T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

MANYETİK ALANA DUYARLI POLİMERLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU ve İLAÇ SALIMINDA KULLANIMLARININ İNCELENMESİ

Burcu AYDOĞDU

DANIŞMAN

Prof. Dr. Gülten GÜRDAĞ

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimyasal Teknolojiler Programı

Temmuz, 2023

Babam, Hüseyin Aydoğdu anısına ithaf ediyorum

Devrin daim olsun …

BÜTÇE DESTEKLERİ

Manyetik Alana Duyarlı Polimerlerin Sentezi, Karakterizasyonu ve İlaç Salımında Kullanımlarının İncelenmesi

Bu tez çalışması için herhangi bir kurumdan bütçe desteği alınmamıştır.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana destek olan, değerli vaktini ayıran, öğrencisi olmaktan her daim gurur duyduğum tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gülten GÜRDAĞ'a içtenlikle teşekkür ederim.

Tez izleme komitemde bulunan hocalarım Prof. Dr. Tülin Banu İYİM ve Prof. Dr. Ayfer SARAÇ ÖZKAN'a yardım ve desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Manyetik alanda ölçümlerindeki yardımlarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Koray GÜRKAN ve DSC ve FTIR analizlerindeki yardımlarından dolayı Arş. Gör. Oğuz YÜCEL'e teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimim boyunca yanımda olan ve manevi desteklerinin yanında, çalışmalarım sırasında yardımlarını da esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Nesrin KARACA SANYÜREK , Arş. Gör. Sait Uğur GÜLTEKİN, Dr. Öğr. Üyesi Hevidar ALP, Prof. Dr. Muharrem İNCE ve Prof. Dr. Olcay KAPLAN İNCE'ye teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca maddi ve manevi yardımlarıyla en büyük destekçim olan anneme, babaanneme ve kardeşlerim Çavgun ve Başak`a sonsuz sabır, hoşgörü ve desteklerinden dolayı teşekkürü bir borç bilirim. Hayatıma renk ve gücüme güç kattıkları için oğlum Pirtuna`ya ve yeğenim Karer`e sonsuz teşekkür ederim.

Temmuz 2023 **Burcu Aydoğdu**

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

BÜTÇE DESTEKLERİ ..... **v**

TEŞEKKÜR ..... **vi**

İÇİNDEKİLER ..... **vii**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **xii**

TABLO LİSTESİ ..... **xvii**

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ..... **xviii**

ÖZET ..... **xx**

ABSTRACT ..... **xxii**

1. GİRİŞ **1**

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE **2**

2.1. HİDROJELLERİN UYARIYA GÖRE SINIFLANDIRILMASI 9

2.1.1. Hidrojellerin Dış Uyaranlara Göre Sınıflandırılması 10

2.1.2. Hidrojellerin İç Uyaranlara Göre Sınıflandırılması 14

2.2. NANOPARÇACIK TASARIMI 16

2.2.1. Manyetik Nanoparçacıkların Sentezi 17

- ✓ *Yöntem* 21
- ✓ *Sıcaklık* 22

✓ *Basınç* 22

✓ *Zaman* 22

✓ *Hazırlık Maliyeti* 22

✓ *Parçacık Şekli ve Boyutu* 23

✓ *Gözenek Büyüklüğü* 23

✓ *Çevre* 23

✓ *Yakınlık* 24

✓ *Diğer Faktörler* 24

2.2.2. Sentezlenen Nanopartiküllerin Karakterizasyonu 24

2.2.3. Manyetik Parçacıkların Stabilizasyonu 27

2.2.3.1.1. Kitosan 28

2.2.3.1.2. Dekstran 30

2.2.3.1.3. Sodyum Aljinat 31

2.2.3.1.4. Polietilen Glikol (PEG) 32

2.2.3.1.5. Poli (N, N-dietilakrilamid) (PDE) 33

2.2.4. MNP'lerin kaplanması 35

2.3. MANYETİK HİDROJELLERİN HAZIRLANMASI İÇİN YÖNTEMLER 38

2.3.1 Karıştırma Yöntemi 38

2.3.2. İn Situ Çöktürme Yöntemi 39

2.3.3. Aşılama Yöntemi 40

2.4. MANYETİK ALANA VE SICAKLIĞA DUYARLI HİDROJELLER 41

2.5. *Pleurotus ostreatus* MANTARI 45

2.6. İLAÇ SALIMINI KONTROL EDEN ANA MEKANİZMALAR 49

2.6.1 Çözünme 49

2.6.2 Parçalanma 51

2.6.3 Difüzyon 52

2.6.4 Osmoz 58

2.6.5 Şişme 61

2.6.6 Erozyon 63

2.6.7 Hedefleme 67

2.7 İLAÇ SALIMININ MATEMATİKSEL MODELLERİ 72

2.6.1. Sıfır Dereceli Kinetik 75

2.6.2. Birinci dereceden kinetik 79

2.6.3. Higuchi modeli 81

2.6.4. Hixson-Crowell modeli 84

2.6.5. Ritger–Peppas ve Korsmeyer–Peppas modeli (Güç yasası) 86

2.6.6. Brazel ve Peppas modeli 89

2.6.7. Baker ve Lonsdale modeli 90

2.6.8. Hopfenberg modeli 91

2.6.9. Weibull modeli 93

2.6.10. Peppas-Sahlin modeli 93

3. MALZEME VE YÖNTEM 97

3.1. KİMYASAL MADDELER 97

3.2. KULLANILAN CİHAZLAR 97

3.3. KULLANILAN YÖNTEMLER 98

3.3.1. Mantar Ekstresinin Hazırlanışı 98

3.3.2. Mantar Ekstresinin Karakterizasyonu 99

3.3.2.1. Toplam Fenolik Madde Tayini 99

3.3.2.2. DPPH Serbest Radikali Giderme Kapasitesi Tayini 99

3.3.3. Mantar Ekstresi ile Manyetit (Fe_3O_4) Nanopartiküllerinin Biyosentezi 99

3.3.4. SA-PDE Tam-IPN Boncukların Sentezi 100

3.3.5. Şişme Denge Değeri Ölçümleri 103

3.3.6. *Doksorubisin* yüklü boncukların sentezi 104

3.3.7. Doksorubisin kalibrasyon grafiği 104

3.3.8. Tam-IPN Boncuklara Doksorubisin Yüklenmesi 106

3.3.9. SA-PDE, SA-PDE-DOX, SA-PDE-M ve SA-PDE-M-DOX Boncukların Sentezi 106

3.3.10. Boncuklara DOX Yükleme Derecesi (LD) ve Enkapsülasyon Etkinliği (EE) 107

3.3.11. Tam-IPN Boncukların DOX Salımı 107

3.3.12. Manyetik Alan Varlığında Manyetitli Tam-IPN Boncuklarda Şişme 108

4. BULGULAR 109

4.1. MANTAR EKSTRESİNİN KAREKTERİZASYONU 109

4.1.1. Toplam Fenolik Madde Miktar Tayini 109

4.2.1. Manyetit`in XRD Analizi 110

4.2.3. Manyetit`inTGA Analizi 115

4.2.4. Manyetit`in Partikül Boyutu 116

4.3. SA-PDE VE SA-PDE-M TAM-IPN BONCUKLARIN KARAKTERİZASYONU ..117

4.3.1. SA-PDE ve SA-PDE-M Tam-IPN Boncukların FTIR Analizi 117

4.4. BONCUKLARA DOX YÜKLEME DERECESİ (LD) VE ENKAPSÜLASYON ETKİNLİĞİ (EE) 123

4.5. SA-PDE TAM-IPN BONCUKLARIN ŞİŞME DENGE DEĞERLERİ 125

4.6. İLAÇ SALIM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ 139

4.7. DOX`UN SALIM MEKANİZMASI 145

Birinci dereceden kinetik 146

Hopfenberg modeli 146

Hopfenberg modeli 152

5. SONUÇ VE ÖNERİLER 155

KAYNAKLAR 161

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI 186

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1:İki tip iyonik hidrojelin oluşum yöntemi. 3

Şekil 2.2:Kimyasal modifikasyon ile hidrofobik polimerlerden hidrojel oluşum yöntemleri. 7

Şekil 2.3: Çapraz bağlanmış hidrojellerin serbest radikal reaksiyonları ile oluşturulma metotları. 7

Şekil 2.4: Çok işlevli reaktanların kondansasyon reaksiyonları ile çapraz bağlanmış hidrojellerin oluşum yöntemleri. 8

Şekil 2.5: Hidrojellerin sınıflandırılması. 9

Şekil 2.6:Uyarıya cevap veren polimerlerin sınıflarına göre fiziksel formlar. 9

Şekil 2.7: Sıcaklığa duyarlı polimerik sistemin yapı ve ilaç salımı. 11

Şekil 2.8:Co@Au nanopartiküllerinin mikrokapsüllere yerleştirilmesi. 13

Şekil 2.9: pH'ya duyarlı (a) anyonik ve (b) katyonik hidrojellerin şişme mekanizması . 16

Şekil 2.10: Nanopartiküllerin sentezlenmesi için farklı yaklaşımlar ve yöntemler 18

Şekil 2.11: Yeşil teknoloji kullanılarak nanopartiküllerin biyolojik sentezi. 21

Şekil 2.12: Kitosan ve Kitin yapısı 29

Şekil 2.13: *Leuconostoc mesenteroides*'ten izole edilen dekstranın kısmi yapısı. 31

Şekil 2.14: Aljinat guluronat birimlerinin ve Ca^{2+} iyonlarının karboksilat iyonlarının majör iyonik etkileşimi ile "yumurta kutusu" yapısı. 32

Şekil 2.15: Bazı temsili polietilen glikol (PEG) bileşiklerinin kimyasal yapıları. 33

Şekil 2.16: Poli (N-izopropilakrilamid) 34

Şekil 2.17:Poli (N, N-dietilakrilamid) 35

Şekil 2.18: Polimerlerin manyetik nanopartikül çekirdeklerinin yüzeyine kaplanması. 36

Şekil 2.19: Manyetik hidrojellerin hazırlama yöntemleri (Yu ve diğerleri, 2008). 38

Şekil 2.20: Manyetik nanopartiküller ve sıcaklığa duyarlı polimerlerden imal edilen farklı nanomalzemeler. 41

Şekil 2.21: Şişme işleminin şematik gösterimi. 61

Şekil 2.22: $t_0 - t_t$ zaman aralığında şişme süreci: (a) sınırsız ve (b) sınırlı. 62

Şekil 2.23 : Şişme kontrollü salım sistemlerinde meydana gelen olayların şematik gösterimi. 63

Şekil 2.24 : Erozyonla kontrol edilen ilaç verme sistemleri. 64

Şekil 2.25: Sistem yüzey erozyonu aşamalarının şeması 65

Şekil 2.26: Sıfır dereceli kinetiklerin grafiksel gösterimi: $\boldsymbol{fi}$, t süresi boyunca çözünen ilacın fraksiyonudur ve $\boldsymbol{K0}$ açısal katsayı veya görünür çözünme hızıdır. 77

Şekil 2.27: Sıfır dereceli, kontrollü salım profiline karşı ilaç salım 77

Şekil 2.28 : Birinci derece ilaç salım modelinin grafiksel gösterimi. 81

Şekil 2.29: Zamana t karşı $\boldsymbol{fi}$salınan aktif ajan kesrinin karekökü 83

Şekil 2.30 : Salınmayan ilacın parçacığın yüzeyinin zamanla orantılı olarak azaldığındaki salım grafiği. 85

Şekil 2.31: Fickian difüzyon üssünün, m, en boy oranı 2a/l ile değişimi; (2a: cihazın çapı ve I, cihazın kalınlığı-yüksekliği). 95

Şekil 3.1: *Manyetik alan üreteci sistemi.* 98

Şekil 3.2: Dağ mantarından biyosentez yöntemi ile Fe_3O_4 Sentezi 100

Şekil 3.3: SA-PDE-M Tam-IPN Boncukların Sentezi 102

Şekil 3.4: SA-PDE ve SA-PDE-M tam-IPN boncukların görüntüleri 102

Şekil 3.5 : SA-PDE Tam-IPN Boncukların Hazırlanması. 103

Şekil 3.6 : Doksorubisin hidroklorür (DOX)'ün açık formülü 104

Şekil 3.7: Doksorubisin hidroklorür (DOX)'ün destile suda(a) , fosfat tampon çözeltisinde (PBS, pH 7.4)(b) ve asetat tampon çözeltisinde (AC , pH 5.5)(c) kalibrasyon grafikleri 105

Şekil 3.8: Farklı konsantrasyondaki (100 ppm (a), 50 ppm (b) ve 25 ppm (c)) DOX çözeltisinde DOX yüklenmiş SA-PDE boncukların görüntüleri. 106

Şekil 3.9: Farklı konsantrasyondaki (100 ppm (a), 50 ppm (b) ve 25 ppm (c) DOX çözeltisinde DOX yüklenmiş SA-PDE-M boncukların görüntüleri. 106

Şekil 3.10: SA-PDE (a), SA-PDE-DOX (b), SA-PDE-M (c) ve SA-PDE-M-DOX (d) Tam-IPN boncukların görüntüleri 107

Şekil 4.1 : Gallik asit kalibrasyon eğrisi 109

Şekil 4.2. Manyetit`in X-Işını Kırınımı Desenleri. 111

Şekil 4.3. *Pleurotus ostreatus* (PO), M- 40, M-100 ve M-Kalsine'nin FTIR eğrileri... 114

Şekil 4.4: M- 40, M-100 ve M-Kalsine'ninTGA eğrileri 115

Şekil 4.5: M- 40`ın partikül boyutu ve dağılımı grafiği 116

Şekil 4.6: SA-PDE , SA-PDE-M Tam-IPN Boncukların ve SA, DE 'nin FTIR eğrileri 118

Şekil 4.7: SA-PDE-1, SA-PDE-2, SA-PDE-3 ve SA-PDE-4 Tam-IPN Boncukların FTIR Eğrileri 119

Şekil 4.8: SA-PDE-1, SA-PDE-2 ve SA-PDE-3 tam IPN boncukların TGA eğrileri .. 120

Şekil 4.9: SA-PDE-M-2 , SA-PDE-M-3 ve SA-PDE-M-4 tam IPN boncukların TGA eğrileri 121

Şekil 4.10: SA-PDE-M-2, SA-PDE-2, SA-PDE-M-3 ve SA-PDE-3 tam IPN boncukların TGA eğrileri 121

Şekil 4.11: SA-PDE, SA-PDE-M, SA-PDE-DOX ve SA-PDE-M-DOX tam-IPN boncukların TGA eğrileri 122

Şekil 4.12: SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M-2, SA-PDE-3, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4, SA-PDE-M-4 tam IPN boncukların ve Manyetit`in DOX Enkapsülasyon Etkinliği 124

Şekil 4.13: SA-PDE ve SA-PDE-M tam IPN boncukların, 100, 50 ve 25 ppm konsantrasyonda DOX Enkapsülasyon Etkinliği 124

Şekil 4.14: SA-PDE-1 ve SA-PDE-3 tam-IPN boncukların pH=7,4`de 20^{o}C ve 37,5 ^{o}C 'daki şişme denge değerleri 126

Şekil 4.15: SA-PDE M-1 ve SA-PDE M-3 tam-IPN boncukların pH=7,4`de 20^{o}C ve 37,5 ^{o}C'daki şişme denge değerleri 127

Şekil 4.16: SA-PDE-1 ve SA-PDE-3 tam-IPN boncukların pH=5`de 20^{o}C ve 37,5^{o}C'daki şişme denge değerleri 128

Şekil 4.17: SA-PDE M-1 ve SA-PDE M-3 tam-IPN boncukların pH=5`de 20^{o}C ve 37,5 ^{o}C 'daki şişme denge değerleri 130

Şekil 4.18: SA-PDE-2 ve SA-PDE-4 tam-IPN boncukların pH=7,4`de 20^{o}C ve 37,5 ^{o}C 'daki şişme denge değerleri 131

Şekil 4.19: SA-PDE M-2 ve SA-PDE M-4 tam-IPN boncukların pH=7,4`de 20ºC ve 37,5 ºC 'daki şişme denge değerleri 132

Şekil 4.20 : SA-PDE-2 ve SA-PDE-4 tam-IPN boncukların pH= 5`de 20ºC ve 37,5 ºC 'daki şişme denge değerleri 132

Şekil 4.21: SA-PDE M-2 ve SA-PDE M-4 tam-IPN boncukların pH=5`de 20ºC ve 37,5 ºC 'daki şişme denge değerleri 133

Şekil 4.22: SA-PDE-1, SA-PDE M-1, SA-PDE-2, SA-PDE M-2, SA-PDE-3, SA-PDE M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE M-4 tam IPN boncukların pH=7,4 ve 5'de 20 ve 37,5ºC'daki şişme denge değerleri 133

Şekil 4.23: SA-PDE-M-1 tam IPN boncukların pH=5 ve 20 ºC'daki manyetik alan varlığında ve yokluğundaki şişme denge değerleri 135

Şekil 4.24: SA-PDE-M-2 tam IPN boncukların pH=5 ve 20 ºC'daki manyetik alan varlığında ve yokluğundaki şişme denge değerleri 136

Şekil 4.25: SA-PDE-M-3 tam-IPN boncukların pH=5 ve 20 ºC'daki manyetik alan varlığında ve yokluğundaki şişme denge değerleri 136

Şekil 4.26: SA-PDE-M-4 tam-IPN boncukların pH=5 ve 20 ºC'daki manyetik alan varlığında ve yokluğundaki şişme denge değerleri 137

Şekil 4.27: SA-PDE-M tam IPN boncukların pH=5 ve 20 ºC'daki manyetik alan varlığında ve yokluğundaki şişme denge değerleri 137

Şekil 4.28: SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-4 , SA-PDE-M-4, SA-PDE ve SA-PDE-M tam-IPN boncukların simüle edilmiş vücut sıvısında 37,5 ºC'deki şişme denge değerleri 139

Şekil 4.29 : SA-PDE/ 50, SA-PDE/ 100 ve SA-PDE-M/100 tam-IPN boncukların pH=5 ve 37,5 ºC'da kümülatif salım değerlerinin zamanla değişimi 141

Şekil 4.30: SA-PDE DOX, SA-PDE-M DOX ve SA-PDE/ 100 tam-IPN boncukların pH=7,4 ve 37,5 ºC'deki kümülatif salım değerlerinin zamanla değişimi 142

Şekil 4.31: SA-PDE-DOX, SA-PDE-M-DOX, SA-PDE/ 100 ve SA-PDE-M/100, tam-IPN boncukların simüle edilmiş vücut sıvısında 37,5 ºC'deki kümülatif değerlerinin zamanla değişimi 143

Şekil 4.32: SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M -2, SA-PDE-3, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE-M-4 tam-IPN boncukların pH=7.4 ve 37,5 ºC'da DOX yükleme derecesi ve salım değerleri 145

Şekil 4.33: SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M -2, SA-PDE-3, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE-M-4 tam-IPN boncuklar için sıfırıncı dereceden kinetik model grafikleri 147

Şekil 4.34: SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M -2, SA-PDE-3, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE-M-4 tam-IPN boncuk için birinci dereceden kinetik model grafikleri 148

Şekil 4.35: SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M -2, SA-PDE-3, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE-M-4 tam-IPN boncuklar için higuchi modeli grafikleri. 149

Şekil 4.36: SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M -2, SA-PDE-3, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE-M-4 tam-IPN boncuklar için güç yasası modeli grafikleri 150

Şekil 4.37: SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M -2, SA-PDE-3, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE-M-4 tam-IPN boncuklar için hopfenberg modeli grafikleri 151

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Hidrojel matrisleri sentezlemek için kullanılan hidrofilik polimerler; 5

Tablo 2.2: Fiziksel ve kimyasal hidrojel sentez yöntemleri. 6

Tablo 2.3: Çeşitli doku ve hücresel bölmelerin pH değerleri 15

Tablo 2.4: MNP yüzeyinde kullanılabilecek çeşitli kimyasal yapılar (LaConte ve diğerleri, 2007). 36

Tablo 2.5: *Pleurotus ostreatus*'un fitokimyasal içeriği. 48

Tablo 2.6: Farklı geometrilere sahip polimerik matrislerden aktif madde salım modellerinin yorumlanması 88

Tablo 4.1: M-40 ve M-100` X-ışını kırınım deseninde gözlenen karakteristik pikler ve 2θ değerleri. 111

Tablo 4.2: Hematit fazı (α-Fe_2O_3)`nın X-ışını kırınım deseninde gözlenen karakteristik pikler ve 2θ değerleri. 112

Tablo 4.3: M-40`ın Zeta Potansiyeli Değeri 117

Tablo 4.4. Örneklerin DOX Yükleme Dereceleri 125

Tablo 4.5. Kullanılan kinetik modeller ve eşitlikleri 146

Tablo 4.6: Kullanılan kinetik modellerin hız sabitleri ve R^2 değerleri 152

Tablo 4.7: Tam IPN boncukların salım üssü (n) değerine göre salım davranışının sınıflandırılması. 153

Tablo 4.8:Tam IPN Boncukların R^2 değerine göre uygun kinetik modelin tespit edilmesi 154

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler **Açıklama**

SA : Sodyum aljinat

DE : N',N'-dietilakrilamid

HEMA : Hidroksietil metakrilat

LCST : Kritik Çözelti Sıcaklığına

UCST : Üst Kritik Çözelti Sıcaklığı

S :Entropi

ΔH :Entalpi

ΔG :Serbest Enerjisi

IPN :Iç Içe Geçmiş Polimer Ağı

PNIPAAm : Poli (N-izopropilakrilamid)

PDE : Poli (N,N`-dietilakrilamid)

DMAAm : N, N-dimetilakrilamid

NP : Nanopartikül

MNP : Manyetik Demir Oksit Nanoparçacıkları

EVAc :Etilen Vinil Asetat Kopolimer

PAAm :Poli (akrilamid)

PAA :Poli (akrilik asit)

PMAA :Poli (metakrilik asit)

PDEAEMA :Poli (dietilaminoetil metakrilat)

PDMAEMA :Poli (dimetilaminoetil metakrilat)

PEG :Poli (etilen glikol)

PVA **:**Poli (vinil alkol)

AMF :Alternatif Manyetik Alan

ÖZET

DOKTORA TEZİ

MANYETİK ALANA DUYARLI POLİMERLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE İLAÇ SALIMINDA KULLANIMLARININ İNCELENMESİ

Burcu AYDOĞDU

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimyasal Teknolojiler Programı

Danışman : Prof. Dr. Gülten GÜRDAĞ

Bu çalışmada, ilk önce doğal bir polimer olan sodyum aljinat (SA) ile sıcaklığa duyarlı polimer oluşturan N,N-dietilakrilamid (DE) monomerinden SA-PDE yarı-IPN jelleri elde edilmiştir. SA-PDE jellerindeki SA'ın Ca^{2+} iyonu ile çapraz bağlanması ile SA-PDE tam-IPN boncukları elde edilmiştir. SA-PDE jelleri, manyetik alana duyarlılık sağlamak üzere Tunceli yöresine ait *Pleurotus ostreatus* mantarının ekstraktı içinde biyosentezlenen manyetit (Fe_3O_4 : M) varlığında da sentezlenmiştir (SA-PDE-M). Manyetit, XRD, TGA, FTIR ve zeta potansiyeli ölçümleri ile karakterize edildi. SA-PDE yarı-IPN sentezi, DE monomerinin SA'ın % (w/v) 1`lik sulu çözeltisinde çapraz bağlayıcı olarak DE miktarının molce %0,8 ve %2,25 gibi iki farklı oranında N,N'-metilenbisakrilamid (NMBA), başlatıcı olarak potasyum persülfat (KPS) (monomer

miktarının molce %1'i ve % 0,5 oranında), hızlandırıcı olarak KPS miktarına eşit ağırlıkta N,N,N',N'-tetrametiletilendiamin (TEMED) kullanılarak 15ºC'da gerçekleştirildi. Tam-IPN boncukların yapısal ve termal karakterizasyonu FTIR ve TGA analizleri ile gerçekleştirilmiştir. SA-PDE tam-IPN boncukların şişme davranışı, farklı pH değerlerine (pH= 5 ve 7.4) sahip tampon çözeltilerde 20º ve 37ºC'da incelendi. Sıcaklığın 20ºC`dan 37,5 ºC'a yükselmesinin şişme denge değerlerini belirgin bir şekilde azalttığı gözlendi. Manyetit içeren SA-PDE-M tam-IPN boncukların şişme davranışı 10 mT şiddetindeki manyetik alan varlığında, pH=5'deki Asetat tampon çözeltisi (AC) içinde 20ºC`da incelendiğinde manyetik alanın şişme denge değerlerini azalttığı gözlendi. Farklı konsantrasyonlardaki (25 ppm, 50 ppm ve 100 ppm) doksorubisin hidroklorür (DOX) çözeltisinde DOX yüklenmiş SA-PDE ve SA-PDE-M tam-IPN boncuklarında, DOX yükleme derecesi (LD) ve enkapsülleme verimliliği (EE) tayin edildi. SA-PDE-M tam-IPN boncuklarının LD ve EE değerlerinin SA-PDE tam-IPN boncuklarınınkinden belirgin bir şekilde yüksek olduğu tespit edildi. SA-PDE ve SA-PDE-M-DOX boncukların pH=5'te asetat tamponu (AC) ve pH=7.4'te fosfat tamponu (PBS) içinde 37,5 ºC sıcaklıkta DOX salım kinetiği incelendi. Simüle edilmiş *vücut sıvısı*nda 37,5ºC'da şişme ve DOX salım davranışı da incelenmiştir. Manyetit içeren ve içermeyen boncuklardan DOX salımını açıklamak için sıfır dereceden kinetik, birinci dereceden kinetik, güç yasası ve Hopfenberg modeli olarak dört farklı matematiksel model kullanılmıştır. DOX yüklemesi SA-PDE ve SA-PDE-M yarı-IPN jeline DOX ilavesi veya SA-PDE ve SA-PDE-M tam-IPN boncukların DOX çözeltisinde bekletilmesi ile iki ayrı şekilde yapıldı. İlk yöntemde DOX`un $-NH_3^+$ grupları ile sodyum aljinatın $-COO^-$ arasında hidrojen bağı oluşumu nedeni ile daha az DOX salındığı, buna karşılık ikinci yöntem ile yüklenen DOX`un daha fazla salındığı tespit edildi. Benzer durum simüle *edilmiş* vücut sıvısındaki DOX salım çalışmalarında da görüldü.

Temmuz 2023 , 186 sayfa.

Anahtar kelimeler: Aljinat , N, N-dietilakrilamid, manyetit, şişme, manyetik alan, ilaç salımı, *Pleurotus ostreatus*

ABSTRACT

Ph.D. THESIS

THE SYNTHESİS AND CHARACTERIZATION OF MAGNETIC FIELD-RESPONSIVE POLYMERS AND INVESTIGATION OF THEIR USES IN DRUG DELIVERY

Burcu Aydoğdu

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemical Engineering

Chemical Technologies of Programme

Supervisor : Prof. Dr. Gülten GÜRDAĞ

In this study, at first SA-PDE semi-IPN gels were prepared from a natural polymer: sodium alginate (SA) and N,N-diethylacrylamide (DE) monomer, which forms a temperature-sensitive polymer. SA-PDE full-IPN beads were obtained by ionic cross-linking of SA in SA-PDE gels by Ca^{2+} ions. SA-PDE gels were also synthesized in the presence of magnetite (Fe_3O_4 : M) biosynthesized in the extract of the *Pleurotus ostreatus* mushroom from the Tunceli region to provide sensitivity to the magnetic field (SA-PDE-M). Magnetite was characterized by XRD, TGA, FTIR and zeta potential measurements. SA-PDE semi-IPN synthesis was carried out by the polymerization of DE monomer in the 1% (w/v) aqueous solution of sodium alginate (SA) using N,N'-

methylenebisacrylamide (NMBA) as crosslinker (at 0.8% and 2.25% mole percentages of DE), using potassium persulfate (KPS) as the initiator (at 1% and 0.5% mole percentages of DE), and using N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (TEMED) as accelerator with equal weight of that of KPS at 15^{o}C. SA-PDE full-IPN beads were obtained by dropping the homogeneous SA-PDE semi-IPN gel mixture into 1% (w/v) $CaCl_2$ solution. Structural and thermal characterization of full-IPN beads were performed by FTIR and TGA analyses. The swelling behavior of SA-PDE full-IPN beads was investigated in buffer solutions with different pH values (pH= 5 and 7.4) at 20^{o} and 37^{o}C. It was observed that the swelling equilibrium values decreased significantly when the temperature increased from 20^{o}C to 37.5 ^{o}C. It was observed that the swelling values of SA-PDE-M full-IPN beads (containing magnetite) in acetate buffer solution (AC) at pH 5 at 20 ^{o}C decreased due to the presence of a magnetic field of 10 mT. DOX loading degree (LD) and encapsulation efficiency (EE) were determined on DOX-loaded SA-PDE and SA-PDE-M full-IPN beads in doxorubicin hydrochloride (DOX) solution at different concentrations (25 ppm, 50 ppm and 100 ppm). The LD and EE values of SA-PDE-M full-IPN beads were significantly higher than those of SA-PDE full-IPN beads. DOX release kinetics from SA-PDE and SA-PDE-M-DOX beads in acetate buffer (AC) at pH=5 and phosphate buffer saline (PBS) at pH=7.4 at 37.5 °C were examined. Swelling and release behavior in simulated body fluid at 37.5 °C were also investigated. Four mathematical models, zero-order kinetic, first-order kinetic, power law and Hopfenberg model, were used to explain DOX release from beads with magnetite and without magnetite. DOX loading was performed in two ways: by adding DOX to SA-PDE and SA-PDE-M semi-IPN gel or soaking SA-PDE and SA-PDE-M full-IPN beads in the DOX solution. The first method provided that less DOX was released due to the ionic interaction between -NH_3^+ groups of DOX and -COO^- groups of sodium alginate, whereas DOX-loaded beads by the second method released more DOX. A similar finding was observed in the studies of DOX release in simulated body fluid.

July 2023, 186 pages.

Keywords: Alginate, N, N-diethylacrylamide, magnetite, swelling, magnetic field, drug release, *Pleurotus ostreatus*

1. GİRİŞ

Manyetik alana duyarlı polimerler, son yıllarda ilaç salımı ve biyomedikal alanda önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Bu polimerler, harici manyetik alanlara duyarlılık gösteren özel özelliklere sahip olmaları nedeniyle, ilaç salımını kontrol etme ve hedefe yönelme gibi avantajlar sunmaktadır. Bu çalışmada, manyetik alana duyarlı polimerlerin sentezi, karakterizasyonu ve ilaç salımında kullanımı araştırılmıştır.

Manyetik alana duyarlı polimerlerin sentezi, çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilmektedir. Örneğin, manyetik nanopartiküllerin polimer matrisine fiziksel karıştırma, in-situ polimerizasyon veya yüzey modifikasyonu yoluyla dâhil edilmesiyle elde edilebilir. Bu süreç, manyetik alana duyarlı polimer sistemlerinin oluşmasını sağlar. Manyetik nanopartiküllerin sentezi için ise geleneksel yöntemler kullanılabilir. Ancak üretim sürecinde toksik atık ürünlerin oluşmadığı nanomalzeme üretimi için güvenli ve ekolojik olan ve kullanım amacına göre stabilizatör olarak şeçilen bitki ekstraktlarının kullanılması daha verimli ve spesifik çözümlere olanak sağlamaktadır. Manyetik polimerlerin karakterizasyonu, yapısal ve manyetik özelliklerini belirlemek için çeşitli analiz yöntemlerinin kullanılmasını gerektirir. Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) polimer matrisi ile manyetik nanopartikülün yapısal karakterizasyonu için kullanılmıştır.

Mantarlar, içeriğindeki çeşitli besleyici ve biyolojik olarak aktif bileşikler sayesinde hem besin kaynağı hem de birçok hastalığa çare olarak kullanılmaktadır. Mantarlarda biyoaktif bileşikler olan polisakkaritler, proteinler, fenolik bileşikler, ligninler, terpenler, beta-glukanlar ve polipeptitler bulunmaktadır ki bu bileşikler mantarların antioksidan, antiviral, antifungal, antibakteriyel, antiinflamatuar, antihipertansif, immünostimülatif, antialerjik, antidiyabetik, antiglisemik, hepatoprotektif, antihipokolesterolemik, antibiyotik ve antikanser özelliklere sahip olmalarını sağlar. Ayrıca *Pleurotus ostreatus* mantarının kanser üzerinde potansiyel bir terapötik/önleyici etkiye sahip olduğu gösterilmiştir ve bitkisel bir ilaç olarak zararlı yan etkileri nedeniyle kimyasal antikanser ilaçları alamayan hastalar için iyi bir alternatif olarak sunulmaktadır.

Manyetik alana duyarlı bir polimer, içinde homojen olarak dağılmış manyetik nanopartiküller içeren genellikle sıcaklığa duyarlı bir polimerdir. Böyle bir polimer, manyetik alana maruz kaldığında manyetik partiküllerin dışarıdan uygulanan uygun frekanstaki manyetik alan ile etkileşimi sonucu Neel relaksasyonu ile manyetik ısınma gerçekleşir. Sıcaklığa duyarlı polimerler sıcaklık dış uyaranının etkisi ile polimerin düz zincirli veya çapraz bağlı oluşuna göre, sırasıyla çökme-çözünme veya büzülme-şişme şeklinde faz değişimi tepkisi veren polimerlerdir. Bir polimerin sıcaklığa duyarlı olabilmesi için hem hidrofilik hem hidrofobik gruplar içermesi gereklidir. Faz değişimi polimerdeki birbiri ile rekabet eden ve sıcaklığa bağlı etkileşimler olan hidrojen köprü bağları ve hidrofobik etkileşim arasındaki etkileşim dengesine bağlıdır. Bunlardan hangisi baskın ise polimer baskın olan türde özellik sergilemektedir. Sıcaklığa duyarlılıktan söz edebilmek için faz değişiminin, keskin/ani ve tersinir olması gereklidir. Genel olarak sıcaklık arttıkça çoğu polimerin sudaki çözünürlüğü artmaktadır. Ancak sıcaklığa duyarlı polimerlerde sıcaklığın artması ile tam tersi davranış gözlenir. Bu polimerlerin temel özelliklerinden biri, alt kritik çözelti sıcaklığı (LCST)'na sahip olmalarıdır. LCST değerinin altında hidrojel, su molekülleri ile hidrojen bağı yaparak çapraz bağ içerip içermemesine göre çözünür veya şişer. LCST değeride ise sıcaklığa duyarlı polimerin hidrofilik grupları ile su molekülleri arasındaki hidrojen bağları kırlır ve polimerin hidrofobik grupları arası hidrofobike tkileşim baskın hale gelerek tersinir bir faz geçişi ile polimer önceden çözünmüş ise çöker veya çapraz bağlı ise büzülür. DE hidrojellerinin sıcaklığa duyarlı oluşu, fizyolojik ortamdaki sıcaklık değişikliklerinden yararlanarak ilaç salım kinetiği üzerinde hassas kontrol sağlamaktadır.

N',N'-dietilakrilamid (DE), sıcaklığa duyarlı polimer oluşturan bir monomerdir. DE ve sodyum aljinat (SA) hidrojel boncuklar; biyotıp ve biyomalzeme mühendisliği alanında geniş bir uygulama yelpazesine sahip, umut verici biyomalzemeler olarak ortaya çıkmıştır. Bu hidrojeller benzersiz özellikler ve işlevler sunarak onları ilaç salımı, doku mühendisliği ve biyoalgılama dahil olmak üzere çeşitli biyomedikal uygulamalar için çekici kılmaktadır.

Sodyum aljinat (SA), deniz yosunundan elde edilen, doğal olarak oluşan bir polimerdir. Mükemmel biyouyumluluk ve biyobozunurluğa sahiptir. Bu da onu biyomedikal uygulamalar için uygun hale getirir. SA hidrojelleri, aljinat zincirlerinin iki değerlikli katyonlar, tipik olarak kalsiyum (Ca^{2+}) iyonları, kullanılarak çapraz bağlanmasıyla oluşturulabilir.

DE ve SA hidrojelleri, her iki malzemenin benzersiz özelliklerini sergileyen gelişmiş işlevselliklere sahip hibrit hidrojel sistemleridir. DE'nin SA hidrojellerine dahil edilmesi, elde edilen hibrit yapının sıcaklığa duyarlı davranış sergilemesini sağlar, uygulama aralığını genişletir ve ilaç salımını kontrol sağlar. Ortaya çıkan SA-DE hidrojelleri, sıcaklık duyarlı olarak tersinir hacim değişiklikleri veya faz geçişleri sergileyebilir ve doku mühendisliği uygulamalarında sıcaklığa duyarlı ilaç salımına olanak tanır.

Manyetik alana duyarlı polimerlerin ilaç salımında kullanımı oldukça geniştir. Bu polimerler, ilaç taşıyıcılarının harici manyetik alanlar yardımıyla hassas bir şekilde yönlendirilebilmesini ve hedeflenen bölgelere yoğunlaştırılabilmesini sağlar. Bu ilaç salımı yaklaşımı, sistemik yan etkilerin azaltılmasına ve terapötik etkinliğin artırılmasına olanak tanır. Ayrıca, manyetik alana duyarlı polimerler, manyetik hipertermi gibi hedefe yönelik tedaviler için kullanılabilir. Bu yöntemde, manyetik nanopartiküllerin etkisiyle alternatif manyetik alan altında üretilen ısı, kanser hücrelerinin selektif olarak yok edilmesinde kullanılır. Manyetik alana duyarlı polimerlerin ilaç salımındaki kullanımlarının incelenmesi; ilaç yükleme kapasitelerinin, salım kinetiğinin ve biyouyumluluğunun değerlendirilmesini içerir. İlaçların polimer taşıyıcılardan salımı, manyetik alanın şiddeti ve süresi ile kontrol edilebilir. Bu çalışma, manyetik alana duyarlı polimerlerin ilaç salımı alanında gelecekteki uygulamalarının geliştirilmesine yönelik önemli bilgiler sağlayacaktır.

Manyetik alan duyarlı polimerler/hidrojel boncuklar; zararlı kimyasalların veya çözücülerin kullanımını ortadan kaldıran veya en aza indiren yeşil bir sentez yaklaşımı kullanılarak sodyum aljinat çözeltisinde manyetit (M) nanopartiküllerin ve bir çapraz bağlayıcı varlığında DE'in polimerizasyonu ile hazırlandı. Elde edilen manyetit nanoparçacıkları içeren boncuklardan, manyetik alanın etkisi altında ilaç salımının harici manipülasyonu ve kontrolü mümkün kılınmıştır.

Hidrojel taneciklerinden doksorubisin (DOX) salımının kinetiğini ve mekanizmasını değerlendirmek için ilaç salımı çalışmaları yapıldı. Deneysel salım verilerini analiz etmek ve ilaç difüzyonu ve salımını yöneten temel mekanizmalar hakkında fikir edinmek için matematiksel modelleme kullanıldı. Salım kinetiği ve difüzyon davranışını belirlemek için sıfır dereceli, birinci dereceli, Higuchi, Korsmeyer-Peppas ve Hopfengberg modelleri gibi çeşitli matematiksel modeller kullanıldı.

İlaç salım verilerinin matematiksel modellemesi, salım mekanizması ve kinetiği hakkında değerli bilgiler sağladı. Elde edilen matematiksel modeller, salım oranı sabitleri, difüzyon katsayıları ve salım üs değerleri gibi parametrelerin tahmin edilmesine izin verdi ve bu da hidrojel boncukların ilaç salım davranışını daha da aydınlattı.

İlaç salım çalışmaları sonuçları, manyetit içeren boncuklardan doksorubisin salımının sürekli ve kontrollü bir model izlediğini gösterdi. Manyetit nanoparçacıklarının dahil edilmesi, hidrojel taneciklerinin manyetik yanıt verebilirliğini geliştirerek, harici bir manyetik alanın etkisi altında hedeflenen ilaç dağıtımına ve hedef bölgeye özgü birikime olanak tanımıştır.

Sonuç olarak, doksorubisin yüklü yeşil sentez ile sentezlenen manyetit içeren hidrojel boncuklarında manyetik alan altında ilaç salım çalışmalarının matematiksel modellemesi, salım kinetiği ve mekanizmalarının kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlamıştır. Bu yaklaşım, ilaç dağıtım sistemlerinin tasarımına ve optimizasyonuna katkıda bulunarak, kanser tedavisi ve diğer biyomedikal uygulamalarda geliştirilmiş terapötik etkinlik için özel ve kontrollü ilaç salımını mümkün kılar.

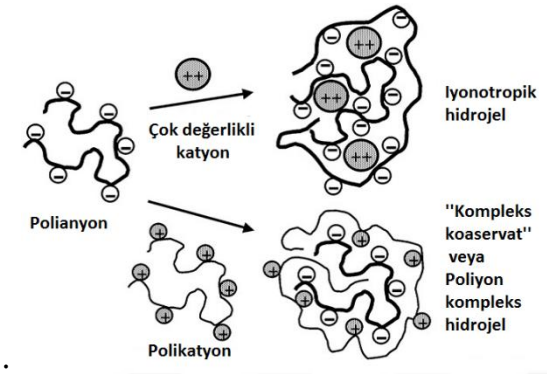
Literatürde sıcaklığa duyarlı polimer oluşturan ve üzerinde çok inceleme yapılan N-izopropilakrilamid (NIPAM) ile sodyum aljinat (SA)'ı içeren fazla sayıda çalışma olmakla birlikte sodyum aljinat ve N,N-dietil akrilamid (DE)'i içeren yayınlanmış 1 adet çalışmaya rastlanmıştır(Işıklan ve Altınışık, 2019). Bu çalışmada da DE, SA üzerine aşılanmış ve glutaraldehit ile SA'ın kovalent çapraz bağlanması sağlanarak mikropartiküller hazırlanmıştır. Bu tez çalışmasında ise farklı olarak sodyum aljinat ve N,N-dietil akrilamid'den önce yarı-IPN bir polimer hazırlanmış, ardından yarı-IPN'deki SA'ın Ca^{2+} iyonu ile iyonik olarak çapraz bağlanması ile SA-PDE tam-IPN boncuklar elde edilmiştir. Literatürde SA, PDE ve manyetit'in bir arada bulunduğu bir kompozit polimer yapısına ait çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca manyetit'in mantar ekstraktı içinde biyosentez ile hazırlanmış olması da tezin bir başka özgün yanıdır.

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

Wichterle ve Lim'ın 1960'da çapraz bağlanmış HEMA (Hidroksietil metakrilat) hidrojelleri üzerine yaptığı ilk çalışmalar`dan beri, hidrofilik karakteri ve biyouyumlu olma potansiyeli nedeniyle hidrojeller biyomalzeme olarak bilim insanlarının uzun yıllar büyük ilgisini çekmiştir(Hoffman, Schmer, Harris ve Kraft, 1972). Lim ve Sun'in 1980'deki çalışması hücre kapsüllemesi için kalsiyum aljinat mikro kapsüllerinin başarılı bir şekilde kullanlabileceğini göstermiştir (F. Lim ve Sun, 1980). Daha sonra 1980'lerde, kollajen ve köpekbalığı kıkırdağını yapay yanık sargısı olarak kullanmak üzere hidrojeller haline getirip doğal polimerler ile birleştirmişlerdir (Skin ve diğerleri, 1989). Doğal ve sentetik polimerlere dayanan hidrojeller hücrelerin kapsüllenmesi için ilgi çekmeye devam etmiştir ve son zamanlarda bu tür hidrojeller özellikle doku mühendisliğinde doku ve organların onarımı ve yenilenmesi için matris olarak caziptir (Woerly, 1997).

Hidrojeller hidrofilik polimer ağlardır ve hidrojeller, kuru ağırlıklarının binlerce katına kadar suyu absorbe edebilir. Hidrojeller kimyasal olarak kararlı olabilir ama nihayetinde parçalanır ve çözülür. Hidrojellerin moleküler arası bağlanması iyonik, hidrojen köprü bağları veya hidrofobik kuvvetler de dahil olmak üzere sekonder kuvvetler tarafından gerçekleştirildiğinde 'tersinir' veya 'fiziksel' jel denir (Campoccia ve diğerleri, 1998). Fiziksel hidrojeller homojen değildir ve moleküler kümeleri, hidrofobik veya iyonik etkileşimler heterojenite yaratabilir. Serbest zincir uçları veya zincir halkaları fiziksel jellerde geçici ağ kusurları temsil eder. Bir polielektrolit zıt yüklü çok değerlikli bir iyon ile birleştirildiğinde, 'iyonotropik' hidrojel olarak bilinen fiziksel bir hidrojel oluşturabilir (Şekil 2.1). Kalsiyum aljinat bu tür hidrojellere bir örnektir. Ayrıca zıt yüklü polielektrolitler karıştırıldığında, jel veya çökelti konsantrasyonlarına, iyonik kuvvetine ve çözeltinin pH'ına bağlı olarak değişir. Bu tür iyon ile çapraz bağlı ürünler kompleks koaservatlar, poliiyon kompleksleri veya polielektrolit kompleksleri olarak bilinirler. Örneğin, Lim ve Sun'un kalsiyum aljinat kapsülleri kapsülü stabilize etmek için aljinat-poli (L-lisin) (PLL) kompleks bir koaservatı ile kaplandı(S. H. Lim, Darah ve Jain, 2006). Kompleks koaservatlar ve poliyon kompleks hidrojelleri doku mühendisliği matriksleri olarak ilgi gördü. Tüm bu etkileşimler geri dönüşümlüdür ve iyonik

kuvvet, pH, sıcaklık, stres uygulaması veya protein üzerindeki afinite bölgesi için polimerik ligand ile rekabet olduğu spesifik çözeltilerin eklenmesi gibi fiziksel koşullardaki değişiklikler nedeniyle bozulabilirler.



Şekil 2.1:İki tip iyonik hidrojelin oluşum yöntemi**.**

Hidrojeller çapraz bağlanmış olduğunda 'kalıcı' veya 'kimyasal' jellerdir. Wichterle ve Lim (Hoffman ve diğerleri, 1972; F. Lim ve Sun, 1980)sentetik hidrojelleri, HEMA'nın çapraz bağlayıcı EGDMA (Etilen glikol dimetakrilat) ile kopolimerizasyonuna dayanıyordu. Kimyasal hidrojeller suda çözünür polimerlerin çapraz bağlanmasıyla da oluşturulabilir veya hidrofobik polimerlerin hidrofilik polimerlere dönüştürülmesi ve ayrıca bir ağ oluşturmak üzere çapraz bağlanması ile gerçekleştirilebilir. Bazen ikinci durumda çapraz bağlama gerekli değildir. Örneğin, nitril gruplarından amid ve asit grupları oluşturmak üzere PAN (poliakrilonitril) hidrolizinde, nitriller yeterli konsantrasyonda ve birliktelikte kalırsa, hidrojel hidrofobik etkileşimlerle dengelenebilir, böylece fiziksel bir hidrojel oluştururlar. Çapraz bağlanmış halde, çapraz bağlanmış hidrojeller sulu solüsyonlarda bir denge şişme seviyesine ulaşır ki bu denge şişme seviyesi esasen çapraz bağlanma yoğunluğuna (çapraz bağlar arasındaki molekül ağırlığı (M_W) tarafından tahmin edilen, Mc) bağlıdır. Fiziksel hidrojeller gibi, kimyasal hidrojeller de homojen değildir. Yüksek çapraz bağ yoğunluğu olan bölgelerde düşük şişme ve düşük çapraz bağlanma yoğunluğu olan bölgelerde yüksek şişme yeteneğine sahip ‘’kümeler’’ denilen yapılar içerir. Bu, çapraz bağlayıcı ajanların hidrofobik agregasyonuna bağlı olabilir, bu da yüksek çapraz bağlanma yoğunluğu kümelenmelerine neden olur (Drumheller ve Hubbell, 1995)(Drumheller ve Hubbell, 1995). Bazı durumlarda, Jel formasyonu esnasında çözücü bileşim sıcaklığı ve katı konsantrasyonuna bağlı olarak faz ayrımı meydana gelebilir ve su dolu 'boşluklar' veya 'makro gözenekler' oluşabilir. Kimyasal jellerde, serbest zincir uçları, ağın elastikiyetine katkıda bulunmayan jel ağı 'kusurlarını'

temsil eder. Diğer ağ kusurları zincir ‘döngüler’ ve aynı zamanda kalıcı bir ağ elastikliği katkıda bulunmayan karışmalardır. Fiziksel ve kimyasal hidrojeller için mümkün olan birçok farklı makromoleküler yapılar vardır. Bunlar şöyle sıralanabilir:

- Doğrusal homopolimerlerin çapraz bağlanmış veya dolaşmış ağları,
- Doğrusal kopolimerler ve blok veya aşı kopolimerleri;
- Poliyon-multivalent iyon, poliyon-poliyon veya H-bağlı kompleksler;
- Hidrofobik alanlar tarafından stabilize edilmiş hidrofilik ağlar;
- IPN’ler (geçişimli ağ) veya fiziksel karışımlar.

Hidrojellerin ayrıca birçok farklı fiziksel formu olabilir;

- ✓ Katı kalıplanmış formlar (yumuşak kontakt lensler),
- ✓ Sıkıştırılmış toz matrisler (oral yoldan almak için haplar veya kapsüller),
- ✓ Mikroparçacıklar (biyo yapışkan taşıyıcılar veya yara tedavileri gibi),
- ✓ Kaplamalar (implantlar veya kateterler üzerinde, haplar veya kapsüller üzerinde veya kılcal elektroforezde iç kılcal duvar üzerinde kaplamalar),
- ✓ Membranlar veya tabakalar
- ✓ Kapsüllenmiş katılar (ozmotik pompalarda),
- ✓ Sıvılar (ısıtma veya soğutma üzerine jel oluşturan).

Hidrojelleri üretmek için geniş ve çeşitli bir polimer kompozisyonu serisi kullanılmıştır ve Tablo 2.1`de çok çeşitli kompozisyonları özetler. Bileşimler doğal polimer hidrojellerine, sentetik polimer hidrojellerine ve iki bu sınıfın kombinasyonlarına bölünebilirler. Hidrojeleri sentezlemek için birçok farklı yol kullanılmıştır ve bunlar Tablo 2.2'de özetlenmiş ve Şekil 2.1`den 2.4 'de kadar şematik olarak gösterilmiştir.

Kısaltmalar; CD, siklodekstrin; DX, p-dioksanon; EG, etilen glikol; EGDMA, etilen glikol dimetakrilat; HA, hiyalüronik asit; HEMA, hidroksietil metakrilat; MBAAm, metilen-bis-akrilamid; PAAc, poli (akrilik asit); PAAm, poliakrilamid; PAGE, poliakrilamid jel elektroforezi; PAN, poliakrilonitril; PBO, poli (bütilen oksit); PCL, polikaprolakton; PEG, poli (etilen glikol); PEI, poli (etilen-imin); PEO, poli (etilen oksit); PEMA, poli (etil

metakrilat); PF, propilen fumarat; PGEMA, poli (glukosiletil metakrilat); PHB, poli (hidroksi bütirat); PHEMA, poli (hidroksietil metakrilat); PHPMA, poli (hidroksipropil metakrilamid); PLA, poli (laktik asit); PLGA, poli (laktik-glikolik asit); PMMA, poli (metil metakrilat); PNIPAAm, poli (N izopropil akrilamid); PNVP, poli (N-vinil pirrolidon); PPO, poli (propilen oksit); PVA, poli(vinil alkol); PVAc, poli (vinil asetat); PVamin, poli (vinil amin).

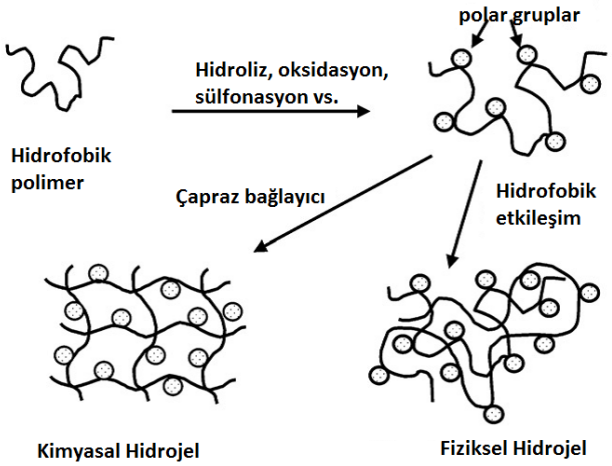
Tablo 2.1: Hidrojel matrisleri sentezlemek için kullanılan hidrofilik polimerler;

Doğal polimerler ve türevleri (± çapraz bağlayıcılar) • Anyonik polimerler: HA, alginik asit, pektin, karaginan, kondroitin sülfat, dekstran sülfat • Katyonik polimerler: kitosan, polilizin • Amfipatik polimerler: kollajen (ve jelatin), karboksimetil kitin, fibrin • Nötr polimerler: dekstran, agaroz, pullulan
Sentetik polimerler (± çapraz bağlayıcılar) • Poliesterler: PEG-PLA-PEG, PEG-PLGA-PEG, PEG-PCL-PEG, PLA-PEG-PLA, PHB, • P (PF-ko-EG) ± akrilat uç grupları, • P (PEG / PBO tereftalat) • Diğer polimerler: PEG-bis- (PLA-akrilat), PEG ± CD'ler, PEG-g-P (AAm-co-Vamin), PAAm, P (NIPAAm-co-AAc), • P (NIPAAm-co-EMA), PVAc / PVA, PNVP, P (MMA-co-HEMA), P (AN-co-alil sülfonat) • P (biscarboxy-fenoksi-fosfazen), • P (GEMA-sülfat)
Doğal ve sentetik polimerlerin kombinasyonları • P (PEG-ko-peptitler), alginat-g- (PEO-PPO-PEO), P (PLGA-ko-serin), kolajen-akrilat, Aljinat-akrilat, P (HPMA-g-peptid), • P (HEMA / Matrigel®), HA-g-NIPAAm

Tablo 2.2: Fiziksel ve kimyasal hidrojel sentez yöntemleri.

Fiziksel jeller ❖ Bir jel oluşturmak üzere bir polimer çözeltisini ısıtılması (H_20 içinde PEO-PPO-PEO blok kopolimerleri) ❖ Bir jel oluşturmak üzere bir polimer çözeltisini soğutulması (H_2O'da agaroz veya jelatin) ❖ Sulu çözeltide bir polimerin 'çapraz bağlanması', polimer mikrokristallerinin oluşturulması için donma çözülme döngülerinin kullanılması (Sulu çözeltide dondurularak çözülmüş PVA) ❖ Daha düşük pH ile aynı sulu solüsyonda iki farklı polimer arasında bir H-bağlı ile jel oluşturmak üzere, (örneğin, PEO ve PAAc) ❖ Kompleks bir jel oluşturmak üzere bir polianyon ve bir polikatyonun karışım solüsyonlarının karıştırılması (Sodyum aljinat + polilisin) ❖ Karşıt yüklü birçok değerlikli iyon içeren polielektrolit çözeltisi ile jel oluşturma ($SA\text{-}COO^-Na^+ + CaCl_2$)
Kimyasal jeller ➢ Katı halde ya da çözeltide çapraz bağlı polimerler: ➢ Radyasyon (PEO'nun H_2O içinde ışınlanması) ➢ Kimyasal çapraz bağlayıcılar (Kollajeni glutaraldehit veya bir bis-epoksitle çapraz bağlanması) ➢ Çok işlevli reaktif bileşikler (PEG + diizosiyanat = PU hidrojel) ➢ Çözelti içinde bir monomer + çapraz bağlayıcı ile kopolimerize (HEMA + EGDMA) ➢ Bir monomer + çok fonksiyonlu bir makromer ile kopolimerize (Bis-metakrilata sonlanan PLA-PEO-PLA + fotosensitizer + görünür ışık radyasyonu) ➢ Bir monomerin farklı bir katı polimer içinde polimerize edilmesi IPN jelini oluşturur (AN + nişasta) ➢ Hidrofobik bir polimerin kimyasal olarak hidrojene dönüştürülmesi (Kısmen

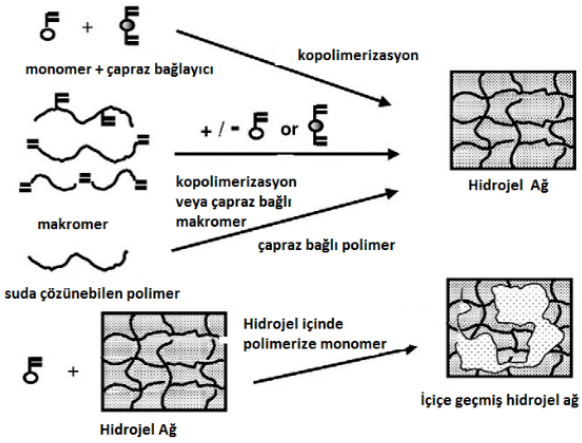
PVAc'den PVA'ya veya PAN'dan PAN'ya / PAAm / PAAc'ye kısmen hidroliz)



Şekil 2.2: Kimyasal modifikasyon ile hidrofobik polimerlerden hidrojel oluşum yöntemleri**.**

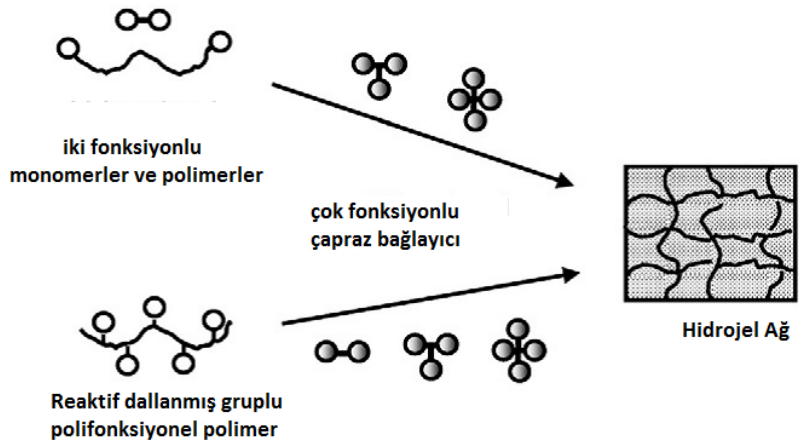
Bu tür hidrojellere örnekler

- PVAc'nin PVA'ya dönüştürülmesinde asetat gruplarının -OH gruplarına kısmi hidrolizi,
- PAN'ın çeşitli konsantrasyonlarda akrilonitril, amid ve karboksil grupları içeren bir polimere kısmi hidrolizi. Her iki durumda da ortaya çıkan jel daha sonra kovalent olarak çapraz bağlanabilir.



Şekil 2.3: Çapraz bağlanmış hidrojellerin serbest radikal reaksiyonları ile oluşturulma metotları.

Çeşitli polimerizasyon ve suda çözünür polimerlerin çapraz bağlanması da dahil olmak üzere örneğin; çapraz bağlı PHEMA ve PEG hidrojenlerini içerir.



Şekil 2.4: Çok işlevli reaktanların kondansasyon reaksiyonları ile çapraz bağlanmış hidrojellerin oluşum yöntemleri.

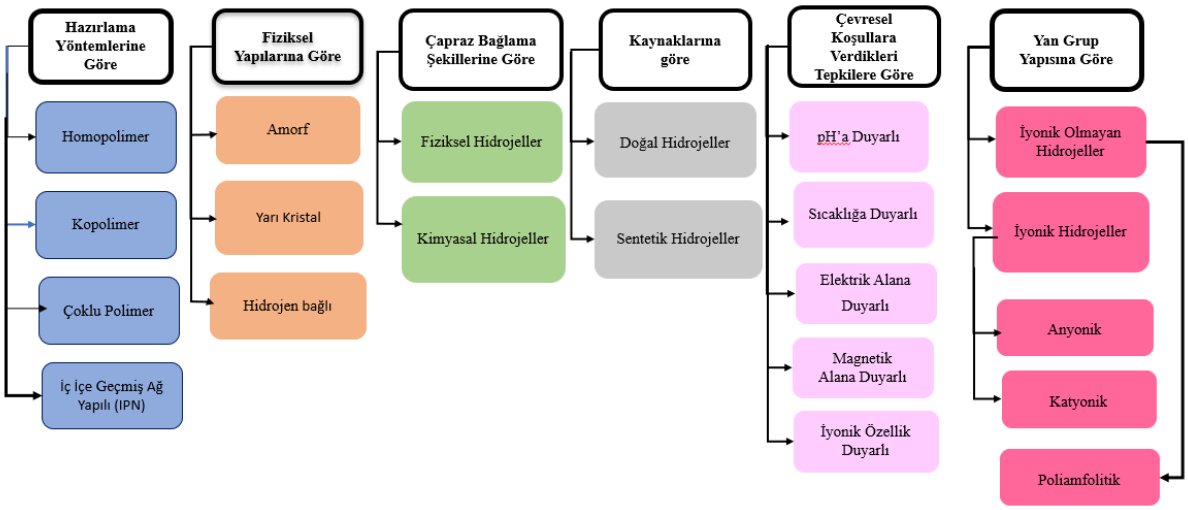
Reaktif gruplarının örnekleri;

- Üre veya üretan bağları oluşturmak için izosiyanatlar ve aminler veya alkollerin reaksiyonları
- Michael eklemeleri ile aminler veya sülfitler oluşturmak için aminler veya tioller ve vinil gruplarının reaksiyonları
- Amidleri oluşturmak için örneğin N-hidroksi süksinimid gibi aminler ve aktif esterlerin reaksiyonları
- Ester yapmak için asitler/ asit klorürler ve alkoller in reaksiyonu
- Schiff bazlarını oluşturmak için aldehitler ve aminlerin reaksiyonu

Doğal ve sentetik polimerlerin tipik örnekleri örneğin; farklı polisakkarit türleri, kolajen, PAAc, PVA ve PEG gibi bu tür yoğunlaşma tepkimeleriyle hidrojel oluşturmak için kullanılır.

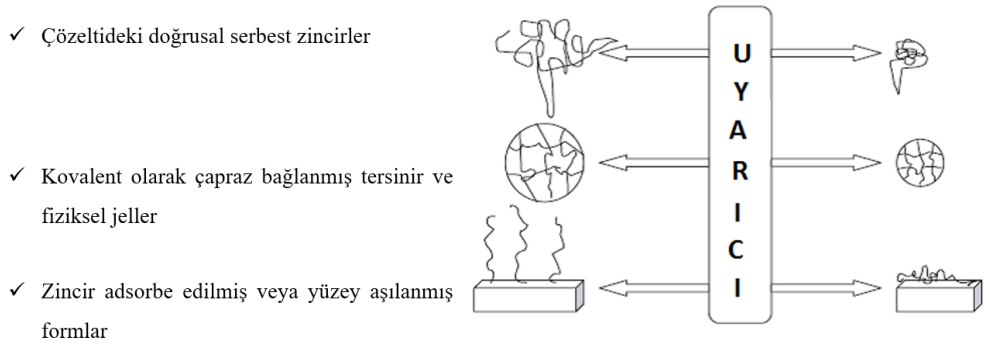
2.1. HİDROJELLERİN UYARIYA GÖRE SINIFLANDIRILMASI

Bu uyaranlar dış veya iç uyaranlar olarak sınıflandırılır. Bu uyarılara şekil, yüzey özellikleri, çözünürlük, karmaşık bir moleküler birleşmesi veya jel geçişinin oluşumu gibi cevaplar verilebilir (A. Kumar, Srivastava, Galaev ve Mattiasson, 2007).



Şekil 2.5: Hidrojellerin sınıflandırılması.

Sentetik biyopolimerler kimyasal ve fiziksel özelliklerine göre farklı kategorilere ayrılabilirler ve fiziksel özelliklerine göre sınıflandırıldığında, Şekil 2.6'da gösterildiği gibi üç kategoriye girerler.



Şekil 2.6: Uyarıya cevap veren polimerlerin sınıflarına göre fiziksel formlar**.**

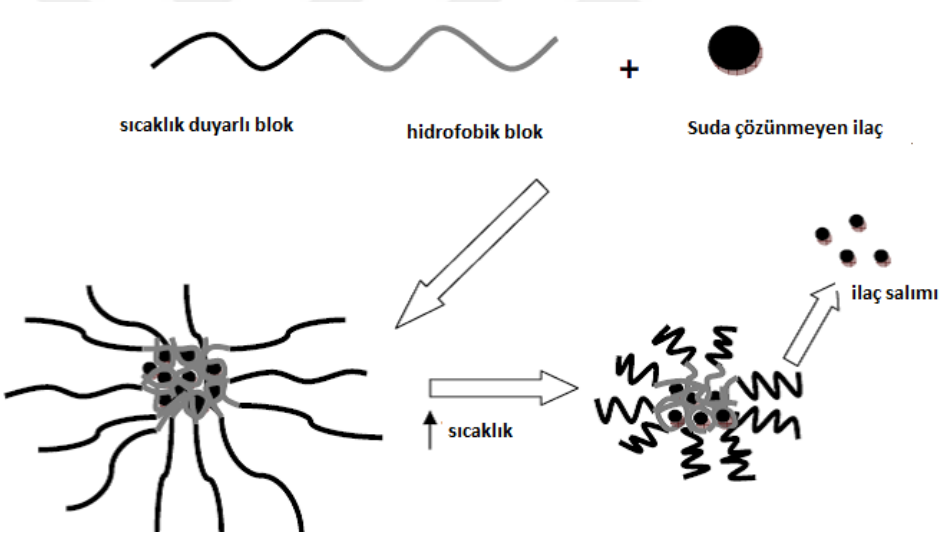
2.1.1. Hidrojellerin Dış Uyaranlara Göre Sınıflandırılması

2.1.1.1. Sıcaklığa Duyarlı Hidrojeller

Isıya duyarlı veya sıcaklığa duyarlı hidrojeller ve polimerler, en sık çalışılan uyarı-cevap veren polimerik sistemlerdir. Bu polimerlerin başlıca karakteristik bir özelliği metil, etil ve propil grupları gibi hidrofobik grupların varlığıdır. Sıcaklığa duyarlı veren polimerlerin eşsiz bir özelliği, kritik bir çözelti sıcaklığının (Bir polimerin fazının hangi sıcaklıkta olduğudur) varlığıdır(Gil ve Hudson, 2004). Polimer çözeltisi belirli bir sıcaklığın altında bir faza sahipse, diğer bir deyişle ısıtma üzerine çözünmezler, daha düşük bir kritik çözelti sıcaklığına (LCST) sahiptirler. Aksi takdirde, yüksek kritik çözelti sıcaklığı (HCST) veya bir üst kritik çözelti sıcaklığı (UCST) olarak adlandırılır (Gil ve Hudson, 2004; Schmaljohann, 2006). Genellikle, çoğu polimerin çözünürlüğü sıcaklık artışı ile birlikte artar. Ancak, LCST'ye sahip polimerler durumunda, sıcaklık arttıkça çözünürlük azalır ve bu nedenle bu polimerlerden yapılmış hidrojeller, sıcaklık LCST'nin üzerine çıktığında hacimleri küçülür. Bu tür şişme davranışı, ters sıcaklık bağımlılığı olarak bilinir ve baskın olan hidrofobik etkileşimlere bağlı olarak ortaya çıkar (Chaterji, Kwon ve Park, 2007). Bu hidrojellerin polimer zincirleri ya az çok hidrofobik gruplara ya da hidrofilik ve hidrofobik gruplarının bir karışımına sahiptir. Daha düşük sıcaklıklarda, hidrofilik gruplar ve su arasındaki hidrojen bağlanması, çözünmenin daha da artmasına neden olur. Bununla birlikte, sıcaklık arttıkça, polimer zincirindeki hidrofilik gruplar ile su moekülleri arasındaki hidrojen ağları kırılır, hidrofobik etkileşimler baskın hale gelir ve böylece hidrojel büzülür veya çöker. Termodinamik açıdan, LCST iki fazlı polimer ve su sisteminin entropisine (S) bağlıdır (Bromberg ve Ron, 1998). Pozitif ΔS, sistem agregasyonuna katkıda bulunmak için sıcaklık artışına izin verir. Bu ayrıca, pozitif entalpi ΔH (ki bu entropi teriminden daha küçüktür) tarafından teşvik edilmektedir. Bu şartlar altında, (ΔG =Δ H-TΔS) karışımın serbest enerjisi negatiftir (Taylor ve Cerankowski, 1975). Teorik olarak, negatif bir karışım entropisi LCST için gereklidir; ancak, polimer-su etkileşiminin doğası ayrıca etkili olabilir (Southall, Dill ve Haymet, 2002).

N-sübstitüe poliakrilamid son zamanlarda kontrollü ilaç salımı alanında ilgi çekmektedir. Özellikle, sıcaklığa duyarlı bir sentetik polimer olan poli (N-izopropilakrilamid) (PNIPAAm) en çok araştırılan ve ilaç salımı, biyomalzeme ve akıllı malzeme çalışmaları için kullanılmış bir polimerdir. Sık kullanılmasının ana sebebi faz geçişinin yaklaşık vücut sıcaklığında gerçekleşmesidir. Ayrıca, su içinde 32 °C'da faz geçişi sergileyen PNIPAM'a, N, N-

dimetilakrilamid (DMAAm) gibi bir ko-monomer ilavesi ile faz geçiş sıcaklığı (yaklaşık 40 ˚C) kolayca ayarlanabilir. Başka bir sıcaklığa duyarlı polimer 25-35 ° C aralığında bir LCST'ye sahip olan poli (N, N`-dietilakrilamid) (PDE) `dir. Ancak, PDE'ın geçiş sıcaklığı PNIPAAm'ın aksine polimerin yönlenmesine bağlıdır (Nakayama ve diğerleri, 2006). Sıcaklığa duyarlı hidrojeller şişme esnasında sıcaklığa duyarlılığın kaynağına bağlı olarak iki gruba ayrılabilir (Hirokawa ve Tanaka, 1984). Birinci grup polimer-su etkileşimlerine, özellikle hidrofobik-hidrofil dengeleme etkilerine ve yan grupların konfigürasyonuna dayanır. İkinci grup polimer-su etkileşimlerine ek olarak polimer-polimer etkileşimlerine dayanmaktadır (Bae, Okano ve Kim, 1988). Sıcaklığa duyarlı hidrojellerin duyarlılığı onları son derece kullanışlı kılar. Sıcaklık yükseldiğinde, Şekil 2.7'de gösterildiği gibi, kimyasal veya çevresel herhangi bir ilave olmaksızın jelasyon gerçekleşir (Klouda ve Mikos, 2008).



Şekil 2.7: Sıcaklığa duyarlı polimerik sistemin yapı ve ilaç salımı.

2.1.1.2. Elektro-duyarlı hidrojeller

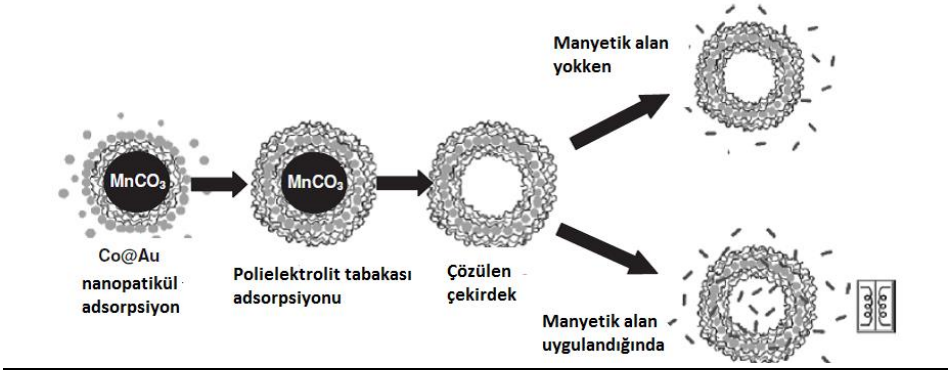
Dış uyarı biçiminde bir elektrik alanı, sayısız avantajlar sağlar (örneğin, ekipmanın mevcudiyeti). Dış uyaranın bu formu akımın büyüklüğü, elektriksel atımların süresi ve atımları arasındaki aralık üzerinde hassas kontrol için olanak sağlar (Anal, 2007). Bu dış etkilerinden yararlanan salım sistemleri omurga zinciri boyunca nispeten yüksek konsantrasyonda iyonlaşabilir gruplar içeren polimer olan polielektrolitlerden hazırlanır. Bu özellik, bu polimerleri elektro-duyarlı olduğu kadar pH-duyarlı hale getirir. Bir elektrik

alanının etkisinde, elektro yanıt veren hidrojeller genellikle küçülür veya şişer ve bu özellik ilâç salım sistemlerinde, yapay kas da veya biyomimetik aktüatörlerde kullanılmasına olanak sağlar.

2.1.1.3. Manyetik alana duyarlı hidrojeller

Manyetik alana duyarlı bir ilaç salım sistemini tasarlarken birkaç faktörün düşünülmesi gerekir. Bunlar: alan şiddeti, alan geometrisi, ilaç / gen bağlama kapasitesi ve hedef derinliği, kan akışı hızı ve vücut ağırlığı gibi fizyolojik parametrelerdir. Manyetik hedefleme, manyetik mikro ve nanoparçacıkların dış bir manyetik alan kaynağına çekilmesine dayanır. Prensipte, bir manyetik alan gradyanı varlığında, parçacık / ilaç kompleksine bir translasyon kuvveti uygulanacaktır. Bu, hedef bölgedeki kompleksi etkili bir şekilde yakalar ve onu mıknatısa doğru çeker (Pankhurst, Connolly, Jones ve Dobson, 2003). Manyetik demir oksit nanoparçacıkları (MNP) küçük sentetik <10 nm'lik bir çekirdek boyutuna ve organik veya inorganik bir kaplamaya sahip olan ɣ-Fe_2O_3 veya Fe_3O_4 parçacıklarıdır. Dış bir manyetik alan varlığında, bu MNP'ler ilaç parçacıklarını salabilir ve ilaç salınırken onları istenen yere hedefleyebilir. Buna manyetik ilaç hedefleme (MDT) denir(Han ve diğerleri, 2003). MNP'lerin cerrahi implantların ve protezlerin etrafındaki enfeksiyonların postoperatif profilaksisinde çok yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Bu durumda, iplantasyondan sonra, enfeksiyon, tromboz, rejeksiyon veya kireçlenme gibi komplikasyonlar gelişirse, uygun ilaç implant bölgesine verilebilir. İmplantların yumuşak ferromanyetik malzemeler ile birleştirilmesi önerilir (Neuberger, Schöpf, Hofmann, Hofmann ve von Rechenberg, 2005). Manyetik hidrojellerin çeşitli biçimleri örneğin; bir manyetik çekirdek ve bir polimer kabuğa sahip manyetik nanopartiküller; bir manyetik çekirdek ve bir yapay lipozomal kabuğa sahip manyetolipozomlar gibi çeşitli yöntemlerle sentezlenmiştir (Gonzales ve Krishnan, 2005). Bu manyetik nanoparçacıklar terapötik ısıtma sonrasında serbest bırakılan maddeleri taşıyabilen hidrojellerde yerleştirilebilir (Lao ve Ramanujan, 2004).

Manyetik bir düzenek polielektrolit mikrokapsüllerinin geçirgenliğini modüle etmek için tabakayla kendi kendine bağlanması ile hazırlanır. Ferromanyetik altın kaplı kobalt (Co@Au) nanopartiküller kapsül duvarları içine yerleştirilmiştir. Bir dış alternatif manyetik alan yerleşik C @Au nanopartikülleri döndürmek için uygulanmıştır ki bu sonradan rahatsız ve bozulmuş kapsül duvarı ve makromoleküllerimn geçirgenliğini büyük ölçüde artırmıştır (Lu ve diğerleri, 2005) (Şekil 2.8).



Şekil 2.8: Co@Au nanopartiküllerinin mikrokapsüllere yerleştirilmesi.

Bir manyetik alan üzerinden mikrokapsüllerin 'devreye sokulması', bu metodu, biyomedikal uygulamalarda kontrollü ilaç salımı için iyi bir aday haline getirir.

2.1.1.3.1. İlaç salımında manyetizma uygulamaları

Kanser tümörü tedavisine kemoterapötik yaklaşımların en büyük dezavantajı, spesifik olmamalarıdır. Sitotoksik ilaçlar genellikle intravenöz olarak uygulanır ve bu ajanların sistemik dolaşımı süresiz olarak yapılır ve sağlıklı hücrelerin kanser hücreleri ile birlikte hedef alınması sonucunda çok sayıda yan etki ile sonuçlanır. 1970'lerin sonlarında, manyetik mikro ve nanopartiküller, bölgeye özgü hedeflemesinden dolayı ilaç taşıyıcıları olarak araştırılmıştır (Mosbach ve Schroder, 1979). Sitotoksik ilaçlar bu taşıyıcılara bağlanmasıyla gerek damar içine veya intra-arteriyel enjeksiyon yoluyla hastaya enjekte edilmiştir. Yüksek gradyanlı, dış manyetik alanlar yeryüzünde nadir görülen daimî mıknatıslar tarafından üretilmiştir ve daha sonra ilacı tümör bölgelerinde yönlendirmek ve konsantre etmek için kullanılmıştır (Alexiou ve diğerleri, 2000).

Teorik olarak çok etkili olmasına rağmen, manyetik ilaç taşıyıcıların hala birçok engeli vardır. Manyetik taşıyıcı-ilaç kompleksini belirli bir yerde tutmak için, dış olarak uygulanan alan nispeten güçlü bir gradyana sahip olmalıdır. Bunlara ek olarak, ilaç manyetik kompleksten salındığı anda, ilaç artık uygulanan bölgeye duyarlı değildir. Vücudundaki normal dağılım modellerini sürdürmektedir ve eğer ilaç bırakılırsa kompleks hala vaskülatür içinde iken, hedef bölgede tutulmuş olsalar bile, sonra bir miktar sistematik dağılım olacaktır. Ayrıca embolizasyon potansiyeli de vardır çünkü parçacıklar birikebilir, kan akışını engellerler veya karaciğerde birikebilirler (Dobson, 2006).

En uygun insülin salımını gerçekleştirme çalışmaları birçok yenilik yaratmıştır. Önceki araştırmalarda, insülin hormonu ve diğer moleküllerin, bir etilen vinil asetat kopolimer (EVAc) gibi bir taşıyıcıya yerleştirmek suretiyle sürekli salınabildikleri saptanmıştır (Creque, Langer ve Folkman, 1980). Bu salınma hızlarını etkileyen kritik parametreler daha sonra in vitro çalışmalar yürütülmesi ile karakterize edilmiştir. Bu bilgileri kullanarak, EVAc-insülininin deri altı implantları tasarlanmış ve bu implantlar diyabetik sıçanlarda 105 gün süreyle glikoz düzeylerini düşüre bildiği görülmüştür (Brown, Munoz, Siemer, Edelman ve Langer, 1986). Manyetik boncuklar içeren EVAc-protein matrisleri, titreşen bir dış manyetik alana yerleştirildiğinde daha yüksek salım oranları sergilemiştir (Joseph Kost, Wolfrum ve Langer, 1987). İmplante insülün içeren polimerik matrisler ve manyetik boncuklar üzerine in vivo çalışmaları İsteğe bağlı olarak, titreşen bir manyetik alan uygulayarak glikoz seviyeleri art arda azaltılabileceğini göstermiştir (Joseph Kost ve diğerleri, 1987).

2.1.1.4. Ultrasona duyarlı hidrojeller

İlaç dağıtımında ultrason kullanmak en gözde yaklaşımlarından biridir, ultrasonik dalgaları direkt olarak polimerlere veya hidrojel matriste yönlendirmektir (Sershen ve West, 2002).Ultrasona duyarlı ilaç salımı EVAc matrisinden 5-fluorourasil salınımında 27 kat artış gerçekleştirilmiştir. Ultrasonik olarak düzenlenen ilaç salımı ki bu salım sisteminin dışındaki bir konumdan dilediği zaman ilaç bırakma oranları tekrar tekrar modüle edilebildiğinden son derece uygun olarak önerilmiştir (J Kost, Leong ve Langer, 1988).

2.1.1.5. Işığa duyarlı hidrojeller

Işık uyarıcısı anında uygulanabilir ve yüksek doğrulukla belirli miktarlarda verilebildiğinden, ışığa duyarlı hidrojeller diğer farklı duyarlıktaki hidrojellere göre oldukça avantajlıdır. Işık duyarlı polimerler UV veya görünür ışığa duyarlı olabilir; bununla birlikte, görünür ışığa duyarlı polimerler ve hidrojeller Ucuz, kolay erişilebilir, temiz ve kolayca manipüle edilmiş oldukları için daha faydalıdır(Qiu ve Park, 2001) .

2.1.2. Hidrojellerin İç Uyaranlara Göre Sınıflandırılması

İç uyarana cevap veren sistemler nedeniyle terapötik uygulamalardaki fizibilitesi, ürün ölçeklendirmesi ve maliyet düşünceleri dış uyaranlara cevap veren sistemlere kıyasla daha

fazla ilgi çekmiştir. Bunlar PH'ya duyarlı polimerler, glukoz-duyarlı polimerler ve proteine duyarlı polimerler olarak sınıflandırılabilir.

2.1.2.1. pH'a duyarlı hidrojeller

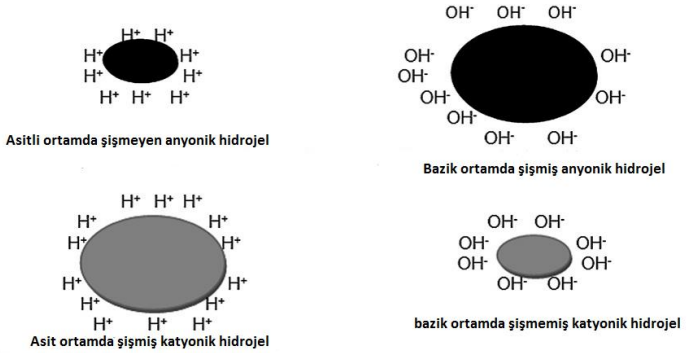
Herhangi bir ilacın oral olarak verilmesi için, vücudun bazı fizyolojik yönleri ve daha spesifik olarak gastrointestinal sistemin bilinmesi gerekiyor. Örneğin, gastrointestinal yol boyunca pH değişikliği meydana gelir (Chaterji ve diğerleri, 2007; Schmaljohann, 2006);; Bununla birlikte, çeşitli vücut dokularında daha ince değişiklikler meydana gelir (Tablo 2.3.).

Tablo 2.3: Çeşitli doku ve hücresel bölmelerin pH değerleri

Doku / hücresel bölme	pH
Kan	7.35-7.45
Mide	1,0-3,0
Onikiparmakbağırsağı	4.8-8.2
Kolon	7.0-7.5
Erken endozom	6.0-6.5
Geç endozom	5.0-6.0
Lizozom	4.5-5.0
Golgi	6,4
Tümör, hücre dışı	7.2-6.5

Tüm pH'ye duyarlı polimerler pH'daki çevresel değişikliklere yanıt olarak ya proton alma ya da proton verme yeteneğine sahip olan asidik grupları ve bazik grupları içerir(Schmaljohann, 2006). Çevresel pH'daki değişiklikler iyonlaşabilir gruplar polimer yapısına bağlı olduğundan dolayı yapısal değişikliklere yol açar ve polimerlerin çözünmesi ve hidrojellerin şişme davranışında bir değişiklik olur. pH'a duyarlı davranış için en çok çalışılan iyonik polimerler poliakrilamid (PAAm), poli(akrilik asit) (PAA), poli(metakrilik asit) (PMAA), poli(dietilaminoetil metakrilat) (PDEAEMA) ve poli(dimetilaminoetil metakrilat) (PDMAEMA)'dir. Ancak fosforik asit türevleri içeren polimerler de araştırılmıştır (Miyata, Nakamae, Hoffman ve Kanzaki, 1994). pH'a duyarlı hidrojellerin şişmesi iyonlaşma dereceleri, yani protonasyona veya deprotonasyona bağlı olarak değişir (Şekil 2.9). Uygun pH ve iyonik güçlü sulu ortama maruz kalması üzerine, bazı gruplar iyonize olur ve polimer

ağında sabit yükler geliştirir ve hidrojelin pH'a bağımlı şişmesi veya büzüşmesi elektrostatik itici kuvvetlere neden olur ve sonuçta ilaç salımı gerçekleşir (Gupta, Vermani ve Garg, 2002).



Şekil 2.9: pH'ya duyarlı (a) anyonik ve (b) katyonik hidrojellerin şişme mekanizması

2.2. NANOPARÇACIK TASARIMI

Nanoteknoloji ve moleküler biyolojideki ilerlemeler, geleneksel hastalık tanısı ve terapötik ajanların eksikliklerini ele alan spesifik fonksiyonel özelliklere sahip olan nanopartiküllerin (NP) hızla gelişimini sağlanmıştır (Ferrari, 2005). Hastalığın erken evrelerinde, hatta hastalık belirtilerinden önce bile tanı konulmasına yardımcı olmak ve tanımlamak için NP teknolojisi ile daha parlak, dokuya özel görüntüleme probları geliştirilmiştir (Matsuura ve Rowlands, 2008). Aynı zamanda, gelişmiş nanoyapılar (uyarlanmış ilaç salım özellikleri, düşük immünojenisite) sayesinde ilaç taşıyıcıları olarak NP'ler geliştirilmekte, bu da tedavi etkinliği ve istenmeyen yan etkilerin azaltılmasını sağlamıştır (Boyd, 2008). Biyomedikal kullanım için araştırılan nano ölçekli geniş malzeme spektrumları arasında, manyetik nanopartiküller (MNP'ler), radyoloji, manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile görüntülemeyi mümkün kılan kendi manyetik özellikleri nedeniyle dikkat çekmiştir (Torchilin, 2006).

Bu NP sınıfı, metalik, bimetalik ve süperparamanyetik demir oksit nanopartikülleri (MNP) içerir (McCarthy & Weissleder, 2008). Bunlardan MNP`lar, toksik olmamaları, biyouyumlu kaplamalar ile kolayca modifiye edilebilen reaktif yüzeyleri, yanı sıra hedefleme, görüntüleme ve terapötik moleküler özellikleri nedeniyle yaygın olarak tercih edilmiştir. Bu kolay manyetik ayırma, biyosensör, in vivo tıbbi görüntüleme, ilaç salımı, doku onarımı ve hipertermi uygulamalarında MNP`lerin kullanmasını sağlamıştır.

Günümüzde, bazı MNP'lar erken klinik çalışmalarda veya deneysel çalışma aşamalarındadır ve birçok formülasyon tıbbi görüntüleme ve tedavi uygulamaları için klinik kullanım onayı almıştır. Göze çarpan örnekler olarak; Lumiren® bağırsak görüntüleme için, karaciğer ve dalak görüntüleme için Feridex IV®, lenf nodu metastazları görüntüleme için Combidex® ve demir replasman tedavisi için Ferumoxytol ® sayılabilir (A. Singh ve diğerleri, 2008). MNP'lerin fizikokimyasal profilleri, pasif hedefleme sağlar. Sağlıklı doku ile etkileşmeyen hedeflenen doku ve ilaç taşıyıcılarını spesifik olarak ayıran kontrast ajanları üretmek için MNP yüzeyine biyoaktif moleküllerin eklenmesi, hedefleme özelliğini iyileştirmiştir.

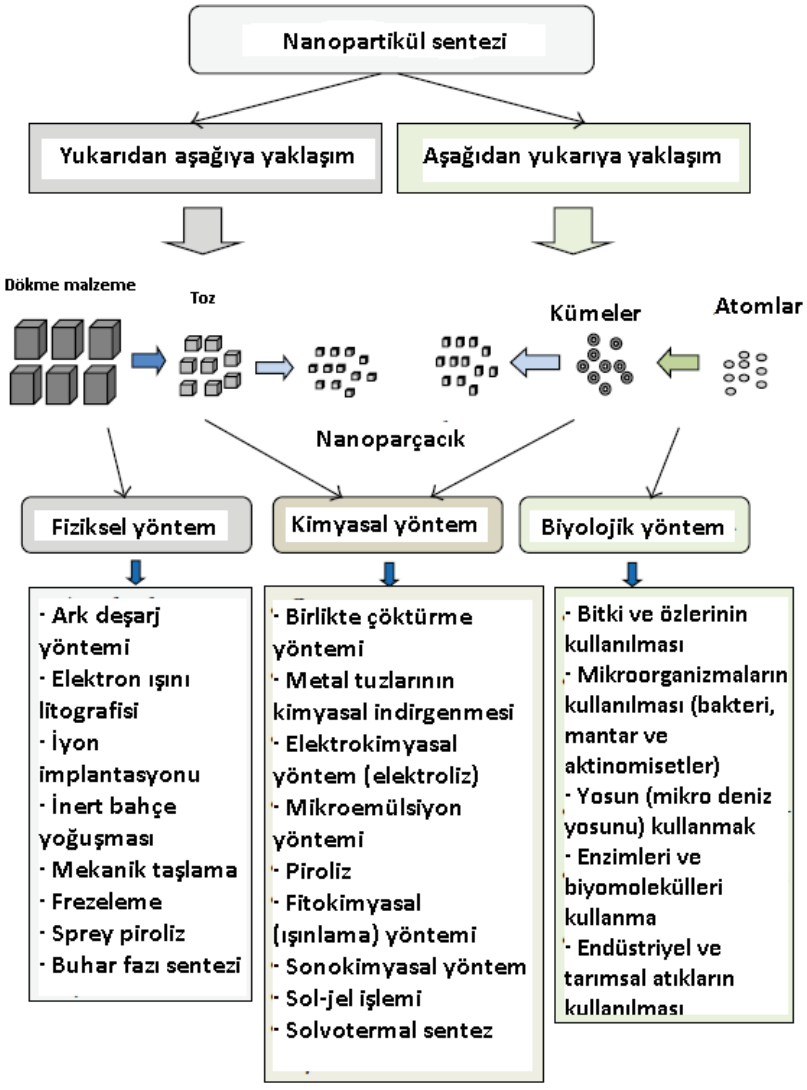
2.2.1. Manyetik Nanoparçacıkların Sentezi

Karakteristik olarak yüzeyinde bir organik kaplama ve çok fonksiyonlu moleküller bulunur. MR görüntüleme için MNP'lerin manyetik işlevselliği, manyetik çekirdeğinin bileşimi, boyutu ve şekli tarafından belirlenir. Bu NP çekirdekleri farklı malzemelerden ve farklı boyutlarda, şekillerde, homojenlikte ve manyetik özellikte yapılmıştır. Özellikle, MNP'ler saf demir ve kobalt metallerinden, $CoPt_3$, FePt, FeZn ve demir oksitlerden, manyetit (Fe_3O_4) ve maghemit (γ-Fe_2O_3)'den oluşmaktadır. Demir oksitlerin ayrıca Mn, Fe, Co veya Ni gibi bir $^{+}2$ katyonu olduğu MFe_2O_4 yapılarını oluşturmak üzere manyetik özelliklerini arttırmak için takviye edilmiştir.

Bu MNP'ler mükemmel MR kontrast ajanları yaparken kobalt, nikel ve manganez içerenler potansiyel olarak zehirlidir ve onların klinik kullanımları uygun değildir (Weissleder ve diğerleri, 1989). Manyetitler üstün manyetik özellikleri nedeniyle tercih edilir. Sentez yöntemleri arasında standart demir klorür birlikte çöktürme, kısıtlı ortamlarda ortak çöktürme, termal ayrışma ve / veya indirgeme, hidrotermal sentez ve poliol sentezi vardır. Her yöntemin kendine özgü avantajları olsa da en yaygın hazırlama yöntemi, bir inert atmosfer altında baz ilavesiyle Fe^{2+} / Fe^{3+} tuz çözeltilerinin birlikte çöktürülmesidir. Burada NP'ler, kısa bir çekirdeklenme olayı meydana getiren koşulların optimizasyonu ve daha yavaş bir büyüme fazı ile tipik olarak nihai ürünün iyi bir monodispersitesine izin veren bir çekirdeklenme ve büyüme mekanizması tarafından oluşturulur. Kullanılan tuzların türü (Klorürler, sülfatlar, nitratlar), Fe^{2+} / Fe^{3+} oranı, sıcaklık, pH ve iyonik güç, sentezlenmiş MNP'ların özelliklerini etkiler. Uygun olmasına rağmen, standart birlikte çöktürme yöntemleri, MNP boyutu, şekli, polidispersitesi, safsızlıklar ve yüzey bozuklukları manyetik özelliklerini azaltmaktadır.

MNP'ların homojenliğini ve stabilitesini arttırmaya yardımcı olmak için, standart birlikte-çöktürme yaklaşımının modifikasyonları araştırılmıştır.

Nanopartiküller, fiziksel, kimyasal, biyolojik ve hibrit teknikleri içeren çeşitli yöntemler kullanılarak sentezlenebilir (Şekil 2.10) (Luechinger, Grass, Athanassiou ve Stark, 2010; Mohanpuria, Rana ve Yadav, 2008; Tiwari, Behari ve Sen, 2008). Nanopartiküllerin geleneksel fiziksel ve kimyasal yöntemlerle üretimi toksik yan ürünlerle sonuçlanır. Ek olarak, bu partiküller sağlıkla ilgili sorunlar nedeniyle tıpta, özellikle klinik alanlarda kullanılamaz (Parashar, Parashar, Sharma ve Pandey, 2009).



Şekil 2.10: Nanopartiküllerin sentezlenmesi için farklı yaklaşımlar ve yöntemler

Tanımlanmış boyut ve şekillerde büyük miktarlarda nanoparçacıkları daha kısa sürede üretmek için geleneksel yöntemler kullanılabilir. Ancak bu teknikler karmaşık, maliyetli,

verimsiz ve modası geçmiş tekniklerdir. Son yıllarda, üretim sürecinde toksik atık ürünlerin oluşmadığı nanopartikül sentez yöntemlerine olan ilgi artmıştır(Chauhan ve diğerleri, t.y.; Daniel ve Astruc, 2004; X. Li, Xu, Chen ve Chen, 2011). Bu durum, yalnızca, geleneksel fiziksel ve kimyasal yöntemlere alternatif olarak nanomalzeme üretimi için güvenli ve ekolojik olarak zararsız kabul edilen biyoteknolojik araçları kullanan biyolojik bir yapıya sahip iyi sentez prosedürleri ile başarılabilir (Joerger, Klaus ve Granqvist, 2000).

2.2.1.1. Birlikte çöktürme ile Klasik Sentez

Bilinen çöktürme tekniği, muhtemelen manyetik parçacıklar elde etmek için en basit ve en etkin kimyasal yoldur. Demir oksitler (ya Fe_3O_4 ya da γ-Fe_20_3) genellikle sulu ortamda demir (II) ve demir (III) tuzlarının stokiyometrik bir karışımı ile hazırlanır. Fe_3O_4 oluşumunun kimyasal reaksiyonu;

$$Fe^{2+} + 2Fe^{3+} + 8OH^- \rightarrow Fe_3O_4 + 4H_2O \quad (1)$$

olarak yazılabilir. Bu reaksiyonun termodinamiğine göre, oksitleyici olmayan bir oksijen ortamında 2: 1 (Fe^{3+} / Fe^{2+}) stokiyometrik oranı ile 8-14 pH'da tam Fe_3O_4 çökmesi beklenir. Bununla birlikte manyetit (Fe_3O_4) çok kararlı değildir ve oksidasyona karşı hassastır. Magnetit, oksijen mevcudiyetinde maghemite (γ-Fe_20_3) dönüşür.

$$Fe_3O_4 + 2H^+ \rightarrow \gamma Fe_20_3 + Fe^{2+} + H_2O \quad (2)$$

Havadaki oksidasyon, manyetiti (Fe_3O_4) maghemite (γ Fe_20_3) dönüştürmenin tek yolu değildir. 2 no.lu reaksiyona göre, süspansiyonun pH'ına bağlı olarak çeşitli elektron veya iyon transferleri söz konusudur. Asidik ve anaerobik koşullar altında, yüzey Fe^{2+} iyonları çözelti halinde hekza-su kompleksleri olarak ayrılırken, bazik koşullar altında manyetitin oksidasyonu manyetit yüzeyinde gerçekleşir. Demir iyonlarının oksidasyonu her zaman kafes çerçevesi boyunca katyonların göçüyle ilişkilidir. Dengeyi korumak için katyonik boşluklar oluşur. Bu da maghemitin yapısını açıklar. Maghemite, demir iyonları spinel yapısının (formül 1) oktahedral (Oh) ve tetrahedral (Td) bölgelerinde dağılmış şekildedir. Ancak maghemit sekizyüzlü alan içindeki katyonik boşlukların varlığı ile manyetitten farklıdır. Boşluk düzeni uyumu, örnek hazırlama yöntemiyle yakından ilişkilidir ve simetri düşürme ve muhtemelen üst yapılara neden olur. Boş pozisyonlar tamamen rastgele veya kısmen veya

tamamen doldurulabilir. Esas olarak kombine IR spektroskopisi ve X-ışını kırınımı ile boşlukların sadece 5 nm'yi aşan parçacıklar için meydana geldiği gösterilmiştir.

$$Fe_3O_4 : [Fe^{3+}]_{Td}[Fe^{3+}Fe^{2+}]_{Oh}O_4$$

$$\gamma Fe_2O_3 : 0.75[Fe^{3+}]_{Td}[Fe_{5/3}{}^{3+}V_{1/3}]_{Oh}O_4$$

Formül 1: Manyetit ve maghemitin yapısı

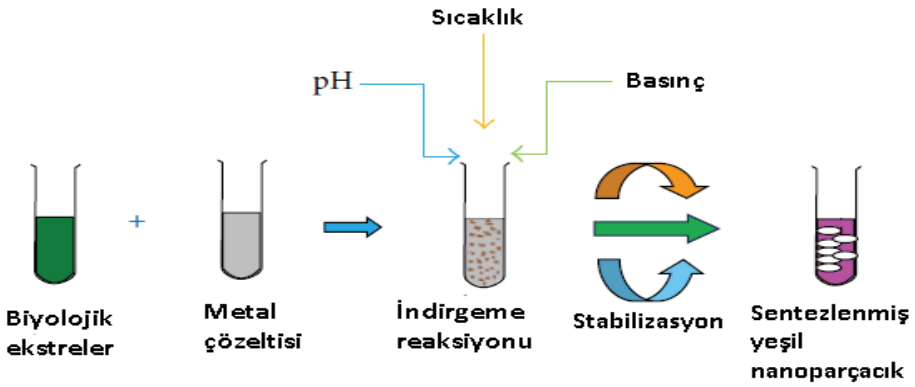
Ortak çöktürme işleminin ana avantajı, çok miktarda nanopartikülün sentezlenebilmesidir. Bununla birlikte, parçacık boyut dağılımının kontrolü sınırlıdır. Çünkü sadece kinetik faktörler kristalin büyümesini kontrol etmektedir. Ortak çöktürme sürecinde, iki aşama yer alır: türlerin konsantrasyonu kritik aşırı doyuma ulaştığında kısa bir çekirdek oluşur ve daha sonra çözünenlerin kristal yüzeyine difüzyonuyla çekirdeklerin yavaş büyümesi olur. Monodispers demir oksit nanopartikülleri üretmek için, bu iki aşama ayrılmalı ve büyüme döneminde çekirdek oluşumundan kaçınılmalıdır (Schmaljohann, 2006).

2.2.1.2. Manyetit (Fe_3O_4)`in Biyosentezi

Genel olarak yeşil nanobiyoteknoloji, çeşitli biyoteknolojik araçların yardımıyla mikroorganizmalar, bitkiler ve virüsler (veya bunların proteinler ve lipitler gibi yan ürünlerini içerenler gibi) biyolojik yollar kullanarak nanoparçacıkların veya nanomalzemelerin sentezlenmesi anlamına gelir. Yeşil teknoloji ile üretilen nanopartiküller, birçok yönden fiziksel ve kimyasal yöntemlerle üretilenlerden çok daha üstün özelliklere sahiptir.

Biyolojik temelli nanopartikül sentezi, sentezin indirgeyici ve stabilize edici ajanların yardımıyla gerçekleştiği aşağıdan yukarıya bir yaklaşım kullanır. Biyolojik bir sistem kullanılarak nanoparçacıkların sentezinde üç ana adım izlenir:

- ✓ Kullanılan solvent ortamının seçimi,
- ✓ Çevre dostu ve çevreye zararsız bir indirgeyici ajanın seçimi
- ✓ Sentezlenen nanoparçacıkları stabilize etmek için bir kaplama ajanı olarak toksik olmayan bir malzemenin seçimi (Mohanpuria ve diğerleri, 2008; M. Singh, Manikandan ve Kumaraguru, 2011).



Şekil 2.11: Yeşil teknoloji kullanılarak nanopartiküllerin biyolojik sentezi.

Nanopartiküllerin sentezini, karakterizasyonunu ve uygulamasını etkileyen birkaç faktör vardır. Birçok araştırmacı sentez sürecinde kullanılan katalizörlerin aktivitesi ve adsorbent türü ile sentezlenen nanoparçacıkların doğasındaki değişimi bildirmiştir (Ajayan, 2004; Somorjai ve Park, 2008). Sentezlenen nanopartiküllerin dinamik yapısı, zaman ve çevre ile değişim vb., çözeltinin pH'ı, sıcaklık, kullanılan özütlerin konsantrasyonu, kullanılan hammaddelerin konsantrasyonu, boyut ve hepsinden önemlisi sentez işlemi için izlenen protokoller dahil olmak üzere nanoparçacıkların sentezini etkileyen birkaç önemli faktör daha vardır. Nanoparçacık biyosentezini etkileyen bazı baskın faktörler aşağıda açıklanmıştır.

✓ ***Yöntem***

Nanoparçacıkları sentezlemek için mekanik prosedürler kullanan fiziksel tekniklerden çeşitli organik veya inorganik kimyasallar ve canlı organizmalar kullanan kimyasal veya biyolojik protokollere kadar farklı yöntemler vardır. Her prosedürün belirli yararları ve sakıncaları vardır. Bununla birlikte, nanopartiküllerin sentezi için biyolojik yöntemler, yeşil teknoloji ile birlikte toksik olmayan ve çevreye zarar vermeyen malzemeler kullanır. Bu nedenle çevre dostudur ve geleneksel yöntemlerden daha kabul edilebilirdir (Baker ve diğerleri, 2013; Kharissova, Dias, Kharisov, Pérez ve Pérez, 2013).

✓ ***pH***

pH, yeşil teknoloji yöntemleriyle nanoparçacıkların sentezini etkileyen önemli bir faktördür. Araştırmacılar, çözelti ortamının pH'ının sentezlenen nanoparçacığın boyutunu ve dokusunu etkilediğini keşfettiler (Armendariz ve diğerleri, 2004; Gamez ve diğerleri, 2003). Bu nedenle, nanoparçacık boyutu, çözelti ortamının pH'ı değiştirilerek kontrol edilebilir. pH'ın sentezlenen

gümüş nanoparçacığın şekli ve boyutu üzerindeki etkisi Soni ve Prakash tarafından gösterilmiştir(Prakash ve Soni, 2011). pH, artıkça partikül boyutunun büyümüş olduğu görülmüştür.

- ✓ ***Sıcaklık***

Sıcaklık, nanoparçacıkların sentezini etkileyen bir diğer önemli parametredir. Fiziksel yöntem en yüksek sıcaklığı (>350°C) gerektirirken, kimyasal yöntemler 350°C'den daha düşük bir sıcaklık gerektirir. Çoğu durumda, yeşil teknoloji kullanılarak, 100°C'den daha düşük sıcaklıklar veya ortam sıcaklığında nanoparçacık sentezi gerçekleştirilebilir. Reaksiyon ortamının sıcaklığı, oluşan nanoparçacığın doğasını belirler (Abhilash ve Pandey, 2012).

- ✓ ***Basınç***

Nanopartikül sentezinde basınç önemli bir parametredir. Reaksiyon ortamına uygulanan basınç, sentezlenen nanopartiküllerin şeklini ve boyutunu etkiler (Tran, Nguyen ve Le, 2013). Biyolojik ajanlar kullanılarak metal iyonlarının indirgenme hızının ortam basıncı koşullarında çok daha hızlı olduğu bulunmuştur (Darroudi ve diğerleri, 2011).

- ✓ ***Zaman***

Yeşil teknoloji kullanılarak sentezlenen nanopartikülün kalitesi ve türü, reaksiyon ortamının inkübe edildiği sürenin uzunluğundan büyük ölçüde etkilenmektedir (Kuchibhatla ve diğerleri, 2012). Benzer şekilde, sentezlenen nanoparçacıkların özellikleri de zamanla değişmekte ve sentez süreci, ışığa maruz kalma ve depolama koşulları vb. tarafından büyük ölçüde etkilenmektedir (D R Baer, 2011; Mudunkotuwa, Pettibone ve Grassian, 2012). Uzun süreli depolama nedeniyle partiküller agregasyon nedeniyle büyüyebilir veya büzülebilirler (Akbari, Tavandashti ve Zandrahimi, 2011).

- ✓ ***Hazırlık Maliyeti***

Nanopartiküllerin günümüz kullanımlarında potansiyel uygulamasını kolaylaştırmak için sentezleriyle ilgili maliyetlerin düzenlenmesi ve kontrol edilmesi gereklidir. Bu nedenle, üretim prosedürünün maliyeti, nanoparçacık sentezini etkileyen önemli bir faktördür. Kimyasal sentez yöntemi kısa sürede yüksek verimle sonuçlansa da, bu yöntem uygun maliyetli değildir. Bu nedenle, kimyasal ve fiziksel yöntemlerle yapılan sentez sınırlı

olabilirken, biyolojik yöntemle nanoparçacık sentezi daha düşük maliyetlidir ve büyük ölçekte gerçekleştirilebilir.

- ✓ ***Parçacık Şekli ve Boyutu***

Parçacık boyutu, nanoparçacıkların özelliklerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Örneğin, parçacıkların boyutu nanometre ölçeğine ulaştığında parçacıkların erime noktasının düştüğü bildirilmiştir (Yacamán, Ascencio, Liu ve Gardea-Torresdey, 2001). Farklı konfigürasyonlara sahip nanopartiküller, şekillerinin dönüşümünü kolaylaştıran benzer enerjiye sahiptir (Donald R Baer ve diğerleri, 2013). Nanoparçacıkların analizi sırasında yaygın olarak kullanılan enerji türü, nanoparçacık şeklindeki değişikliği uyarmaktadır. Sentezlenen nanoparçacıkların dinamik yapısı ve şekli, kimyasal özelliklerini büyük ölçüde etkilemektedir (Ruckenstein ve Kong, 1999).

- ✓ ***Gözenek Büyüklüğü***

Nanoparçacıkların kalitesi ve uygulaması, sentezlenen nanoparçacıkların gözenekliliğinden büyük ölçüde etkilenmektedir. Biyomoleküllerin nanopartiküller üzerine immobilizasyonu, ilaç dağıtımında ve biyomedikal alanda kullanımlarını arttırmıştır (Sarathy ve diğerleri, 2008).

- ✓ ***Çevre***

Çevreleyen ortam, sentezlenen nanoparçacıkların doğasını belirlemede önemli bir rol oynamaktadır. Birçok ortamda, tek bir nanoparçacık, malzemeleri absorbe ederek veya oksidasyon veya korozyon süreciyle çevredeki diğer malzemelerle reaksiyona girerek hızlı bir şekilde çekirdek-kabuk nanoparçacıkları haline gelir (Lynch ve diğerleri, 2007). Biyolojik bir sistemde sentezlenen nanopartiküller, onları daha kalın ve daha büyük boyutlu hale getiren bir kaplama içerir (D R Baer ve diğerleri, 2008). Bunun yanında çevre de sentezlenen nanoparçacıkların fiziksel yapısını ve kimyasını etkiler. Sentezlenen nanoparçacıkların doğası üzerinde çevrenin etkisini gösteren çok az örnek vardır. Çinko sülfür nanoparçacıklarının kristal yapısı, ortamı ıslaktan kuru duruma geçtiğinde hemen değişmiştir. Benzer şekilde, seryum nitrat nanoparçacıklarının kimyasal yapısı, içinde süspanse edildikleri çözeltideki peroksitin varlığına göre değişmiştir (Park, Hong, Weyers, Kim ve Linhardt, 2011).

- ✓ ***Yakınlık***

Bireysel veya izole edilmiş nanoparçacıklar diğer nanoparçacıkların yüzeyine temas ettiğinde veya yakınına geldiğinde, çoğu durumda özelliklerinde değişiklik gözlenir (Haverkamp, Marshall ve van Agterveld, 2007). Nanoparçacıkların bu değişen davranışı, daha iyi düzenlenmiş nanoparçacıkların yapımında kullanılabilir. Parçacık yüklemesi, substrat etkileşimleri ve nanoparçacıkların manyetik özellikleri gibi özelliklere nanoparçacıkların yakınlığının etkisi büyüktür.

- ✓ ***Diğer Faktörler***

Bitkiler gibi çeşitli canlı sistemler, nanoparçacıkların sentezi için indirgeyici ve stabilize edici maddeler olarak işlev gören ikincil metabolitler açısından zengindir. Bununla birlikte, bu metabolitlerin bileşimi, bitkinin türüne, bitki kısmına ve ekstraksiyonu için kullanılan prosedüre bağlı olarak değişir (Jimenez, Leopold, Mazzitelli, Jorgenson ve Murray, 2003). Benzer şekilde, farklı mikroorganizmalar, nanoparçacık sentezini etkileyen farklı miktarlarda hücre içi ve hücre dışı enzimler üretir (Hanauer, Pierrat, Zins, Lotz ve Sönnichsen, 2007). Ayrıca, sentezlenen nanoparçacıkları saflaştırmak için kullanılan yöntemin seçimi, nanoparçacık miktarını ve kalitesini etkileyebilir. Bazı durumlarda, nanoparçacıkları yerçekimi kuvvetine dayalı olarak ayırmak için santrifüjleme yapılır (Kowalczyk, Lagzi ve Grzybowski, 2011). Diğer durumlarda, nanoparçacıkları mobil faz ve sabit faz katsayıları arasındaki farklılıklara göre ayırmak için kromatografi teknikleri kullanılır (Ingale ve Chaudhari, 2013). Sentezlenen nanopartiküllerin verimli bir şekilde ayrılması, nanopartiküllerin iki farklı karışabilir sıvı fazda (genellikle su ve organik çözücüler) çözünürlüklerine dayalı olarak ekstraksiyonu ve ardından elektroforez veya kromatografiyi içeren bir veya daha fazla prosedürle sağlanır (Khomutov ve Gubin, 2002). Nanopartiküllerin ayrılması, farmasötik ve biyomedikal endüstrilerindeki uygulamaları için önemlidir (Choi, Ho ve Tung, 2007).

2.2.2. Sentezlenen Nanopartiküllerin Karakterizasyonu

Nanopartiküllerin detaylı ve uygun karakterizasyonunu etkileyen bir dizi karakterizasyon zorluğu vardır. Bu nedenle nanopartiküllerin karakterizasyonu sırasında karşılaşılan problemlerin anlaşılması ve uygun bir karakterizasyon tekniğinin seçilmesi büyük önem

taşımaktadır. Spesifik olarak, nanoparçacık karakterizasyonu, yüzey alanı ve gözeneklilik, gözenek boyutu, çözünürlük, parçacık boyutu dağılımı, agregasyon, hidratlı yüzey analizi, zeta potansiyeli, ıslanabilirlik, adsorpsiyon potansiyeli ve şekli, etkileşimli yüzeyin boyutu, kristallik, fraktal boyutlar, yönlenme ve nanoparçacıkların ve nanotüplerin nanokompozit malzemelerde araya girmesi ve dağılması şeklinde sıralanabilir (Gupta ve diğerleri, 2002). Nanoparçacık parametrelerini belirlemek için Ultraviyole (U-V) görünür spektroskopisi, atomik kuvvet mikroskobu (AFM), transmisyon elektron mikroskobu (TEM), taramalı elektron mikroskobu (SEM), dinamik ışık saçılımı (DLS) Işın fotoelektron spektroskopisi (XPS), termogravimetrik analiz (TGA), toz X-ışını kırınımı (XRD), Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR), matris destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş süresi spektrometrisi (MALDI-TOF), çift polarizasyon interferometrisi, nükleer manyetik rezonans (NMR), Brownian hareketinin değerlendirilmesi için nanoparçacık izleme analizi (NTA) ve parçacık boyutu analizi gibi çeşitli teknikler kullanılabilir (Asharani, Wu, Gong ve Valiyaveettil, 2008; Savithramma ve Rao, 2012).

2.2.2.1. Nanoparçacık Karakterizasyonu Analizleri

UV-görünür spektroskopi, Plazmon rezonansını ölçerek ve elektromanyetik dalgalara yanıt olarak iletim bandı elektronlarının toplu salınımlarını değerlendirerek çeşitli tipte nanoparçacıkların oluşumunu doğrulamak için kullanılmaktadır(Savithramma ve Rao, 2012). Bu, nanoparçacıkların boyutu, yapısı, kararlılığı ve agregasyonu hakkında bilgi sağlar. Metal nanopartiküller, gelen ışık nanopartikülün yüzeyindeki iletkenlik bandı elektronları ile rezonansa girdiğinde, karakteristik spektrumlarda spesifik absorbans bantları ile ilişkilidir. Örneğin, gümüş nanopartiküller, 400 ile 450 nm arasında spesifik bir absorbans piki üretirken, manyetit nanopartikülleri, yüzey plazmonlarının nanoparçacığın boyutuna bağlı olarak değişen uyarma modu nedeniyle 238 ile 301 nm arasında bir absorbans tepesine sahiptir.

2.2.2.2. Morfoloji ve Partikül Boyutu Tayini

Morfoloji ve parçacık boyutu dağılımı, nanoparçacıkları karakterize etmek için en önemli parametrelerdir. Bu faktörler TEM, SEM ve AFM gibi mikroskobik tekniklerle ölçülebilir (Lal ve diğerleri, t.y.). Çoğu nanoparçacık uygulaması veya ilaç hedefleme ve salımı, doku hedefleme, toksisite ve biyolojik akıbet gibi ilişkili faktörler veya in vivo dağılım,

nanoparçacıkların boyut ve boyut dağılımı ile bağlantılıdır. Çeşitli çalışmalar, mikropartiküllerin, daha büyük boyutları nedeniyle nanopartiküllere göre ilaç dağıtımında daha az etkili olduğunu göstermiştir(Faraji, Yamini ve Rezaee, 2010; Kreuter, 1991; Panyam ve diğerleri, 2003). Nanopartiküller, küçük boyutları nedeniyle ilaç etkileşimi için geniş yüzey alanı sağladıkları için daha etkilidirler. Bununla birlikte, bazı durumlarda, küçük partikül boyutunda agregasyon meydana gelebilir. Bu nedenle, nispeten büyük boyutlu nanopartiküllerin, hızlı ilaç salımını ve daha etkili polimer bozunmasını teşvik ettiği düşünülmektedir (Otsuka, Nagasaki ve Kataoka, 2003).

2.2.2.3. FT-IR Spektroskopisi

FT-IR spektroskopisi analizi, nanopartiküller üzerinde bulunan fonksiyonel grupları belirlemek için yapılmaktadır. FT-IR analizi kullanılarak, bir katı, sıvı veya gazın kızılötesi emisyon spektrumu, absorpsiyon, fotoiletkenlik veya Raman saçılması değerlendirilebilir. Spektrum, nanoparçacıktaki atomların bağları arasındaki titreşimlerin frekanslarına karşılık gelen absorpsiyon tepe noktalarından oluşan nanoparçacıkların parmak izini temsil eder. Her bir nanoparçacık türü benzersiz bir atom kombinasyonu içerdiğinden, FT-IR spektrumlarına dayanarak nanoparçacıkların içinde bulunan fonksiyonel grupları tanımlayabiliriz (Tiede ve diğerleri, 2008). Bu, yeşil teknolojiyi kullanarak nanoparçacık sentezini kolaylaştırmaya yardımcı olabilir. Nanomalzemede bulunan fonksiyonel grupların sayısı, spektrumun tepe noktalarının boyutu ile belirlenebilir (Tiwari ve diğerleri, 2008).

2.2.2.4. Zetasizer

Kolloidal nanopartiküllerin stabilitesi ve yüzey yükü, bir Zetasizer ile zeta potansiyel analizi yapılarak değerlendirilir. Zeta potansiyeli analizi, dış Helmholtz düzlemi ile kesme yüzeyi arasındaki potansiyel farka karşılık gelmektedir. Zeta potansiyelinin ölçümü, kolloidal dağılımın depolama stabilitesini tahmin eder. Stabiliteyi sağlamak ve partikül agregasyonunu önlemek için yüksek pozitif veya negatif zeta potansiyeli değerlerine ulaşılmalıdır. Ek olarak, yüzey hidrofobikliğinin kapsamı tahmin edilebilir. Nanoparçacık içinde kapsüllenen veya parçacık yüzeyi üzerinde kaplanan malzemelerin doğası da zeta potansiyeli ile analiz edilir (Tiwari ve diğerleri, 2008).

2.2.2.5. TGA

TGA, manyetik nanoparçacıkların yüzeyindeki bağlanma etkinliğini tahmin etmek için yüzey aktif maddeler veya polimerler gibi kaplamaların bileşimini doğrulamak için kullanılmaktadır (Brice-Profeta ve diğerleri, 2005).

2.2.2.6. Kristalinite Analizi

XRD, sentezlenen nanoparçacıkların kristalinitesini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu teknik, çeşitli kristal formları veya doğal ve üretilmiş malzemelerin veya nanoparçacıkların elementel bileşimini belirlemek ve nicel olarak incelemek için kullanılmaktadır. Bunu başarmak için, kırılan toz numunesinin yapısı ve kafes parametreleri, X-ışını ışını üzerlerine geldiğinde kırınım açısı ölçülerek analiz edilir. Kristalit boyutu ayrıca, Scherrer formülü (2.1.) kullanılarak X-ışını piklerinin genişliğine göre belirlenir (Šutka ve diğerleri, 2015). (Jayanthi, Nathan, Jayashainy ve Sagayaraj, 2015).

$$Kristal\ boyut = \frac{K\lambda}{\beta \cos \Theta} \qquad (2.1.)$$

Burada K; şekil faktörü (0.94), λ ; Cu–Kα radyasyonunun gelen x-ışını dalga boyu (0.154252 nm), β ; tam genişlik yarı maksimum (FWHM) (radyan), Θ ; Bragg açısı (radyan).

2.2.3. Manyetik Parçacıkların Stabilizasyonu

Demir oksit parçacıklarının stabilizasyonu hem biyolojik bir ortamda hem de manyetik alanda birikmeye karşı kararlı manyetik kolloidal ferrofluidlerin elde edilmesi için çok önemlidir. Manyetik bir koloidal süspansiyonun kararlılığı, çekici ve itici güçler arasındaki dengeye bağlıdır. Teorik olarak, dört çeşit kuvvet, sistemdeki parçacıkların potansiyeline katkıda bulunabilir. Van der Waals kuvvetleri, kısa mesafeli izotropik çekim kuvvetlerine neden olur. Elektrostatik itme kuvvetleri, süspansiyona tuz ilavesiyle kısmen önlenebilir. Bu iki kuvvetin teorik açıklaması, Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek (DLVO) teorisi olarak bilinir. Üçüncü olarak iki parçacık arasındaki manyetik dipolar kuvvetleridir anizotropik parçacık potansiyeli tüm yönlere entegre ediliyorsa, küresel olarak çekici olduğundan anizotropik etkileşimleri indükler. Son olarak, çıplak olmayan parçacıklar için sterik itme kuvvetleri dikkate alınmalıdır (Vincent, Clarke ve Barnett, 1986).

Bu kuvvetlerin mukavemetini kontrol etmek, iyi dengeli parçacıkların geliştirilmesi için önemli bir parametredir. Sterik kuvveti tahmin etmek ve incelemek zordur. Polimerler için teorik olarak oldukça iyi tanımlanmıştır. Elektrostatik itme, zeta potansiyeline çok yakın olabilen difüzyon potansiyeli ve esas olarak çözeltinin iyonik kuvvetine ve pH'sına bağlı olan Debye-Huckel uzunluğu bilgisi ile takip edilebilir.

Elektrostatik stabiliteyi test etmenin bir yolu, tuz konsantrasyonunu değiştirerek kolloidal süspansiyonların agregasyon kinetiğini izlemektir. Bu, parçacıkların toplanmasını önlemedeki potansiyel bariyerin etkililiğini ölçen istikrar faktörü (W) ile elde edilebilir. W, parçacıklar arasındaki çarpışmaların sayısına ve bir araya toplanmaya neden olan çarpışma sayısına oranı olarak tanımlanır.

Bu nedenle, $W= k_{fast} /k$ olarak ifade edilebilir; burada, k_{fast}, hızlı agregasyonu tanımlayan hız sabitidir (her çarpışma bir yığışmaya yol açar) ve k, kullanılan tuz konsantrasyonundaki toplanma hızı sabitidir. Bu kararlılık faktörü, ışık saçılması (statik veya dinamik) veya türbidimetrik ölçümlerle elde edilebilir. Eklenen tuza bağlı olarak stabilite faktörü, pıhtılaşma kritik konsantrasyonuna erişim sağlar. Bu konsantrasyonda, çift elektrostatik tabaka tamamıyla bastırılır ve k_{fast}, tuz konsantrasyonundan bağımsız hale gelir.

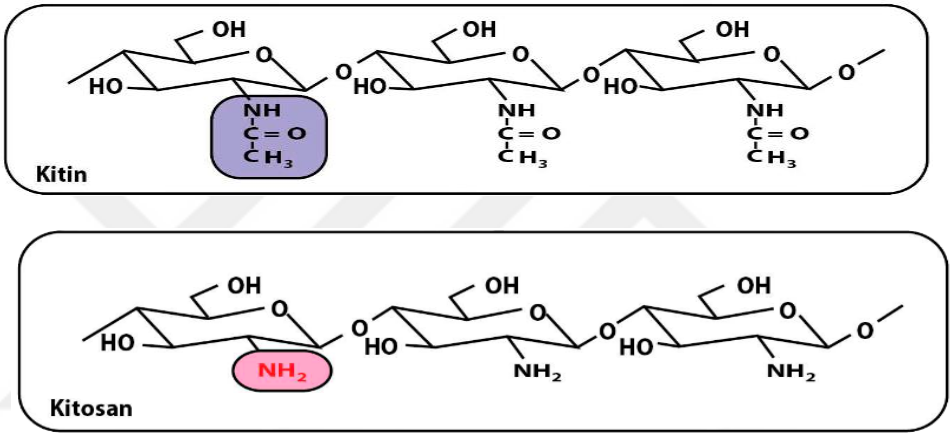
2.2.3.1. Polimer Stabilizatörler

Yerinde kaplamalar ve sentez sonrası kaplamalar da dahil olmak üzere, demir oksit nanopartiküllerini kaplamak için çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir. Birinci yaklaşımda, nanoparçacıklar sentez sırasında kaplanır. Örneğin, dekstran varlığında bir çöktüme işlemi geliştirilmiştir. Sentez sonrası kaplama yöntemi, polimerin bir kez sentezlenen manyetik parçacıklara aşılanması (polimerik sürfaktan) içermektedir. Literatürde en yaygın kaplamalar dekstran, karboksimetilatlanmış dekstran, karboksi dekstran, nişasta, glikozaminoglikan, sülfonatlanmış stiren-divinilbenzen, polietilen glikol (PEG), polivinil alkol (PVA), poloksamerler ve polioksaminlerdir.

2.2.3.1.1. Kitosan

Kitosan ilk kez 1859'da Rouget tarafından doğal bir polimer olan kitinin deasetillenmiş formu olarak keşfedilmiştir (Raafat ve Sahl, 2009). 1990'ların başında kitosan, araştırmacılar ve sanayicinin ilgisini çekmiştir. Kitosanın çok yönlülüğü, amino gruplarına da atfedilen ve

dolayısıyla amino polisakkarit olarak da bilinen kitosanın karakteristik özelliği ile birlikte, kolay reaksiyon koşulları kullanılarak çeşitli yeni grup bağlanması için reaktif bölge olarak görev yapan aktif amino gruplarına bağlıdır. Kitin, N-asetil-glukozamin ve N-glukozamin birimlerinin bir kopolimeridir ve biyopolimeri türetmek için kullanılan işleme yöntemine bağlı olarak biyopolimer zinciri boyunca dağılmış veya rasgele sıralanmıştır. N-asetil-glukosamin birimlerinin sayısı %50 'den fazla olduğunda, biyopolimer kitin olarak adlandırılır. Tersine, N-glukosamin birimlerinin sayısı daha yüksek olduğunda, kitosan terimi kullanılır. Düşük pH'ta kitosan, artan çözünür özelliği olan amino grubunun protonlanmasına bağlı olarak bir polikatyonik tür olarak bulunur (Şekil 2.12).



Şekil 2.12: Kitosan ve Kitin yapısı

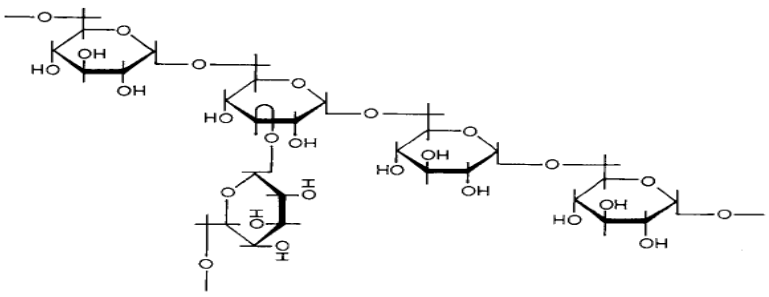
Üretim prosedürüne ve kaynaklarına bağlı olarak, molekül ağırlığı (Mw) 300 ila 1000 kD arasında değişebilir ve deasetilasyon derecesi %30 ile % 95 arasında değişir. Kitosan, son yıllarda ilaç verme uygulamaları için popüler bir malzeme haline getiren, toksik olmayan, biyouyumlu ve biyoemilebilir bir katyonik, hidroflilik polimerdir (M. N. V. R. Kumar, Muzzarelli, Muzzarelli, Sashiwa ve Domb, 2004). Bu, öncelikle doğada bolluğuna, biyo uyumluluğa ve işlevselleştirme kolaylığına bağlıdır. On yıllardır kitosan ve türevleri, nükleik asitler ve çeşitli farmasötik formülasyonlar ile elektrostatik kompleksasyon yoluyla polimerik nanoparçacıklar oluşturmak için kullanılmıştır, sadece son zamanlarda manyetik nanopartiküller ile kombinasyon halinde kullanılmıştır (B. Li, Jia, Zhou, Hu ve Cai, 2006). MNP'ları kitosan ile kaplamak için, doğrudan in situ kaplamanın, MNP'leri çöktürmek için gerekli olan pH değerlerinde zayıf çözünürlüğü nedeniyle problemli olduğu bulunmuştur(Bhattarai ve diğerleri, 2008). Kitosan kaplı MNP'lar, kitosanın, oleik asitle kaplanmış nanoparçacıklar üzerine fiziksel olarak adsorbe edilmesi ile küresel şekilde

MNP'lar (15 nm çap) üretilmiştir (E. H. Kim, Lee, Kwak ve Kim, 2005). Polimerin katyonik yapısı, bir MNP kaplaması olarak kullanıldığında bile, bir gen taşıyıcı madde olarak kullanılmaya uygun hale getiren genetik malzeme ile kompleksleşmeye izin verir.

2.2.3.1.2. Dekstran

Dekstranlar, bakteri polisakkarit ailesine ait ağırlıklı olarak α-l,6- bağlantılarla bir arada tutulan yalnızca zincir uzunluğu ve dallanma dereceleri değişen bir Đ-glikoz polimerleridir. Polimer, yüksüz ve suda yüksek çözünürlük avantajına sahiptir. Sonuç olarak, kendisine bağlı enzimlerin fizikokimyasal özelliklerini bozmaz. Plazma genişleticiler olarak kullanılmak üzere hazırlanan ilk dekstran büyük moleküler boyuttadır ve geniş zincir dallanması göstermiştir. Bu özellikler, toksisite ve yüksek alerjik reaksiyon insidansı ile ilişkilidir. Leuconostoc mesenteroides'ten dekstranların kullanılmasının ardından bu olumsuz etkiler önemli ölçüde azalmıştır. Bu organizma, kısmen hidrolize edilebilen ve boyut olarak parçalanabilen neredeyse doğrusal dekstranlar üretir (Şekil 2.13). Dekstran, 10 ila 150 kDa arasında değişen boyutlarda hazırlanabilen glikoz alt birimlerinden oluşan bir dallanmış polisakarittir. 40, 70 ve 110 kDa'lık dekstranlar, klinik olarak plazma genişleticiler olarak kullanılır (Weissleder, Stark, Compton, Wittenberg ve Ferrucci, 1987).

Dekstran çoğunlukla biyouyumluluk özelliği nedeniyle bir polimer kaplaması olarak kullanılmıştır. Dekstran seçiminde önemli bir faktör, demir oksit yüzeyleri ile optimum kutupsal etkileşimlere (çoğunlukla şelasyon ve hidrojen bağlanması) olanak tanıyan dekstran zincirlerinin uygun boyutu olduğu görülmektedir. Tekli hidrojen bağı nispeten zayıf olsa da bir polisakarit molekülünün uzunluğu boyunca hidrojen bağlarının toplam bağlanma enerjisi, molekül başına çok sayıda hidroksil grubu nedeniyle çok yüksek olabilir. Polimer MNP kaplamalarında geniş kullanım alanı, biyo-uyumluluğuna ve dekstrana demir oksit yüzeyleri için yüksek bir afinite veren polar etkileşimlerine (şelasyon ve hidrojen bağı) bağlanmıştır. Klinik olarak onaylanmış MNP`ların birçoğu dekstran kaplanmıştır. (Mornet et al., 2005).



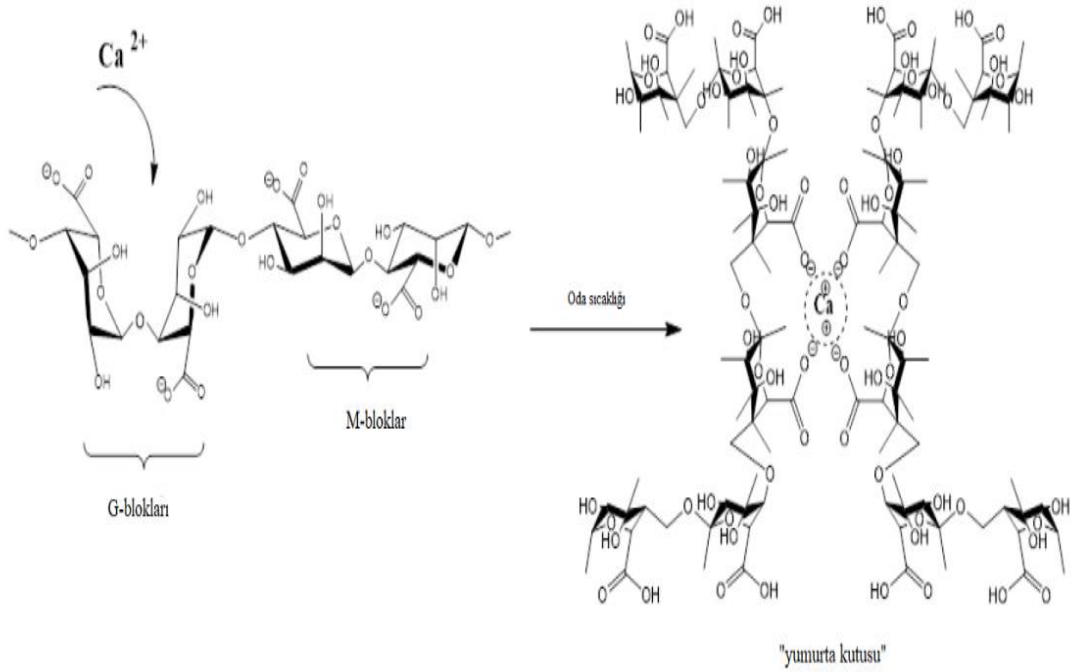
Şekil 2.13: *Leuconostoc mesenteroides*'ten izole edilen dekstranın kısmi yapısı.

2.2.3.1.3. Sodyum Aljinat

Aljiinat, *Laminaria hiperborea, Macrocystis pyrifera ve Ascophyllum nodosum* gibi kahverengi deniz yosundan elde edilen lineer ve anyonik bir polisakkarittir. Bu biyopolimer, α-1,4-L-guluronik asit (G) ve α-1,4-D-mannuronik asit (M) birimlerinin dönüşümlü bloklarından oluşur ve belirli bir uygulama için gerekli olan saflığa bağlı olarak çeşitli derecelerde mevcuttur. Bakteri kaynakları tarafından üretilebilmesine rağmen, tuz biçimindeki alglerden ticari olarak temin edilebilir, örneğin sodyum aljinat (SA). Aljinatın biyo bozunurluğu, düşük toksisitesi ve kimyasal çok yönlülüğü iyi bilinir. Ancak, sulu ortamlarda ve normal koşullarda çok değerlikli katyonların eklenmesiyle stabil bir jel oluşturma özelliği, bu biyopolimeri ilaç verme ve hücre immobilizasyonu için çok yararlı kılar. Daha önce bahsedilen özellikler arasında, oral kolon uygulaması için önemli özellikler olarak dikkate değer bir çapraz bağlama özelliği, pH duyarlılığı ve muko yapışkanlık sayılabilir. Aljinat matrisi, polimer zincirlerinin fiziksel ve / veya kimyasal çapraz bağlanması yoluyla hazırlanabilir.

İyonik çapraz-bağlanma, esas olarak guluronat gruplarının karbonil gruplarının çok değerlikli katyonlarla etkileşmesiyle, iyi bilinen "yumurta kutusu" konformasyonuna yol açarak üç boyutlu bir ağ oluşturur (Şekil 2.14) (Agüero ve diğerleri, 2017).

Aljinat birçok karboksil grubu olan bir elektrolitik polisakkarittir. Araştırmacılar bu nedenle aljinatın COO- grubu ile demir iyonunun etkileşimde bulunacağını ve elektrostatik itmenin manyetik demir oksit nanopartiküllerini (MNP'lar) kararlı hale getireceğini düşünmüşlerdir. Son zamanlarda, aljinatlı demir oksit nanoparçacıklarının hazırlanması ile ilgili çeşitli araştırmalar geliştirilmiştir.



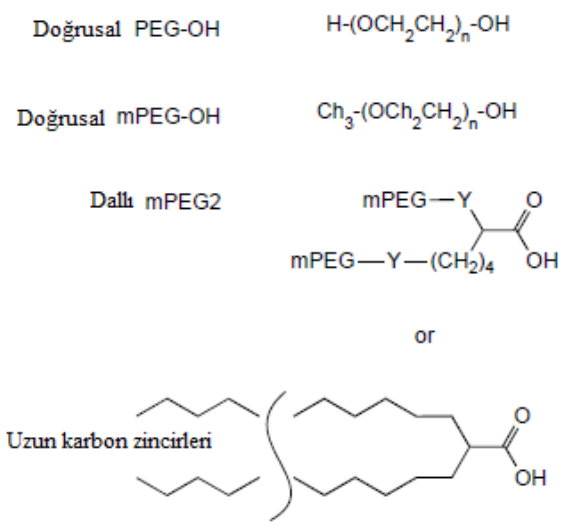
Şekil 2.14: Aljinat guluronat birimlerinin ve Ca^{2+} iyonlarının karboksilat iyonlarının majör iyonik etkileşimi ile "yumurta kutusu" yapısı.

2.2.3.1.4. Polietilen Glikol (PEG)

PEG, hidrofilik, suda çözünen, biyouyumlu bir polimerdir. Polietilen glikoller, sayısı tam sayı n ile temsil edilen tekrarlanan etilen oksit alt birimlerinden oluşan amfifilik polimerlerdir (Şekil 15). Her bir etilen oksit artığı 44 Da'lık bir moleküler ağırlığa (MW) sahiptir ve n x 44 Da, PEG zincirinin ortalama M_W'ını temsil eder. Polietilen glikoller inerttir, toksik değildir ve kimyasal olarak aktive olabilen iki terminal hidroksil grubu içerir. Bununla birlikte, PEG'i işlevsiz hale getirmek için iki hidroksil grubundan birini metoksi veya diğer alkoksi gruplarına dönüştürmek yaygın bir uygulamadır. Doğrusal PEG zincirlerine ek olarak, iki veya daha fazla PEG zincirinin, diğerleri arasında lizin ve triazin gibi bağlayıcılarla birleştirildiği dallanmış PEG'ler de vardır. Şekil 2.15`de bazı PEG moleküllerini göstermektedir (Tanaka, 1978).

PEG, çok çeşitli boyutlarda ve terminal fonksiyonel gruplarla hazırlanabilen biyo-uyumlu bir doğrusal sentetik polieterdir (Fuertges ve Abuchowski, 1990). Bu polimerin on yıllardır varyasyonları klinik olarak FDA onaylı farmasötik formülasyonlarda eksipiyan (İlaçların

salınım da ya da uygulanmasında kullanılan ve ilaçlara biçim ve daha fazla dayanıklık vermeye yarayan maddeler) olarak kullanılmıştır (Bailon ve Berthold, 1998). Biyolojik sıvılarda nötr, hidrofilik moleküllerdir. PEG `li MNP'ların dispersiyonunu ve kan dolaşımını iyileştirmeye yardımcı olmuştur. PEG kaplı MNP'lar genellikle "gizli" nanopartiküller olarak kabul edilirler, çünkü bunlar RES (Reticuloendotelyal sistem) tarafından kolayca tanınmazlar. Bu, görüntüleme makrofajları veya diğer RES ile ilişkili hücrelerdeki kullanımlarını sınırlar. Fakat aynı özellik, onları hedef ligandlarla modifikasyondan sonra spesifik hücre etiketleme kullanımı için ideal hale getirmiştir. 100.000 Da'dan küçük boyutlarda, PEG polimerleri amfifilik olarak kabul edilir ve metilen klorür, etanol, toluen, aseton ve kloroform dahil olmak üzere birçok organik çözücünün yanı sıra suda çözünür. Bu, sulu veya organik çözücülerin kullanılmasını gerektiren çeşitli kimyasallar kullanılarak MNP yüzeyinde PEG`lere izin vermiştir.



Şekil 2.15: Bazı temsili polietilen glikol (PEG) bileşiklerinin kimyasal yapıları.

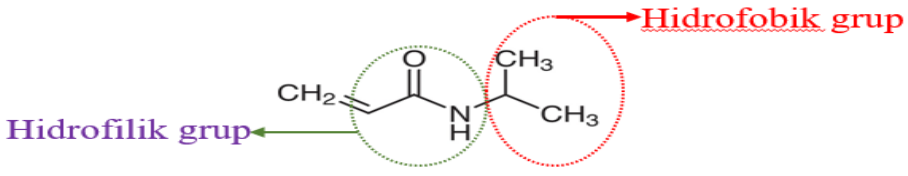
2.2.3.1.5. Poli (N, N-dietilakrilamid) (PDE)

Bazı N-ikameli akrilamid bazlı polimerlerin diğer polimerlere nazaran sulu çözeltilerde daha düşük kritik çözelti sıcaklığı (LCST) sergiledikleri bilinmektedir. Ancak LCST'nin üzerinde çözünmez hale gelirler ve yapıları küresel bir şekle dönüşür. Bundan dolayı, çapraz bağlı hidrojellerde hacim faz geçişleri çözünmede gösterdiği davranış ile benzer olur (Fujishige, Kubota ve Ando, 1989). Hacim faz geçiş sıcaklığının altındaki sıcaklıklarda hidrojeller, suyu emer ve şişmiş duruma gelir. Tersi durumda hacim faz geçiş sıcaklığının üzerindeki sıcaklıklarda kısmen sularını serbest bırakırlar (Kostanski, Huang, Ghosh ve Filipe, 2008).

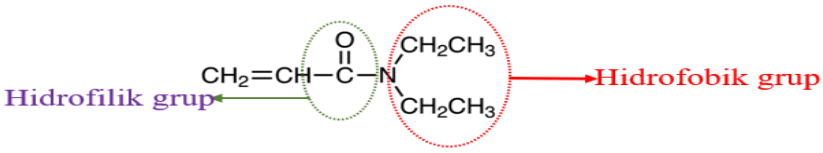
Akıllı hidrojellerin dış uyaranlara duyarlı oluşları nedeniyle, ilaç salım sistemleri, biyo-parçalanma, yapay kaslar, mikroakışkanlar ve doku mühendisliği gibi çeşitli uygulamalar önerilmiştir (Baltes, Garret-Flaudy ve Freitag, 1999).

Poli (N, N-dietilakrilamid) (PDE)'in, hacim faz geçiş sıcaklığı değerleri 304–307 K arasındadır ve aktif ajanları saklama ve serbest bırakma kapasitesi, biyomedikal uygulamalar, özellikle ilaç salımı için uygun bir adaydır(Maeda ve Yamabe, 2009). PDE hidrojellerinin sitotoksisitesi, her iki durumda da oldukça düşük olmakla birlikte, PNIPAm`dan daha az bilinir. PDE sıklıkla PNIPAm ile karşılaştırmak için kullanılır ve hacim faz geçiş sıcaklığının altındaki PDE hidrojellerinin şişme oranının, monomerik yan zincirlerin farklı kimyasal yapılarına atfedilen PNIPAm hidrojellerinden daha düşük olduğu bulunmuştur (Maeda ve Yamabe, 2009). PDE hidrojellerinin araştırılmasının yanı sıra, DE'ın bir hidrofilik /hidrofobik monomer ile kopolimerizasyonu veya başka bir polimerin PDE hidrojeline katılması ile iç içe geçmiş polimer ağı (IPN) oluşturulması da faz geçiş davranışını kontrol etmek için kullanılmıştır.

Poli (N, N-dietilakrilamid) (PDE), sulu ortamlarda LCST (28-30°C) civarında sıcaklıktaki değişime karşılık olarak tersine çevrilebilir hidrasyon-dehidrasyona uğramaktadır (Chen, Dai ve Liu, 2012). Aktif ajanların yüklenmesi ve salım kapasitesi, kontrollü ilaç salımı için PDE'ı çekici bir aday haline getirmiştir(Ngadaonye ve diğerleri, 2014). Genellikle, hidrofobik etkileşimin gücü, hidrofobik hidrasyonu oluşturan ve sıcaklık ile artan (entropi etkisi) su moleküllerinin sayısıyla orantılıdır. Bu nedenle, hidrofobik grubu daha büyük bir hidrofobik yüzey (temas) alanına sahip olan jelin, daha düşük sıcaklıklarda faz geçişine uğradığı düşünülmektedir.



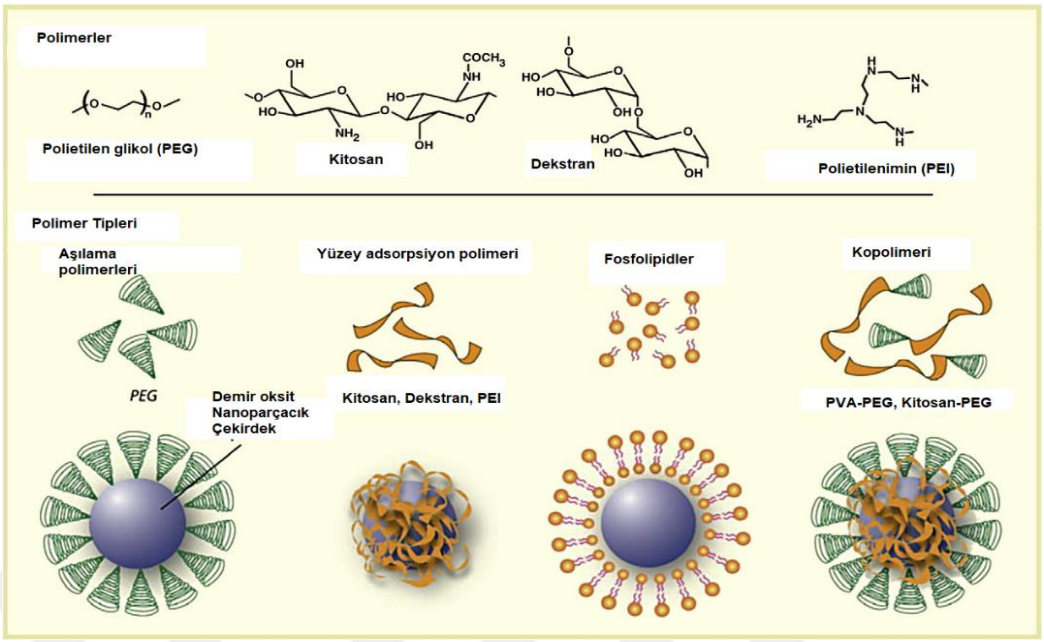
Şekil 2.16: Poli (N-izopropilakrilamid)



Şekil 2.17:Poli (N, N-dietilakrilamid)

2.2.4. MNP'lerin kaplanması

Sentezden sonra, modifiye edilmemiş MNP'ler yüksek ve düşük pH'lı çözeltilerde stabildir, ancak in vivo kullanımı, MNP'lerin kaplanmasını gerektirir. Genellikle küçük organik moleküller ve polimerlerden oluşan bu yüzey kaplamaları, demir oksit çekirdek aglomerasyonuna karşı koruma, ilaç moleküllerinin ve ligandların hedeflenmesinde spesifik olmayan hücre etkileşimlerini sınırlar. Ek olarak, polimerik kaplamalar, MNP farmakokinetiğini, endozomal salımını ve uyarlanmış ilaç yükleme ve salım davranışlarını geliştirmek için tasarlanmıştır. Bu kaplama fonksiyonlarına hizmet etmek için, PEG (Butterworth, Illum ve Davis, 2001), dekstran (Mornet ve diğerleri, 2005), kitosan (Donadel ve diğerleri, 2008), PEI (polietilenimin) (Steitz ve diğerleri, 2007) ve fosfolipidler (Duan ve diğerleri, 2008)dahil olmak üzere çeşitli polimer grupları araştırılmıştır. MNP kaplama bir dizi yaklaşımla sağlanabilir; in situ kaplama, post-sentez adsorpsiyon ve postsentez son graftlama gibi (Şekil 2.18). Polisakkaritler ve kopolimerler ile in situ ve post sentez modifikasyonu kulanılarak çekirdekler muntazam bir şekilde kapsüllenmiştir. Alternatif olarak, aşılanmış polimerler (örneğin PEG), polimer yüzey grupları tarafından NP yüzeyine, uzantı gibi fırça şekillendirerek eklenmiştir. Lipozom ve misel oluşturan moleküller, MNP çekirdeği etrafında bir kabuk oluşturmuştur. Bu yapılar, ilaç kapsüllemesi için kullanılabilecek hidrofobik bölgeleri muhafaza eder. Her teknik, kullanılan polimere bağlı olarak belirli avantajları ve dezavantajları korur (örneğin, kaplama kolaylığı, fonksiyonel grupların sayısı gibi). Kaplama malzemeleri ve immobilizasyon stratejilerinin her biri MNP'lerin manyetik özelliklerini farklı şekillerde etkilemişlerdir. Pek çok çalışma, kaplama kalınlığı ve hidrofobluğunun MNP`lerin manyetik özelliklerini etkileyebilir olduğunu ortaya koymuştur (LaConte ve diğerleri, 2007).

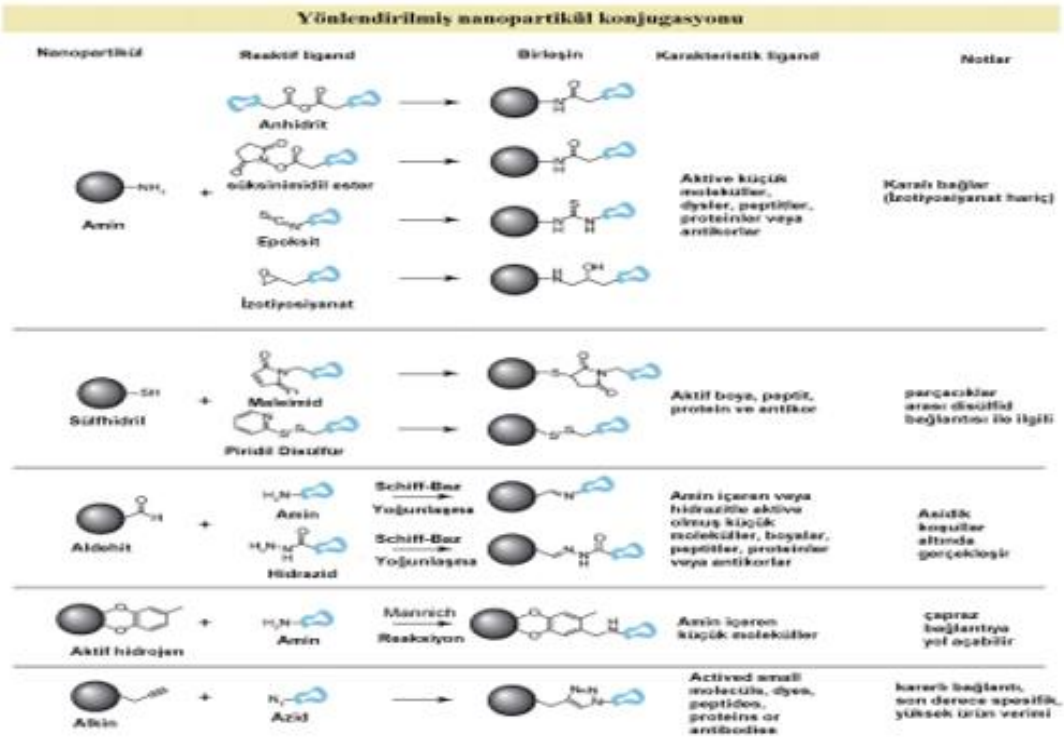


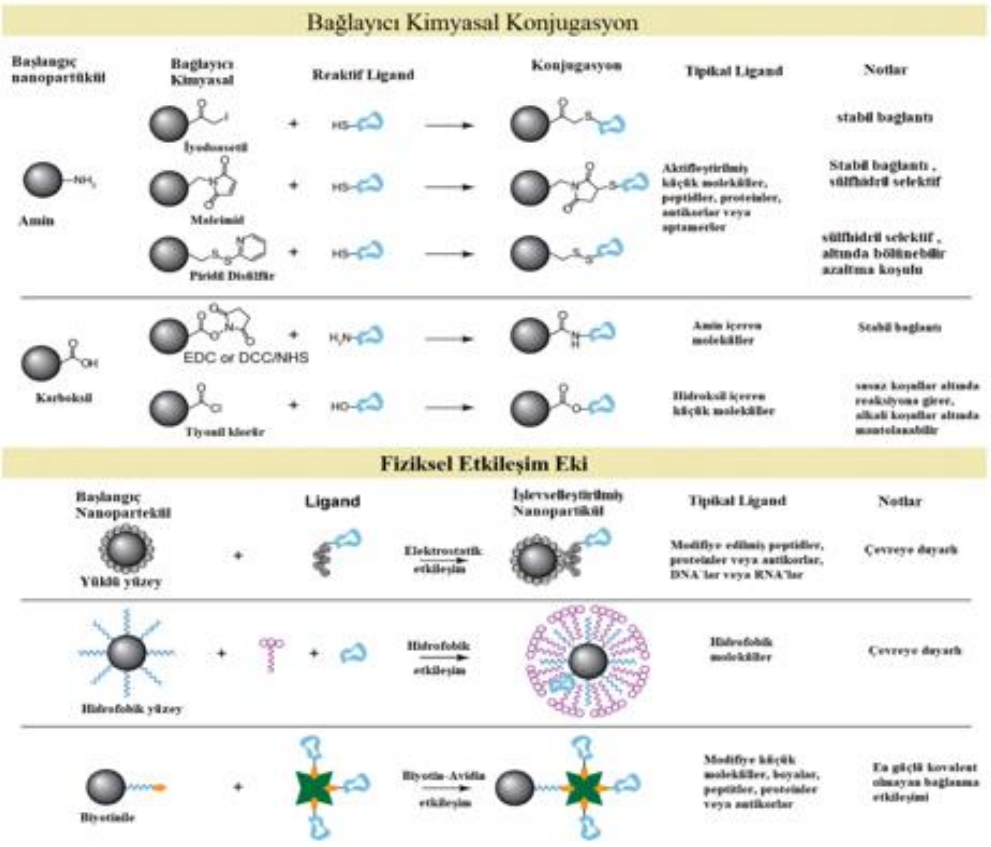
Şekil 2.18: Polimerlerin manyetik nanopartikül çekirdeklerinin yüzeyine kaplanması.

2.2.4.1. MNP'lerin Kaplanmasında Yüzey Modifikasyonu Kimyası

MNP yüzey modifikasyonu, terapötik ve görüntüleme ajanı olarak kaplanması için bir dizi kimyasal yaklaşım kullanılmıştır. Bunlar kovalent bağlar ve fiziksel etkileşimler (elektrostatik, hidrofilik / hidrofobik, afinite etkileşimleri) olarak kategorize edilebilir. MNP'lerin kaplanmasında kullanılan kimyasallar bağlanacak ligand üzerinde bulunan kimyasal özellikler ve fonksiyonel gruplar tarafından belirlenir. Birincil amaç, eklendikten sonra işlevselliğinden ödün vermeden hedefleme, görüntüleme veya terapötik kısmı bağlayabilmesidir. Bu tür yapılardaki fonksiyonellik, ligandın doğası (örn., Biyomoleküllerin yapısı) ve eklendiği şekil ile belirlenir. Örneğin, bir antikor, tanıma bölgesi korunmuş olacak şekilde MNP'ye bağlanırsa, bir hedefe bağlanma yeteneğini kaybedebilir. Tablo 2.4'de, literatürde değerlendirilen geniş bir yaklaşım yelpazesini yansıtan, MNP yüzeyinde kullanılabilecek çeşitli kimyasal yapılar örnekleri yer almaktadır. Reaksiyonlar, konjugasyon stratejisi, fonksiyonel grup ve bağlanacak ligand üzerindeki reaktif fonksiyonel grup ile kategorize edilmiştir.

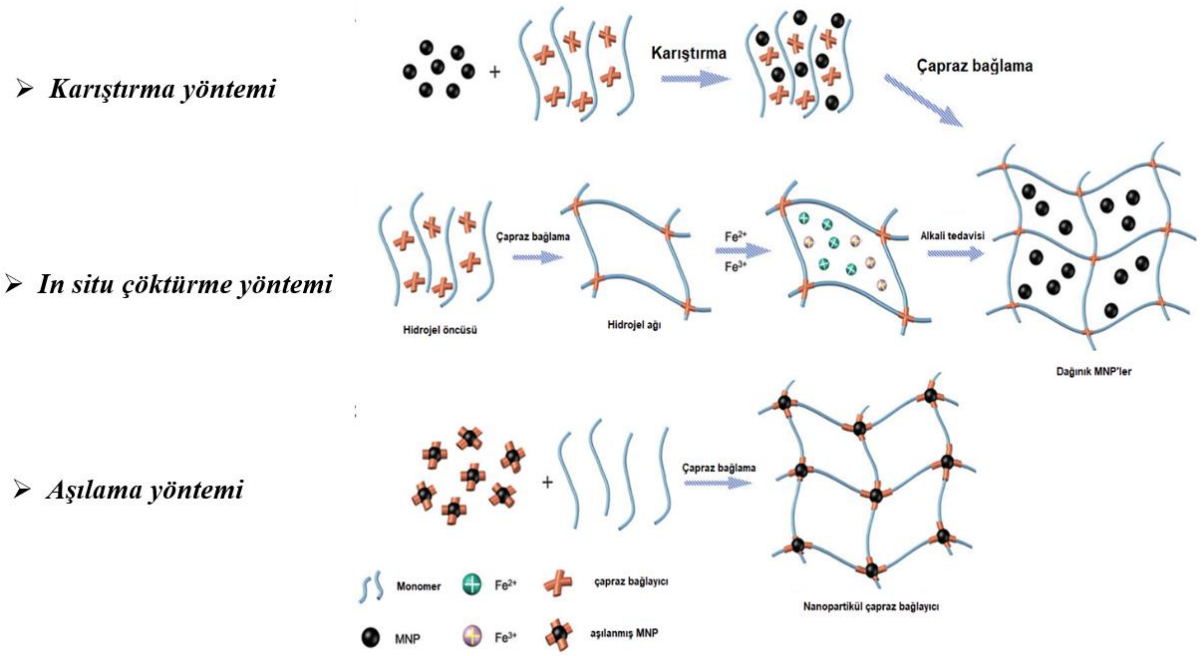
Tablo 2.4: MNP yüzeyinde kullanılabilecek çeşitli kimyasal yapılar (LaConte ve diğerleri, 2007).


Yönlendirilmiş nanopartikül konjugasyonu
Nanopartikül
Reaktif ligand
Birleşim
Karakteristik ligand
Notlar
Anhidrit
Süksinimidil ester
Amin
Epoksit
İzotiyosiyanat
Aktive küçük molekuller, dyeler, peptitler, proteinler veya antikorlar
Kararlı bağlar (İzotiyosiyanat hariç)
Sülfhidril
Maleimid
Piridil Disulfür
Aktif boya, peptit, protein ve antikor
parçacıklar arası disulfid bağlantısı ile ilgili
Aldehit
Amin
Hidrazid
Schiff-Baz Yoğunlaşması
Schiff-Baz Yoğunlaşması
Amin içeren veya hidrazitle aktive olmuş küçük moleküller, boyalar, peptitler, proteinler veya antikorlar
Asidik koşullar altında gerçekleşir
Aktif hidrojen
Amin
Mannich Reaksiyon
Amin içeren küçük moleküller
çapraz bağlantıya yol açabilir
Alkin
Azid
Actived small molecule, dyes, peptides, proteins or antibodies
kararlı bağlantı, son derece spesifik, yüksek ürün verimi


Bağlayıcı Kimyasal Konjugasyon
Başlangıç nanopartikül
Bağlayıcı Kimyasal
Reaktif Ligand
Konjugasyon
Tipikal Ligand
Notlar
İyodoasetil
stabil bağlantı
Amin
Maleimid
Aktifleştirilmiş küçük moleküller, peptitler, proteinler, antikorlar veya aptamerler
Stabil bağlantı , sülfhidril selektif
Piridil Disülfür
sülfhidril selektif , altında bölünebilir azaltma koşulu
EDC or DCC/NHS
Amin içeren moleküller
Stabil bağlantı
Karboksil
Tiyosil klorür
Hidroksil içeren küçük moleküller
sınırlı koşullar altında reaksiyona girer, alkali koşullar altında muntolanabilir
Fiziksel Etkileşim Eki
Başlangıç Nanopartikül
Ligand
İşlevselleştirilmiş Nanopartikül
Tipikal Ligand
Notlar
Yüklü yüzey
Elektrostatik etkileşim
Modifiye edilmiş peptitler, proteinler veya antikorlar, DNA'lar veya RNA'lar
Çevreye duyarlı
Hidrofobik yüzey
Hidrofobik etkileşim
Hidrofobik moleküller
Çevreye duyarlı
Biyotinle
Biyotin-Avidin etkileşim
Modifiye küçük moleküller, boyalar, peptitler, proteinler veya antikorlar
En güçlü kovalent olmayan bağlanma etkileşimi

2.3. MANYETİK HİDROJELLERİN HAZIRLANMASI İÇİN YÖNTEMLER

Manyetik hidrojeller genellikle bir polimer matrisin içine yerleştirilmiş manyetik bileşenden oluşur. Manyetik hidrojellerin özellikleri kullanılan hidrojel ve MNP türü, hidrojel ve MNP konsantrasyonu ve MNP'lerin hidrojeller içindeki büyüklüğü ve dağılımı gibi çeşitli faktörlere dayanır (Huth ve diğerleri, 2004). Manyetik hidrojellerin sentezlenmesi için karıştırma yöntemi (Schellenberger ve diğerleri, 2008), in situ bir çöktürme yöntemi (Jain ve diğerleri, 2008) ve aşılama yöntemi gibi çeşitli yöntemler geliştirilmiştir(Yu ve diğerleri, 2008).



Şekil 2.19: Manyetik hidrojellerin hazırlama yöntemleri (Yu ve diğerleri, 2008)**.**

2.3.1 Karıştırma Yöntemi

Karıştırma yönteminde, MNP'ler ve hidrojeller, sıralı bir sırada ayrı olarak hazırlanır (Şekil 2. 19). MNP'ler (Fe_30_4) çoğunlukla bir geleneksel eş çöktürme yöntemi kullanılarak hazırlanır. Hazırlanan MNP çökeltisi daha sonra oksitlenmeyi ve toplanmayı önlemek için bir su veya yağ içinde (diğer bir deyişle bir ferrofluid) dağıtılır. Son olarak, ferrofluid ve hidrojel çözelti karışımı karıştırılır, bu da MNP'lerin hidrojel içinde kapsüllenmesi ile sonuçlanır.

Karıştırma yöntemi ile, reaktörlerden mikrometrelere kadar geniş bir aralıkta hidrojellerde homojen parçacık boyutuna sahip olan MNP'ler, reaktantların yoğunluğunun, karıştırma

hızının ve hazırlama döngüsünün ayarlanmasıyla elde edilebilmiştir. Ayrıca, MNP hazırlanması ve MNP kapsüllemesi ayrı ayrı gerçekleştirildiğinden, yöntem kolaydır. Bununla birlikte, hidrojellerde tekdüze bir MNP dağılımı elde etmek zordur ve MNP'ler sıvı bir çözeltiye daldırıldığında manyetik hidrojellerden dışarı yayılabilirler.

2.3.2. İn Situ Çöktürme Yöntemi

İn situ olarak çökeltme yöntemi; hidrojeller kimyasal reaktör görevi yapar. MNP üretmek için hidrojellerde şişirilmiş demir iyonları içeren bir inorganik tuz, çöktürücü maddelerle (NaOH, NH_3H_20) reaksiyona girer (Starodubtsev ve diğerleri, 2005). In situ çöktürme yöntemi için tipik bir prosedür Şekil.2.19'da gösterilmiştir. İlk olarak, hidrojeller sıcaklık değişimi, radikal polimerizasyonu veya bir foto-çapraz bağlanma reaksiyonu ile üretilir. İkincisi, hidrojeller Fe^{2+} ve Fe^{3+} içeren konsantre bir sulu çözeltiye yerleştirilir ve demirli iyonlar şişme dengesine ulaşılana kadar 1:2'lik bir molar oranda alınır. Son olarak, abosrblanan Fe^{2+} ve Fe^{3+} ile şişmiş hidrojeller, MNP çökeltmesi için bir alkali çözeltisine daldırılır. MNP'ler, aşağıdaki reaksiyona göre hidrojelde gerçekleşir:

$$Fe^{2+} + 2\,Fe^{3+} + 8OH^- \longrightarrow Fe_3O_4 + 4\,H_2O$$

Bu reaksiyonun hidrojel fazdaki verimi, demir tuzlarının ve alkalinin konsantrasyonuna ve şişmiş hidrojel ağlarının özelliklerine bağlıdır (Starodubtsev ve diğerleri, 2005). İn situ çöktürme yönteminin, manyetik hidrojellerin üretiminde birkaç avantajı vardır. İlk olarak, hidrojel ağına çok sayıda inorganik parçacık sokulabilir. Bu da kolloidal boyutlu parçacıkların matriste iyi bir şekilde dağılmasını sağlar. İkincisi, hazırlık süreci basit ve düşük maliyetlidir. Ancak, in situ çöktürme metodu sadece kararlı bir yapıya sahip hidrojeller için uygundur. Aksi takdirde hidrojel ağı, hazırlama işlemi sırasında alkali solüsyonu tarafından bozundurulabilir (Wang, 2011). Ek olarak, Fe_3O_4 MNP'lerin verimi, negatif yüklü fonksiyonel ligandlara sahip hidrojellerde düşük olabilir (-COO gibi). Bu ligandlar, kompleks bileşikler oluşturmak için Fe^{2+} ve Fe^{3+} ile tuz çözeltisi içinde reaksiyona girebildiğinden ayrıca, bir alkali çözeltisinin kullanılması hücre kapsülleme için manyetik hidrojellerin uygulamalarını sınırlayabilir.

2.3.3. Aşılama Yöntemi

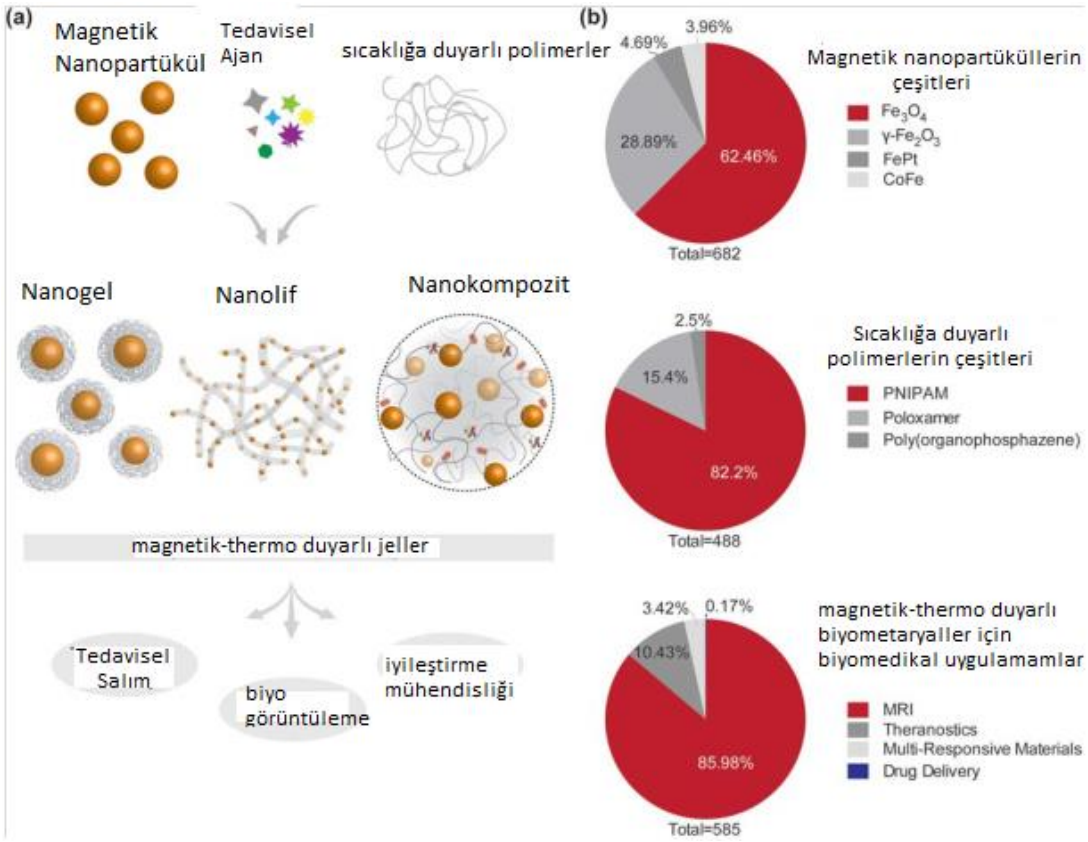
Hem in situ çökeltme hem de karıştırma yönteminde MNP'ler ve hidrojel arasında kovalent bağ yoktur. Bu nedenle, hidrojellerde dağılmış olan MNP'lerin stabilitesi sağlanmayabilir (Moghimi, 1995). Aşılama yöntemi ile, polimerize edildiğinde monomerlerle bir kovalent bağlanma oluşturmak için nano çapraz bağlayıcılar olarak çalışan MNP'lerin yüzeyi üzerine çeşitli fonksiyonel grupların aşılanmasıyla hidrojel ve MNP'ler arasında kovalent bağlar oluşturulur (Şekil 2.19). Aşılama yönteminin önemli bir özelliği, hidrojel matris ile MNP'ler arasındaki doğrudan kovalent bağlantının, MNP'lerin hidrojel içinde, sızıntı olmadan yakalanması mümkündür. Bununla birlikte, karmaşık üretim süreci, uzun hazırlık döngüsü ve yöntemle ilişkili yüksek maliyet, geniş uygulamalarını sınırlandırmaktadır. Biyolojik uyumluluk, biyo-bozunabilirlik ve mekanik özellikler de dahil olmak üzere manyetik hidrojellerin özellikleri hem hidrojel ağına hem de manyetik bileşene (gömülü MNP'ler) bağlıdır. Manyetik hidrojellerin üretilmesi için hem doğal hem de sentetik polimerler kullanılabilir. Proteinler (Kollajen, jelatin ve fibrin) ve polisakkaritler (kitosan, aljinat ve dekstran) dahil olmak üzere doğal polimerler, hücre büyümesi ve yapışması için iskeleler olarak önemli biyolojik fonksiyonlara sahiptir. Bununla birlikte, doğal polimerler, MNP'ler için aktif grupların olmaması nedeniyle aşılanmış MNP'ler ile manyetik hidrojellerin üretilmesi için uygun olmayabilir. Doğal polimerlerden yapılan manyetik hidrojellerin bir başka sınırlaması, doku mühendisliği gibi alanlarda uygulamalarını sınırlayabilecek zayıf mekanik özellikleridir. Tersine, sentetik polimerler (örneğin, poli(etilen glikol) (PEG), poli(vinil alkol) (PVA) ve poliakrilamid (PAAm) ile üretilen manyetik hidrojellerde kimyasal bileşiminde daha kontrollü olabilir ve bu da MNP'lerin hidrojele aşılanmasında ve biyo-bozunabilir ve mekanik özelliklerin düzenlenmesinde faydalı olabilir (Zamboni, 2008). Ayrıca, manyetik kompozitler (örn., MNP'ler), manyetik hidrojellerin davranışında da önemli bir etki yapar. Manyetik hidrojellerin manyetizasyonu, MNP'lerin konsantrasyon ve doygunluk manyetizasyonu ile orantılıdır;

$$M = \phi_{\mathrm{m}} M_{\mathrm{s}} \left(\coth \xi - \frac{1}{\xi} \right)$$

burada Φ_{m}, hidrojel MNP`lerin hacim kesri, $M_s$ doygunluk manyetizasyonu, ve $\xi = mH / kBT$ olarak tanımlanmıştır, m, H, k B ve T sırasıyla MNP`lerin manyetik momenti, dış MF, Boltzmann sabiti ve sıcaklıktır.

2.4. MANYETİK ALANA VE SICAKLIĞA DUYARLI HİDROJELLER

Sıcaklığa duyarlı manyetik hidrojelleri tasarlamak için kullanılan farklı manyetik nanopartiküller ve sıcaklığa duyarlı polimerler (Şekil 2.20 a) görülmektedir.



Şekil 2.20: Manyetik nanopartiküller ve sıcaklığa duyarlı polimerlerden imal edilen farklı nanomalzemeler.

MNP'lerin farklı türleri, ferromanyetik ve süperparamanyetik nanopartiküllerin biyomedikal uygulamaları için kapsamlı olarak tanıtılmıştır (Şekil 2.20) (Wang, 2011). Süperparamanyetik MNP'lerin çapı 30 nm'den azdır ve AMF (Alternatif manyetik alan (AMF)) altında bu MNP'ler Brown ve Neel gevşemesi nedeniyle ısı üretirler. Bu lokalize ısı, hücreleri yok etmek için kullanılabilir. Ancak, küçük boyutlarından ve geniş yüzey alanından dolayı bu MNP'ler birleşebilir ve bu durumda süperparamanyetik özellikleri kaybolur. MNP'lerin stabilitesini arttırmak ve toplanmasını önlemek için, nanopartikül yüzeyi çeşitli küçük moleküllerle fonksiyonalize edilebilir: örnegin; PEG, sitrik asit ve oleik asit gibi.

Magnetit ve hematit biyolojik uyumu, fizyolojik stabilitesi ve yüksek mıknatıslanma kabiliyeti nedeniyle biyomedikal uygulamalar için en çok kullanılan ferromanyetik nanopartiküllerdir.

Manyetitin kimyasal formülü Fe_3O_4 açık formulü Fe_2O_3. FeO 'dir. Fe^{3+} ve ayrıca Fe^{2+} iyonları net mıknatıslanma kabiliyetine ve süperparamanyetik özelliklere neden olur. Bu yüksek mıknatıslanma yeteneği manyetiti bir MRI ajanı, hipertermi ajanı ve ilaç salım yapılarında bir bileşen olarak kullandığı için değerli kılar. Manyetit ayrıca bir iskeletsiz doku kültürü oluşturulmasında da kullanılabilir. Diğer yaygın ferromanyetik nanopartikül, hematit, Fe_2O_3 formülüne sahiptir ve fulleren yapıları ile işlevselleştirilebilir örneğin; İlaç salımında kullanım için C_{60}, gen aktarımı ve MRI ajanları gibi.

Demir içeren başka bir nanopartiküller de biyomedikal uygulamalar da kullanılan demir platinidir (FePt). FePt nanopartiküllerinin değiştirilmiş yüzeyi hedeflenen ilaç salımı, fotokimyasal terapi, biosensörleme ve görüntüleme uygulamalarına izin verir. Sonuç olarak, kobalt-demir (CoFe) nanopartiküller, ayrıca potansiyel biyolojik görüntüleme ve ilaç salım uygulamaları için araştırılmaktadır.

Genel olarak, süperparamanyetik demir içeren nanoparçacıklar (SPINs) biyomedikal uygulamaların geniş bir kısmındaki araştırmalarda kullanılır. Süperparamanyetik demir içeren nanoparçacıklar (SPINs) düşük hücre toksisiteleri nedeniyle klinik çalışmaları için büyük öneme sahiptirler.

MNP`ler biyolojik olarak uyumlu ve biyolojik olarak bozunabilirdir ve bu nedenle birçok biyomedikal uygulama için araştırılmıştır. MNP`ler klinik teşhislerde (MR kontrast ajanlar [Feridex I.V. ®]) ve tedavide (Kanser tedavisi için lipozomal ilaç dağıtım sistemleri [Doxil®]) kullanılır. MNP`ler metabolize edilebilir ve MNP`lerin demir iyonları serbest kalır, vücutta depolanabilir ve nihayetinde hemoglobin oluşturmak için eritrositler tarafından kullanılabilir. Ancak, sıcaklığa duyarlı manyetik hidrojellerin biyouyumluluğu polimerik ağ türü ve MNP'lerin yapıları gibi çeşitli parametrelere bağlı olacaktır. Ek olarak MNP'lerin şekil, boyut ve yüzey kaplaması MNP'lerin metabolizma, temizlenme ve toksisite profillerini doğrudan kontrol edecektir. Bu nedenle, uzun vadeli biyolojik uyumlulukta araştırma, biyolojik dağılım ve atılması detaylı olarak incelenmelidir.

Optimize dozlar ve ilaç salımının oranı birçok klinik prosedür için önemlidir. Birçok analjezik tedavi aralığında ilaç verilmesini kontrol etmek için geciktirilmiş salım veya difüzyon kinetiği kullanılır. Bununla birlikte, bu yaklaşımların çoğu sistematik olarak uygulanmaktadır ve terapötik difüzyon hızının üzerinde sınırlı kontrolü nedeniyle, etkili konsantrasyonun uzun süre devam etmesi zordur. Ek olarak, birçok ilaç suda çözünmez ve kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Bu faktörler ve sistemik toksisitenin ciddi yan etkileri birleştirilince birçok farmasötik ürünün zararlı yan etkilerinden kısmen sorumludur. Bu yan etkileri azaltmak için, ilaç etkinliğini korurken, birçok polimerik ve kompozit nanopartikül potansiyel bir ilaç salım için araştırılmaktadır. Dokuya girmesi için ilaç salımı hücresel alımı artırabilir, sistematik olarak var olan daha küçük moleküllerde görüldüğü gibi, ancak in vivo olarak etkili bir şekilde çalışabilmek için, nanoparçacıkların da biyolojik olarak uyumlu olması gerekir. İlaç salım veya diğer uygulamalar için nanokompozit sistemlere uygulandığında, bağışıklık sistemi lifli kapsülleme ile salıma izin verir ya da salımı engeller. Yaygın olarak, sıcaklığa duyarlı polimerler ile kapsüllenen manyetik nanopartiküller kontrollü ilaç salımı için tasarlanmıştır. Son zamanlarda, manyetik alana ve sıcaklığa duyarlı nanokompozitleri ya PEG veya polihedral oligomerik silseskioksan ile Fe_3O_4 nanoparçacıkları tarafından sentezlenmiştir. Parçacıklar daha sonra AMF alanının olup ve olmamasına bağlı olarak Doxorubisin'in in vitro salım için nanokompozit hidrojel sistemi üretmek için PNIPAM kopolimerize edilerek kapsüllenmiştir. Malzemenin kendine özgü alt kritik çözelti sıcaklığının üzerindeki sıcaklıklarda (LCST), PNIPAM`dan su içeren kürecikler oluşturmak üzere ve çöktürülerek çıkartılır. 1 saat alternatif manyetik alana (AMF) maruz kaldıktan sonra yüklenmiş ilacın yüksek salımı (%40 veya 10 mg DOX) için 48 saat bekletildiğinde <%20 canlılık ile sonuçlandığı gözlenmiştir (Kaur, Prasad, Balakrishnan ve Banerjee, 2015).

Benzer bir başka yaklaşımda, sıcaklığa duyarlı Pluronic P85, ilaç salımı için manyetik nanopartiküller kullanılmıştır. Pluronic® P85, PEO ve PPO bloklarından bir blok kopolimer, LCST sıcaklığının altında bir hidrofilik-hidrofobik faz geçişine uğrar. Bu davranış kritik misel sıcaklığı (CMT) olarak bilinmektedir. MagPluronics'i elde etmek için Pluronic® P85'deki amino grupları vasıtasıyla manyetik nanopartiküller kovalent olarak işlevselleştirilmiştir. Nanokompozit sistem curcumin'i kapsüllemek için CMT'den daha düşük bir sıcaklıkta sentezlenmiştir. Fizyolojik koşullar altında 4 günden fazla sürekli olarak curcumin salımı göstermiştir. Sıcaklığa duyarlı manyetik nanopartiküller ilaç salımı için nano taşıyıcılar

kovalent bağlı sıcaklığa duyarlı polimer için çekirdekl madde olarak kullanılmaktadır (Sun ve diğerleri, 2004).

Sıcaklığa duyarlı manyetik hidrojelleri imal etmek için sentetik ve doğal polimerler birleştirilebilir. Multi duyarlı hidrojel boncuklar, PNIPAM, karboksimetil kitosan (CMC) ve yüzey fonksiyonlu MNP varlığında serbest radikal polimerizasyonu yoluyla sentezlenmiş ve daha sonra suda şişebilen mikro küreler oluşturmak üzere glutaraldehit ile çapraz bağlanmıştır. Mikroküreler 50°C'lik LCST ve aktif pH'ı, 11 olan hem sıcaklığa hem de pH'a duyarlıdır. Bu mikrokürelerin ilaç salım potansiyeli vardır ve LCST sıcaklığının üstünde 48 saat sonra ilaç %87 `sini salmıştır. İlaç salımı bazik pH'da (pH =11) daha da kolaylaştırılmış ve asidik pH'larda engellenmiştir (Chang ve diğerleri, 2022).

Başka bir yaklaşım, UV-çapraz bağlı elektrospun PNIPAM / manyetit lifli matlar üretmek için nanokompozit yapılar tasarlamaktır. Mekanik olarak güçlü bir lif elde etmek için, PNIPAM ve Fe_3O_4 nanopartikülleri bir çapraz bağlama ajanı olan Dipentaerythritol hexylacyllate ile karıştırılmıştır. Elektrospinning işleminden sonra, çapı yaklaşık 1 mm olan lifler üretilmiştir. İşlem sonrası fiber matlar model ilacın sulu bir solüsyonuna batırarak B12 vitamini ile yüklenmiş. Salım LCST değeri 33^oC'nin üstünde gözlemlenmiştir. AMF `ye maruz bırakılmış mat fiberlerlerin ilacın salımını da tetiklediği görülmüştür(Maheswari, Jagadeesh Babu ve Agarwal, 2014).

Manyetik nanopartiküller ile yüklü sıcaklığa duyarlı hidrojeller, sıcaklığa duyarlılığı elde etmek için manyetik alan etkisinde bırakılabilirler. PNIPAM`ın üzerindeki manyetik nanoparçacıkların adsorbe edilmesiyle kompozitin LCST'si modifiye edilebildiğini göstermiştir ve hücre proliferasyonunu uyarmak için yüklenmiş biyomoleküllerin (Vasküler endotelyal büyüme faktörü) kontrollü salımı için kullanmışlardır. Salınan büyüme faktörünün aktivitesi insan umbilikal ven endotel hücrelerini kullanarak saptanmıştır. Bu çalışma salınan proteinin biyolojik aktivitesinin korunduğunu göstermiştir(Satarkar, Zhang, Eitel ve Hilt, 2009).

Hidroksipropil metilselüloz-g-poli(akrilamid)-silit nanokompozit hidrojeller içinde manyetik nanoparçacıkları sentezlenmiştir. Nanotasarlanmış hidrojeller pH'ın yanı sıra sıcaklıktaki değişime de cevap vermiştir. pH' a duyarlı çalışmada sadece az miktarda ilaç asidik (pH 1.2) koşullarda (% 5'ten az kümülatif salınım) salım yapmış ve % 30-50'ye varan oranda salım pH

7,4’e arttıktan sonra görülmüştür. Alternatif bir manyetik alanın etkisi altında kümülatif salım %80'e kadar artmıştır. AMF'deki değişiklikler pH=7,4 koşullarında salınan ilaç miktarı ile doğrudan bir ilişkisi olduğunu göstermiş (Georgiadou ve diğerleri, 2014).

Manyetit yüklü PNIPAM mikrojelleri sentezlemek için basit bir mikroakışkan teknik kullanılır. Titreşimli manyetik alana maruz kaldığında, nanomikrojeller (NWC), ilacın %70'ini, süperparamanyetik nanoboncuklar (NBC) ile yüklü mikrojele göre beş kat daha düşük bir manyetik alan ile salım yapmıştır (Manukyan ve diğerleri, 2014).

Sıcaklığa duyarlı manyetik hidrojeller, biyomedikal uygulamalar için biyomoleküllerin salımı için geliştirilmiştir. Çalışmalarda akıllı hidrojelleri sentezlemek için küresel manyetik nanopartiküllerin kullanımı üzerine durulmasına rağmen, manyetik nanopartikül diğer şekiller ve türleri etkinliği arttırmak için geliştirilmiştir. PNIPAM sıcaklığa duyarlı polimerin ortak seçimi gibi gözükse de diğer sıcaklığa duyarlı polimerlerden poloksamer ve poli(organofosfazen)`ler de araştırılmaktadır. Sıcaklığa duyarlı manyetik mikrojellerin tasarımını yapmak için birçok mikrofabrikasyon yaklaşımı da geliştirilmiştir ve bunlar kompleks doku yapılarını taklit etmek için kullanılabilirler. Bunlar hücre veya terapötik salım için enjekte edilebilir hidrojellerin geliştirilmesi için son derece yararlı olacaktır.

2.5. *Pleurotus ostreatus* MANTARI

Mantarların küresel tüketimi, yalnızca yüksek lezzet ve benzersiz tatlar nedeniyle sadece mutfakta değil, aynı zamanda potansiyel sağlık özellikleri için de yıllar içinde artmıştır(Kozarski ve diğerleri, 2015). İçeriğindeki çeşitli besleyici ve biyolojik olarak aktif bileşikler sayesinde mantarlar hem besin kaynağı hem de birçok hastalığa çare olarak kullanılmaktadır. Besin değerleri nispeten yüksek miktarda karbonhidrat, protein, diyet lifi ve düşük yağ seviyesinden kaynaklanmaktadır. Mantarlar, askorbik asit, niasin, riboflavin, nikotinik ve pantotenik asitler, mineraller (esas olarak potasyum, magnezyum, sodyum, kalsiyum, alüminyum, demir, çinko, bakır ve manganez), B1, B2, B12 ve C gibi suda çözünen vitaminlerin yanı sıra D ve E gibi yağda çözünen vitaminler açısından zengindir (Heleno, Barros, Sousa, Martins ve Ferreira, 2009; Mattila ve diğerleri, 2001). Ayrıca mantarlarda biyoaktif bileşikler olan polisakkaritler, proteinler, fenolik bileşikler, ligninler, terpenler, beta-glukanlar ve polipeptitler bolca bulunmaktadır. Bu bileşikler antioksidan kapasitelerinden, antiviral, antifungal, antibakteriyel, antiinflamatuar, antihipertansif, immünostimülatif,

antialerjik, antidiyabetik, antiglisemik, hepatoprotektif, antihipokolesterolemik, antibiyotik ve antikanser özelliklerinden sorumludur ve birçok tıbbi durumun üstesinden gelmeye yardımcı olabilirler (Kosanić, Ranković, Rančić ve Stanojković, 2016).

Anti-kanser aktivitesi, kanser hastalarının sayısının istikrarlı bir şekilde arttığı son yıllarda özellikle ilgi çekicidir. Sadece 2020'de 19,3 milyon kişiye kanser teşhisi konmuştur ve yaklaşık 10 milyon kişi hastalıktan ölmüştür. Kanser prevalansı artmaya devam ederse, 2040'ta 28,4 milyon kanser vakası beklenmektedir (Bray ve diğerleri, 2018). Yeni anti-kanser ilaçları ve kanser tespit yöntemleri geliştirme çabaları yoğun olsa da hastalığın görülme sıklığı ve ölüm sayısı sürekli artmaktadır. Bunun nedeni, kanser ilaçlarının inaktivasyonu, ilaç hedeflerinin değiştirilmesi, ilaç akışı, DNA hasarının onarımı, hücre ölümünün inhibisyonu, epitelyal-mezenkimal geçiş aktivitesi ve kanser hücresi heterojenliği yoluyla tedaviye direnç geliştirme yeteneği olabilir (Housman ve diğerleri, 2014). Bu nedenle, yeni terapötik ajan arayışının sürekli devam etmesi şaşırtıcı değildir. Mantarlar, umut verici kanser önleyici maddeler için iyi bir kaynak sağlar.

Kimyasal ilaçların yaygınlaşmasından önce binlerce yıldır hastalıkların geleneksel tedavisi "bitkisel ilaç" tedavileriydi. Bunlar kolayca temin edilebilirdi ve önerilen dozlarda alındığında ihmal edilebilir yan etkiler göstermişlerdir. Bunlar arasında mantarlar, antikanser etkileri ile dikkat çekmektedir. *Pleurotus ostreatus*, Pleurotaceae mantar ailesinin bir üyesidir, yenilebilir ve halk ilacı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Bassil, Abdel-Massih, El-Chami, Smith ve Baydoun, 2012).

Pleurotus ostreatus, ihmal edilebilir biyolojik kaynakların varlığında büyüdüğü ve çeşitli tarımsal iklim koşullarına uyum sağladığı için doğada yaygın bir şekilde dağılmıştır (Piska, Sułkowska-Ziaja ve Muszyńska, 2017). Ayrıca, diğer kültür mantarlarına kıyasla daha yüksek verim ve büyüme gösteren, en çok yetiştirilen yenilebilir mantarlardan birini temsil etmektedir. Buna ek olarak, *P. ostreatus*, özellikle biyoaktif bileşikler (fenoller, flavonoidler, askorbik asit, glikozitler, tokoferoller, polisakkaritler ve karotenoidler) açısından zengin olduğu için beslenme açısından artan bir önem kazanmaktadır ve antioksidan, antimikrobiyal, antiproliferatif, immünomodülatör, antiinflamatuar ve antihipertansif olarak potansiyel terapötik uygulamalarını vurgulamaktadır (Lavelli, Proserpio, Gallotti, Laureati ve Pagliarini, 2018). *P. ostreatus* fenolik bileşiklerin geniş farmakolojik özellikleri yelpazesi, bu türü fonksiyonel gıdaların, farmasötik ve kozmetik formülasyonların üretimi için çekici bir aday

haline getirmektedir (Paola Angelini ve diğerleri, 2019, 2020). Fenolik bileşikler, aralarında antioksidan kapasitesinin vücudun savunmasını güçlendirebildiği çok çeşitli biyolojik aktivitelerle ilişkilendirilmiştir (Huang, 2018; Tirillini, Maggi, Venanzoni ve Angelini, 2019). *P. ostreatus* fenol içeriği ile ilgili olarak, genetik faktörlerin yanı sıra büyüme koşulları, pH ve substrat bileşiminin metabolik yolu etkileyerek mantarların fenol içeriğini etkileyebileceğinin altı çizilmelidir(Alam ve diğerleri, 2010; P Angelini, Tirillini, Properzi, Rol ve Venanzoni, 2015). İyi bilinen antioksidan aktivitelerinin yanı sıra, birçok fenolik bileşik, çok çeşitli organizmalara karşı önemli antimikrobiyal aktivite sergileyebilir.

Pleurotus ostreatus'un fitokimyasal analizi yapısında saponinler, tanenler, flavonoidler, alkaloidler, steroidler, glikositler ve terpenoidlerin varlığını göstermiştir (Tablo 2.5). Elde edilen antimikrobiyal bulgulardan, yenilebilir yabani mantarın hem sulu hem de metanol ekstraktlarının daha etkili ve güçlü antimikrobiyal ajanların geliştirilmesinde kullanılabileceği sonucuna varılabilir. Bununla birlikte, mantarın sulu ekstraktının geniş spektrumlu antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Mantar örneklerinde, alkaloit içeriği en yüksek (0.44±0.01%) olarak belirlenmiştir. Alkaloidler, bitkilerde en etkili ve terapötik açıdan önemli biyoaktif bileşiklerden biridir. Tamamen izole edilmiş veya sentetik olarak türetilmiş alkaloidler, analjezik, antispazmodik ve bakterisidal özelliklerinden dolayı tıpta kullanılmaktadır. Mantar örneklerinde steroid içeriği 0.13±0.012 olarak gözlenmiştir (Tablo 2.5) (Taleb-Contini, Salvador, Watanabe, Ito ve de Oliveira, 2003), Chromolaena bitki türlerindeki steroidlerin Streptococcus mutans ve S. sobrinus suşlarına karşı antibakteriyel ve antiviral özellikleri belirlenmiş ve doğrulanmıştır. Saponin (0.15 ± 0.01) ve terpenoid (0.06±0.0) içeriği, antimikrobiyal, antikanserojenik (perilla alkol), antimalaryal (artemisinin), antiülser ve karaciğer öldürücü etkiler göstermiştir (Dudareva, Pichersky ve Gershenzon, 2004).

Tanen içeriği, %0.04 ± %0.01 olup; bu bileşen, yaraların iyileşmesini hızlandıran, kanserin önlenmesinde ve iltihaplı mukoza zarlarının ve ülserli dokuların tedavisinde yararlı olan biyoaktif bir maddedir (Aletor ve Adeogun, 1995). Mantar örneklerinde flavonoidin (%0.05±0.01) varlığı, alerjilere, iltihaplanmaya, serbest radikallere, trombosit agregasyonuna, mikroplara, ülserlere, hepatoksinlere, virüslere ve anti-oksidasyona karşı koruma gibi biyolojik işlevlerini açıklar. Lim ve arkadaşları ayrıca ekstrakte edilen tanenin antimikrobiyal aktivitesini bildirmiştir(S. H. Lim ve diğerleri, 2006).

Tablo 2.5: *Pleurotus ostreatus*'un fitokimyasal içeriği.

Örnek	Fitokimyasal (%)					
	Alkaloid	**Tanen**	**Flavonoid**	**Saponin**	**Terpenoid**	**Steroidler**
Mantar	0.44±0.01	0.04±0.01	0.05±0.01	0.15±0.01	0.06±0.01	0.13±0.02

Çalışmalar, *Pleurotus ostreatus* kullanımının kanda düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve kan şekerini azalttığını, ancak kanda çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) seviyelerini arttırdığını göstermiştir. Ayrıca *P. ostreatus* protein ekstraktının immünomodülatör ve antikanser etkileri, ekstraktın insan monositik lösemi hücrelerine ve meme ve kolon kanserlerine karşı terapötik etkileri olduğu gösterilmiştir (Morris ve diğerleri, 2003; Wu ve diğerleri, 2011). Ayrıca, bu mantarın metabolitlerinin lösemiyi baskıladığı ve önemli immünoterapötik etkilere sahip olduğu belirtilmiştir (Olufemi, Terry ve Kola, 2012).

Pleurotus ostreatus'un sulu ekstraktının COLO-205 hücreleri üzerindeki etkisi hücre döngüsü boyunca ilerlemeden ve apoptozdan sorumlu genler üzerindeki düzenleyici etkisine bağlanabilir. Bu nedenle, *Pleurotus ostreatus* 'de bulunan doğal bileşikler, insan kanserlerinde sıklıkla bloke edilen apoptozu ve hücre döngüsü yollarını modüle edebilir ve kanser ilacı geliştirme için yeni fırsatlar sağlayabilir (Arora ve Tandon, 2015).

Pleurotus ostreatus 'nin diğer türlere kıyasla kanser hücresi ölümünün en belirgin indükleyicisi olarak hareket ettiği gösterilmiştir. Ekstraktın antikanser aktivitesi, Go/G1 fazında hücre döngüsünün durması ve proapoptotik genlerin (kaspaz-3, kaspaz-9, BAX, sikline bağımlı kinazlar (CKI'ler), p16, ve p21) ve antiapoptotik genlerin (BCL2) ekspresyonunun azalmasından anlaşılmıştır (Arora ve Tandon, 2015).

Pleurotus ostreatus'un normal hücreler üzerinde önemli bir etki olmaksızın kolon ve meme kanseri hücrelerinin büyümesini spesifik olarak inhibe ettiği ve meme ve kolon kanseri üzerinde potansiyel bir terapötik/önleyici etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Jedinak ve Sliva, 2008).

Bitkisel bir ilaç olarak *Pleurotus ostreatus* ekstraktının eritrolösemi KG-1 hücre hattı üzerindeki etkileri, DOX ve/veya hiperterminin nekrotik etkilerine kıyasla termoterapi (özellikle 44 °C'de) ile kombinasyon halinde apoptotik etki gösterdiği belirlenmiştir. Daha düşük yan etki (daha yüksek apoptotik etkiler ve daha düşük nekrotik etkiler) ile en iyi tedavinin bulunması açısından *Pleurotus ostreatus* ekstraktı, bitkisel bir ilaç olarak ve

termoterapi ile kombinasyon halinde yeni bir tedavi olarak kullanılabilir. Özellikle zararlı yan etkileri nedeniyle kimyasal antikanser ilaçları alamayan hastalarda eritrolösemi tedavisi için iyi bir alternatiftir (Ebrahimi ve diğerleri, 2018).

2.6. İLAÇ SALIMINI KONTROL EDEN ANA MEKANİZMALAR

Farmasötik sistemlerden ilaç salımını kontrol etmek için kullanılan stratejiler biyolojik, fizikokimyasal ve matematiksel ilkelere dayanmaktadır. Bu alan disiplinler arasıdır ve vücutta istenen klinik yanıtı elde etmek için biyoaktif ajanların uygun şekilde uygulanması ve ilaç tedavisini geliştirme amacına sahiptir. Geliştirilmiş ürün güvenliği, geliştirilmiş hasta rahatlığı ve ilaç salımını kontrol etmekten kaynaklanan uyumluluk, zamansal ve mekânsal ilaç salım profilini değiştiren teknolojilerin tasarlanması ve geliştirilmesiyle sağlanır. Kontrollü salım sistemleri, ilgilenilen aktif maddeye bağlı olarak geliştirilir ve zamanla ilaca maruz kalmayı kontrol etmeyi, ilaca fizyolojik engelleri aşmada yardımcı olmayı, ilacı erken eliminasyondan korumayı ve ilacı en aza indirirken istenen etki alanına yönlendirmeyi amaçlar. Bu nedenle hastanın tedaviye uyumu artar (Siegel ve Rathbone, 2012).

İlaç salımının kontrol edilebildiği çeşitli mekanizmalar vardır. Belirli bir uygulamaya bağlıdırlar ve aynı anda veya bir salım sürecinin farklı aşamalarında hareket edebilirler. Kontrollü salım sistemlerinin geliştirilmesi ve üretiminde bu mekanizmaları anlamak önemlidir. Sistemin ilaç salımını uygun programda kontrol etmesi için kontrollü bir enerji kaynağı gereklidir. Ayrıca, ilaç salımını mekânsal olarak kontrol etmek için kimyasal ve biyolojik mekanizmalar vardır. Bunlar, temel olarak çözünme, difüzyon, ozmoz, bölme, şişme, erozyon ve hedeflemedir. Bir sistemin birden fazlasını sunması yaygın bir durumdur. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin salım mekanizmasına göre sınıflandırılması ana mekanizmaya dayanmaktadır.

2.6.1 Çözünme

Aktif maddeler doğal (hayvanlar, bitkiler veya mineraller) veya sentetiktir ve çoğu ilaç molekülü, oda sıcaklığında kristaller oluşturur. İnsan veya hayvan organizması, ilacın etki etmesi gereken ortamı oluşturan büyük miktarda su ve hidrofobik bileşiklere (örneğin lipitler) sahiptir. Bu nedenle, bazı fizikokimyasal özellikler ile bunların ilaç salım kontrolü için önemini ve aralarındaki ilişkiyi anlamak çok önemlidir. Kristal katıların özelliği, kovalent olmayan etkileşimlerle bir arada tutulan yüksek derecede düzenli molekül ve atom dizileri

içermesidir. İşleme koşullarına bağlı olarak uygun morfolojiye, partikül boyutuna ve çözünme/hidrasyona sahiptirler (Crank, 1975). Bu nedenle, çözünürlük gibi fizikokimyasal özellikleri, işleme ve kristalizasyona göre farklı olabilir. Bazı durumlarda, bir aktif maddenin partikülleri amorf, camsı bir formda işlenebilir. Bu formların farklı termodinamik stabiliteleri vardır ve katı formlar arasında dönüşüm, depolama sırasında ve uygulama sonrasında meydana gelebilir. Bu değişiklikler ajanın çözünürlüğünü, stabilitesini ve biyolojik aktivitesini değiştirebilir.

İnsan veya hayvan organizması esas olarak sudan oluşur ve ilacın sistemden salınması ve tedavi edici etki göstermesi için bu sıvıda çözünmesi gerekir. Bu nedenle çözünme, ilaç salımını kontrol edebilen çok önemli bir mekanizmadır. Çözünme, bir çözünen maddenin (bir aktif madde gibi) moleküllerinin bir çözücü araç içinde çözündüğü bir işlem olarak tanımlanabilir. Bir aktif maddenin çözünme işlemi, ilaç moleküllerinin veya iyonlarının katı fazından çevreleyen ortama (genellikle su, doku veya bazı durumlarda polimer) transferini içerir. Çözelti, sıcaklık ve basınç koşulları göz önüne alındığında, çözünürlüğünün sınırında bir çözünen içerdiğinde doymuş olduğu söylenir. Belirli koşullar altında, aşırı doymuş çözeltiler hazırlanabilir ve çözelti içindeki çözüneni normal çözünürlük sınırının üzerinde içerecek şekilde karakterize edilir. İlacın katıdan çözünme hızı, terapötik sistemden ilaç salım hızını tahmin etmek için kullanılabilir. Çözünürlük ne kadar yüksek olursa, kimyasal reaksiyon olmadığında çözünme hızı o kadar hızlı olur Metin girmek için buraya tıklayın veya dokunun..

Çözünme işlemi, bir katı ilaç partikülünü çevreleyen çözücü ortam doymuş olmadığında meydana gelir ve çözücü ortam, katının yüzey alanı, sınır tabakasının kalınlığı ve difüzyon katsayısı tarafından kontrol edilebilir. Katı, çözünme ortamıyla temas ettirildiğinde, katının yüzeyi ortamla temas eder ve moleküller çözülür ve katıdan çıkarılır. Ortamda çözünen moleküller (çözünen) artar, çözünen maddenin (Cs) konsantrasyonu artar. Çözünen konsantrasyonundaki bu artış, katının çevresinde, çözünme ortamının doymuş olma eğiliminde olduğu ve çözünme hızının düştüğü bir sınır tabakası oluşturur. Sınır tabakasının çıkarılması, çözücünün yenilenmesine neden olarak çözünme hızını arttırır. Böylece, sınır tabakasının (C_1) iç kısmındaki çözünen konsantrasyonu ile dış sınır tabakasının (C_2) arasındaki fark, çözünme hızlarını belirler. Fark büyük olduğunda, çözünme hızı daha

fazladır. Ancak, fark küçük olduğunda çözünme hızı daha düşüktür. Sınır tabakanın (l) kalınlığı da önemlidir ve çözünme hızı ile ters orantılıdır.

Bu nedenle, çözünme işlemi matematiksel olarak şu şekilde tanımlanır:

$$\frac{dC}{dt} = D.A(C_s - C)$$

burada çözünme hızı (dC/dt), çözünenin yayılma katsayısına (D), katının yüzey alanına (A) ve katı çözünürlüğü (C) ile çözünen konsantrasyonu (C_s) arasındaki farka bağlıdır.

Ayrıca, sınır tabakasının kalınlığı ve ortamdaki (iç ve dış sınır tabakaları) çözünen konsantrasyonu farkı dikkate alındığında, çözünme hızı şu şekilde tanımlanabilir:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D.A}{l}(C_1 - C_2)$$

çözünme hızının (dC/dt) çözünenin yayılma katsayısına (D), katının yüzey alanına (A) ve iç (C_1) ve dış (C_2) sınır tabakasındaki çözünen konsantrasyonunun farkına bağlı olduğu durumlarda, ve sınır tabaka kalınlığı (l) ile ters orantılıdır.

Çözünme hızı, katı partikül boyutuna, çözünme ortamının yoğunluğuna, viskozitesine ve sıcaklığa bağlıdır. Bu bağlamda çözünürlük, aktif bir ajanın ve bir ortamın termodinamik bir özelliğidir. Ancak, çözünme hızı kinetik bir özelliktir. İlacın ortamdaki çözünürlük katsayısı, ilacın erime noktasının artmasıyla azalır, ilacın çevredeki ortamla kimyasal uyumluluğunun artmasıyla artar.

2.6.2 Parçalanma

Ortamda ilaç parçalanması, ilaç salımının kontrolünü etkileyen önemli bir özelliktir. Taşıma sistemleri, farklı afiniteler veya polariteler sergileyen ve aktif ajanı organizmaya yönlendiren bir veya daha fazla malzeme grubundan oluşturulabilir. Bu nedenle, ilaç molekülleri genellikle iki malzeme (örneğin hidrofilik ve hidrofobik polimerler ve yağlar) veya fazlar (örneğin kan, su ve biyomembranlar) arasında bir arayüz bulur. İlaç moleküllerinin bir fazdan diğerine bu hareketi, onların nispi konsantrasyonlarına (veya kimyasal potansiyellerine) ve her faz için afinitelerine bağlıdır. Bu afinite, iki fazdaki ilaç çözünürlüklerinin oranı ile ölçülebilir katsayısı olarak tanımlanır

$$P = \frac{C_O}{C_W} P$$

burada Co, ilacın yağ veya hidrofobik fazdaki konsantrasyonudur ve Cw, sulu veya hidrofilik fazdaki konsantrasyondur. Örneğin, hidrofobik çekirdekli ve hidrofilik miseller içeren polimerik sistemleri formüle etmek mümkündür. Dolayısıyla organizmanın sulu ortamında çözünürler. Hidrofilik ilaçlar bölünür ve hidrofobik ilaçlar çekirdeklerde bölünür. İlki kısa bir süre için tutulur ve ikincisi uzun süreler için serbest bırakılır.

2.6.3 Difüzyon

Difüzyon, bir maddenin tek tek moleküllerinin bir sistemin bir bölümünden diğerine rastgele moleküler hareketlerle taşınan kütle transfer süreci olarak tanımlanır ve konsantrasyon gradyanı gibi kuvvetlerle ilişkilidir. Konsantrasyon farkının kendiliğinden oluşan bir madde akışıyla azaltılması işlemidir. Sistem/su ara yüzeyindeki bu kütle transferi difüzyonda önemli bir rol oynar. Ayrıca bir sistemde ilaç salınımı da bu işlem ile kontrol edilebilir.

Tüm moleküller, termal veya Brownian hareketi nedeniyle diğer moleküllerle rastgele ve tekrar tekrar çarpışmalara uğrar. Zamanla, molekülün bir noktadan diğerine hareketi, bu türden çok sayıda rastgele adımın sonucudur. Basit bir çözelti göz önüne alındığında, çözünen madde kendiliğinden yüksek konsantrasyonlu bir bölgeden düşük konsantrasyonlu bir bölgeye yayılacaktır. Makroskopik olarak, çok sayıda ilaç molekülü tarafından alınan bağımsız rastgele hareketler onları daha yüksek konsantrasyonlu bölgelerden daha düşük konsantrasyonlu bölgelere yönlendirir.

Difüzyonda kütle transferi, dengede olmayan sistemlerde meydana gelen kinetik bir süreçtir. Moleküler difüzyon, herhangi bir belirli yönde hareket tercihi olmaksızın, çözeltinin bireysel çözünenlerle hacim gruplarına ayrıldığı göz önüne alındığında, çözünen konsantrasyonunun gradyanı tarafından yönlendirilir. Bu elementteki moleküller grubunun belirli bir yönde hareket ettiği düşünülebilir. Bitişik bir grupta, çözünenlerin aynı fraksiyonu ters yönde hareket ediyor olabilir. Birinci hacim grubundaki konsantrasyon ikincidekinden daha büyükse, genel etki, birinci elementi ikinci için daha fazla parçacığın terk etmesi ve dolayısıyla ikinci grup yönünde net bir çözünen akışı olmasıdır.

Rastgele moleküler hareketler de iletim yoluyla ısı transferinin nedenidir ve iki süreç arasında bariz bir benzerlik vardır. 1855'te Fick, 1822'de geliştirilen temel Fourier ısı akışı ilkesinin

matematiksel denkleminin kütle transferine uygulanabileceğini doğruladı. İlk önce difüzyonu nicel bir temele koyar.

Bu, molekül akışının konsantrasyon gradyanıyla orantılı olduğu Fick'in ilk yasasıdır.

$$J = -D.\frac{dC}{dx}$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -D.\frac{\partial^2 C}{\partial\, x^2}$$

Burada J, kesitin birim alanı başına transfer hızıdır, C, yayılan maddenin konsantrasyonudur, x, iki nokta arasındaki mesafedir ve D, difüzyon katsayısı olarak adlandırılır. Çözelti seyreltildiğinde, difüzyon katsayısı D makul bir şekilde sabit olarak alınabilir. Bununla birlikte, diğer durumlarda (örneğin, yüksek polimerlerde difüzyon), konsantrasyona çok büyük ölçüde bağlıdır. Yayılan küresel parçacıklar veya moleküller varsayarsak, yarıçapı ve yayılma katsayısı arasındaki ilişki Stokes-Einstein denklemi ile verilir:

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta r N_A}$$

burada R gazların genel sabitidir (8.314 J mol^{-1} K^{-1}), T termodinamik sıcaklıktır (K), η viskozitedir (Pa s), r parçacık veya molekülün yarıçapıdır ve N_A Avogadro'dur sayı (6.02×1023 mol^{-1}). Önceki denklemi gözlemleyerek, difüzyon katsayısının (D) alan ve zaman birimlerine sahip olduğunu ve çözücü ve molekül ile ilgili parametrelere bağlı olduğunu doğrulamak mümkündür. Fick'in birinci yasasının denklemindeki negatif işaret, difüzyon artan konsantrasyonun tersi yönde gerçekleştiği için ortaya çıkar.

Makromoleküller olduğunda, denklem, molekülün form faktörünü dikkate alacak şekilde değiştirilir:

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta r N_A}.\sqrt[3]{\frac{4\pi N_A}{3MV}}$$

burada M moleküler kütle ve V spesifik kısmi hacimdir (bir gram polimerin kapladığı hacme çok benzer değerler sunar). Difüzyon katsayısı D tam olarak bir sabit değildir, ancak molekülün ortamdaki hareketliliğinin bir ölçüsüdür ve sıcaklığa, basınca, çözücünün

özelliklerine, çözünen kimyasal yapıya ve esas olarak daha yüksek konsantrasyonlarda olduğunda, difüzyon konsantrasyonuna bağlıdır. Büyük moleküller küçük moleküllerden daha yavaş yayılır ve bu difüzyon viskoz sıvılarda yavaşlatılmalıdır. Ayrıca, termal yoğunluğu Brownian hareketini yönlendirir.

Difüzyon, konsantrasyonun azalması yönünde gerçekleşir. Bu nedenle, akı her zaman pozitif bir miktardır ve konsantrasyon gradyanı kaybolduğunda hareket duracaktır. Ayrıca, çözünen moleküllerin difüzyonla seyahat ettiği ortalama (aslında, kök ortalamanın karesi) mesafe, zamanın karekökü ile orantılıdır. Tersine, belirli bir mesafeyi yaymak için gereken tipik süre, bu mesafenin karesi ile orantılı ve difüzyon katsayısı ile ters orantılıdır.

Sistem sıvı gibi akmayan bir polimerik matris olduğunda, yığın viskozitesi aktif maddenin hareketliliğini tahmin etmede kullanılacak parametre değildir. Bununla birlikte, matris dinamik dalgalanan bir yapıdır ve difüzyon katsayısı, bu dalgalanmaların yayılan molekülün rastgele hareketine uyum sağlama derecesinin bir ölçüsü olarak düşünülebilir. Sıcaklık değiştikçe matrisin serbest hacmi boyut olarak değişir ve bir boşluk, yayılan molekülün içine veya içinden geçmesi için yeterince büyük olabilir. Bu nedenle, bir molekülün moleküler yarıçapının ve matrisin yoğunluğunun artması, difüzyon katsayısını azaltır. Genellikle ortamın camsı geçiş sıcaklığı Tg ile ilişkilendirilen kritik bir yoğunlukta, serbest hacim o kadar seyrekleşir ki difüzyon katsayısı birkaç büyüklük mertebesi düşer.

Matrisin bileşimi bileşimine bağlı olarak difüzyon katsayısını etkiler. Basit bir matris (homojen), ortam sıcaklığı ile camsı geçiş sıcaklığı arasındaki fark arttıkça serbest hacmin arttığını gösterir. Kopolimerizasyon veya harmanlama ile hazırlanan heterojen bir matris, uygun şekilde ortalama serbest hacimler ve hareketlilik özellikleri gösterebilir. Serbest hacim, su gibi küçük moleküllerin emilmesiyle de önemli ölçüde arttırılabilir.

Geçirgenlik katsayısı (P), difüzlenen maddenin ortalama yol boyunca difüzyon hızı olarak tanımlanır ve lineer hız ile benzerliği göz önünde bulundurularak ilacın zaman birimi ile kat ettiği mesafeye eşittir. Bu nedenle, P zaman ve mesafe birimlerine sahiptir;

$$P = \frac{DK}{h}$$

burada K, bölme katsayısıdır ve h, zarın kalınlığı veya aktif ajan tarafından kat edilen mesafedir.

Fick'in birinci yasasında matematiksel olarak ifade edilen ifade, genel olarak yalnızca simetri gösteren izotropik bir ortam için tutarlıdır. Ortam anizotropik olduğunda, herhangi bir noktanın komşuluğundaki yapı ve difüzyon özellikleri tüm yönlere göre farklı olabilir ve difüzyon özellikleri ölçüldüğü yöne bağlıdır (Crank, 1975). Bununla birlikte, farmasötik alanlarda, vakaların çoğunu tanımlamak için tek yönlü hareket yeterlidir.

Ayrıca, Fick'in birinci yasasının bahsi geçen denklemi, bir düzlem geometrisi (örneğin kalın levha) için hacim unsurunu dikkate alır. Fick'in birinci yasasının eşdeğer denklemleri, farklı geometriler yoluyla ilaç taşınmasını tanımlamak için mevcuttur (Nicholas A Peppas ve Narasimhan, 2014)

- ✓ Silindirler

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{r}\left\{\frac{\partial}{\partial r}\left(rD\frac{\partial C}{\partial r}\right) + \frac{\partial}{\partial \theta}\left(\frac{D}{r}\frac{\partial C}{\partial \theta}\right) + \frac{\partial}{\partial z}\left(\frac{D}{r}\frac{\partial C}{\partial z}\right)\right\}$$

kenarları dr, r, dθ ve dz olan bir silindirin hacim elemanını göz önünde bulundurarak.

- ✓ Küreler

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{r^2}\left\{\frac{\partial}{\partial r}\left(Dr^2\frac{\partial C}{\partial r}\right) + \frac{1}{\sin\theta}\frac{\partial}{\partial \theta}\left(D\sin\theta\frac{\partial C}{\partial \theta}\right) + \frac{D}{\sin^2\theta}\frac{\partial^2}{\partial \varphi^2}\right\}$$

dr, r, dθ, r, sinθ, dØ kenarlı bir kürenin hacim elemanını dikkate alarak.

Fick'in ikinci difüzyon yasası, difüzyon süreçlerinin matematiksel modellerinin çoğunun temelidir. Bir sistemin belirli bir noktasında difüzyonun konsantrasyon değişim oranını belirlemeyi amaçlar. Bu yasa, zamana göre bir birim alan boyunca kütle difüzyonunu değil, belirli bir yerdeki zamanın fonksiyonu olarak konsantrasyonun değişimini vurgulayan kütle taşınım denklemidir:

$$\frac{\delta C}{\delta t} = D\left(\frac{\delta^2 C}{\delta x^2} + \frac{\delta^2 C}{\delta y^2} + \frac{\delta^2 C}{\delta z^2}\right)$$

burada C, difüzyon maddesinin konsantrasyonudur; t zamandır' D difüzyon katsayısıdır ve x, y ve z yönlerdir.

Böylece, belirli bir bölgedeki zamanın fonksiyonundaki konsantrasyon, sistemin aynı bölgesindeki konsantrasyon gradyanındaki değişiklikle orantılıdır.

Ayrıca, difüzyon kısa mesafelerde etkili bir toplu taşıma aracıdır, ancak etkinliği daha uzun mesafelerde azalır. Rezervuar ve monolitik sistemler göz önüne alındığında, bu farklı koşullardan ilaç difüzyon sürecini anlamak gerekir. Bir rezervuar sisteminde aktif madde bir kontrol membranı tarafından tutulurken, monolitik bir sistemde aktif madde polimerik matris içinde homojen olarak dağılır.

Polimerler ve sentetik membranlar yoluyla moleküler difüzyon, birkaç aktif maddenin kontrol salınımına ulaşmak için verimli, güvenli ve basit bir stratejidir. Terapötik bir sistem veya cihazın, bu fenomen, salımın bazı aşamalarında meydana geldiğinde difüzyonla etki ettiği ve ilacın toplam salımında belirleyici bir adımı temsil ettiği söylenir.

Rezervuar sistemlerinde, zarın amacı ilacın difüzyonuna aracılık etmektir. İlaç önce hazneden zara bölünür ve daha sonra alıcı ortam tarafından alındığı zarın diğer tarafına yayılır. İlacın rezervuar boyunca yayılması, çözünmesi veya taşıyıcı sıvı ile zar arasında bölünmesi, zardan yayılması, zar ile elüsyon ortamı (dış) arasında ayrılması ve son olarak sistem yüzeyinden taşınması gerekir.

Rezervuar doymuş iken, membranda ilacın sabit bir konsantrasyon gradyanı korunur, ilaç akış hızı sabittir ve sıfır dereceli salım sağlanır (R Langer, 1998). Ancak, rezervuardaki aktif madde konsantrasyonu, aktif miktarının sabit olmadığını gösteren doygunluğun altına düşebilir. Bu durumda, zar boyunca gradyan ve salım hızının ikisi de azalır.

Rezervuar cihazları için bir diğer önemli faktör, rezervuar içindeki sıvının doğasıdır. İlaç sıvı içinde kabaca dağıldığında (süspansiyon), zarla iyi temasın varsayılanı, sabit olmayan ve muhtemelen tekrarlanamayan salım oranlarına yol açacaktır. Sıvı araçlar, araçların kendi hareketlerinden dolayı membran ile iyi temas olasılığına sahiptir. Ancak etken madde ile birlikte sıvının dışarıya akmaması için önlem alınması gerekir.

Rezervuar sistemlerinin mekanizması basittir ve sıfır dereceli salım üretme kabiliyetine sahiptir, bu da kullanımını oldukça avantajlı kılmaktadır. Öte yandan, güvenilir bir şekilde üretilmesi zor olabilen, iğne deliği kusurları ve membrandaki çatlaklar nedeniyle doz dampingi oluşabilen bir sistem türüdür (Siegel ve Rathbone, 2012).

Monolitik sistemler hem depolama ortamı hem de difüzyon aracısı olarak hareket eden, doğrudan bir matrise yüklenen aktif ajanla oluşturulmak üzere karakterize edilir ve rezervuar sistemlerinin bu problemlerini önleyebilir.

İlacın monolitik sisteme üniform olarak yüklenmesi temel prensibi göz önüne alındığında, difüzyon kontrolü altında matriksten veya sulu gözeneklerden salınır. Aktif madde çözünmediğinde (kaba bir şekilde dağılmış), salınması için matris içinde çözülmesi gereken ayrılmış bir faz oluşturur. Yüzeye difüzyonu gerçekleştirmek için matristeki önceki çözünme gereklidir. Bu durumda çözünme, difüzyondan önceki temel adımdır. Bu nedenle aktif maddenin monolitik sistemlerden salınım basamakları farklı olabilir. İlk adım değişir ve matristeki ilaç çözünürlüğüne bağlıdır. İlaç matris içinde çözündüğünde, cihaz yüzeyinde difüzyon meydana gelir. Bu yere ulaştığında, ilacın matris ve elüsyon ortamı arasında bölünmesi ve ayrıca cihaz yüzeyinden taşınma gerçekleşir.

Monolitik cihazlar tipik olarak yüzeyden bir ilk salıverme patlaması sergiler ve salma hızı geçen zamanla azalır. Bu fenomen, ilacın yüzeyden uzaklığının bir sonucudur. Rezervuar cihazlarında meydana gelenin aksine, monolitik cihazlarda aktif maddenin moleküllerinin cihazdan serbest bırakılmadan önce difüzyon için gitmesi gereken ortalama mesafe, aktif cihazdan dışarı atılırken zamanla değişir. Bu nedenle, sistemin geometrisi, ilaç salınımı üzerinde büyük etkiye sahiptir.

Kontrollü salım sistemlerinde daha yaygın olarak bulunan geometriler düzlemsel, silindirik ve küreseldir. Ek olarak, geometrik faktör, yarım küre monolitleri, özel olarak kaplanmış kamalar, koniler ve kesitli silindirler gibi özel geometriler kullanılarak büyük ölçüde tersine çevrilebilir. Bu özel geometrilerin amacı, sabit salım oranları veya sıfıra yakın salım elde ederek, difüzyon mesafesi arttıkça aktif maddenin matris içinde çözüldüğü bir hilal alanı yaratmaktır.

Monolitin daha derinlerinde bulunan bir ilaç, daha fazla yol alması nedeniyle yüzeye yayılmak zorundadır ve mesafe ile zaman arasındaki ikinci dereceden ilişki önem kazanır. Bu etki düzlemsel monolitlerde meydana gelir, ancak mevcut ilaç miktarı yüzeyden uzaklaştıkça azaldığından silindirler veya küreler ile daha da belirgindir (Siegel ve Rathbone, 2012).

Sınır tabaka (hidrodinamik difüzyon tabakası), sistemin dış yüzeyinde lokalize olan tabakadır. Bu katman, difüzyona ekstra bir direnç uygular ve aktif maddenin cihazdan taşınmasını

kısıtlayabilir veya yavaşlatabilir. Aktif maddenin çözünürlüğü düşük olduğunda, fenomen aşırı olabilir ve sınır tabakası aktif madde ile doygun hale gelebilir ve sistemden ilaç salımını durdurabilir.

Difüzyon işlemi sırasında, çevresel koşullar sistemi kısıtlayabilir ve başlangıç ve sınır koşulları tarafından yakalanır. Fick'in birinci yasasının denklemlerinin çözümleri, çok çeşitli başlangıç ve sınır koşulları için elde edilmiştir (Crank, 1975).

2.6.4 Osmoz

Zaman içinde doğru ilaç ve dozajın seçimi, etkili tedavi için esastır. Hız kontrollü salım sistemleri, vücuttaki aktif madde konsantrasyonunu optimum seviyede tutma, yan etki riskini ve zayıf terapötik aktivite riskini azaltma özelliğine sahiptir.

Son 50 yılda, biyolojinin en temel ilkelerinden biri olan ozmozun teknik bir cihazda uygulanması, ilaç salım hızının kontrol edilmesini sağlamıştır. Osmoz ilkelerine dayanan ilaç verme sistemleri, salım oranını kontrol etmek için etkili bir yol olarak önerilmiştir.

Bunlar, 24 saatten daha kısa sürede salım sağlayan oral dozaj formlarından aylar, yıllar veya daha uzun süreler boyunca aktif maddenin salımını tam olarak kontrol eden implante edilebilir cihazlara kadar geniş bir uygulama yelpazesini mümkün kılan köklü, güvenilir sistemlerdir. Ayrıca, ozmoz ilkesi, ilaç salım hızını kontrol etmek için diğer mekanizmalarla birlikte kullanılabilir.

Osmoz, çözücünün, çözünen ve çözücü içeren bir çözeltiyi seyreltmek için yarı geçirgen bir zardan aktarıldığı eylem olarak tanımlanabilir. Farklı konsantrasyonlardaki iki çözelti, daha küçük çözücü molekülleri için geçirgen olan ancak büyük çözünen moleküller için geçirgen olmayan yarı geçirgen bir zar ile ayrıldığında, çözücü, daha az konsantre olandan daha yoğun olana doğru yarı geçirgen zardan akma eğiliminde olacaktır. Membranın her iki tarafındaki geçirimsiz çözünen maddelerin konsantrasyonlarını eşitleme çabasıdır.

Biyolojik organizmalar düşünüldüğünde çözücü sudur. Suyun ve diğer moleküllerin biyolojik zarlardan taşınması, canlı organizmalardaki birçok süreç için gereklidir. Ozmotik basınç, süreci yönlendiren ve terapötik sistemlerden ilaç salımını kontrol eden enerjidir.

Ancak aktif maddeler için su taşımanın doğası bu basit kavramdan farklı olabilir. Çözünen maddelerin konsantrasyonu (ozmolitler olarak da adlandırılır) ve suyun bu ozmolitlerle termodinamik uyumluluğu, suyun konsantrasyon gradyanı ile birlikte zardan suyun akışını belirleyen kimyasal potansiyeli belirler. Ozmolitler küçük moleküller (örneğin tuzlar) olduğunda, ozmotik basınç esas olarak ozmolit konsantrasyonu ile belirlenir, ancak ozmolitler polimer olduğunda ozmotik basınç, polimer konsantrasyonu ve polimer/su uyumluluğu ile birlikte belirlenir (Siegel ve Rathbone, 2012).

Kimyasal potansiyeldeki gradyan ne kadar büyük olursa, çözücünün zardan taşınma hızı o kadar yüksek olur. Kimyasal potansiyel ile ozmotik basınç arasındaki ilişki ve membranın hidratasyonu sonucunda su moleküllerinin hareket halinde ve birbirleri ile temas halinde oldukları göz önüne alındığında, membranın birim alanından geçen ozmotik akışın hızı şu şekilde belirlenir:

- ✓ Membranın her iki tarafındaki ozmolitlerin konsantrasyonu ve doğası
- ✓ Sıcaklık
- ✓ Membran boyunca hidrostatik basınç uygulandığında su akışının ölçülmesiyle belirlenebilen membranın hidrolik geçirgenl,

Theeuwes, temel bir ozmotik pompa kavramını inceleyen, zardan su taşıma hızının aşağıdaki gibi yazılabileceğini açıkladı:

$$\frac{dV}{dt} = \left(\frac{A}{h}\right) Lp(\sigma\Delta\pi - Jp)$$

dV/dt çözücünün membrandan geçen hacimsel akışını, A taşıma için kesit alanı, h membran kalınlığını, Lp membranın hidrolik geçirgenliğini, σ yansıma katsayısını, Δπ ozmotik basınçtır membran boyunca fark ve Jp, membran boyunca hidrostatik basınç farkıdır (Theeuwes, 1975).

Membran ozmolitlere kısmen geçirgen olduğunda ozmotik su akışının azaldığını vurgulamak önemlidir. Su, ozmolitler içeren bir cihaza akarken, ozmolitleri seyreltir, örneğin çözünme yoluyla yeni ozmolitler verilmedikçe ozmotik basıncı düşürür.

Seçilmiş farmasötik çözünenlerin (örn., sodyum klorür, potasyum klorür, potasyum sülfat, mannitol, heptahidratlı sodyum fosfat dibazik, fruktoz, sukroz ve dekstroz) doymuş sulu çözeltilerinin ozmotik basınçları normalde 30 atm'den yüksektir. Çoğu ozmotik ilaç verme sistemi içindeki hidrostatik basınç, bazı sistemler birkaç atmosfer kadar yüksek basınçlara ulaşabilse de, genellikle 1 atm'den azdır (Theeuwes, 1975). Bu nedenle, hidrostatik basınç farkı (Δπ » &Δp) ihmal edilebilir ve bu durumda denklem şu şekilde yazılabilir:

$$\frac{dV}{dt} = \left(\frac{A}{h}\right) k\Delta\pi$$

burada k = Lp·σ ve zarın etkin geçirgenliği olarak alınabilir.

Bu prensibe dayalı olarak, kontrollü salım sistemleri, yarı geçirgen bir zar yoluyla vücuttan suyu emerek ozmotik bir malzemeye çeker, bu da şişer ve aktif maddenin formülasyondan yavaş ve kontrollü bir şekilde verilmesine neden olur. Sonraki bölümlerde gösterildiği gibi, bu mekanizmadan ozmotik pompalar tanıtılır.

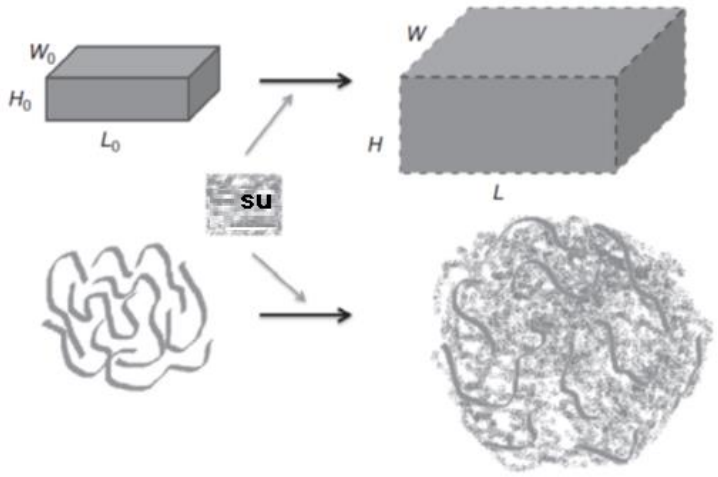
Bireysel ilaç partiküllerinin yarı geçirgen polimerlerle kaplanması da ilaç salımını kontrol edebilir. Bu parçacıklar suya (örneğin mide sıvısına) maruz kaldığında, çözücü polimer kaplamaları geçer ve aktif maddeyi çözerek, çözünen konsantrasyonunda daha fazla suyu içeri iten bir gradiyente yol açar. Buna uyum sağlamak için kaplama genişlemeli ve duvar gerilimleri geliştirilmelidir. Ozmotik itici kuvvete göre kaplama yırtılır ve aktif serbest bırakılır. Böylece, farklı kaplama kalınlıkları kullanılarak partiküller farklı zamanlarda patlamak üzere programlanabilir. Orijinal zaman salımlı kapsüller bu prensibe dayanıyordu. Ayrıca, seyrek fakat iyi dağıtılmış sulu gözeneklere sahip yarı geçirgen bir zar ile kaplanmış tabletler veya parçacıklar, salma oranını kontrol etmek için ozmoz ilkesinin kullanımının diğer örnekleridir. Membran gözenekleri, membrana karıştırılan ve suya maruz kaldığında çözünen eksipiyanlar tarafından oluşturulabilir. Gözenekler, zarın yarı geçirgen kısımları boyunca akan su boyunca boşluklar oluşturur ve çözünmüş aktif maddeyi sulu gözenekler yoluyla salınım ortamına taşır (Siegel ve Rathbone, 2012).

Difüzyon ve erozyona dayalı ilaç salım sistemleriyle karşılaştırıldığında, ozmotik sistemler, tasarımda daha az hacim verimli ve daha karmaşık olma eğilimindedir. Bununla birlikte,

ozmotik sistemler aynı zamanda daha iyi sıfır-sıralı salım sağlama ve ilaç yüklemesinin daha büyük bir yüzdesini sıfır-düzenli bir salım oranında iletme eğilimindedir.

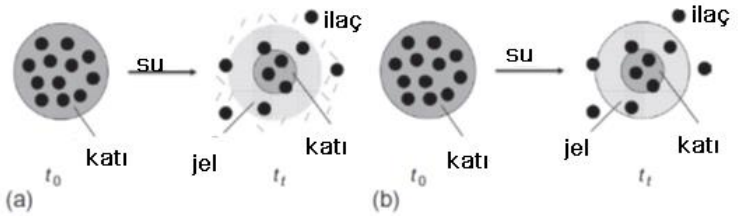
2.6.5 Şişme

Birçok malzeme su ile temas ettiğinde şişme özelliği gösterir. Bunun nedeni hidrofilik davranışları ve su ile molekülleri arasındaki etkileşimdir. Polimerler, kontrollü ilaç salım sistemlerinin hazırlanmasında kullanılan ana malzemelerdir ve polimer zincirleri üç boyutlu olarak organize edilebilir. Bir polimer ağı, su ile çevrelendiğinde ağ genişler ve kimyasal veya fiziksel bağlar oluşur (Şekil 2.21). Osmoz ile karşılaştırıldığında, şişme süreci çok benzer. Hacmin bu genişlemesi ve bunun sonucunda polimerik zincirler arasında daha büyük boşlukların ortaya çıkması, aktif maddelerin polimerik sistemlerden (matris veya rezervuar) salınmasını kontrol etmek için kullanılabilir.



Şekil 2.21: Şişme işleminin şematik gösterimi.

- (W_0) başlangıç genişliği; (H_0) başlangıç yüksekliği; (L_0) başlangıç uzunluğu; (W) son genişlik; (H) nihai yükseklik; (L) son uzunluk.



Şekil 2.22: $t_0 - t_t$ zaman aralığında şişme süreci: (a) sınırsız ve (b) sınırlı.

Pratikte, şişmenin ilgili önemi, matrisin veya zarın morfolojisinden (rezervuar sistemleri durumunda) makroskopik olarak gözlemlenebilir. İlaç salımının erken aşamasında, bir polimer sistemi tarafından suyun alınması, kalınlığı ve hacmi arttırır. Art arda polimerik zincir çözülmesi ve kullanılan ilacın veya dolgu maddelerinin çözünmesi, kalınlıktaki bu artışı önleyerek matrisin hacminde bir azalmaya neden olur. Son olarak, tüm polimer şiştiğinde matris kaybolur (Şekil 2.22 a). Bu tür bir sistem daha uygun bir şekilde "şişebilir-çözünür matris" olarak adlandırılabilir (Colombo, 1993). Bu durumda, şişme genellikle polimer çözünmesinin bir başlangıcıdır.

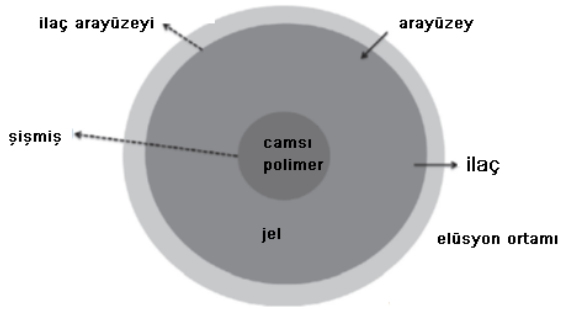
Ancak bazen malzemenin şişmesi sınırlıdır ve matris kaybolmaz (Şekil 2.22 b). Bu fenomen, su ve polimer yeterince uyumlu değilse, polimer zincir uzunluğu yeterince büyükse veya bir polimer ağı oluşturmak için çapraz bağlar eklenirse ortaya çıkabilir (Siegel ve Rathbone, 2012).

Su alımı ve şişme işlemi için itici güç, genellikle polimerin su içinde ozmotik, elektrostatik ve entropi-destekli çözünme kuvvetlerinin bir dengesidir. Elastik kuvvetler, çözünme sürecinin entropisini kontrol etmek için hidrojel yapısında özel olarak yapılmıştır (Omidian ve Park, 2008). Polimerin hidrofilikliği ve polimer zincirleri arasındaki çapraz bağların varlığı ve yoğunluğu şişmenin derecesini belirleyecektir. Bu nedenle hidrofobik polimerler su ile düşük afinite gösterirler ve dolayısıyla önemli ölçüde şişmezler (Siegel ve Rathbone, 2012). Bu nedenle, şişme hızı ilaç salımını kontrol edecektir.

Şişme kontrollü salım sistemleri, oda ve vücut sıcaklıklarında tipik olarak camsı polimerlerdir. Şişirme ajanlarını kimyasal ve fiziksel olarak ikiye ayırmak mümkündür. Birinci grupta, birbirine kovalent bağlarla çapraz bağlanmış tüm zincirlere sahip polimerler yer alır. Kimyasal polimerik malzemenin sentezi sırasında, polimerik zincirleri birbirine

bağlamak için bir çapraz bağlayıcı kullanılır. Öncü hidrofilik polimer fiziksel olarak işlendiğinde, fiziksel bir polimerik malzeme ortaya çıkar. Bu nedenle polimerler, iyonlarla reaksiyona girebilen fonksiyonel grupları veya aldehitler gibi diğer fonksiyonel grupları içermelidir.

Sistem yüzeyindeki camsı polimer su ile temas ettiğinde gevşer ve su ile daha uyumlu bir konfigürasyona dönüşür ve şişer. Bu, suyun daha da fazla girmesine yol açar ve şişmiş bir dış tabakayı kuru bir iç çekirdekten ayıran hareketli bir cephe sıklıkla gözlenir (Şekil 2.23) (Omidian ve Park, 2008).



Şekil 2.23 : Şişme kontrollü salım sistemlerinde meydana gelen olayların şematik gösterimi.

Çapraz bağ içeriği, iyonik içerik ve hidrofilik içerik, şişme proses kontrolünün üç ana unsurudur. Kontrollü salım yapan ilaç salınımı, çapraz bağ yoğunluğunda bir değişiklik dahil olmak üzere farklı yollarla sağlanabilen kişiye özel şişme kinetiğinden yararlanabilir (Omidian ve Park, 2008). Polimerik zincirlerin gevşemesi genellikle camdan kauçuğa geçişe yol açar.

Aktif ajan, katkı maddeleri, uygun polimer seçimi, sıcaklık ve pH, şişmeyi ve salım hızının kontrolünü düzenleyebilir. Hidrojellerin tersine çevrilebilir şişmesi ve büzülmesi, bu parametrelerin eşzamanlı ilaç salımı açık/kapalı modelleri ile değiştirilmesiyle de indüklenebilir (Siegel ve Rathbone, 2012).

2.6.6 Erozyon

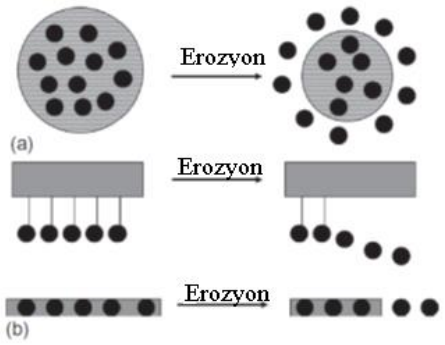
Difüzyonla kontrol edilen ilaç salım sistemlerinde kullanılan polimerler nispeten pasif bir fonksiyona sahiptir. Taşıyıcıdırlar ve aktif ajanın hedefleme bölgesine dağıtıldığı hızı geciktirirler. Bazı polimerik taşıyıcılar, ilaç verme işlemi üzerinde daha aktif bir işlev

oynamak için detaylandırılmıştır. Bu polimerler, kimyasal reaksiyonlara maruz kaldıklarında erozyona uğrayarak aktif maddeyi serbest bırakırlar.

İmplant edilebilir veya enjekte edilebilir tedaviler için bu sistemler popülerdir çünkü aktif ajan tamamen serbest bırakıldıktan sonra geri alınması gerekmez. İki kategoriye ayrılırlar (Şekil 2.24):

- ✓ Fiziksel immobilizasyon sistemleri
- ✓ Kimyasal immobilizasyon sistemleri

Birinci kategoride, aktif madde polimerik ağ tarafından fiziksel olarak hareketsiz hale getirilir ve ağın aşınmasından sonra serbest bırakılır. Bu sistemler aynı zamanda aşınabilir veya biyolojik olarak parçalanabilir olarak da adlandırılır.



Şekil 2.24 : Erozyonla kontrol edilen ilaç verme sistemleri.

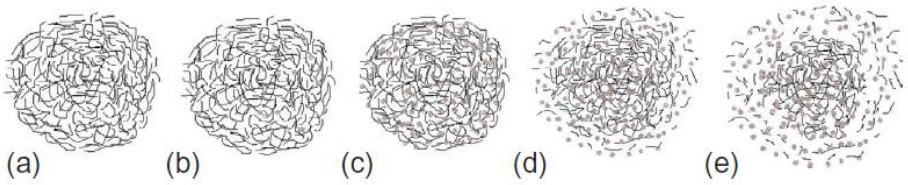
(a) fiziksel immobilizasyon; (b) kimyasal immobilizasyon.

Aktif madde polimerik yapıya kimyasal olarak bağlandığında veya kendisi yapının bir parçası olduğunda, sistem kimyasal immobilizasyon (ikinci kategori) ile oluşturulur.

Aşınabilir bir sistemin avantajları, özellikle farmasötik uygulamalar için açıktır. Sistem uygulandıktan sonra sitede kaybolacağından, çıkarılması için invaziv müdahaleye gerek kalmayacaktır. Bununla birlikte, erozyon ürünleri toksik olmamalı ve atılabilir veya emilebilir olmalıdır. Ayrıca, asılı zincirler ve çoklu ilaçlardan oluşan bir sistem, ilaç hedeflemesi ve aktif maddenin toksisitesini azaltması için ek olasılık sunar.

Bu sistemlerden ilaç salımı, esas olarak, her bir sisteme özgü olan uygun bağlantının kinetik bozunması ile yönetilir. Aşınabilir sistemlerde iki davranış sınırının (yani, yüzey erozyonu ve yığın erozyonu) dikkate alınması gerekir.

Sistemin yüzey erozyonu ya su işgali yavaş olduğunda ya da hidroliz hızlı olduğunda meydana gelir. Polimer hidrofobik olduğunda, hidrolize duyarlı kimyasal bağları, polimerik sistemin içindeki suya maruz kalmaktan korunur. Bu nedenle, aktif ajanın eşlik ettiği hidroliz, yalnızca yüzeyde veya yüzeye yakın bir yerde meydana gelir. Yüzey erozyonu zamanla sistem boyutlarının küçülmesine neden olur (Şekil 2.25).



Şekil 2.25: Sistem yüzey erozyonu aşamalarının şeması

(a) temastan önce ve (b) çevredeki ortamla temastan hemen sonra; (c ve d) sistemin dış katmanlarında tutulan aktif ajan, sistem yüzeyinin aşınmasını takiben çevredeki ortama salınmaya başlar; (e) kalan aktif ajan, zaman geçtikçe boyut olarak küçülen ve bunun sonucunda yüzeyden içeriye doğru polimerik erozyonla sonuçlanan ve sonunda tüm ilacın salınmasıyla sonuçlanan salım sisteminde tutulur.

Saf yüzey erozyonu elde etmek neredeyse imkansızdır ve ilacın bir matristen difüzyonu erozyondan önce meydana gelebilir. İlacın kendisi suyu çekebilir ve polimerdeki ozmotik stresler (ayrıca küçük zincir parçalarından dolayı) kırılmaya ve düzensiz penetrasyona neden olabilir. Bağların hidrolizi, polimerik erozyonun meydana gelmesinin ana yoludur ve ayrıca proton donörlerinin ve alıcılarının lokal konsantrasyonuna bağlı olarak asit veya baz katalizli olabilir. Fiziksel olarak eklenen aktif maddeyi içeren aşınabilir bir sistem, difüzyonla kontrol edilenlerle (yani rezervuar veya monolitik sistemler) aynı şekilde hazırlanabilir.

Bununla birlikte, çevreleyen ortam (su) sistemi hidrolizin olabileceğinden daha hızlı istila ettiğinde, su malzeme boyunca varlığını kurar, her yerde zincir kesme işlemleri başlatılır ve toplu erozyon meydana gelir. Başlangıçta çok yavaş bir hidroliz ile karakterize edilir ve ilk kesilmeler, zincirlere yeterli hareketliliğe sahip olabilirler ve bunlar, hidrolize daha az duyarlı olan kristalitler oluşturur ve göç ederler. Belirli bir hidroliz derecesi meydana geldikten sonra süreç hızlanabilir. Kısa zincirlerin oluşumu, genel bir polimer kaybına ve difüzyon ve/veya ozmoz yoluyla su konsantrasyonunda artışa yol açabilir. Ayrıca, zincir kesilmesi, asidik uç

grupların oluşumuyla sonuçlanırsa ve kesme işlemi asit katalizliyse, erozyon otokatalitik olacaktır.

Bu nedenle, toplu erozyon, Şekil 2.25 'de gösterildiği gibi tipik olarak üç aşama sergiler. İlk olarak, ilaç sistem yüzeyinden veya yüzeye bağlı gözeneklerden salınır. İkinci aşama, polimerin küçük bir bozunmasının meydana geldiği ve kalan aktif maddenin tutulduğu gizli bir aşama olarak karakterize edilir. Son aşamada, polimer parçalandığında yakalanan aktif madde hızla salınır. Sistemin iç kısmındaki bu hızlı bozulma, otokatalitik erozyon ürünlerinin birikmesinden kaynaklanırken, bu ürünlerin sızması yüzeyde daha yavaş erozyona neden olur. Bu doğru olduğunda, daha kalın matrisler, daha ince matrislerden daha hızlı aşınabilir (R Langer, 1998).

Bir rezervuar sistemi düşünüldüğünde, kontrol zarının aşınması, aktif maddenin salınma oranını da önemli ölçüde etkileyebilir. Bu, erozyon ve salım oranları koordine edildiğinde, bir mekanizmanın geniş bir dağılım oranları aralığı elde etmesine izin verir. Bununla birlikte, erozyon nedeniyle beklenmedik bir zar bütünlüğü kaybı, aktif maddenin istenmeyen bir şekilde salınmasına yol açabilir.

Daha pratik bir rezervuar sistemi, salma periyodu sırasında erozyon sürecinin yavaş olduğu ve salma oranını etkilemediği sistem olacaktır. Ancak çok yavaş bir erozyonla, ilacın tamamı salınmadan önce sistemin bölgeden kaybolması mümkündür.

Aşınabilir bir polimer ile hazırlanan monolitik bir sistem, iki olgunun nispi hızına bağlı olarak aktif ajanı erozyon, difüzyon veya her ikisi ile serbest bırakabilir. Polimerik bir sistemin erozyonu, yüzeyden içeriye doğru (heterojen veya yüzey erozyonu) veya sistem boyunca homojen olarak (homojen erozyon) meydana gelebilir.

Yüzey erozyonu gösteren bir polimer arzu edilir ve difüzyon önemli değilse, yüzey alanı sabit kalır ve sıfır dereceli salınım gerçekleşir. Sistem bütünlüğünün mekanik kaybı daha az olasıdır ve salım hızı aktif maddenin fiziksel ve kimyasal özelliklerinden bağımsız olacaktır.

Bu sistemlerde daha çok arzu edilen bozunma mekanizması, kararsız bağların hidrolitik bölünmesidir. Proton vericilerin ve alıcıların lokal konsantrasyonuna bağlı olarak bağların hidrolizi asit veya baz katalizli olabilir. Enzimatik bozunma, polimer zincirlerinin veya çapraz

bağların bir polimer ağına bölünmesiyle (örneğin, disülfid bağları içeren polimerleri bozunduran indirgeyici maddeler) erozyonu tetikleyebilir.

Erozyon mekanizmasının doğası, polimerin hidrofilikliği ve morfolojisi ile sağlanabilir. Hidrofobik polimerler, suyu sistemin içinden dışlama eğilimindedir ve sistemin dış kısmından iç kısmına doğru aşınırlar. Öte yandan, hidrofilik polimerler homojen erozyonu destekler ve polimerin kristal bölgeleri, amorf bölgeden daha fazla yoğunlukta suyu dışarıda bırakma eğiliminde olduğunda, kristallik derecesi de süreç üzerinde bir etkiye sahiptir.

2.6.7 Hedefleme

Terapötik bir sistemin inşası için stratejilerin gereksinimleri, ilk önce aktif maddenin arttırılmasının yararına odaklanarak belirlenmelidir. Aktif madde vücuda dağılmak yerine etki bölgesinde konsantre olduğunda, etkinliği de artar. Artan güvenlik ve etkinlik ile terapi daha kabul edilebilir hale gelir ve böylece hasta uyumunu artırır.

İlaç hedefleme, aktif maddenin, alan ve uygulama yöntemlerinden bağımsız olarak hedef bölgede seçici ve niceliksel olarak birikme yeteneği olarak tanımlanır. İlacın bölge (ler)deki lokal konsantrasyonu yüksek olmalı, diğer hedef dışı organ ve dokulardaki konsantrasyonu ise olumsuz yan etkileri önlemek için belirli minimum seviyelerin altında olmalıdır. Bu nedenle, ilaç hedefleme, ilaç salım kontrolünün çok önemli bir mekanizmasıdır. Optimal hedefleme özelliklerine sahip bir sistem, örneğin ligand-reseptör etkileşimlerini kullanan belirli bir reseptör gibi, belirlenmiş hedefle spesifik olarak etkileşime giren yapısal özellikler içermelidir (Omidian ve Park, 2008). İdeal olarak, böyle bir reseptör sadece hastalıklı bir organ veya doku ile ilişkilendirilmelidir (Vyas, Singh ve Sihorkar, 2001). İlaç hedefleme kavramı başlangıçta, hedef kanser hücreleri üzerindeki bir yüzey antijenine özgü bir monoklonal antikora konjuge edilmiş bir antikanser ilacının olası in vivo etkisini tanımlamak için kullanıldı. Bununla birlikte, hedefleme belirli organda (örn. Parkinson, Alzheimer ve Creutzfeldt-Jakob hastalığını tedavi etmek için beyinde veya kistik fibroz tedavisinde akciğeri hedeflemek için), dokuda (örn., iltihaplanma veya tümör bölgesini hedefleme), hücresel (örneğin, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 ve kanser hücrelerine trastuzumabı hedefleyen), hücre altı bölme veya organel seviyesi (örn. , parazitler ve bakteriler) ve bir dizi hedefleme sistemi geliştirildi.

İlaç hedeflemenin avantajları;

- ✓ İlaç protokolleri basitleştirilebilir.
- ✓ Terapötik bir etki elde etmek için gereken ilaç miktarı ve tedavi maliyeti büyük ölçüde azaltılabilir.
- ✓ Gerekli bölgedeki ilaç konsantrasyonu, hedeflenmeyen yerler üzerinde olumsuz etkiler olmaksızın keskin bir şekilde artırılabilir.

Bir sistemin uygulanma yolu, ilaç salım hızı ve etki alanı üzerinde güçlü bir etkiye sahip olabilir. Bu noktada, geleneksel dozaj biçimlerinin terapötik bileşiğin lokal uygulamasını başarabileceğini tartışmak önemlidir. Örneğin, arzu edilen aktif madde etkisi deri veya mukozal olduğunda, ilacı bir merhem, losyon, krem veya jel formu kullanarak arzu edilen bölgeye uygulamak mümkündür. Ayrıca, bir eklem içine bir anti-inflamatuar ajanın doğrudan enjeksiyonu, oldukça özelleşmiş bir ilaç verme ve hedefleme sistemine başvurmadan elde edilebilen bölgeye özgü teslimatın başka bir örneğidir (Petrak, 2005).

Ancak, aktif bir ajanın uygulama yolu üzerinden bir eylem sahasına yönlendirilmesi, onun bu sahada tutulmasını sağlamaz. Doku bölgelerine (örn. tümörler) veya yalnızca iç organlara (örn. böbrekler, kalp, karaciğer ve beyin) ulaşmak gerektiğinde, süreç daha karmaşıktır. Bu durumda etken maddenin sistemik dolaşımı terk etmesi ve özellikle vücut içindeki hedeflerde birikmesi gerekir. Bu amaca ulaşmak için, doğrudan enjeksiyon (örneğin, tümör içi enjeksiyon) veya implantlar (örneğin, beyne yerleştirildiğinde ilacı salan bir polimer gofret olan Gliadel) gibi fiziksel araçlar kullanılır (Siegel ve Rathbone, 2012). Bu stratejiler, gerekli sitede kesin hedefleme ve elde tutma sağlamaz. Çoğu aktif ajanın hedef hücrelere girmek için gerekli fizikokimyasal özelliklere sahip olmadığını söylemek çok önemlidir.

İlaç hedefleme teknolojisi, tam etki alanına kesin ilaç hedeflemeyi amaçlar. Moleküler biyoloji ve kimyadaki son gelişmelerin bir sonucu olarak gen terapisi, ilaç keşfi, genomik ve proteomikteki son gelişmeler, bölgeye özgü daha etkili ilaç hedefleme ve biyolojik olarak yanıt veren ilaç salımı için fırsatlar sağlamıştır.

Göz ve koroner arter iletimi için geliştirilmiş terapötik sistemler tarafından sağlananlar gibi, eylem bölgesinde veya yakınında doğrudan uygulamalar, aktif maddenin katı tümörlere veya yara bölgelerine doğrudan enjeksiyonu, cerrahi olarak implante edilmiş dokunun vaskülarizasyonu için büyüme ve anjiyogenez faktörlerinin zamanlanmış salınımı yapılar, biyolojik olarak yanıt veren özelliklere sahip malzemeler (sıcaklık, pH, iyonik güç, enzim

varlığı, vb.), tümör afinitesi olan nano taşıyıcılar, spesifik hücre yüzeyi özelliklerine bağlanan ligandlar ve hücre yüzeyinde eksprese edilen antijenlere karşı oluşturulan antikorlar buna örnektir (Siegel ve Rathbone, 2012).

Etkili bir ilaç hedefleme sistemi toksik olmamalı ve terapötik olarak kabul edilebilir olmalı ve biyolojik bileşenler, hücreler, dokular veya organlarla spesifik olmayan etkileşimler olmamalıdır. Bu nedenle, ilaç hedefleme sistemi fizyolojik hedefe özel olmalı, bölgeye geçiş sırasında aktif ajanı tutmalı ve aktif ajanı tam hedefte salmalıdır. Ek olarak, aktif ajana hedef sitede erişilebilmeli ve korunabilmelidir.

Bu işlevleri gerçekleştirmek için hedefleme sistemleri, çözünür veya parçacıklı taşıyıcı sistemler olabilir. Çözünür taşıyıcılar, aktif maddenin taşıyıcı ile konjuge olduğu doğal veya sentetik hidrofilik polimerlerden ve antikorlardan oluşur. Parçacıklı sistemler, aktif maddenin ya yüzeye bağlı olduğu ya da taşıyıcı içinde tutulduğu lipozomları, mikro küreleri ve nanoparçacıkları içerir.

Ağızdan uygulama için, mide-bağırsak yolu içinde bölgeye özgü salım elde etmek için sistemler mevcuttur (örneğin, ilacı ince bağırsak, kolon veya bağırsak lenfatiklerine hedefleme). Hedeflenen oral uygulama için mevcut ilaç salım sistemleri arasında enterik kaplamalar, ön ilaçlar, ozmotik pompalar, kolloidal taşıyıcılar ve hidrojeller kullananlar bulunur (Hillery, Lloyd ve Swarbrick, 2016).

Vücuttaki belirli bölgeleri hedefleyen ilaç, seçilen ilaç salım yoluna bağlı olarak farklı salım sistemleri gerektirir. Aktif ajan parenteral yolla uygulandığında, hedefleme teknolojileri onu vücuttaki belirli hedeflere ulaştırmayı ve ayrıca onu bozulma ve erken eliminasyondan korumayı amaçlar. Bunun mümkün olabilmesi için gerekli unsurlar arasında taşıyıcıya etkili ilaç yüklemesi, vücudun amaçlanan bölgelerine ulaşmak için dolaşımda yeterli ikamet, belirli özelliklerle amaçlanan bölgelerde alıkonma ve ilacın amaçlanan bölgede belirli bir süre içinde salınması yer alır.

Hedef bölgenin fizyolojisine bağlı olarak, terapötik sistem doğal olarak bölgede birikerek pasif hedeflemeyi oluşturabilir. Ancak sistem, hedefe özel bir tanıma bileşeni kullanılarak aktif olarak bir siteye hedeflenebilir.

İç organlara ulaşmak amacıyla etken maddenin endotelden geçerek merkezi dolaşımı terk etmesi gerekir. Normalde terapötik sistemler parenteral yolla uygulanır ve fiziksel, kimyasal ve immünolojik engellerle karşı karşıya kalırlar. Vücudun doğal savunma sistemi, partiküler ilaç taşıyıcı sistemler ve ilaç konjugatları gibi yabancı maddelerin sistemik dolaşım yoluyla vücuda daha fazla girmesini tespit etmek, önlemek ve uzaklaştırmak için hazırlanmıştır. Örneğin, kandaki moleküller partiküllere bağlanabilir ve onları bağışıklık sistemi içindeki fagositik hücreler tarafından tanınmak ve yok edilmek üzere işaretleyebilir.

Hedefleme iletimi, sistem çok hızlı temizlenmediğinde etkili hale gelir ve aktif maddenin fizyolojik hedefi ile etkileşime girmesine izin verecek bir farmakokinetik profil sağlar. Sistemin dolaşım yarı ömrü, salım sisteminin böyle bir hedefle rastgele karşılaşmalarına izin verecek şekilde uygun olmalıdır.

Pasif ve aktif hedefleme biçimleri vardır;

Pasif hedeflemede, sistemin dağılımı, yerel fizyolojik koşullar veya mononükleer fagosit sistemi tarafından belirlenir. Böylece taşıyıcı sistemler büyüklükleri, büyüklükleri ve yükleri gibi yüzey özellikleri nedeniyle akciğer, karaciğer, dalak gibi organlarda tutulur veya tutulurlar. Bu tip hedefleme, hepatik hücreleri ve dalak makrofajlarını hedeflemek için kullanılabilir ve bölgeye özgü bu temizleme mekanizması, bağışıklık sisteminin bir özelliğidir. Örneğin, terapötik olarak pasif hedefleme, lizozomal enzim eksikliklerinin (örneğin, glukozilseramidaz enziminin eksikliğinden kaynaklanan Gaucher hastalığı) veya makrofaj hücre içi mikrobiyal, viral veya bakteriyel hastalığın (örneğin, viseral leishmaniasis) tedavisi için kullanılabilir.

Aktif hedeflemede aktif eleman, hedeflerle afiniteye yardımcı olmak için yüzey ligandlarının spesifik ilişkili reseptörlerle etkileşimidir. Bu hedefleme grupları, aktif maddeye veya taşıyıcının yüzeyine eklenmiş, kovalent olmayandan ziyade genellikle kovalent etkileşimlerdir. Taşıyıcı sistem, özellikle mononükleer fagosit sisteminin fagositleri olmak üzere pasif hedefleme yolundan kaçınacak şekilde tasarlanmalıdır. Aktif hedeflemeyi gerçekleştirmek için kullanılabilecek çeşitli moleküller/reseptörler vardır: tümör dokularında aşırı eksprese edilen folat reseptörleri, antikor-antijen hedefleme, lektin-glikoprotein hedefleme ve manyetik kontrollü ilaç salımı gibi fiziksel hedefleme.

Hedefleme ayrıca hedeflere veya siparişlere göre alt bölümlere ayrılabilir. Birinci sıra organları hedeflemeyi, ikinci sıra organlardaki dokuları hedeflemeyi ve üçüncü sıradaki hedefler içindeki hücreleri hedeflemeyi ifade eder.

Hedefler genellikle doğrudan sistemin yörüngesinde değildir. Bununla birlikte, sistem optimal bir etki elde etmek için terapötik ajanı doğru yerde ve uygun bir süre boyunca salmalıdır. Bu amaca ulaşmak için sistem, boyut, yüzey yapısı, şekil ve esnekliğin modifikasyonuna tabi tutulabilir. Modifiye edilmiş düşük yoğunluklu lipoproteinler ve tasarlanmış virüslerin kullanılması gibi doğal hedefleme sistemleri aracılığıyla doğayı taklit etme olasılığı vardır.

Spesifik alımın gerçekleşmesi için taşıyıcı sistem ve hedef arasında spesifik bir etkileşim gereklidir. Sistem ile bir hedef tarafından veya hedefin yakınında ifade edilen bir alıcı arasındaki spesifik etkileşim, rastgele belirlenen bir süreçtir. Sistem ve alıcı arasındaki bağın gücü ne kadar yüksek olursa, içselleştirmeye yol açan faydalı bir etkileşim için istatistiksel şans o kadar yüksek olur.

İlaç tasarım sürecinde, hedefleme ve ilaç salımına ilişkin hususların entegrasyonu, kimyasal yapılarının aktif maddenin belirli bir etki alanına hedeflenmesini dikte etmesi avantajıyla, güçlü ve toksik olmayan terapötik sistemlerin geliştirilmesine izin verebilir. Antikanser ajanların neoplastik dokuya gelişmiş seçici lokalizasyonu, hücrede artan enzim aktivitesinin bir sonucu olarak aktif ilacı tümör içinde salan toksik olmayan ön ilaçlar kullanılarak elde edilebilir.

Hedeflenen salım sistemleriyle ilgili sorunlar tespit edilir ve hedefleme stratejilerinde değişiklik yapılmasını gerektirir. Örnekler arasında, hedeflenen sistemlerin (özellikle antikor hedefli sistemlerin) hızlı temizlenmesi, intravenöz uygulanan sistemlere karşı bağışıklık reaksiyonları, hedef doku heterojenliği, yüzey epitoplarının aşağı regülasyonu ve dökülmesi, salınan aktif maddenin difüzyonu ve yeniden dağıtılması, spesifik olmayan birikime yol açar, ve hedeflenen sistemlerin tümör hücrelerine yetersiz lokalizasyonu sorunları. Bu nedenle, hedeflenen ilaç salım sistemlerinin başarılı bir şekilde geliştirilmesi için, gerekli kimyasal ve farmakokinetik profili karşılayan uygun taşıyıcıların ve ilaç varlıklarının geliştirilmesini dahil etmek gerekir. Çabalar, aşağıdaki temel sorunların çözümünü amaçlamalıdır (Hillery ve diğerleri, 2016; Petrak, 2005):

- ✓ İlaç-taşıyıcı sistem, vasküler kompartmanda spesifik olmayan etkileşimlerden kaçınmalıdır.
- ✓ Sistem, hedef bölgelerde birikme kabiliyetini muhafaza etmeli ve farmakolojik aktivite hedefine etki edebilecek bir formda olmalıdır.
- ✓ Aktif ajanlar, hedef seçici ilaç salımının talepleriyle uyumlu farmakokinetik özelliklere sahip olacak şekilde seçilmeli veya daha doğrusu tasarlanmalıdır (özellikle ilacın verildiği yerde tutulması ve moleküler etki alanına erişme yeteneği).

Hedefleme, ilaç salınımın mekansal kontrolünün çok önemli bir mekanizmasıdır ve umut verici bir gelecek göstererek çok işlevli ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesini mümkün kılar. İlaç hedefleme, redoks bazlı ilaç salımı, antikora yönelik enzim ön ilaç tedavisi, gene yönelik enzim ön ilaç tedavisi, kronofarmakoloji, biyosensörler, uyaranlara duyarlı akıllı hidrojeller gibi yeni nesil ilaç salım teknolojilerine katkıda bulunabilir. , sıcaklığa duyarlı jeller, pH'a duyarlı jeller, biyolojik olarak yanıt veren ilaç salım sistemleri, glikoz algılayıcı hidrojeller, mikroçip salım sistemleri ve genetik olarak tasarlanmış hücre implantları .

2.7 İLAÇ SALIMININ MATEMATİKSEL MODELLERİ

Son otuz yılda kontrollü salım dozaj formlarının geliştirilmesiyle ilaç salımı alanında önemli ilerlemeler olmuştur. İlaç salımı, terapötik bir sistemin önemli bir özelliğidir, terapötik ajanın emilmesi için bir ön koşul oluşturur ve vücutta aktif kullanılabilirliğin hızına ve kapsamına katkıda bulunur. Salınım modelleri, sıfır ve birinci dereceden oranı içerir. Ek olarak, hızlı bir başlangıç dozu ve ardından sürekli bileşenin sıfır veya birinci dereceden salımını sağlayanlar da vardır. Bu sistemlerin amacı, terapötik ajanın kandaki veya hedef dokulardaki konsantrasyonunu, bir kontrol uygulayarak, mümkün olduğu kadar istenen bir değerde tutmaktır.

İlaç salım hızı ve süresi hakkında. Bu nedenle, kontrollü salım sistemi, ilacın etkin terapötik konsantrasyonuna hızlı bir şekilde ulaşmak için (patlama salım) başlangıçta içerdiği dozun bir kısmını salabilir. Daha sonra, iyi tanımlanmış bir ilaç salma kinetiği davranışı, etkili ilaç konsantrasyonu seviyesinin korunmasını sağlayabilir.

Bu nedenle kontrollü salım dozaj formları, kontrollü ilaç salım sistemleri tasarlamak amacıyla eczacıların ve mühendislerin birlikte çalışmasına olanak tanır. Özel, önceden belirlenmiş

salım profilleri sağlamak için, ilaç salımında yer alan kesin kütle aktarım mekanizmalarını bilmek ve sonuçta ortaya çıkan ilaç salım kinetiğini nicel olarak tahmin etmek gerekir.

Çoğu zaman, zamanın fonksiyonunda salınımın bağımlılığını tanımlayan matematiksel bir denklem elde etmek mümkündür. Bu aracın kullanımı, salınım sistemleri gerçekleştirilmeden önce salınım kinetiğini tahmin etmek için çok kullanışlıdır. Bu analitik çözüm, bir dizi basit ve karmaşık ilaç verme sistemi ve cihazı tasarlamak ve genel salım davranışını tahmin etmek için kullanılan birçok modele yol açar.

Matematiksel modeller, farmasötik formülasyonlar tasarlamak, in vitro ve in vivo ilaç salım süreçlerini değerlendirmek ve genel olarak yeni sistemler için en uygun tasarımı bulmak için önemli bir araçtır (Omidian ve Park, 2008). Bazı önemli fiziksel parametrelerin (örneğin, ilaç difüzyon katsayısı) ölçülmesine izin verirler ve deneysel salım verilerine model uydurmaya başvururlar. Aktif ajan, polimer ve adjuvanların miktarı ve türü ile belirli bir ilaç salım profili elde etmek için tasarlanan sistemin boyutu ve şekli teorik olarak tahmin edilebilir (Siepmann, 2001). Çözünme hızını etkileyen farklı faktörleri ve çözünme davranışlarının nasıl değişebileceğini ve hastaların etkinliğini veya terapötik rejimini nasıl etkileyebileceğini anlamak için bu denklemlerin nasıl kullanılacağını bilmek çok önemlidir. Matematiksel denklemler, bir çözünme veya ilaç salım testinden elde edilen değerlerin nicel olarak yorumlanmasını sağlar. Denklemin, analiz altındaki dozaj formuyla ilgili diğer bazı parametrelerin fonksiyonunda salım eğrisini dönüştürme yeteneğine sahip olması gerekir. Bu nedenle, modeller esas olarak kapsüllenmiş molekülün/moleküllerin salınmasını zamanın fonksiyonu olarak tahmin etmek için kullanılmıştır. Bu nedenle, ilaç salım kinetiğinin matematiksel olarak değerlendirilmesi, deneysel doğrulama yoluyla salım mekanizmalarını anlamanın yanı sıra farmasötik formülasyonların optimal tasarımını sağlayarak değer katar (Nicholas A Peppas ve Narasimhan, 2014).

Altta yatan fiziği elde etmeyi mümkün kılan modellerle deneysel gözlemlerin kesin kombinasyonu, salıverme mekanizmasının anlaşılmasını sağlayacaktır. Analitik çözümler açık olduğunda, bağımlı ve bağımsız değişkenleri ilişkilendirmek mümkündür. Bununla birlikte, bu bağımlılık, örtük analitik çözümler durumunda açık değildir. Belirli bağımsız değişkenlerin belirli bağımlı değişkenler üzerindeki etkisinin anlaşılması, sayısal çözümlere kıyasla çok daha kolaydır. Fiziksel olarak daha gerçekçi modeller matematiksel olarak daha

karmaşıktır ve çoğu zaman ilgili denklem setlerinin analitik çözümlerini bulmak zordur (Nicholas A Peppas ve Narasimhan, 2014).

Bu noktada matematiksel modellemenin geliştirilmesinin ilaç salım kinetiğini etkileyen tüm olguların anlaşılmasını gerektirdiği açıktır. Model, bu durumda, salınım kinetiğini yöneten fenomenler topluluğu ile özdeşleşen, gerçekliğin bazı yönlerinin matematiksel bir metaforu olarak düşünülebilir.

Daha önce tarif edilene göre, değiştirilmiş bir salım sisteminden ilaç salımı, çözünme, difüzyon, bölme, ozmoz, şişme ve erozyon gibi çeşitli yöntemlerle kontrol edilebilir. Aktif maddenin difüzyonu, difüzyonun gerçekleştiği yapının güçlü bir fonksiyonudur ve difüzyon denklemleri birçok mevcut model tarafından tahmin edilebilir. Örneğin, polimer morfolojisinin dikkate alınması önemlidir (Robert Langer ve Peppas, 1983).

Genel olarak, bir hidrofilik ilaç bir matrise dahil edildiğinde, salım, başka bir hidrofobik veya daha az suda çözünür ilaca kıyasla difüzyon yoluyla kolayca gerçekleşir. Hidrofobik ilaç salımı normal olarak şişme ve/veya matris erozyonu ile ilişkilidir. Çözünürlükteki, çözünürlüğü belirleyen faktörlerdeki ve farklı süreçlerin katılımındaki farklılıklar, aynı aktif maddenin bir polimerik matrise dahil edildiğinde neden farklı davranışlar sergileyebileceğini açıklar (R, 2014).

Bir sistemdeki kalitatif ve kantitatif değişikliklerin ilaç salımını ve in vivo performansı değiştirebileceği göz önüne alındığında, biyoçalışmaların gerekliliğini azaltarak ürün geliştirmeyi kolaylaştıran araçların geliştirilmesi her zaman arzu edilir. Bu bağlamda, in vivo biyoperformansı tahmin etmek için in vitro ilaç çözünme verilerinin kullanılması, kontrollü salım formülasyonlarının rasyonel gelişimi olarak düşünülebilir (Dash , 2010).

İstatistiksel yöntemler, keşifsel veri analizi yöntemi, tekrarlanan ölçüm tasarımı ve çok değişkenli yaklaşım (çok değişkenli varyans analizi (MANOVA)) (Mauger, Chilko ve Howard, 1986) kullanılarak kontrollü salım formülasyonundan ilaç salımının kinetiğini araştırmak için kullanılabilir. Keşfedici veri analizi yöntemi, kontrollü salım sisteminin çözünme verilerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamak için yararlı bir yol oluşturan hem grafiksel hem de sayısal biçimde çözünme profili verilerini karşılaştırmak için ilk adımdır. Kısaca, salım profili verileri, her bir çözünme zaman noktasında iki standart hataya uzanan hata çubukları ile her hazırlık için ortalama salım profili verileri çizilerek grafiksel olarak

gösterilir. Çözünme profillerinin verileri sayısal olarak özetlenir ve her bir çözünme zaman noktasında ortalama çözünme profillerindeki farklılıklar için %95 güven aralıkları değerlendirilir (O'Hara, Dunne, Butler ve Devane, 1998).

İlgili sürecin karmaşıklığı, ampirik denklemlerin sık kullanımını haklı çıkarır. Ancak amaç, çözünme/salınma davranışları arasındaki benzerlikleri değerlendirmek olduğunda istatistiksel yöntemler önerilmektedir . Modelden bağımsız yöntemler de (örn. fark faktörü (f1), benzerlik faktörü (f2)) kullanılmaktadır (Costa, 2001).

Bununla birlikte, farklı matematiksel fonksiyonlara dayanan modele bağlı yöntemler, sürüm profilini tanımlamak için çok faydalıdır. Uygun bir fonksiyon seçildikten sonra, türetilmiş model parametrelerine bağlı olarak çözünme profilleri değerlendirilir. Ana sürüm kinetik modelleri arasında sıfır derece, birinci derece, Higuchi, Hixson–Crowell, Korsmeyer–Peppas, Baker–Lonsdale, Weibull, Hopfenberg ve Gompertz bulunur.

2.6.1. Sıfır Dereceli Kinetik

Özellikle aktif ajan hızla emildiğinde ve hızla elimine edildiğinde, kandaki ilaç konsantrasyonunun değişimleri, yetersiz veya aşırı maruz kalma dönemlerine yol açabilir. Bir aktif madde, hızlı salımlı dozaj biçimlerinden uygulandığında, terapötik aralığın içinde biraz zaman harcanmaktadır. Bu nedenle, etkin ilaç konsantrasyonunun korunması amacıyla sık tekrarlayan dozlama gereklidir ve uyum ve kontrol zordur.

Terapötik sistemler, aktif ajanı belirli bir süre boyunca sabit bir oranda serbest bırakabilir ve bu varyasyonları en aza indirmek için arzu edilir. İlaç salım teknolojisi, önceden belirlenmiş bir süre boyunca plazma veya dokudaki ilaç konsantrasyonunun tek biçimliliği ile sonuçlanan bir aktif maddenin eşit şekilde verilmesini ve ortadan kaldırılmasını mümkün kılmıştır.

Çözünmenin kinetik bir süreç olduğu düşünüldüğünde, çözünme hızı bu süre içinde çözünen ilaç miktarını yansıtır. Bir katının bir çözücü içinde çözünme hızı şu şekilde tanımlanabilir:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{l}(C_s - C)$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vl}(C_s - C)$$

Burada M, t süresi boyunca çözünen maddenin kütlesidir, dM/dt, çözünen kütlenin hızıdır (kütle/zaman), D, çözeltideki çözünenin difüzyon katsayısıdır, S, maruz kalan çözünen alandır, l, difüzyon tabakasının kalınlığı, Cs katı çözünürlüğüdür ve C, t zamanında çözeltideki çözünen konsantrasyonudur. Bu nedenle, dc/dt çözünme hızıdır ve V, çözeltinin hacmidir.

Çok yavaş bir ilaç salınımı (denge koşullarında değişiklik olmadan) göz önüne alındığında, parçalanmayan dozaj formlarında bulunan aktif maddelerin çözünmesi, denklem ile temsil edilebilir

$$W_0 - W_i = K.t$$

burada W_0, dozaj formundaki aktif maddenin ilk kütlesidir; W_i, dozaj formunda t zamanında kalan kütledir ve K orantı sabitidir.

Bu denklemi W_0'a bölüp sadeleştirerek şu sonucu çıkarmak mümkündür.

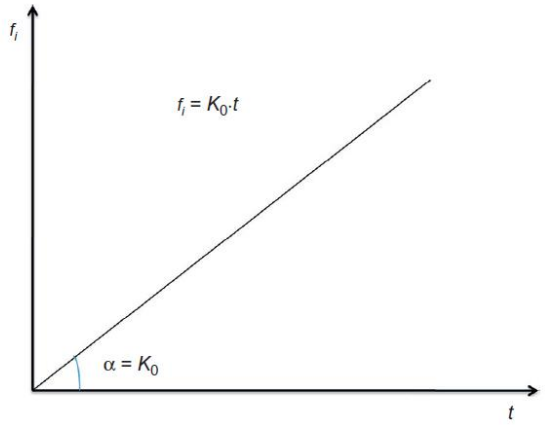
$$f_i = K_0 t$$

burada $f_i = 1 - (W_i/W_0)$, t süresi boyunca çözünen aktif maddenin fraksiyonunu temsil eder ve K_0, görünen çözünme hızının bir sabitidir.

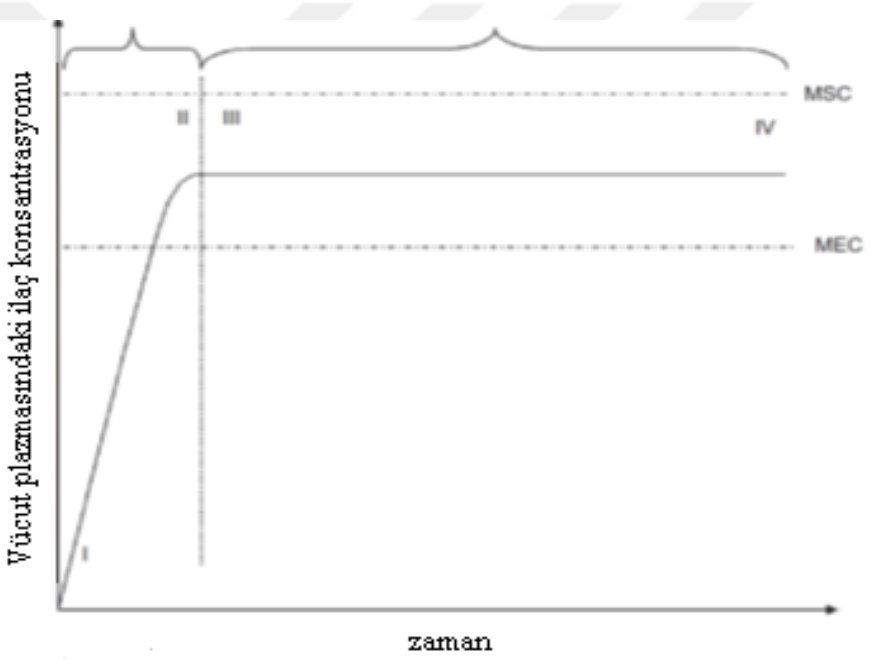
$f_i = K_0 t$ denkleminin grafiksel gösterimi, açısal katsayısının K_0'a karşılık geldiği bir düz ile sonuçlanır (Şekil 2.26).

Bu ilişki, çeşitli ilaç salım sistemlerinde (örneğin, deri yoluyla yavaş salınımlı matris, kaplanmış ve ozmotik sistemler) bulunabilir. Bu tür salım davranışı gösteren sistemler, uzun süreli ilaç salımına uygundur (Şekil 2.27).

Ayrıca, $f_i = K_0 t$ Denklemi konsantrasyon açısından tanımlanabilir.



Şekil 2.26: Sıfır dereceli kinetiklerin grafiksel gösterimi: $\boldsymbol{f_i}$, t süresi boyunca çözünen ilacın fraksiyonudur ve $\boldsymbol{K_0}$ açısal katsayı veya görünür çözünme hızıdır.



Şekil 2.27: Sıfır dereceli, kontrollü salım profiline karşı ilaç salım

(a) absorpsiyon fazı; ; (I ve II) ilaç emilim hızı, ilaç eliminasyon oranından daha yüksek

(b) eliminasyon aşaması; (III ve IV) ilaç çıktı hızına eşit ilaç girdi oranı;

(MSC) maksimum güvenli konsantrasyon;

(MEC) minimum etkili konsantrasyon.

$$C_t = C_0 + K_0 t$$

burada C_t, t süresi boyunca salınan aktif ajan miktarını temsil eder, C_0 salınan aktifin ilk konsantrasyonudur (genellikle, C_0 = 0) ve K_0sıfır dereceli sabittir.

Sıfır dereceli kinetik için, bir aktif maddenin salınımı sadece zamanın bir fonksiyonudur ve süreç aktif madde konsantrasyonundan bağımsız olarak sabit bir hızda gerçekleşir.

Ayrıca, sıfır dereceli oral ilaç salımı, bir çekirdek tabletin kaplanmasıyla oral yolla elde edilebilir. Kaplama hem aktif madde hem de su için geçirgen olduğunda, yutulduktan sonra çekirdek hidratlanır ve aktif, doyma konsantrasyonuna veya çözünürlüğüne ulaşana kadar çözülür. Aktif, doymuş bir rezervuarda bulunur ve rezervuardan zara bölünerek salınır, zardan yayılır ve mide-bağırsak sıvısına ulaşır. Sabit salım hızı, zar boyunca sabit bir konsantrasyon gradyanı üreten çekirdekteki doygunluktan kaynaklanır. Bu konsantrasyon doygunluğun altına düştüğünde, ilaç salım hızı sıfıra düşer.

Osmoz özelliği, sıfır dereceli salım sağlamak için de kullanılabilir ve çözünme, bölme ve difüzyona bir alternatif olmuştur. Su geçirgen ama aktif maddeyi geçirmeyen bir zarla çevrili bir aktif madde çekirdeğinden oluşan tabletler veya kapsüller önerilmiştir. Sistemler, membrana açılan küçük bir deliğe sahiptir. Uygulama üzerine, sıvıların suyu, aktif maddeyi çözerek yarı geçirgen zar yoluyla ozmotik olarak çekirdeğe emilir. Bu nedenle, çekirdek ve dış ortam arasında sabit bir ozmotik basınç gradyanı kurulur. Su akışı, aktif salınımı delikten sabit bir oranda yapar. Sonunda, ilaç konsantrasyonu çözünürlüğünün altına düşer ve ozmotik pompalama hızı azalır.

Cihaz bir levha olarak formüle edilirse, salım yaklaşık olarak sıfır mertebede olacaktır, çünkü her bir zaman aralığı, bir polimer tabakasının aşınmasına ve bu tabakaya dahil edilen ilacın salınmasına karşılık gelecektir. Bununla birlikte, maruz kalan yüzey alanındaki azalma nedeniyle silindirlerin ve kürelerin erozyon oranı zamanla azalır. Prensipte, ilaç salımı erozyonla ilişkilidir.

Aktif ajanı sıfır dereceli kinetikte salmak için deri yoluyla sistemler geliştirilebilir. Bir ilaç deposu, mineral yağdan sulu/alkollü jeller gibi karmaşık formülasyonlara kadar değişen çeşitli malzemelerden oluşturulabilir. Bir rezervuar sistemi, rezervuar malzemesinin ürün uygulama süresi boyunca ilaçla doymuş kalmasını gerektiren tüm teslim süresi boyunca ilacın sıfır

dereceli salımını sağlamalıdır. Bu genellikle ilacı bir süspansiyon olarak formüle ederek başarılabilir (Noyes ve Whitney, 1897).

2.6.2. Birinci dereceden kinetik

Bu model, çeşitli terapötik ajanların absorpsiyonunu ve/veya eliminasyonunu tanımlamak için kullanılmıştır. Ancak, temel bir teori kullanarak birinci mertebeden kinetiği tanımlamak zordur. Bu anlamda, birinci mertebeden salınım kinetiği, zamandaki değişime göre konsantrasyondaki değişimin sadece konsantrasyona bağlı olduğunu belirtir.

$$\frac{dC}{dt} = -KC$$

burada C, ilaç molekülündeki ilacın konsantrasyonudur ve K, birinci dereceden salım sabitidir.

Katı bir parçacığın bir sıvı içinde çözünmesi olgusu, yüzeysel bir etkiye işaret eder [191]

$$\frac{dc}{dt} = K(C_s - C)$$

burada C, t zamanında çözünen konsantrasyonu, C_s, işlemin sıcaklığındaki denge çözünürlüğü ve K, birinci dereceden sabittir. Denkleme, temas veya erişim yüzeyi değişkeni eklenerek değiştirilebilir

$$\frac{dc}{dt} = K_1\, S(C_s - C)$$

burada K_1 yeni bir orantı sabitidir.

Fick'in birinci yasasını göz önünde bulundurarak, K_1 sabiti için bir ilişki elde etmek mümkündür:

$$K_1 = \frac{D}{Vh}$$

burada D, salma ortamındaki difüzyon katsayısıdır, V, salma ortamındaki sıvının hacmidir ve h, difüzyon tabakasının kalınlığıdır.

Hixson ve Crowell, Noyes-Whitney'in bir modifikasyonunu önerdi:

$$\frac{dW}{dt} = KS(C_s - C)$$

Burada W, t zamanında çözünen ilaç miktarı, dW/dt, t zamanında çözeltiye geçen çözünenin oranı, S çözünme yüzeyi ve K orantı sabitidir.

K'nin K_1 V'ye eşit olduğu ve k = D/h olduğu göz önüne alındığında, denklemin her iki terimini V ile çarparak, Hixson ve Crowell tarafından önerilen denklem şu şekilde tanımlanabilir:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{KS}{V}(VC_s - W) = k(VC_s - W)$$

burada $k = k_1 S$.

Terapötik bir sistem batma koşulları altında sabit bir alanı muhafaza ettiğinde, son denklemi kullanmak mümkündür ve entegrasyondan sonra şu şekilde sonuçlanır:

$$W = VC_s(1 - e^{-Kt})$$

Bu denklem, her iki terimde de ondalık logaritma uygulanarak dönüştürülebilir:

$$\log(VC_s - W) = \log VC_s - \frac{kt}{2.303}$$

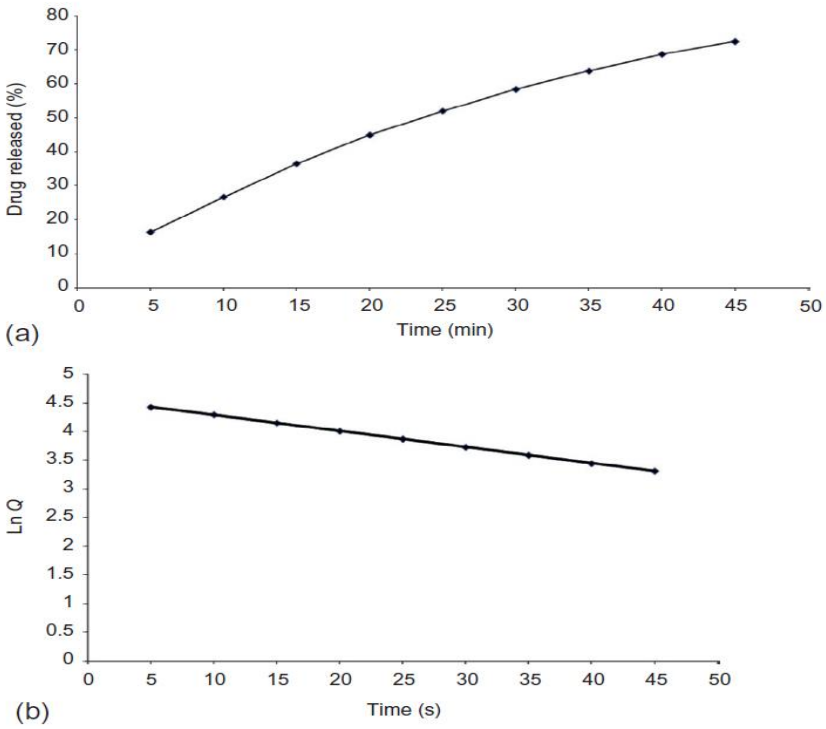
Ancak, VC_s terimi Q kütlesine eşittir ve Denklem şu şekilde tanımlanabilir:

$$\log(Q_1) = \log Q_0 - \frac{kt}{2.303}$$

burada Q_1, t zamanında salınan aktif ajan miktarıdır, Q_0, çözünen ilacın başlangıç miktarıdır ve K_1 birinci dereceden sabittir.

Denklem doğrusal bir fonksiyona karşılık gelir ve ilacın salınan kütlesinin Napierian veya ondalık logaritmasının grafiği, K_1 /2.303 açısal katsayısı ve logQ_0'a eşit doğrusal katsayılı bir düz sonuç verecektir (Şekil 2.28).

Bu tür birinci dereceden salım sergileyen çeşitli terapötik sistemler vardır. Gözenekli bir matris içine dahil edilen çözünür aktif maddeler için, salınan ilaç miktarı, matris içinde kalan ilaç miktarı ile orantılıdır. Böylece, salınan aktif miktarı zamanın fonksiyonunda azalma eğilimindedir.



Şekil 2.28 : Birinci derece ilaç salım modelinin grafiksel gösterimi.

(a) zamana (s) karşı kümülatif salınan ilaç (%); (b) İyi bir doğrusallık gösteren, ilacın salınmayan fraksiyonunun (Ln Q) zamana (s) karşı Napierian logaritması.

2.6.3. Higuchi modeli

Matriks sistemlerinden ilaç çözünmesini tanımlayan matematiksel bir model 1960'lara kadar geliştirilmemiştir. 1961'den 1963'e kadar, ilaç salımını anlamak için matematiksel modellerin geliştirilmesinde büyük bir ilerleme oldu.

1961'de Higuchi, ilaçların matris sistemlerinden salınma oranını tanımlamak için muhtemelen en ünlü ve en sık kullanılan matematiksel denklemi yayınladı. Süspansiyon halindeki ilaçları içeren merhem bazlarından (düzlemsel sistemler) ilaç salım hızı araştırmanın amacıydı (Takeru Higuchi, 1961). 1962'de merhemlerden ilaç salınımına ilişkin verilerin analizi yapıldı

(W. I. Higuchi, 1962). Ayrıca 1963'te "sürekli etkili ilaç mekanizması" önerildi (T Higuchi, 1963).

Bu üç çalışma, katı ve yarı-katı matrislerde bulunan, daha az çözünür olduğu kadar çok çözünür olan aktif maddelerin salımını açıklamak için birçok teorik modelin geliştirilmesine olanak sağlamıştır.

Higuchi tarafından geliştirilen matematiksel ilişkiler, bir yayılma ortamına sunulan homojen matrislerde dağılmış aktif parçacıklarla ilgilidir. Lipofilik, homojen, düzlemsel bir matrisin çözünmesi göz önüne alındığında, Higuchi tarafından başlangıçta önerilen ilişki şu şekildedir:

$$f_1 = Q = \sqrt{D(2C - C_s)C_s t}$$

burada Q, alan birimine göre t zamanında salınan ilaç miktarıdır, C, dozaj formunda bulunan ilacın başlangıç miktarıdır, C_s, aktif maddenin matris ortamındaki çözünürlüğüdür ve D, matris ortamındaki difüzyon katsayısıdır.

Bu ilişki, ilaç salan seviyelerin matriste bulunan sıvı ortamı doyurma eğiliminde olduğu durumlar dışında, çözünme süresi boyunca geçerlidir.

Kabul edilen koşullara (lipofilik, homojenlik ve düzlemsel biçim) rağmen, bu model diğer dozaj biçimleri için yer değiştirebileceğini gösterdi. Homojen ve küresel, heterojen ve düzlemsel ve heterojen ve küresel sistemler göz önüne alındığında, Higuchi, matriste çözünürlüğün ve salınımın matrisin gözenekliliği yoluyla gerçekleştiği düşük konsantrasyonlu aktif maddeyi dikkate alan başka modeller önerdi:

$$f_1 = Q = \sqrt{\frac{D\varepsilon}{\tau}(2C - \varepsilon C_s)C_s t}$$

burada Q, alan birimine göre t zamanında salınan ilaç miktarıdır, ε matrisin gözenekliliğidir, τ kılcal kıvrımlılık faktörüdür, C, dozaj formunda bulunan ilacın başlangıç miktarıdır, C_s aktif maddenin içindeki çözünürlüğüdür matris ortamı ve D, matris ortamındaki difüzyon katsayısıdır.

Bu model, suyla teması sırasında matris yapısında önemli bir değişiklik olmadığını varsayar.

Higuchi'nin 1962'deki çalışması, bir ilaca doymuş bir matrise uygulanan bir denklem önerdi; burada C_0, gözenekli bir matriste bulunan difüzyon sıvısının konsantrasyonudur:

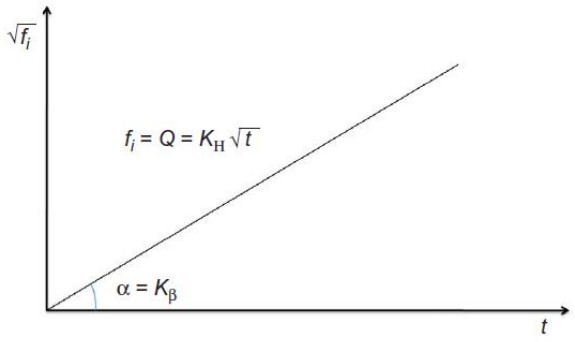
$$f_1 = Q = \sqrt{2C_0\varepsilon\frac{Dt}{\tau\pi}}$$

Bu nedenle, salınan ilaç miktarının zamanın karekökü ile orantılı olduğu sonucuna varmak açıktır:

$$f_1 = Q = K_H\sqrt{t}$$

burada K_H, Higuchi'nin salınım sabitidir.

Denklem, aktif ajan konsantrasyonunu zamanın karekökü ile ilişkilendiren ve lineer bir fonksiyonu temsil eden basitleştirilmiş Higuchi modelidir (Şekil 2.29).



Şekil 2.29: Zamana t karşı $(\sqrt{f_i})$salınan aktif ajan kesrinin karekökü

Higuchi modelinin kullanımı ile takip edilmesi gereken varsayımlar vardır [179, 184]:

- ✓ Matris, ilacın çözünürlüğünden çok daha yüksek bir başlangıç ilaç konsantrasyonu içerir.
- ✓ Kenar etkileri ihmal edilebilir olduğundan difüzyon tek yönlüdür.
- ✓ Dozaj formunun kalınlığı, ilaç moleküllerinin boyutundan çok daha büyüktür.
- ✓ Matrisin şişmesi veya çözünmesi ihmal edilebilir.
- ✓ İlacın yayılımı sabittir.

Sistemdeki ilk ilaç konsantrasyonunun ilacın çözünürlüğünden çok daha yüksek olduğu ilk varsayım, uygulanan sözde kararlı durum yaklaşımının gerekçelendirilmesi için temel sağlar (Siepmann, 2001).

İlaç yayılma sabitini dikkate alan bu matematiksel işlem, yalnızca su ile temas ettiğinde önemli ölçüde şişmeyen polimerler (etilselüloz) durumunda geçerlidir.

İlaç molekülünün çözelti içinde toplam çözünmesi, doygunluğunkinden çok daha düşük bir konsantrasyon sağladığında (tipik olarak 1/10 ila 1/3 doygunluk), çözünme sistemi çöküş koşulları altında çalışır ve itici güç çözünme daha fazladır.

Higuchi modelleri, dozaj formlarında aktif ajanların olası salım profilini sınıflandırmak için önemli olan çeşitli matematiksel yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Korsmeyer ve Peppas modeli ve Masaro ve Zhu tarafından önerilen modifikasyonlar örneklerdir (Nicholas A Peppas ve Narasimhan, 2014).

2.6.4. Hixson-Crowell modeli

Hixson ve Crowell (1931), bir grup parçacığın normal alanının, hacminin küp köküyle orantılı olduğunu keşfetti. Bu ilişkiyi kullanarak bir denklem önerdiler:

$$\sqrt[3]{W_0} = \sqrt[3]{W_i} + K_{HC}t$$

burada W_0, sistemdeki ilacın başlangıç miktarıdır; W_i, t zamanında sistemde kalan miktardır; ve K_{HC}, yüzey ve hacim ile ilgili olan dahil etme sabitidir.

Bu denklem, çözünmenin dozaj formunun yüzeyine paralel düzlemlerde gerçekleştiği tabletler gibi dozaj formları için geçerlidir; bu yüzey zamanla orantılı olarak küçülür ve geometrik form sabit kalır.

Konsantrasyon, ilaç yoğunluğu ve küresel partikül sayısı göz önüne alındığında, Denklem şu şekilde de tanımlanabilir:

$$\sqrt[3]{W_0} = \sqrt[3]{W_i} + \frac{K`\sqrt[3]{N}DC_S t}{\delta}$$

burada N, parçacıkların sayısıdır; K' yüzey, biçim ve parçacık yoğunluğunu ilişkilendiren bir sabittir; D difüzyon katsayısıdır; C_S, işlem sıcaklığında dengede (doyma konsantrasyonu) çözünürlüktür; ve δ difüzyon tabakasının kalınlığıdır.

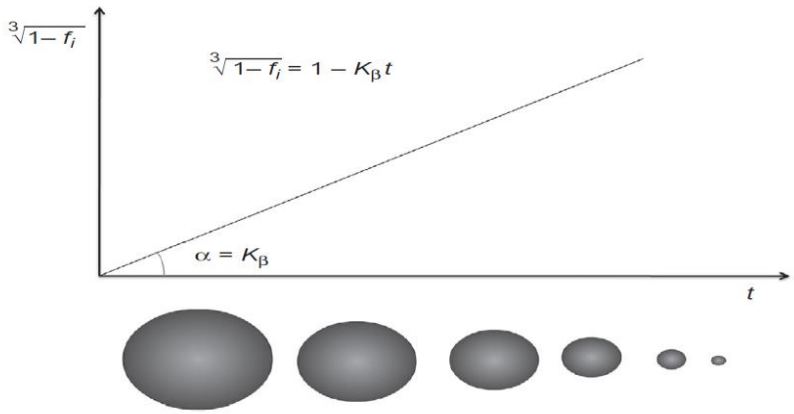
Kübik veya küresel parçacıkların yüzey faktörleri, çözünmenin tüm sistem üzerinde sabit olması durumunda sabittir.

Parçacıklar düzensiz olduğunda, bu davranış farklıdır ve denklem ile teorik olarak sağlanan değerlere göre bir sapma ortaya çıkar. Ayrıca, $\sqrt[3]{W_0}$'e bölerek basitleştirmek mümkündür.

$$\sqrt[3]{1-f_i} = 1 - K_\beta t$$

burada $f_1 = 1 - \left({}^{W_i}/_{W_0}\right)$ ve ilacın t zamanında çözünen fraksiyonunu temsil eder ve K_β bir salım sabitidir. Denklem, Salınmayan kesrin kübik kökü zamanla ilişkili olduğunda doğrusal bir fonksiyonu temsil eder. Bu, denge koşulları değiştirilmediğinde ve parçacığın yüzeyi zamanla orantılı olarak azaldığında doğrudur (Şekil 2.30).

Bu model kullanıldığında, ilaç salımının, polimerik matris yoluyla meydana gelebilen difüzyonla değil, çözünme hızıyla sınırlı olduğu varsayılır. Bu nedenle, tablet boyutları orantılı olarak azalırsa, ancak geometrik özelliklerin korunmasıyla çözünmenin aktif maddenin yüzeyine paralel düzlemlerde gerçekleştiği göz önüne alındığında, Hixson-Crowell denklemi tabletler gibi farmasötik dozaj formları için geçerlidir.



Şekil 2.30 : Salınmayan ilacın parçacığın yüzeyinin zamanla orantılı olarak azaldığındaki salım grafiği.

2.6.5. Ritger–Peppas ve Korsmeyer–Peppas modeli (Güç yasası)

Güç yasası, polimerik sistemlerden ilaç salımını tanımlayan daha kapsamlı bir yarı deneysel denklemdir. Bu model Korsmeyer, Gurny, Doelker, Buri ve Peppas (1983) ve Ritger ve Peppas (1987) tarafından yarı deneysel bir model olarak geliştirilmiştir ve sürüm ile zaman arasındaki üstel ilişkiyi kurar(Robert Langer ve Peppas, 1983):

$$f_1 = \frac{M_i}{M_\infty} = Kt^n$$

f_1 salınan ilaç miktarıdır, M_∞ denge durumundaki ilaç miktarıdır (bazen salınım sürecinin başlangıcında dozaj formunda bulunan ilaç miktarına çok yakındır), M_i salınan ilaç miktarıdır t zamanı boyunca, K, sistemin yapısal modifikasyonlarının ve geometrik özelliklerinin dahil edilmesinin sabitidir (salım hızı sabiti olarak da kabul edilir) ve n, zamanın t fonksiyonunda salım (ilaç salım mekanizması ile ilgili) üssüdür.

Bu model, hidrojel gibi bir polimerik matristen bir ilaç molekülünün salınması için özel olarak geliştirilmiştir. Son 25 yılda, birçok bilim adamı, sistemden ilaç salımının başlangıcını işaret eden gecikme süresini (l) içeren bu denklemin değiştirilmiş bir formunu kullanmıştır:

$$\frac{M_{(i-l)}}{M_\infty} = K(t-l)^n$$

veya logaritmik versiyon:

$$\log\left(\frac{M_{(i-l)}}{M_\infty}\right) = \log K + n\log(t-l)$$

burada M_∞, denge durumundaki ilaç miktarıdır, Mi, t süresi boyunca salınan ilaç miktarıdır, K, sistemin yapısal modifikasyonlarının ve geometrik özelliklerinin dahil edilmesinin sabitidir (salım hızı sabiti olarak da kabul edilir), n: t ve l süresinin fonksiyonunda salım üssü (ilaç salım mekanizmasıyla ilgili) gecikme süresidir.

Ek olarak, ilaç salım süreci, ilk ilaç salımında (patlama etkisi) ani bir artış ile karakterize edildiğinde, aşağıdaki denklem önerilmiştir (H. Kim ve Fassihi, 1997):

$$\frac{M_i}{M_\infty} = Kt^n + b$$

burada b patlama etkisidir.

Güç yasası modeli, salım mekanizması bilinmediğinde veya birden fazla tipte ilaç salım fenomeni söz konusu olduğunda, polimerik sistemlerden ilaç salımının incelenmesi için faydalıdır (Omidian ve Park, 2008). Aslında, görünüşte bağımsız iki ilaç taşıma, gevşeme ve difüzyon mekanizmasının üst üste binmesinin gözlemlenmesinin bir genellemesi olarak görülebilir.

Bir matris sistemindeki bir aktif maddenin salım profiline daha iyi uyum sağlayan n değerine bağlı olarak, gözlemlenen davranışın tipine göre bir sınıflandırma oluşturmak mümkündür:

- ✓ Fickian modeli (Durum I)
- ✓ Fickian olmayan modeller (durum II, Anormal ve Super durum II)

Fickian modelinde (Durum I), n = 0,5 ve ilaç salınımı difüzyon tarafından yönetilir. Çözücü taşıma hızı veya difüzyonu, polimerik zincir gevşeme sürecinden çok daha fazladır. Polimerik sistemin maruz kaldığı yüzeydeki absorpsiyon dengesi hızla gerçekleşir ve bu da zamana bağlı bağlantı koşullarına yol açar. Bu fenomenin kinetiği, yayılma ile karakterize edilir.

n = 1 olduğunda, model Fickian değildir (Durum II), ilaç salım hızı sıfır sıra salım kinetiğine karşılık gelir ve ilaç salımını yönlendiren mekanizma, polimerik zincirlerin şişmesi veya gevşemesidir. Bu, başka bir aşırı davranış türüdür. Çözücünün sistem (jöleli bölge) içinden difüzyonu, belirli bir zamanda nüfuz etme veya çözücü dispersiyonunun iç sınırını işaret eden jel-vitröz polimerik arayüz üzerindeki gevşeme işlemine kıyasla çok hızlıdır. Camsı bölge hemen hemen hiç nüfuz eden çözücüye sahip değildir ve jelleşmiş bölgedeki çözücünün difüzyonu daha yüksektir. Sistemdeki solvent konsantrasyon profili (seviyesi) farklı bir formata sahiptir: vitröz çekirdekte düzlem ve sıfır, jelleşmiş bölgede dış ortam ile dengede düzlem ve eşit seviyeye. Durum II taşımasının sonunda, bazen solventin absorpsiyon hızında hızlı bir artış gözlemlenebilir. Bu durumda, taşıma durum II, vitröz çekirdekte şişmiş jel tarafından uygulanan kuvvetlerin genişlemesi nedeniyle Süper durum II'yi taşımak için geliştirilmiştir.

Ayrıca, 0,5 < n < 1 olduğunda, model Fickian olmayan veya anormal taşımadır ve ilaç salım mekanizması difüzyon ve şişme tarafından yönetilir. Difüzyon ve şişme oranları

karşılaştırılabilir. Yavaş yavaş meydana gelen polimerik zincirlerin yeniden düzenlenmesi ve difüzyon süreci aynı anda zamana bağlı anormal etkilere neden olur.

Son olarak, Süper durum II modeli, n > 1 olduğunda karakterize edilir ve aşırı bir taşıma biçimi oluşturur. Salım işlemi sırasında polimerin gerilmesi ve kırılması (çözücü çatlaması) meydana gelir. Jelin dış tabakası, silindirik bir numunede jelin eksenel şişmesini önleyen ve çekirdek üzerinde sıkıştırma gerilimi üreten camsı çekirdeği sınırlar. Polimerik arayüz jel-camsı çekirdeğe doğru hareket ederken, çekirdek kırılana kadar gerilim artar.

Tablo 2.6, çok önemli bilgiler oluşturan bu sınıflandırmayı özetlemektedir, çünkü n'nin farklı değerleri her zaman dikkate alınmamakta ve bu da deneysel sonuçların yanlış yorumlanmasına yol açmaktadır (Kosmidis, Argyrakis ve Macheras, 2003; N A Peppas, 1985).

Üs n'yi belirlemek için, salınım eğrisinin $\frac{M_i}{M_\infty}$<060 noktasına kadar olan kısmının kullanılması tavsiye edilir. Her durumda, salımın sadece bir yönde gerçekleştiği ve genişlik ile kalınlık arasındaki ilişkinin olduğu varsayılır. Matrisin maksimum değeri 1:10'dur (N A Peppas, 1985).

Tablo 2.6: Farklı geometrilere sahip polimerik matrislerden aktif madde salım modellerinin yorumlanması.

Salım mekanizması modeli	**Geometri**	**Salım üssü (n)**	**n (zaman üsteli)**
Fickian difüzyonu	Düzlemsel(ince filmler)	0.50	$t^{0.50}$
	silindirler	0.45	$t^{0.45}$
	küreler	0.43	$t^{0.43}$
Anormal taşıma	Düzlemsel (ince filmler)	$0.50 < n < 1.0$	$t^{0.50 < n < 1.0}$
	silindirler	$0.45 < n < 0.89$	$t^{0.45 < n < 0.89}$
	küreler	$0.43 < n < 0.85$	$t^{0.43 < n < 0.85}$
Durum I taşıma	Düzlemsel(ince filmler)	1.0	$t^{(a)}$

	silindirler	0.89	$t^{0.89}$
	küreler	0.85	$t^{0.85}$
Süper II Durum taşıma	Düzlemsel(ince filmler)	n > 1.0	$t^{n > 1.0}$
	silindirler	n > 0.89	$t^{n > 0.89}$
	küreler	n > 0.85	$t^{n > 0.85}$

[a] Sıfır Dereceli salım

Fickian difüzyonu genellikle polimerin camsı geçiş sıcaklığının (Tg) çevre sıcaklığından daha düşük olduğu polimerik matrislerde meydana gelir. Polimer kauçuksu haldeyken, polimerik zincirler yüksek hareketliliğe sahiptir ve bu da solventin kolay penetrasyonunu sağlar.

Bununla birlikte, Fickian difüzyonu, matrisin iç kısmına yüksek hızlı çözücü difüzyonu ve düşük polimerik gevşeme hızı ile karakterize edilir. Bu davranış, bir solvent penetrasyon gradyanı oluşumunu indükler. Çözücü konsantrasyonu, tamamen şişmiş bölgeden matrisin merkezine doğru üstel olarak azalır. Yayılma mesafesi, zamanın karekökü ile orantılıdır. Sisteme bir plastikleştirici eklendiğinde, ortam sıcaklığından daha yüksek Tg değerine sahip polimerlerde Fickian difüzyonunu gözlemlemek mümkündür.

2.6.6. Brazel ve Peppas modeli

Şişme ile kontrol edilen salım sistemlerinde, su absorpsiyonu ve ilaç salımı, birçok polimer/çözücü sisteminde faydalı olan, yayılma sayısı Deborah (De) kullanılarak iki boyutlu parametrelerle tanımlanabilir.

De sayısı, polimerik gevşeme süresinin özellikleri ile difüzyon süresinin özellikleri arasındaki ilişkiyi ifade eder ve polimer gevşemesi ile ilgili olarak suyun hareketliliğinin değerlendirilmesine olanak tanır ve polimerikteki su penetrasyonunu ölçen arayüzey şişme indeksi (Sw) polimerde dağılmış ilaca göre zincir:

$$D_e = \frac{\lambda}{\theta} = \frac{\lambda D_{1,2}}{\left(\delta(t)\right)^2} = \frac{Rahatlama\ zamanı}{Solvent\ difüzyon\ zamanı}$$

burada λ, polimerin gevşeme süresidir ve θ, şişebilen bir matris için su karakteristiğinin difüzyon süresidir ve polimerdeki suyun difüzyon katsayısına bölünen difüzyon mesafesine eşdeğerdir

$\left(\frac{\delta^2}{D_{1,2}}\right)$.

Su hareketliliği ve Sw, polimerin şişmesine ve ilaç özelliklerine duyarlıdır.

Şişme süreci, gevşeme süresi (De >> 1) veya suyun difüzyonu (De << 1) ile belirlendiğinde, aşağıdaki süreç bir Fickian sürecini karakterize eden zamanın bir fonksiyonudur. Buna karşılık, De 1'e yakın olduğunda, iki işlemin aynı anda gerçekleştiği kabul edilir (Anormal taşıma).

Su girişi ve ilaç salınımı arasındaki dengeyi açıklamak için Sw önemlidir:

$$Sw = \frac{\upsilon \delta_r}{D_{3.21}} = \frac{\text{Çözücü } motilitesi}{\text{İ}laç\ dif\text{üzyonu}}$$

burada υ polimerin camsı/kauçuk sınırının hareket hızıdır, δ şişmiş jelin kalınlığıdır ve $D_{3.21}$ ilacın polimerdeki difüzyon katsayısıdır. Sw, polimerik yapının şişmesine karşı hassas olup, ilacın polimerdeki difüzyon katsayısı yoluyla su emilimini ve ilaç özelliğini etkiler. Sw, 1'den önemli ölçüde büyük veya küçük olduğunda, su penetrasyonu veya difüzyonu, salımı kontrol eder ve zamana bağımlılık Fick'e göre olacaktır. Ancak, Sw değeri 1'e yakınsa, salım Anormal taşıma tarafından yönlendirilir.

2.6.7. Baker ve Lonsdale modeli

Baker ve Lonsdale (Baker ve diğerleri, 2013; Siegel ve Rathbone, 2012), Higuchi modeline dayalı olarak ilaç salımı için matematiksel bir model geliştirdi. Model, küresel matrislerden kontrollü ilaç salımı için tanımlanmıştır.

$$\frac{3}{2}\left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty}\right)^{2/3}\right] - \frac{M_t}{M_\infty} = \frac{3 D_m C_{ms}}{{r_0}^2 C_0} - t$$

Burada M_t , t zamanında salınan ilaç miktarıdır, M_∞ sonsuz zamanda salınan miktardır, D_m difüzyon katsayısıdır, C_{ms} ilacın matris içindeki çözünürlüğüdür, r_0 küresel matrisin yarıçapıdır ve C_0 ilacın matris içindeki başlangıç konsantrasyonudur.

İlaç salımını arttırabilen çatlaklara veya kılcal damarlara sahip homojen olmayan matrisler için, önceki denklemin bir modifikasyonu önerilmiştir:

$$\frac{3}{2}\left[1-\left(1-\frac{M_t}{M_\infty}\right)^{2/3}\right]-\frac{M_t}{M_\infty}=\frac{3D_fC_{fs}\varepsilon}{{r_0}^2C_0\tau}-t$$

burada D_f difüzyon katsayısı, C_{fs} ilacın sıvı reseptördeki çözünürlüğü, τ kılcal sistemin kıvrımlılık faktörü ve ε matris gözenekliliğidir.

Matris gözenekliliği şu şekilde tanımlanabilir:

$$\varepsilon=\varepsilon_0+KC_0$$

burada ε_0 ilk gözeneklilik ve K sistemin özgül hacminin sabitidir.

ε_0 küçük olduğunda, denklem

$$\frac{3}{2}\left[1-\left(1-\frac{M_t}{M_\infty}\right)^{2/3}\right]-\frac{M_t}{M_\infty}=\frac{3D_fKC_{fs}}{{r_0}^2\tau}-t$$

Bu nedenle, Baker-Lonsdale denklemine yol açan zamanın doğrusallaştırılmasını kullanarak denklemin sol tarafı ile grafiksel bir ilişki kurmak mümkündür:

$$f_t=\frac{3}{2}\left[1-\left(1-\frac{M_t}{M_\infty}\right)^{2/3}\right]-\frac{M_t}{M_\infty}=Kt$$

burada K, eğrinin açısal katsayısına (eğim) karşılık gelen salım sabitidir.

Bu denklem, birçok mikropartikül formülasyonu (mikrokapsüller ve mikroküreler) için salım verilerinin doğrusallaştırılması için kullanılabilir.

2.6.8. Hopfenberg modeli

Bu, aşınabilir polimerlerden ve çeşitli geometrik şekillerden ilaç salımını açıklamak için kullanılan bir modeldir. Hopfenberg, heterojen erozyon ile düzlemsel, küresel veya silindirik filmlerden ilaç salımını tanımlamak için bir dizi denklem önerdi (Katzhendler, Hoffman, Goldberger ve Friedman, 1997):

$$\frac{M_t}{M_\infty}=1-\left[1-\frac{k_0t}{C_0a_0}\right]^n$$

Burada M_t, t zamanında salınan ilaç miktarıdır, M_∞ sonsuz zamanda salınan miktardır, $\frac{M_t}{M_\infty}$çözünen ilacın fraksiyonudur, k_0 erozyon derecesi sabitidir, C_0 ilacın başlangıç konsantrasyonudur matriste ve a_0, kürenin veya silindirin başlangıç yarıçapı veya film kalınlığının yarısıdır. Geometrik forma göre film, silindir veya küre için n değeri sırasıyla 1, 2 veya 3'tür.

Sistemden ilaç salımının başlangıcındaki gecikme süresini (l) hesaplamak amacıyla, değiştirilmiş bir denklem önerilmiştir:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - [1 - k_l t(t-1)]^n$$

burada k_l, $k_0/C_0 a_0$'a eşittir.

Bu nedenle, ilaç salınımı için sınırlayıcı faktörler, iç ve dış yayılma direncine bağlı olan matris erozyonu ve zamandır.

Hopfenberg ve Frish, matrisin gevşeme stresi ve difüzyon akısı ile ilgili terimlerin analizine dayanarak yeni bir yaklaşım önerdi:

$$M_t = M_{\infty,F}\left[1 - \frac{6}{\pi^2}\sum_{n=1}^{x}\frac{1}{n^2}exp(-n^2 k_F t)\right] + \sum_{i}^{k} M_{\infty,i}[1 - exp(-k_i t)]$$

burada $M_{\infty,F}$ gevşeme sırasında absorbe edilen miktar üzerindeki dengedir, k_F difüzyon derecesinin sabitidir, $M_{\infty,i}$, gevşeme süreci sırasında nüfuz eden miktardır ve k_i, gevşeme derecesi ile ilgili bir sabittir.

Bu nedenle, bu model, geçirgenliğin difüzyon ve gevşeme özelliklerini ayrı ayrı gösterir. Ayrıca, esasen bölgeye özgü iki fazlı salım kinetiğini sergileyen kompozit profilden türetilen veriler kullanılarak optimize edilmiş yağ kürelerinden salınma mekanizmasını belirlemek için kullanılır (Katzhendler ve diğerleri, 1997).

2.6.9. Weibull modeli

Bu model, sonlu bir zamanla ilişkili olayları ve süreci tanımlama özelliğine sahip bir dağılım fonksiyonudur. Orijinal olarak Weilbull (1951) tarafından önerilen bir fonksiyona dayanmaktadır ve Langenbucher (1972), fonksiyonu ilaç salım eğrilerini tanımlamak için uyarlamıştır.

Denklem, t zamanında çözeltide biriken ilaç fraksiyonu (m) cinsinden ifade edilir:

$$m = 1 - exp\left[\frac{-(t - T_i)^b}{a}\right]$$

$$m = 1 - exp^{-(t-T_i)^{\frac{b}{a}}}$$

Ölçek parametresi (a), sürecin zaman ölçeğini tanımlar. Yerelleştirme parametresi (Ti), çoğu kez sıfır olmak üzere, salım sürecinin gecikme süresini temsil eder. Form parametresi (b), eğri tipini karakterize eder:

- ✓ b = 1 (üstel)
- ✓ b > 1 (sigmoid, bir bükülme noktası ile sınırlandırılmış yükselen eğrilik ile)
- ✓ b < 1 (parabolik, yüksek başlangıç eğimi ve tutarlı bir üstel karakter gösteren)

Bu model, matris sistemlerinin ilaç salım profillerini karşılaştırmak için daha kullanışlı kabul edilir. Önceki denklem, kinetik temeli olmayan ampirik bir model olarak düşünüldüğünde, tanımlayıcıdır ve ilacın çözünme kinetiğinin özellikleri hakkında çıkarımların elde edilmesine izin vermez. Bir ilacın içsel çözünme faktörünün hiçbir parametresi yoktur ve bir tür in vitro/in vivo korelasyonun tanımlanmasına izin vermez.

2.6.10. Peppas-Sahlin modeli

Bu salım kinetiği modeli, anormal bir ilaç salım sürecinde yaklaşık iki katkı mekanizmasının (difüzyon ve gevşeme) hesaplanmasının mümkün olduğunun göstergesinin bir sonucudur.

Güç yasası modeli göz önüne alındığında ve ilk olarak Alfrey, Gurnee ve Lloyd tarafından geliştirilen bir polimerde solvent taşınması durumu için buluşsal bir yaklaşımı takip ederek, polimerik zincirlerin difüzyonu ve gevşemesi katkı maddeleri olarak kabul edilebilir.

Bu nedenle, (Nikolaos A Peppas ve Sahlin, 1989), yazabilecek bir salınım kinetiği modeli geliştirmiştir.

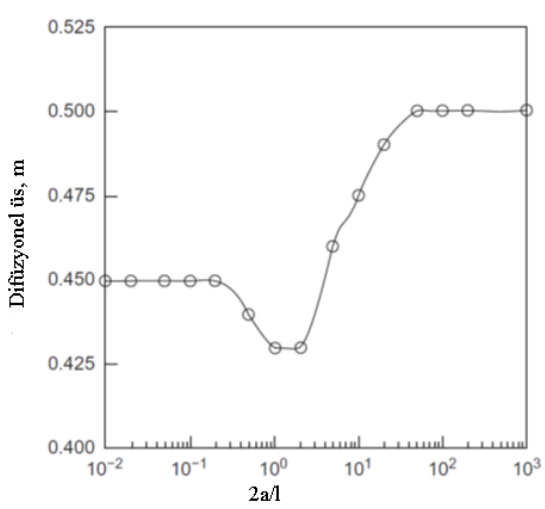
$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_1 t^m + t^{2m}$$

burada K_1, K_2 ve m sabitlerdir.

Denklemin sağ tarafı göz önüne alındığında, ilk terim Fickian difüzyon katkısını, F'yi temsil ederken, ikinci terim Durum II gevşeme katkısını, R'yi temsil eder. m katsayısı, kontrollü salım sergileyen herhangi bir geometrik şekle sahip bir sistem için tamamen Fickian difüzyon üssüdür (Nikolaos A Peppas ve Sahlin, 1989). Katsayı m, filmler, silindirler ve küreler dahil olmak üzere herhangi bir şekil için verilen güç yasasının n katsayısı ile ilgilidir.

Denklem $m = 1 - exp\left[\frac{-(t-T_i)^b}{a}\right]$, kuvvet kanunu denklemi ($\sqrt[3]{1-f_i} = 1 - K_\beta t$) ile karşılaştırıldığında, m, kuvvet kanununun n katsayısına eşittir. Bu durumda, gevşeme mekanizması ihmal edilebilir, çünkü difüzyon t^m'nin bir fonksiyonu olarak ifade edilir ve gevşeme katkısı t^{2m}'nin bir fonksiyonu olarak ifade edilir.

Şekil 2.31`de sistemin çapının kalınlığına oranıyla ilişkili olarak difüzyon katsayısı m'nin değişimini göstermektedir. Eğri, üssün sabit olduğu iki bölgeyi gösterir.



Şekil 2.31: Fickian difüzyon üssünün, m, en boy oranı 2a/l ile değişimi; (2a: cihazın çapı ve I, cihazın kalınlığı-yüksekliği).

Şekil 2.31 'e göre, 10^{-1} ile 10^{2} arasında değişen 2a/l en-boy oranı için, m katsayısının değeri $\frac{2a}{l}$< 0.1 için 0.45 ve $\frac{2a}{l}$> 100 için 0.50'dir.

Denklem şu şekilde yazılabilir:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 t^m \left[1 + \frac{k_2}{k_1} t^m\right]$$

Bu nedenle difüzyon mekanizması (Fickian, F) nedeniyle salınan ilaç miktarı şu şekilde hesaplanır:

$$F = \frac{1}{1 + \frac{k_2}{k_1} t^m}$$

Her iki katkının oranı aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

$$\frac{R}{F} = \frac{K_2 t^m}{K_1}$$

İlaç salım mekanizmasının analizinde birleştirilmiş bir difüzyon/gevşeme modeli kullanıldığında, Peppas ve Sahlin aşağıdaki metodolojisi;

- Test edilen sistemin en boy oranını (çap/kalınlık) hesaplanır.
- Deneysel sürüm verilerini çizin ve ilk %60'ı Denklem $\frac{M_t}{M_\infty} = K_1 t^m + t^{2m}$ 'e uygulanır.
- k_1 ve k_2 'yi hesaplanır
- Fickian ilaç salınımı yüzdesini belirlemek için Denklem $\frac{M_t}{M_\infty} = K_1 t^m + t^{2m}$'i kullanılır.

Bir sistemden ilaç salımını değerlendirmek için, t zamanında salınan fraksiyon $\frac{M_t}{M_\infty}$ farklı modeller karşılaştırılarak araştırılabilir (örneğin, Peppas–Sahlin, Korsmeyer–Ritger–Peppas ve Higuchi matematiksel modelleri).

Sonuçları istatistiksel olarak analiz etmek için salım parametreleri, belirleme katsayısı (r^2) ve Akaike bilgi kriteri (AIC) kullanılabilir. Tüm salım eğrilerinin ilk %60'ı istatistiksel analiz

için kullanılır ve istatistiksel olarak daha yüksek r^2 ve daha düşük AIC'ye dayanarak, ilaç salımının yönetildiği mekanizmayı elde etmek mümkündür. Bu nedenle sonuçlar, aktif ajanın sistemden salınmasının Fickian difüzyonu ve durum II gevşemesi kombinasyonu tarafından yönetildiğini göstermektedir.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. KİMYASAL MADDELER

Deneysel çalışmalarda kullanılan demir klorür ($FeCl_3$), $FeCl_2$, sodyum fosfat monobazik dehidrat ($NaH_2PO_4.2H_2O$), asetik asit (CH_3COOH) (%98), sodyum asetat (CH_3COONa), hidroklorik asit (HCl), metanol (CH_3-OH) (%99), sodyum aljinat (SA, orta viskoziteli), NaOH, N,N'-metilenbisakrilamid (NMBA), potasyum persülfat (KPS) , N,N,N',N'-tetrametiletilendiamin (TEMED) Sigma `dan ve N, N-dietilakrilamid (DE) abcr Gmbh`den analitik saflıkta temin edildi.

3.2. KULLANILAN CİHAZLAR

Su banyosu; Manyetit sentezi, tam-IPN boncukların 37,5 ^oC'deki şişme denge değerlerinin tespiti ve ilaç salım denemeleri Daihan Scientific marka su banyosu kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

pH metre:Manyetit sentezi sırasında ve tampon çözeltilerin pH'larının ölçümünde Ezdo marka PL-700PV model pH metre kullanılmıştır.

Santrifüj; Manyetit sentezi sırasında Nüve marka NF200 model santrifüj kullanılmıştır.

Manyetik karıştırıcı; Tam-IPN boncukların sentezinde Mtops marka manyetik ısıtıcı-karıştırıcıları kullanılmıştır.

Hassas tartı: Yapılan denemelerde Radwag marka AS220/R/2 model hassas tartısı kullanılmıştır.

Fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR) cihazı: FTIR analizleri, JASCO marka 67000 model Fourier dönüşümlü infrared (FTIR) spektrometresi kullanılarak ATR tekniği ile gerçekleştirilmiştir.

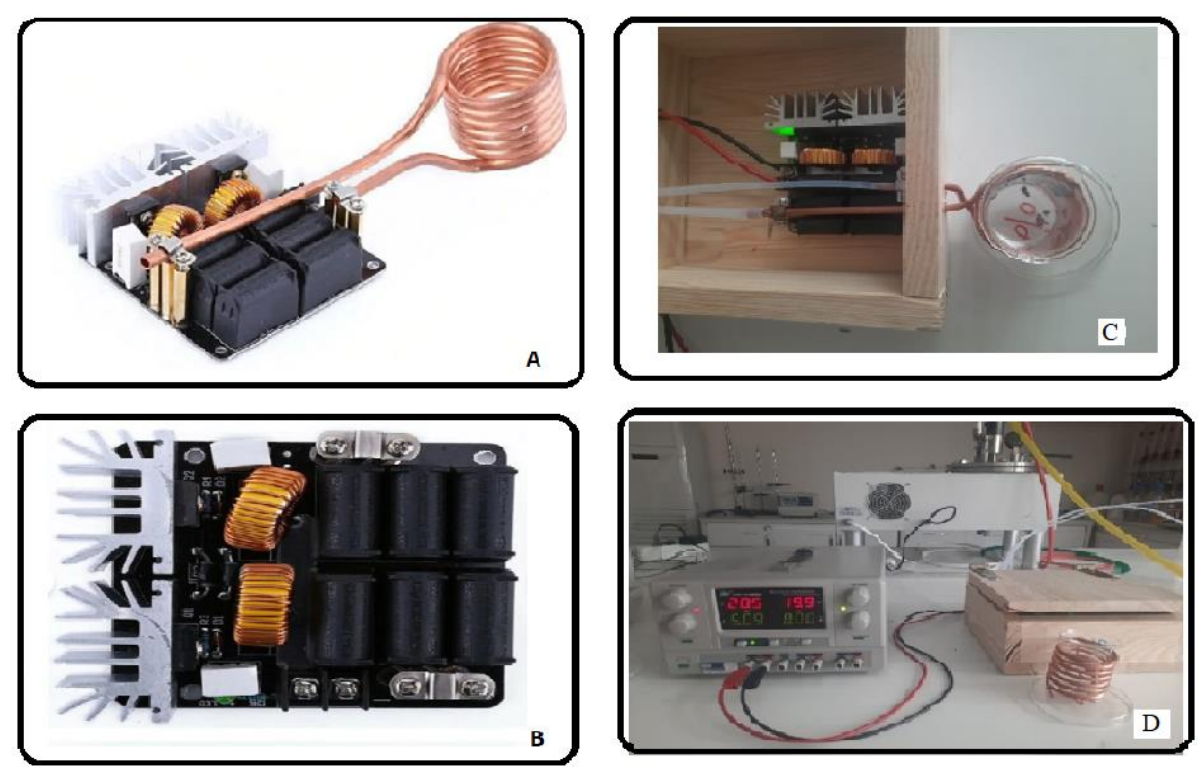
X-Işını kırınım (XRD) cihazı; XRD analizinde, Rigaku marka MiniFlex-600 model X-Işını kırınım cihazı kullanılmıştır.

UV/VIS spektrofotometre: İlaç adsorpsiyonu ve salımı deneylerinde, ilaç konsantrasyonu analizlerinde Shimadzu marka UV-1800 model UV cihazı kullanılmıştır.

Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) cihazı; Termal analizler, Linseis marka PT10 model DSC cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

TGA (Termogravimetrik analiz) cihazı: TGA analizleri, Linseis marka STA PT 1750 model TGA cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

Manyetik alan üreteci sistemi: İçi boş bakır boru bobin (Şekil 3.1- A) bir 1000w indüksiyon ısıtma devresi (Şekil 3.1- B), soğutma suyu geçişi için plastik boru, sistemi korumak için ahşap kutu (Şekil 3.1- C) ve güç kaynağı temin edilerek laboratuvarda kendi imkânlarımız ile yapıldı(Şekil 3.1- D).



Şekil 3.1: ***Manyetik alan üreteci sistemi.***

3.3. KULLANILAN YÖNTEMLER

3.3.1. Mantar Ekstresinin Hazırlanışı

Pleurotus ostreatus mantarına ait örnekler Tunceli il sınırı içerisinde doğal ortamlarından toplanmış ve oda koşulların gölgede kurutulmuş ardından öğütülmüştür. Kurutulup öğütülen *Pleurotus ostreatus* (*PO*) mantar örneklerinden tartılıp (1 g) erlene konuldu ve üzerine 100 mL destile su eklendi. Ardından 40°C'da 250 rpm karıştırma hızında 24 saat karıştırılarak ekstraksiyon yapıldı ve süzüldü. Safsızlıkları uzaklaştırmak için ekstrakt 5000 rpm'de santrifüjlendi ve daha sonra kullanılmak üzere 4°C'de hava geçirmez bir cam kapta saklandı.

3.3.2. Mantar Ekstresinin Karakterizasyonu

3.3.2.1. Toplam Fenolik Madde Tayini

Toplam fenolik içerik, Folin–Ciocalteu yöntemi kullanılarak ekstrakt için belirlendi. 0,1 mL ekstrakt çözelti 5 mL destile su ve 0.5 mL Folin–Ciocalteu reaktifi ile karıştırıldı. 3 dakika sonra karışıma 1.5 mL % 2'lik Na_2CO_3 eklendikten sonra tekrar vortekslenip 2 saat oda sıcaklığında ve karanlıkta bekletilip 760 nm'de UV-GB spektrofotometresinde köre karşı absorbansları belirlendi. Sonuç verileri, kuru ekstraktın gramı başına miligram cinsinden mg/g gallik asit eşdeğeri (mg GAE/g) olarak ifade edildi(Anggraini, Wilma, Syukri ve Azima, 2019).

3.3.2.2. DPPH Serbest Radikali Giderme Kapasitesi Tayini

Ekstrakte edilen mantar örneklerinden 0.1 mL alınarak son hacim destile su ile 3 mL'ye tamamlandı. 1 mL DPPH çözeltisi (64 µM veya metanol içinde günlük olarak hazırlanan 2.5 $x10^{-2}$ g/l) eklendikten sonra vortekslenip oda sıcaklığında 30 dk beklemesi sağlandı. Absorbans, UV-vis spektrofotometre ile 517 nm'de ölçülmüştür. Deneyler üç paralel olarak çalışıldı. Kontrol çözeltisi olarak örnek yerine distile su kullanılarak aynı işlemler uygulandı (Anggraini ve diğerleri, 2019).

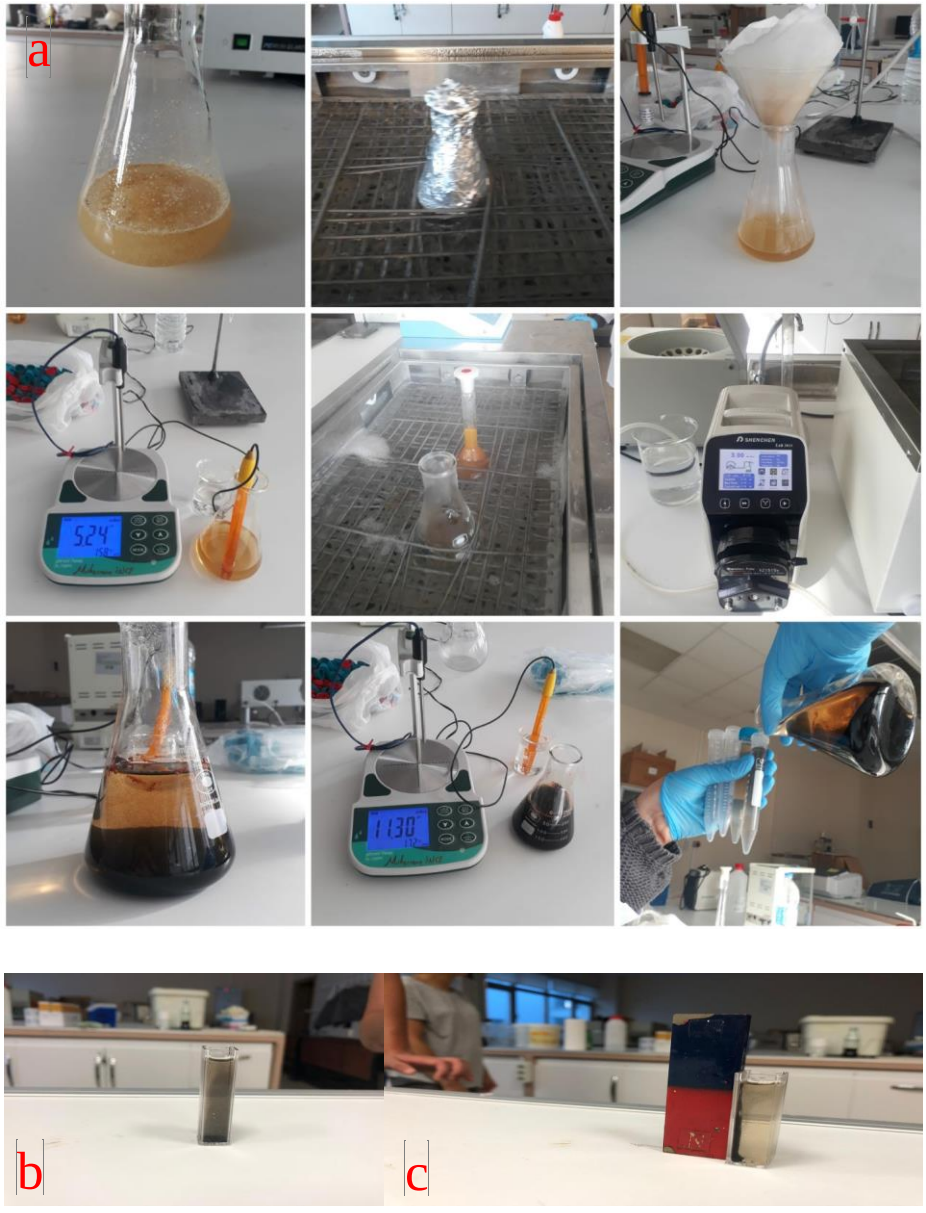
İnhibisyon değerleri aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

% DPPH serbest giderme kapasitesi = [(Kontrolün absorbansı -Örneğin absorbansı) / Kontrolün absorbansı] × 100

3.3.3. Mantar Ekstresi ile Manyetit (Fe_3O_4) Nanopartiküllerinin Biyosentezi

Biyosentez için öncü bileşik olarak hem $FeCl_2$ hem de $FeCl_3$ ve indirgeme ajanı olarak *PO* ekstresi kullanıldı. Başlangıçta 100 mL destile suda 0,25 M $FeCl_2$ ve 0,5 M $FeCl_3$ (Fe^{2+} ve Fe^{3+} iyonları karışımı) çözeltisi hazırlandı. Fe^{2+} ve Fe^{3+} karışımı çözeltisi, 250 rpm'de karıştırılarak 80°C'a ısıtıldı. 10 dakika sonra, 100 mL mantar ekstraktı damla damla ilave edildi. Mantar ekstraktının reaksiyon karışımına eklenmesinden 10 dakika sonra, reaksiyon karışımında manyetitin çökmesine olanak sağlamak için, 3 mL/dk hızında damla damla 1 M NaOH, pH=11 olana kadar ilave edildi. Kırmızımsı kahverengi karışım, Fe_3O_4'ün biyosentezini doğrulayan siyah süspanse edilmiş parçacıklar içeren karışıma dönüştü. Ardından 80°C'da, 250 rpm'de çalkalayıcı ile 1 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra, karışım oda sıcaklığına soğumaya bırakıldı. Fe_3O_4 partikülleri,

5000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek ayrıldı (Şekil 3.2-a). Üç defa destile su ilavesi-dekantasyonun ardından son bir kez etanol ile yıkanarak manyetit parçacıkları mıknatıs ile toplandı (Şekil 3.2-c). Etüvde bir gece 80°C'da bekletilerek kurutulduktan sonra karakterizasyon ve hidrojel sentezinde kullanılmak üzere oda sıcaklığında saklandı.



Şekil 3.2: Dağ mantarından biyosentez yöntemi ile Fe_3O_4 Sentezi

3.3.4. SA-PDE Tam-IPN Boncukların Sentezi

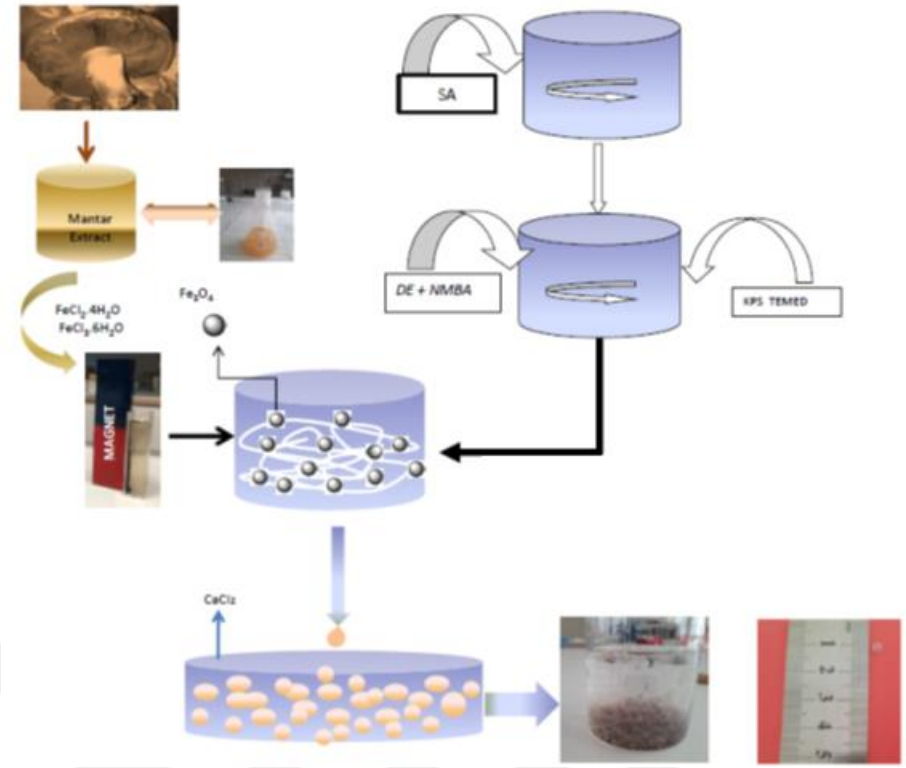
1 g sodyum aljinat (SA) 100 ml destile su içeren 250 ml'lik cam behere konuldu ve 2 saat boyunca manyetik karıştırıcı ile 300 devir/dk hızla karıştırılıp SA'ın tamamen çözünmesi sağlandı. SA çözeltisine 0,3 mol/L olacak şekilde N, N-dietilakrilamid (DE) monomeri

eklenip karıştırıldıktan sonra ve homojen çözelti ikiye bölünüp her bir kısmına ayrı ayrı çapraz bağlayıcı olarak DE monomerinin molce % 0,8 ve % 2,25'i kadar N,N'-metilenbisakrilamid (NMBA) eklendi. Karışımlar NMBA tamamen çözünene kadar karıştırılıp, ayrı ayrı tekrar ikiye ayrıldı. Sonunda elde edilen 4 tane 25 mL homojen karışıma ayrı ayrı başlatıcı olarak DE monomerinin molce % 0.5 ve % 1'i kadar potasyum persülfat (KPS) eklenip, karışımın üzerine hızlandırıcı olarak KPS ile eşit ağırlıkta (10,9 µl ve 26µL) N,N,N',N'-tetrametiletilendiamin (TEMED) hızlıca ilave edilip karıştırmaya devam edildi. 24 saat boyunca 15^{o}C sıcaklıkta manyetik karıştırıcı ile 200 devir/dak hızla karıştırıldı. 24 saatin sonunda polimerizasyonu tamamlanan karışım 10 mL`lik şırıngalar ile dakikada 2 mL olacak şekilde 150 ml %1 (w/v) $CaCl_2$ çözeltisine damlatıldı. Daha sonra tam-IPN boncuklar süzülüp, destile su ile 3 kere yıkandıktan sonra petri kaplarına alınıp 40^{o}C'da etüvde kurutuldu. Kuruyan hidrojel boncuklar karakterizasyonlar için saklandı. (Tablo 3.1).

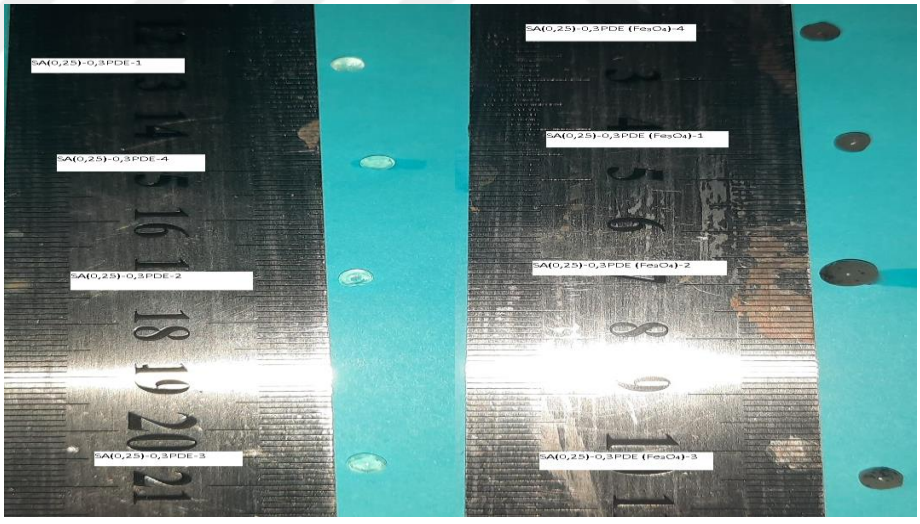
Tablo 3.1. SA-PDE ve SA-PDE-M boncukların sentez bileşimi

Örnek kodları	SA (g)	DE (mol/L)	KPS (% mol)	NMBA (%mol)	TEMED* (µL)	SU (L)	SICAKLIK (^{o}C)	(Fe_3O_4) (g)
SA-PDE-1	0,25	0,3	0,5	0,8	10,9	0,025	15	0
SA-PDE-2	0,25	0,3	1,0	2,25	26	0,025	15	0
SA-PDE-3	0,25	0,3	0,5	2,25	10,9	0,025	15	0
SA-PDE-4	0,25	0,3	1,0	0,8	26	0,025	15	0
SA-PDE-M-1	0,25	0,3	0,5	0,8	10,9	0,025	15	0,25
SA-PDE-M-2	0,25	0,3	1,0	2,25	26	0,025	15	0,25
SA-PDE-M-3	0,25	0,3	0,5	2,25	10,9	0,025	15	0,25
SA-PDE-M-4	0,25	0,3	1,0	0,8	26	0,025	15	0,25

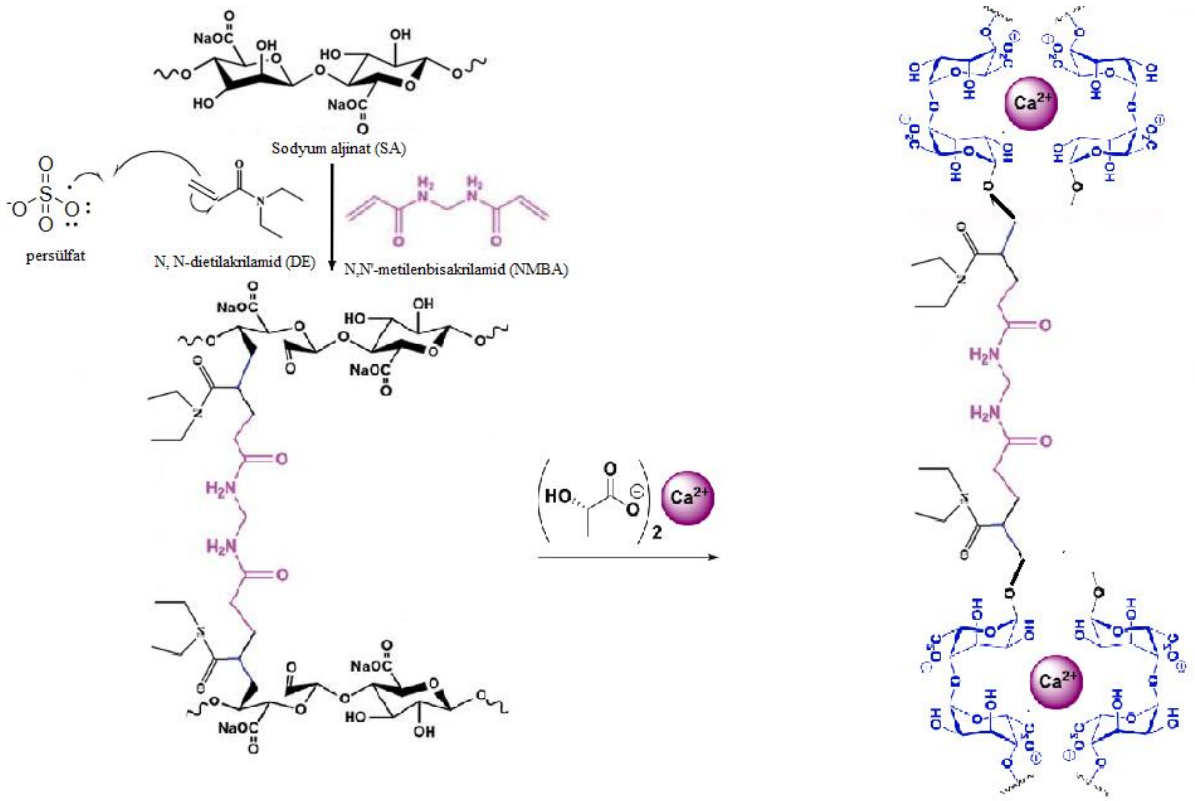
*:TEMED, KPS ile eşit ağırlıkta kullanılmıştır.



Şekil 3.3: SA-PDE-M Tam-IPN Boncukların Sentezi



Şekil 3.4: SA-PDE ve SA-PDE-M tam-IPN boncukların görüntüleri



Şekil 3.5 : SA-PDE Tam-IPN Boncukların Hazırlanması.

3.3.5. Şişme Denge Değeri Ölçümleri

SA-PDE ve SA-PDE-M tam-IPN boncukların şişme denge değerleri (ESV), asetat tampon çözeltisi (AC, pH 5.5) ve fosfat tampon çözeltisi (PBS, pH 7.4) içerisinde iki farklı sıcaklıkta (20°C, 37.5°C) gravimetrik yöntemle belirlenmiştir. Bu amaçla, belli bir tartımdaki tam-IPN boncuklar ayrı ayrı 20°C veya 37.5°C sıcaklıkta bekletilerek şişme denge değerine ulaşmaları sağlandı. Belli sürelerde, tam-IPN boncuklar, fazla yüzey suları bir süzgeç kağıdı ile uzaklaştırılarak tartıldı ve şişme denge değerleri (ESV) aşağıdaki formül ile hesaplandı.

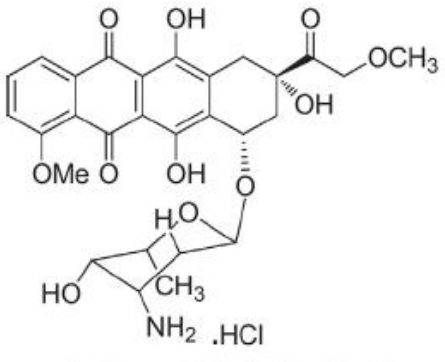
$$\text{ESV (g } H_2O\text{/g boncuk)} = [(\text{şişmiş ağırlık} - \text{kuru ağırlık}) / \text{kuru ağırlık}]$$

Şişme değeri ölçümleri, simüle vücut sıvıları içinde gravimetrik yöntem ile gerçekleştirilmiştir. Simüle mide sıvısı (SGF) hazırlamak için 2 g NaCl ve 7 mL derişik HCl alınarak ultra saf su ile son hacmi 1000 mL'ye tamamlandı ve elde edilen çözeltinin pH'ı 1,2 ± 0,5'e ayarlandı. Kısaca, simüle edilmiş vücut sıvısı ile ilk adımda tam-IPN boncuklar SGF'de 60 dk bekletildikten sonra ayrıldı. İkinci aşamada süzülmüş tam-IPN boncuklar SGF ve SIF (simüle bağırsak sıvısı) 39:61 karışımında pH 4.5'de 120 dk bekletildi ve tam-IPN boncuklar süzme ile ayrıldı. SIF hazırlamak için 6,8 g KH_2PO_4, 190 mL 0,2 M NaOH alınarak ultra saf

su ile son hacmi 1000 mL'ye tamamlandı ve elde edilen çözeltinin pH'ı 6,8 ± 0,2 olarak ayarlandı. Üçüncü aşamada 120 dk SIF içerisinde bekletilen tam-IPN boncuklar süzgeçten geçirilerek ayrıldı. Dördüncü ve son aşamada tam-IPN boncuklar 180 dakika SCF'de (Simüle kolon sıvısı) bekletilip süzüldü. SCF için 500 mg Na_2HPO_4 ve 301 mg KH_2PO_4 alınarak ultra saf su ile son hacmi 1000 mL'ye tamamlandı ve elde edilen çözeltinin pH'ı 7,0'a ayarlandı. Bu sürelerin sonunda, tam-IPN boncuklar, fazla yüzey suları bir süzgeç kâğıdı ile uzaklaştırılarak tartıldı ve şişme denge değerleri (ESV) yukarıdaki formül ile hesaplandı.

3.3.6. *Doksorubisin* yüklü boncukların sentezi

Doksorubisin hidroklorür (DOX), birçok kanser hücresine karşı yüksek etkinlik gösteren Adriamisin olarak da bilinen bir antikanser ilacıdır. Çeşitli kanser türlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir kemoterapötik ajandır. Ancak DOX, fizyolojik spesifik olmayan etkileşimler, kalp hasarı (kalp kapaklarının tıkanması), doku hasarı, radyasyon sonrası tedaviye bağlı lösemi gibi alerjik reaksiyonlar dahil olmak üzere yan etkilere neden olabilir. Ayrıca, kusma, saç dökülmesi, kemik iliği baskılanması, döküntü ve ağız iltihabı gibi yaygın klinik yan etkilere sahiptir. Bu nedenlerden dolayı klinik uygulamaları sınırlıdır. DOX uygulamaları için polimerik nanopartiküller, polimer-ilaç konjugatları dahil olmak üzere birçok ilaç salım sistemi geliştirilmiştir. Bu da antitümör aktivitesini geliştirmiş ve pasif veya aktif hedefleme mekanizması yoluyla bölgeye özel ilaç salımı yoluyla yan etkilerini azaltmıştır.

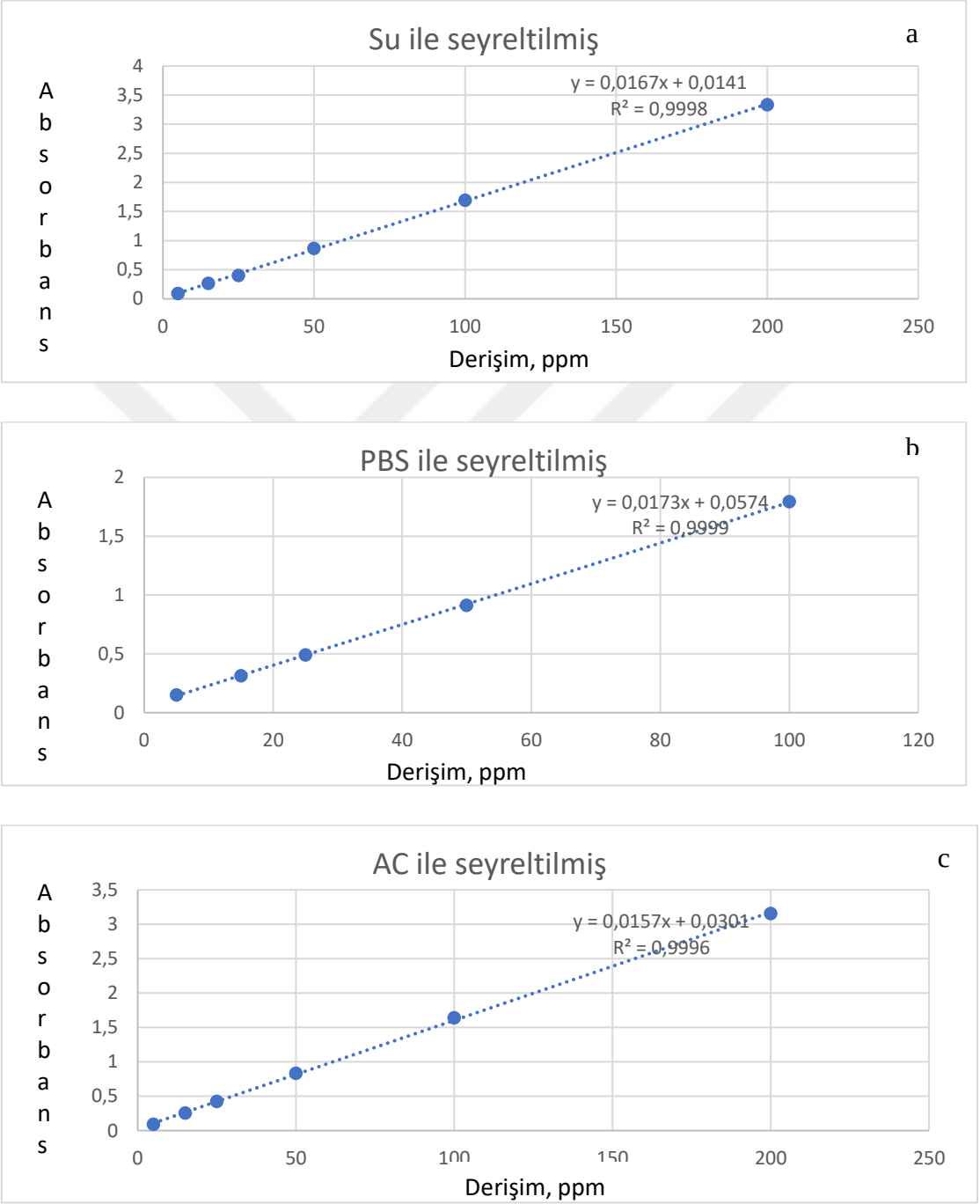


Şekil 3.6 : Doksorubisin hidroklorür (DOX)'ün açık formülü

3.3.7. Doksorubisin kalibrasyon grafiği

50 mg Doksorubisin hidroklorür (DOX), 25 ml destile su, asetat tampon çözeltisi (AC , pH 5.5) ve fosfat tampon çözeltisi (PBS, pH 7.4) ile stok çözelti hazırlanıp UV- vis

spektrofotometri ile 485 nm absorbansta pik şiddetinin sınırlar içerisinde kalması dikkate alınarak farklı konsantrasyonlarda DOX çözeltilerinin 485 nm'deki absorbans değerleri okunarak kalibrasyon grafiği çizilmiştir (Şekil 3.7).



Şekil 3.7: Doksorubisin hidroklorür (DOX)'ün destile suda(a) , fosfat tampon çözeltisinde (PBS, pH 7.4)(b) ve asetat tampon çözeltisinde (AC , pH 5.5)(c) kalibrasyon grafikleri

3.3.8. Tam-IPN Boncuklara Doksorubisin Yüklenmesi

Manyetitli ve manyetitsiz kuru ve taze sentezlenmiş 100 mg tam-IPN boncuklar 100, 50 veya 25 ppm konsantrasyondaki, 10 mL farklı DOX çözeltisi içinde oda sıcaklığında 5 gün bekletilip DOX'un yüklenmesi sağlandı. Ardından süzme yoluyla boncuklar ayrılıp, salım için saklandı. Geriye kalan çözeltideki DOX miktarı ve ilaç yükleme etkinliği, 485 nm'de absorbans ölçülerek belirlendi.



Şekil 3.8: Farklı konsantrasyondaki (100 ppm (a), 50 ppm (b) ve 25 ppm (c)) DOX çözeltisinde DOX yüklenmiş SA-PDE boncukların görüntüleri.

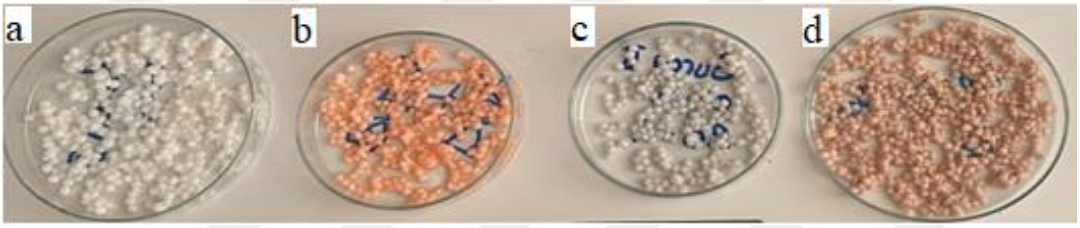


Şekil 3.9: Farklı konsantrasyondaki (100 ppm (a), 50 ppm (b) ve 25 ppm (c) DOX çözeltisinde DOX yüklenmiş SA-PDE-M boncukların görüntüleri.

3.3.9. SA-PDE, SA-PDE-DOX, SA-PDE-M ve SA-PDE-M-DOX Boncukların Sentezi

1 g sodyum aljinat (SA) 100 ml destile su içeren 100 ml'lik cam behere konuldu ve 2 saat boyunca manyetik karıştırıcı ile 300 devir/dk hızla karıştırılıp SA'ın tamamen çözünmesi sağlandı. Homojen SA çözeltisine 0,3 mol/L konsantrasyonunda olacak şekilde N, N-dietilakrilamid (DE) monomeri ve çapraz bağlayıcı olarak DE monomerinin molce % 2,25'i kadar N,N'-metilenbisakrilamid (NMBA) eklenip, karıştırmaya devam edildi. Ardından, homojen karışıma başlatıcı olarak DE monomerinin molce % 0,3'ü kadar potasyum persülfat (KPS) eklenip, karışıma hızlıca KPS ile eşit ağırlıkta (26 µl) N,N,N',N'-tetrametiletilendiamin (TEMED) (hızlandırıcı) ilave edilip 24 saat boyunca 10°C sıcaklıkta manyetik karıştırıcı ile 200 devir/dk. hızla karıştırıldı. 24 saatin sonunda polimerizasyonu tamamlanan yarı IPN karışım iki eşit hacme bölünüp birinci kısma mantar varlığında sentezlenen 0,5 g Fe_3O_4 eklenip homojenizatör yardımı ile 2 saat karıştırıp manyetitin homojen dağılması sağlandı (yarı IPN SA-PDE-M). Bu yarı IPN SA-PDE-M karışımın 25 mL'si 75 ml %1 (w/v)'lik $CaCl_2$ çözeltisine 10 mL`lik şırınga ile 2 mL/dk hızla damlatıldı.

Oluşan tam-IPN boncuklar süzülüp destile su ile 3 defa yıkandıktan sonra petri kaplarına alınıp 40^{o}C'da etüvde kurutuldu (**tam-IPN SA-PDE-M**). Geri kalan 25 mL yarı IPN SA-PDE-M karışıma 100 ppm, 5 mL DOX çözeltisi eklenip ilacın ortamda homojen dağılması sağlandı. Daha sonra 75 ml % 1 (w/v)'lik $CaCl_2$ çözeltisine 10 mL`lik şırınga ile 2 mL/dk hızla damlatıldı, oluşan **tam-IPN SA-PDE-M-DOX** boncuklar süzülüp destile su ile 3 defa yıkandıktan sonra petri kaplarına alınıp 40^{o}C'da etüvde kurutuldu. Manyetitsiz **tam-IPN SA-PDE ve SA-PDE-DOX boncuklar** da, manyetit ilavesi hariç manyetitli boncuklar ile aynı şekilde sentezlenip destile su ile 3 defa yıkandıktan sonra petri kaplarına alınıp 40^{o}C'da etüvde kurutuldu. Yarı-IPN SA-PDE /SA-PDE-M karışımına dox çözeltisi eklendikten sonra $CaCl_2$ çözeltisine damlatılarak elde edilen tam-IPN SA-PDE-DOX /SA-PDE-M-DOX salım ve karakterizasyonlar için saklandı.



Şekil 3.10: SA-PDE (a), SA-PDE-DOX (b), SA-PDE-M (c) ve SA-PDE-M-DOX (d) Tam-IPN boncukların görüntüleri

3.3.10. Boncuklara DOX Yükleme Derecesi (LD) ve Enkapsülasyon Etkinliği (EE)

Doksorubisinin enkapsülasyonu, başlangıç konsantrasyonu ile taze hazırlanmış dispersiyonun süzülmesinden sonra süpernatantdaki konsantrasyonu arasındaki farktan belirlenmiştir. Enkapsüllenmemiş/serbest doksorubisin miktarı 485 nm'de spektrofotometre ile ölçüldü.

Yükleme Derecesi (LD) ve Enkapsülasyon Etkinliği (EE), aşağıdaki denklemler yardımıyla hesaplandı(Prabha ve Raj, 2017) ;

LD = [(Toplam ilaç miktarı(mg) - Kapsüllenmemiş ilaç(mg)) /Boncuk ağırlığı(g)]

EE (%) = [(Toplam ilaç miktarı - Kapsüllenmemiş ilaç) /Toplam ilaç miktarı] x 100

3.3.11. Tam-IPN Boncukların DOX Salımı

DOX salım kinetiği, pH 5'te asetat tamponu (AC) ve pH 7.4'te fosfat tamponu (PBS) içindeki salımlarda incelenmiştir. Belli miktarda DOX yüklü kuru boncuk, 10 mL AC ve PBS çözeltilerine konuldu. Salım ortamından sabit zaman aralıklarında 1'er mL örnek alındı.

Hacmin sabit kalmasını sağlamak için her örnek alındığında aynı miktar taze tampon çözeltisi ilave edildi. Çözelti absorbansları bir UV-Vis spektrofotometre (UV-Vis1801, Shimadzu, Japonya) ile 485 nm'de ölçülmüştür. Salınan DOX miktarını hesaplamak için aşağıdaki denklem kullanıldı. Farklı konsantrasyonlardaki DOX çözeltisinde bekletilerek DOX yüklenmiş boncuklar için ayrı ayrı deneyler yapıldı. Veriler, üç bağımsız ölçümün ortalamasıdır.

$$\text{Kümülatif salım yüzdesi} = \frac{V_t \sum_1^{n-1} C_i + V_0 C_n}{mDOX} x100$$

burada V_t, "t" zamanında alınan örnek hacmidir, V_0, salım ortamının hacmidir (V_0= 10 mL), mDOX, boncuktaki DOX miktarını göstermektedir, C_i ve C_n, sırasıyla DOX'un başlangıç konsantrasyonu ve n. örnekteki konsantrasyonudur.

3.3.12. Manyetik Alan Varlığında Manyetitli Tam-IPN Boncuklarda Şişme

Manyetit içeren boncukların manyetik alan varlığında, fosfat tampon çözeltisi (PBS, pH 7.4 ve AC, pH 5) içindeki şişme davranışı, Şekil 3.1 ’de gösterilen ve kendi imkânlarımızla oluşturduğumuz düzenek yardımı ile incelenmiştir. Hazırlanan jel boncukların şişme değerleri, belli miktardaki boncuğun, 25 mL tampon içerisinde, oda sıcaklığında, 5 A ve 20 V’luk alternatif akım uygulayarak oluşturulan 90kHz ve 5mT (mT: miliTesla) şiddetindeki manyetik alanda belli süre bekletilmesiyle belirlenmiştir. Manyetik alan varlığındaki şişme denemeleri sabit sıcaklıkta gerçekleştirilmiştir. Jel boncukların manyetik alan varlığındaki şişme denge değerleri (ESV_{MA}), g H_2O/g polimer olarak, manyetik alan olmaksızın yapılan ESV tayinleri ile aynı formülle aşağıdaki gibi hesaplanmıştır.

Manyetik Alan Varlığındaki Şişme Denge Değeri (ESV_{MA}) (g H_2O/ g polimer)= $(W_{şişmiş}-W_{kuru})/ W_{kuru}$

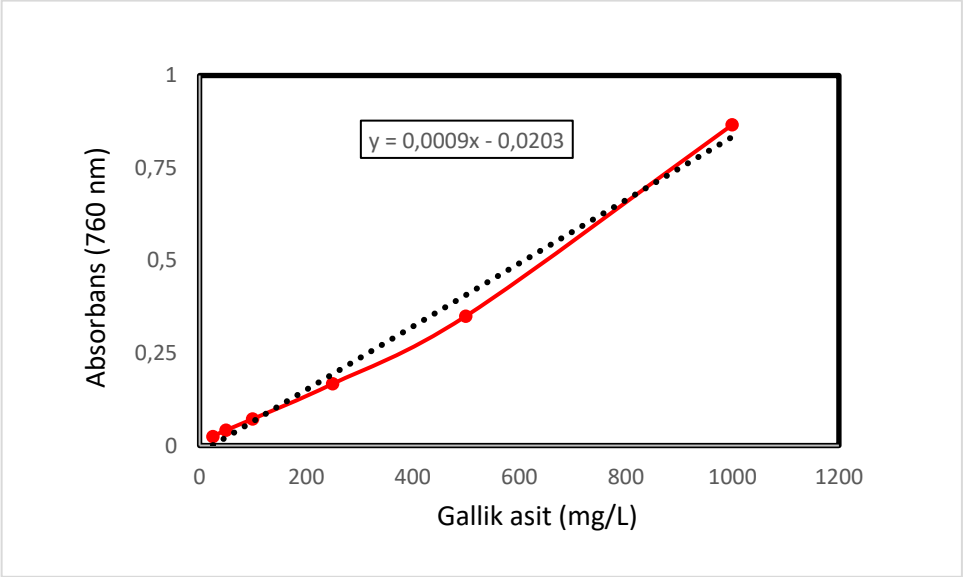
Formülde; $W_{şişmiş}$ ve W_{kuru} manyetik alan varlığında sırasıyla şişmiş ve kuru jelin ağırlığını göstermektedir.

4. BULGULAR

4.1. MANTAR EKSTRESİNİN KAREKTERİZASYONU

4.1.1. Toplam Fenolik Madde Miktar Tayini

PO mantarından elde edilen su ekstrelerindeki toplam çözünebilen fenolik Folin–Ciocalteu reaktifi ile tayin edildi. Eğer ortamda fenolik madde bulunuyorsa Folin–Ciocalteu reaktifi ilave edilen ekstrelerde 760 nm'de maksimum absorbans değeri gözlenmektedir. Absorbansdaki yüksek değer fenolik madde miktarıyla doğru orantılıdır. Bu amaçla gallik asit kullanılarak standart gallik asit grafiği hazırlandı (Şekil 4.1). Bu standart grafikten elde edilen doğru denklemi ile örneklerin toplam fenolik madde miktarları mg gallik asit (mg GAE/g ekstrakt) eşdeğeri şeklinde hesaplandı. Standart grafik denkleminden hesaplanan sonuçlar gallik asit ekivalenti cinsinden 233,7 GAE mg/g ekstrakt olarak belirlendi.



Şekil 4.1 : Gallik asit kalibrasyon eğrisi

4.1.2. DPPH Serbest Radikali Giderme Kapasitesi

P.O.`dan hazırlanan ekstrede, DPPH serbest radikal giderme aktivitesi tayini yapıldı. Etanoldeki DPPH çözeltisinin rengi mordur. Çözeltiye ilave edilen maddeler eğer antioksidan özelliği taşıyorsa DPPH radikalini giderirler ve mor renkli olan çözeltinin rengi sarıya yakın bir renge dönüşür. İlave edilen madde DPPH çözeltisinin rengini ne kadar çok açarsa o kadar düşük absorbans gözlenir ve bu düşük absorbansda yüksek aktivite anlamına gelmektedir. Bu

metoda göre *P.O.*`dan su ile hazırlanan ekstre yaklaşık %92 civarında serbest radikal giderme aktivitesi gösterdi.

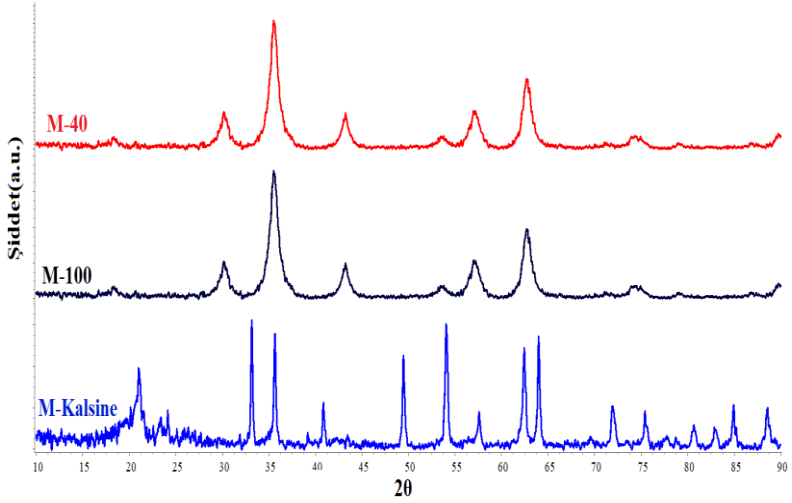
4.2. MANYETİT'İN KARAKTERİZASYONU

Demir, gümüş, kurşun, selenyum ve altın dahil olmak üzere nanopartiküller, mantarlarda bulunan polisakkaritler, proteinler ve amino asitler kullanılarak hücre içi ve hücre dışı olarak sentezlenir. *Pleurotus ostreatus* (PO) mantar substratından elde edilen proteinler, ilk olarak 2007'de nano ilaçları sentezlemek için kullanılmıştır (Manimaran, 2023). Fe_3O_4 (manyetit) NP'lerin kristalit boyutu ve morfolojisi ile manyetik özelliği büyük ölçüde sentez yöntemine bağlıdır. Manyetit NP'lerinin kristalinitesi ne kadar fazla olursa manyetiklik özelliği de yığın malzeme kadar olmamakla birlikte, o oranda yüksek olur. Bu nedenle, geleneksel yaklaşımların neden olduğu problemlerin üstesinden gelmek için son zamanlarda yeşil yöntemle nanopartiküllerin sentezlenmesi gündeme gelmiştir. Geleneksel yöntemlerle, istenen morfoloji ve boyutta, büyük miktarlarda nanopartiküller üretimi yüksek maliyetli ve karmaşık prosedürler gerektirmektedir. Geleneksel kimyasal ve fiziksel yöntemlerin aksine, yeşil sentez kolay, basit üretim prosedürü, hızlı, ekonomik ve daha az atık üretimi gibi birçok faydaya sahiptir (Yew ve diğerleri, 2020). Yeşil biyosentezlenmiş Fe_3O_4 NP'leri, fiziksel olarak sentezlenmiş Fe_3O_4 NP'lere kıyasla daha yüksek biyouyumluluk ve biyobozunurluk gibi daha iyi özelliklere sahiptir. Biyosentezde kullanılan yeşil malzemede bulunan bileşenler Fe_3O_4 sentezinde manyetit'in yüzeyini kaplayarak hem stabilize edici ve indirgeyici rol oynar, hem de manyetit yüzeyindeki koruyucu tabaka nedeniyle ilaç vb etken maddelerin yükleme değerini iyileştirirler. Bu nedenle, biyosentez ile hazırlanan manyetit NP'ler, dış manyetik alan yardımıyla hedeflenen doku, organ veya tümöre yönlendirilebilen ilaç taşıma veya hipertermi tedavisi gibi biyomedikal uygulamalarda kullanılabilirler (Yew ve diğerleri, 2020).

4.2.1. Manyetit`in XRD Analizi

Sentezlenen manyetit nanoparçacıklarının kristal yapılarının, Fe_3O_4 fazının oluşup oluşmadığının belirlenmesi ve ortalama kristal boyutlarının hesaplanması için nanoparçacık toz örneklerin X-ışını kırınım (XRD) desenleri alınmıştır (Şekil 4.2). 40^oC'da ve 100^oC'da kurutulmuş manyetitin (sırasıyla M40 ve M100), X-ışını kırınım desenlerinde gözlenen karakteristik pikler ve 2θ değerleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Bu pikler, elde edilen partiküllerin saf Fe_3O_4 fazında olduğunu doğrulamaktadır. Fe_3O_4 nanoparçacıklarının kırınım deseninde görülen hemen hemen tüm piklerin konumları ve şiddetleri, literatür ile uyumludur

(Cabrera ve diğerleri, 2013; Novala ve Carriazo, 2019; Yasemian, Almasi Kashi ve Ramazani, 2019). Ayrıca Şekil 43'de verilen kırınım desenleri, sentezlendikten sonra 550°C'da kalsine edilen manyetitin (M-kalsine) X-ışını kırınım deseninde gözlenen karakteristik pikler ve 2θ değerleri (Tablo 4.2) hematit fazı (α-Fe_2O_3)'nın varlığını teyit etmektedir. Nitekim 60°C'da 24 saat boyunca kurutulmuş demir oksit'in Fe_3O_4 (magnetit) yapısında olduğu ve yabancı bir faz içermediği bilinmektedir (Novala ve Carriazo, 2019; Šutka ve diğerleri, 2015). Demir oksit'in 500°C'da tavlanması ile γ-Fe_2O_3 ve α-Fe_2O_3 fazlarının oluştuğu ve 700°C'da saf α-Fe_2O_3 fazının oluştuğu (Šutka ve diğerleri, 2015). (Jayanthi ve diğerleri, 2015)S. Jayanthi ve ark Scherrer formülü ile Fe_3O_4 ve α-Fe_2O_3'ün kristalit boyutunu 14.30 ve 52.09 nm olarak hesaplamıştır. Tez çalışmasında sentezlenip farklı sıcaklıklarda kurutulmuş ve 550°C'da kalsine edilmiş manyetit örneklerinin ortalama kristalit boyutları Scherrer formülü ile hesaplanmış ve M-40, M-100 ve hematit (M-Kalsine) nanoparçacıklarının kristalit boyutları sırasıyla 7.05 nm, 7.66 nm, ve 36.26 nm olarak bulunmuştur. Bu değerler büyüklük sıralaması olarak S. Jayanthi ve arkadaşlarının bulguları ile uyumludur. Nitekim kristalit boyutu azaldıkça piklerin daha geniş olması Şekil 4.2 'de verilen kırınım desenleri ile doğrulanmaktadır (Jayanthi ve diğerleri, 2015). Hematit fazına ait piklerin daha keskin olması, M-40 ve M-100'e göre kristalinite derecesinin daha fazla olduğunu göstermektedir. M-40 ve M-100'ün X-ışını kırınım desenlerinin hematit fazınınkine göre nispeten geniş olması Fe_3O_4'ün etrafında PO ekstraktından gelen organik bileşiklerin varlığına atfedilebilir.



Şekil 4.2. Manyetit`in X-Işını Kırınımı Desenleri.

Tablo 4.1: M-40 ve M-100` X-ışını kırınım deseninde gözlenen karakteristik pikler ve 2θ değerleri.

Pik Numarası	Düzlem	2θ	
	hkl	M- 40, M-100	Magnetite (Cabrera ve diğerleri, 2013)
1	111	18.33	18.44
2	220	30.15	30.32
3	311	35.4	35.75
4	400	43.05	43.32
5	422	53.24	53.89
6	511	56.95	57.34
7	440	62.68	62.96
8	622	74.22	-

Tablo 4.2: Hematit fazı (α-Fe_2O_3)`nın X-ışını kırınım deseninde gözlenen karakteristik pikler ve 2θ değerleri.

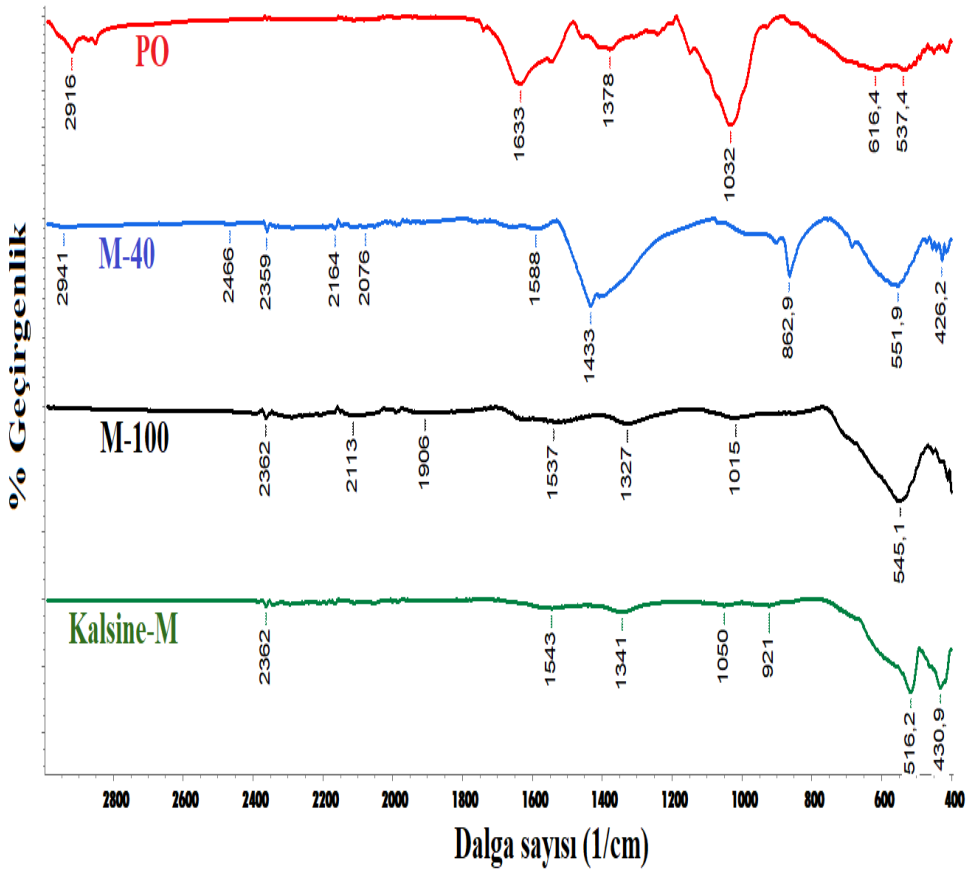
Pik Numarası	Düzlem		2θ
	hkl	hkl (Jayanthi et al., 2015)	α-Fe_2O_3
1	012	012	21.02
2	104	104	33.15
3	110	110	35.57
4	113	113	40.84
5	024	024	49.48
6	116	116	54.06
7	018	-	57.59
8	214	214	62.43
9	300	300	63.97
10	1010	1010	71.83
11	220	-	75.42

4.2.2. Manyetit`in FT-IR Analizi

Pleurotus ostreatus (PO) mantarından elde edilen ekstrakt içinde biyosentez ile sentezlenip 40 ^{o}C'daki etüvde kurutulan M-40, 100^{o}C'daki etüvde kurutulan M-100 ve 550oC'da kalsine edilmiş manyetit (M-Kalsine) ile PO mantarının FT-IR spektrumları Şekil 4.3 'de verilmiştir. *Pleurotus ostreatus'ın (PO)* FT-IR spektrumunda, 3600 ila 3100 cm^{-1} arasındaki geniş karakteristik bant, O-H ve N-H bağları gerilme titreşimine atfedilmektedir (Barbosa ve diğerleri, 2020; Owaid ve diğerleri, 2015; Pérez-Bassart, Fabra, Martínez-Abad ve López-Rubio, 2023; Sarangi, Ghosh, Bhutia, Mallick ve Maiti, 2006). 2916 ve 2851 cm^{-1}'deki bantlar C–H bağı gerilme titreşimine atfedilmektedir (Pérez-Bassart ve diğerleri, 2023). 1633 cm^{-1} (amid I), 1537 cm^{-1}(amid II) ve 1378 cm^{-1}(amid III) bantları mantardaki protein varlığından kaynaklanmaktadır (Barbosa ve diğerleri, 2020; Pérez-Bassart ve diğerleri, 2023; Sarangi ve diğerleri, 2006). PO'nun spektrumunda 1032 cm^{-1}'deki bant, glikosidik bağların ve monosakkarit yapısının varlığını gösteren D-glukoz halkasındaki C-O-C ve C-O bağlarından kaynaklanmaktadır (Barbosa ve diğerleri, 2020; Pérez-Bassart ve diğerleri, 2023; Sarangi ve diğerleri, 2006). 616 ve 537 cm^{-1}'deki bantlar karbonhidrat yapısındaki C-O bağı titreşimlerine atfedilmektedir (Pérez-Bassart ve diğerleri, 2023). Nitekim Bharde ve arkadaşları Fe-O-Fe bağı gerilme titreşimine atfedilen 522, 568 ve 627 cm^{-1}'deki amid I ve II bantlarını, yarı küresel manyetit parçacıklarında proteinlerin varlığına atfetmiştir (Bharde ve diğerleri, 2006a).

Pleurotus ostreatus mantarı ekstraktı varlığında biyosentez ile sentezlenip 40^{o}C'da etüvde kurutulan manyetitin (M- 40) FT-IR spektrumunda 3400 ile 3100 cm^{-1} arasındaki geniş karakteristik bant O-H ve N-H bağları gerilme titreşimine atfedilmektedir (Barbosa ve diğerleri, 2020; Owaid ve diğerleri, 2015; Pérez-Bassart ve diğerleri, 2023). M-40'ın spektrumunda 2941 cm^{-1}'deki bant, C-H gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. M-40'ın spektrumunda 863 cm^{-1}'deki bant, beta-glikosidik bağın varlığına işaret etmektedir (Pérez-Bassart ve diğerleri, 2023). Bu nedenle, sulu ekstraktın içindeki proteinlerin ve karbonhidratların, magnetit'e (M-40) bağlandığı ve biyo-indirgemede rol aldığı varsayılmaktadır (Owaid ve diğerleri, 2015). 1433 cm^{-1} ve 1588 cm^{-1}'deki bantlar, manyetit yüzeyine bağlanmış karboksilat (COO^{-}) grubunun simetrik ve asimetrik gerilme titreşimine atfedilmektedir (Sarangi ve diğerleri, 2006). Fe-O bağına ait bant, M-40, M-100 ve M-Kalsine'nin spektrumlarında sırasıyla 545, 551 ve 516 cm-1'de görünmektedir(Bharde ve diğerleri, 2006b). Bu Fe-O bandı, metalin dört yüzlü bir bölgedeki (Fe_{tetra} ↔O) içsel gerilme

titreşimlerine karşılık gelirken, 426 ve 430 cm^{-1}'teki metal-oksijen bandı, oktahedral metal-oksijen bağı gerilmesinden (Fe_{octa}↔O) kaynaklanmaktadır (Sarangi ve diğerleri, 2006). M-40'ın spektrumunda PO ekstraktından gelen ve protein, şeker ve polifenollerin varlığına atfedilen (C=O, C-O-C ve C-O) bantları, M-100'ün FTIR spektrumunda hemen hemen görünmemektedir. Bu bulgu, magnetit'in yüzeyinde adsorblanmış olduğu varsayılan proetin, şeker ve polifenollerin kurutma sırasında uzaklaştığını göstermektedir (Bharde ve diğerleri, 2006b). Nitekim Bharde ve arkadaşları manyetit'in 400°C'da kalsinasyondan sonra partiküllerin FTIR spektrumlarında amid I ve II bantlarının kaybolmasının proteinlerin neredeyse tamamen ortadan kaldırıldığına işaret ettiğini belirtmiştir (Bharde ve diğerleri, 2006a).PO ekstraktı varlığında sentezlenip 550°C'da kalsine edilen M-Kalsine'nin FTIR spektrumunda da bu bantlar hemen hemen yok olmuştur. M-40 ve M-Kalsine'nin metal-oksijen bantlarının 551 ve 426 cm^{-1}'den 516 ve 430 cm^{-1}'e kaydığı, M-40'da 430 cm^{-1}'deki bandın M-Kalsine'nin spektrumunda şiddetinin arttığı görülmektedir.

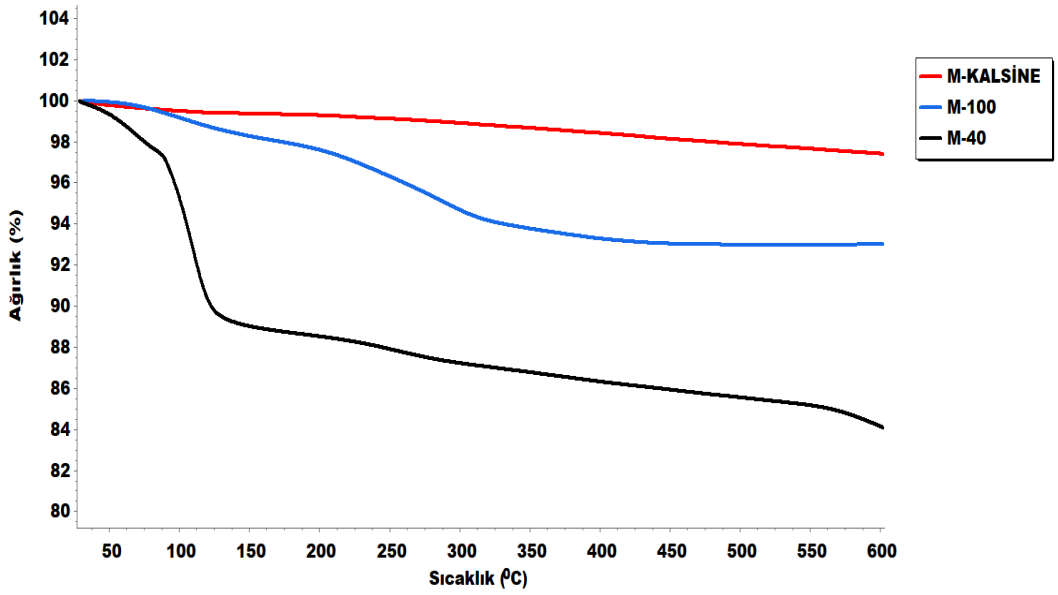


Şekil 4.3. *Pleurotus ostreatus* (PO), M- 40, M-100 ve M-Kalsine'nin FTIR eğrileri

Pleurotus ostreatus mantarından elde edilen ekstrakt içinde biyosentez ile sentezlenip 40 ^{o}C'daki etüvde kurutulan M-40, 100^{o}C'daki etüvde kurutulan M-100 ve kalsine edilmiş manyetitin (M-Kalsine) FT-IR spektrumları Şekil 49 'de verilmiştir. M-100 ve M-40'ın spektrumlarında aynı dalga sayısında ancak sıcaklığın artışı ile şiddeti azalan bantlar görülmüştür. Fakat M-Kalsine'ün spektrumunda PO ekstraktından kaynaklanan fonksiyonel grup bantlarının hemen hemen hiç olmadığı ve metal oksijen bantlarının 551 ve 426 cm^{-1}'den 516 ve 430 cm^{-1}'e kaydığı, 430 cm^{-1}'deki bandın şiddetinin arttığı ve demir oksit'in hematit yapıya geçtiği görülmektedir.

4.2.3. Manyetit`inTGA Analizi

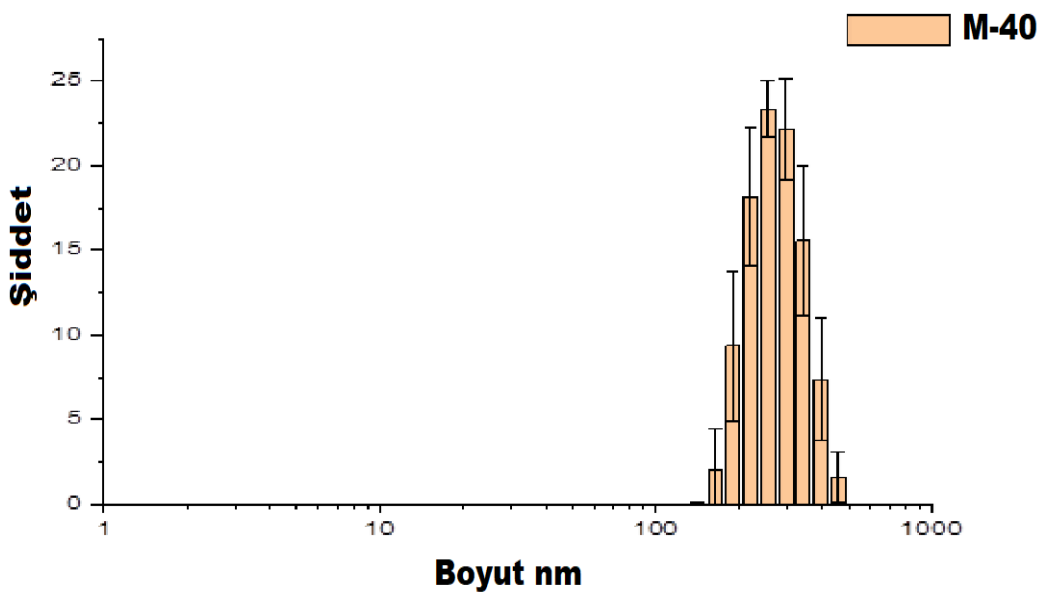
M- 40, M-100 ve M-Kalsine`nin termal kararlılığı TGA analizi ile incelendi. Analiz, azot atmosferinde, 10$^{o}$C/dk ısıtma hızında gerçekleştirildi ve sonuçlar Şekil 4.4 'de verildi. M-Kalsine`nin TGA eğrisinde nem kaybına karşılık gelen sadace %2,6 `lik bir kütle kaybı görülmektedir. Ancak termal bozunmaya karşılık gelen bir ağırlık kaybı gözlenmemiştir. M-100`ün TGA eğrisinde 202 -356 ^{0}C arasında % 6,8`lik bir ağırlık kaybı tespit edilmiştir. Benzer şekilde M-40`ın TGA eğrisinde 89 -117 ^{0}C arasında % 15,9`luk bir ağırlık kaybı tespit edilmiştir. Gözlenen ağırlık kayıpları, sentez sırasında PO`dan gelen ve FT-IR spektrumlarında da varlığı tespit edilen fenolik bileşiklerin, karboksil ve hidroksil gruplarının bozunmasına atfedilebilir.



Şekil 4.4: M- 40, M-100 ve M-Kalsine'ninTGA eğrileri

4.2.4. Manyetit`in Partikül Boyutu

Biyosentez ile *PO* ekstresi varlığında birlikte çöktürme yöntemi ile sentezlenmiş 40ºC`da kurutulmuş manyetik demir oksit (M-40) partiküllerinin DLS yöntemi ile belirlenmiş partikül boyutu dağılımına ait grafik Şekil 4.5'de verilmiştir. Partiküller 250-500 nm aralığında görece dar bir boyut dağılımı sahip olup, ortalama partikül çapı 260 nm olarak belirlenmiştir. Bilindiği gibi DLS analizlerinde uygun bir sıvı içerisinde (bu çalışmada destile su) dağıtılan partiküllerin, sıvı faz içerisindeki boyutları belirlenmektedir ki bu durum da sulu sistemlerde ölçülen değer hidrodinamik çaptır. TGA analizinden de anlaşıldığı gibi patiküllerin yüzeyindeki fenolik bileşiklerin, karboksil ve hidroksil gruplarının varlığı nedeni ile hidrofilik etkileşimlerle bir kaplama sağlayıp partikül boyutunda kısmi bir artışa neden olabilmektedir. Partiküllerin kararlılığının göstergesi olan zeta potansiyeli ortalama -9,74 mV olarak tespit edildi (Tablo 4.3). Bu değer, manyetik nanopartiküllerin negatif yüklü olduğunu ve orta kararlılıkta olduğunu göstermektedir. Bu zeta potansiyeli, pozitif yüklü metal iyonlarının soğurulmasını kolaylaştırarak nanoparçacıkların birleşmesini önlemek için önemlidir.



Şekil 4.5: M-40`ın partikül boyutu ve dağılımı grafiği

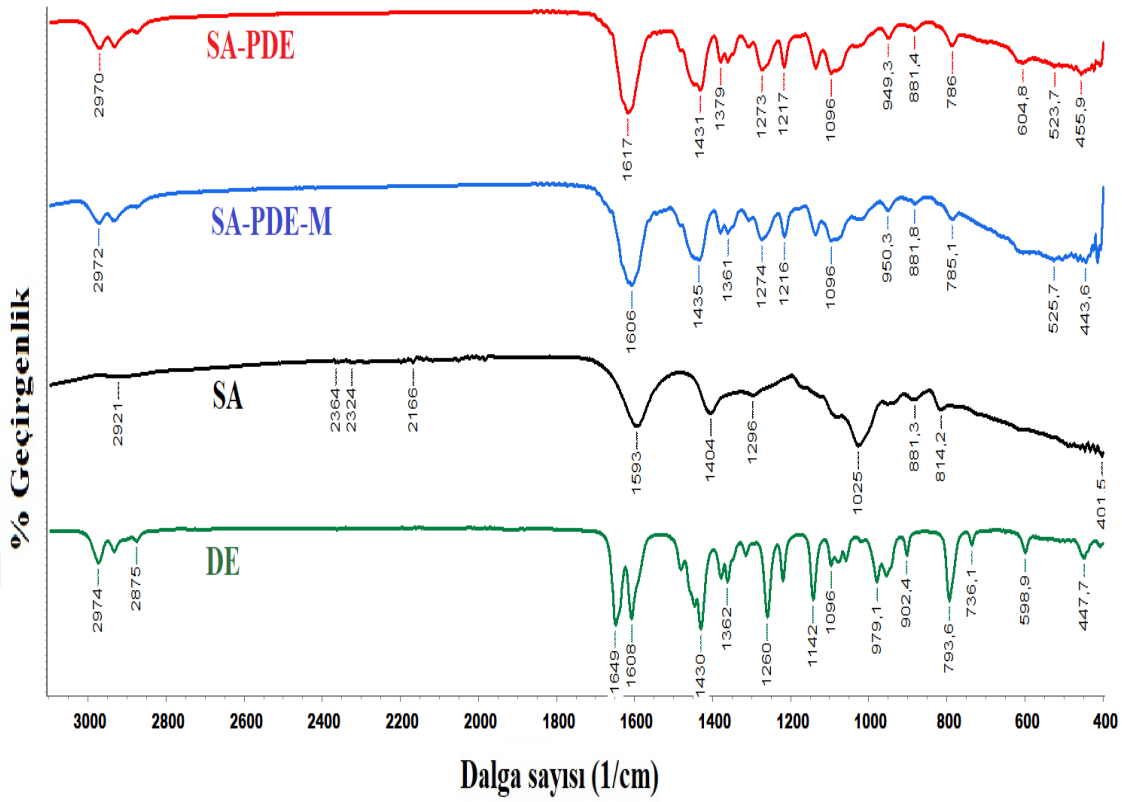
Tablo 4.3: M-40`ın Zeta Potansiyeli Değeri

	T (°C)	ZP (Mv)	Hareketlilik (µmcm/Vs)	İletkenlik (mS/cm)
Ortalama	25	-9,74	-0,7619	0,0673
Std sapma	0	0,674	0,05236	0,00139
RSD %	0	6,92	6,87	2,06
Minimum	25	-10,6	-0,8289	0,065
Maximum	25	-8,67	-0,6787	0,0701

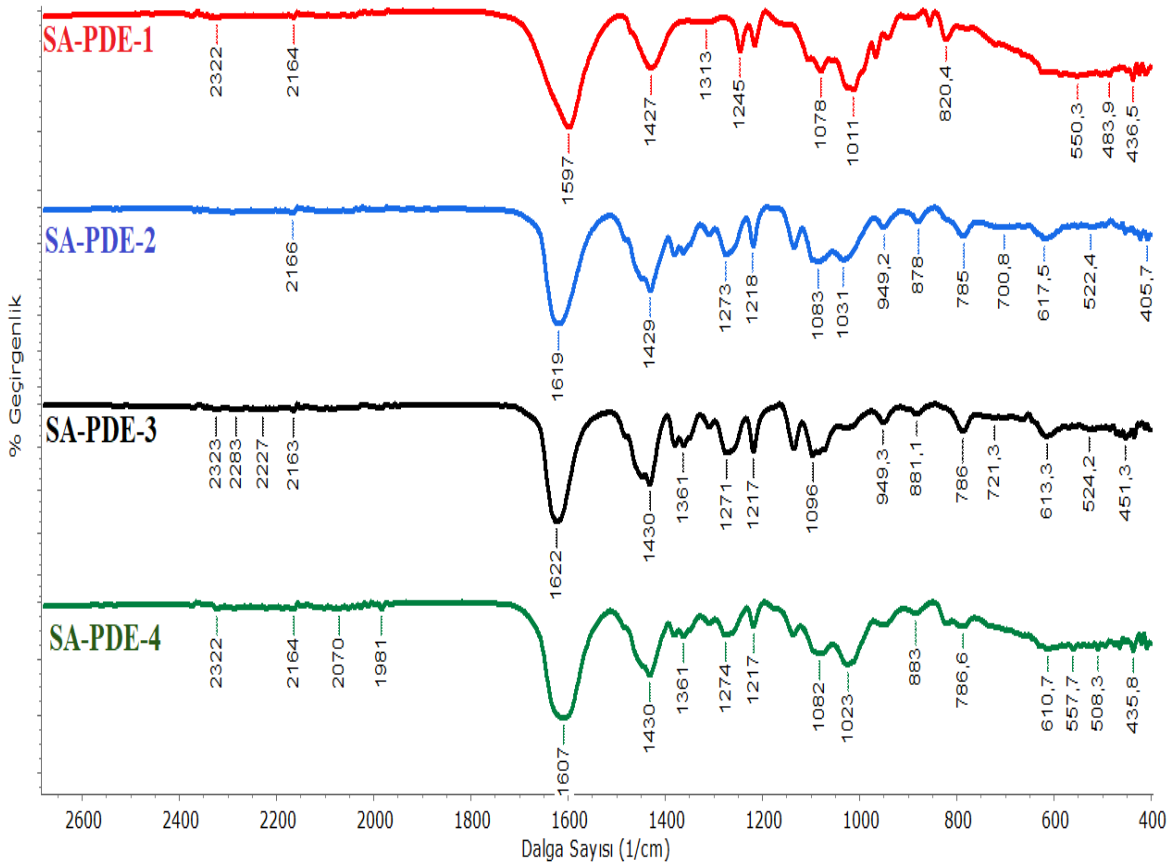
4.3. SA-PDE VE SA-PDE-M TAM-IPN BONCUKLARIN KARAKTERİZASYONU

4.3.1. SA-PDE ve SA-PDE-M Tam-IPN Boncukların FTIR Analizi

Hazırlanan tam-IPN boncukların yapısal karakterizasyonu Perkin-Elmer marka Spectrum 100 model FTIR cihazı kullanılarak etüvde kurultulmuş örneklerde ATR/KBr yöntemiyle gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.6 ve 4.7). SA'ın 3266, 1593, 1404, 1295, 1025 cm^{-1}'deki karakteristik bantları (Şekil 4.6) sırasıyla O-H, $COO^-_{asimetrik}$, $COO^-_{simetrik}$, C-O-C ve C-O bağı gerilme titreşimlerine atfedilmektedir(Bekin, Sarmad, Gürkan, Yenici, ve diğerleri, 2014; Bialik-Wąs, Królicka ve Malina, 2021a). 881 ve 814 cm^{-1}'deki bantlar C-O gerilme tireşimine atfedilmektedir ve polisakkarit yapısı için karakteristiktir (Bekin, Sarmad, Gürkan, Yenici, ve diğerleri, 2014). Ek olarak, 814 cm^{-1}'deki bant, SA yapısındaki Na-O bağını varlığını da göstermektedir(Bekin, Sarmad, Gürkan, Yenici, ve diğerleri, 2014). PDE`ın amid I bandı ($\nu_{C=O}$) SA-PDE ve SA-PDE-M'in spektrumlarında 1606 ve 1617 cm^{-1}'de görülmektedir(Havanur, Farheenand ve JagadeeshBabu, 2019; Işıklan ve Kazan, 2018). Metil gruplarındaki C-H bağının varlığı, 1435/1431 ve 1379/1361 cm^{-1}'deki bantlarla teyit edilmektedir. 1274 cm-1'deki bant, C–N bağı gerilme titreşimine (amid III) atfedilmektedir. DE monomerinin spektrumunda 1649 cm-1'de görünen C=C çifte bağına ait bandın SA-PDE ve SA-PDE-M'in spektrumlarında görünmeyişi DE'nin polimerizasyonunun tamamlandığını ve IPN yapıda monomer bulunmadığını teyit etmektedir. Buna göre tam-IPN SA-PDE boncukların spektrumlarında hem SA'ın hem de PDE'in tüm karakteristik bantları görülmüştür.



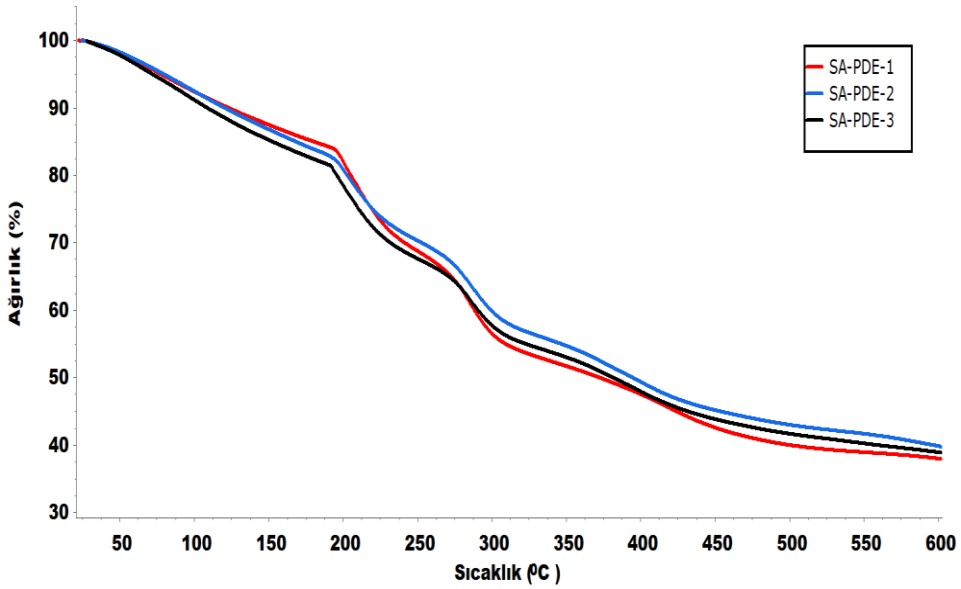
Şekil 4.6: SA-PDE , SA-PDE-M Tam-IPN Boncukların ve SA, DE 'nin FTIR eğrileri



Şekil 4.7: SA-PDE-1, SA-PDE-2, SA-PDE-3 ve SA-PDE-4 Tam-IPN Boncukların FTIR Eğrileri

4.3.2. SA-PDE ve SA-PDE-M Tam-IPN Boncukların TGA Analizi

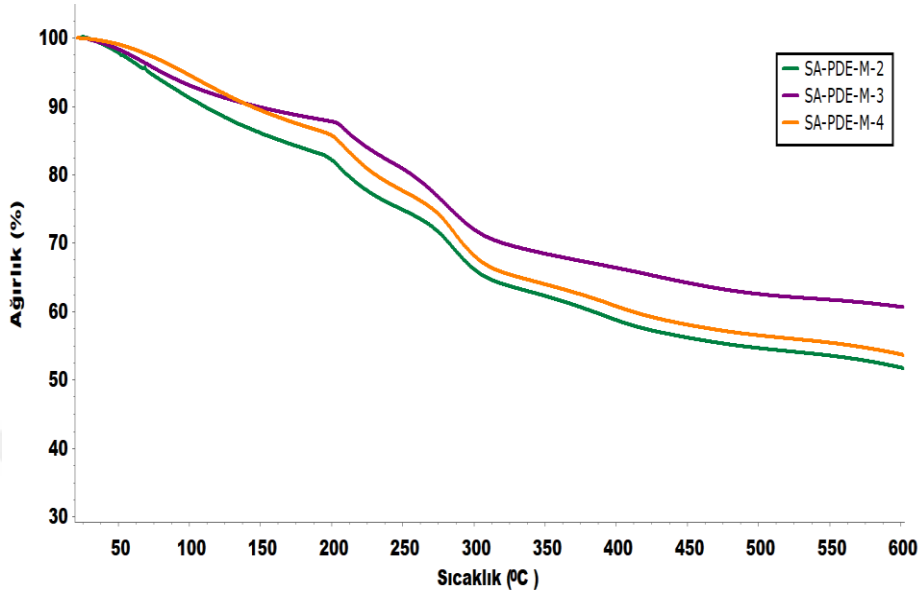
SA-PDE-1, SA-PDE-2, SA-PDE-3, SA-PDE-M-2, SA-PDE-M-3, SA-PDE-M-4, SA-PDE, SA-PDE-M, SA-PDE-DOX ve SA-PDE-M-DOX'un termal kararlılığı, TGA analizi ile incelendi. Analiz, azot atmosferinde 10 ^{0}C/dakika ısıtma hızında gerçekleştirildi.



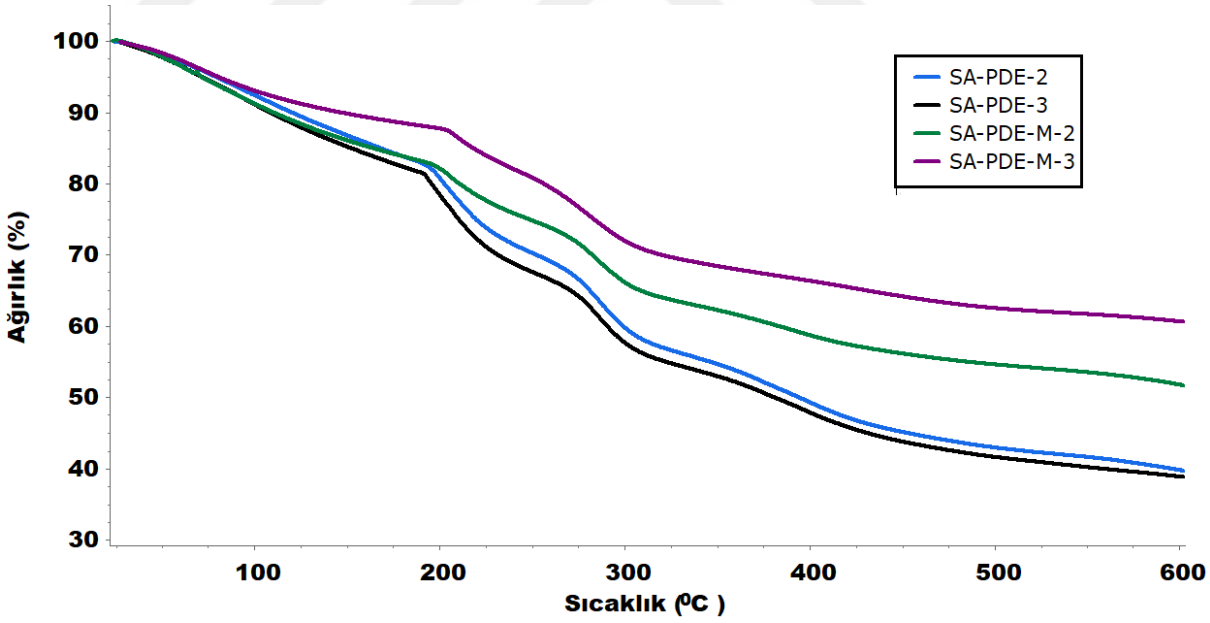
Şekil 4.8: SA-PDE-1, SA-PDE-2 ve SA-PDE-3 tam IPN boncukların TGA eğrileri

SA-PDE-1, SA-PDE-2 ve SA-PDE-3, tam IPN boncukların TGA eğrileri Şekil 4.8 `de verilmiştir. SA'ın 229^{o}C'da bozunmaya başladığı ve 243^{o}C'da maksimum bozunma olmak üzere 200-300^{o}C arasında bozunduğu bilinmektedir (Giridhar ve Pandit, 2013). Swamy et al (Swamy, Ramaraj ve Siddaramaiah, 2010) SA'ın ilki 106-190^{o}C ve ikincisi 219-261^{o}C olmak üzere iki kademede bozunduğunu ve 400^{o}C da azot atmosferindeki ağırlık kaybının %81,7 olduğunu belirtmiştir. S. Bekin ve arkadaşları (Bekin et al., 2014)SA'ın DSC eğrisinde 223 ve 236^{o}C'da iki ekzotermik pik tespit etmişler ve SA'ın bozunmasının 200-250 ^{o} C arasında karboksilat askı gruplarının ana polimer zincirinden ayrılması ardından 300^{o}C'dan itibaren hidroksil gruplarının ayrılması ile gerçekleştiğini tespit etmişlerdir. S. Amirnejat ve arkadaşları Ca^{2+} ile çapraz bağlı SA'ın 200-300 ^{o}C arasında glikosidik bağların bozunması, 550-650 ^{o}C arasında daha ileri bozunma ile $CaCO_3$ oluşumu ile bozunduğunu tespit etmişlerdir(Amirnejat, Nosrati ve Javanshir, 2020). Şekil 4.8`de verilen TGA eğrilerinde yaklaşık 200^{o}C'a kadar ~%10'lık ağırlık kaybı örneklerdeki nem kaybına atfedilebilir. 200-450^{o}C aralığındaki üç kademeli ağırlık kaybı yan zincir fonksiyonel gruplarının ve ana polimer zincirinin bozunmasından kaynaklanmaktadır. SA-PDE-1, SA-PDE-2, ve SA-PDE-3 tam IPN boncukları hepsi aynı bozunma trendi ile yaklaşık %60 ağırlık kaybına uğrayarak bozunmuştur (Şekil 4.8). SA-PDE-M-2, SA-PDE-M-3, ve SA-PDE-M-4, tam IPN boncukların TGA eğrileri Şekil 4.9`de verilmiştir. Aynı boncuklarda manyetit varlığı bozunma trendini değiştirmeksizin daha az ağırlık kaybına yol açmıştır. Örneğin manyetit içermeyen SA-PDE boncuklarda 600^{o}C'da yaklaşık %60 ağırlık kaybı gözlenirken manyetit içeren SA-PDE boncuklarda %38-45 arasında bir ağırlık kaybı

gözlenmiştir. Bu durum manyetit varlığının yüzeyindeki fenolik vb gruplar yoluyla ısının da etkisi ile çapraz bağ oluşumu yoluyla termal kararlılığı arttırdığı şeklinde yorumlanabilir.



Şekil 4.9: SA-PDE-M-2 , SA-PDE-M-3 ve SA-PDE-M-4 tam IPN boncukların TGA eğrileri

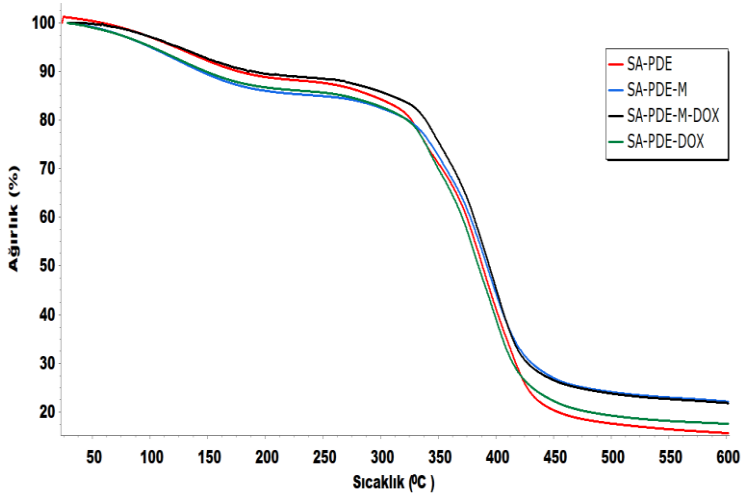


Şekil 4.10: SA-PDE-M-2, SA-PDE-2, SA-PDE-M-3 ve SA-PDE-3 tam IPN boncukların TGA eğrileri

SA-PDE tam-IPN bonucuklarda manyetit varlığının termal kararlılığa etkisi Şekil 4.10`da karşılaştırmalı olarak verilmiştir. SA-PDE-2 ve SA-PDE-3 boncuklarda çapraz bağlayıcı miktarı eşit fakat SA-PDE-2 boncuğundaki başlatıcı miktarı SA-PDE-3'tekinin iki katı olarak kullanılmıştır. Şekil 4.10'dan da görüleceği gibi, manyetit içermeyen boncuklar aynı bozunma

trendi ve miktarı ile bozunmuştur. Manyetit varlığı başlatıcı miktarının etkisini termal kararlılığı arttırarak açığa çıkarmış ve başlatıcı miktarının daha fazla (2 katı) olduğu SA-PDE-M-2 boncuğunda 600^{o} C'da yaklaşık % 60, SA-PDE-M-3 boncuğunda ise yaklaşık %.51 nihai bozunma tespit edilmiştir.

SA-PDE, SA-PDE-M, SA-PDE-DOX ve SA-PDE-M-DOX tam IPN boncukların TGA eğrileri Şekil 4.11`de verilmiştir. SA-PDE ve SA-PDE-M tam IPN boncuklarıda 150 °C'nin altında nem kaybından kaynaklanan sırasıyla %8 ve %11'luk bir kayıp gözlendi. Ardından 150 °C - 330°C sıcaklıklardaki gözlenen kütle kaybı, SA`daki glikosidik bağların bozunmasına karşılık gelen ağırlık kaybıdır (Amirnejat ve diğerleri, 2020). Büyük ağırlık kaybının görüldüğü 330 °C ve 429°C sıcaklıklardaki ağırlık kaybı da tam IPN boncuklarda bulunan DE`den kaynaklanan yan zincirin ($–N(CH_2CH_3)_2$) ayrılmasından, amid gruplarının bozunmasından kaynaklanmaktadır (Işıklan ve Kazan, 2018). Sıcaklık 330 °C kadar SA-PDE-M tam IPN boncuğu manyetisiz SA-PDE tam IPN boncuğundan daha fazla kütle kaybına uğramıştır 330 °C den sonra SA-PDE tam IPN boncuğunda daha yüksek kütle kaybı görüldü. 600 °C`da SA-PDE ve SA-PDE-M tam IPN boncukların toplam kütle kayıpları sırasıyla % 85 ve % 78`dir. SA-PDE, SA-PDE-DOX tam IPN boncuklarının TGA eğrileri karşılaştırıldığında SA-PDE-DOX tam IPN boncuğunun SA-PDE tam IPN boncuğuna benzer bozunma eğilimi gösterdiği, toplam kütle kaybının % 83 olduğu görülmüştür.

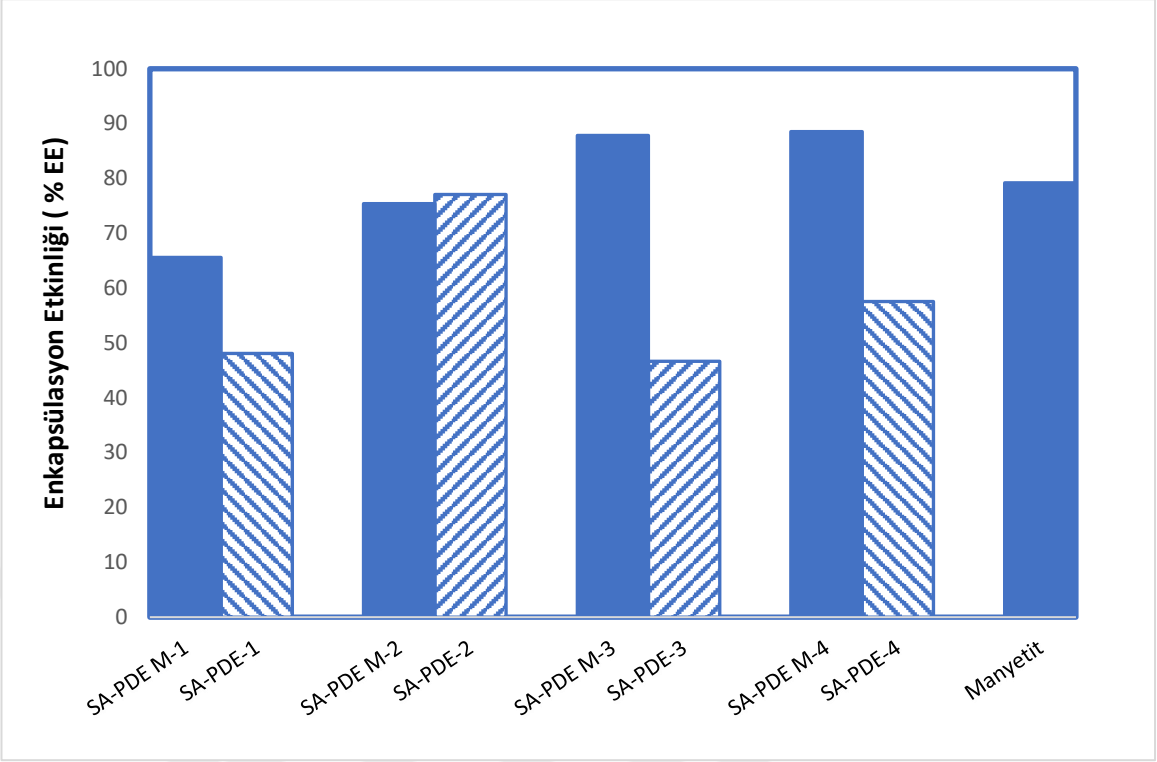


Şekil 4.11: SA-PDE, SA-PDE-M, SA-PDE-DOX ve SA-PDE-M-DOX tam-IPN boncukların TGA eğrileri

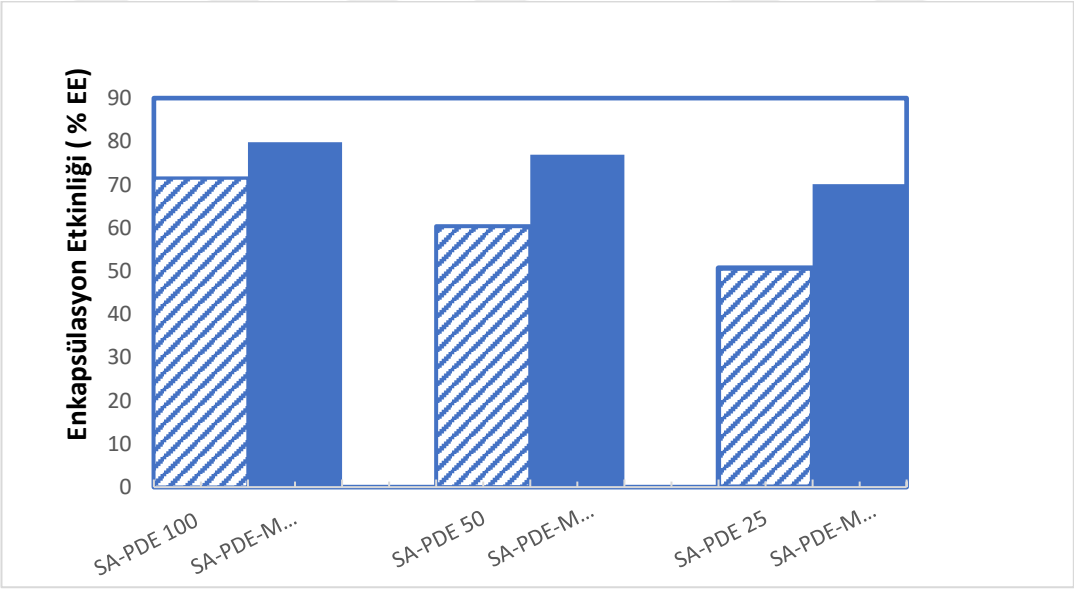
4.4. BONCUKLARA DOX YÜKLEME DERECESİ (LD) VE ENKAPSÜLASYON ETKİNLİĞİ (EE)

DOX kapsüllenmesi için en uygun boncuk ve manyetit`in etkisi, Enkapsülasyon Etkinliği ve Yükleme Derecesi kullanılarak; SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M-2, SA-PDE-3, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4, SA-PDE-M-4 için incelendi ve sonuçlar Şekil 4.12 'de ve Tablo 4.4`de sunuldu. Enkapsülasyon etkinliği manyetit içermeyen boncuklarda en yüksekten en düşüğe doğru sırayla; SA-PDE-2, SA-PDE-4, SA-PDE-1 ve SA-PDE-3 tam-IPN şeklindedir. Aynı şekilde Yükleme Derecesi de manyetit içermeyen tam-IPN boncuklarda en yüksekten en düşüğe doğru sırayla; SA-PDE-4, SA-PDE-2, SA-PDE-1 ve SA-PDE-3 şeklindedir. Bu sonuçların ışığında başlatıcının (KPS) molce yüksek olduğu tam IPN boncuklarda ve başlatıcının eşit olup çapraz bağlayıcının (NMBA)`nın düşük olduğu tam-IPN boncuklarda yükleme derecesi yüksektir. Enkapsülasyon etkinliğine göre karşılaştırıldığında DOX yüklemesi için en uygun boncuğun SA-PDE-4 tam-IPN boncuğu olduğu tespit edilmiştir. Yükleme sırasında DOX`un amino gruplarının, kalsiyum aljinatın karboksil grupları ile etkileşime girdiği varsayılmaktadır (Yoncheva ve diğerleri, 2019).

Enkapsülasyon etkinliği manyetitli tam-IPN boncuklarda ve manyetitte en yüksekten en düşüğe doğru SA-PDE-M-4, SA-PDE-M-3, Manyetit, SA-PDE-M-2 ve SA-PDE-M-1 tam-IPN sırasındadır. Aynı şekilde Yükleme Derecesi de manyetit içeren tam-IPN boncuklarda artandan azalana doğru sırayla; Manyetit, SA-PDE-4, SA-PDE-3, SA-PDE-1 ve SA-PDE-2 tam-IPN boncuklarıdır. Manyetli tam-IPN boncuklarda DOX yüklenmesi Manyetitsiz tam IPN boncuklara göre çok daha yüksektir. Manyetit`e DOX yükleme derecesi ve enkapsülasyon etkinliğinin yüksek oluşu zeta potansiyeli analizinde de tespit edilen negatif yük taşıyor olması ve pozitif yüklü DOX ile elektrostatik etkileşim ile açıklanabilir. Bu sonuçların ışığında SA-PDE-M-4 tam IPN boncuğu, DOX yüklenmesine en uygun boncuk olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.12: SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M-2, SA-PDE-3, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4, SA-PDE-M-4 tam IPN boncukların ve Manyetit`in DOX Enkapsülasyon Etkinliği



Şekil 4.13: SA-PDE ve SA-PDE-M tam IPN boncukların, 100, 50 ve 25 ppm konsantrasyonda DOX Enkapsülasyon Etkinliği

DOX kapsüllenmesi için en uygun DOX konsantrasyonunu belirlemek için 100, 50 ve 25 ppm konsantrasyonlardaki DOX çözeltisinde SA-PDE ve SA-PDE-M tam-IPN boncukların

Enkapsülasyon Etkinliği ve Yükleme Derecesi belirlendi ve sonuçlar, Şekil 4.13 ve Tablo 4.4`de sunuldu. Çözeltideki DOX konsantrasyonu arttığında, SA-PDE ve SA-PDE-M tam-IPN boncukların Enkapsülasyon Etkinliği ve Yükleme Derecesi de bekleneceği gibi arttı.

Tablo 4.4. Örneklerin DOX Yükleme Dereceleri

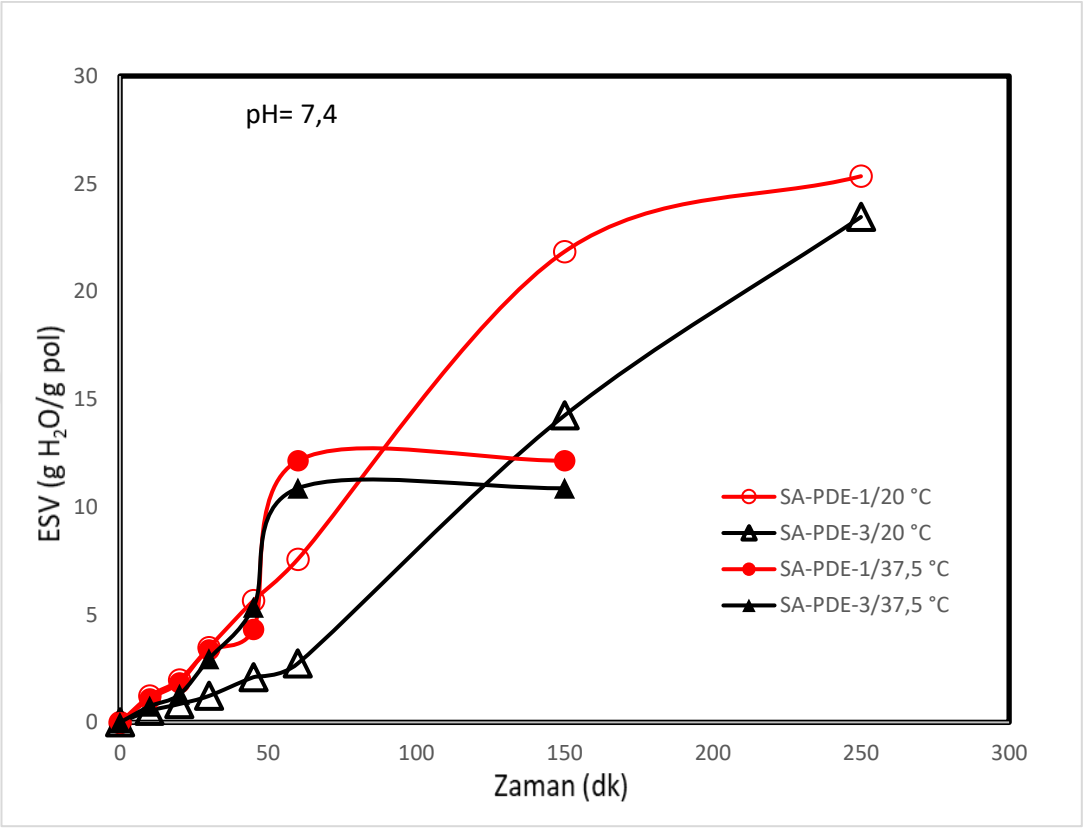
ÖRNEK KODLARI	Yükleme Derecesi (LD) (mg DOX/ g katı tam IPN boncuk)	
	Manyetit-	Manyetit +
SA-PDE-1	0,64	1,24
SA-PDE-2	0,80	0,89
SA-PDE-3	0,55	1,36
SA-PDE-4	1,07	3,82
Manyetit		3,80
SA-PDE (100 ppm)	6,93	7,89
SA-PDE (50 ppm)	2,85	3,70
SA-PDE (25 ppm)	1,18	1,70

4.5. SA-PDE TAM-IPN BONCUKLARIN ŞİŞME DENGE DEĞERLERİ

Tam-IPN boncukların şişme denge değerleri gravimetrik yöntemle üç farklı şekilde belirlendi. İlk olarak 40^{o}C'da kurutulan tam-IPN boncukların 20 ve 37,5^{o}C`larda asetat (pH ; 5) ve fosfat (pH; 7,4) tamponlarının içerisindeki şişme denge değerleri malzeme ve yöntem bölümünde anlatıldığı şekilde tayin edildi. Tüm boncukların şişme denge değerleri, şişme dengesine ulaşılana ya da boncuklar parçalanana kadar, sıcaklığa duyarlılığını belirlemek amacıyla aynı pH`da 20 ve 37,5^{o}C'da; çapraz bağlayıcının etkisini (NMBA) tespit için eşit başlatıcı (KPS) miktarında hazırlanmış boncuklar olmak üzere ikili olarak Şekil 4.14-4.21'de verilmiştir. Ayrıca tüm boncukların şişme davranışlarına sıcaklık ve pH'nın etkisinin yanı sıra, yarı-IPN sentezi sırasında başlatıcı ve çapraz bağlayıcının etkisi ile boncuklarda manyetit varlığının etkisini karşılaştırabilmek amacıyla şişme denge değerleri toplu olarak Şekil 4.22`de verilmiştir.

İkinci olarak kendi imkânlarımız ile yaptığımız manyetik alan üretici cihazı ile asetat tamponunda (pH= 5) ve 20 ^{o}C`da manyetit varlığında sentezlenen tam-IPN boncukların şişme denge değerleri 90 dakika boyunca manyetik alan (5 mT) etkisinde bırakılarak tespit edildi. Manyetik alan varlığında ve yokluğunda belirlenen şişme denge değerleri Şekil 4.23 ve 4.27 'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

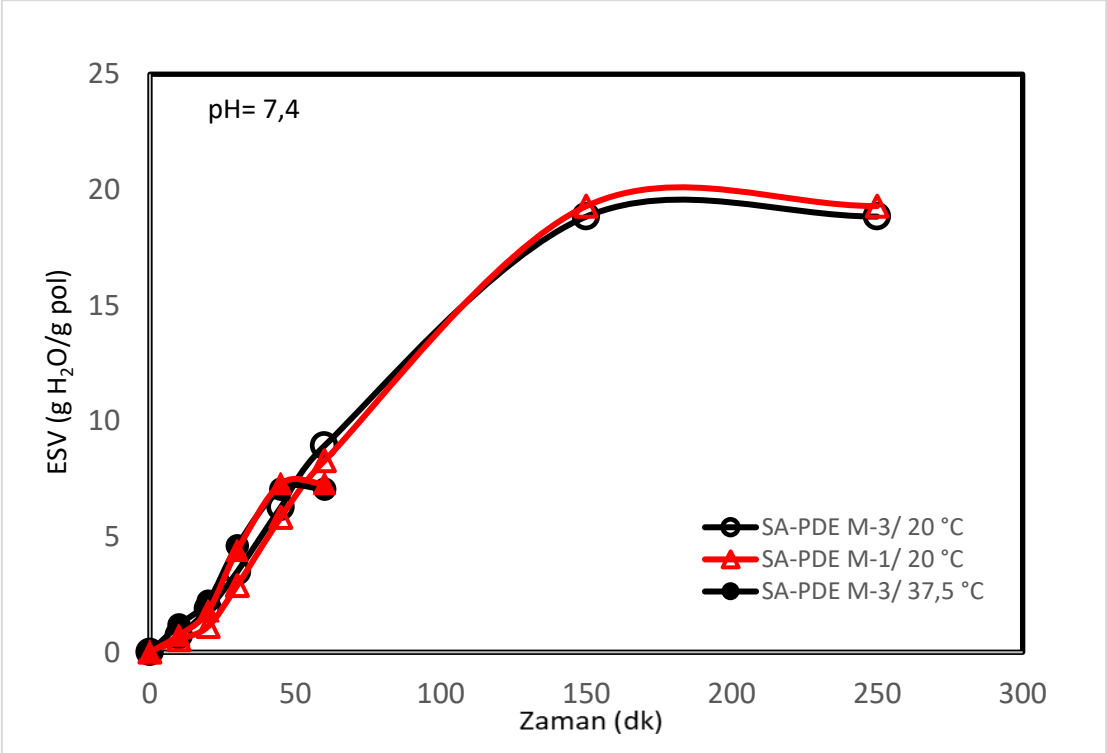
Üçüncü bir çalışma olarak, SA-PDE-1, SA-PDE M-1, SA-PDE-4, SA-PDE M-4, SA-PDE ve SA-PDE-M tam-IPN boncukların, malzeme ve yöntem bölümünde anlatıldığı şekilde simüle edilmiş vücut sıvısında 37,5ºC'daki şişme denge değerleri Şekil 4.28`de verilmiştir.



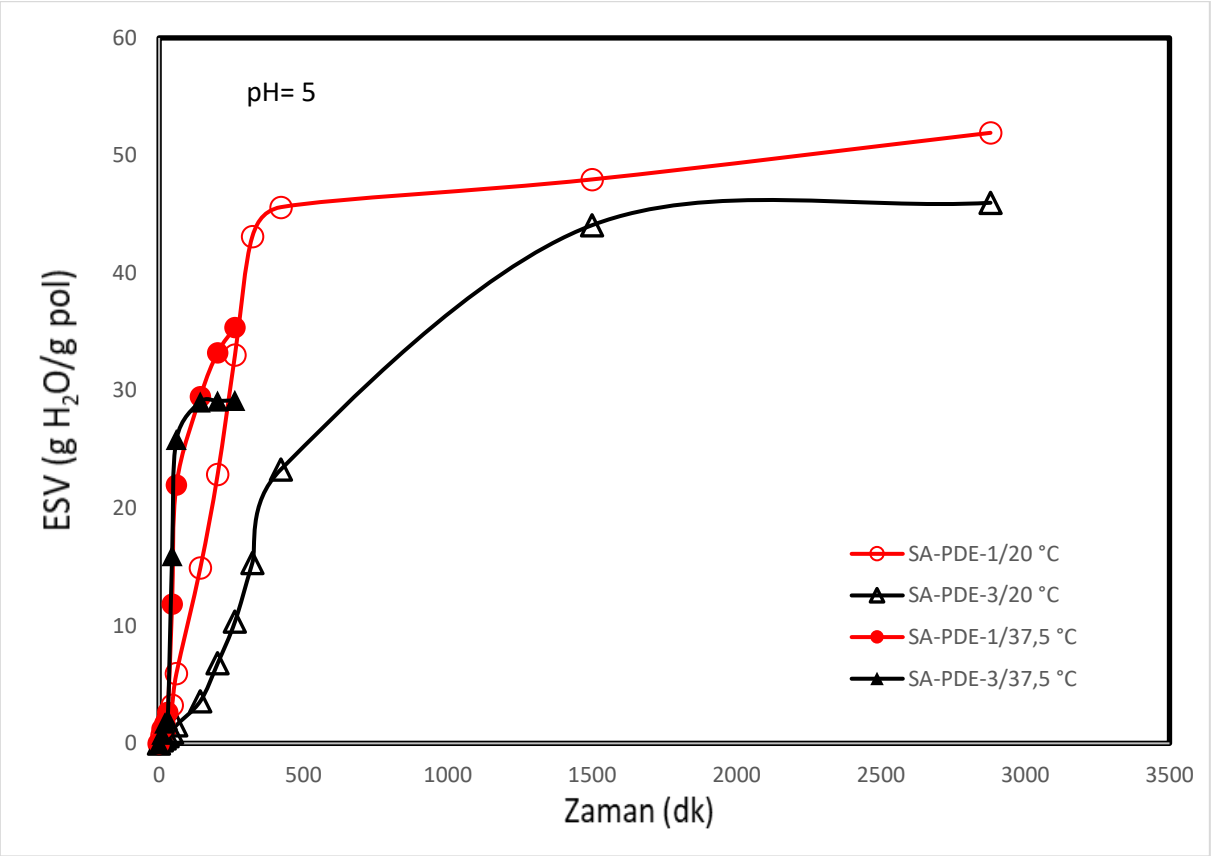
Şekil 4.14: SA-PDE-1 ve SA-PDE-3 tam-IPN boncukların pH=7,4`de 20ºC ve 37,5 ºC 'daki şişme denge değerleri

SA-PDE-1 ve SA-PDE-3 tam-IPN boncukların pH=7,4`de 20ºC ve 37,5 ºC 'daki şişme denge değerleri Şekil 4.14`de verilmiştir. 1 ve 3 no lu boncukların başlatıcı miktarı aynı olup, 3 no lu boncuğun semi-IPN sentezi sırasındaki çapraz bağlayıcı miktarı 1 no.lu boncuğun 2.8 katıdır ve şişme denge değeri 1 no.lu boncuğunkine göre bekleneceği gibi daha düşüktür. Sıcaklığın pH=7.4'de 20ºC`dan 37,5ºC`den artması ESV değerlerini yaklaşık yarısına düşürmüştür. Bu bulgu, boncukların PDE içeriği nedeniyle sıcaklığa duyarlı olduğunu göstermektedir. Düşük ESV değerlerinin daha kısa sürede, yüksek ESV değerlerinin daha uzun sürede şişme dengesine ulaştığı bilinmektedir. Bu nedenle 20ºC'daki değerlerin daha uzun sürede dengeye gelmesi beklenen ve literatür ile uyumlu bir durumdur(Havanur ve diğerleri, 2019).

SA-PDE-1 ve SA-PDE-3 tam-IPN boncukların manyetit içeren eşleniklerinin aynı koşullardaki (pH=7,4'de 20 ve 37,5ºC'daki) şişme denge değerleri Şekil 4.15`de verildi. Manyetit varlığı pH=7.4'de 20º C'daki ESV değerlerini manyetitsiz eşdeğerlerine göre düşürmüş ancak 1 ve 3 nolu boncuklar arasındaki çapraz bağlayıcı farkını muhtemelen manyetit yüzeyinde bulunan ve PO'dan gelen fonksiyonel gruplar yoluyla çapraz bağlanma meydana geldiği için etkisiz kılmıştır. Manyetit içeren 1 ve 3 no.lu boncukların pH=7.4'de şişmesi sırasında sıcaklığın 20ºC'dan 37.5 º C'a artması, manyetit varlığının çapraz bağlayıcı etkisi göstererek şişme değerlerini azaltsa da sıcaklığa duyarlılığın korunduğunu göstermektedir.



Şekil 4.15: SA-PDE M-1 ve SA-PDE M-3 tam-IPN boncukların pH=7,4`de 20ºC ve 37,5 ºC'daki şişme denge değerleri

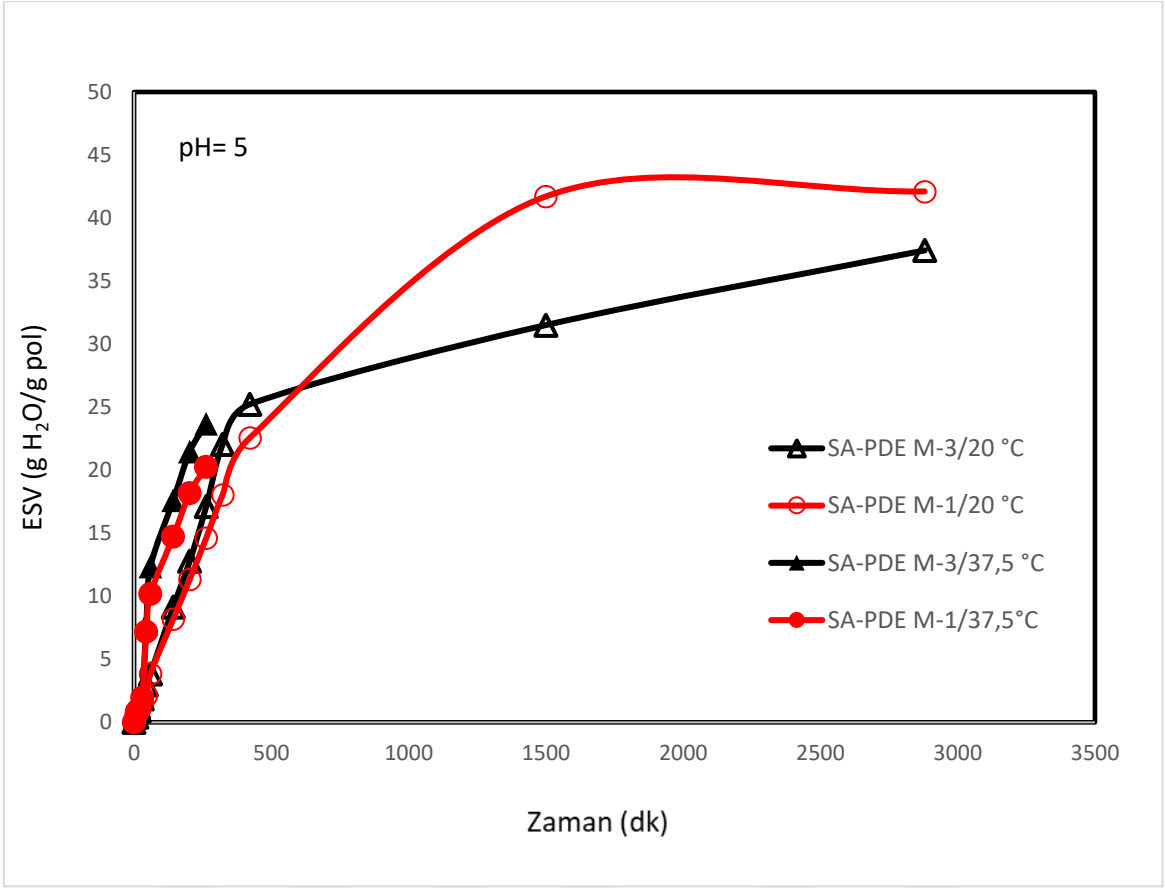


Şekil 4.16: SA-PDE-1 ve SA-PDE-3 tam-IPN boncukların pH=5`de 20ºC ve 37,5ºC'daki şişme denge değerleri

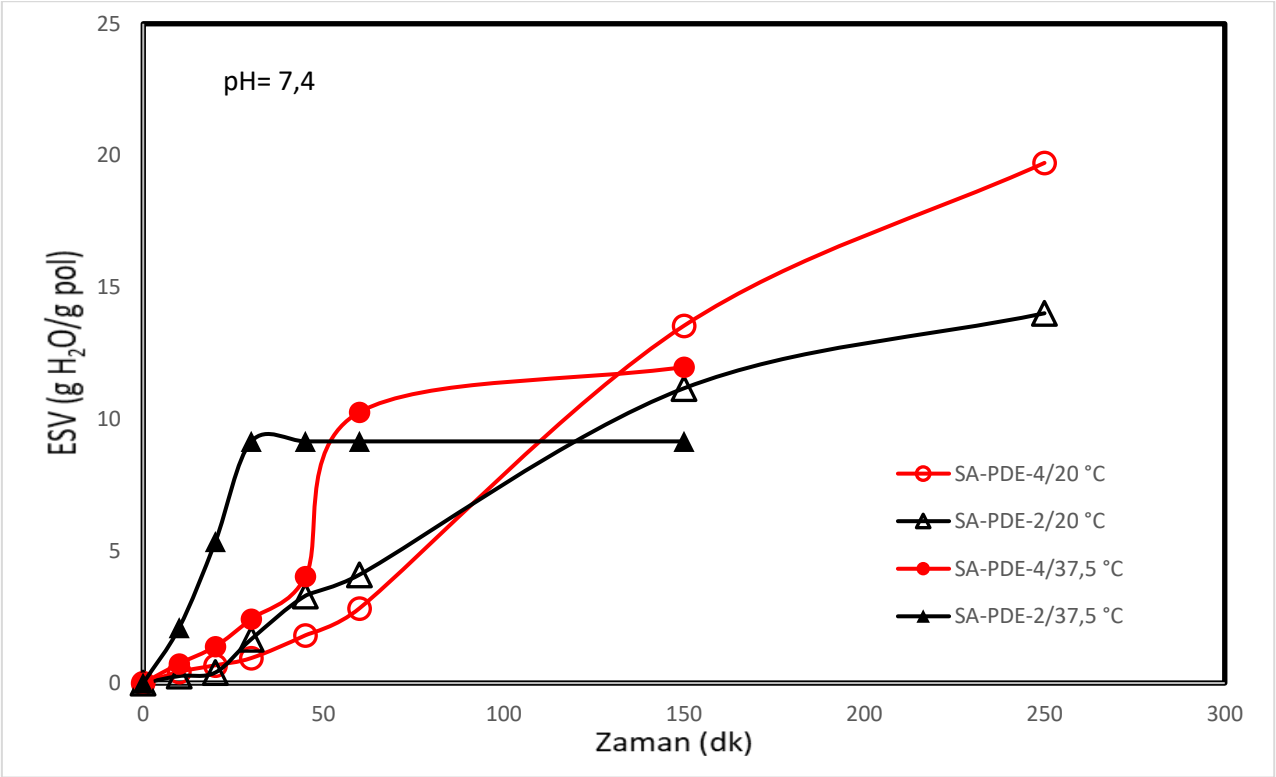
SA-PDE-1 ve SA-PDE-3 tam-IPN boncukların pH=5`de asetat tamponu içinde 20ºC ve 37,5ºC'daki şişme denge değerleri Şekil 4.16`da verildi. Aynı boncukların pH=7,4'deki şişme denge değerlerinden farklı olarak şişme dengesine ulaşma süreleri yaklaşık on katına ve şişme denge değerleri de yaklaşık iki katına çıkmıştır.

SA-PDE-1 ve SA-PDE-3 tam-IPN boncukların manyetitli eşdeğerlerinin (SA-PDE M-1 ve SA-PDE M-3) aynı koşullarda pH=5`de 20ºC ve 37,5 ºC'daki şişme denge değerleri 4.17`de verildi. Manyetit varlığı ve sıcaklığın artması şişme denge değerlerini düşürmüştür. pH;5 37,5 ºC 'daki şişmelerde SA-PDE-1, SA-PDE-3, SA-PDE M-1 ve SA-PDE M-3 tam IPN boncuklar yaklaşık olarak 4 saatte parçalandığı için şişme süreleri kısa tutuldu. pH=5 ve 7.4'teki ESV değerleri karşılaştırıldığında manyetit içersin veya içermesin, genel olarak ESV değerlerinin asetat tamponu içinde fosfat tamponundaki değerlere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeninin tam-IPN boncuklardaki Ca^{2+} ile çapraz bağlanmış SA'ın çapraz bağ yoğunluğunun, tampon çözeltideki asetik asit ile veya çözeltideki Na^{+} iyonu ile Ca^{2+} ile çapraz bağlanmış SA'daki Ca^{2+} iyonu arası değişim yoluyla azalmasına bağlanabilir.

Benzer bulgu R.S. Giridhar ve A.S Pandit(Giridhar ve Pandit, 2013) tarafından Ba^{2+} ile çapraz bağlı SA'ın pH=7.4'deki fosfat tamponu içinde şişmesinde, tampon çözeltideki Na^{+} iyonları ile Ba^{2+} ile çapraz bağlı SA'daki Ba^{2+} iyonu değişimine atfedilmiştir. Nitekim Treenate ve arkadaşları Ca^{2+} ile çapraz bağlı SA filmlerin destile su, simüle mide sıvısı (SGF, pH=1.2) ve fosfat tampon çözeltisi (PBS, pH=7.4) içindeki şişme davranışlarını incelemiştir. $CaCl_2$ ile çapraz bağlanmış SA filmlerin SGF'deki şişme derecesinin destile sudakinden biraz daha yüksek olduğu belirlenmiştir. pH'ı 1.2 olan SGF'de bulunan Na^{+} ve H^{+} iyonlarının Ca^{2+} iyonu ile SA'ın -COO- grupları arasındaki çapraz bağları yok edip bu grupların -COOH, kısmen -COONa formuna dönüşmesi sonucu çapraz bağ yoğunluğu düştüğünden şişme değerleri destile sudakine göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Fosfat tampon çözeltisinde (PBS) bulunan PO_4^{3-} iyonlarının Ca^{2+} iyonlarına ilgisi SA'ınkinden daha yüksek olduğundan, Ca^{2+} iyonları ve kalsiyum iyonları ile çapraz bağlı SA'ın (SA-Ca^{2+}) karboksilat grupları arasındaki çapraz bağ yok olur. Bu nedenle Treenate ve arkadaşları Ca^{2+} ile çapraz bağlı SA'ın PBS'de Ca^{2+} ve PO_4^{3-} iyonlarının elektrostatik bağ yaparak SA-Ca^{2+}'nın çapraz bağlanmasının yok olması nedeniyle hidrojel film şekillerinin bozunduğu, ancak SGF'de kararlı halde kaldığını tespit etmişlerdir(Treenate, Monvisade ve Yamaguchi, 2014).

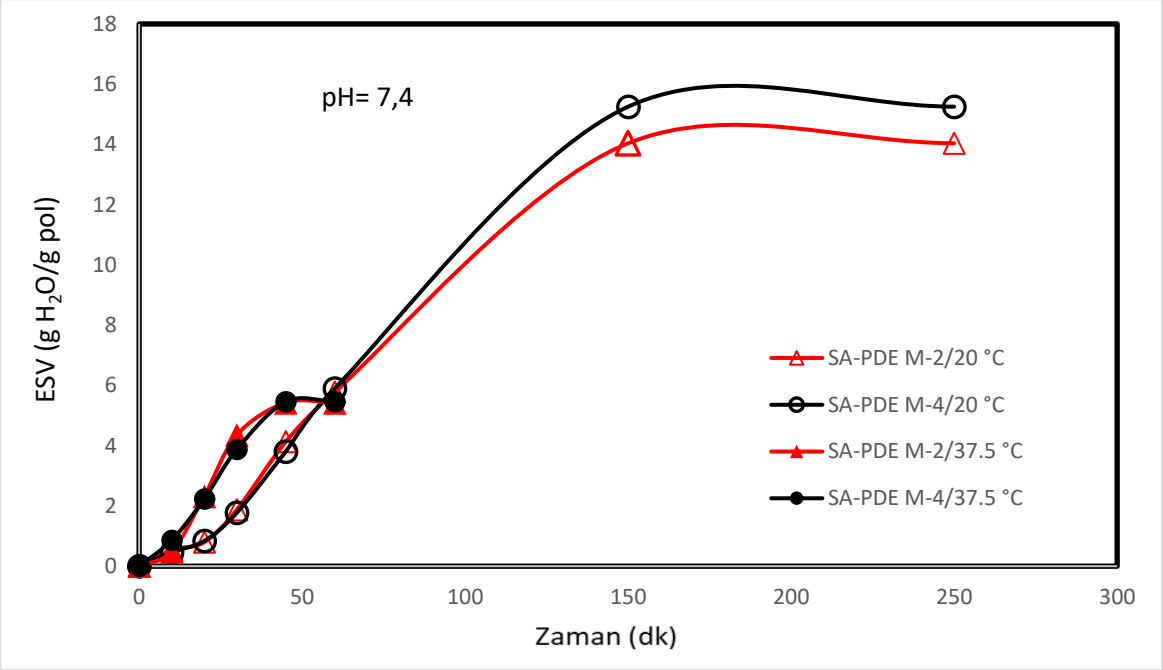


Şekil 4.17: SA-PDE M-1 ve SA-PDE M-3 tam-IPN boncukların pH=5`de 20ºC ve 37,5 ºC 'daki şişme denge değerleri

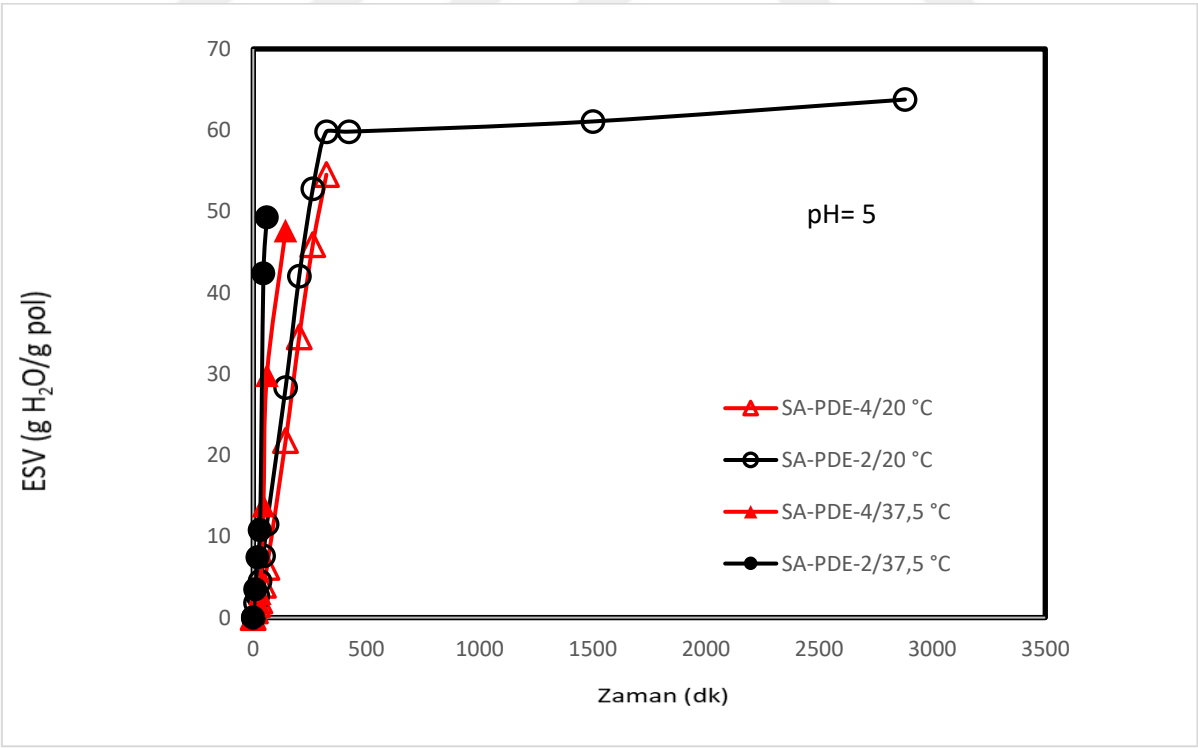


Şekil 4.18: SA-PDE-2 ve SA-PDE-4 tam-IPN boncukların pH=7,4`de 20ºC ve 37,5 ºC 'daki şişme denge değerleri

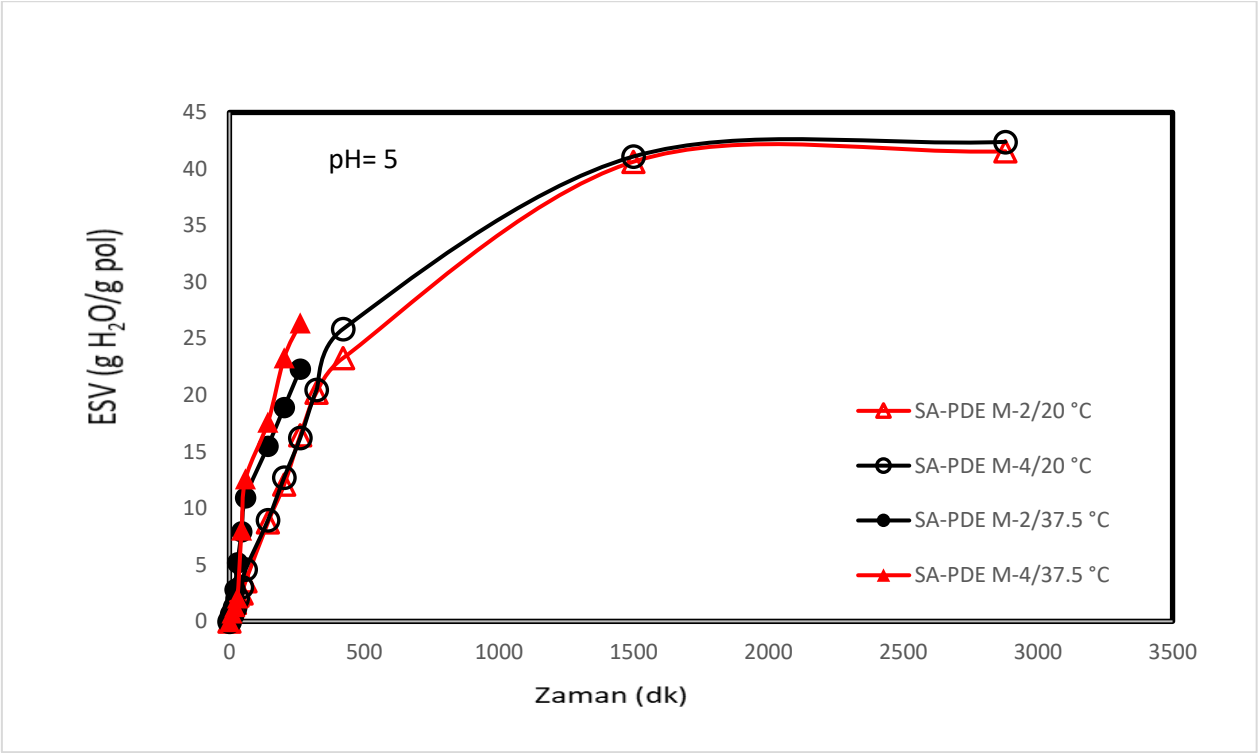
SA-PDE-1 ve SA-PDE-3 tam-IPN boncuklarda gözlenen çapraz bağlayıcının artmasının ve manyetitin varlığının şişmeyi azaltıcı etkisi, SA-PDE-2 ve SA-PDE-4 tam-IPN boncuklarında da görüldü (Şekil 4.18-4.21). 2 ve 4 no.lu boncukların da başlatıcı miktarı aynı olup, 2'deki NMBA miktarı 4 no.lu boncuktakinin 2.8 katı kadardır (Tablo 4.3).



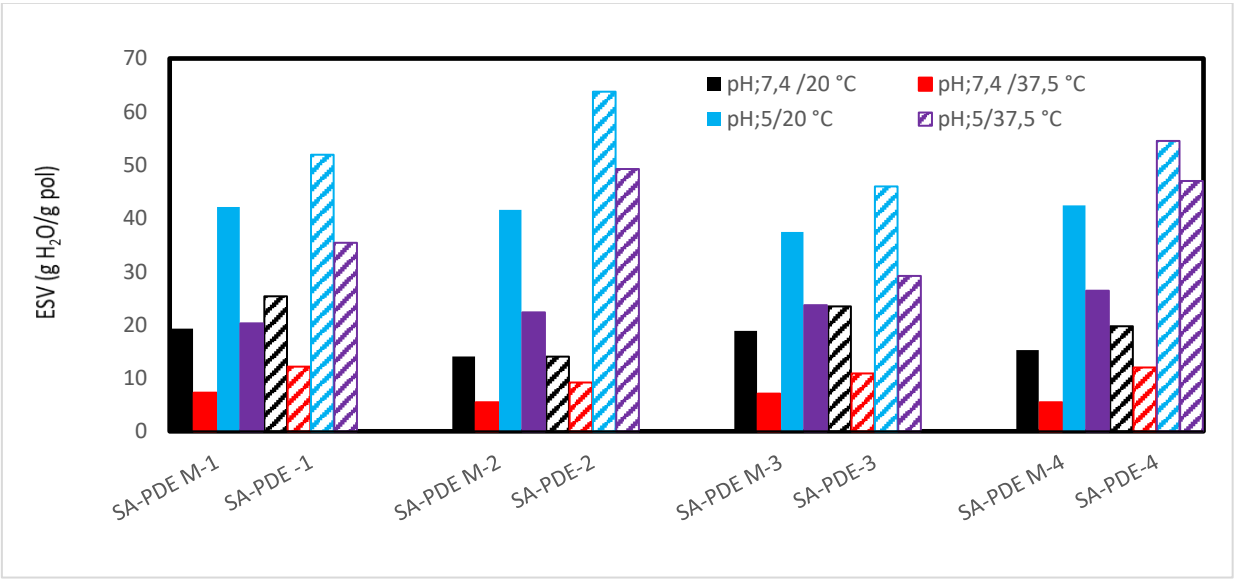
Şekil 4.19: SA-PDE M-2 ve SA-PDE M-4 tam-IPN boncukların pH=7,4`de 20ºC ve 37,5 ºC 'daki şişme denge değerleri



Şekil 4.20 : SA-PDE-2 ve SA-PDE-4 tam-IPN boncukların pH= 5`de 20ºC ve 37,5 ºC 'daki şişme denge değerleri



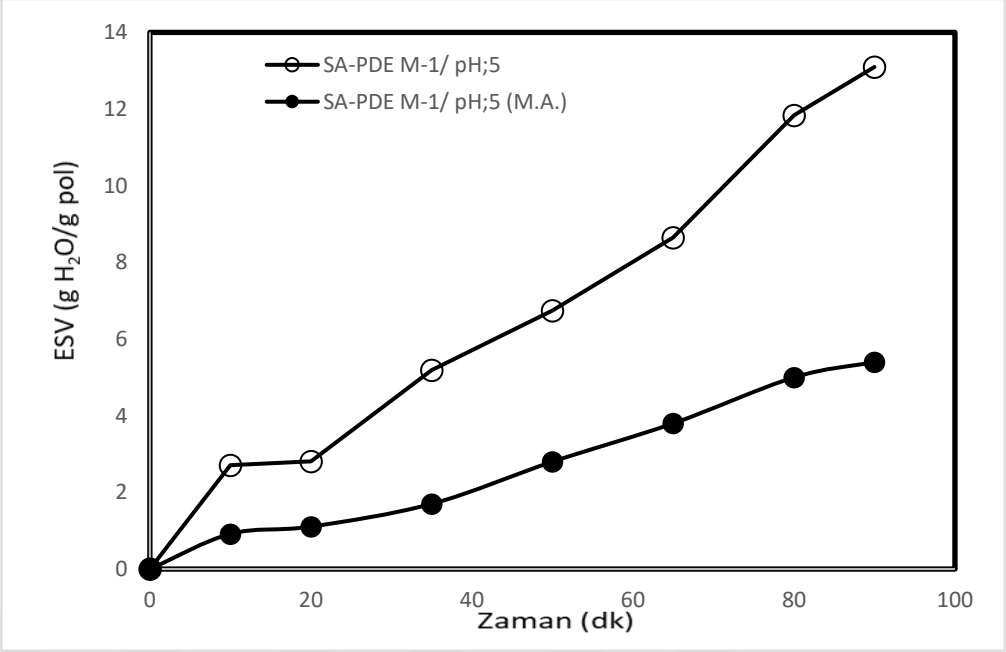
Şekil 4.21: SA-PDE M-2 ve SA-PDE M-4 tam-IPN boncukların pH=5`de 20ºC ve 37,5 ºC 'daki şişme denge değerleri



Şekil 4.22: SA-PDE-1, SA-PDE M-1, SA-PDE-2, SA-PDE M-2, SA-PDE-3, SA-PDE M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE M-4 tam IPN boncukların pH=7,4 ve 5'de 20 ve 37,5ºC'daki şişme denge değerleri

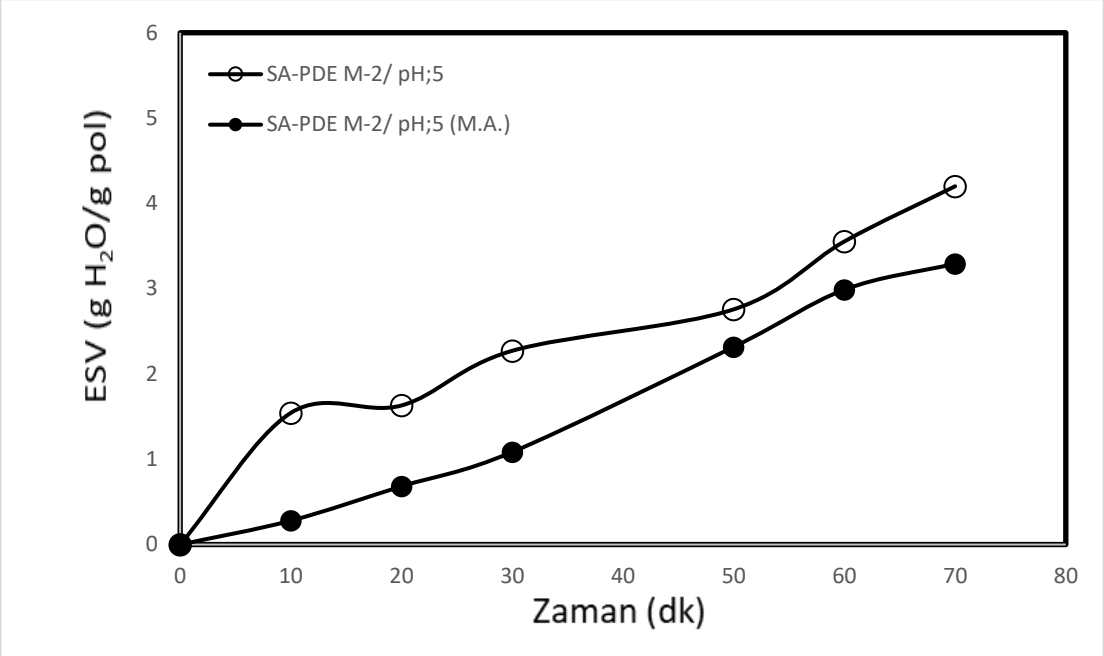
SA-PDE-1, SA-PDE M-1, SA-PDE-2, SA-PDE M-2, SA-PDE-3, SA-PDE M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE M-4 tam IPN boncukların pH=7,4, pH= 5 , 20 ºC ve 37,5ºC'daki şişme denge değerleri Şekil 4.22 `de toplu olarak verilmiştir. SA-PDE-2, en kısa sürede (35 dk) pH=7,4' de dengeye gelen tam-IPN boncuğudur. pH= 5'de asetat tamponu çözeltisinde dengeye ulaşması 20 ºC'daki şişme denemeleri 2 gün sürdü fakat pH; 5, 37,5 ^{0}C deki şişme denemeleri yaklaşık 6,5 saat sürdü. Sadece SA-PDE -2, SA-PDE-3 tam IPN boncuklarının pH; 5 , 37,5 ^{0}C deki şişme çalışmaları sırasıyla yaklaşık 4 ve 3 saat sürdü ki bu iki tam IPN boncukta NMBA (% mol) değeri 2,25 olup diğer tam IPN boncuğundakinden yüksektir. Bu durum yüksek şime değerinin daha uzun sürede düşük değerlerin daha kısa sürede şişme dengesine ulaşması ile açıklanabilir. Benzer şekilde Havanur ve arkadaşları (Havanur ve diğerleri, 2019) 25ºC'da ve 36ºC'da sentez edilen PDE'nin ESV değerleri ile şişme dengesine ulaşma sürelerini sırasıyla 6.37 g/g ve 450 dk ile 1.3 g/g ve 270 dk olarak tespit etmişlerdir. Dolayısı ile SA-PDE ve SA-PDE-M boncukların şişme dengesine ulaşma süreleri literatür bulguları ile uyumludur.

Manyetitili boncuklar genel olarak daha uzun sürede şişme denge değerine ulaştı ve manyetit yüzeyindeki fonksiyonel gruplardan kaynaklanan ek çapraz bağlanma nedeniyle parçalanması daha uzun süre aldı. Şekil 4.28'deki verilerden de anlaşılacağı gibi manyetit varlığı şişmeyi azaltmıştır. pH; 5 de pH; 7,4`den daha fazla şişme gözlendi. 37,5 $^0$C`de şişme denge değerleri düşmüştür. pH; 7,4 ve 20 ^{0}C`da en yüksek şişme denge değerini SA-PDE-1 tam-IPN boncuğu; en düşük şişme denge değerini de SA-PDE M-2 tam-IPN boncuğu sergilemiştir ki bir nolu boncuğunun NMBA miktarı düşük iki nolu boncuğunki yüksektir ve beklenen bir durumdur. pH;7,4 ve 37,5 $^0$C`da da en yüksek şişme denge değeri benzer şekilde SA-PDE-1 tam IPN boncuğu en düşük şişme denge değeri SA-PDE M-2 tam IPN boncuğuna aittir. pH; 5 ve 20 ^{0}C`da en yüksek şişme denge değeri SA-PDE-2 tam IPN boncuğuna en düşük şişme denge değeri SA-PDE M-3 tam IPN boncuğuna aittir. Bunlarda kullanılan çaparaz bağlayıcı miktarı eşit olup 3 nolu boncuğun başlatıcı miktarı diğerinin yarısı kadardır. pH;5 ve 37,5 $^0$C`da en yüksek şişme denge değeri benzer şekilde SA-PDE-2 tam IPN boncuğu en düşük şişme denge değeri SA-PDE M-1 tam IPN boncuğuna aittir.

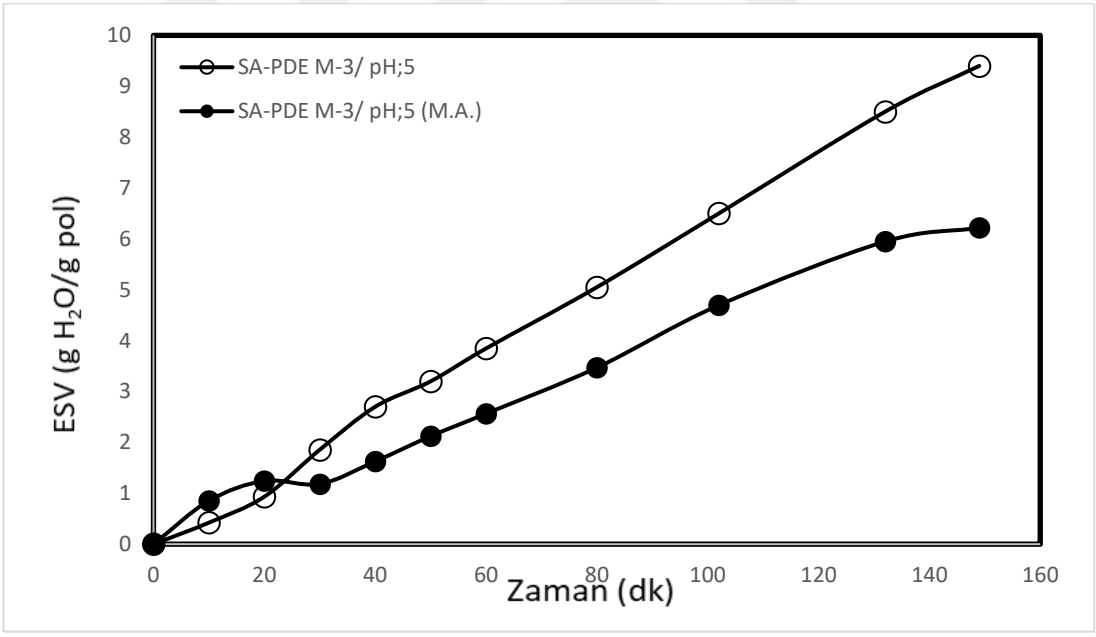


Şekil 4.23: SA-PDE-M-1 tam IPN boncukların pH=5 ve 20 ºC'daki manyetik alan varlığında ve yokluğundaki şişme denge değerleri

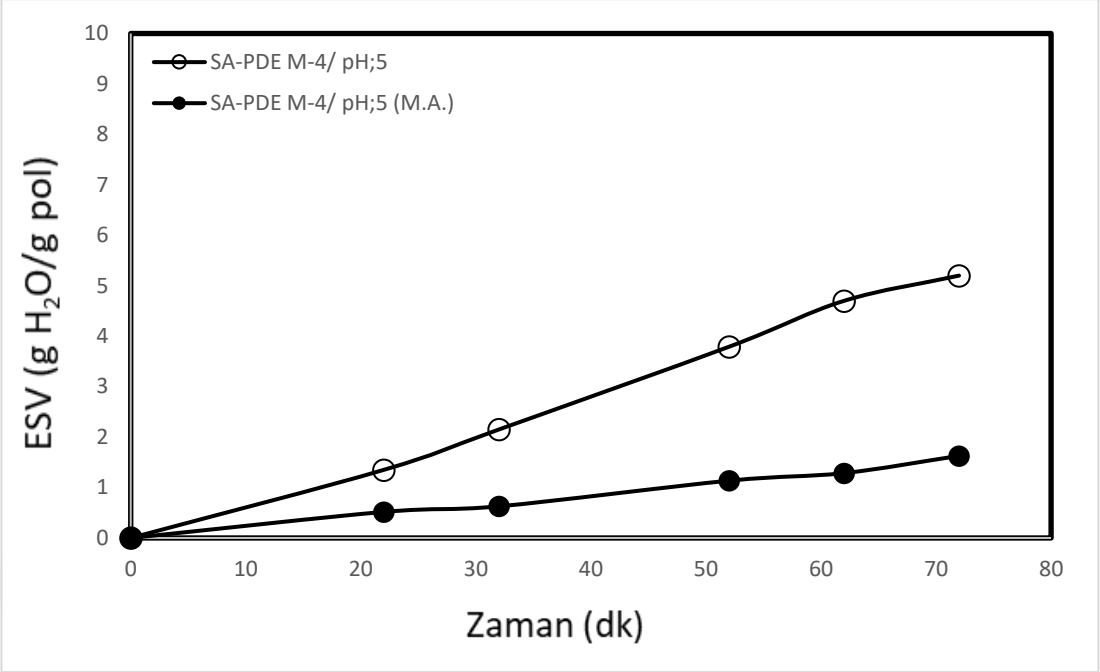
SA-PDE-M-1, tam IPN boncuğunun pH=5 ve 20 ºC'da manyetik alan (5 mT) varlığındaki şişme denge değerleri Şekil 4.23'de verilmiştir. Şişme denge değeri ne kadar yüksekse manyetik alan varlığında da azalma etkisini o kadar belirgin görüldü. SA-PDE-M-1 ve SA-PDE-M-4 tam IPN boncukları (Şekil 4.23 ve 4.26) en belirgin manyetik alan etkisinin görüldüğü boncuklardır ki üçte bir oranında azalma görülmüştür. SA-PDE-M-1 ve SA-PDE-M-4 tam IPN boncukların da ise ikisinde de azalma nispeten üç`de iki oranındadır ki bu sonuçlar boncukların az da olsa yapısal farklılıklarından kaynaklanabilir. SA-PDE-M-1, SA-PDE-M-2, SA-PDE-M-3, SA-PDE-M-4 ve SA-PDE-M tam IPN boncukların pH=7,4 ve 20 ºC'deki manyetik alan varlığında şişme denge değerleri genel itibari birbirlerine yakın olup manyetik alanın belirgin bir etkisi gözlenmemiştir ve bulgular grafik olarak verilmemiştir. Manyetik alan varlığında şişme denge değerlerinin daha düşük olması beklenir.



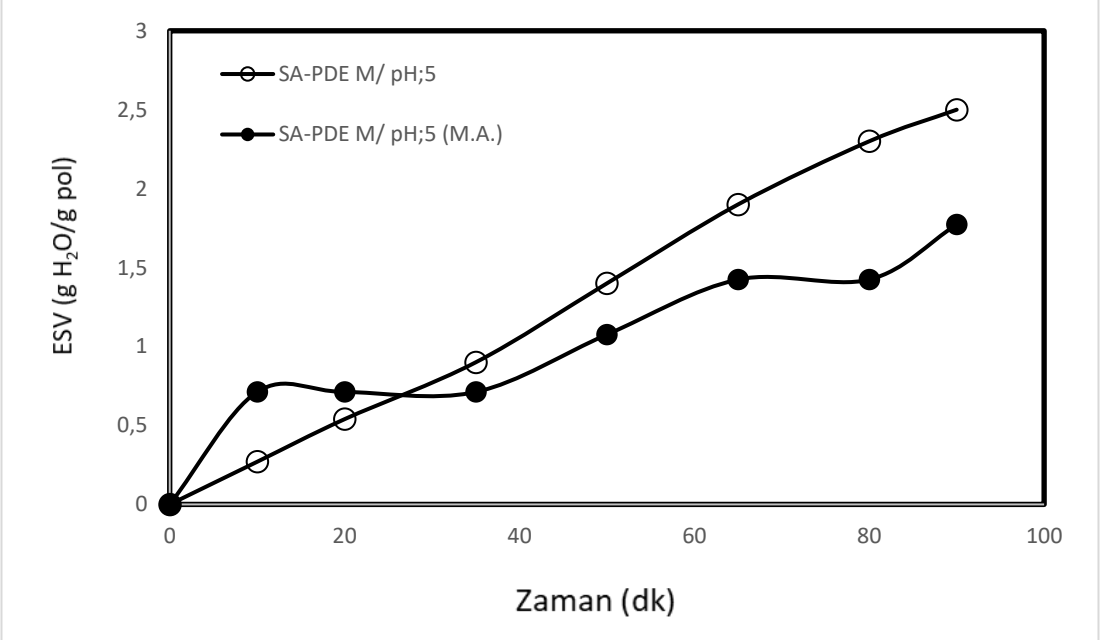
Şekil 4.24: SA-PDE-M-2 tam IPN boncukların pH=5 ve 20 ºC'daki manyetik alan varlığında ve yokluğundaki şişme denge değerleri



Şekil 4.25: SA-PDE-M-3 tam-IPN boncukların pH=5 ve 20 ºC'daki manyetik alan varlığında ve yokluğundaki şişme denge değerleri



Şekil 4.26: SA-PDE-M-4 tam-IPN boncukların pH=5 ve 20 ºC'daki manyetik alan varlığında ve yokluğundaki şişme denge değerleri

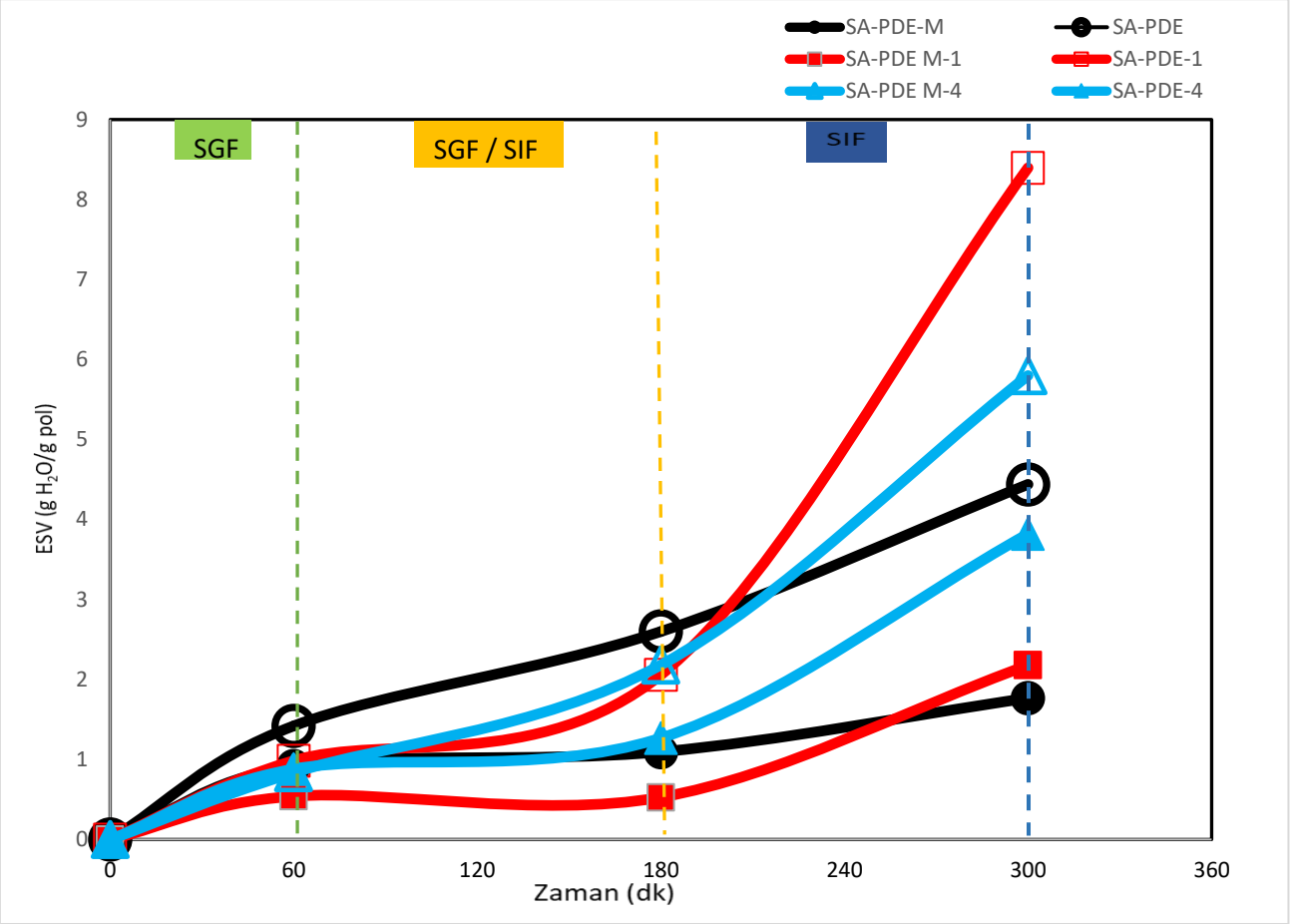


Şekil 4.27: SA-PDE-M tam IPN boncukların pH=5 ve 20 ºC'daki manyetik alan varlığında ve yokluğundaki şişme denge değerleri

Manyetik alan varlığında ölçülen şişme denge değerleri yokluğuna göre daha düşük olması beklenir çünkü manyetik alanın etkisi ile ısınma olur. 2 mg/ml manyetik demir (III) oksit içeren aljinat mikrokapsüllerde 450 Oe alan şiddetinde alternatif manyetik alanda, 3 dakikada

43°C sıcaklığa ulaşılabildiği belirtilmiştir(Bialik-Wąs, Królicka ve Malina, 2021b). Bu da PDE`in hidrofilik gruplarının molekülleri ile yaptığı hidrojen bağlarının kırılarak polimerin daha hidrofobik yapı sergilemesine yol açar. Bu durumda da şişme değerleri azalır. SA-PDE-M boncuklarında da bu neden ile manyetik alan varlığı sıcaklığa duyarlı PDE varlığı nedeni ile şişme değerleri azalmıştır.

SA-PDE-1, SA-PDE M-1, SA-PDE-4, SA-PDE M-4, SA-PDE ve SA-PDE-M tam IPN boncukların simüle edilmiş vücut sıvısında 37,5 ^{o}C'deki şişme denge değerleri de birbirleri arasında benzer özelikler göstermiştir. İlk 60 dakikada SGF (pH'ı 1,2) ortamında yaklaşık 1 ila 1,5 (g H_2O / g pol) arasında şişme gösterdiler. pH=1.2'de SA'ın Ca^{2+} ile çapraz bağlanması bozulur yani çapraz bağlanma yok olur. Ardından boncuklar kısmi yüzey suyu alınıp tartılıp SGF/SIF (pH'ı 4,5) ortamına konulup beklenen 120 dakikanın sonunda da çok yüksek bir şişme göstermediler. Daha sonra tekrar boncuklar kısmi yüzey suyu alınıp tartılıp SIF(pH'ı 6,8) ortamına konulup beklenen 120 dakikanın sonunda da çok yüksek bir şişme gösterip çapraz bağları asidik ortamda yok olduğu için parçalandılar. Nitekim Bialik-Wąs arkadaşları iyonik çapraz bağlı SA hidrojellerin, fizyolojik tamponlara maruz kaldıktan sonraki 15 saat içinde hidrojel içindeki iki değerlikli iyonlar ile çevreleyen sıvıda bulunan tek değerlikli iyonlar arasındaki iyon değişimi nedeni ile ilk mekanik güçlerinin %60'ından fazlasını kaybettiğini belirlemiştir. Şişmenin yüksek bir kısmının neredeyse % 70`den fazlasının simüle bağırsak sıvısında gerçekleştiği gözlendi.



Şekil 4.28: SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-4 , SA-PDE-M-4, SA-PDE ve SA-PDE-M tam-IPN boncukların simüle edilmiş vücut sıvısında 37,5 ºC'deki şişme denge değerleri

4.6. İLAÇ SALIM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Yapılan deneysel çalışmalarda, DOX'un maksimum absorbans değerini verdiği dalga boyu, 200-900 nm arasında tarama yapılarak belirlenmiş ve λmax= 485 nm olarak belirlenmiştir. Salınan ilaç miktarını kantitatif olarak belirlemek amacıyla DOX'un destile su ile pH'ı 5 ve 7.4 olan tampon çözeltilerde farklı konsantrasyonlardaki (5, 10, 25, 50 ve 100 ppm) çözeltileri hazırlanmış ve maksimum dalga boyunda (485 nm) absorbansları ölçülerek kalibrasyon eğrileri elde edilmiştir. Hazırlanan kalibrasyon eğrileri Şekil 3.7'de verilmiştir.

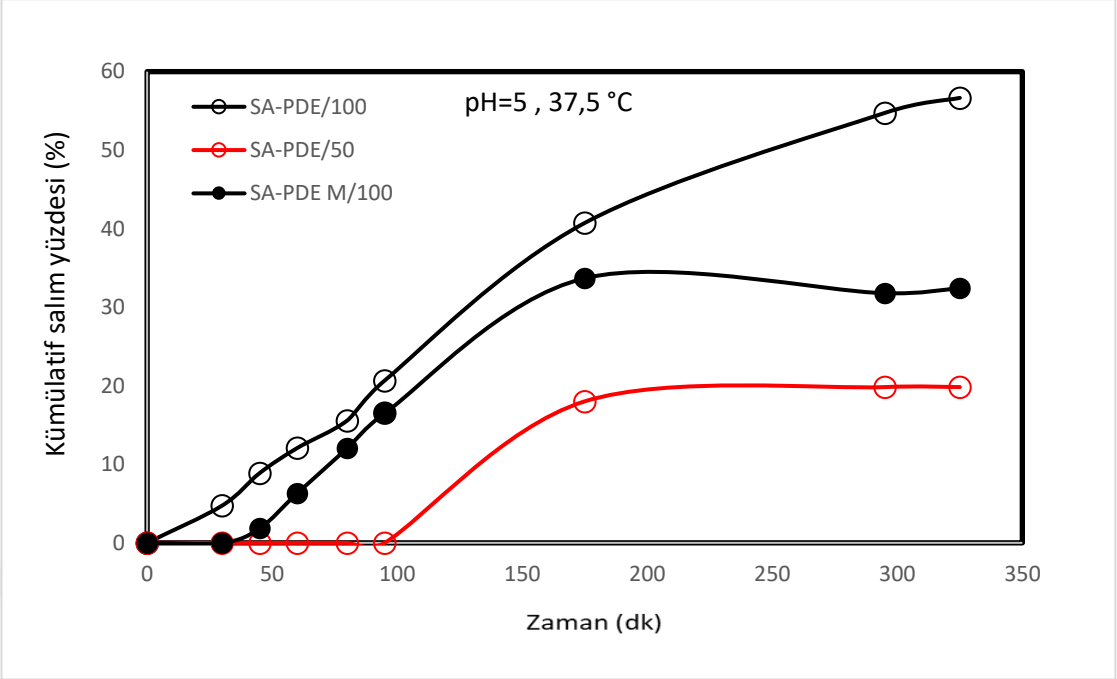
Salım çalışmaları için ilaç yüklü tam-IPN boncuklar, 37,5 °C'daki su banyosunda 10 mL'lik tampon çözelti içinde bekletilmiş ve çözeltideki DOX konsantrasyonunun zamanla değişimi ölçülmüştür. Belirli zaman aralıklarında yapılan ölçümlerde 1 mL çözelti alınmış, yerine 1 mL taze tampon çözelti eklenmiştir Absorbans değerleri spektrofotometrik olarak tayin

edilmiş ve tam-IPN boncuklar tarafından salınan ilaç miktarları Bölüm 3.9.5'de anlatıldığı gibi hesaplanmıştır.

Tam- IPN boncuklara DOX yüklemesi iki şekilde yapıldı. İlk olarak Bölüm 3.9.3'de anlatıldığı gibi tam-IPN boncuk sentezinden önce yarı-IPN halde iken eklenen DOX`un miktarını tespit edebilmek için yarı-IPN SA-PDE-M karışımın içine damlatıldığı 75 ml %1 (w/v)'lik $CaCl_2$ çözeltisinden oluşan tam-IPN boncuklar süzülerek ayrıldıktan sonra süzüntünün ($CaCl_2$ çözeltisi) 485 nm'deki absorbans değeri spektrofotometrik olarak ölçüldü ve DOX`un çözeltiye geçmediği tespit edildi. Tam-IPN boncuklar (SA-PDE-DOX, SA-PDE-M-DOX) 40°C`da kurutulduktan sonra tartılıp DOX yüzdesi belirlendi. İkinci olarak Bölüm 3.9.3'de anlatıldığı gibi bilinen derişimlerdeki (100, 50 ve 25 ppm) DOX çözeltisine kuru tam-IPN boncuklar tartılıp eklendi ve karanlıkta bekletilerek 24 saat aralıkla absorbans değerleri spektrofotometrik olarak ölçüldü. Beşinci günün sonunda absorbans değeri sabitlenince tam-IPN boncuklar DOX çözeltisinden süzülerek ayrıldı, 40 °C`da kurutuldu ve salım çalışması için +4°C`da saklandı. Bu boncuklar, SA-PDE-M (100 ppm), SA-PDE (50 ppm), SA-PDE- M (50 ppm) şeklinde adlandırıldı. Çözeltide kalan DOX miktarı hesaplanıp tam-IPN boncuklara yüklenen ilaç miktarları Tablo 4.4'de verildi.

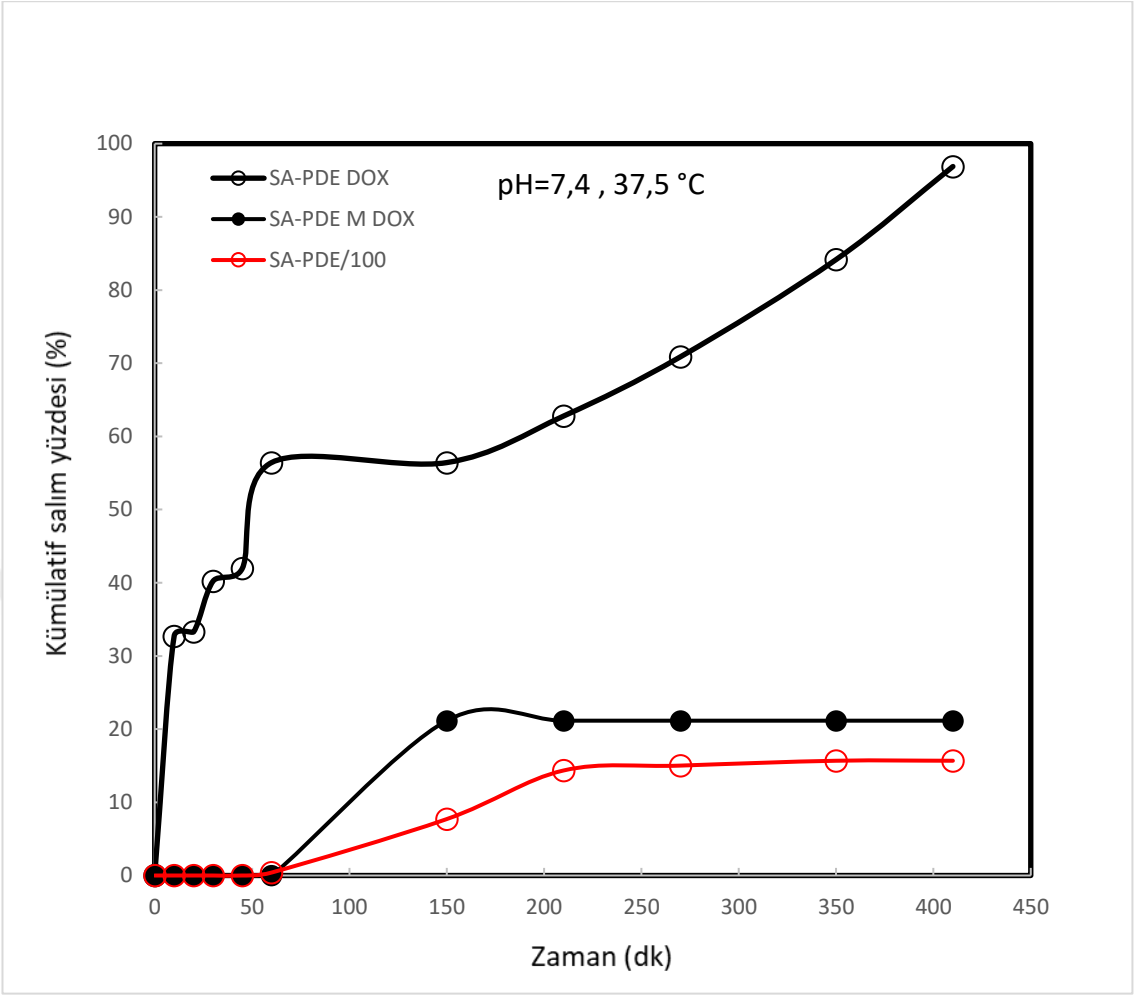
Salım çalışmalarının ilk aşamasında, SA-PDE-DOX, SA-PDE-M-DOX, SA-PDE (100 ppm), SA-PDE- M (100 ppm), SA-PDE (50 ppm) ve SA-PDE-M (50 ppm) tam-IPN boncukların iki tampon çözeltide (pH 5'te AC ve pH 7.4'te PBS) ve simulatif vücut sıvısında 37,5 °C'da DOX salımları tespit edildi.

pH=5`de ve 37,5 °C'da tam-IPN boncukların sentezi öncesinde yarı-IPN formunda iken DOX eklenmiş DOX`lu boncuklar (SA-PDE-DOX ve SA-PDE-M-DOX tam-IPN)'ın DOX`un -$NH_2$ grubunun asetat tamponu içinde -$NH_3$ grubuna dönüştüğü ve pozitif yüklü DOX`un SA ve manyetiti ile elektrostatik etkileşim ve hidrojen bağlanması yoluyla bağ yaptığı ve bu neden ile bu pH`da salım gözlenmediği düşünülmektedir. Tam-IPN formda iken DOX çözeltisinde bekletilerek DOX yüklenmiş boncuklarda ise yaklaşık yüzde %50 civarında DOX salım belirlendi. Manyetitli boncukların manyetitsizlere göre DOX`un manyetit ile hidrojen bağı yapması nedeniyle daha az salım gösterdiği tespit edildi. Yüklenen ilaç miktarına göre DOX`un kümülatif salım yüzdesinin düştüğü gözlendi (Şekil 4.29).

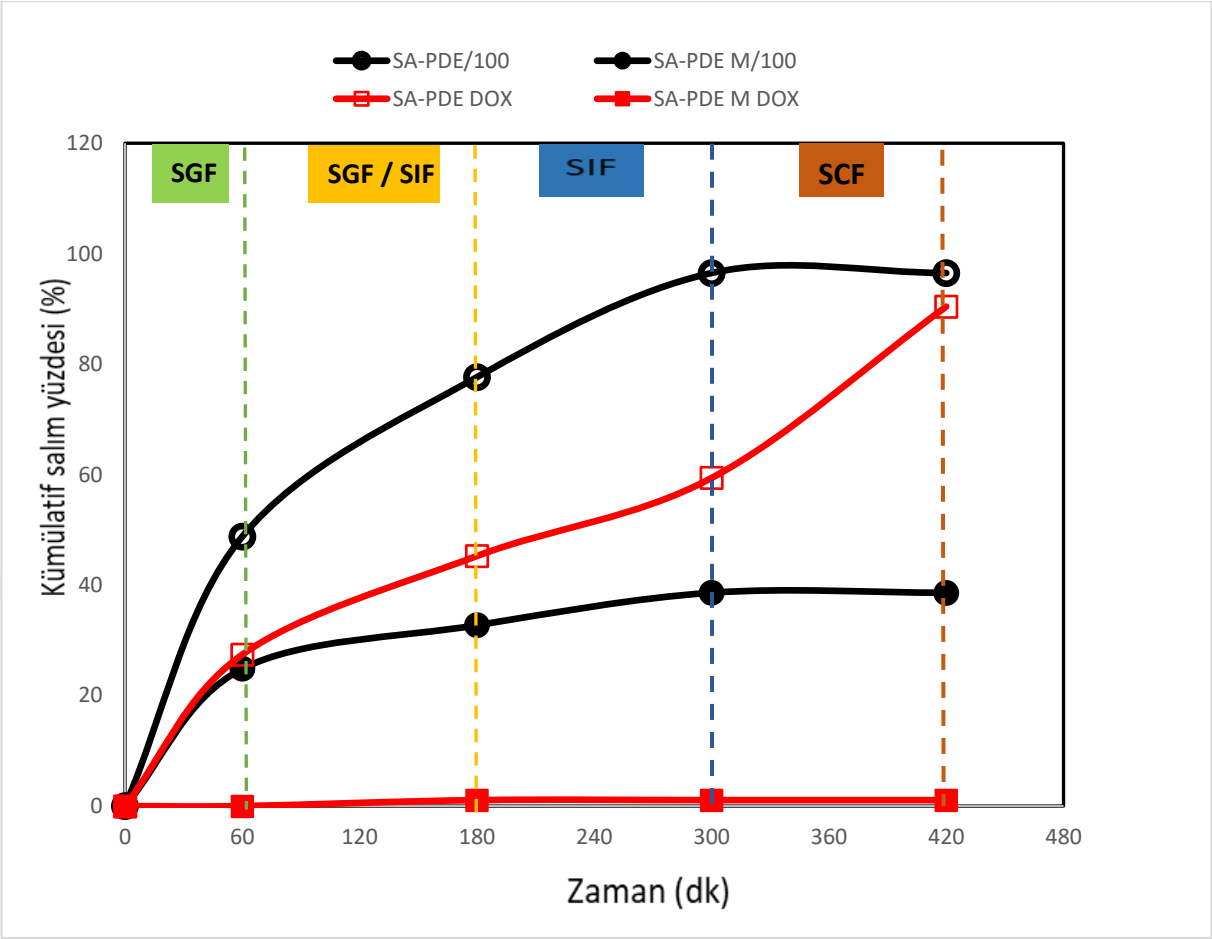


Şekil 4.29 : SA-PDE/ 50, SA-PDE/ 100 ve SA-PDE-M/100 tam-IPN boncukların pH=5 ve 37,5 ºC'da kümülatif salım değerlerinin zamanla değişimi

pH=7,4 ve 37,5°C'da tam-IPN boncukların sentezi öncesinde yarı-IPN formda iken DOX yüklenmiş DOX'lu boncuklar (SA-PDE-DOX tam-IPN)'ın DOX`u tamamen saldığı, fakat manyetitli eşdeğerinin (SA-PDE-M-DOX tam-IPN) ~yüzde % 20 kümülatif salım gösterdiği tespit edildi. Tam-IPN boncukların DOX çözeltisinde bekletilmesi ile DOX yüklenen manyetitsiz boncuklarda yüzde %15 civarında salım tespit edildi (Şekil 4.30, siyah simgeli boncuklar). Buna karşılık manyetitli boncukların salım göstermediği gözlendi (Şekil 4.30, kırmızı simgeli boncuklar). pH=7,4`deki salımın, pH=5`dekine göre fazla olması DOX`daki amin grubunun deprotone ($-NH_2$) formda olması ve SA , manyetit ve PDE ile elektrostatik bağa göre nispeten daha zayıf bağ olan hidrojen bağı ile bağ yapmış olması ile açıklanabilir.



Şekil 4.30: SA-PDE DOX, SA-PDE-M DOX ve SA-PDE/ 100 tam-IPN boncukların pH=7,4 ve 37,5 ^{o}C'deki kümülatif salım değerlerinin zamanla değişimi

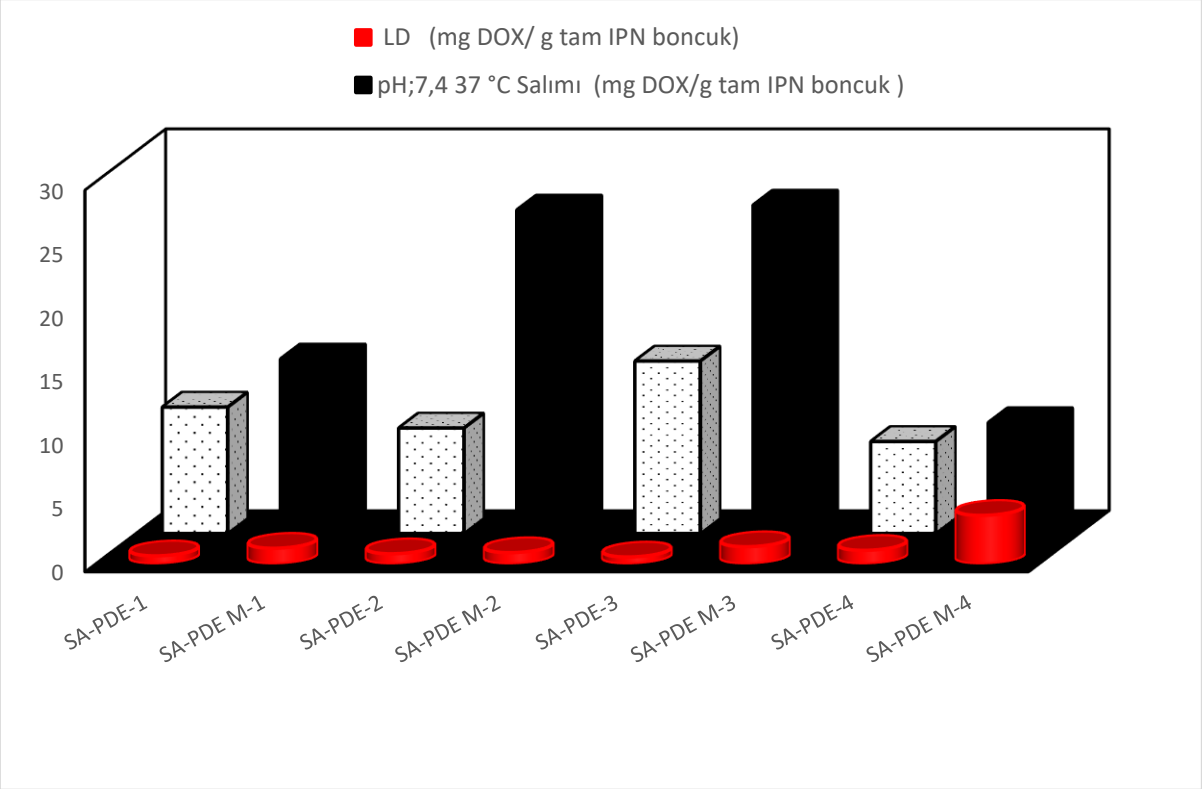


Şekil 4.31: SA-PDE-DOX, SA-PDE-M-DOX, SA-PDE/ 100 ve SA-PDE-M/100, tam-IPN boncukların simüle edilmiş vücut sıvısında 37,5 ºC'deki kümülatif değerlerinin zamanla değişimi

Simüle edilmiş vücut sıvısında 37,5 °C'da tam-IPN boncukların sentezi öncesinde DOX eklenmiş DOX`lu SA-PDE-DOX tam-IPN boncuğunun DOX`un % 90`nı saldığı fakat manyetitli olan SA-PDE-M-DOX tam-IPN boncuğunun neredeyse hiç DOX salmadığı belirlendi. Kümülatif salım yüzdesi ise % 20 civarlarında kaldı. Tam-IPN formda iken DOX çözeltisinde bekletilerek DOX yüklenmiş SA-PDE(100 ppm) ve SA-PDE-M(100ppm) tam-IPN boncuklarında da sırasıyla % 96 ve % 38 DOX salımı tespit edildi. Manyetitli olan boncuk manyetitsiz boncuğa göre daha az salım gösterdi (Şekil 4.31). SA-PDE(100 ppm) tam-IPN boncuğu DOX`un % 48 `ni ilk 60 dakikada SGF `de , daha sonra DOX`un %30 `nu 120 dakikada SGF/SIF `de ve DOX`un % 18 `ni de 120 dakikada SIF `de salıp, salımı tamamladı. Fakat SA-PDE-DOX tam-IPN boncuğu DOX`un % 28 `ni ilk 60 dakikada SGF `de , daha sonra DOX`un %18 `nu 120 dakikada SGF/SIF `de , DOX`un % 15 `ni de 120 dakikada SIF `de ve DOX`un % 30`nu da 120 dakikada SCF `de salıp, salımı tamamladı. Bu salım çalışmalarının sonucunda yarı-IPN formda iken DOX eklenip daha sonra $CaCl_2$

çözeltisine damlatılarak elde edilen tam-IPN boncukların salım ortamı pH değişimlerine daha dayanıklı olduğu ve (SCF) kolon kısmında yüksek salım gösterdiği belirlenmiştir. Tam-IPN boncuk formunda iken DOX çözeltisinde bekletilerek DOX yüklenen boncukların da (SGF) mide ve (SGF/SIF) onikiparmak bağırsağı kısmında daha yüksek salım gösterdiği tespit edilmiştir.

Salım çalışmalarının son aşamasında SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M -2 (SA-PDE-2-M), SA-PDE-3, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE-M-4 tam-IPN boncuklardan iki farklı tampon çözeltide (pH 5'te AC ve pH 7,4'te PBS) 37,5 °C'da DOX salımı incelendi (Şekil 4.32). Salım değerleri 1 gram tam-IPN boncuk başına salınan mg DOX (mg DOX/g boncuk) olarak hesaplandı. pH 5'te 37,5°C`da tam-IPN boncuklar herhangi bir DOX salımı göstermediler ancak salım pH 7,5 'te 37,5 °C`da neredeyse yapılarındaki DOX`un tamamını saldılar (Şekil 4.32). Veriler kümülatif grafik kullanılarak Yükleme Derecesi (LD) karşılaştırmak amacı ile birlikte çizildi (Şekil 4.32). SA-PDE-3, SA-PDE-M-2 ve SA-PDE M-3 tam-IPN boncuklarının en yüksek salımı gösterdiği, ancak yükleme derecesi ile birlikte değerlendirildiğinde SA-PDE-M-3 ve SA-PDE-3 tam-IPN boncuklarının yükleme derecesinin düşük olmakla birlikte en yüksek salımı gösterdiği gözlendi. SA-PDE- M tam-IPN boncuğu Bölüm 4.4`de açıklandığı üzere pH 7.4'te 37,5 ^{o}C'da en düşük denge şişme değerini gösteren tam-IPN boncuktur (Şekil 4.28). Manyetit içeren tam-IPN boncuklarda da bu davranış gözlenmektedir. Bu bulguların ışığında sıcaklılığa duyarlı tam-IPN boncukların şişme davranışlarının tersine yani sıcaklık ile artan bir DOX salım davranışı sergilediği sonucuna varıldı.



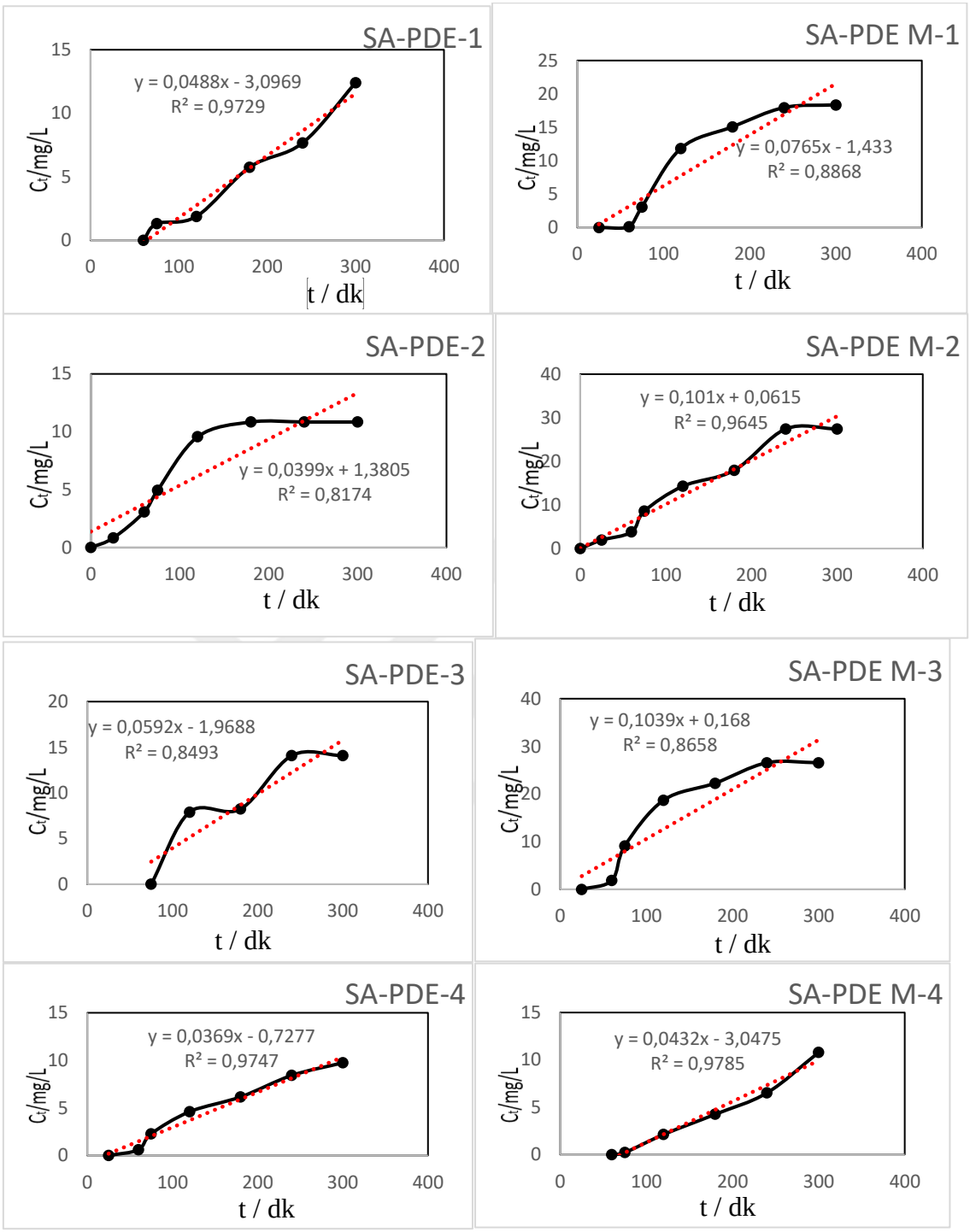
Şekil 4.32: SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M -2, SA-PDE-3, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE-M-4 tam-IPN boncukların pH=7.4 ve 37,5 ºC'da DOX yükleme derecesi ve salım değerleri

4.7. DOX`UN SALIM MEKANİZMASI

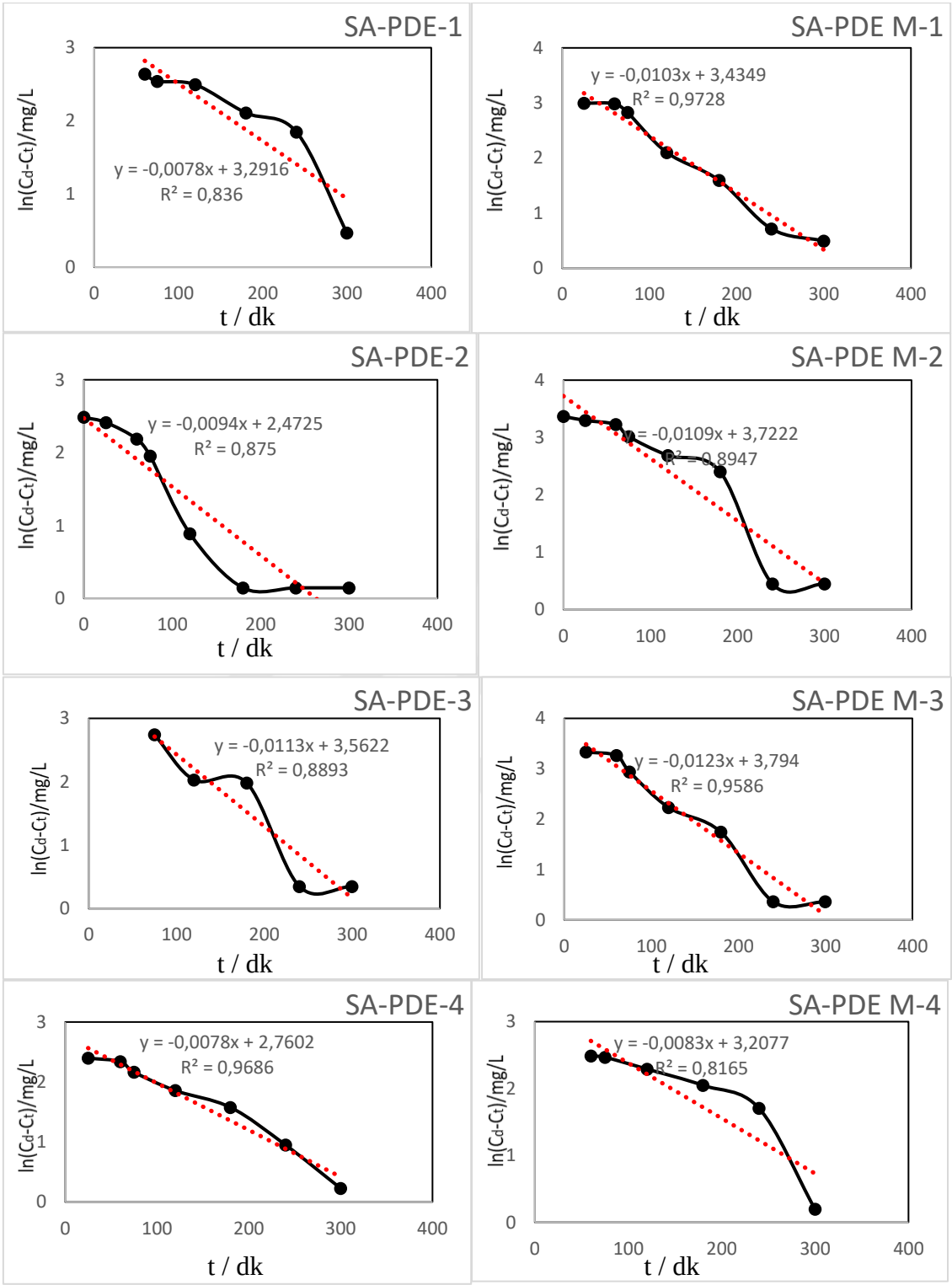
İlaç salımının kontrolünde salım mekanizmasının anlaşılması çok önemlidir. Salım mekanizmasını açıklamak için farklı matematiksel fonksiyonlara dayalı kinetik modeller kullanılmaktadır. SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M -2, SA-PDE-3, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE-M-4 tam-IPN boncukların pH 7.4 ve 37,5 ºC'daki salım profilini incelemek için sıfır-derece, birinci-derece, Higuchi, Hopfenberg ve Korsmeyer–Peppas/Ritger-Peppas (Güç yasası modeli) kinetik modelleri uygulandı (Tablo 4.5). Aşağıda SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M -2, SA-PDE-3, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE-M-4 tam-IPN boncukların; Sıfır-derece kinetik model (Şekil 4.33), birinci-derece kinetik model (Şekil 4.34), Higuchi kinetik model (Şekil 4.35), Korsmeyer–Peppas/Ritger-Peppas (Güç yasası modeli) kinetik model (Şekil 4.36) ve Hopfenberg kinetik modellerin (Şekil 4.37) grafikleri verildi, her bir tam IPN boncuk için pH 7.4 ve 37,5 ºC'daki salım verileri kullanılarak uygulanan bütün kinetik modellerin salım parametreleri (hız sabiti(K) ve salım üssü (n)) ve belirleme katsayıları (R^2) Tablo 4.6 `da verildi.

Tablo 4.5. Kullanılan kinetik modeller ve eşitlikleri

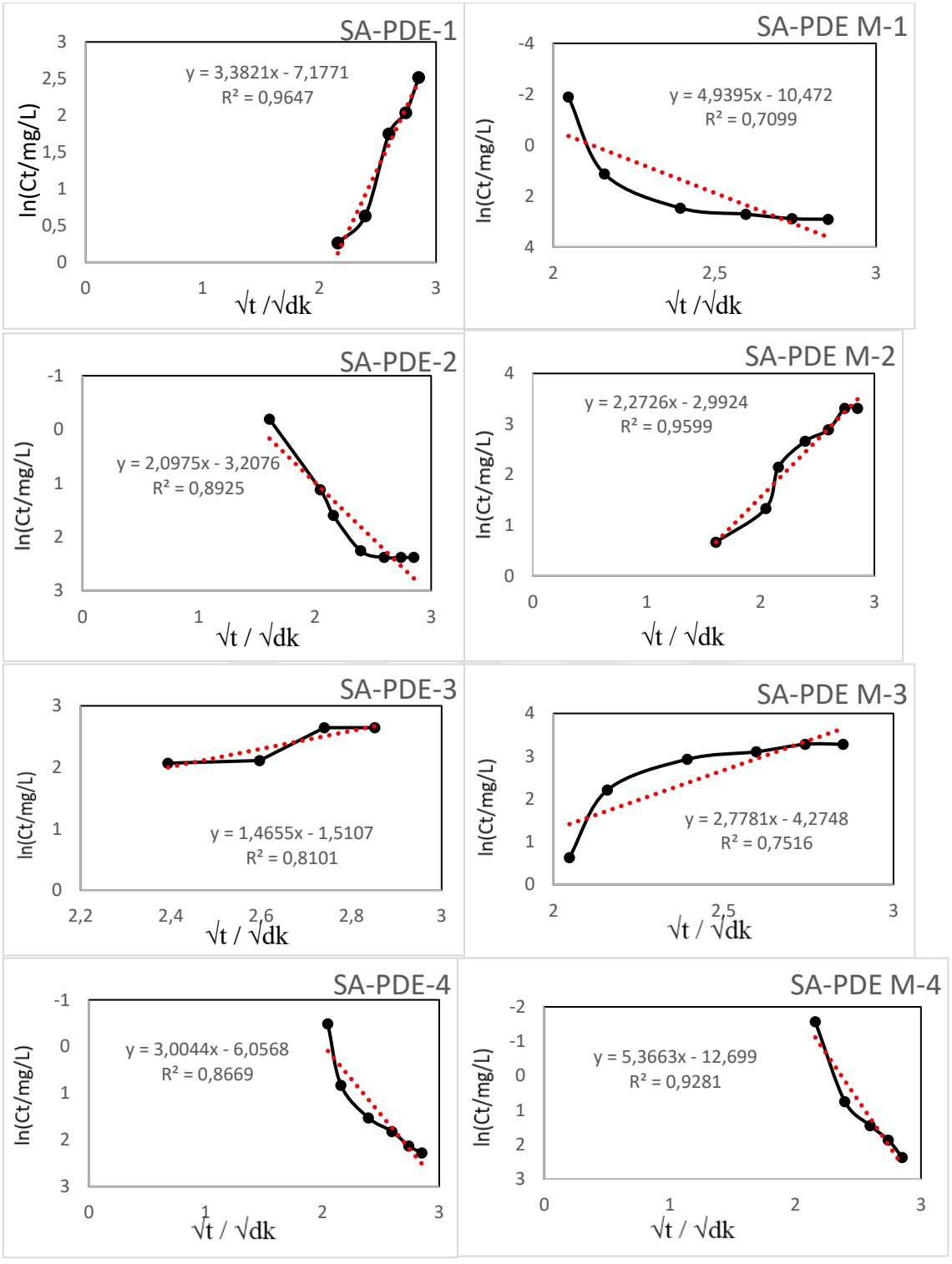
Kinetik Model	Eşitlik
Sıfır Dereceli Kinetik	$C_t = C_0 + K_0 t$
Birinci dereceden kinetik	$l(C_d - C_t) = ln(C_d) - K_1 t$
Higuchi modeli	$C_t = K_H t^{\frac{1}{2}}$
Korsmeyer–Peppas ve Ritger-Peppas modeli	$C = \frac{C_t}{C_\infty} = K t^n$
Hopfenberg modeli	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k_0 t}{C_0 a_0}\right]^n$



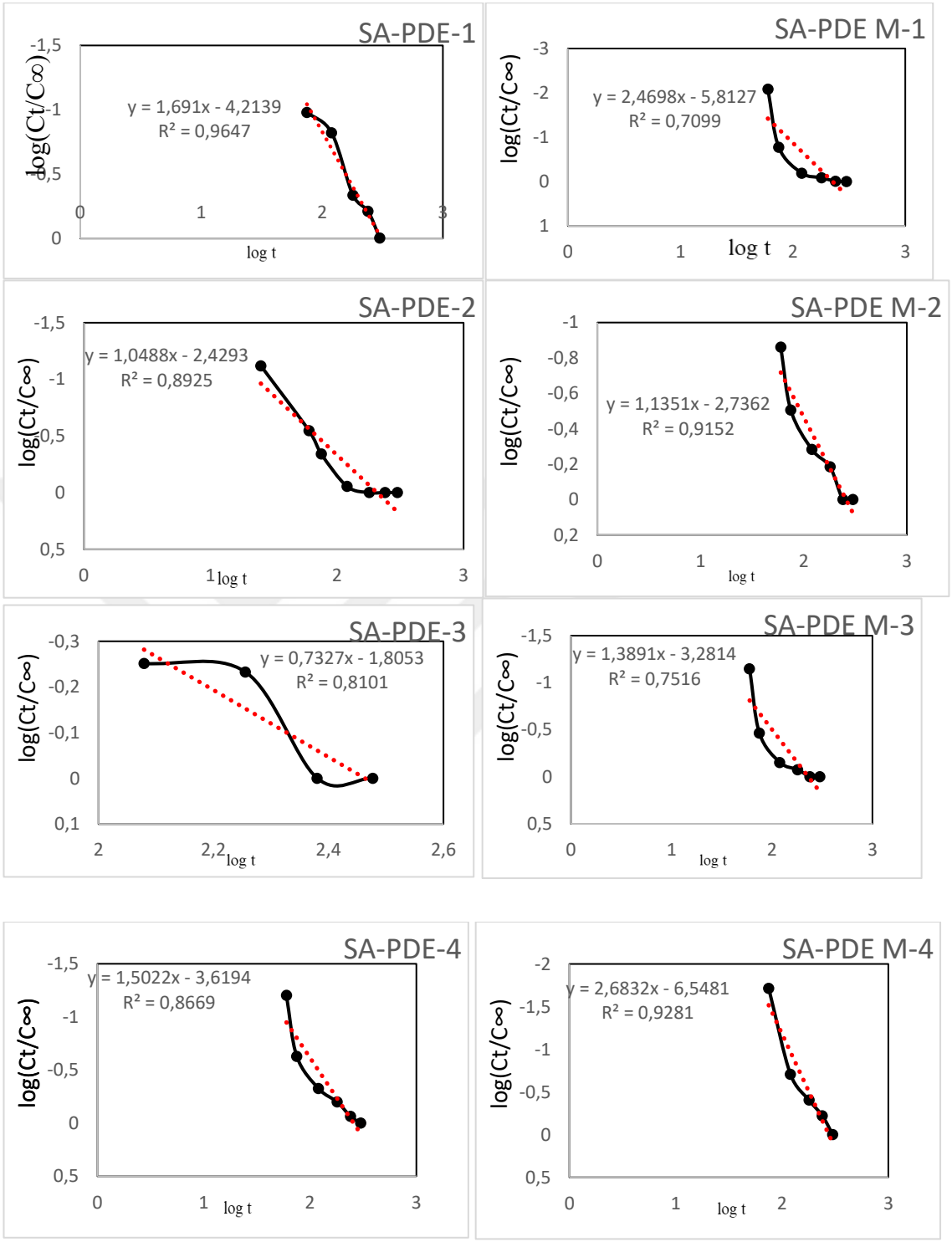
Şekil 4.33: SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M -2, SA-PDE-3, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE-M-4 tam-IPN boncuklar için sıfırıncı dereceden kinetik model grafikleri



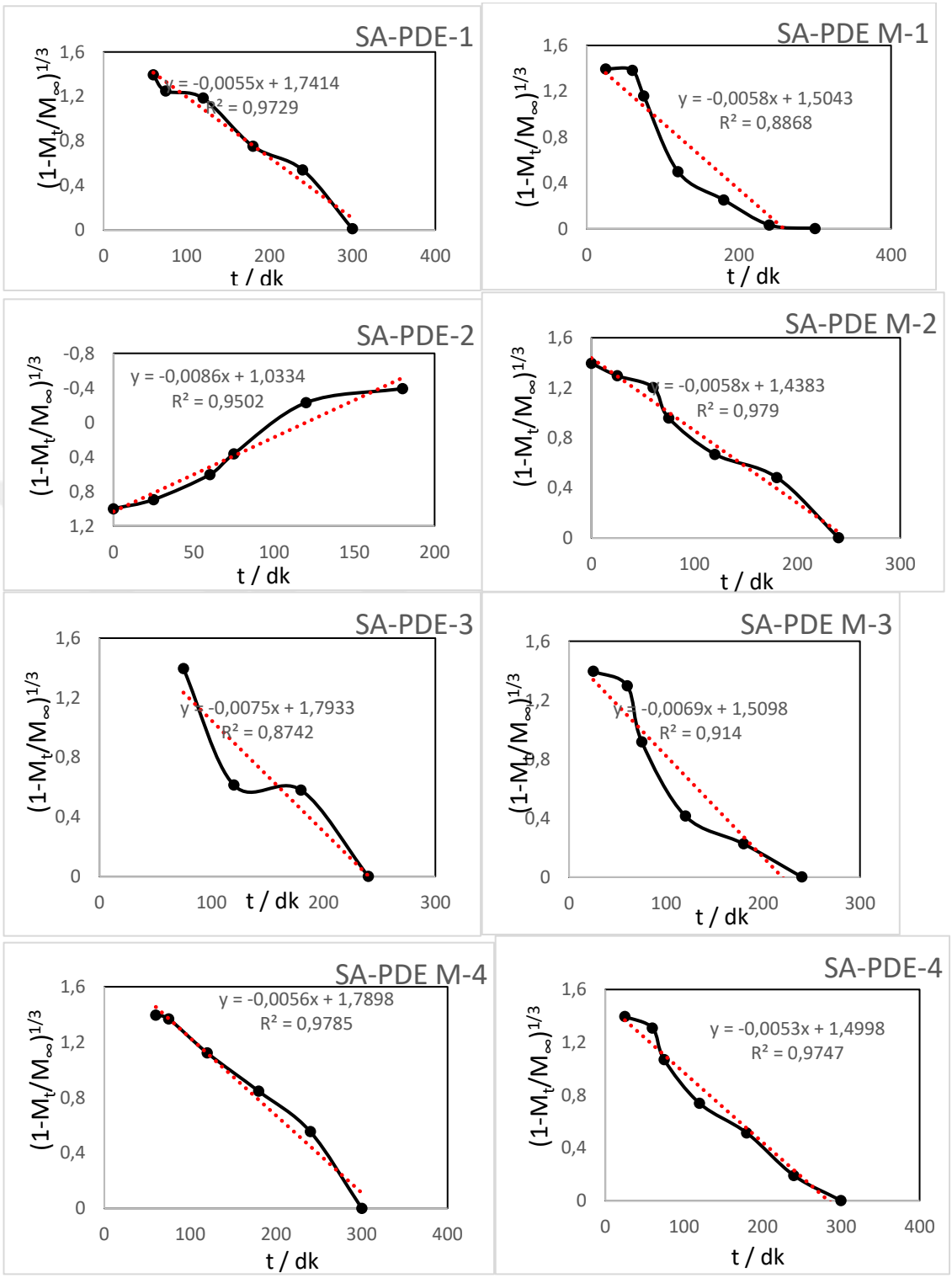
Şekil 4.34: SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M -2, SA-PDE-3, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE-M-4 tam-IPN boncuk için birinci dereceden kinetik model grafikleri



Şekil 4.35: SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M -2, SA-PDE-3, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE-M-4 tam-IPN boncuklar için higuchi modeli grafikleri



Şekil 4.36: SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M -2, SA-PDE-3, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE-M-4 tam-IPN boncuklar için güç yasası modeli grafikleri



Şekil 4.37: SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M -2, SA-PDE-3, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE-M-4 tam-IPN boncuklar için hopfenberg modeli grafikleri

Tablo 4.6: Kullanılan kinetik modellerin hız sabitleri ve R^2 değerleri

Kinetik Model	Parametreler	Değerleri							
		SA-PDE-1		SA-PDE-2		SA-PDE-3		SA-PDE-4	
		M-	M+	M-	M+	M-	M+	M-	M+
Sıfır Dereceli Kinetik	K_0/g mg^{-1}. min^{-1}	0,0488	0,0765	0,0399	0,101	0,0592	0,1039	0,0369	0,0432
	R^2	0,9729	0,8868	0,8174	0,9645	0,8493	0,8658	0,9747	0,9785
Birinci dereceden kinetik	K_1/ min^{-1}	0,0078	0,0103	0,0094	0,0109	0,0113	0,0123	0,0078	0,0083
	R^2	0,836	0,9728	0,875	0,8947	0,8893	0,9586	0,9686	0,8165
Higuchi modeli	K_H/ $mg.mL^{-1}.min^{-1/2}$	$7{,}639\times10^{-4}$	$2{,}8313\times10^{-5}$	0,0404	0,0501	0,2207	0,013914	$2{,}34\times10^{-3}$	$3{,}05417\times10^{-6}$
	R^2	0,9674	0,7099	0,8925	0,9599	0,9101	0,7516	0,8609	0,9281
Güç yasası	K	$6{,}110\times10^{-5}$	$1{,}521\times10^{-6}$	0,0037	0,00183	0,0156	$5{,}231\times10^{-4}$	$2{,}40\times10^{-4}$	$2{,}830\times10^{-7}$
	n	1,691	2,4698	1,0488	1,1351	0,7327	1,389	1,5022	2,6832
	R^2	0,9647	0,7099	0,8925	0,9152	0,8101	0,7516	0,8669	0,9281
Hopfenberg modeli	K_{Hp}/m. $Lmg^{-1}min^{-1}$	0,0055	0,0058	0,0086	0,0058	0,0075	0,0069	0,0053	0,0056
	R^2	0,9729	0,8868	0,9502	0,979	0,8742	0,914	0,9747	0,9785

Güç Yasası ile salım profiline daha iyi uyum sağlayan salım üssü (n) değerine bağlı olarak, gözlemlenen davranışın tipine göre bir sınıflandırma oluşturmak için Bölüm 2.7.5 `de anlatıldığı gibi hesaplanan n değeri için Tablo 4.6 `da belirtilen aralıklar kullanılarak her bir tam IPN boncuk için davranış tipleri tespit edildi. SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M -2, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE-M-4 tam-IPN boncukların n değerleri 0.85`den büyük olduğu için *'Süper II Durum taşıma'* ile salım yaptığını tespit ettik ki yine Bölüm 2.7.5 `de anlatıldığı gibi Süper durum II modeli aşırı bir taşıma biçimi oluşturur. Salım işlemi sırasında polimerin relaksiyonu meydana gelir. Jelin dış tabakası, silindirik bir numunede jelin eksenel şişmesini önleyen ve çekirdek üzerinde sıkıştırma gerilimi üretir. Polimerik arayüz çekirdeğe doğru hareket ederken, çekirdek kırılana kadar gerilim artar şeklindeki tanım tam-IPN boncukların salım çalışmalarında parçalandığından bu sonucu da desteklemektedir.

Diğer tam IPN boncuklardan farklı olarak SA-PDE-3 tam-IPN boncuğunun n değeri 0,7327 olarak hesaplandı bu da Tablo 4.7`de görüldüğü gibi $0.43 < n < 0.85$ arası olduğundan '*Anormal taşıma*' davranışı sergilediği tepit edildi ki bu Bölüm 2.7.5 `de anlatıldığı gibi ilaç salım mekanizması difüzyon ve şişme tarafından yönetilir. Difüzyon ve şişme oranları karşılaştırılabilir. Yavaş yavaş meydana gelen polimerik zincirlerin yeniden düzenlenmesi ve difüzyon süreci aynı anda zamana bağlı anormal etkilere neden olur ki SA-PDE-3 tam-IPN

boncuğu salıma 120. dakikada başlayıp 240 dakikanın sonunda salımı bitmesi ile açıklanabilir.

Tablo 4.7: Tam IPN boncukların salım üssü (n) değerine göre salım davranışının sınıflandırılması.

TAM-IPN BONCUKLAR		**SALIM ÜSSÜ (n)**			
SA-PDE-1	**M-**	1,691	**Küreler**	n> 0.85	**Süper II Durum taşıma**
	M+	2,4698	**Küreler**	n> 0.85	**Süper II Durum taşıma**
SA-PDE-2	**M-**	1,0488	**Küreler**	n> 0.85	**Süper II Durum taşıma**
	M+	1,1351	**Küreler**	n> 0.85	**Süper II Durum taşıma**
SA-PDE-3	**M-**	0,7327	**Küreler**	**0.43 <n<0.85**	**Anormal taşıma**
	M+	1,389	**Küreler**	n> 0.85	**Süper II Durum taşıma**
SA-PDE-4	**M-**	1,5022	**Küreler**	n> 0.85	**Süper II Durum taşıma**
	M+	2,6832	**Küreler**	n> 0.85	**Süper II Durum taşıma**

Salım profilini açıklamak için açıklamak içinbeş farklı kinetik model kullandı. Bölüm 2.7. de anlatıldığı gibi sonuçları istatistiksel olarak analiz etmek için belirleme katsayısı (R^2) kullanıldı ve yüksek R^{2}`ye dayanarak, ilaç salımının yönetildiği mekanizmalar elde edildi (Tablo 15). Deneysel verilerin SA-PDE-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M -2, SA-PDE-4 ve SA-PDE-M-4 tam-IPN boncuklar için Hopfenberg modeline iyi uyduğu bulundu ki Bölüm 2.7.8 de anlatıldığı gibi aşınabilir polimerlerden ve çeşitli geometrik şekillerden ilaç salımını açıklamak için kullanılan bir modeldir. Hopfenberg modeli, heterojen erozyon ile düzlemsel, küresel veya silindirik filmlerden ilaç salımını tanımlamak için kullanılmaktadır. Farklı olarak SA-PDE-M-1 ve SA-PDE-M-3 tam-IPN boncuklar için birinci derecen kinetik modeline iyi uyduğunu bulundu ki Bölüm 2.7.2 de anlatıldığı gibi bu kinetik modele uyan salım sistemlerinde; salınan ilaç miktarı, matris içinde kalan ilaç miktarı ile orantılıdır ve böylece salınan ilaç miktarı zamana göre azalma eğilimindedir. SA-PDE-M-1 ve SA-PDE-M-3 tam-IPN boncuklarıda yükleme derecesi diğer boncuklara nispeten daha yüksektir (Tablo 4.4). Ayrıca SA-PDE-3 tam-IPN boncuğu da Higuchi modeli kinetik modeline iyi uyduğunu buldu

ki Bölüm 2.7.2 de anlatıldığı gibi bu kinetik modele uyan salım sistemlerde matris, ilacın çözünürlüğünden çok daha yüksek bir başlangıç ilaç konsantrasyonu içerir. SA-PDE-3 tam-IPN boncuğu da salıma 120. Dakikada başlayıp 240 dakikanın sonunda salımın bittirdi ve nispeten manyetitsiz tam IPN boncukların arasında en yüksek ve en hızlı salımı gösterdi.

Tablo 4.8: Tam IPN Boncukların R^2 değerine göre uygun kinetik modelin tespit edilmesi

Tam IPN Boncuklar		R^2	Uygun Kinetik Model
SA-PDE-1	**M-**	0,9729	Hopfenberg modeli
	M+	0,9728	Birinci dereceden kinetik
SA-PDE-2	**M-**	0,9502	Hopfenberg modeli
	M+	0,979	Hopfenberg modeli
SA-PDE-3	**M-**	0,9101	Higuchi modeli
	M+	0,9586	Birinci dereceden kinetik
SA-PDE-4	**M-**	0,9747	Hopfenberg modeli
	M+	0,9785	Hopfenberg modeli

Genel olarak manyetiti içermeyen boncuklardan DOX salımının Hopfenberg; manyetit içeren boncukların da birinci dereceden kinetik modeline uyan salım davranışı gösterdiği tespit edilmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan çalışmada, manyetik alana duyarlı polimer sentezlemek için; sodyum aljinat (SA) doğal polimeri ile farklı oranlardaki çapraz bağlayıcı ve başlatıcı ile N, N-dietilakrilamid (DE) monomeri kullanılarak önce sıcaklığa duyarlı yarı-IPN SA-PDE polimeri, sonra bu polimerdeki SA'ın Ca^{2+} ile çapraz bağlanması ile tam-IPN SA-PDE boncuklar hazırlandı. Tam-IPN boncuklara manyetik alana duyarlılık kazandırabilmek için boncuk sentezlenmeden önce yarı-IPN polimer karışımına *pleurotus ostreatus* (PO) ekstresi varlığında biyosentezlenmiş manyetit (M:Fe_3O_4) eklenip SA'ın $CaCl_2$ çözeltisinde çapraz bağlanması ile hem sıcaklığa hem de manyetik alana duyarlı SA-PDE-M tam-IPN boncuklar sentezlendi.

Manyetit (M), biyosentez ile *PO* ekstresi kullanılarak çöktürme yöntemi ile sentezlendi. Biyosentez ile hazırlanan manyetitin yapısal ve termal özellikleri TGA, FT-IR, XRD ve DLS yöntemleri kullanılarak tespit edildi. Manyetitin sentez ortamı olan PO destile su ekstraktının antioksidan aktivitesi dışında toplam fenolik madde miktarı ve DPPH değeri tespit edildi. Hesaplanan toplam fenolik madde miktarı ve DPPH değerleri literatür verileri ile uyumluydu ve bu değerler, manyetitin biyosentezi için gerekli olan fenolik bileşiklerin, karboksil ve hidroksil gruplarının varlığı gösterdi. X-ışını kırınım deseni analizi, manyetitin 550ºC'da kalsine olduğunda hematit fazına geçtiğini gösterdi. Scherrer formülü kullanılarak M-40, M-100 ve hematit (M-Kalsine) nanoparçacıklarının kristalit boyutları sırasıyla 7.05 nm, 7.66 nm ve 36.26 nm olarak hesaplandı. Manyetit sentezinde kurutma sıcaklığı arttıkça manyetit`in partikül boyutunun büyüdüğü ve FTIR analizinde manyetit yüzeyinde PO ekstresinden gelen fenolik bileşikler, protein ve karbonhidratların yok olduğu görüldü. Düşük sıcaklıkta kurutulmuş manyetit yüzeyindeki PO ekstraktından gelen fenolik bileşikler, protein ve karbonhidratların sentez sırasında indirgeyici rol oynamak dışında manyetit`in yapısal kararlılığına (aglomerasyona direnç) katkı sağladığını gösterdi. M-Kalsine'nin FT-IR spektrumunda manyetit`in sentezi sırasında PO ekstraktından geldiği bilinen fenolik bileşik, protein ve karbonhidratların bantları görülmedi. M-40 ve M-Kalsine'nin metal-oksijen (Fe-O) bantlarının 551 ve 426 cm^{-1}'den 516 ve 430 cm^{-1}'e kaydığı, M-40'da 430 cm^{-1}'deki bandın M-Kalsine'nin spektrumunda şiddetinin arttığı görüldü. Aynı şekilde TGA eğrisinde gözlenen ağırlık kayıpları, sentez sırasında PO`dan gelen ve FT-IR spektrumlarında da varlığı tespit edilen fenolik bileşiklerin, karboksil ve hidroksil gruplarının bozunmasına atfedildi. M-40 partiküllerinin, zeta potansiyelinin ortalama -9,74 mV ve ortalama partikül çapının 200 nm

(250-500 nm aralığında görece dar bir boyut dağılımına sahip) olduğu belirlendi. Bu değer, manyetik nanopartiküllerin negatif yüklü ve orta kararlılıkta olduğunu, pozitif yüklü metal iyonlarının soğurulmasını kolaylaştırdığını ve nanoparçacıkların birleşmesini önlediğini gösterdi.

Polimerizasyon reaksiyonları, DE monomerinin başlangıç konsantrasyonu sabit tutularak (0.3 M), %1 (w/v)'lik SA çözeltisinde, çapraz bağlayıcı olarak DE monomerinin molce % 0,8 ve % 2,25'i kadar N,N'-metilenbisakrilamid (NMBA), başlatıcı olarak da DE monomerinin molce %1 ve 0,5 'i oranlarında potasyum persülfat (KPS) ve hızlandırıcı olarak KPS miktarına eşit ağırlıkta N,N,N',N'-tetrametiletilendiamin (TEMED) kullanılarak 15ºC'da gerçekleştirildi. Tam-IPN boncuk elde edebilmek için polimerizasyonu tamamlanan yarı-IPN homojen karışım %1 (w/v) $CaCl_2$ çözeltisine damlatıldı. Aynı şekilde manyetik alana duyarlı tam-IPN boncuk sentezlemek içinde polimerizasyonu tamamlanan yarı-IPN karışıma biyosentez ile sentezlenen manyetit`i ekleyip karışım homojen hale gelince %1 (w/v)'lik $CaCl_2$ çözeltisine damlatıldı. Böylece hem sıcaklığa hem de manyetik alana SA-PDE-M tam-IPN boncuklar sentezlendi. Elde edilen ürünlerin yapısal ve termal özellikleri, FTIR ve TGA analizleri yapılarak karşılaştırılmıştır. Tam-IPN SA-PDE boncukların FTIR spektrumlarında hem SA'ın hem de PDE'in tüm karakteristik bantları görüldü. TGA eğrilerinde de manyetit içermeyen SA-PDE boncuklarda 600ºC'da yaklaşık %60 ağırlık kaybı gözlenirken manyetit içeren SA-PDE boncuklarda %38-45 arasında bir ağırlık kaybı gözlendi. Bu bulgu, manyetit varlığının termal kararlılığı arttırdığını gösterdi.

DOX, çeşitli kanser türlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir kemoterapötik ajandır. Ancak yan etkilerinden dolayı klinik uygulamaları sınırlıdır. DOX `un yan etkilerini azaltmak için pasif veya aktif hedefleme mekanizması yoluyla bölgeye özel ilaç salımı yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Sunulan çalışmada DOX`un yan etkilerini azaltıp, aktif hedefleme ile ilacın kanser hücrelerine etkisini artırmaya çalışıldı.

Öncelikle DOX kapsüllenmesi için en uygun boncuk ve manyetit`in etkisi, Enkapsülasyon Etkinliği ve Yükleme Derecesi kullanılarak araştırıldı. SA-PDE veya SA-PDE-M boncuklara DOX yüklemesi iki farklı şekilde yapıldı. İlk olarak yarı-IPN SA-PDE karışımı % 1(w/v)'lik $CaCl_2$ çözeltisine damlatılıp tam-IPN boncuk olmadan hemen önce yarı-IPN karışıma DOX eklenip daha sonra bu karışım % 1(w/v)'lik $CaCl_2$ çözeltisine damlatılarak yükleme

gerçekleştirildi. İkinci yöntemde tam-IPN boncuklar belli derişim ve hacimdeki DOX çözeltilerine konulup beş gün süre ile yüklenmesi gerçekleştirildi. Bu sonuçlar ışığında tam-IPN boncuklarda DOX`un % EE `nin DOX`un derişimi artıkça artığı, boncukların DOX`un % EE ve LD değerleri göz önüne alınsığında en yüksek verimin SA-PDE M-4 tam-IPN boncuğu olduğu görüldü ki bu boncuk sentezinde başlatıcı oranı nispeten yüksek, çapraz bağlayıcı oranı düşüktür. Boncukta manyetitin varlığının DOX`un % EE`sini ve LD`sini artırdığı ki bu manyetit`in zeta potansiyeli analizinde de tespit edilen negatif yük taşıyor olmasının pozitif yüklü DOX ile kolayca elektrostatik etkileşime girdiğini gösterdi.

Manyetitli ve manyetitsiz tam-IPN boncukların şişme denge değerleri (ESV), asetat (pH=5), fosfat tampon (pH=7.4) çözeltisinde ve iki farklı sıcaklıkta (20°C, 37.5°C) ve simüle edilmiş vücut sıvısında 37,5ºC'da gravimetrik yöntemle belirlendi. Ayrıca manyetitli tam-IPN boncuklaın ESV değerleri, kendi yapımımız manyetik alan üreteci kullanılarak asetat ve fosfat tampon çözeltilerinde, 20°C`da gravimetrik yöntemle belirlenip manyetik alanın etkisi değerlendirildi. Tam-IPN boncukların şişme çalışmalarında boncuklarda manyetit`in varlığı ve sıcaklığın yükselmesinin boncukların şişme denge değerlerini azalttığı görüldü. En yüksek şişme denge değeri pH=5'de ve 20°C`da ve en düşük şişme denge değerinin de pH=7,4'de ve 37,5°C`da olduğu görüldü ki bu aynı boncuğun manyetitsiz (SA-PDE-2) ve manyetitli olanına (SA-PDEM-2) aitti. Simüle edilmiş vücut sıvısında 37,5ºC'daki şişme denge değerlerinde boncuklarda manyetit`in varlığı şişmeyi azalttı. Ayrıca SIF`de bütün boncuklar parçalandı ve SCF ortamına geçemedi. pH=5 ve 7.4'teki ESV değerleri karşılaştırıldığında, manyetit içersin veya içermesin, genel olarak ESV değerlerinin asetat tamponu içinde fosfat tamponundaki değerlere göre daha yüksek olduğu tespit edildi ve fosfat tampon çözeltisinde (PBS) tam IPN boncukların PBS`de bulunan $PO_4^{3-}$ iyonlarının $Ca^{2+}$ iyonlarına ilgisi SA'ınkinden daha yüksek olduğundan, kalsiyum iyonları ile çapraz bağlı SA'ın (SA-$Ca^{2+}$) karboksilat grupları arasındaki çapraz bağ yok olup, tam-IPN boncuklar formunu kaybedip parçalandılar. pH=7.4'de sıcaklığın 20ºC`den 37,5ºC`ye çıkması ESV değerlerini yaklaşık yarı yarıya düşürdü ki bunun nedeni boncukların PDE içeriği nedeniyle sıcaklığa duyarlı olduğunu göstermekteydi. Tam-IPN boncuklarda manyetit`in varlığı ESV değerlerinin düşüşmesine yol açmıştı fakat pH=7.4'de 20º C'daki şişme çalışmalarında 1 ve 3 nolu manyetit içeren boncukların eşit miktarda ESV değerleri göstermesi PO'dan gelen fonksiyonel grupların boncuklardaki çapraz bağlayıcı farkını etkisiz kıldığı, aynı şekilde pH=7.4'de 20º C'daki şişme çalışmalarında 2 ve 4 nolu manyetit içeren boncuklarda da bu

etki görüldü. Manyetitli tam-IPN boncukların pH=5 ve 20 °C`da manyetik alan varlığındaki şişme denge değerlerinde beklendiği gibi düşüş görüldü ve en yüksek düşüş manyetik alan etkisi olmadan en yüksek şişme oranına sahip olan boncuklarda görüldü ki bu boncuklar SA-PDE M-1 ve SA-PDE M-4 idi ve çapraz bağlayıcı ajanın molce %0,8 kullanıldığı boncuklardı. Bunun da manyetik alanın etkisi ile ısınma olup sıcaklığa duyarlı tam-IPN manyetit`li boncuklardaki PDE`in hidrofilik gruplarının su molekülleri ile arasındaki hidrojen ağlarının yok olup hidrofobik etkileşimlerin baskın hale gelmesi ile boncukların hidrofobik yapı sergileyip şişmeye olanak sağlayamamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

DOX salım kinetiği, 37,5°C ve pH=5'te asetat tamponu (AC), pH=7.4'te fosfat tamponu (PBS) ve simüle edilmiş vücut sıvısında 37,5^{o}C'daki salımlarda incelendi. DOX`un salım çalışmalarında, pH=5 ve 37,5$^{o}$C'da yarı-IPN halde iken eklenen DOX`lu tam-IPN boncuklardan DOX salımının olmadığı ve tam-IPN halde iken yüklenen DOX`lu boncukların DOX'un yaklaşık yüzde %50`sini saldığı, manyetitli olanın ise yaklaşık %33 ile daha az salım yaptığı görüldü. Bunun nedeninin de DOX`un -NH_2 grubunun asetat tamponu içinde -NH_3 grubuna dönüşüp SA ve manyetit ile elektrostatik etkileşim ile bağ yapmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

pH=7,4 ve 37,5 ^{o}C'da DOX salım çalışmalarında da yarı-IPN iken eklenen DOX`lu tam-IPN manyetitsiz boncukların yüklenen DOX`un hemen hemen hepsini saldığı ve manyetitli boncukların DOX`un sadece %20`sini saldığı tespit edildi. Bunun nedeninin de manyetitsiz (SA-PDE) boncuklarda fosfat tamponunda bulunan PO_4^{3-} `ün tam-IPN boncuklardaki $Ca^{2+}$ iyonları ile bağ yapıp, karboksilat grupları arasındaki çapraz bağın kısmen/tamamen yok olması olduğu düşünülmektedir. Fakat manyetitli tam-IPN boncuklarda DOX`un PO `dan kaynaklanan manyetit üzerindeki fonksiyonel gruplar ile muhtemelen kuvvetli etkileşimi, salımı engelledi. Farklı şekilde pH=7,4 ve 37,5 $^{o}$C 'da DOX salım çalışmalarında DOX`un tam-IPN iken yüklendiği DOX`lu boncukların manyetsiz olanı az manyetitli olanı hiç DOX salmayıp farklı bir davranış gösterdi ki bu durum, DOX`un tam-IPN boncuklarda SA'da çapraz bağlanmadan kalan COO^{-} fonksiyonel grupları ile etkileşerek boncukların fosfat tamponunda dahi bozulmasını dahi engellediği şeklinde yorumlanmıştır.

Yükleme şekillerine göre farklı salım özellikleri gösteren boncuklar, kullanım alanına göre yükleme şeklini de belirlememize olanak sağlar. pH=5 civarlarında salım çalışmaları için

boncuklara DOX`u tam- IPN iken çözeltide bekleterek yüklemek tavsiye edilir. Ancak pH=7 civarlarında salım için DOX`un polimer yarı-IPN halde iken yüklenmesi yararlı olacaktır.

Simüle edilmiş vücut sıvısında 37,5 ^{o}C'da salım çalışmalarında tam-IPN iken yüklenen DOX`lu boncuklar SGF ve 'SGF ve SIF''de DOX`un %80`ini saldı. Fakat SCF`de hiç salmadı fakat yarı-IPN iken DOX`un eklendiği DOX`lu tam-IPN manyetitsiz boncuk DOX`un %40 `nın salımını SCF`de yaptı. Bu salım çalışmalarının sonucunda yarı-IPN formda iken DOX eklenen boncukların (SCF) kolon kısmında yüksek salım gösterdiği fakat tam-IPN boncuk formunda iken DOX yüklenen boncukların da (SGF) mide ve (SGF/SIF) onikiparmak bağırsağı kısmında daha yüksek salım gösterdiği gözlendi ki aynı boncuk formunu sadece DOX yükleme şekline göre kullanım alanını belirleyebiliriz.

SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M -2, SA-PDE-3, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE-M-4 tam-IPN boncukların pH=5 ve 37,5 ^{o}C'da DOX salımı yapmadığı, fakat pH=7,4 ve 37,5 ^{o}C'da DOX salımı yaptığı, yükleme derecesi de göz önünde bulundurulunca; SA-PDE-M-3 tam IPN boncuğun pH=7,4 ve 37,5 ^{o}C'da salım çalışmaları için en uygun boncuk olduğu belirlenmiştir.

SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M -2, SA-PDE-3, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE-M-4 tam-IPN boncukların pH 7.4 ve 37,5 ^{o}C'daki salım profilini incelemek için sıfır-derece, birinci-derece, Higuchi, Hopfenberg ve Korsmeyer–Peppas/Ritger-Peppas (Güç yasası modeli) kinetik modelleri uygulandı. SA-PDE-1, SA-PDE-M-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M -2, SA-PDE-M-3, SA-PDE-4 ve SA-PDE-M-4 tam-IPN boncukların n değerleri 0.85`den büyük olduğu için *'Süper Durum II taşıma'* ile salım yaptığı ve salım işlemini polimerin relaksiyonunun belirlediği bilinmektedir. Diğer tam-IPN boncuklardan farklı olarak SA-PDE-3 tam-IPN boncuğunun '*Anormal taşıma*' davranışı sergilediği görüldü ki ilaç salım mekanizması difüzyon ve şişme tarafından yönetilir. Kinetik modeller de R^2 değerlerine göre SA-PDE-1, SA-PDE-2, SA-PDE-M -2, SA-PDE-4 ve SA-PDE-M-4 tam-IPN boncuklardan DOX salımının Hopfenberg modeline iyi uyduğu; ancak farklı olarak SA-PDE-M-1 ve SA-PDE-M-3 tam-IPN boncuklar için birinci derecen kinetik modeline iyi uyduğu bulundu. Hopfenberg kinetik modeli; aşınabilir polimerlerden ve çeşitli geometrik şekillerden ilaç salımını açıklamak için kullanılan bir modeldir. Bundan farklı olarak birinci dereden salım kinetiği, zamandaki değişime göre konsantrasyondaki değişimin sadece konsantrasyona bağlı

olduğunu belirtir. Salınan ilaç miktarı, matris içinde kalan ilaç miktarı ile orantılıdır. Böylece, salınan aktif ilaç miktarı zamanla azalma eğilimindedir.

Doktora tezi olarak sunulan bu çalışmada manyetik alana ve sıcaklığa duyarlı, SA'ın Ca^{2+} ile çapraz bağlanmış olduğu SA-PDE tam-IPN boncuklar sentezlendi. Tam-IPN boncuklara manyetik alana duyarlılık kazandırabilmek için boncuklara eklenen manyetitin, Fe^{2+} ve Fe^{3+} tuzlarından Tunceli ilide, dağda kendiliğinden yetişen bir mantar olan PO destile su ekstraktı içinde biyosentez yöntemiyle ilk defa sentezlenmesi bu çalışmanın özgün yanıdır. PO daha önceki çalışmalardan antikanser özelliği bilinen doğal bir ilaç olmasından dolayı tercih edildi. Ayrıca SA ve PDE`den manyetik alana ve sıcaklığa duyarlı tam-IPN boncuklar ilk defa sentezlenmiştir ki bu çalışmanın bir başka özgün yanıdır. Tıpta sıklıkla kullanılan DOX kanser ilacının yan etkilerini azaltmak amacı ile aktif hedefleme için tam-IPN boncuklara iki farklı şekilde ilaç yüklemesi yapılıp salım çalışmaları gerçekleştirildi ki bu kısım da çalışmanın diğer bir özgün yanıdır. Elde edilen yükleme ve salım sonuçları ışığında sentez yöntemine ve ilacın yükleme şekline göre dört farklı ilaç aktif hedefleme sistemi incelendi. Bulunan salım verileri ilaç salımının matematiksel modellemeleri ile anlamlı hale getirilip aktif hedefleme sistemleri tanımlandı. Birçok yenilik barındıran bu tez çalışmasının bu yöndeki araştırmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Abhilash ve Pandey, B. D. (2012). Synthesis of zinc-based nanomaterials: a biological perspective. *IET Nanobiotechnology*, *6*(4), 144-148. doi:10.1049/iet-nbt.2011.0051

Agüero, L., Zaldivar-Silva, D., Peña, L. ve Dias, M. (2017, Temmuz). Alginate microparticles as oral colon drug delivery device: A review. *Carbohydrate Polymers*. Elsevier Ltd. doi:10.1016/j.carbpol.2017.03.033

Ajayan, P. M. (2004). How does a nanofibre grow? *Nature*, *427*(6973), 402-403. doi:10.1038/427402a

Akbari, B., Tavandashti, M. P. ve Zandrahimi, M. (2011). PARTICLE SIZE CHARACTERIZATION OF NANOPARTICLES – A PRACTICALAPPROACH.

Alam, N., Yoon, K. N., Lee, K. R., Shin, P. G., Cheong, J. C., Yoo, Y. B., … Lee, T. S. (2010). Antioxidant Activities and Tyrosinase Inhibitory Effects of Different Extracts from *Pleurotus ostreatus* Fruiting Bodies. *Mycobiology*, *38*(4), 295. doi:10.4489/MYCO.2010.38.4.295

Aletor, V. A. ve Adeogun, O. A. (1995). Nutrient and anti-nutrient components of some tropical leafy vegetables. *Food Chemistry*, *53*(4), 375-379. doi:10.1016/0308-8146(95)99830-S

Alexiou, C., Arnold, W., Klein, R. J., Parak, F. G., Hulin, P., Bergemann, C., … Lü, A. S. (2000). Locoregional Cancer Treatment with Magnetic Drug Targeting 1. *CANCER RESEARCH*. http://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/60/23/6641/3250355/ch230006641p.pdf adresinden erişildi.

Amirnejat, S., Nosrati, A. ve Javanshir, S. (2020). Superparamagnetic Fe_3O_4@Alginate supported L-arginine as a powerful hybrid inorganic–organic nanocatalyst for the one-pot synthesis of pyrazole derivatives. *Applied Organometallic Chemistry*, *34*(10). doi:10.1002/aoc.5888

Anal, A. (2007). Stimuli-induced Pulsatile or Triggered Release Delivery Systems for Bioactive Compounds. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery*, *1*(1), 83-90. doi:10.2174/187221407779814598

Angelini, P, Tirillini, B., Properzi, A., Rol, C. ve Venanzoni, R. (2015). Identification and bioactivity of the growth inhibitors in *Tuber* spp. methanolic extracts. *Plant Biosystems - An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology*, *149*(6), 1000-1009. doi:10.1080/11263504.2014.983575

Angelini, Paola, Girometta, C., Tirillini, B., Moretti, S., Covino, S., Cipriani, M., … Venanzoni, R. (2019). A comparative study of the antimicrobial and antioxidant activities of *Inonotus hispidus* fruit and their mycelia extracts. *International Journal of Food Properties*, *22*(1), 768-783. doi:10.1080/10942912.2019.1609497

Angelini, Paola, Venanzoni, R., Flores, G. A., Tirillini, B., Orlando, G., Recinella, L., … Ferrante, C. (2020). Evaluation of Antioxidant, Antimicrobial and Tyrosinase Inhibitory Activities of Extracts from Tricholosporum goniospermum, an Edible Wild Mushroom. *Antibiotics*, *9*(8), 513. doi:10.3390/antibiotics9080513

Anggraini, T., Wilma, S., Syukri, D. ve Azima, F. (2019). Total Phenolic, Anthocyanin, Catechins, DPPH Radical Scavenging Activity, and Toxicity of *Lepisanthes alata (Blume) Leenh*. *International Journal of Food Science, 2019*, 1-7. doi:10.1155/2019/9703176

Armendariz, V., Herrera, I., peralta-videa, J. R., Jose-yacaman, M., Troiani, H., Santiago, P. ve Gardea-Torresdey, J. L. (2004). Size controlled gold nanoparticle formation by Avena sativa biomass: use of plants in nanobiotechnology. *Journal of Nanoparticle Research*, *6*(4), 377-382. doi:10.1007/s11051-004-0741-4

Arora, S. ve Tandon, S. (2015). Mushroom Extracts Induce Human Colon Cancer Cell (COLO-205) Death by Triggering the Mitochondrial Apoptosis Pathway and Go/G1-Phase Cell Cycle Arrest. *Archives of Iranian medicine*, *18*(5), 284-295.

Asharani, P. V, Wu, Y. L., Gong, Z. ve Valiyaveettil, S. (2008). Toxicity of silver nanoparticles in zebrafish models. *Nanotechnology*, *19*(25), 255102. doi:10.1088/0957-4484/19/25/255102

Bae, Y. H., Okano, T. ve Kim, S. W. (1988). A new thermo-sensitive hydrogel: Interpenetrating polymer networks from N-acryloylpyrrolidine and poly(oxyethy1ene). *Makromol. Chem., Rapid Commun*, *9*, 185-189. doi:10.1002/marc.1988.030090312

Baer, D R. (2011). Surface Characterization of Nanoparticles. *Journal of Surface Analysis*, *17*(3), 163-169. doi:10.1384/jsa.17.163

Baer, D R, Amonette, J. E., Engelhard, M. H., Gaspar, D. J., Karakoti, A. S., Kuchibhatla, S., … Wang, C.-M. (2008). Characterization challenges for nanomaterials. *Surface and Interface Analysis*, *40*(3-4), 529-537. doi:10.1002/sia.2726

Baer, Donald R, Engelhard, M. H., Johnson, G. E., Laskin, J., Lai, J., Mueller, K., … Moon, D. (2013). Surface characterization of nanomaterials and nanoparticles: Important needs and challenging opportunities. *Journal of Vacuum Science & Technology A: Vacuum, Surfaces, and Films*, *31*(5). doi:10.1116/1.4818423

Bailon, P. ve Berthold, W. (1998). Polyethylene glycol-conjugated pharmaceutical proteins. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, *1*(8), 352-356. doi:10.1016/S1461-5347(98)00086-8

Baker, S., Rakshith, D., Kavitha, K. S., Santosh, P., Kavitha, H. U., Rao, Y. ve Satish, S. (2013). Plants: Emerging as nanofactories towards facile route in synthesis of nanoparticles. *BioImpacts*. doi:10.5681/bi.2013.012

Baltes, T., Garret-Flaudy, F. ve Freitag, R. (1999). Investigation of the LCST of polyacrylamides as a function of molecular parameters and the solvent composition. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, *37*(15), 2977-2989. doi:10.1002/(SICI)1099-0518(19990801)37:15<2977::AID-POLA31>3.0.CO;2-I

Barbosa, J. R., Maurício, M. M., Oliveira, L. C., Luiza, L. H., Almada-Vilhena, A. O., Oliveira, R. M., … Carvalho Junior, R. N. (2020). Obtaining extracts rich in antioxidant polysaccharides from the edible mushroom Pleurotus ostreatus using binary system with

hot water and supercritical CO2. *Food Chemistry, 330*. doi:10.1016/j.foodchem.2020.127173

Bassil, N. M., Abdel-Massih, R., El-Chami, N., Smith, C. A. ve Baydoun, E. (2012). Pleurotus ostreatus and Ruscus aculeatus Extracts Cause Non-Apoptotic Jurkat Cell Death. *Journal of Plant Studies, 1*(1). doi:10.5539/jps.v1n1p14

Bekin, S., Sarmad, S., Gürkan, K., Keçeli, G. ve Gürdağ, G. (2014). Synthesis, characterization and bending behavior of electroresponsive sodium alginate/poly(acrylic acid) interpenetrating network films under an electric field stimulus. *Sensors and Actuators B: Chemical, 202*, 878-892. doi:10.1016/j.snb.2014.06.051

Bekin, S., Sarmad, S., Gürkan, K., Yenici, G., Keçeli, G. ve Gürdağ, G. (2014). Dielectric, thermal, and swelling properties of calcium ion-crosslinked sodium alginate film. *Polymer Engineering & Science, 54*(6), 1372-1382. doi:10.1002/pen.23678

Bharde, A., Rautaray, D., Bansal, V., Ahmad, A., Sarkar, I., Yusuf, S. M., … Sastry, M. (2006a). Extracellular biosynthesis of magnetite using fungi. *Small, 2*(1), 135-141. doi:10.1002/smll.200500180

Bharde, A., Rautaray, D., Bansal, V., Ahmad, A., Sarkar, I., Yusuf, S. M., … Sastry, M. (2006b). Extracellular biosynthesis of magnetite using fungi. *Small, 2*(1), 135-141. doi:10.1002/smll.200500180

Bhattarai, S. R., Kim, S. Y., Jang, K. Y., Lee, K. C., Yi, H. K., Lee, D. Y., … Hwang, P. H. (2008). Laboratory formulated magnetic nanoparticles for enhancement of viral gene expression in suspension cell line. *Journal of Virological Methods, 147*(2), 213-218. doi:10.1016/j.jviromet.2007.08.028

Bialik-Wąs, K., Królicka, E. ve Malina, D. (2021a). Impact of the type of crosslinking agents on the properties of modified sodium alginate/poly(Vinyl alcohol) hydrogels. *Molecules, 26*(8). doi:10.3390/molecules26082381

Bialik-Wąs, K., Królicka, E. ve Malina, D. (2021b). Impact of the type of crosslinking agents on the properties of modified sodium alginate/poly(Vinyl alcohol) hydrogels. *Molecules, 26*(8). doi:10.3390/molecules26082381

Boyd, B. J. (2008). Past and future evolution in colloidal drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*, *5*(1), 69-85. doi:10.1517/17425247.5.1.69

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A. ve Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *68*(6), 394-424. doi:10.3322/caac.21492

Brice-Profeta, S., Arrio, M.-A., Tronc, E., Menguy, N., Letard, I., dit Moulin, C. C., … Sainctavit, Ph. (2005). Magnetic order in - nanoparticles: a XMCD study. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, *288*, 354-365. doi:10.1016/j.jmmm.2004.09.120

Bromberg, L. E. ve Ron, E. S. (1998). Temperature-responsive gels and thermogelling polymer matrices for protein and peptide delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*.

Brown, L., Munoz, C., Siemer, L., Edelman, E. ve Langer, R. (1986). Controlled Release of Insulin From Polymer Matrices: Control of Diabetes in Rats. *Diabetes*, *35*(6), 692-697. doi:10.2337/diab.35.6.692

Butterworth, M. D., Illum, L. ve Davis, S. S. (2001). Preparation of ultrafine silica- and PEG-coated magnetite particles. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, *179*(1), 93-102. doi:10.1016/S0927-7757(00)00633-6

Cabrera, M., Maciel, J. C., Quispe-Marcatoma, J., Pandey, B., Neri, D. F. M., Soria, F., … de Carvalho, L. B. (2013). Magnetic composites from minerals: study of the iron phases in clay and diatomite using Mössbauer spectroscopy, magnetic measurements and XRD. *LACAME 2012*. Springer Netherlands. doi:10.1007/978-94-007-6482-8_23

Campoccia, D., Doherty, P., Radice, M., Brun, P., Abatangelo, G. ve Williams, D. F. (1998). *Semisynthetic resorbable materials from hyaluronan esterification*. *Biomaterials* (C. 19).

Chang, L., Liu, X., Zhu, J., Rao, Y., Chen, D., Wang, Y., … Qin, J. (2022). Cellulose-based thermo-responsive hydrogel with NIR photothermal enhanced DOX released property for anti-tumor chemotherapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, *218*, 112747. doi:10.1016/j.colsurfb.2022.112747

Chaterji, S., Kwon, I. K. ve Park, K. (2007). Smart polymeric gels: Redefining the limits of biomedical devices. *Progress in Polymer Science (Oxford)*. Elsevier Ltd. doi:10.1016/j.progpolymsci.2007.05.018

Chauhan, R. P., Gupta, C., Prakash, D. ve Chauhan, R. P. (t.y.). Methodological advancements in green nanotechnology and their applications in biological synthesis of herbal nanoparticles Characterization of CaYSV from Oklahoma grown canna View project METHODOLOGICAL ADVANCEMENTS IN GREEN NANOTECHNOLOGY AND THEIR APPLICATIONS IN BIOLOGICAL SYNTHESIS OF HERBAL NANOPARTICLES. www.ijbio.com adresinden erişildi.

Chen, J., Dai, P. ve Liu, M. (2012). Rapid responsive behaviors of the dual stimuli-sensitive poly(DEA-co-DMAEMA) hydrogel via comb-type grafted polymeriziation. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, *61*(3), 177-198. doi:10.1080/00914037.2011.557805

Choi, Y., Ho, N.-H. ve Tung, C.-H. (2007). Sensing Phosphatase Activity by Using Gold Nanoparticles. *Angewandte Chemie International Edition*, *46*(5), 707-709. doi:10.1002/anie.200603735

Colombo, P. (1993). Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral route. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *11*(1-2), 37-57. doi:10.1016/0169-409X(93)90026-Z

Costa, P. (2001). An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing. *International Journal of Pharmaceutics*, *220*(1-2), 77-83. doi:10.1016/S0378-5173(01)00651-2

Crank, J. (1975). *The Mathematics Of Diffusion*.

Creque, H. M., Langer, R. ve Folkman, J. (1980). One Month of Sustained Release of Insulin from a Polymer Implant. *Diabetes*, *29*(1), 37-40. doi:10.2337/diab.29.1.37

Daniel, M.-C. ve Astruc, D. (2004). Gold Nanoparticles: Assembly, Supramolecular Chemistry, Quantum-Size-Related Properties, and Applications toward Biology, Catalysis, and Nanotechnology. doi:10.1021/cr030698

Darroudi, M., Ahmad, M. Bin, Zamiri, R., Zak, A. K., Abdullah, A. H. ve Ibrahim, N. A. (2011). Time-dependent effect in green synthesis of silver nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, *6*(1), 677-681. doi:10.2147/IJN.S17669

Dobson, J. (2006, Temmuz). Magnetic nanoparticles for drug delivery. *Drug Development Research*. doi:10.1002/ddr.20067

Donadel, K., Felisberto, M. D. V, Fávere, V. T., Rigoni, M., Batistela, N. J. ve Laranjeira, M. C. M. (2008). Synthesis and characterization of the iron oxide magnetic particles coated with chitosan biopolymer. *Materials Science and Engineering: C*, *28*(4), 509-514. doi:10.1016/j.msec.2007.06.004

Drumheller, P. D. ve Hubbell, J. A. (1995). Densely crosslinked polymer networks of poly(ethylene glycol) in trimethylolpropane triacrylate for cell-adhesion-resistant surfaces. *Journal of Biomedical Materials Research*, *29*(2), 207-215. doi:10.1002/jbm.820290211

Duan, H., Kuang, M., Wang, X., Wang, Y. A., Mao, H. ve Nie, S. (2008). Reexamining the effects of particle size and surface chemistry on the magnetic properties of iron oxide nanocrystals: New insights into spin disorder and proton relaxivity. *Journal of Physical Chemistry C*, *112*(22), 8127-8131. doi:10.1021/jp8029083

Dudareva, N., Pichersky, E. ve Gershenzon, J. (2004). Biochemistry of Plant Volatiles. *Plant Physiology*, *135*(4), 1893-1902. doi:10.1104/pp.104.049981

Ebrahimi, A., Atashi, A., Soleimani, M., Mashhadikhan, M., barahimi, A. ve Kaviani, S. (2018). Comparison of anticancer effect of Pleurotus ostreatus extract with doxorubicin hydrochloride alone and plus thermotherapy on erythroleukemia cell line. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, *15*(2). doi:10.1515/jcim-2016-0136

Faraji, M., Yamini, Y. ve Rezaee, M. (2010). Magnetic nanoparticles: Synthesis, stabilization, functionalization, characterization, and applications. *Journal of the Iranian Chemical Society*, *7*(1), 1-37. doi:10.1007/BF03245856

Ferrari, M. (2005). Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nature Reviews Cancer*, *5*(3), 161-171. doi:10.1038/nrc1566

Fuertges, F. ve Abuchowski, A. (1990). The clinical efficacy of poly(ethylene glycol)-modified proteins. *Journal of Controlled Release, 11*(1-3), 139-148. doi:10.1016/0168-3659(90)90127-F

Fujishige, S., Kubota, K. ve Ando, I. (1989). Phase transition of aqueous solutions of poly(N-isopropylacrylamide) and poly(N-isopropylmethacrylamide). *The Journal of Physical Chemistry, 93*(8), 3311-3313. doi:10.1021/j100345a085

Gamez, G., Gardea-Torresdey, J. L., Tiemann, K. J., Parsons, J., Dokken, K. ve Yacaman, M. J. (2003). Recovery of gold(III) from multi-elemental solutions by alfalfa biomass. *Advances in Environmental Research, 7*(2), 563-571. doi:10.1016/S1093-0191(02)00021-7

Georgiadou, V., Kokotidou, C., Droumaguet, B. Le, Carbonnier, B., Choli-Papadopoulou, T. ve Dendrinou-Samara, C. (2014). Oleylamine as a beneficial agent for the synthesis of $CoFe_2O_4$ nanoparticles with potential biomedical uses. *Dalton Trans., 43*(17), 6377-6388. doi:10.1039/C3DT53179A

Gil, E. S. ve Hudson, S. M. (2004, Temmuz). Stimuli-reponsive polymers and their bioconjugates. *Progress in Polymer Science (Oxford)*. doi:10.1016/j.progpolymsci.2004.08.003

Giridhar, R. S. ve Pandit, A. S. (2013). Effect of Curing Agent on Sodium Alginate Blends Using Barium Chloride as Crosslinking Agent and Study of Swelling, Thermal, and Morphological Properties. *International Journal of Polymeric Materials, 62*(14), 743-748. doi:10.1080/00914037.2013.769236

Gonzales, M. ve Krishnan, K. M. (2005). Synthesis of magnetoliposomes with monodisperse iron oxide nanocrystal cores for hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 293*(1), 265-270. doi:10.1016/j.jmmm.2005.02.020

Gupta, P., Vermani, K. ve Garg, S. (2002). Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today, 7*(10), 569-579. doi:10.1016/S1359-6446(02)02255-9

Han, K. -h., Spemann, D., Esquinazi, P., Höhne, R., Riede, V. ve Butz, T. (2003). Ferromagnetic Spots in Graphite Produced by Proton Irradiation. *Advanced Materials*, *15*(20), 1719-1722. doi:10.1002/adma.200305194

Hanauer, M., Pierrat, S., Zins, I., Lotz, A. ve Sönnichsen, C. (2007). Separation of Nanoparticles by Gel Electrophoresis According to Size and Shape. *Nano Letters*, *7*(9), 2881-2885. doi:10.1021/nl071615y

Havanur, S., Farheenand, V. ve JagadeeshBabu, P. E. (2019). Synthesis and optimization of poly (N,N-diethylacrylamide) hydrogel and evaluation of its anticancer drug doxorubicin's release behavior. *Iranian Polymer Journal*, *28*(2), 99-112. doi:10.1007/s13726-018-0680-z

Haverkamp, R. G., Marshall, A. T. ve van Agterveld, D. (2007). Pick your carats: nanoparticles of gold–silver–copper alloy produced in vivo. *Journal of Nanoparticle Research*, *9*(4), 697-700. doi:10.1007/s11051-006-9198-y

Heleno, S. A., Barros, L., Sousa, M. J., Martins, A. ve Ferreira, I. C. F. R. (2009). Study and characterization of selected nutrients in wild mushrooms from Portugal by gas chromatography and high performance liquid chromatography. *Microchemical Journal*, *93*(2), 195-199. doi:10.1016/j.microc.2009.07.002

Higuchi, T. (1963). Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *52*(12), 1145-1149. doi:10.1002/jps.2600521210

Higuchi, Takeru. (1961). Rate of Release of Medicaments from Ointment Bases Containing Drugs in Suspension. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *50*(10), 874-875. doi:10.1002/jps.2600501018

Higuchi, W. I. (1962). Analysis of Data on the Medicament Release from Ointments. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *51*(8), 802-804. doi:10.1002/jps.2600510825

Hillery, A. M., Lloyd, A. W. ve Swarbrick, J. (Ed.). (2016). *Drug Delivery and Targeting*. CRC Press. doi:10.1201/b12801

Hirokawa, Y. ve Tanaka, T. (1984). Volume phase transition in a non-ionic gel (ss. 203-208). doi:10.1063/1.34300

Hoffman, A. S., Schmer, G., Harris, C. ve Kraft, W. G. (1972). COVALENT Binding Of Bıomolecules To Radıatıon-Grafted Hydrogels On Inert Polymer Surfaces. *ASAIO Journal*, *18*(1), 10-16. doi:10.1097/00002480-197201000-00003

Housman, G., Byler, S., Heerboth, S., Lapinska, K., Longacre, M., Snyder, N. ve Sarkar, S. (2014). Drug Resistance in Cancer: An Overview. *Cancers*, *6*(3), 1769-1792. doi:10.3390/cancers6031769

Huang, D. (2018). Dietary Antioxidants and Health Promotion. *Antioxidants*, *7*(1), 9. doi:10.3390/antiox7010009

Huth, S., Lausier, J., Gersting, S. W., Rudolph, C., Plank, C., Welsch, U. ve Rosenecker, J. (2004). Insights into the mechanism of magnetofection using PEI-based magnetofectins for gene transfer. *The Journal of Gene Medicine*, *6*(8), 923-936. doi:10.1002/jgm.577

Ingale, A. G. ve Chaudhari, A. N. (2013). Biogenic synthesis of nanoparticles and potential applications: An eco-friendly approach. *Journal of Nanomedicine and Nanotechnology*. doi:10.4172/2157-7439.1000165

Işıklan, N. ve Altınışık, Z. (2019). Development and characterization of dual sensitive poly(N,N-diethyl acrylamide) grafted alginate microparticles. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, *575*, 352-362. doi:10.1016/j.colsurfa.2019.05.013

Işıklan, N. ve Kazan, H. (2018). Thermoresponsive and biocompatible poly(vinyl alcohol)-*graft* -poly(*N*,*N* -diethylacrylamide) copolymer: Microwave-assisted synthesis, characterization, and swelling behavior. *Journal of Applied Polymer Science*, *135*(12), 45969. doi:10.1002/app.45969

Jain, T. K., Richey, J., Strand, M., Leslie-Pelecky, D. L., Flask, C. A. ve Labhasetwar, V. (2008). Magnetic nanoparticles with dual functional properties: Drug delivery and magnetic resonance imaging. *Biomaterials*, *29*(29), 4012-4021. doi:10.1016/j.biomaterials.2008.07.004

Jayanthi, S. A., Nathan, D. M. G. T., Jayashainy, J. ve Sagayaraj, P. (2015). A novel hydrothermal approach for synthesizing α-Fe2O3, γ-Fe2O3 and Fe3O4 mesoporous magnetic nanoparticles. *Materials Chemistry and Physics*, *162*, 316-325. doi:10.1016/j.matchemphys.2015.05.073

Jedinak, A. ve Sliva, D. (2008). Pleurotus ostreatus inhibits proliferation of human breast and colon cancer cells through p53-dependent as well as p53-independent pathway. *International journal of oncology*, *33*(6), 1307-1313.

Jimenez, V. L., Leopold, M. C., Mazzitelli, C., Jorgenson, J. W. ve Murray, R. W. (2003). HPLC of Monolayer-Protected Gold Nanoclusters. *Analytical Chemistry*, *75*(2), 199-206. doi:10.1021/ac0260589

Joerger, R., Klaus, T. ve Granqvist, C. G. (2000). Biologically produced silver-carbon composite materials for optically functional thin-film coatings. *Advanced Materials*, *12*(6), 407-409. doi:10.1002/(SICI)1521-4095(200003)12:6<407::AID-ADMA407>3.0.CO;2-O

Katzhendler, I., Hoffman, A., Goldberger, A. ve Friedman, M. (1997). Modeling of Drug Release from Erodible Tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *86*(1), 110-115. doi:10.1021/js9600538

Kaur, S., Prasad, C., Balakrishnan, B. ve Banerjee, R. (2015). Trigger responsive polymeric nanocarriers for cancer therapy. *Biomaterials Science*, *3*(7), 955-987. doi:10.1039/C5BM00002E

Kharissova, O. V, Dias, H. V. R., Kharisov, B. I., Pérez, B. O. ve Pérez, V. M. J. (2013, Temmuz). The greener synthesis of nanoparticles. *Trends in Biotechnology*. doi:10.1016/j.tibtech.2013.01.003

Khomutov, G. B. ve Gubin, S. P. (2002). Interfacial synthesis of noble metal nanoparticles. *Materials Science and Engineering: C*, *22*(2), 141-146. doi:10.1016/S0928-4931(02)00162-5

Kim, E. H., Lee, H. S., Kwak, B. K. ve Kim, B.-K. (2005). Synthesis of ferrofluid with magnetic nanoparticles by sonochemical method for MRI contrast agent. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, *289*, 328-330. doi:10.1016/j.jmmm.2004.11.093

Kim, H. ve Fassihi, R. (1997). Application of Binary Polymer System in Drug Release Rate Modulation. 2. Influence of Formulation Variables and Hydrodynamic Conditions on Release Kinetics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *86*(3), 323-328. doi:10.1021/js960307p

Klouda, L. ve Mikos, A. G. (2008, Temmuz). Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. doi:10.1016/j.ejpb.2007.02.025

Kosanić, M., Ranković, B., Rančić, A. ve Stanojković, T. (2016). Evaluation of metal concentration and antioxidant, antimicrobial, and anticancer potentials of two edible mushrooms Lactarius deliciosus and Macrolepiota procera. *Journal of Food and Drug Analysis*, *24*(3), 477-484. doi:10.1016/j.jfda.2016.01.008

Kosmidis, K., Argyrakis, P. ve Macheras, P. (2003). Fractal kinetics in drug release from finite fractal matrices. *The Journal of Chemical Physics*, *119*(12), 6373-6377. doi:10.1063/1.1603731

Kost, J, Leong, K. ve Langer, R. (1988). Ultrasonically controlled polymeric drug delivery. *Makromolekulare Chemie. Macromolecular Symposia*, *19*(1), 275-285. doi:10.1002/masy.19880190122

Kost, Joseph, Wolfrum, J. ve Langer, R. (1987). Magnetically enhanced insulin release in diabetic rats. *Journal of Biomedical Materials Research*, *21*(12), 1367-1373. doi:10.1002/jbm.820211202

Kostanski, L. K., Huang, R., Ghosh, R. ve Filipe, C. D. M. (2008). Biocompatible poly(N-vinyllactam)-based materials with environmentally-responsive permeability. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, *19*(3), 275-290. doi:10.1163/156856208783721047

Kowalczyk, B., Lagzi, I. ve Grzybowski, B. A. (2011). Nanoseparations: Strategies for size and/or shape-selective purification of nanoparticles. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, *16*(2), 135-148. doi:10.1016/j.cocis.2011.01.004

Kozarski, M., Klaus, A., Jakovljevic, D., Todorovic, N., Vunduk, J., Petrović, P., … van Griensven, L. (2015). Antioxidants of Edible Mushrooms. *Molecules*, *20*(10), 19489-19525. doi:10.3390/molecules201019489

Kreuter, J. (1991). Peroral administration of nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *7*(1), 71-86. doi:10.1016/0169-409X(91)90048-H

Kuchibhatla, S. V. N. T., Karakoti, A. S., Baer, D. R., Samudrala, S., Engelhard, M. H., Amonette, J. E., … Seal, S. (2012). Influence of Aging and Environment on Nanoparticle Chemistry: Implication to Confinement Effects in Nanoceria. *The Journal of Physical Chemistry C*, *116*(26), 14108-14114. doi:10.1021/jp300725s

Kumar, A., Srivastava, A., Galaev, I. Y. ve Mattiasson, B. (2007, Temmuz). Smart polymers: Physical forms and bioengineering applications. *Progress in Polymer Science (Oxford)*. doi:10.1016/j.progpolymsci.2007.05.003

Kumar, M. N. V. R., Muzzarelli, R. A. A., Muzzarelli, C., Sashiwa, H. ve Domb, A. J. (2004). Chitosan Chemistry and Pharmaceutical Perspectives. *Chemical Reviews*, *104*(12), 6017-6084. doi:10.1021/cr030441b

LaConte, L. E. W., Nitin, N., Zurkiya, O., Caruntu, D., O'Connor, C. J., Hu, X. ve Bao, G. (2007). Coating thickness of magnetic iron oxide nanoparticles affects R2 relaxivity. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *26*(6), 1634-1641. doi:10.1002/jmri.21194

Lal, S., Jana, U., Manna, P. K., Mohanta, G. P., Manavalan, R. ve Pal, S. L. (t.y.). Nanoparticle: An overview of preparation and characterization. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, *2011*(06), 228-234.

Langer, R. (1998). Drug delivery and targeting. *Nature*, *392*(6679 Suppl), 5-10.

Langer, Robert ve Peppas, N. (1983). Chemical and Physical Structure of Polymers as Carriers for Controlled Release of Bioactive Agents: A Review. *Journal of Macromolecular Science, Part C*, *23*(1), 61-126. doi:10.1080/07366578308079439

Lao, L. L. ve Ramanujan, R. V. (2004). Magnetic and hydrogel composite materials for hyperthermia applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, *15*(10), 1061-1064. doi:10.1023/B:JMSM.0000046386.78633.e5

Lavelli, V., Proserpio, C., Gallotti, F., Laureati, M. ve Pagliarini, E. (2018). Circular reuse of bio-resources: the role of *Pleurotus* spp. in the development of functional foods. *Food & Function*, *9*(3), 1353-1372. doi:10.1039/C7FO01747B

Li, B., Jia, D., Zhou, Y., Hu, Q. ve Cai, W. (2006). In situ hybridization to chitosan/magnetite nanocomposite induced by the magnetic field. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, *306*(2), 223-227. doi:10.1016/j.jmmm.2006.01.250

Li, X., Xu, H., Chen, Z.-S. ve Chen, G. (2011). Biosynthesis of Nanoparticles by Microorganisms and Their Applications. *Journal of Nanomaterials*, *2011*, 1-16. doi:10.1155/2011/270974

Lim, F. ve Sun, A. M. (1980). Microencapsulated Islets as Bioartificial Endocrine Pancreas. *Science*, *210*(4472), 908-910. doi:10.1126/science.6776628

Lim, S. H., Darah, I. ve Jain, K. (2006). ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF TANNINS EXTRACTED FROM RHIZOPHORA APICULATA BARKS. *Source: Journal of Tropical Forest Science*.

Lu, Z., Prouty, M. D., Guo, Z., Golub, V. O., Kumar, C. S. S. R. ve Lvov, Y. M. (2005). Magnetic Switch of Permeability for Polyelectrolyte Microcapsules Embedded with Co@Au Nanoparticles. *Langmuir*, *21*(5), 2042-2050. doi:10.1021/la047629q

Luechinger, N. A., Grass, R. N., Athanassiou, E. K. ve Stark, W. J. (2010). Bottom-up Fabrication of Metal/Metal Nanocomposites from Nanoparticles of Immiscible Metals. *Chemistry of Materials*, *22*(1), 155-160. doi:10.1021/cm902527n

Lynch, I., Cedervall, T., Lundqvist, M., Cabaleiro-Lago, C., Linse, S. ve Dawson, K. A. (2007). The nanoparticle–protein complex as a biological entity; a complex fluids and surface science challenge for the 21st century. *Advances in Colloid and Interface Science, 134-135*, 167-174. doi:10.1016/j.cis.2007.04.021

Maeda, Y. ve Yamabe, M. (2009). A unique phase behavior of random copolymer of N-isopropylacrylamide and N,N-diethylacrylamide in water. *Polymer*, *50*(2), 519-523. doi:10.1016/j.polymer.2008.11.032

Maheswari, B., Jagadeesh Babu, P. E. ve Agarwal, M. (2014). Role of N-vinyl-2-pyrrolidinone on the thermoresponsive behavior of PNIPAm hydrogel and its release kinetics using dye and vitamin-B12 as model drug. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 25*(3), 269-286. doi:10.1080/09205063.2013.854149

Manimaran, K. (2023). Synthesis and characterization of Pleurotus citrinopileatus extract–mediated iron oxide (FeO) nanoparticles and its antibacterial and anticancer activity. *Biomass Conversion and Biorefinery*. doi:10.1007/s13399-023-04072-5

Manukyan, K. V, Chen, Y.-S., Rouvimov, S., Li, P., Li, X., Dong, S., … Mukasyan, A. S. (2014). Ultrasmall α-Fe $_2$ O $_3$ Superparamagnetic Nanoparticles with High Magnetization Prepared by Template-Assisted Combustion Process. *The Journal of Physical Chemistry C, 118*(29), 16264-16271. doi:10.1021/jp504733r

Matsuura, N. ve Rowlands, J. A. (2008). Towards new functional nanostructures for medical imaging. *Medical Physics, 35*(10), 4474-4487. doi:10.1118/1.2966595

Mattila, P., Könkö, K., Eurola, M., Pihlava, J.-M., Astola, J., Vahteristo, L., … Piironen, V. (2001). Contents of Vitamins, Mineral Elements, and Some Phenolic Compounds in Cultivated Mushrooms. *Journal of Agricultural and Food Chemistry, 49*(5), 2343-2348. doi:10.1021/jf001525d

Mauger, J. W., Chilko, D. ve Howard, S. (1986). On the Analysis of Dissolution Data. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, *12*(7), 969-992. doi:10.3109/03639048609048052

MCCARTHY, J. ve WEISSLEDER, R. (2008). Multifunctional magnetic nanoparticles for targeted imaging and therapy☆. *Advanced Drug Delivery Reviews, 60*(11), 1241-1251. doi:10.1016/j.addr.2008.03.014

Miyata, T., Nakamae, K., Hoffman, A. S. ve Kanzaki, Y. (1994). Stimuli-sensitivities of hydrogels containing phosphate groups. *Macromolecular Chemistry and Physics, 195*(4), 1111-1120. doi:10.1002/macp.1994.021950401

Moghimi, S. M. (1995). Mechanisms of splenic clearance of blood cells and particles: towards development of new splenotropic agents. *Advanced Drug Delivery Reviews, 17*(1), 103-115. doi:10.1016/0169-409X(95)00043-7

Mohanpuria, P., Rana, N. K. ve Yadav, S. K. (2008). Biosynthesis of nanoparticles: technological concepts and future applications. *Journal of Nanoparticle Research, 10*(3), 507-517. doi:10.1007/s11051-007-9275-x

Mornet, S., Portier, J. ve Duguet, E. (2005). A method for synthesis and functionalization of ultrasmall superparamagnetic covalent carriers based on maghemite and dextran. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 293*(1), 127-134. doi:10.1016/j.jmmm.2005.01.053

Morris, H. J., Marcos, J., Llauradó, G., Fontaine, R., Tamayo, V., García, N. ve Bermúdez, R. C. (2003). Immunomodulatıng Effects Of Hot-Water Extract From Pleurotus Ostreatus Mycelıum On Cyclophosphamıde Treated Mıce. *Mıcologıa Aplıcada Internatıonal*. http://micaplint.fws1.com adresinden erişildi.

Mosbach, K. ve Schroder, U. (1979). Preparatıon And Applıcatıon Of Magnetıc Polymers For Targetıng Of Drugs.

Mudunkotuwa, I. A., Pettibone, J. M. ve Grassian, V. H. (2012). Environmental Implications of Nanoparticle Aging in the Processing and Fate of Copper-Based Nanomaterials. *Environmental Science & Technology, 46*(13), 7001-7010. doi:10.1021/es203851d

Nakayama, M., Okano, T., Miyazaki, T., Kohori, F., Sakai, K. ve Yokoyama, M. (2006). Molecular design of biodegradable polymeric micelles for temperature-responsive drug

release. *Journal of Controlled Release, 115*(1), 46-56. doi:10.1016/j.jconrel.2006.07.007

Neuberger, T., Schöpf, B., Hofmann, H., Hofmann, M. ve von Rechenberg, B. (2005). Superparamagnetic nanoparticles for biomedical applications: Possibilities and limitations of a new drug delivery system. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, *293*(1), 483-496. doi:10.1016/j.jmmm.2005.01.064

Ngadaonye, J. I., Geever, L. M., McEvoy, K. E., Killion, J., Brady, D. B. ve Higginbotham, C. L. (2014). Evaluation of novel antibiotic-eluting thermoresponsive chitosan-PDEAAm based wound dressings. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, *63*(17), 873-883. doi:10.1080/00914037.2014.886224

Novala, V. E. ve Carriazo, J. G. (2019). Fe3O4-TiO2 and Fe3O4-SiO2 Core-shell Powders Synthesized from Industrially Processed Magnetite (Fe3O4) Microparticles. *Materials Research*, *22*(3). doi:10.1590/1980-5373-MR-2018-0660

Noyes, A. A. ve Whitney, W. R. (1897). THE RATE OF SOLUTION OF SOLID SUBSTANCES IN THEIR OWN SOLUTIONS. *Journal of the American Chemical Society*, *19*(12), 930-934. doi:10.1021/ja02086a003

O'Hara, T., Dunne, A., Butler, J. ve Devane, J. (1998). A review of methods used to compare dissolution profile data. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, *1*(5), 214-223. doi:10.1016/S1461-5347(98)00053-4

Olufemi, A. E., Terry, A. O. A. ve Kola, O. J. (2012). Anti-leukemic and immunomodulatory effects of fungal metabolites of *Pleurotus pulmonarius* and *Pleurotus ostreatus* on benzene-induced leukemia in Wister rats. *The Korean Journal of Hematology*, *47*(1), 67. doi:10.5045/kjh.2012.47.1.67

Omidian, H. ve Park, K. (2008). Swelling agents and devices in oral drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, *18*(2), 83-93. doi:10.1016/S1773-2247(08)50016-5

Otsuka, H., Nagasaki, Y. ve Kataoka, K. (2003). PEGylated nanoparticles for biological and pharmaceutical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *55*(3), 403-419. doi:10.1016/S0169-409X(02)00226-0

Owaid, M. N., Raman, J., Lakshmanan, H., Al-Saeedi, S. S. S., Sabaratnam, V. ve Abed, I. A. (2015). Mycosynthesis of silver nanoparticles by Pleurotus cornucopiae var. citrinopileatus and its inhibitory effects against Candida sp. *Materials Letters*, *153*, 186-190. doi:10.1016/j.matlet.2015.04.023

Pankhurst, Q. A., Connolly, J., Jones, S. K. ve Dobson, J. (2003). Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Journal of Physics D: Applied Physics*, *36*(13), R167-R181. doi:10.1088/0022-3727/36/13/201

Panyam, J., Dali, M. M., Sahoo, S. K., Ma, W., Chakravarthi, S. S., Amidon, G. L., … Labhasetwar, V. (2003). Polymer degradation and in vitro release of a model protein from poly(d,l-lactide-co-glycolide) nano- and microparticles. *Journal of Controlled Release*, *92*(1-2), 173-187. doi:10.1016/S0168-3659(03)00328-6

Parashar, V., Parashar, R., Sharma, B. ve Pandey, A. C. (2009). Parthenıum Leaf Extract Medıated Synthesıs Of Sılver Nanopartıcles: A Novel Approach Towards Weed Utılızatıon. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*.

Park, Y., Hong, Y. N., Weyers, A., Kim, Y. S. ve Linhardt, R. J. (2011). Polysaccharides and phytochemicals: a natural reservoir for the green synthesis of gold and silver nanoparticles. *IET Nanobiotechnology*, *5*(3), 69. doi:10.1049/iet-nbt.2010.0033

Peppas, N A. (1985). Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. *Pharmaceutica acta Helvetiae*, *60*(4), 110-111.

Peppas, Nicholas A ve Narasimhan, B. (2014). Mathematical models in drug delivery: How modeling has shaped the way we design new drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, *190*, 75-81. doi:10.1016/j.jconrel.2014.06.041

Peppas, Nikolaos A ve Sahlin, J. J. (1989). A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *International Journal of Pharmaceutics*, *57*(2), 169-172. doi:10.1016/0378-5173(89)90306-2

Pérez-Bassart, Z., Fabra, M. J., Martínez-Abad, A. ve López-Rubio, A. (2023). Compositional differences of β-glucan-rich extracts from three relevant mushrooms obtained through a sequential extraction protocol. *Food Chemistry, 402*. doi:10.1016/j.foodchem.2022.134207

Petrak, K. (2005). Essential properties of drug-targeting delivery systems. *Drug Discovery Today, 10*(23-24), 1667-1673. doi:10.1016/S1359-6446(05)03698-6

Piska, K., Sułkowska-Ziaja, K. ve Muszyńska, B. (2017). Edible mushroom Pleurotus ostreatus (oyster mushroom) - its dietary significance and biological activity. *Acta Sci. Pol. Hortorum Cultus, 16*(1), 151-161. www.acta.media.pl adresinden erişildi.

Prabha, G. ve Raj, V. (2017). Sodium alginate–polyvinyl alcohol–bovin serum albumin coated Fe3O4 nanoparticles as anticancer drug delivery vehicle: Doxorubicin loading and in vitro release study and cytotoxicity to HepG2 and L02 cells. *Materials Science and Engineering: C, 79*, 410-422. doi:10.1016/j.msec.2017.04.075

Prakash, S. ve Soni, N. (2011). Factors Affecting the Geometry of Silver Nanoparticles Synthesis in Chrysosporium Tropicum and Fusarium Oxysporum. *American Journal of Nanotechnology, 2*(1), 112-121.

Qiu, Y. ve Park, K. (2001). Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews, 53*(3), 321-339. doi:10.1016/S0169-409X(01)00203-4

R, K. A. (2014). Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review. *Scholars Academic Journal of Pharmacy (SAJP), 3*(5), 388-396. www.saspublisher.com adresinden erişildi.

Raafat, D. ve Sahl, H.-G. (2009). Chitosan and its antimicrobial potential - a critical literature survey. *Microbial Biotechnology, 2*(2), 186-201. doi:10.1111/j.1751-7915.2008.00080.x

Ruckenstein, E. ve Kong, X. Z. (1999). Control of pore generation and pore size in nanoparticles of poly(styrene-methyl methacrylate-acrylic acid). *Journal of Applied Polymer Science, 72*(3), 419-426. doi:10.1002/(SICI)1097-4628(19990418)72:3<419::AID-APP11>3.0.CO;2-8

Sarangi, I., Ghosh, D., Bhutia, S. K., Mallick, S. K. ve Maiti, T. K. (2006). Anti-tumor and immunomodulating effects of Pleurotus ostreatus mycelia-derived proteoglycans. *International Immunopharmacology*, *6*(8), 1287-1297. doi:10.1016/j.intimp.2006.04.002

Sarathy, V., Tratnyek, P. G., Nurmi, J. T., Baer, D. R., Amonette, J. E., Chun, C. L., … Reardon, E. J. (2008). Aging of Iron Nanoparticles in Aqueous Solution: Effects on Structure and Reactivity. *The Journal of Physical Chemistry C*, *112*(7), 2286-2293. doi:10.1021/jp0777418

Satarkar, N. S., Zhang, W., Eitel, R. E. ve Hilt, J. Z. (2009). Magnetic hydrogel nanocomposites as remote controlled microfluidic valves. *Lab on a Chip*, *9*(12), 1773. doi:10.1039/b822694f

Savithramma, N. ve Rao, M. L. (2012). Biological Synthesis of Silver Nanoparticles using Svensonia Hyderabadensis Leaf Extract and Evaluation of their Antimicrobial Efficacy. *Article in Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. https://www.researchgate.net/publication/266093351 adresinden erişildi.

Schellenberger, E., Schnorr, J., Reutelingsperger, C., Ungethüm, L., Meyer, W., Taupitz, M. ve Hamm, B. (2008). Linking Proteins with Anionic Nanoparticles via Protamine: Ultrasmall Protein-Coupled Probes for Magnetic Resonance Imaging of Apoptosis. *Small*, *4*(2), 225-230. doi:10.1002/smll.200700847

Schmaljohann, D. (2006, Temmuz). Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. doi:10.1016/j.addr.2006.09.020

Sershen, S. ve West, J. (2002). Implantable, polymeric systems for modulated drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *54*(9), 1225-1235. doi:10.1016/S0169-409X(02)00090-X

Siegel, R. A. ve Rathbone, M. J. (2012). Overview of Controlled Release Mechanisms. *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*. Springer US. doi:10.1007/978-1-4614-0881-9_2

Siepmann, J. (2001). Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *48*(2-3), 229-247. doi:10.1016/S0169-409X(01)00116-8

Singh, A., Patel, T., Hertel, J., Bernardo, M., Kausz, A. ve Brenner, L. (2008). Safety of Ferumoxytol in Patients With Anemia and CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, *52*(5), 907-915. doi:10.1053/j.ajkd.2008.08.001

Singh, M., Manikandan, S. ve Kumaraguru, A. K. (2011). Nanoparticles: A New Technology with Wide Applications. *Research Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, *1*(1), 1-11. doi:10.3923/rjnn.2011.1.11

Skin, M., Yannas, I. V, Lee, E., Orgill, D. P., Skrabut, E. M. ve Murphy, G. F. (1989). *Synthesis and Characterization of a Model Extracellular Matrix that Induces Partial Regeneration of Adult* (C. 86).

Somorjai, G. A. ve Park, J. Y. (2008). Colloid science of metal nanoparticle catalysts in 2D and 3D structures. Challenges of nucleation, growth, composition, particle shape, size control and their influence on activity and selectivity. *Topics in Catalysis* içinde (C. 49, ss. 126-135). doi:10.1007/s11244-008-9077-0

Southall, N. T., Dill, K. A. ve Haymet, A. D. J. (2002, Temmuz). A view of the hydrophobic effect. *Journal of Physical Chemistry B*. doi:10.1021/jp015514e

Starodubtsev, S. G., Saenko, E. V, Dokukin, M. E., Aksenov, V. L., Klechkovskaya, V. V, Zanaveskina, I. S. ve Khokhlov, A. R. (2005). Formation of magnetite nanoparticles in poly(acrylamide) gels. *Journal of Physics: Condensed Matter*, *17*(10), 1471-1480. doi:10.1088/0953-8984/17/10/004

Steitz, B., Hofmann, H., Kamau, S. W., Hassa, P. O., Hottiger, M. O., von Rechenberg, B., … Petri-Fink, A. (2007). Characterization of PEI-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for transfection: Size distribution, colloidal properties and DNA interaction. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, *311*(1), 300-305. doi:10.1016/j.jmmm.2006.10.1194

Sun, S., Zeng, H., Robinson, D. B., Raoux, S., Rice, P. M., Wang, S. X. ve Li, G. (2004). Monodisperse MFe $_2$ O $_4$ (M = Fe, Co, Mn) Nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*, *126*(1), 273-279. doi:10.1021/ja0380852

Šutka, A., Lagzdina, S., Käämbre, T., Pärna, R., Kisand, V., Kleperis, J., … Jakovlevs, D. (2015). Study of the structural phase transformation of iron oxide nanoparticles from an Fe2+ ion source by precipitation under various synthesis parameters and temperatures. *Materials Chemistry and Physics*, *149*, 473-479. doi:10.1016/j.matchemphys.2014.10.048

Swamy, T. M. M., Ramaraj, B. ve Siddaramaiah. (2010). Sodium Alginate and Poly(ethylene glycol) Blends: Thermal and Morphological Behaviors. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, *47*(9), 877-881. doi:10.1080/10601325.2010.501296

Taleb-Contini, S. H., Salvador, M. J., Watanabe, E., Ito, I. Y. ve de Oliveira, D. C. R. (2003). Antimicrobial activity of flavonoids and steroids isolated from two Chromolaena species. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, *39*(4), 403-408. doi:10.1590/S1516-93322003000400007

Tanaka, T. (1978). Collapse of Gels and the Critical Endpoint. *Physical Review Letters*, *40*(12), 820-823. doi:10.1103/PhysRevLett.40.820

Taylor, L. D. ve Cerankowski, L. D. (1975). Preparatıon Of Fılms Exhıbıtıng A Balanced Temperature Dependence To Permeatıon By Aqueous Solutıons - A Study Of Lower Consolute Behavıor. *J Polym Sci Polym Chem Ed*, *13*(11), 2551-2570. doi:10.1002/pol.1975.170131113

Theeuwes, F. (1975). Elementary Osmotic Pump. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *64*(12), 1987-1991. doi:10.1002/jps.2600641218

Tiede, K., Boxall, A. B. A., Tear, S. P., Lewis, J., David, H. ve Hassellöv, M. (2008). Detection and characterization of engineered nanoparticles in food and the environment. *Food Additives & Contaminants: Part A*, *25*(7), 795-821. doi:10.1080/02652030802007553

Tirillini, B., Maggi, F., Venanzoni, R. ve Angelini, P. (2019). Enhanced Duration of Truffle Sauce Preservation due to Addition of Linoleic Acid. *Journal of Food Quality*, *2019*, 1-10. doi:10.1155/2019/8421898

Tiwari, D. K., Behari, J. ve Sen, P. (2008). Time and dose-dependent antimicrobial potential of Ag nanoparticles synthesized by top-down approach. https://about.jstor.org/terms adresinden erişildi.

TORCHILIN, V. (2006). Multifunctional nanocarriers☆. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *58*(14), 1532-1555. doi:10.1016/j.addr.2006.09.009

Tran, Q. H., Nguyen, V. Q. ve Le, A.-T. (2013). Silver nanoparticles: synthesis, properties, toxicology, applications and perspectives. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, *4*(3), 33001. doi:10.1088/2043-6262/4/3/033001

Treenate, P., Monvisade, P. ve Yamaguchi, M. (2014). Development of hydroxyethylacryl chitosan/alginate hydrogel films for biomedical application. *Journal of Polymer Research*, *21*(12). doi:10.1007/s10965-014-0601-6

Vincent, B., Clarke, J. ve Barnett, K. G. (1986). The Flocculation fo non-aqueous, sterically-stabilised latex dispersions in the presence of free polymer. *Colloids and Surfaces*, *17*(1), 51-65. doi:10.1016/0166-6622(86)80186-X

Vyas, S. P., Singh, A. ve Sihorkar, V. (2001). Ligand-Receptor-Mediated Drug Delivery: An Emerging Paradigm in Cellular Drug Targeting. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, *18*(1), 76. doi:10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v18.i1.10

Wang, Y.-X. J. (2011). Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: Current status of clinical application. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, *1*(1), 35-40. doi:10.3978/j.issn.2223-4292.2011.08.03

Weissleder, R., Stark, D., Compton, C., Wittenberg, J. ve Ferrucci, J. (1987). Ferrite-enhanced MR imaging of hepatic lymphoma: an experimental study in rats. *American Journal of Roentgenology*, *149*(6), 1161-1165. doi:10.2214/ajr.149.6.1161

Weissleder, R., Stark, D. D., Engelstad, B. L., Bacon, B. R., Compton, C. C., White, D. L., … Lewis, J. (1989). Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity. *American Journal of Roentgenology*, *152*(1), 167-173. doi:10.2214/ajr.152.1.167

Woerly, S. (1997). Porous hydrogels for neural tissue engineering. *Materials Science Forum*, *250*, 53-68. doi:10.4028/www.scientific.net/msf.250.53

Wu, J.-Y., Chen, C.-H., Chang, W.-H., Chung, K.-T., Liu, Y.-W., Lu, F.-J. ve Chen, C.-H. (2011). Anti-Cancer Effects of Protein Extracts from *Calvatia lilacina , Pleurotus ostreatus* and *Volvariella volvacea*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2011*, 1-10. doi:10.1093/ecam/neq057

Yacamán, M. J., Ascencio, J. A., Liu, H. B. ve Gardea-Torresdey, J. (2001). Structure shape and stability of nanometric sized particles. *Journal of Vacuum Science & Technology B: Microelectronics and Nanometer Structures*, *19*(4), 1091. doi:10.1116/1.1387089

Yasemian, A. R., Almasi Kashi, M. ve Ramazani, A. (2019). Surfactant-free synthesis and magnetic hyperthermia investigation of iron oxide (Fe 3 O 4) nanoparticles at different reaction temperatures. *Materials Chemistry and Physics*, *230*, 9-16. doi:10.1016/j.matchemphys.2019.03.032

Yew, Y. P., Shameli, K., Miyake, M., Ahmad Khairudin, N. B. B., Mohamad, S. E. B., Naiki, T. ve Lee, K. X. (2020, 1 Ocak). Green biosynthesis of superparamagnetic magnetite Fe3O4 nanoparticles and biomedical applications in targeted anticancer drug delivery system: A review. *Arabian Journal of Chemistry*. Elsevier B.V. doi:10.1016/j.arabjc.2018.04.013

Yoncheva, K., Merino, M., Shenol, A., Daskalov, N. T., Petkov, P. St., Vayssilov, G. N. ve Garrido, M. J. (2019). Optimization and in-vitro/in-vivo evaluation of doxorubicin-loaded chitosan-alginate nanoparticles using a melanoma mouse model. *International Journal of Pharmaceutics*, *556*, 1-8. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.11.070

Yu, M. K., Jeong, Y. Y., Park, J., Park, S., Kim, J. W., Min, J. J., … Jon, S. (2008). Drug-Loaded Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles for Combined Cancer

Imaging and Therapy In Vivo. *Angewandte Chemie International Edition*, *47*(29), 5362-5365. doi:10.1002/anie.200800857

Zamboni, W. C. (2008). Concept and Clinical Evaluation of Carrier-Mediated Anticancer Agents. *The Oncologist*, *13*(3), 248-260. doi:10.1634/theoncologist.2007-0180

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

Burcu Aydoğdu Doktora Tezi

ORİJİNALLİK RAPORU

%9	%8	%1	%4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%3
2	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	%2
3	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
4	tez.sdu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	Submitted to Baskent University Öğrenci Ödevi	<%1
7	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<%1
8	"Mathematical models of drug release", Elsevier BV, 2015 Yayın	<%1
9	9lib.net	