım ile değil aynı zamanda tümöre antikanser ilaçlarının hedeflendirilmesi için de büyük dikkat çekmektedir.
- Mikrokürelerin boyutu, yüzey yükü ve yüzey hidrofilliğinin *in vivo* partiküllerin geleceğini belirlemede önemli olduğu bilinmektedir.
- Mikrokürelerin makrofaj tutması üzerine yapılan çalışmalar, intrasellüler olarak yerleşen patojenlere ilaçların hedeflenmesinde mikrokürelerin potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

Bu sistemlerin bilimsel araştırmalarda çoğunlukla uygulandığı alanlar:

- Kanser kemoterapisi
- Kardiyovasküler uygulamalar
- İnsülin ve diğer peptid/protein salım sistemleri
- Kontraseptif uygulama (özellikle hormon salımı)
- Enfeksiyonların tedavisi
  - Antiviral ajanlar
  - Antibiyotikler
  - Antifungal ajanlar
  - Antiparaziter ajanlar
- Bağışıklık kazandırma [68, 69].

## 2.10. Kullanılan çapraz bağlayıcı, heksaklorosiklotrifosfazen (trimer, $N_3P_3Cl_6$ )

Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer,  $N_3P_3Cl_6$ ), siklomatriks polifosfazenlerin elde edilmesinde çapraz bağlayıcı olarak kullanılan bir moleküldür. (Şekil 2.17) Erime noktası 114,6 °C, kaynama noktası 256 °C olan kristal yapılı bir bileşiktir. Kararsız bir molekül olması sebebiyle petrol eteri veya heksan/heptan gibi apolar çözücüler ile kristallendirilip saflaştırılarak kullanılır. Yoğunluğu 1,98 g/cm<sup>3</sup> olup kristal yapısı ( $a \neq b \neq c$ ,  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ) rombiktir. Trimer halkası, tek kristal X-ışını kırınımı yapısına göre, fosfor atomlarının tetrahedral geometride olduğu düzleme yakın bir yapıya sahiptir. Fosfor atomları dört koordineli ve beş değerlikli, azot atomları ise iki koordineli ve üç değerliklidir. P-N bağ uzunlukları birbirine eşit ve 1,581 Å'dur. N-P-N bağ açısı ortalama 118,8°, P-N-P bağ açısı 120,9° ve dış bağ açısı 101,8 °'dir [70].



Şekil 2.17. Hekzaklorosiklotrifosfazzen (trimer,  $N_3P_3Cl_6$ )

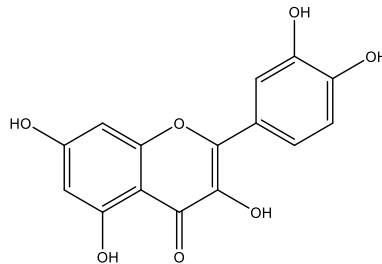
Trimer halkalarının çok fonksiyonlu organik nükleofiller ile reaksiyona girmesiyle yüksek molekül ağırlıklı orijinal malzemeler hazırlanabilmektedir. Trimer siklolineer, siklomatriks veya dendrik yapılar sentezlemek amacıyla kullanılabilir. Siklolineer yapılar çapraz bağlanmayı önlemek için trimerin olası altı reaktif bölgesinden sadece iki bölgesiyle reaksiyona girer. İki'den daha fazla bölge aracılığıyla reaksiyona girdiğinde ise çapraz bağlı yapılar oluşmaya başlar.

## 2.11. Kullanılan monomerler

Siklomatriks yapıları polifosfazzen nano/mikrokürelerin sentezinde monomer olarak, toksik özellik göstermeyen, biyolojik olarak parçalanabilen ve yapılarında iki veya daha fazla sayıda donör atom içeren kersetin ( $C_{15}H_{10}O_7$ ), kurkumin ( $C_{21}H_{10}O_6$ ), dopamin ( $C_8H_{11}NO_2$ ) ve tiramin ( $C_8H_{11}NO$ ) kullanılmıştır.

### 2.11.1. Kersetin

Kersetin, 3,3',4',5'-7-pentahidroksi flavon, soğan, elma, böğürtlen ve kırmızı üzüm gibi pek çok sebze ve meyvede en bol bulunan flavonoidlerden biridir (Şekil 2.18). Beş hidroksil grubu içeren sarı renkli toz yapıda bir maddedir [71]. Suda çözünürlüğü düşük, kimyasal olarak kararsız ve yarı ömrü kısadır. Kersetin lipofilik bir bileşiktir ve kısmen etanolde (4.0 mg/mL, 37 °C), yüksek oranda da dimetilsülfoksitte çözünür (150 mg/mL, 25 °C). Ancak, suda yaklaşık olarak 0.01 mg/mL (25 °C) oranında çözünmektedir.

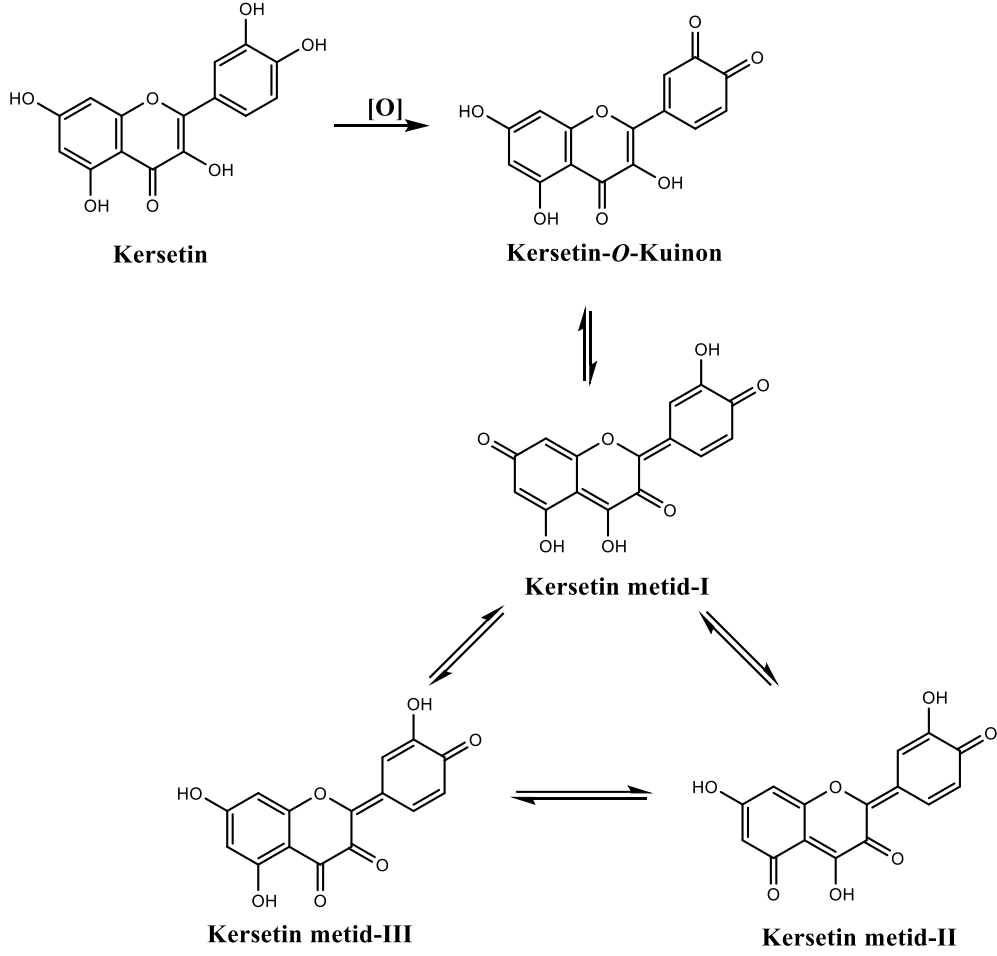


Şekil 2.18. Kersetin molekülü

Kersetinin kimyasal kararlılığı; oksijen konsantrasyonu, pH değeri ve sıcaklıktan etkilenmektedir. Kersetin, kersetin-kuinon olarak isimlendirilen bir orto-kuinon ve üç kuinon-methid içeren çeşitli oksidasyon ürünlerine okside olabilmektedir (Şekil 2.19). pH>7 de, asetonitril ve metanol gibi organik çözücülerde kararsızdır ve kersetinin parçalanma hızı alkali koşullarda daha hızlıdır [72].

Bu molekülün antioksidant aktivitesi askorbil, troloks ve rutin gibi en iyi bilinen antioksidant moleküllerden daha yüksektir. Bunun sebebi kersetin molekülünde bulunan serbest hidroksil gruplarının sayısı ve pozisyonudur. Antioksidant aktivitesinden dolayı bu molekül antikanser aktivite göstermektedir ve kanser tedavisinde büyük potansiyele sahiptir. Pek çok kanser hücresinin çoğalmasını, hücresel süreçleri değiştirerek ve kanser hücrelerinin büyümelerini sınırlayarak yavaşlatabilmektedir [72]. Bu özelliğinin yanı sıra, kersetinin antiradikal, antibakteriyel, antiviral, antianksiyete, anti-ımmflamatuar, antimutajenik gibi pek çok faydalı özelliği bulunmaktadır [73]. Geniş spektrumlu farmakolojik özelliklerine rağmen, kersetinin farmasötik alanda kullanımı sudaki çözünürlüğünün düşük olması ve fizyolojik ortamda kararsız olması sebebiyle sınırlıdır. Bu sorunlardan kurtulmanın bir yolu bu molekülü biyobozunur polimerik nanopartiküllere hapsedmek veya adsorplatmaktır [74].

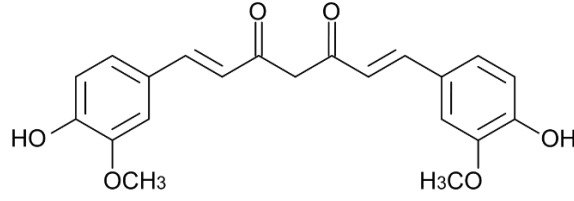




**Şekil 2.19.** Kersetinin oksidasyonu sonucu oluşan ürünler [72]

### 2.11.2. Kurkumin

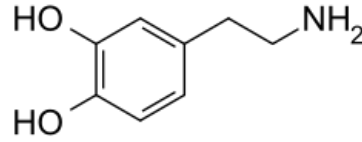
Şekil 2.20.'de molekül yapısı gösterilmekte olan kurkumin, 1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6- heptadien-3,5-dion, zencefil ailesinin (Zingiberaceae) çok yıllık bir bitkisi olan zerdeçalın (*Curcuma longa*) rizomlarında bulunan doğal polifenolik bir biyoaktif bileşendir [75, 76]. Çoğunlukla, baharat ve renklendirici olarak besinleri koruma amaçlı kullanılmaktadır. Kurkumin çeşitli biyolojik uygulamalara sahip ve toksik olmayan bir madde olmakla birlikte antioksidant [77], anti-inflamatuar [78], anti-tümör [79] ve anti-HIV [80] gibi farmakolojik aktivitelere sahiptir. Kurkuminin yakın gelecekte, inflamatuvar bozukluklar, kanser gelişimi ve hastalıkları uyarıcı oksidatif stres gibi çeşitli hastalıkların kontrolünü sağlayan yeni bir doğal ilaç olacağı düşünülmektedir [81, 82].



Şekil 2.20. Kurkumin molekülü

### 2.11.3. Dopamin

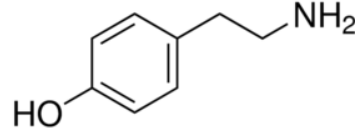
Dopamin, (Şekil 2.21) merkezi sinir sisteminin önemli bir katekolamin nörotransmitteridir. Dopamin, hormonal denge ve merkezi nöronal sistemin korunmasında rol oynayan önemli bir nörotransmitterdir. Çoğunlukla beyinden gelen duygu, heyecan ve mutluluk gibi birçok beyin fonksiyonlarında ve davranış tepkilerinde önemli bir rol oynamaktadır. Buna ek olarak, birçok bağımlılık davranışları dopamin ile ilişkilidir. Dopamin nörotransmisyonu, Parkinson hastalığı, distoni, şizofreni, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve uyuşturucu bağımlılığı gibi nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar ile doğrudan ilgilidir. Özellikle şizofreni ve Parkinson hastalığının anormal dopamin seviyeleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir [83, 84].



Şekil 2.21. Dopamin molekülü

### 2.11.4. Tiramin

Tiramin (4-hidroksifenetilamin), Enterococcus ve/veya enzim dekarboksilazlara sahip Lactobacillus mikroorganizmaları tarafından gerçekleştirilen amino asit tirozin dekarboksilasyonu ile doğal olarak oluşan bir monoamindir (Şekil 2.22), [85, 86]. Monoamin oksidaz (MAO) tarafından metabolize edilmektedir. Tiramin esasında sentetik olarak hazırlanır. Bunun yanı sıra enzimatik olarak da sentezlenebilmektedir. Enzimatik sentezin kimyasal sentez ile karşılaştırıldığında, daha ılımlı reaksiyon koşulları gerektirmesi, çevre dostu olması ve yüksek enanti-, regio- ve kemo seçiciliğe sahip olması gibi avantajları vardır.

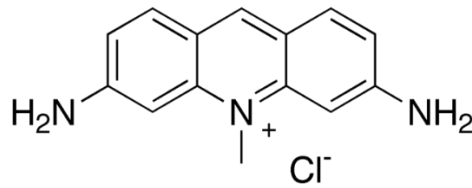


Şekil 2.22. Tiramın molekülü

Tiramın genellikle, fermente edilmiş yiyecek ve içeceklerde (yıllanmış peynir, şarap, bira ve sosis) üretilen ve bol miktarda bulunan bir biyojenik amindir. Tiramın; epinefrin, norepinefrin ve dopamin gibi depolanan monoaminlerin nöronal depolama (pre-sinaptik) veziküllerinden yer değiştirmesi yoluyla katekolamin salınımını uyarır. Son yıllarda hem bir ilaç hem de medikal materyallerin ve bazı ilaçların bir ara maddesi olarak büyük ilgi görmektedir [87, 89].

## 2.12. Etken Madde: Akriflavin

Kontrollü ilaç salımı deneylerinde model ilaç olarak akriflavin kullanılmıştır. Akriflavinin sistematik IUPAC ismi, 3,6-diamino-10-metilakridin-10-yum klorür; molekül formülü,  $C_{14}H_{14}ClN_3$  ve molekül kütlesi,  $259,73 \text{ g.mol}^{-1}$ 'dir (Şekil 2.23). Aynı zamanda akriflavinyum klorür olarak da isimlendirilen akriflavin bel soğukluğu, menenjit, bağırsak enfeksiyonu, difteri, pnömoni, kolera ve enfekte olmuş yaraların tedavisinde kullanılan lokal antiseptik bir boyadır. Gram-pozitif bakterilere karşı bakteriyostatik aktiviteye sahiptir. Son yıllarda antikanser aktiviteye sahip olduğu ve AIDS tedavisinde de kullanıldığı görülmüştür. Akriflavin, ilk kez Alman tıp araştırmacısı Paul Erlich tarafından 1912'de sentezlenen ve 20. yüzyılın başlarında, Birinci Dünya Savaşı sırasında yaygın olarak uyku hastalığına karşı lokal bir antibakteriyel olarak kullanılan, akridinden türevlenmiş bir çeşit lokal antiseptik ajan olarak bilinmektedir. Yaygın olarak ışığa duyarlı molekül, algılama için analitik belirteç, asit-baz indikatörü, lüminesans sensör olarak kullanılmaktadır. Genellikle suda çözünebilirken eter, kloroform ve uçucu olmayan yağlar gibi organik çözücülerde çözünmez [90-92].

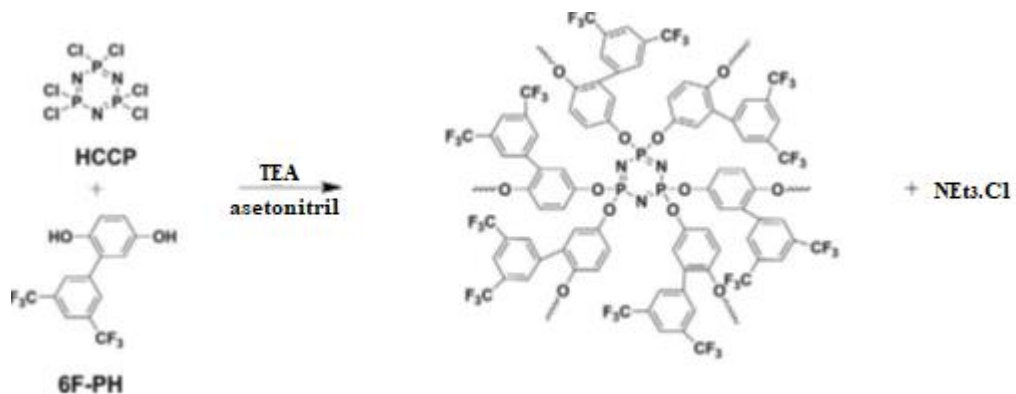


Şekil 2.23. Akriflavin molekülü

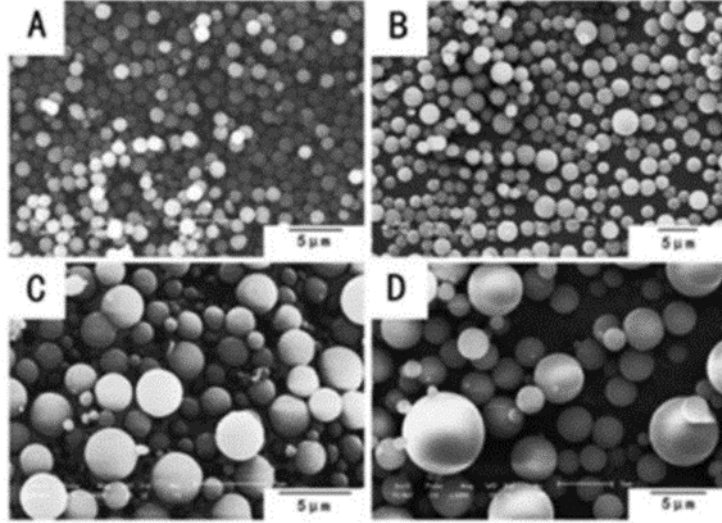
### 2.13. Konu ile İlgili Yapılmış Çalışmalar

Son yıllarda, nanometre veya mikrometre boyutunda değişen inorganik-organik hibrit polimer partiküllerin kontrollü sentezi konusuna büyük bir ilgi olduğu gözlenmektedir. Özellikle ilaç taşıma sistemi olarak kullanımları araştırılmaktadır. Ancak literatürde düz zincirli polifosfazenler kullanılarak nano/mikroküre sentezine yönelik pek çok araştırma bulunmasına rağmen, siklomatriks polifosfazen yapıdaki nano/mikrokürelerin sentezi ile birlikte özellikle elde edilen nano/mikrokürelerin kontrollü ilaç salımı ve ilaç taşıyıcı olarak kullanımı konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Sentez, karakterizasyon ve kontrollü ilaç salımı ile ilgili yapılan çalışmalardan bazıları aşağıda özetlenmiştir.

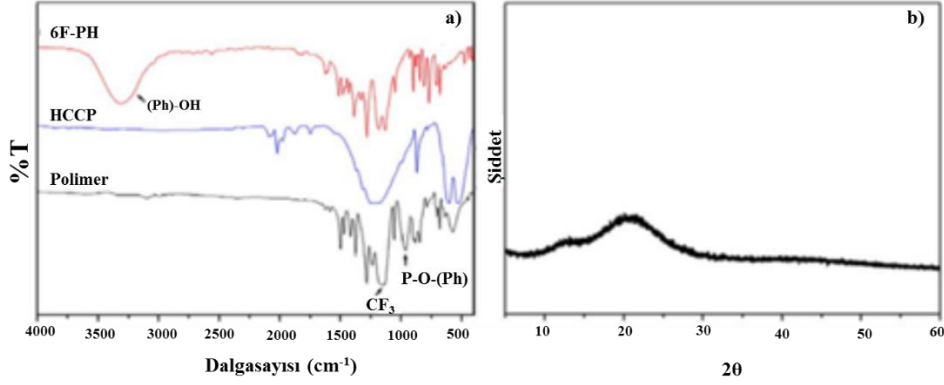
Wang, Y. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; florlanmış, 0,57-4,33  $\mu\text{m}$  aralığında partikül boyutuna sahip, çapraz bağlı polifosfazen mikro-nanoküreler çöktürme polimerizasyonu ile hazırlanmıştır. (Şekil 2.24) Poroz olmayan mikro-nanokürelerin oligomerik türleri absorplama mekanizması sayesinde olduğu söylenmiştir. Kürelerin karakterizasyonu SEM, EDX, FT-IR, NMR ve XRD ile yapılmıştır. Trimer konsantrasyonu, sıcaklık, ultrasonik güç gibi deney koşullarının değiştirilmesiyle polimerik mikro-nanokürelerin partikül boyutlarının kontrol edilebilir olduğu gösterilmiştir. Şekil 2.25'te trimer konsantrasyonu arttırıldığında oluşan mikro-nanokürelerin SEM görüntüleri verilmiştir. Şekil 2.26'da ise monomer (6F-PH), trimer ve polimerik kürelerin FT-IR spektrumu ile XRD spektrumu gösterilmektedir. Ayrıca, polimerik mikro-nanokürelerin katı hal  $^{31}\text{P}$ -NMR spektrumu Şekil 2.27.'de görülmektedir [41].



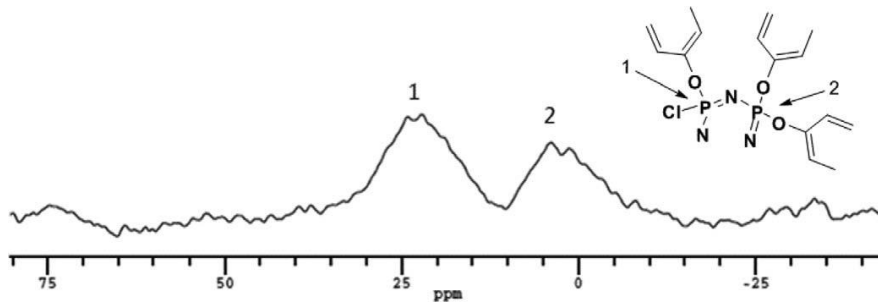
Şekil 2.24. Elde edilen kürelerin sentez reaksiyonu



Şekil 2.25. Trimer konsantrasyonunun artırılmasıyla elde edilen kürelerin SEM görüntüleri



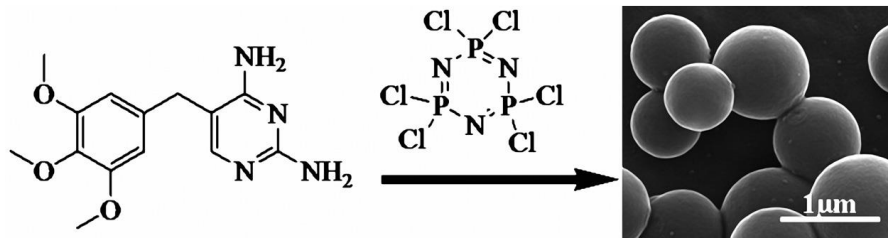
Şekil 2.26. a) Monomer, trimer ve polimere ait FT-IR spektrumu, b) polimerik kürelere ait XRD spektrumu



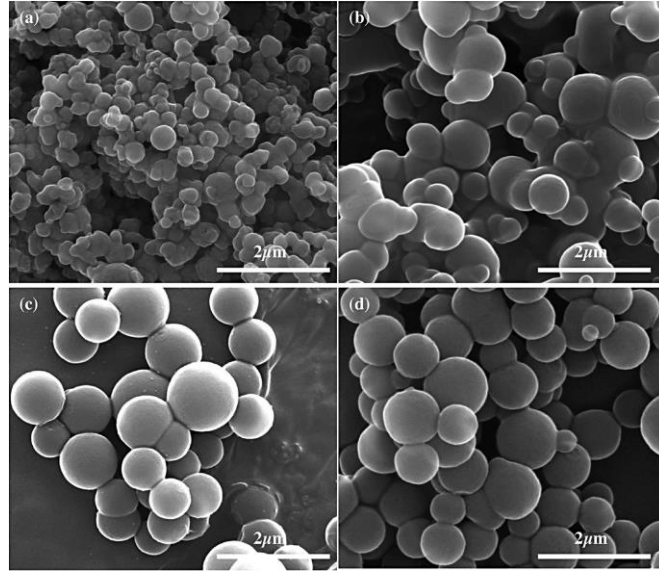
Şekil 2.27. Polimerik kürelere ait katı hal  $^{31}\text{P}$ -NMR spektrumu

Özay, H. ve ark. tarafından yapılan çalışmada, bir antibiyotik olan trimetoprim (TMP) kullanılarak çöktürme polimerizasyonu ile tek adımda 0,5-1,1  $\mu\text{m}$  boyutunda mikroküreler sentezlenmiştir. Farklı boyutlarda mikroküreler sentezlemek amacıyla TMP miktarı sabit tutulup çapraz bağlayıcı trimerin miktarı değiştirilmiştir. Elde edilen

mikroküreler FT-IR, SEM-EDX, TG, XPS ve partikül boyutu analizleri yapılarak karakterize edilmiştir. Sentezlenen TMP mikroküreler biyolojik olarak parçalanabilen mikrokürelerdir. Asidik ortamda 50 günde %92 oranında parçalandığı belirlenmiştir. Ayrıca yapılan bu çalışmada mikrokürelere B12 vitamini ve Rodamin 6G yüklenerek pH=1,2 ve 7,4'te salımları incelenmiştir. Mikrokürelerin 6,5 mg/g B12 vitamini, 10,3 mg/g Rodamin 6G absorbladığı ve absorblanan ilaçların 26 ile 38 saat arasında salındığı belirlenmiştir. Şekil 2.28. ve 2.29.'da sırasıyla mikrokürelerin sentez reaksiyonu ve farklı trimer:TMP oranlarında elde edilen mikrokürelerin SEM görüntüleri verilmektedir [38].



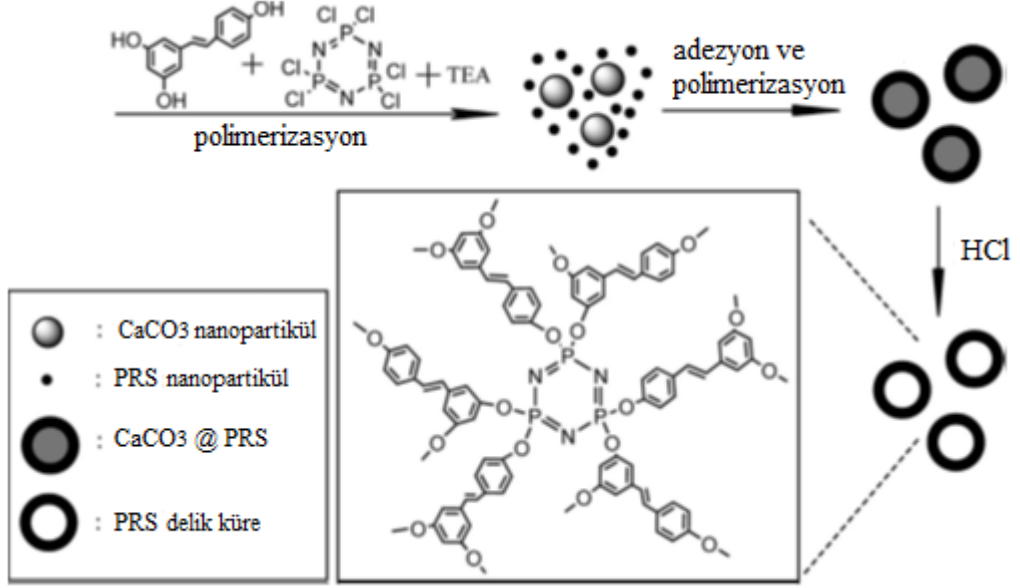
Şekil 2.28. Mikrokürelerin sentez reaksiyonu



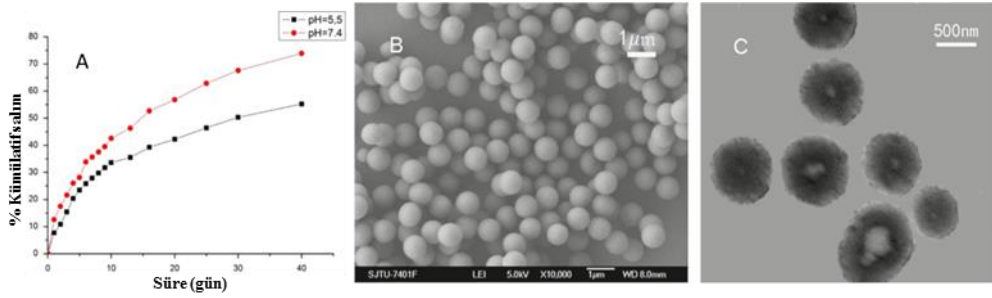
Şekil 2.29. Farklı trimer:TMP oranlarında elde edilen mikrokürelerin SEM görüntüleri

Chang, F. ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada, heksaklorosiklotrifosfazen ile resveratrolün çöktürme polimerizasyonu yoluyla yüksek miktarda çapraz bağlı inorganik-organik hibrit ve delik yapıda mikroküreler sentezlenmiştir (Şekil 2.30). Bu delik fosfazen mikrokürelerin ilaç taşımada kullanımı araştırılmıştır. Bu amaçla model ilaç olarak resveratrol kullanılmıştır. Değişen pH (5,5-7,4) değerlerine göre resveratrol salımı

araştırılmıştır. Elde edilen delik mikrokürelerin nispeten yüksek ilaç depolama kapasitesine sahip olduğu (59,7 mg resveratrol/1g mikroküre) ve pH=7,4'te %70, pH=5,5'ta % 50 oranında ilacın 40 güne kadar salındığı belirlenmiştir (Şekil 2.31), [93].

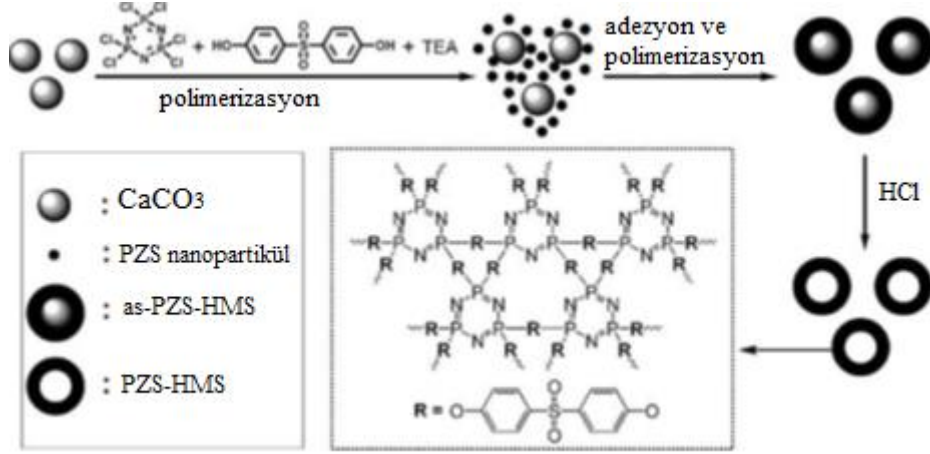


Şekil 2.30. Delik mikrokürelerin sentez şeması

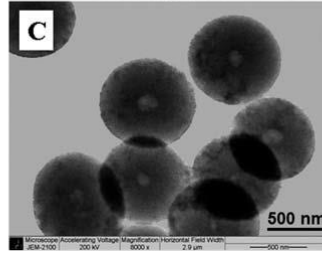


Şekil 2.31. a) Mikrokürelerin pH=5,5 ve 7,4'teki salım yüzdeleri, b) SEM ve c) TEM görüntüleri

Liu, W. ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada ise 4,4'-sülfonildifenol (R) ile heksaklorosiklotrifosfazenin polikondenzasyon reaksiyonundan Şekil 2.32. ve 2.33'te gösterildiği gibi PZS-HMS delik mikroküreler elde edilmiştir. Sentezlenen mikrokürelere 380 mg/g dokсорubisin yüklenmiş ve pH=7,2'de 37 °C'de salım çalışması yapılmış, kürelerin 15 günde % 83 oranında dokсорubisin saldıgı belirlenmiştir [17].



Şekil 2.32. PZS-HMS delik mikrokürelerin sentez yolu

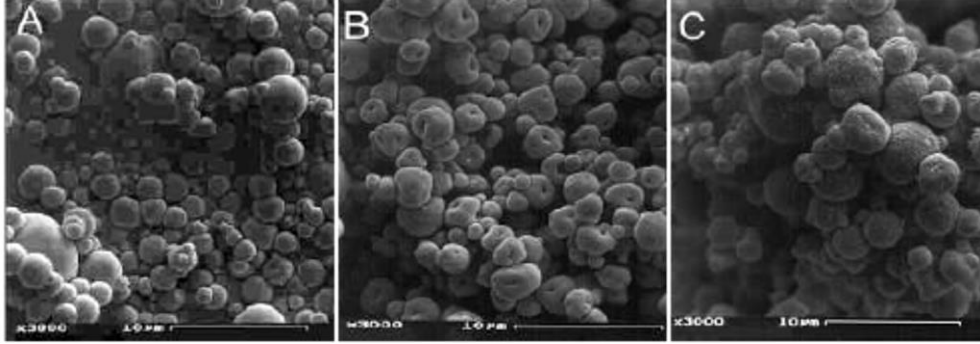


Şekil 2.33. PZS-HMS delik mikrokürelerin TEM görüntüsü

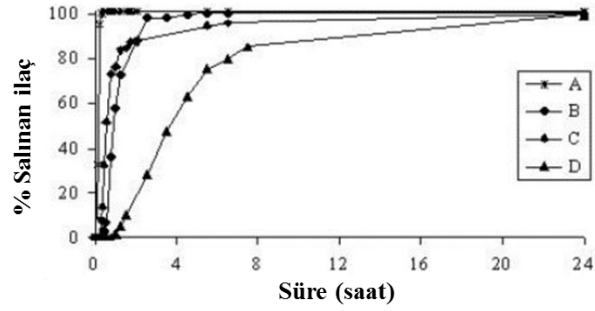
Gavini. E. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, model ilaç olarak antimikrobiyal ilaç özelliği olan akriflavinin kontrollü salımı için mukoadesif vajinal tabletler geliştirilmiştir. Tabletler ilaç yüklü çitosan mikroküreler ve ilave yardımcı maddeler kullanılarak hazırlanmıştır. Mikroküreler, püskürterek kurutma yöntemi ile elde edilmiştir. İlaçsız mikrokürelerin partikül boyutunun 4 µm, ilaç yüklü iki mikrokürenin de (Acri-1) 12,6 µm ve (Acri-2) 6,9 µm olduğu tespit edilmiştir. Akriflavin, mikrokürelerin içine antibakteriyel aktivitesini kaybetmeden yerleştirilmiştir. Acri-1 mikrokürelere %33, Acri-2 mikrokürelere ise % 18 oranında akriflavin yüklenmiştir. Akriflavin, suda çözünürlüğü gayet iyi olduğu ve (yaklaşık 3 mL suda 1 g akriflavin çözünebilmektedir) ayrıca gram-pozitif bakterilere karşı bakteriyostatik aktivite göstermekle birlikte serum Trichomoniasis parazitine karşı da etkili olması sebebiyle tercih edilmiştir. Akriflavin salımları pH: 7,4 tampon çözeltide, 37 °C’de ve 100 rpm karıştırma hızında USP 24 test aparatı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Belirli sürelerde 1 mL örnek alınarak 262 nm’de spektrofotometrik olarak analiz edilmiştir. Şekil 2.34’te ilaçsız ve ilaç yüklü mikrokürelerin SEM görüntüleri, Şekil 2.35’te ise polimere eklenen



dört farklı yardımcı madde ile sentezlenen mikrokürelerden akriflavinin salım profili görülmektedir [90].

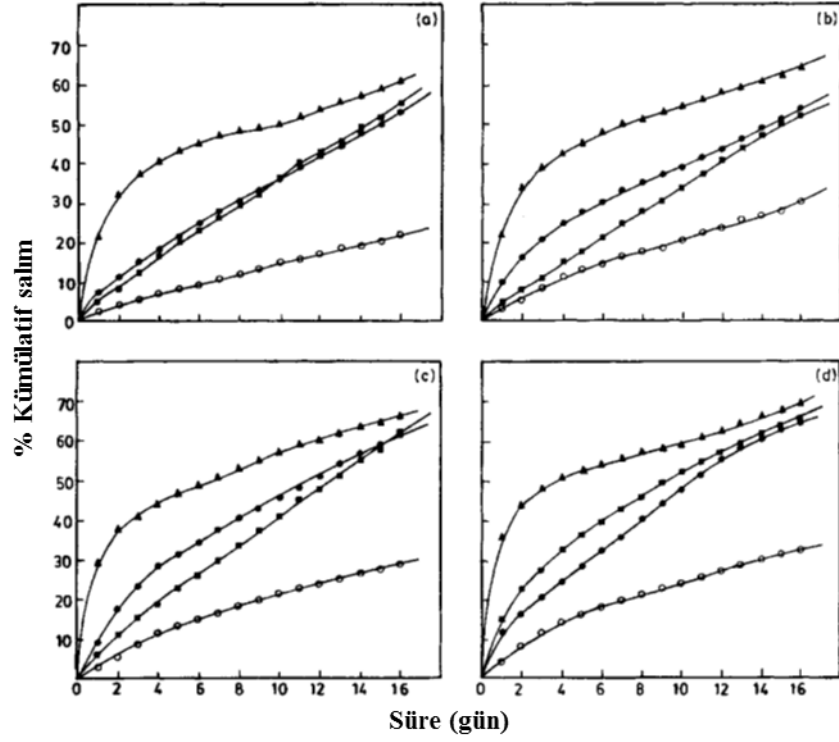


Şekil 2.34. A) İlaçsız mikroküreler, B) En yüksek miktarda akriflavin yüklü mikroküreler (Acri-1), C) İlaç polimer oranı 1:2 olan mikrokürelerin (Acri-2) SEM görüntüleri



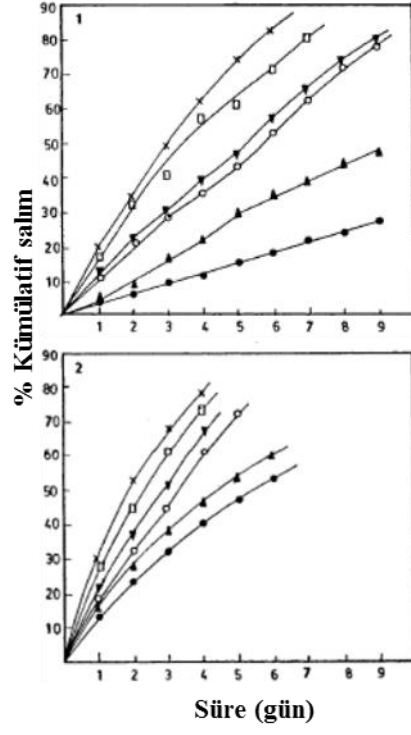
Şekil 2.35. Akriflavinin dört farklı yardımcı madde ilavesiyle hazırlanan mikrokürelerden salım profili

Patel. H. ve grubu tarafından yüzeyinde farklı oranlarda fonksiyonel anhidrit grupları içeren poli(metilmetakrilat-ko-maleik anhidrit) matriks yapı hazırlanmış ve akriflavin bu matriksin yüzeyine bağlanmıştır. Bağlanan akriflavin miktarı 460 nm’de spektroskopik olarak belirlenmiş ve bazik ortamda in vitro salımı incelenmiştir. İlaç salımı 37°C’de, pH: 7,4, 7,6, 7,8, 8,0 fosfat tamponları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Şekil 2.36.’da görüldüğü gibi yaklaşık 16 güne kadar salımların devam ettiği görülmüştür [94].



Şekil 2.36. Farklı maleik asit ilavesiyle a) pH 7,4, b) 7,6, c) 7,8 ve d) 8,0 fosfat tamponlarında uygulanan salım sonuçları

Patel. H. başka bir çalışmada poli(metilmetakrilat-ko-maleik anhidrit) matriks yapısı ile poli(stiren-ko-maleik anhidrit) yüzeyine bağlı akriflavinin bazik ortamdaki salımlarını kıyaslamıştır. İlaç salımları pH: 6,6, 6,8, 7,4, 7,6, 7,8, 8,0 tampon çözeltiler kullanılarak 460 nm'de süzütünün absorbansı ölçülerek belirlenmiştir. Akriflavinin dördüncü günde yaptığı salım yüzdeleri hesaplanmış ve sırasıyla %40,4, 47,5, 60,8, 68,8, 74,2 ve 78,5 olarak bulunmuştur (Şekil 2.37), [95].

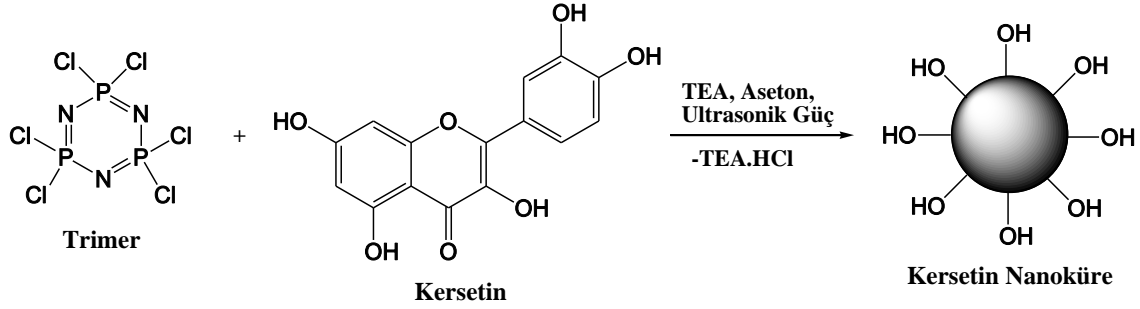


Şekil 2.37. Belirli formülasyonlarda hazırlanan mikrokürelerden 1) 0,01 M 2) 0,1 M, pH: 6,6, 6,8, 7,4, 7,6, 7,8, 8,0 tampon çözeltilerden akriflavinin salım yüzdeleri

### 3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

#### 3.1. Nano/Mikrokürelerin Sentezi

##### 3.1.1. Kersetin nanokürelerinin sentezi



Şekil 3.1. Kersetin nanokürelerin sentez reaksiyonu

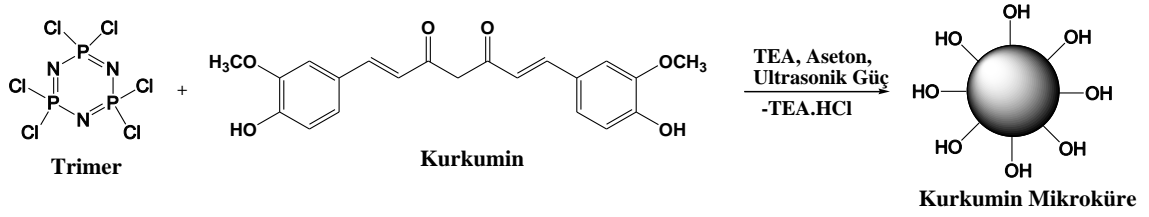
0,115 g (0,334 mmol) heksaklorosiklotrifosfazen (trimer, N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub>) 15 mL asetonda çözüldü. 0,1 g (0,334 mmol) kersetinin 15 mL asetondaki çözeltisi trimer çözeltisine eklendi. Yaklaşık 10 dakika karıştırıldıktan sonra reaksiyon ortamına 3 mL (21,5 mmol) trietilamin (TEA, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 3 saat ultrasonik banyoda tutulduktan sonra çökmenin tamamlanması amacıyla 36 saat karanlıkta bekletildi. Oluşan partiküller 30 dakika, 4000 rpm’de santrifüjlenerek ayrıldı. Sırasıyla aseton, saf su ve etil alkol ile yıkandıktan sonra vakum etüvünde 45°C’de kurutuldu. Elde edilen nanokürelerin sentez reaksiyonu Şekil 3.1.’de verilmiştir.

En iyi mol oranını belirlemek amacıyla, aynı deneysel yöntem ve Tablo 3.1.’de verilen değerler kullanılarak deneyler tekrarlandı.

**Tablo 3.1.** Kersetin nanoküre sentezi için mol oranı denemelerinde kullanılan çözücü ve reaktiflerin miktarları

Mol Oranı (Trimer:Kersetin)	Kersetin (g)	Trimer (g)	TEA (mL)	Aseton (mL)
1:1	0,1	0,115	3,0	30,0
1:2	0,2	0,115	3,0	30,0
1:3	0,3	0,115	3,0	30,0
1:4	0,4	0,115	3,0	30,0

### 3.1.2. Kurkumin mikrokürelerin sentezi



Şekil 3.2. Kurkumin mikrokürelerin sentez reaksiyonu

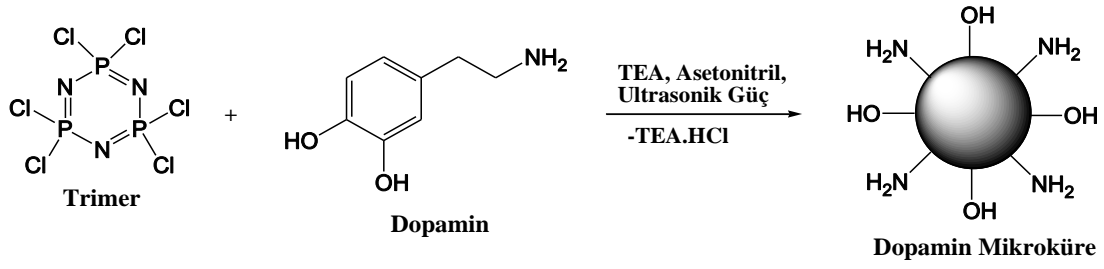
0,094 g (0,27 mmol) heksaklorosiklotrifosfazden (trimer, N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub>) 15 mL asetonda çözüldü. 0,100 g kurkuminin (0,27 mmol) 15 mL asetondaki çözeltisi trimer çözeltisine eklendi. 10 dakika ultrasonik banyoda bekletildikten sonra 1,89 mL (13,5 mmol) trietilamin (TEA, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N) ilave edildi. Reaksiyon karışımı ultrasonik banyoda 3 saat tutulduktan sonra elde edilen çökelek 30 dakika, 4000 rpm’de santrifüjlenerek ayrıldı. Ardından sırasıyla aseton, saf su ve etanol ile yıkandıktan sonra vakum etüvünde 45°C’de kurutuldu. Elde edilen mikrokürelerin sentez reaksiyonu Şekil 3.2.’de verilmiştir.

En iyi mol oranını belirlemek amacıyla, aynı deneysel yöntem ve Tablo 3.2.’de verilen değerler kullanılarak deneyler tekrarlandı.

**Tablo 3.2.** Kurkumin mikroküre sentezi için mol oranı denemelerinde kullanılan çözücü ve reaktiflerin miktarları

Mol Oranı (Trimer:Kurkumin)	Trimer (g)	Kurkumin (g)	TEA (mL)	Aseton (mL)
1:1	0,094	0,10	1,89	30,0
1:2	0,094	0,20	1,89	30,0
1:3	0,094	0,30	1,89	30,0
1:4	0,094	0,40	1,89	30,0

### 3.1.3. Dopamin mikrokürelerin sentezi



Şekil 3.3. Dopamin mikrokürelerin sentez reaksiyonu

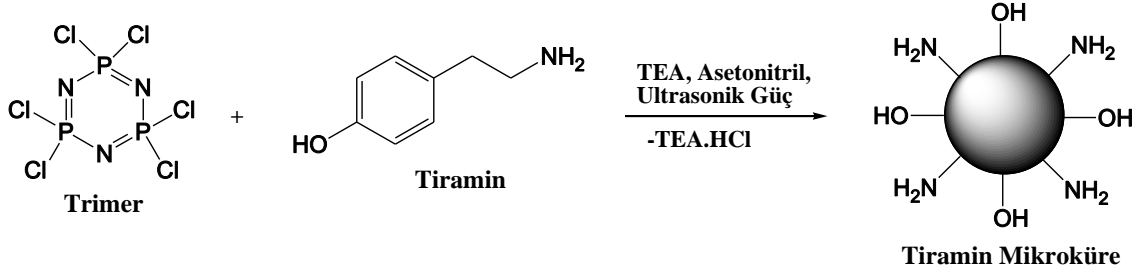
0,183 g (0,526 mmol) heksaklorosiklotrifosfazen (trimer, N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub>) 15 mL asetonitrilde çözüldü. 3,67 mL (26,33 mmol) trietilamin (TEA, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N)) ilave edildikten sonra 5 dakika ultrasonik banyoda bekletildi. 0,1 g (0,526 mmol) dopamin asetonitrilde dispers edilip çözeltiliye ilave edildi. Reaksiyon karışımı 3 saat ultrasonikte tutulduktan sonra oluşan çökelek 30 dakika, 4000 rpm'de santrifüjlenerek ayrıldı. Sırasıyla asetonitril, saf su ve etanol ile yıkanarak vakumda 45°C'de kurutuldu. Elde edilen mikrokürelerin sentez reaksiyonu Şekil 3.3.'te verilmiştir.

En iyi mol oranını belirlemek amacıyla, aynı deneysel yöntem ve Tablo 3.3.'de verilen değerler kullanılarak deneyler tekrarlandı.

**Tablo 3.3.** Dopamin mikroküre sentezi için mol oranı denemelerinde kullanılan çözücü ve reaktiflerin miktarları

Mol Oranı (Trimer:Dopamin)	Trimer (g)	Dopamin (g)	TEA (mL)	Asetonitril (mL)
1:1	0,183	0,1	3,67	30,0
1:2	0,183	0,2	3,67	30,0
1:3	0,183	0,3	3,67	30,0
1:4	0,183	0,4	3,67	30,0

### 3.1.4. Tiramin mikrokürelerinin sentezi



Şekil 3.4. Tiramin mikrokürelerin sentez reaksiyonu

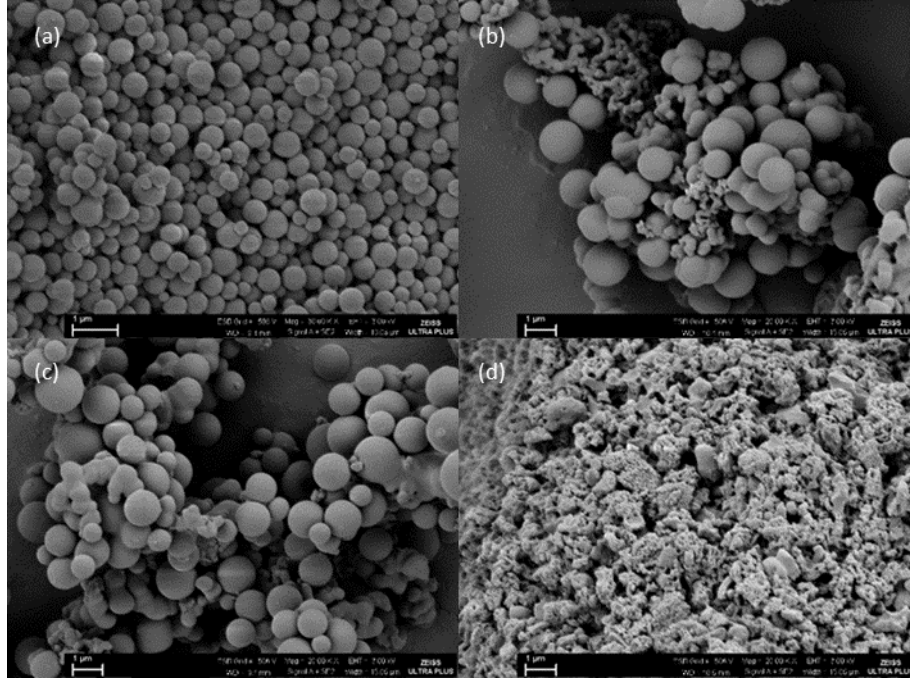
0,25 g (0,729 mmol) heksaklorosiklotrifosfazen (trimer, N<sub>3</sub>P<sub>3</sub>Cl<sub>6</sub>) 15 mL asetonitrilde çözüldü. 0,1g tiraminin (0,729 mmol) 15 mL asetonitrildeki çözeltisi trimer çözeltisine eklendi. Yaklaşık 10 dakika karıştırıldıktan sonra reaksiyon ortamına 2 mL (14,35 mmol) trietilamin (TEA, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 3 saat ultrasonik banyoda tutulduktan sonra çökmenin tamamlanması amacıyla bir gün boyunca karanlıkta bekletildi. Oluşan partiküller 30 dakika 4000 rpm’de santrifüjlenerek ayrıldı. Sırasıyla asetonitril, saf su ve etil alkol ile yıkanarak vakumda 45°C’de kurutuldu. Elde edilen mikrokürelerin sentez reaksiyonu Şekil 3.4.’te verilmiştir.

Aynı deneysel yöntem ile farklı mol oranları kullanılarak denemeler yapıldığında herhangi bir çökelek elde edilememiştir.

## 3.2. Nano/mikrokürelerin Karakterizasyonu

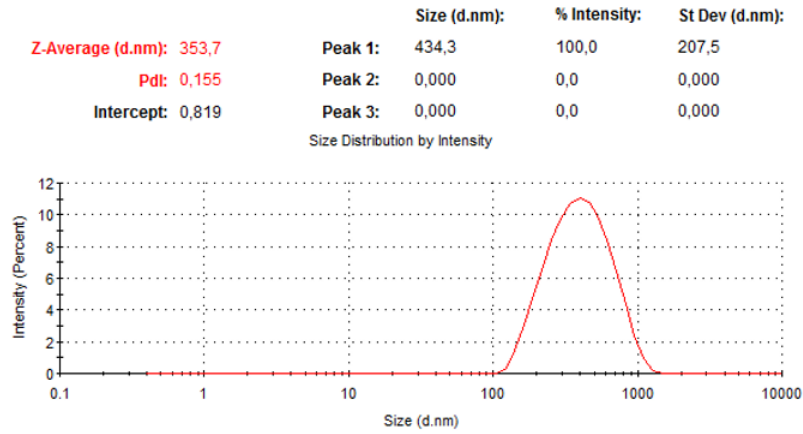
### 3.2.1. Kersetin nanokürelerin karakterizasyonu

Kersetin ve trimerin farklı mol oranları kullanılarak yapılan deneyler sonucunda elde edilen partiküllerin SEM görüntüleri alınmış ve morfolojileri incelenmiştir. Şekil 3.5. (a)’da görüldüğü üzere 1:1 (trimer:kersetin) mol oranı kullanılarak elde edilen partiküllerin tamamen küresel olduğu anlaşılmaktadır. 1:1 mol oranından 1:4’e gidildikçe küreselliğin bozulduğu görülmektedir. Sonuç olarak en iyi mol oranı olarak 1:1 (trimer:kersetin) belirlenmiştir.



Şekil 3.5. a) 1:1, b) 1:2, c) 1:3, d) 1:4 (trimer:kersetin) mol oranlarında sentezlenen kürelerin SEM görüntüleri (20.00 KX)

Nanokürelerin partikül boyutu dağılım grafiği DLS analizi ile elde edilmiş ve kürelerin ortalama 434 nm çapında olduğu anlaşılmıştır (Şekil 3.6).



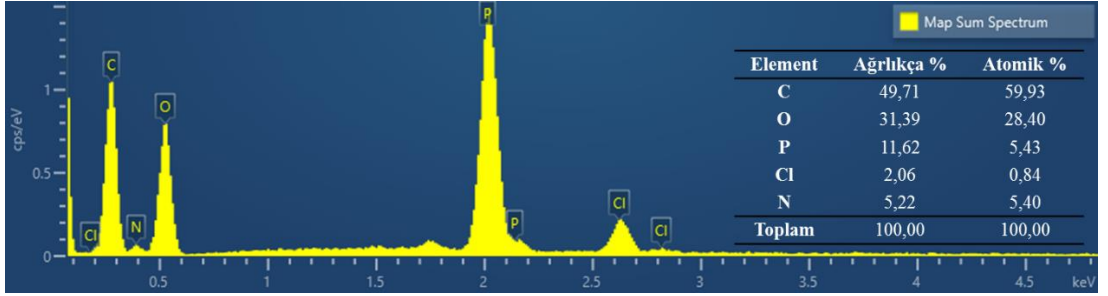
Şekil 3.6. Kersetin nanokürelerin partikül boyutu dağılım grafiği

Kersetin nanokürelerin EDX analizi yapılmış ve % 59,93 C; % 28,40 O; % 5,43 P; % 5,40 N ve % 0,84 Cl atomu içerdiği belirlenmiştir (Şekil 3.7). Azot ve fosfor atomunun yüzdece yakın olması, sentezlenen siklomatriks polifosfazen nanokürelerin yapılarında çapraz bağlayıcı olarak görev alan trimer halkasının eşit sayıda azot ve fosfor atomu

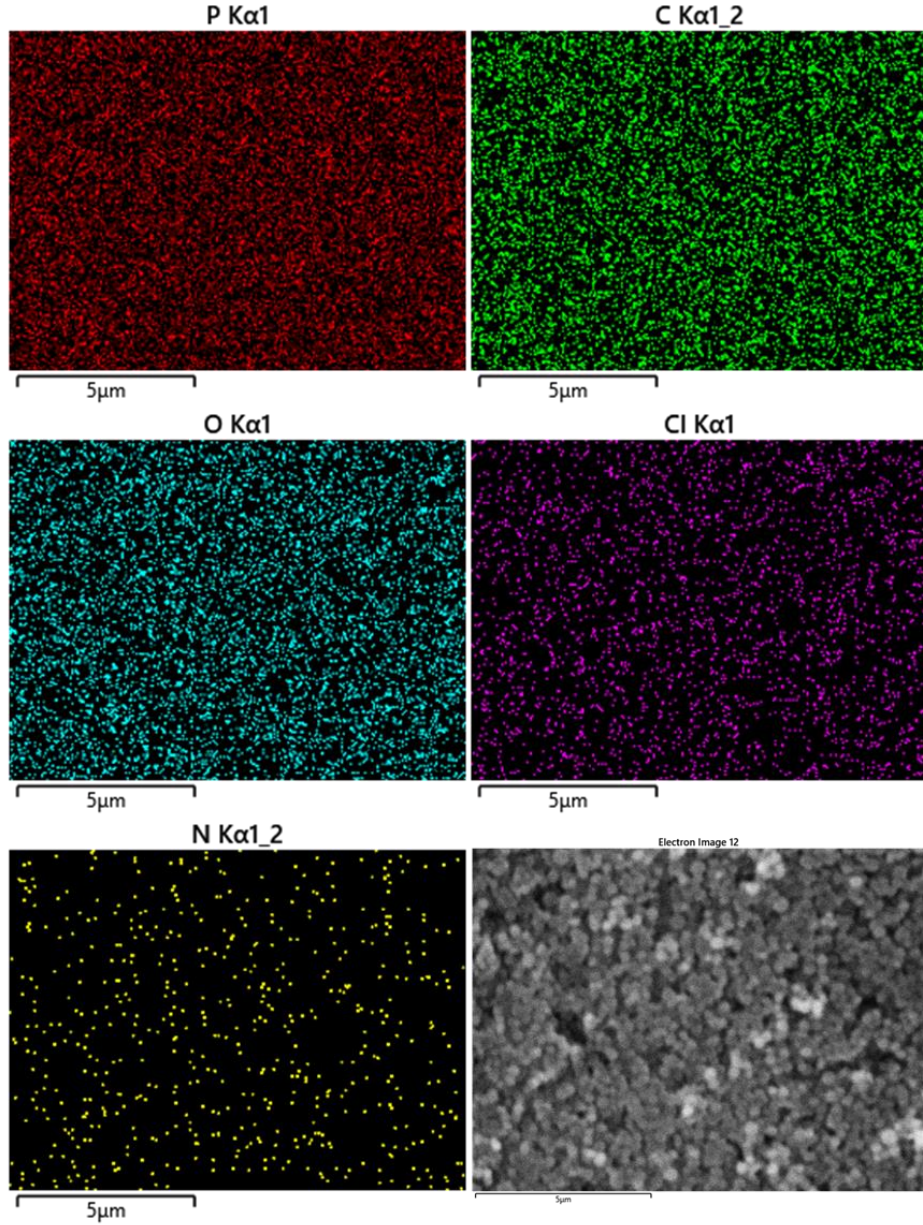


içermesi ve kürelerin yapısında başka azot ve fosfor kaynağının olmaması sebebiyledir. Ayrıca nanokürelerin % 0,84 oranında klor atomu içermesi reaksiyonun büyük oranda gerçekleştiği, sterik engel sebebiyle reaksiyona girememiş klor miktarının çok az olduğu anlaşılmaktadır.

Buna ilaveten kersetin nanokürelerin SEM-EDX haritalama görüntüleri alınmıştır. Şekil 3.8.'de kürelerin yüzeylerinde bulunan atomların dağılımı görülmektedir.



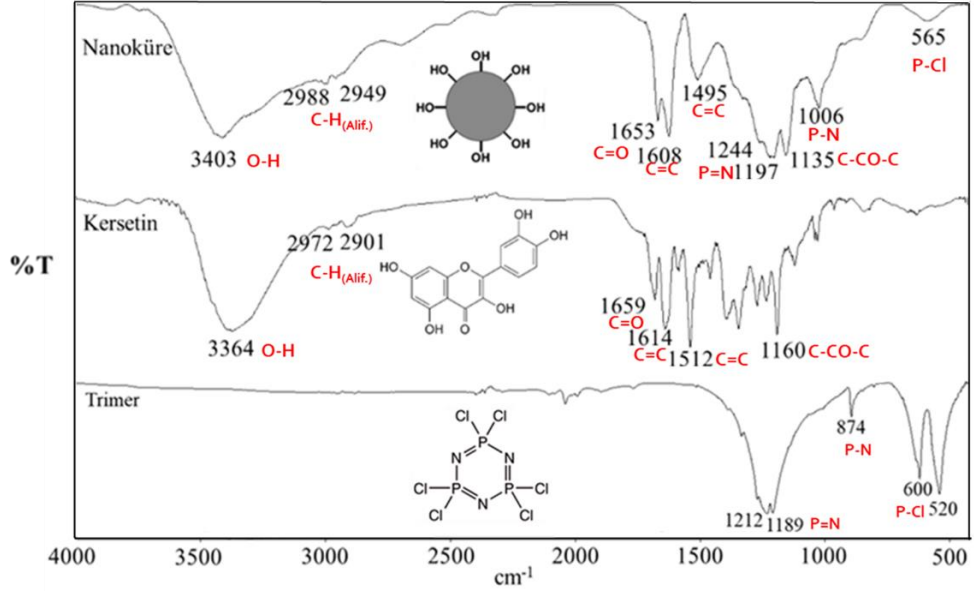
Şekil 3.7. Kersetin nanokürelerin EDX spektrumu



Şekil 3.8. Kersetin nanokürelerin yüzeylerinde bulunan element dağılımlarının SEM-EDX haritaları

Kersetin nanokürelere ait FT-IR spektrumu incelendiğinde, kersetin molekülüne ait karbonil grubunun  $1653\text{ cm}^{-1}$ 'de bant verdiği görülmektedir. Trimer halkasında bulunan P=N ve P-N bağlarına ait titreşimlerin sırasıyla  $1244$ ,  $1197\text{ cm}^{-1}$  ve  $1006\text{ cm}^{-1}$ 'de geldiği anlaşılmıştır.  $1608$  ve  $1495\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen bantlar ise aromatik halkalarda bulunan C=C bağlarına aittir.  $565\text{ cm}^{-1}$ 'de reaksiyona girmeden kalan P-Cl bağlarına ait geniş bir bant bulunmaktadır.  $1135\text{ cm}^{-1}$ 'de C-CO-C bağına ait eğilme gerilme titreşimi görülmektedir.  $3403\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen geniş bant ise O-H grubuna ait gerilme bantıdır. Nanokürenin FT-IR spektrumu hem trimer hem de kersetin molekülüne ait bantları içermesi sebebiyle iki

yapı arasında kimyasal bağlanmanın gerçekleştiği anlaşılmaktadır (Şekil 3.9. ve Tablo 3.4).

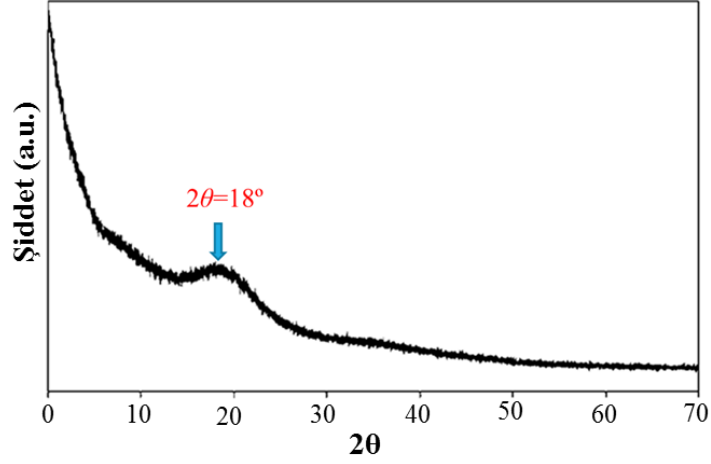


Şekil 3.9. Kersetin nanoküre, kersetin ve trimere ait FT-IR spektrumları

Tablo 3.4. Kersetin nanoküre, kersetin ve trimere ait titreşim frekansları

Frekans (cm <sup>-1</sup> )	Kersetin Nanoküre	Kersetin	Trimer
Vo-H	3403	3364	-
Vc-H (alifatik)	2988, 2949	2972, 2901	-
Vc=C	1608, 1495	1614, 1512	-
Vc=O	1653	1659	-
Vp=N	1244, 1197	-	1212, 1189
Vc-CO-C	1135	1160	-
Vp-N	1006	-	874
Vp-Cl	565	-	600, 520

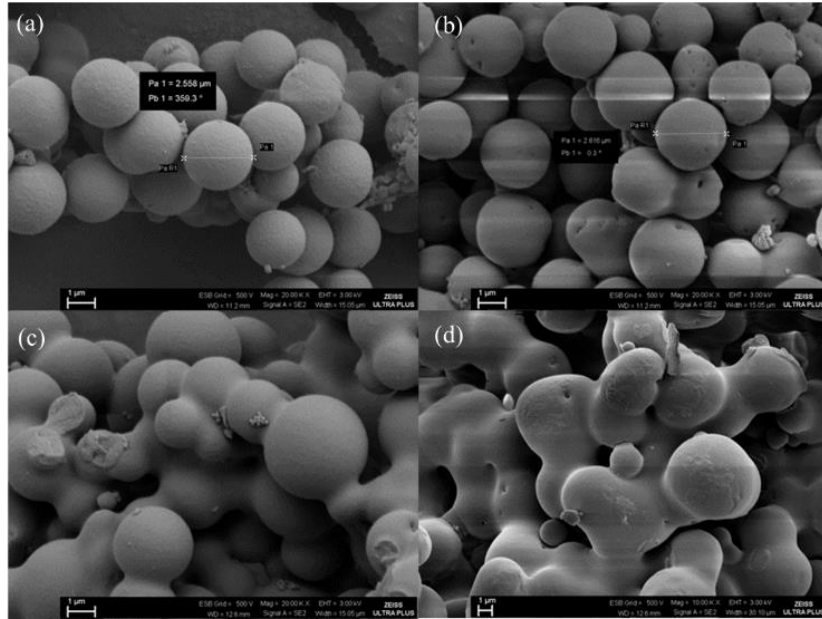
X-ışınları kırınım yöntemi (XRD) ile kersetin nanokürelerin yapıları incelenmiştir. Siklomatriks polifosfazen materyallere ait karakteristik yayvan kırınım pikinin  $2\theta=18^\circ$  de görülmesi sentezlenen nanokürelerin yapılarının kristalin değil amorf olduğunu göstermektedir (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. Kersetin nanoküresel yapıların XRD deseni

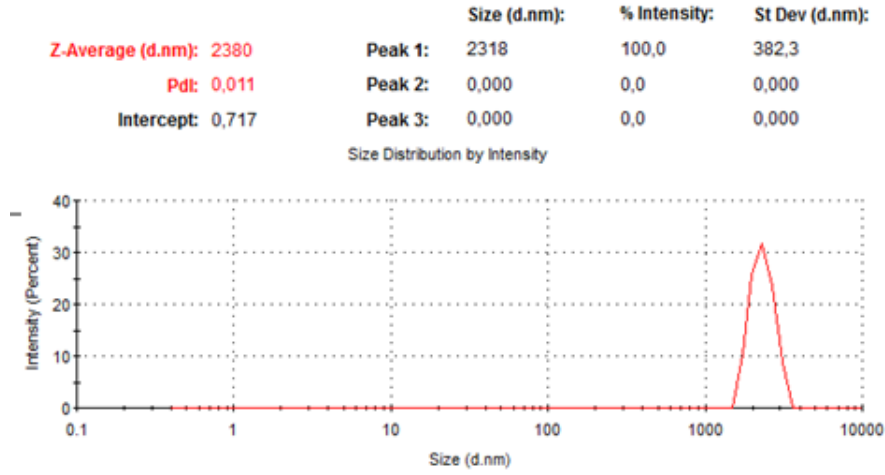
### 3.2.2. Kurkumin mikroküresel yapıların karakterizasyonu

Kurkumin ve trimerin farklı mol oranları kullanılarak yapılan deneyler sonucunda elde edilen partiküllerin SEM görüntüleri alınmış ve morfolojileri incelenmiştir. Şekil 3.11. (a)'da görüldüğü üzere 1:1 (trimer:kurkumin) mol oranı kullanılarak elde edilen partiküllerin tamamen küresel olduğu anlaşılmaktadır. 1:1 mol oranından 1:4'e gidildikçe küreselliğin bozulduğu görülmektedir. Sonuç olarak en iyi mol oranı olarak 1:1 (trimer:kurkumin) belirlenmiştir.



Şekil 3.11. a) 1:1, b) 1:2, c) 1:3 d) 1:4 (trimer: kurkumin) mol oranlarında sentezlenen küresel yapıların SEM görüntüleri (20.00 KX)

Kurkumin mikrokürelerin partikül boyutu dağılım grafiği DLS analizi ile elde edilmiş ve kürelerin ortalama 2,32 µm çapında olduğu anlaşılmıştır (Şekil 3.12).

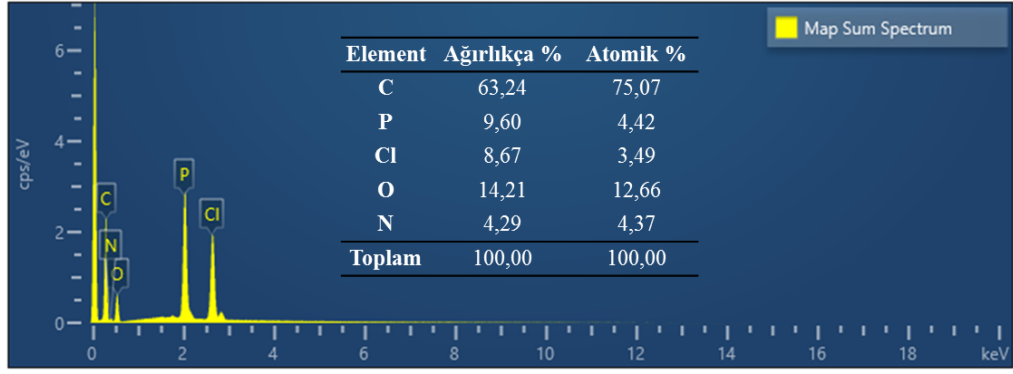


Şekil 3.12. Kurkumin mikrokürelerin partikül boyutu dağılım grafiği

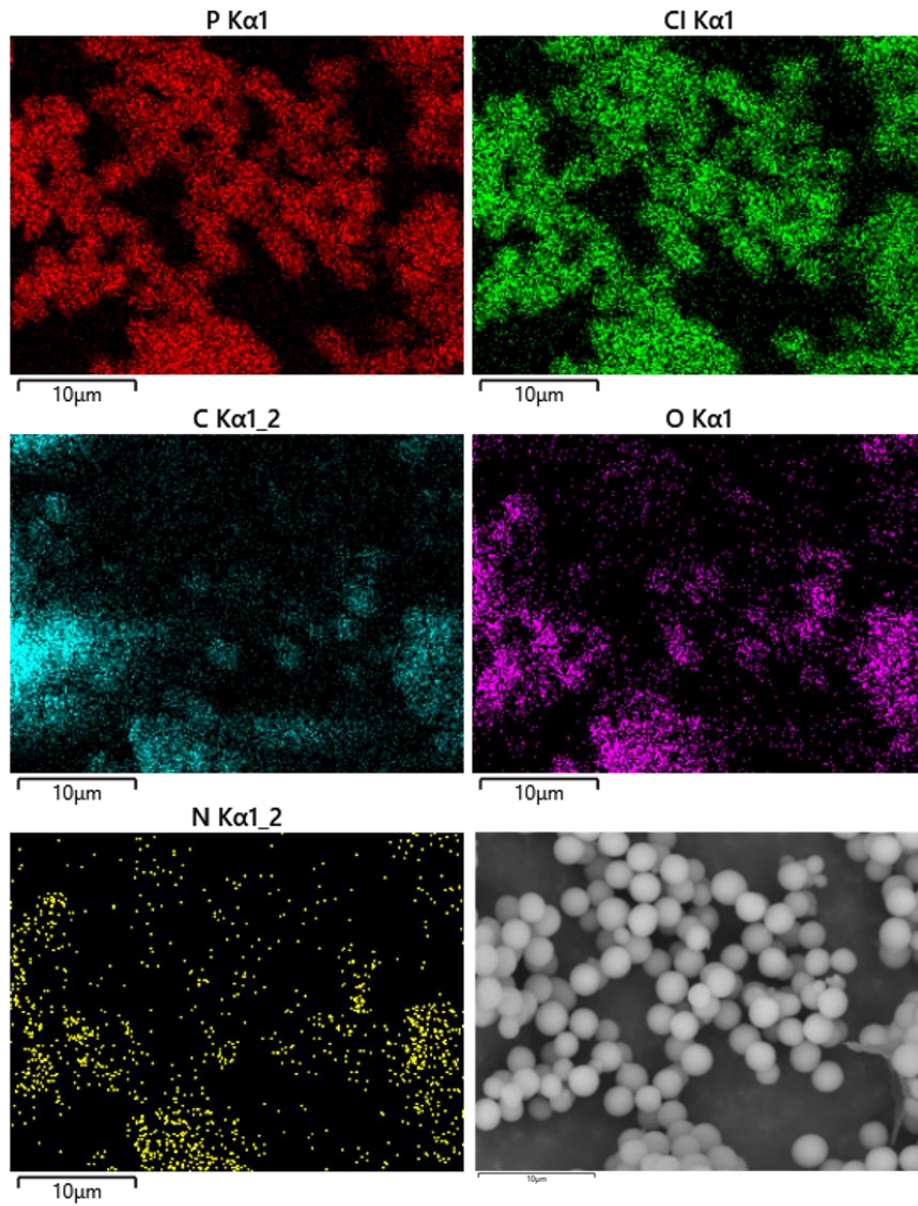
Sentezlenen kurkumin mikrokürelerin EDX analizi yapılmış ve Şekil 3.13.'te görülen EDX spektrumuna göre atomik olarak % 75,07 C; % 12,66 O; % 4,42 P; % 4,37 N ve % 3,49 Cl atomu içerdiği belirlenmiştir. Azot ve fosfor atomunun yüzdece yakın olması, sentezlenen siklomatriks polifosfazen mikrokürelerin yapılarında çapraz bağlayıcı olarak görev alan trimer halkasının eşit sayıda azot ve fosfor atomu içermesi ve kürelerin yapısında başka azot ve fosfor kaynağının olmaması sebebiyledir. Klor miktarının sadece % 3,49 olması ise sterik engelden dolayı reaksiyona girememiş olan klor miktarının az olduğunu ve çapraz bağlanmanın büyük oranda gerçekleştiğini göstermektedir.

Ayrıca kurkumin mikrokürelerin SEM-EDX haritalama görüntüleri alınmıştır. Şekil 3.14.'te kürelerin yüzeylerinde bulunan atomların dağılımı görülmektedir.



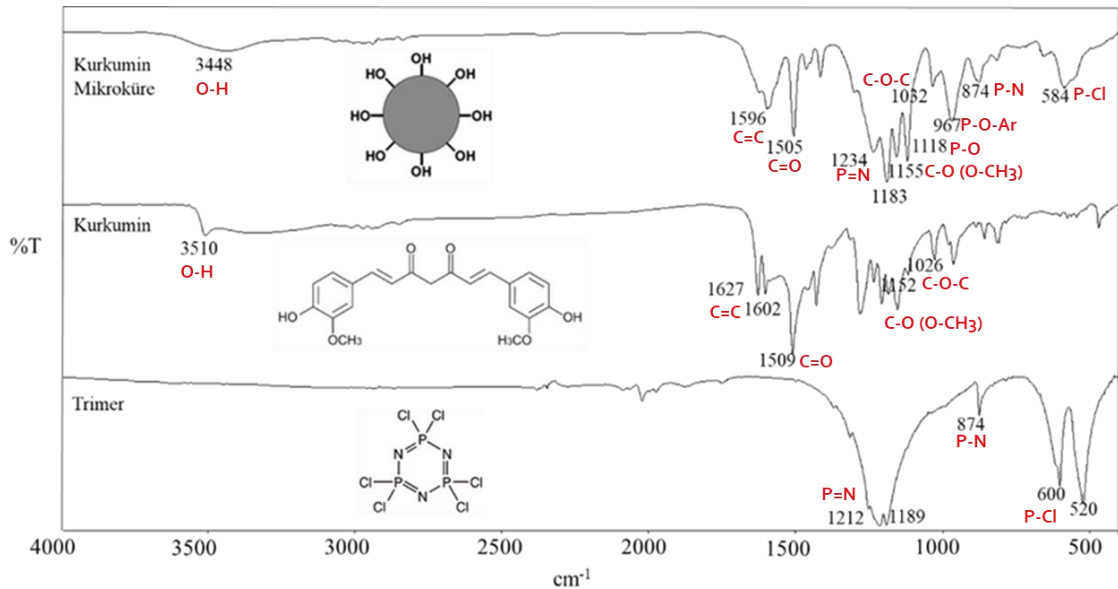


Şekil 3.13. Kurkumin mikrokürelere ait EDX spektrumu



Şekil 3.14. Kurkumin mikrokürelere ait yüzeylerinde bulunan element dağılımlarının SEM-EDX haritaları

Kurkumin, kurkumin mikroküreler ve trimere ait FT-IR spektrumları Şekil 3.15.'te, titreşim frekans değerleri ise Tablo 3.5.'de verilmiştir. Elde edilen kurkumin mikrokürelerin FT-IR spektrumu incelendiğinde, 3448  $\text{cm}^{-1}$ 'de -OH'e ait titreşim bandı görülmektedir. Kurkumin molekülünde ise 3510  $\text{cm}^{-1}$ 'de serbest hidroksil grubuna ait şiddetli, 3327  $\text{cm}^{-1}$ 'de ise hidrojen bağı yapmış hidroksil grubuna ait yayvan bir bant görülmektedir. 3510  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen pikin mikrokürelerde görülmemesi yapıda serbest hidroksil grubunun bulunmadığını göstermektedir. Mikrokürelerde 3073 ve 3006  $\text{cm}^{-1}$  frekanslarında aromatik -CH gruplarına ait bantlar görülmektedir. Alifatik -CH gruplarına ait bantlar ise 2970, 2941  $\text{cm}^{-1}$  frekanslarında gözlenmektedir. Karbonil grubunun mikrokürede 1505, kurkumin molekülünde ise 1509  $\text{cm}^{-1}$ 'de şiddetli bir bant verdiği belirlenmiştir. 1234 ile 1183  $\text{cm}^{-1}$ , 874  $\text{cm}^{-1}$  ve 1118  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen, sırasıyla P=N, P-N ve P-O gruplarına ait bantlar kurkumin molekülü ile trimerin bağ yaptığını, fosfazen yapısının oluştuğunu göstermektedir. Trimer halkasında bulunan P-Cl grubuna ait olan 600 ve 520  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen bantların mikrokürelerde şiddetinin azaldığı görülmektedir. Bu da trimerin fosfor atomlarına büyük oranda kurkuminin bağlandığını ortaya koymaktadır [96, 97].

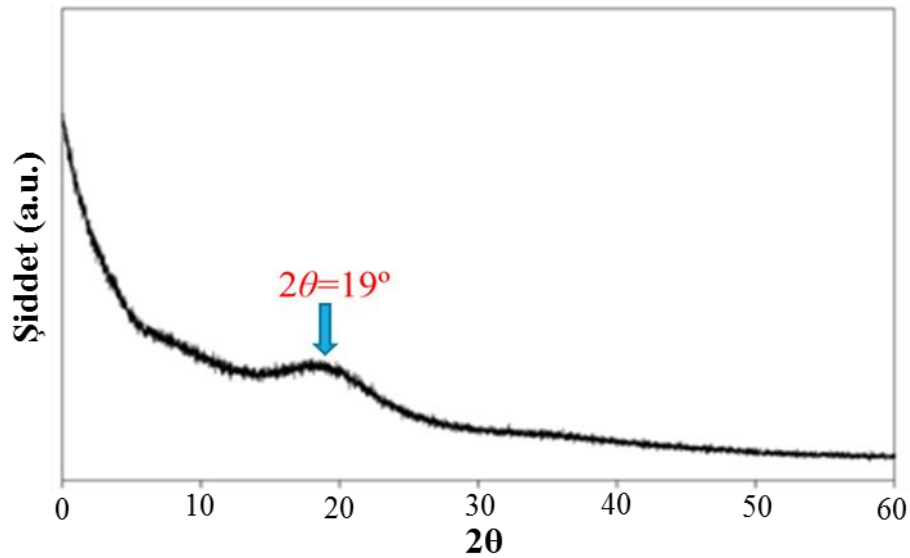


Şekil 3.15. Kurkumin mikroküreler, kurkumin ve trimere ait FT-IR spektrumları

**Tablo 3.5.** Kurkumin mikroküre, kurkumin ve trimere ait titreşim frekansları

Frekans (cm <sup>-1</sup> )	Kurkumin Mikroküre	Kurkumin	Trimer
VO-H	3448	3510, 3327	-
VC-H (aromatik)	3073, 3006	3015	-
VC-H (alifatik)	2970, 2941	2974, 2945	-
VC=C	1596	1627, 1602	-
VC=O	1505	1509	-
VP=N	1234, 1183	-	1212, 1189
VC-O (O-CH <sub>3</sub> )	1155	1152	-
VP-O	1118	-	-
VC-O-C	1032	1026	-
VP-O-Ar	967	-	-
VP-N	874	-	874
VP-Cl	584	-	600, 520

Sentezlenen kurkumin mikrokürelerin XRD spektrumu Şekil 3.16.'da görülmektedir. Kurkumin mikrokürelere ait karakteristik bant,  $2\theta=19^\circ$ 'de gözlenmiştir. Bu geniş bant kurkumin mikrokürelerin kristal yapıda değil amorf yapıda olduğunu göstermektedir.

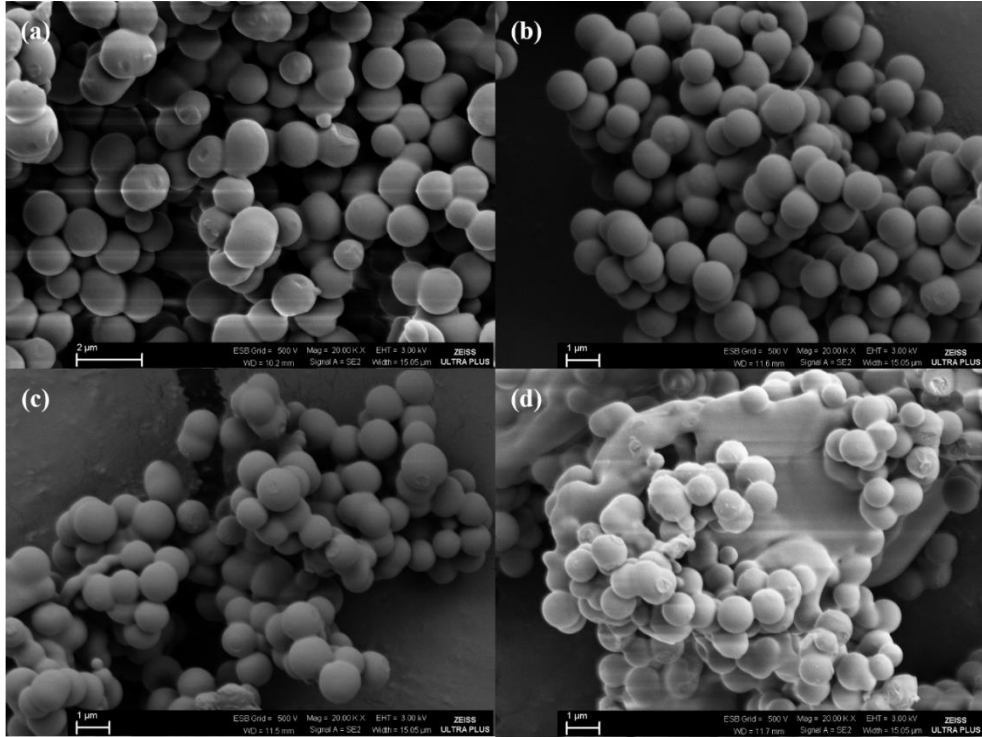


**Şekil 3.16.** Kurkumin mikrokürelerin XRD spektrumu



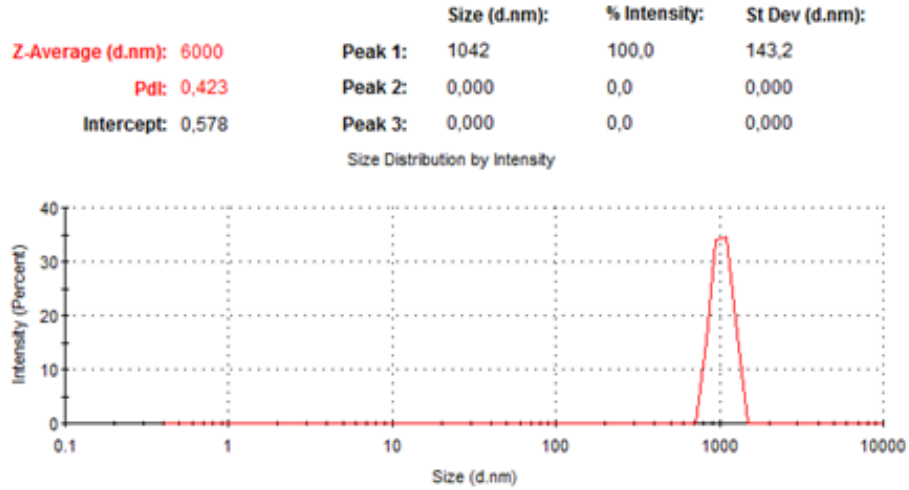
### 3.2.3. Dopamin mikrokürelerin karakterizasyonu

Dopamin mikrokürelerin en iyi morfolojide elde edilmesi amacıyla, farklı mol oranlarında trimer:dopamin kullanılarak denemeler yapılmıştır ve elde edilen partiküllerin SEM görüntüleri alınarak morfolojileri incelenmiştir. Şekil 3.17. (b)'de görüldüğü üzere 1:2 mol oranında elde edilen partiküllerin diğer mol oranlarına kıyasla en iyi morfolojiye sahip olduğu anlaşılmaktadır.



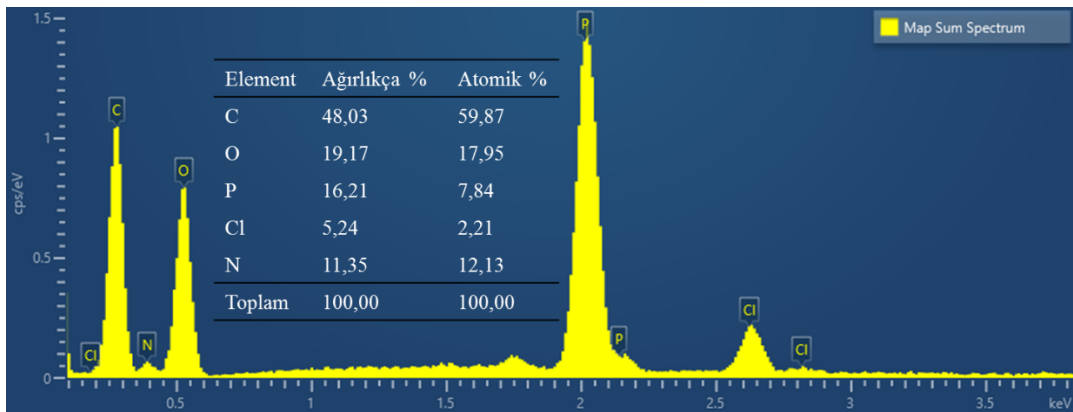
Şekil 3.17. a) 1:1, b) 1:2, c) 1:3, d)1:4 (trimer: dopamin) mol oranlarında sentezlenen kürelerin SEM görüntüleri (20.00 KX)

Dopamin mikrokürelerin partikül boyutu dağılım grafiği DLS analizi ile elde edilmiş ve kürelerin ortalama 1,042 µm çapında olduğu belirlenmiştir (Şekil 3.18).

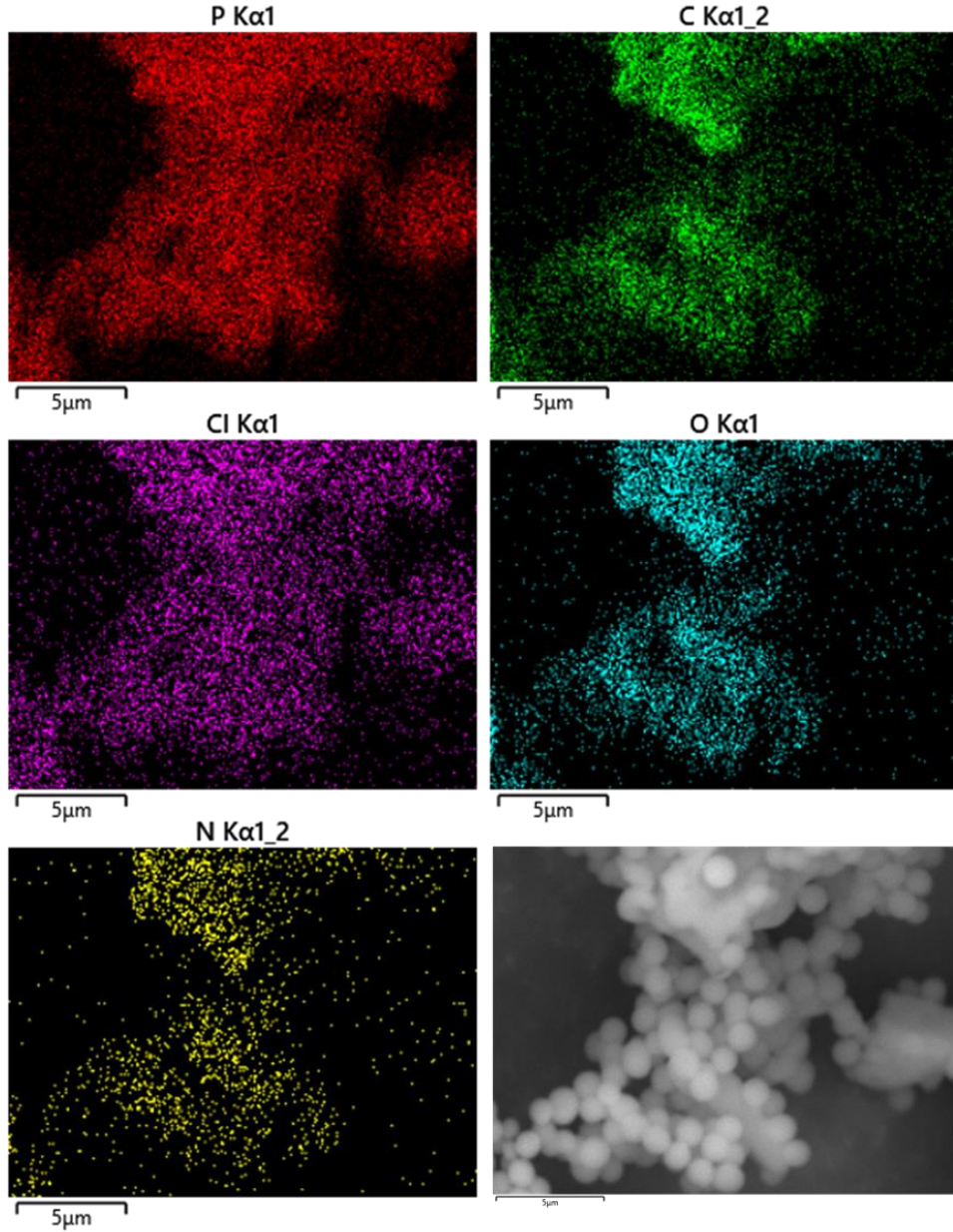


Şekil 3.18. Dopamin mikrokürelerin partikül boyutu dağılım grafiği

Sentezlenen dopamin mikrokürelerin EDX analizi yapılmış ve Şekil 3.19.'da görülen EDX spektrumuna göre atomik olarak % 59,87 C; % 17,95 O; % 7,84 P; % 12,13 N ve % 2,21 Cl atomu içerdiği belirlenmiştir. Trimerin içerdiği fosfor ve azot atomlarının sayısının eşit olması sebebiyle bu atomların yüzdeye yakın olması beklenirken, dopamin molekülünün yapısında bulunan  $-NH_2$  grubundan dolayı azot atomu yüzdeye daha fazla tespit edilmiştir. Bu da trimer ile dopaminin reaksiyona girdiğini mikrokürelerin yapısında dopamin bulunduğunu göstermektedir. Klor miktarının sadece % 2,21 olması ise sterik engelden dolayı reaksiyona girememiş olan klor miktarının az olduğunu ve çapraz bağlanmanın büyük oranda gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca, Şekil 3.20.'de dopamin mikrokürelerin SEM-EDX haritalama görüntülerinde kürelerin yüzeylerinde bulunan atomların dağılımı görülmektedir.



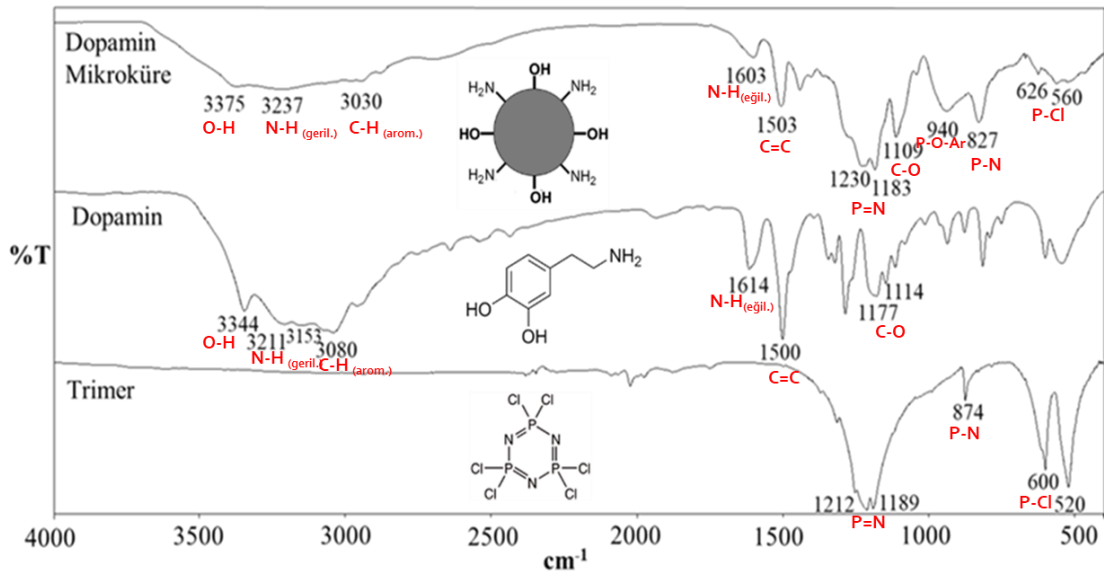
Şekil 3.19. Dopamin mikrokürelere ait EDX spektrumu



**Şekil 3.20.** Dopamin mikrokürelerin yüzeylerinde bulunan element dağılımlarının SEM-EDX haritaları

Şekil 3.21.'de elde edilen dopamin mikroküreler, dopamin, ve trimere ait FT-IR spektrumları, Tablo 3.6.'da ise titreşim frekans değerleri verilmiştir. Sentezlenen dopamin mikrokürelerin FT-IR spektrumu incelendiğinde,  $3237\text{ cm}^{-1}$ 'de -NH gerilmesine ait titreşim bandı görülmektedir. Dopamin molekülünde ise -NH grubunun  $3211\text{-}3153\text{ cm}^{-1}$  aralığında titreşim yaptığı anlaşılmaktadır. Dopamin mikrokürelerde -OH bandı  $3375\text{ cm}^{-1}$ 'de, dopamin molekülünde ise  $3344\text{ cm}^{-1}$ 'de görülmektedir. Hem mikrokürelerde hem de dopamin molekülünde amin ve hidroksil gruplarının titreşim bantlarının birbirlerine yakın bölgede gelmesinden dolayı bantlar birbirini örtmüş

durumdadır. Aromatik -CH gruplarının gerilme titreşimleri mikrokürelerde 3030  $\text{cm}^{-1}$ 'de, dopaminde ise 3080 ve 3040  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülmektedir. Alifatik -CH gruplarına ait bantlar ise mikrokürelerde 2980-2694  $\text{cm}^{-1}$ , dopaminde 2961-2437  $\text{cm}^{-1}$  aralığında bulunmaktadır. Dopamin molekülünde -NH<sub>2</sub> grubu eğilmesi 1614  $\text{cm}^{-1}$ 'de bant verirken dopamin mikrokürelerde ise bu bandın 1603  $\text{cm}^{-1}$ 'e kaydığı gözlenmiştir. Aromatik C=C grubuna ait titreşim bandı dopaminde 1503  $\text{cm}^{-1}$ 'de, mikrokürelerde ise 1500  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. Ayrıca C-O grubuna ait bantlar dopamin mikrokürelerde 1109  $\text{cm}^{-1}$ 'de dopaminde ise 1177-1114  $\text{cm}^{-1}$  aralığında görülmektedir. 1230 ve 1183  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen P=N, 827  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen P-N ve 940  $\text{cm}^{-1}$ 'de bulunan P-O-Ar bantları dopamin molekülü ile trimerin bağlandığını göstermektedir. Trimer halkasındaki P-Cl grubuna ait 600 ile 520  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen bantların mikrokürelerde 626 ile 560  $\text{cm}^{-1}$  frekanslarına kaydığı ve daha düşük şiddetli olduğu görülmektedir. Bu da trimer halkasındaki fosfor atomlarına dopaminin bağlandığını, böylece P-Cl gruplarının miktarının azaldığını göstermektedir.

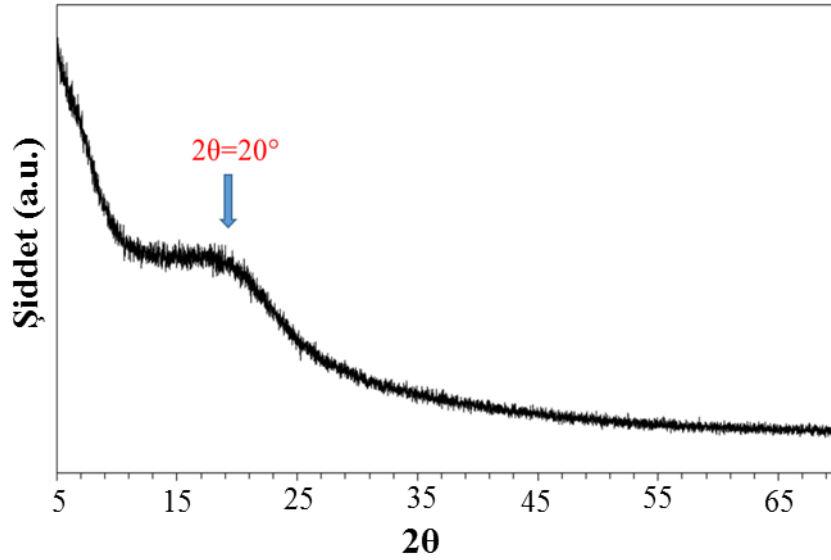


Şekil 3.21. Dopamin mikroküre, dopamin ve trimere ait FT-IR spektrumları

**Tablo 3.6.** Dopamin mikroküre, dopamin ve trimere ait titreşim frekansları

Frekans (cm <sup>-1</sup> )	Dopamin Mikroküre	Dopamin	Trimer
VN-H(gerilmesi)	3237	3211, 3153	-
VO-H	3375	3344	-
VC-H (aromatik)	3030	3080, 3040	-
VC-H (alifatik)	2980-2694	2961-2437	-
VN-H (eğilmesi)	1603	1614	-
VC=C	1503	1500	-
VP=N	1230, 1183	-	1212, 1189
VC-O	1109	1177-1114	-
VP-O-Ar	940	-	-
VP-N	827	-	874
VP-Cl	626, 560	-	600, 520

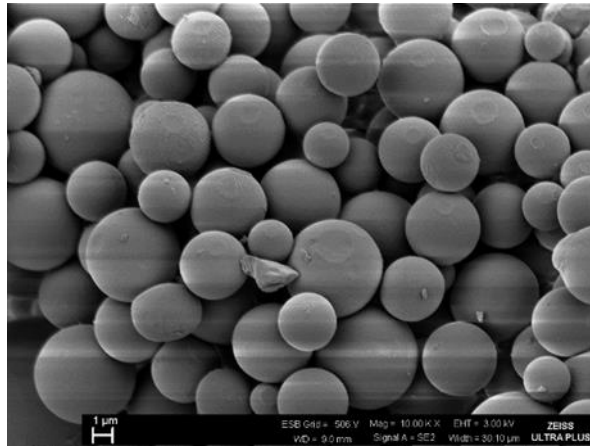
Şekil 3.22.'de elde edilen dopamin mikrokürelerin XRD spektrumu görülmektedir. Dopamin mikrokürelere ait karakteristik bant,  $2\theta=20^\circ$ de gözlenmiştir. Bu geniş bant dopamin mikrokürelerin kristal yapıda değil amorf yapıda olduğunu göstermektedir.



**Şekil 3.22.** Dopamin mikrokürelerin XRD spektrumu

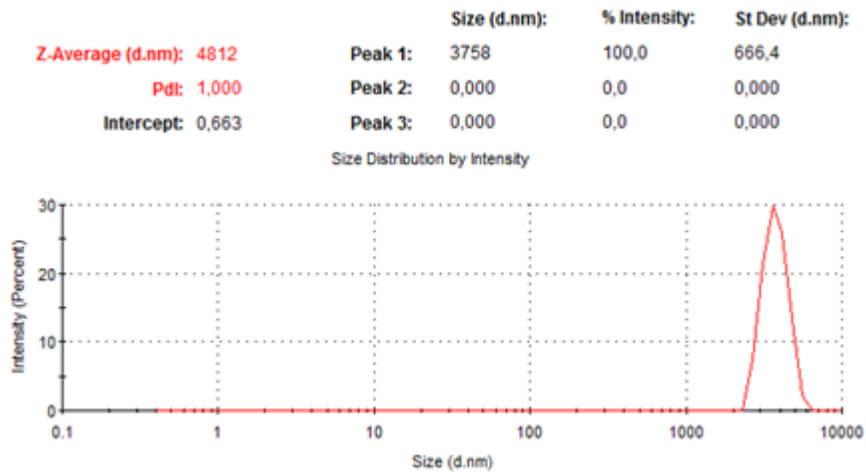
### 3.2.4. Tiramin mikrokürelerin karakterizasyonu

Tiramin mikrokürelerin en iyi morfolojide elde edilmesi amacıyla farklı trimer:tiramin mol oranları kullanılarak denemeler yapılmıştır. Ancak, ne trimer miktarı sabit tutulup tiramin miktarı arttırıldığında, ne de tiramin miktarı sabit tutulup trimer miktarı arttırıldığında herhangi bir çökelek (ürün) elde edilememiştir. Sadece 1:1 mol oranında trimer:tiramin kullanılarak gerçekleştirilen deney sonucunda Şekil 3.23.'te görülen mikrokürelerin oluştuğu tespit edilmiştir.



Şekil 3.23. 1:1 (trimer:tiramin) mol oranı ile sentezlenen kürelerinin SEM görüntüsü

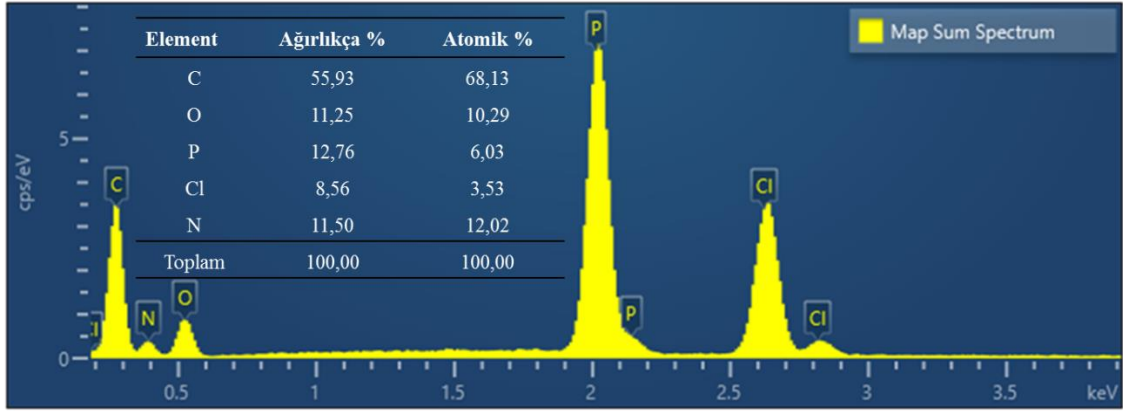
Sentezlenen tiramin mikrokürelerin partikül boyutu dağılım grafiği DLS analizi ile elde edilmiş ve kürelerin ortalama 3,76 µm çapında olduğu belirlenmiştir (Şekil 3.24).



Şekil 3.24. Tiramin mikrokürelerin partikül boyutu dağılım grafiği

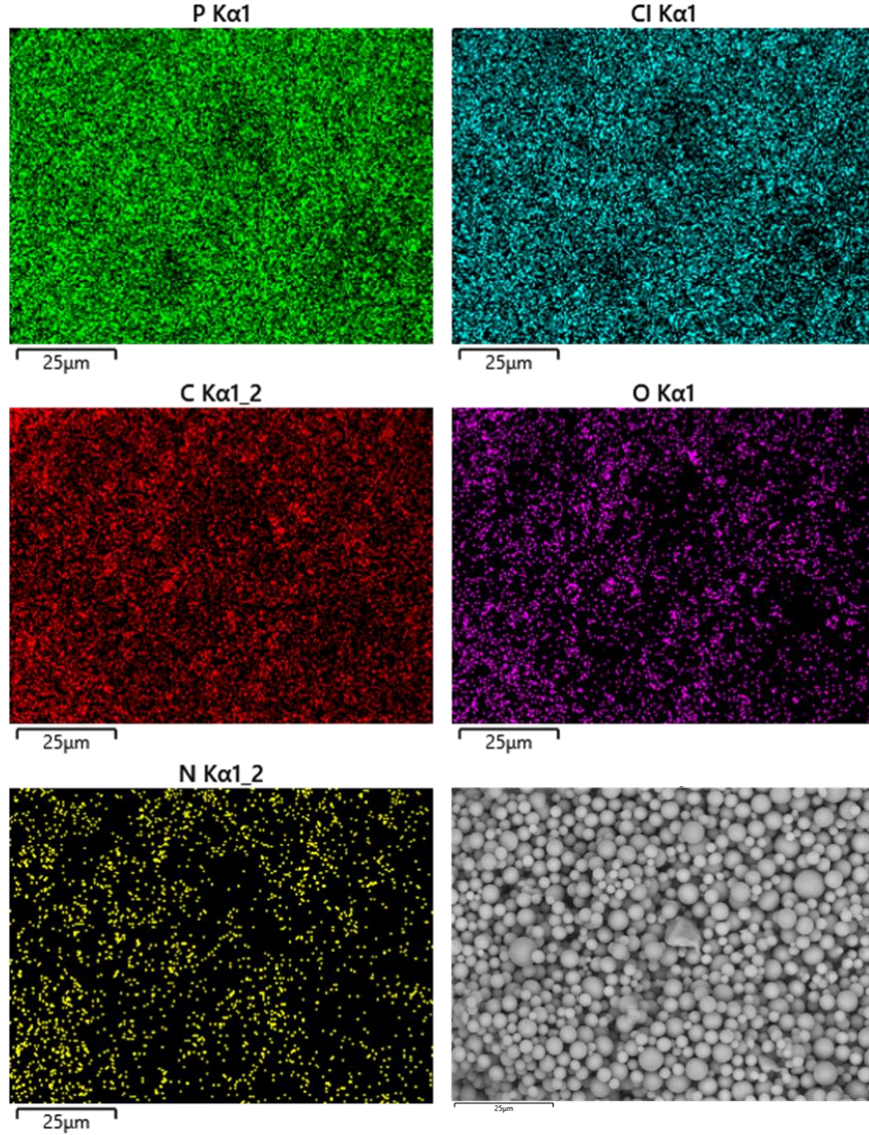
Elde edilen tiramin mikrokürelere ait EDX analizi sonucunda atomik olarak % 68,13 C; % 10,29 O; % 6,03 P; % 12,02 N ve % 3,53 Cl atomu içerdiği belirlenmiştir (Şekil 3.25). Trimerin içerdiği fosfor ve azot atomlarının sayısının eşit olması sebebiyle bu atomların yüzdece yakın olması beklenirken, tiramin molekülünün yapısında bulunan NH<sub>2</sub> grubundan dolayı azot atomu yüzdece daha fazla tespit edilmiştir. Bu da trimer ile tiraminin reaksiyona girdiğini mikrokürelere ait tiramin bulunduğunu göstermektedir. Klor miktarının sadece % 3,53 olması ise sterik engelden dolayı reaksiyona girememiş olan klor miktarının az olduğunu ve çapraz bağlanmanın büyük oranda gerçekleştiğini göstermektedir.

Ayrıca tiramin mikrokürelere ait SEM-EDX haritalama görüntüleri alınmıştır. Şekil 3.26.'da kürelere ait yüzeylerinde bulunan atomların dağılımı görülmektedir.



Şekil 3.25. Tiramin mikrokürelere ait EDX spektrumu



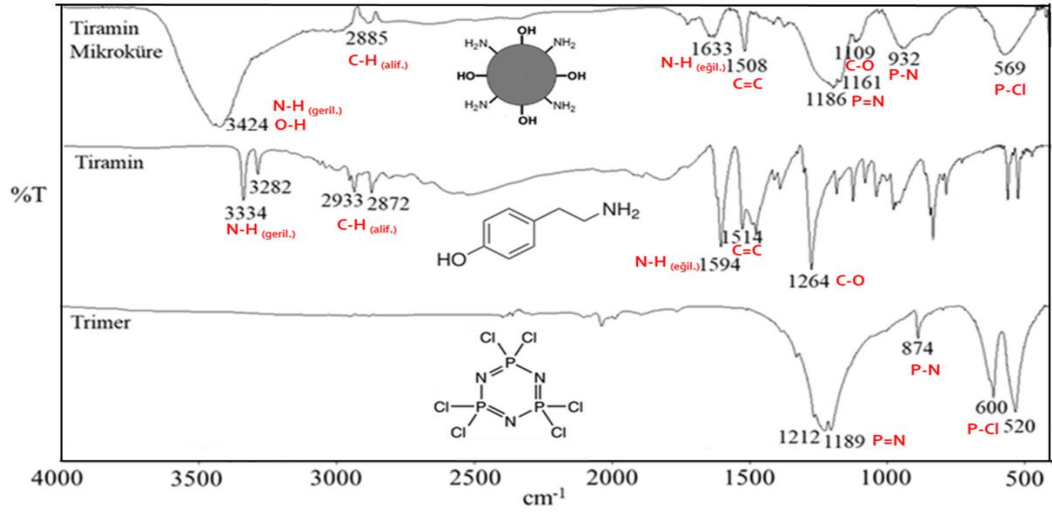


**Şekil 3.26.** Tiramin mikrokürelerin yüzeylerinde bulunan element dağılımlarının SEM-EDX haritaları

Şekil 3.27.'de tiramin mikroküreler, tiramin, ve trimere ait FT-IR spektrumları, Tablo 3.7.'de ise titreşim frekans değerleri verilmiştir. Sentezlenen tiramin mikrokürelerin FT-IR spektrumu incelendiğinde,  $3424\text{ cm}^{-1}$ 'de geniş bir bant görülmektedir. Bu bandın mikrokürelerde bulunan  $-\text{OH}$  ve  $-\text{NH}_2$  gruplarına ait olduğu ancak bantların üst üste çakışıp birbirini örttüğü düşünülmektedir. Alifatik  $-\text{CH}$  gruplarına ait titreşim bandı  $2885\text{ cm}^{-1}$ 'de bulunmaktadır. Tiramin molekülünde  $-\text{NH}_2$  grubu eğilmesi  $1594\text{ cm}^{-1}$ 'de bant verirken tiramin mikrokürelerde ise bu bandın  $1633\text{ cm}^{-1}$ 'e kaydığı gözlenmiştir. Aromatik  $\text{C}=\text{C}$  grubuna ait titreşim bandının tiraminde  $1514\text{ cm}^{-1}$ 'de, mikrokürelerde ise  $1508\text{ cm}^{-1}$ 'de titreşim yaptığı belirlenmiştir. Ayrıca  $\text{C}-\text{O}$  grubuna ait gerilme titreşimleri tiramin mikrokürelerde  $1109\text{ cm}^{-1}$ , tiraminde ise  $1264$



$\text{cm}^{-1}$  görülmektedir. Trimer molekülünün yapısında bulunan P=N ve P-N bağlarına ait titreşim frekansları sırasıyla 1212, 1189 ve  $874 \text{ cm}^{-1}$ 'de görülürken, tiramin mikrokürelerde bu frekans değerlerinin 1186, 1161 ve  $827 \text{ cm}^{-1}$ 'ye kaydığı görülmektedir. Tiramin mikrokürelerde P=N ve P-N bağlarına ait bantların bulunması ve bu bantlara ait frekans değerlerinde kayma gözlenmesi trimer ile tiramin molekülünün bağ yaptığını göstermektedir. Trimer halkasındaki P-Cl grubuna ait 600 ile  $520 \text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen bantların mikrokürelerde  $569 \text{ cm}^{-1}$  frekansına kaydığı görülmektedir. Bu da trimer halkasındaki fosfor atomlarına tiraminin bağlandığını, ancak reaksiyon sonunda reaksiyona girmeden kalan bir miktar klor atomu olduğunu göstermektedir.

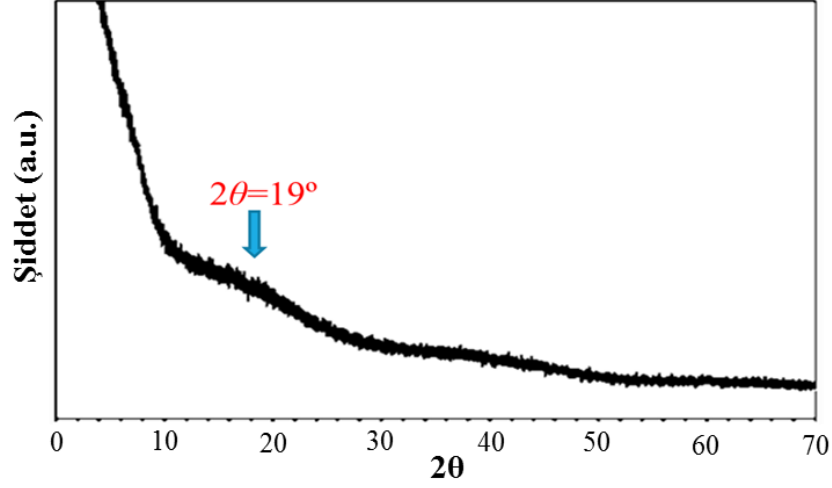


Şekil 3.27. Tiramin mikroküre, tiramin ve trimere ait FT-IR spektrumları

Tablo 3.7. Tiramin mikroküre, tiramin ve trimere ait titreşim frekansları

Frekans ( $\text{cm}^{-1}$ )	Tiramin Mikroküre	Tiramin	Trimer
VO-H	3424	-	-
VN-H (gerilmesi)	3424	3334-3282	-
VC-H (aromatik)	-	3059-3039	-
VC-H (alifatik)	2885	2933-2872	-
VN-H (eğilmesi)	1633	1594	-
VC=C	1508	1514	-
VP=N	1186, 1161	-	1212, 1189
VC-O	1109	1264	-
VP-N	932	-	874
VP-Cl	569	-	600, 520

Şekil 3.28.'de tiramin mikrokürelere ait XRD spektrumu görülmektedir. XRD spektrumu incelendiğinde, yaklaşık  $19^\circ$ 'de görülen pik karakteristik çapraz bağın oluştuğunu ve tiramin mikrokürelere ait amorf yapıda olduğunu göstermektedir.

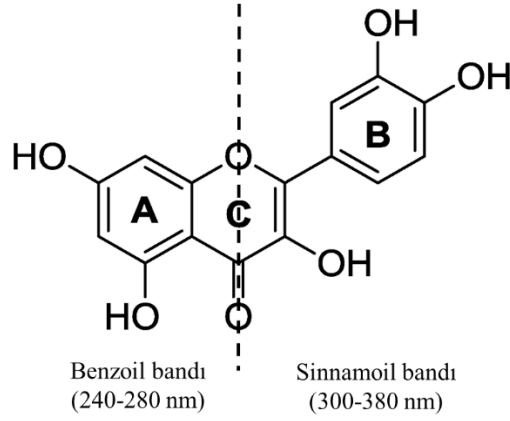


Şekil 3.28. Tiramin mikrokürelere ait XRD spektrumu

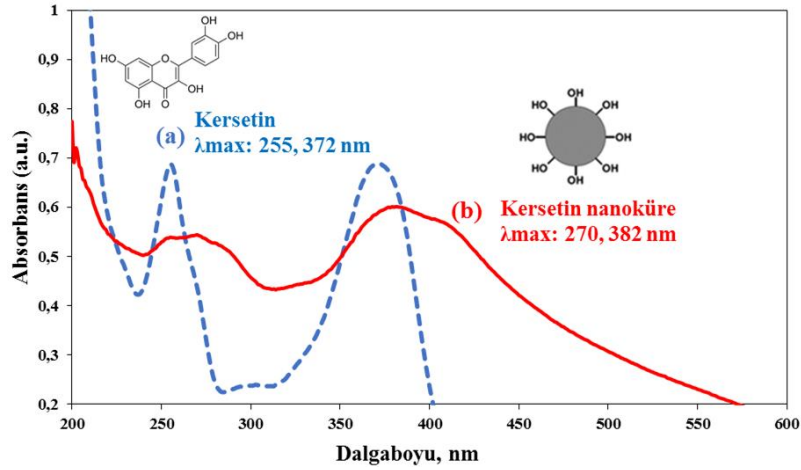
### 3.3. Nano/mikrokürelere ait Spektroskopik ve Termal Özellikleri

#### 3.3.1. Kersetin nanokürelere ait UV-vis analizi

Kersetin molekülü Şekil 3.29.'da görülen halka yapısına sahiptir. Bu halka yapısı sebebiyle kersetin, UV-vis spektrumlarında 240-280 nm aralığında benzoil bandı ve 300-380 nm aralığında sinnamoil bandı denen iki karakteristik band vermektedir. Şekil 3.30.a'da etanolde kaydedilen UV-vis spektrumuna bakıldığında, kersetin molekülünde gerçekleşen  $\pi-\pi^*$  geçişleri ve molekülde var olan konjugasyon sebebiyle, 255 nm'de benzoil bandı ve 372 nm'de sinnamoil bandı görülmektedir. Kersetin trimer ile polimerizasyon reaksiyonuna girerek küreselleştiğinde, çapraz bağlanmanın oluşmasıyla  $\pi-\pi^*$  geçişleri ve trimer, benzen halkaları ile nanokürelere ait siklomatriks polimerik yapısında bulunan oksijen atomları arasında oluşan konjugasyonun artması sonucu meydana gelen batokromik etkiyle kırmızıya kaydığı (270 ve 382 nm) ve bantta genişleme olduğu görülmektedir (Şekil 3.30.b), [98, 99].



Şekil 3.29. Kersetin molekülünün halka sistemi

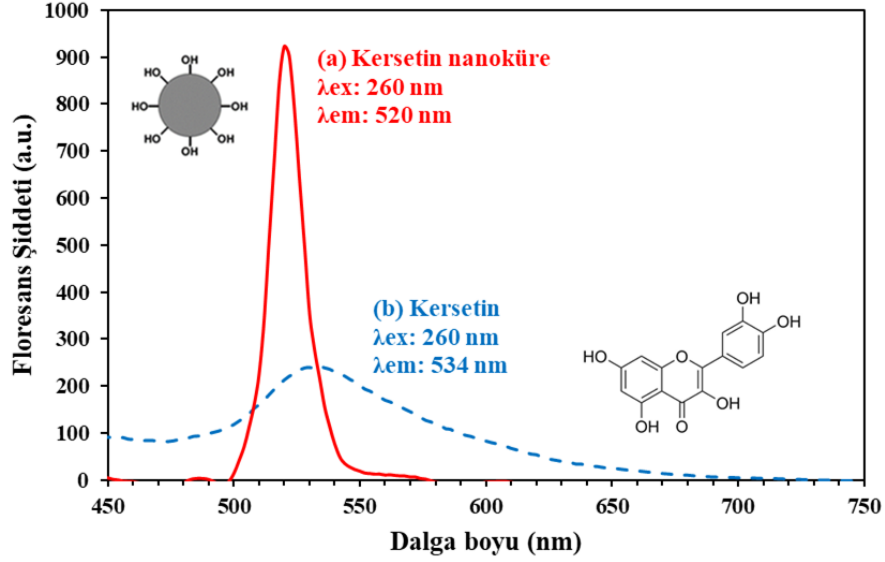


Şekil 3.30. a) Kersetin ve b) Kersetin nanokürelerin etanolde kaydedilen UV spektrumları

### 3.3.2. Kersetin nanokürelerin floresans analizi

Şekil 3.31.'de kersetin ve kersetin nanokürelerin floresans emisyon spektrumları görülmektedir. Floresans ölçümlerinde çözücü olarak polar bir çözücü olan etanol kullanılmıştır. Hidrojen bağı yapabilen polar çözücüler kullanıldığında, floresans dalga boyu kırmızıya kayma gösterir ve emisyon bantları yayvan olarak gözlenir. Kersetin hem molekül içi hem de diğer kersetin molekülleri ve çözücü olarak kullanılan etanol ile moleküller arası hidrojen bağı yapabilmektedir. Kersetinin 260 nm'de uyarıldığında 534 nm'de emisyon yaptığı gözlenmiştir. Kersetin trimer ile reaksiyona girip nanoküreleri oluşturduğunda hidrojen bağı yapabilecek hidroksil gruplarından trimerin fosfor atomlarına bağlandığı için molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağı yapabilme kapasitesi azalmaktadır. Ancak oluşan yapının üç boyutlu konumu sebebiyle oluşan sterik engelden dolayı reaksiyona giremeyen hidroksil grupları hidrojen bağı yapabilmektedir.

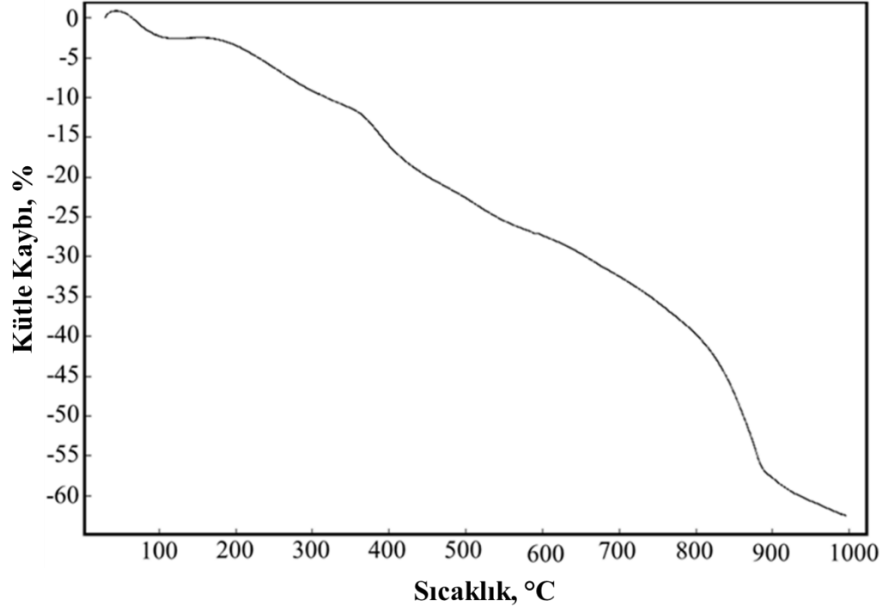
Bu sebeple kersetin nanokürelerin floresans spektrumunda maviye kayma gözlenmiş ve kürelerin 520 nm’de emisyon yaptığı belirlenmiştir.



Şekil 3.31. a) Kersetin nanoküre b) Kersetin molekülünün floresans spektrumları

### 3.3.3. Kersetin nanokürelerin termogravimetrik analizi

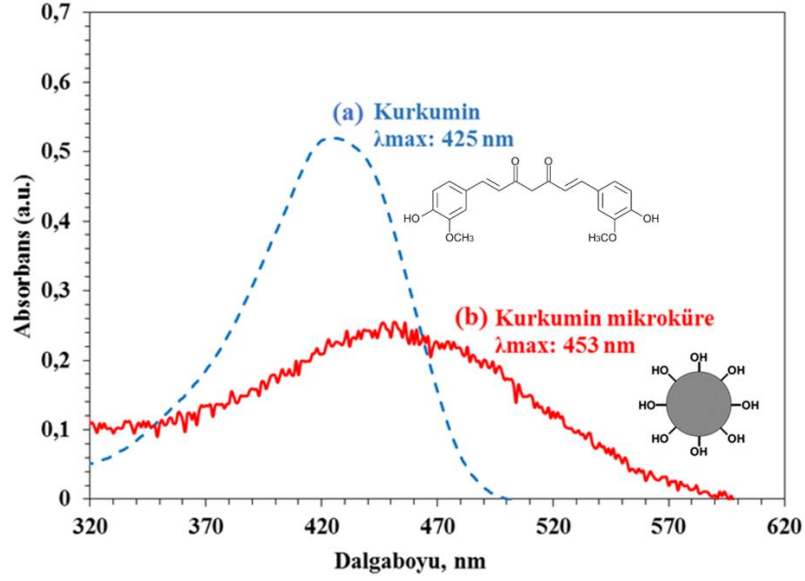
Kersetin nanokürelerin termal kararlılığı TGA analizi ile incelenmiştir. Termogravimetrik analiz 30-1000 °C aralığında, azot atmosferi altında ve 20 °C.dk<sup>-1</sup> sıcaklık artışıyla gerçekleştirilmiştir. Şekil 3.32.’de görüldüğü üzere, kersetin nanokürelerin yüzeylerine adsorplanmış olan su 100 °C’ye kadar % 2,5 oranında uzaklaşmıştır. Kersetin nanokürelerin termal parçalanması iki basamakta gerçekleşmektedir. Birinci basamakta polimerik yapıda bulunan organik yapıli kersetinin 182 °C’den 360 °C’ye kadar yapıdan ayrıldığı anlaşılmaktadır. İkinci basamakta ise, çapraz bağlı fosfazen halkalarının 900 °C’ye kadar termal bozulmaya uğradığı ve toplam % 56 kütle kaybı olduğu gözlenmiştir. Kersetin nanoküreler, yüksek derecede çapraz bağlı inorganik-organik ağ yapı ve termal kararlı siklotrifosfazen halkaları içermesi sebebiyle termal kararlılık kazanmaktadır.



Şekil 3.32. Kersetin nanokürelerin TGA termogramı

#### 3.3.4. Kurkumin mikrokürelerin UV-vis analizi

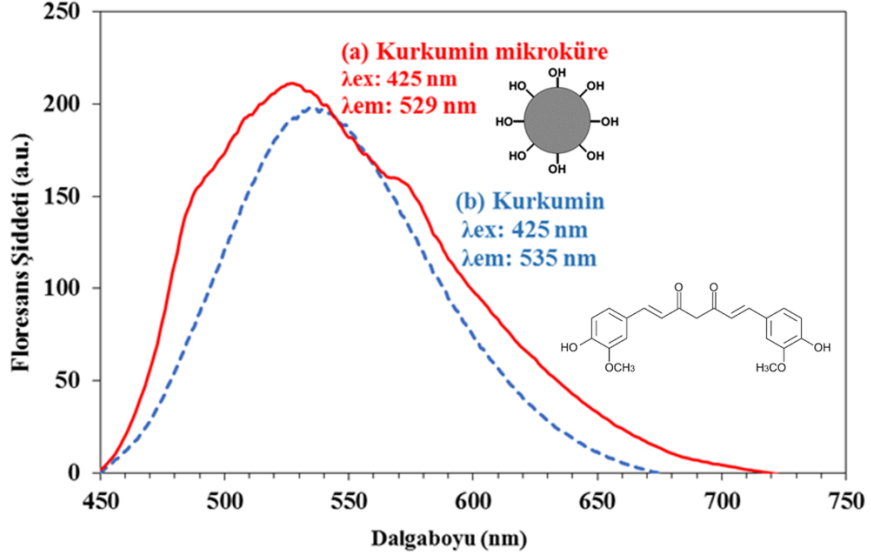
Kurkumin ve kurkumin mikrokürelerin UV-vis spektrumları kaydedilirken çözücü olarak etanol kullanılmıştır. Şekil 3.33.'te görülen UV spektrumları incelendiğinde, kurkumin molekülünün 425 nm'de absorbans verdiği, kurkumin mikrokürelerin absorbansının ise 453 nm'ye kaydığı ve UV bandının genişlediği belirlenmiştir. Kurkuminin 425 nm'de verdiği absorbans moleküldeki  $\pi-\pi^*$  geçişleri ve molekülde var olan konjugasyon sebebiyledir. Kurkumin trimer ile polimerizasyon reaksiyonuna girerek küreselleştiğinde, çapraz bağlanmanın oluşmasıyla  $\pi-\pi^*$  geçişleri ve elektronların konjugasyonu artmaktadır. Sonuç olarak, çapraz bağlanma batokromik etki yaratarak UV bandında kırmızıya kaymaya ve bantta genişlemeye sebep olmuştur [44, 100-102].



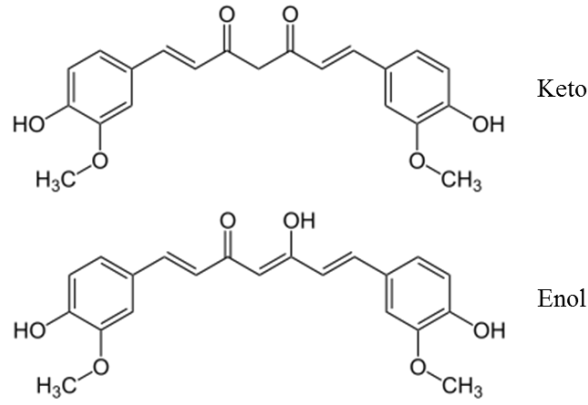
Şekil 3.33. Kurkumin ve kurkumin mikrokürelerin UV spektrumları

### 3.3.5. Kurkumin mikrokürelerin floresans analizi

Şekil 3.34.'te kurkumin ve kurkumin mikrokürelerin floresans emisyon spektrumları görülmektedir. Floresans ölçümlerinde çözücü olarak polar bir çözücü olan etanol kullanılmıştır. Hidrojen bağı yapabilen polar çözücüler kullanıldığında, floresans dalga boyu kırmızıya kayma gösterir ve emisyon bantları yayvan olarak gözlenir. Kurkumin molekülü Şekil 3.35.'te de görüldüğü üzere keto ve enol formunda bulunabilir. Hem hidrojen bağı vericisi hem de alıcısı olan etanol gibi alkollerde kurkuminin enol formu daha karardır. Kurkumin hem molekül içi hem de diğer kurkumin molekülleri ve çözücü olarak kullanılan etanol ile moleküller arası hidrojen bağı yapabilme özelliğine sahiptir. Kurkuminin 425 nm'de uyarıldığında 535 nm'de emisyon yaptığı görülmüştür. Kurkumin trimer ile reaksiyona girip mikroküreleri oluşturduğunda hidrojen bağı yapabilecek hidroksil gruplarından trimerin fosfor atomlarına bağlandığı için molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağı yapabilme kapasitesi azalmaktadır. Ancak oluşan yapının üç boyutlu konumu sebebiyle oluşan sterik engelden dolayı reaksiyona giremeyen hidroksil grupları hidrojen bağı yapabilir. Bu sebeple kurkumin mikrokürelerin floresans spektrumunda az da olsa maviye kayma gözlenmiş ve kürelerin 529 nm'de emisyon yaptığı belirlenmiştir [1, 100, 103, 104].



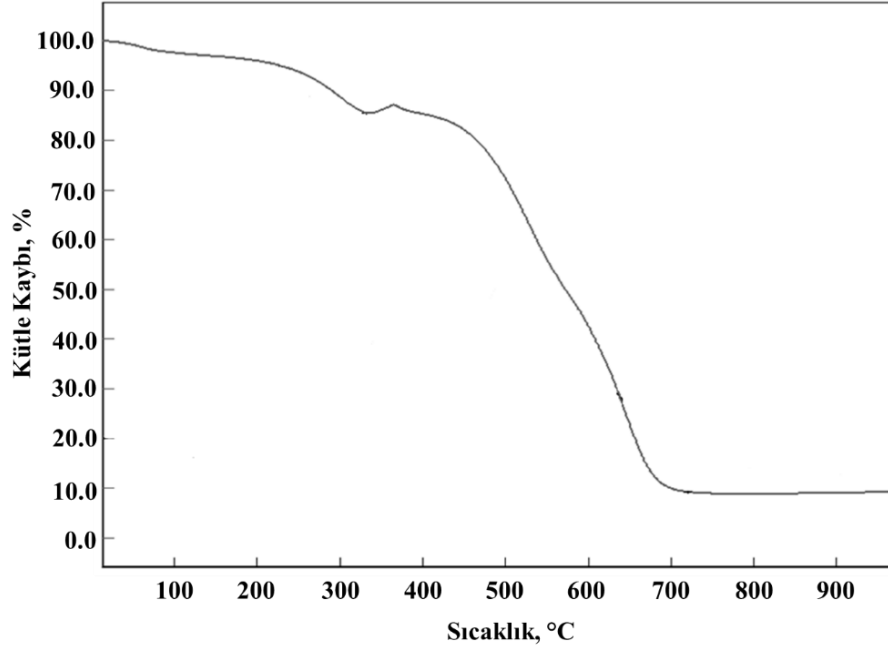
Şekil 3.34. Kurkumin ve kurkumin mikrokürelerin floresans emisyon spektrumları



Şekil 3.35. Kurkuminin keto ve enol yapıları

### 3.3.6. Kurkumin mikrokürelerin termogravimetrik analizi

Kurkumin mikrokürelerin termogravimetrik analizi 30-1000 °C aralığında, azot atmosferi altında ve 20 °C.dk<sup>-1</sup> sıcaklık artışıyla gerçekleştirilmiştir. Şekil 3.36.'da verilen termogramda mikrokürelere adsorplanmış suyun 100 °C'ye kadar % 2,5 oranında uzaklaştığı görülmektedir. Mikrokürelerin oluşumunda monomer olarak kullanılan kurkumin molekülünün 230-332 °C aralığında % 9 oranında yapıdan bozularak ayrıldığı belirlenmiştir. Siklomatriks polifosfazen yapısının ise 720 °C'ye kadar % 76,3 oranında bozunduğu görülmektedir. Kurkumin mikrokürelerin toplam % 90,8 kütle kaybına uğradığı, kürelerin termal olarak kararlı olduğu yapılan analiz sonucunda anlaşılmıştır.

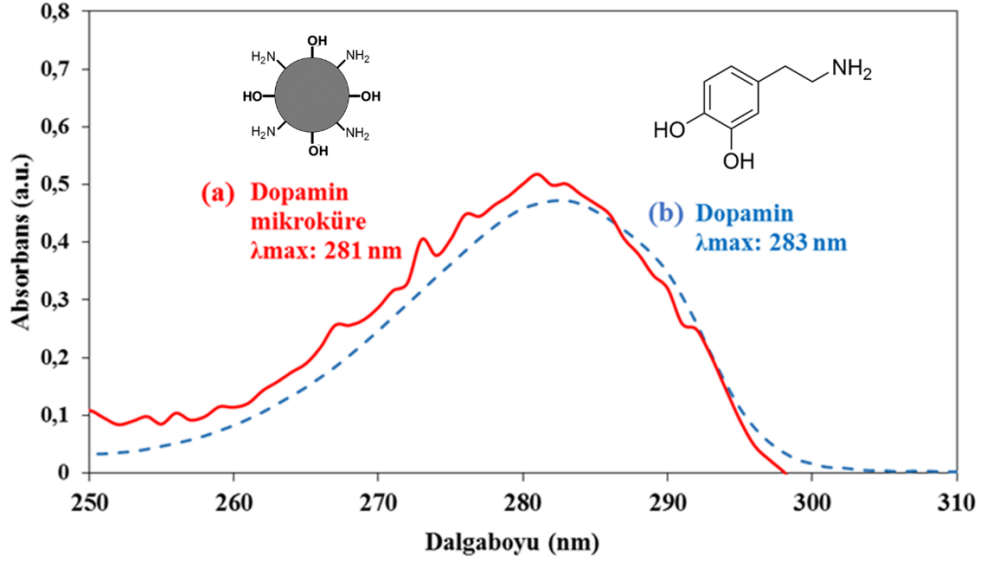


Şekil 3.36. Kurkumin mikrokürelerinin TGA termogramı

### 3.3.7. Dopamin mikrokürelerin UV-vis analizi

Dopamin ve dopamin mikrokürelerin UV-vis absorbans ölçümleri çözücü olarak etanol kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Şekil 3.37.b’de görüldüğü üzere, dopaminin  $\pi-\pi^*$  ve  $n-\pi^*$  elektronik geçişleri sebebiyle 283 nm dalga boyunda absorbans verdiği belirlenmiştir. Şekil 3.37.a’da ise dopamin mikrokürelere ait absorpsiyon bandı görülmektedir. Dopamin, trimer ile reaksiyona girerek çapraz bağlı siklomatriks yapı oluşturduğunda elektronik geçişlerin enerji düzeyleri arasındaki farkın çok değişmemesi sebebiyle dopamin mikrokürelerin 281 nm dalga boyunda absorbans verdiği ve absorbansta büyük bir kayma olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca dopamin mikroküreler oluştuğunda, konjugasyonda büyük bir değişim gözlenmediği için bantlarda genişleme görülmemiştir. Dopaminin trimer ile siklomatriks polifosfazen yapısını oluşturduğunda yapıya UV ışımasını absorplayabilme özelliği kazandırdığı anlaşılmıştır.

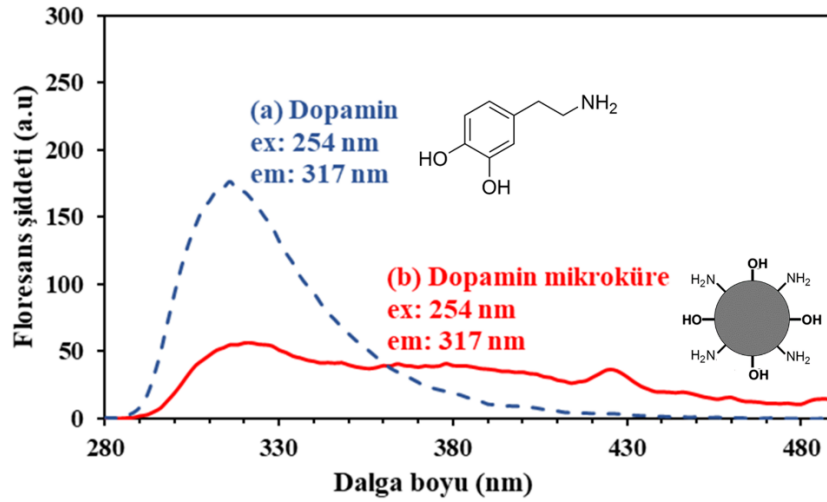




Şekil 3.37. a) Dopamin mikroküre ve b) Dopamin molekülünün UV-vis spektrumları

### 3.3.8. Dopamin mikrokürelerin floresans analizi

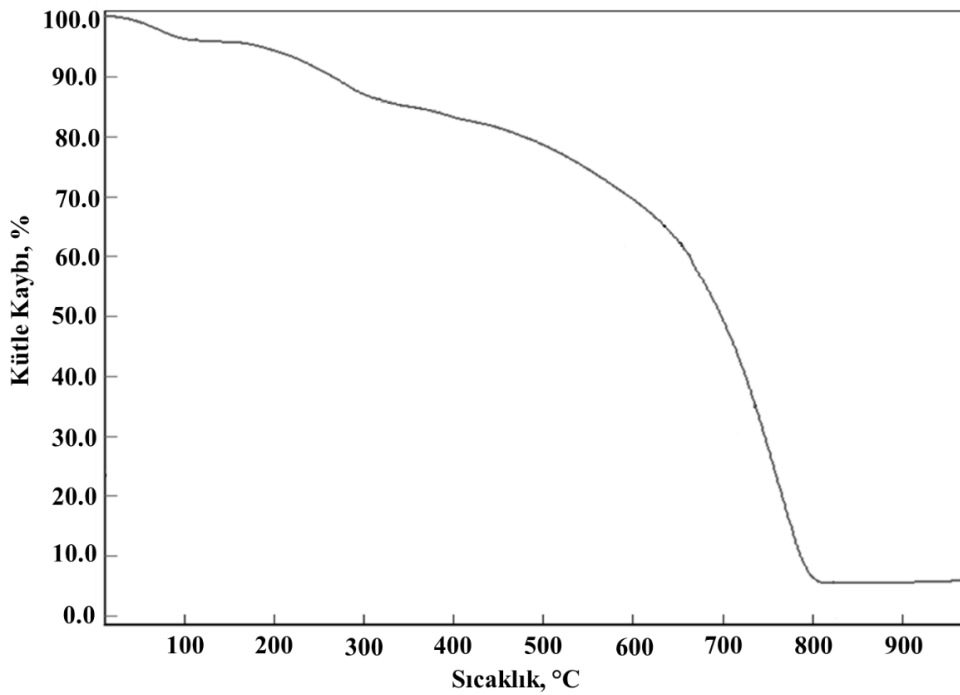
Dopamin ve dopamin mikrokürelerin floresans özellikleri çözücü olarak etanol kullanılarak incelenmiştir (Şekil 3.38). 254 nm dalga boyunda uyarıldıklarında dopaminin ve sentezlenen mikrokürelerin 317 nm’de, emisyon yaptığı görülmüştür. Dopaminin trimer halkaları ile çapraz bağlanması sonucunda konjugasyonun artmaması sebebiyle floresans spektrumlarında bariz bir kayma gözlenmemiştir. Ancak dopamin molekülünün trimer ile bağlanarak oluşturduğu mikroküreler dopamin molekülü sayesinde floresans özellik kazanmıştır.



Şekil 3.38. a) Dopamin ve b) Dopamin mikrokürelerin floresans spektrumları

### 3.3.9. Dopamin mikrokürelere termogravimetrik analizi

Şekil 3.39.'da görülen dopamin mikrokürelere ait termogravimetrik analiz, 30-1000 °C aralığında, azot atmosferi altında ve 20 °C dk<sup>-1</sup> sıcaklık artışıyla gerçekleştirilmiştir. Dopamin mikrokürelere termal analizinde mikrokürelere adsorbe olan suyun yaklaşık % 3 oranında 100 °C'ye kadar yapıdan uzaklaştığı belirlenmiştir. İki adımda gerçekleşen termal bozunmanın ilk adımında 112-313,5 °C aralığında dopamin molekülünün % 9,7 oranında bozunarak yapıdan ayrıldığı, 823,5 °C'ye kadar ise siklomatriks polifosfazen ağının % 81 oranında parçalandığı görülmektedir.

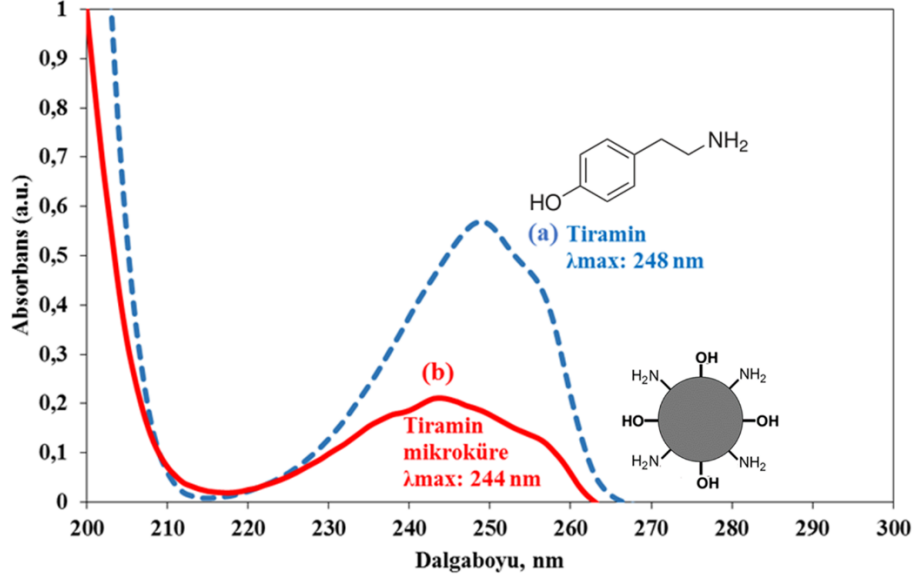


Şekil 3.39. Dopamin mikrokürelere TGA termogramı

### 3.3.10. Tiramin mikrokürelere UV-vis analizi

Tiramin ve tiramin mikrokürelere UV-vis absorpsiyon ölçümleri çözücü olarak etanol kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Şekil 3.40.a'da görüldüğü üzere, tiraminin  $\pi$ - $\pi^*$  ve  $n$ - $\pi^*$  elektronik geçişleri sebebiyle 248 nm dalga boyunda absorpsiyon bandı belirlenmiştir. Şekil 3.40.b'de ise tiramin mikrokürelere ait absorpsiyon bandı görülmektedir. Tiramin, trimer ile reaksiyona girerek çapraz bağlı siklomatriks yapı oluşturduğunda elektronik geçişlerin enerji düzeyleri arasındaki farkın çok değişmemesi sebebiyle tiramin mikrokürelere ait absorpsiyon bandının 244 nm dalga boyunda absorpsiyon bandı olduğu ve

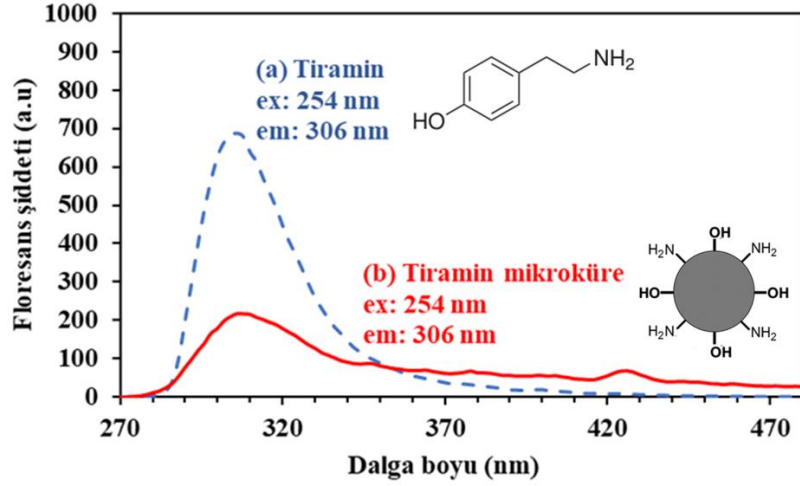
absorbansta büyük bir kayma olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca tiramin mikroküreler oluştuğunda, konjugasyonda büyük bir değişim gözlenmediği için bantlarda genişleme görülmemiştir. Tiraminin trimer ile siklomatriks polifosfazen yapısını oluşturduğunda yapıya UV ışınmasını absorplayabilme özelliği kazandırdığı anlaşılmıştır.



Şekil 3.40. a) Tiramin, b) Tiramin mikrokürelerin UV-vis spektrumları

### 3.3.11. Tiramin mikrokürelerin floresans analizi

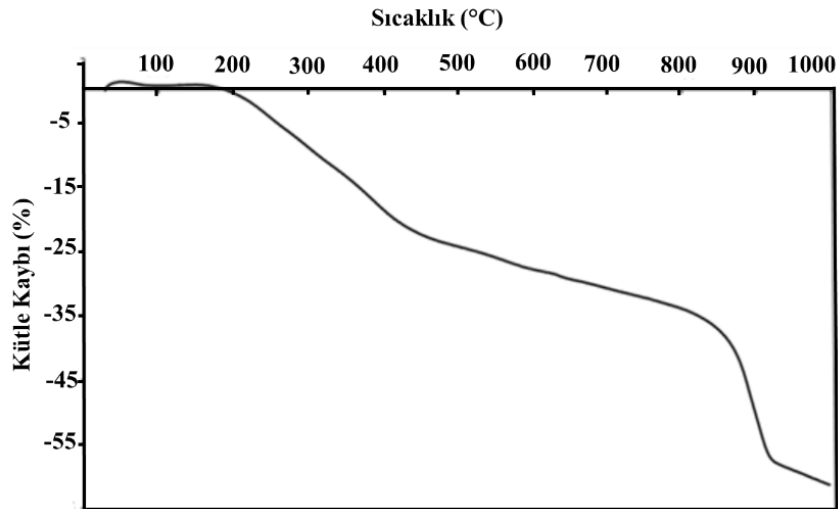
Tiramin ve tiramin mikrokürelerin floresans spektrumları çözücü olarak etanol kullanılarak incelenmiştir (Şekil 3.41). 254 nm dalga boyunda uyarıldıklarında tiraminin ve mikrokürelerin 306 nm’de floresans emisyon yaptığı görülmüştür. Tiraminin trimer halkaları ile çapraz bağlanması sonucunda konjugasyonun artmaması sebebiyle floresans spektrumlarında bariz bir kayma gözlenmemiştir. Ancak tiraminin trimer ile çapraz bağlanarak oluşturduğu mikrokürelerin de tiramin molekülü sayesinde floresans özellik kazandığı anlaşılmıştır.



Şekil 3.41. a) Tiramin, b) Tiramin mikrokürelerin floresans spektrumları

### 3.3.12. Tiramin mikrokürelerin termogravimetrik analizi

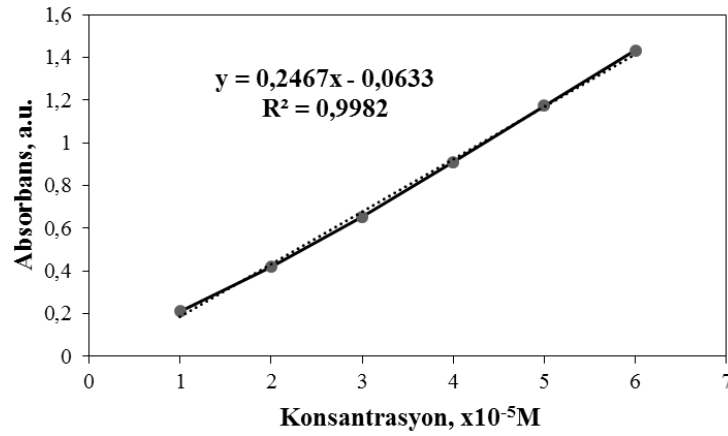
Tiramin mikrokürelere ait termogram Şekil 3.42.'de görülmektedir. Termogravimetrik analiz, 30-1000 °C aralığında, azot atmosferi altında ve 20 °C.dk<sup>-1</sup> sıcaklık artışıyla gerçekleştirilmiştir. Mikrokürelerin 180°C'ye kadar termal kararlılığa sahip olduğu, mikroküre yapısında monomer olarak kullanılan tiramin molekülünün 180-425 °C sıcaklık aralığında % 23,1 oranında parçalandığı, siklomatriks ağ yapısındaki trimer halkalarının ise % 38,6 oranında yaklaşık 930 °C'ye kadar bozunduğu belirlenmiştir. Tiramin mikrokürelerdeki bozunmanın iki basamakta ve % 61,7 oranında gerçekleştiği görülmüştür.



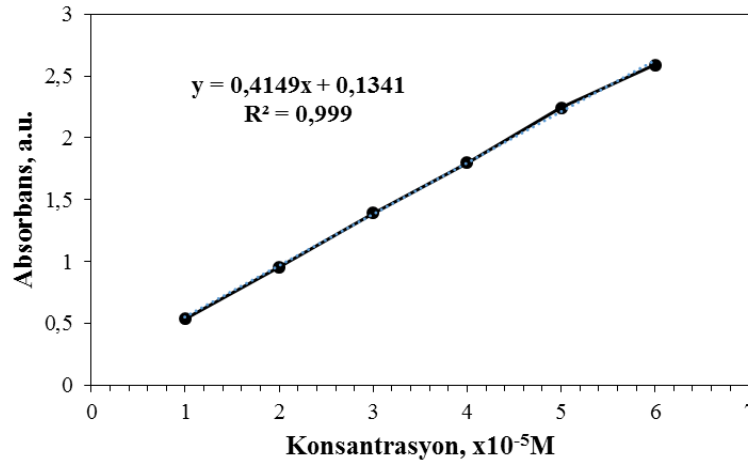
Şekil 3.42. Tiramin mikrokürelere ait TGA termogramı

### 3.4. İlaç Yükleme Çalışmaları

Sentezlenen kürelere yüklenen akriflavin miktarını belirlemek amacıyla akriflavinin DMF’de değişik konsantrasyonlardaki çözeltileri hazırlanarak dopamin ve kersetin küreler için 452 nm’deki, tiramin ve kurkumin küreler için ise 267 nm’deki absorpsiyonları UV’de okutulmuş ve kalibrasyon doğruları oluşturulmuştur (Şekil 3.43 ve 3.44). Elde edilen kalibrasyon doğrularının denklemleri sırasıyla  $y=0,2467x-0,0633$ ,  $R^2: 0,9982$  ve  $y=0,4149x+0,1341$ ,  $R^2: 0,999$  olarak bulunmuştur.



Şekil 3.43. Yüklenen akriflavin miktarını belirlemek için kullanılan kalibrasyon grafiği (452 nm)



Şekil 3.44. Yüklenen akriflavin miktarını belirlemek için kullanılan kalibrasyon grafiği (267 nm)

#### 3.4.1. Kersetin nanokürelere akriflavin yükleme

30 mg kersetin küre ile 30 mg akriflavin, 30 mL DMF’de bir gün boyunca oda sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı santrifüjlenerek küreler

ayrıldı. Süzütünün 452 nm'deki absorpsiyonu ölçülerek kersetin nanokürelerin 38,95 mg/g akriflavin adsorpladığı Eşitlik 3.4.1.'e göre belirlendi.

$$q_e = \frac{(C_I - C_e)V}{W} \quad (3.4.1.)$$

Burada,  $q_e$  adsorplanan akriflavin miktarı,  $C_I$  başlangıç akriflavin konsantrasyonu,  $C_e$  adsorpsiyon sonrası ortamda kalan akriflavin konsantrasyonu ( $\text{mg.L}^{-1}$ ),  $V$  çözeltinin hacmi (mL),  $W$  kullanılan küre miktarıdır (mg).

#### **3.4.2. Kurkumin mikrokürelere akriflavin yükleme**

30 mg kurkumin küre ile 30 mg akriflavin, 30 mL DMF'de bir gün boyunca oda sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı santrifüjlenerek küreler ayrıldı. Süzütünün 267 nm'deki absorpsiyonu ölçülerek kurkumin mikrokürelerin 4,3 mg/g akriflavin adsorpladığı Eşitlik 3.4.1.'e göre belirlendi.

#### **3.4.3. Dopamin mikrokürelere akriflavin yüklenmesi**

30 mg dopamin küre ile 30 mg akriflavin, 30 mL DMF'de bir gün boyunca oda sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı santrifüjlenerek küreler ayrıldı. Süzütünün 452 nm'deki absorpsiyonu ölçülerek dopamin mikrokürelerin 19,5 mg/g akriflavin adsorpladığı Eşitlik 3.4.1.'e göre belirlendi.

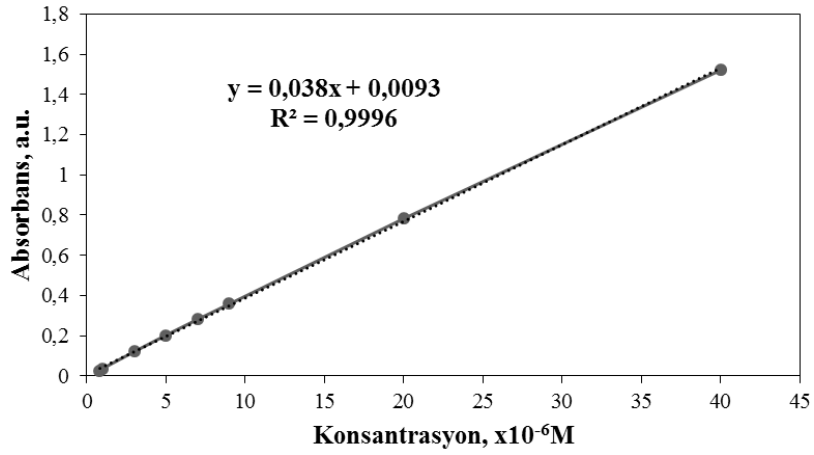
#### **3.4.4. Tiramin mikrokürelere akriflavin yükleme**

30 mg tiramin küre ile 30 mg akriflavin, 30 mL DMF'de bir gün boyunca oda sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı santrifüjlenerek küreler ayrıldı. Süzütünün 267 nm'deki absorpsiyonu ölçülerek tiramin mikrokürelerin 15 mg/g akriflavin adsorpladığı Eşitlik 3.4.1.'e göre belirlendi.

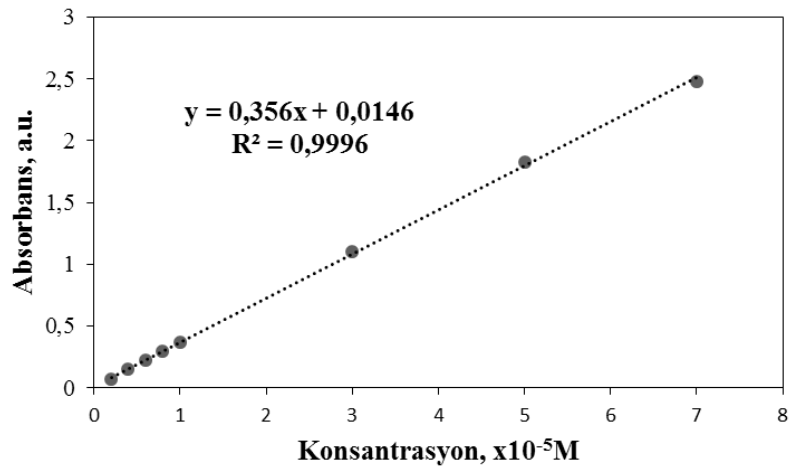
### **3.5. İlaç Salım Çalışmaları**

Akriflavin yüklü kürelerden salınan akriflavin miktarını belirlemek amacıyla PBS (pH:7,4) ve pH:5,0 tampon kullanılarak, belli konsantrasyonlarda akriflavin çözeltileri hazırlanmıştır. Dopamin ve kersetin kürelerden akriflavin salımlarının hesaplanmasında

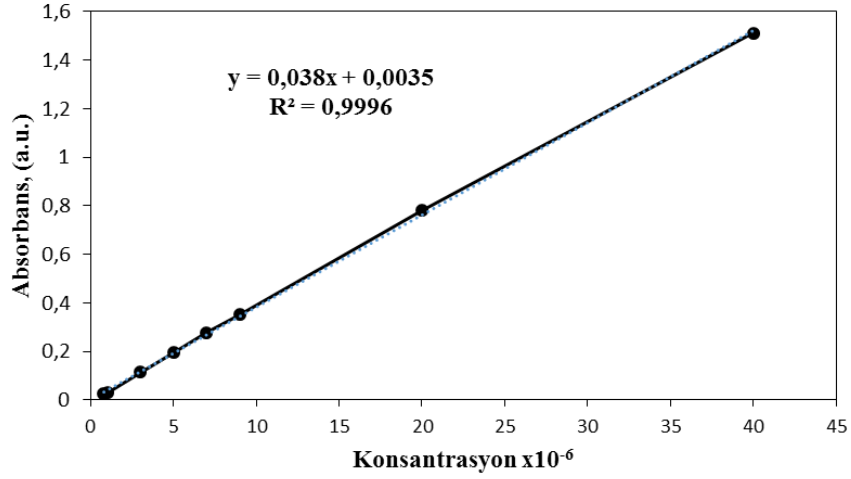
452 nm’de elde edilen kalibrasyon doğruları kullanılmıştır. Elde edilen kalibrasyon grafiklerinin denklemleri sırasıyla  $y=0,038x+0,0093$ ,  $R^2=0,9996$  (pH=7,4) ve  $y=0,356x+0,0146$ ,  $R^2=0,9996$  (pH=5,0) olarak belirlenmiştir (Şekil 3.45 ve 3.46). Tiramin ve kurkumin kürelerden akriflavin salımlarının belirlenmesi için ise 267 nm’de yapılan UV ölçümleri sonucunda elde edilen kalibrasyon doğruları kullanılmıştır. Elde edilen kalibrasyon grafiklerinin denklemleri sırasıyla  $y=0,038x+0,0035$ ,  $R^2=0,9996$  (pH=7,4) ve  $y=0,715x-0,093$ ,  $R^2=0,995$  (pH=5,0) olarak belirlenmiştir (Şekil 3.47 ve 3.48).



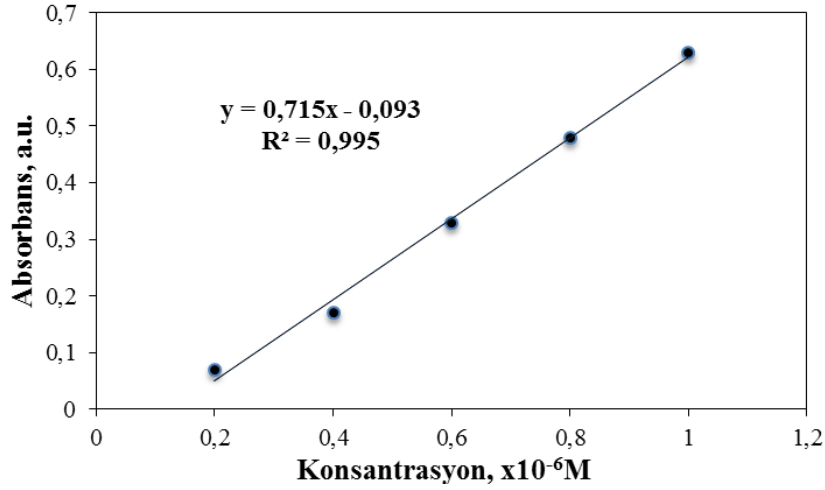
Şekil 3.45. Dopamin ve kersetin küreler için pH=7,4'te salınan ilaç miktarını hesaplama amacıyla kullanılan kalibrasyon grafiği (452 nm)



Şekil 3.46. Dopamin ve kersetin küreler için pH=5,0'da salınan ilaç miktarını hesaplama amacıyla kullanılan kalibrasyon grafiği (452 nm)



**Şekil 3.47.** Tiramin ve kurkumin küreler için pH=7,4'te salınan ilaç miktarını hesaplama amacıyla kullanılan kalibrasyon grafiği (267 nm)

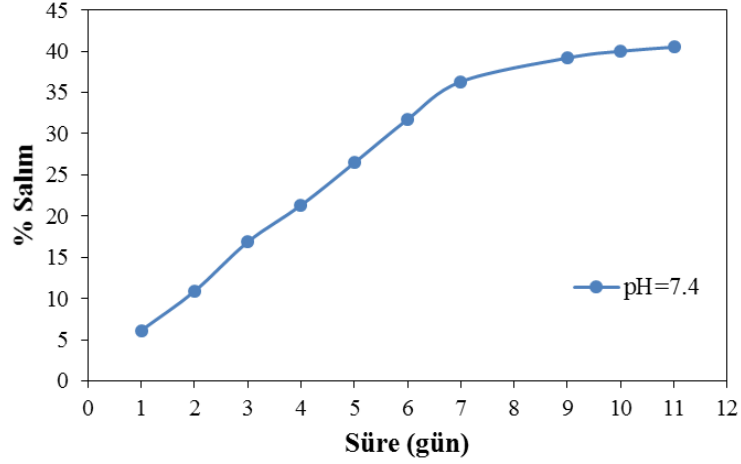


**Şekil 3.48.** Tiramin ve kurkumin küreler için pH=5,0'te salınan ilaç miktarını hesaplama amacıyla kullanılan kalibrasyon grafiği (267 nm)

### 3.5.1. Kersetin nanokürelerden akriflavin salımı

27 mg akriflavin yüklü kersetin nanoküre tartılarak diyaliz membrana alındı. 2 mL PBS (pH=7,4) tampon eklendi. Salım ortamı olarak 50 mL PBS tampon kullanıldı. Akriflavin salımı 37 °C sabit sıcaklıkta ve 100 rpm karıştırma hızında gerçekleştirildi. Belirlenen zaman dilimlerinde deney ortamından 1 mL örnek alınarak 452 nm'deki absorbansları okundu. Kalibrasyon grafiğinden yararlanılarak yüzde salım miktarları hesaplandı. Deney sonucunda 11 günde % 40,5 oranında akriflavinin kersetin nanokürelerden salındığı tespit edilmiştir (Şekil 3.49).

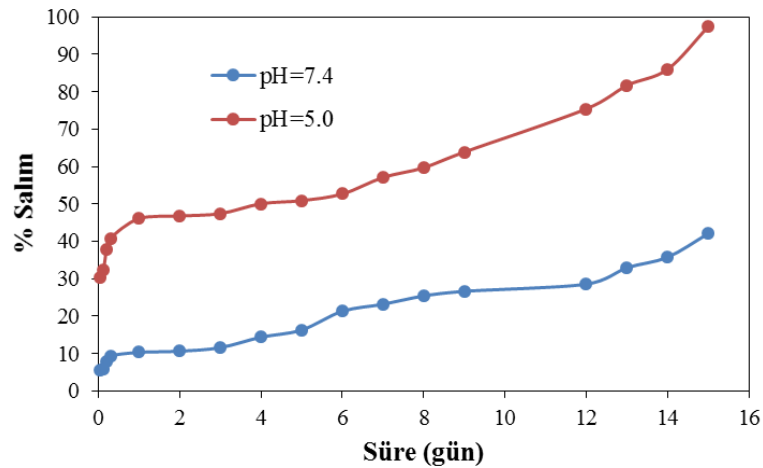




Şekil 3.49. Kersetin nanokürelerden akriflavin salımı

### 3.5.2. Kurkumin mikrokürelerden akriflavin salımı

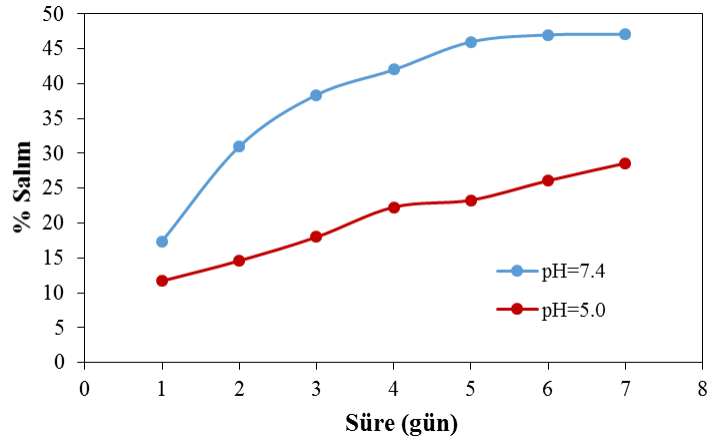
29 mg akriflavin yüklü kurkumin mikroküre tartılarak diyaliz membrana alındı. 2 mL pH=5,0 tampon eklendi. Salım ortamı olarak 50 mL pH=5,0 tampon kullanıldı. Akriflavin salımı 37 °C sabit sıcaklıkta ve 100 rpm karıştırma hızında gerçekleştirildi. Belirlenen zaman dilimlerinde deney ortamından 1 mL örnek alınarak 267 nm'deki absorbansları okundu. Kalibrasyon grafiğinden yararlanılarak yüzdece salım miktarları hesaplandı. Deney aynı prosedür kullanılarak pH=7,4 salım ortamı için de tekrarlandı. Deney sonucunda 15 günde; pH=5,0'da % 97,4 ve pH=7,4'te % 46,0 oranında akriflavinin kurkumin mikrokürelerden salındığı tespit edilmiştir (Şekil 3.50).



Şekil 3.50. Kurkumin mikrokürelerden akriflavin salımı

### 3.5.3. Dopamin mikrokürelerden akriflavin salımı

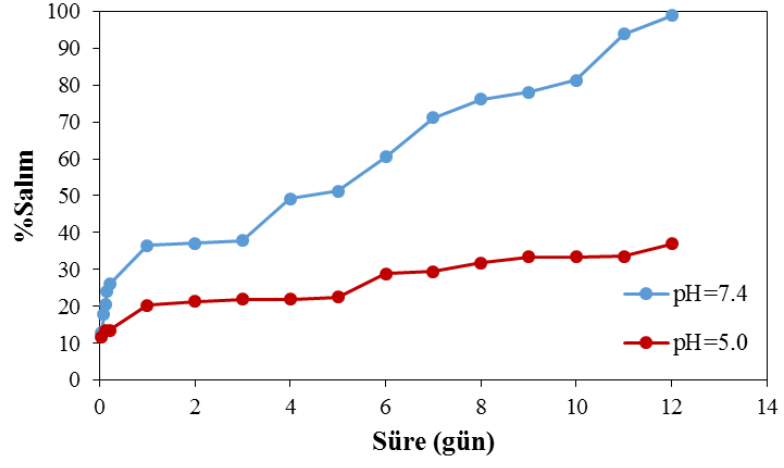
26,0 mg akriflavin yüklü dopamin mikroküre tartılarak diyaliz membrana alındı. 2 mL pH=5,0 tampon eklendi. Salım ortamı olarak 50 mL PBS tampon kullanıldı. Akriflavin salımı 37 °C sabit sıcaklıkta ve 100 rpm karıştırma hızında gerçekleştirildi. Belirlenen zaman dilimlerinde deney ortamından 1 mL örnek alınarak 452 nm'deki absorbansları okundu. Kalibrasyon grafiğinden yararlanılarak yüzdece salım miktarları hesaplandı. Deney aynı prosedür kullanılarak pH=7,4 salım ortamı için de tekrarlandı. Deney sonucunda 7 günde; pH=7,4'te % 47,13 ve pH=5,0'da % 28,65 oranında akriflavinin dopamin mikrokürelerden salındığı tespit edilmiştir (Şekil 3.51).



Şekil 3.51. Dopamin mikrokürelerden akriflavin salımı

### 3.5.4. Tiramin mikrokürelerden akriflavin salımı

15 mg akriflavin yüklü tiramin mikroküre tartılarak diyaliz membrana alındı. 2 mL pH=5,0 tampon eklendi. Salım ortamı olarak 50 mL pH=5,0 tampon kullanıldı. Akriflavin salımı 37 °C sabit sıcaklıkta ve 100 rpm çalkalama hızında gerçekleştirildi. Belirlenen zaman dilimlerinde deney ortamından 1 mL örnek alınarak 267 nm'deki absorbansları okundu. Kalibrasyon grafiğinden yararlanılarak yüzdece salım miktarları hesaplandı. Aynı prosedür pH=7,4 salım ortamı için de tekrarlandı. Deney sonucunda 12 günde; pH=5,0'da % 36,8 ve pH=7,4'de %98,8 oranında akriflavinin tiramin mikrokürelerden salındığı tespit edilmiştir (Şekil 3.52).



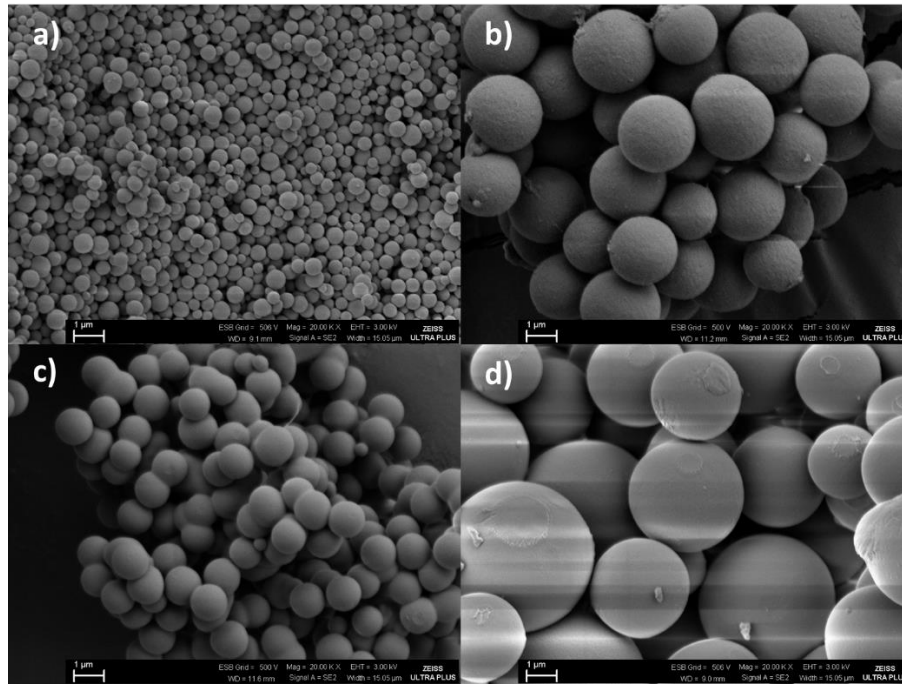
Şekil 3.52. Tiramin mikrokürelerden akriflavin salımı

#### 4. SONUÇ VE TARTIŞMALAR

Bu çalışmada antioksidant özelliğe sahip kersetin ve kurkumin ile nörotransmitter moleküller olan dopamin ve tiraminin trimer ile ultrasonik güç kullanılarak, tek kaptta gerçekleştirilen polikondenzasyon reaksiyonu sonucu dört farklı tipte siklomatriks ağ yapılı polifosfazen küre elde edilmiştir. Sentezlenen kürelerin karakterizasyonları SEM, EDX, DLS (partikül boyutu ölçümü), FT-IR ve XRD teknikleri ile yapılmıştır. UV-vis ve floresans özellik taşıyıp taşımadıkları araştırılmıştır. Termogravimetrik analiz ile termal özellikleri incelenmiştir. Ayrıca, sentezlenen siklomatriks yapılı polifosfazen nano/mikrokürelerin kontrollü ilaç salımında kullanılabilirliği incelenmiştir.

Elde edilen tüm polifosfazen kürelerin sentezi sırasında 1:1'den 1:4'e kadar değişen trimer:monomer mol oranları denenerek morfolojik olarak en iyi küresel yapıyı veren oran, SEM görüntüleri alınarak belirlenmiştir (Şekil 4.1). Kersetin, kurkumin ve tiramin kürelerin 1:1 (trimer:monomer), dopamin kürelerin ise 1:2 mol oranı kullanılarak sentezlendiğinde en iyi morfolojiyi verdiği SEM görüntülerinden anlaşılmıştır.

Elde edilen kürelerin DLS partikül boyutu ölçümleri yapılmış, kurkumin (2,32  $\mu\text{m}$ ), dopamin (1,04  $\mu\text{m}$ ) ve tiramin (3,76  $\mu\text{m}$ ) kürelerin mikrometre boyutlarında, kersetin kürelerin (434 nm) ise nanometrik boyutlarda oluştuğu belirlenmiştir. Şekil 4.1.'de elde edilen dört siklomatriks yapılı polifosfazen kürenin SEM görüntüleri verilmiştir.



Şekil 4.1. a) Kersetin, b) Kurkumin, c) Dopamin ve d) Tiramin kürelerin SEM görüntüleri

Sentezlenen tüm polifosfazen kürelerin EDX analizi yapılmış ve yapılarındaki atom yüzdeleri Tablo 4.1.'de gösterildiği gibi belirlenmiştir. Elde edilen kürelerin EDX sonuçları incelendiğinde tüm kürelerde sterik engelden dolayı bir miktar reaksiyona girmeden kalan klor atomu olduğu anlaşılmıştır. Klor, % 0,84'lük oranda olmak üzere en az kersetin nanokürelerde bulunmaktadır. Bunun sebebi, kersetin molekülünün trimer ile çapraz bağ yapabilecek, sayıca daha fazla donör atoma (5 -OH grubu) sahip olmasıdır. Klor yüzdesi, üç donör atoma (bir -NH<sub>2</sub> ve iki -OH grubu) sahip dopaminde % 2,21 iken iki donör atoma sahip kurkumin (iki -OH grubu) ve tiraminde (bir -NH<sub>2</sub> ve bir -OH grubu) sırasıyla 3,49 ve 3,53'e çıkmaktadır. Kersetin ve kurkumin ile sentezlenen polifosfazen kürelerin yapılarında bulunan P ve N atomlarının yüzdelerinin birbirlerine oldukça yakın olduğu görülmektedir (Kersetin, N: 5,40; P:5,43; Kurkumin, N: 4,37; P: 4,42). Bu atomlar kersetin ve kurkuminden değil sadece trimer molekülünden kaynaklanmaktadır. Tiramin ve dopamin mikrokürelerde bulunan P ve N atomlarının yüzdelerinin ise birbirinden farklı olduğu (Tiramin, N: 12,02; P: 6,03; Dopamin, N: 12,13; P: 7,84) ve azot miktarlarının diğer kürelere göre daha fazla olduğu anlaşılmıştır. Bunun sebebi, bu kürelerde azot kaynağının hem trimer hem de tiramin ve dopaminin yapısındaki amin grubu olmasıdır.

**Tablo 4.1.** Elde edilen nano/mikrokürelerin karşılaştırmalı EDX sonuçları

% Atom	Kersetin nanoküre	Kurkumin mikroküre	Tiramin mikroküre	Dopamin mikroküre
C	59,93	75,07	68,13	59,87
O	28,48	12,66	10,29	17,95
N	5,40	4,37	12,02	12,13
P	5,43	4,42	6,03	7,84
Cl	0,84	3,49	3,53	2,21

Elde edilen polifosfazen nano/mikrokürelerin FT-IR spektrumları alınarak trimer ile kullanılan monomerin bağlanma durumu incelenmiştir. Buna göre siklomatriks polifosfazen nano/mikrokürelerin FT-IR spektrumlarında fosfazen bileşiklerinde gözlenen karakteristik P=N ve P-N bağlarına ait pikler gözlenmiş, ayrıca trimer halkalarında bulunan P-Cl bağlarına ait piklerin şiddetinde azalma görülmüştür. Bunun haricinde spektrumlarda kullanılan monomerlere ait bantların da görülmesi bağlanmaların gerçekleşmiş olduğunu göstermektedir.

Siklomatriks ağ yapılı polifosfazen nano/mikrokürelerin XRD spektrumları  $2\theta=18^\circ-20^\circ$  civarında karakteristik yayvan bir bant vermekte ve yapının kristal değil amorf yapıda olduğunu göstermektedir. Sentezlenen dört polifosfazen kürenin de XRD spektrumu alınmış ve beklenen yayvan bantlar kersetin nanoküreler için,  $2\theta=18^\circ$  kurkumin mikroküreler için  $2\theta=19^\circ$ , dopamin mikroküreler için  $2\theta=20^\circ$  ve tiramin mikroküreler için  $2\theta=19^\circ$ 'da gözlenmiştir.

Sentezlenen polifosfazen nano/mikrokürelerin termal kararlılıkları termogravimetrik analiz (TGA) ile incelenmiştir. Dört küresel yapının TGA termogramlarında ortak olarak, yapıların termal bozunmalarının iki basamakta gerçekleştiği söylenebilir. Birinci basamakta, trimer halkaları ile çapraz bağlanan monomerik moleküllerin (kersetin, kurkumin, dopamin ve tiramin) termal bozunmaya uğradığı, ikinci basamakta ise çapraz bağlı polifosfazen ağının parçalandığı tespit edilmiştir. Tablo 4.2.'de verildiği gibi, kersetin nanokürelerde, kersetin molekülleri  $182^\circ\text{C}$ 'den  $360^\circ\text{C}$ 'ye kadar yapıdan uzaklaşırken, çapraz bağlı fosfazen halkaları  $900^\circ\text{C}$ 'ye kadar termal bozulmaya uğramaktadır. Kurkumin mikrokürelerde, kurkumin molekülü  $230-332^\circ\text{C}$  aralığında, çapraz bağlı fosfazen halkaları ise  $720^\circ\text{C}$ 'ye kadar termal olarak bozunmaktadır. Dopamin mikrokürelerde, ilk basamakta dopamin  $112-313,5^\circ\text{C}$  aralığında, ikinci basamakta ise siklomatriks polifosfazen ağı  $823,5^\circ\text{C}$ 'ye kadar parçalanmaktadır. Tiramin mikrokürelerin yapısındaki tiramin moleküllerinin  $180-425^\circ\text{C}$  sıcaklık aralığında, siklomatrik ağ yapısındaki trimer halkalarının ise yaklaşık  $930^\circ\text{C}$ 'ye kadar bozunduğu belirlenmiştir.

**Tablo 4.2.** Elde edilen nano/mikrokürelerin karşılaştırmalı TGA sonuçları

	1. Basamak ( $^\circ\text{C}$ )	2. Basamak ( $^\circ\text{C}$ )
<b>Kersetin nanoküre</b>	182-360	360-900
<b>Kurkumin mikroküre</b>	230-332	332-720
<b>Dopamin mikroküre</b>	112-313,5	313,5-823,5
<b>Tiramin mikroküre</b>	180-425	425-930

Polifosfazen nano/mikrokürelerin sentezinde kullanılan monomerlerin organik çözücülerde UV absorpsiyon gösterdikleri bilinmektedir. Bu monomerler kullanılarak oluşturulan kürelerin de UV ışınımı absorplayabildikleri görülmüştür. Örneğin; etanol kullanılarak yapılan UV ölçümlerinde, kersetin nanokürelerin  $270, 382\text{ nm}$ 'de, kurkumin

mikrokürelere 453 nm’de, dopamin mikrokürelere 281 nm’de ve tiramin mikrokürelere 244 nm’de maksimum absorbanans gösterdiği tespit edilmiştir.

Benzer şekilde sentezlenen nano/mikrokürelere floresans özellik gösterdikleri belirlenmiştir. Tüm floresans analizleri, çözücü olarak etanol kullanılarak yapılmıştır. Kersetin nanokürelere 260 nm’de uyarıldıklarında 520 nm’de; kurkumin mikrokürelere 425 nm’de uyarıldıklarında 529 nm’de; dopamin mikrokürelere 254 nm’de uyarıldıklarında 317 nm’de ve tiramin mikrokürelere 254 nm’de uyarıldıklarında 306 nm’de emisyon yaptıkları belirlenmiştir (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Elde edilen nano/mikrokürelere UV-vis ile floresans uyarılma ve emisyon dalga boyları

	UV-vis ( $\lambda_{max}$ ) (nm)	$\lambda_{ex}$ (nm)	$\lambda_{em}$ (nm)
<b>Kersetin nanoküre</b>	270, 382	260	520
<b>Kurkumin mikroküre</b>	453	425	529
<b>Dopamin mikroküre</b>	281	254	317
<b>Tiramin mikroküre</b>	244	254	306

Polifosfazen nano/mikrokürelere sentez ve karakterizasyonlarının tamamlanmasının ardından kontrollü ilaç salımında kullanılabilirlikleri araştırılmıştır. Bu amaçla etken madde (model ilaç) olarak akriflavin kullanılmıştır. Akriflavin bel soğukluğu, menenjit, bağırsak enfeksiyonu, difteri, pnömoni, kolera ve enfekte olmuş yaraların tedavisinde kullanılan lokal antiseptik bir boya olmasının yanı sıra antikanser aktiviteye de sahip bir moleküldür. Bu sebeple ilaç salımları kan pH’ı olan pH=7,4 ve kanser hücrelerinin buldukları ortam pH’ı olan pH=5,0’de gerçekleştirilmiştir. Akriflavin, yükleme çalışmalarında çözücü olarak kullanılan DMF ve salım ortamlarında 267 ve 452 nm’de absorbanans yapmaktadır. Bu sebeple akriflavin yükleme ve salım çalışmaları bu dalga boyları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kersetin ve dopaminin absorbanansları, akriflavinin 267 nm dalga boyundaki absorbanansına yakın dalga boylarında olduğu için yükleme ve salım deneyleri 452 nm’de gerçekleştirilmiştir. Kurkumin ve tiramin de ise benzer sebeple 267 nm dalga boyunda çalışılmıştır.

Yapılan deneyler sonucunda, kersetin nanokürelere 38,9 mg.g<sup>-1</sup>, kurkumin mikrokürelere 4,3 mg.g<sup>-1</sup>, dopamin mikrokürelere 19,5 mg.g<sup>-1</sup> ve tiramin mikrokürelere ise 15 mg.g<sup>-1</sup> akriflavin yüklendiği belirlenmiştir. İlacın kürelere yüklenmesinin hidrojen bağları ve moleküller arası etkileşimler sonucu olduğu düşünülmektedir. Yapısında beş

adet hidroksil grubu (-OH) barındıran kersetin monomeri kullanılarak sentezlenen nanokürelerin, akriflavin ile daha kuvvetli hidrojen bağları ve moleküller arası etkileşimlerde bulunabildiği için diğer polifosfazın kürelere kıyasla daha fazla miktarda akriflavini adsorpladığı görülmektedir. Ayrıca kersetin kürelerin nanometrik boyutlarda olması, kürelerin yüzey alanlarını genişletmekte ve daha fazla ilaç tutabilmelerine olanak sağlamaktadır.

Yapısal olarak birbirlerine çok benzemelerinden dolayı dopamin ve tiramin mikrokürelerin ilaç yükleme ve salım sonuçları karşılaştırılmıştır. Dopamin mikrokürelerin yüzeylerinde teorik olarak akriflavini hidrojen bağları ve moleküller arası etkileşimler ile tutacak daha fazla sayıda hidroksil (-OH) ve amin (-NH<sub>2</sub>) grubu bulunmaktadır. Bu sebeple, dopamin ile tiramin mikroküreler karşılaştırıldığında, dopamin kullanılarak elde edilen mikrokürelerin daha fazla miktarda akriflavin (etken madde) tuttuğu görülmektedir.

Tablo 4.4.'te verildiği üzere, kersetin nanokürelerden akriflavin salımı 11 günde, pH=7,4'te, % 40,5 olarak belirlenmiştir. pH=5,0 salım ortamında ise nanokürelerin yapısında bulunan kersetin moleküllerinin bozunduğu ve nanokürelerin parçalandığı görülmüş olup, kontrollü akriflavin salımı belirlenememiştir. Kurkumin mikrokürelerden akriflavin salımı 15 günde, pH=7,4'te, % 46,0; pH=5,0'da ise % 97,4 olarak belirlenmiştir. Dopamin mikrokürelerden akriflavin salımı 7 günde, pH=7,4'te, % 47,1 iken pH=5,0'da, % 28,6 olarak hesaplanmıştır. Tiramin mikrokürelerden akriflavin salımı ise 12 günde, pH=7,4'te, % 98,8; pH=5,0'da ise % 36,8 olarak tespit edilmiştir.

**Tablo 4.4.** Elde edilen nano/mikrokürelere yüklenen ve kürelerden salınan ilaç (akriflavin) miktarları

	Yüklenen akriflavin miktarı (mg.g <sup>-1</sup> )	Salım yüzdesi (%) pH:7,4	Salım yüzdesi (%) pH:5,0	Süre (gün)
<b>Kersetin nanoküre</b>	38,9	% 40,5	-	11
<b>Kurkumin mikroküre</b>	4,3	% 46,0	% 97,4	15
<b>Dopamin mikroküre</b>	19,5	% 47,1	% 28,6	7
<b>Tiramin mikroküre</b>	15,0	% 98,8	% 36,8	12

Dopamin ve tiramin mikrokürelerin akriflavin salım sonuçları kıyaslandığında, aynı sürede (12 gün) tiramin mikrokürelerden pH=7,4'te % 98,8; pH=5,0'da % 36,8 akriflavin salımı görülürken, dopamin mikrokürelerden pH=7,4'te % 80,74; pH= 5,0'da % 49,0 salım olduğu belirlenmiştir. Dopamin mikrokürelerde amin ve hidroksil



gruplarının daha fazla olması sebebiyle mikroküre ve akriflavin arasındaki etkileşim daha kuvvetlidir, bu sebeple dopamin mikrokürelerin pH=7,4'te ilacı daha az oranda saldığı gözlenmiştir. pH=5,0 salım ortamı daha asidik olduğu ve dopaminde amin ve hidroksil gruplarının daha çok protonlanması sebebiyle ilaç mikroküre etkileşiminin zayıfladığı ve salımın daha fazla olduğu belirlenmiştir.

## KAYNAKÇA

- [1] Allcock, H.R. (1972). Recent advances in phosphazene (phosphonitrilic) chemistry. *Chem. Rev.*, 72 (4), 315-356.
- [2] Corbridge, D.E.C. (1995). Phosphorus-nitrogen compounds. Studies in inorganic chemistry. *Elsevier.*, 20 (5), 405-499.
- [3] Kumbar, S.G., Bhattacharyya, S., Nukavarapu, S.P., Khan, Y.M., Nair, L.S. and Laurencin, C.T. (2006). *In Vitro* and *In Vivo* characterization of biodegradable poly(organophosphazenes) for biomedical applications. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, 16 (4), 365-385.
- [4] Ali, S., Zuhra, Z., Butler, I.S., Dar, S.U., Hameed, M.U., Wua, D., Zhang, L. and Wua, Z. (2017). High-throughput synthesis of cross-linked poly(cyclotriphosphazene-co-bis(aminomethyl)ferrocene) microspheres and their performance as a superparamagnetic, electrochemical, fluorescent and adsorbent material. *Chem. Eng. J.*, 315, 448–458.
- [5] Chen, C., Liu, X., Tian, Z. And Allcock, H. R. (2012). Trichloroethoxy-substituted polyphosphazenes: synthesis, characterization, and properties. *Macromolecules.*, 45 (22), 9085–9091.
- [6] Modzelewski, T., Wonderling, N. M. and Allcock, H. R. (2015). Polyphosphazene elastomers containing interdigitated oligo-p-phenyleneoxy side groups: synthesis, mechanical properties, and X-ray scattering studies. *Macromolecules*, 48 (14), 4882–4890.
- [7] Allcock, H. R. (2012). Polyphosphazene elastomers, gels, and other soft materials. *Soft Matter.*, 8, 7521-7532.
- [8] Jankowsky, S., Hiller, M. and Wiemhöfer, H. D. (2014). Preparation and electrochemical performance of polyphosphazene based salt-in-polymer electrolyte membranes for lithium ion batteries. *J. Power. Sources.*, 253, 256-262.
- [9] Jankowsky, S., Hiller, M., Stolina, R. and Wiemhöfer, H. D. (2015). Performance of polyphosphazene based gel polymer electrolytes in combination with lithium metal anodes. *J. Power. Sources.*, 273, 574-579.

- [10] Bartels, J., Hess, A., Shiau, H. S., Allcock, H. R., Colby, R. H. and Runt, J. (2015). Synthesis, morphology, and ion conduction of polyphosphazene ammonium iodide ionomers. *Macromolecules.*, 48 (1), 111–118.
- [11] He, D., Cho, S.Y., Kim, D.W., Lee, C. and Kang, Y. (2012). Enhanced ionic conductivity of semi-ipln solid polymer electrolytes based on star-shaped oligo(ethyleneoxy)cyclotriphosphazenes. *Macromolecules.*, 45 (19), 7931–7938.
- [12] Zhang, A., Bian, Y., Wang, J., Chen, K., Dong, C. and Ren, J. (2016). Suppressed blinking behavior of CdSe/CdS qds by polymer coating. *Nanoscale.*, 8, 5006-5014.
- [13] Chen, S., Lu, X., Huang, Z. and Lu, Q. (2015). *In situ* growth of a polyphosphazene nanoparticle coating on a honeycomb surface: facile formation of hierarchical structures for bioapplication. *Chem. Commun.*, 51, 5698-5701.
- [14] Mayer-Gall, T., Knittel, D., Gutmann, J. S. and Opwis, K. (2015). Permanent flame retardant finishing of textiles by allyl-functionalized polyphosphazenes. *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, 7 (18), 9349–9363.
- [15] Mu, X., Yuan, B., Hu, W., Qiu, S., Song, L. and Hu, Y. (2015). Flame retardant and anti-dripping properties of polylactic acid/poly(bis(phenoxy)phosphazene)/expandable graphite composite and its flame retardant mechanism. *RSC Adv.*, 5, 76068-76078.
- [16] El-Emin, S.F., Kwon, M.S., Starnes, T., Allcock, H.R. and Laurencin C.T. (2006). The biocompatibility of biodegradable glycine containing polyphosphazenes: a comparative study in bone. *J.Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, 16 (4), 387-396.
- [17] Liu, W., Huang, X, Wei, H., Chen, K., Gaoa, J. and Tang, X. (2011). Facile preparation of hollow crosslinked polyphosphazene submicrospheres with mesoporous shells. *J. Mater. Chem.*, 21, 12964-12968.
- [18] Sun, L., Liu, T., Li, H., Yang, L., Meng, L., Lu, Q., and Long, J. (2015). Fluorescent and cross-linked organic-inorganic hybrid nanoshells for monitoring drug delivery. *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, 7, 4990–4997.
- [19] Allcock, H. R. (2002). Chemistry and applications of polyphosphazenes. John Willey & Sons, Inc., Hoboken, N. J.

- [20] Allcock, H. R. and Kugel, R. L. (1965). Synthesis of high polymeric alkoxy and aryloxyphosphonitriles. *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 4216-4217.
- [21] Zhang, Z., Ortiz, O., Goyal R. and Kohn, J. (2014). Biodegradable polymers. R. Lanza (Ed.), Principles of tissue engineering, (s. 441–473). 4th Edition, USA: Elsevier.
- [22] Zhu, L., Zhu, Y., Pan, Y., Huang, Y., Huang, X. and Tang, X. (2007). Fully crosslinked poly[cyclotriphosphazene-co-(4,4'- sulfonyldiphenol)] microspheres via precipitation polymerization and their superior thermal properties. *Macromol. React. Eng.*, 1, 45–52.
- [23] Allcock, H. R. (1992). Polyphosphazenes. *J. Inorg. Organomet. Polym.*, 2(2), 197-211.
- [24] Allcock, H. R., Kugel, R. L. and Valan, K. J. (1966). Phosphonitrilic compounds. VI. High molecular weight poly(alkoxy- and aryloxyphosphazenes). *J. Inorg. Chem.*, 5, 1709-1715.
- [25] Allcock, H. R. and Kugel, R. L. (1966). Phosphonitrilic high molecular compounds. VII. Weight poly(diaminophosphazenes). *Inorg. Chem.*, 5, 1716-1718.
- [26] Allcock, H. R. (1980). Polymerization of cyclic phosphazenes. *Polymer.*, 21(6), 673-683.
- [27] Allen, C. W. and Hneihem, A. S. (1999). *Phosphorus, Sulfur and Silicon Relat. Elem.*, 144, 213.
- [28] Helioui, M., De Jaeger, R., Puskaric, E. and Heubel, J. (1982). Nouvelle préparation de polychlorophosphazènes linéaires. *Makromol. Chem.*, 183, 1137-1143.
- [29] Neilson, P. W. And Neilson, R. H. (1980). Poly(dimethylphosphazene), (Me<sub>2</sub>PN), *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 2848-2849.
- [30] Neilson R. H. and Wisian-Neilson, P. (1988). Poly(alkyl/arylphosphazenes) and their precursors. *Chem. Rev.*, 88, 541-562.
- [31] Neilson, R. H., Wisian-Neilson, P., Meister, J. J., Roy, A. K. and Hagnauer, G. L. (1987). Synthesis and characterization of poly(alkyl/arylphosphazenes). *Macromolecules.*, 20, 910-916.
- [32] Matyjaszewski, K., Franz, U., Montague, R. A. and White, M. L. (1994). Synthesis of polyphosphazenes from phosphoranimines and phosphine azides. *Polymer.*, 35 (23), 5005-5011.

- [33] White, M. L. and Matyjaszewski, K. (1997). Synthesis and characterization of polyphosphazene homopolymers and copolymers. *Macromol. Chem. Phys.*, 198 (3), 665-671.
- [34] Allcock, H. R., Crane, C. A., Morrissey, C. T., Neilson, J. M., Reeves, S.D., Honeyman C. H. and Manners, I. (1996). “Living” cationic polymerization of phosphoranimines as an ambient temperature route to polyphosphazenes with controlled molecular weights. *Macromolecules.*, 29 (24), 7740–7747.
- [35] Neilson, J. M. and Allcock, H. R. (1997). Synthesis of triarmed-star polyphosphazenes via the “living” cationic polymerization of phosphoranimines at ambient temperatures. *Macromolecules.*, 30 (6), 1854–1856.
- [36] Allcock, H. R., Crane, C. A., Morrissey, C. T. and Olshavsky, M. A. (1999). A new route to the phosphazene polymerization precursors,  $\text{Cl}_3\text{PNSiMe}_3$  and  $(\text{NPCl}_2)_3$ . *Inorg. Chem.*, 38 (2), 280–283.
- [37] Allcock, H. R., Reeves, S. D., Denus, C. R. and Crane, C. A. (2001). Influence of reaction parameters on the living cationic polymerization of phosphoranimines to polyphosphazenes. *Macromolecules.*, 34 (4), 748–754.
- [38] Ozay, H. and Ozay O. (2014). Synthesis and characterization of drug microspheres containing phosphazene for biomedical applications. *Colloid. Surface. A.*, 450, 99-105.
- [39] Li, Z., Wang, G., Zhang, A., An, L. and Tian, Y. (2016). One-pot synthesis of monodispersed phosphazene-containing microspheres with active amino groups. *J.Appl.Polym.Sci.*, 133 (17), 43336-43343.
- [40] Zhang, P., Huang, X., Fu, J., Huang, Y., Zhu, Y. and Tang, X. (2009). A one-pot approach to novel cross-linked polyphosphazene microspheres with active amino groups. *Macromol. Chem. Phys.*, 210, 792-798.
- [41] Wang, Y., Mu, J., Li, L., Shi, L., Zhang, W. and Jiang, Z. (2012). Preparation and properties of novel fluorinated cross-linled polyphosphazene micro-nano spheres. *High. Perform. Polym.*, 24(3), 229-236.
- [42] Köhler, J., Kühnl, S., Keul, H., Möller, M., Pich A. (2014). Synthesis and characterization of polyamine-based cyclophosphazene hybride microspheres. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 52, 527-536.

- [43] Wang, Y., Mu, J., Li, L., Shi, L., Zhang W. and Jiang Z. (2012). Preparation and properties of novel fluorinated cross-linked polyphosphazene micro-nano spheres. *High Perform. Polym.*, 24 (3), 229–236.
- [44] Pan, T., Huang, X., Wei, H., Wei, W. and Tang X. (2012). Intrinsically fluorescent microspheres with superior thermal stability and broad ultraviolet-visible absorption based on hybrid polyphosphazene material. *Macromol. Chem. Phys.*, 213, 1590–1595.
- [45] Tang, X. and Huang, X. (2011). Synthesis and assembly chemistry of inorganic polymers. *Modern Inorganic Synthetic Chemistry*. Elsevier, 14, 295-320.
- [46] Wan, C. and Huang, X. (2017). Cyclomatrix polyphosphazenes frameworks (Cyclo-POPs) and the related nanomaterials: synthesis, assembly and functionalisation. *Mater. Today. Commun.*, 11, 38-61.
- [47] Qiu, S., Xing, W., Feng, X., Yu, B., Mua, X., Yuen, R.K.K. and Hu, Y. (2017). Self-standing cuprous oxide nanoparticles on silica@polyphosphazene nanospheres: 3d nanostructure for enhancing the flame retardancy and toxic effluents elimination of epoxy resins via synergistic catalytic effect. *Chem. Eng. J.* 309, 802–814.
- [48] Chen-Yang, Y.W., Lee, H. F. and Wu, T. T. (1994). Poly[bis(p-chlorophenoxy)phosphazene]-polystyrene blends preparation, compatibility and properties. *Inorganic and Organometallic Polymers II* (ACS Symposium Series 572), American Chemical Society, Washington, D.C., 295-310.
- [49] Reed, C. S., Taylor, J. P., Guigley, K. S., Coleman, M. M. and Allcock, H. R. (2000). Polyurethane/poly[bis(carboxylatophenoxy)phosphazene] blends and their potential as flame-retardant materials. *Polym. Eng. Sci.*, 40, 465-472.
- [50] Magill, J. H. (1999). *Polymer Data Handbook*, Oxford University Press, Oxford, 750.
- [51] Allcock, H.R. (2006). Recent developments in polyphosphazene materials science. *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.*, 10, 231–240.
- [52] Allcock, H. R., Cameron, C. G., Skloss, T. W., Taylor-Meyers, S. and Haw, J. F. (1996). Molecular motion of phosphazene-bound nonlinear optical chromophores. *Macromolecules.*, 29 (1), 233–238.

- [53] Rojo, G., Agullo-Lopez, F., Carriedo, G. A., Garcia Alonso, F. J. and Fidalgo Martinez, J. I. (2000). Nonlinear optical properties of high glass-transition temperature polyphosphazene films. *Synth. Met.*, 115, (1-3), 241-244.
- [54] Rojo, G., Agullo-Lopez, F., Carriedo, G. A., Garcia Alonso F. J. and Fidalgo, Martinez, J. I. (2000). Optical waveguiding in novel phosphazene polymer films. *Polym. Bull.*, 45 (2), 145–150.
- [55] Li, Z., Li, J. and Qin, J. (2001). Synthesis of polyphosphazenes as potential photorefractive materials. *React. Funct. Polym.*, 48, (1-3), 113-118.
- [56] Allcock, H.R., Fuller, T.J., Mack, D.P., Matsumura, K. and Smeltz, K.M. (1977). Synthesis of poly[(amino acid alkyl ester)phosphazenes]. *Macromolecules.*, 10, 824–830.
- [57] Allcock, H.R. (2009). Expanding options in polyphosphazene biomedical research. *Polyphosphazene for biomedical applications*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. 15-43.
- [58] Ulery, B.D., Nair, L.S. and Laurencin C.T. (2011). Biomedical applications of biodegradable polymers. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.*, 49, 832–864.
- [59] Deng, M., Kumbar, S. G., Wan, Y., Toti, U.S., Allcock H.R. and Laurencin, C.T. (2010). Polyphosphazene polymers for tissue engineering: an analysis of material synthesis, characterization and applications. *Soft. Matter.*, 6, 3119-3132.
- [60] Türkmen, B. (2008). *Yüzen Mikroküre Formülasyonlarından Etken Madde Çıkışını Etkileyen Parametrelerin İncelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [61] Sözmen, N. (2008). *Biyomedikal Uygulamalarında Akıllı Polimer Kullanılması Ve Karakterizasyon Yönteminin Kuartz Kristal Mikro Dengeleyici Sistemler ile Geliştirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Başkent Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [62] Gürsoy, A. (1999). *İlaçta Yeni Arayışlar: Kontrollü Salım Sistemleri*. İstanbul: Marmara Üniversitesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İlaç Eczacılık.
- [63] Lakshmia, S., Kattia D.S. and Laurencina C.T. (2003). Biodegradable polyphosphazenes for drug delivery applications. *Advanced Drug Delivery Reviews.*, 55, 467–482.

- [64] Bilensoy, E. (2014). Nanopartiküller. A. Z. Gürsoy (Ed.), *Nanofarmasötikler ve uygulamaları* içinde (s. 24). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını.
- [65] Kong, I. (2016). Polymers With Nano-Encapsulated Functional Polymers. (Ed.), S.Thomas, R. Shanks, S.Chandran. *Design and Applications of Nanostructured Polymer Blends and Nanocomposite Systems*, (s. 125-154). USA: Elsevier.
- [66] Singh, A., Garg, G. and Sharma, P. K. (2010). Nanospheres: A novel approach for targeted drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research.*, 5-3.
- [67] Mohan, R. and Chen, Y. (2006). Nanoparticles-A review., *Trop. J. Pharm. Res.*, 5 (1), 561-573.
- [68] Yüksel, N. ve Baykara, T. (1991). İlaç taşıyıcı sistemler olarak mikroküreler ve hazırlama yöntemleri. *Pharmacia-JTPA.*, 31(2), 54-68.
- [69] Türkmen, B. (2008). *Yüzen Mikroküre Formülasyonlarından Etken Madde Çıkışını Etkileyen Parametrelerin İncelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [70] Steiner, A., Zacchini, S. and Richards, P.I. (2002). From neutral iminophosphoranes to multianionic phosphozenates. The coordination chemistry of imino-aza-P(IV) ligands. *Coord. Chem. Rev.*, 227, 193-216.
- [71] Bose, S., Du, Y., Takhistov, P. and Kohn, B. M. (2013). Formulation optimization and topical delivery of quercetin from solid lipid based nanosystems. *Int. J. Pharm.*, 441, 56-66.
- [72] Wang, W., Sun, C., Mao, L., Ma, P., Liu, F., Yang, J. and Gao, Y. (2016). The biological activities, chemical stability, metabolism and delivery systems of quercetin: A review. *Trends. Food. Sci. Tech.*, 56, 21-38.
- [73] Bagad, M. and Khan, Z. A. (2015). Poly(n-butylcyanoacrylate) nanoparticles for oral delivery of quercetin: preparation, characterization, and pharmacokinetics and biodistribution studies in Wistar rats. *Int. J. Nanomedicine.*, 10, 3921-3935.
- [74] Kumari, A., Yadav, S. K., Pakade, Y. B., Singh, B. and Yadav, S. C. (2010). Development of biodegradable nanoparticles for delivery of quercetin. *Colloids. Surf. B.*, 80, 184-192.



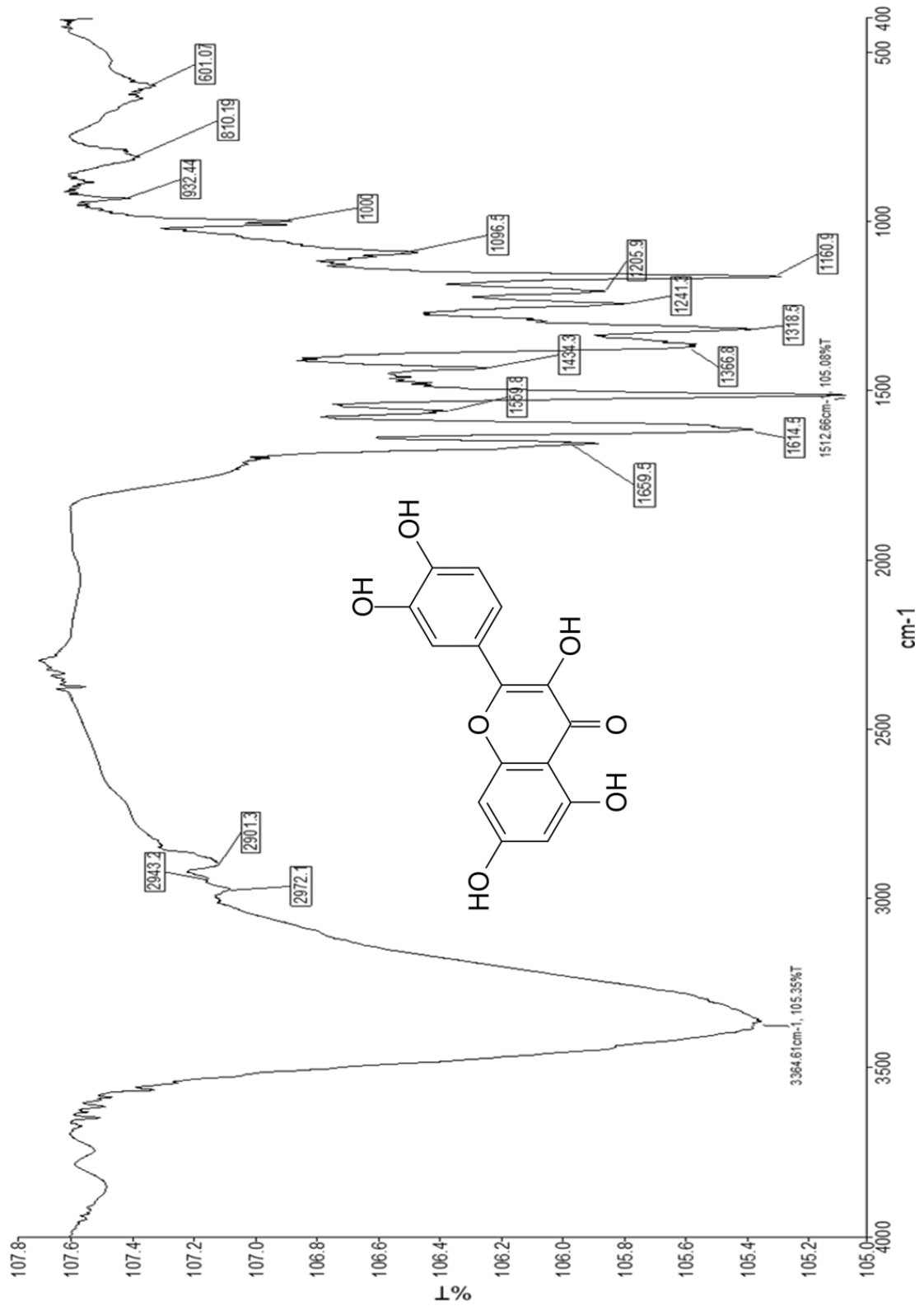
- [75] Patra, D. and Barakat, C. (2011). Synchronous fluorescence spectroscopic study of solvatochromic curcumin dye. *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc.*, 79, 1034–1041.
- [76] Duse L., Baghdan E., Pinnapireddy S.R., Engelhardt K.H., Jedelská J., Schaefer J., Quendt P. and Bakowsky U. (2017). Preparation and characterization of curcumin loaded chitosan nanoparticles for photodynamic therapy. *Phys. Status. Solidi. A.*, 1700709, 1-5.
- [77] Zhenga, Q.T., Yanga, Z.H., Yua, L.Y., Rena, Y.Y., Huang, Q.X., Liua, Q., Maa,X.Y., Chena, Z.K., Wang, Z.B. and Zhenga, X. (2016). Synthesis and antioxidant activity of curcumin analogs. *J. Asian. Nat. Prod. Res.*, 1-15.
- [78] Perrone, D., Ardito, F., Giannatempo, G., Dioguardi, M., Troiano, G., Russo, L., Lillo, A.D., Laino, L. and Muzio, L.L. (2015). Biological and therapeutic activities, and anticancer properties of curcumin. *Exp. Ther. Med.*, 10, 1615-1623.
- [79] Niedzwiecki, A., Roomi, M.W., Kalinovsky, T. and Rath, M. (2016). Anticancer efficacy of polyphenols and their combinations. *Nutrients.*, 8, 552.
- [80] Ali, A. and Banerjea, A.C. (2016). Curcumin inhibits HIV-1 by promoting Tat protein degradation. *Sci. Rep.*, 6, 1-9.
- [81] Wu, F.Y., Sun,M.Z., Xiang, Y.L., Wu, Y.M. and Tong, D.Q. (2010). Curcumin as a colorimetric and fluorescent chemosensor for selective recognition of fluoride ion. *J. Lumin.*, 130, 304–308.
- [82] Mondal, S., Ghosh, S. and Moulik, S.P. (2016). Stability of curcumin in different solvent and solution media: UV– visible and steady-state fluorescence spectral study. *J. Photochem. Photobiol. B.*, 158, 212–218.
- [83] Sun, Y., Lin, Y., Ding, C., Sun, W., Dai, Y., Zhu, X., Liu, H. and Luo, C. (2017). An ultrasensitive and ultrasensitive chemiluminescence aptasensor for dopamine detection based on aptamers modified magnetic mesoporous silica @ graphite oxide polymers. *Sensors and Actuators B.*, 257, 312–323.
- [84] Rajamanikandan, R. and Ilanchelian, M. Highly selective and sensitive biosensing of dopamine based on glutathione coated silver nanoclusters enhanced fluorescence. *New J. Chem.* DOI: 10.1039/C7NJ03170J.
- [85] Li Y., Hsieh C.H., Lai C.W., Chang Y.F., Chan H.Y., Tsai C.F., Ho Y.A. and Wu L. (2017). Tyramine detection using PEDOT:PSS/AuNPs/1-methyl-4-

- mercaptopyridine modified screen-printed carbon electrode with molecularly imprinted polymer solid phase extraction. *Biosens. Bioelectron.*, 87, 142-149.
- [86] Valenzano, S., Girolamo, A.D., De Rosa, M.C., McKeague, M., Schena, R., Catucci, L. and Pascale, M. (2016). Screening and identification of DNA aptamers to tyramine using *in vitro* selection and high-throughput sequencing. *ACS Comb. Sci.*, 18, 302-313.
- [87] Siddiqui, H., Bashir, M.A., Javaid, K., Nizamani, A., Bano, H., Yousuf, S., Rahman, A. and Choudhary, M. I. (2016). Ultrasonic synthesis of tyramine derivatives as novel inhibitors of  $\alpha$ -glucosidase *in vitro*. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, 31(6), 1392–1403.
- [88] Carpené, C., Schaak, S., Frugier, C.G., Mercader, J. and Perez, J. M. (2016). High intake of dietary tyramine does not deteriorate glucose handling and does not cause adverse cardiovascular effects in mice. *J. Physiol. Biochem.*, 72, 539-553.
- [89] Zhanga, H., Lub, Y., Wub, S., Weib, Y., Liub, Q., Liub, J. and Jiaob Q. (2016). Two-step enzymatic synthesis of tyramine from raw pyruvate fermentation broth. *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, 124, 38–44.
- [90] Gavini, E., Sanna, V., Juliano, C., Bonferoni, M. C. and Giunchedi, P. (2002). Mucoadhesive vaginal tablets as veterinary delivery system for the controlled release of an antimicrobial drug, akriflavine. *AAPS PharmSci.*, 3(3), 32-38.
- [91] Can, H.K., Karakuş, G. and Tuzcu, N. (2014). Synthesis, characterization and *in vitro* antibacterial assessments of a novel modified poly[maleic anhydride-alt-acrylic acid]/akriflavine conjugate. *Polym. Bull.* 71, 2903-2921.
- [92] Sanghvi, P.G. and Devi, S. (2005). Synthesis of nanoparticles by microemulsion polymerization and their application in a drug delivery system. *Int. J. Polym. Mater.*, 54, 293-303.
- [93] Chang, F., Huang, X., Wei, H., Chen, K., Shan, C. and Tang, X. (2014). Intrinsically fluorescent hollow spheres based on organic-inorganic hybrid polyphosphazene material: synthesis and application in drug release. *Materials Letters.*, 125, 128-131.
- [94] Patel, H., Raval, D. A., Madamwar, D. and Sinha, T. J. M. (1997). Synthesis, release study and antimicrobial properties of polymer-bound acriflavine. *Angew. Makromol. Chem.*, 245, 1-8.

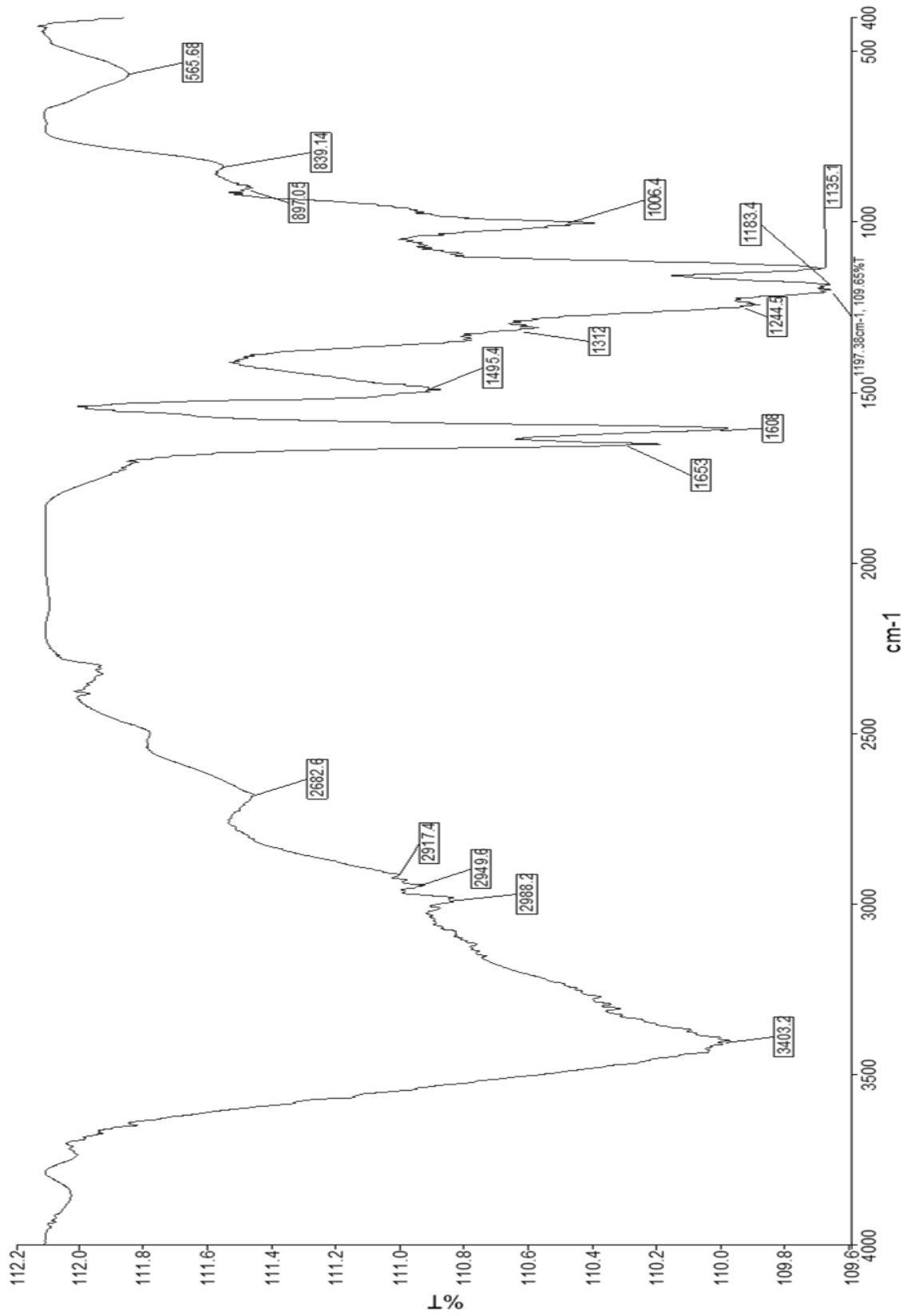
- [95] Patel, H., Raval, D. A., Madamwara, D. and Patel, S. R. (1998). Polymeric prodrug: synthesis, release study and antimicrobial property of poly(styrene-co-maleic anhydride)-bound acriflavine. *Angew. Makromol. Chem.*, 263, 25–30.
- [96] Wei, W., Lu, R., Tang, S. and Liu, X. (2015). Highly cross-linked fluorescent poly(cyclotriphosphazene-co-curcumin) microspheres for the selective detection of picric acid in solution phase. *J. Mater. Chem. A.*, 3, 4604-4611.
- [97] Mohan, P.R.K., Sreelakshmi, G., Muraleedharan, C.V. and Joseph, R. (2012). Water soluble complexes of curcumin with cyclodextrins: characterization by FT-Raman spectroscopy. *Vib. Spectrosc.*, 62, 77–84.
- [98] Dehghan, G. and Khoshkam, Z. (2012). Tin(II)-quercetin complex: synthesis, spectral characterisation and antioxidant activity. *Food. Chem.*, 131, 422-426.
- [99] Duan, Y. (2014). Ultraviolet-visible spectrum characterizations of quercetin in aqueous ethanol solution with different ph values. *J. Chem. Pharm. Res.*, 6(9), 236-240.
- [100] Priyadarsini, K.I. (2009). Photophysics, photochemistry and photobiology of curcumin: Studies from organic solutions, bio-mimetics and living cells. *J. Photochem. Photobiol. C.*, 10, 81-95.
- [101] Erdik, E. (2007). Elektronik geçiş türleri ve konjugasyonun etkisi. *Organik kimyada spektroskopik yöntemler* içinde (s. 15-24). Ankara: Gazi Kitabevi.
- [102] Yıldız, A., Genç, Ö. ve Bektaş S. Ultraviole ve görünür bölge moleküler absorpsiyon spektroskopisi. *Enstrümantal Analiz Yöntemleri* içinde (s. 33-40). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları.
- [103] Nardo, L., Paderno, R., Andreoni, A., Másson, M., Haukvik, T. and Tønnesen, H. H. (2008). Role of H-bond formation in the photoreactivity of curcumin. *Spectroscopy*. 22, 187-198.
- [104] Khopde, S. M., Priyadarsini, K. I., Palit, D. K. and Mukherjee, T. (2000). Effect of solvent on the excited-state photophysical properties of curcumin. *Photochem. Photobiol.* 72(5), 625-631.

# EKLER

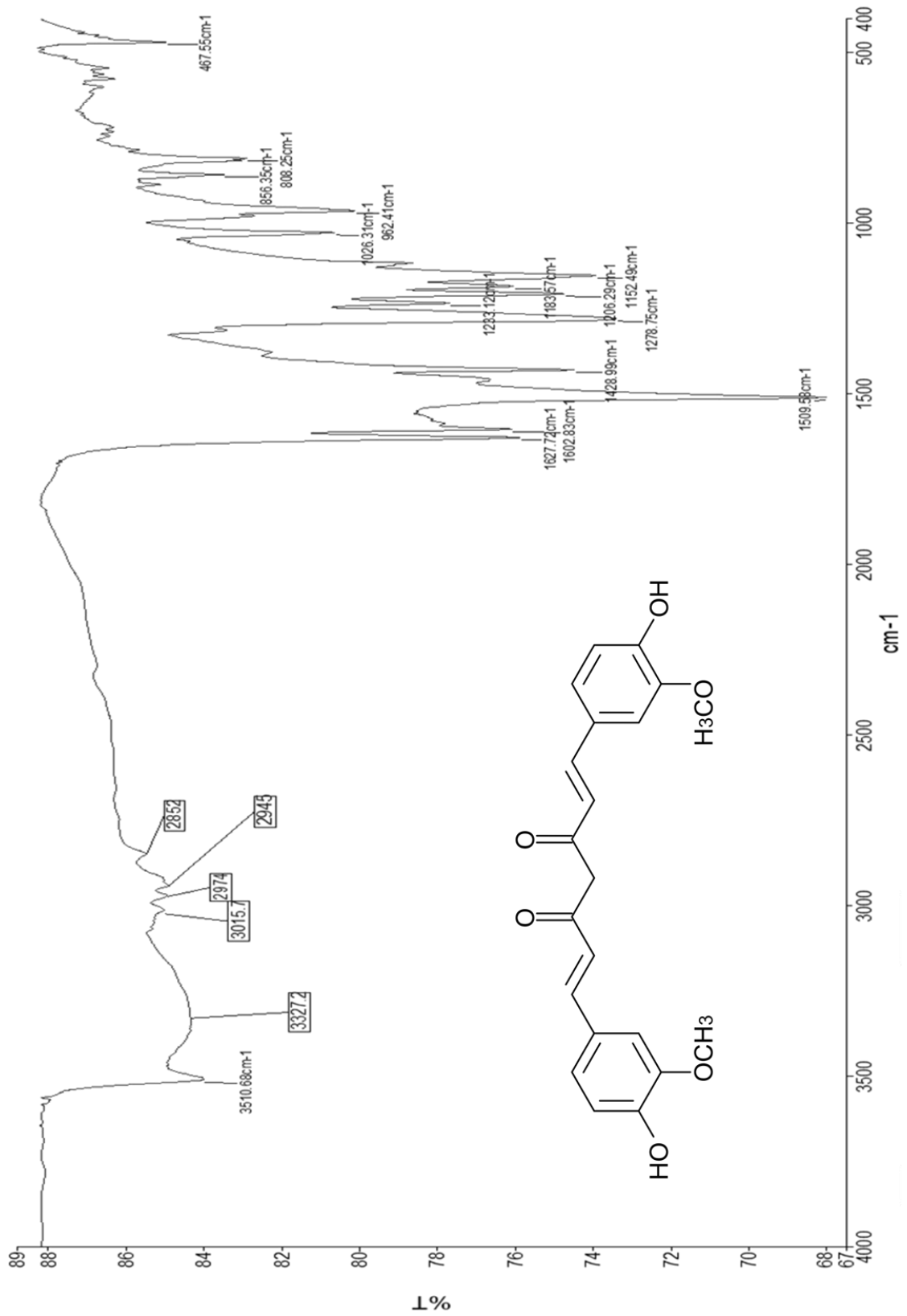
## EK-1. Kersetin Molekülüne Ait FT-IR Spektrumu



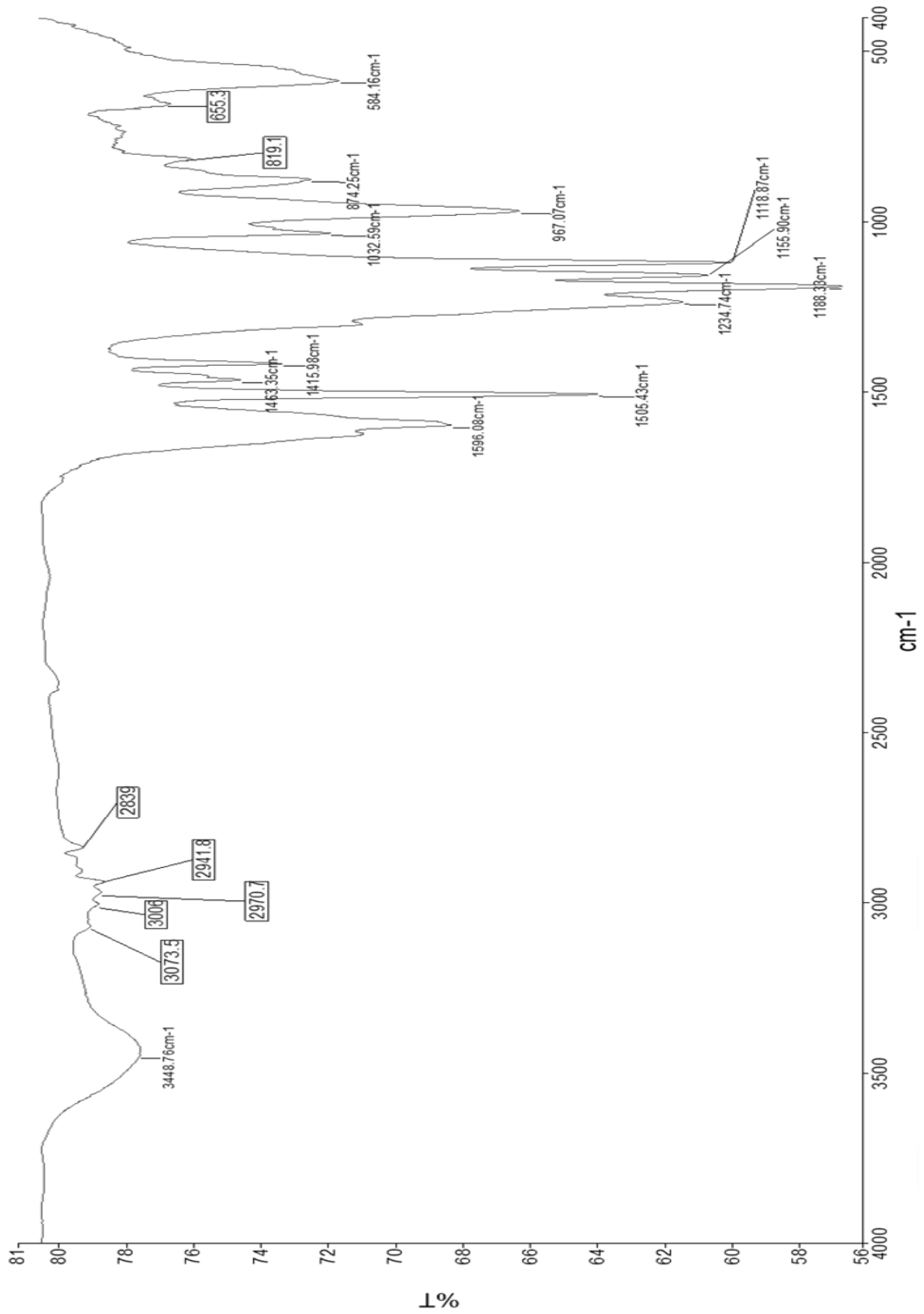
## EK-2. Keretin Mikrokürelere Ait FT-IR Spektrumu



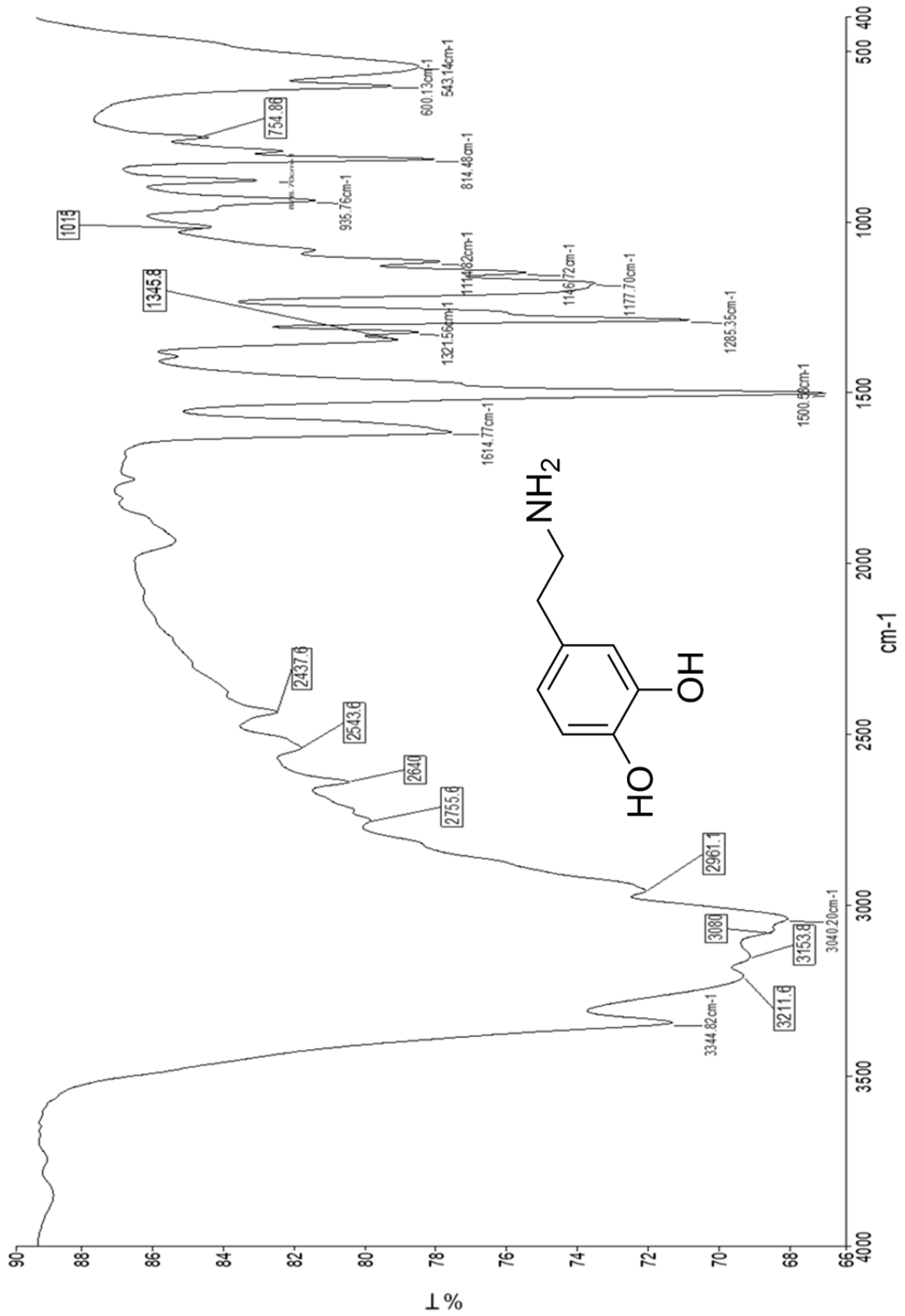
### EK-3. Kurkumin Molekülüne Ait FT-IR Spektrumu



# EK-4. Kurkumin Mikrokürelere Ait FT-IR Spektrumu

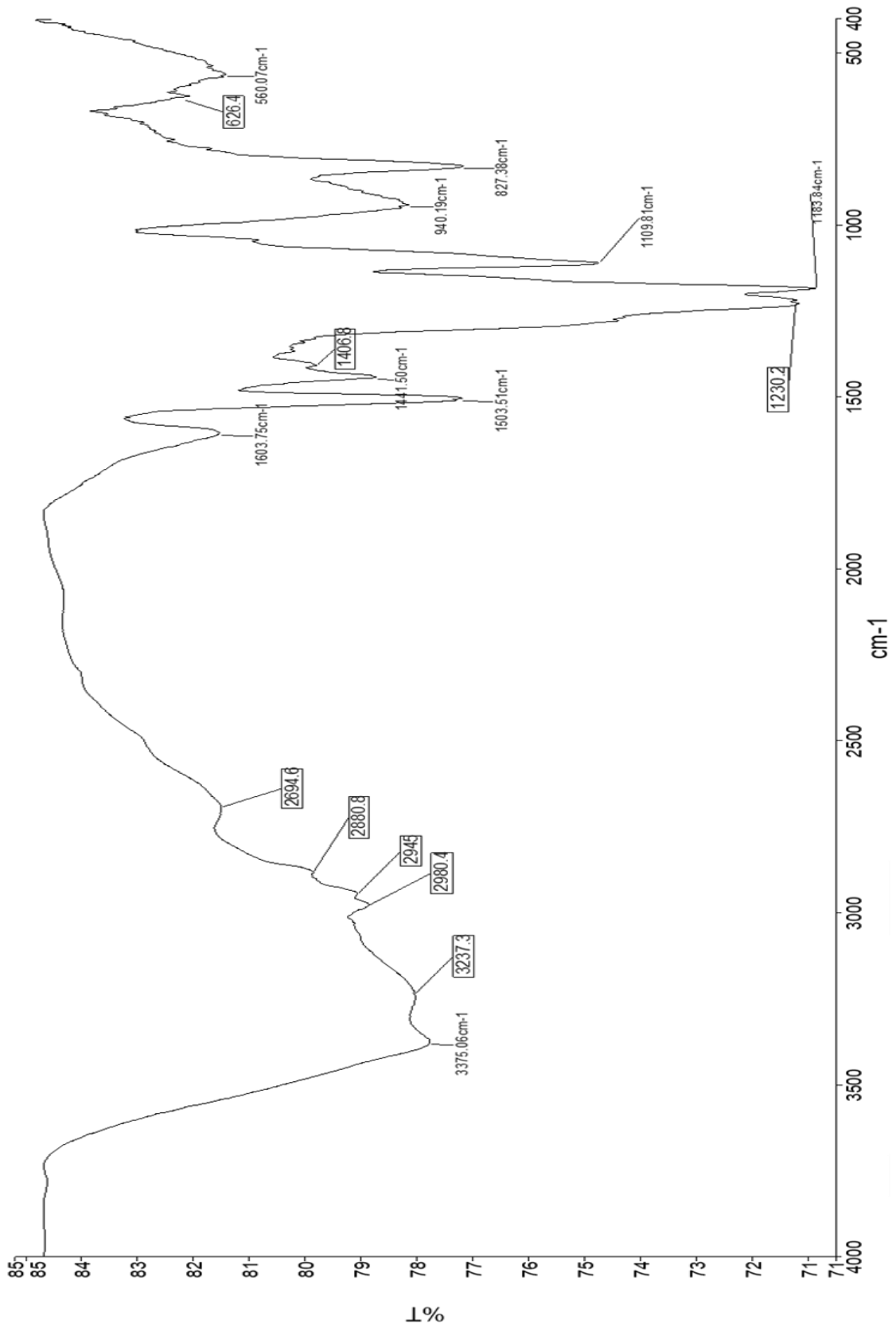


# EK-5. Dopamin molekülüne Ait FT-IR Spektrumu

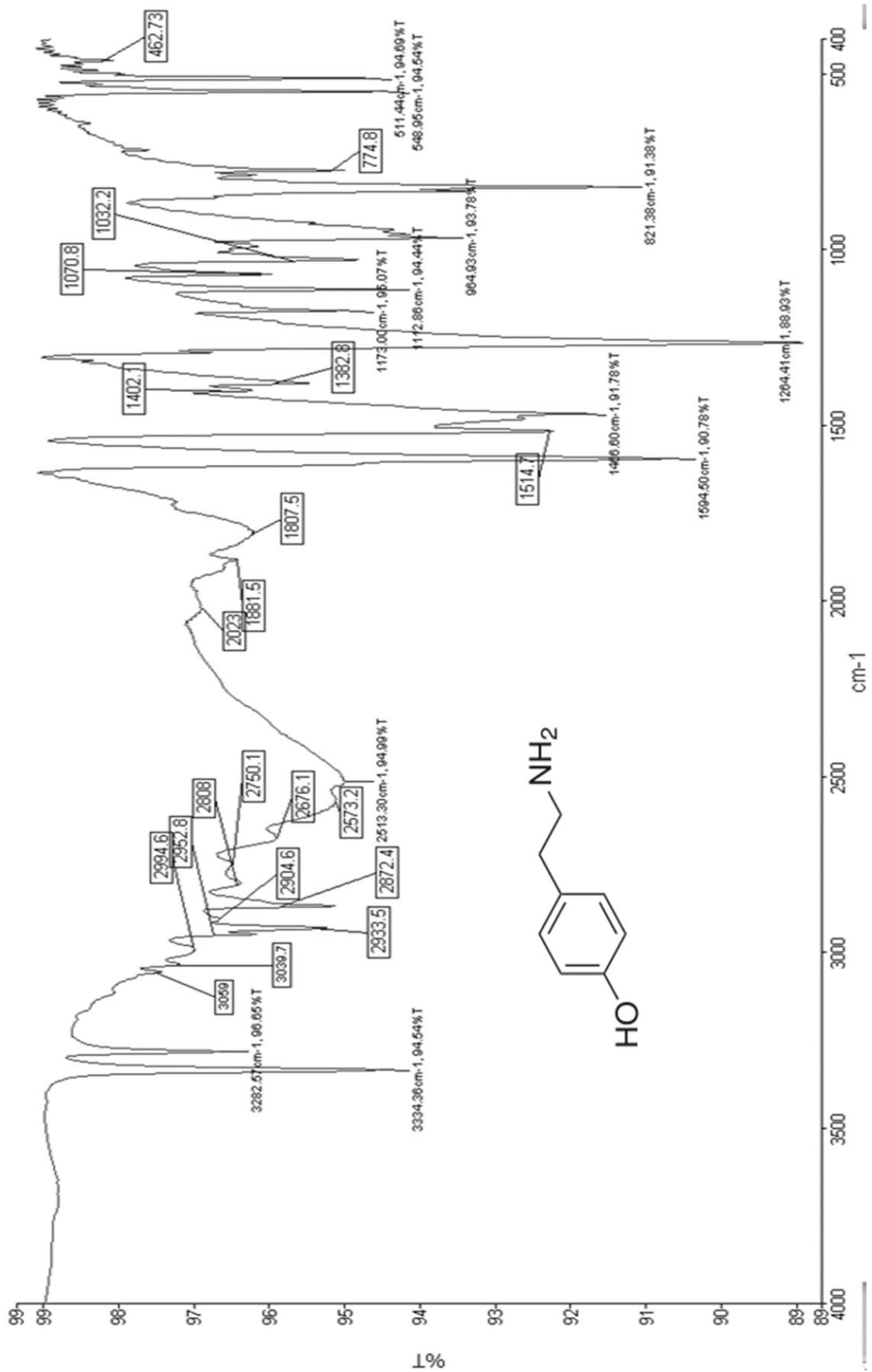




# EK-6. Dopamin Mikrokürelere Ait FT-IR Spektrumu



# EK-7. Tiramın Molekülüne Ait FT-IR Spektrumu



# EK-8. Tiramın Mikrokürelere Ait FT-IR Spektrumu

