

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TASARIMLA KALİTE (QUALITY by DESIGN (QbD)) YAKLAŞIMIYLA  
PLGA NANOPARTİKÜLLERİNİN ENDÜSTRİYEL ÜRETİMİNE YÖNELİK  
METOT GELİŞTİRİLMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Esmâ Nur DEVELİ**

**Biyoteknoloji Anabilim Dalı**

**Biyoteknoloji Programı**

**Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Fatemeh BAHADORI**

**TEMMUZ 2020**

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TASARIMLA KALİTE (QUALITY by DESIGN (QbD)) YAKLAŞIMIYLA  
PLGA NANOPARTİKÜLLERİNİN ENDÜSTRİYEL ÜRETİMİNE YÖNELİK  
METOT GELİŞTİRİLMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Esmâ Nur DEVELİ  
(185309002)**

**Biyoteknoloji Anabilim Dalı**

**Biyoteknoloji Programı**

**Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Fatemeh BAHADORI**

**TEMMUZ 2020**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 185309002 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi Esmâ Nur DEVELİ, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "TASARIMLA KALİTE (QUALITY by DESIGN (QbD)) YAKLAŞIMIYLA PLGA NANOPARTİKÜLLERİNİN ENDÜSTRİYEL ÜRETİMİNE YÖNELİK METOT GELİŞTİRİLMESİ" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

**Tez Danışmanı :** **Dr. Öğr. Üyesi Fatemeh BAHADORI** .....

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

**Jüri Üyeleri :** **Doç. Dr. Fahri AKBAŞ** .....

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

**Doç. Dr. Melda ALTIKATOĞLU**  
**YAPAÖZ** .....

Yıldız Teknik Üniversitesi

**Teslim Tarihi** :  
**Savunma Tarihi** : **9 Temmuz 2020**



*Aileme,*

## ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmada, Akademik hayatımın en büyük şansı olarak nitelendirdiğim, mesleki ve insani değerleri ile örnek edindiğim çok değerli danışmanım, Dr. Öğr. Üyesi Fatemeh BAHADORI'ye tecrübeleri ile bana her zaman yol gösterdiği ve cesaretlendirdiği için sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmam süresince laboratuvar olanaklarına erişim imkanı tanıyan Biyoteknoloji Ana Bilim Dalı başkanı Doç. Dr. Binnur TEMEL ve tüm biyoteknoloji çalışanlarına;

Çalışmamın Tasarımla Kalite bölümünde katkıda bulunan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli Zahra ESKANDARI'ye ;

Microfluidizer ile ilgili tecrübelerini paylaşan ve çalışmalarımnda katkıda bulunan değerli Erkan MANKAN'a ;

Eğitim hayatım boyunca maddi manevi desteklerini esirgemeyen ve bana her zaman inanan aileme teşekkür ederim.

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 9.2019/14 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Haziran 2020

Esma Nur DEVELİ  
(Moleküler Biyolog)

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Esmâ Nur DEVELİ

İmza

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

ÖNSÖZ.....	iv
BEYAN.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
KISALTMALAR .....	viii
SEMBOLLER .....	ix
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xvi
SUMMARY .....	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Nanoteknoloji.....	4
2.2 Nano İlaç Taşıma Sistemleri.....	4
2.2.1 Lipozom.....	6
2.2.2 Dendrimer.....	7
2.2.3 Misel.....	9
2.3 Hedefli Kanser Tedavisi.....	10
2.3.1 Pasif hedeflendirme.....	10
2.3.2 Aktif hedeflendirme.....	12
2.4 Polimerik Nanotaşıyıcılar.....	14
2.5 Poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA).....	15
2.6 Tasarımla Kalite Yaklaşımı (Quality by Design).....	16
2.6.1 Merkezi kompozit tasarım (CCD).....	17
2.6.2 Box-Behnken deney tasarımı.....	18
2.6.3 Plackett-Burman deney tasarımı.....	19
2.7 Nanotaşıyıcıların Endüstriyel Üretimi.....	20
2.7.1 Pilot ölçek.....	20
2.7.2 Endüstriyel ölçek.....	20
2.7.3 Yaşanan sorunlar.....	20
2.8 Basınç Homojenizatörleri.....	21
2.8.1 Microfluidizer.....	21
2.8.2 Microfluidizer modelleri.....	24
2.8.3 Microfluidizer ile microfluidics farkı.....	25

<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>26</b>
3.1 Gereç .....	26
3.1.1 Cihazlar .....	26
3.1.2 Kimyasallar .....	26
3.2 Yöntem.....	26
3.2.1 Tasarımla kalite (QbD) yaklaşımıyla CCD deneysel matrisinin oluşturulması.....	26
3.2.2 Geleneksel yöntem.....	29
3.2.2.1 Geleneksel yöntem ile PLGA nanopartiküllerinin hazırlanması.....	30
3.2.2.2 Geleneksel yöntem ile hazırlanan PLGA nanopartiküllerinin stabilite testleri.....	30
3.2.3 Microfluidizer.....	30
3.2.3.1 Microfluidizer cihazında işlenecek olan PLGA nanopartiküllerinin hazırlanması.....	30
3.2.3.2 Microfluidizer cihazında işlem.....	32
3.2.3.3 Microfluidizer sonrası PLGA nanopartiküllerinin stabilite testleri.....	33
3.2.4 QbD yaklaşımı ile optimize sayıların belirlenmesi.....	34
<b>4. BULGULAR ve TARTIŞMA.....</b>	<b>35</b>
4.1 Geleneksel Yöntemle Hazırlanan PLGA Nanopartiküllerinin Boyut Sonuçları.....	35
4.1.1 1.gün boyut sonuçları.....	35
4.1.2 15.gün boyut sonuçları.....	46
4.1.3 60. gün boyut sonuçları .....	57
4.2 Geleneksel Yöntemle Hazırlanan PLGA Nanopartiküllerinin Zeta Ölçümleri	68
4.3 Microfluidizer Sonrası PLGA Nanopartiküllerinin Boyut Ölçümleri .....	80
4.3.1 1. gün boyut ölçümleri.....	80
4.3.2 15.gün boyut ölçümleri.....	91
4.3.3 60. gün boyut ölçümleri .....	102
4.4 Microfluidizer Sonrası PLGA Nanopartiküllerinin Zeta Ölçümleri.....	112
4.5 Deneysel Tasarım.....	124
4.5.1 Tasarım modeli ve veri analizi.....	124
4.5.2 Optimizasyon çalışmaları.....	129
4.5.3 Modelin validasyonu.....	135
<b>5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>137</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>139</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>146</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>157</b>



## **KISALTMALAR**

<b>CCD</b>	: Central Composite Design
<b>DI</b>	: Desirability index
<b>DoE</b>	: Design of Experiment
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>mL</b>	: Mililitre
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>PdI</b>	: Polydispersity index
<b>PLGA</b>	: Poli laktik ko glikolik asit
<b>QbD</b>	: Quality by Design
<b>T80</b>	: Tween 80

## **SEMBOLLER**

**psi** : Basınç birimi



## TABLO LİSTESİ

### Sayfa

<b>Tablo 2.1</b> : Üç düzeyli ve üç faktörlü bir Box-Behnken tasarımı.....	18
<b>Tablo 2.2</b> : 11 faktör 12 deney içeren Plackett-Burman tasarımı.....	19
<b>Tablo 2.3</b> : Partikül boyutu.....	24
<b>Tablo 3.1</b> : CCD tasarımında seçilen değişkenler.....	27
<b>Tablo 3.2</b> : CCD deneysel matrisi.....	27
<b>Tablo 4.1</b> : A)2,38 ve 46 numaralı formülasyonlar için, B)12,26 ve 30 numaralı formülasyonlar için geçiş sayısı ve Z-Ave karşılaştırması.....	123
<b>Tablo 4.2</b> : CCD deneysel matrisi.....	127
<b>Tablo 4.3</b> : Optimize değerler.....	129
<b>Tablo A.1</b> : Geleneksel yöntemle hazırlanan formülasyonların 1-3-5-7-15 ve 60.gün boyut ve zeta sonuçları.....	147
<b>Tablo B.1</b> : Microfluidizer sonrası 1-7-15-30 ve 60.gün boyut ve zeta sonuçları...	149

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa

Şekil 2.1	: Farklı tipteki nanotaşıyıcıların şematik gösterimi.....	5
Şekil 2.2	: Dendrimer yapısı.....	7
Şekil 2.3	: Dendrimerlerin ve diğer dendritik polimerlerin sentezi için ana sentez yolları.....	8
Şekil 2.4	: PEG takılı lipozom (sol) ve PEG takılmış fosfolipit misel yapısı (sağ)...	9
Şekil 2.5	: Tümör vaskülatörünün anatomik ve patofizyolojik anormalliklerini kullanarak nanopartiküllerin EPR etkisi ile pasif hedeflenmesi.....	11
Şekil 2.6	: Pasif ve aktif hedeflendirme.....	12
Şekil 2.7	: Nanotaşıyıcıların hedeflendirilmesi.....	13
Şekil 2.8	: İlaç taşıma sistemlerinde kullanılan polimerlerin doğal-sentetik ve biyobozunurluklarına göre sınıflandırılması.....	14
Şekil 2.9	: Kopolimerin hidrolizine dayalı olarak PLGA'nın biyolojik olarak parçalanabilirliği.....	16
Şekil 2.10	: Merkezi kompozit tasarımının grafiksel gösterimi.....	17
Şekil 2.11	: Microfluidizer çalışma prensibi.....	22
Şekil 2.12	: Microfluidizer işlemcisinin kalbi olan fiks geometri etkileşim odası....	23
Şekil 2.13	: Microfluidizer LM20.....	25
Şekil 3.1	: PLGA nanopartiküllerinin geleneksel lab ölçekli üretim prosesi.....	29
Şekil 3.2	: Rotor-stator mikseri yardımıyla ön karışım hazırlanması.....	31
Şekil 3.3	: Microfluidizer LM20 cihazı, cihazın kalbi olan özel etkileşim odası.....	32
Şekil 3.4	: Çoklu manyetik karıştırıcı ile aseton buharlaştırma işlemi.....	33
Şekil 4.1	: PLGA83-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	36
Şekil 4.2	: PLGA83-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	37
Şekil 4.3	: PLGA100-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	38
Şekil 4.4	: PLGA100-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	39
Şekil 4.5	: PLGA125-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	40
Şekil 4.6	: PLGA125-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	41
Şekil 4.7	: PLGA150-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	42
Şekil 4.8	: PLGA150-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	43
Şekil 4.9	: PLGA167-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	44

<b>Şekil 4.10</b> : PLGA167-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	45
<b>Şekil 4.11</b> : PLGA83-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	46
<b>Şekil 4.12</b> : PLGA83-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	48
<b>Şekil 4.13</b> : PLGA100-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume) .....	49
<b>Şekil 4.14</b> : PLGA100-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	50
<b>Şekil 4.15</b> : PLGA125-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	51
<b>Şekil 4.16</b> : PLGA125-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	52
<b>Şekil 4.17</b> : PLGA150-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	53
<b>Şekil 4.18</b> : PLGA150-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	54
<b>Şekil 4.19</b> : PLGA167-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	55
<b>Şekil 4.20</b> : PLGA167-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	56
<b>Şekil 4.21</b> : PLGA83-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	57
<b>Şekil 4.22</b> : PLGA83-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	59
<b>Şekil 4.23</b> : PLGA100-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	60
<b>Şekil 4.24</b> : PLGA100-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	61
<b>Şekil 4.25</b> : PLGA125-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	62
<b>Şekil 4.26</b> : PLGA125-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	63
<b>Şekil 4.27</b> : PLGA150-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	64
<b>Şekil 4.28</b> : PLGA150-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	65
<b>Şekil 4.29</b> : PLGA167-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	66
<b>Şekil 4.30</b> : PLGA167-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	67
<b>Şekil 4.31</b> : PLGA83-lowT80'nin zeta ölçüm sonuçları a) 1.gün, b) 15.gün ve c) 60.gün.....	68
<b>Şekil 4.32</b> : PLGA83-highT80'nin zeta ölçüm sonuçları a) 1.gün, b) 15.gün ve c) 60.gün.....	70
<b>Şekil 4.33</b> : PLGA100-lowT80'nin zeta ölçüm sonuçları a) 1.gün, b) 15.gün ve c) 60.gün.....	71

<b>Şekil 4.34</b> : PLGA100-highT80'nin zeta ölçüm sonuçları a) 1.gün, b) 15.gün ve c) 60.gün.....	72
<b>Şekil 4.35</b> : PLGA125-lowT80'nin zeta ölçüm sonuçları a) 1.gün, b) 15.gün ve c) 60.gün.....	73
<b>Şekil 4.36</b> : PLGA125-highT80'nin zeta ölçüm sonuçları a) 1.gün, b) 15.gün ve c) 60.gün.....	74
<b>Şekil 4.37</b> : PLGA150-lowT80'nin zeta ölçüm sonuçları a) 1.gün, b) 15.gün ve c) 60.gün.....	75
<b>Şekil 4.38</b> : PLGA150-highT80'nin zeta ölçüm sonuçları a) 1.gün, b) 15.gün ve c) 60.gün.....	76
<b>Şekil 4.39</b> : PLGA167-lowT80'nin zeta ölçüm sonuçları a) 1.gün, b) 15.gün ve c) 60.gün.....	77
<b>Şekil 4.40</b> : PLGA167-highT80'nin zeta ölçüm sonuçları a) 1.gün, b) 15.gün ve c) 60.gün.....	78
<b>Şekil 4.41</b> : a) 1. Formülasyonun 3.gün b) 10.formülasyonun 5.gün görseli.....	79
<b>Şekil 4.42</b> : PLGA-17'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	80
<b>Şekil 4.43</b> : PLGA-29'un a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	82
<b>Şekil 4.44</b> : PLGA-1'in a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	83
<b>Şekil 4.45</b> : PLGA-24'ün a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	84
<b>Şekil 4.46</b> : PLGA-47'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	85
<b>Şekil 4.47</b> : PLGA-54'ün a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	86
<b>Şekil 4.48</b> : PLGA-14'ün a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	87
<b>Şekil 4.49</b> : PLGA-7'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	88
<b>Şekil 4.50</b> : PLGA-28'in a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	89
<b>Şekil 4.51</b> : PLGA-55'in a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	90
<b>Şekil 4.52</b> : PLGA-17'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	91
<b>Şekil 4.53</b> : PLGA-29'un a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	93
<b>Şekil 4.54</b> : PLGA-1'in a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	94
<b>Şekil 4.55</b> : PLGA-24'ün a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	95
<b>Şekil 4.56</b> : PLGA-47'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	96
<b>Şekil 4.57</b> : PLGA-54'ün a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	97
<b>Şekil 4.58</b> : PLGA-14'ün a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	98

<b>Şekil 4.59</b> : PLGA-7'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	99
<b>Şekil 4.60</b> : PLGA-28'in a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	100
<b>Şekil 4.61</b> : PLGA-55'in a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	101
<b>Şekil 4.62</b> : PLGA-17'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	102
<b>Şekil 4.63</b> : PLGA-29'un a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	104
<b>Şekil 4.64</b> : PLGA-24'ün a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	105
<b>Şekil 4.65</b> : PLGA-47'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	106
<b>Şekil 4.66</b> : PLGA-54'ün a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	107
<b>Şekil 4.67</b> : PLGA-14'ün a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	108
<b>Şekil 4.68</b> : PLGA-7'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	109
<b>Şekil 4.69</b> : PLGA-28'in a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	110
<b>Şekil 4.70</b> : PLGA-55'in a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).....	111
<b>Şekil 4.71</b> : PLGA-17'nin zeta ölçüm sonuçları a) 15.gün, b) 30.gün ve c)60.gün.	112
<b>Şekil 4.72</b> : PLGA-29'un zeta ölçüm sonuçları a) 15.gün, b) 30.gün ve c) 60.gün.	114
<b>Şekil 4.73</b> : PLGA-1'in zeta ölçüm sonuçları a) 15.gün, b) 30.gün ve c) 60.gün...	115
<b>Şekil 4.74</b> : PLGA-24'ün zeta ölçüm sonuçları a) 15.gün, b) 30.gün ve c) 60.gün.	116
<b>Şekil 4.75</b> : PLGA-47'nin zeta ölçüm sonuçları a) 15.gün, b) 30.gün ve c) 60.gün.	117
<b>Şekil 4.76</b> : PLGA-54'ün zeta ölçüm sonuçları a) 15.gün, b) 30.gün ve c) 60.gün.	118
<b>Şekil 4.77</b> : PLGA-14'ün zeta ölçüm sonuçları a) 15.gün, b) 30.gün ve c) 60.gün.	119
<b>Şekil 4.78</b> : PLGA-7'nin zeta ölçüm sonuçları a) 15.gün, b) 30.gün ve c) 60.gün..	120
<b>Şekil 4.79</b> : PLGA-28'in zeta ölçüm sonuçları a) 15.gün, b) 30.gün ve c) 60.gün..	121
<b>Şekil 4.80</b> : PLGA-55'in zeta ölçüm sonuçları a) 15.gün, b) 30.gün ve c) 60.gün..	122
<b>Şekil 4.81</b> : 6 numaralı formülasyonun 30.gün görüntüsü (küf oluşumu).....	123
<b>Şekil 4.82</b> : 40 numaralı formülasyonun 21.gün görüntüsü (agregat oluşumu).....	123
<b>Şekil 4.83</b> : PLGA miktarı, T80 miktarı ve basıncın zeta potansiyel üzerindeki etkilerini gösteren tepki yüzey grafikleri.....	130
<b>Şekil 4.84</b> : PLGA miktarı, T80 miktarı ve basıncın PdI üzerindeki etkilerini gösteren tepki yüzey grafikleri.....	130
<b>Şekil 4.85</b> : PLGA miktarı, T80 miktarı ve basıncın Z-Ave üzerindeki etkilerini gösteren tepki yüzey grafikleri.....	131
<b>Şekil 4.86</b> : Zeta potential değerinin parametreler üzerine etkisini gösteren kontur grafikleri.....	132
<b>Şekil 4.87</b> :PdI değerinin parametreler üzerine etkisini gösteren kontur grafikleri.	133

**Şekil 4.88** : Z-Ave değerin in parametreler üzerine etkisini gösteren kontur grafikleri.....134





# TASARIMLA KALİTE YAKLAŞIMIYLA PLGA NANOPARTİKÜLLERİNİN ENDÜSTRİYEL ÜRETİMİNE YÖNELİK METOT GELİŞTİRİLMESİ

## ÖZET

Nanopartiküllerin endüstriyel üretimine yönelik var olan bilgi ve araştırma eksikliği bu taşıyıcıların farmasötik pazarına girişini engelleyen büyük bir etkidir. FDA tarafından altın standart olarak kabul edilen, biyouyumlu ve biyobozunurluk avantajlarıyla öne çıkan PLGA nanopartiküllerinin konvansiyonel olarak birçok üretim yöntemi olmasına karşın bu yöntemler endüstriyel ölçekte üretime uygun değildir. Kullanılan en yaygın yöntemlerden olan emülsiyon oluşturma-çözücü buharlaştırma işlemi, şırınga ile organik fazı su fazına yavaşça damlatma basamağından dolayı büyük ölçekler için uygun bir yöntem olmaktan çıkar. Yüksek basınç homojenizatörü prensibi ile çalışan Microfluidizer teknolojisi ‘kendiliğinden düzenlenen (self assembly)’ sistemlerin endüstriyel üretimi için uygun cihazlardır. Microfluidizer, doğrusal hacimsel ölçeklendirme sayesinde pilot üretimde geliştirme aşamalarından tasarruf sağlar ve scale-up garantisini sunar. Microfluidizer teknolojisi dar partikül boyut dağılımı sonuçları üreterek daha fazla stabilite, daha uzun raf ömrü ve verimli ham madde kullanımı sağlar. Bu çalışmada formülasyon parametreleri tasarımı kalite yaklaşımı ile optimize edilirken PLGA nanopartikülleri Microfluidizer cihazı yardımıyla pilot ölçekte üretilmiştir. FDA tarafından başlatılan, Tasarımla Kalite, önceden belirlenen hedeflere dayanan ve ürünün ilk safhasından ticarileştirildiği son safhasına kadar kontrolünü sağlayan bir yaklaşımdır. Tasarımla kalitenin temelini deneysel tasarımlar oluşturmaktadır. Merkezi kompozit tasarım ile cihaz ve formülasyon faktörleri belirlenip 60 formülasyon için deneysel matriks oluşturulmuştur. Faktör ve tepkilerle ilgili polinom denklemleri oluşturulduktan sonra Minitab 17 yazılımı ile PLGA nano ilaç taşıma sistemi ortalama partikül büyüklüğü, zeta potansiyeli ve PdI açısından optimize edilmiştir. İstenen limitler ortalama partikül büyüklüğü, zeta potansiyel ve PdI için minimum standart sapmalar olarak belirlenmiştir. Bu cevaplar sayesinde optimize PLGA miktarı, T80 miktarı, basınç seviyesi ve geçiş seviyeleri belirlenmiştir. Modelin validasyonu için endüstride sıkça kullanılan istenirlik endeksinden yararlanılmıştır. Kompozit istenirlik değeri 0,955 olarak elde edilip böylece modelin ve optimize edilmiş değerlerin hedefe iyi bir şekilde ulaştığı gösterilmiştir. Enjekte edilebilir (200 nm’den az), kararlı (zeta potansiyel -20 mv’den yüksek) ve dar bir PdI değeri (0,2’den az) ile PLGA nanopartikülleri elde edilmiştir.

**Anahtar kelimeler :** Microfluidizer, tasarımı kalite, pilot ölçek, PLGA, merkezi kompozit tasarım

## **DEVELOPMENT OF A METHOD FOR INDUSTRIAL PRODUCTION OF PLGA NANOPARTICLES WITH QUALITY BY DESIGN (QbD) APPROACH**

### **SUMMARY**

The lack of knowledge and research for the industrial production of nanoparticles is a major factor preventing these carriers from entering the pharmaceutical market. Although PLGA nanoparticles, which are accepted as the gold standard by the FDA, which are biocompatible and prominent with their biodegradability advantages, have many conventional production methods, these methods are not suitable for industrial scale production. The emulsion-solvent evaporation process, which is one of the most common methods used, is not a suitable method for large scales due to the step of slowly dropping the organic phase into the water phase with the syringe. Microfluidizer technology working with the principle of high pressure homogenizer is suitable devices for the industrial production of 'self-assembly' systems. Microfluidizer saves development phases in pilot production and offers scale-up guarantee thanks to linear volumetric scaling. Microfluidizer technology produces narrow particle size distribution results, providing greater stability, longer shelf life and efficient raw material utilization. In this study, while the formulation parameters were optimized by quality by design approach, PLGA nanoparticles were produced on a pilot scale with the help of Microfluidizer device. Launched by the FDA, Quality by Design is an approach based on predetermined goals and providing control from the first stage of the product to the final stage when it is commercialized. Statistical experiment designs (Design of Experiments, DoE) form the basis of the QbD approach. With the central composite design, device and formulation factors were determined and an experimental matrix was created for 60 formulations. After the polynomial equations related to the factors and responses were created, the PLGA nano drug delivery system was optimized in terms of average particle size, zeta potential and PdI with the Minitab 17 software. The desired limits are determined as mean particle size, zeta potential and minimum standard deviations for PdI. Thanks to these answers, optimized PLGA amount, T80 amount, pressure level and transition levels were determined. For the validation of the model, the desirability index, which is frequently used in the industry, was used. The composite desirability value was obtained as 0.955, thus it was shown that the model and the optimized values reached the target well. PLGA nanoparticles were obtained with injectable (less than 200 nm), stable (zeta potential-greater than 20 mv) and a narrow PdI value (less than 0.2).

**Keywords:** Microfluidizer, quality by design, pilot scale, PLGA, central composite design

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda biyoteknolojideki gelişmeler sayesinde ilaç tasarımında ilerlemeler sağlanmıştır. Hedefli kanser tedavisi sağlıklı hücreleri en az şekilde etkileyerek, kanser hücrelerini hedeflemek için tasarlanmış ilaçları kullanan bir tedavi yöntemidir. Hedeflendirilmiş çeşitli nano ilaç taşıyıcılar kanser tedavisi için önem taşımaktadır. Nano ilaç taşıma sistemlerine örnek olarak lipozomlar, miseller, dendrimerler ve polimerik nanopartiküller verilebilir. Bu çalışma da ise bir polimerik nanopartikül olan PLGA nanopartikülleri seçilmiştir. Nanotaşıyıcıların nanopresipitasyon, diyaliz, salting-out, süper kritik sıvı teknolojisi gibi çeşitli sentez yöntemleri bulunmaktadır. Fakat bu yöntemler endüstriyel üretime uygun olmadıkları için laboratuvar ölçeğinde üretilen nanotaşıyıcılardan elde edilen sonuçlar ilaç endüstrisine aktarılamamaktadır. Dolayısıyla laboratuvarında elde edilen verilerin klinik araştırmalarda kullanılmasında sorunlar çıkmaktadır. Laboratuvarlarda elde edilen her sonucun scale-up çalışmasının yapılması, pilot ölçekte üretilmesi ve elde edilen sonuçların büyük ölçeklere aktarılmasının araştırılması büyük önem taşımaktadır. PLGA, başta FDA tarafından altın standart olarak tanımlanmasının yanında biyoyumlu ve biyobozunur olduğu için sıklıkla tercih edilen bir polimerdir [1]. PLGA nanopartikülü üretilmesi aşamasında en sık kullanılan yöntemlerden biri emülsiyon oluşturma-çözücü buharlaştırma yöntemidir. Bu yöntemde PLGA organik bir çözelti içerisinde çözünüp yavaşça sürfaktan içeren su fazının içine damlatılır ardından oda sıcaklığında organik çözücünün buharlaşması sağlanır. Geleneksel yöntemde ait olan bu aşamalar endüstriyel üretim için uygun değildir. Bir yüksek basınç homojenizatörü olan Microfluidizer cihazı ile yavaş yavaş damlatma basamağının ortadan kaldırılma imkanı araştırılmaktadır. FDA tarafından onaylı olan bu partiküller stabilite sorunu yaşadığından, ticari olarak satışı organik çözücü içinde gerçekleşmektedir. Oysaki gelişen teknolojiyle endüstrinin kullanımına sunulan yeni cihazlar bu sorunun çözümü olabilir. Son yıllarda nano ilaç taşıyıcı sistemlerin üretimi için tasarlanan Microfluidizer cihazının PLGA nanopartiküllerinin endüstriyel üretiminde olası başarı ve verimi bu projenin kapsamı içine girmektedir.

Microfluidizer teknolojisi 40000 psi'ye kadar basınç, dar partikül boyut dağılımı oluşturma ve uzun süreli stabilite sağlama gibi birçok avantaj sunmaktadır. Microfluidizer aracılığı ile yavaşça damlatma basamağı sorunu ortadan kaldırılmıştır ve bir diğer sorun olan organik çözücünün oda sıcaklığında uçurulması için bu tez çalışmasında yapılan optimizasyon sonucu elde edilen formülasyonun endüstride kullanılan exproof kazanları ile çözücü buharlaştırma sorunu da ortadan kaldırılabilir.

Mikron boyutundaki partiküller için büyük ölçekli üretim yöntemleri olmasına karşın birçok nanopartikül için endüstriyel üretime yönelik yöntemlerde sorunlar bulunmaktadır [2, 3]. Polimerik nanopartiküllerin hazırlanması için kullanılan üretim metotlarının ölçeklendirilmesine ilişkin bilgi eksikliği, bu ilaç taşıyıcı sistemlerin farmasötik pazarına girişini engelleyen bir etkidir.

Ürün geliştirme sürecinde ölçeklendirme aşaması oldukça önemlidir. Çünkü çoğu zaman küçük ölçekte görünmeyen sınırlamaların çoğu büyük ölçekte önemli hale gelir ve hatta söz konusu ürünün endüstriyel üretime dönüşmemesine yol açabilir. Ürün genellikle ilk geliştirme çalışmalarından daha büyük ancak endüstriyel üretimden daha küçük olan pilot ölçekte hazırlanır. Temel düşünce üretimi olabildiğince iyileştirmek ve endüstriyel üretime geçmeden önce çalışma parametrelerini optimize etmektir. Bu tez çalışması scale-up garantisi sunan Microfluidizer teknolojisi ve çalışma parametrelerini optimize eden tasarımla kalite (QbD) yaklaşımı ile endüstriyel üretime ışık tutmaktadır.

Tasarımla kalite yaklaşımı geleneksel deneysel yöntemlerin aksine az sayıda deney ile doğru sonuca ulaşmayı sağlayan bir yöntemdir [4]. QbD, Birleşik Devletler İlaç ve Gıda Dairesi (United States Food and Drug Administration, FDA) tarafından başlatılan bir girişimdir. İlaç sektöründe ürün geliştirme safhasında fazla deneyler; zaman, iş gücü ve maddi kayba yol açmaktadır. Bu nedenle amaca ve doğru bir şekilde sonuca ulaşmaya hizmet eden uygun QbD modelinin seçilmesi oldukça önemlidir. Uygun deney tasarımlarının seçilmesi ile kritik faktörler ve uygun seviyeleri, az sayıda deney ile belirlenebilir. Ayrıca proses ve formülasyonun optimizasyonu amacı ile bu kritik faktörler ile kritik kalite özellikleri arasındaki ilişkiyi en iyi şekilde açıklayan matematiksel modeller oluşturulabilir [5-9].

Merkezi kompozit tasarım (CCD) matematiksel olarak bir cevabı tahmin etmek veya bir prosesi kesin olarak optimize etmek gerektiğinde kullanılan ideal bir modeldir [6].

Sunulan bu tez çalışmasının amacı PLGA nanopartiküllerini Microfluidizer teknolojisi ile pilot ölçekte geliştirmek, üretilen nanopartiküllerin kritik kalite özellikleri olan Z-Ave, zeta potansiyel ve PDI üzerine nano formülasyon ve işlem parametrelerinin etkisini CCD modeli kullanarak QbD yaklaşımı ile değerlendirmektir.



## **2. GENEL BİLGİLER**

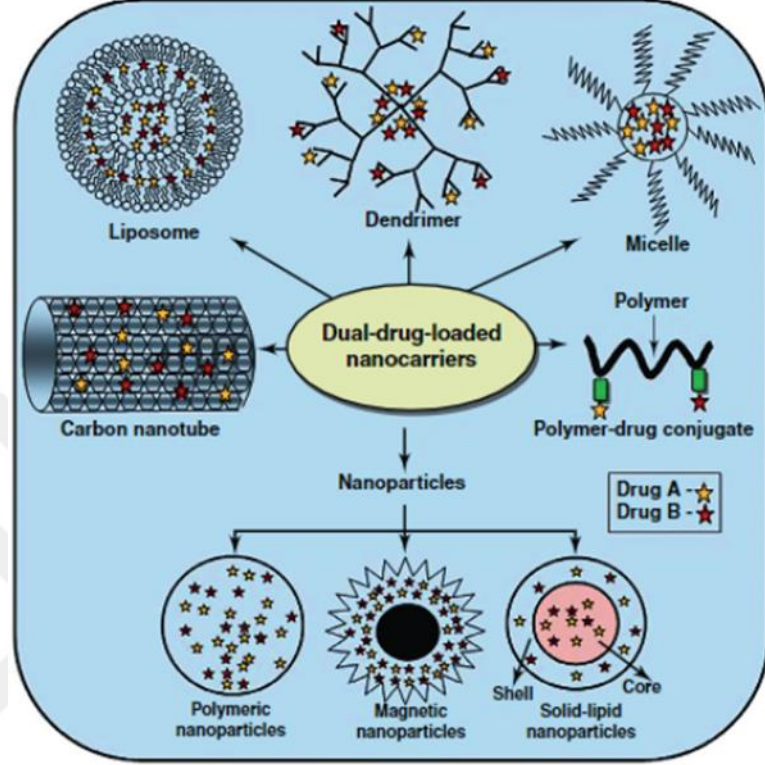
### **2.1 Nanoteknoloji**

Nanoteknolojinin arkasındaki fikir ve kavramlar 1959 yılında ünlü fizikçi Richard Feynman tarafından başlatılmıştır [10]. Eski yunanca da cüce anlamında gelen nano ön eki metrenin milyarda birini tarif etmektedir. Nanoteknoloji; mühendislik, biyoloji, fizik ve kimyadan türetilen çeşitli cihazları kapsayan çok disiplinli bir alandır [11]. Nanoteknoloji, ilaç verme yoluyla hastalıkları tedavi etme biçimini potansiyel olarak değiştiren ve gelişmekte olan bir alandır. Bununla birlikte, bu alanı klinik olarak uygun tedavilere uygulamakta önemli zorluklar devam etmektedir. Nanotaşıyıcıların vücutla etkileşimini kontrol etmek için yeni yöntemlerin tasarımı ve kontrolü ayrıca vücudun belirli bölgelerine hedefleme yöntemleri elen alınması gereken zorluklardır [12]. Son yıllarda nanoilaç taşıma sistemlerindeki ilerlemenin, öngörülebilir gelecek için ilaç endüstrilerinin bakış açısını değiştirmesi beklenmektedir. Nanoteknoloji dünya çapında önemli bir öncelik haline gelmiştir. Boyutu 100 nm'den küçük olarak üretilen çok sayıda nanopartikül tüketici ürünlerinde giderek daha fazla kullanılmaktadır [13].

### **2.2 Nanoilaç Taşıma Sistemleri**

Geleneksel kematerapötik stratejiler kanser tedavisine yardımcı olsalar da biyoyararlanımları yüksek değildir [14]. Bu nedenle geleneksel kemoterapiden doğan toksik etkileri azaltırken ilaçların farmasötik etkisini optimize edebilecek bir ilaç dağıtım sistemine gerek vardır. Kanser ilaç dağıtımında nanoteknolojinin kullanılmasının kanser için yeni bir tedavi şekli yaratması beklenmektedir. Nanoteknoloji, kanser terapisinde lipozomlar, miseller, dendrimerler, karbon nano tüpler, polimer-ilaç konjugatları ve nanopartiküller gibi farklı nanotaşıyıcıların kullanımını açısından kritik bir role sahiptir. Nanotaşıyıcılar, ilacı retiküloendotelyal sisteminden kaçırarak etken maddeyi bozulmaya karşı koruyabilir böylece yüksek kan dolaşımı profili sağlanabilir. Ayrıca hedeflenen hücre içi bölümlerde ilacın

toksisitesini ve diğer yan etkilerini azaltır. Son yıllarda, çoklu kemoterapötik ajanlarla yüklenen çeşitli nanotaşıyıcı tipleri gelişmiş antikanser aktivitesi göstermiştir [15].



Şekil 2.1: Farklı tipteki nanotaşıyıcıların şematik gösterimi.

Farklı türlerdeki kemoterapötik ilaçlar nanotaşıyıcılara yüklenebilir. Lipitten yapılan lipozom, çoklu antikanser ilaçların birlikte verilmesi için güçlü bir araç olarak kullanılabilir. Dendrimerler, çekirdek ve çekirdek etrafındaki dallanmalar içeren ve yüzey gruplarından oluşan polimerik ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Polimerik miseller, farklı tiplerde hidrofobik ilaçların taşınabileceği hidrofobik bir çekirdeğe sahip nano koloidal partiküllerdir. Karbon nanotüpler, çoklu antikanser ilaçları vermek için taşıyıcı olarak kullanılabilir. Polimer-ilaç konjugatlarında ilaçlar, biyobozunur bir bağlayıcı ile kovalent olarak bağlanır ve etkili bir ilaç dağıtım aracı olarak kullanılabilir. Nanopartiküller, çoklu ilaçların taşınabileceği mikron altı büyüklüğünde koloidal partiküllerdir. Polimerik nanopartiküller, manyetik nanopartiküller ve katı-lipid nanopartiküller gibi farklı nanopartiküllerin örnekleri gösterilmektedir [16].

### 2.2.1 Lipozom

Lipozomlar iki katmanlı membran yapısına sahip amfifilik fosfolipidlerden oluşan küresel lipit veziküller (kesecikli) olarak tanımlanır. Fosfolipitler suya eklendiğinde hidrofilik baş kısmı suya doğru yönelirken hidrofobik kuyruk kısmı sudan uzaklaşma eğilimi gösterir ve vezikül yapı oluşur. Lipozomlar içerdikleri hidrofilik ve hidrofobik bölgeler sayesinde suda ve yağda eriyen molekülleri taşıyabilir. Çözünürlük, biyoyararlanım, yarılanma ömrü, ilaçların yan etkilerinde karşılaşılan problemler lipozomlar sayesinde büyük ölçüde aşılmıştır. Boyutları, hidrofobik ve hidrofilik karakterleri ve biyouyumlulukları nedeniyle lipozomlar ilaç taşıma sistemleri için umut vaat eden sistemlerdir. Lipozomlar ilaçların toksisite ve yan etkilerini azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca lipozomların tümörlü dokularda vasküler permeabiliteyi artırma özelliği kanser hastalıklarında kullanılır [17].

Lipozom özellikleri, lipid bileşimi, büyüklüğü, yüzey yükü ve hazırlama yöntemine göre büyük ölçüde değişir. Lipozomlar büyüklüklerine ve katman sayılarına göre üç ayrı gruba ayrılır. Tek katmanlı küçük veziküller (SUV), tek bir lipit katman ile çevrilidir ve 25-50 nm vezikül çapına sahiptir. Büyük tek tabakalı veziküller (LUV), SUV'lara benzer heterojen bir veziküller gruptur ve tek bir lipit tabakasıyla çevrilidir. LUV'ların vezikül çapı 100 nm'den büyüktür. Çok katmanlı veziküller (MLV), birbirlerinden bir sulu çözelti tabakası ile ayrılan birkaç lipit tabakasından oluşur. MLV'lerin vezikül çapı 50-100 nm'dir [18]. Ayrıca, çift katmanlı bileşenlerin seçimi bilayer tabakanın yükünü belirler. Örneğin dipalmitoylphos-phatidylcholine gibi uzun açil zincirlere sahip doymuş fosfolipidler sert, geçirgen olmayan iki katmanlı yapı oluştururken, doğal kaynaklardan (yumurta ve soya fosfatidil-kolin gibi) doymamış fosfatidilkolinler çok daha fazla geçirgen ve daha az stabil bir yapı oluşturur. Pozitif veya negatif yüklü lipidlerin eklenmesi lipozomlara yüzey yükü sağlamaktadır.

Lipozomlarla ilişkili ilaçlar, çözeltideki ilaçlara kıyasla belirgin bir şekilde farmakokinetik özellikleri değiştirmiştir. Bunlar aynı zamanda sistemik toksisiteyi azaltmada ve kapsüllenmiş ilacın hedef organizmaya girdikten sonra erken bozulmasını önleme de etkilidir [19].

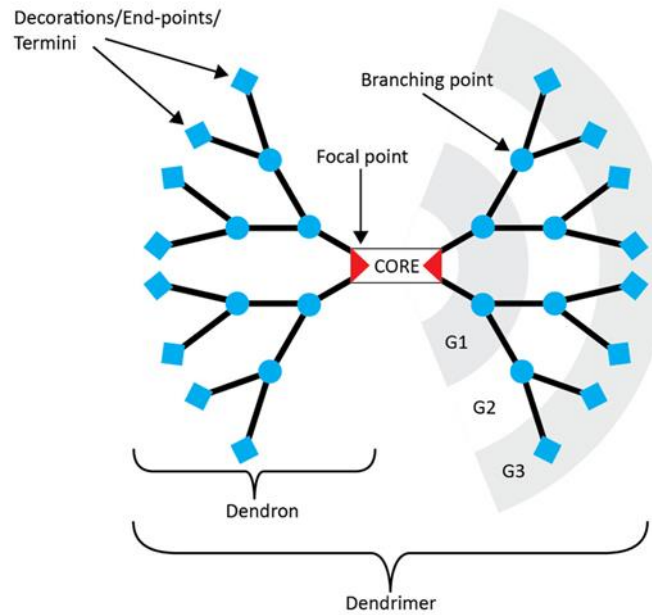


Lipozom yüzeylerine PEG üniteleri takılarak kanda dolaşım süreleri uzatılabilir. Ayrıca, lipozomlar hedefe özgü ilaç tedavisini arttırmak amacıyla antikorlara veya ligandlara konjuge edilebilir [20].

### 2.2.2 Dendrimer

Dendrimer, yunanca ağaç anlamına gelen dendron sözcüğünden türetilmiştir. İlk olarak 1980'lerin başında keşfedilen dendrimerler, bir iç çekirdeğin etrafında dallanma gösteren makromoleküler bileşiklerdir [21]. Yeryüzünde dendritik yapılar oldukça yaygın görülmektedir. Ağaçların dal ve kökleri, nöronların dallanmış yapıları ve kar kristalleri örnek olarak verilebilir.

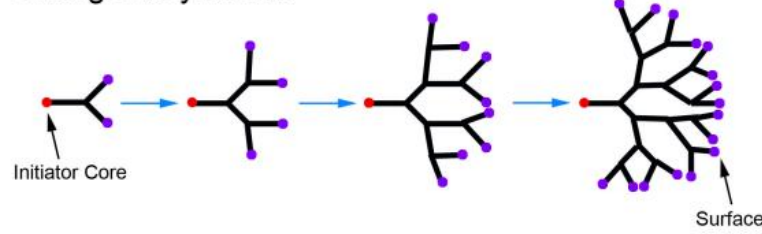
Dendrimerler, çekirdek, çekirdek etrafında dallanmalar ve dallanmaların ucundaki yüzey gruplarından oluşur. Yüzey grupları fonksiyonel grup olarak da adlandırılmaktadır. Çekirdek noktasından başlayarak dış yüzeye giden dallanma noktaları sayısı jenerasyon sayısını (G) belirtir. Dallanma noktası ile dendrimer büyümesi lineer bir artış göstermektedir. Örneğin 4 bağlanma noktası olan bir dendrimer dördüncü jenerasyondur (G4) [22]. Dendrimerlerin moleküler ortam ile etkileşimi ağırlıklı olarak terminal grupları tarafından kontrol edilir. Bir dendrimerin terminal grubunu değiştirerek iç ve dış yüzey hidrofilik veya hidrofobik hale getirilebilir. İlaç molekülleri dendrimerlerin hem içlerine hem de yüzey gruplarına tutturulabilir.



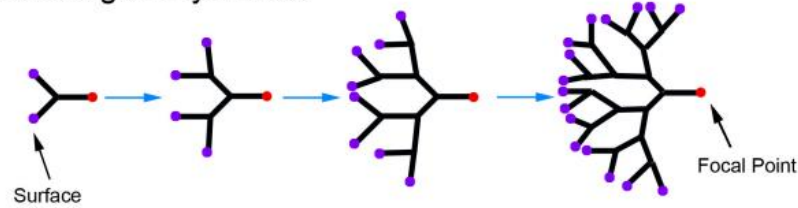
Şekil 2.2: Dendrimer yapısı [23].

Dendrimerler ıraksak (içten dışa) ve yakınsak (dıştan içe) yöntem ile sentezlenmektedir. ıraksak yöntem de dendrimer, çekirdek molekülünden dışa doğru büyür. Çekirdek, bir aktif iki hareketsiz grup içeren monomer ile etkileşime girer, oluşan yeni molekül daha çok sayıda monomer ile etkileşime girer, bu süreç birçok kez tekrarlanır ve dendrimerler oluşur. PAMAM (polyamidoamin) bu yöntemle ilk sentezlenen dendrimerdir. Büyük miktarda dendrimer üretileceği zaman ıraksak yöntem tercih edilebilir. Yöntemin, yan reaksiyon görülmesi ve bu reaksiyonların tamamlanmaması ile ortaya çıkan yapısal bozukluklar gibi dezavantajları vardır. bu sorunun önüne geçmek için fazla miktarda reaktif kullanmak gerekir fakat bu durum da oluşan ürünün saflaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Bu yöntemin eksikliklerine cevap olarak yakınsak yöntem geliştirilmiştir. Yakınsak yöntem de ıraksak yöntemin aksine en son molekülünden başlanır ve içe doğru büyüme sağlanır. Çekirdek molekülü ile dendronlar arasındaki sterik problemlerden ötürü büyük molekülü polimerlerin sentezinde yakınsak yöntem tercih edilmez [24].

### Divergent Synthesis



### Convergent Synthesis



**Şekil 2.3 :** Dendrimerlerin ve diğer dendritik polimerlerin sentezi için ana sentez yolları.

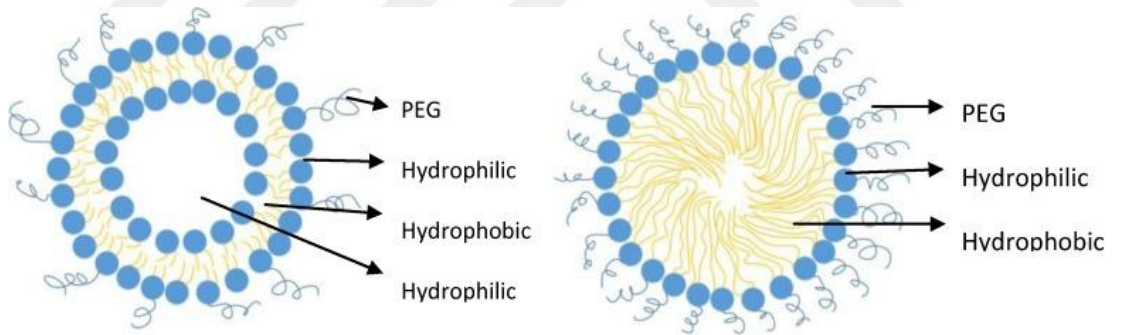
ıraksak (divergent) yöntem, dendrimer merkezden yüzeye doğru radyal olarak büyür. Yakınsak (convergent) yöntem, dendronlar yüzeyden odak noktasına doğru sentezlenir ve son adımda birleştirilir [25].

### 2.2.3 Misel

Miseller morfolojik olarak hidrofobik bir çekirdek ve hidrofilik zincirlerden oluşur. Miseller sadece hidrofobik molekülleri çekirdek taşır. Polimerler düşük konsantrasyonlarda tek zincirli yapı gösterirler. Bu durumda oldukça kararsızdırlar, kararlı yapıya ulaşmak için katlanarak lamel oluşturmak isterler. Misellerin ilk oluştuğu en düşük konsantrasyona kritik misel konsantrasyonu (CMC) denir.

Kritik misel konsantrasyonu (CMC) kritik bir değere ulaştığında polimer zincirlerinin hidrofobik kısmı sudan kaçarak birleşmeye başlar. Hidrofilik başlar ise su ile maksimum düzeyde etkileşime girebileceği dış yüzeyde bulunur. Bu durum suya konulduğunda kendiliğinden bir araya gelen self-assembly sistemlere örnektir.

Nanotaşıyıcı ilaç sistemleri, polimerik nanopartikülleri (nanoküre, nanokapsül, dendrimer ve polimerik misel), lipid nanopartikülleri (katı lipid nanopartikülleri, lipozom, yağ asidi miselleri) lipopolimerik nanopartiküller(PEG'li fosfolipit lipozomlar, PEG'li lipozomlar), karbon nanotüpler ve nanokristalleri içerir [26], [27].



**Şekil 2.4 :** PEG takılı lipozom (sol) ve PEG takılmış fosfolipit misel yapısı (sağ)

[28].

PEG takılmış lipozom iki tabakalı fosfolipitten (lamelar) oluşur ve hidrofilik çekirdeğe sahiptir. Yalnızca PEG ve fosfolipit zinciri bir araya geldiğinde polimerik miseli oluşturmaktadır. Misel tek tabakalı ve çekirdeğinde sadece hidrofobik moleküller taşıyan bir yapıdır [29].

Polimerik misellerin çok sayıda avantajı vardır. hidrofilik bir yüzeye sahip oldukları için kanda uzun süre kalabilirler ve bu sayede hedef bölgedeki etken madde konsantrasyonunu yükseltirler.

Nanometre boyutunda oldukları için vücutta EPR etkisi yardımıyla zayıf damarlanmaların olduğu bölgede birikebilirler. Spesifik bir ligand yardımıyla hedef bölgeye aktif olarak hedeflendirme sağlanabilir. üretim prosesleri basit ve tekrarlanabilir olduğu için büyük miktarlarda hazırlanabilir [30], [31], [32].

### **2.3 Hedefli Kanser Tedavisi**

Geleneksel kanser tedavisinde kemoterapik ajanlar normal doku ve organlara yan etki göstermektedir. Bunun nedeni antikanser ajanlarının tümörlü hücreler için seçici olmamasıdır[33]. Normal kılcal damarlar düzenli bir yapı gösterirken tümör endotelial hücreleri düzenli olmayan, bozulmuş ve geniş boşluklu bir yapı göstermektedir[34]. Tümör hücreleri geniş bir lümene ve özellikle Anjiyotensin II'ye karşı bozulmuş reseptör fonksiyonuna sahiptirler[35]. Makromoleküllü ilaçların sağlıklı dokuya göre tümörlü dokuya geçişlerinin daha kolay olması; nitrik oksit, bradikinin ve prostaglandinler gibi vasküler permeabilite artırıcı faktörlerinin sayısının artması sayesinde[36]. Ayrıca bu özellikler nanoboyuttaki makromoleküler ilaçların tümörlü dokulara seçici olarak gönderilmesini sağlar. Tümörlü dokuda lenfatik sıvı akışı sağlıklı dokuya göre daha az olması, ilacın tümörlü dokuda kalış etkisini artırır ve uzatılmış bir etki sağlar; bu etkiye artırılmış geçiş ve alıkonma etkisi (EPR etkisi) denir[37]. İlaç ya da ilaç taşıyıcı sistem etki gösterilmesi istenen hedef dokuya pasif veya aktif olarak iki şekilde gönderilebilir.

#### **2.3.1 Pasif Hedeflendirme**

EPR etkisi ile ilaç hedefleme pasif hedeflendirme olarak adlandırılır. EPR etkisini, 1986 yılında Matsumura ve Maeda tanımlamıştır [38]. Maeda ve arkadaşları, nanoboyutta bir antikanser ilacı tasarlayan ve EPR etkisi ile tümör dokusunu seçici şekilde hedef alan ilk gruptur [38].

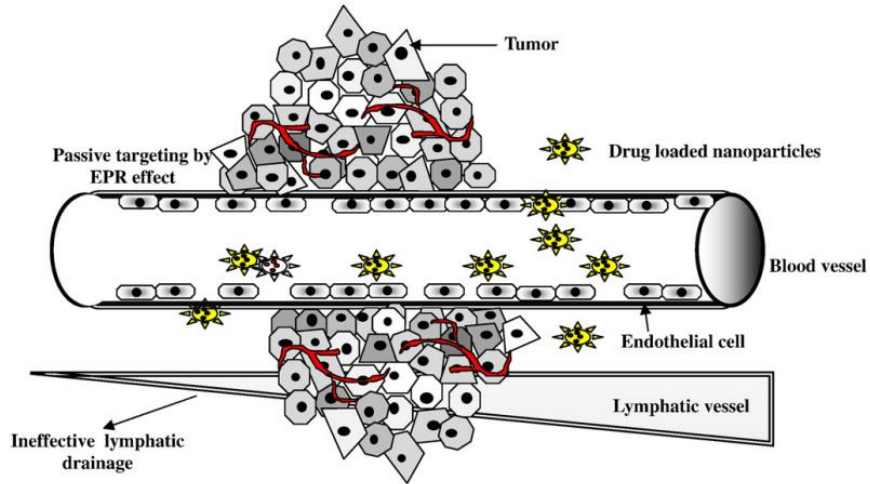
EPR etkisi genel olarak geniş anjiyogenez, kusurlu vasküler yapı ve tümörlerin bozulmuş lenf drenajına dayanır.

Tümörlü bölgedeki kan damarlarının çeperini oluşturan endotelial hücreleri arası boşluklar, sağlıklı hücrelere nazaran daha büyüktür.

Endotelial hücreleri arasındaki bu farktan yararlanarak ilaç taşıma sisteminin pasif bir şekilde tümör bölgesine sızması sağlanmaktadır.

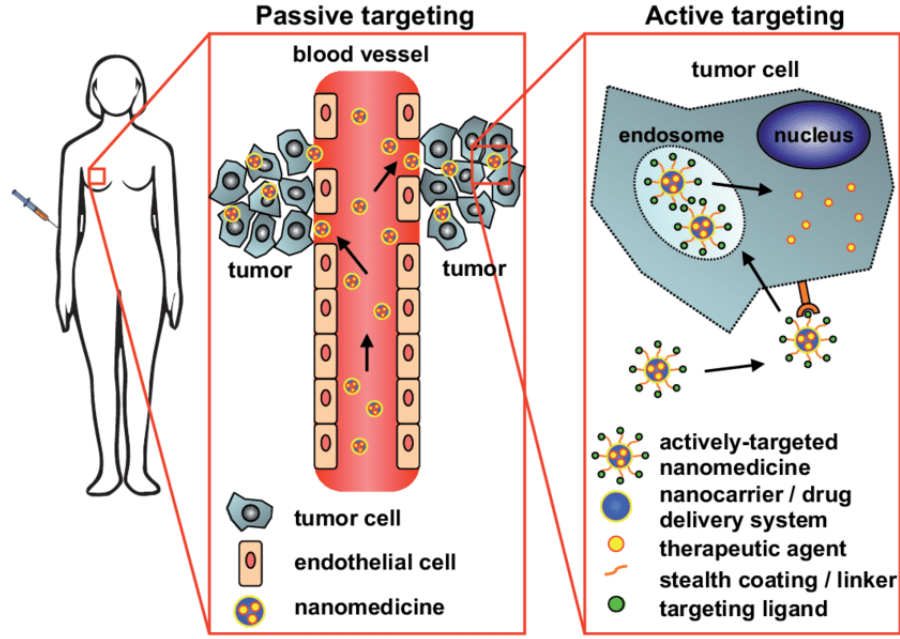
EPR etkisi, hem nanoteknoloji alanındaki gelişmelere hem de tümör vasküler biyolojisinin anlaşılmasındaki ilerlemelere köprü görevi gördüğü için antikanser ajanlarının tasarımında 'altın standart' olarak kabul edilmektedir [39]. EPR etkisi yaklaşımı, ilaç biyoyararlanımı ve etkinliğini etkili bir şekilde arttırabilir.

Normal bir damar yapısında Nanotaşıyıcıların hedefleme etkisi kan dolaşımında kaldıklarında elde edilir ancak tümör bölgesinde nanotaşıyıcılar sızan damarlardan ekstravazyon yaparlar. Hedef bölgelere varışta Nanotaşıyıcılar ilacı tümör hücrelerinin yakınlarında serbest bırakır. Tümörlerden lenfatik drenajın olmayışı nanotaşıyıcıların tutulmasını sağlar ve sonuç olarak ilaç tümör bölgesinde yüksek konsantrasyonda birikir [40]. EPR etkisinden yararlanmak için nanotaşıyıcıların bağışıklık sistemi gözetiminden kaçınması ve uzun süre dolaşımında olması gerekmektedir. Öte yandan böbrekler 10 nm'den küçük partikülleri filtreleyebilir ve karaciğer 100 nm'den büyük partikülleri yakalayabilir. Bu nedenle ideal nanotaşıyıcı boyutu 10 ile 100 nm arasındadır [37].



**Şekil 2.5 :** Tümör vaskülatörünün anatomik ve patofizyolojik anormalliklerini kullanarak nanopartiküllerin EPR etkisi ile pasif hedeflenmesi [41] .

Pasif hedefleme sayesinde bir ilaç ya da ilaç taşıyıcı sistem hedef dokunun fizyolojik yapısından yararlanarak istenilen bölgede biriktirilir [42].



Şekil 2.6: Pasif ve aktif hedeflendirme [43].

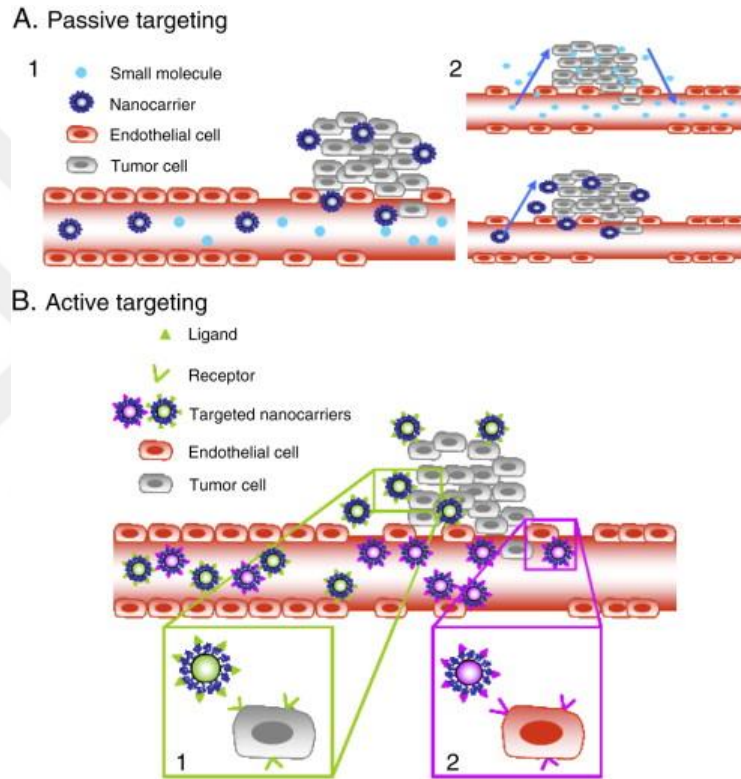
Bazı tümörlerde damar geçirgenlikleri farklı olduğu için EPR etkisi ile taşınım gerçekleşmeyebilir bu sebepten dolayı nanotaşıyıcının aktif hedeflendirilmesi ortaya çıkmıştır.

### 2.3.2 Aktif Hedeflendirme

Ligand aracılı hedefleme olarak adlandırılan aktif hedefleme, hedef doku veya hücrenin özelliklerine göre yapılır. Nanopartiküller hedeflendirilirken fiziksel (magnetik alan, ısı, ultrason), kimyasal (pH, reaktif oksijen türleri) ya da hücreye spesifik bağlanma gibi hedefleme stratejileri kullanılır [44]. Aktif hedefleme, ilaç taşıyıcı sistemle hedef hücreler arasındaki ligand- reseptör etkileşimi olarak tanımlanır [45]. Tümörlü dokunun besin ihtiyacı sağlıklı dokuya göre daha fazladır. Bu durum tümörlü hücrelerdeki farklı reseptörlerin sayısını artırır. Tümörlü bölgedeki sağlıklı ve kanserli hücreleri ayırt edebilen nanotaşıyıcıların tasarımı büyük önem taşımaktadır. Aktif hedefleme ile nanotaşıyıcılar, tümörlü bölgelerde sağlıklı hücrelere göre daha fazla bulunan reseptörleri tanıyacak spesifik hedefleyici ligandlarla kaplanır. Bu sayede antikanser ajanın sitotoksik etkisi artar ayrıca sağlıklı dokuya olan yan etkiler azalır. Nanotaşıyıcı üzerinde yapılan bu değişiklik aktif hedeflemeyi sağlar [46].

Aktif olarak hedeflenen nanopartikül taşıyıcıların tasarımında nanopartikül mimarisi, ligand konjugasyon kimyası ve mevcut ligand türleri rol oynar. Uygulama yolu veya nanopartiküllerin kan dolaşımı boyunca yolculuğu sırasında proteinlerin spesifik olmayan şekilde bağlanması gibi diğer faktörlerin nanopartiküllerin hedefleme yeteneğini etkilediği gösterilmiştir [47], [48].

Aktif hedeflemenin temel mekanizması ligandın hedef substratı tarafından tanınmasıdır. Ligandlara örnek olarak antikorlar, proteinler, peptitler, nükleik asitler, şekerler ve vitaminler gibi küçük moleküller verilebilir [49].



**Şekil 2.7 :** Nanotaşıyıcıların hedeflendirilmesi. A.Nanotaşıyıcıların pasif hedeflendirilmesi (1) Nanotaşıyıcılar tümörlere seçici olarak, tümörleri çevreleyen sızdıran damar yoluyla ulaşır. (2) Tümör dokusunda tutulma boyutunun etkisinin şematik gösterimi. Tek başına ilaçlar küçük boyutlarından dolayı tümör kan damarlarının içinde ve dışında serbestçe dağılır ve bu durum tümörlü dokudaki etkili konsantrasyonu azaltır ancak ilaç yüklü nanotaşıyıcılar, büyük boyutları sayesinde tekrar kan dolaşımına yayılamaz ve birikir (EPR etkisi). B. Aktif hedefleme stratejileri. Nanotaşıyıcıların yüzeyine aşıl原因an ligandlar, (1) kanser hücreleri veya (2) anjiyojenik endotelial hücreler tarafından eksprese edilen reseptörlere bağlanır [50].

## 2.4 Polimerik Nanotaşıyıcılar

Polimerik nanotaşıyıcılar oluşturulurken ilaç molekülleri, partikül içine hapsedilebilir veya kapsüllenebilir, yüzeyde fiziksel olarak adsorbe edilebilir veya partikülün yüzeyine kimyasal olarak bağlanabilir [51].

İlaç taşıma sistemlerinde kullanılan biyobozunur malzemeler doğal veya sentetik kökenlidir. Biyolojik olarak uyumlu bileşenlere ayrılabilen ve parçalanabilen polimerler ilaç taşıma sistemlerinde daha çok tercih edilmektedir [1].

Polimerler	Polimer Grupları	Numuneler
Doğal ve biyolojik olarak parçalanabilenler	Proteinler	Albumin, Kolajen, Jelatin, Sığır ve İnsan Serum Albuminleri (BSA ve HSA)
	Polisakkaritler	Selüloz, dekstran, kitozan, Kondroitin sülfat, aljinat Nişasta, hiyaluronik asit
	Poliamidler	Poli amino asit, polipeptid
Sentetik ve biyolojik olarak parçalanabilenler	Polyesterler	Poli(laktik asit) Poli(glikolik asit) Poli(laktik-ko-glikolik asit)* Poli(kaprolakton) Poli(dioksanon) Poli(hidroksibütirat)
	Polianhidridler Poliortoesterler Poli fosfoesterler	Polifosfat, polifosfonat, polifosfit
Sentetik ve biyolojik olarak parçalanamayanlar	Silikon elastomerler Poli(etilen-ko-vinil asetat) Poliakrilatlar	Poli(metil metakrilat)

**Şekil 2.8 :** İlaç taşıma sistemlerinde kullanılan polimerlerin doğal-sentetik ve biyobozunurluklarına göre sınıflandırılması [52], [53].

Biyobozunur polimerler, biyolojik olarak uyumlu, toksikolojik olarak güvenli yan ürünler üretmek için in vivo veya enzimatik-enzimatik olmayan yollarda parçalanmaktadır. Kontrollü ilaç dağıtımında veya yardımcı madde olarak kullanılan biyobozunur polimerlerin sayısı son on yılda oldukça artmıştır. Biyoyumluluk açıkça bir öneme sahiptir fakat biyoyumluluğun bir materyalin kendine özgü bir özelliği olmadığını ancak biyolojik ortama ve spesifik ilaç-polimer-doku etkileşimleriyle ilgili mevcut tolere edilebilirliğe bağlı olduğunu belirtmek gerekir [54].



Biyobozunur bir polimer olan PCL (poli-ε-kaprolakton), fizyolojik koşullarda ester bağlarının hidrolizi ile bozunur ve bu nedenle ilaç dağıtımında büyük ilgi görmektedir. PCL nanoparçacıkları çoğunlukla nanopresipitasyon, çözücü yer değiştirme ve çözücü buharlaştırma yoluyla hazırlanmaktadır [55].

## **2.5 Poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA)**

PLGA fiziksel olarak güçlü ve yüksek oranda biyoyumlu bir polimerdir. PLGA; ilaçlar, proteinler, DNA, RNA, peptitler gibi çeşitli makromoleküller için taşıyıcı araçlar olarak incelenmektedir [56]. PLGA, uzun klinik tecrübesi, uygun bozunma özellikleri ve sürekli ilaç verme olanakları sayesinde mevcut biyobozunur polimerler arasında en popüler olanıdır. Çalışmalar PLGA'nın bozunmasının cerrahi prosedürler olmadan implantasyon yoluyla istenen dozlarda sürekli ilaç salımı için kullanılabileceğini göstermiştir. Ayrıca ilaç tipine bağlı olarak istenen dozaj ve salım aralığına ulaşmak için polimer molekül ağırlığı, laktitin glikolide oranı ve ilaç konsantrasyonu gibi ilgili parametreleri kontrol ederek polimer-ilac matrisinin genel fiziksel özelliklerini ayarlamak mümkündür [57], [58]. Daha iyi kontrollü ilaç dağıtım sistemi tasarlamak için PLGA'nın fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerini anlamak şarttır.

Polimerler biyolojik olarak parçalanabilmelerine ve doğal veya sentetik yapıda olmalarına göre sınıflandırılırlar. PLGA sentetik ve biyolojik olarak parçalanabilir bir polimerdir. FDA tarafından altın standart olarak tanımlanmıştır. Tasarım ve performans açısından ilaç taşıma sistemleri için mevcut en iyi tanımlanmış biyomateryaldir [59].

Sentetik bir kopolimer olan Poli(laktik asit-ko-glikolik asit), laktik asit ve glikolik asit monomerlerinin kopolimerizasyonu ile oluşur. PLGA hidrolize uğradığında parçalanma ürünleri olan laktik asit ve glikolik asit toksik etki göstermediğinden PLGA biyoparçalanabilir bir polimerdir. PLA'da metil yan grupların varlığı onu PGA'dan daha hidrofobik hale getirir ve bu nedenle laktit bakımından zengin PLGA kopolimerleri daha az hidrofiliktir, daha az su emer ve daha yavaş bozunur [59]. Metil grubu laktik asite sterik olarak engel oluşturur ve bu sayede glikolik asite göre daha dayanıklı bir yapıya sahiptir [60].

PLGA istenilen şekil ve boyutta işlenebilir ve neredeyse her büyüklükteki molekülleri kapsülleyebilir. Klorlu çözücüler, tetrahidrofur, aseton veya etil asetat dahil çok çeşitli çözücülerde çözünebilmektedir [61], [62].



**Şekil 2.9 :** Kopolimerin hidrolizine dayalı olarak PLGA'nın biyolojik olarak parçalanabilirliği [59] .

PLGA, sulu ortamda ester bağları üzerinden hidrolize uğrayarak laktik asit ve glikolik asite parçalanır. Krebs döngüsü ile karbondioksit ve su şeklinde idrarla atılır [63].

İlaç taşıma sistemleri başta olmak üzere doku mühendisliği uygulamaları ve biyomedikal uygulamaları gibi birçok alanda kullanılmaktadır. PLGA özellikle ticari kullanımda ve araştırmada küçük moleküllü ilaçların, proteinlerin ve diğer makromoleküllerin kontrollü verilmesine yönelik cihazların geliştirilmesinde kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır [59].

## 2.6 Tasarımla Kalite Yaklaşımı (Quality by Design)

QbD, FDA tarafından başlatılan, önceden belirlenmiş hedeflere dayanan ve ürünün ilk aşamasından ticarileştirildiği son aşamasına kadar kontrolünü sağlayan bir farmasötik geliştirme yaklaşımıdır [64]. QbD yaklaşımının temelini istatistiksel deney tasarımları (Design of Experiments, DoE) oluşturur. Son yıllarda ilaç formülasyonu geliştirilmesinde DoE oldukça sık kullanılmaktadır. DoE'nin temeli, önceden planlanmış bir deneyin faktörlerinin eş zamanlı olarak değiştirilmesi ve bu değiştirilen faktörlere karşı elde edilen veriler arasında bağıntı kuran bir model elde edilmesidir [65].

QbD yaklaşımı, konvansiyonel deney tasarımlarına göre oldukça avantajlıdır. Konvansiyonel tasarımların aksine QbD yaklaşımında daha az deney sayısı ile doğru sonuca varılabilir, deneye etki eden faktörlerin etkileşim etkileri incelenebilir.

Ürün geliştirme süresi ve maliyeti oldukça azalır. QbD, tasarım ile ürün ve prosesin optimizasyonunu mümkün kılmaktadır. Literatürde çok sayıda deney tasarımı bulunmaktadır, deney amacına göre yaklaşım seçimi yapılmaktadır. Plackett Burman, Box-Behnken ve merkezi kompozit tasarımı (CCD) buna örnek olarak verilebilir.

### Optimizasyon tasarımları

Basit doğrusal ve etkileşim modellerinin süreç hakkında canlı bir görüntü sağlamak için yeterli olmadığı zamanlar olabilir. Bu durumda kullanılacak en basit denklem ikinci dereceden modeldir.

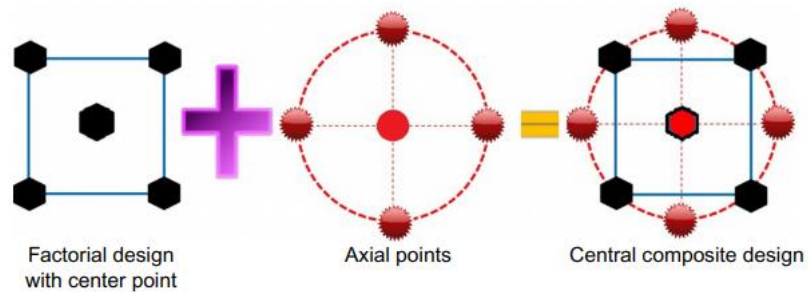
$$Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{11}x_1^2 + b_{22}x_2^2 + b_{12}x_1x_2 + \varepsilon \quad (2.1)$$

Bu denklem tüm faktörler için doğrusal terimleri, kare terimleri ve tüm faktör çiftlerinin değerlerini içermektedir. Tepki yüzeyi tasarımları (response surface designs) genellikle ikinci dereceden modeller de kullanılmaktadır. Bu tasarım, her girdi (input) faktörü için üç seviyeye sahip tam faktöriyel tasarımdır.

Merkezi kompozit tasarımlar ve Box-Behnken tasarımıyla tepki yüzey modellemesinde kullanılan en yaygın iki tasarımdır. Bu tip tasarımlarda faktörler üç veya beş farklı seviyeyi alır ancak bu değerlerin bütün kombinasyonları tasarımda görülmemektedir [66].

#### 2.6.1 Merkezi kompozit tasarım (CCD)

Merkezi kompozit tasarımlar, tam bir kuadratik modele uyabilecek özel bir tepki yüzey tasarımı türüdür [67]. CCD, bir grup yıldız veya aksel nokta ile büyütülmüş merkez noktaları olan gömülü bir faktöriyel veya kesirli faktöriyel tasarım içermektedir. Aksel noktaların kullanılması, değişkenler için ikinci dereceden bir polinomun katsayılarını belirlemenin etkili bir yoludur[68].



Şekil 2.10: Merkezi kompozit tasarımının grafiksel gösterimi.

## 2.6.2 Box-Behnken deney tasarımı

Bu deney tasarımı 1980 yılında Box ve Behnken tarafından ortaya koyulmuştur. Az sayıda faktör olduğunda tercih edilen Box-Behnken tasarımı cevap değişkenlerinin optimize edilmesini sağlar [69].

Bu deney tasarımında faktörler üç dereceye göre düzenlenmektedir; her bir deney için iki uç değer (düşük ve yüksek) ve orta değer bulunmaktadır [70]. Bu tasarımda, tüm faktörler aynı anda düşük ve aynı anda yüksek değerde bulunamaz [71]. CCD gibi Box-Behnken tasarımı da tepki yüzeyi tasarımının tam kuadratik modeline uyum sağlayabilir [72].

**Tablo 2.1 :** Üç düzeyli ve üç faktörlü bir Box-Behnken tasarımı. 1 rakamı faktörlerin yüksek düzeylerini, -1 rakamı faktörlerin düşük düzeylerini, sıfır rakamı ise faktörler için orta düzeyi ifade etmektedir.

Deney	X1	X2	X3
1	-1	-1	0
2	+1	-1	0
3	-1	+1	0
4	+1	+1	0
5	-1	0	-1
6	+1	0	-1
7	-1	0	+1
8	+1	0	+1
9	0	-1	-1
10	0	+1	-1
11	0	-1	+1
12	0	+1	+1
13	0	0	0
14	0	0	0
15	0	0	0

### 2.6.3 Plackett-Burman deney tasarımı

Plackett-Burman tasarımı, 1946 yılında R.L. Plackett ve J.P. Burman tarafından geliştirilmiştir. Tasarım parametrelerinin sistem durumu üzerindeki etkilerini incelemek için kullanılacak kalite kontrol sürecini iyileştirmek için tasarlanmıştır. Bu tasarımın karakteristik özelliği 4'ün katları olmasıdır ( $k=1,2,..n$  ile  $4k$  gözlem). İncelenen maksimum parametre sayısı ise toplam deney sayısından bir eksiktir (Tablo 2.6.1). Tüm serbestlik dereceleri ana etkiler tarafından kullanıldığı için doymuş bir tasarımdır [73]. Doymuş tasarımların ana avantajı belirli bir faktör için etki hesaplarken gereken gözlem sayısının minimum olmasıdır.

PB tasarımının dezavantajı, örtüşme modelinin çok daha karmaşık olmasıdır, her bir ana etki, söz konusu etkiyi içermeyen her iki yönlü etkileşimle örtüşmektedir. Bu nedenle uyum eksikliğinin değerlendirilmesi zordur ve birinci dereceden etkiler etkileşim etkileriyle karıştırılabilir [74]. Bundan dolayı PB, parametrelerin etkili-etkisiz şeklinde sınıflandırıldığı başlangıç safhasındaki çalışmalar için daha elverişlidir [75].

**Tablo 2.2 :** 11 faktör 12 deney içeren Plackett-Burman tasarımı. +1 rakamı faktörlerin yüksek düzeyini, -1 rakamı ise düşük düzeyini ifade etmektedir [75].

DENEY	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	X11
1	+1	-1	+1	-1	-1	-1	+1	+1	+1	-1	+1
2	+1	+1	-1	+1	-1	-1	-1	+1	+1	+1	-1
3	-1	+1	+1	-1	+1	-1	-1	-1	+1	+1	+1
4	+1	-1	+1	+1	-1	+1	-1	-1	-1	+1	+1
5	+1	+1	-1	+1	+1	-1	+1	-1	-1	-1	+1
6	+1	+1	+1	-1	+1	+1	-1	+1	-1	-1	-1
7	-1	+1	+1	+1	-1	+1	+1	-1	+1	-1	-1
8	-1	-1	+1	+1	+1	-1	+1	+1	-1	+1	-1
9	-1	-1	-1	+1	+1	+1	-1	+1	+1	-1	+1
10	+1	-1	-1	-1	+1	+1	+1	-1	+1	+1	-1
11	-1	+1	-1	-1	-1	+1	+1	+1	-1	+1	+1
12	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1

## **2.7 Nanotaşıyıcıların Endüstriyel Üretimi**

### **2.7.1 Pilot ölçek**

Pilot ölçekli bir proses oluştururken amaç; laboratuvar ölçekte optimize edilmiş tüm parametreleri, ürün kalitesi, verimliliği gibi etkenleri koruyarak pilot ölçeğe aktarmaktır. Pilot ölçek çalışma sonuçları, büyük ölçekli üretim stratejisini belirleyerek endüstriyel üretime rehberlik etmektedir [76]. Pilot ölçekli üretim sayesinde ürün geliştirme sırasında karşılaşılabilecek hatalar küçük ölçekte tespit edilerek zaman ve ekipman kaybının önüne geçilmektedir. İlaç geliştirilmesi üretimi esnasında akışı etkileyen en önemli etken parametrelerdir. Proses boyunca pilot üretimden endüstriyel büyük ölçekli üretime kadar parametrelerin değişikliğe uğramaması veya kabul edilen limitler dahilinde değişikliğe uğraması gerekmektedir.

### **2.7.2 Endüstriyel ölçek**

Partikül veya nanopartiküllerden oluşan ilaç taşıyıcıların farmasötik pazarına sokulmasında ön koşul, büyük ölçekli (large-scale) bir üretim yönteminin var olmasıdır. Yöntem, uygun maliyetli olmasının dışında düzenleyici otoriteler tarafından kabul edilmek için kalifiye ve doğrulanmış (validated) olmalıdır [77].

Laboratuvardan endüstriyel sınıfa geçiş klinik olarak onaylanmış formülasyonlar için oldukça önemlidir. Bununla birlikte bu geçiş aşaması laboratuvar formülasyonlarının seri üretime geçmesinde önem arz eden parametreleri oluşturmak için bir ölçek büyütme stratejisi ile kontrol edilmelidir [78].

### **2.7.3 Yaşanan sorunlar**

Mikropartiküler için büyük ölçekli üretim yöntemlerine oluşturulmasına rağmen birçok nanopartikül için büyük ölçekli üretim yöntemlerin de sorunlar bulunmaktadır [2, 3]. Her ne kadar polimerik nanoparçacıklar umut verici ve popüler kolloidal ilaç dağıtım sistemlerinden olsa da hazırlanmaları için kullanılan teknolojilerin ölçeklendirilmesine ilişkin bilgi eksikliği nedeniyle ilaç pazarına girişlerinin engellenmesi olası bir durumdur. Bu konu ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlıdır [79].

Ürün geliştirme aşamasında laboratuvar ve pilot uygulamaları esnasında görünmeyen sorunların çoğu endüstriyel üretimde önemli hale gelmektedir. Bu yüzden endüstriyel üretime geçmeden önce parametreler ve ön hazırlık bilgilerinin olabildiğince sağlam ve optimize olması büyük önem taşımaktadır.

Laboratuvarlarda nanopartikül oluşturmak için sıklıkla kullanılan emülsiyon oluşturma-çözücü buharlaştırma yöntemi küçük hacimler için sorun teşkil etmezken büyük ölçekli üretime geçildiğinde şırınga ile organik fazın su fazına damlatılması işleminden dolayı ideal bir yöntem olmaktan çıkar. Endüstriyel üretime yönelik metot geliştirilirken bu tür sorunlar göz önünde bulundurulmalı ve hız, ekipman ve maliyet konuları dikkate alınmalıdır.

Laboratuvar ölçeğinden pilot ve büyük ölçekli üretime geçerken miktarın yanı sıra laboratuvar ölçeği ile karşılaştırılabilir uzun süreli stabiliteye sahip olmak da önemlidir[77].

## **2.8. Basınç Homojenizatörleri**

Yüksek basınçlı homojenizatörler, heterojen bir sıvı ürünü yüksek basınç ile dar bir boşluktan geçirerek partiküllerin yüksek hız ile homojenizasyonlarını gerçekleştirmektedir. Endüstriyel üretimde uzun yıllardır yer alan yüksek basınç homojenizatörleri gıda, içecek, kimya, kozmetik, ilaç ve biyoteknoloji alanlarında kullanılmaktadır [80].

Doğru seçilmiş bir yüksek basınç homojenizatörü ürün kalitesi, malzeme ve maliyet konularında avantaj sağlamaktadır.

### **2.8.1 Microfluidizer**

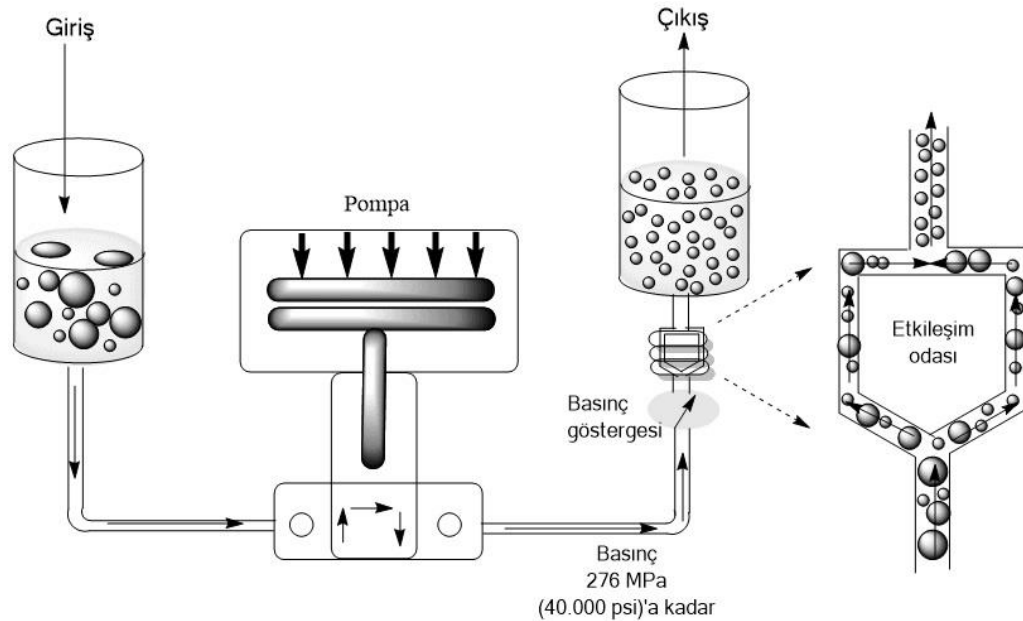
Microfluidizer® Arthur D.Little Co. tarafından tasarlanan, sonrasında Microfluidics Corp. tarafından devralınan bir homojenleştirme teknolojisidir [81]. Biyoaktif bileşiklerin verilmesi için en etkili araçlar olan emülsiyonlar, farmasötik, kozmetik ve gıda gibi endüstriler için büyük önem taşımaktadır. Bu endüstrilerde aşılması gereken en önemli adım mümkün olan en verimli şekilde kararlı (stabil) emülsiyonlar oluşturmaktır. Mikroakışkanlaştırma (Microfluidization) mekanizması stabil nano taşıyıcı sistemler oluşturmak için çok önemlidir. Microfluidizer teknolojisi, nanoemülsiyon, polimer nanopartikülleri, lipozom, nanoenkapsülasyon, hücre parçalanması ve dar parçacık dağılımı uygulamalarında sıklıkla kullanılmaktadır.

Mikroakışkanlaştırma teknolojisini üstün kılan kombinasyon; sabit basınç pompalama sistemi ve özel sabit geometrili etkileşim odasıdır.

### Çalışma Prensibi

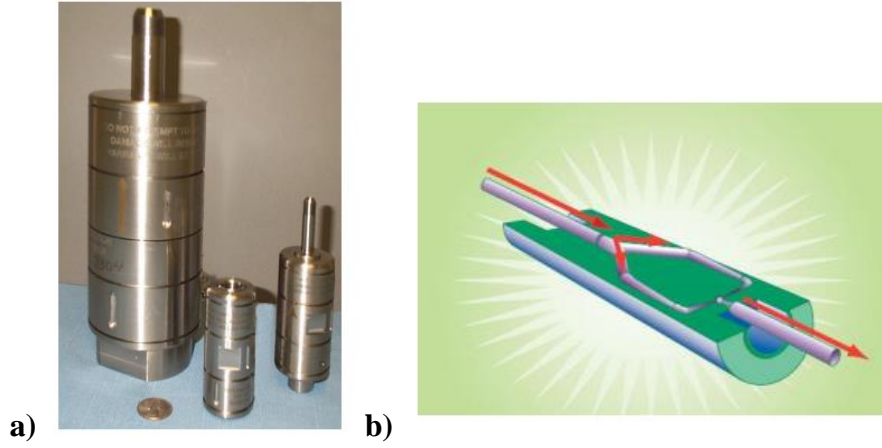
Microfluidizer teknolojisi ile polimer nanopartikülleri geliştirmek için öncelikle formülasyon belirlenmelidir. Su ve organik fazı olarak ikiye ayrılan formülasyon da su fazı; su ve yüzey aktif madde (Tween80, PVA..) içerirken organik faz; suyla karışmayan solvent(etil asetat, aseton..), polimer (PLGA..) ve aktif madde içermektedir. Organik faz su fazına eklenir ve rotorstator mikseri yardımıyla karıştırılır. Hazırlanan bu ön karışım giriş haznesinden sisteme girer ve ürünü sabit bir geometri etkileşim odasından 30.000 psi'ye kadar yüksek kesme hızları ve darbe kuvvetleri ile iten sabit basınç pompalama sistemine çekilir.

İki bölüme ayrılan basınç akımının ince bir delikten geçirilmesi ve etkileşim odasının kalbindeki akışların birbirine yönlendirilmesi prensibi ile çalışmaktadır [82]. Mikroakışkanlaştırıcı, akış kanalını mikro kanallardan çarpma alanına doğru yönlendirmek için yüksek basınç kullanır bu sayede ince bir emülsiyon sağlayan çok yüksek bir kesme hareketi oluşur. Etkileşim odasında kavitasyon, kesme ve darbe ile birleştiğinde emülsiyon damlacık boyutunu azaltır [83]. Tüm malzemeler aynı işleme tabi tutulur böylece tutarlı ve güvenilir sonuçlar elde edilir [84, 85]. Microfluidizer parametrelerinden biri olan geçiş sayısı, farklı sayılarda farklı boyutlara sebep olur, geçiş sayısı arttıkça partikül boyutu küçülmektedir [85, 86].



Şekil 2.11 : Microfluidizer çalışma prensibi.





**Şekil 2.12 :** Microfluidizer işlemcisinin kalbi olan fiks geometri etkileşim odası a)dıştan görünümü b)iç dizaynı ('Y' ya da 'Z' tipinde-tek ya da çoklu kanallara sahip-farklı delik boyutları).

### **Microfluidizer'in Avantajları**

Microfluidizer cihazları ürün akışına sabit bir hızda istenen basıncı sağlayan yoğunlaştırıcı bir pompaya sahiptir. Pompa, sabit geometrili mikro kanallar yardımı ile ürünü sabit bir basınçta çalıştırır. Ürünün tamamı aynı prostesten geçtiği için uniform ürün oluşmaktadır.

Kontrollü partikül boyutu küçültme işlemi microfluidizer cihazının en önemli avantajları arasındadır. Partikül boyutu, farmasötikler, kimyasallar ve gıda ürünleri üretiminde renk, tat, akışkanlık, kimyasal reaksiyon ve yoğunluk gibi birçok özelliği etkilemektedir.

Partikül boyutu küçültme işlemi sırasında ürün sıcaklığının yükselmesini sınırlayarak sıcaklık kontrolü sağlamaktadır.

Microfluidizer teknolojisi küçük laboratuvar örneklerinden pilot ve üretim hacimlerine kadar tekrarlanabilir ve tutarlı sonuçlar sağlayarak ölçeklendirme garantisi sunmaktadır [87-89].

Geliştirilmiş proses verimliliği sayesinde zaman ve para tasarrufu sağlamaktadır ayrıca ortam gerekmediği için kontaminasyon riski en aza indirilmiş olur [90].

Microfluidizer teknolojisi mümkün olan en dar parçacık boyutu dağılım sonuçlarını üretir doğal olarak bu daha fazla stabilite, daha uzun raf ömrü ve hammaddelerin daha verimli kullanımını ile sonuçlanmaktadır [91, 92].

Yapılan araştırmalar, mikroakışkanlaştırma ile üretilen parçacıkların boyutunun, artan basınç, geçiş sayısı ve yüzey aktif madde konsantrasyonları ile azaldığını

göstermiştir [93-96]. Geleneksel homojenizatörler tarafından üretilenlerden neredeyse %50 daha küçük partikül boyutu elde etmeyi sağlar [90].

**Tablo 2.3 : Partikül boyutu [97].**

	Geleneksel homojenizatör	Microfluidizer proses
Pass 1	268 nm	113 nm
Pass 2	228 nm	95 nm
Pass 3	183 nm	72 nm

### 2.8.2 Microfluidizer modelleri

Microfluidizer modelleri karakteristik batch boyutu, akış hızları, basınç aralıkları ve motor tiplerine göre farklılık göstermektedir. Araştırma numunelerini işleyebilen tezgah üstü laboratuvar modellerinin yanı sıra daha büyük partikül boyutlarını işleyebilen pilot ve üretim ölçekli makineler de bulunmaktadır. LM10, LM20, M110P, LV1, M110Y ve HC serisi olmak üzere altı farklı laboratuvar ölçekli tezgah üstü modeli ve M110 EH30 ve M-700 serisi adında pilot/üretim cihazları bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında LM20 tip yüksek basınç homojenizatörü kullanıldığı için bu model ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

#### **LM20 Küçük Hacimler için Elektrikli Laboratuvar Tipi Microfluidizer**

LM20 Microfluidizer, emülsiyon, dispersiyon, lipozom, hücre parçalanması ve ince parçacık dağılımı uygulamaları için ideal bir yüksek basınç homojenizatörüdür.

30.000 psi (2068 bar) basınç aralığında çalışmaktadır. Minimum numune hacmi 14 ml'dir. Bu sayede proses sırasında pahalı veya sınırlı ilaç, ekipman bulunabilirliği durumunda ilaç miktarını en aza indirmektedir.

Diğer Microfluidizer cihazları gibi; numunenin tamamını aynı basınca maruz bırakarak uniform parçacık oluşmasını ve boyut azalmasını sağlamaktadır, scale-up garantisi sunmaktadır, işlem sırasında sıcaklık artışını sınırlayarak numunenin ısı denatürasyonunu en aza indirmektedir.



Şekil 2.13 : Microfluidizer LM20.

### 2.8.3 Microfluidizer ile microfluidics farkı

Microfluidics (Microfluidizer-yüksek basınç homojenizatörleri) ile Microfluidics (akışkan yataklı mikro kanallar) arasında yalnızca isim benzerliği bulunmaktadır. Microfluidizer yüksek basınç homojenizatörlerinin kalbi olan etkileşim odasının (interaction chamber) patentini, dünyada ilk olarak Microfluidics firması almıştır. Mikroakışkanlar ise, sıvıların mikro kanallar yoluyla davranışlarını inceleyen bir bilim ve akışkanların aktığı bölmeler içeren minyatür cihazlar üretme teknolojisidir. Mikroçipli mikroakışkan bir kanala genellikle 'çip üzerinde laboratuvar (lab on chip)' denir [98]. Çip üzerinde laboratuvar cihazlarının geliştirilmesi sayesinde tüm biyolojik veya kimyasal laboratuvarlar tek bir yonga da entegre edilebilmektedir [99].

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Gereç**

##### **3.1.1 Cihazlar**

PLGA miktarı tayininde hassas terazi (Precisa) kullanılmıştır. Distile su ve Tween 80 ile hazırlanan su fazının homojenleştirilmesinde manyetik karıştırıcı (Stuart), PLGA ve aseton ile hazırlanan organik fazın homojenleştirilmesinde ise ultrasonikatör (Bandelin Sonorex) kullanılmıştır. Su ve organik fazın karıştırılarak ön karışım hazırlanmasında rotor stator mikserinden (Tops SR 30) yararlanılmıştır. Rotor stator ile hazırlanmış ön karışımların işlenmesinde Microfluidizer LM20 (Microfluidics) kullanılmıştır. Nanopartiküllerin boyutlarının ölçülmesinde Zetasizer Nano ZS cihazı (Malvern Instruments), makro küvetler (Isolab, UV-Transparent disposable cuvettes) ve zetasizer küvetler (Malvern Instruments, disposable capillary cells DTS1070) kullanılmıştır. Nanopartikül hazırlama ve ölçüm çalışmalarında otomatik pipetlerden (Thermo, Eppendorf) yararlanılmıştır.

##### **3.1.2 Kimyasallar**

Poli (D,L-laktik-ko-glikolik) asit (PLGA) (50:50, mol wt 30,000-60,00); Sigma-Aldrich USA'den, Tween 80 ve aseton; Merck, Darmstadt, Almanya'dan, tedarik edilmiştir. Distile su Sartorius Stedim Biotech sisteminden kullanılmıştır.

#### **3.2. Yöntem**

##### **3.2.1 Tasarımla Kalite (QbD) yaklaşımıyla CCD deneysel matrisinin oluşturulması**

Geleneksel deney yöntemlerinin bir seferde tek deneysel faktörün değiştirilmesi ve diğer faktörlerin sabit tutulması kaynaklı fazla sayıda deneye yol açan dezavantajları bulunmaktadır [4]. DoE bu sorunu ortadan kaldırarak daha az deney ile daha doğru sonuçlar sağlamaktadır. DoE sayesinde verilerin ekstrapolasyonu ve sonuçların çizilmesi ile sürecin optimizasyonu mümkün olmaktadır [74] . Bu çalışma da matematiksel olarak bir cevabı tahmin etme ve bir işlemi optimize etmeye yarayan

Merkezi Kompozit Tasarım (Central Composite Design (CCD)) adı verilen model kullanılmıştır [6].

PLGA ilaç taşıma sistemi, tepki yüzeyi metodolojisi (response surface methodology) ile optimize edilmiştir. Yapılan ön deneyler ve literatüre dayanarak dört faktör seçilmiştir (PLGA miktarı, Tween80 miktarı, Microfluidizer basınç seviyesi ve Microfluidizer geçiş sayısı (pass number)). Bir merkezi kompozit tasarım kullanılarak 5 farklı seviyede ( $-\alpha$ ,  $-1$ ,  $0$ ,  $+1$ ,  $+\alpha$ ) 4 faktör çalışılacaktır. Tasarımın dönelirlik (rotatability) ve dikgenlik (orthogonality) değerlerini korumak amacıyla  $\alpha$  değeri 1.681 seçilecektir. 18 merkez noktası, 18 eksen noktası ve 24 küp noktası ile 60 deney yapılacaktır.

**Tablo 3.1 :** CCD tasarımında seçilen değişkenler.

Faktör	Seviye (Level)				
X <sub>1</sub> : PLGA miktarı (mg)	83	100	125	150	167
X <sub>2</sub> : T80 miktarı (ml)	0.5	1.8	3.6	5.5	6.8
X <sub>3</sub> : Basınç seviyesi (Pressure level) (K) (psi)	10	13	18	22	25
X <sub>4</sub> : Geçiş sayısı (Pass number)	1		3		5

**Tablo 3.2 :** CCD deneysel matrisi.

Formülasyon	PLGA	T80	PRESS (k)	Pass
1	100	1,8	22	1
2	125	3,6	25	5
3	125	3,6	18	1
4	150	5,5	22	1
5	125	6,8	18	3
6	83	3,6	18	1
7	150	5,5	13	1
8	100	1,8	13	5
9	125	0,5	18	3
10	100	5,5	13	1
11	150	5,5	13	3
12	125	3,6	18	1
13	167	3,6	18	1
14	150	1,8	13	5
15	150	1,8	13	1
16	100	1,8	13	1

**Tablo 3.2 : CCD deneysel matrisi (devamı).**

<b>Formülasyon</b>	<b>PLGA</b>	<b>T80</b>	<b>PRESS (k)</b>	<b>Pass</b>
17	83	3,6	18	3
18	125	3,6	18	5
19	125	3,6	18	1
20	125	3,6	18	1
21	100	1,8	22	3
22	125	3,6	10	3
23	125	3,6	10	5
24	100	5,5	22	1
25	150	1,8	22	1
26	125	3,6	18	3
27	125	3,6	18	3
28	167	3,6	18	3
29	83	3,6	18	5
30	125	3,6	18	5
31	125	6,8	18	1
32	100	1,8	13	3
33	100	5,5	13	5
34	125	3,6	18	3
35	150	5,5	13	5
36	150	1,8	22	3
37	150	1,8	22	5
38	125	3,6	25	3
39	125	3,6	18	3
40	125	3,6	18	5
41	100	5,5	22	3
42	125	3,6	18	5
43	150	1,8	13	3
44	100	5,5	13	3
45	125	3,6	18	1
46	125	3,6	25	1
47	125	0,5	18	1
48	150	5,5	22	5
49	125	0,5	18	5
50	125	3,6	18	5
51	125	3,6	18	3
52	100	5,5	22	5
53	125	3,6	18	3

**Tablo 3.2 :** CCD deneysel matrisi (devamı).

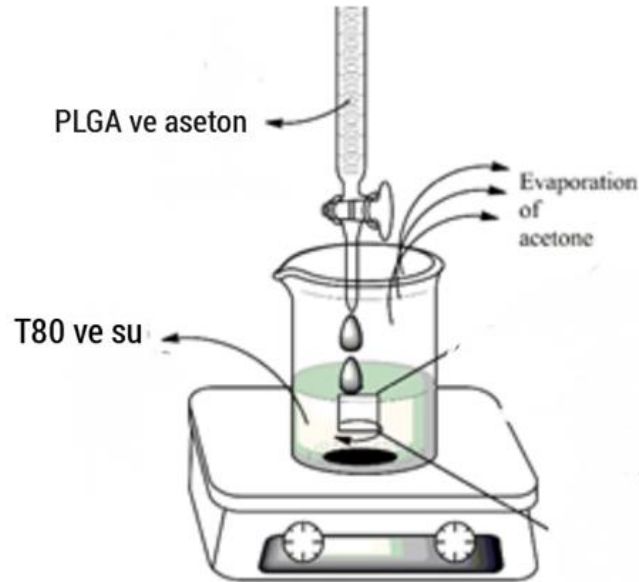
Formülasyon	PLGA	T80	PRESS (k)	Pass
54	125	6,8	18	5
55	167	3,6	18	5
56	100	1,8	22	5
58	125	3,6	18	5
59	150	5,5	22	3
60	125	3,6	18	1

### 3.2.2 Geleneksel yöntem

Bu tez çalışmasında laboratuvarında sıklıkla kullanılan emülsiyon oluşturma çözümü buharlaştırma yöntemi geleneksel yöntem olarak adlandırılmıştır.

Emülsiyon oluşturma çözümü buharlaştırma yönteminde su fazı ve organik faz olarak iki ayrı faz hazırlanır. Su fazı; distile su ve T80'den, organik faz; PLGA ve asetondan oluşmaktadır.

Organik faz, su fazına şırınga yardımıyla yavaşça damlatılır. Bu işlem manyetik karıştırıcı üzerinde devam etmektedir. Şırınga işleminden sonra formülasyon 24 saat boyunca manyetik karıştırıcıda bekletilir ve asetonunun uçması sağlanır.



**Şekil 3.1 :** PLGA nanopartiküllerinin geleneksel lab ölçekli üretim prosesi.

### **3.2.2.1 Geleneksel yöntem ile PLGA nanopartiküllerinin hazırlanması**

**T80 ana stok hazırlanması :** Laboratuvar ölçek için 1 ml T80 + 19 ml distile su olarak hazırlanan T80 ana stok çözeltisi pilot ölçek uygulaması için 12,5 ml T80 + 237,5 ml distile su olacak şekilde hazırlandı.

CCD tasarımında belirlenen PLGA miktarlarının her biri 12,5 ml asetonda çözdürüldü.

CCD tasarımında belirlenen T80 miktarlarının en düşük ve en yüksek değerleri ile 10 adet formülasyon hazırlandı.

PLGA83-lowT80 için; 83 mg PLGA 12,5 ml asetonda çözdürüldü. 47,5 ml distile su ve 0,5 ml T80 içeren su fazının içine hazırlanan organik faz şırınga yardımıyla yavaşça damlatıldı.

PLGA83-highT80 için; 83 mg PLGA 12,5 ml asetonda çözdürüldü. 47,5 ml distile su ve 6,8 ml T80 içeren su fazının içine hazırlanan organik faz şırınga yardımıyla yavaşça damlatıldı.

PLGA100-PLGA125-PLGA150-PLGA167 formülasyonları için de yukarıda açıklandığı gibi en düşük ve en yüksek T80 miktarları ile formülasyon hazırlanmıştır.

Hazırlanan formülasyonlar 1 gece manyetik karıştırıcı üzerinde bekletilerek asetonlarının uçması sağlanmıştır.

### **3.2.2.2 Geleneksel yöntem ile hazırlanan PLGA nanopartiküllerinin stabilite testleri**

Geleneksel yöntem ile hazırlanan 10 nanopartikülün boyutları ve zeta potential değerleri 1-3-5-7-15 ve 45. günlerde 3 tekrarlı olarak yapılmıştır.

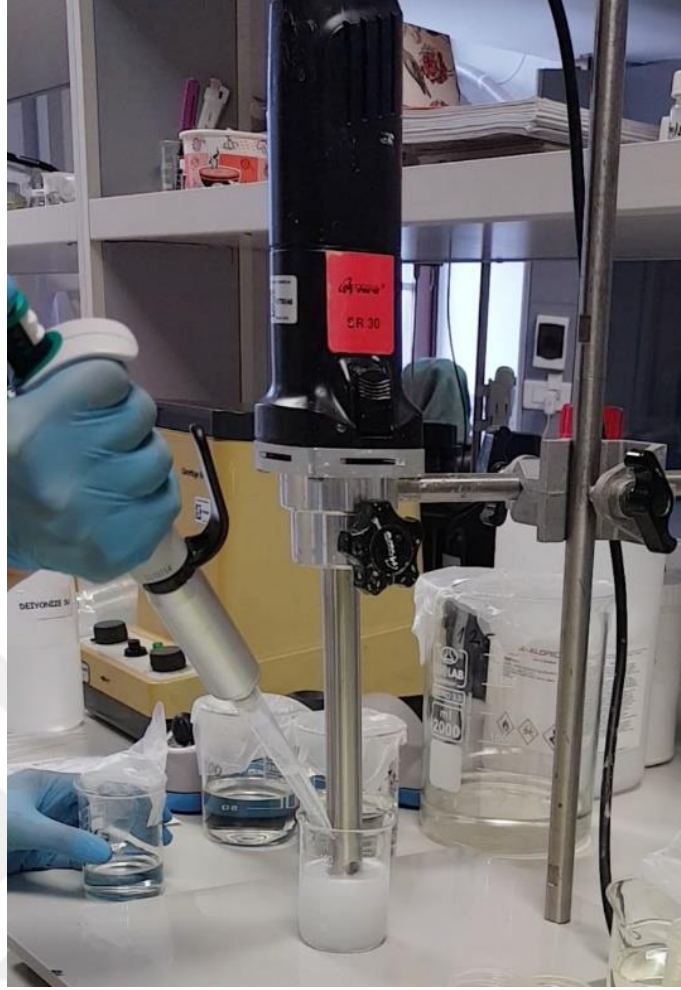
### **3.2.3 Microfluidizer**

#### **3.2.3.1 Microfluidizer cihazında işlenecek olan PLGA nanopartiküllerinin hazırlanması**

237,5 ml distile su içerisine 12,5 ml T80 eklendikten sonra manyetik karıştırıcı da homojenleşmesi sağlanarak T80 ana stok hazırlandı.

Geleneksel yöntemdeki miktarlarla aynı olacak şekilde su ve organik faz Tablo 3.4 CCD deneysel matris değerlerine göre 60 formülasyon için hazırlandı. Microfluidizer cihazında işlenmek üzere falkonlara koyuldu.





**Şekil 3.2 :** Rotor-stator mikseri yardımıyla ön karışım hazırlanması.

Behirlere 47,5 ml distile su koyulduktan sonra her formülasyonun ilgili T80 miktarınca eklenmiştir. Rotor-stator mikseri altında önceden hazırlanmış olan organik faz pipet yardımıyla yavaşça eklenmiştir.

### **Örnek formülasyon hazırlanması**

1 numaralı formülasyonun örnek olarak hazırlanması aşağıdaki gibidir.

Formülasyon 1 - PLGA 100 - T80 1,8

Rotor-stator mikseri altında 47,5 ml distile suya 1,8 ml T80 eklenir. Ardından 100 mg PLGA içeren 12,5 ml organik faz pipet yardımıyla su fazına eklenir.

### 3.2.3.2 Microfluidizer cihazında işlem

CCD tasarımında belirlenen değerlerle hazırlanmış olan ön karışımlar Microfluidizer cihazının giriş haznesinden (inlet reservoir) sisteme girer ve her biri seçilen basınç değerine ( 10000-13000-18000-22000 ve 25000 psi) göre yüksek kesme hızları ve darbe kuvvetleri ile iten sabit basınç pompalama sistemine (high pressure pump) çekilir. Basınç akımı iki yola ayrılır ve ince bir delikten geçerek etkileşim odasının kalbindeki akışlar birbirine yönlendirilir. Etkileşim odasındaki (fixed-geometry interaction chamber) kesme ve darbe hareketleri ile hazırlanan emülsiyonun damlacık boyutu azalır. CCD tasarımında belirlenen geçiş sayılarına uygun olarak her bir formülasyon kendi geçiş sayısı kadar cihaza tekrar tekrar koyulur. Geçiş sayısı 3 olarak belirlenmiş bir formülasyon için bu proses 3 kere tekrarlanmaktadır.

Microfluidizer cihazının parametreleri olan basınç ve geçiş sayısı her bir formülasyon için farklı değerler olarak belirlenmiştir.

1 numaralı formülasyonun Microfluidizer cihazı için parametreleri aşağıdaki gibidir.

Formülasyon 1 - press (k) 22 - pass 1

Hazırlanan ön karışım 22000 psi basınçta 1 geçiş sayısı ile Microfluidizer cihazında işlenmiştir.



Şekil 3.3 : Microfluidizer LM20 cihazı, cihazın kalbi olan özel etkileşim odası (sağ).

Microfluidizer ile işlenmiş formülasyonlar 1 gece manyetik karıştırıcı üzerinde bekletilerek asetonlarının tamamen uçması sağlanmıştır.



Şekil 3.4: Çoklu manyetik karıştırıcı ile aseton buharlaştırma işlemi.

### 3.2.3.3 Microfluidizer sonrası PLGA nanopartiküllerinin stabilite testleri

**DLS :** Dinamik ışık saçılımı (DLS) yönteminde çözelti içindeki küçük parçacıklardan saçılan ışığın şiddeti ölçülmektedir. DLS, bir süspansiyondaki partiküllerin ortalama boyut ve boyut dağılımı hakkında bilgi veren bir tekniktir [100].

DLS ile microfluidizer ile işlenmiş 60 nanopartikülün boyutları 1-7-15-30 ve 60. günlerde ölçülmüştür. Her ölçümde 2 tekrar yapılmıştır.

**Zeta Potential:** Elektrokinetik potansiyel olarak adlandırılan Zeta Potential, elektrik alanı altında hareket eden bir kolloid partikülün kayma/kesme (slipping/shear) düzlemindeki potansiyelidir [101].

Zetasizer Nano, Malvern Zetasizer yazılımında yerleşik olan Helmholtz-Smoluchowski denklemi kullanılarak zeta potansiyeline dönüştürülen parçacıkların elektroforetik hareketliliğini ölçer [77].

Malvern Zetasizer Nano ZS kullanılarak zeta potansiyel değerleri 15-21-30 ve 60. Günlerde 3 tekrarlı olarak ölçülmüştür.

### 3.2.4 QbD ile optimize sayıların belirlenmesi

İncelenen faktörler ile yanıtlar arasında iletişim kuran denkleme model ismi verilir. Burada sonuç, deneysel faktörlere dayanan bir işlev olarak ifade edilebilir. Lineer model, etkileşim model ve kuadratik model olmak üzere üç farklı model bulunmaktadır [66]. Bu tez çalışmasında kuadratik (ikinci dereceden) model kullanılmıştır. Deney tasarımı ve istatistiksel analiz için Minitab 17 (Minitab Inc. ; State College, PA, ABD) yazılımı kullanılmıştır. Tepki, her faktörün (örneğin geçiş sayısı) üç seviyesinden birini temsil eden üç kuadratik polinom denklemi ile belirlenmiştir.

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_{12} X_1 X_2 + \beta_{11} X_1^2 + \beta_{22} X_2^2 \quad (3.1)$$

$Y_i$ , her bir geçiş sayısı (pass) düzeyine (yani, 1, 3 ve 5) verilen cevaptır;  $X_1$  ve  $X_2$ , faktörlerin ana etkileridir;  $X_1 X_2$ , faktörlerin etkileşimli etkileridir;  $X_1^2$  ve  $X_2^2$ , faktörlerin ikinci dereceden etkileridir.  $\beta_0$  sabittir ve  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  faktörlerin katsayılarıdır.

Bağımsız değişkenlerin cevaplar üzerindeki etkisini değerlendirmek için varyans analizi (ANOVA) yapılmıştır, bu işlem sırasında  $P=0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Model uygunluğunu değerlendirmek için önceden belirlenmiş ve ayarlanan korelasyon katsayısı ( $R^2$ ) hesaplanmıştır.

Faktörler ve tepkilerle ilgili polinom denklemleri oluşturulduktan sonra, formülasyon ve işlem için geliştirilen matematik modeli kullanılmış ve PLGA nano ilaç taşıma sisteminin ortalama partikül büyüklüğü ( $Y_1$ ), zeta potansiyeli ( $Y_2$ ) ve PDI ( $Y_3$ ) açısından optimize edilmiştir. Bu cevaplar sayesinde PLGA miktarı, T80 miktarı, basınç seviyesi ve geçiş seviyeleri belirlenmiştir.

## 4.BULGULAR VE TARTIŞMA

### 4.1 Geleneksel Yöntemle Hazırlanan PLGA nanopartiküllerinin boyut sonuçları

Tablo 3.4 de belirtildiği gibi PLGA 83-100-125-150 ve 167 mg ile T80 miktarının en düşük değeri olan 0,5 ml ve en yüksek değeri olan 6,8 ml hazırlanan 10 formülasyonun, 1-3-5-7-15 ve 60. gün DLS boyut ölçümleri 3 tekrarlı olarak yapılmıştır. 1-15 ve 60. günler Zetasizer Nano ZSP cihaz raporu şeklinde verilecektir, diğer günler EK A' da gösterilmiştir.

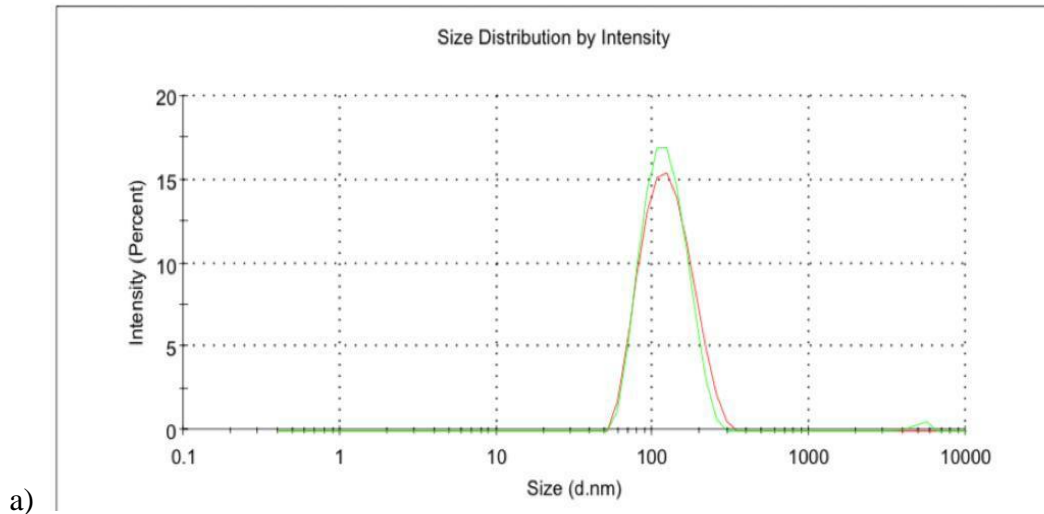
#### 4.1.1 Geleneksel yöntemle hazırlanan PLGA nanopartiküllerinin 1.gün boyut ölçümleri

Geleneksel yöntemle hazırlanan PLGA nanopartiküllerinin 1.gün size (intensity-number-volume) sonuçları aşağıdaki şekillerdeki gibidir.

#### Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 114.8	<b>Peak 1:</b> 122.9	98.9	38.78
<b>Pdl:</b> 0.151	<b>Peak 2:</b> 5087	1.1	554.6
<b>Intercept:</b> 0.968	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

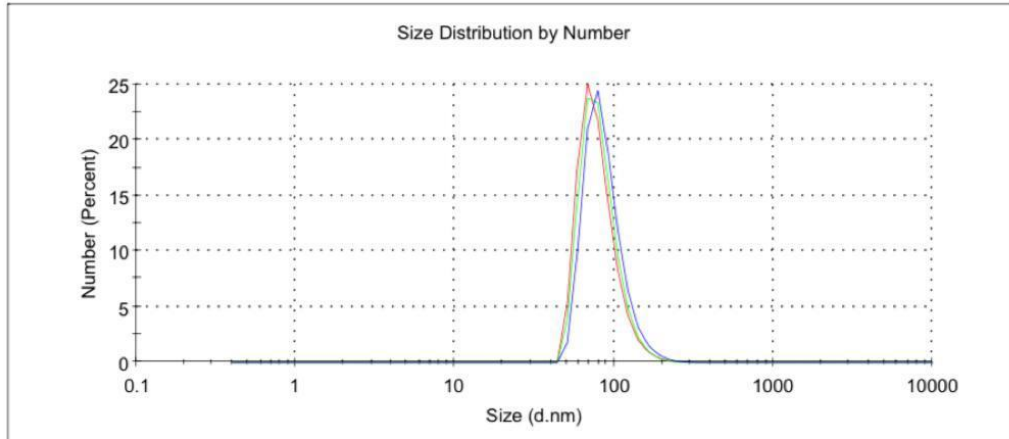


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 114.8	<b>Peak 1:</b> 82.03	100.0	23.25
<b>Pdl:</b> 0.151	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.968	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality Refer to quality report**

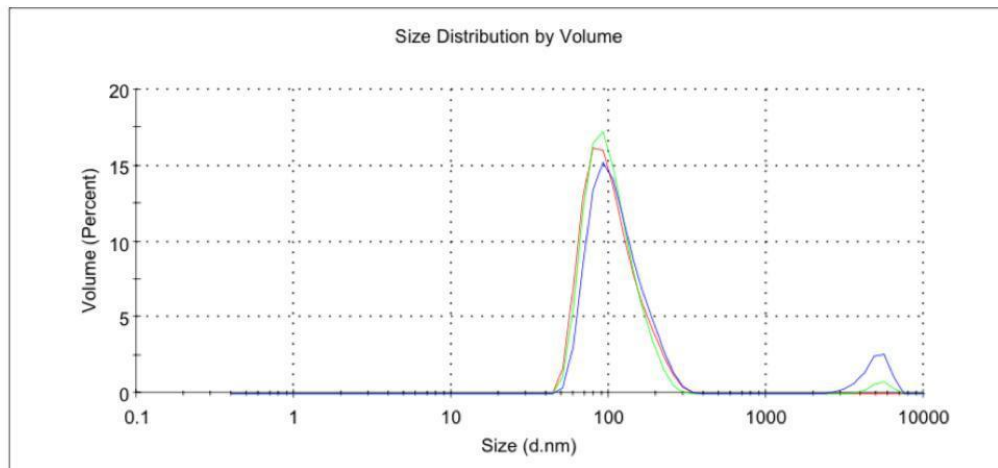


c)

**Results**

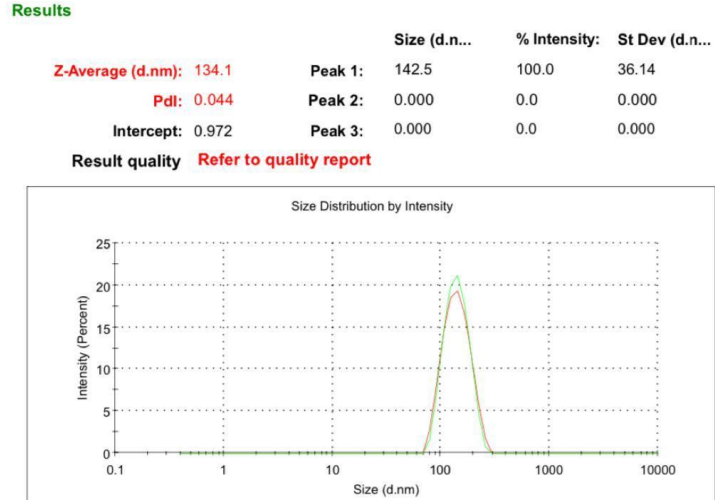
	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 114.8	<b>Peak 1:</b> 105.1	98.0	38.05
<b>Pdl:</b> 0.151	<b>Peak 2:</b> 5268	2.0	731.1
<b>Intercept:</b> 0.968	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality Refer to quality report**

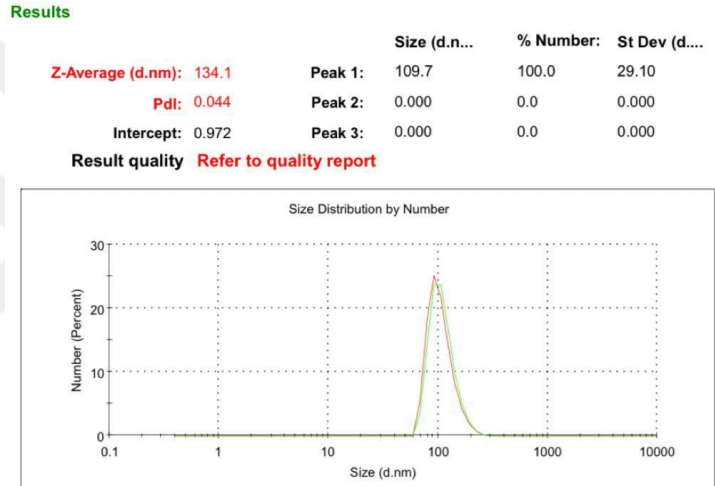


**Şekil 4.1:** PLGA83-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

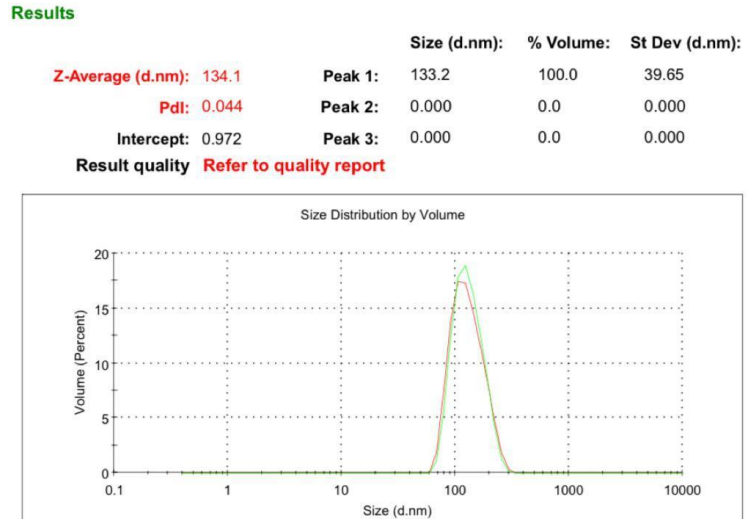
a)



b)



c)



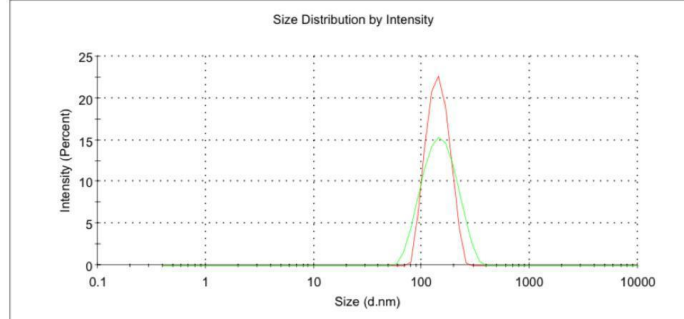
Şekil 4.2: PLGA83-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 136.7	<b>Peak 1:</b> 153.7	100.0	54.18
<b>Pdl:</b> 0.100	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.959	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

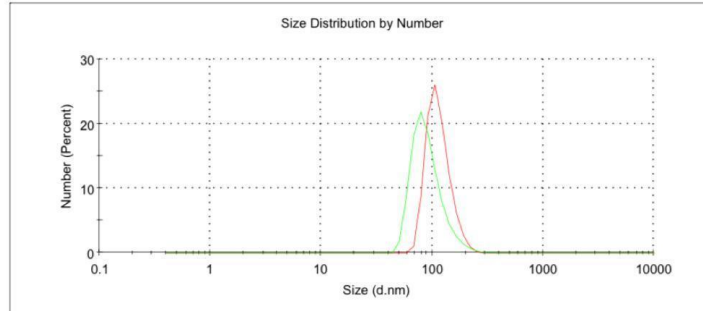


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 136.7	<b>Peak 1:</b> 92.29	100.0	31.76
<b>Pdl:</b> 0.100	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.959	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

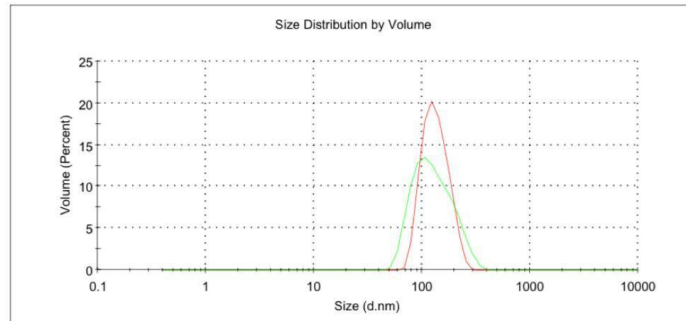


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 136.7	<b>Peak 1:</b> 134.6	100.0	57.28
<b>Pdl:</b> 0.100	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.959	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



Şekil 4.3: PLGA100-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

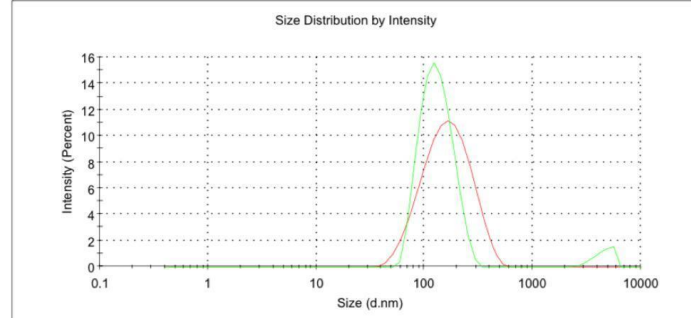


a)

**Results**

	Size (d.n.m)	% Intensity:	St Dev (d.n.m)
<b>Z-Average (d.n.m):</b> 131.7	<b>Peak 1:</b> 134.2	94.7	45.24
<b>Pdl:</b> 0.218	<b>Peak 2:</b> 4547	5.3	852.1
<b>Intercept:</b> 0.964	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

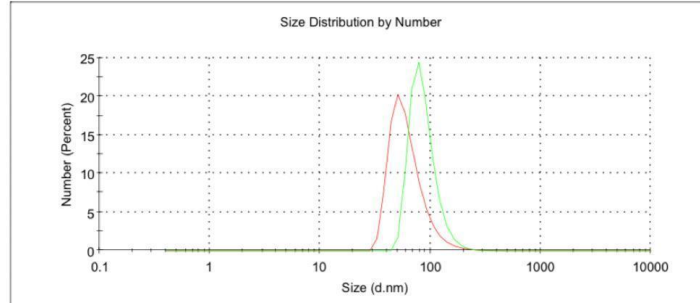


b)

**Results**

	Size (d.n.m)	% Number:	St Dev (d.n.m)
<b>Z-Average (d.n.m):</b> 131.7	<b>Peak 1:</b> 87.11	100.0	25.92
<b>Pdl:</b> 0.218	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.964	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

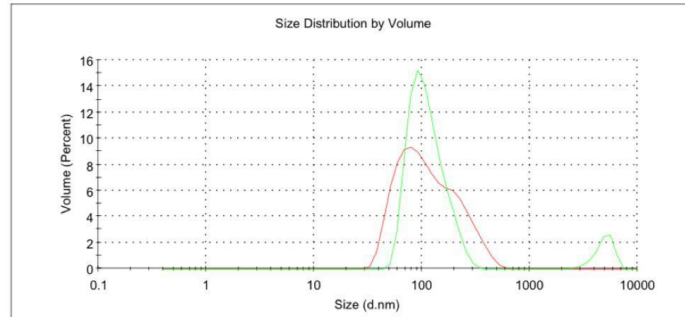


c)

**Results**

	Size (d.n.m)	% Volume:	St Dev (d.n.m)
<b>Z-Average (d.n.m):</b> 131.7	<b>Peak 1:</b> 115.6	91.3	45.21
<b>Pdl:</b> 0.218	<b>Peak 2:</b> 4915	8.7	925.3
<b>Intercept:</b> 0.964	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



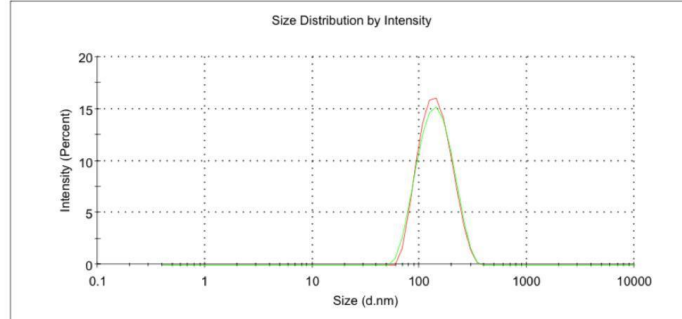
Şekil 4.4: PLGA100-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n.m)	% Intensity:	St Dev (d.n.m)
<b>Z-Average (d.n.m):</b> 130.7	<b>Peak 1:</b> 147.0	100.0	52.14
<b>Pdl:</b> 0.096	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.953	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

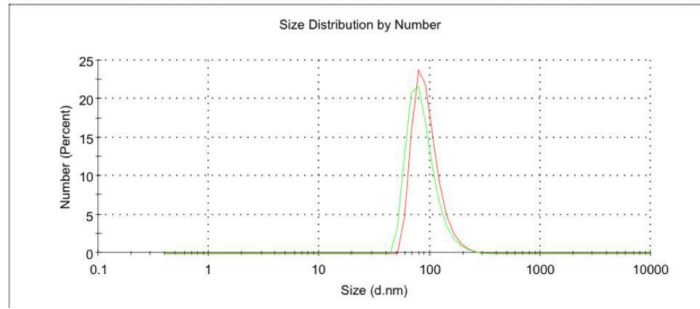


b)

**Results**

	Size (d.n.m)	% Number:	St Dev (d.n.m)
<b>Z-Average (d.n.m):</b> 130.7	<b>Peak 1:</b> 87.27	100.0	29.42
<b>Pdl:</b> 0.096	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.953	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

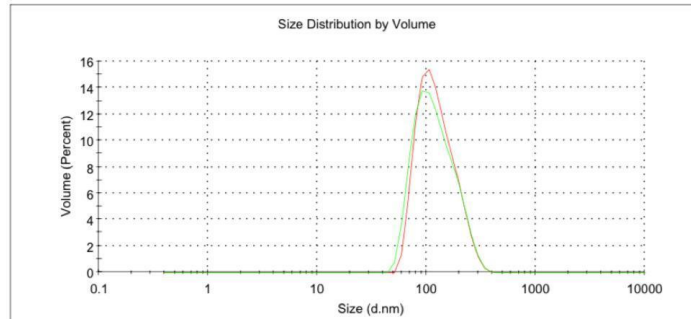


c)

**Results**

	Size (d.n.m)	% Volume:	St Dev (d.n.m)
<b>Z-Average (d.n.m):</b> 130.7	<b>Peak 1:</b> 126.2	100.0	54.16
<b>Pdl:</b> 0.096	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.953	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



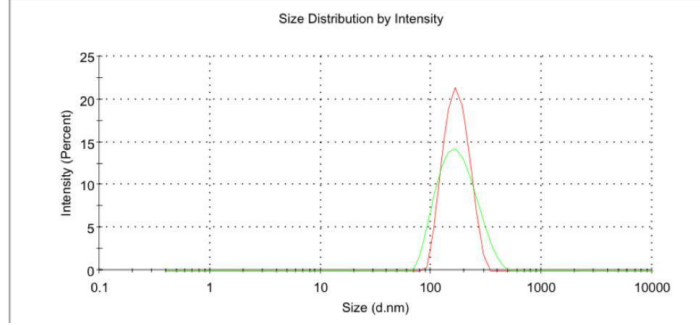
Şekil 4.5: PLGA125-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm): 158.7</b>	<b>Peak 1: 181.8</b>	100.0	71.36
<b>Pdl: 0.114</b>	<b>Peak 2: 0.000</b>	0.0	0.000
<b>Intercept: 0.958</b>	<b>Peak 3: 0.000</b>	0.0	0.000

**Result quality Refer to quality report**

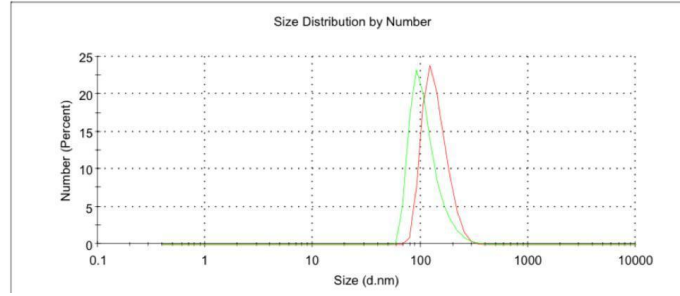


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm): 158.7</b>	<b>Peak 1: 112.0</b>	100.0	39.28
<b>Pdl: 0.114</b>	<b>Peak 2: 0.000</b>	0.0	0.000
<b>Intercept: 0.958</b>	<b>Peak 3: 0.000</b>	0.0	0.000

**Result quality Refer to quality report**

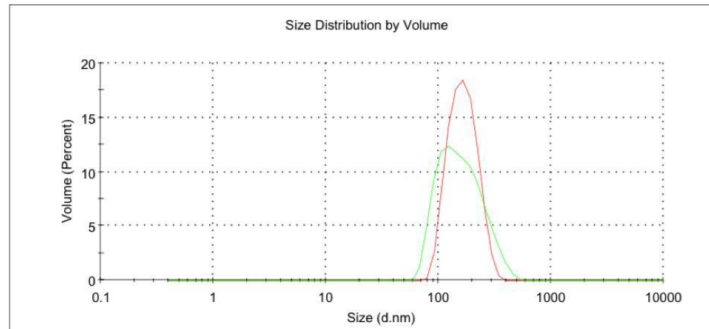


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm): 158.7</b>	<b>Peak 1: 169.0</b>	100.0	77.27
<b>Pdl: 0.114</b>	<b>Peak 2: 0.000</b>	0.0	0.000
<b>Intercept: 0.958</b>	<b>Peak 3: 0.000</b>	0.0	0.000

**Result quality Refer to quality report**



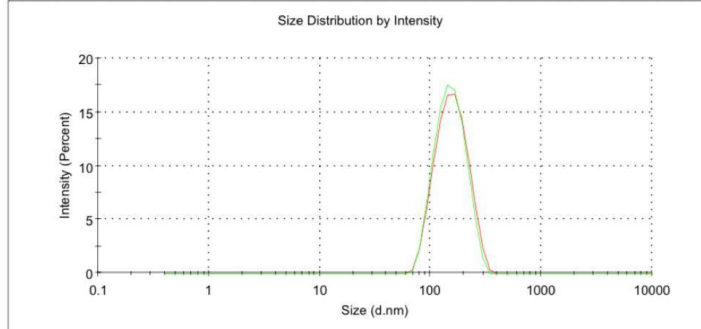
Şekil 4.6: PLGA125-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm): 143.8</b>	<b>Peak 1:</b> 156.2	100.0	47.43
<b>Pdl: 0.059</b>	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept: 0.941</b>	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality Good**

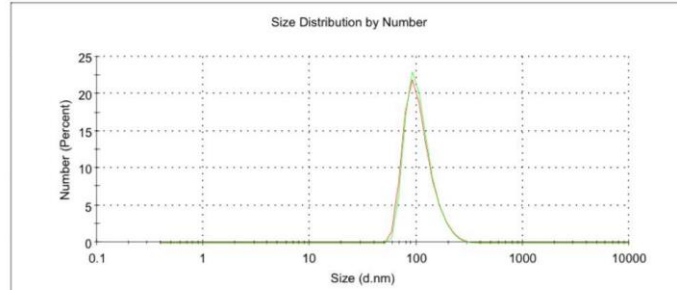


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm): 143.8</b>	<b>Peak 1:</b> 108.5	100.0	33.67
<b>Pdl: 0.059</b>	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept: 0.941</b>	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality Good**

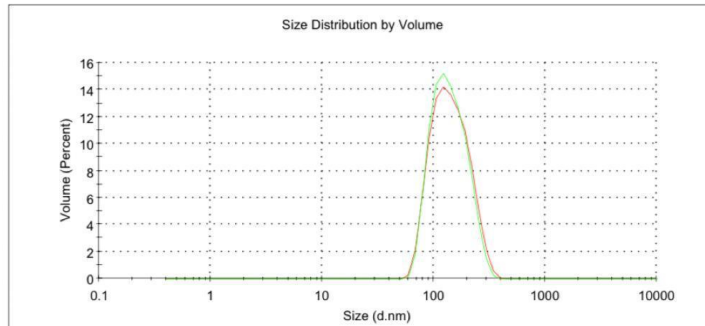


c)

**Results**

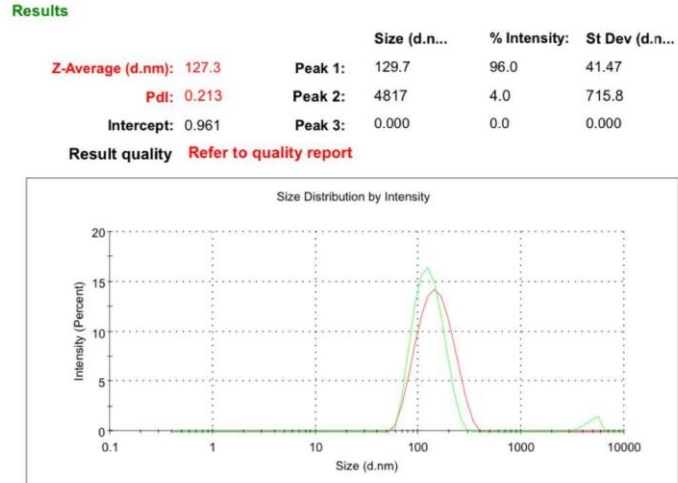
	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm): 143.8</b>	<b>Peak 1:</b> 144.2	100.0	51.50
<b>Pdl: 0.059</b>	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept: 0.941</b>	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality Good**

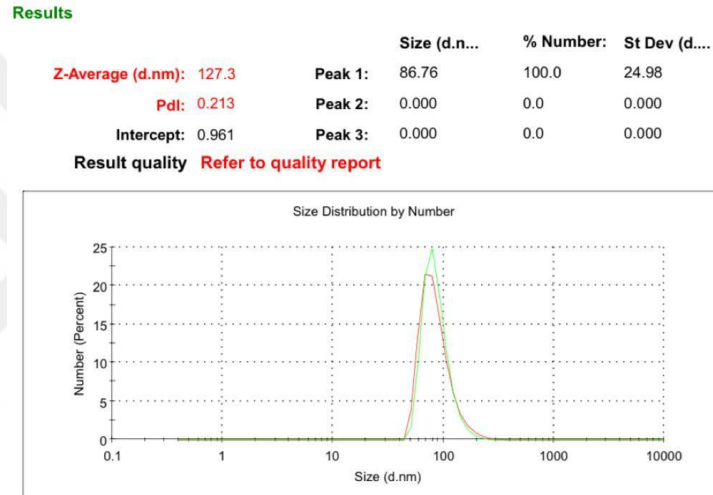


Şekil 4.7: PLGA150-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)



b)



c)



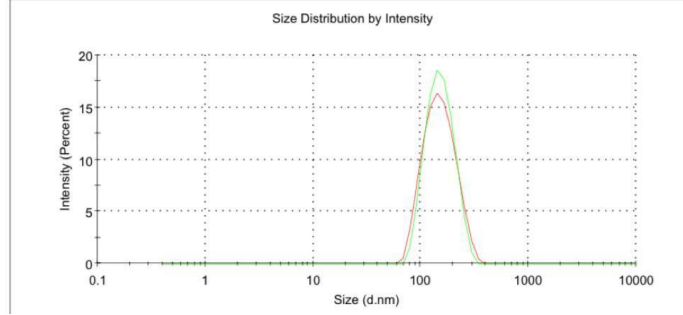
Şekil 4.8: PLGA150-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n.m)	% Intensity:	St Dev (d.n.m)
<b>Z-Average (d.n.m):</b> 141.2	<b>Peak 1:</b> 155.1	100.0	45.27
<b>Pdl:</b> 0.158	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.952	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

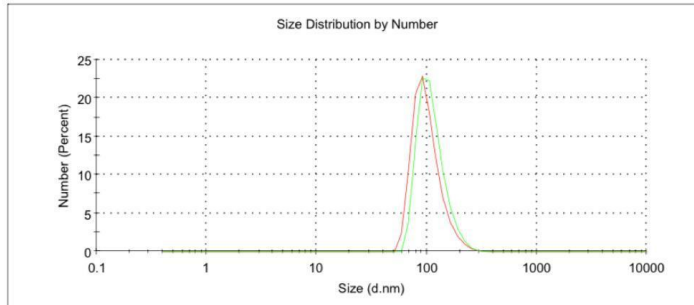


b)

**Results**

	Size (d.n.m)	% Number:	St Dev (d.n.m)
<b>Z-Average (d.n.m):</b> 141.2	<b>Peak 1:</b> 112.2	100.0	33.15
<b>Pdl:</b> 0.158	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.952	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

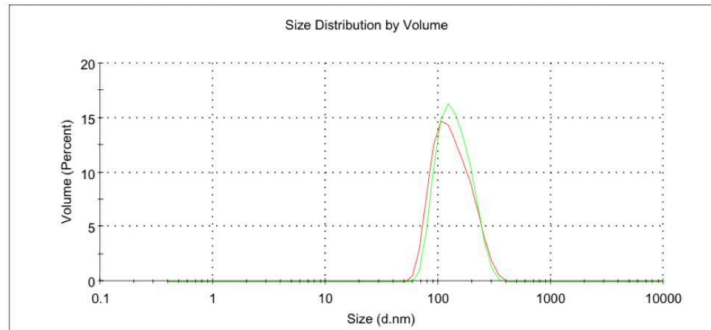


c)

**Results**

	Size (d.n.m):	% Volume:	St Dev (d.n.m):
<b>Z-Average (d.n.m):</b> 141.2	<b>Peak 1:</b> 144.6	100.0	49.22
<b>Pdl:</b> 0.158	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.952	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



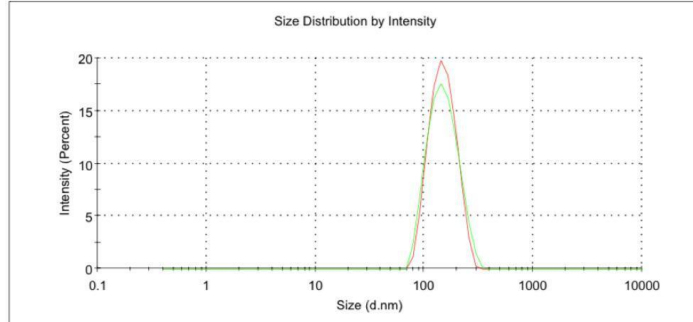
Şekil 4.9 : PLGA167-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 140.7	<b>Peak 1:</b> 153.7	100.0	47.97
<b>Pdl:</b> 0.108	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.952	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

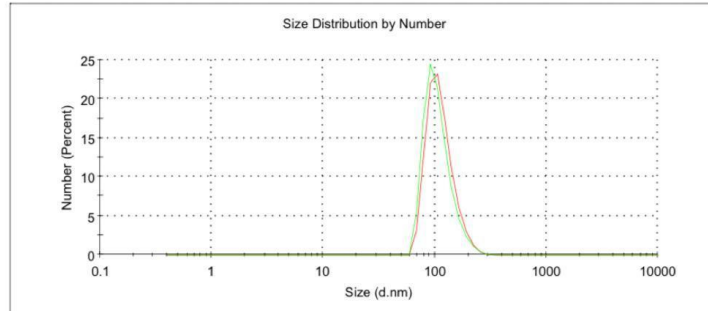


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 140.7	<b>Peak 1:</b> 108.0	100.0	32.13
<b>Pdl:</b> 0.108	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.952	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

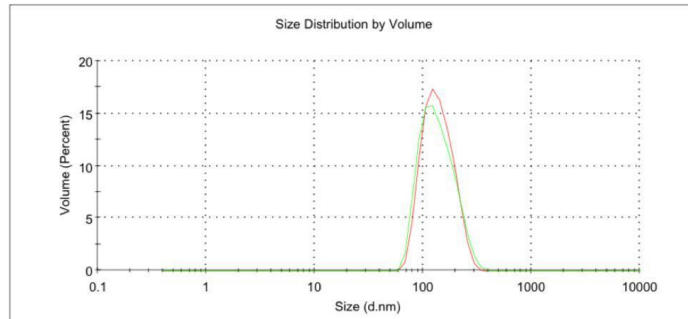


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 140.7	<b>Peak 1:</b> 141.5	100.0	51.21
<b>Pdl:</b> 0.108	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.952	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



Şekil 4.10 : PLGA167-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

#### 4.1.2 Geleneksel yöntemle hazırlanan PLGA nanopartiküllerinin 15.gün boyut ölçümleri

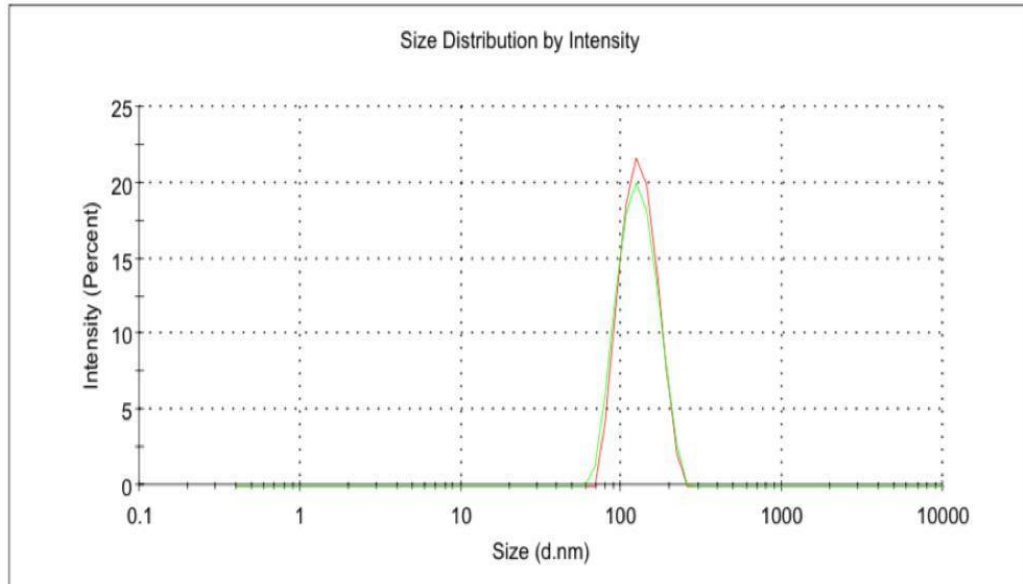
CCD deneysel matrisindeki değerlere uygun olarak en düşük ve en yüksek T80 miktarları ile geleneksel yöntemle hazırlanan PLGA nanopartiküllerinin 15.gün size (intensity-number-volume) sonuçları aşağıdaki şekillerdeki gibidir.

a)

#### Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 119.3	<b>Peak 1:</b> 129.0	100.0	34.68
<b>Pdl:</b> 0.087	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.950	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

Result quality **Refer to quality report**



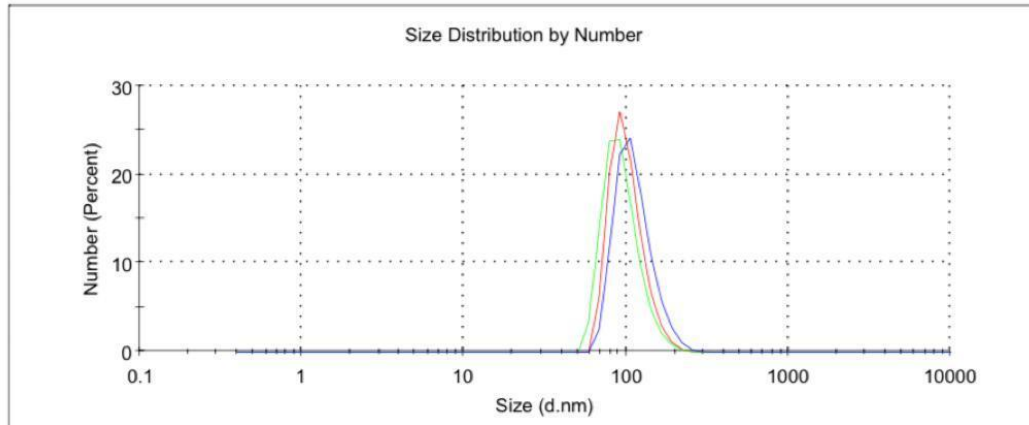


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 119.3	<b>Peak 1:</b> 94.80	100.0	25.37
<b>Pdl:</b> 0.087	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.950	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality Refer to quality report**

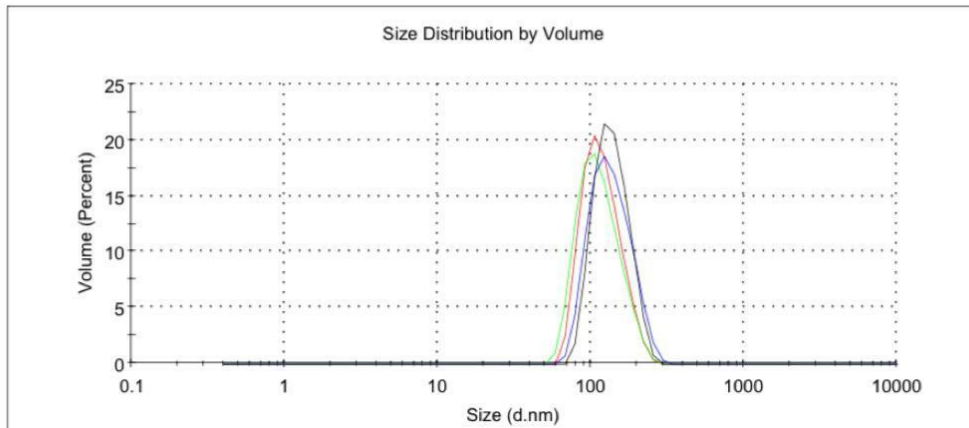


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 119.3	<b>Peak 1:</b> 116.3	100.0	36.44
<b>Pdl:</b> 0.087	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.950	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality Refer to quality report**



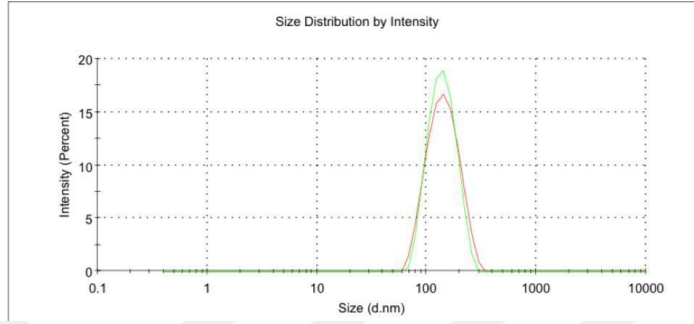
Şekil 4.11: PLGA83-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.nm)	% Intensity:	St Dev (d.nm)
<b>Z-Average (d.nm):</b> 131.5	<b>Peak 1:</b> 142.2	100.0	40.06
<b>Pdl:</b> 0.058	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.954	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

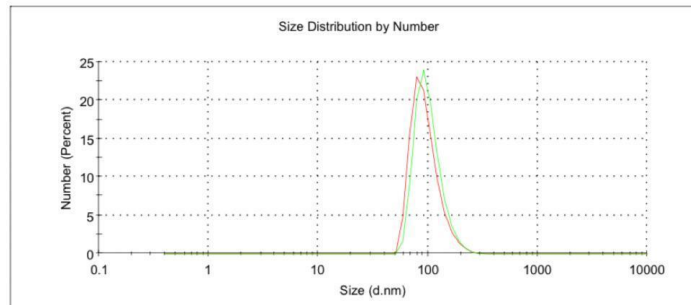


b)

**Results**

	Size (d.nm)	% Number:	St Dev (d.nm)
<b>Z-Average (d.nm):</b> 131.5	<b>Peak 1:</b> 102.2	100.0	29.39
<b>Pdl:</b> 0.058	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.954	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

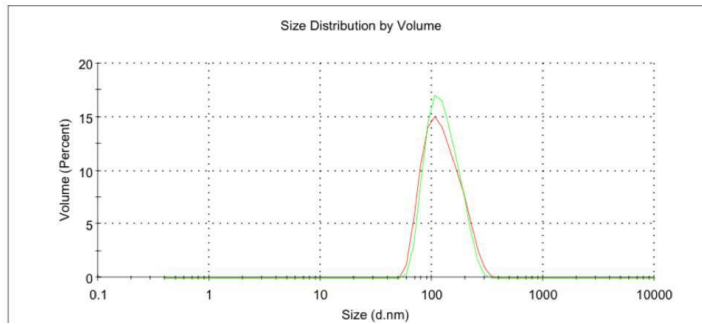


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 131.5	<b>Peak 1:</b> 129.8	100.0	43.14
<b>Pdl:</b> 0.058	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.954	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



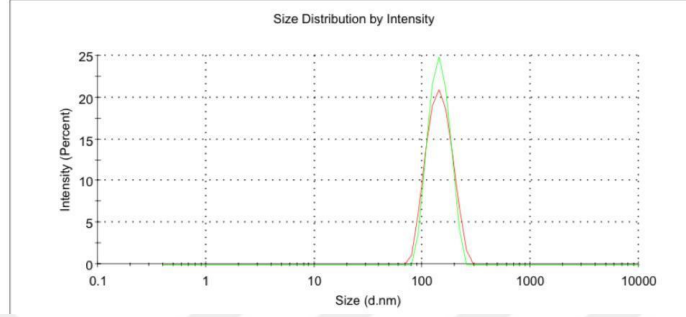
Şekil 4.12: PLGA83-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 138.0	<b>Peak 1:</b> 144.9	100.0	31.12
<b>Pdl:</b> 0.045	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.949	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

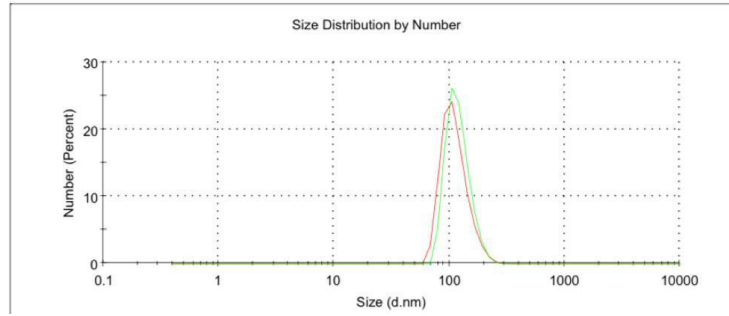


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 138.0	<b>Peak 1:</b> 120.5	100.0	28.45
<b>Pdl:</b> 0.045	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.949	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

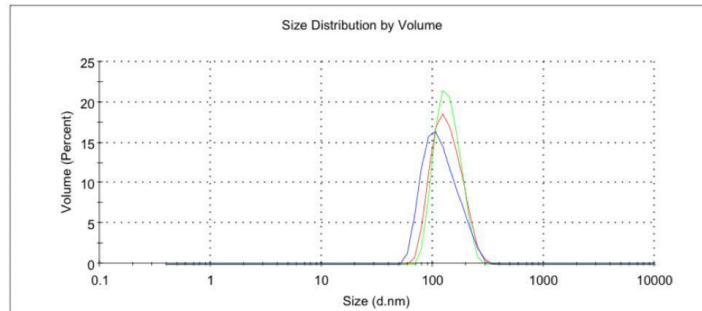


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 138.0	<b>Peak 1:</b> 138.9	100.0	35.36
<b>Pdl:</b> 0.045	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.949	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



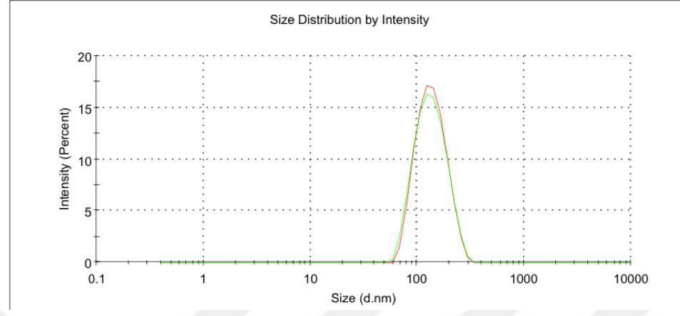
Şekil 4.13: PLGA100-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 124.6	<b>Peak 1:</b> 138.4	100.0	45.87
<b>Pdl:</b> 0.100	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.948	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

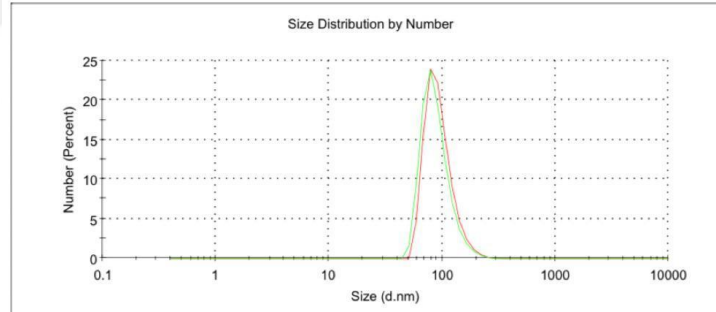


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 124.6	<b>Peak 1:</b> 89.20	100.0	27.44
<b>Pdl:</b> 0.100	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.948	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

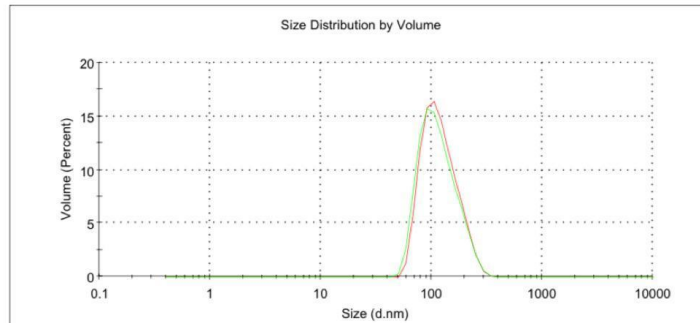


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 124.6	<b>Peak 1:</b> 120.2	100.0	46.98
<b>Pdl:</b> 0.100	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.948	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



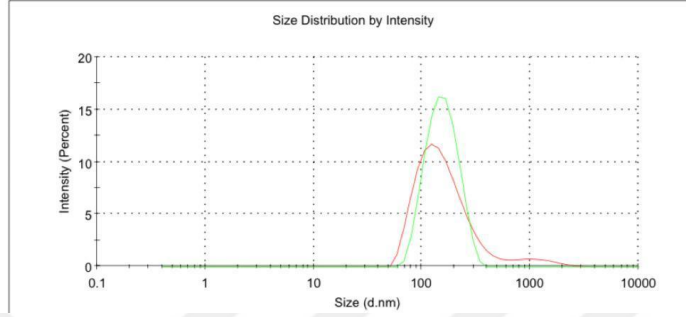
Şekil 4.14 : PLGA100-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 142.1	<b>Peak 1:</b> 159.9	100.0	52.78
<b>Pdl:</b> 0.101	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.950	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

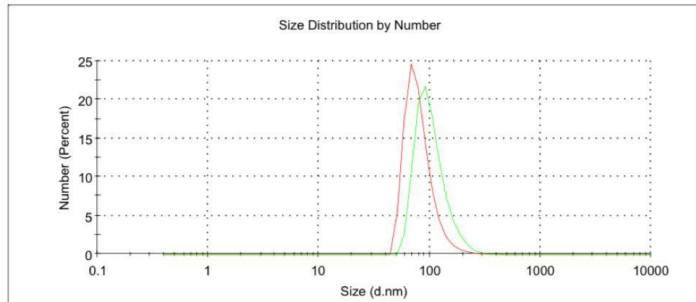


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d....
<b>Z-Average (d.nm):</b> 142.1	<b>Peak 1:</b> 103.9	100.0	34.56
<b>Pdl:</b> 0.101	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.950	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

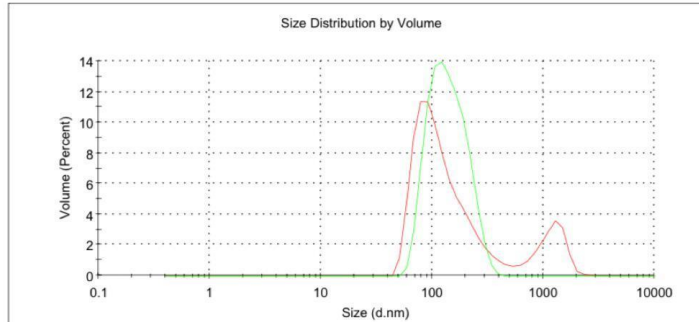


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 142.1	<b>Peak 1:</b> 145.5	100.0	56.96
<b>Pdl:</b> 0.101	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.950	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



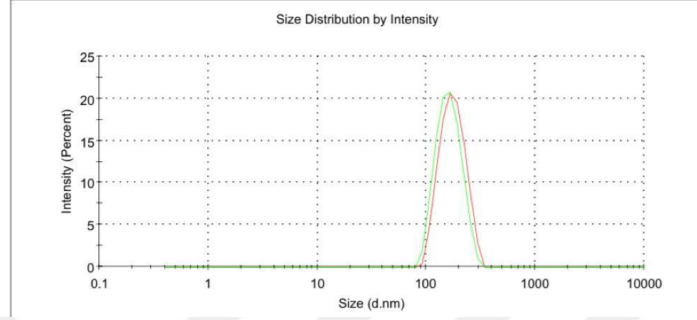
Şekil 4.15 : PLGA125-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 155.1	<b>Peak 1:</b> 163.8	100.0	42.30
<b>Pdl:</b> 0.171	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.948	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

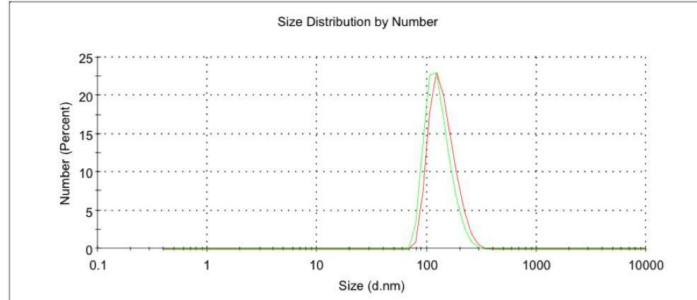


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d....
<b>Z-Average (d.nm):</b> 155.1	<b>Peak 1:</b> 129.1	100.0	35.19
<b>Pdl:</b> 0.171	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.948	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

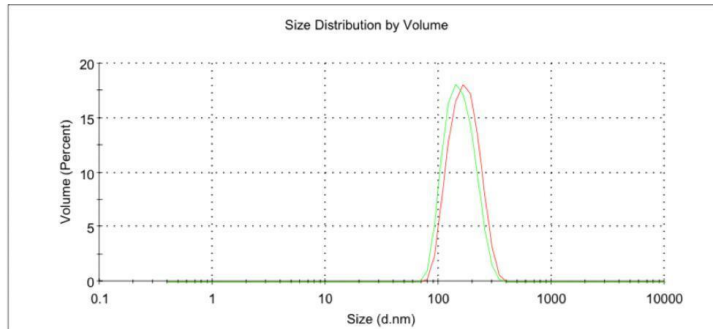


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 155.1	<b>Peak 1:</b> 158.0	100.0	47.04
<b>Pdl:</b> 0.171	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.948	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



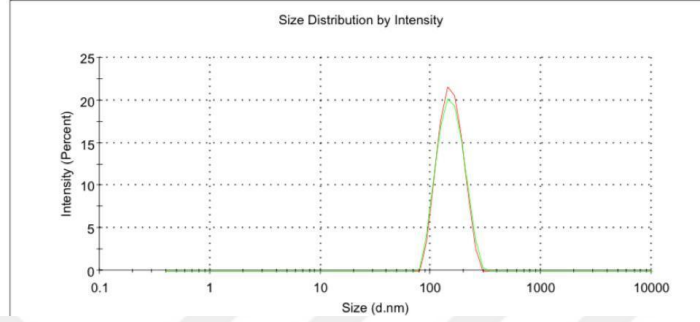
Şekil 4.16 : PLGA125-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 141.9	<b>Peak 1:</b> 155.6	100.0	41.32
<b>Pdl:</b> 0.140	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.933	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Good

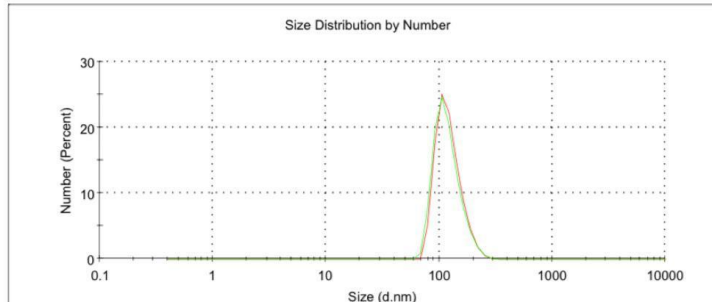


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d....
<b>Z-Average (d.nm):</b> 141.9	<b>Peak 1:</b> 119.6	100.0	32.90
<b>Pdl:</b> 0.140	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.933	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Good

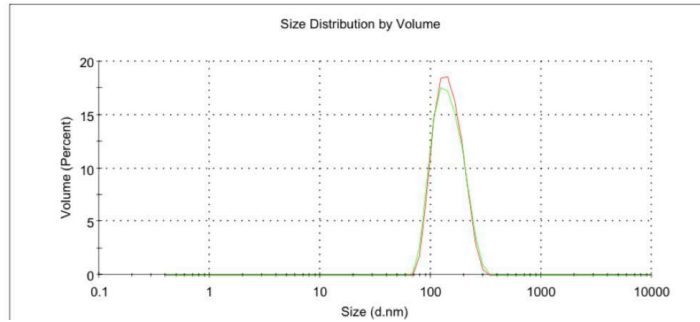


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 141.9	<b>Peak 1:</b> 147.7	100.0	45.54
<b>Pdl:</b> 0.140	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.933	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Good



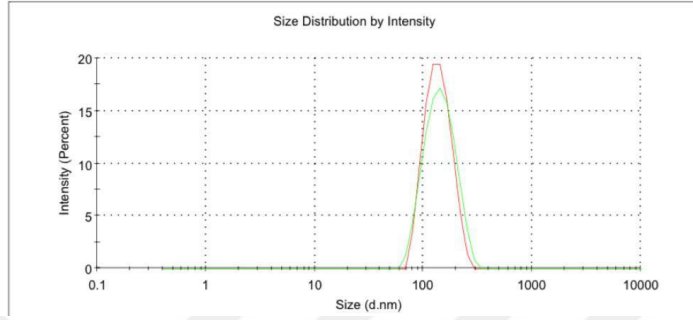
Şekil 4.17 : PLGA150-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 132.0	<b>Peak 1:</b> 146.6	100.0	46.01
<b>Pdl:</b> 0.083	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.945	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

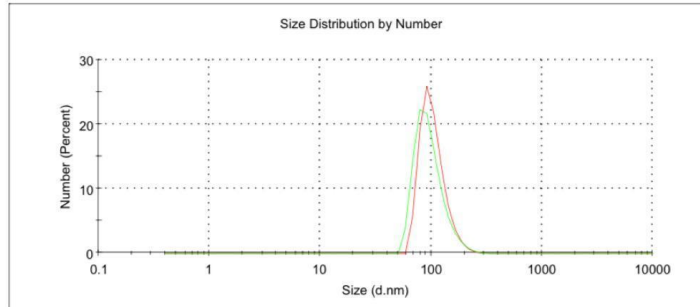


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 132.0	<b>Peak 1:</b> 97.63	100.0	30.47
<b>Pdl:</b> 0.083	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.945	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

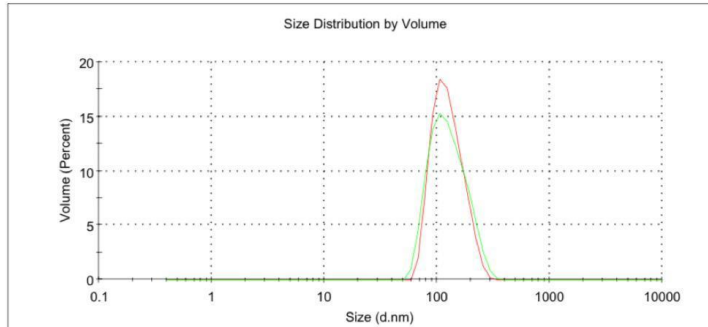


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 132.0	<b>Peak 1:</b> 131.3	100.0	49.00
<b>Pdl:</b> 0.083	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.945	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



Şekil 4.18 : PLGA150-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

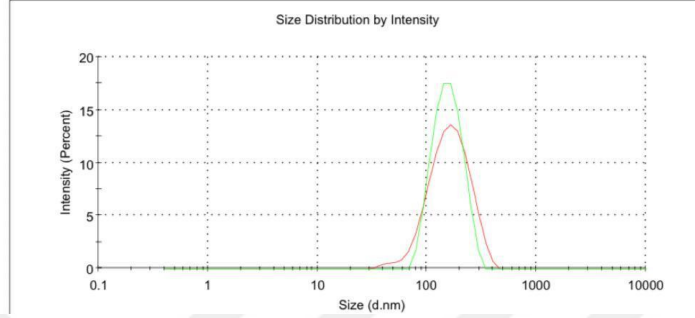


a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 143.2	<b>Peak 1:</b> 159.3	100.0	47.72
<b>Pdl:</b> 0.083	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.939	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

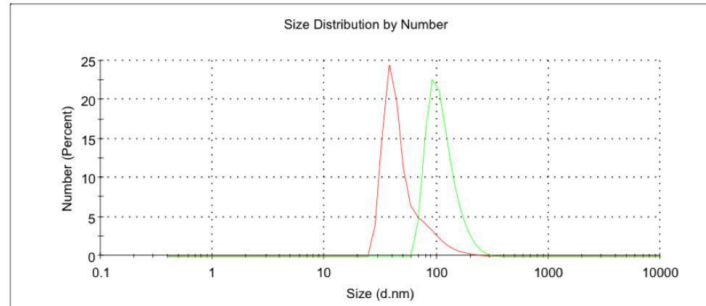


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 143.2	<b>Peak 1:</b> 112.0	100.0	34.61
<b>Pdl:</b> 0.083	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.939	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

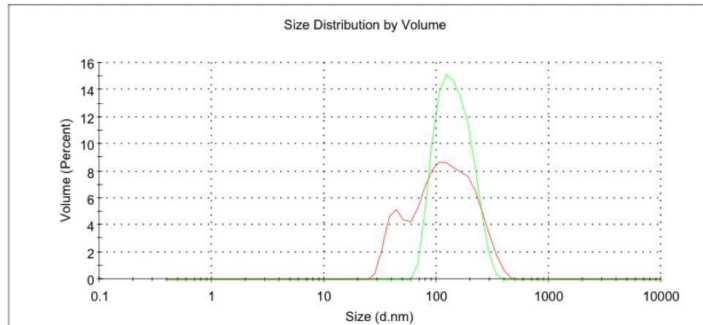


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 143.2	<b>Peak 1:</b> 148.2	100.0	52.11
<b>Pdl:</b> 0.083	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.939	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



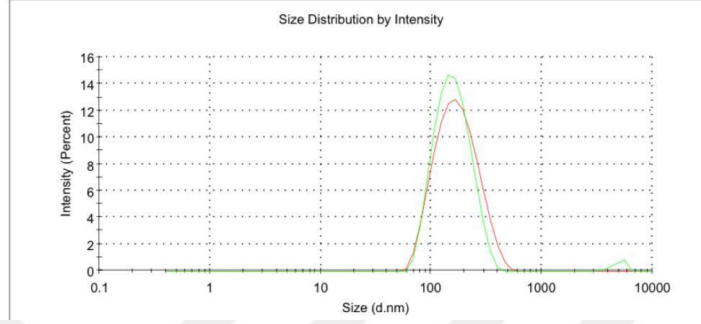
Şekil 4.19 : PLGA167-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 149.8	<b>Peak 1:</b> 163.6	98.1	60.01
<b>Pdl:</b> 0.189	<b>Peak 2:</b> 4931	1.9	648.1
<b>Intercept:</b> 0.944	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

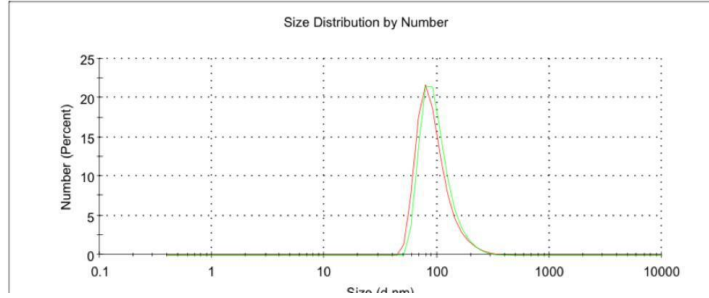


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d....
<b>Z-Average (d.nm):</b> 149.8	<b>Peak 1:</b> 100.3	100.0	34.36
<b>Pdl:</b> 0.189	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.944	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

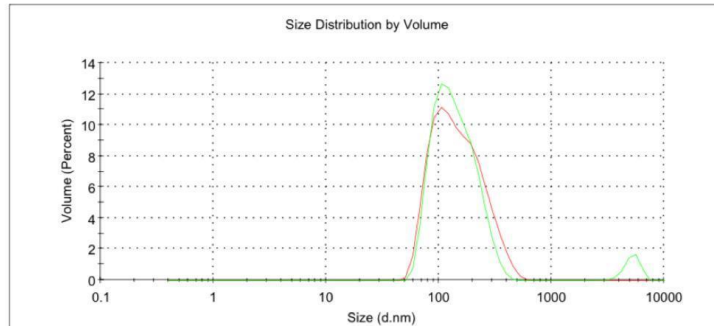


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 149.8	<b>Peak 1:</b> 146.9	95.3	63.85
<b>Pdl:</b> 0.189	<b>Peak 2:</b> 5165	4.7	783.7
<b>Intercept:</b> 0.944	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



Şekil 4.20 : PLGA167-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

### 4.1.3 Geleneksel yöntemle hazırlanan PLGA nanopartiküllerinin 60.gün boyut ölçümleri

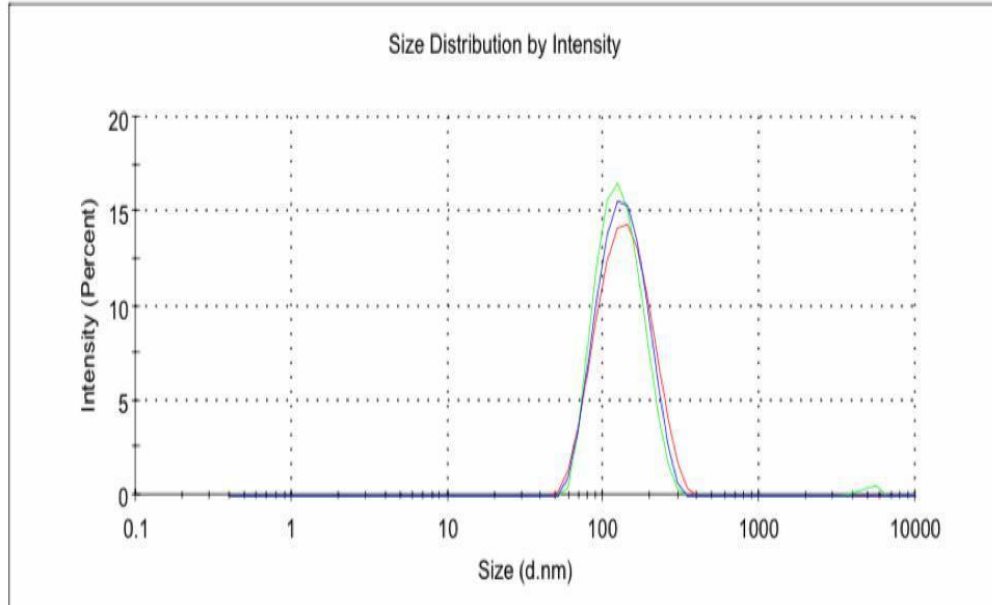
CCD deneysel matrisindeki değerlere uygun olarak en düşük ve en yüksek T80 miktarları ile geleneksel yöntemle hazırlanan PLGA nanopartiküllerinin 60.gün size (intensity-number-volume) sonuçları aşağıdaki şekillerdeki gibidir.

a)

#### Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 125.9	<b>Peak 1:</b> 143.8	100.0	54.18
<b>Pdl:</b> 0.112	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.954	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

Result quality **Refer to quality report**

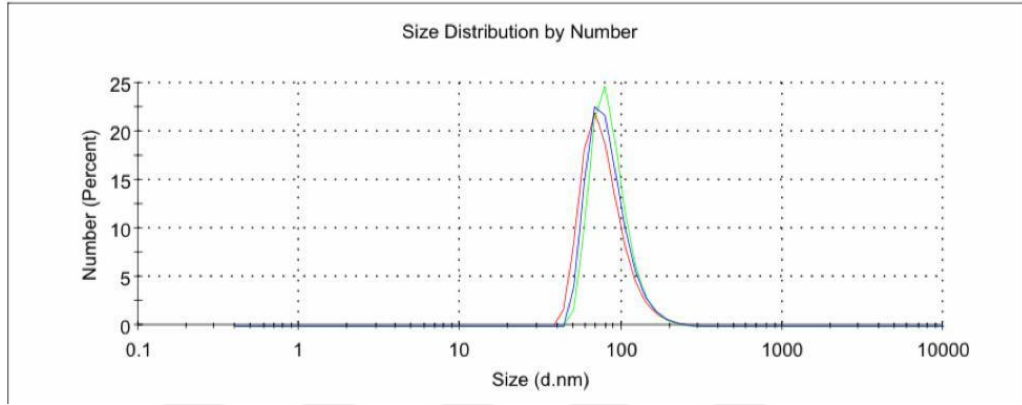


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d....
<b>Z-Average (d.nm):</b> 125.9	<b>Peak 1:</b> 79.75	100.0	27.61
<b>Pdl:</b> 0.112	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.954	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality Refer to quality report**

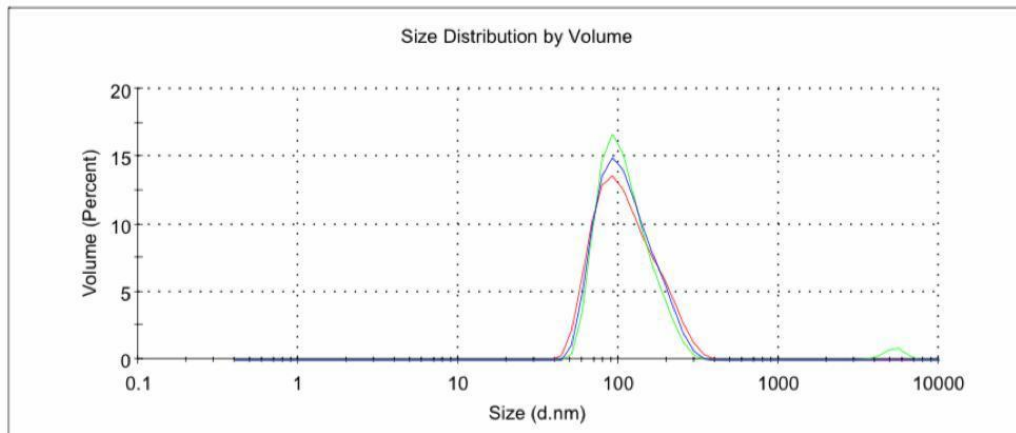


c)

**Results**

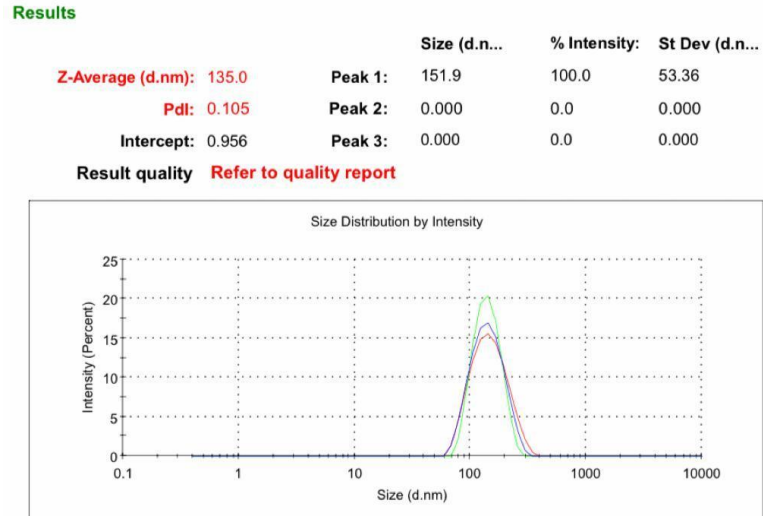
	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 125.9	<b>Peak 1:</b> 119.2	100.0	54.88
<b>Pdl:</b> 0.112	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.954	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality Refer to quality report**

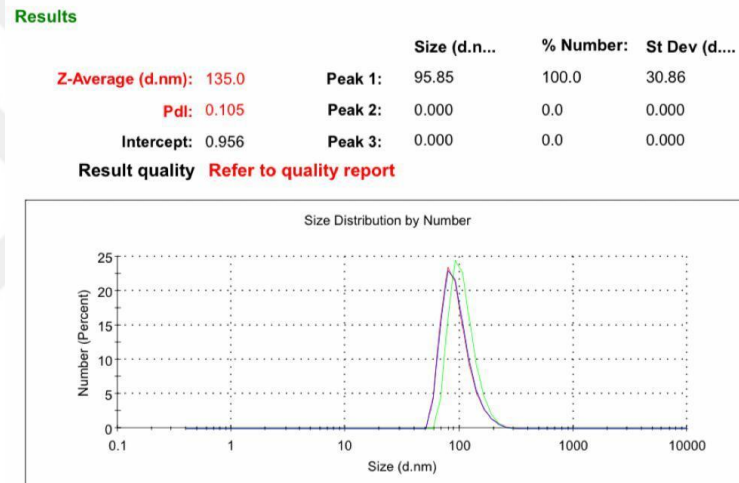


Şekil 4.21 : PLGA83-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

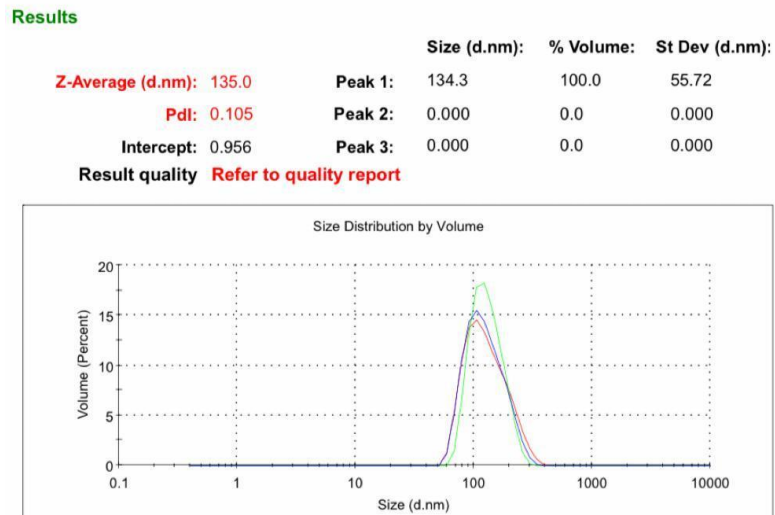
a)



b)

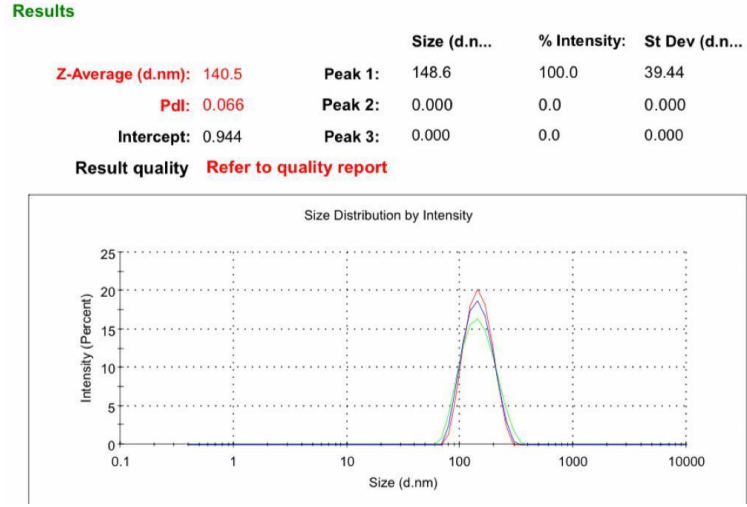


c)

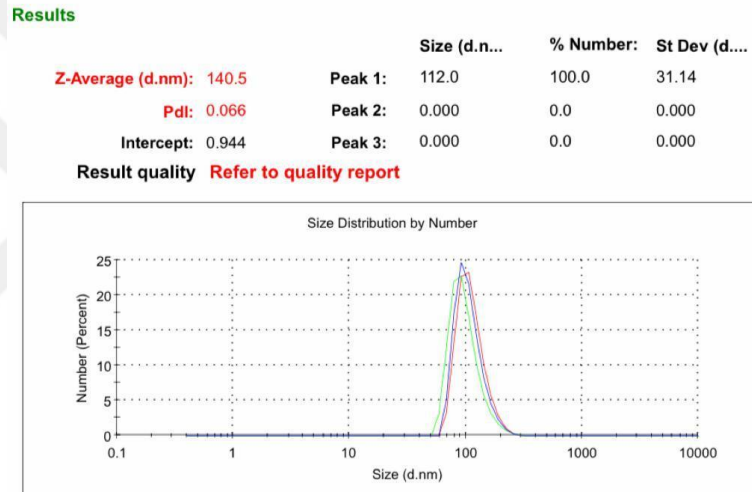


Şekil 4.22 : PLGA83-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

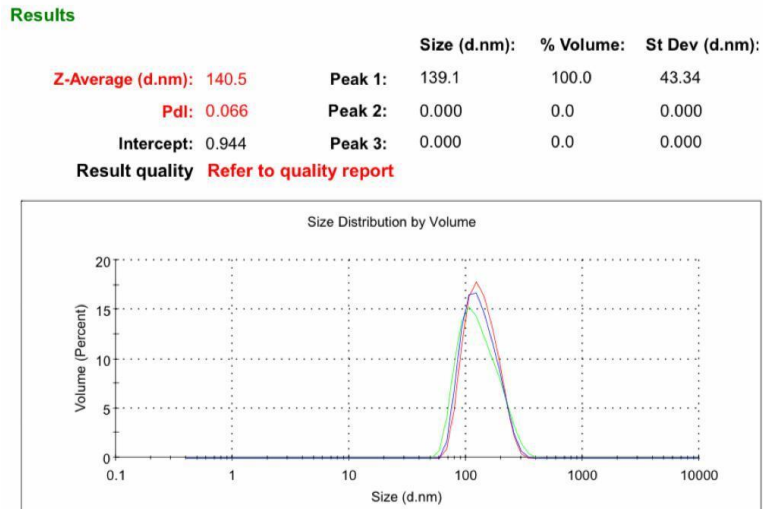
a)



b)

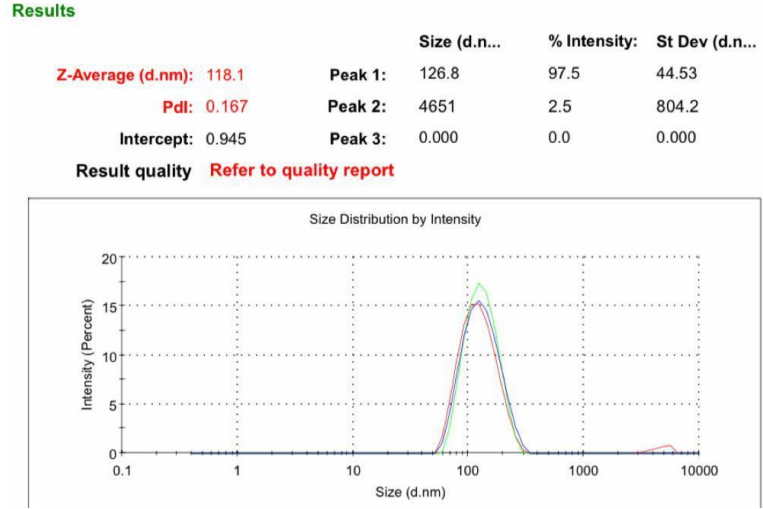


c)

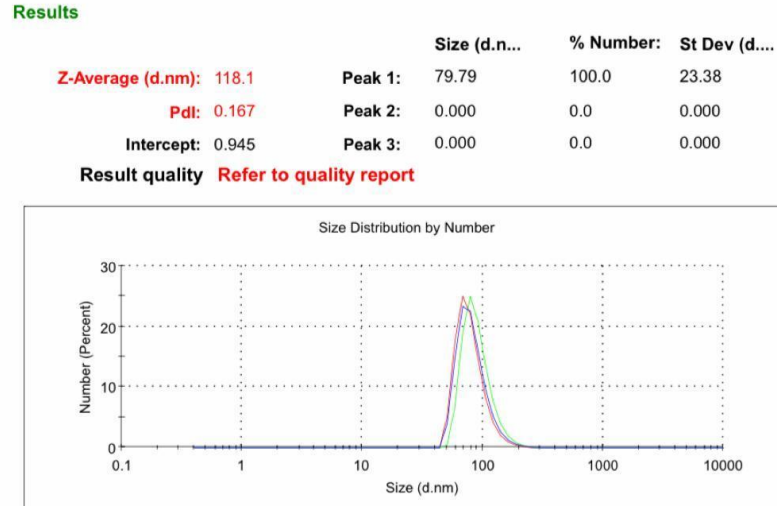


Şekil 4.23: PLGA100-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

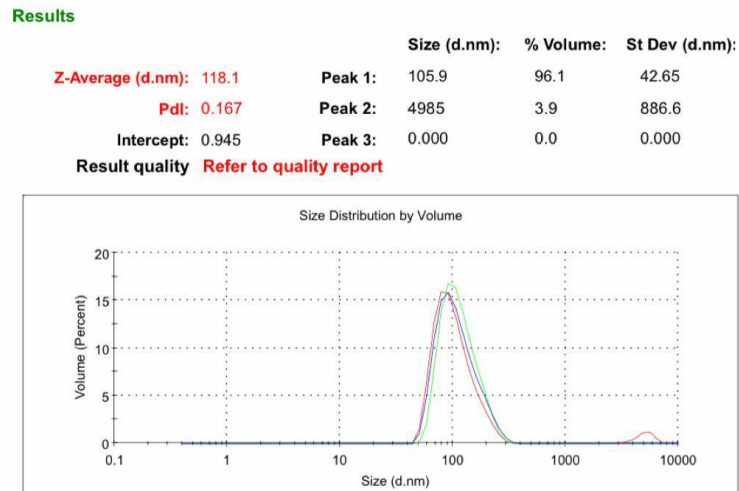
a)



b)

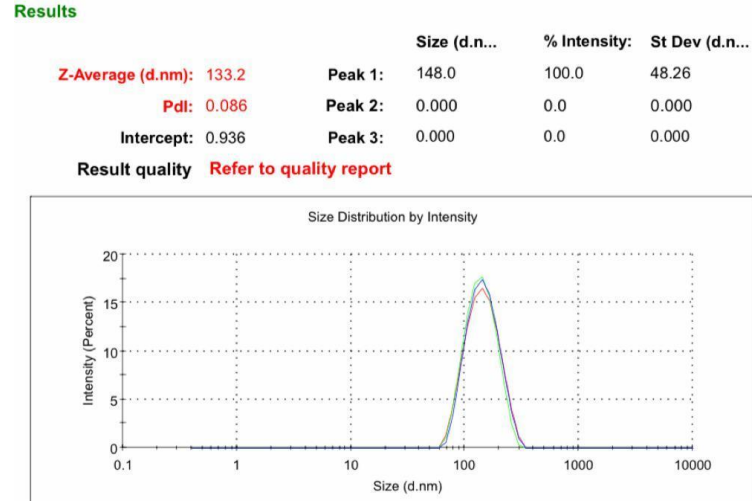


c)

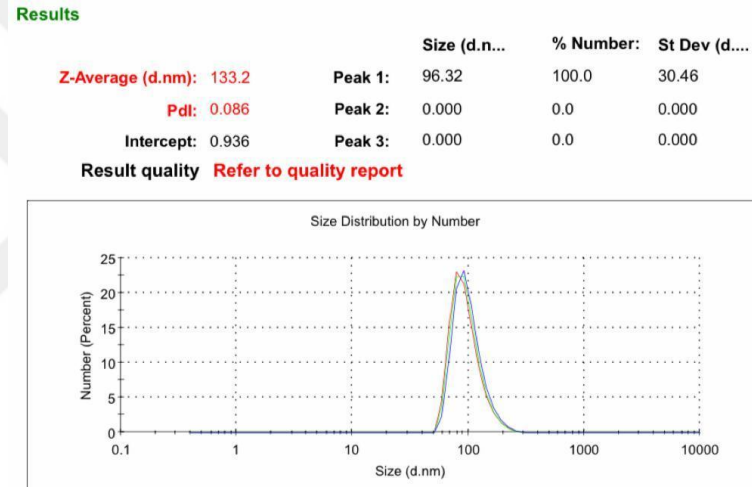


Şekil 4.24 : PLGA100-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

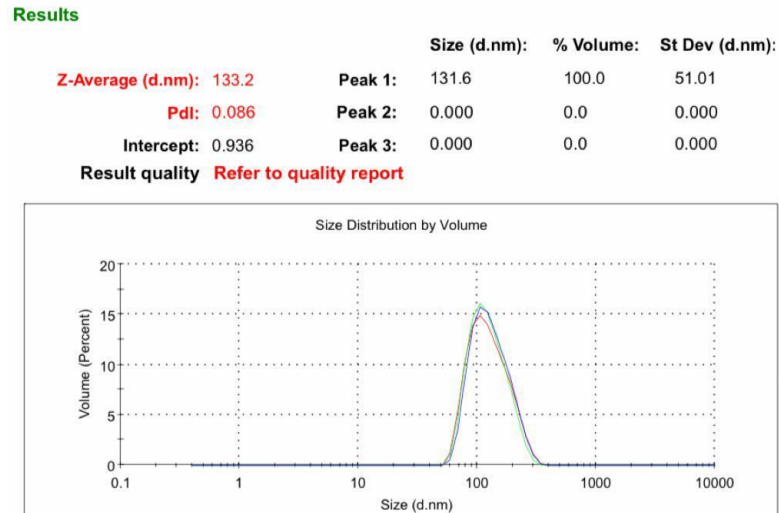
a)



b)



c)



Şekil 4.25 : PLGA125-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

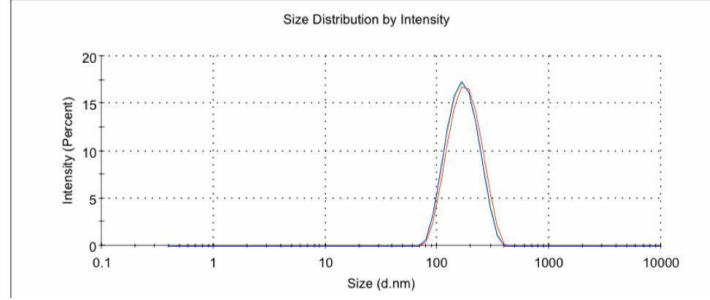


a)

**Results**

	Size (d.n...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm): 158.9</b>	<b>Peak 1: 183.1</b>	100.0	58.07
<b>Pdl: 0.131</b>	<b>Peak 2: 0.000</b>	0.0	0.000
<b>Intercept: 0.952</b>	<b>Peak 3: 0.000</b>	0.0	0.000

**Result quality Refer to quality report**

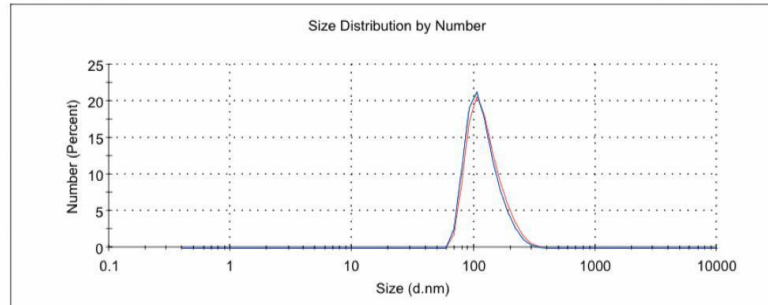


b)

**Results**

	Size (d.n...)	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm): 158.9</b>	<b>Peak 1: 126.3</b>	100.0	42.76
<b>Pdl: 0.131</b>	<b>Peak 2: 0.000</b>	0.0	0.000
<b>Intercept: 0.952</b>	<b>Peak 3: 0.000</b>	0.0	0.000

**Result quality Refer to quality report**

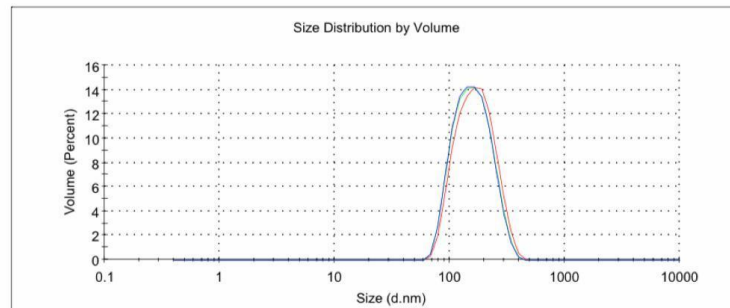


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm): 158.9</b>	<b>Peak 1: 175.3</b>	100.0	64.15
<b>Pdl: 0.131</b>	<b>Peak 2: 0.000</b>	0.0	0.000
<b>Intercept: 0.952</b>	<b>Peak 3: 0.000</b>	0.0	0.000

**Result quality Refer to quality report**



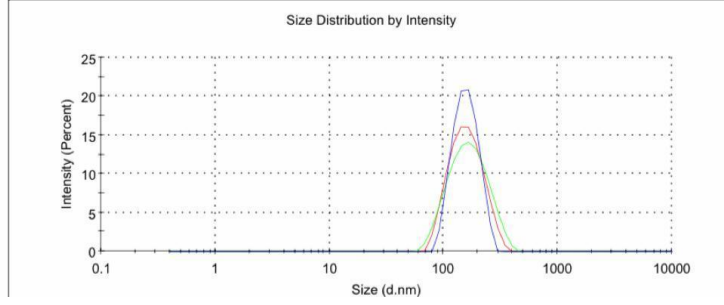
Şekil 4.26 : PLGA125-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 147.6	<b>Peak 1:</b> 163.6	100.0	54.38
<b>Pdl:</b> 0.092	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.929	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

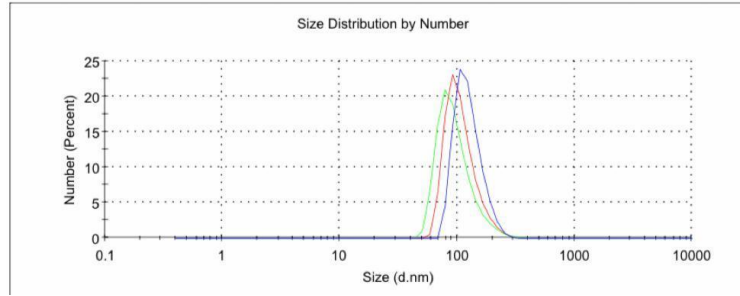


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 147.6	<b>Peak 1:</b> 109.1	100.0	35.34
<b>Pdl:</b> 0.092	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.929	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

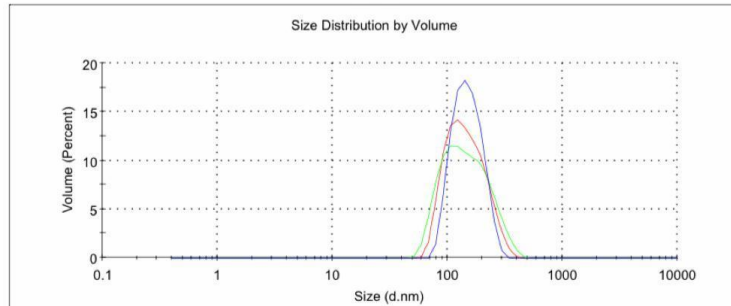


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 147.6	<b>Peak 1:</b> 150.8	100.0	58.57
<b>Pdl:</b> 0.092	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.929	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



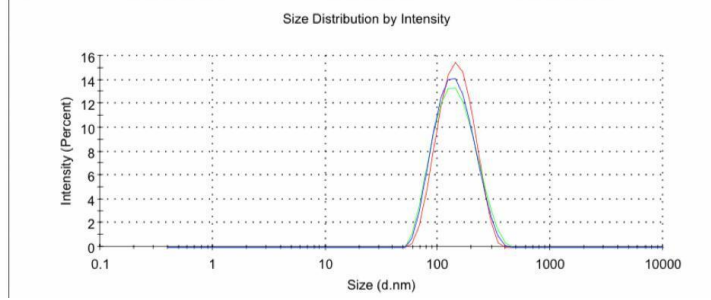
Şekil 4.27 : PLGA150-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 132.5	<b>Peak 1:</b> 152.0	100.0	53.15
<b>Pdl:</b> 0.115	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.947	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

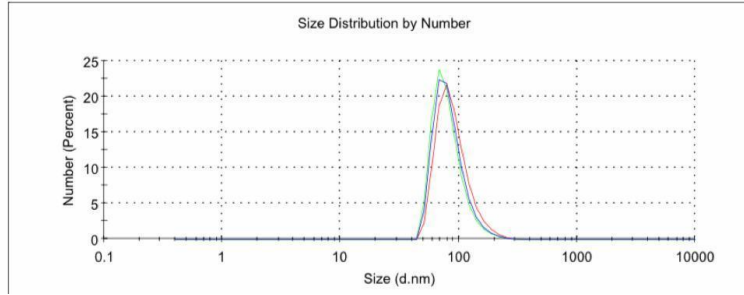


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d....
<b>Z-Average (d.nm):</b> 132.5	<b>Peak 1:</b> 91.20	100.0	31.34
<b>Pdl:</b> 0.115	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.947	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

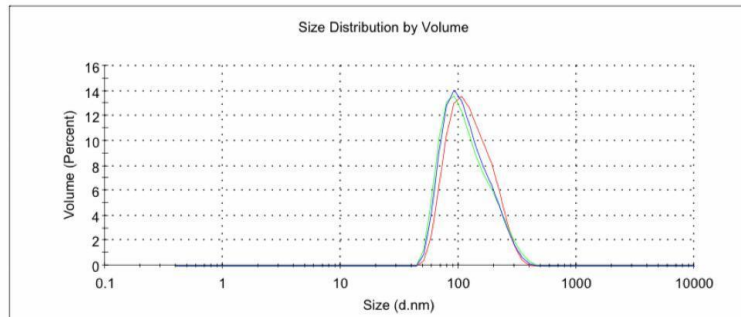


c)

**Results**

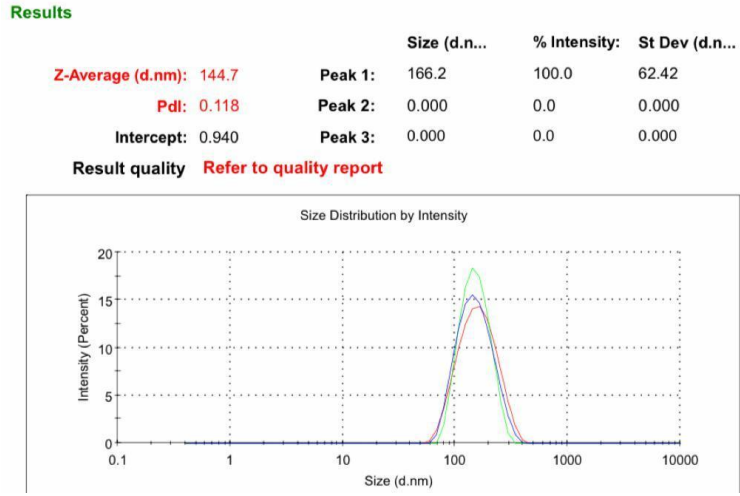
	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 132.5	<b>Peak 1:</b> 132.6	100.0	56.16
<b>Pdl:</b> 0.115	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.947	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

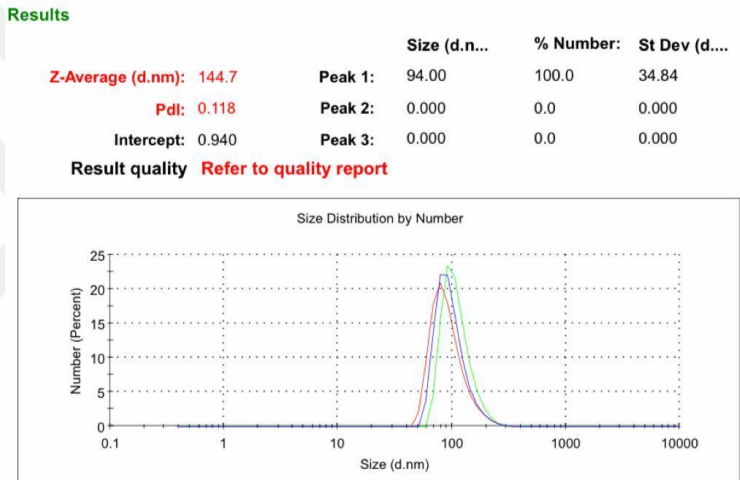


Şekil 4.28 : PLGA150-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

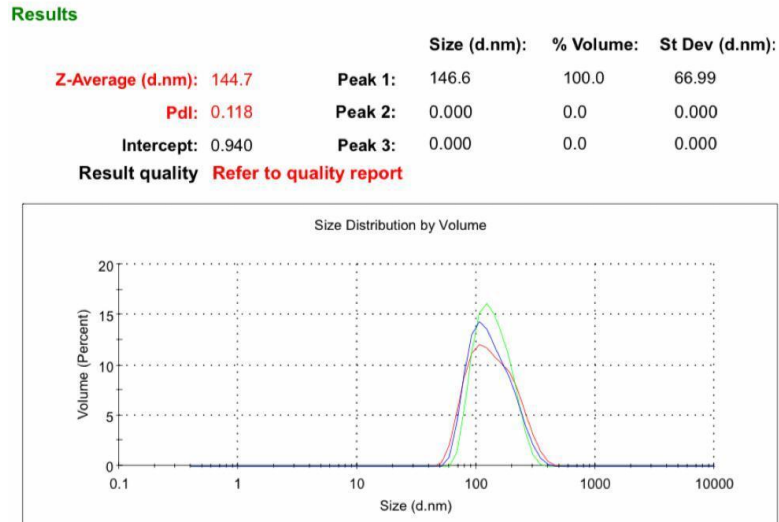
a)



b)



c)



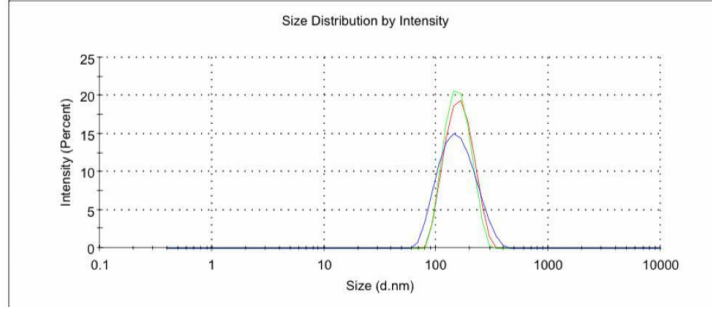
Şekil 4.29 : PLGA167-lowT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 151.8	<b>Peak 1:</b> 164.0	100.0	45.09
<b>Pdl:</b> 0.053	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.938	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

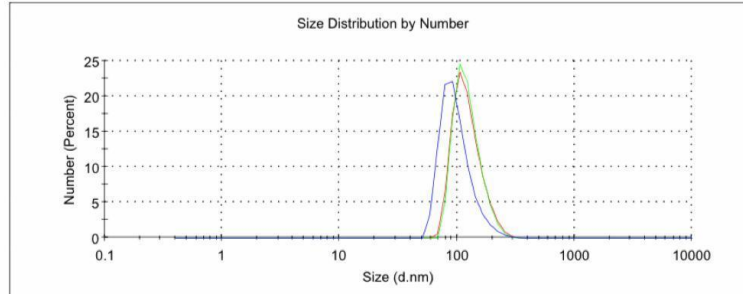


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 151.8	<b>Peak 1:</b> 123.9	100.0	35.89
<b>Pdl:</b> 0.053	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.938	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

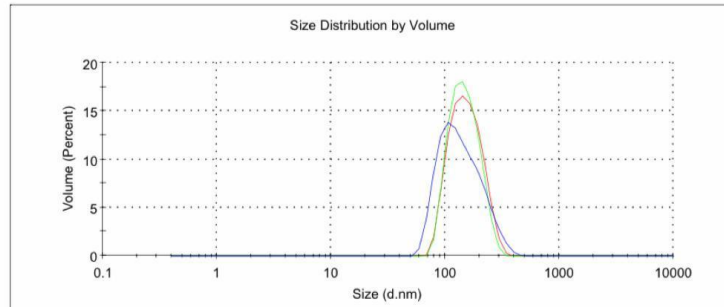


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 151.8	<b>Peak 1:</b> 156.6	100.0	49.85
<b>Pdl:</b> 0.053	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.938	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



Şekil 4.30 : PLGA167-highT80'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

## 4.2 Geleneksel Yöntemle Hazırlanan PLGA nanopartiküllerinin zeta ölçümleri

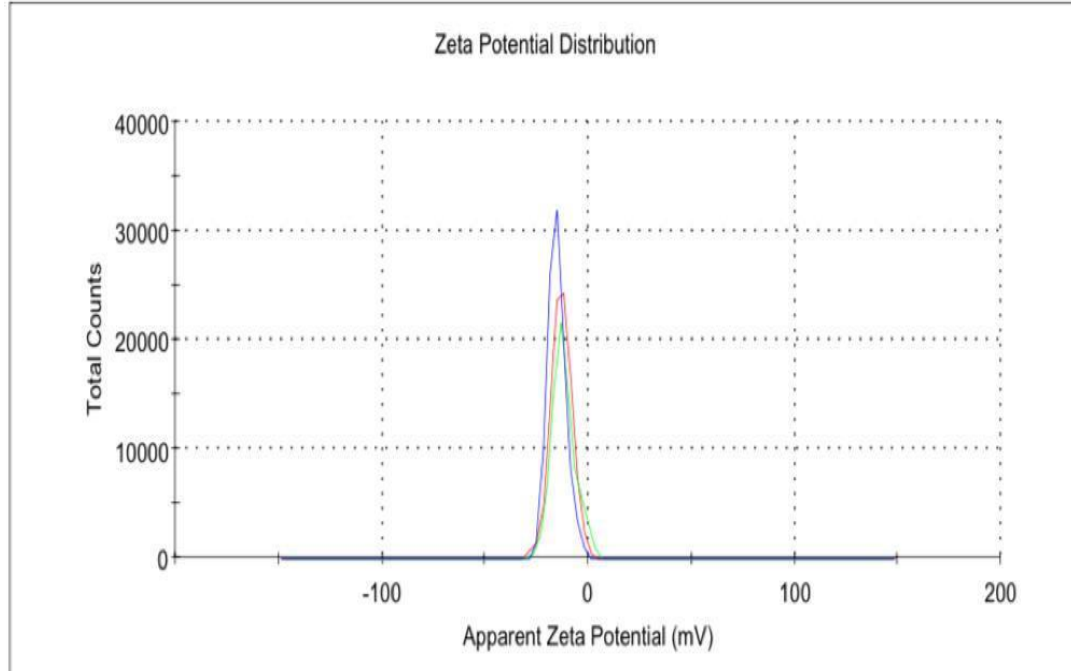
Geleneksel Yöntemle Hazırlanan PLGA nanopartiküllerinin 1-3-5-7-15 ve 60. Gün zeta potential ölçümleri 2 tekrarlı olacak şekilde 10 formülasyon için yapılmıştır. 1-15 ve 60. günleri cihaz raporu şeklinde verilecektir, diğer günler EK A'da gösterilmiştir.

a)

### Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -15.2</b>	<b>Peak 1: -15.2</b>	100.0	4.43
<b>Zeta Deviation (mV): 4.43</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0478</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

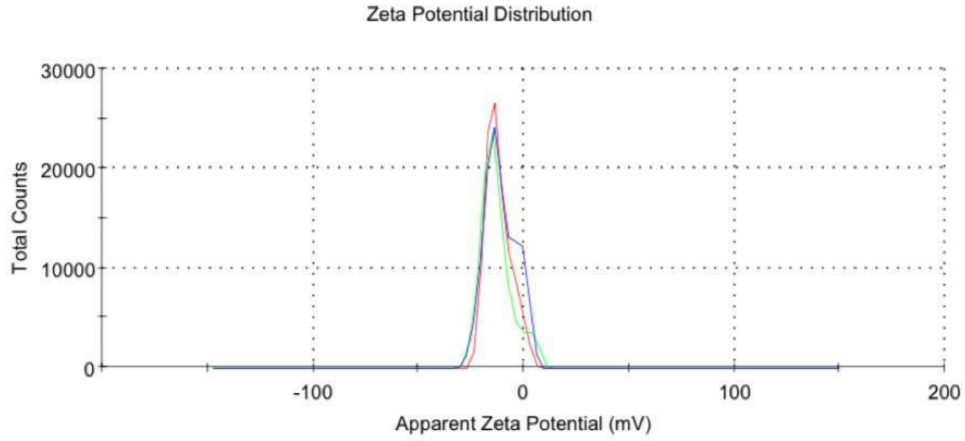
**Result quality See result quality report**



b)

### Results

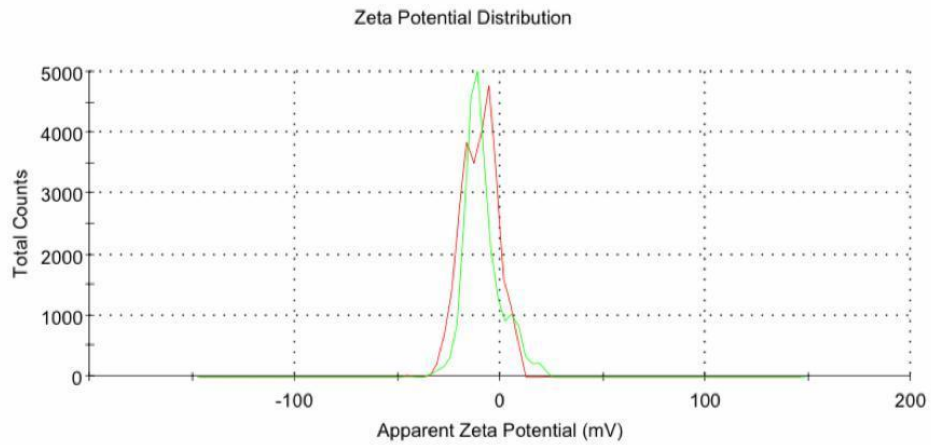
	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV):</b> -10.8	<b>Peak 1:</b> -10.8	100.0	7.45
<b>Zeta Deviation (mV):</b> 7.45	<b>Peak 2:</b> 0.00	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm):</b> 0.0485	<b>Peak 3:</b> 0.00	0.0	0.00
<b>Result quality</b>	<b>See result quality report</b>		



c)

### Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV):</b> -10.1	<b>Peak 1:</b> -5.31	60.0	5.68
<b>Zeta Deviation (mV):</b> 8.66	<b>Peak 2:</b> -17.9	39.8	4.61
<b>Conductivity (mS/cm):</b> 0.0614	<b>Peak 3:</b> -44.3	0.1	1.63
<b>Result quality</b>	<b>See result quality report</b>		



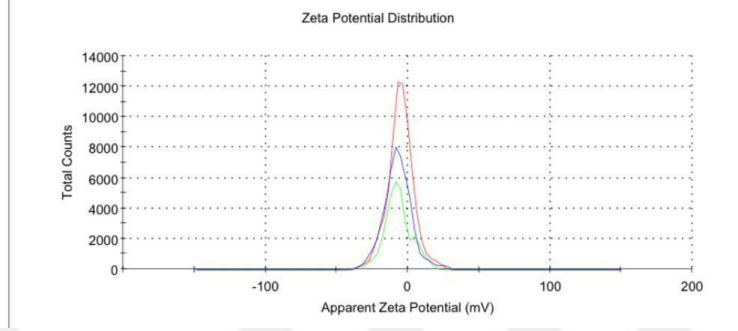
Şekil 4.31 : PLGA83-lowT80'nin zeta ölçüm sonuçları a) 1.gün, b) 15.gün ve c) 60.gün.

a)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -6.74</b>	<b>Peak 1: -9.96</b>	79.3	7.34
<b>Zeta Deviation (mV): 12.6</b>	<b>Peak 2: 6.90</b>	20.5	4.67
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0497</b>	<b>Peak 3: -44.5</b>	0.2	1.33

**Result quality See result quality report**

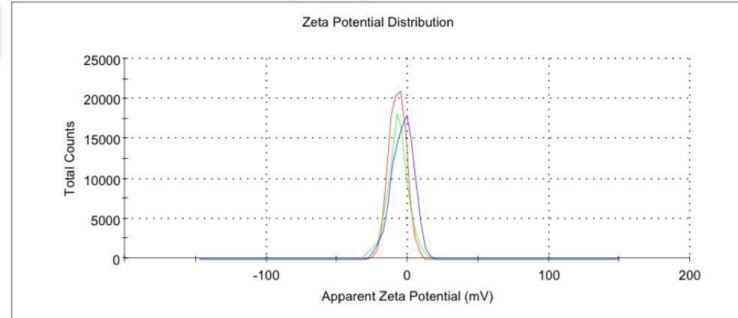


b)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -5.50</b>	<b>Peak 1: -3.55</b>	100.0	7.73
<b>Zeta Deviation (mV): 22.5</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0589</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

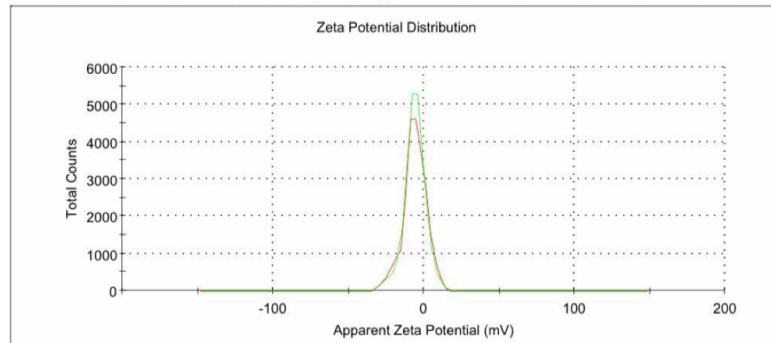


c)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -5.86</b>	<b>Peak 1: -5.86</b>	100.0	7.79
<b>Zeta Deviation (mV): 7.79</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0674</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**



Şekil 4.32 : PLGA83-highT80'nin zeta ölçüm sonuçları a) 1.gün, b) 15.gün ve c) 60.gün.

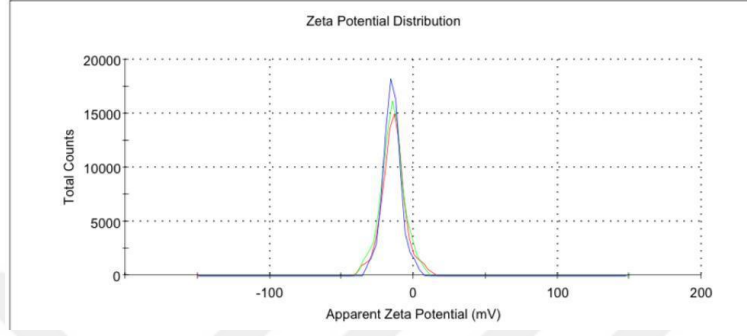


a)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -15.0</b>	<b>Peak 1: -15.0</b>	100.0	6.51
<b>Zeta Deviation (mV): 6.51</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0277</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

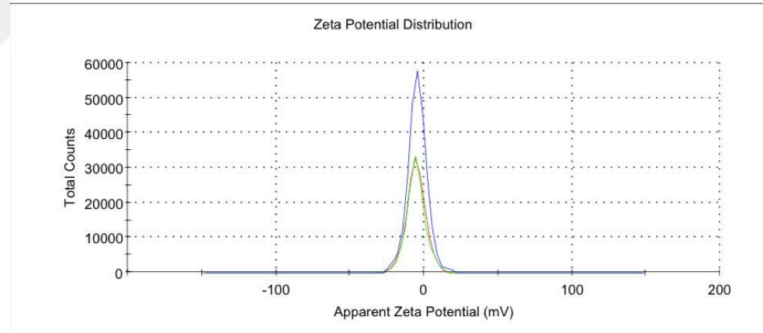


b)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -5.22</b>	<b>Peak 1: -4.43</b>	100.0	6.58
<b>Zeta Deviation (mV): 15.2</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0558</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

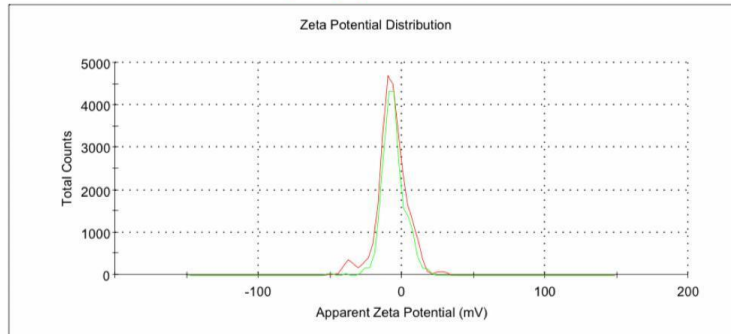


c)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -6.59</b>	<b>Peak 1: -6.08</b>	94.8	8.70
<b>Zeta Deviation (mV): 13.8</b>	<b>Peak 2: -36.9</b>	4.2	4.61
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0870</b>	<b>Peak 3: 26.9</b>	1.0	3.54

**Result quality See result quality report**



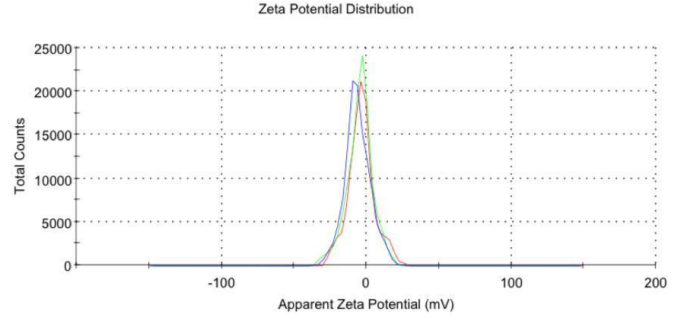
Şekil 4.33 : PLGA100-lowT80'nin zeta ölçüm sonuçları a) 1.gün, b) 15.gün ve c) 60.gün.

a)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -7.14</b>	<b>Peak 1: -3.47</b>	100.0	9.20
<b>Zeta Deviation (mV): 27.8</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0645</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

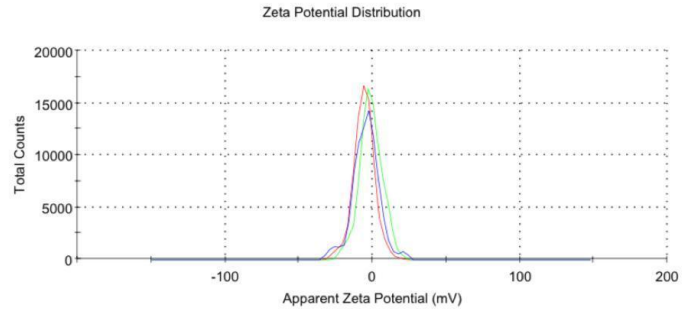


b)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -6.83</b>	<b>Peak 1: -4.04</b>	93.5	7.54
<b>Zeta Deviation (mV): 24.9</b>	<b>Peak 2: -26.3</b>	4.4	3.22
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0630</b>	<b>Peak 3: 20.6</b>	2.1	2.48

**Result quality See result quality report**

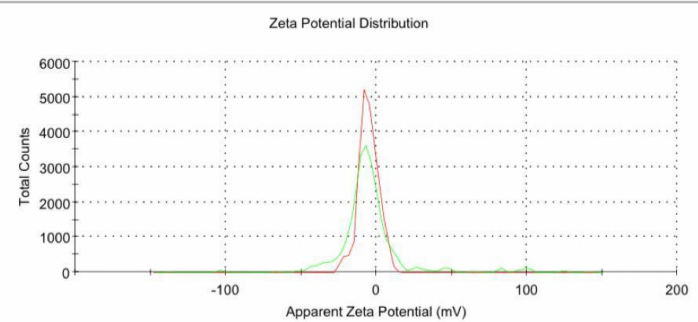


c)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -5.08</b>	<b>Peak 1: -5.08</b>	100.0	6.75
<b>Zeta Deviation (mV): 6.75</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0817</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**



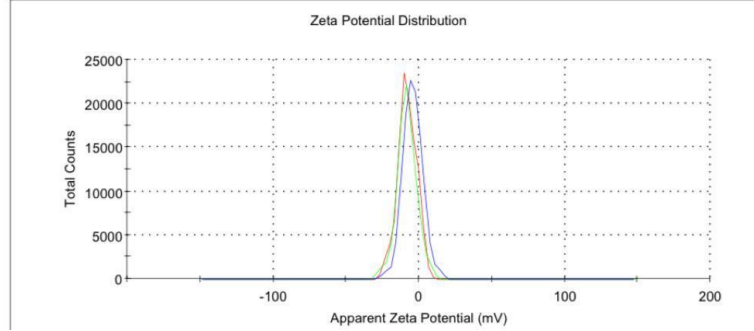
Şekil 4.34 : PLGA100-highT80'nin zeta ölçüm sonuçları a) 1.gün, b) 15.gün ve c) 60.gün.

a)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -8.04</b>	<b>Peak 1: -8.04</b>	100.0	6.54
<b>Zeta Deviation (mV): 6.54</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0758</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

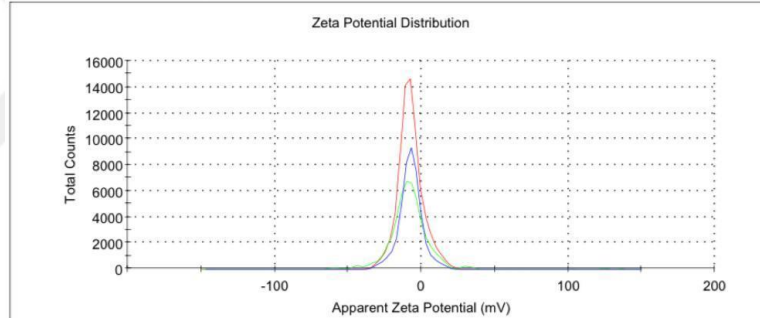


b)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -7.43</b>	<b>Peak 1: -7.43</b>	100.0	7.86
<b>Zeta Deviation (mV): 7.86</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0798</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

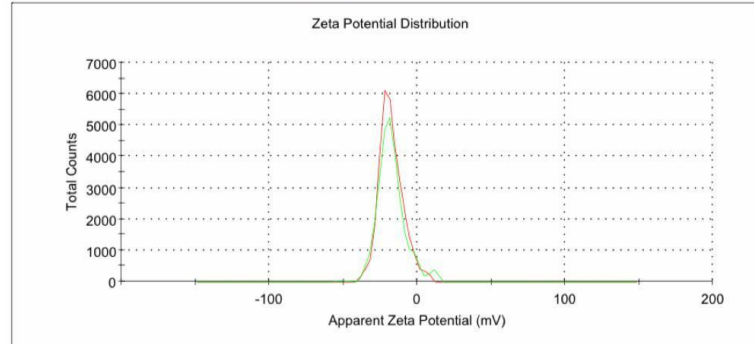


c)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -17.5</b>	<b>Peak 1: -17.5</b>	100.0	8.26
<b>Zeta Deviation (mV): 8.26</b>	<b>Peak 2: -48.4</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0458</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**



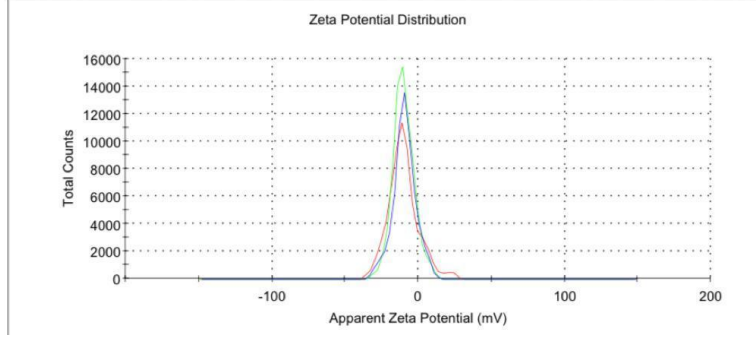
Şekil 4.35 : PLGA125-lowT80'nin zeta ölçüm sonuçları a) 1.gün, b) 15.gün ve c) 60.gün.

a)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -10.2</b>	<b>Peak 1: -10.8</b>	97.7	9.61
<b>Zeta Deviation (mV): 10.5</b>	<b>Peak 2: 21.4</b>	2.3	3.31
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0663</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

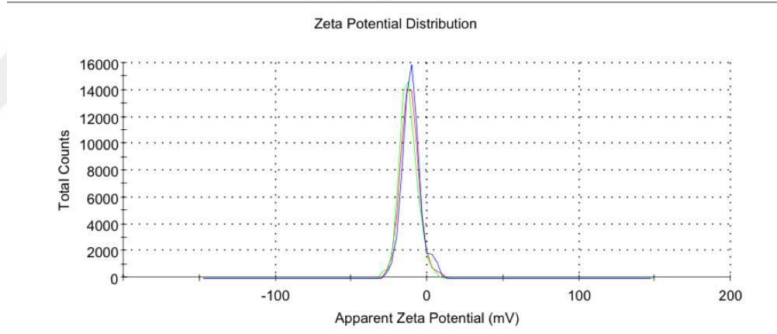


b)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -10.5</b>	<b>Peak 1: -10.5</b>	100.0	6.13
<b>Zeta Deviation (mV): 6.13</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0563</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

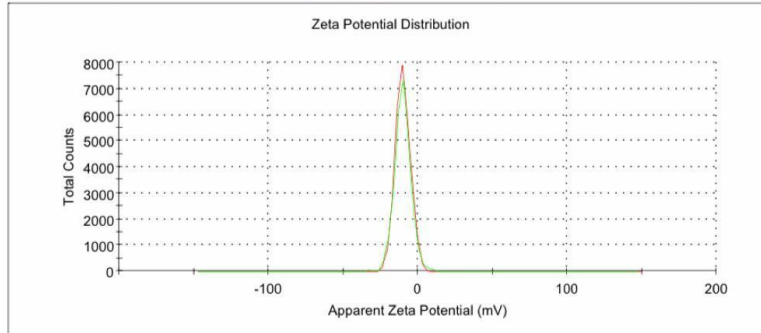


c)

**Results**

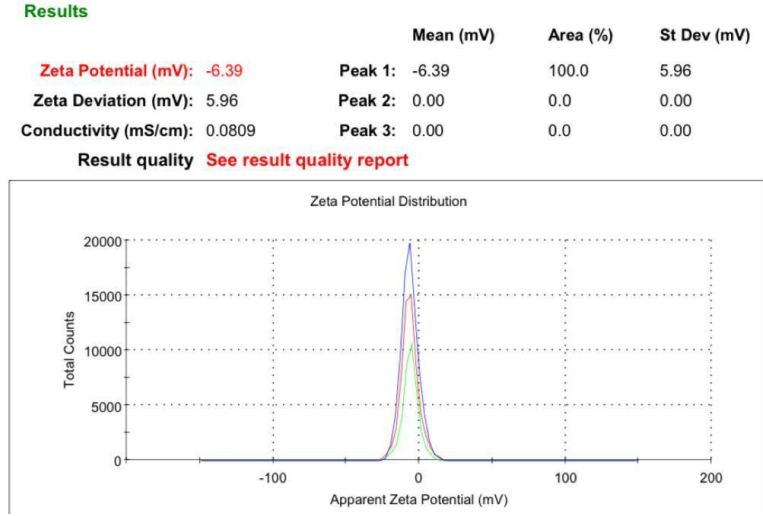
	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -9.95</b>	<b>Peak 1: -9.95</b>	100.0	5.02
<b>Zeta Deviation (mV): 5.02</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0564</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

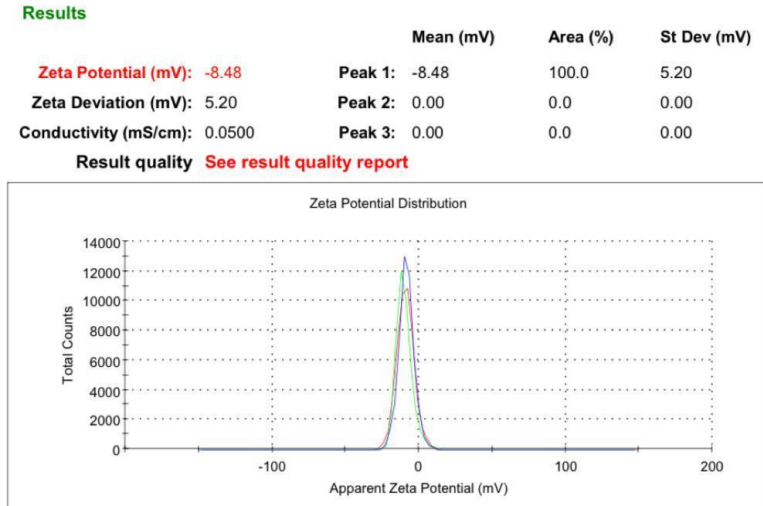


Şekil 4.36 : PLGA125-highT80'nin zeta ölçüm sonuçları a) 1.gün, b) 15.gün ve c) 60.gün.

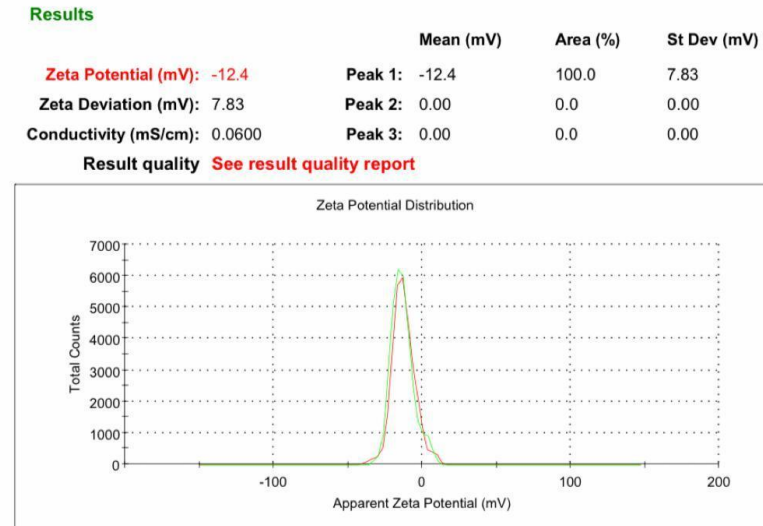
a)



b)



c)



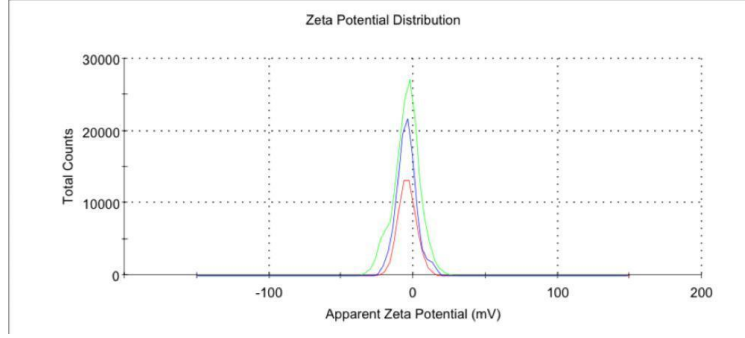
Şekil 4.37 : PLGA150-lowT80'nin zeta ölçüm sonuçları a) 1.gün, b) 15.gün ve c) 60.gün.

a)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -4.20</b>	<b>Peak 1: -4.20</b>	100.0	6.29
<b>Zeta Deviation (mV): 6.29</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0833</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

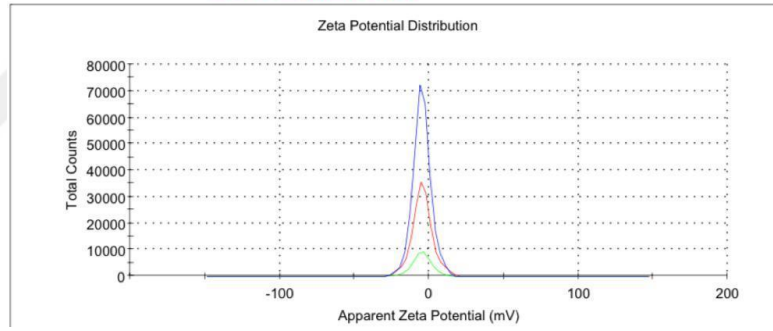


b)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -4.79</b>	<b>Peak 1: -4.79</b>	100.0	6.15
<b>Zeta Deviation (mV): 6.15</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0822</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

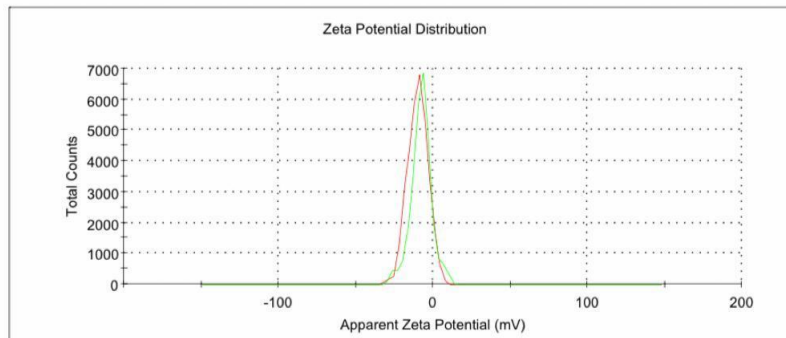


c)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -9.75</b>	<b>Peak 1: -9.75</b>	100.0	6.65
<b>Zeta Deviation (mV): 6.65</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0769</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**



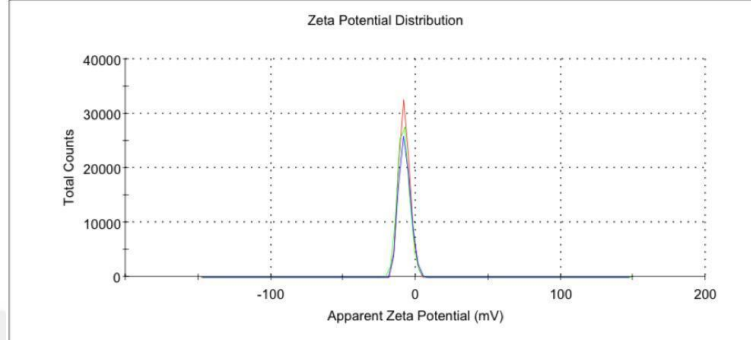
Şekil 4.38 : PLGA150-highT80'nin zeta ölçüm sonuçları a) 1.gün, b) 15.gün ve c) 60.gün.

a)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -7.61</b>	<b>Peak 1: -7.61</b>	100.0	4.02
<b>Zeta Deviation (mV): 4.02</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0971</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

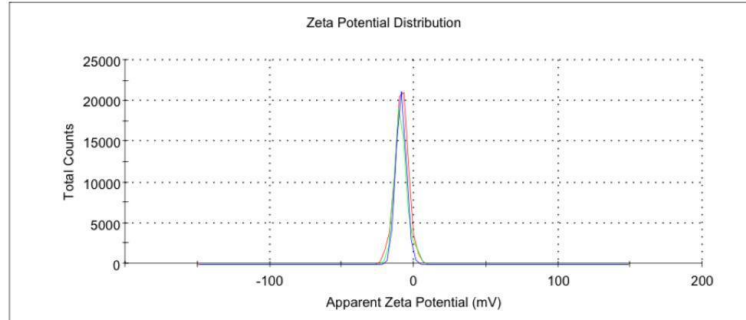


b)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -8.90</b>	<b>Peak 1: -8.90</b>	100.0	4.65
<b>Zeta Deviation (mV): 4.65</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0713</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

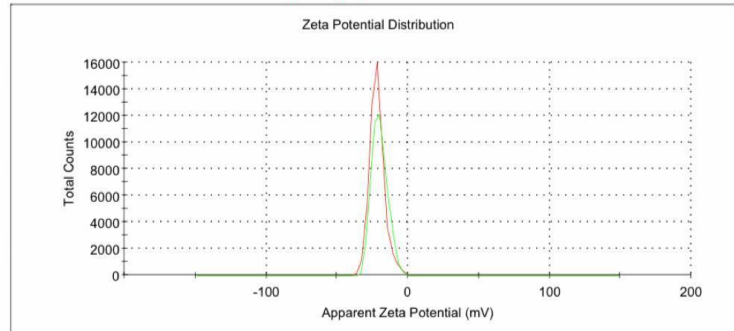


c)

**Results**

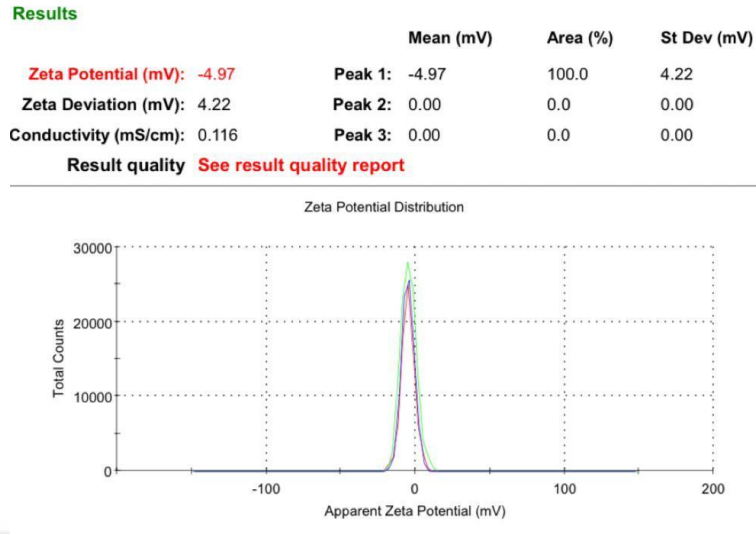
	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -21.6</b>	<b>Peak 1: -21.6</b>	100.0	5.28
<b>Zeta Deviation (mV): 5.28</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0641</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

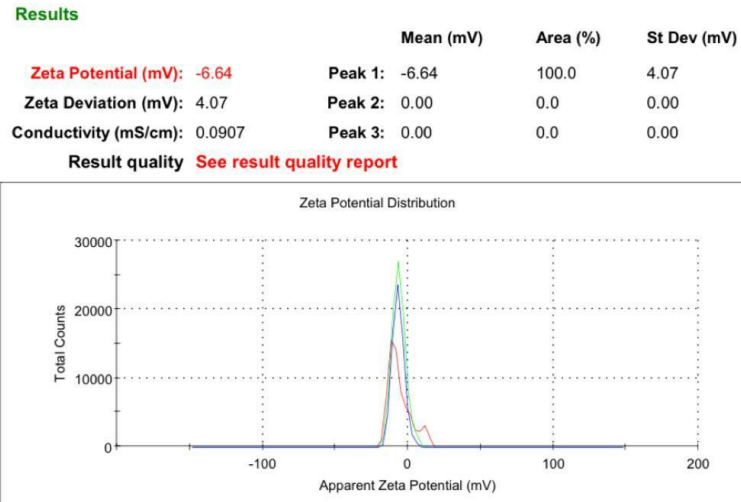


Şekil 4.39 : PLGA167-lowT80'nin zeta ölçüm sonuçları a) 1.gün, b) 15.gün ve c) 60.gün.

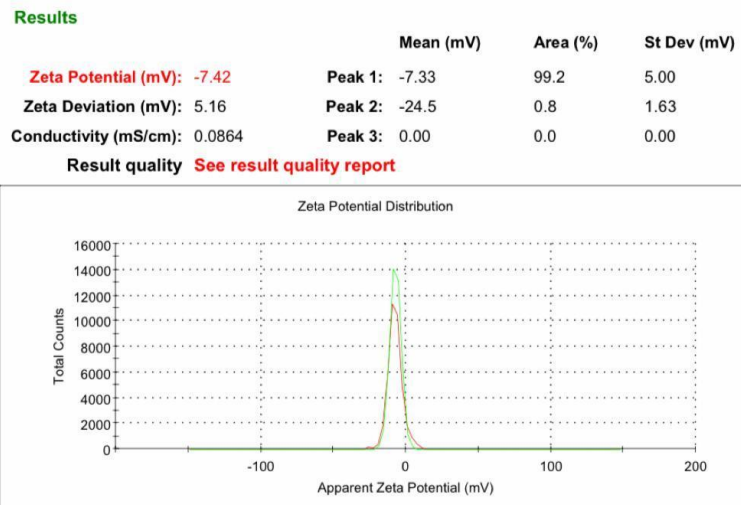
a)



b)

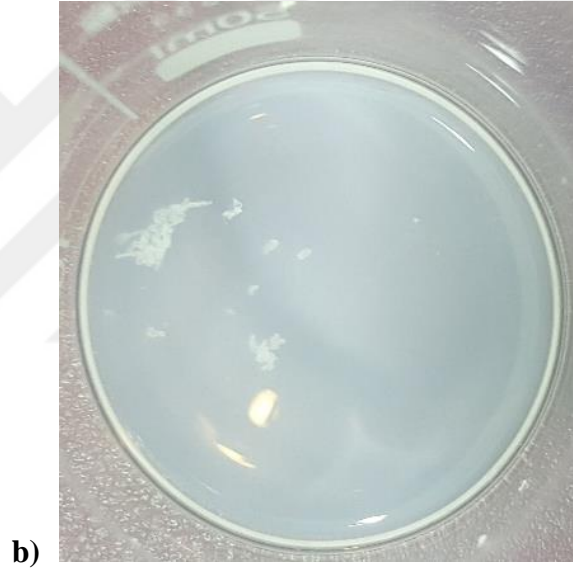
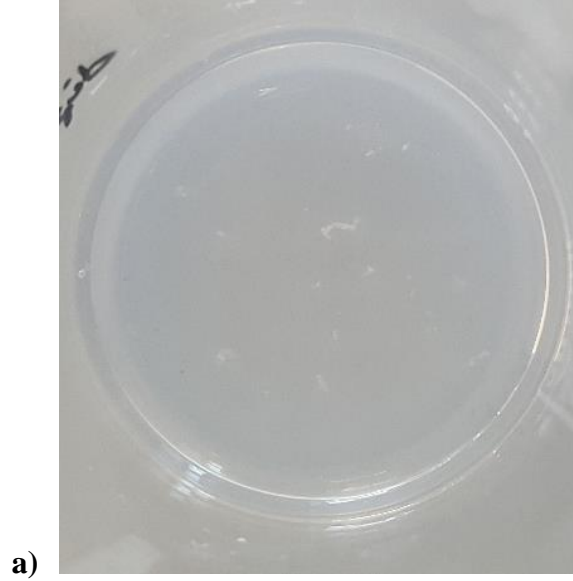


c)



Şekil 4.40 : PLGA167-highT80'nin zeta ölçüm sonuçları a) 1.gün, b) 15.gün ve c) 60.gün.





**Şekil 4.41** : a) 1. Formülasyonun 3.gün b) 10.formülasyonun 5.gün görseli.

Geleneksel yöntem ile hazırlanan formülasyonlar da 3.günden başlayarak agregat oluşumu gözlenmiştir.

Microfluidizer ile işlenen formülasyonlarda, geleneksel yöntemle göre daha dar partikül boyutuna ulaşılmıştır.

### 4.3 Microfluidizer sonrası PLGA nanopartikül boyut sonuçları

Microfluidizer ile işlenen PLGA nanopartiküllerinin 1-7-15-30 ve 60. gün boyut ölçümleri 3 tekrarlı olacak şekilde 60 formülasyon için yapılmıştır. 60 formülasyon içinden seçilen 10 formülasyonun 1-15 ve 60.gün boyut verileri Zetasizer Nano ZSP cihaz sonuç raporu şeklinde verilecektir, diğer günler EK B’de gösterilmiştir.

#### 4.3.1 Microfluidizer sonrası PLGA nanopartiküllerinin 1. gün boyut ölçümleri

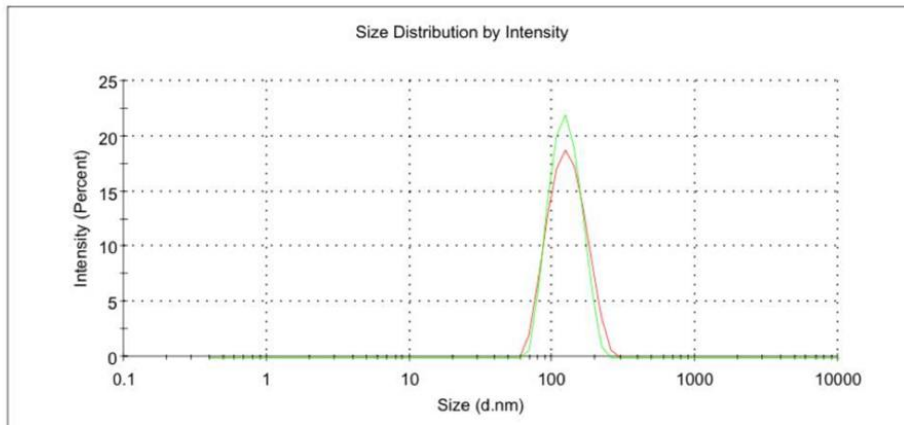
Microfluidizer ile işlenmiş PLGA nanopartiküllerinin 1.gün size (intensity-number-volume) sonuçları aşağıdaki şekillerdeki gibidir.

Örnek olarak; 17 numaralı formülasyona ait değerler PLGA miktarı için 83 mg, T80 miktarı için 3,6 ml’dir. Bu formülasyon Microfluidizer cihazında 18000 psi basınçta ve 3 geçiş sayısı ile işlenmiştir.

#### Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm): 117.3</b>	<b>Peak 1:</b> 125.5	100.0	30.81
<b>Pdl: 0.073</b>	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept: 0.966</b>	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality Refer to quality report**

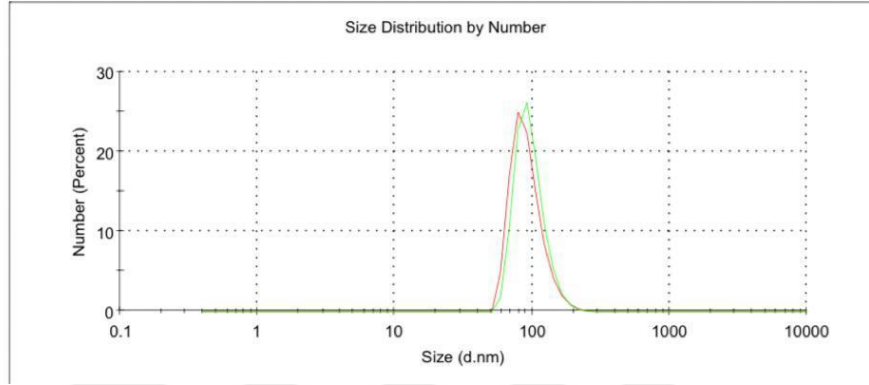


b)

### Results

	Size (d.nm)	% Number	St Dev (d.nm)
<b>Z-Average (d.nm):</b> 117.3	<b>Peak 1:</b> 96.99	100.0	24.10
<b>Pdl:</b> 0.073	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.966	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

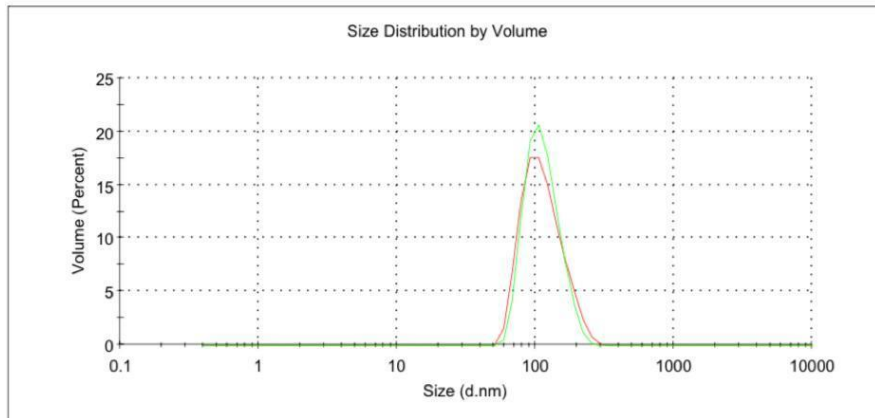


c)

### Results

	Size (d.nm)	% Volume	St Dev (d.nm)
<b>Z-Average (d.nm):</b> 117.3	<b>Peak 1:</b> 114.7	100.0	32.62
<b>Pdl:</b> 0.073	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.966	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



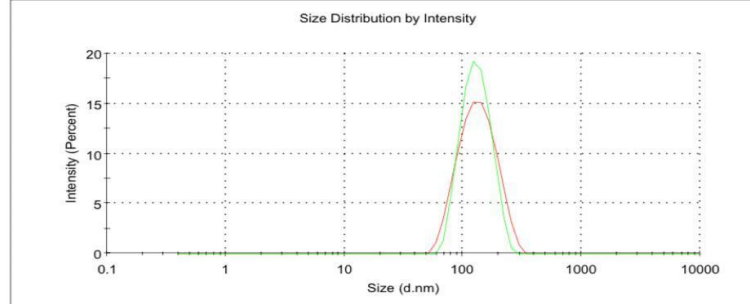
Şekil 4.42 : PLGA-17'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 123.7	<b>Peak 1:</b> 139.0	100.0	48.71
<b>Pdl:</b> 0.095	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.960	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

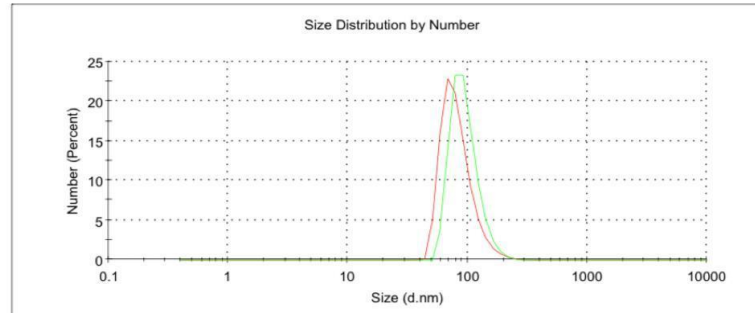


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d....
<b>Z-Average (d.nm):</b> 123.7	<b>Peak 1:</b> 83.05	100.0	27.01
<b>Pdl:</b> 0.095	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.960	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

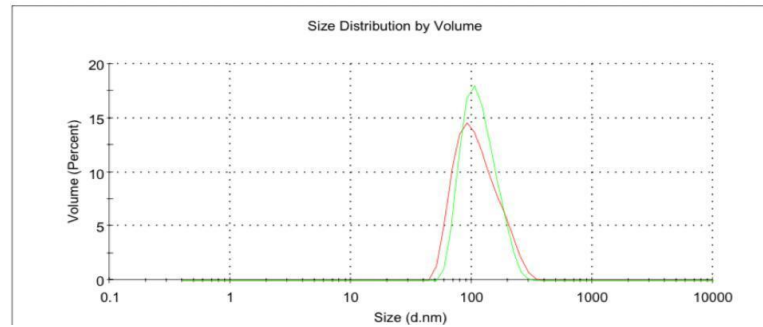


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 123.7	<b>Peak 1:</b> 117.3	100.0	49.55
<b>Pdl:</b> 0.095	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.960	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



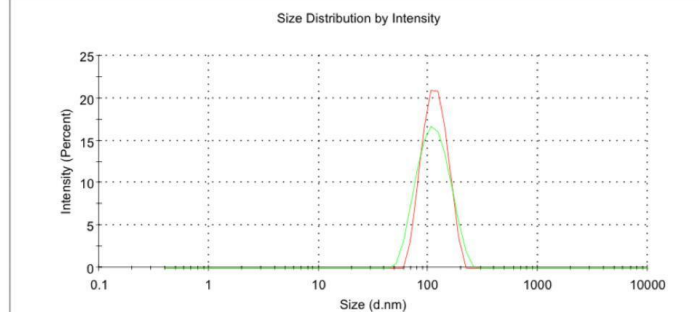
Şekil 4.43 : PLGA-29'un a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 105.6	<b>Peak 1:</b> 116.2	100.0	37.67
<b>Pdl:</b> 0.112	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.963	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

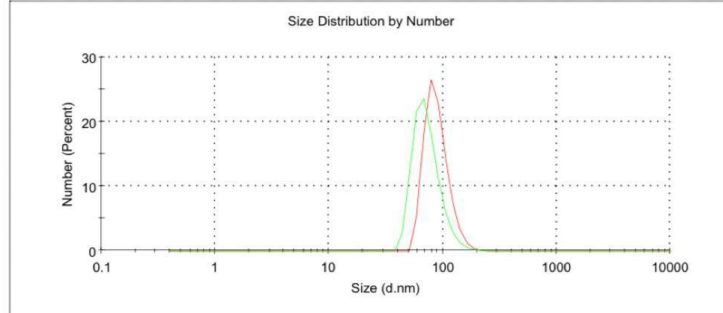


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d....
<b>Z-Average (d.nm):</b> 105.6	<b>Peak 1:</b> 73.69	100.0	21.56
<b>Pdl:</b> 0.112	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.963	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

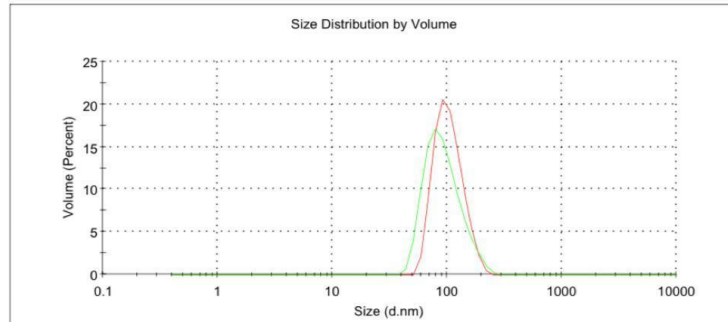


c)

**Results**

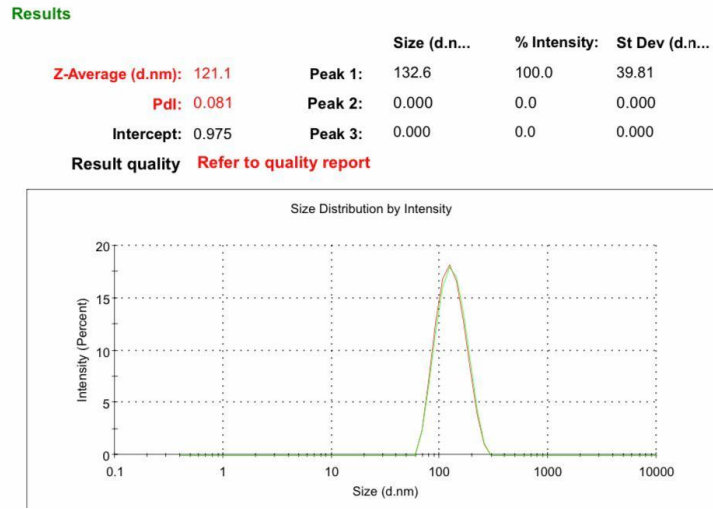
	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 105.6	<b>Peak 1:</b> 96.07	100.0	35.92
<b>Pdl:</b> 0.112	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.963	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

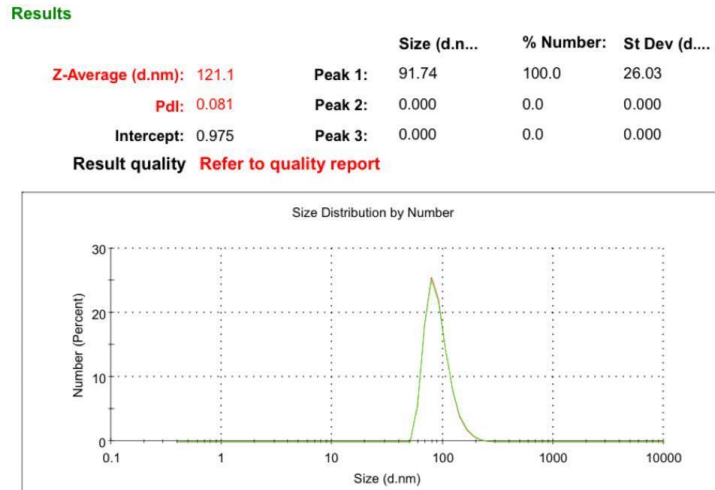


Şekil 4.44 : PLGA-1'in a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

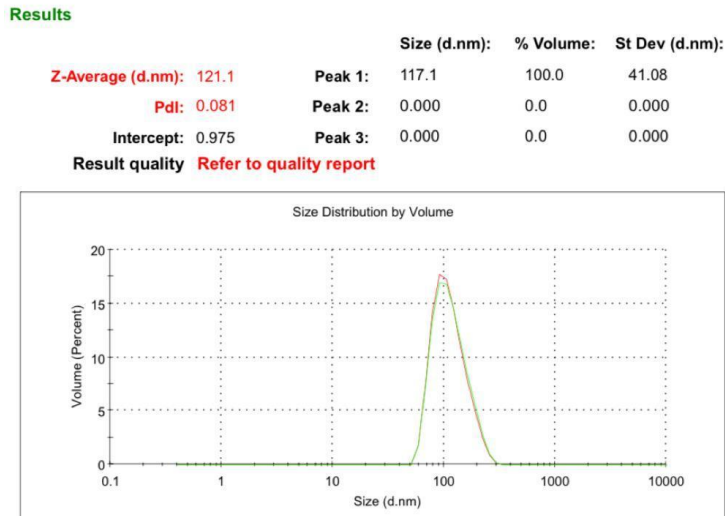
a)



b)



c)



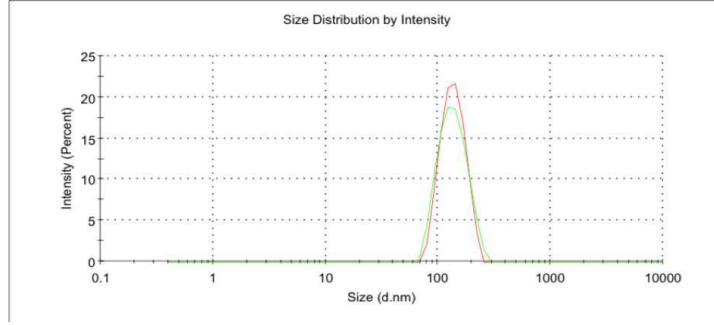
Şekil 4.45 : PLGA-24'ün a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 127.8	<b>Peak 1:</b> 138.7	100.0	39.34
<b>Pdi:</b> 0.090	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.957	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

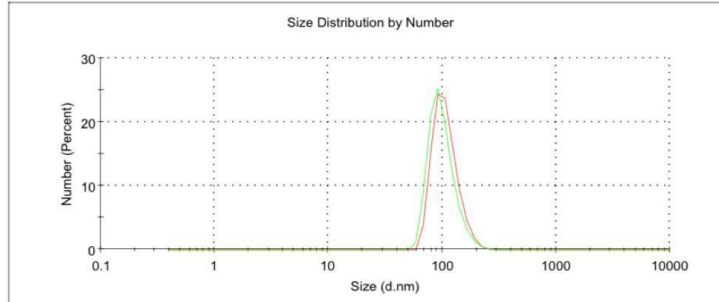


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 127.8	<b>Peak 1:</b> 100.9	100.0	27.89
<b>Pdi:</b> 0.090	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.957	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

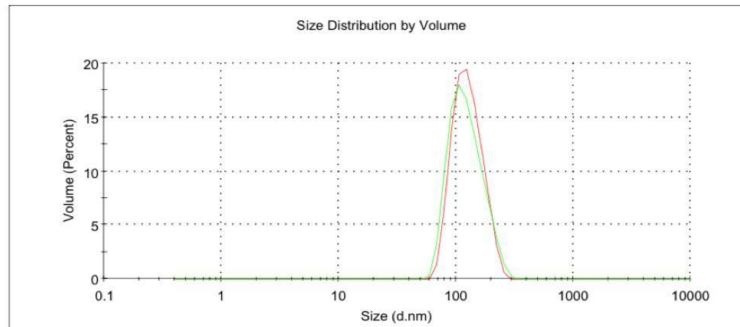


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 127.8	<b>Peak 1:</b> 126.2	100.0	41.66
<b>Pdi:</b> 0.090	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.957	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



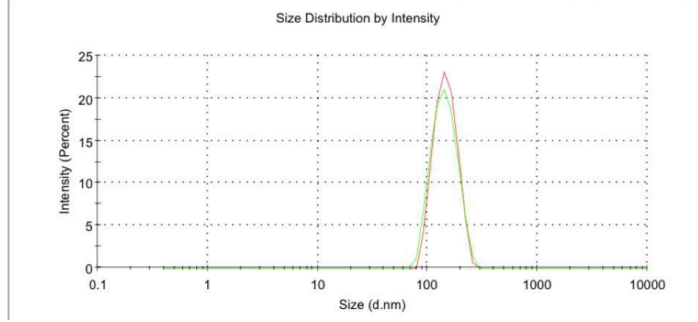
Şekil 4.46 : PLGA-47'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 136.1	<b>Peak 1:</b> 145.6	100.0	37.38
<b>Pdl:</b> 0.071	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.964	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

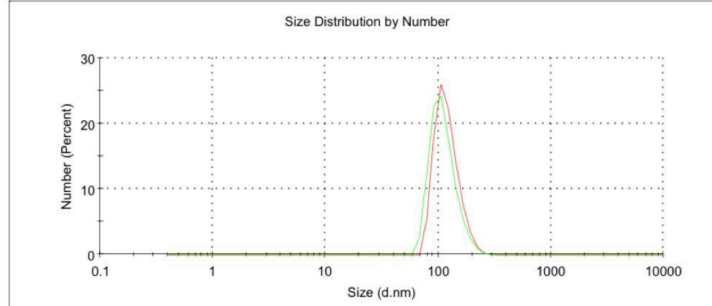


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 136.1	<b>Peak 1:</b> 112.0	100.0	29.98
<b>Pdl:</b> 0.071	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.964	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

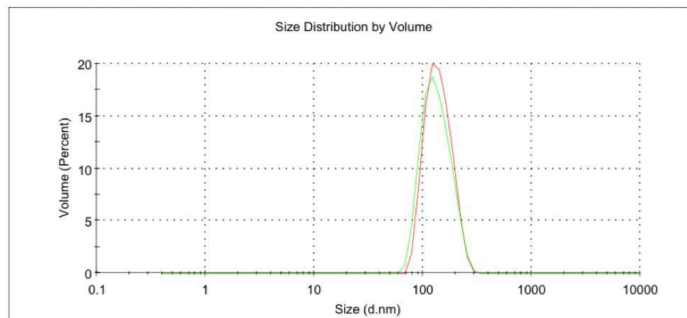


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 136.1	<b>Peak 1:</b> 136.5	100.0	41.06
<b>Pdl:</b> 0.071	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.964	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



Şekil 4.47 : PLGA-54'ün a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

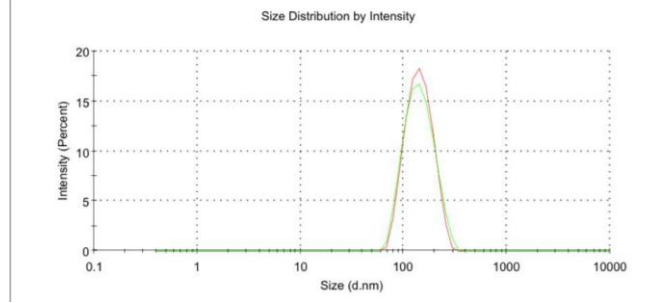


a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 135.2	<b>Peak 1:</b> 147.3	100.0	48.11
<b>Pdl:</b> 0.128	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.958	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

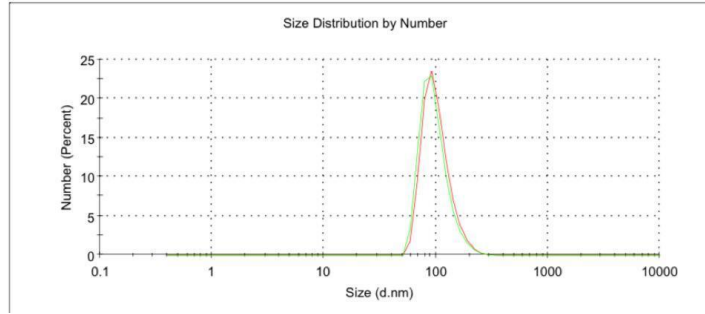


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d....
<b>Z-Average (d.nm):</b> 135.2	<b>Peak 1:</b> 98.40	100.0	30.18
<b>Pdl:</b> 0.128	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.958	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

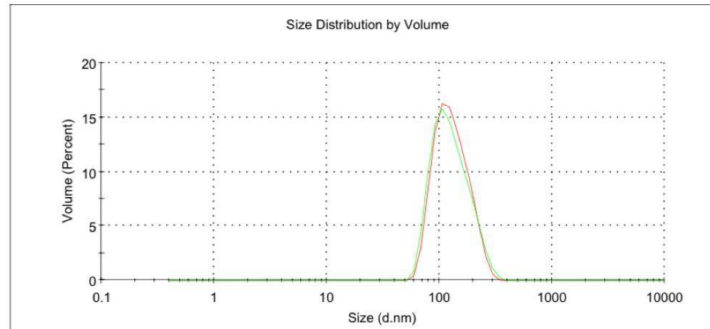


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 135.2	<b>Peak 1:</b> 131.9	100.0	50.43
<b>Pdl:</b> 0.128	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.958	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



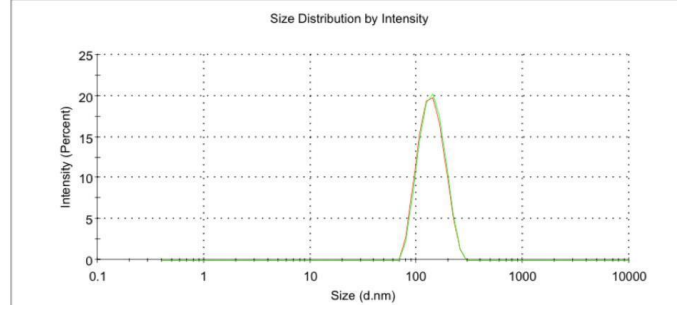
Şekil 4.48 : PLGA-14'ün a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 133.6	<b>Peak 1:</b> 143.1	100.0	37.91
<b>Pdl:</b> 0.056	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.969	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

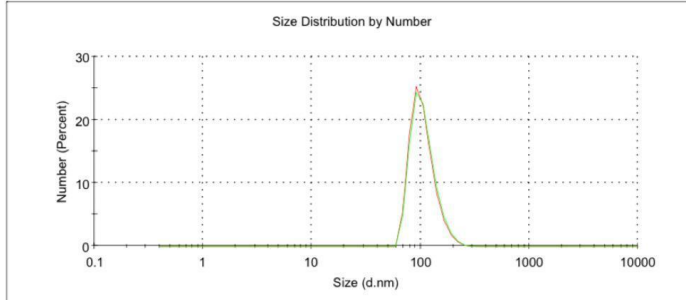


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d....
<b>Z-Average (d.nm):</b> 133.6	<b>Peak 1:</b> 107.8	100.0	29.33
<b>Pdl:</b> 0.056	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.969	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

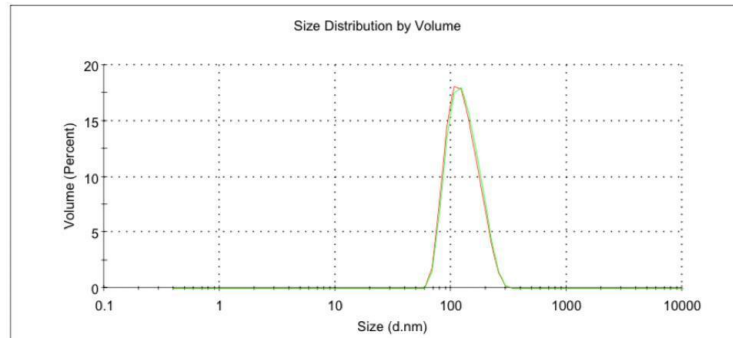


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 133.6	<b>Peak 1:</b> 132.8	100.0	41.27
<b>Pdl:</b> 0.056	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.969	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



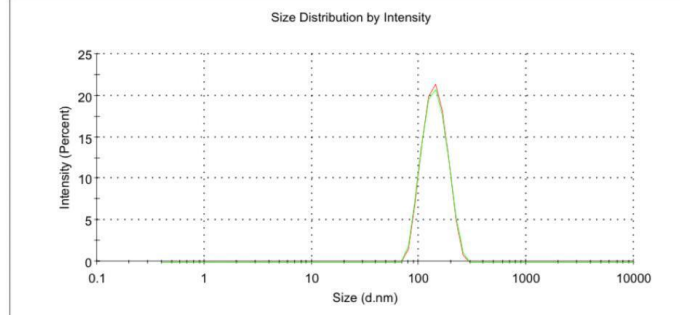
Şekil 4.49 : PLGA-7'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 134.9	<b>Peak 1:</b> 143.1	100.0	37.07
<b>Pdl:</b> 0.039	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.944	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Good

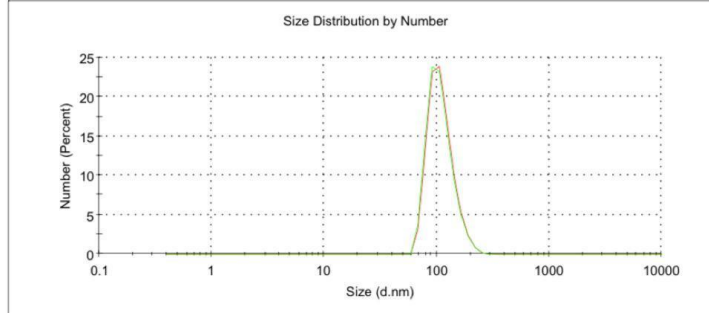


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d....
<b>Z-Average (d.nm):</b> 134.9	<b>Peak 1:</b> 109.1	100.0	29.32
<b>Pdl:</b> 0.039	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.944	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Good

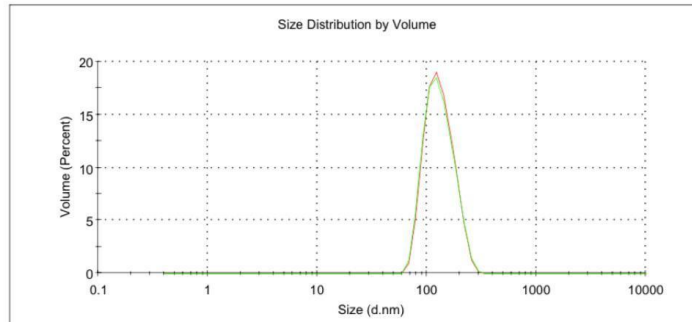


c)

**Results**

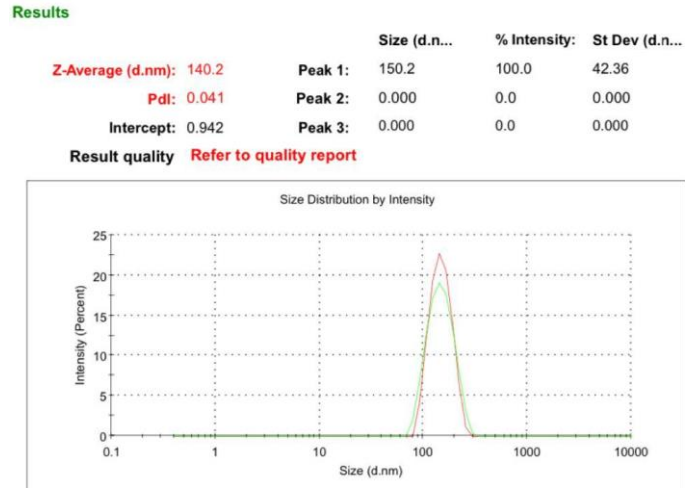
	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 134.9	<b>Peak 1:</b> 133.4	100.0	40.55
<b>Pdl:</b> 0.039	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.944	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Good

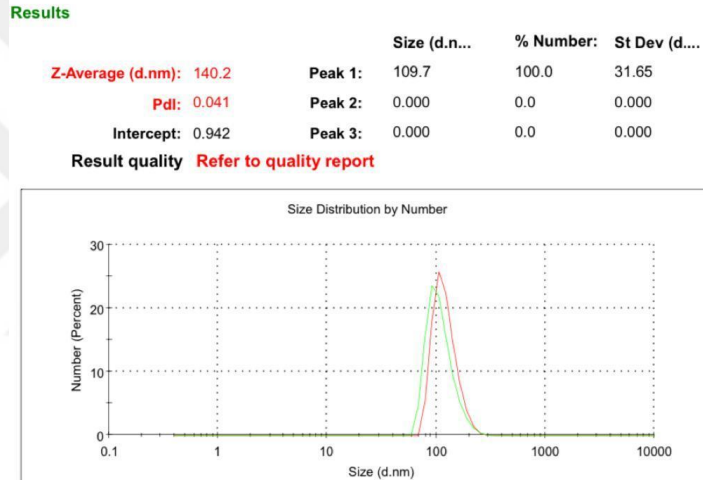


Şekil 4.50 : PLGA-28'in a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

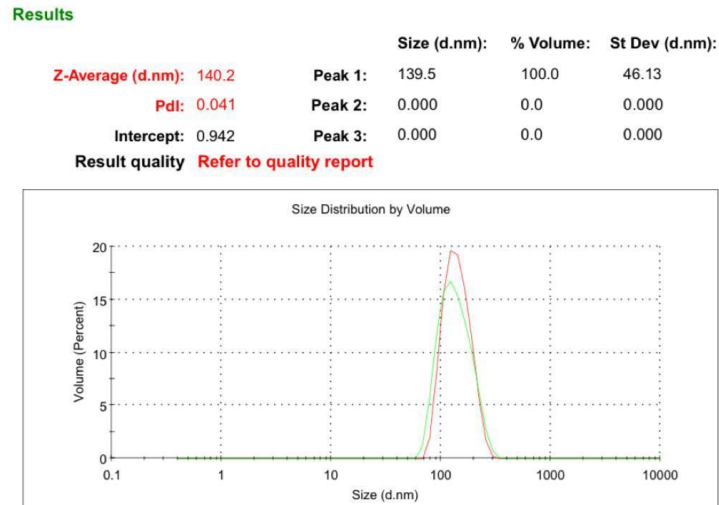
a)



b)



c)



Şekil 4.51 : PLGA-55'in a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

### 4.3.2 Microfluidizer sonrası PLGA nanopartiküllerinin 15.gün boyut ölçümleri

Microfluidizer ile işlenmiş PLGA nanopartiküllerinin 15.gün size (intensity-number-volume) sonuçları aşağıdaki şekillerdeki gibidir.

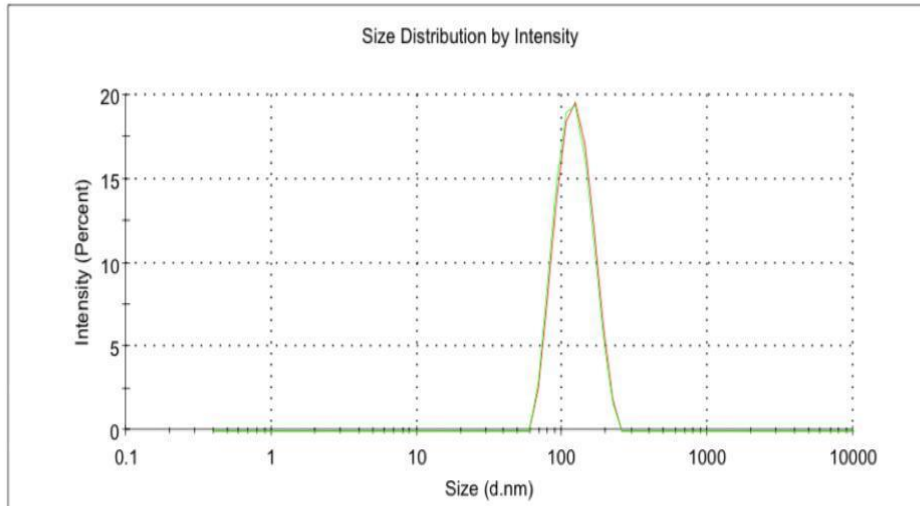
Örnek olarak; 17 numaralı formülasyona ait değerler PLGA miktarı için 83 mg, T80 miktarı için 3,6 ml'dir. Bu formülasyon Microfluidizer cihazında 18000 psi basınçta ve 3 geçiş sayısı ile işlenmiştir.

a)

#### Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 115.7	<b>Peak 1:</b> 122.5	100.0	33.67
<b>Pdl:</b> 0.128	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.954	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** [Refer to quality report](#)

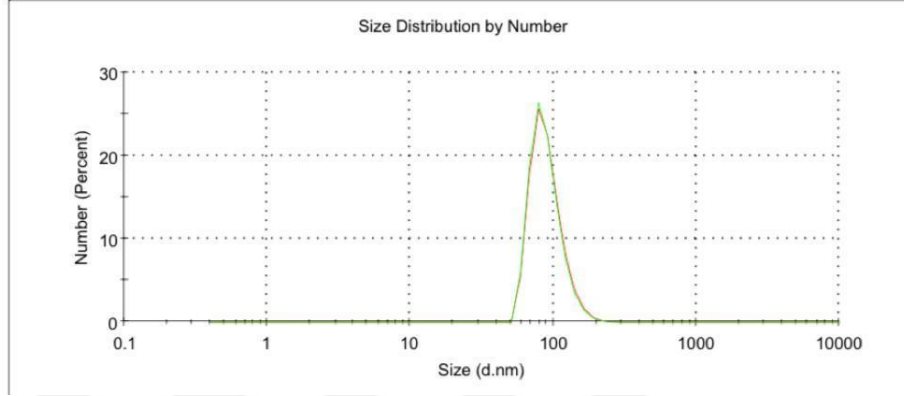


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d....
<b>Z-Average (d.nm):</b> 115.7	<b>Peak 1:</b> 89.52	100.0	23.25
<b>Pdl:</b> 0.128	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.954	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

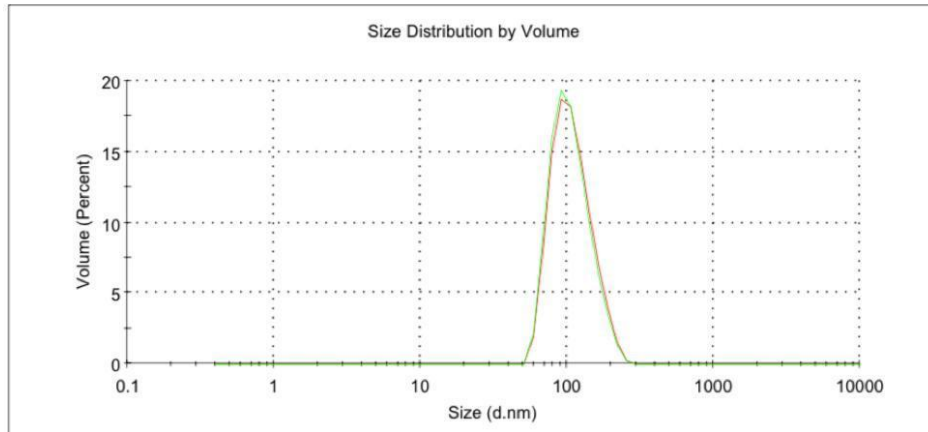


c)

**Results**

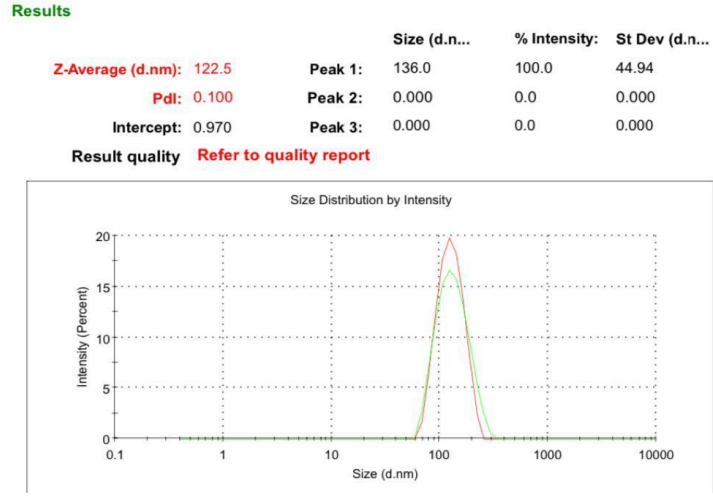
	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 115.7	<b>Peak 1:</b> 108.8	100.0	34.25
<b>Pdl:</b> 0.128	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.954	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

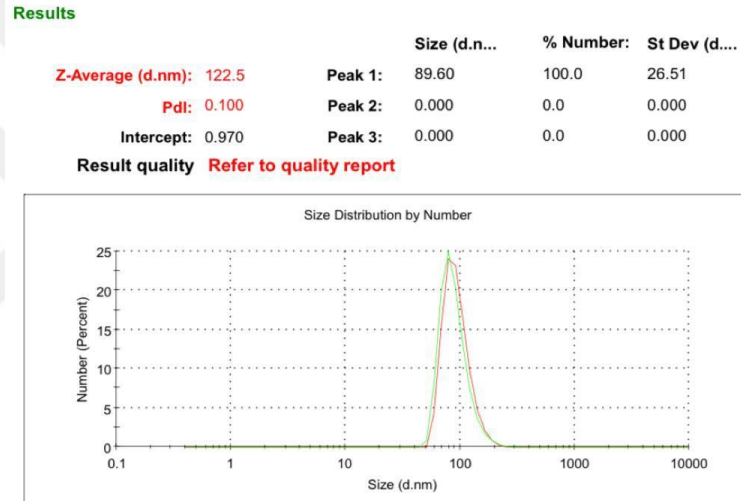


Şekil 4.52 : PLGA-17'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

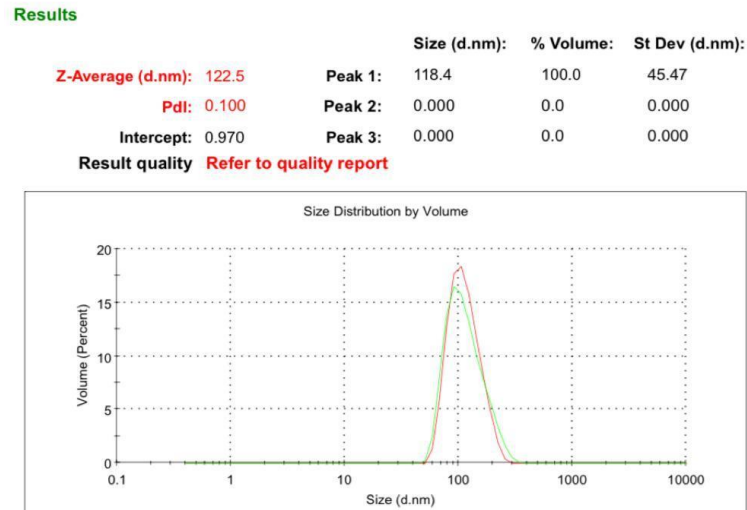
a)



b)



c)



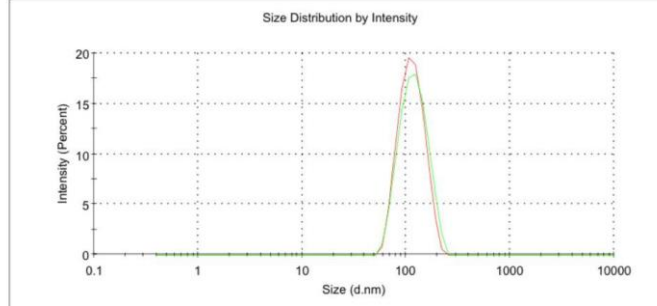
Şekil 4.53 : PLGA-29'un a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 111.8	<b>Peak 1:</b> 121.4	100.0	35.86
<b>Pdl:</b> 0.070	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.958	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

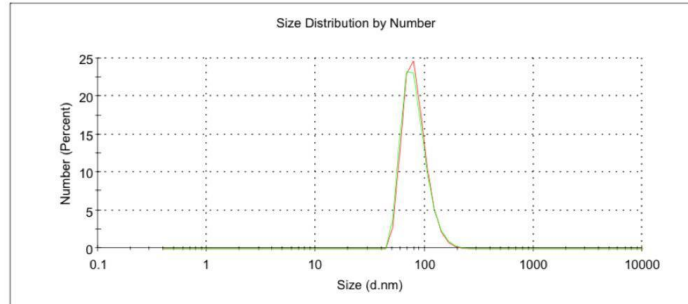


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 111.8	<b>Peak 1:</b> 82.41	100.0	23.31
<b>Pdl:</b> 0.070	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.958	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

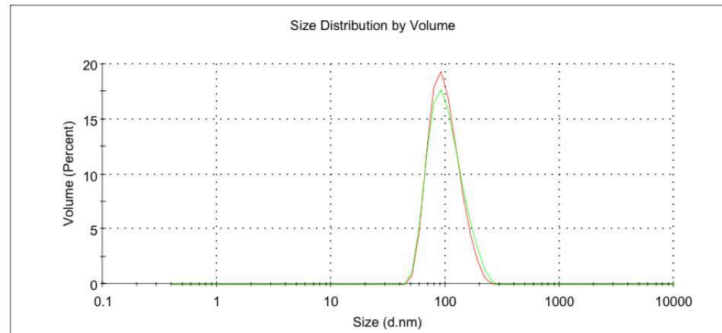


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 111.8	<b>Peak 1:</b> 104.6	100.0	36.02
<b>Pdl:</b> 0.070	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.958	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



Şekil 4.54 : PLGA-1'in a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

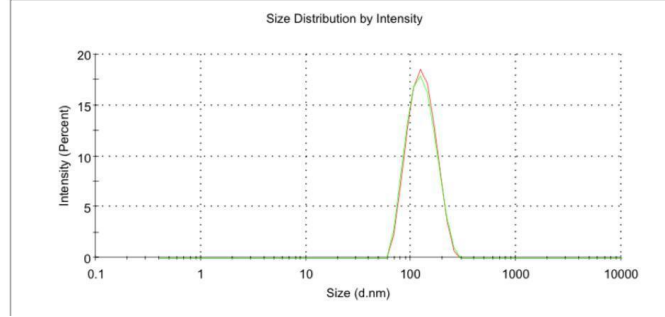


a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm): 118.2</b>	<b>Peak 1:</b> 129.4	100.0	39.28
<b>Pdl: 0.092</b>	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept: 0.955</b>	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality Refer to quality report**

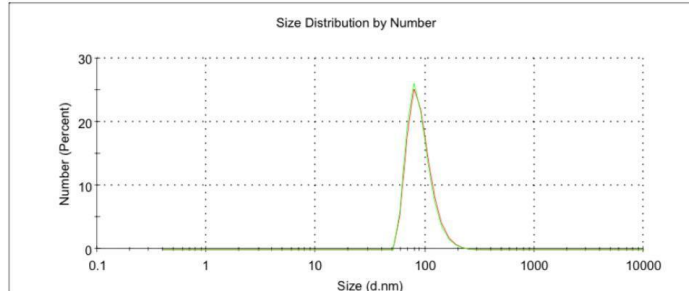


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm): 118.2</b>	<b>Peak 1:</b> 90.08	100.0	24.83
<b>Pdl: 0.092</b>	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept: 0.955</b>	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality Refer to quality report**

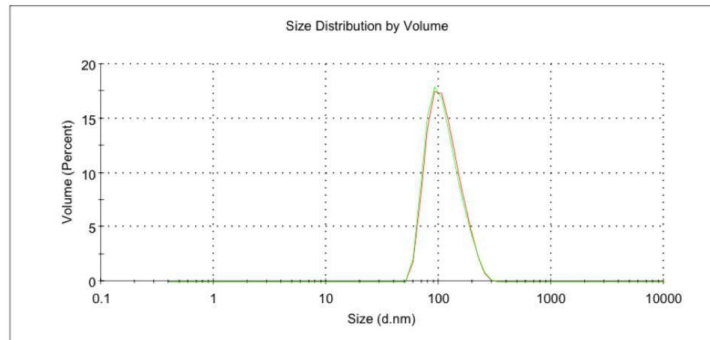


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm): 118.2</b>	<b>Peak 1:</b> 113.7	100.0	39.74
<b>Pdl: 0.092</b>	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept: 0.955</b>	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality Refer to quality report**



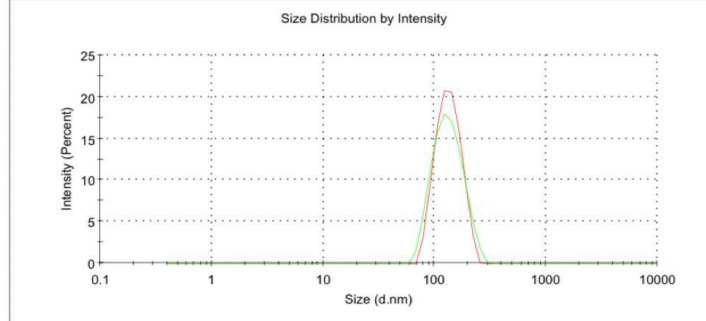
Şekil 4.55 : PLGA-24'ün a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 125.0	<b>Peak 1:</b> 136.1	100.0	41.56
<b>Pdl:</b> 0.110	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.954	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

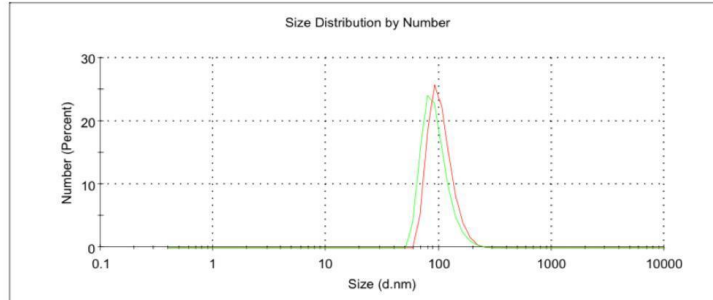


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 125.0	<b>Peak 1:</b> 94.38	100.0	27.03
<b>Pdl:</b> 0.110	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.954	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

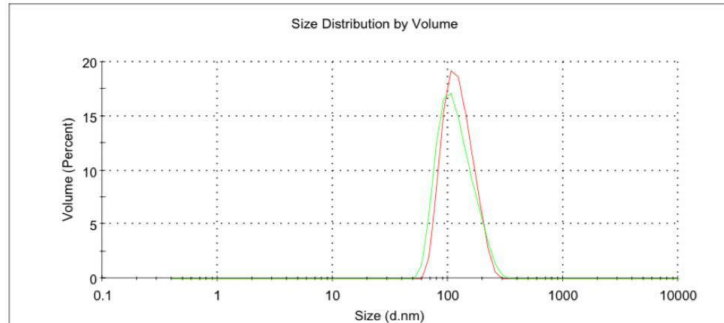


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 125.0	<b>Peak 1:</b> 121.1	100.0	43.00
<b>Pdl:</b> 0.110	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.954	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



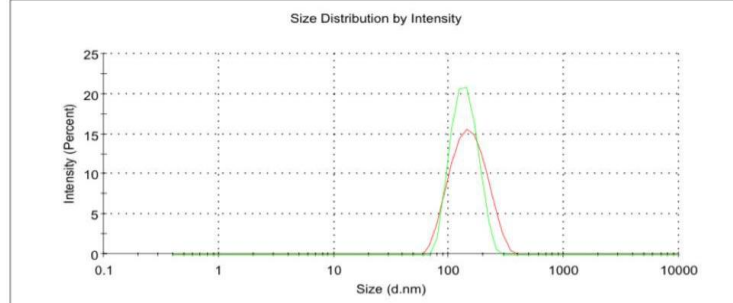
Şekil 4.56 : PLGA-47'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 132.0	<b>Peak 1:</b> 139.4	100.0	35.57
<b>Pdl:</b> 0.157	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.970	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

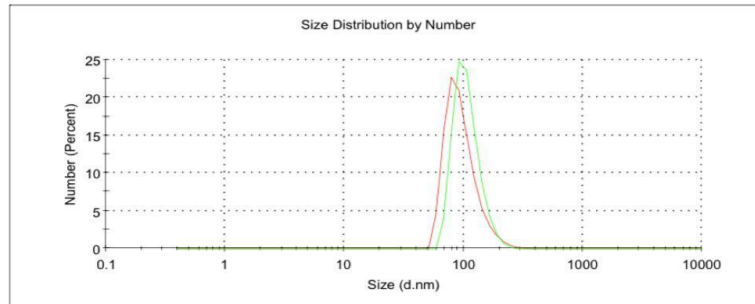


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 132.0	<b>Peak 1:</b> 107.6	100.0	27.96
<b>Pdl:</b> 0.157	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.970	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

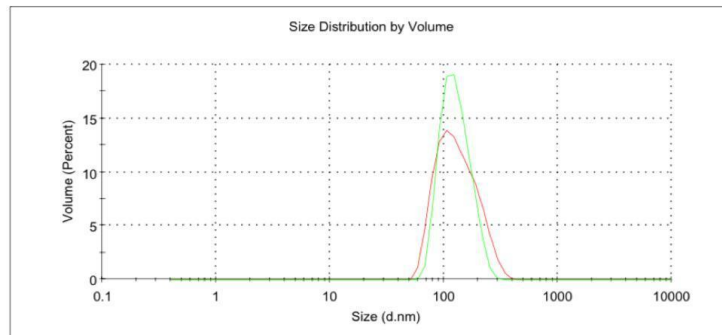


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 132.0	<b>Peak 1:</b> 129.8	100.0	38.60
<b>Pdl:</b> 0.157	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.970	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



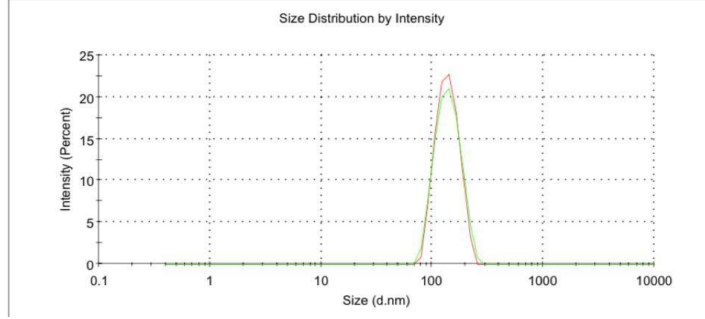
Şekil 4.57 : PLGA-54'ün a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.nm)	% Intensity:	St Dev (d.nm)
<b>Z-Average (d.nm):</b> 132.1	<b>Peak 1:</b> 141.7	100.0	36.04
<b>Pdl:</b> 0.080	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.949	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

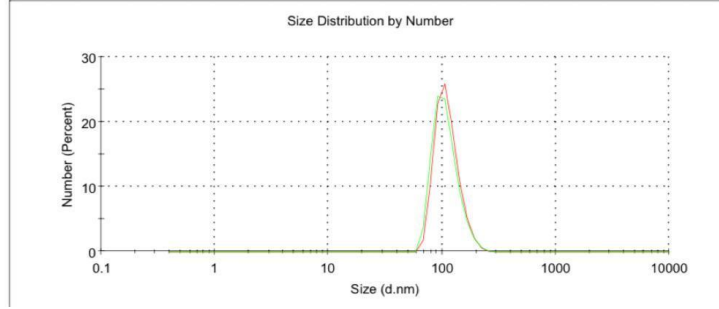


b)

**Results**

	Size (d.nm)	% Number:	St Dev (d.nm)
<b>Z-Average (d.nm):</b> 132.1	<b>Peak 1:</b> 108.9	100.0	28.81
<b>Pdl:</b> 0.080	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.949	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

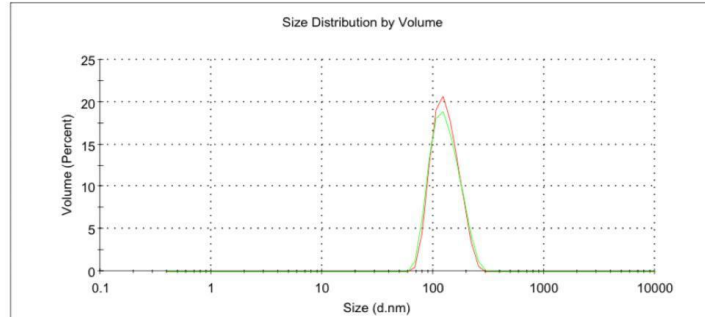


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 132.1	<b>Peak 1:</b> 132.1	100.0	39.44
<b>Pdl:</b> 0.080	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.949	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



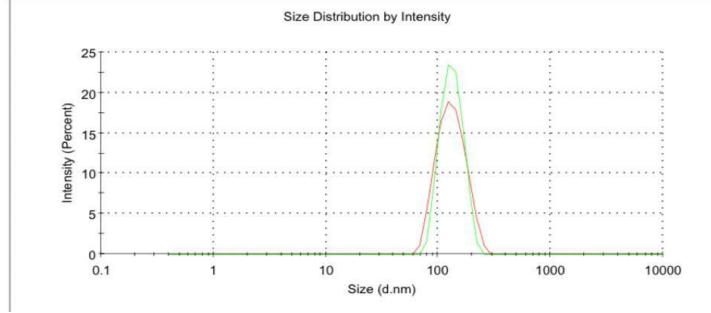
Şekil 4.58 : PLGA-14'ün a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 127.9	<b>Peak 1:</b> 133.7	100.0	30.05
<b>Pdl:</b> 0.022	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.967	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

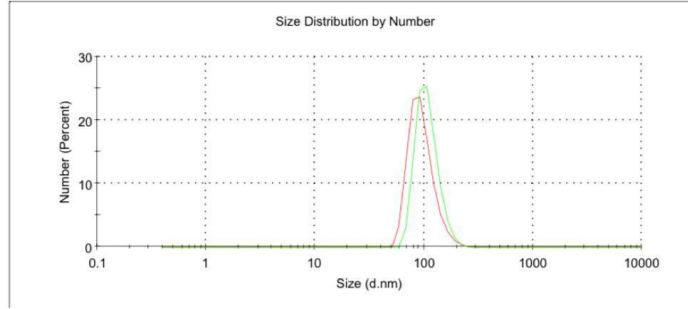


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 127.9	<b>Peak 1:</b> 108.0	100.0	25.92
<b>Pdl:</b> 0.022	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.967	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

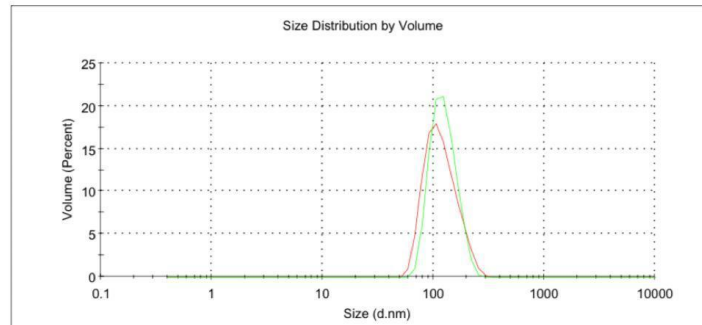


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 127.9	<b>Peak 1:</b> 125.5	100.0	33.19
<b>Pdl:</b> 0.022	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.967	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



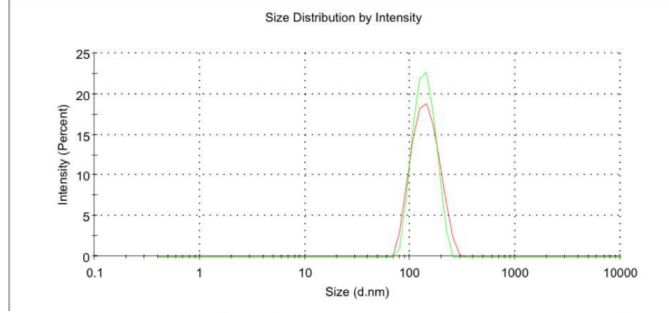
Şekil 4.59 : PLGA-7'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 132.9	<b>Peak 1:</b> 139.2	100.0	32.23
<b>Pdl:</b> 0.021	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.944	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Good

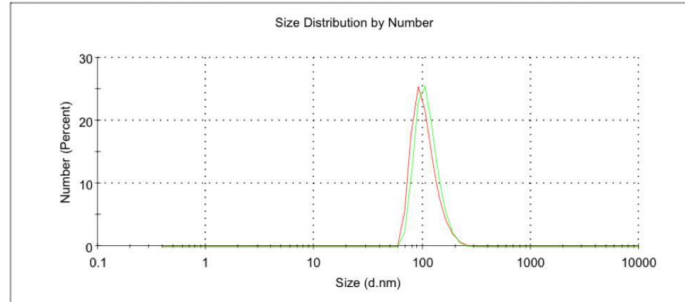


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d....
<b>Z-Average (d.nm):</b> 132.9	<b>Peak 1:</b> 111.4	100.0	27.66
<b>Pdl:</b> 0.021	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.944	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Good

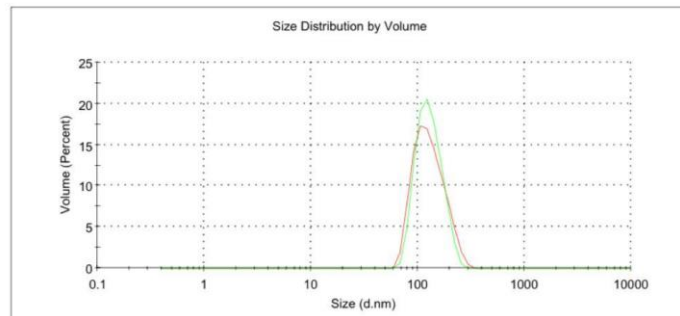


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 132.9	<b>Peak 1:</b> 131.1	100.0	35.80
<b>Pdl:</b> 0.021	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.944	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Good



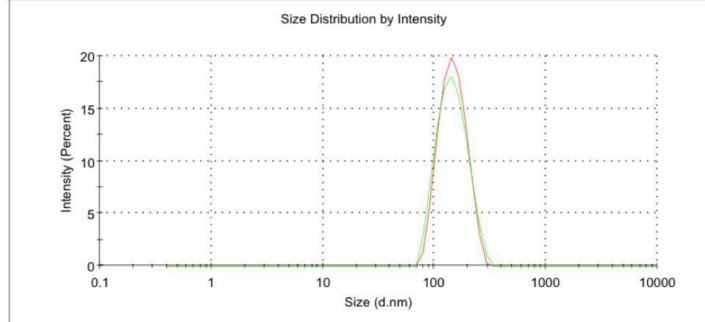
Şekil 4.60 : PLGA-28'in a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 137.0	<b>Peak 1:</b> 149.6	100.0	45.28
<b>Pdl:</b> 0.123	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.954	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

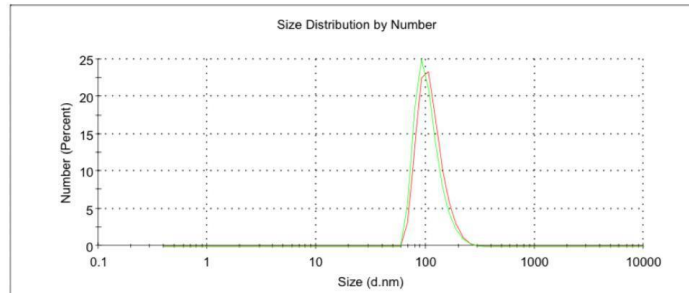


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 137.0	<b>Peak 1:</b> 106.7	100.0	30.91
<b>Pdl:</b> 0.123	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.954	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

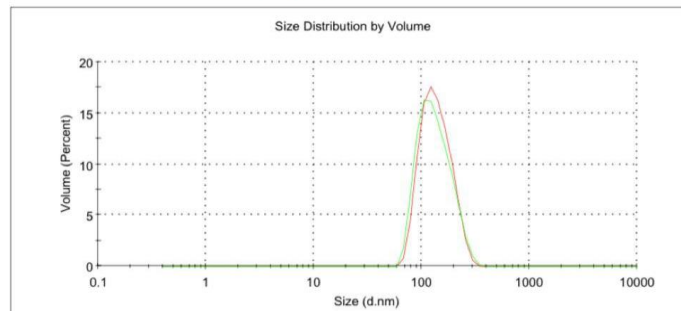


c)

**Results**

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 137.0	<b>Peak 1:</b> 137.5	100.0	48.27
<b>Pdl:</b> 0.123	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.954	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report



Şekil 4.61 : PLGA-55'in a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

### 4.3.3 Microfluidizer sonrası PLGA nanopartiküllerinin 60.gün boyut ölçümleri

Microfluidizer ile işlenmiş PLGA nanopartiküllerinin 60.gün size (intensity-number-volume) sonuçları aşağıdaki şekillerdeki gibidir.

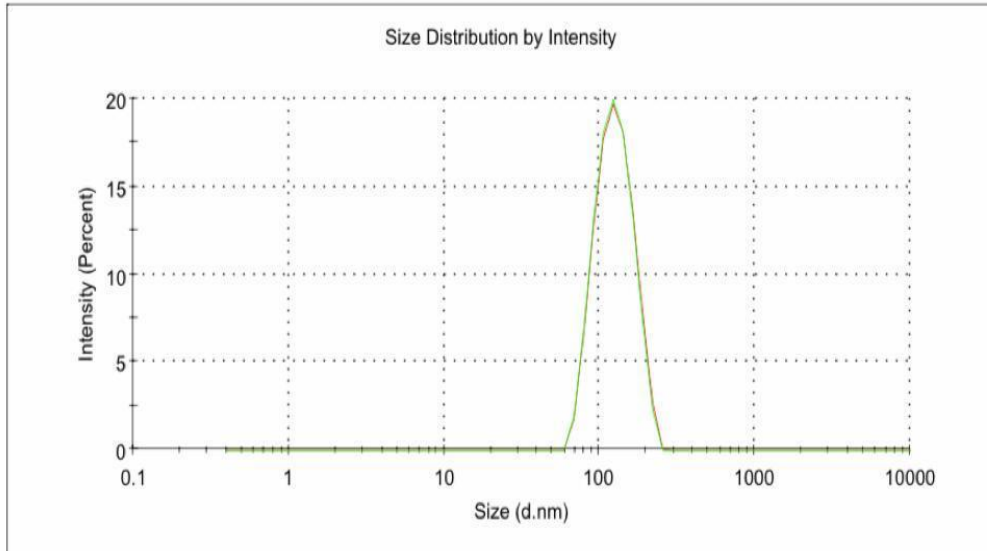
Örnek olarak; 17 numaralı formülasyona ait değerler PLGA miktarı için 83 mg, T80 miktarı için 3,6 ml'dir. Bu formülasyon Microfluidizer cihazında 18000 psi basınçta ve 3 geçiş sayısı ile işlenmiştir.

a)

#### Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 119.1	<b>Peak 1:</b> 128.6	100.0	34.92
<b>Pdl:</b> 0.078	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.968	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** [Refer to quality report](#)



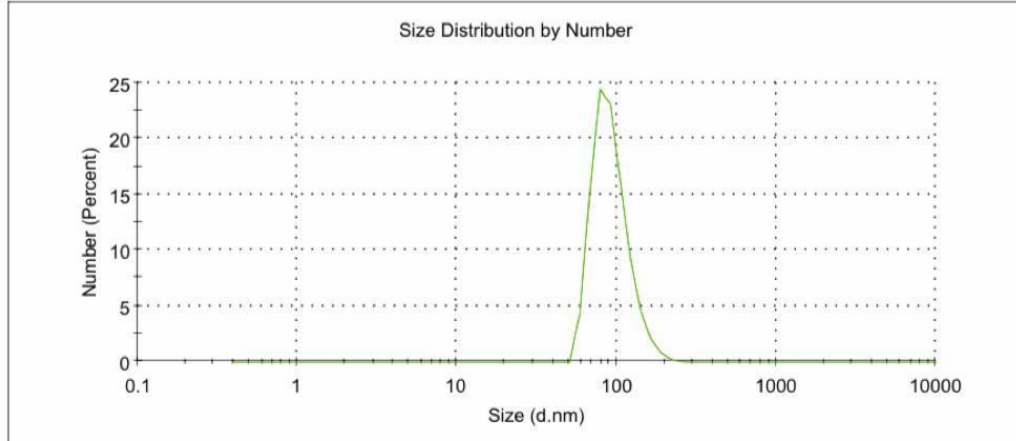


b)

### Results

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 119.1	<b>Peak 1:</b> 93.47	100.0	25.27
<b>Pdl:</b> 0.078	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.968	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

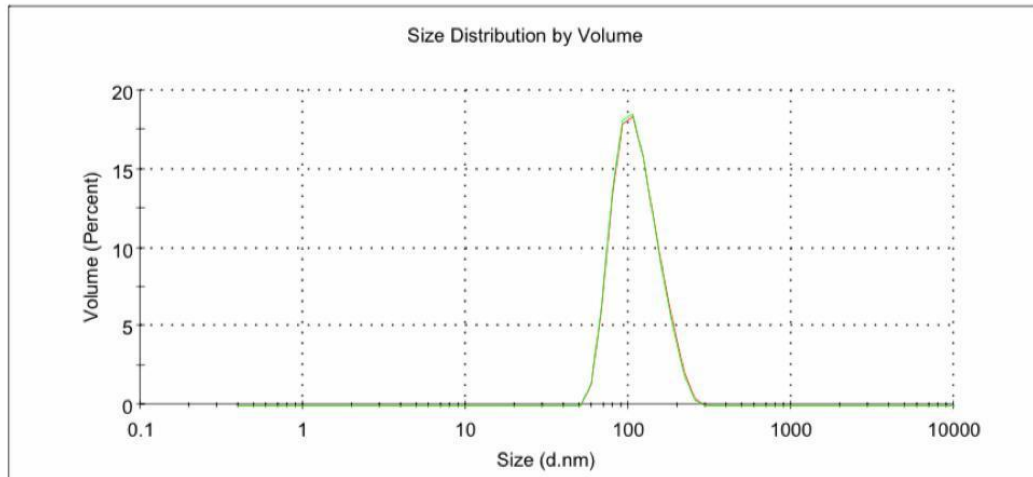


c)

### Results

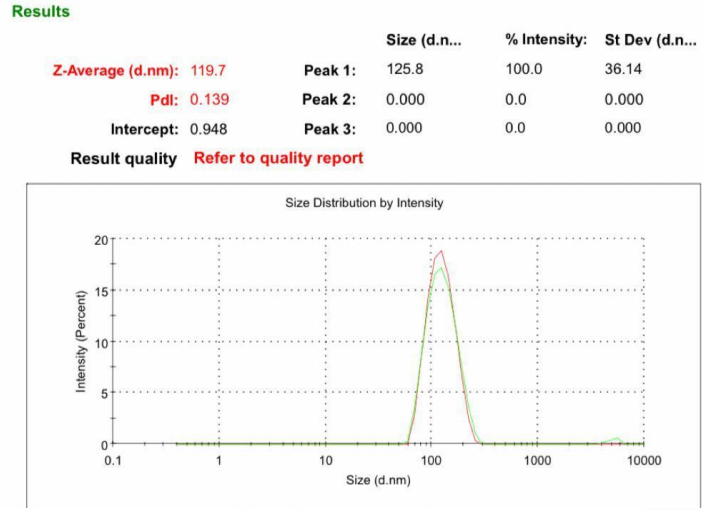
	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 119.1	<b>Peak 1:</b> 115.3	100.0	36.61
<b>Pdl:</b> 0.078	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.968	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

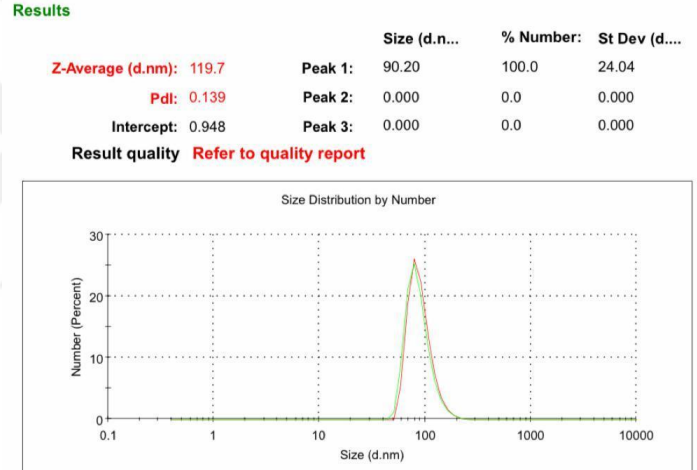


Şekil 4.62 : PLGA-17'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

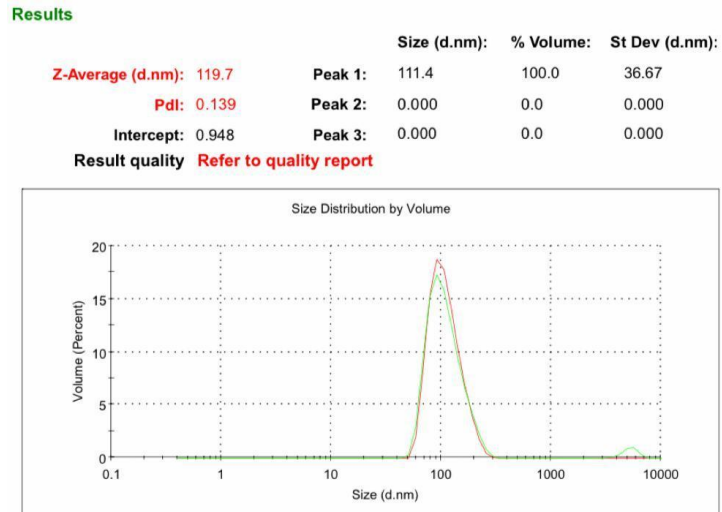
a)



b)

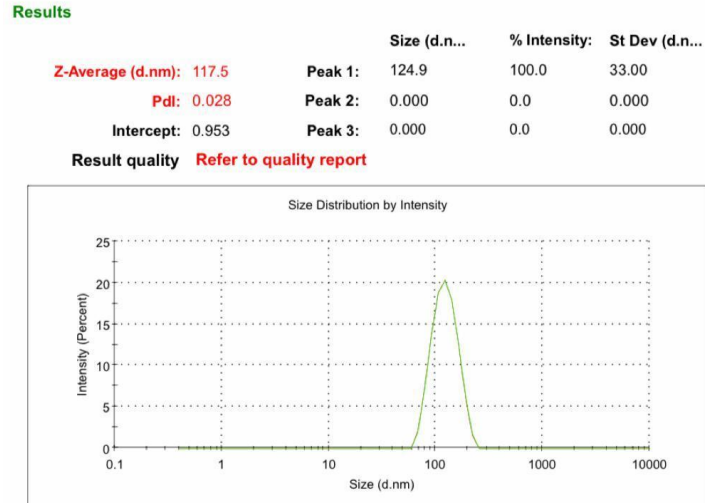


c)

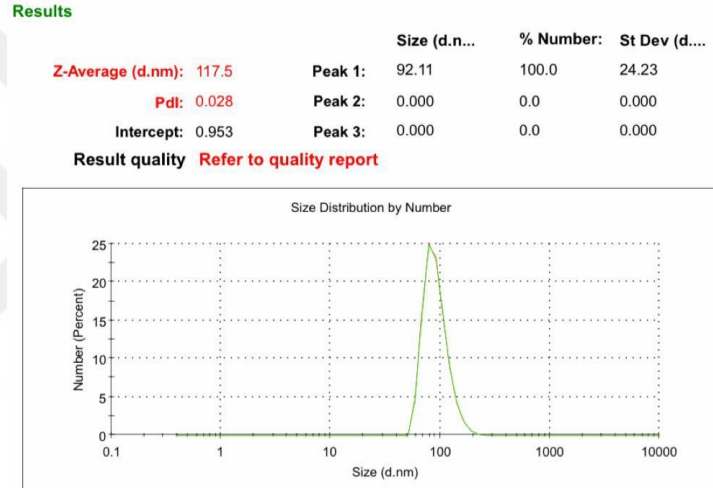


Şekil 4.63 : PLGA-29'un a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

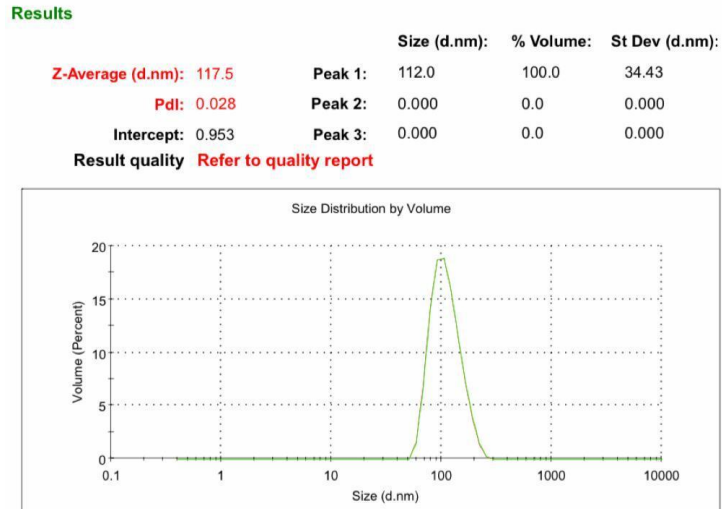
a)



b)

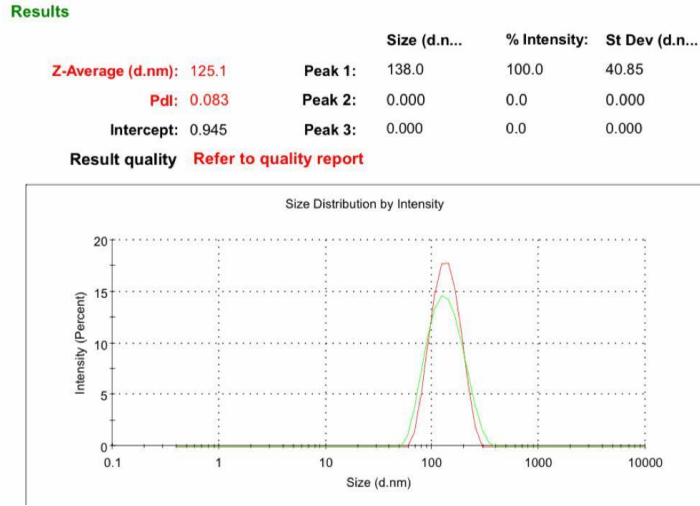


c)

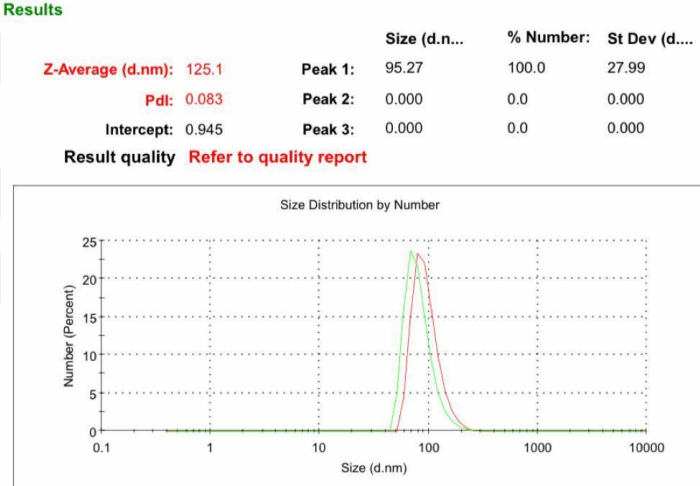


Şekil 4.64 : PLGA-24'ün a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

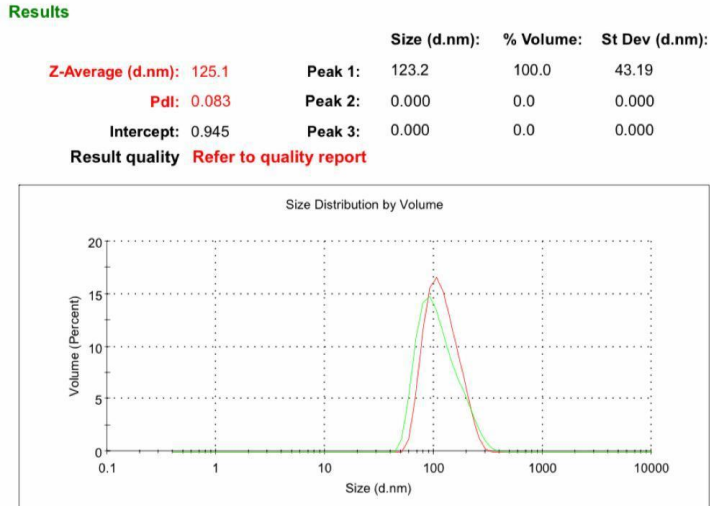
a)



b)

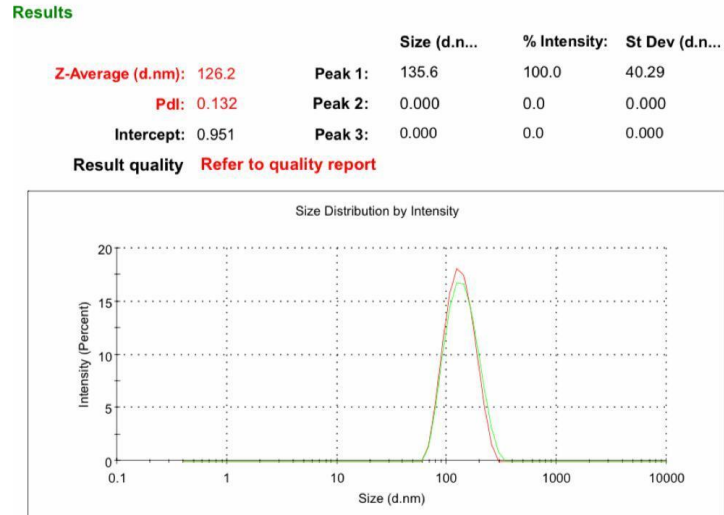


c)

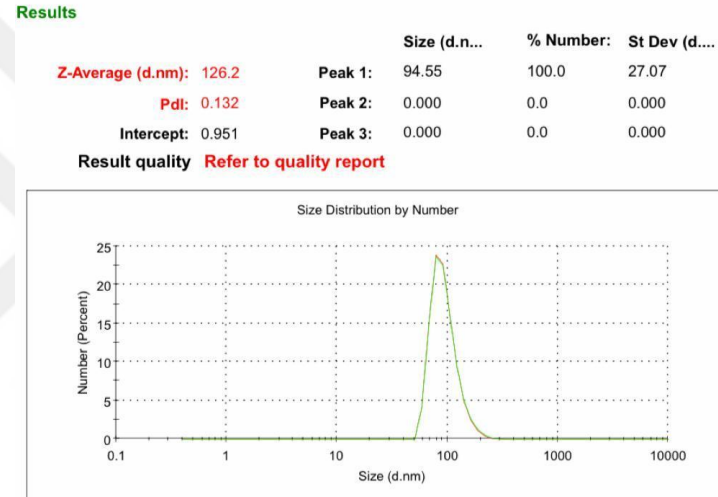


Şekil 4.65 : PLGA-47'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

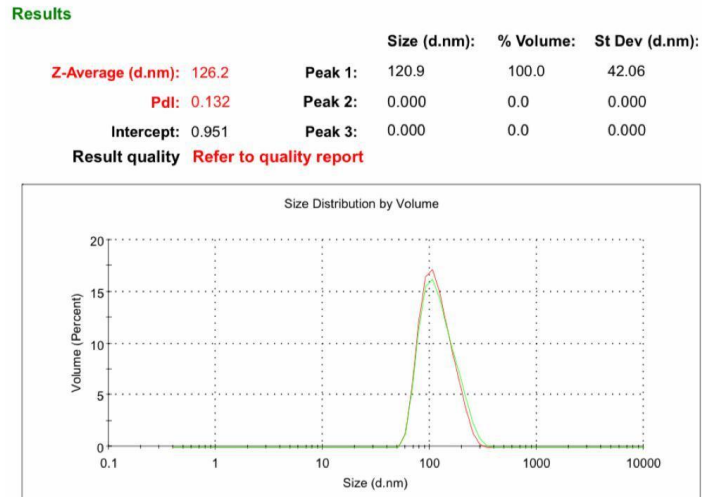
a)



b)

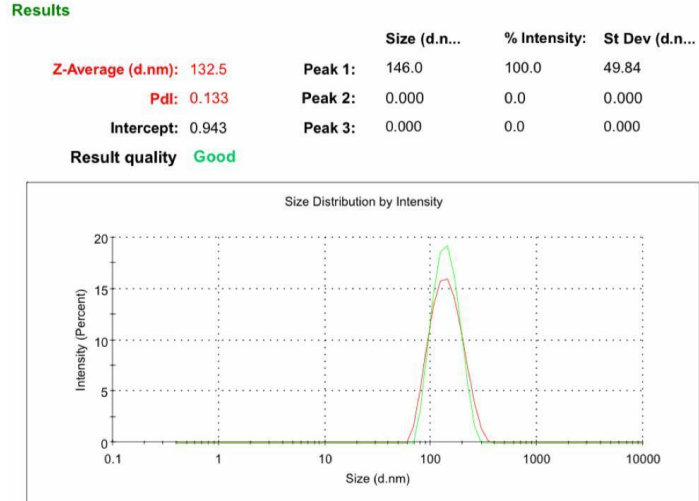


c)

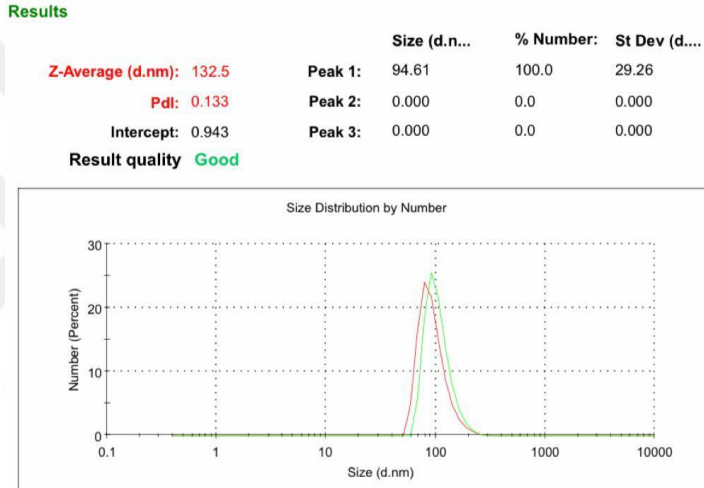


Şekil 4.66 : PLGA-54'ün a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

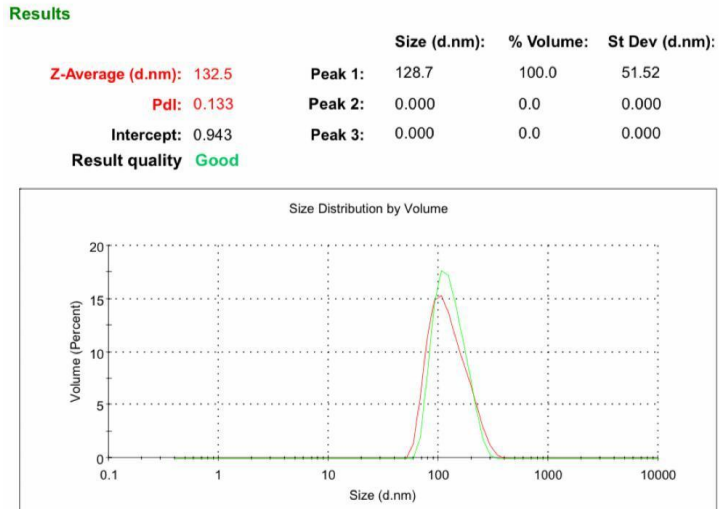
a)



b)



c)



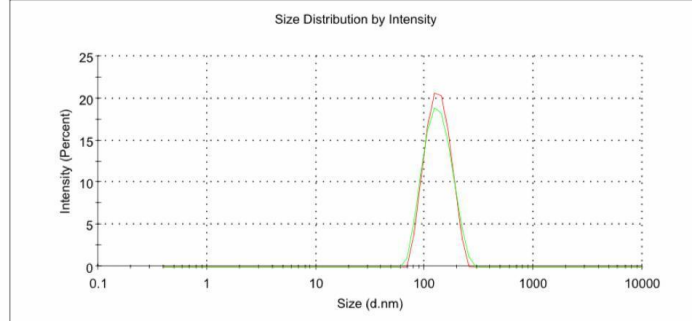
Şekil 4.67 : PLGA-14'ün a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

a)

**Results**

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 128.0	<b>Peak 1:</b> 135.1	100.0	34.01
<b>Pdl:</b> 0.019	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.958	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

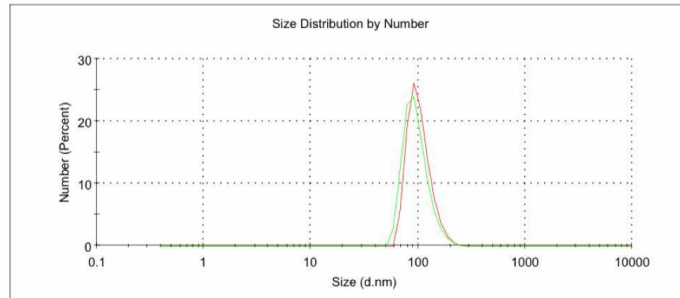


b)

**Results**

	Size (d.n...	% Number:	St Dev (d...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 128.0	<b>Peak 1:</b> 103.6	100.0	26.69
<b>Pdl:</b> 0.019	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.958	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

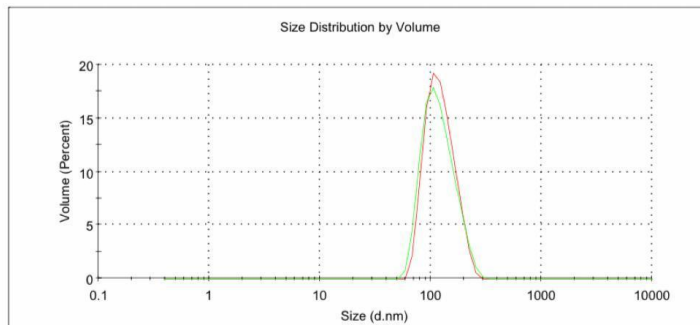


c)

**Results**

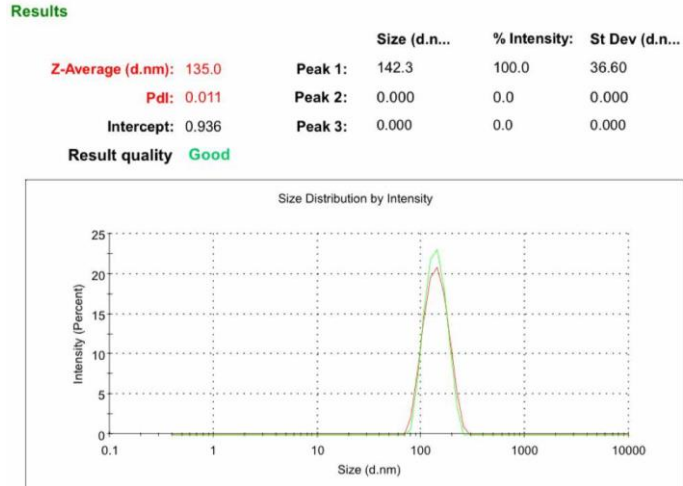
	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 128.0	<b>Peak 1:</b> 124.6	100.0	36.80
<b>Pdl:</b> 0.019	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.958	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality** Refer to quality report

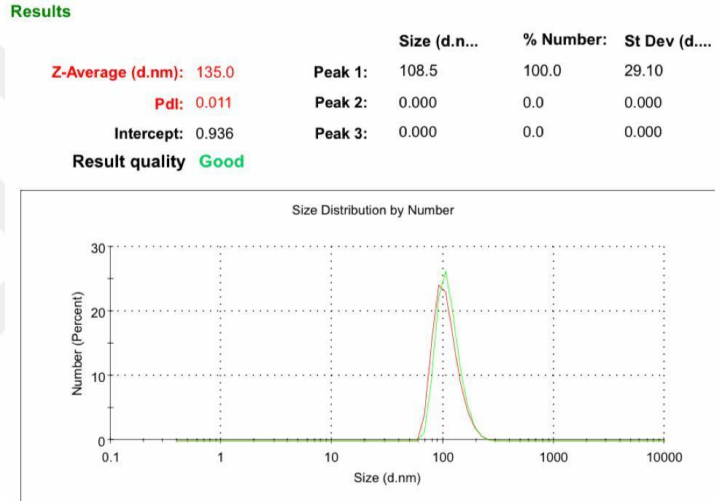


Şekil 4.68 : PLGA-7'nin a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

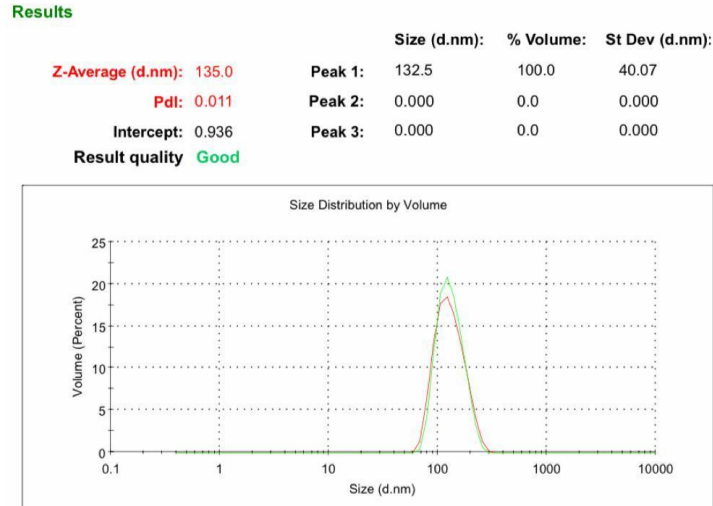
a)



b)



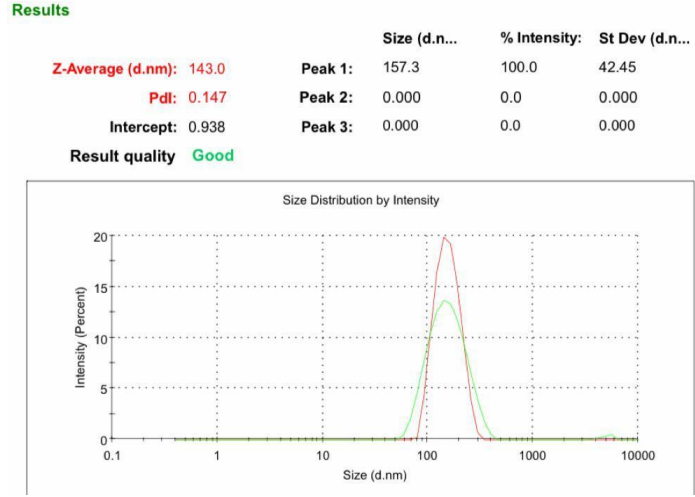
c)



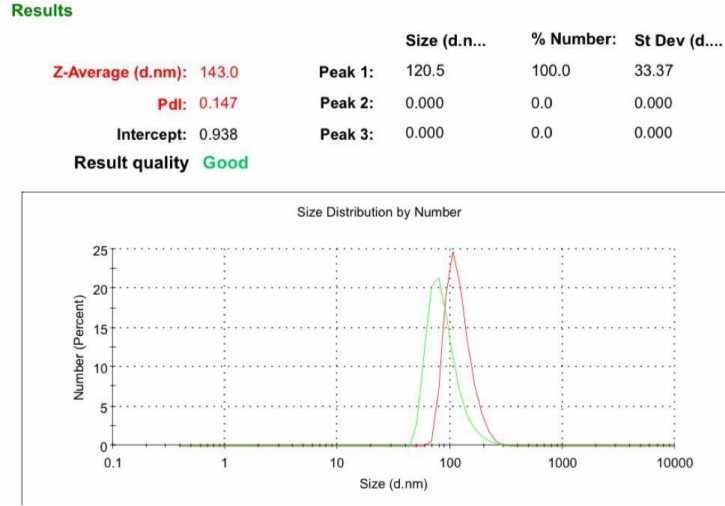
Şekil 4.69 : PLGA-28'in a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).



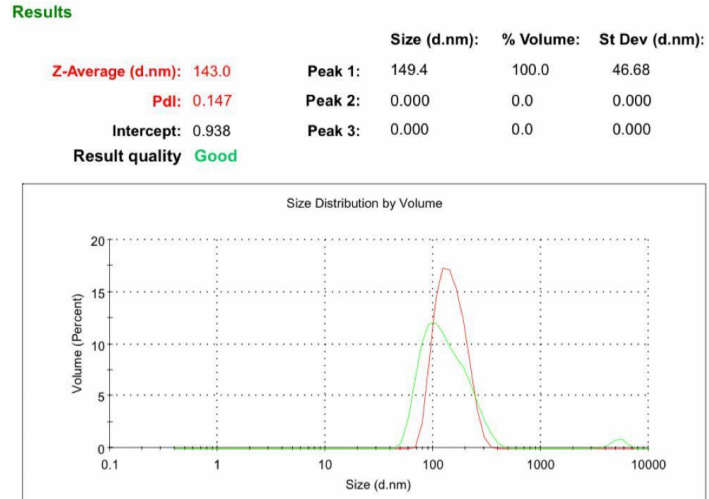
a)



b)



c)



Şekil 4.70 : PLGA-55'in a) şiddetçe dağılımı (intensity), b) sayıca dağılımı (number) ve c) hacimce dağılımı (volume).

#### 4.4 Microfluidizer sonrası PLGA nanopartiküllerinin zeta ölçümleri

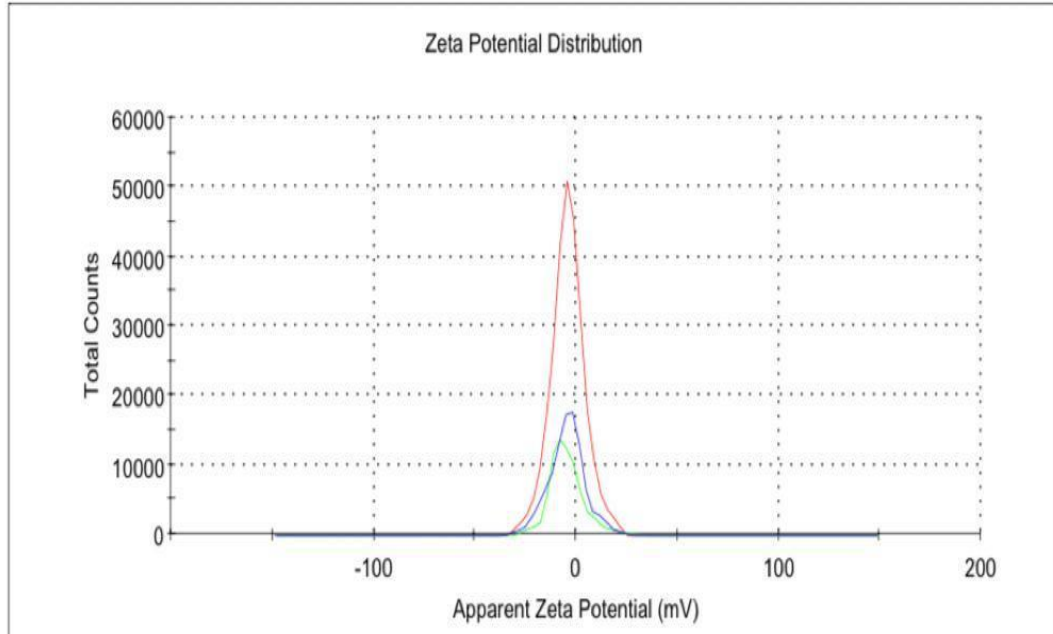
Microfluidizer ile işlenen PLGA nanopartiküllerinin 15-21-30 ve 60 Gün zeta potential ölçümleri 2 tekrarlı olacak şekilde 60 formülasyon için yapılmıştır. 60 formülasyon içinden seçilen 10 formülasyonun 15-30 ve 60.gün zeta verileri DLS cihaz sonuç raporu şeklinde verilecektir, diğer formülasyonlar EK B'de gösterilmiştir.

a)

#### Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -4.54</b>	<b>Peak 1: -4.54</b>	100.0	9.11
<b>Zeta Deviation (mV): 9.11</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0654</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality** [See result quality report](#)

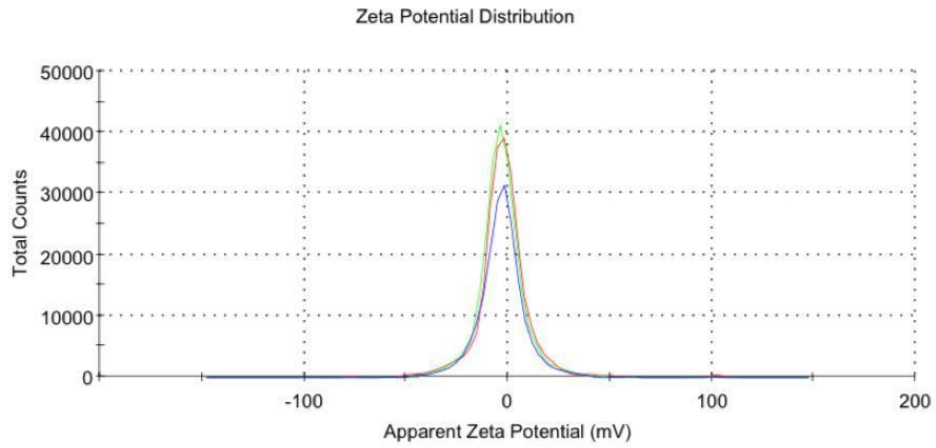


b)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -2.82</b>	<b>Peak 1: -3.04</b>	99.6	11.3
<b>Zeta Deviation (mV): 12.2</b>	<b>Peak 2: 59.7</b>	0.2	2.56
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0949</b>	<b>Peak 3: 53.5</b>	0.1	2.23

**Result quality See result quality report**

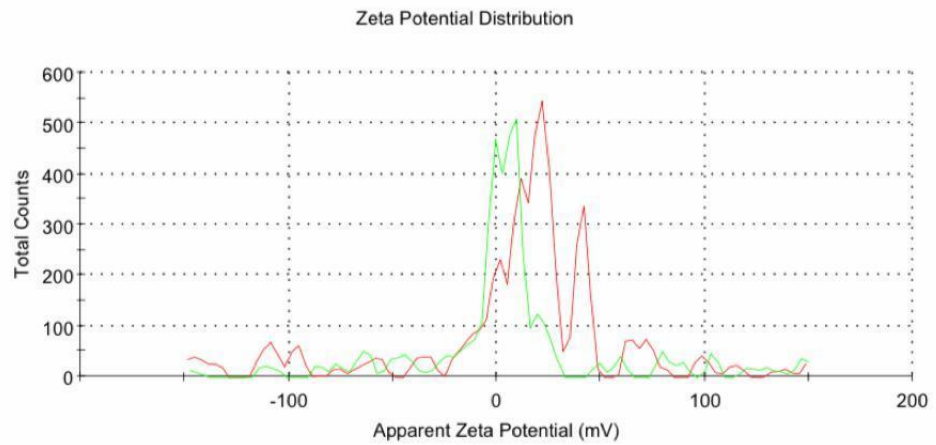


c)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -2.25</b>	<b>Peak 1: 21.4</b>	29.8	4.40
<b>Zeta Deviation (mV): 76.4</b>	<b>Peak 2: 10.8</b>	17.9	3.43
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0901</b>	<b>Peak 3: -3.92</b>	15.4	7.56

**Result quality See result quality report**



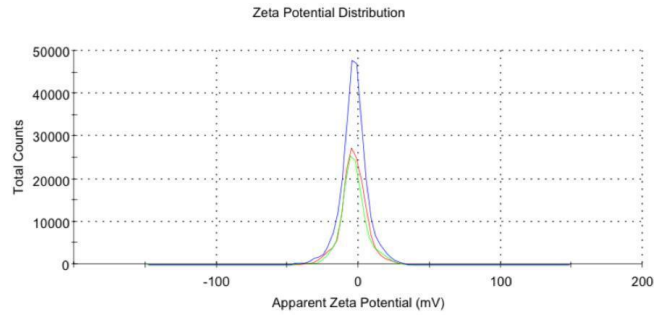
Şekil 4.71 : PLGA-17'nin zeta ölçüm sonuçları a) 15.gün, b) 30.gün ve c) 60.gün.

a)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -3.29</b>	<b>Peak 1: -3.29</b>	100.0	9.55
<b>Zeta Deviation (mV): 9.55</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0776</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

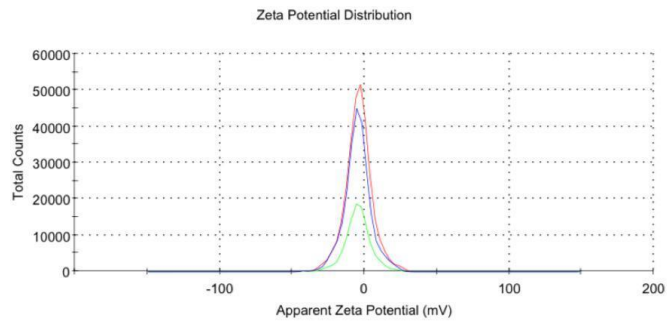


b)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -4.55</b>	<b>Peak 1: -4.39</b>	99.4	9.09
<b>Zeta Deviation (mV): 9.40</b>	<b>Peak 2: -40.1</b>	0.6	3.11
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0957</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

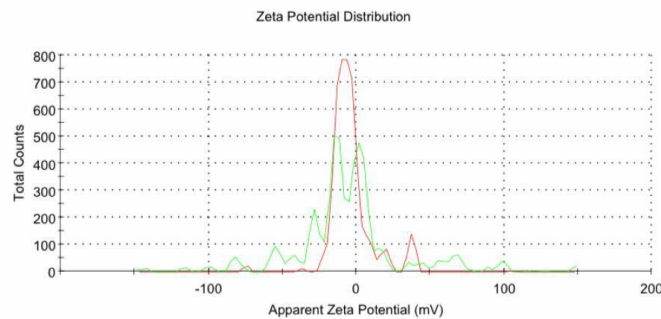


c)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -4.58</b>	<b>Peak 1: -6.72</b>	88.3	7.19
<b>Zeta Deviation (mV): 19.5</b>	<b>Peak 2: 37.5</b>	5.6	2.31
<b>Conductivity (mS/cm): 0.106</b>	<b>Peak 3: 18.6</b>	4.7	3.23

**Result quality See result quality report**



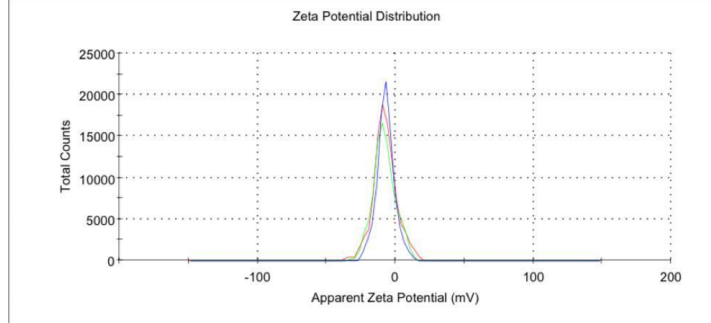
Şekil 4.72 : PLGA-29'un zeta ölçüm sonuçları a) 15.gün, b) 30.gün ve c) 60.gün.

a)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -7.00</b>	<b>Peak 1: -6.99</b>	100.0	6.46
<b>Zeta Deviation (mV): 6.48</b>	<b>Peak 2: -33.8</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.102</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

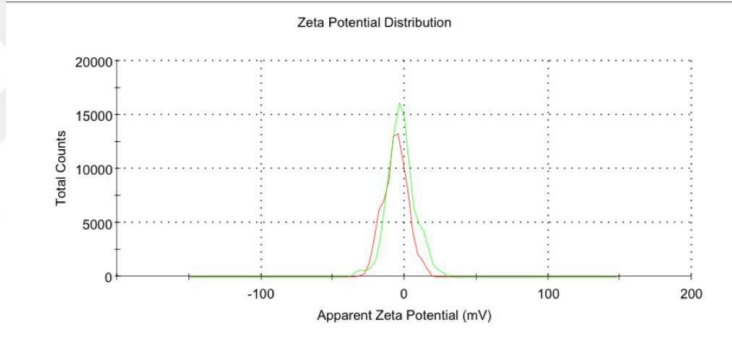


b)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -7.77</b>	<b>Peak 1: -6.24</b>	100.0	8.60
<b>Zeta Deviation (mV): 20.4</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.131</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

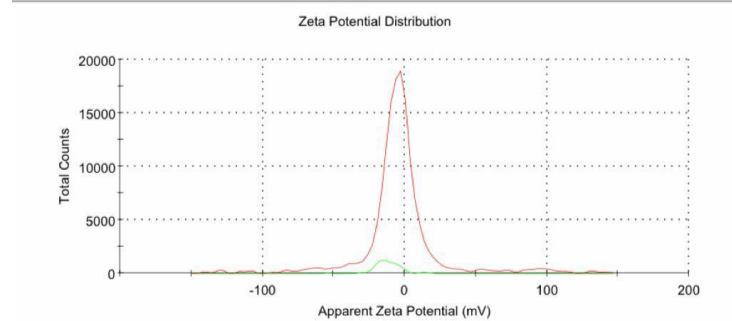


c)

**Results**

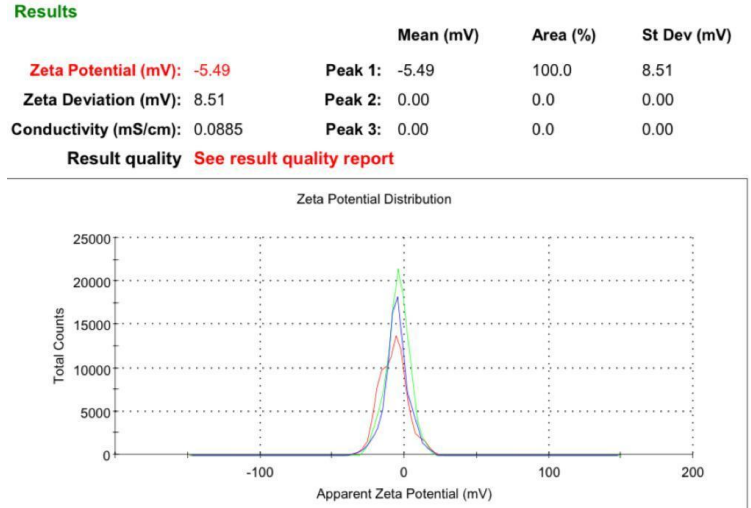
	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -17.5</b>	<b>Peak 1: -12.5</b>	88.3	7.56
<b>Zeta Deviation (mV): 37.2</b>	<b>Peak 2: 13.8</b>	5.3	3.98
<b>Conductivity (mS/cm): 0.130</b>	<b>Peak 3: -53.6</b>	2.1	3.36

**Result quality See result quality report**

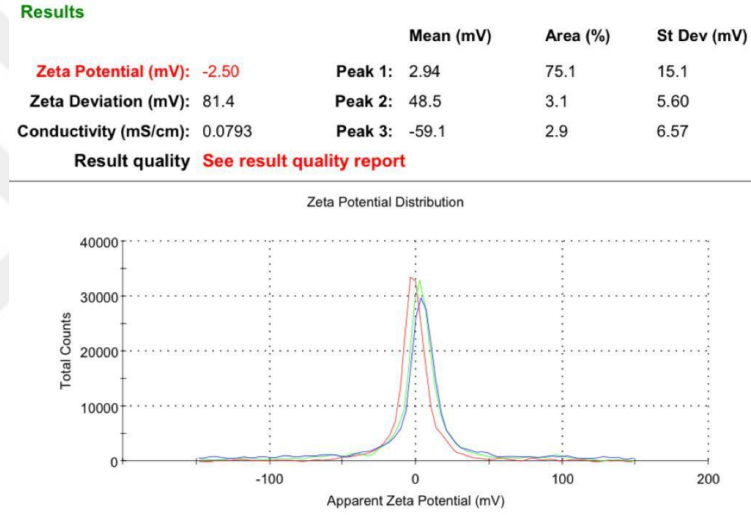


Şekil 4.73 : PLGA-1'in zeta ölçüm sonuçları a) 15.gün, b) 30.gün ve c) 60.gün.

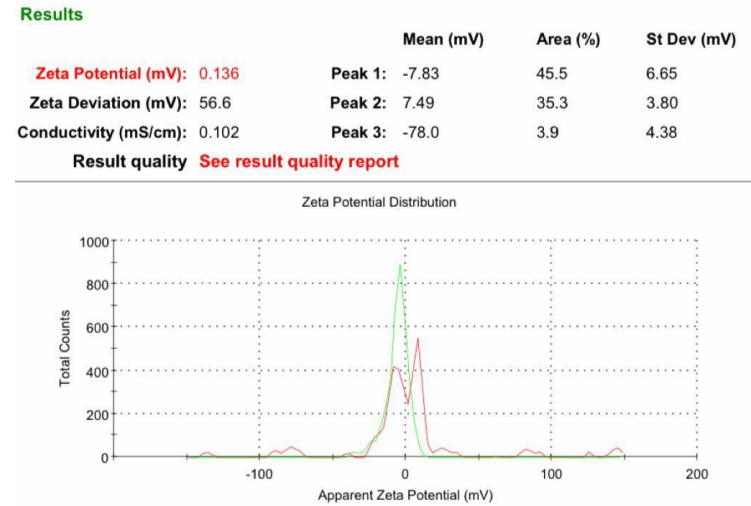
a)



b)



c)



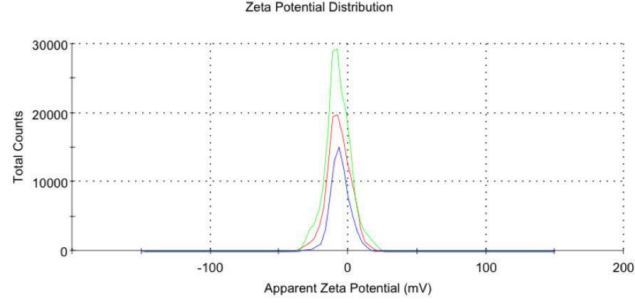
Şekil 4.74 : PLGA-24'ün zeta ölçüm sonuçları a) 15.gün, b) 30.gün ve c) 60.gün.

a)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV):</b> -7.93	<b>Peak 1:</b> -5.88	99.8	7.22
<b>Zeta Deviation (mV):</b> 23.1	<b>Peak 2:</b> 23.2	0.2	1.40
<b>Conductivity (mS/cm):</b> 0.0889	<b>Peak 3:</b> 0.00	0.0	0.00

**Result quality** See result quality report

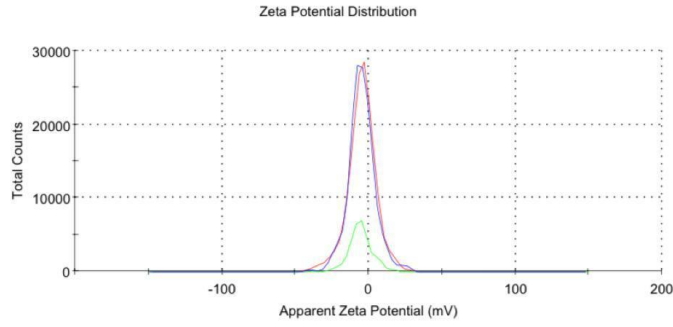


b)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV):</b> -5.51	<b>Peak 1:</b> -5.37	99.5	8.01
<b>Zeta Deviation (mV):</b> 8.27	<b>Peak 2:</b> -36.4	0.5	2.41
<b>Conductivity (mS/cm):</b> 0.105	<b>Peak 3:</b> 0.00	0.0	0.00

**Result quality** See result quality report

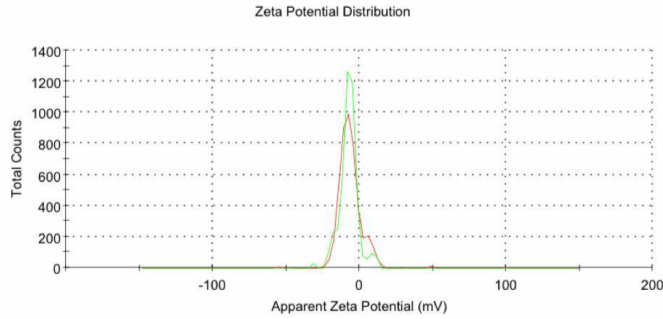


c)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV):</b> -6.21	<b>Peak 1:</b> -7.91	85.7	5.23
<b>Zeta Deviation (mV):</b> 9.40	<b>Peak 2:</b> 6.50	13.1	3.50
<b>Conductivity (mS/cm):</b> 0.0894	<b>Peak 3:</b> -54.8	0.4	2.33

**Result quality** See result quality report



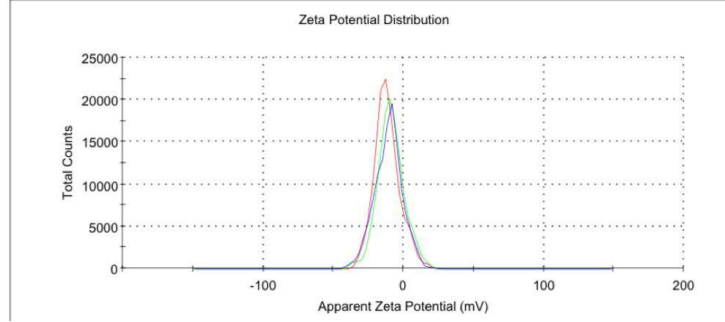
Şekil 4.75 : PLGA-47'nin zeta ölçüm sonuçları a) 15.gün, b) 30.gün ve c) 60.gün.

a)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV):</b> -11.6	<b>Peak 1:</b> -11.6	100.0	9.20
<b>Zeta Deviation (mV):</b> 9.20	<b>Peak 2:</b> 0.00	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm):</b> 0.0578	<b>Peak 3:</b> 0.00	0.0	0.00

**Result quality** See result quality report

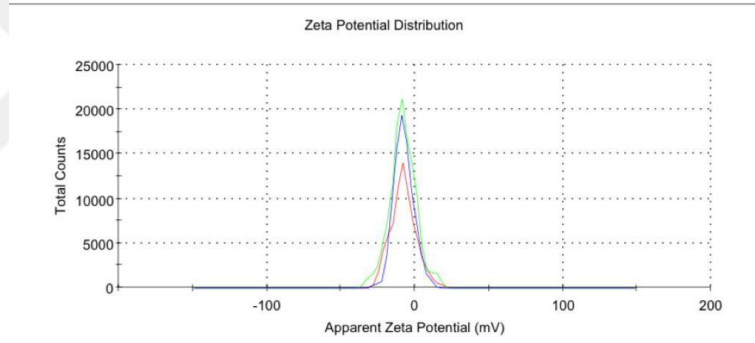


b)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV):</b> -7.54	<b>Peak 1:</b> -7.54	100.0	6.81
<b>Zeta Deviation (mV):</b> 6.81	<b>Peak 2:</b> 0.00	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm):</b> 0.0529	<b>Peak 3:</b> 0.00	0.0	0.00

**Result quality** See result quality report

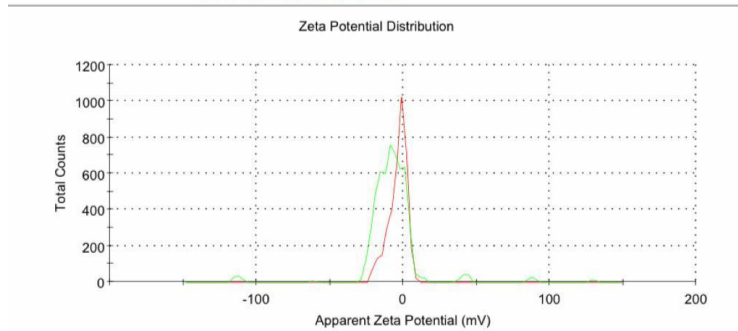


c)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV):</b> -3.61	<b>Peak 1:</b> -3.61	100.0	6.22
<b>Zeta Deviation (mV):</b> 6.22	<b>Peak 2:</b> 0.00	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm):</b> 0.0462	<b>Peak 3:</b> 0.00	0.0	0.00

**Result quality** See result quality report



Şekil 4.76 : PLGA-54'ün zeta ölçüm sonuçları a) 15.gün, b) 30.gün ve c) 60.gün.

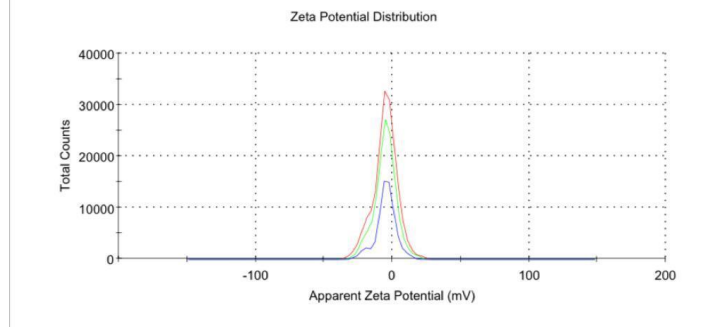


a)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV):</b> -4.75	<b>Peak 1:</b> -3.47	90.3	5.91
<b>Zeta Deviation (mV):</b> 7.41	<b>Peak 2:</b> -20.0	9.7	3.62
<b>Conductivity (mS/cm):</b> 0.108	<b>Peak 3:</b> 0.00	0.0	0.00

**Result quality** See result quality report

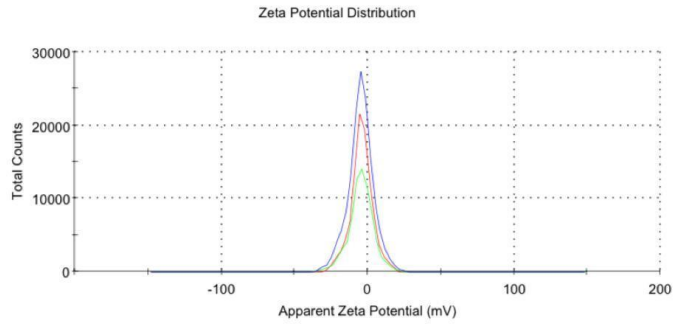


b)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV):</b> -4.19	<b>Peak 1:</b> -4.19	100.0	7.64
<b>Zeta Deviation (mV):</b> 7.64	<b>Peak 2:</b> 0.00	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm):</b> 0.0971	<b>Peak 3:</b> 0.00	0.0	0.00

**Result quality** See result quality report

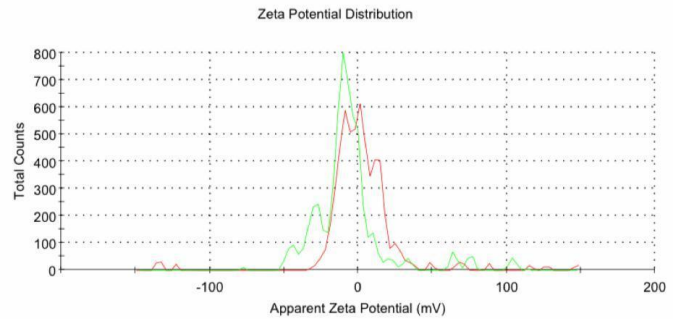


c)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV):</b> -2.59	<b>Peak 1:</b> 0.780	36.5	4.46
<b>Zeta Deviation (mV):</b> 42.6	<b>Peak 2:</b> -11.5	32.5	5.43
<b>Conductivity (mS/cm):</b> 0.124	<b>Peak 3:</b> 13.0	21.4	3.89

**Result quality** See result quality report



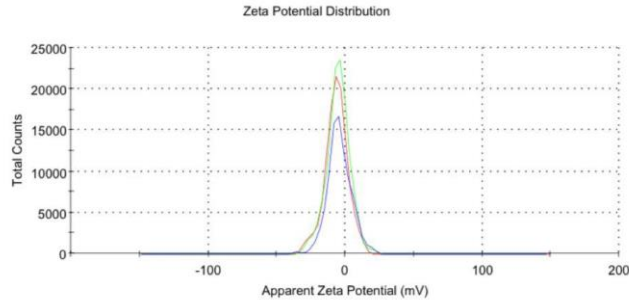
Şekil 4.77 : PLGA-14'ün zeta ölçüm sonuçları a) 15.gün, b) 30.gün ve c) 60.gün.

a)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -5.70</b>	<b>Peak 1: -5.16</b>	100.0	8.73
<b>Zeta Deviation (mV): 14.3</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0802</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

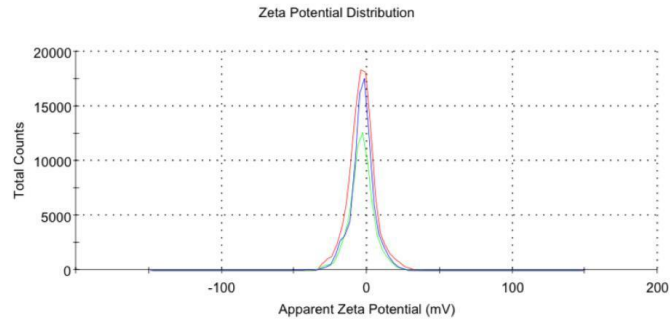


b)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -3.67</b>	<b>Peak 1: -3.67</b>	100.0	9.32
<b>Zeta Deviation (mV): 9.33</b>	<b>Peak 2: -51.0</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0905</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

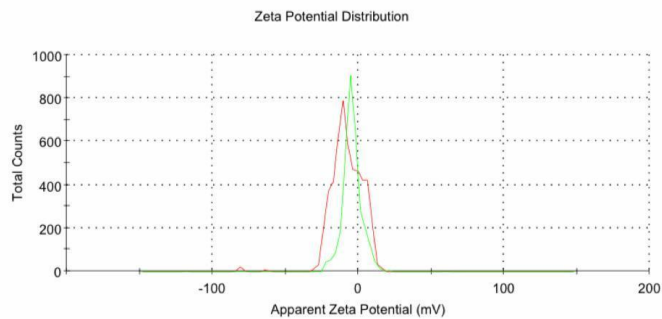


c)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -7.80</b>	<b>Peak 1: -7.15</b>	99.1	9.44
<b>Zeta Deviation (mV): 11.9</b>	<b>Peak 2: -80.5</b>	0.6	1.58
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0946</b>	<b>Peak 3: -62.7</b>	0.3	1.61

**Result quality See result quality report**



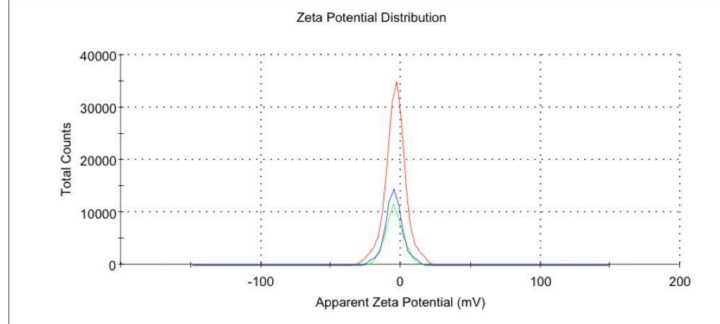
Şekil 4.78 : PLGA-7'nin zeta ölçüm sonuçları a) 15.gün, b) 30.gün ve c) 60.gün.

a)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -4.66</b>	<b>Peak 1: -4.66</b>	100.0	6.51
<b>Zeta Deviation (mV): 6.51</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.107</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

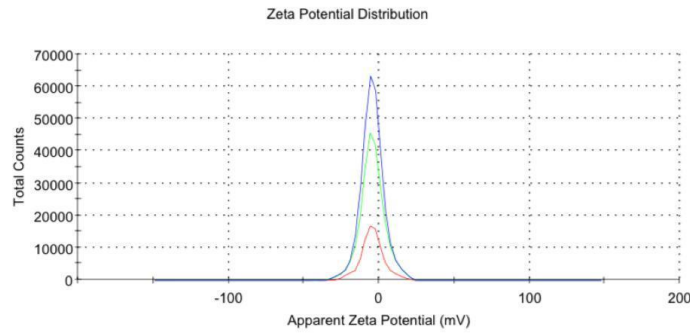


b)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -4.48</b>	<b>Peak 1: -4.48</b>	100.0	7.69
<b>Zeta Deviation (mV): 7.69</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.100</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

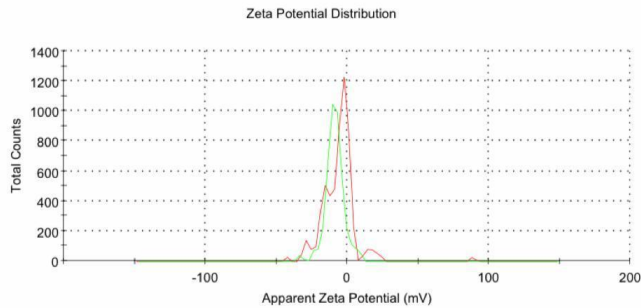


c)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -5.94</b>	<b>Peak 1: -3.53</b>	66.6	4.58
<b>Zeta Deviation (mV): 15.8</b>	<b>Peak 2: -16.1</b>	23.4	3.72
<b>Conductivity (mS/cm): 0.141</b>	<b>Peak 3: 17.1</b>	4.6	4.29

**Result quality See result quality report**



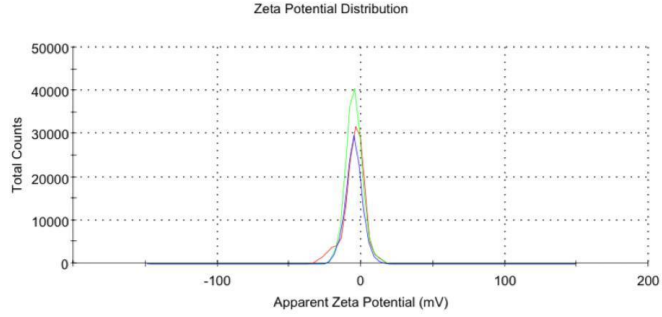
Şekil 4.79 : PLGA-28'in zeta ölçüm sonuçları a) 15.gün, b) 30.gün ve c) 60.gün.

a)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -4.87</b>	<b>Peak 1: -4.87</b>	100.0	7.62
<b>Zeta Deviation (mV): 7.62</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0782</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

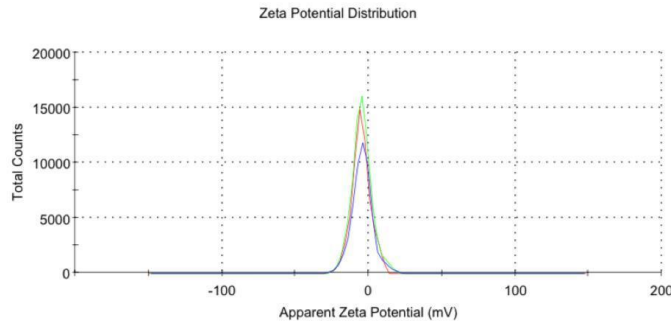


b)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -4.37</b>	<b>Peak 1: -4.37</b>	100.0	7.01
<b>Zeta Deviation (mV): 7.01</b>	<b>Peak 2: 0.00</b>	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm): 0.119</b>	<b>Peak 3: 0.00</b>	0.0	0.00

**Result quality See result quality report**

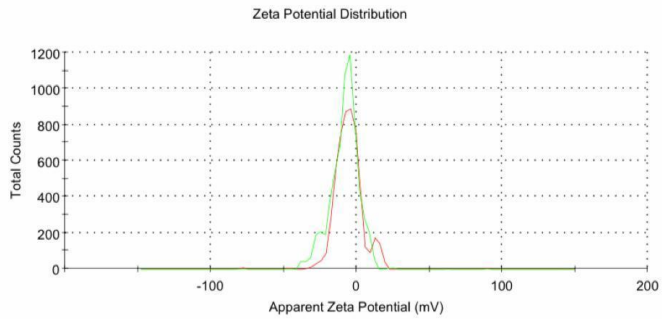


c)

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV): -7.01</b>	<b>Peak 1: -6.57</b>	91.3	7.11
<b>Zeta Deviation (mV): 22.1</b>	<b>Peak 2: 13.8</b>	8.1	2.99
<b>Conductivity (mS/cm): 0.0798</b>	<b>Peak 3: -78.3</b>	0.2	1.49

**Result quality See result quality report**



Şekil 4.80 : PLGA-55'in zeta ölçüm sonuçları a) 15.gün, b) 30.gün ve c) 60.gün.

Microfluidizer ile işlenen nanopartiküller için literatüre uygun olarak geçiş sayısının artmasıyla Z-Ave değerinin düştüğü gözlenmiştir [102].

**Tablo 4.1 :** A) 2,38 ve 46 numaralı formülasyonlar için, B) 12,26 ve 30 numaralı formülasyonlar için geçiş sayısı ve Z-Ave karşılaştırması.

	RunOrder	PLGA	T80	Press(k)	Pass	Z-Ave
A)	46	125	3,6	25	1	134,3
	38	125	3,6	25	3	127,8
	2	125	3,6	25	5	121,9
	RunOrder	PLGA	T80	Press(k)	Pass	Z-Ave
B)	12	125	3,6	18	1	131,3
	26	125	3,6	18	3	125,9
	30	125	3,6	18	5	123,3

Tablo 4.1 de görüldüğü üzere aynı PLGA, T80 ve basınç değerlerine sahip fakat farklı geçiş sayısına sahip formülasyonların geçiş sayısı arttıkça Z-Ave değeri düşmektedir.

Microfluidizer sonrası 21.günden itibaren formülasyonların birçoğunda agregat oluşumu, birkaç formülasyonda ise küf gözlenmiştir.



**Şekil 4.81 :** 6 numaralı formülasyonun 30.gün görüntüsü (küf oluşumu).



**Şekil 4.82 :** 40 numaralı formülasyonun 21.gün görüntüsü (agregat oluşumu).

## 4.5 Deneysel Tasarım

### 4.5.1 Tasarım modeli ve veri analizi

Deneylelerden elde edilen verileri planlama analiz etme ve yorumlamayı kapsayan istatistiksel tekniğe deney tasarımı (experimental design) denir. Nicelleştirilmesi veya gözlenmesi gereken deneyin sonucu ise yanıttır (response) [66]. CCD tasarımı ve kurulumu ile 60 deneyden elde edilen yanıtlar Tablo 3.4 de gösterilmiştir. Model uyumu değerlendirildi. Z-Ave ve Zeta potential için uyum değerlerinin olmaması anlamlı değildi. Fakat PdI için modelin uyum eksikliği anlamlı sonuç gösterdi (p=0.002). Buna rağmen, bu uyum eksikliği PdI'nın çok düşük değerlerinden kaynaklanabileceğinden dolayı PdI da optimizasyon sürecine dahil edilmiştir. Ek olarak, optimum koşullar için model doğruluğunu değerlendirmek üzere optimize edilmiş formülasyon üç kez hazırlanacağından, PdI eklenmesi daha mantıklı bir yaklaşım olarak görülmüştür.

PLGA nano ilaç dağıtım sistemi için Z-Ave 'in minimum standart sapmasını tahmin etmek amacıyla aşağıdaki ikinci dereceden üç dereceli denklemler kullanıldı.

Geçiş sayısı (pass) 1 olduğunda;

$$\begin{aligned}SDV_{zAVE} = & 12.47 - 0.0303 PLGA - 1.670 T80 - 0.564 PRES (k) - 0.000027 PLGA*PLGA \\ & + 0.0994 T80*T80 + 0.01202 PRES (k)*PRES (k) + 0.00484 PLGA*T80 \\ & + 0.00170 PLGA*PRES (k) - 0.0136 T80*PRES (k)\end{aligned}$$

Geçiş sayısı 3 olduğunda;

$$\begin{aligned}SDV_{zAVE} = & 12.84 - 0.0556 PLGA - 1.229 T80 - 0.479 PRES (k) - 0.000027 PLGA*PLGA \\ & + 0.0994 T80*T80 + 0.01202 PRES (k)*PRES (k) + 0.00484 PLGA*T80 \\ & + 0.00170 PLGA*PRES (k) - 0.0136 T80*PRES (k)\end{aligned}$$

Geçiş sayısı 5 olduğunda;

$$\begin{aligned}SDV_{zAVE} = & 7.55 - 0.0258 PLGA - 0.859 T80 - 0.489 PRES (k) - 0.000027 PLGA*PLGA \\ & + 0.0994 T80*T80 + 0.01202 PRES (k)*PRES (k) + 0.00484 PLGA*T80 \\ & + 0.00170 PLGA*PRES (k) - 0.0136 T80*PRES (k)\end{aligned}$$

PLGA nano ilaç dağıtım sistemi için PDI'nın minimum standart sapmasını tahmin etmek amacıyla aşağıdaki üçüncü dereceden denklem kullanılmıştır:

Geçiş sayısı 1 olduğunda;

$$SDVPDI = -0.0165 + 0.001273 PLGA - 0.02022 T80 + 0.00015 PRES (k) - 0.000002$$

PLGA\*PLGA

$$+ 0.001181 T80*T80 + 0.000098 PRES (k)*PRES (k) + 0.000019 PLGA*T80$$

$$- 0.000041 PLGA*PRES (k) + 0.000406 T80*PRES (k)$$

Geçiş sayısı 3 olduğunda;

$$SDVPDI = -0.0107 + 0.000997 PLGA - 0.01809 T80 + 0.00134 PRES (k) - 0.000002$$

PLGA\*PLGA

$$+ 0.001181 T80*T80 + 0.000098 PRES (k)*PRES (k) + 0.000019 PLGA*T80$$

$$- 0.000041 PLGA*PRES (k) + 0.000406 T80*PRES (k)$$

Geçiş sayısı 5 olduğunda;

$$SDVPDI = -0.0646 + 0.001246 PLGA - 0.01482 T80 + 0.00158 PRES (k) - 0.000002$$

PLGA\*PLGA

$$+ 0.001181 T80*T80 + 0.000098 PRES (k)*PRES (k) + 0.000019 PLGA*T80$$

$$- 0.000041 PLGA*PRES (k) + 0.000406 T80*PRES (k)$$

PLGA nano ilaç dağıtım sistemi için Zeta potansiyelin minimum standart sapmasını tahmin etmek amacıyla aşağıdaki üçüncü düzey denklem kullanılmıştır.

Geçiş sayısı 1 olduğunda;

$$\begin{aligned} \text{SDVZETA} = & -10.19 + 0.0794 \text{ PLGA} + 0.158 \text{ T80} + 0.786 \text{ PRES (k)} - 0.000092 \\ & \text{PLGA*PLGA} \\ & + 0.0015 \text{ T80*T80} - 0.00593 \text{ PRES (k)*PRES (k)} - 0.00001 \text{ PLGA*T80} \\ & - 0.00372 \text{ PLGA*PRES (k)} - 0.0128 \text{ T80*PRES (k)} \end{aligned}$$

Geçiş sayısı 3 olduğunda;

$$\begin{aligned} \text{SDVZETA} = & -8.75 + 0.0748 \text{ PLGA} + 0.261 \text{ T80} + 0.683 \text{ PRES (k)} - 0.000092 \\ & \text{PLGA*PLGA} \\ & + 0.0015 \text{ T80*T80} - 0.00593 \text{ PRES (k)*PRES (k)} - 0.00001 \text{ PLGA*T80} \\ & - 0.00372 \text{ PLGA*PRES (k)} - 0.0128 \text{ T80*PRES (k)} \end{aligned}$$

Geçiş sayısı 5 olduğunda;

$$\begin{aligned} \text{SDVZETA} = & -11.50 + 0.0844 \text{ PLGA} + 0.470 \text{ T80} + 0.751 \text{ PRES (k)} - 0.000092 \\ & \text{PLGA*PLGA} \\ & + 0.0015 \text{ T80*T80} - 0.00593 \text{ PRES (k)*PRES (k)} - 0.00001 \text{ PLGA*T80} \\ & - 0.00372 \text{ PLGA*PRES (k)} - 0.0128 \text{ T80*PRES (k)} \end{aligned}$$



**Tablo 4.2 : CCD deneysel matrisi (SD: Standart sapma).**

Variable					Responses (Standart sapma)		
Run	PLGA	T80	PRESS (k)	Pass	SD Z-Ave	SD PdI	SD Zeta
1	100	1,8	22	1	2,86	0,039	4,86
2	125	3,6	25	5	2,5	0,043	0,99
3	125	3,6	18	1	1,64	0,022	1,87
4	150	5,5	22	1	1,53	0,043	0,46
5	125	6,8	18	3	1,94	0,035	0,69
6	83	3,6	18	1	1,36	0,032	0,65
7	150	5,5	13	1	3,31	0,035	1,87
8	100	1,8	13	5	2,15	0,023	1,24
9	125	0,5	18	3	3,66	0,061	0,38
10	100	5,5	13	1	1,25	0,033	1,4
11	150	5,5	13	3	2,59	0,053	1,43
12	125	3,6	18	1	0,73	0,021	0,74
13	167	3,6	18	1	1,6	0,043	1,3
14	150	1,8	13	5	1,8	0,032	0,99
15	150	1,8	13	1	3,99	0,072	1,26
16	100	1,8	13	1	5,47	0,039	0,86
17	83	3,6	18	3	1,39	0,022	0,98
18	125	3,6	18	5	1,96	0,031	1,51
19	125	3,6	18	1	2,18	0,039	0,94
20	125	3,6	18	1	2,29	0,045	1,76
21	100	1,8	22	3	7,82	0,062	0,64
22	125	3,6	10	3	2,11	0,044	1,96
23	125	3,6	10	5	1,82	0,018	0,65
24	100	5,5	22	1	1,55	0,033	2,31
25	150	1,8	22	1	5,43	0,049	1,78
26	125	3,6	18	3	3,84	0,042	0,5
27	125	3,6	18	3	0,93	0,034	0,71
28	167	3,6	18	3	1,72	0,021	0,66
29	83	3,6	18	5	1,96	0,023	0,9
30	125	3,6	18	5	4,16	0,032	1,39
31	125	6,8	18	1	1,6	0,045	1,83
32	100	1,8	13	3	2,87	0,034	2,8

**Tablo 4.2(Devami) : CCD deneysel matrisi (SD: Standart sapma).**

Variable					Responses (Standart sapma)		
Run	PLGA	T80	PRESS (k)	Pass	SD Z-Ave	SD PdI	SD Zeta
33	100	5,5	13	5	3,37	0,023	2,11
34	125	3,6	18	3	1,91	0,038	1,16
35	150	5,5	13	5	2,43	0,037	1,81
36	150	1,8	22	3	2,16	0,02	0,7
37	150	1,8	22	5	4,07	0,034	0,75
38	125	3,6	25	3	2,98	0,062	1,69
39	125	3,6	18	3	2,43	0,041	2,41
40	125	3,6	18	5	1,32	0,034	1,16
41	100	5,5	22	3	3,47	0,057	2,64
42	125	3,6	18	5	2,04	0,024	0,78
43	150	1,8	13	3	3,37	0,036	0,74
44	100	5,5	13	3	4,54	0,029	1,14
45	125	3,6	18	1	2,89	0,037	7,13
46	125	3,6	25	1	4,34	0,04	0,62
47	125	0,5	18	1	4,46	0,046	1,06
48	150	5,5	22	5	5,23	0,045	0,86
49	125	0,5	18	5	2,33	0,033	1,29
50	125	3,6	18	5	2,86	0,021	2,12
51	125	3,6	18	3	3,09	0,027	1,16
52	100	5,5	22	5	2,96	0,053	3,65
53	125	3,6	18	3	3,74	0,034	1,09
54	125	6,8	18	5	3,59	0,056	3,32
55	167	3,6	18	5	3,31	0,048	3,04
56	100	1,8	22	5	2,22	0,026	2,29
57	125	3,6	10	1	2,01	0,032	0,55
58	125	3,6	18	5	1,6	0,035	1,07
59	150	5,5	22	3	4,92	0,054	0,36
60	125	3,6	18	1	5,04	0,065	2,21

#### 4.5.2 Optimizasyon çalışmaları

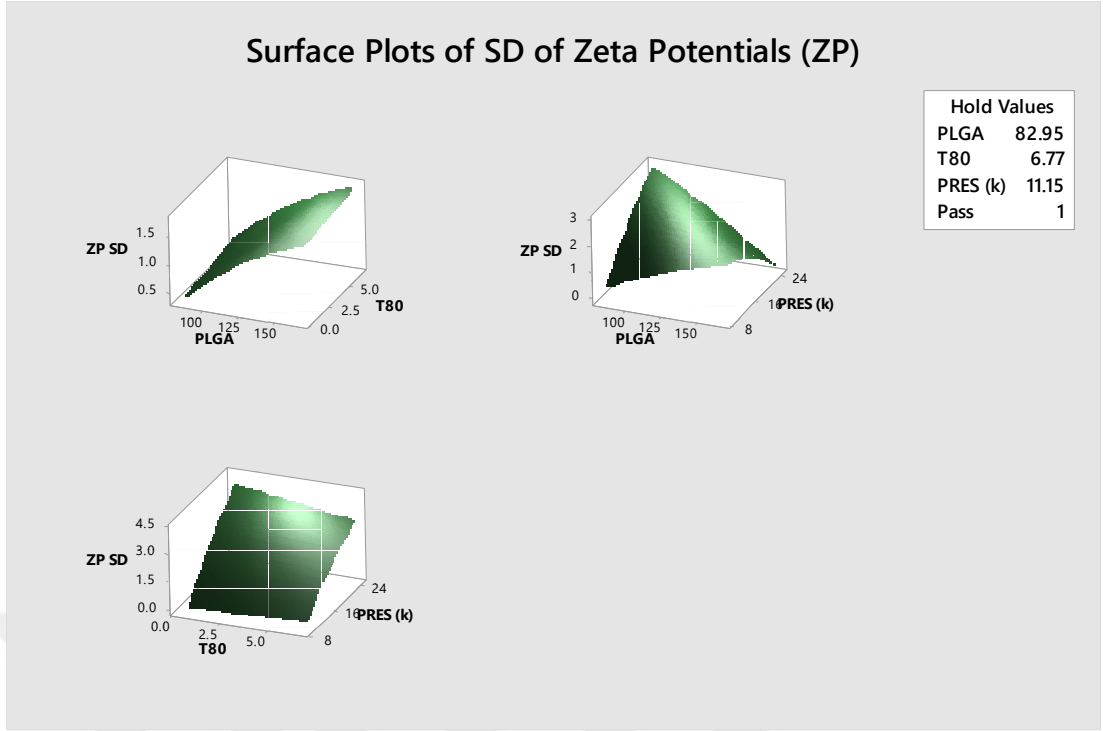
PLGA ilaç taşıma sistemi, tepki yüzey metodolojisi (response surface methodology) ile optimize edilmiştir. Bir yanıtın bir veya daha fazla faktörün değerleri ile ilişkisi yanıt yüzeyidir. Yüzey genellikle deneysel verilere takılan fonksiyonun iki veya üç boyutlu bir çizimdir. Tepki yüzey metodolojisi (RSM), deney sistemi hakkında bilgilerin çıkarıldığı tepki yüzeyleri veren deneysel tasarımların kullanımını tanımlamak için kullanılır [103]. CCD çalışmasından elde edilen sonuçlara dayanarak Minitab 17 yazılımı ile optimum koşullar belirlenmiştir. İstenen limitler Z-Ave, Zeta potansiyel ve PdI için minimum standart sapmalar olarak belirlenmiştir. Optimize edilmiş formülasyon için değerler Tablo 4.3' deki gibidir.

**Tablo 4.3 :** Optimize değerler.

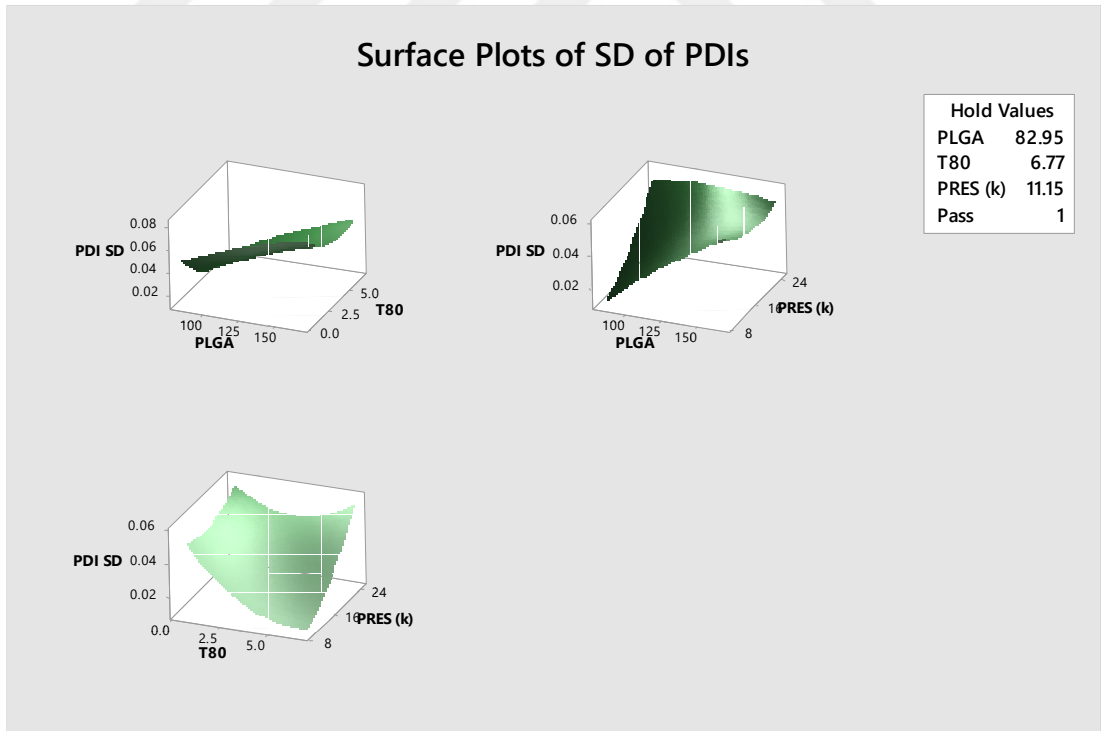
PLGA	82,96
T80	6,78
Basınç	11
Geçiş sayısı	1

Optimizasyon modelinin kompozit istenilebilirliği (composite desirability) 0,955 bulundu ve bu da çok iyi bir çözüm olduğunu gösterdi.

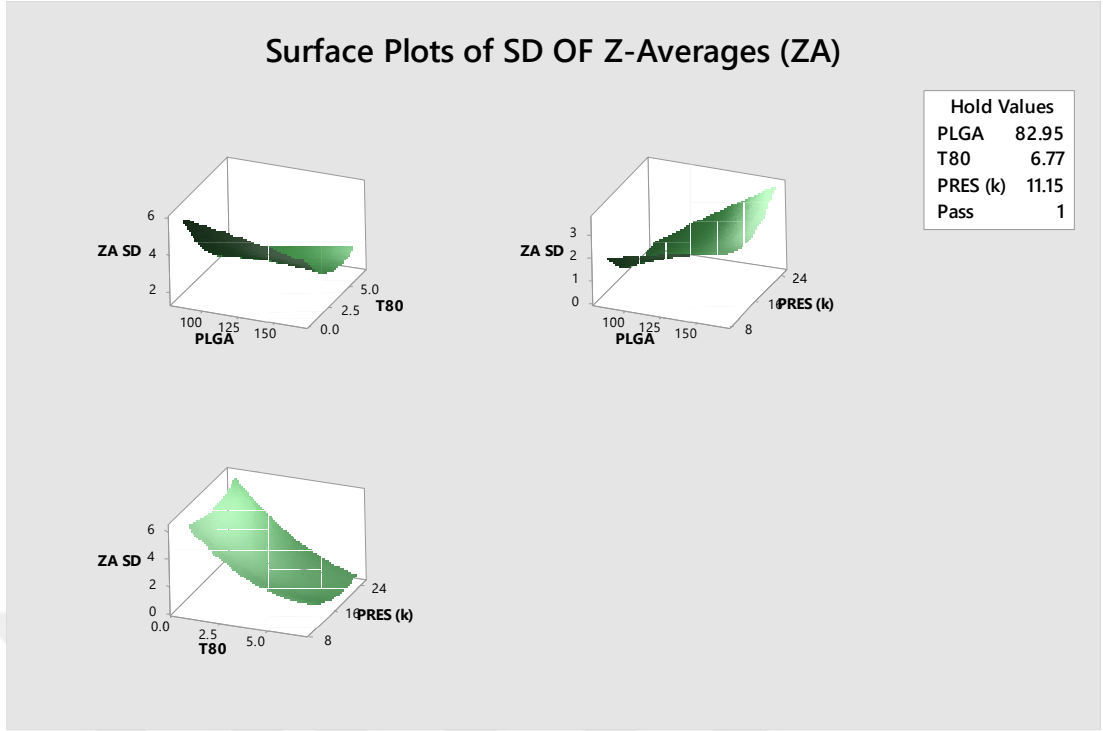
PLGA miktarı, T80 miktarı, basınç ve geçişin bir fonksiyonu olarak PdI, Z-Ave ve zeta potential standart sapmaları için 3 boyutlu yüzey (surface plot) ve kontur (contour plot) grafikleri aşağıdaki şekillerde sunulmaktadır.



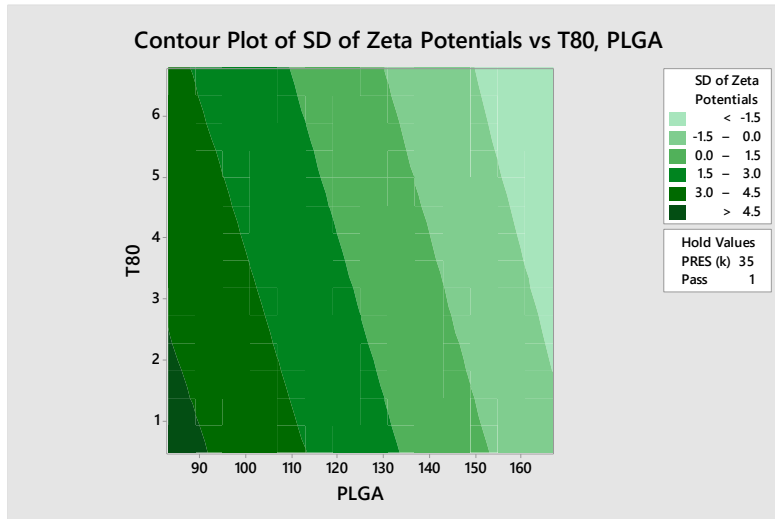
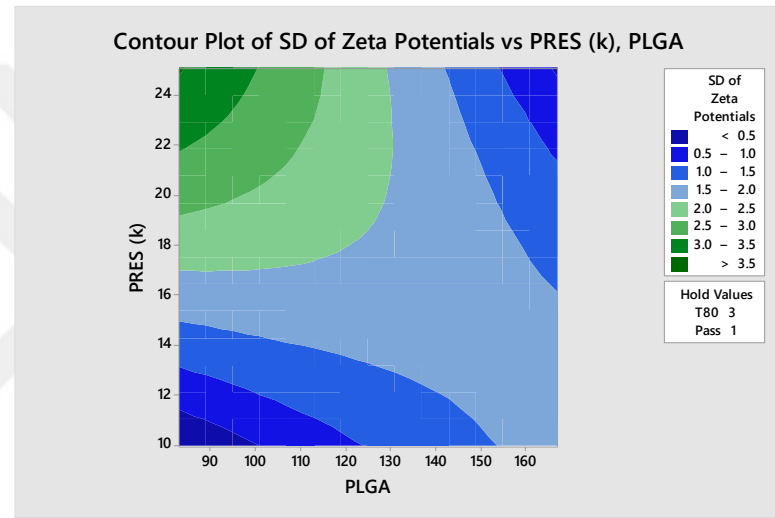
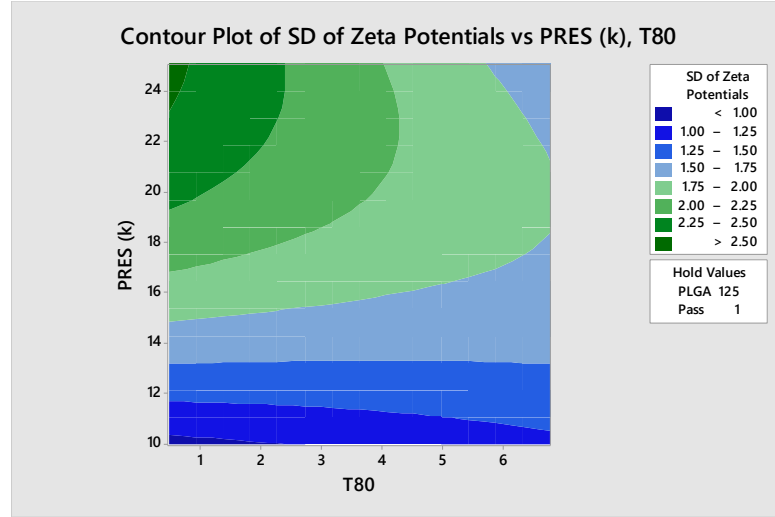
**Şekil 4.83 :** PLGA miktarı, T80 miktarı ve basıncın zeta potansiyel üzerindeki etkilerini gösteren tepki yüzey grafikleri.



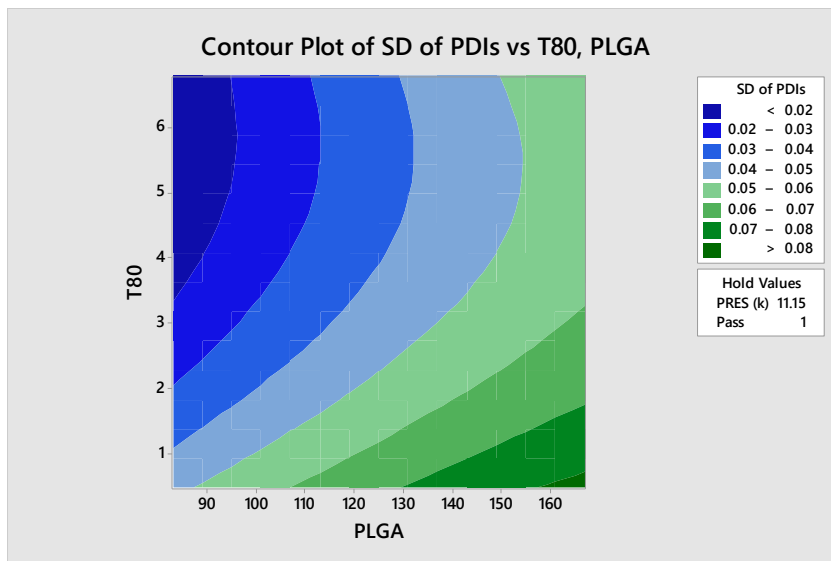
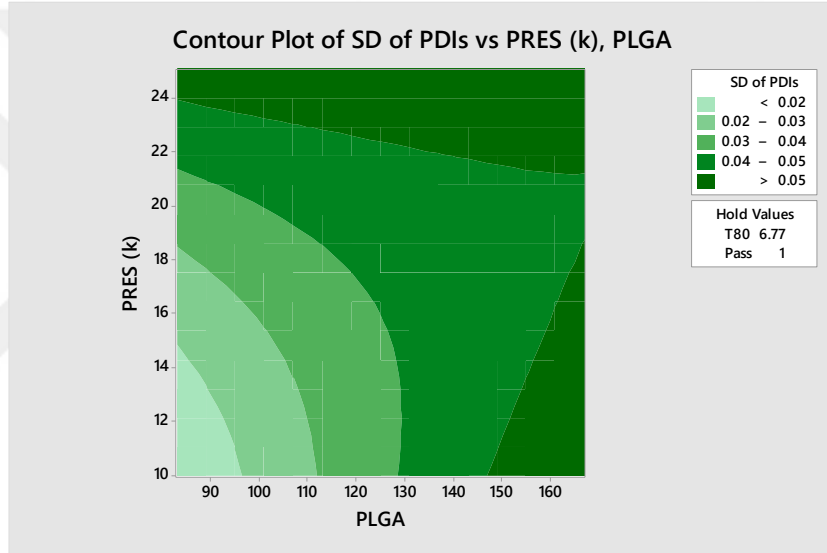
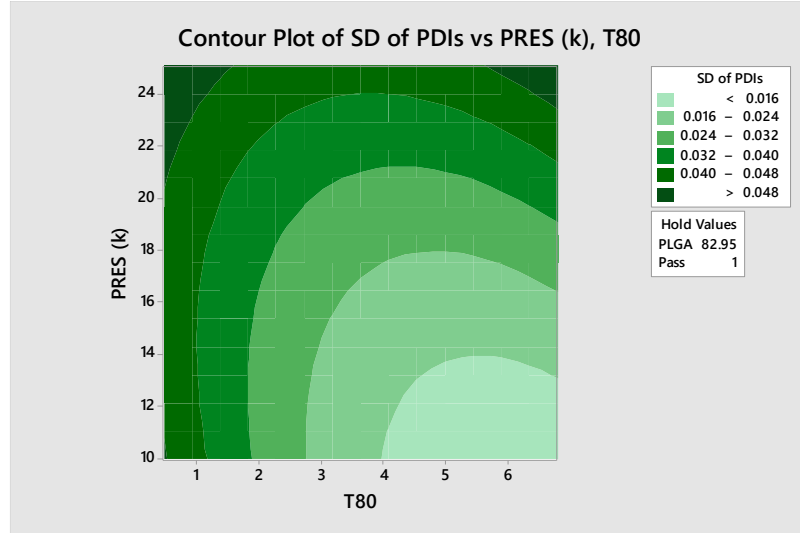
**Şekil 4.84 :** PLGA miktarı, T80 miktarı ve basıncın PDI üzerindeki etkilerini gösteren tepki yüzey grafikleri.



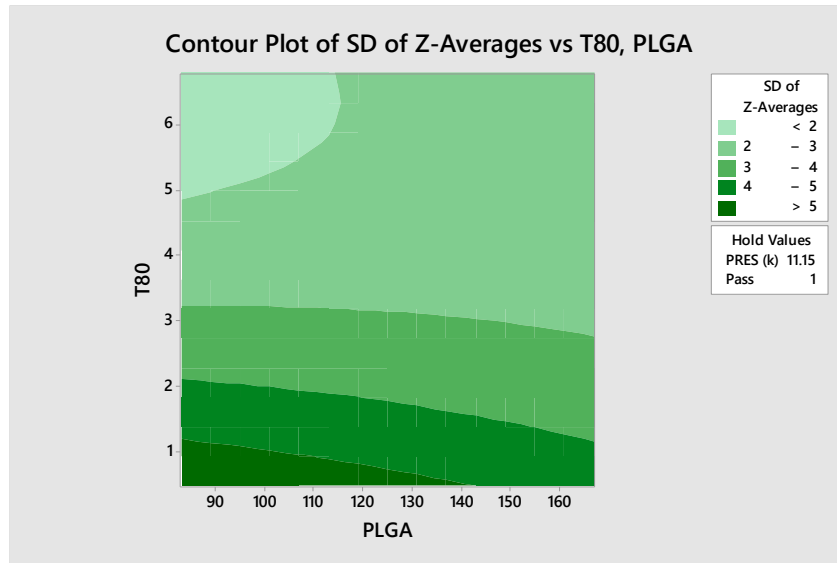
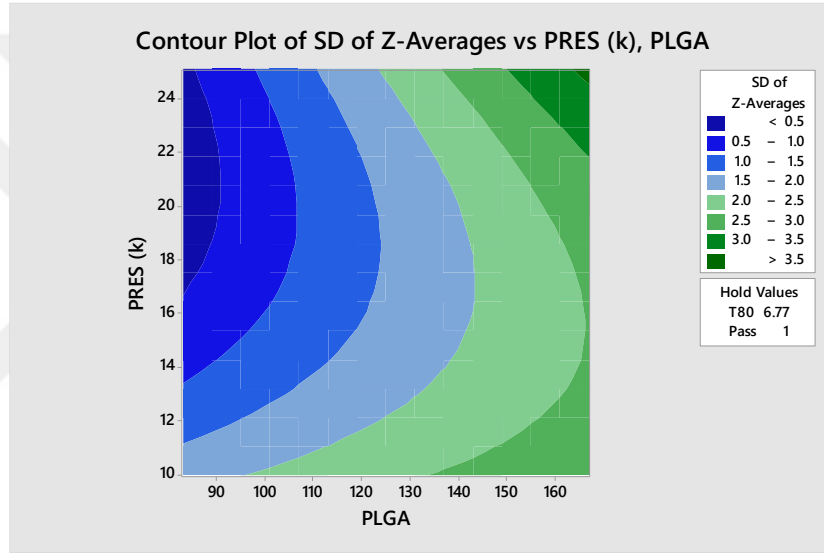
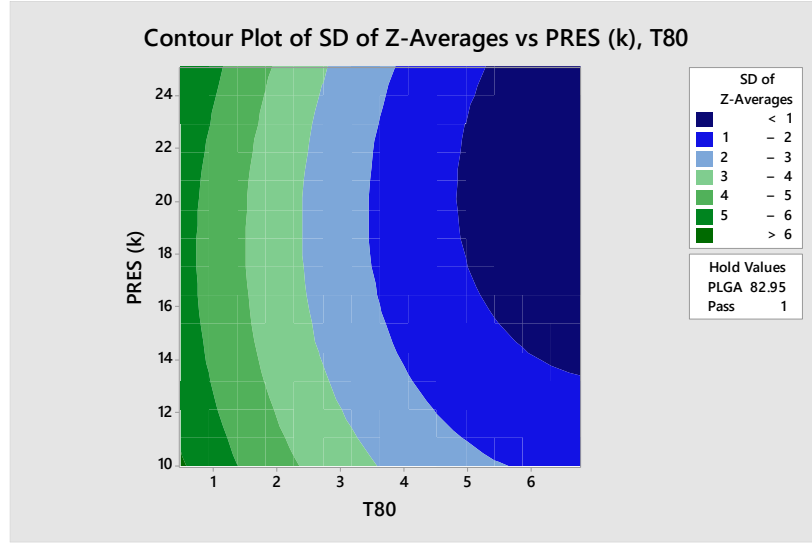
Şekil 4.85 : PLGA miktarı, T80 miktarı ve basıncın Z-Average üzerindeki etkilerini gösteren tepki yüzey grafikleri.



Şekil 4.86: Zeta potential değerinin parametreler üzerine etkisini gösteren kontur grafikleri.



**Şekil 4.87:** PDI değerinin parametreler üzerine etkisini gösteren kontur grafikleri.



Şekil 4.88 : Z-Ave değerinin parametreler üzerine etkisini gösteren kontur grafikleri.



### 4.5.3 Modelin validasyonu

Model doğrulamanın bir yolu, optimum koşullar için model doğruluğunu değerlendirmek üzere üç kez hazırlanan optimize edilmiş formülasyonu hazırlamaktır. Optimize edilmiş değerler için deneysel yanıtlar belirlenir. Daha sonra gözlemlenen deneysel değerler, tahmin edilen değerlerle yakın bir uyum içinde olup olmadıklarını doğrulamak için kontrol edilir. Bu sonuçlar arasındaki koordinasyon modelin önemini ve geçerliliğini gösterir. İstenirlik endeksi (desirability index), bir optimizasyon sürecinin geçerliliğini kontrol etmek için kullanılabilir bir diğer faktördür.

İstenirlik endeksi (DI), endüstriyel kalite kontrolünde çok kriterli optimizasyon için bir yöntemdir. Bu yaklaşım, çoklu tepki süreçlerinin optimizasyonu için endüstride en yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir. Deney yöntemlerinin tasarımı ve çok değişkenli tek değişkenli bir optimizasyona aktarılmasıyla, eş zamanlı olarak optimize edilmiş kalite ölçümleri ile bir sürece yol açan etki faktörlerinin problemleri seçilir. DI, optimizasyon süreçlerini izlemek için sağlam bir önlemdir [104]. Yanıt (response) optimizasyonu, tek bir yanıt veya bir dizi yanıt birlikte optimize eden değişken ayarlarının kombinasyonunu tanımlamaya yardımcı olur. Bu, birden çok değişkenin bir yanıt üzerindeki etkisini değerlendirmek gerektiğinde yararlıdır. Minitab de her bir yanıt için tanımlanan gereksinimlere göre en uygun yanıtları aramak için yanıt optimize edici (response optimizer) kullanabilir. Bu tez çalışmasında; PdI, zeta potansiyel ve Z-ortalama değerlerinin standart sapmaları olmak üzere üç yanıt da minimize edildi. Minitab yazılımı, her bir yanıt için ayrı bir DI hesaplar ve verilen öneme göre her birini vurgular. Bu çalışmada üç yanıtta da aynı önem verildi. Bu değerler, çoklu yanıt sisteminin bileşik veya genel olarak istenilebilirliği belirlemek için birleştirilir.

Kompozit istenirlik (composite desirability), maksimuma (1.0) ulaştığında optimal bir çözüm ortaya çıkmaktadır. Başka bir deyişle, kompozit istenirlik değişkenlerin bir kombinasyonunun yanıtlar için tanımlanan hedefleri ne kadar iyi karşıladığını değerlendirir. Kompozit istenirlik, ayarların genel olarak bir dizi yanıtı nasıl optimize ettiğini değerlendirir.

Her bir tepki için  $Y_i(x)$ , bir çekicilik fonksiyonu  $d_i(E_i)$  olası değerleri 0 ile 1 arasında numaralar verir  $Y_i$  ile,  $d_i(E_i) = 0$  tamamen istenmeyen bir değeri temsil eden,  $Y_i$  ve  $d_i(Y_i) = 1$ , tamamen arzu edilen veya ideal bir tepki değerini temsil eder. Bireysel istenilenler daha sonra genel istenirlik  $D$ 'yi veren geometrik ortalama kullanılarak birleştirilir:

$$D = (d_1(Y_1)d_2(Y_2) \cdots d_k(Y_k))^{1/k}$$

İstenirlik (desirability), 0 ile 1 arasındadır. 1; ideal durumu temsil eder. Sıfır ise bir veya daha fazla yanıtın kabul edilebilir sınırlar dışında olduğunu gösterir [105].

Bu tez çalışmasında optimizasyon modelinde kompozit istenirlik değeri 0,955 bulunduğu için modelin ve optimize edilmiş değerlerin hedefe iyi bir şekilde ulaştığı sonucuna varılabilir.

## 5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Geleneksel bir yöntem olan emülsiyon oluşturma-çözücü buharlaştırma yöntemiyle PLGA nanopartikülleri minimum 60 ml olacak şekilde pilot ölçekte üretilmiştir. Boyut ve zeta potansiyel değerleri belirli aralıklarla ölçülmüştür. Geleneksel yöntem ile üretilen nanopartiküllerde 3.günden itibaren agregat oluşumu gözlenmiştir. Microfluidizer cihazı ile PLGA nanopartikülleri geleneksel yöntemin bir basamağı olan şırınga ile yavaşça damlatma aşamasına gerek kalmadan üretilmiştir. Bu formülasyonlar da geleneksel yöntem de olduğu gibi minimum 60 ml olarak hazırlanmıştır ve ölçümleri belirli aralıklarla yapılmıştır. Microfluidizer ile hazırlanan nanopartiküllerin, geleneksel yöntem ile hazırlananlara göre daha dar partikül boyut dağılımına sahip oldukları ve daha uzun süre stabilite gösterdikleri gözlenmiştir. Nanopartiküller hazırlanırken organik çözücü olarak aseton, sürfaktan olarak ise T80 seçilmiştir.

Literatür bilgisi ve ön deneyler ışığında CCD tasarımı ile parametreler belirlenmiş olup deneysel matris oluşturulmuştur. Çalışma da tepki yüzey metodolojisi (response surface methodology) kullanılmıştır. Her bir faktör değeri birbirinden farklı olan 60 deney yapılmıştır. PLGA miktarı, T80 miktarı, Microfluidizer cihaz basıncı ve Microfluidizer cihaz geçiş sayısı olmak üzere dört parametre seçilmiştir. Deney tasarımı ve istatistiksel analiz için Minitab 17 yazılımı kullanılmıştır. Tepki, her biri kategorik değişkenin üç seviyesinden birini temsil eden üç kuadratik polinom denklemi ile değerlendirilmiştir. PLGA nano ilaç taşıma sistemi ortalama partikül büyüklüğü (Y1), zeta potansiyeli (Y2) ve PDI (Y3) açısından optimize edilmiştir. Cevaplar doğrultusunda optimize PLGA miktarı, T80 miktarı, basınç seviyesi ve geçiş seviyeleri belirlenmiştir.

Çalışmanın amacı en stabil partiküle ulaşmak olduğu için sık aralıklarla 60 gün boyunca ölçümler yapıldı. Günler arasındaki farkın minimum olması bir stabilite göstergesiydi ve ölçümlerin arasındaki farkı en iyi standart sapma göstereceği için değerlerin standart sapmaları alındı.

Optimizasyon modelini doğrulamak için istenirlik endeksi adı verilen, endüstride oldukça popüler olan bir yöntem kullanılmıştır. Y1, Y2 ve Y3 değerlerinin standart sapmaları olmak üzere üç yanıt minimize edildi ve Minitab ile üç yanıtta da aynı derecede önem verilerek DI hesaplandı. Kompozit istenirlik 0 ile 1 arasındadır ve 1 rakamına yaklaşmak ideale ulaşmak anlamına gelmektedir. Bu tez çalışmasında kompozit istenirlik değeri 0,955 bulunmuştur bu sayede modelin ve optimize edilmiş değerlerin hedefe iyi bir şekilde ulaştığı söylenebilir.

Bu tez çalışmasında mevcut yöntemlerin endüstriyel ölçeğe aktarılmasında karşılaşılan sorunlardan biri olan damlatma basamağı Microfluidizer aracılığı ile çözülmüş olup bir diğer sorun olan çözücü buharlaştırma basamağı için endüstride kullanılan exproof kazanları önerilmektedir. Bu sayede QbD yaklaşımı ile elde edilen endüstriyel üretime hazır hale getirilen optimize formülasyonun endüstride mevcut exproof kazan ile rahatlıkla organik çözücüsü uzaklaştırılabilir.

## KAYNAKLAR

- [1] Swarbrick, J. (2013). *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. CRC Press.
- [2] Muchow, M., Maincent, P. ve Müller, R. H. (2008). Lipid nanoparticles with a solid matrix (SLN®, NLC®, LDC®) for oral drug delivery. *Drug development and industrial pharmacy*, 34(12), 1394-1405.
- [3] Naseri, N., Valizadeh, H. ve Zakeri-Milani, P. (2015). Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: structure, preparation and application. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 5(3), 305.
- [4] Çelik, B., Sağıroğlu, A. A. ve Özdemir, S. (2017). Design, optimization and characterization of coenzyme Q10-and D-panthenyl triacetate-loaded liposomes. *International journal of nanomedicine*, 12, 4869.
- [5] Rathore, A. S. ve Winkle, H. J. N. b. (2009). Quality by design for biopharmaceuticals. 27(1), 26.
- [6] Yerlikaya, F., Ozgen, A., Vural, I., Guven, O., Karaagaoglu, E., Khan, M. A., ve ark. (2013). Development and evaluation of paclitaxel nanoparticles using a quality-by-design approach. *Journal of pharmaceutical sciences*, 102(10), 3748-3761.
- [7] Box, G. E., Hunter, J. S. ve Hunter, W. G. (2005). *Statistics for experimenters. Wiley Series in Probability and Statistics: Wiley Hoboken, NJ, USA.*
- [8] Mason, R. L., Gunst, R. F. ve Hess, J. L. (2003). *Statistical design and analysis of experiments: with applications to engineering and science*. John Wiley & Sons.
- [9] Demir, Ö., Aksu, B. ve Özsoy, Y. (2017). İlaç Formülasyonu Geliştirilmesinde Deney Tasarımı (DoE) Seçimi ve Kullanımı. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(2), 216-227.
- [10] Feynman, R. P. (1960). There's plenty of room at the bottom. *California Institute of Technology, Engineering and Science magazine*.
- [11] Ferrari, M. (2005). Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nature reviews cancer*, 5(3), 161-171.
- [12] Safari, J. ve Zarnegar, Z. (2014). Advanced drug delivery systems: Nanotechnology of health design A review. *Journal of Saudi Chemical Society*, 18(2), 85-99.
- [13] Sivasankar, M. ve Kumar, B. P. (2010). Role of nanoparticles in drug delivery system. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 1(2), 41-66.
- [14] Greco, F. ve Vicent, M. J. (2009). Combination therapy: opportunities and challenges for polymer–drug conjugates as anticancer nanomedicines. *Advanced drug delivery reviews*, 61(13), 1203-1213.
- [15] Parhi, P., Mohanty, C. ve Sahoo, S. K. (2012). Nanotechnology-based combinational drug delivery: an emerging approach for cancer therapy. *Drug discovery today*, 17(17-18), 1044-1052.
- [16] Britannica, E. (2009). Leaf-nosed bat. *Encyclopædia Britannica Online*.

- [17] **Manish, G. ve Vimukta, S.** (2011). Targeted drug delivery system: a review. *Res J Chem Sci*, 1(2), 135-138.
- [18] **Wang, G.** 2005. Liposomes as drug delivery vehicles. Wiley Online Library; s. 411-434.
- [19] **Gabizon, A., Goren, D., Cohen, R. ve Barenholz, Y.** (1998). Development of liposomal anthracyclines: from basics to clinical applications. *Journal of controlled release*, 53(1-3), 275-279.
- [20] **Lasic, D., Vallner, J. ve Working, P.** (1999). Sterically stabilized liposomes in cancer therapy and gene delivery. *Current opinion in molecular therapeutics*, 1(2), 177-185.
- [21] **Tomalia, D. A., Baker, H., Dewald, J., Hall, M., Kallos, G., Martin, S., ve ark.** (1985). A new class of polymers: starburst-dendritic macromolecules. *Polymer Journal*, 17(1), 117.
- [22] **BULUT, M. ve Ezgi, A.** (2012). Dendrimerlerin önemi ve kullanım alanları. *Teknik Bilimler Dergisi*, 2(1), 5-11.
- [23] **Arseneault, M., Wafer, C. ve Morin, J.-F.** (2015). Recent advances in click chemistry applied to dendrimer synthesis. *Molecules*, 20(5), 9263-9294.
- [24] **Klajnert<sup>1/2</sup>, B. ve Bryszewska, M.** Dendrimers: properties and applications.
- [25] **Esfand, R. ve Tomalia, D. A.** (2001). Poly (amidoamine)(PAMAM) dendrimers: from biomimicry to drug delivery and biomedical applications. *Drug discovery today*, 6(8), 427-436.
- [26] **Kumar, A., Mansour, H. M., Friedman, A. ve Blough, E. R.** (2013). *Nanomedicine in drug delivery*. CRC Press.
- [27] **Hadidi, N., Kobarfard, F., Nafissi-Varcheh, N. ve Aboofazeli, R.** (2013). PEGylated single-walled carbon nanotubes as nanocarriers for cyclosporin a delivery. *Aaps Pharmscitech*, 14(2), 593-600.
- [28] **Muralidharan, P., Mallory, E., Malapit, M., Hayes, D. ve Mansour, H. M.** (2014). Inhalable PEGylated phospholipid nanocarriers and PEGylated therapeutics for respiratory delivery as aerosolized colloidal dispersions and dry powder inhalers. *Pharmaceutics*, 6(2), 333-353.
- [29] **Mansoor, S., Kondiah, P. P. D., Choonara, Y. E. ve Pillay, V.** (2019). Polymer-Based Nanoparticle Strategies for Insulin Delivery. *Polymers*, 11(9).
- [30] **Torchilin, V. P.** (2001). Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. *Journal of controlled release*, 73(2-3), 137-172.
- [31] **Lee, H. i., Wu, W., Oh, J. K., Mueller, L., Sherwood, G., Peteanu, L., ve ark.** (2007). Light-induced reversible formation of polymeric micelles. *Angewandte Chemie International Edition*, 46(14), 2453-2457.
- [32] **Sezgin, Z., Yüksel, N. ve Baykara, T.** (2006). Preparation and characterization of polymeric micelles for solubilization of poorly soluble anticancer drugs. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 64(3), 261-268.
- [33] **Greish, K.** (2007). Enhanced permeability and retention of macromolecular drugs in solid tumors: a royal gate for targeted anticancer nanomedicines. *Journal of drug targeting*, 15(7-8), 457-464.
- [34] **Jain, R. K.** (2003). Molecular regulation of vessel maturation. *Nature medicine*, 9(6), 685.
- [35] **Hashizume, H., Baluk, P., Morikawa, S., McLean, J. W., Thurston, G., Roberge, S., ve ark.** (2000). Openings between defective endothelial

cells explain tumor vessel leakiness. *The American journal of pathology*, 156(4), 1363-1380.

- [36] **Wu, J., Akaike, T. ve Maeda, H.** (1998). Modulation of enhanced vascular permeability in tumors by a bradykinin antagonist, a cyclooxygenase inhibitor, and a nitric oxide scavenger. *Cancer research*, 58(1), 159-165.
- [37] **Matsumura, Y. ve Maeda, H.** (1986). A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer research*, 46(12 Part 1), 6387-6392.
- [38] **Maeda, H.** (2001). The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature: the key role of tumor-selective macromolecular drug targeting. *Advances in enzyme regulation*.
- [39] **Maeda, H.** (2001). SMANCS and polymer-conjugated macromolecular drugs: advantages in cancer chemotherapy. *Advanced drug delivery reviews*, 46(1-3), 169-185.
- [40] **Maeda, H., Wu, J., Sawa, T., Matsumura, Y. ve Hori, K.** (2000). Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *Journal of controlled release*, 65(1-2), 271-284.
- [41] **Acharya, S. ve Sahoo, S. K.** (2011). PLGA nanoparticles containing various anticancer agents and tumour delivery by EPR effect. *Advanced drug delivery reviews*, 63(3), 170-183.
- [42] **Misra, R., Acharya, S. ve Sahoo, S. K.** (2010). Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy. *Drug discovery today*, 15(19-20), 842-850.
- [43] **van der Meel, R.** (2013) *Targeted inhibition of tumor growth and angiogenesis*: University Utrecht.
- [44] **SAYINER, Ö. ve ÇOMOĞLU, T.** NANOTAŞIYICI SİSTEMLERDE HEDEFLİNDİRME TARGETING WITH NANOCARRIER SYSTEMS. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 40(3), 62-79.
- [45] **Danhier, F., Le Breton, A. ve Pr at, V. r.** (2012). RGD-based strategies to target alpha (v) beta (3) integrin in cancer therapy and diagnosis. *Molecular pharmaceutics*, 9(11), 2961-2973.
- [46] **Mart nez-Carmona, M., Colilla, M. ve Vallet-Reg , M.** (2015). Smart mesoporous nanomaterials for antitumor therapy. *Nanomaterials*, 5(4), 1906-1937.
- [47] **Bertrand, N. ve Leroux, J.-C.** (2012). The journey of a drug-carrier in the body: an anatomo-physiological perspective. *Journal of controlled release*, 161(2), 152-163.
- [48] **Monopoli, M. P., Åberg, C., Salvati, A. ve Dawson, K. A.** (2012). Biomolecular coronas provide the biological identity of nanosized materials. *Nature nanotechnology*, 7(12), 779.
- [49] **Saha, R. N., Vasanthakumar, S., Bende, G. ve Snehalatha, M.** (2010). Nanoparticulate drug delivery systems for cancer chemotherapy. *Molecular membrane biology*, 27(7), 215-231.
- [50] **Danhier, F., Feron, O. ve Pr at, V.** (2010). To exploit the tumor microenvironment: passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. *Journal of controlled release*, 148(2), 135-146.
- [51] **Kuo, Y.-C. ve Chen, H.-H.** (2006). Effect of nanoparticulate polybutylcyanoacrylate and methylmethacrylate–sulfopropylmethacrylate

on the permeability of zidovudine and lamivudine across the in vitro blood–brain barrier. *International journal of pharmaceutics*, 327(1-2), 160-169.

- [52] **Fung, L. K. ve Saltzman, W. M.** (1997). Polymeric implants for cancer chemotherapy. *Advanced drug delivery reviews*, 26(2-3), 209-230.
- [53] **TÜYLEK, Z.** İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER VE NANOTEKNOLOJİK ETKİLEŞİM Drug Delivery Systems and Nanotechnological Interaction. *Bozok Tıp Dergisi*, 7(3), 89-98.
- [54] **Shive, M. ve Anderson, J.** (1997). Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres. *Ad V. Drug Deli*, 5-24.
- [55] **Kumari, A., Yadav, S. K. ve Yadav, S. C.** (2010). Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. *Colloids and surfaces B: biointerfaces*, 75(1), 1-18.
- [56] **Bouissou, C., Rouse, J., Price, R. ve Van der Walle, C.** (2006). The influence of surfactant on PLGA microsphere glass transition and water sorption: remodeling the surface morphology to attenuate the burst release. *Pharmaceutical research*, 23(6), 1295-1305.
- [57] **Allison, S. D.** (2008). Effect of structural relaxation on the preparation and drug release behavior of poly (lactic-co-glycolic) acid microparticle drug delivery systems. *Journal of pharmaceutical sciences*, 97(6), 2022-2035.
- [58] **Mohamed, F. ve van der Walle, C. F.** (2008). Engineering biodegradable polyester particles with specific drug targeting and drug release properties. *Journal of pharmaceutical sciences*, 97(1), 71-87.
- [59] **Makadia, H. K. ve Siegel, S. J.** (2011). Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier. *Polymers*, 3(3), 1377-1397.
- [60] **Kutlu, C.** (2011) *Beyin Tümörlerinin Tedavisi İçin Çift Etkili Doku İskelesi-Nanopartikül Sistemlerinin Geliştirilmesi: Yüksek Lisans Tezi*, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [61] **Uhrich, K. E., Cannizzaro, S. M., Langer, R. S. ve Shakesheff, K. M.** (1999). Polymeric systems for controlled drug release. *Chemical reviews*, 99(11), 3181-3198.
- [62] **Wu, X. S. ve Wang, N.** (2001). Synthesis, characterization, biodegradation, and drug delivery application of biodegradable lactic/glycolic acid polymers. Part II: biodegradation. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 12(1), 21-34.
- [63] **Danhier, F., Ansorena, E., Silva, J. M., Coco, R., Le Breton, A. ve Pr at, V.** (2012). PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications. *Journal of controlled release*, 161(2), 505-522.
- [64] **Guideline, I. H. T.** Pharmaceutical development.
- [65] **Box, G. E., Hunter, W. G. ve Hunter, J. S.** (1978). Statistics for experimenters.
- [66] **Das, A. K. ve Dewanjee, S.** (2018). Optimization of extraction using mathematical models and computation. *Computational phytochemistry* ss. 75-106): Elsevier.
- [67] **Wu, B.** (2013). *Reliability analysis of dynamic systems: efficient probabilistic methods and aerospace applications*. Academic Press.
- [68] **Breyfogle III, F. W.** (1992). *Statistical methods for testing, development, and manufacturing*. John Wiley & Sons.



- [69] **Box, G. E. ve Behnken, D. W.** (1960). Some new three level designs for the study of quantitative variables. *Technometrics*, 2(4), 455-475.
- [70] **Lewis, G. A., Mathieu, D. ve Phan-Tan-Luu, R.** (1998). *Pharmaceutical experimental design*. CRC press.
- [71] **Eriksson, L.** (2008). *Design of experiments: principles and applications*. MKS Umetrics AB.
- [72] **Manohar, M., Joseph, J., Selvaraj, T. ve Sivakumar, D.** (2013). Application of Box Behnken design to optimize the parameters for turning Inconel 718 using coated carbide tools. *International Journal of Scientific & Engineering Research*, 4(4), 620-644.
- [73] **Plackett, R. L. ve Burman, J. P.** (1946). The design of optimum multifactorial experiments. *Biometrika*, 33(4), 305-325.
- [74] **Vanaja, K. ve Shobha Rani, R.** (2007). Design of experiments: concept and applications of Plackett Burman design. *Clinical research and regulatory affairs*, 24(1), 1-23.
- [75] **Yerlikaya, F.** (2013). Paklitaksel Nanopartiküllerinin Kalite Tasarımı Ile Geliştirilmesi ve Değerlendirilmesi.
- [76] **TAMIŞ, D. A., ÜNVER, S. D., ERKAL, E. B., ATİK, A. E., BAYÇIN, D. ve ALPAN, R. S.** BİYOTEKNOLOJİK İLAÇLARDA PROSES GELİŞTİRME VE ÜRETİM.
- [77] **Shegokar, R., Singh, K. ve Müller, R.** (2011). Production & stability of stavudine solid lipid nanoparticles—From lab to industrial scale. *International journal of pharmaceuticals*, 416(2), 461-470.
- [78] **Galindo-Rodríguez, S. A., Puel, F., Briançon, S., Allémann, E., Doelker, E. ve Fessi, H.** (2005). Comparative scale-up of three methods for producing ibuprofen-loaded nanoparticles. *European journal of pharmaceutical sciences*, 25(4-5), 357-367.
- [79] **Colombo, A., Briançon, S., Lieto, J. ve Fessi, H.** (2001). Project, design, and use of a pilot plant for nanocapsule production. *Drug development and industrial pharmacy*, 27(10), 1063-1072.
- [80] **Schultz, S., Wagner, G., Urban, K. ve Ulrich, J.** (2004). High-pressure homogenization as a process for emulsion formation. *Chemical Engineering & Technology: Industrial Chemistry-Plant Equipment-Process Engineering-Biotechnology*, 27(4), 361-368.
- [81] **Reineccius, G.** 1994. Flavour manufacturing. Chapman and Hall: New York; s. 572-576.
- [82] **Jafari, S. M., He, Y. ve Bhandari, B.** (2006). Nano-emulsion production by sonication and microfluidization—a comparison. *International Journal of Food Properties*, 9(3), 475.
- [83] **Maa, Y.-F. ve Hsu, C. C.** (1999). Performance of sonication and microfluidization for liquid–liquid emulsification. *Pharmaceutical development and technology*, 4(2), 233-240.
- [84] **Guerra-Rosas, M. I., Morales-Castro, J., Ochoa-Martínez, L. A., Salvia-Trujillo, L. ve Martín-Belloso, O.** (2016). Long-term stability of food-grade nanoemulsions from high methoxyl pectin containing essential oils. *Food Hydrocolloids*, 52, 438-446.
- [85] **Uluata, S., Decker, E. A. ve McClements, D. J.** (2016). Optimization of nanoemulsion fabrication using microfluidization: role of surfactant concentration on formation and stability. *Food biophysics*, 11(1), 52-59.

- [86] Ganesan, P., Karthivashan, G., Park, S. Y., Kim, J. ve Choi, D.-K. (2018). Microfluidization trends in the development of nanodelivery systems and applications in chronic disease treatments. *International journal of nanomedicine*, 13, 6109.
- [87] Liu, X., Liu, Y.-Y., Guo, J., Yin, S.-W. ve Yang, X.-Q. (2017). Microfluidization initiated cross-linking of gliadin particles for structured algal oil emulsions. *Food Hydrocolloids*, 73, 153-161.
- [88] Komaiko, J., Sastrosubroto, A. ve McClements, D. J. (2016). Encapsulation of  $\omega$ -3 fatty acids in nanoemulsion-based delivery systems fabricated from natural emulsifiers: Sunflower phospholipids. *Food chemistry*, 203, 331-339.
- [89] Luo, X., Zhou, Y., Bai, L., Liu, F., Deng, Y. ve McClements, D. J. (2017). Fabrication of  $\beta$ -carotene nanoemulsion-based delivery systems using dual-channel microfluidization: Physical and chemical stability. *Journal of colloid and interface science*, 490, 328-335.
- [90] **Microfluidics. Particle Size Reduction Solutions.** (2016). <http://www.microfluidicscorp.com/applications/particle-size-reduction/>
- [91] Karakucuk, A., Celebi, N. ve Teksin, Z. S. (2016). Preparation of ritonavir nanosuspensions by microfluidization using polymeric stabilizers: I. A Design of Experiment approach. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95, 111-121.
- [92] Seok, S. H., Kang, S.-Y., Seo, J.-W., Kim, S.-H., Hwang, K.-M. ve Park, E.-S. (2016). Formulation of nanoparticle containing everolimus using microfluidization and freeze-drying. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 64(10), 1445-1449.
- [93] Qian, C. ve McClements, D. J. (2011). Formation of nanoemulsions stabilized by model food-grade emulsifiers using high-pressure homogenization: factors affecting particle size. *Food hydrocolloids*, 25(5), 1000-1008.
- [94] Wooster, T. J., Golding, M. ve Sanguansri, P. (2008). Impact of oil type on nanoemulsion formation and Ostwald ripening stability. *Langmuir*, 24(22), 12758-12765.
- [95] Salvia-Trujillo, L., Rojas-Graü, M. A., Soliva-Fortuny, R. ve Martín-Belloso, O. (2013). Effect of processing parameters on physicochemical characteristics of microfluidized lemongrass essential oil-alginate nanoemulsions. *Food Hydrocolloids*, 30(1), 401-407.
- [96] Mao, L., Yang, J., Xu, D., Yuan, F. ve Gao, Y. (2010). Effects of homogenization models and emulsifiers on the physicochemical properties of  $\beta$ -carotene nanoemulsions. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 31(7), 986-993.
- [97] **Microfluidics. Advantages of the Microfluidizer® Technology vs. conventional homogenizers include.** <https://www.microfluidics-mpt.com/microfluidics-technology/how-it-works>
- [98] Gopinath, S. C., Lakshmipriya, T., Arshad, M. M., Uda, M. ve Al-Douri, Y. (2019). Nanoelectronics in biosensing applications. *Nanobiosensors for Biomolecular Targeting* ss. 211-224): Elsevier.
- [99] Bragheri, F., Vázquez, R. M. ve Osellame, R. (2020). Microfluidics. *Three-Dimensional Microfabrication Using Two-Photon Polymerization* ss. 493-526): Elsevier.
- [100] Hallett, F. R. (1994). Particle size analysis by dynamic light scattering. *Food research international*, 27(2), 195-198.

- [101] **Kaszuba, M., Corbett, J., Watson, F. M. ve Jones, A.** (2010). High-concentration zeta potential measurements using light-scattering techniques. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 368(1927), 4439-4451.
- [102] **Microfluidics.** Microfluidics Application Note: Polymer Nanoparticles.
- [103] **Skartland, L. K., Mjøs, S. A. ve Grung, B.** (2011). Experimental designs for modeling retention patterns and separation efficiency in analysis of fatty acid methyl esters by gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1218(38), 6823-6831.
- [104] **Trautmann, H.** The desirability index as an instrument for multivariate process control. Technical Report; 2004.
- [105] **Derringer, G. ve Suich, R.** (1980). Simultaneous optimization of several response variables. *Journal of quality technology*, 12(4), 214-219.



## **EKLER**

**EK A:** Geleneksel yöntemle hazırlanan formülasyonların 1-3-5-7-15 ve 60. Gün boyut ve zeta sonuçları.

**EK B:** Microfluidizer sonrası 1-7-15-30 ve 60. Gün boyut sonuçları ile 15-21-30 ve 60. Gün zeta sonuçları.



**EK A****Tablo A.1** : Geleneksel yöntemle hazırlanan formülasyonların 1-3-5-7-15 ve 60. Gün boyut ve zeta sonuçları.

	<b>INT(1)</b>	<b>INT(3)</b>	<b>INT(5)</b>	<b>INT(7)</b>	<b>INT(15)</b>
<b>P83LOW</b>	122,9	126,3	123,3	134	129
<b>P83HIGH</b>	142,5	140,9	139,6	142,8	142,2
<b>P100LOW</b>	153,7	153	150,5	149,4	144,9
<b>P100HIGH</b>	134,2	133,9	135,9	136,6	138,4
<b>P125LOW</b>	147	137,5	139	141,2	159,9
<b>P125HIGH</b>	181,8	178,4	171,9	174,7	163,8
<b>P150LOW</b>	156,2	155,1	163,2	164,9	155,6
<b>P150HIGH</b>	129,7	136,8	140,8	147,6	146,6
<b>P167LOW</b>	155,1	161,6	149,4	152,2	159,3
<b>P167HIGH</b>	153,7	160	156,8	163,3	163,6

	<b>NUM(1)</b>	<b>NUM(3)</b>	<b>NUM(5)</b>	<b>NUM(7)</b>	<b>NUM(15)</b>
<b>P83LOW</b>	82,03	89,92	89,18	82,87	94,8
<b>P83HIGH</b>	109,7	102,8	92,46	104,1	102,2
<b>P100LOW</b>	92,29	98,63	111	108,2	120,5
<b>P100HIGH</b>	87,11	93,81	87,63	92,32	89,2
<b>P125LOW</b>	87,27	106,5	110,4	87,91	103,9
<b>P125HIGH</b>	112	129,3	130,6	119,1	129,1
<b>P150LOW</b>	108,5	123,8	109,4	97,37	119,6
<b>P150HIGH</b>	86,76	92,01	98,1	89,93	97,63
<b>P167LOW</b>	112,2	109,8	118,8	106,9	112
<b>P167HIGH</b>	108	114,3	102,9	89,76	100,3

	<b>VOL(1)</b>	<b>VOL(3)</b>	<b>VOL(5)</b>	<b>VOL(7)</b>	<b>VOL(15)</b>
<b>P83LOW</b>	105,1	111,6	109,1	113,2	116,3
<b>P83HIGH</b>	133,2	129	122,5	131	129,8
<b>P100LOW</b>	134,6	136,7	140,3	138,1	138,9
<b>P100HIGH</b>	115,6	119,2	117,6	120,3	120,2
<b>P125LOW</b>	126,2	127,8	130,6	121,4	145,5
<b>P125HIGH</b>	169	171,5	165,8	164,9	158
<b>P150LOW</b>	144,2	148,7	150,6	146,6	147,7
<b>P150HIGH</b>	112,3	122,1	126,9	128,4	131,3
<b>P167LOW</b>	144,6	149,1	142,1	139,7	148,2
<b>P167HIGH</b>	141,5	149,8	142,3	141,1	146,9

	<b>Z-</b>	<b>Z-</b>	<b>Z-</b>	<b>Z-</b>	<b>Z-</b>
	<b>Ave(1)</b>	<b>Ave(3)</b>	<b>Ave(5)</b>	<b>Ave(7)</b>	<b>Ave(15)</b>
<b>P83LOW</b>	114,8	116,2	115,5	119,1	119,3
<b>P83HIGH</b>	134,1	131,2	128,8	133,2	131,5
<b>P100LOW</b>	136,7	138,2	139,4	137,7	138
<b>P100HIGH</b>	131,7	128	122,2	125	124,6
<b>P125LOW</b>	130,7	129,3	133,6	128,8	142,1
<b>P125HIGH</b>	158,7	161,1	158,8	156,7	155,1
<b>P150LOW</b>	143,8	147	148,1	145,8	141,9
<b>P150HIGH</b>	127,3	125,6	129,7	128	132
<b>P167LOW</b>	141,2	146,2	142	143,3	143,2
<b>P167HIGH</b>	140,7	146,8	141,3	142,3	149,8

	<b>PDI(1)</b>	<b>PDI(3)</b>	<b>PDI(5)</b>	<b>PDI(7)</b>	<b>PDI(15)</b>
<b>P83LOW</b>	0,51	0,098	0,141	0,107	0,087
<b>P83HIGH</b>	0,044	0,056	0,141	0,044	0,058
<b>P100LOW</b>	0,1	0,113	0,058	0,066	0,045
<b>P100HIGH</b>	0,218	0,179	0,102	0,095	0,1
<b>P125LOW</b>	0,096	0,06	0,058	0,135	0,101
<b>P125HIGH</b>	0,114	0,122	0,061	0,104	0,171
<b>P150LOW</b>	0,059	0,019	0,075	0,095	0,14
<b>P150HIGH</b>	0,213	0,081	0,064	0,122	0,083
<b>P167LOW</b>	0,158	0,114	0,012	0,169	0,083
<b>P167HIGH</b>	0,108	0,076	0,094	0,156	0,189

	<b>ZETA(1)</b>	<b>ZETA(3)</b>	<b>ZETA(5)</b>	<b>ZETA(7)</b>	<b>ZETA(15)</b>
<b>P83LOW</b>	-15,2	-9,85	-10,1	-8,59	-10,8
<b>P83HIGH</b>	-6,74	-6,98	-11,9	-8,5	-5,5
<b>P100LOW</b>	-15	-6,92	-7,97	-6,4	-5,22
<b>P100HIGH</b>	-7,14	-9,01	-6,63	-7,21	-6,83
<b>P125LOW</b>	-8,04	-7,48	-9,61	-6,96	-7,43
<b>P125HIGH</b>	-10,2	-11,9	-7,44	-8,17	-10,5
<b>P150LOW</b>	-6,39	-9,3	-8,79	-6,49	-8,48
<b>P150HIGH</b>	-4,2	-4,01	-4,02	-4,19	-4,79
<b>P167LOW</b>	-7,61	-8,79	-8,7	-7,97	-8,9
<b>P167HIGH</b>	-4,97	-6,72	-8,17	-5,7	-6,64

**EK B****Tablo B.1** : Microfluidizer sonrası 1-7-15-30 ve 60. Gün boyut sonuçları ile 15-21-30 ve 60. Gün zeta sonuçları.

RunOrder	Int(1)	Int(7)	Int(15)	Int(30)	Int(60)
1	116,2	117,7	121,4	116,8	117,3
2	135,1	128,5	126,9	128,3	127,4
3	130,7	131,6	130,7	131,3	128,8
4	132,8	129,8	131,4	128	128,6
5	138	130,6	126,9	145,8	134,7
6	123,6	121	124,6	120,6	133,1
7	143,1	139,3	133,7	139,9	135,1
8	146,5	146,1	144	145,6	139,7
9	147,8	141	142,8	143,8	140,1
10	133,7	128,8	127,9	133,5	131,9
11	138,8	138,4	141,7	135,9	141,7
12	135,6	149,1	138,9	137,3	138,2
13	152,6	151,8	138,9	141,4	142,2
14	147,3	142,5	141,7	138,7	146
15	151	140,3	144,4	140,9	141,4
16	133,6	135,5	133,1	150,4	138,7
17	125,5	127,9	122,5	132,5	128,6
18	136,1	135,6	133	133	132,5
19	136,6	133,5	133,7	133,6	136,9
20	139,6	140,3	140,9	134,5	132,1
21	196	195,3	198,5	190,3	169,6
22	134,5	131,8	130,4	125,5	135,7
23	133,2	132,2	127,6	127,3	133,2
24	132,6	135,1	129,4	132,7	124,9
25	136,1	138,4	132	151,2	144,9
26	130,9	140,5	134,8	155,2	148
27	133,8	139,4	128,6	140,1	140,1
28	143,1	147,8	139,2	143,1	142,3
29	139	136,6	136	130,8	125,8
30	130,9	131,2	142,7	144,6	137,1
31	131,8	124,4	134,4	129,7	129,2
32	128,7	134,8	122,7	137,3	131
33	134,3	134,6	133,3	133,9	131,4
34	133,8	140	129,9	131	133,1
35	140,6	139	135,2	140	146,5
36	145,8	141,5	137,2	141,6	142,5
37	141,5	142,7	147,7	148,8	134,4
38	136,6	133,8	139,2	134,6	137,2
39	140,2	134,4	130	136,6	134,9
40	131,8	131	128,5	139,5	130,5
41	123,3	122,9	119,9	124,8	124
42	139,6	127,9	136	133,9	130,3
43	144,7	147,4	140,9	137,4	134,4
44	125	135,2	123,6	133,5	129,4

RunOrder	Int(1)	Int(7)	Int(15)	Int(30)	Int(60)
45	140,8	137,2	146	141,3	134,2
46	143,4	138,3	135,6	148,1	132
47	138,7	133,4	136,1	141,8	138
48	157,1	143,5	135,1	157,5	148,7
49	139,6	137,3	137	137,3	143
50	145,1	139,9	144,5	145,8	140,9
51	136,7	138,1	141,5	134,1	134,1
52	124	129,9	126,2	134,1	117,1
53	141,6	143,3	143,4	136	134,2
54	145,6	143,1	139,4	140,1	135,6
55	150,2	145,1	149,6	146,2	157,3
56	139,6	136,8	136,1	134,1	132
57	132,8	131,9	136,6	136,6	139,4
58	136,9	142,9	139,2	136,9	137,3
59	143,8	148,4	140,5	151,6	133,5
60	139,7	144,2	139,4	146,5	148,5

RunOrder	Num(1)	Num(7)	Num(15)	Num(30)	Num(60)
1	73,69	73,86	82,41	88,76	109,4
2	88,16	86,51	91,11	99,35	91,24
3	94,88	82,72	94,11	97,85	99,97
4	97,43	94,33	100,8	92	106,1
5	81,04	92,79	102,9	89,99	85,44
6	82,47	87,79	85,47	92,8	73,65
7	107,8	85,65	108	95,8	103,6
8	110,4	90,29	106	99,87	101,4
9	87,91	91,66	90	95,9	99,52
10	92,38	89,76	98,79	84,13	88,45
11	96,37	91,18	84,62	108	90,7
12	111,80	85,5	103,5	104,7	105,3
13	85,74	95,22	113,9	106,7	106,2
14	98,4	96,82	108,9	97,68	94,61
15	103,8	111	112,3	115,2	111,8
16	97,2	105,8	104	102,5	85,58
17	96,99	90,41	89,52	83,77	93,47
18	97,76	77,66	92,74	91,38	97,9
19	104	102,2	103,8	95,25	85,26
20	103,2	85,96	103,2	97,89	105,1
21	155,3	152,7	144,1	127,7	130,6
22	96,56	96,16	91,02	102,1	95,27
23	100,5	87,34	100,7	99,78	96,4
24	91,74	88,02	90,08	84,72	92,11
25	107,5	88,85	98,3	96,54	87,42
26	108,2	88,5	110,5	94,17	90,95
27	100,3	91,49	91,07	89,95	86,08
28	109,1	109,5	111,4	113,3	108,5
29	83,05	86,88	89,6	90,35	90,2
30	102,2	97,34	96,69	96,94	85,48
31	91,05	89,64	85,27	102,8	95,4



RunOrder	Num(1)	Num(7)	Num(15)	Num(30)	Num(60)
32	98,66	86,75	97,92	87,41	91,8
33	100,1	91,76	101,1	108	89,01
34	99,95	82,23	100,4	92,46	92,5
35	97,73	106,5	104,9	107,8	87,88
36	112,1	107,3	112,2	108	100,6
37	118,9	110,4	94,22	89,6	104,3
38	107,4	93,12	104,7	106,9	74,78
39	90,17	103,6	101,9	103	96,76
40	102,3	98,12	89,73	76,6	90,84
41	100,5	84,86	85,56	79,16	80,91
42	82,25	96,4	88,13	101,5	98,27
43	98,93	105,8	105,5	103,5	104,3
44	98,6	84,04	83,25	82,34	76,17
45	102,8	100,9	85,81	82,16	94,86
46	104,9	105,9	87,5	99,6	96,79
47	100,9	104,4	94,38	114,3	95,27
48	95,08	91,53	114,5	103,8	83,65
49	115,6	112,1	97,99	110,9	96,19
50	107,8	103	104,7	103,1	96,32
51	104,2	91,57	100,3	100,8	92,42
52	91,18	86	94,5	85,96	97,68
53	109,3	94,15	97,22	107,8	93,21
54	112	99,59	107,6	106,1	94,55
55	109,7	108,9	106,7	117,3	120,5
56	104,2	92,63	95,14	100,5	98,29
57	109,6	104	96,85	99,9	107,7
58	105,1	90,34	98,3	103,8	97,59
59	104,2	91,24	116,8	106,6	95,26
60	110,3	91,95	106,3	118,5	95,86

RunOrder	Vol(1)	Vol(7)	Vol(15)	Vol(30)	Vol(60)
1	96,07	96,88	104,6	104,8	99,74
2	117	111,4	112,7	117,7	113,2
3	117,6	111,6	117,1	119,2	118,3
4	120,2	116,6	120,5	114	120,9
5	115,3	116,4	118,3	126,9	115
6	105,8	106,9	108,3	109,5	107,2
7	132,8	119,2	125,5	124,9	124,6
8	136,6	126,9	132,7	131,6	127,3
9	126,8	123,4	124,2	127,9	127
10	118,2	113,4	117,2	113,6	114,9
11	124,2	121,4	119,8	127,2	123,7
12	128,4	126,4	127,6	126,8	127,8
13	129	133,8	131,7	130,9	131,4
14	131,9	127,5	132,1	124,9	128,7
15	137,7	131,8	135,7	133,8	133,1
16	120,7	126	123,3	136,6	118,8
17	114,7	112,9	108,8	112,7	115,3

RunOrder	Vol(1)	Vol(7)	Vol(15)	Vol(30)	Vol(60)
18	122,8	111,6	117,9	117,1	120,3
19	125,9	122,9	123,7	119,7	117,1
20	128	119,7	129	121,8	123,1
21	194,2	193,1	195	183	163,7
22	121	119	115,1	117	121,3
23	121,9	115	117,8	117,2	120,2
24	117,1	117,1	113,7	113,6	112
25	127,2	120,2	120	134,1	123,15
26	123,5	121,3	127,3	137	128,8
27	122,2	122,2	113,8	121,6	120,1
28	133,4	137,4	131,1	135	132,5
29	117,3	118	118,4	115	111,4
30	120,8	119,1	127,6	129,2	111,1
31	116	110,1	115,1	120,2	116,7
32	117,7	116,1	113,1	118,3	116,1
33	122,6	118,8	122,2	125,7	114,8
34	122,1	116,9	119,4	116,3	117,9
35	124,1	129	125,3	130,4	126,2
36	136,8	131,3	129,8	131,7	129,3
37	135,6	133,5	129,8	129,1	124,4
38	127,5	118,8	128,3	125,7	110,2
39	122,2	124,2	120	125,5	121,6
40	121,5	119,3	112,9	113,1	115,3
41	114,7	107,1	105,1	104,1	105,3
42	117	116,2	118	116,3	118,8
43	130,2	135,2	130	126,3	125,3
44	115	115,2	106,2	112,6	106,1
45	128,7	125,3	124,6	117,8	120,1
46	131,6	128,2	116,9	133,4	119,3
47	126,2	123,7	121,1	134,3	123,2
48	138,5	125,2	128,9	143,2	125,5
49	132,9	129,8	123,8	129,4	127,4
50	134,4	128,2	132,3	132,9	126
51	126,2	120,9	128,3	122,7	118,6
52	110,8	112,3	114,2	115,6	109,2
53	132,3	126,5	128,4	127,2	119,2
54	136,5	129,4	129,8	129,7	120,9
55	139,5	134,8	137,5	138,9	149,4
56	128,3	120,7	121,7	122,6	120
57	125,4	122,5	122,9	124,4	129,8
58	126,7	123,9	125,6	126,1	123,7
59	131,7	128,8	134	139,4	119,7
60	131,1	126,3	129,2	139,5	131,5

RunOrder	Z- Ave(1)	Z- Ave(7)	Z- Ave(15)	Z- Ave(30)	Z- Ave(60)
1	105,6	105,9	111,8	111	109,4
2	121,9	117	118	122,3	117,8
3	122	118,2	121,8	121,7	119,9
4	121,3	121,2	122,7	119,2	123,1
5	122,4	120,7	119,4	123,4	124,1
6	112,5	112,6	114,3	113,8	115,8
7	133,6	124,4	127,9	127,7	128
8	134,4	130,4	132,4	133,3	129,1
9	130,8	127,6	127,5	136,5	130,7
10	121,3	118,4	121,5	120	119,9
11	126,6	125,01	124,9	129,8	130,3
12	131,3	130,5	129,4	129,8	130
13	132	135,2	134,1	131,2	133,3
14	135,2	130,5	132,1	131,2	132,5
15	137,5	127,5	136,6	135,2	135,4
16	125,1	127,9	126,1	137,7	124,3
17	117,3	117,3	115,7	118,9	119,1
18	124,4	119,8	121,8	121,9	124,4
19	126,6	126,7	126,7	122,4	123
20	128,9	124,9	130,1	125,2	126,5
21	180,7	179,5	176,4	168,7	162,3
22	123,4	123,9	119,7	120,5	124,3
23	124,4	121,5	121,5	120,4	124,3
24	121,1	120,7	118,2	119,2	117,5
25	129,1	125,2	124,3	137,8	126,9
26	125,9	126	130,9	134,5	132,3
27	124,4	126	124	126	124,7
28	134,9	137,5	132,9	136,3	135
29	123,7	123,1	122,5	119,5	119,7
30	123,3	123,9	130	131,3	122,3
31	122	118,6	121,3	122,7	120,3
32	121,3	122,3	115,9	123,3	121,1
33	125,8	124,3	124,9	129,4	120
34	124,8	123,1	122,9	120,6	120,2
35	126,8	130,6	127,8	132,9	130,5
36	136,2	132,3	130,8	133,3	131,2
37	138	134,4	132	132,5	126,8
38	127,8	122	127,4	128,5	123,1
39	128,9	127,7	123,9	127,4	123,5
40	122,8	122,1	120,8	120,7	119,4
41	119,9	116,4	111,7	112,2	113
42	124	119,6	121,6	124,7	121,9
43	134,1	134,8	131,8	127,8	127,7
44	117,9	125,2	114,8	119	113,6
45	129,3	129	126,4	123,7	123,1
46	134,3	129,5	127,4	133,6	123,9
47	127,8	126,9	125	135,8	125,1
48	138	130,2	130	141,3	130,9

RunOrder	Z- Ave(1)	Z- Ave(7)	Z- Ave(15)	Z- Ave(30)	Z- Ave(60)
49	132,7	130,8	127,1	132,3	129,1
50	134,8	130,5	132,9	133	127,4
51	128,1	125,1	130,4	125,4	122,3
52	117,8	118,3	118,8	121,5	113,3
53	133,8	129,4	129,1	129,4	123,3
54	136,1	130,8	132	132,7	126,2
55	140,2	134,2	137	138,6	143
56	129	124,5	126,1	125,7	123
57	128,5	125,9	125,6	128	130,5
58	127,6	129,3	128,8	128,2	125,2
59	132,2	131,4	135,1	138,8	125,5
60	133,3	129,5	129,7	139,4	139,8

RunOrder	PdI(1)	PdI(7)	PdI(15)	PdI(30)	PdI(60)
1	0,112	0,095	0,07	0,014	0,103
2	0,093	0,105	0,123	0,011	0,076
3	0,054	0,098	0,054	0,089	0,094
4	0,128	0,051	0,08	0,129	0,036
5	0,103	0,065	0,08	0,056	0,144
6	0,128	0,063	0,081	0,056	0,116
7	0,056	0,099	0,022	0,081	0,019
8	0,119	0,099	0,059	0,072	0,086
9	0,1	0,083	0,122	0,202	0,036
10	0,108	0,072	0,023	0,092	0,088
11	0,117	0,091	0,115	0,011	0,153
12	0,024	0,074	0,06	0,028	0,045
13	0,123	0,102	0,018	0,087	0,042
14	0,128	0,074	0,08	0,144	0,133
15	0,085	0,177	0,036	0,009	0,003
16	0,117	0,05	0,04	0,128	0,088
17	0,073	0,1	0,128	0,099	0,078
18	0,122	0,103	0,101	0,074	0,042
19	0,095	0,02	0,031	0,102	0,092
20	0,091	0,12	0,085	0,054	0,002
21	0,079	0,066	0,113	0,121	0,223
22	0,095	0,031	0,08	0,002	0,105
23	0,067	0,055	0,019	0,046	0,052
24	0,081	0,113	0,092	0,099	0,028
25	0,041	0,085	0,144	0,165	0,115
26	0,017	0,094	0,031	0,113	0,089
27	0,08	0,09	0,164	0,124	0,097
28	0,039	0,064	0,021	0,021	0,011
29	0,095	0,08	0,1	0,09	0,139
30	0,058	0,025	0,078	0,086	0,109
31	0,133	0,148	0,083	0,041	0,067
32	0,048	0,137	0,065	0,096	0,092
33	0,042	0,048	0,051	0,021	0,084

RunOrder	<b>PdI(1)</b>	<b>PdI(7)</b>	<b>PdI(15)</b>	<b>PdI(30)</b>	<b>PdI(60)</b>
34	0,07	0,111	0,027	0,116	0,111
35	0,102	0,05	0,041	0,017	0,097
36	0,073	0,062	0,039	0,032	0,076
37	0,041	0,031	0,101	0,098	0,042
38	0,086	0,099	0,121	0,013	0,185
39	0,119	0,014	0,076	0,068	0,106
40	0,09	0,067	0,136	0,125	0,058
41	0,041	0,119	0,121	0,186	0,063
42	0,094	0,063	0,113	0,074	0,052
43	0,106	0,118	0,048	0,076	0,035
44	0,063	0,139	0,12	0,102	0,118
45	0,103	0,03	0,118	0,117	0,079
46	0,115	0,066	0,172	0,101	0,138
47	0,09	0,02	0,11	0,007	0,083
48	0,121	0,139	0,021	0,102	0,1
49	0,05	0,04	0,063	0,014	0,104
50	0,07	0,053	0,101	0,098	0,098
51	0,057	0,122	0,071	0,061	0,095
52	0,141	0,085	0,031	0,08	0,003
53	0,031	0,088	0,105	0,029	0,078
54	0,071	0,087	0,157	0,013	0,132
55	0,041	0,092	0,123	0,042	0,147
56	0,09	0,112	0,051	0,054	0,07
57	0,01	0,01	0,08	0,04	0,068
58	0,082	0,133	0,062	0,054	0,118
59	0,088	0,104	0,01	0,069	0,158
60	0,015	0,1	0,083	0,03	0,18

RunOrder	<b>Zeta(15)</b>	<b>Zeta(21)</b>	<b>Zeta(30)</b>	<b>Zeta(60)</b>
1	-7	-9,01	-7,77	-17,5
2	-5,27	-5,06	-3,14	-3,97
3	-0,71	-3,17	-2,57	-5,25
4	-3,99	-3,76	-3,01	-3,97
5	-4,38	-3,53	-2,68	-3,59
6	-4,23	-2,69	-3,21	-3,13
7	-5,7	-4,12	-3,67	-7,8
8	-4,02	-3,92	-4,46	-6,56
9	-4,34	-4,19	-4,69	-5,04
10	-5,24	-5,33	-6,52	-3,16
11	-3,44	-2,35	-3,88	-5,78
12	-2,8	-2,42	-2,91	-4,13
13	-2,04	-1,92	-2,28	-4,66
14	-4,75	-4,62	-4,19	-2,59
15	-4,1	-4,08	-3,83	-6,52
16	-4,29	-4,61	-3,56	-5,63
17	-4,54	-2,97	-2,82	-2,25
18	-6,21	-6,02	-3,8	-7,43
19	-5,08	-3,74	-3,46	-5,33
20	-6,16	-4,43	-4,06	-7,88

RunOrder	Zeta(15)	Zeta(21)	Zeta(30)	Zeta(60)
21	-3,37	-2,75	-2,98	-1,86
22	-4,23	-4,27	-4,02	-8,08
23	-4,87	-3,76	-3,92	-5,03
24	-5,49	-3,16	-2,5	0,136
25	-7,64	-4,93	-4,65	-3,42
26	-1,91	-2,49	-1,37	-2,32
27	-3,61	-4,29	-2,96	-4,53
28	-4,66	-4,86	-4,48	-5,94
29	-3,29	-5,47	-4,55	-4,58
30	-4,25	-7,1	-4,05	-5,07
31	-5,1	-6,46	-7,95	-3,67
32	-8,34	-8,04	-9,56	-14,1
33	-8,62	-6,3	-4,74	-3,79
34	-6,1	-4,73	-5,94	-3,61
35	-5,34	-3,26	-6,49	-7,46
36	-4,68	-5,05	-4,71	-3,46
37	-5,44	-4,12	-4,01	-5,28
38	-4,81	-5,77	-3,61	-7,6
39	-4,21	-4,84	-6,2	-9,6
40	-4,67	-6,37	-5,7	-3,72
41	-0,708	-5,06	-3,31	-6,92
42	-5,13	-5,55	-3,74	-5,06
43	-3,79	-2,32	-3,16	-2,22
44	-4,7	-3,77	-2,81	-5,44
45	-3,05	-8,72	-10,8	-20,2
46	-5,35	-6,13	-6,69	-5,47
47	-7,93	-5,97	-5,51	-6,21
48	-5,41	-5,26	-4,27	-6,36
49	-6,8	-4,56	-4,84	-7,05
50	-6,43	-9,44	-4,88	-5,03
51	-8,52	-6,12	-6	-6,79
52	-6,78	-0,208	-7,08	-8,29
53	-7,27	-5,2	-6,47	-4,94
54	-11,6	-6,31	-7,54	-3,61
55	-4,87	0,213	-4,37	-7,01
56	-0,741	-6,32	-4,02	-3,88
57	-5,31	-5,21	-4,47	-5,81
58	-5,15	-7,43	-6,29	-7,33
59	-5,03	-4,78	-4,71	-4,17
60	-3,77	-4,55	-4,94	-8,73

## ÖZGEÇMİŞ

**Ad-Soyad** : Esmâ Nur DEVELİ  
**Doğum Tarihi ve Yeri** : 21.08.1995-Kocaeli  
**E-posta** : esmadeveli595@gmail.com

### ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2018, Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri, Moleküler Biyoloji ve Genetik