

**GLOKOM TEDAVİSİNDE KULLANILMAK ÜZERE
LATANOPROST İLACI YÜKLÜ PVA NANOLIFLİ
YÜZEY ÜRETİMİ, KARAKTERİZASYONU VE İLAÇ
SALIM PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Merve İlkay ALTUNTUĞ CESUR



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GLOKOM TEDAVİSİNDE KULLANILMAK ÜZERE LATANOPROST İLACI
YÜKLÜ PVA NANOLİFLİ YÜZEY ÜRETİMİ, KARAKTERİZASYONU VE
İLAÇ SALIM PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Merve İlkay ALTUNTUĞ CESUR
ORCID: 0000-0003-2239-3493

Prof. Dr. Esra KARACA
(Danışman)
ORCID: 0000-0003-1777-3977

Prof. Dr. Bilgen OSMAN
(İkinci Danışman)
(Bursa Uludağ Üniversitesi)
ORCID: 0000-0001-8406-149X

YÜKSEK LİSANS
BİYOMALZEMELER ANABİLİM DALI

BURSA – 2022
Her Hakkı Saklıdır

TEZ ONAYI

Merve İlkay ALTUNTUĞ CESUR tarafından hazırlanan “GLOKOM TEDAVİSİNDE KULLANILMAK ÜZERE LATANOPROST İLACI YÜKLÜ PVA NANOLİFLİ YÜZEY ÜRETİMİ, KARAKTERİZASYONU VE İLAÇ SALIM PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomalzemeler Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Esra KARACA

İkinci Danışman: Prof. Dr. Bilgen OSMAN

Başkan	:	Prof. Dr. Mehmet BAYKARA Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ORCID: 0000-0002-5555-1649	İmza
Üye	:	Prof. Dr. Esra KARACA Bursa Uludağ Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Tekstil Bilimleri Anabilim Dalı Biyomalzemeler Anabilim Dalı ORCID: 0000-0003-1777-3977	İmza
Üye	:	Dr. Öğr. Üyesi Emel TAMAHKAR IRMAK Bursa Teknik Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü ORCID: 0000-0002-5913-8333	İmza

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Hüseyin Aksel EREN
Enstitü Müdürü

.././....

B.U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

12/05/2022

Merve İlkay ALTUNTUĞ CESUR

TEZ YAYINLANMA FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezin tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma izni Bursa Uludağ Üniversitesi'ne aittir. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet hakları ile tezin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları tarafımıza ait olacaktır. Tezde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederiz.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında, yönerge tarafından belirtilen kısıtlamalar olmadığı takdirde tezin YÖK Ulusal Tez Merkezi / B.U.Ü. Kütüphanesi Açık Erişim Sistemi ve üye olunan diğer veri tabanlarının (Proquest veri tabanı gibi) erişimine açılması uygundur.

Danışman Adı-Soyadı
Tarih

Prof. Dr. Esra KARACA
12.05.2022

Öğrencinin Adı-Soyadı
Tarih

Merve İlkay ALTUNTUĞ CESUR
12.05.2022

İmza

Bu bölüme kişinin kendi el yazısı ile okudum
anladım yazmalı ve imzalanmalıdır.

İmza

Bu bölüme kişinin kendi el yazısı ile okudum
anladım yazmalı ve imzalanmalıdır.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

GLOKOM TEDAVİSİNDE KULLANILMAK ÜZERE LATANOPROST İLACI YÜKLÜ PVA NANOLİFLİ YÜZEY ÜRETİMİ, KARAKTERİZASYONU VE İLAÇ SALIM PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Merve İlkay ALTUNTUĞ CESUR

Bursa Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyomalzemeler Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Esra KARACA

İkinci Danışman: Prof. Dr. Bilgen OSMAN

Bu çalışmanın amacı, anti-glokom ilacı olan latanoprostun, elektro çekim tekniğiyle polivinil alkol (PVA) polimerinden elde edilen nanolifli yüzeye başarıyla yüklenmesi ve nanolifli yapıdan ilaç salım performansının araştırılmasıdır. Bu amaçla, farklı parametrelerle PVA polimerinden nanolifli yüzey üretimleri yapılmış ve en ideal üretim parametreleriyle ilaç yüzeylere dahil edilmiştir. Hazırlanan PVA çözeltilerinin viskozite, yüzey gerilimi, pH ve elektriksel iletkenlik gibi çözelti özellikleri karakterize edilmiştir. Üretilen yüzeyler Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM), Fourier Transform Infrared Spektrofotometresi (FTIR), temas açısı, gözeneklilik, şişme, hidrolitik degradasyon ve *in vitro* ilaç salımı çalışmalarıyla karakterize edilmiştir.

SEM analizinde; ilaç yüklü ve çapraz bağlı nanolifli yüzeylerin, lif çaplarında kalınlaşma olduğu görülmüştür. PVA nanolifli yüzeyin temas açısı $79,17^\circ$, latanoprost yüklü PVA nanolifli yüzeyin temas açısı $114,97^\circ$ olarak ölçülmüştür. Nanolif içerisinde *in vitro* ortama salınan latanoprost miktarı, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemiyle analiz edilmiştir. Nanolifli yapıdan latanoprost salım kinetiği; sıfır derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas matematiksel modellere uyumlarıyla birlikte incelenmiştir. İlaç yüklü PVA nanolifli yüzeylerden 28 güne kadar düzenli ilaç salımı tespit edilmiştir.

Elde edilen sonuçlar; üretilen nanolifli yüzeylerin, glokom tedavisinde kullanılmak üzere, latanoprost salımı yapabilecek bir biyomalzeme olarak kullanım potansiyeli olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Latanoprost, nanolif, elektro çekim, ilaç salımı, polivinil alkol, glokom **2022, x + 97 sayfa.**

ABSTRACT

MSc Thesis

PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF LATANOPROST DRUG LOADED PVA NANOFIBROUS MAT, AND EVALUATION OF ITS DRUG RELEASE PERFORMANCE FOR GLAUCOMA TREATMENT

Merve İlkey ALTUNTUĞ CESUR

Bursa Uludağ University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biomaterials

Supervisor: Prof. Dr. Esra KARACA
Second Supervisor: Prof. Dr. Bilgen OSMAN

The aim of this study is to successfully load the anti-glaucoma drug latanoprost on the nanofiber surface obtained from polyvinyl alcohol (PVA) polymer by electrospinning technique and to investigate drug release performance from the nanofiber structure. For this purpose, nanofiber surfaces were produced from PVA polymer with different parameters and the drug was incorporated into the surfaces with the most ideal production parameters.

In SEM analysis, that was observed that drug-loaded and cross-linked nanofiber surfaces had a thickening in the fiber diameters. The contact angle of PVA nanofiber surface was $79,17^\circ$, and the contact angle of latanoprost loaded PVA nanofiber surface was $114,97^\circ$. The amount of latanoprost released from the nanofiber to *in vitro* environment was analyzed by high performance liquid chromatography (HPLC) method. Release kinetics of latanoprost from nanofiber structure; zero-order, first-order, Higuchi and Korsmeyer-Peppas mathematical models were studied together. Controlled drug release was detected up to 28 days from cross-linked drug-loaded PVA nanofiber surfaces.

Results showed that the produced nanofiber surfaces have the potential to be used as a biomaterial that can release latanoprost drug for use in the treatment of glaucoma.

Key words: Latanoprost, nanofiber, electrospinning, drug release, polyvinyl alcohol, glaucoma **2022, x + 97 pages.**

TEŞEKKÜR

Tez dönemim boyunca hem tezimde hem hayatımda desteğini hissettiğim, akademik olarak örnek aldığım, gösterdiği sabır ve anlayışla tezin bu hale gelmesinde büyük emeği geçen saygı değer danışman hocam Prof. Dr. Esra KARACA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tezim boyunca çıkan problemleri sakince çözmeme sağlayan, çalışma disipliniyle örnek aldığım, laboratuvarında çalışma imkânı veren ve bilgilerini benimle paylaşan saygı değer danışman hocam Prof. Dr. Bilgen OSMAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisansım boyunca büyük ilgisini gördüğüm, çalışmalarımnda hiçbir ayrıntıyı kaçırmamayı birlikte çalışarak öğrendiğim ve HPLC analizindeki tüm emekleriyle yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Elif TÜMAY ÖZER'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez konusunun ortaya çıkmasında ve latanoprost etken maddesinin temininde verdiği destekten dolayı Sayın Prof. Dr. Mehmet BAYKARA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisansım boyunca destek ve yardımlarını bir an esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Şebnem Düzyer GEBİZLİ, Araş. Gör. Cansu ARAS ve Araş. Gör. Dilayda KANMAZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Arkadaşlıkları ve Kimya Bölümü Laboratuvarı'ndaki yardımlarından dolayı Azize ÇERÇİ, Melike KÜÇÜK ve Nawal ALJAYYOUSİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

En büyük destekçim ve en sevdiğim olan annem Süheyla ALTUNTUĞ'a, her konudaki desteği ve anlayışı için kıymetli eşim Samet CESUR'a, eğitimi her zaman ön planda tutan ve hiçbir desteği esirgemeyen babam Osman Nuri ALTUNTUĞ'a, 28 yıldır en yakınım olan canım kardeşim Çağatay ALTUNTUĞ'a, eğitim hayatımda desteğini hep hissettiğim amcam Vedat ALTUNTUĞ'a sonsuz teşekkür ederim.

Bu yüksek lisans tez çalışmasını destekleyen ve çalışmada kullanılan latanoprost etken maddesini ücretsiz olarak temin eden Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Tic A.ş.'ye teşekkürlerimi sunarım.

Merve İlkay ALTUNTUĞ CESUR
12/05/2022

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
TEŞEKKÜR.....	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	6
2.1. Nanolifler.....	6
2.2. Elektro Çekim Yöntemi.....	11
2.2.1. Elektro çekim yönteminin çalışma prensibi.....	12
2.2.2. Elektro çekim yöntemine etki eden parametreler.....	14
2.3. İlaç Salım Sistemleri.....	19
2.3.1. İlaç salımında kullanılan polimerler.....	21
2.3.2. İlaç salımına etki eden faktörler.....	21
2.3.3. İlaç salım mekanizmaları.....	23
2.3.4. İlaç salımında matematiksel modeller.....	25
2.4. Elektro Çekim Yöntemiyle Üretilen İlaç Salım Sistemleri.....	27
2.5. Göz ve Göz Hastalıkları.....	36
2.6. Glokom Hastalığı ve Tedavi Yöntemleri.....	38
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	47
3.1. Materyal.....	47
3.1.1. Nanolifli yüzey üretiminde kullanılan polimer, etken madde ve çözücüler.....	47
3.1.2. Çapraz bağlama işleminde kullanılan kimyasal maddeler.....	48
3.1.3. <i>In vitro</i> çalışmalarda kullanılan malzemeler ve kimyasal maddeler.....	50
3.1.4. Çalışmada kullanılan aletler ve cihazlar.....	51
3.2. Yöntem.....	58
3.2.1. Polimer çözeltilerinin hazırlanması.....	59
3.2.2. Polimer çözelti özelliklerinin belirlenmesi.....	59
3.2.3. Elektro çekim işlemi.....	59
3.2.4. Nanolifli yüzeylerin çapraz bağlanması.....	61
3.2.5. SEM analizi.....	62
3.2.6. FTIR analizi.....	62
3.2.7. Kalınlık ölçümü.....	62
3.2.8. Gözeneklilik tayini.....	63
3.2.9. Temas açısı ölçümü.....	63
3.2.10. Şişme testi.....	63
3.2.11. Hidrolitik degradasyon testi.....	64
3.2.12. <i>In vitro</i> salım çalışmaları.....	64
4. BULGULAR ve TARTIŞMA.....	67
4.1. Polimer Çözeltilerinin Karakterizasyon Test Sonuçları.....	67
4.2. Nanolifli Yüzeylerin SEM Sonuçları.....	68
4.3. FTIR Sonuçları.....	72
4.4. Nanolifli Yüzeylerin Kalınlık ve Gözeneklilik Sonuçları.....	73
4.5. Temas Açısı Ölçüm Sonuçları.....	73
4.6. Şişme ve Hidrolitik Degradasyon Test Sonuçları.....	74

4.7. <i>In Vitro</i> İlaç Salım Sonuçları	76
4.7.1. Çapraz bağlı PVA/Lat nanolifli yüzeyden ilaç salımı ve kümülatif salım.....	77
4.7.2. İlaç salım kinetiği.....	79
5. SONUÇ	84
KAYNAKLAR	86
ÖZGEÇMİŞ	97

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	Açıklama
%	Yüzde
°C	Celcius
μ	mikro
g	Gram
kV	Kilovolt
l	Litre
m	Metre
M	Molarite
n	Nano
v	Hacim
π	Pi sayısı
t	Zaman
W	Ağırlık

Kısaltmalar	Açıklama
A.ş.	Anonim şirketi
DNA	Deoksiribonükleik asit
DMSO	Dimetil sülfoksit
ECM	Hücre dışı matris
FTIR	Fourier transform infrared spektrometresi
GA	Glutaraldehit
HCl	Hidroklorik asit
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
Lat	Latanoprost
LCST	Düşük kritik çözelti sıcaklığı
NaOH	Sodyum hidroksit
PBS	Fosfat tamponu
PCL	Poli-ε-kaprolakton
PEG	Polietilen glikol
PLGA	Poli(laktik-ko-glikolik asit)
PMMA	Polimetil metakrilat
PNIPAM	Poli N-izopropil akrilamid
PVA	Polivinil alkol
RNA	Ribonükleik asit
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
UV	Ultraviyole

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Nanoliflerin çeşitli kullanım alanları	6
Şekil 2.2. Nanoliflere ilaç yüklenmesinde kullanılan yaklaşımlar.....	7
Şekil 2.3. Nanolifler tarafından desteklenen yara iyileşme süreci	8
Şekil 2.4. Nanoliflerin çeşitli doku mühendisliği uygulamaları	9
Şekil 2.5. Elektro çekim yönteminin temel bileşenleri	12
Şekil 2.6. Elektro çekim sisteminde Taylor konisi oluşumu.....	13
Şekil 2.7. Uygulanan elektrik alanın Taylor Konisi oluşumuna etkisi	17
Şekil 2.8. Nanoteknoloji bazlı ilaç salım sistemlerinin gelişimi.....	19
Şekil 2.9. Oral bir doz ilaç alımından sonra kandaki ilaç konsantrasyonu değişimi	20
Şekil 2.10. İlaç salım kinetiğine etki eden faktörler.....	22
Şekil 2.11. Çekirdek-kabuk tipi ve matris tipi ilaç salımının şematik gösterimi	23
Şekil 2.12. Terapötik yüklü nanolifler, elektro çekim türleri ve uygulama bölgeleri	27
Şekil 2.13. Elektro çekim sistemi için farklı ilaç yükleme yöntemleri	31
Şekil 2.14. Nanoliflerden ilaç salım mekanizması.....	33
Şekil 2.15. Difüzyonla ilaç salımının gösterildiği bir diyagram	34
Şekil 2.16. Uyarıcı kontrollü ilaç yüklü nanolifli yüzeyler.....	35
Şekil 2.17. Gözün anatomisinin şematik gösterimi.....	36
Şekil 2.18. Göz küresi anatomisi ve bariyerleri	37
Şekil 2.19. Sağlıklı ve glokomlu gözde retina gangliyon hücreleri	39
Şekil 2.20. Prostaglandin analoglarının mekanizması	40
Şekil 2.21 Prostaglandin F _{2α} ve latanoprostun oküler dönüşüm süreci	41
Şekil 3.1. PVA polimeri	47
Şekil 3.2. Latanoprost etken maddesi	48
Şekil 3.3. Latanoprost göz damlası	50
Şekil 3.4. Asetonitril	50
Şekil 3.5. Hassas terazi.....	51
Şekil 3.6. Manyetik karıştırıcı.....	51
Şekil 3.7. Dijital pH ölçüm cihazı.....	52
Şekil 3.8. Elektriksel iletkenlik ölçüm cihazı	52
Şekil 3.9. Viskozite ölçüm cihazı.....	53
Şekil 3.10. Yüzey gerilimi ve temas açısı ölçüm cihazı	53
Şekil 3.11. Elektro çekim ünitesi	54
Şekil 3.12. Dijital mikrometre.....	54
Şekil 3.13. Taramalı elektron mikroskobu.....	55
Şekil 3.14. Fourier transform infrared spektrofotometresi.....	55
Şekil 3.15. Ultrasonik banyo	56
Şekil 3.16. Çalkalayıcı	56
Şekil 3.17. Çalkalamalı inkübatör.....	57
Şekil 3.18. Etüv	57
Şekil 3.19. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi	58
Şekil 3.20. Çapraz bağlama işlemi sonrası nanolifli yüzeyler	62
Şekil 4.1. PVA nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri	69
Şekil 4.2. Nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri ve nanolif çap dağılım grafikleri	71
Şekil 4.3. PVA ve çapraz bağlı PVA nanolifli yüzeylerin FTIR spektrumları	72
Şekil 4.4. Temas açısı testinde damla fotoğrafı	74
Şekil 4.5. Çapraz bağlı PVA ve PVA/Lat nanolifli yüzeylerin % şişme-zaman grafiği.75	75

Şekil 4.6. PVA ve PVA/Lat yüzeylerin % hidrolitik degradasyon-zaman grafiği.....	76
Şekil 4.7. Latanoprost kalibrasyon grafiği	76
Şekil 4.8. PVA/Lat-1, 2, 3 nanolifli yüzeylerin latanoprost % kümülatif salım grafiği .	77
Şekil 4.9. PVA/Lat-4, 5 yüzeylerinin, latanoprost % kümülatif salım grafiği.....	78
Şekil 4.10. PVA/Lat-1 nanolifli yüzeyden latanoprost salım kinetiği	80
Şekil 4.11. PVA/Lat-2 nanolifli yüzeyden latanoprost salım kinetiği	81
Şekil 4.12. PVA/Lat-3 nanolifli yüzeyden latanoprost salım kinetiği	82

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1. Bazı nanolif üretim tekniklerinin karşılaştırılması	11
Çizelge 2.2. Elektro çekim sistemini etkileyen parametreler ve etkileri.....	15
Çizelge 2.3. İlaç salımında yaygın olarak kullanılan matematiksel modeller.....	26
Çizelge 3.1. PVA nanolifli yüzey üretim parametreleri.....	60
Çizelge 3.2. PBS çözeltisi hazırlamada kullanılan kimyasallar	64
Çizelge 3.3. Salımda takip edilen PVA/Lat yüzeylere uygulanan metodlar	66
Çizelge 4.1. Elektro çekim PVA çözeltisinin özellikleri	67
Çizelge 4.2. Nanolifli yüzeylerin ağırlık, kalınlık ve gözeneklilik değerleri.....	73
Çizelge 4.3. Farklı n değerlerine karşılık gelen salım mekanizmaları.....	79
Çizelge 4.4. PVA/Lat yüzeylerin R^2 , n, K değerleri ve latanoprost salım süreleri	83

1. GİRİŞ

Biyomalzemeler ilk olarak “canlı doku içerisine implante edilmesi için veya dokuyla birleşmesi için tasarlanmış inert maddeler” olarak tanımlanmıştır. Daha sonra geliştirilen malzemelerin etkileşime girme özelliği de göz önünde bulundurularak, biyomalzemelerin “vücudun herhangi bir dokusunu, organını ya da işlevini tedavi edebilen, belirli bir süre boyunca kullanılabilen, sentetik ya da doğal kaynaklı, ilaç dışındaki madde/madde kombinasyonları” olarak tanımlaması daha uygun bulunmuştur (Seal ve diğerleri, 2006).

Biyomalzemelerin gelişiminde ilk aşama insanlık tarihi kadar eski olup, organları onarmak için kullanılan doğadaki malzemelerle sınırlıdır. Literatüre göre, ilk biyomalzemelerden biri, yaklaşık 2600 yıl önce bir hastanın dişine yerleştirilen hayvan dişinden yapılmış materyalin, altın bir tel ile bağlanması ile hazırlanmıştır. İkinci aşama ise çok uzundur, insanlık tarihiyle başlayıp 20.yüzyılın ortalarında sona ermiş ve sanayi devriminden ciddi oranda beslenmiş bir dönemdir. Üçüncü aşamada, bilim insanlarının malzemeleri dönüştürebilme ve geliştirebilme yolları araması ve canlılar hakkında bilgilerinin artmasıyla, gelecek vaat eden malzemeler olarak polimerler kullanıma girmiştir. Dördüncü aşama ise, hayaller ve gerçeklerin karışımı olan ve şu an başlangıcında olduğumuz süreçtir. Son yıllarda, biyomalzemeler ile ilgili disiplinlerde o kadar çok ilerleme sağlanmıştır ki; son aşamanın ne kadar süreceğini planlayıp sonrasını tahmin etmek oldukça zordur (Migonney, 2014).

Biyomalzemeler alanı disiplinlerarasıdır ve başarılı bir biyomateryal tasarlama; doktorlar, malzeme bilimciler, mühendisler, kimyagerler, biyologlar ve fizikçiler tarafından sağlanan, bilgiyi ve uzmanlığı içeren multidisipliner bir çalışma gerektirir. Biyomalzeme endüstrisi, sağlık ve yaşam bilimleri alanlarında kullanılan malzemeleri tasarlayan ve/veya üreten kuruluşlardan oluşan milyarlarca dolarlık bir endüstridir. Bu malzemelerin nihai kullanım uygulamaları; tıbbi ve dişilik malzemeleri/cihazları (insülin pompaları, kateterler, kalp pilleri, kontak lensler, göz içi lensler, yara örtüleri, oksijenaratörler), protezler (yapay organlar, kalça protezi, vasküler greftler), kişisel hijyen ürünleri, teşhis cihazları (biyosensörler), ilaç dağıtım sistemleri ve biyoteknoloji sistemleridir (Lysaght ve O’Loughlin, 2000).

Biyomalzeme seçimi, malzemenin hangi uygulama için kullanılacağına ve malzemenin beklenen işleve bağlıdır. Seçilen malzemenin yapısı, özellikleri ve üretilme şekli, malzemenin performansını etkileyecektir. Bu nedenle biyomalzeme tasarımı yapan araştırmacıların; malzemelerin sadece mekanik ve fiziksel özelliklerini değil, aynı zamanda biyolojik özelliklerini de anlamaları gerekmektedir. Malzemelerin mekanik ve fiziksel özellikleri arasında; mukavemet, yorulma, aşınma, sürtünme direnci, esneklik, geçirgenlik, termal ve elektriksel özellikler ve bozunma bulunmaktadır. Malzemelerin biyolojik özellikleri arasında; toksisite, immün yanıt oluşturma, iltihaplanma, kanserojenite, doku ve hücreler arası entegrasyon, enzimlerle bozunabilme ve sterilize edilebilirlik yer alır (Seal ve diğerleri, 2006).

Metaller, seramikler, polimerler ve kompozitler, uygulamada beklenen özelliklere göre biyomalzeme üretiminde kullanılabilirler. Metalik biyomalzemelerde; paslanmaz çelikler, titanyum alaşımları, kobalt krom alaşımları, altın ve altın alaşımları sıklıkla kullanılmaktadır. Tokluk, yüksek mukavemet, elektriksel iletkenlik ve aşınmaya dayanım gibi özellikleri sayesinde metaller biyomalzeme olarak geniş kullanım alanı bulmaktadır. Ancak metaller, düşük korozyon direnci, sürtünme hasarı gibi dezavantajları nedeniyle; metal bozunması, lokal doku hasarı ve iltihaplanmaya yol açabilmektedir. Seramik biyomalzemelerde; alümina, zirkonyum, karbonlar, hidroksiapatit, kalsiyum fosfatlar ve kalsiyum alüminatlar sıklıkla kullanılmaktadır. Biyoseramik olarak da bilinen seramik yapıdaki biyomalzemeler, oldukça biyouyumludurlar (Nikita ve diğerleri, 2021). Polimerik biyomalzemelerde; kitosan, ipek, polimetil metakrilat (PMMA), poliglikolik asit, polivinil siloksan, polietilen glikol (PEG), polivinil alkol (PVA), poliN-izopropil akrilamid (PNIPAM) gibi daha birçok polimer kullanılmaktadır. PVA polimeri yapay kıkırdak olarak test edilen ilk sentetik polimerlerden biridir. PVA; biyouyumlu olması, hidrofilik yapıya sahip olması, sterilize edilebilir olması ve istenen şekilde üretiminin yapılabilmesi gibi avantajlı özelliklere sahiptir (Abdullaeva, 2017). Kompozit biyomalzemeler ise, malzemenin tek başına sağladığı özelliklerden daha güçlü ve daha çok istenen özelliklere sahip malzemelerdir. Kompozit biyomalzemeler, seramik malzemelere kıyasla yüksek biyouyumluluk, metalik malzemelere kıyasla daha iyi korozyon ve kırılma mukavemeti gibi avantajlara sahiptir (Nikita ve diğerleri, 2021).

Glokom, retina gangliyon hücrelerinin ve optik sinir aksonlarının dejenerasyonları ile karakterize, kademeli görme bozukluğu ve potansiyel olarak geri döndürülemez görme kaybıyla sonuçlanan oftalmik hastalık grubunu kapsar. Dünya çapında 60 milyondan fazla kişi glokomdan muzdariptir ve bu sayının 2020'lerde 80 milyona yükselmesi beklenmektedir (Franca ve diğerleri, 2014; Voss ve diğerleri, 2015). Yükselmiş göz içi basıncı, glokom gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Göz içi basıncının azalması çoğunlukla anti-glokom ilaçlarının göz damlası olarak topikal uygulanmasıyla sağlanır. Geleneksel glokom tedavisi için birinci basamak; bireysel hasta risk faktörlerini ve hastalığın şiddetini hesaba katarak, göz içi basıncını en az %25 düşürmek için tasarlanmış bir veya daha fazla topikal göz damlası uygulanmasını içerir (El-Salamounia ve Farida, 2016). Tedavide ilaç uygun bir süre için terapötik seviyelere çıkararak amaçlanan etki alanına ulaşmalıdır. Fakat ilaç topikal göz damlası olarak uygulandığında kornea öncesi kayıplar ve emilimdeki faktörler nedeniyle etken madde, konjonktival çıkıntıda 5 dakikadan daha az bir süre boyunca bulunmakta ve toplam dozun sadece %1-3'ü kadar korneaya nüfuz edebilmektedir (Gagandeep ve diğerleri, 2014; Shen ve diğerleri, 2018). Üstelik bu kayıplarla uygulanan ilacın önemli miktarı, nazolakrimal kanallardan burun veya dolaşım sistemine drenajına yol açabilmektedir. Bu durum ilacın sistemik dolaşıma katılarak istenmeyen yan etkilerin gözlenmesine ve özellikle uzun süreli tedavilerde toksisiteye sebep olmaktadır (Shen ve diğerleri, 2018). Ayrıca hasta uyumsuzluğu da glokom ilaçları için önemli bir konudur, çünkü çoğu göz damlası günde en az iki veya üç kez uygulanmalıdır. Bu uygulama sıklığı birçok glokom hastasının doz atlamasına, hatta ilaç tedavisini durdurmasına neden olmaktadır. Bu hastalar için, yüksek göz içi basıncının uzun süreli tedavisi daha sonra cerrahi müdahale gibi daha invaziv tedaviler gerektirmektedir (Lancina ve diğerleri, 2017). Kısacası topikal göz damlası aracılığıyla oküler ilaç verilmesi yöntemi, gözün yapısı ve sık uygulama gerektirmesi nedeniyle glokom tedavisinde çözülmesi gereken ciddi sorunlar barındırmaktadır.

Araştırmacılar oküler ilaç emilimini ve biyoyararlanımı arttırmak için çeşitli yöntem arayışına girmişlerdir. Aktif madde derişiminin arttırılmasının biyoyararlanımı arttırdığı belirlenmiştir. Bu yöntemle konjonktival kese içerisinde ilaç kalma süresi uzatılır, fakat viskozitedeki artış bulanık görmeye neden olur (Mehta ve diğerleri, 2017). Kimyasal farmasötik modifikasyonlar (ön ilaçlar, penetrasyon artırıcılar, iyon çiftleri, siklodekstrin

kullanımı gibi) ile kornea geçirgenliği ve gözde kalma süresinin artırılması yoluyla oküler biyoyararlanımı artırmak, kullanılan yöntemlerdendir. Son zamanlarda, gözde kalma süresini artırmak ve tutarlı göz içi basıncının azalmasını sağlamak için çeşitli ilaç dağıtım sistemleri tasarlanmıştır. Bunlar; oküler ekler, kontakt lensler, in-situ jeller, lipozomlar, lipid nanoparçacıklar, polimerik nanoparçacıklar ve nanoliflerden oluşan yüzeyler gibi biyomalzemelerdir. Bu dağıtım sistemleri, anti-glokom ilaçlarının oküler emilimini ve klinik etkinliğini arttırmayı hedeflemekte, göz damlasına kıyasla daha avantajlı tedavi sunmaktadır (El-Salamounia ve Farida, 2016; Shahriar ve diğerleri, 2019). Bu cihazlar ilacı uzun bir süre boyunca sabit bir oranda salıverirken; konjonktival doku ile temas süresini uzatarak doğru doz salımı sağlar, etken maddenin sistemik dolaşıma drenajını en aza indirir ve azalan uygulama sıklığı nedeniyle hasta uyumunu iyileştirirler (Franca ve diğerleri, 2014; Khalil ve diğerleri, 2019). Ayrıca aynı etkiyi elde etmek için daha az miktarda etken maddeye ihtiyaç duyulabileceğinden, bu tür sistemlerin kullanılması göz damlası uygulamasından daha ekonomik olabilmektedir (Voss ve diğerleri, 2015).

Nanolif yüzeyler, geniş yüzey alanı/hacim oranı, gelişmiş gözenek yapısı ve liflerin üretiminde kullanılacak malzeme çeşitliliği ile ciddi avantajlara sahiptir (Shahriar ve diğerleri, 2019; Wang ve diğerleri, 2011). Günümüzde nanolifler; yapay doku iskeleleri, yara bakım malzemeleri, ilaç salım sistemleri, enzim immobilizasyonu, biyosensörler, filtrasyon membranları gibi birçok biyoteknolojik alanda kullanım için uygun adaylardır (Cheng ve diğerleri, 2011; Shahriar ve diğerleri, 2019). Nanolifler; ayarlanabilir gözenekliliğe, yüksek yüzey alanı/hacim oranına sahip olmaları ve biyolojik moleküllerle kolayca işlevselleştirilebilir olmaları nedeniyle özellikle ilaç salım uygulamalarında ciddi avantajlar sağlamaktadır. Nanolifler farklı teknikler kullanılarak üretilenlerdir. Elektro çekim, sahip olduğu avantajlar nedeniyle en yaygın kullanılan tekniktir (Shahriar ve diğerleri, 2019). Elektro çekim yöntemi yüksek voltaj altında polimerlerin iki elektrik yük arasında incelerek nano boyutta çaplara sahip lif oluşturması prensibine dayanmaktadır. Bu sistemin ana bileşenleri yüksek voltaj güç kaynağı, toplayıcı ve besleyici ünitedir. Nanolif morfolojisini etkileyen; uygulanan voltaj, toplayıcı tipi, besleyici ve toplayıcı arası mesafe, sıcaklık, besleme hızı gibi çözümler ya da proses parametreleri mevcuttur (Cheng ve diğerleri, 2018).

Bugüne kadar nanolifli yüzeylere antibiyotikler, proteinler, vitaminler, deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA), büyüme faktörleri ve kemoterapötikler, çeşitli farmasötikler ve doğal etken maddeler yüklenmiştir (Cheng ve diğerleri, 2018; Norouzi ve diğerleri, 2015). Nanolifler, ilaç yüklenmesi ve dağıtımında avantaj olan geniş yüzey alanına ve gelişmiş gözenekliliğe sahiptir (Shahriar ve diğerleri, 2019). İlaç kolaylıkla nanoliflere yüklenebilir ve ilaç salım özelliği, malzeme üretiminde çeşitli parametreler değiştirilerek ayarlanabilir (Cheng ve diğerleri, 2018). Çok sayıda avantaja sahip olduğu için nanolifler ilaç salımında giderek daha fazla kullanılmaktadır.

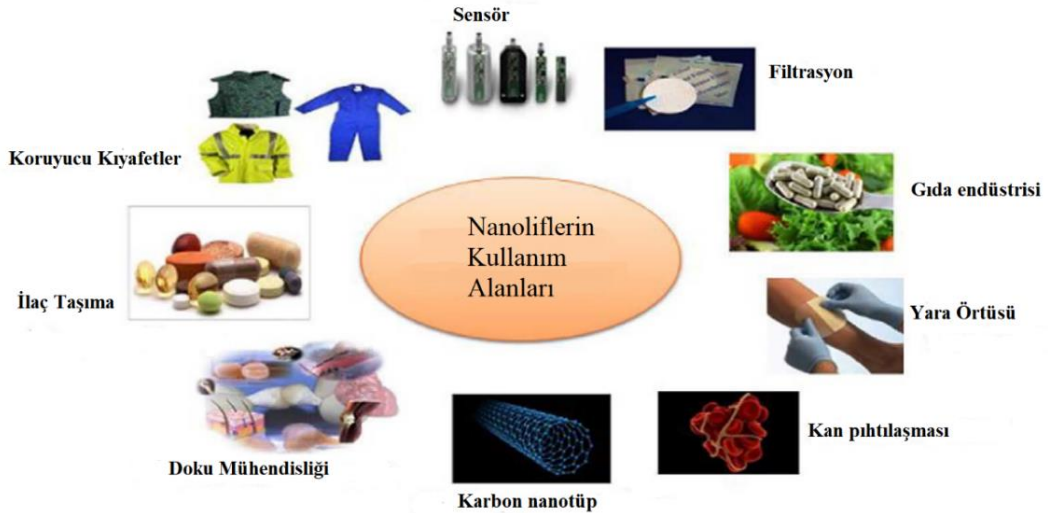
Bu tez çalışması kapsamında; glokom tedavisinde kullanılan latanoprost etken maddesinin, göz içerisinde salım yapmak üzere, bir biyomalzeme içinde kullanımı değerlendirilmiştir. Bu amaçla ilk kez, latanoprost etken maddesi elektro çekim işlemiyle nanolif içerisine dahil edilerek, ilaç salım malzemesi üretilmiştir. Gerçekleştirilen tez çalışması bu yönüyle özgün bir çalışma niteliği taşımaktadır.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Nanolifler

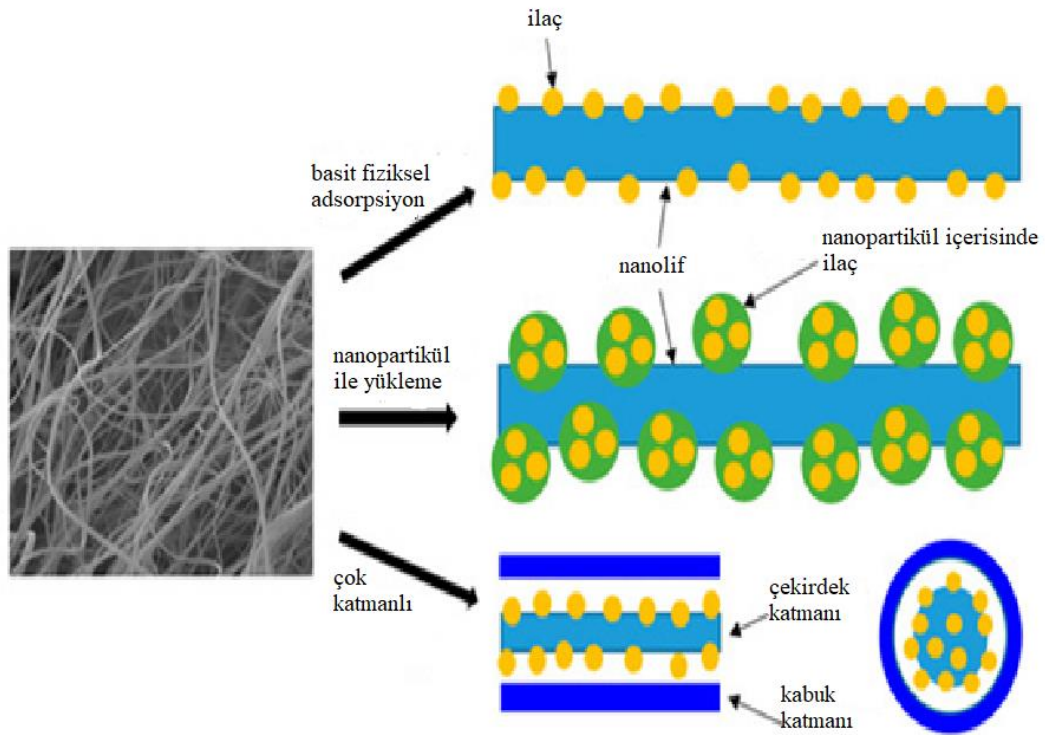
Nanolifler, çapı 1 mikrometrenin altındaki liflerdir. Nanoliflerin en önemli avantajları; ayarlanabilir gözenekliliğe sahip olmaları, yüzey alanı/hacim oranlarının yüksek olması ve biyolojik moleküller ile kolayca işlevselleştirilebilir olmalarıdır (Shahrir ve diğerleri, 2019). Ayrıca nanolifler, malzemenin diğer formlarıyla karşılaştırıldığında daha üstün mekanik performansa ve daha uygun sertlik ve gerilme mukavemeti gibi özelliklere sahiptir. Bu özellikler nanolifleri, birçok uygulama için kullanılabilir ideal malzemeler yapmaktadır (Huang ve diğerleri, 2003).

Biyomedikal uygulamalar, farmasötik uygulamalar, kontrollü ilaç salımı, filtrasyon, su geçirmez kumaşlar, enerji dönüşümü ve depolanması, tarım, savunma sanayi, enzim immobilizasyonu, biyosensörler, ses adsorpsiyonu, karbondioksit tayini, mantar önleyiciler, kozmetik, elektriksel ve optik uygulamalar, antibakteriyel yüzeyler, doku mühendisliği, rejeneratif tıp, vasküler protezler, membran üretimi, sinir doku onarımı gibi birçok alanda nanoliflerin kullanımları mevcuttur (Cheng ve diğerleri, 2018; Thakkar ve Misra, 2017). Bu kullanım alanlarının bazıları Şekil 2.1’de gösterilmiştir.



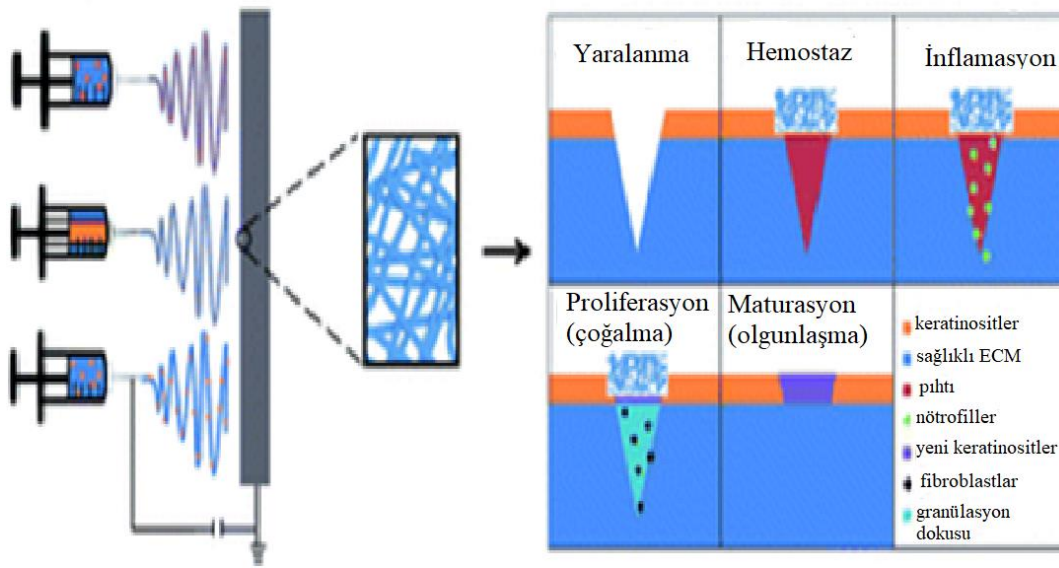
Şekil 2.1. Nanoliflerin çeşitli kullanım alanları (Thakkar ve Misra, 2017)

Nanoliflerin en çok kullanıldığı alanların başında; ilaç dağıtım sistemleri, yara örtüsü ve doku iskelesi çalışmaları gibi biyomedikal uygulamalar gelmektedir. Nanoliflerin benzersiz işlevsellikleri ve doğal morfolojik özellikleri sayesinde, bu malzemeler ilaç dağıtım sistemleri olarak kullanılmaktadır. Nanoliflerin işlenebilirliğindeki çeşitlilik, ilaç yüklenmesi açısından avantaj oluşturmaktadır. Nanoliflerin yapısını oluşturan matris polimerleri ile ilaç arasındaki afinitenin düzenlenmesi de ilaç salım profillerinin ayarlanmasına olanak sağlamaktadır. İlaç salım davranışı; nanolifi oluşturan polimer özelliklerine, üretim yöntemine, kullanılan farklı polimer kombinasyonlarına, yüzey modifikasyonlarına ve ilaç moleküllerinin davranışlarına göre değişmektedir (Yoo ve diğerleri, 2009). Şekil 2.2’de, ilaçların farklı yöntemlerle yüklendiği nanolifler gösterilmiştir (Li ve diğerleri, 2020). Antibiyotikler, anti kanser ilaçları, nükleik asitler, proteinler, büyüme faktörleri, çeşitli terapötik ajanlar nanoliflere topikal olarak belirli sürede salınması amacıyla yüklenen etken maddelerdendir. (Yoo ve diğerleri, 2009).



Şekil 2.2. Nanoliflere ilaç yüklenmesinde kullanılan yaklaşımlar (Li ve diğerleri, 2020)

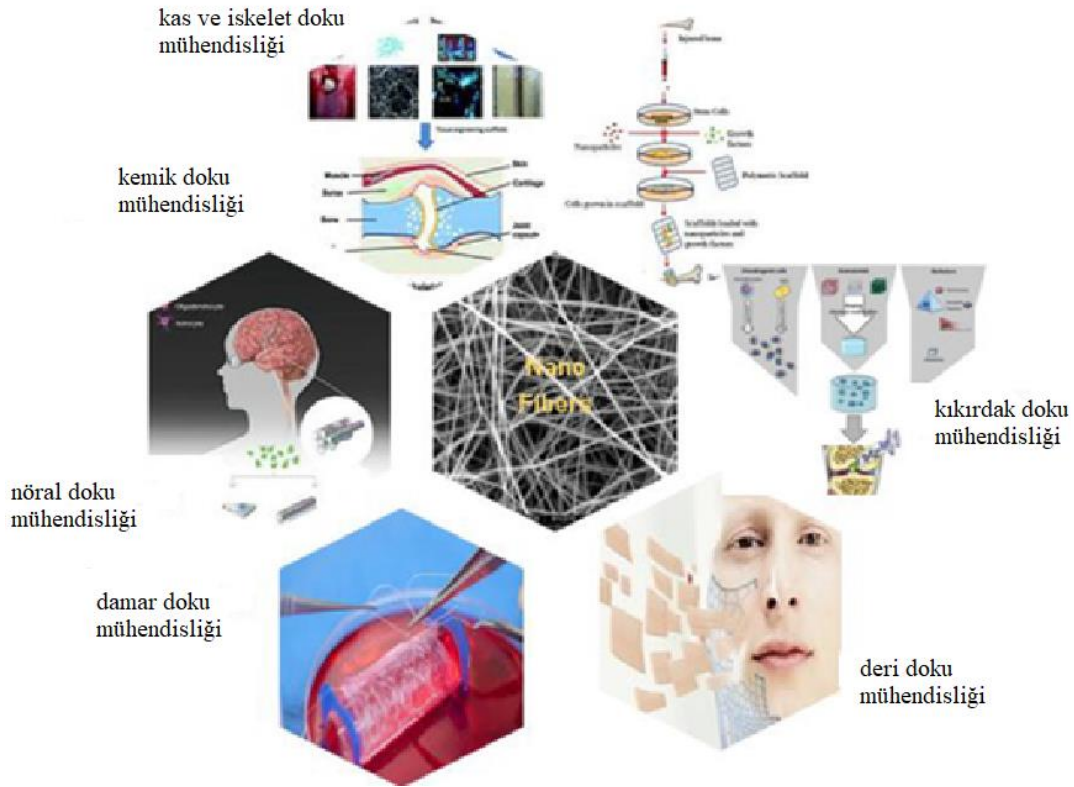
Yara iyileşmesi hem iç hem de dış faktörlerden etkilenen, dokunun onarımını içeren karmaşık bir süreçtir. Yara örtüsü olarak kullanılacak malzemelerin; hücre dışı matrise (ECM) benzemesi, yara sıvılarını emebilmesi, aktif madde dahil edilebilir olması ve antibakteriyel özellikte olması beklenmektedir (Luraghi ve diğerleri, 2021). Polimerik nanolifler yara örtüsü olarak kullanıldığında hücreler arası matrikse benzer özelliklere sahip olmasının yanında, yara alanında sıvı ve protein kaybını önleme, deri tabakası hücrelerinin çoğalması ve yeniden şekillenmesi için yol gösterici olma gibi avantajlara sahiptir (Sundaramurthi ve diğerleri, 2014). Şekil 2.3'te nanoliflerin kullanılmasıyla desteklenen yara iyileşmesi süreci gösterilmiştir (Rieger ve diğerleri, 2013). Ayrıca nanolifler yüksek yüzey alanı ve gözenekliliği sayesinde sıvı birikimini önlemekte ve gaz değişimini kolaylaştırmaktadır (Sundaramurthi ve diğerleri, 2014).



Şekil 2.3. Nanolifler tarafından desteklenen yara iyileşme süreci (Rieger ve diğerleri, 2013)

Doku mühendisliğinin amacı, çeşitli biyomalzemeler, hücreler ve biyoaktif ajan kombinasyonlarını kullanarak sorunlu doku bölgesinin ya da organın onarımını sağlamaktır (Goh ve diğerleri, 2013). Nanolifli malzemeler üzerinde yetiştirilen mezenkimal kök hücreler, embriyonik kök hücreler, keratinositler, hepatositler gibi doku mühendisliğinde kullanılan çeşitli hücrelerle birlikte üretilen yapı, yapay doku ya da

organ olarak işlev görmektedir. Nanolifli yapılar yüksek nano boyutta gözeneklilik ve yüzey alanı/hacim oranları sebebiyle doğal hücreler arası matris yapısına çok benzemektedir ve bu sayede doku mühendisliği için diğer malzemelere kıyasla daha uygundur (Yoo ve diğerleri, 2009). Elektro çekim yöntemi ile hazırlanan nanolifli yüzeyler; besin alışverişini sağlama, hücre büyümesini destekleme ve hücre göçünü yönlendirme özelliklerine sahip olmaları yönünden doku mühendisliği çalışmalarında kullanılmaktadır (Frenot ve Chronakis, 2003). Şekil 2.4'te nanolifli yapıların doku mühendisliği çalışmalarında farklı dokular için uygulamaları gösterilmiştir (Malik ve diğerleri, 2021).



Şekil 2.4. Nanoliflerin çeşitli doku mühendisliği uygulamaları (Malik ve diğerleri, 2021)

Şablon sentezi, faz ayrımı, kendiliğinden bir araya gelme ve elektro çekim yöntemleri nanolif üretimi için kullanılan tekniklerdendir. Şablon sentezi tekniğinde, nanolifleri içi dolu (fiber) veya içi boş (tüp) şeklinde üretebilmek için nano boyutta gözeneklere sahip bir zar kullanılmaktadır. Bu üretim tekniğiyle iletken polimerler, metaller, yarı iletkenler ve karbon gibi çeşitli hammaddeler, üretilen nanoliflere dahil edilebilmektedir. Fakat bu

yöntemde sürekli nanoliflerin üretimi gerçekleştirilememektedir (Huang ve diğerleri, 2003). Faz ayrımı tekniğinde; çözdürme, jel formuna getirme, farklı bir çözücü ile ekstraksiyon, dondurma ve kurutma işlemleri uygulanmaktadır. Bu yöntemde bir polimer çözeltisi polimerden zengin ve fakir olmak üzere iki faza ayrıştırılarak, nano boyutta gözeneklere sahip malzemeler üretilmektedir (Palchesko ve diğerleri, 2013). Kendiliğinden bir araya gelme tekniğinde ise, önceden belirlenen bileşenler kendi kendine organize olarak üretim gerçekleşmektedir. Bu yöntemde de dezavantaj olarak sürekli lifler seri bir şekilde elde edilememektedir (Huang ve diğerleri, 2003). Fibrilasyon tekniği olarak adlandırılan diğer bir yöntemde ise, selülozik yapıda nanoliflerin üretimi gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemde ultra ince öğütücü, yüksek parçalayıcı homojenizatör ya da mikro akışkanlaştırıcı kullanılarak mekanik olarak nanolif üretimi mümkündür. Lif kalitesinin iyileştirilebilmesi için, çeşitli ön kimyasal işlemler uygulanabilmektedir (Espinosa ve diğerleri, 2019).

Elektro çekim yöntemi ise; diğer nanolif üretim tekniklerine kıyasla, sürekli liflerin seri üretimi için en ideal üretim yöntemi olarak görülmektedir (Huang ve diğerleri, 2003). Elektro çekim yöntemi, nanoliflerin yapısına metallerin, metal oksitlerin ve hidrokarbonların dahil edilebilmesi nedeniyle de çok yönlü ve verimli bir üretim yöntemidir. Ayrıca parametrelerin kontrolü ile nanolifli malzemelerin morfolojik yapılarının ayarlanabilir olması önemli avantajları arasındadır (Shi ve diğerleri, 2015).

Özellikle elektro çekilmiş nanoliflerin spesifik yüzey alanının ve gözenekliliğinin yüksek olması bu malzemeleri; besin taşıma, hücre iletişimi ve uyumlu hücre tepkileri için uygun hale getirmektedir (Wang ve diğerleri, 2013). Doku mühendisliğinde kullanılacak bazı nanolif üretim tekniklerinin avantajları Çizelge 2.1’de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Bazı nanolif üretim tekniklerinin karşılaştırılması (Palchesko ve diğerleri, 2013)

Üretim Tekniği	Avantajlar	Dezavantajlar
Sıcaklıkla faz ayrımı	<ul style="list-style-type: none"> - Basit ekipman - Uygun üretim prosesleri - Değişen polimer kompozisyonları ile fiber matrislerin çeşitli mekanik özellikler göstermesi - 	<ul style="list-style-type: none"> - Sürekli bir proses olmaması - Ölçeklenebilir olmaması - Lif boyutlarının kontrol edilememesi
Kendiliğinden bir araya gelme	<ul style="list-style-type: none"> - Birkaç mikrometre uzunluğa, nanometre boyutunda çaplara sahip lifler üretilmesi - Karmaşık fonksiyonel yapı elde edilebilmesi 	<ul style="list-style-type: none"> - Moleküller arası kuvvetlerin etkilediği karmaşık bir süreç olması - Ölçeklenebilir olmaması - Nanoliflerin dayanıksız olması
Elektro çekim	<ul style="list-style-type: none"> - Basit ekipman - Sürekli proses - Mevcut diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında maliyetli olmaması - Ölçeklenebilir olması - Nanometre boyutunda çaplara sahip lifler üretilmesi 	<ul style="list-style-type: none"> - Jet kararsızlığı - Çözücülerin toksik olması - Üretim sonrası taşıma süreçlerinin zorluğu

2.2. Elektro Çekim Yöntemi

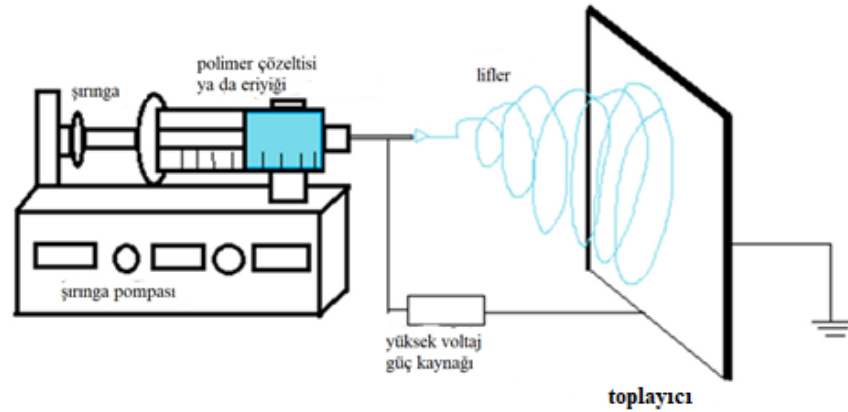
Elektro çekim; polimer eriyiği ya da çözeltisi üzerine yüksek voltaj uygulayarak içi dolu ya da boş, nanometre boyutunda çaplara sahip lifler oluşturulması yöntemidir (Bhattarai ve diğerleri, 2018). Elektrostatik eğirme olarak da adlandırılan elektro çekimde, polimer çözeltisine elektro hidrodinamik kuvvetler uygulanması ile sürekli liflerin üretimi gerçekleştirilmektedir (Cheng ve diğerleri, 2018).

Cooley ve Morton 1902 yılında, elektriksel yük altında sıvıları püskürtebilen ilk cihazın patentini almıştır. 1929 yılında, ilk suni ipek üretimi gerçekleştirilmiştir. Daha sonraki yıllarda nanoliflerin çaplarının düşürülmesi, tek tip ve benzer boyutlarda liflerin üretimi, elektrik ile çekim yöntemini etkileyen farklı parametrelerin etkisini anlama ve üretimin

optimizasyonu üzerine çalışmalar yapılmıştır (Bhattacharai ve diğerleri, 2018). 1934 ve 1944 yılları arasında, Formhals'ın elektrostatik kuvvet kullanarak polimerik liflerin üretilbildiği deney tasarımlarına ait bir dizi patenti mevcuttur (Huang ve diğerleri, 2003). 1952'de Vonnegut ve Neubauer, yüksek elektriksel güç altında çapı yaklaşık 0,1 mm olan uniform damlacıkların üretimini gerçekleştirmişlerdir (Vonnegut ve Neubauer, 1952). Simons 1966 yılında, elektro çekim yöntemini kullanarak çok ince ve çok hafif dokusuz yüzey kumaş üretimi için geliştirdiği bir cihazın patentini almıştır (Huang ve diğerleri, 2003). Baumgarten 1971 yılında, çapları 0,05-1,1 mikrometre civarında olan akrilik liflerini üretebildiği bir çalışma gerçekleştirmiştir (Baumgarten, 1971). Bugüne kadar nanoteknolojiye artan ilgiden dolayı ultra ince lifler elde edebilmek için birçok çalışma ve yayın yapılmıştır. Bazıları eriyik polimerlerle, çoğu polimer çözeltileriyle yapılmış olan bu çalışmalar elektro çekim yöntemiyle nanolif üretiminin umut verici olduğunu göstermiştir.

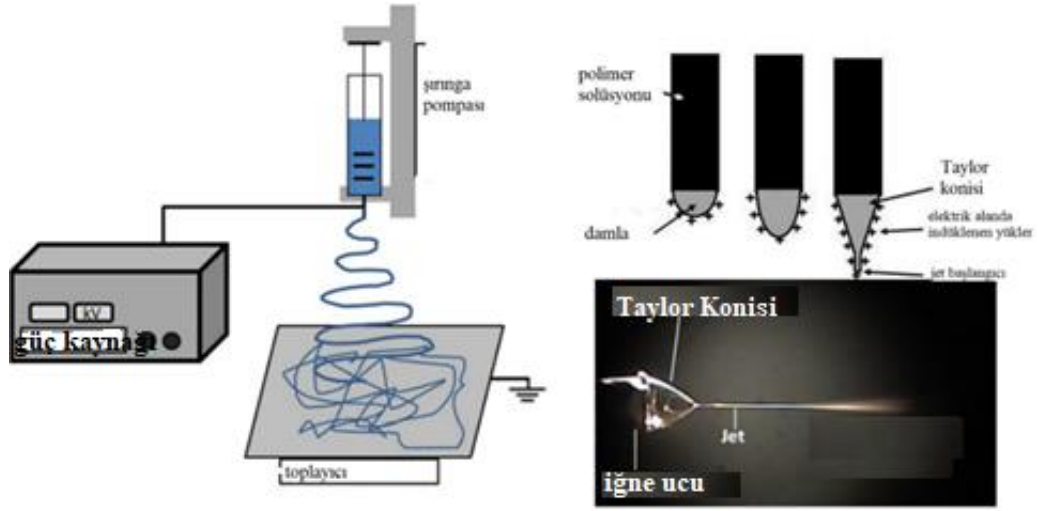
2.2.1. Elektro çekim yönteminin çalışma prensibi

Elektro çekim cihazı temel olarak; polimer çözeltisi ya da eriyiğine uygulanabilmesi için çok yüksek voltaj kaynağı, topraklanmış bir toplayıcı ünite ve şırınga pompası ile kullanılan bir besleme ünitesinden oluşmaktadır. Sistemi oluşturan temel bileşenler, Şekil 2.5'te gösterilmiştir. Elektro çekim işleminin, liflerin dış ortamdan etkilenmemesi ve personel güvenliğinin sağlanabilmesi açısından atmosferik etkileri önleyebilen kapalı bir kabinde gerçekleştirilmesi gerekmektedir (Bhattacharai ve diğerleri, 2018).



Şekil 2.5. Elektro çekim yönteminin temel bileşenleri (Bhattacharai ve diğerleri, 2018)

Elektro çekim işlemi başladığında ilk önce, besleme ünitesinde küre şeklinde bir damlacık oluşur. Uygulanan voltaj, damlanın şeklini gerebilen bir yük hareketini tetiklemektedir. Yüklü polimer çözeltisinin itici gücü yüzey geriliminden daha yüksek olduğunda, Taylor konisi adı verilen konik bir yapı oluşmaktadır. Elektro çekim sisteminde Taylor konisinin oluşumu Şekil 2.6'da gösterilmiştir. Akış hızı ve uygulanan voltaj, Taylor konisinin oluşumunu doğrudan etkilemektedir. Polimer jetinin çıkışı bu konik yapının ucundan başlamaktadır (Luraghi ve diğerleri, 2021).



Şekil 2.6. Elektro çekim sisteminde Taylor konisi oluşumu (Luraghi ve diğerleri, 2021)

Konik damlacık yapısının oluşmasından sonra, yüzey gerilimi özelliklerinden etkilenen izole damlacıklara ayrılma eğilimiyle, polimer jetleri meydana gelmektedir. Kararlı bölge boyunca oluşan jetin yarıçapı azalmaktadır. Jetler bükülme, kamçılama, dallanma ve bölünme gibi davranışlar göstermektedirler (Lukas ve diğerleri, 2009).

Taylor konisinin ucunda oluşan polimerik jet başlangıçta neredeyse düz bir şekilde ilerlemektedir. Qin ve diğerleri 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada; kararlı jet bölgesinin analizi için, jetin yarıçapı ile Taylor konisinin ucundan uzanan eksenindeki mesafe arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir yaklaşım sunmuşlardır. Daha sonraki çalışmalarda, kararlı jet bölgesi incelenirken jetteki kütle, net yük ve enerjinin korunumu yasalarını içeren çeşitli denklemler oluşturularak kararlı jet bölgesi incelenmiştir (Qin ve diğerleri, 2004).

Taylor konisinin ucundan oluşan jet, belirli bir mesafe sonra kararsızlık gösterir ve bu Earnshaw teoremi olarak adlandırılır. Bu alanda jet yalnızca elektrostatik kuvvetlerle dengede kalamadığından kararsızlaşmaktadır (Lukas ve diğerleri, 2009).

Elektro çekim sisteminde, besleme bölgesinden toplayıcıya hareket ettiği süre boyunca polimer jetinden çözücü buharlaşarak uzaklaşmaktadır. Çok kısa zaman aralıklarında gerçekleşen buharlaşma, jetten çözeltinin %80'inden fazlasının uzaklaşmasını sağlar. Bu olay Thomson-Kelvin fenomeni olarak adlandırılmaktadır (Lukas ve diğerleri, 2009).

2.2.2. Elektro çekim yöntemine etki eden parametreler

Elektro çekim yönteminde; liflerin boyutu, üniformitesi ve gözenekliliği birçok parametreden etkilenmektedir. Bir polimerdeki bir parametrenin değişimiyle elde edilen sonuçlar, başka bir polimer ile elde edilenlerden tamamen farklı olmaktadır. Ayrıca elektro çekim ile üretim esnasında hiçbir parametre birbirinden bağımsız hareket etmemekte ve elde edilen lifler birkaç parametrenin kombinasyonunun bir sonucu olarak oluşmaktadır (Bhattarai ve diğerleri, 2018).

Elektro çekilmiş nanoliflerden beklenenler; çapların kontrol edilebilir ve tutarlı olması, yüzeyin hatasız olması, boncuk hatası içermemesi ve sürekli olarak toplanmasıdır (Huang ve diğerleri, 2003). Boncuklu liflerin düşük kaliteli olarak kabul edildiği genel tanımın yanı sıra; bazı çalışmalarda boncuk oluşumu, istenen bir özellik olabilmektedir (Luraghi ve diğerleri, 2021). Nanoliflerin istenen özelliklere sahip olup olmaması parametre değişimleri ile ilişkilidir. Malzeme özelliklerini etkileyen bu parametreler; polimer derişimi, moleköl ağırlığı, çözücü seçimi, elektriksel iletkenlik gibi çözelti parametreleri ile; uygulanan voltaj, besleme hızı, toplayıcı tipi, toplayıcı mesafesi, düze çapı gibi üretim; sıcaklık ve nem gibi ortam parametreleridir (Çizelge 2.2) (Bhattarai ve diğerleri, 2018; Huang ve diğerleri, 2003).

Çizelge 2.2. Elektro çekim sistemini etkileyen parametreler ve etkileri (Luraghi ve diğerleri, 2021)

Parametre	Etkisi
Polimer derişimi	↓ düşük lif çapı ↑ daha yüksek çap ve daha az boncuk oluşumu
Çözücü uçuculuğu	↓ çözücü uzaklaştırılması zorlaşır, bant görünümü ve daha az gözeneklilik ↑ yüksek gözeneklilik ve yüksek yüzey alanı
Viskozite	↓ daha ince ve kısa nanolifler ↑ daha kalın ve sürekli nanolifler ↑ düze tıkanması görülebilir
Dielektrik sabiti	↓ boncuklu liflerin oluşumu ↑ lif çapı düşer
Voltaj	↓ lif oluşumu gözlenmez ↑ lif çapı düşer
Besleme hızı	↓ lif çapında azalma ↑ boncuklu liflerin oluşumu
Şırınga ucu ve toplayıcı arası mesafe	↓ lif oluşumu yok ↑ uniform olmayan, boncuklu lifler
Sıcaklık	Viskoziteyi ve çözücü buharlaşmasını etkilemektedir. Yüksek sıcaklık daha düşük viskozite ve yüksek çözücü buharlaşmasına sebep olmaktadır.
Nem	Çözücü buharlaşmasını etkilemektedir.

Çözelti parametreleri

Çözücü

Elektro çekim esnasında oluşan lifler, polimeri çözmek için kullanılan çözücünün seçimine bağlı olarak hızlı ya da yavaş kurumaktadır. Tam olarak kuruyamayan lifler birbirine yapışıp şerit benzeri yapılar oluşturabilmektedir (Bhattarai ve diğerleri, 2018).

Polimer derişimi

Bir polimerin yüksek voltaj altında çekilebilirliğini belirleyen parametrelerden biri, çözeltili ya da polimer eriyiğinin derişimidir. Polimer derişimi viskozite ve yüzey gerilimini değiştirdiğinden, bu değerler polimer derişimi belirlenirken dikkate alınmalıdır. Düşük derişimli bir çözeltide viskozite de düşüktür ve bu derişimde sürekli lifler oluşması yerine damlalar oluşacaktır. Yüksek derişimli çözeltilerde ise viskozite yükselecektir, bu da akışın kontrol edilememesine yol açacaktır (Fong ve diğerleri, 1999).

Molekül ağırlığı

Polimerlerin molekül ağırlıkları çözeltili viskozitesini etkilediğinden, lif morfolojisini etkileyecek önemli bir parametredir. Molekül ağırlığının azalması boncuk görünümlünün artmasına, daha yüksek molekül ağırlığına sahip polimer ile çalışmak da başlangıçta düzgün sonradan şerit benzeri yapıların oluşmasına sebep olmaktadır (Koski ve diğerleri, 2004).

Viskozite

Viskozite, çözeltilinin lif oluşturma yeteneğini etkileyen en önemli parametrelerden biridir. Polimer çözeltilisinin viskozitesi, polimerin molekül ağırlığı ve polimer derişimi ile birebir ilişkilidir. Düşük viskozitelerde lif oluşumu görölmezken, yüksek viskoziteli çözeltiliyle çalışmak için daha yüksek elektrik alana ihtiyaç duyulacağından çekim işlemi zorlaşır (Larrondo ve diğerleri, 1981).

Yüzey gerilimi

Yüzey gerilimi, çözeltili halindeki moleküllerin arasında olan kohezif kuvvetlerin bir ölçüsüdür. Yüzey gerilimi, kullanılan polimer ve çözücülere bağlı bir değerdir. Elektro çekim işleminde kullanılacak polimer çözeltilerinin derişiminin belirlenmesinde yüzey gerilim değerini göz önünde bulundurulmalıdır (Yang ve diğerleri, 2004).

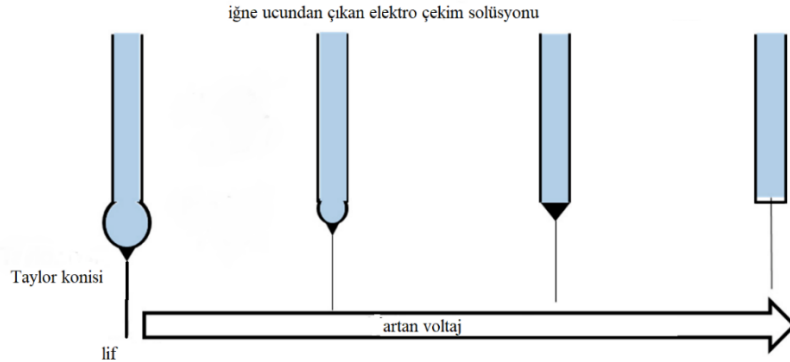
Elektriksel iletkenlik

Yüksek iletkenliğe sahip bir çözelti daha az iletken olan çözeltilere kıyasla elektrik alan içerisinde daha güçlü çekme kuvvetine maruz kalmaktadır. Çözelti iletkenliğindeki artış, nanoliflerin çaplarında da önemli bir azalmaya neden olmaktadır. Polimer jetinin yarıçapı, çözelti iletkenliğinin küp kökü ile ters orantılı olarak değişmektedir (Bhattarai ve diğerleri, 2018).

Üretim parametreleri

Uygulanan voltaj

Lif oluşumunu etkileyen birincil faktör uygulanan voltajın gücüdür. Nanoliflerin boyutu, jet oluşup oluşmaması ve boncuk oluşumu, uygulanan voltajla birebir ilişkilidir. Uygulanan voltaj kademeli olarak arttırıldığında Şekil 2.7’de gösterildiği gibi damla boyutu azalmaktadır. Voltaj daha da arttırıldığında, Taylor konisi oluşmadan iğnenin içinden lif oluşmaya başlamaktadır (Bhattarai ve diğerleri, 2018).



Şekil 2.7. Uygulanan elektrik alanının Taylor Konisi oluşumuna etkisi (Bhattarai ve diğerleri, 2018)

Bu aşamadan sonra; elektrik alan gücündeki belirli bir seviyeye kadar olan artış boyunca, nanoliflerin çapları azalmaktadır. Daha sonra voltaj arttırılmaya devam edilirse lif çapları kalınlaşıp, gözenekler kapanabilmektedir. Ayrıca boncuklu liflerin oluşması ve jet dengesizliğinin yaşanması da voltajdan etkilenen özelliklerdendir (Cheng ve diğerleri, 2018).

Besleme hızı

Polimer çözeltilisinin besleme hızı, nanolif çapının yanı sıra nanolif morfolojisini de etkilemektedir. Yüksek besleme hızlarında çözücü buharlaşması için yeterli zaman sağlanamayacağından boncuk hatası oluşma ihtimali yükselmektedir. Teorik olarak kütle, momentum ve enerjinin korunumu yasaları göz önüne alındığında, besleme hızının artmasıyla jetin çapı artmaktadır. Üretim için belirlenen bir voltaj değeri için besleme hızını uygun şekilde ayarlamak gerekmektedir (Cheng ve diğerleri, 2018).

Şırınga ucu ve toplayıcı arası mesafe

Elektro çekim işleminde kuru bir malzeme oluşabilmesi için çözücü buharlaşmasına yetecek kadar zaman gerekmektedir. Toplayıcı ve şırınga ucu arasındaki mesafe arttıkça elektro çekilmiş nanoliflerin çapları düşmektedir (Cheng ve diğerleri, 2018). Ayrıca elektrospreyleme ile elektro çekimi birbirinden ayıran parametre olabileceğinden toplayıcı mesafesinin iyi ayarlanması gerekmektedir (Bhattarai ve diğerleri, 2018).

Düze/iğne çapı

Elektro çekim sisteminde besleme iğnesinin çapının, nanolif çapları üzerinde etkisi bulunmaktadır. İğne çapının artmasıyla nanoliflerin ortalama çaplarının da arttığı görülmüştür. Farklı polimerlerden oluşan çözeltiler, aynı derişimde olsalar dahi genellikle farklı viskozite özelliklerine sahiptirler. Bu nedenle polimer çözeltilisinin viskozitesi nedeniyle tıkanmalar yaşanmaması ve ideal çapta liflerin oluşumu için, her bir polimer için uygun iğne çapını yeniden belirlemek gerekmektedir (Cheng ve diğerleri, 2018).

Ortam parametreleri

Sıcaklık

Sıcaklık ve nemi içeren ortam parametrelerinin diğer parametrelere kıyasla kontrol edilmesi daha zordur. Her iki parametre de çözücü buharlaşmasında rol oynamaktadır. Sıcaklık, çözelti viskozitesini etkileyerek lif boyutunu da değiştirebilmektedir. Yüksek sıcaklıklar, çözelti viskozitesini düşürmekte ve daha düşük çaplara sahip liflerin oluşumuna sebep olabilmektedir (Luraghi ve diğerleri, 2021).

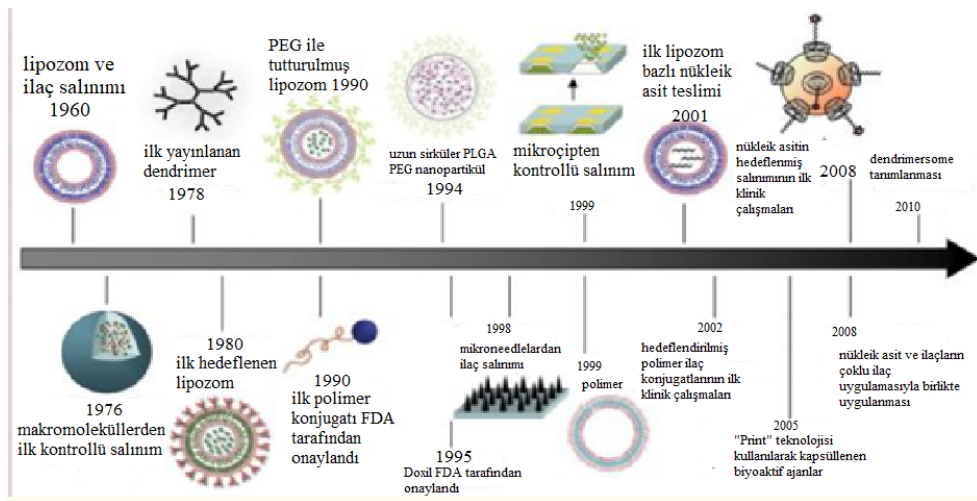
Nem

Nem, çözücü buharlaşmasını etkileyen bir parametredir. Bu etkisiyle gözeneklilik üzerinde rol oynamaktadır. Nemin yüksek olduğu durumlarda nanolifli yüzey üzerinde çözücü yoğunlaşması meydana gelerek gözeneklerde azalma gerçekleşebilmektedir (Luraghi ve diğerleri, 2021).

2.3. İlaç Salım Sistemleri

İlaç endüstrisi, 1940'lı yıllarda antibiyotiklerin de kullanılmaya başlanmasından günümüze kadar birçok evrimsel aşamadan geçmiştir. Son yıllarda polimerik kontrollü ilaç salımı, önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bu kısa sürede, sabit veya azalan oranlarla salım yapan sistemler, laboratuvarından kliniğe ve bazıları da ticari ürünlere kadar ilerlemiştir. Nitrogliserin, pilokarpin, antibiyotikler, doğum kontrol ilaçları ve kanser önleyici ilaçlar gibi ilaçların salımına yönelik polimer sistemleri ya geç aşamadaki klinik deneylerde ya da klinik olarak kullanımdadır (Kost ve Langer, 2012).

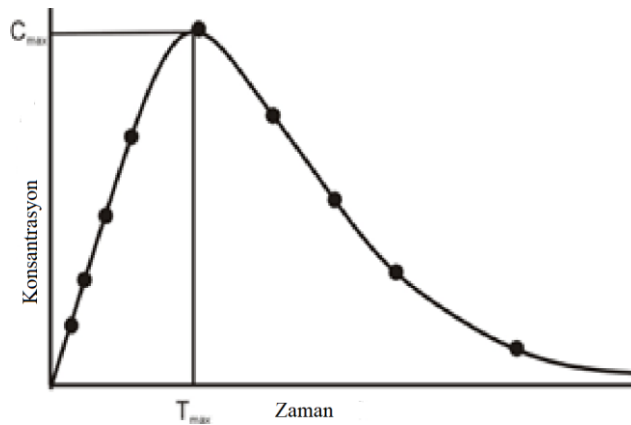
1960'larda ilkel durumdaki gecikmeli dozaj formlarından, 1990'larda oldukça karmaşık kendiliğinden düzenlenen kontrollü ilaç salım sistemlerine kadar, son yıllarda ilaç salımı uygulamalarında önemli gelişmeler olmuştur (Tandya ve diğerleri, 2007). Etkili terapötik uygulama yöntemleri geliştirmek için, çeşitli organik/inorganik malzemeler ilaç salım aracı olarak kullanılmıştır (Şekil 2.8) (Shi ve diğerleri, 2010).



Şekil 2.8. Nanoteknoloji bazlı ilaç salım sistemlerinin gelişimi (Shi ve diğerleri, 2010)

İlaç salımı, ilaç ya da etken maddenin polimerik sistemdeki başlangıç konumundan polimerin dış yüzeyine ve ardından salım ortamına göç ettiği süreci ifade etmektedir (Fu ve Kao, 2010). İlaçların çözünürlüğünün sınırlı olması, biyolojik dağılımın ve hedef bölgeye iletimin zayıflığı, seçici etkinin olmaması, bozunma sorunu gibi standart tedavilerde karşılaşılan zorlukları aşmak amacıyla, ilaç salım sistemleri üzerine 50 yılı aşkın süredir önemli araştırmalar yapılmaktadır (Meydan ve diğerleri, 2020; Simovic ve diğerleri, 2010).

Tedavilerde, kandaki ve etki bölgesindeki ilaç derişimindeki dalgalanmanın en aza indirilmesi istenmektedir. Geleneksel ilaç verme yöntemlerinde; ilaç alındığında kandaki ilaç konsantrasyonu yükselir, ardından zirve yapar ve sonra düşer (Şekil 2.9) (Kost ve Langer, 2012; Qureshi, 2010). Polimerik malzemeler ile ilaç verme yöntemlerinde; genellikle ilaç salım hızı kontrol edilebilir, ilaç bölgesel uygulanabilir veya ilacı belirli bir yere hedefleyebilen ilaç taşıma araçları kullanılabilir (Petlin ve diğerleri, 2017). İlaç salım sistemleri; terapötik aralıkta plazmadaki ilaç derişiminin korunmasını sağlamaktadır, bu sayede uygulama sıklığı da azalarak ilacın etkisi artmaktadır. Ayrıca bu sistemlerle; çoklu ilaç uygulaması olanağı sağlanır, ilaç yarı ömrü uzar, kullanılan toplam ilaç miktarı azalır, hidrofobik ilaçların çözünürlüğü artar, istenmeyen ilaç yan etkileri ve doz fazlalığına bağlı istenmeyen yan etkiler azalır (Shi ve diğerleri, 2010; Verma ve Garg, 2001). Bir ilacın geleneksel yöntem yerine ilaç salım sistemiyle uygulanması hasta uyumu açısından da avantajlıdır (Verma ve Garg, 2001).



Şekil 2.9. Oral bir doz ilaç alımından sonra kandaki ilaç konsantrasyonu değişimi (Qureshi, 2010).

2.3.1. İlaç salımında kullanılan polimerler

İlaç salımında; biyobozunur, biyobozunur olmayan, suda çözünür ve akıllı polimerler gibi çeşitli polimerler günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (Tandya ve diğerleri, 2007). Poliortoesterler, poliesterler, poliamidler ve polianhidritler; vücutta bozunan, toksik olmayan ve biyolojik olarak uyumlu yan ürünler oluşturan sentetik ya da doğal polimerlerdir. İlaç salım sistemlerinde kullanılacak biyobozunur polimerlerin sağlaması gereken özellikler arasında, toksik olmayan metabolitlere bozunması ve üretim kolaylığı başta gelmektedir. Sentetik biyobozunur malzeme olarak 60 günlük süreç sonunda *in vivo* olarak bozunabilen poliglikolik asit bileşiği geliştirilmiştir (Frazza ve Schmit, 1971). Bu çalışmanın ardından, antikanser ajanları ve steroidler de dahil olmak üzere birçok biyoaktif ajanın salım amacıyla çeşitli bozunabilir poliesterler ile çalışılmıştır (Pitt ve diğerleri, 1979). Silikon, poliüretan, selüloz asetat gibi biyobozunur olmayan polimerler de vücutta belirsiz bir süre inert kalan ve uzun süreli ilaç salımları için uygun polimerlerdir. Polietilen glikol, jelatin, nişasta, dekstran gibi suda çözünebilir polimerler, herhangi kimyasal bozunma olmaksızın vücut sıvılarında çözünebilmektedir. Bu sayede birkaç saatden birkaç güne kadar olan kısa süreli ilaç salımı için kullanımları uygun olan polimerlerdir. Poli(N-izopropilakrilamid), poli(N-vinilkaprolaktam), poli(akrilik asit), poli(metakrilik asit) gibi akıllı polimerler, dış uyaranlara tepki verebilen polimerlerdir. En yaygın olanları, sıcaklık ve pH'daki değişikliklere yanıt olarak konformasyonel veya faz değişikliklerine uğrayanlardır (Tandya ve diğerleri, 2007).

İlaç salım sistemlerinde güvenlik, etkinlik ve hasta rahatlığı açısından avantajları olan, farklı terapötik ajanlarla çalışabilen, polimer bazlı mikro ve nano yapılar kullanılmaktadır (Meydan ve diğerleri, 2020). Nanopartiküller, karbon nanotüpler, nanolifler, dendrimerler, lipozomlar, polimerik miseller, nanojeller, nanokristaller nanoteknoloji kullanılarak üretilen, bu alanda gelişme potansiyeline sahip salım sistemleridir (Simovic ve diğerleri, 2010).

2.3.2. İlaç salımına etki eden faktörler

İlaç salım süreci; etken maddenin fizikokimyasal özellikleri, malzemenin yapısal özellikleri, salım ortamı ve faktörler arası etkileşimler gibi çok sayıda değişkenden etkilenmektedir (Efentakis ve Politis, 2006; Fu ve Kao, 2010). Bu faktörlerin bir kısmı

Şekil 2.10'da verilmiştir (Fu ve Kao, 2010). Geliştirilen ilaç salım sistemi şişebilir, hidrofilik yapıda olabilir, gözenekli ya da gözeneksiz olabilir, erozyona uğrayabilir ya da aşınmaz olabilir (Efentakis ve Politis, 2006).

Malzeme matrisi	Salınım ortamı	İlaç bileşimi
<ul style="list-style-type: none">■ Kompozisyon■ Yapı■ Şişme■ Bozunma	<ul style="list-style-type: none">■ pH■ Sıcaklık■ İyonik şiddet■ Enzimler	<ul style="list-style-type: none">■ Çözünürlük■ Stabilité■ Yükler■ Matrisle etkileşimi

Şekil 2.10. İlaç salım kinetiğine etki eden faktörler (Fu ve Kao, 2010)

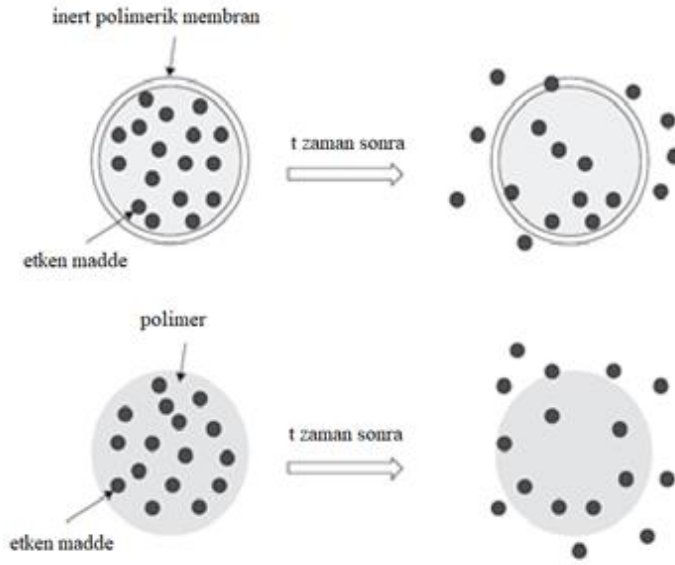
İlaç salımı yapacak polimer bileşimi ve ilaç yükleme tekniğinin yanında, malzemenin boyutu ve şekli farklı salım kinetiğine yol açmaktadır. Bir polimerik malzemeye ilaç salımı tasarlanırken, göz önünde bulundurulması gereken çok sayıda kütle taşıma ve kimyasal reaksiyon prosesi bulunmaktadır. Bunlardan bir kısmı; ilaç çözünmesi, ilacın polimer matris içinden difüzyonu, polimer bozunması, polimer bozunma ürünleri, salım sistemi içerisindeki ilaçlar, ozmotik etkiler, polimer şişme derecesi ve polimer matris gözenekleri içerisindeki pH değişimidir (Petlin ve diğerleri, 2017).

Gözenekli malzemelerden ilaç salımı, gözenek boyutlarından etkilenen difüzyona dayanır. İlaç salım malzemelerinde gözenek çapı ve derinliğinin ayarlanabilir olması ilaç salım performansını kontrol etmenin bir yoludur. İlaç salım süresini uzatabilmek için, gözenek çapının azalması ile ilaç salım hızı azaltılmalıdır. Ancak gözenek çapının küçültülmesi, bazı teknikler için yüklenen ilaç miktarının da düşmesine sebep olmaktadır (Simovic ve diğerleri, 2010).

İlaç yükleme derecesi, ilaç salım davranışını etkileyen diğer bir faktördür. Malzeme yapısı ve ilacın gözenekler içine yerleşip çözücü geçişini engelleyip engellememesine bağlı olarak, ilaç salım hızı ilaç yükleme derecesi ile artmakta ya da azalmaktadır (Liu ve diğerleri, 2019).

2.3.3. İlaç salım mekanizmaları

İlaç salım sistemleri, Şekil 2.11’de gösterilen matris sistemi ve çekirdek-kabuk sistemi olmak üzere iki temel yapıda geliştirilebilir. Matris sistemi, etken maddenin polimer matris içerisine dağıtılması ile oluşturulur. Matris tipi ilaç salım sistemlerinde, ilacın salımı ilacın difüzyonu veya polimerin bozunması ile kontrol edilmektedir. Polimer matristen ilacın difüzyon salımı, polimerin bozunma hızından daha yavaş olacak şekildeyse, ilacın salım profili bozunmaya bağlı gerçekleşecektir. İlacın salımının difüzyona bağlı olduğu durumlarda ise, salım profilleri standart difüzyon denklemleri kullanılarak tanımlanabilir. Rezervuar (çekirdek-kabuk) tipi ilaç salım sistemlerinde ise; etken madde, salım hızını yavaşlatarak kontrol eden bir polimerik yapı içerisinde bulunur ve bu yapılarda ilaç salım hızı, ilacın polimer membrandan difüzyonu ile belirlenir (Fung ve Saltzman, 1997).



Şekil 2.11. Çekirdek-kabuk tipi (üstte) ve matris tipi (altta) ilaç salımının şematik gösterimi (Fu ve Kao, 2010)

Polimerik matrislerden ilacın taşınmasında, çözünen difüzyonu, polimerik matris şişmesi ve malzeme bozunmasının ana itici güçler olduğu düşünülmektedir. Bozunmayan polimerik sistemlerde ilaç taşınımının, esas olarak difüzyonla yönlendirildiği kabul edilir. Rezervuar tipi malzemeler, ilaç salım hızını kontrol eden inert bir kaplama malzemesinden oluşmaktadır. Salım hızı, polimerik zarın kalınlığı ve geçirgenliğiyle

bağlantılı şekilde nispeten sabit kalır. Matris tipi malzemeler için ilaç salım hızı, konsantrasyon gradyanı, difüzyon mesafesi ve şişme derecesi ile bağlantılı olan Fickian difüzyon ile ilişkilidir (Siepmann ve Siepmann, 2008).

Biyobozunur polimerler genel olarak, hidroliz ya da enzimatik olarak bozunmaya eğilimli ester, amid ya da anhidrit bağları içerirler. Yüzey bozunması ve kütle bozunması olmak üzere, iki tip bozunma gösterirler. Yüzey bozunmasında bozunum, malzemenin dış yüzeyi ile sınırlıyken; kütle bozunmasında bozunum, malzeme bütününde homojen olarak gerçekleşir. Su, hidroliz ile bozunmada önemli bir faktördür ve malzemeye su girişi, bozunma kinetiğinin yanı sıra, salım kinetiğinin incelenmesi için büyük önem taşır. Bozunma, polimer zincirinin kesilmesiyle sonuçlandığından, polimerin ortalama moleküler kütledeki değişiklik, zamanla bozunma sürecini ölçmek için kullanılabilir.

Bozunma kinetiğini tanımlamak için yaygın olarak kullanılan denklemler Eşitlik 2.1 ve Eşitlik 2.2’de verilmiştir:

$$\text{Sıfırıncı derece: } M_{r(t)} = M_{r0} - k_{\text{degr}} t \quad \text{Eşitlik 2.1.}$$

$$\text{Sözde birinci derece: } M_{r(t)} = M_{r0} \exp(-k_{\text{degr}} t) \quad \text{Eşitlik 2.2.}$$

Bu denklemlerde $M_{r(t)}$, t zamanındaki ortalama molekül ağırlığı; M_{r0} , başlangıçtaki ortalama molekül ağırlığı; k_{degr} , polimerin bozunma hız sabitidir (Fu ve Kao, 2010).

Salım kinetiği ile ilgili incelemelerde, farklı şekil ve polimerlerden üretilen malzemelerde, patlama salımı yaygın olarak gözlemlenen bir olgudur. Patlama salımı, yara tedavilerinde ve hedef bölgeye salıverme gibi uygulamalarda olumlu etki gösterebilir, fakat lokal ve sistemik toksisiteye neden olması ve daha kısa ömürlü bir salım profili sergilemesi gibi olumsuz etkilere de sebep olmaktadır. Patlama salımı genellikle; malzeme geometrisi, malzemenin yüzey özellikleri, ilacın polimer matris içerisindeki dağılımı, ilacın çözünme özellikleri, gözenek yoğunluğu gibi özelliklerle ilişkilidir (Fu ve Kao, 2010).

2.3.4. İlaç salımında matematiksel modeller

Matematiksel modellemenin amacı, karmaşık salım sürecini basitleştirmek ve belirli bir malzeme sisteminin ilacı serbest bırakma mekanizmaları hakkında fikir edinmektir. Çünkü tek bir salım sürecinde birden fazla itici güç bulunmaktadır (Fu ve Kao, 2010). Tüm etkiler aynı anda dikkate alınmaya çalışılırsa, matematiksel modelleme aşırı karmaşıklaşacaktır. Bu yüzden, en etkili değişkenleri belirlemek ve matematiksel model geliştirirken yalnızca bunları kullanmak önemlidir (Petlin ve diğerleri, 2017).

Polimerik malzemelerden ilaç salımında sorumlu ana mekanizmaları yeterince tanımlamak, ilaç salım profillerini daha iyi anlamak ve *in vivo* performansı tahmin etmek için matematiksel modelleme gereklidir (Lu ve Hagen, 2020, Petlin ve diğerleri, 2017). İdeal modelleme, malzeme yapısındaki çeşitliliklerin yanı sıra farklı dış koşullar için ilaç salım kinetiğini tahmin edebilir olmalıdır (Petlin ve diğerleri, 2017).

İlaç salım kinetiğini tanımlamada kullanılan matematiksel modeller ampirik/yarı ampirik ve mekanik olarak iki kategoriye ayrılabilir. Ampirik/yarı ampirik modeller, herhangi bir gerçek fiziksel, biyolojik ve kimyasal sürece dayanmayan, yalnızca matematiksel tanımlardır. Mekanik modeller ise, gerçek süreçlere dayanmaktadır ve ilaç salımının anlaşılması için daha etkilidir (Petlin ve diğerleri, 2017).

İlaç salımını tanımlayan çoğu mekanik model, Fick'in ikinci yasasından türetilen difüzyon denkleminde dayanmaktadır (Petlin ve diğerleri, 2017). Fick'in difüzyon yasası, polimerik matrislerden etken madde hareketi için; polimer gevşeme süresinin, çözücü difüzyon süresinden daha büyük olduğu salım süreçlerini tanımlamaktadır (Fu ve Kao, 2010).

Kümülatif salımın ilk %60'ının serbest bırakılması için geçerli olan ve Fick'in ikinci difüzyon yasasından türetilen, ilaç salımını açıklayan denklem Eşitlik 2.3'te verilmektedir.

$$\frac{M_t}{M_0} = 4 \left(\frac{D_t}{\pi h^2} \right)^{1/2}$$

Eşitlik 2.3.

Bu denklemde M_t , t anında salınan ilaç miktarı; M_0 , malzemeye yüklenen ilacın toplam kütlesi; D , ilacın polimer matris içindeki difüzyon katsayısı; h cihazın kalınlığı ve π 3.14'tür (Fu ve Kao, 2010).

İlaç salımının son aşaması için geçerli olan denklem Eşitlik 2.4'te verilmektedir.

$$\frac{M_t}{M_0} = 1 - \left(\frac{8}{\pi^2}\right) \exp\left[\frac{-\pi^2 D t}{h^2}\right] \quad \text{Eşitlik 2.4.}$$

Verilen salım denklemleri için kabul edilen varsayım, ilaç salım işlemi sırasında malzeme boyut ve fiziksel özelliklerinin değişmediğidir, yani herhangi bir bozunma ya da kütle kaybı olmadığıdır (Fu ve Kao, 2010).

Farklı tasarlanmış sistemlerin ilaç salım kinetiğini tanımlamak için bir dizi matematiksel model oluşturulmuştur (Çizelge 2.3). Bu kinetik denklemler arasında sıfırıncı derece, birinci derece ve Higuchi modelleri, sürekli kontrollü salım formülasyonlarını tanımlamada en yaygın kullanılan modellerdir (Lu ve Hagen, 2020).

Çizelge 2.3. İlaç salımında yaygın olarak kullanılan matematiksel modeller (Lu ve Hagen, 2020)

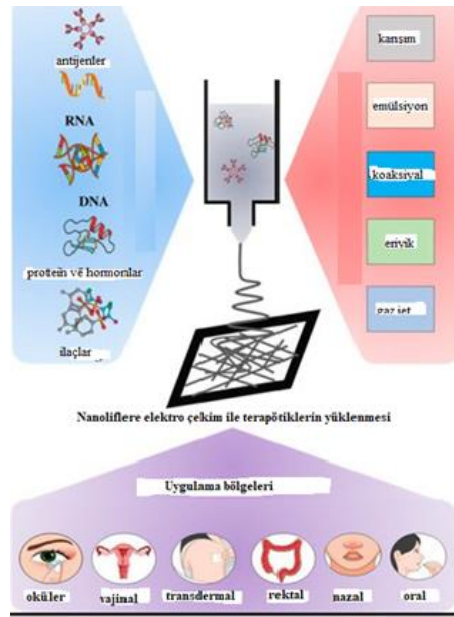
Salımın kinetik modelleri	Matematiksel model
Zero order	$Q = Q_0 + k \cdot t$
First order	$Q / Q_0 = 1 - e^{(-k \cdot t)}$
Higuchi	$Q = k \cdot t^{1/2}$
Hixson-Crowell	$Q^{1/3} - Q_0^{1/3} = k \cdot t$
Korsmeyer-Peppas	$Q / Q_0 = k \cdot t^a$
Weibull	$Q / Q_0 = 1 - e^{(-b \cdot t^a)}$
Baker-Lonsdale	$(1 - (1 - Q / Q_0)^{2/3}) \cdot Q / Q_0 = 2/3 \cdot k \cdot t$
Hopfenberg	$Q / Q_\infty = 1 - (1 - k \cdot t)^3$
Gompertz	$Q / Q_0 = e^{\alpha \cdot e^{(\beta \cdot \log t)}}$

Q, t zamanında salınan ilacın miktarı; Q_0 ilacın başlangıç miktarı; k, salımın sabiti

2.4. Elektro Çekim Yöntemiyle Üretilen İlaç Salım Sistemleri

Elektro çekim yöntemiyle elde edilen nanolifler; geniş yüzey alanı, yüksek ilaç yükleme kapasitesi, ayarlanabilir gözeneklilik, kontrol edilebilir lif çapı, doğal veya sentetik çok sayıda farklı polimerlerle hazırlanabilmesi, daha yüksek ilaç stabilitesi ve üretim kolaylığı gibi avantajları sayesinde ilaç salımı alanında dikkat çekicidir (Chen ve diğerleri, 2014; Cui ve diğerleri, 2010; Janessari ve diğerleri, 2011; Karthikeyan ve diğerleri, 2015).

Topikal ilaç uygulama sistemleri; yüksek hasta uyumunun sağlanması, ilacın doğrudan hedef bölgeye verilebilmesi ve sistemik yan etkileri azaltması nedeniyle geleneksel ilaç uygulama yöntemlerine göre ciddi avantajlara sahiptir (Karthikeyan ve diğerleri, 2015). Bölgesel tedavide ilaç yüklü nanolifli yüzeylerin kullanılması, ilaçların sistemik absorpsiyonunu azaltmada ve daha düşük ilaç derişimleri için daha iyi terapötik etki sağlamada avantajlıdır (Cui ve diğerleri, 2010). İlaçlar ve terapötik etkiye sahip diğer moleküller, vücuttaki herhangi bir bölgeye ya da organa taşıyıcı polimerik malzemelerle bölgesel olarak uygulanabilirler. Şekil 2.12'de elektro çekim ile üretilmiş nanolifli yüzeylerin; oral, deri altı, kas içi, damar içi, intratrakeal, sublingual/bukkal, rektal, vajinal, oküler, nazal ve transdermal bölgelerde kullanımı gösterilmektedir (Shahrir ve diğerleri, 2019).



Şekil 2.12. Terapötik yüklü nanolifler, elektro çekim türleri ve uygulama bölgeleri (Shahrir ve diğerleri, 2019)

Oral yol, diğer uygulama yollarıyla ilgili sorunların üstesinden gelebilen ve en çok tercih edilen uygulama yoludur. Fakat terapötiklerin bu şekilde başarılı olarak uygulanmasını sağlamak zordur. Elektro çekim ile üretilmiş nanolifli yüzeyler; terapötiklerin hedefli olarak verilmesi, uzun süreli salım, yüksek transfeksiyon verimliliği ve üstün farmakokinetik profilleri ile oral bölgelerde kullanımı avantajlı sistemlerdir. Elektro çekim ile üretilmiş nanolifleri kullanmanın bir başka avantajı ise, ilacın hızlı, kontrollü ya da gecikmeli olarak salınması gibi istenen salım özelliklerinde tasarlanabilmeleridir (Shahrir ve diğerleri, 2019).

İlaç yüklü elektro çekilmiş nanolifler, dilaltı veya bukkal uygulama bölgesinde genellikle mukus varlığında çözülebilir şekilde tasarlanmaktadır. Böylece ilaç doğrudan küçük kan damarlarına geçiş yapabilmektedir (Akhgari ve diğerleri, 2017, Reda ve diğerleri, 2017).

Rektal yol; pediatrik hastalarda, bilinçsiz hastalarda veya kusma davranışı görülen hastalarda, oral ilaç dağıtım sistemlerine alternatif olabilecek bir uygulama bölgesidir. Bunlar dışında rektal cerrahiyi takiben, elektro çekim ile üretilmiş nanolifler biyouyumlu, güvenli ve biyolojik olarak bozunabilir sızdırmazlık malzemesi olarak geliştirilebilmektedir. Kolorektal kanser hastalarına yönelik anti kemoterapötik içeren nanolifli yüzeyden salım çalışmaları, geleneksel yolla verilen ilaç tedavisiyle karşılaştırıldığında, nanolifli yüzeyin bu alandaki avantajını göstermektedir (Shahrir ve diğerleri, 2019).

Vajinal yol ile uygulanan elektro çekim ile üretilmiş nanolifli yüzeyler de araştırılan konulardandır. Nanolifler kullanılarak tasarlanan ilaç salım sistemleri için, vajinal mukozanın asidik ortamı (yaklaşık pH 4) dikkate alınmalıdır. Progesteron içeren nanoliflerle uzun süreli ilaç salımının elde edildiği çalışmalar bulunmaktadır (Brako ve diğerleri, 2018).

Burun yoluyla; influenza virüsüne karşı intra nazal aşı salımı bağışıklık yanıtını oluşturabilir. Elektro çekim ile üretilmiş supramoleküler peptit içeren nanolifler, potansiyel intra nazal aşı salım materyali olarak kullanılabilirler (Si ve diğerleri, 2018).

Oküler damlayla ilaç verme yönteminde, uygulanan ilacın çok hızlı bir şekilde gözden atıldığı ve büyük bir kısmının kanallar aracılığıyla sistemik dolaşıma karıştığı bilinmektedir. Bu nedenle, terapötik etkinliği arttırmak ve tekrarlanan doz uygulamalarını sağlamak için nanolif bazlı oküler sistemler tasarlanmıştır. İlaç dahil edilen elektro çekim ile üretilmiş nanolifli yüzeyler, oküler bölge içinde yerleştirilebilmektedir (Shahrir ve diğerleri, 2019).

Transdermal ilaç salımı amacıyla geliştirilen nanolifli yüzeyler, yüksek ilaç çözünürlüğü ve uzun süreli salım kinetiği ile avantajlıdır. Ayrıca elektro çekim ile üretilmiş nanolifli yüzeyler, ilaç çözünürlüğünü artırmanın yanında yüksek terapötik verimliliğe sahip olabilmektedir (Shahrir ve diğerleri, 2019).

İdeal ilaç salımı, uygulama bölgesi ve istenen terapötik etkiye göre değişir. Patlama salımı olması ya da patlama salımı olmadan sadece uzun süreli salımın istendiği farklı tedavi uygulamaları mevcuttur (Lee ve diğerleri, 2017). İlaçların nanoliflerden salınması; çözünme, desorpsiyon, gözeneklerden difüzyon ve polimerin bozunma davranışına bağlıdır. Bu nedenle, ilacın hidrofobik ya da hidrofilik olması, taşıyıcı polimer seçimi ve ilacın yükleme yöntemi ilacın salım özelliklerini etkiler (Cheng ve diğerleri, 2018).

İlaç yüklü nanolifli yüzey üretiminde, nanolif çapı ve morfolojisini etkileyen tüm elektro çekim parametreleri, nihai ürünün ilaç salım davranışını etkileyebilmektedir. Bu parametreler; çözelti parametreleri (derişim, polimer tipi, yüzey gerilimi, dielektrik sabiti, viskozite), üretim parametreleri (besleme hızı, düze çapı, besleme ünitesi ile toplayıcı arası mesafe, toplayıcı tipi) ve ortam parametreleridir (sıcaklık, nem, hava akışı) (Mohammadian ve Eatemadi, 2017).

Farklı taşıyıcılardan ilaç salım davranışı genellikle farklıdır. İstenen yükleme ve salım davranışının görülebilmesi için; uygun polimer seçimi, polimerin modifiye edilmesi, karışım polimerler kullanılması ve yüzeyin işlevsel hale getirilmesi uygulanabilecek yöntemlerdendir. İlaç salım davranışı ayrıca taşıyıcı polimerin bileşimine bağlı olan, nanolif boyutu ve matris bozunması ile de ilişkilidir (Cheng ve diğerleri, 2018).

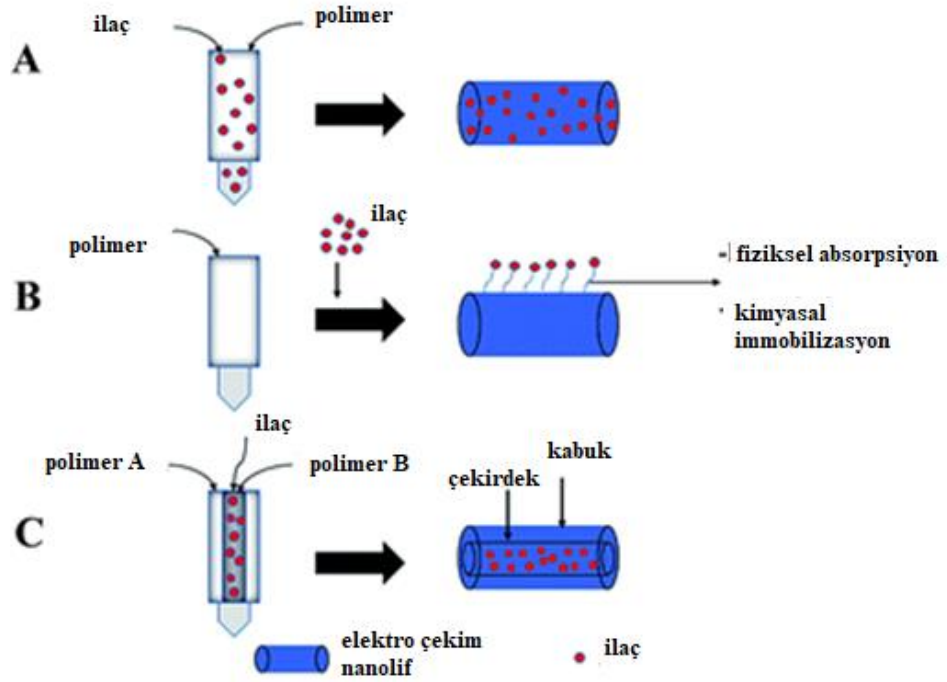
Polimer seçimi; önceden belirlenen fizikokimyasal özelliklere sahip nanolifli sistemlerin tasarımında ve istenen ilaç salım profilinin elde edilmesinde önemli bir rol oynar. Elektro çekim sisteminde ilaç yüklü nanolifli yüzey üretimi için uygun polimer seçimiyle; ilacın iletilebileceği alan, salım yolları, biyouyumluluk, biyobozunurluk, toksik olmama, hidrofilitiklik ve uygun mukavemet gibi özellikler ayarlanabilir (Garg ve diğerleri, 2014). Polimerin molekül ağırlığı ve çözelti derişimi de nanolifli yüzeylerden ilaç salım davranışını etkilemektedir. Derişim, nanoliflerin morfolojisini ve çapını değiştirerek, nanoliflere ilaç yükleme durumunu etkileyen önemli bir faktördür (Cheng ve diğerleri, 2018).

Nanolifli yüzeylere yüklenen ilaçların fizikokimyasal özellikleri, ilaç salım profilini etkileyen bir diğer faktördür. İlacın yüklenen miktarı polimerdeki çözünürlük sınırını geçtiğinde, ilaç liflerin dışında ya da içinde kristalleşir. Lifin dış kısmında kristalize olan ilaç, iç kısmındakinden daha hızlı çözünür (Cheng ve diğerleri, 2018). Ayrıca bileşenler arasındaki hidrojen bağları, elektrostatik ve hidrofobik etkileşimler gibi ikincil etkileşimler, uyumluluğun artmasını ve daha iyi bir salım sisteminin üretilmesini sağlar (Karthikeyan ve diğerleri, 2015).

Nanolifli yüzeylere yüklenen ilacın bulunduğu olası bölgeler şu şekildedir:

- İlaç, nanolifli yüzey formundaki ilaç taşıyıcısının yüzeyine bağlı parçacıklar halinde bulunabilir.
- İlaç, taşıyıcıyı oluşturan polimerle birlikte nanolif biçiminde olabilir.
- Taşıyıcı malzeme içerisine ilaç moleküllerinin kapsüllendiği, çekirdek kabuk yapıda elektro çekilmiş nanolif biçiminde olabilir (Huang ve diğerleri, 2003).

Yüzey modifikasyonu yolu ile ilaçlar nanoliflerin üzerine yüklenmektedir (Mohammadian ve Eatemadi, 2017). İlaçların biyoaktivitesini korumak ve daha uzun süreli salımını sağlamak amacıyla; karışım, emülsiyon ve koaksiyel elektro çekim yöntemleriyle, ilaçlar nanolifli yüzeylerin içine dahil edilerek yüklenmektedir (Gao ve diğerleri 2017). Şekil 2.13'te elektro çekim ile farklı ilaçlı yüzey üretim yöntemleri gösterilmiştir.



Şekil 2.13. Elektro çekim sistemi için farklı ilaç yükleme yöntemleri; (a) karışım yöntemiyle ilaç moleküllerinin taşıyıcı polimerle birlikte nanolif oluşturması, (b) liflerin yüzeyine yükleme, (c) koaksiyel yöntem ile liflerin çekirdeğine ilaç yükleme (Sun ve diğerleri, 2019)

Yüzey modifikasyonu yönteminde; ilaçlar nanolifli yüzeylere konjuge edilir veya bağlanır. İlaçların nanolifli yüzeye rastgele yerleşmesinin yerine uygulanan yüzey modifikasyon işlemi, ilacın uzun süreli salımını sağlama ve patlama salımını önlemeye yöneliktir. Bu sayede, yüzeyde hareketsizleştirilmiş etken maddelerin ya da biyomoleküllerin işlevselliği iyi bir şekilde korunabilmektedir (Mohammadian ve Eatemadi, 2017).

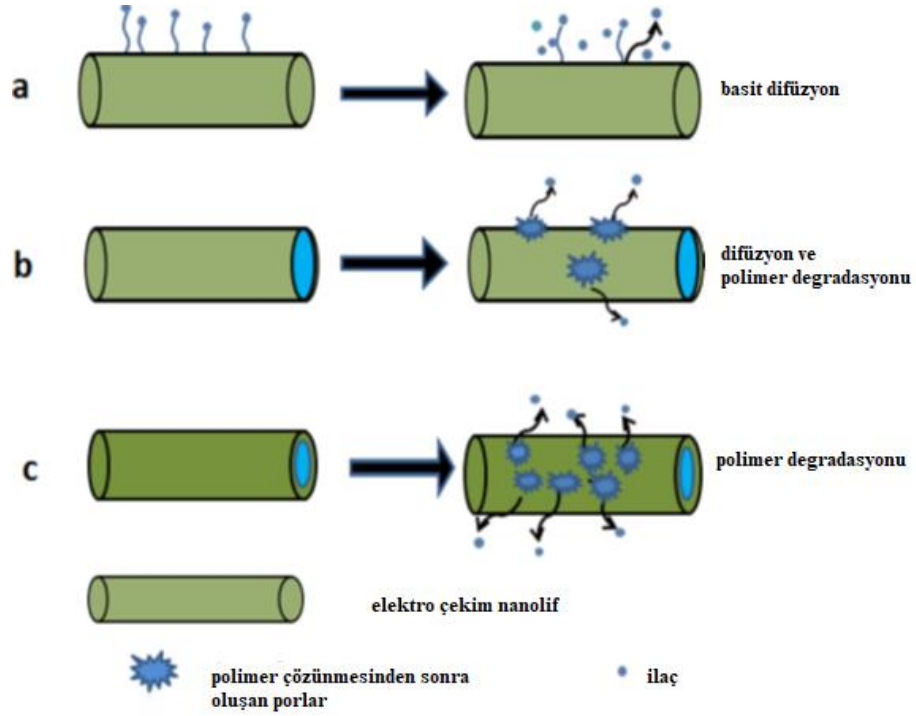
Karışım yönteminde; ilaç, polimer çözeltisi içerisinde çözülerek elektro çekim işlemi uygulanır. Böylece ilacın nanolifler boyunca dağıtıldığı bir yapı oluşur (Shahrir ve diğerleri, 2019). Uzun süreli salımı sağlamak amacıyla, farklı polimerler veya polimer karışımları kullanılır. Polimer ve ilaç etkileşimleri ile, ilacın nanolifli yüzey üzerinden transfer olma eğilimi sınırlandırılarak, salım verimliliği iyileştirilebilir ve patlama salımı azaltılabilir (Mohammadian ve Eatemadi, 2017). Biyoaktif moleküllerin yüklenmesinde, polimeri çözmek için kullanılan çözücüler denatürasyona ya da biyoaktivite kaybına yol açabilir. Ayrıca, biyomoleküllerin doğal yükleri, üretim esnasında jet yüzeyinde göçlere

neden olabilir. Bu durum patlama salımına sebep olabilen, biyomoleküllerin liflerin içi yerine nanoliflerin dış yüzeyine dağılımlarına neden olabilir (Shahrir ve diğerleri, 2019).

Emülsiyon yönteminde; sulu faz ve yağ faz olarak ayrılabilen polimer ve ilaç çözeltisi birbiriyle karıştırılarak elektro çekim işlemi uygulanır. Lif yörüngesi boyunca emülsiyon damlacıklar elips şeklinde gerilir ve sürekli faz çözücüsü buharlaştırılır. Polimer matris ile eliptik damlacık arasındaki viskozite gradyanı, etken maddenin nanolif yüzeyinden ziyade, içine yerleşmesini sağlar. Karışım yöntemiyle karşılaştırıldığında; polimer ve ilacın çözünmesi için ortak çözücü ihtiyacının ortadan kaldırılması ve çeşitli hidrofobik ve hidrofilik ilaç ve polimer kombinasyonlarının kullanılabilmesi avantajlıdır (Mohammadian ve Eatemadi, 2017).

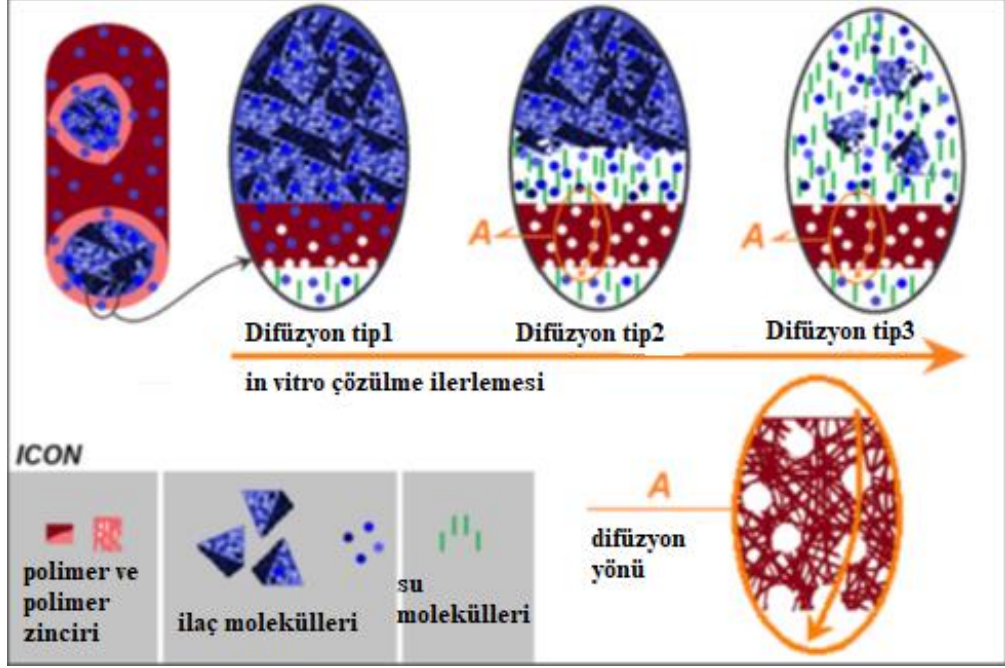
Koaksiyel üretim yönteminde; çekirdek kabuk yapısına sahip nanolifli yüzeyler üretilmektedir. İlacın iç jeli oluşturan çözeltiye dahil edildiği ve dış jeli oluşturan polimer çözeltisiyle birlikte elektro çekim işleminin uygulandığı bir prosestir. Bu yöntemin temel avantajlarından biri, polimerlerin çözündüğü organik çözücüler ile etken maddelerin etkileşiminin en aza indirilebilmesidir. Bu yöntemin dezavantajı ise, iki farklı polimerin vizkoelastisitesinin, ara yüzey geriliminin ve elektro çekim parametrelerinin tam olarak kontrolünün zorluğudur (Mohammadian ve Eatemadi, 2017).

Nanoliflerden ilaç salım sürecini sayısal yöntemlerle modellerken; ilacın liflerden ara yüze taşınma esnasındaki ortam koşullarını ve lif içerisindeki degradasyonunu, matematiksel modele dahil etmek oldukça zordur. Bu nedenle parçalanmış matristen bir ilacın salınması daha karmaşıktır. Şekil 2.14'te bu mekanizmayla olan salımın şematik gösterimi verilmiştir. Poli (laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) polimeri gibi bozunabilen bir polimer matristen ilaç salımı; kütle difüzyonu, yüzey difüzyonu, kütle erozyonu ve yüzey erozyonunun toplamını içeren bir prosestir (Milosevic ve diğerleri, 2018).



Şekil 2.14. Nanoliflerden ilaç salım mekanizması; (a) lif yüzeyinden difüzyon yoluyla salım, (b) biyobozunur polimer taşıyıcılarla üretilen, difüzyonun yanı sıra polimer bozunmasının da dahil olduğu salım, (c) çekirdek kabuk yapısında üretilen nanoliflerin kabuk bozunmasına bağlı salım (Cheng ve diğerleri, 2018)

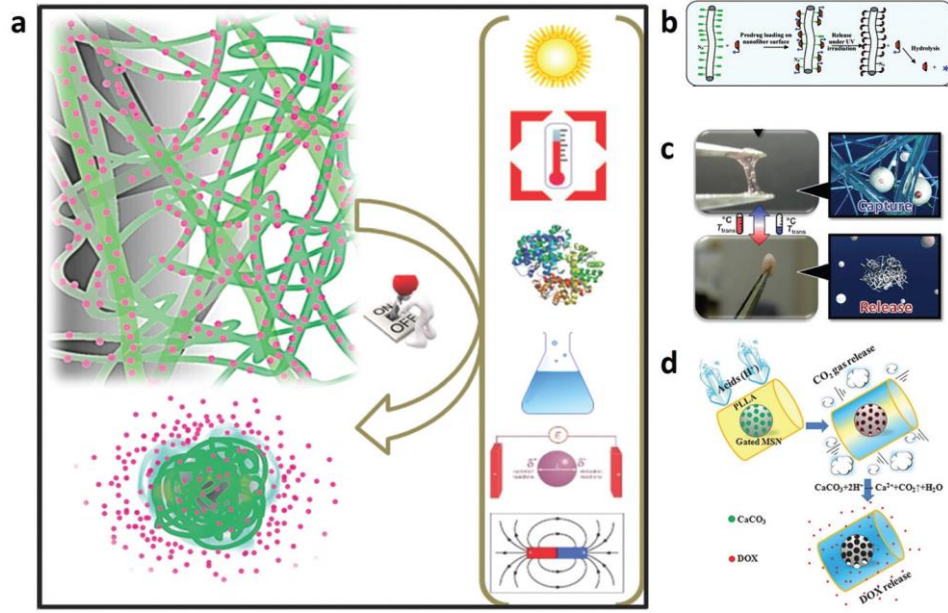
Çekirdek kabuk yapısında üretilen bir nanolifli yüzeyde, ilaç salımı Şekil 2.15'te gösterildiği gibi gerçekleşmektedir. Difüzyon tip I olarak adlandırılan aşamada; kabuk bölümünün içine dağıtılan ilaç molekülleri, *in vitro* ortamda yavaş çözünerek ortama salınır. Kabuk bölümüne yüklenen ilaç moleküllerinin tükenmesinden sonra, salım çözeltisi kademeli olarak çekirdek bölümüne ilerler. Difüzyon tip II'de; çözünen ilaç molekülleri, derişim farkından dolayı dış salım ortamına dağılır. Difüzyon tip III'te ise hem dış salım ortamında hem de nanoliflerin iç bölümlerinde ilacın derişiminin dengelendiği noktaya gelene kadar, ilaç molekülleri pasif difüzyona zorlanır. Bu salım mekanizmasıyla, daha yavaşlamış bir ilaç salım kinetiği elde edilir (Hou ve diğerleri, 2020).



Şekil 2.15. Difüzyonla ilaç salımının gösterildiği bir diyagram (Hou ve diğerleri, 2020)

İlaç yüklü nanolifli yüzeyde gerçekleşen farklı bir ilaç salım mekanizması ise, uyarana tepki olarak değişime uğrayabilen, polimerik malzeme özelliklerine bağlı salım profili sergileyen uyarın kontrollü sistemlerdir. Bu polimerik yapılar Şekil 2.16'da gösterildiği gibi; ışığa, sıcaklığa, biyolojik moleküllere, kimyasal etkilere, manyetik ve elektrik alana duyarlı şekilde tasarlanabilmektedir (Chen ve diğerleri, 2014).

Canlılarda, homeostaz adı verilen geri bildirim sistemi aracılığıyla vücut sağlığı ve hayati aktiviteler kontrol edilir. Bir hastalığın ortaya çıkması, vücudun homeostazı kaybettiğini gösterir. Bu, biyoaktif madde ve tedavi edici ilaçların artırılmasını gerektirir. Hastalık durumundaki değişimlerin tam olarak anlaşılması ve uyarınlara hızlı tepki verebilecek polimerik nanolifli yüzeylerin geliştirilmesi, bu mekanizmayla ilaç salımında kilit rol oynamaktadır (Chen ve diğerleri, 2014).



Şekil 2.16. Uyarı kontrollü ilaç yüklü nanolifli yüzeyler; (a) sıcaklık, kimyasal, biyolojik, ışık, manyetik ve elektrik alan uyarılarına duyarlı sistemler, (b) konak konuk bağlantısına duyarlı sistemler, (c) sıcaklık değişimine bağlı jelleşen nanolifli yüzeyler, (d) pH duyarlı nanolifli yüzeyler (Cavo ve diğerleri, 2020)

Sıcaklık; fiziksel, kimyasal ve biyolojik reaksiyonları etkileyip bu süreçleri düzenleyen bir uyarandır. Termoregülasyon, canlının metabolik süreçlerle sıcaklığını belirli sınırlar içerisinde tutma kabiliyetidir. Termoregülasyon başarısız olduğunda; hipertermi, endokrin sistem bozuklukları gibi hastalık ve sendromlara yol açar. Isıya duyarlı ilaç yüklü nanolifli malzemeler, genellikle hastalıklı bölgede değişen vücut sıcaklıklarına tepki vererek ilaç salımını gerçekleştirirler. PNIPAM düşük kritik çözelti sıcaklığında (LCST) faz geçişi sergileyebildiği için en çok çalışılan sıcaklık duyarlı polimerlerdendir ve farklı polimerlerle birleştirilerek elektro çekim çalışmaları yapılmıştır (Chen ve diğerleri, 2014).

Dokular ve hücreler arasında, asidik ve hafif alkali arasında değişen bir pH vardır. pH ile tetiklenen polimerler oral salım amacıyla klinik olarak kullanılmaktadır. İki zayıf polielektrolit olan poli(akrilik asit) ve poli(allilamin hidroklorür) polimerlerinden, elektro çekim sistemiyle nanolifli yüzey üretilmiş ve protonasyon dengesine dayanarak pH'ın düşmesiyle birlikte katyonik bir ilacın salımının arttığı belirlenmiştir (Chunder ve diğerleri, 2007).

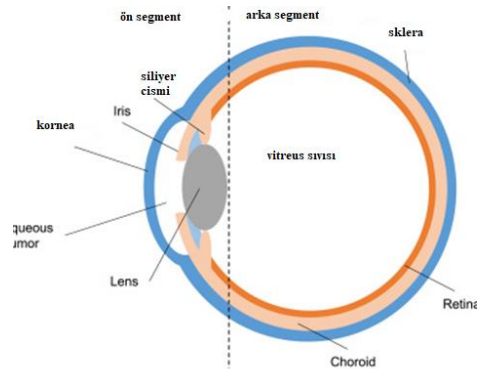
Elektrik alan, polimerik nanolifli ilaç taşıyıcılarının şişmesine, büzülmesine veya bükülmesine yol açabilecek iyonizasyon süreçlerini tetikleyebilmektedir. PVA, poli(akrilik asit) ve çok duvarlı karbon nanotüp kompozitlerinin elektro çekim ile üretilmesiyle, elektrik alana tepki verebilen ilaç taşıyıcılar çalışılmış, voltajın artması ile ilaçların yüzeyden daha hızlı salındığı bulunmuştur (Yun ve diğerleri, 2011).

Işığa duyarlı lifler; ışığın iki farklı dalga boyunda absorpsiyonuna tepki olarak, konformasyonel değişime uğrayan moleküller içerir. İlaç salımının ultraviyole (UV) ile tetiklendiği nanolifli bir yüzeyden, anti kanser ilacı olan 5-Florourasil'in başarılı kontrollü salım çalışması yapılmıştır. UV maruziyetinden sonra yüzeylerin hızlı ve spesifik bir tepki göstererek ilacı saldırdığı, uyarı kaldırıldığında da salımın hemen durduğu belirlenmiştir (Fu ve diğerleri, 2009).

Birden çok uyarana tepki verebilen nanolifli yüzeylere ait çalışmalar da mevcuttur. Tasarımı yapılan ilaç yüklü elektro çekim nanolifli yüzeylerde; tüm bu uyarılar, difüzyon, bozunma ve aşınma gibi mekanizmalar bir arada düşünülerek salım modelleri oluşturulmalıdır.

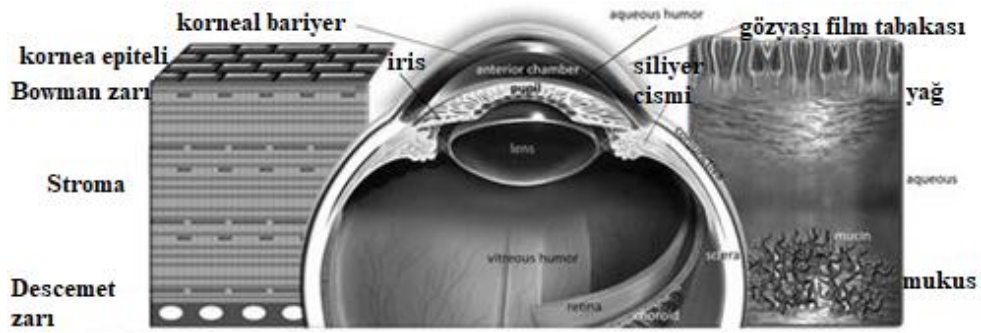
2.5. Göz ve Göz Hastalıkları

Göz; Şekil 2.17'de gösterildiği gibi ön ve arka segment olmak üzere, iki ana bölmeye ayrılır. Ön segment; kornea, konjonktiva, ön sklera, iris, siliyer cisim ve lensten oluşur. Arka segment; vitreus, retina, koroid, posterior sklera ve optik diskten oluşur. Bu tabakaların her biri, ilaç taşınması için direnç oluşturur (Fan ve diğerleri, 2020).



Şekil 2.17. Gözün anatomisinin şematik gösterimi (Luna ve diğerleri, 2020)

Gözyaşı filmi, dış ortamla temas eden en dış kısımdır. Daha sonra elektrolitler, proteinler, peptitler ve küçük metabolitler gibi suda çözünebilir ve çözünemeyen moleküllerden oluşan yapı gelmektedir (Şekil 2.18). Göz kırpma ve göz hareketi sırasında kayganlık sağlar, göz kuruluğunu önler, patojenlere karşı korur ve kornea hücrelerine besin iletilmesini sağlar. Lakrimal bezler sıvı girişini sağlar, bu da ilaç moleküllerini tedavi alanından uzaklaştırarak nazolakrimal kanala drenajına sebep olur. Bu yolla, göze damlatılan ilaç sistemik dolaşıma katılarak istenmeyen yan etkilere sebep olur (Peters ve diğerleri, 2020).



Şekil 2.18. Göz küresi anatomisi ve bariyerleri (Peters ve diğerleri, 2020)

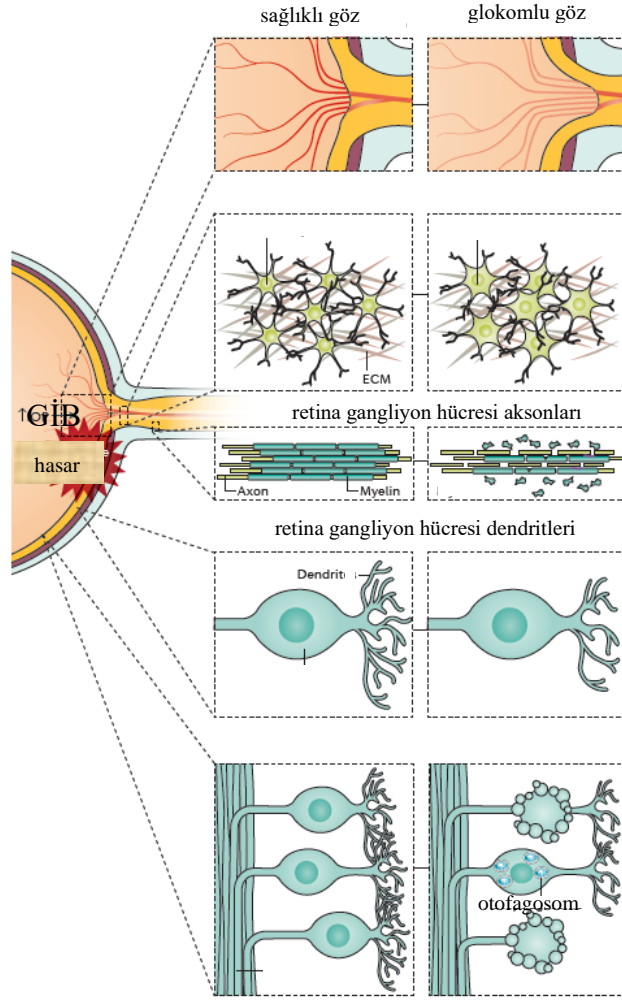
Kornea; kornea epitelisi, Bowman zarfı, stroma, endotel ve Descemet zarfı katmanlarından oluşur. Kornea epitelisi, korneal bariyerin en önemli parçasıdır ve trans korneal ilaç emilimini sınırlandırır. Konjonktiva ve sklera, göz içi ilaç iletimini engelleyen diğer katmanlardır. Konjonktiva, sklerayı örten mukoz bir membrandır. Bu katmanda bulunan goblet hücreleri, göz yaşı film tabakasının stabilitesini sağlayan mukus salgılanmasını sağlar. Bağ dokusundan oluşan sklera ise, bir kalkan görevi görür (Sharma ve diğerleri, 2016). Gözün iç kısmında ise kan göz bariyeri bulunur. Bu bariyer, sistemik dolaşımdaki ilaç moleküllerinin göz içi tedavi bölgesine erişimini sınırlandırır. Yeterli terapötik etki için, sistemik dolaşımdan yüksek derişimde ilaç alınmasına gerek duyulur ve bu da yan etkilerle sonuçlanır (Peters ve diğerleri, 2020).

Görmeyi tehdit eden hastalıklar yaşa bağlı makula dejenerasyonu, katarakt, keratit, diyabetik retinopati, retinoblastom, alerjik konjonktivit ve glokomdur. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, gözün arka segmentini etkileyen dejeneratif bir hastalıktır ve 50 yaş üstü bireylerde merkezi görme kaybına sebep olur. Katarakt, göz merceğindeki kristal proteinlerinin opaklaşmasıdır ve küresel olarak körlüğün önde gelen nedenidir. Keratit,

mantar saldırıları ile oluşur. Sağlıklı bir kornea mantarlara giriş sağlamazken, travmatik bir korneada bu hastalık görülebilir. Retinoblastom, retinayı etkileyen malign bir tümördür. Konjonktivit, viral, fungal enfeksiyonlar, alerjenler, tahriş edici maddelere bağlı olarak ortaya çıkar. Diyabetik retinopati, tip I ve tip II diabet hastalarında görülebilen, yüksek kan şekere kronik maruziyetin sebep olduğu, spesifik bir vasküler komplikasyondur (Krishnaswami ve diğerleri, 2018).

2.6. Glokom Hastalığı ve Tedavi Yöntemleri

Glokom, retina gangliyon hücrelerinin (özel sinir hücreleri) ve optik sinir aksonlarının (sinir ucu) dejenerasyonlarıyla karakterize edilen oküler bir bozukluktur. Hastalık geri döndürülemez körlüğün önde gelen nedenidir. Glokom için en önemli risk faktörü göz içi basıncının yükselmesidir (Franca ve diğerleri, 2014). Lens ve korneanın beslenmesini sağlayan, ön ve arka segmentte bulunan sıvı; korneanın tabanına ve Schlemm kanalına drenaj gösterir. Bu sıvı daha sonra intraskleral, episkleral ve konjonktival venlerden oluşan venöz sisteme akar. Bu süreç gözün drenaj sistemini oluşturur, bu sistemin tamamen ya da kısmen tıkanması göz içindeki basınçta artışa sebep olur. Göz içerisindeki bu basınca, göz içi basıncı denir. Göz içi basıncının ölçümüne tonometri, ölçümde kullanılan alete ise tonometre denir. Sağlıklı bir insanın göz içi basıncı maksimum 21 mmHg iken, hastalıklı gözde bu basınç 40 mmHg 'a kadar çıkabilmektedir. Bu basınç artışı normal gözler tarafından tolere edilemez ve optik sinir hasarına neden olur (Şekil 2.19). Optik sinire verilen bu kesintisiz uzun süreli hasar, retina ve beyin arasındaki iletişimin bozulmasına ve sonunda geri dönüşü olmayan görme kaybına yol açar (Yadav ve diğerleri, 2019).

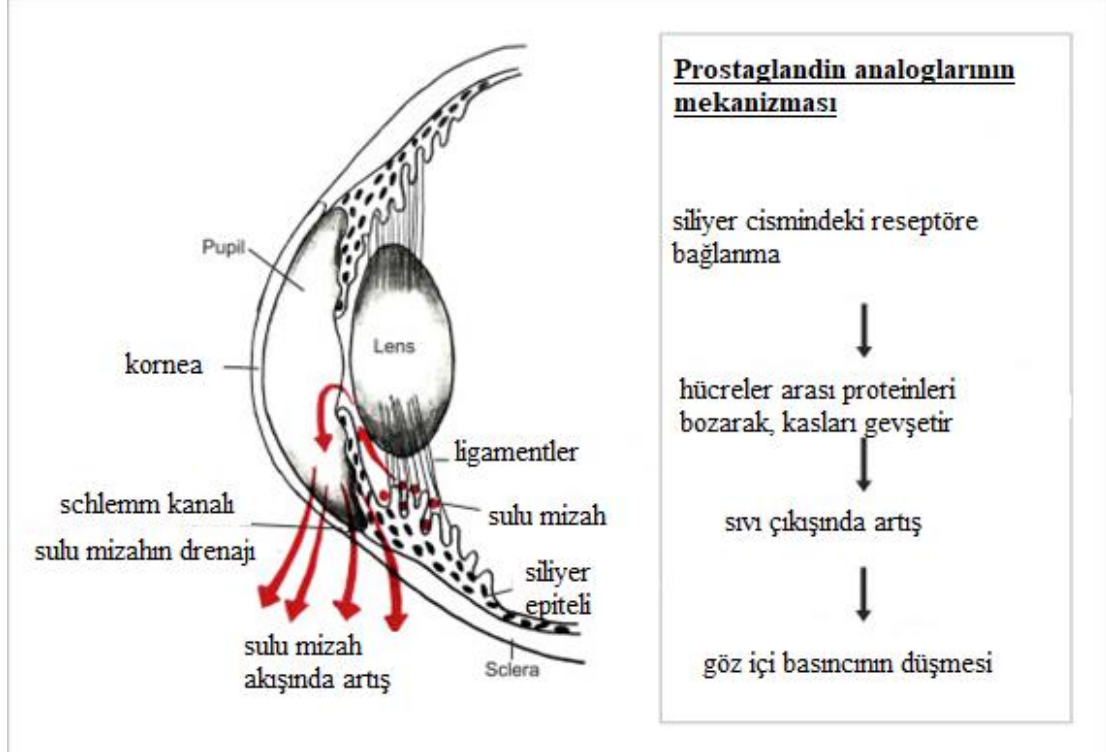


Şekil 2.19. Sağlıklı ve glokomlu gözde retina gangliyon hücreleri (Weinreb ve diğerleri, 2016)

Glokom tedavisinde; göz içi basıncını düşüren ve sinir koruyucu ilaçların uygulanması, lazer ve cerrahi girişimler kullanılmaktadır. Her ilaç sınıfı, gözdeki göz içi basıncını farklı bir mekanizma ile düşürür. Prostaglandin analogları, beta bloklayıcılar, karbonik anhidraz inhibitörleri, alfa adrenerjik ajanlar ve miyotikler glokom tedavisinde kullanılan ilaçlardır (Weinreb ve diğerleri, 2016).

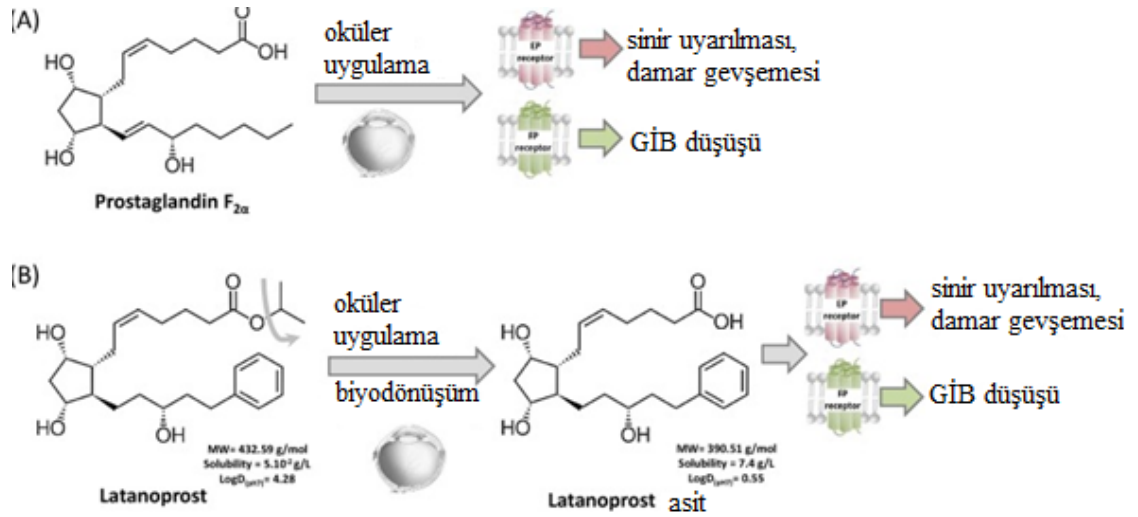
Prostaglandin analogları, göz içi odadaki sıvının drenajını artırarak göz içindeki basıncı düşürür. Gözün iç kısmındaki kasları gevşeterek sıvının gözden dışarı akışını artırır. Bu moleküller, Şekil 2.20’de gösterildiği gibi Schlemm kanalından sıvının drenajını artırmak için, vücudumuzdaki prostaglandini taklit eden hidrofobik ilaçlardır. Prostaglandin türevleri, çok düşük bir derişimde verildiklerinde minimal yan etkiye

sahiptir. Ancak tahriş, gözde kızarıklık ve göz çevresindeki deride renk değişikliği gibi yan etkileri mevcuttur (Yadav ve diğerleri, 2019).



Şekil 2.20. Prostaglandin analoglarının mekanizması (Yadav ve diğerleri, 2019)

Latanoprost, bir prostaglandin $F2\alpha$ ($PGF2\alpha$) analogudur ve glokom tedavisinde birinci basamak tedavisi olarak kabul edilir. Göze topikal olarak uygulandığında, korneaya nüfuz eder. İlaç korneada enzimatik olarak dönüşüm geçirir. Böylece aktif latanoprost asidinin ön segmente salınmasını ve aktif maddenin Şekil 2.21’de gösterildiği gibi siliyer cismine ulaşmasını sağlar (Rodriguez-Aller ve diğerleri, 2015).



Şekil 2.21 Prostaglandin F_{2α} (A) ve latanoprostun oküler dönüşüm süreci (B) (Rodriguez-Aller ve diğerleri, 2015)

Latanoprost molekülünün, *in vitro* stabilitesi ve reaktivitesi arasında yeterli dengenin sağlanması zordur. UV ve termal stresler altında ilacın kararsız olduğu bilinmektedir. Ayrıca latanoprost suda düşük bir çözünürlüğe sahiptir (50 mg/L). Bu özellikler nedeniyle, latanoprost yüksek etkiye sahip olmalı ve düşük derişimlerde formüle edilebilmelidir. Bu da etkili doz ve tedavi etkinliği için potansiyel bir düşüşe sebep olabilir (Rodriguez-Aller ve diğerleri, 2015).

Latanoprost uygulama sıklığını azaltmak ve etkinliğini arttırmak için, kontrollü ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır (Fathalla ve diğerleri, 2020). Literatürde latanoprost kullanılarak geliştirilen ilaç salım sistemleri mevcuttur. Bu çalışmalar aşağıda özetlenmektedir.

Natarajan ve diğerleri (2011), latanoprostu film hidrasyon tekniği ile di-palmitoil-fosfatidil-kolin lipozomundan türetilen büyük lamelize veziküllere yüklemişlerdir. *In vitro* çalışmalarda, ilacın, değişken miktarda ilaç/lipid içeren formülasyonlardan 9 güne kadar %50 ile %80 oranında salındığı tespit edilmiştir. Latanoprost/lipozomal formülasyonun konjonktival enjeksiyonunun, 50 güne kadar göz içi basıncı düşürdüğü görülmüştür.

Natarajan ve diğeri (2012), latanoprost salınımı için Egg-fosfatidilkolin lipozomal nanotaşıyıcı geliştirmiştir. *In vitro* salım çalışmasında; günlük numune toplanarak kümülatif salım sonuçlarından, 14 güne kadar latanoprostun %60'ının salımının gerçekleştiği görülmüştür. *In vivo* çalışmalarda göz içi basıncının 90 günden fazla düşüşü sağlanmıştır.

Giarmoukakis ve diğeri (2013), latanoprost asidi polilaktit/monometokspolietilenglikol nanoparçacıklara dahil edilmiştir. *In vitro* ilaç salım çalışmalarında; 14 günde kümülatif salımın yüzde %45 olduğu tespit edilmiştir. Nanoparçacıklar tavşanlarda subkonjoktival boşluğa enjekte edilmiş, 8 gün boyunca izlenmiş ve göz içi basıncının kontrol gruplarına göre önemli ölçüde düşük olduğu görülmüştür.

Kashiwagi ve diğeri (2013), latanoprost yüklü kitosan ve sodyum aljinattan oluşan biyobozunur nano tabaka geliştirmiştir. *In vitro* ilaç salım çalışması yapılmamıştır. *In vivo* çalışmalarda, 4 güne kadar göz içi basıncının düştüğü belirlenmiştir.

Widjaja ve diğeri (2014) tarafından geliştirilen nano taşıyıcı içeren hyaluronik asit bazlı nanokompozit hidrojeller, önce kimyasal olarak modifiye edilmiş ve latanoprost yüklü lipozomlarla karıştırılıp daha sonra nanokompozit hidrojel elde etmek için çapraz bağlanmıştır. *In vitro* salım testlerinde, sadece hidrojellere yüklenmiş latanoprostun 12 saat içerisinde %100'ünün salındığı gözlenmiştir. Kompozit hidrojel yapılarına yüklenen latanoprostun 22 güne kadar salımı görülmüştür.

Cheng ve diğeri (2014), latanoprostu kitosan /jelatin /gliserol fosfat içeren hidrojellere yüklemiştir. *In vitro* salım; 1,5 mL PBS içinde 1,7,14 ve 28 gün yeni PBS ile tamamen yenilerek yapılmış ve 28 günde ilacın %70'inin salındığı tespit edilmiştir. Geliştirilen hidrojelin bir seferlik subkonjoktival enjeksiyonu, 8 güne kadar göz içi basıncında düşüş sağlamıştır.

Ciolino ve diğeri (2014), latanoprostun PLGA kapsülleriyle salımını yapabilen kontakt lens geliştirmiştir. Günlük olarak yenilenen PBS içerisinde gerçekleştirilen, *in vitro* çalışmalarda patlama salımıyla birlikte bir aya kadar ilaç salımı görülmüştür. Yapılan hücre kültürü testleri ve *in vivo* çalışmalarda, sitotoksikite sorunu belirlenmemiştir.

Hsiao ve diğeri (2014) tarafından, latanoprost ilacının yüklendiği enjekte edilebilir, karboksimetilheksanoil kitosan bazlı hidrojeller geliştirilmiştir. Koruyucu amaçlı kullanılan benzalkonyum klorürün, jellerin mekanik özellikleri ve ilaç salımı üzerinde etkileri olduğu anlaşılmıştır. Jelleşme sıcaklığının ilaç salımı üzerine etkisini inceleyip, 4 °C’de oluşturulan hidrojelden ilaç salımının 37 °C’de oluşturulan hidrojele göre daha yavaş olduğu tespit edilmiştir. *In vitro* salım testlerinde, 4 günde ilacın kümülatif salımının %35 olduğu, 30 günde de %61’inin salındığı belirlenmiştir. Salım ortamında dimetilsülfoksit bulunmasına rağmen salımın oldukça yavaş olduğu görülmüştür. Testlerde hidrojeller düşük sitotoksite göstermiştir. Tavşanlarda glokom modeli oluşturulup, subkonjoktival enjekte edilerek gerçekteştirilen *in vivo* testlerde; 40 güne kadar göz içi basıncında düşüş sağlanmıştır.

Mohammadi ve diğeri (2014), latanoprost solüsyonuna batırılmış poli hidroksietil metakrilat bazlı silikon hidrojel kontakt lens geliştirmiştir. *In vitro* ilaç salım çalışmalarında; 1, 3, 6, 12, 18 ,24 ve 48. saatlerinde numuneler alınmış ve latanoprost miktarı ölçülmüştür. Farklı salım modellerinde (hücresiz model, tek katmanlı insan kornea epitel hücre modeli ve çok katmanlı insan kornea epitel hücre modeli) 18 ile 48 saate kadar salımların devam ettiği görülmüştür.

Fathalla ve diğeri (2015), latanoprostu oküler salımı amacıyla hidroksi propil metil selülozdan oluşan lipozomal jellere yüklemiştir. Sorensen’in fosfat tamponu kullanılarak gerçekteştirilen *in vitro* salım testleri, diyaliz torbasında gerçekteştirilmiş ve 24 saatte ilacın %40’ının salındığı görülmüştür. Salım kinetikleri sıfır derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas matematiksel modelleriyle uyumu incelenmiş ve en iyi uyum sağlayan modelin Higuchi matematiksel modeli olduğu tespit edilmiştir. Tavşanlar üzerinde yapılan *in vivo* testlerde, 72 saate kadar göz içi basıncında düşüş elde edilmiştir.

Voss ve diğeri (2015), latanoprost yüklü hyaluronik asit sodyum tuzu ve 1,2-etilen glikol bis(dilaktik asit) içeren enjekte edilebilir polimerik sistem geliştirmiştir. *In vitro* salım çalışmaları, polimer karışımlarının 60 güne kadar ilaç salımı gerçekteştirebildiğini göstermiştir. *In vitro* bozunma çalışmaları, 25 haftaya kadar polimer karışımlarının %60

kadarının bozunduğunu göstermiştir. *In vivo* çalışmalarda, göz içi sıvıda gözlenen latanoprost derişiminin 40 gün sonra azalmaya başladığı tespit edilmiştir.

Cheng ve diğerleri (2016), latanoprost salımı için ısıya duyarlı kitosan bazlı hidrojel üretmiştir. *In vitro* ilaç salım çalışmasında; 1, 2, 3, 5 ve 7. günlerde örnekler toplanarak PBS ile ortam yenilenmiş ve kümülatif salım yüzdelерinin yaklaşık %20, %35, %47, %50 ve %51 olduğu tespit edilmiştir. *In vivo* çalışmalarda; tavşanlarda latanoprost hidrojin topikal uygulanmasından sonra, göz içi basıncında 7 güne kadar düşüş sağlandığı ve 21 gün boyunca göz içi basıncının sabit kaldığı görülmüştür.

Horne ve diğerleri (2017), silikon hidrojel kontakt lenslerin, trityumlu latanoprost ve n-propanoldan oluşan ilaç çözeltisine 4 dakika batırılarak şişmesiyle ilaç yüklü lens geliştirmiştir. Yapay göz yaşı solüsyonunda gerçekleştirilen *in vitro* salım çalışmasında, salımın 4 günde tamamlandığı ve latanoprostun suya salımının, yapay göz yaşına salımına göre daha yavaş olduğu fark edilmiştir.

Kopp ve diğerleri (2017) tarafından latanoprost yüklü hyaluronik asit matrisinden oluşmuş biyobozunur ilaç dağıtım sistemi geliştirilmiştir. İlaç salımıyla ilgili herhangi bir *in vitro* ya da *in vivo* çalışma yapılmamıştır. Geliştirilen materyalin bozunurluğu ile ilgili *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar yapılmıştır.

Fahmy ve diğerleri (2018), latanoprost ve timokinon yüklü lipozomal ilaç taşıyıcıları geliştirmiştir. *In vitro* salım çalışmalarında, latanoprostun %40'ının hızlı bir salım ile ilk 4 saatte salındığı ve 96 saate kadar latanoprostun %50'sinin salımının gerçekleştiği görülmüştür.

Cheng ve diğerleri (2019), latanoprost ve kurkumin yüklü nanopartiküller içeren ısıya duyarlı hidrojel geliştirmiştir. *In vitro* ilaç salım çalışmalarında; 1, 4 ve 7. günlerde PBS tazelenerek, latanoprost miktarı ölçülmüş ve latanoprostun kümülatif salımın yüzdesi sırayla %3, %14 ve %24 olduğu tespit edilmiştir. Tavşanlarda yapılan *in vivo* çalışmalarda, hidrojin topikal uygulamasından sonra herhangi bir iltihaplanma ve fibröz belirtisine rastlanmamıştır.

Sekar ve Chauhan (2019), latanoprost ve bimatoprostun yüklendiği, E vitamini bağlanmış polimerik hidrojel lensler üretmiştir. Lenslerden *in vitro* salım testinde bimatoprost ilacı takip edilmiş ve ilacın salınma süresinin, bağlanan E vitamini miktarıyla 5 kata kadar arttığı sonucuna varılmıştır.

Xu ve diğerleri (2019), latanoprost/timolol yüklü mPEG-PLA misellerinden elde edilmiş hidroksietil metakrilat monomerinden kontakt lens geliştirmiştir. *In vitro* salım testlerinde 6 gün ilaç salımı sağlanmıştır. Tavşan gözünde yapılan *in vivo* çalışmalarda, 5 güne kadar kontrollü latanoprost/timolol salımı tespit edilmiş ve 7 gün boyunca göz içi basıncında azalma olduğu görülmüştür.

Fathalla ve diğerleri (2020), latanoprost yüklü niozomal jel geliştirmiştir. *In vitro* salım çalışmalarında, 50 saate kadar ilacın %40 ila %80'inin salımı gerçekleşmiştir. Latanoprost salım verileri, ilaç salım mekanizmasının anlaşılması için farklı matematiksel modellere yerleştirilmiş ve R² değerine göre salımı tanımlayan en uygun modelin birinci dereceden salım modeli olduğu bulunmuştur.

Oliveira ve diğerleri (2020), latanoprost yüklü poli-ε-kaprolakton (PCL) nanokapsülleri geliştirmiştir. Geliştirilen malzeme, dermatolojik tedavide kılcal damar sayısını artırıcı etkisi olması amacıyla, transdermal uygulamaya yönelik tasarlanmıştır. Herhangi bir *in vitro* salım çalışması yapılmamıştır. Deriden geçen latanoprost miktarı değerlendirmeleri yapılmış ve manuel masajla saç köklerinde ilaç birikiminin arttığı tespit edilmiştir.

Wang ve diğerleri (2020) tarafından, latanoprost ve timolol yüklü aljinat ve kitosandan oluşan nano tabaka geliştirilmiştir. Farklı sayılarda katmanlardan üretilen nano tabakalardan *in vitro* 48 saatlik salım miktarları %25, %82 ve %95 olarak hesaplanmıştır. Üretilen yapıların hücre kültüründe sitotoksik olmadığı tespit edilmiştir. Yapılan *in vivo* çalışmalarda; nano tabaka yerleştirilen gözlerde, 9 güne kadar kontrol gruplarına göre daha düşük göz içi basınç sağlanmıştır.

Gözde kullanılması amacıyla latanoprosttan farklı ilaçların salımına yönelik, elektro çekim nanolifli yüzey üretimi çalışmaları literatürde mevcuttur. Bhattarai ve diğerleri (2017) tarafından yapılan çalışmada, deksametazon ilacı PVA ve PLA polimer karışımına elektro çekim ile yüklenmiş olup, 4 saatten 36 saate kadar değişen farklı salım profilleri

elde edilmiştir. Mehta ve diğerleri (2017) tarafından yapılan çalışmada, timolol maleat ilacı PNIPAM polimerine elektro çekim yöntemiyle yüklenmiş ve lens kaplama malzemesi geliştirilmiştir. Sonuç olarak, 50 dakika içerisinde patlama salımı gerçekleşmiş ve %50 ye yakın ilacın salındığı görülmüştür. 24 saat içerisinde de yüklenen ilacın yaklaşık %60'ının salındığı tespit edilmiştir. Gagandeep ve diğerleri (2014) tarafından yapılan çalışmada, timolol maleat ve dorzolomid hidroklorid ilaçlarının yüklendiği, PVA ve PCL karışımı elektro çekim nanolifli yüzeylerin, 24 saate kadar ilaç salımı yaptığı tespit edilmiştir. Da Silva ve diğerleri (2019) tarafından yapılan çalışmada, deksametazon ilacı elektro çekim PCL nanolifli yüzeye yüklenmiş ve 12 gün içerisinde tüm ilacın salındığı tespit edilmiştir.

Literatürde, latanoprostun salımına yönelik malzeme geliştirme çalışmaları mevcuttur. Ancak bu zamana kadar yapılan araştırmalarda, latanoprostun elektro çekim yöntemiyle nanolifli yüzeye yüklendiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada; latanoprost etken maddesi, ilk defa elektro çekim tekniği kullanılarak PVA nanolifli yüzeylere yüklenerek, salım davranışı incelenmiştir.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Bu tez çalışması kapsamında PVA polimeri ve latanoprost etken maddesi kullanılarak, elektro çekim ünitesinde ilaç yüklü nanolifli yüzey üretimleri yapılmıştır. Yapılan *in vitro* çalışmalar ile, üretilen nanolifli yüzeyin ilaç salım performansı araştırılmıştır.

3.1. Materyal

3.1.1. Nanolifli yüzey üretiminde kullanılan polimer, etken madde ve çözücüler

Polivinil alkol (PVA)

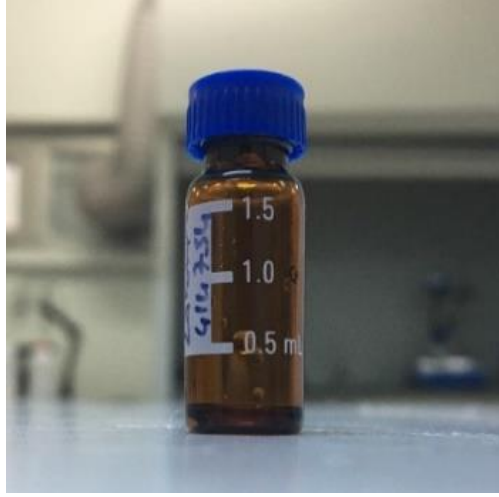
Çalışmada, Sigma Aldrich firmasının %87-89 hidroliz derecesinde 363081 kodlu PVA $(CH_2CHOH)_n$ polimeri (Şekil 3.1) kullanılmıştır. Polimerin molekül ağırlığı 85,000-124,000 g/mol'dür.



Şekil 3.1. PVA polimeri

Latanoprost (Lat)

Latanoprost ($C_{26}H_{40}O_5$) etken maddesi (Şekil 3.2), AİB_Latanoprost 1910180049 Code 414734 kodu ile, Abdi İbrahim A.ş. tarafından teslim edilmiştir. Etken maddenin molekül ağırlığı 432.59 g/mol'dür.



Şekil 3.2. Latanoprost etken maddesi

Saf su

PVA polimer çözeltilerinin hazırlanmasında çözücü olarak kullanılmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümü Biyokimya Laboratuvarı'ndaki ELGA marka Flex-3 model ultra saf su cihazından elde edilmiştir.

Dimetil sülfoksit (DMSO)

Latanoprost etken maddesinin çözücüsü olarak kullanılmıştır. 41640 kodu ile Merck firmasından temin edilmiştir.

3.1.2. Çapraz bağlama işleminde kullanılan kimyasal maddeler

Glutaraldehit

Nanolifli yüzeyler için çapraz bağlama ajanı olarak kullanılan %50'lik glutaraldehit (biyolojik grade) ($\text{OHC-C}_3\text{COCH}_3$), Kimetsan firmasından temin edilmiştir.

Aseton

Nanolifli yüzeylerin suya dayanımını artırmak için hazırlanan çapraz bağlama çözeltisinde çözücü olarak, Merck firmasına ait 58,08 g/mol molekül ağırlığına sahip aseton (CH_3COCH_3) kullanılmıştır.

Hidroklorik asit (HCl)

Nanolifli yüzeylerin çapraz bağlama işleminde, çözeltinin pH'ının ayarlanması için Merck firmasına ait %37'lik (w/w)'lik teknik HCl (d=1,18 g/mL) kullanılmıştır.

Sodyum klorür (NaCl)

Çapraz bağlanan nanolifli yüzeylerin yıkanması ve latanoprost yüklü nanolifli yüzeyden etken madde salımı için *in vitro* ortam olarak pH 7,4 fosfat tamponu hazırlanması amacıyla kullanılmıştır. Merck firmasından 106404 koduyla temin edilmiştir.

Potasyum klorür (KCl)

Çapraz bağlanan nanolifli yüzeylerin yıkanması ve latanoprost yüklü nanolifli yüzeyden etken madde salımı için *in vitro* ortam olarak pH 7,4 fosfat tamponu hazırlanması amacıyla kullanılmıştır. Merck firmasından 104936 koduyla temin edilmiştir.

Disodyum hidrojenfosfat dihidrat ($Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$)

Çapraz bağlanan nanolifli yüzeylerin yıkanması ve latanoprost yüklü nanolifli yüzeyden, etken madde salımı için *in vitro* ortam olarak pH 7,4 fosfat tamponu hazırlanması amacıyla kullanılmıştır. Sigma- Aldrich firmasından 04272 koduyla temin edilmiştir.

Potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4)

Çapraz bağlanan nanolifli yüzeylerin yıkanması ve latanoprost yüklü nanolifli yüzeyden etken madde salımı için *in vitro* ortam olarak pH 7,4 fosfat tamponu hazırlanması amacıyla kullanılmıştır. VMR Chemicals firmasından BDH MFC00011401 koduyla temin edilmiştir.

3.1.3. *In vitro* çalışmalarda kullanılan malzemeler ve kimyasal maddeler

Latanoprost göz damlası

Glokom hastalığının tedavisinde kullanılan ve %0,005 latanoprost etken maddesi içeren Xalatan göz damlası (Şekil 3.3), latanoprost kalibrasyon grafiğini oluşturmak için kullanılmıştır. Göz damlası içerisinde latanoprost dışında, sodyum klorür, sodyum dihidrojen fosfat monohidrat, disodyum fosfat susuz, benzalkonyum klorür ve enjeksiyonluk su bulunmaktadır.



Şekil 3.3. Latanoprost göz damlası

Asetonitril

Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile ayırma işleminde, mobil faz olarak J.t. Baker markalı HPLC grade asetonitril (Şekil 3.4) kullanılmıştır.

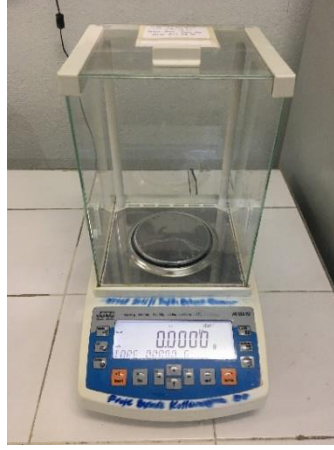


Şekil 3.4. Asetonitril

3.1.4. Çalışmada kullanılan aletler ve cihazlar

Hassas terazi

Elektro çekim çözeltilerinin hazırlanmasında ve nanolifli yüzeylerin ağırlığının ölçümünde, Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Laboratuvarı'nda bulunan RADWAG marka AS 220.R2 model Hassas Terazi (Şekil 3.5) kullanılmıştır.



Şekil 3.5. Hassas terazi

Manyetik karıştırıcı

Elektro çekimde kullanılacak polimer çözeltilerinin hazırlanması için Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Laboratuvarı'nda bulunan Cleaver Scientific Ltd marka Manyetik Karıştırıcı (Şekil 3.6) kullanılmıştır.



Şekil 3.6. Manyetik karıştırıcı

pH metre

Polimer çözeltilisinin pH değerini ölçmek için Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Laboratuvarı'nda bulunan Hanna HI2020-02 Edge Dijital pH Ölçüm Cihazı (Şekil 3.7) kullanılmıştır.



Şekil 3.7. Dijital pH ölçüm cihazı

Elektriksel iletkenlik ölçüm cihazı

Polimer çözeltilerinin iletkenlik değerlerinin ölçülmesi için Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Laboratuvarı'nda bulunan İletkenlik Ölçüm Cihazı (Şekil 3.8) kullanılmıştır.



Şekil 3.8. Elektriksel iletkenlik ölçüm cihazı

Viskozite ölçüm cihazı

Polimer çözeltileri ve katkı maddesinin viskozite değerlerinin ölçülmesi için Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Laboratuvarı'nda bulunan Brookfield RV-CV II + Pro Extra Viskozite Ölçüm Cihazı (Şekil 3.9) kullanılmıştır.



Şekil 3.9. Viskozite ölçüm cihazı

Yüzey gerilimi ve temas açısı ölçüm cihazı

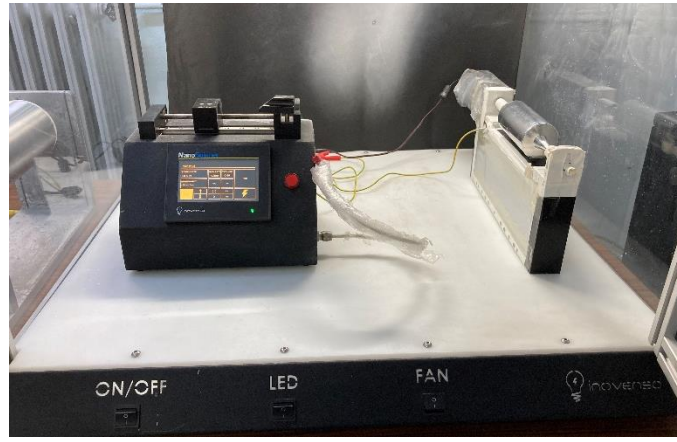
Polimer çözeltilerinin yüzey gerilimi ve nanolifli yüzeylerin su ile yaptığı temas açısı, Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği laboratuvarında bulunan KSV-The Modular CAM 200 Yüzey Gerilimi ve Temas Açısı Ölçüm Cihazı (Şekil 3.10) kullanılarak belirlenmiştir.



Şekil 3.10. Yüzey gerilimi ve temas açısı ölçüm cihazı

Elektro çekim ünitesi

Nanolifli yüzeylerin üretiminde, Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Laboratuvarı'nda bulunan INOVENSO marka özel tasarım Elektro Çekim Ünitesi (Şekil 3.11) kullanılmıştır. Cihazda, yüksek voltaj güç kaynağı 0-50 kV arasında gerilim uygulanabilmektedir. Düz ve döner silindir toplayıcı plaka ile çalışabilen cihazda, düze ile toplayıcı yatay olarak yerleştirilmiştir. Polimer çözeltileri; 1, 5, 10, 20 ve 50 mL şırınga boyutları ile 0,01-1000 mL/saat aralığında çalışan bir perfüzyon pompası ile beslenmektedir.



Şekil 3.11. Elektro çekim ünitesi

Elektronik dijital mikrometre

Üretilen nanolifli yüzeylerin kalınlıklarının ölçümü, Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Laboratuvarı'nda bulunan INSIZE Dijital Mikrometre (Şekil 3.12) ile yapılmıştır.



Şekil 3.12. Dijital mikrometre

Taramalı elektron mikroskobu

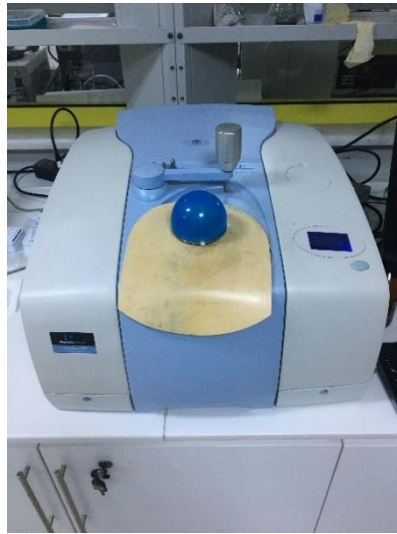
Üretilen nanolifli yüzeylerin morfolojilerinin belirlenmesi ve lif çaplarının ölçümü için Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü'nde bulunan Carl Zeiss AG-EVO 40 XVP Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) (Şekil 3.13) kullanılmıştır.



Şekil 3.13. Taramalı elektron mikroskobu

Fourier transform infrared spektrofotometresi

Üretilen nanolifli yüzeylerin kimyasal yapılarının analizi için Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Laboratuvarı'nda bulunan Perkin Elmer Spectrum 100 Fourier Transform Infrared Spektrofotometresi (FTIR) (Şekil 3.14) kullanılmıştır.



Şekil 3.14. Fourier transform infrared spektrofotometresi

Ultrasonik banyo

PVA ve latanoprost yüklü PVA nanolifli yüzeylerin saf suda çözünmesi işlemi, Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Laboratuvarı'nda bulunan Wiseclean Ultrasonic Cleaner Ultrasonik Banyo'da (Şekil 3.15) gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.15. Ultrasonik banyo

Vortex karıştırıcı

PVA ve latanoprost yüklü PVA nanolifli yüzeylerin saf suda çözünmesi işlemi Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Laboratuvarı'nda bulunan Heidolph marka Reax-top model vortex karıştırıcı (Şekil 3.16) ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.16. Çalkalayıcı

Çalkalamalı inkübatör

Üretilen nanolifli yüzeylerden latanoprost salımında çözeltilerin çalkalanması için Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Laboratuvarı'nda bulunan Heidolph 1000 Çalkalamalı İnkübatör (Şekil 3.17) kullanılmıştır.



Şekil 3.17. Çalkalamalı inkübatör

Etüv

Üretilen nanolifli yüzeylerin bozunma testlerinde, kurutma işlemi için Bursa Uludağ Üniversitesi Tekstil Mühendisliği Laboratuvarı'nda bulunan Heraeus marka etüv (Şekil 3.18) kullanılmıştır.



Şekil 3.18. Etüv

Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

In vitro salım testlerinde, ilaç miktarının tayini için Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Laboratuvarı'nda bulunan Agilent Technologies marka 1200 Series model Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) cihazı (Şekil 3.19) kullanılmıştır.



Şekil 3.19. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

3.2. Yöntem

Bu tez çalışmasında; PVA polimer çözeltisi ile nanolifli yüzey üretim parametreleri, üretim ve karakterizasyon çalışmaları ile belirlenmiştir. Belirlenen bu parametreler ile, latanoprost ilacı yüklü PVA/Latanoprost (PVA/Lat) nanolifli yüzey üretimi gerçekleştirilmiştir. Üretilen yüzeyin karakterizasyon ve in vitro ilaç salımı çalışmaları yapılmıştır.

3.2.1. Polimer çözeltilerinin hazırlanması

Nanolifli yüzeylerin istenen en iyi morfolojik yapıya sahip olacağı üretimin gerçekleşmesi için, ilaç yüklemesi gerçekleşmeden önce, farklı derişimlerde PVA içeren elektro çekim çözeltileri hazırlanmıştır. Bu amaçla; %9, %10 ve %12 (w/v) oranında PVA içeren üç farklı çözelti hazırlanmıştır.

Çözeltiler hazırlanırken, inert cam şişe içerisine 10 mL saf su konulup üzerine belirlenen derişimlere göre PVA eklenerek, manyetik karıştırıcıda 90 °C’de 6 saat karıştırılarak tamamen çözünmesi sağlanmıştır.

Latanoprost etken maddesinin saf sudaki çözünürlüğü (12,9 µg/mL) oldukça düşüktür (Sawatdee ve diğerleri, 2013). Bu nedenle, latanoprost önce daha yüksek çözünürlüğe sahip olduğu DMSO içerisinde çözülerek PVA çözeltisine dahil edilmiştir. Elektro çekim çözeltisinin hazırlanması için; 1,2 g PVA 9 mL saf su içerisinde çözülmüş ve üzerine 1 mL DMSO içerisinde çözülmüş 50 mg latanoprost etken maddesi eklenerek oda sıcaklığında 30 dakika boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır.

3.2.2. Polimer çözelti özelliklerinin belirlenmesi

Hazırlanan ilaçsız polimer çözeltileri; pH, viskozite, yüzey gerilimi ve elektrik iletkenliği ölçümleri ile karakterize edilmiştir. Tüm çözeltilerin pH ölçümleri dijital pH metre ile gerçekleştirilmiştir. Çözeltiler için viskozite ölçümü, 100 rpm mil (spindle) hızında yapılmıştır. Çözeltilerin yüzey gerilimleri, asılı damla (pendant drop) test metoduyla ölçülmüştür. Tüm çözeltilerin elektriksel iletkenlik değeri, elektriksel iletkenlik test cihazı ile belirlenmiştir.

3.2.3. Elektro çekim işlemi

En düzgün yüzey morfolojisine sahip, ince, sürekli ve uniform liflerden oluşan nanolifli yüzeylerin üretimi için, farklı derişimlerde hazırlanmış ilaçsız PVA çözeltileri ile sabit voltaj, farklı mesafe ve farklı besleme oranlarında proses parametreleri denenerek, üretimin optimize edilmesi sağlanmıştır. Literatürde PVA ile elektro çekimin yapıldığı birçok çalışma mevcuttur. Fakat bu çalışmada kullanılan PVA ile aynı molekül ağırlığına sahip PVA ile yapılmış parametre çalışması bulunmamaktadır. Bu çalışmada üretim için

seçilen parametre değerleri, literatürde var olan başarılı PVA nanolifli yüzey üretiminin gerçekleştiği çalışmalardan baz alınarak, ortalama bir değer olarak belirlenmiştir (Koski ve diğerleri, 2004, Son ve diğerleri, 2005, Ding ve diğerleri, 2003, Zhang ve diğerleri, 2005, Tao ve Shivkumar, 2007, Wang ve diğerleri, 2005, Park ve diğerleri, 2010).

Üretim esnasında voltaj 20 kV’da sabit tutulmuştur. Nanolifli yüzeyin toplanması için, 100 rpm hızda dönen alüminyum folyo ile kaplanmış silindirik bir toplayıcı kullanılmıştır. Nanolifli yüzeylerin üretimi, besleme düzesi olarak 21 Gauge (21 G) şırınga iğnesi kullanarak, oda koşullarında gerçekleştirilmiştir. Elektro çekim esnasında kullanılan, ilaçsız PVA nanolifli yüzeylerin üretimi için proses parametreleri Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. PVA nanolifli yüzey üretim parametreleri

PVA Konsantrasyonu (%) (w/v)	Mesafe (cm)	Besleme Oranı (mL/ saat)	Numune Kodu
9	15	1,2	PVA-1
10	15	1,2	PVA-2
12	12	1,2	PVA-3
		0,7	PVA-4
		0,5	PVA-5
	15	1,2	PVA-6
		0,7	PVA-7
		0,5	PVA-8

Ön çalışmalar kapsamında Çizelge 3.1’de verilen parametrelerle üretilen tüm nanolifli yüzeyler, SEM ile analiz edilmiştir. SEM analizi sonrasında, %12 PVA (w/v) derişiminde, 15 cm mesafede, 0.5 mL/s besleme hızıyla yapılan üretimin en ideal üretim olduğuna karar verilmiştir.

Latanoprost içeren %12’lik PVA çözeltisi, bu parametrelerle üretim gerçekleştirmek üzere elektro çekim ünitesine yerleştirilip, PVA/Lat nanolifli yüzey üretimi yapılmıştır.

3.2.4. Nanolifli yüzeylerin çapraz bağlanması

Nanolifli yüzey üretimi için seçilen PVA, yapısındaki hidroksil grupları nedeniyle hidrofilik yapıdadır ve suda çözünmektedir. Göz içine uygulanması amacıyla geliştirilen bu malzemenin suya dayanımının artırılması için, nanolifli yüzey formuna getirildikten sonra çapraz bağlama işlemi uygulanmıştır. Bu sayede malzeme suda çözünmeyip, *in vitro* testlerde fiziksel bütünlüğünü koruyabilmiştir.

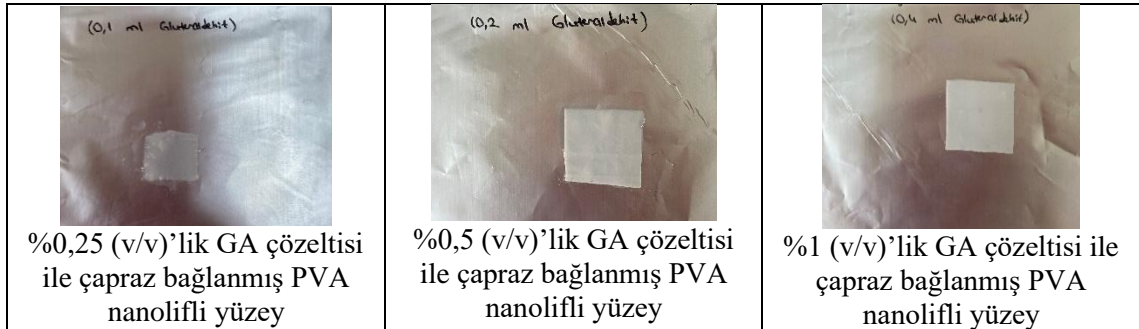
Literatürde, PVA ve benzeri polimerler için ortak çapraz bağlayıcı ajan olarak glutaraldehit (GA) gösterilmiştir. (Wang ve diğerleri, 2005; Ruijgrok ve diğerleri, 1994; Wu ve diğerleri, 2005; Beppu ve diğerleri, 2007). Çalışmada kullanılması için bu çapraz bağlayıcı ajan seçilerek, kimyasal metotla çapraz bağlama işlemi yapılmıştır. GA kolay temin edilebilir, ucuz ve biyolojik olarak fonksiyoneldir. Suyu dayanımı arttırıp, mekanik özellikleri iyileştirmesine karşın sitotoksitesite açısından problem teşkil edebileceğini rapor eden çalışmalar mevcuttur. Bunun yanında GA'nın sitotoksitesitesini derişime bağlı olduğu da gösterilmiştir (Reddy ve diğerleri, 2015). Düşük derişimlerde GA kullanımı ve iyi uzaklaştırma prosesleri, sitotoksitesite sorununu ortadan kaldıracılabilmektedir.

GA ile çapraz bağlama işlemi aseton içerisinde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca çapraz bağlama reaksiyonunun gerçekleşmesi için asidik ortama ihtiyaç vardır. Bu nedenle, çapraz bağlama çözeltisi içerisinde HCl eklenerek ortamın asidik olması sağlanmıştır.

Kullanılacak çapraz bağlayıcı derişimini belirlemek amacıyla; nanolifli yüzeyler, %0,25 (v/v), %0,5 (v/v) ve %1 (v/v) GA içeren asidik çapraz bağlama çözeltilerine daldırılıp, oda sıcaklığında 5 dk, 10 dk ve 20 dk bekletilmiştir. Çapraz bağlama çözeltisinde bekletme sonrasında nanolifli yüzeyler, GA uzaklaştırılması amacıyla PBS içerisinde seri yıkama işleminden geçirilip, oda sıcaklığında 24 saat kurumaya bırakılmıştır.

%0,25 (v/v) oranında GA içeren çapraz bağlama çözeltisi kullanılarak PVA nanolifli yüzey çapraz bağlandığında, yüzeyde yıkama sonrası şeffaflaşma görülmüştür. %0,5 (v/v) ve %1 (v/v) oranında GA içeren çapraz bağlama çözeltileri kullanıldığında ise, fiziksel bütünlük korunmuş ve herhangi bir şeffaflaşma olmamıştır. Şekil 3.20'de bu prosedürlerle çapraz bağlanan yüzeylerin görselleri verilmektedir. İlaçlı ve ilaçsız PVA

nanolifli yüzeyler %0,5 (v/v) ve %1 (v/v)'lik GA çözeltileriyle çapraz bağlanarak, karakterizasyon ve *in vitro* testleri gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.20. Çapraz bağlama işlemi sonrası nanolifli yüzeyler

3.2.5. SEM analizi

Üretilen nanolifli yüzeylerin yüzey morfolojileri (nanolif çapı, üniformite, boncuk hatası gibi), SEM analizi ile karakterize edilmiştir. İncelenecek olan numuneler SEM ile analiz öncesi, altın paladyum ile kaplanarak iletken hale getirilip görüntülemeye hazırlanmıştır. Analiz esnasında, 15 kV potansiyel fark uygulanarak, 1000X, 3000X, 5000X ve 10000X büyütme oranlarında görüntüler alınmıştır. Alınan görüntüler üzerinde ImageJ görüntü işleme programı kullanılarak, farklı noktalardan 100 adet lifin çap ölçümleri yapılmış, ortalama ve standart sapma değeri elde edilmiştir.

3.2.6. FTIR analizi

PVA ve PVA/Lat nanolifli yüzeylerin, çapraz bağlama öncesi ve sonrasında kimyasal yapı analizi için FTIR kullanılmıştır. Analiz, 400-4000 cm^{-1} frekans aralığında ve 2 cm^{-1} çözünürlükte gerçekleştirilmiştir.

3.2.7. Kalınlık ölçümü

Kalınlık testi, elde edilen nanolifli yüzeylerin çapraz bağlama öncesi ve sonrası, 10 farklı noktadan alınan ölçümün ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanarak yapılmıştır.

3.2.8. Gözeneklilik tayini

Nanolifli yüzeylerin gözenek boyutu ve gözeneklilik tayininde; 2 cm x 2 cm boyutlarında 3 adet numunenin çapraz bağlama öncesi ve sonrası, hassas terazi ile ölçülen ağırlıkları ve dijital mikrometre ile ölçülen kalınlık değerleri dikkate alınmıştır. Nanolifli yüzeyin gözenekliliği, Eşitlik 3.1 ve Eşitlik 3.2'ye göre hesaplanmıştır (Ghasemi-Mobarakeh ve diğerleri, 2007).

$$\rho_e = \text{nanolifli yüzeyin ağırlığı} / \text{nanolifli yüzeyin hacmi} \quad \text{Eşitlik 3.1.}$$

$$\varepsilon = (1 - \rho_e / \rho_f) \times 100 \quad \text{Eşitlik 3.2.}$$

ε nanolifli yüzey gözenekliliği olmak üzere, ρ_e nanolifli yüzeyin yoğunluğu ve ρ_f PVA'nın yoğunluğudur (ρ_f : 1,19 g/cm³).

3.2.9. Temas açısı ölçümü

Temas açısı ölçümü, "durağan damla (sessile drop) tekniği" kullanılarak yapılmıştır. %0,5 (v/v)'lik GA çözeltisi kullanılarak 20 dk çapraz bağlanmış nanolifli yüzeylerin üzerine hamilton şırınga yardımıyla saf su damlatılmış ve damla şeklinin analizi gerçekleştirilmiştir. Yüzeydeki damla görüntüsü, cihaza entegre bilgisayardaki görüntü yakalama yazılımı ile 3 saniye sonunda alınmıştır. Her bir numune için ölçüm üç kez tekrarlanmış, temas açısı değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

3.2.10. Şişme testi

Nanolifli yüzeylerin yüzde şişmesi, 2 cm x 2 cm kesilen çapraz bağlanmış 3'er numunenin oda koşullarında saf su içerisine daldırılıp çeşitli süreler bekletilmesi ile belirlenmiştir. Belirli zaman aralıklarında ıslak örnekler, suları kurutma kâğıdı ile hafifçe alınarak tartılmış ve yüzde şişme Eşitlik 3.3 kullanılarak hesaplanmıştır (Bakhsheshi-Rad ve diğerleri, 2020).

$$\% \text{ şişme} = \left(\frac{m_{\text{ıslak}} - m_{\text{kuru}}}{m_{\text{kuru}}} \right) \times 100 \quad \text{Eşitlik 3.3.}$$

$m_{\text{ıslak}}$ şişmiş nanolifli yüzeyin ağırlığı ve m_{kuru} kuru nanolifli yüzeyin ağırlığıdır.

3.2.11. Hidrolitik degradasyon testi

Sürekli ilaç salımının kontrollü bir şekilde gerçekleştirilmesi için nanolifli yüzeyler iyi mekanik özelliklere sahip olmalıdır. Nanolifli yüzeylerin çapraz bağlanması ile suya karşı iyi bir mekanik dayanım elde edilmesi amaçlanmıştır. Suyu karşı mekanik dayanımın incelenebilmesi için ise nanolifli yüzeylere hidrolitik degradasyon testi uygulanmıştır. Bu testte, çapraz bağlanmış nanolifli yüzeyler saf su içerisine daldırılmış ve belirli süreler bekletilmiştir. Belirli zaman aralıklarında numuneler su içerisinden çıkarılarak etüvde kurutulmuş ve kuru ağırlıkları tartılmıştır. Nanolifli yüzeylerin yüzde degradasyonları Eşitlik 3.4 kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\% \text{ degradasyon} = \left(\frac{m_i - m_s}{m_i} \right) \times 100 \quad \text{Eşitlik 3.4.}$$

m_i çapraz bağlı nanolifli yüzeyin ilk kuru ağırlığı ve m_s belirli sürelerde su içerisinde beklemiş çapraz bağlı nanolifli yüzeyin kuru ağırlığıdır.

3.2.12. *In vitro* salım çalışmaları

İlacın salım davranışının incelenmesi için *in vitro* ortamda çalışmalar yapılmıştır.

Çalışmada kullanılmak üzere, yapay salım ortamı olarak pH 7,4 PBS çözeltisi hazırlanmıştır. PBS çözeltisinin hazırlanmasında kullanılan kimyasallar Çizelge 3.2’de belirtilmiştir.

Çizelge 3.2. PBS çözeltisi hazırlamada kullanılan kimyasallar

Kimyasal Adı	Kütle	Molarite
NaCl (Mw:58,4 g/mol)	2 g	0,137 M
KCl (Mw: 74,551 g/mol)	50 mg	0,0027 M
Na ₂ HPO ₄ (Mw: 141,96 g/mol)	360 mg	0,01 M
KH ₂ PO ₄ (Mw: 136,086 g/mol)	60 mg	0,0013 M

250 mL’lik PBS çözeltisi hazırlanırken: 200 mL saf su içeren balon joje içerisine; Çizelge 3.2’deki kimyasallar belirtilen miktarlarda eklenerek çözündürülmüştür. Hazırlanan karışım üzerine saf su eklenerek hacim 250 mL’ye tamamlanmıştır. Çözeltilerin pH

değeri ölçülerek, gereken durumda seyreltik HCl ya da sodyum hidroksit (NaOH) kullanılarak 7,4 olacak şekilde ayarlanmıştır.

PVA/Lat nanolifli yüzeylerden salınan latanoprost miktarının belirlenmesi için, Xalatan göz damlası kullanılarak kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur. Göz damlası içinde bulunan latanoprost derişimi, ilaç prospektüsünde beyan edildiği şekilde kullanılmıştır. Latanoprost derişimi HPLC yöntemiyle belirlenmiştir.

HPLC ile latanoprost tayini yapılırken, 180 mm uzunluğunda C₁₈ kolon kullanılmıştır. Literatürdeki çalışmalardan yola çıkarak, mobil faz olarak asetonitril ve su seçilmiştir (Hsiao ve diğerleri, 2014). 0.5 mL/dk akış hızında, UV dedektör ile 210 nm dalga boyunda çalışılmıştır. Belirtilen metod için, latanoprostun alıkonna süresi 5,5 dakikadır. Kalibrasyon grafiği 0,2 mg/L ile 50 mg/L derişim aralığında hazırlanmıştır.

PVA/Lat nanolifli yüzeye yüklenen latanoprost miktarı, çapraz bağlanmamış nanolifli yüzeyin PBS içerisinde çözünmesi ile belirlenmiştir. Elde edilen çözelti PVDF 0,45 mm'lik şırınga filtresinden geçirilerek viallere aktarılmıştır. Çözeltideki latanoprost miktarı, belirtilen HPLC metodu kullanılarak elde edilen pik alanı farkından hesaplanmıştır. 6 adet nanolifli yüzey ile deney yapılmış ve ortalaması alınmıştır.

Çapraz bağlı 2 cm x 2 cm PVA/Lat nanolifli yüzeyler, salım ortamı olarak hazırlanan 2 mL PBS içerisine tamamen daldırılmıştır. Salım süresi boyunca örnekler ışık almayan amber şişelerde ve çalkalamalı inkübatör içerisinde 50 rpm hızla çalkalanarak bekletilmiştir. %0,5 (v/v) ve %1 (v/v)'lik GA çözeltileriyle, farklı sürelerle çapraz bağlanan 3 adet PVA/Lat numunesi zamana bağlı ilaç salım kinetiğinin incelenmesi için takip edilmiştir. Numuneler belirlenen sürelerde salım ortamından çıkarılıp, 2 mL PBS içerisine daldırılarak, salım örnekleri toplanmıştır. Nanolifli yüzeylere uygulanan metod bilgileri Çizelge 3.3'te verilmiştir.

Çizelge 3.3. Salımda takip edilen PVA/Lat yüzeylere uygulanan metodlar

Numune kodu	Çapraz bağlama çözeltisi	Çapraz bağlama süresi (dk)	Ağırlık (g)
PVA/Lat-1	%0,5 (v/v)'lik GA çözeltisi	10	0,014
PVA/Lat-2	%1 (v/v)'lik GA çözeltisi	5	0,014
PVA/Lat-3	%0,5 (v/v)'lik GA çözeltisi	20	0,0183

Bunlara ek olarak; %0,5 (v/v)'lik GA çözeltisi kullanılarak 10 ve 20 dk çapraz bağlanan 2 adet PVA/Lat numunesine (PVA/Lat-4, PVA/Lat-5), günlük ilaç salımı takibi yapılmıştır. Göz içi ortamının daha iyi simüle edilebilmesi için; 2 mL olan PBS salım ortamından her gün 0,5 mL PBS toplanarak, yerine 0,5 mL yeni PBS eklenmiştir. Bu sayede nanolifli yüzeyin, kaç gün boyunca ilaç salımına devam edeceği belirlenmiştir.

HPLC analiziyle, toplanan salım numunelerindeki latanoprost a ait pik alanı tespit edilmiştir. Kalibrasyon grafiği kullanılarak elde edilen doğru denklemlerle, pik alanına karşılık gelen çapraz bağlı PVA/Lat nanolifli yüzeylerden salım ortamına salınan latanoprost derişimi hesaplanmıştır. % Kümülatif latanoprost salım miktarı Eşitlik 3.5 kullanılarak hesaplanmıştır. Çapraz bağlı PVA/Lat yüzeylerden, latanoprostun % kümülatif salım-zaman grafikleri hazırlanmış ve elde edilen verilerin kinetik modellere uygunluğu araştırılmıştır.

$$\% \text{ Kümülatif salım} = \left(\frac{W_t}{W_c} \right) \times 100 \quad \text{Eşitlik 3.5}$$

W_t t zamanına kadar salınan toplam ilaç miktarı ve W_c salım yapılan nanolifli yüzeye yüklenmiş ilaç miktarıdır.

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1. Polimer Çözeltilerinin Karakterizasyon Test Sonuçları

Elektro çekim yöntemiyle üretilen nanolifli yüzeylerin morfolojik yapısını etkileyen en önemli faktörlerden biri çözelti parametreleridir. Çizelge 4.1’de ilaç yükleme öncesi, nanolifli yüzey morfolojisini iyileştirmek amacıyla, hazırlanan %9, %10 ve %12’lik (w/v) PVA çözeltilerinin; viskozite, yüzey gerilimi, elektriksel iletkenlik ve pH değerlerine ait ölçüm sonuçları verilmiştir.

Çizelge 4.1. Elektro çekim PVA çözeltisinin özellikleri

Polimer derişimi (w/v)	Viskozite (cP)	Yüzey gerilimi (mN/m)	Elektriksel iletkenlik ($\mu\text{s/cm}$)	pH
%9’luk PVA	262,4	47,02	580	5,50
%10’luk PVA	396,8	47,14	647	5,29
%12’lik PVA	832	46,51	724	5,24

Viskozite; elektro çekim işleminde düzgün ve sürekli liflerin, boncuksuz üretiminin gerçekleşebilmesi için kritik bir değerde olması gereken bir parametredir. Düşük viskozitelerdeki çözeltilerde, düşük zincir karmaşıklığı nedeniyle sürekli jetin oluşmaması veya boncuk oluşumunda artış olması söz konusudur. Yüksek viskozitedeki çözeltilerdeyse, polimer zincir karmaşıklığı arttığından elektro çekim prosesinde sürekli jet oluşumu sağlanır (Nie ve diğerleri, 2008). Çizelge 4.1’de verilen viskozite değerleri incelendiğinde, polimer derişimi arttıkça viskozitenin arttığı görülmektedir. Derişik çözeltilerde birim hacimde daha fazla çözünmüş polimer bulunur. Bu nedenle zincir karmaşıklığı artar, polimer zincirlerinin birbiri üzerinde kayma davranışları azalır ve çözelti akmaya karşı daha dirençli hale gelir.

Yüzey gerilimi, elektro çekim işleminde elektriksel kuvvetler tarafından yenilmesi gereken bir kuvvettir (Jia ve Qin, 2013). Yüksek yüzey gerilimlerine sahip çözeltilerde, polimer damlasının elektriksel kuvvetler tarafından deforme edilerek polimer jeti oluşması zorlaşacağından, elektro çekim işlemi zorlaşır. Çizelge 4.1’de derişimi en yüksek olan PVA çözeltisinin, daha düşük yüzey gerilimine sahip olduğu görülmektedir.

Polimer çözeltilerinin, elektro çekim işleminde jet oluşturabilmesi için belirli bir iletkenlik değerine sahip olması gerekir. Çok fazla yük içeren çözelti, yüksek elektriksel iletkenliğe sahiptir. İletkenliği yüksek bir çözelti, daha yüksek elektriksel çekme kuvvetine maruz kalabilir. Bu da daha ince liflerin oluşması ve boncuksuz morfoloji elde edilmesi için avantaj sağlar (Liang ve diğerleri, 2021). Çizelge 4.1’de derişimi en yüksek PVA çözeltilisinin, diğer çözeltilere göre daha yüksek elektriksel iletkenlik değerine sahip olduğunu görülmektedir.

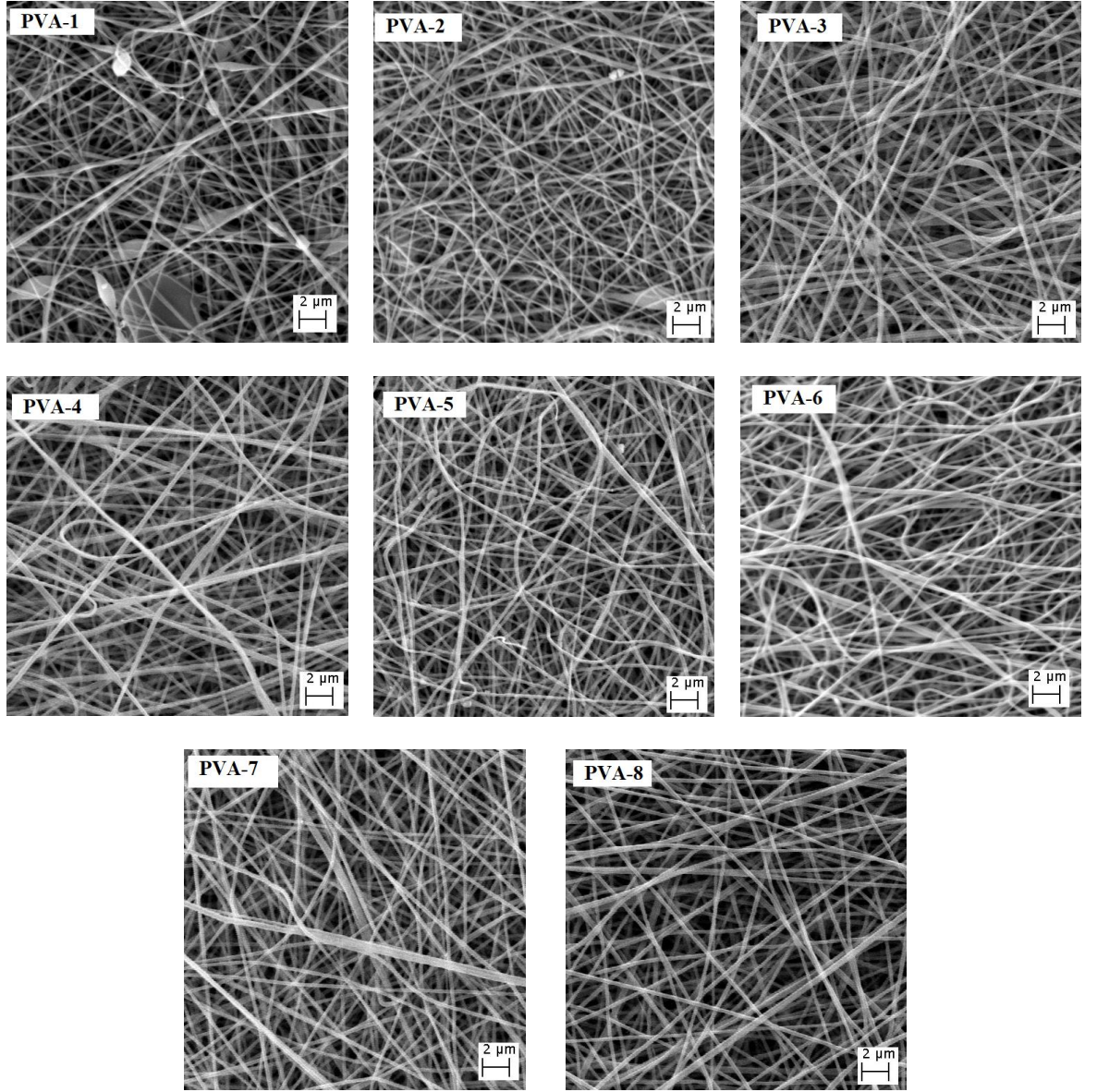
Polimer çözeltilerinin, asitliğinin yükselmesi çözeltinin iletkenliğinde artışa sebep olur. Bu da nanoliflerin çapını etkileyerek, iletkenliği yüksek çözeltilerden elde edilen nanoliflerin daha ince olmasına sebep olur (Ramakrishna ve diğerleri, 2005). Çizelge 4.1’de pH değerinin düşmesiyle, elektriksel iletkenlik değerlerinin yükseldiği görülmektedir.

4.2. Nanolifli Yüzeylerin SEM Sonuçları

Elektro çekim yöntemiyle üretilen nanolifli yüzeylerin morfolojik yapısı, SEM analizi ile belirlenebilmektedir. Farklı çözelti parametreleri ve elektro çekim proses parametreleri ile üretilen PVA nanolifli yüzeylerin, yüzey morfolojileri SEM ile analiz edilmiştir. Bu sayede farklı parametrelerin, nanolif morfolojilerini nasıl etkilediği tespit edilerek ideal üretim koşulları belirlenmiştir. Şekil 4.1’de, hazırlanan nanolifli yüzeylerin 5000 kat büyütme oranında çekilmiş SEM görüntüleri verilmiştir.

%9 (w/v) PVA çözeltisi ile üretilen nanolifli yüzeyin (PVA-1) SEM analizinden, yüzeyin çok fazla boncuk hatası içerdiği görülmektedir. Ayrıca PVA-1 nanolifli yüzeyin üretiminde, problemlerle karşılaşmış ve sürekli üretim yapılamamıştır. %10 (w/v) PVA çözeltisi ile yapılan üretimde de nanolifli yüzeyin (PVA-2) az da olsa boncuk hatası içerdiği ve nanoliflerin yönelimlerinin %12’lik (w/v) PVA çözeltisi ile yapılan üretime göre (PVA-6) daha karmaşık olduğu görülmüştür. Buna göre; %12 (w/v) PVA çözeltisi ile daha düzgün nanolifli yüzeylerin üretildiği belirlenmiştir. Toplayıcı ve besleme ünitesi arasındaki mesafenin 12 cm olarak ayarlandığı PVA-3, PVA-4 ve PVA-5 nanolifli yüzeylerde, lif üniformiteleri ile ilgili sorunlar olduğu görülmektedir. Besleme hızı 1,2 mL/s ve 0,7 mL/s olduğu nanolifli yüzeylerde (PVA-1, PVA-2, PVA-3, PVA-4, PVA-6

ve PVA-7), nanoliflerin daha kalın olduğu ve lif üniformitesi açısından sorunlar olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak; en ideal üretimin gerçekleştiği parametrelerin PVA-8 nanolifli yüzeyi oluşturan parametreler olduğu belirlenmiştir. Buna göre düzgün nanolifli yüzeylerin; %12 (w/v) PVA derişiminde, 0,5 mL/s besleme hızında, 15 cm toplayıcı-besleme ünitesi arası mesafede ve 20 kV voltajda üretildiği görülmüştür.



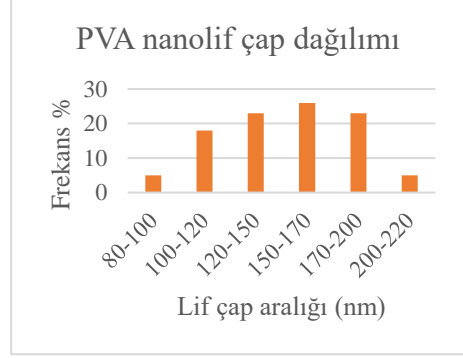
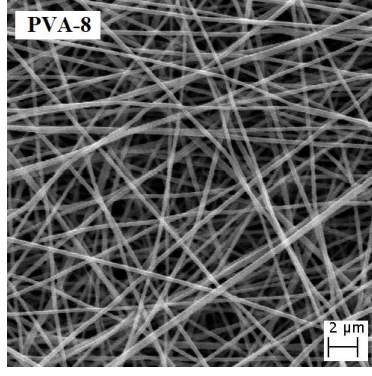
Şekil 4.1. PVA nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri (5000X)

Çalışmanın devamında, belirlenen çözelti ve proses parametreleri kullanılarak PVA/Lat nanolifli yüzeyler üretilmiştir. PVA-8 ve PVA/Lat nanolifli yüzeylere; %0,5 (v/v)'lik GA içeren çapraz bağlama çözeltisinde, 20 dk çapraz bağlama işlemi uygulanmıştır. Yüzeylerin çapraz bağlama öncesi ve sonrası SEM görüntüleriyle, ortalama lif çap dağılımı grafikleri Şekil 4.2'de verilmiştir.

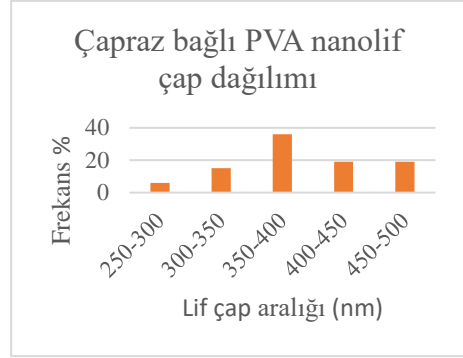
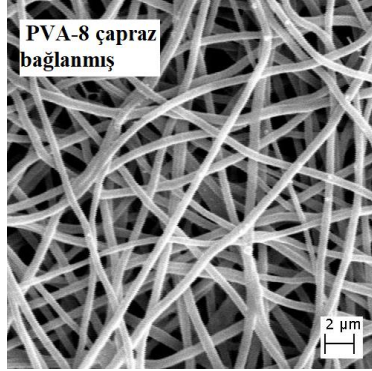
PVA/Lat nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri, literatürdeki ilaç yüklü SEM görüntüleriyle benzerlik göstermektedir. İlaç içeriği arttıkça lif çapları genişler ve morfolojide çok sayıda boncuk benzeri yapı görüntüsü artar (Zhao ve diğerleri, 2022). Lifler üzerinde görülen ilaç kümeleri, ilacın başarılı bir şekilde nanolifli yüzeye yüklendiğini morfolojik olarak doğrulamaktadır.

SEM analizinden elde edilen görüntüler kullanılarak, ImageJ yazılımı ile lif çapları ölçülmüştür ve lif çapı dağılım grafikleri oluşturulmuştur (Şekil 4.2). Nanolifli yapıya dahil edilen etken maddeler lif çapının artmasına sebep olmaktadır (Faris ve diğerleri, 2021; Li ve diğerleri, 2022). Aynı parametrelerle üretilen, ilaçsız PVA nanolifli yüzeyin lif çapları $149,28 \pm 30,91$ nm olmasına karşın, ilaç yüklü nanolifli yüzeyin lif çapları $405,46 \pm 89,40$ nm olarak belirlenmiştir. Bu durum, latanoprost ilacının başarılı bir şekilde polimerik nanolifli yapıya yüklendiğini göstermektedir.

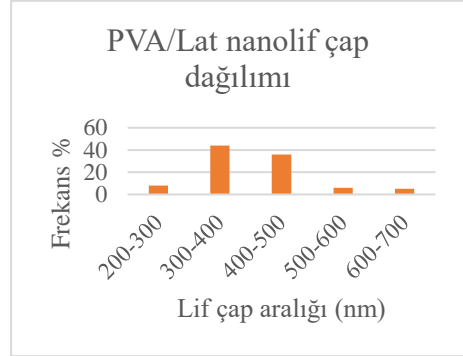
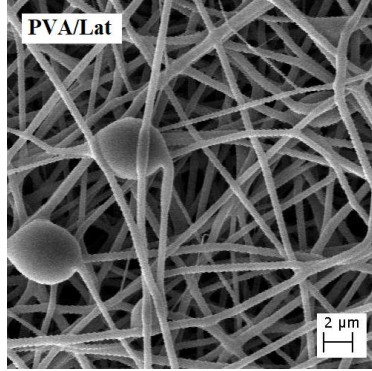
PVA nanolifli yüzeylerin çapraz bağlanması sonrası lif çaplarında ciddi bir artış olduğu görülmektedir (%150 çap artışı). Çapraz bağlama sırasında oluşan bağlar, nanolifli yapının sıkışmasına sebep olmaktadır (Sinha ve diğerleri, 2013). Sıkışan nanolifli yapı, SEM görüntülerinde görüldüğü gibi liflerin yassılaşmasına ve temas noktalarında yapışmaların belirginleşmesine neden olmuştur. Lif çaplarındaki bu artışın, yassılaşan lif yapısından kaynaklandığı düşünülmektedir. PVA/Lat nanolifli yüzeyde çapraz bağlama sonrası lif çapı artışının görülmemesinin sebebi olarak ise ilacın lifleri yeterince kalınlaştırdığı (%170 çap artışı) ve çapraz bağlamanın daha fazla kalınlaşmaya yol açmadığı yorumu getirilebilir.



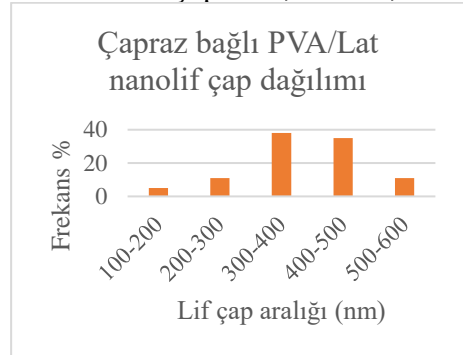
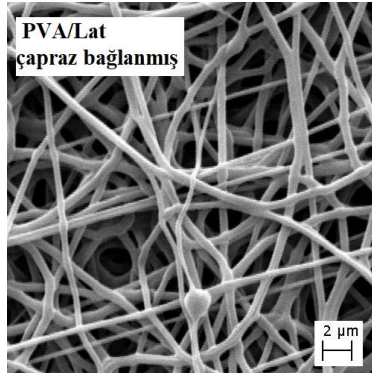
Ortalama lif çapı $149,28 \pm 30,91$ nm



Ortalama lif çapı $380,71 \pm 67,33$ nm



Ortalama lif çapı $405,46 \pm 89,40$ nm



Ortalama lif çapı $392,01 \pm 98,96$ nm

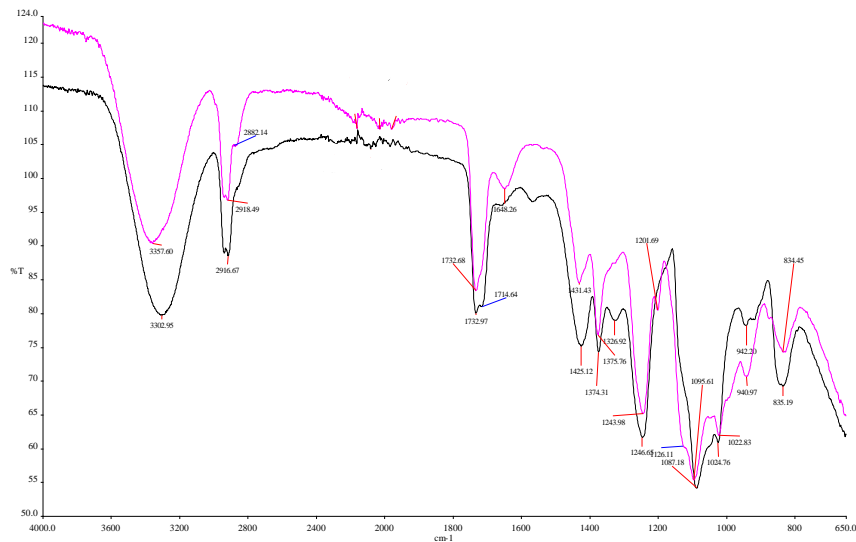
Şekil 4.2. Nanolifli yüzeylerin SEM görüntüleri ve nanolif çap dağılım grafikleri

4.3. FTIR Sonuçları

Çapraz bağlama prosedürünün nanolifli yüzeye etkisini incelemek için, nanolifli yüzeylerin kimyasal karakterizasyonu FTIR analizi ile gerçekleştirilmiştir. PVA ve %0,5 (v/v)'lik GA içeren çapraz bağlama çözeltisinde, 20 dk çapraz bağlama işlemine tabi tutulmuş PVA nanolifli yüzeyin FTIR spektrumu Şekil 4.3'te verilmiştir.

PVA nanolifli yüzeylerin FTIR spektrumlarında; 3302 cm^{-1} 'deki geniş spektrum bandı, PVA'nın -OH gruplarının gerilmesinden kaynaklanmaktadır. 2916 cm^{-1} 'deki absorpsiyon bandı ise, C-H alkil grupları arasındaki gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1732 cm^{-1} 'deki absorpsiyon bandı, PVA'nın C=O ester karbonil grubunun gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır (Islam ve Karim, 2010; Wang ve diğerleri, 2004).

PVA'nın çapraz bağlanması serbest hidroksil grupları arasında gerçekleştiği için, 3302 cm^{-1} 'deki -OH gruplarının gerilmesine ait absorpsiyon bandının şiddeti önemli ölçüde azalmıştır (Mansur ve diğerleri, 2008). Ayrıca 2882 cm^{-1} 'deki absorpsiyon bandı, bazı GA moleküllerinin reaksiyona girmeyen aldehit grubundan kaynaklanmaktadır. Çapraz bağlama işleminde kullanılan gluteraldehit, polimer moleküllerindeki hidroksil gruplarını aktifleştirerek, aralarında asetal bağlarının oluşmasına sebep olur. Çapraz bağlı PVA nanolifli yüzeyin FTIR spektrumunda, 1095 cm^{-1} 'deki absorpsiyon bandı C-O-C gerilmesine aittir ve çapraz bağlamanın başarıyla gerçekleştiğini göstermektedir.



Şekil 4.3. PVA (siyah) ve çapraz bağlı PVA (kırmızı) nanolifli yüzeylerin FTIR spektrumları

4.4. Nanolifli Yüzeylerin Kalınlık ve Gözeneklilik Sonuçları

Gözeneklilik, ilacın yüklendiği bölgeden salım ortamına taşınım mekanizmalarını etkilediği için önemli bir özelliktir. Nanolifli yüzeylerin yeterli gözeneklilik ve yüzey alanına sahip olması gerekir (Ghasemi-Mobarakeh ve diğerleri, 2007). 10 mL çözeltilerden elde edilen PVA ve PVA/Lat nanolifli yüzeylerin; %0,5 (v/v)'lik GA içeren çapraz bağlama çözeltilerinde, 20 dk çapraz bağlama işlemine tabi tutulmadan önce ve sonra ağırlık, kalınlık ve gözeneklilik değerleri belirlenmiştir. 2 cm x 2 cm 3 adet numunenin ağırlıkları ve kalınlıkları ölçülmüş, % gözeneklilik değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.2'de verilmektedir.

Çizelge 4.2. Nanolifli yüzeylerin ağırlık, kalınlık ve gözeneklilik değerleri

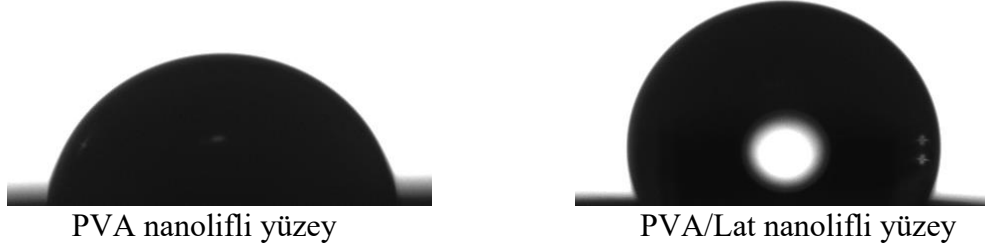
Nanolifli yüzey	Ağırlık (g)	Kalınlık (mm)	Gözeneklilik (%)
PVA	0,013 ± 0,003	0,177 ± 0,010	84,467 ± 1,662
Çapraz bağlı PVA	0,016 ± 0,004	0,089 ± 0,010	61,200 ± 2,751
PVA/Lat	0,021 ± 0,001	0,138 ± 0,003	68,667 ± 1,550
Çapraz bağlı PVA/Lat	0,024 ± 0,001	0,142 ± 0,006	64,800 ± 3,005

Çapraz bağlama sonrası gözeneklilik azalmıştır. SEM analizinde elde edilen görüntülerden, nanolif çapı ortalaması en düşük olan ilaçsız PVA yüzeyi olduğu görülmüştür. İlacın dahil edilmesi ve çapraz bağlamayla; artan nanolif çapı ve çapraz bağlamanın lifleri yassılaştırarak gözenek boyutlarında meydana getirdiği küçülmenin, gözenekliliğin azalmasına sebep olduğu görülmüştür.

4.5. Temas Açısı Ölçüm Sonuçları

Temas açısı, nanolifli yüzeylerin hidrofilitik ve ıslanabilirliğinin belirlenmesinde önemli bir parametredir (Rahmani ve diğerleri, 2021). PVA ve PVA/Lat nanolifli yüzeylerin çapraz bağlama işleminden sonra temas açısı değerleri ölçülmüştür. Bu sayede; ilacın yapıya dahil edilmesiyle, nanolifli yüzeyin ıslanabilirliğinin nasıl değiştiği belirlenmiştir.

Çapraz bağlı PVA nanolifli yüzeyin temas açısı $79,17^{\circ} \pm 5,4^{\circ}$ iken, çapraz bağlı PVA/Lat nanolifli yüzeyin temas açısı $114,97^{\circ} \pm 4,4^{\circ}$ 'dir (Şekil 4.4). PVA polimerinin hidrofilik yapısı, düşük temas açısı değeriyle doğrulanmıştır (Ngadiman ve diğerleri, 2015). Latanoprost hidrofobik bir ilaçtır. İlaçlı nanolifli yüzeyin, hidrofilik polimer matrise sahip olmasına rağmen hidrofobikliğin artması, yüzeyde ilaç varlığını doğrulamıştır.



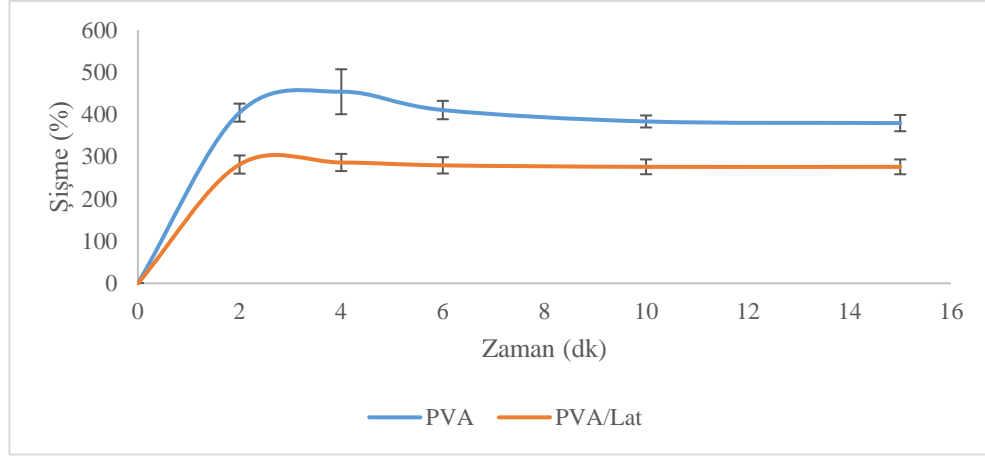
Şekil 4.4. Temas açısı testinde damla fotoğrafı

4.6. Şişme ve Hidrolitik Degradasyon Test Sonuçları

% Şişme değeri, bir malzemenin su tutabilme kapasitesini göstermektedir. Göz içerisine ilaç salımı amacıyla uygulanan nanolifli yüzeylerin şişme oranları, malzemenin degradasyonu ve ilacın difüzyonu ile ilişkili olduğu için önemlidir (Tawfik ve diğerleri, 2020). Şişme testleri 3'er numune tekrarlı olarak yapılmıştır ve 15 dk'ya kadar elde edilen sonuçlar Şekil 4.5'te verilmiştir.

PVA hidrofilik yapıda bir polimerdir. Nanolifli yüzeyin yapısına dahil edilen latanoprost ilacı ise hidrofobik olmasından dolayı su tutma kapasitesini azaltarak, yüzeyin maksimum şişme oranını düşürmüştür. PVA (%454) ve PVA/Lat (%288) nanolifli yüzeyler, ilk 4 dk içerisinde maksimum şişme kapasitesine ulaşmıştır. Nanolifli yüzeylerde; temas açısı yüksek olan yüzeyin, % şişme oranı daha düşüktür (Bakhsheshi-Rad ve diğerleri, 2020). Nanolifli yüzeylerin bu şişme profili, temas açısı testinden elde edilen sonuçları da destekler niteliktedir.

Zamanla nanolifli yüzeylerin şişme oranlarında önce artma sonra azalma gözlenip, sabitlenmiştir (Şekil 4.5). Yüzde şişme değeri 15 dk sonra sabitlenmiştir ve takip edilen 15 gün boyunca sabit kalmıştır.

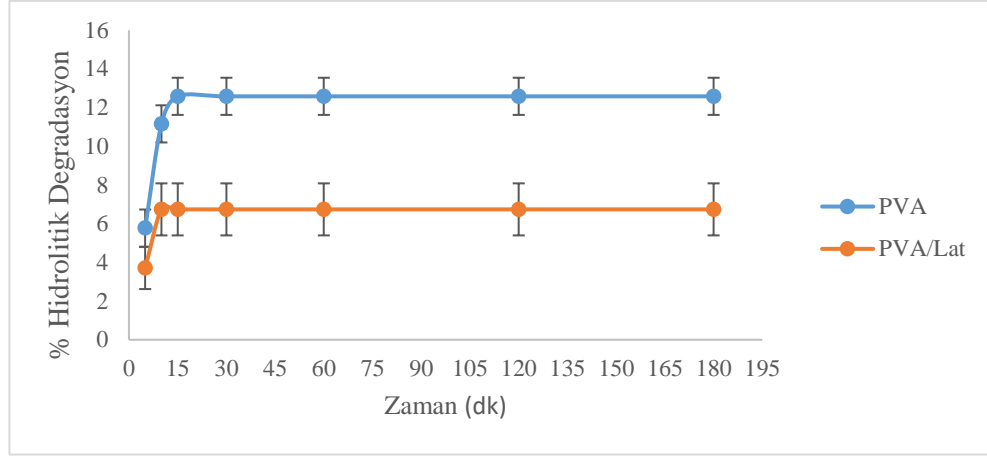


Şekil 4.5. Çapraz bağlı PVA ve PVA/Lat nanolifli yüzeylerin % şişme-zaman grafiği

Hidrolitik degradasyon, malzemenin su içerisinde ne kadar kütle kaybına uğradığının bir göstergesidir. Hidrolitik degradasyon testleri 3 tekrarlı olarak yapılmıştır ve sonuçlar Şekil 4.6’da verilmiştir.

Nanolifli yüzeylerin hidrolitik bozunma sonuçlarından elde edilen verilere göre, çapraz bağlama sonrası PVA nanolifli yüzeyin suya iyi bir mekanik dayanım sağladığı ve ciddi bir bozunmaya uğramadığı görülmüştür. Ölçümlerde PVA nanolifli yüzeylerin ilk 15 dakika içerisinde, ağırlığının %12’sini kaybettiği ve daha sonra herhangi bir kayıp gerçekleşmediği görülmektedir. PVA/Lat nanolifli yüzeyin ise, ilk 10 dakika içerisinde ağırlığının %10 kadarını kaybettiği ve daha sonra herhangi bir kayıp gerçekleşmediği tespit edilmiştir. Takip edilen 15 gün boyunca PVA ve PVA/Lat nanolifli yüzeylerin daha sonra degradasyona uğramadığı görülmüştür. Erken zamanda gerçekleşen bu ağırlık kaybının, çapraz bağlanamayan PVA nanoliflerin suda çözülmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

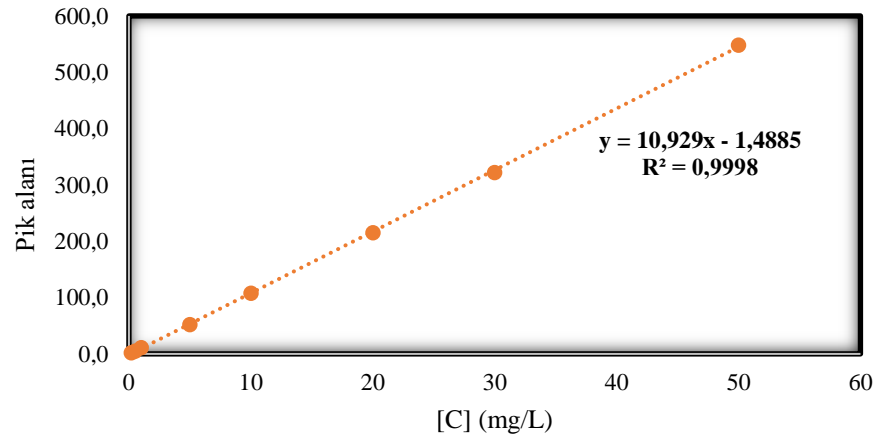
Hidrolitik degradasyondan kaynaklı ağırlık kaybı, şişme oranlarını etkilemektedir. Degradasyon sırasında, % şişme oranı zamanla maksimumun altına düşmektedir. Hidrolitik degradasyon durduğunda, % şişme oranı sabitlenmektedir (Tawfik ve diğerleri, 2020). Şişme oranının; zamanla 4. dakikada ulaşılan maksimum yüzdenin altına inerek, degradasyonun durduğu 15. dakikada sabitlendiği görülmüştür.



Şekil 4.6. Çapraz bağlı PVA ve PVA/Lat nanolifli yüzeylerin % hidrolitik degradasyon-zaman grafiği

4.7. *In Vitro* İlaç Salm Sonuçları

0,2 mg/L ile 50 mg/L derişim aralığında hazırlanan, latanoprost kalibrasyon grafiği Şekil 4.7'de verilmiştir.



Şekil 4.7. Latanoprost kalibrasyon grafiği

Kalibrasyon grafiğinden elde edilen, doğru denklemleri Eşitlik 4.1'de verilmiştir.

$$y = 10,929x - 1,4885$$

Eşitlik 4.1.

Kalibrasyon grafiğine göre; tespit limiti (LOD) 0,088, ölçüm limiti (LOQ) 0,294 olarak belirlenmiştir.

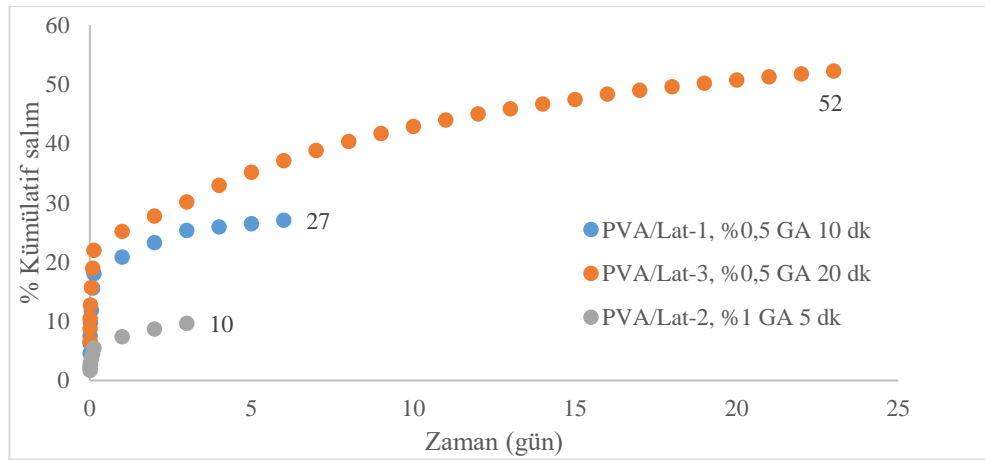
6 adet PVA/Lat nanolifli yüzey PBS içerisinde çözülerek, birim yüzeyin içerdiği latanoprost miktarı hesaplanmış ve 6,40 mg latanoprost/g polimer olarak belirlenmiştir.

4.7.1. Çapraz bağlı PVA/Lat nanolifli yüzeyden ilaç salımı ve kümülatif salım

PVA/Lat-1 nanolifli yüzeyine; %0,5 (v/v)'lik GA içeren çapraz bağlama çözeltisinde, 10 dk çapraz bağlama işlemi uygulanmıştır. PVA/Lat-1 nanolifli yüzeyinden 6 günde, yüzey içerisinde bulunan toplam ilaç miktarının %27'si salınmıştır (Şekil 4.8). Yüzey çapraz bağlanırken düşük derişimde GA kullanılması ve çapraz bağlama süresinin 10 dk olması, yüzeyden ilacın patlama salımıyla salınmasına neden olmuştur. İlacın büyük çoğunluğu ilk 3 saat içerisinde salınmış ve 6 gün içerisinde salım sona ermiştir.

PVA/Lat-2 nanolifli yüzeyine; %1 (v/v)'lik GA içeren çapraz bağlama çözeltisinde, 5 dk çapraz bağlama işlemi uygulanmıştır. PVA/Lat-2 nanolifli yüzeyinden 3 günde, yüzey içerisinde bulunan toplam ilaç miktarının %10'u salınmıştır (Şekil 4.8). Yüzey çapraz bağlanırken yüksek derişimde GA kullanılması, çapraz bağlama süresinin kısa tutulmasına rağmen sıkı çapraz bağlanmaya sebep olmuştur. Bu nedenle, yüzeyde bulunan latanoprost salım çözeltisi ulaşamadan salım kısa sürede durmuştur.

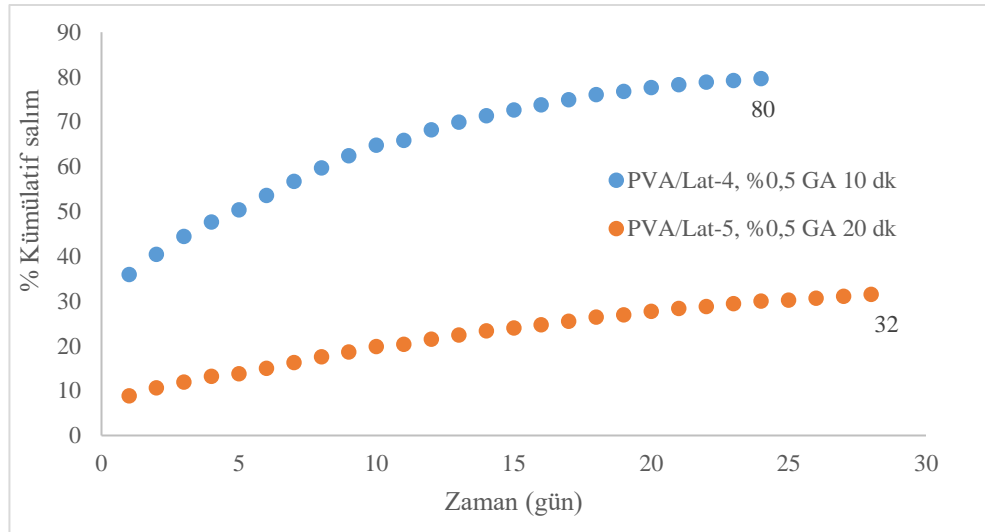
PVA/Lat-3 nanolifli yüzeyine; %0,5 (v/v)'lik GA içeren çapraz bağlama çözeltisinde, 20 dk çapraz bağlama işlemi uygulanmıştır. PVA/Lat-3 nanolifli yüzeyinden 23 günde, yüzey içerisinde bulunan toplam ilaç miktarının %52'si salınmıştır (Şekil 4.8). Yüzey çapraz bağlanırken düşük derişimde GA çözeltisinde 20 dk bekletilmiştir. Kısa sürede çapraz bağlanan yüzeye göre, daha kontrollü salım gerçekleşmiştir. Ayrıca yüksek derişimde GA kullanımına göre, salım çözeltisinin yüzeydeki latanoprost ulaşılabilirliğinin ciddi şekilde arttığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.8. PVA/Lat-1, 2, 3 nanolifli yüzeylerin latanoprost % kümülatif salım grafiği

PVA/Lat-4 nanolifli yüzeyine; %0,5 (v/v)'lik GA içeren çapraz bağlama çözeltisinde, 10 dk çapraz bağlama işlemi uygulanmıştır. PVA/Lat-4 nanolifli yüzeyinden 24 günde, yüzey içerisinde bulunan toplam ilaç miktarının %80'i salınmıştır (Şekil 4.9). Bu çalışmada salım metodu değiştirilerek, günlük olarak salım çözeltisinin bir kısmının yenilenmesiyle; malzemenin kullanılacağı dokuya daha benzer salım ortamı oluşturulmaya çalışılmıştır. Yüzey çapraz bağlanırken düşük derişimde GA kullanılması ve çapraz bağlama süresinin 10 dk olması, yüzeyden latanoprost salımının ilk bir gün içerisinde %36'lara varmasına neden olmuştur.

PVA/Lat-5 nanolifli yüzeyine; %0,5 (v/v)'lik GA içeren çapraz bağlama çözeltisinde, 20 dk çapraz bağlama işlemi uygulanmıştır. PVA/Lat-5 nanolifli yüzeyinden 28 gün içerisinde, yüzey içerisinde bulunan toplam ilaç miktarının %32'si salınmıştır (Şekil 4.9). Bu çalışmada, kullanılacak dokuya daha benzer salım modeli uygulanmıştır. Yüzey çapraz bağlanırken düşük derişimde GA çözeltisinde 20 dk bekletilmiştir. Bu çapraz bağlama prosedürü, kontrollü salımın gerçekleşmesini sağlamış ve patlama salımını önleyerek birinci günde ilacın fazla miktarda salımını azaltarak %9'a düşürmüştür.



Şekil 4.9. PVA/Lat-4, 5 yüzeylerinin, latanoprost % kümülatif salım grafiği

4.7.2. İlaç salım kinetiği

Latanoprost salım profilinin karakterize edilmesi için literatürde yer alan sıfır derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas matematiksel modelleriyle, *in vitro* salım sonuçlarının uyumu incelenmiştir. Elde edilen veriler matematiksel modellere uydurularak, salım kinetiği grafikleri çizilmiştir (Şekil 4.10, 4.11 ve 4.12). Bu salım kinetiği grafiklerinden, doğrunun denklemi ve korelasyon katsayısı (R^2) hesaplanmıştır.

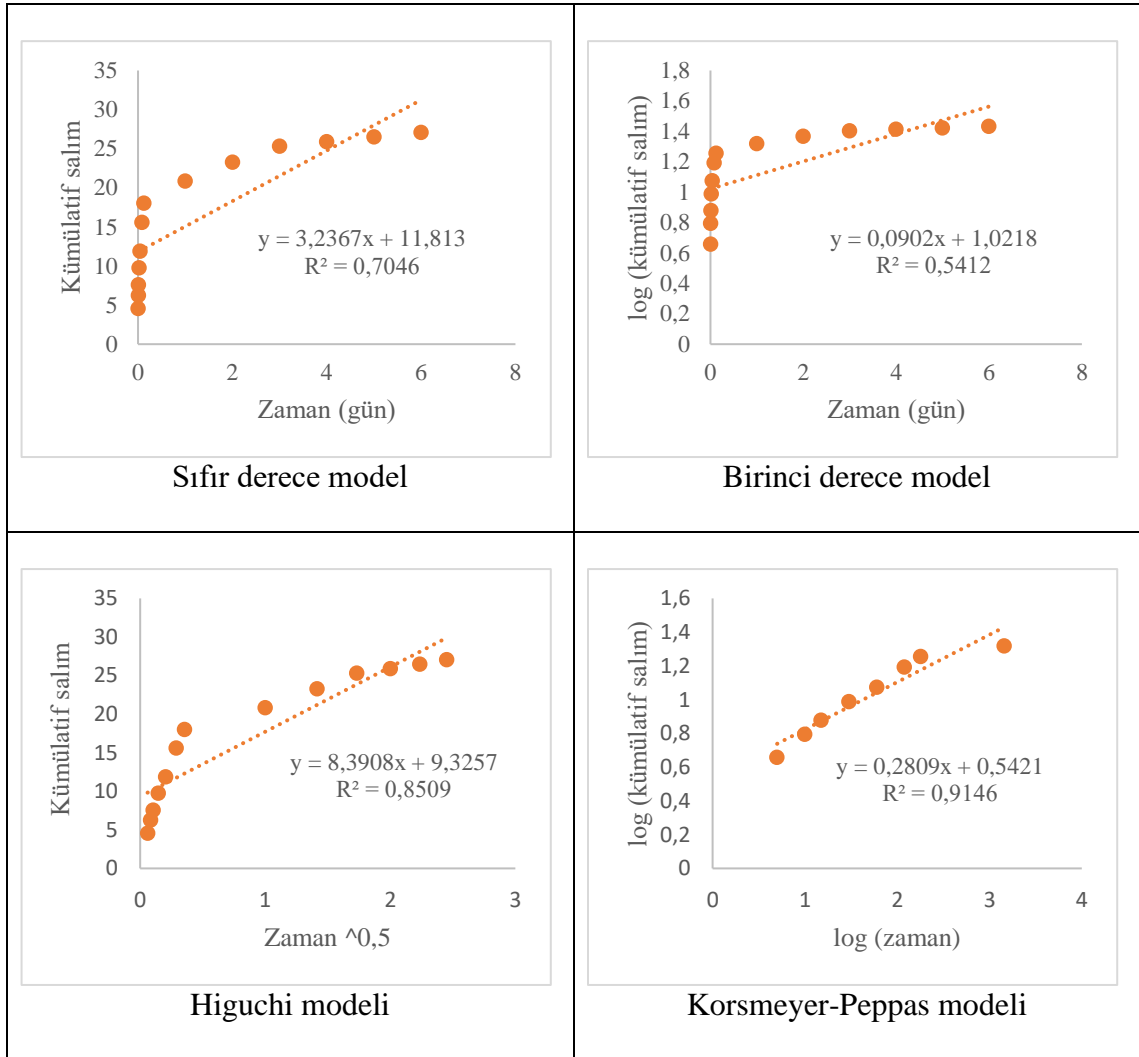
Deneysel çalışmalardan elde edilen salım profiline en iyi uyum sağlayan matematiksel modelin seçilmesi için, bazı yöntemler kullanılmaktadır. Bunlardan biri ve en yaygın kullanılan R^2 değerinin belirlenip, model ile uyumunun değerlendirilmesidir. R^2 değerinin en yüksek olarak hesaplandığı matematiksel modelin, salım kinetiğine en iyi uyum sağlayan model olduğu da bilinmektedir. (Costa ve Lobo, 2001).

Polimerik malzemeler için; Korsmeyer-Peppas modeli salım kinetiğiyle uyum sağladığında, n üssel değerine göre salım mekanizması açıklanabilmektedir. Çizelge 4.3'te “ n ” değerlerine karşılık gelen, salım mekanizması ve difüzyon şekli verilmiştir.

Çizelge 4.3. Farklı n değerlerine karşılık gelen salım mekanizmaları (Paarakh ve diğerleri, 2018)

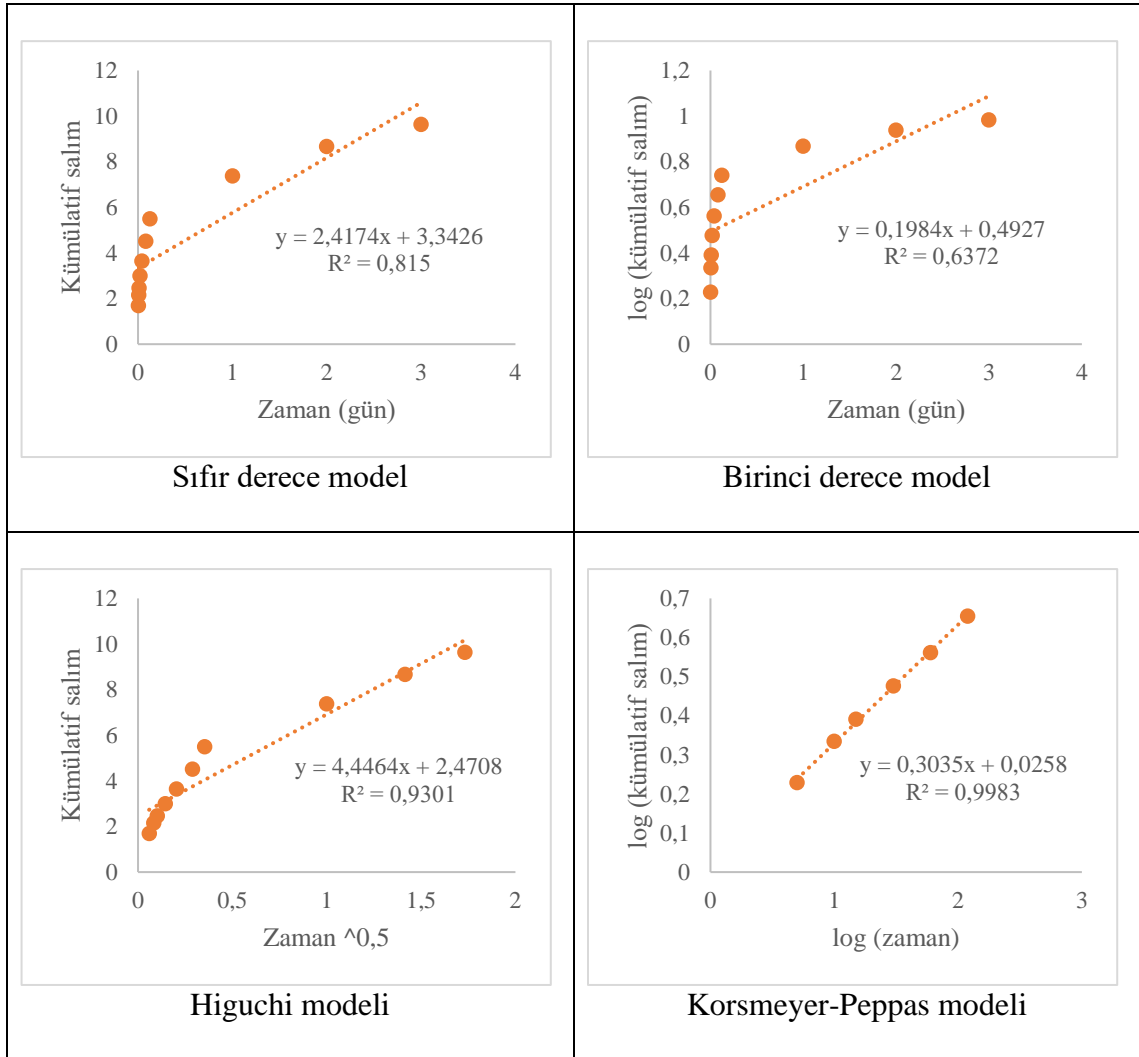
n üssel değeri	Difüzyon şekli	Zamanın fonksiyonu	Salım mekanizması
$n < 0,50$	Yarı-Fickian difüzyon	t^n	Şişmeyen matris difüzyonu
$n = 0,50$	Fickian difüzyon	$t^{0,5}$	Şişmeyen matris difüzyonu
$0,5 < n < 1$	Non-Fickian difüzyon	t^{n-1}	Difüzyon ve bozunma
$n = 1$	Durum II taşınım	Zamana bağlı değil	Sıfırıncı derece salım
$n > 1$	Süper durum II taşınım	t^{n-1}	Bozunma

PVA/Lat-1 nanolifli yüzeyden latanoprost salım davranışına en iyi uyum sağlayan model, R^2 değerinin (0,9146) en yüksek olarak hesaplandığı Korsmeyer-Peppas modeli olarak belirlenmiştir. Şekil 4.10'daki doğru denklemlerinden, PVA/Lat-1 nanolifli yüzeyden salınan latanoprost ilacının “n” üssel değeri 0,3 olarak hesaplanmıştır. Bu durumda nanolifli yüzeyden latanoprost salım mekanizmasının, yarı Fickian difüzyon mekanizması olduğu belirlenmiştir.



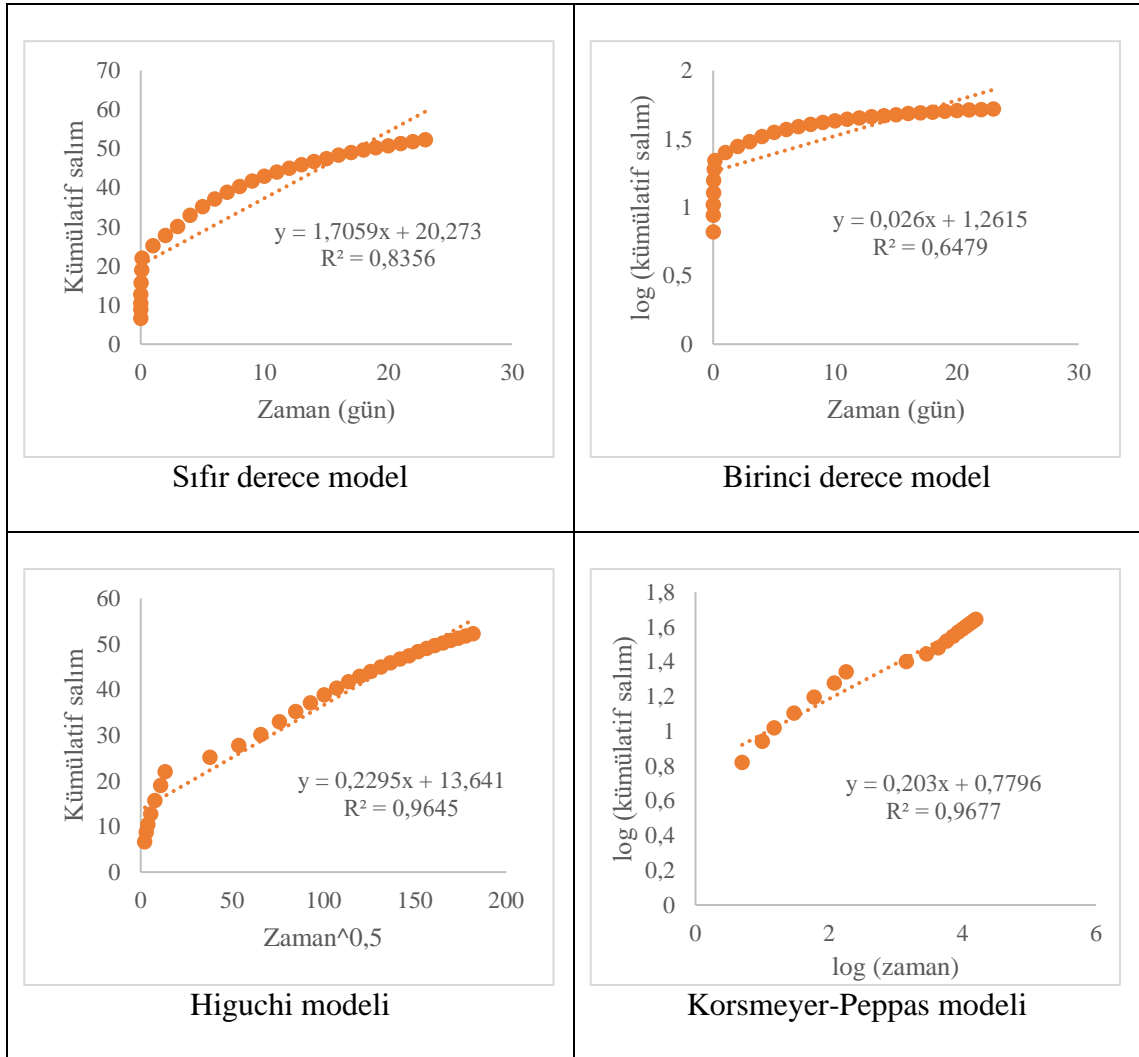
Şekil 4.10. PVA/Lat-1 nanolifli yüzeyden latanoprost salım kinetiği

PVA/Lat-2 nanolifli yüzeyden latanoprost salım davranışına en iyi uyum sağlayan model, R^2 değeri (0,9983) en yüksek olan Korsmeyer-Peppas'tır. Ayrıca Higuchi modeli salımı, yüksek R^2 değeriyle (0,9301) desteklemektedir. Şekil 4.11'deki doğru denkleminde, PVA/Lat nanolifli yüzeyden salınan latanoprost ilacının "n" üssel değeri 0,3 olarak hesaplanmıştır. Bu durumda PVA/Lat-2 nanolifli yüzeyden latanoprost salım mekanizmasının, yarı Fickian difüzyon mekanizması olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4.11. PVA/Lat-2 nanolifli yüzeyden latanoprost salım kinetiği

PVA/Lat-3 nanolifli yüzeyden latanoprost salım davranışına en iyi uyum sağlayan model, R^2 değeri (0,9677) en yüksek olan Korsmeyer-Peppastr. Ayrıca Higuchi modeli salımı, yüksek R^2 değeriyle (0,9645) desteklemektedir. Şekil 4.12'deki doğru denkleminde, PVA/Lat nanolifli yüzeyden salınan latanoprost ilacının “n” üssel değeri 0,2 olarak hesaplanmıştır. Bu durumda PVA/Lat-3 nanolifli yüzeyden latanoprost salım mekanizmasının, yarı Fickian difüzyon mekanizması olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4.12. PVA/Lat-3 nanolifli yüzeyden latanoprost salım kinetiği

Farklı oranlarda GA içeren çapraz bağlama çözeltileriyle, farklı sürelerde çapraz bağlanmış nanolifli yüzeylerin R^2 değerleri, eşitlikleri, n değerleri, K değerleri ve latanoprost salım süreleri Çizelge 4.4'te özetlenmiştir.

Çizelge 4.4. PVA/Lat yüzeylerin eşitlik, R^2 , n, K değerleri ve latanoprost salım süreleri

Nanolifli Yüzeyler		%0,5 (v/v) GA 10 dk çapraz bağlama	%1 (v/v) GA 5 dk çapraz bağlama	%0,5 (v/v) GA 20 dk çapraz bağlama
Sıfır derece	Eşitlik	$y = 3,2367x + 11,813$	$y = 2,4174x + 3,3426$	$y = 1,7059x + 20,273$
	R^2	0,7046	0,815	0,8356
	K_0	3,2367	2,4174	1,7059
Birinci derece	Eşitlik	$y = 0,0902x + 1,0218$	$y = 0,1984x + 0,4927$	$y = 0,026x + 1,2615$
	R^2	0,5412	0,6372	0,6479
	K_1	0,2077	0,4569	0,0598
Higuchi modeli	Eşitlik	$y = 8,3908x + 9,3257$	$y = 4,4464x + 2,4708$	$y = 0,2295x + 13,641$
	R^2	0,8509	0,9301	0,9645
	K_H	8,3908	4,4464	0,2295
Korsmeyer -Peppas	Eşitlik	$y = 0,2809x + 0,5421$	$y = 0,3035x + 0,0258$	$y = 0,203x + 0,9677$
	R^2	0,9146	0,9983	0,9677
	K_M	3,4841	1,0612	9,2832
n üssel değeri		0,2809	0,3035	0,203
Salım süresi		24 gün	3 gün	28+ gün

5. SONUÇ

Bu tez çalışmasında,latanoprost ilacı yüklü PVA nanolifli yüzey üretiminin gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. Elektro çekim parametre çalışması sonrası ilaçlı PVA nanolifli yüzey üretilmiş, yüzey karakterizasyonları ve *in vitro* çalışmalarla ilaç salım malzemesi olarak kullanım potansiyeli araştırılmıştır.

Çalışmanın amacı doğrultusunda, en iyi nanolifli yüzey morfolojisinin sağlandığı çözelti konsantrasyonunu belirlemek için; %9, %10 ve %12'lik PVA derişimlerinde elektro çekim polimer çözeltileri hazırlanmıştır. Üretilen nanolifli yüzeylerin yüzey karakterizasyonları yapılmış ve yüzeyler SEM ile analiz edilmiştir. En ideal üretimin yapıldığı PVA derişimi %12 olarak belirlenmiştir.

Daha sonraki aşamada %12'lik PVA çözeltileri kullanılarak, silindir ve toplayıcı arası mesafe 12 ve 15 cm, besleme hızı 1,2 mL/s, 0,7 mL/s ve 0,5 mL/s olacak şekilde farklı parametrelerle üretimler gerçekleştirilmiştir. SEM analizi ile yapılan değerlendirmeler sonucunda 15 cm mesafede 0,5 mL/s besleme hızı ile yapılan üretimin boncuksuz, uniform ve sürekli nanoliflerin elde edilmesi açısından daha başarılı olduğu tespit edilmiştir.

Belirlenen elektro çekim parametreleriyle, ilaç yüklü nanolifli yüzey üretimi gerçekleştirilmiştir. Yapılan SEM analizinde, ilaç yüklü nanolif çaplarının daha geniş olduğu ve nanoliflerde ilaç kümelerinin var olduğu görülmüştür.

Yüzey karakterizasyon testleri ve *in vitro* salım testleri için, yüzeylerin suya dayanımlarını arttırmak amacıyla GA ile çapraz bağlama işlemi uygulanmıştır. Çapraz bağlanmış yüzeylerin SEM görüntülerinden, çapraz bağlama işleminin nanolif yapısına zarar vermeden, liflerin kalınlaşmasına ve yassılaşmasına sebep olduğu görülmüştür. Ayrıca FTIR ile yapılan analiz sonrası GA'nın, yüzeyin çapraz bağlanmasında başarılı bir çapraz bağlayıcı ajan olduğu tespit edilmiştir.

İlaçlı ve ilaçsız yüzeye yapılan temas açısı ölçümü ve şişme testlerinin sonuçlarının, ilacın nanolifli yüzeydeki varlığını doğrular nitelikte olduğu görülmüştür. Hidrofobik bir ilaç olan latanoprostun yüzeye dahil edilmesi ile şişme oranı düşmüş ve nanolifli yüzeyin su ile yaptığı temas açısı artmıştır.

Glokom tedavisinde ilaç salımı yapabilen bir malzeme olarak tasarlanan çapraz bağlı PVA/Lat nanolifli yüzeyin latanoprost salım davranışı incelenmiştir. PVA/Lat nanolifli yüzeylerden salınan ilaç miktarının belirlenmesi amacıyla HPLC analiz yöntemi kullanılmıştır. %0,5 (v/v)'lik GA çapraz bağlama çözeltisinde 10 dk çapraz bağlanan yüzeyin, 24 gün sonunda ilaç salımı tamamlanmış ve kümülatif salım %80 olarak bulunmuştur. %0,5 (v/v)'lik GA çapraz bağlama çözeltisinde 20 dk çapraz bağlanan yüzeyin, 28 gün sonundaki kümülatif salım değeri %32 olarak bulunmuş ve kontrollü ilaç salımının devam edeceği düşünülmektedir. İlaç salım kinetiklerinin matematiksel modellere uygunluğu R^2 değerleri kullanılarak belirlenmiştir. En uygun modelin Korsmeyer-Peppas modeli olduğu tespit edilmiştir. n üssel değerleri hesaplanarak, PVA/Lat nanolifli yüzeyden latanoprost salım mekanizmasının bozunmayan matris difüzyonu olduğu görülmüştür. Gerçekleştirilen analiz sonuçlarından; latanoprost ilacının elektro çekim metoduyla PVA nanolifli yüzeye başarıyla yüklendiği ve en az 28 gün boyunca ilaç salımının başarıyla gerçekleştiği görülmüştür.

Bu çalışmada PVA polimerinin kullanılması, çapraz bağlama aşamasında yapılan değişikliklerle kontrollü salım kinetiği elde etmede avantaj oluşturmuştur. İleride yapılması düşünülen çalışmalar için; PCL ve PLGA gibi biyobozunur özellikte polimer kullanılabilir. Bozunur polimerlerin kullanımı, daha karmaşık salım mekanizmalarını göz önünde bulundurmayı gerektirse de göz içi uygulamada avantajlı olacağı düşünülmektedir. Ayrıca ilacın çok daha uzun süre salımı için, kapsüllenerak nanolifli yapıya dahil edilmesi ilerleyen çalışmalarda avantaj sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Abdullaeva, Z. (2017). *Nano-and biomaterials: compounds, properties, characterization, and applications*. John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9783527807024>
- Akhgari, A., Shakib, Z., & Sanati, S. (2017). A review on electrospun nanofibers for oral drug delivery. *Nanomedicine Journal*, 4(4), 197-207. <https://doi.org/10.22038/nmj.2017.04.001>
- Bakhsheshi-Rad, H. R., Ismail, A. F., Aziz, M., Akbari, M., Hadisi, Z., Omidi, M., & Chen, X. (2020). Development of the PVA/CS nanofibers containing silk protein sericin as a wound dressing: In vitro and in vivo assessment. *International journal of biological macromolecules*, 149, 513-521. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.139>
- Baumgarten, P. K. (1971). Electrostatic spinning of acrylic microfibers. *Journal of colloid and interface science*, 36(1), 71-79. [https://doi.org/10.1016/0021-9797\(71\)90241-4](https://doi.org/10.1016/0021-9797(71)90241-4)
- Beppu, M. M., Vieira, R. S., Aimoli, C. G., & Santana, C. C. (2007). Crosslinking of chitosan membranes using glutaraldehyde: Effect on ion permeability and water absorption. *Journal of membrane science*, 301(1-2), 126-130. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2007.06.015>
- Bhattacharai, R. S., Bachu, R. D., Boddu, S. H., & Bhaduri, S. (2019). Biomedical applications of electrospun nanofibers: Drug and nanoparticle delivery. *Pharmaceutics*, 11(1), 5. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11010005>
- Bhattacharai, R. S., Das, A., Alzhrani, R. M., Kang, D., Bhaduri, S. B., & Boddu, S. H. (2017). Comparison of electrospun and solvent cast polylactic acid (PLA)/poly (vinyl alcohol) (PVA) inserts as potential ocular drug delivery vehicles. *Materials Science and Engineering: C*, 77, 895-903. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.305>
- Brako, F., Thorogate, R., Mahalingam, S., Raimi-Abraham, B., Craig, D. Q., & Edirisinghe, M. (2018). Mucoadhesion of progesterone-loaded drug delivery nanofiber constructs. *ACS applied materials & interfaces*, 10(16), 13381-13389. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b03329>
- Cavo, M., Serio, F., Kale, N. R., D'Amone, E., Gigli, G., & Loretta, L. (2020). Electrospun nanofibers in cancer research: from engineering of in vitro 3D cancer models to therapy. *Biomaterials Science*, 8(18), 4887-4905. <https://doi.org/10.1039/D0BM00390E>
- Chen, M., Li, Y. F., & Besenbacher, F. (2014). Electrospun Nanofibers-Mediated On-Demand Drug Release. *Advanced healthcare materials*, 3(11), 1721-1732. <https://doi.org/10.1002/adhm.201400166>
- Cheng, H., Yang, X., Che, X., Yang, M., & Zhai, G. (2018). Biomedical application and controlled drug release of electrospun fibrous materials. *Materials Science and Engineering: C*, 90, 750-763. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.05.007>
- Cheng, Y. H., Hung, K. H., Tsai, T. H., Lee, C. J., Ku, R. Y., Chiu, A. W. H., Chiou, S., & Liu, C. J. L. (2014). Sustained delivery of latanoprost by thermosensitive chitosan-gelatin-based hydrogel for controlling ocular hypertension. *Acta biomaterialia*, 10(10), 4360-4366. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.05.031>
- Cheng, Y. H., Ko, Y. C., Chang, Y. F., Huang, S. H., & Liu, C. J. L. (2019). Thermosensitive chitosan-gelatin-based hydrogel containing curcumin-loaded nanoparticles and latanoprost as a dual-drug delivery system for glaucoma treatment. *Experimental eye research*, 179, 179-187. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2018.11.017>

- Cheng, Y. H., Tsai, T. H., Jhan, Y. Y., Chiu, A. W. H., Tsai, K. L., Chien, C. S., Chiou, S., & Liu, C. J. L. (2016). Thermosensitive chitosan-based hydrogel as a topical ocular drug delivery system of latanoprost for glaucoma treatment. *Carbohydrate polymers*, *144*, 390-399. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.02.080>
- Chunder, A., Sarkar, S., Yu, Y., & Zhai, L. (2007). Fabrication of ultrathin polyelectrolyte fibers and their controlled release properties. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, *58*(2), 172-179. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2007.03.004>
- Ciolino, J. B., Stefanescu, C. F., Ross, A. E., Salvador-Culla, B., Cortez, P., Ford, E. M., Wymbs, K. A., Sprague, S. L., Mascoop, D. R., Rudina, S. S., Trauger, S. A., Cade, F., & Kohane, D. S. (2014). In vivo performance of a drug-eluting contact lens to treat glaucoma for a month. *Biomaterials*, *35*(1), 432-439. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.09.032>
- Costa, P., & Lobo, J. M. S. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European journal of pharmaceutical sciences*, *13*(2), 123-133. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00095-1](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00095-1)
- Cui, W., Zhou, Y., & Chang, J. (2010). Electrospun nanofibrous materials for tissue engineering and drug delivery. *Science and technology of advanced materials*. <https://doi.org/10.1088/1468-6996/11/1/014108>
- Da Silva, G. R., Lima, T. H., Fernandes-Cunha, G. M., Oréface, R. L., Da Silva-Cunha, A., Zhao, M., & Behar-Cohen, F. (2019). Ocular biocompatibility of dexamethasone acetate loaded poly (ϵ -caprolactone) nanofibers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *142*, 20-30. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.05.010>
- Da Silva, G. R., Lima, T. H., Oréface, R. L., Fernandes-Cunha, G. M., Silva-Cunha, A., Zhao, M., & Behar-Cohen, F. (2015). In vitro and in vivo ocular biocompatibility of electrospun poly (ϵ -caprolactone) nanofibers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *73*, 9-19. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.03.003>
- Ding, B., Kimura, E., Sato, T., Fujita, S., & Shiratori, S. (2004). Fabrication of blend biodegradable nanofibrous nonwoven mats via multi-jet electrospinning. *Polymer*, *45*(6), 1895-1902. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2004.01.026>
- El-Salamounia, N. S., & Farida, R. M. (2016). Recent Drug Delivery Systems for Treatment of Glaucoma. *Glaucoma/ www. smgebooks. com*.
- Espinosa, E., Rol, F., Bras, J., & Rodríguez, A. (2019). Production of lignocellulose nanofibers from wheat straw by different fibrillation methods. Comparison of its viability in cardboard recycling process. *Journal of Cleaner Production*, *239*, 118083. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.118083>
- Fahmy, H. M., Saad, E. A. E. M. S., Sabra, N. M., El-Gohary, A. A., Mohamed, F. F., & Gaber, M. H. (2018). Treatment merits of Latanoprost/Thymoquinone–Encapsulated liposome for glaucomatus rabbits. *International journal of pharmaceutics*, *548*(1), 597-608. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.012>
- Fan, X., Torres-Luna, C., Azadi, M., Domszy, R., Hu, N., Yang, A., & David, A. E. (2020). Evaluation of commercial soft contact lenses for ocular drug delivery: A review. *Acta Biomaterialia*. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.08.025>
- Faris, D., Hadi, N. J., & Habeeb, S. A. (2021). Effect of rheological properties of (Poly vinyl alcohol/Dextrin/Naproxen) emulsion on the performance of drug encapsulated nanofibers. *Materials Today: Proceedings*, *42*, 2725-2732.
- Fathalla, D., Fouad, E. A., & Soliman, G. M. (2020). Latanoprost niosomes as a sustained release ocular delivery system for the management of glaucoma. *Drug development and industrial pharmacy*, *46*(5), 806-813. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1755305>

- Fathalla, D., Soliman, G., & Fouad, E. (2015). Development and in vitro/in vivo evaluation of liposomal gels for the sustained ocular delivery of latanoprost. *J Clin Exp Ophthalmol*, 6(390), 2. <http://doi.org/10.4172/2155-9570.1000390>
- Fong, H., Chun, I., & Reneker, D. H. (1999). Beaded nanofibers formed during electrospinning. *Polymer*, 40(16), 4585-4592. [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(99\)00068-3](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(99)00068-3)
- Franca, J. R., Foureaux, G., Fuscaldi, L. L., Ribeiro, T. G., Rodrigues, L. B., Bravo, R., Castilho, R. O., Yoshida, M. I., Cardoso, V. N., Fernandes, S. O., Cronemberger, S., Ferreira, A. J., & Faraco, A. A. G. (2014). Bimatoprost-loaded ocular inserts as sustained release drug delivery systems for glaucoma treatment: in vitro and in vivo evaluation. *PLoS one*, 9(4), e95461. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095461>
- Frazza, E. J., & Schmitt, E. E. (1971). A new absorbable suture. In *J. Biomed. Mater. Res. Symposium* (Vol. 1, pp. 43-58). <https://doi.org/10.1002/jbm.820050207>
- Frenot, A., Chronakis, I. S. 2003. Polymer nanofibers assembled by electrospinning. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*, 8, 64-75. [https://doi.org/10.1016/S1359-0294\(03\)00004-9](https://doi.org/10.1016/S1359-0294(03)00004-9)
- Fu, G. D., Xu, L. Q., Yao, F., Li, G. L., & Kang, E. T. (2009). Smart nanofibers with a photoresponsive surface for controlled release. *ACS applied materials & interfaces*, 1(11), 2424-2427. <https://doi.org/10.1021/am900526u>
- Fu, Y., & Kao, W. J. (2010). Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems. *Expert opinion on drug delivery*, 7(4), 429-444. <https://doi.org/10.1517/17425241003602259>
- Fung, L. K., & Saltzman, W. M. (1997). Polymeric implants for cancer chemotherapy. *Advanced drug delivery reviews*, 26(2-3), 209-230. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(97\)00036-7](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(97)00036-7)
- Gao, Y., Teoh, T. W., Wang, Q., & Williams, G. R. (2017). Electrospun organic-inorganic nanohybrids as sustained release drug delivery systems. *Journal of Materials Chemistry B*, 5(46), 9165-9174. <https://doi.org/10.1039/C7TB01825H>
- Garg, T., Malik, B., Rath, G., & Goyal, A. K. (2014). Development and characterization of nano-fiber patch for the treatment of glaucoma. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53, 10-16. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.11.016>
- Garg, T., Rath, G., & Goyal, A. K. (2015). Biomaterials-based nanofiber scaffold: targeted and controlled carrier for cell and drug delivery. *Journal of drug targeting*, 23(3), 202-221. <https://doi.org/10.3109/1061186X.2014.992899>
- Ghasemi-Mobarakeh, L., Semnani, D., & Morshed, M. (2007). A novel method for porosity measurement of various surface layers of nanofibers mat using image analysis for tissue engineering applications. *Journal of applied polymer science*, 106(4), 2536-2542. <https://doi.org/10.1002/app.26949>
- Giarmoukakis, A., Labiris, G., Sideroudi, H., Tsimali, Z., Koutsospyrou, N., Avgoustakis, K., & Kozobolis, V. (2013). Biodegradable nanoparticles for controlled subconjunctival delivery of latanoprost acid: in vitro and in vivo evaluation. Preliminary results. *Experimental eye research*, 112, 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.04.007>
- Goh, Y. F., Shakir, I., & Hussain, R. (2013). Electrospun fibers for tissue engineering, drug delivery, and wound dressing. *Journal of Materials Science*, 48(8), 3027-3054.
- Horne, R. R., Judd, K. E., & Pitt, W. G. (2017). Rapid loading and prolonged release of latanoprost from a silicone hydrogel contact lens. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 41, 410-418. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.08.011>

Hou, J., Yang, J., Zheng, X., Wang, M., Liu, Y., & Yu, D. G. (2020). A nanofiber-based drug depot with high drug loading for sustained release. *International journal of pharmaceuticals*, 583, 119397. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119397>

Hsiao, M. H., Chiou, S. H., Larsson, M., Hung, K. H., Wang, Y. L., Liu, C. J. L., & Liu, D. M. (2014). A temperature-induced and shear-reversible assembly of latanoprost-loaded amphiphilic chitosan colloids: Characterization and in vivo glaucoma treatment. *Acta biomaterialia*, 10(7), 3188-3196. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.03.016>

Huang, Z. M., Zhang, Y. Z., Kotaki, M., & Ramakrishna, S. (2003). A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Composites science and technology*, 63(15), 2223-2253. [https://doi.org/10.1016/S0266-3538\(03\)00178-7](https://doi.org/10.1016/S0266-3538(03)00178-7)

Islam, M. S., & Karim, M. R. (2010). Fabrication and characterization of poly (vinyl alcohol)/alginate blend nanofibers by electrospinning method. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 366(1-3), 135-140. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2010.05.038>

Jannesari, M., Varshosaz, J., Morshed, M., & Zamani, M. (2011). Composite poly (vinyl alcohol) /poly (vinyl acetate) electrospun nanofibrous mats as a novel wound dressing matrix for controlled release of drugs. *International journal of nanomedicine*, 6, 993. <https://doi.org/10.2147/IJN.S17595>

Jia, L., & Qin, X. H. (2013). The effect of different surfactants on the electrospinning poly (vinyl alcohol) (PVA) nanofibers. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, 112(2), 595-605. <https://doi.org/10.1007/s10973-012-2607-9>

Karthikeyan, K., Sowjanya, R. S., Yugandhar, A. D., Gopinath, S., & Korrapati, P. S. (2015). Design and development of a topical dosage form for the convenient delivery of electrospun drug loaded nanofibers. *Rsc Advances*, 5(65), 52420-52426. <https://doi.org/10.1039/C5RA04438C>

Khalil, I. A., Ali, I. H., & El-Sherbiny, I. M. (2019). Noninvasive biodegradable nanoparticles-in-nanofibers single-dose ocular insert: in vitro, ex vivo and in vivo evaluation. *Nanomedicine*, 14(1), 33-55. <https://doi.org/10.2217/nnm-2018-0297>

Koski, A., Yim, K., & Shivkumar, S. J. M. L. (2004). Effect of molecular weight on fibrous PVA produced by electrospinning. *Materials Letters*, 58(3-4), 493-497. [https://doi.org/10.1016/S0167-577X\(03\)00532-9](https://doi.org/10.1016/S0167-577X(03)00532-9)

Kost, J., & Langer, R. (2012). Responsive polymeric delivery systems. *Advanced drug delivery reviews*, 64, 327-341. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.014>

Krishnaswami, V., Kandasamy, R., Alagarsamy, S., Palanisamy, R., & Natesan, S. (2018). Biological macromolecules for ophthalmic drug delivery to treat ocular diseases. *International journal of biological macromolecules*, 110, 7-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.01.120>

Lancina III, M. G., Singh, S., Kompella, U. B., Husain, S., & Yang, H. (2017). Fast dissolving dendrimer nanofiber mats as alternative to eye drops for more efficient antiglaucoma drug delivery. *ACS biomaterials science & engineering*, 3(8), 1861-1868. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.7b00319>

Larrondo, L. S. J. M., & St. John Manley, R. (1981). Electrostatic fiber spinning from polymer melts. I. Experimental observations on fiber formation and properties. *Journal of Polymer Science: Polymer Physics Edition*, 19(6), 909-920. <https://doi.org/10.1002/pol.1981.180190601>

- Lee, H., Xu, G., Kharaghani, D., Nishino, M., Song, K. H., Lee, J. S., & Kim, I. S. (2017). Electrospun tri-layered zein/PVP-GO/zein nanofiber mats for providing biphasic drug release profiles. *International journal of pharmaceutics*, *531*(1), 101-107. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.08.081>
- Li, C., Liu, Z., Liu, S., Tiwari, S. K., Thummavichai, K., Ola, O., Ma, Z., Zhang, S., Wang, N., & Zhu, Y. (2022). Antibacterial properties and drug release study of cellulose acetate nanofibers containing ear-like Ag-NPs and Dimethyloxallyl Glycine/beta-cyclodextrin. *Applied Surface Science*, 153132. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2022.153132>
- Li, H., Xu, Y., Xu, H., & Chang, J. (2014). Electrospun membranes: control of the structure and structure related applications in tissue regeneration and drug delivery. *Journal of materials chemistry B*, *2*(34), 5492-5510. <https://doi.org/10.1039/C4TB00913D>
- Liang, Q., Pan, W., & Gao, Q. (2021). Preparation of carboxymethyl starch/polyvinyl-alcohol electrospun composite nanofibers from a green approach. *International Journal of Biological Macromolecules*, *190*, 601-606. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.09.015>
- Liu, H. Q., & Hsieh, Y. L. (2003). A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *J. Polym. Sci. Polym. Phys.*, *41*, 953. [https://doi.org/10.1016/S0266-3538\(03\)00178-7](https://doi.org/10.1016/S0266-3538(03)00178-7)
- Liu, J., Cui, L., Kong, N., Barrow, C. J., & Yang, W. (2014). RAFT controlled synthesis of graphene/polymer hydrogel with enhanced mechanical property for pH-controlled drug release. *European polymer journal*, *50*, 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2013.10.015>
- Liu, T., Wang, K., Jiang, M., & Wan, L. (2019). A drug release model constructed by factorial design to investigate the interaction between host mesoporous silica carriers and drug molecules. *AAPS PharmSciTech*, *20*(3), 1-9. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1340-0>
- Lu, T., & Ten Hagen, T. L. (2020). A novel kinetic model to describe the ultra-fast triggered release of thermosensitive liposomal drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, *324*, 669-678. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.05.047>
- Lukáš, D., Sarkar, A., Martinová, L., Vodsed'álková, K., Lubasová, D., Chaloupek, J., Pokorný, P., Mikes, P., Komárek, J. C., & Komárek, M. (2009). Physical principles of electrospinning (Electrospinning as a nano-scale technology of the twenty-first century). *Textile progress*, *41*(2), 59-140. <https://doi.org/10.1080/00405160902904641>
- Luraghi, A., Peri, F., & Moroni, L. (2021). Electrospinning for drug delivery applications: A review. *Journal of Controlled Release*. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.03.033>
- Lysaght, M. J., & O'Loughlin, J. A. (2000). Demographic scope and economic magnitude of contemporary organ replacement therapies. *ASAIO journal*, *46*(5), 515-521.
- Malik, S., Sundarrajan, S., Hussain, T., Nazir, A., Ayyoob, M., Berto, F., & Ramakrishna, S. (2021). Sustainable nanofibers in tissue engineering and biomedical applications. *Material Design & Processing Communications*, *3*(6), e202. <https://doi.org/10.1002/mdp2.202>
- Mansur, H. S., Sadahira, C. M., Souza, A. N., & Mansur, A. A. (2008). FTIR spectroscopy characterization of poly (vinyl alcohol) hydrogel with different hydrolysis degree and chemically crosslinked with glutaraldehyde. *Materials Science and Engineering: C*, *28*(4), 539-548. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2007.10.088>

- Mehta, P., Al-Kinani, A. A., Arshad, M. S., Chang, M. W., Alany, R. G., & Ahmad, Z. (2017). Development and characterisation of electrospun timolol maleate-loaded polymeric contact lens coatings containing various permeation enhancers. *International journal of pharmaceuticals*, 532(1), 408-420. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.029>
- Meydan, A. E., Özgüzar, H. F., Göçmen, J. S., & Mutlu, M. (2020). Controlled drug release performance of plasma modified slab and mat matrices: A model study with “Ampicillin”. *International Journal of Pharmaceutics*, 587, 119586. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119586>
- Migonney, V. (2014). History of biomaterials. *Biomaterials*, 1-10. <https://doi.org/10.1002/9781119043553.ch1>
- Milosevic, M., Stojanovic, D., Simic, V., Milicevic, B., Radisavljevic, A., Uskokovic, P., & Kojic, M. (2018). A computational model for drug release from PLGA implant. *Materials*, 11(12), 2416. <https://doi.org/10.3390/ma11122416>
- Mohammadi, S., Jones, L., & Gorbet, M. (2014). Extended latanoprost release from commercial contact lenses: in vitro studies using corneal models. *Plos one*, 9(9), e106653. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106653>
- Mohammadian, F., & Eatemadi, A. (2017). Drug loading and delivery using nanofibers scaffolds. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 45(5), 881-888. <https://doi.org/10.1080/21691401.2016.1185726>
- Naidu, N. A., Wadher, K., & Umekar, M. (2021). An Overview on Biomaterials: Pharmaceutical and Biomedical Applications. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 11(1-s), 154-161. <https://doi.org/10.22270/jddt.v11i1-s.4723>
- Natarajan, J. V., Ang, M., Darwitan, A., Chattopadhyay, S., Wong, T. T., & Venkatraman, S. S. (2012). Nanomedicine for glaucoma: liposomes provide sustained release of latanoprost in the eye. *International journal of nanomedicine*, 7, 123. <https://doi.org/10.2147/IJN.S25468>
- Natarajan, J. V., Chattopadhyay, S., Ang, M., Darwitan, A., Foo, S., Zhen, M., ... & Venkatraman, S. S. (2011). Sustained release of an anti-glaucoma drug: demonstration of efficacy of a liposomal formulation in the rabbit eye. *PloS one*, 6(9), e24513. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024513>
- Natarajan, J. V., Darwitan, A., Barathi, V. A., Ang, M., Htoon, H. M., Boey, F., Tam, K. C., Wong, T. T., & Venkatraman, S. S. (2014). Sustained drug release in nanomedicine: a long-acting nanocarrier-based formulation for glaucoma. *ACS nano*, 8(1), 419-429. <https://doi.org/10.1021/nn4046024>
- Ngadiman, N. H. A., Noordin, M. Y., Idris, A., Shakir, A. S. A., & Kurniawan, D. (2015). Influence of polyvinyl alcohol molecular weight on the electrospun nanofiber mechanical properties. *Procedia Manufacturing*, 2, 568-572. <https://doi.org/10.1016/j.promfg.2015.07.098>
- Nie, H., He, A., Zheng, J., Xu, S., Li, J., & Han, C. C. (2008). Effects of chain conformation and entanglement on the electrospinning of pure alginate. *Biomacromolecules*, 9(5), 1362-1365. <https://doi.org/10.1021/bm701349j>
- Norouzi, M., Boroujeni, S. M., Omidvarkordshouli, N., & Soleimani, M. (2015). Advances in skin regeneration: application of electrospun scaffolds. *Advanced healthcare materials*, 4(8), 1114-1133. <https://doi.org/10.1002/adhm.201500001>
- Oliveira, A. C. S., Oliveira, P. M., Cunha-Filho, M., Gratieri, T., & Gelfuso, G. M. (2020). Latanoprost loaded in polymeric nanocapsules for effective topical treatment of alopecia. *AAPS PharmSciTech*, 21(8), 1-7. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01863-1>

- Paarakh, M. P., Jose, P. A., Setty, C. M., & Christoper, G. P. (2018). Release kinetics—concepts and applications. *Int. J. Pharm. Res. Technol*, 8(1), 12-20.
- Palchesko, R. N., Sun, Y., Zhang, L., Szymanski, J. M., Jallerat, Q., & Feinberg, A. W. (2013). Nanofiber biomaterials. In *Springer handbook of nanomaterials* (pp. 977-1010). Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-20595-8_27
- Park, J. C., Ito, T., Kim, K. O., Kim, K. W., Kim, B. S., Khil, M. S., Kim, H. Y., & Kim, I. S. (2010). Electrospun poly (vinyl alcohol) nanofibers: effects of degree of hydrolysis and enhanced water stability. *Polymer journal*, 42(3), 273-276. <https://doi.org/10.1038/pj.2009.340>
- Peters, M. C. C., Santos Neto, E. D., Monteiro, L. M., Yukuyama, M. N., Machado, M. G. M., de Oliveira, I. F., Zanin, M. H. A., Löbenberg, R., & Bou-Chacra, N. (2020). Advances in ophthalmic preparation: The role of drug nanocrystals and lipid-based nanosystems. *Journal of drug targeting*, 28(3), 259-270. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2019.1663858>
- Petlin, D. G., Amarah, A. A., Tverdokhlebov, S. I., & Anissimov, Y. G. (2017). A fiber distribution model for predicting drug release rates. *Journal of Controlled Release*, 258, 218-225. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.05.021>
- Pitt, C. G., Gratzl, M. M., Jeffcoat, A. R., Zweidinger, R., & Schindler, A. (1979). Sustained drug delivery systems II: Factors affecting release rates from poly (ϵ -caprolactone) and related biodegradable polyesters. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68(12), 1534-1538. <https://doi.org/10.1002/jps.2600681219>
- Qin, G., Zhu, Z., Li, S., McDermott, A. M., & Cai, C. (2017). Development of ciprofloxacin-loaded contact lenses using fluororous chemistry. *Biomaterials*, 124, 55-64. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.01.046>
- Qin, X. H., Wan, Y. Q., He, J. H., Zhang, J., Yu, J. Y., & Wang, S. Y. (2004). Effect of LiCl on electrospinning of PAN polymer solution: theoretical analysis and experimental verification. *Polymer*, 45(18), 6409-6413. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2004.06.031>
- Qureshi, S. A. (2010). In vitro-in vivo correlation (ivivc) and determining drug concentrations in blood from dissolution testing—a simple and practical approach. *The Open Drug Delivery Journal*, 4(1). <https://doi.org/10.2174/1874126601004010038>
- Rahmani, F., Ziyadi, H., Baghali, M., Luo, H., & Ramakrishna, S. (2021). Electrospun PVP/PVA nanofiber mat as a novel potential transdermal drug-delivery system for buprenorphine: A solution needed for pain management. *Applied Sciences*, 11(6), 2779. <https://doi.org/10.3390/app11062779>
- Ramakrishna, S., Fujihara, K., Teo, W. E., Lim, T. C., Ma, Z. (2005) An Introduction to Electrospinning and Nanofibers, *World Scientific Publishing Company*, 90-101, USA, ISBN: 981-256-415-2
- Reda, R. I., Wen, M. M., & El-Kamel, A. H. (2017). Ketoprofen-loaded Eudragit electrospun nanofibers for the treatment of oral mucositis. *International journal of nanomedicine*, 12, 2335. <https://doi.org/10.2147/IJN.S131253>
- Reddy, N., Reddy, R., & Jiang, Q. (2015). Crosslinking biopolymers for biomedical applications. *Trends in biotechnology*, 33(6), 362-369. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.03.008>
- Rieger, K. A., Birch, N. P., & Schiffman, J. D. (2013). Designing electrospun nanofiber mats to promote wound healing—a review. *Journal of Materials Chemistry B*, 1(36), 4531-4541. <https://doi.org/10.1039/C3TB20795A>
- Rodriguez-Aller, M., Guinchard, S., Guillarme, D., Pupier, M., Jeannerat, D., Rivara-Minten, E., Veutney, J. L., & Gurny, R. (2015). New prostaglandin analog formulation

for glaucoma treatment containing cyclodextrins for improved stability, solubility and ocular tolerance. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 95, 203-214. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.04.032>

Ruijgrok, J. M., De Wijn, J. R., & Boon, M. E. (1994). Glutaraldehyde crosslinking of collagen: effects of time, temperature, concentration and presoaking as measured by shrinkage temperature. *Clinical materials*, 17(1), 23-27. [https://doi.org/10.1016/0267-6605\(94\)90044-2](https://doi.org/10.1016/0267-6605(94)90044-2)

Sawatdee, S., Phetmung, H., & Srichana, T. (2013). Development of a Stable Latanoprost Solution for Use as Eye Drops. *CHIANG MAI JOURNAL OF SCIENCE*, 40(4), 656-668.

Seal, B. L., & Panitch, A. (1987). Biomaterials: an overview. *Webster, JG (Ed.), Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation, 2nd Edn., Wiley, New York.*

Shahriar, S. M., Mondal, J., Hasan, M. N., Revuri, V., Lee, D. Y., & Lee, Y. K. (2019). Electrospinning nanofibers for therapeutics delivery. *Nanomaterials*, 9(4), 532. <https://doi.org/10.3390/nano9040532>

Shen, J., Lu, G. W., & Hughes, P. (2018). Targeted ocular drug delivery with pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations. *Pharmaceutical research*, 35(11), 1-20. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2498-y>

Shi, J., Votruba, A. R., Farokhzad, O. C., & Langer, R. (2010). Nanotechnology in drug delivery and tissue engineering: from discovery to applications. *Nano letters*, 10(9), 3223-3230. <https://doi.org/10.1021/nl102184c>

Shi, X., Zhou, W., Ma, D., Ma, Q., Bridges, D., Ma, Y., & Hu, A. (2015). Electrospinning of Nanofibers and their applications for energy devices. *J Nanomater* 2015: 140716. <https://doi.org/10.1155/2015/140716>

Si, Y., Wen, Y., Kelly, S. H., Chong, A. S., & Collier, J. H. (2018). Intranasal delivery of adjuvant-free peptide nanofibers elicits resident CD8+ T cell responses. *Journal of Controlled Release*, 282, 120-130. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.04.031>

Siepmann, J., & Siepmann, F. (2008). Mathematical modeling of drug delivery. *International journal of pharmaceutics*, 364(2), 328-343. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.09.004>

Simovic, S., Losic, D., & Vasilev, K. (2010). Controlled drug release from porous materials by plasma polymer deposition. *Chemical communications*, 46(8), 1317-1319. <https://doi.org/10.1039/B919840G>

Sinha, M. K., Das, B. R., Srivastava, A. ve Saxena, A. K. (2013) Needleless electrospinning and coating of poly vinyl alcohol with cross-linking agent via in-situ technique, *International Journal of Textile and Fashion Technology*, 3(5), 29-38.

Son, W. K., Youk, J. H., Lee, T. S., & Park, W. H. (2005). Effect of pH on electrospinning of poly (vinyl alcohol). *Materials letters*, 59(12), 1571-1575. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2005.01.025>

Sun, Y., Cheng, S., Lu, W., Wang, Y., Zhang, P., & Yao, Q. (2019). Electrospun fibers and their application in drug controlled release, biological dressings, tissue repair, and enzyme immobilization. *RSC advances*, 9(44), 25712-25729. <https://doi.org/10.1039/C9RA05012D>

Sundaramurthi, D., Krishnan, U. M., & Sethuraman, S. (2014). Electrospun nanofibers as scaffolds for skin tissue engineering. *Polymer Reviews*, 54(2), 348-376. <https://doi.org/10.1080/15583724.2014.881374>

Tandya, A., Mammucari, R., Dehghani, F., & Foster, N. R. (2007). Dense gas processing of polymeric controlled release formulations. *International journal of pharmaceutics*, 328(1), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.08.016>

- Tao, J., & Shivkumar, S. (2007). Molecular weight dependent structural regimes during the electrospinning of PVA. *Materials letters*, 61(11-12), 2325-2328. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2006.09.004>
- Tawfik, E. A., Craig, D. Q., & Barker, S. A. (2020). Dual drug-loaded coaxial nanofibers for the treatment of corneal abrasion. *International Journal of Pharmaceutics*, 581, 119296. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119296>
- Thakkar, S., & Misra, M. (2017). Electrospun polymeric nanofibers: New horizons in drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107, 148-167. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.07.001>
- Torres-Luna, C., Fan, X., Domszy, R., Hu, N., Wang, N. S., & Yang, A. (2020). Hydrogel-based ocular drug delivery systems for hydrophobic drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 154, 105503. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105503>
- Verma, R. K., & Garg, S. (2001). Drug delivery technologies and future directions. *Pharmaceutical Technology*, 25(2), 1-14.
- Vonnegut, B., & Neubauer, R. L. (1952). Production of monodisperse liquid particles by electrical atomization. *Journal of colloid science*, 7(6), 616-622. [https://doi.org/10.1016/0095-8522\(52\)90043-3](https://doi.org/10.1016/0095-8522(52)90043-3)
- Voss, K., Falke, K., Bernsdorf, A., Grabow, N., Kastner, C., Sternberg, K., Minrath, I., Eickner, T., Wree, A., Schmitz, K. P., Guthoff, R., Witt, M., & Hovakimyan, M. (2015). Development of a novel injectable drug delivery system for subconjunctival glaucoma treatment. *Journal of Controlled Release*, 214, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.06.035>
- Wang, L., Jiang, Y. Y., & Lin, N. (2020). Promise of latanoprost and timolol loaded combinatorial nanosheet for therapeutic applications in glaucoma. *Journal of King Saud University-Science*, 32(1), 1042-1047. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2019.09.011>
- Wang, T., Turhan, M., & Gunasekaran, S. (2004). Selected properties of pH-sensitive, biodegradable chitosan–poly (vinyl alcohol) hydrogel. *Polymer International*, 53(7), 911-918. <https://doi.org/10.1002/pi.1461>
- Wang, X., Ding, B., & Li, B. (2013). Biomimetic electrospun nanofibrous structures for tissue engineering. *Materials today*, 16(6), 229-241. <https://doi.org/10.1016/j.matmod.2013.06.005>
- Wang, X., Fang, D., Yoon, K., Hsiao, B. S., & Chu, B. (2006). High performance ultrafiltration composite membranes based on poly (vinyl alcohol) hydrogel coating on crosslinked nanofibrous poly (vinyl alcohol) scaffold. *Journal of Membrane Science*, 278(1-2), 261-268. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2005.11.009>
- Wang, Y., Qiao, W., Wang, B., Zhang, Y., Shao, P., & Yin, T. (2011). Electrospun composite nanofibers containing nanoparticles for the programmable release of dual drugs. *Polymer journal*, 43(5), 478-483. <https://doi.org/10.1038/pj.2011.11>
- Weinreb, R. N., Leung, C. K., Crowston, J. G., Medeiros, F. A., Friedman, D. S., Wiggs, J. L., & Martin, K. R. (2016). Primary open-angle glaucoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 1-19. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.67>
- Widjaja, L. K., Bora, M., Chan, P. N. P. H., Lipik, V., Wong, T. T., & Venkatraman, S. S. (2014). Hyaluronic acid-based nanocomposite hydrogels for ocular drug delivery applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 102(9), 3056-3065. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34976>
- Wu, L., Yuan, X., & Sheng, J. (2005). Immobilization of cellulase in nanofibrous PVA membranes by electrospinning. *Journal of Membrane Science*, 250(1-2), 167-173. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2004.10.024>

- Xu, J., Ge, Y., Bu, R., Zhang, A., Feng, S., Wang, J., Gou, J., Yin, T., He, H., Zhang, Y., & Tang, X. (2019). Co-delivery of latanoprost and timolol from micelles-laden contact lenses for the treatment of glaucoma. *Journal of controlled release*, 305, 18-28. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.05.025>
- Yadav, K. S., Rajpurohit, R., & Sharma, S. (2019). Glaucoma: current treatment and impact of advanced drug delivery systems. *Life sciences*, 221, 362-376. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.02.029>
- Yang, Q., Li, Z., Hong, Y., Zhao, Y., Qiu, S., Wang, C. E., & Wei, Y. (2004). Influence of solvents on the formation of ultrathin uniform poly (vinyl pyrrolidone) nanofibers with electrospinning. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 42(20), 3721-3726. <https://doi.org/10.1002/polb.20222>
- Yoo, H. S., Kim, T. G., & Park, T. G. (2009). Surface-functionalized electrospun nanofibers for tissue engineering and drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 61(12), 1033-1042. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.07.007>
- Yun, J., Im, J. S., Lee, Y. S., & Kim, H. I. (2011). Electro-responsive transdermal drug delivery behavior of PVA/PAA/MWCNT nanofibers. *European Polymer Journal*, 47(10), 1893-1902. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2011.07.024>
- Zhang, C., Yuan, X., Wu, L., Han, Y., & Sheng, J. (2005). Study on morphology of electrospun poly (vinyl alcohol) mats. *European polymer journal*, 41(3), 423-432. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2004.10.027>
- Zhang, Z., Yu, J., Zhou, Y., Zhang, R., Song, Q., Lei, L., & Li, X. (2018). Supramolecular nanofibers of dexamethasone derivatives to form hydrogel for topical ocular drug delivery. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, 164, 436-443. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.01.051>
- Zhao, Z., Li, Y., Wu, J., Shi, Z., Zhao, P., Su, H., ... & Jin, L. (2022). Nanofiber orodispersible films based on carboxymethyl curdlan and PEO: New delivery system for amlodipine besylate. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 635, 128096. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2021.128096>

EKLER

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Merve İlkay ALTUNTUĞ CESUR
Doğum Yeri ve Tarihi : Adana 01/01/1992
Yabancı Dil : İngilizce



Eğitim Durumu
Lise : Adana Ticaret Odası Anadolu Lisesi
Lisans : Yıldız Teknik Üniversitesi
Biyomühendislik
Yüksek Lisans : Bursa Uludağ Üniversitesi
Biyomalzemeler

İletişim (e-posta) : ilkayaltuntug@gmail.com

Yayımları : Altuntuğ Cesur, M. İ., Karaca, E., Osman, B. (2021).
Glokom Tedavisinde Kullanılmak Üzere Bimatoprost İlacı Yüklü
PVA Nanolifli Yüzey Üretimi. 8. *Uluslararası Lif ve Polimer
Araştırmaları Sempozyumu*, 18-19 Haziran 2021, Eskişehir,
Türkiye. (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)

Yılmaz, H., Aras, C., Karaçay, M., Altuntuğ Cesur, M. İ., Karaca,
E., Temel, Ş. G., Başkan, E. B., Oral, B., Kaya, E. (2022).
Investigation of the Release of Growth Factors from Nanofiber Mat
Loaded with Apheresis Platelet Concentrate (APC). *International
Congress on Biological and Health Sciences*, 26-27-28 February
2022, Online. (Abstract/Oral Presentation)