



Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi

Araştırma Makalesi

Kontrollü Metotreksat Salımı İçin Selüloz Temelli Poliüretan Yapıların Sentezi ve Yapısal Özelliklerinin Karakterizasyonu

 Fatma Bilge EMRE^{a,*},  Fadime Nilüfer KIVILCIM^b

^a Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Bölümü, Eğitim Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya, TÜRKİYE

^b Kimya Bölümü, Fen Edebiyat Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya, TÜRKİYE

* Sorumlu yazarın e-posta adresi: fatma.emre@inonu.edu.tr

DOI: 10.29130/dubited.12085889

ÖZ

Çalışma kapsamında önemli bir kemoterapötik ajan olan metotreksatın (MTX) kontrollü ve uzun süreli salımında kullanılmak amacıyla selüloz temelli poliüretan yapıları geliştirildi. Hedefe yönelik kontrollü ilaç salımı ile ilaçların kullanımı ve destek tedavilerinin iyileştirilmesi sayesinde yaşam yüzdelerinde belirgin bir artış kaydedilmiştir. Metotreksat (MTX), akut lenfoblastik lösemi (ALL), lenfoma gibi pek çok kanser hastalarının tedavisinin yanı sıra romatoid artrit, psöriasis gibi pek çok kronik hastalıkların tedavisinde de sıklıkla reçete edilen bir ilaçtır. Özellikle selüloz temelli poliüretan üniteleri arasında yumuşak segmenti oluşturmak amacıyla Polietilen glikol-1000 (PEG-1000) yapısı kullanılarak optimum şişme ve ilaç yükleme özelliğine sahip poliüretan (PU) yapısı elde edildi. Elde edilen PU yapıları Fourier Transfer Infrared Spektrofotometresi (FTIR) ile yapısal olarak karakterize edildi. Yapıların termal kararlılıkları ve ısıl özellikleri Diferansiyel Termal Analiz (DTA) ve Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) cihazları kullanılarak belirlendi. Yüzey özellikleri ve morfolojileri liyofilize edilmiş hidrojel yapıları kullanılarak Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile belirlendi. Elde edilen poliüretan yapılarının şişme özellikleri ve ilaç yükleme özellikleri incelendi. Optimum özellik gösteren PEG-1000 temelli selüloz bazlı PU yapısı üzerine farklı oranlarda MTX yüklemesi yapılarak salım kinetiği detaylı olarak çalışıldı. Sonuç olarak elde edilen selüloz temelli PU yapıları MTX yüklemesi için uygun yapı ve morfolojiye sahip olduğu ve yaklaşık olarak 24 saatlik uzun bir salım süresi gösterdiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Selüloz, PU, İlaç salım sistemi, Metotreksat (MTX), Hidrojel.

Synthesis and Characterization of Structural Properties of Cellulose-Based Polyurethane Structures for Controlled Methotrexate Release

ABSTRACT

Within the scope of the study, cellulose-based polyurethane structures were developed to be used in the controlled and prolonged release of methotrexate (MTX), an important chemotherapeutic agent. A significant increase in survival rates has been recorded thanks to the targeted controlled release of drugs, the use of drugs and the improvement of supportive treatments. Methotrexate (MTX) is a drug that is frequently prescribed for the treatment of many cancer patients, such as acute lymphoblastic leukemia (ALL), and lymphoma, as well as many chronic diseases, such as rheumatoid arthritis and psoriasis. Polyethylene glycol-1000 (PEG-1000) structure was used to create the soft segment, especially among the cellulose-based polyurethane units, and the polyurethane (PU) structure with optimum swelling and drug loading properties was adjusted. The resulting PU structures were structurally characterized by Fourier Transfer Infrared Spectrophotometer (FTIR). The thermal stability and thermal properties of the structures were determined using Differential Thermal Analysis (DTA) and Differential

Scanning Calorimetry (DSC) devices. Surface properties and morphologies were determined by Scanning Electron Microscopy (SEM) using lyophilized hydrogel structures. The swelling properties and drug loading properties of the obtained polyurethane structures were investigated. The release kinetics were studied in detail by loading different ratios of MTX on the PEG-1000-based cellulose-based PU structure, which showed optimum properties. As a result, it was determined that the obtained cellulose-based PU structures had the appropriate structure and morphology for MTX loading and showed a long release time of approximately 24 hours.

Keywords: Cellulose, PU, Drug delivery system, Methotrexate (MTX), Hydrogel.

I. GİRİŞ

Günümüz medikal teknolojisinde belirli kemoterapötik ajanların kontrollü ve uzun süreli salımları için pek çok polimerik yapı geliştirilmektedir [1]. Bu polimerik yapılar arasında biyouyumlu polimerler, fırça tipi yapılar, dendrimerler, inorganik ağ yapılı polimerler, organik çapraz bağlı polimerler ve hidrojeller oldukça önem arz etmektedir [2]. Özellikle hidrojel yapıların esnek dayanıklı ve kontrollü şişebilme özellikleri bu alanda ön plana çıkmalarına yol açmıştır [3]-[5]. Yapısal olarak ayarlanabilir olmaları özellikle salımı gerçekleştirilecek ilaç molekülü için potansiyel bir avantaj ortaya koymaktadır. Hidrojellerdeki çapraz bağlı üniteler arasındaki mesafenin kontrolü ile daha küçük moleküllerin daha uzun süreli salımı mümkün olmaktadır [6]. Bu sayede doksorubisin [7], paklitaksel [8], sisplatin [9], kapesitabin [10] ve bileomisin [11] gibi kanser ilaçlarının salımında kullanılacak hidrojel yapıları rahatlıkla dizayn edilebilir. Hidrojel yapılarının dizaynında salımı gerçekleştirilecek ilacın büyüklüğü, çözünürlüğü, polaritesi, fonksiyonel grubun özellikleri, fonksiyonel grup sayısı, elektron yoğunluğu ve farmakodinamik özellikleri göz önüne alınarak çapraz bağlayıcı üniteler ve yumuşak segmentler ayarlanabilir. Özellikle biyouyumlu polimerik yapılarda kitin [12], [13], kitosan [14], gum arabic [15], nişasta ve selüloz gibi yapılar kullanılabilirdiği gibi sentetik olarak üretilmiş polilaktik asit (PLA) [16], polietilen glikol (PEG) [17], polipropilen (PP), polihidroksi etilmetakrilat (PHEMA) [18] gibi yapılar hidrojinin por boşluklarını ve por alanlarını hesaplamak için kullanılabilir. Ayrıca pek çok ilaç taşıyıcı sistem tasarımında siklodextrin [19], kaliksaren [20] ve çok fonksiyonlu kor yapılarına ait üçüncü bir ünite de hidrojinin mekanik dayanımını artırmak için kullanılmaktadır. Aksi takdirde kullanım sırasında hidrojel biyodegradasyon ile dağılarak bulunduğu sisteme sorun teşkil edebilir. Bu nedenle bu alanda farklı çapraz bağlayıcı ve farklı çok fonksiyonlu kor gurupları kullanılarak alternatif hidrojel ünitelerin üretimine ait çalışmalar devam etmektedir. Gerçekleştirilen bu çalışma kapsamında da yoğun kimyasal çapraz bağlanmayı içeren Polietilen glikol (PEG) temelli Poliüretan (PU) yapıları hazırlanarak selülozik yapılarla etkileştirilmiş ve uzun süreli salım gerçekleştirebilecek ikili hidrojel sistemleri elde edilmiştir. Bu sistemde özellikle poliüretan ve selüloz ünitelerinin polar yapısı ilaç yükleme işleminin işlevselleştirilmesi için tercih edilmiş olup PEG yapısı hidrojinin esnek bir yapıya sahip olması ve şişme özelliğinin kontrol edilebilmesi için kullanıldı. Ayrıca fiziksel bir bağlanma kullanılarak elde edilmiş ikili bir hidrojel yapısı ise kontrollü bir ilaç salım özelliğinin elde edilmesi amacıyla tercih edilmiştir. Elde edilen iki bileşenli yapılar FTIR termal analiz ve SEM teknikleriyle karakterize edilerek uygun değer yapıya sahip PU yapısı üzerine MTX yüklemesi yapılmıştır. PBS tampon kullanılarak yapılan ilaç salım çalışmalarında Ultraviyole spektrofotometresi (UV) kullanılarak 330 nm dalga boyunda MTX'in salım kinetiği belirlenmiştir. Sonuç olarak elde edilen PEG temelli PU ve selüloz sisteminin MTX salımı için uygun olduğu görülmüştür.

II. MATERYAL METOT

A. KİMYASALLAR

Çalışma kapsamında kullanılan PEG-1000, Hegzametilen diizosiyanat (HMDI) ve Dibütil tin laurat (DBTL) Sigma firmasından temin edilmiş olup analitik saflıktadır. Analitik saflıkta olan Dimetil formamid (DMF) Fluka firmasından satın alındı. 4831 kodlu selüloz temelli malzeme ticari olarak temin edildi.

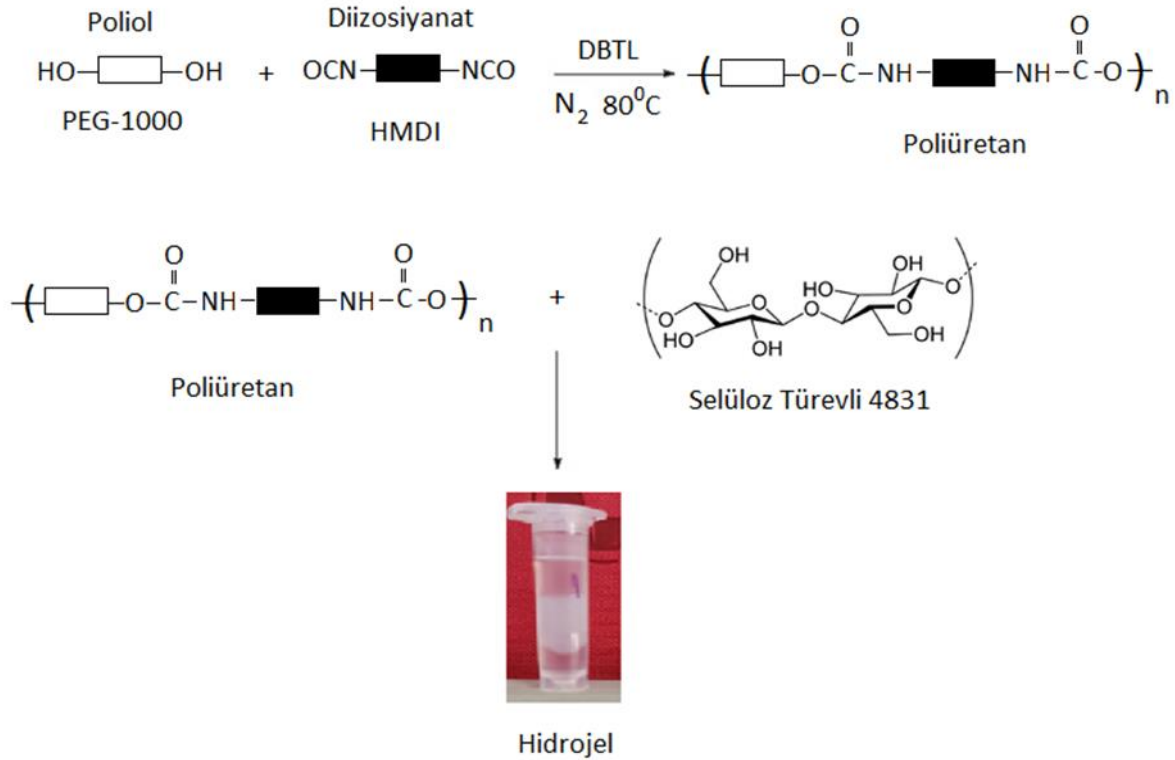
B. CİHAZLAR

Çalışma kapsamında sentezlenen PU yapıları ve hidrojel yapıların yapısal karakterizasyonunda Perkin Elmer Spektrum II kullanıldı. FTIR spektrum analizleri, ATR modunda 400-4000 cm^{-1} aralığında 4 cm^{-1} duyarlılıkla alındı. Hidrojel yapıların termal kararlılıkları ve ısıl özellikleri Shimadzu DTA 50 ve DSC 60 cihazları kullanılarak belirlendi. DTA analizleri 10 $^{\circ}\text{C}/\text{dakika}$ ısıtma hızı ve 7 mg örnek ile statik hava atmosferinde yapıldı. DSC analizlerinde 5 $^{\circ}\text{C}/\text{dak}$ ısıtma hızı ve 5 mg örnek kullanılmıştır. Tüm DSC analizleri statik hava atmosferinde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen hidrojel yapılarının yüzey morfolojileri ve yüzey yapıları Leo Evo 40 SEM cihazı ile belirlendi. SEM analizlerinden önce BIOBASE marka liyofilizatör ile liyofilizasyon işlemi gerçekleştirildi. Liyofilize edilmiş numuneler BALTEK marka Spoter kullanılarak 40 nm altın paladyum ile kaplandı. İlaç salım özellikleri incelenmesi sırasında Shimadzu UV 1600 model çift ışın yollu UV spektrofotometre kullanıldı.

C. SENTEZ

C. 1. PEG Temelli PU Yapıların Sentezi

Çalışma kapsamında MTX salımı için PU-selüloz yapılı hidrojel sistemleri hazırlandı bu hidrojel sistemlerinin sentez şeması Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1. PU-selüloz yapılı hidrojel yapılarının sentezi.

Çalışmada kullanılacak PU'nun sentezlenmesi için üç boyunlu bir balonda ilk olarak 1 g PEG -1000 üzerine 3 mL DMF ilave edilerek PEG-1000'in çözünmesi sağlandı. Bir tüp içerisinde 2 mL DMF içerisine 0.168 mL HMDI eklenerek homojen bir karışım oluşturuldu. Hazırlanan bu çözelti üç boyunlu balondaki PEG-1000 çözeltisi üzerine azot atmosferi altında damla damla ilave edildi ve manyetik olarak karıştırıldı. Azot atmosferi altında ve manyetik olarak karıştırılmaya devam eden PEG-1000/HMDI ve DMF karışıma katalizör olarak 4 damla DBTL ilavesi yapıldıktan sonra yaklaşık 10 dakika daha N₂ atmosferine altında karıştırılmaya devam edildi. Elde edilen bu son karışım 80° de iki saat ısıtıldı. Bu süre sonunda Poliüretanın olup olmadığı FT-IR spektrofotometresi ile takip edildi [21].

C.2. PU- Selüloz İkili Hidrojel Sisteminin Sentezi

PU- Selüloz ikili hidrojel sisteminin sentezi için sentezlenmiş olan PU'dan 500 µL alınarak üzerine 300 µL ağırlıkça %1'lik selüloz temelli malzeme olan 4831'den ilavesi yapıldı. Homojen bir karışım elde etmek için yaklaşık bir dakika vortekslenen karışımın jelleşmesinin tamamlanması için 37 °C'ye ayarlı etüve yerleştirildi ve 2 dakika içerisinde jel oluşumunun gerçekleştiği gözlemlendi [22].

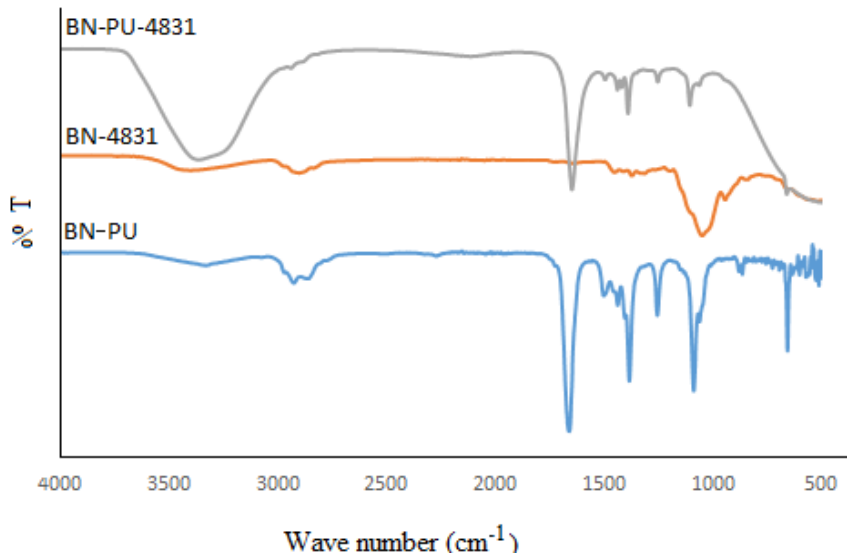
C.3. İlaç Salım Çalışması

Çalışma kapsamında belli konsantrasyonlarda MTX çözeltileri hazırlanarak 200-800 nm aralığında UV spektrumları alındı. Elde edilen spektrumlar üzerinde 330 nm'deki MTX in $\pi - \pi^*$ geçişine bağlı olarak kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. İlaç salım işlemleri ise 250 mg MTX yüklenmiş jellerden membran difüzyon yöntemi ile zamana bağlı olarak salım işlemi gerçekleştirilmiştir. Örnekler salım süresince 37 °C de fosfat tampon tuzunda (PBS, pH=7,4) tutuldu. Salım için absorbans değerleri ilk 1 saatte her 5 dakikada bir, ikinci bir saate her 10 dakikada bir, üçüncü saatte ise her 20 dakikada bir ve 4, 5, 6, 12. ve 24. saatte bir okundu. Belirli zaman aralıklarında salım ortamından alınan numunelerin emilimleri 330 nm'de UV spektrofotometresi ile belirlendikten sonra kalibrasyon grafiği eğrisinden MTX'in konsantrasyonları hesaplanarak salım kinetiği belirlenmiştir.

III. BULGULAR

A. 1. Hidrojel Yapıların Karakterizasyonu

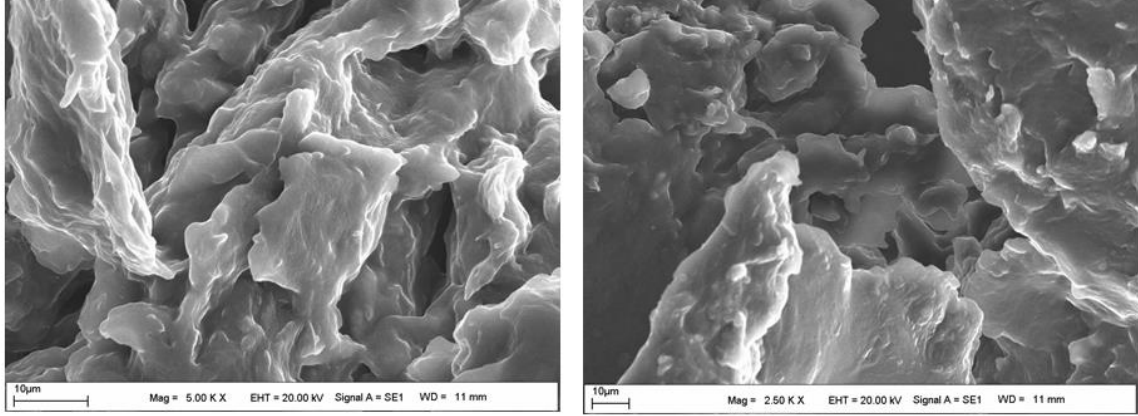
Çalışma kapsamında elde edilen PEG-1000 temelli poliüretan, PEG-1000 temelli poliüretan- selüloz ve saf selüloz yapılarına ait FTIR spektrumları Şekil 2'de verildi.



Şekil 2. PEG-1000 temelli poliüretan, poliüretan/selüloz ve selülozik yapılarına ait FTIR spektrumları.

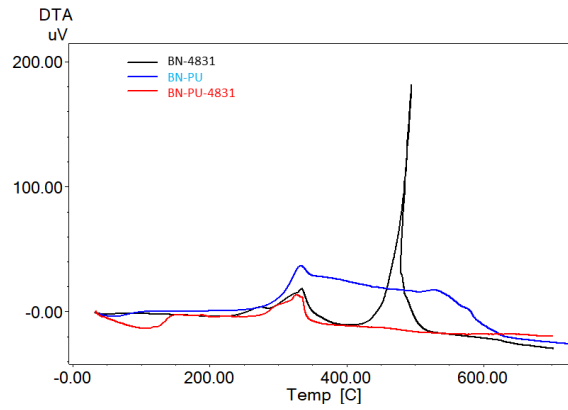
Saf selüloz yapısına ait spektrumda özellikle 3000-3600 cm⁻¹ aralığında geniş bir bant piki görülmektedir. Bu pik yüzey hidroksil gruplarına ait H bağı gerilme pikidir. Ayrıca 1500 cm⁻¹ de alifatik C-C ana zincir pikleri ve 1360 cm⁻¹ de C-C gerilme pikleri görülmektedir. 1000-1112 cm⁻¹ aralığındaki geniş pik C-O-C eterik gerilme titreşimi olarak görülmektedir. 2850-2950 cm⁻¹ de alifatik C-H yapılarına ait C-H gerilme piki saf selüloz yapısında belirgin olarak görülmektedir. Çalışma kapsamında uygun

değer PU yapısı olarak belirlenen PEG-1000 temelli PU yapısının FT-IR spektrumunda ise 1810 cm^{-1} civarında C-O gerilme titreşimi, 1440 cm^{-1} de C-N üretan piki görülmektedir. 1390 cm^{-1} de ise C-C heksametilen yapısına ait pikler görülmektedir. Poliüretan yapısında 2260 cm^{-1} civarında izosiyanat pikinin kaybolmuş olması PU oluşumunu ispatlamaktadır. PU ve selüloz yapılarının eş zamanlı enjeksiyonu ile elde edilen hidrojel yapılarına ait FT-IR spektrumlarında ise selüloz yapısından kaynaklı $300\text{--}3600\text{ cm}^{-1}$ aralığında geniş hidrojen bağı net olarak görülmektedir. Ayrıca PU yapısından kaynaklı klasik PU pikleri olan 1820 cm^{-1} deki üretan karbonil grubu ve 1440 cm^{-1} civarında ki C-N gerilme titreşimi elde edilen ikili yapıyı ispatlamaktadır.

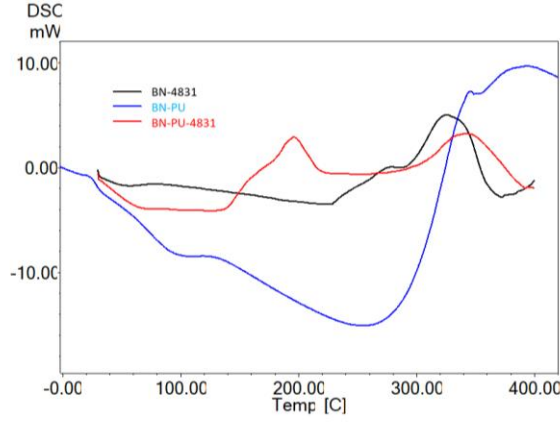


Şekil 3. PU selüloz ikili hidrojel sistemine ait liyofilizasyon sonrasında ait SEM görüntüleri.

Çalışma kapsamında elde edilen PU selüloz ikili hidrojel sistemine ait liyofilizasyon sonrasında ait SEM görüntüleri Şekil 3'te verilmiştir. Farklı büyüklüklerde verilen SEM görüntülerinden yapı oldukça homojen ve kaviteli olarak gözlenmiştir. Belli bölgelerde hızlı kurutmaya bağlı olarak fraktal bir yapı göstermiştir. Elde edilen tüm SEM görüntüleri klasik hidrojel yapıya benzerlik göstermektedir. Bu nedenle istenilen yapıda bir hidrojel yapısı elde edildiği ispatlanmıştır. Sentezlenen hidrojel yapıların medikal uygulamalarda kullanılması düşünüldüğünden belirli düzeyde termal kararlılığa sahip olması gerekmektedir. Bu nedenle elde edilen yapıya ait DTA ve DSC termogramları alınarak Şekil 4 ve 5'te verilmiştir.



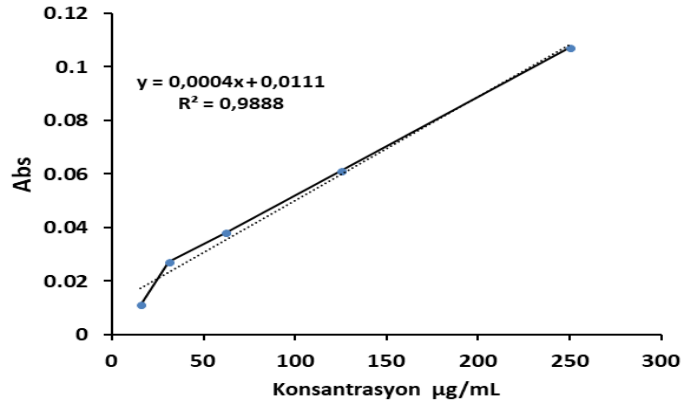
Şekil 4. PEG-1000 temelli poliüretan, poliüretan/selüloz ve selülozik yapılarına ait DTA termogramları.



Şekil 5. PEG-1000 temelli poliüretan, poliüretan/selüloz ve selülozik yapılarına ait DSC termogramları.

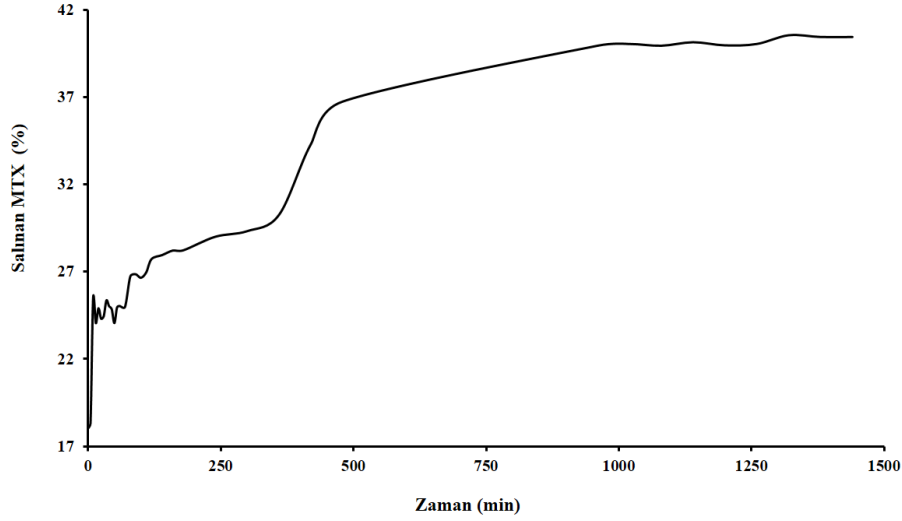
A. 2. MTX Salım Sonuçları

Öncelikle MTX'in maksimum absorpsiyon verdiği dalga boyu belirlenmiştir. Tarama sonucunda 330 nm dalga boyu çalışma dalga boyu olarak belirlenmiştir. MTX için belirlenen dalga boyunda (15,63-250 µg/mL aralığında) kalibrasyon eğrisi çizilmiştir. Şekil 6'da verilen kalibrasyon eğrisi için $r^2=0,9888$ değerine ulaşılmıştır.



Şekil 6. MTX için standart kalibrasyon eğrisi.

UV spektrofotometre ile kompozit yapılarda MTX salımının takibi için önce MTX'in kalibrasyon grafiği çizilmiştir. PU-4831 kompozit yapı daha önce etkinleştirilmiş ve hazır hale getirilmiş diyaliz torbalasın da 24 saat boyunca 37 °C'de pH 7,4'deki PBS ortamında tutuldu. Ölçümler, belirli zaman aralıklarında ortamdaki örneklerin UV spektrofotometre'de 330 nm dalga boyundaki okunması ile yapılmıştır. PBS tamponundaki MTX için pH 7,4'de standart eğrisi çizildikten sonra, hidrojel-MTX'in salımı için ilk bir saatte her 5 dakikada bir, ikinci bir saatte her 10 dakikada bir, üçüncü saatte ise her 20 dakikada bir ve 4, 5, 6, 7, 8, 16-23 ve 24. saatte 330 nm dalga boyunda absorpsiyon değerleri okundu. Salımı gerçekleşen MTX miktarı ölçülen absorpsiyon değerleri ile hesaplandı. Zamana karşı MTX salımının yüzdesi Şekil 7'de verilmiştir.



Şekil 7. (%) MTX salım grafiği.

Şekil 7'deki salım değerlerine baktığımızda salımın ilk 5 dakika da (~%15) içinde başladığını ve zamanla arttığını görüyoruz. En yüksek salımın 17 ile 22 saat arasında gerçekleşirken maksimum ilaç salımına 22. Saate ~%.41'e ulaşıldığını görüyoruz.

IV. SONUÇ

Bu çalışmada PEG-1000 temelli PU-selüloz hidrojeller başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Hidrojellerin hazırlanmasında PU'lar [24] ve selülozik malzemeler sıkça kullanılmaktadır [25]. İlaç salım çalışmalarında da ayrı ayrı PU ve selüloz içeren kimyasallar kullanılmaktadır. Güncel çalışmalara baktığımızda sentezlediğimiz PU-selüloz temelli hidrojellerin ilaç salımı yapılarının literatüre alternatif bir katkı sunduğunu görüyoruz.

V. KAYNAKLAR

- [1] K.E. Uhrich, S.M. Cannizzaro, R.S. Langer, and K.M. Shakesheff, "Polymeric Systems for Controlled Drug Release," *Chem. Rev.*, vol. 99, pp. 3181–3198, 1999.
- [2] S. Senapati, A.K. Mahanta, S. Kumar, and P. Maiti, "Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance," *Signal Transduction and Targeted Therapy*, vol. 3, no. 1, pp. 1-19, 2018.
- [3] T.R. Hoare, and D.S. Kohane, "Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges," *Polymer*, vol. 49, no. 8, pp.1993-2007, 2008.
- [4] S. C Lee, I.K. Kwon, and K. Park, "Hydrogels for delivery of bioactive agents: A historical perspective," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 65, no. 1, pp. 17-20, 2013.
- [5] W.E. Roorda, H.E. Bodde, A.G. De Boer, and H.E. Junginger, "Synthetic hydrogels as drug delivery systems," *Pharmaceutisch Weekblad*, vol. 8, no. 3, pp. 165-189, 1986.
- [6] A. Srivastava, T. Yadav, S. Sharma, A. Nayak, A.A. Kumari, and N. Mishra, "Polymers in drug delivery," *Journal of Biosciences and Medicines*, vol. 4, no. 1, pp. 69-84, 2015.

- [7] M. Dadsetan, Z. Liu, M. Pumberger, C.V. Giraldo, T. Ruesink, L. Lu, and M. J. Yaszemski, "A stimuli-responsive hydrogel for doxorubicin delivery," *Biomaterials*, vol. 31, no. 31, pp. 8051-8062, 2015.
- [8] T.W. Steele, C.L. Huang, E. Widjaja, F.Y. Boey, J.S. Loo, and S.S. Venkatraman, "The effect of polyethylene glycol structure on paclitaxel drug release and mechanical properties of PLGA thin films," *Acta Biomaterialia*, vol. 7, no. 5, pp. 1973-1983, 2011.
- [9] M. Casolaro, R. Cini, B. Del Bello, M. Ferrali, and E. Maellaro, "Cisplatin/hydrogel complex in cancer therapy," *Biomacromolecules*, vol. 10, no. 4, pp. 944-949, 2009.
- [10] N. Taleblou, M. Sirousazar, Z.M. Hassan, and S.G. Khaligh, "Capecitabine-loaded anti-cancer nanocomposite hydrogel drug delivery systems: In vitro and in vivo efficacy against the 4T1 murine breast cancer cells," *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, vol. 31, no. 1, pp. 72-92, 2020.
- [11] J. Blanchette, K. Park, and N.A. Peppas, "Oral administration of chemotherapeutic agents using complexation hydrogels," *MRS Online Proceedings Library (OPL)*, 724, 2002.
- [12] N. Saba, P. Tahir, and M. Jawaid, "A review on potentiality of nano filler/natural fiber filled polymer hybrid composites," *Polymers*, vol. 6, no. 8, pp. 2247-2273, 2014.
- [13] P. Albuquerque, L.C. Coelho, J.A. Teixeira, and M.G. Carneiro-da-Cunha, "Approaches in biotechnological applications of natural polymers," *Aims Molecular Science* vol. 3, no. 3, pp. 386-425, 2016.
- [14] E. Ruel-Gariépy, M. Shive, A. Bichara, M. Berrada, D. Le Garrec, A. Chenite, and J.C. Leroux, "A thermosensitive chitosan-based hydrogel for the local delivery of paclitaxel," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 57, no. 1, pp. 53-63, 2004.
- [15] S. Patel, and A. Goyal, "Applications of natural polymer gum arabic: a review," *International Journal of Food Properties*, vol. 18, no. 5, pp. 986-998, 2015.
- [16] J.M. Anderson, and M.S. Shive, "Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 28, no. 1, pp. 5-24, 1997.
- [17] S. Ghosh, "Recent research and development in synthetic polymer-based drug delivery systems," *Journal of Chemical Research*, vol. 2004, no. 4, pp. 241-246, 2004.
- [18] E.S. Lee, S.W. Kim, S. H. Kim, J.R. Cardinal, and H. Jacobs, "Drug release from hydrogel devices with rate controlling barriers," *Journal of Membrane Science*, vol. 7, no. 3, pp. 293-303, 1980.
- [19] A. Xie, M. Zhang, and S.I. Inoue, "Influence of β -cyclodextrin on morphologies and chemical, thermal, and mechanical properties of non-chain extended polyurethane elastomers," *Journal of Polymer Research*, vol. 23, pp. 1-9, 2016.
- [20] Y. Zhou, H. Li, and Y.W. Yang, "Controlled drug delivery systems based on calixarenes," *Chinese Chemical Letters*, vol. 26, no. 7, pp. 825-828, 2015.
- [21] F. Alışık, M. Burç, S. Titretir Duran, Ö. Güngör, M. A. Cengiz, S. Köytepe, "Development of Gum-Arabic-based polyurethane membrane-modified electrodes as

voltammetric sensor for the detection of phenylalanine,” *Polym. Bull.* vol. 78, pp. 4699–4719, 2021.

[22] L.-J. Huang, L. Wen-Jau, and C. Yi-Chun, “Bio-Based Hydrogel and Aerogel Composites Prepared by Combining Cellulose Solutions and Waterborne Polyurethane,” *Polymers* vol. 14, no. 1: 204, 2022.

[23] K.H. Ramteke, and L.K. Nath, “Formulation, evaluation and optimization of controlled release hydrogel microspheres for colon targeted drug delivery,” *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, vol. 4, no. 2, pp. 1739, 2012.

[24] M. Kamaci, “Polyurethane-based hydrogels for controlled drug delivery applications,” *European Polymer Journal*, vol. 123, 109444, 2020.

[25] V. Gopinath, S. Saravanan, A.R. Al-Maleki, M. Ramesh, and J. Vadivelu, “A review of natural polysaccharides for drug delivery applications: Special focus on cellulose, starch and glycogen,” *Biomedicine , and Pharmacotherapy*, vol. 107, pp. 96-108, 2018.