

	SAKARYA ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ <i>SAKARYA UNIVERSITY JOURNAL OF SCIENCE</i>		
	e-ISSN: 2147-835X Dergi sayfası: http://www.saujs.sakarya.edu.tr		
	<u>Geliş/Received</u> 14.05.2017 <u>Kabul/Accepted</u> 05.03.2018	<u>Doi</u> 10.16984/saufenbilder.312237	

Yüzey modifiye edilmiş farklı jenerasyon Jeffamine® D230 ve TREN-çekirdekli PAMAM dendrimerlerin kandesartan sileksetilin sulu çözünürlüğü üzerine etkisinin değerlendirilmesi

Ali Serol Ertürk¹, Mustafa Ulvi Gürbüz^{2*}, Metin Tülü²

ÖZ

Dendrimerler üç boyutlu, çok dallı, monodispers, yıldız şeklinde makromoleküllerdir. Dendrimerlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri çekirdek, tekrar eden dallar ve yüzey fonksiyonel grupları gibi moleküler yapı elemanları tarafından belirlenmektedir. Bu yapı elemanlarının türü, dendrimerlerin moleküler kapsülleme ve çözünürlük gibi özelliklerinde belirleyici olmaktadır. Bu çalışmada, yeni nesil Jeffamine® D230 (D) ve TREN (T) çekirdekli poli(amido amin) PAMAM dendrimerlerin, jenerasyon büyüklüğü (D2-D4 ve T2-T4), konsantrasyonu (0-1.0 mM) ve yüzey fonksiyonel gruplarının (NH₂, COOH, TRIS), kandesartan sileksetil (CC)'in sudaki çözünürlüğüne olan etkisi araştırıldı. CC'nin (sudaki çözünürlük = 0.0048 mg/mL) gözlemlenen sudaki çözünürlük artışı, D4.COOH (5.25 mg/mL) > T4.COOH (4.77 mg/mL) > D4.TRIS (0.44 mg/mL) > T4.TRIS (0.32 mg/mL) > D4.NH₂ (0.11 mg/mL) > T4.NH₂ (0.08 mg/mL) sırasındadır.

Anahtar Kelimeler: dendrimer, poli(amido amin) PAMAM, ilaç taşıyıcı, kandesartan sileksetil

Evaluation of the effect of surface modified different generation Jeffamine® D230 and TREN-cored PAMAM dendrimers on the aqueous solubility of candesartan cilexetil

ABSTRACT

Dendrimers are three-dimensional, hyperbranched, monodisperse, and starburst macromolecules. The physical and chemical properties of dendrimers are attributed by their molecular construction units; namely, core, repetitive branching units, and terminal functional groups. The type of these units has also a determinant effect on their molecular encapsulation and solubility properties. In this study, the effect of generation size (D2-D4 and T2-T4), concentration (0-1.0 mM), and surface functional group (NH₂, COOH, TRIS) of new-generation jeffamine® D230 (D) and TREN (T) core PAMAMs on the aqueous solubility of candesartan cilexetil (CC) was investigated.

* Sorumlu Yazar/ Corresponding Author

¹ Adıyaman Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya, Adıyaman - aserturk@gmail.com

² Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, İstanbul - mustafaulvig@gmail.com

² Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, İstanbul - mtulu@gmail.com

The observed solubility enhancement of CC (solubility in water = 0.0048 mg/mL) was in the order of D4.COOH (5.25 mg/mL) > T4.COOH (4.77 mg/mL) > D4.TRIS (0.44 mg/mL) > T4.TRIS (0.32 mg/mL) > D4.NH₂ (0.11 mg/mL) > T4.NH₂ (0.08 mg/mL).

Keywords: dendrimer, poly(amidoamin) PAMAM, drug carrier, candesartan cilexetil

1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Bazı ilaçlar vücutta etki edecekleri alana ulaşana kadar terapötik etkilerini yitirirler. Bundan dolayı ilaçların beklenen etkiyi yaratması için yüksek dozlarda vücuda verilmesi gerekmektedir. İlaç preparatları sadece etken madde içermeyip çeşitli dolgu maddeleri, katkı maddeleri gibi yardımcı bileşenler içerdiği için fazla doz şeklinde verilen preparatlar vücutta istenmeyen kalıntılar bırakabilmektedir. İlaç etken maddelerinin etki alanına gelene kadar etkilerinin kaybolmasının nedeni, insan vücudunun sulu ortamında düşük çözünürlüğünden kaynaklanmaktadır. Bu sorunu ortadan kaldırmak amacıyla modifiye edilmiş ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak ilaç üzerinde yapılan en ufak bir formülasyon değişikliği bile ilacın etkisinin azalmasına neden olmaktadır [1].

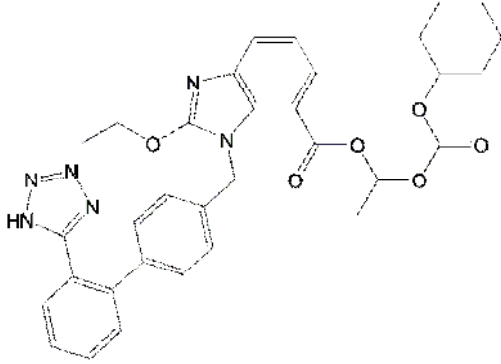
İlaç taşıyıcı sistemler ilacın dokulara ulaşmasını ve salınımını sağlayan sistemler olarak tanımlanır. Bu sistemler; ilaçların etkinliğini artırmakta, ilaca bağlı yan ve istenmeyen etkileri azaltarak hasta ile uyumunu artırmak için kullanılmaktadır. Düşük çözünürlük ve biyoyararlılığa sahip ilaçları vücutta etkili bir şekilde kullanılabilmesi için çeşitli ilaç taşıyıcı sistemler kullanılmaktadır. Lipozomlar [2], mikropartiküller [3], nanopartiküller [4], nano-birleşimler [5], ilaç-polimer konjugatları [6], polimerik miseller [2] ve dendrimerler gibi çeşitli ilaç taşıyıcı sistemler özellikle düşük terapötik indeksli ilaçların organizmaya verilmelerinde absorpsiyon artırıcı olarak tercih edilmektedir [7]. İlaç taşıyıcı sistemlerin vücut içerisinde kararlı olmaması, sağlıklı dokularla etkileşime girmesi, nano boyutlarının böbrekte emilimini izin verecek büyüklükte olması ve bu nedenle kan dolaşımında kalmayarak hızlı bir şekilde dışarı atılması gibi problemlerle karşı karşıya kalınmaktadır [8, 9]. Bu problemlerden kaçınmak için dendrimerler potansiyel bir ilaç taşıyıcı sistemler olarak ön plana çıkmaktadır [10].

Dendrimerler, iki ya da daha fazla monomerlerin basamak basamak birbirlerine eklenmesiyle oluşturulan küresel makro moleküllerdir.

Geleneksel polimerlerden farklı olarak, ağaç şeklinde üç boyutlu mimariye sahip monodispers yapılar olarak bilinmektedir. Dendrimerler son yıllarda önemli bir gelişim göstermiş olup; ilaç taşıyıcı sistemlerde [11], gen taşınımı [12], kataliz [13], antibakteriyel ajan [14] gibi birçok uygulama alanlarında kullanılmaktadır. Poly(amido amin) (PAMAM) dendrimerlerin, çözünürlükleri çok düşük olan ilaçların çözünürlüklerini ve biyoyararlanımını artırdığına dair yapılan çalışmalar son yıllarda önemli ölçüde artmıştır [11, 15]. PAMAM dendrimerlerin ilaçların çözünürlüğünü arttırmasında jenerasyon sayısı, çekirdek, fonksiyonel grup ve konsantrasyonun etkili olduğu bilinmektedir [16-18]. Etilendiamin (EDA) çekirdekli amin sonlu PAMAM dendrimerler; Ibuprofen [19], Cis Platin, Ketoprofen, [20], Naproksen [21], Niklozamid [22], Candesartan Cilexetil [17] ve Sulfamethoksazol [23] gibi birçok ilacın çözünürlüğünü arttırmada kullanılmıştır. Amin sonlu PAMAM dendrimerlerin çözünürlüğü iyi olmasına rağmen, biyolojik çalışmalarda toksik özellik göstermesinden dolayı kullanılmaması ve ester sonlu dendrimerlerin suda çözünürlük problemi olmasından dolayı dendrimerlerin yüzey modifikasyonunu önemli hale gelmiştir. Asit sonlu dendrimerler, amin sonlu dendrimerlere göre daha az toksit özellik gösterdiği bilinmektedir [24]. Ayrıca Twyman vd. [1] tarafından yapılan bir çalışmada amin ve asit sonlu dendrimerlere alternatif olarak Tris (hidroksimetil) aminometan (TRIS) sonlu PAMAM dendrimerler sentezlemiş ve küçük hidrofobik ilaçların çözünürlüklerini arttırdığını göstermiştir.

Son çalışmalarımızda Jeffamine D230 (D) [18] ve TREN (T) [17] çekirdekli farklı jenerasyon (G2-G4) ve yüzey fonksiyonel grubuna (NH₂, COOH ve TRIS (C(CH₂OH)₃) sahip olan PAMAM dendrimerlerin sentezi ve karakterizasyonunu gösterdik. Bu çalışmada T ve D çekirdekli yüksek jenerasyonlu amin (NH₂), asit (COOH) ve TRIS (C(CH₂OH)₃) sonlu suda çözünebilir PAMAM dendrimerlerin, sudaki çözünürlüğü zayıf ve bundan dolayı canlı hücrelerde biyoyararlanımları düşük olan hipertansiyon,

böbrek hastalığında ve kalp yetmezliği gibi durumlarda kullanılan kandesartan sileksetil (CC) (Şekil 1) ile fiziksel etkileşimlerini sağlayarak ilacın sudaki çözünürlüğü araştırıldı.



Şekil 1. CC kimyasal özellikleri: $\lambda_{max} = 254$ ve 308 nm, $\log P = 6.1$, Moleküler ağırlık = 610.67 g/mol [16] (CC chemical properties: $\lambda_{max} = 254$ and 308 nm, $\log P = 6.1$, Moleculer weight = 610.67 g/mol)

2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR (EXPERIMENTAL STUDIES)

2.1. Materyaller ve Cihazlar (Materials and Apparatus)

Jeffamine® D230 (D) ve Tris (2-aminoetil)amin (T), Tris (hidroksimetil) aminometan (TRIS), metilakrilat, etilendiamin (EDA), metanol, n-butanol, NaOH ve kandesartan sileksetil (CC) Sigma-Aldrich firmasından temin edildi, Bütün çözeltiler 18.2 M Ω Millipore Milli-Q cihazından elde edilen ultra saf ile hazırlandı. UV-Vis spektrumları PG T70 UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak alındı. İnfrared spektrum ölçümleri için ATR-FTIR Bruker Tensor 27 ($4000-400$ cm⁻¹) spektrofotometresi kullanıldı.

2.2. PAMAM Dendrimerin Sentezi (Synthesis of PAMAM dendrimers)

Mikrodalga destekli sentez yöntemi kullanılarak (T) ve (D) çekirdekli PAMAM-NH₂ (D2-D4.NH₂ ve T2-T4.NH₂), PAMAM-TRIS (D2-D4.TRIS ve T2-T4.TRIS) ve PAMAM-COOH (D2-D4.COOH ve T2-T4.COOH) dendrimerlerin sentezi son çalışmamızda gösterildi [17, 18, 25] (Şekil 2).

Tablo 1. (T) çekirdekli dendrimerlerin fiziksel özellikleri (Physical properties of (T) core dendrimers)

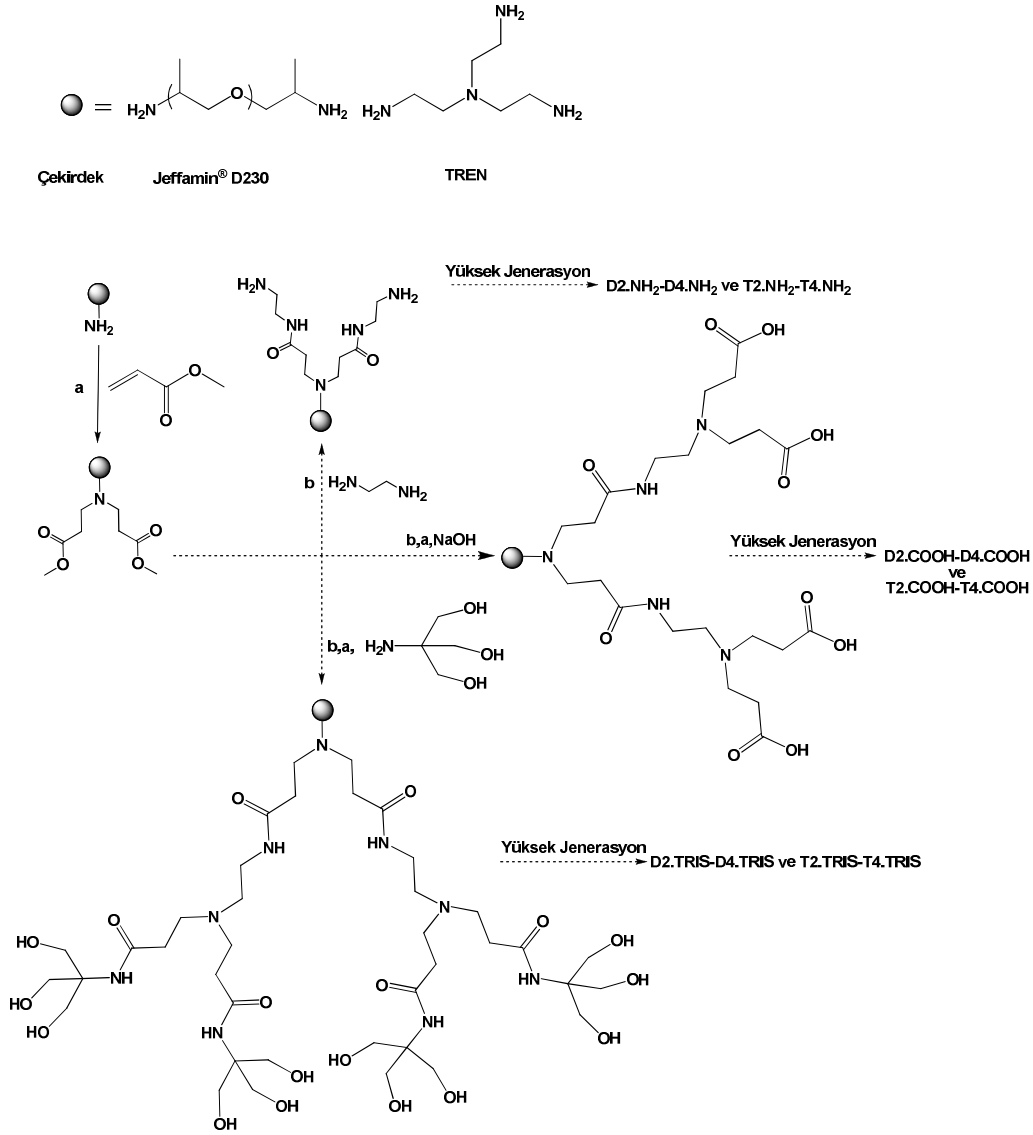
Dendrimer	Ma(g/mol) ^a	NR ₃ ^b	yüzey foksiyonel grup		
			NH ₂	OH	COOH
<i>NH₂-sonlu.</i>					
T2.NH ₂	2203	10	12	-	-
T3.NH ₂	4917	22	24	-	-
T4.NH ₂	10441	46	48	-	-
<i>TRIS-sonlu.</i>					
T2.TRIS	2947	10	-	36	-
T3.TRIS	6429	22	-	72	-
T4.TRIS	13362	46	-	144	-
<i>Karboksil-sonlu.</i>					
T2.COOH	1710	10	-	-	12
T3.COOH	3956	22	-	-	24
T4.COOH	8422	46	-	-	48

^a moleküler ağırlık, ^b tersiyer amin

Tablo 2. (D) çekirdekli dendrimerlerin fiziksel özellikleri (Physical properties of (D) core dendrimers)

Dendrimer	Ma(g/mol) ^a	NR ₃ ^b	yüzey foksiyonel grup		
			NH ₂	OH	COOH
<i>NH₂-sonlu</i>					
D2.NH ₂	1600	6	8	-	-
D3.NH ₂	3427	14	16	-	-
D4.NH ₂	7081	30	32	-	-
<i>TRIS-sonlu</i>					
D2.TRIS	2088	6	-	24	-
D3.TRIS	4403	14	-	48	-
D4.TRIS	9034	30	-	96	-
<i>Karboksil-sonlu</i>					
D2.COOH	1263	6	-	-	8
D3.COOH	2753	14	-	-	16
D4.COOH	5734	30	-	-	32

^a moleküler ağırlık, ^b tersiyer amin



Şekil 2. PAMAM dendrimerlerin sentezi, a) Michael ekleme ve b) Amitleşme (Synthesis of PAMAM dendrimers, a) Michael addition ve b) Amidation)

2.3. İlaç-PAMAM Dendrimer Komplekslerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu (Preparation and Characterization of Drug-PAMAM Dendrimer Complexes)

2.3.1. İlaç-PAMAM Dendrimer Komplekslerin Hazırlanması (Preparation of Drug-PAMAM Dendrimer Complexes)

CC-PAMAM dendrimer kompleksleri önceki çalışmalarımıza göre hazırlandı [16-18]. 1:1 molar oranında CC-PAMAM karışımları metanolde çözüldü. 24 saat süre boyunca 37 °C sıcaklıkta ve 250 rpm hızında karıştırıldı. Döner buharlaştırıcı yardımıyla çözücü uzaklaştırıldı ve geriye kalan çökeltiye saf su ilave ederek 2 saat

boyunca karışması sağlandı. Daha sonra 0.45 µm'lik gözeneklere sahip süzgeç kâğıdı ile filtre edildi. CC-PAMAM dendrimer kompleksleri ATR-FTIR (4000-600 cm⁻¹) ve UV-Vis (230-400 nm) cihazları ile analiz yapıldı.

2.3.2. UV-Vis Karakterizasyonu (UV-Vis Characterization)

CC-PAMAM dendrimer kompleksleri metanol ile son konsantrasyon 22.5 µg/mL olacak şekilde seyreltildi. Bu komplekslerin UV-Vis cihazı ile 400-230 nm aralığında spektrum ölçümleri alındı. CC karakteristik bantı λ_{max} = 254 ve 308 nm'dir. CC-PAMAM dendrimer kompleksleri oluştuktan sonra bu bantlarda herhangi bir kayma gözlemlenmedi [16-18].

2.3.3. ATR-FTIR Spektral Çalışması (ATR-FTIR Spectral Studies)

PAMAM-COOH dendrimer, CC ve CC-PAMAM dendrimer komplekslerinin ATR-FTIR (4000-600 cm^{-1}) spektrumunları 4 cm^{-1} de 20 tarama yapılarak çekildi.

2.4. CC Çözünürlük Testi (Solubility Tests of CC)

Farklı jenerasyon ve yüzey gruplarına sahip PAMAM dendrimerlerin $0.125 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-3}$ M arasındaki ultra saf su içerisindeki çözeltileri 5 mL'lik balon jodede hazırlandı. Fazla miktarda ilaç ilave edilerek doymuş çözeltiler oluşturulduktan sonra 24 saat boyunca $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de 250 rpm hızında karıştırıldı. 24 saatin sonunda çözeltiler 6000 rpm hızında 5 dakika boyunca santrifüj yapıldıktan sonra çözünmeyen ilaçlar $0.45 \text{ }\mu\text{m}$ 'lik gözeneklere sahip süzgeç kağıdı ile çözelti ortamından uzaklaştırıldı. CC-PAMAM dendrimer kompleks çözeltilerinin absorbans bantları belli bir aralıkta (0-1 abs) olabilmesi için seyreltme yapıldıktan sonra ölçümler alındı. CC'nin kalibrasyon eğrisinden faydalanılarak ilacın miktarı belirlendi.

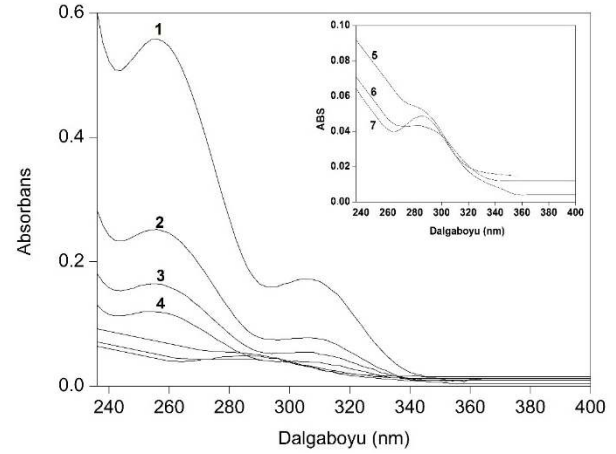
3. SONUÇLAR ve TARTIŞMALAR (RESULTS and DISCUSSIONS)

3.1. CC-PAMAM dendrimer komplekslerinin UV-Vis ve ATR-FTIR Tarafından Spektroskopik Karakterizasyon (Spectroscopic Characterization of CC-PAMAM Dendrimer Complexes by UV-Vis and ATR-FTIR)

3.1.1. UV-Vis Karakterizasyonu (UV-Vis characterization)

CC, PAMAM dendrimer ve CC-PAMAM dendrimer komplekslerinin UV-Vis spektrumları Şekil 3'de gösterilmektedir. CC için $\lambda_{\text{max}} = 254$ ve 308 nm iken PAMAM dendrimerlerin $\lambda_{\text{max}} = \sim 280 \text{ nm}$ dir. CC-PAMAM dendrimer komplekslerinin ve CC'nin 254 ve 308 nm 'deki absorbans bantları gösteriyor ki, dendrimerler CC

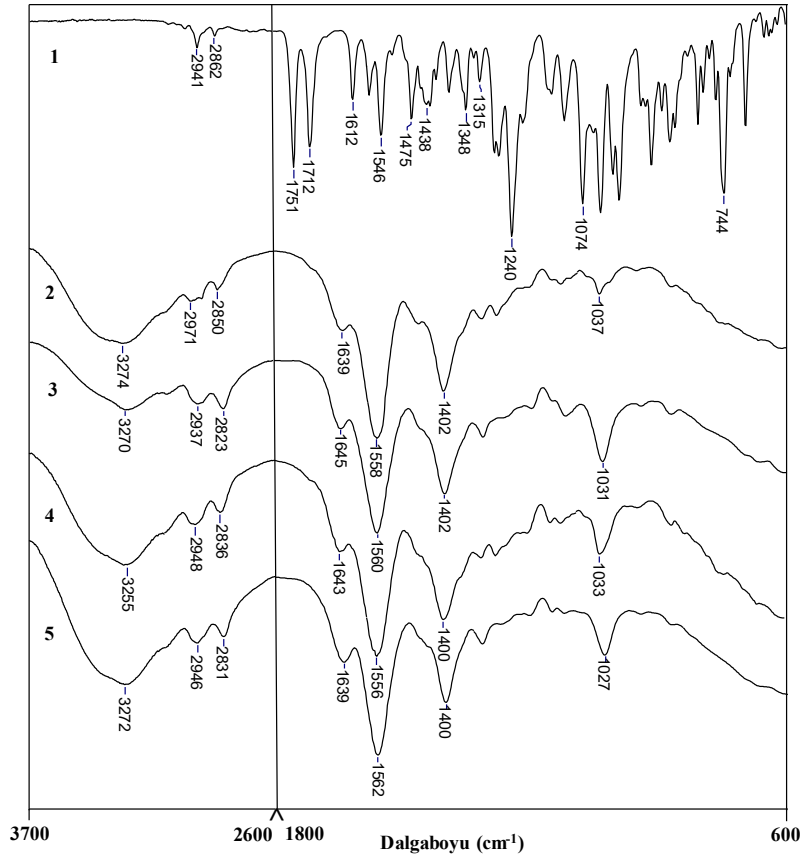
ile kovalent olmayan etkileşim (elektrostatik, enkapsülasyon) yaparak CC'nin çözünürlüğünün artmasına neden olmuşlardır [26].



Şekil 3. UV-Vis spektrumu CC (22.5 $\mu\text{g/mL}$); (2) CC-T4. COOH kompleks (22.5 $\mu\text{g/mL}$); (3) CC-T4.TRIS kompleks (22.5 $\mu\text{g/mL}$); (4) CC-T4.NH₂ kompleks (22.5 $\mu\text{g/mL}$); (5) T4.TRIS (25 μM); (6) T4.NH₂ (25 μM); (7) T4.COOH (25 μM) (UV-Vis spectrum CC (22.5 $\mu\text{g/mL}$); (2) CC-T4. COOH complex (22.5 $\mu\text{g/mL}$); (3) CC-T4.TRIS complex (22.5 $\mu\text{g/mL}$); (4) CC-T4.NH₂ complex (22.5 $\mu\text{g/mL}$); (5) T4.TRIS (25 μM); (6) T4.NH₂ (25 μM); (7) T4.COOH (25 μM))

3.1.2. ATR-FTIR Karakterizasyonu (ATR-FTIR Characterization)

CC, D4.COOH, T4.COOH, CC-D4.COOH, CC-T4.COOH dendrimer komplekslerinin ATR-FTIR spektrumları Şekil 4'de gösterilmektedir. CC karakteristik bantları: 2941 cm^{-1} (C-H); 1751 , 1712 cm^{-1} , (C=O); 1612 cm^{-1} (NH); 1348 cm^{-1} (CN) ve 1073 cm^{-1} (C-O) [16]. T4.COOH ve D4.COOH dendrimerlerin karakteristik bantları ise: O-H ($\sim 3270 \text{ cm}^{-1}$), C-O ($\sim 1030 \text{ cm}^{-1}$), C=O ($\sim 1640 \text{ cm}^{-1}$) ve N-H ($\sim 1558 \text{ cm}^{-1}$). PAMAM dendrimerlerin CC ile kompleks oluşturduktan sonra karakteristik bantlarında, PAMAM dendrimerlerin polar grupları ile hidrofilik ve elektrostatik etkileşimi sonucunda $0-10 \text{ cm}^{-1}$ spektral kaymalar gözlemlendi. Bu spektral kaymaya, ilacın N-H grubu ile dendrimerin C=O, C-O ve C-N/N-H grupların hidrofilik etkileşimlerinin katkıda bulunduğu söylenebilir [16, 27, 28].



Şekil 4. Dendrimer-CC komplekslerin ATR-FTIR spektrumları, (1) CC; (2) D4.COOH-CC; (3) D4.COOH; (4) T4.COOH-CC; (5) T4.COOH (ATR-FTIR spectra of dendrimer-CC complexes, (1) CC; (2) D4.COOH-CC; (3) D4.COOH; (4) T4.COOH-CC; (5) T4.COOH)

3.2. CC Çözünürlüğü Üzerindeki Dendrimerin Konsantrasyon ve Jenerasyon Etkisi (Effect of Dendrimer Concentration and Generation on Solubility of CC)

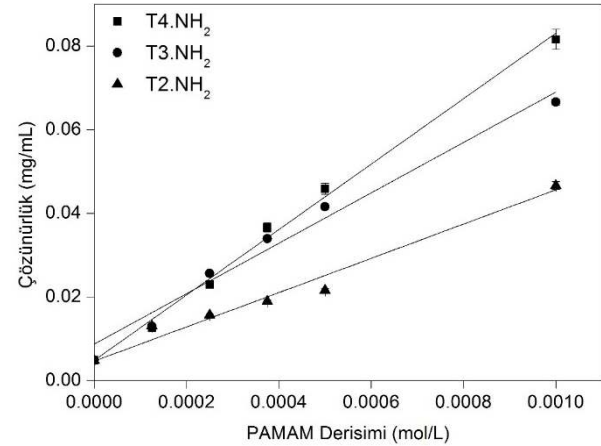
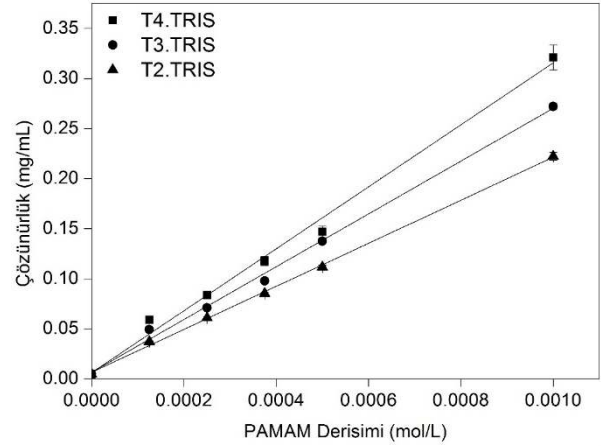
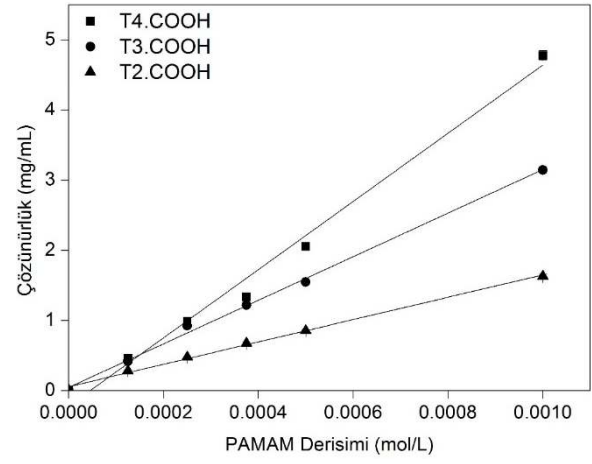
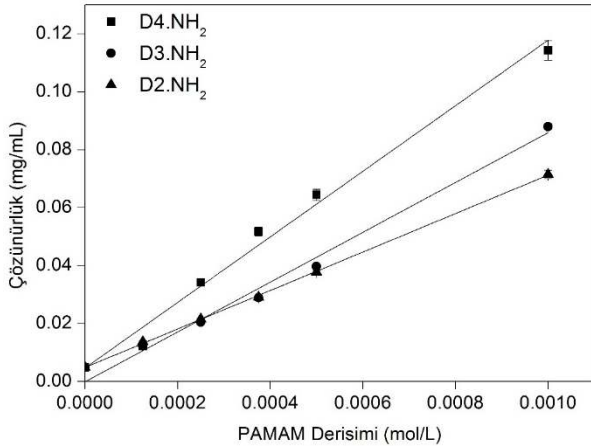
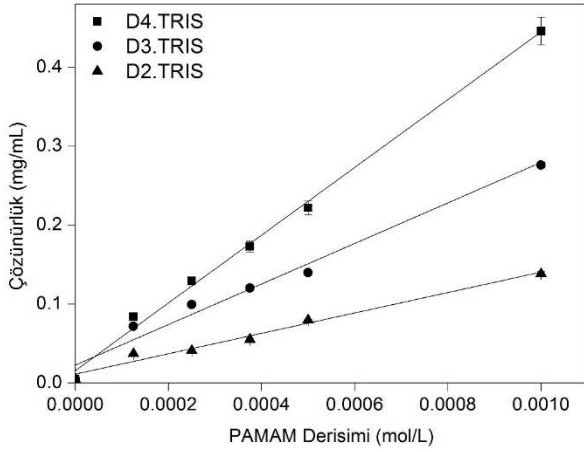
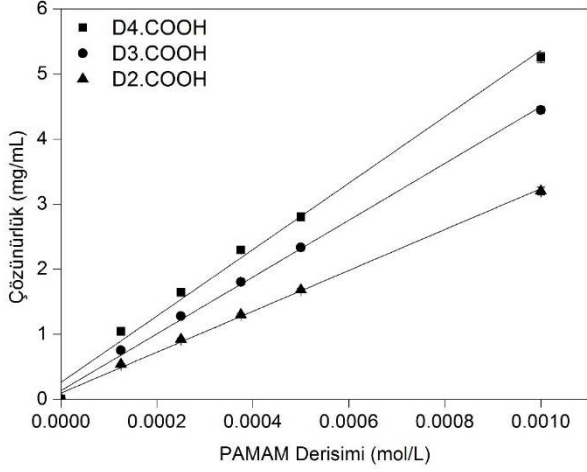
Farklı konsantrasyon ve jenerasyona sahip PAMAM dendrimerlerin CC üzerindeki çözünürlük çalışmaları yapılmış ve sonuçlar Şekil 5’de gösterilmiştir. Dendrimerlerin jenerasyon (G2-G4) ve konsantrasyonların (0-1 mM) artmasıyla CC’nin çözünürlüğünde önemli bir artış tespit edilmiştir. Bu sonuçlar bize gösteriyor ki, dendrimerlerin jenerasyon sayısı arttıkça iç kavitelelerinde paralel oranda büyümesi ve ilacın elektrostatik etkileşimde bulunabileceği fonksiyonel grupların (primer ve tersiyer amin gibi) sistematik bir şekilde artmasıyla birlikte CC’nin çözünürlüğünde önemli bir artış gözlemlenmiştir.

3.3. CC Çözünürlüğü Üzerindeki Yüzey Fonksiyonel Grupların Etkisi (Effect of

surface functional groups on solubility of CC)

PAMAM dendrimerin yüzeyinde ve iç kavitelelerinde bulunan birçok fonksiyonel grup, ilaçlarla elektrostatik etkileşim yaparak etken maddenin çözünürlüğünün artmasına sebep olmaktadır. Ertürk vd. tarafından EDA çekirdekli farklı yüzey gruplarına sahip PAMAM dendrimerin (0.002 M) CC (sudaki çözünürlüğü = 0.0048 mg/mL) ile yapmış olduğu çözünürlük çalışmasında 40.93 – 0.45 mg/mL arasında CC’nin çözünürlüğünü arttırdığını göstermiştir [16]. Farklı yüzey gruplarına sahip dendrimerlerin CC’nin çözünürlüğü üzerindeki etkisi Şekil 5’de gösterilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre asit sonlu PAMAM dendrimerlerin CC’nin çözünürlüğünü arttırmada önemli derecede katkı sağladığı, TRIS sonlu PAMAM dendrimerlerin ise amin sonlu PAMAM dendrimerlere göre daha iyi sonuç verdiği gözlemlenmiştir (T-D4.COOH (5.25-0.45 mg/mL)> T-D4. TRIS (0.44-0.059 mg/mL)> T-D4.NH₂ (0.11-0.012 mg/mL)). CC’in büyük molekül boyutlarına sahip olması PAMAM dendrimerlerin iç kavitelelerine enkapsülasyonunu zorlaştırmasına rağmen, yapısında hidrojen bağ

yapabilecek grupların dendrimerlerle elektrostatik etkileşime yaparak çözünürlüğünün artmasına neden olmuştur. Bu sonuçlar bize gösteriyor ki, TRIS ve asit sonlu PAMAM dendrimerler CC'nin çözünürlüğünü arttırmada potansiyel bir ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabilirler.



Şekil 5. COOH, TRIS ve NH₂ sonlu PAMAM dendrimerin jenerasyon ve konsantrasyona bağlı olarak CC'nin çözünürlüğü üzerindeki etkisi (Effect of solubility of CC in the depending on generation and concentrations of COOH, TRIS and NH₂ terminated PAMAM dendrimer)

3.4. CC Çözünürlüğü Üzerindeki Çekirdek Etkisi (Effect of Core on Solubility of CC)

Farklı çekirdeklere sahip PAMAM dendrimerlerin iç kavimleri, tersiyer amin sayılarının yanı sıra yüzeyinde bulunan fonksiyonel grup sayılarının birbirinden farklı olmasından dolayı CC'nin çözünürlüğü

üzerindeki etkileri de farklı olduğu görülmüştür (Tablo1-2). Yapmış olduğumuz çalışmada, CC'nin çözünürlüğünü (D) çekirdekli PAMAM dendrimerlerin (T) çekirdekli PAMAM dendrimerlere göre daha fazla arttırdığı gözlemlenmiştir (Tablo 3). Bu sonucu irdelersek, (D) çekirdekli PAMAM dendrimerin sahip olduğu iç kavitelesinin (T) çekirdekli PAMAM dendrimerin sahip olduğu iç kaviteye göre daha fazla ilaç enkapsülleyebilecek boyutta olmasının yanı sıra, (T) çekirdekli PAMAM dendrimerin çekirdeğin kısa ve merkezden başlayarak çok fazla dallanarak büyümesine karşı, (D) çekirdekli PAMAM dendrimerlerde ise çekirdeğinin daha uzun bir zincire ve çekirdekten daha az dallanarak büyümesi iç boşluklarının daha büyük olmasına sebep olmasından dolayı CC'nin çözünürlüğü farklı oranlarda artmasına neden olmuş olabilir (Şekil 2). Bu çalışmaların sonuçları bize gösteriyor ki, ticari olarak bulunmayan yüksek oranda dallı yapısı ve aktif uç molekülleri sayesinde fiziksel ve kimyasal özellikleri kontrol edilebilen özgün PAMAM dendrimerlerin artan bir ivmeyle ilaç piyasasındaki yerini alacağı düşünülmektedir.

Tablo 3. (T) ve (D) çekirdekli farklı yüzey grubuna sahip PAMAM dendrimerin CC üzerindeki çözünürlük etkisi (Effect of different surface group of (T) and (D) core PAMAM dendrimer on the solubility of CC)

Dendrimer	Kandesartan Sileksetil (mg/mL)
D4.COOH	5.25 ± 0.0788
D4.TRIS	0.44 ± 0.0174
D4.NH ₂	0.11 ± 0.0038
T4.COOH	4.77 ± 0.0716
T4.TRIS	0.32 ± 0.0125
T4.NH ₂	0.08 ± 0.0027
Su	0.0048 ± 0.0001

KAYNAKLAR (REFERENCES)

- [1] A.E. Beezer, A.S.H. King, I.K. Martin, J.C. Mitchel, L.J. Twyman, C.F. Wain, "Dendrimers as potential drug carriers; encapsulation of acidic hydrophobes within water soluble PAMAM derivatives", *Tetrahedron*, vol. 59, no. 22, pp. 3873-3880, 2003.
- [2] M. Yokoyama, "Novel passive targetable drug delivery with polymeric micelles", *Biorelated polymers and gels : controlled release and applications in biomedical engineering*, pp 193-199, 1998.
- [3] P. Couvreur, F. Puisieux, "Nano- and microparticles for the delivery of polypeptides and proteins", *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 10, no. 2, pp. 141-162, 1993.
- [4] K. Akiyoshi, S. Kobayashi, S. Shichibe, D. Mix, M. Baudys, S. Wan Kim, J. Sunamoto, "Self-assembled hydrogel nanoparticle of cholesterol-bearing pullulan as a carrier of protein drugs: Complexation and stabilization of insulin", *Journal of Controlled Release*, vol. 54, no. 3, pp. 313-320, 1998.
- [5] E. Allemann, R. Gurny, E. Doelker, "Drug-loaded nanoparticles - Preparation methods and drug targeting issues", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 39, no. 5, pp. 173-191, 1993.
- [6] R. Duncan, "Drug-polymer conjugates: potential for improved chemotherapy", *Anti-cancer drugs*, vol. 3, no. 3, pp. 175-210, 1992.
- [7] B. Felice, M.P. Prabhakaran, A.P. Rodríguez, S. Ramakrishna, "Drug delivery vehicles on a nano-engineering perspective", *Materials Science and Engineering: C*, vol. 41, no., pp. 178-195, 2014.
- [8] T.F. Vandamme, L. Brobeck, "Poly (amidoamine) dendrimers as ophthalmic vehicles for ocular delivery of pilocarpine nitrate and tropicamide", *Journal of controlled release*, vol. 102, no. 1, pp. 23-38, 2005.
- [9] M.E. Fox, F.C. Szoka, J.M.J. Fréchet, "Soluble Polymer Carriers for the Treatment of Cancer: The Importance of Molecular Architecture", *Accounts of Chemical Research*, vol. 42, no. 8, pp. 1141-1151, 2009.

- [10] L. Jia, J.-P. Xu, H. Wang, J. Ji, "Polyamidoamine dendrimers surface-engineered with biomimetic phosphorylcholine as potential drug delivery carriers", *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces*, vol. 84, no. 1, pp. 49-54, 2011.
- [11] P. Kesharwani, K. Jain, N.K. Jain, "Dendrimer as nanocarrier for drug delivery", *Progress in Polymer Science*, vol. 39, no. 2, pp. 268-307, 2014.
- [12] C. Dufès, I.F. Uchegbu, A.G. Schätzlein, "Dendrimers in gene delivery", *Advanced drug delivery reviews*, vol. 57, no. 15, pp. 2177-2202, 2005.
- [13] G. Dang, Y. Shi, Z. Fu, W. Yang, "Polymer nanoparticles with dendrimer-Ag shell and its application in catalysis", *Particuology*, vol. 11, no. 3, pp. 346-352, 2013.
- [14] M. Tulu, N.M. Aghatabay, M. Senel, C. Dizman, T. Parali, B. Dulger, "Synthesis, characterization and antimicrobial activity of water soluble dendritic macromolecules", *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 44, no. 3, pp. 1093-1099, 2009.
- [15] K. Öztürk, G. Esendağlı, M.U. Gürbüz, M. Tülü, S. Çalış, "Effective targeting of gemcitabine to pancreatic cancer through PEG-cored Flt-1 antibody-conjugated dendrimers", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 517, no. 1, pp. 157-167, 2017.
- [16] A.S. Ertürk, M.U. Gürbüz, M. Tülü, "The effect of PAMAM dendrimer concentration, generation size and surface functional group on the aqueous solubility of candesartan cilexetil", *Pharmaceutical development and technology*, vol. 22, no. 1, pp. 111-121, 2017.
- [17] M.U. Gürbüz, A.S. Ertürk, M. Tülü, "Synthesis of surface-modified TREN-cored PAMAM dendrimers and their effects on the solubility of sulfamethoxazole (SMZ) as an analog antibiotic drug", *Pharmaceutical Development and Technology*, vol., no., pp. 1-12, 2016.
- [18] A.S. Ertürk, M.U. Gürbüz, M. Tülü, "New-generation Jeffamine® D230 core amine, TRIS and carboxyl-terminated PAMAM dendrimers: Synthesis, characterization and the solubility application for a model NSAID drug Ibuprofen", *Marmara Pharmaceutical Journal*, vol. 21, no. 2, pp. 385-399, 2017.
- [19] O.M. Milhem, C. Myles, N.B. McKeown, D. Attwood, A. D'Emanuele, "Polyamidoamine Starburst® dendrimers as solubility enhancers", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 197, no. 1-2, pp. 239-241, 2000.
- [20] A. Abderrezak, P. Bourassa, J.S. Mandeville, R. Sedaghat-Herati, H.A. Tajmir-Riahi, "Dendrimers bind antioxidant polyphenols and cisplatin drug", *PloS one*, vol. 7, no. 3, pp. e33102, 2012.
- [21] C. Yiyun, X. Tongwen, "Dendrimers as potential drug carriers. Part I. Solubilization of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the presence of polyamidoamine dendrimers", *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 40, no. 11, pp. 1188-1192, 2005.
- [22] B. Devarakonda, R.A. Hill, W. Liebenberg, M. Brits, M.M. de Villiers, "Comparison of the aqueous solubilization of practically insoluble niclosamide by polyamidoamine (PAMAM) dendrimers and cyclodextrins", *International journal of pharmaceutics*, vol. 304, no. 1, pp. 193-209, 2005.
- [23] M. Ma, Y. Cheng, Z. Xu, P. Xu, H. Qu, Y. Fang, T. Xu, L. Wen, "Evaluation of polyamidoamine (PAMAM) dendrimers as drug carriers of anti-bacterial drugs using sulfamethoxazole (SMZ) as a model drug", *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 42, no. 1, pp. 93-98, 2007.
- [24] K. Öztürk, A.S. Ertürk, C. Sarısözen, M. Tulu, S. Çalış, "Cytotoxicity and in vitro characterization studies of synthesized Jeffamine-cored PAMAM dendrimers", *Journal of microencapsulation*, vol. 31, no. 2, pp. 127-136, 2014.
- [25] R. Yin, Y. Zhu, D. Tomalia, H. Ibuki, "Architectural copolymers: rod-shaped, cylindrical dendrimers", *Journal of the American Chemical Society*, vol. 120, no. 11, pp. 2678-2679, 1998.

- [26] A.S. Chauhan, N.K. Jain, P.V. Diwan, A.J. Khopade, "Solubility enhancement of indomethacin with poly (amidoamine) dendrimers and targeting to inflammatory regions of arthritic rats", *Journal of drug targeting*, vol. 12, no. 9-10, pp. 575-583, 2004.
- [27] M.-C. Popescu, D. Filip, C. Vasile, C. Cruz, J. Rueff, M. Marcos, J. Serrano, G. Singurel, "Characterization by Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR) and 2D IR correlation spectroscopy of PAMAM dendrimer", *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 110, no. 29, pp. 14198-14211, 2006.
- [28] P. Singh, U. Gupta, A. Asthana, N.K. Jain, "Folate and folate- PEG- PAMAM Dendrimers: synthesis, characterization, and targeted anticancer drug delivery potential in tumor bearing mice", *Bioconjugate chemistry*, vol. 19, no. 11, pp. 2239-2252, 2008.