

TEKNOFEST

HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ

BİYOTEKNOLOJİ İNOVASYON YARIŞMASI

PROJE DETAY RAPORU

FİKİR KATEGORİSİ

PROJE ADI: KANSER HÜCRELERİ İÇİN MANYETİK HİBRİT NANO BİYOMALZEMENİN GELİŞTİRİLMESİ

TAKIM ADI: NANODRUG

TAKIM ID: T3-21813-156

DANIŞMAN ADI: DOÇ.DR. YUSUF ÖZCAN

İçindekiler

1. Proje Özeti (Proje Tanımı)

Uzun yıllar ilaç alanındaki çalışmaların başlıca amaçlarından birisi, çeşitli hastalıkları tedavi edici yeni bir molekül geliştirmek olmuştur. Ancak bu araştırmaların uzun zaman alması, ekonomik yükü ve her zaman beklenen sonucu vermemesi ilaç sanayinin karşılaştığı en önemli sorunlar haline gelmiş ve yeni arayışları beraberinde getirmiştir. Bu arayışlardaki amaç, hastanın tedavisinin yanı sıra yaşam kalitesini arttırmaktır (Başar, 2006).

21. yüzyılda biyoteknolojideki ilerlemeler ve gelişmekte olan ilaç teknolojisi sayesinde etkin ilaç tasarımı önemli aşamalar kaydedilmektedir. İlacın sadece patolojik bölgede etki göstermesini amaçlayan ilaç hedefleme; ilaç etken maddesinin kimyasal yapısı ve alım şekline bağımsız olarak hedef doku veya organda seçici ve kantitatif toplanma yeteneği olarak tanımlanır. Son yıllarda en çok araştırma ve çalışma yapılan alanlardan biri de kontrollü ilaç salınım sistemleridir. İlaçlar dışarıdan kontrollü olarak belli zaman ve dozda hedef dokuya veya organa uygulanarak etkin ve benzer ilaç tedavilerine kıyasla daha etkili olduğu bir tedavidir (Beşergil,2016).

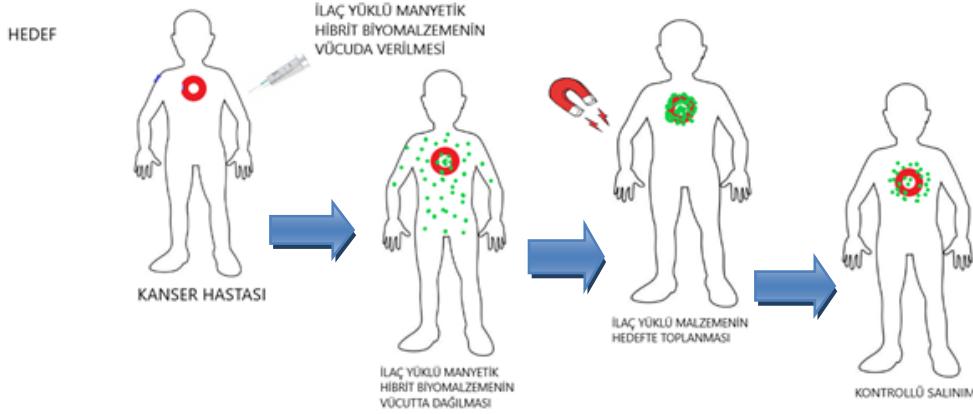
Nano ilaçlar şimdiki çağda, özellikle nano boyutuyla ilgili özellikleri nedeniyle yeni nesil ilaç olarak kabul edilmektedir. Birçok ilacın mikro / makro formülasyonlarındaki etkinliğinin oral uygulamadan sonra düşük biyoyararlanım ve farmakokinetiklere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu durumun üstesinden gelmek için, doğal / sentetik biyobozunur polimerik nanopartiküllerin (NP'ler) kullanılması, biyouyumluluk, biyoyararlanım, güvenlik, artırılmış geçirgenlik, daha iyi alıkonma süresi ve daha düşük toksisite geliştirmek amacıyla, hedeflenen ilaç teslimi için nano ilaç alanında önem kazanmıştır. İlaç dağıtımını için, amaçlanan bölgede ilacın güvenli ve verimli bir şekilde taşınması ve salınması için biyobozunur nanoparçacık formülasyonlarına sahip olunması esastır. Ayrıca, hedef organa bağlı olarak, hedefe özel olduğu kadar sürekli ilaç dağıtımında da ilaç taşıyıcısı olarak uygun bir biyobozunur doğal polimer seçilebilir (Sözmen,2018). Halen, farmasötik alanda modifiye edilmiş ilaç salma sistemleri olarak kullanılabilecek polimer materyallerin aranması ve daha çok da karmaşık farmakokinetik özelliklerle tanımlanan ilaçlarda araştırma yapılması ilgi konusudur. Yaşlı yetişkinlerde, zorunlu çoklu ilaç kullanan yetişkinlerde yutma güçlüğü, yaşa bağlı patolojik değişiklikler ilaç tedavisi yönetiminde zorluğa sebep olmaktadır. İlaçların stabilitesi ve biyoyararlanımı; bir tabletin basit bir ezme hareketiyle, bir tablet veya kapsülün sıvı şeklinin hazırlanmasıyla veya ezilmiş bir tabletin veya kapsül tozlarının gıda veya diğer kıvam artııcı ajanlarla karıştırılmasıyla önemli ölçüde değiştirilebilir (Stegemann,2012).

Meme kanseri, dünya çapında kadınlar arasında, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından iki milyondan fazla yeni vaka ve yaklaşık beş milyon ölüm (2014) olarak tahmin edilen en sık ölüm oranına sahip kanserdir. Tanı ve tedavilerin inanılmaz ilerlemesine rağmen en ölümcül kanserlerdendir (Mirza,2019). Erken tanı, cerrahi, radyasyon ve kemoterapi gibi multimodal tedavi yaklaşımlarına rağmen, tüm dünyada hastalığın yaygınlığı endişe verici bir oranda artmaktadır. MCF-

7 (insan meme adenokarsinom hücre dizisi) en yaygın tiptir, toplam meme kanseri vakalarının üçte ikisinden fazlasını oluşturmaktadır (Bray,2018). Geleneksel kemoterapi ilaç dağıtımında zayıf seçiciliğin sınırlandırılmasına sahiptir, böylece sitotoksik madde hem kanserli hem de kanserli olmayan hücrelere verilir. Bu ciddi sağlıklı doku toksisitesi ile sonuçlanır ve çoğu durumda kemoterapinin erken sonlandırılmasına yol açar. Bu bağlamda, demir oksit nanopartiküller (IONP) bazlı terapi gibi manyetik nanopartiküller , meme kanserinin etkili tedavisi için geleneksel kemoterapötiklere çekici bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır (Panda,2019). Kemoterapötik ilaçların terapötik potansiyeli, kanser hücrelerine özgüllükten yoksun olan ve böylece normal hücrelere ciddi hasara neden olan sitotoksisiteyi ile sınırlıdır. Sonuç olarak, bu ilaçların yan etkilerini azaltmak ve terapötik faydalarını arttırmak için nanoteknoloji tabanlı hedefli ilaç dağıtım sistemleri gibi alternatifler geliştirmek gerekmektedir (Alshli,2020).

Akıllı malzemeler diğer bir deyişle uyaranlara duyarlı malzemeler, kontrollü salım maddesi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu akıllı malzemeler, pH, sıcaklık, ışık, elektrik ve manyetiklik gibi çevresel değişikliklere yanıt vermektedir, böylece ilaç salımının düzenlenmesine imkân veren çökmüş veya şişmiş hallerine bağlı olarak, arzu edilen fizyokimyasal özellikler sergilemektedir. Biyopolimerik hidrojeller, çevresel uyaranlara karşı duyarlı olmaları, biyoyuyluluk sergilemeleri ve ayrıca suyu tutabilmeleri sebebi ile kontrollü salım uygulamaları için en yaygın kullanılan polimerlerden biridir. Sıcaklık, pH, manyetik alan, indirgenlik gibi çevresel değişikliklere hızlı tepki veren akıllı polimerler son yıllarda büyük ilgi görmektedir (Ulaşan,2014).

Bu fikir önerisinin amacı doğal biyobozunur nano katkıli hibrit biyomalzeme oluşturarak bir ilaç salınım mekanizması oluşturmaktır. İnceleme, ilaç tutma ve bırakma çalışmaları için hibrit nano biyomalzeme kullanılarak geliştirilen yöntemlerin önemli özelliklerini vurgulamaktadır. Nano ilaç kullanımıyla, bu çalışma kişiselleştirilmiş stratejilere dayanarak kanser gibi hastalıkları tedavi edilebileceği öngörülmektedir. Çalışmada emülsiyon çapraz bağlama yöntemi kullanılarak kitosan, bentonit kil ve ksantan veya guar ile birlikte nano demir takviyesiyle nano kompozit hale getirilerek, her bileşeninden daha üstün özelliklere sahip ilaç taşıyıcı ve adsorbent malzeme elde etmek hedeflenmiştir. Bu çalışmada manyetiklik değişimine hassas özellikte olan hibrit nano biyomalzeme elde edilecektir. Biyoyuylu, yapıyı stabilize etmesi ve adsorpsiyon özelliğinin iyi olması nedeniyle kitosan matris malzemeyi oluşturacak olmakla birlikte guar ile ksantan sakız, bentonit kil ve manyetiklik özelliği kazandırmak adına demir oksit kullanılarak hibrit nano biyomalzeme oluşturulacaktır. Şekil 1'de de gösterildiği gibi oluşturulan ilaç yüklü hibrit nano biyomalzemenin hastaya verilmesi ve manyetiklik yardımıyla kontrollü salımının gerçekleştirilmesi şematize edilmiştir. Projenin gerçekleşmesi halinde oluşturduğumuz malzemenin ilaç tutma kapasitesinin yüksekliği ve ilaç salınım kontrolünün kolaylığı değerlendirilecek olup, ileri çalışmalarımızda in-vivo ortamda çalışılması planlanmaktadır.



Şekil 1: İlaç yüklü malzemenin vücuda verilmesi ve kontrollü salınımının şematik gösterimi

2. Problem/Sorun:

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir biçimde bölünmesi ile başlayan ölüm nedenlerinin baş sıralarında yer alan anlaşılması güç ve önemli bir hastalıktır. Mevcut durumda uygulanan kanser tedavileri cerrahi yöntem, radyasyon tedavisi ve kemoterapi ile sınırlıdır (Baykara, 2016). Kullanılan bu üç yöntem, normal dokulara zarar verme veya tamamlanmayan yok etme ile sonuçlanabilir. Bu yöntemlerin insan sağlığı üzerindeki zararlı etkileri nedeniyle, giderek artan kanser ölümlerinin önlenmesi ve insan sağlığının korunması konularındaki çalışmalar oldukça önem taşımaktadır. Biyomalzeme teknolojideki gelişmelerin yanı sıra pahalı, adsorpsiyon kapasitesi düşük, biyolojik ve kimyasal toksisitesi yüksek olan malzemelerin ilaç salınım uygulamalarında kullanılması durumunda insan sağlığı açısından önemli bir tehlike/risk kaynağı oluşturmaktadır. Her biyomalzeme ilaç salınım uygulamalarında kullanılmayacağı gibi doğru ve etkili malzemeleri kullanmak ve sonrasında insan sağlığı için herhangi bir tehlike oluşmaması akıllı ilaç salınım uygulamaları için önem taşımaktadır.

Özellikle toksisitesi yüksek ve kısa süre ilaç etkinliği gibi özellikle biyomalzemeler hem ilaç salınım uygulamaları için hem de insan sağlığı için büyük risk taşımaktadır. Bu ilaç yüklü biyomalzemeler vücuda alındığında sadece tümörlü bölge için değil insan vücudunun herhangi bir bölgesinde sağlık sorununa neden olmaktadır. Bu nedenle akıllı ilaç salınımında insan sağlığı açısından toksik olmayan, biyouyumlu, hedefli ve ilaç etkinliği yüksek biyomalzeme kullanılması onkoloji, farmakoloji ve biyoteknoloji bilimleri açısından büyük önem taşımaktadır.

Hibrit nano biyomalzemelerin önemli bir üyesi olan manyetik nano kompozitler, manyetik duyarlı çekirdek ve fonksiyonel kabukları ile eşsiz işlevsellikleri nedeniyle de son yıllarda büyük ilgi çekmektedirler. Bununla birlikte manyetik partiküller küçük partikül boyutu, büyük özgül yüzey alanı, stabil olması, yüksek adsorpsiyon kapasitesi ve kolay hedeflenebilirliği nedeniyle de akıllı ilaç salınım uygulamalarında büyük öneme sahiptirler. Ancak adsorpsiyon kapasitesini arttırmak için farklı malzemelerle hibride edilmeleri gerekmektedir. Bu hibride edilecekler arasında kitosan, ucuz ve düşük maliyetli adsorbanların hazırlama

aşamasında insan sağlığı açısından biyoyumlu bir materyal olduğu için özellikle akıllı ilaç salınım uygulamalarında yararlı olabilmektedir.

Bu doğrultuda, göğüs kanser hücresi için akıllı ilaç salınım mekanizmalarında kullanılacak etkili, biyo inert, biyoyumlu, manyetik özelliği sayesinde dışsal olarak hızlı bir şekilde hedeflenebilen ve toksik özelliği olmayan kitosan tabanlı hibrit manyetik-nano biyomalzemelerin geliştirilmesi, karakterizasyonu, adsorpsiyon modellemesi ve elde edilen sonuçların açıklanması amaçlanmıştır.

3. Çözüm

Akıllı ilaç salınım yapılarak hibrit malzeme olan ksantan sakız+Fe₂O₃+kitosan+ bentonit kil ve guar sakız+ Fe₂O₃+ kitosan+ bentonit kil gibi biyokompozit kombinasyonu ile ilaç salınımında bir farkındalık sağlamaktadır.

Önerilen proje kapsamında ilaç salınımında kullanılmak üzere adsorbent malzeme oluşturmak için doğal malzemeler ile ilaç salınımında adsorpsiyon potansiyelini artıran, ilaç salınım için en önemli özelliklerden olan biyoyumluluk, inertlik, hipoalerjenik, karsinojenik, mutajenik ve toksik olmama özelliklerini kapsayan sakız katkılı hibrit malzeme oluşturmanın yanı sıra üretilmesi hedeflenen bu kompozit malzemelerin fiziksel, kimyasal ve adsorpsiyon özelliklerinin de karakterize edilerek aydınlatılması amaçlanmaktadır.

Sentezlenen adsorbent malzemelerin fiziksel ve kimyasal özellikleri çeşitli yöntemlerle (Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM) ve Dağılım Spektrometresi (SEM-EDS), Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR), Termogravimetrik Analiz Cihazı (TGA), Küçük/Büyük Açık X-Işını Saçılması (SWAXS), Zeta-Potansiyel ve Mobilite Ölçümü (PZL) ve şişme derecesi vb. incelenecek ve malzemeler arasındaki farklılıklar avantaj ve dezavantajları ile ortaya konulacaktır.

Bu çalışmada hazırlanacak kitosan bazlı manyetik hibrit nano biyomalzemelerin, öncelikle meme kanser hücresi üzerinde etkisi araştırılacak ve meme kanseri dışında önem arz eden diğer kanserli hücreler içinde kullanılabilirlikleri araştırılabilecektir.

Bu malzemelerin farklı modifikasyonları ile hedefli ilaç salınımı için yeni çalışma konuları ve yeni projeler üretmeyi öngörmekteyiz.

Hedefli ilaç salınımı için, elde edilen optimum özellikleri taşıyan adsorbanların docetaxel veya paclitaxel ilacına karşı adsorpsiyon davranışları ile planlanacaktır. Bu amaçla pH, ilaç derişimi, sıcaklık, temas süresi ve adsorban dozajı gibi temel deneysel parametrelerin etkileşimleri incelenecektir.

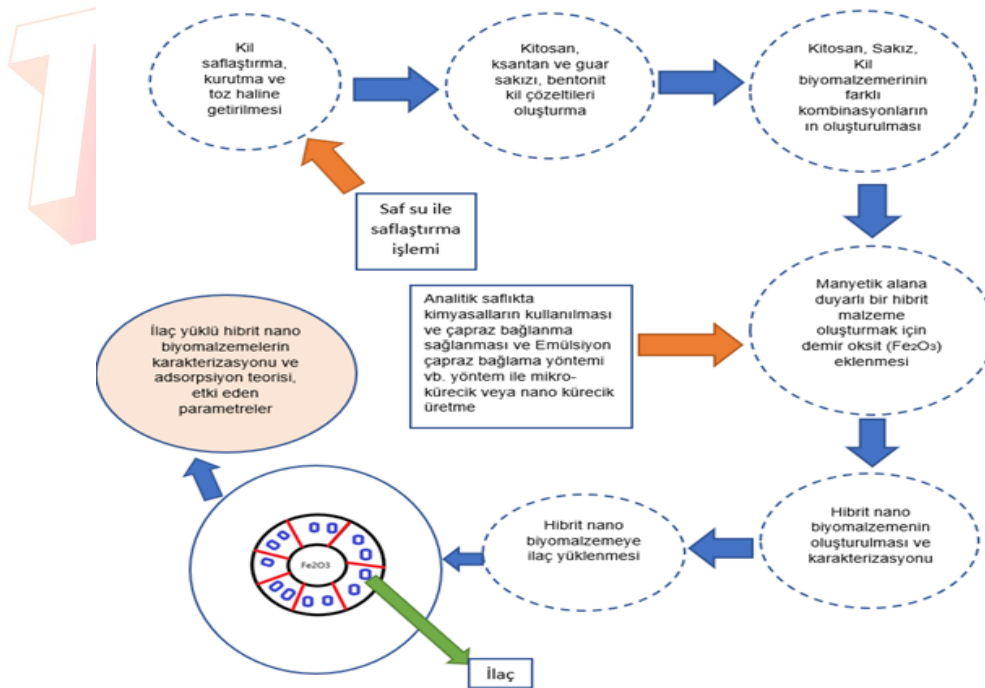
Adsorpsiyon çalışmaları için adsorplanacak ilacın meme kanseri için kullanılan docetaxel veya paclitaxel olması planlanmış olup, adsorpsiyon izotermilerin ve kinetik çalışmaların yapılması hedeflenmektedir. Adsorpsiyon mekanizmasının aydınlatılabilmesi için Langmuir, Freundlich, Dubinin-Radushkevich ve BET gibi adsorpsiyon izotermeleri incelenecektir. Adsorpsiyon davranışının daha iyi anlaşılabilmesi için termodinamik hesaplamalar yapılacaktır. Adsorpsiyon sürecinde mekanizmanın anlaşılabilmesi için Lagergren birinci mertebe hız modeli, yalancı ikinci mertebe model, Elovich ve partikül içi difüzyon modeli gibi bir takım kinetik

modeller incelenecektir. Manyetik nanopartiküllere dayalı kontrollü ilaç salımı sayesinde yan etkiler azalır ve doz aşımı önlenerek tedavi için gereken konsantrasyon aralığında ilaç seviyeleri sağlanmış olacaktır.

Fikir; son zamanlarda akıllı ilaç salınım uygulamalarında doğal malzemelerin kullanımının artması sonucunda doğada en çok hangi doğal malzemelerin bulunduğunu araştırmamız sonucunda ortaya çıkmış olup, literatür taraması yapılarak böyle bir çalışma boşluğu farkedilmiştir. Biyoyumlu ve doğal malzemeler kullanılacağı için çevreci, kolay proseslerle hazırlandığı için zaman tasarrufu sağlanması ve kanser tedavisine çözüm getirmesi projenin toplumsal etkisidir.

Bu proje sonucunda elde edilecek adsorbent malzeme, akıllı ilaç salınımında hibrit biyo ve nano malzemelerin kullanılması açısından bir umut ışığı olmasının yanında sonraki akıllı ilaç salınımı çalışmaları içinde yol gösterici olması düşünülmektedir. Hibrit nano-biyomalzemeler kullanılarak akıllı ilaç salınımının hazırlanması, daha önceki çalışmalara nazaran birçok üstün özellik ve yararı nedeniyle tercih edilmektedir. Ancak bu malzemelerin akıllı ilaç salınımında uygulama açısından eksikliklerinin bulunması ve tümörlü hücrelerde kemoterapi gibi hastalıklı hücrenin yanında sağlıklı hücrenin zarar gördüğü tedaviler açısından da çözülmesi gereken birçok problem nedeniyle üzerinde çalışılması gereken bir konudur.

Tüm bu bilgiler ışığında; projede hazırlanacak olan biyoyumlu, ucuz, doğal ve biyoparçalanabilir kitosan tabanlı manyetik hibrit nano biyomalzemelerin, herhangi bir akıllı ilaç salınım uygulamaları durumunda meme kanser hücresinde hızlı ve etkin bir şekilde salınım yapılarak hastanın tedavi edilmesinde önemli bir fayda sağlayacağını düşünüyoruz. Şekil 2'de proje adımları şematize edilmiş olup, proje boyunca yol haritası olarak benimsenecektir.



Şekil 2: Proje Adımları

4. Yöntem

Önerilen bu fikir projesinde seçilen biyomalzemeler manyetik hibrit nanobiyomalzeme örnekleri asetik asit, gliserol, saf su ve glutaraldehit çözeltileri varlığında uygun sıcaklık, karıştırma hızı ve konsantrasyon değerlerinde emülsiyon çapraz bağlama yöntemi ile hazırlanacaktır.

Proje kapsamında kullanılacak sakız türleri, guar ve ksantan sakızı 40 °C 'de saf su ile birlikte ağırlıkça %2 konsantrasyonunda hazırlanmıştır. Deneysel çalışmaların ilerlemesine göre kullanılması planlanan malzemeler ile oluşan biyomalzemenin istenen özelliklerde elde edilememesi durumunda alternatif olarak uygun görülen diğer sakız veya kil türleri kullanılması planlanmaktadır. Proje için ksantan sakızı ve guar sakızı ile ön çalışmalar yapılmış olup, kitosan ve bentonit kil ile nasıl etkileşim içerisinde oldukları incelenmiştir. Ayrıca çalışmada bir sakız değişkeninin etkisini belirlemek için söz konusu parametre değiştirilirken diğer parametreler sabit tutulacak olup, en iyi konsantrasyonda sakız çözeltisi hazırlanacaktır.

Proje kapsamında kullanılacak bentonit kilinin saflaştırılması, 25 °C'de gliserol ve saf su ile birlikte hazırlanmıştır. Çözelti şeklinde hazırlanan kil 1 gün bekletildi ve ertesi gün şırıngayla üst katmanı başka bir behere aktararak karıştırıldı ve tekrar 1 gün boyunca bekletildi ve bu işlem 5 gün boyunca uygulanarak kilin içerisindeki yabancı maddeler bu işlem sonucunda uzaklaştırıldı. Yabancı maddelerden arındırılan kil petri kaplarına aktararak etüvde kurumaya bırakıldı. Kuruyan killer havanda toz haline getirildi ve toz haline getirilen bentonit kil deneyde kullanılmak üzere saf su yardımıyla çözelti haline getirildi.

Ön çalışmalar sırasında kitosan + guar sakızı ve kitosan + ksantan sakızı birleştirilmiş, glutaraldehit ile çapraz bağlanma yapılarak polimerleşmesi sağlanmıştır. Ayrıca oluşturulan kitosan+ guar sakızı ve kitosan+ ksantan sakızı çözeltilerine kil ilavesi yapılarak oluşturulan malzeme de incelenmiş olup, yine glutaraldehit ile çapraz bağlanma sağlanarak polimerleşmesi sağlanmıştır. Aşağıda görüldüğü üzere guar sakızlı olan malzemenin kalıp jel şeklinde oluştuğu görülmüştür. Ksantan sakız+ kitosan+ kil ile olan malzeme ise film jel şeklinde oluştuğu gözlemlenmiştir.

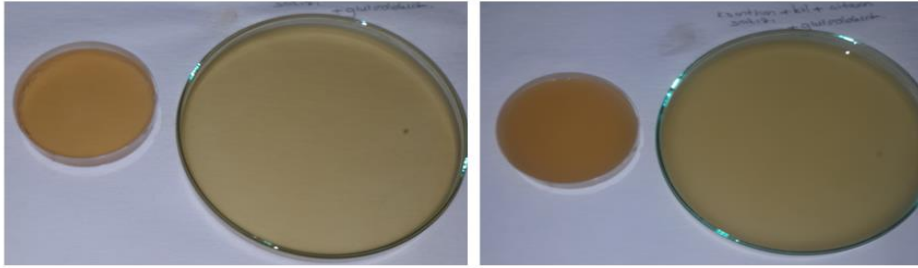
Yapılan ön çalışmalar doğrultusunda adsorbent veya taşıyıcı olarak seçilen malzemelerin projeyi sağlayacağı ve akıllı ilaç salınım malzemelerinin hem karakterizasyonunun yapılması hem de adsorpsiyon parametrelerinin hesaplanması hedeflenmektedir. **Adsorpsiyon, karakterizasyon veya ilaç etken maddesi yüklemesi yapılmamış olup, çalışma fikir olarak kalmıştır. Malzeme ön çalışmasının yapılmasının sebebi fikrin gerçekleşme olanağı var mı? sorusundan dolayı yapılmıştır. Malzemenin oluştuğunu gözlemleyerek fikrimizi güçlü kılmak istedik.**

Sonraki aşama öncelikle docetaxel veya paclitaxel etken maddelerinin (Deneysel çalışmalar sırasında adsorpsiyonu yüksek olan etken madde belirlenecek olup) hazırlanan hibrit nano-biyomalzeme içindeki dispersiyonunun hazırlanmasıdır. Hazırlanan hibrit nano-biyomalzeme çözeltisi içine belirlenecek oranlarda etkin

madde ilave edilecek ve literatür çalışmaları dikkate alınarak manyetik karıştırıcıda karıştırılmak suretiyle etkin madde-nanobiyomalzeme dispersiyonu oluşturulacaktır. Hazırlanan bu dispersiyon sertleştirici çözeltiliye damlatılmak üzere enjektöre çekilecek olup, sertleştirici çözeltili olarak glutaraldehit veya tripolifosfat kullanılacaktır. Etkin madde-nanobiyomalzeme dispersiyonu insülin enjektöründen, glutaraldehit veya tripolifosfat çözeltilisi içine damlatılarak belirli sürede karıştırma işleminden sonra oluşan mikroküreler filtre edilecek ve distile su ile yıkandıktan sonra etüvde kurutulacaktır.



Guar sakızı+ Kitosan+ Kil (Glutaraldehit ile çapraz bağlama)



Ksantan sakızı+ Kitosan+ Kil (Glutaraldehit ile çapraz bağlama)

Etkin madde yüklenen hibrit nano biyomalzemenin yapısındaki değişiklikleri görmek amacıyla Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) analizi yapılacaktır. Hazırlanan formüllerin partikül büyüklüklerinin tayini için Zeta-Potansiyel ve Mobilite Ölçüm (PZL) yöntemi uygulanacaktır. Mikroküreler hazırlandıktan sonra çözünme hızı deneyleri öncesinde alınan ve ayrıca çözünme hızı sırasında ve sonrasında değişimlerin saptanabilmesi için örneklerin Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) tekniğine uygun olarak vakum altında altınla kaplanması suretiyle değişik büyütmelerde görüntüleri alınacaktır. Hazırlanan mikrokürelerde etkin madde – hibrit nano biyomalzeme arasında herhangi bir etkileşim olup olmadığını saptanabilmesi için; ayrıca farklı parametrelerde üretilen nano-biyomalzemelerin termal özelliklerinin nasıl değişim gösterdiği incelemek amacıyla formülasyonların Termogravimetrik Analiz Cihazı (TGA) analizi yapılacaktır. Ayrıca SWAXS Analizi ile üretilecek olan hibrit nano-biyomalzemenin küçük ve geniş açı bölgelerindeki saçılma verilerinin eş zamanlı kaydedilerek hem moleküler boyuta hem de nano boyuta ait yapısal bilgilerine ulaşılabilecektir.

İlaç çözeltilisiyle karıştırılmış hibrit nano-biyomalzeme çözeltisinin, asidik (pH 2,8), nötral (pH 7,4) ve alkali (pH 9,6) ortamlara çözelti olacak şekilde eklenerek belirli bir sıcaklık ve hızla karıştırılacaktır. Belirli saat aralıklarında bir miktar örnek alınacak ve taze tampon çözeltili ile ortam yeniden tamamlanacak olup alınan örnek

santrifüjlenerek askıda kalması muhtemel katı partiküllerin sıvı fazdan ayrılması sağlanacaktır. Örneğin docataxcel konsantrasyonu UV analizi ile belirlenecek ve belirli zaman aralıklarında alınan örneklerin konsantrasyonları hesaplanarak ilaç salınım kinetik parametreleri ve ilaç salınım profili belirlenecektir. Salınım hızı deneyleri sonucunda açığa çıkan etkin madde miktarları zamana karşı grafiklenmesi ve bu verilerin kinetik yönden değerlendirilmesi suretiyle etkin madde oranı, hibrit nano biyomalzeme tipi ve konsantrasyonu, çapraz bağlayıcı ajan konsantrasyonu oranı değişimlerinin etkin madde çıkış hızına etkisi incelenecektir.

5. Yenilikçi (İnovatif) Yönü

Dünya literatüründe akıllı ilaç salınımı için birçok kompozit malzemelerle yapılan çalışmalar olmasına rağmen sakızın ve kilin, kitosan ile birlikte kullanıldığı demir oksit katkılı manyetik nano biyokompozit materyallerin hazırlanıp, karakterizasyon özelliklerinin yapıp ve özellikle adsorpsiyon parametrelerinin hesaplandığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Meme kanseri için hedefli ilaç salınım uygulamalarında, biyobozunur, ucuz, toksik olmayan ve manyetik olarak ortamdan kolay ve hızlı ayrılabilen ilaç salınım malzemelerinin geliştirilmesi ve uygulanması büyük önem arz etmektedir. Giderek artan ve büyük bir öneme sahip nano biyoteknoloji ve medikal teknolojiler ülkemizde de stratejik bir öneme sahiptir ve TÜBİTAK tarafından da öncelikli alanlardan biri sayılmaktadır. Bu nedenlerden dolayı medikal alanda ülkemizin dünyada söz sahibi olması ve ekonomik açıdan sağlayacağı avantajlar düşünüldüğünde geleceğe yönelik bu tür çalışmaların yapılması kaçınılmaz görülmektedir.

21.yüzyılda en çok dikkat çekilen ve üzerinde araştırmalar, uygulamalar yapılan akıllı ilaç salınımı için farklı kombinasyonlu bir birleşimle malzeme sunacak olan bu proje, hibrit malzemelerin nasıl oluşturulduğu, ilacın yüklenmesi, ilaç yüklü hibrit malzemenin emülsiyon çapraz bağlama yöntemi yapılarak damlacık oluşturulması ve manyetiklikten yararlanılarak oluşturulan malzemelerin yapısı ile biyomedikal, biyomalzeme, farmakoloji, farmakokinetik ve mühendislik gibi ana bilim dallarını etkileyerek, bu konuda yapılacak olan çalışmalara öncülük etme açısından önem taşımaktadır.

Akıllı ilaç salınım çalışmalarında daha çok polimerik malzemelerle çalışma yapılmıştır. Ayrıca biyopolimer, kitosan ve guar sakızlı çalışmalar yapılmıştır. Ama meme kanser hücresi üzerinde kil takviyeli demir oksit katkılı hibrit biyomalzeme ile daha önce ilaç salınım uygulaması görülmemiştir. Fikrin yenilikçi olması dışında yeni fikirleri de doğurabileceği öngörülmektedir. Fikrin gerçekleşmesi halinde ekonomiye katkı sağlanacağı, katma değeri yüksek ilaçların yurtdışı bağımlılığının önüne geçileceği öngörülmektedir.

6. Uygulanabilirlik

Fikir projesi olarak başladığımız çalışmanın Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Proje Koordinatörlüğünün desteği ile de uygulamaya geçilmesi ve projenin istenilen beklentileri karşılanması sonucu Patenti alınacak olup, ticarileştirmek adına faaliyetlerde bulunulacaktır. Proje kapsamında malzeme için ön çalışmalar yapılmış olup, fikrin gerçekleşmesi ve proje haline getirilmesi olanağının güçlü olduğu gözlemlenmiş, bizler için öngörü olmuştur. Hibrit biyomalzemenin istenilen etkiyi yaratması hem kullandığımız malzemeler hakkında hem de tümörlü hücreler hakkında çok daha bilgi sahibi olmamıza imkân sağlayacaktır. İlaç üretimi yapan firmalar içinde yol gösterici olacağımızı düşünmekteyiz. Riskler;

| Riskler | Risk Yönetimi |
|---|--|
| Hibrit nano biyomalzemelerin hazırlanma yönteminde karşılaşılabilecek bir aksaklık durumu risk teşkil edebilir. | Böyle bir durumda yöntem değiştirilecek olup, sol jel yöntemi, püskürtmeli veya dondurularak kurutma, ters misel yöntemi, iyonik jelleşme yöntemi kullanılacaktır. |
| Elde edilecek hibrit malzemelerin glutaraldehit ile çapraz bağlanmaması durumunda sorun teşkil edebilir. | Çapraz bağlanma Tripolifosfat vb. kimyasal ile sağlanacaktır. |

7. Proje Fikrinin Hedef Kitlesi (Kullanıcılar):

Proje ilaç firmaları, kanser ilaçları üzerinde çalışma yapan insanlar için yol gösterici; kanser hastaları ve tümörlü bir hastalığa sahip olan insanlar için bir umut olacaktır. Öncelik hedef kitemiz meme kanser hastaları olup, ileri ki çalışmalarımızla her kanser hastaları en büyük hedefimizdir. Çeşitli hastalıklara da çözüm bulmak isteyen ve çalışan bilim insanları için de yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

8. Proje Ekibi

Takım Lideri: FUNDA ÇAKMAK

| Adı Soyadı | Projedeki Görevi | Okul | Projeyle veya problemle ilgili tecrübesi |
|-------------------|---|------------------------|---|
| Prof. Dr. Cem GÖK | Adsorpsiyon çalışmaları, malzeme birleşimi hakkında danışmanlık | Pamukkale Üniversitesi | Biyopolimer, biyomalzeme, kompozit malzeme, oluşturma süreçleri ve adsorpsiyon çalışmaları mevcuttur. |
| Funda ÇAKMAK | Fikir sonucunda deneyleri yapacak, raporlayacak yüksek lisans öğrencisi | Pamukkale Üniversitesi | Yüksek Lisans süresince akıllı biyomalzemeler hakkında araştırma yapmaktadır. |
| | | | |

9. Kaynaklar

Başar, H. M. 2006. 'Organik kökenli doğal adsorbanlarla kontrollü ilaç salınımı', İstanbul teknik üniversitesi yüksek lisans tezi.

Beşergil, B. 2016. 'Kompozitler Temel İlkeler -Hibrid Malzemeler (hybrid materials)'.

Erdoğan, A. 2018. 'Kanser Tanı ve Tedavisinde Manyetik Nanopartiküller', Natural & Applied Sciences Journal, Vol. I, No. 1,23-30.

Barbaros, B. Dikmen, M. 2015.' Kanser İmmünoterapisi', Barbaros ve Dikmen, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 31(4):177-181.

Aslan G. 2010. 'Tümör İmmünolojisi', Turk. J. Immunol., 15(1), 7-13.

Mirza, Z. Kadim, S. 2019. 'Nanoparticles-based drug delivery and gene therapy for breast cancer: Recent advancements and future challenges', Seminars in Cancer Biology.

Bray, F. Ferlay, J. Soerjomataram, I. Siegel, R.L. Torre, L.A. Jemal, A. 2018.' Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries', CA Cancer J. Clin., 68 (6), pp. 394-424.

Panda, J. Satapathy, B. S. Majumder, S. Sarkar, R. Mukherjee B. Tudu, B. 2019. 'Engineered polymeric iron oxide nanoparticles as potential drug carrier for targeted delivery of docetaxel to breast cancer cells', Journal of Magnetism and Magnetic Materials, Pages 165-173.

Alsehli, M. 2020.' Polymeric nanocarriers as stimuli-responsive systems for targeted tumor (cancer) therapy: Recent advances in drug delivery', Saudi Pharmaceutical Journal.

Sözmen, N. N. 2008. 'Biyomedikal Uygulamalarında Akıllı Polimer Kullanılması Ve Karakterizasyon Yönteminin Kuartz Kristal Mikro Dengeleyici Sistemler İle Geliştirilmesi', Başkent Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi.

Stegemann, S. Gosch, M. Breitreutz, J. 2012. 'Swallowing dysfunction and dysphagia is an unrecognized challenge for oral drug therapy', International Journal of Pharmaceutics, Pages 197-206.

Ulaşan, M. 2014. 'Biyoyumlu Akıllı Polimerik Nanoparçacık Geliştirilmesi Ve Kontrollü İlaç Salınım Uygulamaları', Selçuk Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı Doktora Tezi.

Murillo-Cremaes, N. López-Periago, Ana M. Saurina, J. Roig, A. Domingo, C. 2013. 'Nanostructured Silica-Based Drug Delivery Vehicles For Hydrophobic and Moisture Sensitive Drugs', Journal of Supercritical Fluids, Pages 73, 34-42.

Çankaya, N. Sökmen, Ö. 2016. 'Kitosan-Kil Biyonanokompozitleri', *Journal of Polytechnic* ; 19 (3) : 283-295.

Varshosaz, J. Hassanzadeh, F. Aliabadi, H. S. Khoraskani, F. R. Mirian, M. Behdadfar, B. 2016.' Targeted delivery of doxorubicin to breast cancer cells by magnetic LHRH chitosan bioconjugated nanoparticles', *International Journal of Biological Macromolecules*, Pages 1192-1205.

Kim, J. Hwang, J. Seo, Y. Jo, Y. Son, J. Choi, J. 2017.' Engineered chitosan-xanthan gum biopolymers effectively adhere to cells and readily release incorporated antiseptic molecules in a sustained manner', *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, Pages 68-79.

Yang, H. Tang, C. Yin, C. 2018.' Estrone-modified pH-sensitive glycol chitosan nanoparticles for drug delivery in breast cancer', *Acta Biomaterialia*, Pages 400-411.

George, A. Shah, P. A. Shrivastav, P. S. 2019.' Natural biodegradable polymers based nano-formulations for drug delivery: A review', *International Journal of Pharmaceutics*, Pages 244-264.

Singhai, N. J. Ramteke, S. 2019.' CNTs mediated CD44 targeting; a paradigm shift in drug delivery for breast cancer', *Genes & Diseases*, Pages 205-216.

Tonbul, H. Sahin, A. Tavukcuoglu, E. Esendagli, G. Capana. 2019. 'Combination drug delivery with actively-targeted PLGA nanoparticles to overcome multidrug resistance in breast cancer', *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 101380.

Qian, Q. Niu, S. Williams, G.R. Wu, J. Zhang, X. Zhu, L. 2019. 'Peptide functionalized dual-responsive chitosan nanoparticles for controlled drug delivery to breast cancer cells', *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, Pages 122-130.

Zamani, H. Rastegari, B. Varamini, M. 2019.' Antioxidant and anti-cancer activity of *Dunaliella salina* extract and oral drug delivery potential via nano-based formulations of gum Arabic coated magnetite nanoparticles', *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 101278.

Palacio, D.A. Urbano, B.F. Rivas, B.L. 2020. 'Polyelectrolyte nanocomposite hydrogels filled with cationic and anionic clays', *Carbohydrate Polymers*, 115824.

Li, J. Li, M. Tian, L. Qiu, Y. Yu, Q. Wang, X. Guo, R. He, Q. 2020. 'Facile strategy by hyaluronic acid functional carbon dot-doxorubicin nanoparticles for CD44 targeted drug delivery and enhanced breast cancer therapy', *International Journal of Pharmaceutics*, 119122.

