

Dendrimerler- İlaç Taşıyıcı Sistemler

Büşra Karabulut, Oya Kerimoğlu, Timuçin Uğurlu

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Oya Kerimoğlu
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü, Enstitüler Binası 4. Kat, Marmara Üniversitesi Göztepe Yerleşkesi, Göztepe, İstanbul - Türkiye
Elektronik posta adresi / E-mail address: osipahigil@gmail.com
Kabul tarihi / Date of acceptance: 15 Ekim 2014 / October 15, 2014

ÖZET

Dendrimerler- ilaç taşıyıcı sistemler

Dendrimerler, bir çekirdek, çekirdek etrafındaki dallanma birimleri ve fonksiyonel grup olarak da adlandırılan yüzey gruplarından oluşan polimerik ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Dendrimerlerin çeşitliliği fonksiyonel gruplarla sağlanmaktadır. Dallanma birimleri ise, dendrimerlerin tekrarlı şekilde büyümesini sağlamaktadır. Dendrimerlerin iç kısmında bulunan boşluğa etkin maddenin enkapsülasyonu mümkündür. Bu sayede, etkin maddenin kontrollü salımı sağlanabilir. Bununla birlikte, çok dallanmış yapıda bulunması ve yüzeyinde bulunan birçok fonksiyonel grup, etkin maddelerin ve çeşitli moleküllerin aynı anda konjugasyon ile dendrime eklenmesini sağlar. Böylece etkin maddelerin spesifik bir bölgeye hedeflendirilmesi sağlanabilir, etkin maddelerin çözünürlüğü, biyoyararlanımı artırılabilir. Bu derlemede, dendrimerlerin özellikleri ve uygulama alanları değerlendirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Dendrimer, ilaç taşıyıcı sistemler, hedeflendirme

ABSTRACT

Dendrimers-drug delivery systems

Dendrimers consisting a core, branching units around the core and surface groups also named as functional group are new polymeric drug delivery systems. The variety of dendrimers are provided with functional groups. Branching units of the dendrimer provide its growth iteratively. The space in the interior of the dendrimers allows encapsulation of the active ingredient possible. In this way, the controlled release of the active ingredient can be achieved. However, being in a very branched structure and having many functional groups on the surface provide the addition of variety of molecules and active ingredient by conjugation simultaneously. Thus, targeting of active ingredients to a specific site of the body can be achieved as well as the solubility and bioavailability of the active ingredients can be increased. In this paper, the properties of dendrimers and application areas were evaluated.

Key words: Dendrimer, drug delivery systems, targeting

GİRİŞ

Dendritik yapılar, yeryüzünde en yaygın görülen yapılardan biridir. Biyolojik dünyada, ağaçların dal ve kökleri, hayvan ve bitkilerin damarlanma sistemleri ve nöronları dallanmış yapıların en güzel örnekleridir. Bununla birlikte, canlı sistemlerde olduğu gibi cansız sistemlerde de (örneğin kar kristalleri) bu yapıyı görmek mümkündür (1). Biyolojik sistemlerde bu dendritik yapılar, ağaçlarda olduğu gibi metre, mantarlarda olduğu gibi santimetre/milimetre veya nöronlarda olduğu gibi mikron boyutlarında olabilir. Ancak bu yapıların, enerji için geniş ara yüzey sağlamak amacıyla en iyi hale gelmiş evrimsel yapılar olup olmadığı hala tartışılmaktadır (2,3).

1970'li yıllara kadar dendritik moleküllerin sentezi gerçekleştirilememiştir. Dendrimerlerin sentezi için, klasik polimerizasyon yöntemlerine yeni yaklaşımlar gereklidir. Bu

yaklaşımlar neredeyse monodispers sentetik makromoleküllerin kolayca sentezlenmesine olanak tanıyan esas yollardır. İlk kez biyolojik sistemler kullanılmadan tamamen abiyotik makromoleküller sentezlenmiştir. Bugün dendrimer olarak tanımladığımız çekirdek- kabuk yapısı oluşturulmuştur. Dendritik yapılar ilk kez 1978 yılında Buhleir ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir (4). Bu yapılar, kademeli moleküller anlamına gelen "**cascade molecules**" olarak adlandırılmışlardır (4). Bunun hemen ardından Tomalia ve ark. (3,5) "Doğru Dendrimer"leri sentezlediler. Geliştirdikleri bu moleküller için "**dendrimer**" adını kullanmışlardır. Böylece bu yapılar için ilk kez dendrimer terimi kullanılmıştır.

Dendrimer kelimesi, yunanca ağaç anlamına gelen "**dendron**" kelimesinden türetilmiştir. Bununla birlikte, yine aynı tip molekülleri sentezleyen Newkome ve arkadaşları (6), bu yapılara "**arborols**" ismini uygun görmüşlerdir.

Arborols latince ağaç demek olan arbor'dan türemiştir.

Dendrimer, bir çekirdek, çekirdek etrafındaki dallanma birimleri ve fonksiyonel grup olarak da adlandırılan yüzey gruplarından oluşurlar. Dendrimerlerin çeşitliliği fonksiyonel gruplarla sağlanmaktadır. Dallanma birimleri ise dendrimerlerin tekrarlı bir şekilde büyümesini sağlamaktadır (7). Dendrimerlerin polimerizasyon derecesi, tekrarlama döngüsünü ifade eden jenerasyon sayısı (G) kavramıyla belirtilir. Jenerasyon sayısı, çekirdekten dış yüzeye doğru ilerleyen dallanma noktaları sayısı ile hesaplanır. Dallanma noktası, dendrimer büyümesi ile orantısız bir artış göstermektedir. Örneğin 5 bağlanma noktası olan, yani 5 odak noktası olan bir dendrimer beşinci jenerasyon (G5) olarak adlandırılmaktadır (7).

Dendrimerlerin Sentezi

Dendrimerler **iraksak** ve **yakınsak** olmak üzere iki farklı yöntem ile sentezlenirler. Bu iki üretim yönteminde yapı farklılıkları bulunmaktadır.

Iraksak yöntem: Dendrimer, çekirdek molekülünden dışa doğru büyür. Bu çekirdek, dendrimerin ilk oluşumunu sağlamak için, bir aktif ve iki hareketsiz grup taşıyan monomer ile etkileşime girer. Yeni molekül daha fazla monomer ile etkileşime girer. Bu işlem birçok kez tekrarlanır ve dendrimer basamak basamak oluşur. Bu yöntem, büyük miktarlarda dendrimerlerin üretimi için uygun bir yöntemdir. Bu yöntemin dezavantajlarından biri yan reaksiyonlar görülmesi ve bu reaksiyonların tamamlanmaması sonucu yapısal bozuklukların ortaya çıkmasıdır. Yan reaksiyonları önlemek ve reaksiyonu tamamlanmaya zorlamak için çok fazla miktarda reaktif kullanılması gerekmektedir. Bu durum oluşan ürünün saflaştırılmasını zorlaştırmaktadır (1,8-10).

Yakınsak yöntem: Iraksak yöntemin eksiklerine cevap olarak geliştirilmiştir. Büyüme kontrolü sağlaması, yapısı ve özelliklerinden dolayı en iyi yaklaşım olarak kabul edilir. Yakınsak yöntemde, en son molekülünden başlanır ve içe doğru büyüme sağlanarak ilerlenir. Dendron olarak adlandırılan büyüyen dallanmış polimerik kollar, yeterli büyüklüğe ulaştığında çok fonksiyonlu çekirdek molekülüne eklenir. Bu durum kullanılan reaktiflerin miktarlarının önemli derecede azaltılmasına olanak tanır. Bununla birlikte, büyümenin her basamağında orta dereceli bir saflaştırma işlemi sağlar. Final üründe meydana gelebilecek yapısal bozukluklar en aza indirilir. Daha da önemlisi, bu yöntem belirli aşamalarda

büyümenin kontrollü bir şekilde olmasını sağlar. Böylece çeşitli kimyasal tabakalara veya enkapsülendirilmiş çeşitli fonksiyonel birimlere ve modifiye edilmiş yüzey özelliklerine sahip dendrimerler sentezlenebilir. Ancak çekirdek molekülü ile dendronlar arasında sterik problemler meydana geldiğinden yakınsak yöntem ile büyük miktarlarda dendrimer üretimi mümkün değildir (1,8-10).

Yüksek jenerasyon dendrimerlerin, çok basamaklı bir şekilde büyük miktarlarda üretilmesi büyük çaba gerektirir. Bu yüzden Zimmerman ve arkadaşları (11), kendi kendine bağlanan dendrimer molekülleri geliştirmişlerdir. Dendritik olmayan bir kuyruğa sahip çivi şeklinde bir molekül sentezlemişlerdir. Bu molekül silindirik bir agregat oluşturmak için altı tane çivi şeklinde alt ünitelerden meydana gelir. Bu hegzamerik yapı, 9 nm çapında ve 2 nm kalınlığındadır. Merkezde büyük bir boşluğa sahiptir. Bu altı çivi, birbirlerine karboksilik asit gruplarından hidrojen bağı ile bağlıdır ve Van der Waals etkileşimi ile stabil haldedirler. Ancak bu dendrimerlerin stabilitesi birçok faktörden etkilenebilmektedir. Çözelti seyretilmeye başlandığında agregatlar, tetrahydrofuran gibi polar bir çözücü içerisindeyken ve sıcaklık yüksek olduğunda dağılmaya başlarlar. Hegzamerlerin nonkovalent yapılarından dolayı stabilite sınırlıdır (11).

Dendrimerlerin Sınıflandırılması

Bugün dendrimerler, polimerik yapılarına göre 4 ana grupta sınıflandırılırlar. Bu gruplar:

1. Rastgele dallı polimerler
2. Dendrigraft moleküller
3. Dendronlar
4. Dendrimerler

Dallanmış polimerler, AB_n , $n \geq 2$ monomerlerinin rastgele polimerizasyonu sonucu genellikle bir-kap reaksiyonu (One-pan reaction) ile elde edilirler. Aşırı dallanmış polimerlerin sentezlenmeleri daha kolay olduğundan dendritik polimerlerin yerine kullanılabilirler. Ancak bu polimerler, polidispers yapıdadırlar. Bu yüzden, fizikokimyasal özellikleri tam olarak tanımlanamamıştır. Doğrusal polimerler ile dendrimerler arasında yer alırlar (1).

Dendrigraftlar, dendrimerler gibi iyi tanımlanmış monodispers polimerlerdir. Ancak dendrimerlerin aksine dendrigraftlar, kopolimer zincirlerinin bulunduğu doğrusal bir polimer zincirinin etrafında merkezlenir. Bu kopolimer zincirler, başka kopolimer zincirleri ile modifiye edilebilir (1).

Dendronlar, çekirdeksiz dendrimerik yapıları tanımlar. Dendrimerler bir kaç tane dendrondan oluşabilir. Dendronlar, dendrimer elde etmek için önemli araçlardır. Dendronlardan parça bağlanma yoluyla dendrimerler elde etmek mümkündür. Frénchet tipi dendronlar ticari olarak mevcuttur. Bu dendronlarda kovalent veya nonkovalent bağlanma ile dendrimerler sentezlemek mümkündür (1).

Dendrimerlerin Özellikleri

Dendrimerler doğrusal polimerlerin aksine monodisper makromoleküllerdir. Dendrimerlerin boyutu ve molekül ağırlığı sentez sırasında kontrol edilebilirken, doğada doğrusal ve farklı boyutta polimerlerin olduğu klasik polimerizasyon işlemi yaygındır. Molekül yapılarından dolayı dendrimerler, doğrusal polimerlerle kıyaslandığında önemli derece gelişmiş fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir (8).

Doğrusal zincirler çözültide esnek bobinler olarak bulunurken, bunun aksine dendrimerler, sıkı bir şekilde paketlenmiş top halindedir. Bu durum reolojik özelliklerini önemli derecede etkiler. Dendrimer çözültüleri, doğrusal polimerlerin çözültülerine göre daha az viskoziteye sahiptirler. Dendrimerlerin molekül ağırlığı arttığında, 4. jenerasyonda intrinsik viskoziteleri maksimuma ulaşır ve daha sonra azalmaya başlar. Doğrusal polimerlerde, molekül ağırlığı arttıkça viskozite de artar (8,12).

Dendrimerlerde çok fazla zincir uçlarının bulunması, dendrimerlere yüksek çözünebilirlik ve karışılabilirlik özelliği kazandırır. Zincir uçları arttıkça aktiflik artar. Dendrimerlerin çözünebilirliği yüzeydeki gruplarla doğrudan alakalıdır. Hidrofilik gruplarla biten dendrimerler polar çözücülerde iyi çözünürken, hidrofobik gruplarla biten dendrimerler nonpolar çözücülerde çözünürler (5).

Dendrimerlerin, küresel bir yapıya sahip olması ve ortalarında iç boşluk bulundurması onlara birçok avantaj sağlar. Bunlardan en önemlisi bu boşluğa molekül hapsedilebilmesidir. Bu sayede hem etkin maddenin korunması sağlanır, hem de etkin maddenin kontrollü salımı elde edilir. Jansen ve arkadaşları (13), periferde 64 kolu bulunan poli(propilen imin) dendritik kutusunun içerisine p-benzoik asit hapsedmişlerdir. Terminal aminlerle bir aminoasidin reaksiyonu ile dendrimerin yüzeyinde bir kabuk oluşturulmuştur. Bu sayede, molekül stabil bir şekilde dendrimer içinde hapsedilmiştir. Archut ve arkadaşları (14), fotokimyasal olarak açılabilen kutuları sentezlemek üzere bir yöntem

geliştirmişlerdir. 32 tane uç gruba sahip azo benzen grupları ile sonlanan 4. jenerasyon poli(propilen imin) dendrimerleri elde etmişlerdir. Azo-benzen grupları tamamen geri dönüşümlü olarak fotoizomerizasyon reaksiyonuna girer. 313 nm ışıkta E izoformu, Z formuna döner ve 254 nm ışıkla veya ısıtma ile E formuna tekrar döner. Böyle dendrimerler ışıkla dönüşebilen Eosin Y gibi maddeler için konak görevi görebilir. Dendrimerlerin yüzeyindeki fotokimyasal reaksiyonlar enkapsülasyona neden olur ve misafir molekülün salınmasına olanak tanır (14).

Çok dallı yapıya sahip olmaları sayesinde hedeflendirmeyi sağlayan gruplar, çözünürlüğü artırarak yapılar aynı anda dendrimerlere eklenebilir. Eklenen gruplar sayesinde sitotoksitesiz azaltılabilir, biyouyumlu dendrimerler elde edilebilir. Bununla birlikte epitel bariyeri aşmaları sağlanabilir. Floresan özellik taşıyan maddeleri dendrimerlerle konjugasyonu sayesinde dendrimer yapısına eklemek mümkündür (15).

Dendrimerlerin toksisitesi yüzey özellikleri ve partikül boyutu ile doğrudan ilişkilidir. Katyonik gruplardan elde edilen katyonik dendrimerler genel olarak hemolitik ve sitotoksiktir. Yüzeylerindeki gruplar arttıkça sitotoksite artar (16). Thiagarajan ve ark. (17), yapmış oldukları çalışmada, yüzeyi pozitif olan PAMAM (poli(amidoamin)) dendrimerlerinin daha toksik olduğunu kanıtlamışlardır. Katyonik amin veya hidroksil grubu ile sonlanan G7 PAMAM dendrimerleri, kanlı safra (hemobilia), dalak büyümesi (splenomegali) gibi birçok yan etki görülmesine neden olmuştur. Anyonik dendrimerler, katyonik dendrimerlere göre on kat daha yüksek dozda verildiklerinde, fareler tarafından tolere edilebilmiştir. Katyonik dendrimerler için maksimum tolere edilebilir doz 30-200 mg/kg arasında değişirken, anyonik yüzey özelliklerine sahip G6.5 dendrimerleri için bu doz 500 mg/kg kadar yüksek olmaktadır (17).

Düşük jenerasyon dendrimerler yüksek jenerasyon dendrimerlerle kıyaslandığında oldukça asimmetrik şekillidirler ve daha fazla açık yapıya sahiptirler. Çekirdek molekülünden dallanmaların artmasıyla, çekirdek daha uzun ve daha dallanmış molekül haline gelir. Bu sayede küresel bir şekil alırlar (18). Dendrimerler periferden uzaklaştıkça, membran benzeri kapalı bir yapı gibi sıkıştırılmış paket halini alırlar. Dendrimerler kritik dallanma noktasına ulaştıklarında, yeterince boşluk olmadığından daha fazla dallanma ve büyüme gösteremezler. Buna "Yıldız Yağmuru Etkisi" denir. Bu durum PAMAM dendrimerlerinin 10. jenerasyonu

sırasında gözlemlenir. Reaksiyon hızı aniden düşer ve son gruplarda daha fazla reaksiyon meydana gelmez. 10. jenerasyon PAMAM molekülleri 6141 monomerden oluşur. Yaklaşık olarak 124 Å çapa sahiptir. Dallanma yoğunluğunun artırılması dendrimer yapısında "Çarpma etkisi" olarak adlandırılır. Dendrimerler, iç boşlukların varlığı ve son grupları sayısı ile karakterize edilir (19).

Dendrimerlerin Avantajları

- 1-100 nm arasında değişen boyutları sayesinde retikülo-endotelial sistem (RES)'den kaçabilirler.
- Dendrimerler birçok fonksiyonel grupla sonlanır. Bu fonksiyonel gruplara vücudun belirli bir kısmına hedeflendirme amacıyla çeşitli gruplar bağlanabilir.
- Dendrimerler tümör hücrelerine küçük moleküllerden daha fazla permeabilite ve tutulma gösterebilirler. Bu yüzden tümöre hedeflendirmede kullanılabilirler.
- Dendrimerlerin başka bir avantajı ise özel uygulamalar için sentezlenebilir veya tasarlanabilir olmalarıdır. Esnek topolojileri, özellikleri ve ebatlarından dolayı ideal ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Bununla birlikte, dendrimerlerin partikül boyutu DNA gibi bazı biyolojik polimere oldukça yakındır (20).

İlaç Taşıyıcı Sistem Mekanizmaları

Etkin maddeler ile dendrimerler üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Dendrimerlerin ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılmasında iki mekanizma söz konusudur. Bunlardan birincisi, etkin madde elektrostatik, hidrofobik veya hidrojen bağları ile dendrimerler içerisine hapsedilebilir. Diğeri ise, kovalent veya elektrostatik etkileşim ile etkin maddenin dendrimer yüzeyine konjugasyonudur. Dendrimerler, ilaç taşıyıcı sistemler olarak etkin maddenin çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını arttırmak, etkin maddenin salımını modifiye etmek ve etkin maddeyi hedeflendirmek gibi amaçlarda kullanılmıştır (21).

A. Etkin Maddenin Dendrimer İçerisine Hapsedilmesi

Dendrimerlerin açık yapısı, dendrimer dallarının arasına etkin maddelerin enkapsülasyonuna izin verir. Etkin madde ile dendrimer arasında bağlanma olmadan sadece etkin maddenin fiziksel olarak dendrimer içerisine enkapsülasyo-

nu mümkün olabilir. Birçok tipte dendrimer, etkin maddenin enkapsülasyonu için kullanılmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmaların çoğu, büyük bir oyuğa ve yoğun bir kabuğa sahip dendrimerlerin üzerinde yapılmıştır (22). Bununla birlikte, 1990'dan bu yana yapılan çalışmalar esnek bağlarla yapılmış olan dendritik yapıların merkezde maksimum yoğunluk gösterdiğini, periferde doğru ise yoğunluğun azaldığını göstermiştir (22). Apolar çekirdekte polar kabuktan oluşan dendrimerler tek moleküllü miseller olarak adlandırılır. Klasik misellerin aksine, dendrimerlerin yapısı dendrimer konsantrasyonundan bağımsızdır (23). Bu yapıdaki dendrimerler ilk kez Newkome ve arkadaşları (24) tarafından sentezlenmiştir. Dendrimerler π - π etkileşimi ile polisiklik bileşiklerin sudaki çözünürlüklerini arttırmışlardır. Yapılan çalışmalar dendrimerlerin çözücü gücü ile polisiklik aromatik yapıların elektriksel yoğunluğu arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Dendrimerlerin çözünürlüğü artırma gücü, sodyum dodesil sülfat ile aynı büyüklüktedir. Ancak misellerin aksine, dendrimer konsantrasyonu arttıkça bu etki artar. Yani dendrimerler için kritik bir konsantrasyon yoktur. Tek moleküllü misellerin çözündürme kapasitelerini sınırlayan faktörlerden biri, hidrofobik çekirdeğin konformasyonel olarak çökmesidir.

Poli(etilenglikol) (PEG) ile Kaplanmış Dendrimerler

Poli(etilen glikol) suda çözünebilen dendrimerlerin elde edilmesinde kullanılır. PEG, hidrofobik dendrimer çekirdeğinin etrafında, hidrofilik bir kabuk oluşturmak için dendrimer yüzeyine konjuge olur. Bu sayede tek moleküllü miseller meydana gelir. PEG'ün yüksek derecede suda çözünür olması, biyoyumlu olması ve taşıyıcı sistemlerin biyodağılımını değiştirebildiğinden dendrimerlerle yaygın olarak kullanılır (25).

Liu ve arkadaşları (26), 4,4 bis(4'-hidroksifenil) pentanol bloklarından oluşan ve PEG zincirlerinden kabuğu bulunan dendrimerler sentezlemişlerdir. Pentanolden oluşan dendrimer esnekliği ve dendrimerlerin boşluk boyutunu arttırmıştır. Model ilaç olarak indometazin G3 dendrimerlerin içerisine hapsedilmiştir. Etkin madde yüklü dendrimerler 30 saatten fazla süre indometazinin salımı sağlanmışlardır (26).

Poli(etilenglikol)'ün en kapsülasyon verimi ve salım profilleri üzerindeki etkisi Pan ve arkadaşları (27) tarafından incelenmiştir. G3 PAMAM dendrimerleri ve model etkin madde olarak da metotreksat kullanılmıştır. Poli(etilen gli-

kol) ile kaplanma işleminin enkapsülasyon verimi üzerinde çok küçük etkisi olduğu görülmüştür. Etkin maddenin, PEG zincirlerinden daha çok dendrimer içinde etkin enkapsüle edildiği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte poli(etilenglikol)'ün salım üzerinde de çok etkili olmadığı yapılan çalışmada kanıtlanmıştır (27).

Başka bir çalışmada ise, Bhadra ve arkadaşları (28) tarafından dendritik yapıda nanopartiküller sentezlenmiştir. G4 PAMAM dendrimerleri MPEG-5000 ile kaplanmıştır. PAMAM dendrimerleri ile PEG ile kaplanmış dendrimerler kıyaslandığında, PEG ile kaplanmış dendrimerlerin içerisine 5-fluorourasil'in 12 kat daha fazla hapsedilebildiği görülmüştür. Bununla birlikte PEG ile kaplanan dendrimerlerin etkin maddeyi daha yavaş saldırdığı ve PEG ile kaplanmayan dendrimerlere kıyasla daha az toksik oldukları görülmüştür (28).

Yang ve arkadaşları (29), G3 PAMAM dendrimerleri ile farklı molekül ağırlığına (750, 2000 ve 5000) sahip PEG ile konjugatlarını oluşturmuşlardır. PEG 2000 kullanılan dendrimerler, PEG 750 ve PEG 5000 kullanılan dendrimerlerden daha fazla çözünmüştür. PEG zincir uzunluğu arttıkça, bitişik dendrimerlerin PEG zincirlerinin iç içe geçmesiyle meydana gelen kabuk bozulmasının arttırdığı düşünülmüştür. Bununla birlikte tartışmalardan biri de sterik engelden dolayı dendrimerlerin birbirini itmesidir (29).

Bu çalışmaların yanı sıra Oya ve arkadaşları (30), etilen glikolden yıldız şeklinde dendritik polimerler sentezlemişlerdir. Bu dendrimerler, poligliserol dendrimerleri olarak adlandırılmıştır. Paklitaksel'in çözünürlüğünü yaklaşık olarak 4 kat artırdığı gözlenmiştir. Çözünmüş durumdaki Paklitaksel'in salım hızı, polimerin şekline ve oluşum derecesine bağlıdır (30).

Dendritik Kutular

Jansen ve arkadaşları (31), poli(propilenimin)'den dendritik kutuların sentezini geliştirmişlerdir. Dendrimerlerin sentezi sırasında etkin madde dendrimer içerisinde bulunan boşluklara hapsedilir. Yüzeydeki yoğun kabuk, uzun süreli ısıtma, sonikasyon ve çözücü ekstraksiyonundan sonra bile etkin maddenin yapıdan difüzyonunu engeller. Son grupların, amino asit grupları ile modifikasyonu sonucu, katı faz özelliklerine sahip, yoğun ve kiral bir kabuk ve maddeleri hapsedebilen esnek bir çekirdek elde edilmiştir. G5 dendritik kutuların, 5 nm boyutunda olduğu görülmüştür. dendritik kutuların içine boya hapsedilmiştir. Dış kabuğun

hidrolizi ile boyanın salındığı görülmüştür (31).

Benzer salım mekanizması ile Esfand ve arkadaşları (32), PAMAM dendrimerleri sentezlemişlerdir. Dendriloock™ olarak adlandırılan bu dendrimerler, ölçülemeyecek kadar yavaş ve küçük miktarlarda etkin madde salımı gerçekleştiren sıkışık bir kabuktan meydana gelir (32).

İçi Boş Dendrimerler

Zimmerman ve arkadaşları, (33,34) içi boş nanokürelerden esinlenerek içi boş dendrimerler sentezlemişlerdir. Sentez sonrası yapılan bir modifikasyonla etkin madde hapsedilir. Çekirdek ünitesi, dendrimerler için dendronlar gibi önemli bir kısımdır. Dendrimerlerin yapısal bütünlüğünü korumak için yüzey gruplarının çapraz bağlanması da farklı bir yaklaşımdır (34). İçi boş dendrimerler halka kapatma metatezi ile yapılmıştır. Dendritik yapıların birbirine bağlanması çekirdek bütünlüğünü sağlar (33,34) .

Dendrimer Bazlı Blok Kopolimerler

Kim ve arkadaşları (35), tarafından tri-blok (PAMAM-blok-PEG-blok-PAMAM) kopolimerleri sentezlenmiş ve gen taşıyıcı sistem olarak uygulanmıştır. PAMAM dendrimerleri de bu amaçla kullanılmıştır. Ancak toksik olduğu görülmüştür. Yapıya PEG eklenmesi ile toksisite azalmış, bunun yanında transfeksiyonda artış olmuştur. Bunun nedeni ise, PEG'in konjuge olduğu kopolimerleri suda çözünür ve biyoyoumlu hale getirmesidir. Plasmid DNA'sı ile polimerin oluşturduğu konjugatın yüksek derecede suda çözündüğü, yavaş bir şekilde degrade olmasına rağmen çok az sitotoksik olduğu görülmüştür (35).

Başka bir çalışmada ise, Zhu ve arkadaşları (36) tarafından, atom transfer radikal polimerizasyon metodu kullanılarak polieter ve poli(N-izopropilakrilamid) kopolimeri elde edilmiştir .

B. Etkin Maddenin Dendrimer Yüzeyine Konjugasyonu

Etkin Madde ile Dendrimer Arasında Elektrostatik Etkileşim

Yüzey gruplarına bağlı olarak birçok tipteki dendrimerler iyonik gruplara sahiptir. Örneğin, tüm PAMAM dendri-

merleri primer amin grupları ile sonlanır. Kompleks oluşumunda, yüzeydeki yük yoğunluğu ve iyonik güç etkilidir. Yapılan çalışmada, karboksille sonlanmış küçük dendritik polimerle karşıt yüklü poli-(dimetildialilamoniyum klorid) arasındaki etkileşim incelenmiştir. Kompleks oluşumunun G3 dendrimerlerinde, G1 dendrimerlerine göre daha düşük olduğu görülmüştür. Yani kompleks oluşumu büyük dendrimerler için daha kolay olmuştur (37).

Ketoprofen ile yapılan başka bir çalışmada ise farklı jenerasyon derecesine sahip dendrimerler kullanılmıştır. Sonuçlar etkin madde çözünürlüğünün dendrimer konsantrasyonuna, çözeltinin pH'sına, dendrimerlerin oluşum derecesine bağlı olduğu göstermiştir. Tüm bunlar PAMAM dendrimer yüzeyindeki amin grupları ile ketoprofen'in karboksil grupları arasındaki etkileşimin de kanıtıdır (38).

Başka bir çalışmada ise, G4 ve G4,5 PAMAM dendrimerleri kullanılarak indometazinin çözünürlüğünün artırılması hedeflenmiştir. G4 dendrimerlerinde indometazinin çözünürlüğü, PAMAM dendrimerlerinin yüzeyindeki amin gruplarının indometazinin karboksil gruplarına elektrostatik bağlanması ile arttığı görülmüştür. G4,5 dendrimerleri kullanıldığında da çözünürlüğün arttığı görülmüştür. Ancak, bu durum elektrostatik etkileşim ile açıklanamaz. Bunun etkin maddenin dendrimer içerisinde hapsedilmesinden veya zayıf hidrojen bağlarından kaynaklandığı düşünülmektedir (39).

Etkin Maddelerin Dendrimer İle Konjugatlarının Oluşturulması

Etkin maddenin dendrimer yüzeyine kovalent bağlarla bağlanması sırasında oluşan bağlar hidroliz edilebilir veya biyoparçalanabilir. Bu aynı zamanda, elektrostatik etkiyle oluşan bağlanmaya göre etkin madde salımının daha kontrol edilebilir olmasını sağlar.

Üçüncü. jenerasyon antidepresan olan venlafaksin ile yapılan bir çalışmada, venlafaksin anyonik G2.5 PAMAM dendrimerlerine hidroliz edilebilen ester bağlarıyla kovalent olarak bağlanır. Etkin maddenin %50'den fazlasının ilk 18 saat içinde salındığı görülmüştür. Bununla birlikte, etkin maddenin sürekli salımı 120 saatten fazla devam etmiştir (40).

Başka bir çalışmada propranololün kolon adenokarsinoma tek tabakalı hücrelerinden geçişi incelenmiştir. Propranolol, G3 PAMAM ve lauril G3 PAMAM dendrimerlerine kon-

juge bağlanarak ön-ilaç oluşturulmuştur. P-glikoprotein taşıyıcı proteini ile taşınmasının arttığı görülmüştür. Yani dendrimerler kullanılarak etkin maddenin epitel bariyerdan taşınması artırılmıştır. Bununla birlikte, propranololün suda ki çözünürlüğü artmıştır (41).

Kovalent konjugasyon ve nonkovalent yöntem ile etkin maddenin dendrimer içinde hapsedilmesi kıyaslandığında salım kinetikleri farklılık gösterir. Patri ve arkadaşlarının (42) yapmış olduğu çalışmada, jenerasyon 5 PAMAM dendrimerleri kullanılmıştır. Metotreksat dendrimer içerisine hapsedildiğinde suda çözünürlüğünün arttığı görülmüştür. Ancak suda ve fosfat tamponunda hızlı bir şekilde etkin madde salımı gerçekleşmiş ve serbest haldeki metotreksat gibi davranmıştır. Bunun yanı sıra, folik asit ve metotreksatın konjuge bağlandığı dendrimerlerin su ve tampon çözeltisinde stabil olduğu ve reseptör aracılı endositoz ile hücre içersine alındığı görülmüştür (42)

Dendrimerlerin Biyomedikal Uygulama Alanları

Dendrimerler in-vitro tanılamada kullanılırlar. Dade İnternatinol (U.S.A) kalp testi için dendrimerler kullanılarak yeni bir metot geliştirilmiştir. Kanda bulunan proteinlere, dendrimerlere bağlı olarak bulunan immunoglobulinlere bağlanırlar. Sonuçlar herhangi bir kalp kasında hasar olup olmadığını gösterir. Bu test sayesinde çok daha kısa sürede test sonuçları elde edilebilmektedir. Normal testin uygulanması 40 dakikada son bulurken, bu testte 8 dakika içinde sonuç alınabilmektedir. Bununla birlikte, dendrimer ve anti-kor konjugatları testin kesin ve duyarlı olmasını sağlar (8).

Dendrimerler, klinik öncesi manyetik rezonans için kontrast maddesi olarak da kullanılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), organ ve dokuların anatomik olarak görüntülenmesini sağlayan bir teşhis metodudur. Kontrast maddelerinin eklenmesi ile testin duyarlılığı ve seçiciliği artırılabilir. Gadoliniumun dietilentriaminpentasetik asit tuzu bu amaçla yaygın olarak kullanılır. Düşük molekül ağırlığından dolayı damar içi uygulanması klinikte oldukça zordur (8). Dendrimerler özelliklerinden dolayı kontrast madde ortamı olarak kullanılmaya oldukça uygundur. Birçok çalışmada dendrimer yüzeyinde Gadolinium iyon şelatları içeren dendrimerler hazırlanmıştır (43,44). Testler dendrimerlerin klasik olanlara göre daha güçlü kontrast madde olduklarını ortaya koymuştur.

Bütün etkin maddelerin etkinliği vücut sıvılarındaki

çözünürlüğü ve membranlardan permeabilitesi ile doğrudan alkalıdır. Terapötik olarak çok etkili olan birçok ilaç, düşük çözünürlük ve permeabilitelelerinden dolayı terapötik amaçlarla kullanılamamaktadır. Permeabilitesi düşük olan etkin maddelerin biyoyararlanım sorunlarını ortadan kaldırmak için transepitel taşıma için taşıyıcı olarak PAMAM dendrimerleri geliştirilmiştir (45). Hem aminle sonlanan katyonik hem de karboksilik asitle sonlanan anyonik PAMAM dendrimerlerinin gastrointestinal sistemdeki tight junction (sıkı bağlantıları) modüle ettiği ve bu sayede hücreler arası geçişi artırdığı bilinmektedir (46-48). Aynı zamanda dendrimerlerin, endositoz mekanizması ile epitel bariyerden geçiş yapabildiği yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Bunlara ek olarak katyonik PAMAM dendrimerleri, hücre membranındaki iki katmanlı yağ tabakası ile etkileşime girerek dendrimerlerin hücre alımını artırır (49). Bununla ilgili yapılan bir çalışmada aminle sonlanan katyonik G4 PAMAM dendrimerleri ile karboksilat ile sonlanan anyonik G3.5 PAMAM dendrimerlerine topoizomeras-1 inhibitörü olan kamptotesin yüklenmiştir. Kamptotesinin, elektrostatik etkileşimden dolayı G4 dendrimerlerinin yüzeyine, G3.5 dendrimerlerinden daha fazla tutunduğu görülmüştür. Her iki dendrimerin de, kamptotesin absorpsiyonunu 2-3 kat arttırdığı görülmüştür. Bunun sebebi ise, etkin maddenin dendrimerler içerisinde noniyonize şekilde kalmasıdır. Yine bu çalışmada G4 ve G3.5 dendrimerlerinin mide-barsak epitelinde herhangi bir histolojik değişikliğe neden olmadan eşit derecede absorpsiyonu arttırdığı görülmüştür (50).

Ke ve arkadaşlarının (51) yapmış olduğu bir çalışmada ise, doksorubisinin PAMAM dendrimerleri ile biyoyararlanımının artırılması hedeflenmiştir. Serbest halde bulunan doksorubisin ile kıyaslandığında Caco-2 hücreleri tarafından dendrimerlerin alımının daha hızlı ve daha yüksek olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, doksorubisinin intestinal kanalın farklı segmentlerinde mukozal kısımdan, serosal kısma taşınmasının, serbest haldeki doksorubisinden 4-8 kat daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (51).

Dendrimerler etkin ve diğer terapötik maddelerin hedeflendirilmesinde kullanılabilir. Etkin madde dendrimerlerin yüzeyine eklenebildiği gibi iç kısımda bulunan boşluğa da hapsedilebilir. İnfluenza virüsünün memeli hücrelerine yayılmasının ilk basamağı, viral membran proteini olan hemagultinin memeli hücre yüzeyinde bulunan glikoprotein ve glikolipidlerin α -sialik asit kalıntılarına bağlıdır. Yapılan çalışmalar, α 2 makroglobunleri gibi yüksek

oranda sialik asit grupları içeren glikoproteinlerin, eritrositlerin virüs tarafından indüklenen agromerasyonunun inhibe ettiğini göstermiştir. Akrilamid kullanılarak sialik asit türevleri elde edilmiştir. Bu sayede elde edilen dendrimerler hemaglutine bağlanarak virüslerin, hücrelere bağlanmasını engellemiştir (52).

Bazı etkin maddeler doğrudan hedeflendirilmek üzere dendrimerlerin üzerine eklenebilir. Bu amaçla, bor ile nötron yakalamalı kanser tedavisinde kullanılmıştır. Bu tedavi iki aşamadan oluşur. İlk basamakta hastaya radyoaktif olmayan ve kanser hücrelerine göç eden bir farmasötik madde enjekte edilir. Enjekte edilen madde bor bileşiğinin (B10) stabil izomerini de içerir. Daha sonra, hasta düşük enerjili nötr bir ışına veya termal nötronlara maruz bırakılır. Nötronlar, bor ile etkileşime girerek alfa parçacıkları oluşturur. Oluşan bu parçacıklar hasar görmeyen sağlıklı hücrelere zarar vermeden kanser hücrelerinin yıkılmasını sağlar (53).

Özellikle son yıllarda ligand aracılı hedeflendirme büyük önem kazanmıştır. Dendrimerler eşsiz yüzey özelliklerinden dolayı bu amaçla kullanılabilirler. Patri ve arkadaşları (42) yaptıkları çalışmada, folik asit kullanarak folik asit reseptörlerine hedeflendirmeyi amaçlamıştır. Bu amaçla aminle sonlanan G5 PAMAM dendrimerleri kullanılmıştır. Aminle sonlanan dendrimerleri, negatif yüklü hücre membranına afinite gösterdikleri *in vitro* ve *in vivo* olarak kanıtlanmıştır (42).

Başka bir çalışmada, Fluroeskein izotiyosiyonat (FI) ve folik asit (FA) kovalent konjugasyon ile dendrimerlere eklenir. Bu işlemden sonra dendrimer yüzeyinde kalan aminler asetilasyon işlemi ile nötr hale getirilmiştir. Bu işlemden sonra 2-metoksi estradiol dendrimerler içerisinde enkapsüle edilmiştir. İnsan epitel karsinoma hücreleri kullanılarak etkinlik çalışmaları yapılmıştır. 2-Metoksi estradiol dendrimerlerinin bulunduğu hücrelerin yuvarlaklaştığı ve birbirinden ayrılıp, non-adherent özellik gösterdiği görülmüştür. Bu hücrelerin apoptozise uğradığının göstergesidir. Bununla birlikte, hedeflendirmeyi gözlemlemek amacıyla yüksek seviyede reseptör içeren hücreler ile düşük seviyede reseptör içeren hücrelerin bulunduğu kültür ortamı kıyaslanmıştır. İnkübasyondan 1 saat sonra yüksek derecede reseptör içeren hücrelerin %50'si canlılığını yitirirken, düşük seviyede reseptör içeren hücrelerin %80'nin hala canlı olduğu görülmüştür. Bu da epitel hücreleri içerisine alımın reseptör aracılı endositoz ile gerçekleştiğinin bir göstergesidir (54).

Mignani ve arkadaşlarının (55) yapmış olduğu çalışma-

da, aynı anda birden fazla sinerjik etkiye sahip etkin maddenin hedeflendirilmesinde dendrimerlerin de kullanılabilineceği düşünülmektedir. Bununla ilgili en önemli sorun farklı etkin maddelerin yük, molekül ağırlığı ve polarite gibi birçok fizikokimyasal özelliğinin farklı olmasıdır. Bu farklılıklar etkin madde salım kinetiklerinin de farklı olmasına neden olacaktır. Öte yandan, tek doz uygulaması buna bağlı olarak hasta uyuncunun artırılması sağlanacaktır. Bunun yanı sıra sinerjik etkili etkin maddelerin kullanılması ile daha etkin tedavi sağlanabilir. Bu kombinasyonla hastaya özgü ilaç geliştirme mümkün hale getirilebilir (55).

Signh ve arkadaşlarının (56) yapmış olduğu çalışmada, G4 PAMAM dendrimerlerinin yüzeyinde bulunan primer aminlerle folik asit, folik asit-PEG (Poli(etilen glikol))-NHS(N-hidroksisüksinimid) ile konjugatları oluşturulmuştur. 5-FU (5-Flurourasil) terapötik ajan olarak kullanılmış ve dendrimerlerin farelerdeki tümörlere hedeflendirilmesi amaçlanmıştır. PEG denrimer konjugatlarına yaklaşık olarak %31 oranında etkin madde yüklenmiştir. Sonuçlar, folat-PEG-dendrimer konjugatlarının son derece güvenli olduğunu ve PEG bulunmayan dendrimerlere göre daha etkili bir şekilde kanser hücrelerine hedeflendirme yapılabildiğini göstermiştir. PEG-Folik asit sayesinde, tümör bölgesindeki yüksek orandaki akümülyasyonla birlikte etkin maddenin sürekli salımı sağlanmıştır (56).

Dendrimerler aynı zamanda gen terapisinde vektör olarak adlandırılan taşıyıcılar gibi davranabilmektedir. Vektörler, genleri hücre membranından hücre çekirdeğine taşıyan moleküllerdir. PAMAM dendrimerleri de genetik materyal taşıyıcısı olarak kullanılmışlardır. Bu dendrimerler nükleik asitlerin fosfat grupları ile etkileşen amin grupları ile sonlanırlar. Aktive edilmiş dendrimerlerden oluşan Superfect™ ticari adı altında bu transferi sağlayan ajanlar mevcuttur. Aktive edilmiş dendrimerler virüslerden daha fazla miktarda genetik materyal taşıyabilirler. Superfect-DNA kompleksleri, lipozomlara göre daha stabildirler. Bununla birlikte, genetik materyali daha iyi bir şekilde çekirdeğe transfer edilmesini sağlarlar. Dendrimerlerin bu başarısı sadece şekillerinin iyi tanımlanmış olmasından kaynaklanmaz. Aynı zamanda aminlerin düşük pK değerlerinden de kaynaklanır. Bu düşük pK değeri endozomal kompartmanlarda pH değişimine karşı tampon görevi görür (57).

Dendrimerler birçok ilaç uygulama yolu için uygun ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Bunlardan bir tanesi transdermal yol-

dur. Stratum corneum lipitçe zengin, interselüler matris ve keratin dolu korneositlerden oluşur. Bununla birlikte, sadece 500 Da küçük molekül ağırlığına sahip, ideal fizikokimyasal özelliklere sahip etkin maddeler doğrudan Stratum corneum'dan geçebilir. Yapılan bir çalışmada permeabilite artırıcı olarak dendrimerler kullanılmıştır. Deri bariyerini aşmak için lipofilik taşıyıcılar kullanıldığında 5-flurourasil'in permeabilitesinin arttığı görülmüştür (58).

Dendrimerler, oftalmik uygulama için de uygun ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Oftalmik uygulama için birçok avantajı sahiptirler. Nano boyuttaki ilaç taşıyıcı sistem olarak etkin maddenin kornea penetrasyonunu artırırlar. Bununla birlikte, etkin maddenin sürekli salımına olanak tanırırlar. PAMAM, PPI (Poli(propilenimin)) ve lipid-lisin dendrimerleri etkin maddenin dendrimerlere konjugasyon veya elektrotatik etkileşim ile bağlanması ile oftalmik amaçla kullanılmıştır (59). Duan ve arkadaşları (60), kollajen ile konjuge bağlanmış jenarasyon 2 PPI dendrimerleri geliştirmişlerdir. G2 PPI dendrimerleri gözde toksik etki göstermemiştir (60).

Spatora ve arkadaşları (61), oküler hipertansiyon ve glokomun tedavisinde kullanılmak üzere fosfat içeren dendrimerler geliştirmişlerdir. Karteolol içeren dendrimerlerin MilliQ sudaki çözeltileri, tavşan gözüne damlatılmıştır. Dendrimerlerden salınan karteololün göze penetre olan miktarı serbest halde bulunan miktardan daha fazladır. Aynı zamanda bu çalışmada gözde irritasyon görülmemiştir (61).

SONUÇ

Dendrimerler, doğrusal polimerlerle kıyaslandığında birçok avantaja sahiptir. Özellikle dallanmış yapıda olmaları ve molekül ağırlıklarının kontrol edilebilir olması üstünlükleridir. Kimyasal özellikleri, monodispers yapıda olmaları, partikül şekli ve boyutlarının iyi tanımlanmış olmasından dolayı dendrimerler, ilaç taşıyıcı sistemler için önemli bir alternatiftir. Bununla birlikte, aktiviteleri yüksek olan birçok etkin madde, zayıf çözünürlükleri ve permeabilitelerinden dolayı düşük biyoyararlanıma sahiptirler. Dendrimerler, bu tip problemleri etkin maddelerin biyoyararlanımını artırmak amacıyla ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabilir. Ancak, keşifleri üzerinden yıllar geçmiş olmasına rağmen yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bunun en büyük nedeni sentezlerinin çaba gerektirmesi ve pahalı olmasıdır.

KAYNAKLAR

- Boas U, Christensen JB, Heegaard PMH. Dendrimers: design, synthesis and chemical properties. Dendrimers in medicine and biotechnology: new molecular tools. 1st ed. Dorset; Henry Ling Ltd.; 2006. p.1-27.
- Thompson DW. Rate of growth. In: Bonner JT, eds. Growth and Form. 6th ed. London: Cambridge University Press; 2006. p.170.
- Tomalia DA, Fréchet JMJ. Discovery of dendrimers and dendritic polymers: a brief historical perspective. *J. Polym. Sci. A: Polymer Chemistry*. 2002; 40(16): 2719–2728.
- Buhleier E, Wehner W, Vögtle F. Cascade and nonskid-chain-like syntheses of molecular cavity topologies. *Synthesis*. 1978; 2: 155-158.
- Tomalia DA, Baker H, Dewald JR, Hall M, Kallos G, Martin S, Roek J, Ryder J, Smith P. A new class of polymers: starburst- dendritic macromolecules. *Polymer Journal*. 1985; 17: 117-132.
- Newkome GR, Yao Z, Baker GR, Gupta V K. Cascade molecules: a new approach to micelles. A [27]-arborol. *J. Org. Chem*. 1985; 50(11): 2003-2004.
- Bulut MO, Akar E. Dendrimerlerin önemi ve kullanım alanları. *SDU Teknik Bilimler Dergisi*. 2012; 2(1): 5-11.
- Klajnert B, Bryszewska M. Dendrimers: properties and applications. *Acta Biochim. Pol*. 2001; 48: 199-208.
- Hodge P. Polymer science branches out. *Nature*. 1993; 362: 18-19.
- Hawker CJ, Fréchet JMJ. Preparation of polymers with controlled molecular architecture. A new convergent approach to dendritic macromolecules. *J. Am. Chem. Soc*. 1990; 112(21): 7638-7647.
- Zimmerman SC, Zeng F, Reichert DEC, Kolotuchin SV. Self assembling dendrimers. *Science*. 1996; 271: 1095-1098.
- Mourey TH, Turner SR, Rubenstein M, Fréchet MJ, Hawker CJ, Wooley KL. Unique behaviour of dendritic macromolecules: intrinsic viscosity of polyether dendrimers. *Macromolecules*. 1992; 25(9): 2401-2406.
- Jansen JFGA, De Brabander Van Den Berg EMM, Meijer EW. Encapsulation of guest molecules into a dendritic box. *Science, New Series*. 1994; 266: 1226-1229.
- Archut A, Azzellini GC, Balzani V, Cola LD, Vögtle F. Toward photoswitchable dendritic hosts. Interaction between azobenzene-functionalized dendrimers and eosin. *J. Am. Chem. Soc*. 1998; 120(47): 12187-12191.
- Gillies ER, Fréchet JMJ. Dendrimers and dendritic polymers in drug delivery. *Drug Discov. Today*. 2005; 10(1): 35-43.
- Roberts JC, Bhalgat MK, Zera RT. Preliminary biological evaluation of polyaminoamine (PAMAM) Starburst™ dendrimers. *J. Biomed. Mat. Res*. 1996; 30(1): 53-65.
- Greish, TK, Giridhar, HG. Charge affects the oral toxicity of poly (amidoamine) dendrimers. *Eur. J. Pharm. Biopharm*. 2013; 84(2): 330-334.
- Caminati G, Turro NJ, Tomalia DA. Photophysical investigation of starburst dendrimers and their interactions with anionic and cationic surfactants. *J. Am. Chem. Soc*. 1990; 112(23): 8515-8522.
- Fischer M, Vögtle F. Dendrimers: from design to applications - a progress report. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. 1999; 38(7): 884-905.
- Babu VR, Nikhat MSR, Srikanth G. Dendrimers: a new carrier system for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*. 2010; 1: 1-10.
- D'Emanuele A, Attwood D. Dendrimer–drug interactions. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2005; 57(15): 2147-2162.
- Ballauff M, Likos CN. Dendrimers in solution: insight from theory and simulation. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. 2004; 43: 2998-3020.
- Stevelmans S, Hest JMC, Jansen JFGA, Van Boxtel DAFG, De Brabander van den Berg EMM, Meijer EW. Synthesis, characterization, and guest–host properties of inverted unimolecular dendritic micelles. *J. Am. Chem. Soc*. 1996; 118: 7398-7399.
- Newkome GR, Moorefield CN, Baker GR, Saunders MJ, Grossman SH. Unimolecular micelles. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. 1991; 30(9): 1178-1180.
- Greenwald RB, Choe YH, McGuire J, Conover CD. Effective drug delivery by PEGylated drug conjugates. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2003; 55(2): 217-250.
- Liu M, Kono K, Fréchet JMJ. Water-soluble dendritic unimolecular micelles: their potential as drug delivery agents. *J. Control. Release*. 2000; 65(1-2): 121-131.
- Pan G, Lemmouchi Y, Akala EO, Bakare O. Studies on PEGylated and drug-loaded PAMAM dendrimers. *J. Bioact. Compat. Polym*. 2005; 20(1): 113-128.
- Bhadra D, Bhadra S, Jain S, Jain NKA. A PEGylated dendritic nanoparticulate carrier of fluorouracil. *Int. J. Pharm*. 2003; 57(1-2): 111-124.
- Yang H, Morris JJ, Lopina, SS. Polyethylene glycol polyamidoamine dendritic micelle as solubility enhancer and the effect of the length of polyethylene glycol arms on the solubility of pyrene in water. *J. Colloid Interface Sci*. 2004; 273(1): 148-154.
- Oya T, Lee J, Park K. Effects of ethylene glycol-based graft, star-shaped, and dendritic polymers on solubilization and controlled release of paclitaxel. *J. Control. Release*. 2003; 93: 121-127.
- Jansen JFGA, Meijer EM, de Brabander-van den Berg, EMM. The dendritic box: shape-selective liberation of encapsulated guests. *J. Am. Chem Soc*. 1995; 117: 4417-4418.
- Esfand R, Tomalia DA, Beezer AE, Mitchell JC, Hardy M, Orford C. Dendriopore and dendrilock concepts new controlled delivery strategies. *Polymer Preprints*. 2000; 41: 1324-1325.
- Wendland SM, Zimmerman SC. Synthesis of cored dendrimers. *Journal Of American Chemistry Society*. 1999; 121: 1389-1390.
- Zhao Y, Zimmerman SC. Synthesis of cored dendrimers with internal cross-links. *Angewandte Chemie International Edition*. 2001; 40(10): 1962-1966.
- Kim TI, Seo HJ, Choi JS, Jang HS, Baek J, Kim K, Park JS. PAMAM–PEG–PAMAM: novel triblock copolymer as a biocompatible and efficient gene delivery carrier. *Biomacromolecules*. 2004; 5: 2487-2492.

36. Zhu L, Zhu G, Li M, Wang E, Zhu R, Qi X. Thermosensitive aggregates self-assembled by an asymmetric block copolymer of dendritic polyether and poly(N-isopropylacrylamide). *European Polymer Journal*. 2002; 38(12): 2503-2506.
37. Zhang H, Dubin PL, Ray J, Manning GS, Moorefield CN, Newkome GR. Interaction of a polycation with small oppositely charged dendrimers. *Journal of Physical Chemistry B*. 1999; 103(13): 2347-2354.
38. Milhem OM, Myles C, McKeown NB, Attwood D, D'Emanuele A. Polyamidoamine starburst dendrimers as solubility enhancers. *International Journal of Pharmaceutics*. 2000; 197(1-2): 239-241.
39. Chauhan AS, Sridevi S, Chalasani KB, Jain AK, Jain SK, Jain NK, Diwan, PW. Dendrimer-mediated transdermal delivery: enhanced bioavailability of indomethacin. *Journal of Control Release*. 2003; 90(3): 335-343.
40. Yang H, Lopina ST. Extended release of a novel antidepressant, venlafaxine, based on anionic polyamidoamine dendrimers and poly(ethyleneglycol)-containing semi-interpenetrating networks. *Journal Of Biomedical Material Research*. 2005; 72(1): 107-114.
41. D'Emanuele A, Jevprasesphant R, Penny J, Attwood D. The use of a dendrimer-propranolol prodrug to bypass efflux transporters and enhance oral bioavailability. *Journal of Controlled Release*. 2004; 95(3): 447-453.
42. Patri AK, Kukowska-Latallo JF, Baker JR. Targeted drug delivery with dendrimers: Comparison of the release kinetics of covalently conjugated drug and non-covalent drug inclusion complex. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005; 57(15): 2203-2214.
43. Wiener EC, Auteri FP, Chen JW, Brechbiel MW, Gansow OA, Schneider DS, Belford RL, Clarkson RB, Lauterbur PC. Molecular dynamics of ion-chelate complexes attached to dendrimers. *Journal Of American Chemistry Society*. 1996; 118(33): 7774-7782.
44. Byrant HY, Brechbiel MW, Wu C, Bulte JW, Herynek V, Frank JA. Synthesis and relaxometry of high-generation (G=5, 7, and 10) PAMAM dendrimer-DOTA-gadolinium chelates. *Journal Of Magnetic Resonance Imaging*. 1999; 9(2): 348-352.
45. Sadekar S, Ghandehari H. Transepithelial transport and toxicity of PAMAM dendrimers: implications for oral drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012; 64(6): 571-588.
46. El-Sayed M, Ginski M, Rhodes C, Ghandehari H. Transepithelial transport of poly (amidoamine) dendrimers across Caco-2 cell monolayers. *Journal of Controlled Release*. 2002; 81: 355-365.
47. El-Sayed M, Ginski M, Rhodes CA, Ghandehari H. Influence of surface chemistry of poly (amidoamine) dendrimers on Caco-2 cell monolayers. *Journal Of Bioactive and Compatible Polymer*. 2003; 18(1): 7-22.
48. El-Sayed M, Rhodes CA, Ginski M, Ghandehari H. Transport mechanism(s) of poly (amidoamine) dendrimers across Caco-2 cell monolayers. *International Journal of Pharmaceutics*. 2003; 265(1-2): 151-157.
49. Lin Y, Khanafer K, El-Sayed MEH. Quantitative evaluation of the effect of poly(amidoamine) dendrimers on the porosity of epithelial monolayers. *Nanoscale*. 2010; 2: 755-762.
50. Sadekar S, Thiagarajan G, Bartlett K, Hubbard D, Ray A. Poly(amidoamine) dendrimers as absorption enhancers for oral delivery of camptothecin. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013; 456(1): 175-185.
51. Ke W, Zhao Y, Huang R, Jiang C, Pei Y. Enhanced oral bioavailability of doxorubicin in a dendrimer drug delivery system. *Journal of Pharmaceutical Science*. 2008; 97(6): 2209-2216.
52. Sigal GB, Mammen M, Dahmann G, Whitesides GM. Polyacrylamides bearing pendant α -sialoside groups strongly inhibit agglutination of erythrocytes by influenza virus: The strong inhibition reflects enhanced binding through cooperative polyvalent interactions. *American Chemical Society*. 1996; 118(16): 3789-3800.
53. Hawthorne, MF. The role of chemistry in the development of boron neutron capture therapy of cancer. *Angewandte Chemie International Edition*. 1993; 32(7): 950-984.
54. Wanga Y, Guo R, Cao U, Shenb M, Shi X. Encapsulation of 2-methoxyestradiol within multifunctional poly(amidoamine) dendrimers for targeted cancer therapy. *Biomaterials*. 2011; 32(12): 3322-3329.
55. Mignani S, Kazzouli SE, Bousmina M, Majoral JP. Dendrimer space concept for innovative nanomedicine: a futuristic vision for medicinal chemistry. *Progress In Polymer Science*. 2013; 38(7): 993-1008.
56. Singh P, Gupta U, Asthana A, Jain NK. Folate and Folate-PEG-PAMAM dendrimers: synthesis, characterization and targeted anticancer drug delivery potential in tumor bearing mice. *Bioconjugate Chemistry*. 2008; 19(11): 2239-2252.
57. Haensler J, Szoka FC. Polyamidoamine cascade polymers mediate efficient transfection of cells in culture. *Bioconjugate Chemistry*. 1993; 4(5): 372-379.
58. Venuganti VVK, Perumal OP. Effect of poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimer on skin permeation of 5-fluorouracil. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008; 361(1-2): 230-238.
59. Mignani S, El Kazzouli S, Bousmina M, Majoral J. Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: a concise overview. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2013; 65(10): 1316-1330.
60. Duan X, Sheardown H. Dendrimer crosslinked collagen as a corneal tissue engineering scaffold: mechanical properties and corneal epithelial cell interactions. *Biomaterials*. 2006; 27(26): 4608-4617.
61. Spataro G, Malecaze F, Turrin CO, Soler V, Duhayon C, Elena PP, Majoral JP, Caminade AM. Designing dendrimers for ocular drug delivery. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010; 45(1): 326-333.