



BOR NİTRÜR KATKILI BİYOMALZEMELER VE KONTROLLÜ İLAÇ SALINIM SİSTEMLERİ

Fatoş Işıl AĞIRTAŞ

Doç. Dr. Berna KOÇER KIZILDUMAN

İÇERİK

- 1. Biyomalzeme Nedir?**
- 2. Biyouyumluluk**
- 3. Kontrollü İlaç Salınımı Ve Uygulamaları**
- 4. Bor Nitrür'ün Özellikleri**
- 5. Bor Nitrür Katkılı Biyomalzemeler**
- 6. Kaynakça**

Biyomalzemeler, sentetik veya doğal kökenli, canlı olmayan maddeler ya da madde kombinasyonlarıdır. Doku veya organ fonksiyonlarını tedavi etmek, yerine koymak, onarmak, güçlendirmek veya ilaç salımı sağlamak amacıyla sistemin tamamı ya da bir parçası olarak kullanılır. Metal, polimer, seramik ve kompozit gibi farklı yapılarda üretilebilirler. (Tüylek, 2017)





Temel gereklilikler:

- Biyouyumluluk
- Mekanik uygunluk
- Doku–malzeme arayüzey uyumu
- Bozunabilme ya da stabilite
- Toksik olmama gibi kriterler.





BİYOMALZEMELERDE BİYOUYUMLULUK



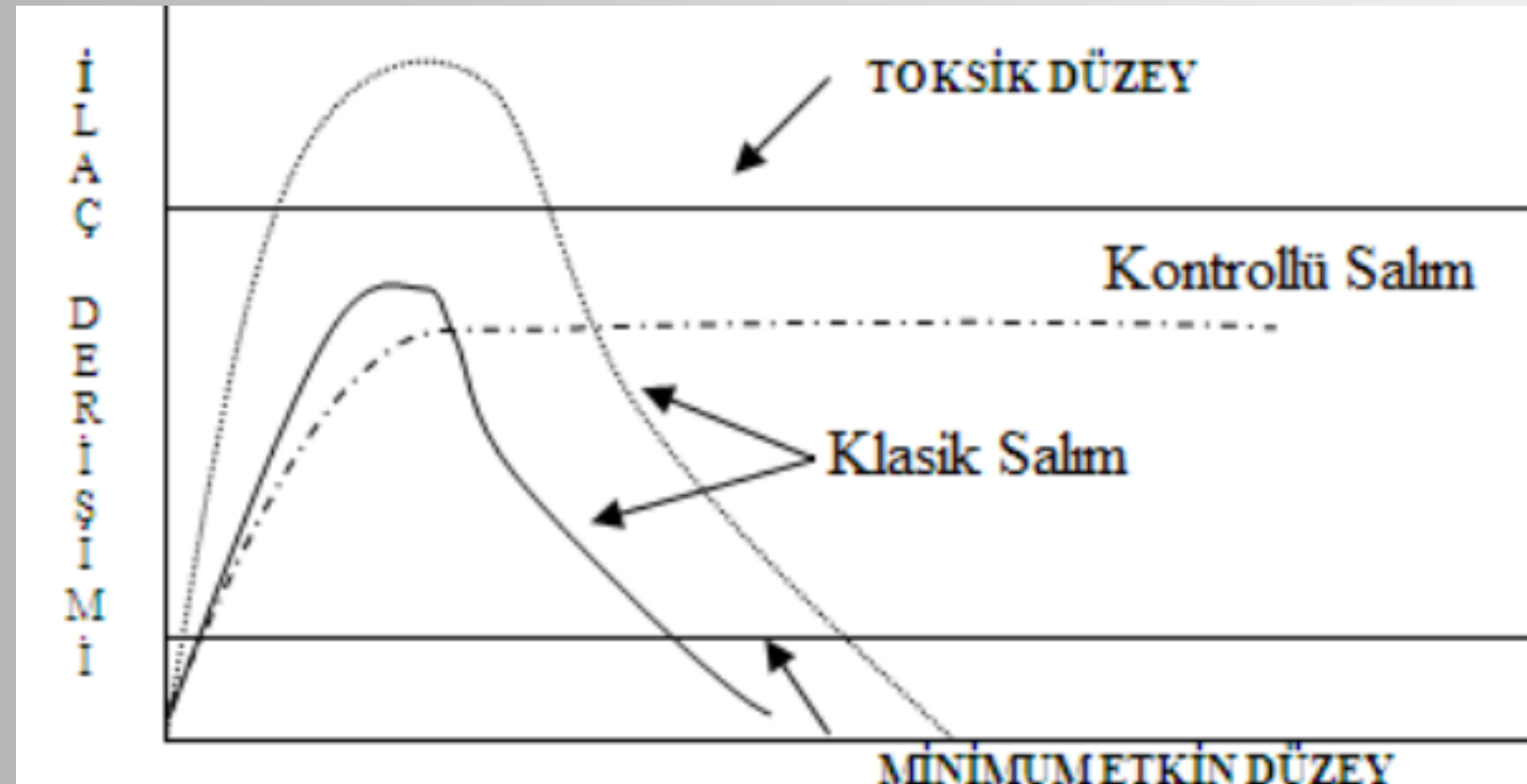
- Biyouyumluluk, bir materyalin vücut sistemine uygun yanıt vermesi; çevre dokularla uyumlu olması, normal doku fonksiyonlarını bozmaması ve iltihaplanmaya neden olmaması olarak tanımlanır.
- Güncel çalışmalar, biyomalzeme–doku etkileşimlerinin anlaşılmasına odaklanarak, vücut sıvılarıyla uyumlu ve doğal doku yenilenmesini destekleyen biyouyumlu malzemelerin geliştirilmesini amaçlamaktadır (Güven, 2014).
- Bu malzemeler; implantlar, doku mühendisliği, rejeneratif tıp, kontrollü ilaç salınım sistemleri ve biyomimetik tasarımlar gibi ileri biyomedikal alanlarda kullanılmaktadır.

İL AÇ SALIMI



Klasik ilaç uygulama yöntemleri (oral tablet/kapsül veya enjeksiyon), ilacın sık ve tekrarlayan dozlarda alınmasını gerektirir. Bu yöntemlerde, ilaç alımını takiben kandaki ilaç derişimi başlangıçta hızla artmakta, kısa süre sabit kalmakta ve ardından hızla azalmaktadır. Bu durum, ilacın plazma derişiminin etkin tedavi aralığının altına düşmesine veya toksik seviyelere çıkmasına neden olabilmektedir. Etkin ve toksik aralıklar dışındaki bu bölgeler, boşa harcanan ilaç miktarını ifade etmektedir.

Kontrollü ilaç salım sistemleri ise ilacı terapötik aralıkta uzun süre tutarak, doz sıklığını ve yan etkileri azaltmakta ve tedavi etkinliğini artırmaktadır.





Kontrollü İlaç Salımı



- Kontrollü ilaç salımı; ilacın malzeme yüzeyine adsorbe edilmesi, matris içine kapsüllenmesi veya salım sistemlerinin iskelete entegre edilmesi ile sağlanır.
 - İlaç salınımı, difüzyon yoluyla ya da matris/kapsülleyici malzemenin bozunması sonucu gerçekleşir.
- Salım miktarı ve süresi, malzeme bileşimi, ilaç entegrasyon yöntemi, ilaç dozu ve yüzey kaplamaları değiştirilerek kontrol edilebilir (Rambhia & Ma, 2015).



Kontrollü İlaç Salımı Uygulamaları



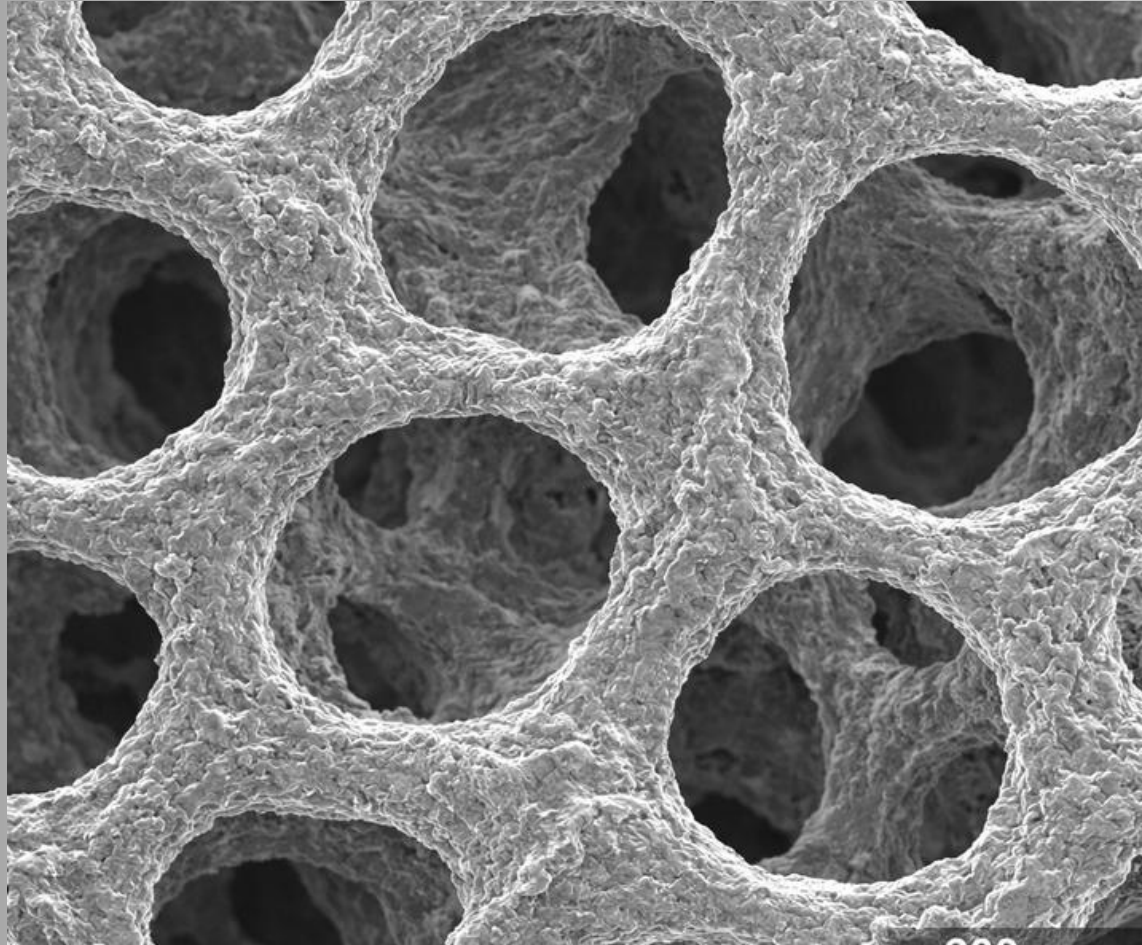
Kontrollü salımı iyileştiren yeni hidrojel yaklaşımları



- Hidrojeller, hidrofilik polimer zincirlerinden oluşan ve su varlığında şişebilen üç boyutlu ağ yapılı sistemlerdir.
- Çapraz bağlanma yoğunluğu ve polimer içeriği değiştirilerek hidrojellerin, fiziksel özellikleri ve bozunma hızları kontrol edilebilmektedir.

- Bu yapısal ayarlamalar, ilaç salım hızını ve salım süresini doğrudan etkilemektedir.
- **Avantajları:** Doğal ve sentetik polimerlerden kolaylıkla üretilebilmeleri ve biyouyumlu yapıları sayesinde hidrojeller, ilaç taşıma sistemleri ve doku mühendisliği uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kontrollü Salım Kapasitesine Sahip Doğal Malzemelerden Üretilmiş Gözenekli İskeletler

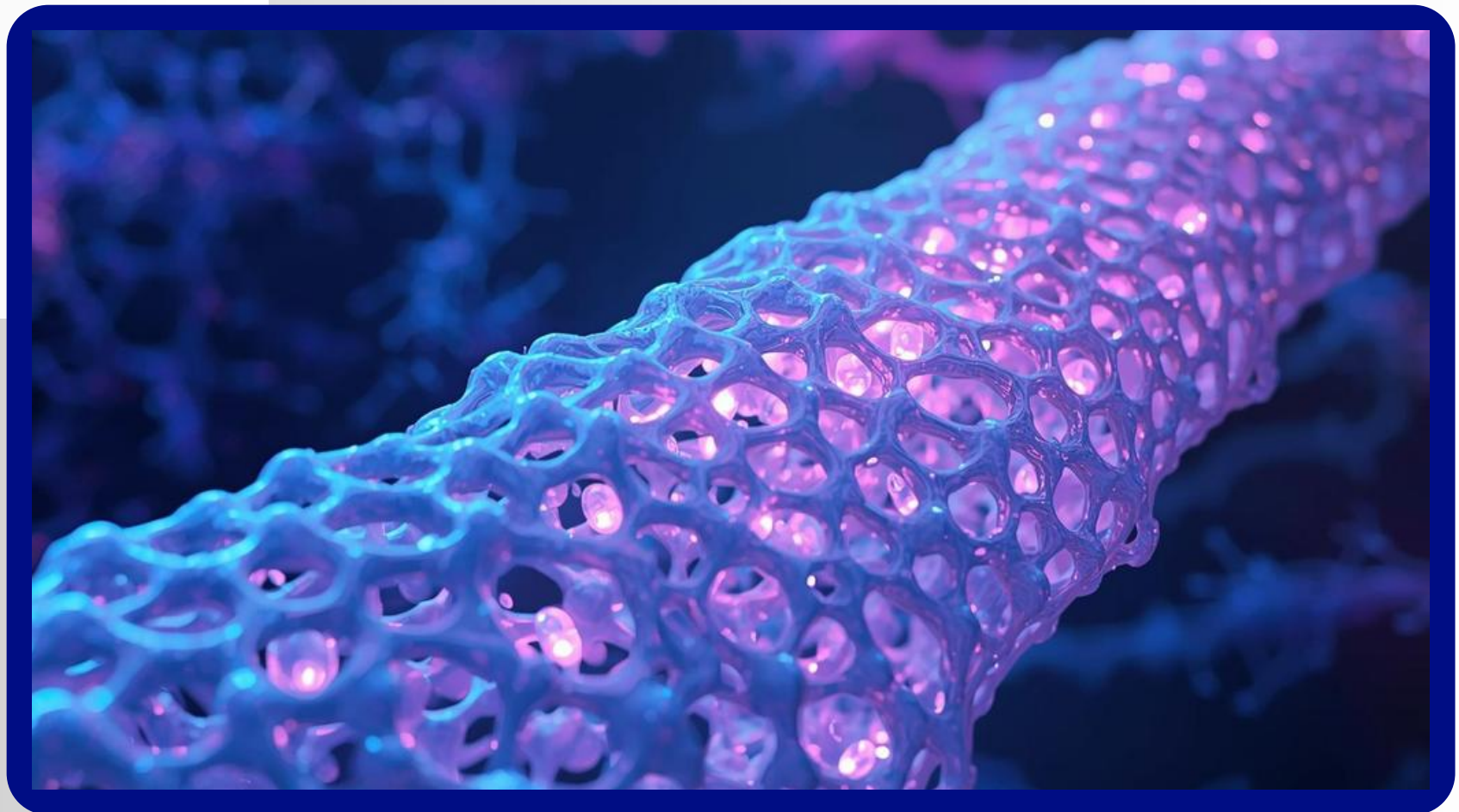


- Gözenekli iskeletler, hücrelerin yapı içine girmesini, yüzeye tutunmasını ve çoğalmasını sağlayan üç boyutlu yapılardır.
- Bu gözenekli yapı, hem doku yenilenmesini destekler hem de kontrollü ilaç salımına olanak tanır.
 - Doku mühendisliğinde yaygın olarak kullanılan doğal polimerler şunlardır:
 - Hiyalüronik asit, kitosan, aljinat, kolajen ve fibrin.

- Bu malzemeler, biyouyumlu ve biyobozunur olmaları sayesinde biyomedikal uygulamalarda önemli avantajlar sunar.
- Heparin gibi yüzey modifikasyonları, ilacın malzemeye bağlanmasını kolaylaştırarak ilaç salımının daha kontrollü gerçekleşmesine katkı sağlar.

Sentetik Polimer Tabanlı İskeletler

- Sentetik polimer iskeletler, salım kinetiğinin hassas biçimde kontrol edilmesini mümkün kılar.
- Doku mühendisliği için gerekli 3B mikroçevreyi sağlarken, mekanik dayanım ve bozunma hızının daha hassas biçimde kontrol edilmesine olanak tanımaktadır
- Yaygın kullanılan sentetik polimerler:
-PLLA, PGA, PLGA, PCL.

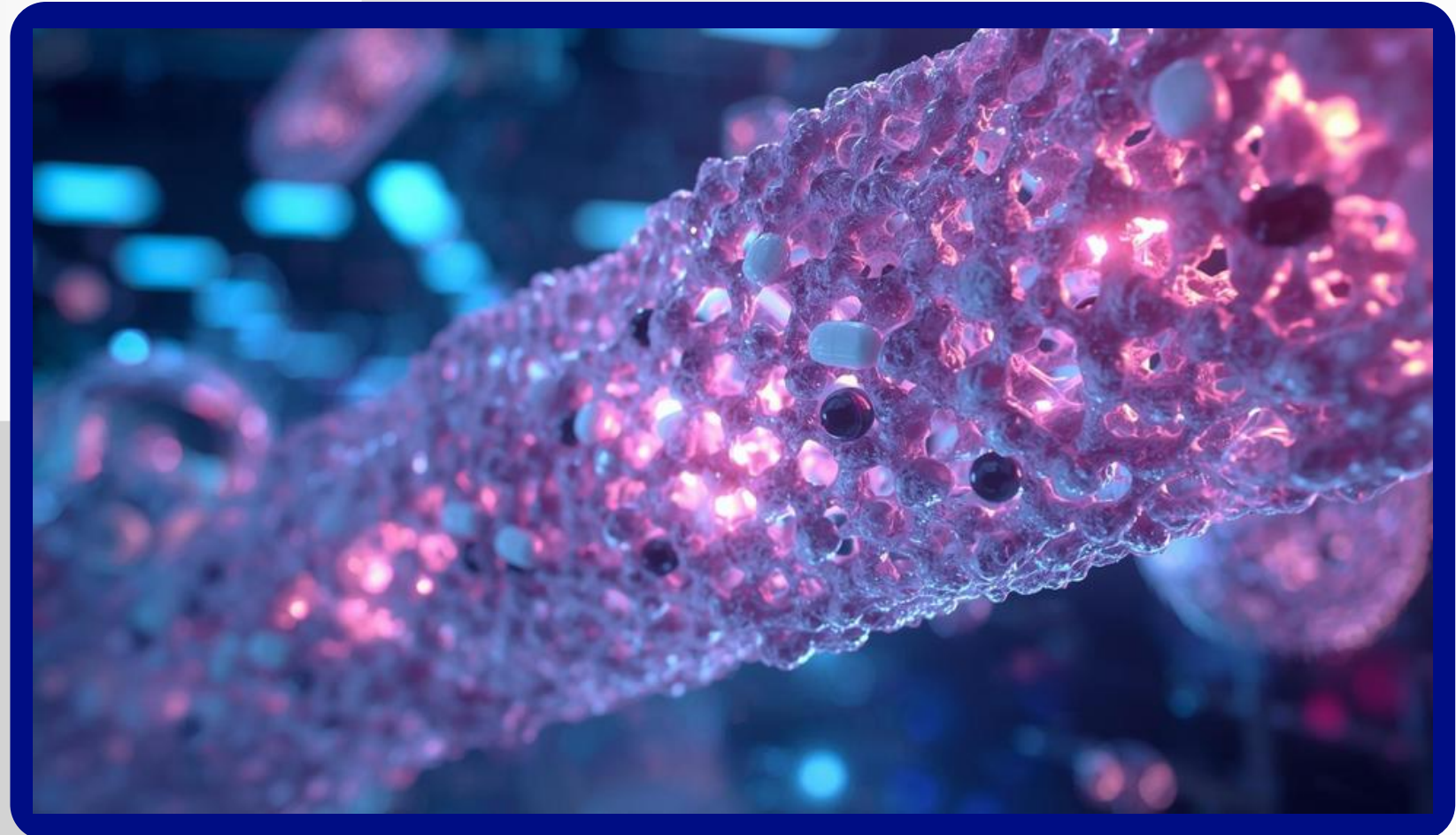




- Doğal iskeletlere kıyasla daha tekrarlanabilir ve kontrollü özellikler sunarlar.
- Sentetik polimer iskeleler genellikle makrogözenekli yapılara sahiptir.

Gözenek boyutu ve gözenekler arası bağlantınlılık:

- İlacın salım hızını
- Hücre infiltrasyonunu
- Hücre çoğalmasını doğrudan etkilemektedir.



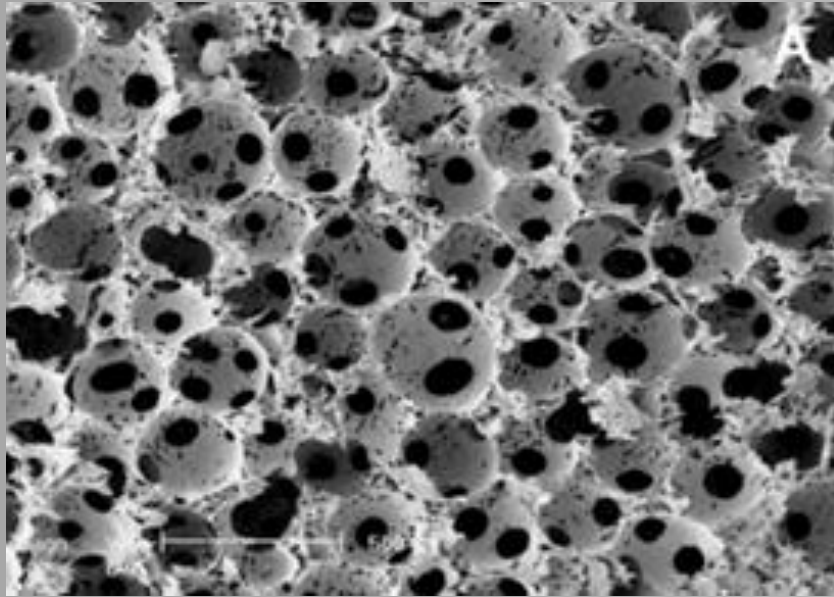
A) İskele Mimarisi ve Yapısal Özellikler



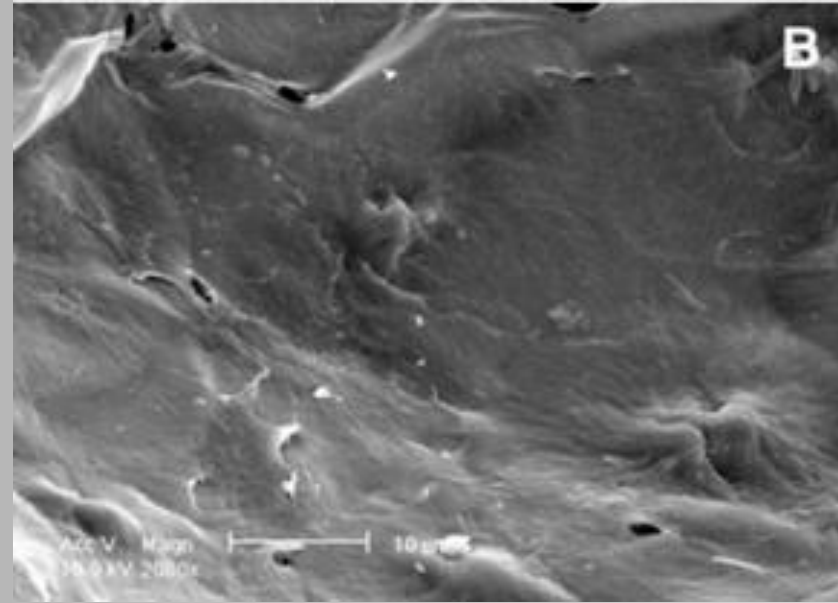
İskele mimarisi, yüzey alanı ve hücre–malzeme etkileşiminde belirleyici rol oynar.

Bu bağlamda, katı duvarlı (SW) ve nanolifli (NF) iskele yapıları yaygın olarak incelenmektedir.

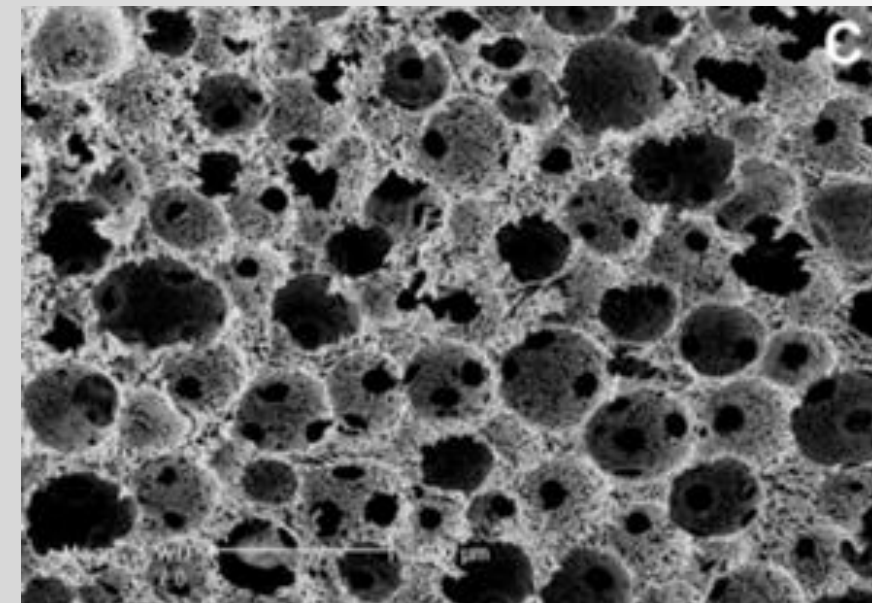
İskelelerin gözenek yapısı ve yüzey mimarisi SEM analizi ile değerlendirilmiştir



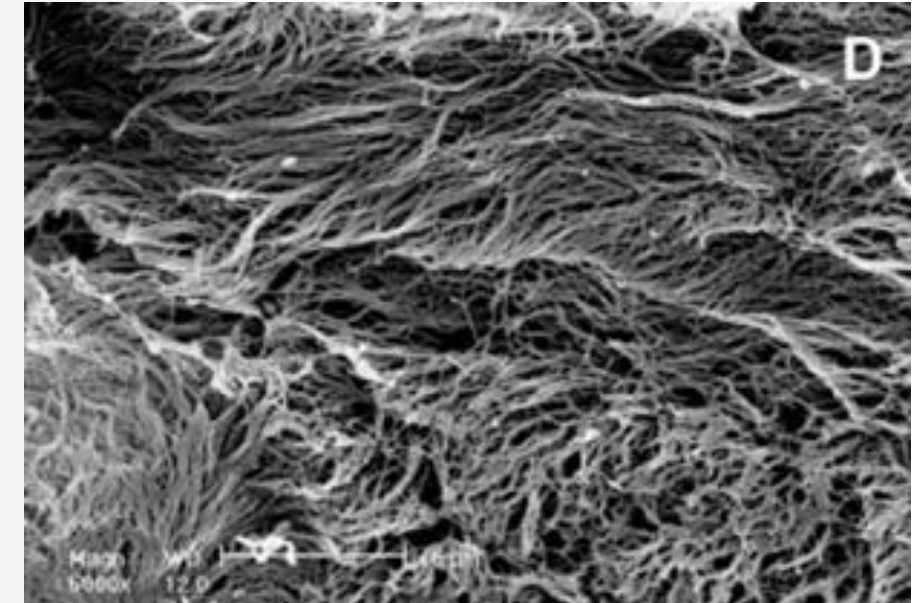
A) Düşük büyütmede SW-PLLA iskelelerin makrogözenekli yapısı



B) Yüksek büyütmede SW-PLLA iskelelerin katı duvarlı Mimarisi



(C) Düşük büyütmede NF-PLLA iskelelerin makrogözenekli yapısı



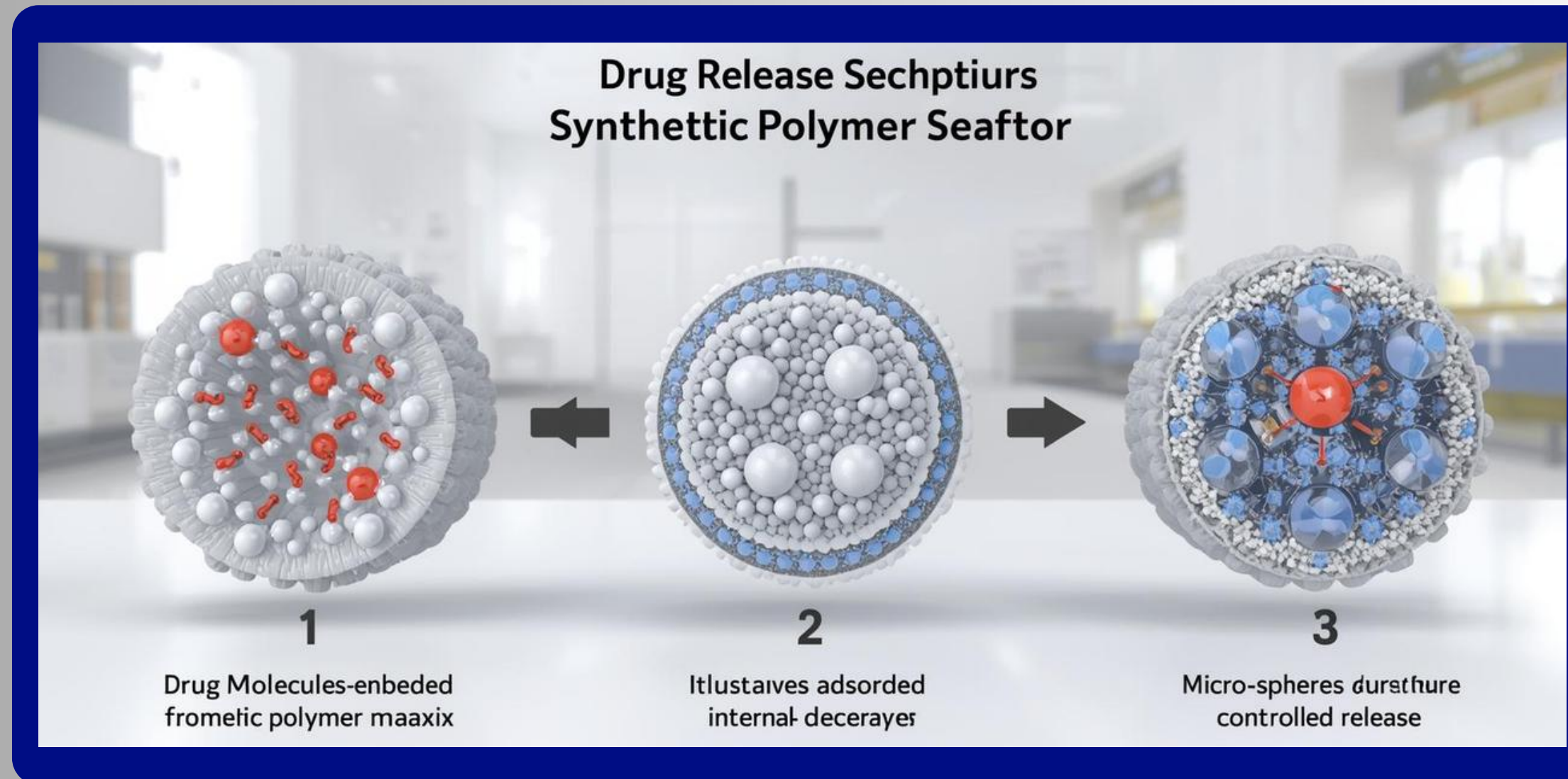
(D) Yüksek büyütmede NF-PLLA iskelelerin nanolifli mimarisi.

SW-PLLA iskelelerin daha düz ve katı duvarlı bir yüzeye sahip olup NF-PLLA iskelelerin ise nanolifli yapıları sayesinde daha yüksek yüzey alanı sunduğunu göstermektedir. Nanolifli yapı, hücre tutunması ve çoğalması açısından ECM benzeri bir ortam sağlamaktadır.

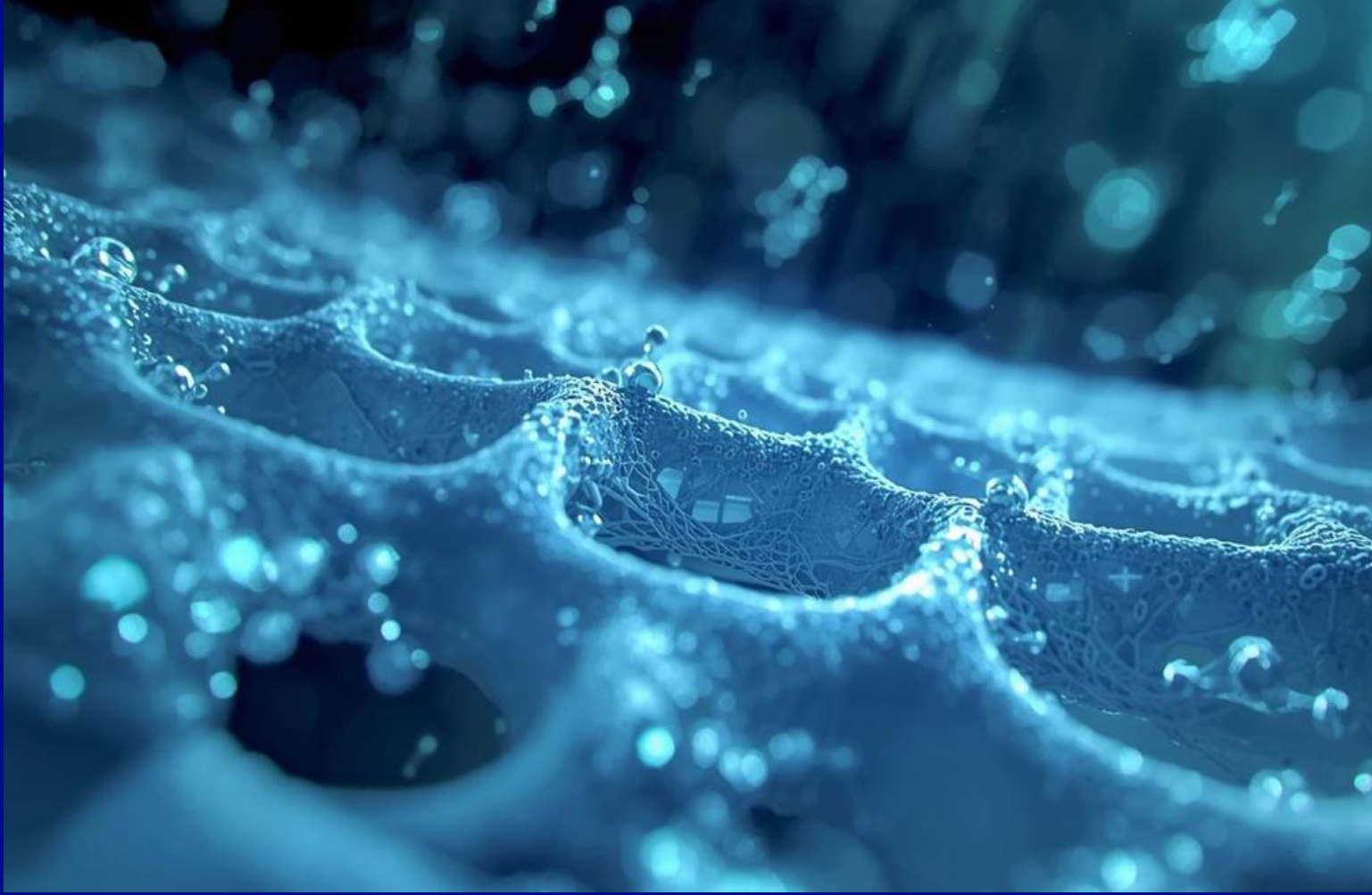


Sentetik polimer iskelelerde kontrollü ilaç salımı üç temel mekanizma ile sağlanır:

1. İlacın iskele matrisi içine gömülmesi ve polimer bozunmasıyla salım
2. İskele duvarlarının ilaç ile emdirilmesi
3. Mikrokürelerin iskele yapısına entegre edilmesi

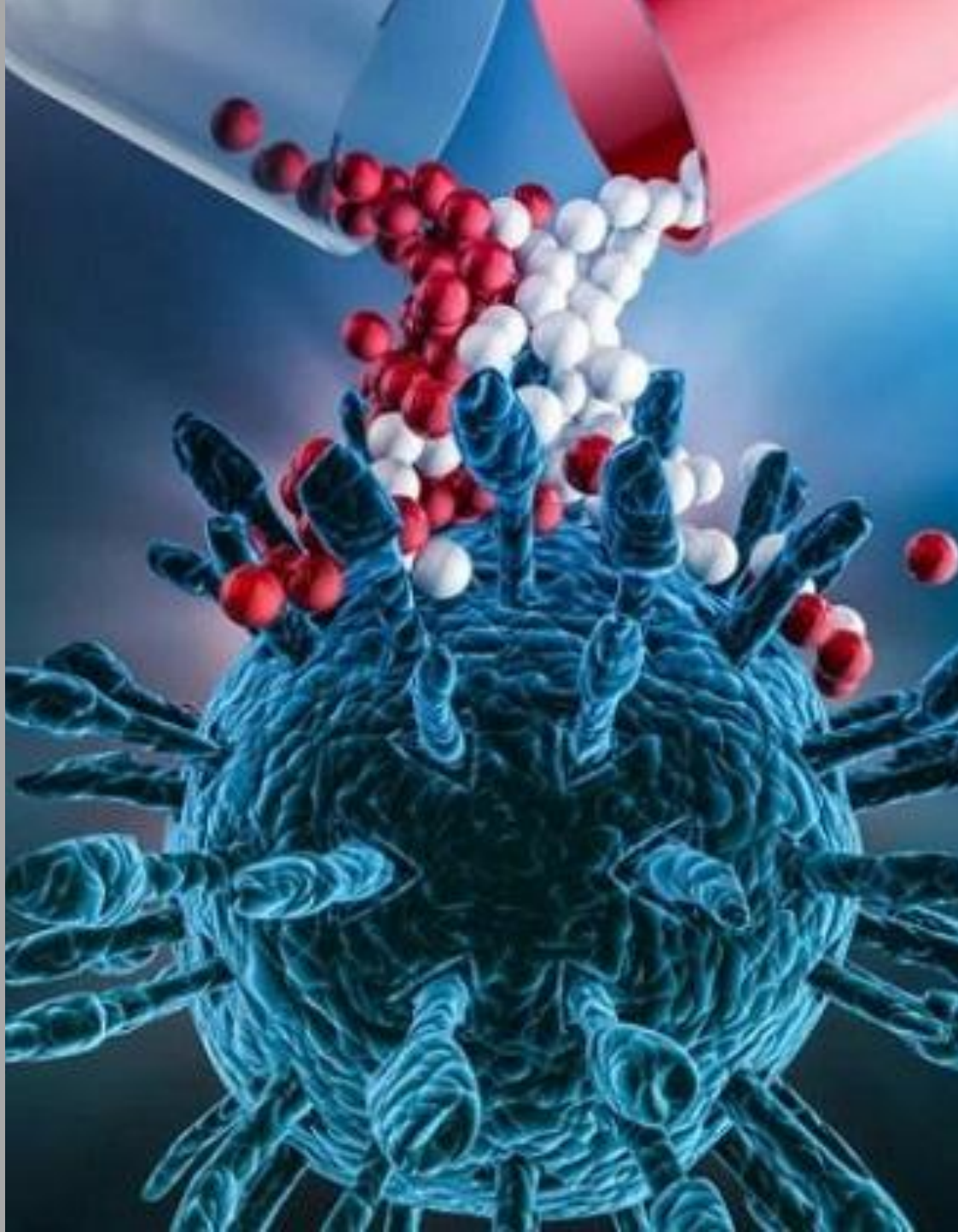


B) Kontrollü Salınım Polimerlerinde Yüzey Modifikasyonları



Temel Yaklaşım

- Yüzey modifikasyonu, iskele tabanlı sistemlerde ilaç salım kinetiğini değiştirmek için kullanılan bir yaklaşımdır
- İskele yüzeyi, ilaçlar ve biyoaktif moleküllerle etkileşebilen yapılarla modifiye edilir
- Amaç: burst salımı azaltmak ve salım süresini uzatmak



– Kontrollü Salım Açısından Etkisi

·Çoğu yüzey modifikasyonu biyouyumluluğu artırmaya yöneliktir

·Kontrollü ilaç salımını doğrudan hedefleyen çalışmalar sınırlıdır

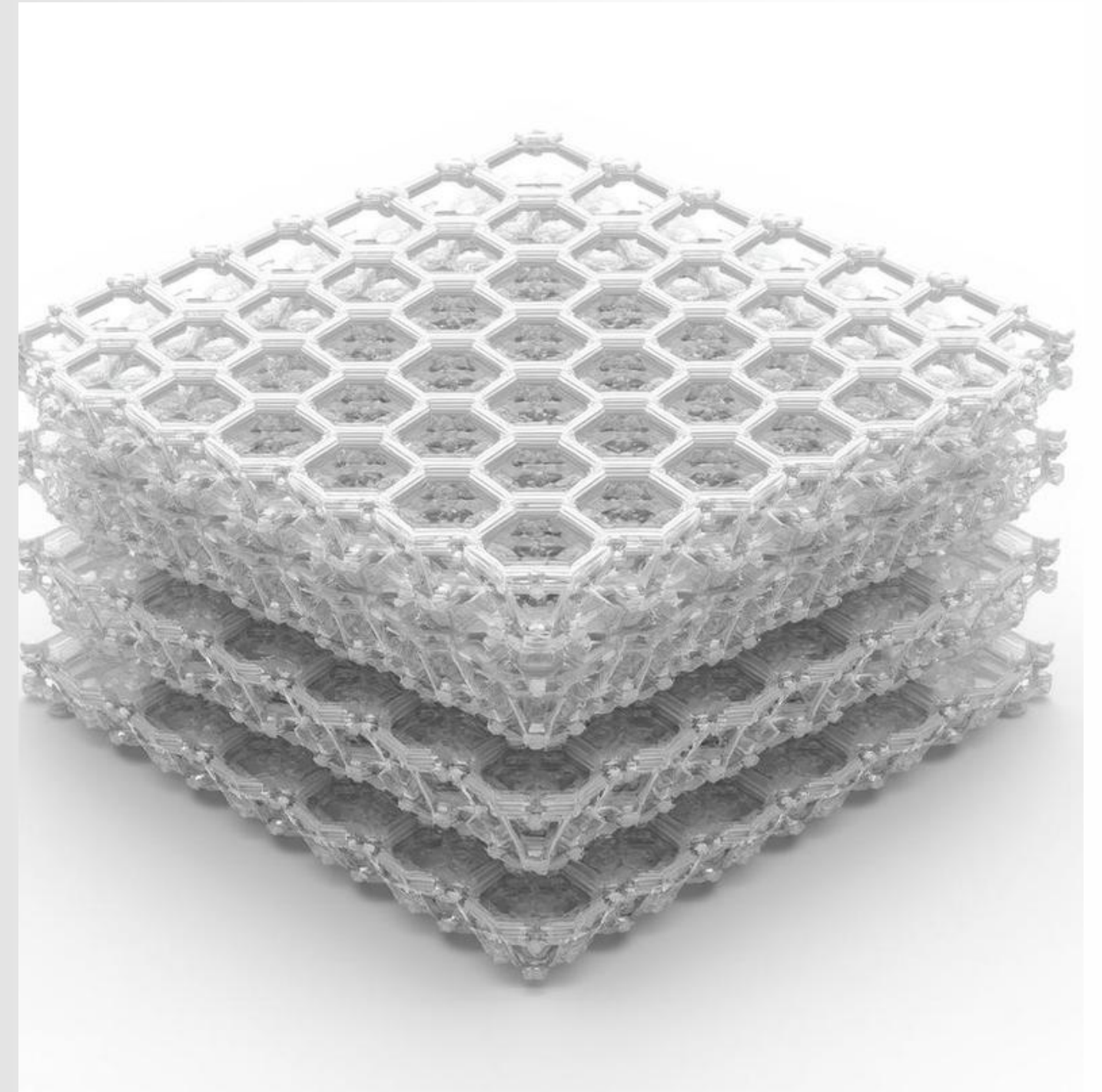
Yüzey–ilaç afinitesi, salım davranışını belirleyen kritik faktördür



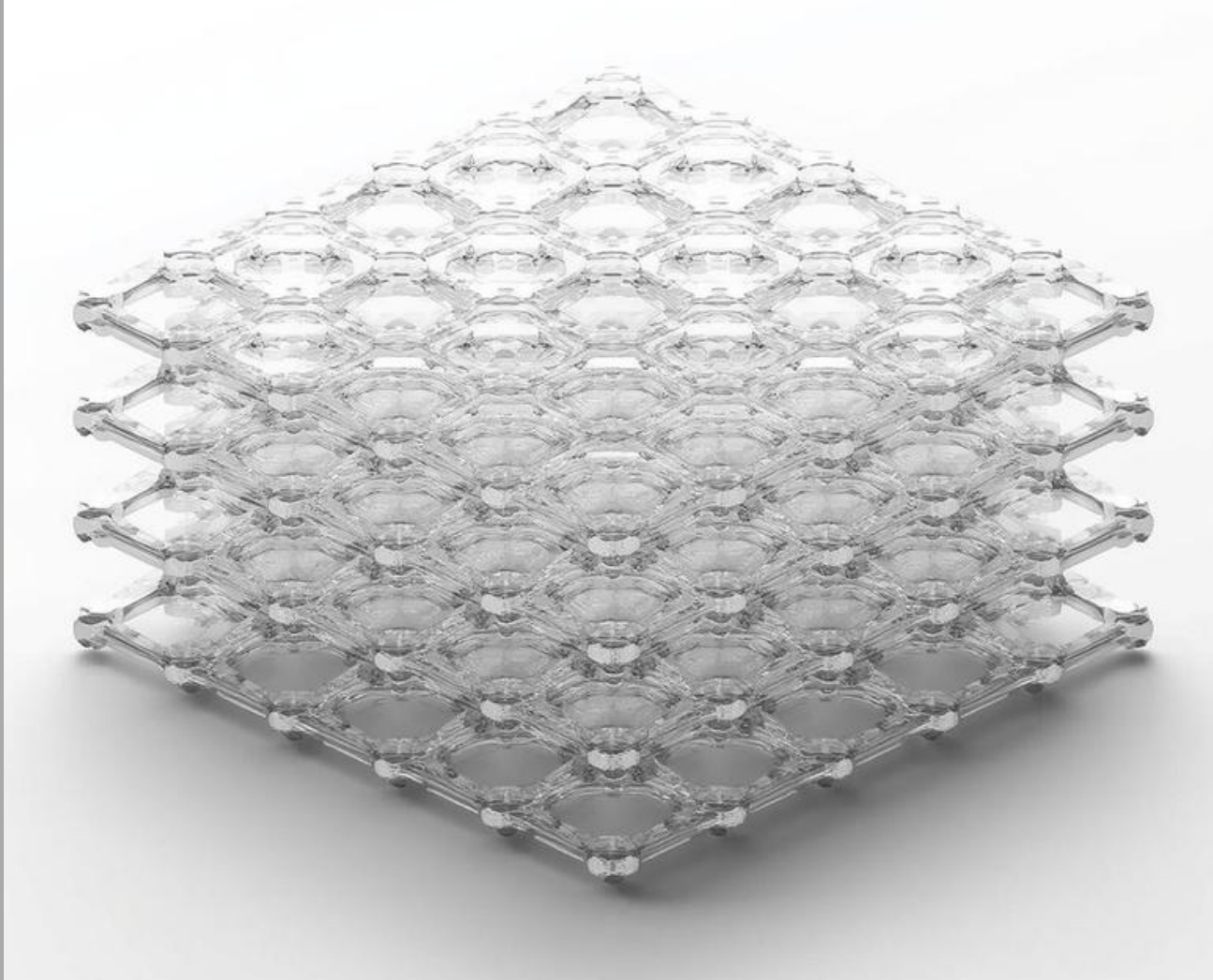


Bor Nitrür (BN) – Yapı ve Özellikler

- Bor nitrür (BN), bor ve azot atomlarından oluşan; kübik (c-BN), hekzagonal (h-BN), wurtzite (w-BN) ve rombohedral (r-BN) olmak üzere farklı polimorflara sahip bir malzemedir.
- Özellikle hekzagonal bor nitrür (h-BN), bal peteğine benzer kafes yapıya sahiptir.
- B–N atomları tabaka içinde güçlü kovalent bağlarla, tabakalar ise zayıf Van der Waals kuvvetleriyle bağlanmıştır (Sharker, 2019).

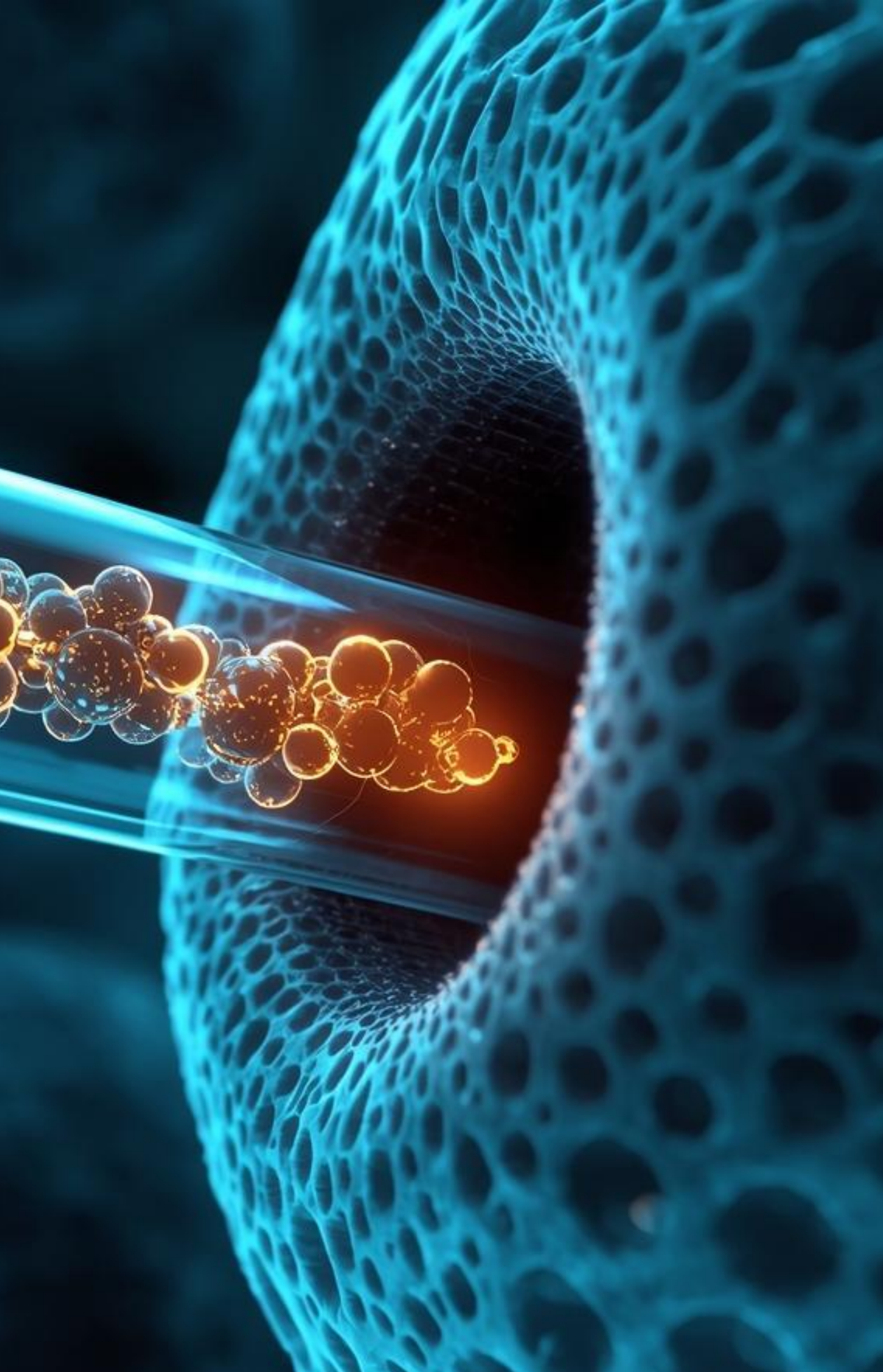


h-BN'in Temel Özellikleri ve Biyomedikal Potansiyeli



- Düşük yoğunluk, yüksek ısıl iletkenlik, elektriksel yalıtkanlık, kimyasal kararlılık ve mükemmel bağlayıcılık h-BN'in öne çıkan özellikleridir.
- Ergimiş camlar ve metallerle reaksiyona girmez, zehirsizdir ve bu nedenle mühendislik ve medikal uygulamalarda yoğun ilgi görmektedir.

- Tabakalar arasındaki zayıf bağlar sayesinde, uygulanan kesme kuvvetiyle tabakalar kolayca ayrılabilir.
- Bor nitrür katkılı yara örtüleri henüz araştırma aşamasında olsa da, ileri yara tedavisi, yanık tedavisi ve kronik yaralar için umut vadetmektedir (Ciofani ve ark.; Merlo ve ark.).



Bor Nitrür Nanotüpleri (BNNT) ve İlaç Taşıma

- Bor nitrür nanotüpleri (BNNT'ler), ilaç dağıtım sistemleri için geleneksel yöntemlere göre daha etkili taşıyıcılar olarak değerlendirilmektedir.
- Terapötik ilaçları, aşıları ve nükleik asitleri hedef hücrelere taşımada kullanılabilir; statik ve dinamik enerji alanlarına yanıt verebilirler.
- Elektriksel, optik ve kimyasal özelliklerin benzersiz birleşimi, biyomedikal araştırmalar için büyük bir potansiyel sunar.

LİTERATÜRDEN ÖRNEKLER



nanomaterials



Article

Boron Nitride Doped Polyhydroxyalkanoate/Chitosan Nanocomposite for Antibacterial and Biological Applications

Abdul Mukheem ^{1,*}, Syed Shahabuddin ^{2,*} , Noor Akbar ³, Azizi Miskon ¹,
Norazilawati Muhamad Sarih ⁴, Kumar Sudesh ⁵, Naveed Ahmed Khan ³ , Rahman Saidur ^{2,6}
and Nanthini Sridewi ^{1,*} 



Potential applications of boron nitride nanotubes as drug delivery systems

Gianni Ciofani

Center of MicroBioRobotics c/o Scuola Superiore Sant'Anna, Italian Institute of Technology, Smart Materials Lab, Viale Rinaldo Piaggio, Pontedera (Pisa), Italy



Highly Water-Soluble, Porous, and Biocompatible Boron Nitrides for Anticancer Drug Delivery

Qunhong Weng,^{†,‡,*} Binju Wang,[§] Xuebin Wang,[†] Nobutaka Hanagata,[⊥] Xia Li,^{†,*} Dequan Liu,[†] Xi Wang,[†] Xiangfen Jiang,[†] Yoshio Bando,[†] and Dmitri Golberg^{†,‡,*}

[†]World Premier International Center for Materials Nanoarchitectonics (WPI-MANA), National Institute for Materials Science (NIMS), Namiki 1-1, Tsukuba, Ibaraki 305-0044, Japan, [‡]Graduate School of Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba, Tennodai 1, Tsukuba, Ibaraki 305-0005, Japan, [§]Institute of Chemistry and the Lise Meitner-Minerva Center for Computational Quantum Chemistry, The Hebrew University of Jerusalem, 91904 Jerusalem, Israel, and [⊥]Nanotechnology Innovation Station, National Institute for Materials Science (NIMS), Sengen 1-2-1, Tsukuba, Ibaraki 305-0047, Japan



Kaynakça:

- Ciofani, G. (2010). Potential applications of boron nitride nanotubes as drug delivery systems. Expert Opinion on Drug Delivery, 7(8), 889–893. <https://doi.org/10.1517/17425247.2010.499897>
- Paul, S., Ahmed, T., Hasan, S., Rahman Bhuiyan, M. K., Kumar Das, S., & Symros, N. (2022). Formulation development & evaluation of controlled drug delivery system: An overview. Clinical Medicine And Health Research Journal, 2(6), 274–280. <https://doi.org/10.18535/cmhrj.v2i6.117>
- Merlo, A., Mokkapati, V. R. S. S., Pandit, S., & Mijakovic, I. (2018). Boron nitride nanomaterials: Biocompatibility and bio-applications. Biomaterials Science. <https://doi.org/10.1039/C8BM00516H>
- Rambhia, K. J., & Ma, P. X. (2015). Controlled drug release for tissue engineering. Journal of Controlled Release, 219, 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.08.049>
- Tüylek, Z. (2017). Biyomateryaller ve sağlıkta kullanımı. Bozok Tıp Dergisi, 7(4), 80–89.
- Güven, Ş. (2014). Biyouyumluluk ve biyomalzemelerin seçimi. Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi, 2(3), 303–311.



Dinlediğiniz için teşekkür ederim.