

T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**pH DUYARLI DENDRİMER BAĞLANMIŞ POLİMERİK  
MALZEMELERİN HAZIRLANMASI VE  
BİYOMEDİKAL ALANDA KULLANIMI**

**SELDA SEZER**

DOKTORA TEZİ  
KİMYA ANABİLİM DALI

MAYIS-2019

**Tezin Başlığı** : pH Duyarlı Dendrimer Bağlanmış Polimerik Malzemelerin Hazırlanması ve Biyomedikal Alanda Kullanımı

**Tezi Hazırlayan** : Selda SEZER

**Sınav Tarihi** : 03/05/2019

Yukarıda adı geçen tez, jürimizce değerlendirilerek Kimya Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

### **Sınav Jüri Üyeleri**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet GÜLTEK** .....

İnönü Üniversitesi

**Prof. Dr. Burhan ATEŞ** .....

İnönü Üniversitesi

**Prof. Dr. Süleyman KÖYTEPE** .....

İnönü Üniversitesi

**Prof. Dr. Adnan KURT** .....

Adıyaman Üniversitesi

**Doç. Dr. Gamze BARIM** .....

Adıyaman Üniversitesi

**Prof. Dr. Halil İbrahim ADIGÜZEL**

Enstitü Müdürü

## ONUR SÖZÜ

Doktora Tezi olarak sunduđum ‘‘pH Duyarlı Dendrimer Bađlanmıř Polimerik Malzemelerin Hazırlanması ve Biyomedikal Alanda Kullanımı’’ bařlıklı bu çalıřmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı dűőecek bir yardıma bařvurmaksızın tarafımdan yazıldıđını ve yararlandıđım bűtűn kaynakların hem metin içinde hem de kaynakçada yűntemine uygun biçimde gűsterilenlerden oluřtuđunu belirtir, bunu onurumla dođrularım.

SELDA SEZER

*Canum Aileme.*



# ÖZET

Doktora Tezi

## pH DUYARLI DENDRİMER BAĞLANMIŞ POLİMERİK MALZEMELERİN HAZIRLANMASI VE BİYOMEDİKAL ALANDA KULLANIMI

SELDA SEZER

İnönü Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

116+xviii sayfa

2019

Danışman: Prof. Dr. Ahmet GÜLTEK

Bu tez çalışmasında kontrollü ilaç salım çalışmalarında kullanılmak üzere mikrokristalin selüloz (MKS) ve polivinil alkol (PVA) ana zincirine bağlı poliamidoamin (PAMAM) ve poliester (PEs) dendrimerler sentezlendi ve ülseratif kolit tedavisinde etken madde olarak kullanılan 5-aminosalisilik asit (5-ASA)'ın değişik pH'larda salımı araştırıldı. 5-ASA etken maddesine sahip ilaçlar günde 6 defa ve toplamda günlük dozu 3-4 gram olmak üzere aktif ülseratif kolit tedavisinde ömür boyu alınması gereken ilaçlar arasındadır.

Bu çalışmada 5-ASA'nın intestinal sisteminde uzun süreli kontrollü salımı sağlanarak günlük doz miktarının alım periyodunu uzatarak hasta konforunun sağlanması amaçlanmıştır. Bu amaçla, -NH<sub>2</sub> fonksiyonel PAMAM ve -OH fonksiyonel poliester dendrimerler yakınsak ve ıraksak yöntemlerle MKS ve PVA ana omurgası üzerinde farklı jenerasyonlarda sentezlendi. 5-ASA'nın dendrimerlerin her bir jenerasyonunun kavitasyonlarında tutuklanan ve sindirim sisteminin mide, ince bağırsak ve kalın bağırsağın fizyolojik pH'larında (3,5; 7,4 ve 8,5) *in-vitro* koşullarda salımı araştırıldı. Hem PAMAM hem de ester dendrimerlerden 5-ASA'nın salımı pH 3,5'da %50'nin altında iken pH'nın bazik bölgeye kaymasıyla arttığı görüldü. Dendrimerlerin jenerasyon sayısı arttıkça salınan 5-ASA miktarının da arttığı bulundu. Bunun nedeni, dendrimer jenerasyon sayısının artması bağlı olarak kavitasyonlarda tutuklanan 5-ASA miktarındaki artıştan kaynaklanmaktadır. pH'nın artmasıyla salımın artması ise 5-ASA'nın asit grubunun deprotonasyonu dolayısıyla misafir-ev sahibi arasındaki hidrojen bağlarının zayıflamasından kaynaklanmaktadır.

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonları FT-IR, <sup>1</sup>H NMR, TGA-DSC, SEM, XRD teknikleri ile 5-ASA salım çalışmaları ise UV-vis ile gerçekleştirildi.

Anahtar Kelimeler: Dendrimer, 5-ASA, kontrollü salım, pH duyarlı polimer

## ABSTRACT

PhD. Thesis

### PREPARATION OF pH-RESPONSIVE DENDRIMER CONNECTED POLYMERIC MATERIALS AND USE IN BIOMEDICAL FIELD

SELDA SEZER

Inonu University Graduate School of Sciences

Department of Chemistry

116+xviii pages

2019

Advisor: Prof. Dr. Ahmet GÜLTEK

In this thesis, for use in controlled drug release studies, polyamidoamine (PAMAM) and polyester (PEs) dendrimers which are bound to microcrystalline cellulose (MKS) and polyvinyl alcohol (PVA) main chain have been synthesized and the release of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) used as active ingredient in the treatment of ulcerative colitis has been investigated at different pH. Medicines with the active ingredient 5-ASA are among the drugs in the treatment of active ulcerative colitis that need to be taken 6 times a day and total 3-4 grams daily dose for lifetime.

In the present study was to provide long-term controlled release of 5-ASA in the intestinal tract and to decrease the daily dose and to provide patient comfort by prolonging the intake period. For this purpose,  $-NH_2$  functional PAMAM and  $-OH$  functional polyester dendrimers were synthesized by convergent and divergent methods on MKS and PVA main backbone in different generations. The release of 5-ASA in the cavitations of each generation of dendrimers was investigated conditions of *in-vitro* which the digestive system was in accordance with the physiological pH (3.5; 7.4 and 8.5) of the stomach, small intestine, and large intestine. While 5-ASA release from both PAMAM and ester dendrimers was below 50% at pH 3.5, it was seen that 5-ASA release was increased by shifting the pH to the basic region. As the number of generation of dendrimers increased, the amount of 5-ASA released was also found to be increased. This is due to the increase in the amount of 5-ASA in cavitations due to the increased dendrimer generation number. The increase of the release with the increase of the pH is stem from the weakening of the hydrogen bonds between guest and host due to the deprotonation of the 5-ASA acid group.

Characterization of the synthesized compounds within this study was carried out with FT-IR,  $^1H$  NMR, TGA-DSC, SEM, XRD techniques and 5-ASA release studies were performed with UV-vis.

Keywords: Dendrimer, 5-ASA, controlled release, pH responsive polymer

## TEŞEKKÜRLER

Bu çalışmanın tez konusu olarak seçilmesinde, planlanmasında ve yürütülmesinde bana yön veren, her konuda destek ve ilgisini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sayın hocam Prof. Dr. Ahmet GÜLTEK'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışmalarım sırasında benden bilgi, destek, hoşgörü ve ilgisini esirgemeyen, her zaman yanımda olan sayın hocalarım Prof. Dr. Turgay SEÇKİN, Prof. Dr. Süleyman KÖYTEPE ve Prof. Dr. Burhan ATEŞ'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışmalarım sırasında manevi destek ve yardımlarını esirgemeyen her zaman yanımda olan değerli Kimya Bölümü Hocalarıma ve Fizikokimya Laboratuvar arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında hiçbir zaman desteğini esirgemeyen sevgili can dostum Ayşegül YÜCEL'e teşekkür ederim.

Son olarak desteklerini hoşgörülerini ve sabırlarını hiçbir zaman esirgemeyen, her an yanımda olan biricik aileme, babam Memet SEZER, annem Hacer SEZER, abim Hasan SEZER ve kız kardeşim Fulya DUMAN'a teşekkür ederim.

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde FDK-2017-958 no'lu "pH Duyarlı Dendrimer Bağlanmış Polimerik Malzemelerin Hazırlanması ve Biyomedikal Alanda Kullanımı" başlıklı proje ile maddi destek sağlayan İnönü Üniversitesi Rektörlüğü'ne ve Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>TEŞEKKÜRLER</b> .....	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>x</b>
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	<b>xiv</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>xv</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. KURAMSAL TEMELLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Dendrimerler, Dendrimer Sentezi ve Kullanım Alanları.....	3
2.1.1. Dendrimerler.....	3
2.1.2. Dendrimerlerin Sentezi.....	4
2.1.2.1. Iraksak (Divergent) Sentez Yöntemi .....	4
2.1.2.2. Yakınsak (Convergent) Sentezi.....	5
2.1.3. Dendrimerlerin Kullanım Alanları .....	6
2.1.4. Dendrimerlerde Kontrollü İlaç Salım Sistemi .....	7
2.2. Selüloz, Selüloz Modifikasyonları ve Kullanım Alanları .....	8
2.2.1. Selüloz .....	8
2.2.2. Selülozun Modifikasyonları .....	9
2.2.3. Selülozun Türevleri ve Kullanım Alanları .....	12
2.2.4. Selülozun Biyomedikal Alanda Kullanımı.....	14
2.3. PVA, PVA Sentezleri ve Kullanım Alanları .....	16
2.3.1. PVA .....	16
2.3.2. PVA'nın Modifikasyonları .....	16
2.3.3. PVA'nın Kullanım Alanları.....	17
2.3.4. PVA'nın Biyomedikal Alandaki Önemi .....	18
2.4. 5-ASA Etken Maddesi Yapısı, Kullanım Alanları ve Salım Mekanizması	20
2.4.1. 5-ASA Etken Maddesi Yapısı.....	20
2.4.2. 5-ASA Etken Maddesi Kullanım Alanı .....	20
2.4.3. 5-ASA Etken Maddesinin Etki Mekanizması.....	21
2.5. Tezin Amacı .....	23
<b>3. METARYAL VE YÖNTEM</b> .....	<b>24</b>
3.1. Deneysel Çalışmada Kullanılan Araç Gereç ve Kimyasal Maddeler.....	24
3.1.1. Deneysel Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Özellikleri .....	24
3.1.2. Deneysel Çalışmada Kullanılan Araç ve Gereçler .....	25

3.2.	Yakınsak (Convergent) Yöntem ile MKS–PEs ve PVA–PEs Dendrimerlerin Sentezi ve 5–ASA Kontrollü Salımı.....	26
3.2.1.	BBPA Sentezi.....	26
3.2.2.	BBPAn Sentezi.....	26
3.2.3.	PEs Dendron Dallarının Sentezi.....	27
3.2.4.	MKS–proparjil bromür Modifikasyonu.....	28
3.2.5.	MKS–PEs Dendrimer Sentezi.....	29
3.2.6.	PVA'nın Proparjil Bromür ile Modifikasyonu.....	31
3.2.7.	PVA–Pes Dendrimer Sentezi.....	31
3.2.8.	N <sub>3</sub> –PEs Dendronda 5-ASA Yerleştirilmesi ve Kontrollü Salımı.....	34
3.2.9.	MKS–PEs dendrimerlerine 5–ASA yerleştirilmesi ve kontrollü salımı..	34
3.2.10.	PVA–PEs Dendrimerlerine 5–ASA Yerleştirilmesi ve Kontrollü Salımı	35
3.3.	Iraksak (Divergent) Yöntem ile MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM Dendrimerlerin Sentezi ve 5–ASA Kontrollü Salımı.....	37
3.3.1.	MKS–Ts Sentezi.....	37
3.3.2.	MKS–NH <sub>2</sub> Sentezi.....	38
3.3.3.	MKS–PAMAM Dendrimer Sentezi.....	38
3.3.4.	PVA–Ts Sentezi.....	39
3.3.5.	PVA–N <sub>3</sub> Sentezi.....	40
3.3.6.	PVA–NH <sub>2</sub> Sentezi.....	41
3.3.7.	PVA–PAMAM Dendrimer Sentezi.....	41
3.3.8.	MKS–PAMAM Dendrimerlerine 5–ASA Yerleştirilmesi ve Kontrollü Salımı.....	42
3.3.9.	PVA–PAMAM Dendrimerlerine 5–ASA Yerleştirilmesi ve Kontrollü Salımı.....	44
<b>4.</b>	<b>ARAŞTIRMA BULGULARI.....</b>	<b>46</b>
4.1.	MKS–PEs ve PVA–PEs Dendrimerlerin Karakterizasyonları.....	46
4.1.1.	MKS–PEs ve PVA–PEs Dendrimerlerin FT–IR Karakterizasyonları.....	46
4.1.2.	MKS–PEs ve PVA–PEs Dendrimerlerin <sup>1</sup> H NMR Karakterizasyonları.....	52
4.1.3.	MKS–proprjil bromür ve PVA–proparjil bromür Modifikasyonlarının Termal Karakterizasyonları.....	62
4.1.4.	MKS–proprjil bromür ve PVA–proparjil bromür Modifikasyonlarının SEM Görüntüleri.....	67
4.1.5.	MKS–proprjil bromür ve PVA–proparjil bromür Modifikasyonlarının XRD Spektrumları.....	69
4.2.	MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM Dendrimerlerin Karakterizasyonları... 71	
4.2.1.	MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM Dendrimerlerin FT–IR Karakterizasyonları.....	71

4.2.2.	MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM Dendrimerlerin <sup>1</sup> H NMR Karakterizasyonları.....	77
4.2.3.	MKS–NH <sub>2</sub> ve PVA–NH <sub>2</sub> Termal Karakterizasyonları .....	87
4.2.4.	MKS–NH <sub>2</sub> ve PVA–NH <sub>2</sub> Modifikasyonlarının SEM Görüntüleri.....	91
4.2.5.	MKS–NH <sub>2</sub> ve PVA–NH <sub>2</sub> Modifikasyonlarının XRD Spektrumları .....	93
4.3.	MKS–PEs, PVA–PEs, MKS-PAMAM ve PVA-PAMAM Dendrimerlerin 5–ASA Salımının İncelenmesi .....	95
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>105</b>
<b>6.</b>	<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>107</b>
	<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>116</b>



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Dendrimerlerin şematik gösterimi .....	3
Şekil 2.2. Dendrimer ve sentez yöntemlerinin şematik gösterimi[4].....	4
Şekil 2.3. Geleneksel ve revize edilmiş yaklaşımların genel gösterimi[7]. .....	5
Şekil 2.4. Dendrimerlerin uygulama alanlarının genel gösterimi .....	7
Şekil 2.5. Dendrimerlerin ilaç etken maddesinin yerleşimleri a) yüzeye bağlanması, b) kaviteye yerleştirilmesi[15] .....	8
Şekil 2.6. Selüloz yapısının genel gösterimi .....	9
Şekil 2.7. Doğal selüloz yüzeyinin modifikasyonunun genel gösterimi[19] .....	10
Şekil 2.8. Selüloz yüzey adsorpsiyonu genel gösterimi[24] .....	11
Şekil 2.9. Selülozun kimyasal modifikasyon ile fonksiyonelleştirme .....	12
Şekil 2.10. Selülozun türevlerinin ürünlerinin genel gösterimi .....	13
Şekil 2.11. Selüloz türevlerinin yapıları ve kullanım alanları.....	14
Şekil 2.12. Selülozun biyomedikal alandaki kullanım alanlarının şematik gösterimi	15
Şekil 2.13. PVA sentezinin genel gösterimi.....	16
Şekil 2.14. PVA modifikasyonlarının şematik gösterimi.....	17
Şekil 2.15. PVA kullanım alanlarının şematik gösterimi.....	18
Şekil 2.16. PVA'nın biyomedikal alanda kullanımının şematik gösterimi.....	19
Şekil 2.17. 5-ASA etken maddesinin sentezinin genel gösterimi .....	20
Şekil 3.1. BBPA sentezi .....	26
Şekil 3.2. BBPA'nın sentezinin kimyasal gösterimi .....	27
Şekil 3.3. Yakınsak Yöntemle N <sub>3</sub> -PEs Dendron Dallarının Sentezi .....	28
Şekil 3.4. MKS'nin proparjil bromür ile modifikasyonunun kimyasal gösterimi .....	29
Şekil 3.5. MKS-PEs'nin G1, G2 ve G3 jenerasyonlarında dendrimerlerinin sentezi	30
Şekil 3.6. Polivinil alkolün proparjil bromür ile modifikasyonu .....	31
Şekil 3.7. PVA-PEs'nin G1, G2 ve G3 jenerasyonlarında dendrimerlerinin sentezi	33
Şekil 3.8. N <sub>3</sub> -PEs-G1 dendronun kaviteye 5-ASA yerleştirilmesi .....	34
Şekil 3.9. MKS-PEs G1, G2, G3 jenerasyonların da ki dendrimerlerinin kaviteye 5-ASA'nın yerleştirilmesi.....	35
Şekil 3.10. PVA-PEs G1, G2, G3 jenerasyonlarında ki dendrimerlerinin kaviteye 5-ASA'nın yerleştirilmesi.....	36
Şekil 3.11. MKS-Ts sentezi.....	37
Şekil 3.12. MKS-NH <sub>2</sub> sentezi.....	38
Şekil 3.13. MKS-PAMAM dendrimerleri sentezi .....	39

Şekil 3.14. Tosil fonksiyonel PVA sentezi .....	40
Şekil 3.15. Azid fonksiyonel PVA sentezi.....	40
Şekil 3.16. Amin fonksiyonel PVA sentezi .....	41
Şekil 3.17. PVA–PAMAM dendrimerleri sentezi .....	42
Şekil 3.18. MKS–PAMAM G1, G2, G3 jenerasyonlarında ki dendrimerlerin kavitasyonuna 5–ASA'nın yerleştirilmesi.....	43
Şekil 3.19. PVA–PEs G1, G2, G3 jenerasyonlarında ki dendrimerlerin kavitasyonuna 5–ASA'nın yerleştirilmesi.....	45
Şekil 4.1. BBPA ve BBPA n dendronların FT–IR spektrumları .....	46
Şekil 4.2. N <sub>3</sub> –PEs dendronların FT–IR spektrumları.....	47
Şekil 4.3. MKS–proparjil bromür ve MKS–PEs dendrimerlerin FT–IR spektrumları.. .....	48
Şekil 4.4. N <sub>3</sub> –PEs dendron ve MKS–PEs dendrimerlerin 5–ASA yerleştirilmesi FT– IR spektrumları.....	49
Şekil 4.5. PVA–proparjil bromür ve PVA–PEs dendrimerlerin FT–IR spektrumları	50
Şekil 4.6. PVA–PEs dendrimerlerin 5–ASA yerleştirilmesi FT–IR spektrumları.....	51
Şekil 4.7. BBPA ve BBPA n yapılarının DMSO–d <sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup> H NMR (300 MHz) spektrumları.....	52
Şekil 4.8. N <sub>3</sub> –PEs dendronların DMSO–d <sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup> H NMR (300 MHz) spektrumları.....	54
Şekil 4.9. MKS–proparjil bromür ve MKS–PEs dendrimerlerin DMSO–d <sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup> H NMR (300 MHz) spektrumları.....	55
Şekil 4.10. N <sub>3</sub> –PEs dendron ve MKS–PEs dendrimerlerin 5–ASA yerleştirilmesi DMSO–d <sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup> H NMR (300 MHz) spektrumları .....	57
Şekil 4.11. PVA–proparjil bromür ve PVA–PEs dendrimerlerin DMSO–d <sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup> H NMR (300 MHz) spektrumları.....	59
Şekil 4.12. PVA–PEs dendrimerlerinin kavitasyonuna 5–ASA yerleştirilmesinin DMSO–d <sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup> H NMR (300 MHz) spektrumları .....	61
Şekil 4.13. MKS–proparjil bromür TGA termogramları .....	63
Şekil 4.14. MKS–proparjil bromür ve MKS–PEs dendronların DSC termogramları	64
Şekil 4.15. PVA–proparjil bromür TGA termogramları .....	65
Şekil 4.16. PVA–proparjil bromür DSC termogramları .....	66
Şekil 4.17. MKS–proparjil bromür sentezinin yüksek ve düşük büyültmeli SEM görüntüsü a) MKS, b) MKS–proparjil bromür.....	67
Şekil 4.18. PVA–proparjil bromür sentezinin yüksek ve düşük büyültmeli SEM görüntüsü a) PVA, b) PVA–proparjil bromür .....	68

Şekil 4.19. MKS–proparjil bromür sentezinin XRD spektrumu.....	69
Şekil 4.20. PVA–proparjil bromür sentezinin XRD spektrumu. ....	70
Şekil 4.21. MKS–Ts, MKS–NH <sub>2</sub> sentezinin FT–IR spektrumları. ....	71
Şekil 4.22. MKS–PAMAM dendrimerleri sentezlerinin FT–IR spektrumu .....	72
Şekil 4.23. MKS–PAMAM dendrimerlerinin kavitasyonuna 5–ASA yerleştirilmesinin FT–IR spektrumları .....	73
Şekil 4.24. PVA–Ts, PVA–N <sub>3</sub> ve PVA–NH <sub>2</sub> sentezinin FT–IR spektrumu.....	74
Şekil 4.25. PVA–PAMAM dendrimer sentezlerinin FT–IR spektrumu .....	75
Şekil 4.26. PVA–PAMAM dendrimerlerin 5–ASA yerleştirilmesi FT–IR spektrumları .....	76
Şekil 4.27. MKS–Ts, MKS–NH <sub>2</sub> sentezinin DMSO–d <sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup> H NMR (300 MHz) spektrumları .....	77
Şekil 4.28. MKS–PAMAM dendrimer sentezlerinin DMSO–d <sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup> H NMR (300 MHz) spektrumları .....	79
Şekil 4.29. MKS–PAMAM dendrimerlerin kavitasyonuna 5–ASA yerleştirilmesinin DMSO–d <sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup> H NMR (300 MHz) spektrumları.....	81
Şekil 4.30. PVA–Ts, PVA–N <sub>3</sub> ve PVA–NH <sub>2</sub> sentezinin DMSO–d <sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup> H NMR (300 MHz) spektrumları .....	83
Şekil 4.31. PVA–PAMAM dendrimerlerin oluşumunun DMSO–d <sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup> H NMR (300 MHz) spektrumları .....	85
Şekil 4.32. PVA–PAMAM dendrimerlerin kavitasyonuna 5–ASA yerleştirilmesinin DMSO–d <sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup> H NMR (300 MHz) spektrumları .....	86
Şekil 4.33. MKS, MKS–Ts ve MKS–NH <sub>2</sub> sentezinin TGA termogramı .....	87
Şekil 4.34. MKS–Ts ve MKS–NH <sub>2</sub> sentezinin DSC termogramı.....	88
Şekil 4.35. PVA–Ts, PVA–N <sub>3</sub> ve PVA–NH <sub>2</sub> sentezinin TGA termogramı .....	89
Şekil 4.36. PVA–Ts, PVA–N <sub>3</sub> ve PVA–NH <sub>2</sub> sentezinin DSC termogramı.....	90
Şekil 4.37. MKS–NH <sub>2</sub> sentezinin düşük ve yüksek büyütme SEM görüntüsü a) MKS, b) MKS–Ts ve c) MKS–NH <sub>2</sub> .....	91
Şekil 4.38. PVA–NH <sub>2</sub> sentezinin SEM görüntüsü a) PVA b) PVA–Ts c) PVA–N <sub>3</sub> d) PVA–NH <sub>2</sub> .....	92
Şekil 4.39. MKS–Ts, MKS–NH <sub>2</sub> sentezinin XRD spektrumu.....	93
Şekil 4.40. PVA–Ts, PVA–N <sub>3</sub> ve PVA–NH <sub>2</sub> sentezinin XRD spektrumu.....	94
Şekil 4.41. 5–ASA yerleştirilmesi için kalibrasyon grafiği .....	95
Şekil 4.42. N <sub>3</sub> –PEs–G1 dendron, MKS–PEs ve PVA–PEs dendrimerlerinin kavitasyonuna 5–ASA yüklenmesi.....	96

Şekil 4.43. MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM dendrimerlerine 5–ASA yüklenmesi .....	98
Şekil 4.44. (a) pH=3.5, (b) pH=7.4 ve (c) pH=8.5 için kalibrasyon grafiği .....	99
Şekil 4.45. N <sub>3</sub> –PEs– G1 dendron salım grafiği.....	100
Şekil 4.46. pH= 3.5 'de MKS–PEs, PVA–PEs, MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM dendrimerleri salım grafikleri.....	101
Şekil 4.47. pH= 7.4'de MKS–PEs, PVA–PEs, MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM dendrimerleri salım grafikleri.....	102
Şekil 4.48. pH= 8.5 'de MKS–PEs, PVA–PEs, MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM dendrimerleri salım grafikleri.....	103



## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Deneysel çalışmada kullanılan başlıca kimyasal maddeler ve özellikleri .....	24
Çizelge 4.1. MKS–PES ve PVA–PEs dendrimerlerinin kavitasyonuna 5–ASA yerleştirilmesinin yüzde tutunma miktarları.....	97
Çizelge 4.2. MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM dendrimerlerinin kavitasyonuna 5–ASA yerleştirilmesinin yüzde tutunma miktarları.....	98



## SİMGELER VE KISALTMALAR

PAMAM	Poliamidoamin
PEs	Poliester
MKS	Mikro Kristalin Selüloz
PVA	Polivinil Alkol
5-ASA	5-aminosalisilik Asit
G	Dendrimerlerde Jenerasyon Sayısı
G <sub>0</sub>	Dendrimer Sıfırıncı Jenerasyon
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-piperidinil -1-Oksil
PVAc	Polivinil Asetat
MKS-PAMAM	Mikro Kristalin Selüloz- Poliamidoamin
MKS-PEs	Mikro Kristalin Selüloz-Poliester
PVA-PAMAM	Polivinil Alkol Poliamidoamin
PVA-PEs	Polivinil Alkol-Poliester
Bis-MPA	2,2-bis(hidroksimetil) propiyonik asit
BDA	Benzaldehit Dimetilasetal
PTSA	p-Toluen Sülfonoik Asit
DCC	N,N-disikloheksil Karbodiimid
DCM	Diklormetan
BBPA	Benziliden-2,2-(bisoksimetil) propiyonik asit
BBPAn	Benziliden-2,2-(bisoksimetil) propiyonik anhidrit
DMAP	4-(dimetilamino) piridin
N <sub>3</sub> -PEs-G1	Azid Uçlu Birinci Jenerasyon -OH Fonksiyonel Poliester
N <sub>3</sub> -PEs-G2	Azid Uçlu İkinci Jenerasyon -OH Fonksiyonel Poliester
N <sub>3</sub> -PEs-G3	Azid Uçlu Üçüncü Jenerasyon -OH Fonksiyonel Poliester

N <sub>3</sub> -PEs-G1(5-ASA)	Azid Uçlu Birinci Jenerasyon -OH Fonksiyonel Poliester Kaviteye 5-ASA yerleştirilmesi
PBS	Fosfat Tamponu
THF	Tetrahidrofur
NaH	Sodyum Hidrür
DMSO	Dimetil Sülfoksit
MKS-PEs-G1	Birinci jenerasyon MKS poliester dendrimeri
MKS-PEs-G2	İkinci jenerasyon MKS poliester dendrimeri
MKS-PEs-G3	Üçüncü jenerasyon MKS poliester dendrimeri
MKS-PEs-G1(5-ASA)	1. jenerasyon MKS poliester dendrimerinin Kaviteye 5-ASA yerleştirilmesi
MKS-PEs-G2 (5-ASA)	2. jenerasyon MKS poliester dendrimerinin Kaviteye 5-ASA yerleştirilmesi
MKS-PEs-G3(5-ASA)	3. jenerasyon MKS poliester dendrimerinin Kaviteye 5-ASA yerleştirilmesi
DMF	N,N-Dimetil Formamid
KOH	Potasyumhidroksit
PVA-PEs-G1	Birinci jenerasyon PVA poliester dendrimeri
PVA-PEs-G2	İkinci jenerasyon PVA poliester dendrimeri
PVA-PEs-G3	Üçüncü jenerasyon PVA poliester dendrimeri
PVA-PEs-G1(5-ASA)	1. jenerasyon PVA poliester dendrimerinin Kaviteye 5-ASA yerleştirilmesi
PVA-PEs-G2(5-ASA)	2. jenerasyon PVA poliester dendrimerinin Kaviteye 5-ASA yerleştirilmesi
PVA-PEs-G3(5-ASA)	3. jenerasyon PVA poliester dendrimerinin Kaviteye 5-ASA yerleştirilmesi
DMA	Dimetilasetamid
LiCl	Lityum Klorür
TEA	Trietil Amin
TsCl	Tosil Klorür

EDA	Etilen Diamin
MA	Metil Akrilat
MKS–NH <sub>2</sub>	6–deoksi–6–(2–aminoetil)aminoMKS
MKS–PAMAM–G0.5	0.5 Jenerasyon MKS poliamidoamin Dendrimeri
MKS–PAMAM–G1	1. Jenerasyon MKS poliamidoamin Dendrimeri
MKS–PAMAM–G1.5	1.5 Jenerasyon MKS poliamidoamin Dendrimeri
MKS–PAMAM–G2	2. Jenerasyon MKS poliamidoamin Dendrimeri
MKS–PAMAM–G2.5	2.5 Jenerasyon MKS poliamidoamin Dendrimeri
MKS–PAMAM–G3	3. Jenerasyon MKS poliamidoamin Dendrimeri
MKS–PAMAM–G1(5–ASA)	1. Jenerasyon MKS poliamidoamin Dendrimeri Kavitasyonuna 5-ASA yerleştirilmesi
MKS–PAMAM–G2(5–ASA)	2. Jenerasyon MKS poliamidoamin DendrimeriKavitasyonuna 5-ASA yerleştirilmesi
MKS–PAMAM–G3(5–ASA)	3. Jenerasyon MKS poliamidoamin DendrimeriKavitasyonuna 5-ASA yerleştirilmesi
NaN <sub>3</sub>	Sodyum Azid
PVA–PAMAM–G0.5	0.5 Jenerasyon PVA poliamidoamin Dendrimeri
PVA–PAMAM–G1	1. Jenerasyon PVA poliamidoamin Dendrimeri
PVA–PAMAM–G1.5	1.5 Jenerasyon PVA poliamidoamin Dendrimeri
PVA–PAMAM–G2	2. Jenerasyon PVA poliamidoamin Dendrimeri
PVA–PAMAM–G2.5	2.5 Jenerasyon PVA poliamidoamin Dendrimeri
PVA–PAMAM–G3	3. Jenerasyon PVA poliamidoamin Dendrimeri
PVA–PAMAM–G1(5–ASA)	1. Jenerasyon PVA poliamidoamin DendrimeriKavitasyonuna 5-ASA yerleştirilmesi
PVA–PAMAM–G2(5–ASA)	2. Jenerasyon PVA poliamidoamin DendrimeriKavitasyonuna 5-ASA yerleştirilmesi
PVA–PAMAM–G3(5–ASA)	3. Jenerasyon PVA poliamidoamin DendrimeriKavitasyonuna 5–ASA yerleştirilmesi
TGA	Termalgravimetrik Analiz

DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetri
SEM	Taramalı Elektron Mikroskopu
XRD	X-Işını Kırınımı
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektrofotometresi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans



## 1. GİRİŞ

Kontrollü ilaç salım sistemleri, son yıllarda en ilgi çekici bilim alanlarından biridir. Bu salım sistemleri, geliştirilmiş etkinlik, azaltılmış toksisite ve hasta konforu dâhil olmak üzere geleneksel dozaj uygulamalarına kıyasla birçok avantajlar sunmaktadır. Bu avantajlardan en önemlisi uzun süreli ilaç tedavisinde kullanım konforu sağlamaktır. Bir başka deyişle belirli sürelerde alınması gereken ilaç miktarı ve tekrarını uygun değer düzeyine indirerek hasta kullanımını kolaylaştırmaktadır. Kontrollü ilaç salım sistemleri fiziksel veya kimyasal bir dış uyarıcıya karşı tepki verebilen uyarı cevap sistemleri olarak çalışılmaktadır. Bu gibi sistemlerde genellikle ilaç taşıyıcısı olarak biyouyumlu polimer ve dendrimerler kullanılmaktadır. Dendrimerler, ağaç benzeri kollar veya dallardan oluşan, homojen ve monodispers bir yapıya sahip nano boyutlu, radyal olarak simetrik moleküllerdir. Dendrimerler kendilerine özgü yapılarından dolayı pH'a ve ortam koşullarına karşı duyarlı olduklarından kontrollü ilaç salım sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu tez kapsamında sentezlenen dendrimerlerin 5-ASA etken maddesi içeren ve ülseratif kolit tedavisinde kullanılan ilaçların intestinal sistemde kontrollü salımı hedeflemiştir. Günde 6 defa ve toplamda günlük dozu 3-4 gram olan 5-ASA etken maddesine sahip ilaçlar, aktif ülseratif kolit tedavisinde ömür boyu alınması gereken ilaçlar arasındadır.

Söz konusu çalışmada iki farklı sentezleme yöntemi kullanılmıştır. Iraksak (divergent) yöntem ve yakınsak (convergent) yöntem ile  $-NH_2$  fonksiyonel uç gruplara sahip poliamidoamin (PAMAM) dendrimerler ve  $-OH$  fonksiyonel uç gruplara sahip poliester (PEs) dendrimerler olup mikro kristalin selüloz (MKS) ve polivinil alkol (PVA) zincirlerine bağlanarak farklı jenerasyonlarda dendrimerler oluşturulmuştur. Çalışma kapsamında sentezlenen dendrimer yapıları önemli bir gastrointestinal sistem ilacı olan 5-ASA'nın kontrollü salımı için kullanılmıştır. Bu uygulamada 5-ASA molekülleri farklı yöntemlerle sentezlenen ve farklı jenerasyonlarda ki dendrimerlerin yapılarına dâhil edilmiştir. 5-ASA molekülleri dendrimerin boşluklarına fiziksel olarak tutuklanmıştır. Fiziksel olarak tutuklanmış olan 5-ASA'nın farklı pH'larda fizyolojik koşullarda salım özellikleri incelenmiştir.

Sonuç olarak bu tez kapsamında yapılan çalışmalarda 5-ASA, selülozik ve PVA ana omurgasına bağlanmış PAMAM ve PEs dendrimerlerden farklı pH'larda salımı ve süresi artırılmış ilacın günlük doz alım periyodunun daha az olduğu *in vitro* çalışmalarda gözlemlenmiştir. Deneysel çalışmalar süresince *in vitro* fizyolojik koşullar için; pH=3,5 için asetat tamponu, pH=7,4 için PBS (Fosfat tamponu tuzu) tamponu ve pH=8,5 için TRİS-HCl tamponu biyolojik uygulamalarda canlı organizmadaki pH koşullarını sağladıklarından dolayı kullanılmıştır.

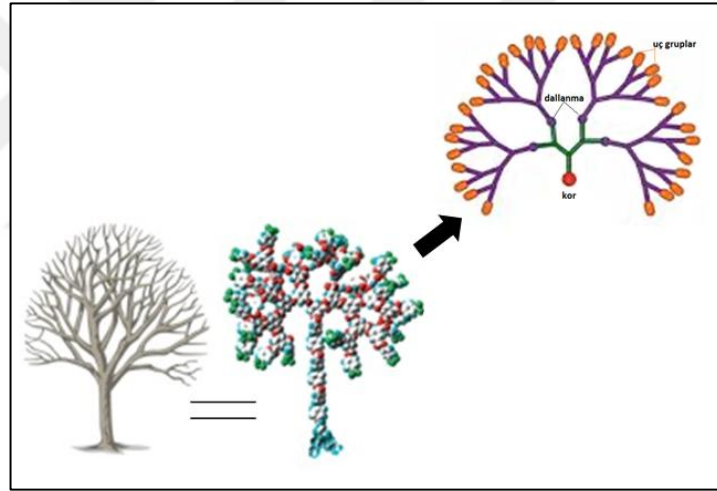


## 2. KURAMSAL TEMELLER

### 2.1. Dendrimerler, Dendrimer Sentezi ve Kullanım Alanları

#### 2.1.1. Dendrimerler

Dendrimerler, küçük moleküllerden başlayarak tekrarlanan reaksiyonlarla oluşturulan, üç boyutlu, oldukça düzenli yapılı makromoleküller bileşiklerdir. Dendrimerleri polimerlerden ayıran en karakteristik özelliği belirli bir molekül kütlesine sahip olmalarıdır. Dendrimerlerin iç içe geçmiş yapıları, tepken olabilen çok sayıda uç grupları ve dallar arasında bulunan kaviteasyonlar (boşluklar) farklı molekülleri tutabilme yetenekleri onlara birçok alanda kullanım imkânı sağlamaktadır[1,2]. Şekil 2.1’de dendrimerlerin şematik gösterimi verilmektedir. Dendrimerlerin ağaç şekline benzer yapısı ve farklı grupların bağlanma şekilleri ayrıntılı olarak görülmektedir.



**Şekil 2.1.** Dendrimerlerin şematik gösterimi

Dendrimerlerde jenerasyon sayısı (G) söz konusu dendrimerin gerçekleştirilen tekrarlama döngü sayısını ifade etmektedir. Dendrimerlerde jenerasyon sayısı çekirdekten başlayarak uç gruplara doğru dallanma noktalarının sayılarak hesaplanması ile kolayca tespit edilebilir. Dallanma noktası dendrimer büyümesi ile orantılı olarak bir artış göstermektedir. Örneğin çekirdekte bulunan bağlanma noktası olmayan bir dendrimer sıfırıncı jenerasyon (G0) olarak adlandırılmaktadır[3].

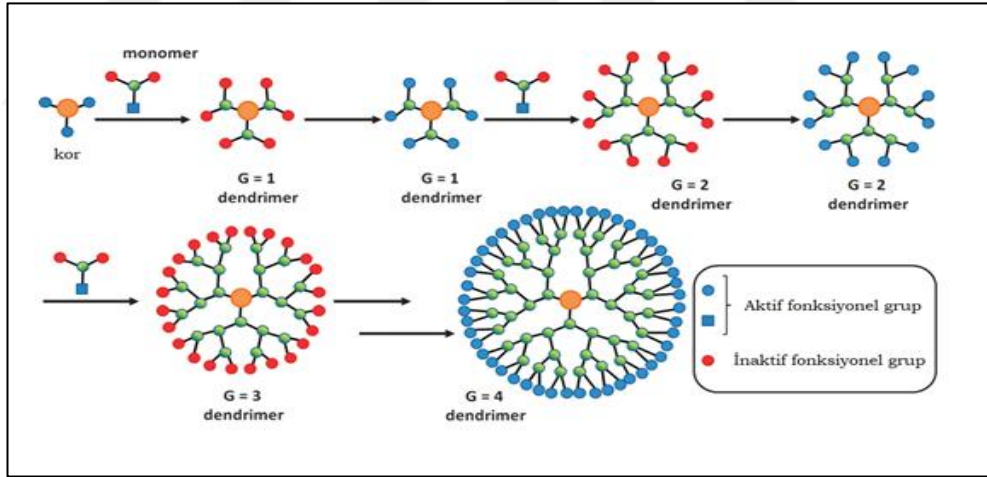
Dendrimerlerde üç temel yapısal kısım bulunmaktadır.

- Merkez yapı: En az iki fonksiyonel grup içeren bir molekül olabilir.
- Dal: Dairesel bir şekilde çekirdeğe bağlı kolları kapsayan bölgedir.
- Uç grup: Fonksiyonel gruplar veya modifikasyon gruplarını içeren bölgedir

### 2.1.2. Dendrimerlerin Sentezi

Dendrimerler sentez yöntemlerine göre iki farklı şekilde aynı birimlerin tekrarlanması ile sentezlenebilmektedir. Şekil 2.2’de dendrimerlerin genel sentezi gösterilmektedir.

- İraksak (Divergent) sentez
- Yakınsak (Convergent) sentez



Şekil 2.2. Dendrimer ve sentez yöntemlerinin şematik gösterimi[4]

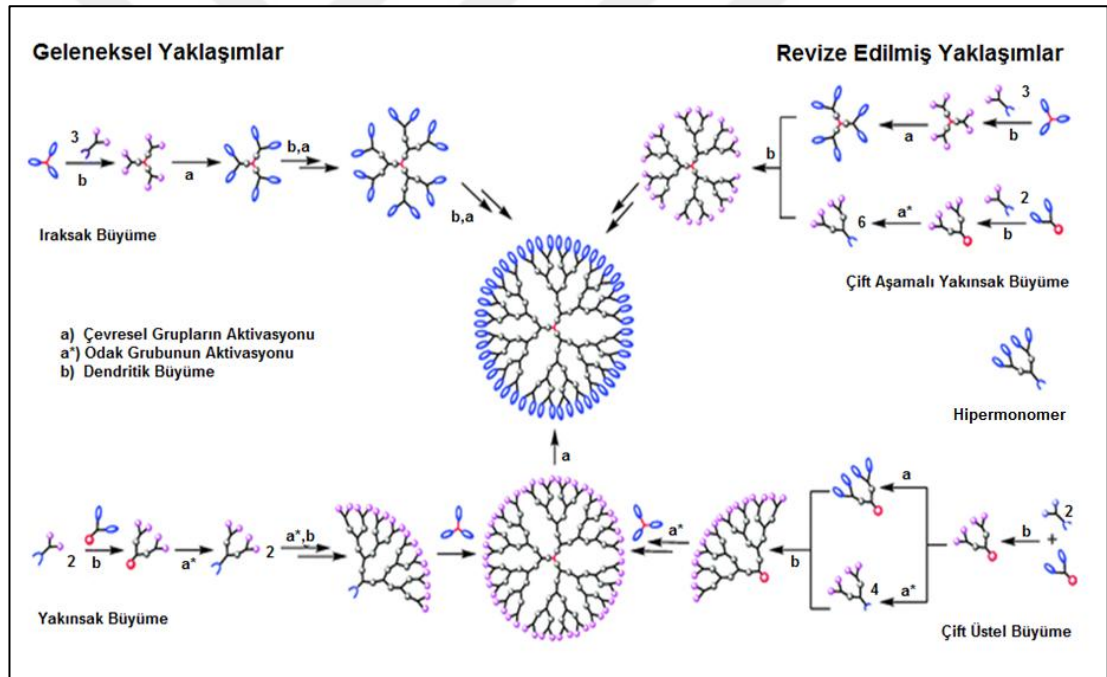
#### 2.1.2.1. İraksak (Divergent) Sentez Yöntemi

Dendrimerlerde iraksak (divergent) merkezden başlayarak dışa doğru teker teker monomerlerin eklenmesiyle büyür. Bu yöntemde sentez esnasında yüksek jenerasyonda dendrimerlerin üretilmesine olanak sağlanırken her bir jenerasyon sentezi iki aşamalı gerçekleştirildiğinden istenmeyen yan ürünlerin oluşmasını

mümkün kılmaktadır. Bu nedenle malzemenin saflaştırılmasını zorlaştırması bu yöntem için bir dezavantajdır[5].

### 2.1.2.2. Yakınsak (Convergent) Sentezi

Dendrimerlerin genel sentez yöntemlerinden bir diğeri, 1989-1990 yıllarında Hawker ve Frechet'in yakınsak sentezleme yöntemidir. İraksak sentezleme yönteminin aksine bu sentezleme yöntemi uç grupların sentezlenmesi ile başlar ve içe doğru devam eder. Uç gruplara teker teker ekleme olduğu için diğeri (yakınsak) yönteme göre daha az sayıda yan ürün oluşan sentez yöntemidir. Bu yöntemin yapısal kontrol ve saflaştırma kolaylığı sağlaması dendrimer sentezlenmesinde büyük oranda avantaj sağlamaktadır[6].



Şekil 2.3. Geleneksel ve revize edilmiş yaklaşımların genel gösterimi[7].

Dendrimerlerin, ıraksak ve yakınsak büyüme yaklaşımını gerçekleştirmek için iki ana sentetik yöntem bulunmaktadır. Ancak zamanla bu yöntemler ihtiyaca göre revize edilmiştir. Geleneksel ve revize edilmiş modellerin genel olarak birlikte gösterimi Şekil 2.3'de verilmiştir.

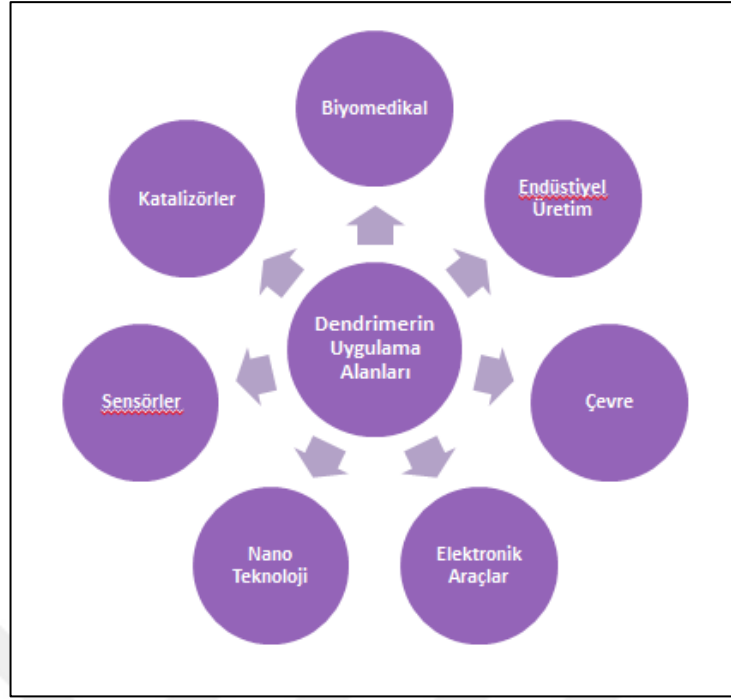
Revize edilmiş modellerden çift aşamalı yakınsak büyüme yöntemi küçük jenerasyonlu dendronların paralel sentez ile birbirine bağlanmasıdır. Böylece yüksek jenerasyonlu dendrimerleri elde etmeyi sağlamaktadır.

Ayrıca revize edilmiş yaklaşımlarda hipermonomer yani fazla sayıda fonksiyonel gruba sahip olan monomerlerin kullanımını sayesinde çok sayıda fonksiyonel gruba sahip bir dendrimer daha az adımda elde edilebilmektedir[8].

Bir diğer yöntem olan çift üstel büyüme yöntemi, tamamen deaktive edilmiş küçük jenerasyon dendronların hazırlanmasıyla oluşur. Hazırlanan dendronlar odak noktalarından veya uç gruplarından aktive edilerek daha yüksek jenerasyonlu dendrimerler elde etmek için bir araya gelirler. Bu adımlar tekrarlanarak odak noktaları aktive edilir ve çok işlevli çekirdeğe bağlanırlar[9].

### **2.1.3. Dendrimerlerin Kullanım Alanları**

Dendrimerler; eşsiz mimari şekli, monodispersitesi, viskozitesi ve çözünürlük gibi yapısal ve fonksiyonel özelliklerinden dolayı farklı kullanım alanlarına sahiptir. Biyomedikal uygulamalarında ilaç taşıyıcı sistemlerde, sensör teknolojileri ve tanı biliminde, kataliz ve membran teknolojisinde, optoelektronikte, biyomimetikte, çevre, nano teknoloji de yani genel olarak biyoloji tıp ve mühendislik gibibirçok alanda uygulamaları mevcuttur. Şekil 2.4'de dendrimerlerin uygulama alanları şematik olarak verilmiştir[10].



Şekil 2.4. Dendrimerlerin uygulama alanlarının genel gösterimi

#### 2.1.4. Dendrimerlerde Kontrollü İlaç Salım Sistemi

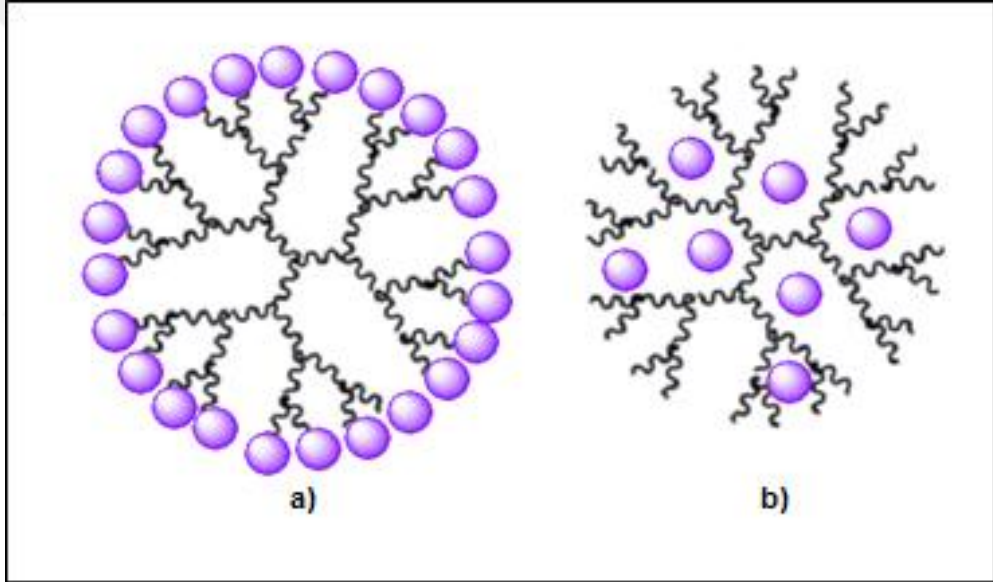
Organ ve doku gibi etkilenmiş bölgeye odaklanarak görevini yerine getirmek amacıyla tasarlanan sistemlere ilaç taşıyıcı sistemler denilmektedir[11]. Günümüzde hastalık çeşitliliğinin artması, bazı ilaçların belirli doz ve kullanım ömrünün uzun süreli olması dışında bazı ilaçların zayıf çözünürlüğü nedeniyle ilacın sorunlu bölgeye ulaşmadan birikmesi, yüksek toksisitesi gibi birçok sorunlardan dolayı ilaç taşıyıcı sistemleri araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Bu nedenle hasta olan bölge için (doku, organ vs.) hedef odaklı ilaç sistemleri geliştirilmeye çalışılarak hem kaynağında sorun çözümlenmeye çalışılmakta hem de ilaç kullanım konforuyla hasta yaşam kalitesi arttırılmaya çalışılmaktadır[12].

İlaç taşıyıcı sistemlerde ilaç etken maddesi fonksiyonel grup olarak yüzeye bağlanması veyakavitasyonda yerleştirilmesi ile işlevsellik kazandırılması nedenleriyle dendrimerleri bu konuda ön plana çıkarmaktadır[13-16]. İlaç etken maddesinin dendrimerlerde yerleşim gösterimi Şekil 2.5’de verilmiştir.

Dendrimerlerin yüksek çözünürlüğe sahip olması yüzeye bağlı uç grupları ile alakalıdır. Uç grupların hidrofilik veya hidrofobik olmasıyla çözünürlük etkinliği

kazandırılmaktadır[17]. Yapısı gereği oluşan boşluklarda molekül hapsedebilmesi diğer ilaç taşıyıcı sistemlerinden dendrimerleri farklı kılmaktadır.

Dendrimerler, ilaçların gerek duyulan dozaj miktarının azaltılabilmesi, tedavide etken madde düzeyinin sürekli korunup, belirli bölgeye hedeflenebilmesi nedeniyle zararlı etkilerin azaltılması için büyük avantaja sahiptirler. Bu alanda özellikle akıllı kanser ilaçlarının tasarımı gerçekleştirilmiştir. Özellikle kanser ilaçlarının uygulama sırasında normal vücut hücrelerine zarar vermesinin engellenmesi için dendimer yapıları içerisinde uygulanması gerçekleştirilmiştir. Bu şekilde gerçekleştirilen ilaç tasarımları aynı zamanda immün sistem yanıtında azaltmakta ve kanser hastasının normal hücrelerini ve bağışıklık sistemini kanser ilaçlarının toksik etkilerinden korumaktadır[18].



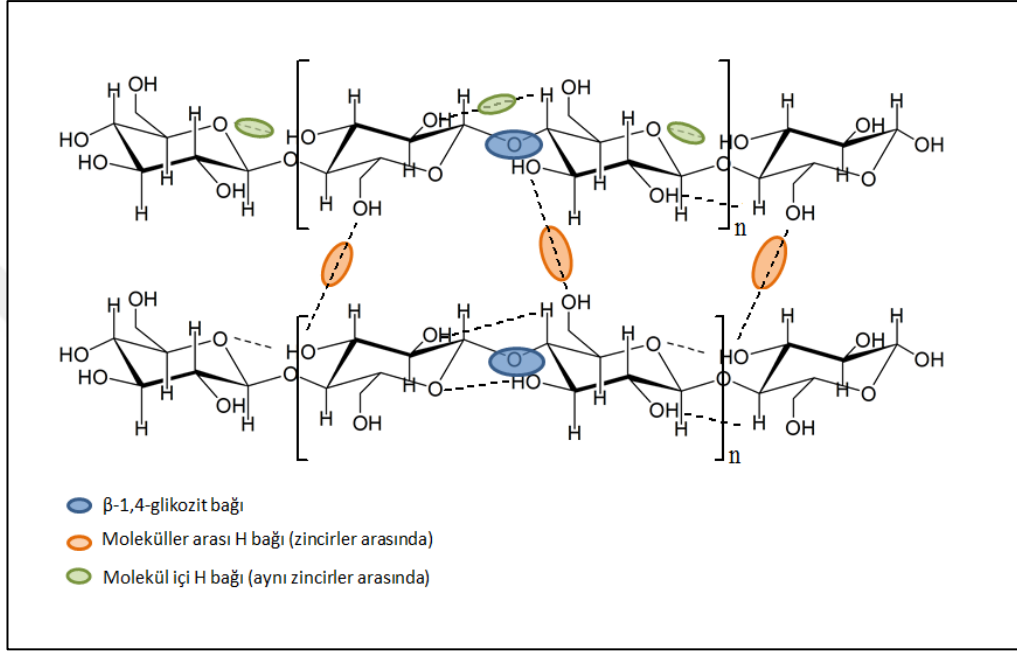
**Şekil 2.5.** Dendrimerlerin ilaç etken maddesinin yerleşimleri a) yüzeye bağlanması, b) kaviteye yerleştirilmesi[15]

## 2.2. Selüloz, Selüloz Modifikasyonları ve Kullanım Alanları

### 2.2.1. Selüloz

Selüloz yeryüzünde en fazla bulunan yenilenebilir, kâğıt, iplik gibi temel kullanım alanları dışında polimerik ürün olması sayesinde birçok kullanım alanına sahiptir. Selülozün genel formülü  $(C_6H_{10}O_5)_n$  olup, n glikoz molekül sayısı

polimerizasyon derecesini göstermektedir. Tekrarlanan monomer sayısı 3000-9000 arasında değişen, moleköl ağırlığı 50000-1500000 arasında olmaktadır. Şekil 2.6'de görölen glikoz birimleri üzerinde farklı üç –OH grubu içermekte ve tekrarlanan glikoz birimi 1-4 glikozitik ( $\beta$ ) bağları ile bağlanmaktadır [19]. Selölöz lineer zincir yapısı –OH grupları arasındaki moleküllerde oluşan hidrojen bağları ve kristal yapıdan kaynaklanmaktadır[20].



**Şekil 2.6.** Selölöz yapısının genel gösterimi

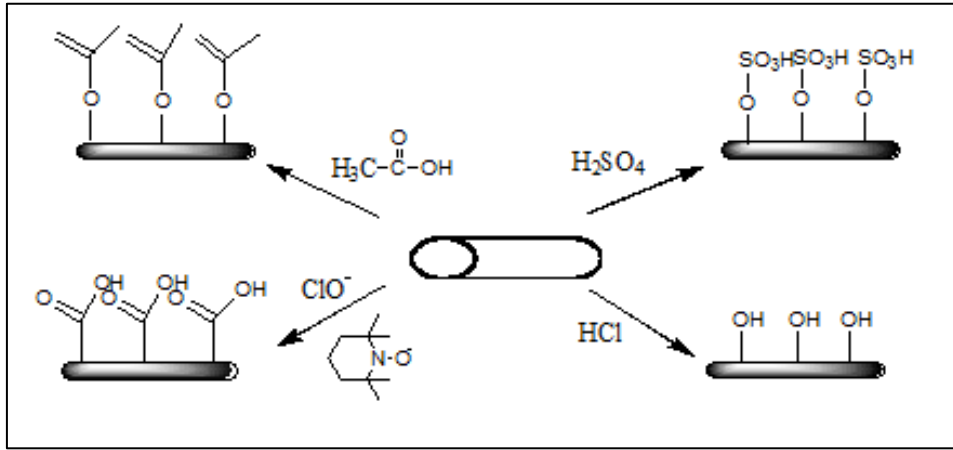
### 2.2.2. Selölözün Modifikasyonları

Selölöz, işlevselliğinin artırılması için yüzeyinin modifikasyonu ile kazandırılan farklı özellikler ile kullanımın alanı artmaktadır. Selölözün yüzeymodifikasyonunu genel olarak üç farklı gruba ayırabiliriz:

- Özütleme ile selölözün doğal yüzeyinin oluőturulması ya da selölöz yüzeyini işleyerek doğal selölöz yüzeyi eldesi,
- Yüzey adsorpsiyonu ile fonksiyonelleştirme,
- Kimyasal modifikasyon ile fonksiyonelleştirme (Moleküllerin kovalent bağlarla bağlanması veya yüzeyin türevlendirilmesi).

Bu modifikasyon yöntemleri genellikle doğal selülozdaki hidroksil (-OH) grupları gibi yüzey işlevselliği ya da modifikasyon için “işleme” olarak nanopartiküllerin sentezinden türetilen işlevselliğe dayanmaktadır[21].

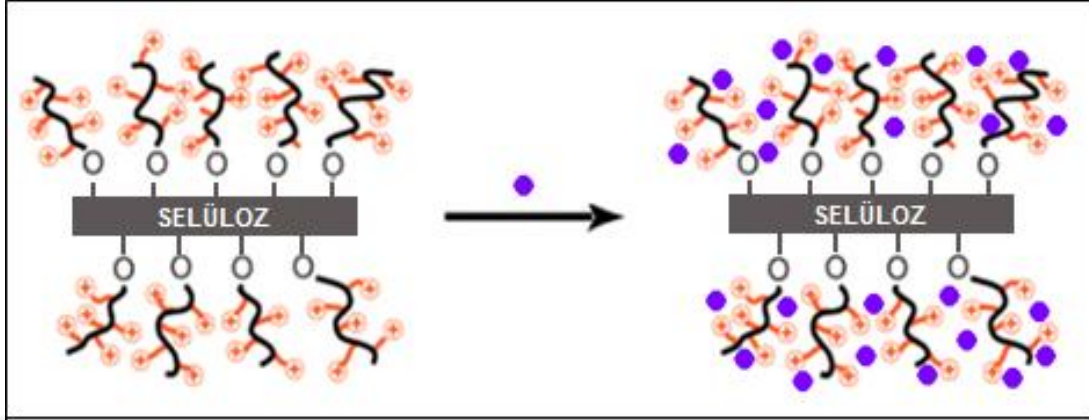
Şekil 2.7’de görüldüğü gibi selülozun yüzey işlevselliği yöntemlerinden ilki için, ekstraksiyona bağlı yüzey işlevselliği sülfürik asit ile bozunma ile sülfat esterleri oluşturur. Hidroklorik asit degradasyonu ile hidroksilli yüzeyler oluşturur. Fosforik asit ve hidrobromik asit yöntemi gibi yöntemler kullanılır. Buharlaşma, yüksek basınçlı homojenizasyon ve yüksek hızda kayma gibi oksidan veya bozunma kapasitesine sahip olmayan tamamen mekanik yöntemler, doğal selüloza benzer hidroksillenmiş yüzeyler üretir. Giderek yaygınlaşan bir başka yöntem, düşük hızda mekanik işleme birleştirilmiş 2,2,6,6-tetrametil-piperidinil-1-oksil (TEMPO) aracılı oksidasyondur. Bu yöntem, selülozda birincil alkol gruplarını seçici olarak okside etmek için hipoklorit gibi bir birincil oksidan ile bir katalizör olarak TEMPO radikalini kullanır. Oksidasyon, malzemenin indirgenmesine yardımcı olur, böylece düşük hızlı mekanik işlem kütleyi fibrilleştirir. İşlem ayrıca, alkol gruplarının oksidasyonu nedeniyle nanofibrile edilmiş selülozun yüzeyini bir karboksilik asit yüzeyi ile bırakır[22,23].



Şekil 2.7. Doğal selüloz yüzeyinin modifikasyonunun genel gösterimi[19]

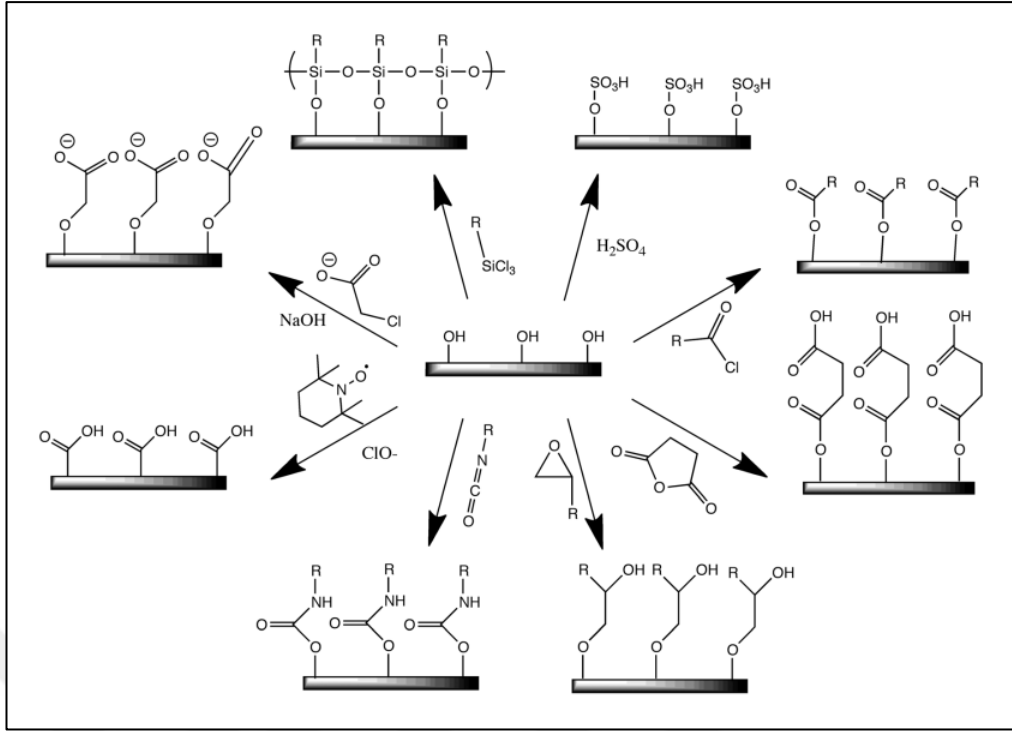
Selülozun yüzey fonksiyonelleştirilmesi, başka bir yöntem olan Şekil 2.8’de görüldüğü gibi yüzey adsorpsiyonunun kullanımını içerir. Genel olarak selülozun

organik ortamlarda ve polimerlerde dağılamadıkları için yüzey aktif maddeler ile kullanılmaktadır. Selüloz yüzeyi yüklenerek dağılmaları sağlanır. Bu sayede yüzey aktif maddelerin adsorpsiyonu sağlanmış olur.



**Şekil 2.8.** Selüloz yüzey adsorpsiyonu genel gösterimi[24]

En son yöntem olarak selülozun kimyasal modifikasyon ile fonksiyonelleştirme yani moleküllerin kovalent bağlarla bağlanması veya yüzeyin türevlendirilmesi (açılma, sülfolama gibi) şeklinde yapılabilmektedir. Yüzeyi fonksiyonelleştirme sonucunda oluşan kimyasal yapıların genel olarak gösterimi Şekil 2.9'da görülmektedir. Selülozun yüzeyde olan hidroksil grupları, izosiyanatlar, epoksitler, asit halojenürler ve asit anhidritlerin doğrudan bağlanması için en uygun yöntemlerdir. Bu reaksiyonlar, amin, amonyum, alkil, ester gibi alternatif yüzeyler oluşturmak için kullanılabilir[25].



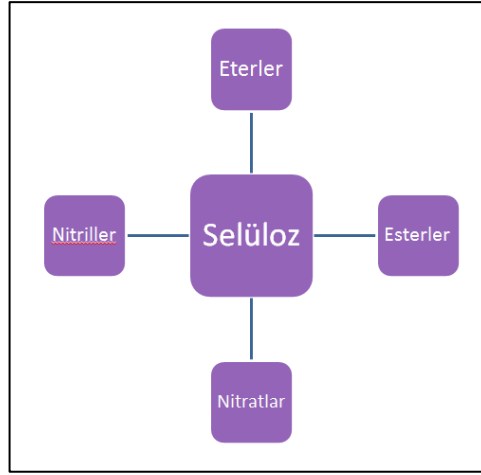
**Şekil 2.9.** Selülozun kimyasal modifikasyon ile fonksiyonelleştirme

### 2.2.3. Selülozun Türevleri ve Kullanım Alanları

Selüloz yüzeyde bulunan hidroksil grupları sayesinde kâğıt, karton gibi geniş kullanım alanına sahiptir. Selülozun yüzeyindeki bu hidroksiller hidrojen bağları (H bağları) oluştururlar. Selülozun kimyasal değişimleri sonucunda ise filamentler, lifler gibi selüloz türevlerini oluşturmak için hidroksil grupları ile reaksiyona girmesi sonucu oluşur[26]. Selüloz türevleri oluşurken;

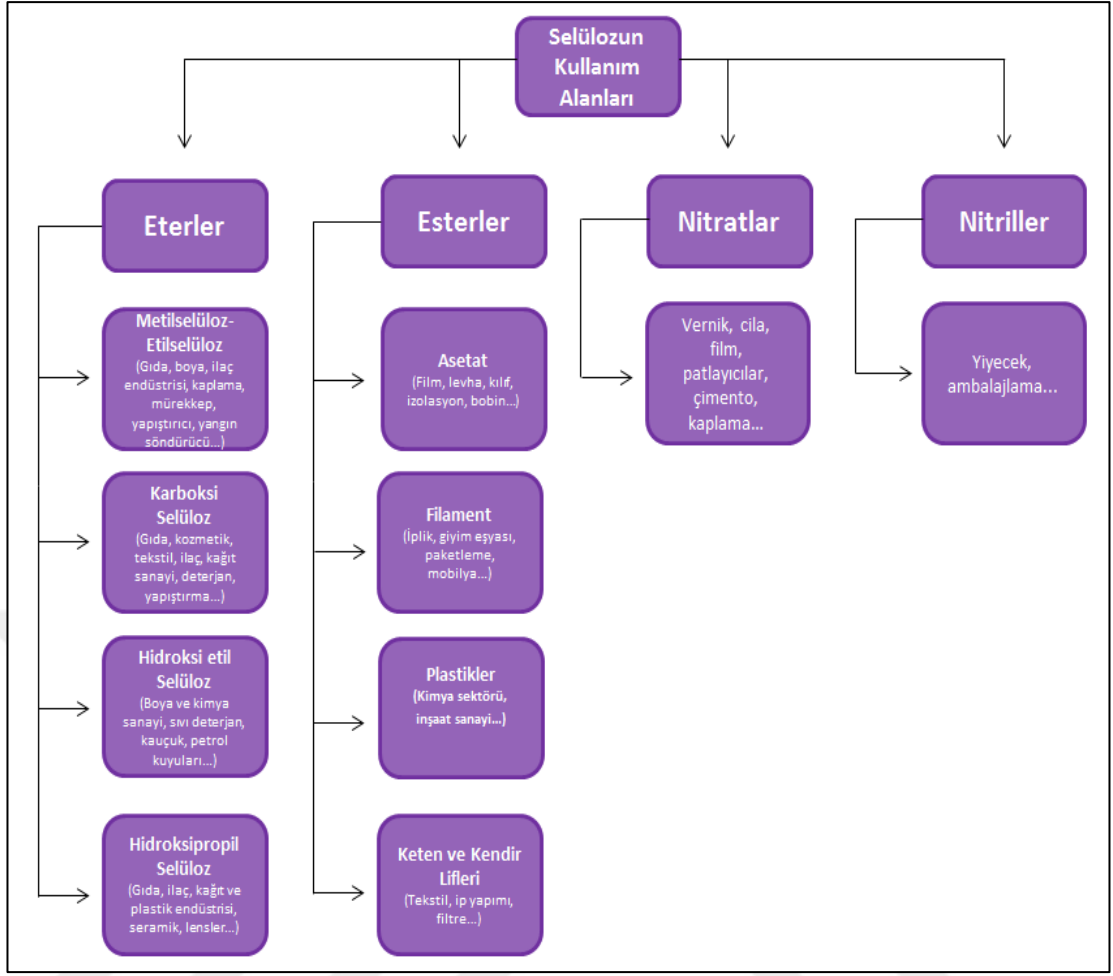
- İnorganik ve organik asitler esterleri,
- Alkoller eterleri,
- Bazlar alkolatları,
- Asitler oksidasyon ürünlerini,
- Halojenürler,
- Aminler

ile reaksiyona girerler. Selüloz türevlerinin ürünleri Şekil 2.10'da gösterildiği gibi genel olarak dörtgrup altında toplanabilmektedir.



**Şekil 2.10.** Selülozun türevlerinin ürünlerinin genel gösterimi

Selüloz çözünmemesinden dolayı yüzey fonksiyonellendirildikten sonra çeşitli ürünlerdeki kullanım alanları oluşturulmuştur. Selüloz molekülü içerisinde süstitüye grupları ortaya çıkarılarak fiziksel özelliklerinde de değişikliklere sebep olmuştur. Bu da endüstriyel açıdan farklı alanlarda kullanımını artırmıştır[27]. En çok selüloz ürünlerinin kullanıldığı alanlar Şekil 2.11 'de gösterilmektedir.



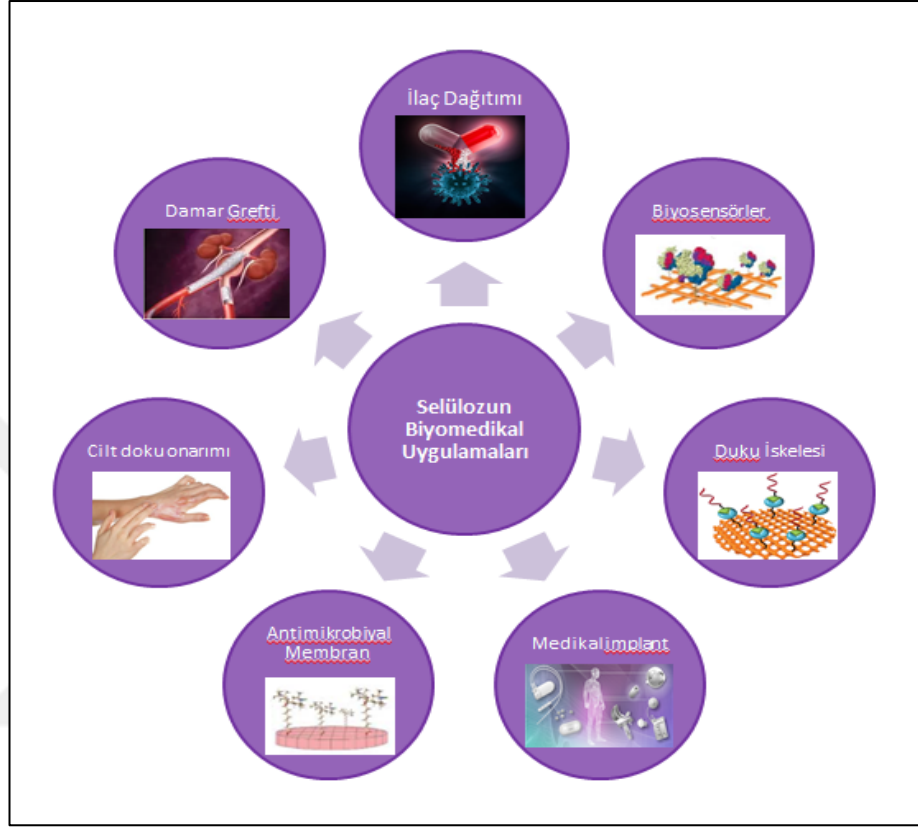
**Şekil 2.11.** Selüloz türevlerinin yapıları ve kullanım alanları

#### 2.2.4. Selülozun Biyomedikal Alanda Kullanımı

Yaşayan canlı sistemi için biyolojik yönden uyumlu, toksik etki göstermeyen, yeterli mekanik dayanıma sahip, kimyasal açıdan inert (kimyasal reaksiyonlara karşı aktif olmayan) ve sabit olan, kullanıldığı alana göre belli bir ağırlığa ve yoğunluğa sahip, işlenebilir, malzemelere biyomalzeme adı verilmektedir. Bu tür biyomalzemelerin polimerlerden sentezlenmesi ile canlı vücudunun özelliklerine en yakın doğal ve sentetik biyoyumlu polimerler elde edilir. Doğal polimerlerden olan selüloz ise yapısının tanımlanabilir olması ve işlevsel özelliklerinden dolayı sıklıkla biyomalzeme olarak kullanılmaktadır[28-30].

Biyomalzeme olarak en çok kullanılan selüloz türü ise mikro kristalin selüloz (MKS) olmaktadır. Biyoyumlu, sürdürülebilir kaynak, yüksek yüzey alanı, fonksiyonelleştirilebilmesi, mekanik özellikleri, toksik olmaması, canlı vücut ile

temas ettiğinde kimyasal ve fiziksel reaksiyona uğramaması gibi özellikleri MKS'yi biyomedikal alanda en çok tercih edilen biyomalzeme yapmaktadır[31]. Selüloz genel olarak Şekil 2.12'de görüldüğü gibi, ilaç dağıtım sistemleri, kozmetik, eczacılık ve tıp gibi alanlarda kullanımı mevcuttur[31].



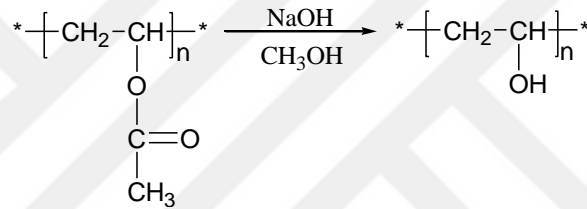
**Şekil 2.12.** Selülozun biyomedikal alandaki kullanım alanlarının şematik gösterimi

Söz konusu özelliklere sahip selüloz, ilaç salım sistemleri arasında eş yüzey grupları, üstün kapsüllenme özellikleri ve kontrol edilebilirlikleri nedeniyle dendrimerlerde kullanım alanları mevcuttur. Selülozik dendrimerlerde ilaç salımı jenerasyonlara bağlı olarak kavitasyonda salımı gerçekleşmektedir[33,34].

## 2.3. PVA, PVA Sentezleri ve Kullanım Alanları

### 2.3.1. PVA

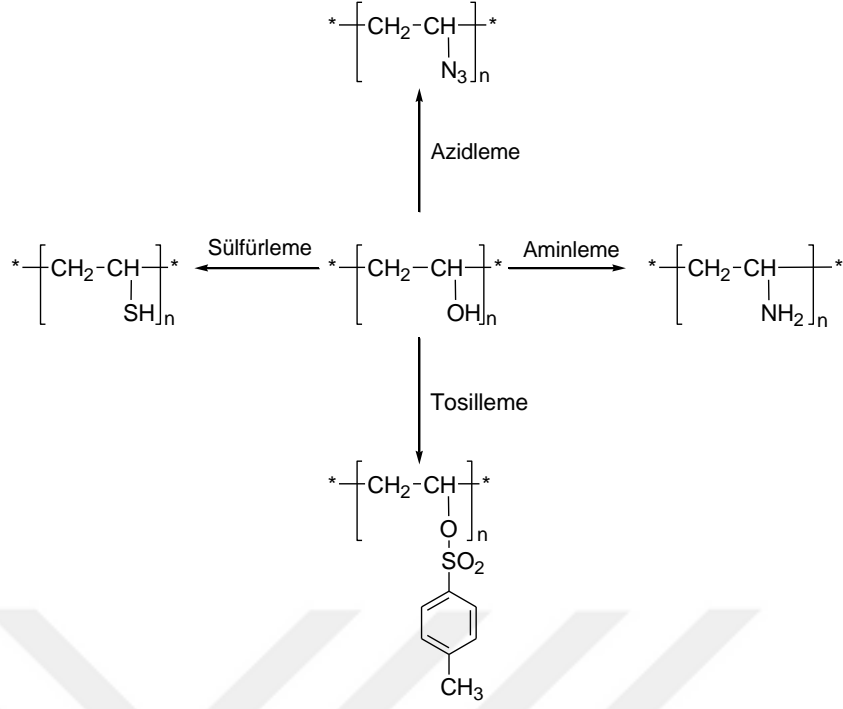
Polivinil alkol (PVA), 20. yüzyılın ilk yarısında kullanılan, biyouyumlu, şeffaf, kokusuz, kolay işlenebilir, yapısında bulunan –OH grupları sayesinde suda çözülebilir, geniş uygulama alanı bulunan, sentetik bir polimerdir. Polivinil asetatın (PVAc) hidrolizi sonucu meydana gelen moleküller arası kuvvetleri artmasıyla polimerik yapı daha fazla kristalize olur. Şekil 2.13’de PVAc’in hidrolizi sonucu PVA oluşumu görülmektedir. Fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı biyolojik organizmalar tarafından kolay parçalanabilen, suda çözünen, canlı dokulara zararsız ve toksik olmayan, yaygın olarak kullanılan türde termoplastik çevre dostu bir polimerdir[35,36].



Şekil 2.13. PVA sentezinin genel gösterimi

### 2.3.2. PVA’nın Modifikasyonları

PVA’nın kimyasal işlevsellik ve reaktivitesini artırmak hidroksil gruplarının modifikasyonu ile gerçekleştirilebilmektedir. Yaygın olarak kullanılan PVA modifikasyonları hidroksil gruplarının esterleştirilmesi, eterleştirilmesi ve asetilazasyonu ile gerçekleştirilmektedir[37,38]. Bu reaksiyonlar da genel olarak PVA reaktivitesinin artmasına yol açan tosil, azid, kükürt ve amin grupları ile gerçekleşmektedir[39,40]. Bu tepkimeler sonucu Şekil 2.14’de görüldüğü gibi ürünler elde edilebilmektedir.



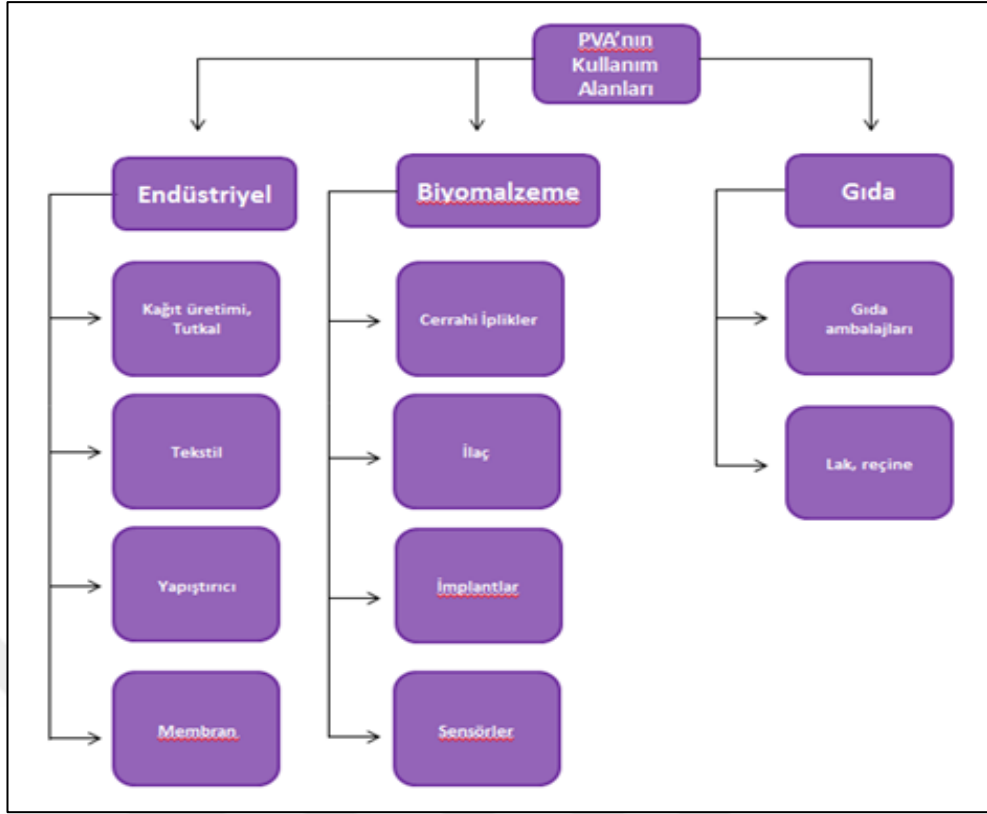
**Şekil 2.14.** PVA modifikasyonlarının şematik gösterimi

### 2.3.3. PVA'nın Kullanım Alanları

PVA, gres, yağ ve çeşitli solventlere karşı yüksek mukavemet, esneklik, oksijen bariyerine karşı da yüksek dayanıklılığa sahiptir. Ayrıca çevrede bulunan mikroorganizmalar tarafından biyobozunabilirlik özelliği de mevcuttur[41,42].

PVA tekstil, yapıştırıcı, kâğıt, seramik bağlayıcı, elyaf, emülsiyon polimerizasyonu ve aynı zamanda kozmetik, eczacılık ve elektronik endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. PVA'nın elektrosensörler, sensörler, kâğıt, tekstil, tutkallar, oksijen dirençli filmler, yapıştırıcılar, buharlaştırma ve tuz arıtım membranları, membran yapımı ve alkole karşı su seçimliliğinin yüksek olması alkol-su azeotropunu kırmak için kullanılmasını sağlamak için de kullanım alanları mevcuttur[43].

PVA'nın genel olarak uygulama alanı Şekil 2.15'de görüldüğü gibi birçok son ürünün üretiminde de kullanılmaktadır. Biyoyumlu, toksik olmayan, film oluşturabilme yapısı nedeniyle biyomalzeme alanında da oldukça yaygın kullanıma sahiptir[44].

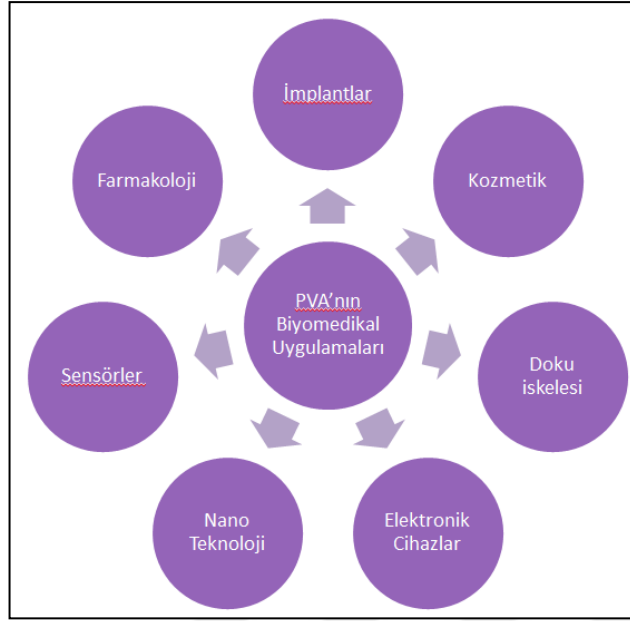


**Şekil 2.15.** PVA kullanım alanlarının şematik gösterimi

#### 2.3.4. PVA'nın Biyomedikal Alandaki Önemi

PVA, toksik, kanserojen ve immünojenik olmayan, hidrofilik, biyolojik olarak parçalanabilir, dokulara zararsız, canlı sistemi için biyouyumlu ve vücut sıvılarında inert özelliğe sahiptir. Bu özelliklerinden dolayı da birçok biyomedikal ve farmasötik alanlarda yaygın olarak kullanılabilir[45,46].

PVA gıda ile temas halinde olabilmesi nedeniyle gıda sektöründe kullanılabilen, endüstriyel, ticari, tıbbi uygulanabilen; laklar, reçineler, cerrahi iplikler de son ürün üretebilen, biyomedikal alanda en çok kullanılan sentetik polimerik malzemeler arasına girmektedir[47-49]. Şekil 2.16'da görüldüğü gibi biyomedikal alanda farklı kullanım alanlarına sahiptir.



**Şekil 2.16.** PVA'nın biyomedikal alanda kullanımının şematik gösterimi

PVA da bulunan tekrarlayan biriminde hidroksil gruplarının hidrojen bağı yaparak suda çözülebilen biyouyumlu termoplastik bir polimerdir. Suda çözünürlüğü nedeniyle, PVA'nın çeşitli uygulamalarda kullanılmak üzere yüksek su içeriği sayesinde hidrojeller oluşturmak için çapraz bağlanması gerekir. PVA'da bulunan fiziksel veya kimyasal çapraz bağlar, su veya biyolojik sıvıların varlığında şişirildikten sonra hidrojenin ihtiyaç duyduğu yapısal stabiliteyi sağlamaktadır[50-52]. Burada bulunan çapraz bağlama derecesi, sıvı alım miktarını ve dolayısıyla polimerin fiziksel, kimyasal ve yayılma özelliklerini ve nihayetinde biyolojik özelliklerini belirler. Su ve biyolojik sıvı ile şişme özelliği, yüksek su içeriği, oksijen geçirgenliği, optik özelliği, düşük protein emilimi özellikleri PVA'nın yüzey alanının yüksek olması nedeniyle bu hidrojellerin uygulama alanlarını artırmaktadır[53].

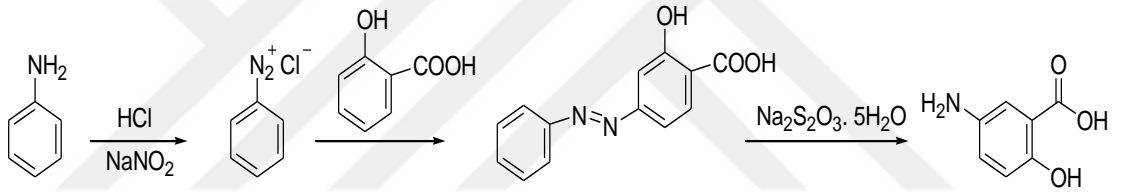
PVA'nın bir başka biyomedikal uygulaması ise PVA jelleridir. Yara iyileşmesinde muko-yapışkan ve non-immünojenik özellikleri bulunmaktadır. Çevre dokuya yapışma olmaması, elastikiyet özelliği ve yüksek mekanik mukavemet özelliği ile yumuşak doku değişimlerinde, yapay kıkırdak gibi birçok doku ve organla uyumu sayesinde doku mühendisliği, ilaç salımı sistemleri ve kozmetik gibi birçok alanda kullanımını artırmış ve bazı biyolojik yapılar için potansiyel malzeme olarak kullanımı ön görülmektedir[54,55].

Bir başka kullanımı alanı olan ilaç salım sistemlerinde ilacın farmakolojik özellikleri göz önünde tutularak dozaj miktarını ayarlamak, belirlenen sürelerde salım yapan hedefe yönelik kontrollü ilaç salım sistemlerinde biyoyararlı uygulanabilmesidir[56].

## 2.4. 5-ASA Etken Maddesi Yapısı, Kullanım Alanları ve Salım Mekanizması

### 2.4.1.5-ASA Etken Maddesi Yapısı

5-ASA, 5-amino-2-hidroksibenzoik asit ve 5-amino salisilik asit olarak bilinen enflamatuvar bağırsak hastalığında kolon mukozasının enflamasyonunu azaltan ve tedavi etmek için kullanılan bir tür amino salisilat türevi ilaç etken maddesidir[47]. Anilinde yola çıkılarak diazolama ile 5-ASA Şekil 2.17’de görüldüğü gibi elde edilebilmektedir[57].



Şekil 2.17. 5-ASA etken maddesinin sentezinin genel gösterimi

### 2.4.2.5-ASA Etken Maddesi Kullanım Alanı

5-ASA ülseratif kolit, crohn hastalığı, proktit gibi enflamatuvar kalın bağırsak hastalıkları ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçların etken maddesidir. 5-aminosalisilik asite azo bağı ile bağlanmış bir aspirin türevi antibiyotiktir. Yapıda bulunan azo bağı bakteriler tarafından parçalanır, 5-ASA açığa çıkarak tedavi amaçlı kullanılır[59-60].

Ülseratif kolit olarak bilinen kalın bağırsağın iltihaplanması ile oluşan hastalığın akut ataklarının tedavisinde ve sonraki atakların önlenmesinde, chron hastalığı olarak bilinen akut bağırsak iltihabının ataklarının tedavisinde kullanılır. Ülseratif kolit tedavisinde kullanılan sülfasalazin molekülünün terapötik etki gösteren en önemli kısmınının 5-ASA olduğu kabul edilmektedir. İltihaplı bağırsakta sülfasalazin,

kolondaki bakteriyel aktivasyon sonucunda eşdeğer molar miktarda 5-ASA ve sülfapiridine dönüştürülür. Aktif ülseratif kolit tedavisinde kullanılan sülfasalazinin olağan günlük dozu 3-4 gramdır. Hastaya verilen bu dozlar, kolonda günlük 1,2-1,6 gram 5-ASA sağlamaktadır. 5-ASA etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bundan dolayı sistemik etkiden ziyade lokal etkinlik göstermektedir[61,62].

#### **2.4.3.5-ASA Etken Maddesinin Etki Mekanizması**

Ülseratif kolit ve crohn hastalığı olan hastalarda, 5-ASA etki mekanizmasının tam olarak bilinmemesine rağmen, *in-vitro* ve *in-vivo* çalışmalar sonucunda ilacın bu hastalıklara fayda sağlayabileceği ifade edilmiştir. İlaç salım sisteminin başarılı olabilmesi sorunlu bölgeye doğrudan etki sağlaması büyük öneme sahiptir. İlaçlar oral yolla alındıktan sonra kolona göre daha çok hidrolitik ortamlar olan mide ve ince bağırsaktan geçerken etkinlikleri azalmaktadır[63,64]. Örneğin mide asidi tarafından yok edilen ama pankreas enzimleri ile metabolize edilen ilaçlar kolonda yeterli etkiyi gösterememektedir. Eğer hedef odaklı ilaç sistemleri oluşturulursa söz konusu bölgedeki biyolojik yararlanımı artırırken aynı zamanda hem kullanılacak dozu hem de hastanın karşılaşılabileceği yan etkileri azaltır[65,66]. Bu bağlamda yapılan birçok farklı alanda çalışmalar mevcuttur.

Bu çalışmalar arasında ana zinciri azo-5-ASA içeren polimerik biyo bozunur ön ilaç sistemleri sentezlenebilmektedir. Bu sistemlerde salım hızının ortam pH ve polimer yapısına bağlı olarak değişimleri gözlemlenmektedir. pH'ya bağlı olarak sürekli salım yapabilecek 5-ASA içeren mini tabletlerden oluşan çok partiküllü ilaç sistemleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Genel olarak, polimer zinciri boyunca monomerik birimler üzerindeki karboksilik asit gruplarının sayısı arttıkça, polimerin hidrofiliği ve hidroliz oranı artmış olur. Sonuç olarak 5-ASA'nın miktarı da buna bağlı olarak değişim göstermektedir[67,68].

Bir diğer çalışmada ise kanser hücrelerinde azo bağlayıcı ile konjuge edilmiş demir oksit nano partiküllerin üzerinde kontrollü ilaç salımı incelenebilmektedir. Burada bulunan Azo bağlayıcılar, biyolojik veya termoliz tarafından aktive edilen mekanizma ile parçalanabilirler. Biyolojik mekanizma balsalazid, sülfasalazin, olsalazin veya ipsalazid gibi 5-aminosalisilik asidin (5-ASA) antiinflamatuvar azo-

bağlı ön ilaçlarını aktive etmek için kullanılabilceği öngörölmektedir [79]. Aynı zamanda 5-ASA modifiye edilmiş gözenekli silika matrisine yüklenerek de kontrollü salımı üzerine çalışmalar mevcuttur. Kolon hastalıklarının tedavisinde, kolon sıvılarının yüksek pH'ında 5-ASA'nın uygulanması gerektiğini dikkate alan önemli bir gelişmedir[80].

Gastrointestinal sistemde tedavi edici miktarlarda 5-ASA'nın salınması için tasarlanmış, etilselüloz kaplı, kontrollü salımlı 5-ASA formülasyonları kullanılmaktadır. 5-ASA'nın gastrointestinal sistem boyunca sürekli salımı ve emilimi nedeniyle, gerçek eliminasyon yarı ömrü oral uygulamadan sonra tespit edilememektedir. Oral 5-ASA günde dört kez 250 mg ile toplam 1 g dozda verilerek tedavi amaçlı kullanılmaktadır. 5-ASA oral yoldan alındığı zaman kolona ulaşmadan emilimin en aza indirilmesi için; fizyolojik olarak pH koşulları salımları hala araştırılmaya devam edilmektedir[81].

## 2.5. Tezin Amacı

Bu tezin amacı selülozik ve polivinil alkol ana omurga yapılarına bağlanmış –NH<sub>2</sub> ve –OH uç fonksiyonel gruplara sahip dendrimerlerin fonksiyonel grubuna ve jenerasyon sayısına bağlı olarak ülseratif kolit tedavisinde ömür boyu kullanılması gereken 5–ASA aktif maddesine sahip ilacın uzun süreli ve dozaj kontrollü salımını sağlayacak yeni bir malzeme geliştirmektir.

5–ASA, ülseratif kolit tedavisinde kullanılan ilaçların etken maddesi olup günlük dozu 3-4 gramdır ve günde 6 defa olmak üzere ömür boyu alınması gerekmektedir. Bu da ilaçların yan etkisi riskini artırmakta, ekonomik kayıplara neden olmakta ve hasta konforunu olumsuz yönde etkilemektedir.

Polivinil alkol(PVA), toksik olmayan, biyolojik olarak parçalanabilen, dokulara zararsız ve canlı sistemine uyumlu suda çözünebilen sentetik polimerdir. Bu özelliklerinden ötürü biyomedikal alanda kullanımı yaygındır.

Mikro kristalin selüloz (MKS) ise, toksik olmayan, canlı sistemi ile uyumlu, işlevsel özelliklere sahip, sürdürülebilir kaynak olarak kullanılan doğal bir polimerdir. Canlı sistemi içerisinde uyumlu olmasından dolayı, kozmetik, eczacılık ve farmokolojide kullanımı yaygındır.

Tez kapsamında –NH<sub>2</sub> ve –OH fonksiyonel uç gruplara sahip PAMAM–NH<sub>2</sub> ve PEs–OH dendrimerler seçilmiştir. Seçilen dendrimerler mikro kristalin selüloz–poli amidoamin (MKS–PAMAM), mikro kristalin selüloz–poliester (MKS–PEs), polivinil alkol–poliamidoamin (PVA–PAMAM) ve polivinil alkol–poliester (PVA–PEs) dendrimerleri sentezlenmiştir. 5–ASA etken maddesi, sentezlenen bu dendrimerlerin kaviteye fiziksel olarak tutuklanmıştır. Fizyolojik koşullar oluşturularak 5–ASA etken maddesinin pH ve zamana bağlı olarak dendrimerin kavitelelerinden salımı incelenmiştir.

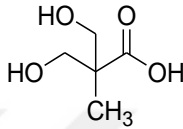
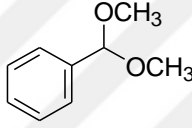
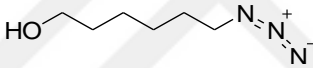
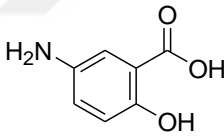
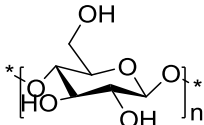
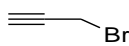
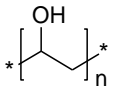
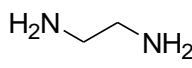
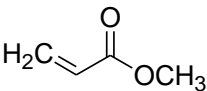
### 3. METARYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Deneysel Çalışmada Kullanılan Araç Gereç ve Kimyasal Maddeler

##### 3.1.1. Deneysel Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Özellikleri

Çizelge 3.1 de deneysel çalışmalarda kullanılan sentez kimyasalları görülmektedir.

**Çizelge 3.1.** Deneysel çalışmada kullanılan başlıca kimyasal maddeler ve özellikleri

Adı	Formülü	Kullanım Amacı
2,2-bis(hidroksimetil) propiyonik asit		Sentez reaktifi
Benzaldehid dimetil asetal		Sentez reaktifi
6-azido-1-hegzanol		Sentez reaktifi
5-amino salisilik asit		Sentez reaktifi
MKS		Sentez reaktifi
Proparjil bromür		Sentez reaktifi
PVA		Sentez reaktifi
Etilen diamin		Sentez reaktifi
Metil akrilat		Sentez reaktifi

### 3.1.2. Deneysel Çalışmada Kullanılan Araç ve Gereçler

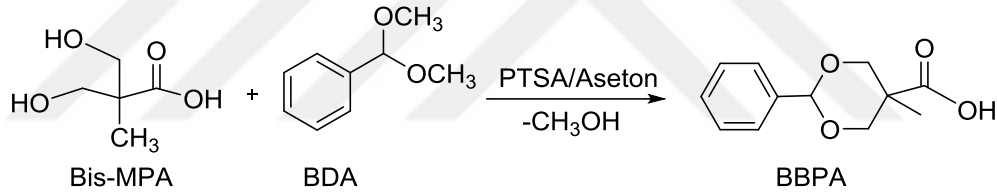
Sentezlenen polimerik dendrimerin yapısal karakterizasyonu için öncelikle Perkin elmer spectrum two model FT-IR spektrometresi, Bruker 300 model NMR, Rigaku miniflex 600 model XRD, Shimadzu 60 marka Diferansiyel Taramalı Kalorimetri, Shimadzu 50 marka Termogravimetrik Analizör, Leo EV40 marka SEM cihazı ve ilaç salımı için Agilent Cary 60 model UV-Vis cihazı kullanıldı. Isısal analizler 10 °C/dk. ısıtma hızında TGA ve DSC ile belirlendi.

Çalışmanın kapsamı dendrimer bağlanmış polimerik malzemelerinin hazırlanması ve biyomedikal alanda kullanımının araştırılmasını içermektedir. Çalışmanın birinci aşamasında, 1. 2. ve 3. jenerasyon poliester dendronlar sentezlendi. Sentezlenen dendronlar, yüzeyi proparjil bromür ile modifiye edilmiş MKS ve PVA zincirlerine bağlandı. MKS ve PVA dendrimerler oluşturulduktan sonra kaviteasyonlarına yerleştirilen 5-ASA etken maddesinin 100 ppm derişimde 0-48 saat arasında pH=3,5 için Asetat Tamponu, pH=7,4 için PBS tampon ve pH=8,5 için TRİS-HCl tamponu kullanılarak salımları incelendi. Çalışmanın ikinci aşamasında ise 1. 2. ve 3. jenerasyon MKS-PAMAM ve PVA-PAMAM dendrimerleri sentezlendikten sonra kaviteasyonlarına yerleştirilen 5-ASA etken maddesinin 100 ppm derişimde 0-48 saat arasında pH=3,5 için Asetat Tamponu, pH=7,4 için PBS tampon ve pH=8,5 için TRİSHCl tamponu kullanılarak salımları incelendi. Iraksak ve Yakınsak yöntemleriyle sentezlenen MKS-PEs, MKS-PAMAM, PVA-PEs ve PVA-PAMAM dendrimerlerin kaviteasyonlarında bulunan 5-ASA etken maddesinin kaviteasyondan salımı jenerasyona, zamana ve pH'ya bağlı olarak dendrimerler arasında karşılaştırıldı.

## 3.2. Yakınsak (Convergent) Yöntem ile MKS-PEs ve PVA-PEs Dendrimerlerin Sentezi ve 5-ASA Kontrollü Salımı

### 3.2.1. BBPA Sentezi

Poliester dendronların sentezleyebilmek için ilk olarak benziliden-2,2-(bisoksimetil)propiyonik asit sentezi gerçekleştirildi. Sentezde 150 mL aseton içerisine 149 mmol (20 g) 2,2-bis(hidroksimetil) propiyonik asit (bis-MPA) ilave edilerek 10 dakika süresince karıştırıldıktan sonra içerisine 222 mmol (34.04 g) benzaldehit dimetil asetal (BDA) damla damla eklendi. Son olarak 7,4 mmol (1.42 g) p-toluen sülfonik asit (PTSA) ilave edilerek 24 saat oda sıcaklığında ve 24 saat da 0 °C'de tepkime karıştırılmaya devam edildikten sonra 48 saat süresince buzdolabında bekletildi. Daha sonra oluşan kristaller süzüldü ve soğuk asetonda yıkanarak 40 °C'de kurutuldu[72]. Kimyasal tepkimesi Şekil 3.1'de görüldüğü gibi benziliden-2,2-(bisoksimetil)propiyonik asit'in (BBPA) sentezi % 65 verimle tamamlandı. Yapının karakterizasyonu için FT-IR ve <sup>1</sup>H NMR analizleri yapıldı.

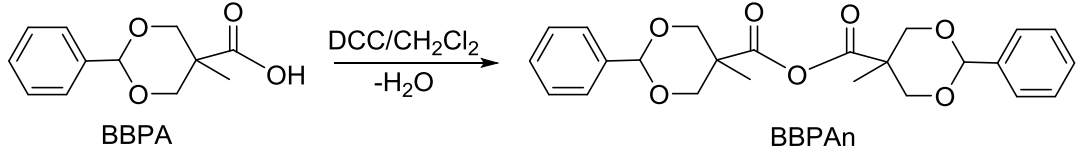


Şekil 3.1. BBPA sentezi

### 3.2.2. BBPAn Sentezi

Benziliden korumalı 2,2-bis (hidroksimetil) propiyonik anhidrit (BBPAn) alifatik poliester dendrimerler hazırlamak için, düşük sıcaklıkta esterleşme, kısa reaksiyon süresi, kolay çalışma ve yüksek verim gibi avantajlar sunmaktadır. BBPAn sentezlemek için; 90 mmol (20.00 g) BBPA bileşiği 150 mL diklormetan (DCM, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) içerisinde 10 dakika süresince karıştırıldı. İçerisine oda sıcaklığında 49,5 mmol (10.21 g) *N,N*-disikloheksil karbodiimid (DCC) ilave edilerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Çökeltilmiş olan DCC yan ürünü üre, porlu süzgeçten süzüldü ve 50 mL DCM ile 3 kez yıkandı. Çözgen uzaklaştırıldıktan sonra 40°C de kurutuldu. Kurutulan ürün 1000 mL hekzan içerisinde 1000 dev/dak hızda karıştırıldı. BBPAn bileşiği beyaz kristaller şeklinde (çökelti olarak) elde edilerek

saflaştırılmış oldu[72]. Kimyasal tepkimesi Şekil 3.2’de görüldüğü gibi BBPAn sentezi %78 verimle tamamlandı. Yapının karakterizasyonu için FT-IR ve <sup>1</sup>H NMR analizleri yapıldı.

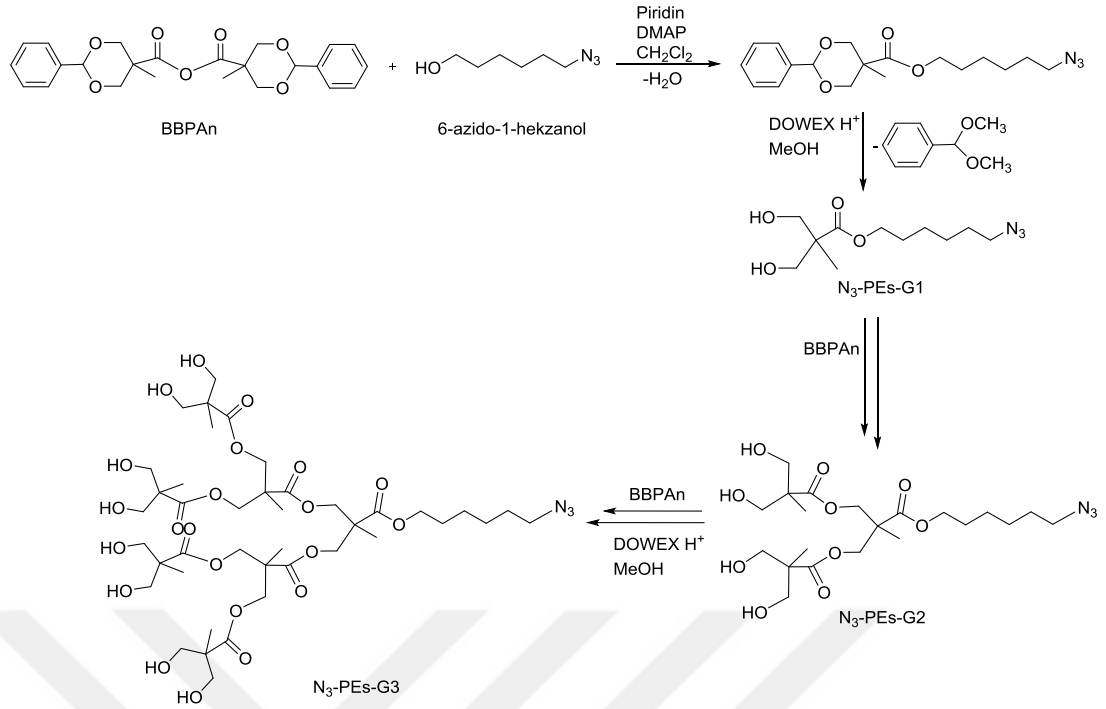


**Şekil 3.2.** BBPAn sentezinin kimyasal gösterimi

### 3.2.3. PEs Dendron Dallarının Sentezi

-N<sub>3</sub> uçlu -OH fonksiyonel poliester (N<sub>3</sub>-PEs-G1) dendronların sentezi için ilk aşamada 50 mL DCM içerisine 40,23 mmol (5,76 g) 6-azido-1-hekzanol çözüldü. Çözelti içerisine sentezlenen ve karakterizasyonu yapılan 20 mmol (8,52 g) BBPAn inert ortamda eklenerek karıştırıldı. Diğer taraftan 126,42 mmol (10 mL) piridin içerisinde 4,91 mmol (0,6 g) 4-(dimetilamino)piridin (DMAP) çözüldü. Oluşan DMAP/piridin çözeltisi içerisine, içerisinde 8,35 mmol (1,02 g) DCC bulunan 30 mL DCM çözeltisi ilave edilerek karıştırıldı. Hazırlanan bu karışım ilk hazırlanan çözelti üzerine damla damla ilave edilerek Azot gazı ortamında oda sıcaklığında 24 saat karıştırılmaya devam edildi. Tepkime sonunda ortamda bulunan aşırı anhidrit 2 mL su eklenerek deaktive edildi. Daha sonra süzülerek pamuksu hale gelene kadar soğuk hekzan ile yıkandı. 40 °C de 8 saat kurutulduktan sonra 0,87 g DOWEX H<sup>+</sup> bulunan 30 mL metanol içerisinde oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Vakum altında çözgen uzaklaştırıldıktan sonra 60/40 hekzan/etilasetat içerisinde kristallendirilmeye bırakıldı[73]. -N<sub>3</sub> uçlu birinci jenerasyon -OH fonksiyonel poliester (N<sub>3</sub>-PEs-G1) dendron sentezi %61 verimle tamamlandı.

İkinci aşamada aynı reaksiyon koşullarında 20 mmol (5,18 g) N<sub>3</sub>-PEs-G1 kullanılarak ikinci jenerasyon N<sub>3</sub>-PEs-G2 %58 verimle tamamlandı. Üçüncü aşamada 20 mmol (9,18 g) N<sub>3</sub>-PEs-G2 kullanılarak üçüncü jenerasyon N<sub>3</sub>-PEs-G3 %45 verimle Şekil 3.3 de görüldüğü gibi dendron dalları sentezlendi. Karakterizasyon işlemleri her bir basamakta FT-IR ve <sup>1</sup>H NMR ile yapıldı.

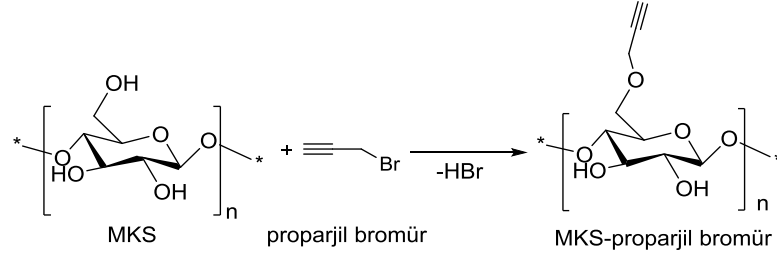


**Şekil 3.3.** Yakınsak Yöntemle N<sub>3</sub>-PEs Dendron Dallarının Sentezi

### 3.2.4. MKS–proparjil bromür Modifikasyonu

MKS–PEs dendrimerlerinin sentezi için önce MKS'nin primer alkol grubu proparjil bromür ile tepkimeye sokularak proparjil modifiye hale getirildi. Bunun için, 11,20 mmol (1,814 g) MKS argon gazı ortamında 60 mL kuru tetrahidrofuran (THF) içerisinde 20 dakika süresince karıştırılarak çözüldü. Çözünen MKS içerisine 74,67 mmol (1,792 g) sodyum hidrür (NaH) ilave edilerek ortam bazikleştirildi ve 30 dakika süresince oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra üzerine 69,91 mmol (6,23 mL) %80 toluen de olan proparjil bromür çözeltisi eklendi. Koyu kahverengi olan çözelti 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Süre tamamlandığında çözeltinin renginde açılma gözlemlendi ve 69,91 mmol (6,23 mL) %80 toluen de olan proparjil bromür çözeltisi tekrar eklenerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Bu adımda ikinci aşamada 48 saat süresince 50°C'de karıştırılmaya devam edildi. Tepkime sonunda MKS proparjil bromür çözeltisinin renginin açıldığı gözlemlendi. Oda sıcaklığında soğutulması için beklendi ve içerisine 50 mL soğuk 2-propanol eklenerek karıştırıldıktan sonra süzülde. Katı partiküller 50 mL saf su ile yıkarak 60°C'de vakumda 24 saat kurutuldu[66]. Kimyasal tepkimesi Şekil 3.4'de görüldüğü gibi MKS–proparjil bromür ile modifikasyonu %85 verimle tamamlandı.

Yapıda kalan –OH miktarı ASTM E1899-08 potansiyometrik titrasyon yöntemi ile 72,97 olarak belirlendi. Yapının karakterizasyonu FT–IR, <sup>1</sup>H NMR, SEM, DSC–TGA ve XRD yöntemleriyle yapıldı.

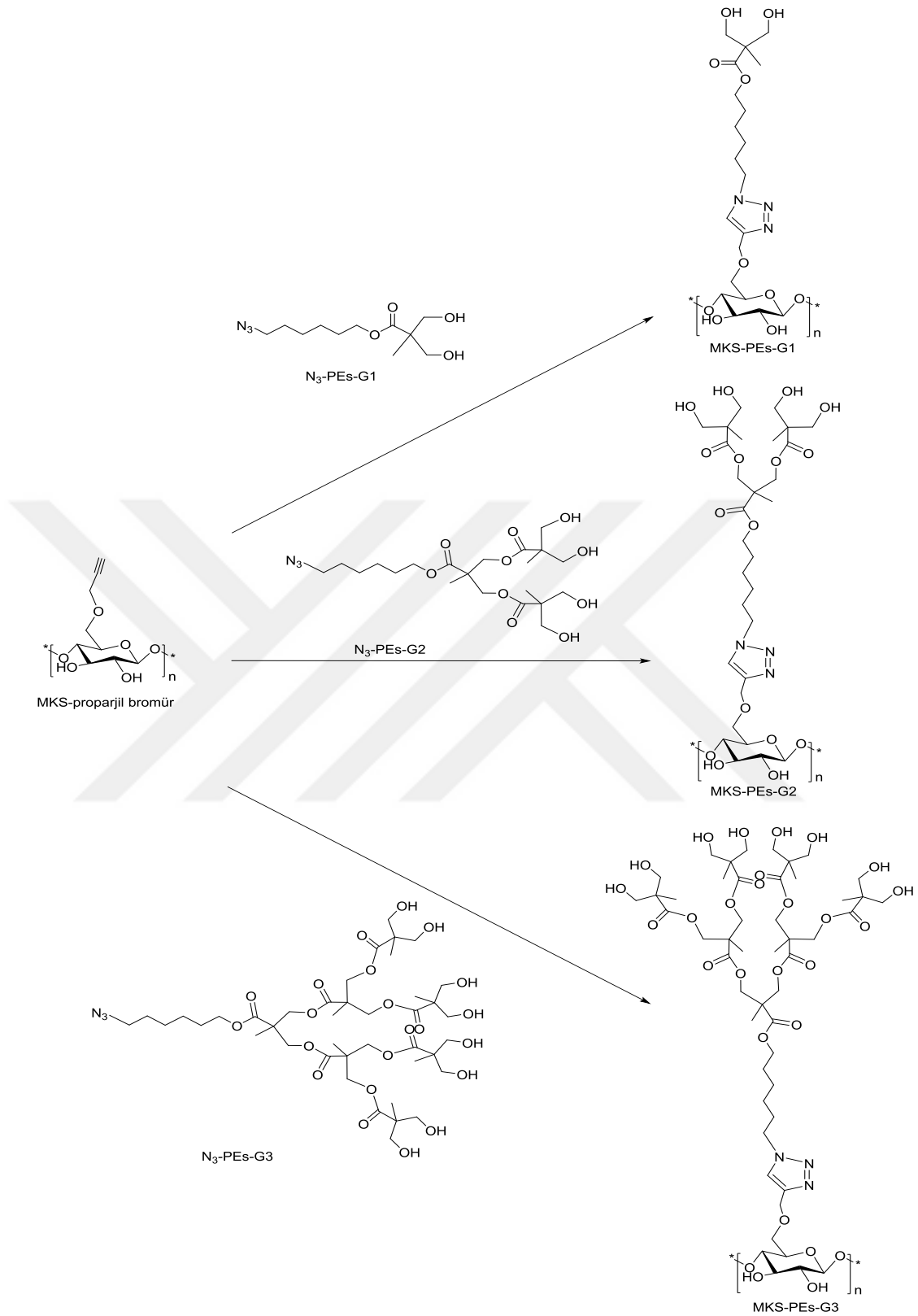


**Şekil 3.4.** MKS'nin proparjil bromür ile modifikasyonunun kimyasal gösterimi

### 3.2.5. MKS–PEs Dendrimer Sentezi

Şekil 3.4'de gösterildiği gibi sentezlenen proparjil modifiye MKS üzerine Şekil 3.3'de gösterildiği şekilde hazırlanan G1, G2 ve G3 jenerasyonlarındaki –OH fonksiyonel uçlu dendrimer kolları Şekil 3.5'da gösterildiği gibi azid-alkin siklo katılma (klik kimyası) reaksiyonu koşullarında ayrı ayrı takılarak G1, G2 ve G3 jenerasyonlarında MKS–PEs dendrimerleri sentezlenmiştir.

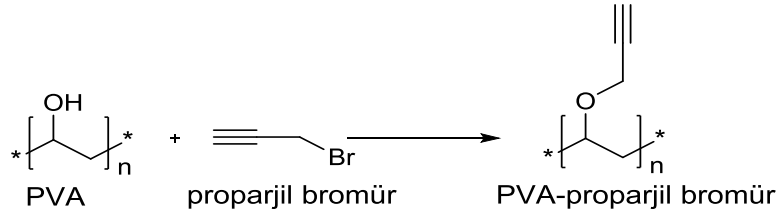
MKS–PEs dendrimerlerin sentezi için her bir jenerasyon için ayrı ayrı olmak üzere 50 mL dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde hazırlanan proparjil bromür modifiye MKS'lerden 11,32 mmol (2,162 g) alınarak çözüldü. İçerisine 0,80 mmol (0,1998 g) bakır sülfat penta hidrat (CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O) ve 1,001 mmol (0,3962 g) (±)Sodium–L–askorbat ilave edilerek 20 dakika karıştırıldı. Çözelti içerisine her bir jenerasyon için ayrı ayrı olmak üzere N<sub>3</sub>–PEs–G1, N<sub>3</sub>–PEs–G2 ve N<sub>3</sub>–PEs–G3 dendrondan ikişer buçuk gram ilave edilerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı ve asetonda çöktürme işlemi yapıldı[75-77]. Yapıların karakterizasyonları FT–IR ve <sup>1</sup>H NMR yöntemleri ile yapıldı.



Şekil 3.5. MKS-PEs'nin G1, G2 ve G3 jenerasyonlarında dendrimerlerinin sentezi

### 3.2.6. PVA'nın Proparjil Bromür ile Modifikasyonu

41,23 mmol (1.814 g) kristalin PVA argon gazı ortamında 60 mL kuru THF içerisinde 20 dakika süresince karıştırılarak çözüldü. Çözünen PVA içerisine 31,93 mmol (1,792 g) potasyum hidroksit (KOH) ilave edilerek ortam bazikleştirildi ve 30 dakika süresince oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra üzerine 69,91 mmol (6,23 mL) %80 toluen de olan proparjil bromür çözeltisi eklendi ve koyu kahverengi olan çözelti 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Süre tamamlandığında çözeltinin renginde açılma gözlemlendi ve 69,91 mmol (6,23 mL) %80 toluen de olan proparjil bromür çözeltisi tekrar eklenerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Bu adımda ikinci aşamada 48 saat süresince 50°C de karıştırılmaya devam edildi. Tepkime sonunda PVA proparjil bromür çözeltisinin renginin açıldığı gözlemlendi. Oda sıcaklığında soğutulması için beklendi ve içerisine 50 mL soğuk propanol eklenerek karıştırıldıktan sonra süzülde. Katı partiküller 50 mL saf su ile yıkanarak 60 °C de vakumda 24 saat kurutuldu. Kimyasal tepkimesi Şekil 3.6'da görüldüğü gibi PVA'nın proparjil bromür ile modifikasyonu %82 verimle tamamlandı. Yapıda kalan –OH miktarı ASTM E1899-08 potansiyometrik titrasyon yöntemi ile 172,97 olarak belirlendi. Yapının karakterizasyonu için FT-IR, <sup>1</sup>H NMR, SEM, DSC-TGA, XRD analizleri yapıldı.



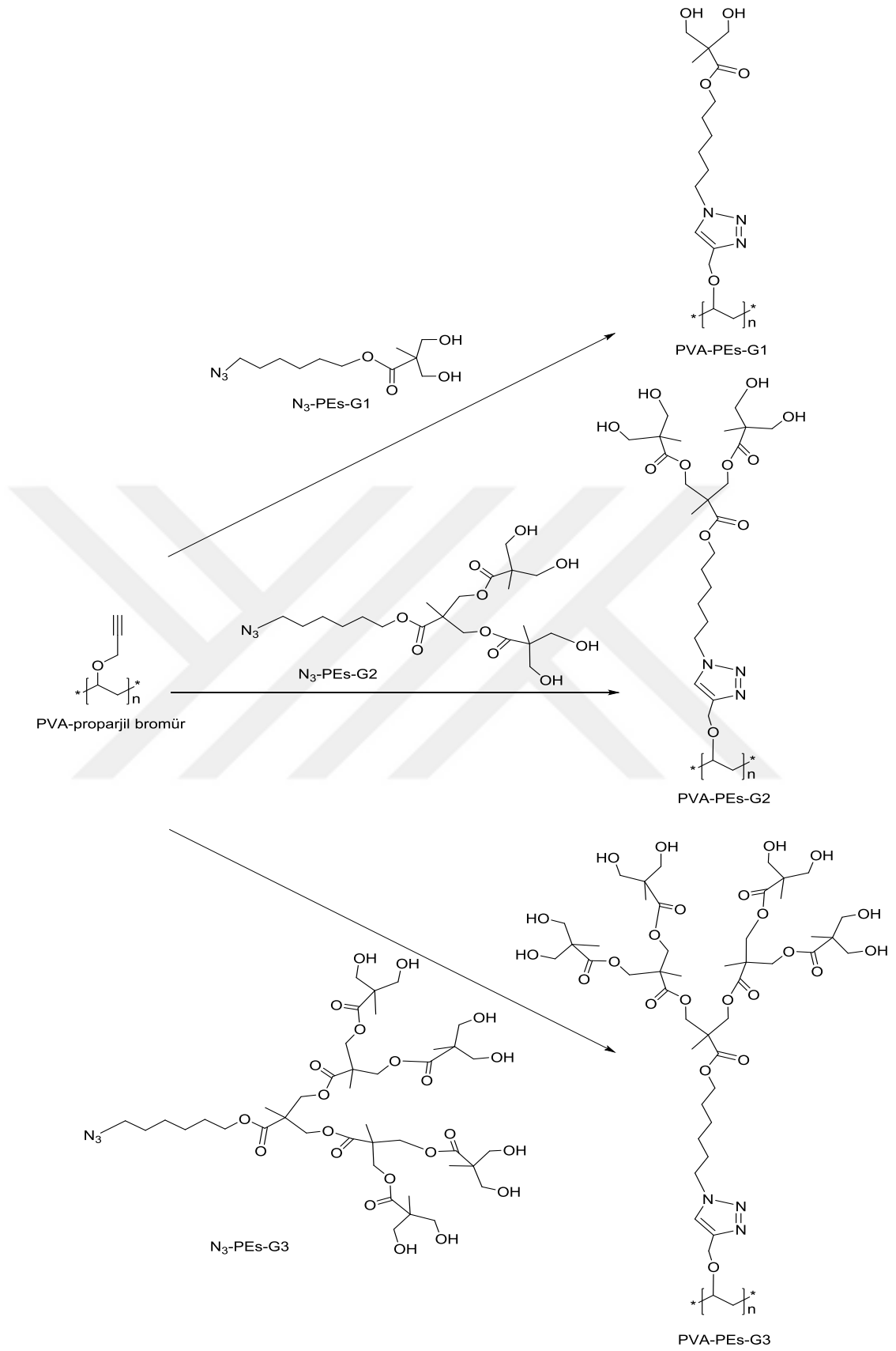
Şekil 3.6. Polivinil alkolün proparjil bromür ile modifikasyonu

### 3.2.7. PVA-Pes Dendrimer Sentezi

Şekil 3.6'da gösterildiği gibi sentezlenen proparjil modifiye PVA üzerine Şekil 3.3'de gösterildiği şekilde hazırlanan G1, G2 ve G3 jenerasyonlarındaki OH fonksiyonel uçlu dendrimer kolları Şekil 3.7'de gösterildiği gibi azid-alkin siklo katılma (klik kimyası) reaksiyonu koşullarında ayrı ayrı takılarak G1, G2 ve G3 jenerasyonlarında PVA-PEs dendrimerleri sentezlenmiştir.

PVA-PEs dendrimerlerin sentezi için her bir jenerasyon için ayrı ayrı olmak üzere 50 mL dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde hazırlanan proparjil bromür modifiye PVA'lardan 26,36 mmol (2,162 g) alınarak çözüldü. İçerisine 0,80 mmol (0,1998 g) bakır sülfat penta hidrat ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) ve 1,001 mmol (0,3962 g) ( $\pm$ )Sodium-L-askorbat ilave edilerek 20 dakika karıştırıldı. Çözelti içerisine her bir jenerasyon için ayrı ayrı olmak üzere  $\text{N}_3\text{-PEs-G1}$ ,  $\text{N}_3\text{-PEs-G2}$  ve  $\text{N}_3\text{-PEs-G3}$  dendrondan ikişer buçuk gram ilave edilerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı ve asetonda çöktürme işlemi yapıldı[67]. Yapıların karakterizasyonları FT-IR ve  $^1\text{H}$  NMR yöntemleri ile yapıldı.



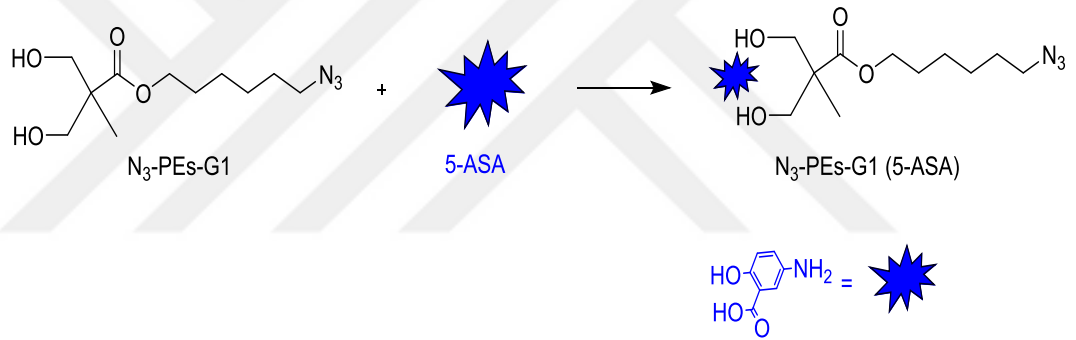


**Şekil 3.7.** PVA-PEs'nin G1, G2 ve G3 jenerasyonlarında dendrimerlerinin sentezi

### 3.2.8. N<sub>3</sub>-PEs Dendronunda 5-ASA Yerleştirilmesi ve Kontrollü Salımı

0,0386 mmol (0,01 g) N<sub>3</sub>-PEs-G1 dendrimeri 100 ml H<sub>2</sub>O'da 0,1 g 100 ppm hazırlanan 5-ASA çözeltisi içerisinde 5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 5 saat sonunda 3600 devirde 5 dakika santrifüj yapılarak katı kısım alındı[74]. Çözeltide kalan 5-ASA miktarı daha önce standart okutulan UV-vis ile belirlendi ve dendrimer içerisinde bulunan 5-ASA miktarı hesaplandı. Yapının karakterizasyonu için FT-IR, <sup>1</sup>H NMR ve UV-vis analizleri yapıldı[69].

Salım çalışmaları 100 mL pH=3,5 için Asetat Tamponu, pH=7,4 için PBS tampon ve pH=8,5 için TRİS-HCl tamponları hazırlandı. kaviteyonunda 5-ASA içeren N<sub>3</sub>-PEs-G1 dendron diyaliz membran içerisinde tamponlara yerleştirildi. Şekil 3.8'de görüldüğü gibi hazırlanan 5-ASA içeren dendronun 0;1;3;5;10;12;16;24 ve 48 saat süresince UV-vis ile 5-ASA salımları incelendi.



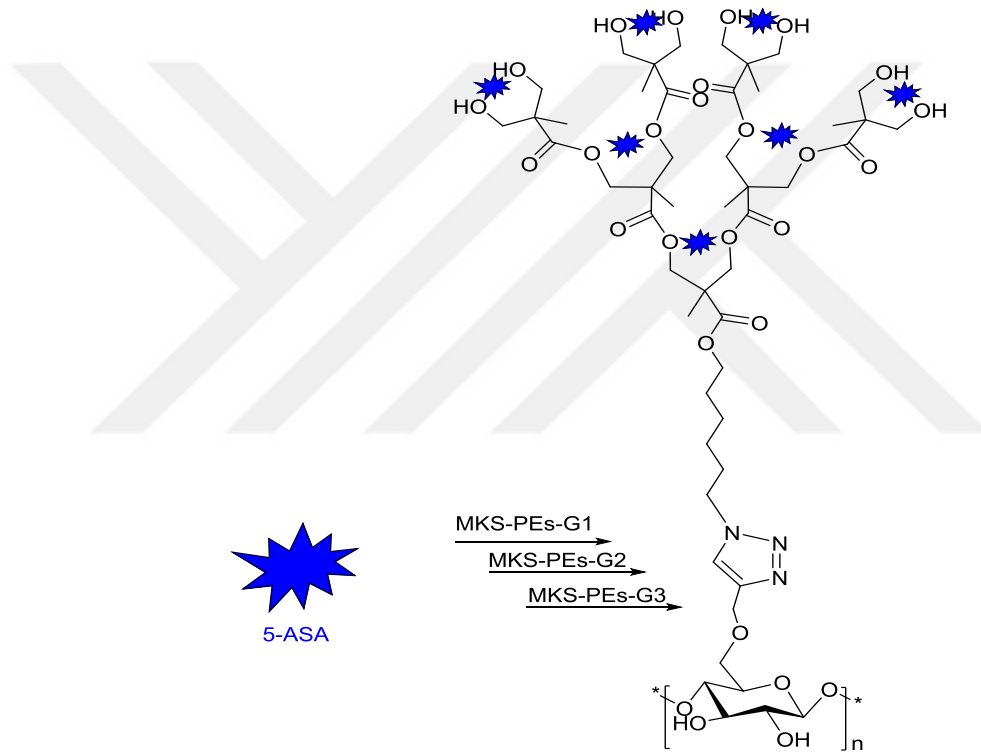
Şekil 3.8. N<sub>3</sub>-PEs-G1 dendronun kaviteyonuna 5-ASA yerleştirilmesi

### 3.2.9. MKS-PEs dendrimerlerine 5-ASA yerleştirilmesi ve kontrollü salımı

Bölüm 3.2.5'te anlatıldığı şekilde hazırlanan MKS-PEs dendrimerlerinin her bir jenerasyonu için ayrı ayrı 5-ASA dendrimerlerin kaviteyonlarında yerleştirilmiş ve farklı pH koşullarında salımı incelenmiştir. İlk aşamada her bir dendrimer için 100 ml H<sub>2</sub>O'da 0,1 g 100 ppm olarak hazırlanan 5-ASA çözeltileri hazırlandı. 0,0218 mmol (0,01 g) MKS-PEs-G1, 0,0151 mmol (0,01 g) MKS-PEs-G2 ve 0,0106 mmol (0,01 g) MKS-PEs-G3 dendrimeri 5-ASA çözeltileri üzerine ayrı ayrı ilave edildi ve 5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 5 saat sonunda 3600 devirde 5 dakika santrifüj yapılarak katı kısım alındı. Çözeltilerde kalan 5-ASA miktarı daha önce standart

okutulan UV-vis ile belirlendi ve dendrimerler içerisinde bulunan 5-ASA miktarları hesaplandı. Yapının karakterizasyonu için FT-IR, <sup>1</sup>H NMR ve UV-vis analizleri yapıldı.

Salım çalışmaları 100 mL pH=3,5 için Asetat Tamponu, pH=7,4 için PBS tampon ve pH=8,5 için TRİS-HCl tamponları hazırlandı. İçerisinde 5-ASA içeren MKS-PEs G1, G2 ve G3 dendrimerleri ayrı ayrı diyaliz membran içerisinde tamponlara yerleştirildi. Şekil 3.9'da görüldüğü gibi hazırlanan 5-ASA içeren dendrimerlerinin 0;1;3;5;10;12;16;24 ve 48 saat süresince UV-vis ile 5ASA salımları incelendi.



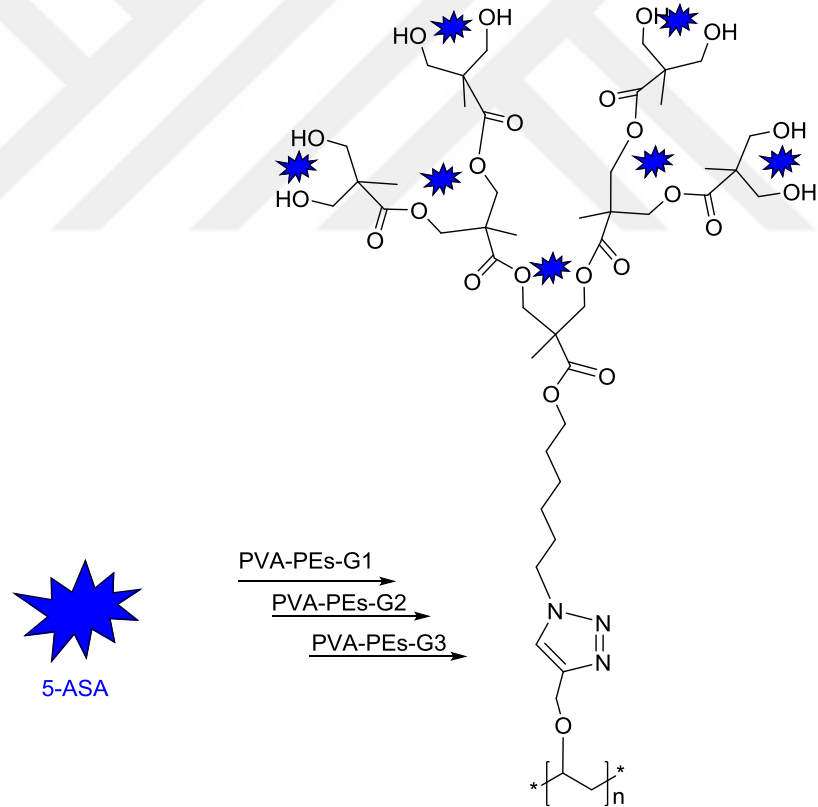
**Şekil 3.9.** MKS-PEs G1, G2, G3 jenerasyonların da ki dendrimerlerinin kavitsiyonuna 5-ASA'nın yerleştirilmesi

### 3.2.10. PVA-PEs Dendrimerlerine 5-ASA Yerleştirilmesi ve Kontrollü Salımı

Bölüm 3.2.7'de anlatıldığı şekilde hazırlanan MKS-PEs dendrimerlerinin her bir jenerasyonu için ayrı ayrı 5-ASA dendrimerlerin kavitsiyonlarında yerleştirilmiş ve farklı pH koşullarında salımı incelenmiştir. İlk aşamada her bir dendrimer için 100 ml H<sub>2</sub>O'da 0,1 g 100 ppm olarak hazırlanan 5-ASA çözeltileri hazırlandı. 0,0309

mmol (0,01 g) PVA-PEs-G1, 0,0189 mmol (0,01 g) PVA-PEs-G2 ve 0,0123 mmol (0,01 g) PVA-PEs-G3 dendrimeri 5-ASA çözeltileri üzerine ayrı ayrı ilave edildi ve 5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 5 saat sonunda 3600 devirde 5 dakika santrifüj yapılarak katı kısım alındı. Çözeltilerde kalan 5-ASA miktarı daha önce standart okutulan UV-vis ile belirlendi ve dendrimerler içerisinde bulunan 5-ASA miktarları hesaplandı. Yapının karakterizasyonu için FT-IR, <sup>1</sup>H NMR ve UV-vis analizleri yapıldı.

Salım çalışmaları 100 mL pH=3,5 için Asetat Tamponu, pH=7,4 için PBS tampon ve pH=8,5 için TRIS-HCl tamponları hazırlandı. İçerisinde 5-ASA içeren PVA-PEs G1, G2 ve G3 dendrimerleri ayrı ayrı diyaliz membran içerisinde tamponlara yerleştirildi. Şekil 3.10'da görüldüğü gibi hazırlanan 5-ASA içeren dendrimerlerinin 0;1;3;5;10;12;16;24 ve 48 saat süresince UV-vis ile 5-ASA salımları incelendi.

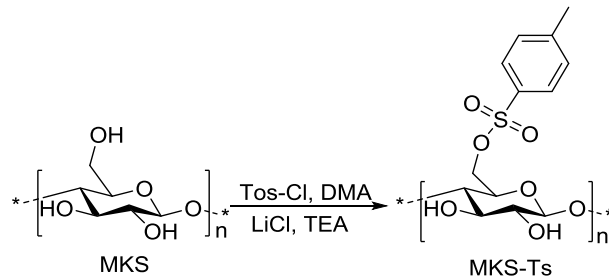


**Şekil 3.10.** PVA-PEs G1, G2, G3 jenerasyonlarında ki dendrimerlerinin kaviteye 5-ASA'nın yerleştirilmesi

### 3.3. Iraksak (Divergent) Yöntem ile MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM Dendrimerlerin Sentezi ve 5–ASA Kontrollü Salımı

#### 3.3.1. MKS–Ts Sentezi

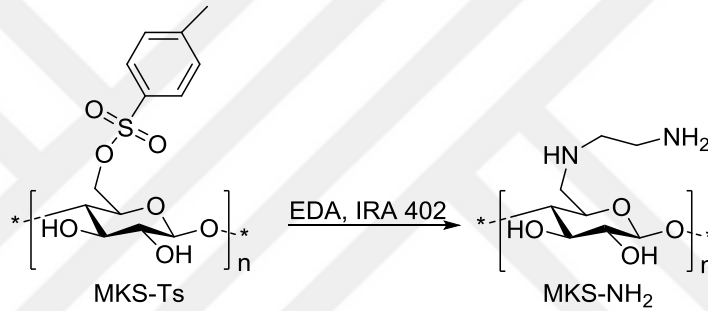
MKS'ye TsCl bağlanmasının nedenitosil kısmının nükleofilik süstitüsyon reaksiyonlarında iyi bir ayrılma grubu olmasıdır. Bu yüzden halojen, azid veya aminler ile kolay bir şekilde süstitiye olabilmektedir. MKS–PAMAM dendrimer sentezinde MKS'nin –NH<sub>2</sub> ile reaksiyonundan önce MKS–Ts yapısı oluşturmak için ilk olarak 62,5 mmol (10 g MKS) 300 mL dimetilasetamid (DMA) de 2 saat süresince 120 °C de çamur kıvamına gelene kadar karıştırıldı. Karışım 100°C ye kadar soğutuldu ve içerisine 424,62 mmol (18 g) lityum klorür (LiCl) eklenerek 24 saat berrak viskoz çözelti oluşana kadar karıştırıldı. Karışım 8°C'ye buz banyosunda soğutuldu ve diğer tarafta hazırlanan 35 mL DMA içerisinde 341,93 mmol (34,6 mL) trietil amin (TEA) çözeltisi karışım içerisine damla damla ilave edildi ve 30 dakika karıştırıldı. Oluşan karışıma 50 mL DMA içerisinde hazırlanan 124,83 mmol (23,8 g) tosil klorür (TsCl) ilave edildi ve ana karışımın sarı renk oluşumu sağlandı. Tepkime 24 saat 8°C de karıştırıldı ve sonuç olarak çözelti rengi kahverengi oldu. Kahverengi çözelti 1500 mL buzlu su ile filtre edildi ardından saf su ile 5 defa yıkandıktan sonra 2 defada etanolde yıkandı. Katı kısım 60°C vakumda kurutuldu[78]. Kimyasal tepkimesi Şekil 3.11'de görüldüğü gibi MKS'nin TsCl ile modifikasyonu (MKS–Ts) %81 verimle tamamlandı. Yapının karakterizasyonu için FT–IR, <sup>1</sup>H NMR, TGA–DSC, SEM ve XRD analizleri yapıldı.



Şekil 3.11. MKS–Ts sentezi

### 3.3.2. MKS–NH<sub>2</sub> Sentezi

6,37 mmol (2 g) sentezlenen MKS–Ts'den alınarak içerisinde 15,409 mmol (9,35 mL) etilen diamin (EDA) damla damla ilave edildi. Hazırlanan viskoz çözelti 100 °C de 5 saat karıştırıldı. Tepkime oda sıcaklığında soğutuldu ve 200 mL asetonla filtre edildikten sonra kahverengi renginin açıldığı gözlemlendi. 3 kez asetonla 2 kez de 2–propanolde yıkandıktan sonra kurutulmadan 150 mL su içerisinde ilave edildi. 50 mL su içerisinde doygun çözeltisi hazırlanan iyon değiştirici resin olan IRA–402 ile 16 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Evaporatörde çözgeni uzaklaştırıldı[68]. Kimyasal reaksiyonu Şekil 3.12'de görüldüğü gibi 6–deoksi–6–(2–aminoetil)amino MKS (MKS–NH<sub>2</sub>) sentezi %76 verimle tamamlandı. Yapının karakterizasyonu için FT–IR, <sup>1</sup>H NMR, TGA–DSC, SEM ve XRD analizleri yapıldı.

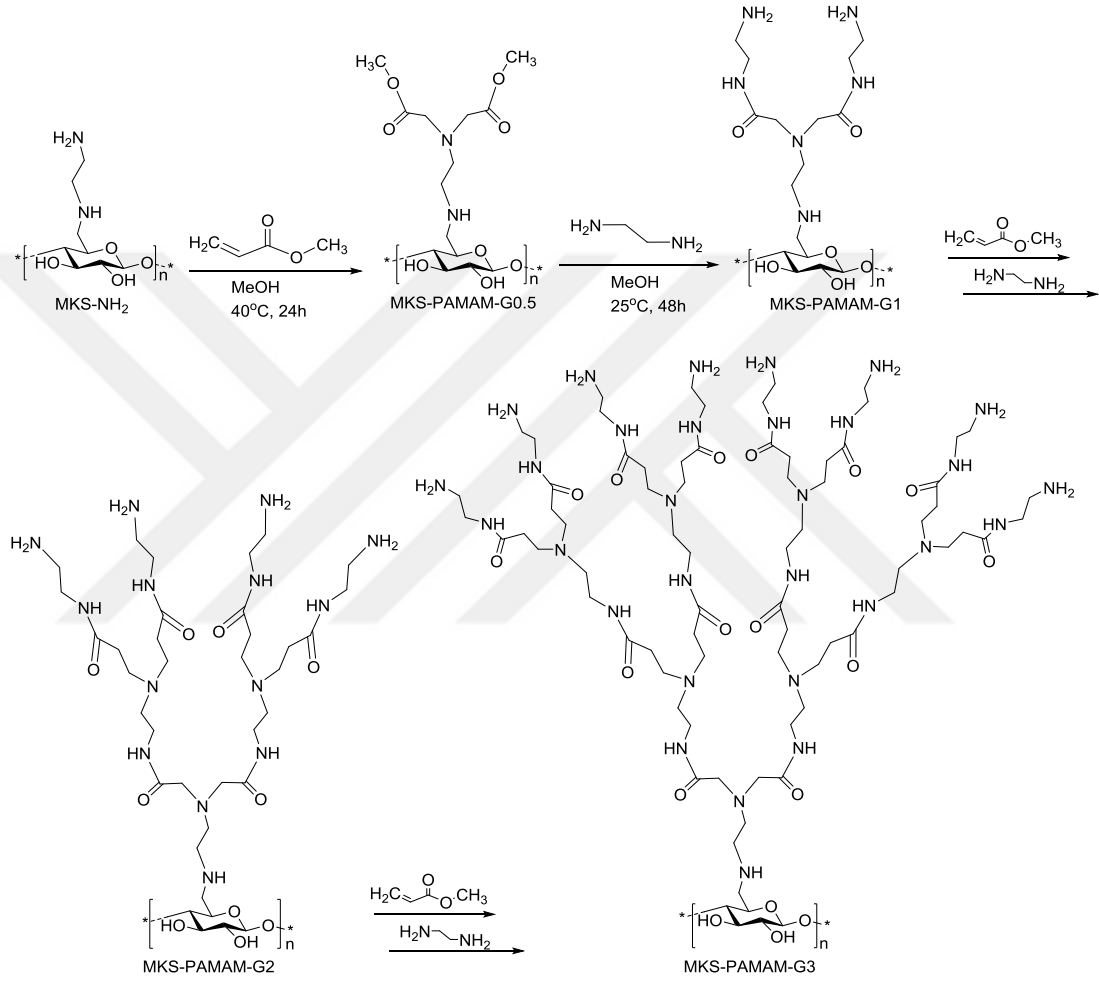


Şekil 3.12. MKS–NH<sub>2</sub> sentezi

### 3.3.3. MKS–PAMAM Dendrimer Sentezi

PAMAM dendrimer sentezinde kullanılan kimyasallar yüksek saflıkta olup sigma aldrich firmasından temin edilerek çalışmada etilen diamin korlu PAMAM dendrimer divergent yöntemiyle sentezlendi. Sentez, etilen diamin ile metil akrilat arasında ard arda gerçekleşen Michael katılması ve amidasyon reaksiyonuyla yapıldı. Reaksiyon balonuna ilk aşamada 150 ml metanol içerisinde 49,48 mmol (10,2 g) MKS–NH<sub>2</sub> içerisinde molce 1:2 oranında olacak şekilde metil akrilat konuldu. Fraksiyonlu destilasyon sistemi oluşturuldu. 24 saat Azot gazı ortamında 40 °C de karıştırıldı. Tepkime ortamındaki metanol vakumla uzaklaştırıldı. Bu işlem tüm metanol uzaklaşınca kadar devam ettirildi. Böylece G0.5 jenerasyon dendrimer elde edildi. Ardından G1.5 ve G2.5 jenerasyon PAMAM dendrimer içerisinde etilen diaminin molce 1:2 ve 1:4 oranında 100 mL metanolde ilave edilerek 48 saat oda

sıcaklığında karıştırıldı. Vakum altında amidasyon reaksiyonu sonucu açığa çıkan tüm metanol ortamdandan uzaklaştırıldı. Böylece G1 jenerasyon PAMAM dendrimer elde edildi. İşlem ard arda tekrarlanarak –NH<sub>2</sub> fonksiyonel G2 Jenerasyon ve G3 jenerasyon MKS–PAMAM dendrimerler sentezlendi. Her bir jenerasyonun sentezi aynı şekilde Şekil 3.13’de görüldüğü gibi gerçekleştirildi. Yapının karakterizasyonu FT–IR ve <sup>1</sup>H NMR ile yapıldı.

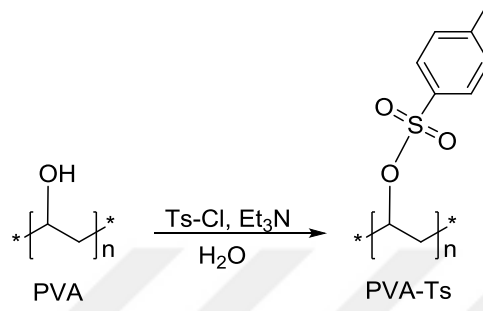


Şekil 3.13.MKS–PAMAM dendrimerleri sentezi

### 3.3.4. PVA–Ts Sentezi

PVA’ya TsCl bağlanması Tosil kısmının nükleofilik süstitüsyon reaksiyonlarında bir ayrılma grubu olmasından dolayı halojen, azid veya aminler ile kolay bir şekilde süstitiye olabilmektedir. İlk olarak PVA yüzeyi TsCl ile 200 mL çift distile su içerisinde 125 mmol (4 g) PVA alınarak 80°C’de 2 saat süresince karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığında soğutuldu. 205,55 mmol (20,8) mL TEA

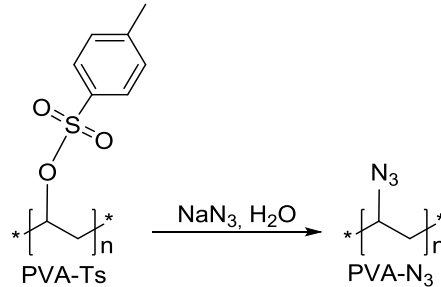
içerisinde 45,42 mmol (8,66 g) p-TsCl çözünerek damla damla çözelti üzerine eklendi ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Çözeltiden 2 mL alınarak petri kabında kurutuldu. Diğer kısmı ise bir sonraki aşama da kullanılmak üzere bekletildi. Kimyasal reaksiyonu Şekil 3.14’de görüldüğü gibi PVA’nın TsCl ile modifikasyonu (PVA-TsCl) %80 verimle tamamlandı. Yapının karakterizasyonu için FT-IR, <sup>1</sup>H NMR, TGA-DSC, SEM ve XRD analizleri yapıldı.



**Şekil 3.14.** Tosil fonksiyonel PVA sentezi

### 3.3.5. PVA-N<sub>3</sub> Sentezi

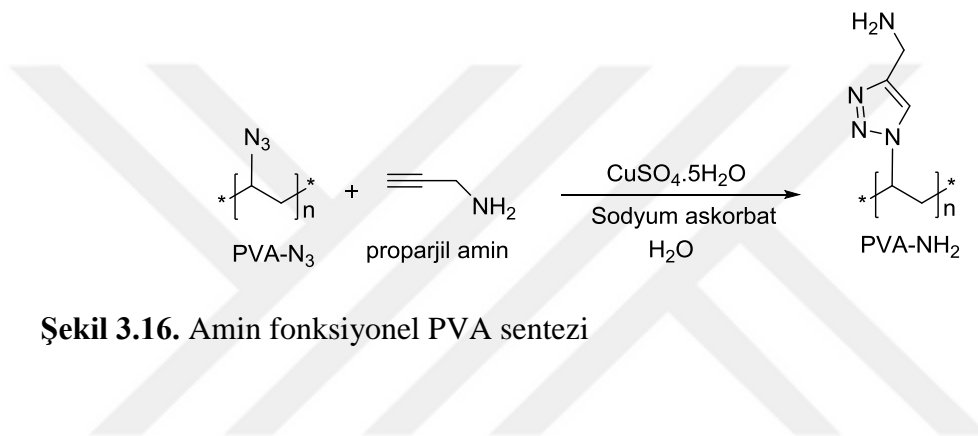
Hazırlanan TsCl modifiye PVA çözeltisi alındı ve üzerine 94,76 mmol (6,16 g) sodyum azid (NaN<sub>3</sub>) eklenerek 80°C’de 48 saat karıştırıldı. Çözeltinin yaklaşık 2 mL’si analizler için film döküldü geri kalan kısmı bir sonraki aşama için oda sıcaklığında soğutuldu. Kimyasal reaksiyonu Şekil 3.15’de görüldüğü gibi PVA’nın NaN<sub>3</sub> ile modifikasyonu (PVA-N<sub>3</sub>) %81 verimle tamamlandı. Yapının karakterizasyonu için FT-IR, <sup>1</sup>H NMR, TGA-DSC, SEM ve XRD analizleri yapıldı.



**Şekil 3.15.** Azid fonksiyonel PVA sentezi

### 3.3.6. PVA–NH<sub>2</sub> Sentezi

130,72 mmol (7,2 mL) proparjil amin hazırlanan PVA–N<sub>3</sub> çözeltisi içerisine damla damla ilave edildi. Daha sonra üzerine 10 mL çift distile su içerisinde 1,06 mmol (0,210 g) sodyum askorbat damla damla ilave edildi. Diğer taraftan 10 mL çift distile su içerisinde 0,52 mmol (0,130 g) CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O karıştırılarak damla damla çözeltiye ilave edildi. Çözelti 48 saat süresince oda sıcaklığında karıştırıldı ve evaporatörde çözgen uzaklaştırıldı[70]. Kimyasal reaksiyonu Şekil 3.16'da görüldüğü gibi PVA'nın –NH<sub>2</sub> ile modifikasyonu %81 verimle tamamlandı. Yapının karakterizasyonu için FT–IR, <sup>1</sup>H NMR, TGA–DSC, SEM ve XRD analizleri yapıldı.

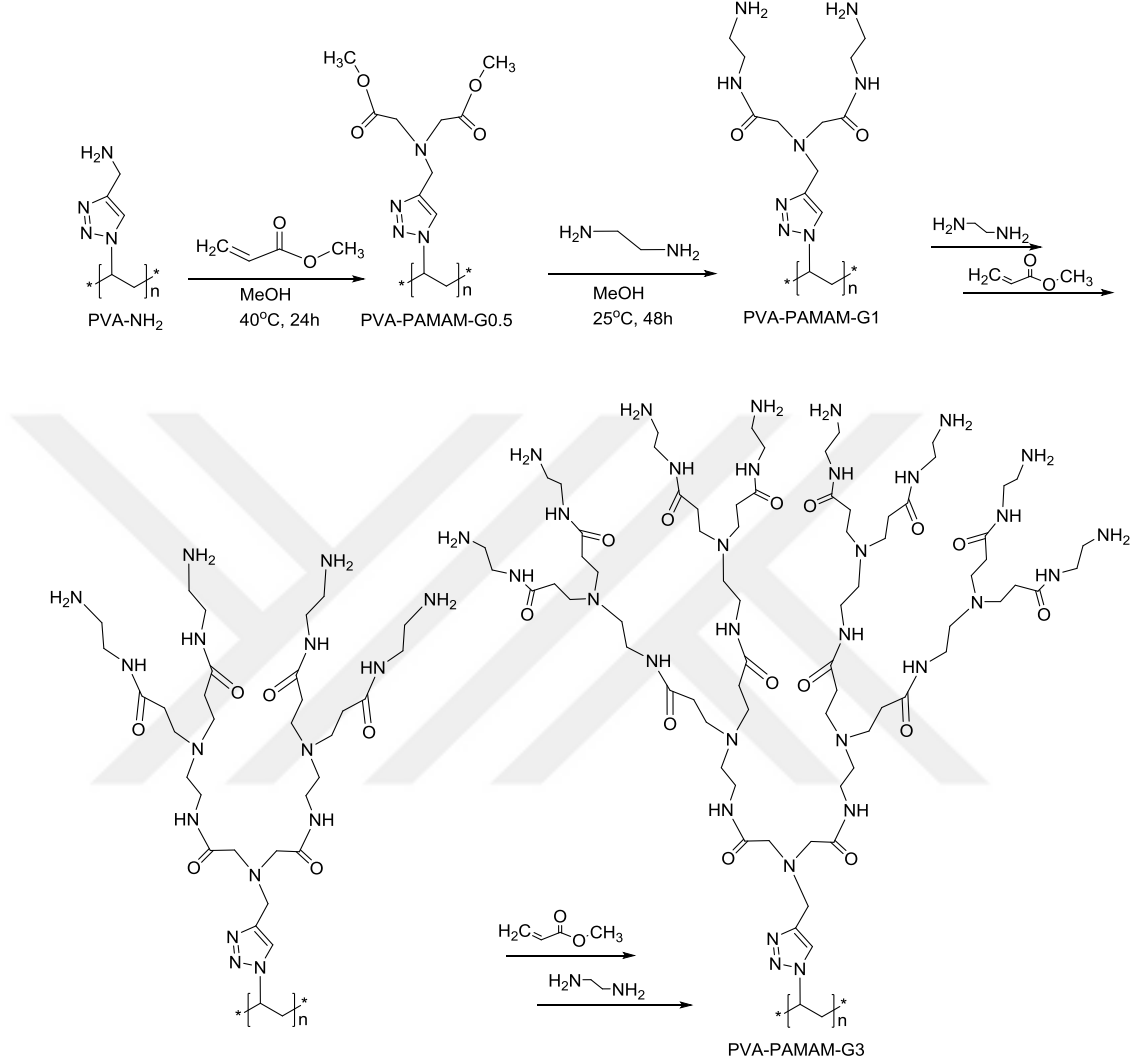


Şekil 3.16. Amin fonksiyonel PVA sentezi

### 3.3.7. PVA–PAMAM Dendrimer Sentezi

PAMAM dendrimer sentezinde kullanılan kimyasallar reagent grade olup sigma aldrich firmasından temin edilerek çalışmada etilen diamin korlu PAMAM dendrimer divergent yöntemiyle sentezlendi. Sentez, etilen diamin ile metil akrilat arasında ard arda gerçekleşen Michael katılması ve amidasyon reaksiyonuyla yapıldı. Reaksiyon balonuna ilk aşamada 150 ml metanol içerisine 100 mmol (12,9 g) PVA–NH<sub>2</sub> içerisine molce 1:2 oranında olacak şekilde metil akrilat konuldu. Fraksiyonlu destilasyon sistemi oluşturuldu. 24 saat Azot gazı ortamında 40 °C de karıştırıldı. Tepkime ortamındaki metanol vakumla uzaklaştırıldı. Bu işlem tüm metanol uzaklaşınca kadar devam ettirildi. Böylece G0.5 jenerasyon dendrimer elde edildi. Ardından G0.5 jenerasyon PAMAM dendrimer içerisine etilen diaminin molce 1:2 oranında 100 mL metanolde ilave edilerek 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Vakum altında amidasyon reaksiyonu sonucu açığa çıkan tüm metanol ortamdaki uzaklaştırıldı. Böylece G1 jenerasyon PAMAM dendrimer elde edildi. İşlem ard arda tekrarlanarak –NH<sub>2</sub> fonksiyonel G2 jenerasyon ve G3 jenerasyon PVA–PAMAM

dendrimerler sentezlendi. Her bir jenerasyonun sentezi aynı şekilde Şekil 3.17’de görüldüğü gibi gerçekleştirildi. Yapının karakterizasyonu FT-IR ve <sup>1</sup>H NMR ile yapıldı.



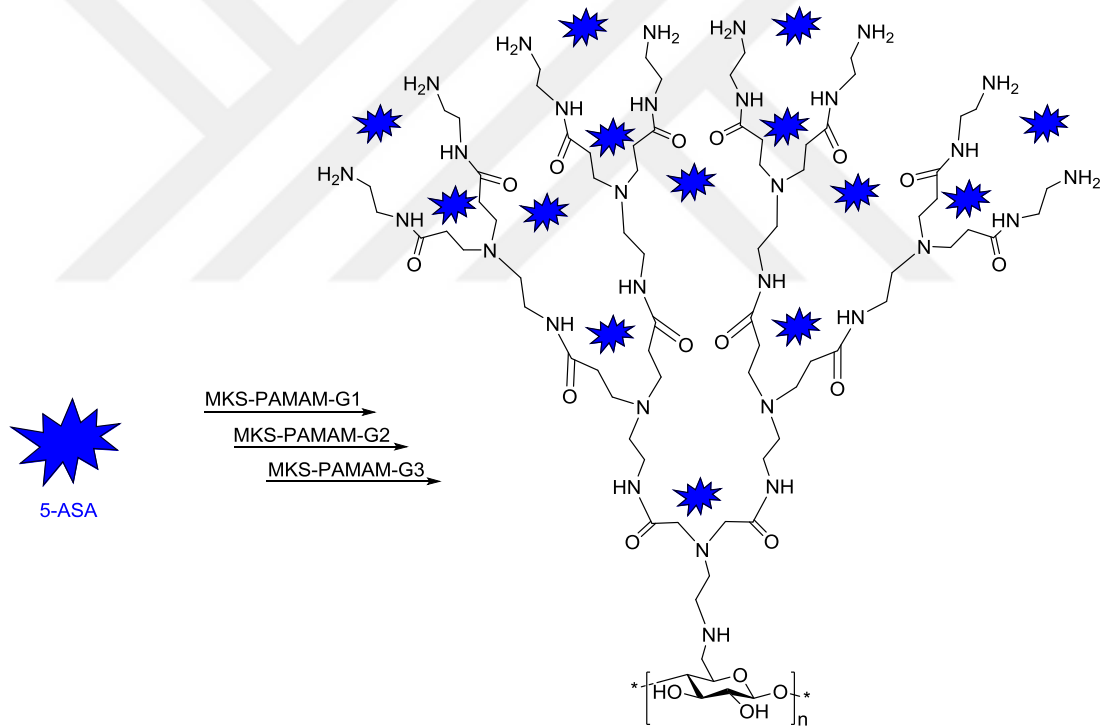
Şekil 3.17. PVA-PAMAM dendrimerleri sentezi

### 3.3.8. MKS-PAMAM Dendrimerlerine 5-ASA Yerleştirilmesi ve Kontrollü Salımı

Bölüm 3.3.3’te anlatıldığı şekilde hazırlanan MKS-PEs dendrimerlerinin her bir jenerasyonu için ayrı ayrı 5-ASA dendrimerlerin kavitsiyonlarında yerleştirilmiş ve farklı pH koşullarında salımı incelenmiştir. İlk aşamada her bir dendrimer için 100 ml H<sub>2</sub>O’da 0,1 g 100 ppm olarak hazırlanan 5-ASA çözeltileri hazırlandı. 0,0218 mmol (0,01 g) MKS-PAMAM-G1, 0,0151 mmol (0,01 g) MKS-PAMAM-G2 ve

0,0106 mmol (0,01 g) MKS-PAMAM-G3 dendrimeri 5-ASA çözeltileri üzerine ayrı ayrı ilave edildi ve 5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 5 saat sonunda 3600 devirde 5 dakika santrifüj yapılarak katı kısım alındı. Çözeltilerde kalan 5-ASA miktarı daha önce standart okutulan UV-vis ile belirlendi ve dendrimerler içerisinde bulunan 5-ASA miktarları hesaplandı. Yapının karakterizasyonu için FT-IR, <sup>1</sup>H NMR ve UV-vis analizleri yapıldı.

Salım çalışmaları 100 mL pH=3,5 için Asetat Tamponu, pH=7,4 için PBS tampon ve pH=8,5 için TRİS-HCl tamponları hazırlandı. İçerisinde 5-ASA içeren MKS-PAMAM G1, G2 ve G3 dendrimerleri ayrı ayrı diyaliz membran içerisinde tamponlara yerleştirildi. Şekil 3.18’de görüldüğü gibi hazırlanan 5-ASA içeren dendrimerlerinin 0;1;3;5;10;12;16;24 ve 48 saat süresince UV-vis ile 5-ASA salımları incelendi.

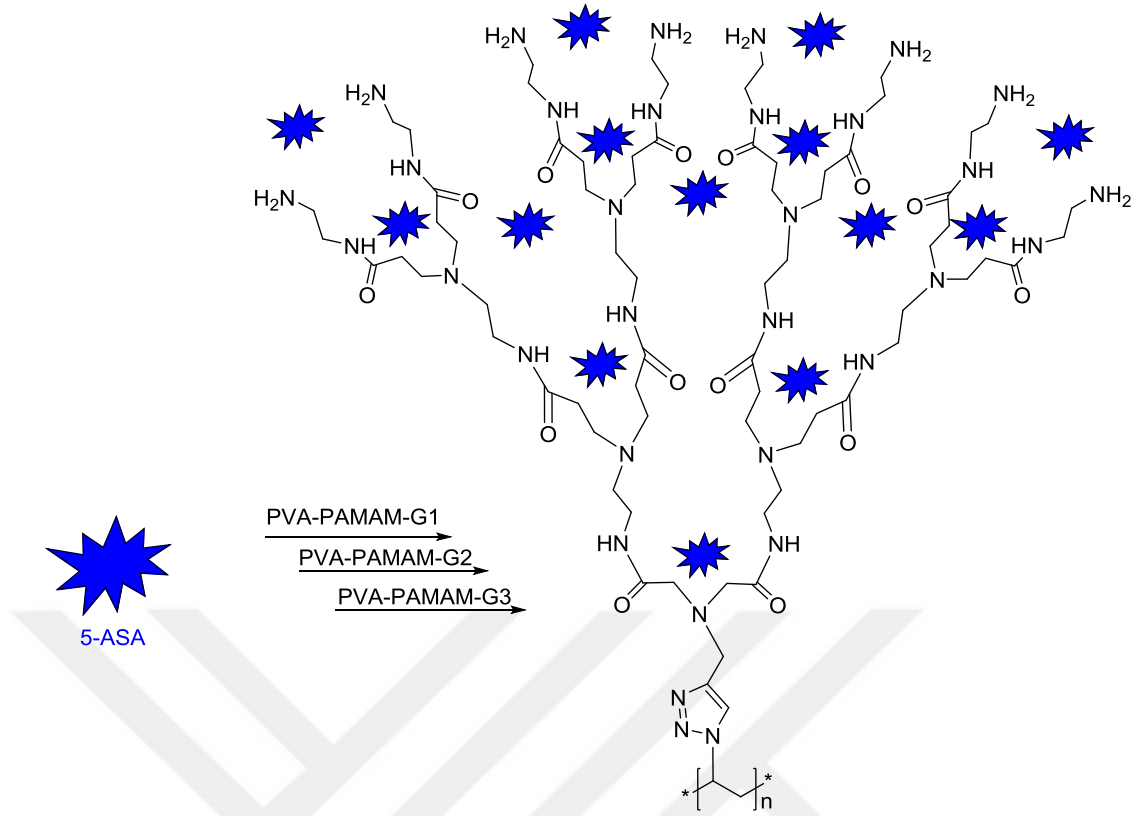


**Şekil 3.18.** MKS-PAMAM G1, G2, G3 jenerasyonlarında ki dendrimerlerin kaviteye 5-ASA'nın yerleştirilmesi

### 3.3.9. PVA–PAMAM Dendrimerlerine 5–ASA Yerleştirilmesi ve Kontrollü Salımı

Bölüm 3.3.7’de anlatıldığı şekilde hazırlanan PVA–PEs dendrimerlerinin her bir jenerasyonu için ayrı ayrı 5–ASA dendrimerlerin kavitasyonlarında yerleştirilmiş ve farklı pH koşullarında salımı incelenmiştir. İlk aşamada her bir dendrimer için 100 ml H<sub>2</sub>O’da 0,1 g 100 ppm olarak hazırlanan 5–ASA çözeltileri hazırlandı. 0,0310 mmol (0,01 g) PVA–PAMAM–G1, 0,0189 mmol (0,01 g) PVA–PAMAM–G2 ve 0,0123 mmol (0,01 g) PVA–PAMAM–G3 dendrimeri 5–ASA çözeltileri üzerine ayrı ayrı ilave edildi ve 5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 5 saat sonunda 3600 devirde 5 dakika santrifüj yapılarak katı kısım alındı. Çözeltilerde kalan 5–ASA miktarı daha önce standart okutulan UV-vis ile belirlendi ve dendrimerler içerisinde bulunan 5–ASA miktarları hesaplandı. Yapının karakterizasyonu için FT–IR, <sup>1</sup>H NMR ve UV-vis analizleri yapıldı.

Salım çalışmaları 100 mL pH=3,5 için Asetat Tamponu, pH=7,4 için PBS tampon ve pH=8,5 için TRİS–HCl tamponları hazırlandı. İçerisinde 5–ASA içeren PVA–PAMAM G1, G2 ve G3 dendrimerleri ayrı ayrı diyaliz membran içerisinde tamponlara yerleştirildi. Şekil 3.19’da görüldüğü gibi hazırlanan 5–ASA içeren dendrimerlerinin 0;1;3;5;10;12;16;24 ve 48 saat süresince UV-vis ile 5–ASA salımları incelendi.



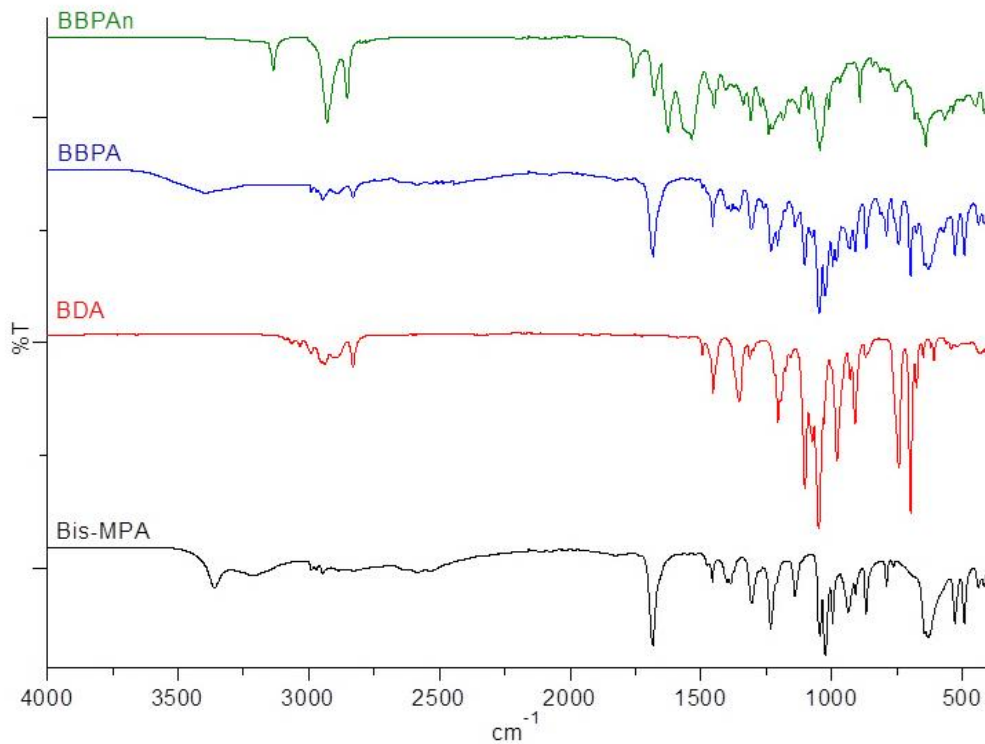
**Şekil 3.19.** PVA-PEs G1, G2, G3 jenerasyonlarında ki dendrimerlerin kaviteyonuna 5-ASA'nın yerleştirilmesi

## 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

### 4.1. MKS–PEs ve PVA–PEs Dendrimerlerin Karakterizasyonları

#### 4.1.1. MKS–PEs ve PVA–PEs Dendrimerlerin FT–IR Karakterizasyonları

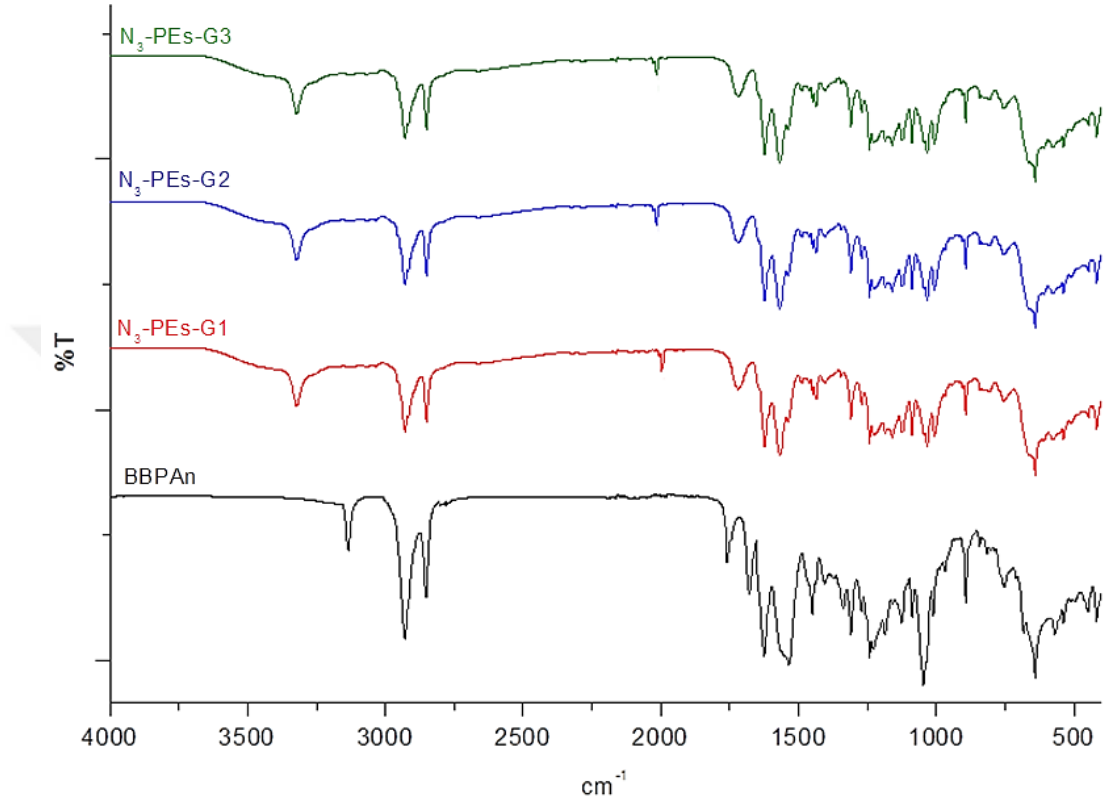
MKS–PEs ve PVA–PEs dendrimerleri sentezlemek amacıyla N<sub>3</sub>–PEs birinci, ikinci ve üçüncü jenerasyon dendronları bis-MPA'dan yola çıkarak N<sub>3</sub>–PEs–G1, N<sub>3</sub>–PEs–G2 ve N<sub>3</sub>–PEs–G3 dendronlarının FT–IR ile karakterizasyonu Şekil 4.1'de verilmiştir.



**Şekil 4.1.** BBPA ve BBPAn dendronların FT–IR spektrumları

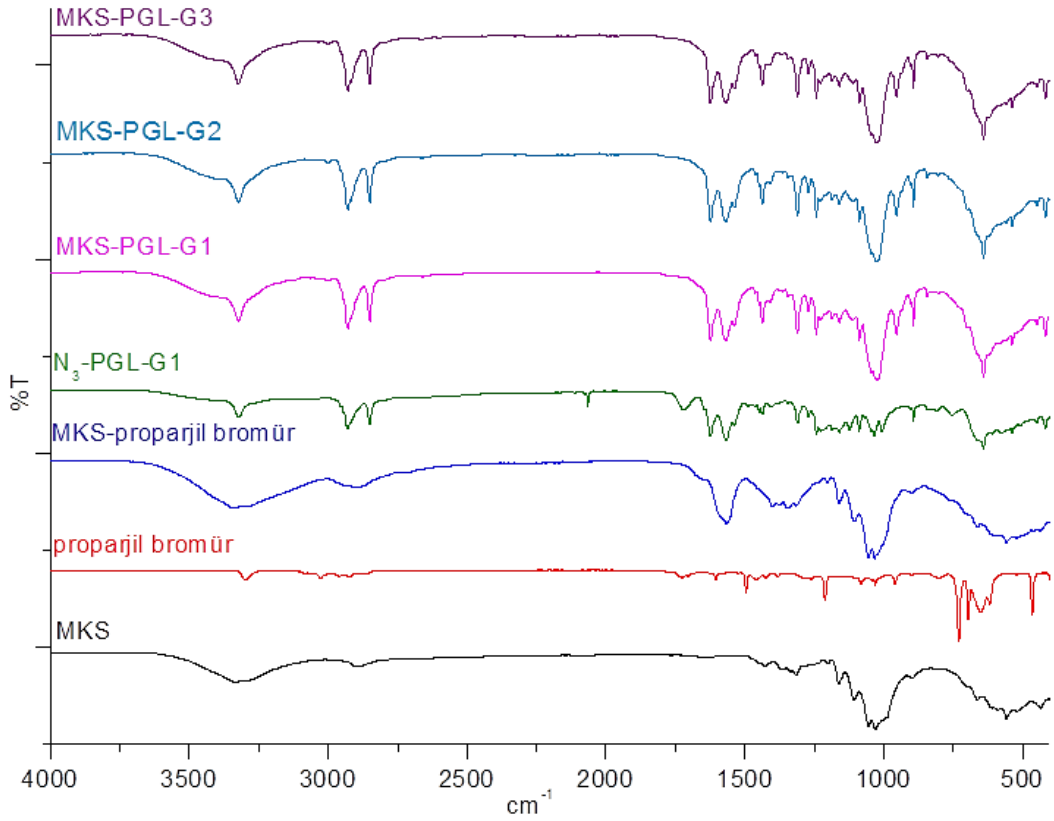
Şekil 4.1'de BBPA ve BBPAn oluşumuna dair FT–IR spektrumu gösterilmiştir. Spektrum incelendiğinde BBPA'ya ait –COOH karboksil piki 1680 cm<sup>-1</sup>, –C–O–C– eterik pik ise 1254 cm<sup>-1</sup> ve 1046 cm<sup>-1</sup> de geldiği gözlemlenmektedir. BDA yapısında bulunan metoksiye ait simetrik –OCH<sub>3</sub> piki 2950 cm<sup>-1</sup> ve asimetrik –OCH<sub>3</sub> piki 2885 cm<sup>-1</sup> BBPA yapısında görülmemektedir. BBPA'dan BBPAn oluşumunda ise BBPA'da bulunan –COOH pikinin yerini anhidrit yapısından gelen 1046 cm<sup>-1</sup>, 1780 cm<sup>-1</sup> ve 1717 cm<sup>-1</sup>'de bulunan –CO–O–CO– anhidrit piklerinden gelmektedir.

–COO– piki 3120  $\text{cm}^{-1}$  de gelmektedir. –CH– güçlü gerilme piklerini 2924  $\text{cm}^{-1}$  ve 2854  $\text{cm}^{-1}$  de geldiğini görmekteyiz. Karakteristik olarak pikler incelendiğinde BBPA ve BBPAn yapılarının oluştuğunu desteklemektedir.



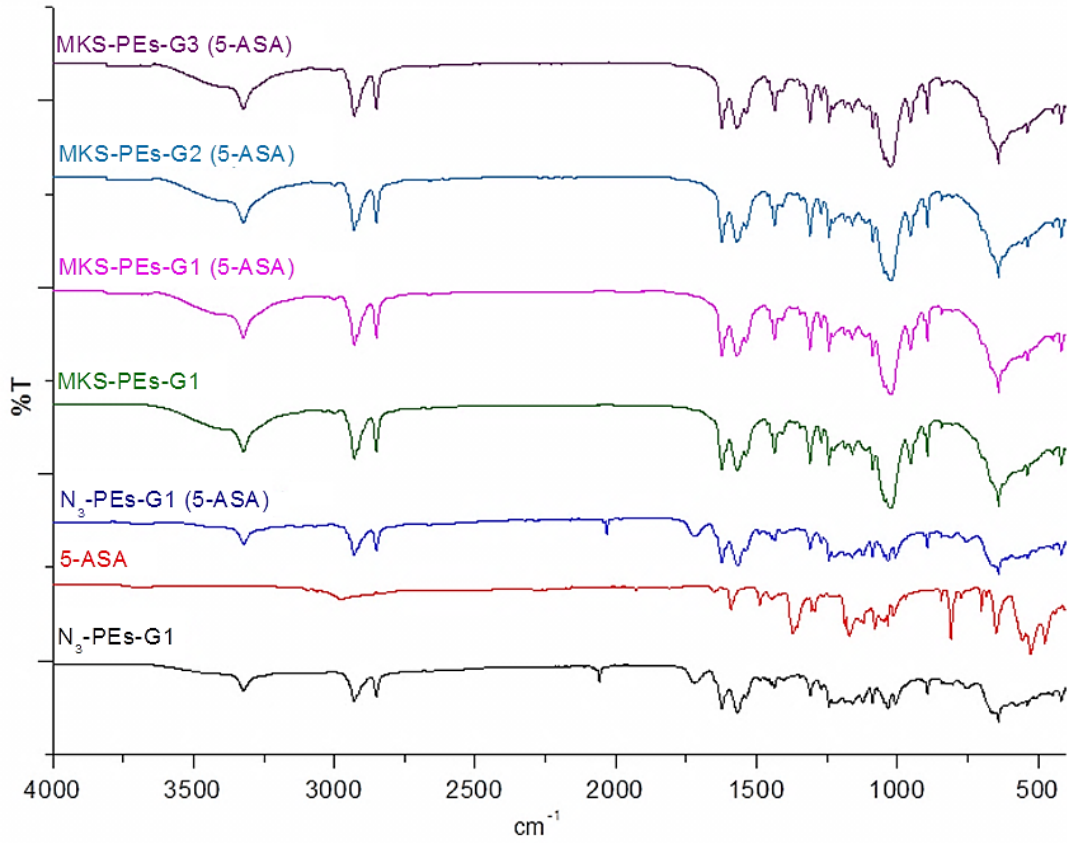
**Şekil 4.2.**  $\text{N}_3$ -PEs dendronların FT-IR spektrumları

Şekil 4.2’de  $\text{N}_3$ -PEs-G1,  $\text{N}_3$ -PEs-G2,  $\text{N}_3$ -PEs-G3 dendronlarının FT-IR spektrumlarında yapısal karakterizasyonu gösterilmiştir. Spektrum incelendiğinde dendronlara ait –OH gerilme pikleri 3300  $\text{cm}^{-1}$  gelmektedir. C–H güçlü gerilme pikleri 2930-2851  $\text{cm}^{-1}$ , – $\text{N}_3$  pikleri 2095  $\text{cm}^{-1}$ ’de gelmektedir. BBPAn anhidrit yapısından gelen 1780  $\text{cm}^{-1}$  de bulunan –CO–O–CO– anhidrit pikinin kaybolduğunu görmekteyiz.  $\text{N}_3$ -PEs’de bulunan C=O 1727, –CO–O– 1237  $\text{cm}^{-1}$  ve –O–C–C– pikleri 1131  $\text{cm}^{-1}$  pikleri gelmektedir. Alifatik  $\text{CH}_2$ – $\text{CH}_3$  pikleri 1456  $\text{cm}^{-1}$  de geldiğini görmekteyiz. Karakteristik olarak pikler incelendiğinde  $\text{N}_3$ -PEs dendronların oluştuğunu desteklemektedir.



**Şekil 4.3.** MKS–proparjil bromür ve MKS–PEs dendrimerlerin FT–IR spektrumları

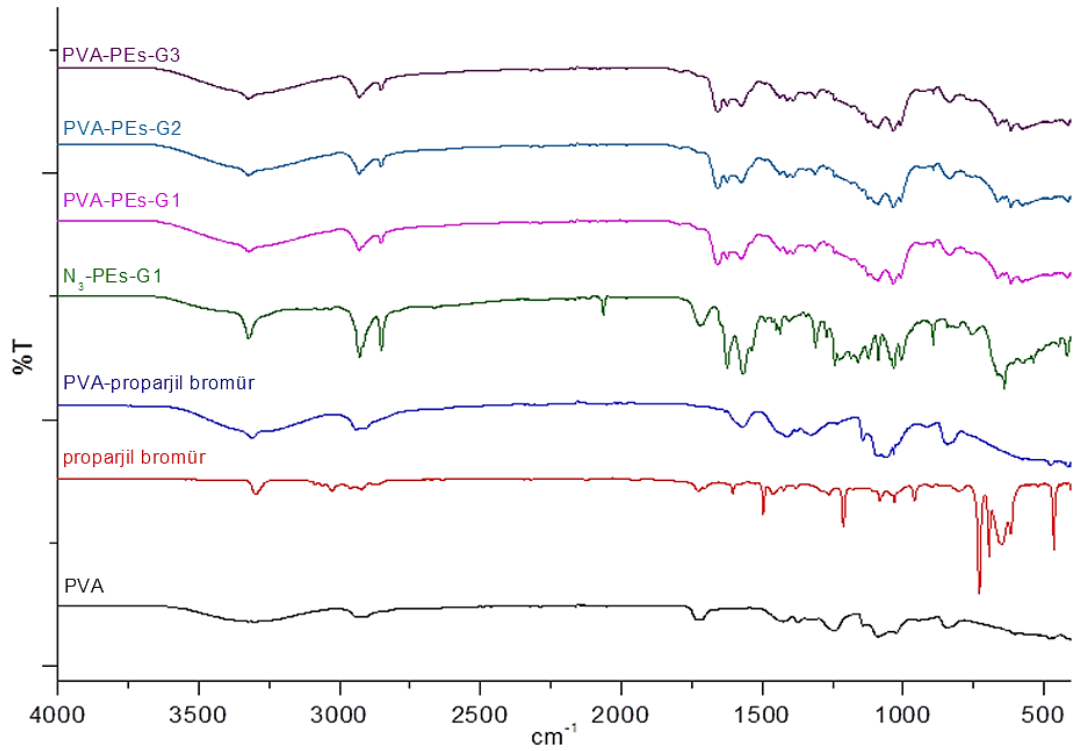
Şekil 4.3’de proparjil bromür ve proparjil bromür ile modifiye MKS’de 2150 cm<sup>-1</sup>’de gözlenen zayıf C≡C piki, 3285 cm<sup>-1</sup> ve 3315 cm<sup>-1</sup>’de görülen keskin pikler ise asetilenik C–H gruplarına aittir. MKS’de gözlenen ve karakteristik olan 3400 cm<sup>-1</sup> ve 910 cm<sup>-1</sup>’deki O–H gruplarına ait asimetrik gerilme piklerinin modifiye MKS şiddetlerinin azalmış olması ve asetilenik C–H piklerinin görülmesi MKS’nin proparjil bromür ile modifikasyonunun başarıyla gerçekleştiğini göstermektedir. MKS–PEs dendrimerlerine ait spektrumlar incelendiğinde N<sub>3</sub>–PEs dendrimerine ait –N<sub>3</sub> pikleri 2095 cm<sup>-1</sup>’de yok olduğu görülmektedir. MKS–PEs yapısında C=O 1727 cm<sup>-1</sup>, –CO–O 1237 cm<sup>-1</sup> ve O–C–C pikleri 1131cm<sup>-1</sup> pikleri gelmektedir. Alifatik CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub> pikleri 1456 cm<sup>-1</sup> de geldiğini görmekteyiz. MKS’de 1000 cm<sup>-1</sup>’de bulunan geniş bant aralığı MKS–PEs dendrimerinden de gelmektedir. MKS–PEs dendrimerlerinin sentezinin gerçekleştiğini görmekteyiz.



**Şekil 4.4.** N<sub>3</sub>-PEs dendron ve MKS-PEs dendrimerlerin 5-ASA yerleştirilmesi FT-IR spektrumları

Şekil 4.4’de N<sub>3</sub>-PEs-G1 dendronun ve MKS-PEs dendrimerlerinin kavitasyonuna 5-ASA yerleştirilmesinin FT-IR spektrumlarında yapısal karakterizasyonu gösterilmiştir. Spektrum incelendiğinde N<sub>3</sub>-PEs-G1 dendronun kavitasyonuna 5-ASA yerleştirilmesi sonucunda -OH gerilme pikleri 3300 cm<sup>-1</sup> gelmektedir. C-H güçlü gerilme pikleri 2930-2851 cm<sup>-1</sup>, N<sub>3</sub> pikleri 2095 cm<sup>-1</sup>’de, simetrik ve asimetrik C=O 1727 cm<sup>-1</sup>, -CO-O- 1237 cm<sup>-1</sup> ve O-C-C- pikleri 1131 cm<sup>-1</sup> pikleri, alifatik CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> pikleri 1456 cm<sup>-1</sup> de geldiğini görmekteyiz. Kavitasyonda bulunan 5-ASA da -NH<sub>2</sub> pikleri 2945 cm<sup>-1</sup> de, benzen halkasına ait pikler 1730 cm<sup>-1</sup> -COOH pikleri, -OH pikleri ise 3300 cm<sup>-1</sup> de geldiği gözlemlenmektedir. Buda 5-ASA’nın N<sub>3</sub>-PEs dendronun kavitasyonuna fiziksel bağlandığını reaksiyona girmediğini göstermektedir. MKS-PEs dendrimerlerinin spektrumları incelendiğinde ise kavitasyonuna 5-ASA yerleştirilmesi sonucunda -OH gerilme pikleri 3300 cm<sup>-1</sup> gelmektedir. C-H güçlü gerilme pikleri 2930-2851 cm<sup>-1</sup>, simetrik ve asimetrik C=O 1727, -CO-O- 1237 cm<sup>-1</sup> ve O-C-C- pikleri 1131

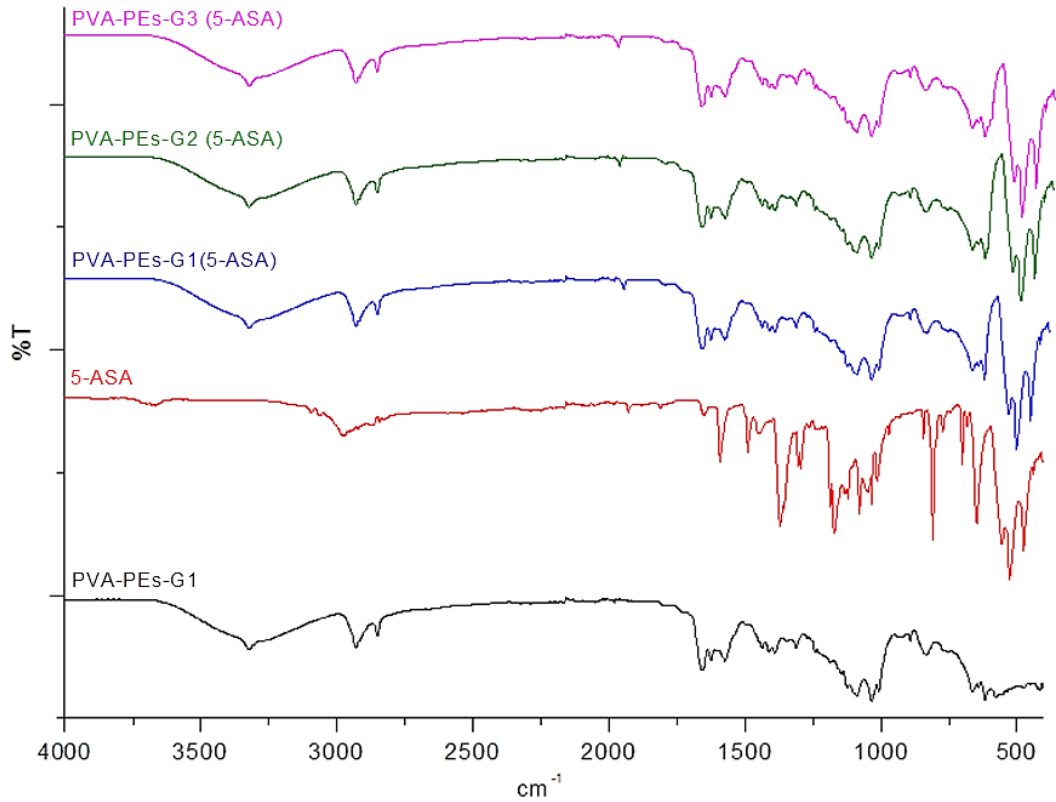
$\text{cm}^{-1}$  pikleri, alifatik  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$  pikleri  $1456 \text{ cm}^{-1}$  de geldiğini görmekteyiz. Kaviteyona yerleştirilen 5-ASA da buluna  $\text{-NH}_2$  pikleri  $2945 \text{ cm}^{-1}$  de, benzen halkasına ait pikler  $1730 \text{ cm}^{-1}$   $\text{-COOH}$  pikleri,  $\text{-OH}$  pikleri ise  $3300 \text{ cm}^{-1}$  de geldiği gözlemlenmektedir. Buda 5-ASA'nın dendrimerin kaviteyona girdiğini tepkimeye girmediğini göstermektedir. MKS de bulunan  $1000 \text{ cm}^{-1}$ 'de bulunan geniş bant aralığı MKS-PEs-G3 dendrimerinde de gelmektedir. Karakteristik olarak pikler incelendiğinde  $\text{N}_3\text{-PEs-G1}$  ve MKS-PEs dendrimerlerinin kaviteyona 5-ASA'nın yerleştirilmesini desteklemektedir.



**şekil 4.5.** PVA–proparjil bromür ve PVA–PEs dendrimerlerin FT–IR spektrumları

şekil 4.5'de görüldüğü gibi PVA ve proparjil bromür ile modifiye PVA  $2150 \text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen zayıf  $\text{C}\equiv\text{C}$  piki,  $3285 \text{ cm}^{-1}$  ve  $3315 \text{ cm}^{-1}$ 'de görülen keskin pikler ise asetilenik  $\text{C-H}$  gruplarına aittir. PVA'da gözlenen ve karakteristik olan  $3400 \text{ cm}^{-1}$ 'deki  $\text{OH}$  gruplarına ait asimetrik gerilme piklerinin modifiye PVA'da şiddetinin azalmış olması,  $2800\text{-}2900 \text{ cm}^{-1}$  aralığında ki PVA'ya ait alifatik  $\text{C-H}$  piklerinin ve asetilenik  $\text{C-H}$  piklerinin görülmesi PVA'nın proparjil bromür ile modifikasyonunun başarıyla yapıldığını göstermektedir. PVA–proparjil bromür'den oluşan PVA–PEs

dendrimerlerin FT-IR spektrumlarında yapısal karakterizasyonunda spektrum incelendiğinde dendrimere ait  $-N_3$  pikleri  $2095\text{ cm}^{-1}$ 'de yok olduğu görülmektedir. PVA-PEs yapısında  $C=O$   $1727$ ,  $-CO-O$   $1237\text{ cm}^{-1}$  ve  $O-C-C$  pikleri  $1131\text{ cm}^{-1}$  pikleri gelmektedir. Alifatik  $CH_2-CH_3$  pikleri  $1456\text{ cm}^{-1}$  de geldiğini görmekteyiz. PVA de bulunan  $1000\text{ cm}^{-1}$ 'de bulunan geniş bant aralığı PVA-PEs dendrimerinden gelmektedir. PVA-PEs dendrimerinin sentezinin gerçekleştiğini görmekteyiz.



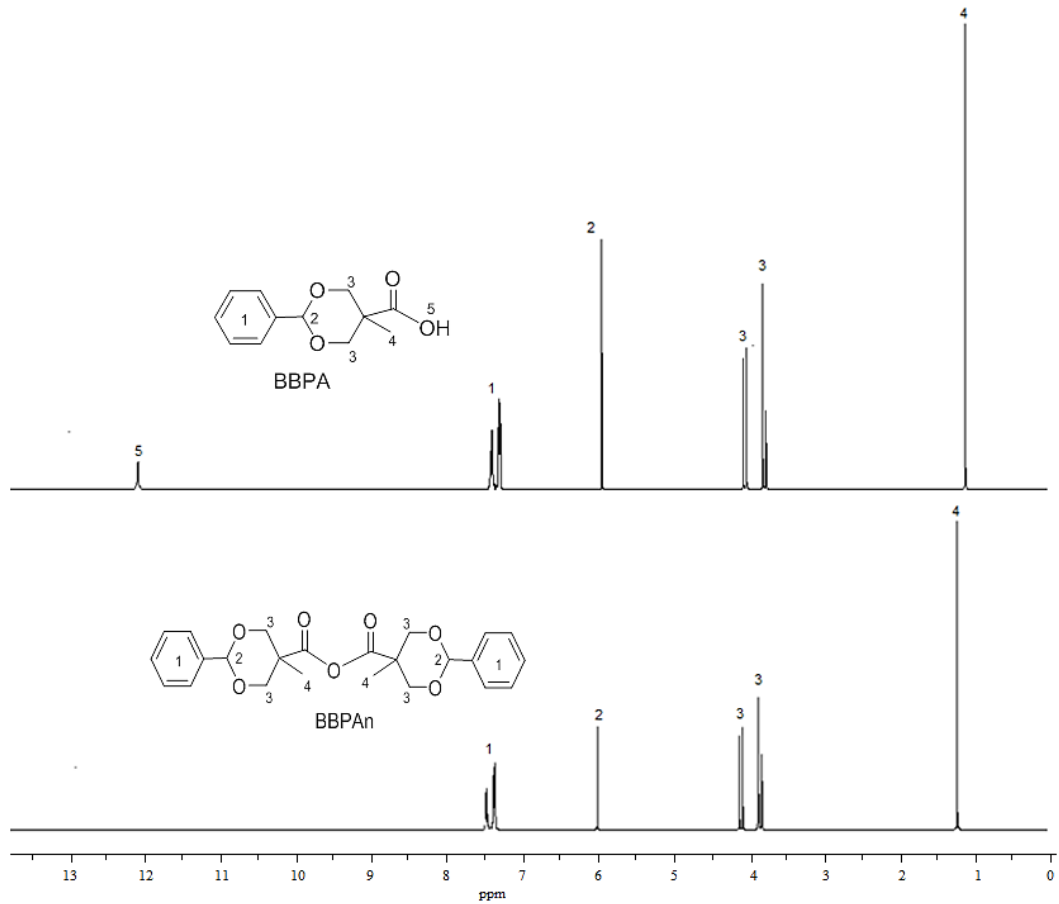
**Şekil 4.6.** PVA-PEs dendrimerlerin 5-ASA yerleştirilmesi FT-IR spektrumları

Şekil 4.6'da görüldüğü gibi PVA-PEs-G2 dendrimerin kavitasyonuna 5-ASA'nın yerleştirilmesinin FT-IR spektrumlarında yapısal karakterizasyonu gösterilmiştir. Spektrum incelendiğinde PVA-PEs dendrimerlerinin kavitasyonuna 5-ASA yerleştirilmesi sonucunda  $-OH$  gerilme pikleri  $3300\text{ cm}^{-1}$  gelmektedir.  $C-H$  güçlü gerilme pikleri  $2930-2851\text{ cm}^{-1}$ , simetrik ve asimetrik  $C=O$   $1727$ ,  $-CO-O$   $1237\text{ cm}^{-1}$  ve  $O-C-C$  pikleri  $1131\text{ cm}^{-1}$  pikleri, alifatik  $CH_2-CH_3$  pikleri  $1456\text{ cm}^{-1}$  de geldiğini görmekteyiz. Kavitasyona yerleştirilen 5-ASA da buluna  $-NH_2$  pikleri

2945  $\text{cm}^{-1}$  de, benzen halkasına ait pikler 1730  $\text{cm}^{-1}$   $-\text{COOH}$  pikleri,  $-\text{OH}$  pikleri ise 3300  $\text{cm}^{-1}$  de geldiği gözlemlenmektedir. Buda 5-ASA'nın dendrimerin kaviteye fiziksel olarak bağlandığını reaksiyona girmediğini göstermektedir.

#### 4.1.2. MKS-PEs ve PVA-PEs Dendrimerlerin $^1\text{H}$ NMR Karakterizasyonları

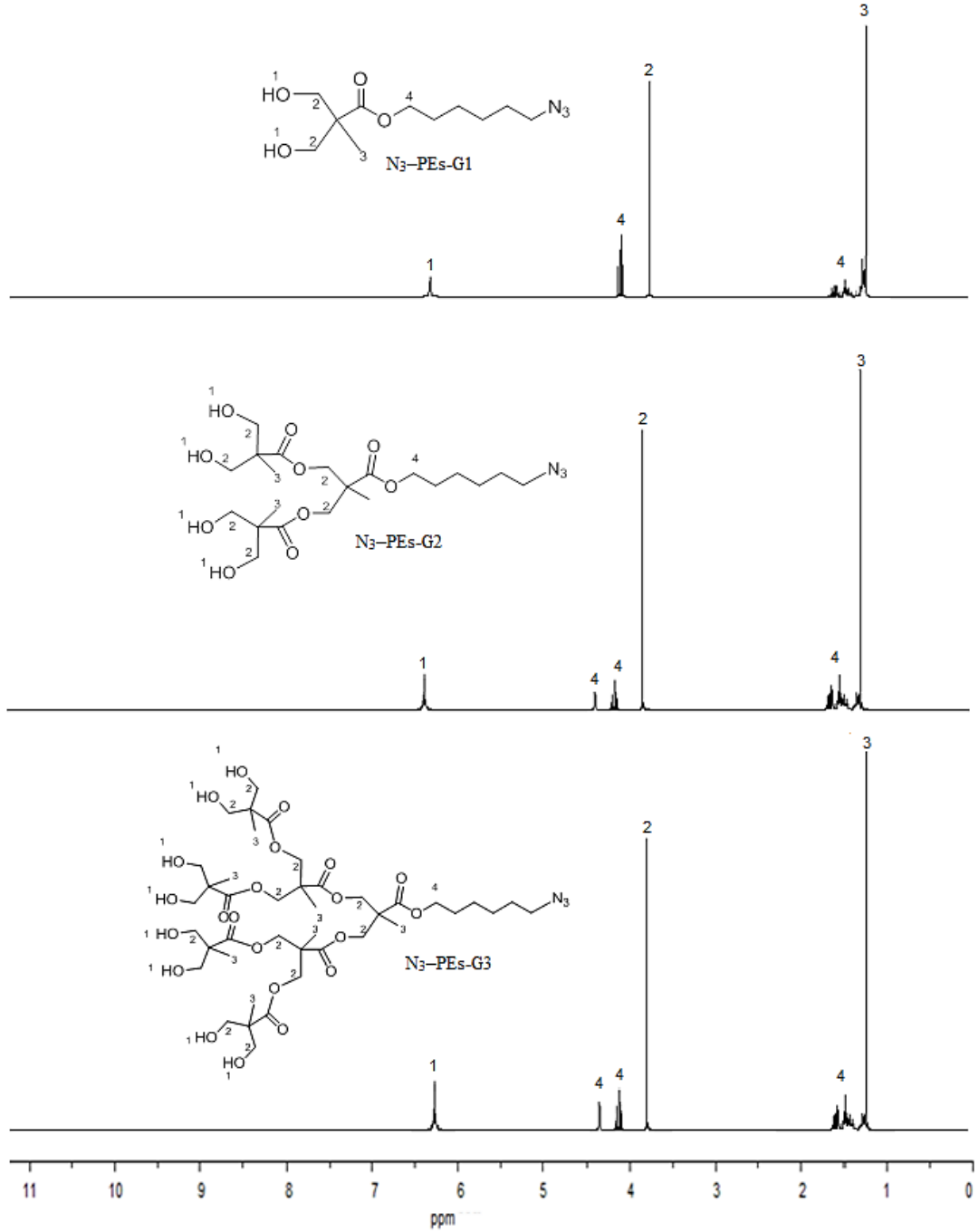
MKS-PEs ve PVA-PEs dendrimer oluşumuna ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumları aşağıda ki spektrumlarda verilmektedir.



**Şekil 4.7.** BBPA ve BBPAn yapılarının  $\text{DMSO}-d_6$  içerisinde  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz) spektrumları

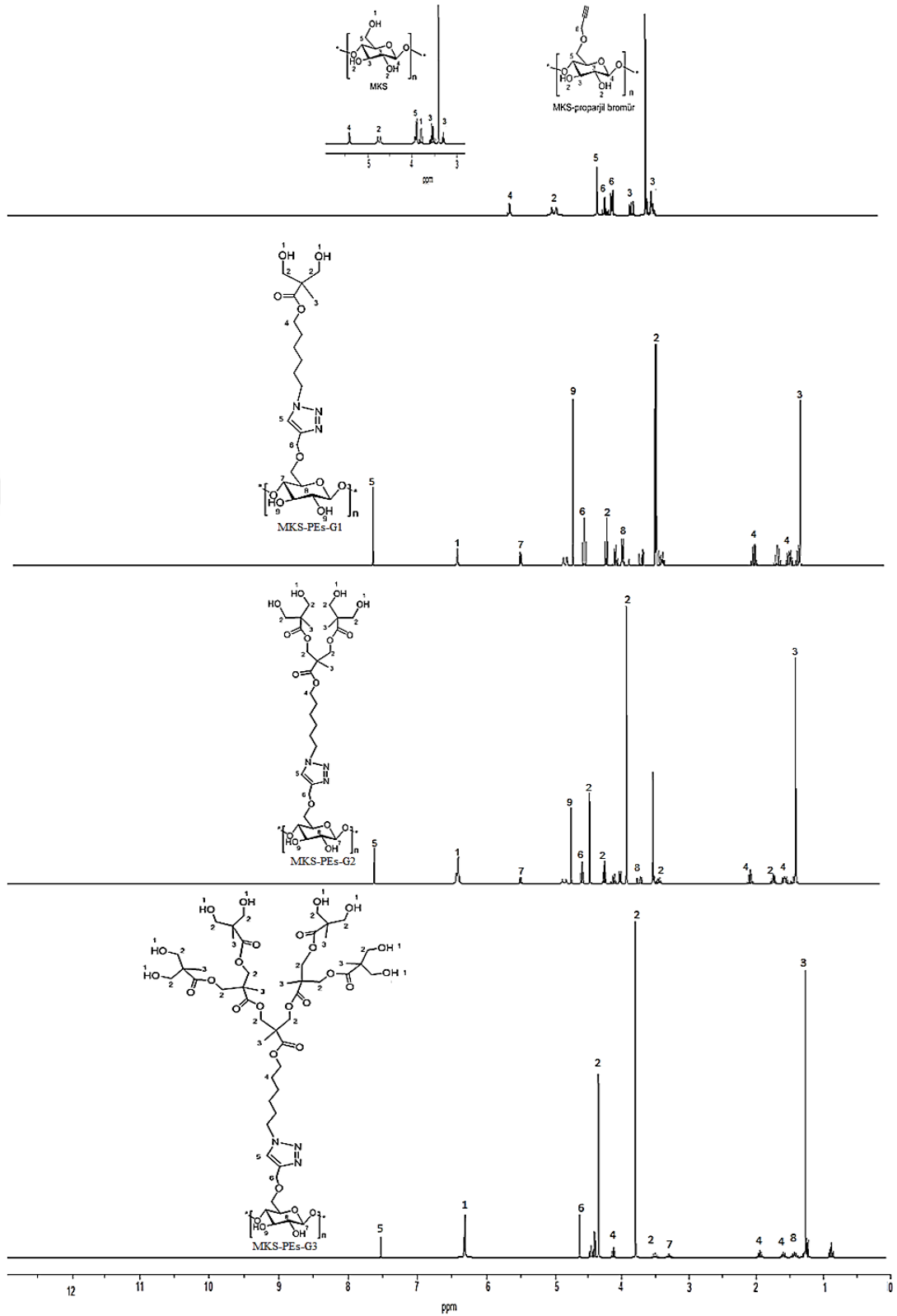
Şekil 4.7'de BBPA ve BBPAn yapıları için  $^1\text{H}$  NMR spektrumları incelendiğinde BBPAn oluşumunda 12,04 ppm de gözlenen 5 konumunda bulunan  $-\text{COOH}$  grubuna ait hidrojenine ait sinyalin kaybolduğu gözlemlenmektedir. BBPA

ve BBPAn'ın 1 konumunda ki benzen halkasına ait aromatik hidrojenler 7.43-7.25 ppm aralığında sinyal vermektedir. 2 konumunda bulunan 5,96 ppm'de  $-CH$  sinyali, 3 konumuna ait 3,85-4,10 ppm de  $-CH_2$  sinyalleri gözlemlenirken, 4 konumunda bulunan  $-CH_3$  sinyallerinin 1,22 ppm de geldiğini görmekteyiz. BBPA ve BBPAn yapılarının oluşumunu DMSO- $d_6$  içerisinde  $^1H$  NMR da gözlemlemekteyiz.



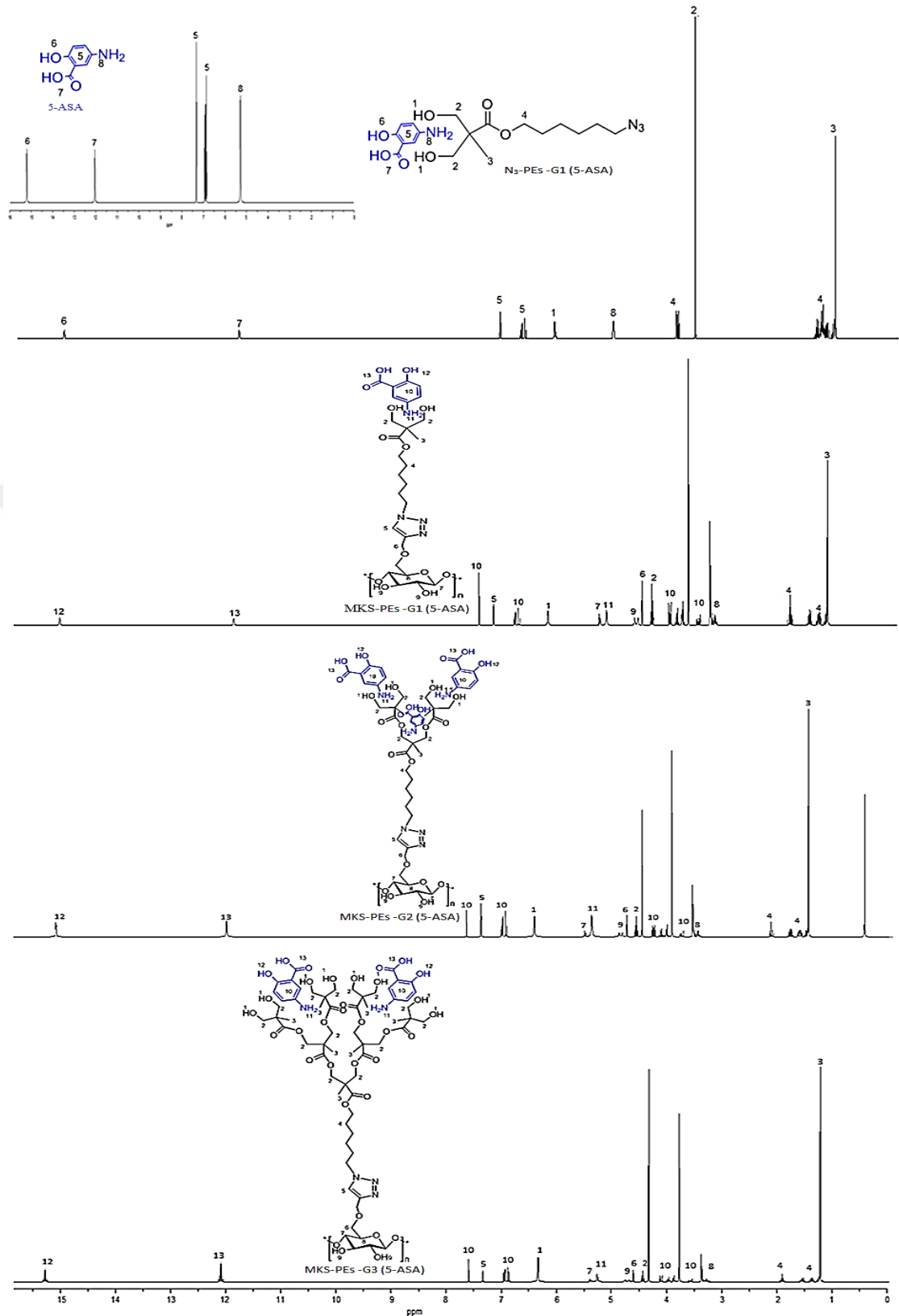
**Şekil 4.8.** N<sub>3</sub>-PEs dendronların DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) spektrumları

Şekil 4.8’de görülen N<sub>3</sub>-PEs-G1, N<sub>3</sub>-PEs-G2, N<sub>3</sub>-PEs-G3 dendronları için <sup>1</sup>H NMR spektrumu incelendiğinde N<sub>3</sub>-PEs dendron oluşumunda yapısında uç gruplarda bulunan -OH piklerinin varlığı 1 konumunda 6,32 ppm de sinyal verdiği gözlemlenmektedir. 2 konumunda bulunan -CH<sub>2</sub> sinyalleri 3,81 de gözlemlenirken 4 konumda alifatik zincirde bulunan -CH<sub>2</sub> sinyalleri azid ucuna yakınlığının durumuna göre sırasıyla 4,02-4,10-4,41-1,3-1,60-1,4 ppm gibi farklı konumlarda görülmektedir. 3 konumunda ki -CH<sub>3</sub> sinyalleri 1,22 ppm’de gözlemlenmektedir. N<sub>3</sub>-PEs dendronların oluşumunu DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup>H NMR da gözlemlemekteyiz. N<sub>3</sub>-PEs dendronlarında dallanmadan kaynaklı sinyallerin değişimi gözlemlenmektedir.



**Şekil 4.9.** MKS–propargil bromür ve MKS–PEs dendrimerlerin  $\text{DMSO-d}_6$  içerisinde  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz) spektrumları

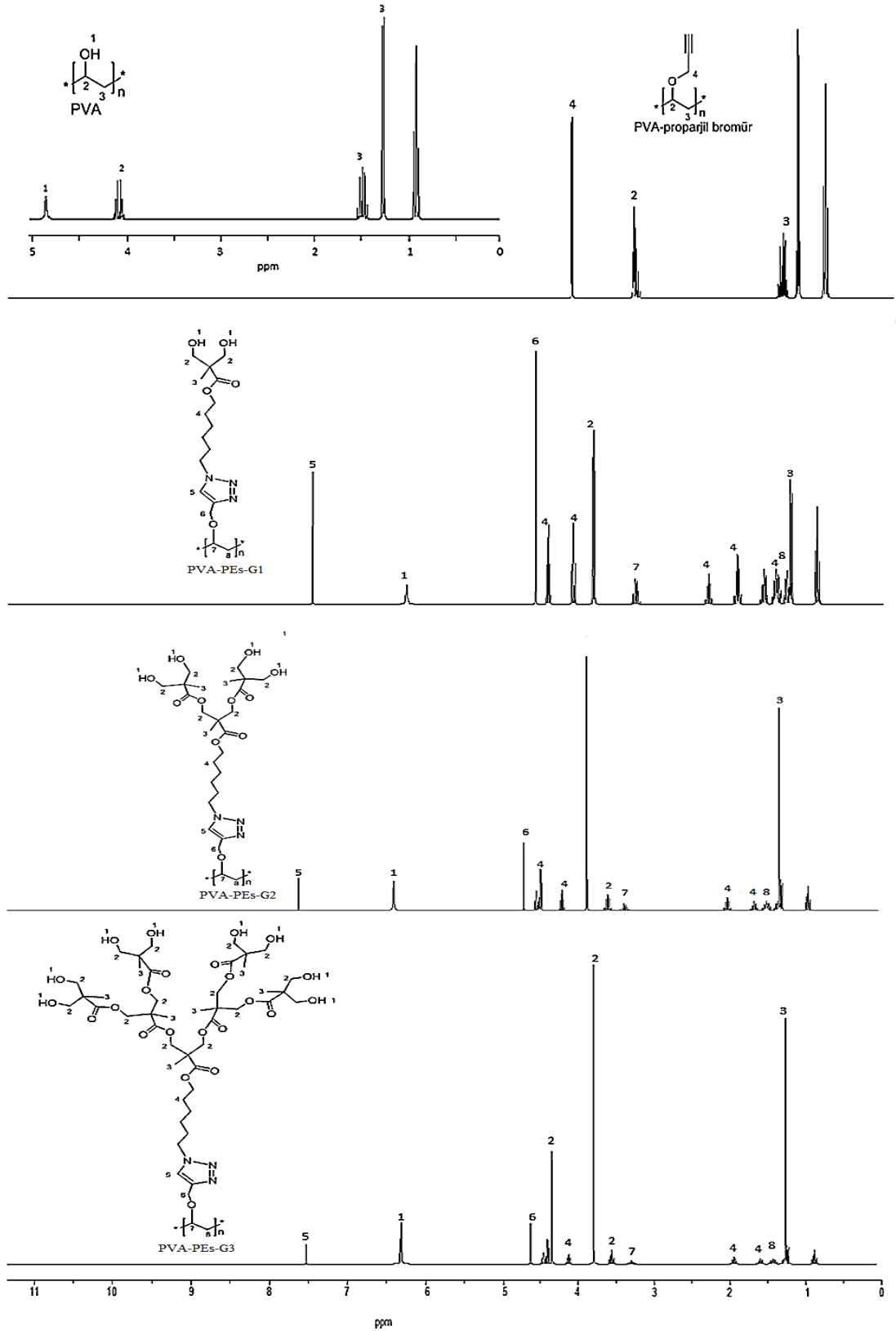
Şekil 4.9’da görülen MKS–PEs sentezinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde ilk olarak selülozik yapıda bulunan –OH grupları 1 ve 2 konumunda 3,86 ppm ve 4,89 ppm de geldiği gözlemlenmektedir. 3 ve 4 numaralı konumlarda gelen –CH sinyalleri 3,65 ppm ve 3,28 ppm de görülmektedir. 5 konumunda bulunan –CH<sub>2</sub> sinyalleri 4,29 ppm de gelmektedir. Proparjil bromür ile modifikasyon sonucu oluşan –CH<sub>2</sub> sinyalleri 3,96-4,16 ppm aralığında geldiği gözlemlenmiştir. Buda MKS’nin proparjil bromür ile modifikasyonunun gerçekleştiğini göstermektedir. Modifiye edilmiş MKS–proparjil bromürden MKS–PEs dendrimerleri sentezi  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde ise MKS–PEs oluşumunda yapısında uç gruplarda dendrimerden gelen –OH piklerinin varlığı 1 konumunda 6,38 ppm de sinyal verdiği gözlemlenmektedir. 2 konumunda bulunan –CH<sub>2</sub> sinyalleri 3,87 de gözlemlenirken 4 konumda alifatik zincirde bulunan –CH<sub>2</sub> gruplarına ait sinyalleri 4,02-4,10-4,41-1,3-1,60-1,4 ppm de geldiği görülmektedir. 3 konumunda ki –CH<sub>3</sub> sinyalleri 1,22 ppm’de gözlemlenmektedir. 5 konumunda azid halkalı yapısında bulunan –CH sinyalleri 7,71 ppm de geldiği görülmektedir. MKS yapısından gelen –OH gruplarının sinyalleri 9 konumunda bulunan 4,89 ppm de geldiği gözlemlenmektedir. 6 konumunda bulunan –CH<sub>2</sub> sinyalleri 4,38 ppm de gelmektedir. 7 ve 8 konumunda –CH sinyalleri 5,40 ppm ve 3,96 ppm’ de geldiği görülmektedir. MKS–proparjil bromür modifikasyonun ve MKS–PEs dendrimerlerinin sentezinin gerçekleştiğini DMSO–d<sub>6</sub> içerisinde  $^1\text{H}$  NMR da gözlemlenmektedir.



**Şekil 4.10.** N<sub>3</sub>-PEs dendron ve MKS-PEs dendrimerlerin 5-ASA yerleştirilmesi DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) spektrumları

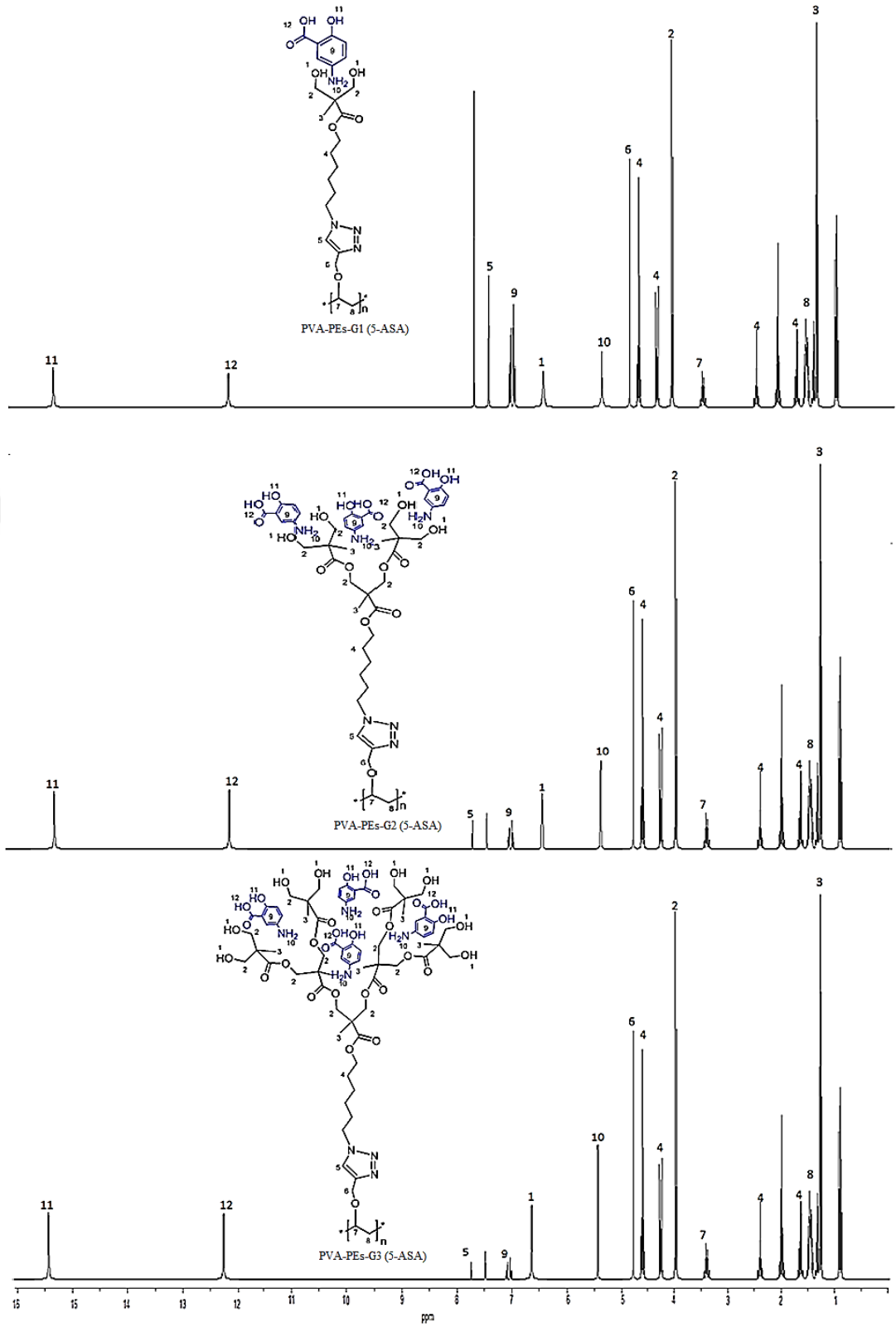
Şekil 4.10'da görülen N<sub>3</sub>-PEs-G1 dendronun ve MKS-PEs dendrimerlerinin kaviteye 5-ASA yerleştirilmesinin <sup>1</sup>H NMR spektrumu görülmektedir. N<sub>3</sub>-PEs-G1'in kaviteye 5-ASA yapısının yerleştirilmesi ile -OH piklerinin yok olmadığı ve 1 konumunda 6,32 ppm de sinyal verdiği gözlemlenmektedir. 2 konumunda bulunan -CH<sub>2</sub> sinyalleri 3,81 de gözlemlenirken 4 konumda alifatik zincirden gelen -CH<sub>2</sub> sinyalleri 4,02-4,10-4,41-1,3-1,60-1,4 ppm de görülmektedir. 3 konumunda ki -CH<sub>3</sub> sinyalleri 1,22 ppm'de gözlemlenmektedir. 5-ASA'nın kaviteye yerleştirilmesiyle gelen aromatik benzen halkasına ait 5 konumunda bulunan sinyaller 6,92 ppm, 6 konumunda bulunan aromatik halkaya bağlı -OH 15,2 ppm, aromatik benzen halkasına bağlı -COOH sinyalleri 12,03 ppm de geldiği ve kaviteye de bağ yapmadığını fiziksel olarak tuttuğunu göstermektedir.

MKS-PEs dendrimerlerinde ise MKS-PEs(5-ASA) oluşumunda yapısında uç gruplarda gelen -OH piklerinin varlığı 1 konumunda 6,38 ppm de sinyal verdiği gözlemlenmektedir. 2 konumunda bulunan -CH<sub>2</sub> sinyalleri 3,87 de gözlemlenirken 4 konumda alifatik zincirden gelen -CH<sub>2</sub> sinyalleri 4,02-4,10-4,41-1,3-1,60-1,4 ppm de görülmektedir. 3 konumunda ki -CH<sub>3</sub> sinyalleri 1,22 ppm'de gözlemlenmektedir. 5 konumunda azid halkalı yapısında bulunan -CH sinyalleri 7,71 ppm de geldiği görülmektedir. MKS yapısından gelen -OH gruplarının sinyalleri 9 konumunda bulunan 4,89 ppm de geldiği gözlemlenmektedir. 6 konumunda bulunan -CH<sub>2</sub> sinyalleri 4,38 ppm de gelmektedir. 7 ve 8 konumunda -CH sinyalleri 5,40 ppm ve 3,96 ppm' de geldiği görülmektedir. 5-ASA'dan gelen aromatik benzen halkasına ait 10 konumunda bulunan sinyaller 6,92 ppm, 12 konumunda bulunan aromatik halkaya bağlı -OH sinyalleri 15,2 ppm, aromatik benzen halkasına bağlı 13 konumunda bulunan -COOH sinyalleri 12,03 ppm de geldiği gözlemlenmektedir. N<sub>3</sub>-PEs-G1 dendronun ve MKS-PEs dendrimerlerinin kaviteye 5-ASA yerleştirilmesinin DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup>H NMR da gözlemlenmektedir.



**Şekil 4.11.** PVA–proparjil bromür ve PVA–PEs dendrimerlerin  $\text{DMSO-d}_6$  içerisinde  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz) spektrumları

Şekil 4.11’de görülen PVA–proparjil bromür sentezinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde PVA yapısında bulunan –OH grupları 1 konumunda 4,86 ppm de geldiği gözlemlenmektedir. 2 numaralı konumlarda gelen –CH sinyalleri 4,08 ppm de görülmektedir. 3 konumunda bulunan –CH<sub>2</sub> sinyalleri 1,46-1,23 ppm de gelmektedir. Proparjil bromür ile modifikasyon sonucu oluşan 4 konumunda bulunan –CH<sub>2</sub> sinyalleri 3,32-4,13 ppm aralığında geldiği gözlemlenmiştir. PVA–proparjil bromür modifikasyonun gerçekleşikten sonra PVA–PEs dendrimerleri için  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde PVA–PEs oluşumunda yapısında uç gruplarda dendrondan gelen –OH piklerinin varlığı 1 konumunda 6,38 ppm de sinyal verdiği gözlemlenmektedir. 2 konumunda bulunan –CH<sub>2</sub> sinyalleri 3,87 de gözlemlenirken 4 konumda alifatik zincirden gelen –CH<sub>2</sub> sinyalleri 4,02-4,10-4,41-1,3-1,60-1,4 ppm de görülmektedir. 3 konumunda ki –CH<sub>3</sub> sinyalleri 1,22 ppm’de gözlemlenmektedir. 5 konumunda azid halkalı yapısında bulunan –CH sinyalleri 7,71 ppm de geldiği görülmektedir. 6 konumunda bulunan –CH<sub>2</sub> sinyalleri 4,38 ppm de gelmektedir. 7 ve 8 konumunda –CH ve –CH<sub>2</sub> sinyalleri 3,40 ppm ve 1,36 ppm’de geldiği görülmektedir. PVA–PEs dendrimerlerinin sentezinin gerçekleştiğini DMSO–d<sub>6</sub> içerisinde  $^1\text{H}$  NMR da gözlemlemekteyiz.

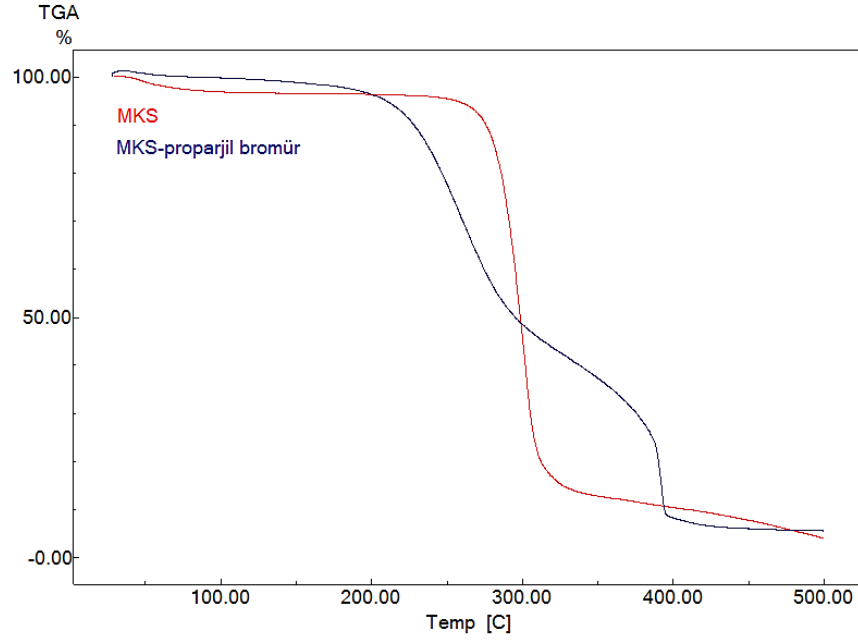


**Şekil 4.12.** PVA-PEs dendrimerlerinin kaviteye 5-ASA yerleştirilmesinin DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) spektrumları

Şekil 4.12’de görülen PVA–PEs dendrimerlerinin kavitasyonuna 5–ASA bağlanmasının  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde PVA–PEs(5–ASA) oluşumunda yapısında uç gruplarda dendrimerden gelen –OH piklerinin varlığı 1 konumunda 6,94 ppm de sinyal verdiği gözlemlenmektedir. 2 konumunda bulunan –CH<sub>2</sub> sinyalleri 3,81 de gözlemlenirken 4 konumda alifatik zincirden gelen –CH<sub>2</sub> sinyalleri 4,02-4,10-4,41-1,3-1,60-1,4 ppm de görülmektedir. 3 konumunda ki –CH<sub>3</sub> sinyalleri 1,25 ppm’de gözlemlenmektedir. 5 konumunda azid halkalı yapısında bulunan –CH sinyalleri 7,58 ppm de geldiği görülmektedir. 6 konumunda bulunan –CH<sub>2</sub> sinyalleri 4,68 ppm’de gelmektedir. 7 ve 8 konumunda –CH ve –CH<sub>2</sub>sinyalleri 3,30 ppm ve 1,44 ppm’de geldiği görülmektedir. 5–ASA’dan gelen aromatik benzen halkasına ait 9 konumunda bulunan sinyaller 6,82 ppm, 11 konumunda bulunan aromatik halkaya bağlı –OH sinyalleri 15,2 ppm, aromatik benzen halkasına bağlı 12 konumunda bulunan –COOH sinyalleri 12,03 ppm de geldiği gözlemlenmektedir. PVA–PEs dendrimerlerin kavitasyonunda 5–ASA’nın fiziksel tutunmasını DMSO–d<sub>6</sub> içerisinde  $^1\text{H}$  NMR’da gözlemlemekteyiz.

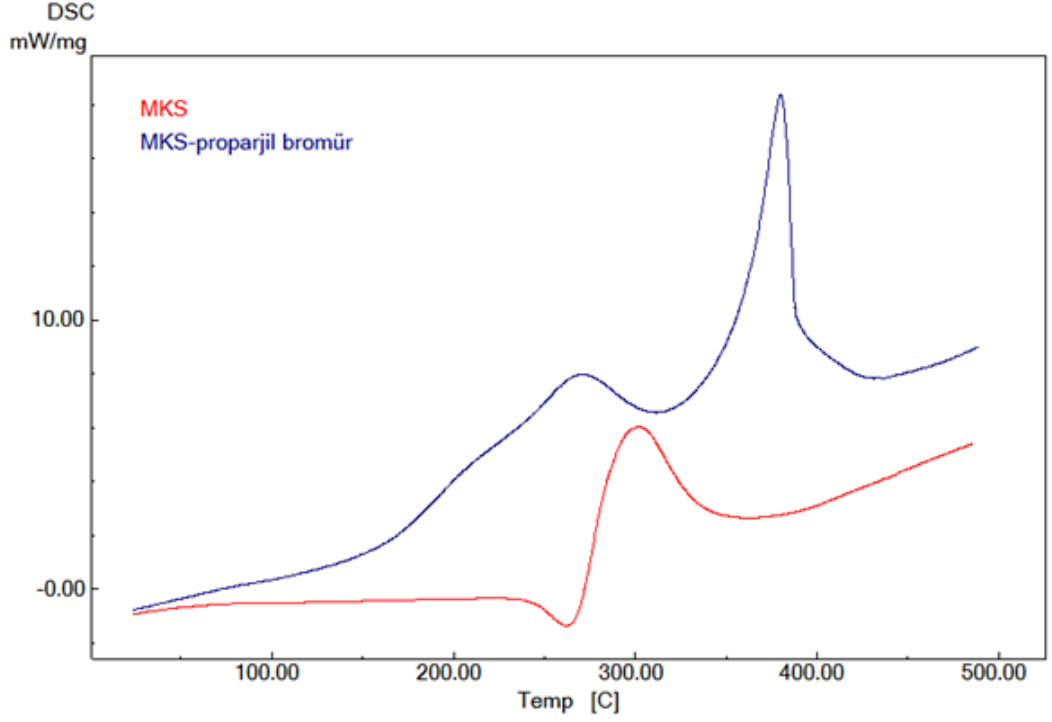
#### **4.1.3. MKS–propril bromür ve PVA–propril bromür Modifikasyonlarının Termal Karakterizasyonları**

MKS ve PVA’nın propril bromür ile modifikasyonu sonucu oluşan MKS–propril bromür ve PVA–propril bromür’e ait TGA–DSC termogramları aşağıdaki termogramlarda verilmektedir.



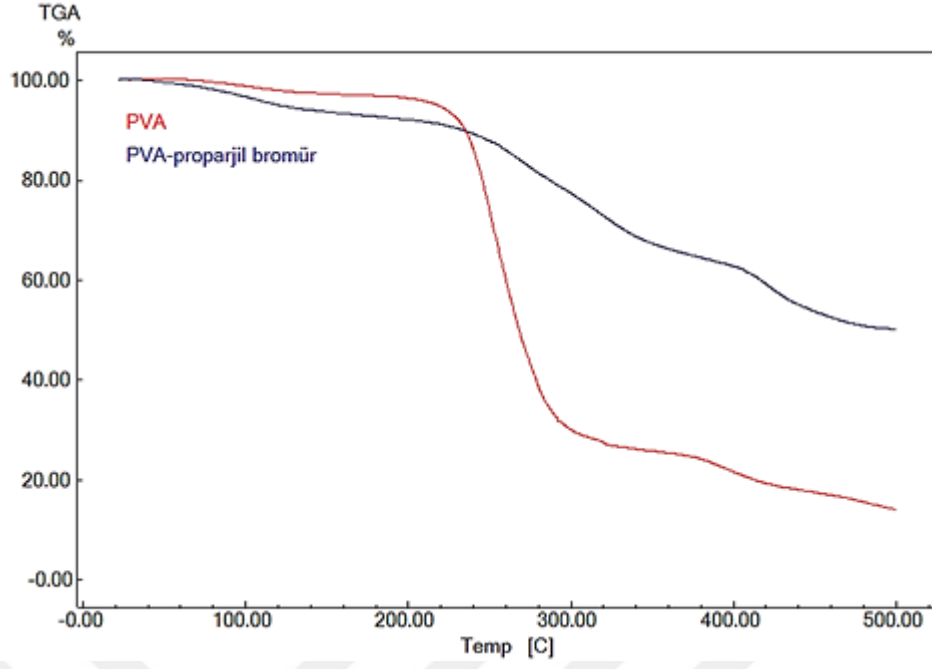
**Şekil 4.13.** MKS–proparjil bromür TGA termogramları

Şekil 4.13’de MKS ve MKS–proparjil bromürün TGA termogramları görülmektedir. Her iki termogramdaki 100 °C’e kadar olan kütle kayıpları yapıdaki nemden kaynaklanmaktadır. MKS’deki 260-330 °C de %78’lik kütle kaybı ise yapının termal bozunmasından kaynaklanmaktadır. Proparjil bromür bağlı MKS’a ait TGA termogramlarındaki 215-300 °C ve 370-400 °C arasındaki iki aşamalı kütle kayıpları ise MKS ana omurgasına proparjil bromürün başarı ile bağlandığını göstermektedir.



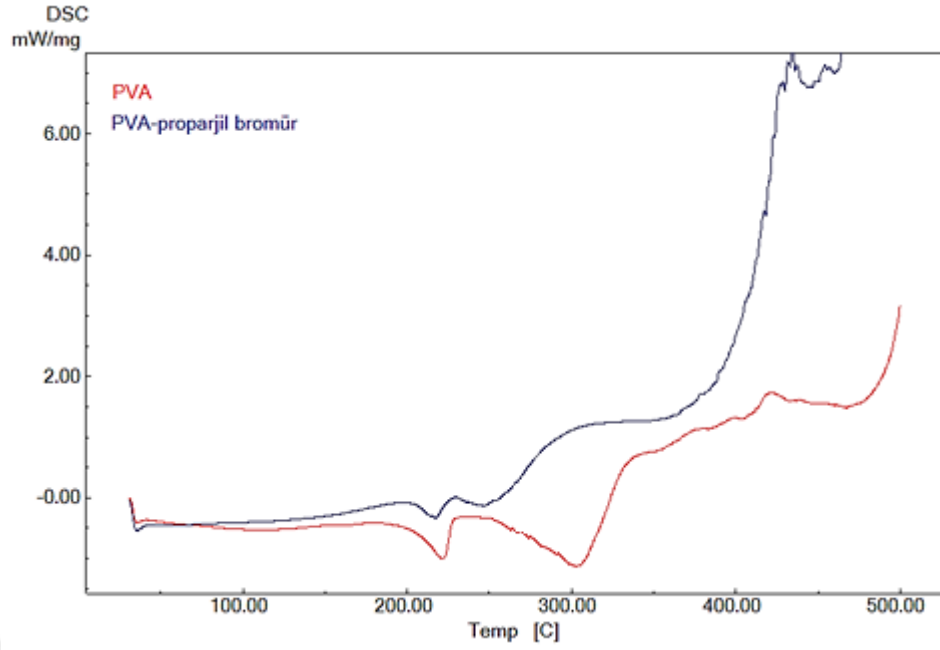
**Şekil 4.14.** MKS–proparjil bromür ve MKS–PEs dendronların DSC termogramları

Şekil 4.14’de MKS ve MKS–proparjil bromürün DSC termogramları görülmektedir. Bu DSC termogramlarına göre MKS termogramında 250-260°C arasında görülen endotermik pik kristallenme piki olup MKS bozunmadan önce kristal yapısında bir değişikliğin olduğu bu pikin MKS–proparjil bromürün DSC termogramında görülmemesi, proparjil bromürün selüloz omurga yapısına bağlandığının göstergesidir. 260-330 °C arasındaki ekzotermik pik ise TGA termogramındaki bozulma pikini desteklemektedir. MKS–proparjil bromürün DSC termogramındaki 215-300 °C ve 370-400 °C aralıklarındaki ekzotermik pikler bozulma pikleri olup TGA termogramlarını desteklemektedir.



**Şekil 4.15.** PVA–proparjil bromür TGA termogramları

Şekil 4.15’de PVA ve PVA–proparjil bromürün TGA termogramları görülmektedir. Her iki termogramdaki 100°C’e kadar olan kütle kayıpları yapıdaki nemden kaynaklanmaktadır. PVA’deki 230-300 °C de %60’lık kütle kaybı ise yapının termal bozunmasından kaynaklanmaktadır. Proparjil bromür bağlı PVA’a ait TGA termogramlarındaki 250-350 °C ve 400-500 °C arasındaki iki aşamalı kütle kayıpları ise PVA ana omurgasına proparjil bromürün başarı ile bağlandığını göstermektedir.

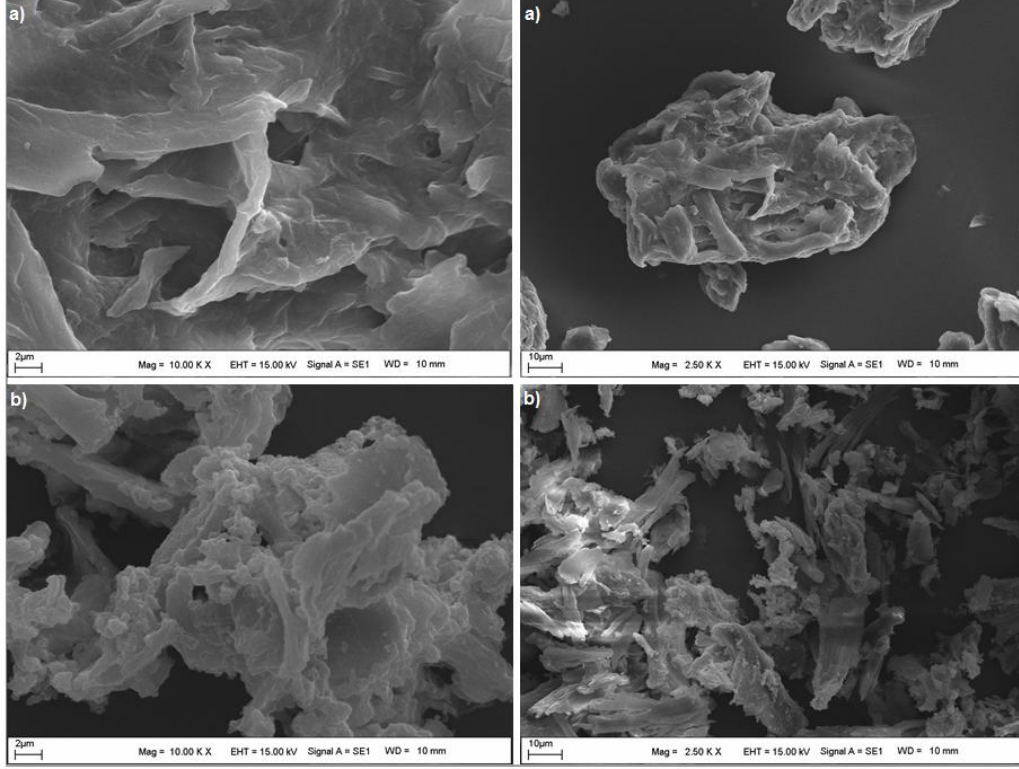


**Şekil 4.16.** PVA–proparjil bromür DSC termogramları

Şekil 4.16’da PVA ve PVA–proparjil bromürün DSC termogramları görülmektedir. Bu DSC termogramlarına göre PVA termogramında 220 °C arasında görülen ekzotermik pik kristallenme piki olup PVA’da bozulmadan önce kristal yapısında bir değişikliğin olduğu bu pikin PVA–proparjil bromürün DSC termogramında görülmemesi, proparjil bromürün PVA omurga yapısına bağlandığının göstergesidir. 300-400°C arasındaki endotermik pik ise TGA termogramındaki bozulma pikini desteklemektedir. PVA–proparjil bromürün DSC termogramındaki 300 °C ve 400 °C aralıklarındaki ekzotermik pikler bozulma pikleri olup TGA termogramlarını desteklemektedir.

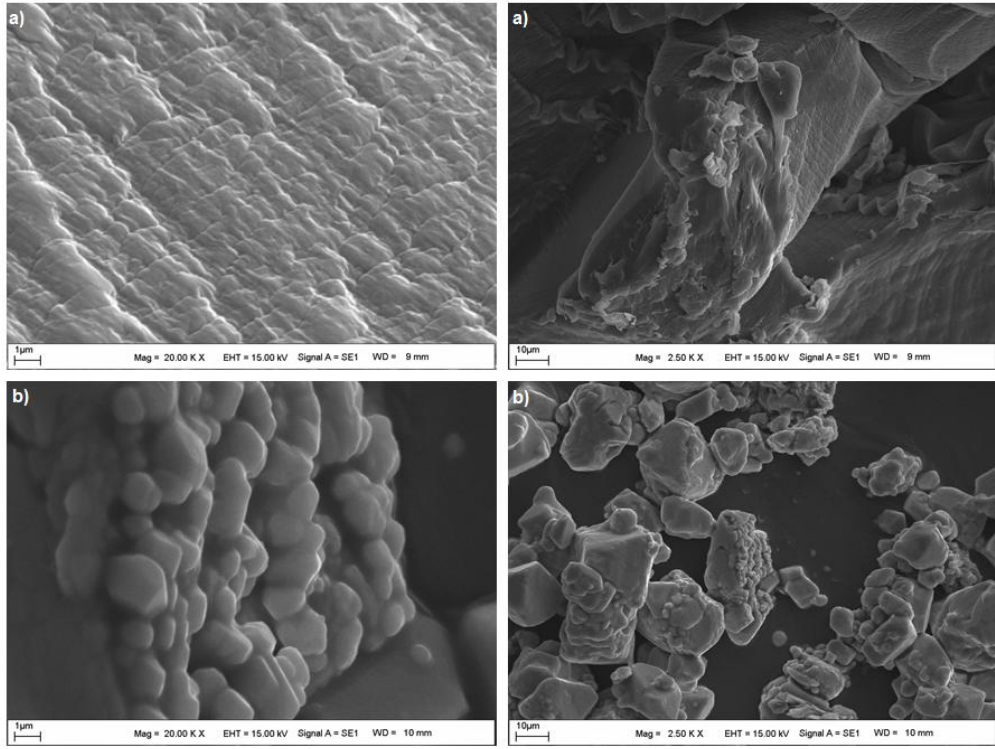
#### 4.1.4. MKS–prorjil bromür ve PVA–proparjil bromür Modifikasyonlarının SEM Görüntüleri

MKS ve PVA'ya ait modifikasyon sonucu yüzeyde meydana gelen değişimler SEM görüntüleri ile aşağıdaki görüntülerde verilmektedir.



**Şekil 4.17.** MKS–proparjil bromür sentezinin yüksek ve düşük büyültmeli SEM görüntüsü a) MKS, b) MKS–proparjil bromür

Şekil 4.17’de MKS ve MKS–proparjil bromürün SEM fotoğrafları görölmektedir. Her iki fotoğraf karşılaştırmalı olarak incelendiğinde yüzey morfolojilerinin farklı olduğu görölmektedir. Bu da MKS üzerine proparjil bromürün bağlanması ile yüzey yapısının değiştiğini göstermektedir.

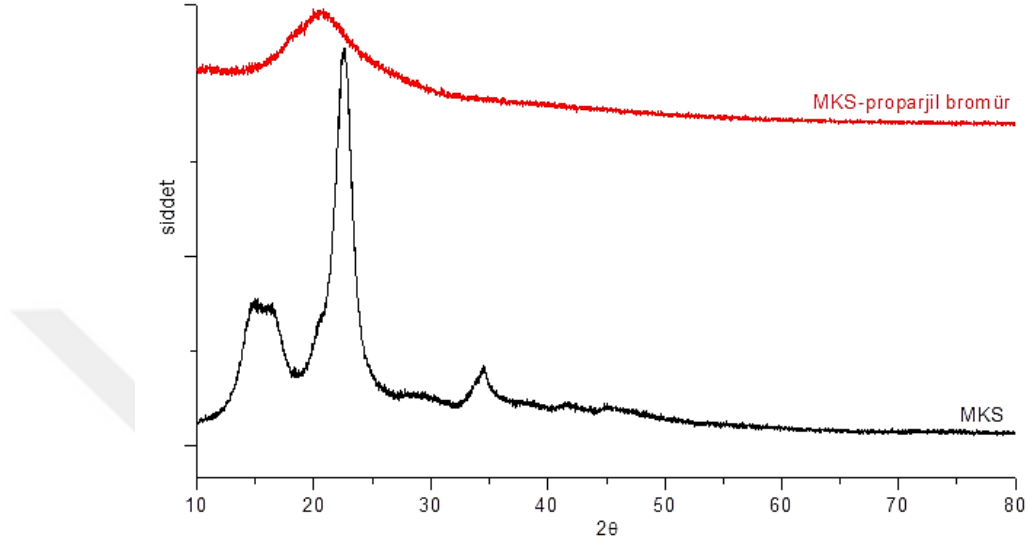


**Şekil 4.18.** PVA–proparjil bromür sentezinin yüksek ve düşük büyültmeli SEM görüntüsü a) PVA, b) PVA–proparjil bromür

Şekil 4.18’de PVA ve PVA–proparjil bromürün SEM fotoğrafları görülmektedir. Her iki fotoğraf karşılaştırmalı olarak incelendiğinde yüzey morfolojilerinin farklı olduğu görülmektedir. Bu da PVA üzerine proparjil bromürün bağlanması ile yüzey yapısının değiştiğini göstermektedir.

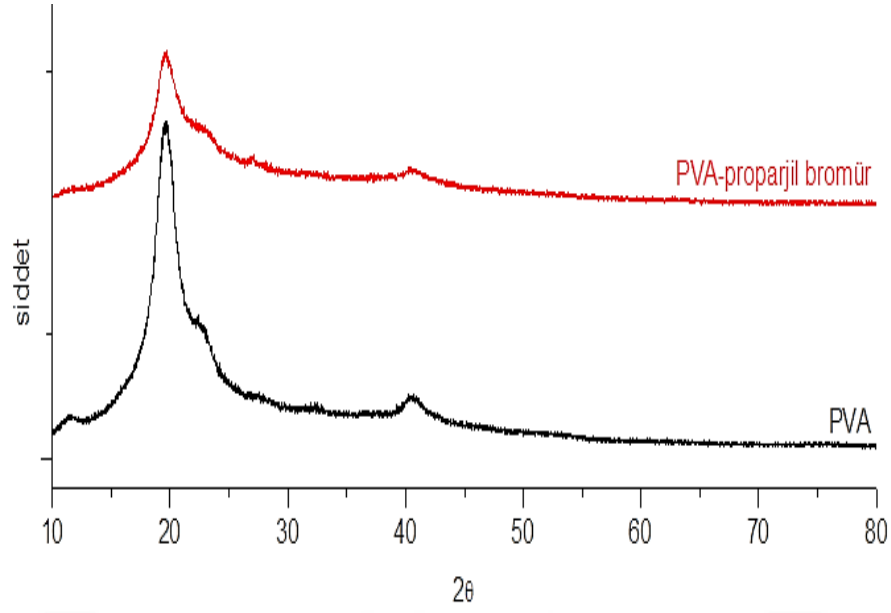
#### 4.1.5. MKS–propril bromür ve PVA–propril bromür Modifikasyonlarının XRD Spektrumları

MKS ve PVA'nın kristalin yapıdan propril bromür ile modifikasyonu sonucu amorf yapıya geçmesinin XRD difraktogramları aşağıda verilmektedir.



Şekil 4.19. MKS–propril bromür sentezinin XRD spektrumu.

Çalışmada kullanılan MKS–propril bromürün Şekil 4.19'da XRD difraktogramları görülmektedir. Amorf malzemeler XRD'de pik vermezler onun yerine 4.19'da ki şekilde modifiye selülozda görüldüğü gibi geniş ve yayvan bir bant vermektedir. Çalışmada kullanılan MKS modifikasyonundan sonra XRD piklerinin geniş ve yayvan hale gelmesi kristal yapıya ait piklerin kaybolmuş olması MKS modifikasyonunun başarı ile gerçekleştirildiğini göstermektedir. MKS içerdiği hidrojen bağlarından dolayı düzenli ve kristalin bir yapıya sahiptir. Propril grubunun bağlanması sonucu MKS'nin yapısında bulunan  $-CH_2-OH$  (primer alkol) grubundaki  $-OH$  grubunda bulunan  $-H$  ile propril bromürün  $-Br$ 'u yapıdan  $HBr$  şeklinde ayrılması sonucu yapıya eterik  $-CH_2-O-CH_2-$  bağ ile MKS–propril bromür yapısının amorf bir yapı vermesine neden olmuştur.



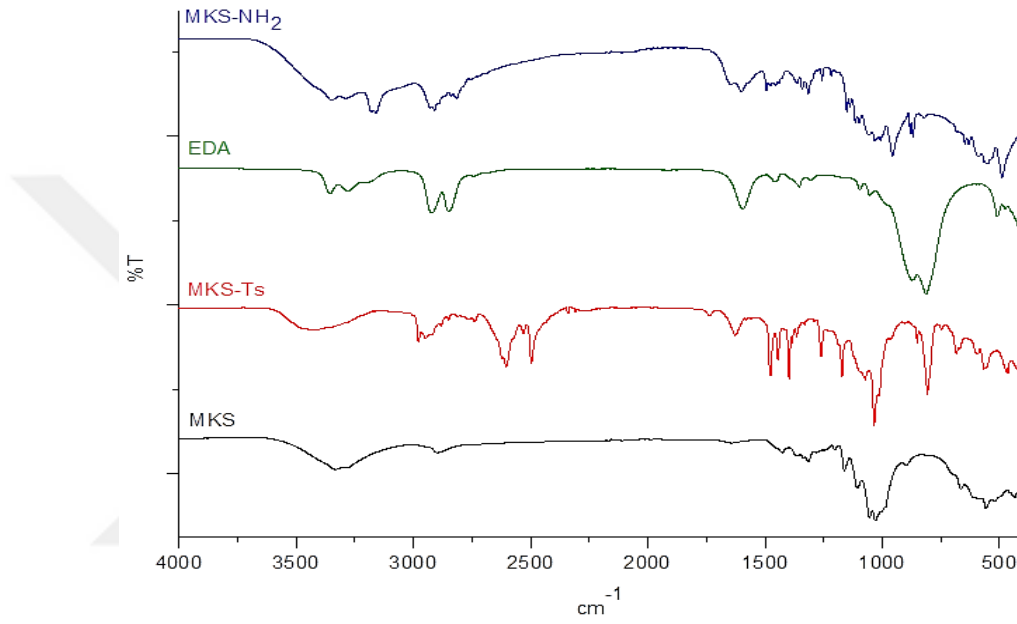
**Şekil 4.20.** PVA–proparjil bromür sentezinin XRD spektrumu.

PVA–proparjil bromürün Şekil 4.20’de XRD difraktogramları görülmektedir. Çalışmada kullanılan PVA polimerik bir malzeme olmasından dolayı amorf bir yapıya sahiptir. Amorf malzemeler XRD’de pik vermezler onun yerine PVA’da görüldüğü gibi geniş ve yayvan bir bant vermektedir. Çalışmada kullanılan PVA modifikasyonundan sonra XRD piklerinin geniş ve yayvan olduğu görülmektedir. Buda PVA modifikasyonunun başarı ile gerçekleştirildiğini göstermektedir. PVA içerdiği hidrojen bağlarından dolayı düzenli ve kristalin bir yapıya sahipken PVA’nin yapısında bulunan  $-\text{CH}_2-\text{OH}$  (primer alkol) grubundaki  $-\text{OH}$  grubunda bulunan  $-\text{H}$  ile proparjil bromürün  $-\text{Br}$ ’u yapıdan  $\text{HBr}$  şeklinde ayrılması sonucu yapıya eterik  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$  bağ ile proparjil grubunun bağlanması sonucu PVA yapısının bozulmasına neden olmaktadır.

## 4.2. MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM Dendrimerlerin Karakterizasyonları

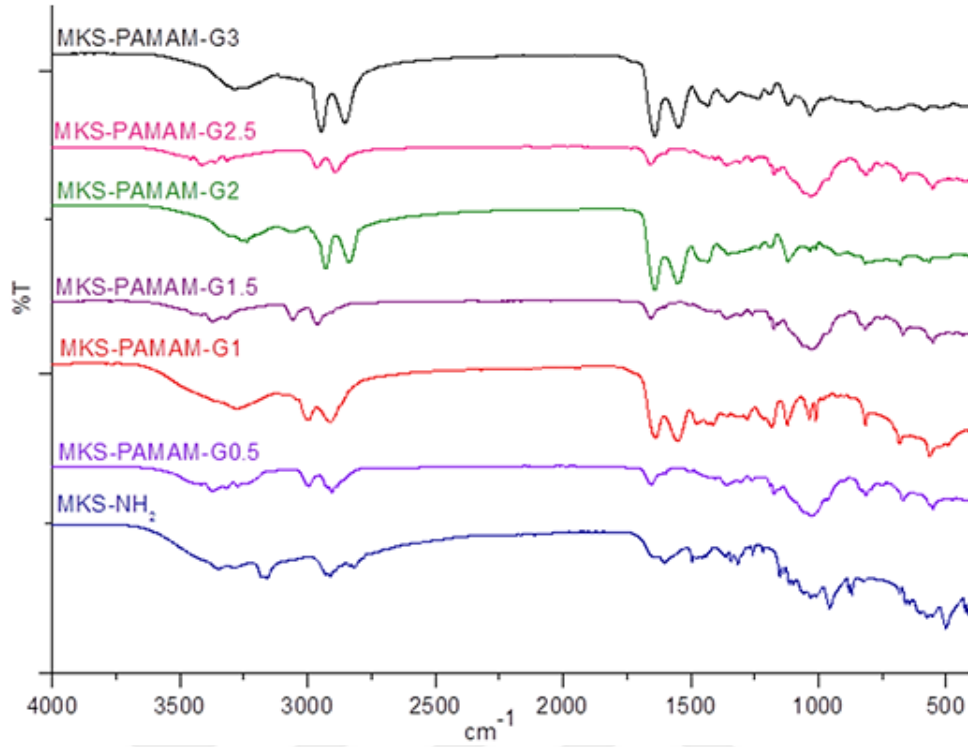
### 4.2.1. MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM Dendrimerlerin FT–IR Karakterizasyonları

MKS–NH<sub>2</sub> ve PVA–NH<sub>2</sub> başlangıç yapıları sentezlenerek birinci, ikinci ve üçüncü jenerasyon MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM dendrimerleri sentezinin FT–IR spektrumları aşağıdaki spektrumlarda verilmektedir.



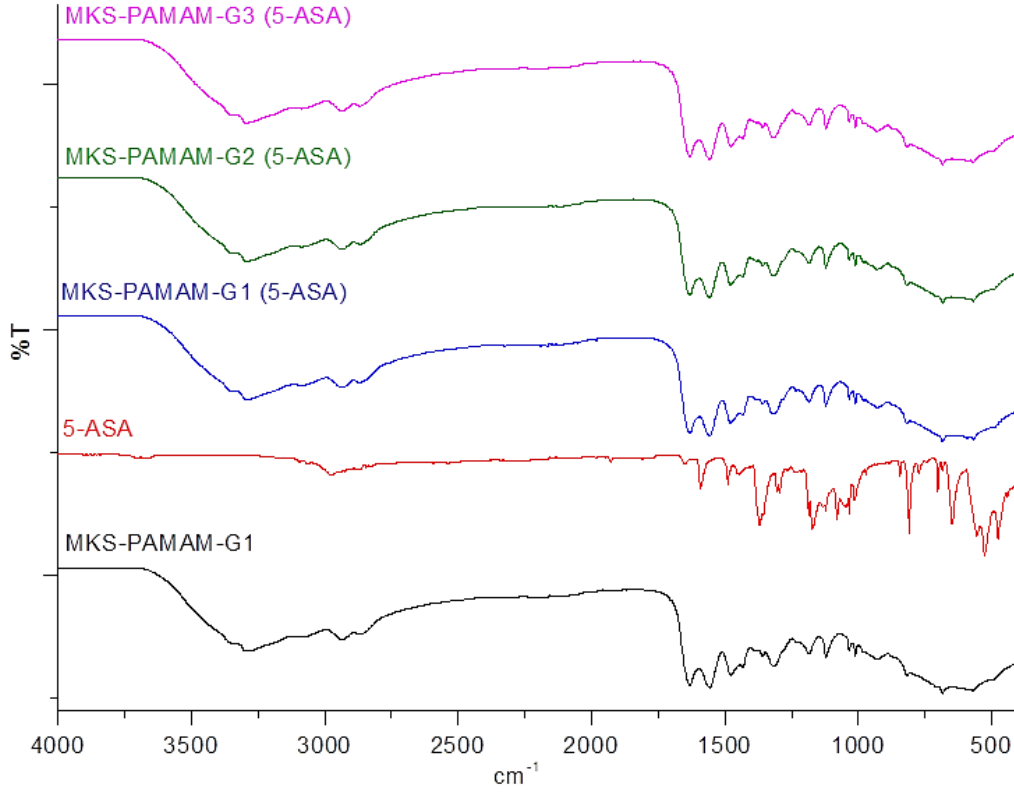
Şekil 4.21. MKS–Ts, MKS–NH<sub>2</sub> sentezinin FT–IR spektrumları.

Şekil 4.21’de MKS–Ts, MKS–NH<sub>2</sub> sentezine dair FT–IR spektrumu gösterilmiştir. Spektrum incelendiğinde MKS’de bulunan MKS–Ts’de aromatik halkaya ait –CH piki 1610 cm<sup>-1</sup>, S=O 1070-1030 cm<sup>-1</sup>, O=S=O 1360 cm<sup>-1</sup> ve –S–O–CH<sub>3</sub> piki ise 1145 cm<sup>-1</sup> ve 1045 cm<sup>-1</sup> de geldiği gözlemlenmektedir. Buda MKS–Ts yapısının oluşumunu göstermektedir. Oluşan MKS–Ts oluşturulan MKS–NH<sub>2</sub> oluşumunda –NH ve –NH<sub>2</sub> ait simetrik pikleri 3530 cm<sup>-1</sup> ve asimetrik pikleri 3330 cm<sup>-1</sup> geldiği görülmektedir. EDA’dan gelen –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>– pikleri 2900 ve 2970 cm<sup>-1</sup> de geldiği görülmektedir. MKS’de gözlenen ve karakteristik olan primer O–H piklerinin 3400 cm<sup>-1</sup> ve 910 cm<sup>-1</sup>’deki O–H gruplarına ait asimetrik gerilme piklerinin modifiye MKS şiddetlerinin azalmış olduğu görülmektedir. MKS–NH<sub>2</sub> oluşumunu ise MKS–Ts’da bulunan karakteristik olarak pikler incelendiğinde MKS–Ts, MKS–NH<sub>2</sub> yapılarının oluştuğunu desteklemektedir.



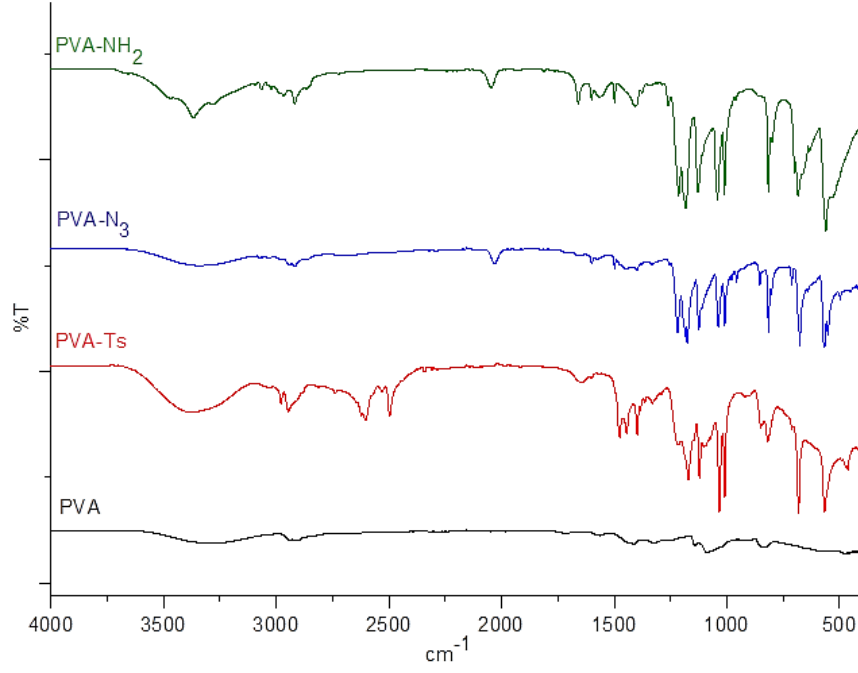
**Şekil 4.22.** MKS–PAMAM dendrimerleri sentezlerinin FT–IR spektrumu

Şekil 4.22’de gösterildiği gibi, MKS–PAMAM–G0.5, MKS–PAMAM–G1.5 ve MKS–PAMAM–G2.5’de  $2954\text{ cm}^{-1}$  ve  $2829\text{ cm}^{-1}$ ’deki absorpsiyon pikleri  $-\text{CH}_3$  ve  $-\text{CH}_2$  gruplarına karşılık gelmektedir.  $1747\text{ cm}^{-1}$  ve  $1336\text{--}1042\text{ cm}^{-1}$ ’deki bantlar  $\text{C}=\text{O}$  ve  $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$  gruplarının germe titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.  $1462\text{ cm}^{-1}$ ’de absorpsiyon pikleri  $-\text{CH}_2$  bükülme titreşiminden gelmektedir.  $3309\text{ cm}^{-1}$  ve  $3085\text{ cm}^{-1}$ ’deki çift pik MKS–PAMAM–G1, MKS–PAMAM–G2 ve MKS–PAMAM–G3’de  $-\text{NH}_2$  gruplarının gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır.  $1642\text{ cm}^{-1}$  ve  $1573\text{ cm}^{-1}$ ’deki pikler  $-\text{CONH}-$  gruplarına karşılık gelirken,  $-\text{CN}$  germe titreşimi  $1322\text{ cm}^{-1}$  ve  $1469\text{ cm}^{-1}$ ’de görülmektedir.  $1336\text{ cm}^{-1}$  ve  $1042\text{ cm}^{-1}$  arasında geniş bir  $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$  grubuna aittir. MKS–PAMAM–G1, MKS–PAMAM–G2 ve MKS–PAMAM–G3 yapılarının karakteristik pikleri incelendiğinde dendrimerlerin oluştuğu görülmektedir.



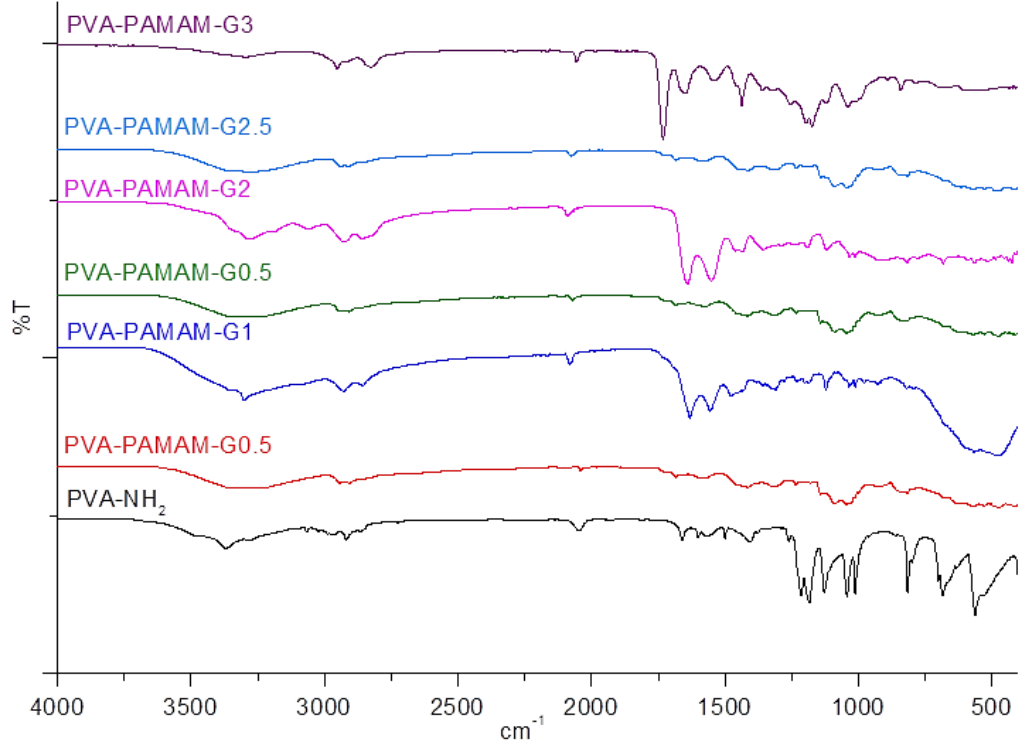
**Şekil 4.23.** MKS-PAMAM dendrimerlerinin kavıtasyonuna 5-ASA yerleştirilmesinin FT-IR spektrumları

Şekil 4.23’de MKS-PAMAM dendrimerlerin kavıtasyonuna 5-ASA’nın yerleştirilmesi FT-IR spektrumlarında yapısal karakterizasyonu gösterilmiştir. 1462  $\text{cm}^{-1}$ ’de absorpsiyon pikleri  $-\text{CH}_2$  bükülme titreşiminden gelmektedir. 3309  $\text{cm}^{-1}$  ve 3085  $\text{cm}^{-1}$ ’deki çift pik MKS-PAMAM-G1’de  $\text{NH}_2$  gruplarının gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. 1642  $\text{cm}^{-1}$  ve 1573  $\text{cm}^{-1}$ ’de bulunan pikler  $-\text{CONH}-$  gruplarına karşılık gelirken, C-N germe titreşimi 1322  $\text{cm}^{-1}$  ve 1469  $\text{cm}^{-1}$ ’de görölmektedir. 1336  $\text{cm}^{-1}$  ve 1042  $\text{cm}^{-1}$  arasında geniş bir  $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$  grubuna aittir. Kavıtasyona yerleştirilen 5-ASA da buluna  $-\text{NH}_2$  pikleri 2945  $\text{cm}^{-1}$  de, benzen halkasına ait pikler 1730  $\text{cm}^{-1}$   $-\text{COOH}$  pikleri,  $-\text{OH}$  pikleri ise 3300  $\text{cm}^{-1}$  de geldiği gözlemlenmektedir. Buda 5-ASA’nın dendrimerin kavıtasyonuna fiziksel olarak tutunduğunu tepkimeye girmediğini göstermektedir. MKS’de bulunan 1000  $\text{cm}^{-1}$ ’de bulunan geniş bant aralığı MKS-PAMAM-G1 dendrimerinde de gelmektedir. Karakteristik olarak pikler incelendiğinde MKS-PAMAM-G1 dendrimerin kavıtasyonuna 5-ASA’nın yerleştiğini desteklemektedir.



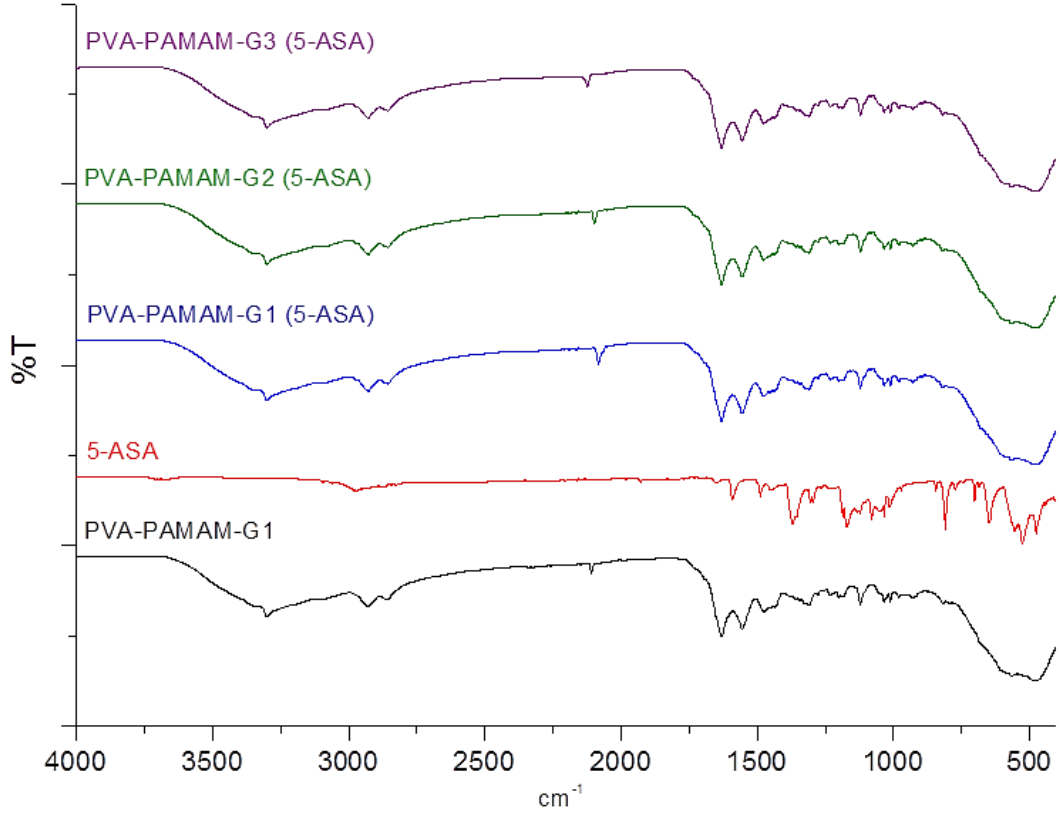
**Şekil 4.24.** PVA-Ts, PVA-N<sub>3</sub> ve PVA-NH<sub>2</sub> sentezinin FT-IR spektrumu

Şekil 4.24’de PVA-Ts, PVA-N<sub>3</sub> ve PVA-NH<sub>2</sub> sentezine dair FT-IR spektrumu gösterilmiştir. Spektrum incelendiğinde PVA’de bulunan PVA-Ts’de aromatik halkaya ait -CH piki 1610 cm<sup>-1</sup>, S=O 1070-1030 cm<sup>-1</sup>, O=S=O 1360 cm<sup>-1</sup> ve S-O-CH<sub>3</sub> piki ise 1145 ve 1045 cm<sup>-1</sup>’de geldiği gözlemlenmektedir. Buda PVA-Ts yapısının oluşumunu göstermektedir. Oluşan PVA-Ts oluşturulan PVA-N<sub>3</sub>’de -N<sub>3</sub>’e ait pikler 2080 cm<sup>-1</sup>’de geldiği gözlemlenmektedir. PVA-N<sub>3</sub>’den PVA-NH<sub>2</sub> oluşumunda -NH ve -NH<sub>2</sub> ait simetrik pikleri 3530 cm<sup>-1</sup> ve asimetrik pikleri 3330 cm<sup>-1</sup> geldiği görülmektedir. Proparjil aminin bağlanmasında gelen triazol halkasına ait -C=CH- pikleri 1580 cm<sup>-1</sup> de geldiği ve -N=N-N- pikleri 2100 cm<sup>-1</sup>’de geldiği görülmektedir. PVA’de gözlenen ve karakteristik olan primer O-H piklerinden gelen 3500 cm<sup>-1</sup>’de bulunan geniş bant aralığı modifiye PVA’da şiddetlerinin azalmış olduğu görülmektedir. PVA-NH<sub>2</sub> oluşumunda karakteristik olarak pikler incelendiğinde PVA-NH<sub>2</sub> yapısının oluştuğunu desteklemektedir.



**Şekil 4.25.** PVA–PAMAM dendrimer sentezlerinin FT–IR spektrumu

Şekil 4.25’de gösterildiği gibi, PVA–PAMAM–G0.5, PVA–PAMAM–G1.5 ve PVA–PAMAM–G2.5’de  $2954\text{ cm}^{-1}$  ve  $2829\text{ cm}^{-1}$ ’deki absorpsiyon pikleri  $-\text{CH}_3$  ve  $-\text{CH}_2$  gruplarına karşılık gelmektedir.  $1747\text{ cm}^{-1}$  ve  $1336\text{--}1042\text{ cm}^{-1}$  de ki bantlar  $\text{C}=\text{O}$  ve  $-\text{C}-\text{O}-\text{C}$  gruplarının germe titreşimlerinden kaynaklanmaktadır.  $1462\text{ cm}^{-1}$ ’de absorpsiyon pikleri  $-\text{CH}_2$  bükülme titreşiminden gelmektedir.  $3309\text{ cm}^{-1}$  ve  $3085\text{ cm}^{-1}$ ’deki çift pik PVA–PAMAM–G1, PVA–PAMAM–G2 ve PVA–PAMAM–G3’de  $-\text{NH}_2$  gruplarının gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır.  $1642\text{ cm}^{-1}$  ve  $1573\text{ cm}^{-1}$ ’deki pikler  $-\text{CONH}-$  gruplarına karşılık gelirken,  $\text{C}-\text{N}$  germe titreşimi  $1322\text{ cm}^{-1}$  ve  $1469\text{ cm}^{-1}$  de görülmektedir.  $1336\text{ cm}^{-1}$  ve  $1042\text{ cm}^{-1}$  arasında geniş bir  $-\text{C}-\text{O}-\text{C}$  grubuna aittir. Triazol halkasına ait  $-\text{C}=\text{CH}-$  pikleri  $1580\text{ cm}^{-1}$  de geldiği ve  $-\text{N}=\text{N}-\text{N}-$  pikleri  $2100\text{ cm}^{-1}$ ’de geldiği görülmektedir. PVA–PAMAM–G1, PVA–PAMAM–G2 ve PVA–PAMAM–G3 yapılarının karakteristik pikleri incelendiğinde dendrimerlerin oluştuğu görülmektedir.

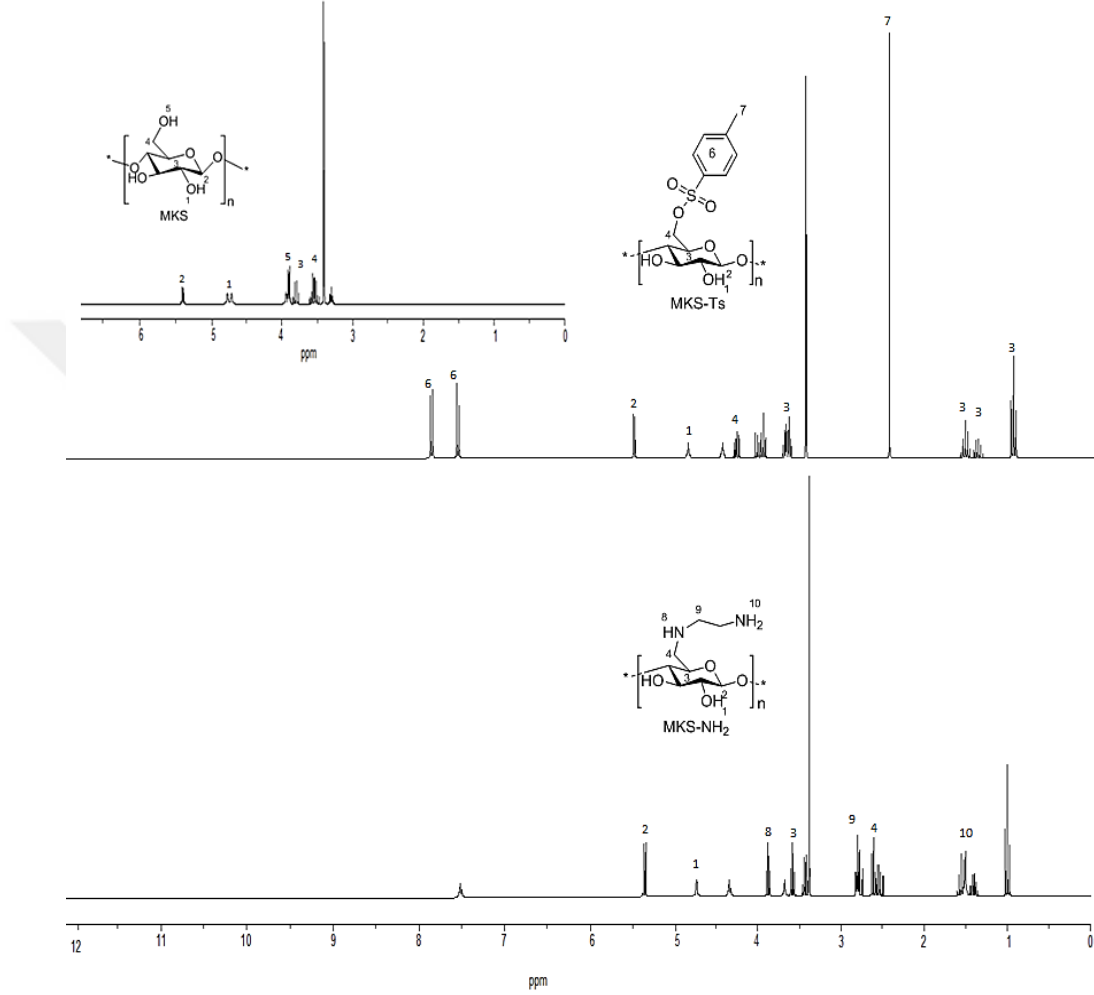


**Şekil 4.26.** PVA-PAMAM dendrimerlerin 5-ASA yerleştirilmesi FT-IR spektrumları

Şekil 4.26’de PVA-PAMAM-G1 dendrimerin kavitasyonuna 5-ASA’nın yerleştirilmesinin FT-IR spektrumlarında yapısal karakterizasyonu gösterilmiştir.  $1462\text{ cm}^{-1}$ ’de absorpsiyon pikleri  $-\text{CH}_2$  bükülme titreşiminden gelmektedir.  $3309\text{ cm}^{-1}$  ve  $3085\text{ cm}^{-1}$ ’deki çift pik PVA-PAMAM-G3’de  $-\text{NH}_2$  gruplarının gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır.  $1642\text{ cm}^{-1}$  ve  $1573\text{ cm}^{-1}$ ’deki pikler  $-\text{CONH}-$  gruplarına karşılık gelirken, C-N germe titreşimi  $1322\text{ cm}^{-1}$  ve  $1469\text{ cm}^{-1}$ ’de görülmektedir.  $1336\text{ cm}^{-1}$  ve  $1042\text{ cm}^{-1}$  arasında geniş bir  $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$  grubuna aittir. Triazol halkasına ait  $-\text{C}=\text{CH}-$  pikleri  $1580\text{ cm}^{-1}$  de geldiği ve  $-\text{N}=\text{N}-\text{N}-$  pikleri  $2100\text{ cm}^{-1}$ ’de geldiği görülmektedir. Kavitasyona yerleştirilen 5-ASA da buluna  $-\text{NH}_2$  pikleri  $2945\text{ cm}^{-1}$  de, benzen halkasına ait pikler  $1730\text{ cm}^{-1}$   $-\text{COOH}$  pikleri,  $-\text{OH}$  pikleri ise  $3300\text{ cm}^{-1}$  de geldiği gözlemlenmektedir. Buda 5-ASA’nın dendrimerin kavitasyonunan fiziksel olarak tutunduğunu tepkimye girmedğini göstermektedir Karakteristik olarak pikler incelendiğinde PVA-PAMAM-G1 dendrimerin kavitasyonuna 5-ASA’nın fiziksel tutunmasını desteklemektedir.

#### 4.2.2. MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM Dendrimerlerin <sup>1</sup>H NMR Karakterizasyonları

MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM sentezinin <sup>1</sup>H NMR spektrumları aşağıda verilmektedir.

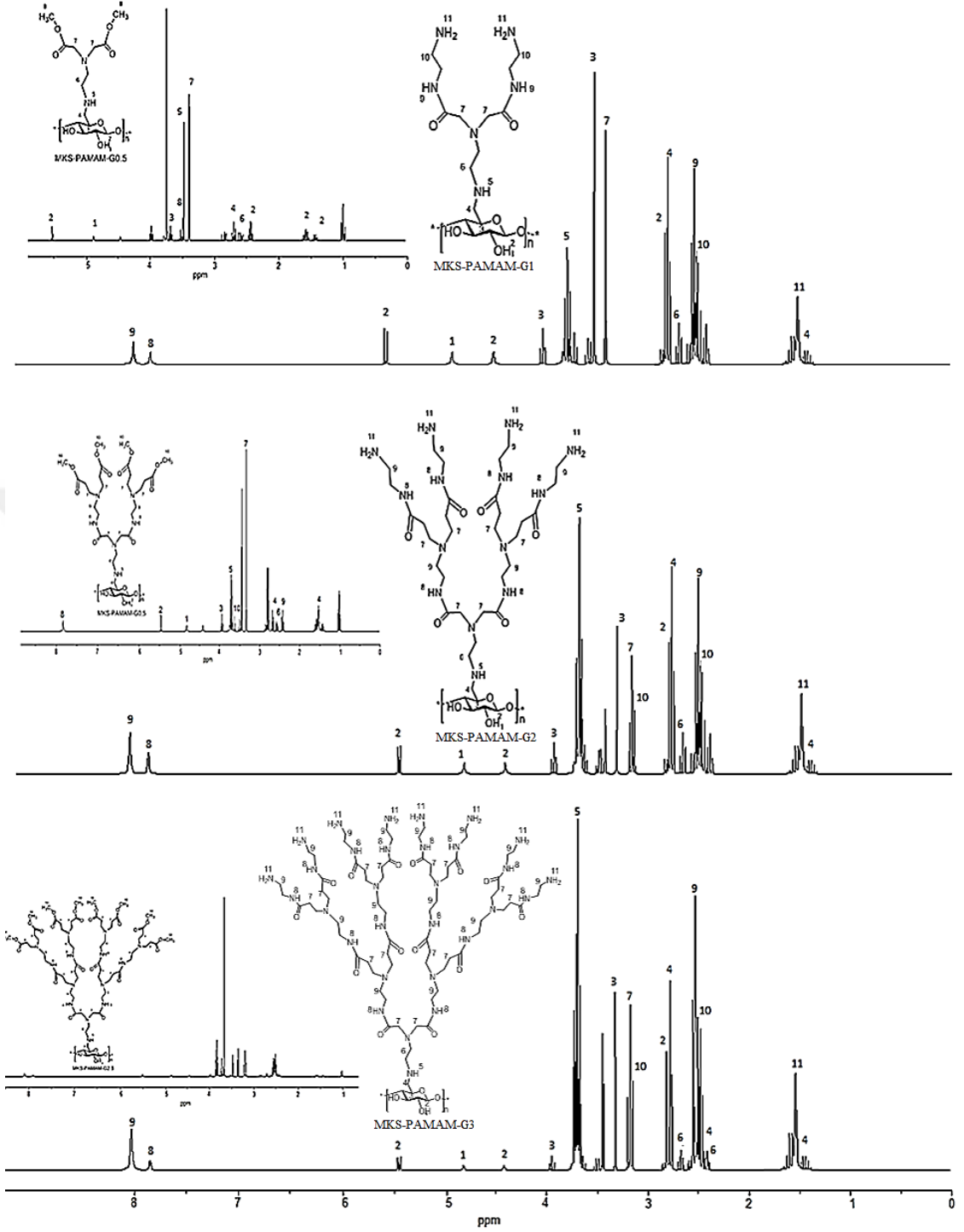


**Şekil 4.27.** MKS–Ts, MKS–NH<sub>2</sub> sentezinin DMSO–d<sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) spektrumları

Şekil 4.27’de MKS–Ts, MKS–NH<sub>2</sub> yapıları için <sup>1</sup>H NMR spektrumları incelendiğinde MKS–Ts, oluşumunda 3,93 ppm de gözlenen 5 konumunda bulunan –OH grubunun hidrojenine ait sinyalin kaybolduğu gözlemlenmektedir. MKS–Ts’nin 6 konumunda ki benzen halkasına ait aromatik hidrojenler 7.43-7.58 ppm aralığında, 7 konumunda bulunan –CH<sub>3</sub> 2,53 konumunda sinyal vermektedir. MKS–NH<sub>2</sub> oluşumunda ise 8 konumunda bulunan –NH 3,86 ppm de sinyal verirken 9

konumunda bulunan 2,85 ppm'de  $-\text{CH}_2$  sinyali ve 10 konumuna ait 1,5 ppm de  $-\text{NH}_2$  sinyal vermektedir. MKS'de ise 2 ve 3 konumuna ait 3,80-5,10 ppm de  $-\text{CH}$  sinyalleri gözlemlenirken, 4 konumunda bulunan  $-\text{CH}_2$  3,56 da, 1 konumunda bulunan  $-\text{OH}$  ise 4,70 ppm de sinyal verdiğini görmekteyiz. MKS-Ts, MKS- $\text{NH}_2$  yapılarının oluşumunu DMSO- $\text{d}_6$  içerisinde  $^1\text{H}$  NMR da gözlemlemekteyiz.



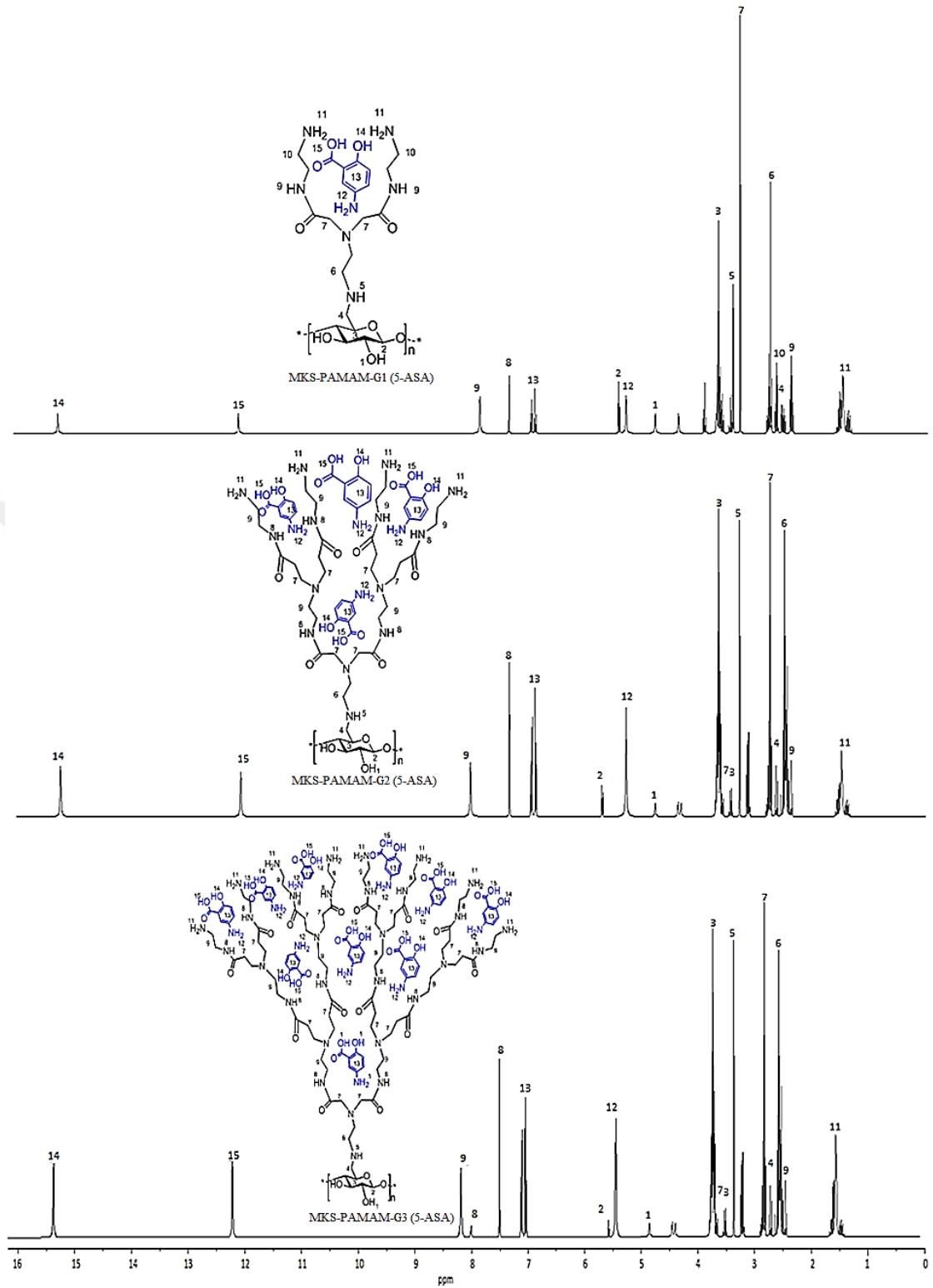


**Şekil 4.28.** MKS-PAMAM dendrimer sentezlerinin DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) spektrumları

Şekil 4.28’de MKS-PAMAM-G0.5 ve MKS-PAMAM dendrimerleri için <sup>1</sup>H NMR spektrumları incelendiğinde MKS-PAMAM-G0.5 dendrimerinde oluşan -CH<sub>3</sub>

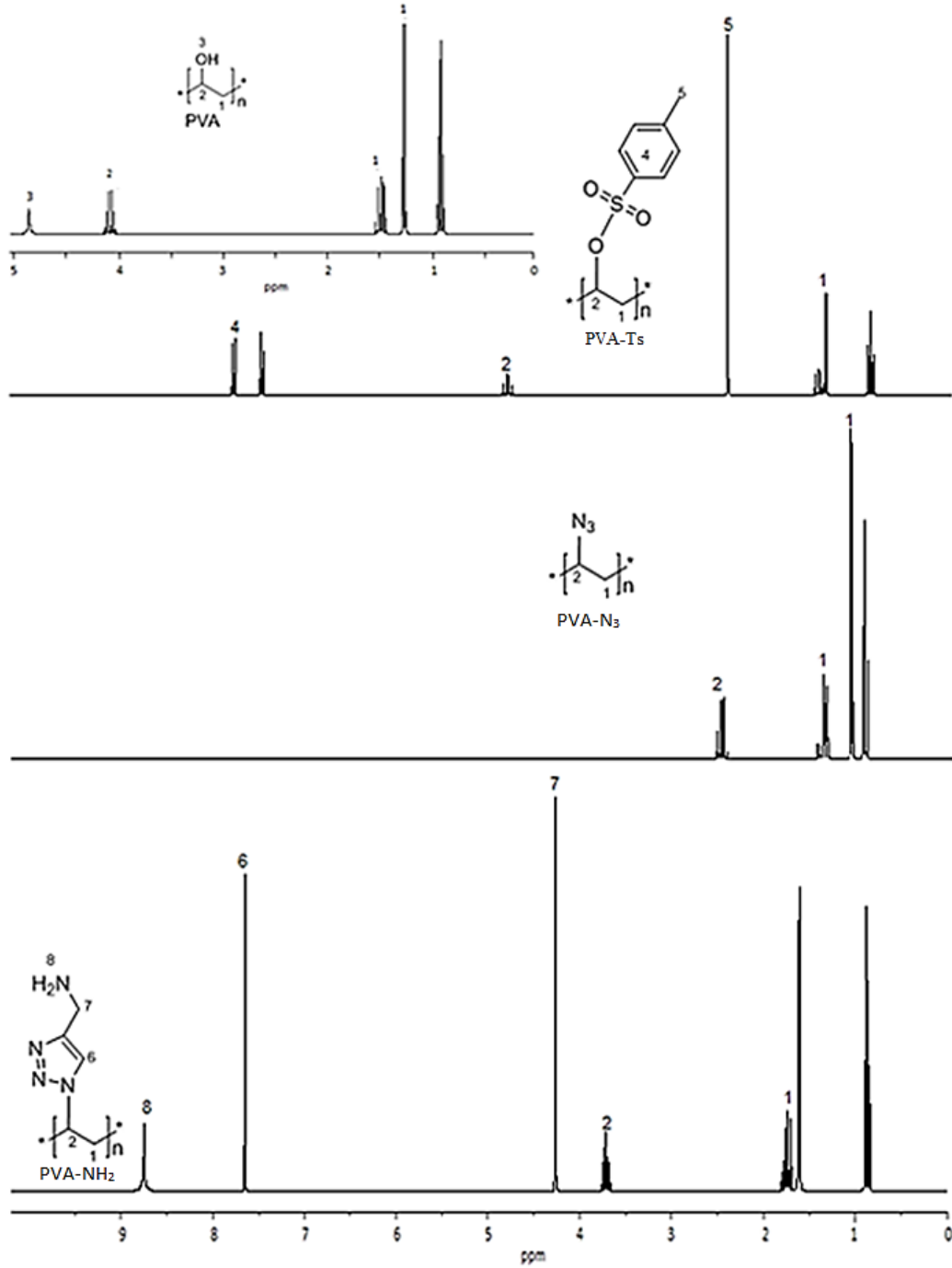
grubu 3,5 ppm de sinyal verirken MKS-PAMAM da bu sinyale rastlanmamaktadır. MKS'de ise 2 ve 3 konumuna ait 3,80-5,10 ppm'de -CH sinyalleri gözlemlenirken, 4 konumunda bulunan -CH<sub>2</sub> 3,56 da, 1 konumunda bulunan -OH ise 4,70 ppm'de sinyal verdiğini görmekteyiz. 5 ve 9 konumunda bulunan -NH grubunun 3,60 ppm ve 7,18 ppm de sinyal verilmektedir. 6, 7 ve 10 konumunda -CH<sub>2</sub> sinyali 2,60 ppm, 3,40 ppm ve 2,85 ppm'de geldiği görülmektedir. 11 konumuna ait 1,5 ppm de -NH<sub>2</sub> sinyal vermektedir. MKS-PAMAM-G0.5 ve MKS-PAMAM dendrimerlerinin oluşumunu DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup>H NMR da gözlemlemekteyiz.





Şekil 4.29. MKS–PAMAM dendrimerlerin kaviteyonuna 5–ASA yerleştirilmesinin DMSO–d<sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) spektrumları

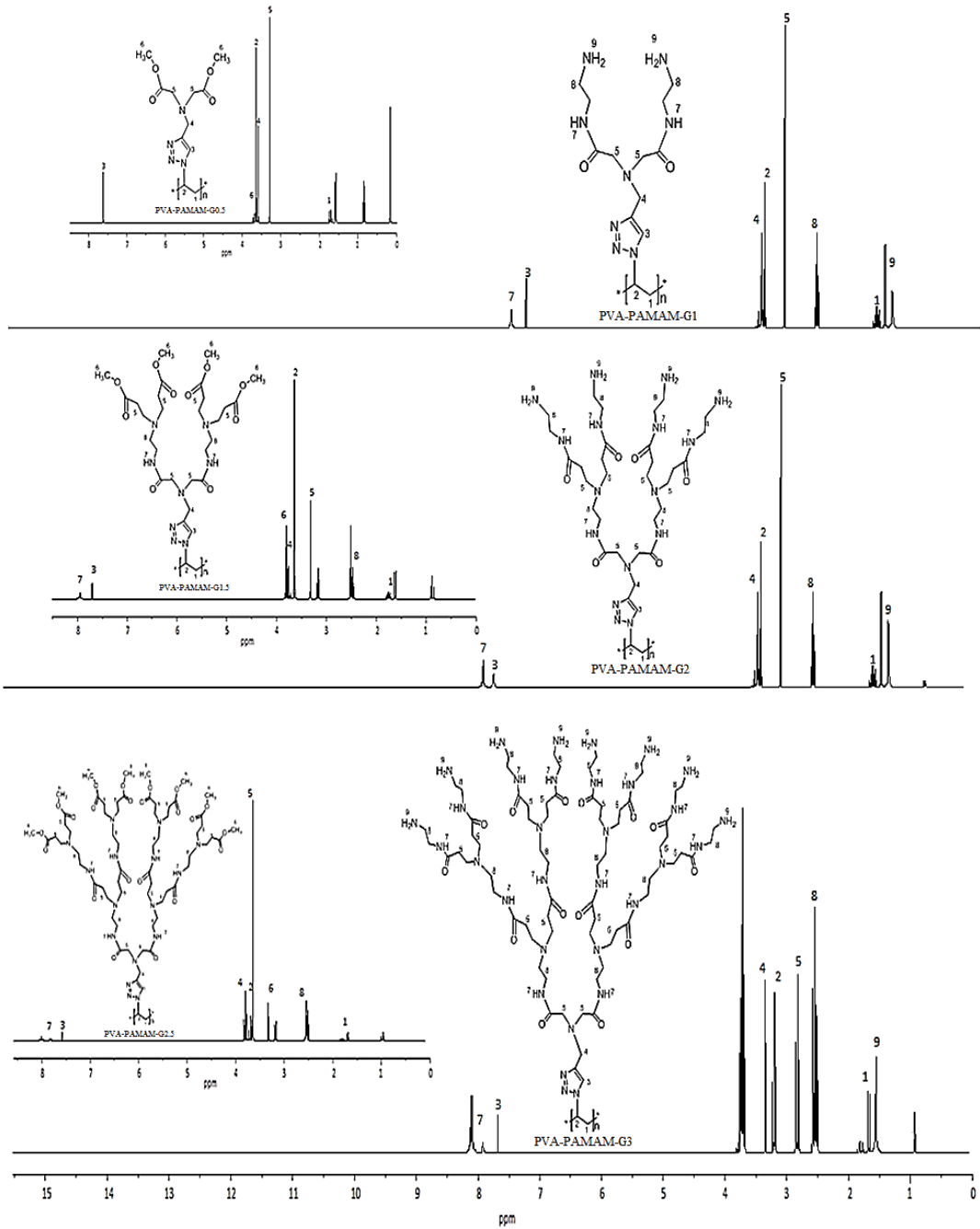
Şekil 4.29' de MKS-PAMAM dendrimeri kaviteye 5-ASA fiziksel tutunmasının  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde MKS-PAMAM-G1(5-ASA) oluşumunda yapısında uç gruplarda dendrimerden gelen  $-\text{NH}_2$  piklerinin varlığı 11 konumunda 1,53 ppm de sinyal verdiği gözlemlenmektedir. MKS'de ise 2 ve 3 konumuna ait 3,80-5,10 ppm'de  $-\text{CH}$  sinyalleri gözlemlenirken, 4 konumunda bulunan  $-\text{CH}_2$  3,56 da, 1 konumunda bulunan  $-\text{OH}$  ise 4,70 ppm'de sinyal verdiğini görmekteyiz. 5 ve 9 konumunda bulunan  $-\text{NH}$  grubunun 3,60 ppm ve 7,18 ppm'de sinyal verilmektedir. 6, 7 ve 10 konumunda  $-\text{CH}_2$  sinyali 2,60 ppm, 3,40 ppm ve 2,85 ppm'de geldiği görülmektedir. 5-ASA'dan gelen aromatik benzen halkasına ait 13 konumunda bulunan sinyaller 6,82 ppm, 11 konumunda bulunan aromatik halkaya bağlı  $-\text{OH}$  sinyalleri 10,73 ppm, aromatik benzen halkasına bağlı 12 konumunda bulunan  $-\text{COOH}$  sinyalleri 12,53 ppm de geldiği gözlemlenmektedir. MKS-PAMAM(5-ASA) dendrimer yapılarının oluşumunu  $\text{DMSO}-d_6$  içerisinde  $^1\text{H}$  NMR da gözlemlemekteyiz.



**Şekil 4.30.** PVA-Ts, PVA-N<sub>3</sub> ve PVA-NH<sub>2</sub> sentezinin DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) spektrumları

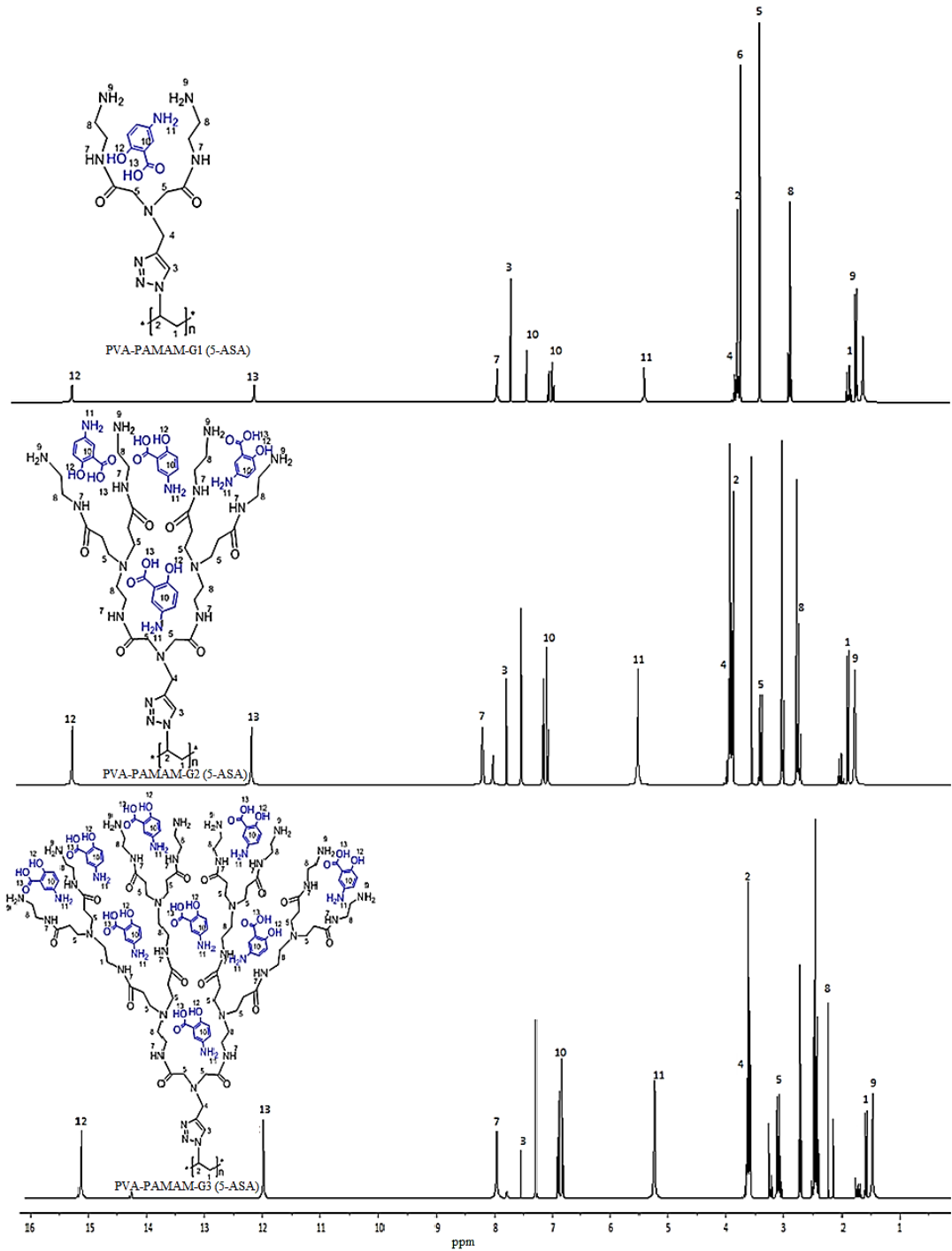
Şekil 4.30'da PVA-Ts, PVA-N<sub>3</sub> ve PVA-NH<sub>2</sub> yapıları için <sup>1</sup>H NMR spektrumları incelendiğinde PVA-Ts'den oluşan 1 konumunda bulunan -CH<sub>2</sub> 1,46 ppm de, 2 konumunda bulunan -CH sinyalleri 4,10 ppm de geldiği görülmektedir. PVA'dan gelen 3 konumunda bulunan 4,87 ppm'de -OH sinyalleri PVA-Ts yapısında aromatik benzen halkasından kaynaklı sinyaller 7,45 ppm dolaylarında 5

konumunda bulunan  $-CH_3$  grubu ise 2,45 ppm’de sinyal vermektedir. Buda PVA-Ts yapısının oluştuğunu göstermektedir. PVA-NH<sub>2</sub> yapısına baktığımızda ise 6 konumunda oluşan  $-CH$  sinyalleri 7,60 ppm de, 7 konumunda bulunan  $-CH_2$  sinyalleri 4,25 ppm ve 8 konumunda bulunan  $-NH_2$  sinyallerinin 8,70 ppm de geldiğini görmekteyiz. Buradan PVA-Ts, PVA-N<sub>3</sub> ve PVA-NH<sub>2</sub> yapılarının oluşumunu DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup>H NMR da gözlemlemekteyiz.



**Şekil 4.31.** PVA–PAMAM dendrimerlerin oluşumunun DMSO–d<sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) spektrumları

Şekil 4.31’ de PVA–PAMAM–G0.5 ve PVAPAMAM dendrimerleri için <sup>1</sup>H NMR spektrumları incelendiğinde PVA–PAMAM–G0.5 dendrimerinde 6 konumunda oluşan –CH<sub>3</sub> grubu 3,65 ppm de sinyal verirken PVA–PAMAM–G1 de bu sinyale rastlanmamaktadır. PVA’da ise 2 konumuna ait 3,70 ppm’de –CH sinyalleri gözlemlenirken, 4 konumunda bulunan –CH<sub>2</sub> 3,63 ppm de, 3 konumunda bulunan –CH ise 7,81 ppm’de sinyal verdiğini görmekteyiz. 7 konumunda bulunan –NH grubunun 7,85 ppm de sinyal verilmektedir. 1, 5 ve 8 konumunda –CH<sub>2</sub> sinyali 1,78 ppm, 3,30 ppm ve 3,76 ppm’de geldiği görülmektedir. 9 konumuna ait 1,57 ppm de –NH<sub>2</sub> sinyal vermektedir. PVA–PAMAM–G0.5 ve PVA–PAMAM dendrimerlerinin oluşumunu DMSO–d<sub>6</sub> içerisinde <sup>1</sup>H NMR da gözlemlemekteyiz.



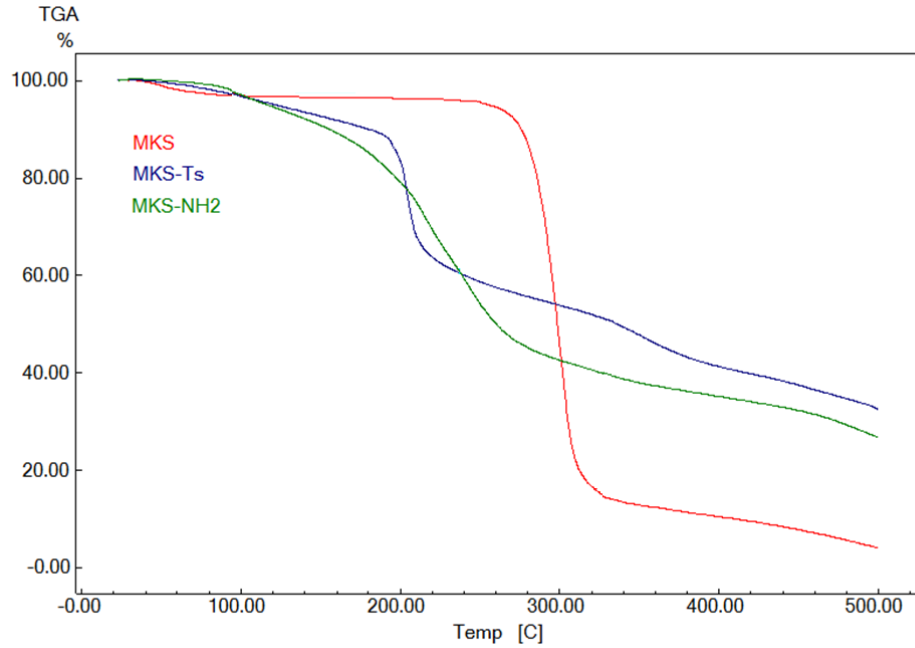
**Şekil 4.32.** PVA–PAMAM dendrimerlerin kavitasyonuna 5–ASA yerleştirilmesinin  $\text{DMSO-d}_6$  içerisinde  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz) spektrumları

Şekil 4.32’de PVA–PAMAM dendrimerlerin kavitasyonuna 5–ASA yerleştirilmesinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumları incelenmektedir. PVA’da 2 konumuna ait 3,70 ppm’de  $-\text{CH}$  sinyalleri gözlemlenirken, 4 konumunda bulunan  $-\text{CH}_2$  sinyalleri 3,63 ppm de, 3 konumunda bulunan  $-\text{CH}$  ise 7,81 ppm’de sinyal verdiğini

görmekteyiz. 7 konumunda bulunan  $-NH$  grubunun 7,85 ppm de sinyal verilmektedir. 1, 5 ve 8 konumunda  $-CH_2$  sinyali 1,78 ppm, 3,32 ppm ve 3,70 ppm'de geldiği görülmektedir. 9 konumuna ait 1,53 ppm de  $-NH_2$  sinyal vermektedir. 5-ASA'dan gelen aromatik benzen halkasına ait 10 konumunda bulunan sinyaller 6,71 ppm, 12 konumunda bulunan aromatik halkaya bağlı  $-OH$  sinyalleri 15,22 ppm, aromatik benzen halkasına bağlı 11 konumunda bulunan  $-NH_2$ 'ye ait 5,28 ppm'de geldiği gözlemlenmektedir. PVA-PAMAM(5-ASA) dendrimer oluşumlarını DMSO- $d_6$  içerisinde  $^1H$  NMR da gözlemlemekteyiz.

#### 4.2.3. MKS-NH<sub>2</sub> ve PVA-NH<sub>2</sub> Termal Karakterizasyonları

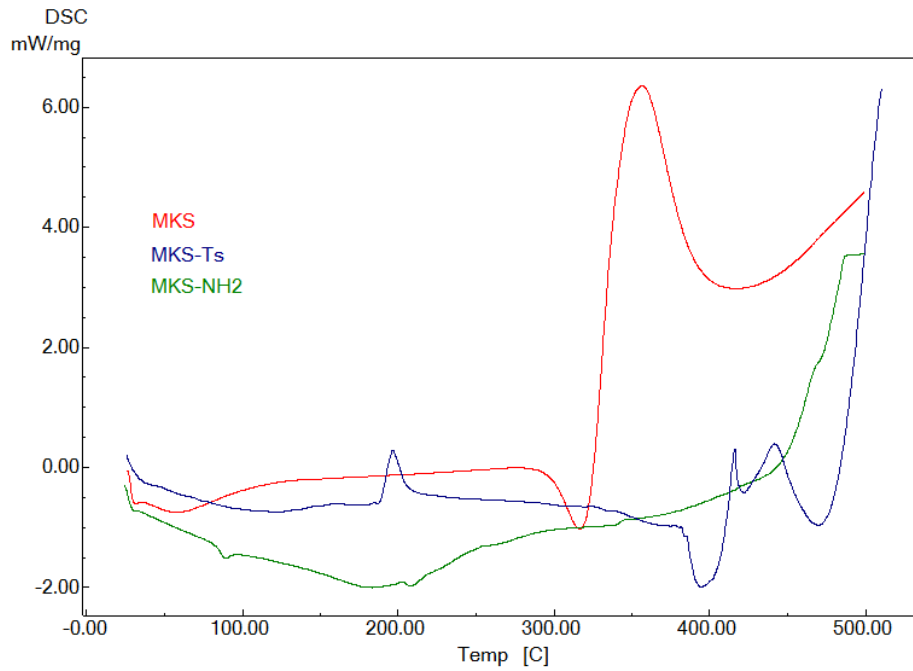
MKS-NH<sub>2</sub> ve PVA-NH<sub>2</sub> sentezinin termal karakterizasyonları aşağıdaki termogramlarda verilmektedir.



Şekil 4.33. MKS, MKS-Ts ve MKS-NH<sub>2</sub> sentezinin TGA termogramı

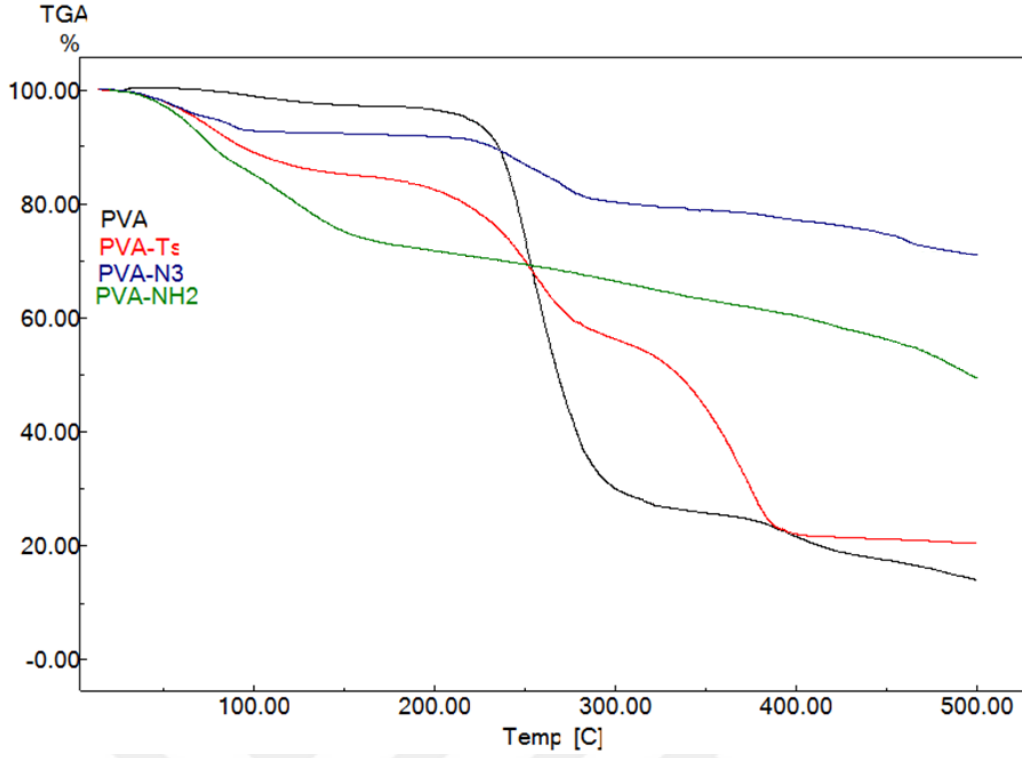
Şekil 4.33'de görüldüğü gibi MKS yapısının TGA termogramında iki temel kütle kaybı görülmektedir. Birinci kütle kaybı yüzey  $-OH$ 'ndeki nemden

kaynaklanmaktadır. 260-330 °C de %78'lik İkinci kütle kaybı ise temel yapının bozunmasına bağlı olan termal dekompozisyonudur. MKS yapısına tosil klorür bağlanması ile yüzey –OH'lardan kaynaklı kütle kaybı olmazken 215-300 °C arasında MKS ana yapısının termal yapısından kaynaklanırken, 350-450 °C aralığında ki %20'lik kütle kaybı tosil klorürün yapıya bağlanmasından oluşan termal dekompozisyonun kaynaklanmaktadır. MKS–Ts yapısına EDA bağlanmasıyla termal degradasyonun 100-300 °C arasında %50 lik kaybın olması yapıya EDA'nın başarı ile bağlandığını göstermektedir.



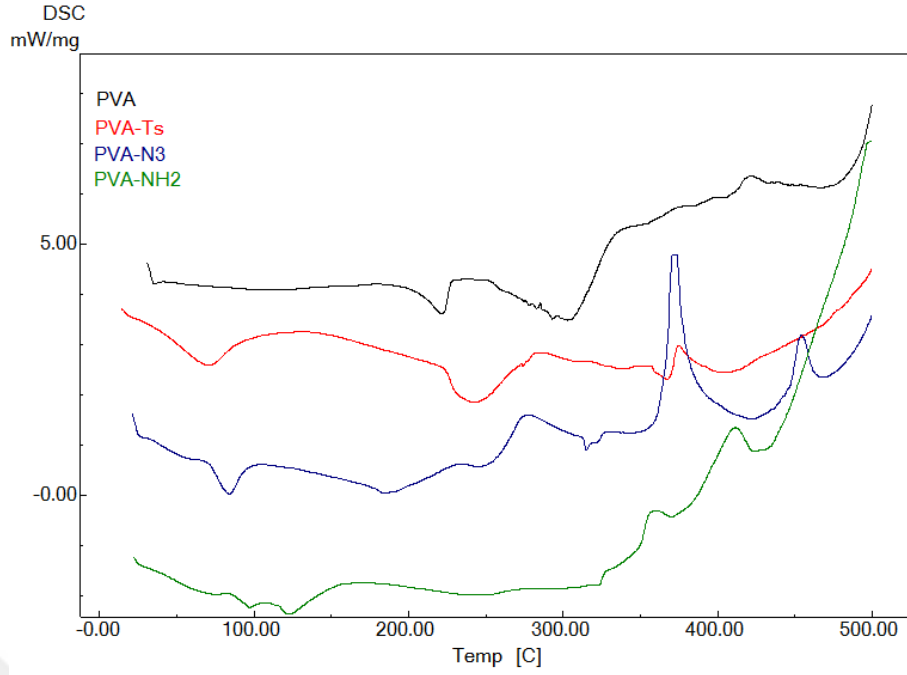
**Şekil 4.34.** MKS–Ts ve MKS–NH<sub>2</sub> sentezinin DSC termogramı

Şekil 4.34'de MKS–Ts ve MKS–NH<sub>2</sub>'ye ait DSC termogramı görülmektedir. 220°C'de ekzotermik pik MKS yapısından kaynaklanmaktadır. 300-400 °C arasında tosil klorür bağlanması ile yapının kararlılığının artmasıyla bir endotermik pik görülmektedir. 400 °C de görülen pikler ise tosil klorürden gelen sülfö gruplarından kaynaklanmaktadır. MKS–Ts'ye EDA bağlanması ile oluşan MKS–NH<sub>2</sub> yapısından gelen 410-500 °C'deki ekzotermik pik EDA gruplarının MKS yapısına bağlanmasından kaynaklanmaktadır. Buda MKS–Ts ve MKS–NH<sub>2</sub> yapılarının oluştuğunu göstermektedir.



**Şekil 4.35.** PVA–Ts, PVA–N<sub>3</sub> ve PVA–NH<sub>2</sub> sentezinin TGA termogramı

Şekil 4.35’de görüldüğü gibi PVA yapısının TGA termogramında iki temel kütle kaybı görülmektedir. Birinci kütle kaybı yüzey –OH’ndeki nemden kaynaklanmaktadır. 220-320 °C de %67’lik İkinci kütle kaybı ise temel yapının bozunmasına bağlı olan termal dekompozisyonudur. PVA yapısına tosil klorür bağlanması ile yüzey –OH’lardan kaynaklı kütle kaybı olmazken 180-280 °C arasında PVA yapısının termal yapısından kaynaklanırken, 280-400 °C aralığında ki %37’lik kütle kaybı tosil klorürün yapıya bağlanmasından oluşan termal dekompozisyonundan kaynaklanmaktadır. MKS–Ts yapısına –N<sub>3</sub> bağlanmasıyla termal dekompozisyonun 220-290 °C arasında %10’luk kaybın olması ve 450-500 °C arasında yapının termal bozunmasının gerçekleştiği görülmektedir. PVA–N<sub>3</sub> yapısına EDA’nın bağlanarak 150-500 °C arasında termal kararlı bozunmasından kaynaklanmaktadır. EDA’nın bağlanmasının gerçekleştiğini desteklemektedir.

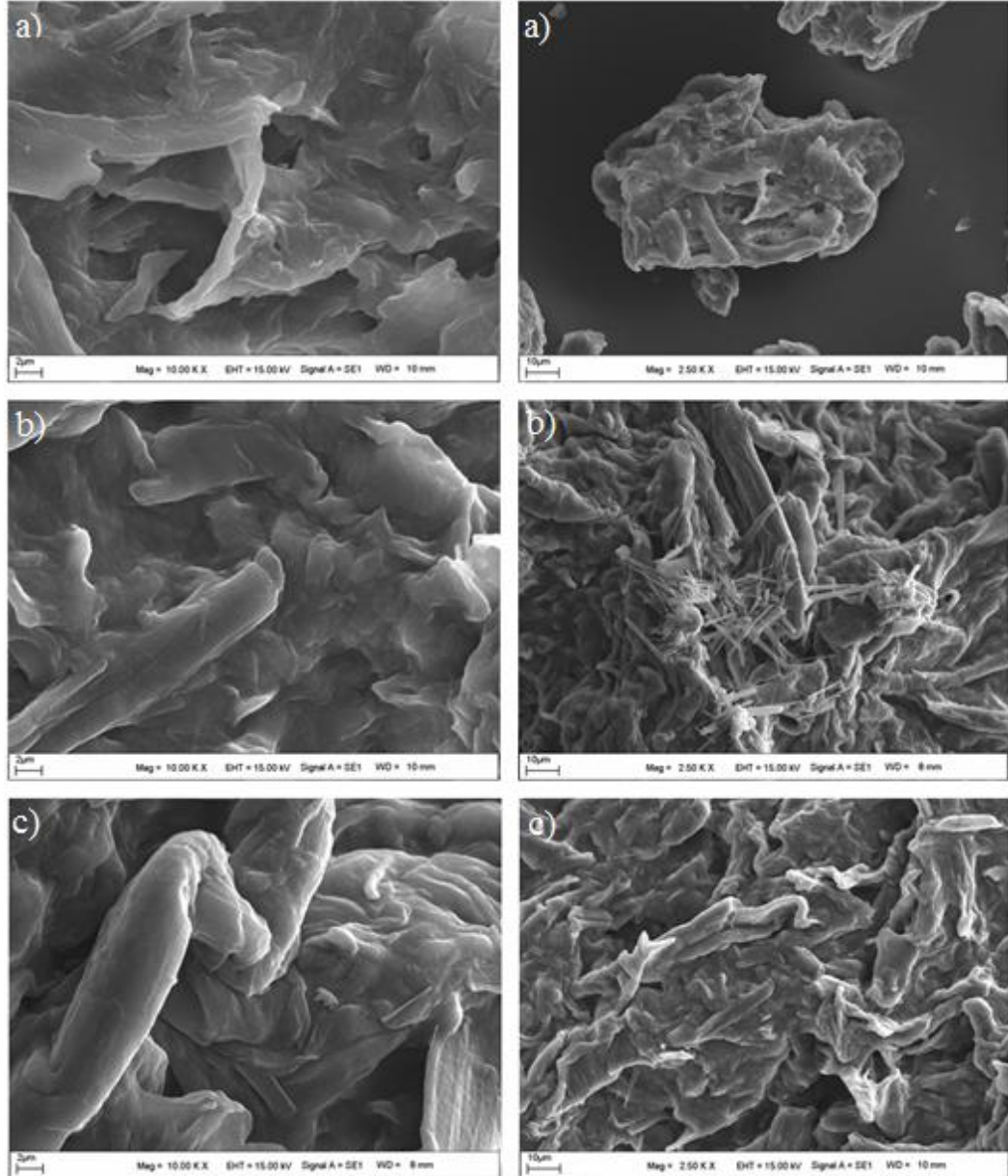


**Şekil 4.36.** PVA-Ts, PVA-N<sub>3</sub> ve PVA-NH<sub>2</sub> sentezinin DSC termogramı

Şekil 4.36’de PVA-Ts, PVA-N<sub>3</sub> ve PVA-NH<sub>2</sub>’ye ait DSC termogramı görülmektedir. 220 °C dolaylarında ki ekzotermik pik PVA yapısından kaynaklanmaktadır. 3050-400 °C arasında tosil klorür bağlanması ile yapının kararlılığının artmasıyla bir endotermik pik görülmektedir. 400 °C de görülen pikler ise tosil klorürden gelen sülfö gruplarından kaynaklanmaktadır. PVA-Ts’nin azitlendikten sonra EDA bağlanması ile oluşan PVA-NH<sub>2</sub> yapısından gelen 410-500 °C’deki endotermik pik EDA gruplarının PVA-N<sub>3</sub> yapısına bağlanmasından kaynaklanmaktadır. Buda PVA-Ts, PVA-N<sub>3</sub> ve PVA-NH<sub>2</sub> yapılarının oluştuğunu desteklemektedir.

#### 4.2.4. MKS–NH<sub>2</sub> ve PVA–NH<sub>2</sub> Modifikasyonlarının SEM Görüntüleri

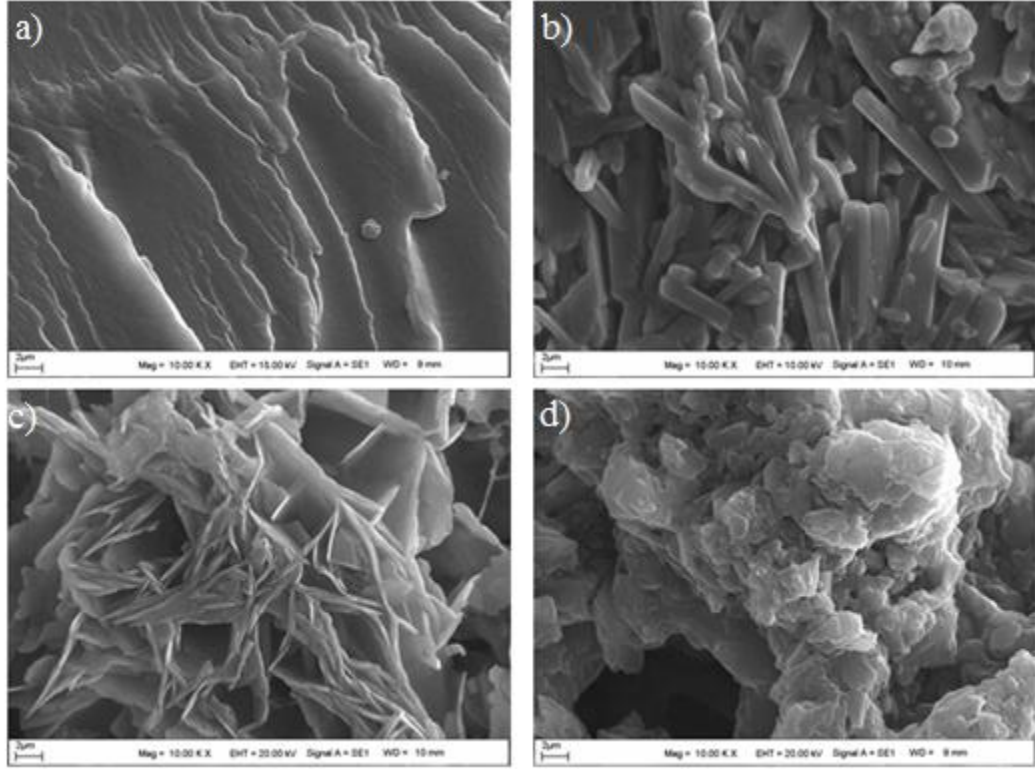
MKS ve PVA'ya ait –NH<sub>2</sub> yüzey modifikasyonların da MKS–NH<sub>2</sub> ve PVA–NH<sub>2</sub> yüzey görüntülerinin SEM görüntüleri aşağıda verilmektedir.



**Şekil 4.37.** MKS–NH<sub>2</sub> sentezinin düşük ve yüksek büyütme SEM görüntüsü a) MKS, b) MKS–Ts ve c) MKS–NH<sub>2</sub>

Şekil 4.37’de MKS, MKS–Ts ve MKS–NH<sub>2</sub>’nin SEM fotoğrafları görülmektedir. Her bir fotoğraf karşılaştırmalı olarak incelendiğinde yüzey

morfolojilerinin farklı olduğu görülmektedir. Bu da MKS üzerine ilk Ts-Cl bağlandığı daha sonra ise  $-NH_2$  bağlanması ile yüzey yapısının değiştiğini göstermektedir.

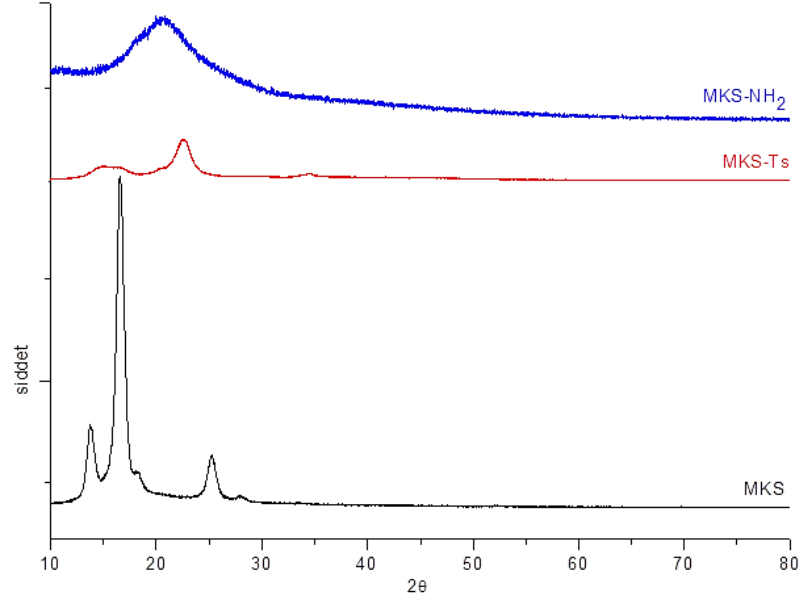


**Şekil 4.38.** PVA- $NH_2$  sentezinin SEM görüntüsü a) PVA b) PVA-Ts c) PVA- $N_3$  d) PVA- $NH_2$

Şekil 4.38’de PVA, PVA-Ts, PVA- $N_3$  ve PVA- $NH_2$ ’nin SEM fotoğrafları görülmektedir. Her bir fotoğraf karşılaştırmalı olarak incelendiğinde yüzey morfolojilerinin farklı olduğu görülmektedir. Bu da PVA üzerine ilk olarak Ts-Cl bağlandığını daha sonra ise  $-N_3$  ve  $-NH_2$  bağlanması ile yüzey yapısının değiştiğini göstermektedir.

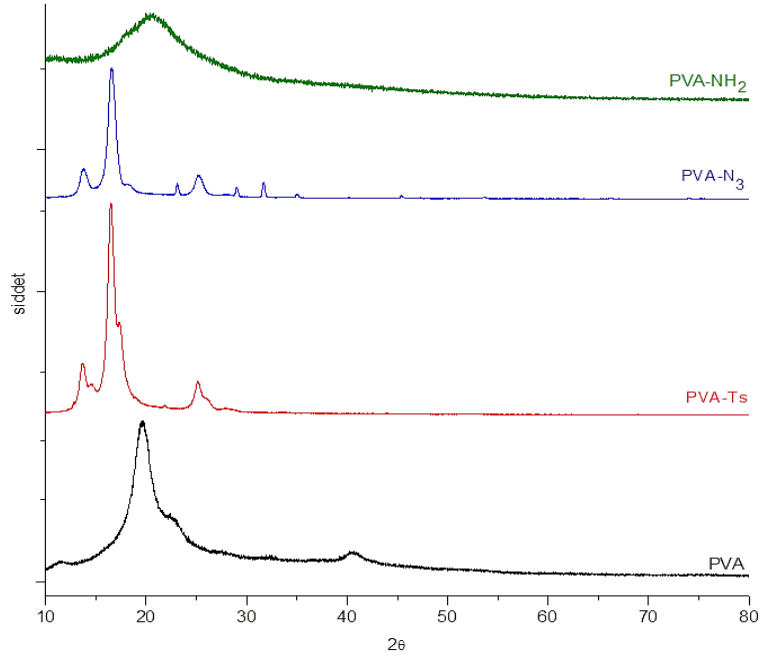
#### 4.2.5. MKS-NH<sub>2</sub> ve PVA-NH<sub>2</sub> Modifikasyonlarının XRD Spektrumları

Aşağıda ki spektrumlarda MKS-NH<sub>2</sub> ve PVA-NH<sub>2</sub>'ye ait XRD difraktogramları verilmektedir.



Şekil 4.39. MKS-Ts, MKS-NH<sub>2</sub> sentezinin XRD spektrumu

Sentezlenen MKS-NH<sub>2</sub>'nin Şekil 4.39'de XRD difraktogramları görülmektedir. Amorf malzemeler XRD'de pik vermezler onun yerine MKS-Ts ve MKS-NH<sub>2</sub>'de görüldüğü gibi geniş ve yayvan bir bant vermektedir. Çalışmada kullanılan MKS modifikasyonundan sonra XRD piklerinin geniş ve yayvan hale gelmesi kristal yapıya ait piklerin kaybolmuş olması MKS-Ts ve MKS-NH<sub>2</sub> yapılarının başarı ile sentezlendiğini göstermektedir. MKS içerdiği hidrojen bağlarından dolayı düzenli ve kristalin bir yapıya sahipken MKS'nin yapısında bulunan -CH<sub>2</sub>-OH (primer alkol) grubundaki -OH'in tepkimeye girmesi ile yapının değiştiği görülmektedir.

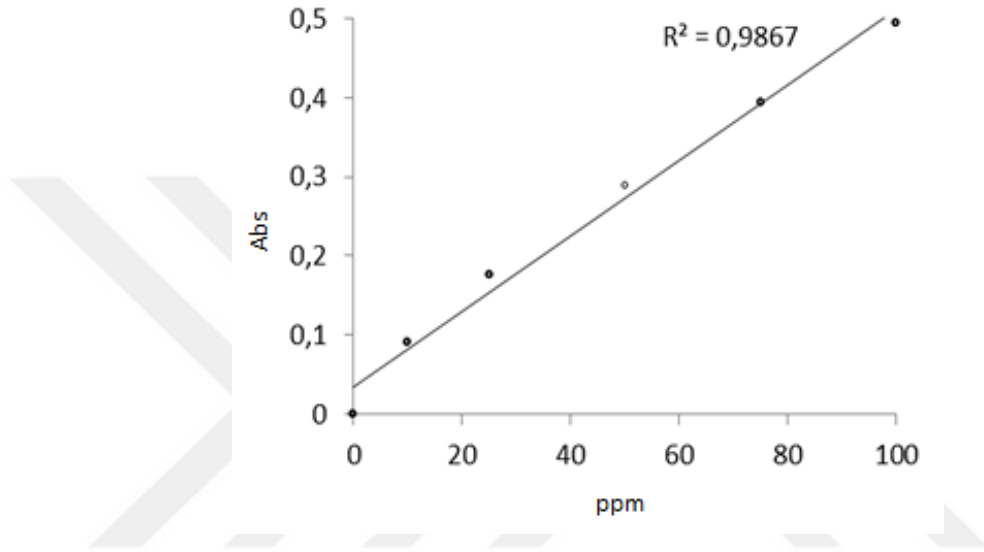


**Şekil 4.40.** PVA-Ts, PVA-N<sub>3</sub> ve PVA-NH<sub>2</sub> sentezinin XRD spektrumu

Sentezlenen Şekil 4.40'da XRD difraktogramları görülmektedir. Amorf malzemeler XRD'de pik vermezler onun yerine PVA-Ts, PVA-N<sub>3</sub> ve PVA-NH<sub>2</sub>'de görüldüğü gibi geniş ve yayvan bir bant vermektedir. Çalışmada kullanılan PVA modifikasyonundan sonra XRD piklerinin geniş ve yayvan hale gelmesi amorf yapıya ait piklerin kaybolmuş olması PVA-Ts, PVA-N<sub>3</sub> ve PVA-NH<sub>2</sub>'de yapılarının başarı ile sentezlendiğini göstermektedir. PVA içerdiği hidrojen bağlarından dolayı düzenli ve kristalin bir yapıya sahipken PVA'nin yapısında bulunan -CH<sub>2</sub>-OH (primer alkol) grubundaki -OH'in tepkimeye girmesi ile yapının değiştiği görülmektedir.

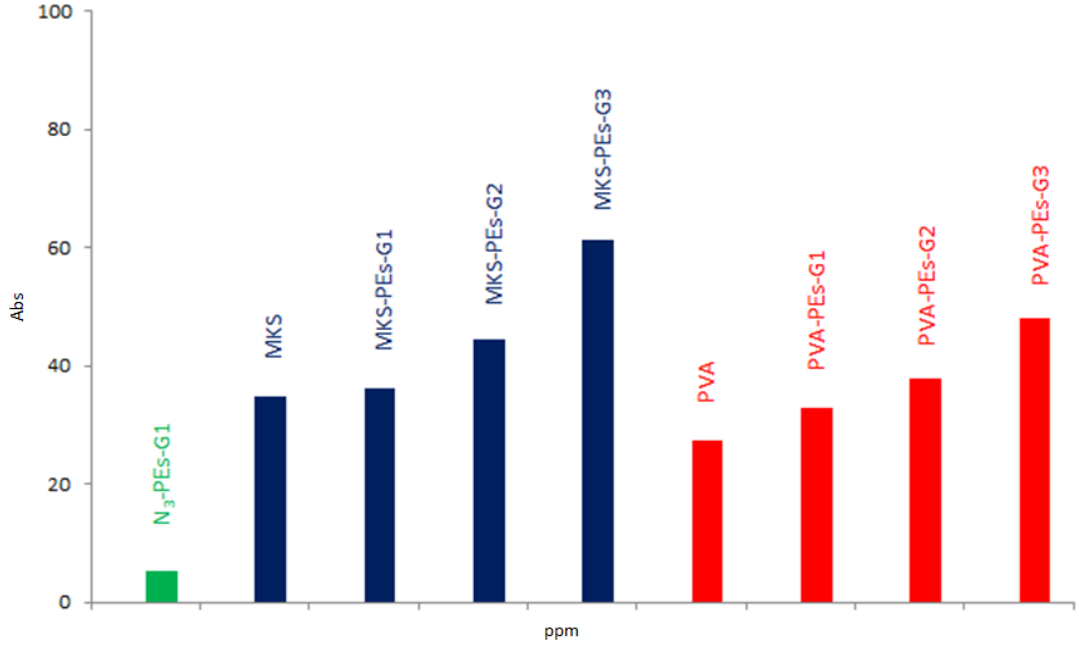
### 4.3. MKS-PEs, PVA-PEs, MKS-PAMAM ve PVA-PAMAM Dendrimerlerin 5-ASA Salımının İncelenmesi

Sentezlenen MKS-PEs, PVA-PEs, MKS-PAMAM ve PVA-PAMAM dendrimerlerinin kavıtasyonuna 5-ASA yerleştirilmesinin ve salımının grafikleri aşağıda verilmektedir.



Şekil 4.41. 5-ASA yerleştirilmesi için kalibrasyon grafiği

Şekil 4.41'de N<sub>3</sub>-PEs, MKS-PEs ve PVA-PEs dendrimerleri için 5-ASA yerleştirilmesi için 1-100 ppm olarak hazırlanan standart çözeltilerinde oluşturulan kalibrasyon grafiği görülmektedir.



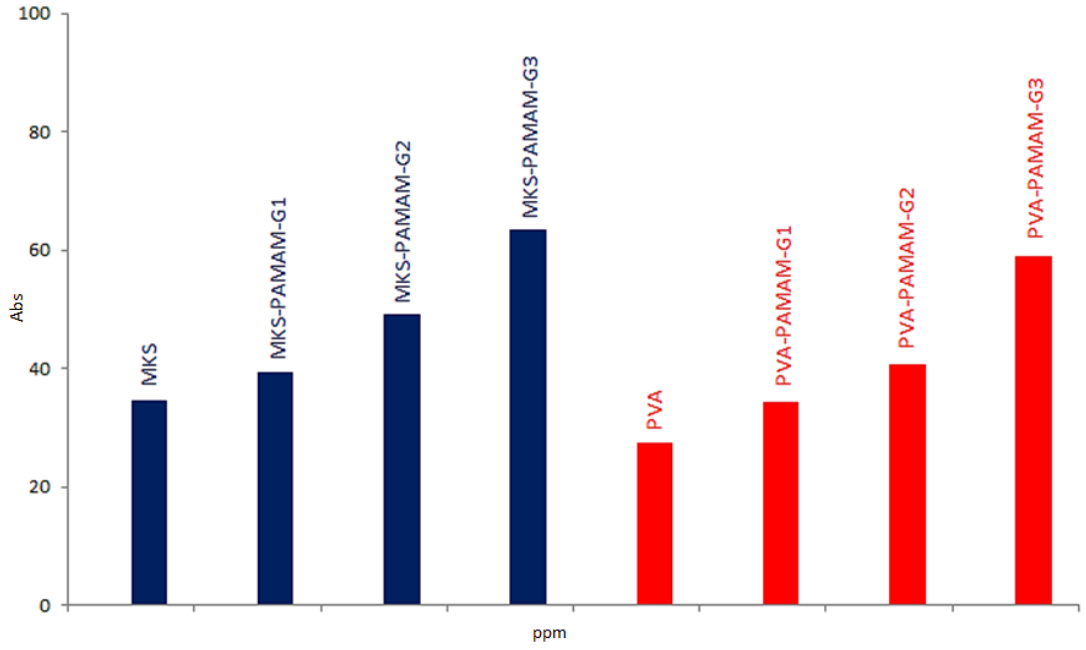
**Şekil 4.42.** N<sub>3</sub>-PEs-G1 dendron, MKS-PEs ve PVA-PEs dendrimerlerinin kaviteye 5-ASA yüklenmesi

Şekil 4.42’de dendron ve dendrimerlerin kaviteye fiziksel olarak tutunan yüzde 5-ASA miktarları gösterilmiştir. N<sub>3</sub>-PEs dendron, MKS, MKS-PEs dendrimeri, PVA ve PVA-PEs dendrimerlerin her birinden 0,01 g alınarak 0,1 g 5-ASA içeren 100 ppm’lik çözelti içerisinde ki yüzde fiziksel olarak tutunan 5-ASA miktarları çizelge 4.1 de görülmektedir. Dendron ve dendrimerlerin içerisinde yaklaşık olarak; N<sub>3</sub>-PEs-G1 içerisinde % 5, MKS’de % 35, MKS-PEs-G1’de %38, MKS-PEs-G2’de %45, MKS-PEs-G3’de %61, PVA’da %28, PVA-PEs-G1’de %33, PVA-PEs-G2’de %38 ve PVA-PEs-G3’de %47 5-ASA fiziksel olarak tutunduğu görülmektedir.

Çizelge 4.1. MKS–PES ve PVA–PEs dendrimerlerinin kavitasyonuna 5–ASA yerleştirilmesinin yüzde tutunma miktarları

	5–ASA Yerleştirilmesi	5–ASA Yerleştirilmesi	Ortalama
N <sub>3</sub> –PEs–G1	%4,6	%5,5	%5,05
MKS	%37,21	%33,11	%35,16
MKS–PEs–G1	%39,13	%37,45	%38,29
MKS–PEs–G2	%43,61	%47,12	%45,37
MKS–PEs–G3	%59,68	%63,21	%61,45
PVA	%27,1	%28,7	%27,9
PVA–PEs–G1	%34,01	%31,98	%33
PVA–PEs–G2	%40,18	%35,9	%38,04
PVA–PEs–G3	%43,23	%50,14	%46,69

Çizelge 4.1’de iki kez tekrarlı olan 5–ASA’nin dendron, MKS, PVA ve dendrimerleri içerisinde bulunma yüzdeleri görülmektedir. Fiziksel tutunma yüzdelerinin üçüncü jenerasyon dendrimerlerdedaha fazla olduğu görülmektedir.



**Şekil 4.43.** MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM dendrimerlerine 5–ASA yüklenmesi

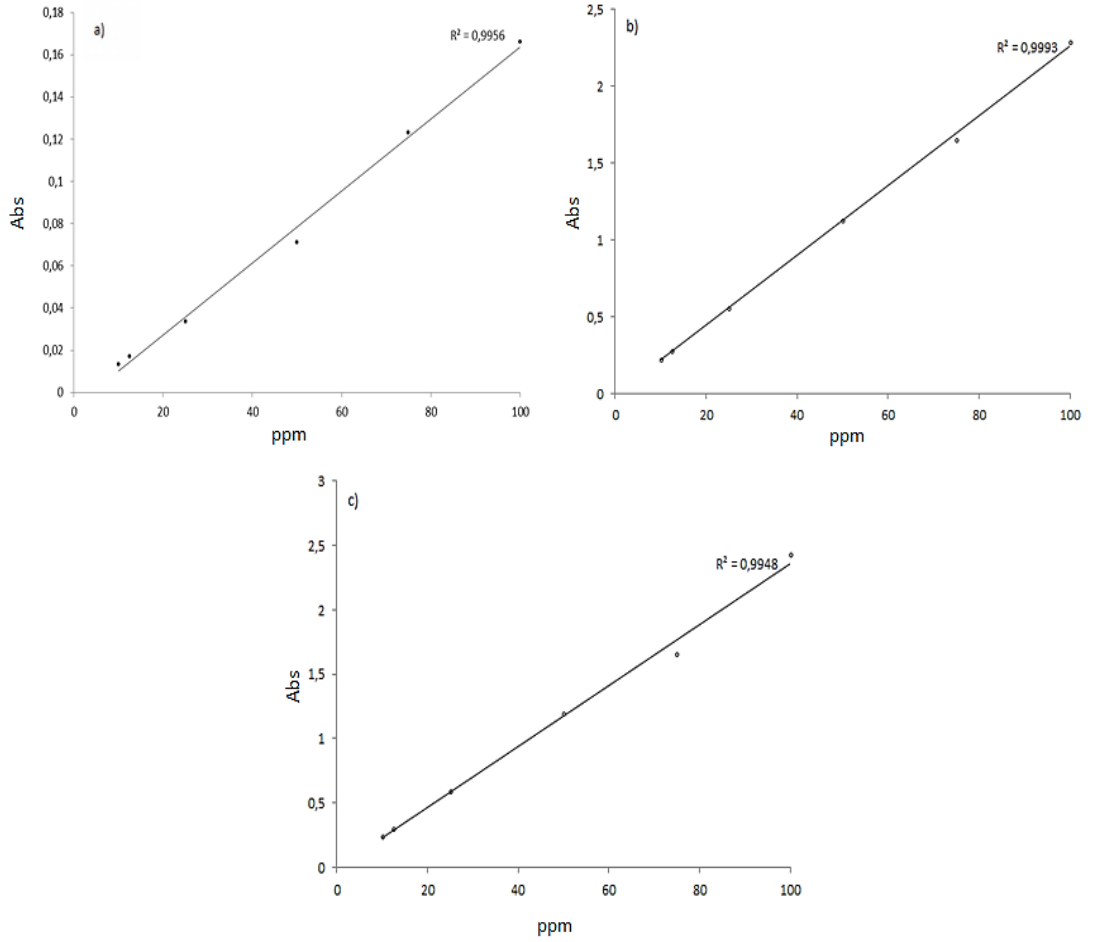
Şekil 4.43’de MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM dendrimerlerin kavitsiyonlarına fiziksel olarak tutunan yüzde 5–ASA miktarları gösterilmiştir. MKS, MKS–PAMAM dendrimeri, PVA ve PVA–PAMAM dendrimerlerin her birinden 0,01 g alınarak 0,1 g 5–ASA içeren 100 ppm’lik çözelti içerisinde ki yüzde fiziksel olarak tutunan 5–ASA miktarları çizelge 4.2 de görülmektedir. MKS içerisinde % 35, MKS–PAMAM–G1’de %40, MKS–PAMAM–G2’de %49, MKS–PAMAM–G3’de %64, PVA’da %28, PVA–PAMAM–G1’de %34, PVA–PAMAM–G2’de %42 ve PVA–PAMAM–G3’de %59 5–ASA yerleştiği görülmektedir.

**Çizelge 4.2.** MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM dendrimerlerinin kavitsiyonuna 5–ASA yerleştirilmesinin yüzde tutunma miktarları

	5–ASA Yerleştirilmesi	5–ASA Yerleştirilmesi	Ortalama
MKS	%37,21	%33,11	%35,16
MKS–PAMAM–G1	%38,87	%41,76	%40,32
MKS–PAMAM–G2	%50,98	%47,34	%48,66
MKS–PAMAM–G3	%65,06	%62,87	%63,97

PVA	%27,1	%28,7	%27,9
PVA-PAMAM-G1	%32,76	%36,01	%34,39
PVA-PAMAM-G2	%45,09	%39,89	%42,49
PVA-PAMAM-G3	%58,01	%60,76	%59,39

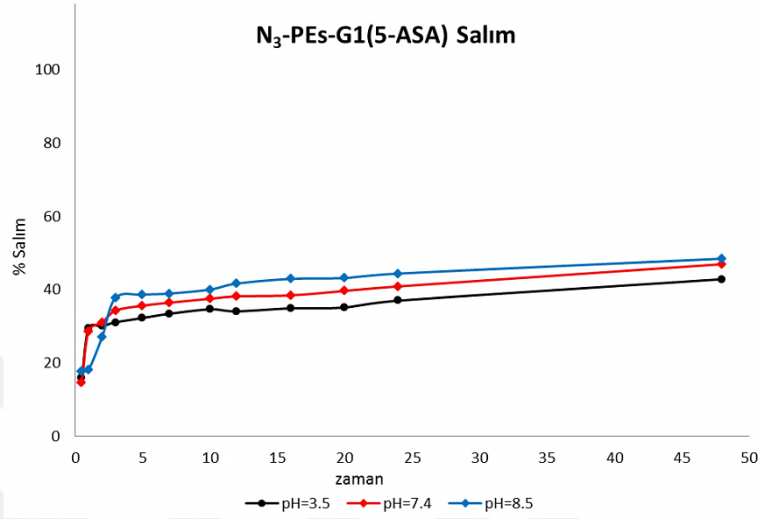
Çizelge 4.2’de iki kez tekrarlı olan 5-ASA’nin MKS, PVA ve dendrimerleri içerisinde bulunma yüzdeleri görülmektedir. Fiziksel tutunma yüzdelerinin üçüncü jenerasyon dendrimerlerde daha fazla olduğu görülmektedir.



**Şekil 4.44.** (a) pH=3.5, (b) pH=7.4 ve (c) pH=8.5 için kalibrasyon grafiği

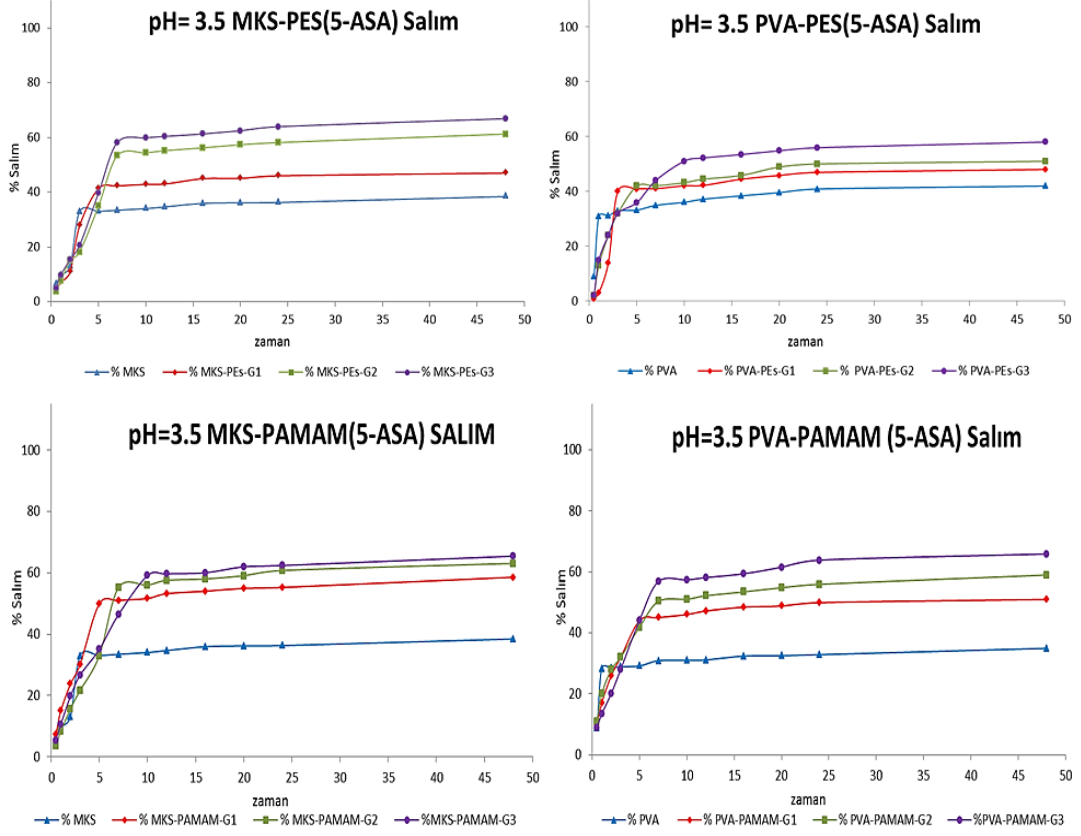
Şekil 4.44’de pH=3.5 asetat tamponu, pH=7.4 fosfat tamponu ve pH=8.5 TRİS-HCl tamponu kullanılarak hazırlanan 5-ASA standart kalibrasyon grafiği verilmektedir. Farklı pH’larda yapılan salımlar için farklı kalibrasyon grafiği

kullanılarak 5-ASA salım miktarları bu kalibrasyon grafiklerine göre hesaplanmıştır. Şekilde ki kalibrasyon grafiklerinde de görüldüğü gibi pH=8.5 ve pH=7.4 de en fazla 5-ASA olduğu görülmektedir.



**Şekil 4.45.** N<sub>3</sub>-PEs- G1 dendron salım grafiği

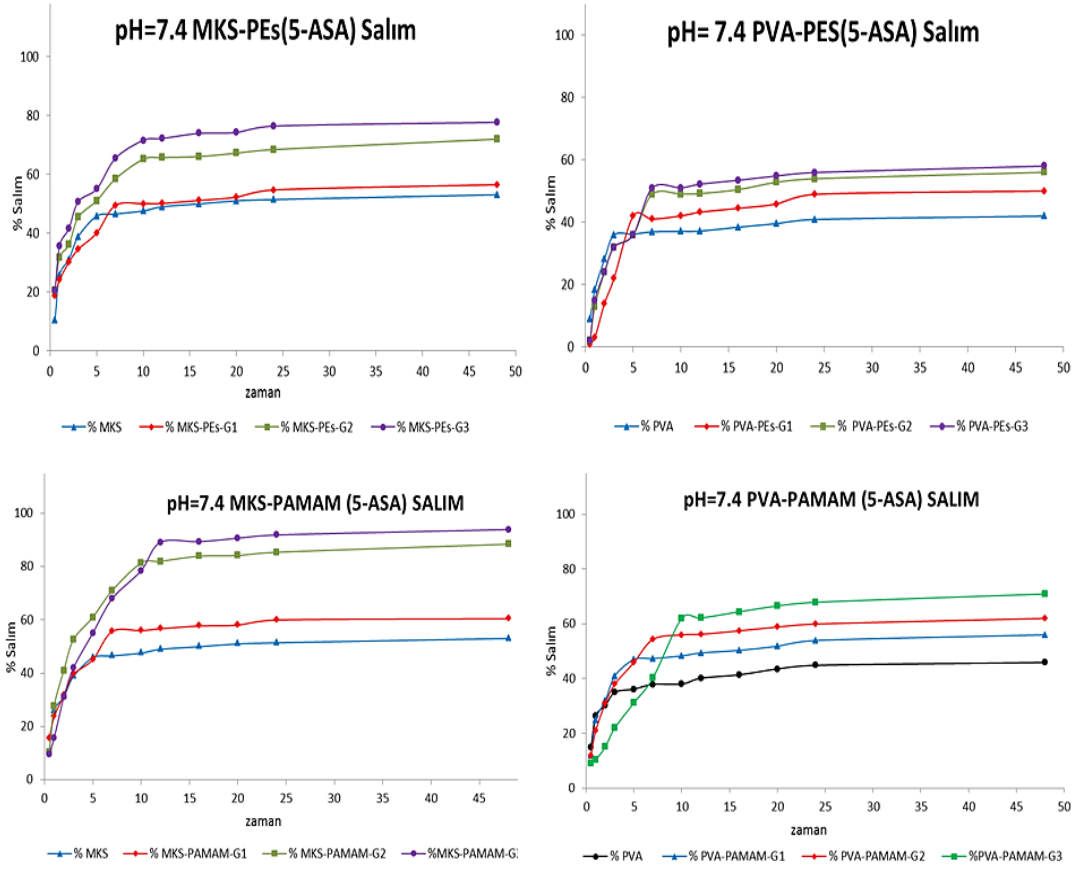
Şekil 4.45’de görüldüğü gibi N<sub>3</sub>-PEs- G1 dendronun pH’ya bağlı salımında; pH=3.5’ de 3 saatte %29 salımdığı, pH=7.4’de 5 saatte %34 salımdığı, pH=8.5 de 5 saatte %36 salım yaptığı gözlemlendi.



**Şekil 4.46.** pH= 3.5 'de MKS–PEs, PVA–PEs, MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM dendrimerleri salım grafikleri

Şekil 4.46’da görüldüğü gibi MKS–PEs, PVA–PEs, MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM dendrimerlerinin pH’ya bağlı salımında; pH=3.5’ de ki salımları incelenmiştir. pH=3.5 de MKS–PEs, PVA–PEs, MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM dendrimerleri için;

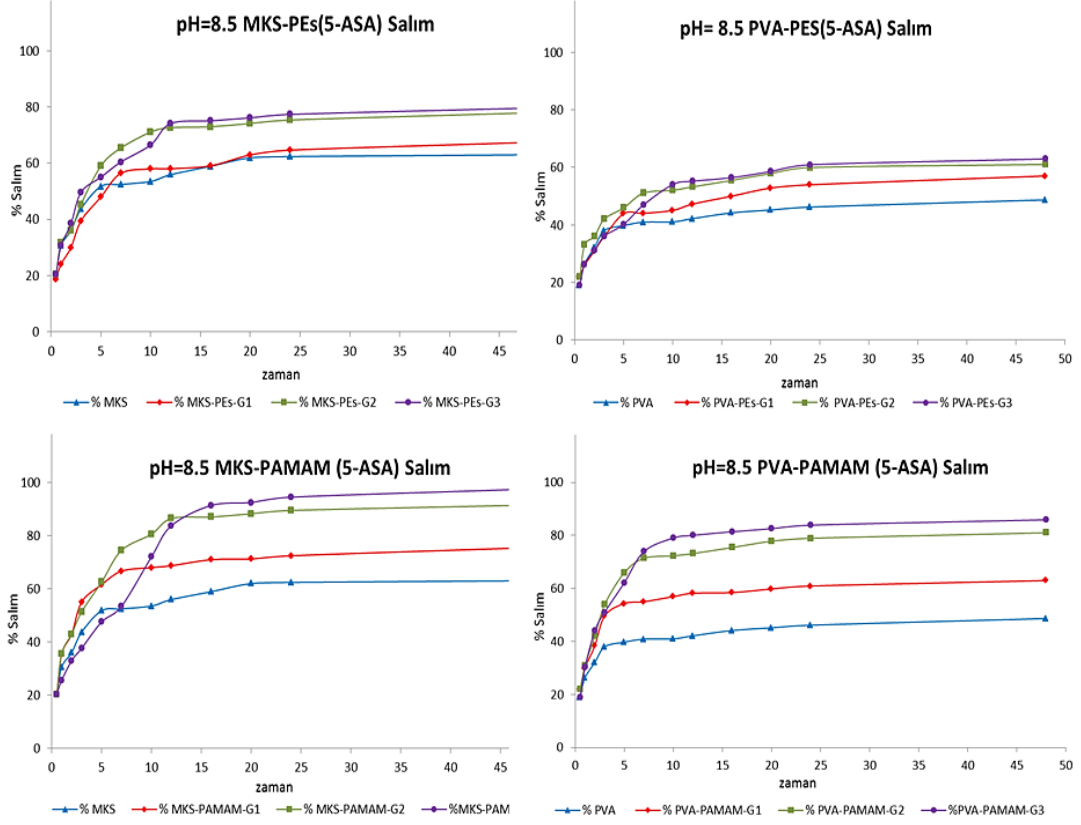
- MKS’ de 3 saatte %32, MKS–PEs–G1’de 5 saatte %41, MKS–PEs–G2’de 7 saatte %53, MKS–PEs–G3’de 7 saatte %58,
- PVA’da 1 saate %30, PVA–PEs–G1’de 3 saatte %39, PVA–PEs–G2’de 5 saatte %41, PVA–PEs–G3’de 7 saatte %44,
- MKS–PAMAM–G1’de 5 saatte %49, MKS–PAMAM–G2’de 7 saatte %55, MKS–PAMAM–G3’de 10 saatte %59,
- PVA–PAMAM–G1’de 5 saatte %44, PVA–PAMAM–G2’de 7 saatte %50, PVA–PAMAM–G3’de 7 saatte %56 dendrimerlerin salım yaptığı görüldü.



**Şekil 4.47.** pH= 7.4’de MKS–PEs, PVA–PEs, MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM dendrimerleri salım grafikleri

Şekil 4.47’de görüldüğü gibi MKS–PEs, PVA–PEs, MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM dendrimerlerinin pH’ya bağlı salımında; pH=7.4’ de ki salımları incelenmiştir. pH=7.4 de MKS–PEs, PVA–PEs, MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM dendrimerleri için;

- MKS’ de 5 saatte %45, MKS–PEs–G1’de 7 saatte %49, MKS–PEs–G2’de 10 saatte %65, MKS–PEs–G3’de 10 saatte %71,
- PVA’da 3 saate %35, PVA–PEs–G1’de 5 saatte %41, PVA–PEs–G2’de 7 saatte %49, PVA–PEs–G3’de 7 saatte %51,
- MKS–PAMAM–G1’de 7 saatte %55, MKS–PAMAM–G2’de 10 saatte %81, MKS–PAMAM–G3’de 12 saatte %89,
- PVA–PAMAM–G1’de 5 saatte %46, PVA–PAMAM–G2’de 7 saatte %54, PVA–PAMAM–G3’de 10 saatte %61 dendrimerlerin salım yaptığı görüldü.



**Şekil 4.48.** pH= 8.5 'de MKS–PEs, PVA–PEs, MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM dendrimerleri salım grafikleri

Şekil 4.48’de görüldüğü gibi MKS–PEs, PVA–PEs, MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM dendrimerlerinin pH’ya bağlı salımında; pH=8.5’ de ki salımları incelenmiştir. pH=8.5’de MKS–PEs, PVA–PEs, MKS–PAMAM ve PVA–PAMAM dendrimerleri için;

- MKS’ de 5 saatte %51, MKS–PEs–G1’de 7 saatte %56, MKS–PEs–G2’de 10 saatte %71, MKS–PEs–G3’de 12 saatte %74,
- PVA’da 3 saatte %38, PVA–PEs–G1’de 5 saatte %43, PVA–PEs–G2’de 7 saatte %51, PVA–PEs–G3’de 10 saatte %54,
- MKS–PAMAM–G1’de 7 saatte %66, MKS–PAMAM–G2’de 12 saatte %86, MKS–PAMAM–G3’de 12 saatte %91,
- PVA–PAMAM–G1’de 5 saatte %54, PVA–PAMAM–G2’de 7 saatte %71, PVA–PAMAM–G3’de 12 saatte %80 dendrimerlerin salım yaptığı görüldü.

Sentezlenen N<sub>3</sub>-PEs dendron, MKS-PEs, PVA-PEs, MKS-PAMAM ve PVA-PAMAM dendrimerlerin kavitasyon boşluğunda moleküllerarası ikincil bağlar oluşarak fiziksel adsorpsiyonu gerçekleştirilen 5-ASA salımının pH=3.5, pH=7.4 ve pH=8.5’de pH’ya bağlı olarak değiştiği gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda asidik ortamda salımın en az düzeyde olduğu görülmektedir. Bunun nedeni ise asitliğin artmasıyla protonasyonun artması, bazik ve nötrale yakın pH’larda ise misafir-ev sahibi arasındaki deprotonasyonundan dolayı hidrojen bağları zayıflamakta ve salınan 5-ASA miktarı artmaktadır.



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Dendrimerlerin uç gruplarda bulunan eş yüzey grupları ve kapsüllenme özellikleri nedeniyle ilaç taşıyıcı sistemler için kullanımı mevcuttur. Dendrimerlerde ilaç taşınımı hem uç gruplarda hem de kavitasyonlarından yapılabilmektedir. Uç gruplarında bulunan amin ya da karboksile gruplarına bağlı olarak dendrimer özellikleri değişmektedir[82]. Poliester dendrimerlerin çevresinde –OH grupları bulundurulur ve yapılan çalışmalar bu dendrimerlerin toksik olmadığını *in vitro* ve *in vivo* olarak kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmalarda dendrimerlerde ilaç çözünürlüştürülmesi için pH gibi parametreler üzerinde çalışıldığı görülmektedir[83]. Dendrimerlerin jenerasyona ve dendrimer türüne bağlı olarak dendrimerler kullanılan ilacı enkapsülasyon yapabildiği gibi elektrostatik etkileşimler ile de kavitasyona immobilize edebilmektedirler. Kavitasyonda bulunan ilaç fiziksel adsorpsiyon ile kavitasyonda durabilmekte ve bir uyarıcı ile salımı gerçekleşmektedir. pH duyarlı sistemlerde ise uyarıcı olarak farklı pH'lar kullanılarak ilaç salımları *in vitro* olarak gerçekleştirildiği gözlemlenmektedir.

Son zamanlarda pH'a bağlı ilaç kontrollü salım matrisleri hedef malzemeler geliştirmek için çalışmalar mevcuttur[84]. Selüloz ise doğal sürdürülebilir malzemeler olarak bu tür sistemlerde yaygın olarak kullanılmakla birlikte kana uyumluluğu nedeniyle PVA kullanımları da literatür çalışmalarında mevcuttur[85]. 5–ASA'nın micheal katılmasıyla sentezlenen PAMAM dendrimerler içerisinde salım mekanizmaları çalışmalarında konjuge dendrimerler oluşturularak 6 saatte salımlarının belirlenen pH'larda çalışıldığı görülmüştür[86-88].

Bu tez çalışması kapsamında ise MKS ve PVA'ya bağlı PEs ve PAMAM dendrimerlerinin sentezlenerek 5–ASA salımları incelenmiştir. İlk aşamada PEs dendronların sentezlenerek MKS–PEs ve PVA–PEs dendrimerleri şeklinde sentezlenmiş ve sentezlenen bu dendrimerlerinin kavitasyona 5–ASA fiziksel olarak hidrojen bağları sayesinde tutuklanmıştır. MKS–PEs ve PVA–PEs dendrimerlerin kavitasyonda bulunan 5–ASA miktarlarının en fazla kavitasyonun üçüncü jenerasyonda olmasından dolayı üçüncü jenerasyonlarda en yüksek miktarda 5–ASA olduğu UV-vis belirlenmiştir. PEs dendrimer çalışmasının bir sonraki aşamasında 5–ASA'nın jenerasyon ve zamana bağlı olarak salımı UV-vis ile incelenmiştir. MKS–PEs'de 5–ASA salımının en yüksek pH=8.5 de 12 saatte en fazla %74 düzeyinde

salındığı görülmüştür. PVA-PEs'de ise 12 saatte %53 civarında pH=8.5 de olduğu gözlemlenmiştir. Zamana ve jenerasyona bağlı olarak MKS-PEs salımın PVA-PEs salımdan daha yüksek salım yaptığı ve jenerasyona bağlı olarak salımın da artış olduğu MKS'nin çözünmeyip PVA'nın çözünmesinden kaynaklandığı öngörülmektedir.

Çalışmanın bir diğer kısmında ise MKS-PAMAM ve PVA-PAMAM dendrimerleri sentezlenerek kavitasyonlarına 5-ASA fiziksel olarak hidrojen bağları ile tutuklanmıştır. Karakterizasyonu yapılan dendrimerlerin kavitasyonunda tutulan 5-ASA miktarlarının jenerasyona bağlı olarak 5-ASA'nın en fazla üçüncü jenerasyonlarda kavitasyonlarda tutulduğu UV-vis ile belirlenmiştir. Buda kavitasyonda ki boşluğun artması ile fiziksel olarak tutunan 5-ASA'nın da artışı şeklinde görülmektedir. MKS-PAMAM'da 5-ASA salımın en yüksek pH=8.5 de 12 saatte en çok %91 düzeyinde salımdığı görülmüştür. PVA-PAMAM'da ise 12 saatte %80 civarında pH=8.5 de olduğu gözlemlenmiştir. MKS-PAMAM salımın PVA-PAMAM salımdan daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak ülseratif kolit tedavisinde kullanılan 5-ASA etken maddesinin uzun süreli salımında PEs ve PAMAM gibi farklı jenerasyondaki dendrimerlerin pH ve zamana bağlı *in vitro* salımlarının gerçekleştiği görülmektedir. Dendrimerlere göre ve jenerasyona bağlı salımın değişmesi 5-ASA salımı yapıda bulunan -OH grupları ve -NH<sub>2</sub> gruplarına göre farklılık gösterdiği görülmektedir. PVA'daki salımın MKS dendrimerlerine göre daha az ve hızlı olması PVA'nın çözünürlüğü ile doğrudan ilgilidir. PAMAM dendrimerlerin PEs dendrimerlere göre daha fazla ve pH=8.5'de en yüksek olarak salım yaptığı görülmektedir. Bunun sebebi ise 5-ASA'nın kavitasyonda bulunan 5-ASA'nın asit gruplarının deprotonasyonu dolayısıyla hidrojen bağlarının zayıflaması ve yüksek pH'larda ortadan kalkmasından kaynaklanmaktadır. Bunun sonucunda salım süresine bakıldığında *in vitro* salım çalışmalarında zamana ve pH'ya göre salım içinde ilerleyen çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

- [1] U. Boas, J. Christensen, P. Heegaard, *Dendrimers: design, synthesis and chemical properties*, **J. Mater. Chem.**, 16 (2006) 3785-3798.
- [2] E. Abbasi, S. F. Aval, A. Akbarzadeh, M. Milani, H. T. Nasrabadi, S. W. Joo, Y. Hanifehpour, K. Nejati-Koshki and R. Pashaei-Asl, *Dendrimers: synthesis, applications, and properties*, **Nanoscale Res. Lett.**, 9 (2014) 247.
- [3] U. Singh, M. Dar, And A. A. Hashmi, *Dendrimers: Synthetic Strategies, Properties and Applications*. **Orient. J. Chem.**, 30 (2014) 911-922.
- [4]. M. Sowinska, Z. Urbanczyk-Lipkowska, *Advances in the chemistry of dendrimers*, **New J. Chem.**, 38 (2014) 2168-2203.
- [5] F. Vögtle, G. Richard, N. Werner, *Dendrimer Chemistry*, Wiley, Weinheim, 2009, 1-23.
- [6] S. M. Grayson, J. M. J. Frechet, *Convergent Dendrons and Dendrimers: from Synthesis to Applications*. **Chem. Rev.**, 101 (2001) 3819-3867.
- [7] M. V. Walter and M. Malkoch, *Simplifying the synthesis of dendrimers: accelerated approaches*, **Chem. Soc. Rev.**, 41 (2012) 4593-4609.
- [8] P. Kesharwani, K. Jain, N. K. Jain, *Dendrimer as Nanocarrier for Drug Delivery*, **Prog. Poly. Sci.**, 39 (2014) 268-307.
- [9] H. V. Chavda, *Dendrimers: Polymer of 21 st Century*, **Pharmaceutical Sci.**, 1(9) (2010) 1-15.
- [10] D. Kaur, K. Jain, N. K. Mehra, P. Kesharwani, N. K. Jain, *A Review on Comparative Study of PPI and PAMAM Dendrimers*, **J. Nanopart. Res.**, 18 (2016) 146.
- [11] E. N. Augustus, E. T. Allen, A. Nimibofa, W. Donbebe, *A Review of Synthesis, Characterization and Applications of Functionalized Dendrimers*, **Am. J. Poly. Sci.**, 7(1) (2017) 8-14.
- [12] V. J. Yao, S. Dangelo, K. S. Butler, C. Theron, T. L. Smith, S. Marchio, J. G. Gelovani, R. L. Sidman, A. S. Dobroff, C. J. Brinker, A. R. M. Bradbury, W. Arap,

R. Pasqualinin, *Ligand-Targeted Theranostic Nanomedicines Against Cancer*, **J. Cont. Release**, 240 (2016) 267-286.

[13] K. Madaan, S. Kumar, N. Poonia, V. Lather, D. Pandita, *Dendrimers in drug delivery and targeting: Drug-dendrimer interactions and toxicity issues*, **J. Pharm. and Bioallied Sci.**, 6:3 (2014) 139-150.

[14] U. Boas and P. M. H. Heegaard, *Dendrimers in drug research*, **Chem. Soc. Rev.**, 33 (2003) 43–63.

[15] A. M. Caminade and C. O. Turrinab, *Dendrimers for drug delivery*, **J. Mater. Chem. B**, 2 (2014) 4055-4066.

[16] B. K. Nanjwade, H. M. Bechra, G. K. Derkar, F. V. Manvi, V. K. Nanjwade, *Dendrimers: Emerging polymers for drug-delivery systems*, **Eur. J. Pharm. Sci.**, 38 (2009) 185–196.

[17] R. Singh, J. Lillard, *Nanoparticle-based targeted drug delivery*, **Exper. and Mole. Path.**, 86 (2009) 215–223.

[18] S. Mignania and J. Majoral, *Dendrimers as macromolecular tools to tackle from colon to brain tumor types: a concise overview*, **New J. Chem.**, 37 (2013) 3337-3357.

[19] R. Moon, A. Martini, J. Nairn, J. Simonsen, J. Youngblood, *Cellulose nanomaterials review: Structure, properties and nanocomposites*, **Chem. Soc. Rev.**, 40 (2011) 3941–3994.

[20] R. S. Dassanayake, S. Acharya and N. Abidi, *Biopolymer-Based Materials from Polysaccharides: Properties, Processing, Characterization and Sorption Applications*, **Adv. Sorp. Pro. App.**, 2018.

[21] K. N. Onwukamike, S. Grelier, E. Grau, H. Cramail and M. A. R. Meier, *Critical Review on Sustainable Homogeneous Cellulose Modification: Why Renewability Is Not Enough*, **ACS Sustainable Chem. Eng.**, 7 (2) (2019) 1826-1840.

- [22] S. Eyley, W. Thielemans, *Surface modification of cellulose nanocrystals*, **Nanoscale**, 6 (2014) 7764-7779.
- [23] S. Kalia, S. Boufi, A. Celli, S. Kango, *Nanofibrillated cellulose: Surface modification and potential applicatioons*, **Colloid Polym. Sci.**, 292 (2014) 5–31.
- [24] L. Hou, J. Fang, W. Wang, Z. Xie, D. Dong, N. Zhang, *Indocyanine green-functionalized bottle brushes of poly(2-oxazoline) on cellulose nanocrystals for photothermal cancer therapy*, **J. Mater. Chem. B**, 5 (2017) 3348.
- [25] M. Işık, H. Sardon, D. Mecerreyes, *Ionic Liquid and Cellulose Technologies: Dissolution, Modification and Composite Preparation*, **App. Ionic Liquids Poly. Sci. and Techn.**, (2015) 135-152.
- [26] F. Dias, C. Duarte, *Cellulose and Its Derivatives Use in the Pharmaceutical Compounding Practice*, **Intech**, 2013, p 141-162.
- [27] J. George, S. Sabapathi, *Cellulose nanocrystals: Synthesis, functional properties, and application*, **Nanotechnol. Sci. Appl.**, 8 (2015) 45–54.
- [28] D. Bogati, *Cellulose Based Biochemicals and Their Applications*. Bachelor Thesis. Saimaa University Filland, 2011.
- [29] K. Hua, *Nanocellulose for Biomedical Applications Modification, Characterisation and Biocompatibility Studies*. Acta Universitatis Upsaliensis Uppsala, 2015.
- [30] M. Jorfi, E. Foster, *Recent advances in nanocellulose for biomedical applications*, **J. Appl. Polym. Sci.**, 41719 (2015) 1 -19.
- [31] A. Tozluoğlu, Y. Çöpür, Ö. Özyürek, S. Çıtlak, *Nanoselüloz Üretim teknolojisi*, **Turkish J. Forestry**, 16(2) (2015) 203-219.
- [32] M. Granström, *Cellulose Derivatives: Synthesis, Properties and Applications*. Helsinki University Filland, 2009.
- [33] R. Moon, A. Martini, J. Nairn, J. Simonsen, J. Youngblood, *Cellulose nanomaterials review: Structure, properties and nanocomposites*, **Chem. Soc. Rev.**, 40(2011) 3941–3994

- [34] A. Carlmark, E. Malmström, M. Malkoch, *Dendritic architectures based on bis-MPA: Functional polymeric scaffolds for application-driven research*, **Chem. Soc. Rev.**, 42(2013) 5858-5879.
- [35] I. Prosanov, S. Abdulrahman, S. Thomas, N. Bulina, K. Gerasimov, *Complex of polyvinyl alcohol with boric acid: Structure and use*, **Mater. Today Comm.** 14 (2018) 77–81.
- [36] S. Kumar, J. George, V. Sajeevkumar, *PVA Based Ternary Nanocomposites with Enhanced Properties Prepared by Using a Combination of Rice Starch Nanocrystals and Silver Nanoparticles*. **J. Polym. and Environment.** 26 (2018)3117–3127.
- [37] H. Awada, C. Daneault, *Chemical Modification of Poly(Vinyl Alcohol) in Water*, **Appl. Sci.**, 5 (2015) 840-850.
- [38] A. Atta, H. Al-Lohedan, A. Ezzat, *Synthesis of silver nanoparticles by green method stabilized to synthetic human stomach fluid*. **Molecules.**, 19 (2014) 6737-6753.
- [39] C. Gaina, O. Ursache, V. Gaina, D. Ionita, *Study on the Chemical Modification of Poly(Vinyl Alcohol) with 4-Maleimidophenyl Isocyanate*. **Polym. Plast. Techn. and Eng.**, 51 (2012) 65–70.
- [40] A. Haralabakopoulos, D. Tsiourvas, C. Paleos, *Modification of poly(vinyl alcohol) polymers by aliphatic carboxylic acids via reactive blending*, **J. Appl. Polym. Sci.**, 69 (1998) 1885–1890.
- [41] M. Akhtar, T. Gaaz, A. Al-Amiery, A. Mohamad, A. Sulong, A. Kadhum, *Properties and Applications of Polyvinyl Alcohol, Halloysite Nanotubes and Their Nanocomposites*, **Molecules**, 20 (2015) 22833–22847.
- [42] M. Aslam, M. Kalyar, Z. Raza, *Polyvinyl alcohol: A review of research status and use of polyvinyl alcohol based nanocomposites*, **Polym. Eng. And Sci.**, 58(2018) 2119-2132.
- [43] C. Demerlis, D. Schoneker, *Review of the oral toxicity of polyvinyl alcohol (PVA)*, **Food and Chem. Toxicology**, 41(2003) 319–326.

- [44] S. Jiang, S. Liu, W. Feng, *PVA hydrogel properties for biomedical application*, **J. Mech. Behav. of Biomed. Mat.**, 4 (2011) 1228–1233.
- [45] S. Nkhwa, K. Lauriaga, E. Kemal, S. Deb, *Poly(vinyl alcohol): Physical Approaches to Designing Biomaterials for Biomedical Applications*, **Conference Papers in Sci.** 2014, 403472(2014)7.
- [46] G. Paradossi, F. Cavalieri, E. Chiessi, C. Spagnoli, M. Cowman, *Poly(vinyl alcohol) as versatile biomaterial for potential biomedical applications*, **J. Mat. Sci.: Mat. Med.** 14 (2003) 687-691.
- [47] I. Gibas, H. Janik, *Review: Synthetic Polymer Hydrogels For Biomedical Applications*, **Chem. & Chemical Techn.**, 4 (2010) 4.
- [48] M. Baker, S. Walsh, Z. Schwartz, B. Boyan, *A review of polyvinyl alcohol and its uses in cartilage and orthopedic applications*, **J. Biomed. Mater. Res. Part B: Appl. Biomater.**, 1008 (2012) 5.
- [49] M. C. Hassan, N. A. Peppas, *Structure and Applications of Poly(vinyl alcohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freezing/Thawing Methods*, **Adv. in Polym. Sci.** 153(2000) 37-65.
- [50] X. Wu, S. Huang, J. Zhang, R. Zhuo, *Preparation and characterization of novel physically cross-linked hydrogels composed of poly(vinyl alcohol) and amine-terminated polyamidoamine dendrimer*, **Macromol. Biosci.** 4 (2004) 71–75.
- [51] D. Ossipov, J. Hilborn, *Poly(vinyl alcohol)-based hydrogels formed by "click chemistry"*, **Macromolecules**, 39 (2006) 1709-1718.
- [52] N. Peppas, *Hydrogels and drug delivery*, **Curr. Opi. Coll. & Inter. Sci.**, 2 (1997) 531-537.
- [53] S. Jung, B. Hong, G. Moon, S. Nam, S. Lee, J. Rhim, H. Byun, *Swelling behavior and drug release of poly(vinyl alcohol) hydrogel cross-linked with poly(acrylic acid)*, **Macromol. Res.**, 16(3) (2011) 189-193.
- [54] S. Woerly, G. Plant, A. Harvey, *Neural tissue engineering: From polymer to biohybrid organs*. **Biomaterials**, 17 (1996) 3.

- [55] P. Taepaiboon, U. Rungsardthong, P. Supaphol, *Drug-loaded electrospun mats of poly(vinyl alcohol) fibres and their release characteristics of four model drugs*. **Nanotechnology**, 17 (2006) 2317–2329.
- [56] B. Gajra, S. S. Pandya, G. Vidyasagar, H. Rabari, R. R. Dedania, S. Rao, *Poly vinyl alcohol Hydrogel and its Pharmaceutical and Biomedical Applications: A Review*, **Int. J. Pharm. Rsc.**, 4,2 (2012) 20-26.
- [57] A. Abinusawa, S. Tenjarla, *Release of 5-Aminosalicylic Acid (5-ASA) from Mesalamine Formulations at Various pH Levels*, **Adv. Ther.**, 32 (2015) 477–48.
- [58] F. N. Hussain, M. Ajjan, M. Moustafa, N. W. Weir, S. A. Riley, *Mesalazine release from a pH dependent formulation: effect of omeprazole and lactulose co-administration*. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, 46(1998)173-175.
- [59] D. Rachmilewitz, *Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial*. **BMJ**, 298 (2009) 82-6.
- [60] M. Stokholm, L. L. Staerk, J. Rask-Madsen, K. Bukhave, K. Lauritsen, *Disposition of 5-aminosalicylic acid by olsalazine and three mesalazine preparations in patients with ulcerative colitis: comparison of intraluminal colonic concentrations, serum values, and urinary excretion*, **Gut**, 31 (1990) 1271-1276.
- [61] S. Hanauer, E. Belousova, N. Jojic, P. Krzeski, B. Feagan, C. Yeh, M. Lukas, B. Yacyshyn, C. Messer, J. Regula, W. Sandborn, *Delayed-Release Oral Mesalamine 4.8 g/day (800-mg Tablet) Is Effective for Patients With Moderately Active Ulcerative Colitis*. **Gastroenterology**, 137 (2009) 1934–1943.
- [62] A. Prakash, A. Markham, *Oral delayed-release mesalazine: A review of its use in ulcerative colitis and Crohn's disease*, **Drugs**, 57 (3) (1999) 383-408.
- [63] A. L. Ali, S. Chandran, *Multiparticulate Formulation. Approach to Colon Specific Drug* **Pharm. Pharmaceut. Sci.**, 9 (3) (2006) 327-338.
- [64] T. Minko, *Drug targeting to the colon with lectins and neoglycoconjugates*. **Adv. Drug Delivery Rev.**, 56 (2004) 491– 509.

- [65] R. Wiwattanapatapee, L. Lomlim, K. Saramunee, *Dendrimers conjugates for colonic delivery of 5-aminosalicylic acid*, **J. Controlled Release**, 88 (2003) 1–9.
- [66] V. Sinha, R. Kumria, *Microbially triggered drug delivery to the colon*. **Eur. J. Pharm. Sci.**, 18(2003) 3–18.
- [67] E. Kenawy, S. Al-Deyab, M. El-Newehy, *Controlled release of 5-Aminosalicylic acid (5-asa) from new biodegradable polyurethanes*, **Molecules**, 15 (2010) 2257-2268.
- [68] D. Souza, K. Goebel, I. Andrezza, *Development of enteric coated sustained release minitables containing mesalamine*. **Braz. J. Pharm. Sci.**, 49 (2013) 3.
- [69] A. Riedinger, P. Guardia, A. Curcio, M. Garcia, R. Cingolani, L. Manna, T. Pellegrino, *Subnanometer local temperature probing and remotely controlled drug release based on Azo-functionalized iron oxide nanoparticles*, **Nano Lett.**, 13 (2013) 2399–2406.
- [70] I. Trendafilova, A. Szegedi, K. Yoncheva, P. Shestakova, J. Mihály, A. Ristić, S. Konstantinov, M. Popova, *A pH dependent delivery of mesalazine from polymer coated and drug-loaded SBA-16 systems*, **Eur. J. Pharm. Sci.**, 81 (2016) 75–81.
- [71] A. Abinusawa, S. Tenjarla, *Release of 5-Aminosalicylic Acid (5-ASA) from Mesalamine Formulations at Various pH Levels*. **Adv Ther.**, 32 (2015) 477–484.
- [72] H. Ihre, O. L. Padilla De Jesu' sand J. M. J. Frechet, *Fast and Convenient Divergent Synthesis of Aliphatic Ester Dendrimers by Anhydride Coupling*. **J. Am. Chem. Soc.**, 123 (2001), 5908-5917.
- [73] M. U. Gürbüz, A. S. Ertürk, M. Tülü, *Yeni Jenerasyon TREN ve Jeffamine® D230 Çekirdekli PEG Sonlu PAMAM Dendrimerler: Sentezi, Karakterizasyonu, Sulfametoksazol (SMZ) İçin Kompleks ve İn Vitro Salımı Çalışması*. **Iğdır Univ. J. Inst. Sci. & Tech.**, 8(1) (2018) 189-197.
- [74] B. Neises, W. Steglich, *Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids*, **Angew. Chem.**, 17(7) (1978) 522-524.

- [75] P. Wu, M. Malkoch, J.N. Hunt, R. Vestberg, E. Kaltgrad, M. G. Finn, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, C. J. Hawker, *Multivalent, bifunctional dendrimers prepared by click chemistry*. **Chem. Commun.**, 2005, 5775–5777.
- [76] L. A. Grischenko, L. N. Parshina, L. V. Kanitskaya, L. I. Larina, L. N. Novikova, B. A. Trofimov, *Propargylation of arabinogalactan with propargyl halides—a facile route to new functionalized biopolymers*, **Carbohydrate Res.**, 376 (2013) 7–14.
- [77] P. Elchinger, P. Faugeras, B. Boëns, F. Brouillette, D. Montplaisir, R. Zerrouki R. Lucas, *Polysaccharides: The “Click” Chemistry Impact*, **Polym.**, 3(2011) 1607-1651.
- [78] S. Schmidt, T. Liebert, T. Heinze, *Synthesis of soluble cellulose tosylates in an eco-friendly medium*, **Green Chem.**, 16 (2014) 1941-1946.
- [79] A. Kruger, J. Gors, A. Zaupa, C. Lowenberg, B. F. Pierce, C. Wischke, A. T. Neffe, A. Jungand, Lendlein, *Influence of physically crosslinked gelatin on the vasculature in the avian chorioallantoic membrane*. **Clinic. Hemorrh. Microcir.**, 55(2013) 133–142.
- [80] H. Awada, C. Daneault, *Chemical Modification of Poly(Vinyl Alcohol) in Water*, **Appl. Sci.**, 5(4) (2015) 840-850.
- [81] S. K. Böhm, W. Kruis, *Long-term efficacy and safety of once-daily mesalazine granules for the treatment of active ulcerative colitis*, **Clinic. Exp. Gastroenterology**, 7 (2014) 369–383.
- [82] X. Ma, Z. Zhou, E. Jin, Q. Sun, B. Zhang, J. Tang, Y. Shen, *Facile Synthesis of Polyester Dendrimers as Drug Delivery Carriers*, **Macromolecules**, 46 (2013) 37–42.
- [83] D. G. Gajjar, R. M. Patel, V. A. Patel, P. Kumar, M. Patel, *Novel Hydroxyl Terminated Dendrimers as Potential Drug Carriers: Sustained Release, Hemolysis and Cytotoxicity study*, **Int. J. App. Pharm.**, 7(1) (2015) 5-9.
- [84] X.Z. Shu, K.J. Zhu \*, Weihong Song, *Novel pH-sensitive citrate cross-linked chitosan film for drug controlled release*, **Intern. J. Pharm.**, 212 (2001) 19–28.

- [85] M. Jannesari, J. Varshosaz, M. Morshed, M. Zamani, *Composite Poly(Vinyl Alcohol)/Poly(Vinyl Acetate) Electrospun Nanofibrous Mats as A Novel Wound Dressing Matrix for Controlled Release of Drugs*, **Intern. J. Nanomedicine**, 6 (2011) 993–1003.
- [86] M. R. Saboktakin, R. M. Tabatabaie, A. Maharramov, M. A. Ramazanov, *Synthesis and Characterization of Chitosan Hydrogels Containing 5-Aminosalicylic Acid Nanopendents for Colon: Specific Drug Delivery*, **J. Pharm. Sci.**, 99 (2010) 12.
- [87] R. Wiwattanapatapee, L. Lomlim, K. Saramunee, *Dendrimers Conjugates for Colonic Delivery of 5-Aminosalicylic Acid*, **J. Controll. Release**, 88 (2003) 1–9.
- [88] J. Wang, H. Yang, *Superelastic and pH-Responsive Degradable Dendrimer Cryogels Prepared by Cryo-aza-Michael Addition Reaction*, **Nature**, 8 (2018) 7155.

## ÖZGEÇMİŞ

- Ad Soyadı : Selda SEZER
- Doğum Yeri/ Tarihi : Yeşilyurt, 14.12.1987
- Adres : İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü
- E-posta : seldasezer.44@gmail.com
- Lisans : Fen- Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, İnönü Üniversitesi (2006-2010)
- Y. Lisans : Fen- Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, İnönü Üniversitesi (2011-2014)
- Tezden Türetilen Bilimsel Bildiriler : (1) S. SEZER & A. GÜLTEK, Convergent Synthesis of Poly (vinyl Alcohol)-glyrecol Dendrimers and Investigation of Applicability in Controlled Drug Release Systems, Poster Sunumu, Physical Chemistry and Functional Materials (PCFM 18), 19 Haziran 2018, 21 Haziran 2018.
- (2) S. SEZER & A. GÜLTEK, Dendrimer Synthesis Starting From Cellulose Surface by Divergent Approach, Sözlü Sunum, Physical Chemistry and Functional Materials (PCFM 18), 19 Haziran 2018, 21 Haziran 2018.
- Bilimsel makaleler: (1) S. SEZER, E. ÖZ, S. ALTIN, S. VURAL, A. GÜLTEK, S. KÖYTEPE & F. N. KIVILCIM, Microstructural and Dielectric Properties of Naphthalene Based Polyamide/  $\beta$ -Ni(OH)<sub>2</sub> Nanocomposites, Micro and Nanosystems, 2018, 1876-4037, 10, 1, 47.
- (2) T.SEÇKİN, S. SEZER & S. KÖYTEPE, Synthesis Of Phenanthroline-functionalized Phosphazene Based Metallosupramolecular Polymers And Their Stimuli-Responsive Properties, Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials, 2018, 1574-1451, 28, 6, 2825-2834.
- (3) A. GÜLTEK, S. SEZER, İ. ÖZCAN, S. KÖYTEPE & T. SEÇKİN, Specific Heat Capacity of Flowerlike ZnO-PMMA Composites Investigated by Dsc, International Journal of Advanced Research (IJAR), 2017, 2320-5407, 5, 4, 97-111.