



MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



RETİNOİK ASİDİN ZEOLİT İÇEREN HİDROJELLERDEN SALINIMININ İNCELENMESİ

İSMAİL PINAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Programı

DANIŞMAN

Doç. Dr. Emrah ÇAKMAKÇI

İSTANBUL, 2021



MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



RETİNOİK ASİDİN ZEOLİT İÇEREN HİDROJELLERDEN SALINIMININ İNCELENMESİ

İSMAİL PINAR

(520817014)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Programı

DANIŞMAN

Doç. Dr. Emrah ÇAKMAKÇI

İSTANBUL, 2021

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı, Organik Kimya programında gerçekleştirilmiştir.

Öncelikle beni öğrencisi olarak kabul eden, bu tezi kendi araştırma grubunda gerçekleştirmemi sağlayan ve bu tez boyunca bana sürekli ilgi ve destek gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Emrah ÇAKMAKÇI'ya,

Bana bu süreçte bilgi ve birikimini paylaşan Fatma PINAR'a,

Her zaman bana destek olan rahmetli dedeme ve bugünlere gelmemi sağlayan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen anneme, babama, kızkardeşime,

Teşekkürü bir borç bilirim.

05.03.2021

İsmail PINAR

İÇİNDEKİLER

Sayfa Numarası

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
SEMBOLLER.....	vi
KISALTMALAR	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ.....	1
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Tezin Amacı.....	2
1.3. İlaç Taşıyıcı Sistemleri.....	2
1.4. Hidrojeller.....	5
1.4.1. Sıcaklığa Duyarlı Hidrojeller.....	8
1.4.2. pH Duyarlı Hidrojeller	9
1.4.1. Fiziksel Hidrojeller.....	11
1.4.2. Kimyasal Hidrojeller	12
1.5. Hidrofobik İlaç Taşıyıcı Hidrojeller.....	13
1.5.1. Retinoik Asit.....	14
1.5.2. Jelatin	15
1.5.3. İlaç Taşınması İçin Jelatin Esaslı Hidrojeller.....	16
1.6. Zeolitler ve İlaç Taşıyıcı Sistemlerde Kullanımları	18
1.7. Literatür Özeti.....	20
2. MATERYAL VE YÖNTEM	25
2.1. Materyaller.....	25
2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	25
2.1.2. Kullanılan Solüsyonlar.....	27
2.1.3. Kullanılan Cihazlar	28
2.2. DeneySEL Yöntemler.....	29

2.2.1. Jellerin Hazırlanması	29
2.2.2. Yüzde Jelleşme	29
2.2.3. Şişme Deneyi.....	30
2.2.4. Jellere İlaç Yüklenmesi	30
2.2.5. Salınım Deneyleri	31
2.2.6. Karakterizasyon	32
3. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	33
3.1. FTIR Analizi	33
3.2. Jelleşme ve Şişme Sonuçları.....	355
3.3. İlaç Yüklenmesi	39
3.4. İlaç Salınım Sonuçları.....	40
4. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME.....	43
KAYNAKLAR	466
ÖZGEÇMİŞ	

ÖZET

RETİNOİK ASİDİN ZEOLİT İÇEREN HİDROJELLERDEN SALINIMININ İNCELENMESİ

Hidrojeller, büyük miktarlarda su veya biyolojik sıvıyı emebilen hidrofilik, üç boyutlu ağlardır. Kimyasal bileşimlerine bağlı olarak sıcaklık, pH, ışık ve kimyasallar dahil olmak üzere çeşitli uyaranlara duyarlıdır. Bu özellikleri nedeniyle biyosensör, ilaç dağıtım vektörleri ve doku mühendisliğinde hücreler veya matrisler için taşıyıcı olarak kullanılma potansiyeline sahiptirler. Zeolitler, alkalın metal iyonları ve su molekülleri içeren mikro gözenekli kristalin alüminosilikatlardır ve bu da geniş bir gözenek ağı ile sonuçlanır. Bu özellikleri sayesinde hidrojellerin ilaç salınımında kullanımına katkı sağlarlar. Hidrofobik ilaçlarının salınımına örnek olarak bu tez çalışmasında retinoik asit kullanılmıştır. Retinoik asit, biyolojik olarak en aktif retinoid formlarının bir üyesidir. Geniş bir kanser hücre dizisi yelpazesinde hücre farklılaşmasını indükleyen ve hücre büyümesini baskılayan bir anti-kanser ilacıdır. Bu çalışmada farklı miktarlarda zeolit içeren jelatin esaslı hidrojellerden retinoik asidin salınımını inceledik. Hidrojellerin jelleşme yüzdeleri, şişme davranışları, ilaç yükleme miktarları, salınım profilleri ve ilaç salınım mekanizmaları incelenmiştir. Sonuç olarak pH arttıkça jellerin şişme yüzdelerinin arttığı ve retinoik asidin zeolit içeren hidrojellere yüksek oranda kolaylıkla yüklenebildiği bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hidrojel, Zeolit, Hidrofobik, Retinoik asit, İlaç salınımı.

05.03.2021

İsmail PINAR

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELEASE OF RETINOIC ACID FROM ZEOLITE-CONTAINING HYDROGELS

Hydrogels are hydrophilic, three-dimensional networks that can absorb large amounts of water or biological fluid. It is sensitive to a variety of stimuli, including temperature, pH, light, and chemicals, depending on its chemical composition. With these properties, they have the potential to be used as carriers for cells or matrices in biosensors, drug delivery vectors and tissue engineering. Zeolites are microporous crystalline aluminosilicates containing alkaline metal ions and water molecules, resulting in a large pore network. With these properties, they contribute to the use of hydrogels in drug release. Retinoic acid was used in this thesis as an example of the release of hydrophobic drugs. Retinoic acid is a member of the most biologically active forms of retinoid. It is an anti-cancer drug that induces cell differentiation and suppresses cell growth in a wide range of cancer cell lines. In this study, we investigated the release of retinoic acid from gelatin-based hydrogels containing different amounts of zeolite. The gelation percentages, swelling behavior, drug loading amounts, release profiles and drug release mechanisms of hydrogels were examined. As a result, it has been found that as the pH increases, the swelling percentage of the gels increases and Retinoic acid can easily be loaded into the zeolite containing hydrogels.

Keywords: Hydrogel, Zeolite, Hydrophobic, Retinoic acid, Drug release.

SEMBOLLER

π - π	: (Pi etkileşimi)Kovalent Olmayan Etkileşimler
q	: Denge Şişme Oranını
W_s	: Şişmiş Hidrojellerin Ağırlığı
W_d	: Kurutulmuş Hidrojellerin Ağırlığı
k	: Film / Çözelti Ortamının Uydurma Parametreleri
n	: Taşıma Mekanizmasının Uydurma Parametreleri
M_t	: M_t , t zamanında salınan ilaç miktarı
M_∞	: M_∞ , ∞ süresinden sonra salınan ilaç miktarı
R^2	: Belirleme Katsayısı

KISALTMALAR

İTS	: İlaç taşıyıcı sistemleri
KTS	: Kontrollü Salınım Teknolojisi
HEMA	: Hidroksietil Metakrilat
LCST	: Faz geçiş sıcaklığı
PAA	: Poliakrilik asit
PDEAEM	: Poli (N, N'-dietilaminoetil metakrilat)
PVA	: Polivinilalkol
RA	: Retinoik Asit
RAR	: Nükleer Retinoid Reseptörleri
ADH	: Alkol Dehidrojenaz
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
RETINOL	: A vitamini
RALDH	: Retinaldeid Dehidrojenaz
ATRA	: All-Trans-Retinoik asit
IUPAC	: Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği
UV	: Ultraviyole
NP	: Nanoparikül
IL-12	: Interleukin-12
CyA	: Siklosporin
LM	: Düşük metoksil
FAU	: Faujasit
LTA	: Linde tip A
CHC	: A-siyano-4-hidroksisinnamik asit

XRD : X-ışını Kırınımı
SEM : Taramalı Elektron Mikroskobu
NG : Nanojeller
ATR-FTIR : Fourier Dönüşümü Kızılötesi



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. 1. Kitosan hidrojellerine ilaç yüklemesi; kitosan hidrojellerinin ilaç salınım mekanizması.	4
Şekil 1. 2. Hidrofobik polimerlerin kimyasal modifikasyonu ile hidrojellerin oluşturulması için yöntemlerin şeması.....	6
Şekil 1. 3. Hidrojel tarafından algılanan uyaranların şematik sunumu.....	7
Şekil 1. 4. Sıcaklığa bağlı hidrojel.	8
Şekil 1. 5. Biyolojik olarak bozunabilir ve pH'a duyarlı hidrojeller kullanılarak oral kolona özgü ilaç iletiminin şematik gösterimi.....	9
Şekil 1. 6. Polivinil Alkol kullanımı.	11
Şekil 1. 7. İlacın matriks içinden difüzyon kontrollü salım mekanizması sistemi.	14
Şekil 1. 8. Retinoik Asidin kimyasal formülü.....	14
Şekil 1. 9. Jelatinin temel yapısı.	16
Şekil 1.10. Bir ilaç-siklodekstrin kompleksi oluşturmak için serbest siklodekstrin ve ilaç moleküllerinin birleşiminin şematik gösterimi.	22
Şekil 1. 11. Zeolitin SEM mikroskobunda görünümü.	23
Şekil 2.1. Radikal başlatma için potasyum persülfat-N, N, N, N-tetrametiletildiamin (KPS-TEMED) redoks sisteminin şematik açıklaması.	29
Şekil 2.2. Retinoik Asit'in Absorpsiyon Spektrumu.	30
Şekil 2.3. Retinoik Asit'in Kalibrasyon Eğrisi.....	31
Şekil 2.4. İlaç çözeltisi ve içinde jelatin esaslı hidrojel	32
Şekil 3.1. Retinoik asitin FTIR spektrumlarını temsil etmektedir.....	34
Şekil 3.2. Jelatin FT-IR spektrumu.....	34
Şekil 3.3. G-hidrojelinin FT-IR Spektrumu.	34
Şekil 3.4. %5 Zeolit içeren hidrojel FT-IR Spektrumu.....	35
Şekil 3.5. 0, %10, %20 oranlarında zeolit içeren jellerin sentezlenmiş görüntüleri.....	36
Şekil 3.6. pH 1.2'de Zeolit içermeyen, %10 ve %20 oranında zeolit içeren hidrojellerin ağırlıkça şişme yüzdesi.	37
Şekil 3.7. pH 7.4'de Ufak parçalar kesilip kurutulan jeller ve şişmiş halleri.	38
Şekil 3.8. pH 7.4'de Zeolit içermeyen, %10 ve %20 oranında zeolit içeren hidrojellerin ağırlıkça şişme yüzdesi.	38

Şekil 3.9. pH 9’de Zeolit içermeyen, %10 ve %20 oranında zeolit içeren hidrojellerin ağırlıkça şişme yüzdesi.	39
Şekil 3.10. Zeolit içermeyen, %10 ve %20 oranında içeren jellerin içerdği ilaç yüzdeleri	40
Şekil 3.11. pH 7.4 tampon çözeltisinde bırakılmış zeolit içermeyen, 5%, %10 ve %0 oranında zeolit içeren hidrojellerin ilaç yüklenmesi sonrasındaki halleri.	41
Şekil 3.12. Retinoik asitin üç ayrı hidrojelde zamana bağlı salınımı	41



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. 0, %10 ve %20 oranında Zeolit içeren jellerin kompozisyonu.....	29
Tablo 3.1. Farklı oranlarda zeolit içeren jellerin oluşumundan sonra bağlanma yüzdeleri.....	36
Tablo 3.2. Zeolit içermeyen, %10 ve %20 oranında zeolit içefren hidrojelere bağlanan ilaç miktarları.....	40
Tablo 3.3. Her model için sabitler ve belirleme katsayısı (R^2).....	42



1. GİRİŞ

1.1. Giriş

Mevcut tıp biliminin son yüzyıldaki uygulamaları karşılaştırıldığında, daha önce tedavi edilemeyen hastalıkların tedavisinde önemli ölçüde ilerleme kaydedildiği gözlemlenmiştir. Bu tür zor durumları etkili bir şekilde tedavi etmek için çok sayıda yeni ilaç geliştirilmiştir, ancak aynı zamanda bunların bazıları, yararlarının yanında daha ciddi yan etkiler üretmektedir. Bunun yanı sıra, yeni ilaç moleküllerinin geliştirilmesi pahalı ve zaman alıcıdır. Eski ilaçların güvenlik etkililik oranlarının geliştirilmesi, ilaç tedavisinin bireyselleştirilmesi, doz titrasyonu, ilaç izleme gibi farklı yöntemler kullanılarak denemeleri yapılmaktadır. İlacın kontrollü bir hızda teslim edilmesi, yavaş uygulanması, hedefe yönelik dağıtımı çok ilgi çekici yöntemlerdir ve şiddetle üzerine araştırmalar yapılmaktadır.

Nanoteknoloji, kimyacıların, fizikçilerin, biyologların ve farmasötik bilim adamlarının yeni tedavi ve teşhis yöntemleri geliştirmek için önemli roller oynadığı çok disiplinli bir bilimdir. İlaç dağıtımında ve tıptaki uygulamaların yeni bakış açılarına yol açtığı ve güvenli tedavi seçeneği sağlamak için birçok kapı açtığı açıkça görülmektedir. Kanser ve HIV / AIDS tedavisi, non-invazif görüntüleme ve nutrasötik uygulama, nanoteknoloji uygulamasıyla ilerlemiştir. Nihayetinde, moleküler boyut ve yüzey özelliklerinin manipülasyonu yoluyla, araştırmacılar ilaçları daha uzun süre, sık dozlama olmaksızın (sürekli salım) ve erişilmesi zor dokularda daha yüksek hassasiyet ve penetrasyon ile dağıtabilirler.

Son yıllarda, organik ve inorganik malzemelerin melezlenmesi amacıyla polimerlerin başka maddelerle birleştirilmesi çok yaygındır. İlaç taşıyıcı sistemleri, istenen terapötik etkiyi güvenli bir şekilde elde etmek için ihtiyaç duyulduğunda nanopartiküllere dayalı olarak vücutta bir farmasötik bileşiğin taşınması için yaklaşımlar, formülasyonlar, teknolojiler ve sistemler anlamına gelir. İstenilen terapötik etkiyi güvenli bir şekilde elde etmek için ihtiyaç duyulduğunda nanopartiküllere dayalı olarak vücutta bir farmasötik bileşiğin taşınması için yaklaşımlar, formülasyonlar, teknolojiler ve sistemler anlamına gelir.

1.2. Tezin Amacı

Nanopartiküllerin şekli ve boyutu vücuttaki hücrelerin onları nasıl "gördüğünü" etkiler ve böylece dağılımlarını, toksisitelerini ve hedefleme yeteneklerini belirler. Hidrojel dağıtım sistemleri ise, ilaç uygulamasının terapötik olarak ve klinik kullanım açısından etkili olduğu düşünülmüştür. Hidrojeller, küçük moleküllü ilaçlar, makromoleküler ilaçlar ve hücreler dahil olmak üzere çeşitli terapötik ajanların salınımı üzerinde kontrol sağlayabilir. Bu tez çalışmasında ise model ilaç olarak retinik asit kullanılmıştır. Retinik asit, yaşlanmış cildi ve sedef hastalığını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. A vitamininin iki sentetik formu olan hem etretinoin hem de izotretinoin oldukça teratojeniktir. Etretinoin tıbbi kullanım için mevcut değildir, izotretinoin ise sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Retinik asit temelli ilaç dağıtım sistemleri büyük umut vaat etmektedir. Bu tez çalışmasında farklı miktarlarda zeolit içeren jelatin esaslı hidrojeller kullanarak hidrojellerin mekanik özelliklerini arttırmayı ve böylelikle ilaç salınımlarında etkiyi arttırmayı amaçladık. Bu formülasyonları geliştirirken amaç, optimize edilmiş ilaç yükleme ve salma özelliklerine, uzun raf ömrüne ve düşük toksisiteye sahip sistemler elde etmektir.

1.3. İlaç Taşıyıcı Sistemleri

Geleneksel kemoterapi, DNA ve hücrelerin ölümüne neden olan moleküllerle etkileşime giren küçük toksik moleküllerin uygulanmasıyla kanseri tedavi etmek için kullanılan en yaygın terapötik yöntemdir. Kemoterapinin ilaç toksisitesi, hızlı bozunma, düşük özgüllük ve sınırlı hedefleme gibi birçok dezavantajı vardır. Son yıllarda, nanotıp, çeşitli özel yapım ilaç taşıyıcı sistemlerine (İTS) dayalı kanser tedavisinde önemli bir rol üstlenmiştir. Kemoterapötikler çoğunlukla hedef dokuya sınırlı bir taşıma sağlayan suda zayıf çözünür olan ilaçlardır. İlaçların nanotaşıyıcı ile taşınması, biyolojik bozulmalarının hızlı olmasını önlerken biyoyararlılıklarını artırır ve kanser dokusuna taşınmasını kolaylaştırır. Dahası, dahili ilaçlar ile birlikte nanotaşıyıcılar, ilaçların dolaşım yarılanma ömrünü uzatır, etkinliklerini artırır ve daha düşük bir dozda uygulama sağlar. Doğal polimerler ile karşılaştırıldığında, sentetik nanotaşıyıcılar, yapılarını değiştirerek kapsüllenmiş ilaçların salınımını kontrol etmek üzere uyarlanabilir [1].

İlaçların modifiye ve hedeflenmiş taşınması; programlanmış ilaç salınımı, bölgeye özgüllüğü ve artan hasta uyumu gibi özellikleri nedeniyle yüksek talep

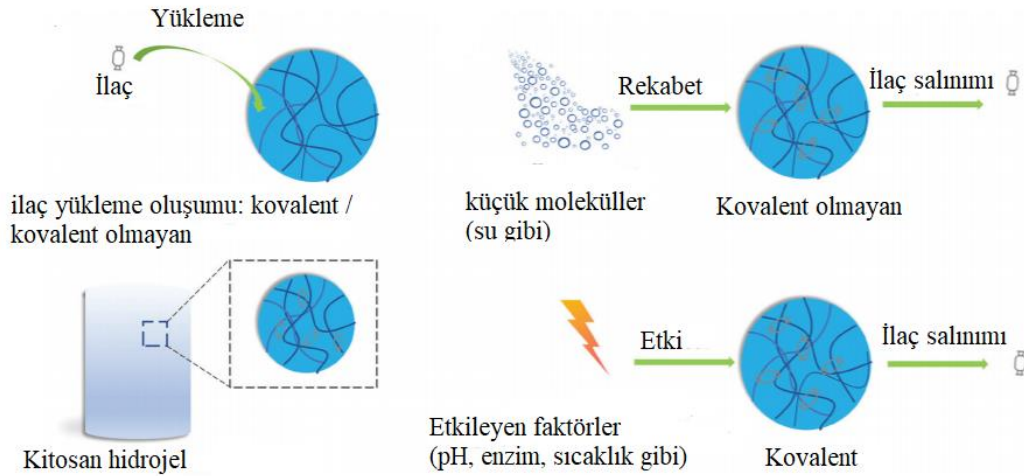
görmektedir. Modifiye edilmiş veya hedeflenmiş bir ilaç taşıyıcı sistemi geliştirmek için polimerler temel yapıtaşı olarak kabul edilir. Biyo-uyumlu bir polimer, ilave yeteneği gibi avantajı nedeniyle çok fazla tercih edilmesinin yanı sıra ısınma sorunu yaratmaları önemli bir tartışma konusudur [2]. Ayrıca, ilaç taşıyıcı sistemleri, istenilen terapötik etkiyi güvenli bir şekilde elde etmek için terapötik ilaçları vücutta taşımak amacıyla kullanılır. Bu tür sistemler genellikle i) aktif maddelerin sulu çözünürlüğünü ve kimyasal stabilitesini arttırmak, ii) farmakolojik aktiviteyi arttırmak ve iii) yan etkileri azaltmak üzere tasarlanmıştır. Modern ilaç verme sistemleri, ilk sürekli salımlı formülasyon Dexedrine'in tanıtıldığı yıl olan 1950'lerden beri sürekli ilerleme kaydetmiştir. Herhangi bir ilaç dağıtım sisteminin amacı, hedef biyolojik bölgede ilacın terapötik konsantrasyonlarını sağlamak ve sürdürmektir.

Bazı inorganik materyaller, ilaç teslimi için iyi adaylar olarak incelenmektedir. Kontrollü / sürekli ilaç teslimi ise biyolojik görüntüleme, biyosensörler ve doku mühendisliği gibi yeni biyomedikal uygulamalar da kullanılabilir [3].

Bir ilaç taşıyıcı sistemi (İTS), vücuda terapötik bir maddenin girmesini sağlayarak, vücuttaki ilaçların salınımının yerinin, hızının ve zamanının kontrol edilmesi ile ilaçların etkililiğini artıran bir birleşim veya cihaz olarak bilinir. Taşıyıcı sistem, bir ilaç molekülünün uygulanmasını, aktif bileşenlerin salınmasını, daha sonra da aktif bileşenlerin biyolojik zarlar boyunca etki alanına taşınmasını içerir. Terapötik madde terimi ayrıca, aktif terapötik ajanın in vivo üretimini indükleyecek gen terapisi gibi bir ajan için de geçerlidir. Gen terapisi, bir ilaç taşıyıcı sisteminin temel ve geniş tanımına uyabilir. İlaç taşıyıcı sistemi, hasta ile ilaç arasındaki bir arayüzdür [4]. Yeni ilaç molekülünün geliştirilmesi pahalı ve zaman alıcıdır. "Eski" ilaçların güvenli etkinlik oranının iyileştirilmesi, ilaç tedavisinin bireyselleştirilmesi, doz titrasyonu ve terapötik ilaç izleme gibi farklı yöntemler kullanılarak denenmiştir. İlacın kontrollü bir hızda teslim edilmesi, yavaş uygulama, hedefe yönelik dağıtım diğer çok çekici yöntemlerdir ve önemle takip edilmektedir. Amerika, Avrupa'dan önemli çalışmaların ve birçok yayının Hintli araştırmacılar tarafından kaleme alındığını belirtmek ilginçtir. Çok sayıda hayvan ve insan araştırması, farmakokinetik ve farmakodinamik ilkelerin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Bu çalışmalar, cilt, bukkal ve nazal mukoza zarlarının alternatif analjezik ve anesteziik uygulama yolları olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Diğer bileşiklerle benzer gelişmeler, birlikte kontrollü salınım teknolojisi (KST) olarak adlandırılan çok sayıda yeni cihaz, konsept ve teknik

üretmiştir. [5].

İlaç salım mekanizmaları hidrojellerin farklı fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlıdır. Genel olarak, iki kategoriye ayrılır: hızlı ve sürekli ilaç salımı (Şekil 1.2). İlaçlar, hidrojellere kovalent olmayan bir şekilde bağlanabilir, bu da ilacın hidrojel ağında serbest hareketine izin verir. Hidrojel vücuda implante edildiğinde, ilaç ve çevreleyen ortam arasında oluşan konsantrasyon gradyanı, ilacın ilk patlayıcı salımıyla sonuçlanır. Bununla birlikte, çevredeki ilaç konsantrasyonundaki hızlı artış, hidrojelden ilaç salınımını kademeli olarak yavaşlatır. Ne yazık ki, bazı ilaçların hızlı salınımı, terapötik etkilerini azaltabilir ve hatta toksik yan etkilere neden olabilir. Bu etki için, çoğu ilaç genellikle jelleşmeden önce polimere kovalent veya fiziksel olarak bağlanır. Bu şekilde, hidrojel, ilaç moleküllerinin hidrojel ağındaki hareketini etkili bir şekilde düzenleyebilir ve bu nedenle ilaç, yalnızca belirli koşullar altında hidrojel ağı yok edildiğinde salınır. Çeşitli uyaranlara yanıt veren polimerler, ilaç salım hızını ve süresini kontrol etmek için kullanılabilir. Yine de, hidrojellerden ilaç salınımı üzerine araştırmalar henüz bebeklik aşamasındadır ve bu nedenle bu süreci analiz etmek özellikle önemlidir.



Şekil 1. 1. Kitosan hidrojellerine ilaç yükleme; kitosan hidrojellerinin ilaç salım mekanizması [6].

Örneğin; malzemelerin hazırlanmasındaki ilerlemeler sayesinde, harici uyaran sinyallerine (pH, sıcaklık, ışık, vb.) yanıt olarak ilaç salan akıllı kitosan hidrojeller geliştirilmiştir. Bu akıllı kitosan hidrojeller, çevreleyen farklı uyaranlara yanıt olarak açık gözenek benzeri yapıları aracılığıyla ilaç salınımını etkili bir şekilde düzenler. Örneğin, kanser dokularının etrafındaki pH normal dokulardan daha düşüktür. Ek olarak, iki doku enzimatik imzalar açısından farklılık gösterir. Tümörle ilişkili

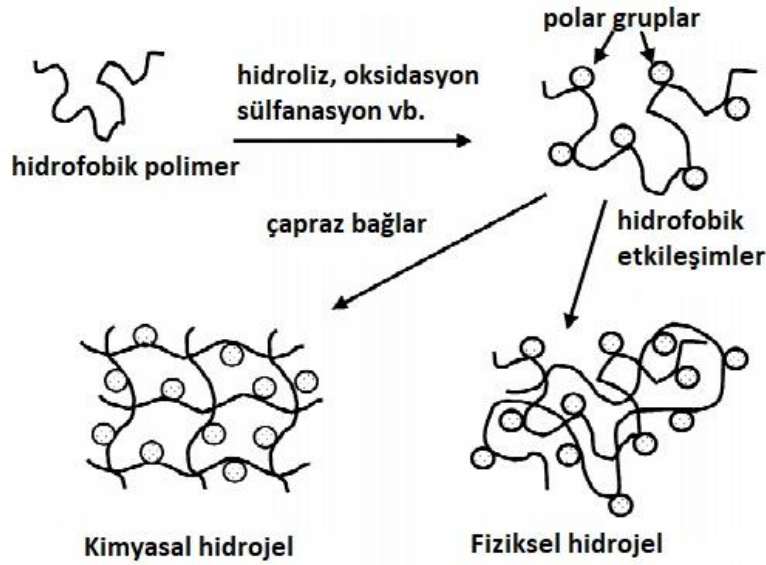
enzimlerin kasıtlı eylemi altında, kitosan hidrojelleri, hastalıklara yanıt olarak ilaçları serbest bırakmak için etkili bir şekilde "değiştirilebilir". Bazı ilaç molekülleri, bir ilacın terapötik etkisi üzerinde etkisi olabilen çeşitli dış koşullar altında (ışık, ısı, vb. faktörler) izomerize edilebilir [6].

İlaç taşıyıcı sistemlerinin kalıcı özelliklerinden biri, polimerlerin ilaç salımının kontrolünde ve ilaç verme cihazlarının imalatında oynadığı merkezi roldür. İstenilen biyolojik ve fiziksel özelliklere sahip polimerlere duyulan ihtiyaç, yeni polimer sentezinde sürekli bir ilgi yaratmıştır. İlaç verme uygulamalarında polimerlerin sınıflandırılması, kimyasal yapıların doğal çeşitliliği nedeniyle zor olabilir. Geniş anlamda, polimerler şu şekilde sınıflandırılabilir: biyolojik olarak parçalanabilir veya biyolojik olarak parçalanamaz. Biyobozunur cihazlar, vücuda sokulduktan sonra geri çağırma veya daha fazla manipülasyon gerektirmedikleri için, ilaç verme sistemlerinde son zamanlardaki dikkat ve gelişmenin çoğunu topladı [1]. Bozunabilir polimerler alanında, erozyon mekanizmasına dayanan başka bir sınıflandırma seviyesi vardır. Bozulmanın kimyasal bir süreç olduğu, erozyonun ise çözünme ve difüzyon süreçlerine bağlı fiziksel bir olay olduğunun bilinmesi önemlidir. Polimer aşınmasının iki mekanizması tanımlanabilir: yüzey ve toplu erozyon. Biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerin çoğu için her iki mekanizma da meydana gelir, ancak yüzey veya yığın erozyonunun göreceli kapsamı, polimer omurgasının kimyasal yapısına göre kökten değişir [9].

1.4. Hidrojeller

Hidrojeller 1960'ların başından beri dikkate alınan yeni ilaç taşıyıcı sistemleridir. İlk olarak Wichterle ve Lim isimli bilim insanları, biyolojik amaçlar için geliştirilmiş bir tür hidrofilik jel olan çapraz bağlı hidroksietil metakrilat (HEMA) hidrojelleri tanıtmışlardır [10]. Hidrojellerin biyoyumluluk potansiyeli, hidrofilikliği, kontrollü ilaç salımı ve akıllı ilaç dağıtımı gibi birçok avantajları vardır. Bu nedenle, farklı alanlardaki bilim insanları arasında bu taşıyıcı sistemlerini geliştirmek ve ilerletmek için büyük bir ilgi vardı [11]. Hidrojeller, PLGA, poli (hidroksietil metakrilat), polivinil alkol veya kitosan, jelatin ve aljinat gibi doğal polimerler dahil olmak üzere çeşitli sentetik ve doğal polimerlerden yapılabilir. Jelatin, değişen konsantrasyonlarda polivinil alkol ve antikanser ilaç sisplatinde oluşan hidrojeller, yavaş salınan bir ilaç verme sistemi olarak sentezlenmişlerdir [10]. Hidrojeller, çapraz bağlantılara sahip hidrofilik

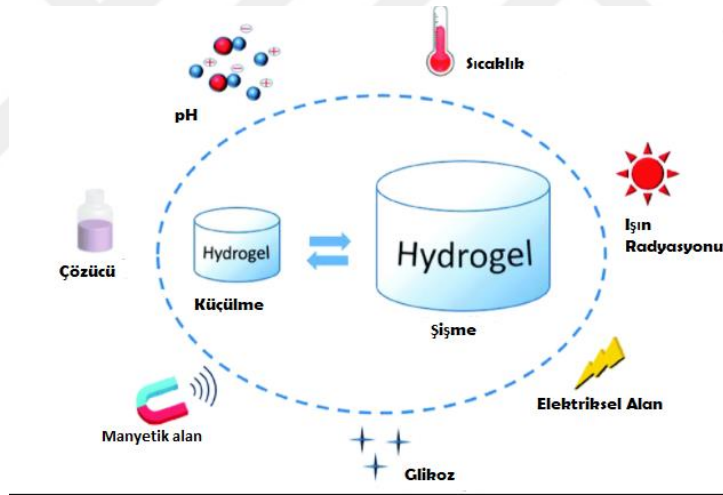
polimerlerdir ve bu polimerik bağlantılar, suyu kendi ağırlıklarının yüzde 10-20'sinden binlerce katına kadar emmelerini sağlarlar. İki çeşit hidrojel vardır; şişme sırasında bozunmaya karşı kararlı olan kimyasal olarak çapraz bağlı veya kalıcı hidrojeller ve su emme sırasında bozulan ve çözünen fiziksel olarak çapraz bağlı veya tersinir hidrojeller. Kimyasal olarak çapraz bağlı hidrojellerde, polimerler kovalent bağlarla çapraz bağlanır, ancak fiziksel olarak çapraz bağlı hidrojellerde, polimerler hidrojen bağları, iyonik bağlar veya hidrofobik bağlarla birlikte bağlanır. Hidrojellerin suyun absorpsiyonunu yapabilmeleri, polimerik yapılarında hidrofilik kısımların varlığına neden olur, ancak su çözünmesindeki dirençleri, polimerik zincirler arasında çapraz bağlayıcıların varlığının sonucudur. Hidrojel hazırlanmasında kullanılan polimerler doğal veya sentetik kaynaklardan olabileceği gibi bu polimer tiplerinin her birinin artıları ve eksileri olabilir ve hidrojeller uygulamasına ve ilaç taşıyıcılığının hedef bölgesine göre seçilmelidir [10].



Şekil 1. 2. Hidrofobik polimerlerin kimyasal modifikasyonu ile hidrojellerin oluşturulması için yöntemlerin şeması. Bu tip hidrojellerin örnekleri arasında (a) PVAc'nin PVA'ya dönüştürülmesinde asetat gruplarının -OH gruplarına kısmi hidrolizi ve (b) PAN'ın değişen konsantrasyonlarda akrilonitril, amid ve karboksil asılı bir polimere kısmi hidrolizi grupları. Her iki durumda da elde edilen jel daha sonra kovalent olarak çapraz bağlanabilir [10].

Hidrojellerin bir diğer özelliği ya kayma inceltici özelliklerle ya da *in situ* jel

oluşumu ile sağlanan enjekte edilebilmesidir ki bu da invaziv prosedürlerle vücuda implantasyonun aksine, fizyolojik sıcaklık veya diğer harici uyaranlarla (“akıllı” veya “uyaranlara duyarlı” jeller olarak adlandırılır) tetiklenebilir. Her iki strateji de fiziksel ve kimyasal jellerin tercih edilmesini açıklar ve bu jeller, “supramoleküler” jeller veya “kendi kendini iyileştiren” jeller olarak adlandırılır. Kovalent bağlar yerine fiziksel etkileşimlerle sürdürür. Bu etkileşimler arasında van der Waals, hidrojen bağları, elektrostatik kuvvetler yer alır ve jellere örnek olarak siklodekstrinler veya curcubiturilleri verilebilir. Fiziksel jellerdeki çapraz bağların bu çok yönlülüğü ve doğal dinamik doğası, birçok kimyasal çapraz bağlama protokolünde kullanılan toksik çapraz bağlayıcıların ve serbest radikallerin yokluğuna ek olarak, onları ilaç taşıyıcı sistemi uygulamaları için özellikle uygun hale getirir. Son zamanlarda yapılan birçok araştırmanın bu konu üzerine neden odaklandığını açıklar [12]. Çevreye duyarlı hidrojjeller, kendi kendini düzenleyen ilaç dağıtım sistemleri geliştirmek için ideal adaylardır.



Şekil 1.3. Hidrojel tarafından algılanan uyaranların şematik sunumu.

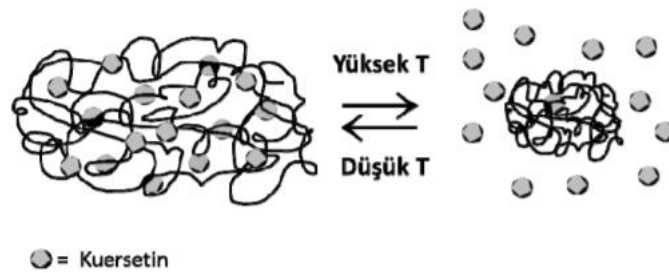
Hidrojjeller için "akıllı jeller" veya "akıllı hidrojjeller" gibi çeşitli terimler türetilmiştir. Herhangi bir malzemenin akıllılığı, bir uyarıcıyı alma, iletme veya işleme ve yararlı bir etki yaratarak yanıt verme becerisinin anahtarıdır. Bir kez harekete geçtikten sonra, uyaranlar fazlarda, şekillerde, optiklerde, mekaniklerde, elektrik alanlarında ve yüzeyde enerji, tanıma oranı ve geçirgenlik oranında değişikliklere neden olabilir. Hidrojjeller, varolan uyarıcıları algılayabilmeleri ve fiziksel veya kimyasal davranışlarında değişiklikler göstererek tepki verebilmeleri açısından "akıllı" veya "zeki" dir [13].

Hidrojelleri sınıflandırmanın çeşitli yolları vardır: İlk olarak, sıcaklığa, pH a duyarlılıklarına göre sınıflandırılır;

1.4.1. Sıcaklığa Duyarlı Hidrojeller

Sıcaklığa duyarlı hidrojel genel olarak yapılarında hem hidrofobik hem de hidrofilik bileşen içerir ve termal tepkinin temeli, polimer monomerin hidrofobik ve hidrofilik kısımları arasındaki hassas dengeden türetilir. Sıcaklık, polimerdeki hidrofilik ve hidrofobik segmenler arasındaki etkileşimi su molekülleri ile düzenler, böylece çapraz bağlı ağın çözünürlüğünde değişime neden olarak tiyol-jel faz geçişine neden olabilir. Sol faz, akan bir akışkan olarak tanımlanırken, jel fazı akmaz ve bütünlüğünü korur. Hidrofiliklik ve hidrofobiklik dengesinin değiştirilmesi sulu bir çözeltide çapraz bağlanma ağının makroskopik çözünmüş halini belirler. Bu sıcaklığa duyarlı hidrojellerin jelleşme özelliği, termo-duyarlı gruplara bağlı olarak mikroskopik mekanizmalarla ortaya çıkabilir [14].

Literatürde sıcaklığa duyarlı hidrojel sentezlenmesine örnek olarak kuersetin molekülünün hidrojele yüklenmesi ve farklı sıcaklıklar kullanılarak yapı değişimi gözlemlenmek istenmiştir. İzopropilakrilamid bazlı polimerler 32°C faz geçiş sıcaklığına sahip olmaları açısından sıcaklığa duyarlı hidrojel sentezi için kullanılmıştır. LCST olarak adlandırılan faz geçiş sıcaklığının altındaki sıcaklıkta, polimerler su ile etkileşime girerek hidrojen bağları oluşturur ve bu bağ sonucunda polimerler şişer. Bu sıcaklığın üzerindeki değerlerde ise bağların kopmasıyla polimerler büzölmeye başlar.

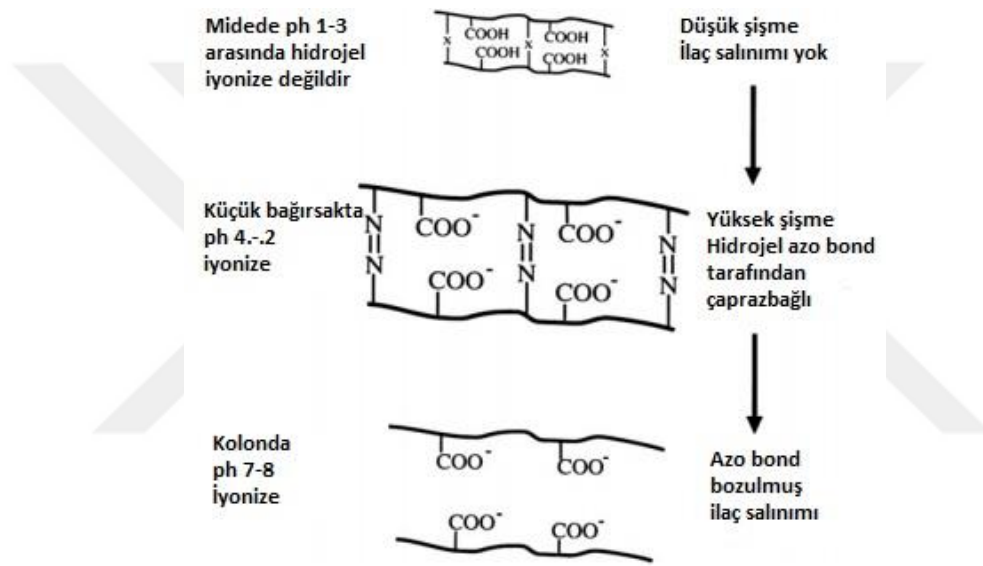


Şekil 1. 4. Sıcaklığa bağlı hidrojel [15].

Bu çalışmada kullanılan kuerstinin sıcaklık artırıldığında hidrojel içinde yer aldığı, sıcaklığın düşürölmesi durumunda ise salınımın olduğu gösterilmiştir. Farklı miktarlarda kuerstinin yüklenmesi ile kuersetinin hidrojelden salınımı incelenmesi amaçlanmış olup, bu hidrojel içerisindeki moleküllerin belirli etkenler tarafından değişime uğramadığı gösterilmiştir. Böylece, bu moleküllerin vücut içerisinde alındığında etkilenmeden kalabilmesi polimerler sayesinde olabilir [15].

1.4.2. pH Duyarlı Hidrojeller

pH'a duyarlı tüm polimerler, çevresel pH'daki değişikliklere tepki olarak protonları kabul eden veya serbest bırakan asılı asidik (örn. karboksilik ve sülfonik asitler) veya bazik (örn. amonyum tuzları) grupları içerir. Çok sayıda iyonlaşabilir gruba sahip polimerler, polielektrolitler olarak bilinir. Poliakrilik asit (PAA) yüksek pH'da iyonize olurken, poli (N, N'-dietilaminoetil metakrilat) (PDEAEM) düşük pH'da iyonize olur. Şekil 1.5'de gösterildiği gibi, PDEAEM gibi katyonik polielektrolitler, iyonlaşma nedeniyle düşük pH'da daha fazla çözülür veya daha fazla şişirilir. Öte yandan, PAA gibi polyanyonlar yüksek pH'da daha fazla çözünür.



Şekil 1. 5. Biyolojik olarak bozunabilir ve pH'a duyarlı hidrojeller kullanılarak oral kolona özgü ilaç iletiminin şematik gösterimi. Çapraz bağlardaki azoaromatik kısımlar – N_N-[16].

pH'a duyarlı hidrojeller en sık oral uygulama için kontrollü salınım formülasyonları geliştirmek amacıyla kullanılır. Midedeki (b3) pH, bağırsaktaki nötral pH'tan oldukça farklıdır ve böyle bir fark, polielektrolit hidrojellerin pH'a bağımlı davranışını ortaya çıkaracak kadar büyüktür. Polikasyonik hidrojeller için, nötr pH'da şişme minimal seviyededir, böylece hidrojellerden ilaç salımı en aza indirilir. Bu özellik, kötü tat veren ilaçların ağızın nötral pH ortamına salınmasını önlemek için kullanılmıştır. Kafein ise, metil metakrilat ve N, N-dimetilaminoetilmetakrilat (DMAEM) ko-polimerlerinden yapılan hidrojellere yüklendiğinde, nötral pH'da serbest bırakılmaz, ancak DMAEM'in iyonize olduğu pH 3-5'te sırayla salınır. Midede ilaç iletimi için yarı-IPN formundaki polikasyonik hidrojeller de kullanılmıştır. Yarı-IPN

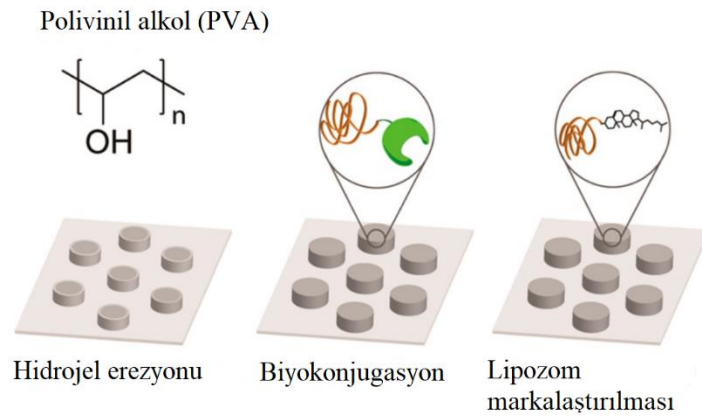
formundaki polikatyonik hidrojel­ler de mideye ila­ç ta­şınımı i­çin kullanılır. Çapraz ba­ğlı kitosa­nın ya­rı-IPN'si ve PEO'nun, asidik ko­şullar altın­da (midede oldu­ğu gi­bi) daha fazla şişme gös­ter­di­ği bi­linir. Bu tip hidrojel­ler, Helicobacter pylori tedavisi i­çin midede amoksisilin ve metronidazol gi­bi anti­biyotiklerin lokalize verilmesi i­çin ideal ola­caktır. PAA veya PMA'dan ya­pılmış hidrojel­ler, nötr pH ortamın­da ila­ç sal­gı­la­yan for­mü­la­syonlar ge­leş­ti­rmek i­çin kullanıla­bilir. Azoaromatik çapraz bağ­layıcılarla çapraz bağ­lanmış polianyonlardan (örn. PAA) ya­pılan hidrojel­ler, kolona öz­gü ila­ç ta­şı­yıcılı­ğını i­çin ge­leş­ti­r­miş­ti­r. Midede bu tür hidrojel­lerin şişmesi dü­şük seviyededir ve bu ne­den­le ila­ç salınımı da en aza indirilir. Karboksilik grupların iyonlaş­ma­sına yol a­çan pH'daki artış ne­deni­yle hidrojel ba­ğırsak yolundan ge­çer­ken şiş­lik derecesi artar. Ancak, sa­dece kolonda, hidrojel­lerin azoaromatik çapraz bağ­ları, Şekil 1.5'de gös­te­ri­ldi­ği gi­bi, kolonun mikrobik florası ta­rafından üretilen azoredüktaz ta­rafından bozulabilir. Degradasyon kineti­ği ve degradasyon paterni (örn. yüzey erozyonu veya yığın erozyonu) çapraz bağ­lan­ma yo­ğun­lu­ğu ile kontrol edilebilir. Hidrojel şiş­me­sinin kineti­ği polimer bileşimi de­ğiş­ti­rilerek kontrol edilebilir. Ve bu polimer bileşimi ortamın pH'ı de­ğiş­ti­kçe de­ğiş­ti­ri­le­bilir. Bunu takiben, N-alkanoil (örneğin propionil, heksanoil ve lauroil) ve O-asilhidroksilamin kısımları gi­bi bazı asılı gruplar, pH asidik­ten nötr de­ğer­lere gittikçe hidrolize edilebilir ve yan zincir hidrolizinin hızı alkil kısmının uzunlu­ğuna ba­ğı­lıdır [16].

Polimerin pH'a duyarlı özelliklerinde karboksilik asit gi­bi polar fonksiyonel grupların varlığı gereklidir, ancak bu polar fonksiyonel grup hidrofobik ila­ç yüklenmesini azaltır. İla­ç mole­kül­le­rinin ço­ğu lipofil bir yapıya sahip olduğundan, polimer üzerinde lipofil gruplarının varlığı ila­ç yüklenmesinin etkinliğini artırır, ancak di­ğer yan­dan lipofil gruplarının varlığı, ilacı vermek i­çin polimer üzerinde hidrolize edici ajanların defüzyonunu azaltır. Bununla birlikte, polimerler üzerinde hidrofil gruplarının varlığı, polimerler üzerinde ila­ç yüklemesini azaltırken, hidrolizler artar. Bu ne­den­le, ideal bir sisteme ulaşmak i­çin lipofiliklik ve hidrofiliklik arasında uygun bir denge olmalıdır. Organosilil grupları i­çeren polimerler, polimer ve silikon kimyasında ilginç bir araştı­rma alanıdır. Silil grupları lipofil özelliğe sahiptir, bu ne­den­le hidrofobik ila­çların oral yoldan verilmesinde polimerlerin ve kopolimerlerin silil türevinin sentezi önemli olabilir. Şeker bazlı hidrojel­lerin ila­ç verme sistemleri olarak artan önemi ne­deni­yle, bu yeni pH-duyarlı silillenmiş glikoz hidrojel­leri oral ila­ç verme i­çin yeni bir araştı­rma alanı olmuştur.

Hidrojeller insülin gibi büyük hidrofilik proteinlerle iyi çalışıyor gibi görünse de, hidrofobik ilaçların salınımı için kullanımları yeteri kadar araştırılmamıştır. Birçok protein ilaçları gibi, estradiol gibi hidrofobik ilaçlar ağızdan alındıklarında sindirim enzimleri tarafından parçalanır, böylece herhangi bir terapötik etki kaybedilir. Karakteristik olarak yüksek bir pH'da serbest kalan pH'a duyarlı bir hidrojel, midenin düşük pH asitliğinde östrojeni koruyabilir ve böylece ilacı bağırsağın daha kararlı ve temel ortamında serbest bırakabilir. Hidrofobik bir steroid olan estradiol, kadın üreme sistemi için önemli bir hormonu temsil eder [17].

1.4.1. Fiziksel Hidrojeller

Fiziksel hidrojeller, atom-altı geliştirme ve hidrofobik bağlantılar da dâhil olmak üzere isteğe bağlı güçlerden yapılmış, ısıya dayanıklı jel sistemleridir. Katı ve güçsüz olmak üzere iki çeşit olarak sınıflandırılır. Katı jel cilalı topuzlar, lamel mikrokristaller ve iki kat / üçlü heliks içerir. Olguda elastomerler / parça kopolimerleri ve jelatin bulunmaktadır.



Şekil 1. 6. Polivinil alkol kullanımı.

İnsanlarda uzun ve başarılı bir kullanım geçmişine sahip bir hidrojel biyomateryali, poli (vinil alkol) (PVA) 'dır. Tarihsel olarak, bu matrisler biyolojik olarak parçalanamayan kalıcı implantlar olarak tasarlanmıştır. PVA hidrojellerinin - özellikle fiziksel hidrojellerin - başka bir kullanım alanı, enzimlerin ve hücrelerin biyokütle dönüşümü için hareketsizleştirilmesidir. Bu hidrojeller tipik olarak, yüksek gözenekli matrisler oluşturmak için tekrarlayan dondurma-çözülme döngüleri kullanan "kriyo-jelleştirme" yoluyla hazırlanır. Hidrojel ve çözelti kütlesi arasında difüzyon ve çözünen maddelerin hızlı değişimi için oldukça faydalıdır. Kriyojel matrisleri de uzun süre stabilitelerini koruyacak şekilde tasarlanmış oldukça stabil malzemeler olarak

tasarlanmıştır ve tipik olarak PVA'nın (100 kDa ve üzeri) yüksek molar kütle zincirlerinden oluşur. Jensen ve ark. PVA molar kütlelerinin kendisinden yapılan fiziksel hidrojenlerin özellikleri üzerindeki etkilerini gösteren sistematik bir temel çalışmayı hedef almıştır. Polimer molar kütlelerinin biyomalzemelerin özellikleri üzerinde ikili bir etkiye sahip olabileceğini çünkü zincir uzunluğu, hem hidrojenin çözünmeye karşı stabilitesini hem de konjugasyon için mevcut alanların içeriğini (polimer terminal grupları aracılığıyla) tanımladığını belirtmişlerdir. Biyo-konjugasyon ve ilaç taşınması ile ilgili olarak, hidrofobik ilaçların taşınması için hidrojen yapısında bulunan lipozomların "markalaşmasına"(branding) doğru uzantılar olarak çeşitli molar kütleli PVA zincirlerinin uygunluğunu ve hızlandırılmış çoğalma için büyüme faktörleriyle hidrojenlerin işlevselliği araştırılmıştır. Bir önceki çalışmalarında 16 ilaç rezervuarları olarak lipozomları kullanmışlardır ve lipozomlar özellikle ilaç dağıtımında güçlü bir nanoteknoloji aracıdır. Lipojen (hidrojellere dahil edilen lipozomlar) üretim yöntemlerinin anahtarı olan "markalaşma" tekniğiydi. Burada kolesterol ile modifiye edilmiş PVA, lipozomun lipit çift tabakasına sabitlenir ve polimer uzantıları, hidrojen yapısına dahil edilir. 6, 17 ve 31 kDa'lık PVA örnekleri kullanılarak hazırlanan lipojenler araştırılmış olup, böylece lipozom markalanması, eşleşen molar kütleli polimerler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. PVA hidrojenlerinin biyomedikal başarısının ve insanlarda çeşitli kullanım modlarının düzenleyici onayının ışığında, bu uygulamanın ve hidrojenlerin biyotıpta, özellikle terapötik olarak aktif, yeniden emilebilir, implante edilebilir biyomateryaller olarak uygulamaları için yeni fırsatlar açmaya hazır olduğu anlaşılmıştır [18].

1.4.2. Kimyasal Hidrojeller

Jellerin kovalent olarak çapraz bağlandığı noktada bileşik hidrojen olarak ya da kalıcı hidrojen olarak adlandırılırlar. Çapraz bağlama kalınlığı ve polimer su arayüzü hidrojenlerin şişme durumu simetrisini korumakla yükümlüdür. Karışım hidrojeni, ek olarak örneğin polyester jel ve yapı çapraz bağlanması gibi birikimden ayrılan geçirgenliğin örneğin polyester jel genişlemesi ile şekillendirilebilir [19].

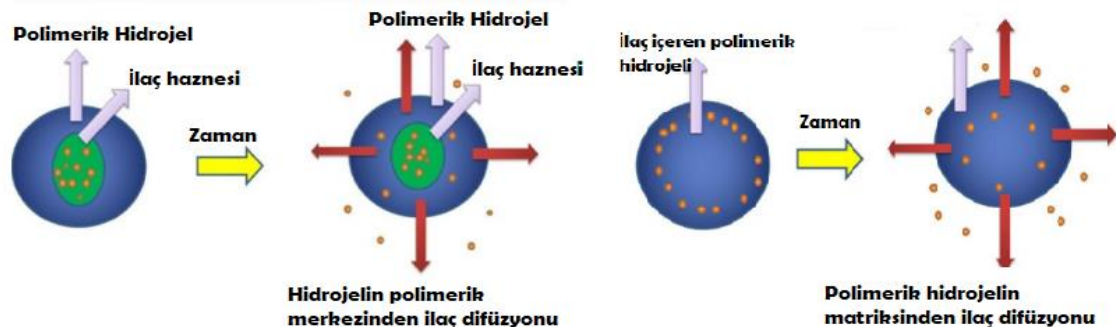
Litaretürdeki kimyasal hidrojen çalışmaları örnek olarak Onar ve ark. İlaç sanımı olarak siprofloksasin hidroklorür kullanmış olup, oluşum materyali olarak ise kitosan, PEG ve glutaraldehit kullanmışlardır. Hidrojellerden ilaç salımı 24 ° C'de (% B51), 37 ° C'de (% B15) olduğundan önemli ölçüde daha yüksekti, bu da bu hidrojenin sıcaklığa duyarlı

olma özelliğine sahip olduğunu gösterir[20].

1.5. Hidrofobik İlaç Taşıyıcı Hidrojeller

Kullanılabilecek ilaç adaylarının zayıf su çözünürlükleri ilaç araştırmaları için en büyük zorluklardan biridir. Polimerik nanopartiküllerin ilaç yüklenmesi, miseller ve lipozomlar da dahil olmak üzere, bu problemi çözmek araştırma konusu olmuştur. Sulu çözeltilerde bu polimerik nanopartiküllerin değişimi hidrojen bağları, van der Waals kuvvetleri ve π - π istiflenmesi gibi birçok kovalent olmayan etkileşimler tarafından meydana gelir. Böylece, hidrofobik ilaçlar, çözünmeyi artırmak için yüksek ilaç-yüklenme kapasiteleri ile nanopartiküllere yüklenmesi sağlanabilir. Yukarıda belirtilen kovalent olmayan etkileşimlerin yanında, π - π istiflenmesi etkileşimleri hidrofobik ilaç-temelli nanotıp gelişiminde önemli bir rol oynar [21].

Hidrojeller genellikle hidrofilik ilaçların verilmesi için kullanılır. Bununla birlikte, polimer matrisi hidrofilik olduğu için, hidrofobik ilaçlar genellikle hidrojellerle uyumsuzdur. Bunun nedeni hidrofobik ilaçların hidrojel matrislerinde sınırlı yükleme miktarı ve homojenliği olmasıdır. Bunu takiben, hidrojeller hidrofobik bileşikler verebilecek şekilde adapte edilmelidir ancak hidrofobik ilaçlar mevcut farmasötik tedavide önemli bir rol oynaması bu işi de zorlaştırmaktadır. Pazarlanan ilaçların yaklaşık % 40'ının ve araştırma ve geliştirme durumundaki bileşiklerin % 60'ının suda çözünürlüğü kötü belirtilmiştir. Hidrojellerin hidrofobik bileşiklerle uyumluluğunu geliştirmeye yönelik ana yaklaşımlardan ikisi, inklüzyon kompleksleri (yani siklodekstrinler) oluşturabilen moleküllerin sokulması ve / veya hidrofobik kısımların hidrojel yapısına dahil edilmesidir. Bununla birlikte, bu suda çözünürlüğü düşük ilaç taşıyıcı sistemleri için kullanılan ana hidrojel türü değildir. Yapıları içinde miseller / nanoparçacıklar içeren hidrojeller dahil olmak üzere daha karmaşık sistemler tarif edilmiştir.

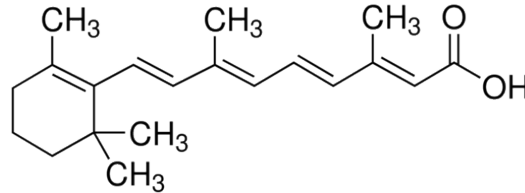


Şekil 1. 7. İlacın matriks içinden difüzyon kontrollü salım mekanizması sistemi. [43].

Larrañeta ve ark. poloksamer 407 ‘nin uzun süreli salım süresini destekleyen nispeten hidrofilik lidokain için bir ilaç deposu olarak davrandığını göstermiştir. Ancak hidroforik ilaçların yüklenmesi jelin iki hidrofilik PEG blokları arasında sadece bir hidroforik PPO blok içermesi nedeniyle sınırlıdır. Bunu geliştirmek için, polipsödorotaksan diye adlandırılan, kristal inklüzyon kompleksi oluşturmak için alfa-siklodekstrin metodu geliştirilmiştir. Bu prosedür hidroforik ilaçların yüklenmesini artırır ve dahası, uzun süreli salınımı sağlar [22].

1.5.1. Retinoik Asit

Retinoik asit (RA), biyolojik olarak en aktif retinoid formlarının bir üyesidir. Geniş bir kanser hücre dizisi yelpazesinde hücre farklılaşmasını indükleyen ve hücre büyümesini baskılayan bir anti-kanser ilacıdır. RA'nın hücre farklılaşmasını, büyümesini ve apoptozu modüle etme gibi anti-kanser etkilerinin mekanizmaları üzerinde etkileri, anjiyogenezi önleme yeteneği ile ilişkili görünmektedir. Bu etkilere nükleer retinoid reseptörleri (RAR) aracılık eder.



Şekil 1. 8. Retinoik asidin kimyasal formülü [44].

Retinoidler, kimyasal olarak A vitamini ile ilişkili bir grup bileşiktir. A vitaminden (retinol) türetilen doğal retinoidler diyet (yumurta, süt, tereyağı, balık karaciğeri yağı vb.) yoluyla vücuda verilir. Bağırsak hücreleri tarafından alındıktan sonra, retinol esterleştirilir ve oluşan retinil ester, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) olarak kana ulaşır ve daha sonra karaciğer tarafından depolanır. Retinil esterin parçalanmasından sonra, retinol, alkol dehidrojenaz (ADH) enziminin etkisiyle retinaya oksitlenir.

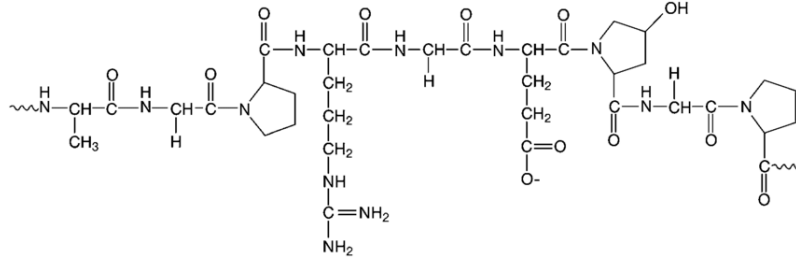
İnsan vücudu üç ADH – ADH1, ADH2 ve ADH3 sınıfı içerir ve bunlardan en aktif, önemli ve her yerde bulunanı ADH3'tür. Retinaldeid dehidrojenaz (RALDH) ise, retinalin retinoik aside geri dönüşümsüz oksidasyonunu katalize eder. Bu enzim için üç farklı izoform (RALDH1, RALDH2 ve RALDH3) sadece retinoik asit üretebilen

dokularda eksprese edilir. Sadece az miktarda retinol, önemli bir retinoik asit reseptör agonisti olan all-trans-retinoik aside (ATRA) dönüştürülür. Retinoid yapı, bir siklik grup ve bir rasemat polien zinciri ile ayrılmış bir polar gruptan oluşur. Özellikle, zincirdeki alternatif çift C = C bağ dizisi retinoidlerin (sarı, turuncu veya kırmızı) renginden sorumludur ve ışık maruziyetinden sonra kolayca stabilize olan moleküler bölümü temsil eder. Kimyasal yapılarını düşünürsek, retinoidler üç farklı kuşakta sınıflandırılabilir: i) retinol, retinal, tretinoin (ATRA), izotretinoin (13-cis-retinoik asit; 13-cis-RA) ve alitretinoin (9-cis-retinoik asit; 9-cis-RA); ii) etretinat ve metabolit asitretini; ve iii) tazaroten, beksaroten ve adapalen [23].

Bununla birlikte, RA ile oral tedavi, zaman içinde plazma konsantrasyonlarında ilerleyici bir azalma gösterir, bu da hastalığın nüksetmesine ve retinoid direncine yol açar çünkü daha düşük ilaç konsantrasyonları artık *in vivo* kanser hücrelerinde farklılaşma etkilerini sürdürmez. RA'nın biyolojik aktivitesini sürdürmesi için lipozom-hidrojel iyi bir seçim olabilir. RA lipozom-hidrojel biyolojik olarak uyumlu bir ilaç taşıyıcısıdır. Diğer birçok toksik ilaçta olduğu gibi, lipozom-hidrojelde RA'nın kapsüllenmesinin RA'nın toksik etkilerini azalttığı, ayrıca RA'yı hedef noktalarda tuttuğu ve terapötik etkisini arttırdığı gösterilmiştir. Lipozom-hidrojele dahil edilen RA *in vitro* toksisiteyi azaltmıştır ve tam biyolojik aktivitesini korumuştur. Ayrıca, lipozom-hidrojel RA'yı hedef hücrelerin katabolik enzimlerinden koruyabilir, böylece hedef hücreleri daha uzun süreler boyunca aktif RA formuna maruz bırakabilir [24].

1.5.2. Jelatin

Jelatin, 37°C sıcaklıktaki suda kolayca çözünen, immünojenik olmayan, ve amfoterik davranış gösteren bir maddedir [25]. Aynı zamanda doğal, biyouyumlu, biyolojik olarak parçalanabilir ve çok işlevli bir biyopolimerdir. Eşsiz mekanik ve teknolojik özellikleri nedeniyle gıda, ilaç, kozmetik ve tıbbi uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Tıbbi ve farmasötik alanlarda jelatin şu anda implantlar, cihaz kaplamaları için bir matris olarak ve kızamık, kabakulak, kızamıkçık, Japon ensefaliti, kuduz, difteri ve tetanoz toksine karşı aşılarda bir dengeleyici olarak kullanılmıştır [26].



Şekil 1. 9. Jelatinin temel yapısı [45].

İntravenöz infüzyonlarda, sert ve yumuşak kapsüllerde, plazma genleştircilerinde, yara örtülerinde, doku biyo-yapışkanlarında, hemostatlarda, sızdırmazlık maddelerinde ve ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılır. Birçok uygulama için jelatin talebi yıllar içinde artmış ve yıllık yaklaşık 326.000 ton küresel üretime ulaşmıştır [27]. Jelatin'in birçok özelliği, ısıya dayanıklı bir jel üretme kabiliyeti ile birlikte, onu hedeflenen ilaç taşıyıcılığı için iyi bir aday haline getirmiştir.

1.5.3. İlaç Taşınması İçin Jelatin Esaslı Hidrojeller

İlaç taşıyıcı sistemi olarak hem opsonizasyonun inhibisyonuna hem de suda çözünürlüğün arttırılmasına izin vermek için jelatin gibi bir hidrofilik polimer ile kaplanması önemli ölçüde tercih edilir. Bunun yanı sıra bir biyo-bozunabilir polimerin bir ilaç taşıyıcısı olarak kullanılması ilacı gastrik asit ile korozyona karşı korumayı sağlar ve jelatin esaslı sistemlerin enzimlerle bozulumuyla ilaç taşınımı sağlanması, ilacın vücuttaki etkin aktivitesinin korunmasını sağlayacaktır. Jelatin, doğal biyomalzeme özellikleri ve çok çeşitli tıbbi ve farmasötik uygulamalarda güvenli kullanım referansları nedeniyle birçok ilaç sınıfı için ilaç taşıyıcısı olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Jelatin özellikleri ilaç yükleme verimliliğini en üst düzeye çıkarmak için ayarlanabilir. Ayrıca, jelatinin izoelektrik noktası, bir alkalın veya asidik bir muamele kullanılarak seçilen ilaç molekülünün elektrostatik özelliklerine ayarlanabilir. Bununla beraber jelatinin hidrofilik yapısı, vücut sıvılarının parçacıklara nüfuz etmesini kolaylaştırır ve böylece biyoaktif moleküllerin difüzyon aracılı salınımını arttırır. Jelatinden ilaç salım profilleri, jelatin kaynağını, molekül ağırlığını ve çapraz bağlanma derecesini değiştirerek de optimize edilebilir. Jelatinin farklı taşıyıcı türlerine modifikasyonu ve sentetik veya doğal polimerlerin eklenmesi optimize edilebilir ve ilaç profili salınımı geniş bir aralık olan bir doku mühendisliği, kanser terapisine ve terapötik anjiyogenez uygulamaları olarak belirtilebilir. Bir ilaç dağıtım

taşıyıcısı olarak, jelatinin, farklı taşıyıcı sistemlerin tasarımını mümkün kılan özgün özellikleri nedeniyle çok yönlü olduğu göz önüne alınmalıdır [28].

Biyo-bazlı malzemeler kullanılarak hidrojellerin tasarımı, sürdürülebilir gelişim için en etkili yollardan biri olarak kabul edilir. Hidrojel uygulamaları için biyo-bazlı materyallerin sentezi ile ilgili olarak, jelatin, toksik olmayan, yüksek su emme, biyobozunurluk ve biyouyumluluk gibi birçok avantaj sunduğu için en etkili biyo bazlı polimer olarak kabul edilir. Bu özelliklerin jelatini, ilaç taşıyıcı araçlar açısından mükemmel bir aday haline getirmesi dikkat çekicidir. İlaç taşıyıcı sistemlerdeki hidrojeller, kontrol edilebilir bir salınım mekanizması yoluyla belirli bir süre boyunca ilaçların taşınması için kullanılabilir.

Treesuppharat ve ark. jelatin ve bakteriyel selüloz esaslı hidrojel kompozitler kullanarak jelatinin bakteriyel selüloz ağının boşluklarına yerleştirmiş ve bunun sonucunda jelatinin bakteriyel selüloz ile mükemmel uyumluluk sergilediğini göstermişlerdir. Bu çalışmada glutaraldehid, bakteriyel selülozun hidroksil grupları ile jelatinin amin grupları arasında bir çapraz bağlama maddesi olarak kullanılmıştır. Hidrojel kompozitler, termal kararlılıkları, kimyasal dirençleri ve mekanik özellikleri bakımından mükemmel faydalar sağlamıştır [29].

Crescenzi ve arkadaşları, hücre rejenerasyonunu destekleyen daha yoğun bağlanmış ağlar oluşturmak için transglutaminaz ile katalize edilmiş çapraz bağlama kullanarak hyaluronanlı / hyaluronan içermeyen yüksek seviyede saflaştırılmış jelatin A'dan yeni jelatin bazlı hidrojeller geliştirmişlerdir [30]. Bu tip jelleşme sistemi, intervertebral disklere işlevi geri yüklemek için mevcut bir tedavi olan nükleus pulpozus replasmanı için umut verici bir aday olabilir [31].

Kimyasal olarak modifiye edilmiş jelatin ayarlanabilir mekanik özellikler sergileyebilir. Örneğin, Bulcke ve ark. metakrilamid ile modifiye edilmiş jelatin bazlı hidrojellerin reolojik özelliklerini incelemiş ve jelatin bazlı hidrojellerin reolojik özelliklerinin, modifikasyon derecesi, polimer konsantrasyonu, fotobaşlatıcı konsantrasyonu ve ultraviyole (UV) maruz kalma süresi ile düzenlenebileceğini bulmuştur; daha yüksek bir modifikasyon derecesine sahip jelatin bazlı hidrojellerin daha fazla akrilat bağı oluşturabildiğini, daha yoğun ağlar oluşturabildiğini ve daha yüksek elastik modül değerleri olabileceğini göstermişlerdir. Metakrilamid ile modifiye edilmiş jelatinin foto-başlatıcı kimyasal çapraz bağlanması, hidrojellerin gücünün modüle edilebildiği kontrol edilebilir bir kimyasal ağ üretir [32].

1.6. Zeolitler ve İlaç Taşıyıcı Sistemlerde Kullanımları

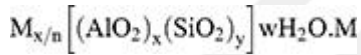
Son yıllardaki araştırmaların özgünlüğü, kovalent çapraz bağlı hidrojel etkileşimlerinin sentezinin araştırılmasıdır ve bu da polietilen glikole dayanır. Polietilen glikol, polimerik matriste yerinde yüklü, dolgu maddesi olarak doğal zeolit parçaları ve fitoekstraksiyondan doğal biyoaktif maddeler içerir [33]. Zeolitler, alkalın metal iyonları ve su molekülleri içeren mikro gözenekli kristalin alüminosilikatlardır. SiO_4 ve AlO_4 tetrahedranın üç boyutlu bir çerçevesine dayanırlar, bu da geniş bir kanal ve gözenek ağı ile sonuçlanır. AlO_4 tetrahedranın varlığı nedeniyle, çerçeve negatif yüklüdür. Bu negatif yükler, genel yapıyı nötr tutan çerçeve dışı alkalın iyonlarla dengelenir. Su molekülleri ise gevşek bir şekilde bağlanır ve sıcaklık nedeniyle kolayca çıkarılabilir, bu da yüksek bir yüzey alanına ve erişilebilir bir gözenek hacmine neden olur.

Zeolitlerin neredeyse 150'den fazla sentetik türü ve 40 adet bilinen doğal zeolit minerali vardır. İyi organize edilmiş ve düzenli kanal ve gözenek sistemleri ile zeolitler, nano hale getirilmiş parçacıkları barındırmak için ideal matrisler oluşturur. Bu eşsiz özellikler sayesinde hem gaz hem de sıvı fazlarda büyük miktarlarda molekülleri emebilir, iyon değişimini kolaylaştırabilir ve moleküler elek gibi davranabilirler. Zeolit kafesler ile enzimlerin substrat bağlanma yerleri arasındaki yapısal benzerlikler, araştırmacıları potansiyel katalizör olarak kullanımları üzerine spekülasyon yapmaya itmiştir. Zeolitler bu nedenle farklı kimyasal araştırma alanlarında zorlu bir konu haline gelmiştir ve artık endüstriyel, tarımsal, çevresel ve biyolojik teknolojide yaygın olarak kullanılmaktadır. Birkaç toksikolojik çalışma, doğal zeolit klinoptilolitin, toksik olmayan ve güvenli bir materyal olduğunu kanıtlamıştır. Ayrıca hücre kültürü çalışmaları, zeolitlerin kemik hücresi çoğalmasını arttırdığını, biyomateryal olarak kullanımını mümkün kıldığını göstermiştir [34].

Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği'ne (IUPAC) göre, gözenekli yapılar gözenek çaplarına göre üç gruba ayrılır: 2 nm'ye kadar gözenek çaplarına sahip mikro gözenekli yapılar, 2 –50 nm aralığında gözenekler içeren mezopoz malzemeler ve 50 nm'den daha büyük gözeneklere sahip makro gözenekli katılar. Yapısal ve bileşimsel özelliklerine bağlı olarak, mikro gözenekli ve mezo-gözenekli sınıfların her biri ayrıca gözenekli malzemelerin alt ailelerine ayrılır. Son zamanlarda, 15 nm'yi aşmayan bir büyüklüğe sahip kristaller ultra küçük nanopariküller (NP) olarak bilinmektedir.

Düzgün, periyodik gözenek yapılarına sahip gözenekli katılar, sıralı gözenekli malzemeler olarak adlandırılır. Düzgün, periyodik gözenek yapılarına sahip gözenekli katılar, sıralı gözenekli malzemeler olarak adlandırılır. Periyodik yapılara sahip gözenekli parçacıklar, küçük moleküllerin algılanması, ayrılması, depolanması ve dönüştürülmesinde varsayılan araçlar oluşturabildikleri için giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Özellikle zeolitler, endüstrinin kataliz, adsorpsiyon, iyon değişimi ile ilgili farklı alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Zeolit NP'lerin sentezi ve uygulaması ve biyoloji ve tıpta genişleyen sosyal yardımları hakkında toplanan çok sayıda araştırma yapılmıştır.

Zeolitler, öncelikle doğada bulunan mikro gözenekli bir aralığa sahip gözenekli yapıları mineral sınıfında bulunurlar. Kimyasal bileşim açısından ise yapı blokları dört veya iki oksijene bağlı bir tetrahedral atomdan (örn, Al, Ga, Si, Fe, Ti, Ge, P, B vb.) oluşan kristalin metal oksitlerden oluşur ve her bir oksijenin iki tetrahedral atomları ile etkileşim halindedir. Bu gözenekli yapıların genel kimyasal formülü aşağıdaki formülle temsil edilebilir:



Burada "M", n değerine sahip bir alkali / alkalın toprak katyonunu temsil eder, "w", su moleküllerinin sayısıdır. "x" ve "y, zeolit yapıdaki tetrahedralin molar konsantrasyonlarıdır; x oranı genellikle 1 ile 5 arasında bir değere sahiptir. Bununla birlikte, bu oran silisli zeolitlerde 100'e çıkarılabilir.

Zeolit NP'ler, aşağıdakileri içeren diğer nano-yapılı gözenekli malzemelere kıyasla göze çarpan avantajlara sahiptir: (1) normal hücreler / dokular üzerinde istenmeyen etkileri sınırlandırabilen düşük sitotoksikite, (2) zeolit gözeneklerinin yükleme içeriğini arttırmak için uygun olan ayarlanabilir, yüksek taşıma kapasitesi ve (3) ilaç verme uygulamalarına fayda sağlayan geliştirilmiş hücre içi hedefleme özgüllüğü ve etkinliği [35].

Ivkovic ve ark. termomekanik olarak aktifleştirilmiş zeolitlerin yüksek verimli ilaç taşıyıcılığı için yeni bir yaklaşım olarak sentezlenmesi ve mekanizmalarını araştırmışlardır (örneğin, hem sentetik hem de doğal aktif maddelerle birleştirilmiş zeolitin bir türü olan klinoptilolit). Anti-HIV, antidiyabet, antihipertansiyon ve antikanser ajanlar gibi sistemlerin kullanımını araştırmışlardır. 3D yapıları ve uygun hücresel aktivitelerinin bir sonucu olarak, doğal malzemelerle kombinasyon halinde aktifleştirilmiş klinoptilolit sinerjik etkiler ve gelişmiş biyoyumluluk sergilediği

gözlemlenmiştir. Bu araştırmanın sonucu olarak, doğal hücre yapıları ile uyumlu olarak çalışan, otoimmün reaksiyonlar, toksisite ve diğer etkilerle ilişkili komplikasyonları azaltan veya hatta ortadan kaldıran yeni moleküller üretmenin mümkün olduğunu göstermektedir [36].

Bazı durumlarda, zeolitler, sadece normal koşullarda verilemeyen ilaçları etkili bir şekilde transfer etmek için ilaç taşıyıcı sistemlerinin fiziksel davranışını geliştirebilir [37]. Buna örnek olarak Karavasili ve ark. BEA zeolitlerinin, çözünürlüğü düşük olan ve lokal taşınımı açısından sayısız zorluklarla ilişkili olan nifedipinin çözünmesini kolaylaştırma yeteneğini araştırmışlardır. Veriler, ilacın doğrudan kullanımı ile karşılaştırıldığında, zeolit varlığında ilaç için tam bir kapsülleme oranı ve hem mide hem de bağırsak ortamlarında ilaç iletiminde bir artış olduğunu gösterdi. İlaç taşıyıcı sistemlerin pozitif etkisi, basit ilaç emme yolu ile karşılaştırıldığında zeolitlerde daha aktif bir yüzey alanının bulunmasıdır; bu artan yüzey alanı ilaç partiküllerinin agregasyonunu yavaşlattığı ve amorfizasyonu sonuçlandığı gösterilmiştir. Karavasili ve ark. üç sentetik zeolit tipi (BEA-ZSM-NaX) ile çalışarak bunların hem indometasinin çözünürlüğü üzerindeki etkilerinin hem de zeolitlerin içine kaplandıklarındaki salınım özelliklerinin anlaşılmasını hedeflemişlerdir [38].

1.7. Literatür Özeti

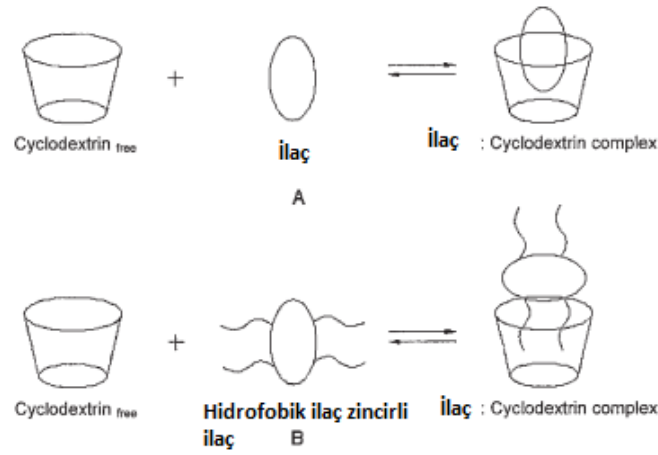
Yukarıda da bahsedildiği gibi retinol metaboliti olan retinoik asit (RA), retinoidin biyolojik olarak en aktif formlarından biridir ve hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Lipozomların hücre zarlarını sitimüle ettiğini ve hidrojel tıp için ideal bir taşıma aracı olduğunu bilinen lipozom-hidrojel, her bileşen üzerinde ayrı ayrı sinerjistik avantajlara sahip yeni bir preparattır. Xia ve ark. RA lipozom-hidrojel özelliklerini incelemek amacıyla RA yüklü lipozomların kalite kontrolü için morfolojilerini, parçacık büyüklüğünü, Zeta potansiyelini ve tuzaklanma verimliliğini ölçmüşlerdir. Bunu da fare F9 hücresini kullanarak, hücre farklılaşması ve hücre büyüme kontrolünde ve erken embriyonik gelişimin biyokimyasal temellerinde RA lipozom-hidrojel mekanizmasını araştırmışlardır. Bu yolla RA ile indüklenmesi ile hücre farklılaşmasında etkili olan bazı önemli markerlar belirlenmiştir [24]. RA'nın salınımı için birçok çeşitte hidrojel kullanılmıştır. Geleneksel yöntemler kullanılarak ilaç dağıtımının birçok yan etkisi vardır. Örneğin başka çalışmada, intravenöz olarak uygulanan Interleukin-12 (IL-12),

bir klinik denemede ölümler dahil olmak üzere sistematik toksisitelere neden olmuştur [50].

Bunu takiben, malzeme bilimindeki gelişmeler, yeni malzemelerin (kitosan, siklodekstrin, selüloz, vb.) gelişimini kolaylaştırmıştır. Verimli biyouyumluluğu, bozunabilirliği ve çok yönlülüğü nedeniyle, bu malzemelerin hidrojeller üzerine yapılan güncel araştırma çalışmaları esas alınarak biyomedikal uygulamalarına odaklanılmıştır. Farklı çapraz bağlama teknolojileri, farklı uygulama gereksinimlerine göre tasarlanmış özel boyutlar, mekanik mukavemet ve gözeneklilik ile özelleştirilen çeşitli hidrojel türlerinin geliştirilmesini kolaylaştırmıştır [6].

Hidrojeller, ilaç dağıtım uygulamalarında yararlı kılan benzersiz bir özellik kombinasyona sahiptir. Önemli miktarda sulu çözeltiyi emen çapraz bağlı polimer ağlarıdır. Bu jeller, yüksek su içeriklerinden dolayı diğer sentetik biyomateryal türlerinden daha fazla doğal canlı dokuya benzerler. Hidrofilliklerinden dolayı, hidrojeller büyük miktarlarda suyu emebilirler. Bu nedenle, hidrojellerden molekül salım mekanizmaları hidrofobik polimerlerden çok farklıdır. Hem basit hem de karmaşık modeller, bir hidrojel cihazından bir aktif maddenin salımını zamanın bir fonksiyonu olarak tahmin etmek için önceden geliştirilmiştir. Bu modeller, kontrollü salım için hız sınırlama aşamasına dayanmaktadır ve bu nedenle difüzyon, şişme ve kimyasal olarak kontrol edilen mekanizma olarak kategorize edilir. Hidrojeller, önemli miktarda sulu çözeltiyi emen çapraz bağlı polimer ağlarıdır ve yüksek su içeriklerinden dolayı diğer sentetik biyomateryal türlerinden daha fazla doğal canlı dokuya benzerler. Hidrojeller, genellikle bir anti-enflamatuar olarak kullanılan sentetik bir kortikosteroid olan Desonide gibi aktif bileşen sağlamak için kullanılmıştır. Geleneksel kremler yerine, hidrojeller daha iyi hasta uyumu için formüle edilmiştir. Bu hidrojellerin nemlendirme özellikleri vardır, bu nedenle bu ilaç verme sistemiyle kireçlenme ve kuruluk beklenmez [39].

Hidrojellere ilaç yüklemesinin miktarı ve homojenliği, özellikle hidrofobik ilaçlar varlığında sınırlı olabilir. İlaç taşınmasını ve salınımı artırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmada Vasküler uygulamalar için kullanılacak PEG hidrojel tabakaları kimyasal çapraz bağlama mekanizması ile sentezlendi.



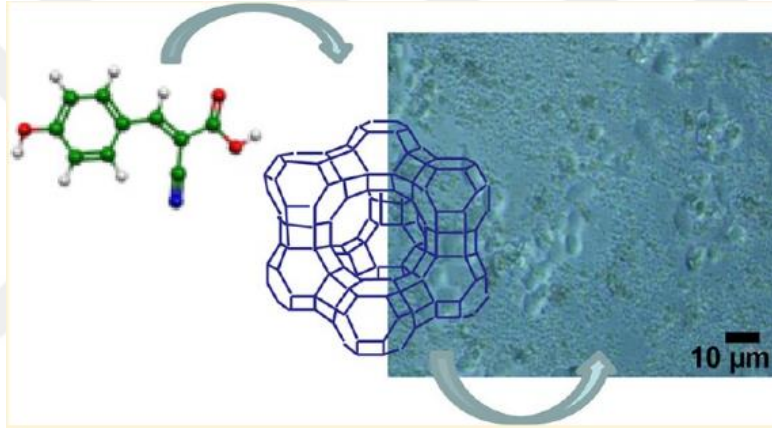
Şekil 1.10. Bir ilaç-siklodekstrin kompleksi oluşturmak için serbest siklodekstrin ve ilaç moleküllerinin birleşiminin şematik gösterimi [46].

Geleneksel teknikler kullanılarak yüklenen PEG hidrojellerinden yürütülen salım çalışmaları, CyA (siklosporin) ilacının salınmasını engellediğini gösterdi. Bunu geliştirmek için siklodekstrin kullanımıdır. Siklodekstrin ve / veya türevleri, hidrofobik moleküllerin stabilite ve çözünürlük problemlerini iyileştirmek için faydalı araçlar olarak ortaya çıkmıştır. Bir "halka" yapı veya torus oluşturan ana siklodekstrinler durumunda 6-8 dekstrozu biriminden oluşan siklik oligosakaritlerdir. Lipofilik bir merkezi boşluğa ve hidrofilik bir dış yüzeye sahiptirler. Bu nedenle, Şekil 1.10 'da gösterilen tipte inklüzyon kompleksleri oluşturabilirler. Sulu bir ortamda siklodekstrinler, birçok hidrofobik ilaçla inklüzyon kompleksleri oluşturur; burada ilaç molekülleri, iç boşlukta bulunan su moleküllerinin yerini alır (Şekil 1.10A). Bununla birlikte, bir siklodekstrin-CyA inklüzyon kompleksi kullanılarak yüklenen PEG hidrojelleri, uygun salım kinetiği göstermiştir. Bu nedenle şişebilen polimerlerden ilaçların salınımı, siklodekstrinler kullanılarak modüle edilebilir. Bu yöntem, siklodekstrinler ile kompleks haline getirilebilen çok çeşitli hidrofobik ilaçlara genişletilebilir [46].

Zeolit içeren hidrojel çalışmalarına örnek olarak Kocaaga ve ark. düşük metoksil (LM) pektin ve NaA- veya ZnA-zeolit parçacıklarına dayalı yeni hidrojel filmlerin kontrollü ilaç verme özelliklerine sahip yara pansuman malzemeleri olarak hizmet etmesini sunmayı amaçlamışlardır. Membran difüzyon kontrollü sistem kullanılarak hazırlanan NaA - zeolit hidrojelleri 5 saat içinde % 86'lık ilaç salım oranına ulaşabildiğini göstermişlerdir. İlaçsız hidrojeller hücre çoğalmasını ve göçünü desteklerken sitotoksikite göstermemişlerdir. Uygun maliyetli LM pektin-zeolit

hidrojelleri, kontrollü ilaç verme yeteneği, şeffaflık, iyi şişme özellikleri, sıvı tutma yeteneği, iyi oksijen iletim hızı ve biyouyumluluk ile etkili yara pansuman malzemeleri olmayı vaat etmektedir [40].

Bir başka çalışmada ise ilaç dağıtım sistemleri (İDS) için uygunluklarını araştırmak için iki farklı zeolit yapısı, faujasit (FAU) ve Linde tip A (LTA) üzerinde çalışılmıştır. Sodyum formundaki (NaY ve NaA) zeolitler, α -siyano-4-hidroksisinnamik asidin (CHC) kapsüllemesi için konakçı olarak kullanılmıştır. Deneysel bir antikanser ilaç olan CHC, sıvı fazda difüzyon ile her iki zeolit içinde kapsüllemiş olup bu yeni ilaç dağıtım sistemleri, CHC @ zeolite, spektroskopik teknikleri (MS, NMR, FTIR, MAS NMR ve UV – vis), taramalı elektron mikroskobu (SEM) gibi kimyasal analiz olan yöntem ile gösterilmiştir.



Şekil 1. 11. Zeolitin SEM mikroskobunda görünümü [41].

Zeolitlerin ve CHC @ zeolit ilaç dağıtımlarının HCT-15 insan kolon karsinomu hücre hattı canlılığı üzerindeki etkisi değerlendirilip her iki zeolit tek başına, HCT-15 kanser hücrelerine hiçbir toksisite göstermediği anlaşılmıştır. Bir diğer önemli sonuç ise, CHC @ zeolit, kapsüllememiş ilaca kıyasla 585 kata kadar hücre canlılığı inhibisyonu sergilediği olmuştur. Bu sonuçlar, zeolitlerin, hücre ölümünü indüklemek için ilaç yükleme ve kanser hücrelerine verme potansiyelini göstermektedir [41].

Bütün bu çalışmaların yanı sıra, Spatarelu ve ark. çapraz bağlı poli (etilen glikol) diakrilat, sözde nanojeller (NG'ler), biyoaktif maddelerle yüklü doğal zeolit polimerik nanopartiküller (NP'ler) içeren NG'lerin elde edilmesi amaçlamışlardır. Kontrollü salım sistemleri olarak kullanılan poli (etilen glikol) diakrilat ve zeolit bazlı kompozit NG'lerin hazırlanması bu alanda yeni bir konudur. Doğal zeolitler, bir ilacı (antikanser tedavisi, aşı, vb.) aktive eden bileşikler olarak başarıyla kullanılan çeşitli biyolojik aktiviteler sergiler. Bu çalışmanın yeniliği, biyoaktif maddelerle yüklü doğal zeolit

NP'ler içeren çapraz bağlı poli (etilen glikol) diakrilat NG'lerin elde edilmesidir. Kontrollü salım sistemleri olarak kullanılan poli (etilen glikol) diakrilat ve zeolit bazlı kompozit NG'lerin hazırlanması bu alanda yeni bir konudur. Doğal zeolitlerin, bir ilacı (antikanser tedavisi, aşı, vb.) aktive eden bileşikler olarak başarıyla kullanıldıkları için çeşitli biyolojik aktiviteler sergilediği vurgulanmıştır [42]. Bu nedenle bu tez çalışmasında zeolit içeren hidrojeller kullanılmıştır.



2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyaller

2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

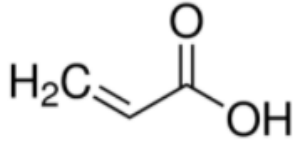
- **Akrilik Asit**

Molekül Ağırlığı: 72.06 g / mol

Kaynama noktası 141,2 °C'dir.

Erime noktası 13,5 °C'dir.

Moleküler Formül: C₃H₄O₂

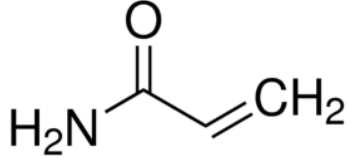


- **Akrilamid**

Molekül Ağırlığı: 71,08 g / mol

Erime noktası 84.5°C dir.

Moleküler Formül: C₃H₅NO

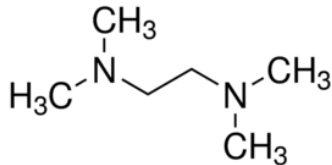


- **TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamine)**

Molekül Ağırlığı: 116.20 g / mol

Kaynama noktası: 121 °C

Moleküler Formül: (CH₃)₂NCH₂CH₂N(CH₃)₂

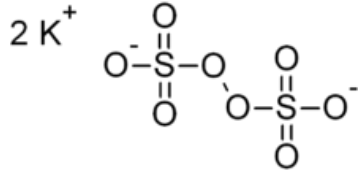


- **KPS (Potassium persulfate)**

Molekül Ağırlığı: 270.322 g / mol

Erime noktası: < 100 °C (212 °F; 373 K)

Moleküler Formül: K₂S₂O₈



• **ZEO (Zeolit)**

Molekül Ağırlığı: 210.16 g / mol

Erime noktası: < 100 °C (212 °F; 373 K)

Moleküler Formül: (C₂H₅)₄N(Br)

• **PBS (Phosphate-buffered saline)**

NaCl: 137 mM

KCl: 2.7 mM

Na₂HPO₄: 10 mM

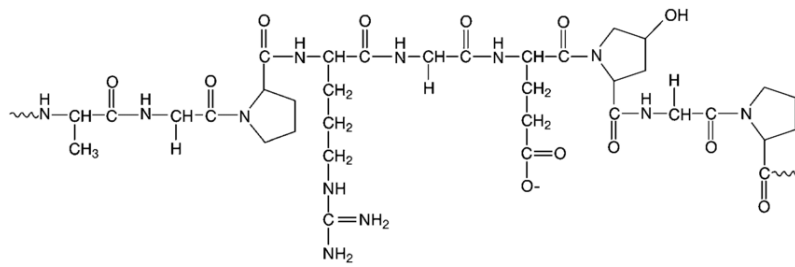
KH₂PO₄: 1.8 mM

• **Jelatin**

Molekül Ağırlığı: 10000 g / mol

Erime noktası: < 100 °C (212 °F; 373 K)

Moleküler Formül: C₁₀₂H₁₅₁O₃₉N₃₁



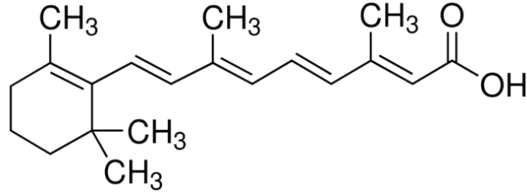
- **Retinoik Asit**

Molekül Ağırlığı: 300,4351 g / mol

Erime noktası: 180 °C

Kaynama noktası: 462,8 °C

Moleküler Formül: C₂₀H₂₈O₂



Sigma markasından alınan bu kimyasallar herhangi bir işlem yapılmadan kullanılmıştır.

2.1.2. Kullanılan Solüsyonlar

- pH 1.2 ; Hidroklorik Asit Tamponu
50 mL potasyum klorür solüsyonunu 200 mL'lik balon jojeye konuldu, 0.2 M HCl 85 mL hacminde eklenildi, ardından hacme kadar su eklenildi.
- pH 7.4: Fosfat tamponu
50 mL monobazik potasyum fosfat solüsyonu 200 mL hacimli bir şişeye konuldu, 0.2 M HCl 39.1 ml hacminde eklenildi, ardından hacme kadar su eklenildi.
- pH 9: Alkali Borat Tampon
50 mL borik asit ve potasyum klorür solüsyonunu 200 mL'lik balon jojeye koyun, 0.2 M HCl 20.8 ml hacminde eklenildi, ardından hacme kadar su eklenildi.

2.1.3. Kullanılan Cihazlar

- Spektrofotometre, Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR spectrophotometer,
- UV Spektrofotometre Cihazı, Shimadzu UV-Visible Spektrofotometre UV-2450
- Spektrofotometre Küvetleri, Helma 3 mL'lik
- Etüv, Memmert
- Su Banyosu, Wise Clean Ultrasonic Bath,
- pH Metre: LCS LD 108 Dijital pH Metre
- Isıtıcı ve Manyetik Karıştırıcı, IKA-Magnetic Strirrer
- Hassas Terazî: Precisa Analitik Terazî $\pm 0,0001$ g Hassasiyetli Dijital
- Saf su Cihazı,Nüve

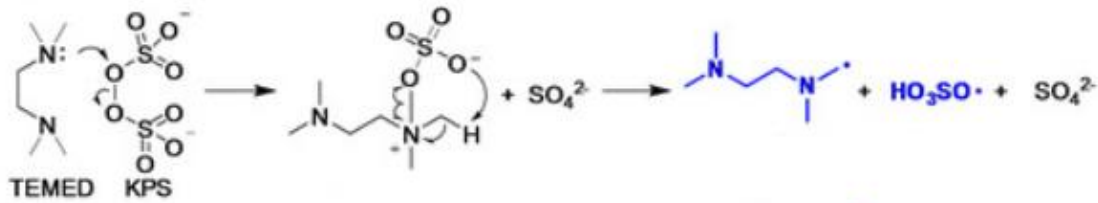
2.2. Deneysel Yöntemler

2.2.1. Jellerin Hazırlanması

Tablo 2.1. 0, %10 ve %20 oranında zeolit içeren jellerin kompozisyonu.

	Akrilik Asit	Akrilamid g	Jelatin g	MBA g	TEMED ml	KPS g	Zeolit g	Su ml
G	3,603g (0,05mol)	1,777g (0,025mol)	0.3g	0,308 (2mmol)	0,5	0,1351 (0,5mmol)	0	30
GZe10	3,603g (0,05mol)	1,777g (0,025mol)	0.3g	0,308 (2mmol)	0,5	0,1351 (0,5mmol)	0,538	30
GZe20	3,603g (0,05mol)	1,777g (0,025mol)	0.3g	0,308 (2mmol)	0,5	0,1351 (0,5mmol)	1,076	30

Akrilik asit, Akrilamid, MBA, Jelatin, Zeolit ve su'dan oluşan üç farklı çeşitli hidrojel formülasyonları Tablo 2.1'de verilmiştir. Zeolitler kullanılmadan önce 150°C'lik etüvde gece boyu kurutulmaya bırakıldı. Farklı miktarlarda zeolit eklenip 30 dk manyetik karıştırıcıda karıştırılarak üç farklı zeolit içeren jelatin bazlı hidrojeller hazırlanmış olup TEMED ve KPS son olarak ekleyerek hidrojeller sentezlendi. Petri ya da deney tüpleri içine aktarılan çözeltiler polimerizasyonun tamamlanması için 24 saat oda sıcaklığında bekletildi. Redoks reaksiyonları persülfatlardan radikaller oluşturur ve bir redoks hızlandırıcısı polimerizasyonu başlatır.



Şekil 12. Radikal başlatma için potasyum persülfat-N, N, N, N-tetrametiletilendiamin (KPS-TEMED) redoks sisteminin şematik açıklaması [47]

2.2.2. Yüzde Jelleşme

Polimerizasyonun tamamlanmasından sonra jelleşme değerlerinin hesaplanabilmesi amacıyla ilk olarak bütün jeller tamamen kuruyana kadar etüvde

kurutuldu. Kuru jellerin tartımlarının ardından herhangi bir reaksiyona hiç girmemiş monomerlerin bir başka molekülden saflaştırılması amacıyla jeller saf su ile doldurulmuş beherlere konuldu. Bir hafta sonrasında sudan çıkarılan jeller tekrar tartıldı. Jelleşme yüzdesi aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{Jelleşme Oranı (\%)} = (\text{Mkuru başlangıç} / \text{Mkuru son}) \times 100$$

2.2.3. Şişme Deneyi

Hidrojellerin denge şişme oranını (q) belirlemek için, hazırlanan hidrojeller ilk olarak 1 hafta süreyle liyofilize edildi. Daha sonra, hidrojeller kapalı kaplarda oda sıcaklığında 1 hafta süreyle bir denge şişme durumuna ulaşana kadar distile suya daldırıldı. Daha sonra, fazla yüzey suyu bir filtre kağıdı ile uzaklaştırıldıktan sonra denge halindeki şişmiş hidrojeller çıkarıldı ve tartıldı. q, aşağıdaki denklemden hesaplandı:

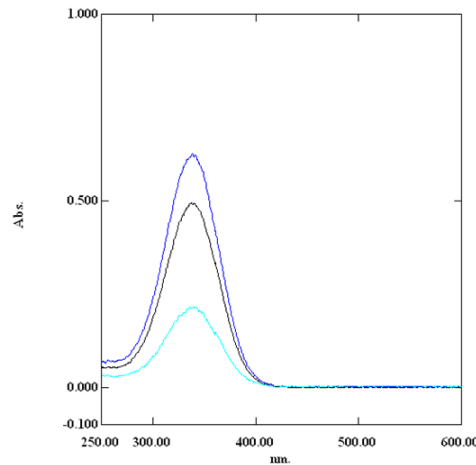
Hidrojellerin Özellikleri

$$\% q = (W_s - W_d) / W_d \times 100$$

q = denge şişme oranı W_s = şişmiş hidrojellerin ağırlığı W_d = kurutulmuş hidrojellerin ağırlığı temsil eder.

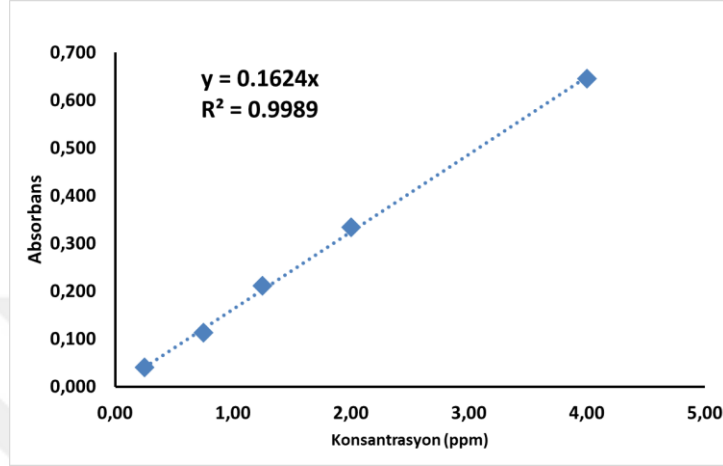
2.2.4. Jellere İlaç Yüklenmesi

Bu çalışmada, Retinoik Asit model ilaç olarak kullanıldı. Alüminyum folyo sarılı kavanozlarda 20 mg ilaç 200ml (100ml PBS 7.4 + 100 ml etanol) tampon çözeltide çözüldü. Daha sonra farklı oranlarda zeolit içeren hidrojellere yüklendi. 20 ml bu çözeltiden alınıp jeller içinde 24 saat bekletildi.



Şekil 13. Retinoik asit'in absorpsiyon spektrumu.

Yukarıda gösterilen absorbens verisi, farklı konsantrasyonlara bağlı eğrileri göstermektedir. Bu absorpsiyon eğrisinden değer kullanılarak ilaç konsantrasyonları hesaplandı. Hidrojel içersinde kalan ilaç miktarları, başlangıçtaki ilaç konsantrasyonunun yükleme sonrası çözeltideki ilaç konsantrasyonundan çıkartılarak ilaç miktarı belirlendi.



Şekil 14. Retinoik asit'in kalibrasyon eğrisi

İlaç yüklenmesinin ardından bir gün sonra jel ile ilaç çözeltisi ayrıldı. Elde kalan çözeltiden 20 mg ilaç 200mL tampon çözeltisinden 0.25-4.00 ppm arası çözeltiler hazırlanıp 340 nm dalga boyunda UV-spektrofotometre cihazı maksimum absorbens gösterdiği görüldü. Şekil 2.2.'de Retinoik Asit'in absorpsiyon spektrumu, Şekil 2.3.'de ise kalibrasyon eğrisi görülmektedir.

2.2.5. Salınım Deneyleri

Retinoik Asit'in salınım deneyinin yapılabilmesi için, çözeltiden çıkartılan jeller ışıktan korunması için alüminyum folyo sarılı kavanozlarda tutuldu. Her numune, 20 mL yeni tampon çözeltisi içine bırakıldı. Belli zaman aralıklarında (15, 30, 60, 120, dk), örneklerin yer aldığı çözeltilerden 1 mL alınarak, onun yerine aynı miktarda yeni tampon çözeltisi eklendi. Uygun seyreltmeler ile salınımı yapılan ilaç miktarları, spektrofotometre UV cihazında yapılan ölçümlerle saptandı.



Şekil 15 İlaç çözeltisi ve içinde jelatin esaslı hidrojel

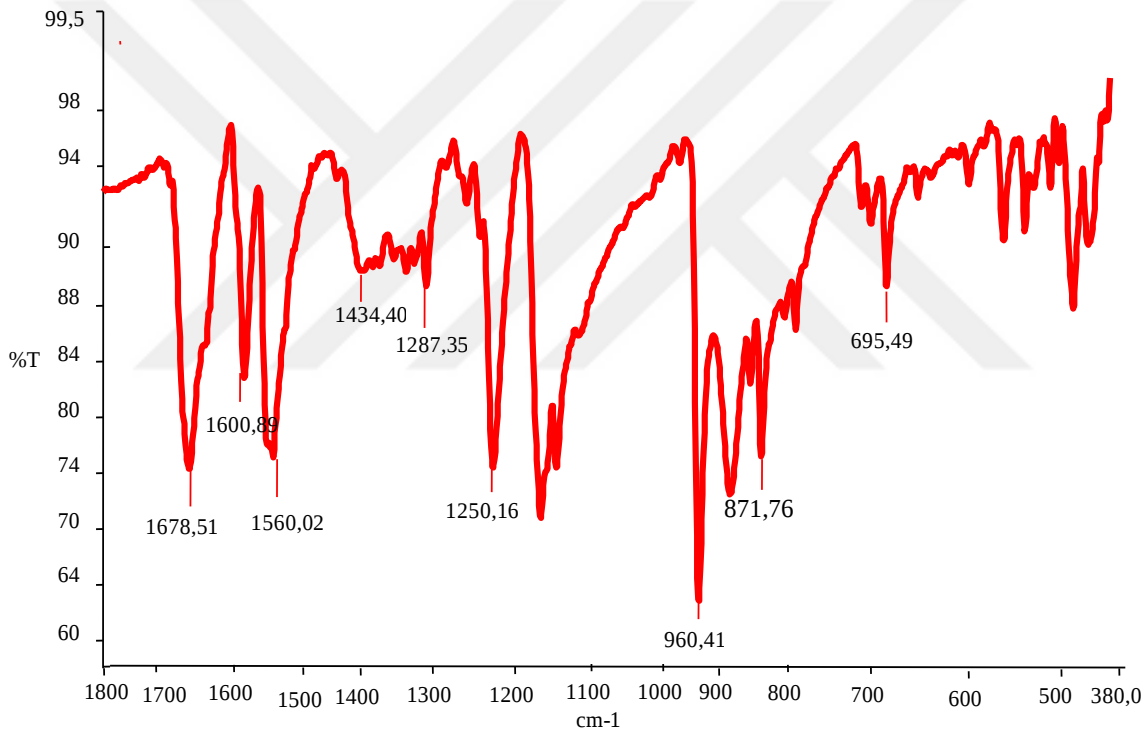
2.2.6. Karakterizasyon

Hidrojellerin yapısal özellikleri fourier dönüşümü kızılötesi (ATR-FTIR) spektroskopisi ile incelendi. Perkin-Elmer Spectrum 100 ATR-FTIR'de $400-4000\text{ cm}^{-1}$ aralığında kaydedildi.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

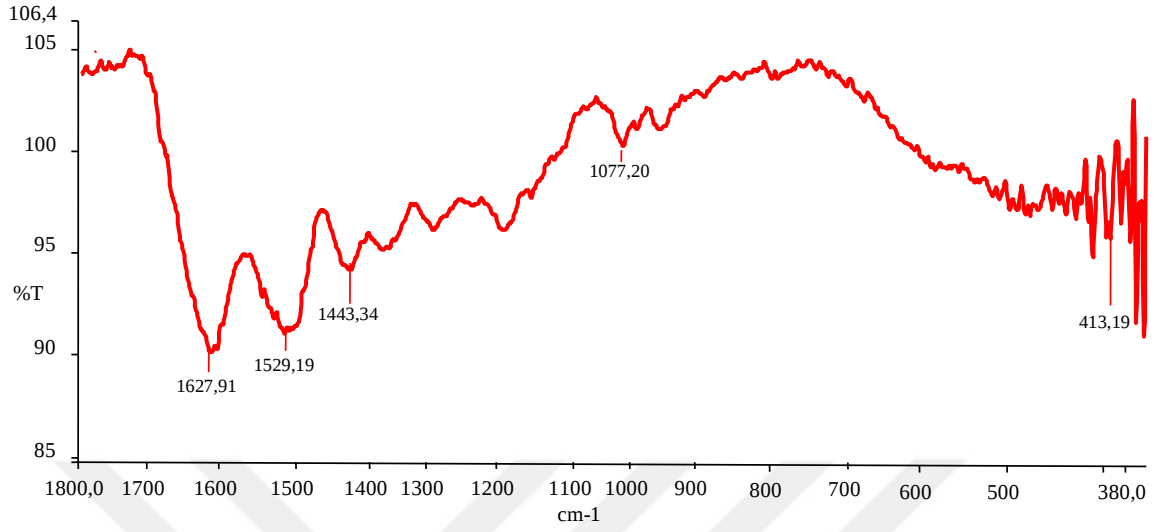
3.1. FTIR Analizi

Bu yüksek lisans tezinde ilk adım olarak FTIR analizleri sırasıyla retinoik asit, jelatin, zeolit içermeyen ve %5 oranında zeolit içeren hidrojel için yapıldı. Jelatin temelli farklı miktarlarda zeolit içeren hidrojel sentezlenmiş ve karakterize edildi. Şekil 3.1’de retinoik asidin FTIR spektrumu gösterildi. Bu spektrumda 1680 cm^{-1} ’de görülen bant asit karbonil grubuna, 1600 cm^{-1} ’deki titreşim bantları ise C=C çifte bağlarına aittir.

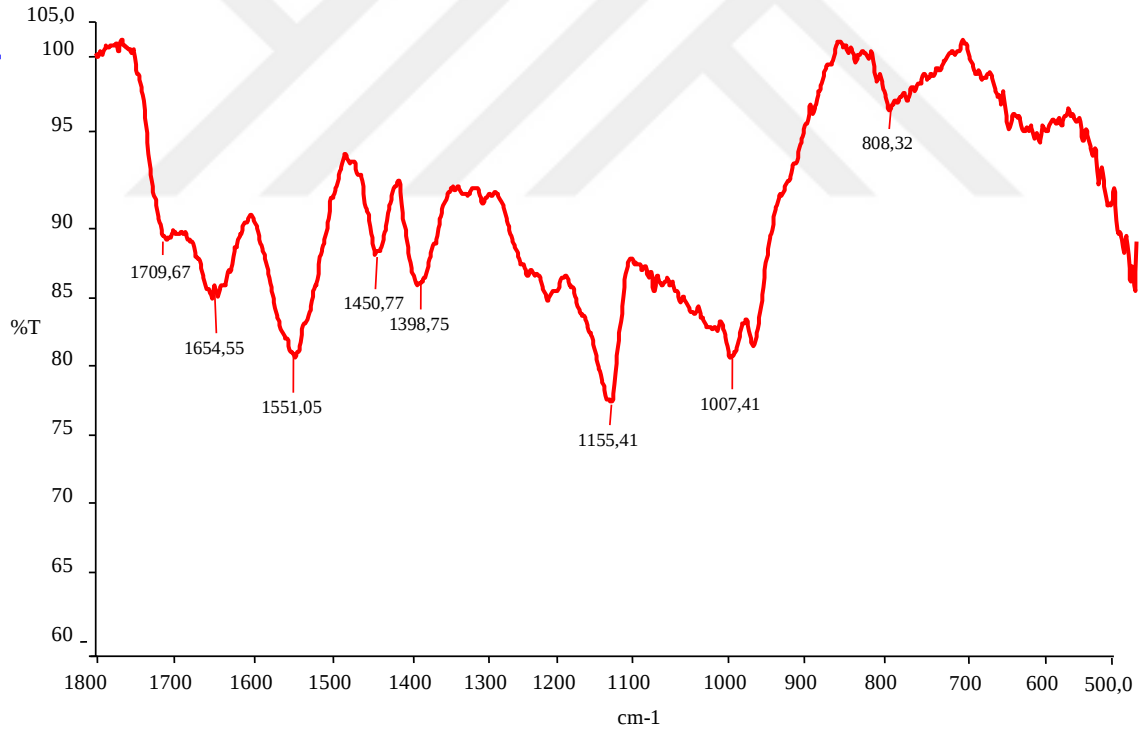


Şekil 16 Retinoik asitin FTIR spektrumlarını temsil etmektedir.

Şekil 3.2’de jelatinin FTIR spektrumu verilmiş olup burada 1627 cm^{-1} ’deki pik karbonil gruplarına karşılık gelmektedir. Dahası, 1443 cm^{-1} ve 1077 cm^{-1} ’deki pikler ise alifatik -CH gruplarından kaynaklanmaktadır.

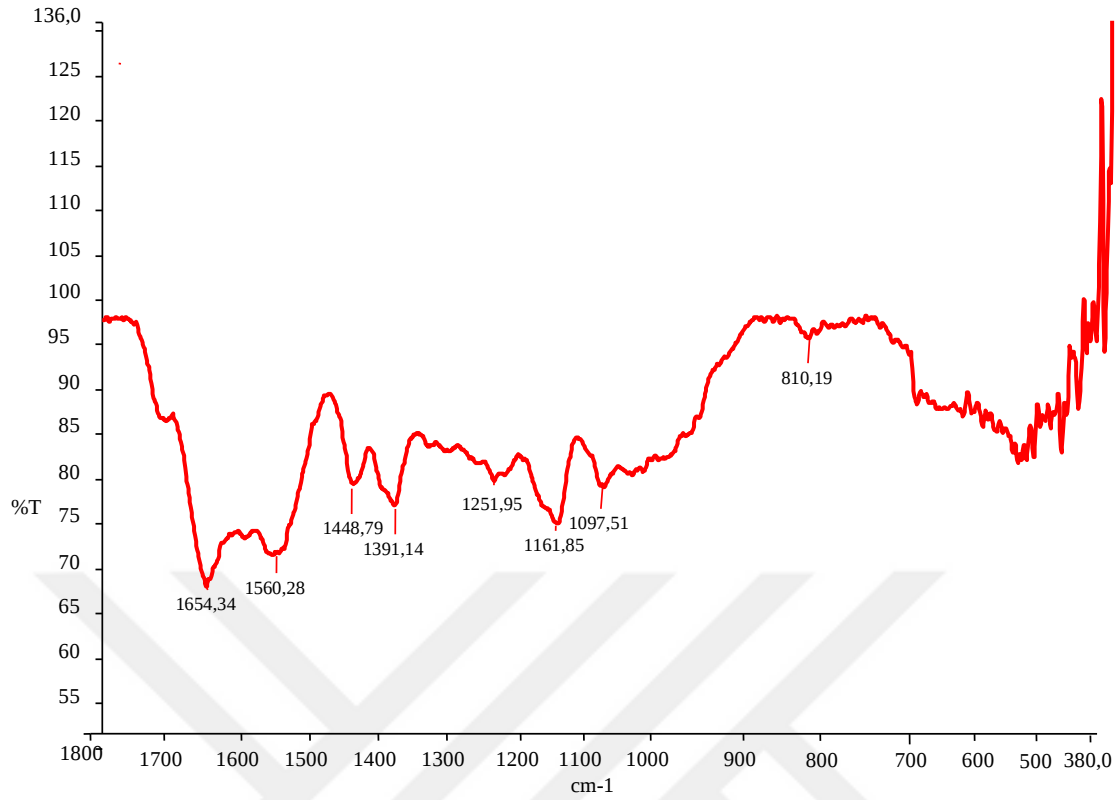


Şekil 17 Jelatin FT-IR spektrumu.



Şekil 18 G-hidrojinin FT-IR Spektrumu.

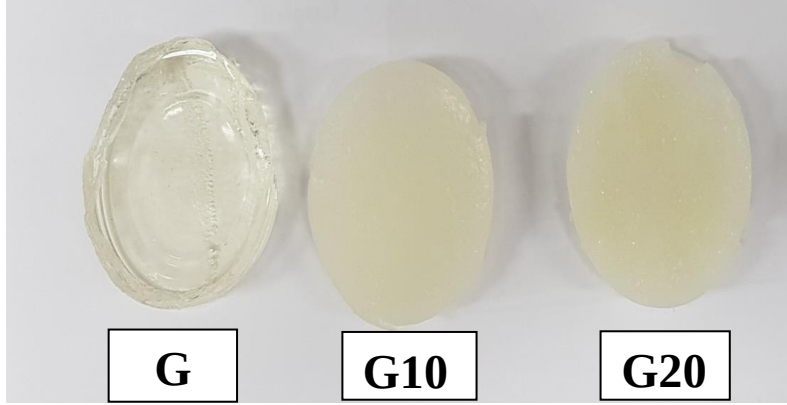
G-hidrojelinde (sadece jelatin içeren hidrojel) akrilat karbonil (C=O) grupları nedeniyle 1709 cm^{-1} 'de kuvvetli bir bant ve 1654 cm^{-1} 'de yine jelatinden kaynaklanan karbonil pikleri görüldü (Şekil 3.3). Şekil 3.4'de verilen %5 zeolit içeren hidrojinin FT-IR spektrumunda G hidrojeline benzer pikler görüldü. Zeolitin miktarı az olduğu için onun bantları görülmemektedir.



Şekil 19 %5 Zeolit içeren hidrojinin FT-IR Spektrumu.

3.2. Jelleşme ve Şişme Sonuçları

Jelatinin hidrofilik özelliklerinin, hidrojinin daha fazla şişmesine izin verdiğine ve dolayısıyla gevşek bir polimerik ağdan dolayı daha fazla ilaç difüzyonunu kolaylaştırdığına inanılmaktadır [54]. Bu yüksek lisans tezinde ilk adım olarak jelatin temelli farklı miktarlarda zeolit içeren hidrojeller sentezlenip ve karakterize edildi. Sırasıyla zeolit içermeyen, %10 ve %20 oranında zeolit içeren hidrojellere zeolit miktarları, akrilamid ve akrilik maddelerinin toplamın yüzde değerine göre eklendi. Şekil 3.5’de görüldüğü üzere zeolit miktarı eklendikçe renginin zeolit içermeyen jele göre daha sarı olduğu gözlemlendi.



Şekil 20 0, %10, %20 oranlarında zeolit içeren jellerin sentezlenmiş görüntüleri.

Tablo 3.1’de jellerin üretim kalitesini ölçmek adına çapraz bağlanma oranları hesaplandı. İlk ve son tartıma göre yüzde oranı hesaplandı. Tabloda yukarıdan aşağıya zeolit içermeyen, yüzde 10 ve yirmi oranında zeolit içeren hidrojellerin tartımları gösterildi. Zeolit içermeyen hidrojin ilk ve son tartım arasındaki farka göre bağlanma yüzdesi %95 iken, %10 ve %0 oranında zeolit içeren jellerin çapraz bağlanma yüzdeleri ise %90 olarak bulundu. Görüldüğü gibi zeolit oranı arttıkça çapraz bağlanma yüzdesi düşmüştür. Zeolit jelleşmeyi azalttığı gözlemlendi. Buna bir örnek olarak Li ve ark üç boyutlu ağ yapılarına sahip glutaraldehit çapraz bağlı kitosan hidrojellerinin zeolit NaA ve NaY büyümesini kontrol etmede etkili olduğunu gösterip, zeolit eklenmesiyle çapraz bağlanma oranını düşürdüğünü göstermişlerdir [53].

Tablo 3.1. Farklı oranlarda zeolit içeren jellerin oluşumundan sonra bağlanma yüzdeleri

Çapraz bağlanma Yüzde jel oranı			
Örnek	İlk tartım	Son tartım	Yüzde
G	0,5	0,4	95,8
Gzeo10	0,4	0,4	90,0
Gzeo20	0,4	0,4	90,4

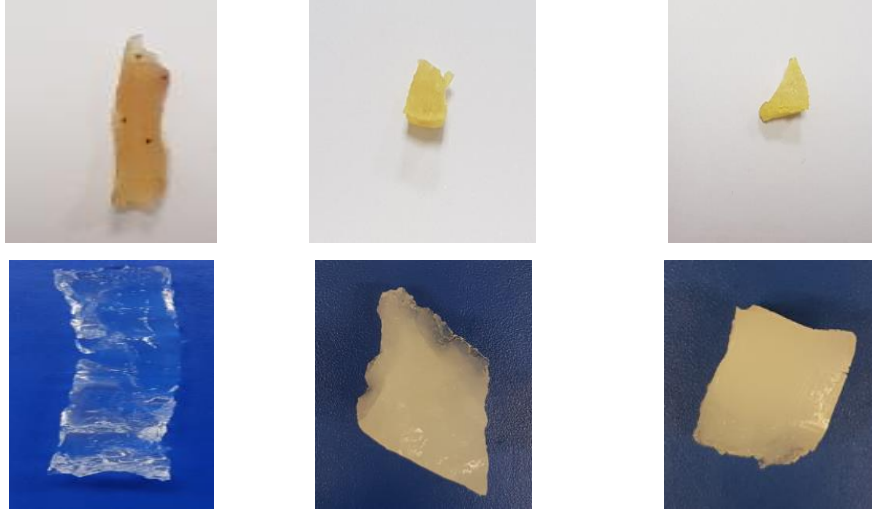
Hidrojellerin pH değişimlerine duyarlılığını belirlemek için, şişlikleri 2–12 aralığında farklı pH solüsyonlarında değerlendirildi. Numunelerin hazırlanmasıyla pH 1.2, pH 7.4 ve pH 9 olan tampon çözeltisinde yüzde şişme yüzdeleri hesaplandı. Şekil 3.6’de, farklı pH 1.2’deki değerlerinin şişme üzerindeki etkisini göstermektedir. Zaman arttıkça şişme yüzdelерinin her üç hidrojelde arttığı gözlemlendi. %20 (GZeo20) ve %10 (GZeo10) oranlarında zeolit içeren hidrojel yüzdelерinin zamana bağlı olarak aynı oranda arttığı ve 1400’üncü dakikada yaklaşık %500 değerine ulaştıklarını gözlemlendi.

Buna karşın zeolit içermeyen hidrojel de zamana karşı ağırlıkça şişme değerinin arttığı gözlemlenmesine rağmen bu artış oranının %20 (GZeo20) ve %10 (GZeo10) grafiklerine göre daha az olduğu gözlemlendi. Bu şekilde gösterildiği gibi, asidik ortamda (pH 2–5), jelatin hidrojel omurgasındaki amin grupları ($-NH_2$) protonlanabilir. Bu protonlanma pozitif yüklü amin grupları arasında yüksek itmeye yol açar ve şişmenin artmasına neden olur. Artan şişme ile su moleküllerinin hidrojel ağına nüfuzu artması, ilaç molekülleri ile hidrojel arasındaki daha fazla hidrojen bağı etkileşimlerinin kırılmasına ve salımına neden olur [54].



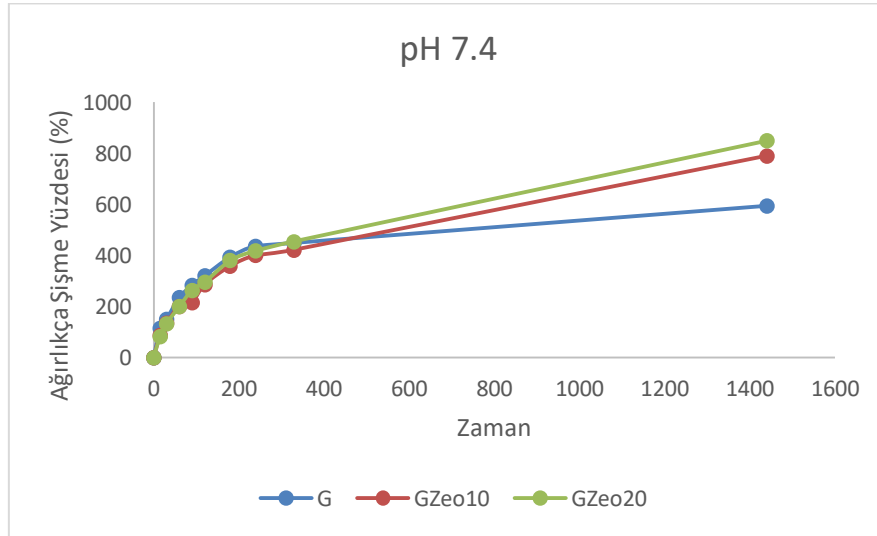
Şekil 21 pH 1.2’de Zeolit içermeyen, %10 ve %20 oranında zeolit içeren hidrojellerin ağırlıkça şişme yüzdesi.

Daha sonra hidrojellerin, pH 7.4’ de şişme denge noktasına gelinceye kadar şişmeleri beklendi. Şekil 3.7’da jellerin sırasıyla zeolit içermeyen, %10 ve %20 oranında zeolit içeren hidrojellerin şişmeden önce ve sonraki hallerinin resimleri gösterildi.



Şekil 22 pH 7.4’de Ufak parçalar kesilip kurutulan jeller ve şişmiş halleri.

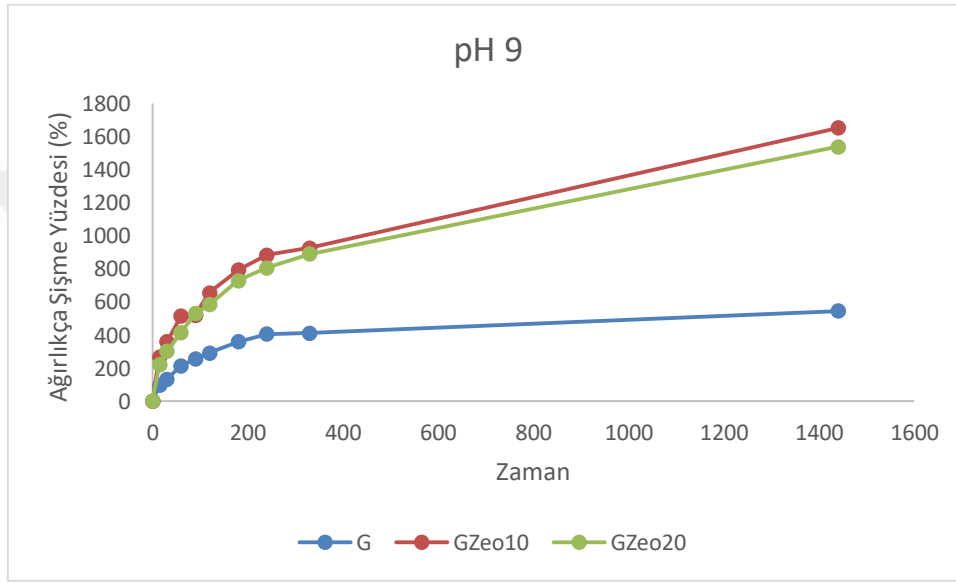
Bunu takiben, Şekil 3.8’de zeolit içermeyen, %10 ve %20 oranında zeolit içeren hidrojellerin zamana karşı ağırlıkça şişme yüzdeleri verildi. Zamana bağlı olarak bu üç jelin ağırlıkça şişme yüzde değerlerinin arttığı gözlemlendi. Daha yüksek pH değerlerinde (pH 5–10), şişme, karboksilat grupları ($-\text{COO}^-$) arasındaki verimli itmeye bağlanır. pH 7.4 ve 9 arasındaki şişme yüksek ve yaklaşık olarak sabit gözlemlendi (Şekil 3.7).



Şekil 23 pH 7.4’de Zeolit içermeyen, %10 ve %20 oranında zeolit içeren hidrojellerin ağırlıkça şişme yüzdesi.

Son olarak pH 9’da olan tampon çözeltisine bekletilen üç farklı zeolit miktarı içeren hidrojellerin grafiği Şekil 3.9’de gösterildi. %10 ve %20 oranında zeolit içeren hidrojellerin şişme yüzdeleri zamanla aynı artış yüzdesini gösterirken zeolit içermeyen

hidrojelin artış hızı diğerlerine kıyasla daha yavaştır. Yaklaşık 1400'üncü dakikada ölçülen ağırlıkça şişme yüzdesi ise %10 ve %20 oranında zeolit içeren hidrojeller için bu yüzde yaklaşık %1500 oranında iken, zeolit içermeyen hidrojeller için bu şişme yüzdesi %400 oranında olduğu hesaplandı. Ayrıca üç ayrı pH değerine sahip tampon çözeltilerinin ağırlıkça şişme yüzdeleri kendi aralarında karşılaştırıldığında pH yükseldikçe şişme yüzdelerinin arttığı gözlemlenir. Bakravi ve ark, pH 7,4'de hidrojellerin şişme miktarının pH 1.2'den daha fazla olduğunu göstermişlerdir [54].



Şekil 24 pH 9'de Zeolit içermeyen, %10 ve %20 oranında zeolit içeren hidrojellerin ağırlıkça şişme yüzdesi.

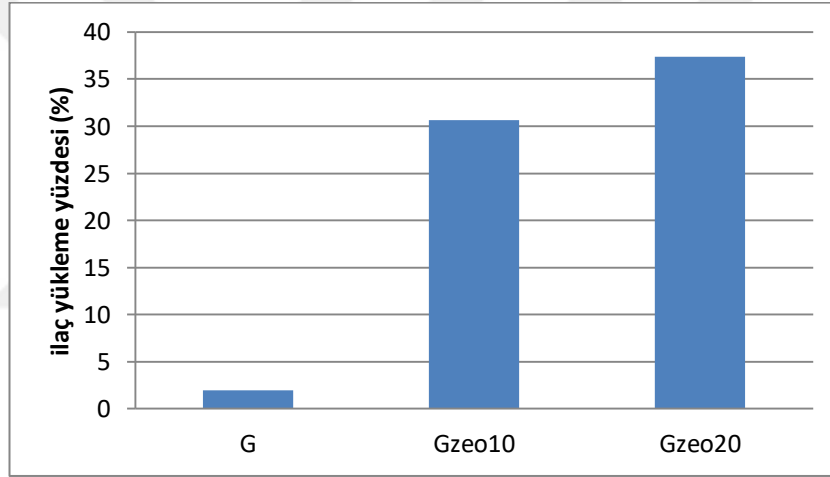
3.3. İlaç Yüklenmesi

Retinoik asitin absorpsiyon spektrumundan elde edilen değerler ile ilaç konsantrasyonları hesaplandı. İlk ilaç konsantrasyonundan, ilaç yüklenmesi sonrasındaki konsantrasyon çıkarılarak, hidrojel içerisinde ne kadar ilaç alındığı belirlendi. Hazırlanan hidrojeller, 20 mg ilaç 200mL (100mL PBS7.4 + 100 mL etanol) ve 100ppm'lik tampon çözeltilerinde dengeye ulaşana kadar şişmeye bırakıldılar. Daha sonra, ilaç çözeltilerinden hidrojellerin içlerine giren ilaç miktarları (mg ilaç / g kuru jel) hesaplanıp sonuçlar ise Tablo 3.2'de gösterildi.

Tablo 3.2. Zeolit içermeyen, %10 ve %20 oranında zeolit içeren hidrojelere bağlanan ilaç miktarları

Hidrojeller	Jel başına düşen ilaç miktarı: mg ilaç/1gram jel
G	0,051538283
Gzeo10	1,507621663
Gzeo20	1,659717908

Hidrojellere ilaçların yüklenmesinin ardından hidrojellere eklenen zeolit miktarı attıkça retinoik asitin yüklenme yüzdesinin de arttığı gözlemlendi. Bu yüzde oranı zeolit içermeyen hidrojellerde %2 olarak gösterilmişken, %10 ve %20 oranında zeolit içeren hidrojellere retinoik asit'in yüklenme yüzdeleri %30 ve %37 oranında bulundu (Tablo 3.2 ve Şekil 3.10).



Şekil 25 Zeolit içermeyen, %10 ve %20 oranında içeren jellerin içerdiği ilaç yüzdeleri

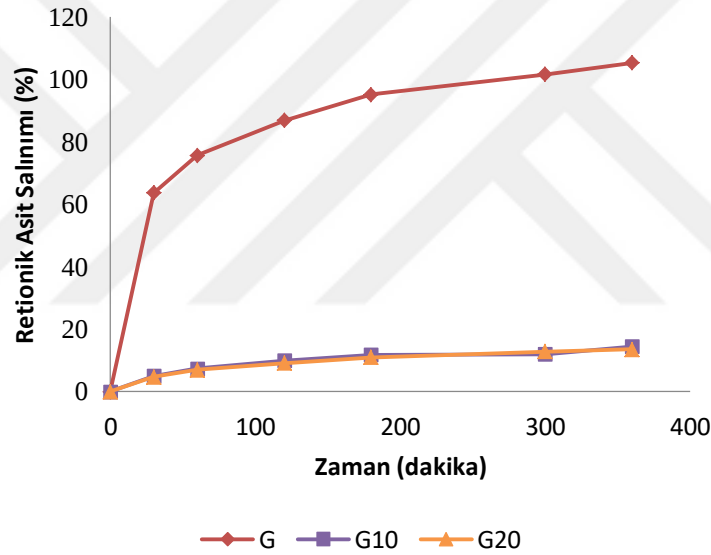
3.4. İlaç Salınım Sonuçları

İlaç yüklemesi yapılan hidrojellerin salınım deneyleri için; hidrojeller 37 °C' ye ayarlanmış çalkalayıcı su banyosunda, 20mL tampon çözeltisi içerisine konuldu. Çözeltilerden 1'er mL numune alınmasının ardından yeni tampon çözeltisi bu çözeltilere eklendi. Salınım sonucu elde edilen ilaç konsantrasyonları UV kullanılarak spektrofotometreden elde edilen sonuçlarla belirlendi. Retinoik asit'in hidrojellere yüklenmesinden sonra salınımı incelendi. Şekil 3.11'da pH 7.4'de alınan jel görüntüleri verilmiştir. Sağ tarafa doğru zeolit miktar artırılmıştır ve renk açısından gözle görülebilir bir fark gözlemlendi.



Şekil 26 pH 7.4 tampon çözeltisinde bırakılmış zeolit içermeyen, 5%, %10 ve %20 oranında zeolit içeren hidrojellerin ilaç yüklenmesi sonrasındaki halleri.

Retinoik asit'in zamana bağlı salınımı Şekil 3.12' de % salınım değerleri verildi. Zeolit içermeyen hidrojelde bu salınım zamanla çok hızlı olduğu gözlemlenirken, %10 ve %20 oranında zeolit içeren hidrojellerde retinoik asitin salınımı yavaş olduğu grafikten anlaşıldı.



Şekil 27 Retinoik asitin üç ayrı hidrojelde zamana bağlı salınımı

İlaç verme mekanizmasını derinleştirmek için 1,6' ya kadar kümülatif ilaç salımı GZeo, GZeo10, GZeo20 örnekleri için Korsmeyer-Peppas modeline yerleştirildi.

Korsmeyer-Peppas modeli;

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n$$

Burada M_t / M_∞ serbest bırakılan fraksiyondur ve k ve n sırasıyla film / çözelti ortamının ve taşıma mekanizmasının uydurma parametreleridir. n değeri, Fickian difüzyonu ($n = 0.5$), anormal taşınmayı ($0.5 < n < 1$) veya Durum-II taşınmayı ($n = 1$) gösterir [49].

Tablo 3.3. Her model için sabitler ve belirleme katsayısı (R^2)

Hidrojeller	n	lnk	R^2
Zeolit içermeyen	0,2208	-0,5412	0,9975
%10 Zeolit	0,395	-2,0647	0,9607
%20 Zeolit	0,4154	-2,04	0,988

Salınım verileri ile en uygun model, belirleme katsayısı (R^2) ile değerlendirildi. Tüm model sabitleri Tablo 3.3'de R^2 değerleri ile birlikte sunuldu. Korsmeyer -Peppas modelinden elde edilen parametreler, zeolit içermeyen hidrojel için elde edilen n değeri 0.22 olarak bulunurken %10 ve %20 Zeolit içeren hidrojel örneklerine gelince, n değeri sırasıyla 0.39 ve 0.41 bulundu. Bu modellerin R^2 değerleri birbirine yakın bulunmuş ve yaklaşık 0.99'dur. Bulunan n değerlerinin 0,5'ten küçük olması ilaç salınımının daha çok çözücü difüzyonu ile gerçekleştiğini ve polimer zincir gevşemesinin önemsiz olduğunu göstermektedir. Kullanılan bu model, matematiksel modellerin geçerliliğini sağlamak için ilaç salınımı ve ilaç salınım hızı profilleri kullanılarak kontrol edildi [55]. Bulunan bu sonuç, ilaç yüklenmesinde zeolitin gözeneklerine ilacın girdiği öngörümüz ile tutarlıdır. Sonuç olarak, hidrojellere jelatin ve zeolit gibi moleküllerin eklenmesiyle, mekanik ve kimyasal özelliklerinin arttığı gösterilmiştir [56]. İlaç hidrojele, onunla çeşitli etkileşimler ile tutunmak yerine zeolitin gözeneklerinde olmayı tercih etmekte ve tampon çözeltideki solventin hidrojele difüzenmesi ile salınmaktadır.

4. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME

Geleneksel ilaç uygulaması, genel etkinliği ve hasta uyumunu azaltabilen ve ciddi yan etkilere ve hatta toksisiteye neden olabilecek bir terapötik etkiyi uyarmak için sıklıkla yüksek dozajlar veya tekrarlanan uygulama gerektirir. En yaygın ilaç verilme şekli olan oral uygulama ise kısa yayılma süresi nedeniyle sınırlıdır. Peptid ve protein ilaçları ise genellikle sadece dakikalar ile saatler arasında kısa serum yarı ömürlerine sahiptir. Bu sorunları gidermek için, son yıllarda membranlar, nanopartiküller, lipozomlar ve hidrojeller dahil olmak üzere kontrollü ilaç verme sistemleri üzerinde durulmuştur. Bu ilaç dağıtım sistemleri, ilaçların zaman içinde, hücreler ve dokular için nasıl mevcut olduğunu kontrol edebilir. Prensip olarak, kontrollü ilaç sistemleri ilaçların etkinliklerini artırarak ve toksisitelerini ve gerekli dozajı azaltılarak yararlanabilirler. İlaç dağıtımında kullanılmak üzere bu tez çalışmasında hidrojel kullanıldı.

Hidrojeller, hidrofilik homopolimerlerden veya kopolimerlerden oluşan suda şişen ağlardır (çapraz bağlı yapılar). Hidrojeller, pH, sıcaklık, iyonik güç, şişirme maddesinin doğası ve elektromanyetik radyasyondaki değişiklikler nedeniyle şişme oranlarında büyük değişiklikler gösterir. İyonik malzemeleri kullanmanın bazı avantajları, pH ve iyonik kuvvet duyarlılığı sergiledikleri için ilaç uygulama uygulamalarıyla ilgilidir. Biz ise bu tez çalışmasında hidrojellerin şu özelliklerine odaklandık;

- ❑ Hidrojellere ilaç yüklemesinin miktarı ve homojenliği, özellikle hidrofobik ilaçlar durumunda sınırlı olabilir.
- ❑ İlaç taşınmasını ve salınımı artırmak için hidrojellere zeolit, jelatin, siklodekstrin eklenmesi ile ilgili çalışmalar son zamanlarda ilgi çekicidir.

Bu özelliklerden yola çıkarak biz de bu tez çalışmasında jelatin esaslı hidrojelleri farklı miktarlarda zeolit kullanarak hazırladık. Jelatin ve zeolit kullanılmasının sebebi ise bu hidrojellere biyopolimer katarak biyoyumluluklarını artırmak amaçlanmıştır. Böylece çevreci, insan vücuduna uygun ve minimum toksisiteye sahip hidrojellerin oluşturulması hedeflendi.

Farklı pH tamponlarında hazırlanan zeolit içermeyen, 10% ve %20 oranında zeolit içeren hidrojeller hazırlandı. İlk ve son tartımlara göre hesaplanan çapraz bağlanma yüzde jel oranları bu jeller arasında karşılaştırıldı. Zeolit miktarlarını toplam akrilik-akrilamid miktarının yüzde 10 ve 20'sini alarak hesaplandı. Zeolit miktarının

artmasıyla çapraz bağlanma yüzdesinin azaldığı gözlemlendi (Tablo 3.1). Buna sebep olarak zeolitin jelleşme sırasında kullanılan monomerlerin kendi gözeneklerine alarak reaksiyona girmelerini engellemesi gösterilebilir. Az da olsa viskositeyi artırarak yine monomerlerin reaksiyona girmelerini engellemesi bu duruma yol açar.

Jellerin hazırlanmasından ve çapraz bağ oranının eldesinden sonra pH 1.2, 7.4 ve 9 olan farklı tampon çözeltilerinde şişme oranları hesaplandı. Şişme özelliği: hidrojeller, içleri ilaç molekülleri tarafından işgal edilen şişmiş polimerik ağlardır, bu nedenle, bir uygulama süresi boyunca salınım mekanizmasını anlamak için çalışmalar yapılır. Zamana bağlı olarak üç hidrojeline şişme oranlarının arttığı gözlemlendi. Ancak her üç tampon çözeltisinde %10 ve %20 oranında zeolit içeren hidrojeller daha hızlı ve yüksek oranda şişme ivmesi gösterirlerken, zeolit içermeyen hidrojel daha yavaş ve düşük şişme oranı gösterildi (Şekil 3.5, Şekil 3.6 ve Şekil 3.7). Buna sebep olarak, zeolitin suyu sevmesi verilebilir. Bunun yanı sıra, üç farklı tampon çözelti değerleri de karşılaştırıldı. Sonuçlara bakılarak pH arttıkça şişme oranlarının arttığı belirtildi. pH yükseldikçe ortamın bazikliği artar. Böylece jelatin esaslı bu hidrojellerde bulunan amin grupları ($-NH_2$) arasında zincilerin uzaklaşmasıyla daha fazla su alımı nedeniyle şişme oranı artmıştır.

Bu çalışmada model ilaç olarak kullanılan Retinoik asit'in hidrojellere yüklenmesinin ve salınımının incelemesi amaçlandı. Hidrojeller ilaç çözeltileri içinde ağırlıkça denge şişmeye ulaşıncaya kadar bekletildiler. Elde edilen salınım ve yüklenme sonuçlarına bağlı olarak;

- 1- Zeolit miktarının artması ile retinoik asit'in yüklenme değerleri artmıştır (Tablo 3.2).
- 2- Zeolit miktarının artması hidrojelin çapraz bağ yüzde miktarını azaltmıştır. Bundan dolayı, hidrojelin şişme oranı artmakta ve ilaç yüklenme miktarıda artmaktadır. Şekil 3.9'da retinoik asit salınım yüzdeleri incelendiğinde ise, zeolit miktarının arttırılması ile retinoik asit salınımında yavaş bir grafik gösterdiği ve salınımında azalma olduğu belirlendi

Buna sebep olarak zeolit'in gözenekli yapısından kaynaklanan farklı moleküllerle meydana gelen etkileşimler gösterilebilir. Bu etkileşimler, ilaç salınımını geciktirir ancak aynı şekilde ilaç yüklenme sonuçlarının zeolit miktarının artmasıyla daha yüksek bulunmasından dolayı zeolit'in kullanımının ilaç taşınımında büyük avantaj olacağı gösterildi.

Elde edilen deneysel sonuçlar, model parametrelerini ve R^2 'yi tahmin etmek için Korsmeyer-Peppas modeli kullanılarak simüle edildi (Tablo 3.3). Bunu takiben, baz oluşumlarının oluşumu FTIR, kullanılarak doğrulandı. Bu sonuçlar, zeolit, jelatin ve hidrojelinin başarılı sentezini doğruladı.

Sonuç olarak, hidrojellere jelatin ve zeolit gibi moleküllerin eklenmesiyle, mekanik ve kimyasal özelliklerinin arttığı gösterildi. Hidrojeller şiştiğinde, kuru (camsı) durumdan şişmiş (lastiksi) duruma geçiş gerçekleşir, bu da ilaç moleküllerinin yumuşatılmış matriksindeki hareketliliğini büyük ölçüde artırır ve ilacın salınmasına neden olur. Yani, ilaç salınım mekanizması şişlik kontrollüdür. Bu mekanizmada, ilaç salım hızı hidrojel şişmesinin hızına bağlıdır.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, hidrojellere yüklenen retinoik asitin tıp ve eczacılık gibi farklı disiplinlerin iş birliği ile çalışarak birçok hastalığın tedavisinde kullanılabileceği için gelecekteki çalışmalara ışık tutacaktır. İlaç salım sistemi, geliştirilen modeller yardımıyla daha da geliştirilebilir. Hem salınan ilaç yüzdesi hem de ilaç verme oranı profilleri, yeni önerilen modelin geçerliliğini doğrulamaktadır. Ayrıca, mevcut çalışmada kullanılan deneysel ve matematiksel yaklaşım, ilaç tasarımı ve ilaç yüklemesi için bir optimizasyon aracı olarak kullanılacak simülasyonları hesaplamak için kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- [1] Avramović, N., Mandić, B., Savić-Radojević, A., & Simić, T. (2020). Polymeric Nanocarriers of Drug Delivery Systems in Cancer Therapy. *Pharmaceutics*, 12(4), 298.
- [2] Pirtarighat S., Ghannadnia M., Baghshahi S.. (2018). Green synthesis of silver nanoparticles using the plant extract of *Salvia spinosa* grown in vitro and their antibacterial activity assessment, *J. Nanostruct. Chem.*(1–9).
- [3] Khodaverdi E, Soleimani HA, Mohammadpour F, Hadizadeh F. (2016).Synthetic Zeolites as Controlled-Release Delivery Systems for Anti-Inflammatory Drugs. *Chem Biol Drug*;87(6):849-857.
- [4] Kewal K. Jain, (2020). *An Overview of Drug Delivery Systems.*, Third Edition Springer Protocols.
- [5] Chong L., Wang J., Wang Y., Gaoc H., Weid G., Huange Y., Yue H., Gane Y., Wangf Y., Meig L., Chenh H., Hui H., Zhangj Z., Jink Y.. (2019). Recent progress in drug delivery. *Acta Pharmaceutica Sinica* Volume 9, Issue 6, Pages 1145-1162.
- [6] Tian B., Hua S., Tian Y., Liu J. (2020). Chemical and physical chitosan hydrogels as prospective carriers for drug delivery: a review. *Journal of Materials Chemistry B*.
- [7] Tiwari G., Tiwari S., Birendra B., Pandey L., Pandey S., Bannerjee B., Saurabh P. (2012). Drug delivery systems: An updated review. *International journal of pharmaceutical investigation*. 2. 2-11.
- [8] Wilczewska AZ, Niemirowicz K, Markiewicz KH, Car H. (2012). Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacol Rep*. 64(5):1020-1037.
- [9] Mainardes, R., & Silva, L. (2004). Drug Delivery Systems: Past, Present, and Future. *Current Drug Targets*, 5(5), 449–455)
- [10] Hoffman AS. (2002). Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev*.54(1):3-12.
- [11] Hamidi M, Azadi A, Rafiei P. (2008). Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*.60(15):1638-1649.
- [12] Dreiss C.A. (2020). Hydrogel design strategies for drug delivery. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*. Volume 48, Pages 1-17.
- [13] Sandeep C., Harikumar SL and Kanupriya. (2012). Hydrogels :A Smart Drug Delivery System. *Int. J. Res. Pharm. Chem*. 2231-2781, 603.

- [14] Huang H., Qia X., Chen Y., Wu Z.. (2019). Thermo-sensitive hydrogels for delivering biotherapeutic molecules: Saudi Pharmaceutical Journal. Volume 27, Issue 7, Pages 990-999.
- [15] Koca, E., Hatir I. (2016). Synthesis of thermoresponsive hydrogel for controlled release of quercetin. Electric Electronics, Computer Science, Biomedical Engineerings' Meeting (EBBT).
- [16] Qiu Y., Park K.. (2012) Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. Advanced Drug Delivery Reviews 64 49–60.
- [17] Mahkam M. .(2009) Novel Carriers for Oral Delivery of Hydrophobic Drugs Designed Monomers and Polymers, 12:3, 247-255.
- [18] Jensen BE, Dávila I, Zelikin AN. (2016). Poly(vinyl alcohol) Physical Hydrogels: Matrix-Mediated Drug Delivery Using Spontaneously Eroding Substrate. J Phys Chem B. 2016 Jul 7;120(26):5916-26.
- [19] Satapathy S., Singh V. K., Sagiri S. S., Agarwal T., Banerjee I., Bhattacharya M. K., Kumar N. and Pal K. (2015), Development and characterization of gelatin-based hydrogels, emulsion hydrogels, and bigels: A comparative study. J. Appl. Polym. Sci., 132, 41502.
- [20] Onat B., Tunçer S., Uluşan S., Banerjee S., Erel-Göktepe I. (2019). Biodegradable polymer promotes osteogenic differentiation in immortalized and primary osteoblast-like cells. Biomed Mater. Apr 29;14(4):045003.
- [21] Cui P.F., Zhuang W.R, Hu X., Xing L., Yu R.Y., Qiao J.B., He Y.J., Li F., Ling D., Jiang H.L. (2018). A new strategy for hydrophobic drug delivery using a hydrophilic polymer equipped with stacking units. Chemical Communications, Issue 59.
- [22] Larrañeta E., Stewart S., Ervine M., Al-Kasasbeh R., Donnelly R. F. (2018). Hydrogels for Hydrophobic Drug Delivery. Classification, Synthesis and Applications. Journal of functional biomaterials, 9(1), 13.
- [23] Trapasso E., Cosco D., Celia C., Fresta, M., Paolino, D.. (2009). Retinoids: New use by innovative drug-delivery systems. Expert opinion on drug delivery. 6. 465-83.
- [24] Xia H., Cheng Y., Xu Y., Cheng, Z. (2015). Retinoic acid liposome-hydrogel: preparation, penetration through mouse skin and induction of F9 mouse teratocarcinoma stem cells differentiation. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 51(3), 541-549.
- [25] G. Buhus, C. Peptu, M. Popa, and J. Desbrieres. (2009). Controlled release of water soluble antibiotics by carboxymethylcellulose-and gelatin-based hydrogels crosslinked

with epichlorohydrin. *Cellulose Chem. Technol.* 43, 141–151 .

[26] Burke C.J., Hsu T.A., Volkin D.B. (2008). Formulation, stability, and delivery of live attenuated vaccines for human use. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 1999;16(1):1-83.

[27] G.M.E. (2008). Gelatin Manufacturers of Europe. Available from: <http://www.gelatine.org/en/gelatine/overview/127.htm>.

[28] Foox M., Zilberman M. (2015). Drug delivery from gelatin-based systems. *Expert Opin Drug Deliv.* 12(9):1547-1563.

[29] Treesuppharat W., Rojanapanthu P., Siangsano C., Manuspiya H., Ummartyotin S. (2017). Synthesis and characterization of bacterial cellulose and gelatin-based hydrogel composites for drug-delivery systems, *Biotechnology Reports*, Volume 15, Pages 84-91, ISSN 2215-017.

[30] Crescenzi V., Francescangeli A., Taglienti A.. (2002). New gelatin-based hydrogels via enzymatic networking. *Biomacromolecules* 3, 1384–1391.

[31] Jaipan P., Nguyen A., Narayan R. (2017). Gelatin-based hydrogels for biomedical applications. *MRS Communications*, 7(3), 416-426.

[32] Van Den Bulcke A.I., Bogdanov B., Rooze N.D., Schacht E.H., Cornelissen M., Berghmans H.. (2000). Structural and Rheological properties of methacrylamide modified gelatin hydrogels. *Biomacromolecules* 1, (31–38).

[33] Cursaru B., Radu A., Perrin F. et al. (2020). Poly(ethylene glycol) Composite Hydrogels with Natural Zeolite as Filler for Controlled Delivery Applications. *Macromol. Res.* 28, 211–220.

[34] Rimoli M.G., Rabaioli M.R., Melisi D., Curcio A., Mondello S., Mirabelli R., Abignente E.. (2008). Synthetic zeolites as a new tool for drug delivery *Journal of Biomedical Material Research*. Volume 87A, Issue 1, Pages 156-164.

[35] Derakhshankhah H., Jafari S., Sarvari S. (2020). Biomedical Applications of Zeolitic Nanoparticles, with an Emphasis on Medical Interventions. *Int J Nanomedicine*. 15:363-386.

[36] Ivkovic S. and Brezak D. (2008) Nanoparticles of the thermo-mechanically activated zeolite in the design and synthesis of new drugs generation. *TechConnect Briefs* 2, 375–378.

[37] Servatan M., Zarrintaj P., Mahmodi G. (2020). Zeolites in drug delivery: Progress, challenges and opportunities. *Drug Discovery Today*. 25(4):642-656.

- [38] Karavasili C. (2016) Dissolution enhancement of the poorly soluble drug nifedipine by co-spray drying with microporous zeolite beta. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 35, 91–97.
- [39] Bindu M., Vadithya A., Chatterjee, A. (2012). As A Review on as Drug Delivery in the Pharmaceutical Field. *International Journal of Pharmaceutical and Sciences.* 1. 642-661.
- [40] Kocaaga B., Kurkcuoglu O., Tatlier M., Batirel S., Guner F.S. (2019). Low-methoxyl pectin–zeolite hydrogels controlling drug release promote in vitro wound healing. *J. Appl. Polym. Sci.*, 136, 47640.
- [41] Amorim R., Vilaça N., Martinho O., Reis R.M., Sardo M., Rocha J., Neves I. C. (2012). Zeolite Structures Loading with an Anticancer Compound As Drug Delivery Systems. *The Journal of Physical Chemistry C*, 116(48), 25642–25650.
- [42] Spatarelu C.P., Radu Chiriac A.L., Cursaru B., Iordache T.V., Gavrila A.M., Cojocaru C.T., Botez R.E., Trica B., Sarbu A., Teodorescu M., Tofan V., Perrin F.X., Zaharia A. (2020). Composite Nanogels Based on Zeolite-Poly(ethylene glycol) Diacrylate for Controlled Drug Delivery. *Nanomaterials (Basel)*.10(2):195.
- [43] Mishra B., Upadhyay M., Reddy Adena S.K., Vasant B.G. Muthu M.S. (2017). Hydrogels: An Introduction to a Controlled Drug Delivery Device, Synthesis and Application in Drug Delivery and Tissue Engineering. *Austin J Biomed Eng.* 4(1): 1037.
- [44] <https://www.asit.gen.tr/retinoik-asit.html>.
- [45] Kommareddy S. Shenoy D. Amiji M. (2007). Gelatin Nanoparticles and Their Biofunctionalization.
- [46] Kanjickal D., Lopina S. Evancho-Chapman M., Schmidt S. Donovan D. (2005). Improving delivery of hydrophobic drugs from hydrogels through cyclodextrins. *Journal of biomedical materials research. Part A.* 74. 454-60. 10.1002/jbm.a.30374.
- [47] Lee K., Kim K., Yoon H., Kim H. (2018). Chemical Design of Functional Polymer Structures for Biosensors: From Nanoscale to Macroscale. *Polymers*, 10, 551.
- [48] Nam C., Zmudz T. J., Gese G. M., Hckner M. A. (2016). Increased Hydrogel Swelling Induced by Absorption of Small Molecules. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 8(22), 14263–14270.
- [49] Gonzalez J. S., Mijangos C., Hernandez R. (2019). Polysaccharide Coating of Gelatin Gels for Controlled BSA Release. *Polymers*, 11(4), 702.

- [50] Cohen J. IL-12 deaths: explanation and a puzzle. (1995);Science. 270:908–908.
- [51] Li J., Mooney D. J. (2016). Designing hydrogels for controlled drug delivery. Nature reviews. Materials, 1(12), 16071.
- [52] Peppas N.A., Hydrogels and drug delivery. (1997). Current Opinion in Colloid & Interface Science, Volume 2, Issue 5, Pages 531-537, ISSN 1359-0294.
- [53] Li D., Huang Y., Ratinac K.R., Ringer S.P., Wang H. (2008). Zeolite crystallization in crosslinked chitosan hydrogels: Crystal size control and chitosan removal. Microporous and Mesoporous Materials, 116(1-3), 416–423.
- [54] Bakravi A., Ahamadian Y., Hashemi H., Namazi H. (2018). Synthesis of gelatin-based biodegradable hydrogel nanocomposite and their application as drug delivery agent. Advances in Polymer Technology. 37.
- [55] Gonzalez J. S., Mijangos C., Hernandez R. (2019). Polysaccharide Coating of Gelatin Gels for Controlled BSA Release. Polymers, 11(4), 702.
- [56]. Bashir S., Teo Y.Y., Ramesh S., Ramesh K., Rizwan M., Rizwan M. (2019). Synthesis and Chracterization of pH-Sensitive N-Succinyl Chitosan Hydrogel and Its Properties for Biomedical Applications. Journal of the Chilean Chemical Society, 64(3), 4571-4574.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad :İSMAİL PINAR

Yabancı Dil :İngilizce

Eğitim Durumu

Lise

Üsküdar Burhan Felek Lisesi Süper Lise, (2003-2007)

Lisans

Sakarya Üniversitesi Fen Fakültesi/Kimya Bölümü/Kimya Pr. (2008-2012)

Kongreler:

9. Ulusal Moleküler Biyoloji ve Biyoteknoloji Kongresi, 19-20 Aralık, Online Poster Sunumu