




Polielektrolitlerin Molekül Ağırlığı ve Harman Oranının Çok Tabakalı Filmlerin Gelişimine Etkisinin ve İlaç Adsorpsiyon/Desorpsiyon Uygulamalarında Kullanımlarının QCM-D Tekniğiyle Takibi

Dilara Yılmaz-Ayktut¹ , Öznur Yolaçan² , Hüseyin Deligöz³ 

^{1,2,3}Kimya Mühendisliği Bölümü, Mühendislik Fakültesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye

Öz – Bu çalışmada, harman zayıf ve kuvvetli polielektrolit çiftlerinin kullanımı ile tabakalı kaplama, layer-by-layer (LbL), yöntemi ile çok tabakalı fonksiyonel ince filmlerin kontrol edilebilir kalınlıkta, kompozisyonda, morfolojide hazırlanması ve ilaç salımında kullanımları araştırılmıştır. Kuartz Kristal Mikrobilans-Dissipasyon (QCM-D) tekniği ile kendi kendine bir araya gelen saf/harman yapıları LbL ince filmlerin gelişimlerinin nanogram seviyesinde takibi, ilaç yükleme/salım karakterizasyonu, model ilaç ile LbL film yüzeyi arası etkileşimler ve filmlerin ilaçla etkileşimde viskoelastik değişimleri başarıyla incelenmiştir. Ayrıca, hazırlanan çok tabakalı harman fonksiyonel ince filmlerin gelişiminin takibi için UV ve QCM-D analizi gerçekleştirilerek harman film yapısındaki polielektrolit oranları tespit edilmiştir. Ek olarak, LbL saf/harman yapıları ince filmlerin kontrol edilebilir yüzey ve topografik özelliklerinin kullanılan biyobozunur ve sentetik polielektrolit çiftlerine, harman oranına ve LbL kaplama koşullarına bağlı olarak değişimlerinin incelenmesi amacıyla taramalı elektron mikroskopu (SEM) analizleri ve yüzey temas açısı çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan LbL saf/harman yapıları fonksiyonel filmlerde ibuprofen sodyum ilacı için yükleme ve salım çalışmaları QCM-D tekniği ve UV-Vis analizleriyle nötral (pH:6,8), asidik (pH:2) ve bazik (pH:11) fosfat tampon çözeltisinde (PBS) gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, ilaç salım sistemleri için yenilikçi, ekonomik ve pratik bir yaklaşımın sunulmasının yanı sıra; LbL kaplama koşullarına bağlı olarak (i) morfolojisi ve kompozisyonu kontrol edilebilen, (ii) ilaç yükleme ve salım özellikleri ayarlanabilen ve geniş bir pH (pH:2-11) aralığında ilaç salımı yapabilen sistemler geliştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, ilaç uygulamaları için LbL fonksiyonel filmlerin yapısına, yüzey özelliklerine, ortamın pH'ına ve ilaç-film arası etkileşimine bağlı olarak farklılıklar taşınması gerektiğini göstermiştir. LbL tekniğiyle fonksiyonel filmlerin kontrol edilebilen özelliklerde hazırlanması ve ilaç salım uygulamalarında kullanılması oldukça ümit verici sonuçlar vermiştir.

Makale Tarihiçesi

Gönderim: 20 Aralık 2023

Kabul: 20 Ocak 2024

Yayın: 15 Mart 2024

Araştırma Makalesi

Anahtar Kelimeler – İbuprofen adsorpsiyon/desorpsiyon, ince film, polielektrolit çok tabakalar, QCM-D, tabakalı kaplama

Monitoring the Effect of Molecular Weight and Blend Ratio of Polyelectrolytes on the Development of Multilayer Films and Their Use in Drug Adsorption/Desorption Applications by QCM-D Technique

^{1,2,3}Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, İstanbul University-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye

Article History

Received: 20 Dec 2023

Accepted: 20 Jan 2024

Published: 15 Mar 2024

Research Article

Abstract – In this study, the preparation of multilayered functional films with controllable thickness composition and morphology using the Layer-by-Layer (LbL) technique from weak and strong polyelectrolyte couples and the use of dairy in the release of different structured drugs have been studied. Besides, following the growth of self-assembled pure/blend LbL thin films at the nanogram level, interaction with the model drug LbL film surfaces in drug loading and release characterizations and viscoelastic changes of films intructed with drugs have been

successfully investigated. Moreover, UV-Vis and QCM-D analyses have been performed to follow the growth of LbL functional thin films and to find polyelectrolyte ratios in film structure. In addition, scanning electron microscopy (SEM) and contact angle measurements have been carried out to investigate the controllable surface of LbL pure/blend structured thin films depending on the use of biodegradable and synthetic polyelectrolyte couples, blend ratio, and LbL deposition conditions. Subsequently, drug loading and release stabilities for the ibuprofen sodium drug have been performed using QCM-D and UV-Visible at neutral (pH: 6.8) acidic (pH: 2) and basic (pH: 11) PBS solutions. In addition to offering an innovative, economic, and practical approach, new drug release platforms with (i) surfaces of controllable morphology and composition, (ii) adjustable loading and release properties for model drugs, and (iii) sustainable drug release in wide range of pH: 2-11, have been developed. The obtained results show that LbL functional films must have different properties considering the surface properties of the film, the pH of the media, the interaction between drug and film for drugs, and their applications. In this respect, the preparation of functional films with controllable properties using the LbL technique and their use in drug release applications exhibit quite promising results.

Keywords – *Ibuprofen adsorption/desorption, thin films, polyelectrolyte multilayers, QCM-D, Layer-by-Layer (LbL)*

1. Giriş

Günümüzde fonksiyonel ince film teknolojisinin gelişmesine bağlı olarak biyoteknoloji [1], enerji [2] ve membran [3] teknolojileri gibi alanlarda önemli gelişmeler yaşanmaktadır. Fonksiyonel ince filmlerin ilaç salım uygulamalarında kullanımlarının son yıllarda büyük ilgi çekmesi, yeni ve alternatif yaklaşımların araştırılmasına neden olmaktadır. Bu yaklaşımlar arasında farklı kullanım alanlarına sahip ince filmlerin yüzey özelliklerini kontrol edebilmek için tabakalı kaplama (Layer-by-Layer) (LbL) yöntemi ümit verici bir teknik olarak geçen yıllarda öne çıkmıştır. LbL tabakalı kaplama yöntemine ait ilk çalışmalar 1990'lı yıllarda yüzeyi hidrofille edilmiş nano ya da mikro gözeneklere sahip membran destekler üzerinde Gero Decher tarafından gerçekleştirilmiştir [4]. Bu yöntemde, yüzeyi hidrofille edilen membran desteğin pozitif yüklü ve negatif yüklü polielektrolitin sulu çözeltisine daldırılmasıyla yüzeyinde ince bir tabaka adsorbe olur. Ardından bu malzemenin tekrar zıt yüklü polielektrolit çözeltisine daldırılmasıyla membran desteğin yüzey yükü değişir. Bu adsorpsiyon adımlarının ardışık olarak çoklu tekrarlanmasıyla, sıralı pozitif veya negatif yüklerden oluşan çok tabakalı film meydana gelmektedir.

Harman polielektrolitlerden LbL tekniği kullanılarak fonksiyonel ince filmlerin hazırlanması ve bu sistemlerin ilaç salım uygulamalarında kullanımlarına yönelik grubumuz ve P. T. Hammond'ın grubunun gerçekleştirdiği öncü araştırmalar bulunmaktadır [5-9]. Sunulan bu yeni yaklaşımla birlikte LbL harman yapıları fonksiyonel ince filmlerin konvansiyonel filmlere göre; daha hassas film kalınlığı, morfolojisi, kompozisyonu ve ıslatılabilirlik özelliği kontrolü nedeniyle geniş bir pH (pH: 2-10) aralığında sürdürülebilir, kontrol edilebilir ilaç salımına sahip olması beklenmektedir [10]. Kuartz Kristal Mikrobals-Dissipasyon (QCM-D) sistemi, son yıllarda LbL ince film tekniği ile üretilen filmlerin karakterizasyonu için kullanılan tekniklerden birisi olarak dikkat çekmektedir [11-13]. Bu tekniğin tercih edilmesinin en önemli nedenleri, çok küçük kütle değişimlerine bile hassas olması ve adsorban ile adsorbent arasındaki etkileşimin hassas biçimde belirlenebilmesidir [14,15]. Tekniğin bu özelliği, çok tabakalı LbL ince filmlerin üretilebilirliği ve yapıların tabaka kontrolü için de kullanılmasına olanak sağlamasıdır.

Bu çalışmada, ilaç salım sistemleri için yenilikçi, LbL yöntemiyle kontrol edilebilen kalınlıkta, morfolojide çok tabakalı saf ve harman yapıları polielektrolit fonksiyonel filmlerin hazırlanması, ilaç uygulamalarında kullanımlarının incelenmesi, QCM-D tekniği ile tabaka gelişmelerinin incelenmesi, çeşitli karakterizasyon uygulamaları araştırılmıştır. Bu kapsamda; QCM-D tekniği ile saf ve harman yapıları çok tabakalı fonksiyonel filmlerin zayıf Poli(alilamin hidroklorit) (PAH) ve zayıf anyonik polielektrolit olarak Poliakrilik asit (PAA), kuvvetli anyonik polielektrolit olarak Poli(4-stiren sülfonik asit) sodyum tuzu (PSS) kullanımıyla saf ve harman yapıları çok tabakalı fonksiyonel filmlerin hazırlanması ve tabaka sayısına bağlı olarak adsorplanan

madde miktarı değişimlerinin QCM-D tekniği ile izleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Ayrıca iki farklı molekül ağırlığına sahip (Mw: 450.000, Mw: 5.000) PAA kullanımı incelenmiştir. Hazırlanan çok tabakalı filmlerin QCM-D ve zel UV-Suprasil kuartz cam yüzeyle kaplanarak gerçekleştirilen UV-Vis, yüzey temas açısı ve SEM analizleriyle detaylı karakterizasyonu tamamlanmıştır.

İlaç uygulamalarında kullanılmak üzere, yeni tip çok tabakalı saf ve harman polielektrolit fonksiyonel filmlerin hazırlanması ve QCM-D tekniği ile tabaka gelişmelerinin incelenmesi araştırılmıştır. Çalışma kapsamında başlıca başlıca; (a) ok tabaka oluşumu/gelişimi üzerine farklı molekül ağırlığı ve özelliklere sahip polielektrolit zeltelerinin kullanımı, (b) ilaç adsorbsiyon/desorpsiyonu ve çok tabakalı film ile model ilaç etkileşimi, (c) model ilacın LbL çok tabaka hazırlanmasında kullanımı, (d) ok tabaka oluşumu/gelişiminin pH ve harman kompozisyonuna bağlı olarak UV-Vis analiziyle takibi, (e) saf ve harman LbL film detaylı yüzey özelliklerinin (morfoloji ve ıslanabilirlik) SEM analizi ve temas açısı ile belirlenmesi, (f) saf ve harman LbL filmlerin ağırlıkça bileşimlerinin ve kalınlıklarının tespiti ile (g) cam yüzey üzerine kaplanan model ilaç içeren filmlerin fosfat tampon zeltisi (PBS) içerisinde salımı şeklinde dir.

2. Materyal ve Yöntem

Poli(alilamin hidroklorit) (PAH) (Mw: 15.000 g/mol), poli(4-stiren sülfonik asit) sodyum tuzu (PSS) (Mw: 70.000 g/mol), sodyum klorür (NaCl) ($\geq\%99$), sodyum hidroksit (NaOH), hidroklorik asit (HCl) (%37), potasyum klorür (KCl), potasyum fosfat monobazik (KH_2PO_4), sodyum fosfat dibazik (Na_2HPO_4), izopropanol (2-propanol) ($\geq\%99,8$), metanol ($\geq\%99,9$), toluen ($\geq\%99,9$) ve 3-Aminopropilmetil-dietoksisilan Sigma-Aldrich (ABD) firmasından temin edilmiştir. Sülfürik asit (H_2SO_4) (%95-97), amonyum hidroksit (%26) Riedel-de-Haen (Kuzey Carolina, ABD) ve Poli(akrilik asit) (PAA) (Mw: 450.000 g/mol, Mw:5,000 g/mol) ise Polysciences (ABD) firmasından satın alınmıştır. Azot gazı (%99,9) ise Linde (Wiesbaden, Almanya) firmasından tedarik edilmiştir. Satın alınan kimyasallar herhangi bir ileri saflaştırma olmadan çalışmalarda kullanılmıştır. Tabaka gelişim deneylerinin hepsinde $R=18.2 \text{ M}\Omega$ değerine sahip ultra saf su kullanılmıştır. Fosfat tampon çözeltisinin hazırlanması için KCl, KH_2PO_4 , Na_2HPO_4 ve NaCl belirli oranlarda 2 litre ultra saf su içinde manyetik karıştırıcı yardımı ile çözülmüş ve denemelerde kullanılmak üzere stok hazırlanmıştır. Fosfat tampon zeltelerinin pH ayarları, 1 N HCl ve 1 N NaOH damla damla ilave edilerek pH=2/6,8/11 olarak ayarlanmış ve oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir.

2.1. Malzemeler ve Hazırlama Teknikleri

PAH (Mw: 15.000 g/mol), PSS (Mw: 70.000 g/mol), NaCl ($\geq\%99$), NaOH, HCl (%37), KCl, KH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , 2-propanol ($\geq\%99,8$), metanol ($\geq\%99,9$), toluen ($\geq\%99,9$) ve 3-Aminopropilmetil-dietoksisilan Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir. H_2SO_4 (%95-97), amonyum hidroksit (%26) Riedel-de-Haen ve PAA (Mw: 450.000 g/mol, Mw:5,000 g/mol) ise Polysciences firmasından satın alınmıştır. Azot gazı (%99,9) ise Linde firmasından tedarik edilmiştir. Satın alınan kimyasallar herhangi bir ileri saflaştırma olmadan çalışmalarda kullanılmıştır. Tabaka gelişim deneylerinin hepsinde $R=18.2 \text{ M}\Omega$ değerine sahip ultra saf su kullanılmıştır. Fosfat tampon çözeltisinin hazırlanması için KCl, KH_2PO_4 , Na_2HPO_4 ve NaCl belirli oranlarda 2 litre ultra saf su içinde manyetik karıştırıcı yardımı ile çözülmüş ve denemelerde kullanılmak üzere stok hazırlanmıştır. Fosfat tampon zeltelerinin pH ayarları, 1 N HCl ve 1 N NaOH damla damla ilave edilerek pH=2/6,8/11 olarak ayarlanmış ve oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir.

2.2. Polielektrolit Çözeltilerinin Hazırlanması

Polielektrolit çözeltileri hazırlanırken, çözeltilerin konsantrasyonu hepsinde standart olup daha önceki literatür çalışmalarından 0,01 M olarak belirlenmiştir [16]. Polimer elektrolitlerin hazırlanmasında çözücü olarak, iletkenliği 25°C’de 18.2 mΩ olan ultra saf su kullanılmıştır. Homojen polielektrolit çözeltilerin pH ayarları, tabakalı kaplama işleminden önce 1N %37 HCl ve 1N NaOH kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Polielektrolit çözeltilerinin pH değerlerinin LbL kaplamalar üzerindeki etkisini incelemek amacıyla anyonik/katyonik polielektrolit çözeltisinin iyonizasyon derecesine göre iki farklı pH değerinde (pH=1,8-5,5) çalışılmıştır.

2.3. Çok Tabakalı Saf ve Harman Yapılı LbL Filmlerin QCM-D Cihazı ile Hazırlanması

Altın kaplı kuartz kristal sensör, LbL çok katmanlı film oluşumu için öncelikle ultra saf su, %25 amonyak ve hidrojen peroksit (5:1:1, hacim) karışımı ile temizlendi ve 10 dakika süreyle 75°C’ye ısıtıldı. Ardından ultra saf su ile iyice yıkanmış olup takiben sensörler azot gazı akımında iyice kurutulmuştur. Son olarak, QCM-D ölçümüne başlanmadan önce kuartz kristal sensör 10 dakika boyunca UV/Ozon (Bioforce Nanosciences, UV Ozon Temizleyici - ProCleaner™) sisteminde bekletilerek yüzeyi hidrofilize edilip ve sensörün yüzeyindeki tüm organik maddeler uzaklaştırılarak kullanıma hazır hale getirilmektedir. Takiben ultra saf su ile taban çizgisi işleminin ardından belirli konsantrasyonda ve pH değerinde hazırlanmış olan pozitif ve negatif yüklü polielektrolit çözeltileri belirli bir debide kristal sensör üzerinden devamlı olarak geçirilmiştir. Tüm denemeler 22±0,2 °C’de gerçekleştirilmiş ve istenen tabaka sayısına ulaşıncaya kadar devam edilmiştir. LbL kendi kendine bir araya gelen saf ve harman yapıları filmlerin hazırlanmasında, polielektrolit çözeltileri sırasıyla 10 dakika boyunca kuartz kristal sensör üzerinden geçirilmiştir. Zıt yüklü polielektrolit çözeltilerinin yüzeyden geçirilmesi arasında 5 dakika boyunca ultra saf su ile yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu sürelerin tercih edilmesindeki en temel kriter, kuartz kristal sensör üzerindeki frekans değişimlerinin kararlı hale gelmesi için yeterli görülmesidir. Yıkama işlemi yüzeye sıkı biçimde bağlanmayan polielektrolitin uzaklaştırılması amacıyla yapılmıştır. Polielektrolit çözeltilerinin farklı debilerde sensör yüzeyinden geçirilmesi sırasında yüzeyde meydana gelen değişimler frekans ve dissipasyon değişimi olarak Q-Soft 401 adlı programda hesaplanarak takip edilmiştir. LbL kendi kendine bir araya gelen filmler tek bir katyonik ve anyonik polielektrolit çözeltisinden hazırlanıyor ise saf, iki veya daha fazla polielektrolit çözeltisinin karıştırılmasıyla hazırlanırsa harman olarak adlandırılır. Harman polielektrolit çözeltileri hacmen 75/25, 50/50 ve 25/75 olacak şekilde belirlenmiştir. 10 tabakalı saf bir LbL film (PAH/PSS)₁₀ şeklinde gösterilirken, hacmen %50 PSS ve %50 PAA içeren polielektrolit çözeltisinden hazırlanan harman yapıları LbL film (PAH/PSS50PAA50)₁₀ şeklinde kısaltılarak gösterilmiştir.

2.4. Hidrofilize Cam Destek Üzerinde LbL Fonksiyonel Filmlerin Hazırlanması

UV-Vis analizlerinde özel olarak temin edilen kuartz cam destekler (Suprasil, Hellma GmbH, Müllheim/Baden, Almanya), bir seri kimyasal işlemle modifiye edilerek yüzeyi LbL kaplamaya uygun hale getirilmiştir. Öncelikle piranha solüsyonu (H₂SO₄:H₂O₂, 7:3 hacimce) ile temizlendikten sonra (dikkat: kuvvetli oksitleyici madde, organik malzeme ile temas ettiğinde patlama meydana gelebilir), kuvars destekler 3-aminopropilmetildietoksisilan ile ön işleme tabii tutulmuştur. Hidrofilize kaplama sonrası UV çalışmalarından önce, kuvars substratlar zayıf bir nitrojen akışında kurutulmuştur. Ardından daha önce 0,01 M konsantrasyonda hazırlanan pozitif ve negatif yüklü polielektrolit çözeltilerine sırasıyla 10 dakika boyunca daldırılmıştır. Zıt yüklü polielektrolit çözeltilerinin yüzeyden geçirilmesi arasında 5 dakika boyunca ultra saf su ile yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Tüm denemeler oda sıcaklığında gerçekleştirilmiş ve 20 tabaka

tamamlanincaya kadar devam edilmiştir. Yıkama işlemi yüzeye sıkı biçimde bağlanmayan polielektrolitin uzaklaştırılması amacıyla yapılmıştır.

2.5. Model İlaç Çözeltisinin Hazırlanması

Nano yapılı fonksiyonel ince filmlere ilaç yüklemesi amacıyla ibuprofen sodyum tuzu model ilacın stok çözeltisi hazırlanmıştır. Bu model ilacın tercih edilmesinin sebebi, ilaç salımı konusunda literatürde en sık kullanılan ilaçlar arasında yer almasıdır. Çözünürlük sınırları nedeniyle model ilaçlardan ibuprofen sodyum tuzu $2,42 \cdot 10^{-3}$ molar olarak çalışmalarda kullanılmıştır. Model ilaçların hazırlanmasında çözücü olarak, iletkenliği 25°C 'de $18.2 \text{ m}\Omega$ olan ultra saf su kullanılmıştır.

2.6. Malzemelerin Karakterizasyonu

2.6.1. QCM-D Analizi

Saf ve harman polielektrolitlerden hazırlanan fonksiyonel LbL filmlerin destek üzerinde çok tabakalı hazırlanması sırasında adsorplanan polielektrolit film ağırlığının, filmin kalınlığının, adsorplanan madde özelliklerinin daldırma sayısına (n), daldırma çözeltisinin pH değerine, kullanılan polielektrolitin türü ve yük yoğunluğuna bağlı olarak kantitatif olarak hesaplanabilmesi için QCM-D E1 sistemi kullanılmıştır. QCM-D cihazı ile frekans değişimi (ΔF), birim alan başına adsorplanan kütle değişimi ($\Delta M/A$) ve dissipasyon değişimi (ΔD) Sauerbrey eşitliği kullanarak hesaplanabilmektedir. Tüm QCM-D hesaplamalarında birim alan olarak sensör yüzey alanı kullanılmış olup bu alan $0,785 \text{ cm}^2$ 'dir. QCM-D analizleri altın kaplı (Qsx 301) piezoelektrik kuvars kristali (Biolin Scientific (Q-sense), AT-cut, $4,95 \text{ MHz} \pm 50 \text{ kHz}$) kullanılarak Q-Sense QCM-D E1 sistemi ile gerçekleştirilmiştir.

2.6.2. UV-Vis Analizi

Çalışmalarda hazır destek üzerine farklı katyonik ve anyonik çözeltiler kullanılarak kaplamalar yapılmış ve oluşan çok tabakanın takibi için UV-Vis analizleri gerçekleştirilmiştir. UV-Vis analizleri "integrating sphere" ünitesi içeren Perkin-Elmer marka Lambda 35 model (Massachusetts, ABD) cihazda gerçekleştirilmiştir. Saf ve harman yapıları filmlerin tabaka gelişimi için $190\text{-}600 \text{ nm}$ dalga boyu aralığı kullanılmıştır.

2.6.3. Temas Açısı Analizi

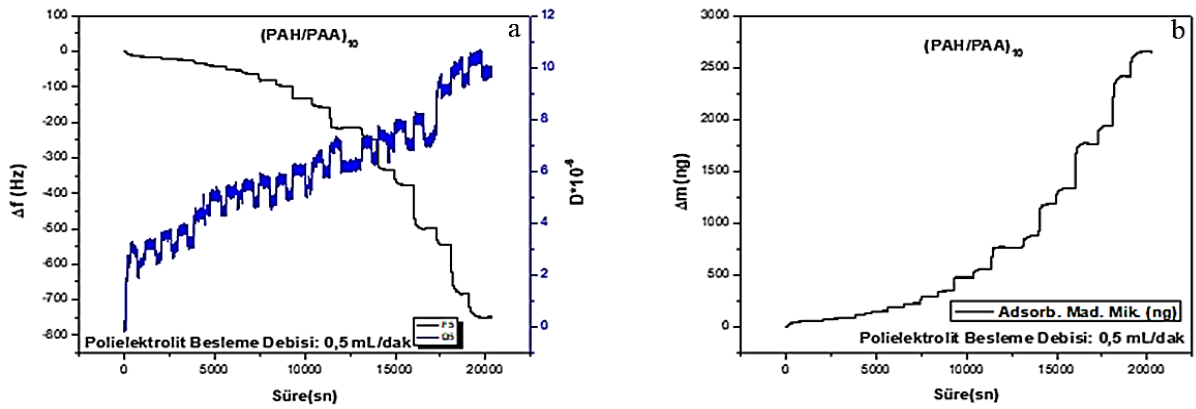
Cam destek üzerine hazırlanan filmlerin yüzey özelliklerinin ve ıslatılabilirliklerinin incelenmesi amacıyla temas açısı analizleri KSV Attension THETA marka (Biolin Scientific) optik temas açısı ve yüzey gerilimi ölçüm cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Yüzey temas açısı (θ), oda sıcaklığında katı yüzeye damlatılan sıvının tanjantının statik olarak tespiti ile belirlenmektedir. Ölçümlerde sesile drop tekniği kullanılarak $5 \mu\text{l}$ ultra saf su vasıtasıyla örnek üzerinde en az 3 noktadan ölçüm alınarak analizler gerçekleştirilmiştir.

2.6.4. Taramalı Elektron Mikroskobu Analizi

Hazırlanan filmlerin morfolojik yapısının incelenmesi amacıyla SEM analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda Philips FEI Quanta FEG-EDS 450 marka FE-SEM (Field-Emission Scanning Electron Microscopy) cihazı kullanılarak farklı büyütme oranlarında yüzeyden görüntüler alınmıştır. SEM analizleri hidrofilik cam destek üzerine kaplanan çok tabakalı filmlerden görüntü alınması suretiyle gerçekleştirilmiştir.

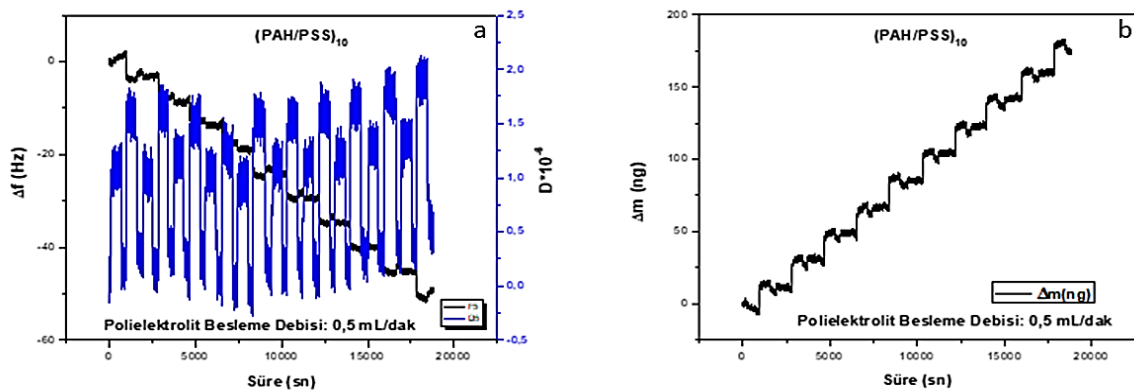
3. Bulgular ve Tartışma

Çalışma kapsamında pH'a bağlı yapısal değişikliklerin çok tabaka oluşumuna, ilaç adsorpsiyonuna ve desorpsiyonuna etkilerini incelemek amacıyla zayıf polielektrolitlerin kullanımı hedeflenerek PAA tercih edilmiştir. PAA'nın molekül ağırlığının çok tabaka oluşumuna ve çok tabaka adsorpsiyonuna etkilerini incelemek amacıyla iki farklı molekül ağırlığında (Mw: 450.000 ve Mw: 5.000) PAA kullanımı araştırılmıştır. Katyonik polielektrolit olarak PAH ve anyonik polielektrolit olarak PSS ve PAA'nın kullanıldığı LbL saf ve harman filmlerin frekans değişimleri Şekil 1-9'da gösterilmiştir. Yüksek molekül ağırlıklı PAA kullanılarak hazırlanan on tabakalı PAH/PSS-PAA (pH: 5,5) saf ve harman filmlerin QCM-D eğrileri Şekil 1-5'te sunulmuştur.



Şekil 1. 10 tabakalı LbL PAH/PAA filmin süreye bağlı (a) frekans-dissipasyon ve (b) kütle değişimleri

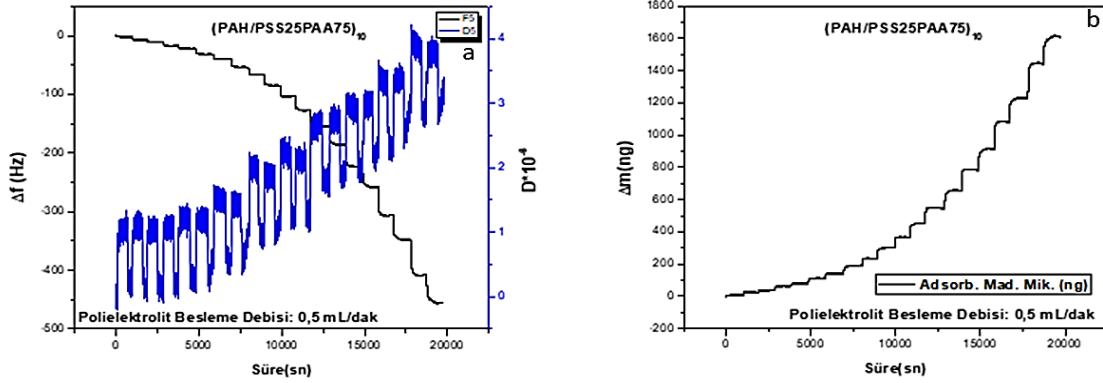
Şekil 1'de görülen (PAH/PAA)₁₀ çok tabakalı filmin beklendiği üzere artan tabaka sayısına bağlı olarak frekans değişiminin arttığı diğer bir ifadeyle yüzeyde adsorplanan madde miktarının geliştiği görülmektedir. (PAH/PAA)₁₀ filminin on tabaka sonrasında frekans değişimi -751,4 Hz olarak bulunmuştur. Sauerbrey denklemini kullanılarak on tabaka sonrasında 2.660 ng polielektrolit tabakasının yüzeye adsorplandığı gözlenmiştir. (PAH/PAA)₁₀' un dissipasyon eğrisinde ise on tabaka sonrasında dissipasyon değeri $10 \cdot 10^{-6}$ olarak gözlenmiştir. Artan tabaka sayısına bağlı olarak dissipasyon değerinin artması yüzeye adsorplanan polielektrolitler arasındaki etkileşimin zayıflayarak yapının daha esnek hale gelmesi şeklinde yorumlanmaktadır [17].



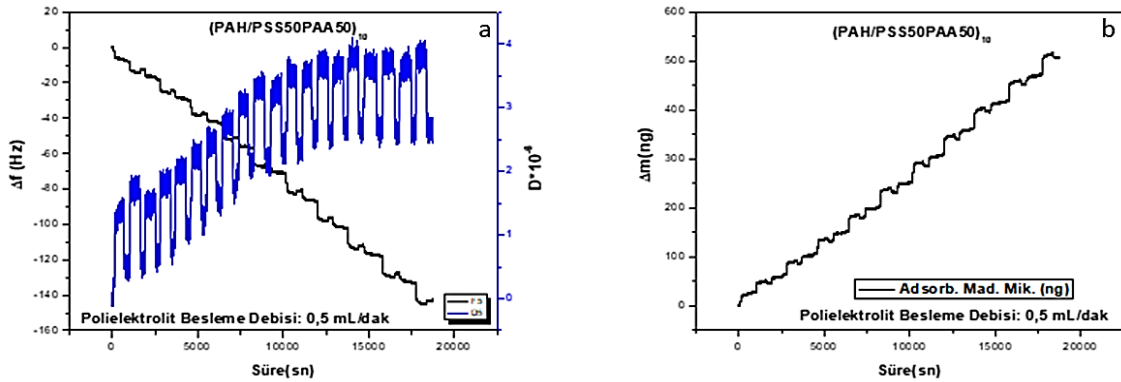
Şekil 2. 10 tabakalı LbL PAH/PSS filmin süreye bağlı (a) frekans-dissipasyon ve (b) kütle değişimleri

Şekil 2'de görülen (PAH/PSS)₁₀ filminin oluşumuna ait QCM-D grafiği incelendiğinde on tabaka sonrasında frekans değişimi -51,4 Hz ve buna karşı gelen adsorplanan madde miktarı 182 ng olarak bulunmuştur. Benzer şekilde Şekil 2 (a)'da görülen dissipasyon değişimi (PAH/PSS)₁₀'da oldukça sınırlı kalmış ve on tabaka

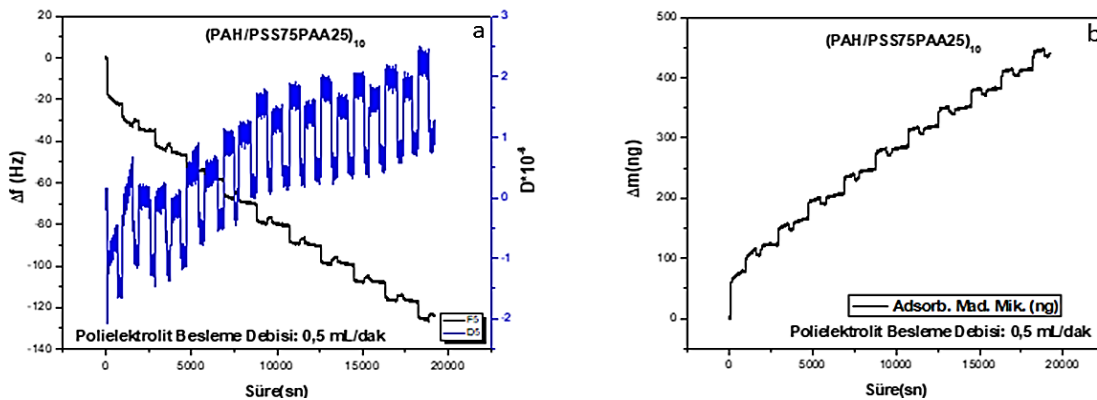
sonrasında dissipasyon değişimi yaklaşık $0,5 \cdot 10^{-6}$ olarak görülmüştür. Bu durum PAH ile PSS arasındaki etkileşimin yüksek olması ve buna bağlı olarak sert yapılı polielektrolit kompleks yapılı çok tabakalı filmlerin oluşumuyla açıklanabilir [18]. Yüksek molekül ağırlıklı PAA kullanılarak hazırlanan $(PAH/PAA)_{10}$ 'un $(PAH/PSS)_{10}$ 'a göre yüzeyde daha fazla miktarda adsorplanması, pH 5,5'te zayıf bir polielektrolit olan PAA'nın kısmen iyonize olması ve yumağımsı konformasyonu nedeniyle söz konusu pH değerinde PAH'ın iyonize yüklerinin karşılanmasında daha fazla miktarda zıt yüklü polielektrolit adsorpsiyonun gerekli olması ile açıklanabilir.



Şekil 3. 10 tabakalı LbL PAH/PSS25PAA75 filmin süreye bağlı (a) frekans-dissipasyon ve (b) kütle değişimleri



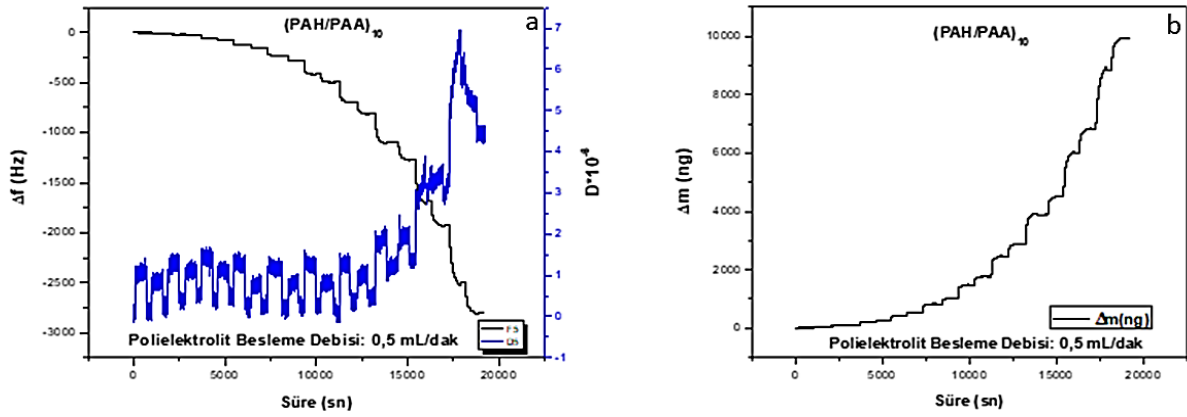
Şekil 4. 10 tabakalı LbL PAH/PSS50PAA50 filmin süreye bağlı (a) frekans-dissipasyon ve (b) kütle değişimleri



Şekil 5. 10 tabakalı LbL PAH/PSS75PAA25 filmin süreye bağlı (a) frekans-dissipasyon ve (b) kütle değişimleri

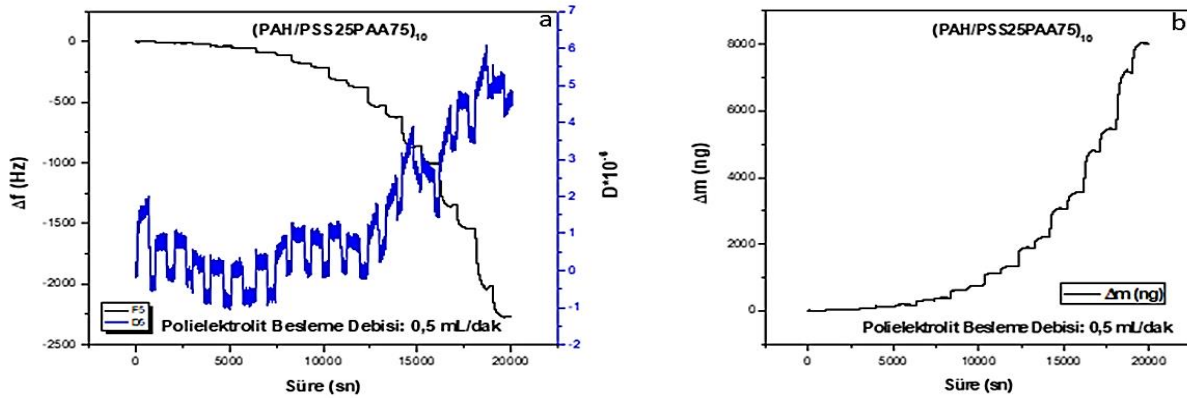
Şekil 3-4'te yüksek molekül ağırlıklı PAA kullanılarak harman yapıları LbL çok tabakalı filmlerin frekans ve dissipasyon değişimleri ile zamana bağlı adsorplanan madde miktarları gösterilmiştir. Buna göre harman filmlerin frekans değişim değerleri saf (PAH/PAA)₁₀ ve (PAH/PSS)₁₀ arasında değişmektedir. Benzer şekilde hesaplanan adsorplanan madde miktarları da 446 ng ile 1.607 ng arasında değişmektedir. Bununla birlikte, harman yapıları filmlerde PAA miktarlarının artışına bağlı olarak dissipasyon değerinin arttığı ve (PAH/PSS25PAA75)₁₀ filminin dissipasyon değeri $3,5 \cdot 10^{-6}$ olarak belirlenmiştir. Bu sonuç, harman çok tabakalı filmler için dissipasyon değişiminin frekans değişimine benzer şekilde saf filmlerin dissipasyon değerleri arasında olduğunu göstermektedir.

PAA'nın düşük molekül ağırlıklı kullanımıyla hazırlanan (pH: 5,5) çok tabakalı filmlere ait QCM-D grafikleri ve süreye bağlı olarak adsorplanan madde miktarı grafikleri Şekil 6-9'da sunulmuştur.



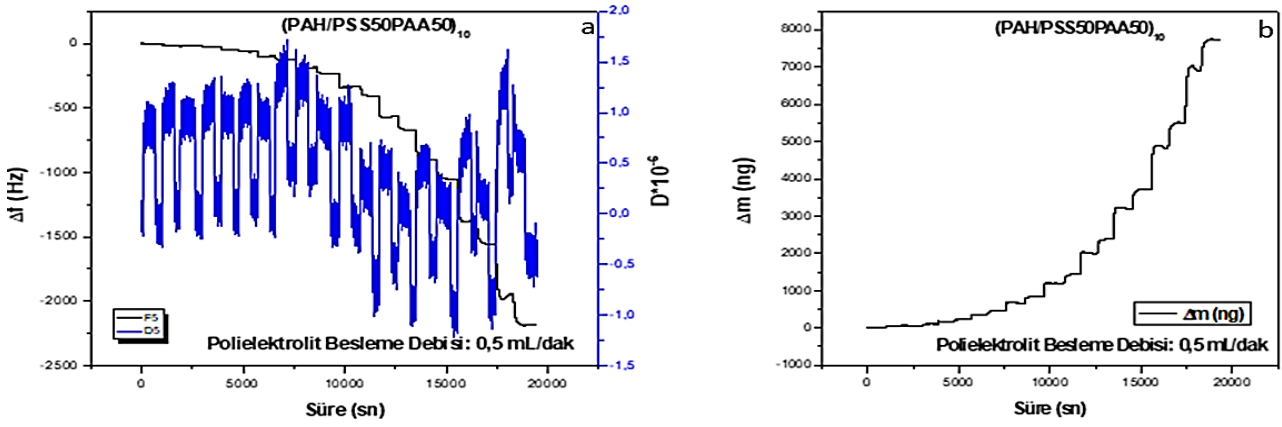
Şekil 6. 10 tabakalı LbL PAH/PAA (PAA Mw:5,000 g/mol) filmin süreye bağlı (a) frekans-dissipasyon ve (b) kütle değişimleri

Düşük molekül ağırlıklı PAA'dan hazırlanan (PAH/PAA)₁₀ LbL filminin frekans değişimi -2.828,8 Hz olduğu buna karşılık adsorplanan madde miktarının 10 mikrogram olduğu tespit edilmiştir. Molekül ağırlığı 5.000 olan PAA'dan hazırlanan çok tabakalı filmin dissipasyon değişimi yaklaşık $4 \cdot 10^{-6}$ olarak tespit edilmiştir. Bu değer özellikle 8 tabaka sonrasında artış göstermektedir. Molekül ağırlığı 450.000 olan PAA kullanılarak hazırlanan filmler ile karşılaştırıldığında düşük molekül ağırlıklı PAA kullanılarak hazırlanan filmlerin yüzeyde daha fazla adsorlandığı ve adsorplanan bu LbL filmlerin de yüksek molekül ağırlıklı PAA'dan hazırlanan LbL filmlere göre daha sert yapıda olduğu tespit edilmiştir.

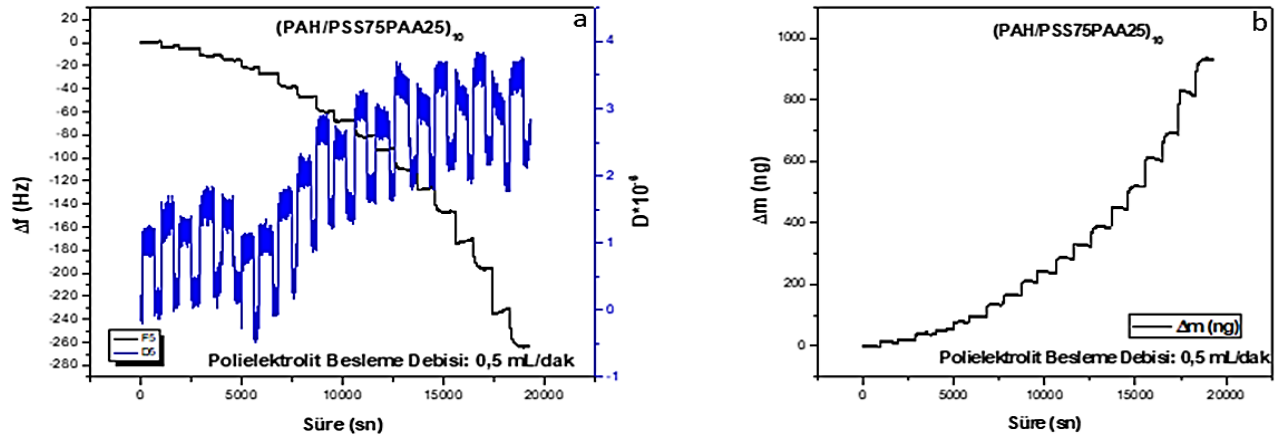


Şekil 7. 10 tabakalı LbL PAH/PSS25PAA75 (PAA Mw:5,000 g/mol) filmin süreye bağlı (a) frekans-dissipasyon ve (b) kütle değişimleri

Düşük molekül ağırlıklı PAA kullanılarak hazırlanan LbL filmin PAA adsorpsiyonunun yüksek olmasının nedeninin, düşük zincir uzunluğuna bağlı olarak polielektrolit kompleks oluşumu sırasında PAA'nın gerek yüzeye gerekse de kompleksin içerisine difüzyonu (interpenetrating diffusion) ve buna bağlı olarak adsorpsiyonun arttığı düşünülmektedir [19].



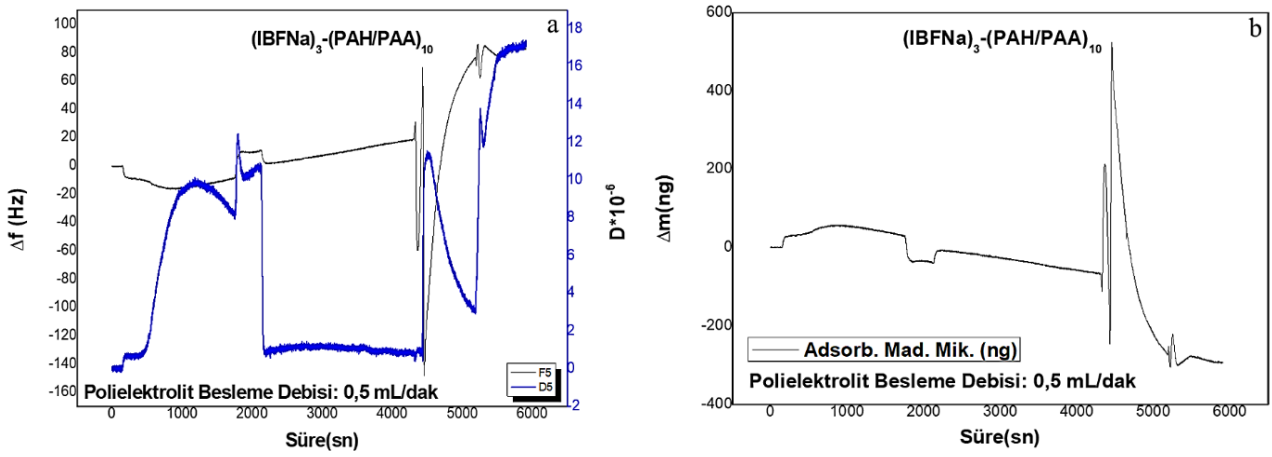
Şekil 8. 10 tabakalı LbL PAH/PSS5025PAA50 (PAA Mw:5,000 g/mol) filmin süreye bağlı (a) frekans-dissipasyon ve (b) kütle değişimleri



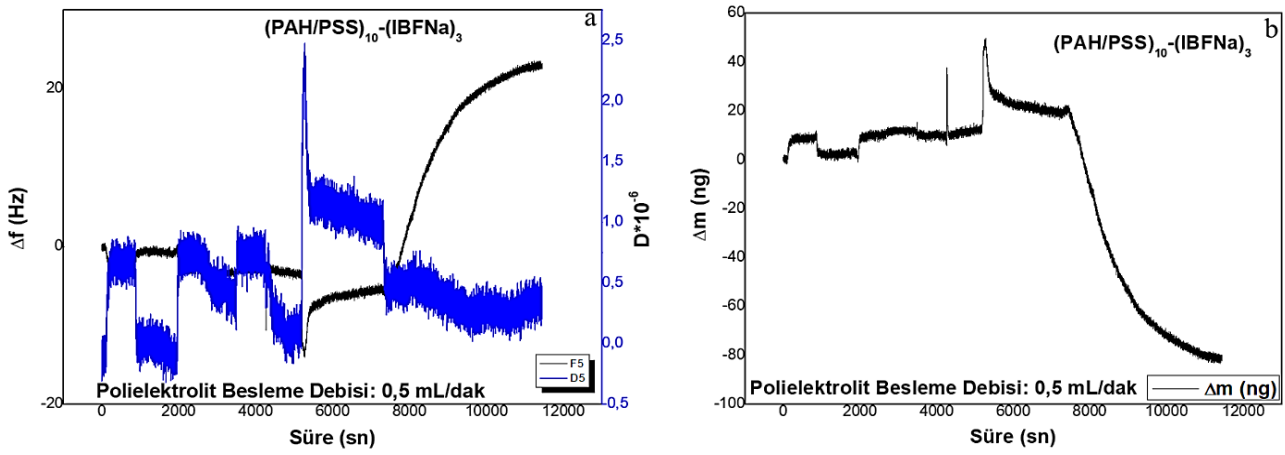
Şekil 9. 10 tabakalı LbL PAH/PSS75PAA25 (PAA Mw:5,000 g/mol) filmin süreye bağlı (a) frekans-dissipasyon ve (b) kütle değişimleri

Molekül ağırlığı 5,000 olan PAA'dan hazırlanan LbL harman filmlerin frekans değişimleri saf (PAH/PAA)₁₀ ve saf (PAH/PSS)₁₀ filmlerin arasında olup -265,6 Hz ile -2,281 Hz arasında değişmektedir. Bunlara tekabül eden adsorplanan madde miktarları ise 940,4 ng ile 8 mg arasında değişmektedir. Şekil 7-9 arasında görülen harman LbL filmlerin dissipasyon değerlerinin PSS oranının artmasına bağlı olarak düştüğü ancak PAA miktarının artmasına bağlı olarak çok az miktarda geliştiği gözlenmektedir.

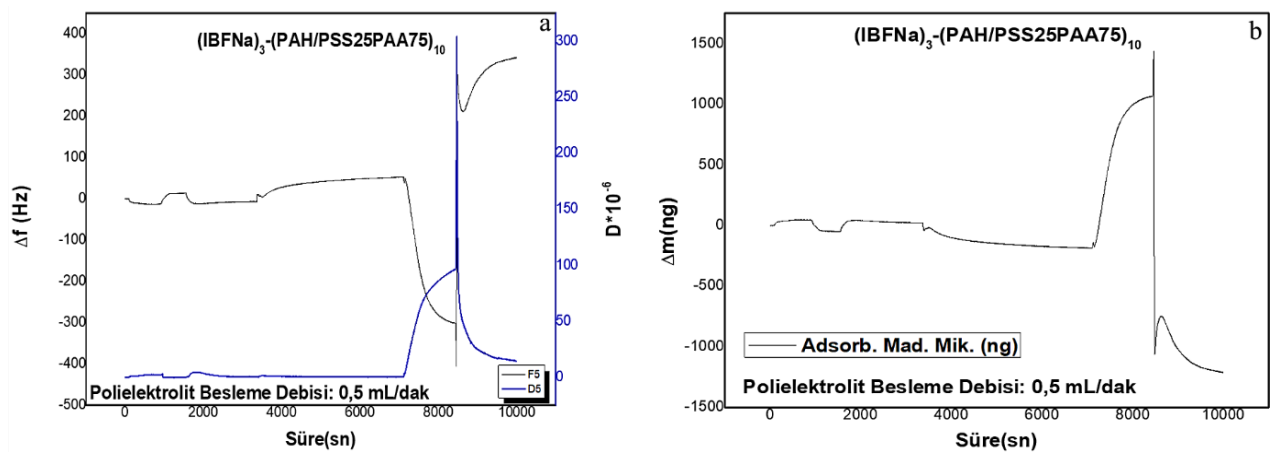
PAH/PSS-PAA'dan hazırlanan LbL saf ve harman filmlerin (PAA Mw: 450.000 ve 5.000) on tabaka film oluşturulmasının ardından ilaç adsorpsiyon ve desorpsiyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda on tabakalı filmin hazırlanmasından sonra öncelikle IBF-Na yüklemesi yapılmış ardından ultra saf su ile yıkanmıştır. pH değerine bağlı olarak ilaç adsorpsiyon ve desorpsiyonunun incelenmesi açısından sırasıyla önce model ilaç ardından da pH 2'deki ve 11'deki çözeltilerle yıkama işlemleri gerçekleştirilmiştir. Örnek bir adsorpsiyon/desorpsiyon çalışmasının QCM-D cihazı ile takibine yönelik grafik Şekil 10-14'te gösterilmiştir.



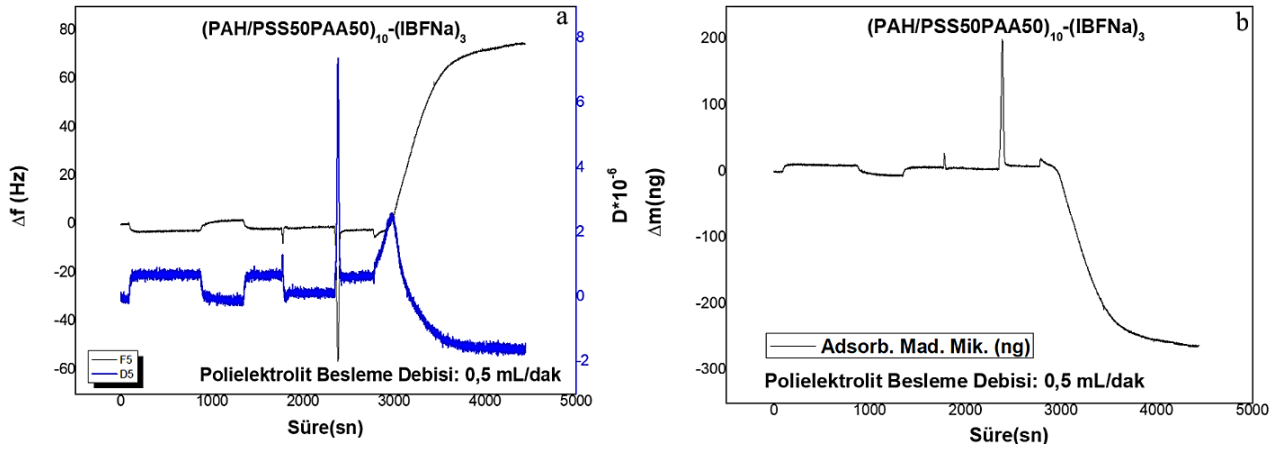
Şekil 10. 10 tabakalı LbL PAH/PAA filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans-dissipasyon ve (b) kütle değişimleri



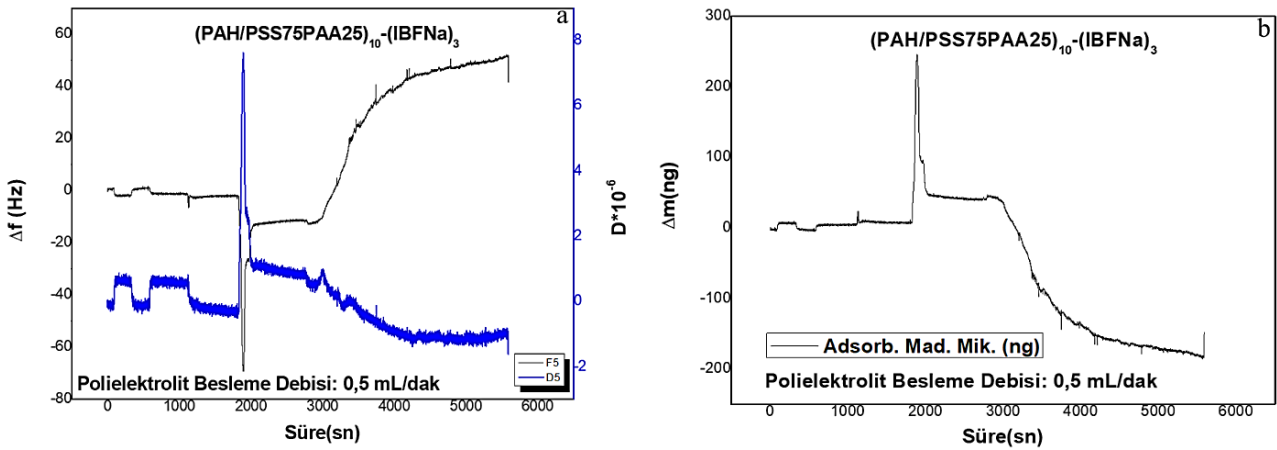
Şekil 11. 10 tabakalı LbL PAH/PSS filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans-dissipasyon ve (b) kütle değişimleri



Şekil 12. 10 tabakalı LbL PAH/PSS25PAA75 filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans-dissipasyon ve (b) kütle değişimleri



Şekil 13. 10 tabakalı LbL PAH/PSS50PAA50 filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans-dissipasyon ve (b) kütle değişimleri



Şekil 14. 10 tabakalı LbL PAH/PSS75PAA25 filmin IBF-Na ile etkileşiminde süreye bağlı (a) frekans-dissipasyon ve (b) kütle değişimleri

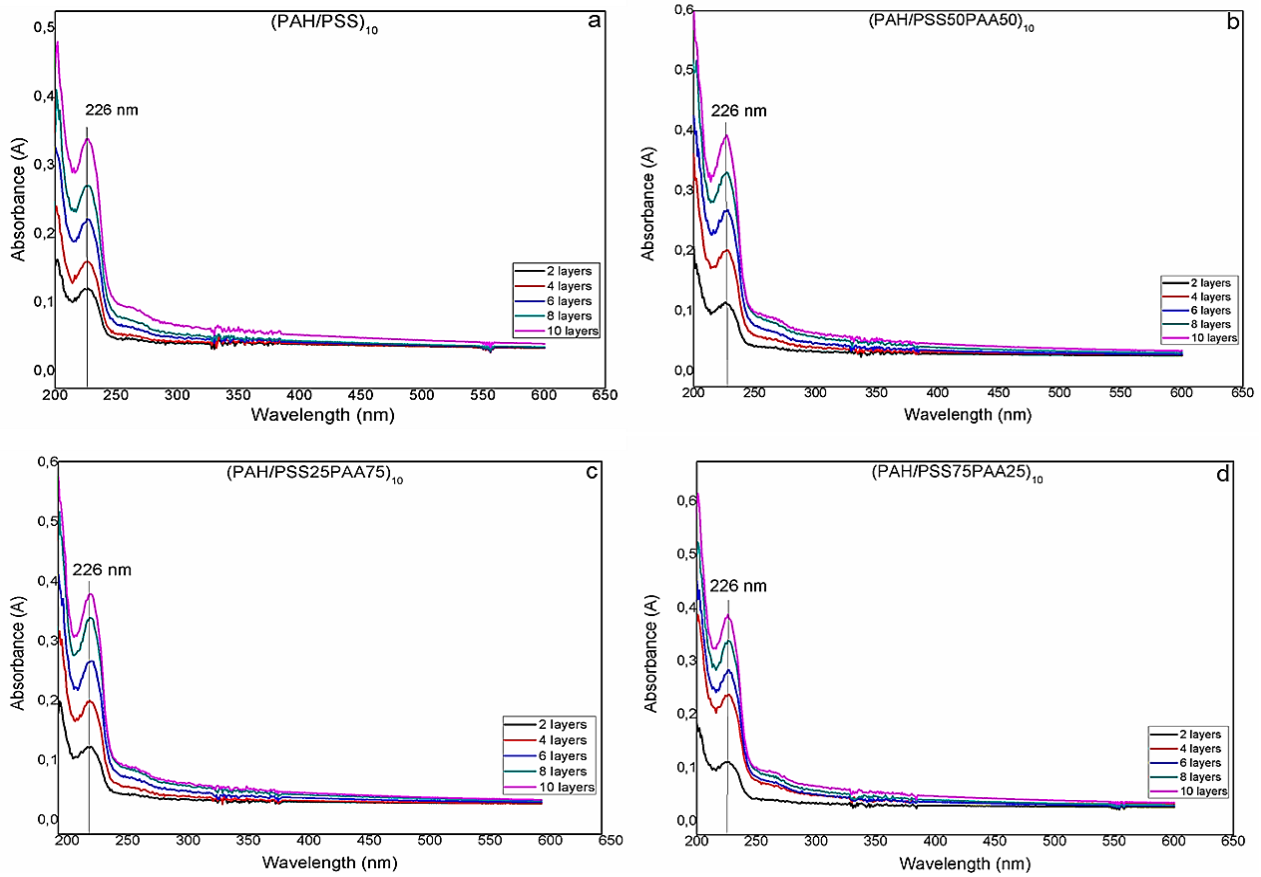
Yüksek molekül ağırlıklı PAA'dan hazırlanan PAH/PSS-PAA LbL filmlerin IBF-Na adsorpsiyonunda 3 ile 45 ng arasında adsorpsiyon tespit edilmiştir. Saf (PAH/PAA)₁₀ ürünün en yüksek model ilaç adsorpsiyonuna ulaştığı buna karşın harman filmlerde PSS miktarının artışına bağlı olarak ilaç adsorpsiyonunun belirgin şekilde düştüğü gözlenmiştir. Örneğin IBF-Na'nın ilk adsorpsiyonunda (PAH/PAA)₁₀ için 39,4 ng IBFNa adsorplanırken (PAH/PSS75PAA25)₁₀ için adsorplanan ilaç miktarı 9,7 ng seviyesindedir. (PAH/PAA)₁₀ ürününün pH=2 ve 11'de çok tabaka degradasyonuna uğradığı buna karşın PAH/PSS-PAA harman ürünün pH=2 ve 11'de herhangi bir degradasyona uğramadığı tespit edilmiştir. PAH/PAA ürününde asidik ve bazik koşullarda LbL çok tabaka degradasyonu farklı pH'larda PAA'nın zayıf polielektrolit olmasına bağlı olarak disosiyasyon olması ve ilaç molekülü ile çok tabaka arasındaki PAA'nın etkileşiminin zayıflamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Buna karşın yüksek oranda PSS yüklenen harman filmlerin asidik ve bazik koşullarda çok tabaka degradasyonuna uğramaması PSS'in kuvvetli polielektrolit olması ve farklı pH değerlerinde yapısal entegrasyonunda bütünlüğün bozulmaması şeklinde açıklanabilir [20].

İlaç adsorpsiyon ve desorpsiyonuna bağlı olarak PAH/PAA-PSS ürünlerinin dissipasyon değerleri saf filmler için yüksek buna karşın PAH/PSS-PAA'dan hazırlanan harman filmler için sıfıra yakın olduğu tespit edilmiştir. Saf filmlerin yüksek dissipasyon göstermesi ilaç ilavesine bağlı olarak çok tabakasının şişmesine bağlanabilir. Ancak yapıdaki PSS miktarının fazla olmasına bağlı olarak dissipasyon değerleri düşük kalmakta bu da yapının ilaçla şişmediğini göstermektedir. Bu sonuç, PSS'in kuvvetli polielektrolit olmasına bağlı olarak

zincirsel (train like) yapıya polielektrolit kompleks oluşturmasından kaynaklanmaktadır [16].

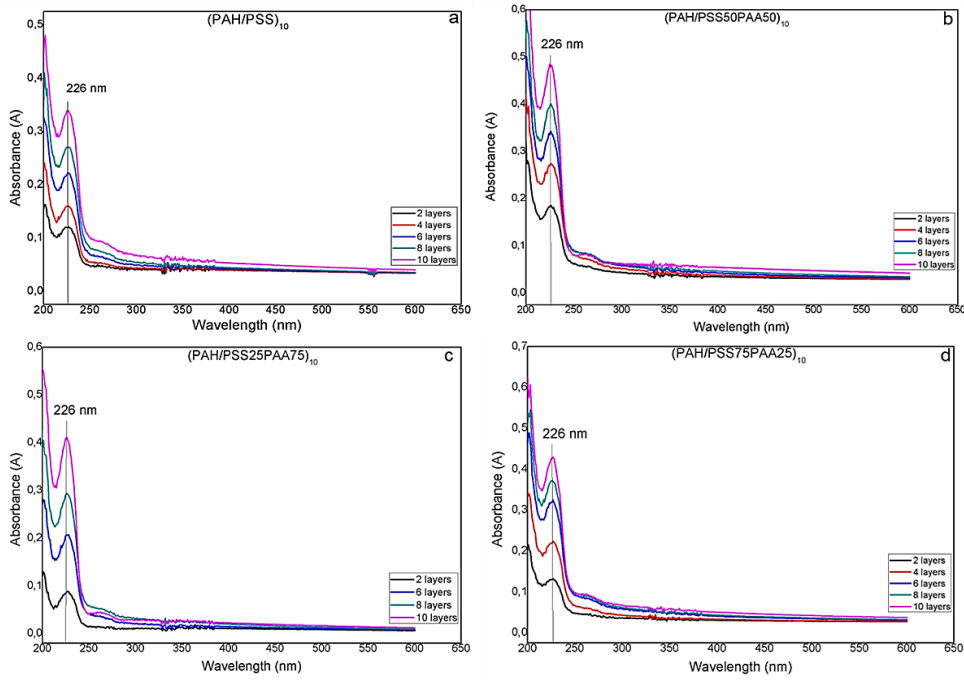
Diğer bir seri çalışmada, düşük molekül ağırlıklı PAA (Mw: 5.000) ve PSS'ten hazırlanan PAH/PSS-PAA filmlerinin IBF-Na çalışmaları sunulmuştur. Bu tür filmlerin ilaç adsorpsiyonunda PAH/PSS ve PAA içeren tüm harman filmlerde ilaç yüklemesine bağlı olarak LbL çok tabakaya ait frekans değişimleri negatif yerine pozitif alana geçtiği diğer bir ifadeyle çok tabaka degradasyonunun kuvvetli bir şekilde başladığı tespit edilmiş ve ne su ile yapılan ne de farklı pH değerlerindeki çözeltilerle yapılan yıkama işlemleri yapılamamıştır. Bu ilginç durum düşük molekül ağırlığında PAA kullanımı durumunda model ilacın tuz olarak davranması ve polielektrolit kompleks oluşumuna atfedilen denklemi tersine çevirdiği diğer bir ifadeyle polielektrolit kompleksin bozularak çok tabakaların degrade olarak yüzeyden uzaklaştığı şeklinde değerlendirilmektedir [21]. Özellikle düşük molekül ağırlıklı polielektrolit çözeltilerinden hazırlanan LbL filmlerin ilaç adsorpsiyon ve desorpsiyon çalışmaları için uygun olmadığı tespit edilmiştir.

Çok tabakalı LbL fonksiyonel filmlerin oluşumunu incelemek amacıyla UV-Vis analizleri gerçekleştirilerek hazırlanan saf ve harman yapıya filmlere ait grafikler Şekil 15-16'da gösterilmiştir.



Şekil 15. (PAH/PSS-PAA)₁₀ LbL filmlerine ait UV-Vis grafiği

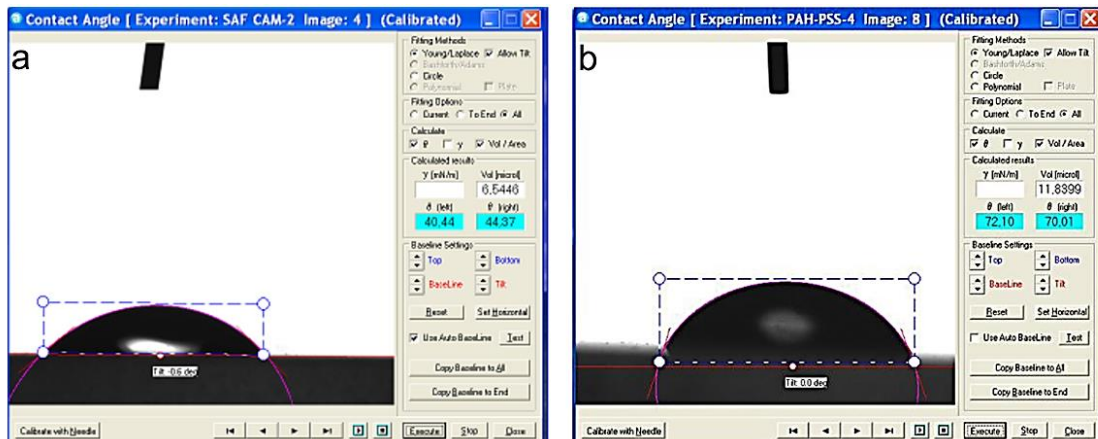
PAH-PSS ve PAA'dan oluşan LbL çok tabakalı harman filmlerin UV-Vis absorbans grafikleri çizilerek PAA'nın iki farklı molekül ağırlığı ve harman kompozisyonuna bağlı absorbans değerleri araştırılmıştır. Bu değerlerin belirlenmesinde PSS'in 226 nm'deki karakteristik piki esas alınmıştır [22].



Şekil 16. (PAH/PSS-PAA)₁₀ LbL filmlerine ait UV-Vis grafiği

Buna göre hacimce %25 PSS ve %75 PAA içeren anyonik polielektrolit ve PAH'dan hazırlanan ürünlerin absorbans değerleri poliakrilik asitin molekül ağırlığı 450.000 iken 0,4 yine poliakrilik asitin 5.000 iken 0,37 olarak tespit edilmiştir. Bu durum poliakrilik asitin molekül ağırlığındaki düşmeye bağlı olarak yüzeyin harman içerisindeki PSS ile kaplanmaya eğilim gösterdiğini düşündürmektedir. Molekül ağırlığı düşük poliakrilik asitten hazırlanan bir başka harman film (PAH/PAA25PSS75)₁₀ için absorbans değeri 0,38 olarak bulunmuştur. Bu durum düşük molekül ağırlıklı PAA kullanıldığı durumlarda PSS miktarı artsa bile LbL film kompozisyonundaki PSS'in artmadığını ve bununla PSS'in pH 1,8'de tamamen iyonize olması nedeniyle yüzeyi düşük miktarlarda dahi kaplayabildiğini göstermektedir [23].

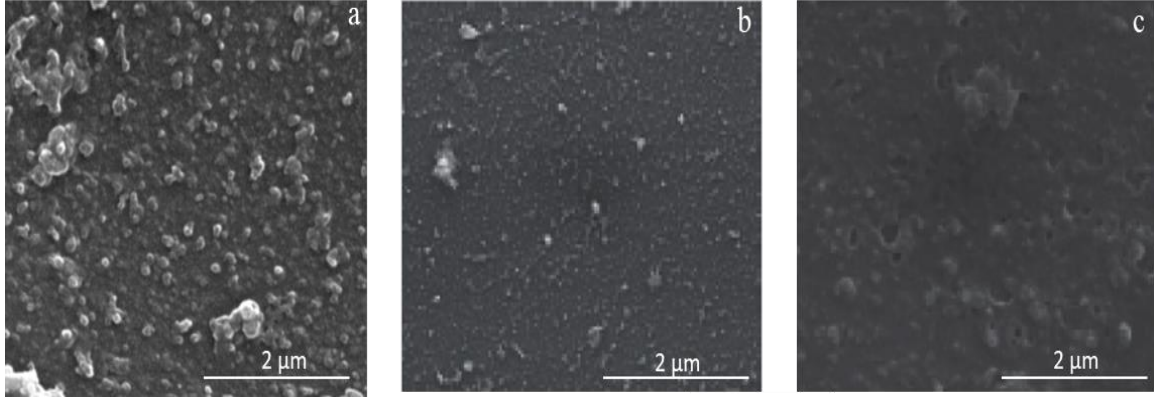
Hazırlanan filmlerin kullanılan polielektrolit türüne ve kompozisyonuna bağlı olarak yüzey ıslanabilirlik özellikleri değişimlerini incelemek amacıyla temas açısı ölçüm analizleri gerçekleştirilmiştir. Ortalama temas açısı değerleri Şekil 17'de verilmiştir. Literatürden bilindiği üzere θ açısının 90° ve üzerinde olması durumunda yüzey hidrofobik ve 90° 'nin altında olması durumunda ise hidrofilik olarak değerlendirilmektedir [24]. Filmlerin hazırlanmasında taşıyıcı yüzey olarak kullanılan UV Suprasil özel camın temas açısı değeri ortalama $42,4 \pm 2,0^\circ$ olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç kimyasal olarak ön işleme tabi tutulan camın yüzeyinin hidrofilik (su seven) yapıda olduğunu göstermektedir.



Şekil 17. (a) Kuartz cam desteğin, (b) (PAH/PSS)₁₀ filmin yüzey temas açısına ait görünüm

Saf PAH ve PSS'ten hazırlanan filmin ortalama temas açısı değeri ise $71,1 \pm 1,1^\circ$ olarak tayin edilmiştir. Harman filmlerin hazırlanmasında beslemede PSS kullanıldığında temas açısı değerlerinin arttığı görülmektedir [25]. Bu durumun PSS yapısındaki aromatik halkanın hidrofobik yapısından kaynaklandığı ve hazırlanan filmin su sevmeyen karakterinin gelişmesi şeklinde yorumlanmıştır.

Hazırlanan LbL çok tabakalı filmlerin yüzey özelliklerinin incelenmesi amacıyla 10 çift tabakalı PAH/PSS-PAA'dan hazırlanan saf ve harman yapıları filmlerin SEM analizleri gerçekleştirilmiştir. İlgili fotoğraflar Şekil 18'te sunulmuştur.



Şekil 18. (a) (PAH/PSS)₁₀, (b) (PAH/PAA)₁₀ ve (c) (PAH/PSS50PAA50)₁₀ filmlerine ait 50.000 büyütmedeki SEM görüntüleri

Farklı büyütme oranlarında çekilen fotoğraflardan (PAH/PSS)₁₀ filminin 50,000 büyütmedeki resminde yüzeyin pürüzsüz olmadığı ve farklı boyutlarda kümelenmiş taneciklerin (aglomeratların) oluştuğu tespit edilmiştir. Gözlenen bu aglomeratların interpolielektrolit kompleks yapı nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir. (PAH/PAA)₁₀'dan hazırlanan 10 tabakalı filmin genel olarak yoğun bir yüzeye sahip olduğu bununla birlikte yüzeye yaklaşıldığında yüzeyde bazı heterojen oluşumların bulunduğu görülmüştür. LbL harman filmin (PAH/PAA50PSS50)₁₀ SEM görüntüsünde saf (PAH/PAA)₁₀ filme benzer şekilde heterojen oluşumların yanı sıra (PAH/PAA)₁₀ filmde görülmeyen farklı mikron boyutlarında gözeneklerin bulunduğu tespit edilmiştir. Bu durum, harman yapısındaki PSS'e bağlı olarak yüzeyde gözenekliliğin arttığını göstermektedir [26].

4. Sonuçlar

Çalışmada çok tabakalı saf ve harman polielektrolit fonksiyonel filmlerin hazırlanması ve QCM-D tekniği ile tabaka gelişmelerinin incelenmesi araştırılmıştır. Düşük molekül ağırlıklı PAA kullanılarak hazırlanan filmlerin yüzeyinde daha fazla madde adsorplandığı ve daha sert yapıda olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun sebebi, düşük zincir uzunluğuna bağlı olarak polielektrolit kompleks oluşumu sırasında PAA'nın gerek yüzeye gerekse de kompleksin içerisine difüzyonu (interpenetrating diffusion) ve buna bağlı olarak adsorpsiyonun arttığı şeklinde açıklanmaktadır. IBFNa'nın LbL filme yüklenmesi ve salım çalışmaları QCM-D cihazında yapılan analizlerle takip edilmiştir. (PAH/PAA)₁₀ ürününün pH=2 ve 11'de çok tabaka degradasyonuna uğradığı buna karşın PAH/PSS-PAA harman ürününün pH=2 ve 11'de herhangi bir degradasyona uğramadığı tespit edilmiştir. PAH/PAA ürününde tabaka degradasyonu farklı pH'larda PAA'nın zayıf polielektrolit olmasına bağlı olarak disosiyasyon olması ve ilaç molekülü ile çok tabaka arasındaki PAA'nın etkileşiminin zayıflamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yüksek oranda PSS yüklenen harman filmlerin asidik ve bazik koşullarda çok tabaka degradasyonuna uğramaması PSS'in kuvvetli polielektrolit olması ve farklı pH değerlerinde yapısal entegrasyonunda bütünlüğün bozulmaması şeklinde açıklanabilir. PAH/PSS-PAA sistemi

için, aynı koşullarda hazırlanan (PAH/PAA) filminin (PAH/PSS)'ten hazırlanan filmlere göre ilaç adsorpsiyonunun son derece yüksek olduğu tespit edilmiştir. LbL filmlerin tabaka gelişimlerinin lineer olarak arttığı UV-Vis analizi ile tespit edilmiştir. Hazırlanan filmlerin SEM analizlerinde yüksek yoğunluklu ve kuvvetli polielektrolitlerin kullanılması durumunda polielektrolit kompleks oluşumunun yanı sıra polielektrolitler arası etkileşimlerinde olması nedeniyle bölgesel olarak çeşitli yapılar gözlenmiştir. Daha zayıf ve düşük yük yoğunluklu polielektrolitlerden hazırlanan filmlerde ise daha gözeneksiz ve homojen yapılar elde edilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, polielektrolit filmlerin tabakalı kaplama yöntemiyle istenilen özelliklerde hazırlanabilmesi, ilaç uygulamalarında kullanılması için ümit vericidir.

Yazar Katkıları

Birinci yazar analizleri planlamış ve tasarlamıştır. Birinci ve ikinci yazarlar veri toplamış ve analizleri yapmıştır. Üçüncü yazar çalışmanın kurgusunu, yenilikçi yönlerini ve analizleri planlamıştır. Birinci yazar makaleyi yazmıştır. Üçüncü yazar makaleyi düzenlemiş ve kontrol etmiştir. Bu çalışma birinci yazarın üçüncü yazar danışmanlığındaki yüksek lisans tezinden üretilmiştir. Tüm yazarlar makalenin son hâlini okuyup onaylamıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar hiçbir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Kaynaklar

- [1] S. Bhusari, J. Kim, K. Polizzi, S. Sankaran, A. del Campo, *Encapsulation of bacteria in bilayer Pluronic thin film hydrogels: A safe format for engineered living materials*, *Biomaterials Advances* 145 (2023) 213240 8 pages.
- [2] A. Qasem, M. S. Mostafa, H. A. Yakout, M. Mahmoud, E. R. Shaaban, *Determination of optical bandgap energy and optical characteristics of Cd30Se50S20 thin film at various thicknesses*, *Optics and Laser Technology* 148 (2022) 107770 13 pages.
- [3] H. Yılmaz, M. Özkan, *Micropollutant removal capacity and stability of aquaporin incorporated biomimetic thin-film composite membranes*, *Biotechnology Reports* 35 (2022) e00745 12 pages.
- [4] G. Decher, *Fuzzy nanoassemblies: Toward layered polymeric multicomposites*, *Science* 277 (5330) (1997) 1232–1237.
- [5] A. E. Barberio, S. G. Smith, I. S. Pires, S. Iyer, F. Reinhardt, M. B. Melo, H. Suh, R. A. Weinberg, D. J. Irvine, P. T. Hammond, *Layer-by-layer interleukin-12 nanoparticles drive a safe and effective response in ovarian tumors*, *Bioengineering and Translational Medicine* 8 (2) (2023) e10453 12 pages.
- [6] J. Pickering, N. G. Lamson, M. H. Marand, W. Hwang, J. P. Straehla, P. T. Hammond, *Layer-by-layer polymer functionalization improves nanoparticle penetration and glioblastoma targeting in the brain*, *ACS Nano* 17 (2023) 24154–24169.
- [7] J. P. Straehla, C. Hajal, H. C. Safford, G. S. Offeddu, N. Boehnke, T. G. Dacoba, J. Wyckoff, R. D. Kamm, P. T. Hammond, B. Harley, S. Mitragotri, R. Satchi-Fainaro, *A predictive microfluidic model of human glioblastoma to assess trafficking of blood-brain barrier-penetrant nanoparticles*, *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* 119 (23) (2022) e2118697119 12 pages.
- [8] D. Yılmaz-Aykut, O. Yolacan, H. Deligoz, *A comparative QCM-D study for various drug sorption behaviors and chemical degradation of chitosan/PAA LbL multilayered films*, *Journal of Polymer Research* 30 (8) (2023) Article Number 307 16 pages.

- [9] D. Yilmaz-Ayktut, H. Deligöz, *Examining layer-by-layer assembly of polyelectrolyte-drug interactions using quartz crystal microbalance with dissipation*, Polymer Engineering and Science 63 (11) (2023) 3625–3638.
- [10] J. Hong, B. S. Kim, K. Char, P. T. Hammond, *Inherent charge-shifting polyelectrolyte multilayer blends: A facile route for tunable protein release from surfaces*, Biomacromolecules 12 (8) (2011) 2975–2981.
- [11] S. Amorim, I. Pashkuleva, C. A. Reis, R. L. Reis, R. A. Pires, *Tunable layer-by-layer films containing hyaluronic acid and their interactions with CD44*, Journal of Materials Chemistry B 8 (17) (2020) 3880–3885.
- [12] R. Lu, B. Zhao, L. Yang, S. Zheng, X. Zan, N. Li, *Role of driving force on engineering layer-by-layer protein/polyphenol coating with flexible structures and properties*, ACS Applied Materials and Interfaces 15 (16) (2023) 20551–20562.
- [13] J. T. O’Neal, E. Y. Dai, Y. Zhang, K. B. Clark, K. G. Wilcox, I. M. George, N. E. Ramasamy, D. Enriquez, P. Batys, M. Sammakorpi, J. L. Lutkenhaus, *QCM-D investigation of swelling behavior of layer-by-layer thin films upon exposure to monovalent ions*, Langmuir 34 (3) (2018) 999–1009.
- [14] Z. Dong, C. Liang, J. Zhao, *Quartz crystal microbalance with dissipation (QCM-D) as a way to study adsorption and adsorbed layer characteristics of hemicelluloses and other macromolecules on thin cellulose films: A review*, BioResources 18 (2) (2023) 1–19.
- [15] X. Huang, Q. Chen, W. Pan, Y. Yao, *Advances in the mass sensitivity distribution of quartz crystal microbalances: A review*, Sensors 22 (14) (2022) 5112 20 pages.
- [16] H. Deligöz, B. Tieke, *QCM-D study of layer-by-layer assembly of polyelectrolyte blend films and their drug loading-release behavior*, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects 441 (2014) 725–736.
- [17] Szilagyi, G. Trefalt, A. Tiraferri, P. Maroni, M. Borkovec, *Polyelectrolyte adsorption, interparticle forces, and colloidal aggregation*, Soft Matter 10 (15) (2014) 2479–2502.
- [18] E. Konyali, H. Y. Cengiz, A. Müftüler, H. Deligöz, *Monitoring the salt stability and solvent swelling behavior of PAH-based polyelectrolyte multilayers by quartz crystal microbalance with dissipation*, Polymer Engineering and Science 63 (10) (2023) 3328–3342.
- [19] M. Anwar, F. Pervaiz, H. Shoukat, S. Noreen, K. Shabbir, A. Majeed, S. Ijaz, *Formulation and evaluation of interpenetrating network of xanthan gum and polyvinylpyrrolidone as a hydrophilic matrix for controlled drug delivery system*, Polymer Bulletin 78 (1) (2021) 59–80.
- [20] Y. Jang, B. Akgun, H. Kim, S. Satija, K. Char, *Controlled release from model blend multilayer films containing mixtures of strong and weak polyelectrolytes*, Macromolecules 45 (8) (2012) 3542–3549.
- [21] A. Ghiorghita, F. Bucatariu, E. S. Dragan, *Influence of cross-linking in loading/release applications of polyelectrolyte multilayer assemblies. A review*, Materials Science and Engineering C 105 (2019) 110050 20 pages.
- [22] H. Zhang, L. Yu, L. Han, X. Liu, S. Ruan, J. Hu, *Fast modulation of surface amphiphobicity/amphiphilicity via bidirectional substitution between perfluorinated surfactants and polyanions throughout pre-assembled polyelectrolyte multilayers*, Langmuir 35 (52) (2019) 17122–17131.
- [23] H. Y. Cengiz, E. Konyali, A. Müftüler, H. Deligöz, *Investigating the effect of weak polyelectrolytes on the chemical stability and swelling recovery of multilayered coatings*, Progress in Organic Coatings 183 (2023) 107775 10 pages.
- [24] C. Li, J. Zhang, J. Han, B. Yao, *A numerical solution to the effects of surface roughness on water–coal contact angle*, Scientific Reports 11 (1) (2021) Article Number 459 12 pages.

- [25] A. Quinn, E. Tjipto, A. Yu, T. R. Gengenbach, F. Caruso, *Polyelectrolyte blend multilayer films: Surface morphology, wettability, and protein adsorption characteristics*, *Langmuir* 23 (9) (2007) 4944–4949.
- [26] W. Zhang, Q. Zhao, J. Yuan, *Poröse polyelektrolyte: Zusammenspiel zwischen Poren und Ladung für neue funktionen*, *Angewandte Chemie* 130 (23) (2018) 6868–6889.