

T.C.
MUNZUR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



**AKILLI BİYO-NANOTAŞIYICI SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
İLAÇ SALIM DAVRANIŞININ İNCELENMESİ**

Hüseyin ATAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYASAL TEKNOLOJİLER ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Muharrem İNCE

TUNCELİ-2024

T.C.
MUNZUR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**AKILLI BİYO-NANOTAŞIYICI SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
İLAÇ SALIM DAVRANIŞININ İNCELENMESİ**

Hüseyin ATAŞ
(200160002)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYASAL TEKNOLOJİLER ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Muharrem İNCE

TUNCELİ-2024

T.C.
MUNZUR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

AKILLI BİYO-NANOTAŞIYICI SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
İLAÇ SALIM DAVRANIŞININ İNCELENMESİ

Hüseyin ATAŞ
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYASAL TEKNOLOJİLER ANABİLİM DALI

Bu tez 08/01/2024 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından **oybirliği** ile kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Olcay KAPLAN İNCE
(Munzur Üniversitesi)

BAŞKAN

İmza

Prof. Dr. Muharrem İNCE
(Munzur Üniversitesi)

DANIŞMAN

İmza

Prof. Dr. Cemile ÖZCAN
(Kırklareli Üniversitesi)

ÜYE

Bu tez, Enstitümüz Kimyasal Teknolojiler Anabilim Dalı'nda hazırlanmıştır.

Doç. Dr. Murat KORUNUR
Enstitü Müdürü

NOT: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı “Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu”ndaki hükümlere tabidir.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Hüseyin ATAŞ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince desteğini hep arkamda hissettiğim değerli danışman hocam Prof. Dr. Muharrem İNCE'ye ve değerli eşi Olcay KAPLAN İNCE'ye, çalışma kapsamında nanopartikül sentezinde yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Hevidar ALP hocama, çalışmalarım süresince yardımlarından dolayı Dr. Arş. Gör. Burcu AYDOĞDU'ya ve Pınar COŞKUN'a, değerli arkadaşım Necmi ARITÜRK'e ayrıca desteğini esirgemeyen ve hep yanımda olan eşime teşekkürü bir borç bilirim.

**Hüseyin ATAŞ
TUNCELİ-2024**



İÇİNDEKİLER

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
TABLolar LİSTESİ	VI
RESİMLER LİSTESİ	VII
SEMBOLLER LİSTESİ	VIII
KISALTIMLAR LİSTESİ	IX
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Nanoteknoloji	2
1.2. Nanopartiküllerin Üretimi	3
1.3. Nanopartiküllerin Sentez Yöntemleri.....	4
1.3.1. Birlikte çökelme yöntemi	4
1.3.2. Hidrotermal sentez yöntemi	4
1.3.3. Mikroemülsiyon yöntemi	5
1.3.4. Termal bozunma	5
1.3.5. Elektrokimyasal sentez yöntemi.....	6
1.3.6. Sonokimyasal depozisyon yöntemi	6
1.3.7. Kimyasal indirgenme tepkimeleri ile nanopartikül sentez yöntemi	7
1.3.8. Sol-jel yöntemi	7
1.4. Nanopartiküllerin Sınıflandırılması.....	8
1.4.1. Karbon bazlı nanopartiküller	9
1.4.2. Organik bazlı nanopartiküller.....	9
1.4.3. Kompozit bazlı nanopartiküller	10
1.4.4. İnorganik nanopartiküller	11
1.5. Metal Nanopartiküller.....	11
1.5.1. Demir oksit nanopartikülleri.....	12
1.6. Nanopartiküllerin Karakterizasyon Metotları.....	14
1.6.1. Ultraviyole ve görünür bölge spektroskopisi.....	14
1.6.2. X-ışınları kırınımı analizi	15
1.6.3. Termogravimetrik analiz	16
1.6.4. Diferansiyel termal analiz.....	16
1.6.5. FT-IR spektrofotometresi	17
1.7. Nanotaşıyıcı Olarak Hidrojeller.....	17
1.7.1. Kitosan.....	18
1.8. İlaç Salınımı.....	19
1.8.1. İlaç taşınımında nanotaşıyıcıların avantajları	20
1.9. İlaçların Polimerlerden Salım Mekanizmaları.....	21
1.9.1. Difüzyon kontrollü sistemler	22
1.9.1.1. Membran sistemler.....	23
1.9.1.2. Matris sistemler	24
1.9.2. Çözücü etkileşimli sistemler.....	24
1.9.2.1. Şişme kontrollü sistemler.....	24
1.9.2.2. Ozmotik kontrollü sistemler.....	25
1.9.3. Kimyasal olarak kontrollü sistemler.....	25

1.9.3.1.	Vücutta aşınan sistemler	25
1.9.3.2.	Zincire takılı sistemler	25
1.9.4.	Ayarlanabilen sistemler	25
1.10.	Polimerizasyon	26
1.10.1.	Katılma polimerizasyonları	26
1.10.2.	Kondenzasyon polimerizasyonları	26
1.11.	Kopolimerleşme	27
1.12.	Parasetamol.....	28
2.	MATERYAL VE METOT	29
2.1.	Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	29
2.1.1.	Reyhan bitkisi (ocimum basilicum) ekstraktının hazırlanması	30
2.1.2.	Reyhan ekstraktıyla manyetit nanopartiküllerinin biyosentezi	30
2.1.3.	Kitosan bütül akrilat kopolimer film sentezleri.....	31
2.1.3.1.	Ölçme ve değerlendirme	32
2.1.3.2.	Parasetamol yüklü kitosan bütül akrilat kopolimer film sentezi.....	33
2.1.3.3.	Parasetamol yüklü manyetit kitosan bütül akrilat kopolimer film sentezi.....	34
3.	BULGULAR VE TARTIŞMA	36
3.1.	UV-GB Analizi.....	36
3.2.	Parasetamolün kitosan bütül akrilat kopolimer filminden salımının incelenmesi.....	37
3.3.	Parasetamolün manyetit Fe ₃ O ₄ katkılı kitosan bütül akrilat kopolimer filminden salımının incelenmesi	39
3.4.	Termogravimetrik Analizler	43
3.4.1.	Parasetamol yüklü kitosan bütül akrilat kopolimer filmin TGA analizi	44
3.4.2.	Parasetamol yüklü manyetit Fe ₃ O ₄ içeren kitosan bütül akrilat kopolimer filmin TGA analizi.....	44
3.5.	FT-IR Analizleri	47
3.5.1.	Parasetamol yüklü manyetit Fe ₃ O ₄ içermeyen kitosan bütül akrilat kopolimer filmin FT-IR analizi	47
3.5.2.	Parasetamol yüklü manyetit Fe ₃ O ₄ içeren kitosan bütül akrilat kopolimer filmin FT-IR analizi	48
4.	SONUÇ	51
5.	KAYNAKLAR.....	54
	ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Nanopartiküllerin şekil, boyut, malzeme ve yüzey özellikleri.....	2
Şekil 1.2. Sonokimyasal depozisyonun şematik gösterimi (Gaz faz: 5000 °C ve 1700 atm, sıvı faz: 2000 °C)	6
Şekil 1.3. Sol-jel yönteminde kurutmadan önceki prosesin şematik gösterimi	8
Şekil 1.4. Karbon bazlı başlıca nanopartiküllerin moleküler gösterimi	9
Şekil 1.5. Miseller ve lipozomların iç kesiti.....	10
Şekil 1.6. Ultraviyole ve görünür bölge spektroskopisi çalışma prensibi	14
Şekil 1.7. X-ışınları kırınımı analizi çalışma prensibi.....	15
Şekil 1.8. IR Spektra ilişki çizelgesi	17
Şekil 1.9. Hidrojellerin yapısal gösterimi.....	18
Şekil 1.10. Manyetik nanopartiküllerin kanserli hücrelerde kullanımı	19
Şekil 1.11. Polimer sisteme hapsedilmiş ilacın belirli zamanda difüzyon ile salınımı	23
Şekil 1.12. Blok kopolimeri elde edilme tepkimesi	27
Şekil 1.13. Aşı kopolimeri elde edilmesi	27
Şekil 1.14. Parasetamol kimyasal formları.....	28
Şekil 2.1. Kitosan bütül akrilat kopolimer sentezi şematik gösterimi.....	32
Şekil 2.2. Parasetamol 'un 240 nm'de elde edilen kalibrasyon eğrisi.....	33
Şekil 3.1. Parasetamolün maksimum dalga boyu görseli.....	36
Şekil 3.2. % Salım – pH ilişkisi	37
Şekil 3.3. Parasetamolün kitosan bütül akrilat kopolimer filmde salım eğrisi.....	38
Şekil 3.4. Parasetamol yüklü manyetik Fe_3O_4 kitosan bütül akrilat kopolimer filmin manyetik ortam olmaksızın salım eğrisi	40
Şekil 3.5. İlaç yüklü manyetik kitosan bütül akrilat kopolimer filmin manyetik alan varlığında salım eğrisi.....	41
Şekil 3.6. Manyetik alan varlığında ve manyetik alan olmaksızın filmlerin salım eğrileri	41
Şekil 3.7. Parasetamol yüklü manyetik Fe_3O_4 içermeyen kitosan bütül akrilat kopolimer filmin TGA eğrisi.....	44
Şekil 3.8. Parasetamol yüklü manyetik Fe_3O_4 içeren kitosan bütül akrilat kopolimer filmin TGA eğrisi	45
Şekil 3.9. Manyetik Fe_3O_4 içeren ve manyetik Fe_3O_4 içermeyen parasetamol yüklü kitosan bütül akrilat kopolimer filmlerin karşılaştırmalı TGA eğrileri	46
Şekil 3.10. Parasetamol yüklü manyetik Fe_3O_4 içermeyen kitosan bütül akrilat kopolimer film FT-IR spektrumu	47
Şekil 3.11. Parasetamol yüklü manyetik Fe_3O_4 içeren kitosan bütül akrilat kopolimer filmin FT-IR spektrumu.....	48
Şekil 3.12. Manyetik Fe_3O_4 içeren ve manyetik Fe_3O_4 içermeyen parasetamol yüklü kitosan bütül akrilat kopolimer filmlerin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu.....	48

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.1. Nanopartiküllerin sınıflandırılması	8
Tablo 1.2. Bazı metal nanopartiküller ve kullanım alanları	13
Tablo 2.1. Kimyasal malzemeler ve kullanım amaçları	29
Tablo 2.2. Kullanılan sentez ve ölçüm cihazları.....	30
Tablo 3.1. Parasetamolün kitosan bütül akrilat kopolimer filmde pH:7,4 ortamında salım değerleri	38
Tablo 3.2. Parasetamol yüklü manyetit Fe ₃ O ₄ katkılı kitosan bütül akrilat kopolimer filmin manyetik ortam olmaksızın salım değerleri.....	39
Tablo 3.3. Parasetamol yüklü manyetit kitosan bütül akrilat kopolimer filmin manyetik alan varlığında salım değerleri.....	40

RESİMLER LİSTESİ

Resim 2.1. Çöktürülmüş manyetit Fe ₃ O ₄ nanopartiküllerin görseli.....	31
Resim 2.2. Kitosan bütıl akrilat kopolimer film sentezi görseli	33
Resim 2.3. Parasetamol yüklü manyetit kitosan bütıl akrilat kopolimer film görseli.....	34



SEMBOLLER LİSTESİ

A	: Etken maddenin difüze olduğu yüzey alanı
C	: Konsantrasyon
°C	: Santigrat sıcaklık birimi
C60	: Karbon 60 (Grafit, Fulleren)
D	: Etken maddenin difüzyon katsayısı
emu / g	: Manyetik duyarlılık ölçü birimi
g	: Gram
KPS	: Potasyum per sülfat
λ	: Dalga boyu (cm^{-1})
M	: Molar
MBAA	: Metilenbisakrilamit
mg	: miligram
mL	: mililitre
μm	: mikrometre
nm	: Nanometre
pH	: Asitlik derecesi
ppm	: 1 Litre çözeltideki çözünen madde miktarı (mg/L)
rpm	: Karıştırma hızı
t	: Zaman
TEMED	: % 98 saflıkta N,N,N,N-Tetrametiletilediamin
v/v	: Çözeltide hacimce oran
w/v	: Çözeltide kütlece oran
x	: Mesafe, konum

KISALTMALAR LİSTESİ

Abs	: Absorbans
atm	: Atmosfer basıncı
C₈H₉NO₂	: Parasetamol
CNT	: Karbon nanotüp
DTA	: Diferansiyel termal analiz
FeCl₂.H₂O	: Demir (II) klorür tetra hidrat
FeCl₃.6H₂O	: Demir (III) klorür
FeO	: Demir oksit
Fe₂O₃	: Demir (III) oksit
Fe₃O₄	: Demir (II/III) oksit
FT-IR/ATR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi / Zayıflatılmış toplam yansıma
Gr.	: Grafen
H₂O	: Su
HCl	: Hidroklorik asit
K₂HPO₄	: Dipotasyum hidrojen fosfat
KH₂PO₄	: Potasyum dihidrojen fosfat
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
N₂O₄.H₂O	: Dinitrojen oksit
NaBH₄	: Sodyum bor hidrür
NaCl	: Sodyum klorür
NaOH	: Sodyum hidroksit
NH₃	: Amonyum nitrat
TGA	: Termogravimetrik analiz
TiO₂	: Titanyum
UV-GB	: Ultraviyole görünür bölge spektroskopisi
XRD	: X ışınları kırınımı

ÖZET

Bu çalışma kapsamında; son yıllarda üretilen nanokompozitlerin olağanüstü özellikleri ışığında akıllı bir biyo-nanotaşıyıcı malzeme sentezlenmesi ve bu malzemenin ilaç salım davranışının araştırılması amaçlandı. Başta kanser ilaçları olmak üzere birçok ilacın saç dökülmesi, bulantı ve kusma, ağızda ve dudaklarda yaralar ve konjestif kalp yetmezliğine yol açan kardiyomiyopati gibi yan etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, bu ilaçların kanserli hücrelere ve tümör bölgelerine hedefli ve akıllı bir şekilde verilmesi oldukça önemlidir. Bu problemler, akıllı ilaç dağıtımı için platformlar olarak çoklu uyaranlara duyarlı polimer bazlı nano-sistemlerin geliştirilmesi yoluyla aşılabılır. Bu tür nano-sistemler, dış uyaran tetikleyicilere yanıt olarak terapötik ajanların gerekli alana tam salınımını kontrol edebilir. Kontrollü ilaç verme sistemleri, azaltılmış toksisite ve yan etkiler, arttırılmış geçirgenlik ve dokularda hedeflenen ilacın zenginleştirilmesi gibi avantajlara sahiptir. Bu nano sistemler sentezlenebilir ve bir iç veya dış uyarana yanıt yoluyla hedeflenen tümör bölgesine kontrollü ilaç dağıtımı için kullanılabilir. Bunlar arasında çoklu uyaranlara duyarlı manyetit akıllı nanofilm sistemleri dikkat çekmeyi başarmıştır. Bu nano sistemler, hidrofilik polimerlerin suyla şişmiş üç boyutlu ağlarıdır. Bu amaçla; reyhan bitkisi (*Ocimum basilicum*) ekstraktından manyetit nanopartiküllerinin biyosentezi gerçekleştirildi. Parasetamol adsorpsiyon ve salım davranışını incelemek için kitosan bütül akrilat kopolimer film sentezlendi. pH-duyarlı akıllı biyo-nano taşıyıcı malzeme UV-GB, TGA ve FT-IR/ATR yöntemlerinden faydalanılarak adsorpsiyon, termal kararlılık ve fonksiyonel grupları bakımından karakterizasyon gerçekleştirildi. Parasetamol ilacının konsantrasyonlarının (mg L^{-1}) ölçümü UV-GB spektrofotometre ile gerçekleştirildi ve kalibrasyon eğrisi yardımıyla hesaplandı. İlaç salım davranışının incelenmesi için sentezlenen pH-duyarlı biyo-nano taşıyıcı malzemenin 240 nm de, pH: 7,4, KPS tampon çözelti ortamında, manyetik ortam varlığında ve oda sıcaklığında parasetamol salım verimliliğinin oldukça iyi olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Manyetit nanofilm; pH-duyarlı nano taşıyıcı; Parasetamol, *Ocimum basilicum*

ABSTRACT

Smart Bio-nanocarrier Synthesis, Characterization, and Investigation of Drug Delivery Behavior

This scope of study; in the light of the extraordinary properties of nanocomposites produced in recent years, it was aimed to synthesize a smart bio-nanocarrier material and investigate the drug release behavior of this material. It is known that many drugs, especially cancer drugs, have side effects such as hair loss, nausea and vomiting, sores in the mouth and lips, and cardiomyopathy leading to congestive heart failure. Therefore, it is very important to deliver these drugs to cancer cells and tumor sites in a targeted and intelligent manner. These problems can be overcome through the development of multiple stimuli-responsive polymer-based nano-systems as platforms for smart drug delivery. Such nano-systems can control the precise release of therapeutic agents to the required area in response to external stimulus triggers. Controlled drug release systems have advantages such as reduced toxicity and side effects, increased permeability, and enrichment of the targeted drug in tissues. These nano-systems can be synthesized and used for controlled drug delivery to the targeted tumor site through response to an internal or external stimulus. Among these, magnetite smart nanofilm systems sensitive to multiple stimuli have managed to attract attention. These nano-systems are water-swollen three-dimensional networks of hydrophilic polymers. To this end, biosynthesis of magnetite nanoparticles was carried out from basil plant (*Ocimum basilicum*) extract. Chitosan butyl acrylate copolymer film was synthesized to examine paracetamol adsorption and release behavior. pH-sensitive smart bionano carrier material was characterized in terms of adsorption, thermal stability and functional groups using UV-GB, TGA and FT-IR/ATR methods. Measurement of paracetamol drug concentrations (mg L^{-1}) was carried out by using an UV-Vis spectrophotometer and calculated with the help of the calibration curve. It was determined that the pH-sensitive bionano carrier material synthesized to examine the drug release behavior had very good paracetamol release efficiency at 240 nm, pH: 7.4, KPS buffer solution environment, in the presence of a magnetic environment and at room temperature.

Keywords(*): Magnetite nanofilm; pH-sensitive nanocarrier; Paracetamol; *Ocimum basilicum*

1. GİRİŞ

Bilim dünyasının yeni odak merkezi bilindiği üzere nanoteknolojidir. Çünkü nanoteknoloji, bilim insanlarının, insan ve çevre için fayda odaklı gelişmeler sağlamak için moleküler düzeyde çalışmalarına olanak tanır. Nano boyutlu malzemeler, özellikle metal nanopartiküller; uygulama alanları göz önüne alındığında, antimikrobiyal özellikleri sayesinde tıp alanında kullanımı vazgeçilmez hale gelmiş durumdadır. Bu bağlamda nanomalzemelerin, hedeflenen bölgelere taşınırken aynı zamanda var olan sağlıklı hücrelere zarar vermemesi amaçlanmaktadır. Tıp alanında kullanımı yaygınlaşmaya başladıkça nano manyetik materyaller ilerleyen yıllarda daha fazla araştırma konusu olma potansiyeli taşımaktadır. Dış müdahalelere ve ortama karşı spesifik davranabilen akıllı polimerlerle birlikte kompleks bir yapı haline dönüşen metal nano malzemeler uyaran etkilere (pH ve sıcaklık gibi) karşı duyarlı, kendi kendilerini yenileyebilme ve polimerle birlikte şişerek içeriğindeki nano bileşimleri salabilme potansiyeline sahiptirler. Bunun yanında bakterilerin antimikrobiyal nanopartiküllere karşı direnç kazanmasının güç olması, nanopartiküllerin ajan olarak kullanılmalarına olanak sağlar. Bu antifungal etkileri, ileriki yıllarda birçok hastalığın tanı ve tedavisinde metal nanopartiküllerin rol oynayacağının göstergesidir. Nanoteknolojik çalışmalar, günümüzde gelişimini sürdürdükçe oldukça önem kazanmaya başlayan ve tıpta, eczacılıkta, uzay teknolojilerinde, elektronik alanda ve daha birçok alanda yenilikçiliği ve uygulanabilirliği sayesinde yaşam kalitesini artırmaya devam edeceği tartışmasızdır.

1.1. Nanoteknoloji

Nanoteknoloji, nano boyutta malzemelerle ilgilenen bir bilimdir. 1 ile 100 nm arasında değişen nano boyutlu parçacıkların kullanılmasıyla parçacık yapısı ve boyut modifikasyonu sebebiyle çeşitli sentetik ürünlerin üretiminde ve özellikle stratejik ürünler elde edilmede önemli rol oynamaktadır. Nanoteknoloji kullanılarak üretilen malzemeler daha iyi tasarlanır ve daha akıllı ürünler sunar. Bu nedenle sağlık sektöründe tedavi edici malzemelerin kontrolünde nano ölçekte ürünler teknolojik atılım sağlamış, tıpta devrim niteliğinde bir etki yaratmıştır. Nanopartiküller; moleküler biyoloji, tıp, fizik, malzeme bilimi gibi birçok alanlarda kullanılmaktadır.



Şekil 1.1. Nanopartiküllerin şekil, boyut, malzeme ve yüzey özellikleri

Nano ölçekte yeni malzemelerin, olayların ve süreçlerin keşfi ve buna bağlı olarak araştırma için yeni teorik ve deneysel tekniklerin geliştirilmesi, yaratıcı nano yapıları malzemelerin ve nano sistemlerin ilerlemesi için yeni fırsatlar sağlar.

1.2. Nanopartiküllerin Üretimi

Teknolojinin geldiği noktada mikro boyutta makro işlev gösteren malzemelerin üretimi önem kazanmaya başlamıştır. Bu amaçla önemi giderek artan nanopartiküller üretim süreci göz önüne alınarak iki yöntemle üretilirler. Bunlar:

- Top-down (Yukarıdan aşağıya) üretim
- Bottom-up (Aşağıdan yukarıya) üretim

Yukarıdan aşağıya üretim yöntemi malzemenin hacmine hareket yardımı veya kimyasal yöntemlerle bir enerji verilmesiyle malzemenin en küçük boyuta indirgenerek ayrılması esasına dayanmaktadır. Bu yöntem için verilebilecek en iyi örnekler; mekanik öğütme ve aşındırmadır. Bu metotta sarf edilen enerji miktarı fazla olduğundan dolayı yüksek enerjili öğütme, yüksek hız değirmenleri isimleriyle de anılmaktadır. Aşağıdan yukarıya yöntemde ise; atom veya molekül boyutundaki küçük yapılardan yola çıkılarak belirli kimyasal işlemlere tabi tutulan malzemelerden partikül boyutu elde etme olarak tanımlanır.

Ancak nanopartiküllerin üretim süreçlerinde sürece etki eden ve etkisi kanıtlanmış parametreler bulunur. Bu parametreler:

- pH
- Sıcaklık
- Konsantrasyon
- Çalkalama süresi
- Fiziksel koşullar (ışık, nem vb.)

Bu değişkenler nanopartikülde şekil ve boyut olarak değişimlere sebep olabilir. Bu da nanopartikülün saflığına ve kullanılabilirliğine etki eder (Teimuri-mofrad ve ark., 2017).

1.3. Nanopartiküllerin Sentez Yöntemleri

Nanopartikül sentezlerinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Ancak teknolojinin ilerlemesi ve gelişmesi yeni sentez yöntemlerinin keşfine olanak tanımaktadır. Nanopartiküllerin birçok alanda kullanılmaya başlanması üretim süreçlerinin de doğaya ve çevreye zarar vermeden araştırılmasını zorunlu kılmıştır. Bu yüzden son yıllarda geliştirilen sentez yöntemlerinde minimum miktarda yan ürün ve toksik olmayan ürünler kullanılmaya başlanmıştır.

1.3.1. Birlikte çökelme yöntemi

Birlikte çökelme yöntemi diğer yöntemlere göre maliyeti az olan kullanışlı bir yöntemdir. Katyonik bazlı iyonların bazik ortamlarda çöktürülmesi esasına dayanan bu yöntem oda sıcaklığında veya uygun karıştırma sıcaklıklarında gerçekleşir. Yöntemin sağladığı bir başka avantajı da kullanıcıya reaktif miktarlarında optimizasyon yapabilme rahatlığıdır. Birlikte çökelme yönteminde çöken maddenin saf ve kolay ayrıştırılabilir nitelikte ürün olması önemlidir. Çöken üründen istenilen kalitede ve saflıkta ürün elde edebilmek ve bu ürünü kolay ayrıştırabilmek için bazı parametreler önemli rol oynamaktadır. Bu parametrelerden bazıları şunlardır:

- Uygun ortam sıcaklığı
- Uygun reaksiyon sıcaklığı (aktivasyon sıcaklığı)
- Reaksiyon oluşumunu sağlayabilecek karıştırma hızı
- Ortam basıncı
- pH değeri
- Çöktürücü miktarı

Çökelme ile gerçekleşen reaksiyonlarda çalışılan parametreler her reaksiyona göre spesifik özellikler gösterir.

1.3.2. Hidrotermal sentez yöntemi

Nanopartikül sentez yöntemlerinden biri olan hidrotermal sentez yönteminde prosesler ve reaksiyonlar 100 °C ve 1 atm basıncın üzerindeki ortamlarda yapılır. Bu yöntem, çözünmesi zor olan bileşikler ve ürünlerin yüksek sıcaklık ve basınçlara maruz

bırakılarak sulu çözeltilerde seyreltme ve sonrasında ayırıştırma tekniğine dayanır. Burada da önemli olan parametreler bulunur. Bunlar; sıcaklık, basınç ve pH değerleridir. Yöntemde kullanılan malzemeler yüksek sıcaklık ve basınçlara dayanıklı malzemelerden seçilir. Bu yöntemin avantajı kararsız olan bileşiklerin ayırıştırılmasını olanaklı hale getirmesidir. Bu kolaylığı, bileşikleri daha kararlı hale getirerek yüksek oranlı kristalizasyonu mümkün kılmasıyla sağlamaktadır.

1.3.3. Mikroemülsiyon yöntemi

Nanopartikül üretiminde yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri olan mikroemülsiyon yöntemi, birbiriyle karışmayan iki sıvının bir yüzey aktif madde sayesinde başka bir çözünmeyen sıvıda dağıtılması esasına dayanır. Dağılan bu sıvılar damlacık halinde nanopartikül sentezinde kullanılır. Mikroemülsiyon yöntemiyle sentezlerde genellikle yağ içinde su damlacıkları veya su içinde yağ damlacıkları kullanılır. Emülsiyon alanı oluşmasını sağlayan ortam bulunması önemlidir. Bunun için ise sıvının karıştırma hızı, karıştırma süresi, yüzey aktif madde miktarı ve karışımların oranı önemli rol oynamaktadır. Bu yöntemin dezavantajı ise üretilebilecek ürünün sınırlı ve az olmasıdır.

1.3.4. Termal bozunma

Nanopartikül sentez yöntemlerinden biri olan termal bozunma yoluyla nano materyal sentezinde temel esas yüksek kaynama noktası özelliği bulunan organik çözücüler kullanılarak organometalik bileşenlerin bu çözücüler içinde (metilasetilasetonatlar, metal cupferronatlar ve karboniller) termal bozunmasıyla elde edilmesine dayanır. Sentezde kullanılan organik çözücüler surfaktan içerdiği için stabilize edici etkiye sahiptir. En çok kullanılan surfaktanlar; oleik asit, yağ asidi ve hekzadesilamindir.

Başlangıçta kullanılan reaktiflerin oranı partikülün boyutuna ve şekline etki etmektedir. Termal bozunmada esas etkiyi ise reaksiyon sıcaklığı ve reaksiyon süresi göstermektedir. Bu metodun uygulanmasında yüksek sıcaklıklar etkili rol oynar ve termal bozunma verimi çok yüksektir.

1.3.5. Elektrokimyasal sentez yöntemi

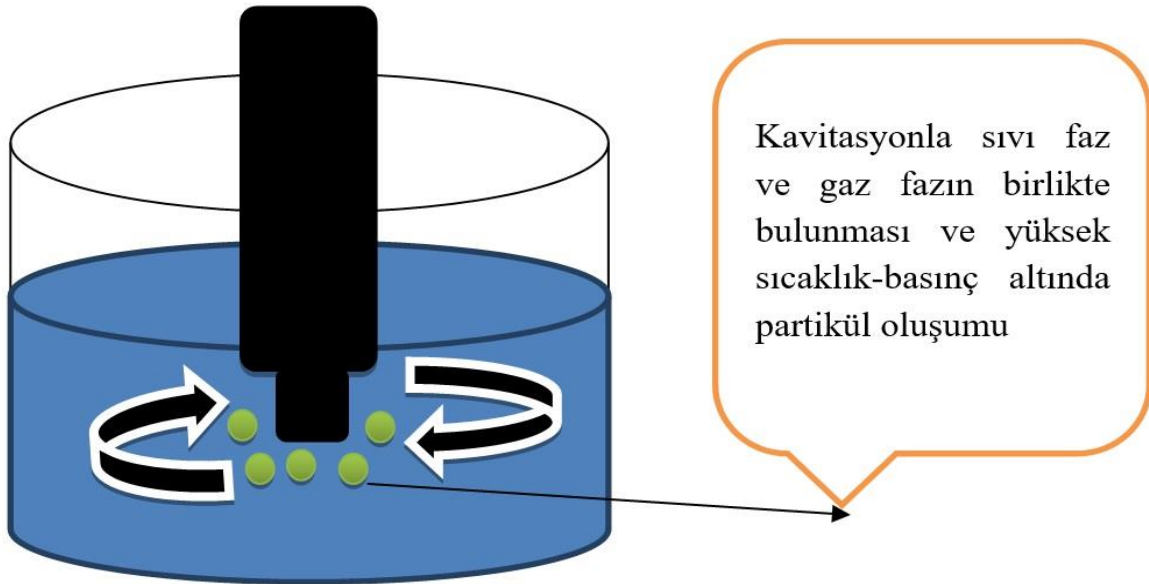
Bu metot temelde bir kaplama prosesidir. Çok düşük kaplama hızları ve kalınlıkları kontrol edilebilir. Kompleks kimyasallarla kaplama yapılabilir. En fazla kullanıldığı alan yarı iletken malzeme üretimidir (Şişman, 2007).

Elektrokimyasal sentezin birçok avantajı vardır. Sentezin başlıca avantajları şunlardır.

- ❖ Sentezin maliyeti düşüktür.
- ❖ İşlem düşük sıcaklıkta ve açık hava basıncında yapılabilir.
- ❖ Değişken etkenlere duyarlı uygulamalara yöneliktir.
- ❖ Üretim hızı istenildiği ölçüde ayarlanabilir (Reetz ve Helbig, 1994).

1.3.6. Sonokimyasal depozisyon yöntemi

Sonokimyasal depozisyon yöntemiyle üretilen nano parçacık sentezi; yüksek sıcaklarda gazların genleşme ve sıkışma özellikleri kullanılarak sıvı içerisinde ultrasonik ortamda hızlı kavitasyona tabi tutulan nanopartikülün ayrıştırılarak çökmesi esasına dayanır.



Şekil 1.2. Sonokimyasal depozisyonun şematik gösterimi (Gaz faz: 5000 °C ve 1700 atm, sıvı faz: 2000 °C)

Bu işlemlerde yüksek enerjili ortam gerekmektedir. Başlangıçta sıvı halde bulunan numune sıcak bölgeye gönderilerek gaz fazına geçmesi sağlanır. Ardından gaz fazında ultrasonik etki altında hızlı bir karışım oluşumu gözlenir.

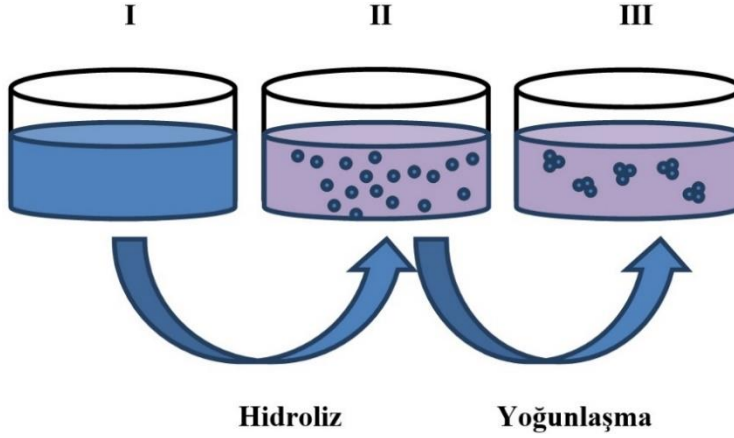
1.3.7. Kimyasal indirgenme tepkimeleri ile nanopartikül sentez yöntemi

Kimyasal indirgenme tepkimeleri, metal iyonlarının metalik partiküllere indirgenmesi ve bu indirgeyici reaktiflerle (NaBH_4 , $\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ gibi) nanopartikül sentezlenmesi esasına dayanır. Sentez organik çözücülerde ve sulu çözeltilerde gerçekleştirilebilir. Reaksiyon, reaktifin çözeltiye dahil edilmesiyle oksitlenmesi ve devamında doymuş hale gelmesine kadar sürer. İndirgenmeyle çökme gerçekleşir ve çöken malzeme ayrıştırılarak saflaştırılır. Bu esnada dikkat edilmesi gereken noktalar pH, sıcaklık, karıştırma hızı ve karıştırma sıcaklığı ile doymuşluk derecesidir. Bu parametreler elde edilecek ürünün morfolojik özelliklerini ve reaksiyon oluşum hızına etkiler (Nozik, 1998).

1.3.8. Sol-jel yöntemi

Sol-jel yönteminde temel esas, bir solüsyon içinde ‘sol’ oluşturmak ve daha sonra parçacık boyutunu büyütebilmek için bir ağ oluşturmaktır. Hidroliz yöntemiyle metal tuzlarından veya alkoksitlerden kararlı sol solüsyonları hazırlanır. Hidroliz sonucu solüsyon yoğunlaşmaya başlayarak parçacık boyutu büyür. Yaşlandırma işlemi ile oluşan jel katılaşır. Bu durumda iken partikül boyutu biraz daha büyür. Son olarak da kurutma işlemi ile su ve diğer çözeltiler kalsinasyon ile yüksek sıcaklıklarda uzaklaştırılır.

Yöntemde parçacık sentezini kontrol etmek ve kurutmak zor olsa da sol-jel yönteminin düşük maliyetli sentez olması bu yöntemi cazip kılmaktadır.



Şekil 1.3. Sol-jel yönteminde kurutmadan önceki prosesin şematik gösterimi

İlk kapta başlangıç numune ile çözücü karışımı bulunmaktadır. Çözelti karıştırılıp ısıtıldıkça ikinci duruma geçerek hidroliz sonucunda partikül oluşumu gözlenmeye başlanır. Belirli zaman aralığında karışımda partikül boyutu büyüyerek belirgin hal alır ve üçüncü durumda yoğunlaşarak jel formu oluşmaya başlar.

1.4. Nanopartiküllerin Sınıflandırılması

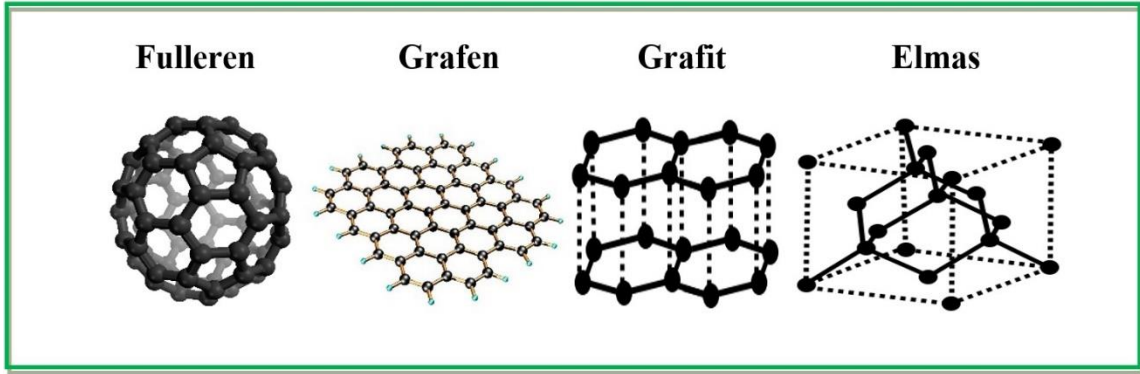
Nanopartiküller sınıflandırılırken içerikleri, atomik yapıları, boyut ve şekilleri göz önünde bulundurularak sınıflandırılır. Başlıca nanopartiküller Tablo 1.1’de verilmiştir.

Tablo 1.1. Nanopartiküllerin sınıflandırılması (Küçükçobanoğlu ve Aktaş, 2018)

Nanopartiküller- Nano yapılı materyaller			
Karbon bazlı nanopartiküller	İnorganik bazlı nanopartiküller	Organik bazlı nanopartiküller	Kompozit bazlı nanopartiküller
-Fullerenler(C60) -Karbon nanotüpler (CNT) -Karbon nanofiberler -Grafen (Gr.)	-Altın -Gümüş -Titanyum dioksit -Çinko oksit -Demir oksit -Silisyum -Kuantum noktalar	-Dendrimerler -Miseller -Lipozomlar -Polimer nanopartiküller	-Kitosan -Polilaktik asit -Hidroksi etil metakrilat

1.4.1. Karbon bazlı nanopartiküller

Karbon, varoluştan bu yana insanoğlunun gelişiminde önemli roller üstlenmiştir. Diğer maddelerle bileşiminde güçlü mukavemet ve bağlar oluşturur. Zamanla bulunan farklı metotlar sayesinde çeşitli karbon bazlı nanomateriyaller geliştirilmiştir. Üstün özellikleri sayesinde birçok uygulama alanı bulmuştur. Enerji depolama ve üretme, içme suyu ve atık suların arıtılması karbon bazlı nanopartiküllerin başlıca kullanım alanlarıdır.

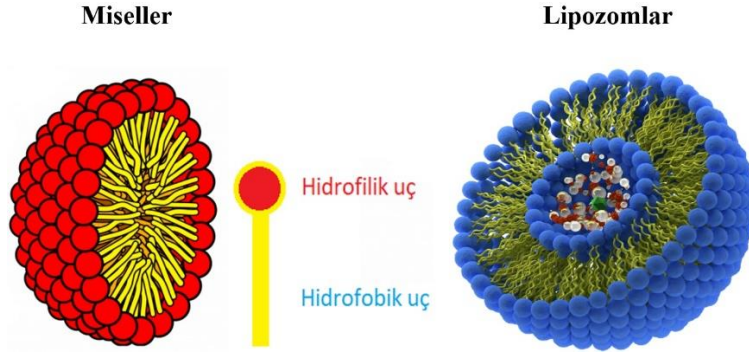


Şekil 1.4. Karbon bazlı başlıca nanopartiküllerin moleküler gösterimi (URL-4, 2023)

Karbonun elmas, grafit, grafen ve fullerene şeklinde allotropları bulunur. Elmas düzgün ve kristal bir yapıya sahip olup doğada bulunan en sert maddedir. Grafit, siyah koyu bir renge sahip, yumuşak ve parlak bir maddedir. Grafen, karbonun iki boyutlu allotropudur ve grafitin tek katlı olanına verilen isimdir. Fulleren ise insan eliyle üretilir. Karbon bazlı fullerene, grafene, grafit ve elmasın moleküler yapısı Şekil 1.4'te gösterilmiştir.

1.4.2. Organik bazlı nanopartiküller

Tanecik boyutu 100 nm'den küçük olan organik nanopartiküller organik maddelerden sentezlenir. En çok bilinenleri ise dendrimerler, miseller, lipozomlar ve polimerlerdir. Miseller ve lipozomların iç kesiti Şekil 1.5'te verilmiştir.



Şekil 1.5. Miseller ve lipozomların iç kesiti (URL-5, 2023)

Miseller ve lipozomlar ısıya ve elektromanyetik radyasyona karşı duyarlıdır. Ayrıca toksik etki yaratmazlar ve biyolojik olarak parçalanabilirler. Miseller ve lipozomlarda hidrofobik (suyu sevmeyen) ve hidrofilik (suyu seven) uçlar bulunur. İlaç taşıma sistemlerinde tercih edilmelerinin en büyük sebebi; ilaç kapsülleme kapasitelerinin büyüklüğü ve ilacın dağılma stabilizasyonudur.

Polimerler biyobozunur oldukları için ilaç kapsüllemede kullanılmaktadır. Başlıca bilinenleri nanosfer ve nanokapsüldür.

Organik bazlı olarak bilinen önemli bir nanopartikül sınıfı ferritindir. Vücut için önemli bir depolama alanı olan ferritinler demir mineralinin depolanmasını ve salınımını kontrol eden kompleks proteinlerdir. Bu proteinler dalak, kemik iliği ve karaciğer gibi organlarda bulunur.

Dendrimerler düzenli ve yüksek derecede dallanmış nano boyuttaki polimerik moleküllerdir. Dendrimerlerin aşırı dallanmış olması tıpta ve biyomedikal alanlarda kullanımını sağlamıştır. Ayrıca dendrimerlerin üç boyutlu yapısı birçok ilacı kapsüllemesini sağlar.

1.4.3. Kompozit bazlı nanopartiküller

Kompozit malzemeler, her biri kendine özgü fiziksel veya kimyasal özelliklere sahip iki veya daha fazla bileşen malzemenin, orijinal malzemelerden daha üstün özelliklere sahip yeni bir madde oluşturmak üzere bir araya getirilmesiyle ortaya çıkan ve doğal olarak oluşan katı malzemelerdir.

Birçok özelliğe sahip kompozitlerin başlıca nitelikleri şunlardır:

- ⊗ Sertlik ve güç
- ⊗ Düşük genleşme katsayısı
- ⊗ Yıpranmaya karşı direnç
- ⊗ Karmaşık malzemelerin elde edilmesinde kolaylık sağlama
- ⊗ Hasarlı yapıların basit onarımı
- ⊗ Korozyona karşı dirençli malzeme olmalarıdır.

Nanokompozitler, polimerlerin ve inorganik katıların nanometrik ölçekte karışımları ile üretilen heterojen/hibrit malzemelerdir. Çevre dostu bu ürünler; ileri teknolojilerde kullanımının yanı sıra otomobil, inşaat, elektronik ve elektrik, gıda paketlenme, teknoloji transferi gibi birçok sektörde iş fırsatları sunduğu gibi geliştirilmeye açık malzemelerdir. Nanokompozitler bir fazın nanopartiküller, nanotüpler veya katmanlı nanoyapı gibi nano ölçekli morfolojiye sahip olduğu kompozitlerdir. Başlıca nanokompozitler; kitosan, Polilaktik asit ve hidroksi etil metakrilattır. Nanokompozitin ardındaki fikir, nanometre boyutundaki yapı taşlarını kullanarak benzeri görülmemiş bir esnekliğe ve fiziksel özelliklere sahip yeni malzemeler tasarlamak ve yaratmaktır.

1.4.4. İnorganik nanopartiküller

İnorganik nanopartiküller, yukarıdan aşağıya yaklaşım metoduyla, büyük malzemeden nano boyutta malzeme senteziyle; aşağıdan yukarıya, atomik ve moleküler boyutlardan daha geniş nanoyapılar senteziyle elde edilebilir. Bu yaklaşımlardan elde edilen inorganik nanopartiküller boyut olarak birbirlerine yakındır. Aşağıdan yukarıya yapılan sentezde genellikle kimyasal yöntemler kullanılır. Yukarıdan aşağıya yapılan sentezlerde ise mekanik veya fiziksel yöntemler kullanılır. Bu yöntemlerle altın, gümüş, silika ve demir oksit nanopartikülleri elde edilebilir.

1.5. Metal Nanopartiküller

Kristal yapıları ve güçlü metalik bağları olan metal nanopartiküller boyut olarak nano boyutta (0-500 nm) olan katılar olarak bilinir. Manyetik nanopartiküller çevre şartları altında yeterince kararlı değildir. Kolayca okside olabilirler ve asidik bir ortamda çözünme eğilimine girebilirler.

Metal Nanopartiküllerin biyolojik aktivitelerde uyumlu olması, ilaç salım mekanizmalarında rol almaları açısından önemlidir. Günümüzde birçok kanser tipinde metal nanopartiküller kullanılarak üretilen ilaçların klinik testleri iyi sonuçlar vermekte ve kanser hücrelerinin yok edilmesinde önemli rol almaktadır. Akıllı hedefleme yapılarak üretilen metal nanopartikül içerikli ilaçlar, vücudun sadece hedeflenen bölgesine odaklanarak kontrollü ilaç salımı gerçekleştirmekte ve hipertermi gibi tedaviler gerçekleştirebilmektedir.

Metal nanopartiküller kolay sentezlenebilmektedir ve farklı formlarda rahatlıkla kullanılabilir. Ayrıca metal nanopartiküller, yüksek etkileşim enerjisi ve etkileşim alanına sahiptir. Sentez aşamasında nanopartiküller elde edilirken farklı materyallerden yararlanılmaktadır. Bunlardan bazıları biyolojik kaynaklı olup bazıları ise kimyasal kaynaklıdır. Günümüzde yeşil sentezin öneminin arttığı gözönüne alındığında biyolojik kökenli materyaller sentez için daha fazla araştırılmaktadır. Bu biyolojik kaynaklardan bazıları; mantarlar, bitkiler, yosunlar, bakteriler ve mantarlardır.

Bitkisel kaynaklı sentezler daha kolay ve ekonomiktir. Ayrıca nanopartikül üretiminde kullanılan yöntemler çevre dostudur ve toksik yan ürün oluşma oranı daha azdır. Üretilen nanopartiküller birçok alanda kullanılmaktadır. Nanopartiküllerin en önemli dezavantajı ise partiküllerin uzun sürede kararlılıklarını koruyamamalarıdır. Parçacık boyutunun kesin kontrolü, manyetik nanopartiküllerin sentezindeki ana zorluktur (Vatta, 2006; Lu, 2007). Ayrıca metalik nanopartiküller reaktif oldukları için hava ile uzun süre temas maruz kaldıklarında oksitlenebilirler. Bu yüzden nanopartikül uygulamalarda manyetik nanopartiküller saf olarak sentezlendikten sonra aşınma ve oksitlenmeye karşı kararlı yapılarını korumak için yüzey aktif maddeler ve polimerler gibi organik malzemeler ya da silika ve karbon gibi inorganik tabakayla kaplanırlar. Manyetik nanopartiküllerin kararlılığı korunduktan sonra istenilen uygulamalara bağlı olarak çeşitli ligandlar ile fonsiyonelleştirilebilir.

1.5.1. Demir oksit nanopartikülleri

Demir (III) oksit (Fe_2O_3) kırmızımsı kahverengi, doğada paramanyetik olan inorganik bir bileşiktir ve ayrıca üç ana demir oksitten biridir. Diğer ikisi Ferrik oksit (FeO) ve demir (II-III) oksittir (Fe_3O_4). İnflamatuvar hastalıkların erken teşhisi için manyetik rezonans görüntüleme (MRG), hedeflendirilmiş ilaç taşıma, görüntüleme, hipertermi, gen

tedavisi, kök hücre izleme, moleküler/hücresele izleme, manyetik ayırma teknolojileri gibi çeşitli biyomedikal uygulamalarda umut verici olarak ortaya çıkmıştır (Pandey ve Dahıya, 2016).

Fe_3O_4 manyetik nanopartiküller süper paramanyetik olması, yüksek zorlama ve düşük paramanyetik bozunma sıcaklığı özellikleri nedeniyle birçok çalışmanın ana eksnini oluşturmıştır. Manyetit nanoparçacıkların manyetik doyma değerleri deneysel olarak 30-50 emu/g aralığındadır. Güçlü mıknatıslanma, iyi biyouyumluluk, yüksek dayanıklılık, düşük toksisite ve düşük fiyat gibi spesifik özelliklere sahip manyetit nanoparçacıkları çok çeşitli uygulamalarda kullanılır. Kullanıldıkları alanlara ek olarak, Fe_3O_4 manyetik nanopartiküller toksik olmamakla birlikte biyouyumludur. Biyosensörlerde manyetik depolama aygıtlarında, manyetik rezonans görüntüleme, manyetik hedefli ilaç iletimi ve kontrast madde gibi tıbbi uygulamalarda, ses hoparlörlerinde, ağır metal iyonlarının ayrılmasında, bir conta olarak, manyetik mürekkepler, katalizörler ve diğer birçok uygulamada kullanılmaktadırlar. Bazı metal nanopartiküller ve kullanım alanları Tablo 1.2’de gösterilmiştir.

Tablo 1.2. Bazı metal nanopartiküller ve kullanım alanları (Schrand ve ark., 2010)

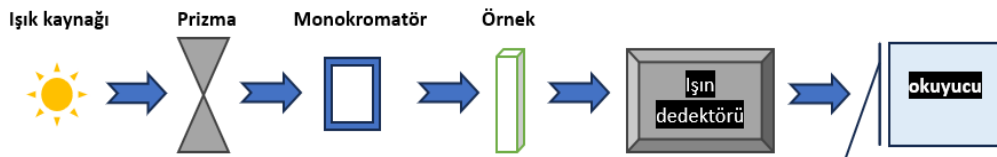
Nanopartikül	Simge	Uygulama Alanları
Altın	Au	Hücresele görüntüleme, fotodinamik terapi
Alüminyum	Al	Yakıt katkısı, patlayıcılar, ilaç uygulamaları
Bakır	Cu	Antibiyotik uygulamaları, iletkenler, lubrikantlar vb.
Çinko	Zn	Cilt koruyucular, güneş kremleri
Demir	Fe	Manyetik görüntüleme, çevre temizliği
Gümüş	Ag	Antimikrobiyal ajan, fotoğrafçılık, piller, elektronik
Mangan	Mn	Katalizör, piller
Nikel	Ni	Baskı mürekkepleri, manyetik uygulamalar, pil üretimi
Seryum	CeO ₂	Parlatıcılar, bilgisayar çip üretimi, yakıt katkısı
Titanyum	TiO ₂	Fotokatalizör, antibakteriyel kaplama, boya, kozmetik

1.6. Nanopartiküllerin Karakterizasyon Metotları

Nanopartiküllerin boyutunu, kristal yapısını, elemental bileşimini ve diğer fiziksel özelliklerini karakterize etmek için birçok teknik kullanılmaktadır. Bazı durumlarda birden fazla teknikle değerlendirilebilecek fiziksel özellikler oluşmuştur. Her tekniğin farklı güçlü yönleri ve sınırlamaları olmakla birlikte, en uygun yöntemi seçerken çoğunlukla birden fazla karakterizasyon yaklaşımına ihtiyaç duyulur. Ayrıca, temel araştırma ve uygulamalarda nanopartiküllerin öneminin sürekli arttığı göz önüne alındığında, farklı alanlarda nanopartiküller üzerinde araştırma yapan araştırmacıların, tekrarlanabilir ve güvenilir karakterizasyon metotları üzerinde çalışarak zorlukların üstesinden gelmeleri gerekmektedir. Birçok karakterizasyon metodu bulunmakla birlikte bu çalışmada en çok yararlanılan metotlar üzerinde daha çok durulmuştur (Mourdikoudis ve ark., 2018).

1.6.1. Ultraviyole ve görünür bölge spektroskopisi

Bir ışın demetinin örnekten veya yüzeyden geçtikten sonraki azalmanın veya soğurulmanın ölçüsünü esas alan ultraviyole görünür bölge spektroskopisi (UV-GB), çözeltide bulunan fonksiyonel grupların, bileşenlerin, moleküllerin, iyonların ve komplekslerin ölçümünde kullanılır. UV-GB spektroskopisi Şekil 1.6'da şematize edilmiştir.



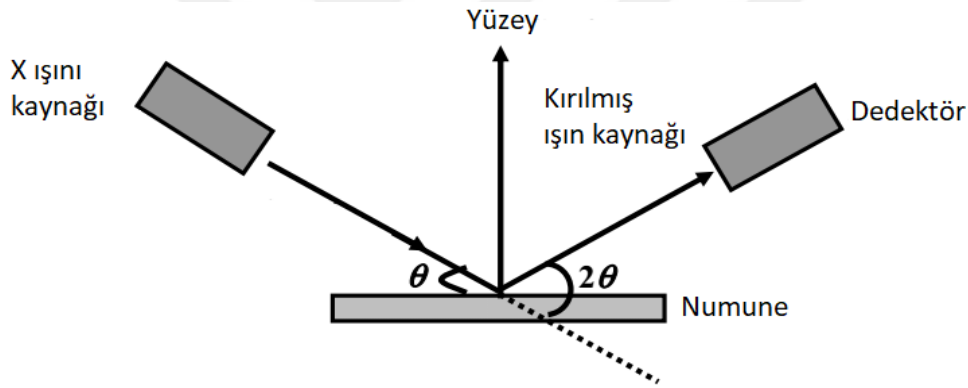
Şekil 1.6. Ultraviyole ve görünür bölge spektroskopisi

Spektrofotometre absorpsiyon temeline dayanır. Absorpsiyon; emilme veya soğurma anlamında kullanılır. Atomlar absorpsiyon yaparken temel halden uyarılmış hale geçerek daha yüksek bir yörüngeye geçiş yapar. Spektrofotometre tarafından gönderilen ışık demetini numunedeki bileşenler absorbe ederek kırılmasını sağlarlar. Bu kırılma sayesinde absorbe edilen ışık miktarı tespit edilir. Ölçümler absorbans adı verilen birim ile

ifade edilir. Numunelerde bulunan bileşenler spektrofotometrede farklı boyutlarda dalga boyları oluştururlar. Bu dalga boyları sayesinde numunenin içeriği belirlenir.

1.6.2. X-ışınları kırınımı analizi

X-ışınları kırınım spektroskopisi (XRD), çok küçük boyuttaki numunelerin atomik ve moleküler yapılarını tanımlamak amacıyla kullanılır. Bu yöntemde numune öğütülerek küçük boyutlu toz haline getirilir. Numuneye gönderilen x-ışınları kırılmaya uğramaktadır. Kırılan ışının açısı ve şiddeti kullanılarak numune içerisindeki elektronların yoğunluğu hakkında fikir sunmaktadır. Rietveld analizi gibi analizler yardımıyla numunedeki bileşiklerin oransal miktarları belirlenebilir. Bu yöntem en çok ağır metal içerikli katı inorganik ve kristal halindeki maddelerin analizlerinde kullanılır (URL-2, 2023).



Şekil 1.7. X-ışınları kırınımı analizi görseli

X-ışını kırınım analizi, yaygın olarak, bilinmeyen kristal malzemelerin (mineraller, inorganik bileşikler v.b.) tanımlanması için kullanılır. Numune analizi sonucu belirlenen değerler sayesinde jeoloji, çevre, malzeme, mühendislik ve biyoloji bilimi alanındaki çalışmalara ışık tutmak için kritik öneme sahiptir. Diğer uygulamalar şunları içerir:

- ✓ Kristal malzemelerin karakterizasyonu
- ✓ Optik olarak belirlenmesi zor olan kil ve karışık tabakalı kil gibi ince taneli minerallerin tanımlanması
- ✓ Birim hücre boyutlarının belirlenmesi
- ✓ Numune saflığının ölçümü gibi uygulamalarda da kullanılır.

Genel olarak bakıldığında XRD tekniği sayesinde atom sıralarının arasında kalan boşluklar ölçülür. Bu şekilde de tek bir tanenin yönü belirlenir. Kristal alanların boyutu ve şekli tahmin edilebilir.

1.6.3. Termogravimetrik analiz

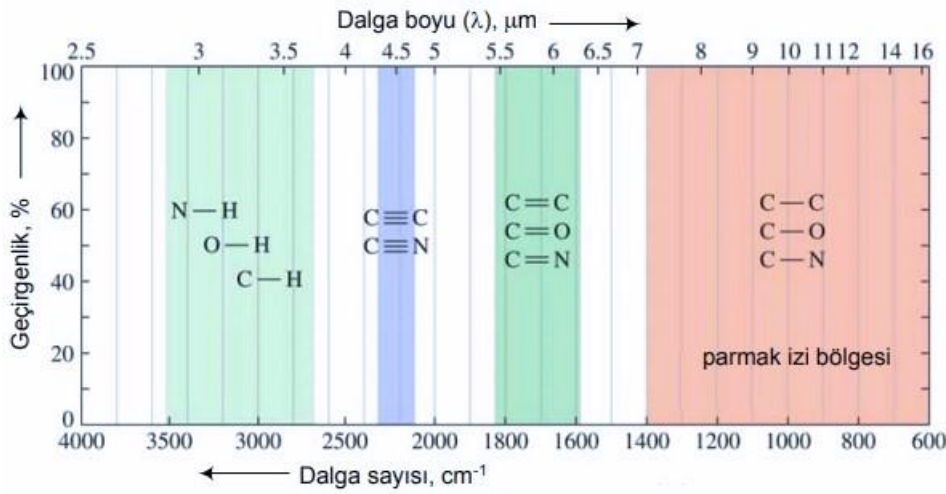
Termogravimetrik analiz (TGA), bir maddenin sıcaklığın veya zamana bağlı kimyasal ve fiziksel özelliklerinin ölçülebildiği yöntemdir. Termogravimetrik analizde, numune kütlesinin kontrollü bir atmosfer ortamında inert gazlar kullanılarak ısıtılması ve zamanla nasıl değiştiği ölçülmektedir. Analiz sonucunda elde edilen kütle değişimi ve zaman grafiklerine termogram veya ısıl bozunma eğrisi denir. Bu termogramlar zamana ya da sıcaklığa karşı kütle kaybını gösterir. Çoğunlukla polimerik malzemelerin bozunma analizinde kullanılır. Her polimerin bozunma mekanizması farklı olduğundan bu polimerlerin karakterizasyonu ve tanınmalarında termogramlar yol gösterici olurlar. Eğrilerde kütle kaybı yüzdesi, geçiş sıcaklığı, uçucu bileşenler ve yanma sıcaklığı gibi spesifik bilgiler elde edilebilir.

1.6.4. Diferansiyel termal analiz

Diferansiyel termal analiz yönteminde iki numune vardır ve bu iki numuneye aynı sıcaklık programı uygulanır. Referans numune olarak adlandırılan numune termal açıdan inert özelliklidir. İki numune arasındaki fark, sıcaklığın bir fonksiyonu olarak ölçülür. Her iki numune de birlikte ısıtılır. Sıcaklık doğrusal olarak arttırılır ve termal eğriler elde edilir. Termal eğri, sıcaklık farkının iki maddeden birinin sıcaklığın fonksiyonu olarak çizilmesi ile elde edilir. Diferansiyel termal analiz, sadece kütle kaybına bağımlı olmadığı için absorplandığı veya açığa çıktığı her numuneye uygulanabilir. Bu yöntem inorganik maddelerin silikatların, killerin, oksitlerin, seramiklerin incelenmesinde, organik maddelerin erime, kaynama ve parçalanma sıcaklıklarının bulunması amacıyla ve polimerlerde meydana gelen fiziksel ve kimyasal değişiklerin incelenmesi amacı ile kullanılmaktadır (Pope ve Judd, 1987).

1.6.5. FT-IR spektrofotometresi

Fourier dönüşümlü infrared spektroskopisi; bir katı, sıvı veya gaz numunenin absorpsiyon, emisyon ve foto iletkenliğinin ölçülmesi için kullanılan bir metottur. Moleküllerdeki fonksiyonel gruplar ve bağların titreşim frekansları hakkında bilgi verir. Analiz sonucunda alınan piklerin şiddetleri, kullanılan numune miktarı ile ilişkilendirilir. Infrared spektroskopisinde çıktı olarak elde edilen piklerin bulundukları bölgeleri gösteren çizelge Şekil 1.8 yardımıyla belirtilmiştir.



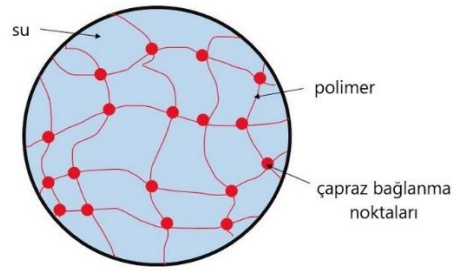
Şekil 1.8. IR Spektra ilişki çizelgesi (URL-1, 2023)

Moleküller ve atomlar arası bağların bazıları aynı dalga boyunda pik verebilmektedir. Bu yüzden FT-IR spektrofotometresinde alınan çıktılar yorumlanarak değerlendirilir. Malzemenin yapısı ve malzemede bulunan bileşikler yorumlamada önem kazanmaktadır.

1.7. Nanotaşıyıcı Olarak Hidrojeller

Hidrojeller, hidrofilik yapısı sayesinde üç boyutlu ağlarda büyük miktarda su tutabilen bir grup polimerik malzemeyi oluşturur. Hayvan kolajeninden, bitkilerden ve deniz yosunundan ekstrakte edilen hidrojeller, makromoleküller gibi doğal polimerlerde bulunur. İçeriğindeki çapraz bağlanma oranlarına göre farklı pH dereceleri ve ortam şartlarına göre farklı oranda şişme/büzülme davranışı gösteren hidrojeller kontrollü ilaç

salımı sağlarlar. Hidrojeller her ne kadar suyu sevseler de aynı zamanda suda çözünmezler. İçeriklerinde çok fazla su tutabilen hidrojeller bu özelliğiyle doğal dokularla benzerlik gösterirler. Hidrojellerin suyu emme özellikleri, içeriklerindeki hidrofilik fonksiyonel gruplardan kaynaklanır. Suya karşı direnç göstererek erimemelerinin sebebi ise ağ zincirleri arasındaki güçlü çapraz bağlarından kaynaklanmaktadır. Hidrojeller, nanopartiküllerin üretilmesinde boyutların ayarlanmasında ve üretilen nanometal partiküllerin dış ortamdan kaynaklanabilecek zararlardan korunabilmesi amacıyla stabilizasyon sağlamaktadır (Baker ve ark., 2012). Son yıllarda doğal hidrojellerin yerini, daha yüksek su emme kapasitelerine ve jel formuna sahip sentetik hidrojeller almıştır. Sentetik hidrojeller keskin sıcaklık dalgalanmalarında stabil davranış sergilerler. Hidrojellerin Şekil 1.9’da yapısal gösterimi belirtilmiştir.



Şekil 1.9. Hidrojellerin yapısal gösterimi (Slutz, 2023)

Hidrojeller sentezlenirken genellikle kimyasal yöntemler kullanılır. Bu yöntemler; monomerlerin polimerizasyonu ve paralel çapraz bağlanması gibi tek adımlı prosedürlerle yapıldığı gibi, reaktif gruplara sahip polimer moleküllerinin sentezini ve devamında çapraz bağlanmasını, polimerleri uygun çapraz bağlama maddeleri ile reaksiyona girererek oluşturma sürecidir.

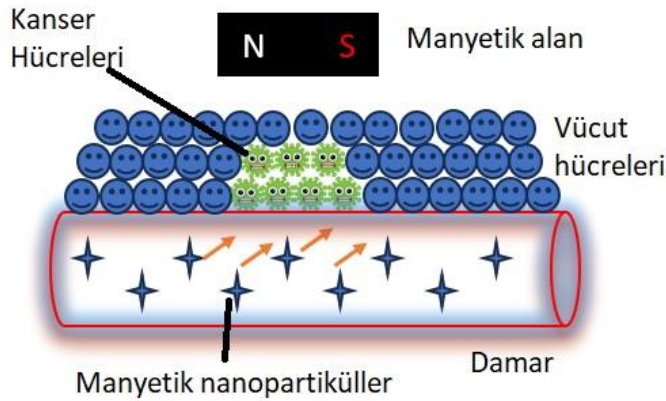
1.7.1. Kitosan

Kitosan; istakoz, karides ve yengeç gibi kabuklu deniz hayvanlarından elde edilen kitinin yapısından asetilin uzaklaştırılması yoluyla elde edilen doğal bir polimerdir. Kitin, doğada selülozdan sonra en bol bulunan polimerdir (Martínez, 2012; Reddy, 2015). Bu nedenle kitosan, bol ve diğer polimerlere göre pahalı olmayan bir üründür. Kitin, zehirli

olmayan, iyi bir biyokatalizör ve doğa dostu bir polisakkarittir. Kitin birçok çözücünde çözünmezken, pH'si 6,5'ten daha düşük olan formik asit, asetik asit, sitrik asit ve tartarik asit gibi tüm çözücülerde çözünmektedir. Kitosan, üreticilere ve kullanıcılara ılımlı koşullarda çalışılabilmenin yanında istenilen gözeneklilik ve polimer uzunluğunda üretilme kolaylığı sağlarken mekanik/biyolojik özellikleri kontrol edebilme imkânını da sunmaktadır. Ayrıca, diğer moleküllere bağlanmak için uygun kimyasal yan grupların varlığı doku mühendisliği alanında kullanımını yaygınlaştırmaktadır. Kitosanın geliştirilen çalışmalar sayesinde yara örtüleri ve ilaç salım sistemlerinde kullanımına yönelik araştırılmaya devam etmesi bu alanlarda kullanımını olanaklı hale getirmiştir (Martínez, 2012; Hudson, 2014; Reddy, 2015; Yang, 2015).

1.8. İlaç Salınımı

Etkili ve iyileştirici bir sağlık sistemi sağlamak için nano ölçekte tıbbi araçlar geliştirmeye kendini adanmış nanoteknoloji biliminin önde gelen uygulamalarından biri de tıp alanıdır. Bu yaklaşım sayesinde, kanser ve kalp-damar hastalıkları gibi birçok ölümcül hastalıkla mücadelede insan fizyolojisi üzerine daha çok çalışılmaktadır (Şekil 1.10). Tıpta kullanılan nanoteknolojinin önemi temel olarak görüntüleme, hastalıkların teşhisi, doku mühendisliği ve hedef dışı etkiyi ve toksisiteleri azaltarak tedavi sonucunu hızlandırabilecek ilaçları hedef bölgelere hassas bir şekilde ulaştırmak için daha verimli, uygun maliyetli ve güvenli ilaç dağıtım sistemlerinin tasarlanması amaçlarından oluşmaktadır.



Şekil 1.10. Manyetik nanopartiküllerin kanserli hücrelerinde kullanımı

Kemoterapide kullanılan ilaçlara göre daha az zararlı kanserli hücreleri yok eden manyetik nanopartiküller, hedeflenen doku ya da organa istenilen yöntemle yönlendirilirler. İlaç salım süreci uzun ve kontrollüdür (Lin ve ark., 2008). Manyetik kontrol altında bulunan sistemler, ilaç salım hızının dışarıdan kontrol edilmesine olanak sağlar. Bu sistemde verilecek ilacın dozu daha rahat ayarlanabilir ve yan etkileri minimize etme adına kullanıcılara kolaylık sağlayabilir (Mahmoudi ve ark., 2011).

1.8.1. İlaç taşınımında nanotaşıyıcıların avantajları

Temelde nanobiyoteknoloji ile ilgilenen bilim insanlarının ilaç salımında başlıca hedefleri vardır. Bunlardan bazıları;

- Yeni bir ilaç üretirken aynı zamanda hızlı ve güvenilir üretmek
- Daha spesifik davranan ilaçları üretmek ve bu ilaçları istenilen bölgeye hedeflendirebilmek
- Vücutta daha güvenli ve biyo uyumluluğu iyi ilaçları tercih etmek
- Tedavi edilebilirliği artırırken toksisiteyi azaltabilmektir (Deepak, 2013; Banach, 2014).

Nanotaşıyıcıların tıptaki en büyük avantajlarından biri, ilaçları doğrudan hastalık bölgesine iletme becerisidir. Bu yaklaşım sayesinde yan etki riski azalır ve ilacın iyileştirme etkisi maksimize edilir.

Manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi taramaları gibi nanoteknolojiye dayalı görüntüleme teknikleri, kanser gibi hastalıkların daha erken ve doğru teşhis edilmesine olanak tanır. Nanopartiküller vücutta belirli hücreleri veya dokuları hedef alacak şekilde tasarlanabilir. Bu hedefe yönelik tedavi yaklaşımı, sağlıklı hücre ve dokulara zarar verme riskini azaltır (Tüylek, 2019).

Nanopartiküller, ilacın çözünürlüğünü ve stabilitesini artırarak ilacın dağılmasını iyileştirmek için kullanılabilir. Bu sayede ilacın dozu düşürülebilir ve ilacın toksisite riski azaltılır. Yenileme özelliği içeren ajanları hasarlı dokulara iletme, doku onarımını desteklemek için nanopartiküller kullanılabilir. Büyüme faktörlerinin taşınmasında kolaylıklar sağlarlar. Son zamanlarda, Çin’de ortaya çıkan koronavirüse karşı geliştirilen aşılarda Moderna ve Biontech gibi şirketler, koronavirüs alerjenini şifreleyen mRNA'yı kapsülleme için nanotaşıyıcılar kullanmaktadır.

Nanopartiküllerin her ne kadar avantajları olsa da yeni keşfedilmeye başlandığı için vücuda uzun süre vereceği zararlar henüz tamamen bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda nanopartiküllerin vücuda zarar verdiği görülmüştür. Ayrıca nanopartiküllerin insanlar üzerindeki kullanımlarında onay prosedürleri bulunmaktadır. Nanotıpta kullanılacak nanopartiküllerin yarar ve zararlarını keşfedebilmek için daha çok zamana gerek duyulduğu anlaşılmaktadır.

1.9. İlaçların Polimerlerden Salım Mekanizmaları

İlaçların hidrojel bazlı ilaç salım sistemlerinden zamana bağlı olarak salınması karmaşık mekanizmalar içerebilir. İlaçların salımı 4 şekilde gerçekleşir:

- ❖ Şişme yoluyla salınım veya ozmos yardımıyla salım
- ❖ Difüzyon yoluyla ilaçların gözeneklerden geçişi
- ❖ Fizyolojik bir gereksinim olarak salımın gerçekleşmesi
- ❖ Kimyasal bir reaksiyon veya enzimatik bir reaksiyon yardımıyla zincirlerin ya da bağların kopmasıyla başlayan salımın gerçekleşmesidir.

Yukarıdakilerden biri veya birkaçı birlikte kullanılarak da ilaç salımı gerçekleştirilebilir (Vergnaud ve Rosca, 2005).

İlaç salım mekanizmaları zamana ve konsantrasyon kontrolüne göre dört farklı yöntemle gerçekleşir. Bunlar:

- **Anında salım:** Hızlı çözünebilen ilaçların salımı ile kan konsantrasyonunda ani bir artış gerçekleşir ve tabletler hızla parçalanır. Bu şekilde etken madde hızlı bir şekilde salım yapar. Çoğunlukla hızlı sonuç almak istenilen hastalarda anında salım mekanizmaları kullanılır.
- **Rötarlı salım:** İlacın bir kısmını aynı anda, diğer kısmını ise önceden belirlenen süre sonunda istenilen bölgede salan sistemlerdir.
- **Uzun süreli salım:** İlacın belirli bir sürede devamlı salınması için kullanılır. Bu sistem sayesinde kandaki ilaç konsantrasyon aralığı belli bir süre sabit tutulabilir. Bu sayede hastaya verilmesi gereken ilaç sıklığı azaltılabilir.
- **Kontrollü salım:** Kontrollü ilaç salımında salım hızı önceden sabitlenen ilaçlar kullanılır. Salım hızı sabit olduğundan belli bir zamandaki ilaç konsantrasyonu bulunabilir. Bu nedenle de ilacın doğru zamanda doğru konsantrasyonla kullanımı sağlanmış olur.

1.9.1. Difüzyon kontrollü sistemler

Moleküllerin bulundukları yüksek konsantrasyon bölgesinden düşük konsantrasyon bölgesine hareketlerine difüzyon denilmektedir. Bu mekanizma sıklıkla hidrojellerden ilaç salınım mekaniğini açıklamak için kullanılır. Bu sistemlerde ilaç bir zar duvarında hapsedilmiştir. Zardan difüzyon yoluyla ilaç salımı gerçekleşir. Difüzyon esnasında zarın gözenek boyutu veya ağ boyutu önemlidir. Gözenek boyutunu değiştirebilmenin en kolay yolu polimer malzemenin konsantrasyonunu düzenleyebilmektir. Polimer konsantrasyonu arttıkça gözenek boyutu azalmakta, polimer konsantrasyonu azaldıkça gözenek boyutu artmaktadır. Ancak polimer konsantrasyonunu azaltırken dikkat etmek gerekir. Çünkü konsantrasyon çok azaltılırsa hidrojelin mekanik stabilitesi bozulur. Zarın gözenek boyutu hidrojelin çapraz bağlanma yoğunluğuyla da artırılıp azaltılabilir (Qureshi ve ark., 2021).

Fick' in birinci difüzyon yasası (Denklem 1.9.1a), araştırmacılar tarafından hidrojel bazlı dağıtım sistemlerinden difüzyon kontrollü salınım sürecini tanımlamak için kullanılmıştır. Bu yasa difüzyonun dengede olduğu durumlar için geçerli olur. Fick' in birinci difüzyon yasası;

$$dQ/dt = - D. A. [dC/dx] \quad (1.9.1a)$$

dQ/dt :	Etken maddenin difüze olma hızı (mg s ⁻¹)
D :	Etken maddenin difüzyon katsayısı (cm ² s ⁻¹)
A :	Etken maddenin difüze olduğu yüzey alanı (cm ²)
C :	Konsantrasyon
t :	Zaman
x :	Konum, mesafe
dC/dx :	Etken maddenin difüze olduğu kalınlığa göre konsantrasyon gradyanı (mg cm ⁻⁴)

Bu denklemdeki (-) işareti, konsantrasyonun azalmasını ifade etmektedir. Bu şekliyle Fick'in birinci difüzyon yasası, konsantrasyonun daha dengeli bir değişimle birlikte daha düzenli bir eğime sahip olmasını açıklar.

Fick' in ikinci difüzyon yasası;

$$dC/dt = -[dJ/dx] \quad (1.9.1b)$$

Eşitliğin ikinci dereceden kısmi diferansiyeli alınırsa Denklem 1.9.1c elde edilir.

$$-dJ/dx = D. [d^2C/dx^2] \quad (1.9.1c)$$

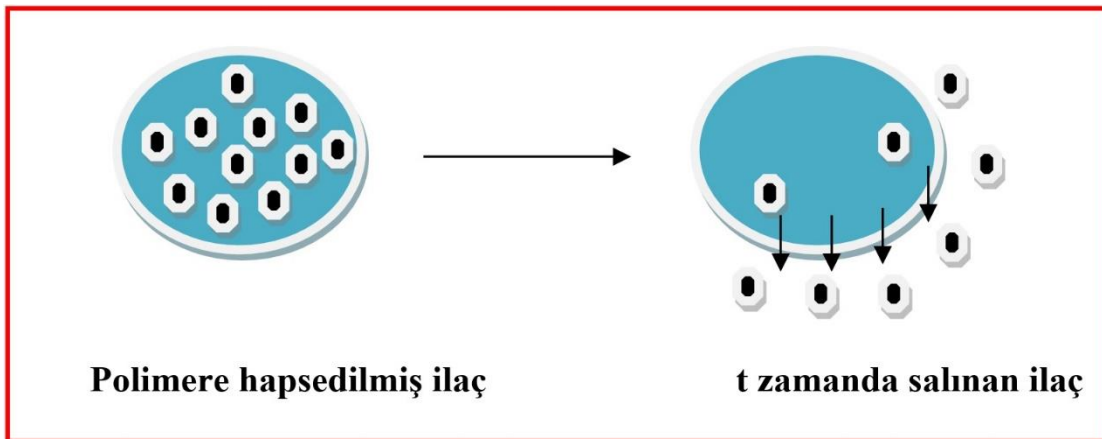
Denklem 1.9.1c'deki $[dJ/dx]$ ifadesi yerine dC/dt ifadesi konulursa Fick'in ikinci yasası oluşur. Fick' in ikinci yasası Denklem 1.9.1d'de gösterilmiştir.

$$-dC/dt = D. [d^2C/dx^2] \quad (1.9.1d)$$

Bu denklemde moleküllerin difüzyon hareketi sadece bir yöne yapılmış gibi kabul edilir (URL-3, 2023).

1.9.1.1. Membran sistemler

Difüzyon oluşumu yardımıyla ilaç salımında membranlar kullanılarak salım gerçekleştirilebilir. Membranlar hidrofilik yapıda, küçük gözenekli veya tamamen gözeneksiz olabilir. İlaç salımı esnasında çözünen membranlar önce etkin madde geçişini tamamen engellerler, sonra çözünerek ilacı salarlar. Bu çözünme pH etkisinde ve pH' dan bağımsız olarak yürüyebilir.



Şekil 1.11. Polimer sisteme hapsedilmiş ilacın belirli zamanda difüzyon ile salınımı

Membran kontrollü sistemlerde doğal, yarı sentetik ve sentetik polimerler kullanılmaktadır. Membranlar tablet, kapsül veya süspansiyon halinde kullanılabilir (Colombo ve ark., 2000).

1.9.1.2. Matriks sistemler

Matriks sistemler tablet şeklinde hazırlanır. Etkin madde toz haldeki çözünmeyen polimerle karıştırılıp tablet basılır. Bu esnada partiküller birbirine kaynar ve homojen bir matriks oluşur. Matrikse hidrofilik maddeler eklenerek heterojen (gözenekli) matriksler hazırlanır. Sıvı ortamda hidrofilik maddeler hızla çözünüp matriksin içinde difüzyonu sağlayan kanallar oluşmasına yol açar. İlaç salım hızı polimer matriks tarafından ayarlanır. Matriks sistemlerde başlıca kullanılan polimerler şunlardır:

- ✓ Polietilen
- ✓ Poliamid
- ✓ Polivinil asetat
- ✓ Etil selüloz
- ✓ Polisiloksan
- ✓ Akrilat ve metakrilat polimeri ve kopolimeri
- ✓ Etilen vinil asetat kopolimeri
- ✓ Polivinil klorür

1.9.2. Çözücü etkileşimli sistemler

Su veya vücut sıvılarının bazı polimerik sistemlere nüfuz etmesi ilaçların kontrollü salınımını sağlar. Etki mekanizmalarına bağlı olarak çözücüyle aktifleşen sistemler, ozmotik basınç kontrollü ve şişme kontrollü sistemlere ayrılabilir.

1.9.2.1. Şişme kontrollü sistemler

Şişme kontrollü sistemlerde sulu ortama daldırıldıktan sonra önemli miktarda su absorbe edebilen doğal veya sentetik hidrojel gibi polimerler kullanılır. Bu polimerler su veya vücut sıvılarının varlığında şiştiğinde hacimleri artar. Bu tür sistemlerde ilacın

genleşebilen polimer içinden difüzyonu ve polimerin şişme özelliği ilaç salım hızını kontrol eder (Sanapoulou ve Papadokostaki, 2017).

1.9.2.2. Ozmotik kontrollü sistemler

Suyun az yoğun ortamdan çok yoğun ortama geçiş yaptığı ve bu şekliyle difüzyona benzeyen ozmotik sistemler ilaç salımında kullanılan sistemlerden biridir. Ozmotik basınç sağlanarak dışarıdan müdahale ile uygun geçirgen ortamdan ilacın salımı gerçekleştirilir.

1.9.3. Kimyasal olarak kontrollü sistemler

İlaç etken maddenin kovalent bağlarla polimere bağlandığı sistem, enzimatik etkiyle veya kimyasal yollarla bağın koparılması esasına dayanır. Bu tür sistemlerde dokuya hedefleme yapılabilir.

1.9.3.1. Vücutta aşınan sistemler

Esas olarak bu sistem, vücutta dağılabilen ve parçalanabilme özelliği bulunan matrislerin içine dağıtılmış ilaç etken maddelerinin sindirim kanalından geçişi sırasında yavaş yavaş bozularak çözünmelerine dayanır.

1.9.3.2. Zincire takılı sistemler

Bu tür sistemlerde polimer bir zincire bağlıdır, zincirdeki bağın kopmasıyla ilaç salımı gerçekleşir. Bu tip sistemler ağırlıkça %80 ilaç içermesi sebebiyle diğer kontrollü salım sistemlerine göre yüksek oranda ilaç taşıyabilme avantajına sahiptir.

1.9.4. Ayarlanabilen sistemler

Ayarlanabilen sistemler, dışarıdan ve kendi kendine ayarlanabilen sistemler olmak üzere iki gruba ayrılır. Mekanik pompalar dışarıdan ayarlanan sistemlerin en iyi bilinen örneğidir. Pompalar vücudun istenilen bölgesine uygulanabilir. İnsülin iğneleri bu pompalara örnek verilebilir. Kendi kendine ayarlanabilen sistemler substrata duyarlı ve

çevreye duyarlı olarak iki mekanizmayla çalışır. Substrat duyarlı sistemler, substrat etki nedeniyle birleştirici veya ayrıştırıcı göreviyle ilaç salımında aktif rol alan sistemlerdir. Çevreye duyarlı sistemlerde sıcaklık ve pH gibi çevresel faktörler yardımıyla salım ayarlanabilir.

1.10. Polimerizasyon

Doğada serbest halde bulunabilen ve elde edilebilen polimerler, monomer adı verilen küçük moleküllerin biraraya gelerek oluşturdukları makromoleküller topluluğudur. Monomerler farklı bağlanma metodlarıyla polimerizasyon tepkimeleri gerçekleştirip farklı özellikte polimerler meydana getirirler. Polimerizasyon katılma (zincir) ve kondenzasyon (basamaklı) olarak iki farklı şekilde gerçekleşir (Saçak, 1998).

1.10.1. Katılma polimerizasyonları

Polimerizasyon tepkimeleri katılma ve kondenzasyon tepkimeleri olarak iki şekilde gerçekleşir. Katılma polimerizasyonu tepkimeleri başlatıcı adı verilen molekül yardımı ile başlar. Başlatıcı madde polimerin bir kısmını aktif uç haline getirir ve bütün polimerleşme bu uçlar yardımıyla olur. Ortamda polimerleşecek monomer kalmayana kadar bu süreç devam eder. Başlatıcı olarak da katyonik, anyonik ve radikalik başlatıcılar kullanılır. Katyonik başlatıcılar güçlü asidik özellikleri nedeniyle en çok kullanılan başlatıcılardır. Radikal başlatıcılar çoğunlukla peroksit bileşikleridir. Isı ve ışıktan faydalanarak polimerleşme sağlarlar. Anyonik başlatıcı olarak da kuvvetli bazlar kullanılır. Katılma polimerizasyonlarında monomer olarak genelde çift bağlı alken grubu hidrokarbonlar kullanılır. Monomerlerin üzerinde farklı gruplar bulunduğunda polimerin özelliklerini de etkileyebilir.

1.10.2. Kondenzasyon polimerizasyonları

Kondenzasyon polimerizasyonları, birbirleri arasında en az iki fonksiyonlu grup içeren tepkimelerde H_2O , HCl ve NH_3 gibi küçük grupların ayrılmasıyla monomerlerin birleşmesi esasına dayanır. Bu yöntemde yabancı maddelerin polimere girme ihtimalleri

düşüktür. Bu polimerleşme tepkimeleri aşamalı olarak gerçekleştiğinden basamaklı polimerleşme olarak da adlandırılır.

1.11. Kopolimerleşme

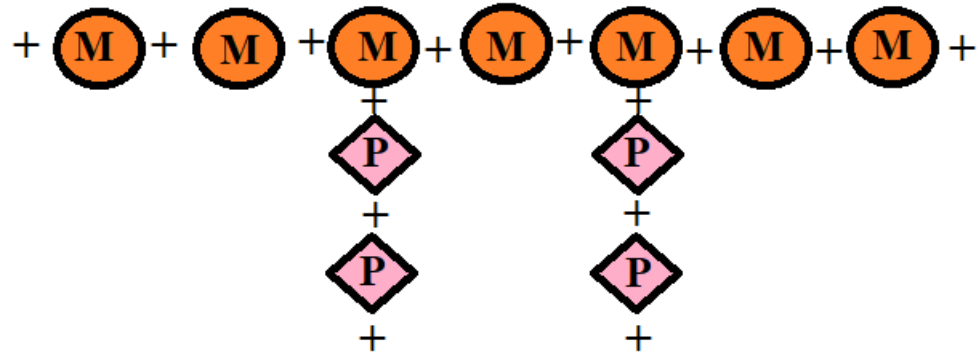
İki veya daha fazla farklı polimerin biraraya gelerek polimerlerin bazı özelliklerini geliştirmeleri ve polimere yeni özellikler kazandırması kopolimerizasyon oluşturmalarını sağlar.

Kopolimerler, monomer zincirlerinin dizilişlerine göre blok ve aşı kopolimeri olarak adlandırılır. Kopolimerlerin özellikleri, elde edildikleri polimerlerden farklı özellikler gösterebilir.



Şekil 1.12. Blok kopolimeri elde edilme tepkimesi (Saçak, 1998)

Blok kopolimerleri doğrusal kopolimerlerdir. Doğrusal kopolimerleşmede dallanma zincirleri şeklinde oluşum gözlenmez.

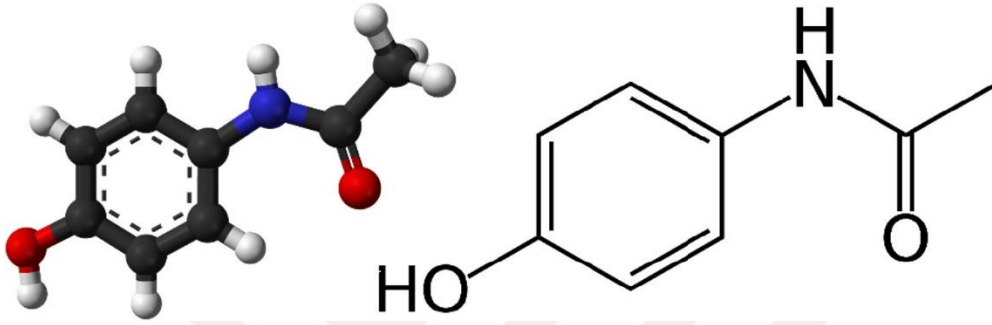


Şekil 1.13. Aşı kopolimeri elde edilmesi (Saçak, 1998)

Aşı kopolimerleri aynı zamanda greft kopolimerleri olarak da bilinir. Asıl polimer üzerine dallanmış şekilde başka bir polimerin bağlanmasıyla oluşur.

1.12. Parasetamol

Molekül formülü $C_8H_9NO_2$ olan ve erime noktası $169\text{ }^{\circ}\text{C}$, kaynama noktası $500\text{ }^{\circ}\text{C}$ olan parasetamol; beyaz, kokusuz, kristalize bir tozudur. Acı bir tadı vardır. Suda sınırlı ölçüde çözünür. Parasetamol antiinflamatuvar bir ilaçtır. Yaygın bir şekilde ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak kullanılan parasetamol, uygun olmayan saklama koşullarında 4-aminofenol ve asetik aside dönüşmektedir.



Şekil 1.14. Parasetamol kimyasal formları (Freo ve ark., 2021)

Parasetamol tek başına yüksek konsantrasyona sahiptir. Ancak deneysel koşullarda kullanıldığında seyreltik derişimleri kullanılır. Bu sayede karakterizasyon ve ölçümleri daha kolay yapılmaktadır.

Parasetamol içerikli ilaçlar reçete edilmeden satılabildiği için insanlar tarafından çok fazla kullanıldığında %90 oranında yok olmaktadır. Ancak üre ile uzaklaştırıldığı için atık sulara karışmaktadır. Toksik etki yaratabilen bu ilaç çevre sağlığı açısından ileriki yıllarda olumsuz sonuçlara yol açma potansiyeline sahiptir. Dolayısıyla insanlar tarafından bilinçli ilaç kullanımı bu noktada önem arz etmektedir.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Deneysel çalışmalarda yeşil sentez metoduyla manyetit demir oksit (Fe_3O_4) ve kitosan bütül akrilat film üretimi, Fe_3O_4 katkılı parasetamol yüklü film sentezi ve kitosan bütül akrilat kopolimer sentezi için kullanılan kimyasal maddeler ve parasetamol salımı için kullanılan kimyasallar ve özellikleri Tablo 2.1’ de verilmiştir. Bu amaçla kullanılan bütün kimyasallar analitik saflıkta olup kimyasal adı, saflık oranı ve markası Tablo 2.1’ de sunulmuştur.

Tablo 2.1. Kimyasal malzemeler ve kullanım amaçları

Kimyasal Adı	Kullanım Amacı	Markası
Demir (2) klorit tetra-hidrat (%98)	Nanopartikül sentezi	Merck
Demir (3) klorit (%98)	Nanopartikül sentezi	Carlo Erba
Asetik asit (buzlu %99-100)	Çözelti hazırlama	Tekkim
Bütül akrilat (%99)	Kopolimer film sentezi	Merck
Potasyum persülfat (%99)	Kopolimer film sentezi	Carl Roth
Sodyum Hidroksit (%99)	pH ayarlama, fosfat tamponu hazırlama	Merck
Etanol (%99,5)	Safsızlık giderme	Sigma -Aldrich
Kitosan (katı)	Kopolimer film sentezi	Sigma -Aldrich
N,N,N,N-Tetrametiletildiamin (%98)	Kopolimer film sentezi	Sigma -Aldrich
Metilen bisakrilamit (%99)	Kopolimer film sentezi	Sigma -Aldrich
Dipotasyum hidrojen fosfat (%98-100)	Fosfat tamponu hazırlama	Merck
Potasyum dihidrojen fosfat (%99-100)	Fosfat tamponu hazırlama	Merck
Sodyum klorür (%99,5)	Fosfat tamponu hazırlama	Tekkim
Parasetamol (10 mg mL ⁻¹)	Model ilaç	Atabay Kimya

Ayrıca bu çalışma kapsamında kullanılan cihazlar ve menşeleri Tablo 2.2’ de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Kullanılan sentez ve ölçüm cihazları

Cihaz Adı	Marka/Menşei
Santrifüj cihazı	Nüve NF200 (Türkiye)
UV-GB Spektrofotometresi	Shimadzu UV1800 (Japonya)
pH ölçüm cihazı	Ezdo PL700PV (Tayvan)
Peristaltik Pompa	Shenchen (Almanya)
Manyetik karıştırıcı	Mtops (Güney Kore)
Kurutucu sterilizatör	Wise (Almanya)
Su banyosu	Daihan Scientific (Çin)
Hassas Terazı	Radwag AS220 (Polonya)
Vorteks Karıştırıcı Cihazı	Dragon Lab (Çin)
FTIR Cihazı	Jasco 67000 (Japonya)
DTG-60 Termogravimetrik Analiz Cihazı	Shimadzu (Japonya)

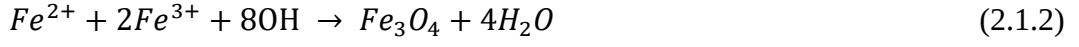
2.1.1. Reyhan bitkisi (*ocimum basilicum*) ekstraktının hazırlanması

Manyetit Fe_3O_4 nanopartiküllerinin sentezi amacıyla; bir behere 4 g kuru reyhan bitkisi tartılıp alındıktan sonra 200 mL saf su ilave edildi ve su banyosunda 60 rpm çalkalama hızı ve 40 °C sıcaklıkta 24 saat çalkalandı. Su banyosundan alınan reyhan bitkisi karışımı filtre kâğıdı yardımıyla süzülerek behere alındı. Behere alınan ekstrakt santrifüjlenerek katı partiküllerin uzaklaştırılması sağlandı. Ekstraktın absorbens değeri UV-GB cihazıyla maksimum absorbens değeri ölçüldü.

2.1.2. Reyhan ekstraktıyla manyetit nanopartiküllerinin biyosentezi

Reyhan ekstraktında manyetit nanopartikül biyosentezi için 0,25 M $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ve 0,5 M $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ alınarak ultra saf su ile 100 mL'ye tamamlandı. Daha sonra 70 °C deki su banyosunda homojen forma getirildi. İndirgen olarak kullanılan reyhan bitkisi ekstraktından 50 mL alınarak 70 °C deki su banyosuna transfer edildi. Ekstrakt ile demir çözeltileri karıştırılarak bir saat su banyosunda bekletilerek çözeltinin 70 °C'ye gelmesi sağlandı. Çözeltiye sodyum hidroksit (0,1 M NaOH) ilave edilerek bazik ortamda çöktürme işlemi gerçekleştirildi. Söz konusu reaksiyon Denklem 2.1.2'ye göre gerçekleşmiştir.

Fe₃O₄ oluşumu kimyasal reaksiyonu;



Ayrıca çöktürme reaksiyonu (Denklem 2.1.2) sonrasında gözlenen manyetit demir oksit nanopartikül çökeltisi Şekil 2.1’de gösterilmiştir.

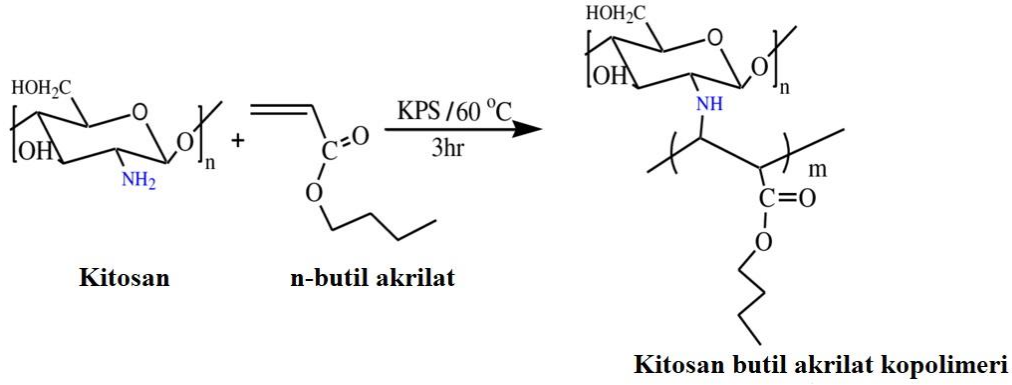


Resim 2.1. Çöktürülmüş manyetit Fe₃O₄ nanopartiküllerin görseli (Orijinal)

Çökelti halindeki manyetit Fe₃O₄ nanopartiküllerini süpernatanttan ayırmak için santrifüj (6000 rpm, 10 dk) kullanıldı. Süpernatanttan ayrılan çökelti iki defa ultra saf su ve bir defa etanolle yıkandıktan sonra elde edilen manyetit nanopartikülleri petri kabına konularak etüvde kurumaya bırakıldı (40 °C ve 24 saat). Etüvden alınan manyetit nanopartikülleri hava ile temas etmeyen bir falkon tüpünde muhafaza edildi.

2.1.3. Kitosan bütül akrilat kopolimer film sentezleri

Çapraz bağlayıcı metilen bisakrilamit, polimerleşmeyi başlatıcı potasyum per sülfat ve polimerleşmeyi hızlandırıcı N,N,N,N-Tetrametiletilediamin kullanılarak bütül akrilat monomeri kitosan polimeri üzerine aşılansakitosa bütül akrilat kopolimer filmleri sentezlendi. Polimerin aşılansaması Şekil 2.1’de gösterildi.

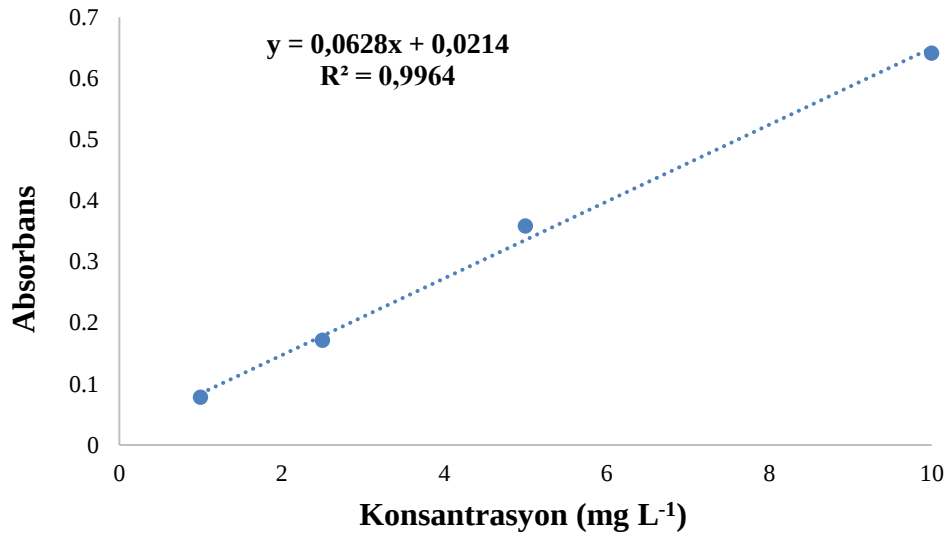


Şekil 2.1. Kitosan bütül akrilat kopolimer sentezi şematik gösterimi (Eldin ve ark., 2016)

Deneysel çalışmalarda kullanılacak olan filmlerin parasetamol salım değerlerinin incelenmesi amacıyla alınan yüksek konsantrasyondaki (10000 mg L⁻¹) parasetamol ilacı istenen değere (500 mg L⁻¹) seyreltilerek hazırlanan kitosan bütül akrilat kopolimer filmlere yüklendi.

2.1.3.1. Ölçme ve değerlendirme

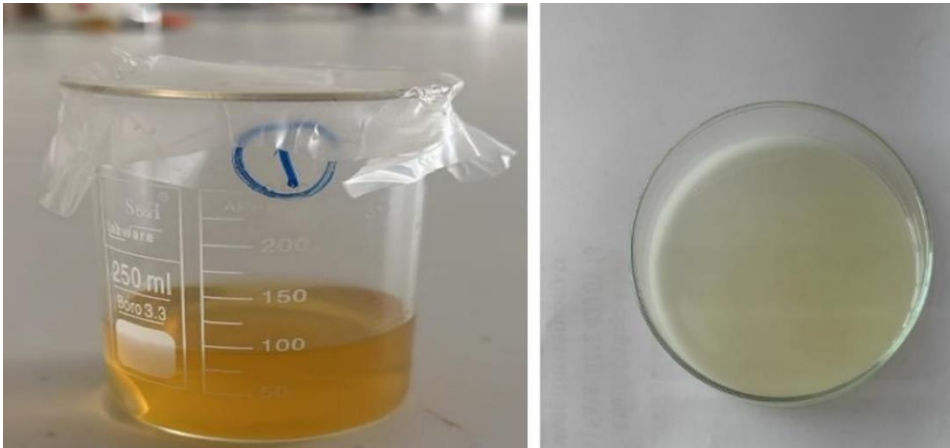
Parasetamol 'un 10 mg mL⁻¹ konsantrasyonu kullanılarak hazırlanan farklı konsantrasyonlarda (1 mg L⁻¹, 2,5 mg L⁻¹, 5 mg L⁻¹, 10 mg L⁻¹) derişimleri aracılığıyla 240 nm' de ölçülen absorbens değerleriyle kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Parasetamol 'un 240 nm'de kalibrasyon eğrisi, denklemi ve R² değeri Şekil 2.2' de gösterilmiştir. Kitosan bütül akrilat kopolimer filmlerden salınan parasetamol miktarı UV-GB cihazı kullanılarak elde edilen absorbens değerleri Şekil 2.2'de sunulan denklem yardımıyla mg L⁻¹ olarak hesaplandı.



Şekil 2.2. Parasetamol 'un 240 nm'de elde edilen kalibrasyon eğrisi

2.1.3.2. Parasetamol yüklü kitosan bütül akrilat kopolimer film sentezi

Parasetamol ilaç yüklü kitosan bütül akrilat kopolimer film sentezi için çözücü olarak %1' lik (h/h) asetik asit çözeltisinden 100 mL alınıp 1 g kitosan eklenerek manyetik karıştırıcıda kitosanın asetik asitte çözünmesi beklendi (%1 a/h).



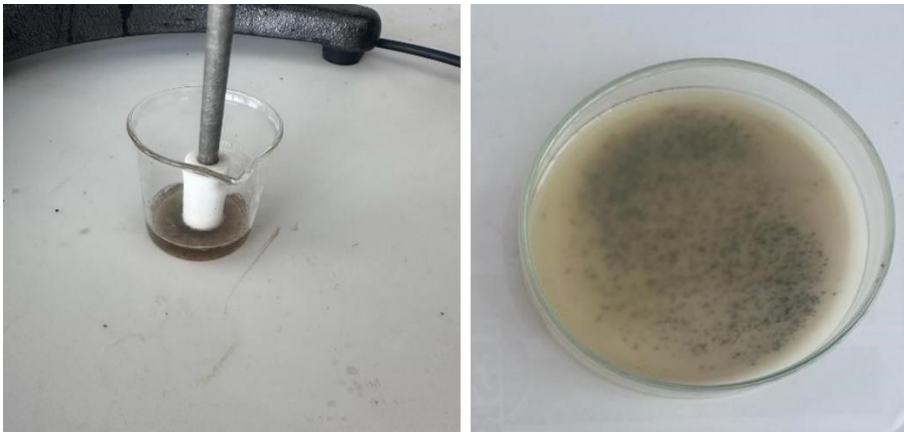
Resim 2.2. Kitosan bütül akrilat kopolimer film sentezi görseli (Orijinal)

Asetik asit ortamında hazırlanan kitosan çözeltisine monomer olarak yaklaşık 2,1 mL bütül akrilat manyetik karıştırıcıda damla damla ilave edildi. Yaklaşık 1 saat sonra 70 °C ye ayarlanmış 10 mL saf suda çözülen çapraz bağlayıcı 0,50 g metilen bisakrilamid

(MBAA) çözeltisinden 1,1 mL eklendi. Kitosan çözeltisi 2 saat sonra, saf su ile 10 mL'ye tamamlanarak 70 °C ye kadar ısıtıldı. Daha sonra bu çözeltiye polimerleşme başlatıcısı olarak 4 mL potasyum per sülfat (KPS) çözeltisinden (0,10 g/10 mL), polimerleşmeyi hızlandırıcı olarak 60 µL TEMED çözeltisinden (%98 saflıkta N,N,N,N-Tetrametiletildiamin) ilave edildi. Hazırlanan çözeltiden 20 mL alınarak 5 mL 500 mg L⁻¹ parasetamol eklenerek karıştırıcıdan alındı ve petri kabında 40 °C 'de 48 saat etüvde bekletildi. Parasetamol yüklü kitosan bütül akrilat kopolimer film formu Resim 2.2'de gösterildiği şekilde elde edildi.

2.1.3.3. Parasetamol yüklü manyetit kitosan bütül akrilat kopolimer film sentezi

Parasetamol ilaç yüklü manyetit kitosan bütül akrilat kopolimer film sentezi için %1' lik (h/h) asetik asit çözeltisinden 100 mL alınarak 1 g kitosan eklendi ve manyetik karıştırıcıya alınarak kitosanın asetik asitte çözünmesi sağlandı (%1 a/h). Hazırlanan kitosan çözeltisine monomer olarak 2,1 mL bütül akrilat manyetik karıştırıcıda damla damla ilave edildi. Hazırlanan çözeltiye 1 saat sonra 70 °C ye kadar ısıtılmış çapraz bağlayıcı MBAA çözeltisinden (0,50 g/10 mL) 1,12 mL eklendi. Kitosan çözeltisine 2 saat sonra, 70 °C ye ayarlanan polimerleşmeyi başlatıcı KPS (0,1 g/10 mL) çözeltisinden 4 mL, polimerleşme hızlandırıcısı olarak 60 µL TEMED ilave edildi.



Resim 2.3. Parasetamol yüklü manyetit kitosan bütül akrilat kopolimer film görseli (Orijinal)

Hazırlanan çözeltiye 0,2 g manyetit Fe₃O₄ nanopartikülü ve 5 mL 500 mg L⁻¹ parasetamol eklenerek karıştırıcıdan alındı ve petri kabında 40 °C 'de 48 saat etüvde muhafaza edildi. Parasetamol yüklü manyetik kitosan bütül akrilat kopolimer film görseli Resim 2.3'te sunulmuştur.

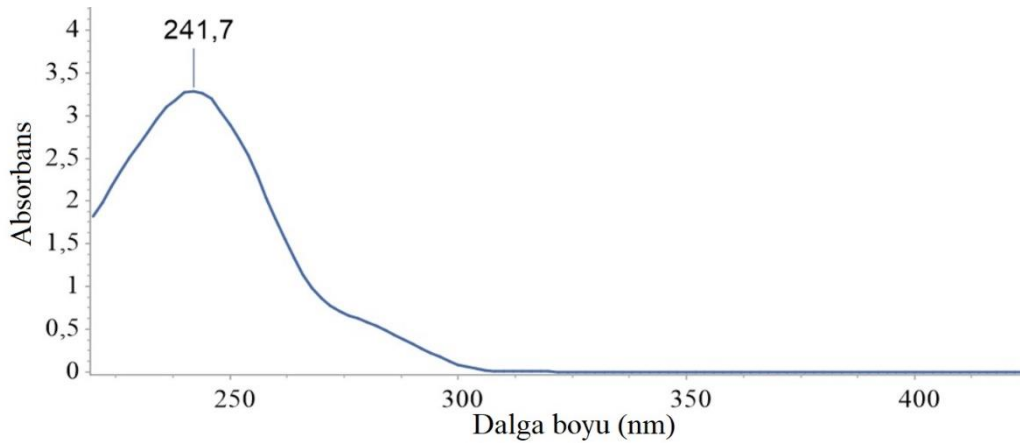


3. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışma kapsamında parasetamol konsantrasyonları UV-GB cihazı kullanılarak ölçüldü ve elde edilen absorbans değerleri Şekil 2.2'deki kalibrasyon eğrisi yardımıyla mg L^{-1} olarak ifade edildi. Parasetamol yüklenen kitosan bütül akrilat kopolimer filmlerin karakterizasyon çalışmaları TGA ve FT-IR/ATR yardımıyla gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçlar değerlendirilerek kitosan bütül akrilat kopolimer filmlerin parasetamol salım davranışı incelendi.

3.1. UV-GB Analizi

Kullanılan UV-GB cihazından elde edilen sinyallerin çalışma aralığında olması için yüksek konsantrasyonlardaki parasetamol çözeltisi uygun oranlarda seyreltilerek ölçümler gerçekleştirildi. Bu amaçla $1-10 \text{ mg L}^{-1}$ aralığında parasetamol çözeltileri kullanılarak hesaplamalar yapıldı. UV-GB cihazıyla gerçekleştirilen dalga boyu (λ) taramasında en iyi absorbansın $241,7 \text{ nm}$ 'de olduğu tespit edildi. Bundan sonraki bütün ölçümler bu dalga boyu değeri dikkate alınarak yapıldı. UV-GB cihazında ideal absorbans ölçümünü gösteren görsel Şekil 3.1'de sunulmuştur.



Şekil 3.1. Parasetamolün maksimum dalga boyu görseli

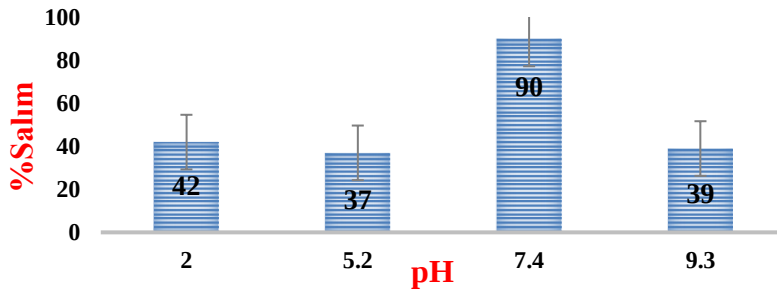
Almurisi ve ark., (2020) yaptıkları çalışmalarında pediatrik kullanım amacıyla parasetamol içeren jel formu sentezlemiş ve bu çalışmada parasetamol baz alınarak yapılan ölçümlerde parasetamolün UV-GB analizi 243 nm olarak ölçülmüştür. Kitosan kaplı parasetamol aljinat boncukları, boyutu $1,5 \text{ mm}$ 'nin altında olan küresel boncuklar elde

etmek için elektrosprey kullanılarak optimize edilmiştir. Kaplanmamış boncukların kapsülleme verimliliği, artan jelleşme süresiyle azalarak 60 dakikada $5 \pm 1,32$ 'ye ulaştığı tespit edilmiştir. Kitosan kaplama, kitosan tipine ve konsantrasyonuna bağlı olarak kapsülleme verimliliğini %76' ya kadar arttırdığı rapor edilmiştir. On iki gönüllü insan kullanılarak yapılan in vitro tat maskeleye testi ve in vivo lezzet değerlendirmesi, kuru kitosan kaplı parasetamol aljinat boncuklarının, pazarlanan parasetamol süspansiyonuna benzer ve ağızda kalan tat değerlendirmesinde daha da iyi olan tat maskeleye açısından ıslak olanlardan daha üstün olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma ile pediatrik dozaj formlarının minimum istenmeyen yardımcı maddelerle formüle edilmesine yardımcı olduğu rapor edilmiştir.

Kokilambigai ve Lakshmi (2021) çalışmalarında yeşil kimyanın önemine vurgu yaparak parasetamol, aseklofenak ve tiyokolşikosidin miktarının belirlenmesi için çok bileşenli UV spektrofotometresi yöntemini kullanmışlardır. Bu çalışmalarında çevre dostu analitik yöntem geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Bu kapsamda parasetamol için $5-15 \mu\text{g mL}^{-1}$, aseklofenak ve tiyokolşikosid için $1-5 \mu\text{g mL}^{-1}$ doğrusal aralıklar belirlenmiş ve parasetamolün 243 nm' de belirgin bir pik verdiği rapor edilmiştir.

3.2. Parasetamolün kitosan bütül akrilat kopolimer filmden salımının incelenmesi

Parasetamolün kitosan bütül akrilat kopolimer filmden salım davranışının incelenmesi amacıyla çeşitli pH'lerde (pH:2; pH:5,2; pH:7,4 ve pH:9,3) hazırlanan çözeltiyle salım çalışmaları gerçekleştirilerek elde edilen sonuçlar değerlendirildi ve sonuçlar Şekil 3.2'de gösterildi. Bu sonuçların literatür ile uyumlu olduğu da tespit edildi.



Şekil 3.2. % Salım – pH ilişkisi

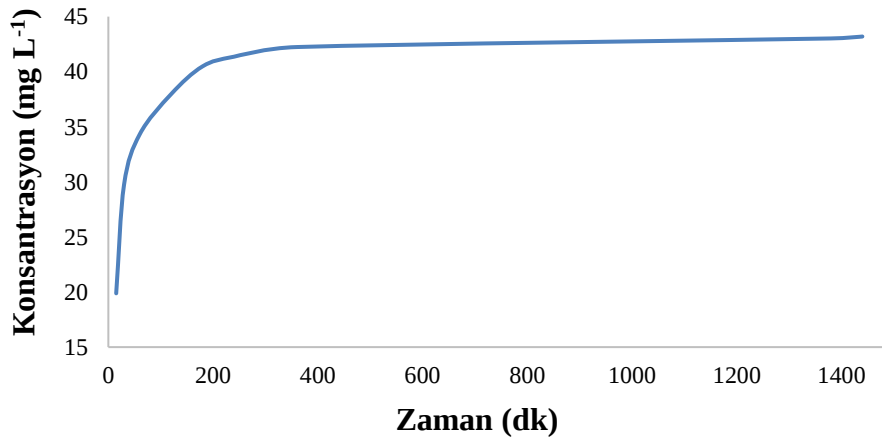
Şekil 3.2’deki veriler ışığında maksimum salımın elde edildiği pH:7.4 salım ortamı için fosfat tamponu hazırlandı ve bundan sonraki bütün deneysel çalışmalar bu tampon ortamında gerçekleştirildi. Fosfat tamponu çözeltisi hazırlamak için 1 g KH_2PO_4 , 2 g K_2HPO_4 ve 8,5 g NaCl alınarak saf su ile 1000 mL’ye tamamlandı. 1M NaOH çözeltisi kullanılarak pH: 7,4 olarak ayarlanan tampon çözeltisi elde edildi.

Parasetamol yüklenen manyetit nanopartikül içermeyen filmlerin kullanılmasıyla ve optimum şartlarda (25 mL ve pH: 7,4’teki tampon çözelti ortamında) oda sıcaklığında elde edilen parasetamol salım miktarları Tabol 3.1’de verilmiştir. Salım çözeltisinin UV-GB absorbans değerleri daha önce (Şekil 2.2) çizilen parasetamol kalibrasyon eğrisi kullanılarak salınan parasetamol miktarı mg olarak hesaplandı.

Tablo 3.1. Parasetamolün kitosan bütül akrilat kopolimer filminden pH:7,4 ortamında salım değerleri

Zaman (dk)	Absorbans	Parasetamol miktarı (mg)
15	1,270	0,49705
30	1,890	0,74387
60	2,177	0,85812
120	2,406	0,94928
180	2,564	1,01218
240	2,619	1,03408
360	2,674	1,05597
1380	2,723	1,07548
1440	2,734	1,07985

Elde edilen değerler yardımıyla parasetamolün kitosan bütül akrilat kopolimer filminden salım eğrisi Şekil 3.3’te gösterilmiştir.



Şekil 3.3. Parasetamolün kitosan bütül akrilat kopolimer filminden salım eğrisi

Şekil 3.3'teki eğriden de açıkça görüldüğü gibi manyetit nanopartikül eklenmemiş kitosan bütül akrilat kopolimer filminden parasetamol salımı ilk 200 dakika içinde gerçekleştiği tespit edildi. Özellikle ilk 100 dakikada salımın %80 oranında gerçekleştiği ifade edilebilir.

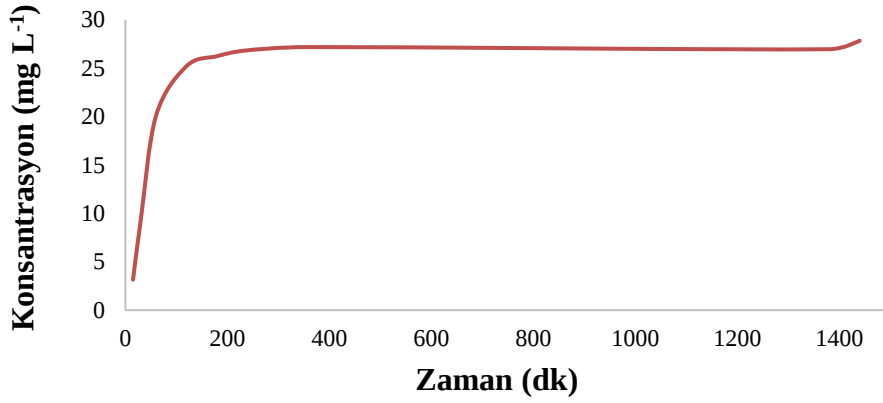
3.3. Parasetamolün manyetit Fe₃O₄ katkılı kitosan bütül akrilat kopolimer filminden salımının incelenmesi

Bir önceki adımda Fe₃O₄ katkılı olmayan filmin salımını manyetit Fe₃O₄ katkılı kitosan bütül akrilat kopolimer ile kıyaslamak için deneysel çalışmalar gerçekleştirildi. Bu amaçla daha önce belirtilen optimum şartlar altında (25 mL ve pH: 7,4'teki tampon çözelti ortamında) oda sıcaklığında salım değerleri manyetik ortam olmaksızın ve manyetik ortam varlığında salım çalışmaları gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçlar Tablo 3.2 ve Tablo 3.3'te gösterildi.

Tablo 3.2. Parasetamol yüklü manyetit Fe₃O₄ katkılı kitosan bütül akrilat kopolimer filmin manyetik ortam olmaksızın salım değerleri

Zaman (dk)	Absorbans	Parasetamol miktarı (mg)
15	0,219	0,07866
30	0,602	0,23113
60	1,282	0,50183
120	1,605	0,63041
180	1,670	0,65629
240	1,708	0,67142
360	1,729	0,67978
1380	1,715	0,67420
1440	1,770	0,69610

Salım değerleri yardımıyla Şekil 3.3' teki parasetamol yüklü manyetit Fe₃O₄ katkılı kitosan bütül akrilat kopolimer filmin manyetik ortam olmaksızın salım grafiği elde edildi. Şekil 3.4'ten de açıkça görüldüğü üzere %80 civarında salım davranışı sergileyerek manyetik Fe₃O₄ katkısız kitosan bütül akrilat kopolimer salım davranışına benzerlik göstermiştir. Yine salımın büyük oranda ilk 200 dakika içerisinde tamamlandığı tespit edildi. Hatta salım miktarının ciddi bir oranda azaldığı da gözlemlendi. Parasetamol salımındaki bu davranışın manyetit Fe₃O₄'ten kaynaklandığı ifade edilebilir.



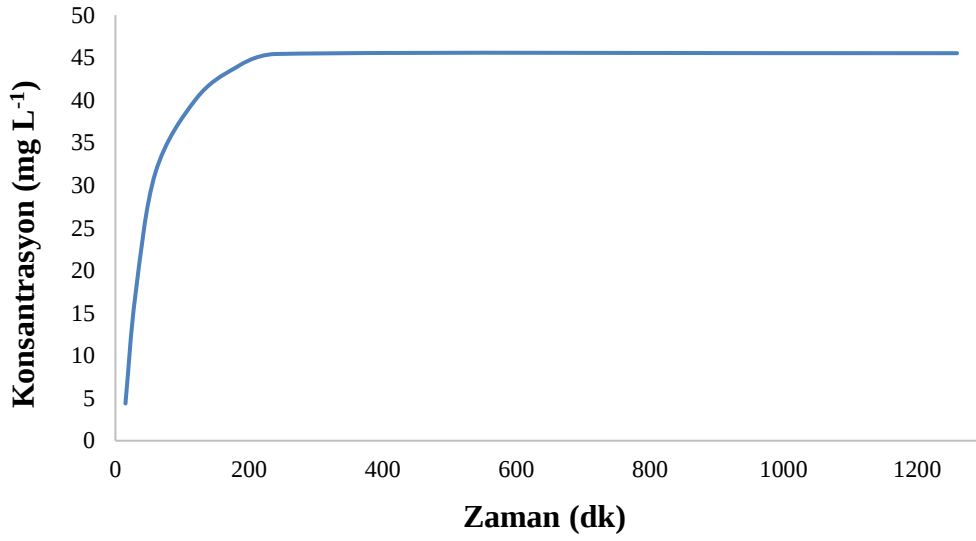
Şekil 3.4. Parasetamol yüklü manyetit Fe₃O₄ kitosan bütül akrilat kopolimer filmin manyetik ortam olmaksızın salım eğrisi

Zamana bağlı olarak konsantrasyon değerleri incelenen kopolimer film yaklaşık 4 saat boyunca parasetamol salımı gerçekleşmiştir. 4 saat sonunda parasetamol salım miktarı yavaşlamış ve durma noktasına geldiği tespit edildi. Salımdaki bu azalış ivmesinin yüklenen parasetamol miktarının tamamına yakınının salındığına atfedilebilir.

Deneysel çalışmaların son basamağında ise parasetamol yüklü manyetit Fe₃O₄ katkılı kitosan bütül akrilat kopolimer filmin manyetik alan varlığında salım değerleri hesaplandı ve elde edilen değerler Tablo 3.3'te gösterildi.

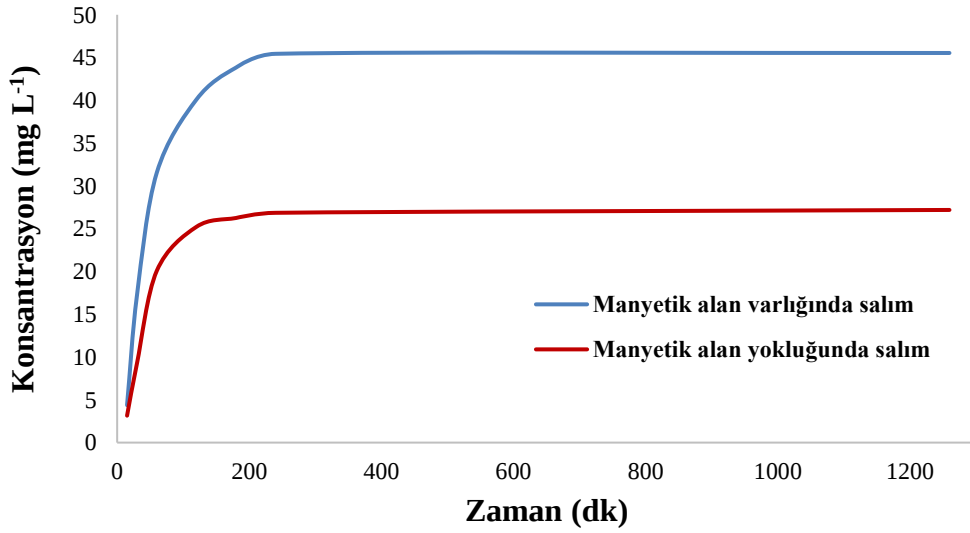
Tablo 3.3. Parasetamol yüklü manyetit kitosan bütül akrilat kopolimer filmin manyetik alan varlığında salım değerleri

Zaman (dk)	Absorbans	Parasetamol miktarı (mg)
15	0,296	0,10931
30	1,101	0,42977
60	2,002	0,78845
120	2,539	1,00223
180	2,774	1,09578
240	2,875	1,13599
1260	2,881	1,13837



Şekil 3.5. İlaç yüklü manyetit kitosan bütül akrilat kopolimer filmin manyetik alan varlığında salım eğrisi

Parasetamol yüklü manyetit Fe_3O_4 katkılı kitosan bütül akrilat kopolimer filmin manyetik alan varlığında ve manyetik alan olmaksızın salım miktarlarının farkının daha net anlaşılabilmesi için Şekil 3.6 oluşturuldu ve sunuldu.



Şekil 3.6. Manyetik alan varlığında ve manyetik alan olmaksızın filmlerin salım eğrileri

Şekil 3.4, Şekil 3.5 ve Şekil 3.6 incelendiğinde Fe_3O_4 katkılı kitosan bütül akrilat kopolimer filmin Salım davranışının diğer salım materyallerinden daha iyi olduğu ve manyetik alan varlığının salıma pozitif katkı sunduğu sonucuna varıldı.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde optimum şartların tespiti, salım ortamının belirlenmesinde paralellik olduğunu ve bu çalışmada elde edilen sonuçlar ve kullanılan materyalin farklı ve özgün olduğu ifade edilebilir. Bu amaçla bazı çalışmalar aşağıda daha detaylı olarak sunuldu.

Polimerik sistemlerden ilaç salınımının incelenmesi, ilaç formülasyonunda ve farmasötik dozajın belirlenmesinde önemli bir role sahip olduğunu vurgulayan Bukhari (2022), kitosan bazlı membranlar, redoks kimyasal başlatma sistemi olarak potasyum persülfat ($K_2S_2O_8$) ve sodyum bisülfid ($NaHSO_3$) kullanılarak akrilik asit ve 2-hidroksietilmetakrilat içeren vinil monomerlerin kitosan üzerine polimerizasyonunun aşılama ile geliştirmiştir. Vinil monomerlerin kitosan üzerine aşılama polimerizasyonu FT-IR ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile karakterize etmiştir. Parasetamol ilacının kitosan aşılama vinil polimerlerden salınım profili mide ve bağırsak (pH 1.2 ve 7.4) kullanılarak araştırmıştır. Koresmeyer peppas, Higuchi, sıfır dereceli ve birinci derece denklemler kullanılarak parasetamol ilaç salınımına yönelik kinetik veriler incelemiş; burada veriler, kitosandan ilaç difüzyonunun Higuchi modeliyle ilişkili olduğunu ve %90'a ulaştığını rapor etmiştir. Yüksek miktarda akrilik asit içeren bir numune için pH:7,4'te ilaç salınımının oldukça yüksek olduğunu vurgulamıştır.

Peers ve ark., (2020) gerçekleştirdikleri literatür taramasında sürekli ilaç salınımı için kitosan hidrojenlerini incelemişlerdir. Bir veya daha fazla kimyasal ajanlarla çapraz bağlanmış kimyasal hidrojenlerin hidrofilik, hidrofobik ve makromoleküler özellikli ilaçlarda verimli sistemler olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca ilaçların belirli pH ve sıcaklıklarda hedeflenen dağıtıma izin verdiği vurgulanmıştır.

Polimer matris sistemleri, faz ters çevirme işlemi kullanılarak kitosan, yüzey aktif madde ve parasetamole dayalı olarak Cazacu ve ark., (2020) tarafından tasarlandı. Bileşenlerin konsantrasyonunun veya ilgili yüzey aktif maddenin tipinin (katyonik veya anyonik) değiştiği farklı membranlar araştırılmıştır. Bu sistemler, içinde kapsüllenen aktif maddenin (parasetamol) kontrollü salınımı için iyi bir aday olduğu rapor edilmiştir. Sıvı modellerde pH 2, 5,2 ve 9,3'e ayarlanan çözelti ortamlarında spektrofotometrik analizle gerçekleştirilmiş ilaç salım kinetiği çalışması, uzun bir süre boyunca sıfır dereceli bir kinetik modele uyum gösterdiği sonucuna varılmış. İlacın membrandan etkili bir şekilde salınması için en uygun kombinasyonun %2 kitosan içeren ve 10 milli-molal parasetamolün karıştırılması olduğu rapor edilmiştir.

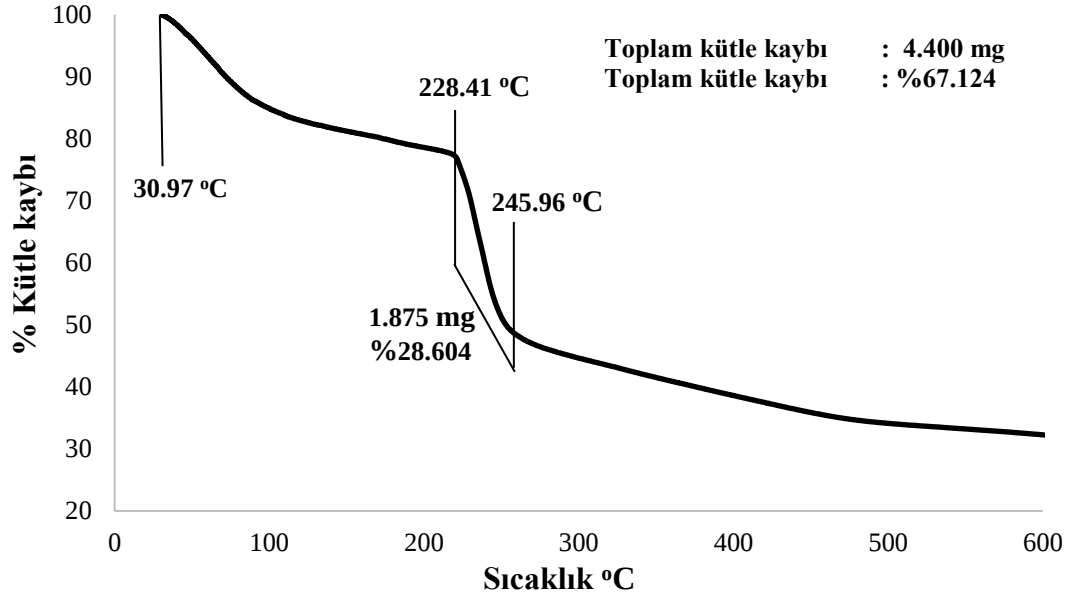
Çalışmalarında çözünürlük parametresine bağlı ilaç salma özelliği, pratik ilaç dağıtım sistemlerinde esas olduğunu ve manyetik nanopartiküllerin, uygun polimer kaplamanın ilaç dağıtım sistemlerine doğru nasıl birleştirileceği, biyomedikal uygulamada her zaman çok önemli ve değerli bir zorluk olduğu He ve ark., (2016) tarafından vurgulanmıştır. Bu çalışma kapsamında, kimyasal olarak ayarlanabilir çözünürlük parametresine sahip bir yüzeye sahip, ilaç dağıtım sistemlerine yönelik nanotaşıyıcı olarak manyetit demir oksit/poliakrilik asit ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PAA}$) nanokompozitleri kullanılarak kontrol edilebilir bir ilaç dağıtım modeli sunulmuştur. Sentezlenen kompozit malzeme, Fe_3O_4 'ün PAA ile basitçe kaplanmasıyla hazırlanmıştır. Fe_3O_4 yüzeyi üzerindeki PAA kaplama miktarı TGA ile ölçülmüş ve yaklaşık %40 (a/a) olduğu tespit edilmiştir. Daha sonra ilaç dağıtım deneyinde model ilaç olarak Rodamin 6G (R6G) seçilmiştir. Bu $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PAA}$ nanotaşıyıcılarının ilaç yükleme ve ilaç salımının etkinliği çeşitli sıcaklık, çözücü ve pH değerleri altında değerlendirilmiştir. Sonuç olarak en iyi ilaç salınım hızına pH=7,4 PBS çözeltisinde 14 saat sonra %93 salım değerine ulaştığı bulunmuştur. Asidik durumda salınım verimliliği %86,5 iken sulu çözeltide daha düşük bir salınım oranı (%30,0) elde edilmiştir, bu durum PAA'nın farklı formları (poliakrilik asit ve poliakrilat) farklı çözünürlük parametreleri sunarak çeşitli solventlerde farklı tuz ve asit etkilerine (PAA'nın şişme özelliği ve PAA ile R6G arasındaki bağlanma kuvveti) atfedilmiştir. Bu nedenle kaplama polimerlerinin çözünürlük parametresi değiştirilerek ilaç dağıtım özellikleri etkili bir şekilde ayarlanabildiği vurgulanmıştır. Bu bulgular, manyetik parçacık çekirdeklerine ve polimer kapsüllemeye dayanan ilaç dağıtım sistemlerinin, potansiyel kanser hedefleme ve tedavisinde yüzey çözünürlük parametresini ayarlayarak ilaç dağıtım özelliklerini etkili bir şekilde düzenlenebileceğini kanıtlamıştır.

3.4. Termogravimetrik Analizler

Manyetit Fe_3O_4 içermeyen ve içeren kitosan bütül akrilat kopolimer filmlere parasetamol yüklenmiş örneklerin termal stabilitesi normal basınç altında, 4 °C/dk ısıtma hızında oda sıcaklığında 600 °C'ye kadar ısıtılarak TGA analizleri gerçekleştirildi ve elde edilen veriler Şekil 3.7 ve Şekil 3.8'de verilmiştir. Ayrıca manyetit Fe_3O_4 içeren ve içermeyen kitosan bütül akrilat kopolimer filmlerin termal stabilitelerinin tam olarak anlaşılabilmesi için değişimler Şekil 3.9'da gösterilmiştir.

3.4.1. Parasetamol yüklü kitosan bütül akrilat kopolimer filmin TGA analizi

Parasetamol yüklü manyetit Fe_3O_4 içermeyen kitosan bütül akrilat kopolimer film (6.555 mg) numunesinin TGA analiziyle elde edilen sonuçlar ve % kütle kayıpları Şekil 3.7’de gösterilmiştir.

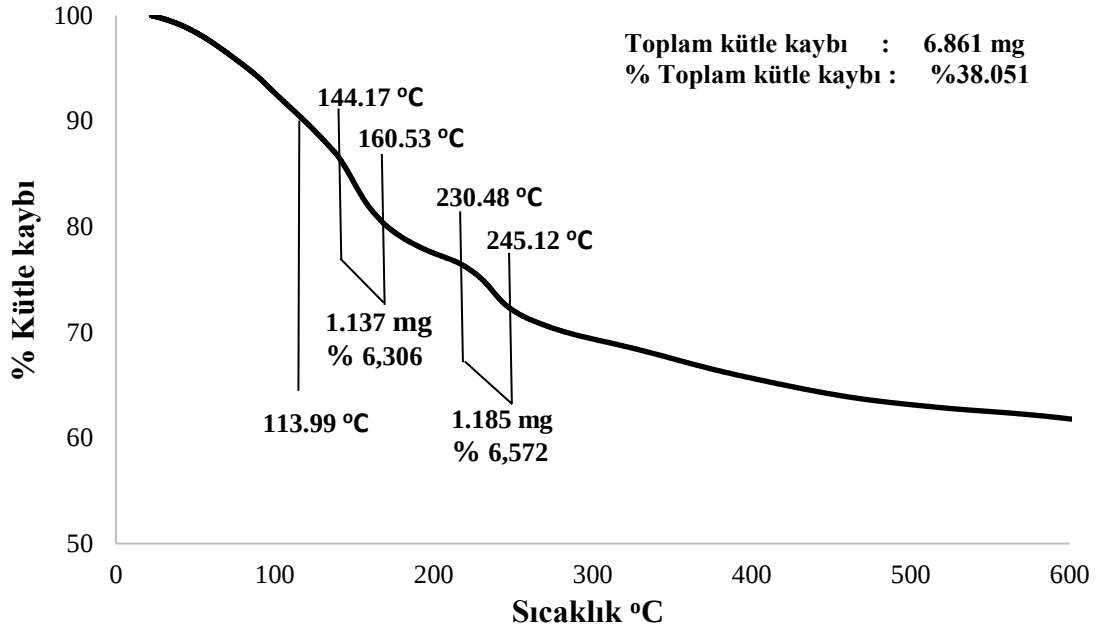


Şekil 3.7. Parasetamol yüklü manyetit Fe_3O_4 içermeyen kitosan bütül akrilat kopolimer filmin TGA eğrisi

Şekil 3.7 incelendiğinde; TGA analizi gerçekleştirilen manyetit içermeyen kopolimer filmin %67.124’ü bozunmaya uğradığı tespit edildi. Numunenin 228.41 °C ile 245.96 °C arasında filme yüklü parasetamolün uçtuğu, numunenin %28.604’ünün bozunmaya uğradığı ve numuneden 1,875 mg’ın uzaklaştığı hesaplandı. Termal bozunma 30.97 °C’de başlayarak 601.88 °C’ye kadar devam etmiş ve toplam 4,400 mg numune bozunmaya uğramıştır.

3.4.2. Parasetamol yüklü manyetit Fe_3O_4 içeren kitosan bütül akrilat kopolimer filmin TGA analizi

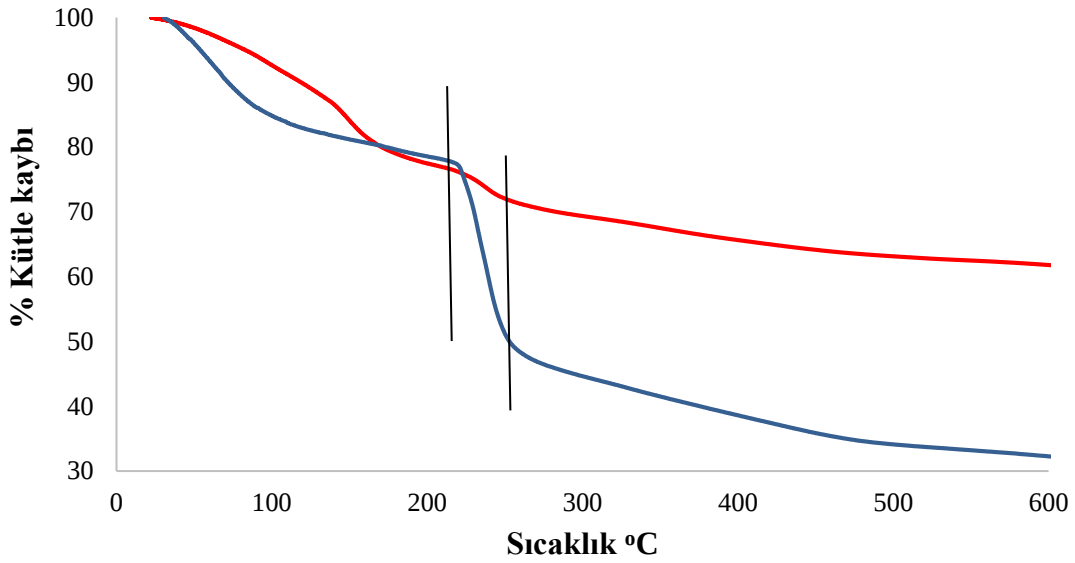
Parasetamol yüklü manyetit Fe_3O_4 içeren kitosan bütül akrilat kopolimer film (18.031 mg) numunesinin TGA analiziyle elde edilen sonuçlar ve kütle kaybı yüzdesi Şekil 3.8’de gösterilmiştir.



Şekil 3.8. Parasetamol yüklü manyetit Fe₃O₄ içeren kitosan bütül akrilat kopolimer filmin TGA eğrisi

Hazırlanan 18.031 mg örnekten toplam 6.861 mg bozunmaya uğramış ve bozunma oranı %38.051 olarak gerçekleşmiştir. 144.17 °C ile 160.53 °C arasında kopolimer filmdeki manyetit nanopartiküle bağlanmış olan 1.137 mg ağırlığındaki polifenolik bileşikler buharlaşmıştır. Bu buharlaşmanın toplam bozunmadaki payı %6.306 olmuştur. 230.48 °C ile 245.12 °C arasındaki bozunmada parasetamolün buharlaşması ve buna bağlı olarak 1.185 mg eksilme olduğu görülmektedir. Bu eksilmenin ise toplam kütleye göre oranı %6.572 olmuştur. Termal bozunma 113.99 °C’de başlamış ve kopolimerin bozunması termal süreçte devam etmiştir.

Manyetit Fe₃O₄ içeren kitosan bütül akrilat kopolimer film ile manyetit içermeyen kitosan bütül akrilat kopolimer filmlerin karşılaştırmalı TGA analiz verileri Şekil 3.9’da gösterilmiştir.



Şekil 3.9. Manyetit Fe_3O_4 içeren ve manyetit Fe_3O_4 içermeyen parasetamol yüklü kitosan bütül akrilat kopolimer filmlerin karşılaştırmalı TGA eğrileri

Grafikler birlikte değerlendirildiğinde parasetamolün buharlaşma sıcaklıkları yaklaşık olarak aynı sıcaklık değerlerinde olduğu ve manyetit nanopartikül yüklenen kopolimerin termal süreçte daha kararlı olduğu, toplam bozunma miktarının daha az olduğu hesaplandı. Literatürdeki benzer çalışmalardan bir kısmı incelenerek aşağıda sunulmuştur. Termogravimetrik analizleri esas alan Calvino ve ark., (2020) yaptıkları çalışmada izotermal olmayan termogravimetrik analizler yardımıyla parasetamolün farklı formlarının raf ömürlerinin bulunması üzerine odaklandığını ve farklı markalara ait parasetamoller üzerinde yapılan incelemelerde parasetamollerin termal bozunmaları incelenmiştir. Parasetamollerin son kullanma tarihlerinin, içeriklerindeki yardımcı maddelerin bileşiminin termal bozunmada etkisi olduğu görülmüştür. Sonuç olarak izotermal olmayan termogravimetrik analizin etkili ve hassas bir ölçüm olarak değerlendirilebileceği rapor edilmiştir.

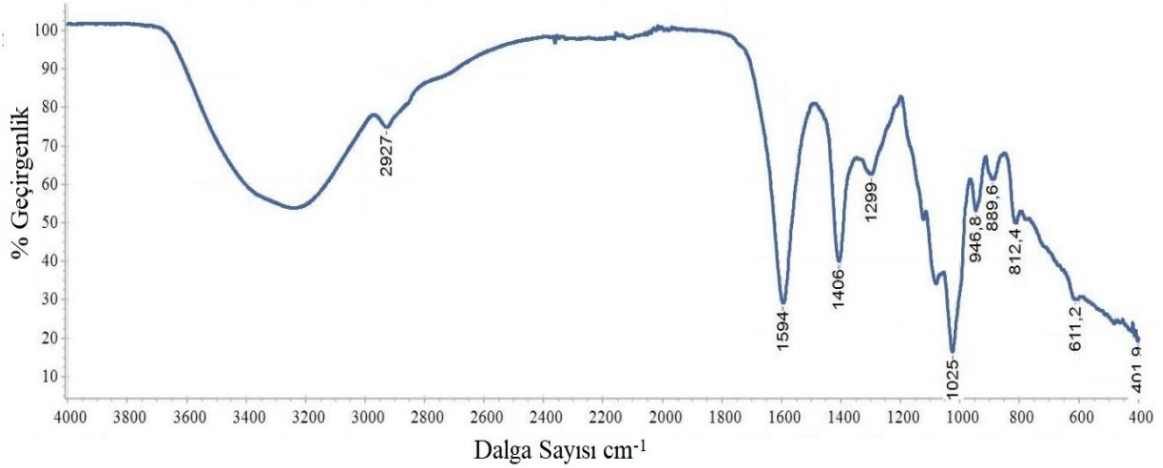
Başka bir çalışmada ise petrol yağı sızıntısının giderilmesi için kitosan poli bütül akrilat aş kopolimerine dayalı oleofilik adsorbanın geliştirilmesi çalışmalarını Eldin ve ark., (2016) tarafından yürütülmüştür. Çalışmada bütül akrilat miktarının arttırılmasının numunede oleofilik etki yarattığı rapor edilmiştir. Hazırlanan kitosan bütül akrilat aş kopolimerlerin FT-IR, TGA ve SEM analizleri yapılmış ve sonuç olarak petrol yağı sızıntılarında uygulanması için iyi bir adsorban olduğu sonucuna varılmıştır.

3.5. FT-IR Analizleri

Sentezlenen parasetamol yüklü kitosan bütül akrilat kopolimer filmlerin (manyetit Fe_3O_4 içeren ve içermeyen) yüzey kimyasının ve kimyasal özelliklerinin belirlenmesine yardımcı olan fonksiyonel grupların tespiti amacıyla Jasco marka FT-IR spektrofotometre cihazı kullanılarak analizler gerçekleştirildi. Parasetamol yüklü manyetit Fe_3O_4 içermeyen kitosan bütül akrilat kopolimer film ve parasetamol yüklü manyetit Fe_3O_4 içeren kitosan bütül akrilat kopolimer filmin FT-IR spektrumları sırasıyla Şekil 3.10 ve 3.11’de gösterilmiştir.

3.5.1. Parasetamol yüklü manyetit Fe_3O_4 içermeyen kitosan bütül akrilat kopolimer filmin FT-IR analizi

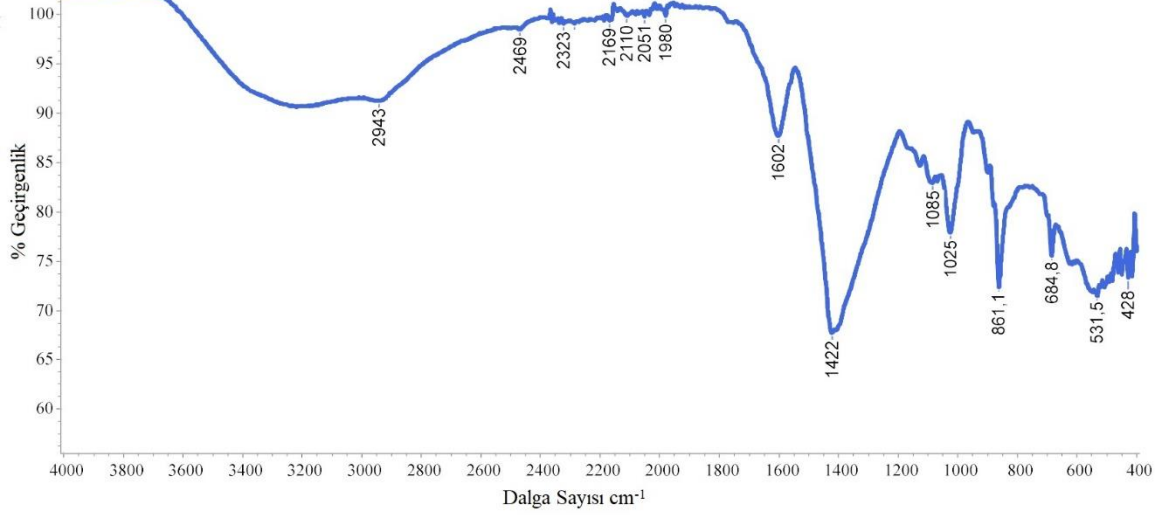
Manyetit Fe_3O_4 içermeyen parasetamol yüklü kitosan bütül akrilat kopolimer filminden uygun miktarda numune alınarak FTIR cihazında spektrumları alındı ve ilgili veriler Şekil 3.10’da sunulmuştur.



Şekil 3.10. Parasetamol yüklü manyetit Fe_3O_4 içermeyen kitosan bütül akrilat kopolimer film FT-IR spektrumu

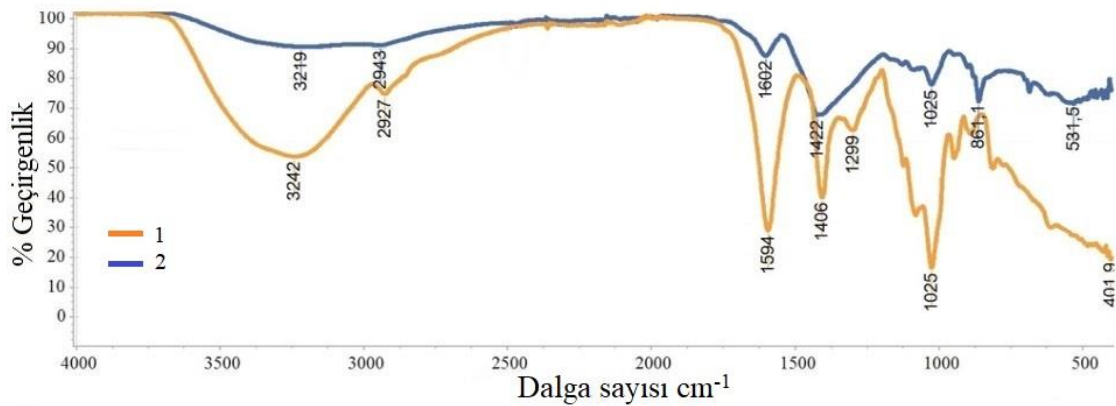
3.5.2. Parasetamol yüklü manyetit Fe_3O_4 içeren kitosan bütül akrilat kopolimer filmin FT-IR analizi

Parasetamol yüklü manyetit Fe_3O_4 içeren kitosan bütül akrilat kopolimer filmin FT-IR cihazında ölçümleri alındı. Ölçüm sonuçları Şekil 3.11’de verildi.



Şekil 3.11. Parasetamol yüklü manyetit Fe_3O_4 içeren kitosan bütül akrilat kopolimer filmin FT-IR spektrumu

Manyetit Fe_3O_4 içeren ve manyetit Fe_3O_4 içermeyen parasetamol yüklü kitosan bütül akrilat kopolimer filmlerin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu Şekil 3.12’de verildi.



- (1) Parasetamol yüklü manyetit Fe_3O_4 içermeyen kitosan bütül akrilat kopolimer film FT-IR spektrumu
- (2) Parasetamol yüklü manyetit Fe_3O_4 içeren kitosan bütül akrilat kopolimer filmin FT-IR spektrumu

Şekil 3.12. Manyetit Fe_3O_4 içeren ve manyetit Fe_3O_4 içermeyen parasetamol yüklü kitosan bütül akrilat kopolimer filmlerin karşılaştırmalı FT-IR spektrumu

Parasetamol yüklü manyetit Fe_3O_4 içeren ve içermeyen kitosan bütül akrilat kopolimer filmlerinin FT-IR/ATR spektrumları incelendiğinde (Şekil 3.10, Şekil 3.11 ve Şekil 3.12) 3242 cm^{-1} ve 3219 cm^{-1} piklerinin O-H tekli bağ içeren gruplara atfedildiği (Aisida ve ark., 2020), 2927 cm^{-1} ve 2943 cm^{-1} 'deki piklerin C-H bağı titreşimine ait olduğu ifade edilebilir (Omer ve ark., 2019). 1602 cm^{-1} ve 1594 cm^{-1} 'deki piklerin kitosanda bulunan amid grubu (N-H) gerilmesinden ve C=O grubundan kaynaklanmış olabileceğine atfedildi (El-kharrag ve ark., 2019; Mai, 2019). Ayrıca, 1422 cm^{-1} ve 1406 cm^{-1} 'de oluşan piklerin kitosanda bulunan CH_2 bükülmesinden kaynaklandığı tespit edildi (Anbinder ve ark., 2019). Aromatik bileşikteki C-O veya C-N titreşimlerinden kaynaklandığı düşünülen pikler 1299 cm^{-1} 'de tespit edildi (Chen ve ark., 2019). Aynı zamanda elde edilen FT-IR/ATR pikleri 1025 cm^{-1} 'deki titreşim noktası C-O gerilmesini ve $531,5\text{ cm}^{-1}$ 'deki Fe-O gerilim titreşimlerini temsil etmektedir (Sulak, 2021).

Aisida ve ark., (2020) çalışmalarında Moringa oleifera yaprağı kullanılarak yeşil sentez yöntemiyle demir oksit nano çubuk sentezlenmiştir. Sentezledikleri nano yapıların FT-IR karakterizasyonundan elde edilen spektrumların 2700 cm^{-1} ile 3600 cm^{-1} aralığında O-H bağına bağlı gerilim titreşiminin olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca 600 cm^{-1} ve altındaki piklerin FeO nanopartikülden kaynaklanan pikler olduğu rapor edilmiştir.

Başka bir çalışmada süperoleofilik - hidrofobik özellikli nonanil kitosan bütül akrilat kopolimeri Omer ve ark., (2019) tarafından sentezlenmiştir. Sentezlenen kitosan bazlı malzemenin fonksiyonel grup karakterizasyonunda 2910 cm^{-1} dalga sayısında C-H absorpsiyon bandı tespit edilmiştir. Özellikle 2835 cm^{-1} ve 2950 cm^{-1} 'deki piklerin metil ve metilen grubuna ait C-H bağı titreşimleri olduğu vurgulanmıştır.

İlaç taşıyıcı sistemler için kitosan kaplı manyetik nanopartiküller El-kharrag ve ark., (2019) tarafından sentezlendikten sonra gerçekleştirilen FT-IR analizi spektrumları değerlendirildiğinde kitosan kaplı manyetik nanopartikülün 1655 cm^{-1} 'de kitosandan kaynaklanan C=O emiliminin meydana geldiği belirtilmiştir.

Gümüş nano parçacıklı kitosan bütül akrilat kopolimeri sentezine dayalı gerçekleştirilen çalışmada FT-IR spektrum analizi incelendiğinde 1637 cm^{-1} 'de amid kaynaklı N-H bükülmesi, 1584 cm^{-1} 'de amin kaynaklı N-H bükülmesi görüldüğü ve bu bükülmelerin kitosana atfedildiği rapor edilmiştir (Mai, 2019).

Anbinder ve ark., (2019) yaptıkları çalışmalarında farklı konsantrasyonlarda kitosan bütül akrilat aş kopolimeri üretimini yaptıktan sonra bu kopolimerin FT-IR

spektrum analizi gerçekleştirilmiş. Spektrum diyagramında 1376 cm^{-1} piki CH_2 bükülmesi, 1582 cm^{-1} ve 1644 cm^{-1} dalga sayısında kitosanda bulunan amid grubundan kaynaklı NH_2 bükülmesine ait olabileceği belirtilmiştir.

Manyetik nanopartiküle ilaç yüklemesinden sonra kemoterapi ve hipertermideki etkilerinin araştırılması esasını temel alan alışma Chen ve ark., (2019) tarafından yürütölmüştür. Bu kapsamda polidopamin yüklö manyetik nanopartikölün 1290 cm^{-1} 'de baskın C-O spektrumunun veya C-N gerilme titreşimleriyle bağlantılı olabileceği değerlendirilmiştir.

Ege bölgesinde yetişen ebeğümeci bitkisinden yola çıkarak sentezlenen demir oksit nanopartiköllerinin antibakteriyel özellikleri Sulak (2021) tarafından incelenmiştir. Bu alışma kapsamında demir oksit nanopartiköllerini FT-IR spektrum analizleri de incelenerek 1076.59 cm^{-1} 'deki spektrumun ebeğümeci ekstresindeki protein bağlarına (C-O-C ve C-OH), 627.12 cm^{-1} ve 542.96 cm^{-1} 'deki bantlarının ise Fe-O bağlarına atfedildiğini rapor etmiştir.

4. SONUÇ

Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler, kontrollü salım sağlarken terapötik etkinliği artırma ve ilaç lokalizasyonunu iyileştirme, böylece ilaç toksisitesini azaltma potansiyeline sahiptir. Metalik nanopartiküller, hedeflendirilmiş ilaç taşıma ve ilaç geçirgenliğinin artırılması veya ilk geçiş metabolizmasının üstesinden gelinmesi gibi olanaklar da sağlamaktadır. Bununla birlikte bu nanopartiküller, yeni nesil antikanser terapötiklerin taşınmasında aktif olarak kullanımına yönelik çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bu ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanımı ile yan etkiler ve direnç gelişimi gibi konvansiyonel terapinin sakıncalarının çoğunun üstesinden gelinebilir. Daha da önemlisi, klinisyenlerin tedavi sırasında tedavinin ilerleyişini ve başarısını izlemenin yanı sıra teşhis etmelerine de olanak sağlaması umut vericidir. Biyolojik sistemlere nanoteknoloji uygulandığında, rejeneratif ve translasyonel medikal alanda yeni gelişmeler ortaya çıkmaktadır. Günümüzde kullanılan nanotaşıyıcı sistemler, peptitler ve monoklonal antikolar ile doku hücrelerine spesifik hedeflenen, etkin ilaç dağılımı açısından önemli bir araştırma konusudur. Nanotaşıyıcı sistemler, ilaç etkinliğini artırılmak ve normal dokularda toksisiteyi azaltmak için kullanılan alternatif bir yöntemdir. Nanotıp çalışmaları ağırlıklı olarak, nanotaşıyıcıların biyolojik bariyerleri aşarak, teşhis ve tedavi amaçlı kullanılmasını kapsamaktadır. İlaç taşıma sistemleri, düşük biyouyumluk ve çözünürlük, toksisite ve hızlı parçalanma gibi özelliklere sahiptir. Nanotaşıyıcı sistemler, azaltılmış yan etkiler ve değiştirilmiş özellikler sayesinde, az çözünen etkin maddelerin vücuda verilmesine imkân sağlamaktadır. Vücutta ulaşılması zor olan veya spesifik bölgelere ilaç taşınmasını sağlamak amacıyla nanotaşıyıcılar çeşitli etkilerle, ajanlarla ya da yapılarla etkileşim içerisinde bulunur. Değiştirilebilecek özellikler sayesinde ilaçların hedeflendirilmesi kolayca bir şekilde gerçekleşir. Nanotaşıyıcı sistemler dışarıdan veya içeriden uyarı ile vücut içinde hedeflendirilmektedir. Vücut içinde istenen bölgedeki değişiklikler nanotaşıyıcılara konjuge edilmektedir. Böylece hastalıklı bölgelerdeki pH, sıcaklık ve enzimsel değişiklikler aracılığı ile pasif olarak ya da dışarıdan manyetik yöntemlerle, sıcaklıkla, ultrasonla aktif olarak hedeflendirilebilmektedir.

Bu bilgiler ışığında gerçekleştirilen çalışmamızda; reyhan bitkisi ekstraktı kullanılarak yeşil sentez yoluyla elde edilen manyetit Fe_3O_4 nanopartikülleri ile kitosan esaslı kaplama yapılarak aşı kopolimerizasyonu ile parasetamol yüklü manyetit Fe_3O_4 katkılı kitosan bütül akrilat kopolimer filmi sentezlendi. Sentez yapılırken özellikle

manyetit Fe_3O_4 nanopartikülün etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi amacıyla parasetamol yüklenen kopolimer filmler manyetik Fe_3O_4 içerikli ve manyetit içermeyen filmler olarak iki ayrı kısımda sentezlendi. Sentezlenen filmlere parasetamol yüklendikten sonra salım özellikleri araştırıldı, UV-GB, TGA ve FT-IR cihazlarında karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirildi.

Parasetamol yüklü biyofilmlerin (manyetik nanopartikül içeren ve içermeyen) pH duyarlılıklarını tespiti amacıyla farklı pH değerlerinde gerçekleştirilen çalışmalarda oda sıcaklığında ve manyetik alan varlığında pH:2, pH:5.2, pH:7.4 ve pH:9.3 çözelti ortamlarında parasetamol salım davranışları incelendi ve sırasıyla %42, %37, %90 ve %39 salım verimliliği elde edildi. Literatürde yapılan çalışmalar da incelendiğinde filmlerin parasetamol salım verimliliğinin pH:7.4'te %90 civarında olduğu ve elde ettiğimiz sonuçlarla paralellik gösterdiği teyit edildi. İlaç salım verimliliğinin optimum miktarda sağlanabilmesi için çalışılan pH derecesinin salım için kullanılan ilaca uygun olduğu kanaatine varılmış, sonraki çalışmalar için umut verici olduğu ifade edilebilir.

Biyofilm özellikli üretilen parasetamol yüklü filmlerde termal bozunma etkisinin araştırılması amacıyla TGA metoduyla gerçekleştirilen analizler yardımıyla elde edilen verilerden de anlaşılacağı üzere manyetit nanopartikül yüklenen kopolimer filmlerin termal süreçte manyetik nanopartikül yüklenmeyen filmlere göre daha kararlı olduğu, toplam bozunma miktarının daha az olduğu tespit edildi. Termal bozunmanın 230 °C ile 245 °C arasında yoğun şekilde gerçekleştiği ve bu süreçte parasetamolün biyofilmden uzaklaştığı, oluşan kütle kaybından yararlanılarak belirlendi. Filmlere manyetit nanopartikül eklenmesinin termal kararlılığa pozitif etkisinin olduğu sonucuna varıldı.

Parasetamol yüklü manyetit Fe_3O_4 içeren ve içermeyen kitosan bütül akrilat kopolimer filmlerinin FT-IR/ATR spektrum sonuçları değerlendirildi. Bu spektrumlardan 1602 cm^{-1} ve 1594 cm^{-1} 'deki spektrumların kitosanda bulunan amid grubu (N-H) gerilmesinden meydana geldiği veya C=O grubundan kaynaklandığı belirlendi. Spektrumda ortaya çıkan 1422 cm^{-1} ve 1406 cm^{-1} 'de oluşan piklerin kitosanda bulunan CH_2 bükülme hareketini temsil ettiği belirlendi. Elde edilen 1025 cm^{-1} 'deki titreşim noktası piki C-O gerilmesini, $531,5\text{ cm}^{-1}$ 'deki spektrumun ise Fe-O gerilim titreşimlerini gösterdiği saptandı.

Elde edilen bu verilerden yola çıkılarak yeşil kimyasal tekniklerle sentezlenen ve çeşitli ön denemelerde kullanılan biyofilmlerin pH duyarlı akıllı biyofilm davranışı sergilediği ve başta parasetamol olmak üzere benzer konformasyondaki diğer ilaçların

hassas, duyarlı ve etkili olarak absorplanması ve salınması amacıyla etkili bir nano yapı olarak kullanılabileceği önerilmektedir.



KAYNAKLAR

- Aisida, S. O., Madubonu, N., Alnasir, M. H., Ahmad, I., Botha, S., Maaza, M., Ezema, F. I.,** 2020. Biogenic synthesis of iron oxide nanorods using Moringa oleifera leaf extract for antibacterial applications. *Applied Nanoscience*, 10, 305-315.
- Almurisi, S. H., Doolaanea, A. A., Akkawi, M. E., Chatterjee, B., Ahmed Saeed Aljapairai, K., Islam Sarker, M. Z.,** 2020. Formulation development of paracetamol instant jelly for pediatric use. *Drug development and industrial pharmacy*, 46(8), 1373-1383.
- Anbinder, P., Macchi, C., Amalvy, J., Somoza, A.,** 2016. Chitosan-graft-poly (n-butyl acrylate) copolymer: Synthesis and characterization of a natural/synthetic hybrid material. *Carbohydrate polymers*, 145, 86-94.
- Baker, Ş. B., Ülker, D., Tuncer, C., Genç, L., Bütüna, V.,** 2012. Polimerik ilaç taşıyıcı sistem olarak hidrojel sentezi, kontrollü ilaç salımı ve metal nanopartikül sentezinde kullanımları. *IV.Ulusal Polimer Bilim ve Teknoloji Kongresi. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi*: 55.
- Banach, M.,** 2014, Building Materials with Antifungal Efficacy Enriched with Silver Nanoparticles, *Chemical Sciences Journal*, 05 (01).
- Bukhari, A.,** 2022. Design of chitosan based acrylic polymer as a carrier for water soluble drug. *Egyptian Journal of Chemistry*, 65(5), 657-664.
- Calvino, M. M., Lisuzzo, L., Cavallaro, G., Lazzara, G., & Milioto, S.,** 2021. Non-isothermal thermogravimetry as an accelerated tool for the shelf-life prediction of paracetamol formulations. *Thermochimica Acta*, 700, 178940.
- Cazacu, A., Roşu, A. I., Bodale, I.,** 2020. Chitosan-Based polymer membranes for paracetamol controlled-release systems, *Universitatea Tehnică „Gheorghe Asachi” din Iaşi Volumul 66 (70), Numărul 4*.
- Chen, J., Liu, J., Hu, Y., Tian, Z., Zhu, Y.,** 2019. Metal-organic framework-coated magnetite nanoparticles for synergistic magnetic hyperthermia and chemotherapy with pH-triggered drug release. *Science and Technology of Advanced Materials*, 20(1), 1043-1054.
- Coelho, SC., Almeida, GM., Pereira, M.C., Santos-Silva, F., Coelho, MA.,** 2016. Functionalized gold nanoparticles improve afatinib delivery into cancer cells. *Expert opinion on drug delivery* 13: 133–41.
- Colombo, P., Santi, P., Bettini, R., Brazel, C. S., Peppas, N. A.,** 2000. Drug release from swelling-controlled systems. *Handbook of pharmaceutical controlled release technology*, 9, 183-209.

- Çelebi, N.**, 2014. Nanojeller. A. Zırh-Gürsoy içinde, Nanofarmasötikler ve Uygulamaları. *Kontrollü Salım Sistemleri Derneği*, 89-100, İstanbul.
- Deepak Gupta, P. N., Monica Yu**, 2013, Nanoparticles for Superior Pharmacokinetics and Enhanced Efficacy, *Journal of Developing Drugs*, 03 (02).
- Eldin, M. M., Ammar, Y. A., Tamer, T. M., Omer, A. M., Ali, A. A.**, 2016. Development of oleophilic adsorbent based on chitosan-poly (butyl acrylate) graft copolymer for petroleum oil spill removal. *Int. J. Adv. Res*, 4, 2095-2111.
- El-kharrag, R., Abdel Halim, S. S., Amin, A., Greish, Y. E.**, 2019. Synthesis and characterization of chitosan-coated magnetite nanoparticles using a modified wet method for drug delivery applications. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 68(1-3), 73-82.
- Erdoğan, A.**, 2018. Kanser tanı ve tedavisinde manyetik nanopartiküller, *Natural and Applied Sciences Journal*, 1(1), 23-30.
- Freo U, Ruocco C, Valerio A, Scagnol I, Nisoli E**, 2021. Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. *Journal of Clinical Medicine*. 10(15):3420.
- Gürbüz, A.A.**, 2007. Magnetik nanopartiküller ile sulu çözeltilerden krom giderilmesi. *Yüksek Lisans Tezi*, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- He, Q., Liu, J., Liang, J., Liu, X., Tuo, D., Li, W.**, 2018. Chemically surface tunable solubility parameter for controllable drug delivery—An example and perspective from hollow PAA-coated magnetite nanoparticles with R6G model drug. *Materials*, 11(2), 247.
- Hommel, H., Touhami, A., Legrand, A. P., Balard, H., Papirer, E.**, 1993. Segmental mobility of model compounds for rubber reinforcement. *Die Makromolekulare Chemie*, 194(3), 879-889.
- Hudson, D., Margaritis, A.**, 2014. Biopolymer nanoparticle production for controlled release of biopharmaceuticals. *Critical Reviews in Biotechnology*, 34(2), 161-179.
- Kokilambigai, K. S., Lakshmi, K. S.**, 2021. Utilization of green analytical chemistry principles for the simultaneous estimation of paracetamol, aceclofenac and thiocolchicoside by UV spectrophotometry. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 14(1), 99-107.
- Kushwaha, S. K. S., Ghoshal, S., Rai, A. K., Singh, S.**, 2013. Carbon nanotubes as a novel drug delivery system for anticancer therapy: a review. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49, 629-643.
- Küçükçobanoğlu, Y., Aktaş L.Y.**, 2018. Nanokompozit kaynağı ve uygulama alanı olarak bitkiler. *Marmara Fen Bilimleri Dergisi*, 30(4), 429-36.

- Lima-Tenorio, M. K., Pineda, E. A. G., Ahmad, N. M., Fessi, H., Elaissari, A., 2015.** Magnetic nanoparticles: In vivo cancer diagnosis and therapy. *International journal of pharmaceutics*, 493(1-2), 313-327.
- Lin, M. M., Kim, D. K., El Haj, A.J., Dobson, J., 2008.** Development of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONS) for translation to clinical applications, *IEEE Transactions on Nanobioscience*, 7(4), 298-305.
- Lu, A.H., Salabas, E.E., Schüth, F., 2007.** Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application. *Angewandte Chemie International Edition*, 46(8), 1222-1244.
- Mai, C. N., 2019.** Synthesis and antibacterial activity of composite based on chitosan-grafted-(n-butyl acrylate) and silver nanoparticles. *Vietnam Journal of Science and Technology*, 57(3), 309-319.
- Martínez, A., Fernández, A., Pérez, E., Benito, M., Teijón, J. M., Blanco, M. D., 2012.** Polysaccharide-based nanoparticles for controlled release formulations. *The Delivery of Nanoparticles*, 185-222.
- Mathew, J. P., Srinivasan, M., 1992.** Silica-supported polymer-palladium complexes as catalysts for the reduction of nitro and azo groups. *Polymer international*, 29(3), 179-184.
- Mahmoudi, M., Sant, S., Wang, B., Laurent, S., Sen, T., 2011.** Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): Development, surface modification and applications in chemotherapy, *Advanced drug delivery reviews*, 63(1-2), 24-46.
- Mittal, K. L., 1983.** Adhesion aspects of polymeric coatings. *Springer Science and Business Media, Plenum Press*, New York and London.
- Mourdikoudis, S., Pallares, R.M., Thanh, N.T.K., 2018.** Characterization Techniques for Nanoparticles: Comparison and Complementarity upon Studying Nanoparticle Properties. *Nanoscale*, 10, 12871-12934.
- Nozik, A. J., Mičić, O. I., 1998.** Colloidal quantum dots of III-V semiconductors. *MRs Bulletin*, 23(2), 24-30.
- Omer, A. M., Khalifa, R. E., Tamer, T. M., Elnouby, M., Hamed, A. M., Ammar, Y. A., ... Eldin, M. M., 2019.** Fabrication of a novel low-cost superoleophilic nonanyl chitosan-poly (butyl acrylate) grafted copolymer for the adsorptive removal of crude oil spills. *International journal of biological macromolecules*, 140, 588-599.
- Önyüksel, H., Bahadori, F., 2014.** Nanofarmasötikler ve uygulamaları, 1-7, İstanbul.
- Önyüksel, H., Çomoğlu, T., 2014.** Nanotaşıyıcılarda hedeflendirme. *A. Zırh-Gürsoy içinde, Nanofarmasötikler ve Uygulamaları*, 211-225.

- Pandey P., Dahiya M.,** 2016. A Brief review on inorganic nanoparticles. *J Crit Rev*; 3(3):18-26.
- Peers, S., Montembault, A., Ladavière, C.,** 2020. Chitosan hydrogels for sustained drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 326, 150-163.
- Pope M. I., Judd M. D.,** 1987. Differential thermal analysis, Heyden-Son Ltd. Great Britain, 1-8.
- Qureshi, D., Nayak, A. K., Kim, D., Maji, S., Anis, A., Mohanty, B., Pal, K.,** 2021. Polysaccharide-based polymeric gels as drug delivery vehicles. *In Advances and Challenges in Pharmaceutical Technology*. Academic Press, 283-325.
- Reddy Y. D.,** 2015. A brief review on polymeric nanoparticles for drug delivery and targeting, *Journal of Medical and Pharmaceutical Innovation*, 2(7), 19-32.
- Reetz, M. T., Helbig, W.,** 1994. Size-selective synthesis of nanostructured transition-metal clusters. *Journal of the American Chemical Society*, 116(16), 7401-7402.
- Saçak, M.,** 1998. Polimer kimyasına giriş. *A.Ü.F.F. Döner Sermaye işletmesi Yayınları*, 6-16.
- Sanopoulou, M., Papadokostaki, K. G.,** 2017. Controlled drug release systems: Mechanisms and kinetics. *Biomed. Membr.(Bio) Artif. Organs*, 2, 1-33.
- Schrand, A. M., Rahman M. F., Hussain, S. M., Schlager, J. J., Smith, D. A., Syed, A. F.,** 2010. Metal-based nanoparticles and their toxicity assessment. *Wiley interdisciplinary reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2(5), 544–568.
- Sironmani, A., Daniel, K.,** 2011. Silver nanoparticles–universal multifunctional nanoparticles for bio sensing, imaging for diagnostics and targeted drug delivery for therapeutic applications. *Drug discovery and development – present and future*, 463-84.
- Slutz, S.,** 2023. *Can Biodegradable Hydrogels Help Conserve Water in Farming?* Retrieved from https://www.sciencebuddies.org/science-fair-projects/project_ideas/AgTech_p013/agricultural-technology/water-conservation-hydrogels.
- Sulak, M.,** 2021. Ege Bölgesinde Yetişen Antiviral *M. parviflora* L (Ebegümeçi) Bitkisi Kullanılarak Demir oksit (γ -Fe₂O₃) Nanopartiküllerin Sentezi ve Antibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 11(4), 2937-2946.
- Şişman, İ., Alanyaloğlu, M., Demir, Ü.,** 2007. Atom-by-atom growth of CdS thin films by an electrochemical co-deposition method: Effects of pH on the growth mechanism and structure. *The Journal of Physical Chemistry C*, 111(6), 2670-2674.

- Teimuri-Mofrad, R., Hadi, R., Tahmasebi, B., Farhoudian, S., Mehravar, M., Nasiri, R.,** 2017. Green synthesis of gold nanoparticles using plant extract: Mini-review. *Nanochemistry Research*, 2(1), 8-19.
- Tüylek, Z.,** 2019. İlaç taşıyıcı nanosistemler, *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 28, 3, 184-192.
- URL-1,** 2023. http://besergil.cbu.edu.tr/IR_3_uygulamalar.pdf 11 Ocak 2023.
- URL-2,** 2023. [https://www.laboratuvar.com/testler/emc-emi-testleri/xrd-\(x-isini-kirinimi\)-analizleri/](https://www.laboratuvar.com/testler/emc-emi-testleri/xrd-(x-isini-kirinimi)-analizleri/) 25.05.2023
- URL-3,** 2023. <https://bilsenbesergil.blogspot.com/p/fick-difuzyon-yasas-fick-difuzyon.html> 26.08.2023
- URL-4,** 2023. <https://academic-accelerator.com/encyclopedia/allotropes-of-carbon> 25.07.2023
- URL-5,** 2023. <https://www.linkedin.com/pulse/invisible-bio-capsules-visible-beauty-janhavi-a-dandekar>
- Vatta, L.L., Sanderson, R.D., Koch, K.R.,** 2006. Magnetic nanoparticles: Properties and potential applications. *Pure and applied chemistry*, 78(9), 1793-1801.
- Vergnaud, J. M., Rosca, I. D.,** 2005. Assessing bioavailability of drug delivery systems: mathematical modeling. *CRC press*: 2-5.
- Wei, Y., Fan, L. M., Chen, L. R.,** 1997. Effect of different pore diameter silica based polymer-bonded phases and mobile phase on separation of proteins. *Chromatographia*, 46(11-12), 637-640.
- Yang, J., Han, S., Zheng, H., Dong, H., Liu, J.,** 2015. Preparation and application of micro/nanoparticles based on natural polysaccharides. *Carbohydrate polymers*, 123, 53–66.
- Yu, Y. Y., Chen, W. C.,** 2003. Transparent organic–inorganic hybrid thin films prepared from acrylic polymer and aqueous monodispersed colloidal silica. *Materials Chemistry and Physics*, 82(2), 388-395.