



MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**BİYOMEDİKAL UYGULAMALAR İÇİN MİKROAKIŞKAN
YÖNTEMİYLE MİKROBALONCUK VE
PARTİKÜL ÜRETİMİ**

SÜMEYYE CESUR

DOKTORA TEZİ

Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı
Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Programı

DANIŞMAN

Doç. Dr. Oğuzhan GÜNDÜZ

EŞ-DANIŞMAN

Doç. Dr. Muhammet Emin ÇAM

İSTANBUL, 2021



MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**BİYOMEDİKAL UYGULAMALAR İÇİN MİKROAKIŞKAN
YÖNTEMİYLE MİKROBALONCUK VE
PARTİKÜL ÜRETİMİ**

SÜMEYYE CESUR
723317002

DOKTORA TEZİ

Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı
Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Programı

DANIŞMAN

Doç. Dr. Oğuzhan GÜNDÜZ

EŞ-DANIŞMAN

Doç. Dr. Muhammet Emin ÇAM

İSTANBUL, 2021

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Marmara Üniversitesi BAPKO Proje No: FDK-2020-10118 proje ve YÖK 100/2000 Öncelikli Alanlar Doktora bursu kapsamında desteklenmiştir.

Öncelikle hayatım boyunca en büyük destekçilerim olan benden hertürlü maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca doktora öğrenimim boyunca ve hayatımın her aşamasında yanımda olan her sıkıntımı her sevincimi paylaştığım canım ablam Esma'ya, beni her daim motive eden en büyük destekçim en yakın arkadaşım olan güzel yürekli yeğenim Sevde'ye, küçük destekçim altın kalpli yeğenim Elvin Su'ya teşekkür ederim.

Doktora eğitimim ve araştırmalarım süresince, fikir ve önerilerini esirgemeyen tezimin yönlendirilmesinde bilgi ve tecrübeleri ile çalışmalarına destek olan değerli bilim insanı, kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Oğuzhan GÜNDÜZ'e teşekkür ederim. Tez çalışmam süresince destek ve yardımlarını esirgemeyen, daimi pozitif yaklaşımı ve samimiyeti ile hep yanımda olan çok değerli eş danışmanım ve arkadaşım Doç. Dr. Muhammet Emin ÇAM'a teşekkür ederim.

Her zaman destekleyici ve cesaretlendirici sözleriyle güven veren bilgi ve tecrübesiyle yol gösterici olan, olumlu teşvikleri ile çalışma motivasyonumu arttıran, çok kıymetli ve değerli hocam Doç. Dr. Nazmi EKREN'e teşekkür ederim. Bilgi ve birikimiyle öğrencilerine yol gösteren Marmara Üniversitesi NBUAM ailesi ile tanışmama vesile olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Faik Nüzhet OKTAR'a teşekkür ederim. Manevi olarak yanımda olan desteklerini her zaman hissettiğim çok sevdiğim kıymetli hocalarım Doç. Dr. Dilek Bilgiç ALKAYA, Dr. Öğr. Üyesi Serap Ayaz SEYHAN ve Dr. Öğr. Üyesi Cevriye Kalkandelen'e teşekkür ederim. Ayrıca her zaman bana yol gösterici ve destek olan, çok kıymetli hocam Doç. Dr. Hüseyin ARSLAN'a teşekkür ederim. Tez çalışmam sırasında her türlü desteğiyle yanımda olan, başım sıkıştığında yardımına koşan değerli arkadaşım Öğretim Görevlisi Fatih Serdar SAYIN'a teşekkür ederim.

Manevi desteklerini ve samimiyetlerini her daim hissettiğim değerli arkadaşlarım, Elif İLHAN, Songül ULAĞ, Tuba BEDİR, Zeynep Rüya EGE, Sena Su TORUN'a çok teşekkür ederim. Ayrıca tüm Nanoteknoloji ve Biyomalzemeler Uygulama ve Araştırma Merkezi (NBUAM) ekibine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



Canım Anneme...

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
YENİLİK BEYANI	xii
SEMBOLLER.....	xiii
KISALTMALAR.....	xiv
ŞEKİL LİSTESİ	xvi
TABLO LİSTESİ.....	xx
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Mikrobaloncuklar	1
1.2. Mikrobaloncuk Oluşumu ve Boyut Kontrolü.....	2
1.3. Mikrobaloncuk Üretim Yöntemleri	3
1.3.1. Sonikasyon.....	3
1.3.2. Yüksek Kesme Emülsifikasyonu	4
1.3.3. Membran Emülsifikasyonu.....	4
1.3.4. Mürekkep Püskürtmeli Baskı	5
1.3.5. Koaksiyel Elektrohידrodinamik Atomizasyon (CEHDA)	6
1.3.6. Basınçlı Dönme	7
1.3.7. Mikroakışkan Cihazlar.....	7
1.4. Polimer Partikül Taşıyıcılar	8
1.4.1. İlaç Taşıyıcısının Yapısı	9
1.5. Polimer Partiküllerinin Oluşturulması İçin Yöntemler	12
1.5.1. Polimer Partikülleri Üretimi İçin Kullanılan Geleneksel Yöntemler	12
1.5.1.1. Tek Emülsiyon-Çözücü Buharlaştırma	13
1.5.1.2. Çift Emülsiyon Yöntemi	14
1.5.1.3. Püskürtmeli Kurutma Yöntemi	14
1.5.1.4. Nanoçöktürme	15
1.5.1.5. Diyaliz	16
1.5.1.6. Süper Kritik Akışkan Teknolojisi	16

1.5.1.7. Elektrohידrodinamik Atomizasyon (EDHA)	17
1.6. Polimer Partiküllerinin Mikroakışkan Yöntemiyle Üretimi	19
1.7. Partikül Boyutunu Kontrol Etme	21
1.8. Mikroakışkan Kullanarak Üretimin Faydaları	21
1.9. Polimerler	22
1.9.1. Polivinil Alkol	22
1.9.2. Sodyum Aljinat	23
1.9.3. Etil Selüloz	24
1.9.4. Polimetilsilsekskioksan	25
1.10. Bizmut Ferrit (BiFeO_3 – BFO)	26
1.11. Kontrollü İlaç Salımı	27
1.11.1. Mikroakışkan Sistemlere Dayalı Olarak Partiküllerden İlaç Salımını Kontrol Etme	29
2. MATERYAL VE YÖNTEM	32
2.1. Malzemeler	32
2.1.1. Polivinil Alkol	32
2.1.2. Sodyum Aljinat	32
2.1.3. Metformin	32
2.1.4. Donepezil	32
2.1.5. Bizmut (III) Nitrat	32
2.1.6. Demir (III) Nitrat Nonahidrat	32
2.1.7. Nitrik Asit	33
2.1.8. Amonyum Hidroksit	33
2.2. Birlikte Çökelme Yöntemi Kullanılarak BiFeO_3 Nanopartiküllerinin Sentezi ...	33
2.3. Çözeltilerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu	34
2.3.1. Çözeltilerin Hazırlanması	34
2.3.1.1. PVA Çözeltilerinin Hazırlanması	34
2.3.1.2. PVA/SA Çözeltilerinin Hazırlanması	34
2.3.1.3. PVA/Metformin Çözeltilerinin Hazırlanması	34
2.3.1.4. PVA/ BiFeO_3 Çözeltilerinin Hazırlanması	34
2.3.1.5. PVA/ BiFeO_3 /DO Çözeltilerinin Hazırlanması	34
2.3.2. Çözeltilerin Karakterizasyonu	35

2.4. Mikroakışkan Cihaz Tasarımı ve Kurulumu	35
2.4.1. Mikrobaloncuk Üretimi	36
2.5. Mikrobaloncuk ve Partikül Karakterizasyonu	37
2.5.1. Optik Mikroskop	37
2.5.2. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)	38
2.5.3. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)	39
2.5.4. X-Işını Kırınımı (XRD) Analizi	40
2.6. In-vitro Salım Ölçümü ve Kinetik Çalışmalar	41
2.6.1. Metformin Kapsülleme Verimliliği ve İlaç Salım Deneyi	42
2.6.2. Elektrik Kontrollü Donepezil Salımı Deney Düzenegi	43
2.6.3. Donepezil Kapsülleme Verimliliği	43
2.6.4. Elektrik Kontrollü Donepezil Salım Deneyi	44
2.6.5. <i>İn Vitro</i> Salım Kinetiği	44
2.7. Sitotoksosite Deneyi	45
3. BULGULAR VE TARTIŞMA	46
3.1. Metformin Yüklü Polimer Tabanlı Mikrobaloncuk / Nanopartikül Üretimi	46
3.1.1. Mikrobaloncuk/Nanopartikül Üretim ve Karakterizasyonu	46
3.1.1.1. Çözeltilerin Karakterizasyonu	46
3.1.1.2. Üretilen Mikrobaloncuk/Nanopartiküllerin Morfolojik ve Boyutsal Analizi	47
3.1.1.3. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FT-IR) Spektral Analizi	53
3.1.2. Metformin Yüklü Nanopartiküllerin Salım Profili ve Kinetiği	54
3.2. Donepezil ve BiFeO ₃ Manyetik Nanopartikül Yüklü Polimerik Mikrobaloncuk/ Nanopartiküllerin Elektrik Kontrollü İlaç Salımı	56
3.2.1. Mikrobaloncuk/Nanopartikül Üretim ve Karakterizasyonu	56
3.2.1.1. Çözeltilerin Karakterizasyonu	57
3.2.1.2. Üretilen Mikrobaloncuk/Nanopartiküllerin Morfolojik ve Boyutsal Analizi	58
3.2.1.3. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FT-IR) Spektral Analizi	61
3.2.1.4. X-Işını Kırınımı (XRD) Analizi	62
3.2.2. <i>İn vitro</i> Sitotoksosite	63

3.2.3. PVA/BiFeO ₃ /DO Nanopartiküllerinin Elektrikle Kontrol Edilen İlaç	
Salımı	65
3.2.4. İn Vitro İlaç Salım Kinetiği	66
4. SONUÇLAR.....	78
KAYNAKLAR.....	80
ÖZGEÇMİŞ	103



ÖZET

BIYOMEDİKAL UYGULAMALAR İÇİN MİKROAKIŞKAN YÖNYEMİYLE MİKROBALONCUK VE PARTİKÜL ÜRETİMİ

Mikrobaloncuklar biyomedikal, gıda, kimya endüstrileri, kozmetik gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Biyomedikal uygulamalarda mikrobaloncukların kullanımı büyük önem kazanmıştır. Mikrobaloncukları üretmek için çok farklı yöntemler vardır. Bunlardan biri de mikroakışkan cihazlardır. Mikroakışkan cihazlar uygun maliyetli, gaz ve sıvı akışının etkin ve kolay kontrolü sağlayan aynı boyutta sıvı damlacıkları üretmek için yaygın olarak kullanılan bir sistemdir. Ayrıca bu cihazlar, mikrobaloncukların tek bir aşamada üretilmesine izin verir ve çok katmanlı yapılar üretme potansiyeline sahiptir. Üretilen mikrobaloncuklar katmanlara sahiptir ve bunlar patlayarak söner ve partiküller oluşur. Biyouyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir polimerler içeren bu nanopartiküller kanser, diyabet, nörodejeneratif bozukluklar gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde spesifik hedefleme ve klasik ilaç taşıyıcı sistemlere alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılabilmektedir.

Bu çalışmada, T-kesişimli mikroakışkan cihaz kullanılarak, aynı boyutta polimer kaplı mikrobaloncuklardan partiküller üretilmiştir. Bu partiküllere hedeflenen bölgede kontrollü ilaç salımı için çeşitli etken maddeler ve manyetik nanopartiküller yüklenmiştir. Üretilen bu nanopartiküllerin kimyasal, morfolojik, sitotoksik ve *in vitro* salım profilleri gibi özellikleri ayrıntılı bir şekilde incelenmiş ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Ayrıca elektrik kontrollü ilaç salımını için basit ve ucuz bir yöntem olan birlikte çökeltme yöntemiyle Bizmut Ferrit (BiFeO_3) manyetik nanopartikülleri sentezlenmiştir. Elektrik stimülasyonunun, BiFeO_3 ve ilaç yüklü nanopartiküller üzerindeki kontrollü ilaç salımını etkisi araştırılmış ve değerlendirilmiştir. İlk olarak Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) tedavisine katkı sağlaması amaçlanan bu çalışmada, Polivinil Alkol (PVA) ve Sodyum aljinat (SA) gibi farklı biyopolimerler kullanılarak, mikrobaloncuk ve partiküller üretildi ve çapları sırasıyla $100 \pm 10 \mu\text{m}$ ve $70 \pm 5 \text{ nm}$ olarak bulundu. Metformin ilacı, bu optimize edilmiş konsantrasyonlarda ve parametrelerde nanopartiküllere başarıyla yüklendi. Nanopartiküllerin Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) görüntüleri incelendiğinde, pürüzsüz ve tekdüze bir yapıya sahipti ve yüzeyde hiçbir ilaç kristali ve kümeleşme görülmedi. *In vitro* salım çalışmalarına bakıldığında metformin, kontrollü bir

şekilde pH 1.2'de 60 dakika süreyle ve pH 7.4'te 240 dakika süreyle salındı. Bu sonuca göre metformin yüklü PVA nanopartikülleri, metformin salımını kontrollü bir şekilde sağlamaları nedeniyle, T2DM tedavisinde büyük potansiyel sunar. Ayrıca Alzheimer hastalığı (AD) tedavisine de katkı sağlaması amaçlanan bu çalışmada, PVA biyopolimeri kullanılarak mikrobaloncuk ve partiküller üretildi. BiFeO₃ manyetik nanopartikülleri ile hidrofilik ilaç olan Donepezil (DO), optimize edilmiş konsantrasyonlarda ve parametrelerde nanopartiküllere başarıyla yüklendi. Sitotoksik çalışmalar, tüm nanopartikül numuneleri için sağlıklı L929 hücreleri üzerinde sitotoksik etkisinin olmadığını gösterdi. Ayrıca BiFeO₃ ve DO yüklü nanopartiküllere elektrik uyarının uygulanması sonucunda, DO salımı, -1.0 V ile 15 uyarandan sonra toplam % 68.9 DO salımı ile daha negatif voltajlarda arttı. Higuchi modeli ile hemen hemen tüm koşullar için daha yüksek R² değerleri elde edildi ve DO, Fick olmayan difüzyon mekanizmasıyla nanopartiküllerden salındı. Böylece elektriksel olarak kontrol edilen BiFeO₃ yüklü nanopartiküllerin, uzun vadeli ve kontrollü ilaç salım profili sergiledikleri için AD tedavisinde heyecan verici bir potansiyele sahip olduğunu gösterilmiştir. Sonuç olarak bu tez çalışmasında, mikroakışkan yöntemle üretilen yaklaşık 100 nm çapında homojen dağılımlı antidiyabetik ve ferroelektrik özelliğe sahip anti-Alzheimer nanopartiküller, özellikle T2DM ve AD tedavisinde alternatif kontrollü ilaç salım sistemleri olarak geliştirilmiştir.

Haziran 2021

Sümeyye CESUR

ABSTRACT

MICROBUBBLE AND PARTICLE PRODUCTION BY MICROFLUIDIC METHOD FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

Microbubbles are used in many fields such as biomedical, food, chemical industries and cosmetics. The use of microbubbles in biomedical applications has gained great importance. There are many different methods for producing microbubbles.

One of them is microfluidic devices. Microfluidic devices are a widely used system to produce liquid droplets of the same size that are cost-effective and provide efficient and easy control of gas and liquid flow. In addition, these devices allow the production of microbubbles in a single step and have the potential to produce multilayer structures. The microbubbles produced have layers that burst, deflate and particles are formed. These nanoparticles containing biocompatible and biodegradable polymers can be used as specific targeting and alternative treatment methods to classical drug delivery systems in the treatment of various diseases such as cancer, diabetes, neurodegenerative disorders. In this study, particles were produced from polymer coated microbubbles of the same size using a T-intercept microfluidic device. These particles were loaded with various active ingredients and magnetic nanoparticles for controlled drug release in the targeted area. The properties of these nanoparticles such as chemical, morphological, cytotoxic and in vitro release profiles were examined in detail and the results were evaluated. In addition, Bismuth Ferrite (BiFeO_3) magnetic nanoparticles were synthesized by the co-precipitation method, which is a simple and inexpensive method for electrically controlled drug release. The effect of electrical stimulation on BiFeO_3 and drug-loaded nanoparticles on controlled drug release was investigated and evaluated. In this study, which was first intended to contribute to the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), microbubbles and particles were produced using different biopolymers such as Polyvinyl Alcohol (PVA) and Sodium alginate (SA) and their diameters were found to be $100 \pm 10 \mu\text{m}$ and $70 \pm 5 \text{ nm}$, respectively. Metformin drug successfully loaded nanoparticles at these optimized concentrations and parameters. When Scanning Electron Microscopy (SEM) images of the nanoparticles were examined, they had a smooth and uniform structure and no drug crystals and aggregates were seen on the surface. When looking at in vitro release studies, metformin was released in a controlled manner at pH

1.2 for 60 minutes and at pH 7.4 for 240 minutes. According to this result, PVA nanoparticles loaded with metformin offer great potential in T2DM treatment, since they provide metformin release in a controlled manner. In this study, which was aimed to contribute to the treatment of Alzheimer's disease (AD), microbubbles and particles were produced using PVA biopolymer. Donepezil (DO), the hydrophilic drug with BiFeO₃ magnetic nanoparticles, was successfully loaded into nanoparticles at optimized concentrations and parameters. Cytotoxic studies showed no cytotoxic effect on healthy L929 cells for all nanoparticle samples. In addition, as a result of the application of electrical stimulus to the nanoparticles loaded with BiFeO₃ and DO, the DO release increased at -1.0 V at more negative voltages with 68.9% DO release after 15 stimuli. Higher R² values were obtained for almost all conditions with the Higuchi model, and DO was released from the nanoparticles by the non-Fick diffusion mechanism. Thus, it has been demonstrated that electrically controlled BiFeO₃ charged nanoparticles have an exciting potential in the treatment of AD, as they exhibit a long-term and controlled drug release profile. In conclusion, in this thesis study, anti-Alzheimer nanoparticles with a homogeneous distribution of approximately 100 nm in diameter produced by microfluidic method and having antidiabetic and ferroelectric properties have been developed as alternative controlled drug release systems, especially in the treatment of T2DM and AD.

June 2021

Sümeyye CESUR

YENİLİK BEYANI

BİYOMEDİKAL UYGULAMALAR İÇİN MİKROAKIŞKAN YÖNYEMİYLE MİKROBALONCUK VE PARTİKÜL ÜRETİMİ

Bu tez çalışmasında, biyomedikal uygulamalar için T-kesişimli mikroakışkan cihaz kullanılarak, aynı boyutta polimer kaplı mikrobalonculardan partiküller üretilmiştir. Bu partiküllere hedeflenen bölgede kontrollü ilaç salımı için çeşitli etken maddeler ile manyetik nanopartikül yüklenmiştir. Üretilen bu nanopartiküllerin kimyasal, morfolojik, sitotoksik ve *in vitro* salım profilleri gibi özellikleri ayrıntılı bir şekilde incelenmiş ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Ayrıca elektrik kontrollü ilaç salımı için basit ve ucuz bir yöntem olan birlikte çökelme yöntemiyle BiFeO₃ manyetik nanopartikülleri sentezlenmiştir. Elektrik stimülasyonunun, BiFeO₃ ve ilaç yüklü nanopartiküller üzerindeki kontrollü ilaç salımı etkisi araştırılmış ve değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın yenilikleri aşağıda sıralanmıştır.

- Literatürde ilk kez çok küçük çaplı PVA polimerik nanopartiküller T-kesişim mikroakışkan yöntemi ile üretildi.
- Metformin yüklü nanopartiküller bir T-kesişimli mikroakışkan cihaz kullanılarak patlayan mikrobalonculardan üretildi.
- Literatürde ilk kez BiFeO₃'ün ilaç dağıtımındaki ferroelektrik özelliği nanopartiküllere yüklenerek ayrıntılı olarak kanıtlandı.
- Donepezil ve BiFeO₃ manyetik nanopartikül yüklü polimerik nanopartiküllerin bir T-kesişimli mikroakışkan cihaz kullanılarak patlayan mikrobalonculardan üretilmesi de bir başka yeniliktir.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında, T-kesişim mikroakışkan yöntemle üretilen nanopartiküller, özellikle diyabet ve alzheimer hastalıklarının tedavisinde alternatif kontrollü ilaç salım sistemleri olarak geliştirilmiştir.

Elde edilen bulgular uluslararası konferanslarda 2 sözlü bildiri olarak sunulmuş ve SCI indeks kapsamındaki 1 dergide ve TR dizinli 1 dergide yayınlanmıştır. Ayrıca 2. çalışma SCI indeksli dergide yayınlanma aşamasındadır.

Haziran 2021

Doç. Dr. Oğuzhan GÜNDÜZ

Sümeyye CESUR

SEMBOLLER

dk	: Dakika
g	: Gram
mg	: Miligram
°C	: Santigrad derece
mm	: Milimetre
ml	: Mililitre
rpm	: Dakikadaki devir sayısı
mPa	: Mega paskal
kPa	: Kilo paskal
µm	: Mikrometre
nm	: Nanometre
cm	: Santimetre
V	: Volt
µl/dk	: Mikrolitre/dakika
µA	: Mikroamper
kV	: Kilo voltaj
R	: Regresyon katsayısı
EE (%)	: Kapsülleme verimliliği

KISALTMALAR

AD	: Alzheimer hastalığı
BiFeO₃	: Bizmut Ferrit
CEHDA	: Koaksiyel Elektrohodinamik Atomizasyon
CNC	: Bilgisayarlı sayısal kontrol
CNT_s	: Karbon nanotüpler
DMEM	: Dulbecco'nun modifiye eagle besiyeri
DO	: Donepezil
EC	: Etil selüloz
EDX	: Enerji Dağıtıcı X-Işını Spektrometresi
EHDA	: Elektrohodinamik atomizasyon
FEP	: Florlu etilen polipropilen
FTIR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
HNO₃	: Nitrik Asit
ID	: İç çap
L929	: Fare adipoz fibroblast
MTT	: Metiltiazol Difenil Tetrazolyum
NH₄OH	: Amonyak
OD	: Dış çap
PBS	: Fosfat tampon çözeltisi
PMMA	: Polimetilmetakrilat
PMSQ	: Polimetilsilseskioksan
PVA	: Polivinil alkol
SA	: Sodyum aljinat

SEM : Taramalı elektron mikroskobu

T2DM : Tip 2 Diabetes Mellitus

UV : Ultraviyole

XRD : X-Işını Kırınımı



ŞEKİL LİSTESİ

	SAYFA
Şekil 1.1.	Farklı kabuk bileşimlerine sahip mikrobaloncuk yapısı. 2
Şekil 1.2.	Mikrobaloncuk üretmek için kullanılan sonikasyon düzeneğinin şeması... 4
Şekil 1.3.	Mürekkep püskürtmeli baskı tekniğinin şematik gösterimi 5
Şekil 1.4.	CEHDA kurulumunun şematik gösterimi. 6
Şekil 1.5.	T-kesişimli mikroakışkan cihazı kullanarak mikrobaloncuklar/nanopartiküller elde etme sürecini gösteren şematik çizim. 8
Şekil 1.6.	İlaç dağıtım sistemleri için çeşitli çok işlevli nanopartiküllerin yapıları. . 12
Şekil 1.7.	Mikro/Nanopartiküllerin tek emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi ile hazırlanması 13
Şekil 1.8.	Çift emülsiyon yönteminin şematik gösterimi 14
Şekil 1.9.	Püskürtmeli kurutma yöntemi ile polimerik nanopartikül sentezi. 15
Şekil 1.10.	Nanoçöktürme yöntemiyle nanopartiküllerin hazırlanması 16
Şekil 1.11.	Nanopartiküller üretmek için süperkritik akış yönteminin şematik gösterimi..... 17
Şekil 1.12.	Tek iğneli EDHA cihazının şematik gösterimi 19
Şekil 1.13.	Polivinil alkolün kimyasal yapısı. 23
Şekil 1.14.	Sodyum aljinatın kimyasal yapısı 24
Şekil 1.15.	Etil selülozun kimyasal yapısı..... 25
Şekil 1.16.	Polimetilsilseksioksanın kimyasal yapısı 26
Şekil 1.17.	İki kübik perovskit BiFeO ₃ birim hücresinden oluşturulan R3c yapısının şematik görünümü 27
Şekil 1.18.	Sıfır dereceli bir ilaç taşıyıcı sistemindeki patlama etkisini gösteren şematik çizim..... 29
Şekil 2.1.	Çözeltilerin fiziksel ölçüm ekipmanı: a) Piknometre, b) yüzey gerilim cihazı ve c) viskozimetre..... 35
Şekil 2.2.	T-kesişimli mikroakışkan cihaz kullanılarak mikrobaloncuk üretim aşamasını gösteren şematik çizim: a) T-kesişimli mikroakışkan sistem b) mikrobaloncuk üretimi c) cam slayt üzerine toplanan mikrobaloncuklar

	d) mikrobaloncukların optik mikroskop görüntüsü, e) mikrobaloncukların patlamasıyla elde edilen nanopartiküllerin SEM görüntüsü.	37
Şekil 2.3.	Optik mikroskop.....	38
Şekil 2.4.	a) Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve b) Kaplama cihazı.	39
Şekil 2.5.	FTIR cihazı.....	40
Şekil 2.6.	XRD cihazı.	41
Şekil 2.7.	UV spektrofotometre cihaz.	42
Şekil 2.8.	Elektrik kontrollü ilaç salımı deney düzeneği.	43
Şekil 3.1.	Çeşitli akış hızlarında (90 ve 110 μl / dak) hazırlanan ağırlıkça % 0.5 PVA baloncuklarının optik mikroskop görüntüleri ve çap dağılımları.	48
Şekil 3.2.	Çeşitli akış hızlarında (90 ve 110 μl / dk) hazırlanan ağırlıkça % 0.5 PVA nanopartiküllerinin taramalı elektron mikroskop (SEM) görüntüleri ve çap dağılımları.	48
Şekil 3.3.	Çeşitli akış hızlarında (90 ve 110 μl / dk) hazırlanan ağırlıkça % 0.5 PVA/% 0.5 SA baloncuklarının optik mikroskop görüntüleri ve çap dağılımları.	49
Şekil 3.4.	Çeşitli akış hızlarında (90 ve 110 μl / dakika) hazırlanan ağırlıkça %0.5 PVA/% 0.5 SA nanopartiküllerinin taramalı elektron mikroskop (SEM) görüntüleri ve çap dağılımları.	50
Şekil 3.5.	Çeşitli akış hızlarında (40, 80,100 ve 110 μl / dk) hazırlanan ağırlıkça % 0.3 PVA baloncuklarının optik mikroskop görüntüleri ve çap dağılımları.	51
Şekil 3.6.	Çeşitli akış hızlarında (40, 80, 100 ve 110 μl / dk) hazırlanan ağırlıkça % 0.3 PVA nanopartiküllerin taramalı elektron mikroskop (SEM) görüntüleri ve çap dağılımları.	52
Şekil 3.7.	110 μl / dk akış hızında ve 40 kPa'da hazırlanan metformin yüklü mikrobaloncuklar / nanopartiküller. (A) Mikrobaloncukların optik mikroskop görüntüleri ve çapları, (B) Nanopartiküllerin SEM görüntüleri ve çap dağılımları.	53
Şekil 3.8.	a) PVA nanopartikülleri, b) metformin ve c) PVA / Metformin nanopartiküllerinin FTIR Spektrumları.....	54

Şekil 3.9.	a) Metforminin UV absorbands spektrumları b) 233 nm'de metforminin standart eğrisi c) Asidik (PBS, pH 1.2) ve nötr (PBS, pH 7.4) ortamında nanopartiküllerden metforminin <i>in vitro</i> salım çalışmaları (her çubuk ortalama (n = 3) ± SD olarak temsil edilir).	55
Şekil 3.10.	Farklı koşullarda PVA nanopartiküllerinden metformin salımının kinetik modelleme sonuçları (37 °C'de PBS (pH 7.4 ve pH 1.2)).	56
Şekil 3.11.	(A) BiFeO ₃ nanopartiküllerinin birlikte çökelme yoluyla hazırlanmasının şematik gösterimi, (B) T-kesişimli mikroakışkan cihaz kullanılarak mikrobaloncuk / nanopartikül elde etme süreci, (C) üretilen nanopartiküllerin karakterizasyonu	57
Şekil 3.12.	40 kPa gaz basıncında ve sırasıyla 100, 110 ve 120 µl / dk akış hızlarında üretilen mikrobaloncukların optik mikroskop görüntüleri ve çap dağılımları. Düşük büyütme görüntüsü (a, d, g), yüksek büyütme görüntüsü (b, e, h) ve mikrobaloncuk çapı (c, f, i).	59
Şekil 3.13.	Sırasıyla 100, 110 ve 120 µl / dk akış hızında ve 40 kPa gaz basıncında üretilen nanopartiküllerin SEM görüntüleri ve çap dağılımları. Düşük büyütme görüntüsü (a, d, g), daha yüksek büyütme görüntüsü (b, e, h) ve nanopartikül çapı (c, f, i).	60
Şekil 3.14.	(a) BiFeO ₃ nanopartiküllerinin, (b) BiFeO ₃ manyetik nanopartikül yüklü PVA nanopartiküllerinin ve (c) BiFeO ₃ nanopartikül yüklü PVA nanopartiküllerinin EDX analizinin SEM görüntüleri.	61
Şekil 3.15.	(a) BiFeO ₃ , (b) PVA, (c) DO, (d) PVA / BiFeO ₃ , (e) PVA / BiFeO ₃ / DO örneklerinin FTIR spektrumları.	62
Şekil 3.16.	(a) PVA, (b) BiFeO ₃ , (c) DO, (d) PVA / BiFeO ₃ , (e) PVA / BiFeO ₃ / DO örneklerinin XRD spektrumları.	63
Şekil 3.17.	PVA, PVA/BiFeO ₃ ve PVA/BiFeO ₃ /DO'nun L929 (fare fibroblast) hücre canlılığı.	64
Şekil 3.18.	BiFeO ₃ nanopartiküllerinin manyetik davranışının araştırılması: (a) Toz BiFeO ₃ nanopartiküller, (b) saf su içerisinde dağılmış BiFeO ₃ ve (c) BiFeO ₃ tozlarının mıknatısa yönelimi.	64
Şekil 3.19.	PVA/BiFeO ₃ /DO nanopartiküllerinin elektrikle kontrol edilen ilaç salım profilleri: (a) Donepezilin farklı konsantrasyonlarda absorpsiyon	

spektrumları, (b) donepezil kalibrasyon eğrileri, (c) PVA/BiFeO ₃ /DO nanopartiküllerinin kapsülleme verimliliği, (d) PVA/BiFeO ₃ /DO nanopartiküllerinden farklı voltajlarda (–1.0 V, –0.5 V, 0 V, + 0.5V, + 1.0 V), (e) farklı akımlarda (0 µA, –50 µA, –100 µA, –200 µA ve –300 µA), ve (f) uyarıcı olmadan 200 rpm 60 dakikada donepezil salım profilleri.	66
Şekil 3.20. PVA/BiFeO ₃ /DO nanopartiküllerinden uyarıcı olmaksızın DO salımlarının kinetik model detaylandırması.	68
Şekil 3.21. +1.0 V'de PVA/BiFeO ₃ /DO nanopartiküllerinden, DO salımının kinetik model detaylandırması.	69
Şekil 3.22. +0.5 V'de PVA/BiFeO ₃ /DO nanopartiküllerinden, DO salımının kinetik model detaylandırması.	70
Şekil 3.23. –0.5 V'de PVA/BiFeO ₃ /DO nanopartiküllerinden, DO salımının kinetik model detaylandırması.	71
Şekil 3.24. –1.0 V'de PVA/BiFeO ₃ /DO nanopartiküllerinden, DO salımının kinetik model detaylandırması	72
Şekil 3.25. –50 µA 'da PVA/BiFeO ₃ /DO nanopartiküllerinden, DO salımının kinetik model detaylandırması	73
Şekil 3.26. –100 µA 'da PVA/BiFeO ₃ /DO nanopartiküllerinden, DO salımının kinetik model detaylandırması.	74
Şekil 3.27. –200 µA 'da PVA/BiFeO ₃ /DO nanopartiküllerinden, DO salımının kinetik model detaylandırması.	75
Şekil 3.28. –300 µA 'da PVA/BiFeO ₃ /DO nanopartiküllerinden, DO salımının kinetik model detaylandırması.	76
Şekil 3.29. 200 rpm 'de PVA/BiFeO ₃ /DO nanopartiküllerinden, DO salımının kinetik model detaylandırması.	77

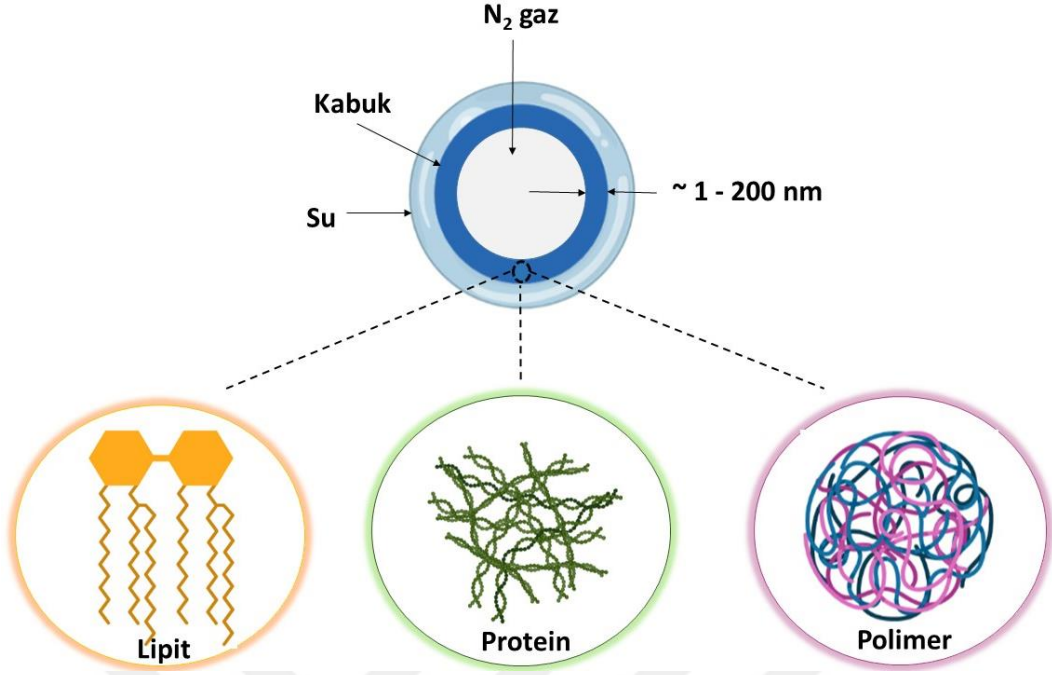
TABLO LİSTESİ

	SAYFA
Tablo 2.1. T-kesişim cihazı kullanılarak mikrobaloncuk üretimi için kullanılan parametreler.....	36
Tablo 3.1. Solüsyonların fiziksel karakterizasyonu.....	47
Tablo 3.2. Metformin yüklü PVA nanopartiküllerinden farklı pH değerlerinde metformin salımının dört kinetik modelinin sonuçları.....	56
Tablo 3.3. Çözeltilerin fiziksel karakterizasyonu.....	58
Tablo 3.4. Farklı koşullarda PVA/BiFeO ₃ /DO nanopartiküllerinden salımın matematiksel modellerinin karşılaştırılması.....	67

1. GİRİŞ

1.1. Mikrobaloncuklar

Mikrobaloncuklar 1–1000 μm aralığında $\text{\AA}$ apa sahip olup, biyomedikal, gıda, kimya endüstrileri, kozmetik gibi birçok alanda kullanılmaktadır [1]. Biyomedikal uygulamalarında mikrobaloncukların kullanımı son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Mikrobaloncuklar, kontrast ajanları ve trombüs yıkımı, ilaç taşıyıcısı, gen dağıtımı ve biyogölleme olarak kullanım için büyük talep görmektedir. Ayrıca mikrobaloncuklar, ultrason görüntüleme için kontrast ajanları, hedef tedavi için uygulama araçları ve kan ikamesi için gaz taşıyıcıları olarak kullanılır [2]. Tüm bu uygulamalarda, ilacın doğru dozajını sağlamak ve verme etkinliğini maksimize etmek için baloncuk boyutu, boyut dağılımı ve kullanım ömrü çok önemlidir [3]. Biyomedikal uygulamalar için kullanılan mikrobaloncukların $\text{\AA}$ apı neredeyse bir alyuvar hücresinin boyutuna eşittir ($\text{\AA}$ apı~10 μm), bu da vücuttaki mikrodamarlarda ve kılcal damarlarda benzer reoloji sunmasını sağlar. Gaz çekirdeği partikül hacminin çoğunu içerir, ilaç dağıtımı ve ultrason geri saçılımı için mekanizma sağlar. Sulu ortamda bu boyuttaki gaz baloncukları, yüzey geriliminin etkisinden dolayı esasen kararsızdır ve bu nedenle stabilize edici bir kabuk gerektirir. Şekil 1.1'de gösterildiği gibi, kabuk yüzey aktif maddelerden, polimerlerden, proteinlerden, lipidlerden veya bu malzemelerin bir kombinasyonundan oluşabilir [2].



Şekil 1.1. Farklı kabuk bileşimlerine sahip mikrobaloncuk yapısı.

1.2. Mikrobaloncuk Oluşumu ve Boyut Kontrolü

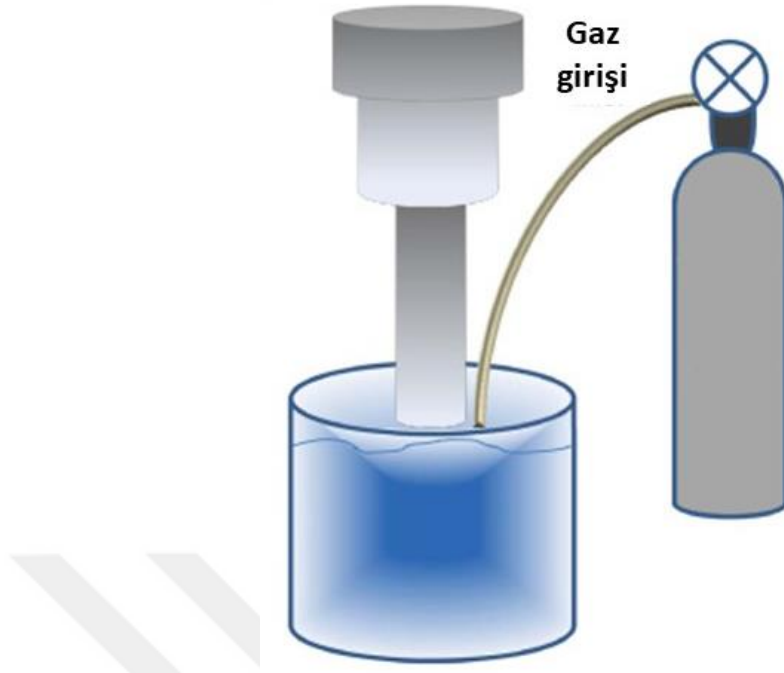
T-kesişim geometrisi, iki fazın yani gaz ve sıvının, ana akış kanalına dikey olarak enjekte edildiği mikrobaloncuklar ve damlacıklar oluşturmak için kullanılan en yaygın yöntemdir [4]. Bu cihazda baloncuklar ve damlacıkların oluşumu şöyledir. Başlangıçta dağılmış faz (gaz veya sıvı) ana sıvı kanalına girer ve kanalı tıkayana kadar bir baloncuk büyümeye başlar. Kanalin tıkanması ve basınçtaki gradyan nedeniyle sıvı akışı, baloncuğu bozar ve kırılma, yukarı akış tarafındaki baloncuk giriş kanalının aşağı akış tarafına dokunduğunda meydana gelir. Mikrobaloncuk boyutu, gaz basıncı, sıvı akış hızı, fiziksel parametrelerin oranı ve kanal boyutları değiştirilerek kontrol edilebilir. Garstecki ark. T-kesişimli mikroakışkan cihaz tekniği kullanarak, baloncuk boyutunun esas olarak gaz/sıvı akış hızlarının oranıyla ilişkili olduğunu belirtmiştir [5]. Ancak Xu ve ark. çözeltinin viskozitesinin baloncuk boyutunu etkilediğini ve ayrıca parçalanma dinamiklerine yol açan kapiler sayısı ile ilişkili olduğunu gözlemlemiştir [6]. Baloncuk boyutu yüzey gerilimi ile de ilişkilidir [7]. Değişen baloncuk şekilleri, sıvı viskozitesine ve yüzey gerilimine bağlanabilir. Yasuno ve ark. geometri ağırlıklı kırılma tekniğindeki baloncuk boyutunun, sürekli fazın artan viskozitesi ile arttığını, ancak yüzey gerilimi ve akış hızlarının boyutu etkilemediğini öne sürmüşlerdir [8].

1.3. Mikrobaloncuk Üretim Yöntemleri

Mikrobaloncukların hazırlanması, hastalık tespiti ve tedavisi, kimyasal reaktifler, hücre / enzim deneyleri, hedefli terapötik uygulamalar, proteinler, genler ve ilaçlar gibi terapötik ajanlar dâhil olmak üzere geniş uygulama yelpazesi nedeniyle araştırmanın ana odağıdır [9,10]. Sonikasyon, membran emülsifikasyonu, mürekkep püskürtmeli baskı, koaksiyel elektrohidrokinamik atomizasyon (CEHDA), basınçlı dönme ve mikroakışkanlar gibi çeşitli yöntemler mikrobaloncuklar üretmek için kullanılır [11,12]. Bu yöntemler, biyomedikal uygulamalarda *in vivo* kullanım için yeterince küçük ve stabil baloncuklar üretme yetenekleri, mikrobaloncuk homojenliği, nispi üretim oranları ve diğer pratik ve ekonomik hususlar açısından farklılık gösterir.

1.3.1. Sonikasyon

Bu yöntem, stabilize edici bir kaplama oluşturmak için mikrobaloncukların yüzeylerine adsorbe olacak uygun bir yüzey aktif madde veya polimer çözeltisi içeren bir sıvı içinde gaz mikrobaloncuklarının bir süspansiyonunu üretmek için yüksek yoğunluklu ultrason kullanımını içerir [13] (Şekil 1.2). Sıvıda eylemsizlik kaviteasyonunun oluşturduğu yüksek sıcaklıklar ve basınçlar, kaplama malzemesinde stabiliteyi daha da artıran kimyasal modifikasyonla sonuçlanabilir, ancak bu yüzey aktif maddeye bağlıdır [14]. Üretilen mikrobaloncukların boyut dağılımı, ultrasonun frekansına, gücüne ve darbe rejimine bağlıdır. Ayrıca, dinamik ve akustik tepkileri üzerinde önemli bir etkiye sahip olan bireysel mikrobaloncuk kaplamaların özelliklerinde geniş bir varyasyon vardır. Sonikasyon, mikrobaloncukların hazırlanmasında en yaygın olarak kullanılan yöntem olsa da, süspansiyonların nispeten geniş boyutlu dağılımlarının, herhangi bir büyük baloncuğu (intravenöz kullanım için) ve yüzey aktif maddeyi uzaklaştırmak için fraksiyonlara ayrılması ve/veya filtrelenmesi gerekir [15,16].



Şekil 1.2. Mikrobaloncuk üretmek için kullanılan sonikasyon düzeneğinin şeması [17]

1.3.2. Yüksek Kesme Emülsifikasyonu

Özellikle polimer kaplı mikrobaloncuklar hazırlamak için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Stabilizatör olarak hem polimer hem de su ile karışmayan başka bir sıvıyı kullanarak polimerin sulu bir süspansiyon içinde yüksek kesmeli karıştırma ile emülsiyon haline getirilmesidir [18]. Polimer çözücünün yeterince uçucu olması koşuluyla, buharlaşmaya başlayacak ve polimerin damlacıkların yüzeyinde çökeliş kaplanmış sıvı dolu mikroküreler oluşturmaya neden olacaktır. Mikroküreler, fazla çözücüyü çıkarmak için yıkanır ve daha sonra gazla doldurulmuş kabukları üretmek için dondurularak kurutulur. Bazı durumlarda sıvı dolgu, mikroküreler terapötik olarak kullanılacaksa kısmen çıkarılabilir. Mikrobaloncuk boyut dağılımı, ilk emülsiyondaki damlacıkların kine ve sonraki işlem sırasında mikrokürelerin herhangi bir parçalanmasına veya birleşmesine bağlıdır. Bu nedenle, mikrobaloncuk boyutunun kritik olduğu uygulamalar için ek filtreleme de gerekli olabilir [19].

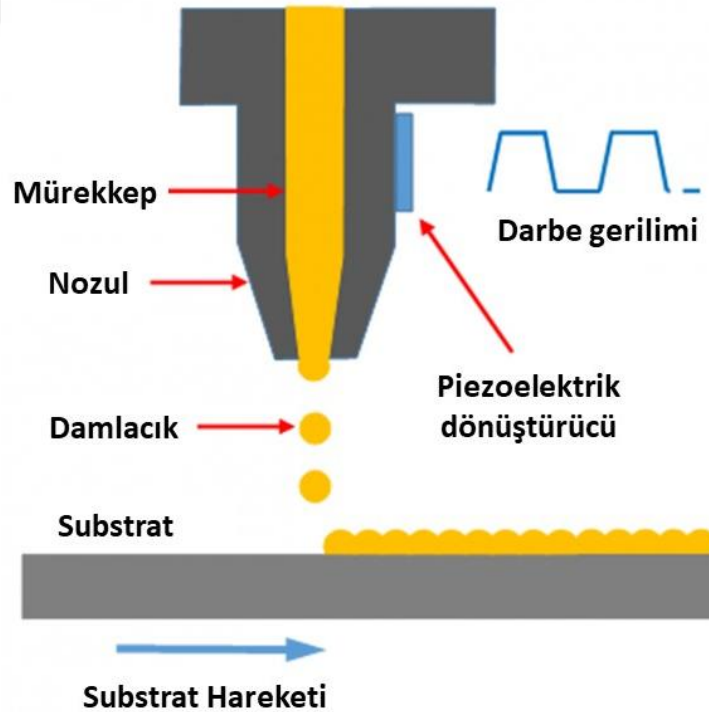
1.3.3. Membran Emülsifikasyonu

Bu yöntem, mikrobaloncuklar oluşturmak üzere işlenen sıvı damlacıklar oluşturmak için kullanılabilir veya gaz mikrobaloncukları, dağılmış faz olarak doğrudan gaz kullanılarak

oluşturulabilir [20]. Bu tekniğin avantajı, mikrobaloncukların verimini zaman veya bileşen hacimleri açısından önemli ölçüde azaltmadan, sonikasyona göre çok daha dar boyut dağılımları elde edilmesiyle mikrobaloncuk boyutu üzerinde daha fazla kontrol sunmasıdır [21].

1.3.4. Mürekkep Püskürtmeli Baskı

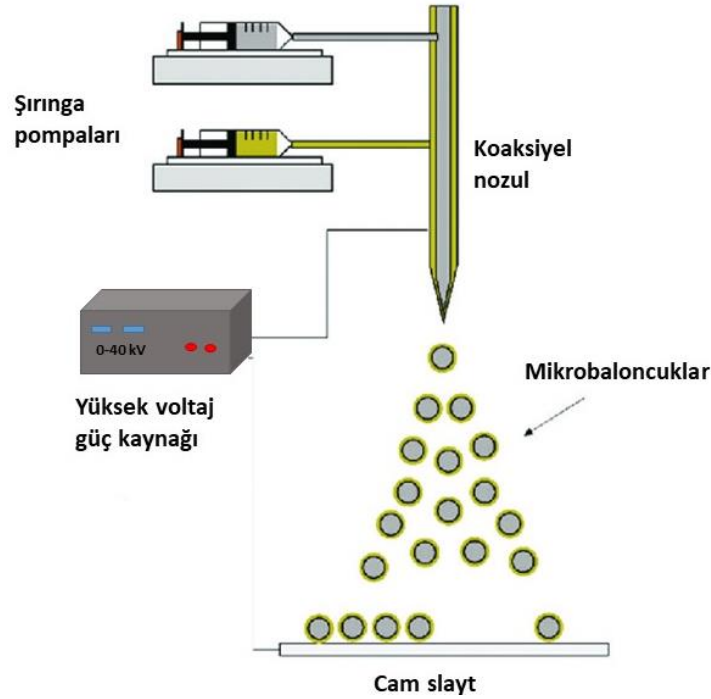
Mikrobaloncuk homojenliğini geliştirmek için kullanılan başka bir teknik, mürekkep püskürtmeli baskıdır (Şekil 1.3). Baloncuklar, piezoelektrik kristalin gömülü olduğu bir bölmeden "basılacak" sıvı ile sağlanan paslanmaz çelik bir nozulda (bu tür uygulama için 20–50 mm çapında) oluşturulur. Kristal boyunca voltajı değiştirerek, sıvı içinde basınç darbeleri üretilir ve her darbeye, nozülde bir damlacık çıkmaya zorlanır ve hazneye daha fazla sıvı çekilir. Damlacıklar havada toplanabilir veya nozul sıvı dolu bir kaba daldırılabilir. Mürekkep püskürtmeli baskının membran emülsifikasyonuna ve mikroakışkan cihazlara göre avantajları şunlardır: damlacık boyutu, nozulu değiştirmek yerine basınç darbelerinin sıklığını / uzunluğunu değiştirerek değiştirilebilir; sıvı akışı oluşturmak için yüksek basınç gerektirmez [22,23].



Şekil 1.3. Mürekkep püskürtmeli baskı tekniğinin şematik gösterimi [24].

1.3.5. Koaksiyel Elektrohidrokinamik Atomizasyon (CEHDA)

Elektrohidrokinamik atomizasyon, bir sıvının kontrollü bir akış hızında kılcal bir iğneden geçirildiği ve birkaç santimetre uzaktaki bir toprak elektroduna birkaç kilovoltta tutulduğu bir süreçtir. Kılcalın çıkışındaki sıvı, elektrik alanın etkisi altında çeşitli şekiller alır. CEHDA'da iki akışkanın eş eksenli bir jeti oluşturulur ve daha sonra homojen damlacıklar oluşturmak için atomize edilir [25]. Sıvıların karışmaması koşuluyla, bir sıvının diğerinin içinde kapsüllemesi ile mümkündür. Bu süreçte, bir sıvı ortamın (bir lipid süspansiyonu gibi) ve bir gazın (bu durumda sıkıştırılmış hava veya nitrojen) harici bir elektrik alanının etkisi altında eşzamanlı eş eksenli akışı, sıvının gaz fazını kapsüllemesine ve dolayısıyla baloncuklar oluşumuna sebep olur. Şekil 1.4 'de iki iğnenin eş eksenli olarak hizalandığı ve her birinin ayrı bir şırınga pompasından gelen sıvıyla beslendiği bir CEHDA kurulumunun şemasını göstermektedir. Mikrobaloncuk oluşumu için, iç iğneye gaz verilirken, dış iğneye kaplama malzemesinin bir süspansiyonu verilir. İğneler ve uçlarının kısa bir mesafe altına yerleştirilmiş topraklanmış bir halka elektrot arasına birkaç kilovoltluk bir elektriksel potansiyel farkı uygulanır. Mikrobaloncuk boyutu ve homojenliğinin, hem uygulanan voltaja hem de gaz ve sıvı akış hızlarına bağlı olduğu söylenebilir [26].



Şekil 1.4. CEHDA kurulumunun şematik gösterimi.

1.3.6. Basınçlı Dönme

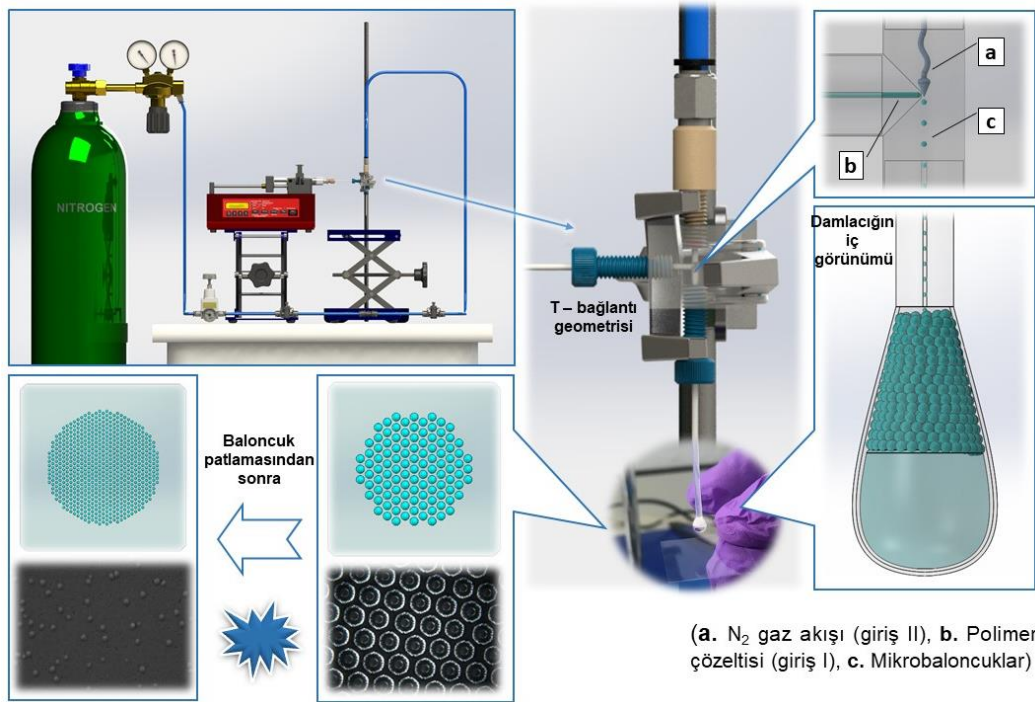
Basınçlı dönme, mikrobaloncukları tutarlı bir şekilde püskürtmek için merkezkaç kuvveti ve dinamik sıvı akışını kullanan bir tekniktir [27]. Tipik bir basınçlı dönme işleminde, döndürülen çözeltinin dönme hızı ve çalışma basıncı, ürünün morfolojisini belirler; bu nedenle, çalışma koşullarının dikkatli seçimi, sürecin başarısı için hayati önem taşır [28].

1.3.7. Mikroakışkan Cihazlar

Mikroakışkan cihazlar, diğer yöntemlere göre uygun maliyeti, mikrometre düzeninde uzunluk ölçeği ile sıvıları ve gaz basıncını kontrol ederek aynı boyutta sıvı damlacıkları ve mikrobaloncuk süspansiyonları üretmek için yaygın olarak kullanılan bir sistemdir [29]. Ayrıca birden fazla mikrokanalın paralel olarak kullanılmasıyla seri üretim için kolaylıkla ölçeklendirilebilen bir tekniktir.

Mikroakışkan cihazlarda mikrobaloncuk oluşum süreci, bir gaz kolonunun bir sıvı akışına çarptığı bir delikte gerçekleşir. Daha sonra, açıklıktan belirli bir mesafede, gaz-sıvı arayüzü kararsız hale gelir ve bir "kıstırma" işlemi ile baloncuklar oluşur [30]. Baloncukun boyutu ve homojenliği sıvının fiziksel özelliklerine, gaz ve sıvı akış hızlarına, kanalların boyutlarına ve profiline bağlıdır. Mikroakışkan bir cihazda, sıvının fiziksel özelliği yani yüzey gerilimi ve viskozitesi baloncuk oluşturma işleminde iki önemli faktördür. Mikroakışkan cihazlar, mikrometre ölçeğinde iç boyutlarda üretilebildikleri için tek dağılımlı mikrobaloncukların oluşumunu kolaylaştırır [31]. İki karışmayan sıvı akışına sahip gaz ve sıvı akışları kullanarak aynı boyutta mikrobaloncuklar oluşturmak için çeşitli cihaz geometrilerine sahip birkaç mikroakışkan yöntem vardır. Bunlar; T-kesişim cihazları, akış odaklama cihazları ve birlikte akan cihazlardır [32,33]. Baloncukların oluşturulması için en sık kullanılan mikroakışkan cihaz T-kesişim geometrisidir (Şekil 1.5). İlk olarak Thorsen ve arkadaşları tarafından bir mikroakışkan çip içine dahil edilmiştir ve daha sonra baloncukların oluşumunda, bölümlere ayrılmış sıvı-sıvı ve sıvı-gaz akışlarında karıştırma karakterizasyonu, çift emülsiyon oluşumu için ve bir dizi analitik uygulamada kullanılmıştır [34,35]. Bu uygulamaların çoğu, karışmayan sıvı segmentlerinin oluşumu üzerinde hassas kontrol gerektirir [5]. T-kesişim geometrisi, iki fazın ana akış kanalına dikey olarak enjekte edildiği mikrobaloncuklar ve damlacıklar oluşturmak için en yaygın yöntemdir. Bu

cihazlarda baloncuk ve damlacıkların oluşumu, akış odaklayıcı cihazlardakinden önemli ölçüde farklıdır [4]. Başlangıçta dağılmış faz (gaz veya sıvı) ana sıvı kanalına girer ve kanalı tıkanana kadar baloncuk/damlacık büyümeye başlar. Kanalin tıkanması ve basınçtaki gradyan nedeniyle sıvı akışı, baloncuk/damlacığı bozar ve kırılma, yukarı akış tarafındaki baloncuk/damlacık giriş kanalının aşağı akış tarafına dokunduğunda meydana gelir. Baloncuk/damlacık çapı, gaz basıncı, sıvı akış hızı ve fiziksel parametrelerin oranı ve kanal boyutları değiştirilerek kontrol edilebilir. Ayrıca T-kesişimli mikroakışkan cihazı basitlik, iyi çalışabilirlik, yeniden kullanılabilirlik ve maliyet etkinliği gibi avantajlar sağlar [36].



Şekil 1.5. T-kesişimli mikroakışkan cihazı kullanarak mikrobaloncuklar/nanopartiküller elde etme sürecini gösteren şematik çizim.

1.4. Polimer Partikül Taşıyıcılar

Polimer taşıyıcılar, çeşitli hastalıkların tedavisinde görüntüleme ve ilaç dağıtımı için kullanılmaktadır [37]. Biyomedikal uygulamalar için hedefli ilaç taşıyıcı araçları (örneğin, polimerik nanopartiküller), kontrast maddeler (demir oksit nanopartiküller), teşhis ve fototermal terapi için antenler (örneğin, altın nanopartiküller) kullanılmaktadır. Bunlar, kısmen hastalıklı durumların biyolojisinin daha iyi anlaşılması, görüntüleme tekniklerindeki teknolojik gelişmeler ve yeni biyoyumlu ve biyolojik olarak

parçalanabilen materyallerin senteziyle yönlendirilir [38]. Şimdi, nanotıp, hedef dışı toksisiteler olmaksızın hastalık bölgelerine (tümörler ve aterosklerotik plaklar gibi) ilaçların hassas bir şekilde verilmesini ve seçici kontrast maddeler ve hassas teşhis araçları kullanılarak hastalıkların erken teşhisini vaat ediyor [39]. Nanopartiküller tıpta çok çekicidir çünkü yüzeyleri spesifik hastalık dokularını hedeflemek veya *in vivo* stabilite için kimyasal olarak modifiye edilebilir. Tedavi için ilaçlar, nanopartiküller içinde kapsüllenebilir ve zaman içinde kontrollü bir şekilde salım yapabilir. Görüntüleme için nanopartiküller, geleneksel küçük moleküllü ajanlardan daha yüksek kontrast (örneğin, manyetik rezonans görüntüleme için demir oksit nanopartiküller) veya daha yüksek parlaklık (örneğin, flüoresan görüntüleme için kuantum noktaları (QD'ler) sağlayabilir [40]. Bu uygulamalardaki partikül boyutu birkaç nanometreden onlarca mikrona kadar değişir. Nanometre boyutunda ve mikrometre boyutunun altında polimer kolloidler, lipozomlar, polimer mikrojeller, polimerleromlar, kapsüller ve katı polimer parçacıkları da ilaç dağıtımı ve özellikle hedeflenen, bölgeye özgü ilaç dağıtımı için kullanılabilir. Bir ilaç, partikül matrisinin içine yüklenebilir, partikülün bir parçası olabilir veya partikül yüzeyine kaplanabilir. İlacın bölgeye özgü dağıtımı, biyolojik moleküllerin parçacık yüzeylerine kaplanmasıyla elde edilir [41].

1.4.1. İlaç Taşıyıcısının Yapısı

Polimerik ilaç nano taşıyıcıları, lipozomlar, polimerik ilaçlar, polimer-ilac konjugatları, dendrimerler, miseller, nanokabuklar, karbon nanotüpler, virüsler, metal nanopartiküller (altın, gümüş), nanokristaller, polimerik nanopartiküller gibi farklı yapı türlerini içerir [42] (Şekil 1.6).

- **Lipozomlar:** Lipozomlar, sulu bir çekirdeği paketleyen lipit çift tabakasından oluşur. Nano boyutta üretilirler ve ayrıca sulu çekirdeklerinde aktif ajanlar da verebilirler [43].
- **Polimerik ilaçlar:** Polimerik ilaçlar, aktif farmasötik bileşenler olan polimerler olarak tanımlanır [44]. Bitkilerden, hayvanlardan veya deniz yosunlarından (polianyonlar ve polisülfatlar) ekstrakte edilen doğal polimerlerin antiviral ve antitümör aktiviteye sahip olduğu iyi bilinmektedir. Modifiye polisak- karidler, sentetik polipeptitler ve bazı sentetik polimerler ilaç olarak hâlihazırda

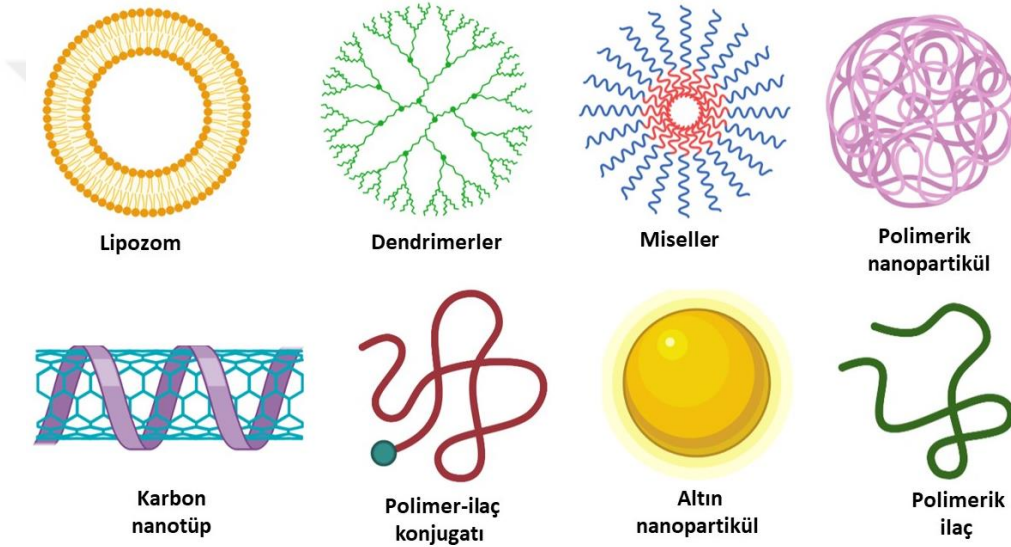
kullanılmaktadır. Bu terapötik ajanlar, yüksek moleküler ağırlığa ve işlevselliğe sahiptir ve bağırsak sıvısında düşük moleküler ağırlıklı ve makromoleküler hastalığa neden olan türleri seçici bir şekilde tanıyabilir, ayırabilir ve ortadan kaldıracaktır. Geleneksel küçük molekülü ilaç ürünlerine kıyasla kullanımlarının avantajları arasında uzun vadeli güvenlik profilleri, çok değerlikli bağlanma etkileşimleri bulunur. Bunlar, toksinleri, virüsleri ve bakterileri bağlamak için safra asitlerini, fosfatı ve demir iyonlarını ayırabilirler [45].

- **Polimer-ilac konjugatları:** 5-200 nm hidrodinamik boyuta sahip nanopartiküller, farmakokinetik ve/veya farmakodinamik özellikleri değiştirmek için mevcut ilaçlara konjuge edilir [46]. Nanopartikül/ilac konjugatları etkilerine pasif hedefleme, yani hastalıklı hedef dokuda (genellikle katı tümörler) spesifik olmayan bir birikim yoluyla ulaşır. Küçük molekülü ilaçların polimerik nano taşıyıcılara konjugasyonu, istenmeyen yan etkileri azaltabilir. Polimer ilac konjugatları, *in vivo* dolaşım süresini birkaç dakikadan birkaç saate uzatır ve ayrıca endositik yola hücresel alımı azaltır [47].
- **Dendrimerler:** Dendrimerler, simetrik yapıya ve ölçeklendirmeye sahip oldukça dallı, tek biçimli makromoleküller olan çeşitli şekiller, bir merkezi çekirdek ve terminal fonksiyonel gruplardan oluşur. Tek dağılımlı boyutları, değiştirilebilir yüzey işlevselliği, çok değerlikli olmaları, suda çözünürlükleri ve mevcut iç boşlukları gibi özellikleri dendrimerleri ilac dağıtımı için çekici kılar [48]. Dendrimerler, çekirdek ve aktif terminal gruplarına sahip çok sayıda katmandan oluşan küreseldir. Dendrimerlerin spesifik moleküler yapısı, çeşitli ilaçları kovalent konjugasyon veya elektrostatik adsorpsiyon yoluyla multivalent yüzeylerine taşımalarını sağlar. Ayrıca dendrimerler, hidrofobik etkileşimler, hidrojen bağı veya kimyasal bağlantı yoluyla çekirdeklerindeki boşluklar kullanılarak ilaçlarla yüklenebilir [49].
- **Miseller:** Misellerin işlevsel özellikleri, hidrofobik ilaçların kontrollü verilmesi için özel olarak hazırlanmış sulu ortamda nano boyutlu bir çekirdek/kabuk yapısı oluşturmak üzere bir araya gelen amfifilik blok kopolimerlerine dayanmaktadır [50]. Hidrofobik çekirdek bölgesi, hidrofobik ilaçlar için bir rezervuar görevi görürken, hidrofilik kabuk bölgesi, sulu çözelti içinde çözünmeye izin verecek kadar polar olan hidrofobik çekirdeği stabilize eder. Miseller 20-80 nm boyut aralığındadır. Misel

yapısı, ideal bir ilaç dağıtım nano taşıyıcı sağlar. Hidrofobik çekirdeği, yüksek yükleme kapasitesi (ağırlıkça %5 - %25) ile farmasötikleri, özellikle zayıf çözünür ilaçları taşıyabilir. Hidrofilik kabuğu, misel için sadece sterik bir koruma sağlamamakla kalmaz, kandaki stabilitesini artırır, aynı zamanda daha fazla misel modifikasyonu için uygun fonksiyonel grupları da sağlar [51].

- **Karbon nanotüpler (CNTs):** Karbon nanotüpler, üstün mekanik özellikleri ve etkileyici yapıları nedeniyle ilgi çekmiştir. Biyomedikal alanlarda CNTs, Raman görüntüleme, floresans ve radyolojik görüntüleme gibi teşhislerde çok faydalıdır. Tek duvarlı karbon nanotüpler (CNTs) soğurulmuş yakın kızılötesi ışığı ısıya dönüştürür. Ayrıca ilaç taşıyıcıları olarak geniş çapta araştırılmıştır [52].
- **Virüsler:** Virüsler, çekirdek kabuk yapısına sahip canlı nanopartiküller olarak kabul edilebilir. Çekirdek, konakçı hücrelerin transkripsiyon ve translasyon mekanizmasını kontrol edebilen bulaşıcı ajanlar içerir. Virüs bazlı partiküller tipik olarak viral nükleik asidi paketleyen içi boş bir yapı iskelesi üretmek için kendi kendine birleşen milyon protein molekülünden oluşur. Virüs bazlı nanopartiküller, yüksek gen transfeksiyon verimlilikleri nedeniyle gen dağıtım araçları olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır [53]. Nanopartiküller, özellikle çoklu ilaca dirençli suşların neden olduğu bakteriyel enfeksiyonların tanı ve tedavisinde devrim yaratmaktadır. Metalik ve organik nanopartiküllerin antimikrobiyal ajanların öldürme etkisini sinerji oluşturduğu bulunmuştur [54].
- **Polimerik nanopartiküller:** Polimerik nanopartiküller, biyolojik olarak uyumlu ve toksik olmayan, biyolojik olarak parçalanabilen doğal veya sentetik polimerlerden oluşur. İki tür nanopartikül ayırt edilebilir: (1) ilacın homojen olarak dağıldığı matris sistemleri olan nanoküreler, (2) ilacın bir polimer zar ile çevrili çekirdek içinde bulunduğu rezervuar sistemleri olan nanokapsüller. Hazırlama yöntemine bağlı olarak, ilaçlar ya fiziksel olarak nanopartiküller içinde tutulur ya da polimer matrisin yapıcı polimerlerine kovalent olarak konjuge edilir veya adsorbe edilir [55]. Polimerik nanopartiküller, ilaç salımını ya polimer matris yoluyla difüzyonla ya da matris bozunmasıyla kontrol edebilir. Tümörlerin bölgeye özel hedeflenmesi ve ilaçların biyolojik engeller, özellikle de kan-beyin bariyeri üzerinden taşınması için ilaç dağıtım sistemleri olarak araştırıldılar. Örneğin; PLGA ve PLA tabanlı

nanopartiküller ve mikropartiküller, sürekli salım özellikleri, biyouyumluluk, biyolojik bozunma yetenekleri ve DNA'yı endolizozomlarda bozulmadan koruma kabiliyetleri nedeniyle viral olmayan bir gen dağıtım sistemi olarak araştırılmıştır. Nanopartikül aracılı gen ekspresyonunu geliştirmek için daha küçük partikül boyutunun ve tek tip boyut dağılımının önemli olduğu tespit edildi [45]. İlaç dağıtımında polimerik nanopartiküllerin kullanılmasının biyolojik olarak uyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir şekilde, herhangi bir uçucu farmasötik ajanın stabilitesini arttırması, hedeflenen ilaç taşıma, immünojen olmama ve toksik olmama gibi birçok avantajı vardır [43].



Şekil 1.6. İlaç dağıtım sistemleri için çeşitli çok işlevli nanopartiküllerin yapıları.

1.5. Polimer Partiküllerinin Oluşturulması İçin Yöntemler

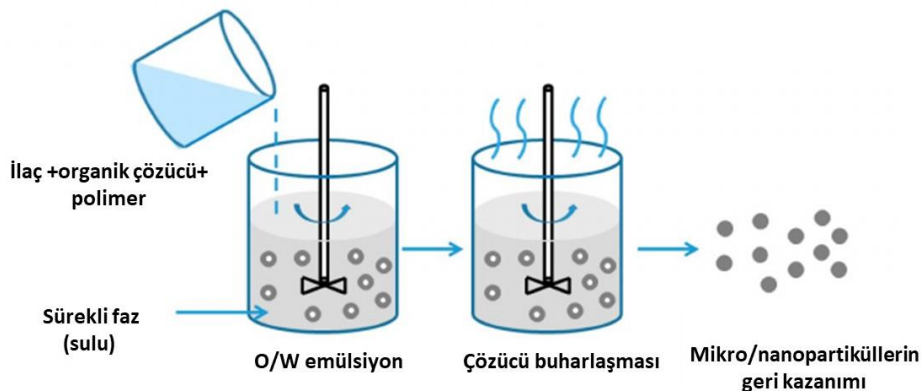
1.5.1. Polimer Partikülleri Üretimi İçin Kullanılan Geleneksel Yöntemler

Polimerik nanopartiküller, uygulama gereksinimlerine ve ilacın fiziko kimyasal özelliklerine bağlı olarak çeşitli yöntemlerle sentezlenmiştir [56]. Belirli bir uygulama için istenen özelliklere sahip polimerik nanopartiküller elde etmek için en uygun yöntemin seçimi önemli bir rol oynar. Tek emülsiyon-çözücü buharlaştırma, çift emülsiyon, püskürtmeyle kurutma, nanoçöktürme, diyaliz, süper kritik akışkan teknolojisi, elektrohidrodinamik atomizasyon ve mikrokışkan gibi mikro ve nanopartiküller elde etmek için çeşitli yöntemler vardır [57,58]. Tüm yöntemlerin kendi avantajları ve dezavantajları vardır. Genel olarak, tek dağılımlı partiküller, yüksek verimli

kapsülleme partikülleri (içi boş/gözenekli yapı) ve ölçek büyütme üretimi gibi polimerik partiküllerin başarılı ve etkili bir şekilde hazırlanması için birçok gereksinimin karşılanması gerekir.

1.5.1.1. Tek Emülsiyon-Çözücü Buharlaştırma

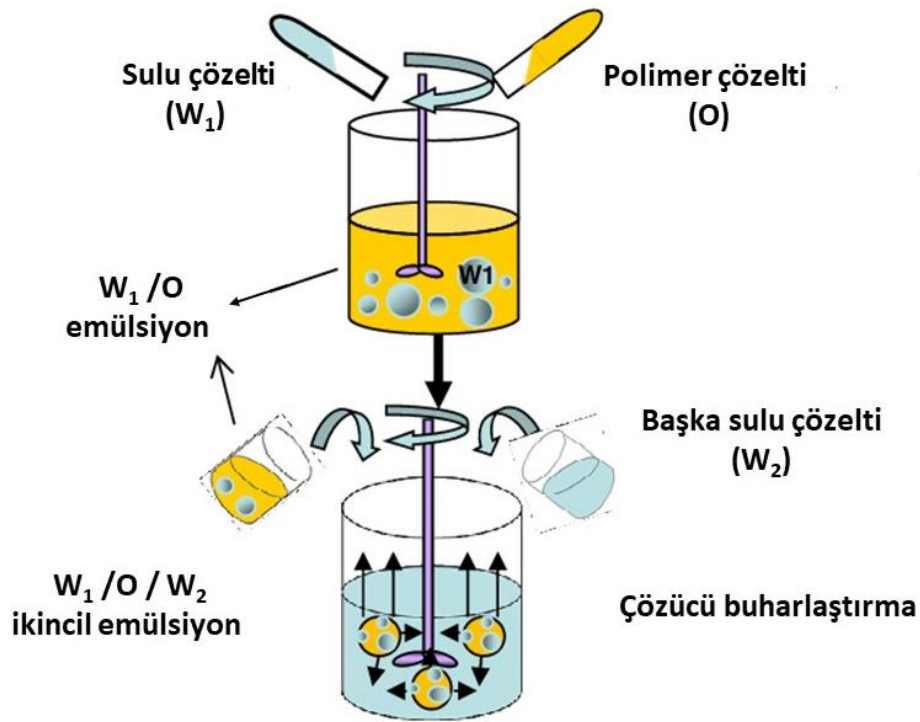
Nanopartiküllerin hazırlanmasında en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Emülsiyon-çözücü buharlaştırma iki adımda gerçekleşir. İlk adım, polimer çözeltisinin sulu bir faza emülsiyonlaştırılmasını gerektirir. İkinci adım sırasında, polimer çözücü buharlaştırılır ve nanoküreler halinde polimer çökmesine neden olur [59]. Emülsiyon çözücü buharlaştırma yöntemi, ilacın suda çözünür polimer içinde kapsüllemesi için en en fazla kullanılan yöntemdir. Bu yöntem genellikle hidrofobik ilaçları suda yağ (o / w) emülsiyonlaştırma yöntemi ile yüklemek için uygulanır. İlk aşamada, polimer suyla karışmayan bir çözücü içinde çözülür ve ardından ilaç, elde edilen polimer çözeltisi içinde çözülür. Sonunda, polimer çözeltisi, bir emülgatör kullanılarak su içinde emülsifiye edilir (Şekil 1.7). Genellikle, emülsiyondaki kalıntı çözücü buharlaştırmak için sıcaklığın artırılması kullanılır. Bu yöntem sadece hidrofobik ilaçlar için kullanılır. Hidrofilik ilaçlar için kapsülleme verimleri, ilaçların yayılabildiği veya dağılmış yağ fazından sulu faza ayrılabilirdiği bu yöntemle oldukça düşüktür. Çözücüler çıkarıldıktan sonra, çözücü olmayan maddenin varlığı hariç, temelde geleneksel emülsiyon-çözücü buharlaştırma işlemine benzeyen gözenekli yapı üretilir. Bu yöntem, gözenekli mikropartiküllerin üretimine izin verir ve aynı zamanda etkili, basit ve uygun geleneksel emülsiyon-çözücü buharlaştırma işlemini gerçekleştirir [60].



Şekil 1.7. Mikro/Nanopartiküllerin tek emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi ile hazırlanması [61].

1.5.1.2. Çift Emülsiyon Yöntemi

Çift emülsiyon (w/o/w) yöntemi, protein gibi suda çözünür ilaçları mikropartiküller halinde kapsüllemektedir. Bu yöntem aynı zamanda aktif ajanları dâhil etmek için de önerilebilir. İlk olarak, hidrofilik ilaç, küçük bir sulu çözücü içinde tamamen çözülür ve daha sonra bir yağ içinde su (w/o) emülsiyonu üretmek için bir organik polimer çözeltisi ile emülsiyonlaşmaya başlar. İkinci bir emülsiyonlaştırmada, bu emülsiyona bir emülsiyonlaştırıcı içeren sulu bir çözelti eklenir ve sonuç bir (w/o/w) çift emülsiyondur. Organik çözücü daha sonra, süspansiyonda kalan ilaç yükleme polimer mikropartiküllerini bırakmak için uzaklaştırılır. Nanopartiküller yüksek hızda santrifüjleme ile izole edilebilir bunlar daha sonra en az beş kez suda yıkanır ve dondurularak kurutulur [62]. Bu yöntemde eklenecek hidrofilik ilaç miktarı, kullanılan stabilizatör konsantrasyonu, polimer konsantrasyonu, sulu fazın hacmi, nanopartiküllerin karakterizasyonunu etkileyen değişkenlerdir [63] (Şekil 1.8).

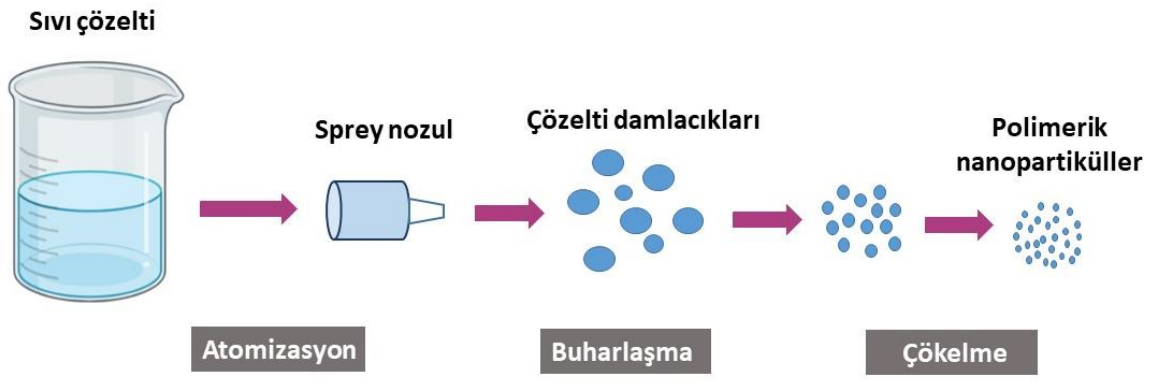


Şekil 1.8. Çift emülsiyon yönteminin şematik gösterimi [64].

1.5.1.3. Püskürtmeli Kurutma Yöntemi

Araştırmacılar, polimer nanopartikülleri toz haline getirerek elde etmek için yıllar boyunca spray kurutma yönteminin üzerinde çalışmışlardır. Yöntem, nanopartiküllerin

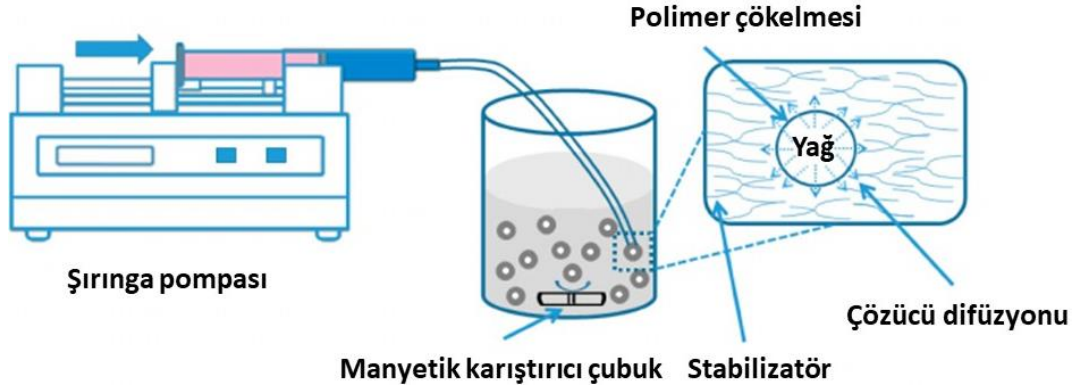
fizikokimyasal stabilitesini stabilize eder. Püskürtmeli kurutma, belirli uygulamalar için kontrollü özelliklere sahip çok çeşitli tozların üretimi için uygun, rustik ve tek aşamalı bir üretim yöntemidir. Tozlardan oluşan nanopartiküller genellikle polimerik malzemelerden oluşur [56]. Sprey kurutma yöntemi, açıklanan yöntemlere kıyasla çeşitli avantajlar sunar. Bu yöntemde, organik polimer çözeltisi, ilacı çözer ve daha sonra, başlangıçtaki sulu formülasyona, bir çözeltiye, bir süspansiyona veya bir emülsiyona bağlı olarak, püskürtülerek kurutulmuş mikroküreler veya mikrokapsüller ortaya çıkar. Bu yöntemin en büyük avantajı, hem hidrofobik hem de hidrofilik ilaçlar bu yöntem kullanılarak mikropartiküller içine kapsüllenebilir [65] (Şekil 1.9).



Şekil 1.9. Püskürtmeli kurutma yöntemi ile polimerik nanopartikül sentezi.

1.5.1.4. Nanoçöktürme

Nanoçöktürme, solvent olmayan fazda polimerin kendiliğinden çökmesidir. Bu yöntem, küçük boyutlara ve geniş boyut dağılımlarına sahip nanopartiküller elde etmek için basit, hızlı ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Organik fazın sulu ortama kendiliğinden emülsifikasyonuna dayanır. Polimer, orta polariteli suyla karışabilen organik çözücü ile karıştırılır [66]. Çözelti, ortam koşulları altında karıştırılan sulu faza eklenir. Yüzey gerilimi ve çözücünün hızlı difüzyonu nedeniyle organik çözücü ve su arayüzünde polimer birikimi, koloidal süspansiyonların hızlı bir şekilde üretilmesini teşvik eder. Katılaşmada nanopartiküller toplanır. Parçacık boyutu, polimer konsantrasyonu, karıştırma hızı, iki fazın enjeksiyon hızı ve çözücü/çözücü olmayan çözünürlük ile düzenlenmiştir (Şekil 1.10). Bu teknik çok basittir, homojenizatör kullanımını içermez ve endüstriyel bir kurulumda kolayca ölçeklendirilebilir. Nanopartiküllerin oluştuğu polimer /çözücü /çözücü olmayan sistem seçimindeki karmaşıklık dezavantajlarından biridir [56].



Şekil 1.10. Nanoçöktürme yöntemiyle nanopartiküllerin hazırlanması [61].

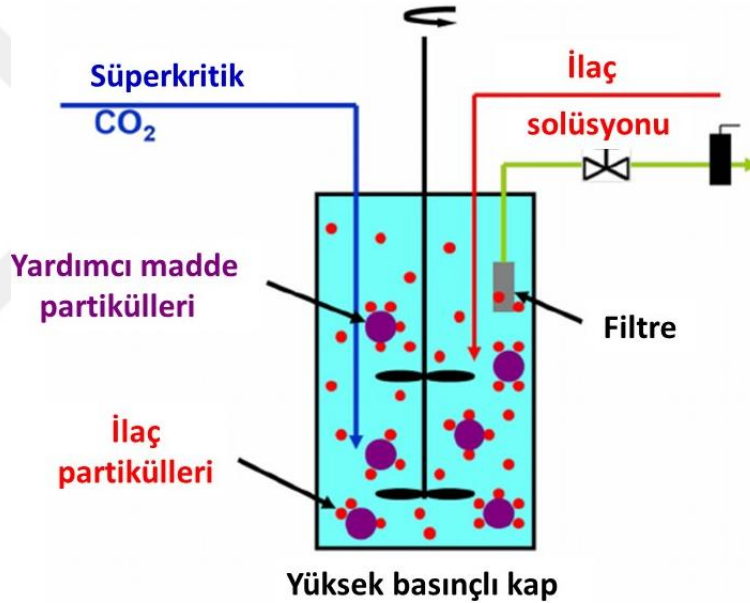
1.5.1.5. Diyaliz

Süpfaktan içermeyen bir nanopartikülat sisteminin araştırılması çabaları, diyaliz yönteminin tasarımıyla sona erdi. Diyaliz, küçük ve dar dağılıma sahip nanopartiküllerin üretimi için yüzey aktif maddeler içermeyen, basit ve etkili bir yöntemdir. Organik bir çözücü içinde sıvılaştırılmış polimer, diyaliz membranının içine yerleştirilir ve çözücü olmayan bir maddeye karşı diyaliz edilir. Temel ön koşullar, çözücülerin karışabilirliği ve seyreltik polimer çözeltilerinin varlığıdır. Solventin membran içinde yer değiştirmesi, karışımın giderek polimeri daha az çözmesine neden olur [67]. Ek olarak, ara yüzey gerilimindeki bir artış, polimer kümeleşmesine neden olur ve nanopartiküllerin bir koloidal süspansiyonunun oluşumuna yol açar. Nanopartiküllerin morfolojisi ve boyutu, kullanılan polimer çözücüsünden etkilenir. Diyaliz basit ve yaygın bir yöntem olmasına rağmen, büyük hacimli karşı diyaliz ortamı, işlemin uzun sürmesi nedeniyle nanopartikül yükünün erken salınmasına neden olabilir [68].

1.5.1.6. Süper Kritik Akışkan Teknolojisi

Diğer yöntemler, çevreye olduğu kadar fizyolojik sistemler için de tehlikeli olan organik çözücülerin ve yüzey aktif maddelerin kullanımını gerektirir. Öte yandan, ilaç yüklü polimer nanopartiküllerde artık solvent safsızlıkları kalırsa, bunlar toksik hale gelir ve ilacı polimer matriks içinde bozabilir [69]. Bu engellerin üstesinden gelmek için araştırma çabaları, polimer partiküllerin üretimi için çevreye duyarlı yöntemler geliştirmeye yöneliktir. Bu amaçla, süper kritik akışkanlar, çevre dostu teknoloji kullanımı, kolay ve yeniden üretilebilir ölçek büyütme, yapısal homojenliğin iyi kontrolü ve yüksek saflıkta üretimi nedeniyle çekici bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır [70]. Süper kritik akışkanlar,

sıvıların ve gazların, kritik sıcaklık ve basınçlarının üzerinde ısıtıldığında ve basınçlandırıldığında çözücü olarak performans gösterme becerisinin geliştirilmesine dayanır [71] (Şekil 1.11). Süper kritik akışkanların kullanılması, ilaç ve farmasötik bileşenlerin mikro ve nanometre partiküllerinin oluşumu için umut verici bir alternatiftir. Literatürde çeşitli süper kritik sıvı ekstraksiyon yöntemleri kullanılarak biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerin (örneğin PLGA, PLA ve PEG) mikropartiküllerinin üretimi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bu tekniği kullanmanın birçok avantajı vardır. Örneğin, süper kritik akışkanlar yoluyla oluşturulan kompleks, çok sıvı fazlı bir karışımdan aglomerasyon olmaksızın belirli bir bileşen üretir ve ayrıca süper kritik akışkan içindeki kütle aktarımı özellikleri ve çözücülerin yüksek çözünürlüğü, mikro partiküllerin kurumasını kolaylaştırarak işlemi hızlandırır [72].

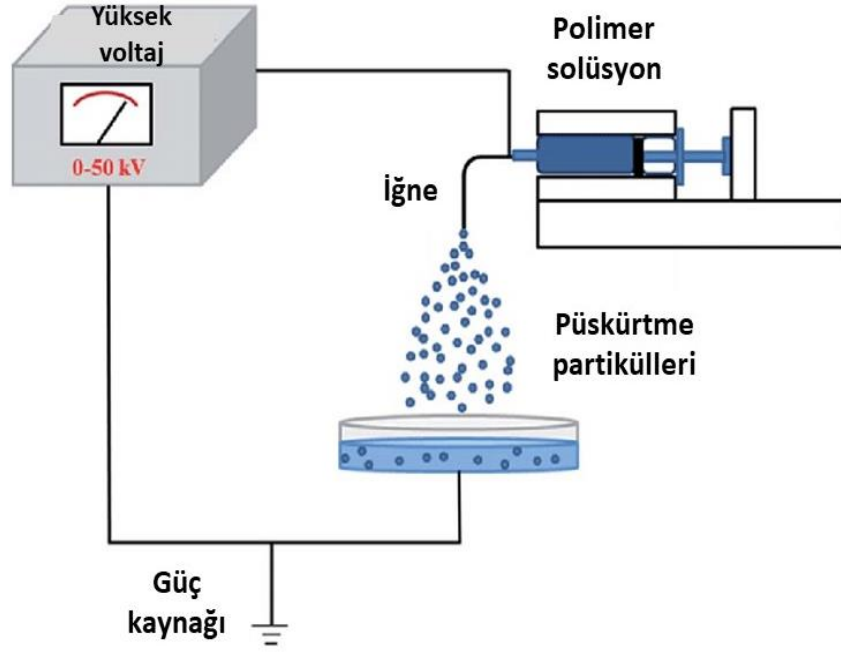


Şekil 1.11. Nanopartiküller üretmek için süperkritik akış yönteminin şematik gösterimi [73].

1.5.1.7. Elektrohידrodinamik Atomizasyon (EDHA)

Elektrohידrodinamik atomizasyon (EDHA), yüksek enkapsülasyon verimliliği ile hem hidrofilik hem de hidrofobik aktif farmasötik bileşenlerin kapsüllenmesine yardımcı olmak için kullanılan bir tekniktir [74,75]. Bu teknik, aynı zamanda partikül boyutu ve morfolojisi üzerinde kontrolü sağlamanın yanı sıra vücuda dahil edilen aktif bileşenlerin salım profili ve biyoyararlanımını sağlar [76]. Ayrıca, EDHA, farmasötik uygulamalar için son derece önemli olan dar boyut dağılımlarına sahip polimerik partiküllerin

hazırlanmasına neden olur [77]. Bohr ve ark. tarafından EHDA, düşük suda çözünür ilaçların amorf formülasyonlarının hazırlanmasında kullanıldı, burada aynı boyutta polimerik ilaç taşıyıcı sistemleri geliştirildi ve selekoksibin gelişmiş salım profili ve çözünme hızı sağlandı [78]. EHDA ayrıca, bir aktif farmasötik bileşenin bölgeye özgü verilmesinin istendiği hedeflenen ilaç salımının hazırlanması için de kullanılmıştır [79,80]. Bu sistemde, kılcal bir nozülde yüklü bir sıvının ince damlacıkları oluşturulur. Sıvı yüzey, akan sıvı ile karşı elektrot arasındaki uygun bir elektrik alanından yüklerin birikmesinden etkilenir. Potansiyel fark yeterli olduğunda, elektrostatik kuvvetler yüzey geriliminin üstesinden gelir, yüzey kararsız hale gelir ve menisküs "Taylor Cone" adı verilen konik bir şekil geliştirir [81]. Daha fazla yük koniyi rahatsız eder, daha sonra damlacıklar üzerinde etkilenir, bu nedenle küçük damlacıklar halinde parçalanabilir, bu da koniden bir karşı elektroda hareket eder ve uygun bir polimer çözeltisi hazırlanır parçacıklar olarak elde edilir (Şekil 1.12). Bu teknik, elektrik yükü nedeniyle damlacıkların birleşmesini önlemekte ve Taylor Cone modu ile dar boyutlu damlacıklar elde etmektedir [82]. Birkaç farklı püskürtme modu vardır, ancak koni-jet modu, tek dağılımlı nano boyutlu damlacıkların hazırlanması için en iyisidir. Özellikle ilaç yüklü polimerik partiküller genellikle tekli ve çiftli emülsifikasyon kullanılarak üretilir [83]. Ancak bu yöntemlerin bazı önemli dezavantajları vardır, yani ürün geniş bir boyut dağılımına sahiptir ve ayrıca yüzey aktif maddeler veya polimerler gibi parçalanmayan katkı maddelerini kullanır. Dahası, parçacıkların çözücünden ayrılması zaman alıcı ve maliyetli olabilir, ancak düşük bir miktar yapmak için çözücü miktarını azaltmak için elde edilmesi gerekir [84]. EHDA'da damlacık boyutu ve boyut dağılımı basit parametreler kullanılarak kontrol edilebilir. Sıvı özellikleri, iletkenlik, akış hızı, yüzey gerilimi ve viskozite gibi çeşitli değişkenler son ürünün özelliklerini etkiler. Ayrıca işlem tek bir adımda kapsüllenebilir ve aynı zamanda ortam sıcaklıklarında çalışır.



Şekil 1.12. Tek iğneli EDHA cihazının şematik gösterimi [85].

1.6. Polimer Partiküllerinin Mikroakışkan Yöntemiyle Üretimi

Mikroakışkanlar, mikrometre boyutundaki kanallarda akışkanların hareketi olarak tanımlanmıştır [37]. Nanolitre akışlarını manipüle etme konusundaki özellikleri nedeniyle mikroakışkanlar, mikro/nano partiküllerin hazırlanması için geleneksel yöntemlere alternatif bir teknik olarak ortaya çıkmıştır [86]. Geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında, partikül hazırlama işlemi mikroakışkan cihazda minyatürleştirilir, böylece reaktiflerin tüketiminde bir azalmaya yol açar. Ayrıca, mikroakışkan yaklaşımlar, polimerik partiküllerin sürekli sentezini mümkün kılar [87]. Mikroakışkan yöntemler kullanılarak nanopartiküller (polimer, metalik, metalik olmayan, alaşım, organik-inorganik, manyetik, yarı iletken vb.) dahil olmak üzere çeşitli partiküller üretilmiştir [88,89]. Hem sürekli tek fazlı hem de çok fazlı bir mikroakışkan sentez süreci partiküller üretebilir [90]. Tipik olarak, polimer partiküllerinin çok fazlı sentezi için bir mikroakışkan reaktör iki veya daha fazla parça içerir: bir karıştırma bölmesi, bir damlacık oluşturucu ve polimerizasyon, jelleştirme veya çözücünün çekilmesi için bir bölmedir. Damlacık üreticinde, ayrı kılcal damarlar veya mikro kanallar, iki karışmayan sıvıya yol açar. Ayrılması gereken sıvı akışı düzenli olarak damlacıklar halinde parçalanır. Damlacıklar, ısınlamaya, UV ışığına, kimyasal ajanların eklenmesine veya çözücü ekstraksiyonuna maruz kaldıkları uzatma kanalına aktarılır. Gaz ve sıvı akışları

kullanarak mikrobaloncukları hazırlamak için T-kesişimleri, koaksiyel kapillerler ve akış odaklama geometrisi gibi mikroakışkan cihazlar için kullanılan birkaç tasarım vardır. Baloncuk ve damlacık sisteminin türüne bakılmaksızın, damlacık fazlı sıvıların belirli bir kombinasyonu için damlacıkların boyutu, kılcal boyutlara ve çeşitli sıvıların akış hızlarına bağlıdır [29]. T-kesişimli mikroakışkan cihazlarda sürekli faz (sıvı) düz bir ana kanaldan akarken, dağılık faz (gaz) yan kanallardan akar ve ana kanala çapraz akışla girer. T-kesişimi, daha iyi boyutta tek dağılımlı damlacıklar üretme avantajına sahiptir. Ying ve ark. 16.7 m / s'lik nispeten yüksek bir akış hızında bile partiküllerin boyut veya boyut dağılımı açısından hala kabul edilebilir olmadığını tespit ederek, T-şekilli mikroakışkan mikrokanal reaktörlerin baryum sülfat ve boehmitin aynı boyutta nanokristallerini ürettiğini rapor etmişlerdir [91]. Yüksek kristalli anataz TiO_2 ve NiO nanopartiküller, sürekli bir süper kritik hidrotermal yöntem kullanılarak T-şeklindeki mikroakışkan karıştırıcılarda hazırlanır [92]. Bu, karıştırıcıların iç kapiler çaplarının azalmasıyla partikül boyutunun önemli bir şekilde azaldığını gösterdi. Sebwarzer ve Peukert, benzer şekilli kanallarda $BaSO_4$ nanopartiküllerinin üretimini bulmuşlardır [93]. Bununla birlikte, düşük tek dağılımlı parçacıklar elde etmişlerdir.

Birlikte akışlı bir mikroakışkan cihaz kullanılarak iç ve dış akışın değiştirilmesi, çeşitli boyutlarda damlacıklar oluşturur. Daha düşük iç akış hızları, damlayan akışa neden olur. Her iki fazın akış hızının belirli bir kritik değerin ötesinde artırılması jetleme akışına yol açar. Eş akışlı kapiler cihazlarla karşılaştırıldığında, bu çalışmalar, aynı karenin iki ucundan zıt yönlerde enjekte edilerek iki sıvıyı eş zamanlı olarak kılcal damar içine akıtır. [94]. Bu tekniğin temel bir avantajı, ağızdan çok daha küçük tek dağılımlı damlacıklar üretmesidir. Bu sistem, küçük damlacıklar ($\sim 1-5\mu m$) üretmeye uygundur ve tıkanmayı önler.

Janus parçacıkları, yüzeylerde iki veya daha fazla farklı malzemeyi birleştiren özel parçacık türleridir; örneğin, bir partikül bir yarı hidrofobik yüzey ve geri kalan yarısı hidrofiliktir. Bu parçacıklar ayrıca damlacık mikroakışkanlarından da yapılabilir. Janus partikülleri genellikle Janus damlacıklarının faz ayırma, polimerizasyon veya diğer işlemler yardımıyla katılaştırılmasıyla sentezlenir [95]. Kontrolsüz mikroakışkan yöntemleri nedeniyle, Janus partiküllerinin boyutunu ve nispi hacim fraksiyonlarını doğru bir şekilde kontrol etmek için kullanılmıştır. Nisisako ve ark. sonradan polimer Janus parçacıklarına dönüştürülen Janus damlacıklarının öncülerini üretmek için 2D

mikroakışkan teknolojisini önerdi [96]. Bu yöntemi kullanırken mikroboncukların yapısı ve boyut dağılımı üzerinde de kontrol vardır. Polimer partiküllerinin sürekli mikroakışkan sentezi, çeşitli avantajlar ve bazı yönlerden daha önce ayrıntılı olarak açıklanan benzersiz özellikler sunar.

1.7. Partikül Boyutunu Kontrol Etme

Çözelti ve gaz akış hızları, kanal çapı, polimer ve yüzey aktif madde konsantrasyonu gibi polimer çözeltisinin fiziksel özellikleri, partikül üretimi sırasında çözeltinin viskozite ve yüzey gerilimi fiziksel karakterizasyonları aracılığıyla partikül çapı kontrol edilebilir [97]. Boyut, genellikle gaz veya sıvının akış hızları, mikroakışkan cihazın tasarımı ve ayrıca bozunma dahil olmak üzere partikül özelliğinin her yönünü etkiler. Parçacık boyutu, malzemelerin vücuttan atılmasında önemli bir rol oynar. Bu nedenle, istenen temizleme mekanizması, nanotıp tasarımında bir faktör olabilir. Küçük parçacıklar (<10 nm) böbrekler yoluyla temizlenirken, daha büyük parçacıklar (>10 nm) karaciğer ve mononükleer fagosit sisteminden temizlenir. Çapı en az 50 nm olan nanopartiküller renal klerensi önler, ancak terapötik bir etki elde etmek için yeterli miktarlarda tümör interstisyumundan difüze etmek için 300 nm'den küçük olmalıdır. Bu nedenle, ilaç dağıtım sisteminde kullanılan nanopartiküllerin boyutu, kılcal damarlara hızlı sızmalarını önleyecek kadar büyük, ancak karaciğer ve dalakta bulunan sabit makrofajlar tarafından yakalanmaktan kurtulacak kadar küçük olmalıdır [98,99]. Karaciğerdeki Kupffer hücrelerinin dalak ve fenestrasındaki sinüzoidin boyutu 150 ila 200 nm arasında değişir ve sızdıran tümör vaskülatürünün endotel hücreleri arasındaki boşluk bağlantısının boyutu 100 ila 600 nm arasında değişebilir. Sonuç olarak, bu iki özel vasküler yapıdan geçerek tümör dokusuna ulaşmak için nanopartiküllerin boyutunun 100 nm'ye kadar olması gerekmektedir [100].

1.8. Mikroakışkan Kullanarak Üretimin Faydaları

Mikroakışkan sisteminle ilaç salımı için üretilen partiküller birçok avantaja sahiptir. Yukarıda bahsedilen diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, bu yöntem, biyolojik olarak parçalanabilir mikropartiküllerden salınan biyomoleküler ilaçların (yani protein terapötiklerinin) biyoaktivitesinin korunmasını sağlar. Pahalı ilaçlar için önemli bir avantaj vardır çünkü geleneksel yaklaşımlar, filtrasyonla uzaklaştırılması gereken

agregalar üretir. Tek dağılımlı partikül üretimi ve partikül boyutunun kontrol edilmesi gibi özelliklerinin yanısıra basit, ucuz, seri üretim için kolaylıkla kullanılabilir.

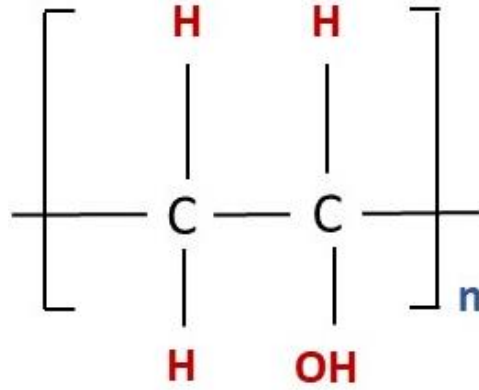
1.9. Polimerler

Polimerler, ilaç dağıtım sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır [101]. Polimerler parçalanabilir, parçalanamaz olabilir. Terapötik ajanların uygulanması için biyolojik olarak parçalanabilen ve biyouyumlu polimerlerin kullanımı son zamanlarda hızla artmıştır. Biyolojik olarak parçalanabilen polimerler, doğal veya sentetik olabilir. Sentetik polimerler biyolojik olarak uyumludur, biyolojik olarak parçalanabilir ve emilebilir [102]. Bu malzemeler doku mühendisliğinde, ilaç dağıtım sistemlerinde ve rejeneratif tıpta önemli bir rol oynar [103]. Hem doğal hemde sentetik polimerler, ilaçların ve diğer biyoaktif moleküllerin kapsüllenmesi ve taşınmasında aracı olarak kullanılır. İyi biyouyumluluk, kontrollü enzim bozunması, bazı biyomoleküllerle spesifik etkileşimler ve kolay modifikasyondaki doğal avantajları, ilaç dağıtımında onlara çok yönlülük kazandırır [104]. İlaç taşınması ve kapsülleme için kullanılan birkaç doğal ve sentetik polimer örnekleri arasında polivinil alkol (PVA) ve sodyum aljinat (SA), polimetilsilseksioksan (PMSQ), etil selüloz (EC) gibi polimerler vardır. Bunlar aşağıda ayrıntılı şekilde anlatılmıştır.

1.9.1. Polivinil Alkol

PVA, vinil asetatın polimerize edilmiş monomer başına tek bir hidroksil grubu ve ardından hidroliz içeren basit bir hidrofilik biyolojik olarak parçalanabilir polimerdir (Şekil 1.13). PVA polimerleri, asetat gruplarının miktarına bağlı olarak tamamen hidrolize ve hafif hidrolize olmak üzere ticari olarak mevcuttur [105]. PVA, kimyasal stabilite, düşük toksisite, suda çözünürlük, iyi esneklik ve mükemmel bariyer özellikleri gibi birçok özelliğe sahip biyolojik olarak uyumlu bir polimerdir [106]. İlaç dağıtım sistemleri (nanopartiküller, mikroküreler, yüzen mikroküreler, muko yapışkan, kolon vb.) kontakt lensler, yapay kan damarları gibi biyomedikal ve farmasötik uygulamalarda biyouyumluluğu nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır [107]. PVA, tek başına veya diğer polimerlerle kombinasyon halinde daha iyi su tutma ve şişme özelliği gösteren hidrojel oluşturma konusunda çok iyi bir özelliğe sahiptir. Doğal polimerlerin PVA ile karıştırılmasıyla istenen fiziksel özelliklere sahip biyouyumlu malzemeler elde edilir

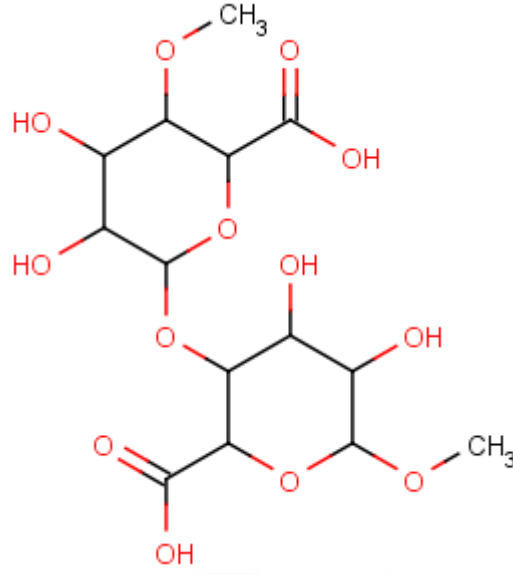
[108].



Şekil 1.13. Polivinil alkolün kimyasal yapısı.

1.9.2. Sodyum Aljinat

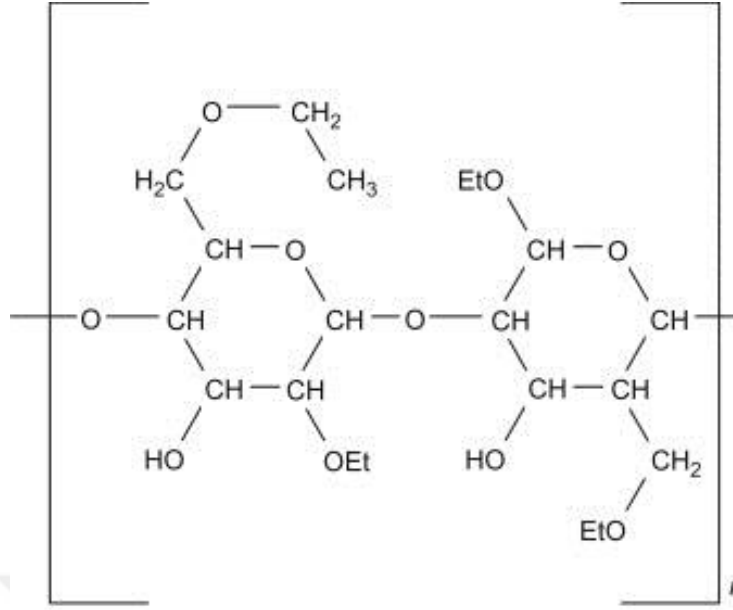
Aljinatlar, kahverengi deniz yosununun hücre duvarlarında oluşur. (1,4)-b-D-mannuronik asit ve (1,3)-a-L-guluronik asitin doğrusal zincirlerinden oluşan bir polisakkarit grubu oluşturur [109] (Şekil 1.14). SA, nano/mikropartikül üretimi için en yaygın olarak kullanılan biyopolimerlerden biridir ve biyolojik olarak parçalanabilir, biyouyumlu, toksik olmama ve muko yapışkan gibi özelliklere sahiptir [110]. Yara sargısı, doku mühendisliği iskelesi, hücre kapsülleme, ilaç taşıyıcı vb. gibi biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılır [111]. Şeker monomerlerinden oluşan bir doğal polimerler sınıfı olan aljinat nanopartiküllerin, kapsüllenmiş ilaçların biyoyararlanımını önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur [112]. Aljinat, transmukozal uygulamalar için ilaç dağıtım sistemleri geliştirmek için yararlı bir özellik olan, mukozal membranlara seçici olarak yapışmasını sağlayan anyonik doğasından kaynaklanan muko yapışkan yapısı ile bilinir. Ayrıca, aljinat bazlı malzemelerin pH'a duyarlı olduğu bilinmektedir ve bu özellik, kapsüllenmiş biyomoleküllerin aljinat ilaç taşıyıcı aracından salım mekanizmasının "akıllı" kontrolü için kullanılabilir [113].



Şekil 1.14. Sodyum aljinatın kimyasal yapısı [114].

1.9.3. Etil Selüloz

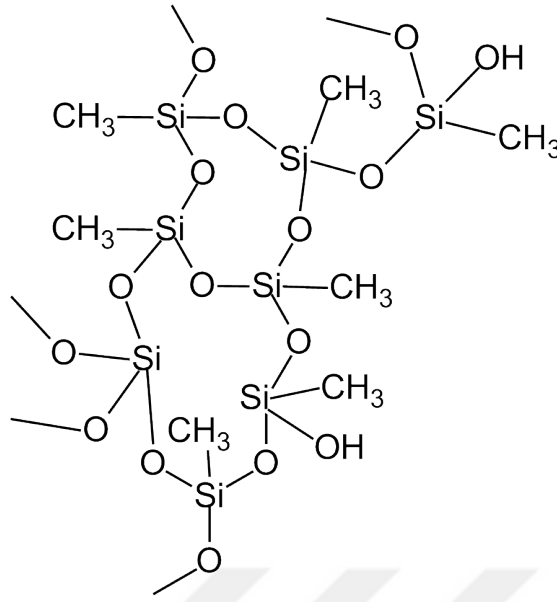
EC, sürekli salımlı dozaj formlarında çözünme hızını kontrol eden bir polimer olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Şekil 1.15). EC, toksik olmaması, iyi stabilitesi ve düşük maliyeti nedeniyle biyolojik olarak parçalanabilen bir polimer olmamasına rağmen yaygın olarak kullanılır. Genel olarak EC, hem çözünür hem de az çözünür aktif maddeler için özellikle mikropartiküller, film kaplı tabletler, mikro taşıyıcılar ve matris tabletler açısından sürekli salım ürünleri olarak kullanılmıştır [115]. EC, çeşitli farmasötiklerin istenmeyen etkileşimlere karşı stabilize edilmesi için mikrokapsül haline getirilmesinde kullanılır. EC, mikroakışkan sistemler de kontrollü boyut dağılımlarına sahip mikro ve nanopartiküller üretmek için kullanılmıştır. Lui ve ark. ortalama 137 µm çap elde eden mikroakışkan bir cihaz kullanarak EC içi boş partiküller oluşturmak için başarıyla kullandı [116].



Şekil 1.15. Etil selülozun kimyasal yapısı [117]

1.9.4. Polimetilsilseskioksan

PMSQ, iyi ısı direncine sahip olan ve organik sıvılara kolayca dağılan merdiven benzeri bir yapıya sahip polar olmayan, biyoyumlu bir polimerdir (Şekil 1.16). Yaygın organik çözücülerdeki çözünürlüğü, onu hem teorik çalışmalarda hem de çeşitli uygulamalarda uygun bir polimer haline getirmektedir. Pirolize seramik ürünü (silikon oksikarbür), yüksek termal ve kimyasal dayanıklılığa, düşük yoğunluğa, düşük dielektrik sabitine, yansıma önleyici özelliklere, biyoyumluluğa ve yüksek mekanik dayanıma sahiptir. Elektronik, yüksek sıcaklık yapısal takviyeler, optik malzemeler ve biyomedikal mühendisliğinde geniş uygulamalara sahiptir [89].

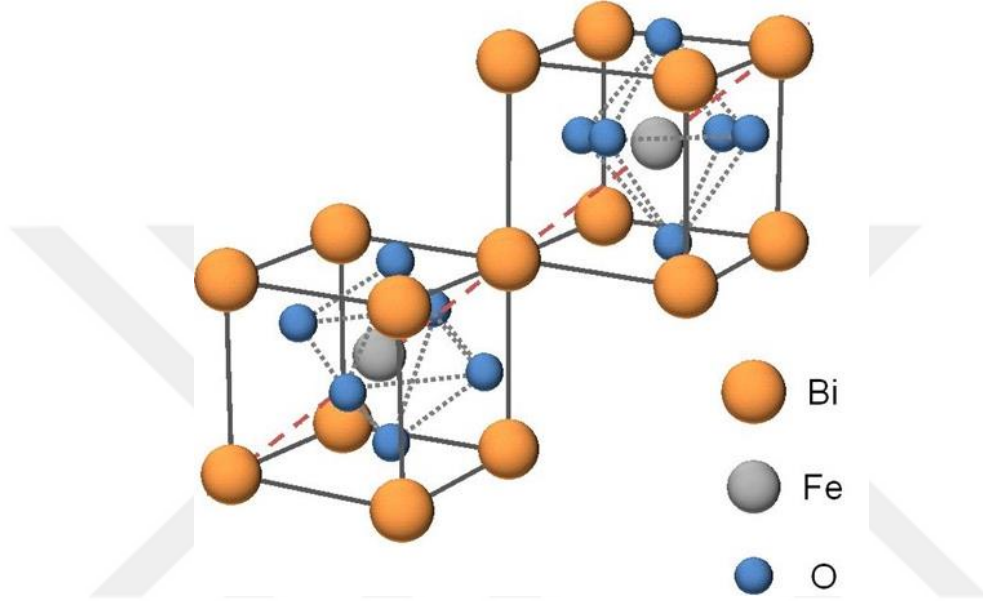


Şekil 1.16. Polimetilsilseskioksanın kimyasal yapısı [118]

1.10. Bizmut Ferrit (BiFeO_3 – BFO)

Elektrik uyarımı, NIR radyasyonu, UV ve görünür dalga boyu ışığı, manyetik alan ve ultrason, akıllı malzemelerden ilaç salımını artıran son gelişmelerdir [119,120]. Bu teknikler, değiştirilemez pasif dağıtım dayanan ilaç taşıyıcı sistemleri arasında ilaç dağıtımını üzerinde daha etkili kontrol sağlar. Kontrollü ilaç salımı için nanopartikül ilaç taşıyıcıları, mükemmel yapıları ve ayarlanabilir özellikleri gibi avantajları nedeniyle daha fazla araştırılmaktadır [121]. Son yıllarda yapılan araştırmalar, hem manyetik hem de elektriksel özelliklere sahip malzemelerin, kontrol edilebilir özelliklerinden dolayı yeni malzemeler veya yapılar oluşturmaya dikkat çektiğini göstermektedir [122]. Bu malzemeler multiferroik malzemeler olarak bilinirler ve aynı anda hem ferroelektrik hem de ferromanyetik etkiler sergilerler. Multiferroik olarak bilinen bizmut ferrit (BiFeO_3 , BFO), polar $R3c$ uzay grubu ile biçimsiz bir hücreye sahip tez fazlı benzersiz bir malzemedir [123] (Şekil 1.17). Oda sıcaklığında BiFeO_3 aynı anda zayıf G-tipi antiferromanyetizma ve güçlü ferroelektriklik gösterir. Antiferromanyetik Neel sıcaklığı $T_N = 643$ K dir. Ferroelektrik Curie sıcaklığı ise $T_C = 1103$ K dir [124]. Bizmut ferrit malzemesi, yalnızca yüksek Neel ve Curie sıcaklığı nedeniyle değil, aynı zamanda oda sıcaklığındaki ferromanyetik özelliklerden dolayı da önemlidir [125]. Manyetik sikloidal spin 62 nm’lik uzun bir frekansa sahip olmasından dolayı oda sıcaklığında zayıf ferromanyetizma özelliği gösterir. Geçiş metali iyonlarının d kabuklarının farklı

doldurma durumları ferromanyetizma ve ferroelektriklik ile alakalıdır. Manyetizmada kısmen doldurulmuş d kabukları bulunurken, boş d kabukları ferroelektrikte bulunur. Bi^{3+} ün elektron çifti ferroelektrikliğe neden olurken, Fe^{3+} iyonlarının 3d yörüngesi G-tipi antiferromanyetizmaya neden olur [123,126]. Bizmut ferrit nanopartikülleri, sol-jel, katı hal, hidrotermal, mekanokimyasal, sonomekanik ve birlikte çökelme yöntemleri olan birçok teknikle sentezlenebilir [127].



Şekil 1.17. İki kübik perovskit BiFeO_3 birim hücrelerinden oluşturulan $R3c$ yapısının şematik görünümü [128].

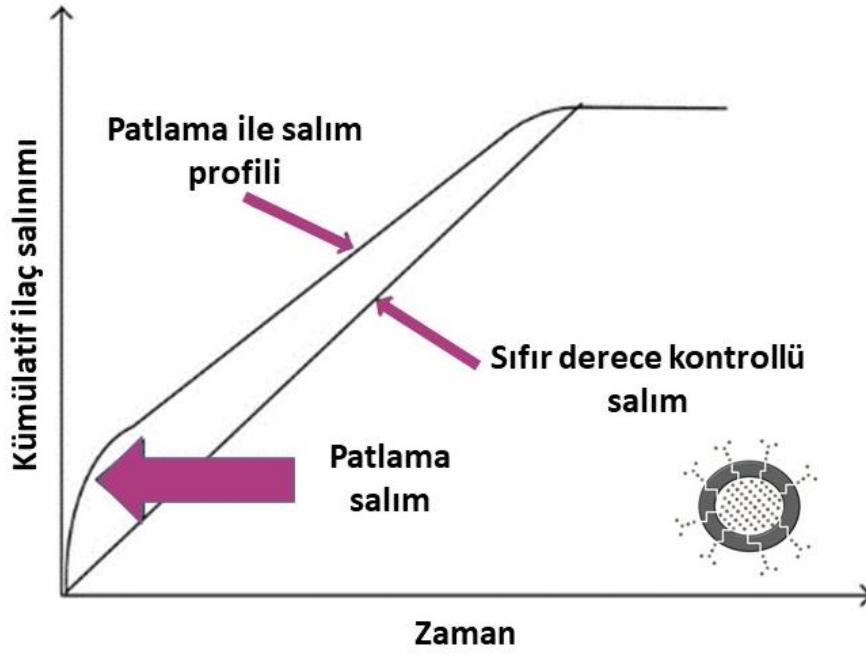
Tüm bu yöntemler, basınç, süre, proses sıcaklığı, kurutma, yanmalar ve sinterleme gibi çeşitli sıcaklık parametrelerini gerektirir. Bunların içerisinde birlikte çökelme yöntemi, en yaygın olarak kullanılan sentez yöntemidir. Bu yöntem ile yüksek basınç veya sıcaklık altında tehlikeli organik çözücüler, çevre dostu olarak yüksek saflıkta nanomalzeme üretilir [129].

1.11. Kontrollü İlaç Salımı

Kontrollü salımlı ilaç taşıyıcı sistemleri, kısa farmasötik *in vivo* yarılanma ömrü veya zayıf oral biyoyararlanım nedeniyle sık uygulama gerektiren geleneksel tıbbi ilaç tedavisi uygulamalarına alternatif olarak geliştirilmektedir. Kontrollü salım sistemleri, geleneksel ilaç formlarına kıyasla ilaç konsantrasyonlarının daha iyi kontrolünü sağlama, yan etkileri azaltma ve uyuncu iyileştirme potansiyeline sahiptir. Proteinler, farmasötikler ve DNA, mikroküreler, çekirdek-kabuk mikropartikülleri ve mikrokapsüller dahil olmak üzere

kontrollü boyuttaki biyolojik olarak parçalanabilir polimer mikropartiküllere kapsüllenebilir [130]. Polimerik nanopartiküller, uzun vadeli sürdürülebilir ilaç salım kapasiteleri nedeniyle biyomedikal uygulamalarda büyük ilgi görmüştür. Polimer teknolojisi, hastalıkların teşhis ve tedavisinde devrim yaratmada giderek daha önemli bir rol oynamıştır [131]. Biyomedikal alanda, proteinler, polisakkaritler veya kolajen gibi doğal polimerler uzun süredir kullanılmaktadır, ancak sentetik bozunabilir polimerlerin kullanımı 1960'tan beri kabul edilmektedir [132].

Polimerik nanopartiküller, doğal veya sentetik polimerlerden imal edilen 1 µm'den küçük bir boyuta sahip olabilir. İnsan vücudundaki en küçük kılcal damarlar 5-6 µm genişliğe sahip olduğundan, polimer nanopartiküllerin taşınmasının avantajı oldukça yüksektir [133]. Bu nedenle, son yıllarda biyolojik olarak parçalanabilen polimerik nanopartiküller, ilaç taşıma ve kontrollü salım potansiyelleri, belirli organ veya dokulara hedeflenebilme yetenekleri, gen tedavisinde DNA taşıyıcıları, proteinleri, peptitleri iletme yetenekleri nedeniyle büyük ilgi görmüştür [134]. Biyolojik olarak parçalanabilen polimerik nanopartiküller, stabil olması, boyutu, şekli, yüzey yükü ve kimyası, mekanik mukavemeti, gözenekliliği gibi önemli özelliklere sahip olduklarından, hedeflenen biyomedikal uygulamaların ihtiyaçlarını karşılamak için özel işlevlere göre uyarlanabilir. Polimerik salım sistemleri, vücut tarafından hızla zarar gören vücuttaki ilaçları korur. Ayrıca kontrollü salım, dozlama düzenini değiştirerek hasta konforunu ve uyucunu artırabilir [135]. Birçok kontrollü salım sistemiyle, salım hızı kararlı bir profile ulaşmadan önce başlangıçta büyük miktarda ilaç, salım ortamında hemen salınır. Bu işlem "patlama-salım" olarak adlandırılır, Şekil 1.18 'de gösterilen patlama salımı, daha yüksek ilk ilaç salımına yol açar ve ayrıca ilacın etkili ömrünü azaltır. Patlama etkisi iki şekilde gözlemlenebilir: genellikle uzun vadeli kontrollü salım cihazlarının olumsuz bir sonucu olarak kabul edilir veya bazı durumlarda hızlı salım veya yüksek başlangıç hızları arzu edilebilir [136].



Şekil 1.18. Sıfır dereceli bir ilaç taşıyıcı sistemindeki patlama etkisini gösteren şematik çizim.

1.11.1. Mikroakışkan Sistemlere Dayalı Olarak Partiküllerden İlaç Salınımı Kontrol Etme

Mikroakışkan teknolojisi, malzeme maliyetini önemli ölçüde azaltır ve ilaç kapsülleme verimliliğini artırır. Bunun yanı sıra mikroakışkanlarda oluşan damlacıklar, tek dağılımlı boyutlara sahip olup, akışkanların fiziksel özelliklerinden yararlanılarak ayarlanabilir [37,137]. Aynı boyutta ve farklı boyutta mikroakışkan partiküller ile benzer ortalama boyutlara ve çok daha geniş bir boyut dağılımına sahip geleneksel partiküllerin, ilaç salım kinetiği arasında iki önemli fark vardır. İlk olarak, mikroakışkanlar kullanılarak hazırlanan aynı boyutta partiküller, ilacı benzer ortalama büyüklükteki geleneksel polidispers partiküllere göre daha yavaş salmaktadır. İkinci olarak, aynı boyutta mikroakışkan partiküllerle gözlemlenen ilacın ilk patlama salımı, geleneksel polidispers partiküllerle gözlemlenenden önemli ölçüde daha küçüktür [138].

Mikroakışkanlardaki önemli özelliklerden biri çok fazla akışların hassas kontrolüdür. Mikro kanallarda aynı boyutta damlacıkların oluşumundan bu yana, hacimlerin dağılımı üzerinde kapsamlı bir kontrole sahip basit ve çoklu damlacıkların oluşturulması için bir dizi teknik önerilmiştir. Sıvıların aynı boyut segmentlerini oluşturma yeteneği, çeşitli ve kontrolü kolay morfolojiler ve kapsüllerdeki çok sayıda tek dağılımlı polimerik

partikülleri formüle etmek için başarıyla kullanılabilir. Ayrıca bu teknik, biyomalzemeleri kapsüllemek, ultrason radyografisi için mikrobaloncuk kontrast maddeleri hazırlamak ve hedeflenen ilaç dağıtımı için aktif bileşen taşıyıcıları hazırlamak için kullanılır [139,140]. Yüksek gaz basıncına bağlı olarak karışabilir polimer çözeltilerini suyla hızlı bir şekilde karıştırmak için bu tür cihazlar kullanılarak biyopolimerlerin kendi kendine montajı yoluyla baloncukların (gaz-sıvı) oluşumunu da içerir. Bunun yanı sıra yüksek gaz ile mikrometre çapındaki sulu damlacıklar halinde tek tek gaz baloncuklarının kontrollü bir şekilde kapsüllenmesini sağlar. Bu yöntem, ince kabuk kaplı mikrobaloncuklar ve içi boş nanopartiküller oluşturmak için yeni bir yol sağlamıştır [141].

Biyouyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir polimerler içeren mikro/nanopartiküller, kanser, diyabet, nörodejeneratif bozukluklar gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde spesifik hedefleme ve ilaç taşıyıcı sistemlerinde alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Bu tez çalışmasında, mikrokışkan yöntemle üretilen nanopartiküller, özellikle diyabet ve alzheimer hastalıklarının tedavisinde alternatif kontrollü ilaç salım sistemleri olarak geliştirilmiştir.

Diyabet, pankreas artık insülin üretmediğinde veya vücut insülini iyi kullanamadığında ortaya çıkan kronik bir hastalıktır [142]. Heterojen etiyopatoloji, insülin salgılanmasındaki, insülin hareketindeki veya her ikisindeki kusurları ve karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluklarını içerir. Diyabetin birkaç patolojik mekanizması vardır. Hepatik glukoz metabolizmasının düzensizliği, insülin direncinin gelişiminde büyük bir sorundur ve bunu Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) izler [143]. Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre, 2030 yılına kadar en az 578 milyon insanın diyabet hastası olacağını öngörüyor. T2DM tedavisi için kullanılan farmakolojik ajanlar arasında biguanidler, sülfonilüreler ve tiazolidindionlar gibi oral anti-diyabetik ilaçlar vardır. Bunlar diyabetik komplikasyonların ilerlemesinde etkisizdir ve bulantı, hipoglisemi, karaciğer, kilo artışı ishal ve kalp yetmezliği gibi istenmeyen yan etkiler nedeniyle de sınırlı kullanıma sahiptir [144]. Mevcut klinik kılavuzlar, metformini yeni teşhis edilen tüm T2DM için birinci basamak tedavi olarak önermektedir. Bir biguanid olarak metformin, en yaygın olarak kullanılan oral anti-diyabetik ilaçtır ve hepatik glukoneogenezi baskılayarak hepatik insülin duyarlılığını artırır [145,146]. Metforminin oral uygulamasıyla, emilen ilacın yaklaşık % 90'ı ilk 24 saat içinde böbreklerden atılır.

Plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6,2 saattir, bu nedenle metformin günde iki veya üç kez uygulanır [147]. Metformin titreme, baş dönmesi, kas ağrısı, şiddetli uyuşukluk, yorgunluk, mavi / soğuk cilt, hızlı / zor nefes alma, yavaş / düzensiz kalp atışı, bulantı veya kusma, ishal mide ağrısı gibi semptomlarla laktik asidoz adı verilen önemli bir duruma neden olabilir [148]. Yan etkileri ve dozaj sıklığını azaltmak ve ayrıca oral antidiyabetik ilaçların etkisini artırmak için çeşitli ilaç taşıyıcı sistemleri araştırılmıştır.

Alzheimer hastalığı (AD), tüm dünyada yaygın olan ve beyindeki protein birikimi nedeniyle ortaya çıkan ölümcül bir nörodejeneratif hastalıktır [149]. Beyindeki sinir hücrelerinin dokusunda beta amiloid proteini birikimi zamanla artar. Beyindeki sinir hücreleri arasındaki bağlantı protein birikimi nedeniyle zarar görür ve ardından sinir hücreleri ölmeye başlar. Bu durumun bir sonucu olarak hafıza kaybı, bilişsel bozukluk, anksiyete, kafa karışıklığı, duygudurum dalgalanmaları ve konuşma güçlüğü gibi belirtiler yavaş yavaş ortaya çıkar [150,151]. Dünya çapında 45 milyondan fazla insan bu hastalıkla mücadele etmektedir. AD hastalarının sayısının 2050 yılına kadar 131,5 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir [152]. Şu anda AD tedavisi için onaylanan ilaçlar donepezil, rivastigmin, memantin, galantamin ve takrin vb'dir [153,154]. Mevcut ilaçlar semptomları iyileştirebilir, ancak hastalığın ilerlemesini durduramaz veya yavaşlatamaz veya önleyemez. Donepezil (DO), AD tedavisi için iyi tolere edilen ikinci ilaçtır [155]. DO, asetilkolin konsantrasyonunu artıran ve beta-amiloid mevcudiyetini azaltan, merkezi olarak etkili bir asetilkolinesteraz inhibitörüdür [156]. Hastalara oral olarak uygulanır ve DO plazma konsantrasyonlarında önemli farklılıklar gösterir. Ayrıca, DO'nun anoreksi, kusma, bulantı ve karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkileri, oral uygulamasıyla ilişkilidir. Ayrıca demans gibi bazı nedenlerle ilaç almayı unutmak yaşlı hastalarda sık karşılaşılan bir sorundur [157,158]. Tedavi başarısızlığı sıklıkla ilaçların olumsuz farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Yan etkileri ve doz sıklığını azaltmak ve ayrıca oral AD ilaçlarının etkisini artırmak için çeşitli ilaç taşıyıcı sistemleri araştırılmıştır.

2. MATERİYAL VE YÖNTEM

2.1. Malzemeler

Deneylerde kullanılan ana malzemeler polivinil alkol (PVA), sodyum aljinat (SA), metformin, donepezil (DO), bizmut (III) nitrat, demir (III) nitrat nonahidratıdır. Yardımcı malzemeler ise nitrik asit, amonyum hidroksittir.

2.1.1. Polivinil Alkol

PVA'nın molekül ağırlığı 89000-98000 olup, Sigma Aldrich'ten (USA) satın alınmıştır. Suda çözünebilen sentetik bir polimerdir.

2.1.2. Sodyum Aljinat

SA'nın ortalama moleküler ağırlığı 216000 g/mol olup, Sigma Aldrich'ten (USA) satın alınmıştır. Suda çözünebilen doğal polimerdir. Yaygın olarak ilaç salım sistemlerinde kullanılır.

2.1.3. Metformin

Farmasötik bileşen olan ticari metformin, Sigma Aldrich'ten (USA) satın alınmıştır. Biguanid gruna ait olan antidiyabetik bir ilaçtır. Tip 2 diyabetin tedavisi için ilk seçenektir. Polikistik over sendromunun tedavisinde de kullanılmaktadır.

2.1.4. Donepezil

DO, Abdi İbrahim İlaç'tan (Türkiye) temin edilmiştir. Alzheimer hastalığını tedavi etmek için kullanılan ilaçlardan biridir. Piperidin yapısında bir kolinesteraz inhibitörüdür.

2.1.5. Bizmut (III) Nitrat

Bizmut nitrat, $(\text{Bi}_5\text{O}(\text{OH})_9(\text{NO}_3)_4)$ formülüne sahip kimyasal bir bileşiktir. Molekül ağırlığı 1.461,99 g/mol olup, Merck KGaA, Almanya'dan satın alınmıştır. Bizmut ve nitrat anyonlarından oksidasyon durumunda oluşan bir tuzdur. En yaygın katı formu pentahidrattır. Diğer bizmut bileşiklerinin sentezinde kullanılır.

2.1.6. Demir (III) Nitrat Nonahidrat

Demir (III) nitrat veya ferrik nitrat, $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ formülüne sahip kimyasal bileşiktir. Molekül ağırlığı 403.95 g/mol olup, Merck KGaA, Almanya'dan satın alınmıştır.

2.1.7. Nitrik Asit

Nitrik asit (% 65), HNO_3 kimyasal formülüne sahip inorganik bir asittir. Kezzap olarak da isimlendirilir. Saf bileşiği renksizdir. Merck KGaA, Almanya'dan satın alınmıştır.

2.1.8. Amonyum Hidroksit

Amonyum hidroksit, amonyak suyu ,amonyak likörü veya sulu amonyak olarak da bilinen amonyak çözeltisi, sudaki bir amonyak çözeltisidir. Amonyak çözeltisi (% 25), molekül ağırlığı 35.05 g/mol olup, ISOLAB'dan (Wertheim, Almanya) satın alınmıştır.

2.2. Birlikte Çökelme Yöntemi Kullanılarak BiFeO_3 Nanopartiküllerinin Sentezi

Birlikte çökelme yöntemi ile bizmut(III) nitrat ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), demir(III) nitrat ($\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$), nitrik asit (HNO_3) ve amonyak (NH_4OH) kimyasalları kullanılarak BiFeO_3 nanopartikülleri sentezlenmiştir. Bu uygun maliyetli ve hızlı bir yöntemdir. BiFeO_3 nanopartiküllerinin sentezi için, 1.86 g $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ tartılarak 10 ml nitrik asit içerisine eklenmiş, aynı zamanda 2.58 g $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ tartılarak 10 ml distile su içerisine eklenerek iki farklı beherde karışım hazırlanmıştır. 300 rpm'de manyetik karıştırıcıda 15 dk boyunca karıştırılıp çözünmüştür. Daha sonra karışıma amonyak çözeltisi yavaş yavaş eklenerek çökelti oluşturulmuş ve pH değerinin 10-12 aralığında olması sağlanmıştır. pH değeri 10.6 olduğunda çökelti alınmıştır ve daha sonra filtre kağıdından geçirilen çökelti birkaç kez distile su ile yıkanarak toksik ürünler uzaklaştırılmıştır. Çökelti, 100 °C'de etüvde bekletilerek içerisinde kalan suyun buharlaşması için 24 saat boyunca kurutulmuştur. Saf bizmut ferrit tozları elde etmek için 550 °C'de 3 saat boyunca kalsinasyonu sağlanmıştır.

2.3. Çözeltilerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu

2.3.1. Çözeltilerin Hazırlanması

2.3.1.1. PVA Çözeltilerinin Hazırlanması

PVA polimeri, saf su kullanılarak toplam çözelti kütlesinin ağırlıkça % 0.3 ve % 0.5 inde çözündürüldü. PVA çözeltisi, 90 ° C 'de sıcaklıkta 250 rpm'de manyetik karıştırıcıda 30 dakika karıştırıldı.

2.3.1.2. PVA/SA Çözeltilerinin Hazırlanması

PVA/SA çözeltisini hazırlamak için ilk olarak ağırlıkça % 0.5 PVA saf su içerisinde manyetik karıştırıcıda 250 rpm'de, 90 ° C 'de sıcaklıkta 30 dakika çözündürüldü. Daha sonra sıcaklık kapatılarak, çözünen PVA çözeltisine ağırlıkça % 0.5 SA ilave edildi. Çözelti, oda sıcaklığında 20 dakika karıştırıldı.

2.3.1.3. PVA/Metformin Çözeltilerinin Hazırlanması

İn vitro salım çalışması için en ideal nanopartikülerin elde edildiği karışım olarak % 0.3 PVA çözeltisi seçildi. Metformin suda çözünür bir etken madde olduğu için 1 mg metformin bu hidrofilik polimer çözeltine (0.5 ml) ilave edilerek 15 dakika karıştırılarak çözündürüldü.

2.3.1.4. PVA/ BiFeO₃ Çözeltilerinin Hazırlanması

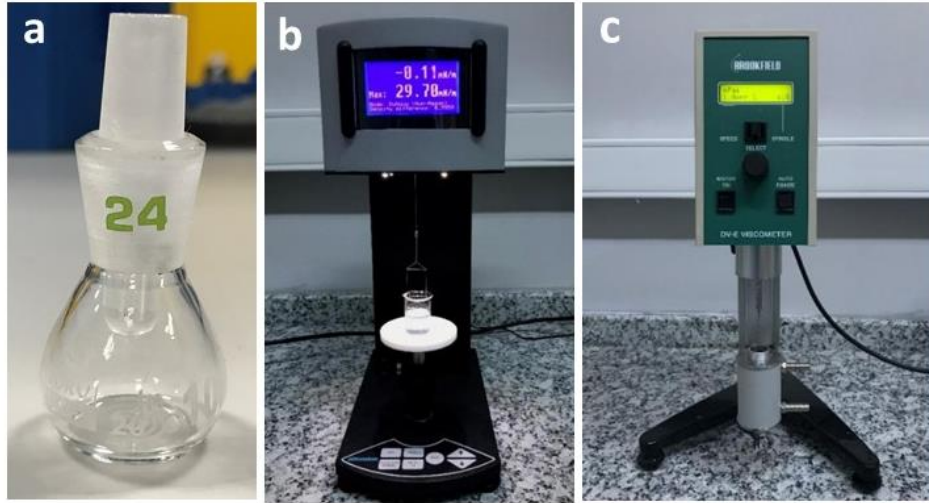
PVA/ BiFeO₃ çözeltisini hazırlamak için ilk olarak ağırlıkça % 0.3 PVA saf su içerisinde manyetik karıştırıcıda 250 rpm'de, 90 ° C 'de sıcaklıkta 30 dakika çözündürüldü. Daha sonra sıcaklık kapatılarak, çözünen PVA çözeltisine ağırlıkça % 0.1 BiFeO₃ (pH: 11.58) ilave edildi. Bu çözelti 20 dakika süreyle ultrasonik homojenizatör kullanılarak karıştırıldı.

2.3.1.5. PVA/ BiFeO₃/DO Çözeltilerinin Hazırlanması

Yukarıda bahsedildiği gibi PVA/ BiFeO₃ çözeltisi aynı prosedürle hazırlandı. Karışıma suda çözünür bir etken madde olan ağırlıkça % 0.2 DO ilave edilerek 10 dakika karıştırılarak çözündürüldü.

2.3.2. Çözeltilerin Karakterizasyonu

Hazırlanan çözeltilerin yoğunluk, yüzey gerilimi ve viskozite gibi fiziksel özellikleri kalibre edilmiş ekipman kullanılarak ölçüldü. Tüm ekipman Şekil 2.1'de gösterilmiştir. Yoğunluk, standart 10 ml yoğunluk şişesi kullanılarak ölçüldü. Yüzey gerilimi, Du Noüy halka yöntemi kullanılarak kuvvet tansiyometresi (Sigma 703D, Attention, Almanya) ile ölçüldü. Viskozite, Brookfield markalı, DV-E (Massachusetts, ABD)modelli cihaz kullanılarak ölçüldü. Tüm ölçümler 23 ° C'lik oda sıcaklığında yapıldı.



Şekil 2.1. Çözeltilerin fiziksel ölçüm ekipmanı: a) Piknometre, b) yüzey gerilim cihazı ve c) viskozimetre.

2.4. Mikroakışkan Cihaz Tasarımı ve Kurulumu

Şekil 2.2a 'de görüldüğü gibi T-kesişimli mikroakışkan cihaz tasarlanmış ve kurulmuştur. Bu cihazın, baloncuk oluşumu sırasında oluşan yüksek basınçlara (700 kPa'ya kadar) dayanarak hem sağlam hem de sert olduğu görülmüştür. Cihaz, CNC işleme ile polimetilmetakrilat (PMMA) kullanılarak imal edildi. İç çapı (ID) = 100 μ m ve dış çapı (OD) = 1.6 mm olan teflon florlu etilen polipropilen (FEP) ince borusu PMMA bloğuna gömüldü (boyutlar: 22 × 27 × 15 mm). Teflon FEP ince borusu, gaz ve polimerik solüsyonları besleyen T-kesişimdeki mikro kanalların giriş ve çıkışlarını bağlamak için kullanıldı. Dikey ince boru, kontrollü basınç altında N₂ gazı sağlayan basınçlı bir gaz tankına bağlanmıştır. Gaz basıncı, üzerinde gerekli kontrol derecesini sağlayan bir manometre kullanılarak kontrol edildi. Diğer yatay ince boru polimerik çözelti akışını sağlayan kısımdır ve bu, bir şırınga pompasına (NE-300, New Era Pump Systems, Inc.,

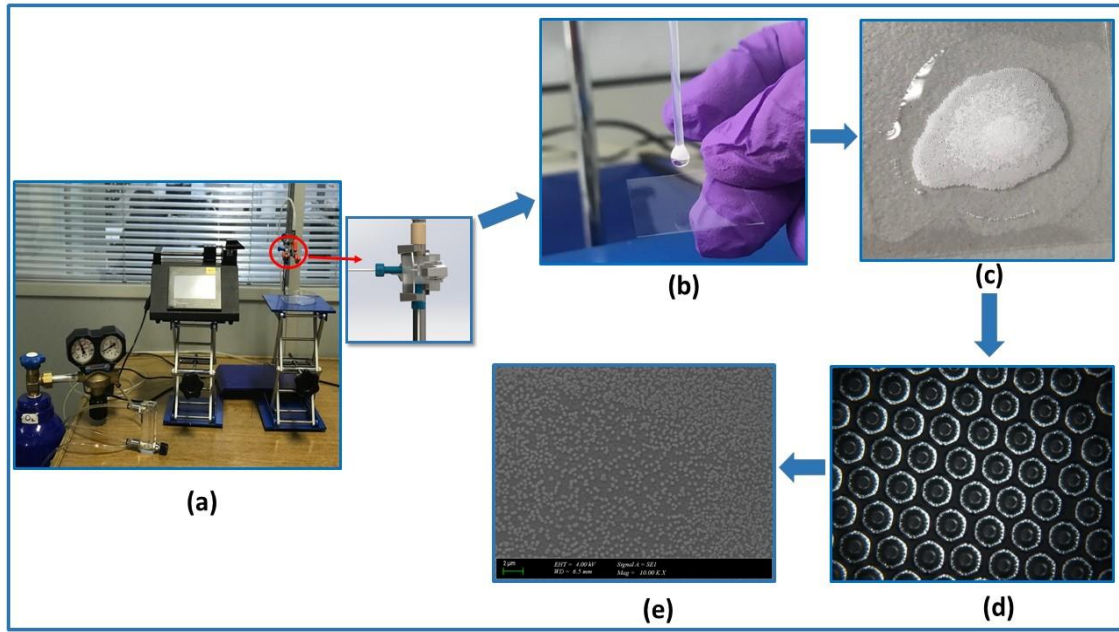
ABD) bağı 10 ml'lik plastik şırınga (Braun, Melsungen, ALMANYA) kullanılarak beslendi ve kontrol edildi. İşlem koşullarının optimizasyonundan sonra, hem polimerik çözelti hem de gaz, iki ince boru arasındaki kesişme bölgesinde buluştu, daha sonra üçüncü ince borunun çıkışında mikrobaloncuk kümeleri oluştu.

2.4.1. Mikrobaloncuk Üretimi

Polimer kaplı mikrobaloncukları üretmek için T-kesişimli mikroakışkan cihaz kullanıldı. Bu çalışmada teflon FEP ince borusunun çapı 100 µm idi. Boru çapı, T-kesişim cihazından oluşan baloncukların veya damlacıkların boyutunu güçlü bir şekilde etkiler. İlk olarak farklı konsantrasyonda çözeltiler (PVA, PVA-SA, PVA-Metformin PVA-BiFeO₃, PVA-BiFeO₃-DO) hazırlandı. Hazırlanan çözelti, 10 ml'lik plastik şırıngaya dolduruldu ve T-kesişimdeki mikro kanallara gitmesi için yatay ince boruya bağlanmıştır. Polimer çözeltisinin akış hızı şırınga pompası ile kontrol edildi. T-kesişim cihazının dikey kısmındaki ince boru, kontrollü basınç altında N₂ gazı sağlayan basınçlı bir gaz tankına bağlanmıştır. Gaz basıncı, üzerinde gerekli kontrol derecesini sağlayan bir manometre kullanılarak kontrol edildi. Hem sıvı çözelti hem de N₂ gazı, sırasıyla mikroakışkan cihazın içine ayrı ayrı gönderildi. Mikrobaloncuklar elde etmek için çözelti akış hızı 40 ila 120 µl/dk arasında, gaz basıncı ise 40 ila 120 kPa arasında değişen uygun aralıklar seçildi (tablo 2.1). Polimer çözeltisi ve N₂ gazı, mikroakışkan bağlantı kanallarının birleştiği yerde cihazın merkezinde karıştırıldı. Daha sonra mikrobaloncukların oluşması sağlandı. Ortaya çıkan bu mikrobaloncuklar çıkış kanalından aşağı doğru yönlendirildi ve kanal çıkışında baloncuk kümeleri toplandı (şekil 2.2). Çıkış kanalından çıkan baloncuklar, cam slaytlar üzerinde veya şişelerde toplandı.

Tablo 2.1. T-kesişim cihazı kullanılarak mikrobaloncuk üretimi için kullanılan parametreler

Polimer Çözeltileri (ağırlık oranı)	Akış hızı ($\mu\text{l} / \text{dk}$)	Gaz basıncı (kPa)
% 0.3 PVA	40-110	40
% 0.5 PVA	90-110	70
% 0.5 (PVA-SA)	90-110	120
% 0.3 PVA / % 0.2 Metformin	110	40
% 0.3 PVA / % 0.1 BiFeO ₃	110	40
% 0.3 PVA / % 0.1 BiFeO ₃ / % 0.2 DO	120	40



Şekil 2.2. T-kesişimli mikroakışkan cihaz kullanılarak mikrobaloncuk üretim aşamasını gösteren şematik çizim: a) T-kesişimli mikroakışkan sistem b) mikrobaloncuk üretimi c) cam slayt üzerine toplanan mikrobaloncuklar d) mikrobaloncukların optik mikroskop görüntüsü, e) mikrobaloncukların patlamasıyla elde edilen nanopartiküllerin SEM görüntüsü.

2.5. Mikrobaloncuk ve Partikül Karakterizasyonu

2.5.1. Optik Mikroskop

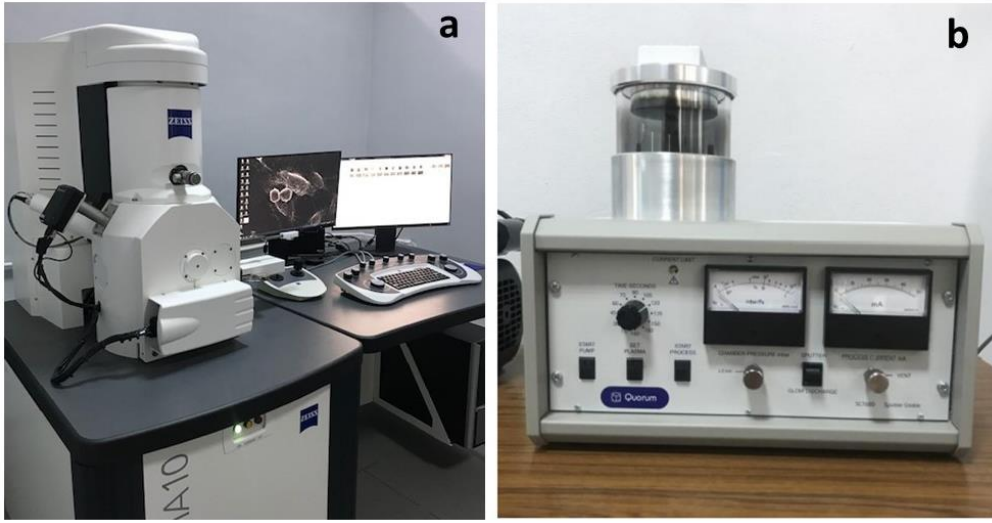
Mikrobaloncuklar, boyutu, tek tip olup olmadıkları, morfolojik dağılımı ve yapılarının analizi için cam slaytlar üzerine toplanmıştır. Cam slayt üzerinde toplanan mikrobaloncuklar optik mikroskop (Olympus AnalySIS, ABD) (Şekil 2.3) altında görüntülendi ve x5, x10 ve x20 büyütmede incelenmiştir. Mikrobaloncukların çapları ve dağılımları, mikroskop görüntüsünden rastgele 100 baloncuk seçilerek görüntü analiz yazılımı (SmartSEM, Zeiss) ile ölçüldü. Toplanan veriler SPSS yazılımına aktarıldı.



Şekil 2.3. Optik mikroskop.

2.5.2. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

Taramalı elektron mikroskobu, malzeme yüzeylerinin 3-boyutlu morfolojik özelliklerinin incelenmesinde kullanılan, malzeme yüzey ve mikro yapısından yüksek çözünürlüklü görüntü elde etmeyi sağlayan cihazdır. SEM’den önce cam slaytlar üzerinde toplanan tüm baloncuklar, 24 saat boyunca 25 ° C’de fırında kurumaya bırakıldı. Kurutulmuş örneklerin morfolojik karakterizasyonu Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM, EVO LS 10, ZEISS) kullanılarak incelenmiştir (Şekil 2.4a). Nanopartiküllerin yüzeyi, SEM cihazına konulmadan önce Quorum markalı, SC7620 modelli cihaz (Şekil 2.4b) kullanılarak 180 saniye boyunca altın-paladyum ile püskürtülerek kaplandı. Kaplanan numuneler SEM cihazına yerleştirildikten sonra 5 kV hızlandırma voltajı altında incelenmiştir. Bunun yanısıra, ortalama nanopartikül çapı ve dağılımları, görüntü yazılımı (SmartSEM, Zeiss) kullanılarak ölçüldü. Toplanan veriler SPSS yazılımına aktarıldı. Ayrıca SEM’de bulunan enerji dağıtıcı X-ışını spektrometresi (EDX) spektrometresi kullanılarak BiFeO_3 partiküllerinin kimyasal bileşiminin analizi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.4. a) Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve b) Kaplama cihazı.

2.5.3. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)

Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR), fourier matematiksel dönüşümü ile ışığın kızılötesi yoğunluğuna karşı dalga sayısını ölçen kimyasal analitik yöntemdir. IR ışınları madde içerisinden geçerken molekülerin veya atomların bağlarının eğilmesi, gerilmesi, vibrasyonu veya spin sonucu oluşan absorpsiyon ile spektrum oluşumudur. Oluşan spektrum incelenir ve bize verdiği veriler sonucu bağlar hakkında yorum yapılır. FTIR analizi, bir Jasco FT/IR-4700 model makine (Şekil 2.5) kullanılarak, nanopartiküllerin fonksiyonel gruplarını tanımlamak ve bunların bağ yapılarını incelemek için yapıldı. Tüm spektrumlar $4000-400\text{ cm}^{-1}$ tarama aralığında 4 cm^{-1} çözünürlükte alınmıştır.



Şekil 2.5. FTIR cihazı.

2.5.4. X-Işını Kırınımı (XRD) Analizi

X-ışını kırınım (XRD) analizi, bir malzemenin kristalografik yapısını belirlemek ve kristalin fazlarının tanımlanması için kullanılan mikroyapısal analiz yöntemlerinden biridir. XRD, bir malzemeyi gelen X ışınları ile ışınlayarak ve ardından malzemeyi terk eden X ışınlarının yoğunluklarını ve saçılma açılarını ölçerek çalışır. XRD analizi için Shimadzu marka, 6100 model (Japonya) cihaz kullanılmıştır (Şekil 2.6). Numunelerin XRD desenleri, bir Cu kaynağı ($\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$) kullanılarak analiz edilmiştir. Örnekler sırasıyla 40 kV ve 30 mA çalışma voltajı ve akımında taranmış ve arama aralığı $10\text{--}90^\circ$, tarama hızı $0,48^\circ/\text{dak}$ ve ön ayar süresi 2 saniyeye ayarlanmıştır.



Şekil 2.6. XRD cihazı.

2.6. In-vitro Salım Ölçümü ve Kinetik Çalışmalar

Polimerik nanopartiküllerden kapsüllenmiş malzemelerin (metformin, donepezil) salımı, UV spektrofotometresi ile belirlendi. Küçük parçalar halindeki kurutulmuş nanopartiküller hazırlandı. Metformin ve donepezil salım profilleri UV spektrofotometre (Shimadzu UV Mini 1280 UV-VIS) kullanılarak ölçüldü (şekil 2.7). Tüm ölçümler üç kez tekrarlandı.



Şekil 2.7. UV spektrofotometre cihaz.

2.6.1. Metformin Kapsülleme Verimliliği ve İlaç Salım Deneyi

Kapsülleme verimliliği, nanopartiküllere yüklenen kapsüllenmiş ilaç miktarının, formülasyonu yapmak için kullanılan ilk ilaç miktarına ağırlık oranı olarak tanımlanır [159]. İlaç yüklü PVA nanopartikülleri (0.5 ml) 1 ml fosfat tamponunda (pH 7.4) 37 °C'de 1 saat karıştırılarak çözündürüldü. Bu işlem tamamlandıktan sonra 1 ml çözelti alınmış ve UV-Vis spektroskopisi ile 233 nm'de maksimum pikin UV absorbansı ölçülerek izlenmiştir. Kapsülleme verimliliği (%) (EE) aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplandı:

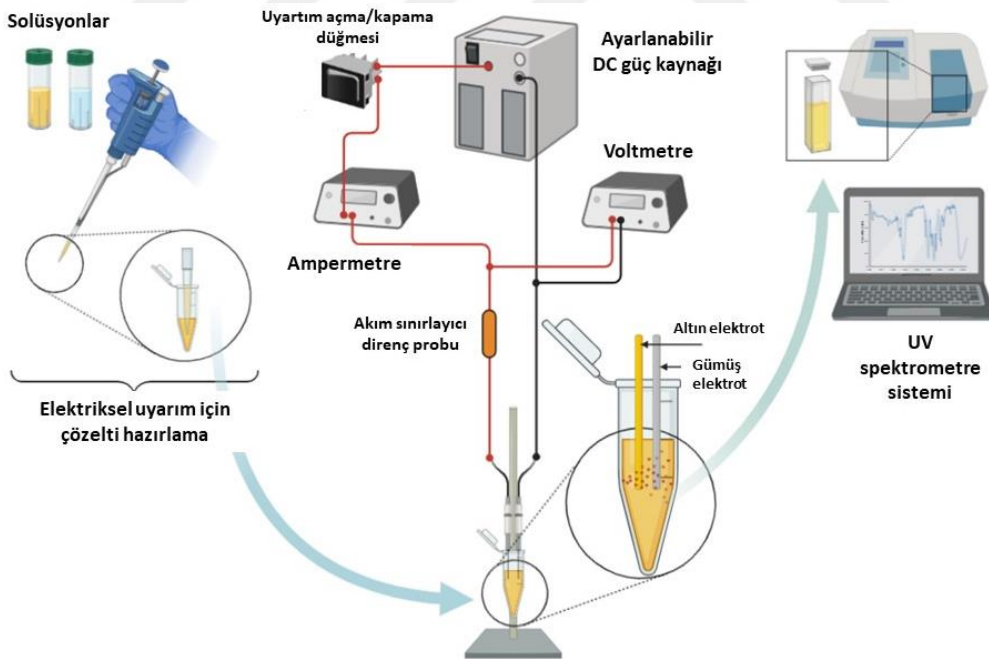
$$\% EE = \frac{W_t}{W_i} \times 100$$

Wi

Burada W_t , nanopartiküldeki gerçek ilaç miktarıdır, W_i ise nanopartikül üretimi sırasında başlangıçta eklenen ilaç miktarıdır. Saf suda metforminin 2 ila 10 $\mu\text{g} / \text{ml}$ arasında değişen çözeltileri hazırlandı ve 233 nm dalga boyunda kalibrasyon eğrisi kullanılarak absorbansı ölçüldü. 1 mg ilaç (0.5 ml) içeren iki nanopartikül numunesi ependorf tüplerine toplandı ve her bir numuneye 1 ml PBS solüsyonu (1.2 pH ve 7.4 pH) eklendi. % 0.3 PVA nanopartikül örneklerinden metformin salımı, çalkalamalı bir inkübatörde (37 °C, 200 rpm) hem 1.2 hem de 7.4 fosfat tampon çözeltilerinde gerçekleştirildi. Belirlenen zaman aralıklarında tüplerden 1 ml çözelti alındı ve ilaç salım miktarı 233 nm'de UV-Vis spektrofotometre ile ölçüldü. Daha sonra, ilk hacmi korumak için eşit miktarda taze PBS çözeltisi tekrar ilave edildi. Ortalama değeri elde etmek için deney 3 kez tekrarlandı.

2.6.2. Elektrik Kontrollü Donepezil Salımı Deney Düzeneği

Elektrik kontrollü ilaç salım deney düzeneği Şekil 2.8'de gösterilmiştir. Elektriksel uyartımlı ilaç salım sürecini gerçekleştirebilmek için birer adet altın ve gümüş, elektrot ependorf tüpünün içerisinde yer alan bizmut katkılı solüsyona daldırılmıştır. Tüp içerisinde karışıma ilk planda ayarlı doğru akım güç kaynağı üzerinden sabit voltaj uygulanmış ve karışım içerisinde geçen elektrik akım farklı tipte direnç elemanları barındıran akım sınırlayıcı probler kullanılarak sınırlandırılmıştır. Sonrasında direnç değeri sabit tutulup devreye farklı pozitif ve negatif gerilim değerleri uygulanmıştır. Devre düzeneği üzerinde yer alan açma/kapama düğmesi yardımıyla elektriksel uyartım sinyali belli periyotlar halinde solüsyona uygulanmıştır. Pozitif genlikli uyartım uygulaması için güç kaynağının pozitif kutbu altın elektroda ve negatif kutbu ise gümüş elektroda bağlanmıştır. Negatif genlikli uyartım uygulaması için ise güç kaynağının pozitif kutbu gümüş elektroda ve negatif kutbu ise altın elektroda bağlanmıştır. Uyartımın yapıldığı süre zarfında solüsyondan geçen akım ve solüsyon üzerine düşen gerilim avometreler üzerinden gözlenmiş ve kaydedilmiştir.



Şekil 2.8. Elektrik kontrollü ilaç salımı deney düzeneği.

2.6.3. Donepezil Kapsülleme Verimliliği

PVA / BiFeO₃ / DO nanopartiküllerine yüklenen DO içeriğini tespit etmek için standart

deney süreci aşağıdaki gibidir. İlk olarak, 1 mg PVA / BiFeO₃ / DO nanopartikülleri PBS içinde tamamen çözünmüş ve DO için UV-Vis spektroskopisi ile 271 nm'de maksimum pikin UV absorbansı ölçülerek izlenmiştir [160]. PVA / BiFeO₃ / DO nanopartiküller tartıldı (1 mg) ve bir volümetrik şişe içindeki 2 ml PBS içerisinde çözündürüldü. Şişe, DO'nun nanopartiküllerden PBS'ye tam çözünmesini sağlamak için 1 saat boyunca hafifçe karıştırıldı. 271 nm'de UV ile görülebilir bir spektrofotometre kullanılarak 2 ml çözelti alındı ve ilaç salım miktarı ölçüldü. Kapsülleme verimliliği (%) (EE) aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplandı:

$$\%EE = \frac{W_t}{W_i} \times 100$$

Wi

Tüm ölçümler üç kez yapıldı.

2.6.4. Elektrik Kontrollü Donepezil Salım Deneyi

İlaç salım deneyinin başlangıcında, DO için 5 farklı konsantrasyonla (2, 4, 6, 8 ve 10 µg/ml) doğrusal bir kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Analiz, DO'nun PVA / BiFeO₃ / DO nanopartiküllerinden elektriksel olarak kontrol edilen salım davranışını araştırmak için gerçekleştirildi. Voltajın ilaç salım davranışı üzerindeki etkisini değerlendirmek PVA / BiFeO₃ / DO nanopartiküllerinden 3 mg alındı ve bu numuneler 3 ml PBS (37 °C'de pH 7.4) içine dört farklı voltajda (-1.0 V, -0.5 V, +0.5 V ve +1.0 V) daldırıldı [161]. Akım sabit tutularak her 4 dakikada bir 20 saniye süreyle farklı voltajlarda uyarı kullanıldı ve 15 titreşimden sonra ölçüm, bir saatlik tarama yapmak için sona erdirildi. Kontrol olarak, bir elektrot voltaj uygulamadan aynı sistemle çalıştırıldı. Aynı şekilde, akımın ilaç salım davranışı üzerindeki etkisi, her 4 dakikada bir 50 µA, 100 µA, -200 µA ve -300 µA farklı akımlarda 20 s uyarıcı uygulanarak belirlendi ve 15 titreşimden sonra ölçüm, bir saatlik tarama yapmak için sona erdirildi. Ayrıca, PVA / BiFeO₃ / DO nanopartiküllerinin salım davranışı, tanımlanan zaman aralıklarında (5, 10, 20, 30, 45 ve 60 dakika) 1 saat boyunca uyarıcı olmadan 200 rpm'de incelenmiştir. Bu nedenle, voltaj ve akımın etkisiyle 271 nm'de DO salım profilinin belirlenmesi için UV spektroskopisi kullanılmıştır.

2.6.5. *In Vitro* Salım Kinetiği

İlaç salım mekanizmalarını ve nanopartiküllerden metformin, DO salım profillerini

incelemek için beş popüler matematiksel model kullanıldı. Bunlar, Korsmeyer-Peppas, sıfır derece, birinci derece, Higuchi ve Hixson-Crowell modelleridir. Korsmeyer-Peppas (2), sıfır dereceden (3), birinci dereceden (4), Higuchi (5) ve Hixson-Crowell (6) modelleri için sırasıyla denklemler aşağıdaki gibidir:

$$Q = Kt^n \quad (2)$$

$$Q = K_0t \quad (3)$$

$$\ln(1-Q) = -K_1t \quad (4)$$

$$Q = K_{ht}^{1/2} \quad (5)$$

$$Q^{1/3} = K_{hc}t \quad (6)$$

Bu denklemlerde Q, t zamanındaki ilaç salımının fraksiyonel miktarıdır; K, K₀, K₁, K_h ve K_{hc} sırasıyla Korsmeyer-Peppas, sıfır derece, birinci derece, Higuchi ve Hixson-Crowell modelleri için kinetik sabitlerdir. n, ilaç salım mekanizmasının göstergesi olan difüzyon üssüdür.

2.7. Sitotoksikite Deneyi

Sitotoksikite yöntemi, ISO 10993-5 & 12 ve ISO 18369 gerekliliklerine göre sitotoksik içerikler için analiz edilmiştir. 48 oyuklu plakalarda MTT deneyleri yapıldı. L929 hücreleri, % 10 FBS ile desteklenmiş DMEM'de kültürlendi ve daha sonra 2.5x10⁴ hücre/oyuk yoğunlukta 48 oyuklu plakalara ekildi ve gece boyunca 37 °C'de ve % 5 CO₂'de kültürlendi. Hücreler her numune ile 48 saat süreyle inkübe edildi. 48 saat inkübasyondan sonra, kültür ortamı temiz bir ortam ile değiştirildi ve her oyuğa 20 µl metiltiyazolidifenil-tetrazolyum bromür (MTT) çözeltisi ilave edildi ve plaka, 37 ° C'de ve % 5 CO₂'de 4 saat süreyle inkübe edildi. 4 saat sonra formazan kristalleri, 200 µl çözündürme tamponu içerisinde çözündürüldü ve çözeltinin optik yoğunluğu, 550 nm ve 690 dalga boyu aralığında bir mikropilaka spektrofotometre kullanılarak değerlendirildi.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Metformin Yüklü Polimer Tabanlı Mikrobaloncuk / Nanopartikül Üretimi

3.1.1. Mikrobaloncuk/Nanopartikül Üretim ve Karakterizasyonu

Bu çalışmanın amacı, partikül boyutu ve boyut dağılımı üzerinde kontrol sağlayan bir T-kesişimli mikroakışkan cihazı kullanarak baloncukların parçalanmasından birkaç tip partikül üretmektir. Oluşturulan bu yapılar, ilaç taşıma çalışmalarında terapötik uygulamalar için özellikle diyabet gibi hastalıkların tedavisinde önemli bir potansiyele sahiptir. Bu çalışmada PVA, PVA/SA ve PVA/Metformin gibi çeşitli çözeltiler hazırlanmış, polimerik ve ilaç yüklü çözeltiler, T-kesişimli kurulumunun girişlerinden pompalanmıştır. Diğer girişinden N₂ gazı pompalanmış ve iki farklı bileşen, mikroakışkan cihazın karıştırma alanında keşmiş, daha sonra mikrobaloncukların oluşması sağlanmıştır. Ortaya çıkan bu mikrobaloncuklar çıkış kanalından aşağı doğru yönlendirildi ve kanal çıkışında baloncuk kümeleri toplanmıştır. Bu baloncukların boyutları ve şekilleri, gaz / sıvı kavşak bölgesindeki farklı geometrik deliklere ve gaz kaynağının çıkışındaki dalgalanmalara bağlı olarak değişir [97,162,163]. Bunun yanı sıra, yüzey gerilimi ve viskozite, aynı boyutta mikrobaloncuk/nanopartiküllerin oluşumunu etkileyen iki önemli parametredir.

3.1.1.1. Çözeltilerin Karakterizasyonu

Çözeltilerin yüzey gerilimi ve viskozitesi, aynı boyutta mikrobaloncuk/ nanopartiküllerin oluşumunu etkileyen iki önemli parametredir. Bunlar mikroakışkan sistemlerde baskın faktörlerdir [164,165]. Deney sırasında kullanılan çözeltilerinin fiziksel karakterizasyonu Tablo 3.1'de gösterilmiştir. Saf su içinde ağırlıkça % 0.3, ağırlıkça % 0.5 PVA ve ağırlıkça % 0.5 (PVA-SA) çözeltilerinin yüzey gerilimleri sırasıyla 42.90 mN / m'dir. 42.44 mN / m ve 44.87 mN/m'dir. PVA konsantrasyonu ağırlıkça % 0.3'ten % 0.5'e arttıkça çözeltilerin yüzey gerilimi değerleri azalmıştır. Bozic ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüzey gerilimi değerleri ağırlıkça % 0.5 PVA konsantrasyonuna kadar azalmıştır. Bu noktadan sonra, PVA konsantrasyonu arttıkça yüzey gerilimi arttı [166]. Yüzey gerilimi değeri, ağırlıkça % 0.5 PVA içeren çözeltiliye ağırlıkça % 0.5 SA ilave edilerek hafifçe artırıldı. Çözeltilerin viskozitesi incelendiğinde, artan polimer

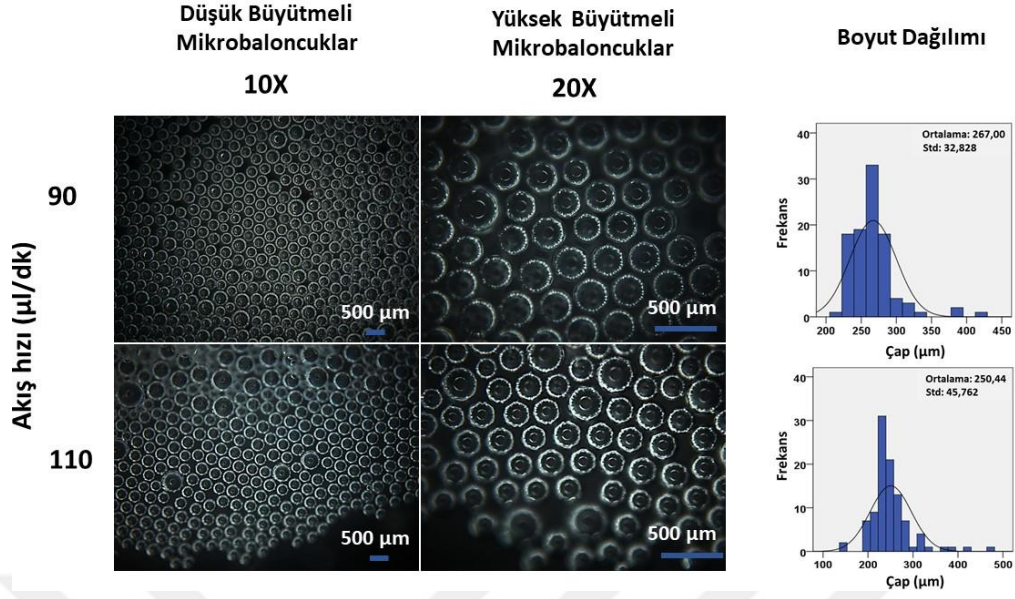
konsantrasyonu ile çözeltilerin viskozitesinin arttığı gözlenmiştir. PVA konsantrasyonu ağırlıkça % 0.3'ten % 0.5'e arttıkça viskozite 286'dan 330 mPa.s'ye yükseldi. Ayrıca, ağırlıkça % 0.5 PVA çözeltisine ağırlıkça % 0.5 SA eklendiğinde viskozite arttı [167]. Ağırlıkça % 0.3 PVA çözeltisine metformin eklenmesiyle yüzey gerilimi ve viskozite sırasıyla 43.0 mN / m ve 290 mPa.s 'ye yükseldi.

Tablo 3.1. Solüsyonların fiziksel karakterizasyonu

Çözelti konsantrasyonları (ağırlık oranı)	Yoğunluk (g/cm³)	Yüzey gerilimi (mN/m)	Viskozite (mPa.s)
% 0.3 PVA	0.98	42.90	286
% 0.5 PVA	0.99	42.44	300
% 0.5 (PVA-SA)	1.00	44.87	330
% 0.3 PVA / % 0.2 Metformin	0.99	43.00	290

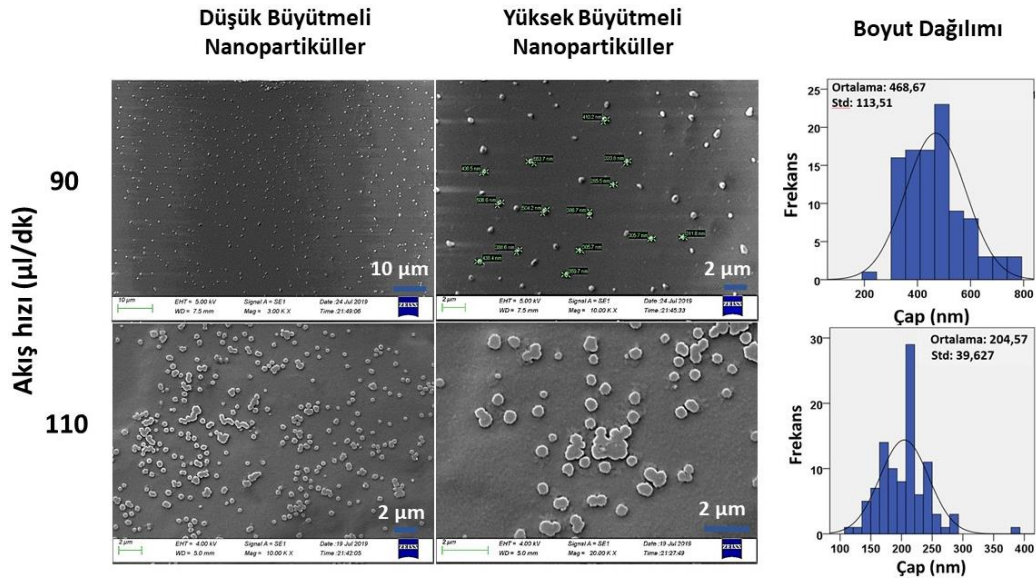
3.1.1.2. Üretilen Mikrobaloncuk/Nanopartiküllerin Morfolojik ve Boyutsal Analizi

Üretilen mikrobaloncukların boyutu, mikroakışkan sisteminde polimer çözeltisinin akış hızına ve gaz kaynağının basıncına bağlı olarak da değişmektedir [113]. Mikrobaloncukların üretilmesi için farklı konsantrasyonlarda dört farklı çözelti hazırlanmıştır. Bunlardan biri ağırlıkça % 0.5 PVA çözeltisidir. Çözelti T-kesişimli mikroakışkan cihazın giriş I (yatay) kısmından enjekte edildi. Aynı zamanda, giriş II (dikey)'den N₂ gazı pompalandı. Sabit gaz basıncında, mikrobaloncuklar oluşturmak için 90 µl/dk akış hızı seçildi ve bunlar T-kesişimine verildi. En küçük ve aynı boyutta mikrobaloncukların üretilmesi için 70 kPa'lık sabit bir gaz basıncı korunarak, çözelti akış hızı değiştirilmiş ve 90'dan 110 µl/dk'ya yükseltilmiştir. Şekil 3.1'deki mikrobaloncukların optik mikroskop görüntülerine bakıldığında, 70 kPa sabit bir basınçta, çözelti akış hızı 90 µl / dk'dan 110 µl / dk'ya yükseltildiğinde ortalama mikrobaloncuk çapı 267 ± 32 µm'den 250 ± 45 µm'ye düşmüştür. Bu durum, sabit basınçta akış hızını arttırmanın baloncuk boyutunu azalttığını göstermiştir [164].



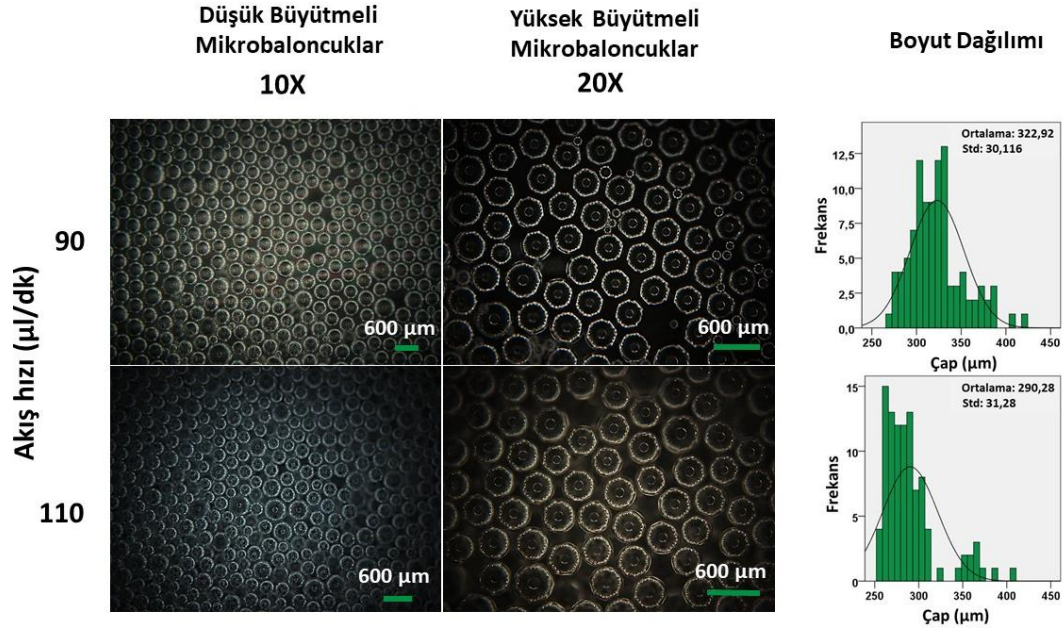
Şekil 3.1. Çeşitli akış hızlarında (90 ve 110 µl / dk) hazırlanan ağırlıkça % 0.5 PVA baloncuklarının optik mikroskop görüntüleri ve çap dağılımları.

Patlama benzeri parçalanma, üretilen bu mikrobaloncuklarda N₂ gazının salınması için meydana gelir [168]. Patlama etkisi ile küresel katı PVA nanopartikülleri oluşur. Şekil 3.2 'deki SEM görüntülerine göre, ağırlıkça % 0.5 PVA nanopartiküllerinin çap dağılımları, sabit bir gaz basıncında 110 µl / dk için 205 ± 40 nm ve 90 µl / dk için 469 ± 114 nm'dir. Sabit bir basınçta akış hızını arttırmanın nanopartikül boyutunu azalttığı söylenebilir. SEM görüntüleri incelendiğinde oluşan nanopartiküller arasında topaklaşma olduğu gözlenmiştir.



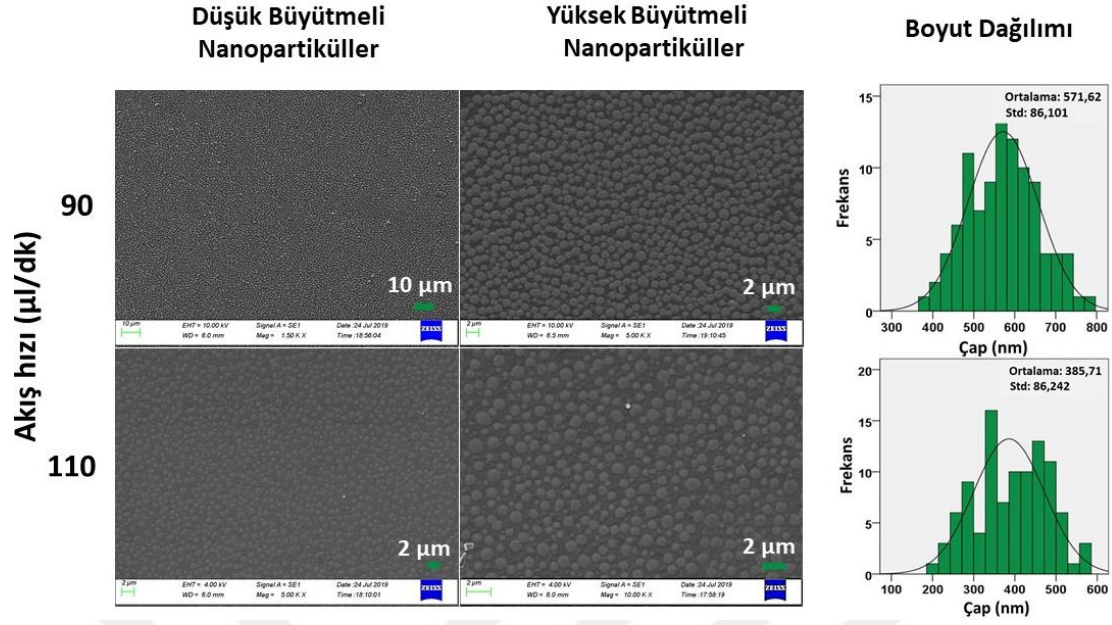
Şekil 3.2. Çeşitli akış hızlarında (90 ve 110 µl / dk) hazırlanan ağırlıkça % 0.5 PVA nanopartiküllerinin taramalı elektron mikroskop (SEM) görüntüleri ve çap dağılımları.

Bu topaklaşmayı (aglomerasyon) önlemek için, ağırlıkça % 0.5 PVA'ya ağırlıkça % 0.5 SA ilave edildi. Çözeltiye SA ilave edilmesinin nedeni, PVA matrisi arasındaki aglomerasyonun önlenmesidir [169]. Şekil 3.3 'teki optik mikroskop görüntülerini incelediğimizde, ağırlıkça % 0.5 PVA/0.5 % SA baloncuklarının boyutu, 120 kPa'lık sabit bir gaz basıncında 90 $\mu\text{l} / \text{dk}$ için $323 \pm 30 \mu\text{m}$ 'den 110 $\mu\text{l} / \text{dk}$ için $290 \pm 31 \mu\text{m}$ 'ye düşmüştür.



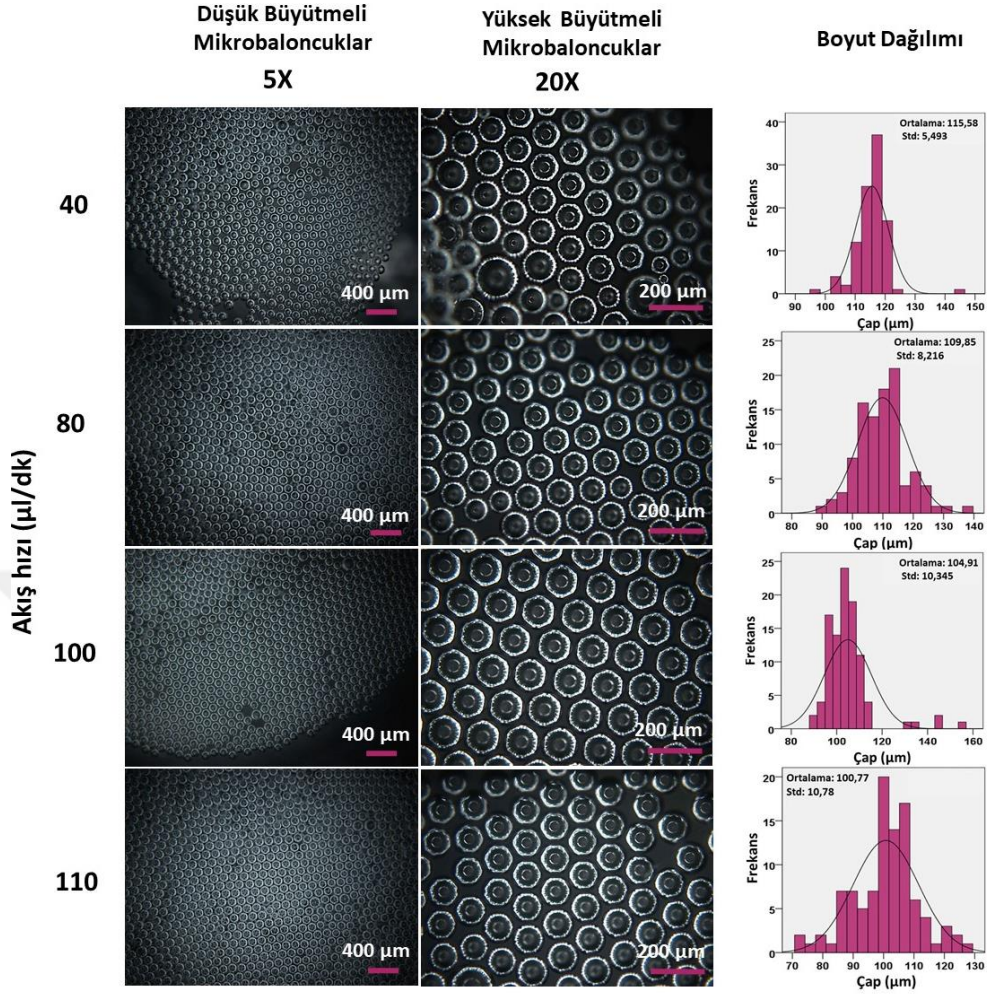
Şekil 3.3. Çeşitli akış hızlarında (90 ve 110 $\mu\text{l} / \text{dk}$) hazırlanan ağırlıkça % 0.5 PVA/% 0.5 SA baloncuklarının optik mikroskop görüntüleri ve çap dağılımları.

Benzer bir durum ağırlıkça % 0.5PVA/0.5%SA nanopartikülleri boyutunda gözlenmiştir. Şekil 3.4 'teki SEM görüntülerine göre, partikül boyutları 90 $\mu\text{l} / \text{dakika}$ için $572 \pm 86 \text{ nm}$ 'den, 110 $\mu\text{l} / \text{dk}$ için $386 \pm 86 \text{ nm}$ 'ye düştü. Partikül boyutu saf PVA'ya SA ilavesiyle arttı ve partikül dağılımı çok dağılımlı hale geldi. Bu durum, SA'nın daha yüksek molekül ağırlığına sahip olmasına bağlı olabilir. Buna ek olarak aglomerasyon, şekil 3.4 'te gösterildiği gibi SA ilave edilerek önleildi. Bu sonuçlara dayanarak, SA ilavesinin, aglomerasyonu önlese de, nanopartikülün boyutunu arttırdığı söylenebilir. Bu çalışmanın en önemli amaçlarından biri, en küçük nanopartiküllerin üretilmesiydi, bu nedenle PVA oranı arttığında partikül boyutu arttığından PVA oranı ağırlıkça % 0.5'den % 0.3'e düşürüldü. Hüsler ve ark. yaptığı bir çalışmada ortalama partikül boyutu ağırlıkça % 0.2 PVA ile $76 \pm 2 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur [170].



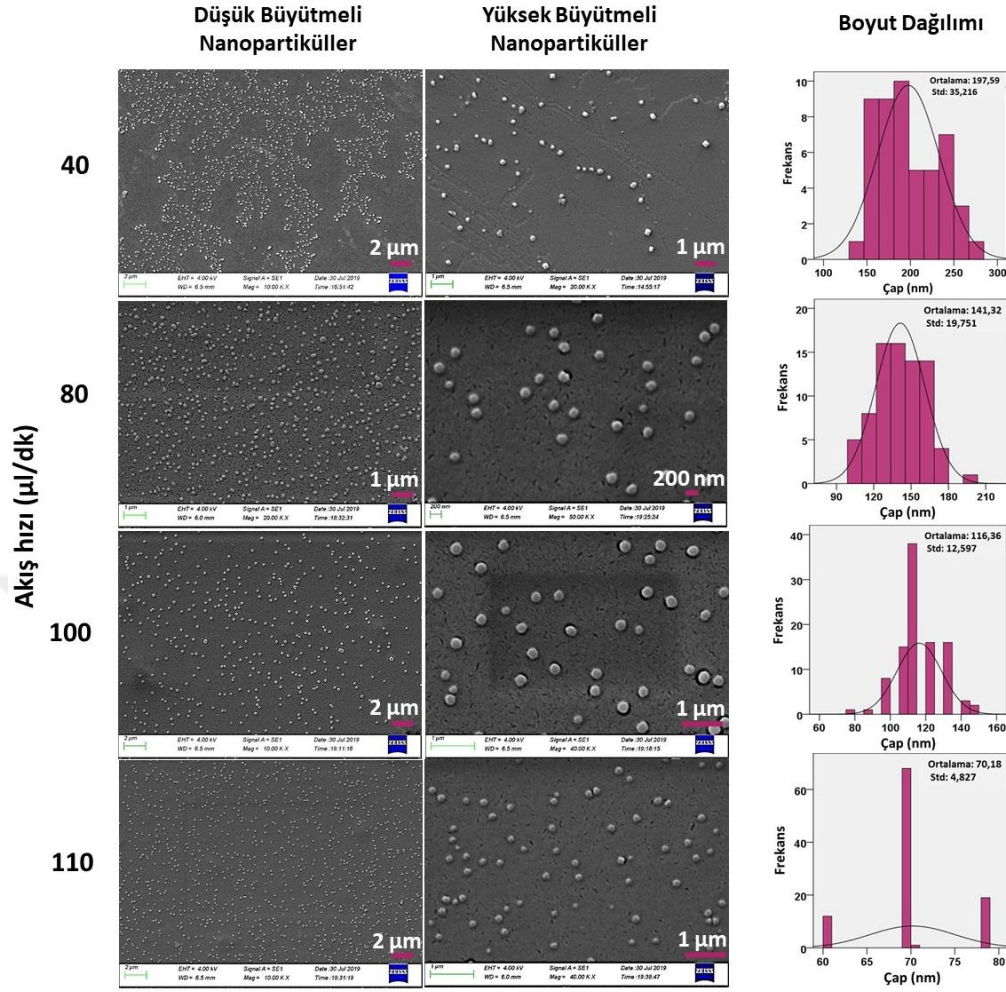
Şekil 3.4. Çeşitli akış hızlarında (90 ve 110 µl / dakika) hazırlanan ağırlıkça %0.5 PVA/% 0.5 SA nanopartiküllerinin taramalı elektron mikroskop (SEM) görüntüleri ve çap dağılımları.

Ağırlıkça % 0.3 PVA içeren mikrobaloncukların üretiminde, gaz basıncı 40 kPa'da sabit tutuldu ve akış hızları 40' dan 80, 100, 110 µl / dk 'ya çıkarıldı. Mikrobaloncukların optik mikroskop görüntüleri incelendiğinde (Şekil 3.5), akış hızındaki artış mikrobaloncukların çapını 116 ± 5 µm'den 101 ± 11 µm'ye düşürdü. Ayrıca, baloncukların daha düzenli ve tek dağılımlı olduğu görüldü [164].



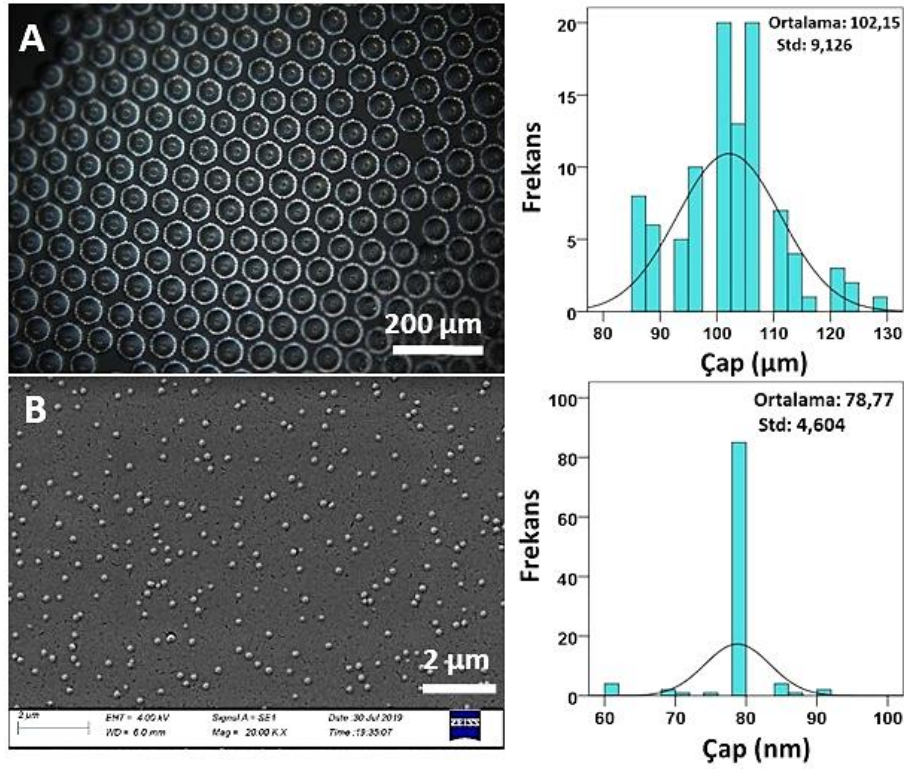
Şekil 3.5. Çeşitli akış hızlarında (40, 80, 100 ve 110 $\mu\text{l} / \text{dk}$) hazırlanan ağırlıkça % 0.3 PVA baloncuklarının optik mikroskop görüntüleri ve çap dağılımları.

Mikrobaloncuklardan üretilen nanopartiküllerin SEM görüntüleri incelendiğinde, farklı akış hızlarına sahip nanopartiküllerin ortalama çaplarının şekil 3.6' da gösterildiği gibi 40 $\mu\text{l} / \text{dk}$ için $198 \pm 35 \text{ nm}$, 80 $\mu\text{l} / \text{dk}$ için $141 \pm 20 \text{ nm}$, 100 $\mu\text{l} / \text{dk}$ için $116 \pm 13 \text{ nm}$ ve 110 $\mu\text{l} / \text{dk}$ için $70 \pm 5 \text{ nm}$ ' dir. Bu sonuçlara göre, daha yüksek akış hızında üretilen nanopartiküllerin daha tek düze (aynı boyutta) olduğu açıkça görüldü [171]. En yüksek akış hızında üretilen nanopartiküller sabit bir boyuta ($\sim 70 \text{ nm}$ çap) sahipti.



Şekil 3.6. Çeşitli akış hızlarında (40, 80, 100 ve 110 µl / dk) hazırlanan ağırlıkça % 0.3 PVA nanopartiküllerin taramalı elektron mikroskop (SEM) görüntüleri ve çap dağılımları.

Bu sonuçlara göre, ağırlıkça % 0.3 PVA solüsyonun, 40 kPa basınç ve 110 µl / dk akış hızında optimize edildiği gözlemlendi. Baloncukların ve partiküllerin çapları sırasıyla 100 ± 10 µm ve 70 ± 5 nm idi. Metformin, bu optimize edilmiş konsantrasyonlarda ve parametrelerde nanopartiküllere başarıyla yüklendi. Aynı akış hızında ve basınçta üretilen metformin yüklü baloncukların ve nanopartiküllerin çapları sırasıyla 102 ± 9 µm ve 78 ± 5 nm'dir (Şekil 3.7). Bu sonuçlar, PVA çözeltisine metformin eklenmesinin baloncukların ve partiküllerin çapını çok az etkilediğini göstermektedir. Şekil 3.7 'de, metformin yüklü PVA mikrobaloncuk ve nanopartiküllerin optik ve SEM görüntüleri incelendiğinde, yüzeyde herhangi bir ilaç kristali ve kümelenmesi gözlenmemiştir. Bu, ilacın literatür tarafından desteklendiği üzere iyi dağıldığını kanıtlamıştır [172–174].

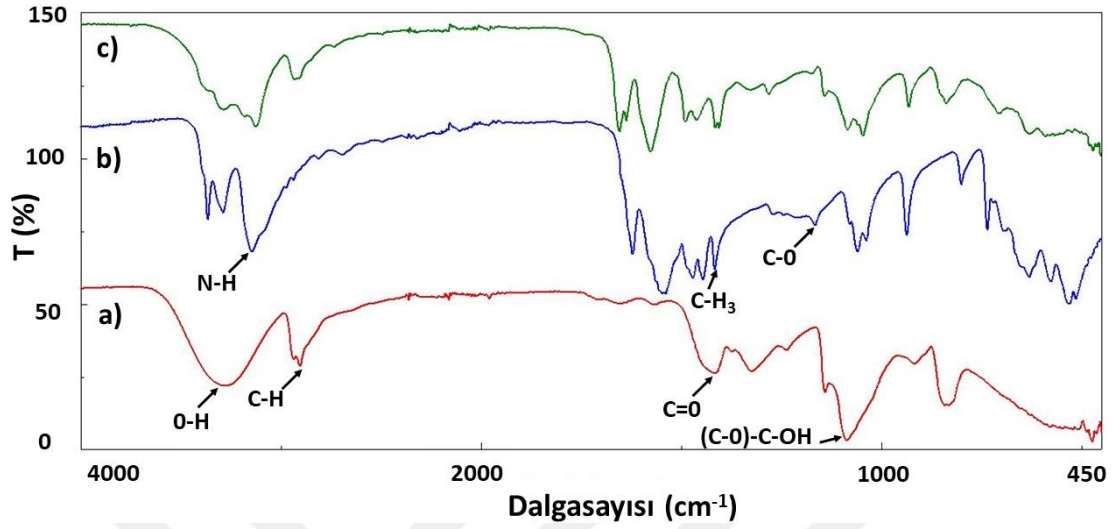


Şekil 3.7. 110 µl / dk akış hızında ve 40 kPa'da hazırlanan metformin yüklü mikrobaloncuklar / nanopartiküller. (A) Mikrobaloncukların optik mikroskop görüntüleri ve çapları, (B) Nanopartiküllerin SEM görüntüleri ve çap dağılımları.

3.1.1.3. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FT-IR) Spektral Analizi

Şekil 3.8'de PVA nanopartikülleri, metformin ve metformin yüklü PVA nanopartiküllerinin FTIR analizinin sonuçları görülmektedir. Şekil 3.8 (a)'da tüm önemli pikler, PVA nanopartiküllerinin FTIR spektrumunu açıkça göstermiştir. 3550 ile 3200 cm^{-1} arasında gözlemlenen geniş bant, güçlü moleküller arası ve moleküller arası hidrojen bağlarından uzanan O-H ile ilişkilidir. Ayrıca, 3000-2900 cm^{-1} 'deki titreşim bandı alkil gruplarının C-H'si ile ilgilidir. 1166 cm^{-1} 'deki pik, C=O gerilme bandını gösterir [175,176]. Şekil 3.8 (b) metforminin karakteristik kızılötesi bantlarını birincil amin grubunun 3147 cm^{-1} dalga boyunda N-H gerilme bandını, birincil amin grubunun 1574 cm^{-1} dalga boyunda gerilme bandını ve N-H bükülme titreşimlerini gösterir. N-H bükme / C-N germe / C = O gerilme bandı 1621 cm^{-1} 'dir. Ayrıca 1472 cm^{-1} dalga boyunda, CH₃ asimetrik bükülme bandı, 1445 cm^{-1} dalga boyunda C-H bükülme bandı, 1417 cm^{-1} dalga boyunda CH₃ simetrik bükülme titreşimi ve 1166 cm^{-1} dalga boyunda ise C = O gerilme bandı gözlemlendi [177,178]. Şekil 3.8 (c) 'de, metformin yüklü nanopartiküller incelendiğinde, spektrumda metformin ve PVA'nın ana pikleri görülmüştür. Sonuç

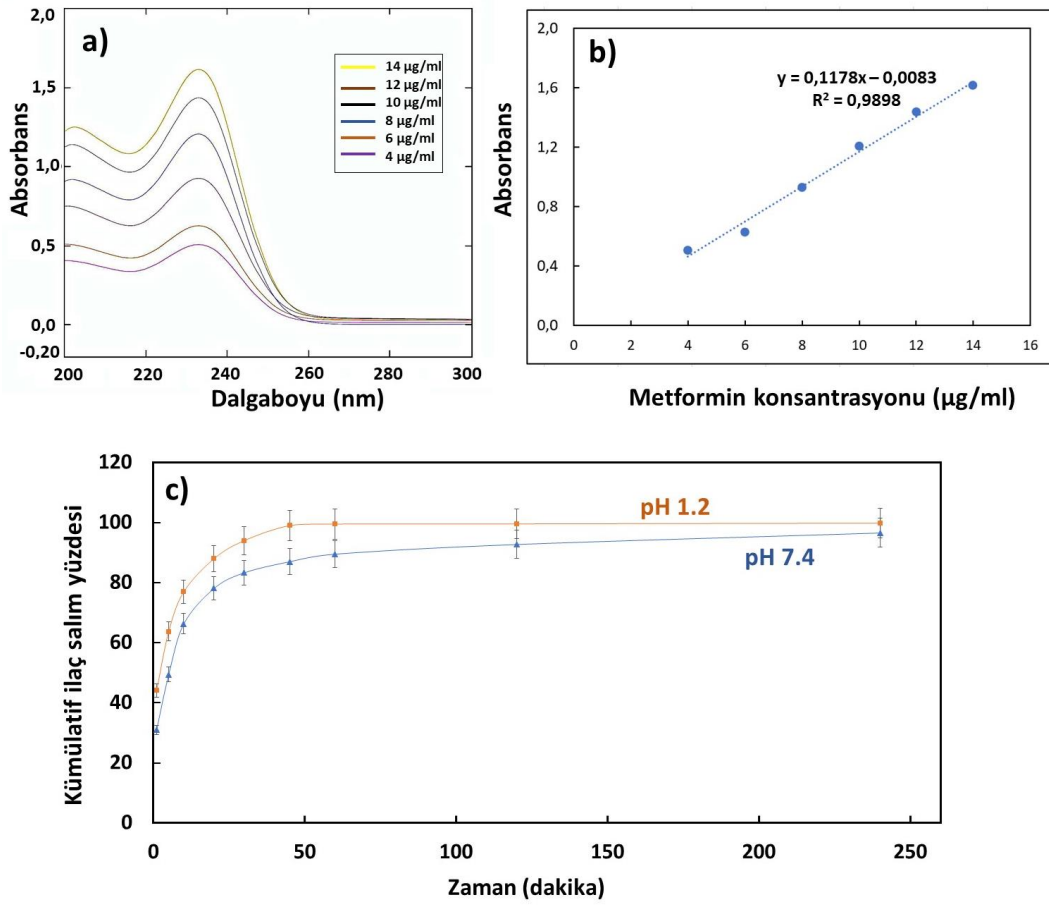
olarak, FTIR spektroskopisi metforminin nanopartiküllerin içerisine başarılı bir şekilde kapsüllendiğini göstermiştir.



Şekil 3.8. a) PVA nanopartikülleri, b) metformin ve c) PVA / Metformin nanopartiküllerinin FTIR Spektrumları.

3.1.2. Metformin Yüklü Nanopartiküllerin Salım Profili ve Kinetiği

Metformin yüklü ağırlıkça % 0.3 PVA nanopartikülleri kullanılarak *in vitro* ilaç salım çalışmaları gerçekleştirildi. İlk olarak, 4 ila 14 µg / ml'ye ayarlanmış metformin konsantrasyon aralığı ile elde edilen UV absorbands spektrumları şekil 3.9 (a)'da gösterilmektedir. Kantitatif ilaç salım verilerini hesaplamak için 233 nm'de metformin emiliminden ($R^2 = 0.99$) doğrusal bir standart kalibrasyon eğrisi oluşturuldu (Şekil 3.9 (b)). İlaç yüklü nanopartiküllerin kapsülleme verimliliği, denklem 1'e göre % 78'dir. Nanopartiküllerden *in vitro* metformin salımı, mide (1.2 pH) ve bağırsak (7.4 pH) sıvıları koşullarında 37 C'de incelenmiştir. Şekil 3.9 (c)'de gösterildiği gibi, nötr durumda metformin salımı, asidik duruma göre daha kademelidir. Mide pH'ında (1.2 pH) ilacın neredeyse % 42'si ilk 10 dakika içinde salınırken, pH 7.4 'e karşılık gelen rakam neredeyse % 30'du. Metformin pH 7.4'te 240 dakika salınmaya devam ederken, pH 1.2'de 60 dakika içinde salım miktarı neredeyse % 100'e ulaştı. Bu fark, metforminin bu pH'ta iki protonlanmış olmasına bağlanabilir ve bu, PVA nanopartikülleri ile kararsız bağlanmaya neden olabilir. Bu sonuçlar, metforminin kontrollü salimli ilaç taşıyıcı sistemleri için üretildiği çalışmalarla tutarlıdır [179].

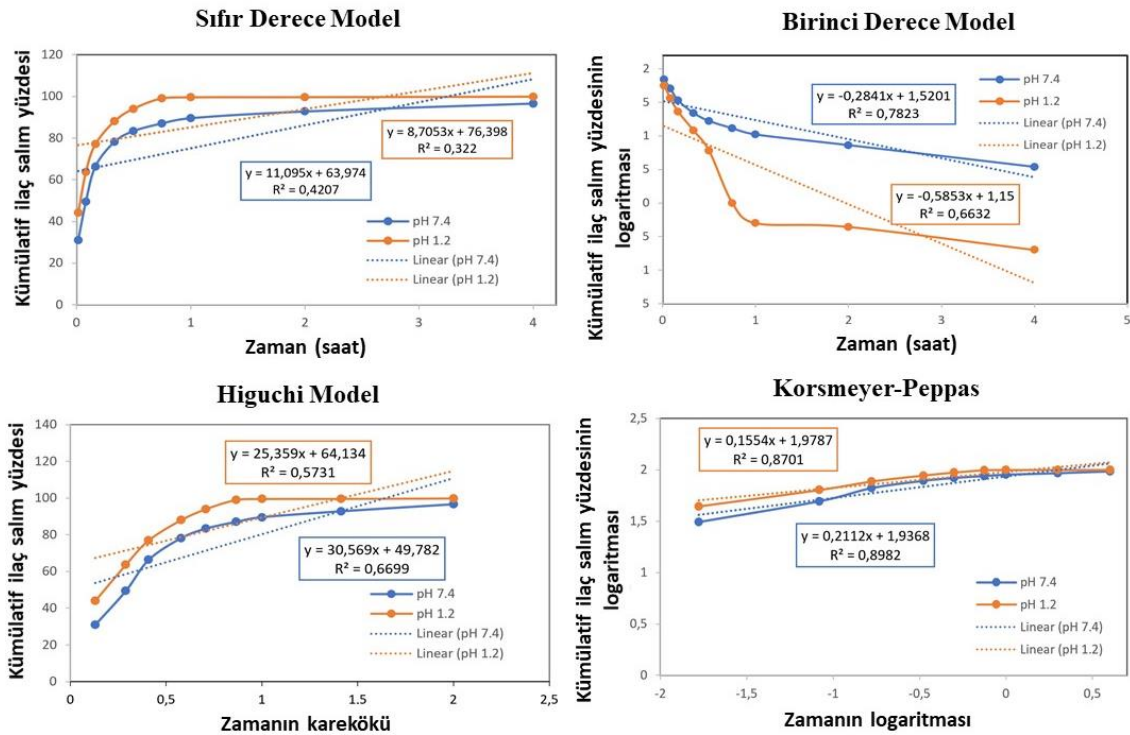


Şekil 3.9. a) Metforminin UV absorbans spektrumları b) 233 nm'de metforminin standart eğrisi c) Asidik (PBS, pH 1.2) ve nötr (PBS, pH 7.4) ortamında nanopartiküllerden metforminin *in vitro* salım çalışmaları (her çubuk ortalama ($n = 3$) $\pm$ SD olarak temsil edilir).

Nötr ve asidik pH altında PVA nanopartiküllerinden metforminin salım mekanizmasını belirlemek için çeşitli kinetik salım modelleri kullanıldı (Şekil 3.10). Sıfır derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas modellerinden sonra tüm örneklerden elde edilen kinetik sabitler ve regresyon katsayıları (R^2) Tablo 3.2'de verilmiştir. Korsmeyer-Peppas modeli, her iki ilaç salım profili için daha yüksek R^2 değerleri ile diğer kinetiklere göre daha iyi uyuşmaya sahipti. Ayrıca n 'nin değeri, bir polimerik sistemden ilaç salım mekanizmasını tanımlar. Küresel bir sistem için, $0,43 \geq n$, Fick difüzyona karşılık gelir ve $0,43 < n < 1$, Fick olmayan difüzyona karşılık gelir [180,181]. Farklı koşullar altında her iki n değeri Tablo 3.2'de gösterildiği gibi 0,43'ten azdır. Bu nedenle, metforminin nanopartiküllerden Fick difüzyon mekanizması yoluyla salındığını göstermiştir.

Tablo 3.2. Metformin yüklü PVA nanopartiküllerinden farklı pH değerlerinde metformin salımının dört kinetik modelinin sonuçları.

	Sıfır Derece		Birinci Derece		Higuchi		Korsmeyer-Peppas	
Örnek	R ²	K ₀	R ²	K ₁	R ²	K _h	R ²	n
Ph 7.4	0,4207	11,095	0,7823	-0,2841	0,6699	30,569	0,8982	0,2112
Ph 1.2	0,3222	8,7053	0,6632	-0,5853	0,5731	25,359	0,8701	0,1554



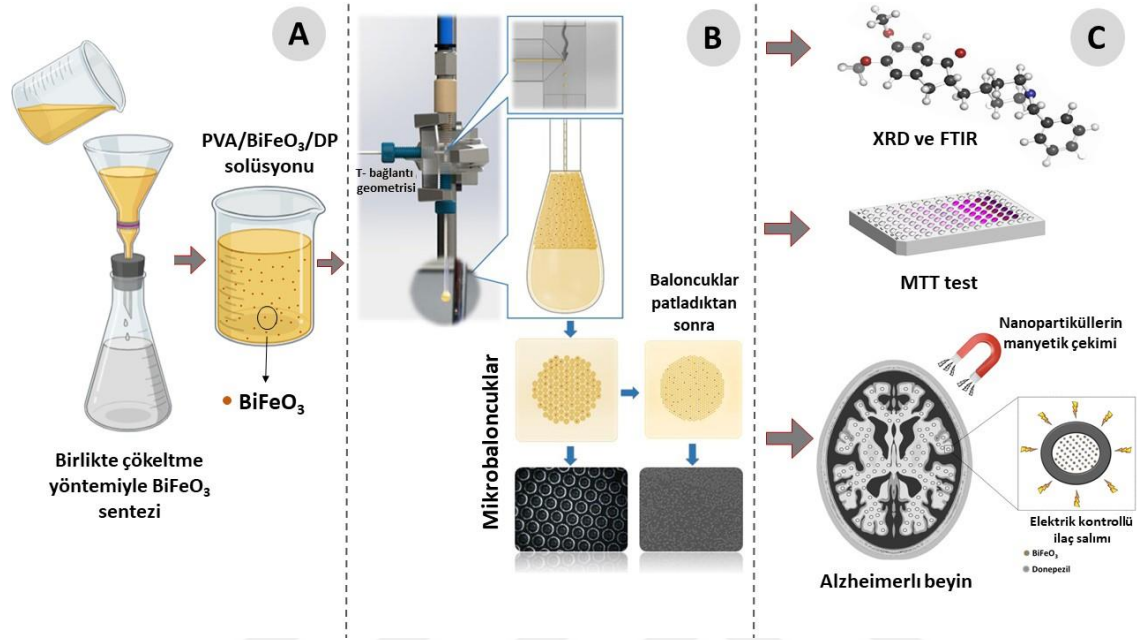
Şekil 3.10. Farklı koşullarda PVA nanopartiküllerinden metformin salımının kinetik modelleme sonuçları (37 °C'de PBS (pH 7.4 ve pH 1.2)).

3.2. Donepezil ve BiFeO₃ Manyetik Nanopartikül Yüklü Polimerik Mikrobaloncuk/ Nanopartiküllerin Elektrik Kontrollü İlaç Salımı

3.2.1. Mikrobaloncuk/Nanopartikül Üretim ve Karakterizasyonu

Bu çalışmada bir T-kesişim cihazı kullanılarak, PVA, PVA/BiFeO₃ ve PVA/BiFeO₃/DO aynı boyutta polimerik nanopartiküller, mikrobaloncukların patlamasıyla üretildi (Şekil 3.11). BiFeO₃ manyetik nanopartikülleri birlikte çökelme yöntemi ile sentezlendi ve bu manyetik nanopartiküller DO ile birlikte PVA nanopartiküllerine yüklendi. Bu nanopartiküller nörodejeneratif bir bozukluk olan Alzheimer gibi hastalıkların

tedavisinde spesifik hedefleme ve ilaç taşıyıcı sistemlerinde alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılabilmektedir.



Şekil 3.11. (A) BiFeO₃ nanopartiküllerinin birlikte çökelme yoluyla hazırlanmasının şematik gösterimi, (B) T-kesişimli mikroakışkan cihaz kullanılarak mikrobaloncuk / nanopartikül elde etme süreci, (C) üretilen nanopartiküllerin karakterizasyonu

3.2.1.1. Çözeltilerin Karakterizasyonu

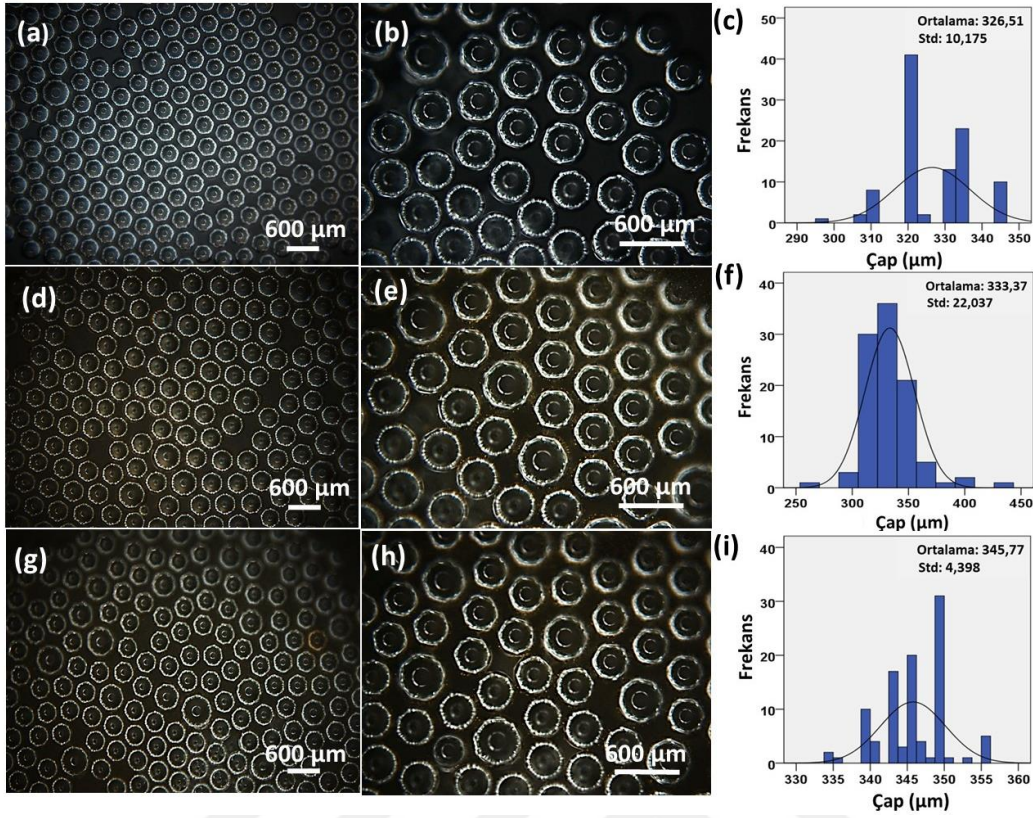
Çözeltilerin fiziksel özelliklerini belirlemek için yoğunluk, viskozite ve yüzey gerilimi karakterize edildi. Özellikle, viskozite ve yüzey gerilimi, mikroakışkan sistemlerde aynı boyutta mikrobaloncukların/ partiküllerin oluşumunu etkileyen iki önemli faktördür [182]. Solüsyonların fiziksel karakterizasyonu Tablo 3.3'te gösterilmiştir. PVA, PVA/ BiFeO₃ ve PVA / BiFeO₃ / DO çözeltilerinin yüzey gerilimleri sırasıyla 42.90 mN / m, 52.20 mN / m ve 45.39 mN / m idi. Burada PVA çözeltisine BiFeO₃'ün eklenmesi yüzey geriliminde artışa neden olmuş ancak DO'nun ilavesiyle yüzey gerilimi azalmıştır. Ayrıca PVA, PVA/ BiFeO₃ ve PVA/BiFeO₃/DO çözeltilerinin viskoziteleri sırasıyla 286, 290 ve 310 mPas'tır. PVA solüsyonuna BiFeO₃ ve DO ilavesi ile solüsyonların viskozitesinin arttığı gözlemlendi.

Tablo 3.3. Çözeltilerin fiziksel karakterizasyonu.

Çözelti konsantrasyonları (ağırlık oranı)	Yoğunluk (g/cm ³)	Yüzey gerilimi (mN/m)	Viskozite (mPa. s)
% 0.3 PVA	0.98	42. 90	286
% 0.3 PVA / % 0.1 BiFeO ₃	0.98	52. 20	290
% 0.3 PVA / % 0.1 BiFeO ₃ / % 0.2 DO	1.03	45.39	310

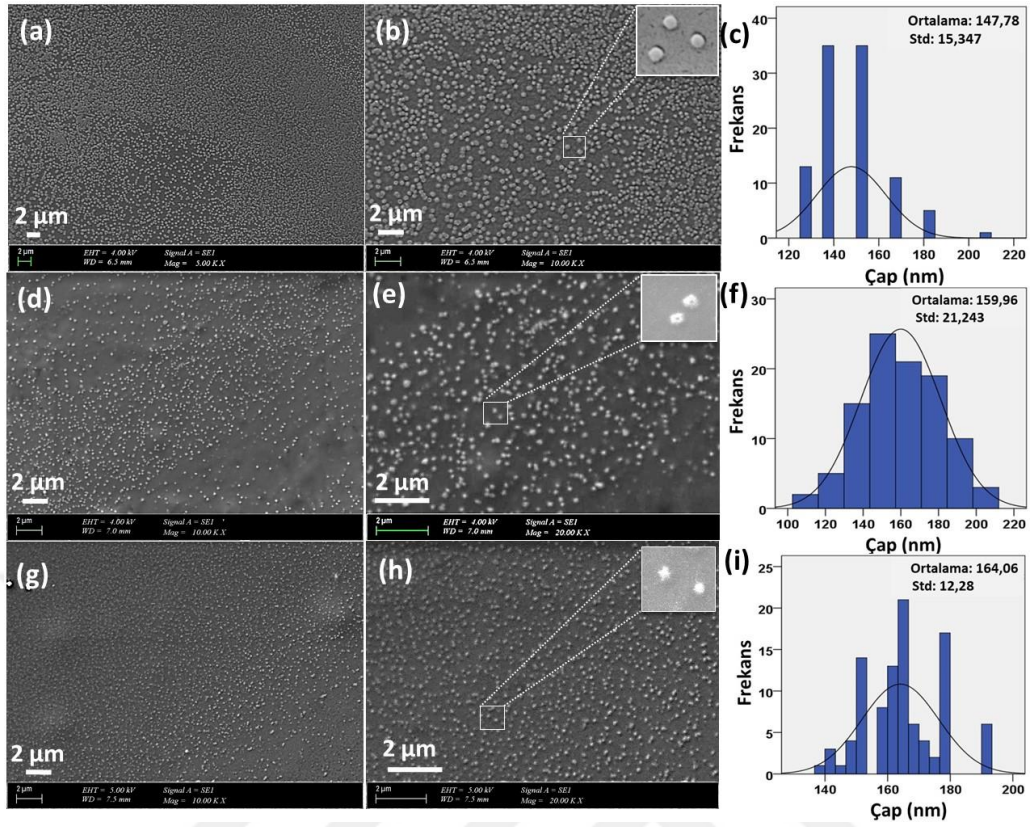
3.2.1.2. Üretilen Mikrobaloncuk/Nanopartiküllerin Morfolojik ve Boyutsal Analizi

Tek tip baloncuklar elde etmek için, iki ana değişken olan akış hızı ve gaz basıncı aynı anda ayarlanmalıdır [183]. Bu tek tipliliğe ek olarak, mikrobaloncukların boyutu, akış hızı ve gaz basıncı değişkenleri kullanılarak değiştirilebilir ve kontrol edilebilir. Burada mikrobaloncuklar elde etmek için üç farklı çözelti hazırlandı: PVA çözeltisi, BiFeO₃ nanopartikülleri içeren PVA çözeltisi ve BiFeO₃ nanopartikülleri ve DO içeren PVA çözeltisi. 100 µl / dak ila 120 µl / dak arasında değişen farklı akış hızlarında ve 40 kPa'lık sabit bir gaz basıncında aynı boyut olması için uygun bir aralık bulundu ve mikrobaloncuklar elde edildi. Elde edilen mikrobaloncukların optik mikroskop görüntüleri ve çap dağılımları Şekil 3.12 'de gösterilmiştir. PVA çözeltisi, 40 kPa gaz basıncı ve 100 µl/dk akış hızında optimize edildi ve elde edilen PVA mikrobaloncuklarının çapı 326 ± 10 µm idi [164]. Yapı incelendiğinde mikrobaloncukların düzenli ve tekdüze olduğu görülmüştür. PVA / BiFeO₃ çözeltisi için, 40 kPa'da gaz basıncı ve akış hızı 110 µl/dk'da optimize edilerek mikrobaloncukların çapı 333 ± 17 µm olarak elde edildi. Burada PVA çözeltisine BiFeO₃ nanopartiküllerinin eklenmesiyle baloncukların çapının çok az arttığı gözlemlendi. Mahalingam ve ark. yaptığı bir çalışmada PVA-lizozim mikrobaloncuklarına altın nanopartiküller eklenmiş ve baloncukların çapının arttığı gözlemlenmiştir [184]. PVA / BiFeO₃ / DO çözeltisi için ise, gaz basıncı 40 kPa ve akış hızı 120 µl/dk 'ya ayarlanarak optimize edildi. Elde edilen mikrobaloncukların çapı 345 ± 4 µm olarak bulundu.



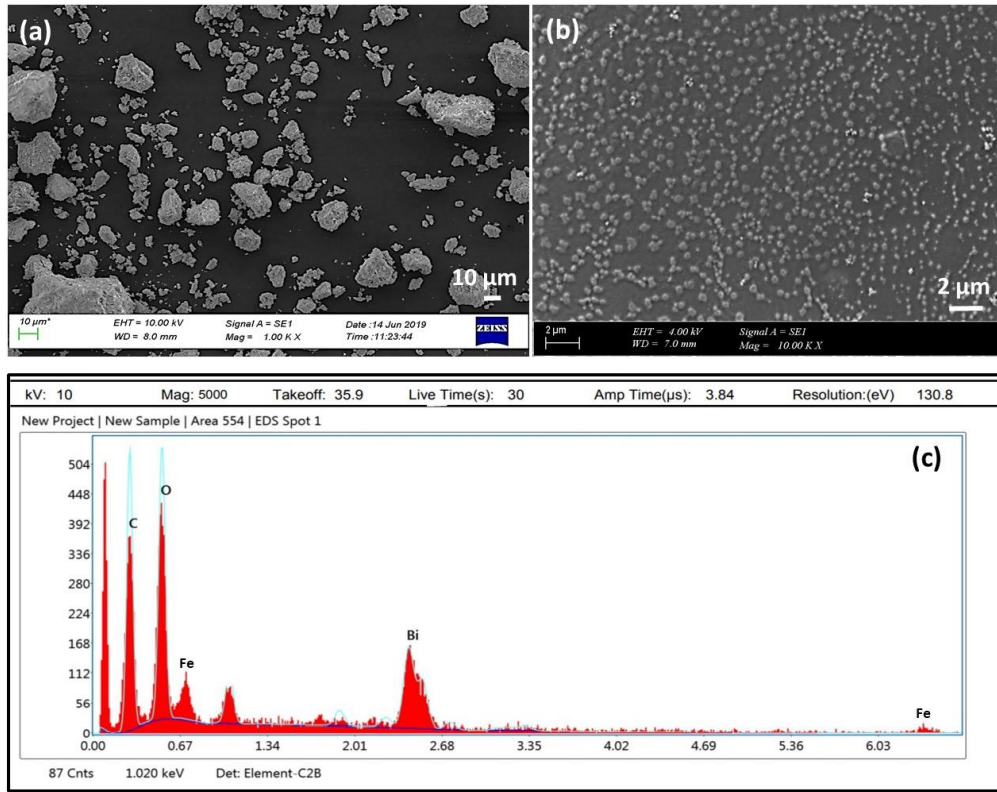
Şekil 3.12. 40 kPa gaz basıncında ve sırasıyla 100, 110 ve 120 µl / dk akış hızlarında üretilen mikrobaloncukların optik mikroskop görüntüleri ve çap dağılımları. Düşük büyütme görüntüsü (a, d, g), yüksek büyütme görüntüsü (b, e, h) ve mikrobaloncuk çapı (c, f, i).

Üretilen mikrobaloncuklar, N₂ gazını serbest bırakmak için bir patlama ile parçalanır [168]. Mikrobaloncuk patlamasından elde edilen nanopartiküllerin boyut ve morfolojisi Şekil 3.13'te gösterilmiştir. 40 kPa ve 100 µl / dk 'da üretilen PVA nanopartiküllerinin, Şekil 3.13 (a, b, c) 'teki SEM görüntülerine göre, çap dağılımları 148 ± 15 nm'dir. Burada küresel katı polimerik PVA nanopartiküllerinin homojen olarak üretildiği ve pürüzsüz bir yüzeye sahip olduğu açıkça görüldü. Aynı gaz basıncı ve akış hızında % 0.1 BiFeO₃'ün % 0.3PVA çözeltisine eklenmesiyle elde edilen nanopartiküllerin çap dağılımları 159 ± 21 nm'dir (Şekil 4 (d, e, f). Şekil 3.13 (d ve e) 'de görüldüğü gibi BiFeO₃ manyetik nanopartiküllerin eklenmesinin homojen yapıyı bozmadığı, ancak manyetik nanopartiküllerin eklenmesinin partikül çapını biraz daha arttırdığı gözlemlendi.



Şekil 3.13. Sırasıyla 100, 110 ve 120 $\mu\text{l} / \text{dk}$ akış hızında ve 40 kPa gaz basıncında üretilen nanopartiküllerin SEM görüntüleri ve çap dağılımları. Düşük büyütme görüntüsü (a, d, g), daha yüksek büyütme görüntüsü (b, e, h) ve nanopartikül çapı (c, f, i).

Şekil 3.14 (a) 'da, BiFeO_3 manyetik nanopartiküllerinin SEM görüntüsüne göre, BiFeO_3 nanopartiküllerinin nispeten homojen bir boyut dağılımına sahip olduğu gözlenmiştir. Görüntüden alınan on farklı parçacığın ortalama çap boyutu $111 \pm 25 \text{ nm}$ 'dir. Manyetik nanopartikül yüklü PVA nanopartiküllerinin SEM görüntülerinden elde edilen EDX grafiğine göre (Şekil 3.14 (b)), ağırlıkça % 33.37 Bi ve % 8.62 Fe olarak bulundu. (Şekil 3.14 (c)). 40 kPa gaz basıncında ve 120 $\mu\text{l} / \text{dk}$ akış hızında ağırlıkça % 0.2 DO'nun ağırlıkça % 0.1 BiFeO_3 /% 0.3 PVA çözeltisine eklenmesiyle elde edilen nanopartiküllerin çap dağılımları $164 \pm 12 \text{ nm}$ 'dir (Şekil 3.13 (g, h, i)). Şekil 3.13 (g, h) 'da, partiküllerin küresel, homojen ve aglomerasyon problemleri olmaksızın stabil olduğu görülmüş, ancak PVA/ BiFeO_3 solüsyonuna DO eklendiğinde partiküllerin çapının arttığı gözlemlenmiştir [185].

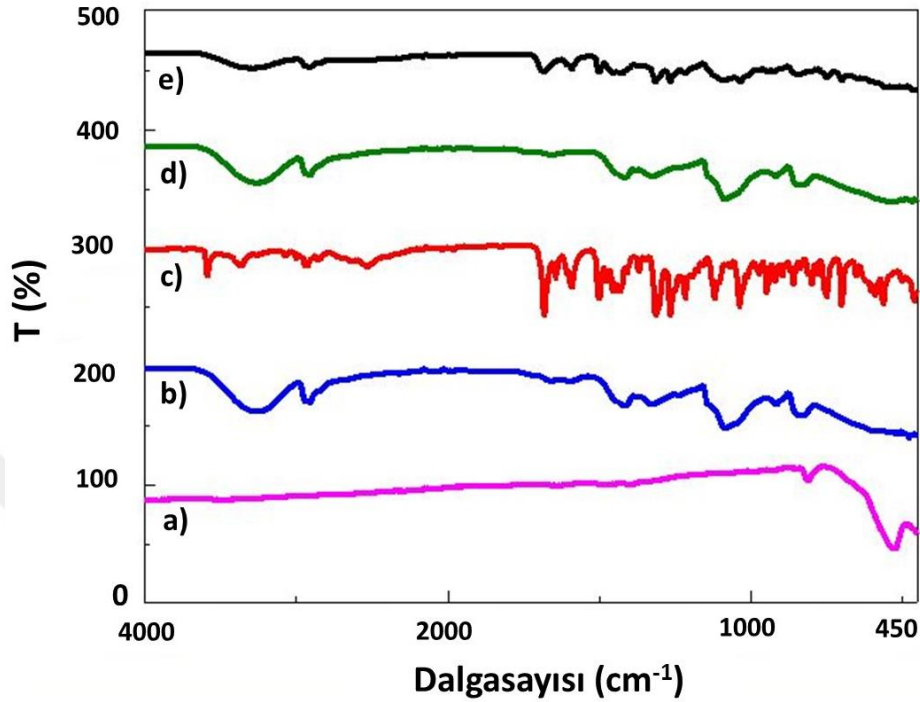


Şekil 3.14. (a) BiFeO₃ nanopartiküllerinin, (b) BiFeO₃ manyetik nanopartikül yüklü PVA nanopartiküllerinin ve (c) BiFeO₃ nanopartikül yüklü PVA nanopartiküllerinin EDX analizinin SEM görüntüleri.

3.2.1.3. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FT-IR) Spektral Analizi

PVA nanopartiküller, BiFeO₃ yüklü PVA nanopartiküller ve BiFeO₃, DO yüklü PVA nanopartiküllerin kimyasal bileşiminin FTIR analizinin sonuçları Şekil 3.15 'te gösterildi. BiFeO₃ manyetik nanopartiküller için $\sim 811.9 \text{ cm}^{-1}$, $\sim 525.5 \text{ cm}^{-1}$, $\sim 450.3 \text{ cm}^{-1}$ de üç ana pik gözlemlendi (Şekil 3.15 (a)). Dört yüzlü bölgelerde metalin gerilme titreşimi $523\text{-}525 \text{ cm}^{-1}$ civarında iken, oktahedral bölgelerdeki metalin gerilme titreşimi 450 cm^{-1} de görüldü [186]. Şekil 3.15 (b) 'de, PVA nanopartiküllerinin FTIR spektrumunda $3550\text{-}3100 \text{ cm}^{-1}$, $2840\text{-}3000 \text{ cm}^{-1}$, $1700\text{-}1750 \text{ cm}^{-1}$ ve $1400\text{-}1461 \text{ cm}^{-1}$ arasında dört keskin geniş bant gözlemlendi. Bu dalga sayıları sırasıyla molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağlarından O-H uzaması, alkil gruplarının C-H uzaması ve asetat gruplarının C = O ve C-O gerilmesi ve C-H₂ bağları ile ilgilidir [187]. Şekil 3.15 (c) 'de, DO'nun karakteristik kızılötesi bantları, sırasıyla 1697 , 1498 ve 1313 cm^{-1} de C = O esneme, C - N - C esneme ve C - H salım bantlarına karşılık gelen keskin piklerdir [188]. Şekil 3.15 (d, e) 'de görüldüğü gibi, BiFeO₃ manyetik nanopartiküller ve DO yüklü PVA nanopartiküller için spektrumda ana

DO, BiFeO₃ ve PVA pikleri görüldü. Sonuç olarak FTIR spektrumları, malzemelerin birbiri içerisinde başarılı bir şekilde dağıldığını göstermiştir.



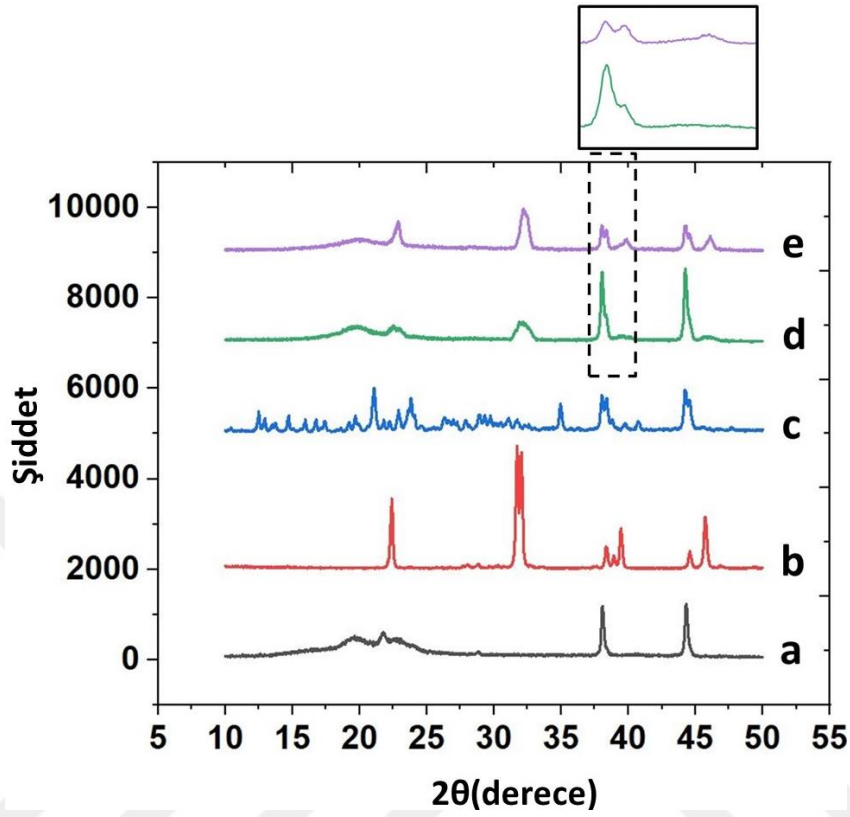
Şekil 3.15. (a) BiFeO₃, (b) PVA, (c) DO, (d) PVA / BiFeO₃, (e) PVA / BiFeO₃ / DO örneklerinin FTIR spektrumları.

3.2.1.4. X-Işını Kırınımı (XRD) Analizi

PVA, BiFeO₃, DO, PVA/BiFeO₃ ve PVA/BiFeO₃/DO örneklerinin X ışını kırınım sonuçları Şekil 3.16'da gösterildi. Şekil 3.16 (a) 'da PVA için, $2\theta=20.78, 22.78, 38.1$ ve 44.32 kırınım pikleri gözlemlendi [189]. Birlikte çökelme yöntemiyle sentezlenen BiFeO₃ nanopartiküllerindeki keskin ve yüksek pikler, BiFeO₃ 'ün mükemmel bir kristallik dereceye sahip olduğunu kanıtladı. Düşük yoğunluklu pikler, Bi₂Fe₄O₉, Bi₂₅FeO₄₀ ve Bi₃₆Fe₂₄O₅₇ gibi ikincil fazların varlığını gösterdi [190]. Şekil 3.16 (b) 'de BiFeO₃'ün ana pikleri $2\theta = 22.5, 32.64, 39.46$ ve 45.74 'de gözlemlendi. Bu gözlemlenen pikler, R3c uzay grubu ile BiFeO₃'ün rombohedral çarpık perovskit yapısı olarak belirtilebilir [191]. Şekil 3.16 (c) 'de DO, kristal yapısından dolayı $2\theta=10.00$ ile 50.00 arasında karakteristik yoğun pikler ortaya çıkarmıştır [192]. XRD sonuçlarına göre, tüm numunelerde mevcut

bileşikler belirlenmiştir. PVA/BiFeO₃ 'e DO'nun eklenmesiyle kırınım tepe noktalarının

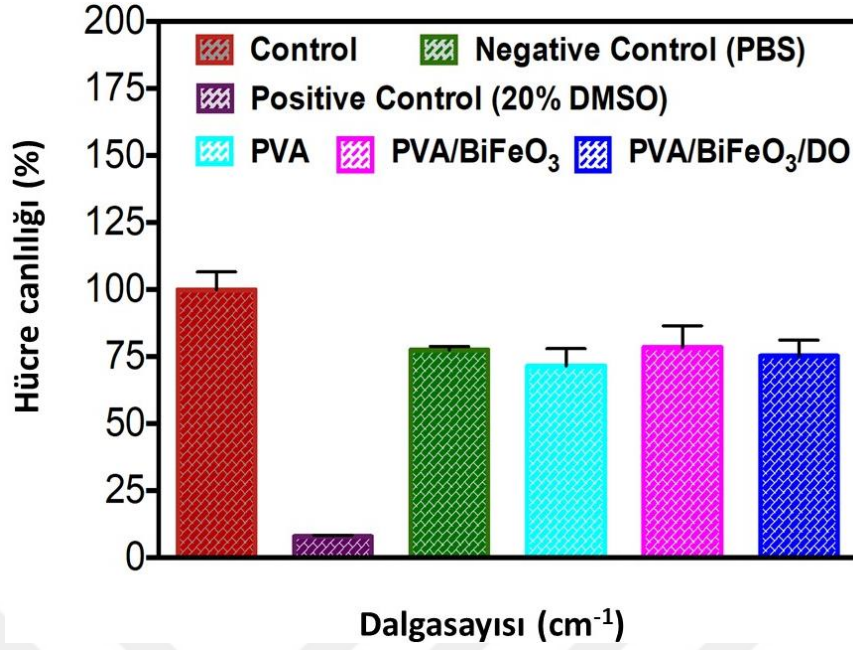
yoğunluğunda bir düşüş gözlenmiş ve DO'nun nanopartikülde etkin bir şekilde dağıldığını gösterdi.



Şekil 3.16. (a) PVA, (b) BiFeO₃, (c) DO, (d) PVA / BiFeO₃, (e) PVA / BiFeO₃ / DO örneklerinin XRD spektrumları.

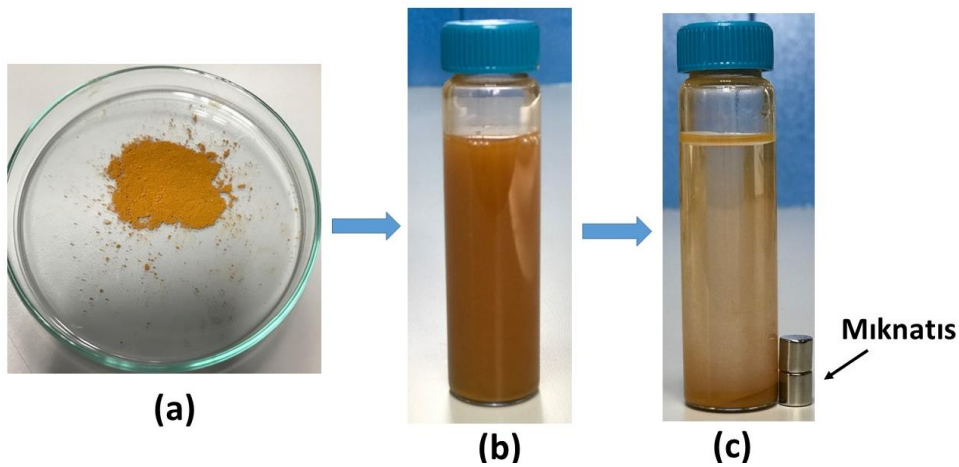
3.2.2. *In vitro* Sitotoksosite

Nanopartiküllerin potansiyelini belirlemek ve hücre canlılığının analizi için sitotoksosite testi yapıldı. Sitotoksosite testinin sonuçlarına bakıldığında, PVA, PVA / BiFeO₃ ve PVA/BiFeO₃/DO nanopartikülleri için hücre canlılığının negatif kontrol grubuna (% 77.55 ± 1.3) kıyasla, % 71.67 ± 6.4 , % 78.54 ± 8.1 ve % 75.23 ± 6.2 'ye hafifçe düştüğünü gösterdi. Ancak sağlıklı L929 hücreleri üzerinde sitotoksik etki yoktu (Şekil 3.17). Sitotoksosite testi, tüm örneklerin iyi sito-uyumluluğa sahip olduğunu gösterdi. Bu nedenle, bu nanopartiküller daha ileri *in vitro* hücre kültürü ve *in vivo* hayvan deneyleri için güvenle kullanılabilir.



Şekil 3.17. PVA, PVA/BiFeO₃ ve PVA/BiFeO₃/DO'nun L929 (fare fibroblast) hücre canlılığı.

Şekil 3.18 (a) 'da, toz BiFeO₃ nanopartikülleri saf su ile doldurulmuş bir cam şişeye konulduğunda (Şekil 3.18 (b)), yanına bir mıknatıs yerleştirildiğinde mıknatısa yakın tarafa doğru hareket ettikleri görülmüştür (Şekil 3.18 (c)). Mıknatıs uzaklaştırıldıktan sonra partiküllerin saf suda yeniden dağıldığı gözlemlendi. Bu, BiFeO₃ nanopartiküllerinin elektrikle kontrol edilen ilaç salımında kullanım için uygun olduğunu gösterir. Bu nedenle, BiFeO₃'ün elektriksel kontrollü ilaç salımındaki etkisinin gözlemlenmesi amaçlanmıştır.



Şekil 3.18. BiFeO₃ nanopartiküllerinin manyetik davranışının araştırılması:
 (a) Toz BiFeO₃ nanopartiküller, (b) saf su içerisinde dağılmış BiFeO₃ ve
 (c) BiFeO₃ tozlarının mıknatısa yönelimi.

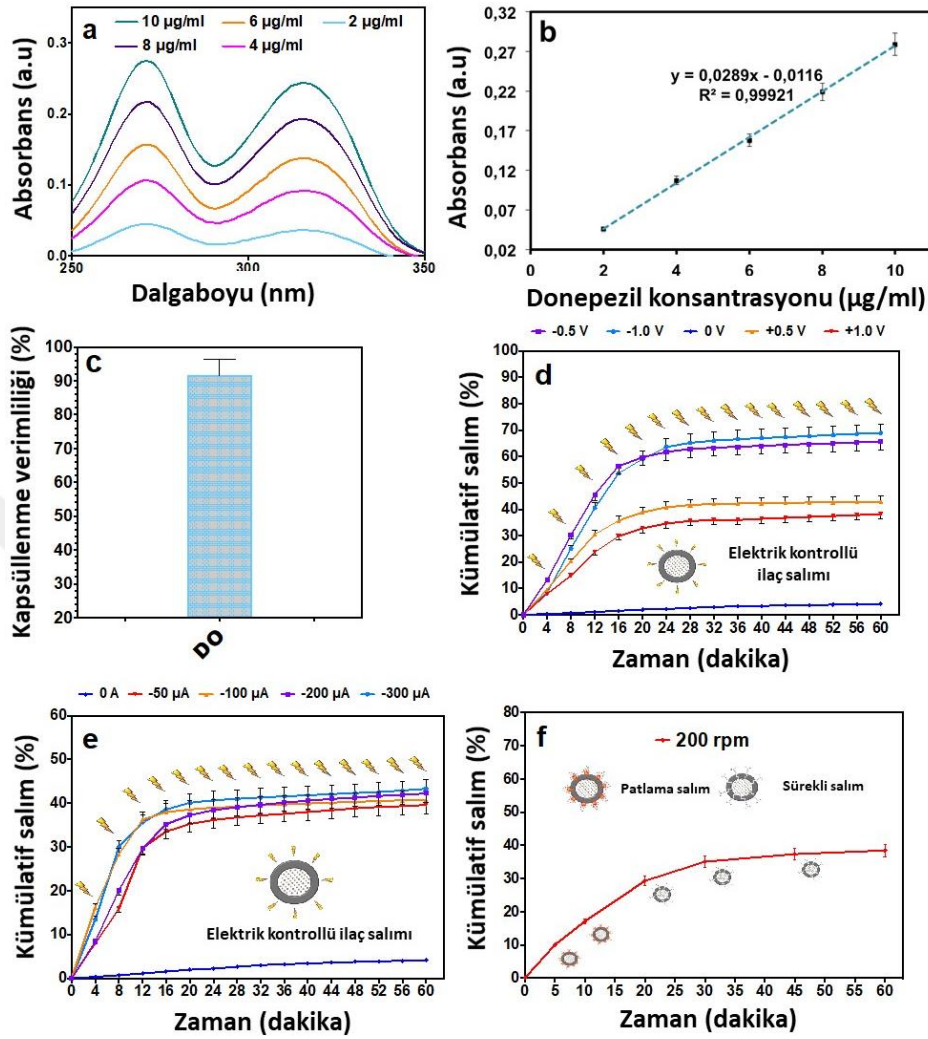
3.2.3. PVA/BiFeO₃/DO Nanopartiküllerinin Elektrikle Kontrol Edilen İlaç Salımı

PVA/BiFeO₃/DO nanopartiküllerinin, elektrikle kontrol edilen ilaç salım davranışı incelendi. İlk olarak, 5 farklı DO konsantrasyonuyla bir absorbans spektrumu oluşturuldu (Şekil 3.19 (a)) ve ardından DO'nun doğrusal bir standart kalibrasyon eğrisi çizildi (Şekil 3.19 (b)). İkinci olarak, PVA/BiFeO₃/DO nanopartikülleri için kapsülleme verimliliği ölçülmüş ve ~% 91 olarak bulunmuştur (Şekil 3.19 (c)). Daha sonra, farklı voltaj ve akımlarda PVA/BiFeO₃/DO nanopartiküller için elektrik kontrollü bir ilaç salım testi 60 dakika süreyle gerçekleştirildi. Nanopartiküller için farklı koşullarda salım profilleri, canlı organizmaların fizyolojik koşullarını taklit etmek için 37 °C'de ve pH 7.4'te PBS'de oluşturuldu.

PVA/BiFeO₃/DO nanopartikülleri, ilk 16 dakikada -1.0 V ve -0.5 V için sırasıyla % 53.6 ve % 56.4 oranında patlama salımı gösterdi. Ayrıca, ilk 12 dakikada +0.5 V ve +1.0 V için sırasıyla % 30.5 ve % 23.7 oranında patlama salımı gösterildi. Uyarıcı olmadan 0 V'de, 60 dakikada tüm bileşenlerin sadece % 4.2'si salındı (Şekil 3.19 (d)). PVA/BiFeO₃/DO nanopartikülleri, ilk 20 dakikada % 29,3 oranında patlama salımı gösterdi, ancak tüm bileşenlerin ~% 20'si 12 dakikada 200 rpm'de uyarıcı olmadan salındı (Şekil 3.19 (f)). BiFeO₃ varlığında elektrik uyaran uygulanmasının +1.0 V dışında salımı arttırdığı ve daha negatif voltajlarda DO salımının arttığı ve -1.0 V ile 15 uyarıdan sonra toplamda % 68.9 DO salımının arttığı açıkça görülmektedir. Tüm salım sırasıyla +1.0 V, +0.5 V ve -0.5 V'de 60 dakikada % 38.1, 42.9, % 65.7'ye ulaşmıştır (Şekil 3.19 (d)). Multiferrik bir malzeme olan BiFeO₃, ferroelektriklik ve anti-ferromanyetizmanın aynı anda bir arada bulunması nedeniyle çok önemli bir malzemedir [193]. BiFeO₃ tozları, tozlar arasında dipol-dipol etkileşimini artırarak dielektrik sabitini geliştirdi [194].

Ayrıca sabit akımla deneyler yapılmış ve akımın artması ile DO'nun salınması arasında doğrusal bir etki olduğu bulunmuştur. DO, PVA/BiFeO₃/DO nanopartiküllerinden sırasıyla -50 µA, -100 µA, -200 µA ve -300 µA'da % 39.6, 40.8, 42.2 ve 43.3 oranında salındı (Şekil 3.19 (e)). Öte yandan, DO uyarıcı olmadan 200 rpm'de % 38,5 oranında salındı ve -50 µA minimum elektrik uyarını uygulamak, 200 rpm'den daha fazla DO salımına neden oldu (Şekil 3.19 (f)). DO'nun salım oranları akımların yükselmesiyle artmasına rağmen, aralarında önemli bir fark yoktu. Akım ve voltajı değiştirerek DO'nun salımını etkileme olasılığı, son derece kontrol edilebilir ve hassas bir şekilde

ayarlanabilen bir ilaç salımına yol açar.



Şekil 3.19. PVA/BiFeO₃/DO nanopartiküllerinin elektrikle kontrol edilen ilaç salım profilleri: (a) Donepezilin farklı konsantrasyonlarda absorpsiyon spektrumları, (b) donepezil kalibrasyon eğrileri, (c) PVA/BiFeO₃/DO nanopartiküllerinin kapsülleme verimliliği, (d) PVA/BiFeO₃/DO nanopartiküllerinden farklı voltajlarda (-1.0 V, -0.5 V, 0 V, +0.5 V, +1.0 V), (e) farklı akımlarda (0 µA, -50 µA, -100 µA, -200 µA ve -300 µA), ve (f) uyarıcı olmadan 200 rpm 60 dakikada donepezil salım profilleri.

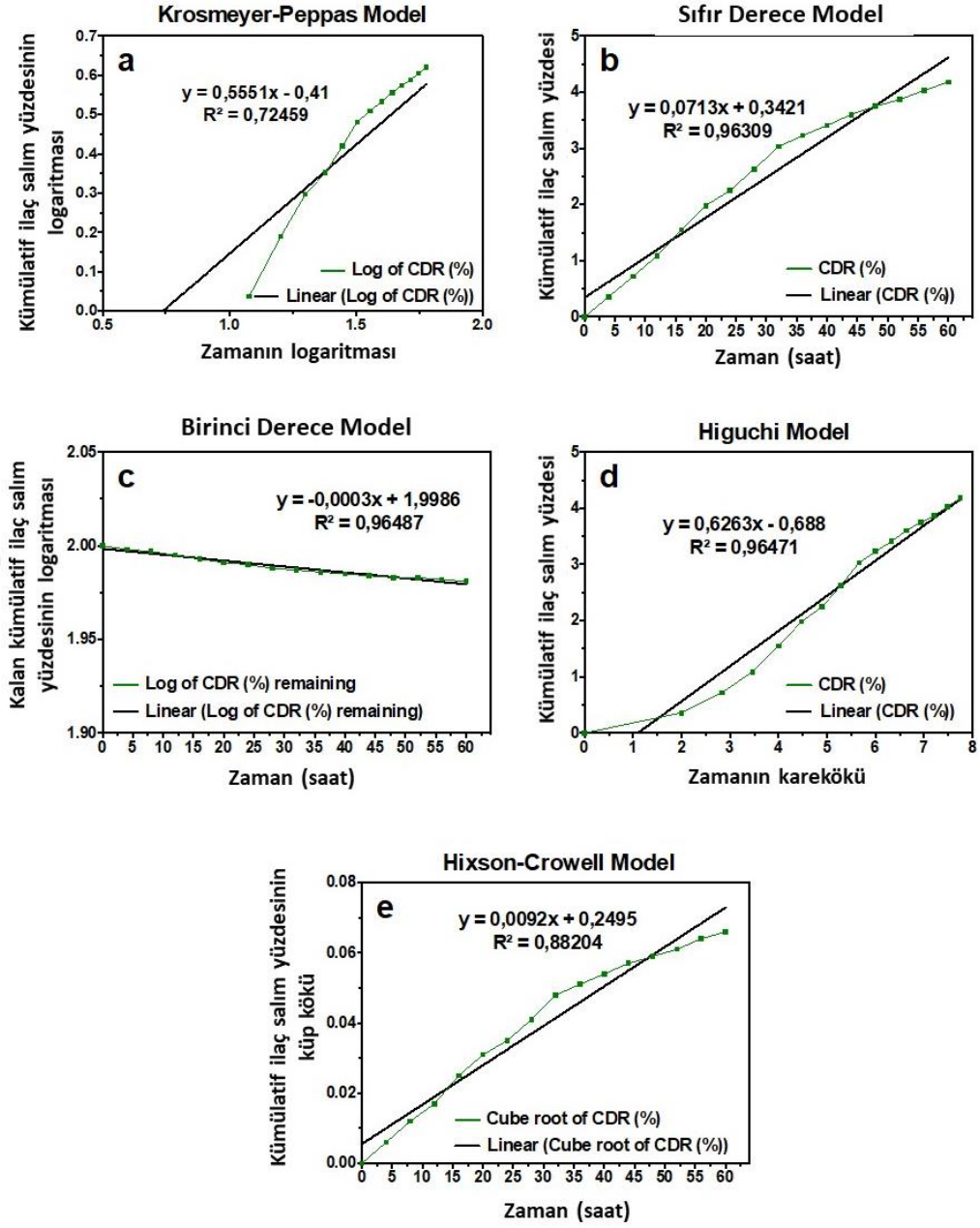
3.2.4. İn Vitro İlaç Salım Kinetiği

DO'nun salım kinetiği, Korsmeyer-Peppas, sıfır derece, birinci derece, Higuchi, Hixson-Crowell modelleri ile incelenmiştir. PVA/BiFeO₃/DO nanopartiküllerinin farklı koşullarda elde edilen kinetik sabitleri ve regresyon katsayıları (R^2) Tablo 3.4'te verilmiştir. Higuchi modeli ile hemen hemen tüm koşullar için daha yüksek R^2 değerleri elde edilmiştir. Bununla birlikte, Korsmeyer-Peppas modeli, her koşulda yüksek R^2

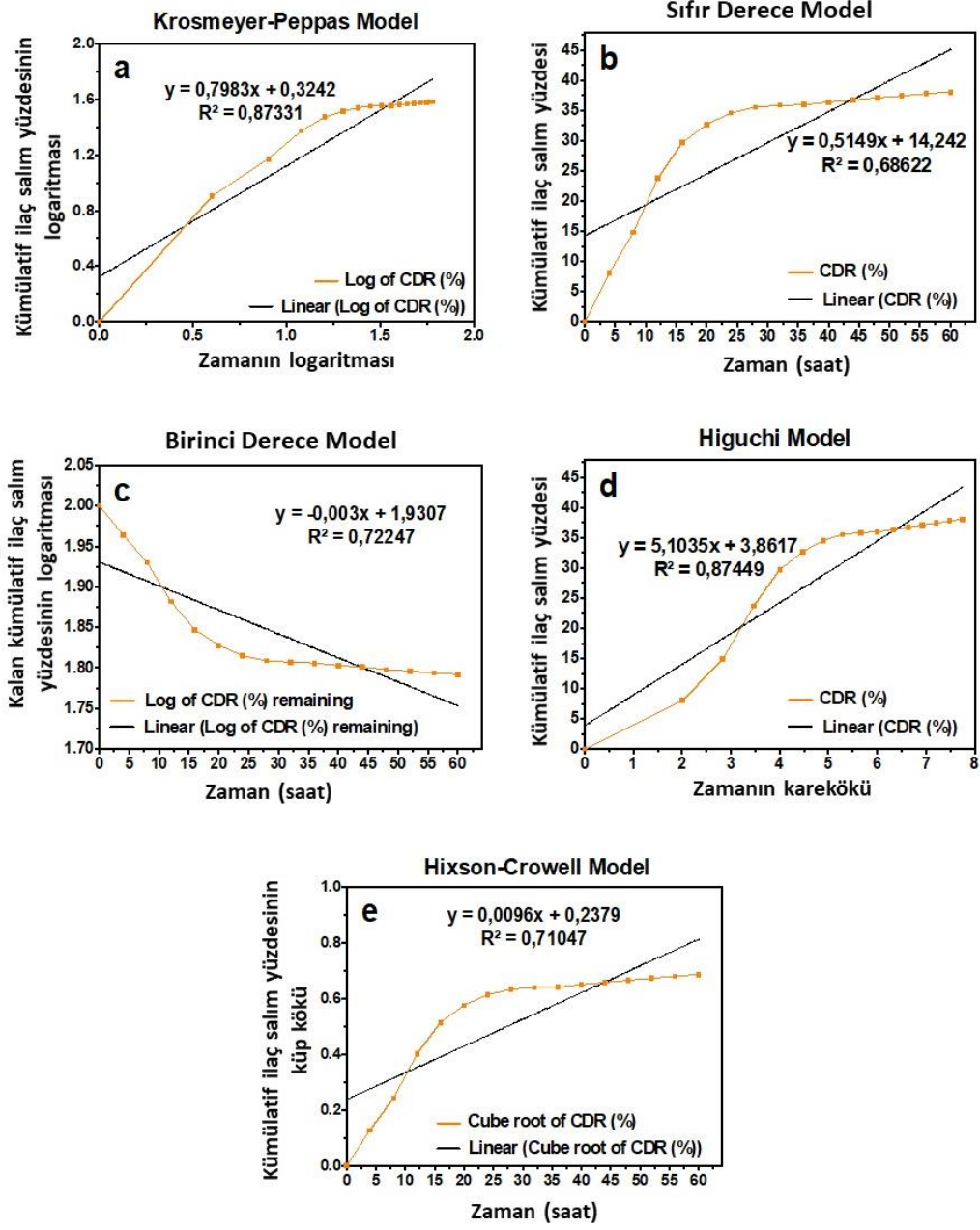
değerleri ile iyi bir uyuma sahiptir. Farklı voltajlarda (0 V, -1.0 V, -0.5 V, +0.5 V, +1.0 V), farklı akımlarda (-50 μ A, -100 μ A, -200 μ A, -300 μ A) ve 200 rpm de PVA/BiFeO₃/DO nanopartiküllerinden DO'nun kinetik modelleri şekil 3.20-3.29 'da verilmiştir. Ayrıca, bir polimerik sistem tarafından ilaç salınım mekanizması, Korsmeyer-Peppas modelinde n değeri ile tanımlanmaktadır. $0.45 \geq n$, bir Fick difüzyonuna karşılık gelir ve $0.45 < n < 1$, silindirik bir sistem için Fick olmayan difüzyona karşılık gelir [195]. Nanopartiküllerin farklı koşullarda tüm n değerleri 0.45 ile 1 arasındadır. Bu nedenle, DO'nun Fick olmayan difüzyon mekanizmasıyla nanopartiküllerden salındığını göstermektedir.

Tablo 3.4. Farklı koşullarda PVA/BiFeO₃/DO nanopartiküllerinden salının matematiksel modellerinin karşılaştırılması

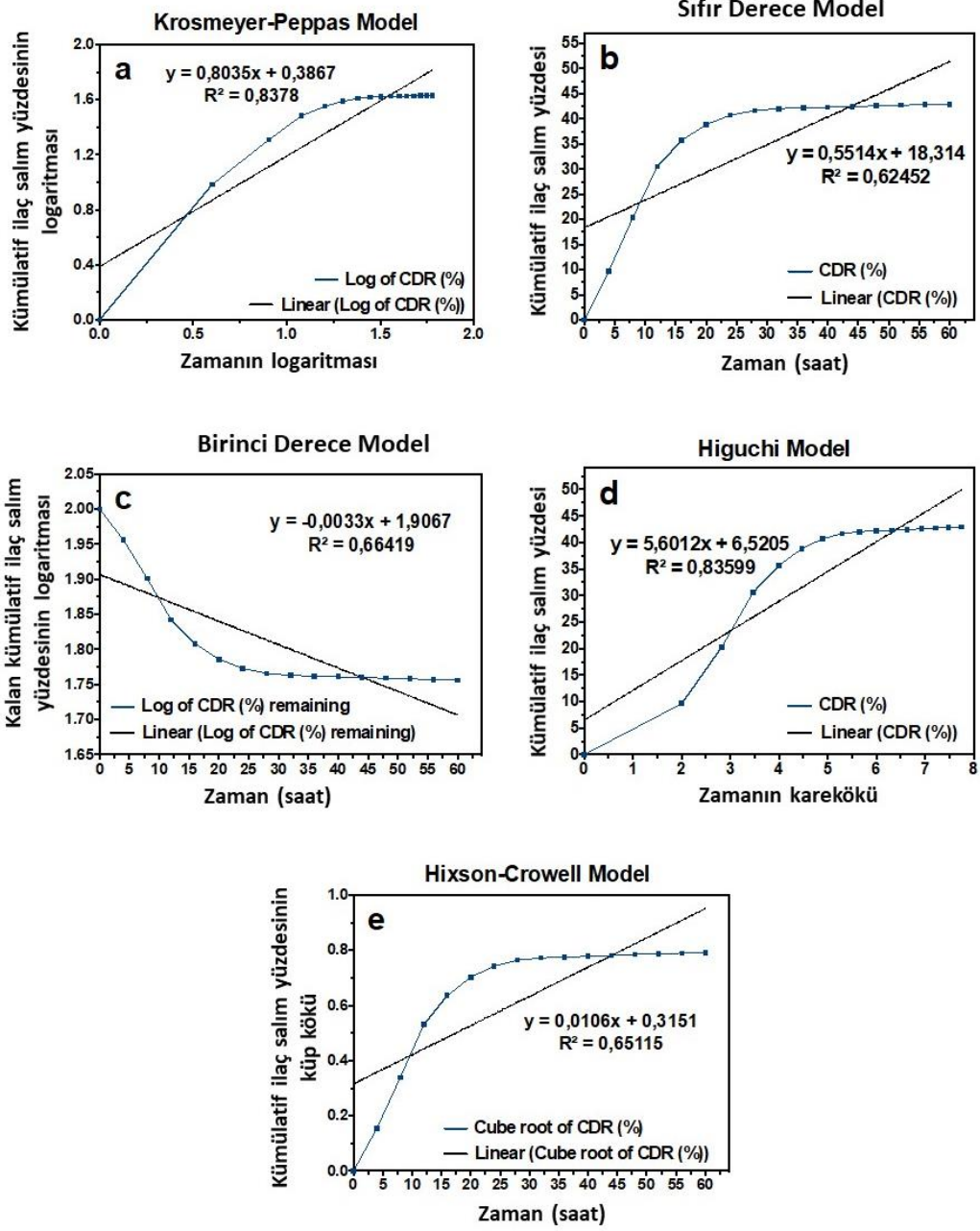
	Korsmeyer-Peppas		Sıfır Derece		Birinci Derece		Higuchi		Hixson-Crowell	
Örnek	R^2	n	R^2	K_0	R^2	K_1	R^2	K_h	R^2	K_{hc}
Uyarıcı olmadan	0,7246	0,5551	0,9631	0,0713	0,9649	-0,0003	0,9647	0,6263	0,8820	0,0092
+1.0 V	0,8733	0,7983	0,6862	0,5149	0,7225	-0,003	0,8745	5,1035	0,7105	0,0096
+0.5 V	0,8378	0,8035	0,6245	0,5514	0,6642	-0,0033	0,8360	5,6012	0,6512	0,0106
-0.5 V	0,8255	0,8827	0,6227	0,8468	0,6989	-0,0067	0,8308	8,5886	0,6739	0,0193
-1.0 V	0,8760	0,9537	0,6841	0,9856	0,7657	-0,0080	0,8616	9,7125	0,7393	0,0229
-50 μ A	0,8523	0,8012	0,6304	0,5117	0,6683	-0,0030	0,8320	5,1615	0,6512	0,0106
-100 μ A	0,7279	0,7140	0,4900	0,4134	0,5292	-0,0025	0,7414	4,4645	0,5160	0,0079
-200 μ A	0,8453	0,8055	0,6437	0,5416	0,6893	-0,0032	0,8485	5,4602	0,6741	0,0103
-300 μ A	0,7586	0,7457	0,5303	0,4657	0,5776	-0,0028	0,7712	4,9313	0,5616	0,0090
200 rpm	0,9214	0,8812	0,8032	0,6109	0,8374	-0,0035	0,9502	5,4692	0,8263	0,0113



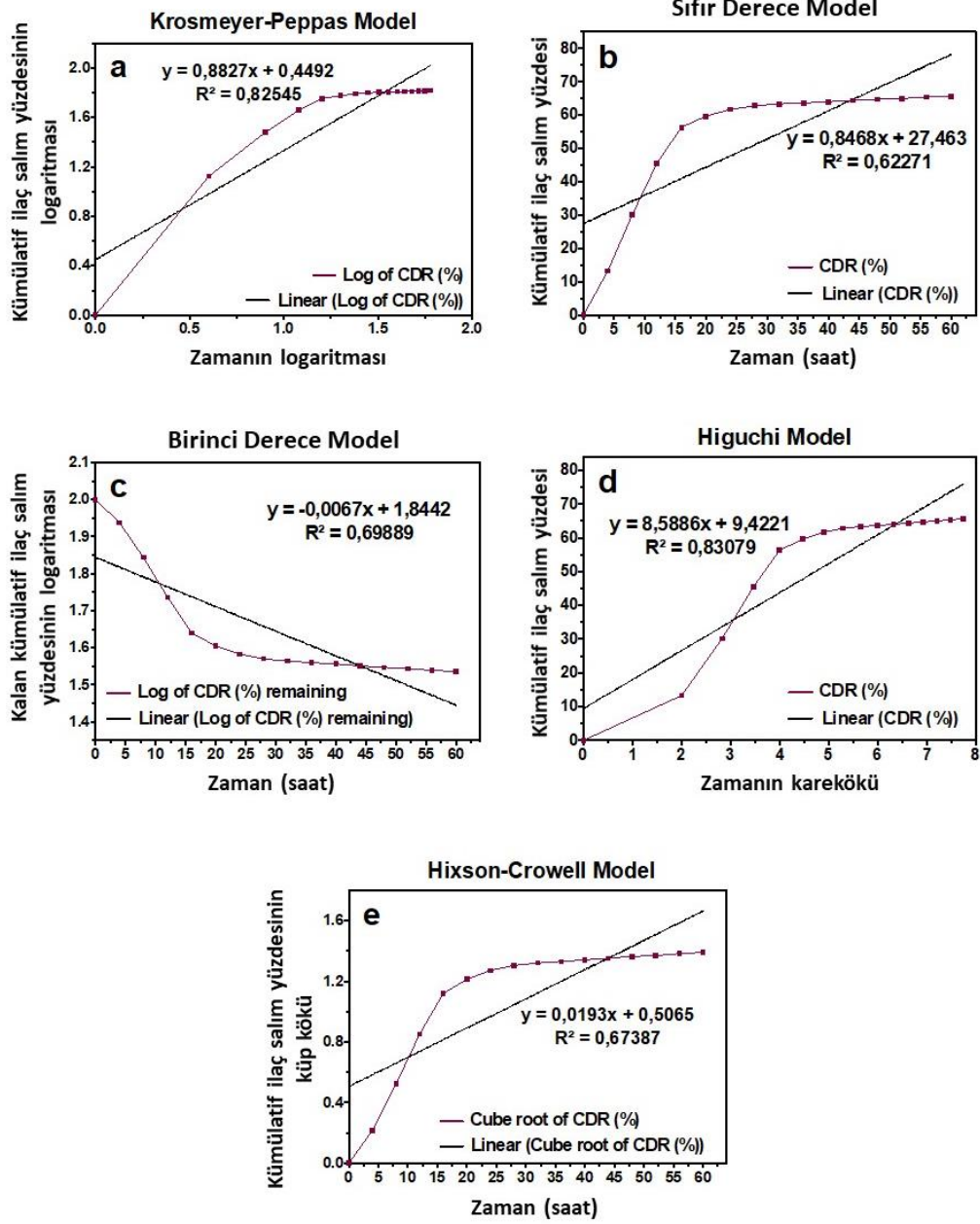
Şekil 3.20. PVA/BiFeO₃/DO nanopartiküllerinden uyarıcı olmaksızın DO salımlarının kinetik model detaylandırması.



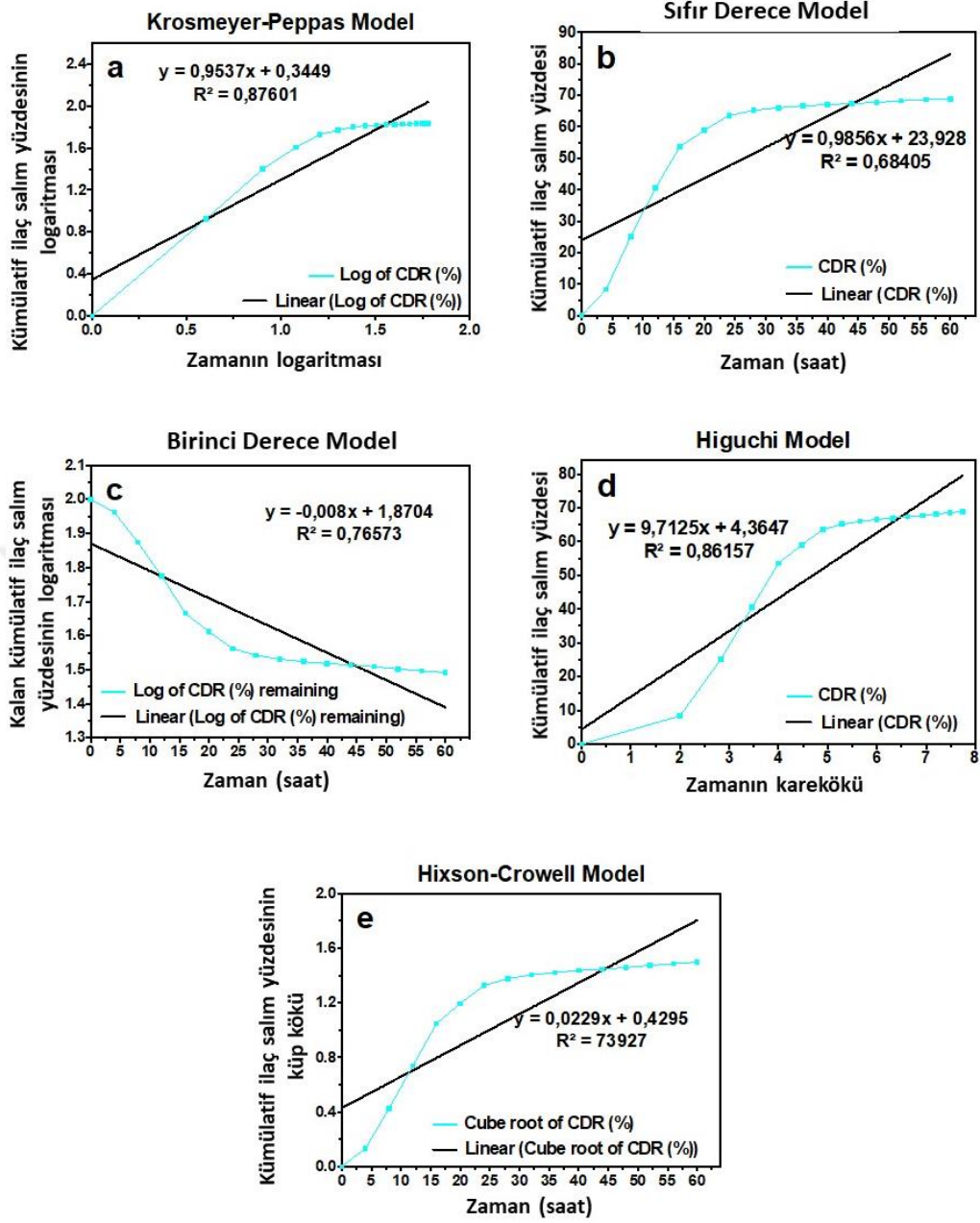
Şekil 3.21. +1.0 V'de PVA/BiFeO₃/DO nanopartiküllerinden, DO salımının kinetik model detaylandırması.



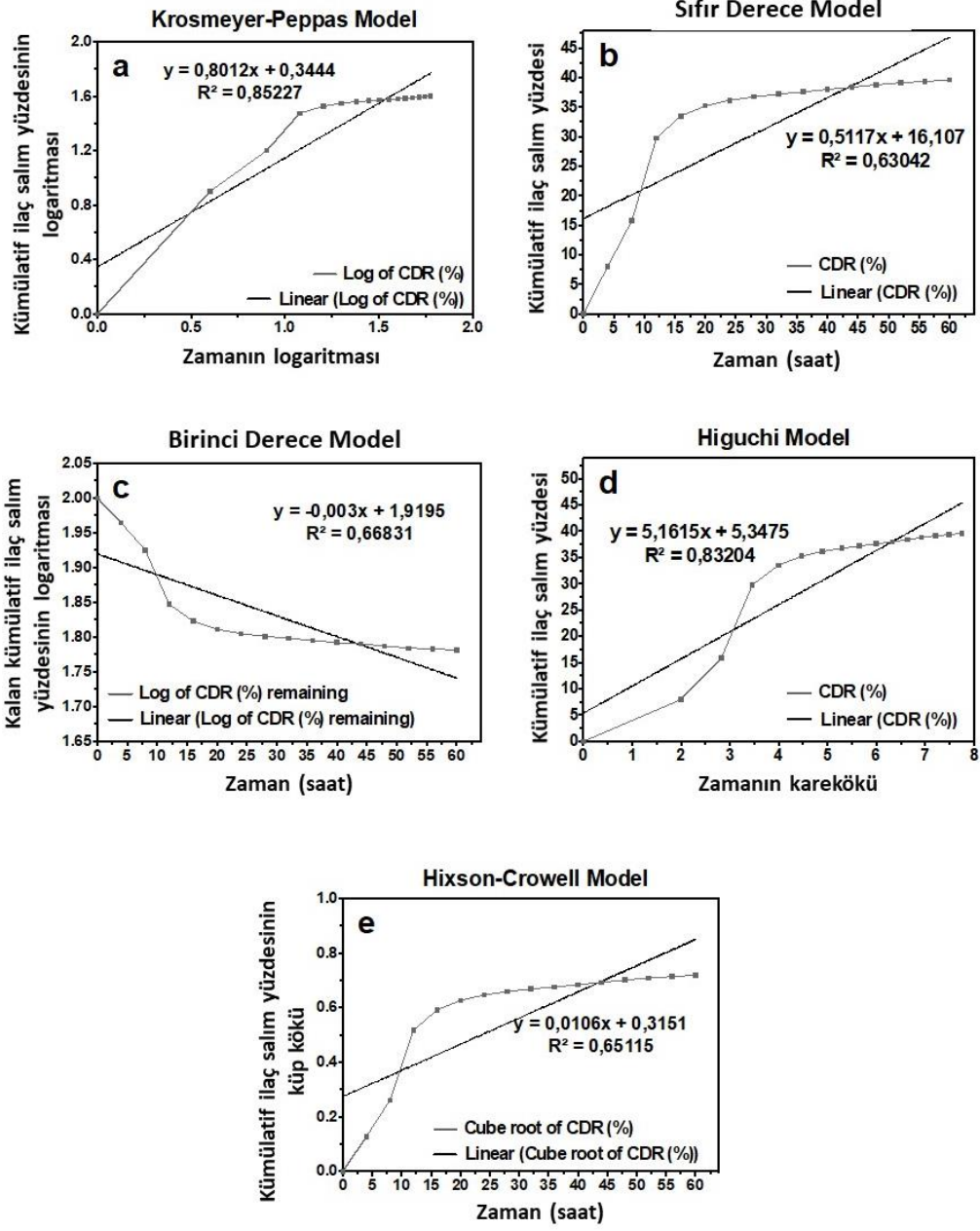
Şekil 3.22. +0.5 V'de PVA/BiFeO₃/DO nanopartiküllerinden, DO salımının kinetik model detaylandırması.



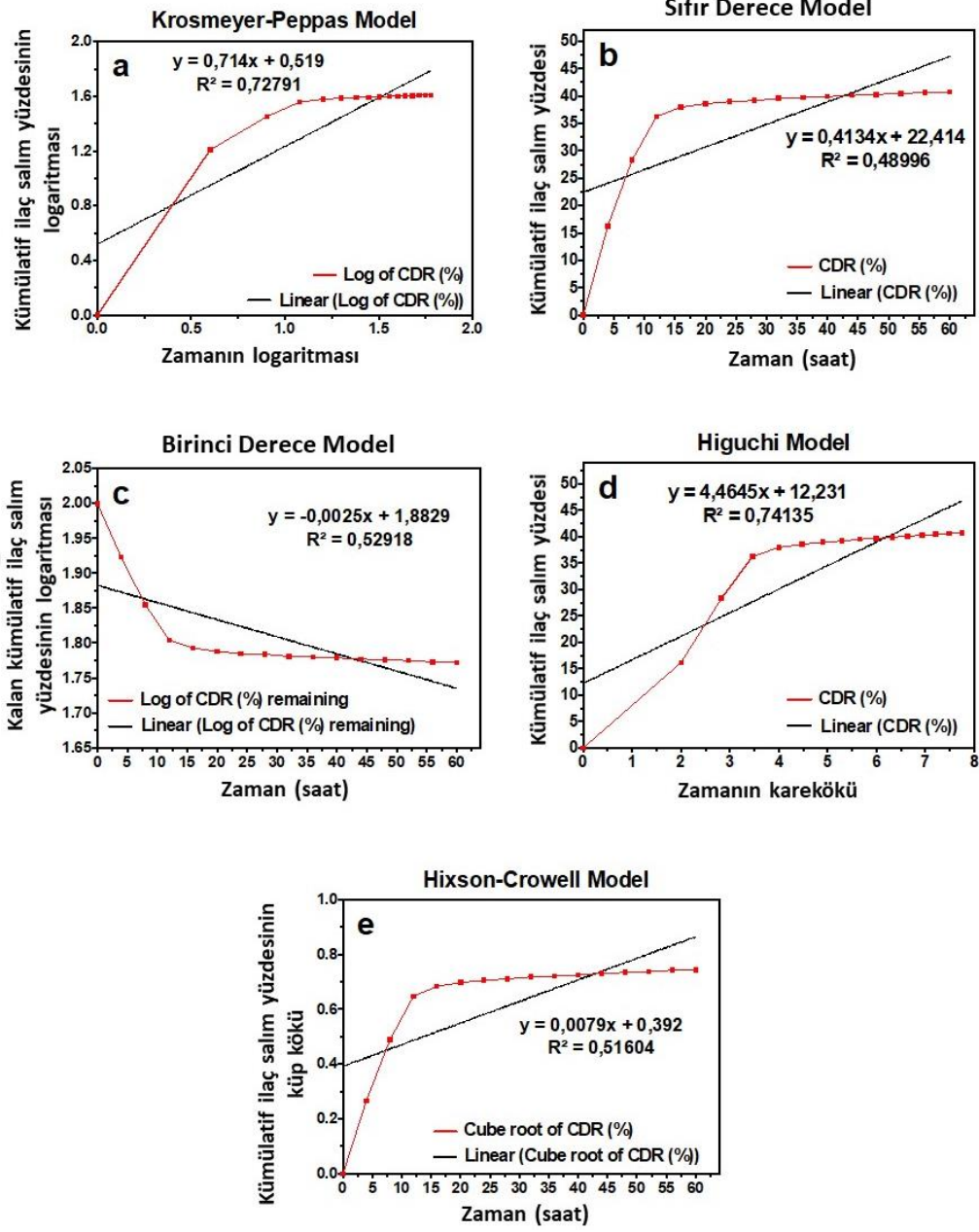
Şekil 3.23. -0.5 V'de PVA/BiFeO₃/DO nanopartiküllerinden, DO salımının kinetik model detaylandırması.



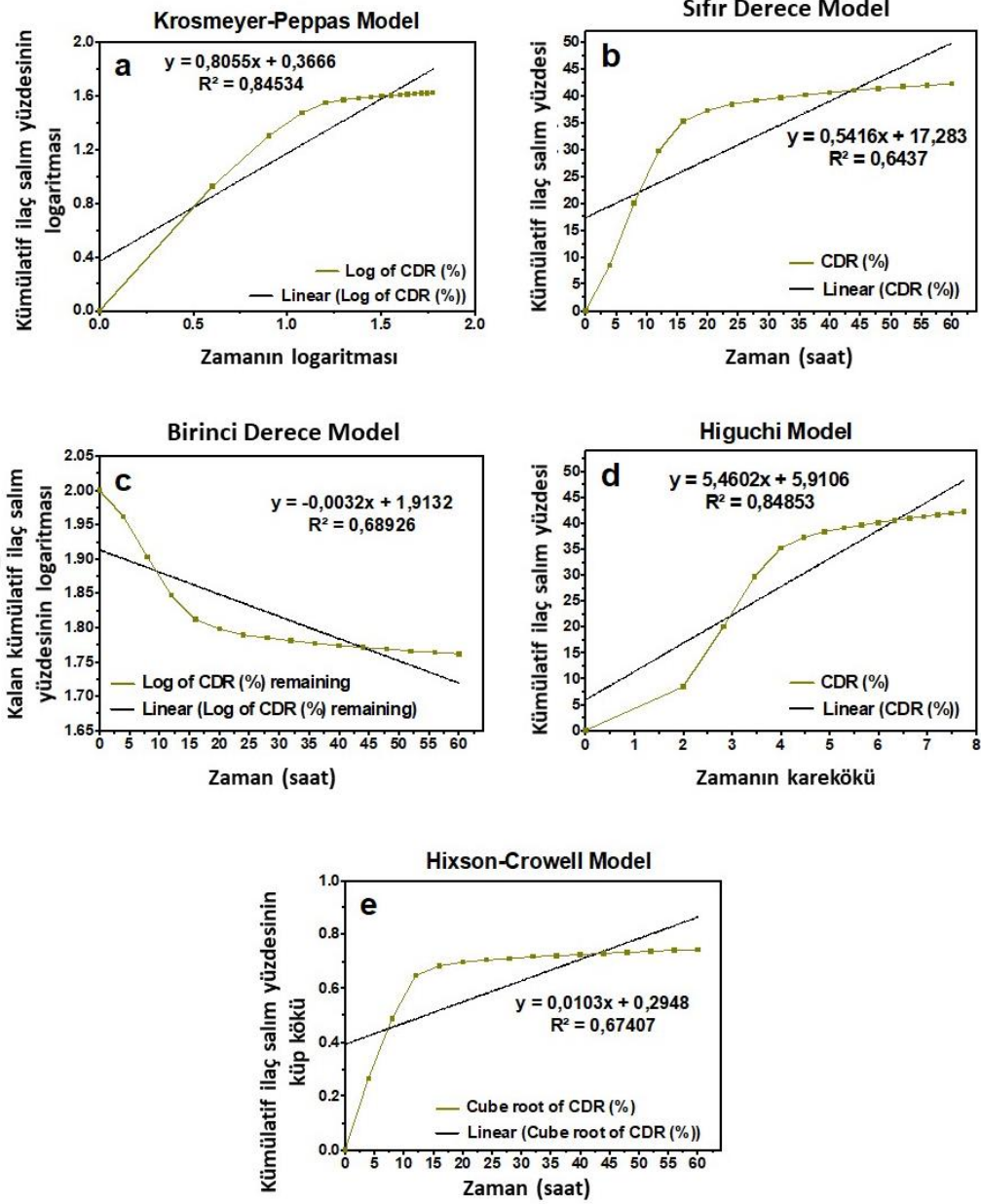
Şekil 3.24. -1.0 V'de PVA/BiFeO₃/DO nanopartiküllerinden, DO salımının kinetik model detaylandırması



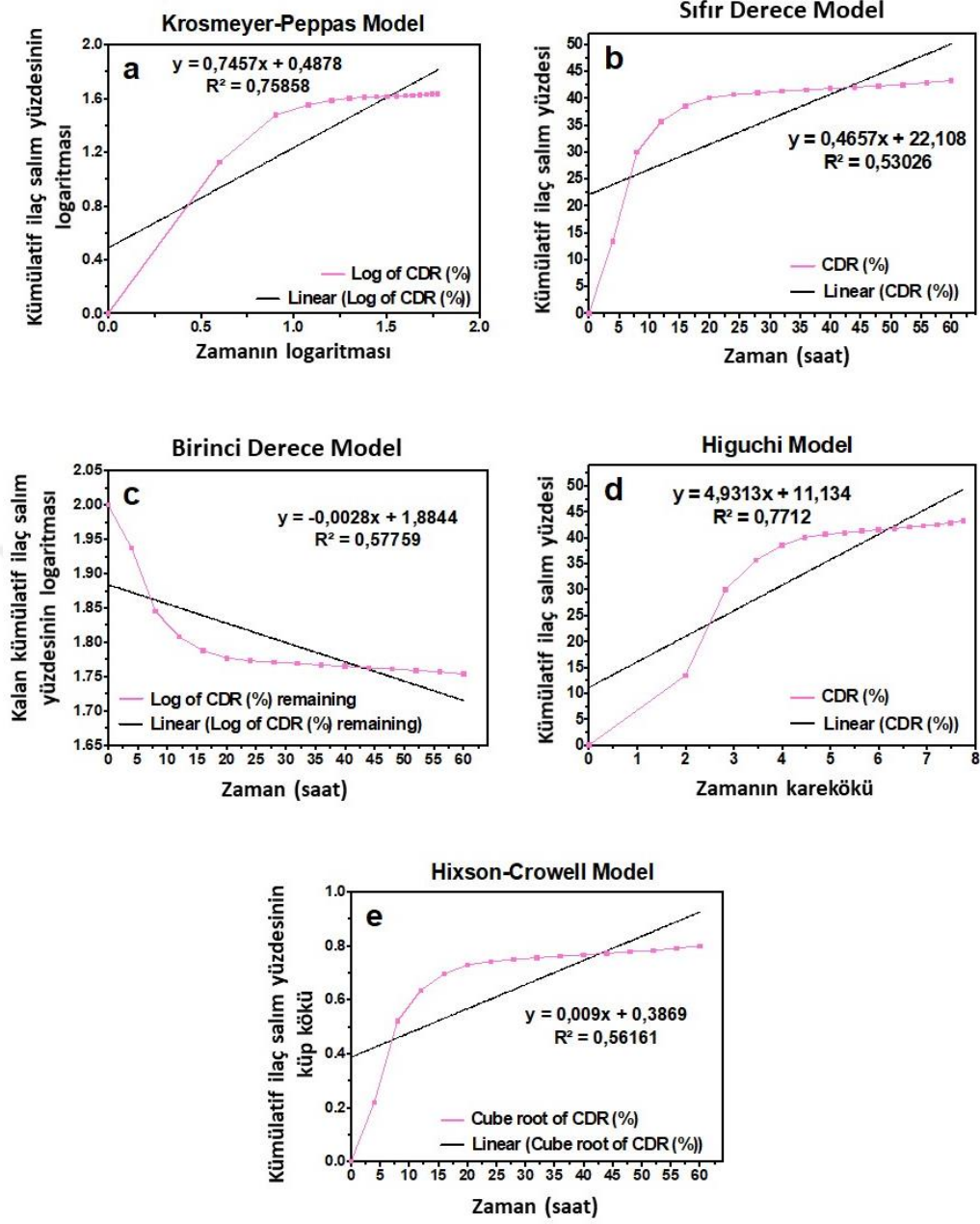
Şekil 3.25. $-50 \mu A$ 'da PVA/BiFeO₃/DO nanopartiküllerinden, DO salımının kinetik model detaylandırması



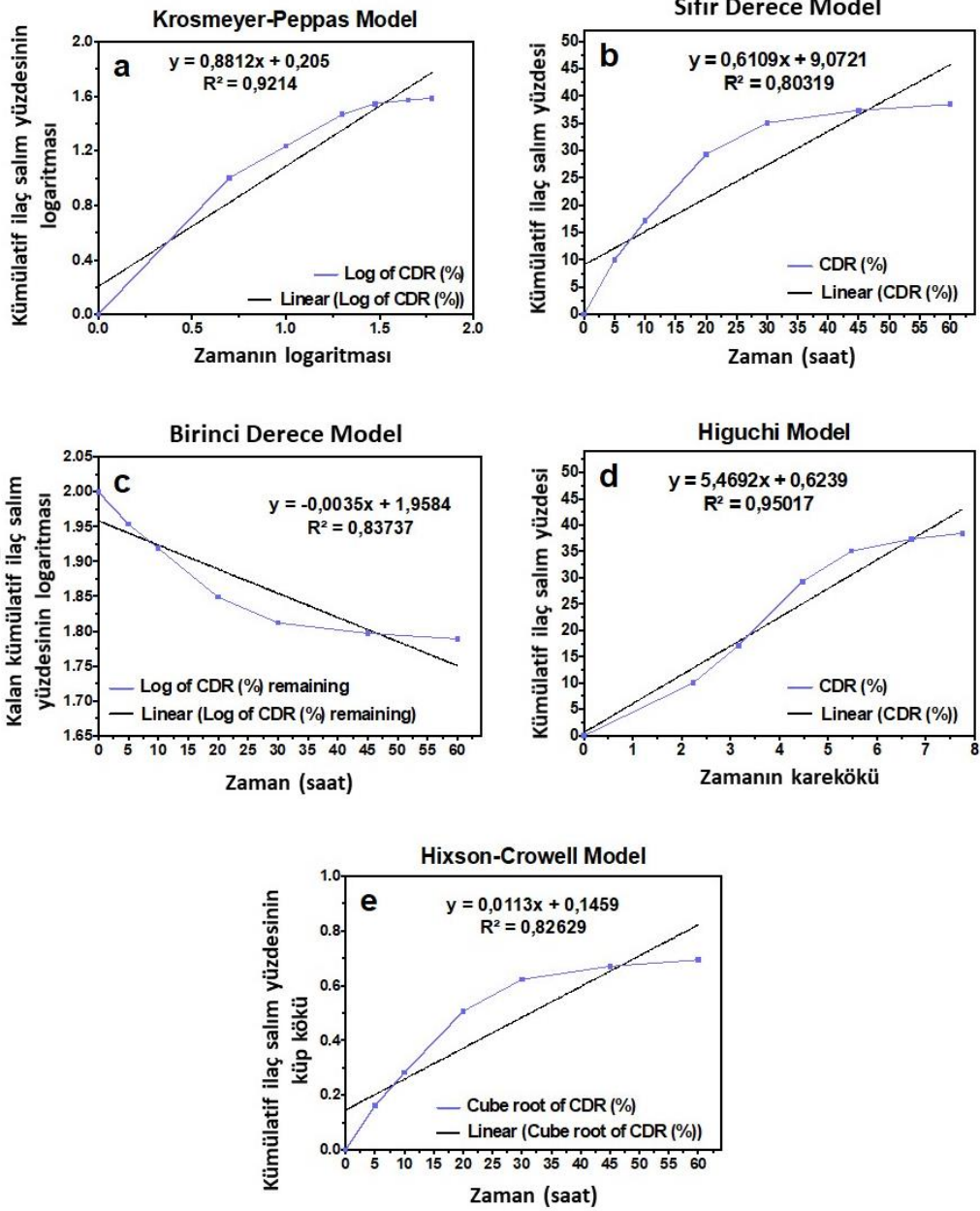
Şekil 3.26. $-100 \mu A$ 'da PVA/BiFeO₃/DO nanopartiküllerinden, DO salımının kinetik model detaylandırması.



Şekil 3.27. $-200 \mu A$ 'da PVA/BiFeO₃/DO nanopartiküllerinden, DO salımının kinetik model detaylandırması.



Şekil 3.28. $-300 \mu A$ 'da PVA/BiFeO₃/DO nanopartiküllerinden, DO salımının kinetik model detaylandırması.



Şekil 3.29. 200 rpm 'de PVA/BiFeO₃/DO nanopartiküllerinden, DO salımının kinetik model detaylandırması.

4. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında basit ve ucuz bir sistem olan T-kesişimli mikroakışkan cihaz kullanılarak, aynı boyutta polimer kaplı mikrobalonculardan çeşitli partiküller elde edilmiştir. Üretilen bu nanopartiküllerin kimyasal, morfolojik, sitotoksik ve *in vitro* salım profilleri gibi özellikleri ayrıntılı bir şekilde incelenmiş ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Ayrıca elektrik kontrollü ilaç salınımı için basit ve ucuz bir yöntem olan birlikte çökelme yöntemiyle BiFeO₃ manyetik nanopartikülleri sentezlenmiştir. Elektrik stimülasyonunun, BiFeO₃ ve ilaç yüklü nanopartiküller üzerindeki kontrollü ilaç salınımı etkisi incelenmiş ve değerlendirilmiştir.

Bu çalışmasının ilk kısmında, PVA ve SA gibi farklı biyopolimerler kullanılmış ve mikrobaloncular üretmek için bir T-kesişimli mikroakışkan cihaz kullanılarak optimize edilmiş polimer konsantrasyonuna metformin yüklenmiştir. Daha sonra baloncuklardan üretilen homojen polimerik nanopartiküllerin, antidiyabetik özellikli metformin gibi hidrofilik bir ilaç için nanotaşıyıcılar olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Mikrobaloncular farklı akış hızında üretildi ve ağırlıkça % 0.3 PVA solüsyonu, 40 kPa basınç ve 110 µl / dak akış hızında optimize edildi. Optimize edilen baloncukların ve partiküllerin çapları sırasıyla 100 ± 10 µm ve 70 ± 5 nm olarak bulundu. Burada, çözeltinin akış hızının partikül çapı ve partikül özellikleri üzerinde önemli bir etkisi olduğu görülmüştür. Metformin, bu optimize edilmiş konsantrasyonlarda ve parametrelerde nanopartiküllere başarıyla yüklendi. Nanopartiküllerin SEM görüntüleri incelendiğinde, pürüzsüz ve tekdüze bir yapıya sahipti ve yüzeyde hiçbir ilaç kristali ve küme görülmedi. *In vitro* salım çalışmalarına bakıldığında metformin, kontrollü bir şekilde pH 1.2'de 60 dakika süreyle ve pH 7.4'te 240 dakika süreyle salındı. Böylece, metformin yüklü PVA nanopartikülleri, metformin salınımı kontrollü bir şekilde yapabilmeleri nedeniyle T2DM tedavisinde büyük potansiyel sunar.

İkinci kısmında ise, PVA biyopolimeri kullanılmış ve optimize edilmiş polimer konsantrasyonuna BiFeO₃ manyetik nanopartikülleri ile DO hidrofilik ilaç yüklenmiştir.

40 kPa'lık bir basınçta farklı akış hızlarında T-kesişimli cihaz kullanılarak tek dağılımlı (aynı boyutta) mikrobaloncular üretildi. Daha sonra bu mikrobaloncukların patlamasıyla yüklü homojen nanopartiküller elde edildi. Elde edilen nanopartiküllerin SEM görüntülerine bakıldığında, düzgün ve tek dağılımlı bir yapıya sahip oldukları

görülmüştür. Ayrıca PVA, PVA/BiFeO₃ ve PVA/BiFeO₃/DO nanopartiküllerinin çapları sırasıyla 148 ± 15 nm, 159 ± 21 nm ve 164 ± 12 nm olarak elde edildi. XRD ve FTIR sonuçları, BiFeO₃ manyetik nanopartiküllerinin ve DO'nun PVA nanopartiküllerine başarıyla yüklendiğini gösterdi. Sitotoksik çalışmalar, tüm nanopartikül numuneleri için sağlıklı L929 hücreleri üzerinde sitotoksik etkisinin olmadığını göstermiştir.

Ayrıca BiFeO₃ ve DO yüklü nanopartiküllere elektrik uyarınının uygulanması sonucunda, +1.0 V dışında uygulanan voltajlar salınımı arttırdı. DO salınımı, -1.0 V ile 15 uyarandan sonra toplam % 68.9 DO salınımı ile daha negatif voltajlarda arttı. Higuchi modeli ile hemen hemen tüm koşullar için daha yüksek R² değerleri elde edilmiş ve DO, Fick olmayan difüzyon mekanizmasıyla nanopartiküllerden salınmıştır. Böylece elektriksel olarak kontrol edilen BiFeO₃ yüklü nanopartiküllerin, uzun vadeli ve kontrollü bir ilaç salım profili sergiledikleri için AD tedavisinde heyecan verici bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında, mikroakışkan yöntemle üretilen yaklaşık 100 nm çapında homojen dağılımlı antidiyabetik ve ferroelektrik özelliğe sahip anti-Alzheimer nanopartiküller, özellikle T2DM ve AD tedavisinde alternatif kontrollü ilaç salım sistemleri olarak geliştirilmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] D.N. Mikhailov, Oil recovery in the presence of microbubbles in the filtration flow, *J. Appl. Mech. Tech. Phys.* (2012). <https://doi.org/10.1134/S002189441203008X>.
- [2] S.R. Sirsi, M.A. Borden, Microbubble compositions, properties and biomedical applications, *Bubble Sci. Eng. Technol.* (2009). <https://doi.org/10.1179/175889709X446507>.
- [3] E. Stride, M.X. Tang, R.J. Eckersley, Physical phenomena affecting quantitative imaging of ultrasound contrast agents, *Appl. Acoust.* (2009). <https://doi.org/10.1016/j.apacoust.2008.10.003>.
- [4] S. Van Der Graaf, T. Nisisako, C.G.P.H. Schroën, R.G.M. Van Der Sman, R.M. Boom, Lattice Boltzmann simulations of droplet formation in a T-shaped microchannel, *Langmuir*. (2006). <https://doi.org/10.1021/la052682f>.
- [5] P. Garstecki, M.J. Fuerstman, H.A. Stone, G.M. Whitesides, Formation of droplets and bubbles in a microfluidic T-junction - Scaling and mechanism of break-up, *Lab Chip*. 6 (2006) 437–446. <https://doi.org/10.1039/b510841a>.
- [6] J.H. Xu, S.W. Li, G.G. Chen, G.S. Luo, Formation of monodisperse microbubbles in a microfluidic device, *AIChE J.* (2006). <https://doi.org/10.1002/aic.10824>.
- [7] T. Fu, Y. Ma, D. Funfschilling, H.Z. Li, Bubble formation and breakup mechanism in a microfluidic flow-focusing device, *Chem. Eng. Sci.* (2009). <https://doi.org/10.1016/j.ces.2009.02.022>.
- [8] M. Yasuno, S. Sugiura, S. Iwamoto, M. Nakajima, A. Shono, K. Satoh, Monodispersed microbubble formation using microchannel technique, *AIChE J.* (2004). <https://doi.org/10.1002/aic.10276>.
- [9] J.D. Byrne, T. Betancourt, L. Brannon-Peppas, Active targeting schemes for nanoparticle systems in cancer therapeutics, *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2008). <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.08.005>.

- [10] L. Zhang, J. Huang, T. Si, R.X. Xu, Coaxial electrospray of microparticles and nanoparticles for biomedical applications, *Expert Rev. Med. Devices*. (2012). <https://doi.org/10.1586/erd.12.58>.
- [11] Y. Han, X. Xu, F. Liu, W. Wei, Z. Liu, Study of the theory of microbubble bursting to obtain bio-inspired alginate nanoparticles, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* 591 (2020) 124494. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.124494>.
- [12] X. Jiang, Y. Zhang, M. Edirisinghe, M. Parhizkar, Combining microfluidic devices with coarse capillaries to reduce the size of monodisperse microbubbles, *RSC Adv.* 6 (2016) 63568–63577. <https://doi.org/10.1039/c6ra09802a>.
- [13] Y.Z. Zhao, H.D. Liang, X.G. Mei, M. Halliwell, Preparation, characterization and in vivo observation of phospholipid-based gas-filled microbubbles containing hirudin, *Ultrasound Med. Biol.* (2005). <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2005.05.007>.
- [14] E. Stride, M. Edirisinghe, Novel microbubble preparation technologies, *Soft Matter*. (2008). <https://doi.org/10.1039/b809517p>.
- [15] W.L. Nyborg, Biological effects of ultrasound: Development of safety guidelines. Part II: General review, *Ultrasound Med. Biol.* (2001). [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(00\)00333-1](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(00)00333-1).
- [16] W. Wang, C.C. Moser, M.A. Wheatley, Langmuir trough study of surfactant mixtures used in the production of a new ultrasound contrast agent consisting of stabilized microbubbles, *J. Phys. Chem.* (1996). <https://doi.org/10.1021/jp9613549>.
- [17] A. Upadhyay, S. V. Dalvi, Microbubble Formulations: Synthesis, Stability, Modeling and Biomedical Applications, *Ultrasound Med. Biol.* (2019). <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.09.022>.
- [18] B. Jiang, C. Gao, J. Shen, Polylactide hollow spheres fabricated by interfacial polymerization in an oil-in-water emulsion system, *Colloid Polym. Sci.* (2006). <https://doi.org/10.1007/s00396-005-1415-1>.

- [19] M.R. Böhmer, R. Schroeders, J.A.M. Steenbakkers, S.H.P.M. de Winter, P.A. Duineveld, J. Lub, W.P.M. Nijssen, J.A. Pikkemaat, H.R. Stapert, Preparation of monodisperse polymer particles and capsules by ink-jet printing, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* (2006). <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2006.04.011>.
- [20] D.C. Bao, H.A. Zhang, X.D. Liu, Y.J. Zhao, X.J. Ma, Q. Yuan, Preparation of monodispersed polymer microspheres by SPG membrane emulsification-solvent evaporation technology, *J. Dispers. Sci. Technol.* (2007). <https://doi.org/10.1080/01932690601108052>.
- [21] M. Kukizaki, M. Goto, Size control of nanobubbles generated from Shirasu-porous-glass (SPG) membranes, *J. Memb. Sci.* (2006). <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2006.04.007>.
- [22] D. Radulescu, N. Schwade, D. Wawro, Uniform Paclitaxel-Loaded Biodegradable Microspheres Manufactured by Ink-Jet Technology, in: 11th Int. Symp. Expo. Recent Adv. Drug Deliv. Syst., 2003.
- [23] M. Kukizaki, M. Goto, Spontaneous formation behavior of uniform-sized microbubbles from Shirasu porous glass (SPG) membranes in the absence of water-phase flow, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* (2007). <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2006.09.042>.
- [24] G.K. Lau, M. Shrestha, Ink-jet printing of micro-electro-mechanical systems (MEMS), *Micromachines.* (2017). <https://doi.org/10.3390/mi8060194>.
- [25] I.G. Loscertales, A. Barrero, I. Guerrero, R. Cortijo, M. Marquez, A.M. Gañán-Calvo, Micro/nano encapsulation via electrified coaxial liquid jets, *Science* (80-.). (2002). <https://doi.org/10.1126/science.1067595>.
- [26] U. Farook, E. Stride, M.J. Edirisinghe, R. Moaleji, Microbubbling by co-axial electrohydrodynamic atomization, *Med. Biol. Eng. Comput.* (2007). <https://doi.org/10.1007/s11517-007-0210-1>.
- [27] S. Mahalingam, Z. Xu, M. Edirisinghe, Antibacterial Activity and Biosensing of PVA-Lysozyme Microbubbles Formed by Pressurized Gyration, *Langmuir.* 31 (2015) 9771–9780. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.5b02005>.
- [28] S. Mahalingam, M. Edirisinghe, Forming of polymer nanofibers by a pressurised

- gyration process, *Macromol. Rapid Commun.* (2013). <https://doi.org/10.1002/marc.201300339>.
- [29] C.X. Zhao, A.P.J. Middelberg, Two-phase microfluidic flows, *Chem. Eng. Sci.* (2011). <https://doi.org/10.1016/j.ces.2010.08.038>.
- [30] K. Hettiarachchi, E. Talu, M.L. Longo, P.A. Dayton, A.P. Lee, On-chip generation of microbubbles as a practical technology for manufacturing contrast agents for ultrasonic imaging, *Lab Chip.* (2007). <https://doi.org/10.1039/b701481n>.
- [31] P. Garstecki, I. Gitlin, W. Diluzio, G.M. Whitesides, E. Kumacheva, H.A. Stone, Formation of monodisperse bubbles in a microfluidic flow-focusing device, *Appl. Phys. Lett.* (2004). <https://doi.org/10.1063/1.1796526>.
- [32] J. Il Park, A. Saffari, S. Kumar, A. Günther, E. Kumacheva, Microfluidic synthesis of polymer and inorganic particulate materials, *Annu. Rev. Mater. Res.* (2010). <https://doi.org/10.1146/annurev-matsci-070909-104514>.
- [33] K. Khoshmanesh, A. Almansouri, H. Albloushi, P. Yi, R. Soffe, K. Kalantar-Zadeh, A multi-functional bubble-based microfluidic system, *Sci. Rep.* (2015). <https://doi.org/10.1038/srep09942>.
- [34] J.D. Tice, H. Song, A.D. Lyon, R.F. Ismagilov, Formation of Droplets and Mixing in Multiphase Microfluidics at Low Values of the Reynolds and the Capillary Numbers, *Langmuir.* (2003). <https://doi.org/10.1021/la030090w>.
- [35] A. Günther, S.A. Khan, M. Thalmann, F. Trachsel, K.F. Jensen, Transport and reaction in microscale segmented gas-liquid flow, *Lab Chip.* (2004). <https://doi.org/10.1039/b403982c>.
- [36] H. Peng, Z. Xu, S. Chen, Z. Zhang, B. Li, L. Ge, An easily assembled double T-shape microfluidic devices for the preparation of submillimeter-sized polyacronitrile (PAN) microbubbles and polystyrene (PS) double emulsions, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* 468 (2015) 271–279. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2014.12.016>.

- [37] D. Liu, H. Zhang, F. Fontana, J.T. Hirvonen, H.A. Santos, Microfluidic-assisted fabrication of carriers for controlled drug delivery, *Lab Chip*. (2017). <https://doi.org/10.1039/c7lc00242d>.
- [38] P.M. Valencia, O.C. Farokhzad, R. Karnik, R. Langer, Microfluidic technologies for accelerating the clinical translation of nanoparticles, *Nat. Nanotechnol.* 7 (2012) 623–629. <https://doi.org/10.1038/nnano.2012.168>.
- [39] D. Peer, J.M. Karp, S. Hong, O.C. Farokhzad, R. Margalit, R. Langer, Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy, *Nat. Nanotechnol.* (2007). <https://doi.org/10.1038/nnano.2007.387>.
- [40] J.A. Barreto, W. O'Malley, M. Kubeil, B. Graham, H. Stephan, L. Spiccia, Nanomaterials: Applications in cancer imaging and therapy, *Adv. Mater.* 23 (2011). <https://doi.org/10.1002/adma.201100140>.
- [41] C.J.D. Ross, L. Bastedo, S.A. Maier, M.S. Sands, P.L. Chang, Treatment of a lysosomal storage disease, mucopolysaccharidosis VII, with microencapsulated recombinant cells, *Hum. Gene Ther.* (2000). <https://doi.org/10.1089/104303400750001426>.
- [42] J.S. Prabhu, A. Korlimarla, C.E. Anupama, A. Alexander, R. Raghavan, R. Kaul, K. Desai, S. Rajarajan, S. Manjunath, M. Correa, R. Raman, A. Kalamdani, M.S.N. Prasad, S. Patil, K.S. Gopinath, B.S. Srinath, T.S. Sridhar, Dissecting the Biological Heterogeneity within Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer by Gene Expression Markers Identifies Indolent Tumors within Late Stage Disease, *Transl. Oncol.* (2017). <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2017.04.011>.
- [43] V. Rana, R. Sharma, Recent Advances in Development of Nano Drug Delivery, in: *Appl. Target. Nano Drugs Deliv. Syst.*, 2019. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814029-1.00005-3>.
- [44] P.K. Dhal, S.R. Holmes-Farley, C.C. Huval, T.H. Jozefiak, Polymers as drugs, *Adv. Polym. Sci.* (2006). https://doi.org/10.1007/12_020.

- [45] C. Vasile, Polymeric Nanomaterials: Recent Developments, Properties and Medical Applications, in: Polym. Nanomater. Nanotherapeutics, 2018. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813932-5.00001-7>.
- [46] C.M.J. Hu, R.H. Fang, J. Copp, B.T. Luk, L. Zhang, A biomimetic nanosponge that absorbs pore-forming toxins, Nat. Nanotechnol. (2013). <https://doi.org/10.1038/nnano.2013.54>.
- [47] J.O. Deguchi, M. Aikawa, C.H. Tung, E. Aikawa, D.E. Kim, V. Ntziachristos, R. Weissleder, P. Libby, Inflammation in atherosclerosis: Visualizing matrix metalloproteinase action in macrophages in vivo, Circulation. (2006). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.619056>.
- [48] T.D. McCarthy, P. Karellas, S.A. Henderson, M. Giannis, D.F. O'Keefe, G. Heery, J.R.A. Paull, B.R. Matthews, G. Holan, Dendrimers as drugs: Discovery and preclinical and clinical development of dendrimer-based microbicides for HIV and STI prevention, Mol. Pharm. (2005). <https://doi.org/10.1021/mp050023q>.
- [49] S. Svenson, D.A. Tomalia, Dendrimers in biomedical applications - Reflections on the field, Adv. Drug Deliv. Rev. (2005). <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.09.018>.
- [50] I. Pepić, J. Lovrić, J. Filipović-Grčić, How do polymeric micelles cross epithelial barriers?, Eur. J. Pharm. Sci. (2013). <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.04.012>.
- [51] Y. Lu, K. Park, Polymeric micelles and alternative nanonized delivery vehicles for poorly soluble drugs, Int. J. Pharm. (2013). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.08.042>.
- [52] V.S. Thakare, M. Das, A.K. Jain, S. Patil, S. Jain, Carbon nanotubes in cancer theragnosis, Nanomedicine. (2010). <https://doi.org/10.2217/nnm.10.95>.
- [53] M. Everts, V. Saini, J.L. Leddon, R.J. Kok, M. Stoff-Khalili, M.A. Preuss, C.L. Millican, G. Perkins, J.M. Brown, H. Bagaria, D.E. Nikles, D.T. Johnson, V.P. Zharov, D.T. Curiel, Covalently linked Au nanoparticles to a viral vector: Potential for combined photothermal and gene cancer therapy, Nano Lett. (2006). <https://doi.org/10.1021/nl0500555>.
- [54] S. Zaidi, L. Misba, A.U. Khan, Nano-therapeutics: A revolution in infection

- control in post antibiotic era, *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* (2017). <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.06.015>.
- [55] M. Rawat, D. Singh, S. Saraf, S. Saraf, Nanocarriers: Promising vehicle for bioactive drugs, *Biol. Pharm. Bull.* (2006). <https://doi.org/10.1248/bpb.29.1790>.
- [56] A. Nasir, A. Kausar, A. Younus, A Review on Preparation, Properties and Applications of Polymeric Nanoparticle-Based Materials, *Polym. - Plast. Technol. Eng.* (2015). <https://doi.org/10.1080/03602559.2014.958780>.
- [57] J.M. Lee, K.T. Oh, Y.S. Youn, E.S. Lee, Highly enhanced phototoxicity of chlorin e6-conjugated poly(β -cyclodextrin) with gas forming capacity at an acidic tumor extracellular pH and its in vitro evaluation, *Polym. Adv. Technol.* (2016). <https://doi.org/10.1002/pat.3612>.
- [58] L.M. Bellan, H.G. Craighead, Applications of controlled electrospinning systems, *Polym. Adv. Technol.* (2011). <https://doi.org/10.1002/pat.1790>.
- [59] S.L. Pal, U. Jana, P.K. Manna, G.P. Mohanta, R. Manavalan, Nanoparticle: An overview of preparation and characterization, *J. Appl. Pharm. Sci.* (2011).
- [60] J.H. Park, M. Ye, K. Park, Biodegradable polymers for microencapsulation of drugs, *Molecules.* (2005). <https://doi.org/10.3390/10010146>.
- [61] Y. Wang, P. Li, T.T.D. Tran, J. Zhang, L. Kong, Manufacturing techniques and surface engineering of polymer based nanoparticles for targeted drug delivery to cancer, *Nanomaterials.* (2016). <https://doi.org/10.3390/nano6020026>.
- [62] V.R. Sinha, A. Trehan, Biodegradable microspheres for protein delivery, *J. Control. Release.* (2003). [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(03\)00194-9](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(03)00194-9).
- [63] N. Ubrich, P. Bouillot, C. Pellerin, M. Hoffman, P. Maincent, Preparation and characterization of propranolol hydrochloride nanoparticles: A comparative study, *J. Control. Release.* (2004). <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.03.023>.
- [64] G. Liu, X. Miao, W. Fan, R. Crawford, Y. Xiao, Porous PLGA microspheres effectively loaded with BSA protein by electrospraying combined with phase separation in liquid nitrogen, *J. Biomim. Biomater. Tissue Eng.* (2010).

<https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/JBBTE.6.1>.

- [65] S.S. Guterres, R.C.R. Beck, A.R. Pohlmann, Spray-drying technique to prepare innovative nanoparticulated formulations for drug administration: A brief overview, *Brazilian J. Phys.* (2009). <https://doi.org/10.1590/S0103-97332009000200013>.
- [66] A. Dalpiaz, E. Vighi, B. Pavan, E. Leo, Fabrication via a nonaqueous nanoprecipitation method, characterization and in vitro biological behavior of N6-cyclopentyladenosine-loaded nanoparticles, *J. Pharm. Sci.* (2009). <https://doi.org/10.1002/jps.21710>.
- [67] Y. Il Jeong, C.S. Cho, S.H. Kim, K.S. Ko, S. Il Kim, Y.H. Shim, J.W. Nah, Preparation of poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles without surfactant, *J. Appl. Polym. Sci.* (2001). <https://doi.org/10.1002/app.1326>.
- [68] J.P. Rao, K.E. Geckeler, Polymer nanoparticles: Preparation techniques and size-control parameters, *Prog. Polym. Sci.* (2011). <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.01.001>.
- [69] C.I.C. Crucho, M.T. Barros, Polymeric nanoparticles: A study on the preparation variables and characterization methods, *Mater. Sci. Eng. C.* (2017). <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.06.004>.
- [70] E. Elizondo, J. Veciana, N. Ventosa, Nanostructuring molecular materials as particles and vesicles for drug delivery, using compressed and supercritical fluids, *Nanomedicine.* (2012). <https://doi.org/10.2217/nnm.12.110>.
- [71] M.H. Zuknik, N.A. Nik Norulaini, A.K. Mohd Omar, Supercritical carbon dioxide extraction of lycopene: A review, *J. Food Eng.* (2012). <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2012.05.012>.
- [72] B.S. Sekhon, Food nanotechnology - an overview, *Nanotechnol. Sci. Appl.* (2010).
- [73] R. Paliwal, R.J. Babu, S. Palakurthi, Nanomedicine Scale-up Technologies: Feasibilities and Challenges, *Ageing Int.* (2014). <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0177-9>.
- [74] M. Enayati, M.W. Chang, F. Bragman, M. Edirisinghe, E. Stride,

- Electrohydrodynamic preparation of particles, capsules and bubbles for biomedical engineering applications, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* (2011). <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2010.11.038>.
- [75] S. Chakraborty, I.C. Liao, A. Adler, K.W. Leong, Electrohydrodynamics: A facile technique to fabricate drug delivery systems, *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2009). <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.07.013>.
- [76] Y.H. Lee, F. Mei, M.Y. Bai, S. Zhao, D.R. Chen, Release profile characteristics of biodegradable-polymer-coated drug particles fabricated by dual-capillary electrospray, *J. Control. Release.* (2010). <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.03.014>.
- [77] J. Xie, L.K. Lim, Y. Phua, J. Hua, C.H. Wang, Electrohydrodynamic atomization for biodegradable polymeric particle production, *J. Colloid Interface Sci.* (2006). <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2006.06.037>.
- [78] A. Bohr, J. Kristensen, E. Stride, M. Dyas, M. Edirisinghe, Preparation of microspheres containing low solubility drug compound by electrohydrodynamic spraying, *Int. J. Pharm.* 412 (2011) 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.04.005>.
- [79] S. Zhang, K. Kawakami, One-step preparation of chitosan solid nanoparticles by electrospray deposition, *Int. J. Pharm.* (2010). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.07.007>.
- [80] T. Shams, M. Parhizkar, U.E. Illangakoon, M. Orlu, M. Edirisinghe, Core/shell microencapsulation of indomethacin/paracetamol by co-axial electrohydrodynamic atomization, *Mater. Des.* (2017). <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2017.09.052>.
- [81] R.P.A. Hartman, D.J. Brunner, D.M.A. Camelot, J.C.M. Marijnissen, B. Scarlett, Jet break-up in electrohydrodynamic atomization in the cone-jet mode, *J. Aerosol Sci.* (2000). [https://doi.org/10.1016/S0021-8502\(99\)00034-8](https://doi.org/10.1016/S0021-8502(99)00034-8).
- [82] E.S. Thian, J. Huang, Z. Ahmad, M.J. Edirisinghe, S.N. Jayasinghe, D.C. Ireland, R.A. Brooks, N. Rushton, S.M. Best, W. Bonfield, Influence of nanohydroxyapatite patterns deposited by electrohydrodynamic spraying on

- osteoblast response, *J. Biomed. Mater. Res. - Part A*. (2008). <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31564>.
- [83] L. Zhang, F.X. Gu, J.M. Chan, A.Z. Wang, R.S. Langer, O.C. Farokhzad, Nanoparticles in medicine: Therapeutic applications and developments, *Clin. Pharmacol. Ther.* (2008). <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100400>.
- [84] D.S. Kohane, J.Y. Tse, Y. Yeo, R. Padera, M. Shubina, R. Langer, Biodegradable polymeric microspheres and nanospheres for drug delivery in the peritoneum, *J. Biomed. Mater. Res. - Part A*. (2006). <https://doi.org/10.1002/jbm.a.30654>.
- [85] W. Pu, D. Fu, H. Xia, Z. Wang, Preparation of hollow polyurethane microspheres with tunable surface structures via electrospraying technology, *RSC Adv.* (2017). <https://doi.org/10.1039/c7ra09831f>.
- [86] F. Fontana, M.P.A. Ferreira, A. Correia, J. Hirvonen, H.A. Santos, Microfluidics as a cutting-edge technique for drug delivery applications, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* (2016). <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2016.01.010>.
- [87] E.K. Sackmann, A.L. Fulton, D.J. Beebe, The present and future role of microfluidics in biomedical research, *Nature*. (2014). <https://doi.org/10.1038/nature13118>.
- [88] J. Polte, R. Erler, A.F. Thünemann, S. Sokolov, T.T. Ahner, K. Rademann, F. Emmerling, R. Kraehnert, Nucleation and growth of gold nanoparticles studied via in situ small angle X-ray scattering at millisecond time resolution, in: *ACS Nano*, 2010. <https://doi.org/10.1021/nn901499c>.
- [89] G. Luo, L. Du, Y. Wang, Y. Lu, J. Xu, Controllable preparation of particles with microfluidics, *Particuology*. (2011). <https://doi.org/10.1016/j.partic.2011.06.004>.
- [90] D. Dendukuri, K. Tsoi, T.A. Hatton, P.S. Doyle, Controlled synthesis of nonspherical microparticles using microfluidics, *Langmuir*. (2005). <https://doi.org/10.1021/la047368k>.
- [91] Y. Ying, G. Chen, Y. Zhao, S. Li, Q. Yuan, A high throughput methodology for continuous preparation of monodispersed nanocrystals in microfluidic reactors, *Chem. Eng. J.* (2008). <https://doi.org/10.1016/j.cej.2007.03.009>.

- [92] S.I. Kawasaki, K. Sue, R. Ookawara, Y. Wakashima, A. Suzuki, Y. Hakuta, K. Arai, Engineering study of continuous supercritical hydrothermal method using a T-shaped mixer: Experimental synthesis of NiO nanoparticles and CFD simulation, *J. Supercrit. Fluids.* (2010). <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2010.03.001>.
- [93] H.C. Schwarzer, W. Peukert, Combined experimental/numerical study on the precipitation of nanoparticles, *AIChE J.* (2004). <https://doi.org/10.1002/aic.10277>.
- [94] A.S. Utada, A. Fernandez-Nieves, H.A. Stone, D.A. Weitz, Dripping to jetting transitions in coflowing liquid streams, *Phys. Rev. Lett.* (2007). <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.99.094502>.
- [95] S. Yang, F. Guo, B. Kiraly, X. Mao, M. Lu, K.W. Leong, T.J. Huang, Microfluidic synthesis of multifunctional Janus particles for biomedical applications, *Lab Chip.* (2012). <https://doi.org/10.1039/c2lc90046g>.
- [96] T. Nisisako, T. Torii, T. Takahashi, Y. Takizawa, Synthesis of monodisperse bicolored janus particles with electrical anisotropy using a microfluidic co-flow system, *Adv. Mater.* (2006). <https://doi.org/10.1002/adma.200502431>.
- [97] O. Gunduz, Z. Ahmad, E. Stride, C. Tamerler, M. Edirisinghe, Bioinspired bubble design for particle generation, *J. R. Soc. Interface.* (2012). <https://doi.org/10.1098/rsif.2011.0671>.
- [98] B.E. Rolfe, I. Blakey, O. Squires, H. Peng, N.R.B. Boase, C. Alexander, P.G. Parsons, G.M. Boyle, A.K. Whittaker, K.J. Thurecht, Multimodal polymer nanoparticles with combined ¹⁹F magnetic resonance and optical detection for tunable, targeted, multimodal imaging in vivo, *J. Am. Chem. Soc.* (2014). <https://doi.org/10.1021/ja410351h>.
- [99] M.E. Fox, F.C. Szoka, J.M.J. Fréchet, Soluble polymer carriers for the treatment of cancer: The importance of molecular architecture, *Acc. Chem. Res.* (2009). <https://doi.org/10.1021/ar900035f>.
- [100] S.E. McNeil, Nanotechnology for the biologist, *J. Leukoc. Biol.* (2005). <https://doi.org/10.1189/jlb.0205074>.
- [101] H. Alenezi, M.E. Cam, M. Edirisinghe, Experimental and theoretical investigation

- of the fluid behavior during polymeric fiber formation with and without pressure, *Appl. Phys. Rev.* (2019). <https://doi.org/10.1063/1.5110965>.
- [102] X. Liu, J.M. Holzwarth, P.X. Ma, Functionalized Synthetic Biodegradable Polymer Scaffolds for Tissue Engineering, *Macromol. Biosci.* (2012). <https://doi.org/10.1002/mabi.201100466>.
- [103] M.E. Gomes, R.L. Reis, Biodegradable polymers and composites in biomedical applications: From catgut to tissue engineering Part 1 Available systems and their properties, *Int. Mater. Rev.* (2004). <https://doi.org/10.1179/095066004225021918>.
- [104] X. Tong, W. Pan, T. Su, M. Zhang, W. Dong, X. Qi, Recent advances in natural polymer-based drug delivery systems, *React. Funct. Polym.* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2020.104501>.
- [105] C.K. Arakawa, C.A. DeForest, Polymer Design and Development, in: *Biol. Eng. Stem Cell Niches*, 2017. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802734-9.00019-6>.
- [106] S. Cesur, M.E. Cam, F.S. Sayın, S. Su, O. Gunduz, Controlled Release of Metformin Loaded Polyvinyl Alcohol (PVA) Microbubble/Nanoparticles Using Microfluidic Device for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, in: *Lect. Notes Comput. Sci. (Including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics)*, 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-030-45385-5_17.
- [107] G. Paradossi, F. Cavalieri, E. Chiessi, C. Spagnoli, M.K. Cowman, Poly(vinyl alcohol) as versatile biomaterial for potential biomedical applications, in: *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 2003. <https://doi.org/10.1023/A:1024907615244>.
- [108] S.P. Pandey, T. Shukla, V.K. Dhote, D.K. Mishra, R. Maheshwari, R.K. Tekade, Use of polymers in controlled release of active agents, in: *Basic Fundam. Drug Deliv.*, 2018. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817909-3.00004-2>.
- [109] O. Germershaus, T. Lühmann, J.C. Rybak, J. Ritzer, L. Meinel, Application of natural and semi-synthetic polymers for the delivery of sensitive drugs, *Int. Mater. Rev.* (2015). <https://doi.org/10.1179/1743280414Y.00000000045>.

- [110] K. Aranci, M. Uzun, S. Su, S. Cesur, S. Ulag, A. Amin, M.M. Guncu, B. Aksu, S. Kolayli, C.B. Ustundag, J.C. Silva, D. Fikai, A. Fikai, O. Gunduz, 3D Propolis-Sodium Alginate Scaffolds: Influence on Structural Parameters, Release Mechanisms, Cell Cytotoxicity and Antibacterial Activity, *Molecules*. (2020). <https://doi.org/10.3390/molecules25215082>.
- [111] Y. Qin, H. Hu, A. Luo, The conversion of calcium alginate fibers into alginic acid fibers and sodium alginate fibers, *J. Appl. Polym. Sci.* (2006). <https://doi.org/10.1002/app.24524>.
- [112] V. Kulkarni, K. Butte, S. Rathod, Natural Polymers – A Comprehensive Review, *Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci.* (2012).
- [113] M. Elsayed, J. Huang, M. Edirisinghe, Bioinspired preparation of alginate nanoparticles using microbubble bursting, *Mater. Sci. Eng. C*. 46 (2015) 132–139. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.09.036>.
- [114] M. Szklarska, G. Dercz, W. Simka, K. Dudek, O. Starczewska, M. Łęzniak, B. Łosiewicz, Alginate biopolymer coatings obtained by electrophoretic deposition on Ti15Mo alloy, in: *Acta Phys. Pol. A*, 2014. <https://doi.org/10.12693/APhysPolA.125.919>.
- [115] M.M. Crowley, B. Schroeder, A. Fredersdorf, S. Obara, M. Talarico, S. Kucera, J.W. McGinity, Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion, *Int. J. Pharm.* (2004). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2003.09.037>.
- [116] L. Liu, J.P. Yang, X.J. Ju, R. Xie, L. Yang, B. Liang, L.Y. Chu, Microfluidic preparation of monodisperse ethyl cellulose hollow microcapsules with non-toxic solvent, *J. Colloid Interface Sci.* (2009). <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2009.03.050>.
- [117] L. McKeen, Renewable Resource and Biodegradable Polymers, in: *Eff. Steriliz. Plast. Elastomers*, 2012. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4557-2598-4.00012-5>.
- [118] K. Matsukawa, M. Watanabe, T. Hamada, T. Nagase, H. Naito, Polysilsesquioxanes for gate-insulating materials of organic thin-film transistors, *Int. J. Polym. Sci.* (2012). <https://doi.org/10.1155/2012/852063>.

- [119] S. Mura, J. Nicolas, P. Couvreur, Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery, *Nat. Mater.* (2013). <https://doi.org/10.1038/nmat3776>.
- [120] B.P. Timko, T. Dvir, D.S. Kohane, Remotely triggerable drug delivery systems, *Adv. Mater.* (2010). <https://doi.org/10.1002/adma.201002072>.
- [121] C.L. Weaver, J.M. Larosa, X. Luo, X.T. Cui, Electrically controlled drug delivery from graphene oxide nanocomposite films, *ACS Nano.* 8 (2014) 1834–1843. <https://doi.org/10.1021/nn406223e>.
- [122] T.J. Park, G.C. Papaefthymiou, A.J. Viescas, A.R. Moodenbaugh, S.S. Wong, Size-dependent magnetic properties of single-crystalline multiferroic BiFeO₃ nanoparticles, *Nano Lett.* (2007). <https://doi.org/10.1021/nl063039w>.
- [123] J. Wang, J.B. Neaton, H. Zheng, V. Nagarajan, S.B. Ogale, B. Liu, D. Viehland, V. Vaithyanathan, D.G. Schlom, U. V. Waghmare, N.A. Spaldin, K.M. Rabe, M. Wuttig, R. Ramesh, Epitaxial BiFeO₃ multiferroic thin film heterostructures, *Science* (80-.). (2003). <https://doi.org/10.1126/science.1080615>.
- [124] Y.P. Wang, L. Zhou, M.F. Zhang, X.Y. Chen, J.M. Liu, Z.G. Liu, Room-temperature saturated ferroelectric polarization in BiFeO₃ ceramics synthesized by rapid liquid phase sintering, *Appl. Phys. Lett.* (2004). <https://doi.org/10.1063/1.1667612>.
- [125] A. Manzoor, A.M. Afzal, M. Umair, A. Ali, M. Rizwan, M.Z. Yaqoob, Synthesis and characterization of Bismuth ferrite (BiFeO₃) nanoparticles by solution evaporation method, *J. Magn. Magn. Mater.* (2015). <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2015.05.066>.
- [126] V.A. Khomchenko, V. V. Shvartsman, P. Borisov, W. Kleemann, D.A. Kiselev, I.K. Bdikin, J.M. Vieira, A.L. Kholkin, Crystal structure and magnetic properties of Bi_{0.8}(Gd_{1-x}Bax)_{0.2}FeO₃ (x = 0, 0.5, 1) multiferroics, *J. Phys. D: Appl. Phys.* (2009). <https://doi.org/10.1088/0022-3727/42/4/045418>.
- [127] M.Y. Shami, M.S. Awan, M. Anis-Ur-Rehman, Phase pure synthesis of BiFeO₃ nanopowders using diverse precursor via co-precipitation method, *J. Alloys Compd.* (2011). <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2011.08.063>.

- [128] H. Shima, H. Naganuma, S. Okamura, Optical Properties of Multiferroic BiFeO₃ Films, in: *Mater. Sci. - Adv. Top.*, 2013. <https://doi.org/10.5772/54908>.
- [129] C. Freire, C. Pereira, Multifunctional Ferrite Nanoparticles: From Current Trends Toward the Future 3.1, in: *Magn. Nanostructured Mater.*, 2018: pp. 59–116. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813904-2.00003-6>.
- [130] A.N. Ford, D.W. Pack, R.D. Braatz, Multi-Scale Modeling of PLGA Microparticle Drug Delivery Systems, 2011. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-54298-4.50074-X>.
- [131] Z. Tang, C. He, H. Tian, J. Ding, B.S. Hsiao, B. Chu, X. Chen, Polymeric nanostructured materials for biomedical applications, *Prog. Polym. Sci.* (2016). <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2016.05.005>.
- [132] I. Manavitehrani, A. Fathi, H. Badr, S. Daly, A.N. Shirazi, F. Dehghani, Biomedical applications of biodegradable polyesters, *Polymers (Basel)*. (2016). <https://doi.org/10.3390/polym8010020>.
- [133] M.L. Hans, A.M. Lowman, Biodegradable nanoparticles for drug delivery and targeting, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* (2002). [https://doi.org/10.1016/S1359-0286\(02\)00117-1](https://doi.org/10.1016/S1359-0286(02)00117-1).
- [134] L.H. Madkour, Nanoparticle and polymeric nanoparticle-based targeted drug delivery systems, 2019. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-819777-6.00013-5>.
- [135] M. Lengyel, N. Kállai-Szabó, V. Antal, A.J. Laki, I. Antal, Microparticles, microspheres, and microcapsules for advanced drug delivery, *Sci. Pharm.* (2019). <https://doi.org/10.3390/scipharm87030020>.
- [136] X. Huang, C.S. Brazel, On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems, *J. Control. Release.* (2001). [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(01\)00248-6](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00248-6).
- [137] W.J. Duncanson, T. Lin, A.R. Abate, S. Seiffert, R.K. Shah, D.A. Weitz, Microfluidic synthesis of advanced microparticles for encapsulation and controlled release, *Lab Chip.* (2012). <https://doi.org/10.1039/c2lc21164e>.

- [138] Q. Xu, M. Hashimoto, T.T. Dang, T. Hoare, D.S. Kohane, G.M. Whitesides, R. Langer, D.G. Anderson, H. David, Preparation of monodisperse biodegradable polymer microparticles using a microfluidic flow-focusing device for controlled drug delivery, *Small*. (2009). <https://doi.org/10.1002/sml.200801855>.
- [139] N.T. Nguyen, S.A.M. Shaegh, N. Kashaninejad, D.T. Phan, Design, fabrication and characterization of drug delivery systems based on lab-on-a-chip technology, *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2013). <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.05.008>.
- [140] S. Mazzitelli, L. Capretto, F. Quinci, R. Piva, C. Nastruzzi, Preparation of cell-encapsulation devices in confined microenvironment, *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2013). <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.07.021>.
- [141] J. Wan, H.A. Stone, Coated gas bubbles for the continuous synthesis of hollow inorganic particles, *Langmuir*. (2012). <https://doi.org/10.1021/la203824f>.
- [142] M.E. Cam, A.N. Hazar-Yavuz, S. Yildiz, B. Ertas, B. Ayaz Adakul, T. Taskin, S. Alan, L. Kabasakal, The methanolic extract of *Thymus praecox* subsp. *skorpilii* var. *skorpilii* restores glucose homeostasis, ameliorates insulin resistance and improves pancreatic β -cell function on streptozotocin/nicotinamide-induced type 2 diabetic rats, *J. Ethnopharmacol.* (2019). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.10.028>.
- [143] M.E. Çam, S. Yildiz, B. Ertaş, A.E. Acar, T. Taşkin, L. Kabasakal, Antidiabetic effects of *Salvia triloba* and *Thymus praecox* subsp. *Skorpilii* var. *skorpilii* in a rat model of streptozotocin/nicotinamide-induced diabetes, *Marmara Pharm. J.* (2017). <https://doi.org/10.12991/mpj.2017.8>.
- [144] A. Chaudhury, C. Duvoor, V.S. Reddy Dendi, S. Kraleti, A. Chada, R. Ravilla, A. Marco, N.S. Shekhawat, M.T. Montales, K. Kuriakose, A. Sasapu, A. Beebe, N. Patil, C.K. Musham, G.P. Lohani, W. Mirza, Clinical review of antidiabetic drugs: Implications for type 2 diabetes mellitus management, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. (2017). <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.0006>.
- [145] Y. Jia, Y. Lao, H. Zhu, N. Li, S.W. Leung, Is metformin still the most efficacious first-line oral hypoglycaemic drug in treating type 2 diabetes? A network meta-

- analysis of randomized controlled trials, *Obes. Rev.* (2019). <https://doi.org/10.1111/obr.12753>.
- [146] M.E. Cam, M. Crabbe-Mann, H. Alenezi, A.N. Hazar-Yavuz, B. Ertas, C. Ekentok, G.S. Ozcan, F. Topal, E. Guler, Y. Yazir, M. Parhizkar, M. Edirisinghe, The comparison of glybenclamide and metformin-loaded bacterial cellulose/gelatin nanofibres produced by a portable electrohydrodynamic gun for diabetic wound healing, *Eur. Polym. J.* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.109844>.
- [147] K. Kanto, H. Ito, S. Noso, N. Babaya, Y. Hiromine, Y. Taketomo, J. Toma, F. Niwano, S. Yasutake, Y. Kawabata, H. Ikegami, Effects of dosage and dosing frequency on the efficacy and safety of high-dose metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus, *J. Diabetes Investig.* (2018). <https://doi.org/10.1111/jdi.12755>.
- [148] H. Nasri, M. Rafieian-Kopaei, Metformin: Current knowledge, *J. Res. Med. Sci.* (2014).
- [149] W.Y. Zhao, C.X. Zhang, L. Liu, L.M. Mu, F. Zeng, R.J. Ju, H.J. Xie, Y. Yan, Y. Zhao, W.L. Lu, Construction of functional targeting daunorubicin liposomes used for eliminating brain glioma and glioma stem cells, *J. Biomed. Nanotechnol.* (2016). <https://doi.org/10.1166/jbn.2016.2266>.
- [150] E. Muntimadugu, R. Dhommatti, A. Jain, V.G.S. Challa, M. Shaheen, W. Khan, Intranasal delivery of nanoparticle encapsulated tarenflurbil: A potential brain targeting strategy for Alzheimer's disease, *Eur. J. Pharm. Sci.* (2016). <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.05.012>.
- [151] M.E. ÇAM, *Camellia sinensis* leaves hydroalcoholic extract improves the Alzheimer's disease-like alterations induced by type 2 diabetes in rats, *Clin. Exp. Heal. Sci.* (2020). <https://doi.org/10.33808/clinexphealthsci.685280>.
- [152] A. Cano, M. Ettcheto, J.H. Chang, E. Barroso, M. Espina, B.A. Kühne, M. Barenys, C. Auladell, J. Folch, E.B. Souto, A. Camins, P. Turowski, M.L. García, Dual-drug loaded nanoparticles of Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)/Ascorbic acid enhance therapeutic efficacy of EGCG in a APPswe/PS1dE9 Alzheimer's disease mice model, *J. Control. Release.* (2019). <https://doi.org/10.1016/>

j.jconrel.2019.03.010.

- [153] N. Cui, H. Lu, M. Li, Magnetic nanoparticles associated PEG/PLGA block copolymer targeted with anti-transferrin receptor antibodies for Alzheimer's disease, *J. Biomed. Nanotechnol.* (2018). <https://doi.org/10.1166/jbn.2018.2512>.
- [154] D.P. Devanand, G.H. Pelton, K. D'Antonio, A. Ciarleglio, J. Scodes, H. Andrews, J. Lunsford, J.L. Beyer, J.R. Petrella, J. Sneed, M. Ciovacco, P.M. Doraiswamy, Donepezil Treatment in Patients With Depression and Cognitive Impairment on Stable Antidepressant Treatment: A Randomized Controlled Trial, *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* (2018). <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.05.008>.
- [155] S. Bashyal, C.Y. Shin, S.M. Hyun, S.W. Jang, S. Lee, Preparation, characterization, and in vivo pharmacokinetic evaluation of polyvinyl alcohol and polyvinyl pyrrolidone blended hydrogels for transdermal delivery of donepezil HC1, *Pharmaceutics.* (2020). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030270>.
- [156] J.Y. Kim, M.R. Han, Y.H. Kim, S.W. Shin, S.Y. Nam, J.H. Park, Tip-loaded dissolving microneedles for transdermal delivery of donepezil hydrochloride for treatment of Alzheimer's disease, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2016). <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.06.006>.
- [157] S. Saluja, P.C. Kasha, J. Paturi, C. Anderson, R. Morris, A.K. Banga, A novel electronic skin patch for delivery and pharmacokinetic evaluation of donepezil following transdermal iontophoresis, *Int. J. Pharm.* (2013). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.05.029>.
- [158] M. Galipoğlu, M.S. Erdal, S. Güngör, Biopolymer-Based Transdermal Films of Donepezil as an Alternative Delivery Approach in Alzheimer's Disease Treatment, *AAPS PharmSciTech.* (2014). <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0224-6>.
- [159] M.E. Cam, A.N. Hazar-Yavuz, S. Cesur, O. Ozkan, H. Alenezi, H. Turkoglu Sasmazel, M. Sayip Eroglu, F. Brako, J. Ahmed, L. Kabasakal, G. Ren, O. Gunduz, M. Edirisinghe, A novel treatment strategy for preterm birth: Intra-vaginal progesterone-loaded fibrous patches, *Int. J. Pharm.* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119782>.
- [160] T. Liu, X. Wan, Z. Luo, C. Liu, P. Quan, D. Cun, L. Fang, A

- donepezil/cyclodextrin complexation orodispersible film: Effect of cyclodextrin on taste-masking based on dynamic process and in vivo drug absorption, *Asian J. Pharm. Sci.* (2019). <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.05.001>.
- [161] S.E. Neumann, C.F. Chamberlayne, R.N. Zare, Electrically controlled drug release using pH-sensitive polymer films, *Nanoscale*. 10 (2018) 10087–10093. <https://doi.org/10.1039/c8nr02602e>.
- [162] O. Gunduz, Z. Ahmad, E. Stride, M. Edirisinghe, Continuous generation of ethyl cellulose drug delivery nanocarriers from microbubbles., *Pharm. Res.* (2013). <https://doi.org/10.1007/s11095-012-0865-7>.
- [163] O. Gunduz, Z. Ahmad, E. Stride, M. Edirisinghe, A device for the fabrication of multifunctional particles from microbubble suspensions, *Mater. Sci. Eng. C.* (2012). <https://doi.org/10.1016/j.msec.2012.01.018>.
- [164] M. Parhizkar, M. Edirisinghe, E. Stride, Effect of operating conditions and liquid physical properties on the size of monodisperse microbubbles produced in a capillary embedded T-junction device, *Microfluid. Nanofluidics*. 14 (2013) 797–808. <https://doi.org/10.1007/s10404-012-1098-0>.
- [165] M. Parhizkar, M. Edirisinghe, E. Stride, The effect of surfactant type and concentration on the size and stability of microbubbles produced in a capillary embedded T-junction device, *RSC Adv.* 5 (2015) 10751–10762. <https://doi.org/10.1039/c4ra15167d>.
- [166] M. Božič, T. Elschner, D. Tkaučič, M. Bračič, S. Hribernik, K. Stana Kleinschek, R. Kargl, Effect of different surface active polysaccharide derivatives on the formation of ethyl cellulose particles by the emulsion-solvent evaporation method, *Cellulose*. (2018). <https://doi.org/10.1007/s10570-018-2062-2>.
- [167] S. Cesur, F.N. Oktar, N. Ekren, O. Kilic, D.B. Alkaya, S.A. Seyhan, Z.R. Ege, C.-C. Lin, S.E. Kuruca, G. Erdemir, O. Gunduz, Preparation and characterization of electrospun polylactic acid/sodium alginate/orange oyster shell composite nanofiber for biomedical application, *J. Aust. Ceram. Soc.* (2019). <https://doi.org/10.1007/s41779-019-00363-1>.
- [168] I. Kucuk, N.F. Yilmaz, A. Sinan, Effects of junction angle and gas pressure on

- polymer nanosphere preparation from microbubbles bursted in a combined microfluidic device with thin capillaries, *J. Mol. Struct.* (2018). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.06.084>.
- [169] D. Van Pham, L. Tho Bach, Immobilized bacteria by using PVA (Polyvinyl alcohol) crosslinked with Sodium sulfate, *Int. J. Sci. Eng.* (2014). <https://doi.org/10.12777/ijse.7.1.41-47>.
- [170] A. Hüsler, S. Haas, L. Parry, M. Romero, T. Nisisako, P. Williams, R.D. Wildman, M.R. Alexander, Effect of surfactant on: *Pseudomonas aeruginosa* colonization of polymer microparticles and flat films, *RSC Adv.* (2018). <https://doi.org/10.1039/c8ra01491d>.
- [171] B. Amoyav, O. Benny, Controlled and tunable polymer particles' production using a single microfluidic device, *Appl. Nanosci.* (2018). <https://doi.org/10.1007/s13204-018-0790-0>.
- [172] A. de S.B.F. Pereira, G.A. de C. Brito, M.L. de S. Lima, A.A. da Silva Júnior, E.D.S. Silva, A.A. de Rezende, R.H. Bortolin, M. Galvan, F.Q. Pirih, R.F. de Araújo Júnior, C.A.C.X. de Medeiros, G.C.B. Guerra, A.A. de Araújo, Metformin Hydrochloride-Loaded PLGA Nanoparticle in Periodontal Disease Experimental Model Using Diabetic Rats, *Int. J. Mol. Sci.* (2018). <https://doi.org/10.3390/ijms19113488>.
- [173] T. Ngawhirunpat, P. Opanasopit, T. Rojanarata, P. Akkaramongkolporn, U. Ruktanonchai, P. Supaphol, Development of meloxicam-loaded electrospun polyvinyl alcohol mats as a transdermal therapeutic agent, *Pharm. Dev. Technol.* (2009). <https://doi.org/10.1080/10837450802409420>.
- [174] J. Zeng, L. Yang, Q. Liang, X. Zhang, H. Guan, X. Xu, X. Chen, X. Jing, Influence of the drug compatibility with polymer solution on the release kinetics of electrospun fiber formulation, *J. Control. Release.* (2005). <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.02.024>.
- [175] S.N. Alhosseini, F. Moztarzadeh, M. Mozafari, S. Asgari, M. Dodel, A. Samadikuchaksaraei, S. Kargozar, N. Jalali, Synthesis and characterization of electrospun polyvinyl alcohol nanofibrous scaffolds modified by blending with

- chitosan for neural tissue engineering, *Int. J. Nanomedicine*. (2012).
- [176] M.J. Roberts, M.D. Bentley, J.M. Harris, Chemistry for peptide and protein PEGylation, *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2012). <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.025>.
- [177] D.W. Kim, J.B. Park, Development and pharmaceutical approach for sustained-released metformin succinate tablets, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* (2015). <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2015.09.019>.
- [178] M. Nurani, V. Akbari, A. Taheri, Preparation and characterization of metformin surface modified cellulose nanofiber gel and evaluation of its anti-metastatic potentials, *Carbohydr. Polym.* (2017). <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.02.067>.
- [179] R. Patiño-Herrera, J.F. Louvier-Hernández, E.M. Escamilla-Silva, J. Chaumel, A.G.P. Escobedo, E. Pérez, Prolonged release of metformin by SiO₂ nanoparticles pellets for type II diabetes control, *Eur. J. Pharm. Sci.* (2019). <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.02.003>.
- [180] X. Yang, H.M. Trinh, V. Agrahari, Y. Sheng, D. Pal, A.K. Mitra, Nanoparticle-Based Topical Ophthalmic Gel Formulation for Sustained Release of Hydrocortisone Butyrate, *AAPS PharmSciTech.* (2016). <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0354-5>.
- [181] M.E. Cam, B. Ertas, H. Alenezi, A.N. Hazar-Yavuz, S. Cesur, G.S. Ozcan, C. Ekentok, E. Guler, C. Katsakouli, Z. Demirbas, D. Akakin, M.S. Eroglu, L. Kabasakal, O. Gunduz, M. Edirisinghe, Accelerated diabetic wound healing by topical application of combination oral antidiabetic agents-loaded nanofibrous scaffolds: An in vitro and in vivo evaluation study, *Mater. Sci. Eng. C.* (2021). <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111586>.

- [182] M. Gultekinoglu, X. Jiang, C. Bayram, K. Ulubayram, M. Edirisinghe, Honeycomb-like PLGA- b-PEG Structure Creation with T-Junction Microdroplets, *Langmuir*. (2018). <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b00886>.
- [183] M. Elsayed, A. Kothandaraman, M. Edirisinghe, J. Huang, Porous Polymeric Films from Microbubbles Generated Using a T-Junction Microfluidic Device, *Langmuir*. (2016). <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.6b02890>.
- [184] S. Mahalingam, Z. Xu, M. Edirisinghe, Antibacterial Activity and Biosensing of PVA-Lysozyme Microbubbles Formed by Pressurized Gyration, *Langmuir*. (2015). <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.5b02005>.
- [185] I. Baysal, G. Ucar, M. Gultekinoglu, K. Ulubayram, S. Yabanoglu-Ciftci, Donepezil loaded PLGA-b-PEG nanoparticles: their ability to induce destabilization of amyloid fibrils and to cross blood brain barrier in vitro, *J. Neural Transm.* (2017). <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1527-4>.
- [186] M. Sakar, S. Balakumar, P. Saravanan, S.N. Jaisankar, Annealing temperature mediated physical properties of bismuth ferrite (BiFeO₃) nanostructures synthesized by a novel wet chemical method, *Mater. Res. Bull.* (2013). <https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2013.04.008>.
- [187] M. Ebadi, K. Buskaran, S. Bullo, M.Z. Hussein, S. Fakurazi, G. Pastorin, Drug delivery system based on magnetic iron oxide nanoparticles coated with (polyvinyl alcohol-zinc/aluminium-layered double hydroxide-sorafenib), *Alexandria Eng. J.* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.aej.2020.09.061>.
- [188] J.K. Park, Y. Bin Choy, J.M. Oh, J.Y. Kim, S.J. Hwang, J.H. Choy, Controlled release of donepezil intercalated in smectite clays, *Int. J. Pharm.* (2008). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.04.012>.
- [189] K.B. Narayanan, S.S. Han, Dual-crosslinked poly(vinyl alcohol)/sodium alginate/silver nanocomposite beads – A promising antimicrobial material, *Food Chem.* (2017). <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.04.173>.
- [190] S.K. Srivastav, N.S. Gajbhiye, Low temperature synthesis, structural, optical and magnetic properties of bismuth ferrite nanoparticles, *J. Am. Ceram. Soc.* (2012). <https://doi.org/10.1111/j.1551-2916.2012.05411.x>.

- [191] S. Godara, N. Sinha, G. Ray, B. Kumar, Combined structural, electrical, magnetic and optical characterization of bismuth ferrite nanoparticles synthesized by auto-combustion route, *J. Asian Ceram. Soc.* (2014). <https://doi.org/10.1016/j.jascr.2014.09.001>.
- [192] A.K. Kodoth, V.M. Ghate, S.A. Lewis, V. Badalamoole, Application of pectin-zinc oxide hybrid nanocomposite in the delivery of a hydrophilic drug and a study of its isotherm, kinetics and release mechanism, *Int. J. Biol. Macromol.* (2018). <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.04.069>.
- [193] T. Bedir, S. Ulag, K. Aydogan, A. Sahin, B. Karademir Yilmaz, Y. Guvenc, M. Bozlar, C.B. Ustundag, O. Gunduz, Effect of electric stimulus on human adipose-derived mesenchymal stem cells cultured in 3D-printed scaffolds, *Polym. Adv. Technol.* (2020) 1–12. <https://doi.org/10.1002/pat.5159>.
- [194] S. Dash, R.N.P. Choudhary, M.N. Goswami, Enhanced dielectric and ferroelectric properties of PVDF-BiFeO₃ composites in 0–3 connectivity, *J. Alloys Compd.* (2017). <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2017.04.310>.
- [195] S. Sena, K.N. Sumeyra, G. Ulkugul, A. Sema, K. Betul, S.B. Muge, E.M. Sayip, U. Muhammet, K. Cevriye, M. Mahir, T.A. Mihail, F. Denisa, F. Anton, G. Oguzhan, Controlled release of metformin hydrochloride from core-shell nanofibers with fish sarcoplasmic protein, *Med.* (2019). <https://doi.org/10.3390/medicina55100682>.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı: SÜMEYYE CESUR

Eğitim Bilgileri

Doktora: Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Metalurji Ve Malzeme Mühendisliği, 2017-

Yüksek Lisans: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik, 2013-2016

Lisans: Mustafa Kemal Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Fizik, 2008-2012

Sertifikalar: Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Cihazı Kullanıcı Sertifikası, Difransiyel Taramalı Kalorimetre Cihazı (DSC) Cihazı Kullanıcı Sertifikası, Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi Spektrometresi (FT-IR) Cihazı Kullanıcı Sertifikası, X-Işını Difraktometresi (XRD) Cihazı Kullanıcı Sertifikası, Çekme ve Basma Cihazı Kullanıcı Sertifikası

Projeler:

- TÜBİTAK İkili İşbirliği, Proje No:120N333, "Kornea perforasyonu kaynaklı ikincil kornea enfeksiyonlarının tedavisi için çok tabakalı yamaların tasarımı ve üretimi", 2021, Bursiyer
- BAPKO, Proje No:10118, Marmara Üniversitesi, "Biyomedikal Uygulamalar için Mikroakışkan Yöntemiyle Mikrobaloncuk ve Partikül Üretimi", 2020, Bursiyer, (Doktora Tezi)
- KSÜ BAP, Proje No: 2014/2-51 YLS, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, "Metal-Lignoselülozik Esaslı Kompozit Malzeme Üretimi", 2014, Bursiyer, (Yüksek Lisans Tezi)

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

- **S. Cesur**, M. E. Cam, F. S. Sayın, S. Su, A. Harker, M. Edirisinghe, O. Gunduz (2021). Metformin-loaded Polymer-based Microbubbles/Nanoparticles Generated Using a T-junction Microfluidic Device for the Treatment of Type Diabetes Mellitus. Langmuir. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.1c00587>.

- M. E. Cam, B. Ertas, H. Alenezi, A. N. Hazar-Yavuz, **S. Cesur**, G. S. Ozcan, C. Ekentok, E. Guler, C. Katsakouli, Z. Demirbas, D. Akakin, M. S. Eroglu, L. Kabsakal, O. Gunduz, M. Edirisinghe (2021). Accelerated diabetic wound healing by topical application of combination oral antidiabetic agents- loaded nanofibrous scaffolds: An in vitro and in vivo evaluation study. *Materials Science and Engineering: C*, 119, 111586.
- M. E. Tasci, B. Dede, E. Tabak, A. Gur, R. B. Sulutas, **S. Cesur**, E. Ilhan, Chi-C. Lin, P. Paik, D. Fikai, A. Fikai, O. Gunduz (2021). Production, Optimization and Characterization of Polylactic Acid Microparticles using Electrospray with Porous Structure. *Applied Science*, 11(11), 1-16, 5090.
- K. Aranci, M. Uzun, S. Su, **S. Cesur**, S. Ulag, A. Amin, M.M. Guncu, B. Aksu, S. Kolayli, C. B. Ustundag, J. C. Silva, D. Fikai, A. Fikai, O. Gunduz, (2020). 3D Propolis-Sodium Alginate Scaffolds: Influence on Structural Parameters, Release Mechanisms, Cell Cytotoxicity and Antibacterial Activity. *Molecules*, 25(21), 5082.
- E. Ilhan, **S. Cesur**, E. Guler, F. Topal, D. Albayrak, M. M. Guncu, M.E. Cam, T. Taskin, H. T. Sasmazel, B. Aksu, F. N. Oktar, O. Gunduz (2020). Development of Satureja cuneifolia-loaded sodium alginate/polyethylene glycol scaffolds produced by 3D-printing technology as a diabetic wound dressing material. *International Journal of Biological Macromolecules*, 161, 1040-1054.
- M. E. Cam, A. N. Hazar-Yavuz, **S. Cesur**, O. Ozkan, H. Alenezi, H. T. Sasmazel, M.S Eroglu, F. Brako, J. Ahmed, L. Kabasakal, G. Ren, O. Gunduz, M. Edirisinghe, (2020). A novel treatment strategy for preterm birth: Intra-vaginal progesterone-loaded fibrous patches. *International Journal of Pharmaceutics*, 588, 119782.
- **S. Cesur**, S.Ulag, L. Ozak, A.Gumussoy, S. Arslan, B. K. Yilmaz, N. Ekren, M. Agirbasli, D. M Kalaskar, O. Gunduz, (2020). Production and characterization of elastomeric cardiac tissue-like patches for Myocardial Tissue Engineering. *Polymer Testing*, 90, 106613.
- **S. Cesur**, M. E. Cam, F. S. Sayin, S. Su, O. Gunduz (2020). Controlled Release of Metformin Loaded Polyvinyl Alcohol (PVA) Microbubble/Nanoparticles Using Microfluidic Device for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. In *International*

Work- Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering (pp. 185-193). Springer, Cham.

- M. E. Cam, S. Yıldız, H. Alenezı, **S. Cesur**, G. S. Ozcan, G. Erdemır, U. Edırısinghe, D. Akakın, D. S. Kuruca, L. Kabasakal, O. Gunduz, M. Edırısinghe (2020). Evaluation of burst release and sustained release of pioglitazone-loaded fibrous mats on diabetic wound healing: an in vitro and in vivo comparison study. Journal of the Royal Society Interface, 17(162), 20190712.
- M. E. Cam, **S. Cesur**, T. Taşkın, G. Erdemır, D. S. Kuruca, Y. M. Sahın, L. Kabasakal & O. Gunduz (2019). Fabrication, characterization and fibroblast proliferative activity of electrospun Achillea lycaonica-loaded nanofibrous mats, European Polymer Journal, 0014-3057, 120, 1, 1-6.
- **S. Cesur**, F. N. Oktar, N. Ekren, O. Kılıç, D. Bılğıç Alkaya, S. Ayaz Seyhan, Z. R. Ege, S. E. Kuruca, G. Erdemır & O. Gunduz (2019). Preparation and characterization of electrospun polylactic acid/sodium alginate/orange oyster shell composite nanofiber for biomedical application, Journal of the Australian Ceramic Society, 2510-1579, 3, 8, 1-11.

Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler:

- S. Ulag, **S. Cesur**, Ecem Dogan, M. Sengor, C. B. Ustundag, O. Gunduz(2021). Gel-inks for 3D printing in corneal tissue engineering. Springer nature.

Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

- **S. Cesur**, M.E. Cam, O. Gunduz (2021). Mikroakışkan Cihaz Kullanarak Polimerik Mikrobaloncuk/Nanopartiküllerin Üretim Ve Karakterizasyonu. Konya Mühendislik Bilimleri Dergisi (Konya Journal of Engineering Sciences), 9, 1, DOI: 10.36306/konjes.734840.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler:

- E. Cınan, S. C. Santos, **S. Cesur**, O. Gunduz, J. F. Mano, E. Toksoy-Öner. Levam micro/nano particulate systems for controlled cargo delivery. 4th International Conference on Biological and Biomimetic Adhesives (ICBBA), University of Aveiro, 18-19 Şubat 2021, Portekiz.

- **S. Cesur**, M. E. Cam, F. S. Sayın, S. Su, O. Gunduz (2020). Controlled Release of Metformin Loaded Polyvinyl Alcohol (PVA) Microbubble/Nanoparticles Using Microfluidic Device for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Sözlü Sunum, In International Work-Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering (IWBBIO 2020), Granada- Spain, 30 Eylül-2 Ekim 2020, Granada, İspanya.
- **S. Cesur**, M. E. Cam, O. Gunduz. Controlled Release Of Donopezil-Loaded Polyvinyl Alcohol (PVA) Microbubbles/Nanoparticles Using Microfluidic T-Junction Device, Sözlü Sunum, International symposium of chemistry and chemical engineering (SICHEM 2020), 17-18 Eylül 2020, Romanya.
- M. E. Tascı, **S. Cesur**, A. Gur, E. Tabak, O. Gunduz. Controlled Release of Risperidone Loaded Polylactic Acid (PLA) Microparticles using Electrospray. Sözlü Sunum, International symposium of chemistry and chemical engineering (SICHEM 2020), 17-18 Eylül 2020, Romanya.
- **S. Cesur**, M. Uzun, N. Ekren, F. N. Oktar & O. Gunduz. Polylactic acid/Sodyum Alginate/Orange Oyster Shell based nanofiber composite design, Poster Sunumu, 6th International Conference on Technical Textiles & Nonwovens (ICTN 2018), 06 Kasım 2018, 08 Kasım 2018, Yeni Delhi, Hindistan.
- M. Uzun, **S. Cesur**, M. E. Cam, T. Taşkın, F. N. Oktar, S. E. Kuruca, N. Ekren, O. Kılıç, A. T. Inan & O. Gunduz. Development of Achillea Lycaonica-Loaded Polylactic Acid(PLA) Nanofibers for Wound Dressing Applications, Poster Sunumu, 6th International Conference on Technical Textiles & Nonwovens (ICTN 2018), 06 Kasım 2018, 08 Kasım 2018, Yeni Delhi, Hindistan.
- **S. Cesur**, M. E. Cam, O. Gunduz, T. Taşkın & L. Kabasakal. Fabrication and Characterization of Achillea lycaonica-Loaded Poly(Lactic Acid) Nanofibers, Sözlü Sunum, ICNMA 2018:20th International Conference on Nanostructured Materials and Applications, 13 Eylül 2018, 14 Eylül 2018, 737 – 740, Zürih, İsviçre.
- I. Sengor, **S. Cesur**, I. Kartal, F. N. Oktar, N. Ekren, A. T. Inan, O. Gunduz. Investigation of Electrospun Composites Nanofiber of Poly (Lactic Acid)/Hazelnut Shell Powder/Zinc Oxide, Sözlü Sunum, ICNMA 2018: 20th International Conference on Nanostructured Materials and Applications, 13 Ekim 2018, 14 Ekim 2018, Zürih, İsviçre.

- **S. Cesur**, N. Ekren, O. Kılıç, F. N. Oktar, D. Bilgiç Alkaya, S. Ayaz Seyhan, Z. R. Ege & O. Gunduz. Engineering nanofiber composite integrated with polylactic acide/ Sodium Alginate/ Orange Oyster Shell, Poster Sunumu, ISBPPB 2018, International Conference on Biomedical Polymers & Polymeric Biomaterials, 15 Temmuz 2018, 18 Temmuz 2018, Krakow, Polonya.
- Z. R. Ege, F. N. Oktar, A. Akan, D. S. Kuruca, B. Karademir, G. Erdemir, **S. Cesur** & O. Gunduz, Electrospun Multilayer Nanofiber Based Intelligent Drug Delivery and Release System, Poster Sunumu, ISBPPB 2018, 4th International Conference on Biomedical Polymers & Polymeric Biomaterials, 15 Temmuz 2018, 18 Temmuz 2018, Krakow, Polonya.
- D. B. Alkaya, S. Ayaz Seyhan, **S. Cesur**, O. Gunduz & F. N. Oktar. Investigation Of Chitosan / Tricalcium Phosphate (Tcp) Composite Powders From Scotch Bonnets (Semicassis Granulata) As A Drug Controlled Release Matrices, Poster Sunumu. SBPPB 4th International Society for Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials, 15 Temmuz 2018, 18 Temmuz 2018, Krakow, Polonya.
- S. Ayaz Seyhan, D. Bilgiç Alkaya, **S. Cesur**, F. N. Oktar & O. Gunduz. Production Of Hydroxyapatite Poly(Vinyl Alcohol) Based Scaffold For Drug Delivery From Orange Spiny Oyster Seashell (Spondylus Barbatus), Poster Sunumu. ISBPPB 4th International Society for Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials, 15 Temmuz 2018, 18 Temmuz 2018, Krakow, Polonya.
- S. Ozen, M. O. Aydogdu, Z. R. Ege, **S. Cesur**, U. K. Terzi, H. Korkmaz, N. Ekren, F. N. Oktar, O. Kiliç, B. Kilic & O. Gunduz, Production of the GO-doped PLA-Based Nanofibers and Investigation of Their Electrical Properties, Sözlü Sunum. ISBPPB 2018, 4th International Conference on Biomedical Polymers & Polymeric Biomaterials, 15 Temmuz 2018, 18 Temmuz 2018, Krakow, Polonya.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

- H. I. Onurlu, D. Bilgiç Alkaya, S. Ayaz Seyhan, **S. Cesur** & O. Gunduz, Loading of tuberculosis drugs to nanofiber structures, fiber optimization, Sözlü Sunum, International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences, 28- 29 Haziran 2019, Ankara, Türkiye.

- D. Bilgiç Alkaya, S. Ayaz Seyhan, N. B. Ozturk, **S. Cesur**, A. Topsakal, F. N. Oktar & O. Gunduz. Hydroxyapatite Is Biomaterials: Its Chemical Synthesis Characterization Shell Of Cypaea Annulus, Poster Sunumu, IV. International Composite Material Symposium, 06 Eylül 2018, 08 Eylül 2018, İzmir, Türkiye.
- S. Ayaz Seyhan, D. Bilgiç Alkaya, N. B. Ozturk, **S. Cesur**, A. Topsakal, F. N. Oktar & O. Gunduz. Preparation And Characterization Of Silver-Doped Hydroxyapatite From Seashell By Different Methods, Poster Sunumu, International Composite Material Symposium, 06 Eylül 2018, 08 Eylül 2018, İzmir, Türkiye.
- N. B. Ozturk, D. B. Alkaya, S. Ayaz Seyhan, **S. Cesur**, A. Topsakal, F. N. Oktar & O. Gunduz. Preparation Of Hydroxyapatite Biomaterials For Benzoic Acid Delivery From Scotch Bonnets Seashell By Microwave Processing, Poster Sunumu, International Composite Material Symposium 2018, 06 Eylül 2018, 08 Eylül 2018, İzmir, Türkiye.
- G. Erdemir, O. Gunduz, **S. Cesur**, F. Kuruoğlu, A. Erol & D. S. Kuruca. Examination of the Biocompatibility of Electrospun PLA/SA/HA Composite Nanofibers for the Bone Tissue Engineering Applications, Poster Sunumu, International Congress on Engineering and Life Science - ICELIS 2018, 26 Nisan 2018, 29 Nisan 2018, Kastamonu, Türkiye.