

Ecz. Selcan TÜRKER

1978 Ankara doğumlu. Eczacılık öğrenimine 1995 yılında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde başladı. 1998 yılında yatay geçişle Hacettepe Üniversitesi'ne geçip, 1999 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldu. 2002 yılında Radyofarmasi Bölümü'nde yüksek lisans programına başladı. Halen Radyofarmasi ABD'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.

A. Yekta Özer: Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi Anabilim Dalı

LİPOZOMLARIN/JELLERİN ve BUNLARIN YAPISINA GİREN HAMMADDELERİN GAMA RADYASYONLA STERİLİZASYONU

1.1. Gama Radyasyon İşlemi Nedir?

Gama radyasyon işlemi ürünün kontrol edilen düzeylerde iyonize edici radyasyona tabi tutulmasıdır. Radyasyonun kontrol edilmesi radyasyon dozunun ayarlanmasıdır. Bu doz, ürüne en az basarı verecek ancak ürün üstündeki mikrobiyal yükü istenen düzeylere indirmek için gerekli olan dozdur ve ürünün radyasyona maruz kalma süresi ile kontrol edilir

(Erdoğan, 2001, Reid, 1995, Gopal, 1988).

Seçilen radyasyon dozu:

- Üründeki radyasyona duyarlı mikroorganizmaların sayısına,
- İstenilen sterilite temin seviyesine ve
- Ürünün radyasyona duyarlılığına bağlıdır.

Dolayısıyla, ürünün radyasyona maruz kaldığı süreyi azaltmak için en önemli nokta ürünün mikrobiyal kontaminasyon riski ve başlangıçtaki mikrobiyal yükün mümkün olduğu kadar az olmasıdır. Bu da GMP (İyi Üretim Kuralları)'nin önemini vurgulamaktadır (Özer, 2003).

Gama radyasyonu ve yüksek enerjili ışınlarla sterilizasyon ilk olarak BP 1993 Appendix III ve USP XVII Appendix II'de endüstriyel sterilizasyon olarak yer almıştır:

"Gama radyasyon genellikle sterilizasyon amaçlı olarak 25 kGy dozda kullanılmaktadır. Valide edilmek şartıyla diğer dozlar da sterilizasyonda kullanılabilir. Eğer 25 kGy'den düşük doz kullanılırsa, ürünün ilave bir yöntemle ışınlama öncesinde mikroorganizma yükünün izlenmesi gerekir."

1.2. Neden Gama Radyasyonu:

Gama Radyasyonunun üstünlükleri şöyle sıralanabilir:

- Gama radyasyonun ambalaj materyallerinden geçebilme özelliği sayesinde ürün ya da etkin madde, paketlenmiş halde sterilize edilir.

- Enjektörler, flakonlar, infüzyon setleri gibi ambalaj materyallerinin yanı sıra mikroküreler, lipozomlar, monoklonal antikorlar gibi ilaç taşıyıcı yeni sistemler de başarıyla sterilize edilebilir.

- Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında tek değişkenin zaman olduğu bu işlemin validasyonu oldukça kolaydır. 60Co kaynağı yerleştirildikten ve gerekli doz saptandıktan sonra taşıyıcının kaynak çevresi boyunca hareketinde her pozisyonda kalması gereken süreyi kontrol etmek üzere zaman ayarlı saatler kullanılır.

- Dozimetri sisteminin kullanılması, işlem süresince ve de işlem sonrasında sonuçların uygunluğunun göstergesidir. Bu sistemle ürünün maruz kaldığı doz gösterildiği için, ayrı bir sterilite testine gerek yoktur. Ürün sterilizasyon sonrası ayrı bir işleme tabi tutulmadan tüketiciye ulaştırılabilir, yani karantina süresi gerekmez.

- Endotoksin düzeyinin azalması; bu işlem sterilizasyon yöntemleri arasında sadece radyasyonla sterilizasyonla başarılabilir ki; bu da radyasyonla sterilizasyonun en büyük avantajlarından bir tanesidir (Olguner, 2000; Reid, 1995; Gopal, 1988).

1.3. GAMA RADYASYONUN UYGULAMA ALANLARI:

Gama radyasyonun sağlık alanında uygulamaları arasında ilaç, kozmetik ve tıbbi malzeme endüstrisinde kullanımı gelmektedir.

Gama radyasyonla sterilize edilebilen farmasötik dozaj şekilleri şunlardır:

- Steril etkin madde ve yardımcı maddelerin aseptik ortamda karıştırıldığı ve steril paketlere konduğu oftalmik pomatlar,

- Sulu çözeltileri halinde stabil olmayan, kullanımdan hemen önce çözülen veya süspansiyon verecek şekilde disperse edilen steril enjeksiyonluk tozlar,

- Steril etkin madde ve yardımcı maddelerin basınç altında doldurulduğu aerosoller,

- Enjeksiyonluk lipozomal, nanosferik ve mikrosferik kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler,

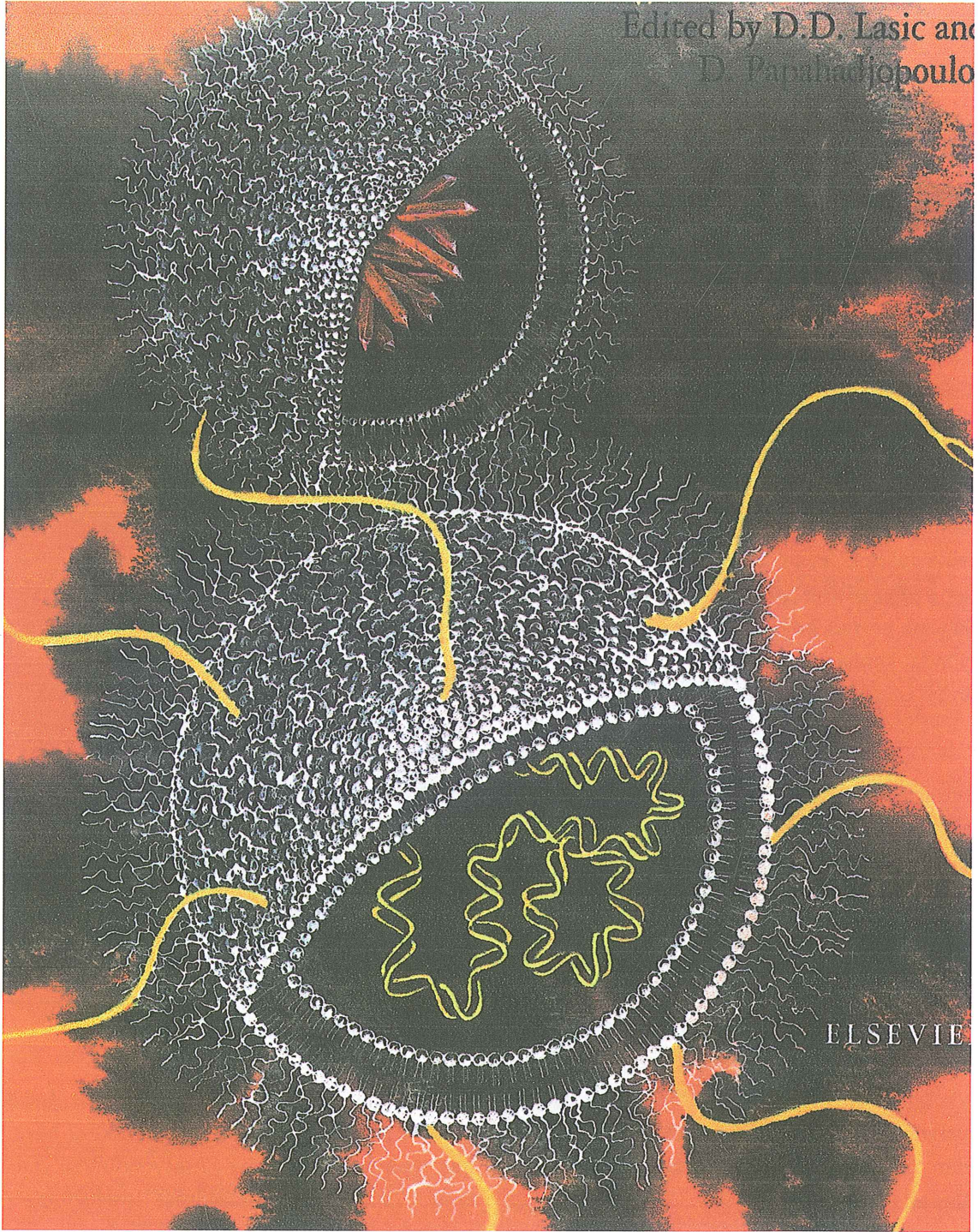
- İmplantasyonla uygulanabilen polimerik ilaç taşıyıcı sistemler (Olguner, 2000).

Genel olarak ortamda nem varlığı ilacın radyasyon stabilitesini azalttığından, katı dozaj şekilleri veya susuz formülasyonlar, sulu ortamdakilere göre daha stabildirler.

1.3.1 Lipozomların ve Fosfolipitlerin Gama Radyasyonla Sterilizasyonu

Lipozomların sterilizasyonu için beş farklı yöntem belirtilmiştir. Bunlar, buhar, kuru hava, gaz, iyonize radyasyon ve filtrasyondur. Bu yöntemler mikrobiyal uzaklaştırma, işlemlerindeki parametreler ve ürüne uygulanabilirlik açısından birbirlerinden farklılık gösterirler. Hepsinde de ortak özelliği taşıyor: a) Steriliteyi temin etmeleri b) Etkilerinin ispatı için validasyona ihtiyaç duymalarıdır. Sterilizasyon yöntemlerinin hangisinin seçileceğine ürünün yapısına göre karar verilmelidir. Isıya hassas olan sıvılar genellikle filtras-

Edited by D.D. Lasic and
D. Papiadajopoulos



ELSEVIER

yonla sterilize edilirler. Sterilizasyon işleminin seçimi metodun ürün kalitesine veya estetiğine etkisi, sterilizasyon işleminin ekonomik olup olmasına ve sterilizasyon işleminin ihtiyaç duyduğu şartlara bağlıdır (Vemuri, 1995).

Lipozom formülasyonları ısıya duyarlıdır ve lipidler yüksek sıcaklıkta (121° C) hidrolize olurlar. Gama radyasyonla sterilizasyonun doymamış lipidlerin peroksidasyonunu hızlandırdığı ve hidrolize neden olduğu ve lipozom formülasyonları

için en uygun sterilizasyon yönteminin 0.2 µm membran filtrelerden süzmek olduğu bazı çalışmalarda söylene de gamma radyasyon farmasötikler için kanıtlanmış bir sterilizasyon yöntemidir ve lipozomlar için de alternatif bir sterilizasyon yöntemi olabilir görüşü üzerinde çalışmalar devam etmektedir (**Vemuri, 1995; Korkmaz, 1996; Abuhanoğlu, 1998; Erdoğan, 2001**).

Lipozomlar üzerinde gama radyasyonun etkisi ile ilgili çok sayıda makale bulunmasının nedeni lipozomların, gama radyasyonun hücrelerin ve yiyeceklerin içine nasıl etki ettiğini anlamada çok iyi birer model sistem olmalarıdır (**Zuidam, 1996; Korkmaz, 1996; Abuhanoğlu, 1998; Erdoğan, 2001**).

Kontrollü ilaç salan sistemlerden olan lipozomlar ya da fosfolipid vezikülleri, ilk kez 1965' de Bangham ve ark. ları tarafından tanımlanmıştır. Lipozomlar, fosfolipitlerin sulu ortamda disperse edilmeleriyle kendiliğinden oluşan, ince lipit membranlardan meydana gelen, içinde sulu bir kısım bulunduran küresel veziküllerdir (**Bangham, 1965**). Veziküller, biyolojik membranı hatırlatan küresel kabuk şeklinde basit, bir veya daha çok fosfolipid çift tabaka membranlarından meydana gelen ve ilaçların yapısına bağlı olarak hem suda hem de yağda çözünen, ilaçları taşıyabilme özelliğine sahip yapılarıdır (**Vemuri, 1995**).

Gama radyasyondan sonra fosfolipitlerde meydana gelen değişikliklerle ilgili olarak çok fazla veri olsa da henüz bu mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu bilinmezliklere rağmen, insanlarda parenteral olarak kullanılacak lipozomların gama radyasyonla sterilizasyonu ile ilgili çalışmalar hala devam etmektedir (**Zuidam, 1996**).

Lipozom dispersiyonlarında gama radyasyondan sonra meydana gelen fiziksel ve kim-

yasal değişikliklerin belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada; hava atmosferinde doymuş fosfolipidler kullanılmış ve meydana gelen değişikliklere hangi faktörlerin etki ettiği incelenmiştir. Bunun için dipalmitoil fosfotidilkolin (DPPC), dipalmitoil fosfotidiletanolamin veya dipalmitoil fosfotidilgliserol (DPPG) veya bu ikisinin karışımı kullanılmıştır. Lipozom dispersiyonlarının kimyasal parçalanması ışınlama dozunun fraksiyonu olarak pH ölçümüyle yapılmıştır. Fosfolipid konsantrasyonu Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC), toplam yağ asiti miktarı Gaz Likit Kromatografisiyle (GLC) ve suda çözünür fosfor bileşikleri fosfat tayini ile belirlenmiştir. Lipozomlardaki fiziksel stabilite değişikliklerine gelince; partikül büyüklüğündeki değişiklikler Işık Saçınımı (DLC); termotropik davranışları Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) ve membran stabilitesi floresans anizotropisi ile tayin edilmiştir. Sonuç olarak, doymuş fosfolipitlerin hava ortamında gama radyasyondan etkilendikleri kimyasal ve fiziksel analizlerle gösterilmiştir. HPLC analizleri göstermiştir ki, ışınlamanın meydana getirdiği hasar fosfolipitin tipine (DPPC<DPPG), lipozom konsantrasyonuna (20<2 mM) ve lipozomun partikül büyüklüğüne bağlıdır ve lipozomal fosfolipitlerin yarışmalı etkileşmesine (DPPC ve DPPG), fosfat tamponunun varlığına (pH= 7.4), pH' ya ve sodyum klorür varlığına bağlı değildir (**Zuidam, 1996**).

Erdoğan ve ark. larının yaptığı bir çalışmada, lipozom/niozom formülasyonlarının yapısına giren toz haldeki bileşenlerin (dimiristoil fosfotidilkolin (DMPC), sürfaktan I (SUR I), sifingomiyelin (SPH), sterilamin (SA), disetil fosfat (DCP), kolesterol (CHOL)) gama radyasyonla sterilizasyonundan sonra meydana gelen fizikokimyasal ve mikrobiyolojik değişiklikler (sterilite testi, organoleptik kontrol, ESR, IR, NMR, DSC) incelenmiştir. Işınlama dozu olarak 15 kGy seçilmiştir. Organoleptik kontroller sonucunda lipitlerin renklerinde bir değişiklik olmazken, DMPC ör-

neklerinin kokusunda bir değişiklik gözlenmiştir. DSC sonuçları lipitlerin termotropik davranışlarının değiştirdiğini gösterirken, IR ve NMR sonuçlarında bir değişikliğe rastlanmamıştır. Çalışmanın sonucunda, lipozom/niozom bileşenlerinin gama radyasyonla sterilizasyonunun bu maddelerin yapısında önemli bir değişiklik yapmadığı sonucuna varılmıştır (Erdoğan, 2004).

Fosfolipitler gibi organik moleküller gama radyasyondan hem kimyasal bağların kırılmasıyla direkt olarak hem de gama radyasyon sonucu oluşan türlerin reaksiyonları sonucu (partiküler olmayan radikaller) indirekt olarak etkilenirler. Hidroliz olayının dışında, dehidrojenasyon, zincir kırılması ve dimerizasyon gibi degradasyon olayları da gerçekleşir (Zuidam, 1996).

Yapılan başka bir çalışmada DPPC, dipalmitoil fosfotidiletanolamin (DPPE) veya DPPG gibi fosfolipitlerden hazırlanan lipozomların gama radyasyonla ışınlanması dipalmitoil fosfotidik asit (DPPA) ve lizofosfolipitlerin oluşumuyla sonuçlandığı ifade edilmiştir. Dipalmitoil fosfotidilgliserol (DPPG) ve fosfolipidler; oleik asit yerine palmitik asit içerenlerin veya bu yağ asitlerinin karışımlarının, gama radyasyonla benzer şekilde parçalandıkları rapor edilmiştir (Tinsley, 1993).

Radyasyona dirençli *Bacillus pumilus* sporları, 25 kGy dozda, uygun sterilizasyon dozu olarak seçilmiştir. Gama radyasyon işlemi sırasında lipozomlar, direkt olarak gama radyasyondan veya suyun radyoliziyle oluşan radikallerden etkilenebilirler. Radikallerin lipozomal membrana atağından dolayı, radyasyonun indirekt etkisi bozunmada en önemli neden sayılmıştır (Stensrud, 1997).

Lipozomların gama radyasyonla sterilizasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda, gama radyas-

yon sırasında fosfolipitlerin parçalandığı belirtilmiştir. Doymamış fosfolipitlerin peroksidasyonuna ek olarak lizofosfolipitler, serbest yağ asitleri, fosfatidik asit (PA) ve değişik hidrokarbonların da belirlenmesi radyasyonun parçalanma ürünlerine yol açtığını göstermektedir. Radikal süpürücüler eklenerek veya dondurarak ve liyofilize ederek parçalanma önlenmeye çalışılmıştır. Gama radyasyonla ışınlanmış lipozomların fiziksel özelliklerinin (partikül büyüklüğü, çifte tabaka bütünlüğü, geçirgenlik), kimyasal yapıdaki çeşitliliklere göre daha az hassas olduğu belirlenmiştir (Zuidam, 1995). Şaşırtıcı olarak nötral lipozomların arasındaki artmış elektrostatik itmeden dolayı, fiziksel stabilitenin arttığı ve nötral lipozomlarda agregasyon ve birleşmenin engellendiği rapor edilmiştir (Stensrud, 1997).

Lipozomlar esas olarak fosfolipitlerden ve fosfotidil kolinden oluşur. Gama radyasyon sırasında fosfolipitlerin parçalanması ve parçalanma ürünlerinin oluşması lipozomların toksik özelliğini artırabilir. Yapılan bir çalışmada, gama radyasyonla ışınlanmış farklı lipozomların toksik etkileri üzerinde çalışılmıştır. Lipozomların kan hücreleriyle etkileşmesi incelenmiş ve uygun fosfolipitlerin seçimi yapıldıktan sonra, gama radyasyonla non-toksik, steril lipozom süspanسیونlarının elde edilebileceği görülmüştür (Stensrud, 1999).

ışınlanmış ve ışınlanmamış disterail fosfotidilgliserol (DSPG) lipozomlarında, inkübasyondan sonra platelet agregasyonuna bakılmış ve agregasyonun küçük ve geri dönüşümlü olduğu görülmüştür. Negatif yüklü fosfolipitlerden oluşan lipozomlar (DSPG) da da, plazma koagülasyon süresi uzadıkça toksik etkilerin arttığı saptanmıştır. Gama radyasyondan sonra, test edilen tüm süspanسیونlarda eritrosit hemolizi meydana gelmiştir. Hemolizin derecesi, lipozom süspanسیونunda doymamış ve yüklü fosfolipitlerin içeriğine bağlıdır. Fakat hemolizin derecesi dü-

şüktür ve klinik olarak bir sorun oluşturmadığı görülmüştür. Doymuş fosfolipitlerden oluşmuş lipozomların, kan hücreleri için toksik olmadığı ve gama radyasyonun lipozomların ilaç taşıyıcı özelliğini etkilemediği rapor edilmiştir (**Stensrud, 1999**). Fakat, yumurta lesitini, kolesterol ve stearilaminden (4:3:1) oluşan ve gama radyasyonla ışınlanmış lipozomların (15 kGy) hiçbir yan etki görülmeden hastalara yüksek hacimlerde verildiği ifade edilmiştir (**Coune, 1983**).

Fiziksel özelliklerdeki minimum değişikliklere ve toksikolojik sonuçların teşvik edici olmasına rağmen, yüksek miktarlarda parçalanma ürününün oluşması, sulu lipozom preparatları için gama radyasyonla sterilizasyonun sınırlayıcı olabileceği şeklinde rapor edilmiştir (**Stensrud, 1999**).

Buna alternatif ise lipozom hazırlamadan önce katı fosfolipitleri sterilize etmek veya liyofilize tozu sulandırmadan önce sterilize etmek olarak belirtilmiştir (Anderson, 1994). Bu konuyla ilgili olarak çalışma sayısı azdır ve bu alanda çok daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. Yapılan bir çalışmada gama radyasyonun hem katı halde hem de liyofilize halde fosfolipitlere (DSPC ve DSPG) etkisi incelenmiştir. Katı ve liyofilizatlarında kimyasal ve fiziksel analizin ardından (pH, FTIR, P-NMR, TGA, DSC, X-ışınları), hazırlanan lipozomların fiziksel karakterizasyonu (zeta-potansiyel, partikül büyüklüğü/difüzyon sabiti, turbidite, viskozite, faz geçiş davranışı) yapılmıştır (**Stensrud, 1999**).

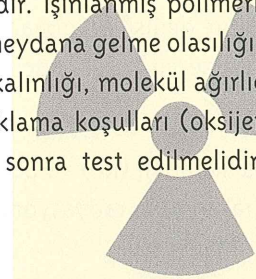
Fosfolipidler katı ve liyofilize halde gama radyasyonla sterilize edildiklerinde kimyasal parçalanmanın çok az olduğu görülmüştür. Bu noktadan hareketle katı ve liyofilize doymuş fosfolipidler için uygun bir sterilizasyon yöntemidir denilebilir. Fakat, sonradan üretilen lipozomların fiziksel özelliklerinde değişikliklere rastlanmıştır. Süspansiyonun viskozitesini etkileyebilecek küçük lipozomlar oluşmuştur (**Stensrud, 1999**).

Bunun devamı olarak yapılan başka bir çalışmada lipozom bileşiminin ve gama radyasyonun hücre kültürü ile etkileşmesi incelenmiştir. Bunun için, iki farklı hücre kültüründe büyüme inhibisyon testleri ve toksisite testleri yapılmıştır. Doymamış fosfolipitlerden oluşan lipozomların hücrelere toksik etkisi olduğu ve bu toksik etkinin gama radyasyondan sonra arttığı görülmüştür. Doymuş fosfolipitlerle hazırlanan lipozomlarla ise hiçbir toksik etki ve ilaç taşıyıcı özelliklerinde ve güvenilirliklerinde hiçbir değişme gözlenmemiştir. Bu bulgular ışığında araştırmacılar bu tür fosfolipitlerle hazırlanan lipozomlar için gama radyasyonla sterilizasyonun güvenli ve uygun bir yöntem olduğunu söylemişlerdir (**Stensrud, 1999**).

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki lipozomların gama radyasyonla güvenli şekilde sterilize edilmesi ümit vericidir ama bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ve veriye gereksinim vardır.

1.3.2. Polimerlerin ve Bunlarla Hazırlanan Taşıyıcı Sistemlerin Gama Radyasyonla Sterilizasyonu

Polimerlerin radyasyonla sterilizasyonunda kişisel deneyimin yanında, maddelerle ilgili data banklar, temin edilen firma bilgileri ve literatür kaynakları yol göstericidir. Madde seçerken özellikle, filmler, kaplamalar ve fiberlerle olduğu kadar düşük radyasyon direncine sahip maddeler (asetal, polipropilen, teflon) kullanılacaksa dikkatli olunmalıdır. Işınlanmış polimerlerde fiziksel değişiklik meydana gelme olasılığı unutulmamalıdır. Kesit kalınlığı, molekül ağırlığı, morfoloji, nem ve saklama koşulları (oksijen/sıcaklık) ışınlamadan sonra test edilmelidir (**Hemmerich, 2000**).



Radyasyonla sterilize edilecek materyallerin seçiminde öncelikle aşağıdaki kurallara dikkat edilmelidir:

- * Medikal plastiklerin çoğu radyasyona dayanıklıdır.
- * Materyalin en yüksek molekül ağırlıklı formu kullanılmalıdır.
- * Aromatik materyaller alifatiklere göre daha dayanıklıdır.
- * Amorf maddeler yarı kristal maddelere göre daha dayanıklıdır.
- * Antioksidanların yüksek miktarları, radyasyona direnci iyileştirir.
- * Düşük yoğunluklu maddeler yüksek yoğunluklu maddelere göre radyasyona daha dayanıklıdır.
- * Yarı kristal maddeler için, kristal özellik azaldıkça radyasyona direnç artar.
- * Oksijen geçirgenliği az olan maddeler, radyasyona daha dayanıklıdır.
- * Asetal, polipropilen veya teflon gibi maddelerle çalışmadan kaçınılmalıdır (**Hemmerich, 2000**).

Son yıllarda terapötik ilaç taşıyıcı sistemlerin formülasyonlarında polimerik taşıyıcıların kullanımları, sağladıkları bazı üstünlükler nedeniyle çok yoğunlaşmıştır. Yapılan bir çalışmada enjekte edilebilir kemik biyomateryallerine gama radyasyonun etkisi incelenmiştir. Enjekte edilebilir kalsiyum fosfat çimentosu, selüloz türevlerinden, kitosan çözeltilisinden, aljinatlardan ve diğer polimerlerden oluşmuştur ve kimyasal aktivitesinde herhangi bir değişiklik olmadan gama radyasyonla sterilize edildiği ifade edilmiştir (**Zahraoui, 1999**).

Kappa-karagen (KC) ve polietilen oksit (PEO) kullanılarak, gama radyasyonla hidrojel sistemi

hazırlanmıştır. Polimerler hidrojellerin hazırlanmasında en çok tercih edilen gruptur. Karagen de önemli bir hidrofilik polimerdir. Örnekler oda sıcaklığında Co-60 kaynağıyla 10 kGy.sa-ı dozda ışınlanmıştır. Molekül ağırlığı düşük (LPEO), orta (MPEO) derecede olan PEO kullanılarak hazırlanan sistemlerde ışınlama sonrasında sonuç olarak, jel içeriği, şişme özellikleri ve jel kuvveti açısından en iyi özelliği MPEO' nun gösterdiği belirtilmiştir (**Tranquilan-Aranilla, 1999**).

Osteoartrit tedavisinde tercih edilen hyaluronik asit hidrojelieri intra-artiküler amaçlı olarak hazırlanmıştır. Hidrojeler için en uygun sterilizasyon yöntemini seçmek için (buhar, etilen oksit ve gama radyasyonla sterilizasyon) değerlendirilmeler yapılmıştır. Sterilizasyondan önce ve sonra jellerin morfolojik özelliklerine ve şişme özelliklerine bakılmıştır. Gama radyasyon dozu 25 kGy' dir ve 4 saat devam etmiştir. Çalışma sonucunda gama radyasyonla sterilizasyon sonrası hidrojinin özelliklerinde, şişmesinde bir değişikliğe rastlanmamıştır. Tüm yöntemlerde hyaluran ağında bir değişiklik gözlenmediği ifade edilmiştir (**Barbucci, 2002**).

Gama radyasyonun oküler amaçlı olarak hazırlanan polimerik nanoküreler üzerindeki etkisinin incelendiği bir başka çalışmada, gama radyasyon dozu 2.5 Mrad olarak tercih edilmiştir. Gama radyasyonun ardından, moleküler ağırlıkta belirgin bir düşüş kaydedilmiştir. Bunun nedeni olarak ışınlamanın neden olduğu radikal oluşumu ile bağlantılı olarak polimer zincirlerinin çapraz bağlanması gösterilmiştir. Nanokürelerin partikül büyüklüklerinde ise herhangi bir değişiklik olmadığı rapor edilmiştir (**Masson, 1997**).

Sonuç olarak gama radyasyon, biyoparçalanabilir poliesterlere dayanan mikroküreler ve implantlar gibi parenteral ilaç taşıyıcı sistemler için potansiyel bir sterilizasyon yöntemi olarak görüne de gama radyasyonun ilacın özelliklerini değiştirebileceği unutulmamalıdır.

Referanslar:

1. Abuhanoğlu G. Böbrek Görüntüleme Ajanlarının Radyofarmasötik Kit Haline Getirilmesi ve İlaç Taşıyıcı Sistemlerde Formülasyonu Üzerinde Çalışmalar, Master Tezi , Ankara, 1998.
2. Barbucci, R., Lamponi, S., Borzacchiello, A. Hyaluronic acid hydrogel in the treatment of osteoarthritis. *Biomaterials*, 23, 4503-4513, 2002.
3. Erdoğan, S. Derin Ven Trombuslarının Teşhisi ve Sintigrafik Görüntülenmesi Amacıyla Geliştirilen İlaç Taşıyıcı Sistemler Üzerinde İn Vitro ve İn Vivo Çalışmalar. Doktora Tezi, Ankara, 2001.
4. Erdoğan S., Özer, A.Y., Ekizoğlu, M., Özalp, M., Çolak, Ş., Korkmaz, M. Gamma İrradiation of Liposomal Phospholipids, 2004 (submitted).
5. Gopal N. G. S. Guides for radiation sterilization of pharmaceuticals and decontamination of raw materials. *Radiat. Chem.*, 32, 619-22, 1988.
6. Korkmaz M. DTPA (Dietilen Triamin Penta Asetik Asit) İçeren Lipozom ve Niozom Taşıyıcı Sistemleri ve Tc-99m-DTPA Kitlerinin Görüntülemelerde Kullanımları ve Kalite Kontrolleri Üzerinde Çalışmalar, Master Tezi, Ankara, 1996.
7. Masson, V., Maurin, F., Fessi, H., Devissaguet. Influence of sterilization processes on poly(ϵ -caprolactone) nanospheres. *Biomaterials*, 18, 327-335, 1997.
8. Olguner, Güldem. Sülfonamit Grubu İlaçların Gama Radyasyon ile Sterilizasyonu ve Diğer Yöntemlerle Karşılaştırılması. Master Tezi, Ankara, 2000.
9. Özer, A. Y. Gama Radyasyon Ve Gama Radyasyonla Sterilizasyon. 3. Sterilizasyon ve Dezenfeksiyon Kongresi, Samsun, 2-4 Ekim, 2003.
10. Reid B.D. Gama processing technology: An alternative technology for terminal sterilization of parenteral. *PDA J. Pharm. Sci. Tech.*, 9, 83-9, 1995.
11. Stensrud, G., Pasi, S., Larsen, T., Sandset, P.M. Toxicity of gamma irradiated liposomes. 1. In vitro interactions with blood components. *Int. J. Pharm.* 178, 33-46, 1999.
12. Stensrud, G., Pasi, S., Larsen, T., Sandset, P.M. Toxicity of gamma irradiated liposomes. 2. In vitro effects on cells in culture. *Int. J. Pharm.* 178, 47-53, 1999.
13. Stensrud, G., Redford, K., Smistad, G., Karlsen, J. Effects of gamma irradiation on solid and lyophilised phospholipids. *Rad. Phys. Chem.* 56, 611-622, 1999.
14. Tranquilan-Aranilla C., Yoshii F., Dela Rosa A.M., Makuuchi K. Kappa-carrageenan-polyethylene oxide hydrogel blends prepared by gamma irradiation, *Rad. Phys. Chem.*, 55, 127-131, 1999.
15. Zahraou C. and P. Sharrock P. Influence of Sterilization on Injectable Bone Biomaterials. *Bone*, 25, 63-65, 1999.
16. Zuidam, N.J., Versluis, C., Vernooy, E. Gamma-irradiation of liposomes composed of saturated phospholipids. Effect of bilayer composition, size, concentration and absorbed dose on chemical degradation and physical destabilization of liposomes. *Biochim. Biophys. Acta*, 1280, 135-148, 1996.

