



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KARBOKSİMETİL SELÜLOZ ESASLI POLİMERLERİN SENTEZİ
VE KARAKTERİZASYONU**

Elif KURT

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimyasal Teknolojiler Programı

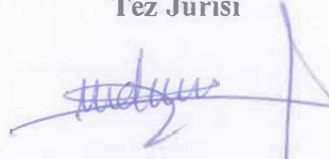
**DANIŞMAN
Prof. Dr. Hasine KAŞGÖZ**

Haziran, 2018

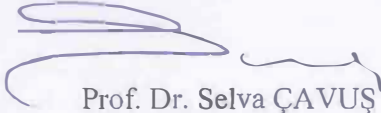
İSTANBUL

Bu çalışma, 27.06.2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Kimyasal Teknolojiler Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi



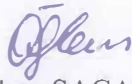
Prof. Dr. Hasine KAŞGÖZ (Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Selva ÇAVUŞ
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Jale GÜLEN
Yıldız Teknik Üniversitesi
Kimya-Metalurji Fakültesi



Prof. Dr. Özlem SAÇAN
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Doç. Dr. Ali DURMUŞ
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi’nin aboneli olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans öğrenimim ve tez çalışmalarım boyunca benden desteğini ve ilgisini kesmeyen, her türlü kötü gidişatı tersine çevirebilmek için elinden geleni yapan, bilgi birikimi ve tecrübeleri ile yol gösteren çok sevdiğim değerli danışman hocam Prof. Dr. Hasine KAŞGÖZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Öğrenimim boyunca bana kazandırdıkları için Prof. Dr. Ahmet KAŞGÖZ'e, Doç. Dr. Ali DURMUŞ'a, Doç. Dr. Nevra ERCAN'a ve tüm değerli bölüm hocalarıma teşekkür ederim.

Başta Kimya Mühendisi Dr. Gamze ÇETİN olmak üzere; Kimya Yük. Mühendisi Mine Begüm ALANALP'e, Kimya Yük. Mühendisi Merve DOĞU'ya, Arş. Gör. Murat TAMER'e, Arş. Gör. Dr. Alper KAŞGÖZ'e, Arş. Gör. Nurcan SİVRİ'ye ve adını sayamadığım çok sevdiğim arkadaşlarıma tüm yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

Hayatım boyunca benden maddi manevi hiçbir desteği esirgemeyen babam İbrahim ELİBOL'a, annem Berrin ELİBOL'a, kardeşim Beril ELİBOL'a ve tüm desteklerinden ötürü sevgili eşim Yunus Emre KURT'a en içten teşekkürleri borç bilirim.

Haziran 2018

Elif KURT

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	x
ÖZET	xi
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL KISIMLAR.....	3
2.1. KARBOKSİMETİL SELÜLOZ.....	3
2.2. KİLLER.....	6
2.2.1. Kil Minerallerinin Yapısı.....	7
2.2.2. Montmorillonit.....	9
2.3. POLİMER-KİL NANOKOMPOZİTLERİ	10
2.3.1. Polimer-Kil Nanokompozitlerin Yapısı.....	11
2.3.2. Polimer-Kil Nanokompozitlerin Hazırlanışı	12
2.3.3. Polimer-Kil Nanokompozitlerin Karakterizasyonu	14
2.3.4. CMC-Kil Nanokompozitleri ile İlgili Literatür Çalışmaları.....	15
2.4. KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ.....	17
2.4.1. Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması	19
2.4.1.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler	19
2.4.1.2. Kimyasal Kontrollü Sistemler.....	19
2.4.1.3. Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler	20
2.4.2. Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Avantaj ve Dezavantajları	21
2.5. HİDROJELLER	22
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	25
3.1. KİMYASAL MADDELER.....	25
3.2. CİHAZ VE ALETLER.....	25
3.3. YÖNTEMLER	26
3.3.1. CMC-Kil Nanokompozit Filmlerinin Hazırlanması.....	26

3.3.2. Ürünlerin Karakterizasyonu.....	28
3.3.2.1. <i>Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR) Analizi</i>	28
3.3.2.2. <i>X-Ray Diffraction (XRD) Analizi</i>	28
3.3.2.3. <i>Dinamik Mekanik Analizi (DMA)</i>	28
3.3.2.4. <i>Termogravimetrik Analiz (TGA)</i>	28
3.3.2.5. <i>% Jelasyon Tayini</i>	28
3.3.2.6. <i>Suda Şişme Değerlerinin Belirlenmesi</i>	29
3.3.2.7. <i>İlaç Salım Özelliklerinin İncelenmesi</i>	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. FOURIER TRANSFORM INFRARED SPEKTROSKOPİSİ (FTIR) ANALİZİ SONUÇLARI	30
4.2. X-RAY DIFFRACTION (XRD) ANALİZİ SONUÇLARI	37
4.3. DİNAMİK MEKANİK ANALİZ (DMA) SONUÇLARI	40
4.4. TERMOGRAVİMETRİK ANALİZ (TGA) SONUÇLARI	42
4.5. % JELASYON TAYİNİ SONUÇLARI	45
4.6. SUDAKİ ŞİŞME DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ	46
4.7. İLAÇ SALIM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ	50
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	54
KAYNAKLAR	58
ÖZGEÇMİŞ	68

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2.1: Selülozun moleküler yapısı (Klemm ve diğ., 1998a).	3
Şekil 2.2: Karboksimetil selülozun genel yapısı (Hoogendam ve diğ., 1998).	5
Şekil 2.3: a) Tetrahedral birim yapısı, b) Tetrahedral katman yapısı (Jordán, 2014).	7
Şekil 2.4: a) Oktahedral birim yapısı, b) Oktahedral katman yapısı.	8
Şekil 2.5: Montmorillonitin genel yapısı (Ng ve Plank, 2012).	9
Şekil 2.6: Polimer-kil nanokompozit oluşumu ve sınıfları a) aralanmış, b) dağılmış (Mittal, 2010).	12
Şekil 2.7: Polimer-kil nanokompozitlerin hazırlanış yöntemleri (Koo, 2006).	14
Şekil 2.8: Çeşitli salım profilleri a) tek doz, b) tekrarlanan dozlar, c) kontrollü salım.	18
Şekil 2.9: Kontrollü ilaç salım sistemlerinin şematik gösterimi (Bajpai ve diğ., 2008).	20
Şekil 2.10: Sistemlerin salım davranışlarının karşılaştırılması.	24
Şekil 2.11: Hidrojelden salımın şematik gösterimi. Su (S), camsı polimere (P) geçerek jel formu oluşturur. İlaç (İ) şişmiş tabakadan salınır (Lowman ve Peppas, 1999).	24
Şekil 4.1: Toz CMC'ye ait FTIR spektrumu.	30
Şekil 4.2: Cloisite Na ⁺ kiline ait FTIR spektrumu.	31
Şekil 4.3: H ve H-C100 ürünlerinin FTIR spektrumları.	32
Şekil 4.4: H, P100-H ve P50-H ürünlerine ait FTIR spektrumları.	33
Şekil 4.5: H-C100, P50-H-C100 ve P100-H-C100 ürünlerine ait FTIR spektrumları.	34
Şekil 4.6: P50-H, P50-H-C100, P100-H ve P100-H-C100 ürünlerine ait FTIR spektrumları.	35
Şekil 4.7: Timole ait FTIR spektrumu.	36
Şekil 4.8: Timole ve timol yüklü P100-H-C100-T ürününe ait FTIR spektrumları.	36
Şekil 4.9: Cloisite-Na ⁺ ve P50 serisindeki %100 ve %50 kil içeren ürünlere ait X-ışını kırınım diyagramları.	37

Şekil 4.10: Cloisite Na ⁺ ve P50 serisindeki %20, 10 ve 5 kil içeren ürünlere ait X-ışını kırınım diyagramları.....	38
Şekil 4.11: Cloisite Na ⁺ , P100-H-C100 ve P100-H-C100-T ürünlerine ait X-ışını kırınım diyagramları.....	39
Şekil 4.12: P50-H-C50 ve P100-H-C50 ürünleri.	40
Şekil 4.13: Ağırlıkça %50 PEG içeren seriye ait elastik modül değerleri.	41
Şekil 4.14: H-C100, P50-H ve P100-H ürünlerine ait elastik modül değerleri.....	42
Şekil 4.15: CMC, P100-H, P50-H-C100 ve P100-H-C100 kodlu ürünlere ait % ağırlık kaybı-sıcaklık eğrisi.....	43
Şekil 4.16: CMC ve farklı kil oranları içeren ürünlere ait % ağırlık kaybı-sıcaklık eğrileri.....	44
Şekil 4.17: CMC'ye ve P100-H-C100, P100-H-C100-T ürünlerine ait % ağırlık kaybı-sıcaklık eğrileri.	44
Şekil 4.18: I. grup deneme ürünlerine (P100 serisi) ait şişme değerlerinin zamana bağlı değişimi.	47
Şekil 4.19: II. Grup deneme ürünlerine (P50 serisi) ürünlere ait şişme değerlerinin zamana bağlı değişimi.	48
Şekil 4.20: P100-H, P50-H, H ve H-C100 ürünlerine ait şişme değerlerinin zamana bağlı değişimi.	49
Şekil 4.21: Ürünlerin şişme denge değerleri.	50
Şekil 4.22: Timole ait kalibrasyon eğrisi.....	51
Şekil 4.23: P50-H-C100-T ve P100-H-C100-T ürünlerine ait zamana bağlı % salım grafiği.	51
Şekil 4.24: Değişen kil miktarları içeren P50 serisine ait zamana bağlı % salım grafiği.	52

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 3.1: Kullanılan bazı kimyasalların molekül formülleri.	25
Tablo 3.2: CMC-kil nanokompozitlerine ait bileşen miktarları.	27
Tablo 4.1: Ürünlerin modül değerleri.	42
Tablo 4.2: 800 °C'deki % kalıntı miktarları.	45
Tablo 4.3: Ürünlere ait % jelasyon değerleri.	46
Tablo 4.4: Ürünlerin dengedeki % salım değerleri.	52

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
d_{001}	: Paralel Tabakalar Arası Mesafe
λ	: Dalga Boyu
θ	: Geliş Açısı
2θ	: Kırınım Açısı
n	: Difüzyon derecesi
W_s	: Saflandırılmış ürünün kuru tartımı
W_i	: Saflandırılmamış ürünün kuru tartımı
Q	: Gram polimer başına salınan ilaç miktarı
C_t	: t anında ölçülen ilaç konsantrasyonu
V	: Tampon çözelti hacmi
M	: Örnek ağırlığı
t	: Zaman
E'	: Elastik modül

Kısaltmalar	Açıklama
CA	: Sitrik Asit
CMC	: Karboksimetil Selüloz
DMA	: Dinamik Mekanik Analiz
EDS	: Şişme Denge Değeri
FTIR	: Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
PBS	: Fosfat tampon çözeltisi
PEG	: Poli(etilen glikol)
TGA	: Termogravimetrik Analiz
XRD	: X-ray Difraksiyon Analizi

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KARBOKSİMETİL SELÜLOZ ESASLI POLİMERLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Elif KURT

İstanbul Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Hasine KAŞGÖZ

Bu tez çalışmasında polimer nanokompozit filmler sentezlenmiş, karakterizasyonu yapılmış ve ilaç salım performansları incelenmiştir. Bu amaçla karboksimetil selülozun sodyum tuzu (NaCMC); asitli ortamda, sitrik asit ve kil ile çapraz bağlı bir yapıya dönüştürülmüş, ve çözelti döküm tekniği kullanılarak polimer-kil filmleri elde edilmiştir. Hazırlanan filmlerin dayanıklılığını ve esnekliğini arttırmak amacıyla PEG1000 kullanılmıştır. Sentezler farklı kil oranlarında gerçekleştirilmiş ve ürün özellikleri incelenmiştir.

Ayrıca, yapıya model ilaç olarak timol eklenmiş ve filmlerin ilaç salım özellikleri de incelenmiştir. Sentezlenen ürünler FTIR, TGA ve XRD gibi analizlerle karakterize edilmiştir. Kil miktarı artışının termal stabiliteyi ve malzeme mukavemetini arttırdığı görülmüştür. Sudaki şişme davranışları incelenerek, bileşen oranlarının yapıdaki etkisi belirlenmiştir. Kil miktarı değişiminin, ürünlerin şişmesini ve timol tutma oranını belirli bir kil yüzdesine kadar arttırdığı, daha fazla kil ilavesinin ise çapraz bağlanmayı arttırması nedeniyle azalttığı görülmüştür.

Haziran 2018, 80 sayfa.

Anahtar kelimeler: Karboksimetil selüloz, montmorillonit, ilaç salımı.

SUMMARY

M.Sc. THESIS

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF CARBOXYMETHYL CELLULOSE BASED POLYMERS

Elif KURT

İstanbul University

Institute of Graduate Studies in Science and Engineering

Department of Chemical Engineering

Supervisor : Prof. Dr. Hasine KAŞGÖZ

In this study, polymer nanocomposite films were synthesized, characterized and drug release performance was investigated. For this purpose, carboxymethyl cellulose sodium salt (NaCMC); converted into a cross-linked structure with citric acid and clay in acidic environment, and polymer-clay films were obtained using the solution casting method. PEG1000 was used to increase the durability and flexibility of the prepared films. The synthesis were carried out at different clay ratios and the product properties were examined.

In addition, thymol was added as a structural model drug and the drug release properties of the films were examined. The synthesized products were characterized by analyzes such as FTIR, TGA and XRD. Increase in clay ratio has been found to increase thermal stability and material strength. By examining the swelling behavior in water, the influence of the component proportions on the structure was determined. It has been observed that the change in clay content increases the swelling and thymol retention of the products up to a certain ratio of the clay, and the excess of clay reduces because of the cross-linking.

June 2018, 80 pages.

Keywords: Carboxymethyl cellulose, montmorillonite, drug release.

1. GİRİŞ

Gelişen polimer teknolojileriyle birçok malzeme geliştirilmiş, ürünlerin performansını ve dayanıklılığını arttırmak için pek çok yöntem kullanılabilir hale gelmiştir. Günümüzde geliştirilen ürünlerin yan etkilerini en aza indirmek için daha çevreci yaklaşımlar ön plana çıkmaktadır. Dolayısıyla doğal ve yarı-sentetik polimerler kullanılarak geliştirilen sistemler her geçen gün önemini arttırmaktadır.

Karboksimetil selüloz (CMC); yapısında birçok hidroksil ve karboksilik grup barındırması sayesinde yüksek miktarda su tutabilen, toksik olmayan, biyobozunur, polielektrolit ve düşük maliyetli bir yarı-sentetik polimerdir (Yadav ve diğ., 2014). Petrol, kağıt, tekstil, gıda, ilaç gibi pek çok farklı endüstride kullanılmaktadır (Edali ve diğ., 2001). Fakat CMC'deki hidroksil gruplarının çoğu karboksimetil gruplarıyla yer değiştirmiş olduğu için, çapraz bağlanma etkinliği düşüktür. CMC'nin çapraz bağlanması için radyasyona maruz bırakılma veya bir molekül/yöntem ile yapısının değiştirilmesi gerekmektedir (Wach ve diğ., 2003). Radyasyonla çapraz bağlama, kimyasal kalıntı bırakmaması açısından avantajlı olsa da, çapraz bağlanmanın kalıcı olmaması nedeniyle geliştirilmeye ihtiyaç duymaktadır (Fei ve diğ., 2000). Kimyasal çapraz bağlayıcılarla hazırlanan CMC esaslı polimerler, her ne kadar gelişmiş dayanıklılık ve yüksek performans gösterse de, yapıda kalan toksik bileşenler nedeniyle medikal alanlarda kullanımı azalmaktadır. CMC'yi asit ortamında ya da sitrik asit (CA) kullanarak çapraz bağlamak da, literatürde yer bulmuştur (Zhao ve diğ., 2009; Ghanbarzadeh ve diğ., 2010; Capanema ve diğ., 2018). Ayrıca CMC'nin çeşitli kil türleri ile çapraz bağlanma ve yapısal özelliklerinin geliştirilmesiyle ilgili de birçok çalışma bulunmaktadır. Çünkü kil yapının mekanik mukavemetini arttırırken, termal stabilite sağlar, nem ve gaz için seçici geçirgenliğini geliştirir (Almasi ve diğ., 2010).

Killer toprak, tortu ve kayaların birleşmesiyle meydana gelmiş, düzenli tabakalar içeren, yapısında magnezyum, demir, alüminyum gibi elementler bulunan, sulu alüminosilikatlardır. Tabakalı kil mineralleri genel olarak kaolinitler, illitler, attapulgitler ve smektitler olarak sınıflandırılabilir. Sodyum montmorillonit de 2:1 katmanlı yapıda, ve değiştirilebilir katyonu sodyum olan smektit mineralidir. Suda çözünübilirliği yüksek olduğu için karboksimetil selüloz ile homojen bir karışım oluşturabilmektedir (Guo ve diğ., 2013). CMC-kil kompozitlerinin

hazırlanmasında en çok kullanılan yöntem çözültiden döküm tekniğidir. Bu şekilde CMC, kil katmanları arasına girmekte ve fiziksel etkileşimlerle çapraz bağlı bir yapı oluşmaktadır.

CMC-Na⁺montmorillonit yapıları, yüksek biyouyumluluğu ve düşük maliyeti nedeniyle en çok farmasötik uygulamalarda tercih edilmektedir. Bu gibi kontrollü ilaç salım sistemleri yan etkileri en aza indirmek, hedef tedavi bölgesine ulaşmadan ilacın eliminasyonunu engellemek, doz sıklığını azaltmak ve doz aşımına engel olmak, tedavi maliyetlerini düşürmek gibi pek çok sebeple tasarlanmaktadır. Dolayısıyla kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan polimerlerin, istenilen süre ve miktarda salım sağlayarak ilaç etkinliğini maksimuma çıkarırken, toksik etkilere neden olmaması çok büyük önem arz etmektedir.

Hidrofilik matrislerden ilaç salımı, çözücü moleküllerinin sistem içine akışı sonucu polimerin şişmesi ile kontrol edilir. Ağ yapıları homopolimerler veya kopolimerlerden oluşur ve kimyasal veya fiziksel çapraz bağlara sahip olmalarından dolayı çözünmez. Bu sistemler ilaç moleküllerini çevresel etkilerden koruyabilir. Ayrıca uyaranlara tepki olarak, şişerek oluşturduğu kauçuğumsu jel yapısını değiştirerek ilaç salımını kontrol edebilir.

Bu tez çalışmasında bu esaslar göz önünde bulundurularak, CMC esaslı polimerlerin asit ortamında ve sitrik asit varlığında kil ile çapraz bağlı nanokompozit yapılar elde edilmesi hedeflenmiştir. Sentez aşamasında yapının elastiklik kazanması amacıyla değişen oranlarda poli(etilen glikol) ilave edilmiştir. Yapıya ilave edilen kil oranları da değiştirilerek, kilin elde edilen ürün üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Sentezlenen ürünün ilaç salım özelliklerinin de incelenmesi amacıyla antibakteriyel özelliğe sahip timol seçilmiştir.

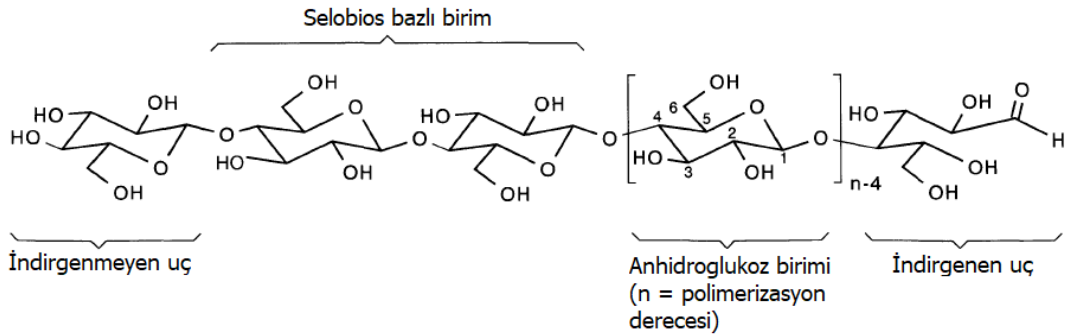
Bu kapsamda öncelikle konuyla ilgili genel bir bilgi ve literatür çalışmaları verilmiştir. Malzeme ve yöntem kısmında kullanılan ürünlere ve cihazlara dair bilgi verilmiş, sentez yöntemi ayrıntılı bir biçimde anlatılmıştır. Sentezlenen ürünlere dair yapılan FTIR spektrokopisi, XRD, TGA gibi analizler ile şişme ve ilaç salım davranışları ve erişilen sonuçlar bulgular kısmında ele alınmıştır. Tartışma ve sonuç kısmında ise elde edilen tüm veriler değerlendirilmiş, her grup deneme kendi içinde karşılaştırılmış, çalışma sonucu elde edilen kazanımlar ve çalışmanın geliştirilmesi için yapılması gereken araştırmalar ortaya konmuştur.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. KARBOKSİMETİL SELÜLOZ

Selüloz, β -(1 \rightarrow 4)-glikozidik bağlarıyla bağlanmış D-anhidroglükopiranoz birimlerinden (AGU'lar) oluşan lineer bir sindiyotaktik homopolimerdir. İskeleti boyunca bulunan hidroksil gruplarının yoğunluğu nedeniyle, genişletilmiş hidrojen bağları ağı (molekül içi ve moleküller arası bağlar) oluşur. Sonuç olarak kristal bölge ve amorf bölge olmak üzere iki yapı bölgesine sahip olabilir (Klemm ve diğ., 1998a). Selüloz, yılda 700 milyar ton üretim ile biyokürede en çok üretilen yenilenebilir organik malzemedir (Chen ve diğ., 2010) ve mevcut durumda, çevre dostu ve biyouyumlu ürünler için artan talep nedeniyle, neredeyse tükenmez bir hammadde kaynağı olarak düşünülmektedir (Kaplan, 1998; Klemm ve diğ., 2002).

Renksiz, kokusuz ve toksik olmayan katı bir polimer olan selüloz; yüksek mekanik mukavemet, biyouyumluluk, hidrofilitiklik, nispi termostabilizasyon, yüksek emiş kapasitesi ve değiştirilebilir optik görünüş gibi umut verici özelliklere sahiptir (Klemm ve diğ., 1998). Bu özellikler selülozun, yapı endüstrisinde kullanılan takviye malzemeler (Bledzki ve Gassan, 1999); kağıt ürünleri (Biermann, 1993); tekstilde kullanılan pamuk, keten ve suni ipek (Woodings, 2001); su arıtımı ve atık su uzaklaştırma (Spence ve diğ., 2011; Choi ve diğ., 2007); ambalaj (Dogan ve McHugh, 2007) ve yenilebilir film (Baldwin ve diğ., 1995); gıda endüstrisinde kıvam arttırıcı ve stabilizatör (Zhang, 2001); farmasötik malzemelerin kontrollü salımı için yardımcı malzemeler (Kamel ve diğ., 2008); biyomateryal (Wondraczek ve Heinze, 2015) ve biyomembran (Reid ve diğ., 2008) gibi çok farklı alanlarda geniş çapta kullanılmasını sağlar.



Şekil 2.1: Selülozun moleküler yapısı (Klemm ve diğ., 1998a).

Selülozun diğer yapılara hidrojen bağlarıyla kolayca bağlanabilen birçok hidroksil grubu vardır. Bununla birlikte, yüksek oranda uzamış hidrojen bağlı yapısı nedeniyle suda ve pek çok organik çözücüde çözünmez ve akışkan hale geçmeden dekompoze olduğu için eriyik hale getirilemez (Edgar ve diğ., 2001; Klemm ve diğ., 1998). Dolayısıyla selülozun hidrojel gibi yapılarda kullanılmasının önündeki en büyük engel, uygun bir çözücü bulunmamasıdır. Bu nedenle araştırmalar selülozu endüstriyel olarak kullanılabilecek formlara sokmak (katı veya az-çok şişmiş halde) üzerine yoğunlaşmıştır.

Selülozdaki AGU'ların her birinde üç adet hidroksil grubu bulunmaktadır ve kimyasal modifikasyonlar, genel olarak bu hidroksil grupları üzerinden gerçekleştirilebilir. C-6'daki birincil hidroksil grubu ve C-2 ve C-3'teki ikincil hidroksil grupları; esterleştirme, eterleştirme ve oksidasyon reaksiyonları dahil olmak üzere, tüm bilinen reaksiyonlara katılabilir. Kimyasal modifikasyonlar hem heterojen hem de homojen koşullarda gerçekleştirilebilir (Qui ve Hu, 2013).

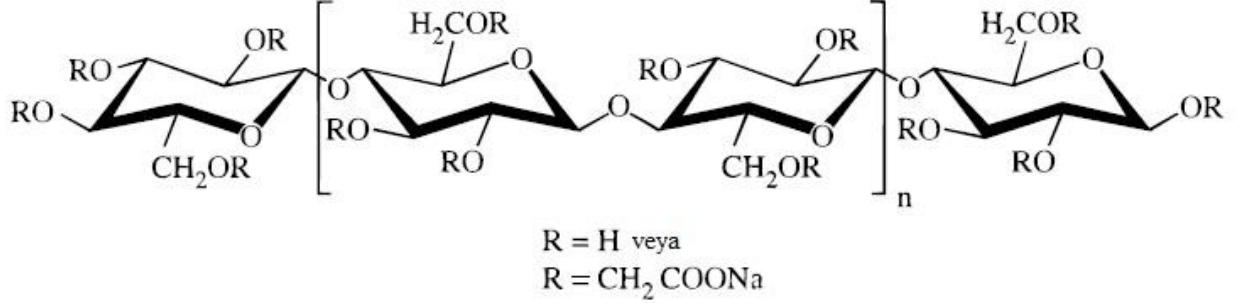
Selüloz eterlerin endüstriyel ölçekte üretimi ise genellikle alkali-selüloz ortamı kullanılarak heterojen koşullarda bir sentez ve takip eden uygun reaktanlarla gerçekleştirilen bir reaksiyon ile yapılır. Genel olarak alkali-selüloz; selülozun, $C_{NaOH} \geq \%10$ olacak şekilde, sodyum hidroksit çözeltileri ile etkileşimiyle elde edilir. Bu değişiklikler sonucunda, selülozun yapısındaki değişiklikler, alkali konsantrasyonuna bağlı olarak değişir ve farklı kristalin Na-selüloz modifikasyonları ile sonuçlanır (Mann ve diğ., 1998).

En önemli selüloz eteri olan karboksimetil selülozun (CMC) da tercih edilen üretim yollarından biri, bulamaç ismiyle bilinen yöntemdir. Bulamaç işleminde, selüloz bir izopropanol-su-NaOH sisteminde, izopropanol fazlası olacak şekilde çoğunlukla süspansiyon halinde tutulur. NaOH/AGU'nun molar oranı da, alkali selüloz süspansiyonuna ilave edilmesi gereken monokloroasetik asit (MCA) veya tuzu ile reaksiyon için yeterli olacak şekilde seçilir. Reaksiyon aşağıda gösterildiği şekilde gerçekleşir (Klemm ve diğ., 1998b).



Her bir AGU birimi üzerinde üç reaktif hidroksil grubu bulunduğundan, birim başına üç adet sodyum karboksimetil grubu bağlanması mümkündür. Dolayısıyla bu CMC'nin substitüsyon derecesinin (degree of substitution, DS) 3.0 olması beklenecektir. Ticari CMC ise genellikle

1.5'ten daha düşük bir ortalama DS'ye sahiptir. En yaygın DS aralığı 0.4 ila 0.8 arasındadır (Fedderson ve diğ., 1993). Şekil 2.2'de, CMC'nin bir bölümünün yapısı gösterilmektedir.



Şekil 2.2: Karboksimetil selülozun genel yapısı (Hoogendam ve diğ., 1998).

Genellikle sodyum tuzu formunda (NaCMC) kullanılan karboksimetil selüloz, yaygın olarak kullanılan polielektrolit selüloz türevlerinden biridir. Petrol sondajlarında, deterjanlarda ve kağıt endüstrisinde rafine edilmeksizin; tekstil yüzey koruyucusu olarak; gıda endüstrisinde, donmuş süt, kuru içecek karışımları, kuru buz, şurup ve fırınlanmış ürünler gibi bazı ürünlerde kıvam arttırıcı veya emülsiyon dengeleyici olarak eklenir (Edali ve diğ., 2001).

CMC esasen yüksek viskozitesi, toksik olmaması ve alerjen olmayan yapısı nedeniyle kullanılmaktadır. CMC'deki birçok hidroksil ve karboksilik grup, su adsorplama ve nem tutma özelliği sağlar. Dolayısıyla, CMC hidrojelleri, yüksek kapasitede su muhtevası ve iyi bir biyo-bozunabilirlik sergiler; ki bu da düşük maliyet ile birleştirildiğinde, geniş bir uygulama yelpazesinde kullanıma olanak tanır (Yadav ve diğ., 2014). Bunlarla birlikte, CMC'nin çapraz bağlanma etkinliği düşük olduğu için tek başına kullanılamaz. Çapraz bağlanmanın, selüloz ana zincirindeki hidroksil gruplarının değiştirilerek gerçekleşeceği öngörülür. Yüksek DS değerlerinde, C6 pozisyonundaki hidroksil grubu hidrojenlerinin çoğunluğu karboksimetil grupları ile değişmiş haldedir (Balsler, 1985). Çapraz bağlanma reaksiyonları için geriye C6'da kalan birkaç hidroksil grubu ve C2 ve C3'teki daha az reaktif hidroksil grupları mevcut kalır. Bu nedenle, CMC'nin çapraz bağlı hale gelmesi ya radyasyona maruz bırakılması, ya da başka bir molekül/yöntem ile yapısının değiştirilmesi ile mümkün olur (Wach ve diğ., 2003).

Radyasyonla çapraz bağlanmanın, literatürde farklı dozlarla, CMC'nin farklı substitüsyon dereceleriyle ve farklı konsantrasyonlarıyla denemeleri mevcuttur (Wach ve diğ., 2001). Bu yöntem uzaklaştırılması gereken bir kimyasal olmadığı için avantajlı olsa da, hazırlanan hidrojel in bozunma hızının, radyasyonla çapraz bağlanmasından daha hızlı olması ve yüksek

oranda çapraz bağlanmış CMC'nin bile sonradan bozunabilmesi nedeniyle geliştirilmeye ihtiyaç duymaktadır (Liu ve diğ., 2002; Fei ve diğ. 2000).

Kimyasal çapraz bağlayıcılar kullanılarak CMC'nin bir ağ yapısı haline getirilmesi, literatürde geniş çapta yer bulmuştur. En yaygın kullanılan çapraz bağlayıcılar *N*, *N'*-metilenbisakrilamit (NMBA) ve glutaraldehitir (Kuwabara ve Kubota, 1996; Zhou ve diğ., 2013; Rokhade ve diğ., 2006; Işıklan, 2006). Bunlar dışında divinil sülfon, etilen glikol diglisidil eter (EGDE), polietilen glikol diglisidil eter (PEGDE), epiklorohidrin (ECH) ve genipin kullanılan çalışmalar da mevcuttur (Bütün ve diğ., 2011; Kono ve diğ., 2013; Kono, 2014; Bajpai ve Shrivastava, 2005; Chang, 2010; Muhamad ve diğ., 2011). Fakat bu bağlayıcılar toksik kalıntılara neden olduğu için, medikal uygulamalarda tercih edilmemektedir.

Bunlar dışında CMC'yi çapraz bağlı hale getirmek için ısıtma soğutma döngülerinden, veya iyonik ve elektrostatik etkileşimlerden faydalanılabilir. Örneğin Xiao ve Gao'nun yaptığı (2007) çalışmada, PVA'nın uyarıya duyarlılık özelliklerini geliştirmek için CMC kullanılmış, malzemelerin çapraz bağlanması için de ısıtma-soğutma (freeze-thawing) döngülerinden faydalanılmıştır. Ghanbarzadeh ve diğ. (2010) ise, CMC gibi suya duyarlı olan nişasta bazlı filmler geliştirilmesi için sitrik asidi seçmiştir. Sitrik asidin (CA) multikarboksil yapısı nedeniyle çapraz bağlayıcı olarak davranabileceği ve nişasta ve CMC molekülleri arası kovalent bağları oluşturarak suya direnci ve mekanik mukavemeti arttırabileceği düşünülmüştür. Başka bir örnek de Zhao ve diğerlerinin (2009) geliştirdiği kitosan/CMC pervaporasyon membranıdır. Kitosanla geliştirilen membranların hidrofilik karakteri seçici geçirgenliğe engel olduğu için, benzer yapıdaki CMC eklenmiş ve hidroklorik asit (HCl) ortamında iyonize edilerek polielektrolit kompleksler oluşturmaları sağlanmıştır.

CMC yapısında fiziksel çapraz bağlanma oluşturabilen bir diğer malzeme ise kildir. Kil ilavesi, mekanik mukavemetin artmasını, malzemenin hafiflemesini ve ısı direncinin artmasını sağlar; nem, oksijen, karbondioksit, ultraviyole radyasyon ve uçuculara karşı bir bariyer oluşturur (Almasi ve diğ., 2010). Ayrıca düşük maliyeti nedeniyle, geleneksel çapraz bağlayıcılara göre büyük bir avantaj sağlar.

2.2. KİLLER

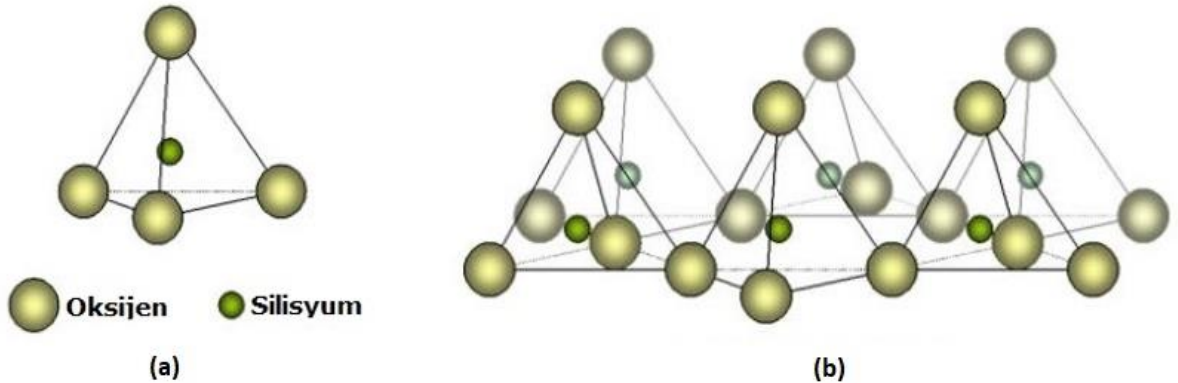
Killer esas olarak toprak, tortu ve kayaların birleşmesiyle meydana gelmiş, yeterli miktarda su varlığında plastikleşen, kurutularak veya pişirilerek sertleşen, ince taneli minerallerden oluşan

doğal malzemeler olarak tanımlanır (Guggenheim ve Martin, 1995). Tabakaları arasındaki geniş yüzey alanları, optimum reolojik özellikleri ve mükemmel adsorplama kapasiteleri nedeniyle killeri, birçok farklı araştırmanın konusu olmuştur (López-Galindo ve diğ., 2007). Killeri özellikle farmasötik formülasyonlarda, kimyasal inertliği ve düşük miktarda toksik etkiye sahip olması veya hiç toksik olmaması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (Carretero, 2002).

2.2.1. Kil Minerallerinin Yapısı

Killer; yer kabuğu oluşurken varolan birincil minerallerin, fiziksel ve kimyasal değişime uğrayarak ikincil mineralleri (fillosilikatlar) oluşturmasıyla meydana gelen, toprak boyutundaki ($< 2 \mu\text{m}$) fraksiyonu baskın olan bir grup sulu alüminosilikattır (Barton ve Karathanasis, 2002). Kil mineralleri, amorf (allofen) ve kristalin (iki katmanlı, üç katmanlı, düzenli birleşik katmanlı ve zincir yapılı) olarak iki grupta incelenir (Grim, 1953). Kristalin kil mineralleri genellikle tetrahedral ve oktahedral birimlerden oluşan katmanların üst üste dizilmesiyle meydana gelir.

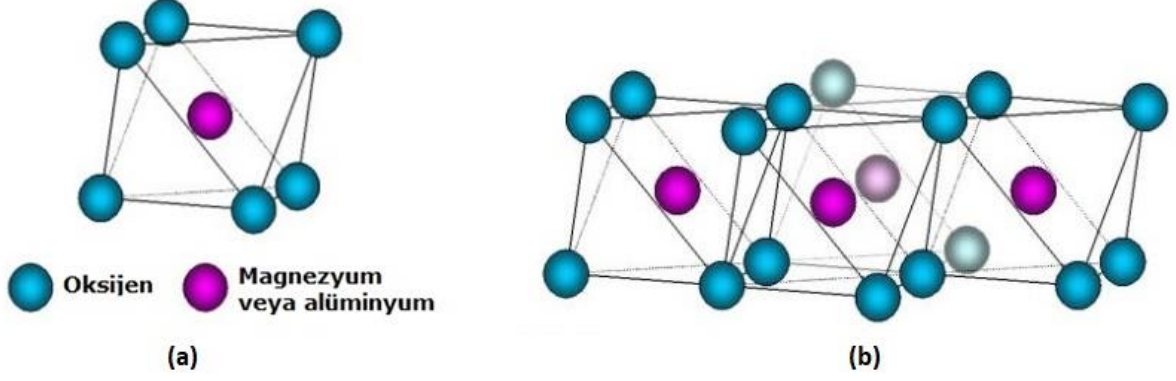
Tetrahedral birim, dört tane oksijen atomuyla çevrili silisyum atomundan oluşan düzgün dörtyüzlü şeklindedir. Merkez atom etrafındaki oksijenlerle yükünü eşit olarak paylaşır ve her bir oksijenin eksi yüklü olmasına neden olur. Bu birimdeki üç oksijen atomu eksi yüklerini diğer tetrahedral birimlerle paylaşır ve katman uzamış olur; kalan oksijen atomu yükünü ya diğer katyonlarla (Mg^{2+} , Fe^{2+} , Al^{3+} vb.) bağlanarak, ya da oktahedral birime bağlanarak nötralize eder (Mukherjee, 2013).



Şekil 2.3: a) Tetrahedral birim yapısı, b) Tetrahedral katman yapısı (Jordán, 2014).

Oktahedral birim; alüminyum, demir veya magnezyum atomunun, altı tane oksijenden veya hidroksil grubundan (apikal anyonlar) eşit uzaklıkta olacak şekilde, düzgün sekiz yüzlü

oluşturacak biçimde yerleştiği yapıdır. Eğer oktahedral katyonlar üç değerlikli ise, katmandaki her apikal anyon yükünü nötrlemek için iki katyonla çevrelenir (Murray, 2006).



Şekil 2.4: a) Oktahedral birim yapısı, b) Oktahedral katman yapısı.

Fillosilikatların yapısı, 1:1 veya 2:1 oranlarında yoğunlaşabilen tetrahedral ve oktahedral tabakalardan, anizotropik katmanlar oluşması esasına dayanır. Katmanlar negatif (kil minerallerinin çoğu gibi), pozitif (hidrotalsit gibi çifte katmanlı hidroksit yapılarında olduğu gibi) veya temel olarak yüksüz (talk ve pirofilit gibi) olabilir. Katman yük yoğunluğu ve dengeleyici katyonun yapısı, birçok önemli yüzey ve kolloidal özelliği belirler (Brigatti ve diğ., 2006).

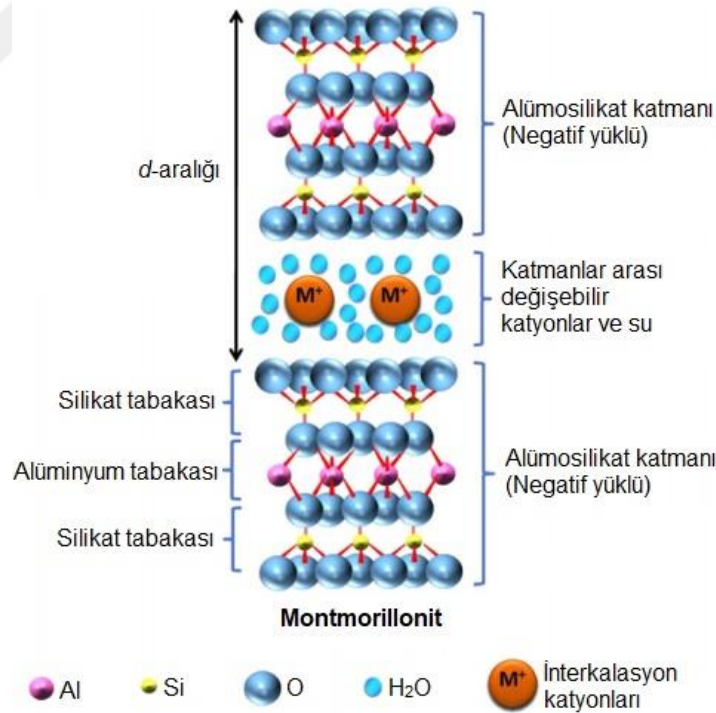
Tabakalı kil mineralleri genel olarak kaolinitler, illitler, attapulgitler (paligorskitler) ve smektitler olarak gruplandırılabilir. Kaolinitler 1:1 katmanlı genişleyebilen bir kafes yapısına sahip olmayan plaka benzeri parçacıklardan oluşur, yapıda güçlü hidrojen bağları mevcuttur. Bu nedenle tabakalar arasında su giremez. İllitler 2:1 katmanlıdır ve kaolinitlerle aynı yapıya sahiptir, fakat katmanlar arasında su girememesinin sebebi potasyum iyonunun yüksek katman yükünden kaynaklanan, güçlü katmanlar arası bağlanmadır. Attapulgitler de 2:1 yapısına sahiptir ama diğer kil minerallerinden yapısal olarak farklıdır; çünkü oktahedral tabaka sadece bir yönde uzar ve tetrahedral tabakalar, sıralı tetrahedral birimlerin periyodik olarak ters çevrilmesiyle şeritlere ayrılır. Attapulgitlerin çeşitli sıvıların viskozitesini artırabilme özelliği olsa da, bu viskozite değişimi kimyasal değil fizikseldir (Luckham ve Rossi, 1999; Murray, 2006).

Smektitler 2:1 katmanlı grubun bir diğer üyesidir, iki tetrahedral katman arasında oktahedral katman bulunur. Bu bağlanmada, oksijen atomları birbirinin karşısındadır ve katmanlar arasındaki bağ zayıftır. Ayrıca, katmanların yüzeyinde, izomorfik değişebilirlikten kaynaklanan

yüksek bir zıt potansiyel vardır. Bu iki faktör, suyun ve diğer katyonların nüfuzuna bağlı olarak tabakalar arasındaki aralığın genişlemesine katkıda bulunur. Bu yüzden smektitler, tüm tabaka yüzeylerinin hidrasyonunun ve katyon değişiminin mevcut olduğu, genişleyen bir kafes yapısına sahiptir (Luckham ve Rossi, 1999).

2.2.2. Montmorillonit

Bahsedildiği gibi smektitlerin yapısındaki en büyük özellik katmanlardaki katyonların değişebilmesidir. Bu 2:1 yapıdaki mineralde oktahedral tabakadaki Al^{+3} yerine Fe^{3+} , Fe^{2+} ve Mg^{2+} geçerek önemli bir yük eksilmesi gerçekleşebilir. Ayrıca tetrahedral tabakalarda silikonun alüminyum ile yer değiştirmesiyle yine bir yük dengesizliği oluşabilir. Bu net pozitif yük eksikliği, birim tabakalar ve kenarlar tarafından tutulan değiştirilebilir katyonlar ile dengelenir. Bu nedenle eğer değiştirilebilir katyon sodyum olursa mineral sodyum montmorillonit, kalsiyum olursa kalsiyum montmorillonit, lityum olursa hektorit, demir olursa nontronite olur (Murray, 2006).



Şekil 2.5: Montmorillonitin genel yapısı (Ng ve Plank, 2012).

Bu çalışmaya konu olan sodyum montmorillonit çok küçük ince pullardan oluşur, bu da 150-200 m²/g arasında yüksek bir yüzey alanı oluşturur. Yüksek yüzey alanı ve yüksek tabaka yükü, %70'i katı olan düşük viskoziteye sahip kaolinitin tersine, sodyum montmorillonite yüksek bir

emcilik ve %5 gibi düşük katı madde konsantrasyonlarında bile çok yüksek bir viskozite elde etme yeteneği sağlar. Ayrıca katyon değiştirme kapasitesi nedeniyle, sodyum montmorillonitler suya yerleştirildiğinde 10-15 kat şişme kapasitesine sahiptir. Sodyum montmorillonitin eşsiz bir diğer özelliği ise tiksotropidir. Tiksotropi, karıştırıldığında veya çalkalandığında akışkan hale gelen çözeltinin, bekletildiğinde jel oluşturma yeteneğidir. Bu özellik sodyum montmorilloniti mükemmel bir süspansiyon ajanı yapar (Murray, 2006).

2.3. POLİMER-KİL NANOKOMPOZİTLERİ

Kompozit, her ikisinin de en iyi özelliklerini harmanlamak amacıyla karıştırılan iki veya daha fazla farklı malzemenin bir kombinasyonu olarak tanımlanır. Dolayısıyla nanokompozit, bileşenlerden en az birinin boyut olarak nano boyutta (10^{-9} m) olduğu kompozit malzemedir (Twardowski, 2007). Matris doğasına bağlı olarak, nanokompozitler şu üç kategoriden birinden olabilir:

- Polimerik,
- Seramik,
- Metalik (Utracki, 2004).

Polimerik nanokompozitler bir polimerik malzemedden (örneğin termoplastikler, termosetler veya elastomerler) ve takviye edici en az bir boyutu nano ölçekli malzemedden oluşur. Polimer nanokompozitler; mekanik özellikler, gaz bariyeri özellikleri, termal stabilite, yangın geciktirme ve diğer alanlarda malzemenin önemli gelişmeler göstermesini sağlamaktadır. Polimer nanokompozit özelliklerini etkileyen birçok faktör vardır:

- Eriyikten dökme, çözücüyle harmanlama, eş anlı (*in-situ*) polimerizasyon ve emülsiyon polimerizasyonu gibi sentez yöntemleri,
- Polimer nanokompozit morfolojisi,
- Nanopartiküllerin tipleri ve yüzeye etkileri,
- Kristalinite, molekül ağırlığı, polimer kimyası ve termoplastiklik/termosetlik gibi polimer matrisi özellikleri (Koo, 2006).

Polimer matrisli nanokompozitlerde dikkate alınması gereken en önemli konu, nano-dolgu maddelerinin yığın polimer matristeki dağılımıdır. Nanomalzemelerin homojen dağılımı materyalin özelliklerinin gelişmesini sağlar. Ancak, nanomateryaller arasındaki zayıf Van der

Waals kuvvetlerine bağı parçacıkların kümeleşme eğilimi, özelliklerin bozulmasına neden olabilir (Parameswaranpillai, 2017).

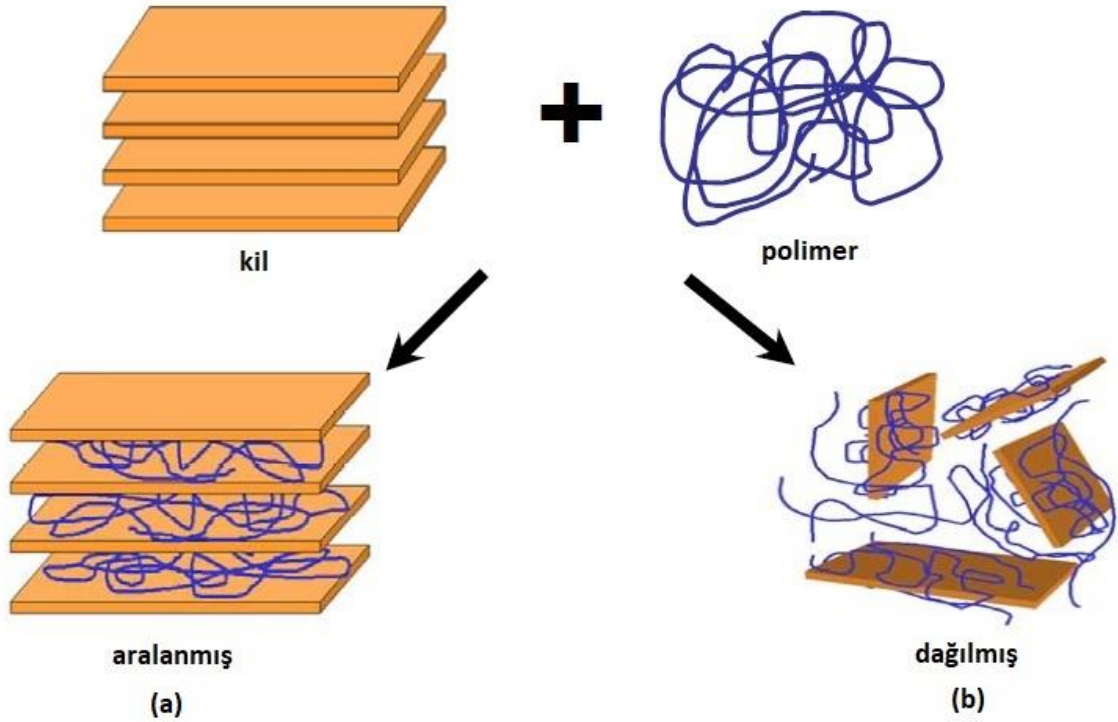
İlk başarılı polimer-kil nanokompozit, 90lı yılların başında, Toyota Merkez Araştırma&Geliştirme Şirketi'nden bir araştırma ekibinin öncü çabalarıyla, Naylon 6-kil hibrit formunda ortaya çıkmıştır (Usuki ve diğ., 1993). Polimer-kil nanokompozitler, yüksek boyutsal stabilite, ısı deformasyon sıcaklığı, gaz bariyeri performansı, seçici gaz geçirgenliği, optik berraklık, alev önleme gibi mükemmel özellikleri nedeniyle saf polimer veya geleneksel kompozitler (mikro ve makro kompozitler) ile karşılaştırıldığında, son yıllarda hem bilim adamları hem de mühendisler tarafından oldukça ilgi çeken yeni bir malzeme sınıfıdır.

2.3.1. Polimer-Kil Nanokompozitlerin Yapısı

Polimer-kil nanokompozitler, bir organik faz (polimer) ve bir inorganik fazdan (silikat) oluşan hibrit yapılardır. Silikat türü nanokompozitin yapı içindeki dağılımının türünü belirler. Kullanılan silikatlar genel olarak montmorillonit, vermikulit, hektorit, saponite gibi tabakalı silikatlar ailesine aittir. Her katman, kendisine komşu katmandan bir galeri veya interstratum adı verilen bir Van der Waals boşluğu ile ayrılır. Bu galeriler genellikle kristali oluşturan atomların izomorfik ikamesiyle oluşan, negatif yükü dengeleyen katyonlarla kaplanır. Bir galerideki her katyon için oluşan kısmi pozitif yük, onu oldukça hidrofilik hale getirir. Örneğin montmorillonit, önemli bir hidrasyon enerjisine sahiptir. Galerilerinde tutabileceği büyük miktarda su, bu kısmi yükleri iyon-dipol etkileşimleri ile nötralize eder (Utracki, 2004).

Polimer-kil nanokompozit hibritleri iki sınıfa ayrılır:

- Tabakaların aralandığı (intercalated) nanokompozitler
- Tabakların tamamen dağıldığı (exfoliated) nanokompozitler



Şekil 2.6: Polimer-kil nanokompozit oluşumu ve sınıfları a) aralanmış, b) dağılmış (Mittal, 2010). Aralanmış nanokompozitlerde tek bir polimer zinciri, galerileri düzenli ve laminaları değişime uğramamış silikat tabakaları arasına girerek tabakaların aralanmasına neden olur. Tabakalar ve dolayısıyla polimer tarafından işgal edilen alan arasındaki mesafe tipik olarak birkaç nanometre mertebesindedir. İkinci sınıftaki nanokompozitlerde ise silikat katmanlar, polimer matrisinde tamamen dağılmıştır. Katmanların sıralı yapısı kaybolur ve katmanlar arası mesafe polimer zincirinin kıvrımlı yapısına göre şekillenir. Aralanmış nanokompozitler sınırlı bir karışabilirlik gösterirken, dağılmış nanokompozitlerde polimer ve kilin tamamen birbiri içine geçmiş olduğu söylenebilir (Zanetti ve diğ., 2000).

2.3.2. Polimer-Kil Nanokompozitlerin Hazırlanışı

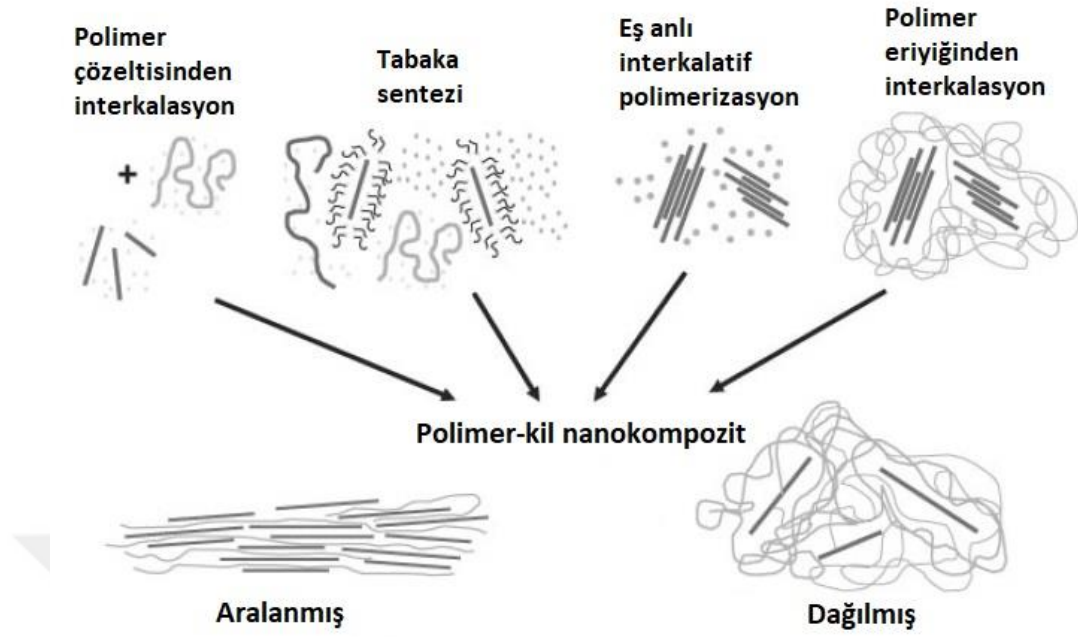
Polimer-kil nanokompozitlerinin hazırlanmasında kil ve polimer türü, kullanılacak hazırlanma yönteminin seçilmesinde önemli bir kriterdir. Polimer-kil nanokompozitlerin hazırlanması temel olarak dört kategoride incelenmektedir:

- Tabaka sentezi (sol-jel yöntemi): Bu teknikte, kil mineralleri polimer matrisi içinde, polimer ve silikat yapı bloklarını içeren sulu bir çözelti (veya jel) kullanılarak sentezlenir. İşlem sırasında polimer, inorganik konak kristallerin büyümesini kolaylaştırır ve bu sırada

tabakalar içinde hapsolür. Teorik olarak bu yöntem, silikat tabakalarının, onyum iyonunun varlığına gerek kalmaksızın, tek adımda dağılmasını sağlama potansiyeline sahip olsa da, ciddi dezavantajlar barındırmaktadır. Her şeyden önce, kil minerallerinin sentezi genellikle polimerlerin bozunmasına neden olan yüksek sıcaklıklar gerektirir. Diğer bir problem ise büyüyen silikat tabakalarının yığınlaşma eğilimidir. Bu nedenle bu teknik, çifte katmanlı hidroksit bazlı nanokompozitlerin sentezi için yaygın olarak kullanılmasına rağmen, katmanlı silikatlar için çok daha az kullanılmaktadır (Papaspırides ve Pavlidoua, 2008).

- Polimer eriyiğinden interkalasyon: Bu, kompozitlerin termoplastik matrislerle, özellikle poliolefinlerle elde edilmesi için en çok kullanılan yöntemdir. Polimer eriyiği toz halindeki kil ile karıştırılır ve matriks içindeki kil katmanlarının homojen dağılımını elde etmek için yoğun şekilde karıştırılır. Eğer tabaka yüzeyleri, seçilen polimer ile yeterince uyumlu ise, polimer ara tabaka boşluğuna girebilir ve aralanmış ya da tamamen dağılmış bir nanokompozit oluşabilir (Mittal, 2010).
- Eş anlı interkalatif polimerizasyon: Bu teknikte katmanlı silikat, sıvı monomer (veya bir monomer çözeltisi) içinde şişirilir, böylece tabakalar arasında polimerleşme meydana gelebilir. Polimerizasyon; ısı veya radyasyon ile, uygun bir başlatıcının difüzyonuyla veya monomer tarafından şişme aşamasından önce katmanlar arası katyonik değişim yoluyla sabitlenmiş bir organik başlatıcı/katalizör ile başlatılabilir (Alexandre ve Dubois, 2000).

Polimer çözeltisinden interkalasyon: Bu yöntem, polimer veya prepolimerin çözünür olduğu ve silikat tabakalarının şişebilir olduğu bir çözücü sistemine dayanmaktadır. Tabakalı silikat ilk olarak su, kloroform, toluen gibi bir çözücü içinde şişirilir. Polimer ve tabakalı silikat çözeltileri karıştırıldığında, polimer zincirleri aralanır ve silikatın katmanları arasındaki çözücüyle yer değiştirir. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra polimer-kil nanokompozitler ile sonuçlanan interkale yapı kalır (Okamoto, 2004).



Şekil 2.7: Polimer-kil nanokompozitlerin hazırlanış yöntemleri (Koo, 2006).

Bunlar dışında ısıtma-soğutma (freeze-thaw) döngüleri, beraber çöktürme (co-precipitation) yöntemi, radyasyonla çapraz bağlama ve çözeltiden döküm tekniği de (casting method), CMC-kil nanokompozitlerinin hazırlanışında kullanılan yöntemlerdendir ve sonraki bölümlerde ayrıntılı olarak bahsedilmiştir.

2.3.3. Polimer-Kil Nanokompozitlerin Karakterizasyonu

Polimer-kil nanokompozitlerin karakterizasyonunda en çok kullanılan yöntemler X-ışını diffraksiyonu (XRD) ve geçirimli electron mikroskobu (TEM) analizleridir. Bunların yanında taramalı elektron mikroskobu (SEM), Fourier-dönüşümlü infrared spektrofotometre (FTIR) ve termogravimetrik analiz (TGA) de kullanılabilir.

XRD analizinde numune yüzeyine X-ışını gönderilir ve ışının tabakalar arası kırınımının oluşturduğu desenler incelenir. Bragg bağıntısı (Denklem 2.1) kullanılarak kilin, sıralı kristalin tabakaları arasındaki mesafe ölçülür;

$$\sin\theta = n\lambda/2d \quad (2.1)$$

Burada d , kristalin fazdaki atomik düzlemler arasındaki boşluğu ve λ , x-ışını dalga boyunu göstermektedir. Kırılmış x-ışınının yoğunluğu, kırınım açısı 2θ 'nın ve numunenin oryantasyonunun bir fonksiyonu olarak ölçülür. Bu kırınım modeli, numunenin kristal fazlarını

tanımlamak ve yapısal özelliklerini ölçmek için kullanılır. XRD analizi numuneye veya etrafa tahribat vermez ve numune hazırlamak için fazladan bir çaba harcamaya gerek yoktur. Oluşan polimer nanokompozitin türünü belirlemek için boşluk değişimi (artış veya azalma) bilgisi kullanılır;

- Aralanmamış (*d*-boşluğu değişimi yok)
- Ayrışmış (*d*-boşluğu azalmış)
- Aralanmış (*d*-boşluğu artmış)
- Dağılmış (*x*-ışını kırınımının dışında veya bir sinyal vermeyecek kadar geniş ve düzensiz *d*-boşluğu) (Koo, 2006).

$2\theta \cong 2^\circ$ gibi düşük yayılma açılarında, yani $d > 8.8$ nm aralığında, XRD yayılım yoğunluğu ve çözünürlüğü düşmektedir. Bu aralık içinde TEM, aralanma/dağılma derecesini belirlemek için kullanılabilir (Utracki, 2004). TEM, katmanlı yapıların karakterizasyonu açısından en önemli yöntemlerden biridir, çünkü nanokristalin içinde ve yüzeyindeki atom dağılımı üzerinde gerçek bir uzay görüntüsü sağlar. Bazı yapısal özellikler, XRD ile açığa çıkarılabilse de, tek tek nanopartiküllerin doğrudan görüntülenmesi sadece TEM ve tarama probu mikroskobu (SPM) kullanılarak mümkündür (Wang, 2000).

2.3.4. CMC-Kil Nanokompozitleri ile İlgili Literatür Çalışmaları

Karboksimetil selülozun çeşitli kil türleriyle gerek çapraz bağlandığı, gerekse özelliklerinin iyileştirildiği çalışmalar, literatürde geniş olarak yer bulmaktadır. Farklı moleküler ağırlıklara sahip CMC'lerin kıvam arttırıcı olarak kullanıldığı kaolin süspansiyonları (Conceição ve diğ., 2003), CMC-rekortit süperabsorban nanokompozitleri (Wang ve Wang, 2011), halloysit kullanılarak sentezlenen CMC-halloysit süperporlu kompozit kriyojeller (Sengel ve diğ., 2017), diklofenak salımı için attapulgit içeren pH'a duyarlı CMC-aşı-poli(akrilik asit) hidrojel boncukları (Wang ve diğ., 2011), sentetik laponit kili kullanılarak organik CMC matrisinin geliştirildiği nanokompozit membran (Oliveira ve diğ., 2015) ve sitrik asitle çapraz bağlı CMC-bentonit pH-tetikleyici ilaç salım sistemi (Sarkar ve Singh, 2017) bu uygulamalardan bazılarıdır.

CMC'nin literatürde en çok birlikte kullanıldığı kil türlerinden biri çifte katmanlı hidroksitlerdir (layered double hydroxide-LDH). LDH, kolay elde edilmesi, biyouyumluluğu ve pH'a karşı

duyarlılığı nedeniyle biyomolekül taşıyıcı olarak tercih edilen anyonik bir kil türü olmasına rağmen asit ortamında dayanıksızlığından ötürü polimerik bir malzemeyle kullanılmalıdır. Yadollahi ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalarda CMC-LDH nanokompozitlerini beraber çöktürme ve çözeltiden döküm yöntemleriyle sentezlemiş, boncuk ve film yapıları elde etmiş, gümüş yükleyerek antibakteriyel hale getirmiş, model ilaç olarak İbuprofen ve Cephalexin yükleyerek salımlarını incelemişlerdir. Şişme davranışı, mekanik dayanım ve ilaç salım etkinliğinin; LDH'ın ilave edilen oranına bağlı olarak iyileştiği görülmüştür (Yadollahi ve Namazi, 2013; Barkhordari ve diğ., 2014; Yadollahi ve diğ., 2014; Yadollahi ve diğ., 2015; Barkhordari ve Yadollahi, 2016). Bunların yanı sıra LDH-CMC/gliserolle-plastikleştirilmiş nişasta(GPS) esaslı nanokompozitler de, çözeltiden döküm tekniğiyle sentezlenmiş, LDH miktarının belli bir yüzdeye kadar artması mekanik dayanım ve su buharı geçirgenliği gibi özellikleri geliştirirken, belli bir seviyeden sonrası malzemenin kırılma dayanımının ve termal stabilitenin azalmasına sebep olmuştur (Wu ve diğ., 2011).

CMC-kil nanokompozitlerinde en çok tercih edilen kil türü ise sodyum montmorillonittir (NaMMT). CMC birçok çalışmada MMT katmanları arasında interkale olabilen bir ajan olarak kullanılmıştır, MMT de CMC'nin suya hassasiyetini geliştirerek daha mukavemetli yapılar elde edilmesini sağlamıştır. CMC-MMT nanokompozitlerinin çapraz bağlanmasında genellikle kimyasal çapraz bağlayıcılar, ısıtma-soğutma döngüleri ve çözeltiden döküm tekniği kullanılmıştır.

Kimyasal çapraz bağlayıcılar kullanılan çalışmalara örnek olarak Qiu ve Yu'nun hazırladığı (2008) CMC ile modifiye edilmiş MMT/PAA nanokompozit süper absorban polimerleri; Bao ve diğerlerinin hazırladığı (2011) CMC ve MMT'ye akrilik asit (AA)/akrilamid (AM)/2-akrilamido-2-metil-1-propansülfonik asit (AMPS) aşılansız süperabsorban polimerler; Mahdavinia ve diğerlerinin geliştirdiği (2017) diklofenak sodyumun kontrollü salımı için CMC-aşı-poliakrilamid/MMT bazlı manyetik alan ve pH-duyarlı nanokompozit hidrojeller; çapraz bağlayıcı olarak *N, N'*-metilenbisakrilamitin (NMBA) kullanılması gösterilebilir. Ayrıca Sathiyarayanan ve diğerleri (2015) CMC/PEG/MMT üçlü harmanlarını, 1:1:1 oranında ham halleriyle ve çapraz bağlayıcı olarak gluteraldehit varlığında sentezlemiş ve yapısal özelliklerini karakterize etmiştir.

Isıtma-soğutma döngülerinin CMC-MMT nanokompozitlerini çapraz bağlamak için kullanıldığı örnekler de literatürde mevcuttur. Örneğin Guo ve diğerlerinin yaptığı çalışmada

(2013), dialdehit CMC (DCMC)-çapraz bağlı-jelatin içinde MMT dağıtılmış filmler, bu yöntemle elde edilmiş ve MMT'nin filmlerin yapı ve özelliklerine nasıl etki ettiği araştırılmıştır. Diğer bir araştırmada Salmawi ve Ibrahim (2011), CMC/MMT hidrojelleri sentezlemek için ısıtma-soğutma döngülerini takiben ışın yayılımı uygulamasının yanı sıra çözeltilere NMBA eklemişler ve kilin şişme davranışı üzerine etkilerini incelemişlerdir.

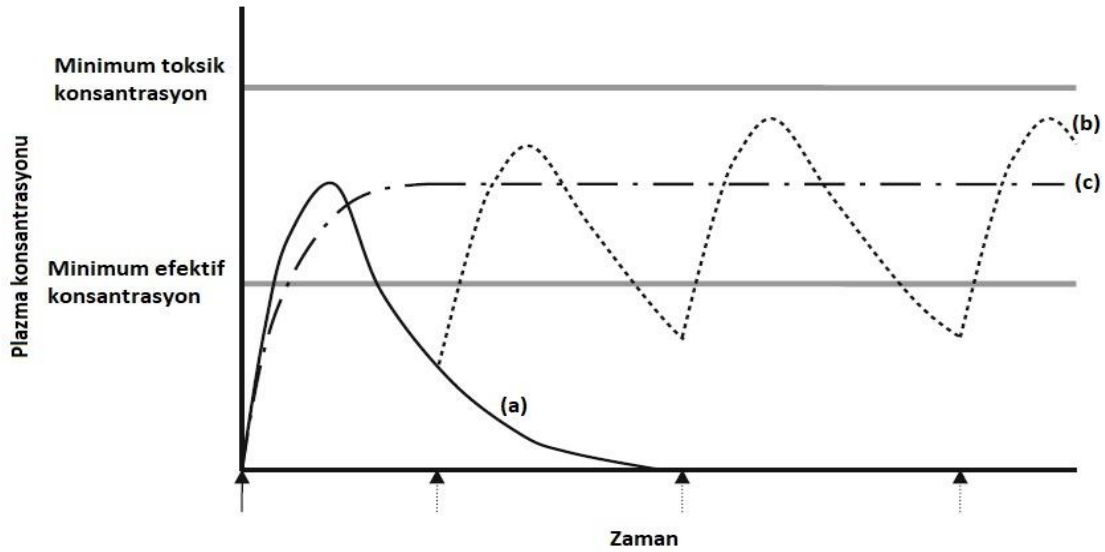
CMC-MMT nanokompozitlerinin hazırlanmasında en çok kullanılan yöntem ise çözeltiden döküm tekniğidir. Taghizadeh ve Sabouri yaptıkları çalışmalarda; polivinil alkol (PVA)/nişasta/CMC/MMT harmanlarını plastikleştirici olarak gliserol kullanarak sentezlemiş ve termal bozunma, mekanik mukavemet, biyobozunurluk, selüloz ve α -amilaz enzimleriyle etkileşimleri gibi davranışlarını incelemişlerdir (Taghizadeh ve Sabouri, 2013a; Taghizadeh ve Sabouri, 2013b; Taghizadeh ve diğ., 2013). Almasi ve diğerleri (2010), PVA yerine sitrik asit (CA) kullanarak nişastayı modifiye etmiş ve CA/nişasta/CMC/MMT filmlerini sentezlemişlerdir. Yu ve diğerleri ise (2014), CMC-MMT nanokompozitlerini düşük metoksilli pektin (low methoxyl pectin-LMC) kullanarak geliştirmişler ve çapraz bağlama için CaCl_2 'ün iyonik etkisinden yararlanmışlardır. Dikkat çeken başka bir çalışmada ise Gutiérrez ve diğerleri (2012) CMC-MMT nanokompozitlerini, iyileştirici özellikleriyle bilinen yerel bir bitki olan Murta (*Ugni molinae* Turcz) yapraklarının ekstraktı ile aktifleştirmişlerdir. Tüm bu çalışmalarda MMT'nin CMC'nin suya hassasiyetini ve mekanik dayanımını geliştirdiği, su ve nem tutma özelliğini arttırdığı ve termal dayanımı iyileştirdiği görülmüştür.

2.4. KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ

Farmasötik ve biyolojik terapötiklerin etkileri sıklıkla; kısa yarılanma ömrü, kötü etkinleşme süresi ve fiziksel ve kimyasal dengesizlikler gibi özellikleri nedeniyle sınırlanmaktadır (James ve diğ., 2014). Bu maddeler vücuda girdiğinde, dozun sadece çok küçük bir kısmı, ilgili reseptörlere veya etki alanlarına ulaşmaktadır ve dozun çoğu, ya "doğru" dokudan çok hızlı çıkarılıp "yanlış" doku içine alınarak boşa harcanmakta, ya da dokuya ulaşmadan önce yolda fiziksel veya kimyasal bozunmaya uğramaktadır (Allen ve Cullis, 2004).

Kontrollü salım sistemleri; ilaca maruz kalınan zamanın kontrolünü sağlamak, ilacın fizyolojik engelleri aşmasına yardımcı olmak, ilacı zamansız eliminasyondan korumak ve vücudun başka bir yerinde ilaca maruziyeti en aza indirirken, ilacın istenen eylem bölgesine kadar ulaşmasını sağlamak üzere tasarlanmıştır. Kontrollü salım sistemleri ayrıca, uygulama sıklığını azaltarak

hastanın ilaca uyumunu artırabilir ve etken maddelerin performansındaki değişkenliği azaltabilir. Kontrollü salım sisteminin kullanılmadığı farmasötik maddenin salımı için alınan doz, kandaki ilaç konsantrasyonunda hızlı bir artış ve takip eden hızlı bir azalmaya neden olur. İlaç “minimum toksik konsantrasyon” ile “minimum efektif konsantrasyon” arasında sınırlandırılan terapötik aralığın içinde çok az zaman harcar. Dolayısıyla tekrarlayan bir dozlama gerekmektedir ve ilaç konsantrasyonunu sınırlar içinde tutmak ve bunu sürdürmek zordur. Serbest bırakmayı uzatan dozaj formları, uzun süre boyunca terapötik aralık içinde ilaç konsantrasyonunu koruyabilir ve yetersiz doz veya toksisite ataklarını minimuma indirebilir. Bu tür bir kontrol; ilacın emilim, dağılım, metabolizma ve atılım dahil olmak üzere ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini sabit tutar ve ilaç etkisinin sürekliliğini sağlar. Şekil 2.8’de farklı dozaj formları uygulandığında oluşabilecek salım profilleri gösterilmektedir (Siegel ve Rathbone, 2012).



Şekil 2.8: Çeşitli salım profilleri a) tek doz, b) tekrarlanan dozlar, c) kontrollü salım.

İlaç salımı gün geçtikçe üzerinde yapılan çalışmaların arttığı bir bilim dalıdır. Bunun nedenlerini üç temel maddede inceleyebiliriz:

- 1) Yeni bulunan ama tedavide öncül olabilecek, suda çözünürlüğü veya hedef dokuya nüfuzu veya her ikisi de zayıf, düşük molekül ağırlıklı moleküller ve biyomakromoleküller,
- 2) Fiziksel özellikleri iyi anlaşılammış veya şüpheli raf ömrü sorunlarına sahip biyolojik materyallerin artan kullanımını ve

- 3) Yan etkilere sahip etken maddelerin, bu etkileri gösterdikleri bölgelerden uzaklaşırsa, ilacın daha efektif olarak kullanılabilceğinin farkına varılması (Icheebu, 2006).

Dolayısıyla günümüz dünyasında ilaç salım sistemlerinin daha kontrollü, daha hedefe yönelik olması; doğrudan hedef bölgeyle etkileşim kurması gerekmektedir.

2.4.1. Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması

Etken maddelerin bir sistemden salınabileceği üç temel mekanizma vardır (Bajpai ve diğ., 2010):

2.4.1.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler

Difüzyon kontrollü dozaj formları, matris ve rezervuar (membran) tipi sistemler olmak üzere iki profilde incelenir. İlaç salım hızını kontrol edici malzeme (genellikle bir polimer), bir çekirdek-kabuk yapısına göre ayrılıp, ilaç merkezde yer alır ve salım hızını kontrol edici malzeme bu ilaç deposunu çevreleyen bir zar oluşturursa bu, “rezervuar sistemi” olarak adlandırılır. Aksine ilaç, salım hızını kontrol edici malzeme tarafından oluşturulan sürekli bir matris içinde homojen olarak dağıtılmışsa bu, “monolitik sistem” olarak adlandırılır (Siepmann ve diğ., 2012).

2.4.1.2. Kimyasal Kontrollü Sistemler

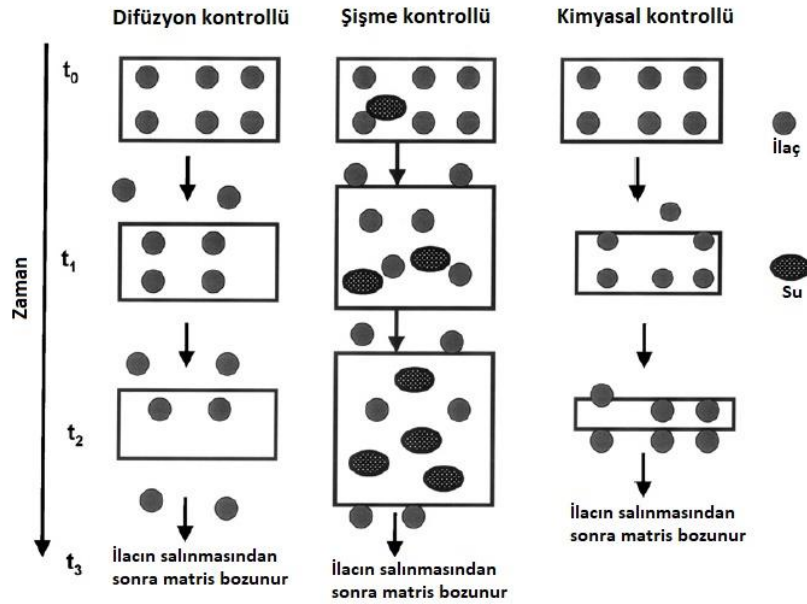
Kimyasal olarak kontrol edilen sistemlerin iki sınıfı vardır: zincire takılı sistemler ve vücutta parçalanabilen sistemler. Zincire takılı sistemler ilaç molekülünün, polimerin omurgasına kimyasal olarak bağlı olduğu sistemlerdir. Vücutta enzimlerin ve biyolojik sıvıların varlığında, sistem kimyasal hidroliz veya enzimatik parçalanmaya uğrar ve eşzamanlı olarak ilaç kontrollü bir hızda salınır. İlaç, polimere doğrudan veya bir “aralayıcı grup” vasıtasıyla bağlanabilir.

Vücutta parçalanabilir sistemlerde, ilacın kontrollü salımı polimerin yavaş yavaş ayrışmasını takiben gerçekleşir. İlaç, polimer boyunca muntazam bir şekilde dağılmıştır ve polimer parçalanırken yavaş yavaş salınır. Vücutta parçalanabilir sistemlerin iki önemli avantajı (1) ilaçların tükenmesinden sonra polimerlerin ayrıca vücuttan çıkarılmasına gerek olmaması ve (2) ilacın hidrofilik olmak zorunda olmamasıdır. Aslında bu faktörlerden ötürü, biyolojik olarak bozunabilen polimerlerin gelecekteki kullanımının, herhangi başka tipteki polimerlerden çok daha fazla artması muhtemel görünmektedir (Ranade ve Cannon, 2011).

2.4.1.3. Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

Çözücü ile harekete geçen sistemler, bazı kaynaklarda sadece şişme kontrollü sistemler başlığı altında toplansa da, iki farklı mekanizmada incelenebilir: şişme kontrollü sistemler ve ozmotik kontrollü sistemler. Şişme kontrollü sistemlerde, polimer çözülmeden büyük miktarda su tutar. Sistem üç boyutlu bir ağ oluşturmak için çapraz bağlanmış, hidrofilik makromoleküllerden oluşmaktadır. Bu tür sistemlerin özelliği, düşük molekül ağırlıklı çözücüler için, polimerin şişmesiyle kontrol edilen bir hızda geçirgenliktir.

Ozmotik olarak kontrol edilen sistemlerde ise, bir ilacın düşük bir konsantrasyonunu içeren bir çözücü; yarı geçirgen bir zar boyunca, ilacın yüksek konsantrasyonda olduğu sistemin içine doğru hareket eder. Ozmotik basınç, membranın bir tarafı ile diğeri arasındaki konsantrasyon gradyanını azaltma eğilimindedir. Akışkanın içe doğru hareketi, çözülmüş ilacı küçük bir açıklıktan sistemin dışına itmektedir (Ranade ve Hollinger, 2003).



Şekil 2.9: Kontrollü ilaç salım sistemlerinin şematik gösterimi (Bajpai ve diğ., 2008).

2.4.2. Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Avantaj ve Dezavantajları

Kontrollü ilaç salım sistemleri, kandaki ilaç seviyesini istenen düzeyde muhafaza etmek ve hasta uyumluluğu açısından uygun bir seçenek olsa da, çeşitli durumlarda dezavantajlara da sahip olabilir. Avantajlar şu şekilde sıralanabilir (Welling ve Dobrinska, 1987);

- Dozlama sıklığı azalacağı için kandaki ilaç seviyesi ani artma ve azalmalar göstermez, uzun süre sabit bir seviyeyi koruyabilir.
- Belirli sürelerle tekrarlanan doz alınması gereken ilaçlarda, gece saatleri için doz alma gerekliliği ortadan kalkar.
- İlacın farmakokinetik etkisi artacağı için hasta ve ilaç arasındaki uyum daha hızlı olur ve ilaç dozundan kaynaklanan rahatsızlıklar en aza iner.
- Kandaki ilaç, etkin olduğu seviyede uzun süre sabit kalır.
- İlaç doğrudan etki alanına ulaşır, başka bölgelerde salım gerçekleşmez. Böylece yan etki olasılığı büyük ölçüde azalır ve daha güvenli bir ilaç kullanımı sağlanmış olur.
- Hasta daha az doza ihtiyaç duyacağı için kullanılacak ilaç maliyeti azalır. Bu da hem bireysel, hem de kamusal olarak sağlık harcamalarının azalmasını sağlar.

Kontrollü ilaç salımı yapan sistemlerin dezavantajları ise şöyle sıralanabilir (Ummadi ve diğ., 2013; Ding, 2016);

- Geleneksel dozaj formlarına göre kontrollü salım sistemleri daha yüksek malzeme ve AR&GE maliyetine sahiptir.
- Kontrollü salım yapan sistemler tasarlanırken, istenilen bölgedeki ilaç salım oranına ulaşmak için diğer bölgelerdeki salım hızının kasıtlı olarak az olması sağlanır. Bu tasarım, *in-vitro*'da mükemmel sonuçlar verse de, *in-vivo*'da yetersiz ilaç salımına yol açabilir.
- Doz boşalması, kontrollü salım formülasyonundaki nispeten büyük miktardaki ilacın hızlı bir şekilde salındığı ve ilacın potansiyel olarak toksik miktarının kan dolaşımına girdiği bir olgudur. Doz boşalması, dar bir terapötik indekse sahip olan ilaçlarda ölümlere yol açabilir. Bununla birlikte doz boşalması, endüstride standart haline gelmiş İyi Üretim Uygulamaları (Good Manufacturing Practices, GMP) ile, bir sorun teşkil etmemektedir. Ayrıca hastanın kullanımına (çiğneme, gıdalarla birlikte alma vb.) bağlı olarak dozaj formu değiştirilebilmektedir.

- Hasta, olumsuz bir ilaç reaksiyonu geçirirse ilacın sistemden çıkarılması, kontrollü ilaç salım sistemleri ile daha zordur. Geleneksel dozaj formlarında doz ayarlamaları çok daha basittir, örneğin tabletler iki parçaya ayrılabilir. Fakat kontrollü ilaç salımı yapan sistemin ikiye ayrılması, salım özelliğini kaybetmesine yol açabilir.
- Sistemden salınan ilacın emilmesi için gerekli süre, bireyler arasında değişebilir. Diğer ilaçlarla birlikte uygulama, gastrointestinal sistemde yiyecek varlığı veya yokluğu, yiyecek varsa kalış süresi hastalar arasında farklıdır. Bu durum ayrıca hastadan hastaya, klinik tepkideki değişikliklere de neden olur.

2.5. HİDROJELLER

Hidrojeller; büyük miktarlarda su tutabilen, üç boyutlu, hidrofilik polimer ağları bütünüdür. Ağlar, homopolimerler veya kopolimerlerden oluşur ve kimyasal veya fiziksel çapraz bağların mevcudiyetinden dolayı çözünmez. Fiziksel çapraz bağlar, etkileşimler, iyonik kuvvetler, veya Van der Waals kuvvetleri ve hidrojen bağları gibi zayıf bağlanmalar olabilir. Çapraz bağlar, ağ yapısını ve fiziksel bütünlüğü sağlar ve çözücü ile termodinamik bir uyum oluşturarak ağın şişmesine izin verir (Peppas, 2004).

Çapraz bağlanmanın türüne göre hidrojeller "kimyasal" ve "geri döndürülebilir"- "fiziksel" jeller olarak ikiye ayrılabilir. "Kalıcı" veya "kimyasal" jellerde, kuru halde veya çözelti içinde çapraz bağlanan polimerler ile farklı makromoleküler zincirleri birleştiren kovalent bağlar ağı elde edilebilir. Kimyasal hidrojellerin sentezlenmesinde, kullanılan polimere göre iki farklı yöntem izlenebilir. Bunların ilki üç boyutlu polimerizasyondur ve bu yöntemde hidrofilik bir monomer, bir çapraz bağlayıcı ve başlatıcı varlığında polimerize edilir. Üç boyutlu polimerizasyon genellikle önemli seviyelerde artık monomer ile sonuçlanır. Bu reaksiyona girmemiş monomerler, genellikle toksik ve sürekli olarak hidrojellerden ayrılma eğiliminde olduğundan, hidrojinin saflandırılması gerekmektedir ve bu işlemin tamamlanması birkaç haftaya kadar sürebilir. Saflandırma işleminden kaçınmak için halihazırda suda çözünebilir polimerlerin fiziksel çapraz bağlanması kullanılabilir. Fiziksel çapraz bağlanmış jeller çoğunlukla pH, çözeltinin iyonik kuvveti veya sıcaklık gibi çevresel koşullar değiştirilerek bozunabilir. Kullanılan polimerler çoğunlukla toksik değildir ve çeşitli farmasötik ve biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Caló ve Khutoryanskiy, 2015).

Hidrojel ilaç moleküllerini çevresel etkilere, örneğin midenin düşük pH'ından koruyabilir. Ayrıca çevresel uyaranlara tepki olarak jel yapısını değiştirerek ilaç salımını kontrol edebilir. Bu gibi özellikleri nedeniyle uyarıya duyarlı hidrojel türleri, “akıllı” hidrojel olarak da adlandırılır. Bu uyarılardan fiziksel olanları sıcaklık, elektrik alanları, çözücü kompozisyonu, ışık, basınç, ses ve manyetik alanları içerirken, kimyasal veya biyokimyasal uyarıcılar pH'ı, iyonları ve spesifik molekülleri tanıma olaylarını içerir (Yoshida ve Okano, 2010). Uyarıya duyarlı hidrojel çok farklı uygulamalarda kullanılmakta, özellikle kontrollü ilaç salım sistemleri geliştirmek için ideal malzemeler olarak görülmektedir.

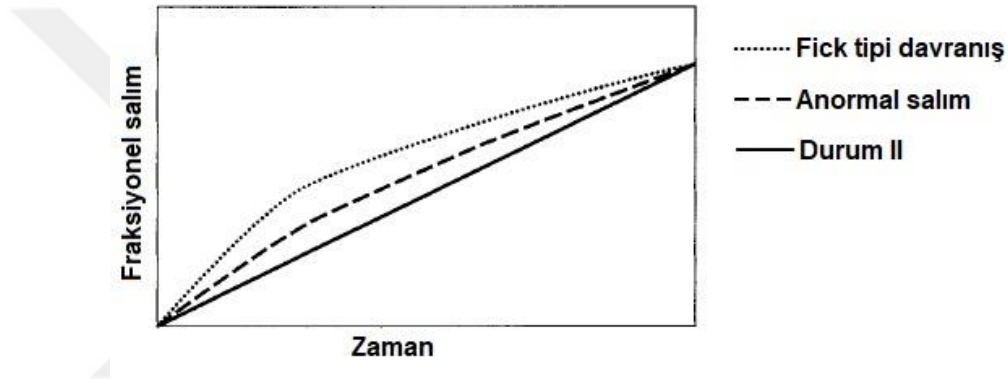
İlaç salım sistemlerinde aşılması gereken en önemli konulardan biri, basit ve karmaşık matematiksel modelleri kullanarak etken maddenin zamanın bir fonksiyonu olarak salımını öngörmektir. Bu tür modeller hem farmasötik formülasyonun tasarım aşamasında, hem de salım mekanizmasının deneysel olarak doğrulanmasında önem arz etmektedir. Teorik modellerin büyük çoğunluğu difüzyon denklemlerine dayanmaktadır (Peppas, 2000).

Hidrofilik matrislerden ilaç salımı, çözücü moleküllerinin sistem içine akışı sonucu polimerin şişmesi ile kontrol edilir. Bu sistemlerde, ilaç molekülleri başlangıçta camsı polimerler içinde çözülmüş veya dağıtılmış haldedir. Biyolojik akışkanlarla temas olduğunda, polimer matrisi şişmeye başlar ve polimerin iç kısmında camsı faz ve üstünde şişmiş kauçuksu faz olmak üzere iki ayrı faz gözlemlenir. Polimer fazda ilaç difüzyonu olmaz. Fakat nüfuz eden sıvı camsı polimere temas ettiğinde, polimerin camsı geçiş sıcaklığı düşer ve makromoleküler zincirlerin relaksasyonlarına izin verir. Böylece ilaç, polimerlerin şişmiş kauçuk kısmından dışarı yayılır. İlaç molekülleri, polimerin kauçuksu fazından dışarı yayılır ve salım, camsı faz ve kauçuk faz arayüzeyinden akış hızı ve arayüzey pozisyonu ile kontrol edilir. Makromoleküler relaksasyonlar ilaç salımı üzerinde büyük öneme sahiptir ve veriler Denklem 2.2'ye uygulanarak ilaç salımı modellenir (Peppas ve diğ., 2000);

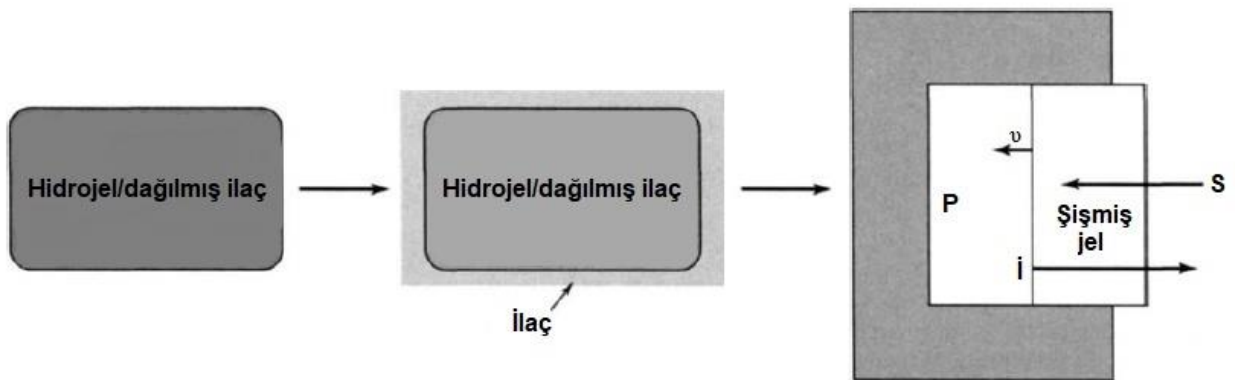
$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (2.2)$$

Burada M_t ve M_∞ , sırasıyla, t anında ve dengede salınan ilaç miktarlarıdır. k relaksasyon sabiti, ve n difüzyon üstelidir. Difüzyon üstelini ve relaksasyon sabitini belirleyerek, sistemden ilaç salımını kontrol eden fiziksel mekanizma hakkında bilgi edinilebilir. Buna göre, üstel 0.5 olduğunda ($n = 0.5$) sistem Fick tipi davranış gösterir (Durum I). Burada ilaç salımı difüzyon

üsteli değişkenine bağlıdır, çünkü difüzyon hızı polimer zincirlerinin relaksasyonundan daha yavaştır. Üstel 1 olduğunda ($n = 1$) ideal şişme kontrollü sistem davranışı gözlenir (Durum II). Bu durumda ilaç salımı relaksasyon sabitine bağlıdır, çünkü difüzyon hızı polimer zincir relaksasyonundan hızlıdır. Difüzyon üstelinin 0.5 ile 1 arasında olduğu durum ise ($0,5 < n < 1$) non-Fickian olarak tanımlanır, ilaç salımı hem difüzyon üsteline hem de zincir relaksasyonuna bağlıdır. Difüzyon üstelinin 1'den büyük olduğu durum ise ($n > 1$), Süper Durum II olarak tanımlanır (Ritger ve Peppas, 1987; Uysal, 2017). Şekil 2.10'da bahsedilen salım sistemlerinin karşılaştırıldığı grafik, 2.11'de hidrojelden salımın temsili gösterimi bulunmaktadır (Lowman ve Peppas, 1999).



Şekil 2.10: Sistemlerin salım davranışlarının karşılaştırılması.



Şekil 2.11: Hidrojelden salımın şematik gösterimi. Su (S), camsı polimere (P) geçerek jel formu oluşturur. İlaç (İ) şişmiş tabakadan salınır (Lowman ve Peppas, 1999).

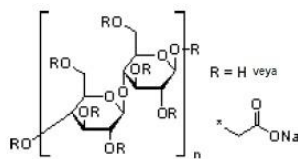
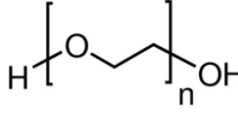
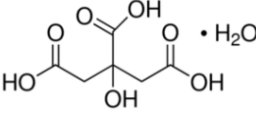
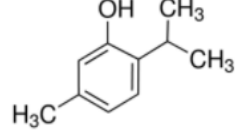
3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. KİMYASAL MADDELER

Karboksimetil selüloz esaslı polimerlerin sentezinde kullanılan karboksimetil selüloz Sigma Aldrich ürünüdür, sodyum tuzu (NaCMC) formundadır ve 90000 g/mol ortalama molekül ağırlığına sahiptir, ağırlıkça %5'lik çözeltisi hazırlanarak kullanılmıştır. Kullanılan kil bileşiği Southern Clay ürünü olup Na-montmorillonit yapısındadır (Cloisite Na⁺). Poli(etilen glikol) (PEG) ise Merck ürünüdür ve 950-1050 g/mol ortalama molekül ağırlığına sahiptir. Çapraz bağlanmanın gerçekleştirilmesi için kullanılan sitrik asit (CA) Merck ürünüdür, monohidrat formundadır ve 210.14 g/mol molekül ağırlığındadır. Sentez esnasında kullanılan hidroklorik asit (HCl) de Merck ürünü olup, %37 saflıktadır ve 0.2 M'lık çözeltisi halinde kullanılmıştır.

İlaç salımı için kullanılan etken madde timol (2-izopropil-5-metilfenol) Merck ürünüdür, % 99-100 saflıktadır ve 150.24 g/mol molekül ağırlığına sahiptir. Timollü ürünlerin sentezinde kullanılan etanol (C₂H₆O) Sigma Aldrich ürünüdür, 46.07 g/mol molekül ağırlığına sahiptir ve analitik saflıktadır. Salım denemelerinde kullanılan tampon çözeltinin hazırlanmasında Merck ürünü potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄), sodyum hidroksit (NaOH) ve sodyum klorür (NaCl) kullanılmıştır. Kullanılan bazı kimyasalların molekül formülleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1: Kullanılan bazı kimyasalların molekül formülleri.

CMC	PEG	CA	Timol
			

3.2. CİHAZ VE ALETLER

Tez çalışması kapsamında hammadde ve ürünlere ilişkin tüm malzeme tartımları Radwag marka AS 220/C/2 model hassas terazi kullanılarak alınmış, sentezler Selecta Multimatic-95 marka çoklu manyetik karıştırıcı ve Velp Arex ve Heidolph MR Hei Standard marka ısıtmalı manyetik karıştırıcılar kullanılarak yapılmıştır. Kil süspansiyonlarının hazırlanmasında

Bandelein marka UW 2200 model ultrasonik prob kullanılmıştır. Elde edilen filmler Wisd Laboratory Instruments Wisewen marka etüv kullanılarak kurutulmuştur.

Hazırlanan bileşimlerin ve tampon çözeltinin pH değerlerinin ölçümlerinde Thermo Orion marka 720A+ model pH-metre kullanılmıştır. İlaç salım denemeleri Wise Circu marka WCB-11 model termostatlı su banyosu içinde gerçekleştirilmiş ve konsantrasyon analizleri Perkin Elmer Lambda 35 UV/VIS spektrofotometre kullanılarak yapılmıştır.

Ürünlerin yapısal karakterizasyonu için gerçekleştirilen Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR) analizlerinde Perkin Elmer Precisely Spectrum One cihazı kullanılmıştır. X-ışını kırınımı analizleri Rigaku-D/Max-2200/PC model X-ışını Difraktometre cihazında gerçekleştirilmiştir. Sentezlenmiş jellerin mekanik analizleri (Dynamic Mechanical Analysis, DMA) SEIKO Exstar II DMS6100 cihazında gerçekleştirilmiştir. Termogravimetrik analizler (TGA) SEIKO Exstar6000 TG/DTA 6300 cihazında yapılmıştır. Bunlar dışında elde edilen filmlerin kalınlıklarını ölçmek için dijital kumpas kullanılmış olup, çalışma süresince çeşitli cam malzemelerden yararlanılmıştır.

3.3. YÖNTEMLER

3.3.1. CMC-Kil Nanokompozit Filmlerinin Hazırlanması

Çalışma kapsamında hazırlanan CMC esaslı kompozit filmler için üç grup deneme, çözelti döküm tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlk olarak %5'lik CMC çözeltisi hazırlanmıştır. Ardından kullanılan çözeltideki CMC miktarına göre ağırlıkça %20 oranında sitrik asit ve %37'lik HCl'den hazırlanan 0.2 M'lık HCl çözeltisi, CMC ile hacimce aynı miktarda olacak şekilde ilave edilmiştir. Sentezler toplam 40 ml destile su içerisinde gerçekleştirilmiştir.

I. Grup denemelerde PEG, CMC miktarının ağırlıkça %100'ü II. ve III. Grup denemelerde %50'si olacak şekilde eklenmiştir. Kil miktarı, çözeltideki CMC miktarının ağırlıkça %5, 10, 20, 50 ve 100'ü olacak şekilde belirlenmiştir. Kil süspansiyonları, 10 dk ultrasonik karıştırma ile hazırlandıktan sonra, CMC, CA, HCl ve PEG içeren karışımın ilavesiyle 60°C'de 4 saat boyunca manyetik karıştırmaya tabi tutulmuştur.

III. Grup denemelerde ek olarak timol, CMC'nin ağırlıkça %50'si olacak şekilde 60:40 etanol:su karışımında çözdürülerek karışıma eklenmiş ve reaksiyon gerçekleştirilmiştir.

Reaksiyonların sonunda her bir örnek, petri kaplarına dökülüp 60°C’de 24 saat etüvde kurutulmuş ve film şeklinde ürünler elde edilmiştir. I. ve II. Grup filmlerden reaksiyona girmeyen fraksiyonların uzaklaşması amacıyla belirli ağırlıkta parçalar kesilip, üç gün boyunca destile suda bekletilmiş ve bu süre boyunca her gün suları değiştirilmiştir. Saflandırılmış filmler 40°C’de ağırlığı sabitlenene dek 4 saat daha etüvde kurutulmuştur.

Bunlar dışında karşılaştırma amaçlı PEG, kil veya HCl içermeyen filmler de, bahsedilen yöntemle sentezlenmiş ve karakterizasyonlarda kullanılmıştır. Hazırlanan ürünlerdeki bileşen miktarları Tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.2: CMC-kil nanokompozitlerine ait bileşen miktarları.

	ÜRÜN ADI	CMC (g)	Kil (g)	PEG (g)	HCl (ml)	CA (g)	Timol (g)
KONTROL GRUBU	P100-C100	1	1	1	-	0.2	-
	H	1	-	-	20	0.2	-
	H-C100	0.5	0.5	-	10	0.1	-
	P100-H-T	0.75	-	0.75	15	0.15	0.375
	P100-H-C100-T	0.5	0.5	0.5	10	0.1	0.25
I. GRUP DENEMELER	P100-H	1	-	1	20	0.2	-
	P100-H-C5	0.5	0.025	0.5	10	0.1	-
	P100-H-C10	0.5	0.05	0.5	10	0.1	-
	P100-H-C20	0.5	0.1	0.5	10	0.1	-
	P100-H-C50	0.5	0.25	0.5	10	0.1	-
	P100-H-C100	0.5	0.5	0.5	10	0.1	-
II. GRUP DENEMELER	P50-H	1	-	0.5	20	0.2	-
	P50-H-C5	0.5	0.025	0.25	10	0.1	-
	P50-H-C10	0.5	0.05	0.25	10	0.1	-
	P50-H-C20	0.5	0.1	0.25	10	0.1	-
	P50-H-C50	0.5	0.25	0.25	10	0.1	-
	P50-H-C100	0.5	0.5	0.25	10	0.1	-
III. GRUP DENEMELER	P50-H-T	0.75	-	0.375	15	0.15	0.375
	P50-H-C5-T	0.5	0.025	0.25	10	0.1	0.25
	P50-H-C10-T	0.5	0.05	0.25	10	0.1	0.25
	P50-H-C20-T	0.5	0.1	0.25	10	0.1	0.25
	P50-H-C50-T	0.5	0.25	0.25	10	0.1	0.25
	P50-H-C100-T	0.5	0.5	0.25	10	0.1	0.25

3.3.2. Ürünlerin Karakterizasyonu

3.3.2.1. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR) Analizi

Film halindeki örnekler öğütülerek toz hale getirilip, 1:200 oranında KBr ile karıştırılarak 4000-450 cm^{-1} dalga boyu aralığında FTIR spektrumları elde edilmiştir.

3.3.2.2. X-Ray Diffraction (XRD) Analizi

Filmlerin X-ışını kırınım analizleri kırınım açısı (2θ) $2-10^\circ$ arasında $2^\circ/\text{dk}$ hızla gerçekleştirilmiş ve X-ışını kırınım desenleri elde edilmiştir. Kıl katmanları arasındaki mesafe Bragg Bağıntısı (Denklem 3.1) kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\sin\theta = n\lambda/2d \quad (3.1)$$

θ : Kırınım açısı

n : Difraksiyon (kırınım) derecesi

λ : X-ışını dalga boyu (nm)

d : Katmanlar arası mesafe (nm)

3.3.2.3. Dinamik Mekanik Analizi (DMA)

Elde edilen filmler, 25x10 mm olacak şekilde kesilmiş ve oda sıcaklığında elastik modülleri elde edilmiştir.

3.3.2.4. Termogravimetrik Analiz (TGA)

Sıcaklıkla bozunma davranışının incelenmesi amacıyla ürünler, 800°C 'a kadar azot akımı altında $10^\circ\text{C}/\text{dk}$ hızla ısıtılmış ve ağırlık kayıpları belirlenmiştir.

3.3.2.5. % Jelasyon Tayini

I. ve II. Grup denemelerden elde edilen ürünler, 3 gün süre ile destile su içerisinde bekletilmiş, bu süre içerisinde düzenli olarak suları değiştirilmiş, çözünebilir fraksiyonun uzaklaşması sağlanmıştır. Daha sonra vakum etüvünde sabit tartıma ulaşınca dek kurutulan filmler tartılmış ve Denklem 3.2 kullanılarak % jelasyon değerleri hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Jelasyon} = (W_S / W_I) \cdot 100 \quad (3.2)$$

W_S : Saflandırılmış ürünün kuru tartımı

W_I : Saflandırılmamış ürünün kuru tartımı

3.3.2.6. Suda Şişme Değerlerinin Belirlenmesi

Ürünlerin şişme değerleri, destile su içerisinde, tea bag (çay poşeti) yöntemiyle gravimetrik olarak belirlenmiştir. Bu amaçla, saflandırılmış film parçaları oda sıcaklığında destile suda bekletilmiş, belli zaman aralıklarında fazla yüzey suları kurularak tartılmış ve şişme değeri (S) Denklem 3.3 ile hesaplanmıştır. Ürünlerin dengede absorpladığı su miktarı, şişme denge değeri (EDS) ile ifade edilmektedir.

$$\% S \text{ (g çözücü / g polimer)} = 100 \cdot (W_S - W_D) / W_D \quad (3.3)$$

W_S : Şişmiş jelin ağırlığı (g)

W_D : Kuru jelin ağırlığı (g)

3.3.2.7. İlaç Salım Özelliklerinin İncelenmesi

İlaç salım denemeleri için timol yüklenmiş nanokompozit filmler, 10 ml PBS çözeltisi (pH 7.4, fosfat tamponu) içinde 37°C'deki su banyosunda bekletilmiş, belirli zamanlarda örnekler alınmış ve ölçüm için alınan her 3 ml'lik örneğin yerine 3 ml taze tampon çözeltisi ilave edilmiştir. Örnekler içindeki ilaç konsantrasyonları, UV/VIS spektrofotometresi kullanılarak tayin edilmiştir. 1 gr polimer başına salınan ilaç miktarları Q (mg ilaç / g polimer) ile % salım değerleri, Denklem 3.4 yardımıyla kümülatif olarak hesaplanmıştır.

$$Q \text{ (mg ilaç / g polimer)} = [C_t \cdot (V / 1000)] / M \quad (3.4)$$

Q : 1 gram polimer başına salınan ilaç miktarı (mg ilaç / g polimer)

C_t : t anında ölçülen ilaç konsantrasyonu (mg / l)

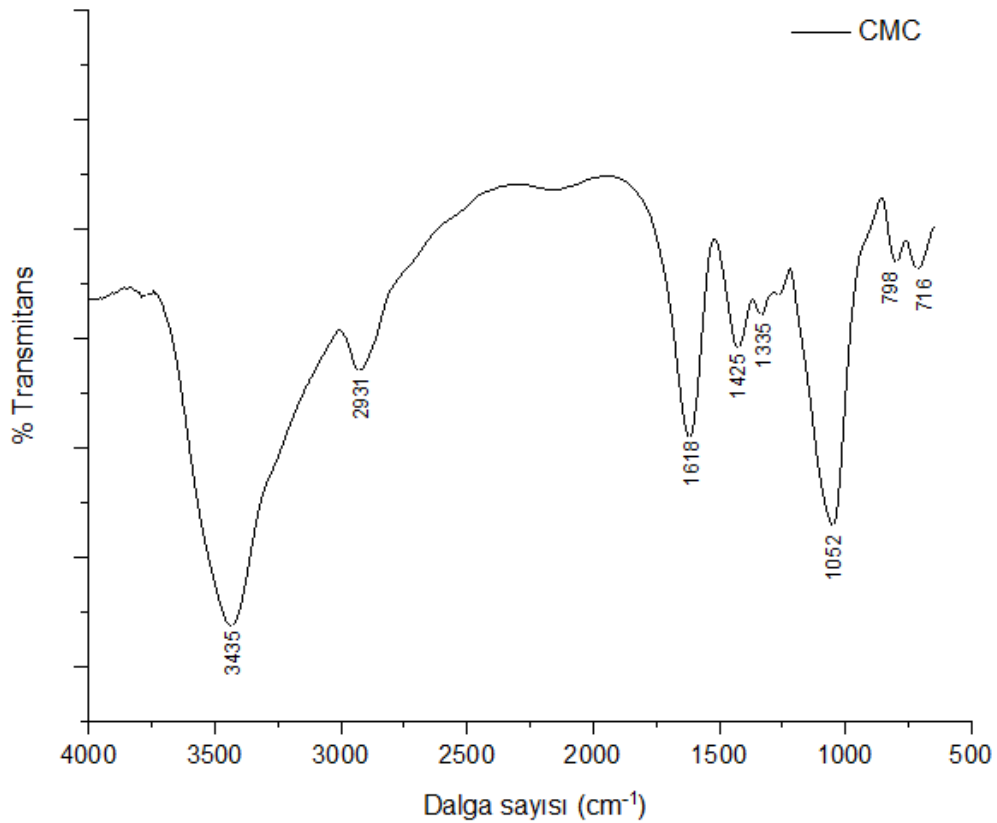
V : Tampon çözelti hacmi (ml)

M : Örnek ağırlığı (g)

4. BULGULAR

4.1. FOURIER TRANSFORM INFRARED SPEKTROSKOPİSİ (FTIR) ANALİZİ SONUÇLARI

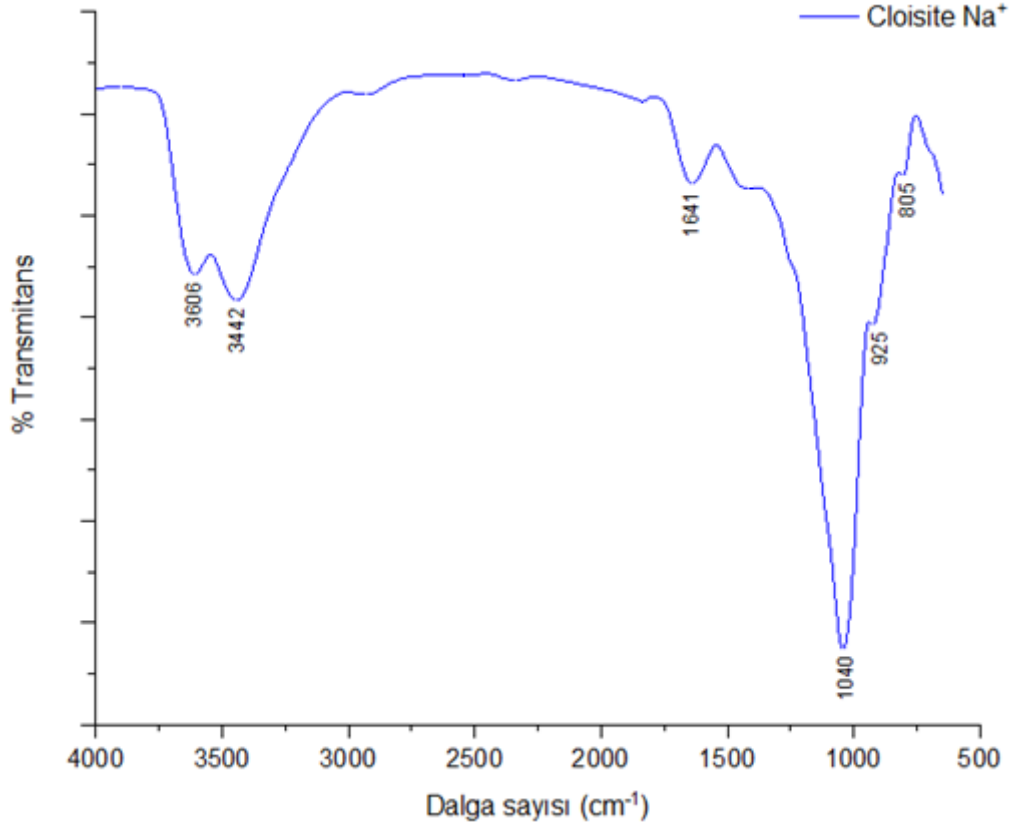
Tez çalışması kapsamında sentezlenen farklı kil, PEG ve timol bileşenlerine sahip CMC esaslı ürünlerin yapısal karakterizasyonu için gerçekleştirilen FTIR analizi spektrumları Şekil 4.1-4.6'da gösterilmektedir.



Şekil 4.1: Toz CMC'ye ait FTIR spektrumu.

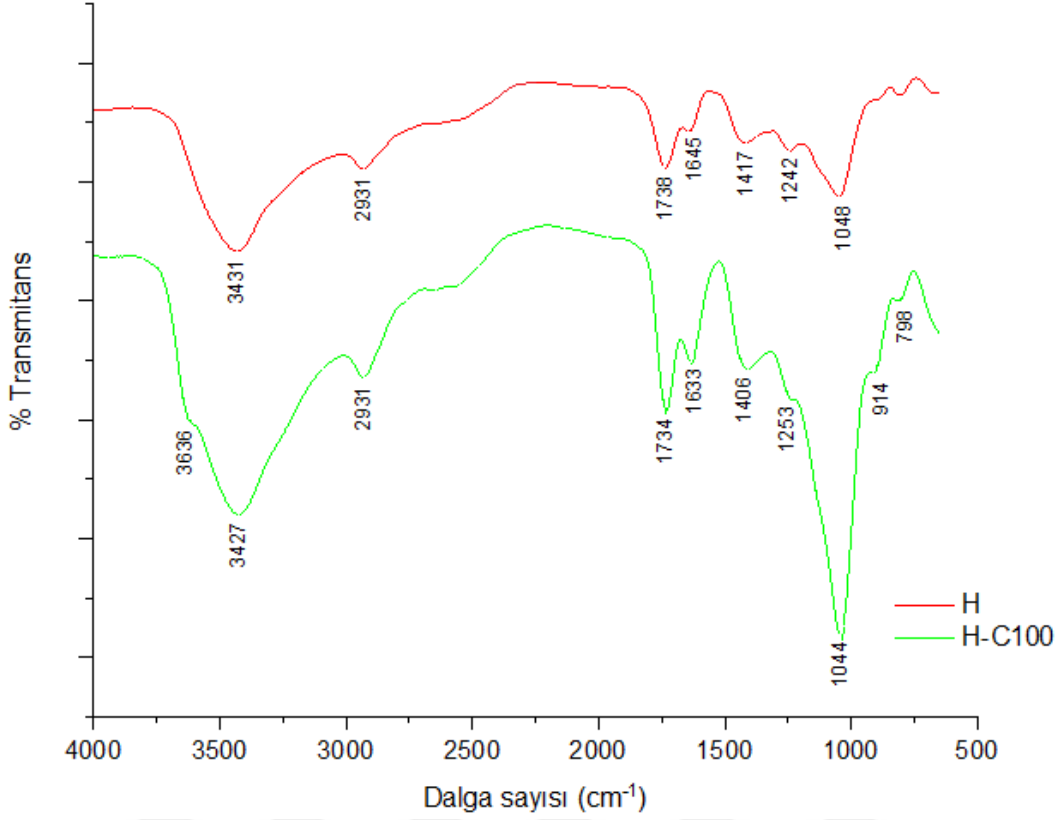
Şekil 4.1'de, toz CMC'nin FTIR spektrumunda görülen 3435 cm⁻¹'deki pik, -OH gruplarının gerilme titreşiminden dolayı gelişen geniş bir absorpsiyon bandıdır (Biswal ve Singh, 2004). 2931cm⁻¹'de yer alan pik, alifatik C-H bağının gerilme titreşimini göstermektedir (Mahdavinia ve diğ., 2017; Rokhade ve diğ., 2006). COO⁻ grubunun varlığını, 1618 cm⁻¹'deki COO⁻ grubunun asimetric titreşiminden kaynaklanan absorpsiyon tepesi ve 1425 ve 1335 cm⁻¹'deki COO⁻ grubunun simetric titreşiminden kaynaklanan absorpsiyon tepeleri doğrulamaktadır (Wang ve diğ., 2013; Capanema ve diğ., 2018). 1052 cm⁻¹'de ise >CH-O-CH₂ grubunun

gerilme titreşimi görülmektedir (Akar ve diğ., 2012; Ma ve diğ., 2007). Ayrıca 798 ve 716 cm^{-1} 'de gözlenen absorpsiyon tepeleri sırasıyla α -D-(1-4) ve α -D-(1-6) bağlarının halka gerilmesi ve deformasyonu nedeniyle oluşmaktadır (Braihi ve diğ., 2014).



Şekil 4.2: Cloisite Na⁺ kiline ait FTIR spektrumu.

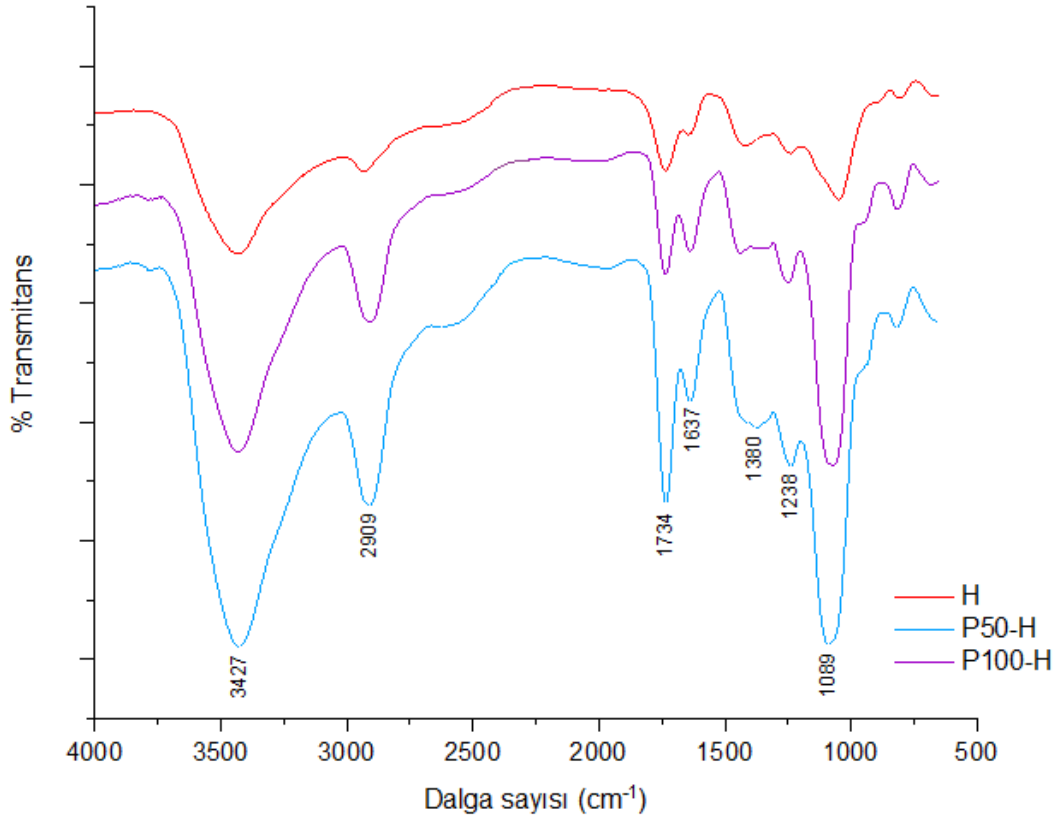
Şekil 4.2’de, tez çalışmasında kullanılan Cloisite Na⁺ kiline ait FTIR spektrumu verilmiştir. 3606 ve 3442 cm^{-1} ’deki karakteristik tepeler sırasıyla Si-OH gruplarına ait -OH gerilmesinden ve katmanlar arasında bulunan serbest sudaki -OH gerilmesinden kaynaklanmıştır (Mahdavinia ve diğ., 2017). Absorplanmış suyun -OH bükülmesine ait tepe ise 1641 cm^{-1} ’de gözlenmiştir (Bao ve diğ., 2011). 1040 cm^{-1} ’deki tepe, katmanlı silikatlarda görülen Si-O-Si bağı, 805 cm^{-1} ’deki tepe ise Si-O-Al bağı nedeniyle oluşan gerilme titreşimine aittir (Yu ve diğ., 2014). 925 cm^{-1} ’deki tepe de, Al₂OH bağına ait bükülme titreşimine atfedilmiştir (Joshi ve diğ., 2009).



Şekil 4.3: H ve H-C100 ürünlerinin FTIR spektrumları.

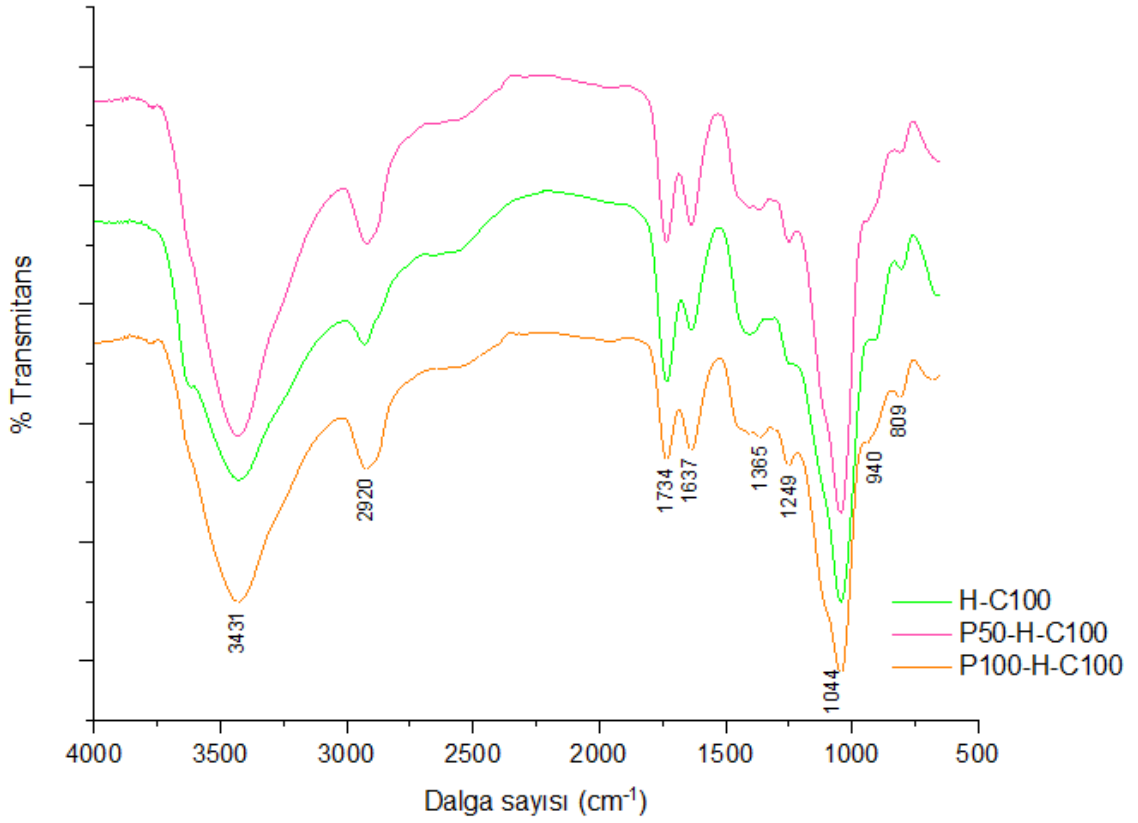
Şekil 4.3'te kil ilave edilmeksizin sadece asitli ortamda CA varlığında sentezlenmiş H ürününe ve yine asitli ortamda CA varlığında ve ağırlıkça %100 kil ilave edilerek sentezlenmiş H-C100 ürününe ait FTIR spektrumları bir arada görülmektedir. Öncelikle H ürününe ait spektrumda, 1738 cm^{-1} 'de gözlenen absorpsiyon tepesi, asit ilavesinden sonra oluşan karboksilik asit ünitelerindeki C=O grubunun antisimetrik gerilme titreşimine atfedilebilir (Zao ve diğ., 2009). Selüldaki hidroksil grupları ile CA arasında gerçekleşen bir ara reaksiyon olan anhidrit oluşumu ile ilişkili, düşük frekanstaki karbonil grubuna ait karakteristik tepe de aynı bölgede görülmektedir (Demitri ve diğ., 2008). Dolayısıyla gerek protonizasyon gerekse de sitrik asit ile oluşan çapraz bağlanma reaksiyonu sonucunda, CMC yapısında gerçekleşen değişikliklerin ürün spektrumunda izlendiği görülmüştür.

H-C100 ürününe ait spektrum incelendiğinde ise H ürününden farklı olarak, 3636 cm^{-1} 'de görülen tepenin, kilde bulunan Si-OH gruplarına ait O-H gerilme titreşimine ait olduğu söylenebilir (Sathiyarayanan ve diğ., 2015). Yine Cloisite Na⁺'a ait spektrumda, 1040 cm^{-1} 'de gözlenen Si-O-Si bağına ait karakteristik absorpsiyon tepesinin, aynı bölgede, CMC'den kaynaklanan tepeler ile girişim yaptığı da görülmektedir.



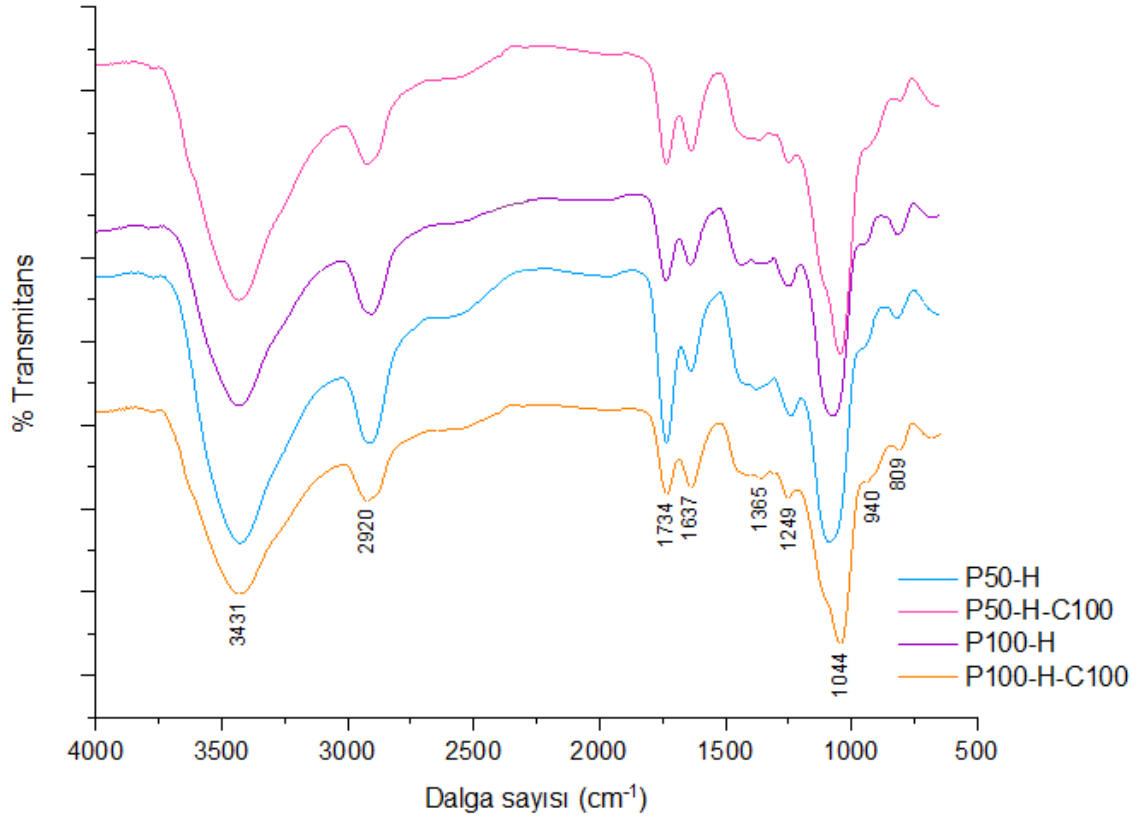
Şekil 4.4: H, P100-H ve P50-H ürünlerine ait FTIR spektrumları.

Kilsiz ürünlerde PEG değişiminin etkisini incelemek amacıyla H, P100-H ve P50-H ürünlerine ait FTIR spektrumları Şekil 4.4'te görülmektedir. PEG'li ürünlerin spektrumları incelendiğinde, her iki polimerde de bulunan fonksiyonel gruplar (PEG için C-O-C ve -OH; CMC için -OH ve C=O) arasındaki hidrojen bağlarının arttığı, 2909 cm^{-1} 'deki hidroksil grubu titreşimini ifade eden tepenin şiddetinin, H örneğine göre artmasından anlaşılabilmektedir (Sathiyarayanan ve diğ., 2015). 3427 cm^{-1} 'deki -OH gruplarının gerilme titreşiminden kaynaklanan geniş absorpsiyon tepesinin ise P50-H örneğinde P100-H örneğinde görülenden daha şiddetli olduğu görülmektedir. Bu durumun, ilave edilen PEG oranı arttıkça çapraz bağlanmanın artması ile ortamdaki OH grubu sayısının düşmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Capanema ve diğ., 2018).



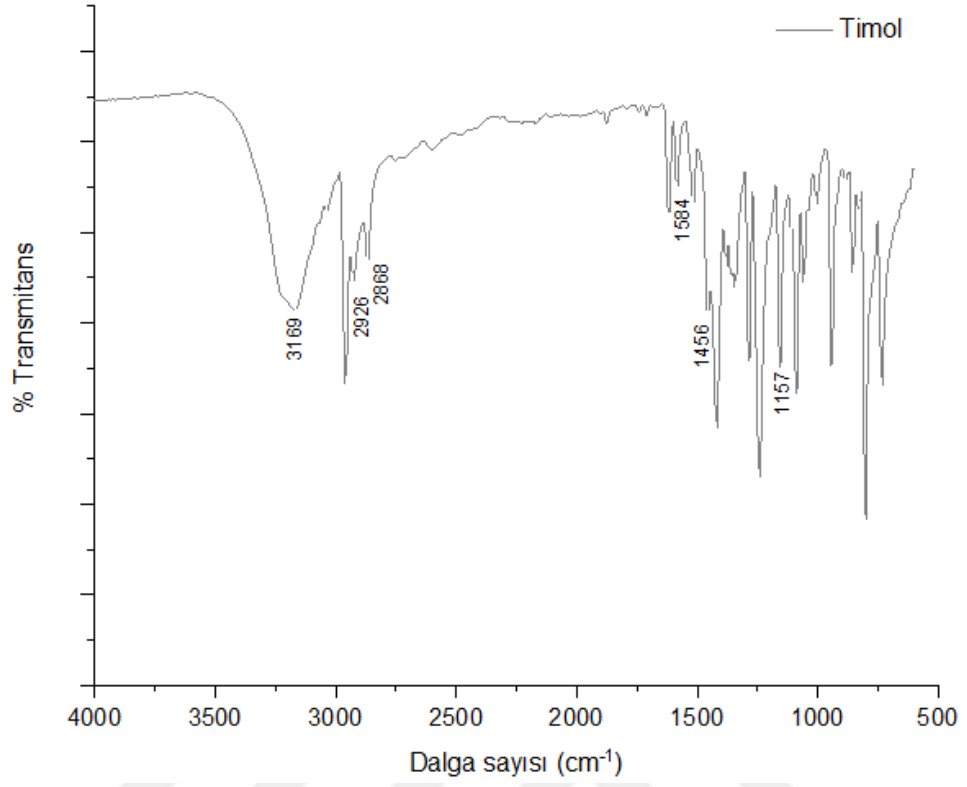
Şekil 4.5: H-C100, P50-H-C100 ve P100-H-C100 ürünlerine ait FTIR spektrumları.

Şekil 4.5'te farklı oranlarda PEG içeren killi ve kilsiz ürünlere ait FTIR spektrumları yer almaktadır. Önceki spektrumlara benzer şekilde kil, PEG ve CMC'den kaynaklanan karakteristik absorpsiyon tepelerinin girişim yaparak spektrumda yer aldığı görülmektedir. Şekil 4.4'teki kilsiz örneklere kıyasla, kildeki Si-O-Si bağından kaynaklandığı düşünülen 1044 cm⁻¹'deki pikin keskinleştiği görülmektedir.

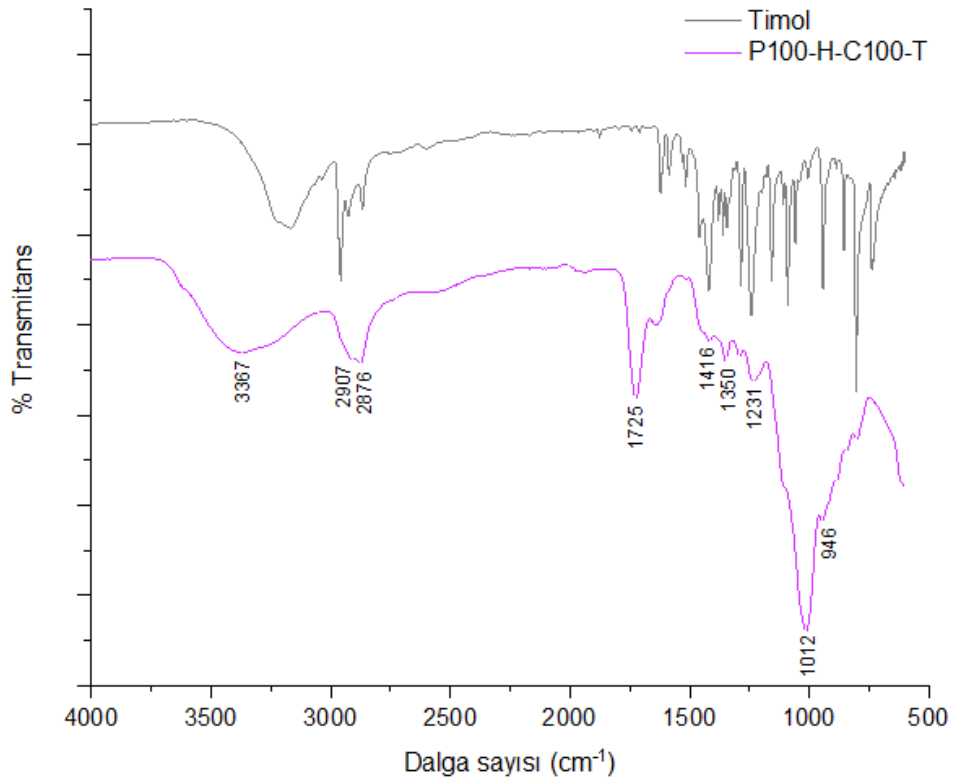


Şekil 4.6: P50-H, P50-H-C100, P100-H ve P100-H-C100 ürünlerine ait FTIR spektrumları.

Şekil 4.6'da da farklı PEG oranlarında killi ve kilsiz örneklere ait spektrumlar bir arada verilmiştir. Benzer şekilde burada da CMC, PEG ve kilden kaynaklanan absorpsiyon tepelerinin girişim yaparak yer aldığı görülmektedir.



Şekil 4.7: Timole ait FTIR spektrumu.

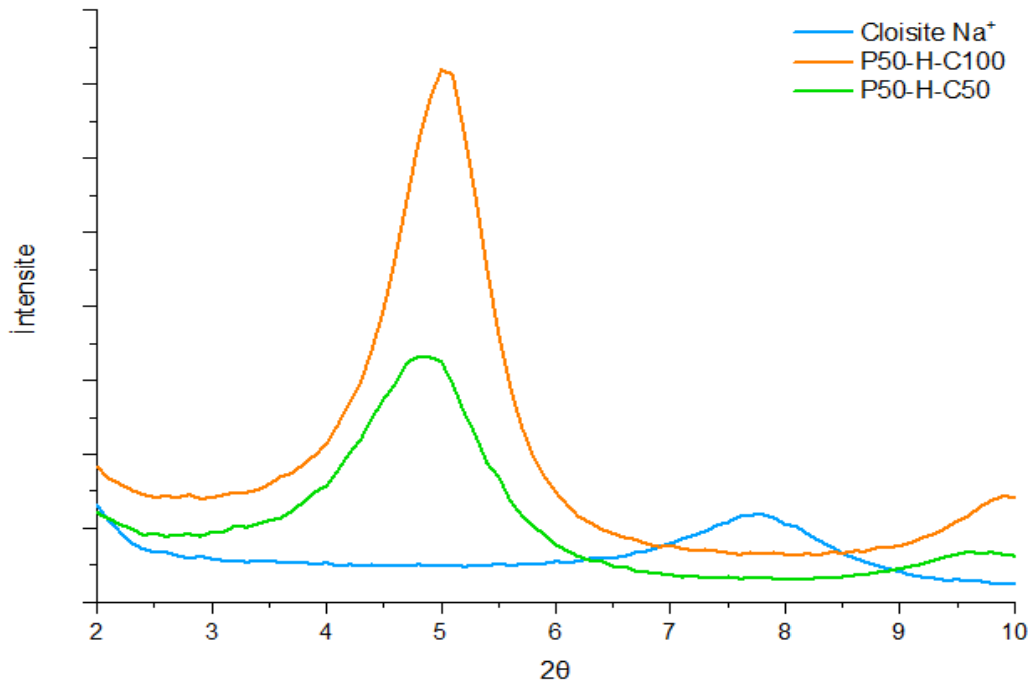


Şekil 4.8: Timole ve timol yüklü P100-H-C100-T ürününe ait FTIR spektrumları.

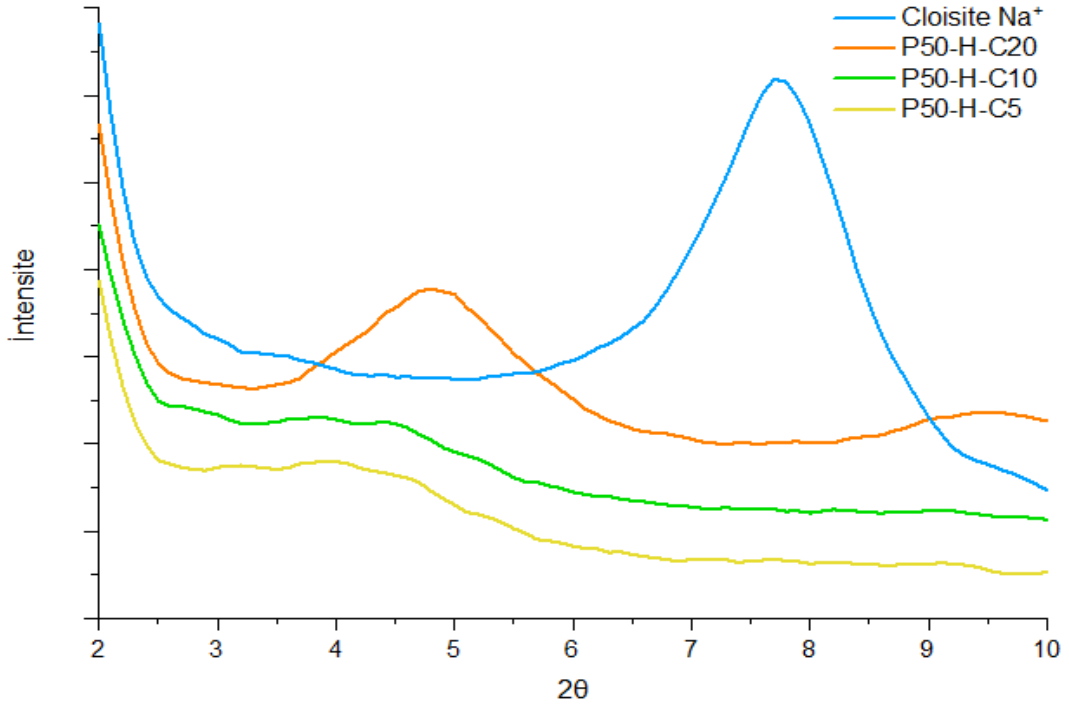
Şekil 4.7'deki timole ait FTIR spektrumu incelendiğinde; 3169 cm^{-1} 'de -OH grubundan ve 2926 ve 2868 cm^{-1} 'de metil gruplarından kaynaklanan absorpsiyon tepeleri görülmektedir. Ayrıca 1584 ve 1456 cm^{-1} 'de tepelerin fenil halkaları ve 1157 cm^{-1} 'de C-O bağına ait gerilim titreşimleri de görülmektedir (Mohammed ve Al-Bayati, 2009). Şekil 4.8'deki P100-H-C100-T ürününde de, timole ait karakteristik absorpsiyon tepeleri ile CMC ve kile ait tepelerin girişim yaptığı görülmektedir.

4.2. X-RAY DIFFRACTION (XRD) ANALİZİ SONUÇLARI

Denemelerde sentezlenen kil içeren ürünlerde, kile ait kırınım desenlerindeki değişiklikleri ve kil tabakaları arasındaki mesafeyi belirlemek için XRD analizi gerçekleştirilmiş, $2\theta = 2^\circ-10^\circ$ arasındaki X-ışını kırınım desenleri Şekil 4.9-4.11'de verilmiştir.



Şekil 4.9: Cloisite- Na^+ ve P50 serisindeki %100 ve %50 kil içeren ürünlere ait X-ışını kırınım diyagramları.

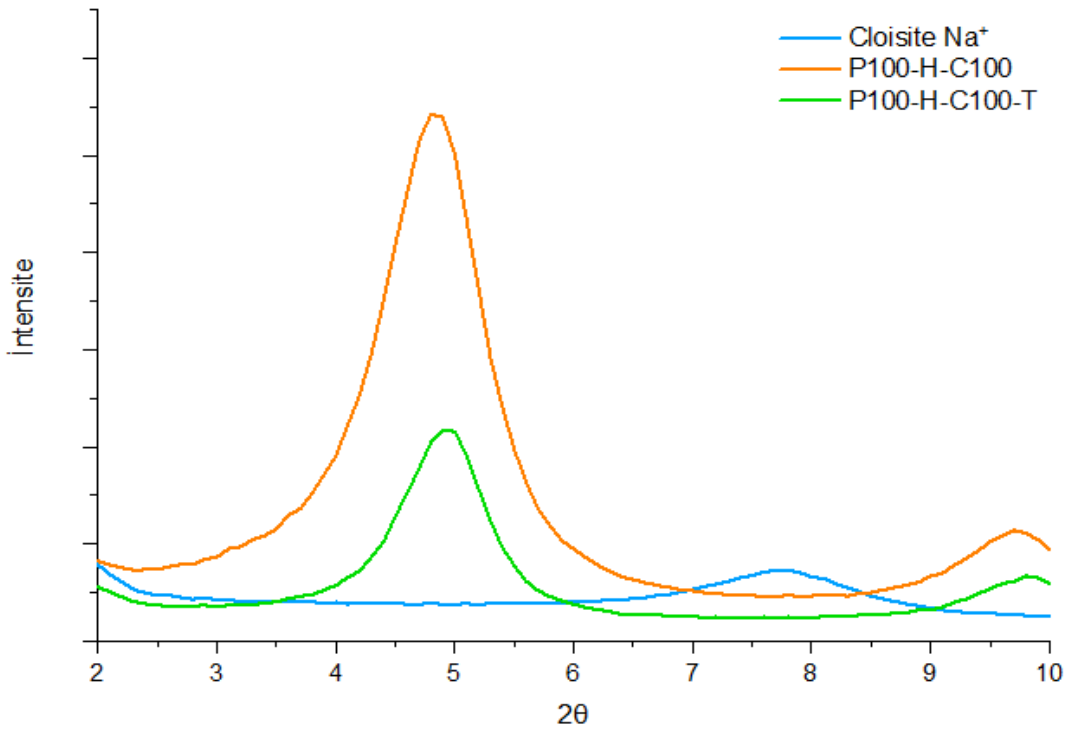


Şekil 4.10: Cloisite Na⁺ ve P50 serisindeki %20, 10 ve 5 kil içeren ürünlere ait X-ışını kırınım diyagramları.

Şekil 4.9 ve 4.10’da Cloisite Na⁺’a ve %50 PEG içeren II. Grup denemelerine ait X-ışını kırınımı desenleri görülmektedir. Cloisite Na⁺’un d₀₀₁ düzlemine ait karakteristik piki 2θ = 7.8° değerinde görülmektedir. Mevcut kırınım açısı kullanılarak kil tabakaları arasındaki mesafe Bragg bağıntısı yardımıyla hesaplanmış ve 1.13 nm olarak bulunmuştur. Şekil 4.9’da, ağırlıkça %100 ve 50 kil içeren ürünlerin X-ışını kırınım desenleri incelendiğinde, Cloisite Na⁺’un d₀₀₁ düzlemine ait karakteristik pikin %100 ve 50 kil içeren örneklerde 2θ = 4.8-5° civarındaki değerlere kaydığı ve tabakalar arası mesafenin 1.76-1.84 nm değerlerini aldığı görülmüştür. Dolayısıyla, çözülmüş polimer moleküllerinin muhtemelen PEG moleküllerinin kil tabakaları arasına girerek mesafeyi arttırdığı ve aralanmış (interkale) kil yapısının oluştuğu söylenebilir. (Qiu ve Yu, 2008). Benzer şekilde, %20 kil ilavesi ile sentezlenen ürüne ait diyagramda da, bahsi geçen pikin %100 ve 50 kil içeren örneğe benzer şekilde 2θ = 4.8°’de bir kırınım piki oluşturduğu görülmektedir (Şekil 4.10).

Yine Şekil 4.10’da, %10 ve %5 kil içeren örneklerde ise 2θ = 3.9° civarında oldukça düşük şiddette ve keskin olmayan tepeler gözlenmiştir. Bu durum özellikle %5-10 kil içeren ürünlerde, büyük oranda dağılmış tabakalı bir yapıya ulaşıldığını göstermektedir (Gutiérrez ve diğ., 2012; Albayrak, 2011).

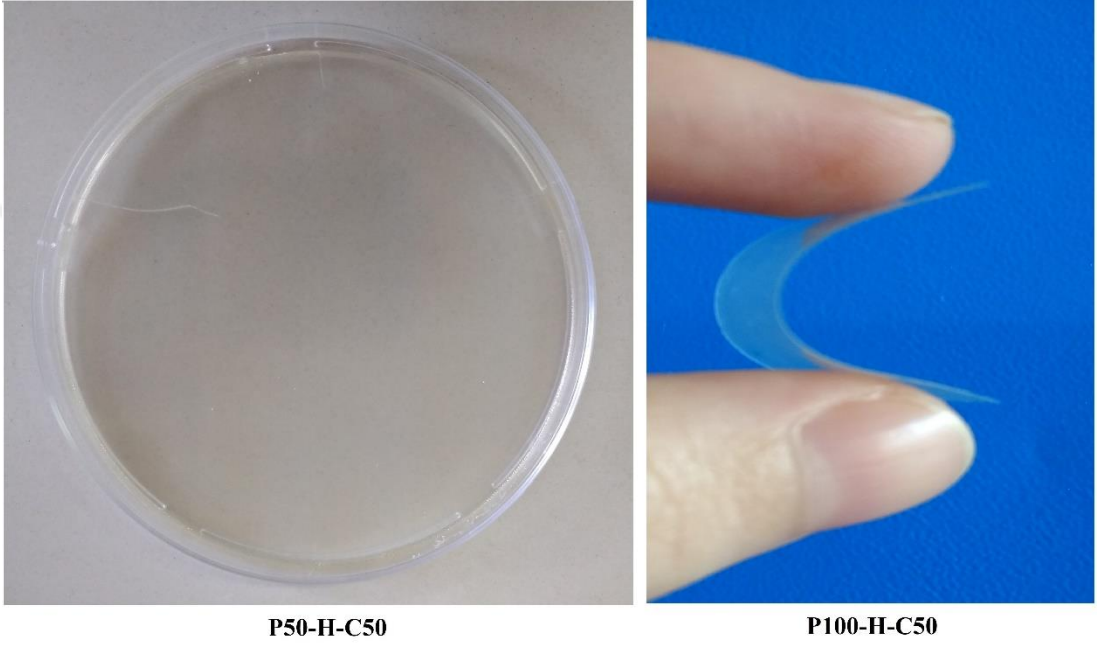
Genellikle, kil tabakaları arasına polimerin interkalasyonu, tabakalar arası boşluğu arttırır, bu da kırınım açısının oluşturduğu pikin daha düşük açılı değerlere doğru kaymasına neden olur. Dağılmış tabakalı yapılar söz konusu olduğunda ise, tabakalar arası boşluk çok daha geniş olduğu (örneğin 8 nm'yi aşan eksfoliye düzenli yapılar) veya diğer bir ifade ile tabakalar tamamen dağıldığı için için, XRD deseninde kırınım piki görülmez (Alexandre ve Dubois, 2000).



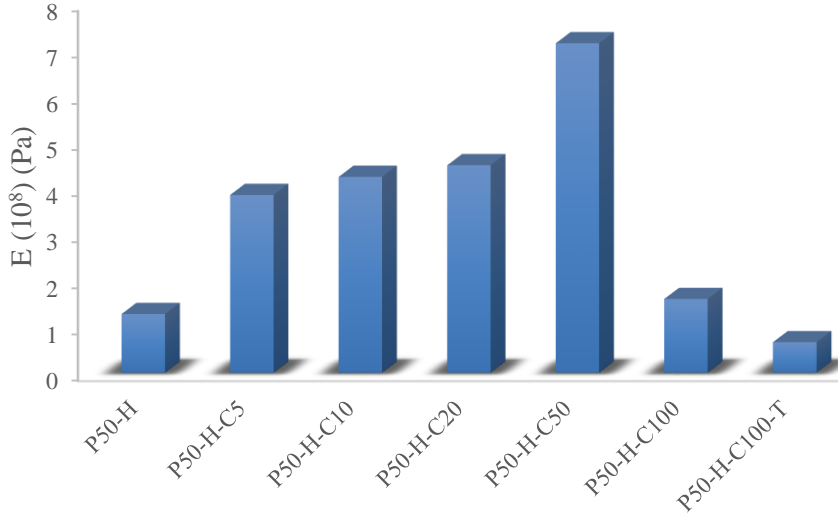
Şekil 4.11: Cloisite Na⁺, P100-H-C100 ve P100-H-C100-T ürünlerine ait X-ışını kırınım diyagramları. Şekil 4.11'de kil ile ağırlıkça %100 PEG ve kil içeren, timollü ve timolsüz ürünlerin X-ışını kırınım diyagramları karşılaştırması yer almaktadır. P100-H-C100 örneğinde $2\theta = 4.8^\circ$ 'deki kırınım piki dolayısıyla tabakalar arası mesafenin 1.83 nm olduğu ve pik şiddetinin oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Ağırlıkça %50 PEG içeren P50-H-C100 örneği ile aynı yerde fakat daha şiddetli olan bu kırınım piki, PEG'in yapıdaki hidroksil gruplarını arttırarak (Capanema ve diğ., 2018) kil ile çapraz bağlanmayı desteklediği için oluştuğu düşünülmektedir. Yapıya timol katılması ise kırınım pikininin $2\theta = 4.9^\circ$ 'a kaymasına ve tabakalar arası mesafenin 1.79 nm olmasına ve şiddetinin azalmasına neden olmuştur. Bu da, tabakalar arası mesafenin timol ilavesiyle bir miktar azaldığını düşündürmektedir.

4.3. DİNAMİK MEKANİK ANALİZ (DMA) SONUÇLARI

Tez çalışması kapsamında sentezlenen ürünlerden P50-H-C10 ve P50-H-C50 Şekil 4.12’de, oda sıcaklığındaki elastik modül değerlerinin ürünlerin içeriğine bağlı olarak değişimi Şekil 4.13 ve 4.14’te, modül değerleri ise Tablo 4.1’de verilmiştir. Ürünler yüksek miktarlarda kil içermesine rağmen genel olarak şeffaftır ve esnek bir yapıya sahiptir.

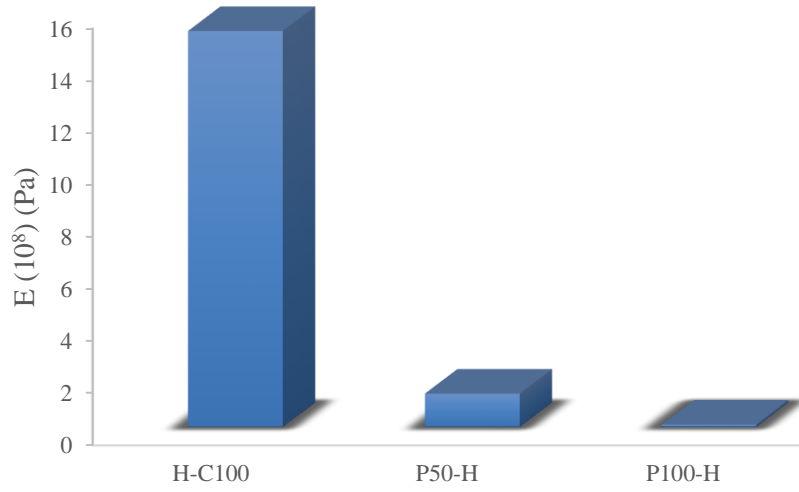


Şekil 4.12: P50-H-C50 ve P100-H-C50 ürünleri.



Şekil 4.13: Ağırlıkça %50 PEG içeren seriye ait elastik modül değerleri.

Şekil 4.13'te görülen P50 serisine ait elastik modül karşılaştırmaları incelendiğinde, mekanik dayanım ağırlıkça %50 kil içeren örneğe kadar kil miktarının artmasıyla artmış, %100 kil içeren örnekte ise oldukça azalmıştır. Bu durum literatürdeki çalışmalarda kil miktarının artmasıyla değişen malzeme davranışı ile paralellik göstermektedir. Belli bir orandan sonra artan kil miktarının, CMC ve kil arasında gerçekleşen kuvvetli hidrojen bağları sonucu yapıyı daha katı, daha az elastik ve darbelere daha az dayanıklı bir hale getirdiği düşünülmektedir (Oliveira ve diğ., 2015). Timol ilavesiyle sentezlenen örnekte de elastik modülün daha da azaldığı görülmektedir. Timolün yapıya katılmasıyla çapraz bağlanmaları azalttığı düşünülmektedir. Şekil 4.14'te ise PEG içermeyen H-C100 ürünü ve farklı oranda PEG içeren kilsiz ürünlerin modül değerleri bir arada verilmiştir. PEG içermeyen %100 killi ürünün modülü PEG içeren ürünlere oranla oldukça yüksektir (15.2×10^{-8}). Bu ürün Şekil 4.13'deki P50-H-C100 ürünü ile karşılaştırıldığında yapıya PEG ilavesi ile modül değerinin düştüğü görülmektedir (1.6×10^{-8}). Ayrıca kilsiz P50-H ve P100-H ürünlerinin modüllerinde de aynı düşme gözlenmektedir. Bu durum, PEG ilavesiyle gerek kil arasındaki etkileşimlerle çapraz bağlanmaların, gerekse de CA ile olan çapraz bağlanma etkinliğinin azaldığını düşündürmektedir. Ayrıca PEG miktarının artmasıyla elastik modülün azalması da bu düşüncüyü doğrular niteliktedir (P50-H ve P100-H ürünleri). Tablo 4.1'de de ürünlerin modül değerleri toplu şekilde verilmiştir. Genel olarak, kil ilavesi ile modül değerlerinde artış gözlenmekte ve en yüksek modül değerine PEG ilave edilmeden %100 kil oranı ile sentezlenen üründe (H-C100) rastlanmaktadır.



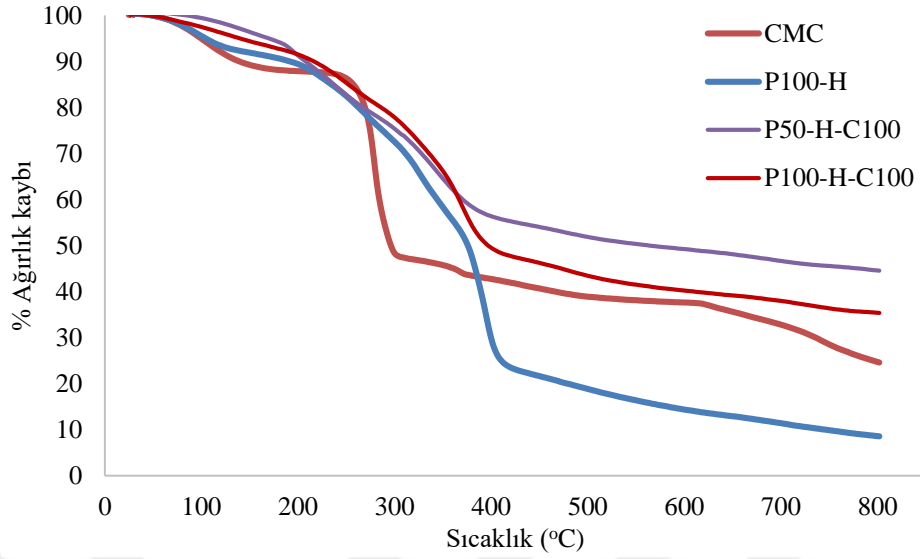
Şekil 4.14: H-C100, P50-H ve P100-H ürünlerine ait elastik modül değerleri.

Tablo 4.1: Ürünlerin modül değerleri.

Örnek	Modül (Pa)
P50-H	1.27×10^8
P50-H-C5	3.85×10^8
P50-H-C10	4.24×10^8
P50-H-C20	4.49×10^8
P50-H-C50	7.12×10^8
P50-H-C100	1.60×10^8
P50-H-C100-T	0.66×10^8
H-C100	15.2×10^8
P100-H	0.1×10^8

4.4. TERMOGRAVİMETRİK ANALİZ (TGA) SONUÇLARI

CMC ve sentezlenen ürünlerin termogravimetrik analizleri, deneysel kısımda belirtildiği şekilde gerçekleştirilmiş ve elde edilen % ağırlık kaybı-sıcaklık grafikleri Şekil 4.15-4.17'de verilmiştir.



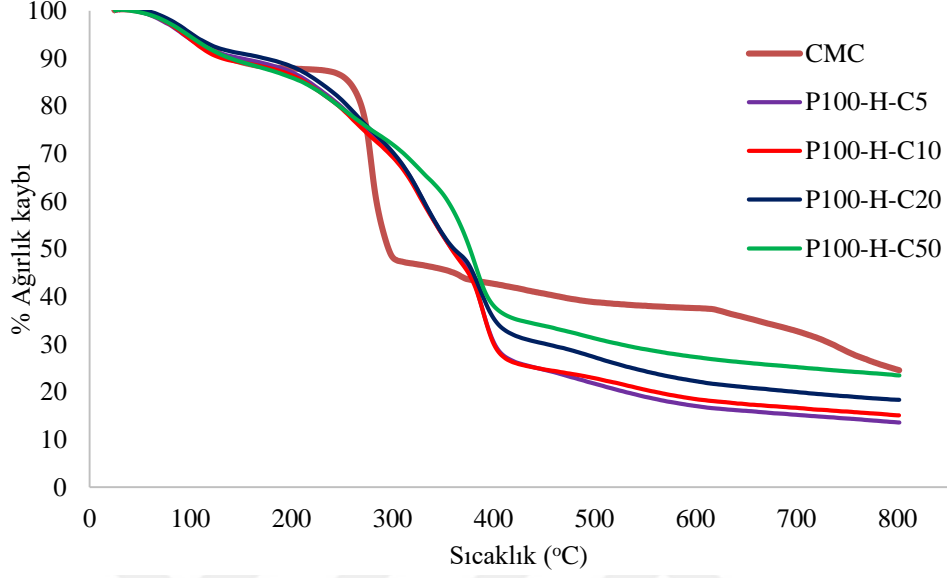
Şekil 4.15: CMC, P100-H, P50-H-C100 ve P100-H-C100 kodlu ürünlere ait % ağırlık kaybı-sıcaklık eğrisi.

Şekil 4.15'te CMC, kil içermeyen P100-H ürünü ve farklı oranlarda PEG ve %100 kil ilavesiyle sentezlenmiş P50-H-C100 ve P100-H-C100 ürünlerine ait TGA eğrileri yer almaktadır. CMC'ye ait eğri incelendiğinde, sıcaklık karşısında iki aşamalı bir bozunma ortaya çıktığı görülmektedir. İlk bozunma 40-190°C arasında, yaklaşık %12 ağırlık kaybıyla gerçekleşmiştir. İkinci ve asıl bozunma ise 240-300°C arasında ve yaklaşık %40 ağırlık kaybıyla gerçekleşmiş ve maksimum bozunma sıcaklığı 279°C olmuştur (Yang ve diğ., 2009). İlk ağırlık kaybı, yapının tuttuğu az miktarda neme atfedilmiş; asıl ağırlık kaybının ise CMC'de bulunan COO gruplarından kaynaklanan CO₂ nedeniyle olduğu düşünülmüştür (Su ve diğ., 2010).

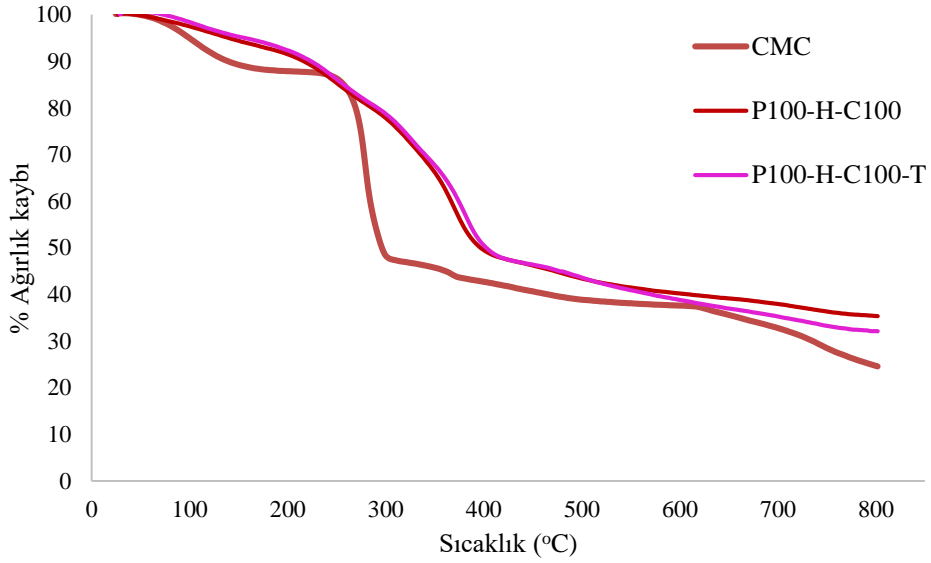
P100-H kodlu CMC'nin ağırlıkça %100'ü kadar PEG içeren ürünün TGA eğrisine bakıldığında, CMC'ye benzer şekilde iki aşamalı bir bozunma davranışı görülmektedir. PEG, HCl, CA ve CMC arasındaki etkileşimler sonucu bozunma eğrisi CMC'nin davranışından farklılaşmış ve saf CMC'ye göre termal stabilite azalmıştır. CMC'nin sitrik asit ile çapraz bağlanması sonrasında hidroksil gruplarının azalması sonucu hidrojen bağlarında azalma olması nedeniyle daha düşük bozunma gözlenmiştir (Capanema ve diğ., 2018; Neto ve diğ., 2005; Li ve diğ., 2009; Zohuriaan ve Shokrolahi, 2004).

Kil ilave edilerek sentezlenen ürünlere ise bozunmanın üç aşamalı olarak gerçekleştiği ve termal stabilitenin arttığı görülmektedir. Nitekim P50-H-C100 ve P100-H-C100 kodlu ürünlerin maksimum bozunma sıcaklıkları sırasıyla 347 ve 370°C olmuştur. PEG miktarının

farlanması ile de bozunma davranışında herhangi bir farlanması olmadığı görülmüştür. Artan PEG miktarının ise ağırlık kaybını bir miktar arttırdığı gözlenmiştir.



Şekil 4.16: CMC ve farklı kil oranları içeren ürünlere ait % ağırlık kaybı-sıcaklık eğrileri.



Şekil 4.17: CMC'ye ve P100-H-C100, P100-H-C100-T ürünlerine ait % ağırlık kaybı-sıcaklık eğrileri. Değişen kil miktarıyla ürünlerin % ağırlık kayıplarının sıcaklıkla değişimi Şekil 4.15'de, yapıya eklenen timolün etkisi ise Şekil 4.16'de görülmektedir. Farklı oranlarda kil ilavesi ile sentezlenen ürünlerin hemen hemen aynı bozunma davranışı gösterdiği, ancak bakiye miktarlarında farklanmalar olduğu görülmektedir. En yüksek bakiye miktarları ağırlıkça %100 kil içeren örneklere ait olmuştur. Ürünlerin TG analizleri sonucunda 800°C'deki kalıntı

miktarları % olarak hesaplanmış ve Tablo 4.2’de verilmiştir. CMC’ye ait bozunma sonrasında yaklaşık %24.6 oranında kalıntı olduğu görülmüştür. Bu durum, bozunma esnasında sodyum içeren Na_2CO_3 ve Na_2O gibi bileşiklerin oluşmasından kaynaklanmaktadır. Nitekim bu değer literatür verileri ile de uyumludur (Capanema ve diğ., 2018; Zohuriaan ve Shokrolahi, 2004). Artan kil miktarları ile birlikte de kalıntı miktarının arttığı görülmektedir.

Tablo 4.2: 800 °C’deki % kalıntı miktarları.

Ürün	% Kalıntı
CMC	24.6
P100-H	8.5
P100-H-C5	13.6
P100-H-C10	15.1
P100-H-C20	18.3
P100-H-C50	23.5
P100-H-C100	35.3
P100-H-C100-T	32.1
P50-H-C100	44.5

4.5. % JELASYON TAYİNİ SONUÇLARI

Tez çalışması kapsamında sentezlenen tüm ürünlere ait % jelasyon değerleri Tablo 4.3’te verilmiştir. Sentez ortamına HCl ilave edilmeksizin gerçekleştirilen deneme ürünü (P100-C100) suda çözündüğü için jelasyon değeri tayin edilememiştir. Buradan yola çıkılarak sitrik asit (CA) ile çapraz bağlanma reaksiyonunun asit ilavesi olmaksızın etkili olmadığı ifade edilebilir. Bunun yanısıra kil ile beklenen çapraz bağlanmanın da gerçekleşmediği söylenebilir. Kil ilave edilmeksizin HCl ilavesi ile gerçekleştirilen H ürününün ise %61.6 jelasyon değerine sahip olması CA ile olan çapraz bağlanmanın asitli ortamda etkili bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. Ağırlıkça %100 oranında kil bileşiği de ilave edilerek sentezlenen ürün ise %75.2 jelasyon değerine sahiptir. Ortamdaki kil bileşiğinin çapraz bağlanmayı arttırdığı görülmektedir. Aynı bileşimde ancak farklı oranlarda PEG ilavesi ile gerçekleştirilen denemelerden elde edilen ürünlerde (P50-H-C100 ve P100-H-C100) ise % jelasyon değerinde bir miktar düşme gözlenmekte ve bu düşme PEG ilavesinin artışı ile artış göstermektedir (sırasıyla %70.5 ve %58.1). Bu durum, ortamdaki PEG’in polimer zincirleri ve kil bileşikleri arasına girerek çapraz bağlanmayı engellediği şeklinde yorumlanabilir. Bunun yanısıra kil ilave edilmeden farklı PEG oranları ile gerçekleştirilen ürünlerde de (P50-H ve P100-H) yüksek PEG

oranı ile sentezlenen ürünün daha düşük jelasyon değerine sahip olduğu görülmektedir (sırasıyla %54.1 ve %44.1). Bu da PEG ilavesinin CA ile olan çapraz bağlanma reaksiyonunu da olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Nitekim PEG ilave edilmeden sentezlenen H ürünü daha yüksek jelasyon değerine sahiptir (%61.6). Ayrıca, I. ve II. grup denemelerden elde edilen ürünler birbiri ile kıyaslandığında yüksek PEG ilavesinin jelasyonu düşürdüğü gözlenmektedir. Her iki grup deneme kendi içlerinde değerlendirildiğinde ise genel olarak kil artışı ile jelasyonun arttığı ve her iki grupta da en yüksek jelasyon değerine %100 kil ilavesi ile çalışıldığında ulaşıldığı görülmektedir. Tüm örnekler içinde ise PEG içermeyen H-C100 örneği en yüksek % jelasyon değerine sahiptir (%75.2). Sadece jelasyon açısından değerlendirildiğinde PEG ilavesinin bir dezavantaj olarak ortaya çıktığı görülmektedir. Ancak PEG ilave edilmeden sentezlenen örneklerin kırılma olmaları ve PEG ilavesi ile esnek filmler elde edilebilmesi uygulama açısından avantaj olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.3: Ürünlere ait % jelasyon değerleri.

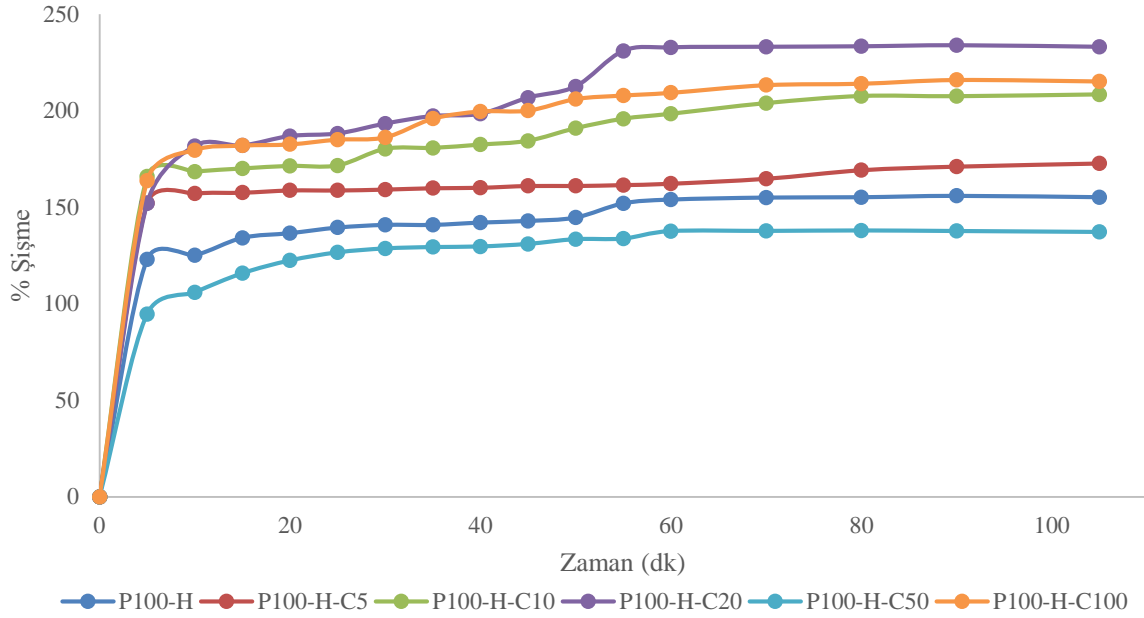
	ÜRÜN ADI	% JELASYON
KONTROL GRUBU	P100-C100	*
	H	61.6
	H-C100	75.2
I. GRUP DENEMELER	P100-H	46.9
	P100-H-C5	44.1
	P100-H-C10	42.6
	P100-H-C20	46.2
	P100-H-C50	53.5
	P100-H-C100	58.1
II. GRUP DENEMELER	P50-H	54.1
	P50-H-C5	57.9
	P50-H-C10	54.6
	P50-H-C20	57.0
	P50-H-C50	56.3
	P50-H-C100	70.5

*: P100-C100 ürünü çözündüğü için % jelasyonu tayin edilememiştir.

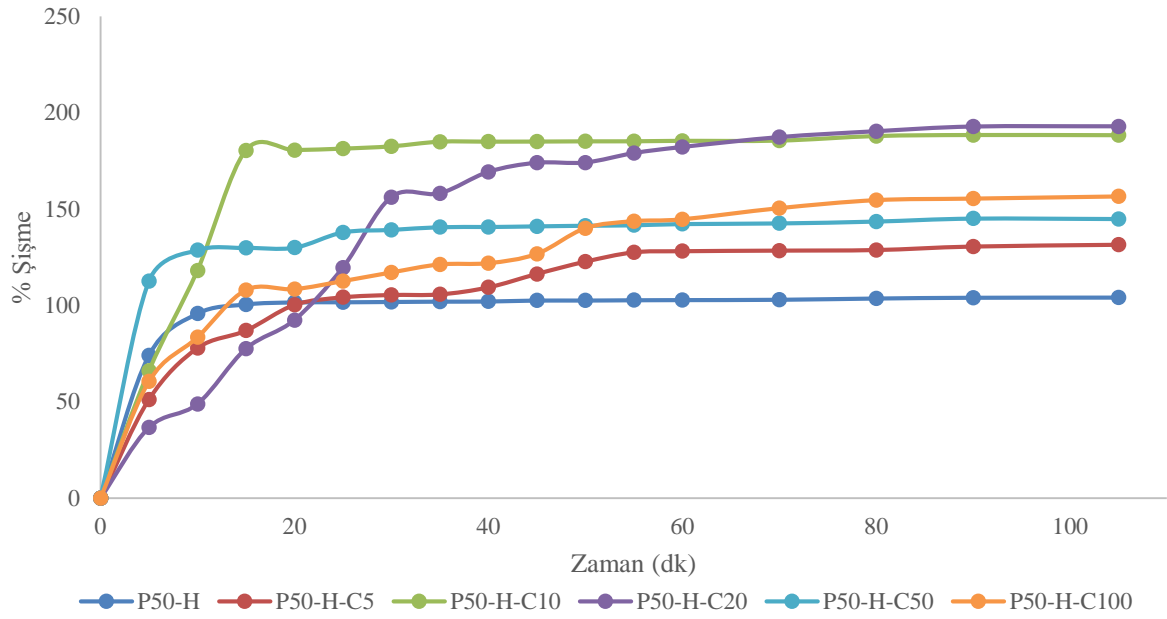
4.6. SUDAKİ ŞİŞME DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ

Sentezlenen ürünler, çözünebilir fraksiyonlarının uzaklaştırılması için destile su içinde bekletilip ağırlıkları sabitlenene dek kurutulduktan sonra, zamana bağlı şişme değerleri malzeme ve yöntem bölümünde anlatılan şekilde tayin edilmiştir. HCl ortamında

sentezlenmemiş ve suda çözünen P100-C100 ürünü hariç tüm numunelerin şişme davranışları incelenmiş ve Şekil 4.18-4.21’de ilgili değerler verilmiştir.

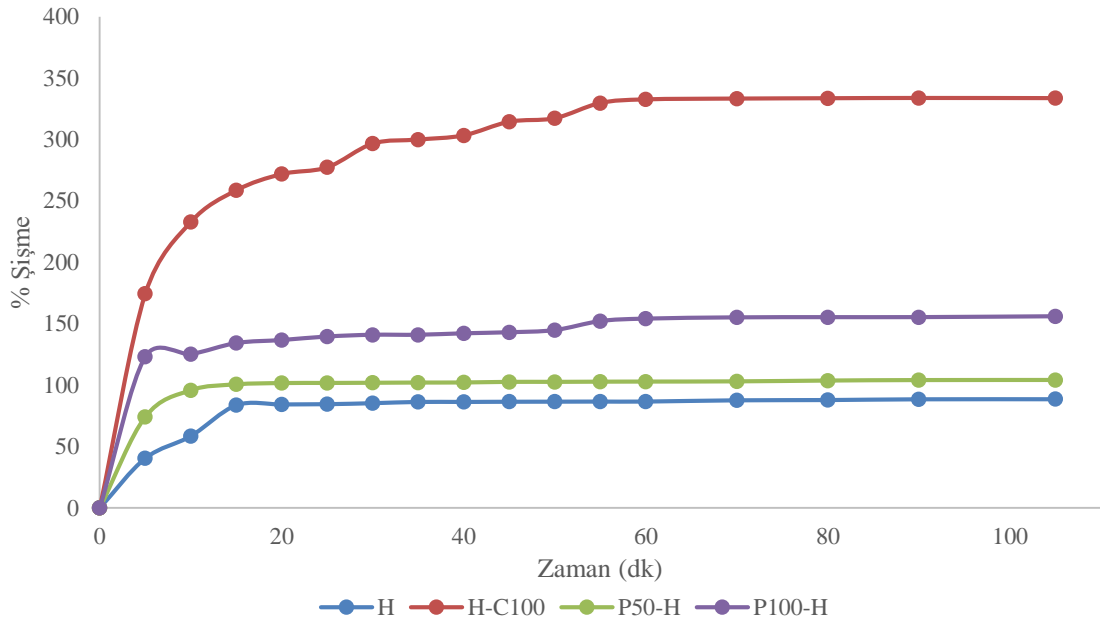


Şekil 4.18: I. grup deneme ürünlerine (P100 serisi) ait şişme değerlerinin zamana bağlı değişimi. Şekil 4.18’de, ağırlıkça %100 PEG ilavesi ile sentezlenen ürünlere ait şişme değerlerinin zamanla değişimi görülmektedir. Grafik incelendiğinde, ürünlerin ortalama 60-90 dk içinde şişme denge değerine ulaştıkları görülmektedir. En yüksek şişme denge değerine, ağırlıkça %20 kil ilave edilerek sentezlenen üründe (P100-H-C20, %S = %233.1) rastlanmıştır. En düşük şişme denge değeri ise, %50 kil ilave edilerek sentezlenen üründe gözlenmiştir. Kil ilavesinin belli bir orana kadar (yaklaşık %20) şişme değerini arttırdığı, ancak daha yüksek kil oranlarının şişmeyi azalttığı görülmektedir. Literatür çalışmalarında bu durum; kilin hidrofilik yapısı nedeniyle düşük miktarlarda ilave edildiğinde şişme kapasitesini arttırdığı, ancak yüksek oranlara çıkıldığında, çapraz bağ yoğunluğunu arttırdığı, yapıda yığılma oluşturarak suyun girebileceği boşlukları doldurduğu, birim hacimdeki hidrofilik grupları azaltarak şişmeyi engellediği belirtilmektedir. (Wang ve diğ., 2012; Wang ve Wang, 2011).

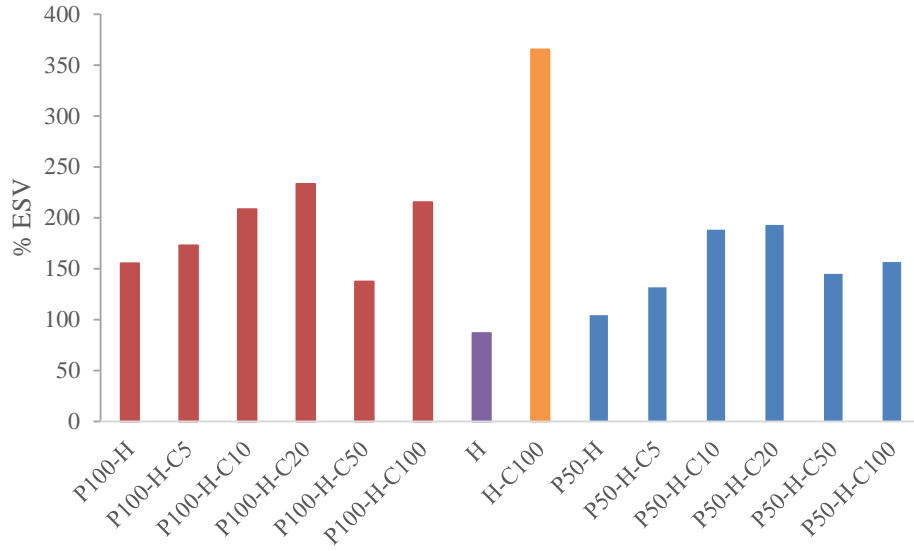


Şekil 4.19: II. Grup deneme ürünlerine (P50 serisi) ürünlere ait şişme değerlerinin zamana bağlı değişimi.

Şekil 4.19’da, II. Grup deneme ürünlerine (P50 serisi) ait şişme değerleri incelendiğinde, ürünlerin ortalama 60-90 dk içinde şişme denge değerine ulaştıkları görülmektedir. Burada da I. grup deneme ürünlerine benzer şekilde, belli oranda artan kil ilavesi ile şişmenin arttığı, daha sonra ise azaldığı görülmektedir. En yüksek şişme denge değerine, P100 serisinde olduğu gibi, ağırlıkça %20 kil ihtiva eden ürün ulaşmıştır (P50-H-C20, %S = %192.9). En düşük şişme denge değeri ise, kil ilave edilmeksizin sentezlenen üründe gözlenmiştir.



Şekil 4.20: P100-H, P50-H, H ve H-C100 ürünlerine ait şişme değerlerinin zamana bağlı değişimi. Tüm ürünler içinde en yüksek şişme denge değerini, Şekil 4.20’de görüldüğü gibi H-C100 ürünü ($%S = \%333.6$) göstermiştir. Bu sonuç, PEG yapıya katılmadığında kilin şişmeyi oldukça arttırabileceğini göstermektedir. Kil içermeyen PEG’li ürünler karşılaştırıldığında ise (P50-H ve P100-H ürünleri), artan PEG oranının şişmeyi desteklediği sonucuna varılabilir. Ürünler içerisinde en düşük şişme değeri ise PEG ve kil ilave edilmeden sadece asitli ortamda CA çapraz bağlayıcısı ile sentezlenen üründe elde edilmiştir ($%S = \%88.5$). Tüm ürünlerin şişme denge değerleri Şekil 4.21’de topluca verilmiştir.

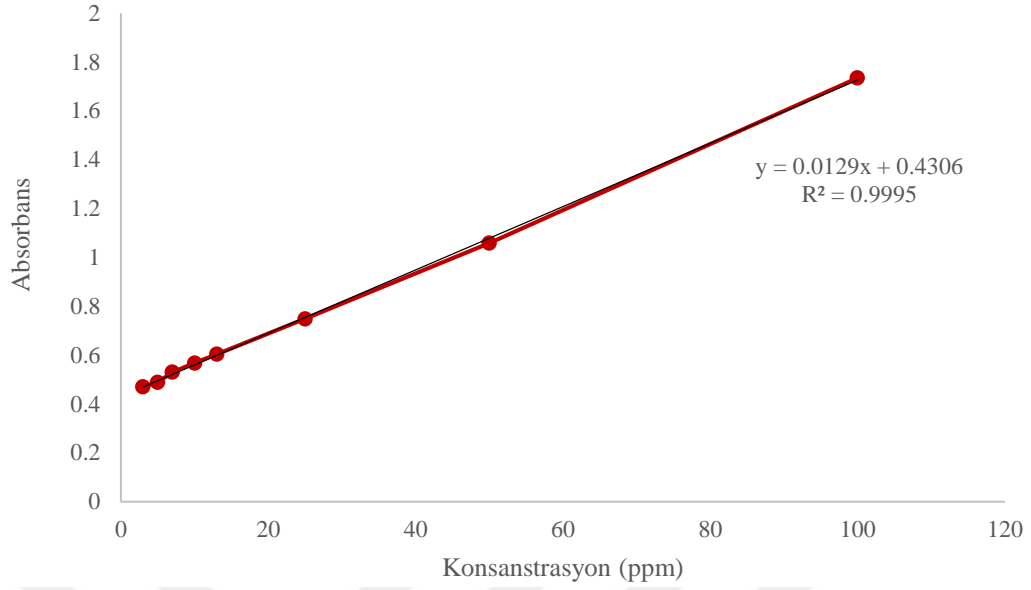


Şekil 4.21: Ürünlerin şişme denge değerleri.

4.7. İLAÇ SALIM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

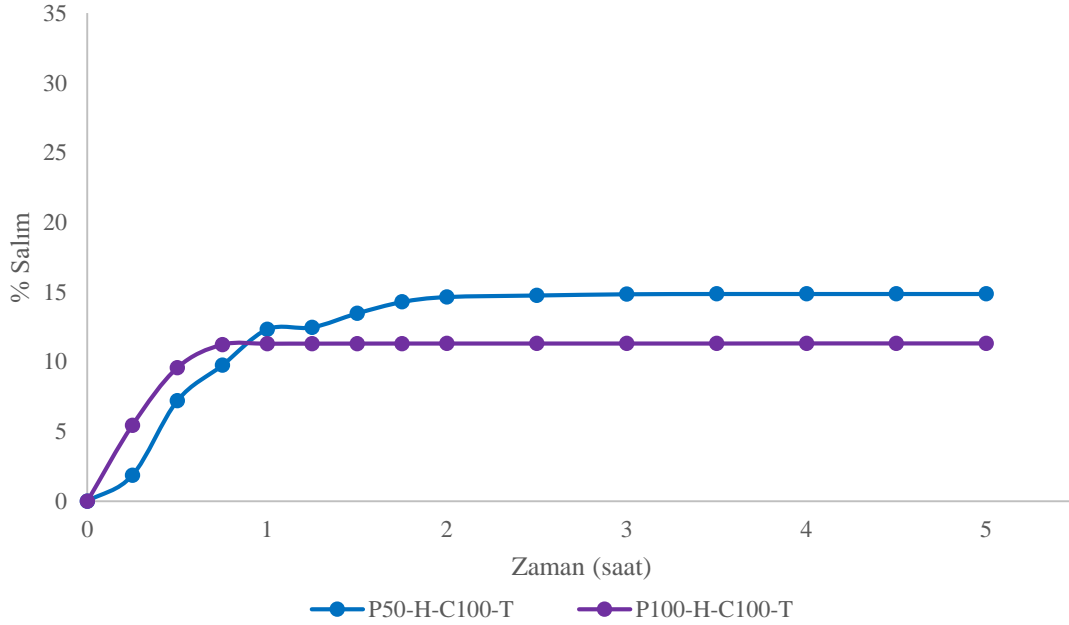
Çalışmada elde edilen filmlerin ilaç salım etkinliğini incelemek için model bileşik olarak timol kullanılmıştır. Timol (izopropilmetakresol, 2-izopropil-5-metilfenol), kekik (*Thymus vulgaris*) bitkisinden elde edilen yağda doğal olarak bulunan bileşenlerden biridir. Literatürdeki birçok araştırmada uçucu yağ bileşenleri arasında en aktif antimikrobiyallerden biri olarak bildirilmiştir (Falcone ve diğ., 2005).

Etken madde salım miktarının tayini için öncelikle 190-900 nm aralığında tarama yapılarak, timolün maksimum absorbans değeri verdiği dalga boyu belirlenmiş ve $\lambda_{\max} = 276.53$ nm olarak tayin edilmiştir. Ardından farklı konsantrasyonlarda (3, 5, 7, 10, 13, 25 ve 50 ppm) timol çözeltileri hazırlanıp, maksimum dalga boyunda absorbansları ölçülerek kalibrasyon eğrisi elde edilmiştir. Bu kalibrasyon eğrisi Şekil 4.22’de gösterilmiştir.



Şekil 4.22: Timole ait kalibrasyon eğrisi.

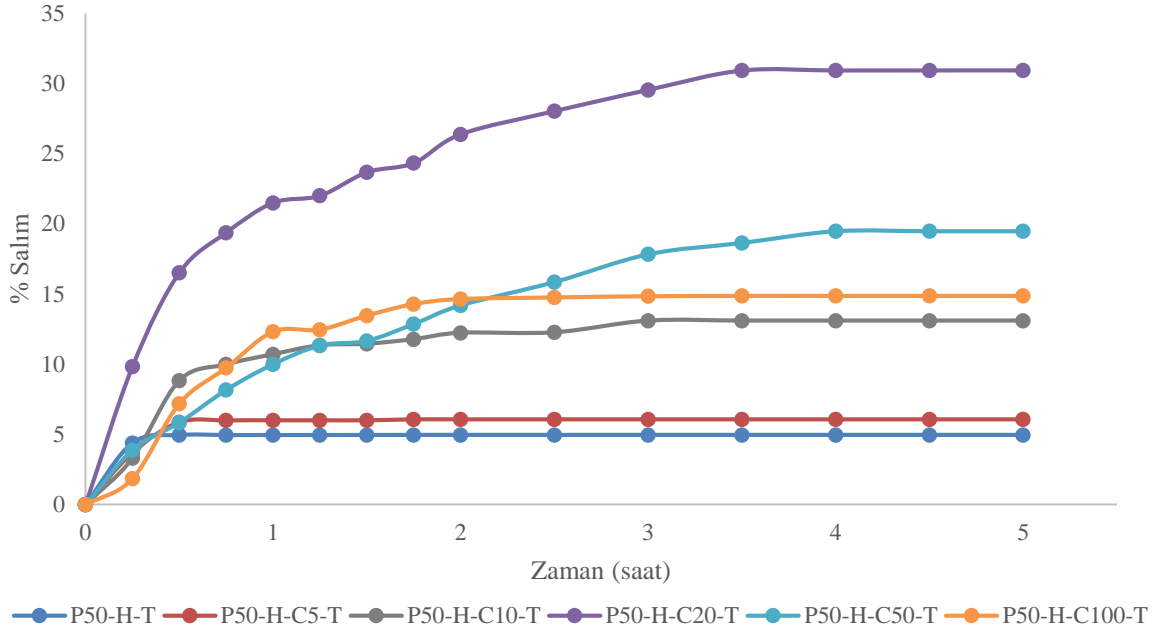
Kalibrasyon eğrisinden faydalanılarak zamana bağlı ilaç konsantrasyonları belirlenmiş ve gram ürün başına yüzde salım değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen veriler Şekil 4.22 ve 4.23'te verilmiştir.



Şekil 4.23: P50-H-C100-T ve P100-H-C100-T ürünlerine ait zamana bağlı % salım grafiği.

Şekil 4.23 incelendiğinde P100-H-C100-T ürününün P50-H-C100-T ürününe oranla daha hızlı salım yaptığı ve denge değerine yaklaşık 1 saatte ulaştığı görülmektedir. Bununla birlikte daha düşük % salım değerine sahiptir (P100-H-C100-T = %11.3 ve P50-H-C100-T = %14.9). Bu

sebeple %50 PEG oranı ile farklı kil miktarları kullanılarak ürünler timol varlığında sentezlenmiş ve ilaç salım etkinlikleri incelenmiştir. % ilaç salım değerlerinin zamana bağlı değişimleri Şekil 4.24'te, denge anındaki % salım değerleri ise Tablo 4.4'te verilmiştir.



Şekil 4.24: Değişen kil miktarları içeren P50 serisine ait zamana bağlı % salım grafiği.

Tablo 4.4: Ürünlerin dengedeki % salım değerleri.

Ürün	Dengedeki % salım değeri
P100-H-C100-T	11.3
P50-H-T	5.0
P50-H-C5-T	6.1
P50-H-C10-T	13.1
P50-H-C20-T	30.9
P50-H-C50-T	19.5
P50-H-C100-T	14.9

Şekil 4.24 ve Tablo 4.4 incelendiğinde, en yüksek salım değerine %20 kil ilavesi ile sentezlenen ürünün sahip olduğu görülmektedir (%30.9). Bunun yanı sıra artan kil oranı ile salım değerinin belli oranda arttığı daha sonra ise azaldığı gözlenmektedir. Ürünlerin salım değerleri üzerinde şişme özelliklerinin etkili olduğu düşünülmektedir. Nitekim %20 kil ilavesi ile sentezlenen ürün en yüksek şişme denge değerine sahiptir. Ürünün en yüksek şişme değerine sahip olmasının bu salım değeri üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Literatür çalışmalarında da benzer

durumlara rastlanmış ve belli oranda kil artışı ile salımın arttığı ancak yüksek kil oranlarında, kil etkileşimlerinin artışı ile yapıya başka moleküllerin yerleşmesinin engellendiği gözlenmiştir. (Qiu ve Yu, 2008; Wu ve diğ., 2011; Wang ve diğ., 2011; Wang ve Wang, 2011). Dikkati çeken bir diğer nokta ise, salım hızlarının kil miktarlarının farklanması ile değişmesidir.



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sunulan bu yüksek lisans tezinde, CMC-kil nanokompozitleri HCl ortamında, CA ilavesiyle ve PEG varlığında ilk defa sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Kil olarak farklı oranlarda Na⁺montmorillonit kullanılmış, ağırlıkça %50 ve %100 PEG içeren serilerde, farklı kil oranları ile çalışılarak kil ve PEG'in ürünlerin özellikleri üzerindeki etkileri ortaya konmuştur. Ayrıca model bileşik olarak timol kullanılarak, ürünlerin ilaç salım performansları incelenmiştir.

Elde edilen ürünlerin FTIR analizlerinde, CMC'nin asitli ortamda CA ilavesiyle çapraz bağlandığı; H ürününün spektrumunda, literatürdeki verilere benzer şekilde, CMC'ye ait karakteristik absorpsiyon tepeleri ile birlikte 1738 cm⁻¹'de, hem karboksilik asit gruplarından hem de çapraz bağlanma reaksiyonu esnasında oluşan anhidrit yapısından kaynaklanan tepeye rastlanması ile ortaya konmuştur (Zao ve diğ., 2009; Demitri ve diğ., 2008). Kil içeren ürünlerde ise gerek Cloisite Na⁺'dan, gerekse de CMC'den kaynaklanan karakteristik tepelerin bir arada girişim yaparak spektrumda yer aldığı görülmüştür. Senteze katılan PEG miktarının artışı ile, CMC ve PEG'e ait fonksiyonel gruplar arasındaki hidrojen bağlarına ait tepenin şiddeti artmıştır (Sathiyarayanan ve diğ., 2015). Timol ilave edilmiş ürünün spektrumunda ise timolün yanı sıra CMC'ye ait karakteristik absorpsiyon tepelerinin bir arada girişim yaparak ortaya çıktığı ve timolün yapıya katıldığı görülmüştür.

Ürünler için X-ışını kırınımı desenleri incelendiğinde de, FTIR analizleriyle elde edilen sonuçlara paralel sonuçlar görülmektedir. Cloisite Na⁺'un d₀₀₁ düzlemine ait karakteristik piki 2θ = 7.8° değerinde iken, ürünlerdeki kil oranı azaldıkça bu pikin 2θ = 3.9° civarına kadar gerilediği ve şiddetinin oldukça azaldığı görülmektedir. Dolayısıyla ağırlıkça %100, 50 ve 20 kil ihtiva eden ürünlerde, PEG molekülleriyle desteklenen polimer moleküllerinin kil katmanları arasına girerek tabakalar arası mesafenin açılmasına ve interkale bir kil yapısı oluşmasına yol açtığı söylenebilir. Bu durum literatürdeki çalışmalarla da desteklenmektedir (Qiu ve Yu, 2008; Gutiérrez ve diğ., 2012). Ağırlıkça %10 ve 5 kil ilaveli ürünlerde ise tabakaların büyük oranda dağılmasıyla, d₀₀₁ düzlemine ait karakteristik pikin daha düşük değerlerde ve çok daha az şiddette görüldüğü düşünülmektedir. Ağırlıkça %100 PEG oranında da, tabakalar arası mesafenin arttığı, timolün ise bu mesafeyi bir miktar düşürdüğü görülmektedir. Bununla birlikte, yüksek kil oranlarına rağmen sentezlenen filmlerin şeffaf oluşu da dikkati çekmektedir.

Sentezlenen filmlerin DMA sonucunda elde edilen oda sıcaklığındaki elastik modül değerleri incelendiğinde ise, kil ilavesinin ağırlıkça %50 kil oranına kadar elastik modülü arttırdığı görülmüştür. Çok yüksek kil ilavesinde ise modülün bir miktar düştüğü gözlenmiştir. Bu durum literatürdeki verilere benzer şekilde artan kil oranı ile belli oranda malzeme mukavemeti ve elastikiyeti artsa da, çok yüksek kil oranlarında, CMC ve kil bileşiği arasındaki kuvvetli hidrojen bağları sebebiyle malzemenin daha katı ve kırılğan hale gelmesi şeklinde açıklanabilir (Oliveira ve diğ., 2015; Guo ve diğ., 2013). Timol ilavesi ile sentezlenen üründe ise, timolün yapıya katılmasıyla çapraz bağlanmaların azalması nedeniyle elastik modülün azaldığı düşünülmektedir. En yüksek elastik modül değerinin PEG içermeyen H-C100 üründe görülmesi, PEG ilavesinin kille yaptığı etkileşimler sonucu çapraz bağlanmayı bir miktar azalttığını düşündürmektedir. Nitekim PEG miktarı arttıkça da elastik modülün düştüğü görülmektedir. bununla birlikte PEG ilavesi olmaksızın sentezlenen ürünler, oldukça kırılğan olmasına rağmen, PEG ilavesi ile esnek filmler elde edilebilmiştir.

Ürünlerin termogravimetrik analizleri incelendiğinde, CMC'nin ve kil içermeyen P100-H ürününün de iki aşamalı bir bozunmaya sahip olduğu, kil ilaveli ürünlerde ise bozunmanın üç aşamalı olduğu ve maksimum bozunma sıcaklığı ve termal stabilitenin arttığı görülmüştür. Yapıdaki kil miktarı artışı ile termal stabilite ve bakiye miktarı da artmıştır. PEG miktarının artması ise termal davranışta herhangi bir farklanmaya neden olmamış, sadece % ağırlık kaybını bir miktar arttırmıştır.

Sentezlenen ürünlerin % jelasyon tayinleri sonucunda dikkati çeken noktalardan biri, asit ilave edilmeksizin CA ilavesi ile sentezlenen ürünün suda çözünmesidir. Daha önce gerçekleştirilen ön denemelerde, sadece asit ilavesi ile sentezlenen üründe de aynı durumla karşılaşmıştır. Dolayısıyla her iki durum da, çapraz bağlanma reaksiyonunun yeterli oranda gerçekleşmediğini göstermiştir. Asitli ortamda CA ile yapılan çapraz bağlanma sonucunda ise %61.6 (H ürünü) gibi bir değere rastlanmış ve yapıya kil bileşiğinin ilavesi ile de jelasyonun %75.2 değerine yükseldiği gözlenmiştir (H-C100 ürünü). Yapıya PEG ilavesinin ise jelasyonda azalmaya sebep olduğu ancak PEG li ortamda kil ilavesi ile yapılan sentezlerde jelasyonun arttığı görülmüştür. Gerek P50, gerek P100 serisinde, en yüksek jelasyon değerine %100 kil ilaveli ürünlerde rastlanmıştır.

Şişme analizi sonuçlarına bakılarak, her iki PEG serisinde de kil oranı artışının malzemenin şişmesini belli bir orana kadar arttırdığı, daha yüksek oranlarda ise azalttığı görülmektedir.

Normal şartlar altında kil miktarı artışının, kilin hidrofilikliği nedeniyle şişme davranışına olumlu yönde etki etmesi beklenmektedir. Fakat yüksek oranlarda kil ilavesinde, kilin üründeki çapraz bağ yoğunluğunu arttırması nedeniyle yapıya daha az miktarda su girebilmekte ve şişme denge oranı azalmaktadır (Wang ve diğ., 2012). PEG'in ise jelasyon davranışına etkisinin tersine, şişme üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu görölmüştür.

Ürünlerin ilaç salım performanslarını araştırmak için model ilaç olarak kullanılan timolün salımı için öncelikle PEG oranı etkisi incelenmiştir. PEG oranının artmasının salım süresini ve miktarını azaltması nedeniyle salım analizleri ağırlıkça %50 PEG içeren, farklı kil oranlarıyla ve timol varlığında sentezlenen ürünler üzerinden yürütölmüştür. Burada da ilave edilen kil miktarının belli bir orana kadar artması, timol salım miktarını ve salım hızını oldukça olumlu etkilemiştir. Fakat daha fazla kil ilavesi, salım hızını arttırmış ve salım miktarını azaltmıştır. Bu duruma literatürde de sıkça rastlanmıştır. Mekanik dayanım ve şişme davranışı konusunda da aynı eğilim gözlenmiştir. Kuşkusuz kil miktarının artması, elde edilen ürünü daha dayanıklı, termal olarak daha stabil, daha çapraz bağlı hale getirmektedir. Fakat aşırı kil yüklemesi, yapıdaki katmanlaşmayı arttırdığı için kırılğanlığı arttırmakta ve mekanik dayanımı azaltmakta; fazladan çapraz bağlanma noktaları oluşturarak çapraz bağlanmaları arttırdığı ve yığılmalar oluşturduğu için yapının daha fazla şişmesini ve yapıya başka moleküllerin çapraz bağlanmasını engellemektedir (Qiu ve Yu, 2008; Wu ve diğ., 2011; Wang ve diğ., 2011; Wang ve Wang, 2011).

Özetle, yüksek lisans tezi olarak sunulan bu çalışmada, CMC-kil nanokompozitleri PEG ve CA varlığında asit ortamında, model bileşik olarak timol kullanılarak sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Sentezlenen ürünlerin özellikleri üzerinde gerek kil, gerek PEG, gerekse de etken maddenin etkisi ortaya konmuştur. Ayrıca ürünlerin ilaç salım performansları da incelenmiştir. Çalışmada göröldüğü gibi, kil ilavesi ile ilaç yüklenerek sentezlenen ürünlerin, kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılmasına yönelik olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bunun yanı sıra etken madde olarak yapıya ilave edilen timolün daha önce yapılan bir çalışmada (Albayrak ve diğ., 2013), gerek antibakteriyel özellik gösterdiği gerekse de yara örtüsü sistemlerinde kullanılması için gerekli olan mikrop geçirgenlik özelliğini başarı ile sağladığı görölmüştür. Dolayısıyla sentezlenen CMC esaslı bu filmlerin ayrıca yara örtücü olarak kullanılabileceği de düşünölmektedir ve yara örtüleri gibi alanlarda kullanılmasına yönelik olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca ürünlerin, çapraz bağlayıcı olmaksızın, toksik olmayan ve biyobozunur

malzemelerle sentezlenmesi; hem maliyet açısından, hem de yan etkileri en aza indirme açısından önemli bir avantaj olarak değerlendirilmektedir. Çalışmada sentezlenen ürünlerin ileride fizyolojik yapısının daha iyi incelenmesi amacıyla su buharı ve gaz geçirgenliğinin incelenmesi ile karakterizasyonun detaylandırılması ve kullanım alanlarının geliştirilmesi öngörülmektedir. Yine farklı pH ortamlarında şişme ve salım özelliklerinin incelenmesi ve kinetik çalışmaların gerçekleştirilmesi, özellikle literatürde bu konudaki boşluğu dolduracaktır.



KAYNAKLAR

- Akar, E., Altınışik, A., Seki, Y., 2012, Preparation of pH- and ionic-strength responsive biodegradable fumaric acid crosslinked carboxymethyl cellulose, *Carbohydrate Polymers*, 90, 1634–1641.
- Albayrak, İ., 2011, *Poli(vinil alkol) Esaslı Nanokompozitler ve Uygulamaları*, Yüksek Lisans, İstanbul Üniversitesi.
- Albayrak, İ., Erdem, A.K., Kaşgöz, H., 2013, *Poli(vinil alkol) Esaslı Antibakteriyel Nanokompozitler ve İlaç Salım Özellikleri*, 1. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi, Antalya.
- Alexandre, M. and Dubois, P., 2000, Polymer-layered silicate nanocomposites: preparation, properties and uses of a new class of materials, *Materials Science and Engineering*, 28, 1-63.
- Allen, T. and Cullis P., 2004, Drug delivery systems: entering the mainstream, *Science*, 303, 1818–1822.
- Almasi, H., Ghanbarzadeh, B., Entezami, A.A., 2010, Physicochemical properties of starch–CMC–nanoclay biodegradable films, *International Journal of Biological Macromolecules*, 46, 1–5.
- Bajpai, A.K. and Shrivastava, J., 2005, In vitro enzymatic degradation kinetics of polymeric blends of crosslinked starch and carboxymethyl cellulose, *Polymer International*, 54, 1524–1536.
- Bajpai, A.K., Shukla, S.K., Bhanu, S., Kankane, S., 2008, Responsive polymers in controlled drug delivery, *Progress in Polymer Science*, 33, 1088–1118.
- Bajpai, A. K., Shukla, S., Saini, R., Tiwari, A., 2010, *Stimuli Responsive Drug Delivery Systems: From Introduction to Application*, Smithers Rapra, UK.
- Baldwin, E.A., Nisperos-Carriedo, M.O., Baker, R.A., 1995, Edible coatings for lightly processed fruits and vegetables, *Hortscience*, Vol. 30 (1), 35-38.
- Balser, K., 1985, In: Burchard, W. (ed.), *Polysaccharides*, Springer, Berlin, 84.
- Bao, Y., Ma, J., Li, N., 2011, Synthesis and swelling behaviors of sodium carboxymethyl cellulose-g-poly(AA-co-AM-co AMPS)/MMT superabsorbent hydrogel, *Carbohydrate Polymers*, 84, 76–82.
- Barkhordari, S., Yadollahi, M., Namazi, H., 2014, pH sensitive nanocomposite hydrogel beads based on carboxymethyl cellulose/layered double hydroxide as drug delivery systems, *Journal of Polymer Research*, 21, 454.

- Barkhordari, S., Yadollahi, M., 2016, Carboxymethyl cellulose capsulated layered double hydroxides/drug nanohybrids for Cephalexin oral delivery, *Applied Clay Science*, 121–122, 77–85.
- Barton, C.D. and Karathanasis A.D., 2002, *Clay minerals - Encyclopedia of Soil Science*, 187–192.
- Biermann, C.J., 1993, *Handbook of Pulping and Papermaking*, Academic Press, San Diego.
- Biswal, D.R. and Singh, R.P., 2004, Characterisation of carboxymethyl cellulose and polyacrylamide graft copolymer, *Carbohydrate Polymers*, 57, 379–387.
- Braihi, A.J., Salih, S.I., Hashem, F.A., Ahmed, J.K., 2014, Proposed cross-linking model for carboxymethyl cellulose/starch superabsorbent polymer blend, *International Journal of Materials Science and Applications*, 3 (6), 363–369.
- Brigatti, M.F., Galan, E., Theng, B.K.G., 2006, *Structures and Mineralogy of Clay Minerals, Developments in Clay Science I: Handbook of Clay Science*, In: Bergaya, F., et. al. (ed.), Chapter 2, Elsevier Science, Amsterdam.
- Bledzki, A.K. and Gassan, J., 1999, Composites reinforced with cellulose based fibers, *Progress in Polymer Science*, 24, 221–274.
- Bütün, S., İnce, F.G., Erduğan, H., Şahiner, N., 2011, One-step fabrication of biocompatible carboxymethyl cellulose polymeric particles for drug delivery systems, *Carbohydrate Polymers*, 86, 636– 643.
- Caló, E. and Khutoryanskiy, V.V., 2015, Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products, *European Polymer Journal*, 65, 252–267.
- Capanema, N.S.V., Mansur, A.A.P., de Jesus, A.C., Carvalho, S.M., de Oliveira, L.C., Mansur, H.S., 2018, Superabsorbent crosslinked carboxymethyl cellulose-PEG hydrogels for potential wound dressing applications, *International Journal of Biological Macromolecules*, 106, 1218–1234.
- Carretero, M. I., 2002, Clay minerals and their beneficial effects upon human health: A review, *Applied Clay Science*, 21, 155 – 163.
- Chang, C., Duan, B., Cai, J., Zhang, L., 2010, Superabsorbent hydrogels based on cellulose for smart swelling and controllable delivery, *European Polymer Journal*, 46, 92–100.
- Chen, A., Hennessey, J., Kenny, R., Orbai, L., 2010, *Cleantech to Market Presentation*, <https://ei.haas.berkeley.edu/education/c2m/docs/Enzyme.pdf>, [Ziyaret tarihi: 21 Nisan 2018].
- Choi, J.-H., Fukushi, K., Yamamoto, K., 2007, A submerged nanofiltration membrane bioreactor for domestic wastewater treatment: the performance of cellulose acetate nanofiltration membranes for long-term operation, *Separation and Purification Technology*, 52, 470–477.

- Conceição, S.I., Velho, J.L., Ferreira, J.M.F., 2003, Influence of deagglomeration and carboxymethyl cellulose binders on rheological behaviour of kaolin suspensions, *Applied Clay Science*, 23, 257–264.
- Demitri, C., Sole, R.D. Scalera, F., Sannino, A., Vasapollo, G., Maffezzoli, A., Ambrosio, L., Nicolais, L., 2008, Novel Superabsorbent Cellulose-Based Hydrogels Crosslinked with Citric Acid, *Journal of Applied Polymer Science*, 110, 2453–2460.
- Ding, H., 2016, *Modified-Release Drug Products and Drug Devices*, *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 7th edition, In: Shargel, L., Yu, A.B.C. (ed.), 19, McGraw-Hill Education, 567-613.
- Dogan, N. and McHugh, T.H., 2007, Effects of microcrystalline cellulose on functional properties of hydroxy propyl methyl cellulose microcomposite films, *Journal of Food Science*, 72 (1), E16-E22.
- Edali, M., Esmail, M.N., Vatistas G.H., 2001, Rheological properties of high concentrations of carboxymethyl cellulose solutions, *Journal of Applied Polymer Science*, 79, 1787–1801.
- Edgar, K.J., Buchanan, C.M., Debenham, J.S., Rundquist, P.A., Seiler, B.D., Shelton, M.C., Tindall, D., 2001, Advances in cellulose ester performance and application, *Progress in Polymer Science*, 26, 1605–1688.
- Falcone, P., Speranza, B., Del Nobile, M.A., Corbo, M.R., Sinigaglia, M., 2005, A Study on the Antimicrobial Activity of Thymol Intended as a Natural Preservative, *Journal of Food Protection*, Vol. 68, No. 8, 1664–1670.
- Feddersen, R.L., Thorp, S.N., Whistler, R.L., BeMiller J.N., 1993, *Industrial gums, polysaccharides and their derivatives*, 3rd ed. Academic Press, London, 537.
- Fei, B., Wach, R.A., Mitomo, H., Yoshii F., Kume T., 2000, Hydrogel of Biodegradable Cellulose Derivatives I: Radiation-Induced Crosslinking of CMC, *Journal of Applied Polymer Science*, 78, 278–283.
- Ghanbarzadeh, B., Almasi, H., Entezam A.A., 2010, Physical properties of edible modified starch/carboxymethyl cellulose films, *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 11, 697–702.
- Grim, R., 1953, *Clay Mineralogy*, McGraw-Hill Book Co., New York.
- Guggenheim, S., Martin, R.T., 1995, Definition of Clay and Clay Mineral: Joint Report of The AIPEA Nomenclature and CMS Nomenclature Committees, *Clays and Clay Minerals*, 43 (2), 255-256.
- Guo, J., Li, X., Mu, C. Zhang, H., Qin, P., Li, D., 2013, Freezing-thawing effects on the properties of dialdehyde carboxymethyl cellulose crosslinked gelatin-MMT composite films, *Food Hydrocolloids*, 33, 273-279.

- Gutiérrez, M.Q., Echeverría, I., Ihl, M., Bifani, V., Mauri, A.N., 2012, Carboxymethylcellulose–montmorillonite nanocomposite films activated with murta (*Ugni molinae* Turcz) leaves extract, *Carbohydrate Polymers*, 87, 1495– 1502.
- Hercules Powder Co., 1950, 1951. US Patent No US-PS 2517577 (08.08.1950) ve US-PS 2572039 (23.10.1951), ABD.
- Hoogendam, C.W., de Keizer, A., Cohen Stuart, M.A., Bijsterbosch, B.H., Smit, J.A.M., van Dijk, J.A.P.P., van der Horst, P. M., Batelaan, J.G., 1998, Persistence Length of Carboxymethyl Cellulose as Evaluated from Size Exclusion Chromatography and Potentiometric Titrations, *Macromolecules*, 31, 6297-6309.
- Işiklan, N., 2006, Controlled Release of Insecticide Carbaryl from Sodium Alginate, Sodium Alginate/Gelatin, and Sodium Alginate/Sodium Carboxymethyl Cellulose Blend Beads Crosslinked with Glutaraldehyde, *Journal of Applied Polymer Science*, 99, 1310–13.
- James, H.P., John, R., Alex, A., Anoop, K.R., 2014, Smart polymers for the controlled delivery of drugs – a concise overview, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 4 (2), 120–127.
- Jordán, A., 2014, *Lightening the clay (I)*, <https://blogs.egu.eu/divisions/sss/2014/09/05/lightening-the-clay-i/>, [Ziyaret tarihi: 21 Nisan 2018].
- Joshi, G.V., Kevadiya, B.D., Patel, H.A., Bajaj, H.C., Jasra, R.V., 2009, Montmorillonite as a drug delivery system: Intercalation and in vitro release of timolol maleate, *International Journal of Pharmaceutics*, 374, 53–57.
- Kamel, S., Ali1, N., Jahangir, K., Shah, S.M., El-Gendy, A.A., 2008, Pharmaceutical significance of cellulose: A review, *Express Polymer Letters*, 11, 758–778.
- Kaplan, D.L., 1998, *Biopolymers from Renewable Resources*, Springer, Berlin, 1 – 29.
- Klemm, D., Schmauder, H.-P. , Heinze, T., 2002, *Polysaccharides from Eukaryotes*, Biopolymers, 6, In: Vandamme, E., et. al. (ed.), Wiley-VCH, Weinheim, 290 – 292.
- Klemm, D., Philipp, B., Heinze, T., Heinze, U., Wagenknecht, W., 1998, *Comprehensive Cellulose Chemistry, Fundamentals and Analytical Methods*, WILEY-VCH Verlag GmbH: Weinheim, Germany.
- Klemm, D., Philipp, B., Heinze, T., Heinze, U., Wagenknecht, W., 1998, *Comprehensive Cellulose Chemistry, Functionalization of Cellulose*, WILEY-VCH Verlag GmbH: Weinheim, Germany.
- Kono, H., 2014, Characterization and properties of carboxymethyl cellulose hydrogels crosslinked by polyethylene glycol, *Carbohydrate Polymers*, 106, 84–93.
- Kono, H., Onishi K., Nakamura, T., 2013, Characterization and bisphenol A adsorption capacity of β -cyclodextrin–carboxymethylcellulose-based hydrogels, *Carbohydrate Polymers*, 98, 784– 792.

- Koo, J.H., 2006, *Polymer Nanocomposites-Processing, Characterization and Applications*, McGraw Hill. USA
- Kuwabara, S. and Kubota, H., 1996, Water-Absorbing Characteristics of Acrylic Acid-Grafted Carboxymethyl Cellulose Synthesized by Photografting, *Journal of Applied Polymer Science*, 60, 1965-1970.
- Li, W., Sun, B., Wu, P., 2009, Study on hydrogen bonds of carboxymethyl cellulose sodium film with two-dimensional correlation infrared spectroscopy, *Carbohydrate Polymers*, 78, 454-461.
- Liu, P., Zhai, M., Li, J., Peng, J., Wu, J., 2002, Radiation preparation and swelling behavior of sodium carboxymethyl cellulose hydrogels, *Radiation Physics and Chemistry*, 63, 525-528.
- Lowman, A.M. and Peppas, N.A., 1999, *Hydrogels, Encyclopedia of controlled drug delivery*, In: Mathiowitz, E. (ed.), Wiley-Interscience Publication, USA, 397-415.
- López-Galindo, A., Viseras, C., Cerezo, P., 2007, Compositional, technical and safety specifications of clays to be used as pharmaceutical and cosmetic products, *Applied Clay Science*, 36, 51-63.
- Luckham, P.F. and Rossi, S., 1999, The colloidal and rheological properties of bentonite suspensions, *Advances in Colloid and Interface Science*, 82, 43-92.
- Ma, J., Xu, Y., Fan, B., Liang, B., 2007, Preparation and characterization of sodium carboxymethylcellulose/poly(N-isopropylacrylamide)/clay semi-IPN nanocomposite hydrogels, *European Polymer Journal*, 43, 2221-2228.
- Madusanka, N., de Silva, K.M.N., Amaratunga, G., 2015, A curcumin activated carboxymethyl cellulose-montmorillonite claynanocomposite having enhanced curcumin release in aqueous media, *Carbohydrate Polymers*, 134, 695-699.
- Mahdavinia, G., Afzali, A., Etemadi, H., Hosseinzadeh, H., 2017, Magnetic/pH-sensitive nanocomposite hydrogel based carboxymethyl cellulose-g-polyacrylamide/montmorillonite for colon targeted drug delivery, *Nanomaterial Research Journal*, 2 (2), 111-122.
- Mann, G., Kunze, J., Loth, F., Fink, H.-P., 1998, Cellulose ethers with a block-like distribution of the substituents by structure-selective derivatization of cellulose, *Polymer*, 39, 3155-3165.
- Mittal, V., 2010, *Polymer Science and Technology-Advances in Polymer Nanocomposite Technology*, Nova Science Publishers Inc., New York.
- Mohammed, M.J. and Al-Bayati, F.A., 2009, Isolation and identification of antibacterial compounds from *Thymus kotschyanus* aerial parts and *Dianthus caryophyllus* flower buds, *Phytomedicine*, 16, 632-637.

- Muhamad, I.I., Fen, L.S., Hui, N.H., Mustapha, N.A., 2011, Genipin-cross-linked kappa-carrageenan/carboxymethyl cellulose beads and effects on beta-carotene release, *Carbohydrate Polymers*, 83, 1207–1212.
- Mukherjee, S., 2013, *Internal Structure of Clay Minerals, The Science of Clays Applications in Industry, Engineering and Environment*, 3, Springer, New York.
- Murray, H. H., 2006, *Applied Clay Mineralogy, Occurrences, Processing and Application of Kaolins, Bentonites, Palygorskite – Sepiolite, and Common Clays*, Elsevier Science, USA.
- Neto, C.G.T., Giacometti, J.A., Job, A.E., Ferreira, F.C., Fonseca, J.L.C., Pereira, M.R., 2005, Thermal Analysis of Chitosan Based Networks, *Carbohydrate Polymers*, 62, 97–103.
- Ng, S. and Plank J., 2012, Interaction mechanisms between Na montmorillonite clay and MPEG-based polycarboxylate superplasticizers, *Cement and Concrete Research*, 42, 847–854.
- Okamoto, M., 2004, Polymer/Clay Nanocomposites, Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology, *American Scientific Publishers*, 791–843.
- Oliveira, R.L., Baruda, H.S., Salvi, D.T.B., Perotti, G.F., Ribeiroa, S.J.L., Constantino, V.R.L., 2015, Transparent organic-inorganic nanocomposites membranes based on carboxymethylcellulose and synthetic clay, *Industrial Crops and Products*, 69, 415-423.
- Papaspyrides, C.D. and Pavlidoua, S., 2008, A review on polymer-layered silicate nanocomposites, *Progress in Polymer Science*, 33, 1119–1198.
- Parameswaranpillai, J., Hameed, N., Kurian, T., Yu, Y., 2017, *Introduction to Nanomaterials and Nanocomposites*, Nanocomposite Materials – Synthesis, Properties and Applications, Chapter 1, In: Parameswaranpillai, J. et. al. (ed.), CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL.
- Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., 2000, Hydrogels in pharmaceutical formulations, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 27-46.
- Peppas, N.A., 2004, *Kinetics of Smart Hydrogels*, Reflexive polymers and hydrogels: understanding and designing fast responsive polymeric systems, In: Yui, N. et. al. (ed.), Chapter 7, CRC Press LLC, Boca Raton, FL.
- Qiu, H. and Yu, J., 2008, Polyacrylate/(Carboxymethylcellulose Modified Montmorillonite) Superabsorbent Nanocomposite: Preparation and Water Absorbency, *Journal of Applied Polymer Science*, 107, 118–123.
- Qiu, Y. and Park, K., 2012, Environment-sensitive hydrogels for drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 49–60.
- Qui, X. and Hu, S., 2013, “Smart” Materials Based on Cellulose: A Review of the Preparations, Properties, and Applications, *Materials*, 6, 738-781.

- Ranade, V.V. and Cannon, J.B., 2011, *Drug Delivery Systems*, 3rd edition, CRC Press Taylor & Francis Group, USA.
- Ranade, V.V. and Hollinger, M.A., 2004, *Drug Delivery Systems*, 2nd edition, CRC Press, USA.
- Reid, M.L., Brown, M.B., Moss, G.P., Jones, S.A., 2008, An investigation into solvent-membrane interactions when assessing drug release from organic vehicles using regenerated cellulose membranes, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 60, 1139–1147.
- Ritger, P.L. and Peppas, N.A., 1987, A Simple Equation for Description of Solute Release II. Fickian and Anomalous Release From Swellable Devices, *Journal of Controlled Release*, 5, 37-42.
- Rokhade, A.P., Agnihotri, S.A., Patil, S.A., Mallikarjuna, N.N., Kulkarni, P.V., Aminabhavi, T.M., 2006, Semi-interpenetrating polymer network microspheres of gelatin and sodium carboxymethyl cellulose for controlled release of ketorolac tromethamine, *Carbohydrate Polymers*, 65, 243–252.
- Salmawi, K.M.E. and Ibrahim, S.M., 2011, Characterization of Superabsorbent Carboxymethylcellulose/Clay Hydrogel Prepared by Electron Beam Irradiation, *Macromolecular Research*, 19, No. 10, 1029-1034.
- Sarkar, D.J. and Singh, A., 2017, Base triggered release of insecticide from bentonite reinforced citric acid crosslinked carboxymethyl cellulose hydrogel composites, *Carbohydrate Polymers*, 156, 303–311.
- Sathiyarayanan, P., Karunakaran, R.J., Gomathi, T., Sudha, P.N., 2015, Synthesis and characterization of carboxymethyl cellulose/polyethylene glycol/montmorillonite clay blends, *International Journal of Novel Trends in Pharmaceutical Sciences*, 5 (2), 36-41.
- Sengel S.B., Şahiner, M., Aktas, N., Şahiner, N., 2017, Halloysite-carboxymethyl cellulose cryogel composite from natural sources, *Applied Clay Science*, 140, 66–74.
- Siegel, R.A. and Rathbone, M.J., 2012, *Overview of Controlled Release Mechanisms, Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*, In: Rathbone M.J. et. al. (ed.), Chapter 2, Springer, New York, USA, 19-43.
- Siepmann, J., Siegel, R.A., Siepmann, F., 2012, *Diffusion Controlled Drug Delivery Systems, Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*, In: Rathbone M.J. et. al. (ed.), Chapter 6, Springer, New York, USA, 127-152.
- Spence, K.L., Venditti, R.A., Rojas, O.J., Pawlak, J.J., Hubbe, M.A., 2011 Water vapor barrier properties of coated and filled microfibrillated cellulose composite films, *BioResources*, 6, 4370–4388.

- Su, J-F., Huang, Z., Yuan, X-Y., Wang, X-Y., Li, M., 2010, Structure and properties of carboxymethyl cellulose/soy protein isolate blend edible films crosslinked by Maillard reactions, *Carbohydrate Polymers*, 79, 145–153.
- Taghizadeh, M.T. and Sabouri, N., 2013, Study of enzymatic degradation and water absorption of nanocomposites polyvinyl alcohol/starch/carboxymethyl cellulose blends containing sodium montmorillonite clay nanoparticle by cellulase and α -amylase, *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 44, 995–1001.
- Taghizadeh, M.T. and Sabouri, N., 2013, Thermal Degradation Behavior of Polyvinyl Alcohol/Starch/Carboxymethyl Cellulose/Clay Nanocomposites, *Universal Journal of Chemistry*, 1 (2), 21-29.
- Taghizadeh, M.T., Sabouri, N., Ghanbarzadeh, B., 2013, Polyvinyl alcohol:starch:carboxymethyl cellulose containing sodium montmorillonite clay blends; mechanical properties and biodegradation behavior, *SpringerPlus*, 2:376.
- Tjong, S.C., 2006, Structural and mechanical properties of polymer nanocomposites, *Materials Science and Engineering*, 53, 73–197.
- Twardowski, T.E., 2007, *Introduction to Nanocomposite Materials*, DEStech Publications Inc., USA.
- Uchegbu, I. F., 2006, *Polymers in Drug Delivery*, Taylor & Francis Group LLC, Boca Raton, FL.
- Usuki, A., Kojima, Y., Okada, A., Fukushima, Y., Kurauchi, T., Kamigaito, O., 1993, Synthesis of nylon 6-clay hybrid, *Journal of Materials Research*, 8, 1174.
- Utracki, L.A., 2004, *Clay-Containing Polymeric Nanocomposites*, Volume 1, Rapra Technology Limited, UK.
- Uysal, E.N., 2017, *Sıcaklığa Duyarlı Polimerlerin Sentezi, Karakterizasyonu ve İlaç Salımında Kullanımının İncelenmesi*, Yüksek Lisans, İstanbul Üniversitesi.
- Xiao, C. and Gao, Y., 2007, Preparation and Properties of Physically Crosslinked Sodium Carboxymethylcellulose/Poly(vinyl alcohol) Complex Hydrogels, *Journal of Applied Polymer Science*, 107, 1568–1572.
- Wach, R.A., Mitomo, H., Nagasawa, N., Yoshii, F., 2003, Radiation crosslinking of carboxymethylcellulose of various degree of substitution at high concentration in aqueous solutions of natural pH, *Radiation Physics and Chemistry*, 68, 771–779.
- Wach, R.A., Mitomo, H., Yoshii F., Kume T., 2001, Hydrogel of Biodegradable Cellulose Derivatives II: Effect of Some Factors on Radiation-Induced Crosslinking of CMC, *Journal of Applied Polymer Science*, 81, 3030–3037.
- Wang, M-M., Wang, L., 2013, Synthesis and characterization of carboxymethyl cellulose/organic montmorillonite nanocomposites and its adsorption behavior for Congo Red dye, *Water Science and Engineering*, 6 (3), 272-282.

- Wang, Q., Wang, W., Yu, J., Wang, A., 2011, Effect of Attapulgite Contents on Release Behaviors of a pH Sensitive Carboxymethyl Cellulose-g-Poly(acrylic acid)/Attapulgite/Sodium Alginate Composite Hydrogel Bead Containing Diclofenac, *Journal of Applied Polymer Science*, 124, 4424–4432.
- Wang, W. and Wang, A., 2011, Preparation, swelling, and stimuli-responsive characteristics of superabsorbent nanocomposites based on carboxymethyl cellulose and rectorite, *Polymers Advanced Technology*, 22, 1602–1611.
- Wang, Z.L. (ed.), 2000, *Characterization of Nanophase Materials*, Wiley Vch., Weinheim, Germany, 37-80.
- Welling, P.G. and Dobrinska, M.R., 1987, *Dosing consideration and bioavailability assessment of controlled drug delivery system*, Controlled drug delivery: Fundamentals and Applications, In: Robinson, J.R. and Lee V.H.L. (ed.), Chapter 6, 2nd edition, Marcel Dekker Inc., New York, 29, 254, 373.
- Wondraczek, H. and Heinze T., 2015, *Polysaccharides*, Ramawat, K.G. and Me´rillon, J.-M. (ed.), Springer International Publishing Switzerland, 289-328.
- Woodings, C., 2001, *Regenerated Cellulose Fibres*, Woodhead Publishing CRC Press, Boca Raton, FL.
- Wu, D., Chang, P.R., Ma, X., 2011, Preparation and properties of layered double hydroxide–carboxymethylcellulose sodium/glycerol plasticized starch nanocomposites, *Carbohydrate Polymers*, 86, 877– 882.
- Yadav, M., Rhee, K.Y., Park, S.J., 2014, Synthesis and characterization of graphene oxide/carboxymethylcellulose/alginate composite blend films, *Carbohydrate Polymers*, 110, 18–25.
- Yadollahi, M. and Namazi, H., 2013, Synthesis and characterization of carboxymethyl cellulose/layered double hydroxide nanocomposites, *Journal of Nanoparticle Research*, 15, 1563.
- Yadollahi, M., Namazi, H., Barkhordari, S., 2014, Preparation and properties of carboxymethyl cellulose/layered doublehydroxide bionanocomposite films, *Carbohydrate Polymers*, 108, 83–90.
- Yadollahi, M., Namazi, H., Aghazadeh, M., 2015, Antibacterial carboxymethyl cellulose/Ag nanocomposite hydrogelscross-linked with layered double hydroxides, *International Journal of Biological Macromolecules*, 79, 269–277.
- Yang, F., Li, G., He, Y-G., Ren, F-X., Wang, G-X., 2009, Synthesis, characterization, and applied properties of carboxymethyl cellulose and polyacrylamide graft copolymer, *Carbohydrate Polymers*, 78, 95–99.
- Yoshida, R. and Okano, T., 2010, *Stimuli-Responsive Hydrogels and Their Application to Functional Materials*, Biomedical Applications of Hydrogels Handbook, In: Ottenbrite, R.M. et al. (ed.), Part I, Springer, New York, 19.

- Yu, W-X., Wang, Z-W., Hu, C-Y., Wan, L., 2014, Properties of low methoxyl pectin-carboxymethyl cellulose based on montmorillonite nanocomposite films, *International Journal of Food Science and Technology*, 49, 2592–2601.
- Zanetti, M., Lomakina, S., Camino, G., 2000, Polymer layered silicate nanocomposites, *Macromolecular Materials and Engineering*, 279, 1–9.
- Zhang, L.-M. 2001, Cellulosic associative thickeners, *Carbohydrate Polymers*, 45, 1–10.
- Zhao, Q., Qian, J., An, Q., Gao, C., Gui, Z., Jin, H., 2009, Synthesis and characterization of soluble chitosan/sodium carboxymethyl cellulose polyelectrolyte complexes and the pervaporation dehydration of their homogeneous membranes, *Journal of Membrane Science*, 333, 68–78.
- Zhou, Y., Fu, S., Zhang, L., Zhan, H., 2013, Superabsorbent nanocomposite hydrogels made of carboxylated cellulose nanofibrils and CMC-g-p(AA-co-AM), *Carbohydrate Polymers*, 97, 429–435.
- Zohuriaan, M.J., Shokrolahi, F., 2004, Thermal studies on natural and modified gums, *Polymer Testing*, 23, 575–579.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Elif KURT
Doğum Yeri	İzmir
Doğum Tarihi	11.11.1991
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	+90 507 718 80 11
E-Posta Adresi	elifelibol91@gmail.com
Web Adresi	



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Fatih Üniversitesi
Fakülte	Mühendislik Fakültesi
Bölümü	Genetik ve Biyomühendislik
Mezuniyet Yılı	22.07.2014

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya Mühendisliği
Programı	Kimyasal Teknolojiler