



MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



MERKAPTOPROPİYONİK ASİT ESASLI HİDROJELLERİN HAZIRLANMASI VE İMATİBİN'İN SALINIM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

BETÜL VURAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Polimer Bilimi ve Teknolojisi Anabilim Dalı
Polimer Bilimi ve Teknolojisi Programı

DANIŞMAN

Prof. Dr. M. Vezir KAHRAMAN

EŞ-DANIŞMAN

Prof. Dr. Soner ÇUBUK

İSTANBUL, 2024



MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



MERKAPTOPROPIYONİK ASİT ESASLI HİDROJELLERİN HAZIRLANMASI VE İMATİBİN'İN SALINIM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

BETÜL VURAL

...

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Polimer Bilimi ve Teknolojisi Anabilim Dalı
Polimer Bilimi ve Teknolojisi Programı

DANIŞMAN

Prof. Dr. M. Vezir KAHRAMAN

EŞ-DANIŞMAN

Prof. Dr. Soner ÇUBUK

İSTANBUL, 2024

TEŞEKKÜR

Bu yüksek lisans tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Polimer Bilimi ve Teknolojileri Programı'nda gerçekleştirilmiştir.

Yüksek lisans eğitimim boyunca edindiğim bilgiler ve karşılaştığım problemlere yenilikçi çözümler bulmamda bana her zaman ilham vere, akademik çalışmalarına yön veren değerli hocalarım Prof. Dr. Soner Çubuk ve Prof. Dr. Vezir Kahraman'a derin minnettarlığımı sunarım.

Ayrıca, bu süreçte her zaman yanımda olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme en içten teşekkürlerimi iletmek isterim. Onların moral ve motivasyon desteği, bu akademik yolculuğumda bana güç vermiştir. Dualarını benden hiç eksik etmeyen babaannem G. V....'a ve K. Ö... 'e, tez yolculuğumda bana eşlik eden B. C... 'na da teşekkürlerimi iletiyorum.

Her birinin katkıları, bu çalışmanın tamamlanmasında büyük bir rol oynamıştır.

Ağustos, 2024

Betül VURAL

İçindekiler Tablosu

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
SEMBOLLER	VIII
KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER	X
TABLolar.....	XI
1. GİRİŞ/INTRODUCTION	1
1.1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1.1. Kanser.....	1
1.1.2. Kansere Neden Olan Sebepler.....	2
1.1.3. Kanser Çeşitleri	3
1.2. KML KANSERİ:.....	4
1.2.1. Kronik Miyeloid Lösemi Tedavisi	5
1.3. İMATİNİB:.....	6
1.4. İLAÇ SALINIM SİSTEMLERİ.....	7
1.4.1. İlaç Salınım Sistemleri Çeşitleri.....	8
1.4.2. Polimer Temelli Sistemler.....	9
1.4.2.1. İlaç Salınımında Kullanılan Polimerler	11
1.4.2.2. PEGDA(Polietilenglikol Diakrilat)	11
1.4.3. Hidrojeller.....	13
1.4.3.1. Hidrojellerin Tanımı ve Özellikleri	13
1.4.3.2. Hidrojellerin İlaç Salınım Sistemlerindeki Kullanımı.....	14
1.4.3.3. Hidrojel Temelli İlaç Salınım Sistemlerinin Önemi.....	16
2. MATERYAL VE YÖNTEMLER.....	17
2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	17
2.2. Kullanılan Cihazlar.....	18
2.3. DENEYSEL YÖNTEMLER.....	18
2.3.1. Çözeltilerin Hazırlanması.....	18
2.3.1.1. İmatinib Çözeltilisinin Hazırlanması	18
2.3.1.2. Tampon Çözeltilerinin Hazırlanması	18
2.3.1.3. Polimerlerin Hazırlanması.....	19
2.3.2. FTIR Analizi.....	19
2.3.3. SEM Analizi	19
2.3.4. Şişme Testi	19
2.3.5. İmatinib Spektral Özellikler	20

2.3.6. İlaç Yükleme ve Salınım Çalışmaları.....	20
3. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	21
4. TARTIŞMA VE DEĞERLENDİRME	26
KAYNAKLAR.....	27
ÖZGEÇMİŞ.....	35



ÖZET

MERKAPTOPROPİYONİK ASİT ESASLI HİDROJELLERİN HAZIRLANMASI VE İMATİBİN'İN SALINIM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Kronik miyeloid lösemi (KML), beyaz kan hücrelerinin kanseri olup kemik iliğinde miyeloid hücrelerinin artması, düzensiz büyümesi ve bu hücrelerin kanda birikmesi ile karakterize edilen bir lösemi şeklidir. İmatinib ilacı bu kanserin tedavisinde kullanılan önemli bir ilaçtır. İlacın etkisini uzun süre ve etkili bir şekilde gösterebilmesi için ilacın kapsüllenmesinde kullanılan polimer ve ilaç salınım sistemi önemlidir. İlacın uzun süreli salınımı kanser tedavisinde istenen bir özelliktir.

Çalışmamızda Merkaptopropiyonik asit esaslı polimerler hazırlanmış ve FTIR ve SEM ile karakterizasyon yapılmıştır. Çalışmamızın ilerleyen kısımlarında ilaç yükleme ve salınım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Model ilaç olarak Kronik miyeloid lösemi (KML)'de kullanılan bir anti kanser ilacı olan İmatinib kullanılmıştır. Yaptığımız ilaç yükleme ve salınım çalışmasını incelediğimizde İmatinib ilacının taşınması ve uzun süre salınması için uygun bir polimerik malzeme geliştirildiği görülmüştür. Hazırlamış olduğumuz bu polimer kanser hastaları için daha konforlu bir tedavi süreci sunarken, daha az maliyetli bir tedavinin de mümkün olabileceğini göstermektedir.

ABSTRACT

PREPARATION OF MERCAPTOPROPIONIC ACID BASED HYDROGELS AND INVESTIGATION OF RELEASE PROPERTIES OF IMATIBINE

Chronic myeloid leukemia (CML) is a cancer of white blood cells characterized by the increase and irregular growth of myeloid cells in the bone marrow and their accumulation in the blood. Imatinib is an important drug used in the treatment of this cancer. The polymer used in the drug encapsulation and delivery system is important for the drug to show its effect effectively for a long time. Long-term release of the drug is a desired feature in cancer treatment.

In our study, mercaptopropionic acid-based polymers were prepared and characterized with FTIR and SEM. Drug loading and release studies were carried out in the later parts of our study. Imatinib, an anti-cancer drug used in chronic myeloid leukemia (CML), was used as a model drug. When we examined the drug loading and release study we conducted, it was seen that a suitable polymeric material was developed for the transportation and long-term release of Imatinib. This polymer we prepared not only offers a more comfortable treatment process for cancer patients, ensuring a better patient experience, but also shows that a less costly treatment is possible.

SEMBOLLER

pH	: Çözeltinin asitlik ve bazlık derecesini ifade eden ölçü birimi
A	: Absorbans
λ	: Lamda
C	: Konsantrasyon
t	: Zaman (s)
mL	: Mililitre
mg	: Miligram
g	: Gram
°C	: Santigrad Derece
nM	: Nanometre

KISALTMALAR

KML	: Kronik Miyeoloid Lösemi
İTS	: İlaç Taşıma Sistemleri
İSS	: İlaç Salınım Sistemleri
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Miyeloidveyaa Miyelogenöz Lösemi
KLL	: Kronik Lenfositer Lösemi
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda Ve İlaç Dairesi
PLGA	: Poli(laktik-ko-glikolik asit)
PEGDA	: Polietilenglikol Diakrilat
UV	: Ultraviyole
PAAm	: Poliakrilamid
PVA	: Polivinil Alkol
AMPS	: 2-Akrilamito-2-metilpropan sülfonik asit
NVP	: N-Vinilprolidon
3MPA	:Merkapto propiyonik asit
PEG	:Polietilen Oksit

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Normal ve kanserli hücre örneği	3
Şekil 2.1. Hazırlanan Polimerlerin Görüntüsü.....	19
Şekil 3.1. Merkpto propiyonik asit esaslı polimere ait FTIR spektrumu.....	22
Şekil 3.2. Merkpto propiyonik asit esaslı polimere ait 2000 kat büyütülmüş SEM görüntüsü	22
Şekil 3.3. ppm İmatinib (pH:7,0) dalgaboyu taraması sonucu.	23
Şekil 3.4. pH: 7,0'da hazırlanmış imatinib kalibrasyon grafiği.....	23
Şekil 3.5. Süre-% imatinib absorpsiyon grafiği.....	24
Şekil 3.6. pH- %imatinib salınım grafiği.....	25
Şekil 3.7. Süre- %imatinib salınım grafiği (pH: 7).....	25

TABLÖLAR

Tablo 1.1. Bazı kanser ilaçlarının absorbans max değerleri	6
Tablo 1.2. Kontrollü Salınım Sistemlerinin Değerlendirilmesi	8
Tablo 2.1. Çalışmada kullanılan kimyasalların formül ve kısaltmaları.	17
Tablo 3.1. Şişme testi değerleri	21



1. GİRİŞ/INTRODUCTION

Günümüzde kanser insan hayatını tehdit eden hastalıkların başında gelmektedir. Birçok kanser çeşidi vardır. (Cooper, 2000) KML, Kronik miyeloid lösemi kemik iliğinde gelişen ,löseminin yavaş ilerleyen bir türüdür. (Besa, 2014)Kanser hastaları hastalık sürecinde ilaçların yan etkilerinden kötü etkilenmektedirler. Bu noktada alınan ilacının etkisini göstermesi için yeterli düzeyde alınması gerekir fakat aynı zamanda bu dozun , hasta ilacı aldıktan sonra vücudunda olabildiğince az olumsuz etki bırakması gerekir. İTS, ilaç taşıma sistemleri ,hedef dokuya ulaşma , toksisiteyi azaltma ,biyoyararlanımı arttırma , doz aralığını uzatma ve dozu azaltma gibi önemli başlıklara odaklanmaktadır. (Demir,2011) İTS ve İSS birbirinde ayırlamayacak kavramlardır. İSS ,İTS nin alt başlığıdır. İlaç salınım sistemlerinin , ilaç bozulmasını ve kaybını en aza indirerek uzun süre salınım oranları vermek , zararlı yan etkileri önlemek , ilaç seviyesini ideal seviyede tutarak tedavinin etkinliğini ve güvenliğini arttırmak ve hızla bozulan ilaçların vücutta kalma süresini uzatarak tedavi etkinliğini ve süresini arttırmak gibi hedefleri bulunmaktadır. (Bhagwat,2013). Biz de çalışmamızda ilacın vücut içerisinde salınımını maksimum süreye çıkaracak bir çalışmaya odaklandık.

1.1. GENEL BİLGİLER

1.1.1. Kanser

Kanser, vücudun hemen hemen her organında veya dokusunda anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyüyerek normal sınırlarını aşarak vücudun bitişik bölgelerini işgal etmesi ve/veya diğer organlara yayılmasıyla ortaya çıkabilen geniş bir hastalık grubudur. (T.C. Sağlık Bakanlığı, Kanser,2017)

Normalde insan hücreleri, vücudun ihtiyaç duyduğu yeni hücreleri oluşturmak için büyür ve çoğalır . Hücreler yaşlandığında veya hasar gördüğünde ölürler ve yerlerine yeni hücreler gelir.

Bazen bu düzenli süreç bozulur ve anormal veya hasarlı hücreler büyümeleri ve çoğalmaları gerekirken çoğalırlar. Bu hücreler doku yığınları olan tümörler oluşturabilir. Tümörler kanserli olabilir veya kanserli olmayabilir .

Kanserli tümörler yakındaki dokulara yayılır veya onları istila eder ve vücutta uzak yerlere seyahat ederek yeni tümörler oluşturabilir . Kanserli tümörlere kötü huylu tümörler de

denilebilir . Birçok kanser katı tümör oluşturur, ancak lösemi gibi kan kanserleri genellikle oluşmaz. (Zeybek, 2012)

İyi huylu tümörler yakındaki dokulara yayılmaz veya onları istila etmez. İyi huylu tümörler çıkarıldığında genellikle yeniden büyümmezken, kanserli tümörler bazen büyüyebilir. Ancak iyi huylu tümörler bazen oldukça büyük olabilir. Bazıları ciddi semptomlara neden olabilir veya beyindeki iyi huylu tümörler gibi yaşamı tehdit edebilir.

Kanser genetik bir hastalıktır; yani hücrelerimizin işleyişini, özellikle de büyüme ve bölünme şeklini kontrol eden genlerde meydana gelen değişikliklerden kaynaklanır . (NCI, Cancer, 2017.)

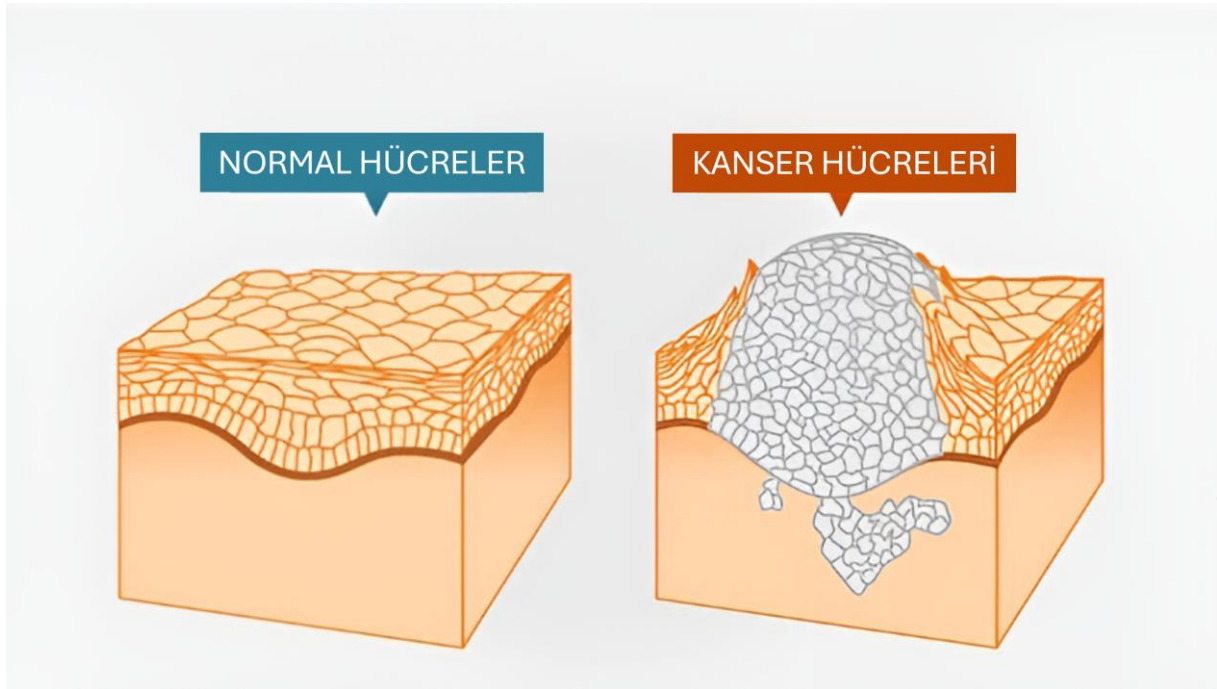
1.1.2. Kansere Neden Olan Sebepler

Kansere neden olan sebepleri aşağıdaki gibi sıralayabiliriz.

1. Genetik Mutasyonlar: Kanser genellikle hücrelerdeki DNA'nın (deoksiribonükleik asit) hasar görmesi veya mutasyona uğramasıyla başlar. Bu mutasyonlar, hücrelerin normal büyüme ve bölünme süreçlerini etkiler ve kontrolsüz bir şekilde çoğalmalarına neden olabilir. Bu genetik değişiklikler, hücrelerin kanserli hücrelere dönüşmesine yol açabilir.
2. Kanserojen Etkiler: Bazı kimyasal maddeler, radyasyon, virüsler ve diğer çevresel faktörler hücrelerde DNA hasarına yol açabilir ve kansere neden olabilir. Bu maddelere kanserojenler denir. Örneğin, sigara içmek, güneş ışınlarına maruz kalmak veya bazı kimyasallara maruz kalmak kanser riskini artırabilir.
3. Bağışıklık Sistemi Zayıflığı: Bağışıklık sisteminin zayıf olması veya baskılanması durumunda, kanser hücrelerinin vücut tarafından tanınması ve yok edilmesi daha zor olabilir. Bu durum, kanser riskini artırabilir.
4. Hormonal Faktörler: Bazı kanser türleri hormonal dengesizliklerle ilişkilidir. Örneğin, meme kanseri hormonal değişikliklere duyarlı olabilir ve östrojen gibi hormonlar bu tür kanserin gelişimini etkileyebilir.
5. Kalıtsal Faktörler: Bazı kanser türleri ailesel olabilir ve belirli genlerdeki kalıtsal mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkabilir. Bu durumda, bireylerin kansere yakalanma riski aile geçmişlerine bağlı olarak artabilir.

Kanser, zamanla hücrelerin büyümesi ve yayılmasıyla daha da karmaşık hale gelebilir. Bu süreçte, kanser hücreleri normal dokulara invaze olabilir veya metastaz adı verilen bir süreçle vücudun diğer bölgelerine yayılabilir. Tedavi edilmediğinde kanser, vücuttaki normal işlevleri ciddi şekilde etkileyebilir ve hayati organları tehdit edebilir. Bu nedenle, kanserin erken teşhisi ve etkili tedavisi hayati öneme sahiptir.

(Eggert „2017)



Şekil 1.1. Normal ve kanserli hücre örneği.(NCI, Cancer, 2017)

1.1.3. Kanser Çeşitleri

Kanser çeşitlerini aşağıdaki gibi sıralayabiliriz:

1. Meme Kanseri: Meme dokusunda başlayan kanser. Kadınlarda en sık görülen kanser türlerinden biridir, ancak erkeklerde de nadiren görülebilir.
2. Akciğer Kanseri: Akciğerlerdeki hücrelerde başlayan kanser. Sigara içmek en önemli risk faktörlerinden biridir.
3. Prostat Kanseri: Erkeklerde en sık görülen kanser türlerinden biri. Prostat bezindeki hücrelerin kontrolsüz büyümesi sonucu oluşur.
4. Kalın Bağırsak (Kolon) ve Rektum Kanseri: Kalın bağırsak veya rektumda başlayan kanser. Bu iki tür kanser bazen birlikte anılır çünkü benzer risk faktörlerine sahiptirler.

5. Mide Kanseri: Mide dokusunda başlayan kanser. Helikobakter pilori enfeksiyonu, sigara içmek, aşırı alkol tüketimi ve bazı beslenme alışkanlıkları gibi faktörler mide kanseri riskini artırabilir.
6. Lenfoma: Lenfosit adı verilen hücrelerde başlayan kanser. Lenf bezleri, lenf düğümleri ve lenfositlerin bulunduğu diğer dokuları etkileyebilir. Hodgkin lenfoma ve non-Hodgkin lenfoma olmak üzere iki ana alt türü bulunmaktadır.
7. Cilt Kanseri: Cilt hücrelerinde başlayan kanser. En yaygın tipleri bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve melanomdur.
8. Yumuşak Doku Sarkomları: Kaslar, yağ dokusu, tendonlar, bağlar ve diğer yumuşak dokulardaki hücrelerde başlayan kanserler.
9. Böbrek Kanseri: Böbrek dokusundaki hücrelerde başlayan kanser. Böbrek kanseri genellikle erken aşamalarda belirti vermez ve sıklıkla ileri aşamalarda teşhis edilir (Ferlay, 2020).

Bu sadece bazı kanser türlerinin bir listesidir ve daha birçok alt tür ve varyasyonları bulunmaktadır.

En sık görülen kanserler;meme akciğer ,kolon,ve rektum ve prostat kanserleridir. Genel olarak lösemiler tüm kanserlerin yaklaşık %2'sini oluştururlar.(Torre, 2012)

Birçok farklı lösemi türü vardır.Türleri arasındaki temel farklılıklar ,hastalığın ne kadar hızlı ilerlediğini ve etkilediği hücre türlerine dayanır.Lösemnin 4 temel türü şunlardır:

- 1-Akut lenfoblastik lösemi(ALL)
- 2-Akut miyeloid veya miyelojenöz lösemi(AML)
- 3-Kronik lenfositler lösemi (KLL)
- 4-Kronik miyeloid veya miyelojenöz lösemi (KML)

1.2. KML KANSERİ:

Kronik miyeloid lösemi ,kemik iliğinde gelişen ,lösemnin yavaş ilerleyen bir türüdür.Amerikan Kanser Derneği'nin açıklamalarına göre ,miyeloid hücrelerinin erken formlarında genetik bir değişiklik meydana gelir ve nihayetinde KML hücreleri ile sonuçlanır. Bu lösemi hücreleri daha sonra büyür ,bölünür ve kana geçmeye başlar (Ozdoğan,2021).

KML'nin en yaygın nedeni, bir kromozom anormalliği olan Philadelphia kromozomudur. Philadelphia kromozomu, kısa bir kol (P kolu) üzerindeki 22. kromozom ile uzun bir kol (Q kolu) üzerindeki 9. kromozomun bir kısmının birleşmesiyle oluşur. Bu kromozom bir genetik materyal değişikliğine yol açar ve BCR-ABL adı verilen anormal bir proteinin üretilmesine neden olur. BCR-ABL proteininin etkisi, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyümesine ve çoğalmasına yol açar, bu da kemik iliğinde fazla sayıda anormal beyaz kan hücresinin oluşmasına neden olur. KML genellikle üç döneme ayrılır:

1. Kronik Faz: Hastalığın başlangıç evresidir ve semptomları hafif olabilir veya hiç olmayabilir. Bu dönemde, kanserli hücreler yavaşça çoğalır ve tipik olarak kemik iliği, kan ve diğer dokularda belirgin bir şekilde birikir.
2. Hızlanmış Faz: Kronik fazdan sonra gelir ve kanserli hücrelerin çoğalma hızı artar. Bu dönemde semptomlar daha belirgin hale gelir ve hastalık daha agresif bir seyir izler.
3. Blastik Kriz Dönemi: En ciddi evre olan blastik kriz dönemi, KML'nin akut lösemiye dönüşmesini ifade eder. Bu dönemde, kanserli hücrelerin olgunlaşma yetenekleri kaybolur ve agresif bir şekilde çoğalmaya başlarlar.

KML'nin semptomları arasında halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, karın ağrısı, kemik ağrısı, lenf bezlerinde şişlik, aşırı terleme ve tekrarlayan enfeksiyonlar bulunabilir.

1.2.1. Kronik Miyeloid Lösemi Tedavisi

Kronik miyeloid lösemi tedavisinde kullanılan tedavi yöntemlerini aşağıdaki gibi sıralayabiliriz.

- 1-Hedefe yönelik tedaviler
- 2-Kemoterapi
- 3-Biyolojik tedaviler
- 4-Yüksek doz kemoterapi ve kök hücre nakli(Kemik İliği nakli)
- 5-Donör lenfosit infüzyonu
- 6-Cerrahi tedavi (American Cancer Society, Canser, 2012)

İlaçla tedavi yönteminde kullanılan başlıca ilaçlar;imatinib,dasatinib,nilotinib'dir. İnterferon bisulfan, sitarabin ve hidroksiüre gibi diğer ilaçlar da ağız yoluyla alınan yukarıda sözü edilen ilaçlarla birlikte kullanılabilir . Bu ilaçlar arasında KML'nin belirtilerini kontrol etmesi ve hastaların önemli bir kısmında Philadelphia kromozomunu ortadan kaldırmasıyla İmatinibin önemli bir yer kaplamaktadır (Soverini, 2018).

1.3. İMATİNİB:

Kimyasal yapısı:

Molekül Formülü: C₂₉H₃₁N₇O

Molekül Ağırlığı: 493.603 g/mol

IUPAC Adı:4-[(4-metilpiperazin-1-yl)metil]-N-(4- metil-3-{[4-(piridin3-yl)pirimidin-2-yl]amino}fenil)benzamid

İlaç Sınıfı: Kemoterapi ajanı

Yaygın Ad: Glivec 400 mg

(Kadivar A.,2015).

İmatinib, kronik miyelojen lösemi (KML) tedavisinde kullanıma girmiş spesifik bir ilaç olarak tıpta adeta bir devrim yaratmıştır. İmatinib mesylate (Glivec), 2-phenylaminopyrimidine'in bir türevidir. KML tedavisinde kullanılması için 2001 yılında FDA tarafından onay almıştır. Türkiye'de ise KML ve gastrointestinal stromal tümörler tedavisinde kullanılması için 2003 yılında onay almıştır. İmatinib abl, c-kit ve PDGF-R bağlı spesifik bir tirozin kinaz inhibitörü olarak geliştirilmiştir.

İmatinibin terapötik etkisini arttırmak ve gelişen direnci kırmak amacıyla birçok çalışma yapılmaktadır, zira imatinib gelecekte birçok hastalığın tedavisi için umut vericidir.

İmatinib'in kullanımı ve dozajı, hastanın kanser türüne , evreine ve bireysel sağlık durumuna bağlı olarak doctor tarafından belirlenir. İlacın yan etkileri arasında bulantı, kusma, ödem , ishal , yorgunluk , kas ağrıları , baş ağrısı , cilt reaksiyonları ve mide problemleri yer alabilir.

İlacın kontrollü bir şekilde salınması yan etkileri azaltmak için oldukça önem arz etmektedir.

İmatinib ilacının spektrofotometrik özelliğinden yararlanarak salınım çalışmalarını gerçekleştireceğiz.

Tablo 1.1. Bazı kanser ilaçlarının absorbans max değerleri

İLAC	ABSORBANS MAKSİMUM (nm)
Gefitinib	330 nm
Erlotinib	332 nm
İmatinib	281 nm

(Dömötör., 2018), (Patil Smita 2013), (Morales Vilchis, 2019).

1.4. İLAÇ SALINIM SİSTEMLERİ

Günümüzde genel olarak ilaçlar sık aralıklarla ve tekrarlanan dozlarda alınmaktadır. İlacın sisteme salınımı sırasında etkin maddenin yeter miktarın altına düşmesi veya toksik düzeyin üstüne çıkması durumunda istenmeyen sonuçlarla karşılaşılabilir. Bazı durumlarda ilaçlar hedef dokulara giderken suyu sevmeyen alanlardan ve enzimatik yıkımlardan korunmadıkları için etkilerini tam olarak gösteremez. Ayrıca hedef doku dışında etkilerini göstermeleri, istenmeyen bir durumdur. Bazı ilaçların ömrü kısadır ve sistem tarafından hızla tüketilerek düşük plazma seviyesi ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle, ilacın yüksek dozları plazma seviyesini korumak için verilmekte ve bu durum hastalara daha fazla rahatsızlık vermektedir. Suda çözünürlüğü az olan bazı etkin maddeler çözünürlüğü artırıcı yan bileşiklerle birlikte verilmesi durumunda nefes darlığı, aşırı duyarlılık, nörotoksisite ve hipotansiyon gibi istenmeyen yan etkiler oluşabilmektedir. Başka bir problem ise ilaçların vücuttaki bariyerleri aşamayıp hedef dokulara gidememesidir. Bu beklenmedik durumlarda ilaç taşıma sistemleri ile etkin maddenin dozunu azaltmak, doz aralığını uzatmak, yan ve toksik etkileri azaltmak ve/veya ortadan kaldırmak, hedef bölgeye etkin maddenin ulaşmasını sağlamak mümkün olmaktadır

(Safdara, 2019).

Modern farmasötik teknoloji ve biyoteknoloji endüstrisinin ilerlemesiyle birlikte, ilaç salınım sistemleri üzerinde yapılan araştırmalar önemli bir ivme kazanmıştır. Bu sistemler, ilaçların vücutta daha etkin ve kontrollü bir şekilde kullanılmasına olanak tanır. İlaç salınım sistemlerinin geliştirilmesindeki temel hedefler şunlardır.

- İlaç Bozulmasını ve Kaybını En Aza İndirme: İlaçlar , çeşitli ortamlarda bozulabilir veya etkisini kaybedebilir. İlaç salınım sistemleri ,ilacın stabilitesini artırarak bozulmayı ve kaybı en aza indirmeyi amaçlar.
- Zararlı Yan Etkileri Önleme: İlaç salınım sistemleri , ilacın ani ve yoğun salınımını engelleyerek zararlı yan etkilerin ortaya çıkmasını önler. Böylece, tedavi edici etkinin maksimuma çıkarılması amaçlanır.
- Optimum Terapötik İlaç Konsantrasyonunu Sürdürme: İlaç salınım sistemleri, ilacın kanda istenilen terapötik konsantrasyon aralığında kalmasını sağlar. Bu tedavinin etkinliğini artırır ve istenmeyen sonuçların olasılığını azaltır.
- Kısa Ömürlü İlaçların Aktivite Süresini Arttırma : Bazı ilaçlar vücutta kısa bir süre etkili olabilir. İlaç salınım sistemleri , bu tür ilaçların etkinliğini artırarak daha uzun süre etkili olmalarını sağlar.

İlaç, polimerik ağ yapısına dahil edilir ve veriliş formülasyonu ve uygulamasına bağlı olarak salınım süresi birkaç saat, birkaç ay veya yıl olabilir.

(Bhattarai, 2010).

Bu hedefler, ilaçların daha güvenli, etkili ve hasta dostu bir şekilde kullanılmasını sağlayarak sağlık hizmetlerine değer katar. Bu nedenle, ilaç salınım sistemleri üzerine yapılan araştırmaların önemi giderek artmaktadır (Bhagwat, 2013).

Tablo 1.2. Kontrollü Salınım Sistemlerinin Değerlendirilmesi (Park K. 2014).

Birinci Jenerasyon: Temel Kontrollü Salım (1950-1980)	İkinci Jenerasyon: Akıllı Salım Sistemleri (1980-2010)	Üçüncü Jenerasyon: Akıllı Üçüncü Jenerasyon: Modüle Salım Sistemleri (2010-2040)
Oral İlaç Salımı	Sıfır Derece Salım	Açık-Kapalı İnsülin Salım
Transdermal Sistemler	Akıllı Polimerler ve Hidrojeller	Hedefli Salım
İlaç Salım Mekanizmaları	Peptit & Protein Salınımı	Uzun Dönem Salım Sistemleri
	Nanopartiküller	İn Vitro Salım Çalışmaları ve Farmokokinetik Profillerinin İVİV Korelasyon Tahmini

1.4.1. İlaç Salınım Sistemleri Çeşitleri

İlaç salınım sistemleri, ilaçların vücuda belirli bir hızda salınmasını sağlayarak tedavi sürecini optimize etmek için çeşitli yöntemlerle tasarlanabilir. İşte bu sistemlerin bazıları aşağıdaki gibidir:

1. Oral Yolla: İlaçlar ağız yoluyla alınır ve sindirim sistemi tarafından emilir. Tabletler, kapsüller, sıvılar ve diğer oral ilaç formları kullanılarak sağlanabilir. İlaçlar mide ve bağırsaklarda çeşitli hızlarda çözülüp emilirler. İlaç salınımı için çok kullanışlı ve uygun bir yöntem olmasına rağmen peptit ve protein temelli ilaçlar, pH veya sindirim enzimlerinden dolayı denatürasyona uğrayarak yapısı bozulduğu için bu ilaçlarda tercih edilen bir yöntem olmaz. Daha çok küçük moleküllü ilaçlar için kullanılır. Hastanın kullanımı kolay ve düşük maliyetli bir uygulamadır. (Martin, 2009), Sharpe, (2014)
2. Pulmoner Yolla: İlaçlar solunum yoluyla alınır. Bu sistemde, ilaçlar genellikle inhalerler veya nebulizörler aracılığıyla akciğerlere verilir. Astım, kronik akciğer, kistik fibrozis

hastalığı gibi solunum yolu hastalıklarının tedavilerinde kullanılan ilaçları içeren bir salınım sistemidir. Solüsyon polimerizasyonu ve emülsiyon polimerizasyonu yöntemleri ile hazırlanmaktadır. Soluma, ilaç hedefine doğrudan erişimi sağlar. Sistematik yan etkileri en aza indirebilen , hızlı tepki verebilen , az doz kullanımında dahi etkili bir yöntemdir. . (Secret, 2014)

3. Enjeksiyon Yolla: İlaçlar doğrudan doku veya damar içine enjekte edilir. Bu yöntem, intravenöz (damar içi), intramusküler (kas içi), subkutan (cilt altı) gibi çeşitli formlarda gerçekleştirilebilir. Hızlı etki gerektiren acil durumlar veya belirli ilaçların emilimini artırmak için kullanılır. Bu sistemlerdeki en önemli parametreler fizyolojik çevreden su akış hızı ve jelleşme oranıdır. Akış hızının önemli olmasının nedeni jelleşme oranını belirlemesinin yanında ilacın çözünmesini ve salınım oranını da etkilemesidir. En yaygın enjeksiyon ilaç salınım sistemleri biyobozunur mikro kürelerle sağlanmaktadır. (McHugh,2006) (Lindsey,2015)
4. Transdermal Yolla: İlaçlar cilde uygulanarak emilir. Bu sistemde, ilaçlar cildin üst tabakasından geçerek dolaşıma karışır. Özellikle hormonal tedavilerde ve ağrı yönetiminde kullanılır. (Wang, 2015)
5. İmplant Edilebilir Yolla: İlaçlar, vücuda yerleştirilen implantlar aracılığıyla salınabilir. Bu implantlar genellikle belirli bir süre boyunca ilacı yavaşça serbest bırakmak için tasarlanmıştır. Örneğin, uzun süreli bir doğum kontrol yöntemi olarak kullanılan hormonal implantlar bu kategoriye girer. (Dash, 1998)

Bu yöntemlerin her biri, ilacın özelliklerine, hastanın durumuna ve tedavi gereksinimlerine göre seçilir. Ayrıca, ilaçların belirli bir hızda ve süre boyunca salınmasını sağlayarak istenilen terapötik etkinin elde edilmesini kolaylaştırır.

1.4.2. Polimer Temelli Sistemler

Polimer seçimi, ilaç salınım sistemlerinin fizikokimyasal, biyolojik ve mekanik özelliklerini belirlemede kritik rol oynar. Bu nedenle, istenilen ilaç salınım profilini ve terapötik etkinliği elde etmek için doğru polimerin seçilmesi büyük önem taşır.

Polimer türleri:

- Biyobozunur Doğal Polimerler: Kitosan, kitin, albumin gibi doğal polimerler düşük toksisite ve biyolojik uyumluluk gibi avantajlara sahiptir. Ancak, mekanik stabiliteyi düşük olabilir ve enflamatuvar reaksiyonlara neden olabilirler.

- Biyobozunur Sentetik Polimerler: Polivinil alkol, polietilen glikol gibi sentetik polimerler yüksek mekanik özellikler ve iyi bir salınım kontrolü sağlar.
- Diğer Polimerler: Lipozomlar, lipoproteinler ve miseller de ilaç salınım sistemlerinde kullanılabilir (Demir, 2011) (Çelik, 2013).

Polimer Seçimini Etkileyen Faktörler:

- İlaç: İlacın moleküler boyutu, kimyasal yapısı ve hidrofilik/hidrofobik karakteri polimer seçimini etkiler.
- Salınım profili: İstenilen ilaç salınım hızı ve süresi seçilecek polimere bağlıdır.
- Uygulama şekli: İlaç salınım sistemi oral, parenteral veya topikal olarak uygulanabilir.
- Hedef bölge: İlaç salınım sisteminin hedef bölgeye özgü olması istenir (Bhattarai, 2010) (Sharpe, 2014)

Polimerlerin İşlenmesi:

- Doğal polimerlerden ilaç salınım sistemleri dondurarak kurutma/çarpraz bağlama gibi tekniklerle üretilir.
- Sentetik polimerlerden ilaç salınım sistemleri çözücü döküm, partikül uzaklaştırma, elektro eğirme gibi tekniklerle üretilir. (Secret, 2014)

Polimer Seçiminde Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar:

- Biyoyumluluk
- Biyoparçalanma ürünlerinin toksik olmaması
- Düşük antijenite
- Yüksek biyoaktivite
- Uygun gözeneklilik
- Komplike şekillere işlenebilirlik
- Mekanik kuvvetini istenilen süre boyunca koruyabilme
- Hücre büyümesi ve çoğalmayı destekleme yeteneği (Yadav 2015) (Zhang Z, 2014)

Tüm bu başlıkları birlikte incelediğimizde ; ilaç salınım sistemlerinde doğru polimer seçiminin, istenilen ilaç salınım profilini ve terapötik etkinliği elde etmek için kritik önem taşıdığını söyleyebiliriz. Polimer seçimi yaparken, ilacın özellikleri, uygulama şekli, hedef bölge ve polimerin işleme kolaylığı gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

1.4.2.1. İlaç Salınımında Kullanılan Polimerler

Biyoparçalanır ve biyouyumlu polimerler, ilaçların hedef bölgeye taşınması ve kontrollü ilaç salımını sağlamak için sıklıkla ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabilir (Tunçay 2011) (Enginerr C,2011).

İlaç salınım sisteminde kullanılan polimer farklı uyarılardan etkilenirler. Polimer seçimi yaparken bu uyarılara dikkat etmeliyiz. Fiziksel uyarılar; sıcaklık , manyetik alan , iyonik kuvvet, çözücüler, elektrik alan, radyasyon, mekanik stres, yüksek basınç, ses radyasyonu Kimyasal uyarılar; pH , kimyasal bileşikler, spesifik iyonlar Biyokimyasal uyarılar; enzim substratları, afinite ligandları .

Günümüzde biyomedikal uygulamalar için araştırılmakta olan polimerleri çevresel uyarıl türlerine göre sınıflandırabiliriz. Kitosan , Alijanat, K-karragenan polimerleri sıcaklığa , pH'a ve diğer fizikokimyasal uyarılara karşı duyarlıdır. Metil selüloz, Kollajen ve Jelatin sıcaklığa ve pH'a duyarlı polimerlerdir. Dekstran pH ve diğer fizikokimyasal uyarılara karşı duyarlıdır. Agaroz sadece sıcaklığa , Pektin , Kitre zıncığı , Melanin , Poli L-lizin sadece pH ve Hyalüronik asit , Polipeptit, DNA parçaları ise sadece fiziksel uyarılara karşı duyarlı polimerlerdir. (Kaplan, 2021)

Biz çalışmamızda pH'a duyarlı bir çalışma gerçekleştirdik ve polimer olan bir çok avantaj barındıran PEGDA polimerini kullandık.

1.4.2.2. PEGDA(Polietilenglikol Diakrilat)

PEGDA, yani Poli(etilen glikol) diakrilat, bir çapraz bağlayıcı reçine ve jel oluşturucu olarak kullanılan sentetik bir polimerdir. Bu madde, özellikle biyomedikal uygulamalar, ilaç salım sistemleri ve doku mühendisliği gibi alanlarda yaygın olarak kullanılır. PEGDA, suda çözünür, bu özelliğiyle hidrojel formülasyonlarında ön plana çıkar. UV ışığı altında başlatıcılarla birlikte kullanıldığında çapraz bağlar oluşturarak katı yapılar meydana getirebilir. Biyomedikal uygulamalar için önemli olan yüksek derecede biyouyumluluğa sahiptir. Genellikle yüksek sıcaklıklara dayanıklı bir polimerdir. (Skorik YA ve ark 2023)

PEGDA, özellikle doku mühendisliği ve ilaç teslimi gibi biyoteknolojik uygulamalarda önemli bir rol oynar. Çapraz bağlanabilir yapısı sayesinde, hücre kültürü matrisleri ve kontrollü ilaç salım sistemleri gibi çok çeşitli biyomedikal cihaz ve uygulamalarda kullanılmaktadır.

PEGDA (Poli(etilen glikol) diakrilat) kullanılarak geliştirilen ilaç salım sistemleri, özellikle kontrollü ve hedeflenmiş ilaç teslimatında kullanılmaktadır. Bu sistemler, ilaçların vücutta istenilen bir hızda ve belirli bir hedefe doğru salınmasını sağlayarak etkinliği artırır ve yan etkileri azaltır.

PEGDA, ilaç salınım sistemleri içerisinde su içeriği yüksek olan ve yumuşak doku benzeri mekanik özelliklere sahip hidrojel oluşturmak için kullanılır. Bu hidrojel, ilaçları bünyesinde depolayabilir ve yavaş yavaş salabilir. Bu özellik, özellikle kronik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların sürekli salınımını sağlamak için idealdir. (I Matai G. Kaur ve ark 2020)

UV ışığı altında belirli kimyasal başlatıcılar ile birlikte kullanıldığında, PEGDA çapraz bağlanabilir ve bu sayede ilaç moleküllerini fiziksel olarak hapseder. Bu çapraz bağlar, ilacın salım hızını ayarlamak için modifiye edilebilir, böylece ilacın salım süresi ve hızı optimize edilir.

PEGDA'nın biyouyumlu yapısı, vücut içerisinde toksik olmayan ve alerjik reaksiyonlara neden olmayan sistemlerin geliştirilmesine olanak tanır. Bu, özellikle hassas tedaviler ve kronik durumlar için önemlidir.

PEGDA bazlı sistemler, ilaçları doğrudan hastalıklı dokuya yönlendirebilir. Bu, ilacın etkinliğini artırırken, sağlıklı dokulara olan olumsuz etkileri minimuma indirir. PEGDA bazlı ilaç salım sistemleri, kanser tedavisinde, iltihaplanma kontrolünde, kronik ağrı yönetiminde ve diyabet gibi durumlar için uzun süreli ilaç teslimatı sağlamakta kullanılabilir.

PEGDA'nın bu özellikleri, modern tıpta kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına olanak tanıyan gelişmiş ilaç salım teknolojilerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu sistemler, ilaçların daha etkili ve güvenli bir şekilde kullanılmasını sağlayarak tedavi sonuçlarını iyileştirmeyi hedefler. (Konasch J ve ark 2019)

PEGDA (Polietilen glikol diakrilat) bazlı ilaç salım sistemleri, son çalışmalarda çeşitli yenilikçi uygulamalarda kullanılan bir polimerdir. İlaç salınım sistemleri uygulamalarında PEGDA 3D baskılı hidrojelde kullanılabilir. Bu hidrojel, dijital ışık işleme teknikleri kullanılarak sentezlenir, bu da hedeflenen ilaç salımı ve yan etkilerin en aza indirilmesi için bileşim ve yapı üzerinde hassas kontrol sağlar.

Mikroiğneler, cilt bariyerini etkili bir şekilde delip, minimal invaziv bir yöntemle ilaçları teslim etmek üzere tasarlanabilir. Çalışma, çoklu ilaçları kontrol edilen salım profilleriyle birleştirmek için stereolitografi ve mürekkep püskürtmeli baskıyı birleştiren yeni bir hibrit katkı maddesi üretim sürecini kullanarak PEGDA bazlı mikroiğneler oluşturmayı içerir.

PEGDA' nın kullanıldığı bir diğer alan ise Tansdermal ilaç teslim sistemleridir. . Pegda bazlı transdermal sistemleri , ilaçları cilt yoluyla vererek, oral veya enjekte edilebilir yollara bir alternatif sunar, bu da hasta uyumunu artırabilir ve sistemik yan etkileri azaltabilir.

Bu örnekler, ilaç teslim teknolojilerinde PEGDA bazlı sistemlerin çeşitliliğini ve potansiyelini vurgulamakta, ilaç kullanımı için daha etkili, kontrol edilebilir ve hasta dostu seçenekler sunmaktadır. (I Matai G. Kaur ve ark 2020)

1.4.3. Hidrojeller

1.4.3.1. Hidrojellerin Tanımı ve Özellikleri

Hidrojeller homo ya da kopolimerden meydana gelen ,kullanılan monomer ve bağlayıcılara göre değişmekle birlikte kendi kuru ağırlıklarının binlerce katı kadar su hapsedebilen malzemelerdir. 3 boyutlu yapıya sahip bu polimerlerin birçok kullanım alanının vardır. Seçilen ana polimer hidrojelin özelliklerinin belirlenmesinde oldukça etkilidir. Burada suda çözünebilen birçok polimeri kullanabilir. (Discher ve Eisenberg 2002)

Hidrojeller çeşitli fiziksel formlarda formüle edilebilirler. Hidrojeller tıbbi yara bakımında pansuman olarak veya tarımda toprağı nemlendirmek için levha formunda üretilebilir.. Mikropartikül olarak üretilebilirler ki bu küçük parçacıklar ilaç taşıyıcı olarak , tarımda sulama sistemlerinde kullanılabilirler. Nanopartikül olarak kullanılabilirler.Yüzeyleri kaplamak için kaplama formatında üretilebilirler. Film formatında ; yara bakımı için yara örtüsü, veya gıda ambalajında nem tutucu olarak kullanılabilirler.

Bu çeşitli formlar , hidrojellerin geniş uygulama yelpazesine sahip olmalarını sağlar ve farklı endüstriyel ve tıbbi ihtiyaçları karşılamak için adapte edilebilirler. (Costantino ve Boraschi 2012)

Hidrojelleri kullanacağımız alana bağlı olarak farklı su emme kapasitesine sahip olmalarını bekleriz. Örneğin tıbbi uygulamalarda suyu daha uzun süre tutabilen hidrojeller tercih edilirken, tarımsal uygulamalarda suyu daha uzun süre tutabilen hidrojeller tercih edilebilir.

Hidrojellerin ana bileşeni olarak hidrofilik polimerler , su emme kapasitesini etkileyen birkaç

faktöre sahiptir. Hidrojellerde bulunan hidrofilik grupların tümü , su emme kapasitesini belirleyen önemli bir faktördür. Örneğin hidroksil (-OH), amid(-CONH₂), karboksilat (-COO) gibi gruplar hidrofilik özelliklere sahiptir ve hidrojin su emme kapasitesini artırılabilir. Polimer zincirinin yapısı, hidrojin su emme kapasitesini etkileyebilir. Daha uzun ve dallanmış zincirler genellikle daha fazla su emebilir çünkü daha fazla su tutma yerine sahiptir. Su emme kapasitesini etkileyen bir diğer faktör ise jel ağı içindeki bağlanma şeklidir. Daha düzenli ve sıkı bir ağ yapısı genellikle daha fazla su emme kapasitesine sahip olabilir. (Hoffman, 2002)

Hidrojeller yapılarındaki bağlanma şekillerine göre kimyasal ve fiziksel olabilirler. Kimyasal hidrojeller polimer zincirlerinin kimyasal reaksiyonla bağlandığı, çapraz bağlı hidrojellerdir. Fiziksel hidrojeller ise çapraz bağlanmanın olmadığı polimerlerin yalnızca fiziksel etkileşimlerle bir arada tutulduğu polimerlerdir. (Hoffman 2002).

Kimyasal hidrojeller fiziksel hidrojellere göre daha stabildir. Bir çok endüstriyel ve tıbbi uygulamada stabil hidrojeller daha uzun ömürlü ve güvenilir olmaları avantajından dolayı tercih ediliyor olsa da ; biyolojik parçalanmanın beklendiği durumlarda farklı tercihler yapılabilir.

Fiziksel bağlı hidrojellerde ağ yapısı pH , sıcaklık, organik çözücü etkileriyle değişebilmektedir. Bu nedenlerden dolayı çapraz bağlı hidrojeller daha çok tercih edilmektedir. (Kharkar,2016)

Hidrojellerin şişme özellikleri , onları birçok farklı uygulama kullanışlı hale getiren önemli bir özelliktir. Hidrojellerin şişme oranı , şişmiş hidrojin ağırlığının kuru hidrojin ağırlığına oranı ile belirlenir ve bu oran hidrojellerin hidrofiliklik , çapraz yoğunluğu ve dış ortam şartlarına göre değişebilir.

Tüm bu şartları göz önünde bulundurduğumuzda en çok tercih edilen polimerler PEG(Polietilen glikol), PAAm (Poliakrilamid), PVA(Polivinil Alkol) polimerleridir (Hoffman, 2002).

1.4.3.2. Hidrojellerin İlaç Salınım Sistemlerindeki Kullanımı

Hidrojel temelli ilaç salınım sistemleri , ilaçların etkinliğini ve hedefli dağıtımını geliştirmek için büyük bir potansiyele sahiptir. Bu sistemler ilacı kontrollü salarak geleneksel ilaç kullanımının yan etkilerini ortadan kaldırmaya çalışmaktadır.

Hidrojellerin sahip olduğu üç boyutlu ağlar ve suda şişabilme özelliği; ilaçları gözeneklere hapsederek istenilen sürede ve istenilen miktarda ilacın salınmasında olanak sağlamaktadır.

Hidrojel temelli ilaç salınım sistemlerinin çalışma prensibi , hidrojellerin çevresel uyaranlara karşı duyarlı olmalıdır. Bu uyaranlar arasında pH, sıcaklık , elektrik alan, ışık ve kimyasal

tetikleyiciler yer alabilir. Uyarana maruz kaldığında , hidrojeller şişer veya büzülür ve bu da ilacın gözeneklerden dışarı difüzyon yoluyla salınmasına neden olur.

Bu çalışma prensibi ilaçların yan etkilerinin azalmasına , ilaç etkinliğinin artmasına ve hasta uyumunun iyileşmesine katkıda bulunur. Bu akıllı malzemelerin en önemli özellikleri; biyo-uyumlu olmaları, yüksek ilaç yükleme kapasitesine sahip olmaları ve düşük toksisiteye sahip olmalarıdır . (James, 2014)

Hidrojel temelli ilaç salınım sistemlerinde, hidrojeller ortamdaki pH, sıcaklık, elektrik alan, ışık, kimyasal tetikleyiciler gibi faktörlere bağlı olarak şişer veya büzülür. Bu şekilde ilaç jelden dışarıya difüzenir ve salınım gerçekleşir. Uyarana duyarlı bu hidrojeller “akıllı malzemeler” olarak da bilinmektedir ve salınımları kontrol edilebilir olduğundan ilaç salınım sistemleri için mükemmeldirler. Uyarana duyarlı hidrojeller kimyasal uyarıcılar, fiziksel uyarıcılar veya biyokimyasal uyarıcılara duyarlı olarak ayrılmaktadır. Kimyasal uyaranlara duyarlı hidrojeller pH, iyonik kuvvet, çözücü, gaz veya redoks tepkimelere bağlı olarak tepki gösteren hidrojellerdir. Fiziksel uyarıcılara bağlı hidrojeller voltaj, sıcaklık değişimi, ışık değişimi ya da mekanik kuvvetteki değişimlerden etkilenen hidrojellerdir. Biyokimyasal uyarana bağlı hidrojeller ise antijen, enzim gibi biyokimyasal ajanlara tepki gösteren hidrojellerdir . (Ayhan, 2014)

Bu akıllı malzemelerin en önemli özellikleri; biyo-uyumlu olmaları, yüksek ilaç yükleme kapasitesine sahip olmaları ve düşük toksisiteye sahip olmalarıdır. (James, 2014)

Salınım sistemleri duyarlı oldukları alana göre farklı başlıklarda toplanırlar. Bunlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Difüzyon Kontrollü Salınım Sistemleri
- Çözücü Kontrollü Salınım Sistemleri
- Kimyasal Kotrollü Salınım Sistemleri
- pH’a Duyarlı Salınım Sistemleri
- Redoks Tepkimelere Duyarlı Sistemler
- Sıcaklığa Duyarlı Sistemler
- Biyokimyasal Ajanlara Duyarlı Sistemler
- Elektrik Sinyaline Duyarlı Sistemler
- Basınca Duyarlı Sistemler (Burcu, 2020)

1.4.3.3. Hidrojel Temelli İlaç Salınım Sistemlerinin Önemi

Hidrojel temelli ilaç salınım sistemleri , son yıllarda farmösötik alanda büyük ilgi görmektedir. Bunun sebebi, bu sistemlerin geleneksel ilaç verme yöntemlerine kıyasla bir çok terapötik fayda sunabilmesidir. Bu faydalardan bazıları şunlardır:

- İlaç Etkinliğinin Artması: Hidrojeller , ilaçları hedef bölgeye taşıyarak ve kontrollü bir şekilde salarak ilaç etkinliğini önemli ölçüde artırabilir. Bu sayede daha düşük dozda ilaç kullanılarak aynı tırapötik etki elde edilebilir.
- Hedeflenen Bölgeye Ulaşım: Hidrojeller , ilaçların sindirim sisteminde tahrip olmadan doğrudan istenilen bölgeye ulaşmasını sağlayabilir. Bu sayede sistemik yan etkilerin azalması ve ilacın istenmeyen dokulara maruz kalmasının önüne geçilmesi sağlanır.
- Toksisite/Yan Etkilerin Azalması: Hidrojeller, ilaçların ani salınımını önleyerek ve kontrollü bir şekilde salarak toksisite ve yan etkilerin azalmasına katkıda bulunur. Bu sayede hastalar için daha güvenli ve konforlu bir tedavi yöntemi sunulur.
- Önceden Tedavi Edilemeyen Hastalıklar için Uygun Tedavi Oluşturma: Hidrojeller, geleneksel yöntemlerle tedavi edilemeyen veya zor tedavi edilen hastalıklar için yeni tedavi seçenekleri sunma potansiyeline sahiptir. Örneğin, kanser hücrelerini hedef alan ve sağlıklı hücrelere zarar vermeyen ilaç salınım sistemleri geliştirilebilir.
- Hasta ile Uyumunun Artması: Hidrojeller, uzun süreli salınım sağlayan ilaç formları olarak kullanılabilir. Bu sayede hastaların ilaçlarını daha az sıklıkla almaları yeterli olur. Bu durum hasta uyumunu ve tedavi başarısını önemli ölçüde artırabilir.

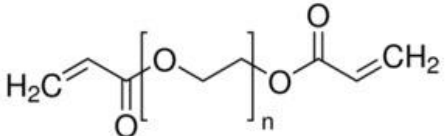
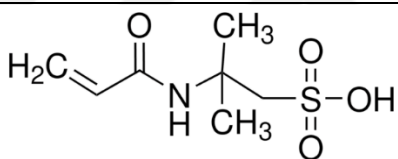
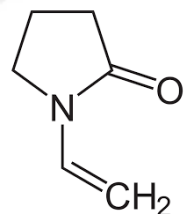
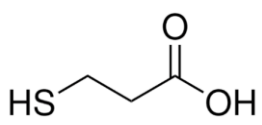
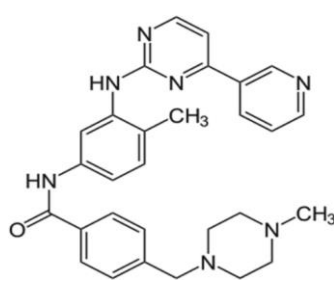
Hidrojel temelli ilaç salınım sistemleri, hem mide hem de bağırsak ortamlarında etkili ilaç salınımı olmak üzere geniş bir uygulama alanına sahip umut vadeden bir çalışma alanıdır. Bu sistemlerin biyoyumlu olması ve özellikle biyomedikal alan için birçok avantaj sunması, onları gelecekteki ilaç verme yöntemleri için önemli bir alternatif haline getirmektedir. Bununla birlikte, hidrojel temelli ilaç salınım sistemlerinin bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Bunlar; düşük gerilme mukavemeti ve hidrofobik ilaçların salınımlarının yavaş gerçekleşmesidir. Yapılan çalışmalarda hidrojellerin formülasyonlarının değiştirilmesiyle bu dezavantajların önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Hidrojel temelli ilaç salınım sistemleri, modern tıbbın geleceği için büyük bir potansiyele sahiptir. Bu sistemlerin geliştirilmesi ve klinik uygulamaya geçirilmesi, birçok hastalığın tedavisinde önemli ilerlemeler sağlayabilir (Bhagwat, 2013).

2. MATERİYAL VE YÖNTEMLER

2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

PEGDA(Polietilenglikoldiakrilat), AMPS (2-Akrilamit-2Metil Propan Sülfonik Asit), NVP(N-Vinilpirolidon), Merkaptto Propiyonik Asit), İmatinib , fotobaşlatıcı olarak 2-Hidroksi-2-Metilpropionfenon) (%97) ve kullanılan diğer kimyasal maddeler Sigma'dan temin edilmiş olup analitik saflıktadır.

Tablo 2.1. Çalışmada kullanılan kimyasalların formül ve kısaltmaları.

MALZEME	FORMÜL	KISALTMA
Polietilenglikoldiakrilat		PEGDA
2-Akrilamit -2Metil Propan Sülfonik Asit		AMPS
N-Vinilpirolidon		NVP
Merkapto Propiyonik Asit		3-MPA
Imatinib		

2.2. Kullanılan Cihazlar

- Ultra Saf Su Cihazı: Millipore Direct-Q®- 3 ultra saf su cihazı
- Hassas Terazisi: Mettler Toledo AE240 marka ve model.
- Magnetik Karıştırıcı: Heidolph MR Hei-TEC marka ve model ısıtıcılı manyetik karıştırıcı,
- pH metre : Hanna pH-213 marka ve model masa tipi pH-metre
- Ultrasonik Banyo: Bandelin RK 100 H marka ve model ultrasonik banyo
- Mikropipet: Ependorph marka farklı hacimlere sahip mikropipet
- UV-Vis Spektrofotometresi: Thermo Scientific Genesys 10S model UV-Vis spektrofotometre
- FTIR Spektrofotometresi: Perkin Elmer Spectrum 100 marka ve model ATR-FTIR spektrofotometre
- Orbital Karıştırıcı: IKA-Werke, OS 10 B marka ve model orbital çalkalayıcı kullanılmıştır.

2.3. DENEYSEL YÖNTEMLER

2.3.1. Çözeltilerin Hazırlanması

2.3.1.1. İmatinib Çözeltilisinin Hazırlanması

İlaç yükleme ve salınım çalışmalarında kullanmak üzere, öncelikle stok imatinib ilaç çözeltisi hazırlanmıştır. Çalışma süresince kullanılan bütün ilaç çözeltileri stok imatinib çözeltisinin seyreltilmesi ile hazırlandıktan sonra kullanılmıştır.

2.3.1.2. Tampon Çözeltilerinin Hazırlanması

Çalışmamızda pH değerler 1,0 ila 8,0 pH değerleri arasında değişen tampon çözeltiler hazırlanmıştır. Bu amaçla pH 1,0-3,0 için HCl/KCl çözelti sistemi, pH 4,0-6,0 için CH₃COOH/ CH₃COONa, pH 7,0-8,5 için Na₂HPO₄ NaH₂PO₄ kullanılmıştır.

2.3.1.3. Polimerlerin Hazırlanması

PEGDA, AMPS, NVP ve Merkaptopropiyonik asitten alınan farklı yüzdelere karşılık gelen gram tartımları bir beher içerisinde homojenize edildikten sonra, 2-Hidroksi-2-Metilpropionfenon) fotobaşlatıcılığında 2 cm çapında oyuklar bulunan Teflon® kaba dökülerek UV lamba kullanılarak polimerleştirilmiştir. Elde edilen polimerlerin görüntüsü Şekil 2.1’de verilmektedir.



Şekil 2.1. Hazırlanan Polimerlerin Görüntüsü.

2.3.2. FTIR Analizi

Hazırlanmış olduğumuz merkaptopropiyonik asit esaslı polimere ait 4000 cm^{-1} ve 650 cm^{-1} dalga sayıları aralığında yapılan ATR- FTIR tarama sonucunda elde edilen spektrum Şekil 3.1’de verilmiştir.

2.3.3. SEM Analizi

Elde edilen polimerik malzemenin yüzey morfolojisi belirlenmesi amacıyla yapılan taramalı elektron mikroskobu (SEM)’na ait olan SEM görüntüsü Şekil 3.2’de verilmiştir.

2.3.4. Şişme Testi

Polimerler hazırlandıktan sonra yıkanmış ve kurutulmuştur. Daha sonra suda ve farklı pH değerlerinde şişme miktarları kontrol edilmiştir. Yapılan hesaplar sonucunda elde edilen sonuçlar Tablo 3.1’de verilmiştir.

2.3.5. İmatinib Spektral Özellikler

Morötesi alanda yapılan dalgaboyu taraması sonucunda çalışma pH değerinde hazırlanmış olan imatinib çözeltisinin maksimum absorpsiyon yaptığı dalgaboyu belirlenmiştir. Elde edilen grafik Şekil 3.3'te yer almaktadır. Bununla birlikte aynı pH değerinde standart imatinib çözeltileri kullanılarak kalibrasyon grafiği hazırlanmıştır (Şekil 3.4).

2.3.6. İlaç Yükleme ve Salınım Çalışmaları

İlaç yükleme çalışmaları aşağıda maddeler halinde özetlenmiştir:

- Hazırlanmış olan polimerlerin tartımları alınmış ve kaydedilmiştir.
- Tartımları alınan polimerler ayrı ayrı cam kavanozlara alınmıştır.
- Cam kavanozların her birine 25 mL farklı konsantrasyondaki imatinib çözeltisi ilave edilmiştir.
- Kavanozlar dakikada 150 devir hızında çalıştırılan orbital çalkalayıcıda 24 saat bekletilmiştir.
- Süre sonunda çözeltide kalan imatinib miktarları belirlenmiştir.

Çalışma sonucunda polimerlerin absorbe edebildiği maksimum imatinib çözeltisine ait konsantrasyon belirlenmiştir. Ardından bu konsantrasyon değeri kullanılarak yukarıdaki işlemler bu defa farklı süreler olacak şekilde tekrarlanarak en uygun süre değerine karar verilmiştir. Elde edilen süre-%absorpsiyon grafiği Şekil 3.5'te verilmiştir.

İlaç salınım çalışmaları için en uygun süre ve konsantrasyon değerleri kullanılarak gerçekleştirilen ilaç yüklenmiş olan polimerler kullanılmıştır. Bu polimerler farklı pH değerlerindeki tampon çözeltiler içerisinde önce 24 saat bekletilerek en fazla ilaç salınımının gerçekleştiği pH değeri belirlenmiştir. Bu pH değerindeki tampon çözelti varlığında bu defa yine ilaç yüklü polimerler farklı sürelerde bekletilerek en fazla salınımın gerçekleştiği süre belirlenmiştir (Şekil 3.6 ve Şekil 3.7).

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Polimerlerin Hazırlanması

%65 PEGDA, %10 AMPS, %10 NVP ve %5, %10, %15 ve %20 Merkaptopropiyonik asit içeren 4 farklı formülasyon hazırlanmıştır. Fotobaşlatıcı olarak toplam tartımın %2'si olacak şekilde 2-Hidroksi-2-metilpropiofenon (%97) ilave edildikten sonra üzerinde 2 cm çapında oyuklar bulunan Teflon® kalıba dökülerek UV lamba altında 3 dakika süreyle ışınlarak polimerleştirilmiştir. %5, %15 ve %20 Merkaptopropiyonik asit içeren formülasyonlar suda dağılma, aşırı şişme ya da kırılma olma problemleri sebebiyle kullanılamamıştır. En uygun formülasyonda %15 Merkaptopropiyonik asit bulunmaktadır. En uygun formülasyon ile elde edilen polimerler başlangıç maddelerinin uzaklaşması için önce 24 saat süreyle saf su içerisinde bekletilmiş, ardından bir liyofilizatörde 24 saat kurutularak hazır hale getirilmiştir.

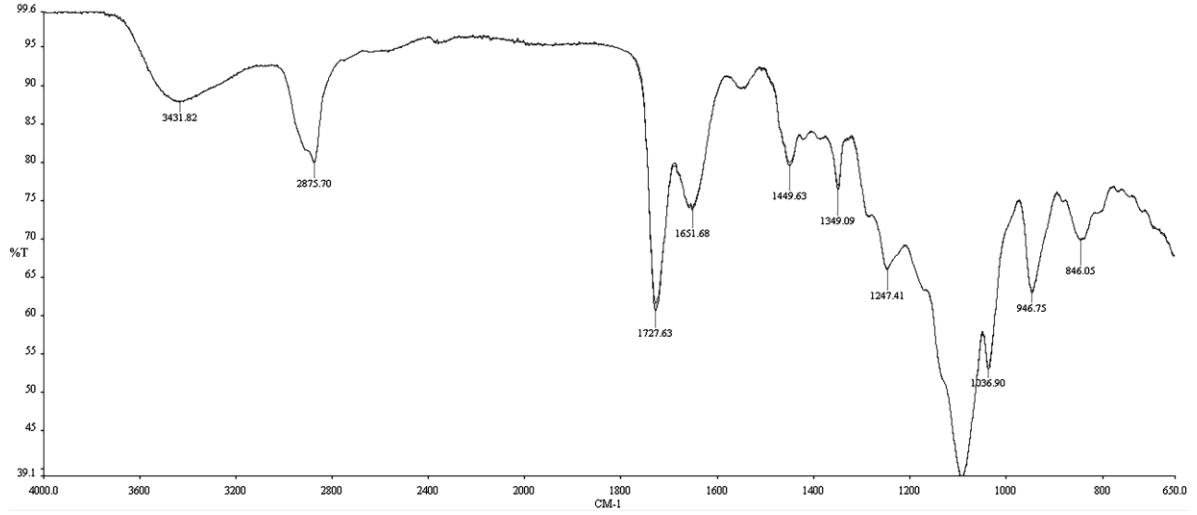
3.2. Şişme Testi Sonuçları

Tablo 3.1. Şişme testi değerleri

	İlk Kütle	Son Kütle	Şişme Farkı	% Şişme
pH 7	0,1230 g	0,1825 g	0,0595 g	%48,4
Su	0,1228 g	0,1796 g	0,0568 g	%46,3

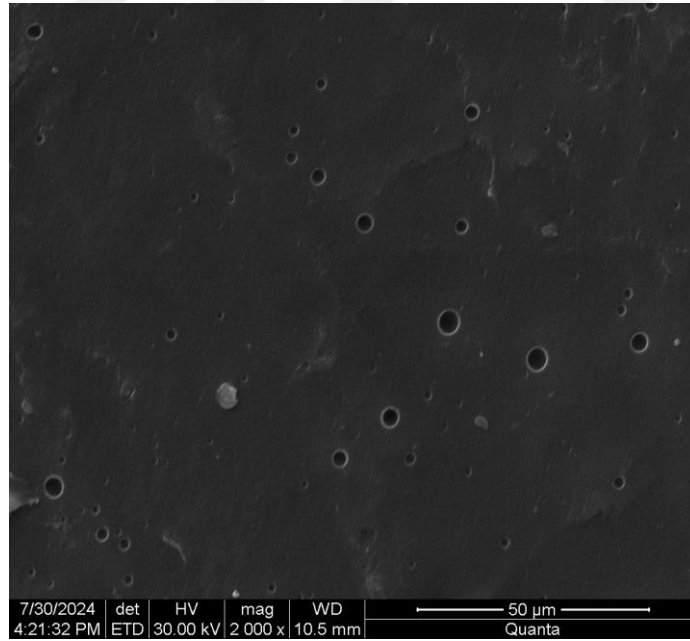
3.3. FTIR ve SEM Analizleri

650-4000 cm^{-1} dalga sayıları arasında tarama yapılarak elde edilen polimerik membranın ait ATR-FTIR spektrumu Şekil 3.1'de gösterilmektedir. 3430 cm^{-1} 'de yer alan geniş band -NH ve -OH gruplarına aittir. 2875 cm^{-1} 'deki pik C-H titreşimine aittir. 2-akrilamido-2-metilpropan sülfonik asitin S-O grubuna ait karakteristik absorpsiyon pikleri 940-1050 cm^{-1} arasında görülmektedir. Karbonil grubuna ait pik 1727 cm^{-1} 'de yer almaktadır. 1651 cm^{-1} 'deki pik CONH grubuna aittir. 1635 cm^{-1} 'deki akrilat grubuna ait karakteristik pikin yok olması çapraz bağlanmanın başarılı bir şekilde gerçekleştiğine işaret etmektedir.



Şekil 3.1. Merkaptopropiyonik asit esaslı polimere ait FTIR spektrumu.

Hazırlanan polimerlerin yüzey morfolojisi 2000 kat büyütülerek incelenmiş ve homojen, kırıksız, çatlaksız ve az gözenekli bir yapıya sahip olduğu SEM görüntüsü ile belirlenmiştir (Şekil 3.2.).



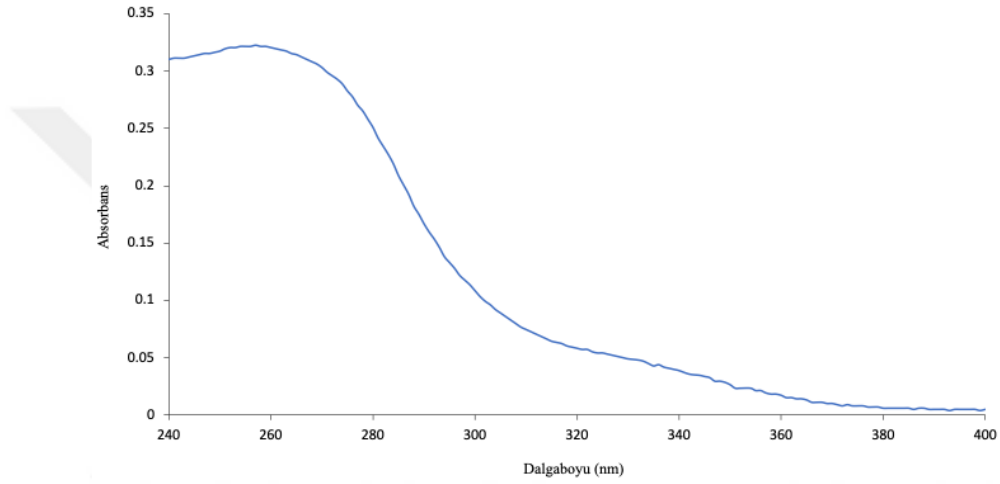
Şekil 3.2. Merkaptopropiyonik asit esaslı polimere ait 2000 kat büyütülmüş SEM görüntüsü.

3.4. İmatinib'e Ait Spektral Özellikler

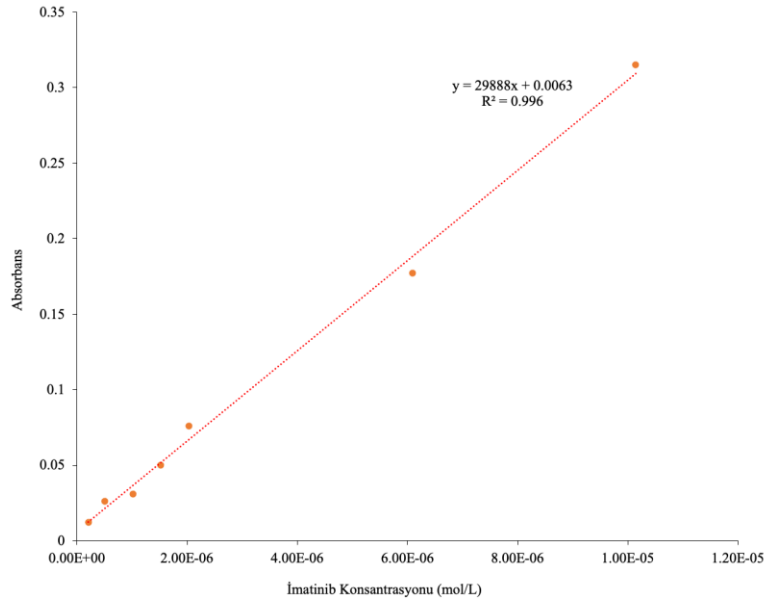
50 ppm konsantrasyonda stok olarak hazırlanmış olan imatinib çözeltisinin uygun hacimlerde seyreltilmesiyle hazırlanan standart çözeltiler kullanılarak kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Grafik oluşturulurken çalışma pH'sı kullanılmıştır. Bu işlem öncesinde aynı pH değerine ait imatinib çözeltisine ait dalgaboyu belirlenmiştir.

Yapılan dalgaboyu taraması sonucunda imatinibin maksimum absorpsiyon yaptığı değer 258 nm olarak belirlenmiştir (Şekil 3.3).

Kalibrasyon grafiği için $2,03 \cdot 10^{-8}$ – $1,01 \cdot 10^{-5}$ M aralığındaki imatinib standart çözeltileri kullanılmıştır. İlgili grafik Şekil 3.4'te verilmiştir.



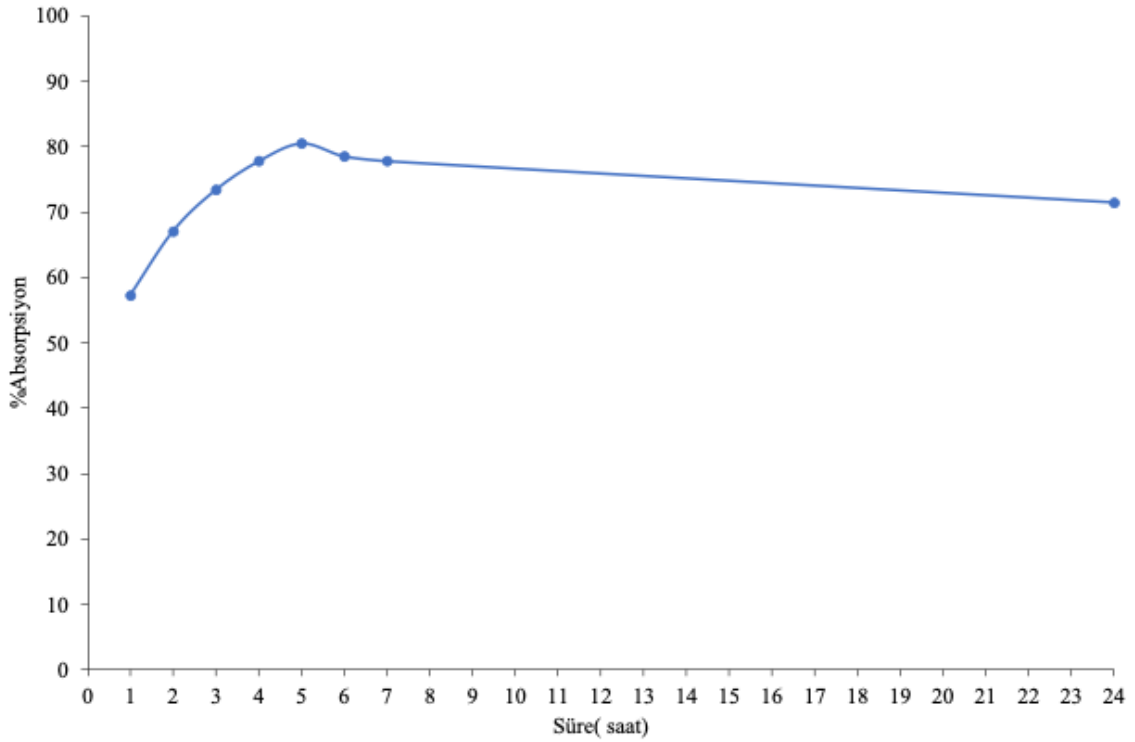
Şekil 3.3. 5 ppm İmatinib (pH:7,0) dalgaboyu taraması sonucu.



Şekil 3.4. pH: 7,0'da hazırlanmış imatinib kalibrasyon grafiği

3.5. İlaç Yükleme Çalışmaları

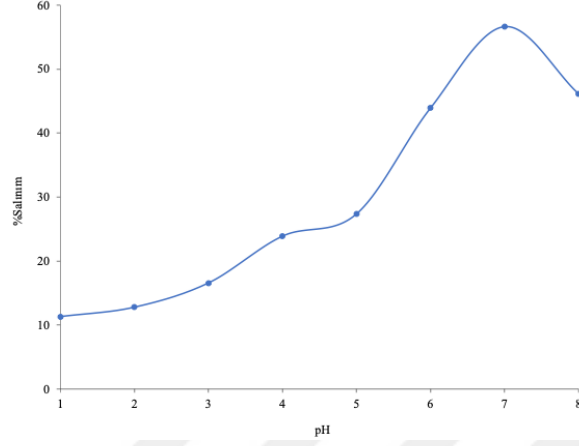
Hazırlanmış olan polimerler 5, 10, 25, 50 ve 100 ppm konsantrasyonunda imatinib içeren 20 mL çözeltilerin ayrı ayrı konulduğu kavanozlara konulduktan sonra 150 rpm hızdaki orbital çalkalayıcıda 1 gün boyunca bekletilmiştir. İşlem sonunda kavanozlarda kalan imatinib miktarı hesaplanmış ve sonuçta en uygun konsantrasyonun 50 ppm olduğu görülmüştür. Çalışmanın ilerleyen kısımlarında absorpsiyon için bu değer kullanılmıştır. Ardından 50 ppm imatinibden alınan 20 mL çözeltiyi içeren kavanozlara tartımları alınan polimerler ayrı ayrı konulmuş ve süreye bağlı olarak absorpsiyon miktarları ölçülmüştür. 7 saat süreyle her saat başında ve son olarak 24 saat sonunda ölçümler sonucunda maksimum absorpsiyonun %80,48 değeri ile 5 saat sonunda olduğu bulunmuştur (Şekil 3.5.).



Şekil 3.5. Süre-% imatinib absorpsiyon grafiği.

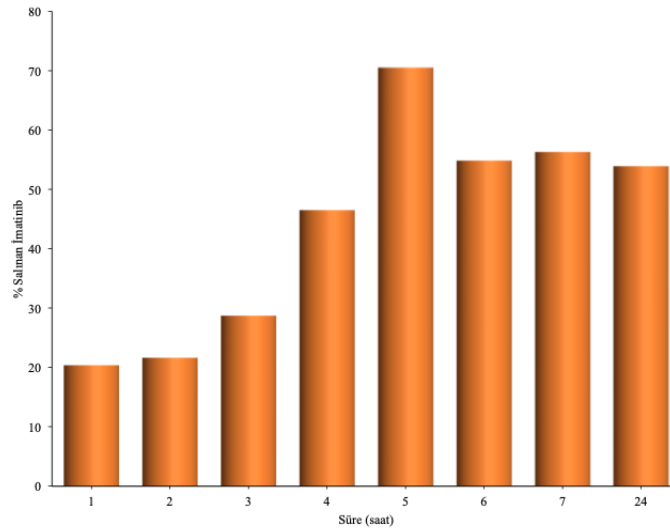
3.6. İmatinib Salınım Sonuçları

5 saat süreyle imatinib yüklenmiş olan polimerler ayrı ayrı farklı tampon çözeltilerde 1 gün süreyle bekletildikten sonra en fazla ilaç salınımının pH:7,0'da gerçekleştiği görülmüştür (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. pH- %imatinib salınım grafiği.

İmatinibin en fazla salındığı pH'ta en uygun sürenin belirlenmesi amacıyla farklı sürelerde %salınım deneyleri yapılmıştır. 5 saat süreyle 50 ppm imatinib içerisinde bekletilen polimerler, pH:7 tampon çözeltisinde bekletilmiş ve farklı sürelerdeki %salınım değerleri hesaplanmıştır. Şekil 3.7'de verilen grafiğe göre en uygun sürenin 5 saat olduğu ve %70,58 imatinib salınabildiği görülmektedir.



Şekil 3.7. Süre- %imatinib salınım grafiği (pH: 7).

4. TARTIŞMA VE DEĞERLENDİRME

Çalışmamızda merkaptopropiyonik asit esaslı hazırlanan polimer ile imatinib adlı kanser ilacı için yeni bir ilaç salınım sistemi geliştirilmiştir. Bu amaçla hazırlanan polimere ait en uygun formülasyonun %65 PEGDA, %10 AMPS, %10 NVP ve ve %15 Merkaptopropiyonik asit içerdiği belirlenmiştir. Yapılan FTIR ve SEM sonuçlarına göre polimerin istenilen özelliklere sahip olduğu görülmüştür.

Yapılan dalgaboyu taraması sonucunda maksimum dalgaboyunun 258 nm olduğu tespit edilmiştir. İlaç yükleme ve salınım çalışmaları sonucunda ilacın 5 saat sonunda hazırlanmış olduğumuz polimer tarafından %80,48 absorbe edildiği, pH: 7,0'da 5 saat sonunda maksimum %70,58 salınabildiği tespit edilmiştir.

Sonuç olarak hazırlanmış olduğumuz merkaptopropiyonik asit esaslı polimerin yeni bir ilaç salınım sistemi olarak kullanılabileceği, mevcut sistemlere alternatif olarak katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Cooper.G.(2000)The Cell- A Molecular Approach 2. Edition Sunderland , Boston USA

Besa EC, Buehler B, Markman M, Sacher RA (27 December 2013). Krishnan K (ed.). "Chronic Myelogenous Leukemia". Medscape Reference. WebMD. Retrieved 3 January 2014.

Demir, N. (2011) Küresel Poli(etilen glikol) diakrilat Hidrojellerin Sentezi, Tanımlanması ve İlaç Salımında Kullanımı. Yüksek Lisans Tezi, Muğla Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Muğla, Türkiye.

Bhagwat, R.R., Vaidhya, I.S. (2013). Novel Drug Delivery Systems: An Overview. International Journal of Pharmaceutical Sciences And Research, 10, 970-982

T.C. Sağlık Bakanlığı, Kanser, <http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-nedir/4-kanser-nedir.html>, 25 Temmuz 2017.

Zeybek, A., (2012). The Effect of Doxorubicin-Albumin Magnetic Nanoparticles on Prostate and Lung Cancer Cells, Master of Science, The Graduate School of Engineering and Sciences of İzmir Institute of Technology, İzmir.

NCI, National Cancer Institute, Cancer, <http://www.cancer.gov/>, 28 Temmuz 2017.

Eggert J. (Ed). Cancer Basics. (2nd ed.). Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society; 2017.

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020

Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-tieulent, J. ve Jemal, A., (2015). “Global Cancer Statistics, 2012”, CA: A Cancer Journal of Clinicians, 1-22.

<https://www.drozdogan.com/losemi-nedir-turleri-nelerdir-yasa-gore-genel-sagkalim-oranlari-nasildir/>

Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2012. Last accessed

January 5, 2012.

Soverini S, Mancini M, Bavaro L, Cavo M, Martinelli G. Chronic myeloid leukemia: The paradigm of targeting oncogenic tyrosine kinase signaling and counteracting resistance for successful cancer therapy. *Mol Cancer* (2018)

Dömötör, O.; Pelivan, K.; Borics, A.; Keppler, B.K.; Kowol, C.R.; Enyedy, É.A. Comparative studies on the human serum albumin binding of the clinically approved EGFR inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib and the investigational inhibitor KP2187. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2018**, *154*, 321–331

Patil Smita, J.; Doijad Rajendra, C.; Dhumal Priya, P. Development of UV-spectrophotometric method for the determination of Imatinib Mesylate (ITM) in bulk and formulation. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* **2013**, *6*, 54–57.

Morales-Vilchis, M.G.; Flores-Sánchez, P.; Escalante, J. Identification, synthesis and structure assignment of two impurities of Erlotinib, a drug used for the treatment of some types of cancer. *J. Mex. Chem. Soc.* **2019**, *63*, 43–49.

Safdara, R., Omar, A. A., Arunagiri, A., Regupathi, I., Thanabalan, M. (2019). Potential of Chitosan and Its Derivatives for Controlled Drug Release Applications- A Review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, *49*, 642-659.

Bhattarai, N., Gunn, J., Zhang, M. (2010) Chitosan-Based Hydrogels for Controlled, Localized Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *62*, 83-99.

Bhagwat, R.R., Vaidhya, I.S. (2013). Novel Drug Delivery Systems: An Overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences And Research*, *10*, 970-982.

Park K. The controlled drug delivery systems: Past forward and future back. *J Control Release* 2014;190:3-8.

Martin del Valle, E. M., Galan, M. A., Carbonell, R. G. (2009) *Drug Delivery Technologies:*

The Way Forward in the New Decade. Industrial & Engineering Chemistry Research, 48(5), 2475-2486.

Sharpe, L. A., Daily, A. M., Horava, S. D., Peppas, N. A. (2014) Therapeutic Applications of Hydrogels in Oral Drug Delivery. Expert Opinion on Drug Delivery, 11(6), 901-915

Secret, E., Kelly, S. J., Crannell, K. E., Andrew, J. S. (2014) Enzyme-Responsive Hydrogel Microparticles for Pulmonary Drug Delivery. ACS Applied Materials & Interfaces, 6(13), 10313-10321.

McHugh, A. J., DesNoyer, J. R., Raman, C. (2006) Injectable Drug Delivery Based on Polymer Solutions: Experiment and Modeling. Polymeric Drug Delivery II, 14-28.

Wang, C., Ruan, R., Zhang, L., Zhang, Y., Zhou, W., Lin, J., Weiping, D., Wen, L. (2015) Role of the Na⁺ /K⁺ -ATPase Beta-Subunit in Peptide-Mediated Transdermal Drug Delivery. Molecular Pharmaceutics, 12(4), 1259-1267

Dash, A., Cudworth, G. (1998) Therapeutic Applications of Implantable Drug Delivery Systems. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 40(1), 1-12.

Demir, N. (2011) Küresel Poli(etilen glikol) diakrilat Hidrojellerin Sentezi, Tanımlanması ve İlaç Salımında Kullanımı. Yüksek Lisans Tezi, Muğla Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Muğla, Türkiye

Çelik, G. (2013) İlaç Yüklü Nanolif Sistemlerden Kontrollü İlaç Salınımı. Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta, Türkiye

Bhattacharai, N., Gunn, J., Zhang, M. (2010) Chitosan-Based Hydrogels for Controlled, Localized Drug Delivery. Advanced Drug Delivery Reviews, 62, 83-99

Sharpe, L. A., Daily, A. M., Horava, S. D., Peppas, N. A. (2014) Therapeutic Applications of Hydrogels in Oral Drug Delivery. Expert Opinion on Drug Delivery, 11(6), 901-915.

Yadav P, Yadav H, Shah VG, Shah G, Dhaka G. Biomedical biopolymers, their origin and evolution in biomedical sciences: a systematic review. J Clin Diagn Res. 2015;9(9):ZE21-5

Zhang Z, Ortiz O, Goyal R, Kohn J. Biodegradable polymers. In: Modjarrad K, Ebnesajjad S, eds. Handbook of Polymer Applications in Medicine and Medical Devices. 1st ed. New York: William Andrew; 2014. p.303-35.

Tunçay M, Çalış S. Biyoparçalanabilir sentetik ve doğal polimerler [Biodegradable synthetic and natural polymers]. FABAD J Pharm Sci. Enginerr C, Parikh J, Raval A. Review on hydrolytic degradation behavior of biodegradable polymers from controlled drug delivery system. Trends Biomater Artif Organs. 2011

Enginerr C, Parikh J, Raval A. Review on hydrolytic degradation behavior of biodegradable polymers from controlled drug delivery system. Trends Biomater Artif Organs. 2011; 25(2):79-85.

Kaplan, M., & Çalış, S., (2021). Overview of Biopolymers and Smart Polymers, Applications of Smart Polymers in Biomedical Field: Traditional Review. Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi , vol.10, no.3, 358-371.

Skorik YA. İlaç ve Gen Dağıtım Sistemlerinde Biyopolimerler. Uluslararası Moleküler Bilimler Dergisi . 2023; 24(16):12763. <https://doi.org/10.3390/ijms241612763>

Matai, I., Gaur, A., Seyedsalehi, A., McClinton, A., Laurencin, C. T., Biyomalzemeler , 2020, 226 , 119536,

Konasch J, Riess A, Mau R, Teske M, Rekowska N, Eickner T, Grabow N, Seitz H. Yerel Olarak Şirketleştirilmiş İlaç Depoları Olan İlaç Dağıtım Sistemleri için Yeni Bir Hibrit Katkı Maddesi Üretim Süreci. İlaçlar . 2019; 11(12):661.

Discher, D.E., Eisenberg, A., “Polymer vesicles”, Science, 297, 967–973, (2002).

Costantino, L., Boraschi, D., “Is there a clinical future for polymeric nanoparticles as brain-targeting drug delivery agents?”, Drug Discov Today, 17, 367–378, (2012).

Hoffman, A.S. (2002) Hydrogels for biomedical applications. Advance Drug Delivery Review, 54, 3-12.

Kharkar, P. M., Rehmann, M. S., Skeens, K. M., Maverakis, E., Kloxin, A. M. (2016) Thiol-ene Click Hydrogels for Therapeutic Delivery. ACS Biomaterials Science & Engineering, 2(2), 165-179.

James, H.P., John, R., Alex A., Anoop, K.R. (2014) Smart Polymers for The Controlled Delivery of Drugs- A concise Overview. Acta Pharmaceutica Sinica B, 4(2), 120-127.

Ayhan, F., Ayhan, H. (2014) Kontrollü İlaç Salınımı İçin Fotoçarpraz bağlı Poli(etilen glikol) Hidrojeller. Türk Biyokimya Dergisi, 39(4), 403-415.

Kadivar A. , Kamalidehghan B., Javar H.A. , Davoudi E.T. , Zaharuddin N.D.,Sabeti B., Chung L.P. , Noordin M.I. (2015) Formulation and In Vitro, In Vivo Evaluation of Effervescent Floating Sustained-Release Imatinib Mesylate Tablet

Bhagwat, R.R., Vaidhya, I.S. (2013). Novel Drug Delivery Systems: An Overview. International Journal of Pharmaceutical Sciences And Research, 10, 970-982.

Ayhan, F., Ayhan, H. (2014) Kontrollü İlaç Salınımı İçin Fotoçarpraz bağlı Poli(etilen glikol) Hidrojeller. Türk Biyokimya Dergisi, 39(4), 403-415.

Besa, E.C., Buehler, B., Markman, M., Sacher, R.A. (27 December 2013). Krishnan K (ed.). "Chronic Myelogenous Leukemia". Medscape Reference. WebMD. Retrieved 3 January 2014.

Bhagwat, R.R., Vaidhya, I.S. (2013). Novel Drug Delivery Systems: An Overview. International Journal of Pharmaceutical Sciences And Research, 10, 970-982.

Bhattarai, N., Gunn, J., Zhang, M. (2010) Chitosan-Based Hydrogels for Controlled, Localized Drug Delivery. Advanced Drug Delivery Reviews, 62, 83-99.

Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2012. Last accessed January 5, 2012.

Çelik, G. (2013) İlaç Yüklü Nanolif Sistemlerden Kontrollü İlaç Salınımı. Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta, Türkiye.

Cooper, G. (2000) The Cell- A Molecular Approach 2. Edition Sunderland, Boston USA.

Costantino, L., Boraschi, D., “Is there a clinical future for polymeric nanoparticles as brain-targeting drug delivery agents?”, *Drug Discov Today*, 17, 367–378, (2012).

Dash, A., Cudworth, G. (1998) Therapeutic Applications of Implantable Drug Delivery Systems. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 40(1), 1-12.

Demir, N. (2011) Küresel Poli(etilen glikol) diakrilat Hidrojellerin Sentezi, Tanımlanması ve İlaç Salımında Kullanımı. Yüksek Lisans Tezi, Muğla Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Muğla, Türkiye.

Discher, D.E., Eisenberg, A., “Polymer vesicles”, *Science*, 297, 967–973, (2002).

Dömötör, O.; Pelivan, K.; Borics, A.; Keppler, B.K.; Kowol, C.R.; Enyedy, É.A. Comparative studies on the human serum albumin binding of the clinically approved EGFR inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib and the investigational inhibitor KP2187. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2018, 154, 321–331.

Eggert, J. (Ed). *Cancer Basics*. (2nd ed.). Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society; 2017.

Enginerr C, Parikh J, Raval A. Review on hydrolytic degradation behavior of biodegradable polymers from controlled drug delivery system. *Trends Biomater Artif Organs*. 2011; 25(2):79-85.

Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.

Hoffman, A.S. (2002) Hydrogels for biomedical applications. *Advance Drug Delivery Review*, 54, 3-12.

James, H.P., John, R., Alex A., Anoop, K.R. (2014) Smart Polymers for The Controlled Delivery of Drugs- A concise Overview. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 4(2), 120-127.

Kadivar, A., Kamalidehghan, B., Javar, H.A., Davoudi, E.T., Zaharuddin, N.D., Sabeti, B., Chung, L.P., Noordin, M.I. (2015) Formulation and In Vitro, In Vivo Evaluation of

Effervescent Floating Sustained-Release Imatinib Mesylate Tablet.

Kaplan, M., & Çalış, S., (2021). Overview of Biopolymers and Smart Polymers, Applications of Smart Polymers in Biomedical Field: Traditional Review. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi*, vol.10, no.3, 358-371.

Kharkar, P. M., Rehmann, M. S., Skeens, K. M., Maverakis, E., Kloxin, A. M. (2016) Thiol-ene Click Hydrogels for Therapeutic Delivery. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2(2), 165-179.

Konasch, J., Riess, A., Mau, R., Teske, M., Rekowska, N., Eickner, T., Grabow, N., Seitz, H. Yerel Olarak Şirketleştirilmiş İlaç Depoları Olan İlaç Dağıtım Sistemleri için Yeni Bir Hibrit Katkı Maddesi Üretim Süreci. *İlaçlar*. 2019; 11(12):661.

Martin del Valle, E. M., Galan, M. A., Carbonell, R. G. (2009) Drug Delivery Technologies: The Way Forward in the New Decade. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 48(5), 2475-2486.

Matai, I., Gaur, A., Seyedsalehi, A., McClinton, A., Laurencin, C. T., *Biyomalzemeler*, 2020, 226, 119536.

McHugh, A. J., DesNoyer, J. R., Raman, C. (2006) Injectable Drug Delivery Based on Polymer Solutions: Experiment and Modeling. *Polymeric Drug Delivery II*, 14-28.

Morales-Vilchis, M.G.; Flores-Sánchez, P.; Escalante, J. Identification, synthesis and structure assignment of two impurities of Erlotinib, a drug used for the treatment of some types of cancer. *J. Mex. Chem. Soc.* 2019, 63, 43–49.

National Cancer Institute, Cancer, <http://www.cancer.gov/>, 28 Temmuz 2017.

Park, K. The controlled drug delivery systems: Past forward and future back. *J Control Release* 2014;190:3-8.

Patil Smita, J.; Doijad Rajendra, C.; Dhumal Priya, P. Development of UV-spectrophotometric method for the determination of Imatinib Mesylate (ITM) in bulk and

formulation. Asian J. Pharm. Clin. Res. 2013, 6, 54–57.

Safdara, R., Omar, A. A., Arunagiri, A., Regupathi, I., Thanabalan, M. (2019). Potential of Chitosan and Its Derivatives for Controlled Drug Release Applications- A Review. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 49, 642-659.

Skorik, Y.A. İlaç ve Gen Dağıtım Sistemlerinde Biyopolimerler. Uluslararası Moleküler Bilimler Dergisi. 2023; 24(16):12763.

Soverini, S., Mancini, M., Bavaro, L., Cavo, M., Martinelli, G. Chronic myeloid leukemia: The paradigm of targeting oncogenic tyrosine kinase signaling and counteracting resistance for successful cancer therapy. Mol Cancer (2018).

T.C. Sağlık Bakanlığı, Kanser, <http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-nedir/4-kanser-nedir.html>, 25 Temmuz 2017.

Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-tieulent, J., Jemal, A., (2015). “Global Cancer Statistics, 2012”, CA: A Cancer Journal of Clinicians, 1-22.

Tunçay, M., Çalış, S. Biyoparçalanabilir sentetik ve doğal polimerler [Biodegradable synthetic and natural polymers]. FABAD J Pharm Sci.

Wang, C., Ruan, R., Zhang, L., Zhang, Y., Zhou, W., Lin, J., Weiping, D., Wen, L. (2015) Role of the Na⁺ /K⁺ -ATPase Beta-Subunit in Peptide-Mediated Transdermal Drug Delivery. Molecular Pharmaceutics

ÖZGEÇMİŞ



