



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü



POLİMER/KİL NANOKOMPOZİTLERİNİN İLAÇ TAŞIYICI YAPILAR OLARAK ETKİNLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Yüksek Lisans Tezi

Güllü CENK

Kimya Anabilim Dalı

İZMİR

2022

EGE ÜNİVERSİTESİ

Fen Bilimleri Enstitüsü

**POLİMER/KİL
NANOKOMPOZİTLERİNİN İLAÇ
TAŞIYICI YAPILAR OLARAK
ETKİNLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Güllü CENK

Danışman: Doç. Dr. Esra Evrim YALÇINKAYA

Kimya Anabilim Dalı

Fizikokimya Yüksek Lisans Programı

İzmir

2022

KABUL ONAY SAYFASI

Güllü CENK tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak sunulan “**Polimer/Kil Nanokompozitlerinin İlaç Taşıyıcı Yapılar Olarak Etkinliklerinin İncelenmesi**” başlıklı bu çalışma EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği ile EÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Eğitim ve Öğretim Yönergesi'nin ilgili hükümleri uyarınca tarafımızdan değerlendirilerek savunmaya değer bulunmuş ve 11/08/2022 tarihinde yapılan tez savunma sınavında aday oybirliği/oyçokluğu ile başarılı bulunmuştur.

Jüri Üyeleri:

İmza

Jüri Başkanı : Doç. Dr. Esra Evrim YALÇINKAYA

Raportör Üye : Prof. Dr. Armağan KINAL

Üye : Doç. Dr. Kamil ŞİRİN

EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

EÜ Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Polimer/Kil Nanokompozitlerinin İlaç Taşıyıcı Yapılar Olarak Etkinliklerinin İncelenmesi” başlıklı bu tezin kendi çalışmam olduğunu, sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı, bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

11 /08 / 2022

İmzası

Güllü CENK

ÖZET

Polimer/Kil Nanokompozitlerinin İlaç Taşıyıcı Yapılar Olarak Etkinliklerinin İncelenmesi

Cenk, Güllü

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Esra Evrim YALÇINKAYA

Ağustos 2022, 71 sayfa

Biyopolimerler, mükemmel biyoyumlulukları ve biyobozunurlukları nedeniyle birçok alanda kullanılmaktadır. Kolay şekillendirilebilir olmaları, iyi mekanik ve fiziksel özellikleri, biyopolimerleri ilaç taşıma sistemleri için uygun adaylar haline getirmektedir. Polikaprolakton (PCL), toksik olmaması ve yüksek penetrasyon kabiliyeti, biyolojik olarak uyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilen bir polimer olması sebebiyle ilaç salım ve taşıma sistemlerde sıklıkla tercih edilmektedir. MMT kili, anyonik, katyonik ve iyonik olmayan yüzey aktif maddelerin, organokil yapmak için bazal aralığı arttırma, biyoyumluluk özellikleri gibi ilacın taşınması ve salımını verimli hale getiren özelliklere sahiptir.

Bu tez çalışmasında, biyobozunur ve biyoyumlu özelliklerine sahip polikaprolakton (PCL) ve montmorillonit kili (MMT) kullanarak nanokompozit filmler elde edildi. Montmorillonit kili öncelikle 5-Flourourasil ile iyon değiştirme yöntemi kullanılarak modifiye edildi. 5-FU/MMT'nin yapısal ve morfolojik karakterizasyonu için Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR), X-Işını Kırınımı (XRD), Termal Gravimetrik Analiz (TG/DTG), Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) yöntemleri kullanıldı. Farklı konsantrasyonlarda 5-FU/MMT içeren (%1,%2,%3,%4,%5) PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmleri çözelti yöntemiyle hazırlandı. Hazırlanan PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmleri için yapısal ve morfolojik karakterizasyonu farklı yöntemlerle gerçekleştirildi. 5-FU/MMT ve PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmleri için pH 1,2 (mide ortamı) ve pH 7,4'te (bağırsak ortamı) 5-FU salım denemeleri yapıldı.

Anahtar sözcükler: Nanokompozit film, ilaç salımı, 5-Flourourasil, polikaprolakton, montmorillonit



ABSTRACT

Investigation of Polymer/Clay Nanocomposites Activities as Drug Carrier Structures

CENK, Güllü

MSc in Chemistry Department

Supervisor: Doç. Dr. Esra Evrim YALÇINKAYA

August 2022, 71 page

Biopolymers are used in many fields due to their excellent biocompatibility and biodegradability. Biopolymers suitable candidates for drug delivery systems because of their easy formability, good mechanical and physical properties. PCL is frequently preferred in drug delivery and delivery systems due to its non-toxicity and high penetration ability, being a biocompatible and biodegradable polymer. MMT clay has properties of anionic, cationic and non-ionic surfactants, such as increasing the basal interval to make organoclays, biocompatibility properties, which make drug transport and release efficient.

In this thesis, nanocomposite films were obtained by using polycaprolactone (PCL) and montmorillonite clay (MMT), which have biodegradable and biocompatible properties. Montmorillonite clay was first modified with 5-Fluorourasil via the ion exchange method. Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), X-Ray Diffraction (XRD), Thermal Gravimetric Analysis (TG/DTG), Scanning Electron Microscopy (SEM) methods were used for the structural and morphological characterization of 5-FU/MMT.PCL/5-FU/MMT nanocomposite films (1%, 2%, 3%,4%,5%) were prepared by solution method with using the different concentrations of 5-FU/MMT. Structural and morphological characterization of the PCL/5-FU/MMT nanocomposite films was performed with different methods. For 5-FU/MMT and PCL/5-FU/MMT nanocomposite films, 5-FU release trials were carried out at pH 1.2 (stomach environment) and pH 74 (intestinal environment).

Key words: Nanocomposite film, drug release, 5-Fluorourasil, polycaprolactone, montmorillonite,



ÖNSÖZ

İlaç taşıma sistemi, vücutta ilaç salımının hızını, zamanlamasını ve yerini kontrol ederek terapötik bir ajanın alımını sağlayan, etkinliğini ve güvenliğini artıran bir araç ya da formülasyon olarak tanımlanır. İlaç taşıma sistemleri, geleneksel ilaç verme yöntemlerine göre daha çok tercih edilir. Çünkü daha düşük dozlar terapi için yeterlidir, böylece ilaç yan etkilerini azaltır veya ilaçları bozulmadan korur. Bu nedenle yüksek lisans tezimde ilaç taşıma ve salım sistemleri üzerine çalıştım. Bir antikanser ilacı içeren nanokompozit filmlerin farklı pH'larda etkinliklerini inceledim.

Bu tez kapsamında amacım ilaç taşıyıcı yapılar olarak polikaprolakton (PCL) ile modifiye edilmiş montmorillonit (5-FU/MMT) ve nanokompozitlerinin aktivitelerini araştırmayı amaçladık.

İZMİR

11/08/2022

Güllü CENK



İÇİNDEKİLER TABLOSU

KABUL ONAY SAYFASI	iii
ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI	V
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvi
ŞEKİLLER DİZİNİ (DEVAM)	xvii
TABLolar DİZİNİ	xviii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. KİLLER	4
2.1.1. Montmorillonit	5
2.1.2. İlaç Endüstrisinde Montmorillonit	7
2.1.3. Montmorillonit Kilinin İnsan Sağlığı Açısından Önemi	8
2.1.4. Killerin Modifikasyonu	8
2.1.5. Organokillerin Kullanım Alanı	9
2.2. İLAÇ	10
2.2.1. 5-Florourasil	10
2.3. ORAL YOLLA İLAÇ UYGULAMASI	12
2.4. İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER.....	13
2.4.1. Kolona Özgü İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Etkileyen Faktörler	13
2.4.2. Mide Boşaltımı	14
2.4.3. Mide ve Bağırsak pH'ı	14
2.4.4. Kolonun Anatomi ve Fizyolojisi	15
2.4.4. Kolonik Mikroflora	15
2.5. İLAÇ SALIM SİSTEMİ.....	16
2.5.1. Kontrollü İlaç Salımı	16
2.5.2. Hedefli İlaç Salımı.....	18
2.5.3. Zaman-Kontrollü Modifiye Edilmiş Salınım Sistemleri	18
2.5.4. Geciktirilmiş Salınım Formülasyonları	18

2.5.5. Sürekli Salım Sistemi	18
2.5.6. Difüzyon Kontrollü Salınım Sistemleri	19
2.5.6.1. Membran Sistemler	19
2.5.6.2. Matris Sistemler	19
2.5.7. Oral İlaç Salım Sistemleri.....	20
2.6. POLİMERLER.....	20
2.6.1. Sentetik Polimerler	21
2.6.2. Biyopolimerler.....	22
2.6.3. Polikaprolakton.....	23
2.7. POLİMER/KİL NANOKOMPOZİTLER	24
2.8. POLİMER/KİL NANOKOMPOZİTLERİ HAZIRLAMA YÖNTEMLERİ.....	25
.....	26
3. MATERYAL VE METOD.....	28
3.1. MATERYAL.....	28
3.2. METHOD.....	28
3.3. 5-FU/MMT Modifiye Kilin Hazırlanması.....	29
3.4. PCL Nanokompozit Filmlerinin Hazırlanması.....	30
3.5. 5-FU STANDART GRAFİĞİNİN HAZIRLANMASI	31
3.6. İLAÇ SALIM DENEMELERİ.....	33
3.6.1. 5-FU Salım Denemeleri için Örneklerin Hazırlanması	33
3.6.2. Örneklerin pH:1,2 Ortamındaki İlaç Salımı	34
3.6.3. pH 7,4 Tamponunda İlaç Salımı.....	34
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	36
4.1. 5-FU/MMT MODİFİYE KİLLERİN KARAKTERİZASYONU	36
4.1.1. FTIR Analizi	36
4.1.2. XRD Analizi	37
4.1.3. TG/DTG Analizi.....	38
4.2. PCL NANOKOMPOZİT FİMLERİN KARAKTERİZASYONU	40
4.2.1. Nanokompozit Filmlerin Kalınlıkları	40
4.2.2. FTIR Analizi.....	41
4.2.3. XRD Analizi	43
4.2.4. TG/DTG Analizi.....	45

.....	46
4.2.5. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)	47
4.3. 5-FU'İN SALIM SONUÇLARI	49
4.3.1. pH 1,2'de 5-FU/MMT'nin İlaç Salımı	49
4.3.2. pH 7,4'de 5-FU/MMT'nin İlaç Salımı	50
4.3.3. pH 1,2'de PCL/5-FU/MMT Nanokompozit Filmlerinin İlaç Salım ...	51
4.3.2. pH 7,4'de PCL/5-FU/MMT Nanokompozit Filmlerinin İlaç Salımı ..	53
KAYNAKLAR DİZİNİ	57
KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAM)	58
KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAM)	59
KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAM)	60
KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAM)	61
KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAM)	62
KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAM)	63
KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAM)	64
KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAM)	65
KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAM)	66
KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAM)	67
KAYNAKLAR DİZİNİ (DEVAM)	68
TEŞEKKÜR.....	69
ÖZGEÇMİŞ	70

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Kil Minerallerinin Şematik Çizimi (a) Tetrahedral tabaka; (b) Oktahedral tabaka; (c) T ve O katmanlarının dizilişi (d) 1:1 kil tabakaları (e) tip 2:1 kil tabakaları.....	5
Şekil 2.2. Na-MMT'nin 2:1 tabaka yapısı	6
Şekil 2.3. Killerin Modifikasyonu	9
Şekil 2.4. 5-FU yapısı	11
Şekil 2.5. Kontrollü İlaç Salımı	17
Şekil 2.6. Difüzyon kontrollü membran sistemlerin şematik gösterimi	19
Şekil 2.7. Difüzyon kontrollü matris sistemlerin şematik gösterimi	20
Şekil 2.8. PCL'in yapısı.....	23
Şekil 2.9. Polimer/kil nanokompozit yapıları	25
Şekil 2.10. Yerinde polimerleşme yönteminin şematik gösterimi.....	26
Şekil 2.11. Çözelti interkalasyon yönteminin şematik gösterimi	26
Şekil 2.12. Eriyik interkalasyon yönteminin şematik gösterimi.....	27
Şekil 3.1. PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmler.....	30
Şekil 3.2. 5-FU Standart grafiği (0-500 (µg/ml) aralığı)	32
Şekil 3.3. 5-FU Standart grafiği (0-100 (µg/ml) aralığı)	33
Şekil 4.1. MMT ve 5-FU/MMT'ne ait FTIR spektrumu	37
Şekil 4.2. MMT ve 5-FU/MMT'ne ait XRD spektrumu	38
Şekil 4.3. MMT ve 5-FU/MMT'ne ait TGA termogramı.....	39
Şekil 4.4. MMT ve 5-FU/MMT'ne ait DTG termogramı.....	40
Şekil 4.5. Polikaprolakton (PCL) ve farklı kil yüzdelere sahip Polikaprolakton/5-Florourasil/Montmorillonit nanokompozit filmlere (PCL/5-FU/MMT) ait FTIR spektrumu.....	42
Şekil 4.6. Farklı kil yüzdelere sahip Polikaprolakton/5-Florourasil/Montmorillonit nanokompozit filmlere (PCL/5-FU/MMT) ait XRD spektrumu.....	44
Şekil 4.7. Farklı kil yüzdelere sahip Polikaprolakton/5-Florourasil/Montmorillonit nanokompozit filmlere (PCL/5-FU/MMT) ait TG-DTG Termogramları	46

ŞEKİLLER DİZİNİ (DEVAM)**Şekil****Sayfa**

Şekil 4. 8. 5-FU modifiye MMT ve farklı yüzdelerdeki Polikaprolakton /5-Florourasil/Montmorillonit nanokompozitlerine ait SEM Görüntüleri (a) %1 PCL/5-FU/MMT; (b) %2 PCL/5-FU/MMT; (c) %3 PCL/5-FU/MMT; (d) %4 PCL/5-FU/MMT; (e) %5 PCL/5-FU/MMT (f) 5-FU/MMT	48
Şekil 4.9. 5-FU ve 5-FU/MMT'ne ait pH:1,2 deki ilaç salımı	49
Şekil 4.10. 5-FU ve 5-FU/MMT'ne ait pH:7,4 deki ilaç salımı	50
Şekil 4.11. PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmlere ait pH:1,2 deki ilaç salımı .	52
Şekil 4.12. PCL/5-FU/MMT'ne ait pH:7,4 deki ilaç salımı	53

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 4.1. Hazırlanan nanokompozit filmlerin kalınlıkları.....	41
Tablo 4.2. Saf MMT, 5-FU/MMT, farklı yüzdelerdeki PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmleri için 2θ ve d değerleri.....	43
Tablo 4.3. Nanokompozit filmlerin pH:1,2 (mide ortamında) maksimum 5-FU salım yüzdesi.....	52
Tablo 4.4. Nanokompozit filmlerin pH:7,4'de (bağırsak ortamı) maksimum 5-FU salım yüzdeleri	54



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
PCL	polikaprolakton
CS	kitosan
5-FU	5-Florourasil
MMT	Montmorillonit
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
XRD	X-Işını Kırınım yöntemi
TG/DTG	Termal Analiz
GI	Gastrointestinal
UV	Ultra Viole
mm	milimetre
CEC	Kasyon değişim kapasitesi
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
mL	mililitre
cm	santimetre
µL	mikrolitre
nm	nanometre



1. GİRİŞ

Kanser son zamanların en zararlı ve ölümcül hastalıkların en başında gelmekte ve maalesef yayılımı gitgide artmaktadır. Vücudun diğer bölgelerine yayılma yeteneği olan anormal hücrelerin kontrolsüz büyümesi olarak tanımlanır. Bu ciddi sağlık durumunu dikkate alan bilim insanları, özellikle kanser tümörlerine yönelik antikanser ilaç dağıtımı için yeni taşıyıcılar geliştirme önem kazanmıştır. Her yıl dünya çapında milyonlarca insana kanser teşhisi konmakta ve bunların yarısından fazlası ölmektedir.

Nanobilim ve biyonomühendislik alanındaki ilerlemeler, hastalıkların teşhis ve tedavisi için tıp alanında önemli ilerlemeler sağlayabilmektedir. Tıbbi amaçlar için nanokompozitlere (NC'ler) olan ilginin başlıca nedeni, büyük yüzey-kütle oranı, kuantum özellikleri ve diğer maddeler için adsorbe etme veya taşıyıcı olarak hareket etme yetenekleri gibi özelliklerinden kaynaklanmaktadır (George et al., 2019).

İlaç taşıma sistemi, ilaçların canlı organizmalarda zaman ve dozajdaki dağılımını kapsamlı bir şekilde düzenleyen teknik bir sistemi ifade eder. İlaç kontrollü salım, ilaç dağıtımının ana amaçlarından biridir ve biyomedikal araştırma alanında önemli bir konudur. İlaç salım sistemi olarak kontrollü salım malzemelerinin kullanılması, ilacın insan vücudunda yavaş ve sürekli olarak salınmasını sağlayan ve etkin bir ilaç konsantrasyonunun uzun süre korunmasıdır. Sık uygulamaya gerek duymadan ilacın etkinliğini korumanın yanında aynı zamanda ilacın yan etkilerini azaltırken ani salınımını da önler (Yan et al., 2021).

5-Florourasil yakın zamanda polivinil alkol, kitosan ve montmorillonitden yapılmış bir polimerik kompozit içinde kapsüllenmiştir. Kanser tedavisinde kullanılan 5-Florourasil hızla metabolize olan bir ilaçtır ve oral emilimi çok değişkendir. Sonuçlar, kompozitteki kil miktarı ne kadar yüksekse, yükleme verimliliği ve salınan ilaç fraksiyonunun o kadar yüksek olduğunu göstermiştir. pH değişikliklerine duyarlı hidrojellerin içine gömülü nanokompozitlerin, antikanser ilacı 5-florourasil'in kapsüllenmesi için iyi bir strateji olduğu gösterildi. 5-FU kolon kanseri tedavilerinde sıklıkla kullanılan bir kanser ilacıdır, ancak intravenöz uygulaması dikkate değer yan etkiler ortaya çıkarmaktadır. Bu tür tedaviler için oral dozaj formunun daha uygun olacağı düşünülmektedir. (García-Villén, et al. 2019).

Biyopolimerler, biyouyumluluk, biyolojik olarak bozunabilirlik ve minimum toksisite gibi etkileyici özelliklerinden dolayı ilaç dağıtımında ve aşılama umut verici polimerik malzemeler olarak ortaya çıkmıştır. Biyomedikal ve sağlık uygulamalarında her yerde bulunmaktadır. Nanokompozitleri, antimikrobialer, ilaç taşıyıcı, sensörler, hastalık teşhisi, doku mühendisliği, yara iyileşmesi ve kanser tedavisindeki kullanımı fazlasıyla artmıştır. Biyopolimer kompozitler, farmasötikler, enzimler ve probiyotikler gibi biyoaktif ilaçları tutma, koruma ve salmada oldukça etkilidir. Bununla birlikte, biyopolimerlerin ilaç veya metal bazlı nanokompozitlerin üretiminde kullanılmalarını ve ardından antimikrobiyal enfeksiyonlar ve kanser gibi çeşitli hastalıkları tedavi etmek için ilaç taşıyıcı veya ilaç olarak kullanımını vurgulamaktadır (Saravanakumar et al., 2018).

İlaç taşıyıcı sistemlerinin geliştirilmesi, polimerlerin kullanımına yönelik olarak ortaya çıkarmıştır. İlaç taşıyıcı sistemler için membranlarda çeşitli polimerler kullanılabilir. Bunlar arasında polikaprolakton, mükemmel biyofarmasötik özellikleri sayesinde polimer ilaç taşıyıcı sistemlerin araştırılmasında oldukça ilgi çekmektedir. Poli (ϵ -kaprolakton), katalizör olarak metal alkoksitler (kalay oktoat gibi) kullanılarak ϵ -kaprolaktonun halka açma polimerizasyonu ile elde edilen bir polimerdir. Fizyolojik koşullarda son derece yavaş bozunması nedeniyle PCL; implante edilebilir ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesinde, çeşitli ilaçlarla yüksek uyumluluğu, yavaş bozunma özelliği ve suda düşük çözünürlüğü, mükemmel mekanik özellikleri nedeniyle kullanımı oldukça geniştir (Ghahreman et al., 2020).

Son yıllarda yenilenen teknoloji sayesinde doğal kil mineralleri, güçlü adsorpsiyon kapasiteleri, geniş yüzey alanları, ve ara yüzey oluşturabilmeleri nedeniyle tıbbi ürünlerde temel bileşenler olarak uygulanabilmektedirler. Önemli bir doğal kil mineralleri olan montmorillonite ilaç taşıyıcı sistemlerde aktif rol oynamaktadır (E.C. dos Santos, et al., 2017). Montmorillonit, hem ilaç, hem de ilaç taşıyıcı sistem olarak farmasötik uygulamalarda kullanılmaktadır. (Wang, X et al., 2008, Liu et al., 2011)

Pek çok araştırmanın belirttiği gibi montmorillonit kili canlı hücrelerde herhangi bir anormalliğe neden olmaz ve toksik değildir. (Lee, et al., 2005; Baek, et al., 2012; Salcedo et al., 2012). Montmorillonit kil mineralinin ilaç salım sistemlerinde kullanımıyla ilgili literatürde az sayıda çalışma yapılmış olduğu

görülmektedir. (Lee et al., 2005) Fahimeh Farshi Azhar ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, çeşitli miktarlarda MMT içeren 5-FU/MMT nanokompozitleri hazırlanmıştır. Hazırlanan 5-FU/MMT nanokompozitleri aljinat ile başarılı bir şekilde birleştirilip ve kontrollü salım davranışına sahip karmaşık bir ilaç salım sistemi hazırlamak için kitosan ile kaplanmıştır. Hazırlanan 5-FU, MMT ve polimerlerden (Alg ve CS) oluşan nanokompozitlerin mide ortamında 5-FU salımını yavaşlattığı bulunmuştur. 5-FU salımı için optimum koşulun ağırlıkça %30 MMT içeren ortam olduğu belirlenmiştir. Bhavers ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise; MMT kil tabakaları arasına kitosan eklenmiştir. Ağırlıkça farklı oranlarda CS/MMT içeren nanokompozitler 5-FU ile yüklenmiş ve ilaç yükleme/salım için incelenmiştir. 4:1 CS/MMT oranında 5-FU/CS/MMT nanokompozitlerin in vivo çalışmalarında erkek wistar sıçanlarına oral verilmesi sonucu saf 5-FU ile ilaç/biyopolimer/kil içeren nanokompozitler kıyaslandığında ilaç toksisitesinde önemli bir azalma görülmüştür.

Bu çalışmada, PCL/5-FU ile modifiye edilmiş montmorillonit kili kullanılarak nanokompozitlerin hazırlanması, karakterizasyonu ve farklı pH ortamlarında salımının incelenmesi amaçlanmıştır. 5-FU ile modifiye edilen MMT kilinin karakterizasyonu FTIR, XRD ve TG/DTG yöntemleri ile yapılmıştır. 5-FU/MMT modifiye kilinin, pH 1,2 (mide ortamı) ve pH 7,4'te (bağırsak ortamı) ilaç salımı incelenmiştir. 5-FU/MMT modifiye killeri kütlece %1, %2, %3, %4 ve %5 oranlarında kullanılarak çözelti yöntemiyle farklı kil yüzdelere sahip (%1, %2, %3, %4 ve %5) PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmleri hazırlanmıştır. Hazırlanan PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmlerinin yapısal karakterizasyonları FTIR, XRD, TG/DTG analiz yöntemleri ile araştırılmıştır. Ayrıca PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmlerine ait yüzey özellikleri SEM analizi ile incelenmiştir. PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmlerinin pH 1,2 (mide ortamı) ve pH 7,4'te (bağırsak ortamı) ilaç salımı incelenmiştir.

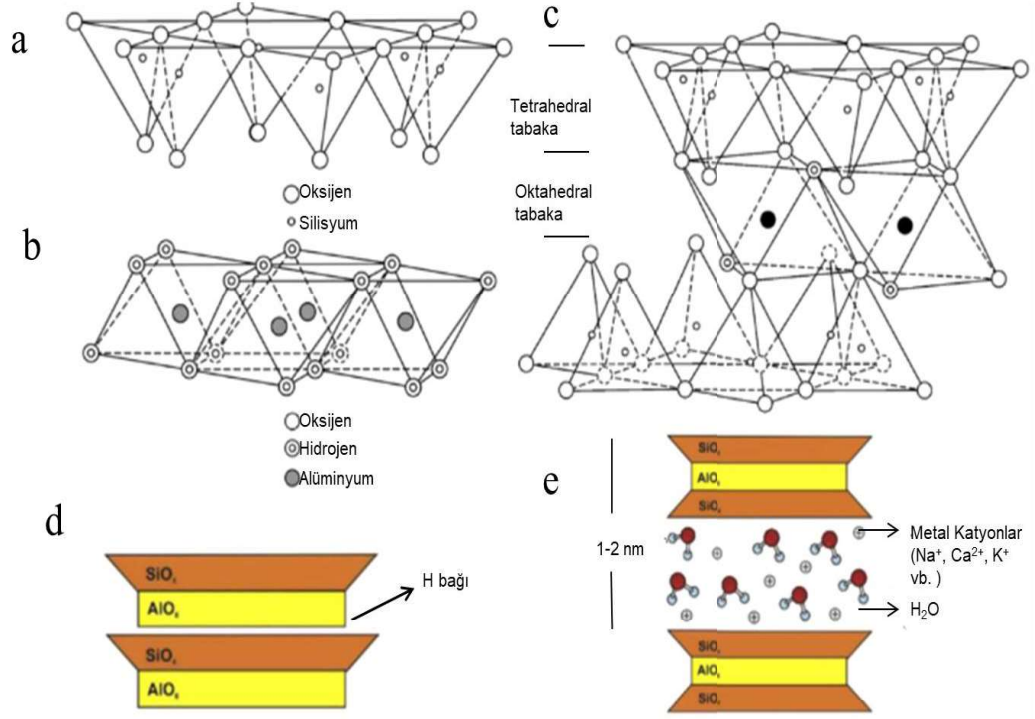
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Killer

Killer ve kil mineralleri antik çağlardan beri insanlar tarafından bilinmekte ve kullanılmaktadır. Kil minerallerinin kullanımının ilk göstergeleri, cilt temizleme yöntemi olarak yaraları ve tahriş olan bölgeleri iyileştirme için su ve farklı çamur türleriyle karıştırılarak kullanıldığı bilinmektedir. Killer, toprakta doğal olarak oluşan ince tane yapılı minerallerdir. Killerin kimyasal analizleri sonucunda demir, alkali ve toprak alkali metallerin yanı sıra silika, alümina ve su içerirler. Kil mineralleri ise boyutu 2 mikrondan küçük, kristal yapıya sahip, plastisite gösteren, kurutma ve fırınlama ile katılaştıran minerallerdir. (De Paiva, et al., 2008).

Tek bir kil mineralinin temel yapısının bir mika çerçevesine dayandığı, tetrahedral $[SiO_4]$ ve oktahedral $[AlO_6]$ katmanlarından oluşmaktadır. (Şekil 2.1.) İllit, montmorillonit gibi kil mineralleri iki tetrahedral tabaka arasına sıkıştırılmış tek bir oktahedral 2:1 (TOT) yapısında olan kil mineralleridir. Buna karşılık, kil minerali 1:1 (TO) yapısında bulunan killer de mevcuttur. Kaolinit gibi kil mineralleri bir tetrahedral ve bir oktahedral (TO) kristalik yapıdan oluşmaktadır. Tetrahedral dörtyüzlü katmandaki katyonlar esas olarak Si^{4+} ve Al^{3+} 'dır. Oktahedral sekizyüzlü katmandaki katyonlar ise genellikle Al^{3+} , Fe^{3+} , Mg^{2+} ve Fe^{2+} dir. Özellikle 2:1 yapısına sahip killerde hem tetrahedral hem de oktahedral tabakalardaki katyonlar izomorfik olarak daha düşük değerlikli katyonlarla yer değiştirebildiğinden, tabakaların yüzeyinde kalıcı bir negatif yük oluşur, bu negatif yüklü katmanlar, galeri olarak tanımlanan ara katman boşluğunda bulunan genellikle K^+ , Na^+ veya Ca^{2+} gibi eşdeğer miktarda değiştirilebilir katyonlar ile yük denkliliği sağlanmaktadır (Sedmale, et al., 2021).

Killer, doğal bollukları ve pratik teknolojik ihtiyaçlara uyacak şekilde kimyasal ve fiziksel olarak değiştirilebilme eğilimleri sebebiyle bilimin çeşitli alanlarında geniş bir uygulama alanı bulmaktadır. Smektit grubu killer ise, yüksek katyon değişim kapasitesi, mükemmel şişme kabiliyeti, yüksek en-boy oranı ve yüzeylerinin modifiye edilebilme kolaylığı nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Tiwari, et al., 2008).

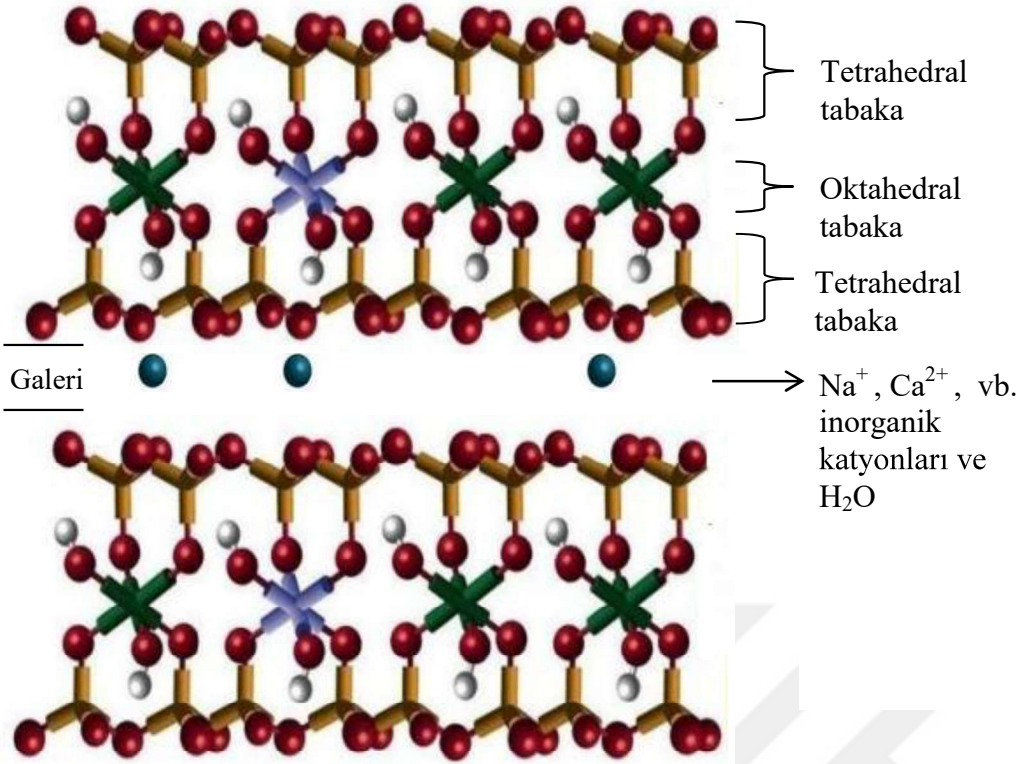


Şekil 2. 1. Kil Minerallerinin Şematik Çizimi (a) Tetrahedral tabaka; (b) Oktahedral tabaka; (c) T ve O katmanlarının dizilişi (d) 1:1 kil tabakaları (e) tip 2:1 kil tabakaları

2.1.1. Montmorillonit

Montmorillonit'in genel formülü, $(\text{Na,Ca})_{0,3}(\text{Al,Mg})_2(\text{Si}_4\text{O}_{10})(\text{OH})_{2n}\text{H}_2\text{O}$ şeklindedir. Literatürde en fazla çalışılan kil minerali türüdür. (Şekil 2.1.). Montmorillonit, iki tetrahedral silikon oksit tabakasının, bir oktahedral alüminyum hidroksit ara tabakasına bağlandığı katmanlı bir yapıya sahiptir. Montmorillonit kili 2:1 tabaka yapısına sahip olup iki düzgün dörtyüzlü tabaka arasında düzgün sekizyüzlü tabakanın üst üste gelmesiyle oluşmaktadır. Bu tabakalar van der waals kuvvetleri tarafından hafifçe birbirinden ayrılır ve aralarında galeriler oluşmaktadır. Katmanların yüzeyinin polar özelliklerinden dolayı kil, su moleküllerini ve metal katyonlarını galerilerinde tutabilmektedir. (Şekil 2.2). Dolayısıyla bir şişen kil türü olan 2:1 katmanlı killerin bağlanma özellikleri, katmanlar arasında içerdikleri iyonlara bağlı olarak değişmektedir.

Katmanlar arasında Ca^{2+} iyonları olduğunda katmanlar birbirine yakın, Na^+ iyonları olduğunda katmanlar birbirinden uzaktır. Bu durum killerin şişme özelliklerini değiştirmektedir. (Magaraphan, et al., 2001).



Şekil 2.2. Na-MMT'nin 2:1 tabaka yapısı

Kil minerallerinin smektit grubunda yer alan montmorillonit kil minerali, yapısı negatif yüklü 2:1 tabakaların istiflenmesine dayanan birkaç türden birisidir. Bu katmanların negatif yükü, ara katman (galeri) konumlarında (çoğunlukla Ca²⁺, Mg²⁺, Na⁺ vb.) bulunan hidratlı yer değişebilir katyonlar tarafından dengelenmektedir (Franco, et al., 2016). Montmorillonit, çok yüksek katyon değişim kapasitesine sahip bir kil mineralidir. Katyon değişim kapasitesi, sabit ve her kile özel bir değer olup belirli bir kilin tutabileceği herhangi bir katyonun maksimum miktarı olarak tanımlanabilmektedir. Montmorillonit gibi smektit ailesine ait killerin 100 g'da 70-130 meq arasında değişen yüksek katyon değişim kapasiteleri vardır. (Li, et al. 2021).

Montmorillonit tabakalarının bazal düzlemsel yüzeyinde inorganik katyonların varlığı, onu doğada hidrofilik yapar ve bu nedenle kilin alifatik ve nispeten hidrofobik bileşiklerin absorpsiyonu için etkisiz hale getirmektedir. Bununla birlikte, katyon değiştirme reaksiyonları geleneksel olarak, bu inorganik iyonları, kil galerisine giren katyonik yüzey aktif madde molekülleri ile değiştirmek için etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu da ara tabaka aralığının genişlemesine ve dolayısıyla bazal aralıkta bir artışa yol açar. Bu

organik katyonlar, kil mineralini hidrofobik hale getirirken, aynı zamanda ıslanabilirliğini ve organik moleküllerle termodinamik olarak uygun etkileşimleri arttırır. Modifiye edilmemiş killer çoğunlukla reolojik katkı maddeleri, kaplama ürünlerinde koyulaştırıcılar, yapıştırıcılar, platisoller, sondaj sıvıları, kozmetikler ve atık su arıtımı gibi çeşitli endüstriyel uygulamalar için kimyasal olarak modifiye edilmiştir (Tiwari, et al., 2008). Montmorillonit kil kataliz, gıda katkı maddeleri, metal adsorpsiyonu ve geliştirilmiş özelliklere sahip polimer nanokompozitlerin elde edilmesi gibi farklı alanlarda potansiyel kullanımı nedeniyle geniş çapta çalışılmaktadır.

2.1.2. İlaç Endüstrisinde Montmorillonit

Eski dönemlerden günümüze kadar kil mineralleri tek başına terapötik veya kozmetik amaçlarla, yara iyileştirici ve hemostatik ajanlar olarak kullanılmıştır. Son zamanlarda kil, ilaç endüstrisinin bazı ürünlerinde ana bileşendir. Örneğin, bazı kil mineralleri, antasitler, gastrointestinal antiseptikler ve antidiyareler için oral farmasötik bileşenlerdir. Ayrıca dermatolojik antiseptiklerde, antiinflamatuvar ilaçlarda ve lokal anesteziyelerde topikal farmasötik bileşenler olarak kullanılmaktadırlar (Carretero., 2002). MMT kil minerali ayrıca ilaç endüstrisinde de kullanılmaktadır ve yeni nanokompozitler oluşturmak için araştırılmaktadır. Ayrıca, daha önce belirtildiği gibi, MMT kil minerali, galerilerdeki değişebilir katyonlar, daha büyük organik moleküller ile değiştirilebildiğinden, ilaç taşıyıcı sistemlerinde tek başına veya kompozitlerin bileşenleri olarak kullanılabilir (Viseras et al., 2010). Literatürde ilaç salınım sistemlerinde kullanımıyla ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Lin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 5-FU uygulamasının sorunlarının üstesinden gelmek için MMT'nin bir nanotaşıyıcı olarak kullanılabileceğini öne sürdü. 5-FU, serbest yüzey adsorpsiyonu veya Na^+ ve $-\text{OH}$ ile yer değiştirme yoluyla MMT'nin ara katman boşluğuna yerleştirilmiştir. MMT'nin 5-FU teslimatı için uygun bir nanotaşıyıcı olduğu bulunmuştur. (Lin, et al., 2002).

2.1.3. Montmorillonit Kilinin İnsan Sağlığı Açısından Önemi

Montmorillonit kili, çok sayıda protonu adsorbe ettiği ve mide ortamında Mg^{2+} ve Al^{3+} iyonlarını serbest bıraktığı için mide asit seviyelerini azaltarak antasit görevi görmektedir. Ancak yüksek yüzey alanına sahip MMT kilinin mide ve bağırsak duvarına tutunması, bariyer kalınlığını artırması, tahrişi ve mide salgısını azaltması nedeniyle gastrointestinal koruyucu olarak kullanılabilir. Mineral parçacıkları insanlarda genellikle iki hastalığa neden olur. Birincisi silikozis; kuvars parçacıklarına maruz kalma sonucu oluşur. Diğer hastalık ise asbestoz, asbest parçacıklarının solunum yolu ile vücuda girmesiyle ortaya çıkan ciddi bir durumdur. (Wang et al., 2016).

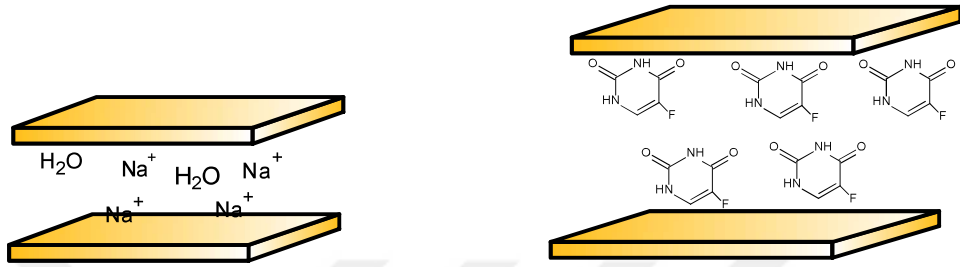
MMT, nanopartikülün GI bariyerini geçmesi için mukoadhezif yeteneği sağlayabilir. Ayrıca 2:1 fillosilikat olarak bilinen yapısal aileye ait olan güçlü bir detoksifiye edicidir. MMT kendiliğinden oluşan toksinleri, gastrointestinal rahatsızlıkla ilişkili bakteriyel toksinleri adsorbe edebilir (Dong et al., 2005).

2.1.4. Killerin Modifikasyonu

Yüksek adsorpsiyon özelliklerine sahip olmaları nedeniyle killer birçok uygulama alanında yaygın olarak kullanılan malzemelerdir. Kil mineralleri arasında smektitler, genellikle montmorillonit, yüksek katyon değişim kapasitesi, şişme davranışı, adsorpsiyon özellikleri ve geniş yüzey alanı gibi özelliklerinden dolayı kil modifikasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır. (de Paiva, et al., 2008). Kil modifikasyonu termal modifikasyon, asit aktivasyonu gibi farklı şekillerde yapılabilir de en çok geleneksel katyon değişim reaksiyonu tercih edilmektedir. Organik malzemenin kimyasal yapısına bağlı olarak, modifikasyon ile reolojik özelliklerin değiştirilmesi, hidrofilik yüzeyden hidrofobik yüzeye geçiş, katmanlar arası mesafenin kontrol edilmesi gibi farklı özellikler elde edilebilmektedir. Katyon değişim reaksiyonunda, su moleküllerinin kil ara tabakasında olması ve polar moleküller tarafından yer değiştirmesi yoluyla gerçekleşir. Bazı nötr organik bileşikler, ara katman katyonları ile kompleksler oluşturabilmektedirler. Ara katman katyonları, kuaterner alkilamonyum veya alkilfosonyum katyonları gibi farklı türlerle de yer değiştirilebilmektedirler. Yüzeyde oluşan yapı, katyonun kimyasal yapısına, boyutuna, alkil zincir uzunluğuna ve benzen halkasının varlığına bağlıdır. (Bergaya et al., 2006).

Modifiye edilmiş kil organokil olarak tanımlanmaktadır.

Montmorillonit içindeki değişebilir ara katman katman katyonlarının daha yüksek yüklü veya polariteli katyonlarla değiştirilmesiyle elde edilen killere katyon değişimli killer denir ve hem Brønsted hem de Lewis asidi katalitik bölgelerine sahip oldukları bilinmektedir (Magaraphan et al., 2001).



Şekil 2.3. Killerin Modifikasyonu

2.1.5. Organokillerin Kullanım Alanı

Kil ve kullanımı hakkında genel bilgiler çok eski köklere sahipse de, kilin bilimsel çalışması (yani 'kil bilimi') görece yeni bir disiplindir ve tarihi yalnızca 1930'ların ortalarına kadar gitmektedir (Bergaya et al., 2013). Son zamanlarda, polimerlerin ve polimer kompozitlerin özelliklerinin iyileştirilmesi çalışmalarında polimer katmanlı silikat nanokompozit yapıların öneminin anlaşılması ile hem endüstride hem de bilimde bu konudaki karakterizasyon ve sentez çalışmaları geliştirilmiştir. Günlük hayatımızda vazgeçilmez bir malzeme olan polimerlerin mekanik ve ısı özelliklerini iyileştiren, gazdan geçirgenliğini veya su hassasiyetini azaltabilir. Kilden dolayı gelişmiş özellikleri nedeniyle polimer kullanımı arttırabilir hatta yeni kullanım alanları da oluşturulabilir. (Harrane, et al. 2007). Organokillerin endüstriyel kullanımlar için kimyasal özelliklerinin yanı sıra fiziksel özellikleri de önemli olmaktadır. Organokiller; sondaj sanayisinde, döküm sanayisinde, pelet sanayisinde, kağıt sanayinde, kedilerin kullanabilecekleri kum şeklinde, yemeklik yağların ağartılmasında ve mineral yağların ağartmasında yağların rejenerasyonunda, petrol ürününden oluşan ürünün büyük miktarda renkli pigmentler, sabunu, serbest yağ asitlerini tutmak ve test etmek için kullanılabilir. (Kanat, 2013).

Tüm bu kullanımlara ek olarak organokiller, organik kirliliklerin giderilmesi, radyoaktif atık sistemleri, atık suların arıtımı, mürekkep ve boya sanayinde katkı malzemesi, kozmetik sanayinde katkı malzemesi, yağ ve yapıştırıcılarda katkı malzemesi olarak kullanılabilir. Organokiller, çevresel bariyerler, polimer dolgu maddeleri, katalitik destekler, kimyasal sensörler ve kemoterapi ilaçları için gözenekli araçlar olarak umut verici malzemeler olarak kabul edilmektedirler.

Son zamanlarda, organokillerin önemli bir uygulaması polimer nanokompozitlerdedir. Organokiller, kullanılan hacmin yaklaşık %70'ini oluşturan polimer nanokompozitleri hazırlamak için en baskın ticari nanomalzemedir.

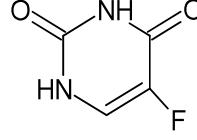
2.2. İlaç

Farklı uygulama şekilleri ile canlılara verilen, bir veya birden fazla etken madde içeren, genellikle bir ya da birden fazla yardımcı madde ile formüle edilmiş, bu hastalığın tedavisini veya önlenmesini sağlayan doğal, sentetik veya yarı sentetik bir maddedir. Sentetik veya yarı sentetik kimyasal preparatlar, canlı hücreler üzerinde yaptığı etki ile hastalığın teşhisi, tedavisi veya semptomların azaltılması için kullanılmaktadırlar.

İlaç, etkin madde ve taşıyıcı olmak üzere iki kısımdan meydana gelmektedir. Etkin madde kısmı canlıda fizyolojik olarak etki gösteren bir ya da daha fazla madde karışımıdır. Taşıyıcı kısmı ise etkin maddenin hasta tarafından kolay alınabilmesi için katılan fizyolojik bir katkısı olmayan kimyasal maddelerdir olarak tanımlanmaktadır (Asmaz et al., 2010).

2.2.1. 5-Florourasil

5-Florourasil, molekül ağırlığı 130.077 g olan suda ve etanol (% 96) de iyi çözünen eter ve kloroformda çözünürlüğü az olan, Kapalı Formülü: $C_4H_3FN_2O_2$ olan, IUPAC ismi 5-floro-1H-pirimidin-2,4-dion olan, bir moleküldür. 5-FU'nun kimyasal yapısı Şekil 2.4.' de verilmiştir.



Şekil 2.4. 5-FU yapısı

Kanser, vücudun bölgelerine yayılma yeteneği olan anormal hücrelerin kontrolsüz büyümesi ile oluşan tehlikeli hastalıklardan birisidir. Yayılan hücrelerin kontrol edilememesi sonunda ölüme neden olabilir. Halihazırda önerilen tedaviler cerrahi prosedür, radyoterapi, kemoterapi, hormon, bağışıklık ve hedefe yönelik tedavilerden (ilaçların kanser hücresi büyümesine spesifik müdahalesi) oluşmaktadır. Birçok antikanser ajan türü, kanser hücreleri ile normal hücreler arasında ayırım yapamaz ve sağlıklı hücreler de dahil olmak üzere hızla büyüyen tüm hücreleri hedefler; dolayısıyla hastanın sağlığına önemli ölçüde zarar verebilmektedir. Ayrıca, düşük çözünürlük, dar terapötik etki ve ilaçların şiddetli toksisitesi, tedavinin etkinliğini azaltmaktadır.

Antimetabolit aktiviteye sahip bir pirimidin analogu olan 5-fluorourasil (5-FU), onkolojide en yaygın kullanılan ilaçlardan biridir (Amorim, et al., 2021). 5-Fluorourasil (5-FU) 1956'da potansiyel bir antitümör ilaç olarak sentezlenmiş ve 1962'de tıbbi kullanıma girmiştir. O zamandan beri, meme kanserleri, solunum sistemi ve sindirim sistemi kanserleri özellikle kolorektal kanserler dahil olmak üzere bir dizi kanserin tedavisinde bilinen kemoterapötik potansiyele sahip en faydalı antitümör ajanlardan biri haline gelmiştir. 5-FU genellikle intravenöz infüzyon olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle diğer kemoterapi ilaçları gibi hastalar için terapötik etkisinin yanı sıra çeşitli yan etkileri de bulunmaktadır. Ağız iltihabı, iştah kaybı, düşük kan hücresi sayısı, saç dökülmesi ve cilt iltihabı yaygın yan etkilerdir. Son yıllarda, nanoteknolojiye dayalı yeni metodolojiler, kansere yönelik tedaviyi büyük ölçüde iyileştirmiştir (Ghahreman, et al., 2020).

Bununla birlikte, 5-FU, 7,5-10 dakikalık kısa yarılanma ömrü ve kısa retansiyon süresi gibi bariz kısıtlamalar nedeniyle genellikle oral uygulamaya uygun değildir. Hastanın uyumunu artırmak için oral uygulama tercih edilen uygulama yöntemi olmalıdır. 5-FU içeren bir sürekli salım sistemi (SRS) oluşturmak için kullanılacak etkili bir yol geliştirilmesi gerekmektedir. 5-FU'yu sindirim sistemindeki maddelerden koruyabilecek ve 5-FU salınımını geciktirebilecek stratejiler iyi bir seçim olabilir. Bu amaçla süperparamanyetik nanopartiküller, karbon nanotüpler, kil mineralleri,

hidroksiapatit ve biyolojik olarak parçalanabilen polimerler gibi birçok organik ve inorganik malzeme kontrollü veya hedefli salım sistemleri incelenmiştir (Çiftçi, et al., 2020).

5-FU'nun hızlı bozunması nedeni ile, klinik kullanım için genellikle intravenöz preparatlar (kullanıma hazır hale getirilmiş) mevcuttur. Ancak 5-FU'nun intravenöz uygulamalarının dermatolojik, hematolojik, kardiyak, ciddi gastrointestinal, nöral, kemik iliği üzerinde toksik yan etkileri ve sağlıklı hücreler üzerindeki yan etkileri sebebi ile kanser tedavisi için kullanımını oldukça sınırlamaktadır. olduğu bulunmuştur. Kemik iliği üzerindeki toksik yan etkilerin azaltılması son derece önemlidir, bu muhtemelen ilacın kil ara tabakası ve biyopolimerik sistemlerde araya girerek kontrol salınımı ile başarılabilir. (Reddy, et al., 2016).

2.3. Oral Yolla İlaç Uygulaması

Ağızdan alım, büyük ölçüde basitliği nedeniyle çoğu ilaç için tercih edilen dağıtım şekli olmaya devam etmektedir. Oral yol, kolaylık sağladığı, kendi kendine uygulamayı mümkün kıldığı ve dozaj rejiminde büyük esneklik sunduğu için (özellikle kronik durumlar için) en yüksek derecede hasta uyumu ile ilişkilidir. Oral ürünler, üretimleri için steril koşullar gerektirmez, bu da üretim maliyetlerini düşürür. (Date, et al. 2016). Nanopartiküller kullanarak oral ilaç dağıtımının önündeki engellerin üstesinden gelmek için birçok araştırma yapılmıştır. İlaçların biyoyararlanımını iyileştirmek için nanotıpların çeşitli avantajları vardır.

Fiziksel avantajları; küçük boyutları nedeniyle geniş bir yüzey alanına sahip nanopartiküller, yüzey yüklemesi için daha yüksek bir adsorpsiyon kapasitesine izin verebilir.

Biyokimyasal avantajları ise; nanopartiküller, içeriklerini asidik ortamlardan ve proteolitik enzimlerden korumaktadır. Ayrıca, GI yolundaki çeşitli enzimler tarafından hedef yerde ilaçların salınımını da kontrol edebilirler. (Sim, et al. 2016)

2.4. İlaç taşıyıcı Sistemler

Farmasötik ve biyoteknoloji alanındaki en büyük sorunlardan biri, bir ilacın etki edeceği yapıya ulaştırılmasıdır. Bu nedenle ilaç taşıyıcı sistemler araştırmacıların ilgi odağı olmuştur. Günümüzde ilaç kullanımına bağlı sorunları azaltmak için geliştirilen yeni teknolojiler kullanılmaktadır. Böylece farklı alanlarda çalışan araştırmacılar bir araya getirilmekte ve ortaya çıkan gelişmeler klinik etkilere dönüştürülmekte ve bu çalışmalar sayesinde spesifik ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmektedir. Daha önce bahsedildiği gibi, oral uygulama, uygulaması kolay ve hasta tarafından kabul edilen bir yöntemdir ancak oral uygulamaya dayalı, gastrointestinal kanal kaynaklı ve ilacın fizikokimyasal özellikleri (özellikle makromoleküller ve/veya proteinler) dahil olmak üzere birçok engel bulunmaktadır. (Zou, et al. 2005). Kolorektal kanser tedavisinde, oral kemoterapi kullanımı için bu sorunların üstesinden gelmeyi amaçlayan çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların amacında yeni ilaç taşıyıcı sistemler bulunmaktadır. İlaç taşıyıcı sistemler ile çeşitli modifikasyonlardan yararlanılarak oral yolla uygulanan ilacın kolona kadar bozulmadan, salımı gerçekleşmeden ve stabil bir şekilde ulaştırması ve kolonda serbest bırakması gerekmektedir. (You, et al. 2016).

2.4.1. Kolona Özgü İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Etkileyen Faktörler

Oral olarak uygulanan taşıyıcılar, ilacın kapsüllerden salındıktan sonra emileceği gastrointestinal sisteme girer. Kolonik dağıtım için, taşıyıcılar midenin düşük pH'lı ortamı ve nispeten yüksek pH'lı bağırsak ortamı boyunca stabil kalmalı ve kolonda bozunmalıdır. Kolonda ilaç salımı için başka bir strateji, kolonda bulunan büyük mikroflora popülasyonunun kullanılması ve polisakkaritlerin enzimatik sindirimine izin verilmesidir. (Stealey, et al. 2020).

Kolona özgü ilaç dağıtımını sağlamak için oral dozaj formlarının belirli gereksinimleri karşılanması gerekir. Güvenilir ve öngörülebilir kolonik dağıtımına yol açan mide ve ince bağırsaktan geçiş sırasında ilaç salınımını önleme gerekliliği açıkça kapsayıcıdır. Bazı polimerler proksimal bağırsakta sindirilemezler ancak kolonik bakteriler tarafından seçici olarak metabolize edilirler. Bu nedenle kolonik salım dozaj formları için kaplamalar büyük bir öneme sahiptir. Polisakkarit bazlı formülasyonlar, kolonik ilaç salımı için enzime

duyarlı sistemlerin temel kolaylaştırıcılarıdır. Kolon hedefleme için kullanılan doğal olarak oluşan polisakkaritlerin örnekleri arasında pektin, nişasta, aljinat, zamklar, amiloz, kitosan, dekstran, kondroitin sülfat, inülin, β -siklodekstrin ve galaktomannan bulunur (Awad, et al. 2021).

Kolonik hedeflemeyi ve kolonik biyoyararlanımı etkileyen diğer bir parametre ise pH'dır. Gastrointestinal kanalın pH'ı, bireyde ve bireyler arasında değişiklik gösterebilmektedir. Diyet, hastalık, açlık/doygunluk, cinsiyet, yaşa göre pH değişebilmektedir. Bu değişiklikler, hedeflenen ilaçların kolona verilmesini önemli ölçüde etkileyebilir (Ibekwe, et al. 2008).

2.4.2. Mide Boşaltımı

Gastrik boşalma ve bağırsak geçişi, oral uygulama ile kolona ilaç verilmesini yönetmede önemli bir rol oynar. Dozaj formunun mideye ulaşmasıyla ilgili mesele, on iki parmak bağırsağına ulaşmadan önce midede ne kadar süre kalacağıdır. Mide boşalma süreci, ilacın verildiği midenin evrelerine göre değişiklik gösterir. İlaç kolona ulaştığında, partikül boyutu dozaj formunun geçiş süresinin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar. Genellikle daha küçük parçacıklar, kolondan daha büyük olanlara göre daha kolay geçebilir. Genellikle 5-10 dakika ile 3 saat arasında tamamlanmaktadır. Bir kolonik ilaç taşıma sistemi, yalnızca midede bir süre kalırsa etkilidir. Böylece etkili bir taşıma sistemi, ilacı kolondan uzak bir yerde serbest bırakabilir (Zhang, et al. 2019).

2.4.3. Mide ve Bağırsak pH'ı

İlaçlar üzerinde kaplamaların varlığı, GIT'in pH'ını önemli bir faktör haline getirir. Sağlıklı bir yetişkinde midede pH 1,2 ile 3,5 arasındadır ve bu oldukça asidiktir. Yavaş yavaş pH ince bağırsakta 5,5-7'ye ve daha sonra kolonda pH 7,4'e artar. Bireysel varyasyonlara, gıdanın varlığına, kişinin sağlıklı veya hasta olup olmamasına vb. bağlı olarak farklılık gösterebilir (Bruno, 2015). Kolon ilaç dağıtımını esas olarak pH'a göre formüle edilir ve bu pH gradyanı ilaç salınımını tetikler. Bir ilaç genellikle, ilacı belirli bir yere yöneltmek, kararsız ilaçları mide sıvısının asitliğinden korumak ve ilaçtan kaynaklanan tahrişe bağlı GI rahatsızlıkları önlemek için bir polimer kaplama ile çevrelenir. Enterik kaplama için kullanılan bazı polimerler, polikaprolakton hidroksipropil metil selüloz ftalat, polivinil asetat ftalat, selüloz asetat ftalat ve sadece bağırsak

pH'ında parçalanan ve böylece özellikle kolonda ilaç biyoyararlılığını artıran akrilat polimerleridir (Joseph, et al. 2020).

2.4.4. Kolonun Anatomi ve Fizyolojisi

Gastrointestinal sistem, ağızdan anüse kadar uzanan sindirim sistemidir (Vandamme, et al. 2002) Temelde mide ve bağırsak olmak üzere iki kısımdan meydana gelmektedir. Bağırsak ince bağırsak ve kalın bağırsak olarak ikiye ayrılır. Tüm gastrointestinal sistem üst ve alt gastrointestinal yollar olarak ikiye bölünmüştür. Yemek borusu, mide ve on iki parmak bağırsağı sindirim sisteminin üst kısmını oluştururken, sindirim yolunun alt kısmını ise ince ve kalın bağırsakları oluşturur. İnce bağırsak, duodenum, jejunum ve ileumdan oluşur. Ana görevi besinlerden mineral absorplamaktır. Madde ve minerallerin emilimi için içeriğin ince bağırsakta ortalama tutulma süresi 3-5 saattir (Aurora, et al. 2006).

Kalın bağırsak, ileumun distal ucundan anüse kadar uzanmaktadır. İnsanın kalın bağırsağı yaklaşık olarak 1.5 metre uzunluğundadır. Çekum, kolonun ilk bölümünü oluşturur. Çekumu yükselen kolon, ardından transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anal kanal takip eder (Amidon, et al. 2015; Leuva, et al. 2012).

2.4.4. Kolonik Mikroflora

GIT genellikle metabolizma sürecini hızlandırabilen çeşitli enzimler üretebilen çok sayıda mikroorganizmanın bulunduğu bölgedir. Kolonun bu mikroflorası, sağlıkta ve IBD (İltihaplı bağırsak hastalığı) gibi GI bozukluklarının tedavisinde çeşitli uygulamalara sahiptir (Garbern, et al. 2011). Peristaltik hareket ve GIT'deki içerikler bu mikrofloranın büyümesini kontrol eder. Artan mikroflora konsantrasyonu terminal ileumda belirgin hale gelir ve kolonda yüksek seviyelere çıkmasına yol açar. Mikrobiyal bakteriler vücutta muazzam sayıda metabolik aktiviteyi katalize etme potansiyeline sahiptir. Mikrobiyal flora tarafından üretilen, başlıca glikozidaz ve azoredüktaz enzimleri, ilacı kolonda salma kabiliyetine sahiptir. Bağırsak enfeksiyonu için kullanılan bir sülfonamid olan sülfasalazin, azoredüktaz tarafından m-amino salisilik aside kolon üzerinde anti-inflamatuar etkiye sahip, sistemik emilimi önleyen, dolayısıyla etki süresini uzatır. Sülfapiridine (antibakteriyel etki) dönüştürülen bir ön ilaçtır. Bağırsak

mikroflorası, doğal olarak oluşan biyo polimerlerden ilaç taşıyıcıları yapma fırsatına yol açan çok sayıda polisakkariti aktif olarak hidrolize eder (Joseph, et al. 2020).

2.5. İlaç Salım Sistemi

Biyobozunur sistemlerde, polimer matris aşındığında ilaç salınımı meydana gelir. Polimer ilacın difüzyonuna göre yavaş yavaş aşınırsa, salınım difüzyon kontrollüdür. İlaç moleküllerinin çevreye difüzyonu polimerin aşınmasından daha yavaşsa, ilacın salınım hızı aşınma ile kontrol edilir. İlaçları vücuda vermenin birden fazla yolu vardır. Bunlar; oral (ağız yoluyla), submukozal (bukkal ve dilaltı mukoza yoluyla), parenteral (enjeksiyon yoluyla), transdermal (deri yoluyla), pulmoner (inhalasyon yoluyla) gibi yollardır. Bu yollar arasında genellikle oral (ağız yoluyla) ilaç kullanımı istenmektedir. Ağızdan ilaç verme formülasyonu ve teknolojileri, esas olarak gastrointestinal sistem (GIT) alanlarına odaklanmıştır. Oral yolla ilaç kullanımı ile ilgili çeşitli zorluklar bulunmaktadır. Bunlardan bazıları; ilaç yutma zorluğu, tahriş edici ve hoş olmayan ilaçların kullanımı, kararsız moleküllerin gastrointestinal (GI) yıkımı, düşük makromoleküler absorpsiyon seviyeleri; ilaçların midedeki yiyeceklerden etkilenebilir olması, yavaş hareket başlangıcı, ilacın salımı üzerinde çok az kontrol; spesifik olmayan teslimat yeri ve yan etkilerdir. Ağızdan ilaç kullanımında, ilaç dağıtımını daha yüksek seviyeye çıkaran yeni dozaj formları oluşturmak için birçok bilimsel çalışma ve çığır açan teknoloji gerekmektedir. Bunlardan bazıları, kendiliğinden ayırt edici sistemler, polimerik miseller, pH kontrollü sistemler, gecikmeli sistemler, ozmotik pompalar, ön ilaçlar vb. oral ilaç salım sistemlerindeki zorluklarından kurtulmak için hazırlanan sistemler arasında yer almaktadır (Gupta, et al. 2009).

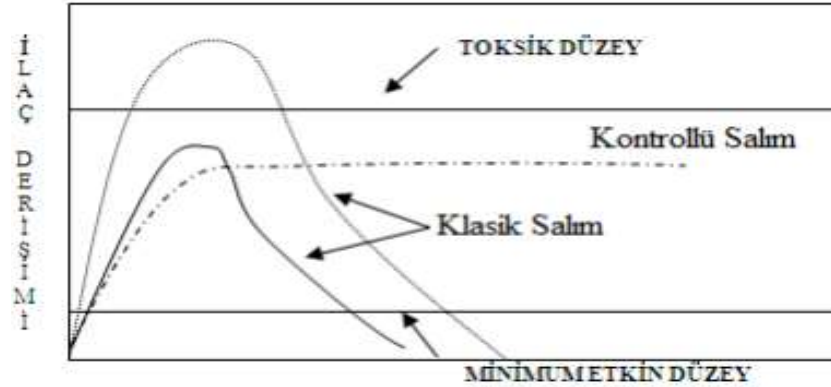
2.5.1. Kontrollü İlaç Salımı

Kontrollü ilaç salımı, ilacın hedef bölgeye ulaştırılması ve istenilen sürede ve hızda bırakan sistemlerdir. Geleneksel ilaç sistemlerinde görülen eksikliklere optimum yanıt, kontrollü bir ilaç salım sistemidir. Geleneksel salım sistemleri, ilacın tek seferde salıverilmesini sağlayan sistemlerdir. Bu nedenle ilacın ani bir salımı çok kısa bir süre içinde ilacın kan dolaşımına karışmasını sağlar. Maksimum seviyesine ulaşır ve hemen plazma seviyelerine düşmeye başlar. Bu süre, aktif maddenin farmakokinetik özelliklerine bağlıdır. Bu nedenle geleneksel

ilaç salımında ilaçların sık aralıklarla verilmesi beklenir. Geleneksel ilaç salımının eksiklikleri göz önünde bulundurulup ele alındığında kontrollü ilaç salımında ilaç salımını yavaşlamıştır (S.S. Davis, et al. 1986, Mainardes, R. M., et al. 2005).

Aktif moleküllerin kontrollü salımı eczacılık, tarım, kozmetik, boya ve kimya gibi birçok alanda geliştirilmiş önemli bir süreçtir. Anında salımın aksine kontrollü salım, bir maddenin belirli bir süre için konsantrasyonunu korumak için kademeli olarak salımını ifade etmektedir (Zhang, et al. 2016).

Geleneksel ilaç dağıtım sistemleri, ilacın tüm dozunu serbest bırakır ve bu, vücuttaki plazmatik ilaç konsantrasyonunda önemli dalgalanmalara yol açar. Böylece vücuttaki ilaç konsantrasyonu hızla yükselir, bu bazen toksik bir düzeye ulaşabilir. Bunun sonucunda hasta tekrar ilaca ihtiyaç duyar ve terapi, hasta için sakıncalı olan tekrarlayan ilaç uygulamalarını gerektirir. Her ilacın bir plazma seviyesi vardır. Plazma seviyesinin üzerinde, ilaç toksik hale gelirken, plazma seviyesinin altında ilaç etkisizdir. Ayrıca, geleneksel ilaç dağıtım sistemleri diğer bir deyişle geleneksel ilaç verme sistemleri öngörülemez ve verimsizdir. İlacın etki alanına ulaşmasını sağlamak için yüksek dozda ilaca ihtiyaç vardır (Edlund, 2002, Liu, et al 2014).



Şekil 2.5. Kontrollü İlaç Salımı

Kontrollü salım sisteminin avantajları optimal ilaç miktarının korunması ve artan terapötik tesir süreleri sayılabilmektedir. Dezavantajı, dozaj formundaki ilaç miktarının, geleneksel dozaj formunun tek dozundan daha yüksek olabilmesidir. Bir diğer dezavantaj ise kontrollü salımlı preparasyonun üretim maliyeti geleneksel dozaj formundan daha yüksek olabilir. İlaç bir kez

saliverilmeye başladığında, gerektiğinde durdurmak oldukça zordur (Safdar, et al. 2018).

2.5.2. Hedefli İlaç Salımı

Farmasötik taşıyıcı sistemleri hedeflemedeki yaklaşım, manyetik alanla gerçekleştirilmelidir. Manyetik nanopartiküller inorganik veya organik başka malzemeler ile kompozit oluşturarak işlevsellik kazandırılabilir ve hedef dokuya yönlendirilebilmektedirler. Hedeflenen bölgeye yerleştirildikten sonra, aktif bileşenlerin mikrokapsüllerden salınması, harici bir alternatif manyetik alan tarafından tetiklenebilmektedir.

2.5.3. Zaman-Kontrollü Modifiye Edilmiş Salınım Sistemleri

Zaman kontrollü modifiye edilmiş salınım sistemleri, ilacı, ilacın adsorbe edileceği alana teslim eden, dozaj aralıklarını azaltmak ve zaman aralıklarında uygun ilaç konsantrasyonlarını korumak için geliştirilmiş sistemlerdir. Aynı zamanda ilacın terapötik etkisini artırmak ve yan etkilerini azaltmak için geliştirilmiştir. Modifiye edilmiş ilaçlar karmaşık formülasyonlara sahip olsalar da birçok hasta için avantajlar sunmaktadır (Maniruzzaman, et al. 2017).

2.5.4. Geciktirilmiş Salınım Formülasyonları

Geciktirilmiş salınım sistemlerinde, ilacın uygulanmasından hemen sonra serbest salım başlamaktadır. Aktif maddelerin salınımını geciktirmek için enterik kaplamalar veya yumuşak ve sert jelatin kapsüllerin formaldehit ile kombinasyonu gibi yöntemler kullanılır. Gecikmeli salım sistemleri, mide suyunun enterik kaplı tableti kırmasını veya etkisiz hale getirmesini, ilacın bozulmasını önlemek için mideden geçene kadar salınımını geciktirmek için tasarlanmış sistemlerdir (Marvola, et al. 1999).

2.5.5. Sürekli Salım Sistemi

Sürekli salım sistemi, ilacın terapötik etkisini uzatan herhangi bir ilaç veya dozaj formunun bir modifikasyonu olarak ifade edilmektedir. Bu sistemler yavaş yavaş piyasaya sürülmektedir. Bunlar çözünme veya difüzyona bağlı dağıtım

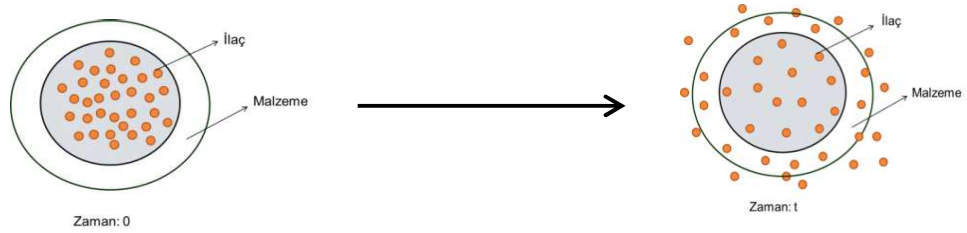
sistemleridir ve sabit bir hızla dalgalanır. Ayrıca, geleneksel ilaç verme sistemlerine kıyasla dozlama sıklığında en az iki kat azalma vardır. Tek kullanımdan sonra uzun süre tedavi edici etki sağlamaktadır. Bu sistem vücut tarafından emilecek şekilde tasarlanmış ve en az 12-24 saat aralığında salınım süresi vardır (Garg, et al. 2016).

2.5.6. Difüzyon Kontrollü Salınım Sistemleri

Difüzyon, bir bariyer görevi gören ve reaktif olmayan inert bir zar yoluyla gerçekleşir. Temel olarak difüzyon kontrollü sistemler membran ve matris sistemler olarak iki başlık altında incelenmektedir.

2.5.6.1. Membran Sistemler

Bu tür sistemlerde, aktif bileşen, genellikle bir polimer film ile çevrelenen, şişebilen veya şişmeyen bir zar içine alınır. İlaç zarda parçalandıktan sonra, yerini parçacıklar veya tabletlerden oluşan çevreleyen ortam alır. Membran kontrollü sistemlerin, farklı ilaç salım oranları elde etmek için farklı polimer membranlar kullanımını, kullanılan membran türü değiştirilerek salımın kontrol edilsin, bu tür sistemlere yüksek moleküler ağırlıklı ilaçları eklemek çok zor olması çünkü sistemdeki zarın gözenek boyutunun etken madde miktarına bağlı olması gibi bazı özellikleri vardır (Stevenson, et al. 2012).

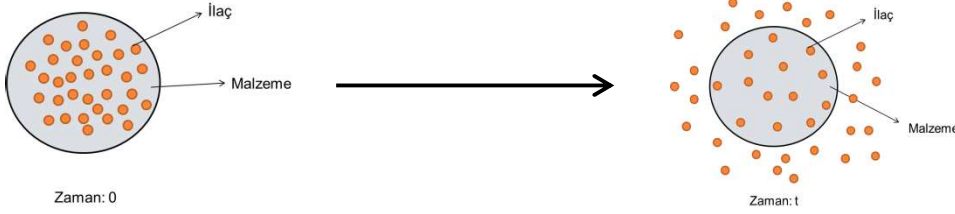


Şekil 2.6. Difüzyon kontrollü membran sistemlerin şematik gösterimi

2.5.6.2. Matris Sistemler

Bu tür salım sistemlerinde, aktif bileşen, inert bir matris yapısı içinde dağılır veya çözülür. Salım hızını etkileyen adım, aktif bileşenin matris içinden difüze edilmesi adımıdır. Bu sistemler membran sistemleri ile karşılaştırıldığında, ucuz ve kolay olmasına rağmen ilacın matris içindeki dağılımından dolayı sıfırıncı dereceden salım kinetiği elde etmek çok zordur. Matris sistemle

gerçekleşen difüzyon salınımı matris içinde ilacın başlangıç konsantrasyonu, membranın gözenek açıklığı, matriste kullanılan malzemelerin kombinasyonu, ilacın çözünürlüğü gibi parametrelerle kontrol edilmektedir. (Modi, et al. 2011)



Şekil 2.7. Difüzyon kontrollü matris sistemlerin şematik gösterimi

2.5.7. Oral İlaç Salım Sistemleri

Yüzyıllardır kontrollü ilaç salımı için en uygun ve yaygın olarak kullanılan yöntem ağızdan uygulama olmuştur. Piyasadaki farmasötik dozaj formlarının yaklaşık %60'ı oral katı dozaj formlarıdır. İlacın oral yolla uygulanabilmesi, hasta ile uyumu ve doğru dozlama etkisi nedeniyle ağızdan ilaç alımının birçok avantajı vardır. Fakat bunun yanında bazı dezavantajları da bulunmaktadır; gastrointestinal sistemden geçerken çok düşük pH seviyelerine maruz kalması nedeniyle oral yolla ilaç alımı ilacın biyoyararlanımı düşebilir. Oral yolla alınan ilaç, salınmaya başladıktan sonra terapötik seviyelerin üzerine çıkarak toksik etkilere sahip olabilir veya terapötik seviyelerin altında kalarak etkisiz hale gelebilmektedir (Plapied L., et al. 2011).

2.6. Polimerler

Polimerler, çok sayıda küçük molekülün birleşmesiyle oluşan makro moleküllerdir. Bu daha küçük birimler, polimerlere dönüştürülmeden önce monomer olarak adlandırılır (Saldivar-Guerra, E., et al. 2013). Polimerler; tercih edilen özelliklerde sentezlenebilen, kolay işlenen, korozif olmayan, hafif ve düşük maliyetli malzemeden yapılmış materyallerdir. Bu özellikleri sayesinde polimerler, endüstride birçok alanda kullanılmakta ve bu alanlar günden güne artmaktadır.

Polimerler, yüksek moleküler ağırlıklı uzun "makromoleküller" zincirli yapılardır. İlk kullanılan polimerler, insanlık tarihi kadar eski, doğal ürünler olan

pamuk, kauçuk veya yün gibi malzemelerdir. Yirminci yüzyılın başlarından itibaren sentetik polimerlerin eldesi ve üretimi üzerine ilk çalışmalar bulunmaktadır. Bakalit ve naylon eldesi ile yeni muazzam malzemelerin üretilebilirliği gösterilmiştir. Polimerler ve polimer kompozitler, çeşitli işlevleri, hafifliği, düşük maliyeti ve mükemmel kimyasal stabiliteleri nedeniyle yapısal malzemelerden elektroniğe ve günlük yaşamımızda çubuklardan çöp kutularına kadar çok çeşitli endüstriyel uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Avcı, vd. 2021, Tüylek, vd. 2019)

Çok sayıda tekrar eden alt birimden oluşan makromoleküllerdir ve çok çeşitli fonksiyonel gruplara sahip olmaları nedeniyle çeşitli avantajlara sahiptirler. Bu onların çeşitli biyolojik uygulamalar için kullanımına olanak vermektedir. Polimerler makro moleküller olsa da, nano boyutlarda terapötik taşıyıcılar oluşturmak için kullanılabilirler. Ayrıca, polimerlerin çoğunda biyolojik olarak bozunabilir özellik, vücuttan atılma endişesi olmadan kullanılacakları için onları en olanaklı malzeme yapmaktadır. Polimerler, diğer yüksek veya düşük moleküler ağırlıklı bileşiklerle karışabilir ve istenen uygulamalar için kompozitler oluşturmak üzere ayarlanabilir. İlaç taşıyıcı görevi gören polimerler suda çözünür, toksik ve immünojenik olmamalıdır (Srivastava, et al. 2015).

2.6.1. Sentetik Polimerler

Bu polimerler, kolay işleme ve uyarılma kabiliyetine sahip oldukları için iskele malzemesi olarak oldukça sık kullanılmakta ve belirli uygulamalar için istenen özellikleri elde etmek üzere modifiye edilebilmektedirler. Diğer avantajları arasında maliyet etkinliği, büyük miktarda aynı şekilde üretilme yeteneği ve daha uzun raf süresi sayılabilmektedir. Ayrıca çekme mukavemeti, elastik modülü ve bozunma hızı gibi fizikokimyasal ve mekanik özellikler de bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu polimerler biyoaktif değildirler, bu nedenle enflamatuar (iltihaplanma) ortaya çıkarabilmektedir. Poli laktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA), poli-L-laktit (PLLA), poli ϵ -kaprolakton (PCL), poli laktik-glikolik asit (PLGA) kopolimerleri ve poli hidroksi-alkanoatlar (PHA) gibi polimerler sentetik polimerler olarak sınıflandırılır. Sentetik malzemeler içinde bulunan PCL son zamanlarda biyomedikal uygulamalar için oldukça dikkat çekmektedir (Dwivedi, R., et al. 2020).

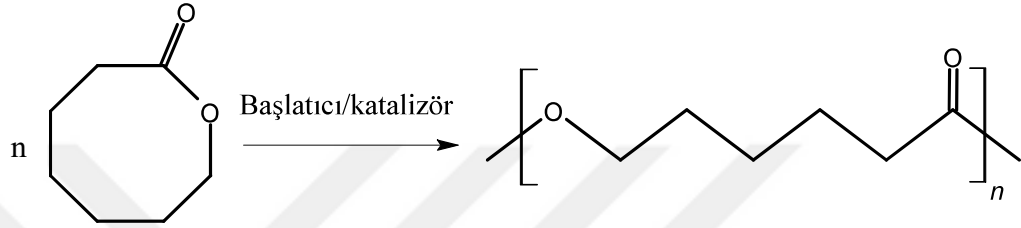
Aktif bileşen dağıtım sistemlerini hazırlamak için çeşitli tiplerde sentetik polimerler kullanılmaktadır. Gerekli terapötik uygulamanın türüne bağlı olarak biyolojik olarak parçalanabilen polimerler, yani fizyolojik bir ortamda bozunabilen ve biyolojik olarak bozunmayan polimerler kullanılabilir. Biyobozunur polimerler, biyolojik olarak bozunmayan polimerlere göre, aktif bileşenin tükenmesi üzerine cerrahi olarak çıkarılmasını gerektirmemeleri, etken maddenin sistemik dolaşıma derhal salınması için bir araç sağlayabilmeleri, polimer ve aktif bileşen olabilmeleri gibi çok sayıda avantaja sahiptirler. İlaç taşıyıcı sistemlerin hazırlanması için en yaygın olarak kullanılan sentetik polimerler, alifatik polianhidritler, poliorganofosfazenler, polistiren, poliakrilatlar ve bunların türevleri ve hatta alifatik polyesterlerdir. Sentetik polimerler daha yüksek bir maliyete ve antijenik potansiyele sahiptir ve bozunma veya hidroliz üzerine toksisite sergileyebilir, ancak tekrarlanabilirlik seriden seriye korunur ve bu nedenle aktif bileşenlerin verilmesi için daha güvenlidir (Severino, et al. 2011).

2.6.2. Biyopolimerler

Biyolojik olarak parçalanabilen polimerler, doku uyumluluğu, biyolojik bozunabilirlik, düşük toksisite, sürekli salım özelliği nedeniyle terapötik alanda son yirmi yılda dikkat çekmiştir. Bunlar, kontrollü ilaç dağıtımı, antikanser ilaç dağıtımı, protein ve peptid dağıtımı, gen teslimi, aşı teslimi ve enzim immobilizasyonu gibi çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Biyolojik olarak parçalanabilen polimerik biyomalzemeler biyomedikal ve farmasötik alanlar için hala gelişmektedir (Prajapati S. K., et al. 2019). Biyopolimerler; gıda, kozmetik, inşaat, ve medikal sektörleri yaygın olarak kullanılır ve gün içinde daha fazla tercih edilen petrol tercihleri tercih edilir. (Yoruç, vd. 2014). Kanserojen olmadıkları için daha uygulanabilir ve uygundur. Etkili ilaç dağıtımında ve heparin, çözünen nişasta, jelatin, PVP(Polivinil-pirolidon), PVA (Poli-Vinil Asetat), selüloz, jelatin, kitosan ve benzeri dahil olmak üzere biyolojik olarak parçalanabilen nanoparçacıkların hazırlanmasında kullanılacak farklı biyopolimer türleri bulunmaktadır (Middleton, J. C., et al. 2000).

2.6.3. Polikaprolakton

İlaç salım sistemleri için yaygın olarak kullanılan malzemeler arasında poliglaktid (PGA), polilaktik asit (PLA), ve polikaprolakton (PCL) bulunmaktadır. PCL' nin cam geçiş sıcaklığı nispeten daha düşüktür ($-60\text{ }^{\circ}\text{C}$); PCL ayrıca iyi termoplastik şekillendirme koşullarına sahiptir. Bunlara ek olarak, PCL biyobozunurluk ve biyouyumluluk özellik sergiler ve uygun maliyetlidir. (Gao, et al. 2021) (Şekil 2.11)



Şekil 2.8. PCL'in yapısı

Polikaprolakton (PCL), genellikle farmasötik ürünlerde ve yara örtülerinde kullanılan, biyolojik olarak emilebilen ve biyolojik olarak uyumlu, alifatik doğrusal bir polyesterdir. PCL, iyi ilaç geçirgenliği, biyouyumluluğu, çözünürlüğü, olağanüstü karışım uyumluluğu özellikleri ve doku büyümesi için mekanik ve fiziksel özelliklerini yeterince uzun süre koruma yeteneği nedeniyle artan bir ilgi görmektedir. Yarı kristal yapısı ve hidrofobikliği nedeniyle, PCL'nin bozunması oldukça yavaştır. Çünkü yakın paketlenmiş makromoleküler yapısı kütleye sıvı girişini geciktirir. Bu nedenle, PCL, uzun süreli implantlar ve ilaç salım uygulamalarında kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Ayrıca, bir gerilim uygulandığında, PCL, zamanla doğrusal olarak kayma akışına ve gerilime karşı koyabilir ve gerilim kaldırıldığında, orijinal durumuna geri dönebilir. Bununla birlikte, yavaş bozunma hızı, zayıf ıslanabilirlik, zayıf mekanik özellikler ve hücre yapışması ve entegrasyonunun olmaması, PCL'nin başlıca dezavantajlarındanır (Hajiali, et al. 2018).

PCL gözenekli bir yapıya sahiptir. İlaç taşınım sistemlerinde, ilacın PCL'nin yapısına kolaylıkla absorblanabilmesi, vücutta aktif maddeyi büyük oranda geri salabilmesi gibi özellikleri kullanımını arttırmaktadır. PCL tarafından üretilen mikro veya nano küreciklerin hidrofobik yapısı, ilacın etken maddesinin

suda çözünmesini ve dağılmasını engeller. Ayrıca ilaç yüklü nano boyutlu PCL boncukları seçici olarak hedeflendiği için vücutta sadece etkilenen bölgeye ilaç uygularlar. Bu sayede günümüzde ilaç endüstrisinde gündemde olan akıllı ilaç üretimi PCL yardımı ile gerçekleştirilebilmektedir (Dai, et al. 2004).

2.7. Polimer/Kil Nanokompozitler

Son yıllarda polimer/tabakalı silikat nanokompozitleri, hem endüstride hem de akademide büyük ilgi görmektedir. Saf polimer veya geleneksel mikro veya makro kompozitlerle karşılaştırıldığında malzeme özelliklerinde büyük bir gelişme sergilemektedirler. Bu iyileştirmeler arasında yüksek modüller, artan mukavemet ve ısı direnci, azaltılmış gaz geçirgenliği, yanıcılık sayılabilir (Ray, et al. 2003). İyileştirmeler arasında daha yüksek bir modül, optik şeffaflık, artan dayanıklılık ve biyolojik olarak bozunabilir polimerlerin biyolojik olarak bozunabilirliğini koruma, ayrıca azaltılmış gaz geçirgenliği sayılabilmektedir. Nanokompozit sentezi ile ilgili önceki çalışmalar, hidrofilik yapıları sayesinde polimerik matris içinde inorganik dolgu maddelerinin dağılmasını engellediği için çok karmaşık bir süreç olduğunu düşünülmektedir (Camino, et al. 2005).

Kil-polimer nanokompozitleri, birçok kil minerali ve polimer kombinasyonları kullanılarak tasarlanmış geniş bir malzeme grubudur. Başlangıçta, kil mineralleri tek tek katmanlara dağıtılır ve polimer özelliklerini geliştirmek için tipik olarak ağırlıkça %5'ten daha az bir oranda kil minerali dahil edilir. Smektit gibi kil mineralleri, yaklaşık 1 nm kalınlığında ve birkaç mikrona kadar çapta katmanlara sahiptir. Katman yönünde Young modülü, tipik bir polimerinkinden 50 ila 400 kat daha yüksektir, bu nedenle kompozit malzeme, gerilme mukavemeti, bariyer direnci ve iyon iletkenliği gibi gelişmiş özelliklere sahiptir. Kil mineralleri genellikle izomorf ikameden kaynaklanan negatif bir yük taşırlar ve karşı katyonlarının değişimi yoluyla ağır metaller ve katyonik boyalar gibi pozitif yüklü kirleticileri adsorbe etme kapasitesine sahiptirler. Daha yakın zamanlarda, Kil-polimer nanokompozit membran, flokülasyon, oksidasyon ve adsorpsiyon proseslerinde sudan kirleticilerin uzaklaştırılması için materyaller olarak çalışılmışlardır.

Kil-polimer nanokompozit çalışmalarına olan ilgi, temel olarak kişiselleştirilmiş ilaç yönetiminin avantajları, artan biyoyararlanım, tek bir dozdan sürekli salım ve hedeflenen bölgeye teslim edilene kadar güvenli taşıma kapasitesi

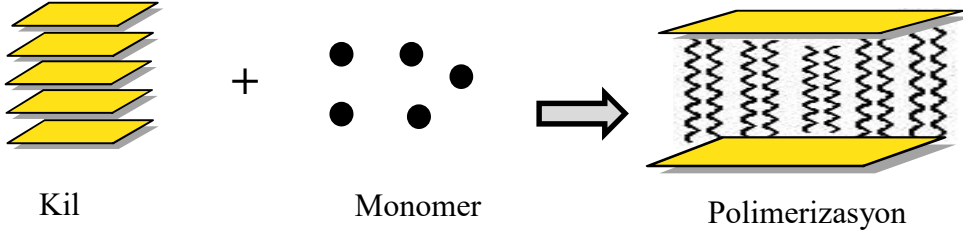
nedeniyle ortaya çıkmıştır. Geleneksel ilaçların, daha kısa yarılanma ömrü, azalan hasta tutarlılığı gibi çok sayıda zorluğu vardır. Bu eksiklikler nedeniyle, değiştirilmiş ve hedefe yönelik ilaç uygulamalarında ciddi bir artış görülmektedir. Geleneksel ilaç tedavisi yöntemi yavaş yavaş modern yaklaşımlarla değiştirilmektedir. Burada, polimer nanoyapılar, modifiye edilmiş ve hedeflenmiş bir ilaç taşıma sisteminin geliştirilmesinde belirleyici bir rol oynamaktadır (De, et al. 2022).



Şekil 2.9. Polimer/kil nanokompozit yapıları

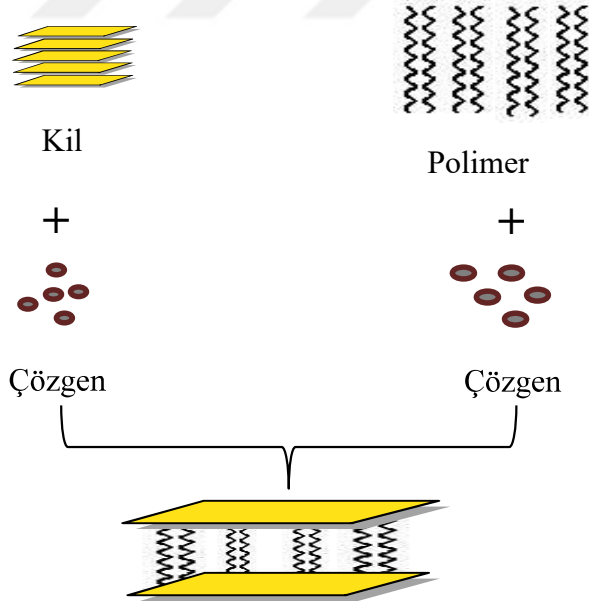
2.8. Polimer/Kil Nanokompozitleri Hazırlama Yöntemleri

Polimer/kil nanokompozitler üç farklı yöntemle hazırlanabilmektedir. Bunlar; yerinde polimerizasyon yöntemi, polimerik nanokompozitler elde etmek için kullanılan üretim yöntemlerinden biri, eşzamanlı polimerizasyon yöntemidir. Bu işlemde, ilk aşamada, monomerlerin ortam içinde ve uygun koşullar altında kil tabakaları arasında difüzyonu sağlanmaktadır. Sonrasında, kil katmanlarındaki monomer belirli reaksiyon koşullarına veya kimyasallara maruz bırakılarak polimerizasyon işlemi başlatılmaktadır. Bu nedenle, polimer matristeki kil tabakalarını dağıtmak mümkündür, oluşan polimer zincirin büyüme reaksiyonları sırasında kil tabakaları arasındaki mesafeyi açmaktadır. Bu sayede zincir büyüme reaksiyonu sırasında elde edilen polimerin kil tabakalarını açmaya zorlanmasıyla kil tabakalarının polimer matrisi içinde dağıtılması mümkündür (Valapa, et al. 2017).



Şekil 2.10. Yerinde polimerleşme yönteminin şematik gösterimi

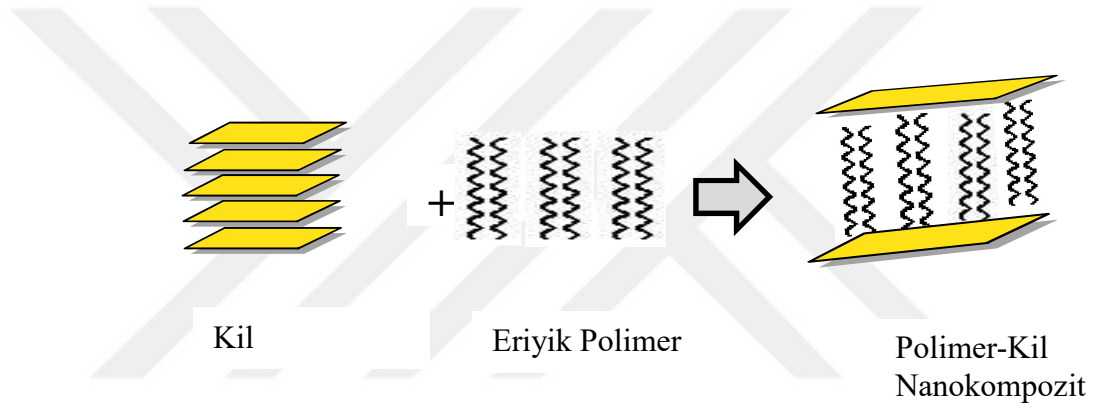
Bir diğer polimer /kil nanokompozit hazırlama yöntemi de çözelti yöntemidir. Bu yöntemde, polimerin genellikle başlangıçta uygun bir çözücü içinde çözülmesi sağlanır. Aynı zamanda kil mineralleri de aynı çözücü içinde ayrı ayrı dağılır. Daha sonra kil/çözücü dispersiyonu polimer/çözücü çözeltilisine aktarılır. Son olarak, polimer/kil/çözücü çözeltilisinin müteakip bir süre homojenleşmesine izin verilir, ardından düz bir destek üzerine dökülür ve çözücü buharlaştırılarak çıkarılır. Bu yöntemi etkileyen faktörler ise konsantrasyon ve viskozite sayılabilir. Ayrıca nanokompozitin dağılılabirliğini de etkiler. Bu yöntem, en yüksek dispersiyon derecesine sahip en ideal yöntemdir ancak çok miktarda organik çözücü kullanılması nedeniyle ekonomik değildir. (Bafna, et al. 2003).



Şekil 2.11. Çözelti interkalasyon yönteminin şematik gösterimi

Polimer/kil nanokompozit hazırlama yöntemlerinin sonuncusu ise eriyik yöntemidir. Bu yöntem, son zamanlarda, eriyik interkalasyon tekniği, polimer-kil nanokompozitlerinin hazırlanması için en sık kullanılan yöntem haline gelmiştir.

Çözeltiden polimer interkalasyonu sırasında, gelen polimer zincirlerini barındırmak için nispeten büyük sayıda çözücü molekülünün konakçıdan ayrılması gerekir. Desorbe edilmiş çözücü molekülleri, bir serbestlik derecesi kazanır ve ortaya çıkan entropik kazanç, sınırlı polimer zincirlerinin konformasyonel entropisindeki azalmayı telafi etmektedir. Bu nedenle, çözelti araya girmesine göre doğrudan eriyik interkalasyonunun birçok avantajı vardır. Örneğin, doğrudan eriyik interkalasyonu polimer için oldukça spesifikdir ve daha önce erişilemeyen yeni hibritlere yol açar. Ek olarak, bir çözücünün olmaması, doğrudan eriyik interkalasyonunu atık açısından endüstriler için çevresel açıdan sağlıklı ve ekonomik olarak uygun bir yöntem haline getirir (Ray, et al. 2003).



Şekil 2.12. Eriyik interkalasyon yönteminin şematik gösterimi

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal

Deneysel çalışmalar sırasında kullanılan montmorillonit Southern Clay Products, Inc firmasından temin edilmiştir (CEC = 92 meq/100g). Polikaprolakton (PCL) (Sigma-Aldrich) (sayıca ortalama molekül kütlesi; 80.000), Hidroklorik asit (HCl) (Tekkim), Kloroform (CHCl₃) (Sigma-Aldrich), 5-Florourasil (Sigma-Aldrich), Sodyum Klorür (NaCl) (Horasan Kimya), Potasyum Klorür (Sigma-Aldrich), Disodyum Hidrojen Fosfat (Na₂HPO₄) (Sigma-Aldrich), Potasyum Dihidrojen Fosfat (KH₂PO₄) (Sigma-Aldrich), 10 mm ve 0,4 inç. boyutlarında Diyaliz Membran (Sigma-Aldrich) satın alınmıştır.

3.2. Method

Saf MMT, 5-FU/MMT ve PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmlerin karakterizasyonu FTIR, XRD, TGA/DTG ve SEM yöntemleriyle gerçekleştirilmiştir. Örneklerin yapısal karakterizasyonu öncelikle FTIR analizi Perkin Elmer Spektrum 100 FTIR Spektrometresi kullanılarak elde edildi. Bu amaçla numuneler iyice öğütülür, potasyum bromür (KBr) ile iyice karıştırılır ve ince peletler hazırlanır. Hazırlanan peletlerin FTIR spektrumları daha sonra 400-4000 cm⁻¹ dalga sayıları aralığında analiz edilir.

Örneklerin termal bozunmaları Termogravimetrik Analiz (TGA/DTG) (Perkin Elmer Pyris 1 TGA/DTG) ile tayin edilmiştir. Örneklerin termal bozunması N₂ gazı altında, oda sıcaklığından 800 °C'ye 10°C/dk artış şeklinde incelenmiştir. TGA analizlerindeki amaç, çalışılan bileşiklerin kütledeki azalma miktarına bakılarak, hangi sıcaklık aralığında bozunduğunu görmektir.

Saf MMT ve 5-FU/MMT'nin yapısal karakterizasyonu X-Ray Kırınım Spektrometresi (XRD) ile tayin edilmiştir (Philips E'xpert Pro; Cu-K^α ray, λ=1.54056 Å). XRD (X-Işınları Kırınımı), malzemelerin kristal yapılarını araştırmak için önemli bir analiz yöntemidir. XRD yöntemiyle elde edilen kırınım açılarında yola çıkılarak d001 tabakalar arası mesafeler hesaplanabilmektedir. Örneklere ait d-değerleri Bragg Yasası ($n \lambda = 2d \sin \theta$) kullanılarak hesaplanmaktadır. Burada d;tabakalar arasındaki uzaklığı, θ açısı gelen ve kırılan ışığın arasındaki açıyı, n dalga sayısını, λ ise gönderilen ışığın dalga boyunu belirtmektedir.

Nanokompozit filmlerin morfolojik yapısını belirlemek için taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüleri alınmıştır (JEOL JSM-7600F, Amerika Birleşik Devletleri). SEM yüksek büyütme oranları kullanarak polimerlerin topografilerini inceleme amacıyla kullanılır. Taramalı elektron mikroskobu (SEM), odaklanmış bir elektron demeti ile numune yüzeyini tarayarak görüntü elde eden bir elektron mikroskobu türüdür. Elektronlar, numune yüzeyinin topografyası ve bileşimi hakkında bilgi içeren çeşitli sinyaller üretmek için numunedeki atomlarla etkileşime girer. Elektrik iletimini sağlamak ve elektron ışını tarafından yük birikmesini azaltmak için örnek yüzeyinde ince bir iletken malzeme olan altın tabakası ile kaplanmıştır.

Nanokompozit filmlerden salınan ilaç miktarın ölçümleri UV-vis spectrophotometer 1700, Shimadzu cihazı kullanılarak alınmıştır. UV-Vis spektrofotometre cihazının çalışması moleküldeki bağ elektronlarının uyarılması prensibine dayanır. Işık kaynağı tarafından yayılan ışık demeti, bir monokromatör (dalga boyu seçici) tarafından tek bir dalga boyu demetine dönüştürür. Bu ışın, küvet içindeki numuneye girer ve ardından numuneden geçen ışığın yoğunluğu dedektör tarafından algılanır. Sonuç olarak, elektrik sinyali olarak kayıt cihazına gönderilir. Absorbans (A), yüzde transmittans (%T) ve çözeltideki maddelerin konsantrasyonu (C) arasındaki ilişkiyi Lambert-Beer yasası ifade eder. Lambert-Beer yasasına göre; içinde çözelti bulunan bir küvetten geçen ışığın transmittansı (I/I_0), ışık yolu veya küvet genişliğinin (l) artmasıyla azalır; ayrıca çözeltilerin absorbansı (A), çözeltilerin konsantrasyonu (C) ile doğru orantılıdır. Lambert-Beer yasasının sağlıklı bir şekilde uygulanabilmesi için bazı koşulların sağlanması gerekir. Bu koşullar; kullanılan ışın monokromatik olmalıdır. Düşük konsantrasyonlarda çalışılmalı, çözelti hem homojen olmalı hem de floresans özellik göstermemelidir. Çözelti içeriğindeki analizi yapılacak madde kullanılan ışık ile fotokimyasal reaksiyonlara girerek değişim göstermemelidir.

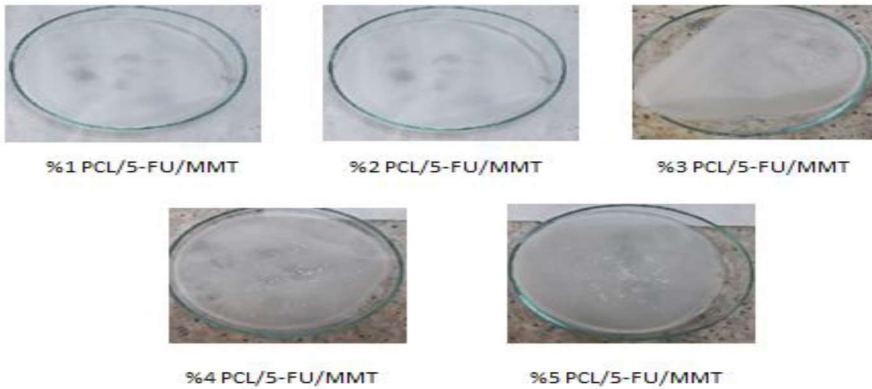
3.3. 5-FU/MMT Modifiye Kilin Hazırlanması

Montmorillonitin 5-FU ile modifikasyonu geleneksel iyon değiştirme reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Bu işlem sırasında montmorillonit tabakaları arasında bulunan Na^+ iyonları ile alkil amonyum iyon uçları içeren 5-FU yer değiştirir. Bu işlem için öncelikle 0,5g MMT kili, 1 gece boyunca oda

sıcaklığında 200 mL distille su içinde dispers edildi. Yaklaşık 200 mL distille su içinde 1,54 mmol (0,2 g) 5-FU çözeltisi hazırlanarak HCl çözeltisi ile pH'ı 1.1'e ayarlandı. Modifikasyon sırasında MMT 'in kation değişim kapasitesi (CEC) değerinden hesaplanan miktarın iki katı 5-FU kullanılmıştır. Hazırlanan MMT dispersiyonuna 5-FU çözeltisi yavaş yavaş ilave edildi ve 1 gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakılmıştır. Elde edilen 5-FU modifiye edilmiş kil (5-FU/MMT), ultrasantrifüj cihazı (Sigma) kullanılarak (18000 rpm, 15 dk) çöktürülmüştür. Daha sonra elde edilen 5-FU modifiye kil en az 3 defa saf su ile yıkanmış ve vakum etüvünde 1 bar basınç altında 35 °C 'de kurutulmuştur.

3.4. PCL Nanokompozit Filmlerinin Hazırlanması

PCL/5-FU/MMT içeren nanokompozit filmleri çözelti yöntemiyle hazırlanmıştır. Bu amaçla 0,7 g, 1 g, 1,5 g, 2 g tartılan PCL, 20 mL CHCl₃ içinde tamamen çözünene kadar karıştırıldı (3 saat). Homojenlik ve kalınlık açısından en uygun filmin 1 g ile hazırlanan film olduğuna karar verildi. 1 g tartılan PCL, 20 ml CHCl₃ içinde tamamen çözünene kadar karıştırıldı (3 saat). 5-FU ile modifiye edilen MMT (5-FU/MMT) kili kütlece % 0-1-2-3-4-5 olacak şekilde beş farklı kil yüzdesi, PCL çözeltisine eklendi. Kil, çözelti içerisinde tamamen dispers olması için manyetik karıştırıcıda karışıma bırakıldı. Daha sonra elde edilen karışım ise 3 saat sonic banyoda bekletildi. Çözelti 10 cm çapındaki olan petri kabına dökülerek kurumaya bırakıldı. Filmler tamamen kuruduktan sonra hava almayan kilitli poşetlerde muhafaza edildi. Saf PCL ve farklı yüzdelerde ilaç içeren polimer/kil nanokompozit filmlerinin yapısal karakterizasyonu FTIR-ATR, XRD ve TGA/DTG analizleri ile gerçekleştirildi. Morfolojik karakterizasyonu için SEM görüntüleri alındı.



Şekil 3.1. PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmler

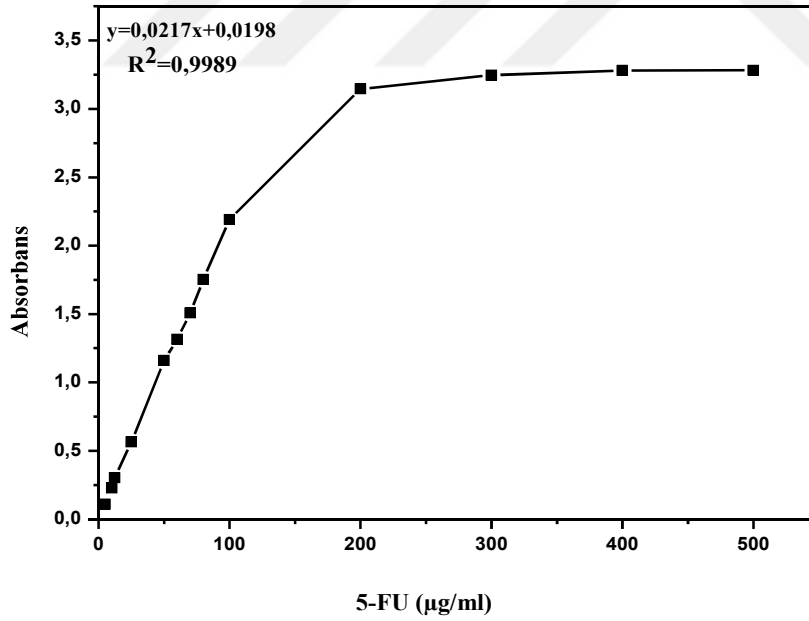
3.5. 5-FU Standart Grafiğinin Hazırlanması

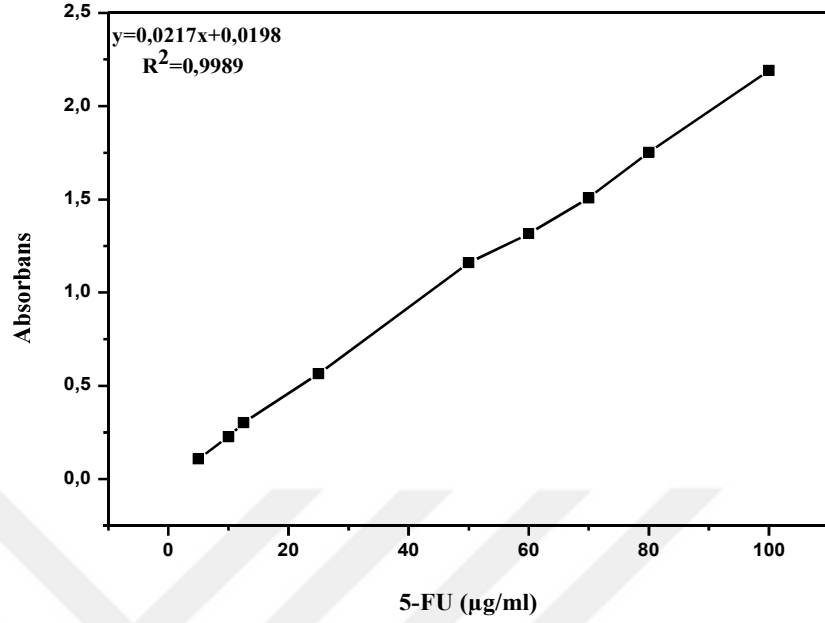
5-FU standart grafiğinin hazırlanması amacıyla belirli 5-FU derişimleri için hacim hesaplamaları yapıldı. (Tablo 1.1) Phosphate buffered saline (PBS) tampon çözeltisi; 4 g/L NaCl, 0,1 g/L KCl, 0,72 g/L Na₂HPO₄, 0,12 g/L KH₂PO₄ ile hazırlandı. Stok çözeltisi için 4 mg 5-FU ve 4 ml PBS kullanıldı. Stok çözeltiden 5-10-12,5-25-50-100-200-300-400-500 µg/mL'lik çözeltiler mikropipet yardımıyla alınıp ve 265 nm dalga boyu ve mikroplate okuyucuda absorbans değerleri ölçüldü. 5-FU çözeltisi karakteristik pikini 265 nm'de vermektedir. Ölçümler, mikroplate kuyucuğuna her bir konsantrasyondan 250 µL eklenerek ölçümler 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi. İlaç etkin maddesi olarak kullanılan 5-FU'in PBS tamponundaki konsantrasyonuna göre UV Spektrofotometre cihazından alınan absorbans değerleri ölçüldü. Elde edilen absorbans değerleri ile 5-FU standart grafiğı oluşturuldu (Şekil 3.2 ve Şekil 3.3). Absorbans değerlerinin konsantrasyon ile ilişkisini veren eşitlik aşağıda verilmiştir. Çizilen standart grafiğinden elde edilen kalibrasyon denklemi $y = (0,0217x) + 0,0198$ ve korelasyon katsayısı $R^2 0,9989$ 'dur.

Şekil 3.1'de gösterildiğı gibi konsantrasyon artışına bağılı olarak absorbans değerleri 0-200 µg/ml aralığında artış göstermektedir. Buna karşılık olarak 200-500 µg/ml aralığında konsantrasyon artışına bağılı olarak absorbans değerleri sabit kalmaktadır. Lambert-Beer yasasına göre bir çözeltinin konsantrasyonu ile absorbans (A) arasında doğrusal bir ilişki vardır. Lambert-Beer yasasından sapmaların nedeni ise, genellikle yüksek konsantrasyona bağlanır (Beşergil, 2019).

Tablo 1.1. 5-FU standart grafiğinin hazırlanması için konsantrasyon hesabı

5-FU Hacmi (μ l)	PBS Hacmi (ml)	5-FU Konsantrasyonu (μ g/ml)
10	1990	5
20	1980	10
25	1975	12,5
50	1950	25
100	1900	50
200	1800	100
400	1600	200
600	1400	300
800	1200	400
1000	1000	500

**Şekil 3.2.** 5-FU Standart grafiği (0-500 (μ g/ml) aralığı)



Şekil 3.3. 5-FU Standart grafiği (0-100 (µg/ml) aralığı)

3.6. İlaç Salım Denemeleri

3.6.1. 5-FU Salım Denemeleri için Örneklerin Hazırlanması

5-FU, 5-FU/MMT, MMT ve farklı yüzdelerde hazırlanan PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmlerden sırasıyla 4.29 mg, 15 mg, 10.71 mg ve 5,71 mg hassas terazi yardımıyla tartıldı. Tartılan saf 5-FU, 5-FU/MMT, saf MMT ve PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmler eppendorf içine aktarılarak üzerine 3 mL PBS eklendi. Örneklerin PBS içinde tamamen dağılması sağlanana kadar (yaklaşık 1 saat) sonik banyoda bekletildi. Sonik banyodan çıkan örnek 1 dk boyunca vortekslendi ve homojen karışım elde edildi. Diyaliz membranları uygun boyutta (yakalaşık 10 cm) kesilerek yumuşaması için sıcak suyun içerisinde bekletildi. Membranlar yumuşadıktan sonra membranın alt kısmı sıkıca bağlandı ve sonra 3 mL PBS içinde dağılmış olan saf 5-FU, 5-FU/MMT, saf MMT, PCL/5-FU/MMT nanokompozit film dispersiyonlarından mikropipet yardımıyla 1 mL alınarak diyaliz membranlarına aktarıldı. Son aşamada diyaliz membranının üst kısmı da sıkıca bağlandı ve salım çalışması için örnekler hazır hale getirildi.

Hazırlanan örneklerden salınan ilaç miktarı UV spektrofotometre (UV-vis spectrophotometer 1700, Shimadzu) cihazı kullanılarak 265 nm dalga boyunda ölçüldü. Hazırlanan örnekler, 30 ml, 0,1 M, pH:1,2 HCl çözeltisi içerisinde, 100 rpm karıştırma hızı ve 37°C sıcaklıkta inkübe edildi. Uygun zaman aralıklarında salım ortamından 250 µl örnek alındı ve sistemin hacminin aynı kalması için eşdeğer hacimde taze tampon solüsyonu eklendi. İlaç konsantrasyonu, standart bir eğriye göre hesaplandı ve Şekil 3.3. de verilen formülle kümülatif salım elde edildi. (Azhar, et al. 2014).

3.6.2. Örneklerin pH:1,2 Ortamındaki İlaç Salımı

Hazırlanan örneklerin pH:1,2'deki ilaç salımı, MMT içinde hapsolan ilacın mide ortamındaki salımının gözlemlenmesi amaçlanmıştır. Bunun için öncelikle 0.1 M HCl çözeltisi hazırlandı ve pH'ı NaOH ile 1,2 ye ayarlandı. Sonra hazırlanan diyaliz membranları, 30 mL HCl çözeltisi içeren falkon tüplerin içine yerleştirildi. 100 rpm karıştırma hızında ve 37°C sıcaklıkta 30-60-90-120-150 sürelerinde diyalizlendi. Her zaman aralığının sonunda diyaliz suyundan 250 µL örnek alınarak mikropate okuyucuda 265 nm'de UV ölçümleri alındı ve hacim kaybını önlemek için her adımda alınan örnek miktarı kadar pH:1,2 olan HCl çözeltisi ile ekleme yapıldı. Ölçümler 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi.

3.5.3. pH 7,4 Tamponunda İlaç Salımı

pH 7,4 tamponundaki ilaç salım denemeleri, MMT içinde hapsolan ilacın ince bağırsaktaki (ilk 5 saat) ve kolondaki (5 saatten 43 saate kadar) salımının gözlemlenmesi amaçlanmıştır. Bu aşamada öncelikle pH 7,4 PBS tamponu hazırlandı. Mide ortamında salımı ölçülen örnekler 0,1 M HCl ortamından alınıp 30 mL, pH 7,4'de PBS tamponu içeren falkon tüplerin içerisine yerleştirildi. 100 rpm karıştırma hızı ve 37°C sıcaklıkta 15-30-60-90-150-210-300 dakikaya (0-5 saate) ek olarak 24-27-31-36-39-43 saatlik ölçümler boyunca pH 7,4 PBS tamponuna karşı diyalizlendi. Her zaman aralığının sonunda diyaliz suyundan 250 µL örnek alınarak mikropate okuyucuda 265 nm'de UV ölçümleri alındı ve hacim kaybını önlemek için her adımda alınan örnek miktarı kadar pH 7,4 PBS tamponu ile hacim tamamlandı. Ölçümler 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi.

Ölçüm sonucunda elde edilen değerler standart grafiğine yerleştirilerek konsantrasyonlar belirlendi. Belirlenen konsantrasyonlar Eşitlik.3.1. de verilen formüle yerleştirilerek E_r yani % salım oranı hesaplandı. Verilen eşitlikteki; V_t ; değiştirilen çözelti miktarını (mL), C_i ; n. dakikadaki ölçüm için n. dakikadan önceki ölçülen ilaç konsantrasyonlarının toplamını, V_0 ; diyaliz ortamının toplam hacmini (mL), C_n ; n. dakikadaki ilaç konsantrasyonunu, m_D ; 0. dakikada örneğin içinde bulunan toplam ilaç miktarını ($\mu\text{g/mL}$) ifade etmektedir. pH 1,2 ve pH 7,4 için yapılan hesaplamalardan en yüksek değer %100 kabul edilmiş ve diğer değerler %100 kabul edilen değere göre rölatif olarak hesaplanmıştır.

$$E_r = \frac{V_t \sum_{i=1}^{n-1} C_i + V_0 C_n}{m_D} \quad (\text{Eşitlik. 3.1.})$$

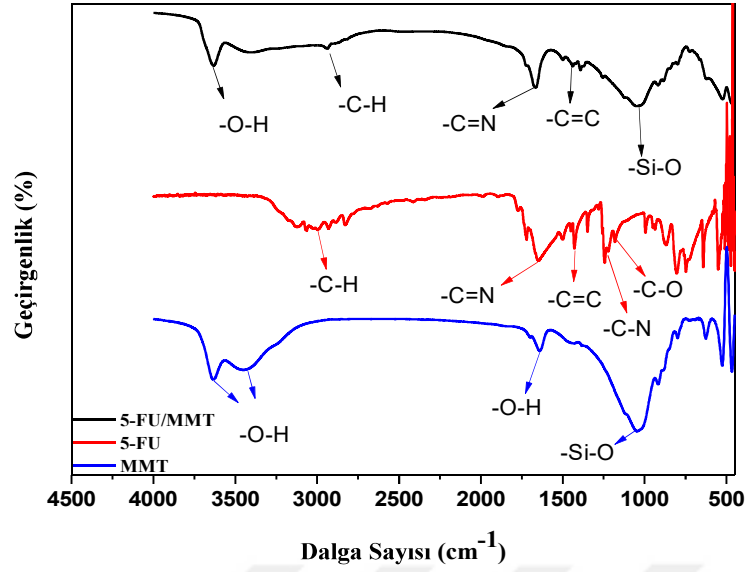
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. 5-FU/MMT Modifiye Killerin Karakterizasyonu

4.1.1. FTIR Analizi

Saf 5-FU, saf MMT ve 5-FU ile modifiye edilmiş MMT' in (5-FU/MMT) FTIR spektrumu Şekil 4.1.'de gösterilmiştir. Saf MMT'nin FTIR spektrum bantlarından, Si-O gerilme titreşim bandı 1040 cm^{-1} 'de görülmektedir. MMT yapısındaki H_2O 'nun karakteristik O-H titreşim geriliminden kaynaklanan 3433 cm^{-1} 'de güçlü bir band göstermektedir. Su moleküllerinin O-H deformasyonu nedeniyle bükülme titreşim bandı 1630 cm^{-1} 'de görülmektedir. 3640 cm^{-1} 'deki bant ise MMT yapısında bulunan O-H gerilme titreşiminden dolayı ortaya çıkmıştır. (Jin, et al. 2014).

Saf 5-FU'ya ait FTIR spektrumları, $2770\text{-}3175\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde karakteristik bandlar bulunmakta ve bu bandlar C-H gerilmesine atfedilmektedir. 5-FU, C=N ve C=C halka gerilme titreşimlerine karşılık gelen $1430\text{-}1660\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde bantlar göstermektedir. Yaklaşık 1350 cm^{-1} 'deki bantlar, pirimidin bileşiğinin gerilme titreşim bandıdır. 1180 cm^{-1} ve 1246 cm^{-1} 'deki absorpsiyon bantları sırasıyla C-O ve C-N gerilmelerine, 1670 cm^{-1} bulunan pik ise C=O grubuna ait gerilme titreşim pikidir. (Yassin, et al. 2010). Saf MMT'nin 5-FU ile modifikasyonundan sonra (5-FU/MMT), spektrum saf MMT ve saf 5-FU ile tüm bantları içermektedir. Saf kile ait karakteristik O-H ve Si-O fonksiyonel gruplarının bantları 3637 ve 1040 cm^{-1} 'de bulunmaktadır. 5-FU varlığından kaynaklanan bazı yeni bantlar görülmektedir. Bu bantlar; 1380 cm^{-1} 'de pirimidin bileşiğinin gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. 2940 cm^{-1} 'de bulunan bant ise C-H gerilme titreşimidir. C=C ve C=N halka gerilme titreşimleri ise 1340 cm^{-1} ve 1640 cm^{-1} aralığında görülmektedir. 5-FU/MMT'nin FTIR spektrumu ilacın silikat katmanlarında araya girmesi ve kil yüzeyine tutunması nedeniyle, absorpsiyon bantlarında değişime neden olmaktadır. (Azhar, et al. 2014). Saf MMT' in absorpsiyon piklerine ek olarak, 5-FU'nun 5-FU/MMT' nin FTIR spektrumları MMT kilinin 5-FU ile modifikasyon işleminin başarılı bir şekilde gerçekleştiğini gösteren önemli kanıttır.



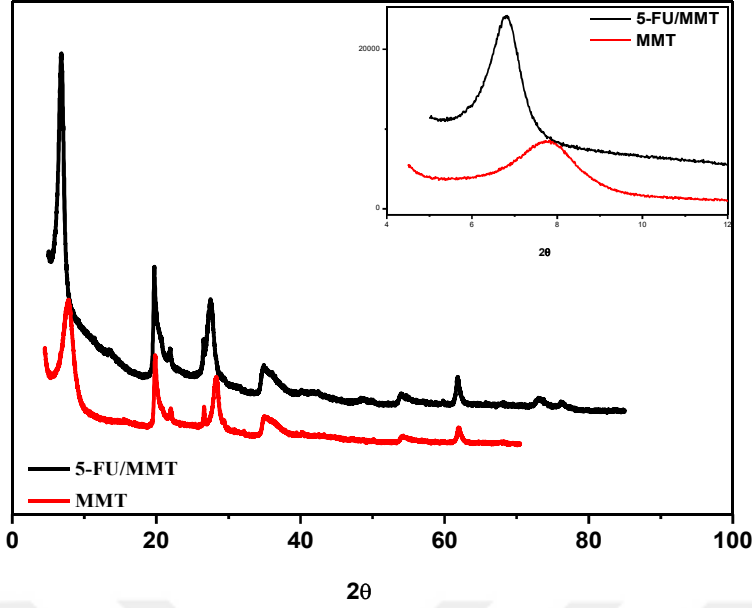
Şekil 4.1. MMT ve 5-FU/MMT'ne ait FTIR spektrumu

4.1.2. XRD Analizi

X-ışını kırınım (XRD) tekniği, kil tabakalarının kristal düzlemleri arasındaki d-aralığını saptamak için kullanılmaktadır. Bragg yasasına göre piklerin dağılımı, tabakalar arasındaki mesafenin artmasıyla daha düşük açılara doğru kaymaktadır. Bu da θ ve d 'nin ters orantılı olduğu anlamına gelmektedir. Saf MMT ve 5-FU/MMT'in XRD sonuçları Şekil 4.2.'de verilmiştir. Saf MMT için 2θ açısı 7.48° 'dir. Bu değer 11.8 \AA 'luk bir d-aralığına karşılık gelmektedir. (d_{001} değeri, Bragg denklemi kullanılarak belirlenmiştir; $n\lambda = 2d\sin\theta$) Modifikasyon sonrası 5-FU/MMT için karakteristik kil minerali ile ilgili pik $2\theta = 7.48^\circ$ den daha düşük bir derece olan $2\theta = 6.52^\circ$ ye kaymakta ve bu da 13.55 \AA 'luk bir d-aralığına karşılık gelmektedir. MMT'e kıyasla 5-FU/MMT'in bazal aralığındaki (d_{001}) artışı, 5-FU'nun ara katmanlara başarılı bir şekilde yerleşmesini açıkça desteklemektedir. (Azhar, et al. 2014).

Tablo.4.1. Tabakalar arası mesafe (d_{001}) değerleri

Örnek	2θ	d_{001} (Å)
MMT	7,48	11,80
5-FU/MMT	6,52	13,55



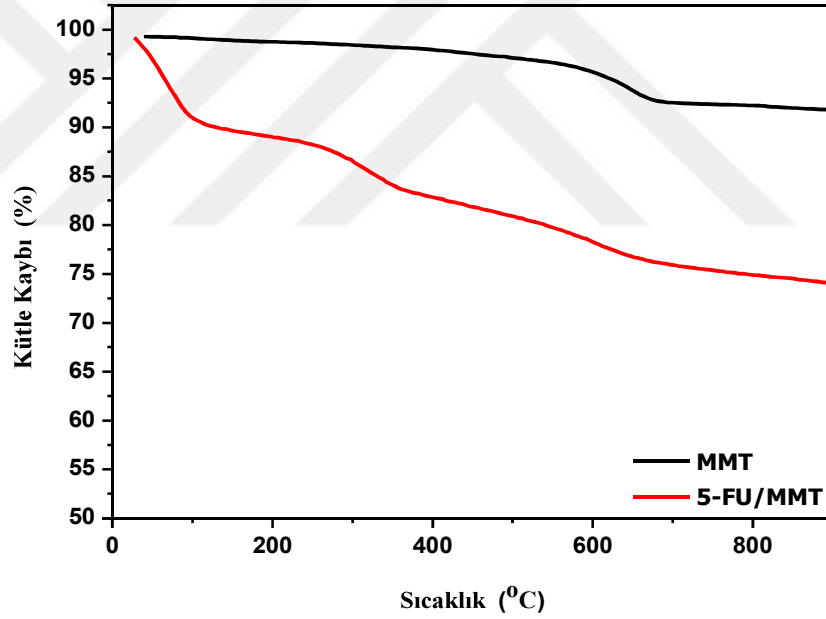
Şekil 4.2. MMT ve 5-FU/MMT'ne ait XRD spektrumu

4.1.3. TG/DTG Analizi

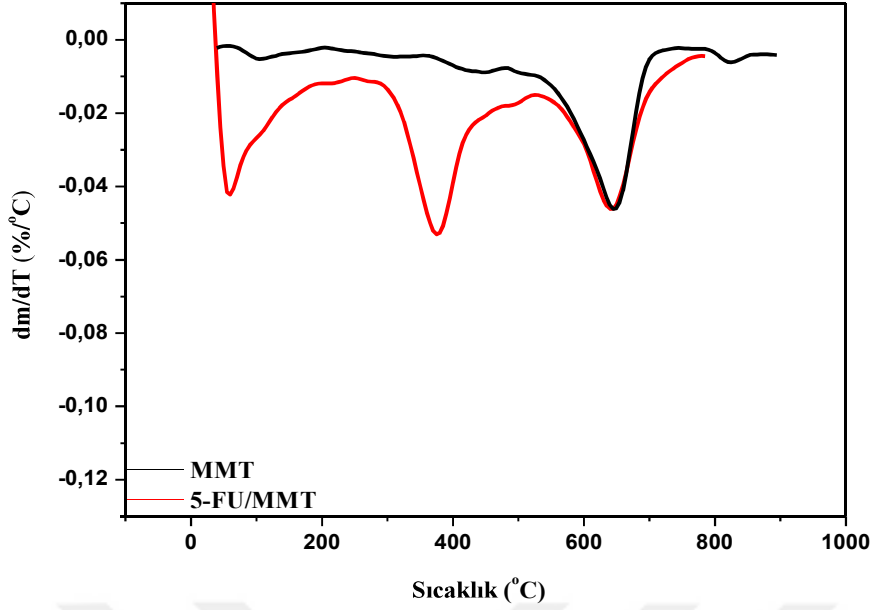
Saf MMT ve 5-FU/MMT' nin termal bozunma davranışları TGA/DTG analizi ile incelenmiştir (Şekil 4.3 ve Şekil 4.4). Saf MMT, 800 °C'de uçucu maddelerin varlığı nedeniyle yaklaşık %8,2 ağırlık kaybı göstermiştir (Şekil 4.3). Saf MMT'nin, TGA analizinde bozunma iki aşamadan oluşmaktadır. 0-120 °C sıcaklık aralığındaki ilk kütle kaybı, tabakaların yüzeyinde adsorbe edilen su kaybına bağlıdır. MMT'nin ikinci kütle kaybı ise tabakaların iç kısımlarındaki adsorbe edilen su kaybına ve MMT'in Al-OH ve Si-OH gruplarının yapısal dehidroksilasyonu ile ilişkilidir. Kilin dehidroksilasyonuna bağlı olarak yaklaşık 630 °C'de pik gözlenmiştir (Şekil 4.4). 5-FU/MMT 'in bozunması ise üç adımda gerçekleşmiştir. 5-FU/MMT için bozunma adsorbe edilen suyun desorpsiyonu ve hidratlanmış katyonların dehidrasyonu nedeniyle yaklaşık olarak 60 °C'de başlamıştır. 5-FU/MMT için kütle kaybı %26,28 olarak hesaplanmıştır. Hem yüzey hem de kil tabakalarında 5-FU/MMT adsorpsiyonu nedeniyle saf MMT'ye göre önemli ölçüde artan bir kütle kaybı mevcuttur. 5-FU/MMT'nin DTG termogramında, yapıdaki 5-FU organik molekülünün bozunması yaklaşık 376 °C'de bir omuz olarak görülmüştür. MMT'nin yüzeyine ve iç tabakaları arasına giren organik moleküllerin bozunmasına bağlı olarak MMT'nin bozunma

sıcaklığında bir değişiklik gözlenmemiş ve bozunma sıcaklığı 640 °C de gözlenmiştir. (Şekil 4.4).

5-FU ile modifiye edilen MMT kilinin organik madde içerip içermediğini belirlemek amacıyla, 5-FU/MMT organik madde analizi yapıldı. Organik madde analizi için öncelikle krozeler 900 °C sıcaklıkta 45 dakika boyunca sabit tartıma getirildi. Daha sonra saf MMT ve 5-FU/MMT'den tartımlar alındı. 900 °C sıcaklıkta 45 dakika boyunca yakma işlemi uygulandı. Yakma işleminden önce tartılan kütleden, yakma işleminden sonra geride kalan maddenin (kül) kütlesi çıkartılıp 5-FU/MMT içindeki organik maddenin miktarı hesaplandı. Hesaplamalar sonucunda elde edilen oran %6,24 olarak hesaplandı.



Şekil 4.3. MMT ve 5-FU/MMT'ne ait TGA termogramı



Şekil 4.4. MMT ve 5-FU/MMT'ne ait DTG termogramı

4.2. PCL Nanokompozit Filmlerin Karakterizasyonu

Saf PCL ve farklı ilaç/kil konsantrasyonları içeren polimer/kil nanokompozit filmleri (%1 PCL/5-FU/MMT, %2 PCL/5-FU/MMT, %3 PCL/5-FU/MMT, %4 PCL/5-FU/MMT, %5 PCL/5-FU/MMT) için FTIR-ATR, XRD, TGA/DTG ölçümleri ve SEM görüntüleri alındı.

4.2.1. Nanokompozit Filmlerin Kalınlıkları

Hazırlanan nanokompozit filmlerin manuel mikrometre ile kalınlık ölçümleri yapılmıştır. Filmin altı farklı noktasından yapılan ölçümlerin ortalaması alınmıştır. Film kalınlıklarının 0,15-0,184 mm arasında değiştiği görülmektedir. Saf PCL filminin kalınlığı ortalama olarak 0,15 mm iken eklenen ilaç/kil oranına göre 0,167 ile 0,184 mm arasında değişim göstermektedir. Bu çalışmada, film kalınlıkları kullanılan malzeme miktarı ile çok az bir artış göstermektedir. (Ghelejlü, et al. 2016).

Tablo 4.1. Hazırlanan nanokompozit filmlerin kalınlıkları

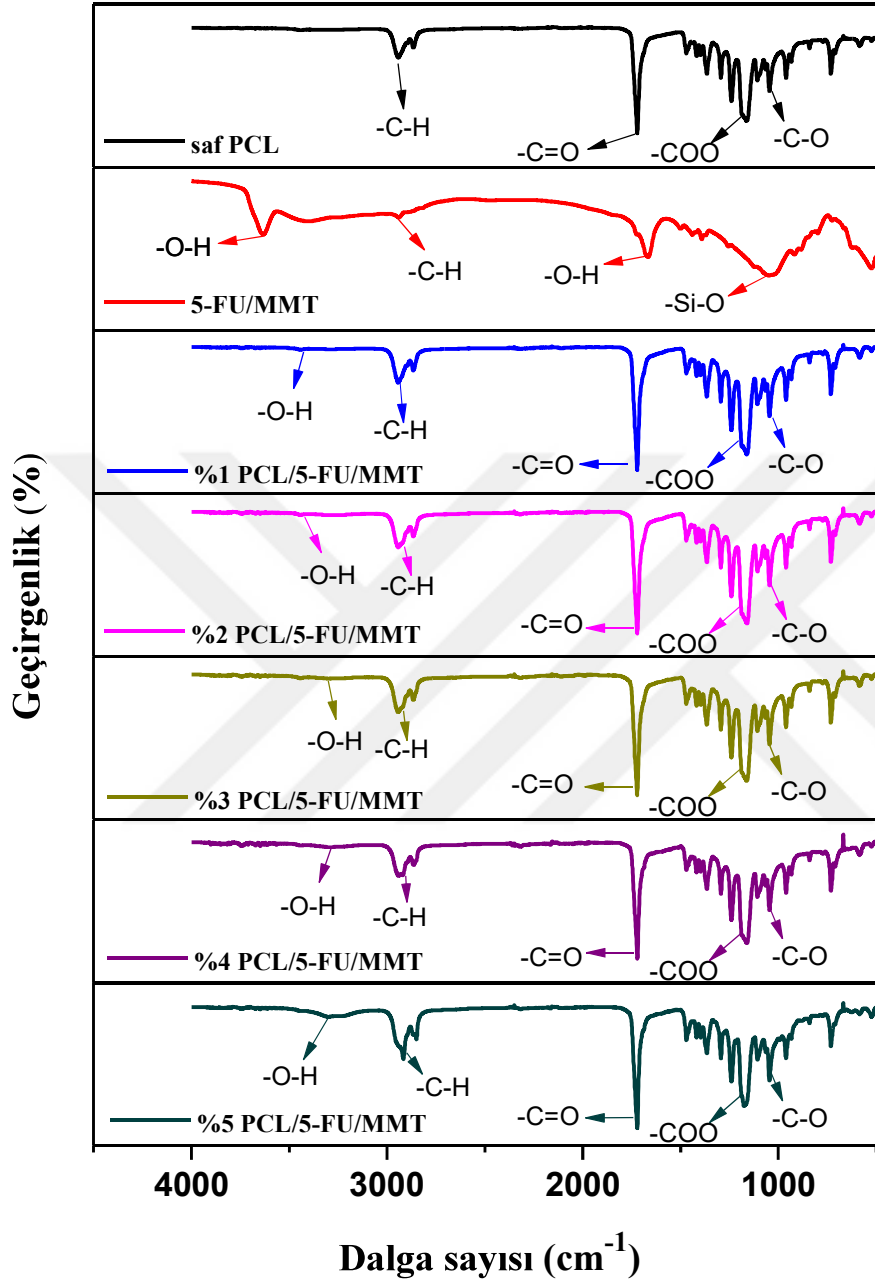
Nanokompozit Malzeme	Film Kalınlığı (mm)
PCL	0,15
%1 PCL/5-FU/MMT	0,183
%2 PCL/5-FU/MMT	0,184
%3 PCL/5-FU/MMT	0,169
%4 PCL/5-FU/MMT	0,167
%5 PCL/5-FU/MMT	0,181

4.2.2. FTIR Analizi

Hazırlanan polimer filmlerinin yapısal karakterizasyonu amacıyla, saf PCL ve farklı konsantrasyonlarda 5-FU/MMT içeren PCL nanokompozit filmlerinin FTIR spektroskopisi analizi yapılmıştır. Nanokompozit filmlere ait FTIR spektrumları Şekil 4.9’da verilmiştir. Saf PCL’ ye ait FTIR spektrumu incelendiğinde, yapıdaki asimetrik ve simetrik C-H gerilme titreşiminden kaynaklanan $2790-3000\text{ cm}^{-1}$ aralığında güçlü bir bant görülmektedir. Diğer bir kuvvetli bant ise, C=O fonksiyonel grubuna ait gerilme titreşimi yaklaşık olarak 1717 cm^{-1} ’de görülmektedir. PCL’nin yapısındaki karakteristik -COO fonksiyonel grubunun asimetrik ve simetrik gerilme titreşim bantları 1220 ve 1164 cm^{-1} ’ de görülmektedir. -COH’dan gelen C-O bağının gerilme piki ise 1040 cm^{-1} de görülmektedir (Ahmadzadeh et al., 2018). PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmlerin FTIR spektrumlarında MMT’ye ait karakteristik pikler mevcuttur. MMT varlığını gösteren bu karakteristik pikler ise yaklaşık $3300-3500\text{ cm}^{-1}$ ’ deki zayıf -OH gerilme titreşimidir. 1038 cm^{-1} ’de ki Si-O gerilme titreşiminden kaynaklanan banttır.

İlaç/kil içeren nanokompozit filmlerde MMT’ye ait karakteristik pikler ile PCL’ ye ait karakteristik pikler üst üste çakıştığı söylenebilmektedir. Ayrıca ilaç/kil içeren nanokompozit filmlerde $2790-3000\text{ cm}^{-1}$ ’deki geniş pikin, 1717 cm^{-1} ’deki PCL ait karakteristik piklerin şiddetinde azalma olduğu görülmüştür. Bu durumun PCL/5-FU/MMT etkileşmesine bağlı olduğu, ilacın kil tabakalarına girmesinden kaynaklanmaktadır. (Azhar et al., 2014). Ayrıca ilacın oranının

kompozit malzemenin oranına kıyasla oldukça düşük olması da 5-FU'ya ait karakteristik piklerin görülmesine engel olduğu düşünülmektedir.



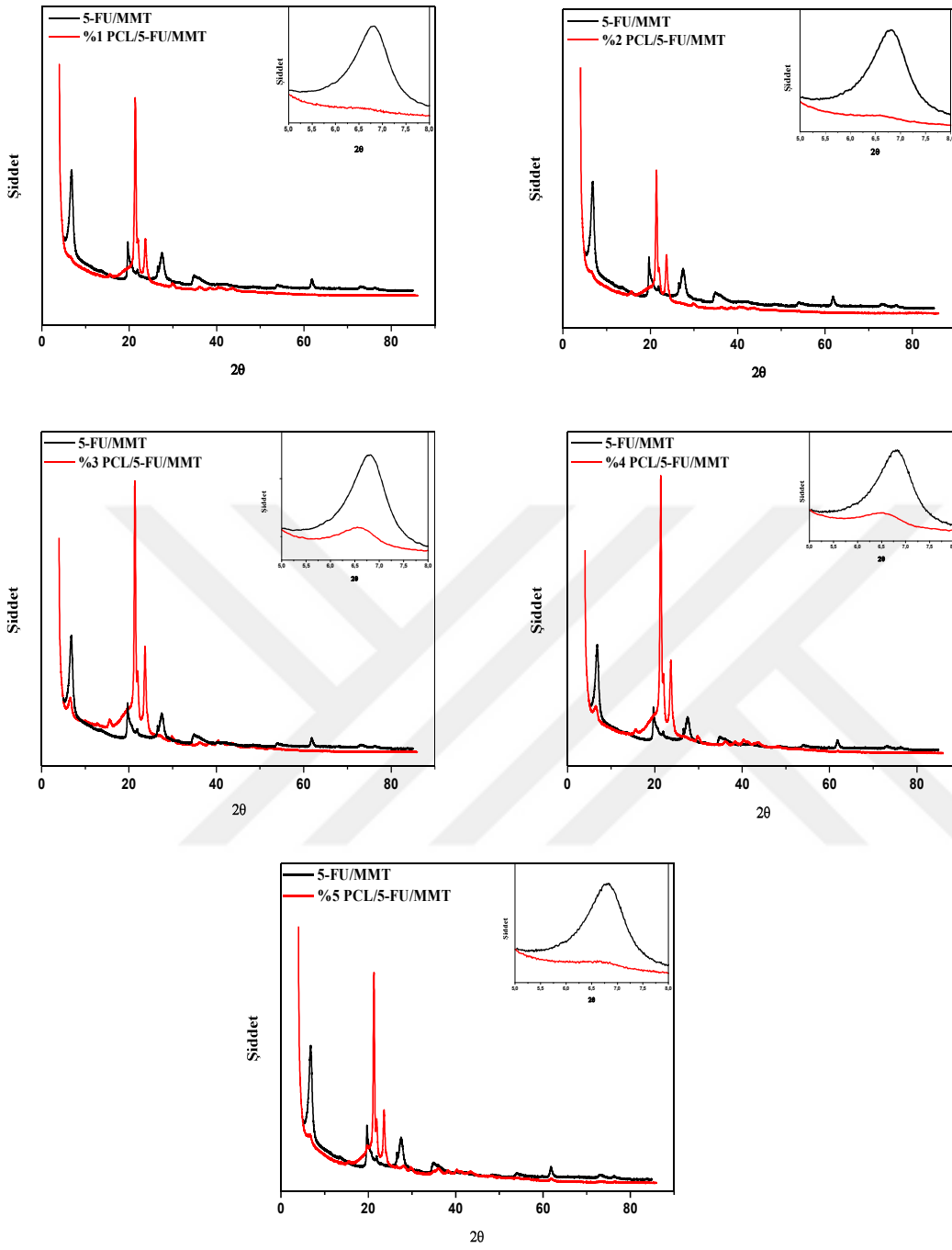
Şekil 4.5. Polikaprolakton (PCL) ve farklı kil yüzdelere sahip Polikaprolakton/5-Florourasil/Montmorillonit nanokompozit filmlere (PCL/5-FU/MMT) ait FTIR spektrumu.

4.2.3. XRD Analizi

Farklı oranlarda ilaç/kil konsantrasyonlarına sahip olan PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmleri için XRD analizi sonuçları Şekil 4.10'de toplu olarak verilmiştir. XRD analizi sonucu elde edilen 2θ değerleri ve Bragg Yasası ($2d\sin\theta=n\lambda$) kullanılarak, her bir farklı ilaç/kil konsantrasyonuna ait PCL/5-FU/MMT nanokompoziti için tabakalar arası mesafe (d_{001}) tayin edildi. Bu değerler 5-FU/MMT ile kıyaslandı. XRD yöntemi ile 5-FU/MMT için ölçülen 2θ değeri 6.58° 'dir. Bragg yasası kullanılarak 2θ açılarından 5-FU/MMT için tabakalar arası mesafe 13.55 \AA olarak hesaplandı. % 1 ilaç/kil konsantrasyonuna sahip nanokompozit film için 2θ değeri $6,56^\circ$ 'dir. %1 ilaç/kil içeren nanokompozit film için hesaplanan tabakalar arası mesafe $13,46 \text{ \AA}$ olarak hesaplanmıştır. %2, %3,%4,%5 ilaç/kil konsantrasyonuna sahip nanokompozit filmler için sırasıyla 2θ açıları 6.58° ; 6.47° ; 6.47° ; 6.60° olarak ölçüldü. d_{001} tabakalar arası mesafe ise sırasıyla 14.42 \AA ; 13.65 \AA ; 13.65 \AA ; 13.38 \AA olarak hesaplandı. Sonuçlar toplu olarak Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Nanokompozit filmlere ait XRD sonuçları incelendiğinde, %1,%3,%4 ve %5 ilaç/kil içeren nanokompozit filmlerinin tabakalar arası mesafesi birbirine yakın sonuçlar vermiştir. Bu değerler 5-FU/MMT ile karşılaştırıldığında önemli bir değişim göstermemiştir. Bu sonuç çözelti yöntemiyle nanokompozit hazırlanmasında beklenen bir sonuçtur. Polimerleşme tabakalar arasında meydana gelmediğinden PCL gibi büyük bir molekülün tabakalar arasına girmesi oldukça zordur.

Tablo 4. 2. Saf MMT, 5-FU/MMT, farklı yüzdelerdeki PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmleri için 2θ ve d değerleri

Örnek	2θ	$d_{001} (\text{Å})$
MMT	7,48	11,80
5-FU/MMT	6,52	13,55
%1 PCL/5-FU/MMT	6,56	13,46
%2 PCL/5-FU/MMT	6,58	14,42
%3 PCL/5-FU/MMT	6,47	13,65
%4 PCL/5-FU/MMT	6,47	13,65
%5 PCL/5-FU/MMT	6,60	13,38

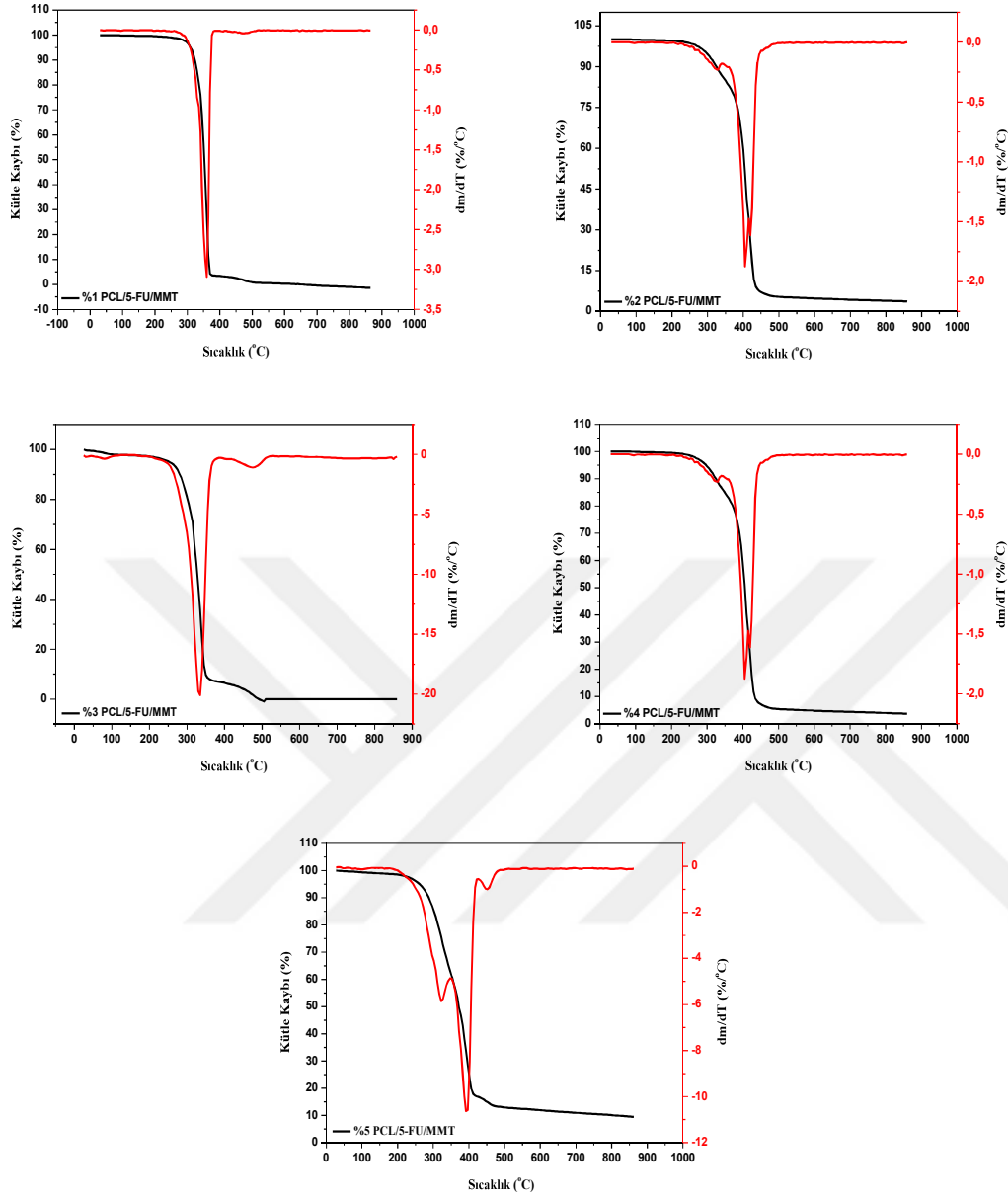


Şekil 4.6. Farklı kil yüzdelerine sahip Polikaprolakton/5-Florourasil/Montmorillonit nanokompozit filmlere (PCL/5-FU/MMT) ait XRD spektrumu.

4.2.4. TG/DTG Analizi

Farklı oranlarda ilaç/kil konsantrasyonlarına sahip olan PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmleri için Termogravimetrik analizlerinin sonuçları Şekil 4.7’de verilmiştir. Bu analizler, 10°C/dk’lık ısıtma hızı ve inert azot gazı altında 30-850 °C sıcaklık aralığında gerçekleştirildi. Beş farklı kil yüzdesi ile hazırlanan PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmleri için benzer TG-DTG termogramları elde edilmiştir. PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmleri için TG termogramı incelendiğinde toplam kütle kaybı 800°C’de ortalama %3 olarak belirlendi. PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmleri için DTG termogramı incelendiğinde ise üç aşamalı bozunma görülmektedir. 320-360 °C sıcaklık aralığında gerçekleşen kütle kaybı 5-FU’ya aittir. 400-480°C sıcaklık aralığında gerçekleşen bozunma, polikaprolakton polimerinin termal bozunmasına karşılık gelmektedir. (Nikjoo, et al., 2016). Polikaprolakton ve 5-FU etken maddesinin varlığına bağlı olarak MMT’nin bozunma sıcaklığı 600 °C’den 450 °C’ye kaymıştır.

Örnek	Kütle Kaybı (%)	1.Bozunma (°C)	2.Bozunma (°C)	3. Bozunma (°C)
%1 PCL/5-FU/MMT	97	328	407	423
%2 PCL/5-FU/MMT	97	327	407	423
%3 PCL/5-FU/MMT	100	332	473	-
%4 PCL/5-FU/MMT	100	359	469	-
%5 PCL/5-FU/MMT	91	322	394	450

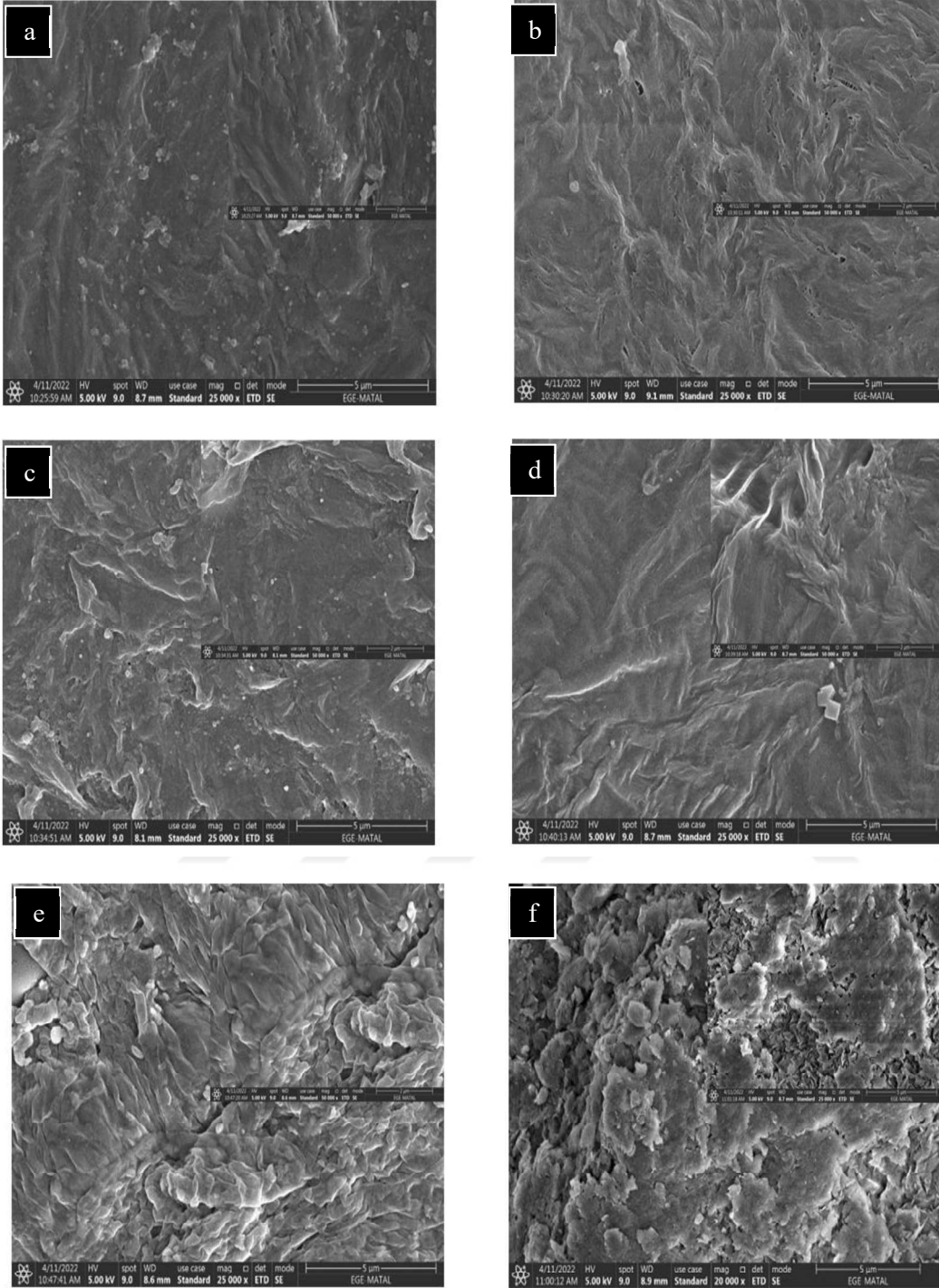


Şekil 4. 7. Farklı kil yüzdelere sahip Polikaprolakton/5-Florourasil/Montmorillonit nanokompozit filmlere (PCL/5-FU/MMT) ait TG-DTG Termogramları

4.2.5. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

5-FU/MMT ve PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmlerinde, kil miktarının artırılmasının ve kilin modifiye edilmesinin morfolojik yapı üzerindeki etkileri SEM ile araştırılmıştır. Resim xxx'de örnek olarak 5-FU/MMT ve PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmlerinin kütlece % 1-2-3-4-5 oranları ile hazırlanmış nanokompozit filmlerinin SEM görüntüleri 25000x büyütme ile gösterilmiştir.

5-FU/MMT ve farklı kil yüzdelerine sahip PCL/5-FU/MMT nanokompozitlerinin yüzey morfolojileri SEM görüntüleri ile incelenmiştir. (Şekil 4.7) SEM analizinde nanokompozitlerin morfolojik görüntüleri için kullanılan büyütme oranı 25.000x ve 50.000x arasındadır. 5-FU/MMT'ye ait SEM görüntüsü (Şekil 4.7 (f)) gözenekli bir dağılıma sahip olduğu gözlenmiştir. Farklı kil yüzdelerine sahip PCL/5-FU/MMT nanokompozitlerine ait SEM görüntüleri ile 5-FU/MMT'ye ait SEM görüntüleri kıyaslandığında (Şekil 4.14 (a), (b), (c), (d), (e),) ise 5-FU/MMT'ye göre daha pürüzsüz yüzeye sahip olduğu gözlenmiştir. SEM görüntülerinin 50.000x büyütmesinde nanokompozitlerin yüzey morfolojisi daha keskin olup yapılar daha da belirginleşmektedir. Nanokompozitlerin kümelenmiş yapılara sahip olduğu ve nanokompozitlerin içindeki kil oranı arttıkça kümelenmiş yapıların yoğunluğunun da arttığı görülmektedir (Azhar, et al. 2014).



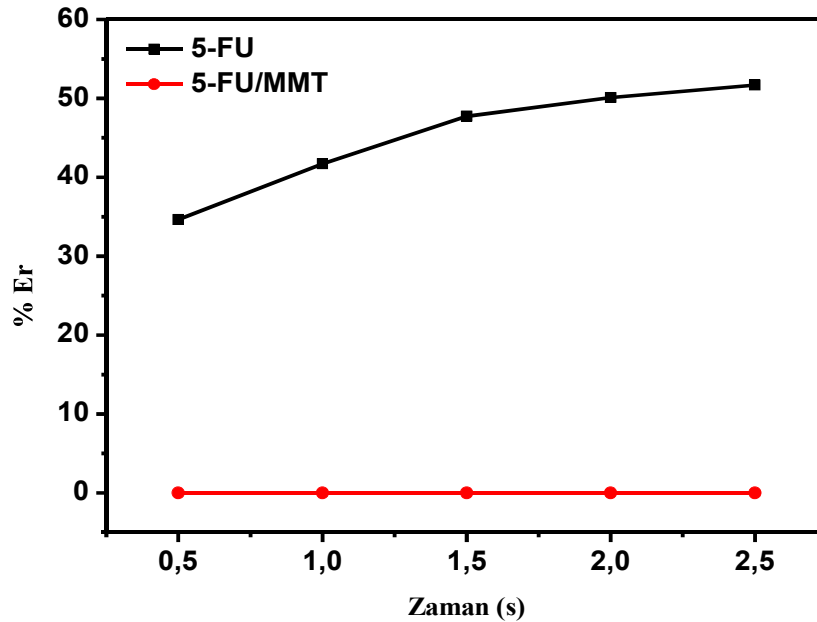
Şekil 4. 8. 5-FU modifiye MMT ve farklı yüzdelerdeki Polikaprolakton/5-Florourasil/Montmorillonit nanokompozitlerine ait SEM Görüntüleri (a) %1 PCL/5-FU/MMT; (b) %2 PCL/5-FU/MMT; (c) %3 PCL/5-FU/MMT; (d) %4 PCL/5-FU/MMT; (e) %5 PCL/5-FU/MMT (f) 5-FU/MMT

4.3. 5-FU'in Salım Sonuçları

Bu bölümde 5-FU etken maddesinin salımı pH 1,2 (mide ortamı), pH 7,4 (bağırsak ortamı) ve PCL polimerinin ilaç salımına etkisi olmak üzere üç farklı parametrede incelendi. 5-FU, 5-FU/MMT ve PCL/5-FU/MMT formülasyonları ile gerçekleştirilen salım denemelerinin sonuçları aşağıda detaylı bir şekilde verilmiştir.

4.3.1. pH 1,2'de 5-FU/MMT'nin İlaç Salımı

Farklı pH ortamlarında 5-FU salımını incelemek için pH 1,2 ve 7,4 tamponlarında, 37 °C sıcaklıkta ilaç salımları gerçekleştirilmiştir. (Şekil 4.5 ve 4.6). pH 1,2 deki (mide ortamı) saf 5-FU'nun salım yüzdelerinin zamanla değişimi incelendiğinde, 0,5-2,5 saat aralığında düzenli bir artış ile %34'ten %55'e ulaştığı görülmüştür. Kil tabakalarındaki 5-FU'nun salımı ise %2 olarak ölçülmüş ve 0,5-2,5 saat aralığında sabit kaldığı görülmüştür. Literatür incelendiğinde kil tabakaları arasında bulunan 5-FU salımının mide ortamında (pH 1,2) %10'nun altında kalmıştır (Rao, et al., 2014).

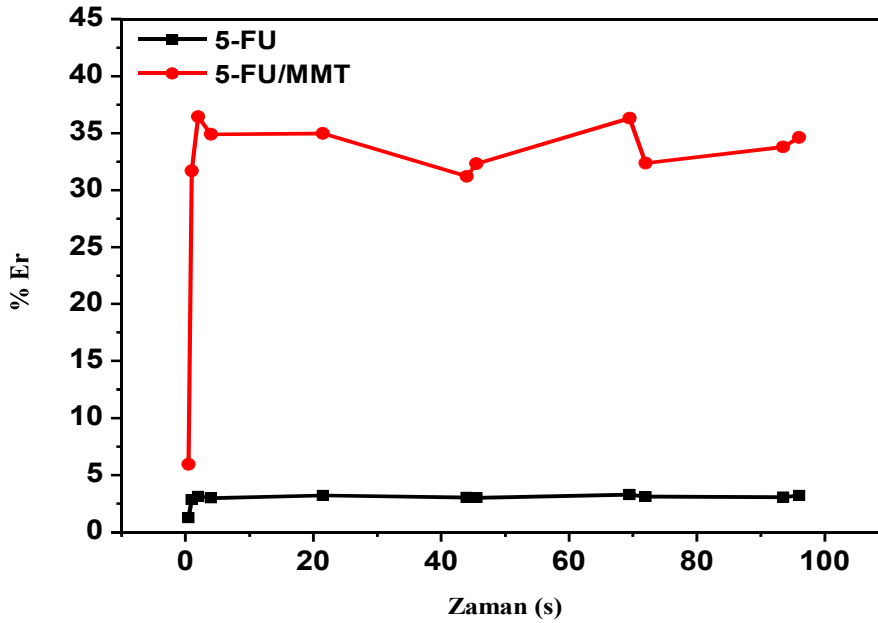


Şekil 4.9. 5-FU ve 5-FU/MMT'ne ait pH:1,2 deki ilaç salımı

4.3.2. pH 7,4'de 5-FU/MMT'nin İlaç Salımı

Saf 5-FU'nun pH 7,4'deki (bağırsak ortamı) salım sonuçları ilk 2,5 saatte %3 olarak ölçülmüş ve 96 saat boyunca sabit kalmıştır. Saf 5-FU salımına kıyasla MMT tabakalarında bulunan 5-FU ilaç etkin maddesinin 2,5 saat sonunda salım %6 den %36 lere çıktığı gözlemlenmiştir. 2,5 saatin sonrasında 96. saate kadar 5-FU ve 5-FU/MMT salımında anlamlı bir fark gözlenmedi. Salım grafiklerinde görüldüğü gibi saf 5-FU ve 5-FU/MMT'nin salım miktarında artış gözlemlenmiştir. En yüksek 5-FU salım miktarı pH 7,4'de 2,5 saat sonunda alınan ölçüm ile 5-FU/MMT için %36 olarak tespit edildi.

İlaç içeren sistemin, salım ortamı ile temasından sonra, salım hızı sabit bir değere ulaşmadan önce son salınan ilacın büyük bir kısmı serbest bırakılır. Bu fenomene tipik olarak “patlama salınımı” denir. Seri salım ilacın etkin kullanım ömrünü azaltır. Seri salım, tüm salım sürecine kıyasla çok kısa sürede gerçekleşir. İlacın bu hızlı salımı, genellikle terapötik olarak istenmeyen bir durumdur, çünkü salınan ilacın toplam miktarı, bu yüksek başlangıç salınımından önemli ölçüde etkilenir. (Azhar, et al. 2014)



Şekil 4.10. 5-FU ve 5-FU/MMT'ne ait pH:7,4 deki ilaç salımı

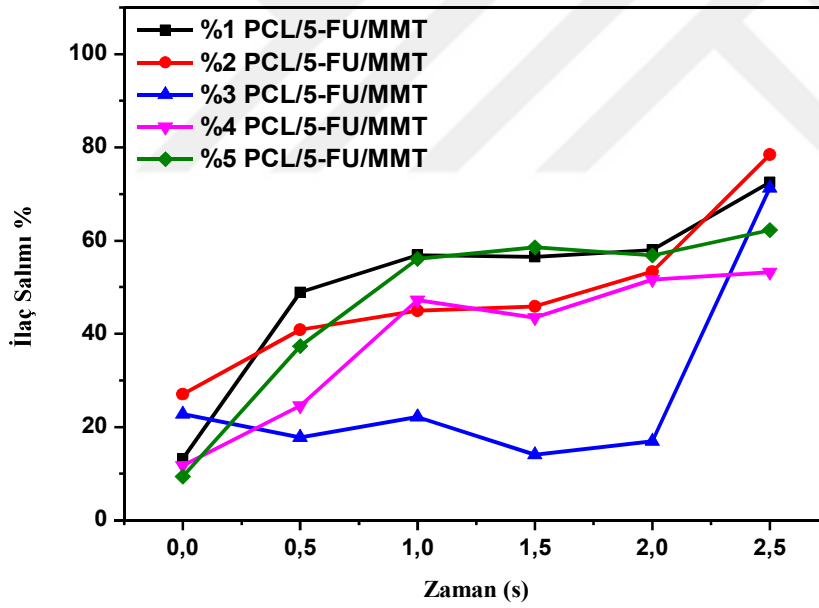
4.3.3. pH 1,2’de PCL/5-FU/MMT Nanokompozit Filmlerinin İlaç Salım

PCL polimeri kullanılarak hazırlanan beş farklı nanokompozit filminin (%1 PCL/5-FU/MMT, %2 PCL/5-FU/MMT, %3 PCL/5-FU/MMT, %4 PCL/5-FU/MMT, %5 PCL/5-FU/MMT) 5-FU ilaç salım profilleri incelendi. Polikaprolaktona ilave edilen ilaç/kil oranının nanokompozit filmlerde ilaç salımına etkisi araştırıldı.

Bu amaçla PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmlerinin pH 1,2’ deki 5-FU salım sonuçları Şekil 4.7’de verilmiştir. %1 PCL/5-FU/MMT nanokompozit filminden 5-FU salımı, ilk yarım saatte %13 olan ilaç salımı %48’e kadar bir artış göstermiştir. 0,5-2 saat aralığında %48’den %59’a kadar daha yavaş bir salım gerçekleşmiştir. 2-2,5 saat aralığında bu oran ani bir salımla %72’a kadar çıkmıştır. %2 PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmi için salım oranları, 0-2 saat aralığında %27’den %58 e kadar yavaş bir salım gerçekleşirken 2-2,5 saat aralığında ise %58’den %78’e ani bir yükseliş göstermiştir. %3 PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmi için salım oranı, 0-2 saat aralığında salım oranında düzenli bir artış veya azalış göstermemiştir. 2-2,5 saat aralığında ise %16 olan salım oranı %70’e ani bir sıçrama göstermiştir. %4 PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmi için salım oranı, 0-1 saat aralığında %12’den %47’ye ani bir salım gerçekleşmiştir. 1-2,5 saat aralığında ise yavaş bir salımla bu oran %53’e çıkmıştır. %5 PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmi için salım oranı, 0-1 saat aralığında %9’dan %56’e ani ve büyük bir artış göstermiştir. 1-2,5 saat aralığında ise salım çok yavaş olup %8’lik bir artış gösterip salım oranı %62 olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.3. Nanokompozit filmlerin pH:1,2 (mide ortamında) maksimum 5-FU salım yüzdesi

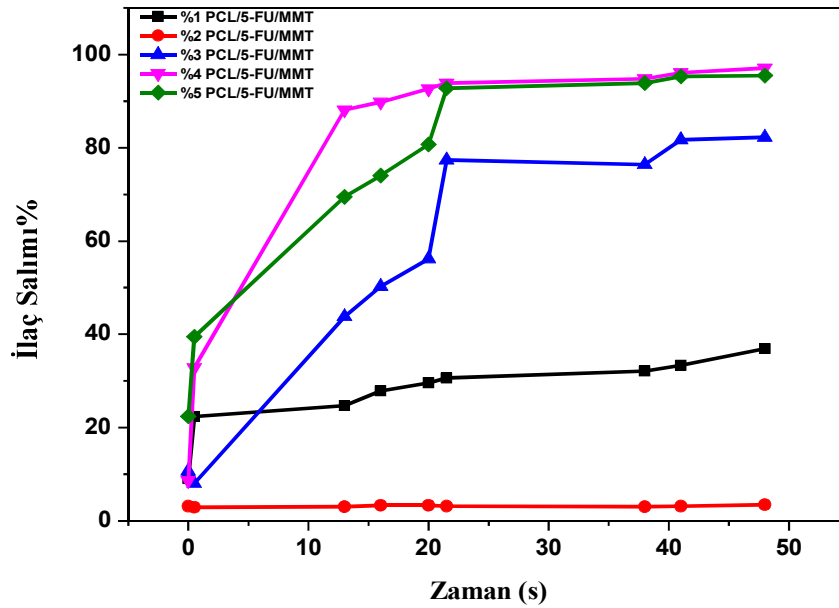
Nanokompozit	5-FU salım değerleri	Maksimum 5-FU salım yüzdesi
%1 PCL/5-FU/MMT	72,56367±9,0053	%72
%2 PCL/5-FU/MMT	78,3279±8,8011	%78
%3 PCL/5-FU/MMT	70,3169±7,8805	%70
%4 PCL/5-FU/MMT	53,2564±5,7202	%53
%5 PCL/5-FU/MMT	62,6537±6,8801	%62

**Şekil 4.11.** PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmlere ait pH:1,2 deki ilaç salımı

4.3.2. pH 7,4'de PCL/5-FU/MMT Nanokompozit Filmlerinin İlaç Salımı

PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmlerinin pH 7,4' deki 5-FU salımı Şekil 4.8'de verilmiştir. %1 PCL/5-FU/MMT nanokompozit filminden 5-FU salımı, 0-0,5 saat aralığında %9 olan ilaç salımı %21'e kadar bir artış göstermiştir. 0,5-48 saat aralığında %21'den %36'a kadar daha yavaş bir salım gerçekleşmiştir. %2 PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmi için salım oranları, 0-48 saat aralığında %3'lük bir salımla sabit kalmıştır. %3 PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmi için salım oranı, 0-20 saat aralığında salım oranında %10'dan %77'ye artış göstermiştir. 20-48 saat aralığında ise %77 olan salım oranı %82'ye artmıştır. %4 PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmi için salım oranı, 0-0,5 saat aralığında %8'den %33'ye ani bir salım gerçekleşmiştir. 0,5-12 saat aralığında ise yavaş bir salımla bu oran %88'e çıkmıştır. 12-48 saat aralığında %88'den %97'ye kadar artış göstermiştir. %5 PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmi için salım oranı, 0-20 saat aralığında %22'dan %91'e ani ve büyük bir artış göstermiştir. 20-48 saat aralığında ise salım çok yavaş olup %4'lik bir artış gösterip salım oranı %95 olarak ölçülmüştür.

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde; en iyi 5-FU salım oranları %4 PCL/5-FU/MMT ve %5 PCL/5-FU/MMT nanokompozit filmlerinde gözlemlenmiştir.



Şekil 4.12. PCL/5-FU/MMT'ne ait pH:7,4 deki ilaç salımı

Tablo 4.4. Nanokompozit filmlerin pH:7,4'de (bağırsak ortamı) maksimum 5-FU salım yüzdeleri

Nanokompozit	5-FU salım değerleri	Maksimum 5-FU salım yüzdesi
%1 PCL/5-FU/MMT	36,267±6,57	%36
%2 PCL/5-FU/MMT	3,446±0,174	%3
%3 PCL/5-FU/MMT	82,247±2,972	%82
%4 PCL/5-FU/MMT	97,105±1,427	%97
%5 PCL/5-FU/MMT	95,470±2,724	%95

Literatür incelendiğinde 1.2 ve 7.4'lük iki farklı pH değerine sahip tampon çözeltilerdeki ilaç/kil ve biyopolimer/ilaç/kil nanokompozitlerinden ilacın ilaç salma modelleri rapor edilmiştir. pH 1.2 ve 7.4'te kil matrisinden 12 saat sonra ilacın salınımı sırasıyla %16 ve %17 olarak bulunmuştur.

Kil üzerindeki negatif yük, artan pH ile artarken, ilaç, pH 7,4'te bile pozitif yüklü kalır. Bu, ilacın kile daha da güçlü bir şekilde bağlandığını gösterir. Nanokompozitte biyopolimerin varlığı, ilaç ve kil arasındaki etkileşimi etkiler, bu da ilacın biyopolimer/ilaç/kil nanokompozitlerinden salınımını hızlandırır. Bu nedenle, ilaç salımı, her iki pH'ta da saf kile kıyasla nanokompozitlerden nispeten daha hızlıydı. Ayrıca, kompozitlerdeki biyopolimer varlığının mukoadezyona yol açtığı ve mide ve bağırsak mukozası ile etkileşerek ilacın biyoyararlanımını arttırmıştır. Bu nedenle, biyopolimer/kil nanokompozit filmlerdeki biyopolimer varlığı salım oranını arttırmış olabilir (Kevadiya, et. al., 2012).

PCL nanokompozit filmler, ilaç moleküllerini koruyan pH'a duyarlı davranış sergiledi. Bu nedenle, biyoaktif moleküllerin bu tür nanokompozit filmlere dönüştürülmesi, ağızdan uygulama için tek kil bileşiklerinden daha faydalıdır.

Genel Değerlendirme

Nanokompozitler, nano ölçekli parçacıkların bir matris içinde dağıtılmasıyla oluşturulan malzemelerdir. Nanoteknolojinin özü moleküler düzeyde çalışarak moleküler yapılara sahip büyük yapılar elde etmektir. Bir malzemenin nano boyuttaki özellikleri, aynı malzemenin makro boyuttaki özelliklerine bağlı olarak değişmektedir. Nanokompozitlerin kontrollü ve hedefe yönelik ilaç dağıtımında geniş uygulamaları bulunmaktadır. İlaç taşıyıcı sistem türleri arasında inorganik, metal, manyetik ve polimerik nanokompozitler bulunmaktadır. pH, sıcaklık veya belirli bir fazdaki değişime tepki veren çeşitli uyarılara duyarlı, akıllı polimerik sistemler de nanokompozitler olarak geliştirilmiş ve ilaçların salınımını kontrol etmek için kullanılmıştır.

Biyopolimerik nanokompozit malzemeler, biyoyumlulukları, biyobozunurlukları, toksik olmamaları ve biyoaktif molekülleri adsorbe edebilme özellikler ile ilaç salım sistemlerinde araştırmacıların ilgi odağı olmuştur. Polikaprolakton (PCL) biyobozunur ve biyoyumlu bir polimer olduğu için tercih edilmiştir. Literatürler incelendiğinde PCL'nun ilaç salım çalışmalarında oldukça fazla kullanılan bir polimer olduğu görülmektedir.

Bu tez çalışması kapsamında kanser tedavi yöntemlerinden biri olan kemoterapide uygulanan kemoterapik ajanların insan vücudunda meydana getirdiği toksik etkileri ortadan kaldırmak ve oral alımını sağlamak amacıyla ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Bu amaç doğrultusunda birçok kanser türlerinin tedavilerinde tercih edilen 5-FU'nun, ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanımı amacıyla MMT ile iyon değiştirme yöntemi kullanılarak modifikasyonu gerçekleştirilmiş ve karakterizasyonu için FTIR, XRD, TG/DTG analizleri kullanılmıştır. Kil tabakalarında bulunan 5-FU'nun pH 1,2 (mide ortamı) ve pH 7,4 (bağırsak ortamı) tampon ortamlarındaki salım çalışmaları yapılmıştır. 5-FU'nun MMT tabakalarına girmesi sonucu pH 1,2 (mide ortamı) de salımı gerçekleşmemiştir. Fakat pH 7,4 (bağırsak ortamı) da en yüksek salım oranını 2.5 saatteki ölçümde %35 olarak hesaplanmıştır.

1 g polikaprolakton (PCL), 20 ml kloroform (CHCl_3) içinde çözülene kadar dispers edildi. Daha sonra hazırlanan 5-FU/MMT'den, kütlece %1, 2, 3, 4, 5 (w/v) olmak üzere farklı oranlarda PCL çözeltilisine eklendi. Tamamen dispers olduktan sonra çapı 10 cm olan petri kaplarına dökülerek nanokompozit filmler

çözelti yöntemiyle hazırlandı ve tamamen kurumaya bırakıldı. Nanokompozit filmlerin yapısal karakterizasyonu FTIR, TG/DTG, XRD ile, morfolojik yapısı ise SEM ile incelenmiştir. Ayrıca hazırlanan nanokompozit filmlerin film kalınlıkları ölçülmüştür. Nanokompozit filmlerinin 5-FU salım profili belirleme çalışmaları pH 1,2, ve pH 7,4 PBS tampon ortamlarında yapılmıştır. Hazırlanan nanokompozit filmlerden 5-FU salımı pH 1,2 ve pH 7,4 olmak üzere iki farklı pH ortamlarında incelenmiştir. pH 1,2 (mide ortamı) de yapılan salım sonuçlarına göre en yüksek salım oranı %2 PCL/5-FU/MMT nanokompozit filminden %80 olarak ölçülmüştür. Ph 7,4 te ise en yüksek salım sonucu %4 PCL/5-FU/MMT nanokompozit filminden %97 olarak hesaplanmıştır.

Kemoterapi ajanlarından biri olan 5-FU (Mw: 130.077 g/mol) biyobozunur ve toksik olmayan ilaç taşıyıcı sistem içinde hapsedilmesi, ilacın gastrointestinal dolaşım sırasında bozulmaya karşı koruyarak kemoterapi ajanının bağırsak ortamına (pH 7,4) kadar ilerlemesi ve bağırsak ortamında salım yapması sağlanmıştır. Ayrıca ilacın vücuttaki dolaşım yarı ömrünü arttırmıştır.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Ahmadzadeh, Y., Babaei, A. and Goudarzi, A.,** 2018, Assessment of localization and degradation of ZnO nano-particles in the PLA/PCL biocompatible blend through a comprehensive rheological characterization. *Polymer Degradation and Stability*, 158, 136-147.
- Amidon, S., Brown, J. E., and Dave, V. S.,** 2015, Colon-targeted oral drug delivery systems: design trends and approaches. *Aaps Pharmscitech*, 16(4), 731-741.
- Asmaz, A.,** 2010, Polimer kaplı manyetik nanopartiküller üzerinde ilaç salınımının incelenmesi, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Aurora, J., Talwar, N., and Pathak, V.,** 2006, Colonic drug delivery challenges and opportunities-an overview. *European Gastroenterology Review*, 1, 1-4.
- Avcı, H.,** 2021, Polimerler: özellikleri ve uygulamaları. 1-6.
- Awad, A., Madla, C. M., McCoubrey, L. E., Ferraro, F., Gavins, F. K., Buanz, A., ... and Basit, A. W.,** 2021, Clinical translation of advanced colonic drug delivery technologies. *Advanced drug delivery reviews*, 114076.
- Azhar, F. F., and Olad, A.,** 2014, A study on sustained release formulations for oral delivery of 5-fluorouracil based on alginate-chitosan/montmorillonite nanocomposite systems. *Applied Clay Science*, 101, 288-296.
- Bafna, A., Beaucage, G., Mirabella, F. and Mehta, S.,** 2003, 3D Hierarchical Orientation In Polymer- Clay Nanocomposite Films, *Polymer*, Vol. 44, 1103-1115.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- Bergaya, F. B. K. G., and Lagaly, G.,** 2013, General introduction: clays, clay minerals, and clay science. In *Developments in clay science* (Vol. 5, pp. 1-19). Elsevier.
- Bergaya, F., Theng, B.K.G. and Lagaly, G.,** 2006, Handbook of Clay Science, Elsevier, First Edition.
- Beşergil, B.,** 2019. Lambert beer kanunu ders notu. Erişim tarihi:01.12.2020. <http://bilsenbesergil.blogspot.com/>
- Bruno, D.,** 2015, Mycobacterium avium Paratuberculosis (MAP) and Cytomegalovirus (CMV) are frequently detected in the saliva of patients recently diagnosed with Crohn Disease (CD) Whereas Oral Propionibacterium Acnes (PA) or Methylacetate (MA) in their breath is rare. *Journal of Biosciences and Medicines*, 3(12), 13.
- Camino, G., Tartaglione, G., Frache, A., Manfredi, C., and Costa, G.,** 2005, Thermal and combustion behaviour of layered silicate–epoxy nanocomposites. *Polymer Degradation and Stability*, 90(2), 354-362.
- Carretero, M.I.,** 2002, Clay minerals and their beneficial effects upon human health. A review. *Applied Clay Science*, 21: 155-163.
- Chen, J. B., Cui, T. J., Lin, G., Wang, F., and Zhang, J.,** 2019, Sodalite-type metal-organic zeolite with uncoordinated N-sites as potential anticancer drug 5-fluorouracil (5-FU) delivery platform. *Inorganic Chemistry Communications*, 109, 107560.
- Çiftçi, H., Arpa, M. D., Gülaçar, İ. M., Özcan, L., and Ersoy, B.,** 2020, Development and evaluation of mesoporous montmorillonite/magnetite nanocomposites loaded with 5-Fluorouracil. *Microporous and Mesoporous Materials*, 303, 110253.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- Dai, N. T., Williamson, M. R., Khammo, N., Adams, E. F., and Coombes, A. G.,** 2004, Composite cell support membranes based on collagen and polycaprolactone for tissue engineering of skin. *Biomaterials*, 25(18), 4263-4271.
- Date, A. A., Hanes, J., and Ensign, L. M.,** 2016, Nanoparticles for oral delivery: Design, evaluation and state-of-the-art. *Journal of Controlled Release*, 240, 504-526.
- Davis S.S., Ilium L.,** Colloidal carriers and drug targeting, *Acta Pharm.* 32 (1986) 4-9.
- De Paiva, L. B., Morales, A. R. and Díaz, F. R. V.,** 2008, Organoclays: properties, preparation and applications. *Applied clay science*, 42(1-2), 8-24.
- De, R., Mahata, M. K., and Kim, K. T.,** 2022, Structure- Based Varieties of Polymeric Nanocarriers and Influences of Their Physicochemical Properties on Drug Delivery Profiles. *Advanced Science*, 2105373.
- Dong, Y. and Feng, S.,** 2005, Poly(D,L-lactide-co-glycolide)/montmorillonite nanoparticles for oral delivery of anticancer drugs. *Biomaterials*, 26: 6068–6076.
- Dwivedi, R., Kumar, S., Pandey, R., Mahajan, A., Nandana, D., Katti, D. S., and Mehrotra, D.,** 2020, Polycaprolactone as biomaterial for bone scaffolds: Review of literature. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 10(1), 381-388.
- E.C. dos Santos, Z. Rozynek, E.L. Hansen, R. Hartmann-Petersen, R. N. Klitgaard, A. Labner-Olesen, L. Michels, A. Mikkelsen, T. S. Plivelic, H. N. Bordallo, J.O.,** 2017, Fossum, Ciprofloxacin intercalated in fluorohectorite clay: Identical pure drug activity and toxicity with higher adsorption and controlled release rate, *RSC Adv.* 7, 26537-26545.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- Edlund U. and Albertsson A. C.**, 2002, Degradable polymer microspheres for controlled drug delivery, *Adv. Polym. Sci.*, 157, 67-112.
- Franco, F., Pozo, M., Cecilia, J. A., Benitez-Guerrero, M., and Lorente, M.**, 2016, Effectiveness of microwave assisted acid treatment on dioctahedral and trioctahedral smectites. The influence of octahedral composition. *Applied Clay Science*, 120, 70-80.
- Gao, Y., Li, J., Xu, C., Hou, Z., and Yang, L.**, 2021, Mechanical properties and drug loading rate of a polycaprolactone 5-fluorouracil controlled drug delivery system. *Materials Research Express*, 8(9), 095302.
- Garbern, J. C., Minami, E., Stayton, P. S., and Murry, C. E.**, 2011, Delivery of basic fibroblast growth factor with a pH-responsive, injectable hydrogel to improve angiogenesis in infarcted myocardium. *Biomaterials*, 32(9), 2407-2416.
- García-Villén, F., Carazo, E., Borrego-Sánchez, A., Sánchez-Espejo, R., Cerezo, P., Viseras, C., and Aguzzi, C.**, 2019, Clay minerals in drug delivery systems. In *Modified clay and zeolite nanocomposite materials* (pp. 129-166). Elsevier.
- Gârea, S. A., Mihai, A. I., Ghebur, A., Nistor, C., and Sârbu, A.**, 2015, Porous clay heterostructures: A new inorganic host for 5-fluorouracil encapsulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 491(1-2), 299-309.
- Garg A., and Singhvi I.**, 2016, Concepts of sustained release dosage forms, *Int. J. Appl. Biol. Pharm. Technol.* 1 (2016) 22-43.
- George, A., Shah, P. A., and amp; Shrivastav, P. S.**, 2019, Natural biodegradable polymers based nano-formulations for drug delivery: A review. *International journal of pharmaceutics*, 561, 244-264.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- Ghahreman, F., Semnani, D., Khorasani, S. N., Varshosaz, J., Khalili, S., Mohammadi, S., and Kaviannasab, E.,** 2020, Polycaprolactone–Gelatin Membranes in Controlled Drug Delivery of 5-Fluorouracil. *Polymer Science, Series A*, 62(6), 636-647.
- Ghelejlou, S. B., Esmaili, M., & Almasi, H.,** 2016, Characterization of chitosan–nanoclay bionanocomposite active films containing milk thistle extract. *International journal of biological macromolecules*, 86, 613-621.
- Gupta, H., Bhandari, D., and Sharma, A.,** 2009, Recent trends in oral drug delivery: a review. *Recent patents on drug delivery and formulation*, 3(2), 162-173.
- Hajiali, F., Tajbakhsh, S., and Shojaei, A.,** 2018, Fabrication and properties of polycaprolactone composites containing calcium phosphate-based ceramics and bioactive glasses in bone tissue engineering: a review. *Polymer reviews*, 58(1), 164-207.
- Harrane, A., and Belbachir, M.,** 2007, Synthesis of Biodegradable Polycaprolactone/ Montmorillonite Nanocomposites by Direct In-situ Polymerization Catalysed by Exchanged Clay, *Macromol. Symp.* 2007, 247, 379–384.
- Ibekwe, V. C., Fadda, H. M., McConnell, E. L., Khela, M. K., Evans, D. F., and Basit, A. W.,** 2008, Interplay between intestinal pH, transit time and feed status on the in vivo performance of pH responsive ileo-colonic release systems. *Pharmaceutical research*, 25(8), 1828-1835.
- Jin, X., Hu, X., Wang, Q., Wang, K., Yao, Q., Tang, G., and Chu, P. K.,** 2014, Multifunctional cationic polymer decorated and drug intercalated layered silicate (NLS) for early gastric cancer prevention. *Biomaterials*, 35(10), 3298-3308.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- Joseph, S. K., Sabitha, M., and Nair, S. C.,** 2020, Stimuli-responsive polymeric nanosystem for colon specific drug delivery. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 10(1), 1.
- Joseph, S. K., Sabitha, M., and Nair, S. C.,** 2020, Stimuli-responsive polymeric nanosystem for colon specific drug delivery. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 10(1), 1.
- Kanat, E.E.,** 2013, Yeni Organofilik Montmorillonitlerin Boyarmadde Uzaklaştırılmasında Kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Diyarbakır.
- Kevadiya, B. D., Patel, T. A., Jhala, D. D., Thumbar, R. P., Brahmhatt, H., Pandya, M. P., ... & Bajaj, H. C.,** 2012, Layered inorganic nanocomposites: a promising carrier for 5-fluorouracil (5-FU). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 81(1), 91-101.
- Khatoon, N., Chu, M. Q., and Zhou, C. H.,** 2020, Nanoclay-based drug delivery systems and their therapeutic potentials. *Journal of Materials Chemistry B*, 8(33), 7335-7351.
- Lee, Y.H., Kuo, T.F., Chen, B.Y., Feng, Y.K., Wen, Y.R., Lin, W.C. and Lin, F.H.,** 2005, Toxicity assessment of montmorillonite as a drug carrier for pharmaceutical applications: yeast and rats model. *Biomedical Engineering: Applications, Basis and Communications*, 17: 12-18.
- Leuva, V. R., Patel, B. G., Chaudhary, D. J., Patel, J. N., and Modasiya, M. M. K.,** 2012, Oral colon-specific drug delivery system. *J pharm Res*, 5(4), 2293-7.
- Li, S., Mu, B., Wang, X., and Wang, A.,** 2021, Recent researches on natural pigments stabilized by clay minerals: A review. *Dyes and Pigments*, 190, 109322.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- Lin, F. H., Lee, Y. H., Jian, C. H., Wong, J. M., Shieh, M. J., & Wang, C. Y.,** 2002, A study of purified montmorillonite intercalated with 5-fluorouracil as drug carrier. *Biomaterials*, 23(9), 1981-1987.
- Liu J., Huang Y., Kumar A., Tan A., Jin S., and Mozhi A.,** 2014, pH Sensitive nano-systems for drug delivery in cancer therapy, *Biotechnol Adv.*, 32, 693-710.
- Liu, Q., Liu, Y., Xiang, S., Mo, X., Su, S. and Zhang, J.,** 2011, Apoptosis and cytotoxicity of oligo(styrene-co-acrylonitrile)-modified montmorillonite. *Applied Clay Science*, 51: 214-219.
- M. Marvola, P. Nykanen, S. Rautio.,** 1999, Enteric polymers as binders and coating materials in multiple-unit site specific drug delivery systems, *Eur. J. Pharm. Sci.* 7 (1999) 259-267.
- Magaraphan, R., Lilayuthalert, W., Sirivat, A. and Schwank, J.W.,** 2001, "Preparation, structure, properties and thermal behavior of rigid-rod polyimide/montmorillonite nanocomposites", *Composites Science and Technology*, 61: 1253-1264.
- Mainardes, R. M., Urban, M. C., Cinto, P. O., Khalil, N. M., Chaud, M. V., Evangelista, R. C., and Daflon Gremiao, M. P.,** 2005, Colloidal carriers for ophthalmic drug delivery. *Current drug targets*, 6(3), 363-371.
- Maniruzzaman M., and Nokhodchi A.,** 2017, Advances in pharmaceutical development of modified-release drug formulations and products, *Nurse Prescribing*. 15 (2017) 246-252.
- Middleton, J. C., and Tipton, A. J.,** 2000, Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials*, 21(23), 2335-2346.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- Modi S.A., Gaikwad P., Bankar V. and Pawar S.,** 2011, Sustained release drug delivery system: a review, *Int. J. Pharm. Res. Dev.* 2 (2011) 147-59.
- Nikjoo, D., and Aroguz, A. Z.,** 2016, Magnetic field responsive methylcellulose-polycaprolactone nanocomposite gels for targeted and controlled release of 5-fluorouracil. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 65(8), 421-432.
- Peixoto, D., Pereira, I., Pereira-Silva, M., Veiga, F., Hamblin, M. R., Lvov, Y., ... & Paiva-Santos, A. C.,** 2021, Emerging role of nanoclays in cancer research, diagnosis, and therapy. *Coordination Chemistry Reviews*, 440, 213956.
- Plapied L., Duhem N., Des Rieux A., Pr at V.,** 2011, Fate of polymeric nanocarriers for oral drug delivery, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 16 (2011) 228-237.
- Prajapati S. K., Jain A., Jain A. and Jain S.,** 2019, Biodegradable polymers and constructs: A novel approach in drug delivery, *Eur. Polym. J.*, 120, 109191.
- Ray, S. S., and Okamoto, M.,** 2003, Polymer/layered silicate nanocomposites: a review from preparation to processing. *Progress in polymer science*, 28(11), 1539-1641.
- Ray, S.S. and Okamoto, M.,** ‘Polymer/layered silicate nanocomposites: a review from preparation from processing’, *Progress of Polymer Science*, 28: 1539- 1641 (2003).
- Reddy, A. B., Manjula, B., Jayaramudu, T., Sadiku, E. R., Anand Babu, P., and Periyar Selvam, S.,** 2016, 5-Fluorouracil loaded chitosan–PVA/Na⁺ MMT nanocomposite films for drug release and antimicrobial activity. *Nano-Micro Letters*, 8(3), 260-269.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

Safdar, R., Omar, A.A., Arunagiri, A., Regupathi, I. and Thanabalan, M., 2018, Potential of chitosan and its derivatives for controlled drug release applications - a review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 49: 642-659.

Salam, H., Dong, Y. and Davies, I., 2015, Development of biobased polymer/clay nanocomposites. *Fillers and Reinforcements for Advanced Nanocomposites*, 101–132. doi:10.1016/b978-0-08-100079-3.00006-5

Saravanakumar, K., Ali, D. M., Kathiresan, K., and; Wang, M. H., 2018, Antimicrobial, anticancer drug carrying properties of biopolymers-based nanocomposites-a mini review. *Current Pharmaceutical Design*, 24(32), 3859-3866.

Sedmale, G. P., Pokshans, I. A., Randers, M. A., and Rundans, M. D., 2021, Influence of Illitic Clays on the Sintering, Properties, and Structure of Ceramic Stone Materials. *Glass and Ceramics*, 1-5.

Severino, P., Santana, M. H. A., Malmonge, S. M., and Souto, E. B., 2011, Polymers for drug delivery systems formulations. *Polímeros*, 21(5), 361-368.

Sim, T., Lim, C., Hoang, N. H., Joo, H., Lee, J. W., Kim, D. W., ... and Oh, K. T., 2016, Nanomedicines for oral administration based on diverse nanoplatform. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 46(4), 351-362.

Srivastava, A., Yadav, T., Sharma, S., Nayak, A., Kumari, A. A., and Mishra, N., 2015, Polymers in drug delivery. *Journal of Biosciences and Medicines*, 4(1), 69-84.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- Stealey, S., Guo, X., Majewski, R., Dyble, A., Lehman, K., Wedemeyer, M., ... and Zhang, W.,** 2020, Calcium-oligochitosan-pectin microcarrier for colonic drug delivery. *Pharmaceutical Development and Technology*, 25(2), 260-265.
- Stevenson C.L., Santini J.T., and Langer R. R.,** 2012, Reservoir-based drug delivery systems utilizing microtechnology, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64 (2012) 1590-1602.
- Tiwari, R. R., Khilar, K. C., and Natarajan, U.,** 2008, Synthesis and characterization of novel organo-montmorillonites. *Applied Clay Science*, 38(3-4), 203-208.
- TÜYLEK, Z.,** 2019, SAĞLIK ALANINDA KULLANILAN AKILLI POLİMERLER. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi*, 7(1), 81-95.
- Utracki, L. A.,** 2004, *Clay-containing polymeric nanocomposites* (Vol. 1). iSmithers Rapra Publishing.
- Valapa, R. B., Loganathan, S., Pugazhenth, G., Thomas, S., and Varghese, T. O.,** 2017, An overview of polymer-clay nanocomposites. *Clay-Polymer Nanocomposites*, 29-81.
- Vandamme, T. F., Lenourry, A., Charrueau, C., and Chaumeil, J. C.,** 2002, The use of polysaccharides to target drugs to the colon. *Carbohydrate polymers*, 48(3), 219-231.
- Viseras, C., Cerezo, P., Sanchez, R., Salcedo, I. and Aguzzi, C.,** 2010, Current challenges in clay minerals for drug delivery. *Applied Clay Science*, 48: 291-295.


KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- Wang, X., Du, Y. and Luo, J.,** 2008, Biopolymer/montmorillonite nanocomposite: preparation, drug-controlled release property and cytotoxicity. *Nanotechnology*, 19(6): 065707.
- Wang, Y., Sun, Y., Wang, J., Yang, Y., Li, Y., Yuan, Y. and Liu, C.,** 2016, Chargereversal APTES-modified mesoporous silica nanoparticles with high drug loading and release controllability. *Applied Materials and Interfaces*, 8: 17166-17175.
- Yan, E., Jiang, J., Ren, X., Gao, J., Zhang, X., Li, S., ... and amp; Li, Y.,** 2021, Polycaprolactone/polyvinyl alcohol core-shell nanofibers as a pH-responsive drug carrier for the potential application in chemotherapy against colon cancer. *Materials Letters*, 291, 129516.
- Yassin, A. E. B., Anwer, M. K., Mowafy, H. A., El-Bagory, I. M., Bayomi, M. A., and Alsarra, I. A.,** 2010, Optimization of 5-flurouracil solid-lipid nanoparticles: a preliminary study to treat colon cancer. *International journal of medical sciences*, 7(6), 398.
- Yoruç, A. B. H., and Uğraşkan, V.,** 2017, Yeşil Polimerler ve Uygulamaları. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 17(1), 318-337.
- You, X., Kang, Y., Hollett, G., Chen, X., Zhao, W., Gu, Z., and Wu, J.,** 2016, Polymeric nanoparticles for colon cancer therapy: overview and perspectives. *Journal of Materials Chemistry B*, 4(48), 7779-7792.
- Yu, L., Dean, K., and Li, L.,** 2006, Polymer Blends and Composites from Renewable Resources, *Progress in Polymer Science*, 31: 576-602.
- Zhang, X., and Cresswell, M.,** 2016, Inorganic Controlled Release Technology: Materials and Concepts for Advanced Drug Formulation, UK, Elsevier, 251 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

Zhang, X., Ma, Y., Ma, L., Zu, M., Song, H., and Xiao, B., 2019, Oral administration of chondroitin sulfate-functionalized nanoparticles for colonic macrophage-targeted drug delivery. *Carbohydrate polymers*, 223, 115126.

Zou, M. J., Cheng, G., Okamoto, H., Hao, X. H., An, F., Cui, F. D., and Danjo, K., 2005, Colon-specific drug delivery systems based on cyclodextrin prodrugs: In vivo evaluation of 5-aminosalicylic acid from its cyclodextrin conjugates. *World journal of gastroenterology*, 11(47), 7457.



TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tezimin başlangıcından son aşamasına kadar ilerlediğim bu yoğun süre boyunca ilgisini ve desteğini her zaman hissettiren, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım sevgili danışman hocam Doç . Dr. Esra Evrim YALÇINKAYA'ya sonsuz teşekkürü yürekten bir borç bilirim.

Ayrıca yardımlarını benden hiçbir zaman esirgemeyen, yol gösteren Biyokimya Bölümü değerli hocalarından Sayın Prof. Dr. Dilek ODACI DEMİRKOL'a teşekkür ederim. Laboratuvar çalışmalarım boyunca benden yardımlarını ve bilgilerini esirgemeyen başta Biyokimya Bölümü Doktora öğrencisi Ozan YEŐİLTEPE ve yüksek biyokimyager Eray ER başta olmak üzere birlikte çalıştığım bütün çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Hayatımın her anında desteklerini içten bir şekilde hissettiren ve beni bugünlere zor demeden büyük uğraşlarla getiren, benim mutluluğumla mutlu olup üzüntümle benden daha da çok üzülen ama her zaman arkamda olan aileme teşekkür ederim. Her zaman yanımda olan ve desteklerini her fırsatta hissettiren tüm arkadaşlarıma gönülden teşekkür ederim.

11/08/2022

İmzası

Güllü CENK