



T.C.
YALOVA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**ETİL SELÜLOZ YAPISININ KONTROLLÜ İLAÇ SALINIMININ
İNCELENMESİ**

**Büşra TURAN
185107011**

**Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı
Kimya ve Süreç Mühendisliği Programı**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Pelin BARAN

ARALIK 2021



T.C.
YALOVA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

ETİL SELÜLOZ YAPISININ KONTROLLÜ İLAÇ SALINIMININ
İNCELENMESİ

Büşra TURAN
185107011

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı
Kimya ve Süreç Mühendisliği Programı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Pelin BARAN

ARALIK 2021

ÖNSÖZ

Üniversite hayatım süresince bilgi ve tecrübeleri ile yolumu ışıktandıran, her koşulda büyük sabırla bana destek olan, fikirlerini paylaşmaktan kaçınmayan kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Pelin BARAN'a sonsuz sevgi ve saygı ile teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, 2020/YL/008 no'lu projeye destekleri için Yalova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine teşekkürlerimi sunarım.

Sonsuz sevgi ve güvenleriyle bana güç veren, hayatım boyunca maddi ve manevi olarak hep yanımda olan, ihtiyaç duyduğum her an desteklerini hissettiğim biricik babam Eşref TURAN'a, sevgili annem Nursen TURAN'a, kıymetli abim Fatih TURAN'a ve yol arkadaşım Ömer Faruk ŞAHİN'e sonsuz minnet ve sevgi ile teşekkürlerimi sunarım.

Aralık 2021

Büşra TURAN
Kimya ve Süreç Mühendisi

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
	No
KISALTMALAR	xiii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xv
ŞEKİL LİSTESİ.....	xvii
ÖZET.....	xxi
ABSTRACT	xxiii
1. GİRİŞ	1
2. ADSORPSİYON.....	3
2.1. Adsorpsiyon Türleri	3
2.1.1. Fiziksel adsorpsiyon.....	3
2.1.2. Kimyasal adsorpsiyon	3
2.1.3. İyonik adsorpsiyon	3
2.2. Adsorpsiyonu Etkileyen Faktörler	4
2.3. Adsorpsiyon İzotermleri	5
2.4. Adsorpsiyon Kinetiği	8
2.5. Adsorpsiyon Termodinamiği	9
3. KONTROLLÜ İLAÇ SALINIM SİSTEMLERİ.....	11
3.1 Polimer Sistemlerinden İlacın Kontrollü Salınımı	12
3.1.1. Difüzyon kontrollü ilaç salınım sistemleri	12
3.1.1.1. Membran sistemler.....	12
3.1.1.2. Matris sistemler	13

3.1.2. Kimyasal kontrollü ilaç salınım sistemleri	14
3.1.2.1. Vücutta aşınan sistemler	14
3.1.2.2. Zincire takılı sistemler	14
3.1.3. Çözücünün harekete geçirdiği sistemler	15
3.1.3.1. Şişme kontrollü sistemler	15
3.1.3.2. Ozmotik kontrollü sistemler	15
3.2. Kontrollü İlaç Salınım Sistemlerinin Kullanım Alanları	16
3.2.1. Oral yolla gerçekleşen ilaç salınım sistemleri	16
3.2.2. Parenteral yolla yapılan ilaç salınım sistemleri	16
3.2.3. Transdermal yolla yapılan ilaç salınım sistemleri	16
3.2.4. İntranazal yolla yapılan ilaç salınım sistemleri	17
3.2.5. Oküler yolla yapılan ilaç salınım sistemleri	17
3.2.6. Vajinal yolla yapılan ilaç salınım sistemleri	17
3.3. Kontrollü İlaç Salınım Sistemlerin Avantajları ve Dezavantajları	17
3.4. Kontrollü İlaç Salınım Kinetiği	18
4. KONTROLLÜ İLAÇ FORMÜLASYONUNDA KULLANILAN POLİMERLER.....	21
4.1. Etil Selüloz	21
4.1.1. Etil selülozun genel özellikleri	21
4.1.2. Etil selülozun farmasötik formülasyonlarda uygulanması	22
4.2. Kitosan	23
5. KURKUMİN.....	25
5.1. Kurkuminin İlaç Salınım Sistemlerinde Kullanımı	25
5.2. Kurkuminin Antikanserojen Etkisi	26



6. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI	29
6.1. Adsorpsiyon Çalışmaları	29
6.1.1. Kurkumin adsorpsiyon çalışmaları	29
6.2. İlaç Salınım Çalışmaları	31
6.2.1. Kurkumin ile ilgili ilaç salınım çalışmaları	31
6.2.2. Etil selüloz ile ilgili ilaç salınım çalışmaları	33
6.2.3. Kitosan ile ilgili ilaç salınım çalışmaları	35
7. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	39
7.1. Materyal ve Yöntem	39
7.1.1. Kullanılan ekipman ve cihazlar	39
7.1.2. Kullanılan kimyasal malzemeler	39
7.1.3. Kullanılan çözeltiler	40
7.2. Adsorpsiyon Deneyleri	41
7.2.1. Kurkumin: Etil selüloz adsorpsiyonu üzerine adsorban miktarı etkisi	41
7.2.2. Kurkumin: Etil selüloz adsorpsiyonu üzerine temas süresi etkisi	41
7.2.3. Kurkumin: Etil selüloz adsorpsiyonu üzerine sıcaklık etkisi	41
7.3. İlaç Salınım Deneyleri	42
7.3.1. Kurkumin: Etil selüloz tabletlerinin hazırlanması	42
7.3.2. Kitosan/Kurkumin: Etil selüloz tabletlerinin hazırlanması	42
7.3.3. İn-vitro kurkumin salınım deneyleri	43
8. TARTIŞMA ve SONUÇLAR	45
8.1. Karakterizasyon	45
8.1.1. FTIR analizi	45

8.1.2. SEM analizi	46
8.2. Adsorpsiyon Sonuçları	47



8.2.1. Kurkumin: Etil selüloz adsorpsiyonu üzerine adsorban miktarının etkisi	47
8.2.2. Kurkumin: Etil selüloz adsorpsiyonu üzerine temas süresi etkisi	48
8.2.3. Kurkumin: Etil selüloz adsorpsiyon izotermi ve izoterm modellemesi	50
8.2.4. Kurkumin: Etil selüloz adsorpsiyon kinetiği	55
8.2.5. Kurkumin: Etil selüloz adsorpsiyon termodinamiği	58
8.3. İn-vitro İlaç Salınım Sonuçları	59
8.3.1. Kurkumin: Etil selüloz taşıyıcı sistemi ile mide ve bağırsak ortamında kurkumin salınımı.....	59
8.3.2. Kitosan/Kurkumin: Etil selüloz taşıyıcı sistemi ile bağırsak ortamında kurkumin salınımı.....	61
8.3.3. Kurkumin ilaç salınım kinetiği	62
SONUÇLAR	67
KAYNAKLAR	69
ÖZGEÇMİŞ	85



KISALTMALAR

Cht	: Kitosan
CSA	: Kitosan asetat
CUR	: Kurkumin
EC	: Etil selüloz
FTIR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi
HCl	: Hidroklorik asit
KCl	: Potasyum klorür
KH₂PO₄	: Potasyum dihidrojen fosfat
MOF	: Metal organik çerçeve
NaOH	: Sodyum hidroksit
SEM	: Taramalı elektron mikroskobu
SIF	: Simüle edilmiş bağırsak sıvısı
SIG	: Simüle edilmiş mide



ÇİZELGE LİSTESİ	Sayfa No
Çizelge 4.1 Modern tıpta kurkuminin kullanıldığı hastalıklar.....	26
Çizelge 7.1 Deneylerde kullanılan çözeltiler ve hazırlanışları	40
Çizelge 7.2 CUR: EC kompozit oranları	42
Çizelge 7.3 Cht/CUR: EC kompozitlerinin oranları.....	43
Çizelge 8.1 CUR: EC adsorpsiyonu için incelenen izoterm modellerine ait değerler.....	54
Çizelge 8.2 CUR: EC adsorpsiyonu için incelenen kinetik modellere ait değerler.....	57
Çizelge 8.3 Farklı sıcaklık değerlerinde CUR: EC adsorpsiyon kapasiteleri.....	58
Çizelge 8.4 CUR: EC adsorpsiyon prosesinin termodinamik parametreleri.....	58
Çizelge 8.5 Cht/CUR: EC için kinetik model parametreleri	65



ŞEKİL LİSTESİ	Sayfa No
Şekil 2.1 Langmuir izoterm modeli	5
Şekil 2.2 Freundlich izoterm modeli	6
Şekil 3.1 Kontrollü ilaç salınım sistemlerinde ve konvasyonel ilaç salınım sistemlerinde kanda terapötik değer değişimi.....	11
Şekil 3.2 Membran sistem gösterimi	13
Şekil 3.3 Matris sistem gösterimi	14
Şekil 3.4 Vücutta aşınan sistem gösterimi	14
Şekil 3.5 Zincire takılı sistem gösterimi	15
Şekil 4.1 EC kimyasal yapısı	21
Şekil 5.1 CUR kimyasal yapısı	25
Şekil 8.1 FTIR spektrumları	46
Şekil 8.2 SEM görüntüleri	47
Şekil 8.3 CUR: EC adsorpsiyon prosesinde EC miktarının etkisi	47
Şekil 8.4 CUR adsorpsiyon prosesinde temas süresi etkisinin yüzde adsorpsiyonu.....	48
Şekil 8.5 CUR adsorpsiyon prosesinde temas süresi etkisinin adsorpsiyon kapasitesi.....	49
Şekil 8.6 CUR: EC adsorpsiyon izoterm grafiği	50
Şekil 8.7 CUR:EC adsorpsiyonu için Langmuir izoterm modeli grafiği.....	51
Şekil 8.8 CUR: EC adsorpsiyonu için Freundlich izoterm modeli grafiği.....	51
Şekil 8.9 CUR: EC adsorpsiyonu için Temkin izoterm modeli grafiği	52



Şekil 8.10 CUR: EC adsorpsiyonu için Dubinin-Redushkevich izoterm modeli grafiği.....	53
Şekil 8.11 CUR: EC adsorpsiyonu için yalancı birinci dereceden kinetik model grafiği	55
Şekil 8.12 CUR: EC adsorpsiyonu için yalancı ikinci dereceden kinetik model grafiği.....	56
Şekil 8.13 CUR: EC adsorpsiyonu için partikül içi difüzyon kinetik model grafiği	56
Şekil 8.14 pH 1.2’de mide ortamında CUR salınım profili	60
Şekil 8.15 pH 7.4’de bağırsak ortamında CUR salınım profili	60
Şekil 8.16 Cht kaplı CUR: EC kompozitlerinin bağırsak ortamında salınım profilleri	62
Şekil 8.17 Cht/CUR: EC için sıfırncı dereceden kinetik model grafiği	63
Şekil 8.18 Cht/CUR: EC için birinci dereceden kinetik model grafiği	63
Şekil 8.19 Cht/CUR: EC için Higuchi kinetik model grafiği	64
Şekil 8.20 Cht/CUR: EC için Korsmeyer-Peppas kinetik model grafiği	64



ETİL SELÜLOZ YAPISININ KONTROLLÜ İLAÇ SALINIMININ İNCELENMESİ

ÖZET

İlaç salınım çalışmalarının üzerinde sıkça çalıştığı konular arasında kanser hastalıkları yer almaktadır. Kanser tedavisi için kullanılan etken maddelerden biri de kurkumindir. Kurkumin doğal polifenolik bitki pigmentidir. Kurkuminin antioksidan, antibakteriyel, antiinflamatuvar, analjezik ve yara iyileştirici özellikleri bulunmaktadır. Kurkuminin apoptozu indükleyen, tümör metastazını inhibe edebilen antikansorejen madde olduğu da bilinmektedir. Kurkumin hidrofobik ve zayıf biyoyararlanımlı bir yapıya sahiptir. Kurkuminin hidrofobik yapısını bozup biyoyararlanımını artırabilmek için çeşitli polimerik malzemeler yapıya eklenebilmektedir.

Kontrollü salınım sistemleri etkin maddenin bölgesel ve/veya sistematik olarak önceden belirlenmiş oranlarda ve spesifik zaman aralıklarında salınım yapılmasını sağlamaktadır. Kontrollü ilaç salınımı ile ilacın zararlı etkilerin de azalma, ihtiyaç duyulan ilaç miktarında azalma, hastaya göre tedavinin belirlenip ilacın dozaj miktarında azalma gözlemlenmektedir. Kontrollü salım sistemlerini hazırlamakta kullanılan biyomalzemeler, doğal veya sentetik olarak elde edilebilen polimerik sistemlerdir ve her geçen gün çeşitleri artmaktadır. Taşıyıcı olarak kullanılan polimerik sistemlerin biyolojik olarak parçalanabilir özellikte olması gerekmektedir. Bu bağlamda kullanılan sistemlerden birisi de etil selülozdur. Etil selüloz, geciktirilmiş ilaç salınım uygulamaları için kullanılan hidrofobik bir polimerdir. Literatürde bulunan çalışmalar araştırıldığında, kurkuminin poli laktik co-glikolik asit, epsilon-kaprolakton, karboksimetilselüloz, pektin gibi taşıyıcı sistemlerle birçok çalışmanın olduğu tespit edilmiştir.

Bu tez çalışması doğrultusunda, kurkumin etkin miktarını minimum tutarak, kurkuminin kontrollü salınımını ve etki süresinin uzatılması hedeflenmiştir. Kurkuminin kontrollü salınımını ve ilaç iletim özelliklerini güçlendirmesi için etil selüloz taşıyıcı malzeme olarak tercih edilmiştir. Kurkumin: Etil selüloz yapısına ilaç salınım sistemini daha da etkili hale getirebilmek için kitosan eklenerek Kitosan/Kurkumin: Etil selüloz yapısı sentezlenecektir. Sentezlenen malzemelerin karakterizasyon çalışmaları yapılacak ve salınım testleri gerçekleştirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Kontrollü ilaç salınımı, Kurkumin, Etil selüloz, Kitosan



INVESTIGATION OF CONTROLLED DRUG DELIVERY OF ETHYL CELLULOSE

ABSTRACT

Cancer diseases are among the subjects that drug release studies frequently work on. Curcumin is one of the active ingredients used for the treatment of cancer. Curcumin is a natural polyphenolic plant pigment. Curcumin has antioxidant, antibacterial, anti-inflammatory, analgesic and wound-healing properties. It is also known that curcumin is an anticarcinogen substance that induces apoptosis and tumor metastasis. Curcumin has a hydrophobic and weak bioavailable structure. Various polymeric materials can be added to the structure in order to disrupt the hydrophobic structure of curcumin and increase its bioavailability.

Controlled release systems ensure that the active substance is released regionally and / or systematically at predetermined rates and at specific time intervals. With controlled drug release, the harmful effects of the drug, the amount of medication needed and the treatment is determined according to the patient and the dosage amount of the drug decreases are observed. Biomaterials used to prepare controlled release systems are polymeric systems that can be obtained naturally or synthetically and their varieties are increasing day by day. The polymeric systems used as carriers must be biodegradable. One of the systems used in this context is ethyl cellulose. Ethyl cellulose is a hydrophobic polymer used for delayed drug release applications. When the studies in the literature were investigated, it was found that curcumin has many studies with carrier systems such as poly lactic co-glycolic acid, epsilon-caprolactone, carboxymethylcellulose, pectin.

In this thesis, it is aimed to increase the controlled release of curcumin and its effect duration by keeping the curcumin effective amount to a minimum.. Ethyl cellulose is preferred as the carrier material to strengthen the controlled release and drug delivery properties of curcumin. To make the drug release system more effective in the Curcumin: Ethyl cellulose, by adding chitosan, Chitosan/Curcumin: Ethyl cellulose structure will be synthesized. Characterization studies and release tests of the synthesized materials will be carried out.

Keywords: Controlled drug release, Curcumin, Ethyl cellulose, Chitosan.



1. GİRİŞ

Kontrollü ilaç salınım sistemleri, etkin maddenin bölgesel ve/veya sistematik olarak önceden belirlenmiş oranlarda belirli zaman aralıklarında salınım yapmasını sağlayan sistemlerdir [1]. Konvansiyonel sistemlerin yanı sıra kontrollü ilaç salınım sistemleri, ilaç yan etkilerini azaltma, ilaç dozajında azalma ve ilaç etkinliğini artırma gibi fayda sağlamaktadırlar [2]. Geleneksel tedavi yöntemlerinin, ilacı istenilen bölgeye, istenen miktarda ve istenilen süre zarfında tutması mümkün değildir. Yukarıda belirtilen avantajlardan faydalanabilmek için 1952'den itibaren bilim insanları tarafından yapılan kontrollü ilaç salınım sistemleri üzerine çalışmalar literatürde yer almaktadır [3].

Kontrollü ilaç salınım sistemlerinde dikkat edilmesi gereken parametrelerden biri matrisi oluşturacak taşıyıcılardır. İlaç taşıyıcı olarak kullanılan yapılar arasında doğal ve sentetik polimerler de yer almaktadır. Selüloz türevi polimerler de ilaç iletiminde sıkça kullanılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan selüloz türevi polimerler arasında metil selüloz (MC), etil selüloz (EC), hidrokispropil metil selüloz (HPMC), selüloz asetat flalat (CAP) vb. yer almaktadır. Selüloz türevleri arasından etil selüloz kontrollü ilaç salınım sistemleri için hidrofobik yapıda polimerdir [4].

Çalışılan tez kapsamında, antikansorejen ilaç özelliğe sahip olan kurkuminin (CUR) ilaç salınım profili EC ile tablet matrisi oluşturularak araştırılmıştır. Çalışmanın ilk aşamasında, ilaç salınımında taşıyıcı olarak kullanılacak EC polimerinin uygun katı miktarı, adsorpsiyon deneyleri ile belirlenmiş ve CUR: EC adsorpsiyon mekanizması incelenmiştir. Kesikli adsorpsiyon prosesi uygulanan deneylerde optimum adsorban miktarı, temas süresi ve sıcaklık gibi parametrelerin CUR adsorpsiyonuna etkisi araştırılmıştır. Deney sonuçlarından elde edilen veriler ile adsorpsiyon izotermleri, kinetiği ve termodinamiği incelenmiştir. Tez çalışmasının ikinci aşamasında, adsorpsiyon deneyleri ile belirlenen EC miktarı göz önünde bulundurularak, artan EC miktarının etkisini gözlemleyebilmek için üç farklı oranda CUR: EC kompozitleri sentezlenmiştir. Sentezlenen 1:1, 1:2 ve 1:3 formülasyonuna sahip CUR: EC kompozitlerin mide ve bağırsak ortamında in-vitro salınım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Salınım deneyleri sonunda en düşük kümülatif salınım yüzdesine sahip formülasyon seçilerek son aşamaya geçilmiştir. Son aşamada ise, CUR: EC salınım profili üzerinde kitosan (Cht) etkisini gözlemleyebilmek için yapıya, sentezlenmiş CUR: EC kompozitlerinin yüzde ağırlığına göre Cht eklenmiştir.

Cht/CUR: EC kompozitlerinin de mide ve bağırsak ortamlarında in vitro salınımları gerçekleştirilmiştir. Salınım çalışmalarından elde edilen veriler doğrultusunda kompozitlerin kinetik analizleri sıfıncı dereceden, birinci dereceden, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas eşitliği kullanılarak yapılmıştır. Sentezlenen kompozitlerin karakterizasyonunu irdelemek için SEM ve FTIR analizleri gerçekleştirilmiştir.



2. ADSORPSİYON

Adsorpsiyon prosesi, çözeltilerde çözünmüş formda bulunan sıvı veya gaz moleküllerinin katı yüzeyine tutunma süreci olarak tanımlanmaktadır. Çözeltilerde çözünmüş formda bulunan madde adsorbat, adsorbat moleküllerinin yüzeyine tutunduğu katı yüzey de adsorban olarak adlandırılmaktadır [5]. Adsorbanın yüzeyinde bulunan dengelenmemiş atomlar çözeltildeki adsorbatları katı yüzeyine çekmekte ve böylece yüzey kuvvetleri denge haline gelmiş olmaktadır. Adsorbat yüzeyine tutunan taneciklerin ayrılması ise desorpsiyon olarak adlandırılmaktadır. Katı yüzeyine tutunan madde adsorbat içerisinde dağılma gösteriyorsa bu proses absorpsiyon olarak adlandırılmaktadır. Adsorpsiyon ve absorpsiyon prosesleri birlikte gerçekleşiyor ve adsorbat yüzeyinde çökelme gözlemleniyorsa bu proses sorpsiyon prosesidir [6].

2.1. Adsorpsiyon Türleri

Adsorbat ile adsorban molekülleri arasındaki çekim kuvvetlerinin türüne göre (kimyasal etkileşim, elektrostatik etkileşim ve Van der Waals etkileşimi) sınıflandırılmaktadır.

2.1.1. Fiziksel adsorpsiyon

Adsorban ve adsorbat arasında meydana gelen Van der Waals bağları sayesinde meydana gelen adsorpsiyon türüdür. Fiziksel adsorpsiyon düşük sıcaklıklarda gerçekleşmekte ve sıcaklık artışı ile adsorpsiyon kapasitesinde azalma gözlemlenmektedir. Oluşan bağ yapıları zayıf ve tersinirdir. Derişim, basınç ve sıcaklıkta meydana gelen değişimler ile rejenere olup fiziksel adsorpsiyon desorpsiyona dönüşebilmektedir [7].

2.1.2. Kimyasal adsorpsiyon

Adsorban yüzeyi ile adsorbat molekülleri arasında gerçekleşen kimyasal reaksiyon sayesinde meydana gelen adsorpsiyon türüdür. Kimyasal adsorpsiyon, fiziksel adsorpsiyonun tersine yüksek sıcaklıklarda gerçekleşmektedir. Güçlü bağlarla oluşan kimyasal adsorpsiyon prosesinin desorpsiyonu oldukça zordur [8].

2.1.3. İyonik adsorpsiyon

Adsorban yüzeyindeki yüklü bölmeler ile çözeltildeki iyonik adsorbat moleküllerinin elektrostatik etkileşimi ile iyonik adsorpsiyon gerçekleşmektedir. Adsorban yüzeyine

adsorplanmış iyonlar ile aynı yükte olan diğer iyonların desorpsiyonu gerçekleştiğinde iyon değişimi meydana gelmektedir [9].

2.2. Adsorpsiyonu Etkileyen Faktörler

Adsorpsiyon, adsorbat ve adsorban arasında meydana gelen etkileşimler sonucu gerçekleştiği için kullanılan adsorban ve adsorbat moleküllerinin özellikleri ve prosesin meydana geldiği ortam koşulları adsorpsiyon prosesine etki etmektedir. Etki eden faktörlerden aşağıda kısaca bahsedilmiştir;

Adsorbanın parçacık boyutu; adsorbanın tanecik boyutu ne kadar küçük olursa adsorbatın temas edeceği yüzey artacaktır. Temas yüzeyi ne kadar çok olursa adsorpsiyon yüzdesi de orantılı olarak artış gösterecektir [10].

Adsorban gözenek boyutu; gözenek boyutları makro (>25 nm), mikro (<1 nm) ve mezo (1 nm-25 nm) olarak ayrılmaktadır. Adsorpsiyon prosesinin gerçekleşebilmesi için adsorban ve adsorbatın gözenek yapısının birbirleri ile uyum sağlaması gerekmektedir [10].

Adsorban yapısı; adsorpsiyon prosesinin gerçekleşebilmesi için adsorban yapısında adsorbata ait fonksiyonel grupların bulunması gerekmektedir [10].

Adsorbanın çözünürlüğü; adsorpsiyon prosesinin gerçekleşeceği sıvı ortamda adsorbanın çözünmemesi gerekmektedir [11].

Sıcaklık; Adsorpsiyon prosesi çoğunlukla ekzotermik bir reaksiyondur ve sıcaklıktaki düşüş ile adsorpsiyon artmaktadır [12].

pH; Çözelti ortamının asidik veya bazik özellikte olması adsorpsiyon prosesini etkileyen önemli faktörler arasında yer almaktadır. Ortam pH değeri adsorban yapısını ve adsorbatın iyon yüklerini etkilemektedir [12].

Temas süresi; Adsorpsiyon süresi başladığı an itibariyle adsorban üzerindeki siteler adsorbat molekülleri tarafından doldurulmaktadır. İlerleyen süre ile adsorban yüzeyindeki aktif siteler azalacağı için adsorpsiyon yüzdesinde azalma meydana gelecektir [12].

2.3. Adsorpsiyon İzotermi

Sabit sıcaklıkta, denge anında çözültide kalan konsantrasyon miktarına karşılık elde edilen adsorpsiyon kapasitesi kullanılarak çizilen grafik adsorpsiyon izotermi göstermektedir [13]. Adsorban maddenin yüzeyine tutunmuş adsorbat konsantrasyonu ve çözülti içinde çözünmeden kalan madde konsantrasyonunun dengeye geldiği an adsorpsiyon prosesi tamamlanmış olur ve adsorpsiyon izotermi gözlemlenebilmektedir [14].

Adsorpsiyon izotermi farklı adsorpsiyon eşitlikleri ile cebirsel olarak ifade edilebilmektedir. Langmuir, Freundlich, Sips, Toth, Redlich-Peterson, Temkin, Dubinin-Redushkevich ve Brunaur-Emmet-Teller adsorpsiyon proseslerinde kullanılan izoterm modelleridir [15]. Yaygın olarak kullanılan Langmuir, Freundlich, Temkin ve Dubinin-Redushkevich izoterm modelleri hakkında aşağıda kısaca bilgi verilmiştir.

Langmuir izoterm modeli; Adsorpsiyon prosesi, adsorban yüzeyinde homojen olarak tek tabaka halinde gerçekleşmişse Langmuir izoterm modeline uyum sağlamaktadır. Langmuir izoterm modelinde bazı kabuller yapılmaktadır [16];

- Adsorban yüzeyinde meydana gelen adsorpsiyon enerjisi sabit kalmaktadır,
- Adsorban yüzeyinde adsorbe olmuş moleküller arasında etkileşim bulunmamaktadır,
- Adsorpsiyon prosesi tek tabaka halinde meydana gelmektedir.



Şekil 2.1: Langmuir izoterm modeli.

Eşitlik 2.1’de Langmuir izoterm modeline ait matematiksel denklem verilmiştir.

$$q_e = \frac{Q_m + bC_e}{1 + bC_e} \quad (2.1)$$

q_e ; denge anında gram adsorban maddenin adsorpladığı madde miktarı (mg g^{-1})

C_e ; dengede çözülti konsantrasyon miktarı (mg L^{-1})

Q_m ; gram adsorbanın adsorplayabileceği maksimum adsorbat miktarı ($mg\ g^{-1}$)

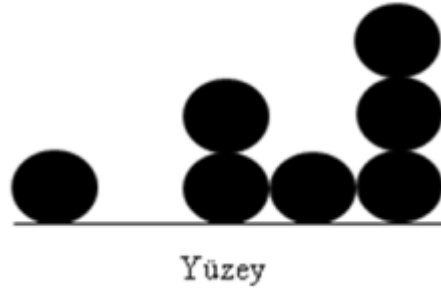
b ; Langmuir izoterm modeli sabiti ($L\ g^{-1}$)

Eşitlik 2.1'in lineerleştirilmiş hali Eşitlik 2.2'de verilmiştir.

$$\frac{1}{q_e} = \frac{1}{Q_m} + \frac{1}{bQ_m} * \frac{1}{C_e} \quad (2.2)$$

Langmuir izoterm grafiğini elde edebilmek için $1/C_e$ değerlerine karşılık $1/q_e$ değerleri kullanılarak grafik çizilmektedir.

Freundlich izoterm modeli; çok tabakalı heterojen yüzeyde gerçekleşen, tersinir olabilen fiziksel adsorpsiyon proseslerine uyum sağlamaktadır [17].



Şekil 2.2: Freundlich izoterm modeli.

$$q_e = K_F * C_e^{1/n} \quad (2.3)$$

K_F ; Freundlich izoterm modeli adsorpsiyon sabiti

q_e ; denge anında birim adsorbanın adsorpladığı madde miktarı ($mg\ g^{-1}$)

C_e ; denge anında çözelti konsantrasyonu ($mg\ L^{-1}$)

n ; adsorpsiyon şiddeti ile ilgili sabit

Eşitlik 2.3'ün lineerleştirilmiş hali aşağıda verilmiştir.

$$\log q_e = \log K_F + \frac{1}{n} \log C_e \quad (2.4)$$

Freundlich izoterm modelinin grafiğini elde edebilmek için $\log C_e$ değerlerine karşılık $\log q_e$ değerleri kullanılarak grafik elde edilmektedir.

Temkin izoterm modeli; Sorpsiyon prosesinde ısı düşüşünün lineer olarak meydana geldiği reaksiyonlara uyum sağlamaktadır [18].

Eşitlik 2.5’de Temkin izoterm modeline ait matematiksel denklem verilmiştir.

$$q_e = \frac{RT}{b} \ln(K_t C_e) \quad (2.5)$$

q_e ; denge anında birim adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g^{-1})

C_e ; denge anında çözelti konsantrasyon miktarı (mg L^{-1})

K_t ; maksimum bağlanma enerjisine karşılık gelen bağlanma sabiti (L g^{-1})

b ; Temkin sabiti

R ; ideal gaz sabiti ($\text{J}(\text{mol K})^{-1}$)

T ; sıcaklık (K)

Eşitlik 2.5’in lineerleştirilmiş hali aşağıda verilmiştir.

$$q_e = \frac{RT}{b} \ln K_t + \frac{RT}{b} \ln C_e \quad (2.6)$$

Temkin izoterm model grafiğini elde edebilmek için $\ln C_e$ değerlerine karşılık q_e değerleri kullanılarak grafik çizilmektedir.

Dubin-Redushkevich izoterm modeli; Freundlich izoterm modelinin alternatifi olarak gösterilmektedir. Adsorbata ait porozite ve reaksiyonun görünür serbest enerjisi ile ilgili izoterm modelidir [19].

Dubin-Redushkevich izoterm modeline ait matematiksel denklem Eşitlik 2.7’de verilmiştir.

$$q_e = Q_m \exp(-B\varepsilon^2) \quad (2.7)$$

q_e ; denge anında birim adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g^{-1})

Q_m ; gram adsorbanın adsorplayabileceği maksimum adsorban miktarı (mg g^{-1})

B ; adsorpsiyonun ortalama serbest enerjisi hakkında sabit değer ($\text{mol}^2 \text{J}^{-2}$)

ε ; Polanyi potansiyeli (J mmol^{-1})

Eşitlik 2.7’in lineerleştirilmiş hali aşağıda verilmiştir.

$$\ln q_e = \ln Q_m - B \varepsilon^2 \quad (2.8)$$

Dubinin-Redushkevich izoterm model grafiğini elde edebilmek için ε^2 değerlerine karşılık $\ln q_e$ değerleri kullanılarak grafik oluşturulmaktadır.

2.4. Adsorpsiyon Kinetiği

Adsorpsiyon reaksiyonları zamana bağlı olarak gelişen proseslerdir. Adsorpsiyon prosesinin meydana geleceği sistemi tasarlayabilmek için adsorpsiyon kinetiğinin ve mekanizmasının incelenmesi gerekmektedir. Adsorpsiyon mekanizmasını çalışabilmek için kinetik modeller incelenmektedir. Çözelti içerisindeki adsorbatın adsorplanabilmesi dört adımda gerçekleşmektedir [20].

- Film tabakası difüzyonu; adsorpsiyon prosesinde bir karıştırma mevcut olduğu için bu basamak göz ardı edilmektedir.
- Sınır tabaka difüzyonu; çözelti içindeki adsorbat adsorban yüzeyindeki gözeneklere doğru ilerlemektedir.
- Partikül içi difüzyonu; adsorbat moleküllerinin adsorban yapısındaki gözenekli boşluklara girerek adsorpsiyonun gerçekleşeceği yüzeye doğru ilerlemesidir.
- Sorpsiyon; adsorbatın adsorbanın gözenekli yüzeyinde asılı kalmasıdır.

Adsorpsiyon prosesi, yukarıda sıralanan dört basamak arasından hızı en yavaş olan basamağa göre meydana gelmektedir. İlk basamakta gerçekleşen karıştırma işlemi yüzey kalınlığının incelmelerini sağlayarak adsorpsiyon hızında artışa sebep olmaktadır. Sorpsiyon basamağı hızlı oluşacak bir basamakken, partikül içi difüzyon basamağının meydana gelmesi daha yavaş ilerlemektedir [21].

Yalancı birinci dereceden kinetik model; 1898 yılında Lagergren tarafından denklem ortaya çıkarılmıştır. Kinetik modele ait denklem Eşitlik 2.9'da verilmiştir.

$$\log(q_e - q_t) = \log q_e - \frac{k_1}{2.303} t \quad (2.9)$$

q_e ; denge anında gram adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g^{-1})

q_t ; t anında gram adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g^{-1})

k_1 ; hız sabiti (dk^{-1})

t; adsorpsiyon proses süresi (dk)

Yalancı birinci dereceden kinetik model grafiğini elde edebilmek için t'ye karşı $\log(q_e - q_t)$ değerleri kullanılmaktadır.

Yalancı ikinci dereceden kinetik model; adsorban ile adsorbat arasında elektronların alışverişi veya ortak kullanımını ile meydana gelen kemisorpsiyon unsurunu temel almaktadır. Kinetik model denklemi Eşitlik 2.10'da verilmiştir [22].

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_e^2} + \frac{1}{q_e} * t \quad (2.10)$$

q_e ; denge anında gram adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g^{-1})

q_t ; t anında gram adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g^{-1})

k_2 ; hız sabiti ($\text{g}(\text{mg dk})^{-1}$)

t; adsorpsiyon proses süresi (dk)

Yalancı ikinci dereceden kinetik model grafiğini elde edebilmek için t'ye karşı t/q_t değerleri kullanılmaktadır.

Partikül içi difüzyon kinetik modeli; kinetik modele ait matematiksel denklem Eşitlik 2.11'de verilmiştir [23].

$$q_t = k_{int} t^{0.5} + c \quad (2.11)$$

q_t ; t anında gram adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g^{-1})

k_{int} ; hız sabiti ($\text{mg}(\text{g dk}^{1/2})^{-1}$)

t; adsorpsiyon proses süresi (dk)

c; adsorban ile adsorbat arasında meydana gelen tabakanın kalınlığı ile ilgili sabit

2.5. Adsorpsiyon Termodinamiği

Kesikli adsorpsiyon prosesinde sıcaklık etkisinin çalışıldığı deneylerin sonuçlarından elde edilen veriler kullanılarak Gibbs serbestlik enerjisi (ΔG°), entalpi (ΔH°) ve entropi (ΔS°) değişimi hakkında bilgi edinilebilmektedir. Bu termodinamik parametreler adsorpsiyon prosesinin, kendiliğinden ilerleyip-ilerlemediğini, reaksiyonun ekzotermik olup-olmadığı hakkında bilgi sahibi olunmasını sağlamaktadır. Bir adsorpsiyon prosesinin (ΔG°) değeri negatif bulunursa, reaksiyonun kendiliğinden ilerlediği tespit edilmektedir. (ΔH°) değerinin negatif

hesaplandığı proseslerde reaksiyon ekzotermik, (ΔH°) değerinin pozitif hesaplandığı proseslerde ise reaksiyonun endotermik olduğu gözlemlenmektedir. (ΔS°) değerinin negatif hesaplandığı proseslerde katı ile çözelti ara yüzündeki rastgeleliğin azalacağı anlaşılmaktadır [24].

Adsorpsiyon termodinamiğini incelemek için hesaplanması gereken parametrelere ait denklemler aşağıda verilmektedir [25].

$$\frac{\partial \ln K}{\partial T} = - \left(\frac{\partial \ln C_e}{\partial T} \right) = \frac{\Delta H^\circ}{RT^2} \quad (2.12)$$

$$\ln \left(\frac{C_{e2}}{C_{e1}} \right) = \frac{\Delta H^\circ}{R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right) \quad (2.13)$$

$$K = \frac{C_{ads}}{C_e} \quad (2.14)$$

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K \quad (2.15)$$

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ \quad (2.16)$$

K; denge sabiti

C_{ads} ; denge anında adsorplanmış madde miktarı (mg L^{-1})

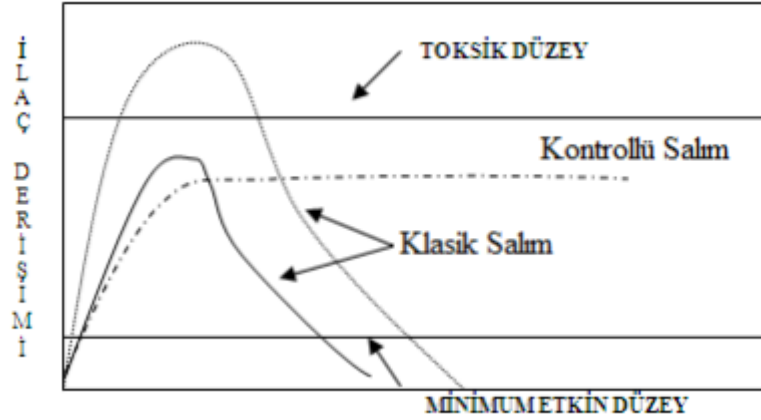
C_e ; denge anında çözelti konsantrasyonu (mg L^{-1})

R; ideal gaz sabiti ($\text{L atm}(\text{mol K})^{-1}$)

T; sıcaklık (K)

3. KONTROLLÜ İLAÇ SALINIM SİSTEMLERİ

İnsanlar ve hayvanlar üzerinde tedavi amacıyla kullanılan ilaçların kontrollü bir şekilde iletilmesi için kontrollü ilaç iletim sistemleri geliştirilmiştir. Kontrollü ilaç salınım sistemlerinde ilacın istenilen dozajlama ile istenilen bölgeye, istenilen zaman diliminde iletilmesi amaçlanmaktadır [26,27]. Kanda zamana karşı ilaç konsantrasyonunda meydana gelen değişimler Şekil 3.1’de verilmiştir. Kontrollü ilaç salınım sistemleri, kandaki ilaç konsantrasyon düzeyinin terapötik sınırlarda tutulmasını sağlamaktadır. Terapötik sınır değerinin üzerindeki konsantrasyonlarda ilaç vücuda toksik yan etkiler verirken, terapötik sınır değerinin altındaki konsantrasyonlarda ilacın etkinliği yitirilmektedir [28]. Kontrollü ilaç salınım sistemlerinde, terapötik sınır değeri istenilen süre boyunca sabit tutulabilmekte ve düşük dozaj değerleri ile tedavi gerçekleştirilebilmektedir [29,30]. Konvansiyonel ilaç iletim sistemlerinde, ilk olarak ilacın terapötik sınır değerinin üzerine çıktığı daha sonra terapötik değerinin altına düştüğü gözlemlenmektedir. Bu hızlı geçişler nedeniyle konvansiyonel ilaç iletim sistemlerinde, hastaların ilacı kısa zaman aralıklarıyla kullanması gerekmektedir [31].



Şekil 3.1: Kontrollü ilaç salınım sistemlerinde ve konvansiyonel ilaç salınım sistemlerinde kanda terapötik değer değişimi.

Kontrollü ilaç salınım sistemlerinde kullanılan taşıyıcılar aşağıda belirtilmiştir;

- **Biyomalzemeler;** Vücuttaki canlı dokuların görevlerini yerine getirmek ve/veya desteklemek için kullanılan doğal ya da sentetik malzemelerdir. Belirli aralıklarla veya sürekli olarak vücut akışkanlarıyla temas etmektedirler [32].
- **Biyouyumluluk;** Biyomalzemeler olarak isimlendirilmektedirler. Biyouyumluluk, hastalarda uygulama esnasında canlı sistemine cevap verebilme yeteneğidir. Biyouyumlu malzemeler insan vücuduna yerleştirilebilir aparatların imal edilmesinde kullanılmaktadır [33].
- **Polimerik biyomalzemeler;** Çeşitli şekillerde ve farklı özelliklere sahip olarak imal edilebilmektedirler. Yüzey yapısında değişiklik yapılabilmesi polimerik biyomalzemelerin yaygın kullanımını sağlamaktadır.
- **Biyobozunur polimerler;** Medikal olarak kullanılan biyobozunur polimerler doğal ve sentetik olarak ikiye ayrılmaktadır.

Doğal biyobozunur polimerler; Hayvansal ya da bitkisel kaynaklı, protein veya polisakkarit yapıya sahiptirler. İlaç salınım sistemlerinde sıklıkla kullanılan doğal polimerler arasında kitosan, aljinat ve kolajen yer almaktadır [34].

Sentetik biyobozunur polimerler; İlaç salınımında kullanılan sentetik polimerler, dayanıklı ve kararlı yapıda olmalarının yanı sıra istenilen saflıkta sentezlenebilmeleri dolayısıyla avantaj sağlamaktadırlar [35].

3.1. Polimer Sistemlerinden İlacın Kontrollü Salınımı

3.1.1. Difüzyon kontrollü ilaç salınım sistemleri

Derişimi fazla olan bölgeden, derişimi düşük olan bölgeye ilaç moleküllerinin geçişi ile difüzyon meydana gelmektedir. Fick yasası kullanılarak difüzyon kontrollü ilaç salınım sistemleri açıklanabilmektedir [36]. Difüzyon kontrollü ilaç salınım sistemlerini iki alt başlığa ayırarak incelemek mümkündür.

3.1.1.1. Membran sistemler

Bu sistemlerde, ilaç etken maddesinin çevresi polimer bir membran ile sarılmaktadır. Etken madde membran içerisinde dağıldıktan sonra, ilacın düşük konsantrasyonlu ortama geçmesi ile difüzyon meydana gelmektedir.

İlaç salınım oranını hesaplayabilmek için Eşitlik 3.1 kullanılmaktadır.

$$\frac{d_m}{dt} = A * D * K * \frac{\Delta C}{l} \quad (3.1)$$

d_m/d_i ; ilaç salınım oranı

A; alan (cm^2)

D; difüzyon katsayısı ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$)

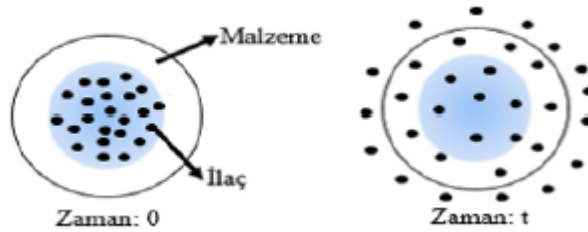
K; membran ile ilaç arasındaki bölünme katsayısı

ΔC ; membran arasında derişim farkı

l; difüzyon yolu uzunluğu (cm)

Membran kontrollü sistemler ile;

- İlaç etken maddesinin farklı formülasyonlarda salınımı gözlemleyebilmek için farklı polimerik membranlar kullanılabilir.
- İlaç salınımı sıfırinci derece kinetik ile meydana gelmektedir.
- Salınımı inceleyip kontrol edebilmek için membran çeşidi değiştirilebilir.
- Membranların gözenek boyutları ilaç etken maddesinin miktarını kısıtlamaktadır. Bu nedenle, yüksek molekül ağırlığına sahip ilaçların bu sisteme eklenmesi mümkün değildir [32].



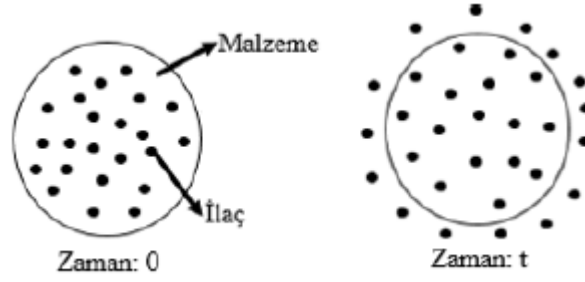
Şekil 3.2: Membran sistem gösterimi [36].

3.1.1.2. Matris sistemleri

Bu sistemlerde, ilaç etken maddesinin çözünmüş veya dispers halde membran ile etrafı çevrilmiştir. Matris sistemlerinin üretimi ucuz ve kolaydır. İlaç etken maddesinin yapı içerisindeki dağılımdan dolayı sıfırinci dereceden kinetik modeli ile gerçekleşmesi mümkün değildir. Matris sistemlerinde meydana gelen difüzyonun kontrolünü yapabilmek için aşağıda sıralanan maddelerin kontrolü sağlanmalıdır [37].

- İlaç etken maddesinin başlangıç derişimi.
- Membran gözenek genişliği

- Matris formülasyonu
- İlaç çözünürlüğü



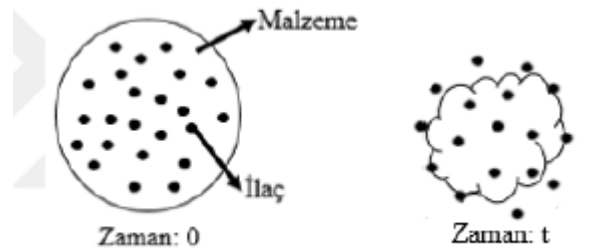
Şekil 3.3: Matris sistem gösterimi [36].

3.1.2. Kimyasal kontrollü ilaç salınım sistemleri

Kimyasal kontrollü ilaç salınım sistemlerinde, kullanılan ilaç etken maddesi ile polimer arasında meydana gelen reaksiyonlar sonucu polimer zincirlerde parçalanma gerçekleşmektedir. Vücutta aşınan sistemler ve zincire takılı sistemler olmak üzere iki alt başlıkta incelenebilmektedir.

3.1.2.1. Vücutta aşınan sistemler

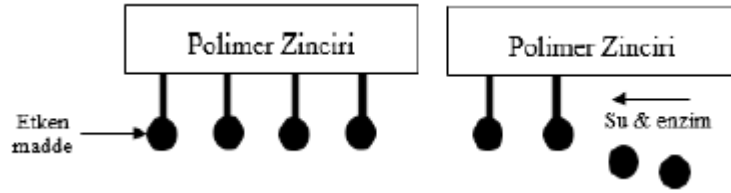
İlaç etken maddesi matris sistemlerde olduğu gibi polimerin içinde dağılmaktadır. Vücutta aşınan sistemlerde ilaç salınımı gerçekleşirken polimer fazda zamanla azalma gözlemlenmektedir. Salınım hızını kontrol edebilmek için difüzyon ve aşınmanın incelenmesi gerekmektedir. Polimer fazdaki aşınma hızı difüzyona göre yavaş ilerliyorsa, salınım difüzyon kontrollü olarak ilerlemektedir. Vücutta aşınan sistemlerde kullanılan polimer malzemelerin, salınım tamamlandıktan sonra cerrahi işlemlerle vücuttan alınması gerekmektedir [38].



Şekil 3.4: Vücutta aşınan sistem gösterimi [36].

3.1.2.2. Zincire takılı sistemler

Zincire takılı sistemlerde, ilaç etken maddesi polimer malzemenin zincirine kimyasal olarak bağlıdır ve bu bağın kopması sonucu salınım meydana gelmektedir. Zincire takılı sistemleri, ilaç-polimer formülasyonları etken maddenin toksik yan etkilerini azaltmak, etkin tedaviye ulaşabilmek ve kısa süreli zaman diliminde ilacı hedef bölgeye iletebilmek amacıyla kullanılmaktadır [39].



Şekil 3.5: Zincire takılı sistem gösterimi [36].

3.1.3. Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

Çözücünün harekete geçirdiği sistemler incelenirken iki alt başlıkta incelemek mümkündür; şişme kontrollü sistemler ve ozmotik kontrollü sistemler.

3.1.3.1. Şişme kontrollü sistemler

Bu sistemler, ilaç salınımının meydana geldiği ortamdaki su/biyolojik sıvının polimerik malzemeye difüzyonu esnasında ilaç etken maddesinin polimerin içinden dışarı doğru difüzyonuna dayanmaktadır. İlaç polimer çözücünde çözülüp, dağıtılır ve çözücü uzaklaştırılacak camsı bir polimer matris elde edilmektedir. Bu prosedürle elde edilen polimer matris şişme özelliğine sahip tipik formülasyondur. Polimer-ilaç formülasyonu çözünme ortamına bırakıldığında, çözücü polimer matris içine geçmeye başlamakta ve polimer matris şişmeye başlamaktadır [40].

3.1.3.2. Ozmotik kontrollü sistemler

Bu sistemlerde, ilaç yarı geçirgen membran içerisinde yer almaktadır. Ozmotik sistem salınım ortamı ile temas ettiğinde, sıvı yarı geçirgen membran gözeneklerinden içeriye nüfuz ederek ilacın çözünmesini başlatmaktadır. Çözünmüş haldeki ilaç etken maddesi, lazer ile membran üzerinde açılmış çizikten dışarı çıkarak salınım meydana gelmektedir [41].

3.2. Kontrollü İlaç Salınım Sistemlerinin Kullanım Alanları

3.2.1. Oral yolla gerçekleşen ilaç salınım sistemleri

Geçmiş yıllardan günümüze kadar uzanan zaman diliminde, en yaygın kullanım alanına sahip kontrollü ilaç salınım yöntemi oral yolla yapılmaktadır. İlaç endüstrisi tarafından piyasaya sürülmüş ilaç formülasyonlarının yaklaşık %60'ı oral yolla kullanılan katı formlardan oluşmaktadır. İlacın hasta tarafından rahat kullanımı, alınması gereken dozajın doğru bir şekilde yapılarak ilaç yararlanımının yüksek olması sebebiyle oral yolla ilaç kullanımı hasta için avantajlar sağlamaktadır. Bu avantajların yanı sıra, oral yolla alınan ilacın çok düşük ve yüksek pH değerlerine maruz kalıyor olması hastanın ilaç etken maddesinden kazanacağı biyoyarlanımı azaltacak olması oral yolla alınan ilaçlar için dezavantaj olmaktadır. Değişen pH değerlerinin etkisi ile kullanılan ilacın terapötik sınır altında kalması ya da terapötik değerin üstüne çıkması da başka bir dezavantaj olmaktadır [42].

3.2.2. Parenteral yolla yapılan ilaç salınım sistemleri

Parenteral ilaç salınımı, genellikle oral yoldan hastanın ilaç kullanımı mümkün değilse ya da acil ve tam etki isteniyorsa kullanılmaktadır. Bu ilaç iletim sisteminde etken maddenin doğrudan damara, organa ve dokuya uygulanabilmeleri için enjeksiyon prepatlarına ihtiyaç duyulmaktadır. İlacın uygulanış şekli sayesinde doğrudan kana karışabilmesiyle ilaç etken maddesi hızlıca terapötik seviyeye ulaşabilmektedir. Parenteral olarak verilecek prepatların steril olmaması durumunda istemeyen yan etkilerin meydana gelebilme ihtimalinin yüksek olması, bu sistemin dezavantajıdır. Diğer dezavantajlar arasında, çoğu zaman hastanın kendi kendine ilacı uygulayamaması ve olası bir toksik yan etki meydana geldiğinde tedavinin hemen sonlandırılmaması yer almaktadır [43].

3.2.3. Transdermal yolla yapılan ilaç salınım sistemleri

Transdermal yolla ilaç salınımı uygulamalarında, ilacın terapötik etkisini göstermesi amacıyla hasta derisine uygulanabilecek uygun dozaj formları kullanılmaktadır. Transdermal ilaç salınımı, ilk geçiş etkisini ortadan kaldırabildiği için etkili bir ilaç iletim uygulamasıdır. Bu sistem sayesinde ilacın kontrollü salınımı ve ilacın uygulama şeklinin sabitlenmesi sağlanabilmektedir [44].

3.2.4. İntranazal yolla yapılan ilaç salınım sistemleri

İntranazal yolla yapılan ilaç iletim sistemi, lokal etki amacıyla damla veya sprey formda kullanılan ilaçların uygulama metodudur. Burun mukozasının ilaç geçirgenliğinin yüksek olması ve ilacın ilk geçiş etkisine maruz kalmaması sebebiyle etkili bir yöntem olduğu düşünülmüştür. Ağızdan anüse kadar inen sindirim sistemine maruz kalmadığı için kullanılan ilacın biyoyararlanımında azalma meydana gelmemektedir [45].

3.2.5. Oküler yolla yapılan ilaç salınım sistemleri

Oküler yolla yapılan ilaç iletim sistemi, gözün iç basıncını düşürmek, antibakteriyal-antienflamatuar etki oluşturmak, göz kuruluğunu gidermek amacıyla sıklıkla kullanılan ilaç uygulama yöntemidir. İlaç raf ömrünün uzun olması ve hastanın kendine kolaylıkla bu yöntemle ilacı uygulayabilmesi, oküler yolla ilaç salınım sisteminin avantajları arasında yer almaktadır. İlaç etki süresinin kısa olması, uygulama esnasında gözde oluşacak yaşlanma sebebiyle biyoyararlanımının düşük olması sistemin dezavantajı olmaktadır [46].

3.2.6. Vajinal yolla yapılan ilaç salınım sistemleri

Vajinal tablet, fitil, ovül, krem ve jellerin doğrudan vajinanın içine uygulanmasıdır. Absorpsiyona elverişli vajina mukozası, kullanılan formülasyonlardan optimum biyoyararlanım sunabilmektedir. İlacın vajinal yöntem ile alınması, gastrointestinal sisteme maruz kalmamasından dolayı ilacın bozunmasını önlemektedir [47].

3.3. Kontrollü İlaç Salınım Sistemlerinin Avantajları ve Dezavantajları

Kontrollü ilaç salınım sistemleri konvansiyonel sistemlerle karşılaştırıldığında çeşitli avantajlar sağlamaktadır. Kontrollü ilaç salınım sistemlerinin avantajları aşağıda sıralanmaktadır [48,49];

- İlacın terapötik sınırlar arasında hareketliliği minimum düzeyde seyretmektedir ve bu nedenle ilaç salınım süresi uzun sürmektedir. Böylece sık ilaç kullanımını ortadan kaldırmakta ve düşük dozajla tedavi gerçekleştirilmektedir.
- Düşük dozajlarla tedavi gerçekleştirilebildiği için ilacın toksik yan etkileri ortadan kalmakta veya tamamen yok olmaktadır.

- Tedavi edilmesi gereken organa, bölgeye veya hücreye doğrudan etken maddenin iletimi sağlanabilmektedir.
- Tedavi süresince hastaların yaşam kalitesinin artmasını sağlamaktadır.
- Kontrollü ve yavaş olarak ilerleyen ilaç salınım sistemleri, hastanın alması gereken dozajlama sıklığını azaltmakta ve böylece gece ilaç alma gereksinimi ortadan kalkmaktadır.
- Doz miktarı ve etken madde miktarına gereklilik minimum olacağından ekonomik açıdan avantaj sağlamaktadır.

Kontrollü ilaç salınım sistemlerinin sahip olduğu dezavantajlar aşağıda belirtilmiştir [49,50];

- İlaç uygulaması gerçekleşikten sonra olası bir toksik yan etkinin meydana gelmesi halinde tedavinin sonlandırılması mümkün değildir.
- İlaç formülasyonunun zarar görmesi halinde, ilaç derişimi toksik seviyeye yükselmektedir. Dozaj boşaltma miktarına dikkat edilmesi gerekmektedir.
- Yarılanma ömürleri 4 saatten çok fazla olan ilaçlar için uygulanması doğru değildir.
- Bazı sistemlerde kullanılması gereken malzemelerin üretimi maliyetini artırmaktadır.

3.4. Kontrollü İlaç Salınım Kinetiği

Salınım süresi tasarımıyla ilaç salınımı veya ilacın salınım süresi kontrol edilebilmektedir. İlaç salınım kinetiği, ilacın matris içinde dağılımı, ilaç-taşıyıcı madde arasındaki oran gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. İlaç salınım mekanizmalarının incelenebilmesi, salınım oranların gözlemlenebilmesi matematiksel modellemelerle yapılmaktadır.

Sıfırncı dereceden kinetik model;

İlacın yavaş serbest bırakıldığı dozajlarda ilacın çözünmesini ifade edebilmek için sıfırncı dereceden kinetik model kullanılmaktadır. Bu kinetik modele ait denklem Eşitlik 3.2’de verilmiştir [51];

$$M_t = M_0 + K_0 * t \quad (3.2)$$

M_t ; t anında kümülatif salınan ilaç miktarı

M_0 ; t=0 anında kümülatif salınan ilaç miktarı

K; sıfırcı dereceden kinetik sabiti

t; zaman (sa)

İn-vitro salınım deneylerinden elde edilen kümülatif salınım verileri kullanılarak zamana karşı grafik oluşturulmaktadır. Sıfırcı dereceden kinetik modelde, ilaç salınım hızı konsantrasyondan bağımsız meydana gelmektedir.

Birinci dereceden kinetik model;

Birinci dereceden kinetik model, şişmeyen, suda çözünen ilaçların salınım mekanizmasını açıklamak için kullanılmaktadır. Bu kinetik modele ait denklem Eşitlik 3.4'te verilmiştir [52];

$$\log M_t = \log M_0 + (K_1 + t) \quad (3.4)$$

M_t ; t anında kümülatif salınan ilaç miktarı

M_0 ; t=0 anında kümülatif salınan ilaç miktarı

K_1 ; birinci dereceden kinetik sabiti

t; zaman (sa)

İn-vitro salınım deneylerinden elde edilen $\log M_t$ verileri kullanılarak zamana karşı grafik oluşturulmaktadır. Birinci dereceden kinetik modelde, ilaç salınımı derişime bağılı olarak gerçekleşmektedir.

Higuchi kinetik model;

Higuchi kinetik modeli bazı varsayımlara dayanmaktadır [53];

- Sistemdeki başlangıç ilaç konsantrasyonu ilaç çözünürlüğünden büyüktür.
- İlaç difüzyonu tek boyutta ilerlemektedir.
- Matris şişmesi ve dissolüsyonu göz ardı edilebilmektedir.
- Salınım ortamında mükemmel çökme koşullarına ulaşılmaktadır.

Bu kinetik modele ait denklem Eşitlik 3.5'de verilmiştir [54];

$$M_t = M_0 + K_H * t^{0,5} \quad (3.5)$$

M_t ; t anında kümülatif salınımın ilaç miktarı

M_0 ; t=0 anında kümülatif salınan ilaç miktarı

K_H ; salınım kinetiği disolüsyon sabiti

t; zaman (sa)

İn-vitro salınım deneylerinden elde edilen M_t değerleri kullanılarak $t^{0.5}$ değerlerine karşılık grafik oluşturulmaktadır. Higuchi kinetik modeline göre, ilaç salınımı Fick yasası göre meydana gelmektedir.

Korsmeyer-Peppas kinetik model;

Korsmeyer-Peppas kinetik modeli ilaç salım eksponansiyeline bağlı olarak gerçekleşmektedir. Bu kinetik modele ait denklem Eşitlik 3.6'da verilmiştir [55];

$$\log \frac{M_t}{M_\infty} = \log K_{kp} + n * \log t \quad (3.6)$$

M_t/M_∞ ; t anında ilaç salım fraksiyonu

K_{kp} ; salınım kinetik sabiti

n; salınım eksponansiyeli

t; zaman (sa)

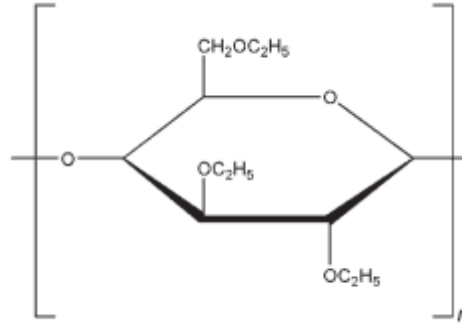
İn-vitro salınım deneylerinden elde edilen M_t/M_∞ değerleri kullanılarak zamana karşılık grafik oluşturulmaktadır.

4. KONTOLLÜ İLAÇ FORMÜLASYONUNDA KULLANILAN POLİMERLER

4.1. Etil Selüloz

Etil selüloz (EC), kontrollü salınım özelliğinden dolayı ilaçların yavaş salım formülasyonlarını hazırlamak için yaygın olarak kullanılan inert, iyonik olmayan ve suda çözünmeyen bir polimerdir [4]. Mide-bağırsak ortamlarında çözünmeyen, esnek yapıya sahip olan bu polimer kaplama malzemesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır.

EC oral formülasyonlardaki kullanımında tabletler ve granüller formda kaplanmaktadır. EC kaplamalar, ilaç salınım profilini değiştirmek, formülasyon stabilitesini değiştirmek veya ilahtaki kötü tadı maskelemek için kullanılabilir [56]. EC tablet formülasyonlarında ek bağlayıcı olarak da kullanılabilir. EC ile tablet sentezlendiğinde, düşük gevrekliğı olan sert tabletler elde edilmektedir.



Şekil 4.1: EC kimyasal yapısı [57].

4.1.1. Etil selülozun genel özellikleri

EC, sellülozun etil eter formudur ve yapısında etoksi grubu içermektedir. EC, -40 °C sıcaklık değerine kadar esnekliğini koruyabilmektedir.

EC ile kaplanmış matrislerden ilaç salınımı, EC'un molekül ağırlığına, viskozitesine, üretim prosesine, sentezde kullanılan katkı maddesine ve plastizer kullanıma bağlı olduğu belirtilmiştir [56].

EC'un fiziksel ve kimyasal özellikleri hakkında bazı bilgiler verilmiştir [4].

Çözünürlük

EC esterler, aromatik hidrokarbonlar, alkoller, ketonlar ve klorlu çözücülerle çözünmektedir. Aromatik hidrokarbonlardaki EC çözeltileri oldukça viskoz yapıdadırlar. Etanol veya metanol gibi çözücülerde EC çözeltileri daha düşük viskoziteye sahiptirler.

Viskozite ve molekül ağırlığı

EC viskozitesi, 25 °C'de %80:20 toluen-etanolden (w/w) oluşan çözücü karışımı içinde %5 (w/v) EC kullanılarak ölçülmektedir. Farklı viskozitelere sahip EC derecelerini ticari olarak temin etmek mümkündür.

Kararlılık

EC, selüloz türevlerinin en kararlısıdır. Alkalilere karşı oldukça dayanıklıyken, asitlere karşı oldukça hassas yapıya sahiptir. Nemli ortam koşullarından veya işlem esnasında yapısına az miktarda su molekülü girerse, su buharlaşır ve EC değişmeden kalır.

Plastikleştiriciler

EC'ü uygun esneklik derecesine getirebilmek, yumuşama noktasını düşürerek iyileştirme yapabilmek için EC yapısına plastikleştiricilerin eklenmesi gerekmektedir. Yapıya eklenecek plastikleştirici seçilirken EC'dan ziyade formülasyondaki diğer bileşenler ve uygulamanın yapılacağı sıcaklık göz önüne alınmaktadır. Düşük sıcaklıklardaki uygulamalar için uzun zincirli ester tipi plastikleştiriciler tercih edilmelidir [58].

4.1.2. Etil selülozun farmasötik formülasyonlarda uygulanması

Tabletlerde bağlayıcı olarak kullanımı; EC kuru olarak veya alkol gibi bir çözücü içinde çözündürülerek yapıya katılabilmektedir. EC'nin bağlayıcı olarak kullanıldığı tabletler, zayıf çözünme ve zayıf ilaç emilimi göstermektedirler [4].

Stabilasyon için kaplama malzemesi olarak kullanımı; İzopropanol içinde çözündürülmüş EC, oksidasyonu önlemek ve tadı hoş olmayan granülleri maskelemek için kullanılmaktadır [4].

Filmlerden yavaş ilaç salınımında kullanımı; EC filmlerle gerçekleştirilen kafein ve salisilik asidin difüzyon kontrollü salınım sergilediği gözlemlenmiştir [4].

İlaç mikrokapsüllerinin kaplamasında kullanımı; İlaç salımı, kaplama kalınlığının bir fonksiyonudur [4].

Koyulaştırıcı madde olarak kullanımı; Uygun çözücü varlığında EC, kremlerde, losyonlarda ve jellerde kıvam koyulaştırıcı olarak kullanılabilir [4].

Tabletler için kaplama malzemesi olarak kullanımı; EC kendi başına suda çözünür film oluşturabilir. Oluşan film yapısının çözünürlüğünü değiştirebilmek amacıyla hidroksipropil metilselüloz gibi malzemelerle birlikte kullanılabilir [4].

Kontrollü salınım için kaplama malzemesi olarak kullanımı; EC, düşük viskoziteyle yüksek katı içeriğine olanak sağlayan kontrollü ilaç salınımında kullanım için sulu polimer dispersiyonları formunda bulunmaktadır [4].

4.2. Kitosan

Doğada biyolojik polimer olan polisakkaritler sınıfında önemli bir yere sahip kitosan (Cht), kitinin bazik ortamda deasetillenmesiyle elde edilebilir. Kitinin deasetilasyonu ile elde edildiği için Cht'nin deasetilasyon derecesinden de bahsedilmektedir. Deasetilasyon derecesi, yapıda bulunan amino grupları ve asetilamino gruplarının sayısı olarak nitelendirilmektedir.

Cht suda çözünmeyen ancak asidik ortamda kolaylıkla çözülebilen bir yapıdadır. Asetik asit, formik asit ve sitrik asitin seyreltilmiş çözeltileri Cht çözmek için uygun çözücülerdir. Cht'nin kitinden ve selülozdan farkı, çözünme anında yapısında bulunan amin grubu protonlanması ve Cht'nin pozitif yüklerle yüklenmiş olmasıdır. Bu özellikten faydalanılarak, Cht'nin katyonik yapıda bir polisakkarit olduğu söylenebilir. Katyonik bir polimer olması negatif yüklü yüzeylerle etkileşimini kolaylaştırır.

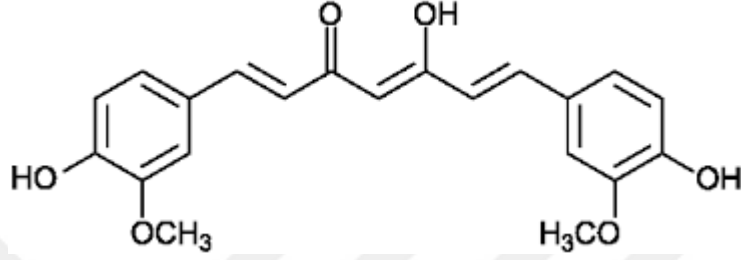
Cht toksik olmayan, yenilebilir, biyobozunur ve biyoyumlu özellikleri olan bir polimerdir. Antiülser, antitümör, antimikrobiyal, antioksidan gibi biyoyararlanımları bulunmaktadır. Cht şelatlama özelliği sayesinde proteinleri, tümörlü hücreleri, metal iyonlarını kuvvetli bir şekilde şelatlayabilir. Cht'nin sahip olduğu özellikler,

birçok endüstride kullanım alanı bulmasını sağlamaktadır; atıksu arıtımı, biyoteknoloji, gıda, kozmetik, ziraat ve medikal gibi.



5. KURKUMİN

Baharat, gıda renk maddesi olarak sıklıkla kullanılan kurkumin (CUR), birçok hastalığın tedavisinde ve hastalıkların önlenmesinde kullanılmaya başlanan potansiyel bileşik haline gelmiştir. CUR, 1,6 – heptadien – 3,5 – dion – 1,7 – bis(4 – hidroksi – 3 metoksifenil) – (1E, 6E) veya diferüloimetan olarak nitelendirilmiştir.



Şekil 5.1: CUR kimyasal yapısı [59].

CUR, hidrofobik yapıda polifenolik bir bileşiktir ve rengi sarı-turuncu pigmentlidir. CUR, 368.37 g mol⁻¹ molekül ağırlığına ve 183 °C erime noktasına sahiptir [60]. UV-görünür bölgede spektrofotometrik olarak incelemek amacıyla 400-430 nm dalga boyunda çalışılmaktadır. CUR, pH 2,5-7 değerleri arasında parlak sarı tona görülürken pH 7'den yüksek değerlerde kırmızı renkte görülmektedir. CUR nötr ve bazik ortamlarda kararsızken, asidik ortamlarda kararlı bir hal sergilemektedir.

CUR, suda çözünmeyen hidrofobik yapıda bir ajandır. Aseton, kloroform, metanol, etanol, asetik asit gibi çözücülerde yüksek çözünürlüğe sahiptir. 0.1 M NaOH içerisinde çözülmüş CUR, sadece 1-2 saat kadar çözülmüş formda kalabilmektedir [61].

CUR ışığa maruz kaldığında fotodegradasyona uğramaktadır. pH 7.2'de fosfat tamponunda CUR ilk 30 dakika içerisinde bozunmaktayken, pH 1-6 değerleri arasında bozunma hızı oldukça yavaştır. Dolayısıyla mide ortamında da CUR bozunması yavaş olarak ilerlemektedir [62].

5.1. Kurkuminin İlaç Salınım Sistemlerinde Kullanımı

Geleneksel tıpta CUR'un iyileştirici niteliğinde kullanıldığı bilinmektedir. Son yıllarda, antioksidan, antikanserojen, antiinflamatuvar, antidiyabetik özelliklerinden dolayı modern tıpta bazı hastalıkların tedavi süreçlerinde kullanılmaktadır. Geniş

spektruma sahip CUR'un tedavi amaçlı kullanıldığı bazı hastalıklar Çizelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1: Modern tıpta kurkuminin kullanıldığı hastalıklar [60].

Kurkuminin etkili olduğu bazı hastalıklar

Kronik hastalıklar; Akciğer, kalp, mide ülseri, sedef hastalığı, parkinson, AIDS vb.

Kanser; Kolon, göğüs, kemik, mide, yumurtalık vb.

Enfeksiyon; Sıtma vb.

Diğer; Yara, safra taşı, katarakt, depresyon vb.

Literatürde yer alan çalışmalar incelendiğinde, CUR'un ilaç salınım çalışmalarında etkili ve güvenli bileşen olduğu gözlemlenmektedir. Ancak hidrofobik bir ilaç olması nedeniyle klinik uygulamalarda kısıtlı kalmaktadır. CUR su içerisinde çözünürlüğünü ve biyouyumluluğunu artırabilmek için çeşitli malzemelerle ilaç salınımı çalışılmıştır. Literatürde yer alan bir çalışmada Karri ve diğ. (2016), CUR yüklü kitosan nanopartiküllerinin diyabetik yaralarda kalıcı inflamasyonunu azaltmak ve doku rejenerasyonunu artırmak için salınım çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. İn-vitro çalışmaları membran yöntemi kullanılarak çalışılmıştır [63]. Başka bir çalışmada ise, Cui ve diğ. (2021) karboksimetil selüloz bazlı mikroküreler sentezlemiş ve sentezlenen mikrokürelere CUR yüklemiştir. Elde edilen CUR yüklü mikrokürelerin hedeflenen bölgeye teslimatı ve uyaranlara karşı duyarlı olup olmaması araştırılmıştır [64].

CUR kontrollü ilaç salınım sistemlerinin aktif olarak kullanılması, taşıyıcı polimerin uzun süreli salınım profili sergileyebilmesine bağlıdır. Bu nedenle, uzun süreli salınım profili gösteren CUR salınım sistemlerinin araştırılması gerekmektedir.

5.2. Kurkuminin Antikanserojen Etkisi

Literatürde, CUR ile birçok hastalığın tedavi sürecine ve önlenmesine ait çokça çalışmalar yapılmıştır. CUR'un kanser hastalıklarının tedavisinde kullanılabilirliğinin

incelendiği araştırma çalışmaların sayıları da oldukça fazladır. CUR'un cilt, kolon, meme, prostat, yumurtalık ve mide gibi çoğu kanser çeşidi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir [65]. Antikanserojen zellikteki CUR'un kanser hücrelerinde poliferasyona yani bölünerek çoğalmasına yardım eden biyolojik yolakları ortadan kaldırdığı ve böylece kanser tedavisinde önemli bir rol aldığı anlaşılmıştır [66].





6. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

6.1. Adsorpsiyon Çalışmaları

6.1.1. Kurkumin adsorpsiyon çalışmaları

Doan ve diğ. (2020) tarafından yürütülen çalışmada, CUR adsorpsiyonu için biyoyumlu nano Çinko-metal organik çerçeve (Zn-MOF) sentezlenmiş ve adsorban olarak kullanılmıştır. Nanomalzeme PXRD, SEM, TGA ve FT-IR analizleri ile karakterize edilmiştir. Çalışmada CUR adsorpsiyonunun kinetik ve termodinamik özellikleri incelenmiştir. CUR başlangıç konsantrasyonunun ($100-1600 \text{ mg L}^{-1}$) adsorpsiyon kapasitesi üzerindeki etkisi incelendiğinde, adsorpsiyon kapasitesi $100-800 \text{ mg L}^{-1}$ başlangıç konsantrasyonları arasında hızla artarken daha yüksek konsantrasyonlarda daha yavaş bir yükselme gözlemlenmiştir. En yüksek adsorpsiyon kapasite değeri $179,36 \text{ mg g}^{-1}$ olarak elde edilmiştir. Temas süresinin etkisini 600 mg L^{-1} konsantrasyonunda 15-180 dakika arasında incelenmiştir. CUR adsorpsiyonu 180 dakikalık süre sonunda $113,98 \text{ mg g}^{-1}$ adsorpsiyon kapasitesi ile dengeye ulaşmıştır. Kinetik çalışmalar sonucu yalancı ikinci dereceden kinetik modelin en uygun kinetik model olduğu belirlenmiştir. Zn-MOF adsorbanı ile gerçekleştirilen CUR adsospsiyonunun kendiliğinden ilerleyen, ekzotermik bir reaksiyon olduğu belirlenmiştir [67].

Sedghi ve diğ. (2018) manyetik nanopartikül içeren termo-duyarlı moleküler baskılı polimer (TMMIP) sentezleyerek CUR adsorpsiyon ve kontrollü salınımını incelemişlerdir. Sentezlenen malzeme, SEM, FT-IR, XRD ve TGA analizleriyle karakterize edilmiştir. 30 mg L^{-1} konsantrasyonunda CUR çözeltisi kullanılarak adsorpsiyon prosesinin kinetik çalışması gerçekleştirilmiştir. TMMIP ile gerçekleştirilen CUR adsorpsiyonunun 10. dakikada dengeye ulaştığı gözlemlenmiştir. Kinetik modeller incelendiğinde yalancı ikinci dereceden kinetik modelin uygun kinetik model olduğunu belirtmişlerdir. Adsorpsiyon işleminde konsantrasyon etkisini incelemek için izoterm çalışmasını gerçekleştirmişlerdir. İzoterm deneyi için 6 ila 40 mg L^{-1} aralığında farklı konsantrasyonlarda çalışmışlardır. Çalışma sonucunda belirli bir konsantrasyondan sonra adsorpsiyon kapasitesinde (30 mg L^{-1}) değişme olmamış ve 77 mg g^{-1} olarak sabit kalmıştır.

Adsorpsiyon izoterm modellerini incelediklerinde, deneysel verilerin Langmuir izoterm modeline uyum sağladığını belirtmişlerdir [68].

Wang ve diğ. (2021) CUR adsorpsiyonunu gerçekleştirmek için gözenekli nişasta/ β (beta)-siklodekstrin mikroküre (PCS-CD) hazırlamışlardır. Hazırlanan mikrokürenin karakteristik yapısını incelemek için SEM, XRD, DSC analizlerini incelemişlerdir. PCS-CD ile CUR adsorpsiyon işleminin 60 dakikada dengeye ulaştığını belirtmişlerdir. CUR adsorpsiyon mekanizmasını araştırmak için kinetik modeller ve izoterm modelleri üzerine çalışmışlardır. Kurkuminin PCS-CD üzerine adsorpsiyonu için en uygun kinetik modelin birinci dereceden kinetik model olduğunu ve adsorpsiyon kapasitesinin 40 mg g^{-1} olduğunu belirtmişlerdir. Langmuir, Freundlich, Temkin ve Dubinin-Radushkevich izoterm modellerini incelemiştir. İncelenen izoterm modelleri arasında PCS-CD üzerinde CUR adsorpsiyonu için en uygun izoterm modelinin Langmuir izoterm modelini belirtmişlerdir. Sonuç olarak, CUR ile PCS-CD arasındaki adsorpsiyon işleminin hidrofobik etkileşimi doğruladığını ve fiziksel adsorpsiyon olduğunu belirtmişlerdir [69].

Chowdhury ve diğ. (2019) kalsiyum-benzen-1, 4 di-karboksilik asit (Ca-BDC) metal organik çerçeveyi mikrodalga ile sentezleyerek, malzeme üzerine CUR adsorpsiyon kapasitesini incelemişlerdir. Sentezlenen yapıyı incelemek için SEM, XRD, TEM, FT-IR ve BET analizlerini gözlemlenmiştir. 5 ila 30 mg L^{-1} aralığında farklı CUR konsantrasyonlarında ve farklı sıcaklıklarda ($20, 30, 40$ ve $50 \text{ }^\circ\text{C}$) adsorpsiyon dengesi incelenmiştir. Ca-BDC üzerine CUR adsorpsiyon işleminde deneysel veriler doğrultusunda izoterm modelleri araştırıldığında, 40 ve $50 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de gerçekleştirilen çalışmalara en uygun modelin Freundlich izoterm modeli olduğu ancak 20 ve $30 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de gerçekleştirilen deneysel çalışmalarına en uygun modelin Temkin izoterm modeli olduğu gözlemlenmiştir. Adsorpsiyon işleminin termodinamik özelliklerini belirlemek için Gibbs serbestlik enerjisi incelenmiştir. Düşük sıcaklık değerlerinde adsorpsiyon mekanizması kendiliğinden gerçekleşmektedir ve sıcaklık artışıyla birlikte adsorpsiyon işleminin kademeli olarak yavaşlandığı belirlenmiştir. Son olarak, üç farklı kinetik model (yalancı ikinci dereceden, Elovich ve parçacık içi difüzyon) incelenmiştir. CUR adsorpsiyonu için yalancı ikinci dereceden kinetik model ve Elovich izoterm model gözlemlendiğinde sıcaklık artışı ile malzemeler arası etkileşimin azaldığı ve sorpsiyon oranının azaldığı belirtilmiştir [70].

Doan ve diğ. (2020) CUR adsorpsiyon mekanizmasını incelemek için mikrodalga destekli Hf (hafniyum) ve Zr (zirkonyum) bazlı MOF (metal organik çerçeve) sentezlemişlerdir. MOF'ler üzerinde CUR adsorpsiyonunu incelemek için 120 dakika temas süresinde 750 ve 1250 mg L⁻¹ konsantrasyon değerlerinde CUR çözeltisi kullanılmıştır. 1250 mg L⁻¹ konsantrasyonunda CUR çözeltisi ile yapılan adsorpsiyon çalışmalarında Hf-MOF için elde edilen q_e değeri 463,02 mg g⁻¹ ve Zr-MOF için elde edilen q_e değeri 466,39 mg g⁻¹ olarak bulunmuştur. Adsorpsiyon kinetiğini incelemek için 400 mg L⁻¹ başlangıç konsantrasyonunda CUR çözeltisi 15 ila 120 dakika arasında çalkalanmış ve belirli aralıklarla numuneler toplanarak okuma yapılmıştır. Kinetik çalışmalar sonunda elde edilen Hf-MOF ve Zr-MOF için sırasıyla q_e değerleri 183,69 mg g⁻¹ ve 332,22 mg g⁻¹ olarak gözlemlenmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda kinetik modeller incelendiğinde, yalancı birinci dereceden kinetik modele daha uygun olduğu gözlemlenmiştir. MOF'ler üzerine CUR adsorpsiyonunun termodinamik özelliklerini anlamak için Gibbs serbest enerjisi (ΔG°), entalpi (ΔH°) ve entropi (ΔS°) değerleri hesaplanmıştır. Her iki MOF için elde edilen negatif ΔG° adsorpsiyon işleminin çalışılan sıcaklık aralığında kendiliğinden ilerlediğini, negatif ΔH° değerleri CUR adsorpsiyonunun ekzotermik olduğunu ve ΔS° değerlerinin negatif değerleri Hf-MOF ve Zr-MOF yüzeyinde adsorpsiyonun CUR ile katı-çözelti ara yüzünde rastgeleliğinin azaldığını belirtmiştir [71].

6.2. İlaç Salınım Çalışmaları

6.2.1. Kurkumin ile ilgili ilaç salınım çalışmaları

Cui ve diğ. (2021) yaptığı çalışmada, CUR'in kontrollü salınımı için biyoyumlu folik asit modifiye edilmiş karboksimetil selüloz bazlı mikrokapsüller (FA-PRCMC) sentezlemişlerdir. Sentezlenen FA-PRCMC yapısına sonokimyasal yöntem kullanılarak CUR yüklemesi gerçekleştirilmiştir. Farklı konsantrasyonlarda CUR yüklü FA-PRCMC yapısının kontrollü salınımını incelemek için simüle edilmiş tümör hücre ortamında asidik (5,7) ve nötr (7,4) pH değerlerinde deney çalışmaları yapılmıştır. Kümülatif salınımı izlemek için UV-vis spektroskopisi kullanılmıştır. Asidik ve nötr ortamda gerçekleştirilen çalışma verileri incelendiğinde 48 (sa) sonunda CUR salınımının yüzdelерinin sırasıyla, % 32,34 ve % 5,84 olduğu gözlemlenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, karboksimetil selülozun asidik koşullarda

hidroliz sebebiyle CUR'un serbest kalması meydana gelmiştir. Sentezlenen FA-PRCMC'lerin tümör tedavisinde CUR kontrollü salınımı için uygun olduğu belirtilmiştir [72].

Singh ve diğ. (2021) CUR yüklü mantar polisakkarit ve probiyotik bazlı katı ve kendi kendini emülsifiye edici (SNEDDS) sistemin, çözünme hızlarını ve geçirgenliğini iyileştirmek için çalışmışlardır. Ham CUR için ilk 60 dakikada salınım % 20 iken SNEDDS'e yüklenmiş CUR için in vitro salınım miktarının ilk 5 dakikada % 90 olduğu gözlemlenmiştir [73]

Anirudhan ve diğ. (2021) yaptığı çalışmada, nano selüloz bazlı ilaç taşıyıcı sistem (DDS) ile CUR için pH duyarlı kontrollü salınım sürecini incelemişlerdir. DDS sentezleyebilmek için bazı kimyasal işlemler yapılarak nano selüloz bazlı sistem elde edilmiş ve sentezlenen DDS'ler CUR ile yüklenmiştir. CUR yüklü DDS'nin kontrollü ilaç salınımını incelemek için pH 1,2, 5,5 (asidik tümör) ve 7,4'de çalışılmıştır. 100 mg CUR yüklü sistemler tampon çözeltilerde su banyosunda çalkalanmış ve belirli aralıklarla numuneler toplanmıştır. Toplanan numunelerin absorbans değerleri UV- vis spektrometre kullanılarak 432 nm'de okunmuştur. Nano selüloz bazlı DDS yüzeyinde adsorbe olmuş CUR sebebiyle ilk 5 dakikada hızlı bir salınım gerçekleştiği ve bu patlama salınımı sonrasında 48 saat boyunca kontrollü bir CUR salınımının meydana geldiği belirtilmiştir. 48 saat sonunda en yüksek kümülatif salınım asidik tümör pH'ında CUR salınımı % 91 olarak elde edilmiştir. Kümülatif salınım değerleri pH 1,2 ve 7,4 için yaklaşık olarak sırasıyla, %50 ve %38 olarak elde edilmiştir. En yüksek salınım yüzdesinin simüle asidik tümör ortamında meydana gelmesine, sentezlenen DDS'nin yapısında bulunan imin, karboksil ve hidroksil gruplarının protonlanmasından kaynaklandığı belirtilmiştir [74].

Begum ve diğ. (2019), antikanser ilacı olan CUR kontrollü salınımı için folat reseptörü hedefli hibrit protein inorganik nanotaşıyıcıları araştırmışlardır. Protein taşıyıcı olarak kazein kullanılmıştır ve kazeine CUR (kazein-Cur) yüklenmiştir. Çalışmalar yapılırken kazeine hibride edilmiş kalsiyum ferrit nanoparçacıkları (CFNP) ve kazeine konjuge edilmiş folik asit (FA) ile CUR salınım profilleri incelenmiştir. CUR salınımı için pH 1,2, 4,5 ve 7,4 değerlerinde çalışılmıştır. Kazein-Cur, kazein-CFNP-Cur ve kazein-CFNP-Cur-FA kontrollü salınımı için pH

etkisi ile birlikte başlangıç konsantrasyonunun etkisi ve manyetik alan etkisi incelenmiştir. Kontrollü CUR salınımı incelenirken ortamın asitliği artıkça kümülatif salınım oranının yükseldiği gözlemlenmiştir. pH 1,2 simüle edilmiş mide sıvısında kazein-CFNP-Cur ve kazein-CFNP-Cur-FA için maksimum ilaç salınımı sırasıyla % 75,8 ve % 73,1 olarak belirlenmiştir. Asidik ortamda CUR protonlanması nedeniyle kazein-Cur salınımı pH 1,2'de ilk 6 saatte % 50'ye ulaşmıştır. Salınım deneylerinden elde edilen veriler ile sıfır derece, birinci derece, Korsmeyer-Peppas ve Higuchi kinetik modelleri çalışılmıştır. İlaç salınımını Fick yasasına dayalı difüzyon süreci olarak açıklayan Higuchi kinetik modelin bu çalışma için en uygun model olduğu gözlemlenmiştir [75].

Ahmad ve diğ. (2020) CUR yüklü aljinat mikrokürelerin (CUR-AMs) salınım profillerini incelemişlerdir. CUR-AMs kontrollü salınımı için fosfat tamponlu salin (PBS) içerisinde 672 saat 37 °C'de çalışılmıştır. Kümülatif salınımın ilk 24 saat sonunda % 2,72 olduğu belirtilmiş ve elde edilen bu veri yüzeye yapışan ilacın patlama salınımı göstermediğini göstermiştir. 672 saat sonunda % 98,32'ye çıktığı belirtilmiştir. Cur-AMs için ilaç salınım verileri ile sıfır dereceli, birinci dereceli, Korsmeyer-Peppas ve Higuchi matematiksel modelleri kullanılarak salınım kinetiği araştırılmıştır. Kinetik veriler incelendiğinde, korelasyon katsayısı 0,97 olan sıfırıncı dereceli kinetik modelin Cur-AMs salınım profilini en iyi şekilde tanımladığı belirtilmiştir [76].

6.2.2. Etil selüloz ile ilgili ilaç salınım çalışmaları

Nunthanid ve diğ. (2009) spreyle kurutulmuş kitosan asetat (CSA) ve etil selülozun (EC) ilaç salınım profillerini incelemişlerdir. Saf CSA ve EC/CSA tabletlerinin salınım profillerini üç aşamada çalışmışlardır. İlk aşama da salınımı incelemek için ortam olarak simüle edilmiş mide sıvısı, ikinci aşama simüle edilmiş bağırsak sıvısı ve simüle edilmiş kolon sıvısı kullanılmıştır. 5-aminosalisilik asidin (5-ASA) in vitro salınımı incelenmiştir. İlacın salınım profili araştırılırken ilk aşama olan simüle edilmiş mide sıvısı ortamında 2 saat, ikinci aşamada simüle edilmiş bağırsak sıvısı ortamında 3 saat ve üçüncü aşamada simüle edilmiş kolon sıvısında 24 saate kadar karıştırma sağlanmıştır. Farklı % ağırlık oranları olan tabletlerin salınım profilleri çalışılmıştır; EC:CSA 87:13, 87,5:12,5. İlk iki aşamada 5-ASA için gecikmeli salınımı gözlemlenmiştir ve bunun nedeni olarak EC'nin çözünmemesi olduğu

belirtilmiştir. 3. aşamada ilaç salınım 12 saat sonunda % 90'ın üzerine çıktığı gözlemlenmiştir [77].

Caviglioli ve diğ. (2013) tarafından yapılan çalışmada diltiazem hidroklorür (DTZ) için polikarbofil (POL) ve etil selüloz (EC) içeren doğrudan sıkıştırılmış (DC) tabletlerin ilaç salınımını araştırmışlardır. DC uygulanan tabletler termal işlem görmüş ve termal işlem görmemiş olarak ikiye ayrılmıştır. pH 7,2 fosfat tamponunda gerçekleştirilen salınım çalışmasında DTZ için termal işlem görmemiş tabletlerde 16 saat sonunda maksimum salınımına ulaşılırken termal işlem görmüş tablet 25 saat sonra dahi maksimum salınım yüzdesine ulaşamamıştır. Termal işlem uygulanmış DC tabletlerin ilaç salınım profillerinin termal işlem uygulanmamış DC tabletlerin ilaç salınım profillerine kıyasla daha kontrol edilebilir olduğu belirtilmiştir [78].

Kapasis ve diğ. (2012) susuz propilen dikaprilat (PGD) çözücüsü ile karışım halindeki etil selüloz (EC) polimerinin yapısal özelliklerini ve topikal ilaç dağıtımını kolaylaştırmak için araştırmışlardır. Topikal ilaç dağıtım sistemleri için EC jellerin yapısal özellikleri üzerinde polimer moleküler ağırlığının etkisini incelemek için beş farklı moleküler ağırlığında EC ile çalışılmıştır. Teorik modellemede, yüksek moleküler ağırlıklı malzemelerin ağ bağlanabilirlik teorisine göre polimer zincirlerin etkin birleşimi ve çarpışma olasılığındaki artış nedeniyle yüksek jelleşme sıcaklıklarının meydana geldiğini belirtmektedir. Çalışma sonucunda farmasötik endüstrisinde uygulama açısından, EC/PGD yapısının topikal ilaç dağıtım yapısında yenilikçi bir fırsat olduğu belirtilmiştir [79].

Williams ve diğ. (2016) poli (n-izopropilakrilamid) (PNIPAAm)/ etil selüloz (EC) nanolifler ile ısıya duyarlı ilaç taşıma sistemlerini incelemiştir. Sentezlenen farklı formülasyonlardaki PNIPAAm/ EC nanoliflerine ketoprofen (KET) ile yüklenmiştir. SEM, XRD ve FTIR analiz yöntemleri ile malzeme karakterizasyonu araştırılmıştır. pH 7.4 değerinde in-vitro ilaç salınım çalışmaları iki farklı sıcaklıkta (25-35 °C) gerçekleştirilmiş ve deney numunelerindeki KET konsantrasyon değerleri UV-vis spektrofotometre ile okunmuştur. EC içeriği artıkça, 25 °C'de salınım hızının azaldığı 37 °C'de ise salınım hızının arttığı gözlemlenmiştir. PNIPAAm, 32 °C'den düşük sıcaklıklarda hidrofobik yapıda olması 25 °C'de gerçekleştirilen salınım deneylerinde salınım hızının artmasını sağlamaktadır. Elde ettikleri sonuçlar

doğrultusunda, PNIPAAm/EC nanoliflerinin suda az çözünen ilaçların sürekli salınımı için ısıya duyarlı taşıyıcılar olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir [80].

Wu ve diğ. (2019) Huperzine A (HupA) dozlama sıklığını artırmak için sürekli salım sağlamayı hedefledikleri etil selüloz (EC) mikroküreler (MP) sentezlemiş ve EC MP'lerin ilaç salınımını kolaylaştırmak için Poloxamer 127 (F127) eklenmiştir. MP'lerin partikül boyutu, ıslanabilirliği, ortamın MP'lerin içine difüzyonu araştırılmıştır. İlaç salınım mekanizmasını incelemek için, HupA yüklü EC/ F127 MP'ler geliştirildi ve tablet haline getirilmiştir. HupA yüklü MP'lerin ve çok parçacıklı tabletlerin tatmin edici sürekli salınım profili sergilediği gözlemlendi. MP'lerin salınım mekanizmasının anlaşılabilmesi için in vitro çalışmaların verileri kullanılarak kinetik çalışma yapılmıştır. Higuchi ve Riger-Peppas kinetik modellerin salınım profillerine uyum sağladığı belirtilmiştir [81].

Saravanan ve diğ. (2003) ibuprofen yüklü etil selüloz mikroküreler geliştirilmiştir. Hazırlanan mikrokürelerin geciktirilmiş salınım davranışını incelemek için polistiren varlığında ve polistiren olmadan çalışmalar yapılmıştır. IR, DSC ve SEM analiz metotlarıyla karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Salınım çalışmaları pH 7,4'de 37 °C'de gerçekleştirilmiştir. Etil selüloz/polistiren mikroküreler, tek başına etil selüloz ile hazırlanan mikrokürelere kıyasla daha uzun süre ilaç salınımı ve daha az patlama etkisi gözlemlendiği belirtilmiştir. Salınım verileri kullanılarak salınım kinetiği incelenmiştir. Higuchi ve Korsmeyer-Peppas kinetik modelleri salınım mekanizmasına uyum sağlamaktadır. Etil selüloz/polistiren mikrokürelerden ilaç salınım profilinin difüzyon kontrollü olduğu belirtilmiştir [82].

6.2.3. Kitosan ile ilgili ilaç salınım çalışmaları

Martinac ve diğ. (2005) loratadin yüklü kitosan (CM) ve etil selülozdan (EC) oluşan hem tek fazlı hem de iki fazlı sistemlerin püskürtülerek kurutulmasıyla elde edilmiştir. Farklı ağırlık oranlarında (0:1, 1:2 ve 1:3) EC/CM ve (1:6 ve 1:8) farklı ağırlık oranlarında loratadin/polimer sentezlenmiştir. Mikrokürelerin zeta potansiyeli ve SEM analizi ile karakterizasyonları incelenmiştir. Yapılan incelemelere göre, ilaç polimer oranında azalma olduğunda ilaç tutulma veriminde azalma gözlemlenmiştir. İki fazlı sistemlerin püskürtülerek kurutulmasıyla elde edilen yapı ile tek başına CM'den oluşan tek fazlı sistemlerin ilaç tutma verimi karşılaştırıldığında, iki fazlı sistemlerin loratadin tutulmasını iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Püskürtme ile

kurutularak loratadin yüklü biyo yapışkan mikroküreler üretmenin kullanılabilir bir yöntem olduğu belirtilmiştir [83].

Zafar ve diğ. (2021) domperidon (DOM) ajanının biyoyararlanımını artırmak için kitosan-etil selüloz (CH-EC) mikrokürelerin hazırlanışı, in vitro karakterizasyonu, in vivo salınım çalışmalarını, salınım kinetiğini araştırmışlardır. Optimize edilmiş DOM formülasyonu (F1) için in-vivo çalışmalarda, nazal uygulama sonrası biyoyararlanım ve farmakokinetik parametrelerin değerlendirilmesi için sıçanlarla çalışılmış ve nazal uygulanan DOM solüsyonu (DOM-Sol), oral uygulanan DOM-Sol ve ticari tablet (Com-Tab) formülasyonları karşılaştırıldı. Optimize edilmiş formülasyonun in vitro çalışmaları 8 saatte %81.2 ilaç salımı sergilendiği gözlemlenmiştir. Geliştirilen F1 mikrokürelerin nazal yoldan DOM'un ilk geçiş metabolizmasından kaçarak biyoyararlanımını artırması için umut verici olduğu belirtilmiştir [84].

Tan ve diğ. (2002) D₂ vitamininin (VD₂) kontrollü salınımında uygulamak için kitosan/etil selüloz (CS/EC) mikrokapsülü incelemişlerdir. VD₂ sprey kurutma ile CS çekirdeklerinde tutulmuş ve EC kaplanarak mikrokapsüller elde edilmiştir. CS molekül ağırlığı, CS solüsyonunun konsantrasyonu, asetik asit konsantrasyonu VD₂'nin yüklenmesi dahil olmak üzere hazırlığı etkileyen bütün faktörler incelenmiştir. Salınım deneyleri simüle edilmiş bağırsak ve simüle edilmiş mide ortamında 37 °C'de gerçekleştirilmiştir. VD₂ yüklü mikrokapsüllerin salınım ortamında süspanse edildiğinde, EC'nin şiştiği ve CS mikro çekirdeği açığa çıkarmak için yavaş çözüldüğü gözlemlenmiştir. Kaplama tabakasının ilaç salınım hızını etkilediği ve salınım süresini uzattığı belirlenmiştir. Kaplama tabakası artırıldığında ilaç difüzyon direnci artmıştır. Mikrokapsüllerin simüle edilmiş mide ortamında salınım yüzdesinin simüle edilmiş bağırsak ortamına göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Mikrokapsüllerin mide ortamında geciktirilmiş salınım, bağırsak ortamında ise sürekli salınım gerçekleştireceği belirtilmiştir [85].

Muangsin ve diğ. (2021) tarafından 5-florourasil (5-FU) salınımı için modifiye edilmiş kitosan/kollajen kaplı altın nanoparçacıkları (AuNP) incelemişlerdir. AuNP'ler kolajen ve biotin quat188-kitosan (Bi-QCS) ile kaplanmıştır. Bi-QCS-AuNPs@kollajen ile 5-FU salınımı diyaliz yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Salınım çalışmaları pH 5,5 ve 7,4'de yapılmıştır. Bi-QCS-AuNPs@kollajenden salınan 5-FU

miktarı 24 saat içinde pH 7,4'de % 39,6 iken pH 5,5'de % 60 olarak gözlemlenmiştir. Her iki pH değerinde de salınım oranları 24 saatten sonra yavaşlamıştır. Kitosanın pH'a bağlı şişme ve kontrollü salınım özelliğinin olması salınımın yavaşlamasını sağlamıştır [86].

Omer ve diğ. (2021) pH'a duyarlı aminlenmiş kitosan (AmCs) ve jelatin (Gel) biyopolimerleri ile hidrojel sentezleyerek Oseltamivir fosfatın oral ilaç salınımı incelemişlerdir. AmCs-Gel çalışmak için 4:1, 3:2, 2,5:2,5, 2:3 ve 1:4 oranlarında sentezlenmiştir. AmCs-Gel ile ilaç salınım profili çalışılırken simüle edilmiş mide sıvısı (pH 1,2) ve simüle edilmiş kolon sıvısı (pH 7,4) kullanılmıştır. Oseltamivir fosfat salınımı için simüle edilmiş mide ortamında çalışılırken 4:1 oranına sahip AmCs-Gel'in ilk 1 saatte en yüksek kümülatif salınımına (% 98) ulaştığı gözlemlenmiştir. Simüle edilmiş kolon ortamında salınım profili değerlendirildiğinde AmCs oranının artması ters bir etki göstermiştir. İlk 1 saatte 4:1 AmCs-Gel kümülatif salınım değeri % 18,73 olarak saptanmıştır. Yüksek orana sahip AmCs-Gel numularının asidik ortamlarda daha yüksek salınım özelliği gösterdiği rapor edilmiştir [87].

Dutta ve diğ. (2021) yaptıkları çalışmada, Kersetin salınımı için tiol ile modifiye edilmiş kitosan-silika nanohibrit malzemenin kontrollü salınımını incelemişlerdir. Malzemenin salınım profilini incelemek için pH 5 ve pH 7,4'te çalışılmıştır. Nanohibritin pH 5'te 24, 72 ve 120 saat sonraki salınım değerleri sırasıyla % 50, % 54 ve % 74 olarak gözlemlenirken, pH 7,4'te salınım değerleri % 25, % 29 ve % 36 olarak gözlemlenmiştir. Sentezlenen nanohibritin ilaç salınım profilinin sürekli salınım gösterdiği ve patlama salınımının gerçekleşmediği rapor edilmiştir [88].

Hanif ve diğ. (2021) Moksifloksasin yüklü disülfid köprülü tiyollenmiş kitosan-ödragit RS100 nanoparçacıkların (NTC) kontrollü salınım davranışlarını araştırmışlardır. Farklı kombinasyonlarda sentezlenmiş nanopartiküllerden Moksifloksasin salınımı için pH 7,4'te fosfat tamponunda vücut sıcaklığında çalışılmıştır. Sentezlenen nanopartiküllerin salınımı ticari formülasyonun salınım profiliyle karşılaştırılmıştır. Sentezlenen nanoparçacıklar NTC1, NTC2, NTC3, NTC4 ve NTC5 olarak kodlanmıştır. pH 7,4 fosfat tamponunda glutasyon indirgeyici varlığında nanoparçacıkların salınım değerleri sırasıyla % 82,45, % 79,59, % 88,49, % 84,29 ve % 86,23 bulunmuştur. Maxit tablet ve NTC3 formülasyonlarından

maksimum ilaç salınımı sırasıyla 4 saatte % 95,45 ve 24 saatte % 88,49 olduğu belirlenmiştir. Glutasyon indirgeyici olmadan NTC'lerin salımları incelendiğinde maksimum % 62 olarak bulunmuştur. NTC'lerin Moksifloksasin salınımı, sıfır dereceden, birinci dereceden, Higuchi, Hixon-Crowell ve Korsmeyer-Peppas kinetik modellerine tabi tutulmuştur. Sıfır derece kinetik modelin salınımı için en uygun model olduğu belirtilmiştir [89].

Yun ve diğ. (2021) tarafından yapılan çalışmada, Doksorubisin (DOX) ilaç dağıtım sistemi olarak kitosan-dipeptid hidrojelleri araştırmışlardır. Hidrojellerin in vitro salınım profilini elde etmek için pH 7,46 fosfat tamponunda çalışılmıştır. Hidrojelden kümülatif salınım yüzdesi 4 gün boyunca kademeli olarak serbest bırakılmış ve ortamdaki bulunan DOX miktarının sabitlendiği, 1 ay boyunca yapılan çalışma sonucunda da ortamdaki DOX salınımının yaklaşık % 25'e ulaştığı gözlemlenmiştir [90].

7. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

7.1. Materyal ve Yöntem

Bu tez çalışmasında, Cht/CUR: EC kompoziti sentezlenerek in-vitro CUR salınımı araştırılmıştır. İlaç taşıyıcı olarak kullanılan EC oranını belirlemek için adsorpsiyon deneyleri gerçekleştirilmiştir.

CUR çözeltisinin başlangıç konsantrasyonu olarak 100 mg L⁻¹ CUR kullanılmıştır. CUR'un, EC yüzeyine adsorpsiyonu çalışmalarında temas süresi etkisi, sıcaklık etkisi, izoterm ve kinetik modelleri incelenmiştir.

7.1.1. Kullanılan ekipman ve cihazlar

Tez çalışması için yapılan adsorpsiyon ve ilaç salınım deneylerinde kullanılan ekipman ve cihazlar aşağıda listelenmiştir.

Analitik Terazisi: Shimadzu ATX224

Orbital Karıştırıcı: Witeg SHO-2D

Sıcaklık Kontrollü Çalkalamalı Su Banyosu: Wisd

Mekanik Karıştırıcı: Witeg HT-50DX

pH Metre: Hanna HI2211

Ultrasonik Su Banyosu: Isolab

Mikropipet: Socorex Acura 825

Cam malzemeler: Erlenmayer, beher, mezür, pipet, balon joje, petri kabı kullanılmıştır.

7.1.2. Kullanılan kimyasal malzemeler

Kurkumin

Etülselüloz

Kitosan

Monobazik potasyum fosfat (KH₂PO₄)

Sodyum Hidroksit (NaOH)

Potasyum Klorür (KCl)

Etanol

Hidroklorik Asit (HCl)

Asetik Asit (CH₃COOH)

7.1.3. Kullanılan çözeltiler

Çizelge 7.1: Deneylerde kullanılan çözeltiler ve hazırlanışları.

Çözeltiler	Hazırlanışı
0,2 M HCl	%37'lik HCl'den 39,45 mL alınarak 2 L'lik balon jodede saf su ile hacmine tamamlanır.
0,2 M KCl	29,82 g KCl tartılarak saf su ile 2 L'lik balon jodede hacmine tamamlanır.
0,1 M KH ₂ PO ₄	22,27 g KH ₂ PO ₄ tartılarak saf su ile 2 L'lik balon jodede hacmine tamamlanır.
0,2 N NaOH	8 g NaOH tartılarak 0,25 L'lik balon jodede saf su ile hacmine tamamlanır
Mide sıvısı	250 mL HCl ile 147 mL KCL çözeltisi karıştırılarak hazırlanır.
Bağırsak sıvısı	190 mL NaOH ile 6,8 g KH ₂ PO ₄ karıştırılıp saf su ile litreye tamamlanarak hazırlanır.
100 mg L ⁻¹ CUR	0,1 g CUR 10 mL etanol ile çözdürüldükten sonra 1 L'lik balon jodede hacmine tamamlanır.

7.2. Adsorpsiyon Deneyleri

7.2.1. Kurkumin: Etil selüloz adsorpsiyonu üzerine adsorban miktarı etkisi

Adsorpsiyon deneylerinde kullanılacak EC miktarını tayin edebilmek için 0,005-8 g aralığında EC polimeri tartılarak 25 mL 100 mg L⁻¹ başlangıç konsantrasyonuna sahip CUR çözeltisi ile erlenmayer içerisinde 24 saat boyunca 140 rpm karıştırma hızında orbital karıştırıcıya bırakılmıştır. Süre sonunda, 0,45 µm gözenek boyutuna sahip şırınga filtre kullanılarak çözeltiler süzümüştür. Süzülen numuneler, adsorplanmış CUR miktarını belirlemek amacıyla 430 nm dalga boyunda UV-Vis spektrofotometrede okunmuştur.

7.2.2. Kurkumin: Etil selüloz adsorpsiyonu üzerine temas süresi etkisi

Adsorpsiyon çalışmalarının yapılacağı uygun temas süresini belirlemek ve adsorpsiyon prosesinin kinetiğini inceleyebilmek amacıyla, 25 mL 100 mg L⁻¹ CUR çözeltisi ile 0,1 g EC polimeri 100 mL'lik erlenmayer içerisinde ortital çalkalayıcıda karıştırılarak süre denemeleri gerçekleştirilmiştir. Belirli sürelerde (5-300 dk) 5 mL örnek alınmıştır ve alınan numuneler 0,45 µm gözenek boyutunda şırınga filtre kullanılarak süzümüştür. Süzülen numuneler, adsorplanmış CUR miktarını belirlemek amacıyla 430 nm dalga boyunda UV-Vis spektrofotometrede okunmuştur.

7.2.3. Kurkumin: Etil selüloz adsorpsiyonu üzerine sıcaklık etkisi

Adsorpsiyon prosesinin termodinamik özelliklerini inceleyebilmek için, 25 °C, 35 °C ve 45 °C sıcaklık değerlerinde, 25 mL başlangıç konsantrasyonu farklı (50-100 mg L⁻¹) CUR çözeltisi ile 0,1 g EC polimeri 100 mL'lik erlenmayer içlerine eklenmiştir. Çözeltiler, sıcaklık kontrollü çalkalamalı su banyosunda 180 dk boyunca çalkalanmaya bırakılmıştır. Süre sonunda çözeltiler 0,45 µm gözenek boyutunda şırınga filtre kullanılarak süzümüştür. Süzülen numuneler, adsorplanmış CUR miktarını belirlemek amacıyla 430 nm dalga boyunda UV-Vis spektrofotometrede okunmuştur.

7.3. İlaç Salınım Deneyleri

7.3.1. Kurkumin: Etil selüloz tabletlerinin hazırlanması

Adsorpsiyon çalışmasında belirlenen EC miktarı ile 100 mL etanol erlenmayerde 3 saat manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Etanol içerisinde çözünen EC üzerine 0,1 g CUR ilave edilmiştir ve 24 saat daha karıştırmaya bırakılmıştır. Süre sonunda erlenmayer içerisindeki karışım petri kaplarına alınarak oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır ve kurutulmuş kompozitler tablet haline getirilmiştir. CUR: EC kompozitlerin oranları çizelge 2.1’de belirtilmiştir.

Çizelge 7.2: CUR: EC kompozit oranları.

Ürün	CUR (g)	EC (g)
1:1 CUR: EC	0,1	0,1
1:2 CUR: EC	0,1	0,2
1:3 CUR: EC	0,1	0,3

7.3.2. Kitosan/Kurkumin: Etil selüloz tabletlerinin hazırlanması

Bu adımda, CUR: EC kompozit yapısına Cht eklenmiştir. Hazırlanmış olan CUR: EC kompozitleri hassas terazide tartılarak ağırlıkları belirlenmiş ve kompozitlerin ağırlıklarının % 10, % 30 ve % 50’si kadar Cht miktarı yapıya eklenmiştir. Kompozite eklenecek Cht miktarı tartıldıktan sonra erlenmayer içerisine alınmış ve üzerine 5 mL % 2’lik asetik asit ile çözünmesi sağlanmıştır. Cht ve asetik asit karışımı 24 saat manyetik karıştırıcıya bırakılmıştır. Daha sonra çözülmüş Cht üzerine CUR: EC kompoziti ilave edilerek 24 saat karıştırılmaya devam edilmiştir. Süre sonunda erlenmayer içerisindeki karışımlar petri kaplarına alınarak oda sıcaklığında kurumaya bırakılmış ve kurumuş kompozitler tablet haline getirilmiştir. Sentezlenen Cht/CUR: EC kompozitlerin oranları çizelge 2.3’de belirtilmiştir.

Çizgele 7.3: Cht/CUR: EC kompozitlerin oranları.

Ürün	CUR:EC (g)	Cht (g)
% 10 Cht/CUR:EC	0,1211	0,0121
% 30 Cht/CUR:EC	0,1440	0,0432
% 50 Cht/CUR:EC	0,1538	0,0769

7.3.3. In-vitro kurkumin salınım deneyleri

CUR:EC ve Cht/CUR: EC tabletlerinin in-vitro salınım deneyleri 37 ± 5 °C’de, pH 1,2 ve 7,4’de gerçekleştirilmiştir. Simüle edilmiş mide ve bağırsak sıvısını hazırlamak için ortam pH değerleri sırasıyla 1,2 ve 7,4 olarak ayarlanmıştır. Simüle edilmiş mide sıvısını hazırlamak için 250 mL 0,2 M HCl ve 147 mL 0,2 M KCl kullanılmıştır. Simüle edilmiş bağırsak sıvısını hazırlamak için de 650 mL distile su, 190 mL 0,2 N NaOH ve 6,8 g KH_2PO_4 kullanılmıştır. Hazırlanan simüle sıvılar, sıcaklık kontrollü su banyosunun içine yerleştirilen beherlere aktarılmıştır. Hazırlanan tabletler çözeltilerin içerisine bırakılmış ve mekanik karıştırıcı yardımıyla 100 rpm’de karıştırılmaya başlanmıştır. Çalışılan ortam sıvısından her saat başı 5 mL örnek alınmış ve ortam hacmini korumak amacıyla eş hacimde taze çözelti behere eklenmiştir. Toplanan örnekler, çözelti içinde kalan CUR miktarını tayin edebilmek için, $0,45 \mu\text{m}$ gözenekli şırınga filtreden süzölmüş ve 430 nm dalga boyunda UV-Vis spektrofotometrede absorbans değerleri okunmuştur. In-vitro salınım çalışmalarında kullanılan formülasyonlar Eşitlik 7.1, Eşitlik 7.2 ve Eşitlik 7.3’te belirtilmiştir.

$$\% \text{Kümülatif Salınım} = \sum_{t=1}^{t=n} \% \text{salınım} \quad (7.1)$$

$$\% \text{Salınım} = \frac{m}{C_0 * V} * 100 \quad (7.2)$$

$$m = C_e * V * D \quad (7.3)$$

C_0 = Kullanılan çözeltinin başlangıç konsantrasyonu (mg L^{-1})

C_e = Kullanılan çözeltinin denge anında konsantrasyonu (mg L^{-1})

t= Zaman (sa)

n= İlaç salınımının % 100 tamamlandığı zaman (sa)

m= t zamanında salınım miktarı (mg)

V= Çözelti hacmi (L)

D= Seyreltme faktörü



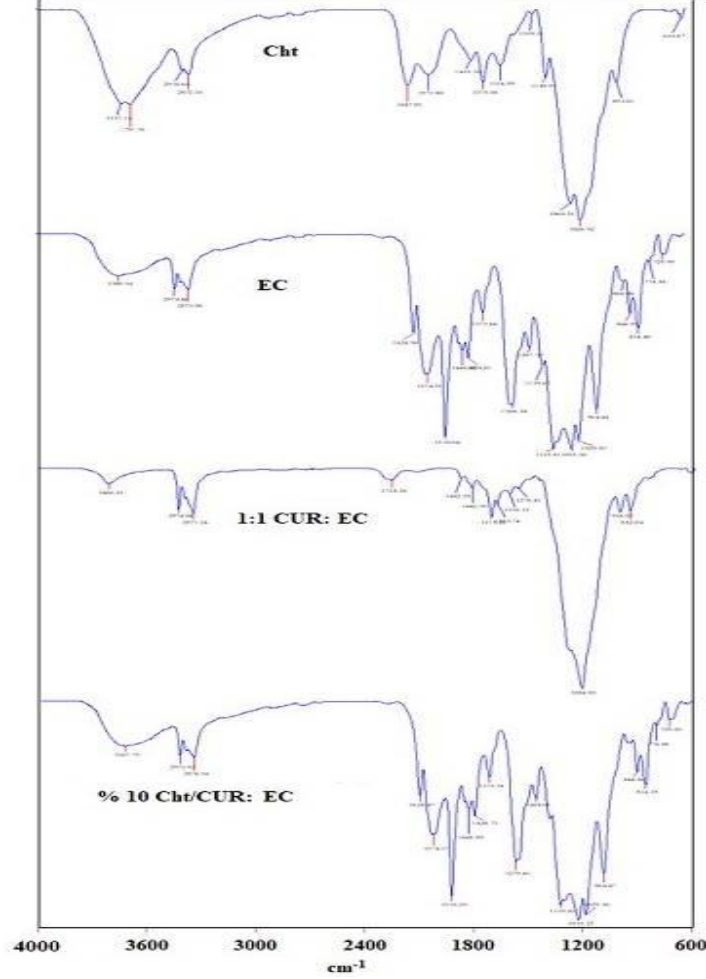
8. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

8.1. Karakterizasyon Sonuçları

8.1.1. FTIR analizi

EC, Cht, CUR: EC ve Cht/CUR: EC yapılarına ait FTIR spektrumları Şekil 8.1’de verilmiştir. Literatürde, 3475 cm^{-1} EC’nin moleküller arası hidrojen bağlarından kaynaklanan -OH germe titreşimi absorpsiyon zirvesine atfedilmektedir [91]. 2976 , 2870 ve 1447 cm^{-1} tepe noktasına sahip pikler -CH_2 gerilme titreşimlerini göstermektedir. Toz Cht ait spektrumlar incelendiğinde, üç ana spektral bölge görülmektedir; i) 2927 ve 2873 cm^{-1} ’de CH germe titreşimleri kapsamaktadır, ii) 1700 ve 1200 cm^{-1} arasındaki bölge amid gruplarına atfedilmektedir, iii) Cht’nin sakkarit özelliğini 1200 ve 800 cm^{-1} arasındaki pikler absorpsiyon bölgesini göstermektedir [92,93]. Amid I, amid II ve amid III için karakteristik tepe noktaları sırasıyla, 1650 , 1590 ve 1317 cm^{-1} ’dir [94,95]. 1375 ve 1420 cm^{-1} tepe noktaları CH_3 simetrik deformasyonuna atanmaktadır [96]. Cht eldesi için yapılan protonasyon işlemi iki tepe noktasına sebep olur ve her iki tepe NH_3 gruplarına atfedilmektedir. 1641 cm^{-1} ’de amid I bandıyla örtüşen antisimetrik deformasyon ve 1555 cm^{-1} ’de simetrik deformasyon olarak görülmektedir [97]. Saf CUR spektrumunda, 3629 cm^{-1} ile OH varlığını ve 2933 cm^{-1} tepe noktası ise C ile H arasındaki tek bağ yapısını sergilemektedir. C=O (keto) gerilmesi 1716 cm^{-1} ve C–O (enol) gerilmesi 1312 cm^{-1} ’deki pike atfedilmektedir. C=C arasındaki çift bağ gerilmesi 1653 cm^{-1} ’deki pik ile bilinmektedir. 1196 cm^{-1} ’deki pik fenolik (O-H) yapıyı göstermektedir. 814 cm^{-1} ’deki pik noktası ise aromatik halkanın C–H titreşimine atfedilmektedir [98]. CUR: EC spekturm analizinde, 1728 cm^{-1} ’de gözlemlenen pik karakteristik CUR piki olmaktadır. CUR: EC spektrumda gözlemlenen, (-COOH) 1044 cm^{-1} karakteristik CUR piki görülmektedir. Bu sonuç EC’nin amino grubu ve karboksil grubu arasında elektrostatik etkileşimlerin meydana geldiğini ve elektrostatik etkileşimler yoluyla da yapının oluştuğunu göstermektedir [99]. Cht/CUR: EC spektrumuna göre, CUR: EC yapısına dahil olan Cht 3466 cm^{-1} ’deki pik noktasının 3367 cm^{-1} ’e kaymasına sebep olmuştur. Cht ve EC’nin -OH ve -NH gerilmesinin yanı sıra, EC’nin çift bağ C, CH,

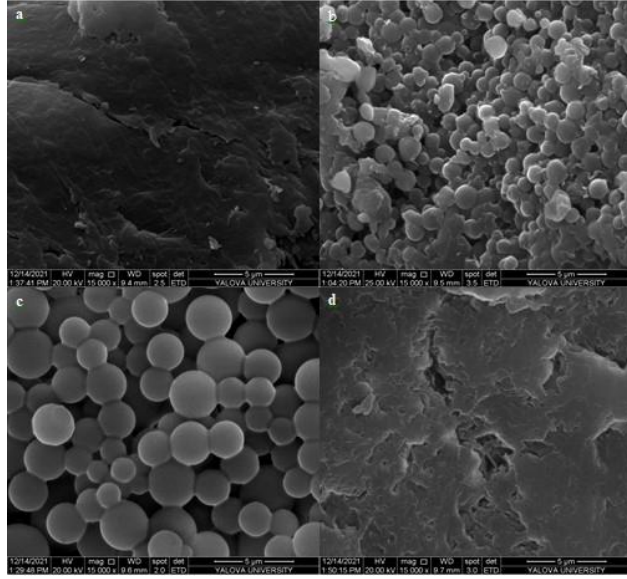
CN, C-OC grupları ve Cht'nin amin grupları sırasıyla, 3411, 2980, 1631 cm^{-1} ve 1511, 1453, 1181, 1592 cm^{-1} pik noktalarında gözlemlendi [100].



Şekil 8.1: FTIR spektrumları.

8.1.2. SEM analizi

Şekil 8.2’de taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüleri verilmiştir. Saf Cht mikroküreleri (c) üniform ve küresel formda şekilleri sahiptir. Aynı zamanda CUR: EC (b) yapısında da mikroküreler küresel ve kümelenmiştir. Saf EC’nin SEM görüntülerinde mikroküreler yerine pürüzlü bir yapı gözlemlenmiştir. Cht/CUR: EC (a) olarak sentezlenmiş kompozitte mikroküreler tamamen yok olmuş ve kompakt katmanlı düz bir yapı meydana gelmiştir. Katmanlı düz yapının oluşması, EC çekirdek yüzeylerinde oluşan teorik Cht kabuk yapısına bağlanabilmektedir [82,101,102].

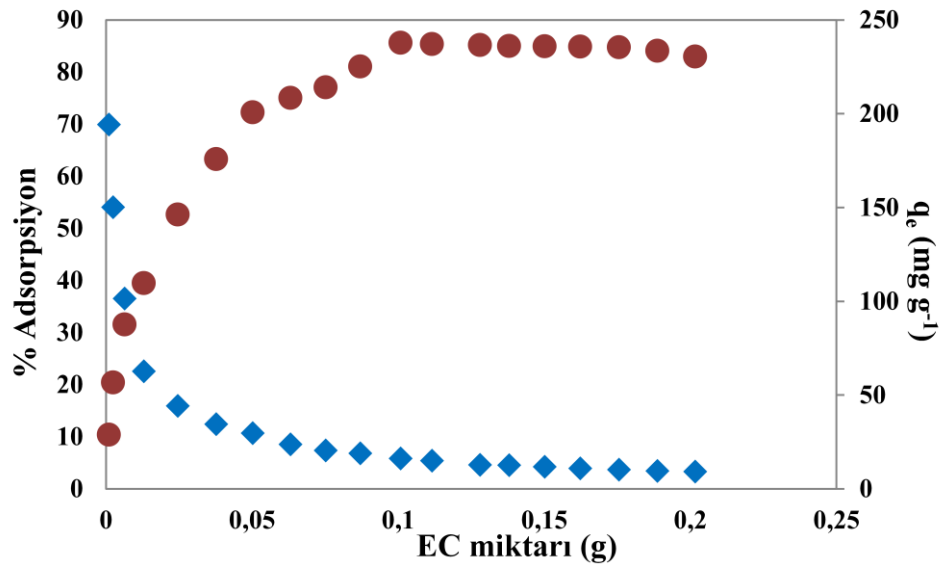


Şekil 8.2: SEM görüntüleri (a) Cht/CUR: EC, (b) CUR: EC, (c) saf Cht ve (d) saf EC.

8.2. Adsorpsiyon Sonuçları

8.2.1. Kurkumin: Etil selüloz adsorpsiyonu üzerine adsorban miktarı etkisi

CUR'un kontrollü salınım denemelerinde kullanılacak EC oranını belirlemek için farklı miktarlarda EC ile CUR adsorpsiyonu gerçekleştirilmiştir. Aşağıda belirtilen şekil 8.3'de çalışılan EC miktarına karşılık adsorpsiyon kapasitesi ve adsorpsiyon yüzdesi verilmiştir.

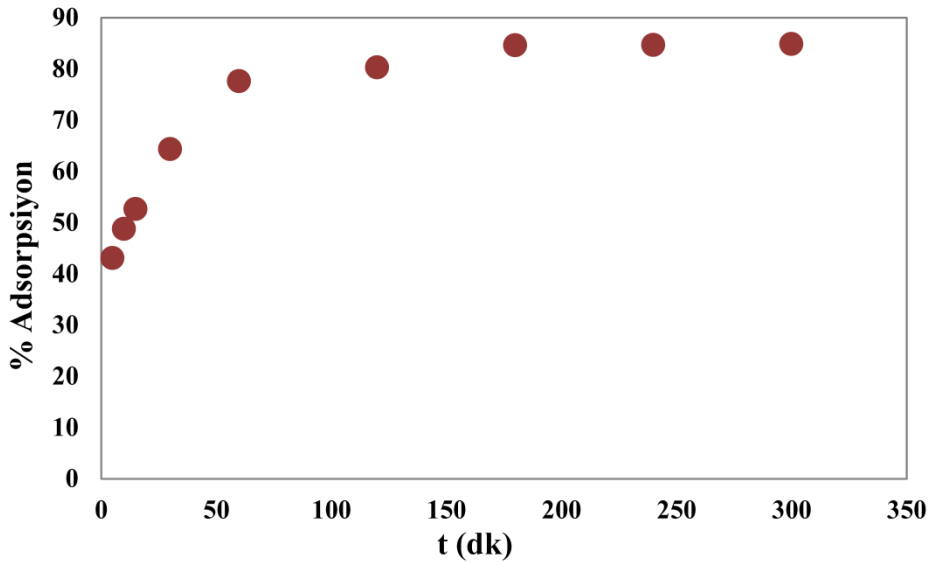


Şekil 8.3: CUR adsorpsiyon prosesinde EC miktarının etkisi.

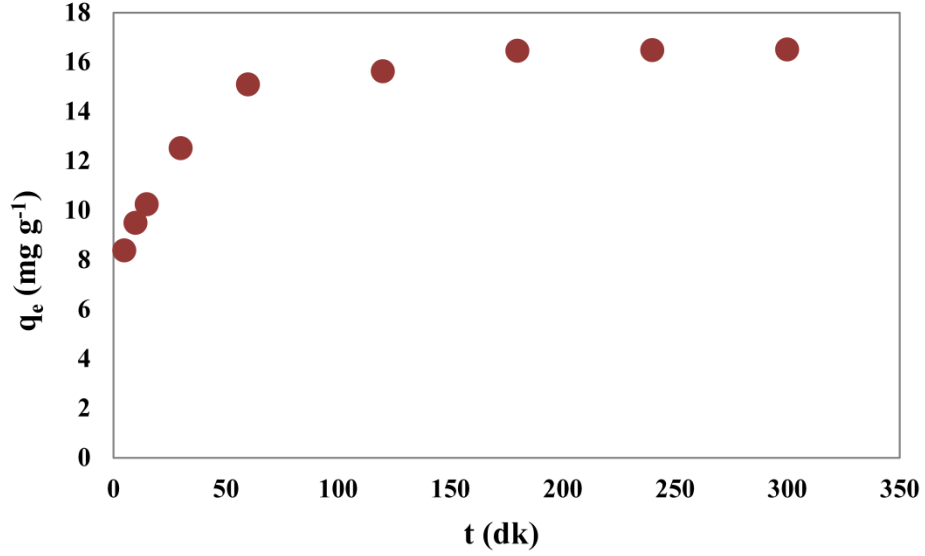
CUR adsorpsiyon prosesi için Şekil 8.3 incelendiğinde, EC adsorban miktarındaki artış ile CUR adsorpsiyonunda artış gözlemlenmiştir. Deneysel sonucu elde edilen veriler doğrultusunda, 0,1 g EC kullanımında CUR adsorpsiyonu % 85,58 olarak bulunmuştur ve 0,1 g EC miktarının CUR adsorpsiyon prosesi için uygun katı miktarı olduğu belirlenmiştir. Tez çalışmasında yapılan adsorpsiyon deneylerinde katı miktarı 0,1 g olarak kullanılmıştır. EC adsorban miktarı arttığında CUR adsorpsiyonu kapasitesinde azalma gözlemlenmektedir. Adsorpsiyon kapasitesinde gözlemlenen düşüşün sebebi, EC miktarı arttıkça adsorban yapısındaki adsorpsiyon sitelerinin aglomerasyonu ve bunun sonucu olarak difüzyon yolunun uzaması ile CUR molekülünün aktif adsorpsiyon sitelerine adsorpsiyonunun engellenmesidir. 0,1 g EC adsorban miktarı ile CUR adsorpsiyonu sonucunda adsorpsiyon kapasitesi $16,18 \text{ mg g}^{-1}$ olarak elde edilmiştir.

8.2.2. Kurkumin: Etil selüloz adsorpsiyonu üzerine temas süresi etkisi

Adsorpsiyon prosesinin çalışılacağı en uygun temas süresini belirlemek için 7.2.2’de belirtilen koşullarda deney çalışmaları gerçekleştirilmiştir. 0,1 g EC adsorban kullanılarak 100 mg L-1 konsantrasyondaki CUR çözeltisi ile gerçekleştirilen deney çalışmalarından elde edilen verilerin doğrultusunda, zamana karşı adsorpsiyon yüzdesi ve adsorpsiyon kapasitesini gösteren grafikler Şekil 8.4 ve 8.5’de gösterilmiştir.



Şekil 8.4: CUR adsorpsiyon prosesinde temas süresi etkisinin yüzde adsorpsiyonu.



Şekil 8.5: CUR adsorpsiyonu prosesinde temas süresi etkisinin adsorpsiyon kapasitesi.

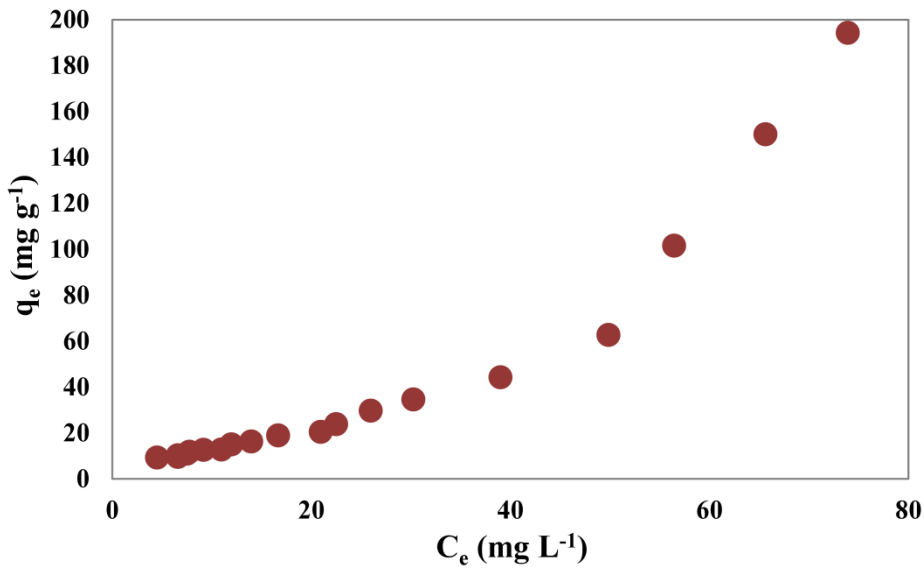
Temas süresinin etkisi incelenirken, CUR adsorpsiyon prosesinin sona erdiği ve EC adsorbanının yüzeyde tutabildiği maksimum madde miktarına ulaşmış doygunluk noktasına geldiği süre belirlenmiştir. Deneysel çalışmalarından elde edilen verilere göre, EC adsorbanı için 180 dk sonunda %84,55 olarak CUR adsorpsiyon yüzdesine ulaşılmıştır. Adsorpsiyon kapasitesi ise 180 dk sonunda 16,45 mg g⁻¹ olarak elde edilmiştir. Bu süre sonunda, adsorpsiyon kapasitesinde ve adsorpsiyon yüzdesinde anlamlı bir değişim gözlemlenmediğinden CUR adsorpsiyonunun dengeye ulaşma süresi 180 dk olarak belirlenmiştir.

Literatürde yer alan çalışmalara göre, CUR adsorpsiyon prosesi için çeşitli adsorban maddelerle farklı denge süresine ulaşılmış çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Melak ve diğ. (2018) polietilenglikol ile fonksiyonelleştirilmiş çok duvarlı karbon nanotüp (O-PEG-MWCNTs) adsorbanı kullanarak CUR adsorpsiyonu ve salınımını çalışmıştır. Yapılan çalışma sonucunda, CUR adsorpsiyon prosesi için 300 dk sonunda dengeye ulaşıldığını belirtilmiştir [103]. Sedghi ve diğ. (2018) manyetik nanopartiküller içeren termo duyarlı moleküler baskılı polimer (TMMIP) adsorbanı kullanarak CUR adsorpsiyonunu araştırmış ve temas süresi etkisi incelenirken 5-20 dk arasında deneyler gerçekleştirmiştir. Deney verilerinden elde edilen sonuçlar doğrultusunda denge süresi 5 dk olarak bulunmuştur [68]. Rashid ve diğ. (2017) tarafından poli(vinil) alkol-çok duvarlı karbon nanotüp (PVA-MWCNT) üzerinde CUR adsorpsiyonu ve desorpsiyonu 300 dakikalık kesikli deneylerle incelenmiştir.

Deneysel veriler ile adsorpsiyon kinetiği incelendiğinde, bu çalışmada CUR adsorpsiyonunun 60 dakikada dengeye geldiği ve yalancı ikinci dereceden kinetik modele uyum sağladığı gözlemlenmektedir [104].

8.2.3. Kurkumin: Etil selüloz adsorpsiyon izotermi ve izoterm modellemesi

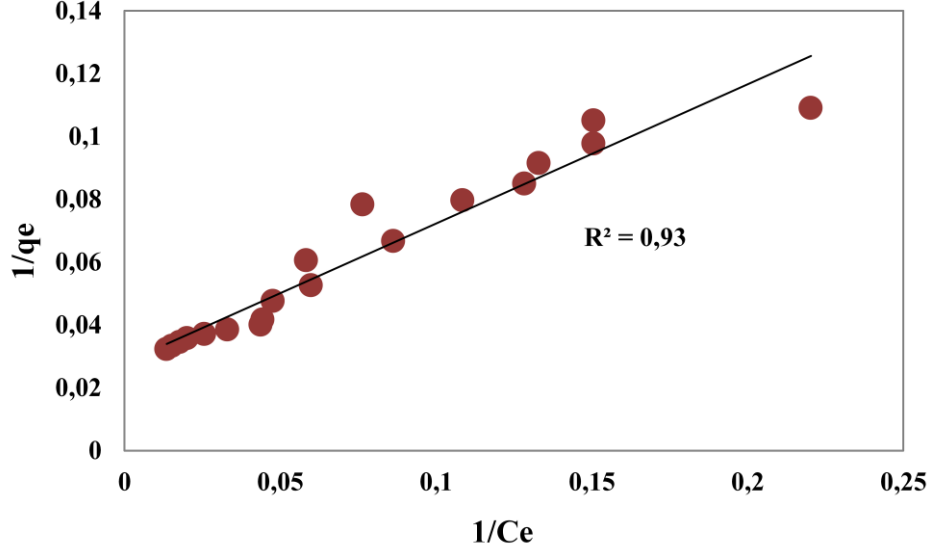
İzoterm denemeleri için 7.2.1’de belirtilen koşullarda farklı miktarlarda EC adsorbanı kullanılarak çalışılmıştır. Birim gram adsorbanın adsorpladığı CUR miktarına karşılık dengede adsorplanmadan çözeltide kalan CUR miktarı grafiği Şekil 8.6’da gösterilmiştir.



Şekil 8.6: CUR: EC adsorpsiyon izoterm grafiği.

Şekil 8.6’da görüldüğü gibi, adsorplanmadan çözeltide kalan CUR miktarı arttıkça EC adsorbanının adsorpladığı CUR miktarında da artış gözlemlenmiştir. Deney verilerinden elde edilen izoterm grafiğine bakıldığında, maksimum adsorpsiyon kapasitesi 194,16 mg g⁻¹ olarak bulunmuştur.

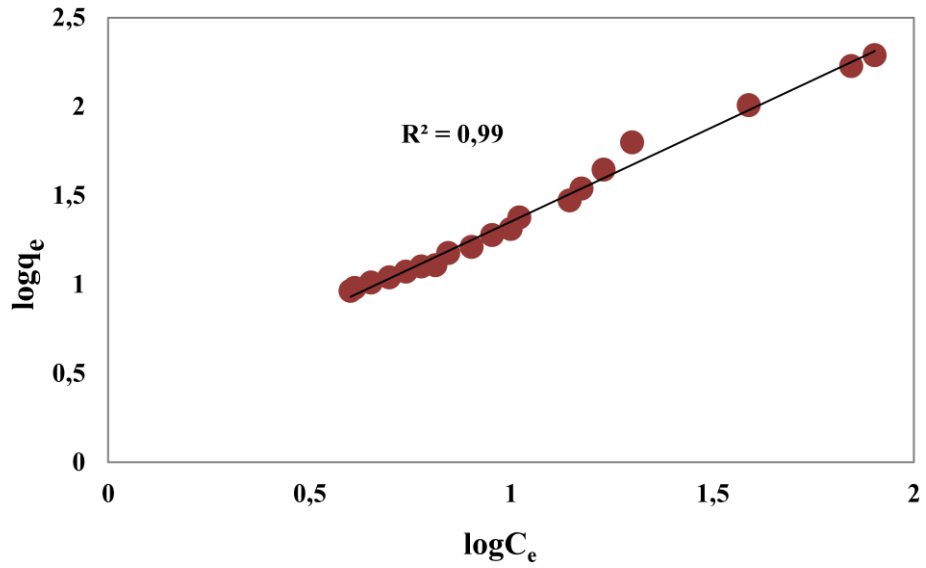
CUR: EC adsorpsiyon izotermi ve adsorpsiyon verilerini değerlendirebilmek için Langmuir, Freundlich, Temkin ve Dubinin-Redushkevich izoterm modelleri çalışılmıştır. Deneylerden elde edilen veriler kullanılarak 1/C_e değerlerine karşılık 1/q_e değerleri hesaplanmış ve Langmuir izoterm modelinin grafiği oluşturulmuştur. Langmuir izoterm model grafiği Şekil 8.7’de verilmiştir.



Şekil 8.7: CUR: EC adsorpsiyonu için Langmuir izoterm modeli grafiği.

Elde edilen grafik kullanılarak, EC adsorbanının maksimum CUR tutma kapasitesi Q_m 79,36 mg g⁻¹ ve Langmuir izoterm sabiti b değeri 0,0225 L g⁻¹ olarak hesaplanmıştır.

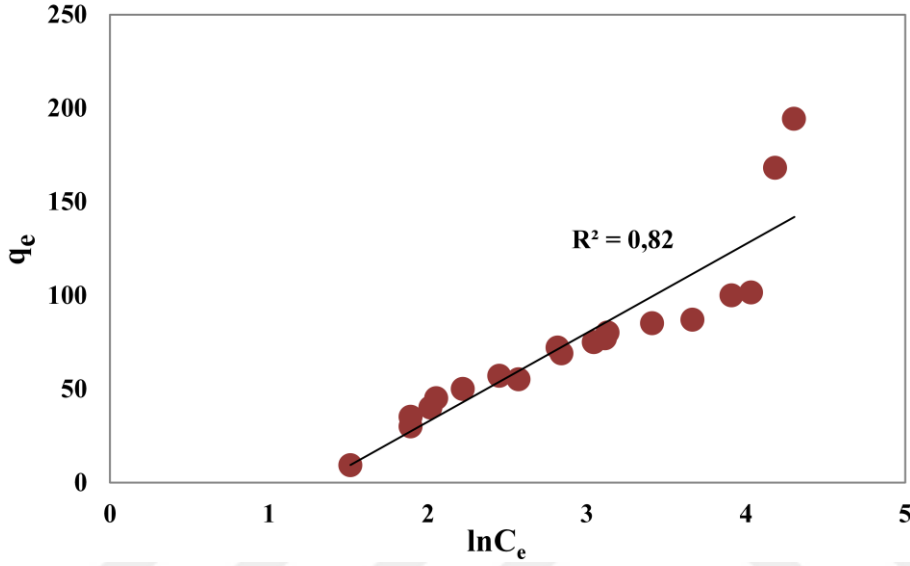
Freundlich izoterm modelini incelemek için, logC_e değerlerine karşılık logq_e değerleri kullanılarak Freundlich izoterm modelinin grafiği elde edilmiştir. Freundlich izoterm model grafiği Şekil 8.8'de verilmiştir.



Şekil 8.8: CUR: EC adsorpsiyonu için Freundlich izoterm modeli grafiği.

Elde edilen grafik kullanılarak, EC adsorban maddesinin maksimum CUR tutma kapasitesi K_f 1,129 mg g⁻¹ ve adsorpsiyonu şiddetini gösteren n değeri 0,934 olarak hesaplanmıştır.

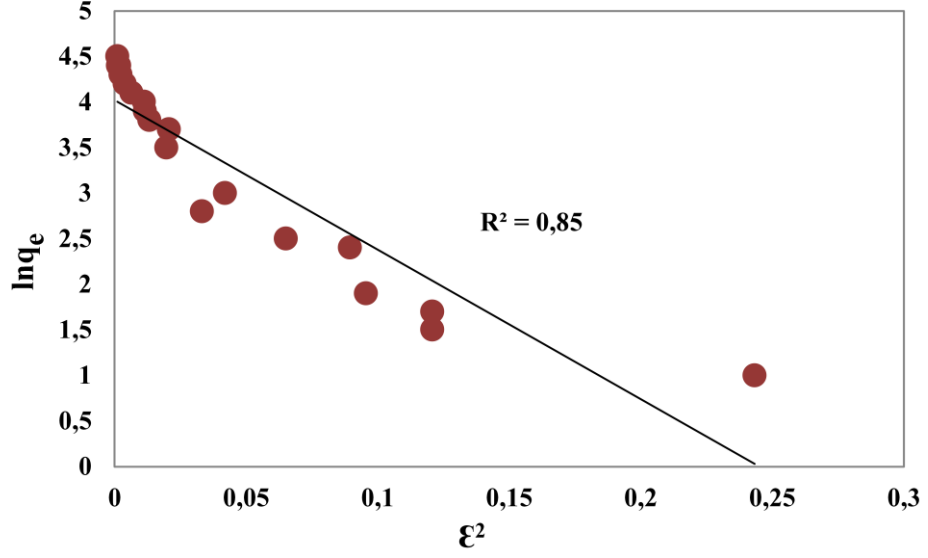
Temkin izoterm modeli ise, $\ln C_e$ değerlerine karşılık q_e değerleri kullanılarak Temkin izoterm modelinin grafiği elde edilmiştir. Temkin izoterm model grafiği Şekil 8.9'da verilmiştir.



Şekil 8.9: CUR: EC adsorpsiyonu için Temkin izoterm modeli grafiği.

Elde edilen grafik kullanılarak, Temkin izoterm sabitleri olan K_t ve b değerleri sırasıyla 7,808 L g⁻¹, 0,049 olarak hesaplanmıştır.

Dubinin-Redushkevich izoterm modelini incelemek için, Polanyi potansiyeli olan \mathcal{E}^2 değerlerine karşılık $\ln q_e$ değerleri kullanılarak Dubinin-Redushkevich izoterm modelinin grafiği elde edilmiştir. Dubinin-Redushkevich izoterm model grafiği Şekil 8.10'da verilmiştir.



Şekil 8.10: CUR: EC adsorpsiyonu için Dubinin-Redushkevich izoterm modeli grafiği.

Elde edilen grafik kullanılarak, EC adsorbanının maksimum adsorpsiyonu kapasitesi Q_m 40,31 mg g^{-1} ve adsorpsiyonun ortalama serbest enerjisini gösteren B değeri 9,978 $\text{mmol}^2 \text{kJ}^{-2}$ olarak hesaplanmıştır. İncelenen izoterm modellerine ait bütün değerler ve denklemler Çizelge 8.1’de verilmiştir.

Çizelge 8.1: CUR: EC adsorpsiyonu için incelenen izoterm modellerine ait değerler.

İzoterm modelleri	Lineer denklemler	İzoterm sabitleri
		$Q_m = 79,36$
Langmuir izoterm modeli	$y = 0,5593x + 0,0126$	$b = 0,0225$ $R^2 = 0,88$ $K_f = 1,129$
Freundlich izoterm modeli	$y = 1,0697x + 0,0527$	$n = 0,934$ $R^2 = 0,99$ $K_t = 7,808$
Temkin izoterm modeli	$y = 50,306x - 103,39$	$b = 0,049$ $R^2 = 0,82$ $Q_m = 40,31$
Dubinin-Redushkevich izoterm modeli	$y = -9,9783 + 3,6966$	$\epsilon = 0,223$ $R^2 = 0,85$

EC adsorbanı ile yapılan CUR adsorpsiyon prosesine uygun izoterm modelini belirlemek için korelasyon katsayıları (R^2) karşılaştırılmıştır. Langmuir izoterm modeline ait R^2 değeri 0,88 bulunurken, Freundlich izoterm modeline ait R^2 değeri 0,99, Temkin izoterm modeline ait R^2 değeri 0,82, Dubinin-Redushkevich izoterm modeline ait R^2 değeri ise 0,85 olarak elde edilmiştir. Korelasyon katsayıları incelendiğinde, EC adsorbanı üzerine CUR adsorpsiyon prosesine en uygun izoterm modelinin Freundlich izoterm modeli olduğu belirlenmiştir.

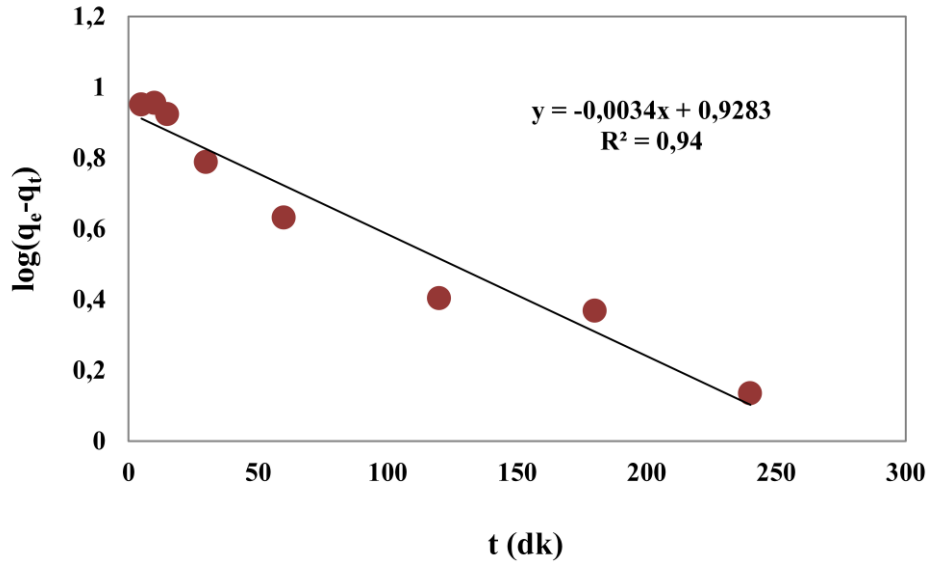
Literatürde yer alan çalışmalara göre, farklı adsorban maddeler üzerine CUR adsorpsiyon prosesine uygun izoterm modelleri çalışılmıştır. Wang ve diğ. (2021) gözenekli nişasta/ β -siklodekstrin mikroküre (PCS-CD) üzerine CUR adsorpsiyonunu incelemiştir. Çalışma sonucunda CUR tutma kapasitesini 1.09 mg g^{-1} olarak en

uygun izoterm modelinin Freundlich izoterm modeli olduğu gözlemlenmiştir [69]. Billa ve diğ. (2013) farklı oranlarda kitosan nanopartiküller (CS-NP) kullanarak CUR salınımını ve adsorpsiyon izotermi çalışmışlardır. İzoterm çalışması incelendiğinde üç farklı CS-NP'ler üzerine CUR adsorpsiyon kapasiteleri 1.14, 1.92 ve 1.55 mg g⁻¹ olarak bulunmuş ve adsorpsiyon izotermine uyum sağlayan modelin Freundlich izoterm modeli olduğu belirtilmiştir [105].

8.2.4. Kurkumin: Etil selüloz adsorpsiyon kinetiği

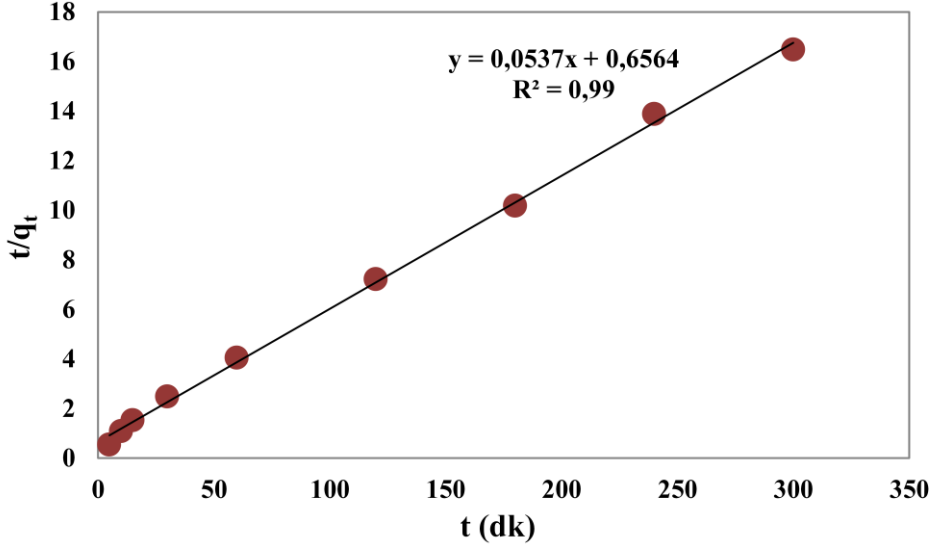
EC adsorbanı ile CUR adsorbatının etkileşimini ve adsorpsiyon hızını açıklayabilmek için deneysel veriler kullanılarak kinetik modeller incelenmiştir. EC polimeri üzerine CUR adsorpsiyonu için yalancı birinci dereceden kinetik model, yalancı ikinci dereceden kinetik model ve partikül içi difüzyon eşitliği kullanılarak adsorpsiyon kinetiği incelenmiştir.

Yalancı birinci dereceden kinetik modelini incelemek için, t'ye karşılık log(q_e-q_t) değerleri kullanılarak kinetik model grafiği elde edilmiştir. Yalancı birinci dereceden kinetik model grafiği Şekil 8.11'de verilmiştir.



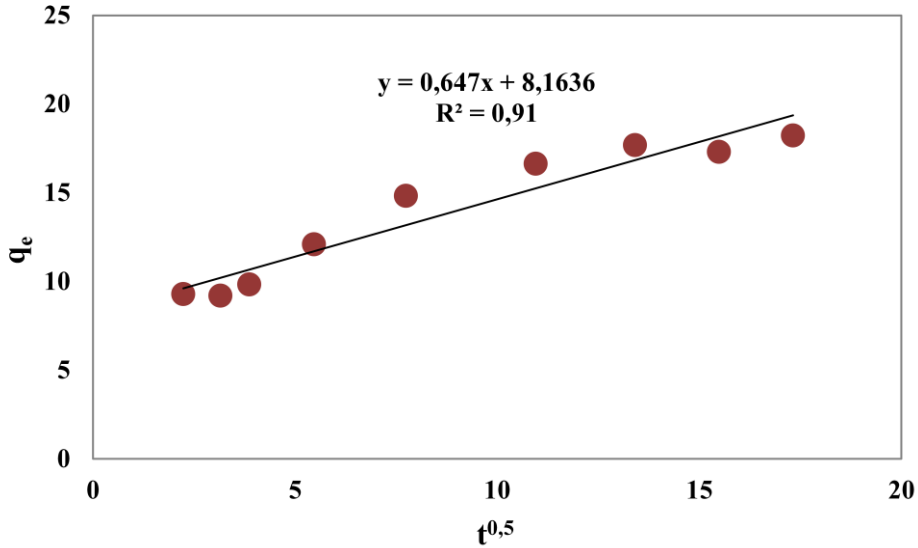
Şekil 8.11: CUR: EC adsorpsiyonu için yalancı birinci dereceden kinetik model grafiği.

Yalancı ikinci dereceden kinetik modeli incelemek için, t'ye karşılık t/q_t değerleri kullanılarak kinetik model grafiği elde edilmiştir. Yalancı ikinci dereceden kinetik model grafiği Şekil 8.12'de verilmiştir.



Şekil 8.12: CUR: EC adsorpsiyonu için yalancı ikinci dereceden kinetik model grafiği.

Partikül içi difüzyon modelini incelemek için, t 'ye karşılık $t^{0,5}$ değerleri kullanılarak kinetik model grafiği elde edilmiştir. Partikül içi difüzyon model grafiği Şekil 8.13'de verilmiştir.



Şekil 8.13: CUR: EC adsorpsiyonu için partikül içi difüzyon kinetik model grafiği.

DeneySEL verilerden elde edilen kinetik model grafikleri kullanılarak kinetik model parametreleri hesaplanmıştır. Hesaplanan k_1 , k_2 , q_e , c değerleri ve R^2 korelasyon katsayıları Çizelge 8.2'de verilmiştir.

Çizelge 8.2: CUR: EC adsorpsiyonu için incelenen kinetik modellerine ait değerler.

Kinetik Modelleri	Kinetik sabitleri
Yalancı birinci dereceden kinetik model	$k_1 = 0,0078$ $q_e = 8,4783$ $R^2 = 0,95$
Yalancı ikinci dereceden kinetik model	$k_2 = 0,0043$ $q_e = 18,621$ $R^2 = 0,99$
Partikül içi difüzyon kinetik model	$k_{int} = 0,647$ $c = 8,1636$ $R^2 = 0,91$

EC adsorbanı ile yapılan CUR adsorpsiyon prosesine uygun kinetik modelini belirlemek için Çizelge 8.2’de yer alan korelasyon katsayıları (R^2) karşılaştırılmıştır. Yalancı birinci dereceden kinetik model korelasyon katsayısı 0,95, yalancı ikinci dereceden kinetik model korelasyon katsayısı 0,99 ve partikül içi difüzyon kinetik model korelasyon katsayısı ise 0,91 olarak elde edilmiştir. Korelasyon katsayıları karşılaştırıldığında, CUR adsorpsiyonu için en iyi uyum sağlayan kinetik modelin yalancı ikinci dereceden kinetik model olduğu gözlemlenmiştir. Yalancı ikinci dereceden kinetik modelde q_e değeri 18,621 mg g⁻¹ olarak hesaplanmış ve deneysel olarak elde edilmiş q_e değeri 16,45 mg g⁻¹ ile uyum sağlamıştır.

Literatürde yer alan çalışmalara göre, farklı adsorban maddeler üzerine CUR adsorpsiyon prosesine uygun kinetik modelleri çalışılmıştır. Panahi ve diğ. (2021) poli(N-vinilaprolaktam) ile aşılınmış Fe₃O₄-MoS₂ çekirdek kabuğunu ile CUR salınımı ve adsorpsiyonunu araştırmışlardır. Adsorpsiyon kinetiğini incelemek amacıyla yalancı birinci dereceden kinetik model, yalancı ikinci dereceden kinetik model ve partikül içi difüzyon kinetik modelin korelasyon katsayıları

karşılaştırılmıştır. Yalancı ikinci dereceden kinetik model korelasyon katsayısı 1 bulunduğundan, CUR adsorpsiyonuna yalancı ikinci dereceden kinetik model uyum sağlamaktadır [106]. Nguyen ve diğ. (2021) tarafından, zeolitik imidazolat çerçevelerle (ZIF – 11, ZIF – 8) CUR adsorpsiyonu incelenmiştir. Adsorpsiyon kinetiği çalışılırken, CUR adsorpsiyonuna yalancı ikinci dereceden kinetik modelin en uygun kinetik model olduğu belirtilmiştir [107].

8.2.5. Kurkumin: Etil selüloz adsorpsiyon termodinamiği

Adsorpsiyon prosesinin termodinamik incelenmesi ile adsorpsiyon sürecindeki entalpi değişimi (ΔH°), entropi değişimi (ΔS°) ve gibbs serbest enerjisindeki değişim (ΔG°) hesaplanabilmektedir. Adsorpsiyon termodinamiğini incelemek için yapılan çalışmalar 25, 35 ve 45 °C sıcaklık değerlerinde gerçekleştirilmiştir. 180 dk sonunda üç farklı sıcaklıkta EC adsorbanının CUR adsorbatını tutma kapasitesileri Çizelge 8.3'te verilmiştir.

Çizelge 8.3: Farklı sıcaklık değerlerinde CUR: EC adsorpsiyon kapasitesi.

Sıcaklık (°C)	q_e (mg g ⁻¹)
25	27,01
35	20,80
45	14,86

Hesaplanan ΔH° , ΔS° ve ΔG° termodinamik değerler Çizelge 8.4'de verilmiştir.

Çizelge 8.4: CUR: EC adsorpsiyon prosesinin termodinamik parametreleri.

Sıcaklık (K)	ΔH° (kJ.mol ⁻¹)	ΔS° (kJ.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	ΔG° (kJ.mol ⁻¹)
25			-3,054
35	-31,75	0,097	-0,933
45			-1,154

EC adsorbanı üzerinde CUR adsorpsiyon prosesinin termodinamik özellikleri incelendiğinde, negatif ΔH° değeri adsorpsiyonun ekzotermik olarak ilerlediğini göstermektedir. Negatif entalpi değeri sıcaklık artışı ile adsorpsiyonda azalma olacağını göstermektedir. Adsorpsiyon prosesinin ΔH° değeri mutlak 80 kJ.mol^{-1} 'den küçük ise fiziksel adsorpsiyon, $80\text{-}200 \text{ kJ.mol}^{-1}$ aralığında ise kimyasal adsorpsiyon olarak tanımlanmaktadır [108]. Literatürde yer alan bilgiler ışığında, CUR adsorpsiyonunun fiziksel adsorpsiyon olarak gerçekleştiğini ispatlamaktadır. Negatif ΔG° değerleri CUR adsorpsiyonunun kendiliğinden ilerlediğini göstermektedir. ΔS° değerinin işareti ve büyüklüğü, adsorpsiyon prosesi esnasında adsorbatın hareketliliğinin rastgeleliğini açıklamaktadır [109]. Elde edilen pozitif ΔS° değeri, adsorpsiyon süresince rastgeleliğin artmasına işaret etmektedir.

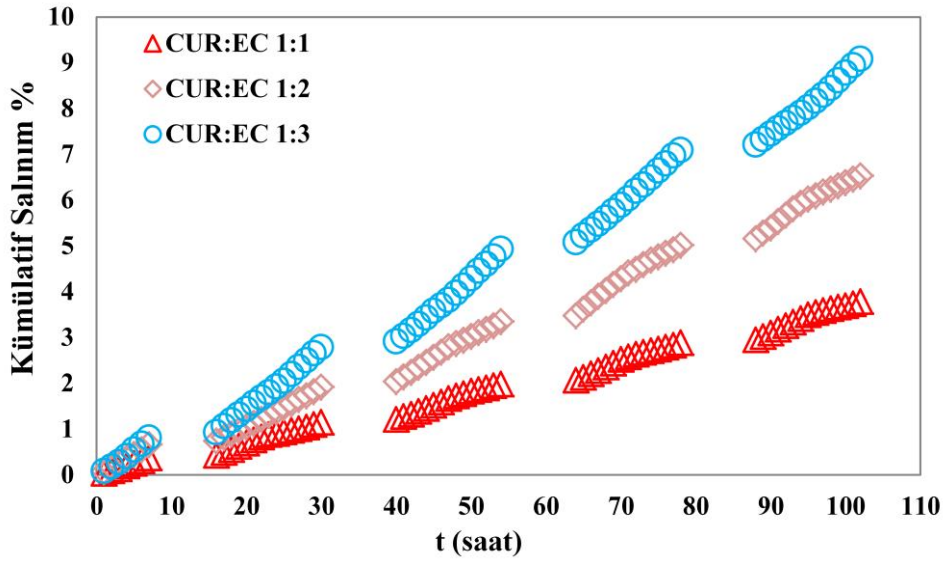
Literatürde yer alan çalışmalara göre, farklı adsorban maddeler üzerine CUR adsorpsiyon prosesine uygun termodinamik parametreler çalışılmıştır. Doan ve diğ. (2020) tarafından CUR'in hızlı ve seçici adsorpsiyonu için biyouyumlu nano Zn-metal organik çerçeveler (Zn-MOF) ile çalışılmıştır. Adsorpsiyon işleminin termodinamik özellikleri incelendiğinde, CUR adsorpsiyonunun kendiliğinden ilerleyen ekzotermik bir reaksiyon olduğu gözlemlenmiştir [67]. Zhang ve diğ. (2021) manyetik indirgenmiş grafen oksit ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{rGO}$) ile CUR adsorpsiyonun termodinamik özellikleri araştırmıştır. $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{rGO}$ adsorbanı üzerine CUR adsorpsiyonunun ekzotermik ve kendiliğinden ilerleyen proses olduğu belirtilmiştir [110].

8.3. In-Vitro İlaç Salınım Sonuçları

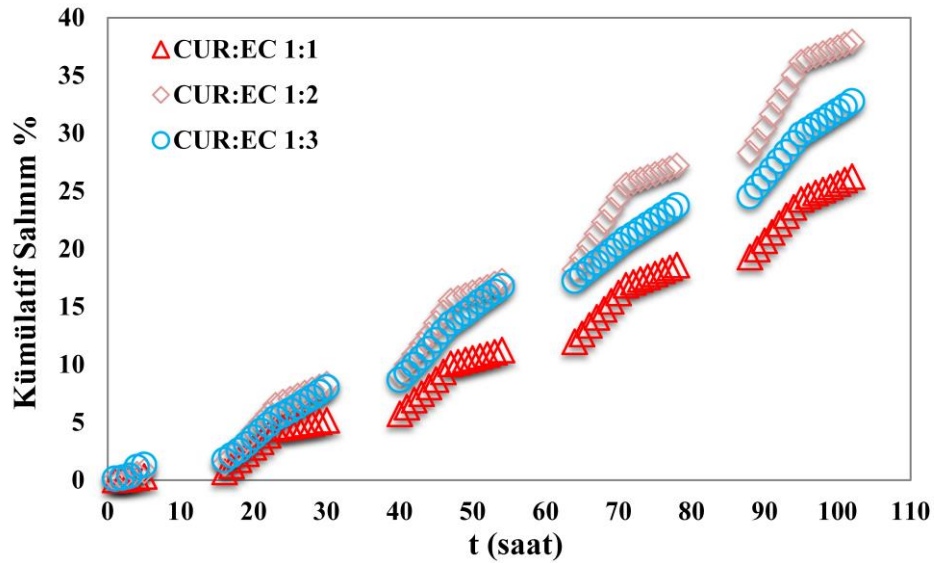
8.3.1. Kurkumin: Etil selüloz taşıyıcı sistemi ile mide ve bağırsak ortamında kurkumin salınımı

Tez çalışmasının ilk aşaması olan CUR: EC adsorpsiyon deney sonuçları doğrultusunda, salınım deneylerinde taşıyıcı olarak kullanılacak EC polimerinin katı miktarı (0,1 g) belirlenmiştir. Taşıyıcı olan EC polimeri ile 3 farklı oranda CUR: EC tabletler sentezlenmiştir. Sentezlenecek tabletlerin oranları belirlenirken, adsorpsiyon deneylerinden elde edilen katı miktarı referans alınarak CUR: EC tabletleri 1:1, 1:2 ve 1:3 oranlarında sentezlenmiştir. Sentezlenmiş tabletlerin, pH 1,2'de simüle

edilmiş mide ortamında (SIG) ve pH 7,4'de simüle edilmiş bağırsak ortamında (SIF) salınım profilleri sırasıyla Şekil 8.14 ve Şekil 8.15'de verilmiştir.



Şekil 8.14: pH 1,2'de mide ortamında CUR salınım profili.



Şekil 8.15: pH 7,4'de bağırsak ortamında CUR salınım profili.

Şekil 8.14'de görüldüğü gibi, 102 saat salınım deneyi süresince en az kümülatif salınıma ulaşan CUR: EC tablet oranının 1:1 olduğu gözlemlenmiştir. 1:1 oranında sentezlenmiş tabletin salınım süresinin diğer formülasyonlara oranla yüksek olması sebebiyle, kontrollü salınım için en uygun formülasyon olduğu belirlenmiştir. 102 saat salınım süresinde 1:1, 1:2 ve 1:3 CUR: EC tabletlerine ait kümülatif salınım yüzdeleri sırasıyla %3,78, %6,53 ve %9,08 olarak elde edilmiştir.

CUR: EC tabletlerinin pH 7,4'de SIF içindeki salınım grafiğini gösteren Şekil 8.15 incelendiğinde, SIG ortamında olduğu gibi en düşük kümülatif salınımına sahip formülasyonun 1:1 olduğu gözlemlenmiştir. 102 saat salınım süresi içerisinde 1:1, 1:2 ve 1:3 CUR: EC tabletlerin kümülatif salınım yüzdeleri sırasıyla %26,32, %37,91 ve %32,75 olarak elde edilmiştir. SIF ortamın pH değerinin 7,4 olması ve CUR yapısının pH 7,4'te 30 dakika içinde bozunmaya başlaması, bağırsak ortamında elde edilen kümülatif salınım yüzdesinin mide ortamında elde edilenden fazla olmasına sebep olmaktadır.

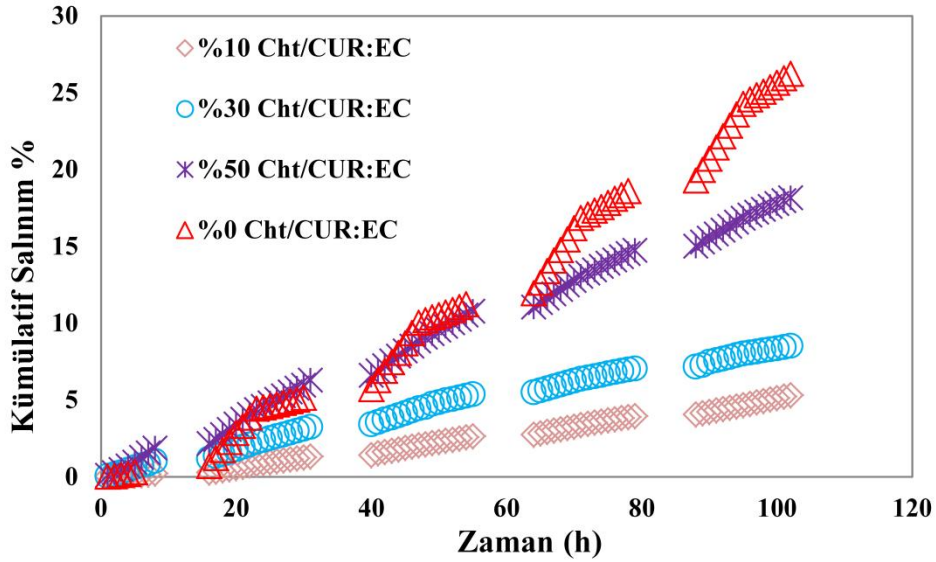
Heidari ve diğ. (2021) CUR yüklü grafen oksit bazlı nanokompozitlerden CUR salınımını araştırmışlardır. Gerçekleştirilen in-vitro salınım deneylerine göre, pH 7,4 değerinde CUR salınımı 120 saatte %10 kümülatif salınımına ulaşmıştır [111]. Ahmad ve diğ. (2020) tarafından CUR yüklü aljinat mikrokürelerin salınım davranışları araştırılmıştır. Ortam pH değeri 7,4 iken, CUR salınımı ilk 24 saatte % 2,72'ye ulaşmıştır. Devam eden CUR salınımı incelendiğinde 408 saat sonra CUR salınımı % 40,67'ye ve 672 saatte de % 98,32'ye ulaşmıştır [76].

8.3.2. Kitosan/Kurkumin: Etil selüloz taşıyıcı sistemi ile bağırsak ortamında kurkumin salınımı

Bir önceki adımda hem mide hem bağırsak ortamlarında CUR: EC kompozitlerinin ilaç salınım profilleri incelenmiştir. Yapılan deneylerden elde edilen veriler doğrultusunda her iki ortamda da 1:1 oranına sahip formülasyonun en uzun salınım süresine sahip olduğu gözlemlenmektedir.

Bu aşamada ise, 1:1 CUR: EC kompozitleri yeniden sentezlenmiş ve elde edilen tabletlerin ağırlıklarınca (% 10, 30 ve 50) yapıya Cht eklenmiştir. Cht ile kaplanmış CUR: EC tabletlerinin SIF ortamında in-vitro salınım deneyleri gerçekleştirilmiştir. Deneylerden elde edilen veriler kullanılarak çizilen zamana karşı yüzde kümülatif salınım grafiği Şekil 8.16'da verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi, CUR: EC kompozitinin 102 saatte ulaştığı % 26,32 kümülatif salınımı yapıya eklenen Cht ile düşüş göstermiştir. 1:1 CUR: EC kompozitlerini kaplamak için kullanılan % Cht miktarı azaldıkça salınım süresinin uzadığı gözlemlenmektedir. Yapıya Cht eklenmeden ulaşılan % 26,32 kümülatif salınım miktarı, ağırlıkça % 50 Cht varlığında % 18,15'e düşerken, % 30 Cht varlığında bu değer % 8,51'e ve % 10 Cht kaplamasında ise % 5,30 kümülatif salınımına düşmektedir. Yapı içerisindeki Cht

miktarı artıkça kompozitlerin şişme derecesi düşmektedir [112]. Ayrıca pH 7,4 ortamında Cht şişme derecesi düşmektedir. Dolayısıyla düşük şişme derecesine sahip olan Cht/CUR: EC kompozitlerine tampon çözeltisinin difüzyonu düşüktür ve salınım hızında da düşüş gözlemlenmektedir [113].

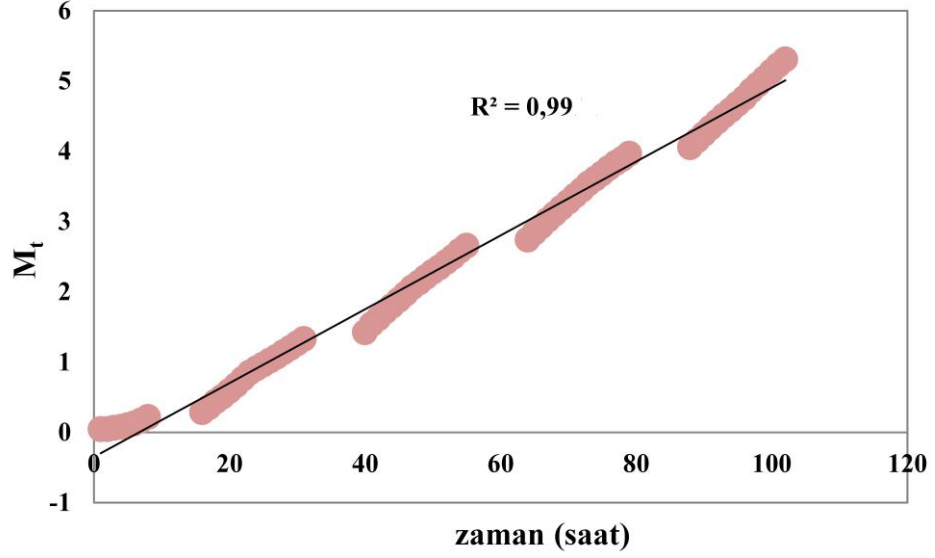


Şekil 8.16: Kitosan kaplı CUR: EC kompozitlerin bağırsak ortamında salınım profili.

8.3.3. Kurkumin ilaç salınım kinetiği

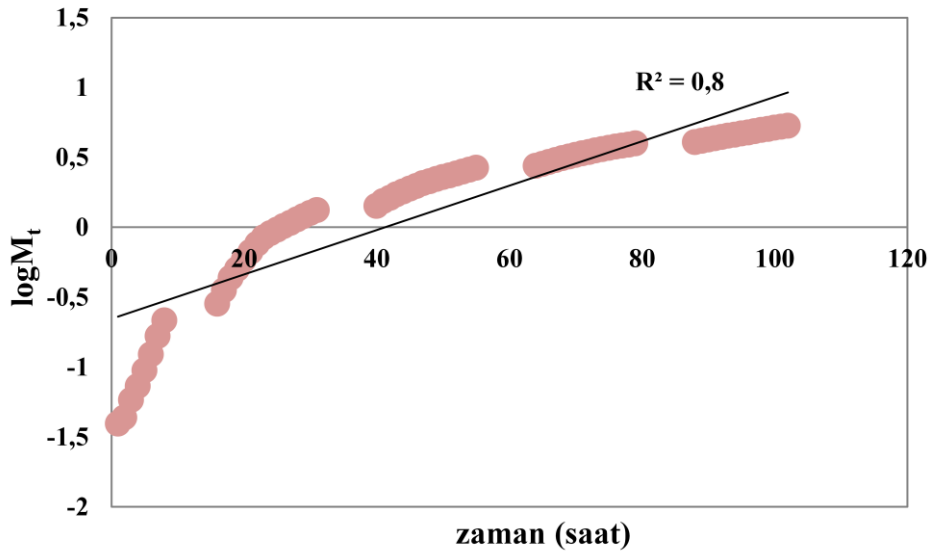
CUR ilaç salınım profilinin anlaşılabilmesi için ilaç salınım kinetiği incelenmiştir. Sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas kinetik modelleri kullanılarak salınım mekanizması araştırılmıştır. Salınım deneylerinden elde edilen sonuçlarda en uzun salınım süresini veren %10Cht/1:1 CUR: EC nanokompoziti verileri kullanılarak kinetik modeller çalışılmıştır.

Şekil 8.17'de sıfırıncı derece kinetik modelinde t 'ye karşılık M_t değerleri kullanılarak grafik oluşturulmuştur.



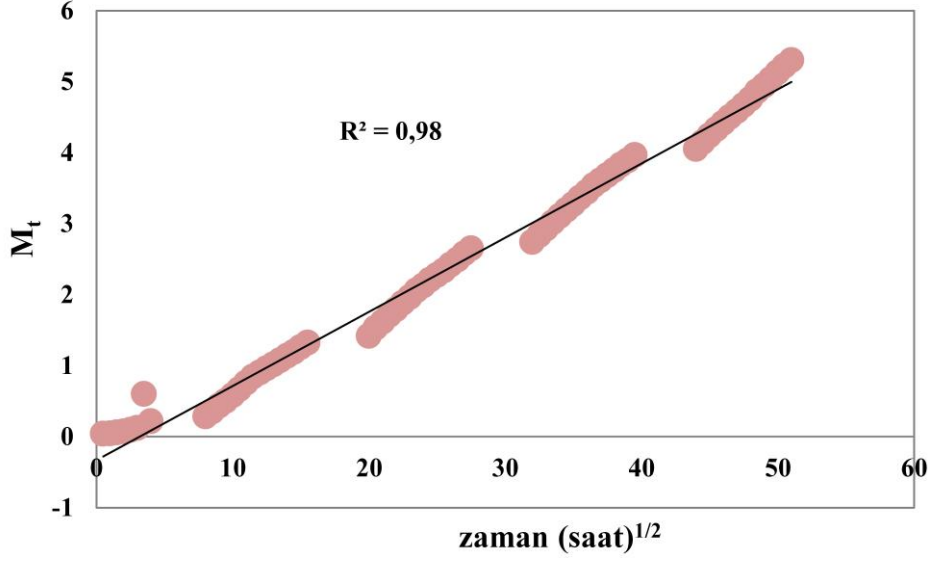
Şekil 8.17: Cht/CUR: EC için sıfırıncı dereceden kinetik model grafiği.

Şekil 8.18’de birinci dereceden kinetik modelinde t 'ye karşılık $\log M_t$ değerleri kullanılarak grafik oluşturulmuştur.



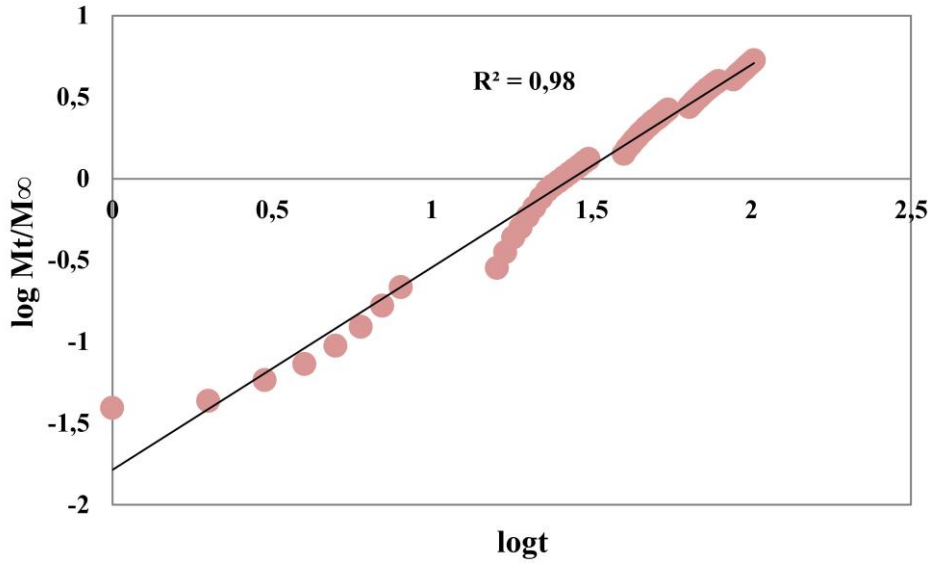
Şekil 8.18: Cht/CUR: EC için birinci dereceden kinetik model grafiği.

Şekil 8.19’da Higuchi kinetik modelinde $t^{1/2}$ 'ye karşılık M_t değerleri kullanılarak grafik oluşturulmuştur.



Şekil 8.19: Cht/CUR: EC için Higuchi kinetik model grafiği.

Şekil 8.20’de Korsmeyer-Peppas kinetik modelinde $\log t$ ’ye karşılık $\log(M_t/M_\infty)$ değerleri kullanılarak grafik oluşturulmuştur.



Şekil 8.20: Cht/CUR: EC için Korsmeyer-Peppas kinetik model grafiği.

Grafikleri verilen kinetik modeller için lineer denklemleri ve R^2 korelasyon katsayıları Çizelge 8.4’de verilmiştir.

Çizelge 8.5: Cht/CUR: EC için kinetik model parametreleri.

Kinetik model	Lineer denklem	Korelasyon katsayısı
Sıfırıncı dereceden kinetik model	$y = 0,0525x - 0,353$	$R^2 = 0,99$
Birinci dereceden kinetik model	$y = 0,0159x - 0,6543$	$R^2 = 0,80$
Higuchi kinetik model	$y = 0,1046x - 0,334$	$R^2 = 0,98$
Korsmeyer-Peppas kinetik model	$y = 1,2414x - 1,7852$	$R^2 = 0,98$

Çizelgede verilen R^2 korelasyon katsayılarına göre, sıfırıncı dereceden kinetik modelin CUR salınım mekanizmasına daha iyi uyum sağladığı gözlemlenmektedir. Sıfırıncı dereceden kinetik model suda çözünmeyen ve ilaç etken maddesini yavaş olarak serbest bırakan dozaj formlarını ifade etmektedir.



SONUÇLAR

Sunulan tez çalışmasında, kontrollü ilaç salınım sistemlerinde sıklıkla kullanılan polimer malzemelerin ilaç salınım profilleri çalışılmıştır. Literatürde EC ile CUR adsorpsiyon çalışmasının ilk defa gerçekleştirilmiş olması ve CUR kontrollü salınım çalışması için ağırlıkça % Cht/EC kompozitinin kullanılması, tez çalışmasının özgünlüğünü sağlamaktadır.

Tez kapsamında, antikanserojen etkisi ile dikkat çeken CUR ilacının selüloz etil eter olan EC kullanılarak CUR: EC kompozitleri sentezlenerek salınım profilleri incelenmiş ve sonraki adımda kompozitler doğal polimer olan Cht ile kaplanarak salınım süresinin uzatılması hedeflenmiştir. Tez çalışmasının ilk aşamasında, CUR ilacının EC üzerinde adsorpsiyon prosesi araştırılmıştır. Adsorpsiyon işlemlerinde, uygun katı miktarı, temas süresi, sıcaklık etkileri çalışmıştır. Adsorpsiyon deneylerinden elde edilen veriler doğrultusunda adsorpsiyon kinetiği, izoterm model ve termodinamiği incelenmiştir. Tez çalışmasının ikinci adımında, 0,1 gram CUR etken maddesine adsorpsiyon deneyleri ile belirlenen EC katı miktarı referans alınarak farklı oranlarda (1:1, 1:2, 1:3) CUR: EC kompozitleri sentezlenmiş ve tablet haline getirilmiştir. Farklı oranlara sahip tabletlerin in-vitro salınım deneyleri yapılarak EC katı miktarının CUR salınım profiline etkisi gözlemlenmiştir. Tez çalışmasının üçüncü aşamasında ise, bir önceki aşmada deneyler sonucunda belirlenen CUR: EC kompoziti farklı oranlarda Cht ile kaplanmıştır. Ağırlıkça % 10-30-50 Cht kaplanan CUR: EC kompozitlerinin bağırsak ortamında in-vitro salınım deneyleri gerçekleştirilmiştir. CUR kontrollü salınım mekanizmasını açıklayabilmek için sıfırıncı dereceden, birinci dereceden, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas kinetik modelleri kullanılmıştır. FTIR ve SEM analizleri ile sentezlenen kompozitlerin karakterizasyonları incelenmiştir.

- Gerçekleştirilen adsorpsiyon deney sonuçlarına göre, uygun EC miktarı 0,1 g olarak belirlenmiş ve 100 mg L⁻¹ CUR'un 0,1 g EC adsorbanı üzerinde adsorpsiyon yüzdesi %85,58 ve adsorpsiyon kapasitesi 16,18 mg g⁻¹ olarak bulunmuştur.
- CUR'un EC ile gerçekleştirilen adsorpsiyon prosesinin dengeye gelme süresi 180 dakikadır. 180 dakikada elde edilen adsorpsiyon kapasitesi 16,45 mg g⁻¹ olarak elde edilmiştir.

- Adsorpsiyon sisteminin izoterm modeli incelendiğinde Freundlich izoterm modelinin uyum sağladığı gözlemlenmiştir.
- Adsorpsiyon kinetiğini belirlemek için yapılan hesaplamalar sonucunda, sisteme yalancı ikinci dereceden kinetik modelin uyduğu ve hesaplamada elde edilen adsorpsiyon kapasitesinin ($18,62 \text{ mg g}^{-1}$) deneysel adsorpsiyon kapasitesine ($16,45 \text{ mg g}^{-1}$) yakın olduğu bulunmuştur.
- Adsorpsiyon termodinamiği incelendiğinde ise, reaksiyonun kendiliğinden ilerleyen ekzotermik bir reaksiyon olduğu gözlemlenmiştir.
- Salınım deneylerinden 1:1 CUR: EC kompozitinin en uzun salınım süresine sahip olduğu anlaşılmıştır. 102 saatlik in vitro çalışmalarının sonucunda 1:1 oranında CUR: EC'nin mide ortamında %3,78 ve bağırsak ortamında %26,32 kümülatif salınıma ulaştığı gözlemlenmektedir.
- 1:1 CUR: EC kompoziti farklı oranlarda Cht ile kaplanmış ve uzun salınım süresine sahip kaplanmış kompozit %10 Cht/CUR: EC olmuştur. %10 Cht kaplı kompozit bağırsak ortamındaki 102 saatlik salınımı sonucu % 5,30 kümülatif salınıma ulaşmıştır.
- Salınım mekanizmasını anlamak için yapılan kinetik çalışmalar sonucunda, sıfırıncı dereceden kinetik modelin salınım sistemine uyum sağladığı belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] G.F.B. Almeida, M.R. Cardoso, D.C. Zancanela, L.L. Bernardes, A.M.Q. Norberto, N.R. Barros, C.G. Paulino, A.L.D. Chagas, R.D. Herculano, C.R. Mendonça, Controlled drug delivery system by fs-laser micromachined biocompatible rubber latex membranes, *Appl. Surf. Sci.* 506 (2020) 144762.
- [2] J. Wu, Z. Zhang, J. Gu, W. Zhou, X. Liang, G. Zhou, C.C. Han, S. Xu, Y. Liu, Mechanism of a long-term controlled drug release system based on simple blended electrospun fibers, *J. Control. Release.* 320 (2020) 337-346.
- [3] J. Kopeček, Preface: Biomaterials and drug delivery: Past, present, and future, *Mol. Pharm.* (2010).
- [4] G.S. Rekhi, S.S. Jambhekar, Ethylcellulose - a polymer review, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 21 (1995) 61-77.
- [5] W.J. Thomas, B. Crittenden, *Adsorption Technology and Design*, 1998.
- [6] J.C. Charpentier, *Mass-transfer rates in gas-liquid absorbers and reactors*, 1981.
- [7] M.S. Ray, *Adsorption and adsorptive-type separations for environmental protection: A Bibliography (1967-1997)*, *Stud. Surf. Sci. Catal.* 120/B (1999) 979-1046.
- [8] J.J. Lander, *Chemisorption and ordered surface structures*, *Surf. Sci.* 1 (1964) 125-164.
- [9] *Encyclopedia of Chemical Technology. Volume XI: Polyols to Rutin.*, *J. Am. Med. Assoc.* 155 (1954) 1018.
- [10] L. Monser, N. Adhoum, Modified activated carbon for the removal of copper, zinc, chromium and cyanide from wastewater, *Sep. Purif. Technol.* 26 (2002) 137-146.
- [11] B. Y. KARABULUT, A.D. ATASOY, Ağır Metallerin Çeşitli Gözenekli Malzemeler Üzerinde Adsorpsiyonu, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilim. Enstitüsü Derg. 23 (2019) 427-432.

- [12] Shyue Koong Chang, P.M. Schonfeld, *Wastewater Engineering Treatment and Reuse*, fourth ed., Transp. Res. Part B. (1991).
- [13] Y. Sağ, A. Kaya, T. Kutsal, Biosorption of lead(II), nickel(II), and copper(II) on *Rhizopus arrhizus* from binary and ternary metal mixtures, *Sep. Sci. Technol.* 35 (2000) 2601-2617.
- [14] N. Muhammad, J. Parr, M.D. Smith, A.D. Wheatley, Adsorption of heavy metals in slow sand filters, *Sanit. Water All Proc. 24th WEDC Conf.*, 1998, Islamabad, Pakistan.
- [15] R. Nitzsche, A. Gröngröft, M. Kraume, Separation of lignin from beech wood hydrolysate using polymeric resins and zeolites – Determination and application of adsorption isotherms, *Sep. Purif. Technol.* 209 (2019) 491–502.
- [16] C.K. Chang, H. Tun, C.C. Chen, An activity-based formulation for Langmuir adsorption isotherm, *Adsorption* 26 (2020) 375-386.
- [17] R. Ezzati, Derivation of Pseudo-First-Order, Pseudo-Second-Order and Modified Pseudo-First-Order rate equations from Langmuir and Freundlich isotherms for adsorption, *Chem. Eng. J.* 392 (2020) 123705.
<https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.123705>.
- [18] F. Togue Kamga, Modeling adsorption mechanism of paraquat onto *Ayous* (*Triplochiton scleroxylon*) wood sawdust, *Appl. Water Sci.* 9 (2019) 1-7.
- [19] Q. Hu, Z. Zhang, Application of Dubinin–Radushkevich isotherm model at the solid/solution interface: A theoretical analysis, *J. Mol. Liq.* 277 (2019) 646-648.
- [20] O. Keskinan, M.Z.L. Goksu, A. Yuceer, M. Basibuyuk, C.F. Forster, Heavy metal adsorption characteristics of a submerged aquatic plant (*Myriophyllum spicatum*), *Process Biochem.* 39 (2003) 179-183.
- [21] S.K. Lagergren, About the theory of so-called adsorption of soluble substances, *Sven. Vetenskapsakad. Handlingar*. 24 (1898) 1-39.
- [22] J.P. Simonin, On the comparison of pseudo-first order and pseudo-second order rate laws in the modeling of adsorption kinetics, *Chem. Eng. J.* 300 (2016) 254-263.

- [23] G. Annadurai, R.S. Juang, D.J. Lee, Use of cellulose-based wastes for adsorption of dyes from aqueous solutions, *J. Hazard. Mater.* 92 (2002) 263-274.
- [24] F. xiong Chen, C. rong Zhou, G. peng Li, F. fei Peng, Thermodynamics and kinetics of glyphosate adsorption on resin D301, *Arab. J. Chem.* 9 (2016) 1665-1669.
- [25] Z. Wu, H. Joo, K. Lee, Kinetics and thermodynamics of the organic dye adsorption on the mesoporous hybrid xerogel, *Chem. Eng. J.* 112 (2005) 227-236.
- [26] K.K. Jain, Drug delivery systems - An overview, *Methods Mol. Biol.* 437 (2008) 1-50.
- [27] G. Tiwari, R. Tiwari, S. Bannerjee, L. Bhati, S. Pandey, P. Pandey, B. Sriwastawa, Drug delivery systems: An updated review, *Int. J. Pharm. Investig.* 2 (2012) 2-11.
- [28] S. Mantripragada, A lipid based depot (DepoFoam® technology) for sustained release drug delivery, *Prog. Lipid Res.* 41 (2002) 392-406.
- [29] M.R. Shaik, M. Korsapati, D. Panati, Polymers in controlled drug delivery systems, *Int. J. Pharma Sci.* 2 (2012) 112-116.
- [30] W.B. Liechty, D.R. Kryscio, B. V. Slaughter, N.A. Peppas, Polymers for drug delivery systems, *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* 1 (2010) 149-173.
- [31] Z. Nart, N.K. Apohan, İners-süspansiyon polimerizasyon yöntemiyle hazırlanan mikrokürelerin karakterizasyonu ve ilaç salınımı çalışmaları, (2008).
- [32] R. Langer, J. Folkman, Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules, *Nature.* 263 (1976) 797-800.
- [33] Ş. Güven, Biyouyumluluk ve biyomalzemelerin seçimi, *Mühendislik Bilim. ve Tasarım Derg.* 2 (2014) 303-311.
- [34] E.P. Ivanova, K. Bazaka, R.J. Crawford, Natural polymer biomaterials: advanced applications, *New Funct. Biomater. Med. Healthc.*, (2014) 32-70.

- [35] E.W. Neuse, Synthetic polymers as drug-delivery vehicles in medicine, *Met. Based. Drugs.* 2008 (2008) 19.
- [36] P. Nidhi, C. Anamika, S. Twinkle, S. Mehul, J. Hitesh, Controlled drug delivery system: A review, *J. Pharm. Sci.* 3 (2016) 227-233.
- [37] R.A. Siegel, B.A. Firestone, pH-dependent equilibrium swelling properties of hydrophobic polyelectrolyte copolymer gels, *Macromolecules.* 21 (1988) 3254-3259.
- [38] A.K. Bajpai, S.K. Shukla, S. Bhanu, S. Kankane, Responsive polymers in controlled drug delivery, *Prog. Polym. Sci.* 33 (2008) 1088-1118.
- [39] M.S. Kislalioglu, Controlled drug delivery systems, *J. Control. Release.* 14 (1990) 111-201.
- [40] M. Danckwerts, A. Fassihi, Implantable controlled release drug delivery systems: A review, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 17 (1991) 1465-1502.
- [41] M. Bhattarai, A.K. Gupta, Fast dissolving oral films: A novel trend to oral drug delivery system, *Sunsari Tech. Coll. J.* 2 (2015) 58-68.
- [42] L. Plapied, N. Duhem, A. des Rieux, V. Pr eat, Fate of polymeric nanocarriers for oral drug delivery, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 16 (2011) 228-237.
- [43] K. Malik, I. Singh, M. Nagpal, Atrigel: A potential parenteral controlled drug delivery system, *Pelagia Research Library.* 1 (2010) 74-81.
- [44] G.M. SHINGADE, Review on: Recent trend on transdermal drug delivery system, *J. Drug Deliv. Ther.* 2 (2012) 66-75.
- [45] H.S. Mahajan, R. A D, Microemulsions for nasal drug delivery systems: An overview, *Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol.* 5 (2013).
- [46] A. Patel, K. Cholkar, V. Agrahari, A. K. Mitra, Ocular drug delivery systems: An overview, *World J. Pharmacol.* 9 (2013).
- [47] A.B. Khan, C. Saha, A review on vaginal drug delivery system, *Rajiv Gandhi Univ. Heal. Sci. J. Pharm. Sci.* 1 (2015) 152-167.
- [48] K.S. Kumar, R.T. Rao, K. Jayaveera, Matrix tablets as controlled drug delivery systems, *Indo Am. J. Pharm. Res.* 1 (2011) 343-350.

- [49] S. Ummadi, B. Shravani, N.G. R. Rao, M. S. Reddy, B. S. Nayak, Overview on controlled release dosage forms, *Int. J. Pharma Sci.* 3 (2013) 258-269.
- [50] P.W.S. Heng, Controlled release drug delivery systems, *Pharm. Dev. Technol.* 23 (2018) 833.
- [51] D. Suvakanta, N.M. Padala, N. Lilakanta, C. Prasanta, Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems, *Acta Pol. Pharm. - Drug Res.* 67 (2010) 217-223.
- [52] S. Azadi, H. Ashrafi, A. Azadi, Mathematical modeling of drug release from swellable polymeric nanoparticles, *J. Appl. Pharm. Sci.* 7 (2017) 125-133.
- [53] H. Baishya P. Gouda, Z. Qing, Application of mathematical models in drug release kinetics of carbidopa and levodopa ER tablets, *J. Dev. Drugs.* 6 (2017).
- [54] H.M. Kashani, T. Madrakian, A. Afkhami, Development of modified polymer dot as stimuli-sensitive and ^{67}Ga radio-carrier, for investigation of in vitro drug delivery, in vivo imaging and drug release kinetic, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 203 (2021) 114217.
- [55] P. Costa, J.M. Sousa Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur. J. Pharm. Sci.* 13 (2001) 123-133.
- [56] S.C. Porter, Controlled-release film coatings based on ethylcellulose, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 15 (1989) 1495-1521.
- [57] I. Giannopoulou, F. Saïs, R. Thomopoulos, Handbook of pharmaceutical excipients, sixth ed., *Rev. Des Nouv. Technol. l'Information.* E.28 (2015) 257-262.
- [58] M.F. Saettone, G. Perini, P. Rijli, L. Rodriguez, M. Cini, Effect of different polymer-plasticizer combinations on "in vitro" release of theophylline from coated pellets, *Int. J. Pharm.* 126 (1995) 83-88.
- [59] Y. Gao, S. Ding, X. Huang, Z. Fan, J. Sun, Y. Hai, K. Li, Development and evaluation of hollow mesoporous silica microspheres bearing on enhanced oral delivery of curcumin, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 45 (2019) 273-281.

- [60] B.B. Aggarwal, C. Sundaram, N. Malani, H. Ichikawa, Curcumin: the indian solid gold-the molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease., *Adv. Exp. Med. Biol.*, 595 (2007) 1-75.
- [61] B. Li, S. Konecke, L.A. Wegiel, L.S. Taylor, K.J. Edgar, Both solubility and chemical stability of curcumin are enhanced by solid dispersion in cellulose derivative matrices, *Carbohydr. Polym.* 98 (2013) 1108-1116.
- [62] Y.J. Wang, M.H. Pan, A.L. Cheng, L.I. Lin, Y.S. Ho, C.Y. Hsieh, J.K. Lin, Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 15 (1997) 1867-1876.
- [63] V.V.S.R. Karri, G. Kuppusamy, S.V. Talluri, S.S. Mannemala, R. Kollipara, A.D. Wadhvani, S. Mulukutla, K.R.S. Raju, R. Malayandi, Curcumin loaded chitosan nanoparticles impregnated into collagen-alginate scaffolds for diabetic wound healing, *Int. J. Biol. Macromol.* 93 (2016) 1519-1529.
- [64] Q. Meng, S. Zhong, S. He, Y. Gao, X. Cui, Synthesis and characterization of curcumin-loaded pH/reduction dual-responsive folic acid modified carboxymethyl cellulose-based microcapsules for targeted drug delivery, *J. Ind. Eng. Chem.* 105 (2022) 251–258.
- [65] A. Shehzad, J. Lee, Y.S. Lee, Curcumin in various cancers, *BioFactors.* 39 (2013) 56-68.
- [66] W.H. Chan, H.Y. Wu, W.H. Chang, Dosage effects of curcumin on cell death types in a human osteoblast cell line, *Food Chem. Toxicol.* 44 (2006) 1362-1371.
- [67] Y.T. Dang, M.H.D. Dang, N.X.D. Mai, L.H.T. Nguyen, T.B. Phan, H.V. Le, T.L.H. Doan, Room temperature synthesis of biocompatible nano Zn-MOF for the rapid and selective adsorption of curcumin, *J. Sci. Adv. Mater. Devices.* 5 (2020) 560–565.
- [68] R. Sedghi, M. Yassari, B. Heidari, Thermo-responsive molecularly imprinted polymer containing magnetic nanoparticles: Synthesis, characterization and adsorption properties for curcumin, *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 162 (2018) 154-162.

- [69] X. Zheng, C. Qiu, J. Long, A. Jiao, X. Xu, Z. Jin, J. Wang, Preparation and characterization of porous starch/ β -cyclodextrin microsphere for loading curcumin: Equilibrium, kinetics and mechanism of adsorption, *Food Biosci.* 41 (2021) 101081.
- [70] P. George, R.K. Das, P. Chowdhury, Facile microwave synthesis of Ca-BDC metal organic framework for adsorption and controlled release of Curcumin, *Microporous Mesoporous Mater.* 281 (2019) 161-171.
- [71] Y. Thi Dang, H.T. Hoang, H.C. Dong, K.B.T. Bui, L.H.T. Nguyen, T.B. Phan, Y. Kawazoe, T.L.H. Doan, Microwave-assisted synthesis of nano Hf- and Zr-based metal-organic frameworks for enhancement of curcumin adsorption, *Microporous Mesoporous Mater.* 298 (2020) 110064.
- [72] Q. Meng, S. Zhong, S. He, Y. Gao, X. Cui, Synthesis and characterization of curcumin-loaded pH/reduction dual-responsive folic acid modified carboxymethyl cellulose-based microcapsules for targeted drug delivery, *J. Ind. Eng. Chem.* 105 (2021) 251-258.
- [73] R. Khursheed, S.K. Singh, S. Wadhwa, M. Gulati, B. Kapoor, S.K. Jain, K. Gowthamarajan, F. Zacconi, D.K. Chellappan, G. Gupta, N.K. Jha, P.K. Gupta, K. Dua, Development of mushroom polysaccharide and probiotics based solid self-nanoemulsifying drug delivery system loaded with curcumin and quercetin to improve their dissolution rate and permeability: State of the art, *Int. J. Biol. Macromol.* 189 (2021) 744-757.
- [74] T.S. Anirudhan, V. Manjusha, V. Chithra Sekhar, A new biodegradable nano cellulose-based drug delivery system for pH-controlled delivery of curcumin, *Int. J. Biol. Macromol.* 183 (2021) 2044-2054.
- [75] B. K. Purushothaman, M. Harsha S, P.U. Maheswari, K.M.M. Sheriffa Begum, Magnetic assisted curcumin drug delivery using folate receptor targeted hybrid casein-calcium ferrite nanocarrier, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 52 (2019) 509-520.
- [76] N.T. Thanh Uyen, Z.A. Abdul Hamid, L.A. Thi, N.B. Ahmad, Synthesis and characterization of curcumin loaded alginate microspheres for drug delivery, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 58 (2020) 101796.

- [77] J. Nunthanid, M. Luangtana-anan, P. Sriamornsak, S. Limmatvapirat, K. Huanbutta, S. Puttipatkachorn, Use of spray-dried chitosan acetate and ethylcellulose as compression coats for colonic drug delivery: Effect of swelling on triggering in vitro drug release, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 71 (2009) 356-361.
- [78] G. Caviglioli, S. Baldassari, P. Cirrincione, E. Russo, B. Parodi, P. Gatti, G. Drava, An innovative matrix controlling drug delivery produced by thermal treatment of DC tablets containing polycarbophil and ethylcellulose, *Int. J. Pharm.* 458 (2013) 74-82.
- [79] L. Bruno, S. Kasapis, P.W.S. Heng, Effect of polymer molecular weight on the structural properties of non aqueous ethyl cellulose gels intended for topical drug delivery, *Carbohydr. Polym.* 88 (2012) 382-388.
- [80] J. Hu, H.Y. Li, G.R. Williams, H.H. Yang, L. Tao, L.M. Zhu, Electrospun poly(n-isopropylacrylamide)/ethyl cellulose nanofibers as thermoresponsive drug delivery systems, *J. Pharm. Sci.* 105 (2016) 1104-111.
- [81] T. Peng, Y. Shi, C. Zhu, D. Feng, X. Ma, P. Yang, X. Bai, X. Pan, C. Yu Wu, W. Tan, C. Wu, Huperzine A loaded multiparticulate disintegrating tablet: Drug release mechanism of ethyl cellulose microparticles and pharmacokinetic study, *Powder Technol.* 355 (2019) 649-656.
- [82] M. Saravanan, K. Bhaskar, G. Srinivasa Rao, M.D. Dhanaraju, Ibuprofen-loaded ethylcellulose/polystyrene microspheres: An approach to get prolonged drug release with reduced burst effect and low ethylcellulose content, *J. Microencapsul.* 20 (2003) 289-302.
- [83] A. Martinac, J. Filipović-Grčić, D. Voinovich, B. Perissutti, E. Franceschinis, Development and bioadhesive properties of chitosan-ethylcellulose microspheres for nasal delivery, in: *Int. J. Pharm.*, 291 (2005) 69-77.
- [84] A. Zafar, M. Afzal, A.M. Quazi, M. Yasir, I. Kazmi, F.A. Al-Abaasi, N.K. Alruwaili, K.S. Alharbi, S.I. Alzarea, S. Sharma, R. Kaur, Chitosan-ethyl cellulose microspheres of domperidone for nasal delivery: Preparation, in-vitro characterization, in-vivo study for pharmacokinetic evaluation and bioavailability enhancement, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 63 (2021) 102471.

- [85] X.Y. Shi, T.W. Tan, Preparation of chitosan/ethylcellulose complex microcapsule and its application in controlled release of Vitamin D₂, *Biomaterials*. 23 (2002) 4469-4473.
- [86] N. Hongsa, T. Thinbanmai, U. Luesakul, K. Sansanaphongpricha, N. Muangsin, A novel modified chitosan/collagen coated-gold nanoparticles for 5-fluorouracil delivery: Synthesis, characterization, in vitro drug release studies, anti-inflammatory activity and in vitro cytotoxicity assay, *Carbohydr. Polym.* 277 (2021) 118858.
- [87] A.M. Omer, W.A.-A. Sadik, A.-G.M. El-Demerdash, H.S. Hassan, Formulation of pH-sensitive aminated chitosan-gelatin crosslinked hydrogel for oral drug delivery, *J. Saudi Chem. Soc.* 25 (2021) 101384.
- [88] R. Kumari, S.S. Narvi, P.K. Dutta, Thiol modified chitosan-silica nanohybrid for antibacterial, antioxidant and drug delivery application, *J. Indian Chem. Soc.* 98 (2021) 100108.
- [89] O. Iqbal, S. Shah, G. Abbas, A. Rasul, M. Hanif, M. Ashfaq, Z. Afzal, Moxifloxacin loaded nanoparticles of disulfide bridged thiolated chitosan-eudragit RS100 for controlled drug delivery, *Int. J. Biol. Macromol.* 182 (2021) 2087-2096.
- [90] J. Shim, J. Kang, S. Il Yun, Chitosan–dipeptide hydrogels as potential anticancer drug delivery systems, *Int. J. Biol. Macromol.* 187 (2021) 399-408.
- [91] X. Li, F. Jiang, X. Ni, W. Yan, Y. Fang, H. Corke, M. Xiao, Preparation and characterization of konjac glucomannan and ethyl cellulose blend films, *Food Hydrocoll.* 44 (2015) 229-236.
- [92] S.F. Wang, L. Shen, Y.J. Tong, L. Chen, I.Y. Phang, P.Q. Lim, T.X. Liu, Biopolymer chitosan/montmorillonite nanocomposites: Preparation and characterization, *Polym. Degrad. Stab.* 90 (2005) 123-131.
- [93] C. Paluszkiwicz, E. Stodolak, M. Hasik, M. Blazewicz, FT-IR study of montmorillonite-chitosan nanocomposite materials, in: *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 79 (2011) 784-788.

- [94] F.G. Pearson, R.H. Marchessault, C.Y. Liang, Infrared spectra of crystalline polysaccharides. V. Chitin, *J. Polym. Sci.* 45 (1960) 499-507.
- [95] N. Sheppard, A guide to the complete interpretation of infrared spectra of organic structures, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 51 (1995) 1450-1451.
- [96] T. Wang, M. Turhan, S. Gunasekaran, Selected properties of pH-sensitive, biodegradable chitosan-poly(vinyl alcohol) hydrogel, *Polym. Int.* 53 (2004) 911-918.
- [97] M. Darder, M. Colilla, E. Ruiz-Hitzky, Biopolymer-clay nanocomposites based on chitosan intercalated in montmorillonite, *Chem. Mater.* 15 (2003) 3774-3780.
- [98] P. Kriplani, K. Guarve, U. Singh Baghel, Formulation optimization and characterization of transdermal film of curcumin by response surface methodology, *Chinese Herb. Med.* 13 (2021) 274-285.
- [99] L. Zhang, M. Zhang, S. Devahastin, K. Liu, Fabrication of curcumin encapsulated in casein-ethyl cellulose complexes and its antibacterial activity when applied in combination with blue LED irradiation, *Food Control.* 134 (2022) 108702.
- [100] A. Nouri, B. Faraji Dizaji, N. Kianinejad, A. Jafari Rad, S. Rahimi, M. Irani, F. Sharifian Jazi, Simultaneous linear release of folic acid and doxorubicin from ethyl cellulose/chitosan/g-C₃N₄/MoS₂ core-shell nanofibers and its anticancer properties, *J. Biomed. Mater. Res. - Part A.* 109 (2021).
- [101] S. Hasankhan, M. Tabibiazar, S.M. Hosseini, A. Ehsani, M. Ghorbani, Fabrication of curcumin-zein-ethyl cellulose composite nanoparticles using antisolvent co-precipitation method, *Int. J. Biol. Macromol.* 163 (2020) 1538-1545.
- [102] H. Feng, L. Zhang, C. Zhu, Genipin crosslinked ethyl cellulose-chitosan complex microspheres for anti-tuberculosis delivery, *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 103 (2013) 530-537.

- [103] S. Koupaei Malek, M.A. Gabris, B. Hadi Jume, R. Baradaran, M. Aziz, K.J.B.A. Karim, H. Rashidi Nodeh, Adsorption and in vitro release study of curcumin from polyethyleneglycol functionalized multi walled carbon nanotube: kinetic and isotherm study, *DARU, J. Pharm. Sci.* 27 (2019) 9-20.
- [104] N.A. Zawawi, Z.A. Majid, N.A.A. Rashid, Adsorption and desorption of curcumin by poly(vinyl) alcohol-multiwalled carbon nanotubes (PVA-MWCNT), *Colloid Polym. Sci.* 295 (2017) 1925-1936.
- [105] L.H. Chuah, N. Billa, C.J. Roberts, J.C. Burley, S. Manickam, Curcumin-containing chitosan nanoparticles as a potential mucoadhesive delivery system to the colon., *Pharm. Dev. Technol.* 18 (2013) 591-599.
- [106] M.J. Khodabakhshi, H. Ahmad Panahi, E. Konozi, A. Feizbakhsh, S. Kimiagar, NIR-triggered drug delivery system based on Fe₃O₄-MoS₂ core-shell grafted poly(N-vinylcaprolactam): isotherm and kinetics studies, *Polym. Technol. Mater.* 60 (2021) 1247-1260.
- [107] D.T. Nguyen, L.D.T. Nguyen, Q.T. Pham, T.M. Le, B.Q.G. Le, N.X.D. Mai, T.L.H. Doan, L.H.T. Nguyen, Zeolitic imidazolate frameworks as an efficient platform for potential curcumin-based on/off fluorescent chemosensor, *Microporous Mesoporous Mater.* 327 (2021) 111445.
- [108] B. Gu, J. Schmitt, Z. Chen, L. Liang, J.F. McCarthy, Adsorption and Desorption of Natural Organic Matter on Iron Oxide: Mechanisms and Models, *Environ. Sci. Technol.* 28 (1994) 38-46.
- [109] P. Ammendola, F. Raganati, R. Chirone, CO₂ adsorption on a fine activated carbon in a sound assisted fluidized bed: Thermodynamics and kinetics, *Chem. Eng. J.* 322 (2017) 302-313.
- [110] Z. Zhu, Q. Zhang, P. Lay Yap, Y. Ni, D. Losic, Magnetic reduced graphene oxide as a nano-vehicle for loading and delivery of curcumin, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 252 (2021) 119471.
- [111] R. Sedghi, S. Ashrafzadeh, B. Heidari, pH-sensitive molecularly imprinted polymer based on graphene oxide for stimuli actuated controlled release of curcumin, *J. Alloys Compd.* 857 (2021) 157603.

- [112] P. Kodu, P. Adi, Bitki gelişim düzenleyicileri- Biyobozunur hidrojel sistemlerinin geliştirilmesi ve incelenmesi, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (Bap) Proje Kesin Raporu, (2013) 1–19.
- [113] S. Jaiswal, P.K. Dutta, S. Kumar, J. Koh, S. Pandey, Methyl methacrylate modified chitosan: Synthesis, characterization and application in drug and gene delivery, Carbohydr. Polym. 211 (2019) 109-17.



ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Büşra TURAN

Lisans: Yalova Üniversitesi/ Kimya ve Süreç Mühendisliği

Yayın ve Patent Listesi:

M. Yılmazoğlu, B. Turan, P. Demircivi, J. Hızal, Synthesis and characterization of imidazolium based ionic liquid modified montmorillonite for the adsorption of Orange II dye: Effect of chain length, J. Mol. Struct., 1249 (2022) 131628

B. Turan, M. Bugdayci, K. Benzesik, P. Demircivi, Synthesis of Eu doped SrAl₂O₄ composite: adsorption characteristics on tetracycline and ciprofloxacin antibiotics, Sep. Sci. Technol., 56 (2021) 3054.

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR/SUNUMLAR

Bildiri:

[1] B. Turan, P. Demircivi, Investigation of controlled drug delivery of ethyl cellulose, 7th International Conference on New Trends in Chemistry, September 25-26 2021, TURKEY.