



SİLİKA ESASLI İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERİN GELİŞTİRİLMESİ

Ecem ÜNSAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

NİSAN 2024

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Ecem ÜNSAL

02/04/2024

SİLİKA ESASLI İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERİN GELİŞTİRİLMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Ecem ÜNSAL

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Nisan 2024

ÖZET

İlaç salım sistemleri kimyasal bir uyarıya cevap olarak ilacın serbest bırakıldığı sistemlerdir. Kontrollü ilaç salım sistemleri ise ilaç etken maddenin bölgesel veya sistematik olarak önceden belirlenmiş oranlarda ve spesifik zaman aralıklarında salım yapmasını sağlamaktadırlar. Kitosan, polietilen oksit, polikaprolakton, aljinat gibi polimerler, montmorillonit, haaloysite gibi killeri, silika, selüloz gibi bazı malzemeler ilaç taşıyıcı destek malzeme olarak kullanılabilir. Silika son zamanlarda kullanılan ve tıbbi uygulamalar için umut verici malzemelerden birisidir. Silika tetraetilortosilikat (TEOS) ve tetrametilortosilikat gibi alkoksisilanlar kullanılarak hazırlanabildiği gibi şeker kamışı küspesi, pirinç kabuğu, mısır koçanı, kahve kabuğu ve buğday kabuğu gibi biyokütlelerden de hazırlanabilmektedir. Doğal kaynaklardan elde edilen silika, düşük maliyetli olması, çevre dostu olması ve kolay elde edilebilirliği nedeniyle biyomedikal ve malzeme alanlarında kullanım alanı bulmaktadır. Bu çalışmada kullanılan silika, yaklaşık %90 oranında silika içeren çeltik artıkları külünden elde edilmiştir. Çalışmada kullanılan ilaç deksketoprofen trometamol olup, nonsteroid antiinflatuar bir ilaçtır. Hazırlanan ilaç yüklü filmlerin yapısal özellikleri, Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ve Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT-IR) karakterizasyon yöntemleriyle karakterize edilmiştir. İlaç salım deneyleri pH 7.4 fosfat tamponu ortamında ve kesikli sistemde gerçekleştirilmiştir. İlaç salım oranlarının belirlenebilmesi için deney ortamından belli aralıklarla örnekler alınmış, salınan ilaç miktarı UV spektroskopi cihazında 260 nm dalga boyunda absorpsanları ölçülerek belirlenmiştir. In vitro ilaç salım deneylerinde en yüksek miktarda ilaç salımı 6. saat sonunda kitosan/silika/ilaç filminden %99 olarak elde edilmiştir. CSA1Dex1, CSA1Dex2 ve CSA2Dex2 ile 7 saatlik salım deneyinin sonunda sırasıyla %98,5, %74,5 ve %60 kümülatif ilaç salımı elde edilmiştir. Silika-GPTMS içeren filmlerden ilaç salım profilleri birbirine oldukça yakın olup 7 saatlik ilaç salım deneylerinin sonunda %70 ilaç salımı elde edilmiştir. İlaç salım kinetiğini inceleyebilmek için Korsmeyer-Peppas modeli, Higuchi modeli, sıfırıncı ve birinci dereceden kinetik modeller kullanılmıştır. Kinetik modeller deneysel ilaç salım verilerine uygulanmış ve CS1Dex1 ve CS1Dex2 filmler hariç diğer tüm filmler için Korsmeyer-Peppas modelinin deneysel verilerle uyum içerisinde olduğu görülmüştür.

Bilim Kodu : 91203
Anahtar Kelimeler : Çeltik, deksketoprofen, ilaç salımı, kitosan, silika
Sayfa Adedi : 57
Danışman : Doç. Dr. Müjgan OKUR

DEVELOPMENT OF SILICA-BASED DRUG CARRIER SYSTEMS

(M. Sc. Thesis)

Ecem ÜNSAL

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

April 2024

ABSTRACT

Drug delivery systems are systems in which the drug is released in response to a chemical stimulus. Controlled drug release systems, on the other hand, ensure that the active ingredient is released regionally or systematically at predetermined rates and at specific time intervals. Some materials such as polymers, chitosan, polyethylene oxide, polycaprolactone, alginate, clays such as montmorillonite and halloysite, silica and cellulose can be used as drug carrier support materials. Silica is one of the recently used and promising materials for medical applications. While it can be prepared using alkoxysilanes such as silica tetraethylorthosilicate (TEOS) and tetramethylorthosilicate, it can also be prepared from biomass such as sugarcane bagasse, rice husk, corn cob, coffee husk and wheat husk. Obtained from natural sources, silica finds use in biomedical and material fields due to its low cost, environmental friendliness, and easy availability. The silica used in this study was obtained from rice residue ash, which contains approximately 90% silica. The drug used in the study is dexketoprofen trometamol, a nonsteroidal anti-inflammatory drug. The structural properties of the prepared drug-loaded films were characterized by Scanning Electron Microscopy (SEM) and Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR) characterization methods. Drug release experiments were carried out in pH 7.4 phosphate buffer environment and batch system. In order to determine drug release rates, samples were taken from the experimental environment at regular intervals, and the amount of drug released was determined by measuring their absorbance at a wavelength of 260 nm on a UV spectroscopy device. In in vitro drug release experiments, the highest drug release rate was 99% from chitosan/silica/drug film at the end of the 6th hour. At the end of the 7-hour release experiment with CSA1Dex1, CSA1Dex2 and CSA2Dex2, 98.5%, 74.5% and 60% cumulative drug release was achieved, respectively. Drug release profiles from films containing silica-GPTMS are very close to each other, and 70% drug release was achieved at the end of 7-hour drug release experiments. Korsmeyer-Peppas model, Higuchi model, zeroth and first order kinetic models were used to examine drug release kinetics. Kinetic models were applied to experimental drug release data, and it was seen that the Korsmeyer-Peppas model was in agreement with the experimental data for all films except CS1Dex1 and CS1Dex2 films.

Science Code : 91203

Key Words : Chitosan, dexketoprofen, drug release, paddy rice, silica

Page Number : 57

Supervisor : Assoc. Prof. Müjgan OKUR

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmalarım süresince hep yanımda olan, yardımını hiç esirgemeyen, her konuda bana destek olmaya çalışan, sorunların üstesinden gelmeme yardımcı olan, bilgi birikimi ve deneyimi ile beni yönlendiren danışman hocam Sayın Doç. Dr. Müjgan OKUR'a teşekkür ederim.

Bu tez çalışması FYL-2022-7760 kodlu Bilimsel Araştırma Projesi tarafından desteklenmiştir. Son olarak, bu süreçte hep yanımda olan, her zaman ilgi ve desteklerini hissettiğim annem Fatma GÜDER'e, babam Yaşar GÜDER'e, ablam Senem AYDIN'a ve eşim Yasin ÜNSAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kontrollü İlaç Salım	3
2.2. Kontrollü İlaç Salım Mekanizmaları.....	4
2.2.1. Difüzyon kontrollü sistemler.....	4
2.2.2. Kimyasal kontrollü sistemler	5
2.2.3. Çözücünün harekete geçirdiği sistemler	6
2.2.4. Kontrollü ilaç salımında kullanılan diğer sistemler	7
2.3. Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Malzemeler	8
2.4. Silika Malzemeler.....	9
2.5. Silikanın Sentezlenmesi	10
2.6. Pirinç Artıkları	12
2.7. Silikanın İlaç Salım Sistemlerinde Kullanımı	12
2.8. Kitosan	13
2.8.1. Kitosanın ilaç salım uygulamaları	15
2.9. Deksketoprofen Trometamol Etken Maddesi ve Özellikleri	16

	Sayfa
2.10. İlaç Salım Kinetiği.....	16
3. LİTERATÜR ÇALIŞMALARI.....	19
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	27
4.1. Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar.....	27
4.2. Çeltik Külünden Silika Hazırlanması.....	27
4.3. Silikanın APTMS ve GPTMS ile modifiye edilmesi	28
4.4. İlaç Taşıyıcı Malzemelerin Hazırlanması	29
4.5. İn vitro İlaç Salım Deneyleri	30
4.6. Çalışma Doğrusunun Oluşturulması	31
4.7. İlaç Salım Kinetik Modellerinin İncelenmesi.....	31
4.8. Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi Spektrometresi (FTIR) Analizi.....	31
4.9. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizi.....	32
5. BULGULAR VE YORUM.....	33
5.1. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR) Analiz Çalışmaları.....	33
5.2. SEM Analizi	35
5.3. In-Vitro Ortamda İlaç Salım Çalışmaları.....	38
5.4 İlaç Salım Kinetiği.....	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR	51
ÖZGEÇMİŞ	57

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. İlaç salımında kullanılan biyobozunur polimerler (Latifovic, 2023)	8
Çizelge 2.2. Pirinç kabuğu külünün bileşimi (Prabha ve diğerleri, 2021).	12
Çizelge 2.3. Deksketoprofen Trometamol'ün bazı özellikleri (Chandrasekharan, 2007)	16
Çizelge 2.4. Kinetik Modellerin Özeti (Sawaftah ve diğerleri, 2021)	17
Çizelge 4.1. İlaç yüklü filmlerin adlandırılması ve içerikleri	29
Çizelge 5.1. CDex2, CS1Dex2, CS2Dex2, CSA1Dex2 filmlerin FT-IR analiz sonuçları	34
Çizelge 5.2. CSA2Dex2, CSG1Dex2, CSG2Dex2 filmlerin FT-IR analiz sonuçları	34
Çizelge 5.3. CDex1, CSA1Dex1, CSG1Dex1, CS1Dex1 filmlerin FT-IR analiz sonuçları	35
Çizelge 5.4. İlaç salım mekanizmaları parametre değerleri	42

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Kandaki ilaç derişiminin zamanla değişiminin kontrollü salım sistemleri klasik dozaj şekilleri karşılaştırılması (Sezgin ve diğerleri, 2003).	3
Şekil 2.2. Membran difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi (Kartal,1994) ...	4
Şekil 2.3. Matriks difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi (Kartal,1994)	5
Şekil 2.4. Biyolojik aşınabilir sistemler (Kartal,1994)	5
Şekil 2.5. Zincire bağlı sistemler (Kartal,1994).....	6
Şekil 2.6. Şişme kontrollü PVA matriks sistemin yapısı ve çözünme ortamındaki davranışı (Ekşi, 2006).....	6
Şekil 2.7. Ozmotik kontrollü salım sistemlerinden ilaç salımı (Tuncel,2006)	7
Şekil 2.8. Silika içeriği yüksek biyokütle kaynakları (Prabha ve diğerleri, 2021)	11
Şekil 2.9. Kitosanın kimyasal yapısı (Parhi, 2019).....	13
Şekil 2.10. Ketoprofenin kimyasal yapısı (Barbanoj, Antonijoan ve Gich, 2001)	16
Şekil 4.1. Çeltik külünden silika eldesi.....	28
Şekil 4.2. İlaç yüklü filmler	29
Şekil 4.3. Çalkalayıcılı su banyosunda salım deneyleri.....	30
Şekil 4.4. Deksketoprofen trometamol ilacının çalışma grafiği	31
Şekil 5.1. CDex2, CS1Dex2, CS2Dex2, CSA1Dex2, CSA2Dex2, CSG1Dex2, CSG2Dex2 filmlerine ait FTIR spektrumları	34
Şekil 5.2. CDex1, CSA1Dex1, CSG1Dex1, CS1Dex1 filmlerine ait FTIR spektrumları	35
Şekil 5.3. CDex2 filmlere ait SEM görüntüleri ve EDS sonuçları	36
Şekil 5.4. CS1Dex2 ve CS2Dex2 filmlere ait SEM görüntüleri ve EDS sonuçları.....	36
Şekil 5.5. CSA1Dex2 ve CSA2Dex2 filmlere ait SEM görüntüleri ve EDS sonuçları..	37
Şekil 5.6. CSG1Dex2 ve CSG2Dex2 filmlere ait SEM görüntüleri ve EDS sonuçları ..	38
Şekil 5.7. Kitosan/silika/ilâç kümülatif ilâç salımı grafiği	39

Şekil	Sayfa
Şekil 5.8. Kitosan/silika-APTMS/ilaç kümülatif ilaç salım grafiği	39
Şekil 5.9. Silika-GPTMS/CTS/ilaç kümülatif ilaç salımı- zaman grafiği	40
Şekil 5.10. CTS/ilaç malzemelerden kümülatif ilaç salımlarının karşılaştırılması.....	40
Şekil 5.11. CS1Dex2, CSA1Dex2, CSG1Dex2, CDex2 numaralı filmlere ait kümülatif ilaç salımı- zaman grafiği.....	41
Şekil 5.12. CS2Dex2, CSA2Dex2, CSG2Dex2 numaralı filmlere ait kümülatif ilaç salımı zaman grafiği.....	42
Şekil 5.13. CS1Dex2 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri	43
Şekil 5.14. CSA1Dex2 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri	44
Şekil 5.15. CSG1Dex2 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri	44
Şekil 5.16. CDex2 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri	45
Şekil 5.17. CS2Dex2 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri	45
Şekil 5.18. CSA2Dex2 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri	46
Şekil 5.19. CSG2Dex2 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri	46
Şekil 5.20. CS1Dex1 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri	47
Şekil 5.21. CSA1Dex1 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri	47
Şekil 5.22. CSG1Dex1 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri	48
Şekil 5.23. CDex1 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

µg

Mikrogram

dk

Dakika

mg

Miligram

mL

Mililitre

rpm

Dakikadaki devir sayısı

Kısaltmalar

Açıklamalar

APTMS

(3-Aminopropil) trimetoksisilan

CTS

Kitosan

DKT

Deksketoprofen trometamol

FT-IR

Fourier Transform Infrared Spektroskopisi

GPTMS

(3-Glisidiloksipropil) trimetoksisilan

SEM

Taramalı Elektron Mikroskobu

UV

Ultraviyole

UV-Vis

UV-Görünür Spektrofotometrisi

1. GİRİŞ

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin kullanılması, ilacın etken maddesinin sistematik veya bölgesel olarak salınmasını sağlamak için önceden belirlenmiş bir hız ve belirlenmiş bir zaman aralığının karşılanmasını sağlar. Bütün bu sistemlerde amaç ilacın etkisini geliştirmektir (Kathryn, Robert ve Kevin, 1999). İlaçların vücutta salımının gerçekleşmesi için dört genel mekanizma bulunur. Mevcut ilaç salım sistemlerinin türleri, hız programlı ilaç dağıtım sistemleri, aktivasyon kontrollü ilaç dağıtım sistemleri, geri besleme kontrollü ilaç dağıtım sistemleri ve belirli doku tiplerini hedef alan ilaç dağıtım sistemleridir. İlaçların vücutta belirli bölgelere (organ, doku, hücre) seçici olarak dağıtılarak tedavi edilmesi biyoteknolojik ve gen kaynaklı ilaçlarla mümkündür. Farmakolojik ajanın hedef dokulara seçici olarak taşınması, emilmesi ve dağıtılması sürecinden oluşur. Seçici hedefleme sonucunda ilacın istenmeyen yan etkileri azaltılırken istenilen terapötik yanıt alınabileceği gibi, yüksek dozlara bağlı toksik etkiler de azaltılarak daha güvenli kullanım sağlanabilir (Tüylek, 2017).

Son yıllarda, gözenekli silika malzemeler, kimyasal inertlikleri, biyouyumlulukları ve fizikokimyasal özellikleri nedeniyle ilaç taşıyıcı malzemeler olarak ele alınmaktadır. Bu malzemelerin yüksek gözenek hacimleri, yüksek yüzey alanları, düşük yoğunlukları, mükemmel stabilite ve kolay işlevsellik gibi özellikleri tıbbi ve biyolojik uygulamalarda dikkat çekmektedir. Bunun yanı sıra, silikalı malzemeler ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından güvenli malzeme olarak kabul edilmiştir. Silika yapılı ilaç taşıyıcı sistemleri hazırlamak amacıyla genel olarak tetraetoksisilan (TEOS), tetrametoksisilan (TMOS), polietoksidisiloksan (PEDS), metilrietoksisilane (MTES), metiltrimetoksisilane (MTMS) gibi silikon alkoksitler kullanılmaktadır. Ekonomik ve çevresel açıdan bakıldığında, doğal malzemeler, tarımsal atıklar, inorganik atıklar veya yan ürünler silikon alkoksitlere alternatif olarak sunulmaktadır. Doğal kaynaklardan elde edilen silika, düşük maliyetli, çevre dostu olması ve kolay elde edilebilirliği sebebiyle biyomedikal ve malzeme alanlarında kullanılabilmektedir. Silika, şeker kamışı küspesi, pirinç kabuğu, mısır koçanı, kahve kabuğu ve buğday kabuğu gibi biyokütle kaynaklarından elde edilebilmektedir (Prabha, Durgalakshmi ve Rajendran, 2021).

Kitinden elde edilen kitosan ilaç salım çalışmalarında kullanılabilecek bir diğer malzemedir.

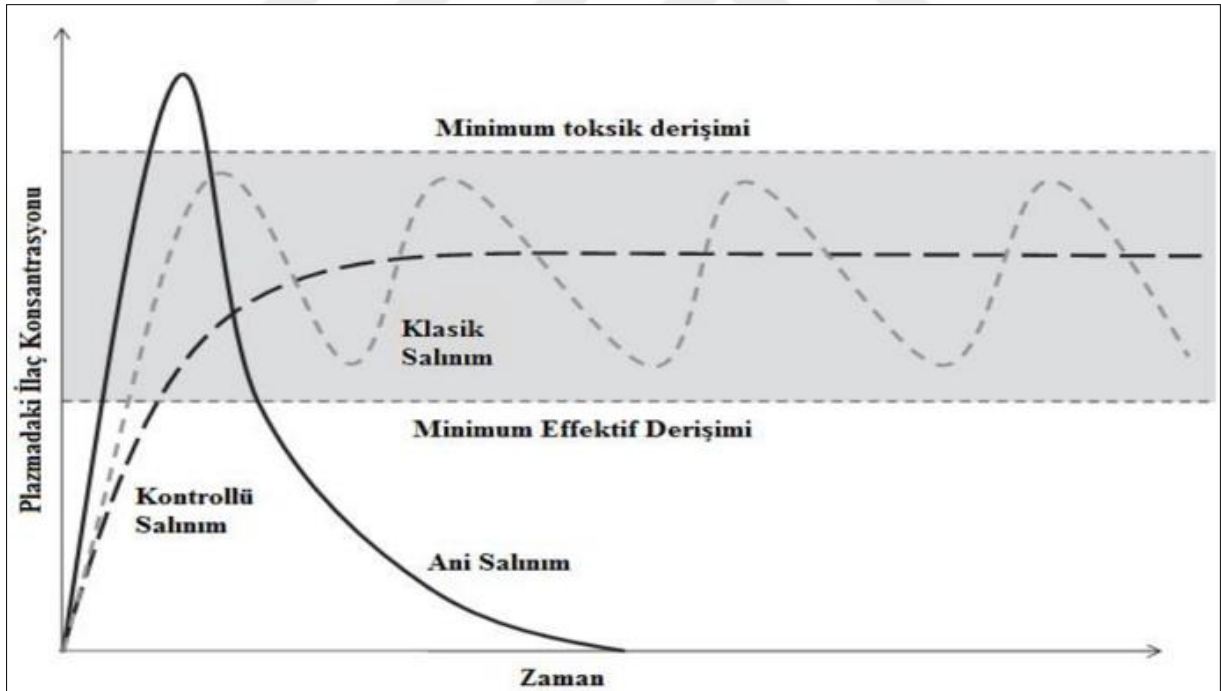
Kitin biyolojik olarak parçalanabilen, biyouyumlu ve çevre dostu bir polisakkarittir. Kitosan, amino gruplarının yükünü değiştirmek için asidik çözeltilerde büyük ölçüde çözünür. Kitosanın moleküler ağırlığı çözünürlüğünde baskın bir faktördür. Kitosanın biyolojik olarak parçalanabilirliği ve düşük toksisitesi genellikle ilaç salımında nanoparçacıkları formüle etmek için kullanılır (Prabha ve diğerleri, 2021).

Bu tezin amacı, hastaya ve tedaviye özgü kontrollü ilaç sistemlerinde kullanılan yenilikçi malzemelerin incelenmesi ve araştırılmasıdır. İlaç taşıyıcı malzeme olarak kitosan ve silika kullanılmıştır. Silika çeltik artıkları külünden elde edilmiştir. İlaç salım çalışmalarında kullanılan silika GPTMS ve APTMS ile modifiye edilmiştir. Farklı oranlarda kitosan/silika/deksketoprofen trometamol içeren malzemeler hazırlanmış ve bu malzemelerden ilaç salımları kesikli sistemde incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kontrollü İlaç Salımı

İlaç salım sistemleri kimyasal bir uyarıya cevap olarak ilacın serbest bırakıldığı sistemlerdir. Kontrollü salım sistemleri, aktif bileşenlerin lokal veya sistematik olarak önceden belirlenmiş bir hızlarda ve belirli zaman aralıklarında salınmasına olanak tanır. Şekil 2.1’ de görüldüğü gibi kontrollü salım sistemlerinin temel hedefi, kan plazma konsantrasyonundaki etken madde miktarını sabitlemektir (Sezgin, Yüksel ve Baykara, 2003). İlaçların önceden belirlenmiş süreler boyunca önceden belirlenmiş hızlarda dağıtılması amaçlanan kontrollü ilaç dağıtım sistemleri, geleneksel ilaç formülasyonlarının eksikliklerinin üstesinden gelmek için kullanılmaktadır (Qiu ve Park, 2012). Kontrolü ilaç salım sistemleri, pH, iyonik kuvvetler, enzim gibi fizyolojik koşulları oluşturan faktörlerden etkilenmektedir (Sezgin ve diğerleri, 2003).



Şekil 2.1. Kandaki ilaç derişiminin zamanla değişiminin kontrollü salım sistemleri ve klasik dozaj şekilleri karşılaştırılması (Sezgin ve diğerleri, 2003).

Kontrollü ilaç salımının belirli avantajları vardır. Bunlar:

- Tedavi edici oranda ilaç düzeyinin sürekli korunması,
- Olumsuz etkileri azaltmak için ilaçların hedefe yönelik uygulanması,

- Gerekli ilaç miktarının azaltılması,
- Dozaj miktarının azaltılabilmesi (Yüksel ve Baykara, 1991).

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin sahip olması gereken özellikler aşağıda sıralanmıştır.

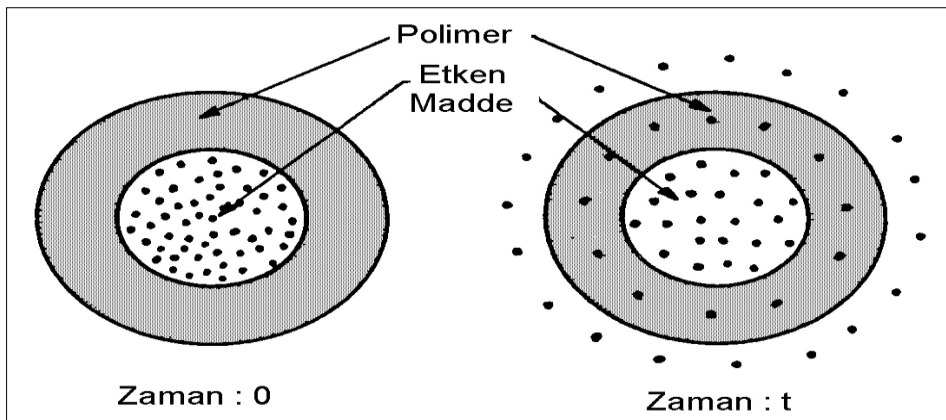
- İnert olmalıdır,
- Biyouyumlu olmalıdır,
- Yüksek ilaç yüklenme özelliğine sahip olmalıdır,
- Kolaylıkla işlenebilmelidir,
- Üretimi ve sterilize etmesi kolay olmalıdır (Bhowmik, Gopinaht, Paragati, Duraviel ve Sampath, 2012).

2.2. Kontrollü İlaç Salım Mekanizmaları

Kontrollü ilaç salım sistemleri, difüzyon kontrollü sistemler, kimyasal kontrollü sistemler, çözücünün harekete geçirdiği sistemler ve diğer sistemler olmak üzere dört grupta incelenmektedir (Kartal,1994).

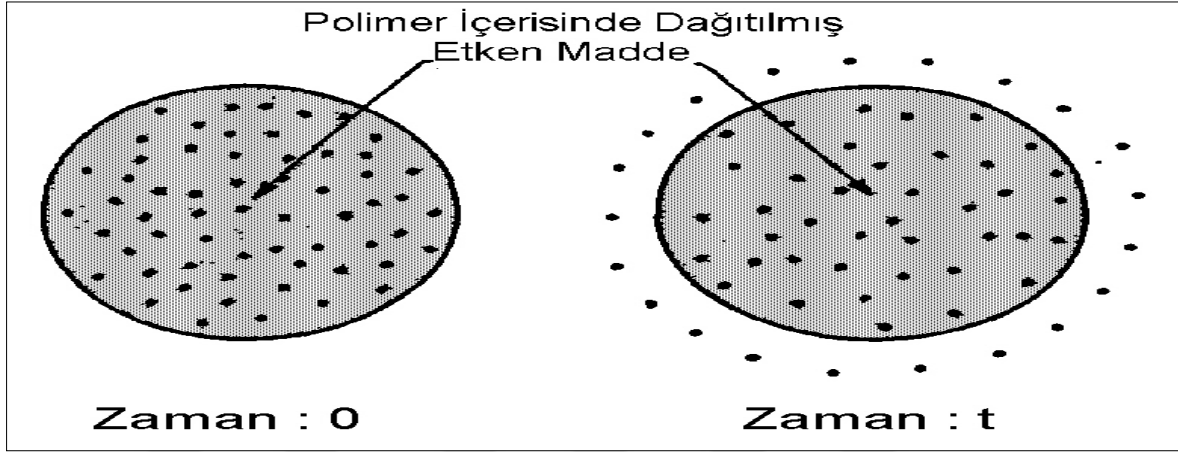
2.2.1. Difüzyon kontrollü sistemler

Bu sistemlerde ilaç, şişebilen veya şişmeyen bir polimer tabakasıyla çevrenilmiş sistem içerisine yerleştirilir. Membran sistemleri tabaka, film, kapsül, mikrokapsül, içi boş fiber gibi çeşitli şekillerde üretilebilmektedir (Kartal,1994).



Şekil 2.2. Membran difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi (Kartal,1994).

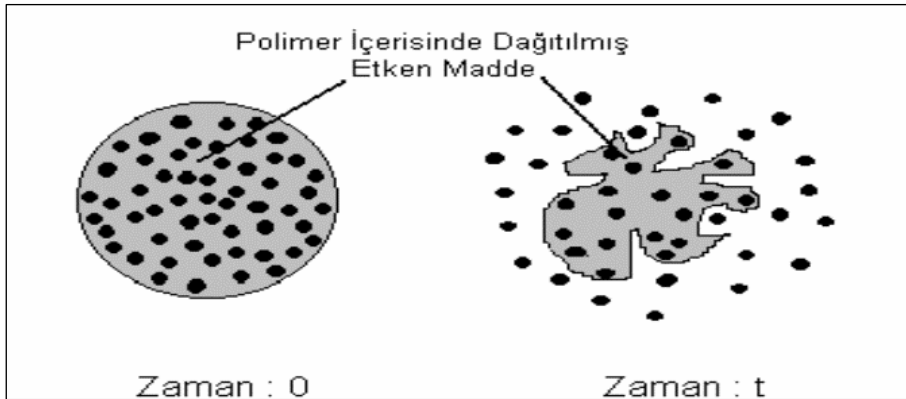
Matriks sistemler: Matriks sistemlerinde ilaç katı polimer içerisinde çözünmekte veya dağılmaktadır. Matris sistemleri membran sistemlerine göre daha basit ve daha ucuzdur (Kartal,1994).



Şekil 2.3. Matriks difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi (Kartal,1994).

2.2.2. Kimyasal kontrollü sistemler

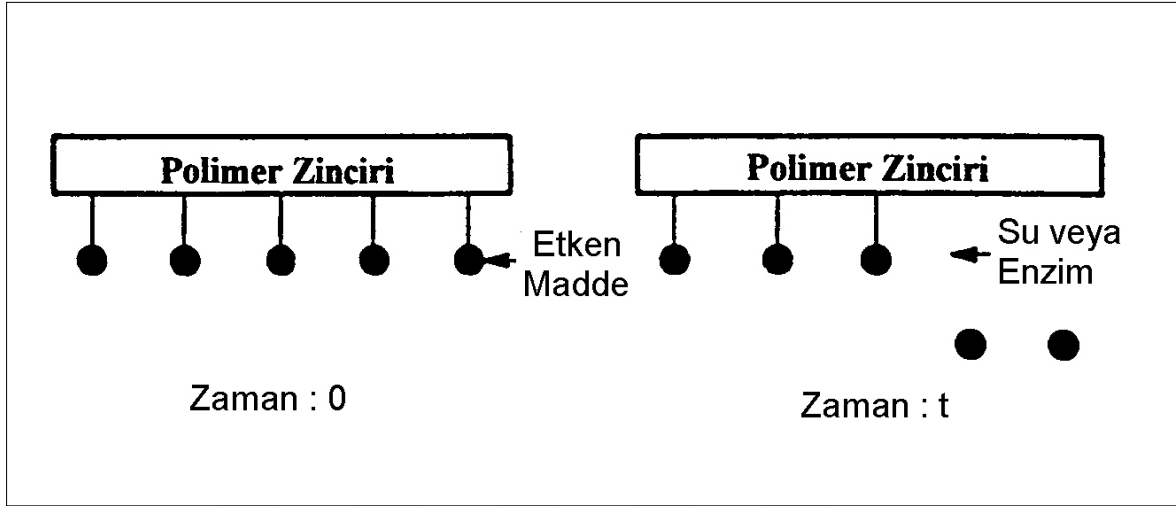
Vücutta aşınan sistemler: Biyolojik aşınabilir sistemlerde matrikslerde olduğu gibi ilaç polimer içinde dağıtılır. Ancak matriks sistemlerden farklı olarak bu sistemlerde ilaç salımıyla birlikte aşınmaya başlayan polimer faz zamanla azalır yok olur (Kartal,1994).



Şekil 2.4. Biyolojik aşınabilir sistemler (Kartal,1994).

Zincire takılı sistemler: Zincire takılı sistemlerde, ilaç polimerik bir zincire kimyasal olarak bağlanmaktadır. Kimyasal bağ hidrolitik veya enzimatik olarak kopar ve ilaç salınır.

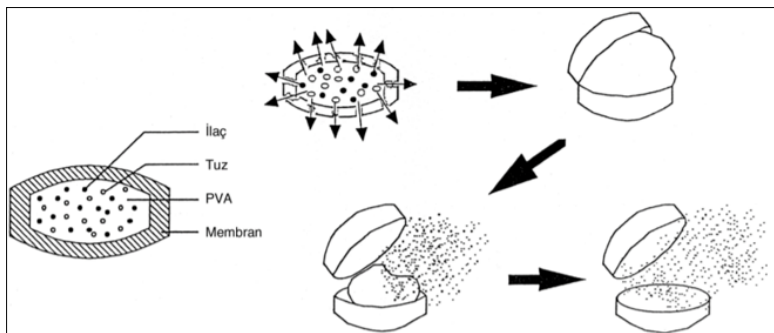
Bu tür polimer-ilaç formülasyonları, ilaç toksisitesini azaltmak, terapötik etkinliği arttırmak ve ilacı belirli hücre veya organlara hedeflemek için kısa süreli (birkaç saat) uygulamalar için faydalıdır (Kartal,1994).



Şekil 2.5. Zincire bağlı sistemler (Kartal,1994).

2.2.3. Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

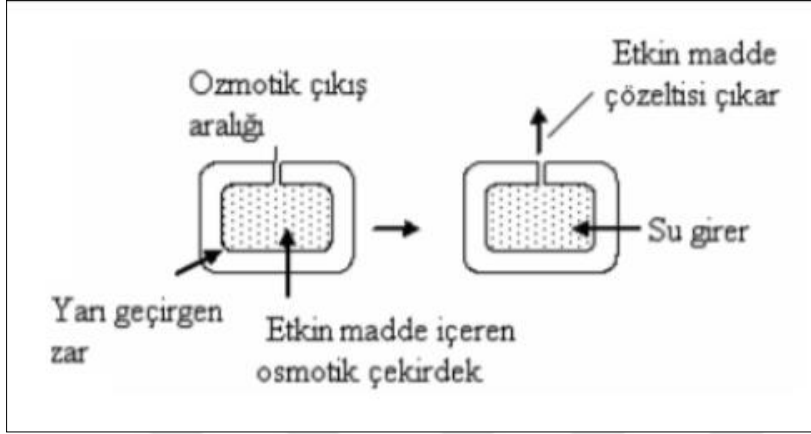
Şişme kontrollü sistemler: Şişme kontrollü sistemlerde ilaç salımı, ilacın polimerden çevredeki sıvıya (su veya biyolojik sıvı) difüzyon sırasında difüze olması ve salınımın ilk olarak camsı polimerde meydana gelmesi prensibine dayanmaktadır (Ekşi, 2006).



Şekil 2.6. Şişme kontrollü PVA matriks sistemin yapısı ve çözünme ortamındaki (Ekşi, 2006).

Ozmotik kontrollü sistemler: Ozmotik pompalar kontrollü ilaç salımı için en umut verici sistemlerdir. Bu sistemler hem oral uygulama hem de implantasyon için kullanılır. Ozmotik pompalar, yarı geçirgen bir zarla kaplanmış, ilaç ve osmojenleri içeren bir iç

çekirdekten oluşur. Çekirdek suyu emdikçe hacim olarak genişler ve bu da ilaç solüsyonunu dağıtım portlarından dışarı iter. Ozmotik pompalar, ilacı, çözünme ortamının pH'ından ve hidrodinamiğinden bağımsız bir hızda salıverir (Keraliya ve diğerleri, 2012).



Şekil 2.7. Ozmotik kontrollü salım sistemlerinden ilaç salımı (Tuncel,2006).

2.2.4. Kontrollü ilaç salımında kullanılan diğer sistemler

Manyetik kontrollü sistemler: Bu sistemlerde ilaç ve manyetik taneler bir polimer matriksi içinde düzgün olarak dağıtılmıştır. Sistem sulu bir ortamla temas ettiğinde ilaç, difüzyon kontrollü matriks sistemlere benzer biçimde salınır fakat manyetik alan uygulanınca ilaç çok daha hızlı bir şekilde salınır. Yani ilaç salımı dışarıdan kontrollü olarak istenilen hızda ayarlanarak yapılabilir (Tuncel,2006).

Ultrasonik sistemler: Son yıllarda ilaç salım özelliklerini ve ilacın aktivitesini geliştirmek için kullanılan sistemlerdir. DNA ve gen salımı, protein salımı ve ilaç salım çalışmalarında kullanılmaktadırlar (Pitt, Hussein ve Staples, 2004). Bu sistemlerde manyetik sistemlerde kullanılan polimerler kullanılır. Ancak salım işleminin başlatılması ultra ses dalgaları ile sağlanır. Bu sistemler şeker hastalarının tedavisinde kontrollü insülin verilmesi için kullanılmak üzere tasarlanmıştır (Tuncel,2006).

Ortama duyarlı sistemler: İlaç salım özelliklerinin, ilaç salım ortamının pH, sıcaklık, sistemin bulunduğu ortam türü ve bu ortamdaki etken maddeler gibi ortam koşullarına bağlı olduğu sistemlerdir.

İlaç salım ortamında ilaç taşıyıcı olan polimer yapısının şişme veya büzülme davranışları değiştirilebilmekte ve ilaç salımı kontrol edilebilmektedir (Kureysi ve diğerleri, 2019).

2.3. Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Malzemeler

Kontrollü ilaç salımında birçok malzeme kullanılmaktadır. Bunlar polimer malzemeler, hidrojeller, nanopartiküller, silika malzemeler şeklinde sıralanabilir.

Polimerler: Klinik terapilerde çeşitli polimerler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan sentetik polimerler (poli(etilen glikol), N-(2-hidroksipropil) metakrilamid kopolimerleri, poli(vinilpirolidon), poli(etilenimin) ve doğrusal poliamidoaminler), doğal polimerler (dekstran (α-1,6 poliglukoz), dekstrin (α-1,4 poliglukoz), hyaluronik asit ve kitozanlar) ve yarı sentetik polimerler (insan yapımı poli(amino asitler) poli(L-lizin), poli(L-glutamik asit), poli(malik asit) ve poli(aspartamidler)) olarak sınıflandırılabilir (Goldberg, Langer ve Jia, 2007). İlaç salımında kullanılan biyobozunur polimerlerden bazıları Çizelge 2.1’de verilmiştir.

Çizelge 2.1. İlaç salımında kullanılan biyobozunur polimerler (Latifovic, 2023)

Sınıflandırma	Polimerler
<i>Doğal biyobozunur polimerler</i>	
Poliipeptit ve proteinler	Kolajen, jelatin, fibrin, serum albümin
Polisakkaritler	Kitosan, aljinat, hyaluronik asit, agaroz, dekstran
Mikrobiyal polimerler	Poli (3-hidroksibutirat)
<i>Sentetik biyobozunur polimerler</i>	
Alifatik poliestерler	Poli(laktik asit), Poli(glikolik asit), Poli(ε-kaprolakton), Polidioksanon, Poli(laktik-ko-glikolik asit)
Polianhidritler	Poli(adipik anhidrit), Poli(sebasik anhidrit)
Fosfor-bazlı polimerler	Polifosfazenler, polifosfatlar, polifosfonatlar
Poliortoesterler	Poli(orto ester) I, II, III ve IV
Polisiyanoakrilatlar	Polialkilsiyanoakrilat

Nanopartiküller: Spesifik olarak nanopartiküller, "polimerik matriksleri içinde kapsüllenmiş veya yüzey üzerine adsorbe edilmiş veya konjuge edilmiş, ilgilenilen bir terapötik ajana sahip mikron altı boyutlu polimerik kolloidal partiküller" olarak tanımlanmaktadır. Nano ölçekli ilaç salım sistemleri, nanokapsüller, nanotüpler, nanojeller

ve dendrimerler "nanopartiküller" olarak değerlendirilebilmektedir (Goldberg ve diğerleri, 2007).

Hidrojeller: Hidrojel ilaç salım sistemleri, ilaç salımının terapötik açıdan faydalı olduğundan klinik uygulamalarda kullanım alanı bulmuştur. Hidrojeller, küçük molekülü ilaçlar, makromoleküler ilaçlar ve hücreler dahil olmak üzere çeşitli terapötik ajanların salınımı üzerinde mekansal ve zamansal kontrol sağlayabilir. Ayarlanabilir fiziksel özellikleri, ayarlanabilir bozunabilirlikleri ve katı ilaçları bozulmadan koruma yetenekleri nedeniyle hidrojeller, ilaç salınımını kontrol etmek için kapsüllenmiş ilaçlarla çeşitli fizikokimyasal etkileşimlerin meydana geldiği platformlar görevi görür (Li ve Mooney, 2016).

2.4. Silika Malzemeler

Silisyum, yer kabuğunun önemli bir elementidir. Silisyumun birincil cevher kaynağı olan silika kumu bol miktarda bulunur ve işlenmesi kolaydır. Silika mineralleri kuvarsit, tridimit, metamorfik kayaç, kristobalit ve silika polimorfları gibi mineraller olarak adlandırılır. Silisyum ve oksijen birleşimine silika denir ve yer kabuğunun %90'ı silika minerallerinden oluşur. Kil ve kum formundaki silika, tuğla ve betonda kullanılır. Kumdan elde edilen cam silika, çeşitli özelliklere sahip çeşitli cam malzemelerin yapımında ana unsurdur. Silika ayrıca kontakt lensler, meme implantları, patlayıcılar ve piroteknik gibi biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadır (Prabha ve diğerleri, 2021).

Silika (SiO_2) nanoyapıları, kataliz, biyosensörler, ilaç salımı, biyogörüntüleme için işaretleyiciler, kimyasal sensörler, kaplamalardaki dolgu maddeleri ve çeşitli gelişmiş kompozitler, pestisitler, gıdalardaki bileşenler, fotonik kristaller, kişisel bakım ürünleri, substratlar gibi çeşitli uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Nassar, Ahmed ve Raya, 2019).

Son yıllarda nanomalzemeler, biyosensörler, doku mühendisliği için 3 boyutlu yapılar ve hedefe yönelik ilaç dağıtım sistemleri gibi yeni biyomedikal çözümler geliştirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle kanser tedavi uygulamalarına yönelik nanopartiküllerin geliştirilmesi nanotıp alanında en aktif alanlardan biri olmuştur.

Bu yaklaşımlar, nanopartiküllerin tümör dokusu üzerinde birikme konusundaki doğuştan gelen kapasitesinden yararlanır ve dolayısıyla geleneksel kanser tedavileriyle ilişkili ana sınırlamaların (örn. spesifik olmayan toksisite, düşük biyoyararlanım ve etkinlik eksikliği) üstesinden gelir. Bu özellik, organik (örneğin lipitler, polimerler ve proteinler) ve inorganik (örneğin karbon, altın ve silika) malzemelerden oluşabilen çok sayıda nanomalzemenin geliştirilmesine yol açmıştır. Bunlar arasında, mezogözenekli silika nanopartikülleri (MSN'ler), geniş yüzey alanına, iyi tanımlanmış düzenli yapıya ve ayarlanabilir gözenek boyutuna sahip parçacıkların üretimine olanak tanıyan basit ve kolayca ölçeklenebilir sentezi nedeniyle dikkat çekmektedir (Guimaraes, Rodrigues, Moreira ve Correia, 2020).

2.5. Silikanın Sentezlenmesi

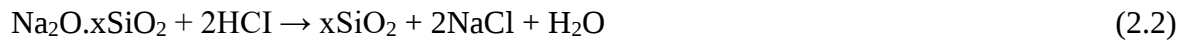
Silika ters mikroemülsiyon işlemi, Stober yöntemi, alev sentezi, yanma sentezi, mikrodalga yöntemi ve en yaygın olarak kullanılan sol-jel yaklaşımı dahil olmak üzere çeşitli yöntemler kullanılarak sentezlenebilmektedir. Silika sentezi kimyasal ve biyojenik sentez olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Kimyasal sentez yöntemlerinde yüksek enerji kullanımı ve toksik olan tetraetil ortosilikat (TEOS) ve sodyum silikat (NaSiO_4) gibi farklı öncüller kullanılmaktadır. Bu öncüler genellikle endüstride yaygın olarak uygulanan Santa Barbara Amorphous15 (SBA-15) ve Mobil Composition of Matter-41 (MCM-41) gibi mezogözenekli silikanın sentezlenmesi için kullanılır. Silikanın endüstriyel sentezinde silikon kaynağı olarak sodyum silikat kullanılır; ancak kuvars kumu ve sodyum karbonatın $1300\text{ }^\circ\text{C}$ 'de eritilmesiyle üretilen sodyum silikat, yalnızca çok fazla enerji tüketmekle kalmaz, aynı zamanda daha fazla saflaştırma basamağı gerektirmekte ve çevresel açıdan uygun olmamaktadır. Yüksek fiyatları, yanıcılığı, taşıma ve depolama zorlukları ve üretim maliyetleri nedeniyle TEOS yerine şeker kamışı küspesi gibi bir biyolojik kaynaktan elde edilen silika, çevre dostu ve uygun maliyetli olması nedeniyle araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Biyojenik sentez ise yeşil teknoloji, düşük enerji kullanımı ve kimyasal senteze göre uygun maliyetli olma gibi temel avantajları olan farklı bitki ve organizmaların kullanımını içerir ve nanomalzemelerin tarımsal atıklardan yararlanılarak biyosentezini içermektedir (September, Kheswa, Seroka ve Khotseng, 2023). Düşük maliyeti, çevre dostu ve kolay bulunabilirliği nedeniyle doğal kaynaklardan elde edilen silika, biyomedikal ve malzeme alanlarında kullanılabilmektedir. Silika, şeker kamışı küspesi, pirinç kabuğu, mısır koçanı, kahve kabuğu ve buğday kabuğu gibi biyokütlelerden elde edilebilirler.

Pirinç kabuğu önemli bir silika kaynağıdır ve toplam selüloz, hemiselüloz ve ligninin yaklaşık %75-90'ını ve kül içeriği %17-20'sini içermektedir. Pirinç kabuğu külü %90'dan fazla silika içermektedir. Şeker kamışı endüstrisinin önemli bir yan ürünü olan şeker kamışı küspesi, %40-50 silika içermektedir. Küspeye uygulanacak asit ön işlemi ile silika miktarı %80'e kadar artırılmaktadır. Silika açısından zengin biyokütle örnekleri Şekil 2.8'da gösterilmektedir. Bambu yaprakları : ağırlıkça %75,90-82,86 silika, buğday kabuğu : %49-99 silika, çeltik : %90'dan fazla silika, mısır koçanı : %60'tan fazla silika, şeker kamışı : %40-50 silika içermektedir (Prabha ve diğerleri, 2021).



Şekil 2.8. Silika içeriği yüksek biyokütle kaynakları (Prabha ve diğerleri, 2021).

Bitkisel artıklardan silika eldesi için sol-jel yöntemi kullanılmaktadır. Bitkisel artıklardan silika eldesinde, sentezin birinci basamağında NaSiO_4 'ı silika kaynağı atıktan uzaklaştırmak ve geri kazanmak için, NaOH ile alkali ekstraksiyon gerçekleştirilmektedir (Eş. 2.1). Sentezin ikinci adımında ise $\text{pH} \leq 10$ 'da HCl gibi asidik bir ortamda silika aerogel yapısı oluşmaya başlamaktadır (Eş. 2.2) (Okur ve Koyuncu, 2023).



Sol-jel yöntemiyle sodyum silikatın ekstraksiyonu yoluyla silikanın sentezi ile yüksek saflıkta ürünler elde edilebilmektedir (September ve diğerleri 2023).

2.6. Pirinç Artıkları

Pirinç artıkları % 65–75 organik (lignin, selüloz and hemiselüloz) ve %15–20 inorganik maddeler içermektedir (SiO_2) (Alshatwi, Athinarayanan ve Periasamy, 2015). Pirinç artıkları enerji ve silika üretimi için değerlendirilebilen ürünlerdir.

Enerji üretiminden sonra ortaya çıkan pirinç artıkları külü %94 oranında silika ve %6 oranında Al_2O_3 , K_2O , MgO , CaO ve P_2O_5 içermektedir. Pirinç kabuklarının bileşimi, toprak tipine, gübrelere ve hava koşullarına bağlı olarak değişebilir. Pirinç kabuğunun kimyasal bileşimi Çizelge 2.1’ de gösterilmektedir. Pirinç artıkları külü, sol-jel yöntemiyle silika jel sentezinde kullanılabilmektedir. Burada önce sodyum silikat hazırlanır, ardından asit ile işleme tabi tutularak bir jele dönüştürülür. Asit ve ısı işlemler, yüksek yüzey alanına sahip beyaz renkli bir silika verir (Prabha ve diğerleri, 2021).

Çizelge 2.2. Pirinç kabuğu külünün bileşimi (Prabha ve diğerleri, 2021).

Oksit bileşikleri	Kimyasal bileşim (%)
Silikon dioksit (SiO_2)	93,0
Alüminyum oksit (Al_2O_3)	0,20
Demir oksit (Fe_2O_3)	0,13
Kalsiyum oksit (CaO)	0,49
Magnezyum oksit (MgO)	0,73
Sodyum oksit (Na_2O)	0,02
Potasyum oksit (K_2O)	1,30
Kükürt trioksit (SO_3)	0,15
Ateşleme kaybı (LOI)	3,98

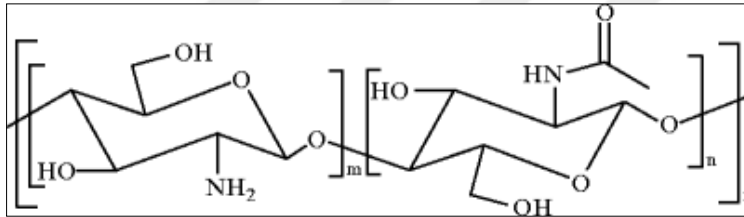
2.7. Silikanın İlaç Salım Sistemlerinde Kullanımı

Silika nanoparçacıklarına dayalı ilaç salım sistemleri nanotıpta hızla gelişmektedir. Silika ve modifiye silikanın toksisite, biyolojik dağılım, klirens (bir maddenin vücuttan belli bir zaman aralığında temizlenme hızı) ve bağışıklık tepkisinin belirlenmesi gerekmektedir. Mezogözenekli silika nanopartiküller, ilaç salım uygulaması için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüzey silanol gruplarının mevcudiyeti nedeniyle, ilaçların yükünü ve salımını ayarlamak için işlevselleştirilebilirler. Amin işlevli mezogözenekli silika nanoparçacıkları ilaç salım sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu malzemelerle yüksek ilaç yüklemesi ve yavaş ilaç salımı gözlemlenmektedir.

Bu tür bir yaklaşım heparin, hidrokortizon, metoprolol, salidroset, venlafaksin, vankomisin, metotreksat, sophoridin, insülin ve siklik adenosin monofosfat ve doksorubisin ve 5-florourasil gibi çeşitli antikanser ilaçlar için kullanılmıştır. Mezogözenekli silika, manyetik karbon nanotüpler, protein sitokrom C ve gentamisin ilacı gibi terapötik moleküller ile birleştirildiğinde yüksek yükleme kapasiteleri göstermektedir (Prabha ve diğerleri, 2021).

2.8. Kitosan

Kitosan toksik olmayan, yarı kristal, biyolojik olarak parçalanabilir ve biyouyumlu bir polimerdir. N-asetil glukozamin ve glukozamin birimlerinden oluşan lineer bir polisakkarittir (Şekil 2.9). Kitosan doğada yaygın olarak bulunmaz ve bu nedenle doğrudan doğal kaynaklardan elde edilemez. Kitosan, doğada selülozdan sonra en bol bulunan ikinci polisakkarit olan kitinin bir türevidir. Biyouyumlu, çift fonksiyonlu ve biyolojik olarak parçalanabilen bir amino polisakkarittir. Bu özellikleri ile pek çok uygulama için dikkat çekici fonksiyonel ve biyolojik özellikler gösterir. Bu özellikler, biyotıp, farmasötik, doku mühendisliği, ilaç salımı ve membran uygulamaları da dahil olmak üzere pek çok tıbbi uygulamalar için uygun olmasını sağlar. Kitosan, serbest amino gruplarının protonlanması nedeniyle asidik çözücülerde çözünür. Kitosan filmleri zayıf mekanik özelliklere, su direnci ve düşük termal kararlılığa sahiptir. Bu dezavantajların üstesinden gelmek için kitosan, sentetik veya doğal polimerler ile karıştırılmaktadır. Kitosan yüksek mukoadhezif özelliklere sahiptir ve biyotıp uygulamaları için uygundur (Sabbagh ve Kim, 2022).



Şekil 2.9. Kitosanın kimyasal yapısı (Parhi, 2019).

Tipik olarak kitosan, kitinin N-asetil glukozamin birimlerinin deasetilasyonu ile, genellikle yüksek sıcaklıkta alkali koşullar altında hidroliz yoluyla elde edilir. Kitinin deasetilasyonu nadiren tamamlanır. Asetilasyon derecesi % 60 mol değerinin altına düştüğünde kitin kitosana dönüşür.

Doğada kitin, yaşam formlarında ve özellikle de dış iskeletlerinin ana bileşenini temsil ettiği böceklerde ve kabuklularda bulunur. Kitin ayrıca bazı mantarların hücre duvarında da bulunur. Genel olarak, mantarlardan üretilen kitosanlar, karideslerden üretilen kitosan ile karşılaştırıldığında dar bir moleküler ağırlık dağılımı sunar ve hayvansal olmayan bir kaynağın biyomedikal ve sağlık kullanımları için daha güvenli olduğu kabul edilir (Parhi, 2019).

Kitin ve özellikle onun türevi kitosan, farklı tipte geleneksel ve yeni farmasötik ürünlerin geliştirilmesine uygun olağanüstü fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir. Bu özellikler, kitosanın moleküller arası ve moleküller arası hidrojen bağı oluşturma yeteneğiyle birlikte polikasyonik yüzey yapısının bir sonucudur. Kitosanın sahip olduğu özellikler aşağıda sıralanmıştır.

Düşük Toksisite: Kitosan düşük toksisiteye sahiptir ve onaylanmış farmasötik ilaç yardımcı kimyasalları ilaç salımında geniş uygulama ile sonuçlanmıştır. Ayrıca FDA tarafından yara örtü malzemesi olarak onaylanmış, Japonya ve İtalya gibi birçok gelişmiş ülkede diyet ürünlerde katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (Parhi, 2019).

Çözünürlük: Kitosan, %1-3 asetik asit ve %3-4 sitrik asit gibi seyreltilmiş asit çözeltisinde çözünür, ancak nötr veya bazik çözücüde çözünmez. Çözünürlüğü, amin grubu ve N-asetil grubu sayısı ve bunların polimerik zincir üzerindeki dağılımı, pKa değerleri ve iyonik gücü gibi faktörlere bağlıdır. Düşük pH'da kitosan'ın amin grubu protonlanır ve kitosan sulu asidik çözeltiye çözünür hale gelir. Bu nedenle, amin grupları ne kadar büyük olursa, protonlanmış gruplar o kadar büyük olur. Bu durum zincirler arasındaki elektrostatik etkileşimin daha yüksek olmasına ve ardından polimerin su gibi sulu çözücüler içinde daha çok çözünmesine yol açar. Bununla birlikte, amin grupları üzerinde mevcut olan pozitif yüklerin azalması nedeniyle, çözeltinin pH 6 civarında bir ortamda kitosan çöker. Kitosandaki asetillenmiş gruplar, hidrojen bağı açısından zengindir, bu nedenle kitosan üzerindeki asetillenmiş grup, sulu çözücüde çözünme derecesi daha azdır. Bu nedenle, deasetilasyon derecesi kitosanın çözücülerdeki çözünürlüğünü belirler (Parhi, 2019).

Biyouyumluluk: Biyouyumluluk, bir malzemenin canlı dokuyla, yani vücuda veya sıvısına maruz kaldığında uyumluluğunu tanımlayan özelliğidir; herhangi bir tür toksik veya immünolojik tepki üretmez. Kitosanın son derece biyouyumlu olduğu kanıtlanmıştır. Benzer şekilde, zwitter iyonik kitosan ve kitosan mikrotübüllerinin sırasıyla kan bileşenleri ve deney hücreleri ile uyumlu olduğu bulunmuştur (Parhi, 2019).

Mukoadeziflik: Kitosan, şişmiş durumda anyonik mukoza tabakası ile kolayca etkileşime girmesini sağlayan polikasyonik bir polimerdir. Kitosan'ın mukoadezif özelliği, elektrostatik etkileşim ve hidrojen bağı dahil olmak üzere kitosan ve müsin arasındaki kovalent olmayan etkileşimden kaynaklanmaktadır.

Ayrıca, sadece mukus dokusu gibi yumuşak dokuları değil, aynı zamanda epitel dokuları olarak sert dokuları da yapıştırabilmesini sağlayan yüksek pozitif yük yoğunluğuna sahiptir (Parhi, 2019).

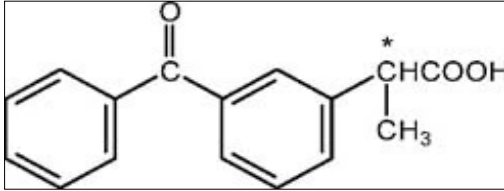
Biyobozunurluk: Kitosan, serum ve gözyaşı gibi çeşitli vücut sıvılarında bulunan lizozim enzimi tarafından hidrolize edilebildiği için biyolojik olarak parçalanabilen bir polimer olarak kabul edilmektedir. Lizozim, N-asetil-D-glukozamin birimleri arasındaki β (1 $\rightarrow$ 4) bağlarını parçalayarak kitosan ve konjugatlarını bozar. Kitosanın biyolojik olarak parçalanabilirlik özellikleri, türevleri hazırlanarak yani başka bileşenlerle oluşturduğu kompozitler istenilen uygulamaya bağlı olarak değişebilmektedir. Lizozim ve kitinaz, kitini parçalayabilen enzimlerdir (Parhi, 2019).

2.8.1. Kitosanın ilaç salım uygulamaları

Kitosanın ilaç salım sistemlerinde kullanılmasının temel amacı, insan vücudunda zararlı kalıntı tutmamasıdır. Çeşitli ilaçlar kitosana eklenerek, kaplanmış tablet, mikro küre, filmler, boncuklar ve aerogel gibi çeşitli şekillerde hazırlanabilmektedir. Kitosan aerogel, ilaç salımı için en umut verici ilaç taşıyıcılardan biri olarak kabul edilmektedir. Gözenekli malzemeler normal olarak tek tip gözenek boyutları, geniş yüzey alanı, geniş gözenek hacmi ve yüksek yüzey-hacim oranları gibi özelliklerinden dolayı çeşitli ilaç moleküllerini kapsüllemek için kullanılmaktadır. Polimerlere dahil edilen terapötik moleküller, difüzyon yoluyla aerojelden salınabilir. Gözenekli malzemenin esnek gözenek boyutu, insan vücudunda zorunlu olmayan alanlarda erken dozlamaya yol açan ilaçların hızla bozulmasını önleyebilir (Parhi, 2019). Kitosan ve oluşturduğu kompozitleri ofloxacin (Hua ve diğ. 2010), 5-fluorouracil (Azhar ve Olad 2014), curcumin (Mohanta, Biswal ve Nayak, 2015; Jahanizadeh, Yazdian, Marjani, Omid ve Rashedi, 2017), tanshinone IIA (Luo, Yang, Lin, Qi ve Li, 2019), chlorhexidine (Ambrogi ve diğerleri, 2017), insülin (Anirudhan ve Parvathy, 2018), paracetamol (Anirudhan, Gopal ve Sandeep, 2014), doxorubicin (Yuana, Shaha, Heinb ve Misra 2010), diclofenac (Cheikh, García-Villén, Majdoub, Zayani ve Viseras, 2019), aceclofenac (Thakur, Singh ve Singh, 2016) ve paroxetine (Altunkaynak, Okur ve Saraçoğlu, 2022) gibi pek çok ilacın kontrollü salımında kullanılmıştır.

2.9. Deksketoprofen Trometamol Etken Maddesi ve Özellikleri

Deksketoprofen trometamol, nonsteroidal antiinflatuar ilaç (NSAID) ketoprofenin dekstrorotatör enantiyomerinin suda çözünür bir tuzudur. Rasemik ketoprofen, analjezik ve antiinflatuar bir ajan olarak kullanılır ve prostaglandin sentezinin en güçlü in vitro inhibitörlerinden biridir.



Şekil 2.10. Ketoprofenin kimyasal yapısı (Barbanøj, Antonijon ve Gich, 2001).

Ketoprofen çoğunlukla ağız yoluyla uygulanır, ancak aynı zamanda rektal, kas içi, topikal ve intravenöz olarak da uygulanır. Geleneksel hızlı salımlı tabletler ve kontrollü salımlı formülasyonlar ticari olarak mevcuttur (Barbanøj ve diğerleri, 2001).

Çizelge 2.3. Deksketoprofen Trometamol'un bazı özellikleri (Chandrasekharan, 2007).

Kimyasal formülü	C ₁₆ H ₁₄ O ₃
Fiziksel özellikleri	Beyaz, kristal katı; erime noktası 104,8–105,1°C
Moleküler ağırlığı	254.284
Çözünürlük	Serbest asit (deksetoprofen) suda neredeyse çözünmez ancak kloroform, eter ve etanolde çözünür. Trometamin tuzu (deksetoprofen trometamol) suda serbestçe çözünür.
İyonlaşma Sabiti (pKa)	5,9

2.10. İlaç Salım Kinetiği

İlaç salımı ile ilgili çalışmalar önceleri basit gözlemlerden oluşuyordu. Bilgisayar simülasyonu ve veri analizi ile ilgili çalışmaların ilerlemesi, farmasötik teknolojiye de gelişmeye yol açmıştır. Bilinen matematiksel modellerin kullanılması ve yenilerinin geliştirilmesi, yeni ilaç formülasyonlarının ve dozajlarının doğru şekilde tasarlanmasına katkıda bulunmuştur. Günümüzde bilim adamlarının karşılaştığı temel zorluk, ilacın salım olayını ve ilacın insan vücuduna taşınması sırasındaki etkilerini açıklayan teorileri eş zamanlı olarak birleştiren matematiksel modellerin geliştirilmesidir.

Başka bir deyişle hem difüzyon olgusunu hem de hücrelerin alım tepkisini aynı anda dikkate alan modelleri tanımlamak kolay değildir. Ancak bu çalışma alanı, muazzam potansiyeli nedeniyle özellikle endüstriyel açıdan sürekli bir gelişme içerisinde.

Matematiksel çözümler genellikle zamana ve üç boyutlu uzaya bağlı olan karmaşık kısmi diferansiyel denklemlerle karakterize edilir. Ortaya çıkan hatayı mümkün olduğu kadar sınırlayan sayısal yaklaşımların kullanılması, ilaç salım modellerinde karmaşıklık düzeyinin azalmasına yardımcı olmaktadır (Trucillo, 2022).

Çizelge 2.4. Kinetik Modellerin Özeti (Sawaftah ve diğerleri, 2021)

Model	Denklem	Varsayım	Uygulamalar
Sıfırıncı Derece Kinetik Model	$M_t = M_0 + K_0t$	Dozaj formları parçalanmaz, ilaç yavaş salınır.	Çeşitli tipte değiştirilmiş salımlı dozaj formlarının, bazı transdermal sistemlerin ve kaplanmış formlarda, ozmotik sistemlerde vb. düşük çözünürlüğe sahip ilaçlar içeren matris tabletlerin ilaç çözünmesini açıklar.
Birinci Derece Kinetik Model	$\ln M_t = \ln M_0 + K_1t$	İlacın konsantrasyonundaki değişiklik anlık konsantrasyonun bir fonksiyonudur.	Gözenekli matrislerde suda çözünebilir ilaçlar içerenler gibi farmasötik dozaj formlarının çözünmesi için.
Higuchi Model	$M = K_H t^{1/2}$	Başlangıçtaki ilaç konsantrasyonu ilaç çözünürlüğünden çok daha yüksek olmalıdır, yayılma sabittir ve yalnızca tek boyutta meydana gelir, ilaç parçacıklarının boyutu filmin kalınlığından çok daha küçüktür, taşıyıcı malzeme şişmez veya çözünmez.	İlacın çeşitli tipte değiştirilmiş salımlı dozaj formlarından, transdermal sistemlerden ve suda çözünen ilaçlar içeren matris tabletlerden çözünmesini açıklar.
Korsmeyer Peppas Model	$M_t/M_\infty = K_{KP} t^n$	Genel denklem kısa süreler için geçerlidir, $M_t/M_\infty < 0,6$ n'yi belirlemek için kullanılır, ilaç salımı tek boyutta gerçekleşir, sistemin uzunluk/kalınlık oranı en az 10'dur.	Çeşitli değiştirilmiş salım dozaj formlarından ilaç salımını açıklar.



3. LİTERATÜR ÇALIŞMALARI

Qi XJ ve diğerleri (2020) kurkuminin anti-depresan etkisini nazal yolla araştırılmıştır. Kurkumin/hidroksipropil- β -siklodekstrin kompleksinin elde edilerek emilim arttırmaya çalışılmıştır. Hidrojelin viskozitesi, 29 ve 30 °C arasındaki sıcaklık aralığında artmış ve in vitro ilaç salım deneyinin sonuçları, kurkuminin kümülatif salım hızının 10 saat içinde %55 olduğunu göstermiştir ve hidrojel iyi mukoadesyon özelliklerine sahip olmuştur. Ek olarak, kurkumin yüklü ısıya duyarlı hidrojel, hipokampus ve striatumdaki Norepinefrin, Dopamin, 5-Hidroksitriptamin ve bunların metabolitlerinin konsantrasyonunu artırabilir. Sonuç olarak, termo-duyarlı hidrojel dağıtım sistemi, nazal dağıtım yoluyla depresyonun tedavisi için umut verici bir kurkumin formülasyonu olarak görülmüştür (Qi ve diğerleri, 2020).

Perrone ve diğerleri (2018) potansiyel muko yapışkan platform olarak tasarlanmış S-önceden aktifleştirilmiş N-asetilsistein (NAC)- ve glutatyon (GSH)-glikol kitosan (GC) polimer konjugatlarını açıklamaktadır. Önceden aktifleştirilmiş tiomerler (GC-NAC-MNA, GC-GSH-MNA), GC-NAC veya GC-GSH ile ligand olarak kullanılan 2-merkaptonikotinik asit (MNA) arasında bağ oluşturularak sentezlenmiştir. Bu yeni tiyolatlı GC sınıfı üzerinde korumalı tiyol kısımlarının varlığı, bunların oksidasyona maruz kalmamasını sağlamıştır. Polimerler, mukoadesif özellikleri ve toksisiteleri açısından ex-vivo ve in vitro olarak test edilmiştir. Su alımı çalışmaları, erozyon meydana gelmeden önce su alımının büyük ölçüde türevlere bağlı olduğunu gösteren ağırlıkta bir iyileşme olduğunu gösterirken, tiyollenmiş polimerler için ilk saat içinde parçalanma meydana geldi. S-önceden aktifleştirilen modifikasyon, polimerlere maruz kalan CaCO₂ hücrelerinin hücre canlılığını etkilememiştir. Liyofilize ilaç ve polimer karışımı ile hazırlanan tabletlerden model ilaç sodyum naproksenin salınması, çözünme aparatı aracılığıyla incelenmiş ve GC-GSH ve GC-NAC üzerindeki ön aktivasyonun, ilaç salınım oranında bir yavaşlama içerdiğini ortaya çıkarmıştır. Sonuçlar, yeni önceden aktifleştirilmiş tiyollenmiş GC türevlerinin, mukoadesif ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesi için umut verici eksipyanlar olarak kabul edilebileceğini göstermiştir (Perrone ve diğerleri, 2018).

Jana ve diğerkleri (2015) Boswellia sakızı reşinesinin glutaraldehit (GA) apraz bağı kitosan polimer kompozitlerinin özellikleri üzerindeki etkisini ve bunların steroidol olmayan bir anti-inflamatuar ilaç olan aseklofenak için oral uygulama araçları olarak potansiyellerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirildi. Reşineli malzemenin eklenmesi, polimer kompozitlerin ilaç tutma verimliliğinde (~%40) nemli bir iyileşmeye meydana gelmiştir. Alan emisyon taramalı elektron mikroskobu (FE-SEM), kitosan:sakız reşinesi ktle oranının 1:3'e kadar partikülat polimer kompozitlerinin oluşumunun en iyisi olduğunu ortaya koymuştur. In vitro salım araştırmasında, 2 saat içinde ilacın yalnızca %8-17'si HCl çözeltisine (pH 1.2) salınmıştır. Polimer kompozitlerin ilaç salım hızı fosfat tampon çözeltisinde (pH 6,8) daha hızlı olmuştur. Kompozitler 7 saatte ~%60-68 ilaç salımının olduğunu ortaya koymuştur. Aynı süre içinde, kompozitlerdeki sakız reşinesi konsantrasyonu %80'e çıkarıldığında, ilaç salım oranında %92'ye varan ani bir artış olmuştur, bu da sakız reşinesi konsantrasyonundaki artışın kompozitten ilaç salımını artırabileceğini göstermiştir (Jana, Laha ve Maiti, 2015).

Yu ve diğerkleri (2011) silika nanopartiküllerin geometrisi, gözenekliliği ve yüzey yükünün hücresel toksisite ve hemolitik aktivite üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. SiO₂'nin toksisitesinin, farklı hücrelerin farklı fizyolojik işlevlerinden kaynaklanan hücre tipine bağlı olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, hücresel etkileşimlerdeki ana faktörün silika nanopartiküllerin yüzey özellikleri ve gözenekliliği olduğunu, SiO₂'nin amin modifikasyonunun bu nanopartiküllerin toksisitesini azalttığını göstermiştir (Yu, Malugin ve Ghandehari, 2011).

Fu ve diğerkleri (2013) bu çalışmada, farelere intravenöz, hipodermik, intramüsküler enjeksiyon ve oral uygulama dahil olmak üzere dört farklı maruz kalma yolundan sonra ortalama 110 nm boyutundaki silika nanopartiküllerinin emilimi, dağılımı, atılımı ve toksisitesinin sistematik bir araştırması gerçekleştirilmiştir. Sistematik uygulamadan sonra, karaciğerde nanosilika partiküllerinin biriktiğini ve diğer uygulama yollarından sonra vücutta dağılımlarının aynı olmadığını bulmuşlardır. Elde edilen sonuçlara göre, MSN idrar ve dışkı yoluyla atıldığı için, silika nanopartiküllerinin uygulanması için en uygun yolların oral ve intravenöz enjeksiyon olduğu gözlenmiştir. Ayrıca böbrek tarafından silika nanopartiküllerinin atılımının herhangi bir mikroyapısal böbrek hasarına neden olamayacağını belirtmişlerdir (Fu ve diğerkleri, 2013).

Liao ve diğerleri (2021) kanser, insan sağlığına yönelik en büyük tehditlerden biri haline gelmiştir ve antikanser ilaçlara dayalı kemoterapi, kanserle mücadelede hala önemli bir yöntemdir. Geleneksel kemoterapi, ilacın vücut sıvılarında dolaşmasına izin veren intravenöz enjeksiyon veya oral ilaç yoluyla gerçekleştirilir. Bu avantajlar silika nanopartiküllerin gelişmiş antikanser ilaç salım sistemleri hazırlamak için iyi bir seçim haline getirmektedir. Daha da önemlisi, silika nanopartikülleri iyi bir biyouyumluluğa sahiptir. silika nanopartiküllerin hazırlanma yöntemleri basit, çeşitli ve oldukça tekrarlanabilir. Ayrıca silika nanopartiküller, daha fazla ilaç yükleme kapasitesi sağlayan geniş bir spesifik yüzey alanına ve gözenek hacmine sahiptir. Geliştirilmiş geçirgenlik ve tutma (EPR) etkisi yoluyla pasif kanser hedeflemesi için tasarlanabilen, ayarlanabilir gözenek boyutu ve kontrol edilebilir parçacık boyutuna sahiptir. Ayrıca silika nanopartiküllerinin yüzey kimyasal modifikasyonu kolaydır. Kanser hücrelerinin içindeki yüksek konsantrasyonda indirgenmiş glutatyonun nedeniyle yüklü antikanser ilacı doksorubisin hidroklorürü hücre içi salabilir. Kitinin de-N-asetillenmiş analogu olan kitosan, düşük toksisitesi, biyolojik parçalanabilirliği ve düşük immünojenitesi nedeniyle birçok araştırma grubu tarafından "bekçi" olarak da tanıtılmıştır. Ve bu "bekçiler", pH, redoks, sıcaklık, ışık, enzimler vb. tarafından uyarıldığında ilaçları açıp salacak şekilde dikkatlice tasarlanmıştır. Sistem, ilacı asidik hücre içi ortamda kontrollü bir şekilde salabilir. Son on yılda, araştırmacılar farklı uyaranlara duyarlı "geçit bekçileri" tasarlamışlardır ve inorganik nanopartiküller, doğal makromoleküller, makrosiklik moleküller ve polimerler gibi malzemeler kullanılmıştır. PEG'in eklenmesi ilaç taşıyıcılarının vücutta kalma süresini uzatabilir ve sitotoksitelerini azaltabilir. Çalışmada silika nanopartikülleri karboksil gruplarıyla modifiye etmişler ve kurkumini yükledikten sonra $-COOH$ ve $-HN_2$ arasındaki reaksiyon yoluyla silika nanopartikülleri üzerindeki CHI'yi kaplamışlardır. silika nanopartiküller redoks duyarlı disülfid bağları aracılığıyla CHI ile kaplandı ve daha sonra CHI, poli(etilen glikol) (PEG) ile aşılandı. Sonuç olarak, "tümörün tetiklediği hedefleme" özelliğine sahip, çift pH'a duyarlı bir antikanser ilaç salım sistemi hazırlanmıştır. (Liao ve diğerleri, 2021).

Rui ve diğerleri (2023) bu çalışmada, pH ve glutatyonun çift tetiklemeli metotreksat salımı için biyolojik olarak parçalanabilen bir ilaç salım sistemi hazırlamışlardır. Metotreksat ilacı mezogözenekli silika nanopartiküllere sentez işlemi sırasında eklenmiştir. Metotreksat yüklü biyoparçalanabilir mezogözenekli silika daha sonra Schiff bazı reaksiyonu yoluyla üretilen karboksimetil kitosan (CMCS)/oksitlenmiş pullulan (OPL) hidrojelleri içinde

kapsüllenmiştir. CMCS ve OPL arasındaki asilhidrazon bağları ($-N=CH-$) pH'a duyarlıdır, BMSN'deki $-S-S-$ bağları ise GSH tarafından parçalanabilir ve dolayısıyla MTX'in BMSN-MTX-jelden salımı gerçekleştirilebilir. İlaç salımı hem pH hem de GSH tarafından tetiklenmektedir. Salım kinetiği, MTX'in biyolojik olarak parçalanabilen hidrojellerden salımının Higuchi modeline iyi uyduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada kanser hücreleri olarak SMMC-7721 hücreleri seçilmiş ve kontrol deneyleri için hepatik LO2 hücreleri kullanılmıştır. Ek olarak sitotoksikite testinin sonuçları, geliştirilen BMSN-MTX jelinin insan hepatoma SMMC-7721 hücrelerine karşı iyi bir biyoyumluluğa ve yüksek büyüme inhibisyonuna sahip olduğunu göstermektedir. MTX'in kontrollü salımı için kullanılabilecek, BMSN ve doğal polisakkaritlere dayalı, biyolojik olarak parçalanabilen bir ilaç salım sistemi geliştirilmiştir. BMSN-MTX, Schiff bazı reaksiyonu yoluyla oluşturulan CMCS/OPL hidrojellerinde kapsüllenmiştir. OPL ve CMCS arasındaki $N=CH-$ bağları asidik ortamda hidrolize olmaya eğilimli olduğundan, MTX'in hidrojellerden salımı pH'a duyarlıdır (Rui ve diğerleri, 2023).

Zhang ve diğerleri (2019) çalışmalarında kitosan ile birleştirilmiş T-mSiO₂'nin sentezini gerçekleştirmişlerdir. İlk olarak T-mSiO₂ ortak şablon yöntemiyle sentezlenmiştir. İkili şablonlama, T-mSiO₂ sentezi için etkili bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada, daha önce gerçekleştirilen ikili şablonlardan farklı olarak, T-mSiO₂ sentezi için ikili şablonlar olarak CTAB ve α -Fe₂O₃ seçilmiştir. Daha sonra, disülfid ($-SS-$) bağları ve karboksil grupları ($-COOH$), 2-karboksietil 2-piridil disülfür (Py-SS-COOH) ile reaksiyon yoluyla hazırlanan T-mSiO₂'ye eş zamanlı olarak eklenmiştir. Son olarak CS, SS-T-mSiO₂ üzerindeki terminal $-COOH$ grupları ile CS üzerindeki $-NH_2$ grupları arasındaki amidasyon reaksiyonu yoluyla $-SS-$ aşılansız T-mSiO₂'ye (SS-T-mSiO₂) eklenmiştir. Sonuçta ortaya çıkan CS aşılansız SS-T-mSiO₂ (CS-SS-T-mSiO₂), asidik koşullar altında 5-florourasil (5-FU) yüklemek ve ardından 5-FU'nun uyarılara duyarlı kontrollü salınımı için kullanılmıştır. CS-SS-T-mSiO₂ taşıyıcısındaki $-SS-$ bağı glutatyon (GSH) duyarlı olduğundan ve CS pH'a duyarlı olduğundan, geliştirilen ilaç taşıyıcısı bir redoks ve pH çift tetiklemeli ilaç salım platformu olabilir. Özetlemek gerekirse, T-mSiO₂ ve SS-T-mSiO₂ kolaylıkla sentezlenmiş ve ardından CS-SS-T-mSiO₂, CS'nin bir amidasyon reaksiyonu yoluyla SS-T-mSiO₂'ye aşılansız yoluyla sentezlenmiştir. Ortaya çıkan CS-SS-T-mSiO₂, asidik koşullar altında 5-FU'nun stabil yüklenmesi için taşıyıcı olarak kullanılmış ve ardından CS-SS-T-mSiO₂ taşıyıcısından 5-FU'nun uyarılarla tetiklenen salımı araştırılmıştır. $-SS-$ bağı GSH'ye duyarlı olduğundan ve

CS, pH'a duyarlı bir polikasyonik polimer olduğundan, 5-FU'nun CS-SS-T-mSiO₂ taşıyıcısından salınması redokstur ve pH ikili uyaranlara duyarlıdır (Zhang ve diğerleri, 2019).

Gaware ve diğerleri (2019) uyaran bazlı ilaç salımı, terapötik ve organa özgü ilaç salımı açısından son derece önemlidir. Kitinin deasetillenmiş bir formu olan kitosan, antimikrobiyal ve antifungal dahil olmak üzere çok çeşitli özelliklere sahip, doğal bir biyopolimerdir. Yüksek yüzey alanlı silika nanopartikülleri (Si NP'ler) iyi ilaç salım sistemleridir. Bu çalışmada iyi bilinen bir anti-mikrobiyal, anti-kanser, anti-fungal, antiinflamatuvar ilaç olan kurkumin (Cu), CS-SiNP nanokompozitine yüklenmiş ve CS-Si-Cur nanopartikülleri elde etmek için sol jel yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. (Si-Cur NP'ler). Konjugasyon çalışmaları, zayıf bir hidrojen bağının Cur ilaç moleküllerini konjuge sistemde tuttuğunu ortaya koymaktadır. Cur ilacının pH 4, pH 7.4 ve pH 9.2'de pH'a bağlı salınımı, 37 °C'de (~vücut sıcaklığı) 48 saatte sırasıyla %100, %60 ve %35 ilaç salınımının olduğunu ortaya koymaktadır. Konjuge sistem daha yüksek parçacık boyutu ve yüzey pürüzlülüğü göstermiştir. Sentez sırasında geliştirilen yöntem, Cur molekülünün terapötik grubunun konjugasyondan sonra bile bozulmadan kalmasını sağlamış, bu da molekülün etkinliğini korumuştur. pH'a bağlı salım çalışmaları, pH arttıkça salınımın daha yavaş ve kontrollü hale geldiğini göstermektedir. Antimikrobiyal çalışmalar, CS-Si-Cur NP sisteminde Si-Cur sistemine göre daha iyi inhibisyon bölgesi göstermek için kitosan polimeri ile ilaç kürünün sinerjistik bir etkisinin olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle yalnızca doğru pH değerinde ilacı taşımak için çalışmakla kalmaz, aynı zamanda formülasyona gelişmiş bir terapötik aktivite de kazandırılmış olunur (Gaware, Rokade ve Kale, 2019).

Aramideh ve diğerleri (2023) kuersetin yüklü mezogözenekli silika, iç kaplama olarak kitosan ve dış kaplama olarak jelatin polimerden oluşan bir nanotaşıyıcı hazırlamışlardır. pH'a duyarlı olan bu ilaç salım sistemi sol-jel yöntemi ile hazırlanmıştır. Kuersetin içeren kaplanmış mezogözenekli silikanın yapısı, kimyasal özellikleri, yüzey alanı ve morfolojisi XRD, FTIR ve BET analizleriyle ele alınmıştır. İlaç yükleme ve tutma etkinliği sırasıyla yaklaşık %18 ve %73 olarak ölçülmüştür. Malzemenin ilaç salım özellikleri iki farklı fosfat tampon çözeltisinde (pH 5,6 ve pH = 7,4) incelenmiştir. Sonuçlara göre, salımın ilk saatlerinde hızlı bir salım gözlenmiş ve bu, kitosan polimer kaplama ile önemli ölçüde iyileştirilmiştir. Burada ilacın %43'ü asidik tamponda 24 saat sonra salınırken, nötr

ortamda ilacın yalnızca %27'si 24 saat sonra salınmıştır. Ayrıca jelatin kullanımı nispeten kontrollü bir salım düzenine yol açmıştır. Ayrıca, asidik bir ortamda jelatin kaplı nanotaşıyıcıdan ilaç salımının miktarı, 24 ve 48 saat sonra %34 ve %69'a düşerek pH'a duyarlı davranışı doğrulanmıştır. Kinetik çalışma, silika bazlı taşıyıcılardan kuersetin salımının Higuchi modeli ile ifade edildiği gözlenmiştir. Toksikite çalışmaları ayrıca, ilaçsız taşıyıcılara 24 ve 48 saat maruz kaldıktan sonra MCF-7 hücrelerinin canlılık hücrelerinin sırasıyla %95 ve %92 olduğunu göstermiştir; bu da düşük taşıyıcı toksisitesine işaret etmektedir. Bu çalışmanın en belirgin bulgusu silika bazlı aerogelin ilaç salım özelliklerinin kaplama yaklaşımı kullanılarak iyileştirilmesi ile ilgilidir. Bu nedenle, malzemeye yüklenmiş ilacın hızlı salınmasını önlemek için kuersetin yüklü mezogözenekli silikanın yüzeyinde polimerik kaplama kullanılarak pH'a duyarlı bir nanotaşıyıcı geliştirilmiştir. Burada aerogel yüzeyinde birincil kaplamayı oluşturmak için doğal kitosan polimeri kullanılmış, ardından kontrollü salım özelliğini oluşturmak için ikinci polimer kaplama olarak doğal ve hidrofilik jelatin polimeri kullanılmıştır. Hem doğal hem de asidik ortamlardaki ($\text{pH} = 7,4$ ve $5,6$) salım modellerinin sonuçları, geliştirilen taşıyıcının ilaç salım platformlarında uygulanmak için etkili bir potansiyel olduğunu göstermektedir. Ayrıca, asidik bir ortamda hazırlanan taşıyıcıdan salınımın, doğal koşullarla karşılaştırıldığında daha ileri bir hıza sahip olması hem kitosan kaplı hem de jelatin kaplı nanotaşıyıcıların pH'a duyarlı davranışını doğrulamaktadır. Ayrıca hazırlanan pH'a duyarlı nanotaşıyıcının in vitro MTT analizi, hazırlama sırasında ilacın biyolojik özelliklerini korumanın yanı sıra meme kanseri hücrelerine (MCF-7) karşı düşük toksisite sergilemiştir (Aramideh, Ashjari ve Niazi, 2023).

Dhinasekaran ve diğerleri (2020) kemoterapötik bir ajan olarak uygulanması için pirinç kabuğundan yüksek verimli silika nanomateryalinin sentezlenmesine yönelik uygun maliyetli bir yöntem geliştirmişlerdir. Pirinç kabuğundan elde edilen silika öncüsünden ~ 20 nm ve ~ 40 nm olmak üzere iki farklı boyutta silika partikülü elde edilmiştir. Parçacık boyutu analizi, zeta potansiyeli ve fonksiyonel analizler, silika nanopartikülleri üzerinde kitosan kaplamayı ve 5-Florourasil konjugasyonunu doğrulamak için sistematik metodolojide yapılmıştır. Partikül boyutuna göre ilaç yükleme yüzdesi, ~ 20 nm partiküllerin daha yüksek yükleme kapasitesine sahip olduğunu göstermektedir. İlacın kitosan aracılı konjugasyonu, asidik pH'da sürekli salım gösterir ve dolayısıyla kanser hücresi hedefli salım için uygundur. MC3T3 fibroblast hücre hatları, MCF-7 ve A549 kanser hücre hatları üzerinde gerçekleştirilen in vitro hücre kültürü çalışmaları, 5-

Flourourasil'in doğrudan konjugasyonu ile karşılaştırıldığında silika nanopartiküllerinin yüzeyinde kitosan aracılığıyla ilaç konjugasyonunun fibroblast hücre hatlarına daha az toksik olduğunu göstermektedir. Biyokütleden elde edilen silikayı kullanarak malzemenin maliyetini düşürebilir ve malzemenin biyouyumluluğu artırılabilir (Dhinasekaran ve diğerleri, 2020).

Espinoza ve diğerleri (2023) karaciğer kanser hücresi çoğalmasını etkili bir şekilde engellemek için pirinç kabuğu külünden ekstrakte edilen silika nanopartiküllerine dayanan ikili pH'a duyarlı akıllı nanotaşıyıcılar hazırlamışlardır. Silika nanopartiküller kitosan ile kaplanmış ve doksorubisin yüklenmiş, ardından homolog hedefleme yeteneği için hücre zarı ile fonksiyonelleştirilmiştir. FTIR spektrumlarında, silika varlığını doğrulayan ve nanotaşıyıcıların silika türlerine ait 1083 cm^{-1} 'de bir pik olduğu gözlemlenmiştir. Korsmeyer-Peppas kinetik modelinin deneysel verilere uygulanmasıyla $\text{pH} = 5,4$ ve $\text{pH} = 7,4$ için R^2 değerleri sırasıyla 0,996 ve 0,931 olarak elde edilmiştir. Bu sonuç nanotaşıyıcıların pH'a duyarlı bir davranış sergilediğini göstermektedir. Bu çalışma, kitosan ve hücre zarı ile kaplanmış tarımsal bir atık olan pirinç kabuğu külünden elde edilen silika nanopartikülleri içeren bir ilaç salım sistemidir ve doksorubisinin yan etkilerini azaltmak ve etkinliğini artırmak için bir alternatif sunmaktadır. Hazırlanan SNP-CH-DOX-CM nanotaşıyıcıları seçici ve sürekli olarak asidik pH koşullarında ilaç salımı gerçekleştirilmiştir. İn vivo salım işlemi sonrasında nanotaşıyıcıların biyolojik olarak parçalanabilirliği ve biyouyumluluğu test edilmiştir. SNP-CH-DOX-CM nanotaşıyıcıları, serbest doksorubisine göre sinerjik antikanser etkileri göstermiş ve çoklu organ toksisitesini azaltmıştır. Yüksek tedavi etkinliği ve minimal yan etkileri ışığında araştırılan ilaç salım sistemi, karaciğer kanserinin tedavisi için umut verici olmuştur (Espinoza ve diğerleri, 2023).

Chen ve diğerleri (2019) yaptıkları bu çalışmada, erken ilaç salımı riskini azaltan, ilaç salımı için çoklu uyaranlara duyarlı mezogözenekli silika nanopartikülleri (MSN) sentezlemişlerdir. İlaç yüklü MSN üzerinde ince bir film oluşturmak için disülfid bağları yoluyla çapraz bağlanan kitosan uygulanmış; böylece bir kapsülleme ve uyaranlara duyarlı düzenleyici bir membran elde edilmiştir. Ayrıca kanser hücrelerine yönelik bölgeye spesifik hedefleme için folat ile konjuge edilmiştir. İlaç salımının verimliliğinin, spesifik olarak hedeflenen kanser dokularına ve hastalara karşılık gelen çapraz bağlanma derecesinin ayarlanmasıyla optimize edilebileceği ve sonuçta kişiselleştirilmiş ilaç salımı tasarımına olanak sağlanacağı düşünülmektedir (Chen ve diğerleri, 2019).

Huo ve diğerleri (2024) ilaçların oral yoldan alınmasının, mide asidinin bozulması, mukus temizlenmesi ve bağırsak epitelinin geçirimsizliği nedeniyle ciddi şekilde sınırlanabileceğini düşünmektedirler. Bu üç ana engeli aynı anda ele almak için iki farklı boyutta kitosan (CS) ile mezogözenekli silika nanopartikülleri (CS-MSN) başarıyla hazırlanmıştır. Sonuçlar, her iki MSN'nin de küresel mezogözenekli yapıya ve iyi gözenekliliğe sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, Norcantharidin etken maddesi (NCTD) silika taşıyıcılara yüklenebilmektedir. Salım profilleri, ilaç taşıyıcı sistemlerin NCTD'yi sürekli salım yapabildiğini göstermektedir. Ayrıca taşıyıcıların gastrointestinal bozulmayı azaltabildiği ve anti NCTD'nin biyoyararlanımını geliştirebildiği bulunmuştur. Bu çalışmada özetle farklı nanotaşıyıcıların ayrıntılı ve kapsamlı bir değerlendirmesinin ardından, NCTD yüklü yaklaşık 200 nm parçacık boyutuna sahip MSN-S'nin daha iyi yavaş kontrollü salım etkisine, mukozal penetrasyon etkisine, bağırsak emilim etkisine ve in vivo tümör tedavi etkisine sahip olduğu bulunmuştur. Yükleme sonrasında yaklaşık 400 nm parçacık boyutuna sahip MSN-S'ye göre modifiye CS daha iyi etki sağlamıştır. İn vivo testte CS-MSN-S@NCTD grubu da en iyi tümör baskılama etkisini göstermiştir (Huo, An, Li ve Lv, 2024).

Kumari ve diğerleri (2021) yaptıkları çalışmada kitosan-silika nanohibritini sentezleyerek kitosan ve silikanın faydalarını araştırmışlardır. Kitosan-silika (CS-Si) nanohibritinin sentezinde, kitosan tiyoglikolik asit ile modifiye edilmiş ve mezogözenekli silika MCM-41, 3-(trimetoksisilil)-1-propan tiyol (TMSP) ile fonksiyonelleştirilmiştir. Modifiye edilmiş kitosan ve tiol ile işlem görmüş MCM-41 daha sonra oksidasyon işlemi veya oksidatif birleştirme ile disülfid bağı yoluyla bağlanmış ve inorganik-organik hibrit malzeme oluşturulmuştur. Hibrit malzeme FTIR, Raman, XRD, TGA, Zeta potansiyeli, EDX, Proton NMR ve SEM teknikleriyle karakterize edilmiştir. Antibakteriyel sonuçlar, gram negatif (*E. coli*) bakterilerin, gram pozitif (*B. subtilis*) bakterilere göre daha iyi inhibisyon bölgesi sergilediğini göstermiştir. Sentezlenen hibritin DPPH temizleme kapasitesi %68 olarak bulunmuştur.

Hibrit malzemenin ilaç (kuersetin) kapsülleme verimliliğinin %92,38 olduğu ve asidik ortamda (pH 5,0) pH 7,4'e göre daha fazla ilaç salımı olduğu belirlenmiş, dolayısıyla hibrit malzemenin pH'a bağlı ilaç salım davranışı gösterdiği sonucuna varılmıştır. Sonuçlar, sentezlenen nano-hibrit malzemenin iyi antibakteriyel ve antioksidan aktivitelere sahip olduğunu ve aynı zamanda ilaç salım uygulaması için iyi bir nanotaşıyıcı olduğunu göstermektedir (Kumari, Narvi ve Dutta, 2021).

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu bölümde tez çalışmasında kullanılan malzemeler, cihazlar ve tüm deneysel çalışmalar detaylı olarak açıklanmıştır. Bu tez çalışmasının amacı, deksketoprofen trometamol etken maddesi ile birlikte silika yüklü malzemeler hazırlanarak, karakterizasyonu, ilaç salım özelliklerinin ve ilaç salım kinetiğinin incelenmesidir.

4.1. Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

Deneysel çalışmada kullanılan malzemelerin içeriği aşağıda verilmiştir:

- Çeltik
- Etanol
- HCl (Hidroklorik Asit)
- Deksketoprofen trometamol
- GPTMS ((3-Glisidiloksipropil)trimetoksisilan)
- APTMS ((3-Aminopropil) trimetoksisilan)
- Kitosan
- Asetik asit
- KH_2PO_4 (Mono Potasyum Fosfat)
- NaOH (Sodyum hidroksit)

Deneysel çalışmada kullanılan cihazların bilgi ve listesi aşağıda verilmiştir:

- Vakum Filtrasyon
- Etüv
- Dondurarak kurutma cihazı
- UV-görünür bölge spektrofotometresi
- Çalkalayıcılı su banyosu

4.2. Çeltik Külünden Silika Hazırlanması

Bu tez çalışmasında ilaç destek malzemesi olarak silika/kitosan kullanılmıştır. Silika çeltik külünden hazırlanmıştır. Çeltik külü ve 2M NaOH 100 °C’de 2 saat geri soğutucu sistemde

kaynatılmıştır. Daha sonra vakum filtrasyonu ile süzölmüş, süzüntünün pH'ı 7 olarak ayarlanmış ve 24 saat oda sıcaklığında yaşlandırma işlemine tabi tutulmuştur. Ortamda bulunan klorun giderimi için saf su ile yıkama yapılmıştır. Oluşan silika jel vakum filtrasyonu ile süzölmüş ve üzerine etanol eklenmiştir. 24 saat etanol ortamında bekletilen silika jel süzme işlemine tabi tutulmuş ve üzerine taze etanol eklenmiştir. Bu işlem 3 kere tekrarlanarak çözücü değişimi gerçekleştirilmiştir. Oluşan silika jel süzölerek çözücü etanolden ayrılmış, -18°C 'de derin dondurucuda 24 saat süresince dondurulmuş ve dondurarak kurutma yöntemiyle kurutulmuştur (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Çeltik külünden silika eldesi

4.3. Silikanın APTMS ve GPTMS ile modifiye edilmesi

Silikanın APTMS ve GPTMS ile modifiye edilmesi çözücü değişimi aşamasında gerçekleştirilmiştir. Bu aşamada %10'luk GPTMS ((3-Glisidiloksipropil) trimetoksisilan) / APTMS ((3-Aminopropil) trimetoksisilan) çözeltisi etanol ortamında hazırlanmış ve içerisine silika eklenmiştir. Bu ortamda 24 saat bekletilen silika süzölerek etanol ortamından ayrılmış ve birkaç defa etanol ile yıkanmış ve süzölmüştür. Modifiye edilen silika -18°C 'de derin dondurucuda 24 saat süresince dondurulmuş ve dondurarak kurutma yöntemiyle kurutulmuştur.

4.4. İlaç Taşıyıcı Malzemelerin Hazırlanması

Deksketoprofen trometamol etken maddesi kitosan, kitosan/silika, kitosan/silika-APTMS ve kitosan/silika-GPTMS malzemelerine belirli oranlarda yüklenmiştir. Öncelikle silika ve ilaç %1'lik asetik asitte çözülmüş ve içerisine %2 olacak şekilde kitosan eklenmiştir. Hazırlanan karışım oda sıcaklığında 100 rpm karıştırma hızında 24 saat boyunca karıştırılmış ve petri kaplarına dökülerek oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır (Şekil 4.2). Çalışmada hazırlanan ilaç yüklü filmlerin adlandırılması ve içerikleri Çizelge 4.1.'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. İlaç yüklü filmlerin adlandırılması ve içerikleri

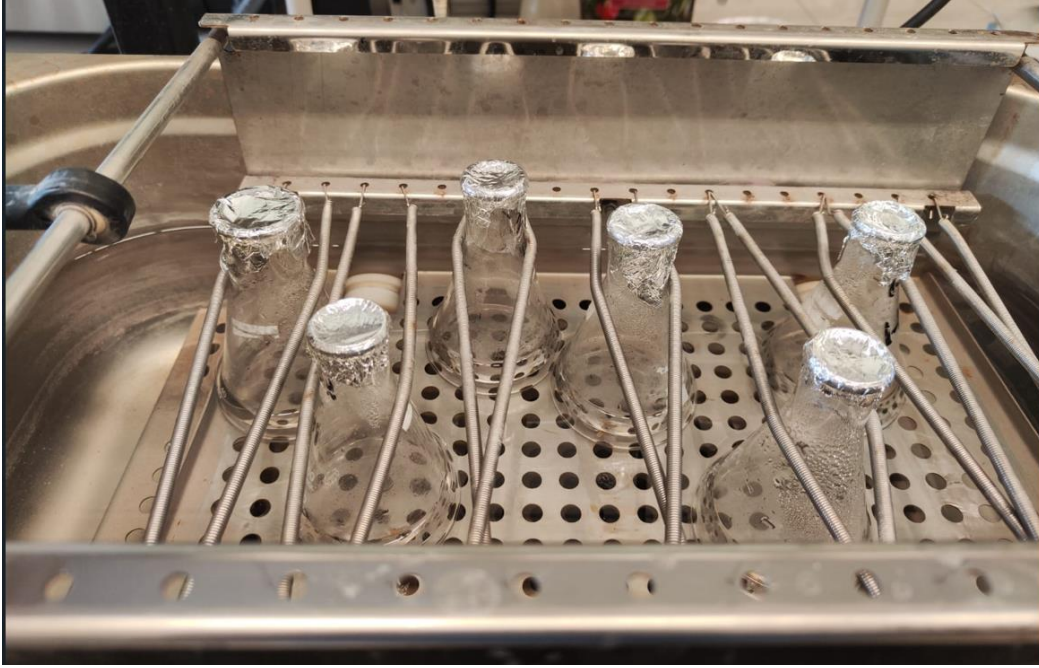
Filmlerin Bileşenleri	Filmlerin Kodları	Silika (g)	Silika-APTMS (g)	Silika-GPTMS (g)	Kitosan (g)	İlaç (g)
1	CS1Dex2	0,15	-	-	0,6	0,06
2	CSA1Dex2	-	0,15	-	0,6	0,06
3	CSG1Dex2	-	-	0,15	0,6	0,06
4	CDex2	-	-	-	0,6	0,06
5	CS2Dex2	0,30	-	-	0,6	0,06
6	CSA2Dex2	-	0,30	-	0,6	0,06
7	CSG2Dex2	-	-	0,30	0,6	0,06
8	CS1Dex1	0,15	-	-	0,6	0,03
9	CSA1Dex1	-	0,15	-	0,6	0,03
10	CSG1Dex1	-	-	0,15	0,6	0,03
11	CDex1	-	-	-	0,6	0,03



Şekil 4.2. İlaç yüklü filmler

4.5. İn vitro İlaç Salım Deneyleri

İlaç salım deneyleri kesikli sistemde incelenmiştir. İlaç yüklü malzemelerden 1x1 cm kesilerek diyaliz poşetlerine konularak erlenlere konulmuş ve üzerine pH 7,45 tampon çözeltisinden 30 ml konulmuştur. İlaç salım deneyleri 37°C sıcaklıkta ve 100 rpm karıştırma hızına sahip çalkalayıcılı su banyosunda gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.3). İlaç salım deneyleri iki tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.3. Çalkalayıcılı su banyosunda salım deneyleri

Deneylerde belirli saat aralıklarında numuneler alınmış ve alınan numune miktarı kadar taze tampon çözeltisi ortama ilave edilmiştir. Alınan örneklerdeki ilaç miktarı UV spektrofotometresinde 260nm dalga boyunda okunarak belirlenmiştir. Elde edilen veriler yardımıyla kümülatif ilaç salımları aşağıdaki eşitlik yardımıyla hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Kümülatif İlaç Salımı} = (V_0 C_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i) * 100/m_0 \quad (4.1)$$

Bu eşitlikte;

V_0 =Çözelti Hacmi (ml)

m_0 =Malzemedeki ilaç miktarı (mg)

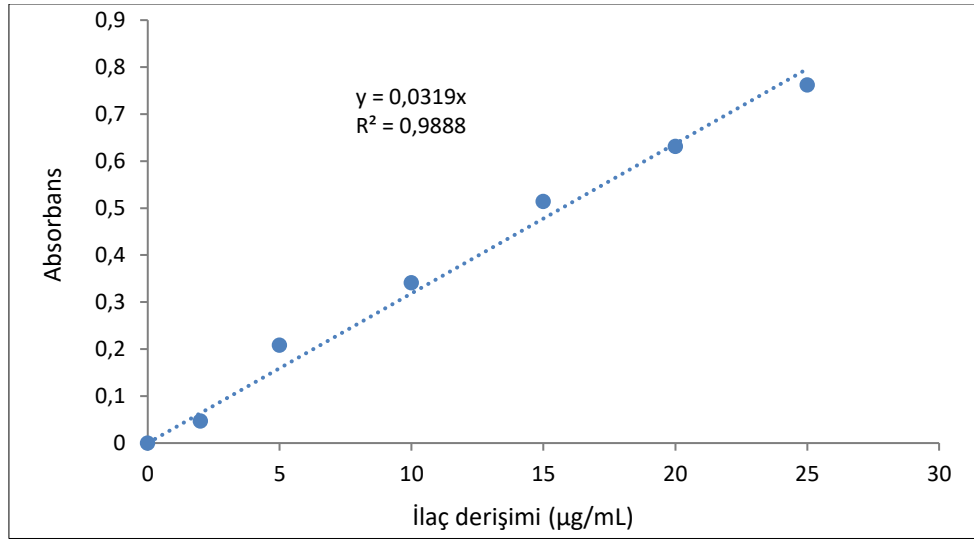
V_i =Alınan örnek hacmi (ml)

C_n =Herhangi bir andaki ilaç derişimi (mg/ml)

4.6. Çalışma Doğrusunun Oluşturulması

İlaç salım çalışmalarında, malzemelerden salınan deksketoprofen trometamol ilaç miktarını belirlemek için deney ortamından örnekler alınmış ve UV spektrofotometrede 260 nm'de absorbansları okunmuştur. Deksketoprofen trometamol ilacının derişimi ile absorbansı arasındaki ilişkiyi belirlemek için çalışma grafiğı oluşturulmuştur (Şekil 4.4). Bu grafik yardımıyla ilaç derişimi ile absorbans arasında aşağıda verilen bağıntı elde edilmiştir.

$$\text{Absorbans} = 0,0319 * C(\mu\text{g/mL}) \quad (4.2)$$



Şekil 4.4. Deksketoprofen trometamol ilacının çalışma grafiğı

4.7. İlaç Salım Kinetik Modellerinin İncelenmesi

Deksketoprofen trometamol yüklü filmler ile in vitro ilaç salım deneyleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen deney verileri ilaç salım kinetik modellerine uygulanmış ve kinetik parametreler hesaplanmıştır. İlaç salım kinetiğini incelemek için Korsemeyer-Peppas, Higuchi, Sıfıncı Mertebe ve Birinci mertebe kinetik modelleri kullanılmıştır.

4.8. Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi Spektrometresi (FTIR) Analizi

İlaç yüklü filmler Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektrumu ile 400-4000 cm⁻¹ dalga sayısı aralığında oda sıcaklığında Shimadzu IRTracer cihazı kullanılarak alınmıştır.

4.9. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizi

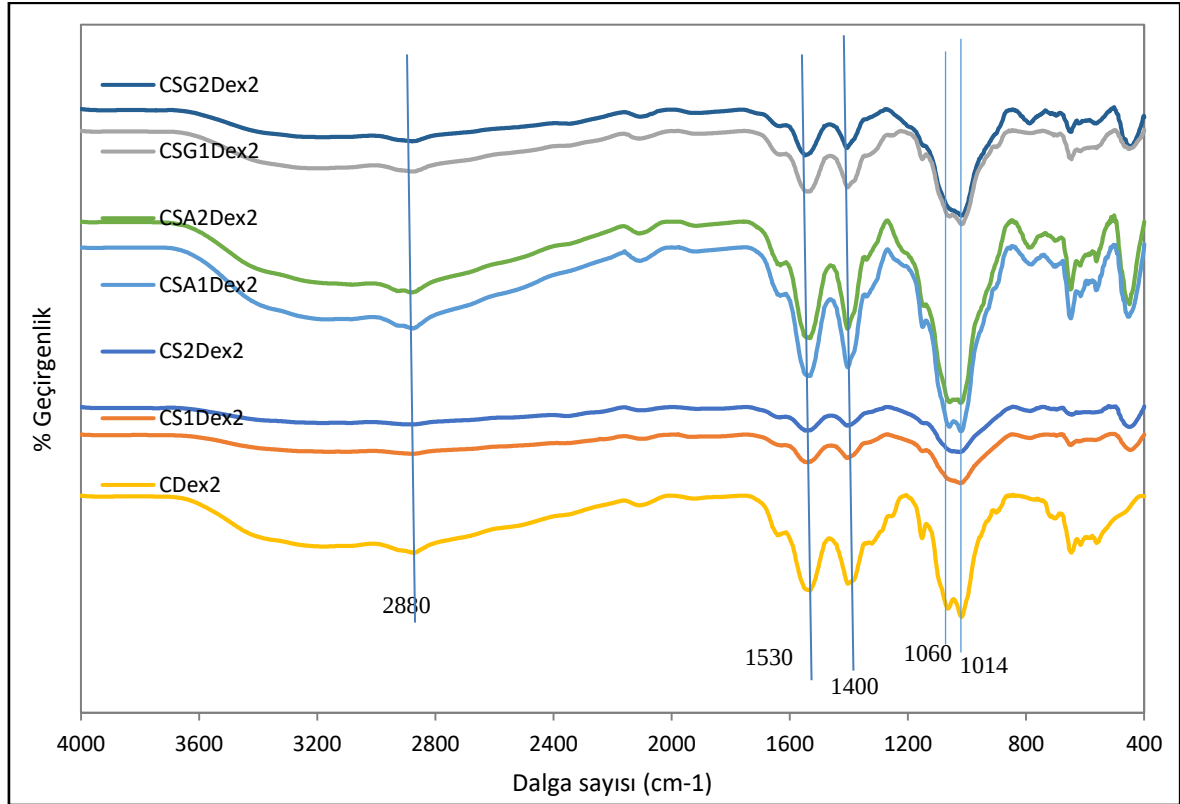
İlaç yüklü filmlerin yüzey morfolojileri taramalı elektron mikroskopuyla karakterize edilmiştir. Analiz için QUANTA 400F Field Emmission SEM marka 1,2nm çözünürlüğe sahip taramalı elektron mikroskobu kullanılmıştır.



5. BULGULAR VE YORUM

5.1. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR) Analiz Çalışmaları

Kontrollü ilaç salımında kullanılmak üzere hazırlanan filmlerin fonksiyonel gruplarının incelenmesi için FT-IR analizi yapılmıştır. Hazırlanan bütün filmlerde kitosan yapısına ait karakteristik pikler gözlenmiştir. Filmlere ait FTIR spektrumlarında gözlenen pikler Çizelge 5.1-5.3'te verilmiştir. FT-IR spektrumlarında $3200-3600\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen geniş pik kitosan yapısına ait OH gerilmesi ile ilgilidir. Bu bölgede OH ve NH gerilme titreşimleri çakışmaktadır. 2878 cm^{-1} 'de gözlenen pik kitosan yapısındaki bağları işaret etmektedir (Altunkaynak, 2022; Saputra, 2023). 1630 cm^{-1} 'de gözlenen pik kitosan yapısındaki C=O (Amid I) titreşimlerine (Altunkaynak, 2022; Pon-On, 2019; Zhaoa, 2014), 1530 cm^{-1} 'deki pikler ise NH₂ bükülme titreşimlerine (Amid II) (Saputra, 2023; Pon-On, 2019; Gui,2014) karşılık gelmektedir. 1060 ve 792 cm^{-1} 'deki pikler silika yapısını gösteren asimetrik ve simetrik Si-O-Si gerilme titreşimlerini göstermektedir (Okur ve Koyuncu, 2023). CDex ve CSADex filmlere ait spektrumlarında 1530 , 1400 , 1150 , 1060 ve 1020 cm^{-1} 'e ait piklerin şiddetinde artış gözlenmiştir. Bu durum APTMS yapısındaki amid gruplarının varlığını göstermektedir. FT-IR spektrumlarında kitosan/Dex filmlere silika, silika-APTMS ve silika-GPTMS eklenmesi durumunda herhangi bir yeni pik gözlenmemiştir.



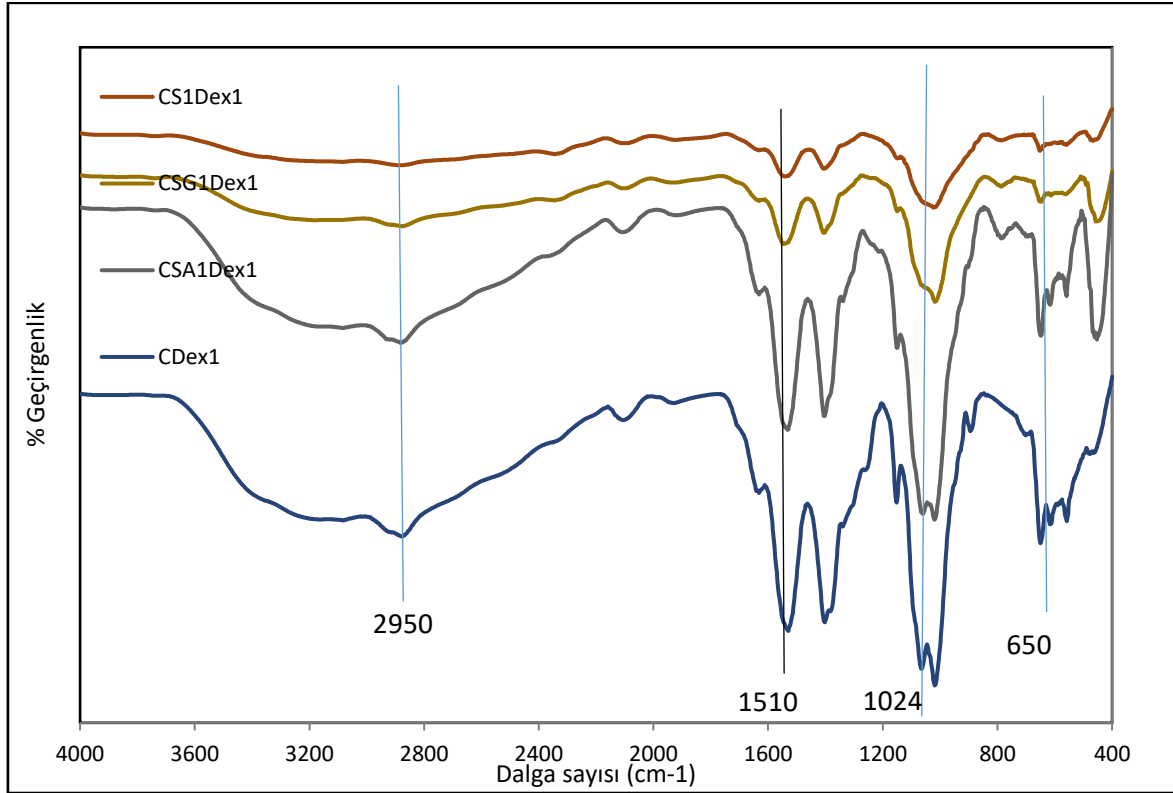
Şekil 5.1. CDex2, CS1Dex2, CS2Dex2, CSA1Dex2, CSA2Dex2, CSG1Dex2, CSG2Dex2 filmlerine ait FTIR spektrumları

Çizelge 5.1. CDex2, CS1Dex2, CS2Dex2, CSA1Dex2 filmlerin FT-IR analiz sonuçları

CDex2	CS1Dex2	CS2Dex2	CSA1Dex2	KİMYASAL BAĞLAR
	786,60	786,78	782,79	Si-O gerilmesi
1018,20	1023,94	1023,30	1020,35	Si-O gerileme titreşimi
1064,44			1059,25	C-O gerilme
1151,62	1149,55		1149,80	Kitosandaki C-O-C asimetrik gerilmesi
1402,49	1402,33	1402,22	1403,44	C-H bükülmesi
1530,65	1541,99	1548,31	1530,58	Kitosandaki NH ₂ (Amid II) gerilmesi, NH bükülmesi
1641,13		1631,66		Kitosandaki, C=O Gerilmesi Amid I
2879,61	2881,92	2878,77	2877,24	Aldehit grubundan gelme Kitosana ait C-H gerilmesi

Çizelge 5.2. CSA2Dex2, CSG1Dex2, CSG2Dex2 filmlerin FT-IR analiz sonuçları

CSA2Dex2	CSG1Dex2	CSG2Dex2	KİMYASAL BAĞLAR
790,13	777,83	787,40	Si-O gerilmesi
1020,44	1018,34	1018,68	Si-O gerileme titreşimi
	1058,30		C-O gerilme
	1150,70		Kitosandaki C-O-C asimetrik gerilmesi
1404,23	1404,67	1405,81	C-H bükülmesi
1530,82	1539,78	1548,25	Kitosandaki NH ₂ (Amid II) gerilmesi, NH bükülmesi
1631,41			Kitosandaki, C=O Gerilmesi Amid I
2881,17	2876,28	2878,11	Aldehit grubundan gelme Kitosana ait C-H gerilmesi
	3194,11		Hidroksil grupları gerilmesi



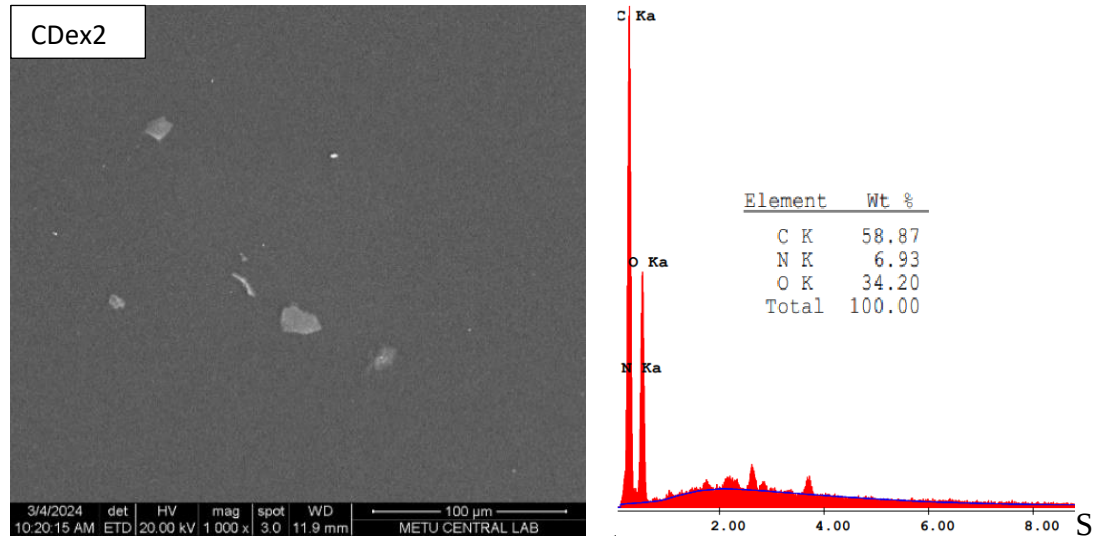
Şekil 5.2. CDex1, CSA1Dex1, CSG1Dex1, CS1Dex1 filmlerine ait FTIR spektrumları

Çizelge 5.3. CDex1, CSA1Dex1, CSG1Dex1, CS1Dex1 filmlerin FT-IR analiz sonuçları

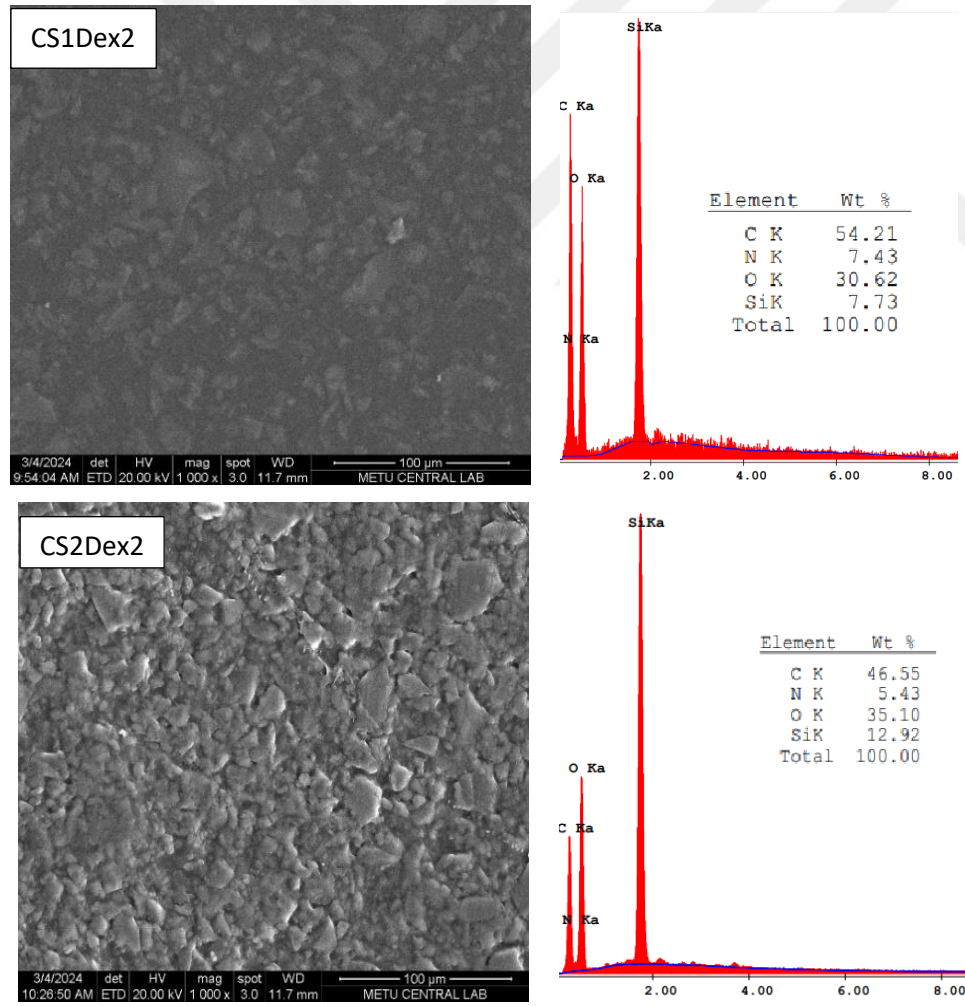
CDex1	CSA1Dex1	CSG1Dex1	CS1Dex1	KİMYASAL BAĞLAR
	785,71	785,70	786,76	Si-O gerilmesi
1017,85	1019,33	1017,72	1023,71	Si-O gerileme titreşimi
1065,04	1059,87			C-O gerilme
1151,86	1150,14	1149,40	1149,59	Kitosandaki C-O-C asimetrik gerilmesi
1402,58	1404,35	1407,09	1407,63	C-H bükülmesi
1529,98	1530,79	1548,39	1540,57	Kitosandaki NH ₂ (Amid II) gerilmesi, NH bükülmesi
1631,45	1631,39			Kitosandaki, C=O Gerilmesi Amid I
2877,35	2881,83	2876,40	2882,28	Aldehit grubundan gelme Kitosana ait C-H gerilmesi

5.2. SEM Analizi

Deksketoprofen trometamol yüklü kitosan/silika filmlerin morfolojik yapılarını incelemek için SEM analizi yapılmıştır. Silika içermeyen kitosan/ilâç (CDex2) filmlerin pürüzsüz düz yüzeylere sahip olduğu gözlenmiştir. Bu durumda kitosan ve ilacın homojen bir karışım oluşturduğu söylenebilir. Kitosan/ilâç filmlere silika eklendiğinde (CS1Dex2) yapının görünür pürüzlülüğünün arttığı gözlenmiştir. Silika miktarının artırıldığı örneklerde (CS2Dex2) ise daha pürüzlü, heterojen ve çatlakların olduğu bir yapı oluşmuştur. CS2Dex2 filmlerden ilâç salım oranı CS1Dex2 ‘den biraz daha fazladır.

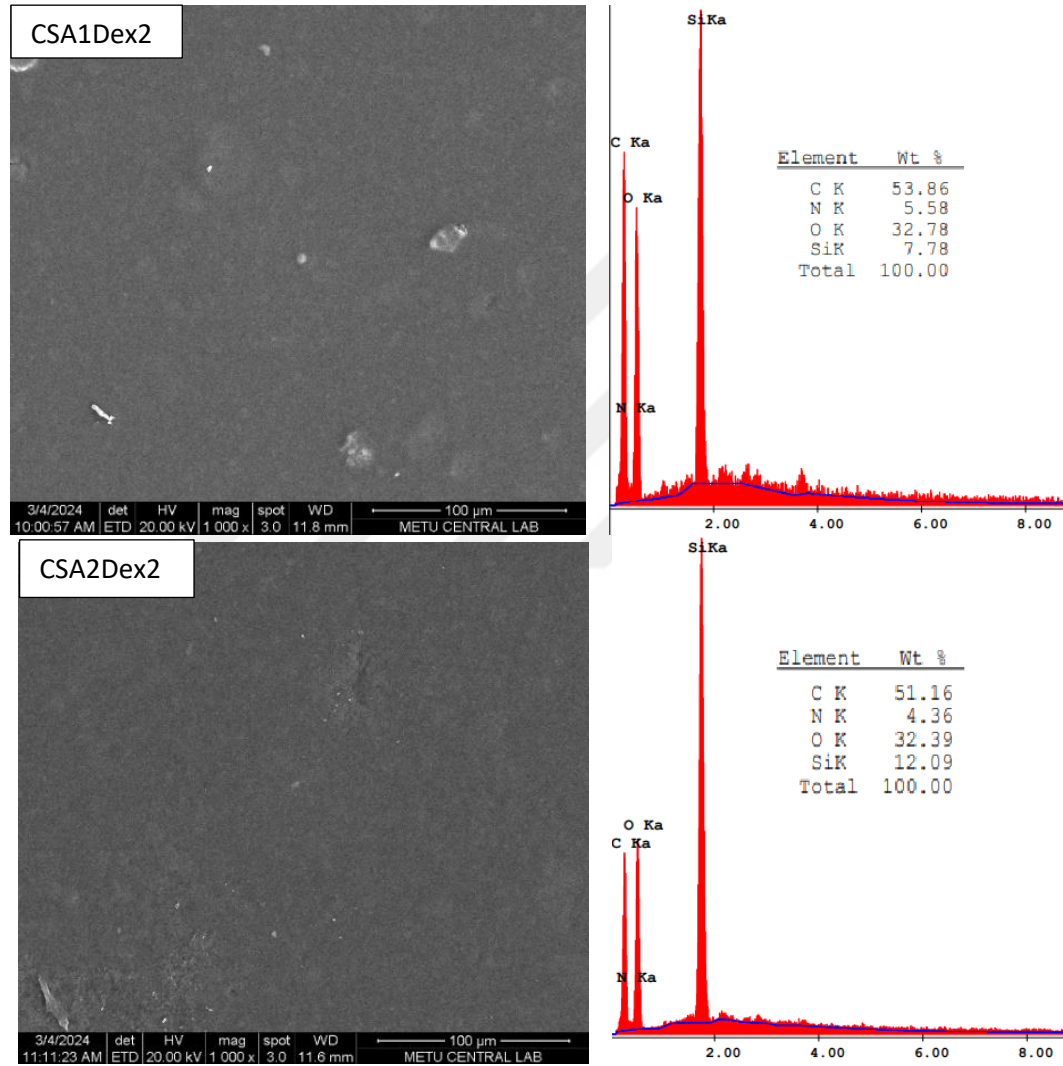


Şekil 5.3. CDex2 filmlere ait SEM görüntüleri ve EDS sonuçları

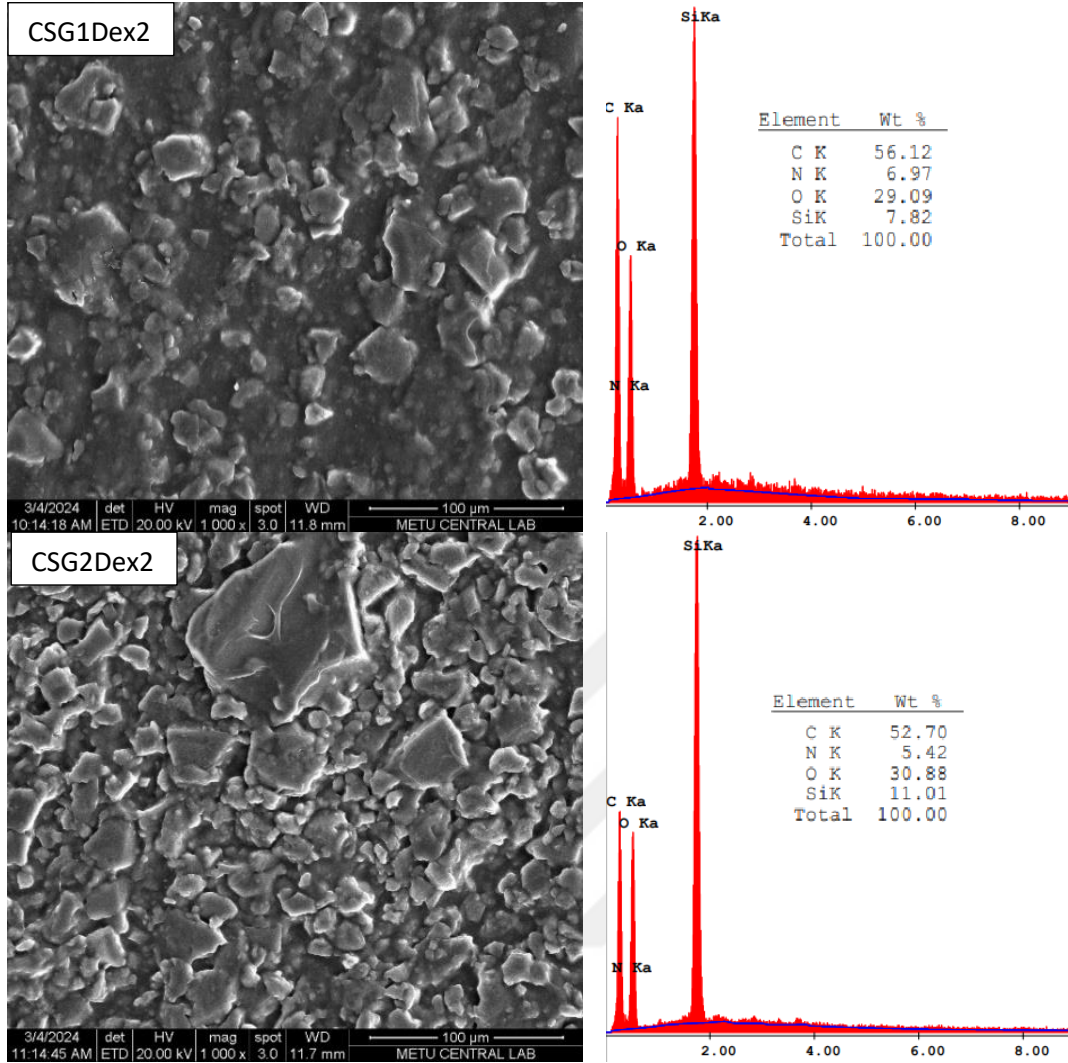


Şekil 5.4. CS1Dex2 ve CS2Dex2 filmlere ait SEM görüntüleri ve EDS sonuçları

APTMS ile modifiye edilmiş silika içeren kompozit filmlerin (CSA1Dex2 ve CSA2Dex2) daha pürüzsüz bir yapıya sahip olduğu görülmüştür. Bu durumun kitosan ile APTMS ile modifiye edilmiş silika arasındaki etkileşimden kaynaklandığı düşünülmektedir. GPTMS ile modifiye edilmiş silika içeren kitosan/ilaç filmlerin (CSG1Dex2 ve CSG2Dex2) SEM görüntüleri Şekil.5.6 'da verilmiştir. Bu filmlerin heterojen yüzeylere sahip olduğu, silika-GPTMS oranı arttıkça heterojenliğin arttığı, yüzeylerde çatlakların arttığı gözlenmiştir.



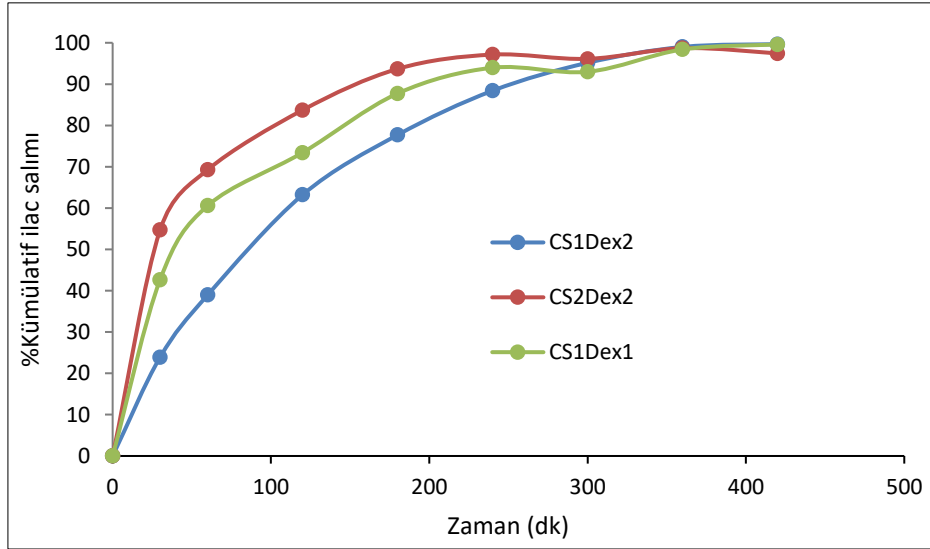
Şekil 5.5. CSA1Dex2 ve CSA2Dex2 filmlere ait SEM görüntüleri ve EDS sonuçları



Şekil 5.6. CSG1Dex2 ve CSG2Dex2 filmlere ait SEM görüntüleri ve EDS sonuçları

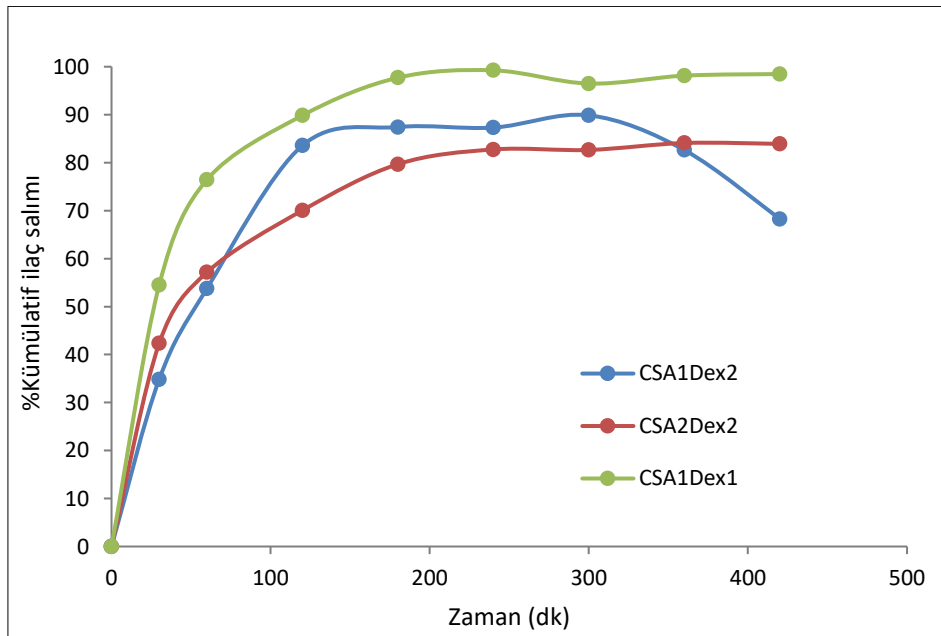
5.3. In-Vitro Ortamda İlaç Salım Çalışmaları

Çalışmada deksketoprofen trometamol ilaç etken maddesi değişik oranlarda kitosan/silika malzemelere yüklenmiş bu malzemelerden ilaç salım profilleri incelenmiştir. Zamana karşı takip edilen ilaç salımlarından kümülatif ilaç salım yüzdeleri Denklem 4.1.'e göre hesaplanmıştır. Şekil 5.7 farklı oranlarda kitosan/silika/ilâç içeren (CSDex) örneklerle aittir. Modifiye edilmemiş silika içeren örneklerle ait kümülatif ilaç salım grafiklerinde salım başlangıcında farklılık gözlenmesine rağmen 5. Saatten sonra ilaç salım yüzdeleri aynı olmuştur. Bu üç malzeme ile 7 saatlik salım deneyinin sonunda yaklaşık % 100 salım elde edilmiştir.



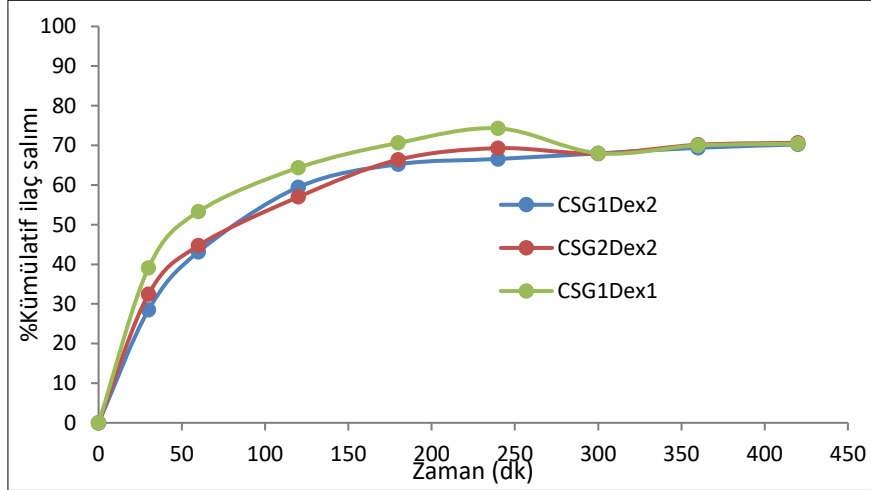
Şekil 5.7. Kitosan/silika/ilaç kümülatif ilaç salımı grafiği

Şekil 5.8 farklı oranlarda kitosan/silika-APTMS/ilaç içeren (CSADex) örneklerle aittir. Daha az miktarda silika-APTMS içeren filmlerden (CSA1Dex1 ve CSA1Dex2) ilaç salımı daha yüksek miktarda silika-APTMS içeren filmlere (CSA2Dex2) göre daha yüksek olmuştur. CSA1Dex1, CSA1Dex2 ve CSA2Dex2 ile 7 saatlik salım deneyinin sonunda sırasıyla %98,5, %74,5 ve %60 kümülatif ilaç salımı elde edilmiştir.



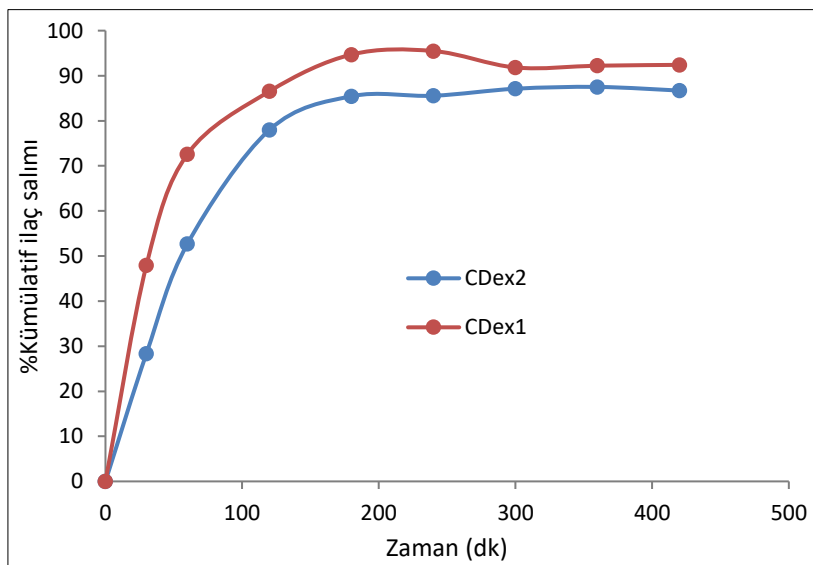
Şekil 5.8. Kitosan/silika-APTMS/ilaç kümülatif ilaç salım grafiği

Şekil 5.9 farklı oranlarda kitosan/silika-GPTMS/ilaç içeren (CSGDex) filmlerden ilaç salım profillerine aittir. Silika-GPTMS içeren filmlerden ilaç salım profilleri birbirine oldukça yakın olup 7 saatlik ilaç salım deneylerinin sonunda % 70 ilaç salımı elde edilmiştir.



Şekil 5.9. Silika-GPTMS/CTS/ilaç kümülatif ilaç salımı- zaman grafiği

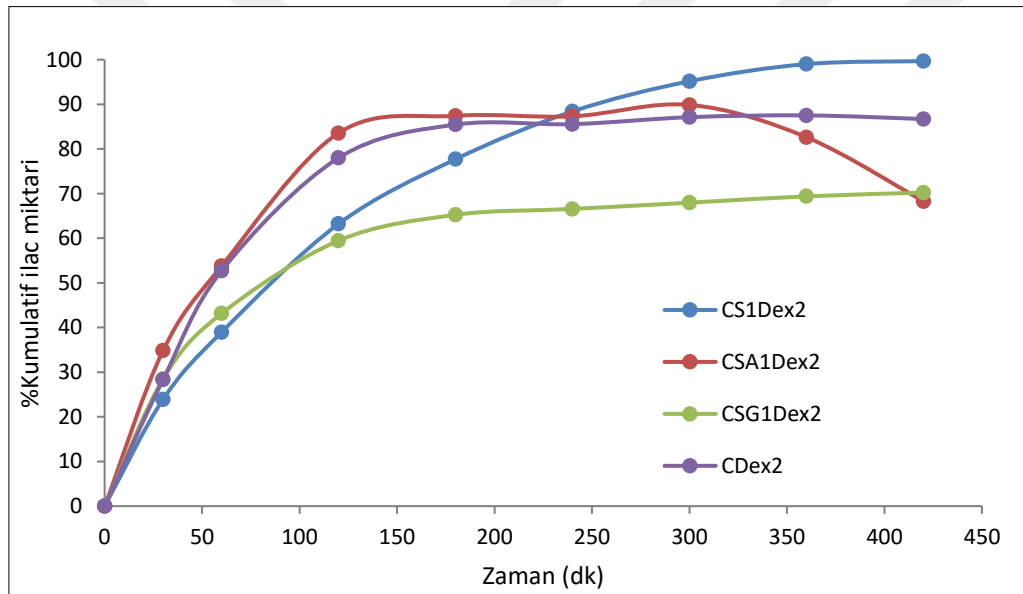
Şekil 5.10 silika içermeyen ve farklı miktarlarda ilaç etken maddesi içeren filmlere ait ilaç salım profillerini göstermektedir. Düşük miktarda ilaç içeren filmlerden (CDex1) ilaç salımı, daha yüksek miktarda ilaç içeren filmlere (CDex2) göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. CDex2 ile % 86,7 ve CDex1 ile % 64,5 salım elde edilmiştir.



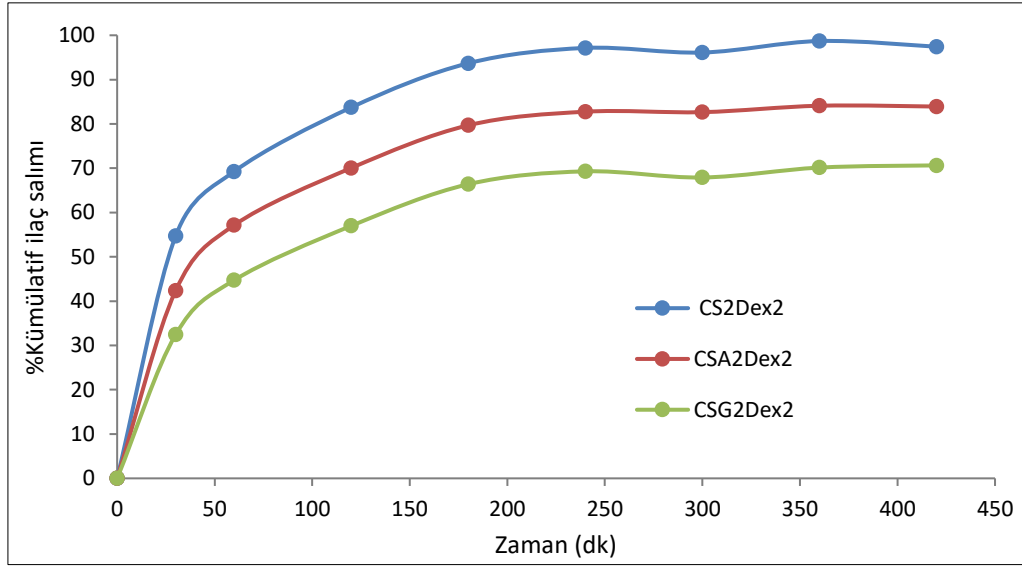
Şekil 5.10. CTS/ilaç malzemelerden kümülatif ilaç salımlarının karşılaştırılması

Şekil 5.11 silika içermeyen (CDex2), silika içeren (CS1Dex2), silika-APTMS içeren (CSA1Dex2) ve silika-GPTMS içeren (CSG1Dex2) filmlerden ilaç salım profilleri göstermektedir.

CSA1Dex2 (% 82,6) ve CDex2 (% 87,5) filmlerden çok hızlı bir salım elde edilirken, CSG1Dex2 filminden daha düşük ve yavaş ilaç salımı elde edilmiştir (% 70). Şekil 5.12 daha yüksek oranda silika içeren filmlere ait ilaç salım profillerini göstermektedir. CS2Dex2, CSA2Dex2 ve CSG2Dex2 filmlere ait ilaç salım profilleri karşılaştırıldığında, en yüksek ilaç salımı modifiye edilmemiş silika içeren filmlere (CS2Dex2) aittir (% 97,4). En yavaş salım ise GPTMS modifiye edilmiş silika içeren filmlere (CSG2Dex2) ait olduğu gözlenmiştir (% 70,6).



Şekil 5.11. CS1Dex2, CSA1Dex2, CSG1Dex2, CDex2 numaralı filmlere ait kümülatif ilaç salımı- zaman grafiği



Şekil 5.12. CS2Dex2, CSA2Dex2, CSG2Dex2 numaralı filmlere ait kümülatif ilaç salımı-zaman grafiği

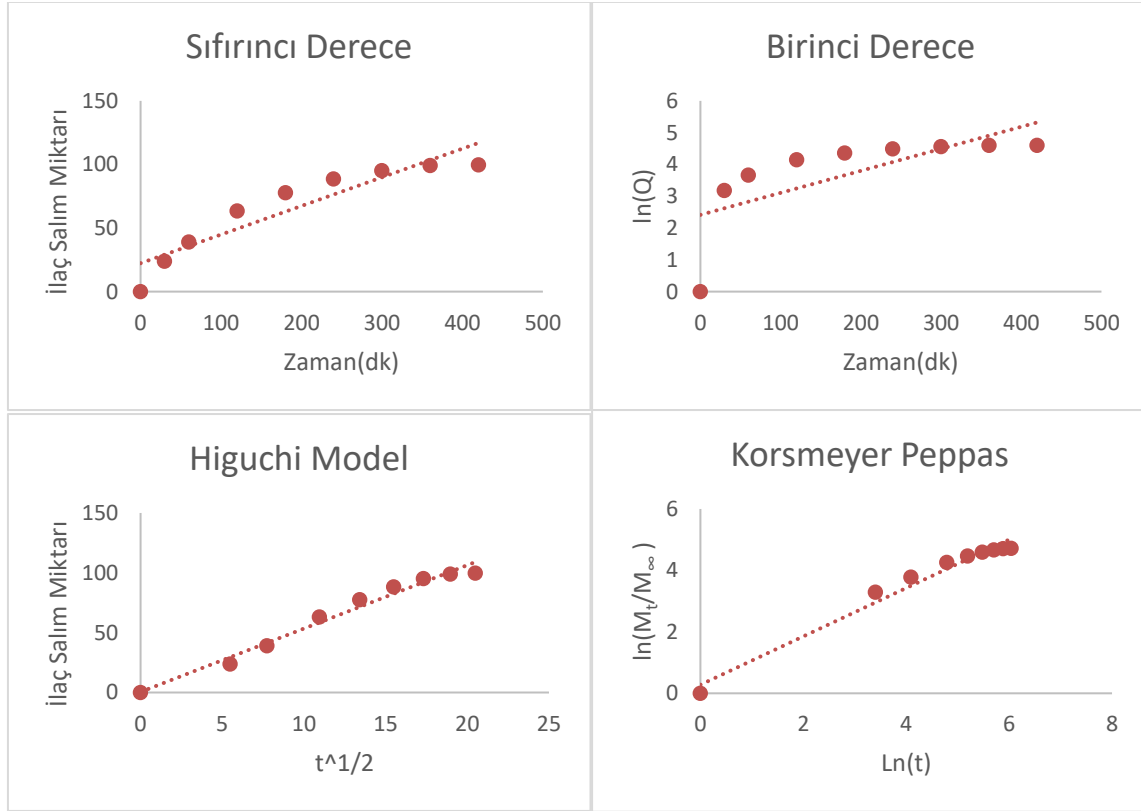
5.4. İlaç Salım Kinetiği

İlaç salım mekanizmasını inceleyebilmek için, salım profilleri farklı modellere uyarlanmıştır. İlaç yüklenmiş filmlerin in vitro salım hızı kinetiği sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi, Korsmeyer Peppas modellerine göre incelenmiş ve kinetik parametreleri (R^2 , k ve n) Çizelge-5.4' de verilmiştir.

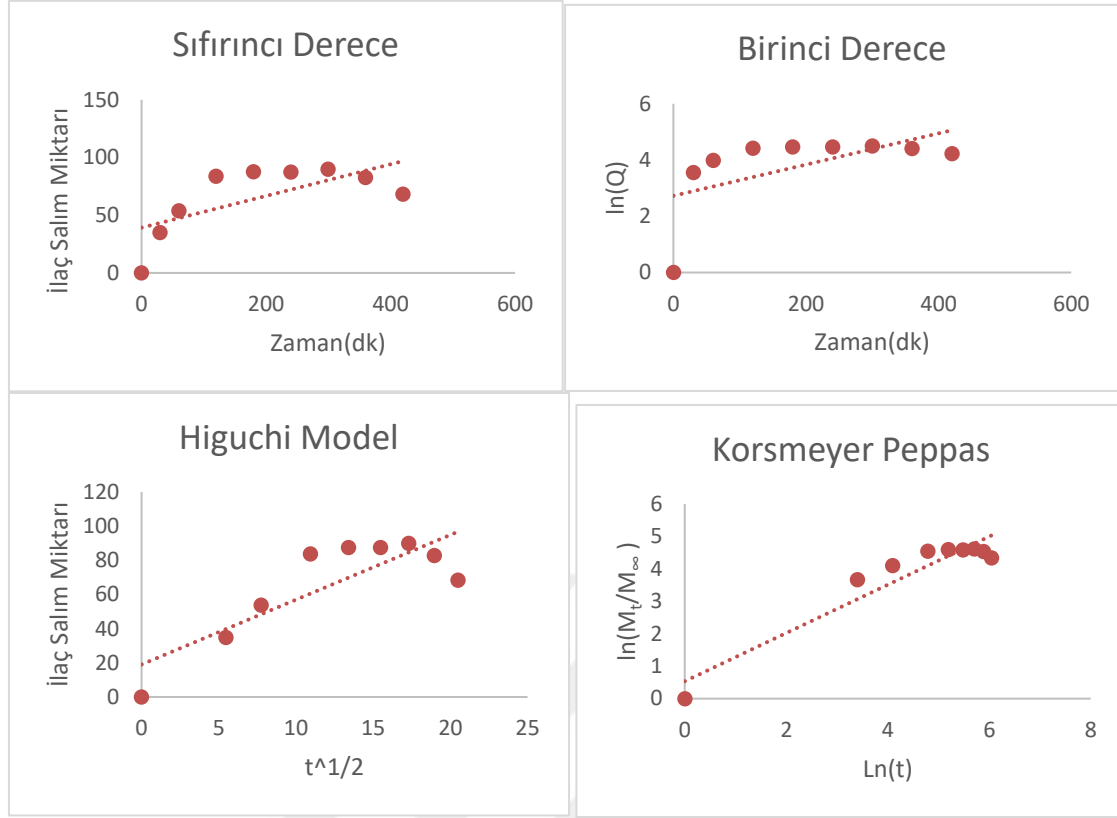
Çizelge 5.4. İlaç salım mekanizmaları parametre değerleri

Hazırlanan Filmler	Sıfırıncı Derece		Birinci Derece		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	R^2	K_0	R^2	K_1	R^2	K_H	R^2	n	K_{KP}
CS1Dex2	0,864	0,2253	0,4924	0,0069	0,978	5,2955	0,9745	0,7873	1,32
CSA1Dex2	0,4496	0,1373	0,329	0,0056	0,7019	3,7901	0,8985	0,7434	1,71
CSG1Dex2	0,6726	0,1321	0,3801	0,0057	0,8899	3,3567	0,9925	0,7304	1,61
CDex2	0,6508	0,1721	0,3921	0,0061	0,8651	4,384	0,9377	0,7312	1,48
CS2Dex2	0,5928	0,167	0,3228	0,0057	0,8368	4,3842	0,8894	0,7049	1,77
CSA2Dex2	0,6301	0,1495	0,343	0,0056	0,8644	3,8704	0,9043	0,6944	1,68
CSG2Dex2	0,6657	0,1303	0,3667	0,0056	0,8878	3,3239	0,922	0,6635	1,55
CS1Dex1	0,7224	0,188	0,3726	0,006	0,9233	4,6958	0,9098	0,8114	1,79
CSA1Dex1	0,5317	0,161	0,3097	0,0056	0,7877	4,3302	0,8716	0,8066	2,03
CSG1Dex1	0,5282	0,1161	0,3178	0,0052	0,7844	3,1253	0,8781	0,7547	1,90
CDex1	0,5204	0,1538	0,3147	0,0056	0,7775	4,1549	0,8798	0,7784	1,92

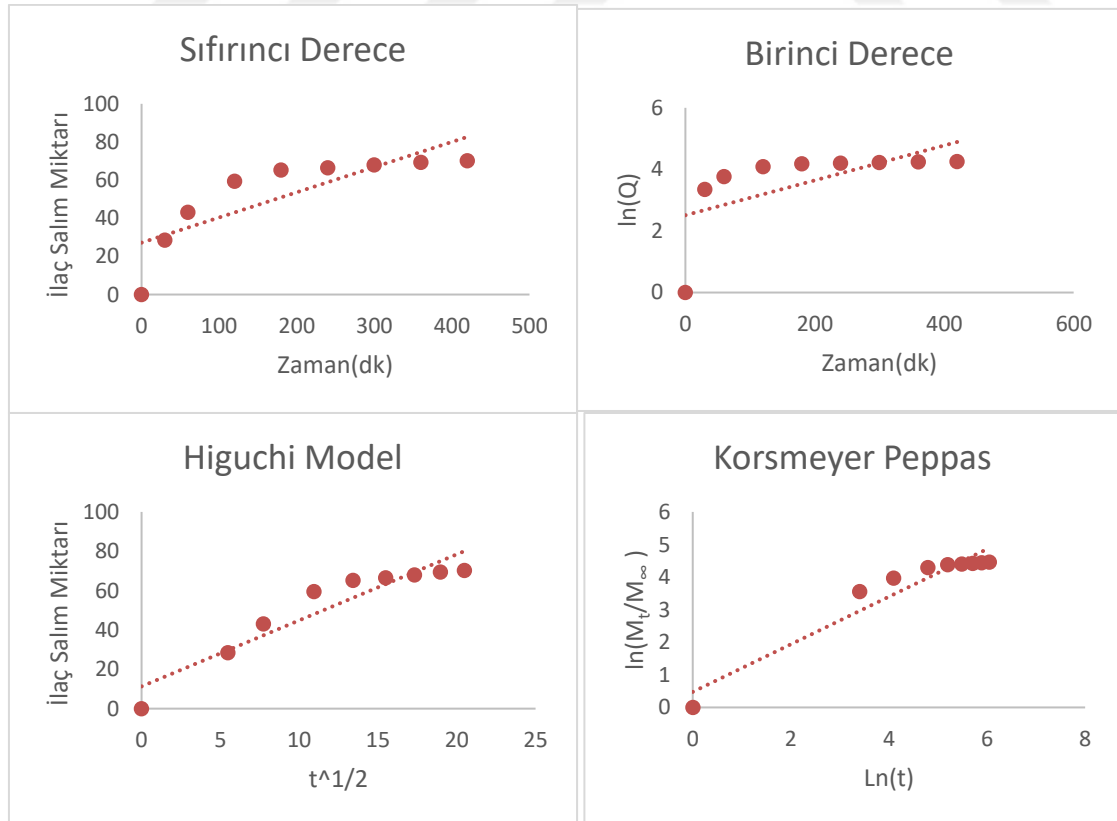
Kinetik modeller regresyon katsayıları (R^2) açısından karşılaştırıldığında, en yüksek korelasyon katsayılarının CS1Dex1 ve CS1Dex2 filmler hariç diğer tüm filmler için Korsmeyer-Peppas modelinin deneysel verilere uygulanması ile elde edilmiştir. Korsmeyer Peppas modeline göre elde edilen salım üssünün (n) değeri, polimerik matristen ilaç salım mekanizmasını göstermektedir. 0,5 ve 1 arasındaki n değeri aykırı, kurlsız kinetiği göstermektedir (Fickian olmayan). $n = 0,5$ saf difüzyon kontrollü mekanizma (Fickian). $n < 0,5$ yarı Fickian özelliği göstermektedir (Altunkaynak, Okur ve Saraçoğlu, 2022). Bütün salım profillerinde $0,5 < n < 1$ olduğu görülmüş, bu da ilaç salım profilinin Fickian olmayan olduğunu göstermektedir.



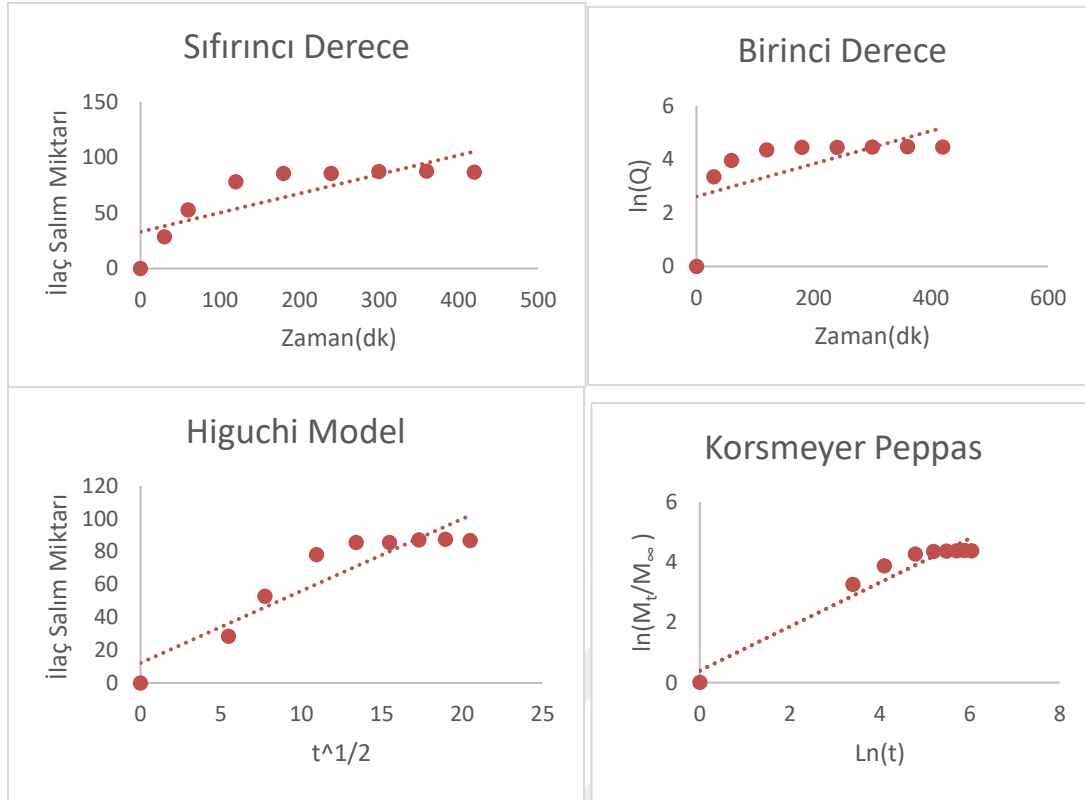
Şekil 5.13. CS1Dex2 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri



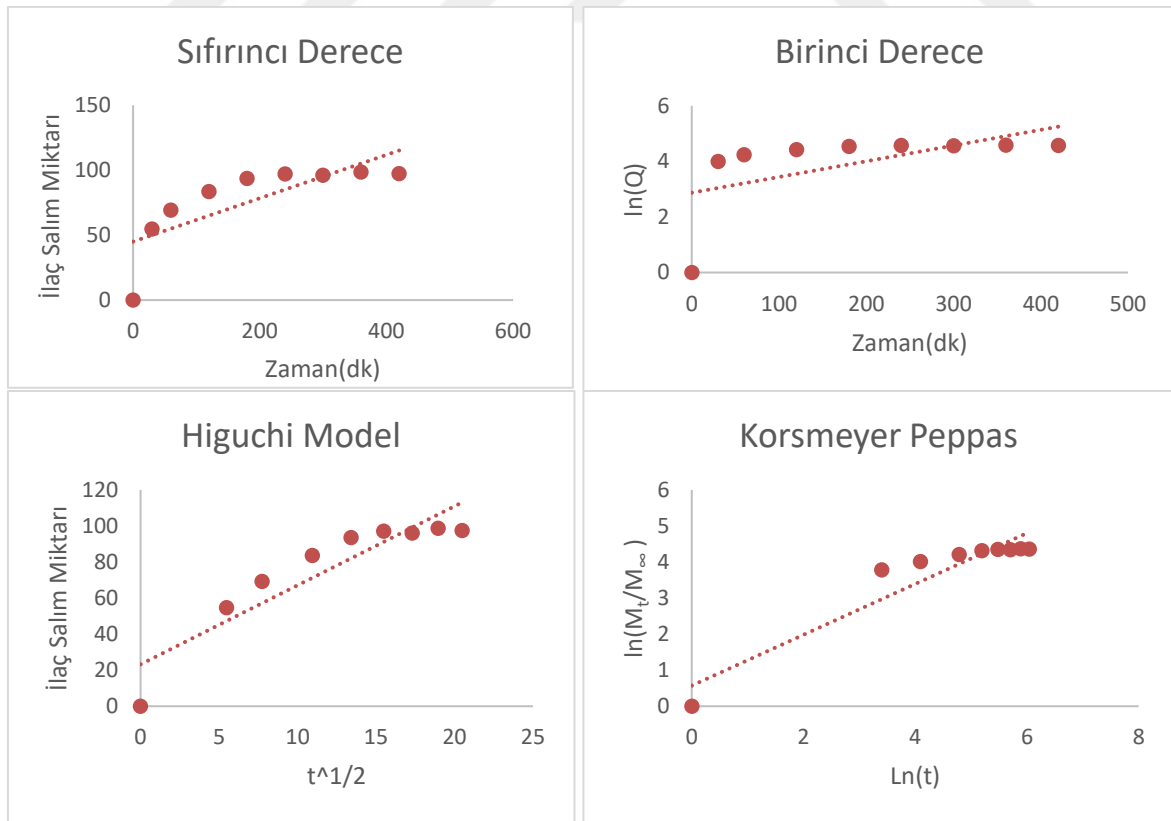
Şekil 5.14. CSA1Dex2 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri



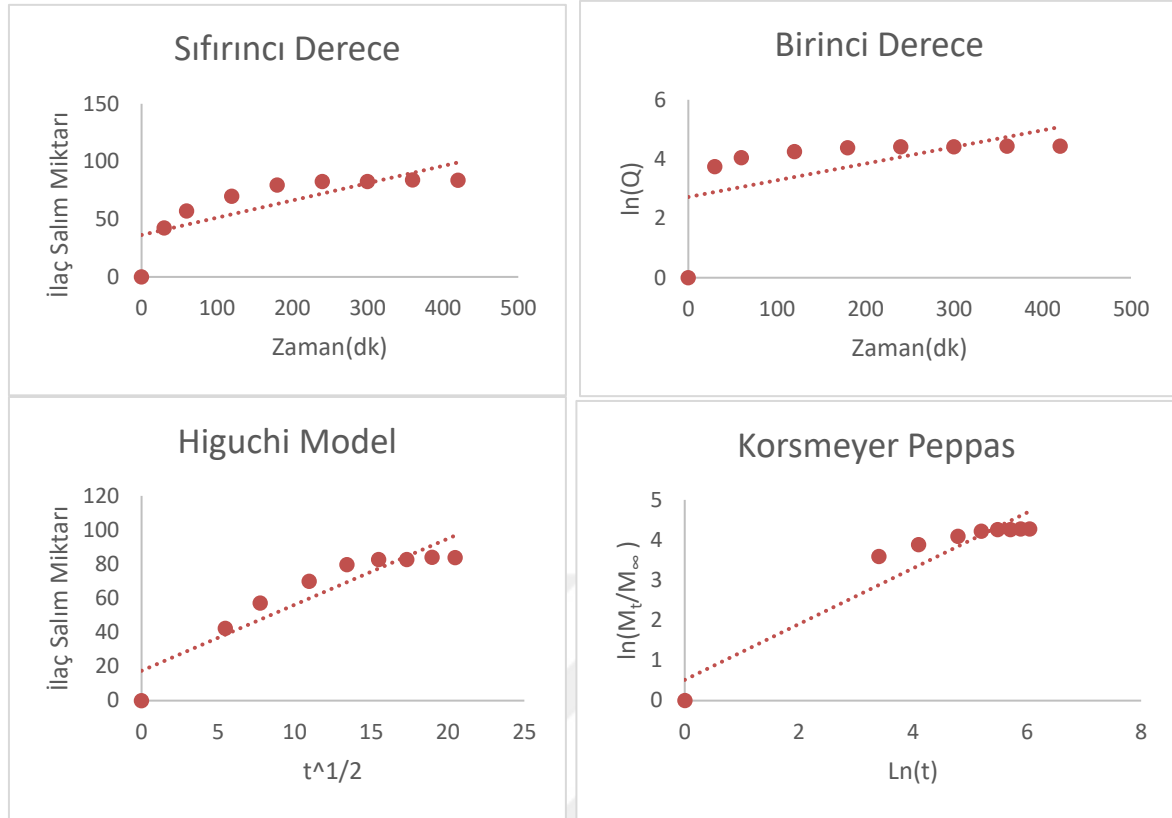
Şekil 5.15. CSG1Dex2 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri



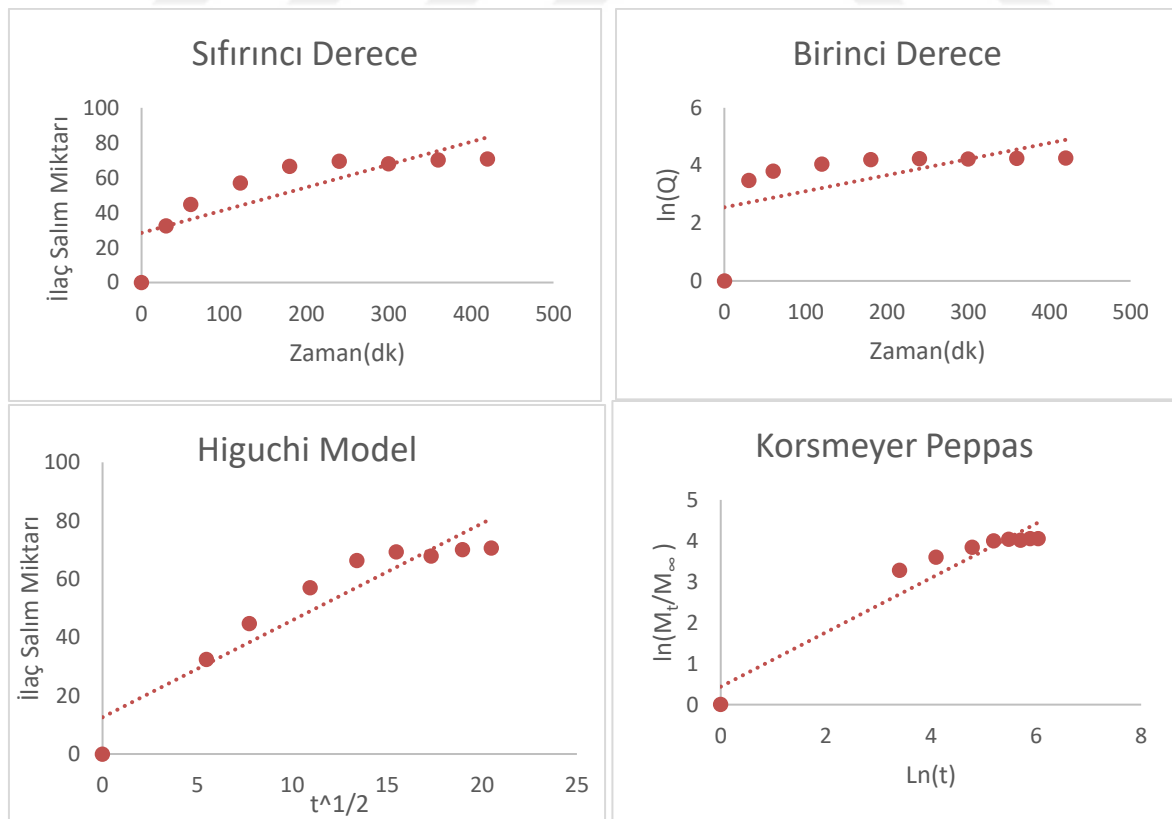
Şekil 5.16. CDex2 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri



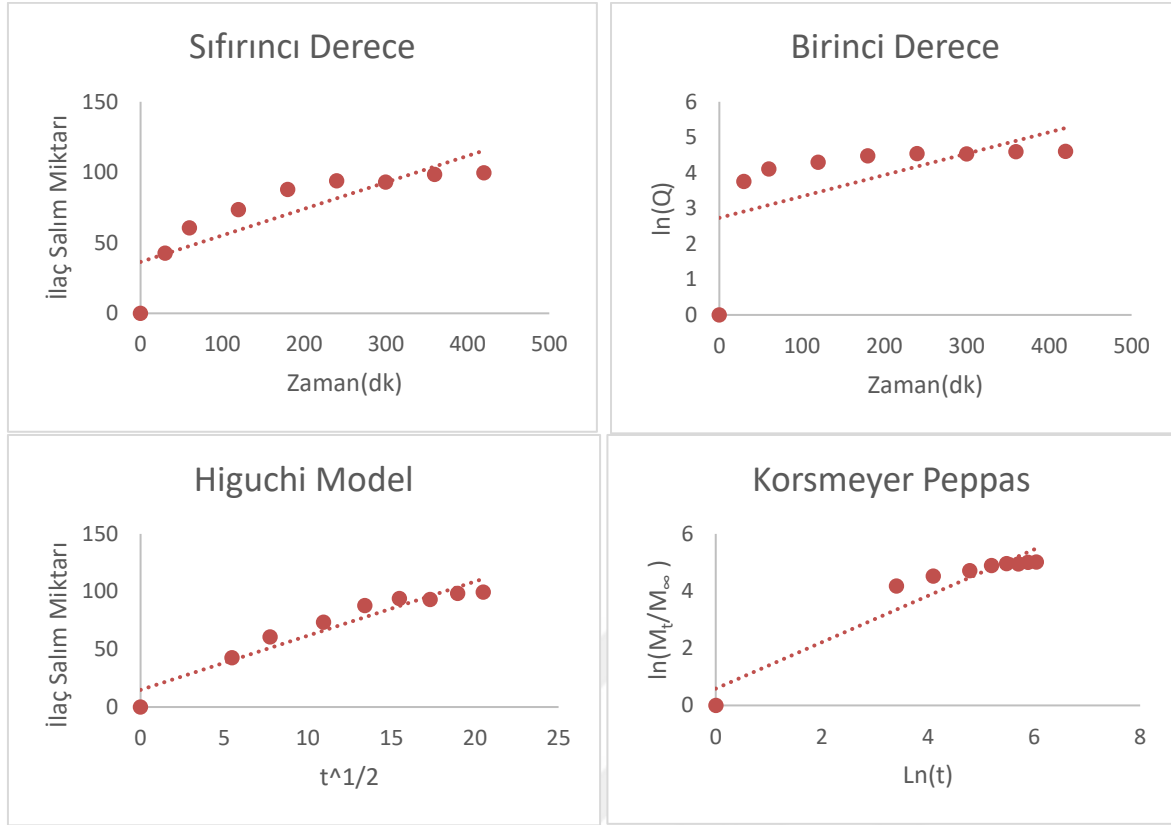
Şekil 5.17. CS2Dex2 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri



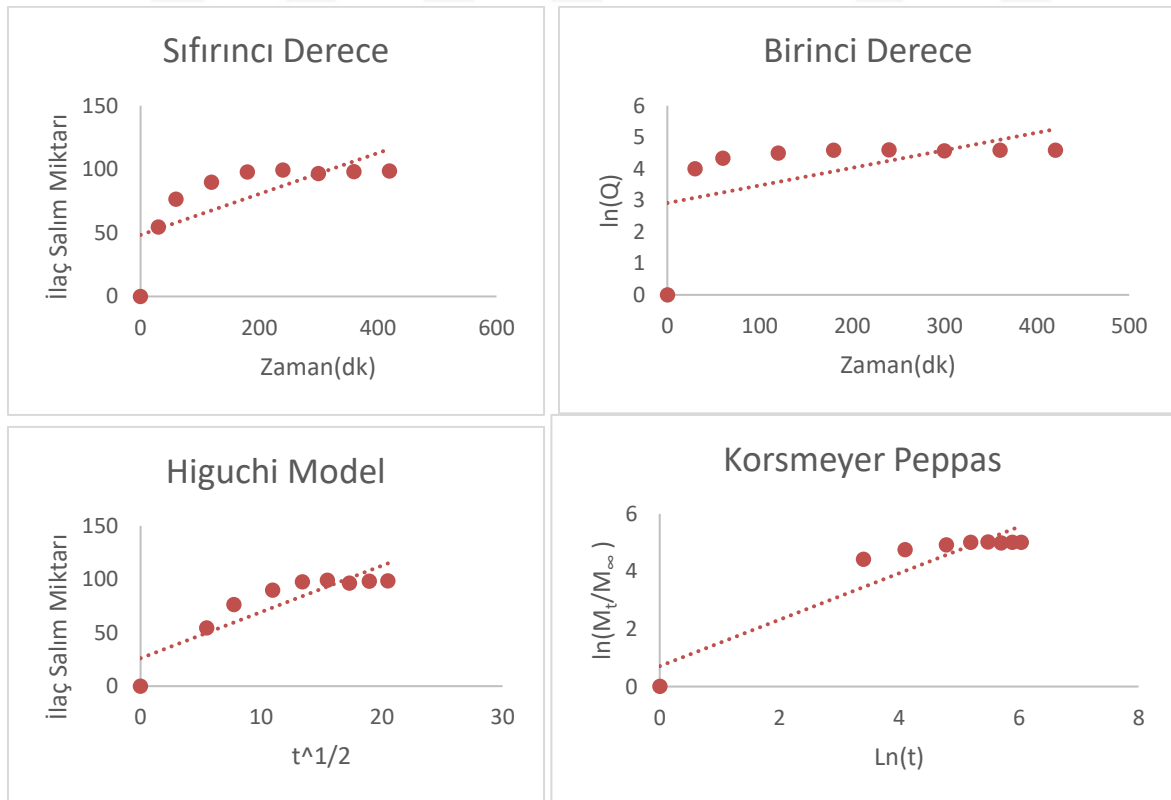
Şekil 5.18. CSA2Dex2 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri



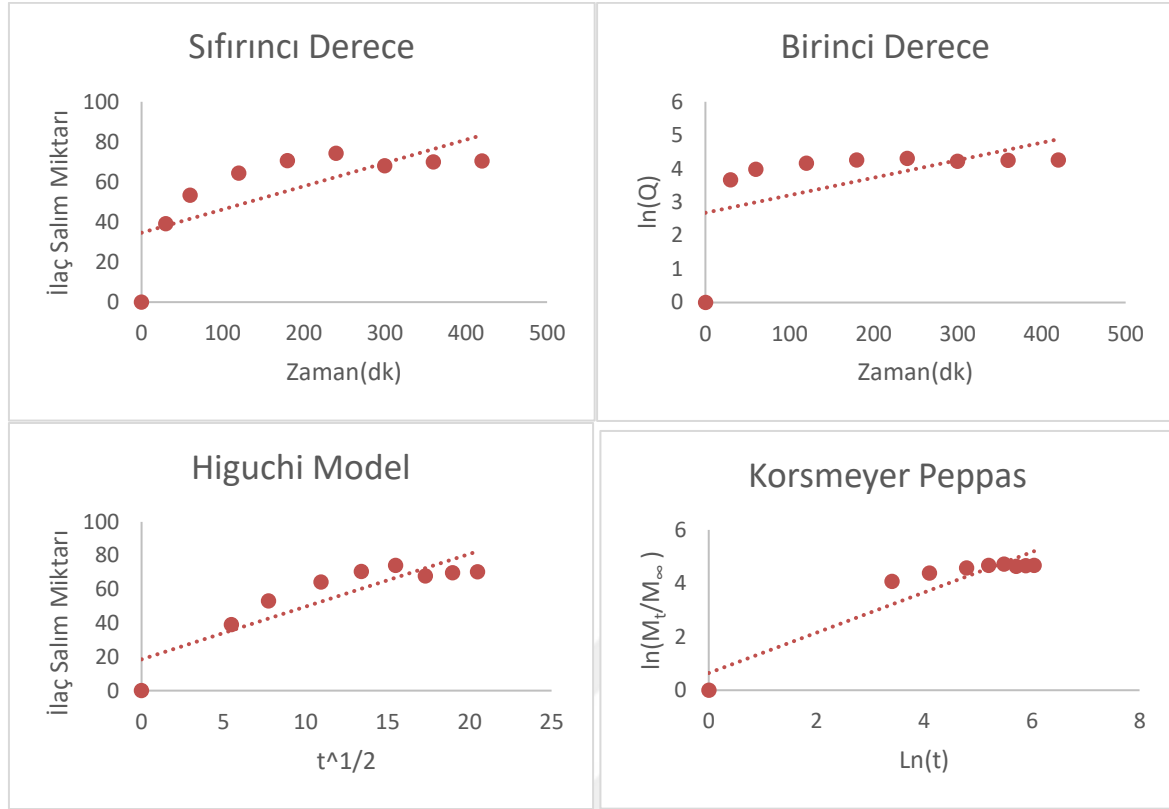
Şekil 5.19. CSG2Dex2 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri



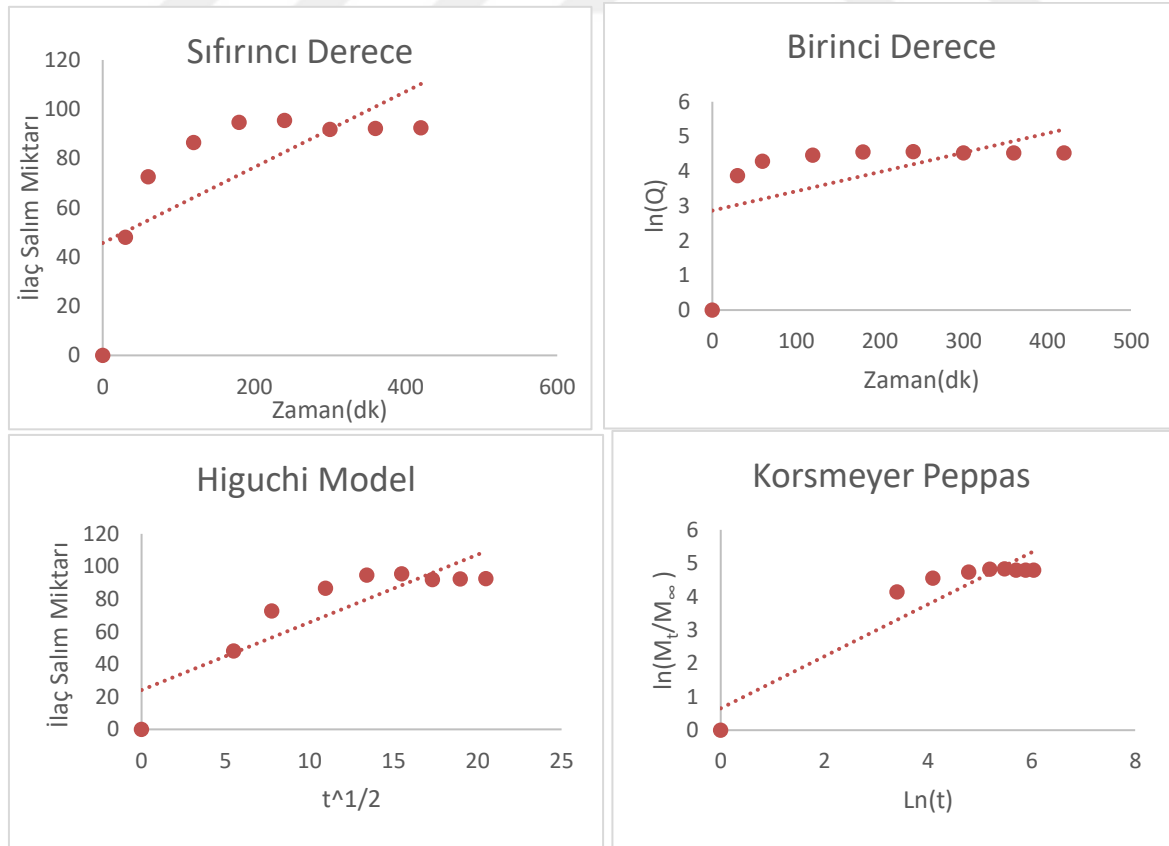
Şekil 5.20. CS1Dex1 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri



Şekil 5.21. CSA1Dex1 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri



Şekil 5.22. CSG1Dex1 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri



Şekil 5.23. CDex1 salım in vitro ilaç salım kinetik grafikleri

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez kapsamında kontrollü ilaç salım sisteminde kullanılmak üzere kitosan/silika/ilaç içeren on bir farklı film hazırlanmış ve bu filmlerden Deksketoprofen Trometamol ilacının fosfat tampon ortamında (pH 7,4) salım profilleri, salım kinetiği incelenmiştir. Ayrıca kontrollü ilaç salımında kullanılan filmlerin karakterizasyonları FT-IR ve SEM analizi ile incelenmiştir. İlaç salım deneylerinde salımın ilk 7 saati takip edilmiştir. In vitro ilaç salım deneylerinde en yüksek miktarda ilaç salımı 6. saat sonunda kitosan/silika/ilaç filminden % 99 olarak elde edilmiştir.

- İlaç salım deneylerinde en fazla salım yapan malzemenin saf silika olduğu görülmüştür.
- Silika, Silika-APTMS, Silika-GPTMS numuneleri karşılaştırıldığında silika ve silika-APTMS ile elde edilen ilaç salım profilleri birbirine oldukça yakın çıkmıştır.
- Yüklenen ilaç miktarı artıktıkça salım yüzdesinin azaldığı gözlenmiştir.
- Filmlerde silika oranı artırıldıkça salımın yavaşladığı görülmüş, bu durumun Deksketoprofen Trometamol ilacının silika ile büyük ihtimalle elektrostatik etkileşme sonucu silika tabakasının arasına girmiş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.
- Hazırlanan bu malzemelerden salım kinetiğini incelemek için sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer kinetik modelleri kullanılmıştır.

İleriki çalışmalara gözlenen öneriler:

- In vitro yapılan bu çalışmanın in vivo koşullarında yapılması halinde daha yararlı sonuçlar alınması beklenmektedir.
- Kitosan miktarları daha geniş aralıkta kullanılabilir.
- Farklı pH ortamlarında salım gözlemlenebilir
- İlaç toksiklik yüzdesi belirlenebilmesi için ilave olarak safsızlık çalışması yapılabilir.



KAYNAKLAR

- Alshatwi, A.A., Athinarayanan, J., Periasamy, V.S., (2015). Biocompatibility assessment of rice husk-derived biogenic silica nanoparticles for biomedical applications, *Materials Science and Engineering*, 47, 8–16.
- Altunkaynak, F., Okur, M., Saraçoğlu, N. (2022). Controlled release of paroxetine from chitosan/montmorillonite composite films. *Journal of Drug Delivery Science*, 68, 103099.
- Ambrogi, V., Pietrella, D., Nocchetti, M., Casagrande, S., Moretti, V., Marco, M., Ricci, M. (2017). Montmorillonite–chitosan–chlorhexidine composite films with antibiofilm activity and improved cytotoxicity for wound dressing. *Journal of Colloid and Interface Science*, 491, 265–272.
- Anirudhan, T.S., Gopal, S.S., Sandeep, S. (2014). Synthesis and characterization of montmorillonite/N- (carboxyacyl) chitosan coated magnetic particle nanocomposites for controlled delivery of paracetamol. *Applied ClayScience*, 88–89, 151–158.
- Anirudhan, T.S., Parvathy, J. (2018). Novel Thiolated Chitosan-Polyethyleneglycol blend/Montmorillonite composite formulations for the oral delivery of insulin. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, 16, 22–29.
- Aramideh, A., Ashjari, M., Niazi, Z. (2023). Effects of natural polymers for enhanced silica-based mesoporous drug carrier. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 81, 104189.
- Azhar, F.F., Olad, A. (2014). A study on sustained release formulations for oral delivery of 5- fluorouracil based on alginate–chitosan/montmorillonite nanocomposite systems, *Applied ClayScience*, 101, 288–296.
- Barbanoj, MJ., Antonijooan, RM. and Gich, I. (2001).Deksketoprofenin Klinik Farmakokinetiği. *Clin Pharmacokinet*, 40 , 245–262.
- Bhowmik D, Gopinath H, Pragati Kumar B, Duraivel S, Sampath Kumar KP. (2012). Controlled Release Drug Delivery Systems. *The Pharma Innovation*, 1(10), 24-32.
- Chandrasekharan, N.V. (2007). Dexketoprofen. *The Comprehensive Pharmacology Reference*,1-4.
- Chen, C., Yao, W., Sun, W., Guo, T., Lv, H., Wang, X., Ying, H., Wang, Y., Wang, P. (2019). A self-targeting and controllable drug delivery system constituting mesoporous silica nanoparticles fabricated with a multi-stimuli responsive chitosan-based thin film layer. *International Journal of Biological Macromolecules*, 122, 1090-1099.
- Cheikh, D., García-Villén, F., Majdoub, H., Zayani, M.B., Viseras, C. (2019). Complex of chitosan pectin and clay as diclofenac carrier. *Applied Clay Science*, 172, 155–164.

- Dhinasekaran, D., Raj, R., Rajendran, A. R., Purushothaman, B., Subramanian, B., Prakasarao, A., Singaravelu, G. (2020). Chitosan mediated 5-Fluorouracil functionalized silica nanoparticle from rice husk for anticancer activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 156, 969-980.
- Espinoza, M., Lin, K., Weng, M., Kunene, S., Lin Y., Lin, Y. (2023). Synthesis and characterization of silica nanoparticles from rice ashes coated with chitosan/cancer cell membrane for hepatocellular cancer treatment. *International Journal of Biological Macromolecules*, 228, 487-497.
- Ekşi, H. (2006). *Poli(akrilamid-ko-itakonik asit) ve Poli(akrilik asit-ko-itakonik asit) Hidrojellerinin Şişme Özellikleri, Flukonazol Salım Davranışları ve Mikrobiyal Etkileşimlerinin İncelenmesi*, Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Fu, C., Liu, T., Li, L., Liu, H., Chen, D., Tang, F. (2013). The absorption, distribution, excretion and toxicity of mesoporous silica nanoparticles in mice following different exposure routes. *Biomaterials*, 34(10), 2565-75.
- Gaware, S., Rokade, K., Kale, S. (2019). Silica-chitosan nanocomposite mediated pH-sensitive drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 49, 345-351.
- Goldberg, M., Langer, R., and Jia, X. (2007). Nanostructured materials for applications in drug delivery and tissue engineering. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 18(3), 241–268.
- Gui, R., Wang, Y., Sun, J. (2014). Encapsulating magnetic and fluorescent mesoporous silica into thermosensitive chitosan microspheres for cell imaging and controlled drug release in vitro, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 113, 1–9.
- Guimarães, R., Rodrigues, C., Moreira, A., Correia, I. (2020). Overview of stimuli-responsive mesoporous organosilica nanocarriers for drug delivery. *Pharmacological Research*, 155, 104742.
- Huo, D., An, Q., Li, M., Lv, X. (2024). Chitosan-modified mesoporous silica nanoparticles for the oral delivery of Norcantharidin: In vitro and in vivo assessment. *Microporous and Mesoporous Materials*, 369, 113013.
- Jahanizadeh, S., Yazdian, F., Marjani, A., Omid, M., Rashedi, H. (2017). Curcumin-loaded chitosan/carboxymethyl starch/montmorillonite bio-nanocomposite for reduction of dental bacterial biofilm formation. *International Journal of Biological Macromolecules*, 109, 757-763.
- Jana, S., Laha, B., Maiti, S. (2015). Boswellia gum resin/chitosan polymer composites. Controlled delivery vehicles for aceclofenac. *International journal of biological macromolecules*, 77, 303-6.

- Kartal, A. (1994). *Jelatin Matriksten Vitamin B2'nin in-vivo Kontrollü Salımı ve Kan Plazma Seviyesine Etkisi*, Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kırıkkale.
- Keraliya, R., Patel, C., Patel, P., Keraliya, V., Soni, T., Patel, R. and Patel, M. (2012). Osmotic Drug Delivery System as a Part of Modified Release Dosage Form, *International Scholarly Research Network*, 528079, 9.
- Kumari, R., Narvi, S., Dutta, P. (2021). Thiol modified chitosan-silica nanohybrid for antibacterial, antioxidant and drug delivery application. *Journal of the Indian Chemical Society*, 98, 100108.
- Latifovic, N. (2023). *Polikaprolakton/hyaluronik asit nanofiberlerin ilaç salım sistemlerinde kullanılması*, Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Li, J., Mooney, D. (2016). Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nature Reviews Materials*, 1, 16071.
- Liao, T., Liu, C., Ren, J., Chen, H., Kuang, Y., Chen, B., Sun, Z., Li, C. (2021). A chitosan/mesoporous silica nanoparticle-based anticancer drug delivery system with a “tumor-triggered targeting” property. *International Journal of Biological Macromolecules*, 183, 2017-2029.
- Luo, C., Yang, Q., Lin, X., Qi, C., Li, G. (2019). Preparation and drug release property of tanshinone IIA loaded chitosan montmorillonite microspheres. *International Journal of Biological Macromolecules*, 125, 721–729.
- Mohanty, D.P., Biswal, S.K., Nayak, P.L. (2015). Preparation of Starch-Chitosan Nanocomposites for Control Drug Release of Curcumin. *International Journal of Current Engineering and Technology*, 5(1), 336-343.
- Nassar, M., Ahmed, I., Raya, M. (2019). A facile and tunable approach for synthesis of pure silica nanostructures from rice husk for the removal of ciprofloxacin drug from polluted aqueous solutions. *Journal of Molecular Liquids*, 282, 251–263.
- Okur, M., Koyuncu, D. (2023). Investigation of the Remazol Turquoise GN dye adsorption using silane modified silica prepared from agricultural waste. *Biomass Conversion and Biorefinery*.
- Parhi R. (2019). Chitin and Chitosan in Drug Delivery. *Sustainable Agriculture Reviews* 36, 175-239.
- Perrone, M., Lopalco A., Lopedota, A., Cutrignelli, A., Laquintana, V., Franco, M., et al. (2018). S-preactivated thiolated glycol chitosan useful to combine mucoadhesion and drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 132, 103-11.
- Pitt, WG., Hussein, GA., Staples, BJ. (2004) Ultrasonic drug delivery--a general review. *Expert Opin Drug Deliv*, 1(1), 37-56.

- Pon-On, W., Tithito, T., Maneeprakorn, W., Phenrat, T., Tang, M. (2019). Investigation of magnetic silica with thermoresponsive chitosan coating for drug controlled release and magnetic hyperthermia application. *Materials Science & Engineering*, 97, 23–30.
- Prabha, S., Durgalakshmi, D., Rajendran, S. et al. (2021). Plant-derived silica nanoparticles and composites for biosensors, bioimaging, drug delivery and supercapacitors: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 19, 1667–1691.
- Rui, Q., Gao, J., Yin, Z., Li, J., Cai, W., Wu, D., Kong, Y. (2023). A biodegradable pH and glutathione dual-triggered drug delivery system based on mesoporous silica, carboxymethyl chitosan and oxidized pullulan. *International Journal of Biological Macromolecules*, 224, 1294-1302.
- Sabbagh, F., Kim, B.S. (2022). Recent advances in polymeric transdermal drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 341, 132–146.
- Saputra, O., Safitriyono, W., Maharani, D., Febiana, A., Wibowo, F. (2023). pH-controlled release feature of chitosan assembled silica nanoparticles containing nano-formulated curcumin over in vitro gastric and physiological condition. *Food Bioscience*, 53, 102793.
- Sawaftah, N., Paul, V., Awad N., ve Hussein, G. (2021). Modeling of Anti-Cancer Drug Release Kinetics From Liposomes and Micelles: A Review. *IEEE Trans Nanobioscience*, 20(4), 565-576.
- September, L., Kheswa, N., Seroka, N. and Khotseng, L. (2023). Green synthesis of silica and silicon from agricultural residue sugarcane bagasse ash – a mini review. *RSC Advances*, 13, 1370.
- Sezgin, Z., Yüksel, N., Baykara, T. (2003). İlaç Taşıyıcı Sistemler Olarak Polimerik Misellerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 32(2), 125-142.
- Thakur, G., Singh, A., Singh, I. (2016). Chitosan-Montmorillonite Polymer Composites: Formulation and Evaluation of Sustained Release Tablets of Aceclofenac. *Scientia Pharmaceutica*, 84, 603–617.
- Trucillo, P. (2022). Drug Carriers: A Review on the Most Used Mathematical Models for Drug Release. *Processes*, 10, 1094.
- Tuncel, D. (2006). *Poli(vinil alkol-aşı-İtakonik Asit) ve Poli(vinil alkol-aşı-Akrilamid) Membranlardan Salisilik Asitin Kontrollü Salımı*. Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Tüylek Z. (2017). Drug Delivery Systems and Nanotechnological Interaction. *Bozok Tıp Dergisi*, 7(3), 89-98.
- Uhrich, K., Cannizzaro, S., Langer, R., and Shakesheff, K. (1999). Polymeric Systems for Controlled Drug Release. *Chemical Reviews*, 99 (11), 3181-3198.

- Qi, XJ., Liu, XY., Tang, LM., Li, PF., Qiu, F., Yang, AH. (2020). Anti-depressant effect of curcumin-loaded guanidine-chitosan thermo-sensitive hydrogel by nasal delivery. *Pharmaceutical Development and Technology*, 25(3), 316-25.
- Qiu, Y., Park, K. (2012). Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 49-60.
- Qureshi, D., Nayak, K. S., Maji, S., Anis, A., Kim, D., Pal, K. (2019). Environment sensitive hydrogels for drug delivery applications. *European Polymer Journal*, 120, 109220.
- Yu, T., Malugin, A., Ghandehari, H. (2011). Impact of silica nanoparticle design on cellular toxicity and hemolytic activity. *ACS nano*, 5(7), 5717-5728.
- Yuana, Q., Shaha, J., Heinb, S., Misra, R.D.K. (2010). Controlled and extended drug release behavior of chitosan-based nanoparticle carrier. *Acta Biomaterialia*, 6, 1140–1148.
- Yüksel, N., Baykara, T. (1991). İlaç Taşıyıcı Sistemler Olarak Mikroküreler ve Hazırlama Yöntemleri, *Pharmacia-JTPA*, 31, 54-68.
- Zhang, K., Ding, C., Liu, X., Gao, J., Wu, D., Qin, Y., Kong, Y. (2019). A redox and pH dual-triggered drug delivery platform based on chitosan grafted tubular mesoporous silica. *Ceramics International*, 45, 22603-22609.
- Zhaoa, P., Liua, H., Denga, H., Xiaoa, L., Qinb, C., Dua, Y., Shi. X. (2014). A study of chitosan hydrogel with embedded mesoporous silica nanoparticles loaded by ibuprofen as a dual stimuli-responsive drug release system for surface coating of titanium implants. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 123, 657–663.





Gazili olmak ayrıcalıktır