



**ANTİKANSER İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM OLARAK
SUNİTİNİB MALAT-YÜKLÜ KARBOKSİMETİL
SELÜLOZ-POLİ(VİNİL ALKOL)-ZnO
NANOKOMPOZİT KÜRELER**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Aytekın ERSÖZ

Danışman

Prof. Dr. Emine BULUT

NANOBİLİM VE NANOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

Ocak 2025

Bu tez çalışması 23.FEN.BİL.16 numaralı proje ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ANTİKANSER İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM OLARAK SUNİTİNİB
MALAT-YÜKLÜ KARBOKSİMETİL SELÜLOZ-POLİ(VİNİL
ALKOL)-ZnO NANOKOMPOZİT KÜRELER**

Aytekin ERSÖZ

Danışman

Prof. Dr. Emine BULUT

NANOBİLİM VE NANOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

Ocak 2025

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ANTİKANSER İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM OLARAK SUNİTİNİB MALAT-YÜKLÜ KARBOKSİMETİL SELÜLOZ-POLİ(VİNİL ALKOL)-ZnO NANOKOMPOZİT KÜRELER

Aytekin ERSÖZ

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Nanobilim ve Nanoteknoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Emine BULUT

Son yıllarda, nanokompozit küreler biyomedikal alanda, özellikle kontrollü ilaç salım sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Polimerleri çapraz bağlamak için üç değerlikli demir iyonlarının kullanılması ve bu sistemin çinko oksit nanopartikülleri (ZnO) ile birleştirilmesi yenilikçi bir yöntemdir. Tez çalışmasında, ZnO nanopartikülleri içeren karboksimetil selüloz/poli(vinil alkol) (CMC/PVA) biyo nanokompozit küreler, antikanser ilacı sunitinib malatın (SM) kontrollü salımını gerçekleştirmek için tamamen yeşil ve çevre dostu yöntem ve araçlar kullanılarak tasarlanmıştır. Elde edilen nanokompozit küreler FTIR, SEM-EDX, XRD, DSC ve TGA ile karakterize edilmiştir. Ayrıca polimer oranı, % ilaç miktarı, FeCl₃ derişimi ve % ZnO miktarının tutuklama verimi, küre verimi ve kürelerden sunitinib malat salımı üzerine etkileri incelenmiştir. Ek olarak, boş nanokompozit kürelerin % denge şişme değerleri pH 1,2 ve pH 7,4 ortamlarında pH'ın bir fonksiyonu olarak bulunmuştur. Oluşturulan kürelerdeki ZnO nanopartiküllerinin varlığı XRD, FTIR, SEM-EDX, DSC ve TGA gibi yöntemlerle doğrulanmıştır. Hazırlanan nanokompozit kürelerin pH'a çok duyarlı şişme davranışı gösterdiği ve bu sonuçların nanokompozit kürelerden SM salımını desteklediği gözlenmiştir. ZnO içeren CMC/PVA nanokompozit kürelerden pH 1,2'deki SM salımının iki aşamada gerçekleştiği, hızlı bir başlangıç salımı, ardından sürekli ve kontrollü salım izlediği gözlenmiştir. Öte yandan, pH 7,4 fosfat tamponunda SM salımının 24 saat boyunca kontrollü ve sürekli bir şekilde arttığı görülmüştür. ZnO nanopartiküllerinin küre polimer yapısına dahil edilmesi SM salımını artırmıştır. Bu

bulgulara dayanarak, hazırlanan nanokompozit kürelerin, çeşitli kanserlerin tedavisinde kemoterapötik ilaç olarak kullanılan SM'nin salımı için umut vadeden bir ilaç taşıyıcı sistem adayı olabileceği sonucuna varılabilir.

2025, xiii + 87 sayfa

Anahtar Kelimeler: Sunitinib malat, Karboksimetil selüloz, Poli(vinil alkol), İlaç salımı, Nanokompozit küre.



ABSTRACT

M.Sc. Thesis

SUNITINIB MALATE-LOADED CARBOXYMETHYL CELLULOSE- POLY(VINYL ALCOHOL)-ZnO NANOCOMPOSITE BEADS AS ANTICANCER DRUG DELIVERY SYSTEM

Aytekin ERSÖZ

Afyon Kocatepe University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Nanoscience and Nanotechnology

Supervisor: Prof. Emine BULUT

In recent years, nanocomposite beads have been widely used in the biomedical field, especially in controlled drug release systems. Using trivalent iron ions to crosslink polymers and combining this system with zinc oxide nanoparticles (ZnO) is a innovative method. In the thesis study, bio nanocomposite beads of carboxymethyl cellulose/poly(vinyl alcohol) (CMC/PVA) containing ZnO nanoparticles were designed using a completely green and environmentally friendly method and tools to realize the controlled release of the anticancer drug sunitinib malate (SM). The obtained nanocomposite beads were characterized by FTIR, SEM-EDX, XRD, DSC, and TGA. Also, the effects of polymer ratio, % drug amount, FeCl₃ concentration, and % ZnO amount on the entrapment efficiency, bead yield, and sunitinib malate release from beads were examined. Additionally, the % equilibrium swelling values of empty nanocomposite beads were found as a function of pH in pH 1.2 and 7.4 environments. The presence of ZnO nanoparticles in the produced beads was confirmed by methods such as XRD, FTIR, SEM-EDX, DSC, and TGA. It was observed that the prepared nanocomposite beads showed very pH-sensitive swelling behavior and these results supported SM release from nanocomposite beads. It was observed that SM release at pH 1.2 from ZnO-containing CMC/PVA nanocomposite beads occurred in two stages, with a rapid initial release followed by sustained and controlled release. On the other hand, it was observed that SM release increased in a controlled and continuous manner for 24 hours in pH 7.4 phosphate buffer. Incorporating ZnO nanoparticles into the bead

polymer structure increased SM release. Based on these findings, it can be concluded that the prepared nanocomposite beads may be a promising drug carrier system candidate for the release of SM, which is used as a chemotherapeutic drug in the treatment of various cancers.

2025, xiii + 87 pages

Keywords: Sunitinib malate, Carboxymethyl cellulose, Poly(vinyl alcohol), Drug delivery, Nanocomposite bead.



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim boyunca her aşamada, her türlü sorunun çözümünde bilgi birikimi ve anlayışıyla desteğini, ilgisini esirgemeyen, bu araştırmanın konusu, deneysel çalışmaların yönlendirilmesi, sonuçların değerlendirilmesi ve yazımı aşamasında yapmış olduğu büyük katkılarından dolayı birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Emine BULUT hocama teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerinden dolayı aileme çok teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasını 23.FEN.BİL.16 numaralı proje ile destekleyen Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

AYTEKİN ERSÖZ
Afyonkarahisar 2025

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR BİLGİLERİ.....	5
2.1 Polimer Nanokompozitler	5
2.2 Polimer Nanobiyokompozit Hazırlama Yöntemleri	6
2.2.1 In Situ Polimerizasyon	7
2.2.2 Çözelti Dağılımı veya Çözelti Karıştırma.....	7
2.2.3 Eriyik Ekstrüzyon.....	7
2.2.4 Ultrasonikasyon	8
2.3 Polimer Nanokompozitlerin Uygulamaları ve Avantajları	8
2.4 Metal-Polimer Nanokompozitler	9
2.5 ZnO Polimer Nanokompozitleri	10
2.6 Çinko Oksit Nanopartiküller: Kanserle Mücadele İçin Potansiyel Aday	10
2.6.1 Kanser Hücresi Apoptozunu Tetikleyerek Antikanser Aktivitesi.....	11
2.6.2 Otofaji ile Antikanser	12
2.6.3 Antikanser İlaç Salımı.....	12
2.7 Antibakteriyel Aktivite	12
2.8 ZnO Nanopartiküllerinin Sentezi	13
2.8.1 Kimyasal Çöktürme	13
2.9 Oral Kontrollü Salım Sistemleri	14
2.10 Hidrojel Boncukların Hazırlanması ve Çapraz Bağlanması	16
2.10.1 İyonotropik Jelleşme Yöntemi	17
2.10.2 Kimyasal Çapraz Bağlama	17
2.11 İlaç Salım Kinetiği	18
2.12 Kullanılan Etken Madde ve Destek Materyalleri	20

2.12.1 Sodyum Karboksimetil Selüloz	20
2.12.2 Poli (vinil alkol)	21
2.12.3 Sunitinib Malat.....	22
3. MATERYAL ve YÖNTEM	24
3.1 Materyal	24
3.1.1 Kimyasal Maddeler	24
3.1.2 Kullanılan Cihazlar	24
3.2 Yöntemler	27
3.2.1 ZnO Nanopartiküllerinin Sentezi	27
3.2.2 CMC/PVA-ZnO Nanokompozit Kürelerinin Hazırlanması.....	27
3.2.3 Denge Şişme Ölçümleri	30
3.2.4 Tutuklama Verimi (%)	31
3.2.5 In Vitro SM Salım Deneyleri	31
4. BULGULAR ve TARTIŞMA	33
4.1 ZnO Nanopartiküllerinin Karakterizasyonu	33
4.2 ZnO Nanopartiküllerinin Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanılması	38
4.2.1 NaCMC, PVA, Boş CMC/PVA Küre, Boş CMC/PVA-ZnO Küre, ZnO ve SM-Yüklü CMC/PVA-ZnO Kürelerin FTIR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	38
4.2.2 ZnO, Boş CMC/PVA, Boş CMC/PVA-ZnO, SM, SM-Yüklü CMC/PVA-ZnO Nanokompozit Kürelerin XRD Analizlerinin Değerlendirilmesi	41
4.2.3 NaCMC, PVA, ZnO, Boş CMC/PVA-ZnO Nanokompozit Küre, SM, SM-yüklü CMC/PVA-ZnO Nanokompozit Kürelerin TGA ve DSC Termogramlarının Değerlendirilmesi.....	43
4.2.4 Boş CMC-ZnO, SM-Yüklü NaCMC-ZnO, Boş CMC/PVA-ZnO, SM-Yüklü CMC/PVA-ZnO Nanokompozit Kürelerin ve ZnO İçermeyen Boş ve SM-Yüklü CMC/PVA Kürelerin SEM-EDX Analizleri	48
4.2.5 NaCMC, CMC/PVA-ZnO Nanokompozit ve CMC/PVA Kürelerin % Tutuklama Verimleri, % Küre Verimi ve Küre Çaplarının Değerlendirilmesi	52
4.2.6 Hazırlanan Kürelerin % Denge Şişme Dereceleri.....	55

4.3 CMC, CMC/PVA-ZnO Nanokompozit ve CMC/PVA Kürelerden	
SM'ın Kontrollü Salımı	57
4.3.1 CMC/PVA Oranının SM Salımına Etkisi	57
4.3.2 % SM İçeriğinin SM Salımına Etkisi.....	59
4.3.3 FeCl ₃ Derişiminin SM Salımına Etkisi	62
4.3.4 % ZnO İçeriğinin SM Salımına Etkisi	64
4.3.5 CMC/PVA-ZnO Nanokompozit Kürelerin pH Duyarlılık Özelliği.....	67
4. 4 İlaç Salım Kinetikleri.....	68
5. SONUÇLAR.....	73
6. KAYNAKLAR	75
ÖZGEÇMİŞ.....	87

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

C	Derişim
g	Gram
θ	Kırınım açısı
m	Kütle
μm	Mikrometre
mL	Mililitre
mm	milimetre
M	Molarite
nm	Nanometre
$^{\circ}\text{C}$	Santigrad derece
t	Zaman
%	Yüzde

Kısaltmalar

DSC	Diferansiyel taramalı kalorimetre
FeCl_3	Demir (III) klorür
FTIR	Fourier transform infrared spektroskopisi
NaCMC	Sodyum karboksimetil selüloz
pH	Hidrojen gücü
PVA	Poli (vinil alkol)
rpm	Dakikada devir sayısı
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
SM	Sunitinib malat
T _g	Camsı geçiş sıcaklığı
TGA	Termogravimetrik analiz
T.V.	Tutuklama verimi
UV	Ultra viole
XRD	X ışını kırınımı
ZnO	Çinko oksit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1	Polimer nanokompozitlerin çeşitli kullanımları.....	9
Şekil 2.2	Kan plazma-ilaç konsatrasyonu zamanla değişimi ve klasik dozaj şeklinin karşılaştırılması.....	16
Şekil 2.3	İyonotropik jelleşme ile hidrojel boncuklarının hazırlanması	17
Şekil 2.4	Karboksimetil selülozun kimyasal yapısı.....	21
Şekil 2.5	Poli(vinil alkol)'ün kimyasal yapısı	22
Şekil 2.6	Sunitinib malatın kimyasal yapısı	23
Şekil 3.1	Sunitinib malatın kalibrasyon eğrisi	25
Şekil 3.2	Nanokompozit kürelerin üretiminin şematik gösterimi	28
Şekil 3.3	NaCMC polimerinin Fe^{3+} iyonları ile çapraz bağlanma reaksiyonu.....	29
Şekil 4.1	ZnO nanopartiküllerinin FTIR spektrumu	33
Şekil 4.2	ZnO nanopartiküllerinin XRD analizi.....	34
Şekil 4.3	ZnO nanopartiküllerinin TGA analizi	35
Şekil 4.4	ZnO nanopartiküllerinin DSC termogramı	36
Şekil 4.5	ZnO nanopartiküllerinin SEM-EDX analizi	37
Şekil 4.6	NaCMC, PVA, boş CMC/PVA küre, boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit küre ve ZnO'nun FTIR spektrumları	39
Şekil 4.7	SM, SM-yüklü CMC/PVA-ZnO ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin FTIR spektrumları	40
Şekil 4.8	ZnO, boş CMC/PVA küre ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin XRD analiz sonuçları	42
Şekil 4.9	SM, boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit küre ve SM-yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin XRD sonuçları	43
Şekil 4.10	NaCMC, PVA, ZnO ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin TGA analiz sonuçları	44

Şekil 4.11 SM, SM-yüklü CMC/PVA-ZnO ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin TGA analizi sonuçları.....	45
Şekil 4.12 NaCMC, PVA, ZnO ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin DSC analiz sonuçları.....	46
Şekil 4.13 SM, boş CMC/PVA-ZnO ve SM-yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin DSC analiz sonuçları	47
Şekil 4.14 Boş ve SM-yüklü CMC-ZnO nanokompozit kürelerin A ve D 35, B ve E 100, C ve F 10000 büyütme SEM görüntüleri.....	49
Şekil 4.15 Boş ve SM-yüklü CMC-ZnO nanokompozit kürelerin SEM-EDX sonuçları.....	49
Şekil 4.16 Boş ve SM-yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin G ve K 35, H ve L 100, I ve M 10000 büyütme SEM görüntüleri.....	50
Şekil 4.17 Boş ve SM-yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin SEM-EDX sonuçları	50
Şekil 4.18 Boş ve SM-yüklü CMC/PVA kürelerin N ve R 35, O ve S 100, P ve T 10000 büyütme SEM görüntüleri.....	51
Şekil 4.19 Boş ve SM-yüklü CMC/PVA kürelerin SEM-EDX görüntüleri	51
Şekil 4.20 pH 1,2 ortamında CMC ve CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden SM salımına polimer oranının etkisi.....	58
Şekil 4.21 pH 7,4 ortamında CMC ve CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden SM salımına polimer oranının etkisi.....	59
Şekil 4.22 pH 1,2 ortamında CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden SM salımına % SM içeriğinin etkisi.....	60
Şekil 4.23 pH 7,4 ortamında CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden SM salımına % SM içeriğinin etkisi.....	61
Şekil 4.24 pH 1,2 ortamında CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden SM salımına FeCl ₃ derişiminin etkisi.....	63

Şekil 4.25 pH 7,4 ortamında CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden SM salımına FeCl_3 derişiminin etkisi	64
Şekil 4.26 pH 1,2 ortamında CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden SM salımına % ZnO içeriğinin etkisi	65
Şekil 4.27 pH 7,4 ortamında CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden SM salımına % ZnO içeriğinin etkisi	66



ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1 Farklı geometrik şekiller için n parametresinin değerleri ve salım mekanizması.	20
Çizelge 3.1 SM-yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin hazırlanma koşulları	30
Çizelge 4.1 SM-yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin % tutuklama verimi, % küre verimi ve küre çapı sonuçları	52
Çizelge 4.2 Farklı formülasyonlarda hazırlanan boş kürelerin denge şişme dereceleri ..	56
Çizelge 4.3 İlgili kinetik modellerden hesaplanan hız sabitleri ve korelasyon katsayıları değerleri (r^2), (pH: 1,2)	69
Çizelge 4.4 İlgili kinetik modellerden hesaplanan hız sabitleri ve korelasyon katsayı değerleri (r^2), (pH: 7,4)	70
Çizelge 4.5 Korsmeyer-Peppas denkleminde hesaplanan k, n ve r^2 değerleri	72

1. GİRİŞ

Geçmişten günümüze gizli bir öldürücü hastalık olan, dünyadaki birçok insanı tehdit eden ve giderek artan bir sağlık sorununa neden olan kanser, diğer hastalıklardan çok daha önemli hale gelmiştir (Sun vd. 2019). Kanser, Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) raporuna göre 2020'de 10 milyon ölüm oranıyla birincil ölüm nedeni ve yaşam beklentisini uzatmanın önünde önemli bir engeldir. Yeni teşhis edilen kanser vakalarının sayısının yılda 29,5 milyona çıkması ve kanserle ilişkili ölümlerin 2040 yılına kadar yılda 16,4 milyona çıkması beklenmektedir (Ferlay vd. 2018, Bray vd. 2021).

Kanser, en ölümcül ve istenmeyen hastalıklardan biri olarak kabul edilmekte ve hücrelerin kontrolsüz çoğalması nedeniyle gelişmektedir. Bugüne kadar, kanser tümörleri ile savaşmak için çeşitli geleneksel ilaçlar ve kemoterapiler kullanılmıştır. Ancak, azaltılmış biyoyararlanım, yetersiz tedarik ve önemli yan etkiler gibi muazzam dezavantajları, kullanımlarını sınırlı hale getirmiştir (Anjum vd. 2021). Günümüzde, birçok bilim insanı biyoyoumlu, inert, mekanik olarak güçlü, yüksek ilaç yükleme kapasitesi ve kolay hazırlanması gibi nedenlerle kontrollü ilaç salım sistemlerine odaklanmaktadır (Yadollahi vd. 2015, Sun vd. 2019). Kontrollü salım sistemleri, belirli bir zaman diliminde belirli bir oranda aktif bir maddeyi salan taşıyıcılardır (Sershen ve West 2002). İlaçları emilim ve metabolizma yoluyla insan vücuduna ileten ilaç taşıyıcı sistemler, ilacın çözünürlüğünü artırarak, yarı ömrünü uzatarak, yan etkilerini azaltarak ve buna karşılık gelen farmakolojik aktiviteyi üreterek geleneksel uygulamada karşılaşılan sorunları ortadan kaldırabilir (He vd. 2008).

Kontrollü ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılan doğal polisakkaritler, bol miktarda bulunmaları, toksik olmamaları, biyolojik olarak parçalanabilir olmaları, çevre dostu olmaları ve ucuz olmaları gibi çekici özellikleriyle bilinmektedir (Brar ve Kaur 2014, Sun vd. 2019). Bu doğal polimerler arasında ilk sırada yer alan anyonik selüloz türevi olan sodyum karboksimetil selüloz (NaCMC), Fe^{3+} , Al^{3+} ve Cu^{2+} gibi çok değerlikli iyonların varlığında iyonik çapraz bağlı jel küreleri oluşturabilen en bol bulunan biyopolimerdir (Gholamali ve Yadollahi 2020). CMC, yüksek viskozite, şeffaflık,

hidrofilite, toksik olmama, biyoyumluluk, biyolojik olarak parçalanabilirlik, iyi film oluşturma kabiliyeti ve düşük maliyet gibi benzersiz özellikleri nedeniyle gıda, kişisel bakım, ilaç, petrol sahası ve kağıt endüstrileri de dahil olmak üzere birçok endüstride çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır (Chang vd. 2010). Tez çalışmasında kullanılan diğer biyopolimer olan poli(vinil alkol) (PVA) suda çözünen bir polimerdir. Biyolojik olarak parçalanabilir, doğası gereği toksik olmaması ve iyi biyoyumluluğa sahip olması gibi özelliklerinden dolayı biyomedikal ve farmasötik alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Wang vd. 2011). Ancak, CMC jelleri bağırsak ortamındaki sıvıda kolayca ve hızlı bir şekilde parçalanır. Kontrol edilmesi zor olan bu durum, ilacın hızlı bir şekilde salınmasına neden olur (Sun vd. 2019). Bu nedenle, polimer blend oluşturma tekniği, istenen özelliklere sahip yeni malzemeler elde etmenin etkili yollarından biri olup, hızlı ve ekonomiktir.

Ayrıca, ilaç salınım profillerini modüle etmek için, belirgin fiziksel ve kimyasal özellikleri, güçlü antibakteriyel özellikleri, dikkate değer mekanik mukavemeti, iyi stabilitesi ve düşük üretim maliyetleri nedeniyle çinko oksit (ZnO) nanopartikülleri polimer matrisine dahil edilmiştir (Espitia vd. 2012). Hızlı ilaç salım etkilerinin azaltılması ve sürekli ilaç salım davranışı elde edilmesi, ZnO nanopartiküllerini antikanser ilaç dağıtımı için makul bir seçim haline getirmiştir (Sun vd. 2019). ZnO, nanoküreler, nanoçubuklar, nanokemerler, nanotabakalar, disk olmayanlar, kuantum noktaları vb. gibi birçok nanoyapı göstermekte ve mükemmel özellikler gösteren nanokompozitlere kolayca dönüştürülebilmektedirler (Huang vd. 2017). Ayrıca, yüksek biyoyumlulukları, doğada bol miktarda bulunmaları, minimum toksisiteleri, çok düşük maliyetleri ve çevre dostu özellikleriyle biyomedikal alanlar için umut vericidirler.

Son zamanlarda, özellikle kanser ilaçlarının taşıyıcı sistemlerinin oluşturulması açısından, ZnO ve biyopolimerler kullanılarak nanokompozit sistemler hazırlanmış ve incelenmiştir (Upadhyaya vd. 2014, Sun vd. 2019, Wang vd. 2019, Gholamali ve Yadollahi 2020, Metwally vd. 2022, Ostovar vd. 2023). Örneğin, Wang ve arkadaşları (2019) kurkuminin salım profilini optimize etmek ve saf hidrojellerle ilişkili patlama salımını önlemek için bir dizi yeni sodyum aljinat/ZnO hidrojel boncukları üretmişlerdir. Elde ettikleri kompozit boncukların pH'a duyarlı kontrollü bir salım

gösterdiğini ve bunun da ilacın gastrointestinal sistemde daha uzun süre salımıyla sonuçlandığını bulmuşlardır. Başka bir çalışmada, Gholamali ve Yadollahi (2020), ZnO nanopartikülleri içeren karboksimetil selüloz/nişasta polimerlerini $FeCl_3$ ile çapraz bağlayarak nanokompozit hidrojel boncuklar hazırlamışlardır ve antikanser ilacı doksorubisini bu nanokompozit hidrojel boncuklara hapsedmişlerdir. ZnO içeren karboksimetil selüloz/nişasta boncuklarından doksorubisinin salımının, artan ZnO nanopartikül içeriğiyle daha kontrollü ve uzun süreli bir ilaç salımı sağladığını belirtmişlerdir.

Bu çalışmada, antikanser ilacı sunitinib malatin kontrollü ve sürekli salımını sağlamak için ZnO nanopartikülleri, karboksimetil selüloz ve polivinil alkolden oluşan yeni bir nanokompozit ilaç taşıyıcı sistemi geliştirilmesi amaçlanmıştır. Özellikle, sunitinib malatin ZnO içeren nanokompozit ilaç taşıyıcı polimer sisteminin geliştirilmesi açısından yenilikçi bir çalışmadır. Katyonik bir kanser ilacı olan sunitinib malat (SM), çeşitli kanserlerin tedavisinde kemoterapi ilacı olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Alinavaz vd. 2022). SM, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (USFDA) tarafından böbrek hücreli karsinom ve gastrointestinal stromal tümörlerinin (GIST), tedavisi için onaylanmış oral yoldan alınan bir bileşiktir. Ayrıca, kolon kanseri, meme kanseri, nöroendokrin kanser ve akciğer kanseri gibi bazı diğer malignitelerin preklinik ve klinik sunumlarında da kullanılmıştır (Alshetaili vd. 2018). SM'in suda zayıf çözünürlüğü gibi bir dezavantaj, ZnO içeren nanokompozit ilaç taşıyıcı polimer sisteminin oluşturulması ile artırılabilir. İlaveten, ilacın güvenliğini, etkinliğini doğrudan artırmayı amaçlayan bu başarılı girişim, ilacın oral biyoyararlanımını iyileştirecek ve bu da dozajı ve sıklığını azaltacaktır (Alshetaili vd. 2018).

Tüm bu bilgiler ışığında, bu araştırmanın amacı, pH'a duyarlı, ani salımı önleyen ve yüksek kümülatif salım özelliği ile gastrointestinal sistemde kontrollü ve uzun süreli ilaç salımı sağlayan, ZnO nanopartikülleri içeren CMC/PVA polimerleri ile yeni bir nanokompozit ilaç taşıyıcı sistemi hazırlamaktır. Bu araştırma ayrıca, farklı miktarlardaki ZnO nanopartiküllerinin nanokompozit CMC/PVA kürelerinin şişme, tutuklama verimi ve ilaç salım özellikleri üzerindeki etkisine özel olarak odaklanmıştır. Öncelikle, ZnO nanopartikülleri çöktürme yöntemi ile sentezlenmiştir. Elde edilen ZnO

nanopartiküllerini ve ilacı içeren bir dizi CMC/PVA nanokompozit küreler, Fe³⁺ iyonları ile jelleştirme yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır. Hem ZnO hem de üretilen nanokompozit küreler TGA, DSC, FTIR, SEM-EDX ve XRD analiz yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Nanokompozit kürelerin pH 1,2 ve pH 7,4 gastrointestinal sistem koşulları altında *in vitro* salım davranışı polimer oranı, ilaç/polimer oranı, FeCl₃ derişimi ve ZnO miktarına bağlı olarak incelenmiştir. Ek olarak, nanokompozit kürelerin bu pH koşulları altındaki % denge şişme değerleri de bulunmuştur.



2. LİTERATÜR BİLGİLERİ

2.1 Polimer Nanokompozitler

Son yıllarda, sensörler, dielektrikler, biyomedikal alan, gıda ambalajı, biyoplastikler ve kaplamalar gibi çeşitli potansiyel uygulamaları nedeniyle polimer kompozit sistemlerinin incelenmesine olan ilgi sürekli olarak artmaktadır. Araştırmacılar, inorganik nano dolgu maddelerinin polimerlere eklenmesinin, geleneksel polimerlerin özelliklerinden büyük ölçüde farklı olan iyileştirilmiş polimer özellikleriyle sonuçlandığını öne sürmüşlerdir (Ponnamma vd. 2019).

Nanokompozitlerin yeni özellikleri, ana bileşenlerin özelliklerinin tek bir malzemede başarılı bir şekilde birleştirilmesiyle elde edilebilir. Bu malzemeler, hem saf polimerler hem de bazı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip inorganik nanopartiküller gibi malzemelerden farklıdır. Polimer matrislere nano boyutlu inorganik parçacıkların eklenmesiyle yeni kompozit malzeme, geleneksel malzemelerden büyük ölçüde farklı olan beklenmedik özellikler sergileyecektir. Ancak nanokompozitlerin hazırlama sürecinde nano boyutlu parçacıkların homojen dağılımının korunması, nanopartiküllerin kümeleşme eğiliminin güçlü olması nedeniyle çok zordur (Matei vd. 2008). Polimer nanokompozit, en az bir boyutta $< \sim 100$ nm boyutunda küçük bileşenler (dolgu maddeleri) içeren çok bileşenli bir sistem olarak tanımlanır. Nanomalzemelerin polimer matrisine birleştirilmesi, yalnızca düzgün dağılmış nanomalzemeler tarafından sağlanan yeni bir özellik sınıfının üretilmesini mümkün kılmakla kalmaz, aynı zamanda mekanik özellikler, ısı direnci, biyolojik olarak parçalanabilirlik vb. gibi orijinal polimerin beklenen özelliklerinin çoğunu da büyük ölçüde iyileştirir (Hussain vd. 2006). Kauçuklardan elyaflara kadar tüm polimer türleri ve plastikler, polimer nano kompozitlerin üretimi için polimer matrisler olarak kullanılmıştır. Hem termoplastik hem de termoset polimerler, polimer nanokompozitler için polimer matrisler olarak kullanılır (Khan vd. 2023).

Kil, hidroksiapatit, silika ve karbon nanotüp gibi inorganik malzemeler çoğunlukla kompozit hazırlamada kullanılır. Biyopolimer ve inorganik malzemenin sinerjik etkisi

ve güçlü arayüz etkileşimi, şişme özelliklerini, mekanik özellikleri, ilaç yükleme kapasitesini ve kontrollü aktivite oranını iyileştirebilir (Bergese vd. 2003). Nanobiyokompozit, emülsiyon/çözücü buharlaştırma, emülsifikasyon çözücü difüzyonu, emülsifikasyon çözücü difüzyonu, çözelti ara katmanlama, eriyik ara katmanlama, çift emülsiyon çözücü buharlaştırma, elektrospinning ve ultrasonikasyon gibi yöntemlerle hazırlanabilir. Nanobiyokompozitin karakterizasyonu, Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR), geçirimli elektron mikroskobu (TEM), taramalı elektron mikroskobu (SEM), atomik kuvvet mikroskobu (AFM), diferansiyel taramalı kolorimetri (DSC), termogravimetrik analiz (TGA), diferansiyel termal analiz (DSC), süperiletken kuantum girişim aygıtı (SQUID), nükleer manyetik rezonans (NMR) ve X-ışını kırınımı (XRD) gibi teknikleri içerir (Patwekar vd. 2016).

Nanokompozitler bu gibi özellikleri önemli ölçüde artırabilir (Okpala 2013):

- Enerji, modül ve boyut dengesi içeren mekanik konutlar,
- Elektriksel iletkenlik,
- Azaltılmış gaz, su ve hidrokarbon geçirgenliği,
- Alev geciktiricilik,
- Termal denge,
- Kimyasal direnç.

2.2 Polimer Nanobiyokompozit Hazırlama Yöntemleri

Polimer nanokompozitinin hazırlanmasında, yeni hazırlanan malzemelerin özelliklerini ve karakteristiklerini anlamak için bu önemli noktalar dikkate alınmalıdır. (1) polimerin kimyasal yapısı; (2) polimer kütlesi; (3) polimerin kimyasal çözünürlüğü; (4) polimerin termal kararlılığı; (5) polimerin yarı kristalliliği; (6) nanopartikülün kimyasal yapısı; (7) nanopartikül yüzey alanı ve (8) nanopartikülün dispersiyonu. Polimer nanokompozitlerinin hazırlanması için birçok yöntem mevcuttur ancak kullanılan yaygın yöntemler in situ polimerizasyon, eriyik ekstrüzyonu ve çözelti dispersiyonudur. Polimer nanokompozitinin nihai morfolojisi de hazırlama yöntemine bağlıdır. Aşağıda bazı genel yöntemler tartışılmıştır (Tavares vd. 2017, Khan vd. 2023).

2.2.1 In Situ Polimerizasyon

In situ polimerizasyon, polimerleri çözmek için kullanılan çözücüler çok toksik olduğundan, çözelti prosedürleriyle güvenli ve ekonomik bir şekilde sentezlenemeyen polimerler için uygun bir tekniktir. Bu yaklaşımda, nanopartiküllerin polimer matrisinde iyi bir dağılımı ve dispersiyonu elde edilir. İşlem, daha düşük moleküler kütleli monomer ara katmanlar arasında sızdıkça ve şişmeye neden oldukça, dolgu maddesinin monomer çözeltisinde veya sıvı monomerde şişmesini içerir. Bu tekniğin avantajları, bu yöntemle termoplastik ve termoset bazlı nanokompozitlerin sentezlenebilmesidir. Ayrıca, polimerlerin dolgu maddesinin yüzeyine aşılmasına izin verir ve bu da nihai nano kompozitin özelliklerinin iyileştirilmesiyle sonuçlanır (Khan vd. 2023).

2.2.2 Çözelti Dağılımı veya Çözelti Karıştırma

Bu yöntem, polimer çözücünde çözünürken nano dolgular şişebilir olduğunda uygulanabilir. Bu işlemde nano dolgular kloroform, toluen, su vb. gibi belirli çözücülerde şişirilir. Nano dolgu ve polimer çözeltide karıştırıldığında, polimerik zincirler birbirine karışır ve çözücüler nano dolguların ara katmanı içinde yer değiştirir. Çözücü çıkarıldığında, pul pul dökülmüş/araya girmiş yapı kalır ve polimer nano kompozitlerin hazırlanmasıyla sonuçlanır. Bu işlem, enerjik çalkalama, kontrollü çözücü buharlaşması ve son olarak kompozit filmin dökülmesi yoluyla polimer çözeltisinde nano dolgu dağılımını içerir (Khan vd. 2023).

2.2.3 Eriyik Ekstrüzyon

Bu, polimer nanokompozit hazırlanması için en çok uygulanan yöntemdir, çünkü bu çok yönlü ve esnek bir işlemdir, çözücülere ihtiyaç duyulmaz ve işlem endüstriyel düzeyde kullanılabilir. Bu işlem, monomer ve çözücülerin olmaması, ekonomik ve çevre dostu olmasından dolayı polimer nanokompozit hazırlamak için kullanılır. Ayrıca bu işlem hızlı ve kullanımı kolaydır. Bu işlem, malzemeleri kontrollü basınç ve sıcaklık altında istenen kesitteki bir kalıptan iterek başlangıç malzemelerinin fiziksel özelliklerini değiştirebilir. Bu yöntemde dağıtılacak nanopartikül miktarlarının yakından izlenmesi gerekir, çünkü nanopartiküller bu yöntemde diğer yöntemlere kıyasla daha kolay

aglomere olur. Bu tekniklerde kullanılan sıcaklıklara dikkat edilmelidir, çünkü birkaç biyopolimerin ve doğal polimerin bozunma ve erime sıcaklıkları birbirine çok yakındır (Tavares vd. 2017, Khan vd. 2023).

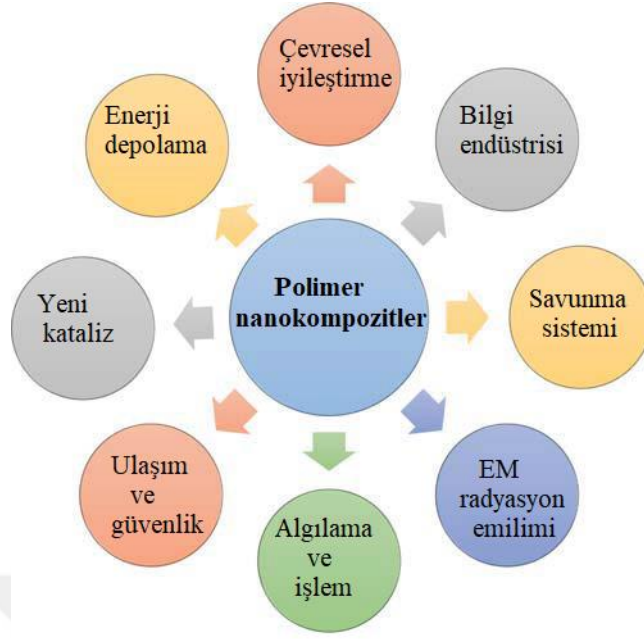
2.2.4 Ultrasonikasyon

Burada, malzemenin nano boyuta dönüştürülmesi yüksek frekanslı ultrason dalgaları sayesinde gerçekleşir. Genellikle bu yöntemde, iki polimer çözücüyü (genellikle etanol) eklenir ve karışım daha sonra nanobiyokompozit elde etmek için ultrasonikasyona tabi tutulur. Geriye kalan çözücü uzaklaştırılır. Işınlama sıklığı, ışınlama süresi ve güç kaynağı nanobiyokompozitin boyutunu ve morfolojisini kontrol eden değişken unsurlardır (Patwekar vd. 2016).

2.3 Polimer Nanokompozitlerin Uygulamaları ve Avantajları

Polimer nanokompozitlerin önemli avantajları arasında artan sertlik, yangına karşı artan direnç, artan termal ve boyutsal kararlılık, iyi optik özellikler, iyileştirilmiş bariyer etkisi yer alır (Paszkievicz vd. 2020). Polimer nanokompozitler, geleneksel kompozitler ve saf polimerlere göre belirli avantajlara sahiptir, örneğin:

- (1) Polimer nanokompozitler, geleneksel kompozitlerden çok daha hafiftir.
- (2) Termal ve mekanik özellikleri potansiyel olarak üstündür.
- (3) Polimer nanokompozitin bariyer özellikleri, saf polimere kıyasla çok daha gelişmiştir.
- (4) Biyolojik olarak parçalanabilir polimerlerin artan biyolojik parçalanabilirliğini ve mükemmel yanıcılık özelliklerini sergilerler (Oliveira vd. 2019).



Şekil 2.1 Polimer nanokompozitlerin çeşitli kullanımları (Khan vd. 2023).

2.4 Metal-Polimer Nanokompozitler

Polimerler hassastır, ancak sert malzemelerdir. Yüksek dielektrik mukavemetine ve zayıf termal özelliklere sahiptirler. Bunlar metal nanopartiküllerle birleştirilirse, nanokompozitler oluştururlar ve benzersiz özellikler gösterirler. Metal bazlı polimer nanokompozitler, metal nanopartiküllerin seramik, cam ve polimerlerle birleştirilmesiyle sentezlenir (Asture vd. 2023).

Metal-polimer nanokompozitler mükemmel manyetik, mekanik, optik, elektriksel ve dielektrik özelliklere sahiptir. Yansıtıcılar, polarizatörler, mikrodalga soğurucuları, optik filtreler ve sensörler gibi özellikler, metallerin ve polimerlerin sinerjik kullanımıyla geliştirilebilir. Bu malzemeler ayrıca iletken davranış sergiler. İletken polimerlerin ve metalik bileşenlerin yapısı ve konsantrasyonu, bu nanokompozitlerin iletkenliğini belirler. İletken polimerlerin potansiyel uygulamaları vardır; özellikleri inorganik bileşenlerle katkılanarak ayarlanabilir. İletken polimer kompozitler, koordinasyon bileşikleriyle katkılanmış iletken polimerlerden oluşan hibrit malzemelerdir. Polimer matrisindeki metal nanopartiküller, elektron hareketinin kısıtlanmaması için uygun konsantrasyon oranlarında olmalıdır (Asture vd. 2023).

2.5 ZnO Polimer Nanokompozitleri

ZnO, geniş bir iletken bant aralığına (3,4 eV) ve yüksek eksiton bağlanma enerjisine sahip çok yönlü bir n tipi yarı iletkenidir (Petchthanasombat vd. 2012, Boudour vd. 2019). Optoelektronik sistemlerde, boya duyarlı güneş hücrelerinde, fotokatalizörlerde ve sensörlerde kullanılır. Düşük toksisitesi, biyolojik olarak parçalanabilirliği, düşük maliyeti ve birçok şekilde esnekliği nedeniyle ZnO çok fazla ilgi görmüştür (Yadav vd. 2021). Nanoyapılı ZnO, elektrokimyasal ve optik özellikleri, doku rejenerasyonunda promotörlerin rolü, belirli hücre hatları için seçiciliği ve ilaç verme amacı nedeniyle biyomedikal ve sağlık endüstrilerinde yaygın olarak kullanılır (Ferrone vd. 2019). Çinko, PVA, kitosan ile birçok polinanokompositeye sahiptir, çünkü bu polimerlerin her ikisi de çok esnektir ve çeşitli dolgu maddeleriyle birlikte kullanılabilir. Bunlar hibrit malzemelerdir ve yeni teknolojilerin geliştirilmesi için avantajlıdır. Polimer nanokompozitlerin optik, termal ve elektriksel özellikleri, polimer oranı değiştirilerek değiştirilebilir (Gong vd. 2014, Asture vd. 2023).

ZnO polinanokompozitler sensörler, antimikrobiyal, optoelektronik cihazlar, korozyon önleyici, enerji depolama ve elektrikli cihazlar dahil olmak üzere çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır (Asture vd. 2023).

2.6 Çinko Oksit Nanopartiküller: Kansere Mücadele İçin Potansiyel Aday

Metal oksit nanopartikülleri çeşitli uygulamalarda işlevsel malzemeler olarak yaygın olarak kullanılmıştır. Metal oksitler arasında FeO, TiO₂, ZnO, MgO ve CaO, antikanser, antidiyabetik, anti-inflamatuar antimikrobiyal, antifungal ve antiviral özellikler içeren farmasötikteki daha kapsamlı uygulamaları sonucunda inanılmaz bir ilgi görmüştür (Vijayakumar vd. 2020). Tüm nanopartiküller arasında, çinko oksit nanopartiküller, benzersiz fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle ilaç dağıtımı, kanser teşhisi ve tedavisinde en çok kullanılan adaylardan biridir. ZnO nanopartikülleri yalnızca kanserle mücadelede kullanılmaz, aynı zamanda kozmetik, elektronik ve tekstil endüstrisi gibi diğer birçok sektörde ve diğer birçok hastalıkla mücadelede de çok etkili olduğu kanıtlanmıştır. ZnO nanopartikülleri kimyasal, fiziksel veya biyolojik olarak

sentezlenebilir. Çöktürme, mikroemülsiyon, kimyasal indirgeme, sol-jel ve hidrotermal prosedürler, çok fazla enerji tüketen ve ayrıca sentez süreci sırasında yüksek basınç veya sıcaklığın korunmasını gerektiren birkaç kimyasal yöntemden bazılarıdır (Anjum vd. 2021).

Nano-ZnO'nun küçük parçacık boyutu nedeniyle, insan vücudu çinkoyu kolayca emebilir. ZnO nanopartikülleri nispeten uygun fiyatlı ve diğer metal oksit nanopartiküllere göre daha az toksiktirler (Zhang ve Xiong 2015, Mishra vd. 2017). Ayrıca ZnO nanopartikülleri, yapımı ucuz, güvenli ve hazırlanması basit olduğu için diğer metal oksitlere göre en ilgi çekici olanlarıdır (Jayaseelan vd. 2012). Ayrıca, çeşitli hastalıkları tedavi etmek için insan tüketimine yönelik herhangi bir ajanda aşağıdaki özellikler bulunmalıdır. Toksik olmamalı, yiyecek veya kapla reaksiyona girmemeli, hoş bir tada sahip olmalı veya tatsız olmalı ve hoş olmayan bir kokusu olmamalıdır. ZnO nanopartikülleri, yukarıda belirtilen tüm kriterleri karşılayan bu tür inorganik metal oksitlerden biridir ve bunların ilaç, paket koruyucu ve antibakteriyel ajan olarak güvenle kullanılmasına olanak tanır (Hiller ve Perlmutter 1971, Baum vd. 2000). Bu nedenle ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), ZnO nanopartiküllerini “GRAS” (genel olarak güvenli kabul edilen) bir madde olarak sınıflandırmıştır (Rasmussen vd. 2010).

2.6.1 Kanser Hücresi Apoptozunu Tetikleyerek Antikanser Aktivitesi

Mitokondriyal elektron taşıma zincirinin hücre içi reaktif oksijen türleri (ROS) üretimiyle ilişkili olduğu bilinmektedir ve kanser hücrelerine giren antikanser ajanları elektron taşıma zincirini tahrip edebilir ve büyük miktarlarda ROS salabilir. Ancak, aşırı ROS mitokondriyal hasara yol açacak ve nihayetinde hücre apoptozuna neden olan protein aktivite dengesinin kaybına neden olacaktır. ZnO nanopartikülleri, esas olarak çözünmüş çinko iyonlarının daha yüksek hücre içi salımına, ardından artan ROS indüksiyonuna ve apoptoz sinyal yoluyla indüklenen kanser hücresi ölümüne dayanarak kanser hücrelerinde belirli sitotoksikite gösterir (Jiang vd. 2018).

2.6.2 Otofaji ile Antikanser

Otofaji, hasarlı organeller, ROS, antikanser ajanları ve protein agregasyonu gibi farklı stres türlerine yanıt olarak aktive olan oldukça düzenlenmiş bir katabolik süreçtir. Aşırı hücrel hasar, otofaji ve hücrel öz tüketimin uzamasıyla hücre ölümüne yol açabilir ve kanser hücresi apoptozuyla sonuçlanabilir. Bu nedenle, otofaji yalnızca hücre sağkalımını desteklemekle kalmaz, aynı zamanda kanser hücrelerinde öldürücü mekanizmaları da aktive eder, bu nedenle nanopartikül kaynaklı sitotoksistelerde önemli bir olay olarak kabul edilebilir (Jiang vd. 2018).

2.6.3 Antikanser İlaç Salımı

Hedefli ilaç salımında nanopartiküllerin kullanılması çok daha fazla güvenlik ve etkili kanser tedavisi için heyecan verici fırsatlar sunar. Nanopartikül bazlı ilaç salımı, kanser hücrelerinin belirli bölgelerini hedefleyerek kullanılan toplam ilaç miktarını azaltabilir ve böylece istenmeyen yan etkileri en aza indirebilir (Rasmussen vd. 2010). Diğer nanomalzemelerle karşılaştırıldığında, ZnO nanopartikülleri düşük toksisiteleri ve biyolojik olarak parçalanabilir özellikleri nedeniyle çekicidir. ZnO nanopartikülleri kanser ilacı salımında muazzam bir ilgi kazanmıştır (Jiang vd. 2018). Kanser ilaçlarının taşıyıcı sistemlerinin oluşturulması açısından, ZnO ve biyopolimerler kullanılarak nanokompozit sistemler hazırlanmış ve incelenmiştir (Upadhyaya vd. 2014, Sun vd. 2019, Wang vd. 2019, Gholamali ve Yadollahi 2020, Metwally vd. 2022, Ostovar vd. 2023).

2.7 Antibakteriyel Aktivite

ZnO nanopartikülleri, yüksek özgül yüzey alanı ve çok çeşitli patojenik ajanları engellemedeki yüksek aktivitesi gibi üstün özellikleri nedeniyle antibakteriyel bir malzeme olarak seçilebilir. Ancak son zamanlarda, ZnO nanopartiküllerinin antibakteriyel aktivitesi hala çok az bilinmektedir. Önceki raporlar, ZnO nanopartiküllerinin ana antibakteriyel toksisite mekanizmalarının, süperoksit anyonu, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit üretimi gibi aşırı ROS üretimini indüklemeye yeteneklerine dayandığını öne sürmüştür (Zhang ve Xiong 2015). Antibakteriyel

aktivite, ZnO nanopartiküllerinin bakteri hücrelerinin dış zarında veya sitoplazmasında birikmesini ve Zn^{2+} salımını tetikleyerek bakteri hücre zarının parçalanmasına, zar protein hasarına ve genomik kararsızlığa neden olarak bakteri hücrelerinin ölümüne yol açabilir (Shi vd. 2014, Jiang vd. 2016).

2.8 ZnO Nanopartiküllerinin Sentezi

Nanopartiküllerin biyolojik aktivitesi yüzey kimyasına, boyut dağılımına, partikül morfolojisine ve çözeltideki partikül reaktivitesi gibi faktörlere bağlıdır. Bu nedenle, boyut, morfoloji ve işlevsellik açısından tekdüze olan kontrollü yapılara sahip nanopartiküllerin geliştirilmesi çeşitli biyomedikal uygulamalar için önemlidir.

Son yıllarda kararlı ZnO nanopartiküllerinin hazırlanmasına yönelik yöntemler yaygın olarak geliştirilmiştir ve bunlar esas olarak kimyasal çöktürme yöntemi, sol-jel yöntemi, katı hal pirolitik yöntemi, çözelti içermeyen mekanokimyasal yöntem ve biyosentez yöntemini içerir. Bunlardan ki kimyasal çöktürme yöntemi üzerinde durulacaktır (Jiang vd. 2018).

2.8.1 Kimyasal Çöktürme

ZnO nanopartikülleri hazırlamak için en popüler yöntem, genellikle iki reaksiyon reaktifi içeren kimyasal çöktürmedir: çinko asetat ($Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$), çinko nitrat ($Zn(NO_3)_2$) veya çinko sülfat ($ZnSO_4$) gibi son derece saflaştırılmış bir çinko öncüsü ve sodyum hidroksit (NaOH) veya amonyum hidroksit ($NH_3 \cdot H_2O$) gibi bir çöktürücü çözeltisidir (Khan vd. 2010). Tipik olarak, çöktürücü, pH seviyesi yaklaşık 10'a ulaşana kadar çözünmüş çinko öncüsüne damla damla eklenir. Daha sonra, çinko hidroksitin beyaz bir ara maddesini elde etmek için bu çözeltiler tamamen karıştırılır. Sonuç olarak, çinko hidroksit ($Zn(OH)_2$) numunesi, yüksek sıcaklıkta sinterlendikten sonra ZnO'ya dönüştürülmüş olur.

Bu yöntemde kontrol edilen parametreler esas olarak çinko numunesi ve çöktürücü konsantrasyonu, iki reaktifin molar oranı, reaksiyon ve kalsinasyon sıcaklığıdır. Kimyasal çöktürme yöntemiyle ZnO nanopartiküllerinin elde edilmesi sadece basit ve

kolay kontrol edilebilir olmakla kalmayıp aynı zamanda kolayca endüstriyelendirilebilir. Ancak nanopartiküllerin yüzey etkisi nedeniyle kimyasal çöktürme yöntemiyle hazırlanan nanooksit öncüsü kolayca aglomeralar oluşturabilir (Jiang vd. 2018).

2.9 Oral Kontrollü Salım Sistemleri

Kontrollü salımlı ilaç verme sistemi, ilacı belirli bir süre boyunca önceden belirlenmiş bir oranda lokal veya sistemik olarak verir. Bu tür sistemlerin amacı, terapötik plazma seviyelerine ulaşabilen istenen salım profilleri sağlamaktır. İlaç salımı polimer özelliklerine bağlıdır, bu nedenle bu özelliklerin uygulanması iyi karakterize edilmiş ve tekrarlanabilir dozaj formları üretebilir. Kontrollü salım sistemleri, hareketlilik, iyonlar, pH ve enzimler gibi fizyolojik koşullardan etkilenebilir (Nokhodchi vd. 2012).

Hidrofilik matris sistemleri, istenen bir ilaç profilini yeniden üretebildikleri ve maliyet açısından etkili oldukları için oral kontrollü ilaç dağıtımı için en yaygın kullanılan araçlar arasındadır (Prajapati ve Patel 2010). Hidrofilik matrislerden ilaç salınımının birincil mekanizması, polimerin sulu ortamla temas ettiğinde şişerek sistemin yüzeyinde bir jel tabakası oluşturmasıyla gerçekleşir. İlaç daha sonra çözünme, difüzyon ve/veya erozyon yoluyla salınır (Colombo 1993).

Oral kontrollü salım formülasyonlarının avantajları;

Bu tür ilaç dağıtımı, geleneksel dozaj formlarına kıyasla birçok avantajı nedeniyle araştırmanın merkezinde yer almaktadır; bunlardan bazıları şunlardır (Nokhodchi vd. 2012):

- Dozlama sıklığı, ilacın geleneksel tabletlerden farklı olarak daha uzun bir süre boyunca salınması nedeniyle azalır.
- Yüksek plazma ilaç konsantrasyonları veya “doz boşaltma” nedeniyle yan etkilerin azaltılması veya önlenmesi.
- Düşük dozaj nedeniyle hasta uyumunda iyileşme.
- Terapötik ilaç konsantrasyonunun daha iyi kontrolü.

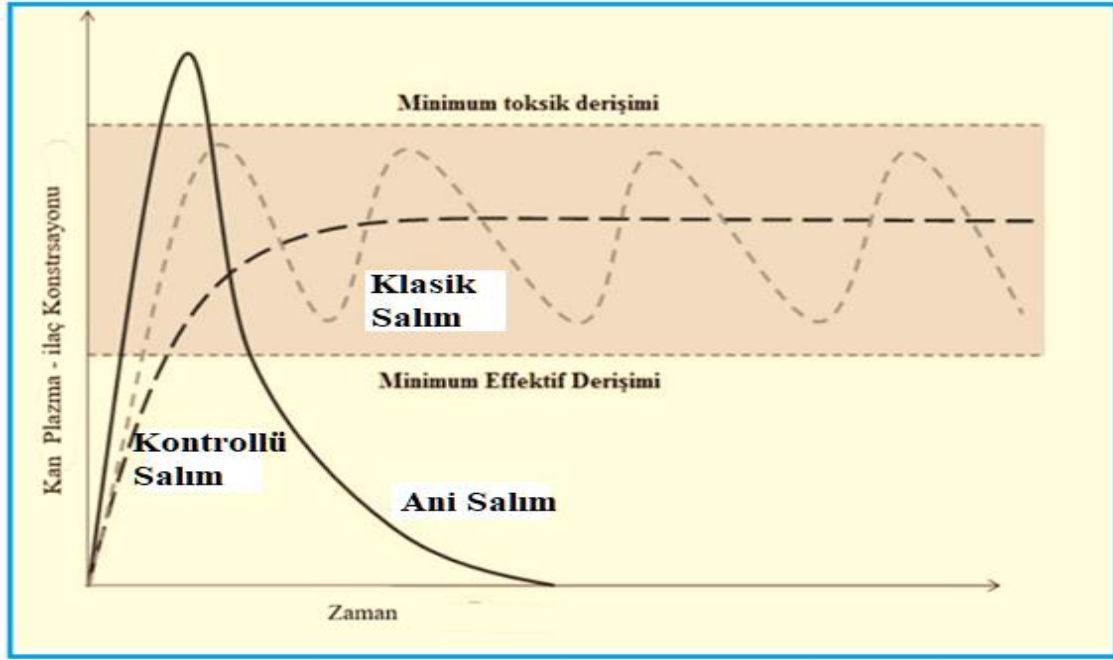
- Maliyet açısından etkili üretim, çünkü hasta başına ihtiyaç duyulan tablet miktarı, geleneksel formuna kıyasla azalacaktır.

Oral kontrollü salımlı formülasyonların dezavantajları;

Diğer formülasyonlar gibi oral kontrollü salımlı formülasyonların da birkaç dezavantajı vardır. Bunlar şunlardır (DiMatteo ve DiNicola 1982, Jayanthi vd. 2011):

- Geliştirme maliyetleri: Bazı kontrollü salımlı formülasyonlar için pahalı özel ekipman ve inert bileşenler gerekebilir.
- Salım hızı: İlaç salım hızı, gıda ve mide geçiş süresine göre değişebilir; sonuç olarak dozlar arasındaki salım hızında farklılıklar ortaya çıkabilir.
- Ürünler ezilemez veya çiğnenemez: Kontrollü salımlı ürünler ezilmemeli veya çiğnenmemelidir, çünkü bu yavaş salım özelliklerinin kaybına ve toksisiteye yol açabilir.

Her etken maddenin kan plazmasında etkili ve tedavi edici alt ve üst limit vardır. Bu iki derişim değerin arasındaki değer terapötik aralık olarak tanımlanır. Etken madde terapötik seviye arasında kaldığı sürece tutarlı ve yararlı bir tedavi söz konusu olur. İlaç maksimum seviyenin üzerinde kaldığı zaman toksik etki gösterir. Minimum seviyenin altına düştüğü zaman ilaç etkisini göstermez.



Şekil 2.2 Kan plazma–ilaç konsantrasyonu zamanla değışimi ve klasik şekil dozaj şeklinin karşılaştırılması (William vd. 2010).

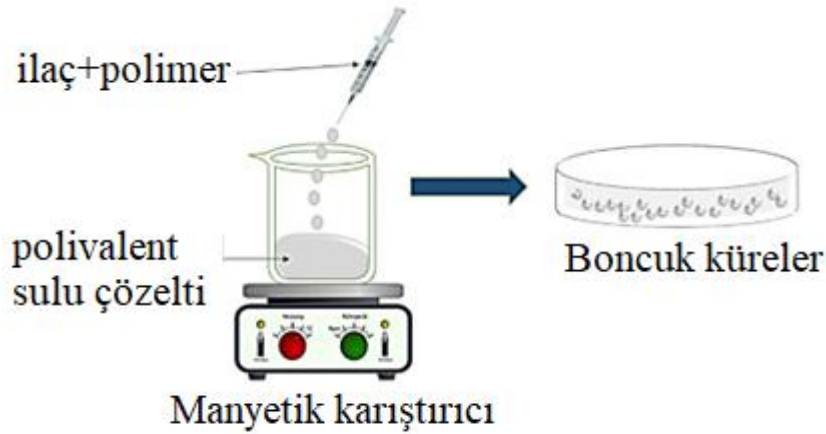
2.10 Hidrojel Boncukların Hazırlanması ve Çapraz Bağlanması

Doğal ve sentetik polimerler son on yıldır birçok farmasötik kullanım için ilgi çekici olmuştur. Doğal polimerler daha çözünürdür, mukavemetleri yoktur ve sentetik polimerlere göre daha düşük ısı stabilitesine sahiptirler. Sonuç olarak, bu niteliklerin iyileştirilmesi polimerlerin yaygın kullanılması için kritik öneme sahiptir. Sentetik çapraz bağlı polimerler, bu polimerlerin performansını şüphesiz artırır. Çapraz bağlı polimerler iki kategoriye ayrılır: in-situ çapraz bağlama ve post-çapraz bağlama.

In situ bağlama, bir işlevsel monomerin bir polimerin makromoleküler zincirini oluşturmak için derhal bir çapraz bağlayıcı ile çapraz bağlanmasıyla oluşur. Oysa ki post-çapraz bağlama polimerizasyondan sonra oluşur. Kimyasal, fiziksel ve biyolojik çapraz bağlama, kapsamlı bir şekilde incelenen üç ana çapraz bağlama yöntemidir. Sıcaklık, basınç, ışık, elektrik, manyetik alanlar, stres ve pH değışimlerinin tümü fiziksel ve biyolojik çapraz bağlamayı tersine çevirmek için kullanılabilir. Ancak kimyasal çapraz bağlama geri döndürülemezdir (Singh ve Sudheer 2022).

2.10.1 İyonotropik Jelleşme Yöntemi

Polielektrolitler, su gibi polar bir çözücünde çözüldüğünde kendilerine kovalent olarak bağlı birçok yüklü grup içeren makromoleküllerdir. İyonotropik jelleşme, hidrojel boncukları hazırlamak için en umut verici yöntemlerden biridir. Bu boncuklar, polielektrolitleri çapraz bağlayan karşı iyonların varlığında hazırlanır. Aljinatlar, karboksimetil selüloz, kitosan, jellan zımkı vb. gibi polimerler, bu yöntemle ilaç ve hücre kapsüllemesi için yaygın olarak kullanılmıştır. Doğal polielektrolitler, kimyasal bileşimlerinde belirli anyonlara sahiptir. Polivalent katyonlarla etkileşime girerek, bu anyonlar ağ yapıları oluşturur ve öncelikli olarak anyon bloklarına bağlanarak jelleşmeyi destekler. İlaç ve polimer çözeltilerinin bir karışımı hazırlanır ve daha sonra polivalent katyonun sulu çözeltisine damla damla eklenir (Şekil 2.3). Katyonlar ilaç yüklü polimerik damlacıklara nüfuz ettikçe, iyonik olarak çapraz bağlı polimerin 3D ağını oluştururlar (Henao vd. 2018).



Şekil 2.3 İyonotropik jelleşme ile hidrojel boncuklarının hazırlanması.

2.10.2 Kimyasal Çapraz Bağlama

Kimyasal çapraz bağlama, iki veya daha fazla molekülün moleküller arası veya molekül içi kovalent bağlanmasıdır. Başka bir deyişle, kimyasal çapraz bağlama, kovalent bağlama gibi birincil kuvvetlerin ortak bir işlevidir. Bu amaçla kullanılan reaktifler “çapraz bağlama reaktifleri” veya “çapraz bağlayıcılar”dır. Hidrojel boncuklarının kimyasal çapraz bağlanması için birçok yöntem mevcuttur. Ancak, en sık kullanılan iki

önemli yöntem yoğunlaşma ve serbest radikal polimerizasyonudur. Bunlar genellikle parçalanabilir veya parçalanmayan polimerler üretmek için kullanılan özel yöntemlerdir. Bu yöntemlerle oluşturulan polimerler genellikle birincil kuvvetlerin varlığı nedeniyle güçlü çapraz bağlamaya sahiptir ve bu nedenle uygulama sırasında herhangi bir soruna neden olmazlar. Öte yandan, fiziksel çapraz bağlama yöntemiyle oluşturulan polimerler birincil kuvvetlerin yokluğu nedeniyle zayıf çapraz bağlamaya sahiptir. Bu nedenle kimyasal çapraz bağlama, fiziksel çapraz bağlamaya göre daha avantajlıdır (Singh ve Sudheer 2022).

2.11 İlaç Salım Kinetiği

Kontrollü salım yapan bir sistemde etken maddenin salım mekanizmasının her hangi bir yöntem ile belirlenmesi gerekmektedir. Çözünme hızının kontrol edilmesi ve değerlendirilebilmesi için birçok teoriye başvurulmaktadır. Etken madde salım mekanizmasının yorumlanması için birçok matematiksel model uygulanmaktadır (Turhan 2021).

Fick'in difüzyon yasası etken maddenin kontrollü salım mekanizmasının modelinin birçoğunu açıklamaktadır.

Deneysel olarak bulunan SM salım profilleri, aşağıda verilen eşitlikler kullanılarak bilinen teorik modellere uygulanmıştır. Salım mekanizmalarını karakterize etmek için sıfırıncı derece (Eş. 2.1), birinci derece (Eş. 2.2), Higuchi modeli (Eşitlik 2.3), Hixson-Crowell (Eşitlik 2.4) ve Korsmeyer-Peppas (Eşitlik 2.5) eşitliği yaygın olarak kullanılmaktadır (Ghosal vd. 2019).

$$Q_t = Q_o - K_o t \quad (\text{Sıfırıncı Derece}) \quad (2.1)$$

$$\ln Q_t = \ln Q_o - K_1 t \quad (\text{Birinci Derece}) \quad (2.2)$$

$$Q_t = K_H t^{1/2} \quad (\text{Higuchi modeli}) \quad (2.3)$$

$$Q_t^{1/3} = Q_0^{1/3} - K_{HC} t \quad (\text{Hixson-Crowell modeli}) \quad (2.4)$$

İfade edilen eşitliklerde, K_0 , K_1 , K_H ve K_{HC} ilgili hız sabitleridir, Q_t , t zamanında salınan ilaç miktarıdır ve Q_0 kürelerdeki başlangıç ilaç miktarıdır.

Aşağıda belirtilen Korsmeyer-Peppas denkleminde (Korsmeyer ve Peppas 1981) göre:

$$\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = k t^n \quad (2.5)$$

Eş. 2.5'in logaritması alınır

$$\log \left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = \log k + n \log t \quad (2.6)$$

M_t : t zamanında salınan etken madde miktarı,

M_∞ : ∞ zamanda salınacak etken madde miktarı,

t: Zaman,

k: İlaç-polimer sistemin karakteristik sabiti,

n: Salım mekanizmasını tanımlayan deneysel bir parametredir.

Bu eşitlik salım mekanizması göz önüne alınmaksızın tabaka, silindir, küre ve disk gibi farklı geometrik şekillere sahip sistemlerden etken madde salımını tanımlamaktadır. Peppas eşitliği etken madde salımının % 60'lık ($M_t/M_\infty \leq 60$) ilk kesri için geçerlidir (Ritger ve Peppas 1987). Şişen ve şişmeyen polimerik kontrollü salım yapan sistemlerde “n” değerine karşılık gelen salım mekanizmaları belirlenmiştir. $n=0,5$ ise polimer matriksten ilaç difüzyonu ve ilaç salımı Fick difüzyonunu takip eder. $n>0,5$ ise bir anormal ya da Fick'e uymayan tipte ilaç difüzyonu gerçekleşir. $n=1$ ise Fick'e uymayan difüzyon ya da durum II salım kinetiği geçerlidir. Eşitlikteki n değeri, etken maddenin polimerden salım davranışını açıklayan önemli bir parametredir. Değişik geometrik şekiller için n parametresinin değerleri ve bu değerlerin hangi salım mekanizmalarına uyduğu Çizelge 2.1'de gösterilmektedir.

Çizelge 2.1 Farklı geometrik şekiller için n parametresinin değerleri ve salım mekanizmaları.

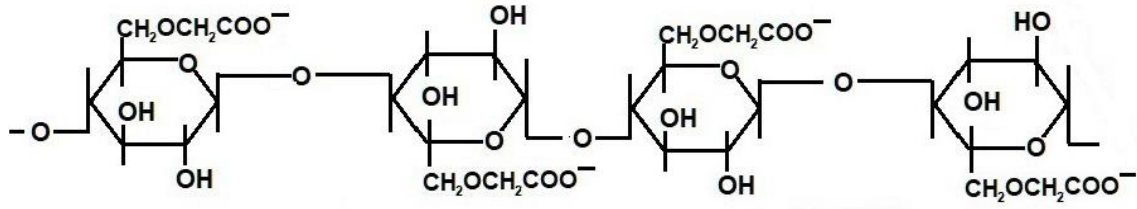
İnce Film	Silindir	Küre	İlacın Salım Mekanizması
0,5	0,45	0,43	Fick'e uygun difüzyon (Durum I)
$0,5 < n < 1$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Fick'e uymayan difüzyon (Durum II)
1	0,89	0,85	Durum (II)
$n > 1$			Süper Geçiş

2.12 Kullanılan Etken Madde ve Destek Materyalleri

2.12.1 Sodyum Karboksimetil Selüloz

Selüloz türevlerinden biri olan karboksimetilselüloz (CMC), selüloz eterleri sınıfına aittir. Adından da anlaşılacağı gibi, CMC, selülozun en az bir hidroksil grubuna bağlı glukopiranoz monomerleri ve karboksimetil gruplarından oluşan selüloz omurgasından oluşan basit bir selüloz türevidir. İyonik bir bileşik olarak genellikle sodyum tuzu olarak hazırlanır. CMC, ham selülozun aksine suda çözünür ve bu, selüloz zincirine iyonik karboksimetil grupları eklenerek molekülün su tutmasına izin verilerek gerçekleştirilir (Pinto vd. 2022).

Karboksimetilselüloz ilk olarak 1940'larda sıvı kaybı katkı maddesi ve toplu sıvı viskozitesi olarak kullanıldı (Caenn vd. 2017). Karboksimetilselüloz modern endüstriyel dünya için büyük öneme sahiptir ve ilaç, kozmetik, petrol, yağlayıcı, tekstil, yapıştırıcı, kağıt, deterjan, seramik ve gıda endüstrilerinde birçok uygulamaya ve bilimsel olarak kanıtlanmış faydaya sahiptir. Dondurma da dahil olmak üzere çeşitli ürünlerde, emülsiyonları stabilize etmenin yanı sıra viskozite tamamlayıcı veya koyulaştırıcı madde olarak kullanılır. CMC, mükemmel su tutma kapasitesiyle bilinir (Arthur 1989). Karboksimetil selülozun kimyasal yapısı Şekli 2.4'de verilmiştir.



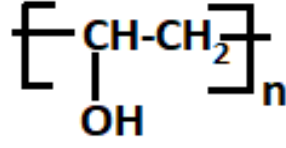
Şekil 2.4 Karboksimetil selülozun kimyasal yapısı.

Polianyonik bir polimer olan CMC'nin biyoadhesif özelliklere sahiptir. Çoğu noniyonik selüloz türeyle karşılaştırıldığında, CMC bazı biyolojik yüzeylere daha güçlü bir şekilde yapışabilir. CMC'nin bu özelliği onu transdermal ve transmukozal uygulamalar için çekici bir platform haline getirir. Ayrıca CMC biyopolimerleri çok sayıda ilaç dağıtım sistemiyle konjuge edilmiş ve önemli ölçüde azaltılmış toksisite göstermiştir (Javanbakht ve Shaabani 2019).

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde, CMC polimerik salım sistemleri ilacın kristalleşmesinden ilacı koruyabilir veya bozunmayı önleyebilir. Dahası, CMC ilaç salım sıklığını, polimerik malzeme üzerinden ilaç difüzyon hızı yoluyla ve/veya polimerik aşınma/bozunma hızı yoluyla veya su ile temasla CMC'den oluşan jeller üzerinden iyileştirebilir (Gupta vd. 2002). Ayrıca, CMC potansiyel olarak duyarlı salım ajanları veya hap çözünmesini hızlandıran hızlı çözünen ajanlar olarak kullanılabilir (Javanbakht ve Shaabani 2019).

2.12.2 Poli (vinil alkol)

PVA, $(C_2H_4O)_n$ formülüyle gösterilen sentetik bir polimerdir. Başlangıçtaki vinil asetat polimerinin uzunluğuna ve hidroliz derecesine göre, PVA ürünleri farklı molekül ağırlıklarına (20000–400000 g/mol) sahip olabilir. Günümüzde PVA ticari olarak polivinil asetatından üretilmektedir. Asetat grupları, sulu sodyum hidroksit varlığında metanol ile ester değişimi yoluyla hidrolize edilir (Hernandez vd. 2021). Polivinil alkolün kimyasal yapısı Şekli 2.5'de verilmiştir.



Şekil 2.5 Poli(vinil alkol)’ün kimyasal yapısı.

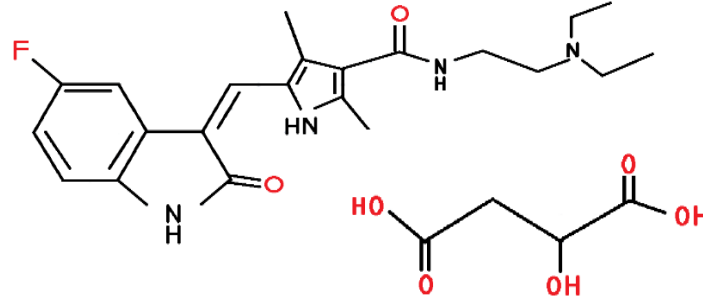
Genel olarak, PVA suda çözünür, etanolde az çözünür ve diğer organik çözücülerde çözünmez. Tatsız ve kokusuzdur. pH, viskozite, kuruma, erime noktası, kırılma indisi ve tutuşma kalıntısı gibi diğer özellikler moleküler ağırlığa ve hidroliz yüzdesine dayanır. Örneğin, kısmen hidrolize edilmiş PVA (% 87–89) suda daha fazla çözünür ve daha fazla esnekliğe ve hidrofobik yüzeylere yapışma özelliğine sahiptir. Öte yandan, yüksek oranda hidrolize edilmiş PVA (% 91–99) organik çözücülerin varlığında daha kararludur ve hidrofilik yüzeylere daha fazla çekme mukavemeti ve yapışma özelliğine sahiptir (Rowe vd. 2009, Hern’andez vd. 2021).

PVA, mekanik özellikleri, yüksek film oluşturma yeteneği, toksik olmaması, suda çözünürlüğü, kanserojen olmaması, hidrofilik yapısı, iyi uyumluluğu ve insan dokuları ve sıvılarında biyolojik olarak parçalanabilirliği nedeniyle biyomedikal alanda en çok kullanılan polimerlerden biridir (Luo vd. 2018, Hassan ve Peppas 2000). Öne çıkan bir nokta, ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmış olan kontakt lensler, ortopedik cihazlar ve ilaç verme sistemleri dahil olmak üzere birçok tıbbi cihazda PVA'nın kullanılmasıdır (Bourke vd. 2003, Bolto vd. 2009). Ayrıca, PVA birçok implante edilmemiş tıbbi malzemede doku yapışma bariyeri olarak, vasküler emboliyi tedavi etmek ve nörolojik rejenerasyonu iyileştirmek için kullanılmıştır. Dahası, menisküs dokularını ve kıkırdakları değiştirmek için implante edilebilir tıbbi malzemelerde PVA kullanımı bildirilmiştir. PVA'nın bu çeşitli uygulamaları, özellikle konak proteininin adsorpsiyonunun istenmediği durumlarda, insan kullanımı için güvenliğini göstermiştir (Baker vd. 2012).

2.12.3 Sunitinib Malat

Sunitinib malat (SM), tümör hücresi çoğalmasını ve anjiyogenezi inhibe eden çok hedefli bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Renal hücreli karsinom (RCC) ve imatinib

dirençli gastrointestinal stromal tümör (GIST) tedavisi için onaylanmıştır Diğer tümör tiplerindeki (hepatosit karsinomu veya küçük hücreli olmayan akciğer kanseri gibi) aktivitesi şu anda çok sayıda klinik çalışmada araştırılmaktadır (Kassem vd. 2012). SM'nin kimyasal yapısı Şekil 2.6'da sunulmuştur.



Şekil 2.6 Sunitinib malatın kimyasal yapısı.

Sunitinib, 4 hafta boyunca günde bir kez 50 mg kapsül olarak oral yoldan verilir ve ardından 6 haftalık tekrarlanan tedavi döngülerinde 2 haftalık dinlenme süresi verilir. Bu dozda en sık görülen yan etkiler yorgunluk, hipertansiyon, ishal, stomatit ve el-ayak sendromudur (Rini 2007). Oral uygulamadan sonra sunitinib gastrointestinal sistemden yavaşça emilir ve yaklaşık 6-12 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Esas olarak CYP 3A4 proteini tarafından aktif N-desetil metabolitine (SU12662) metabolize edilir ve bu enzim tarafından presistemik metabolizmaya tabi tutulur. Sunitinib'in (SU12662) yaklaşık % 95'i (% 90) plazma proteinlerine bağlıdır (Kassem vd. 2012).

Kimyasal olarak N-[2-(Dietilamino)etil]-5-[(Z)-(5-floro-2-okso-1,2-dihidro-3Hindol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirol-3-karboksamid hidrojen (2S)-2-hidroksibütandioat olarak adlandırılan sunitinib malat, $C_{26}H_{33}FN_4O_7$ moleküler formülüne ve 532,56 g/mol ölçülen moleküler ağırlığa sahip turuncu ila sarımsı bir katıdır. 40 mg/mL olarak dimetil sülfoksitte çözünür ve etanol ve suda çok az çözünür. Ayrıca, sunitinib asidik sulu çözeltielerde çözünür (pH 1,2–6,8'de 25 mg/mL). İlacın çözünürlüğü 6,8'den büyük pH değerlerinde hızla azalır. Buna göre, sunitinib Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemine (BCS) göre düşük çözünürlüklü bir bileşik olarak sınıflandırılır (Sodeifian vd. 2020).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Kimyasal Maddeler

Tez çalışmasında kapsülleme için kullanılan polimerlerden poli(vinil alkol) (PVA) (ortalama M_w : 72.000, % 98'in üzerinde saponifikasyon derecesi) Merck (Darmstadt, Almanya) firmasından sağlandı. Diğer polimer, karboksimetil selülozun sodyum tuzu olan sodyum karboksimetil selüloz (NaCMC) (orta viskozite) Sigma Chemical Co. (St. Louis, ABD) firmasından temin edildi.

Sunitinib malat etken maddesi Atabay firmasından (İstanbul, Turkey) hediye olarak alındı.

Diğer kimyasallardan çinko nitrat heksahidrat ($Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$) (% 98) Sigma Chemical Co. (St. Louis, ABD) firmasından temin edildi. Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , $FeCl_3$, $NaOH$ ve HCl (%37) Merck (Darmstadt, Almanya) firmasından alındı.

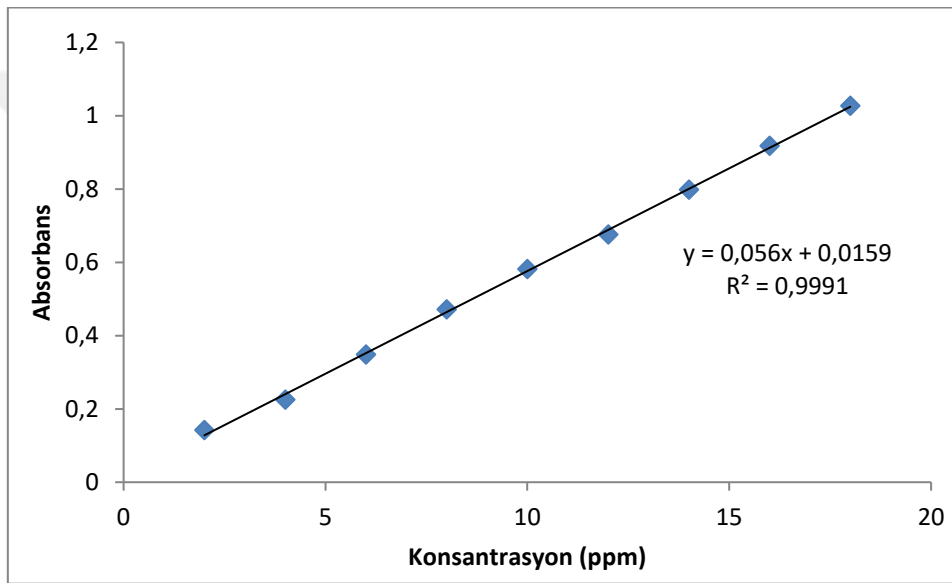
3.1.2 Kullanılan Cihazlar

3.1.2.1 Fourier Transform Infrared Spektrofotometresi (FTIR)

FTIR spektrum analizi için KBr diskler kullanıldı ve spektrumların elde edilmesi 400-4000 cm^{-1} dalga boyu aralığında gerçekleştirildi. CMC, PVA, SM, sentezlenmiş ZnO nanopartikülleri, SM-yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit küreleri, boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit küreleri ve ZnO içermeyen boş CMC/PVA nanokompozit kürelerinin FTIR spektrumları IR Affinity-1 CE (Shimadzu, Japonya) spektrometresi kullanılarak Afyon Kocatepe Üniversitesi Kimya Bölümünde alınmıştır.

3.1.2.2 UV Spektrofotometresi

İlaç yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden SM salım miktarlarının bulunması işlemi Afyon Kocatepe Üniversitesi Kimya Bölümü'ndeki UV spektrofotometresi (Shimadzu UV-1700 Pharma) kullanılarak gerçekleştirildi. UV cihazında, SM'ın en yüksek absorpsiyon yaptığı 428,5 nm dalga boyundaki pik şiddetinden kalibrasyon grafiği (Şekil 3.1) çizilerek kürelerden salınan SM miktarları bulunmuştur.



Şekil 3.1 Sunitinib malatın pH 1,2 HCl ortamındaki kalibrasyon eğrisi.

3.1.2.3 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) ve Termogravimetrik Analiz (TGA)

SM, ZnO nanopartikülleri, CMC, PVA, SM-yüklü ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerinin DSC ve TGA analizleri, Afyon Kocatepe Üniversitesi Kimya Bölümü'nde bulunan Shimadzu (Japonya) marka diferansiyel taramalı kalorimetre ve Shimadzu TG60H (Japonya) marka termogravimetrik analiz cihazı kullanılarak yapıldı. DSC analizi, yaklaşık 5-6 mg toz numune örneğinin alüminyum pan kullanılarak azot atmosferinde 10 °C/dk ısıtma hızında oda sıcaklığından 400 °C'ye kadar ısıtılarak gerçekleştirildi. TGA analizi ise yaklaşık 6-8 mg toz numune örneğinin azot

atmosferinde, platin bir panda oda sıcaklığından 700 °C'ye kadar 10 °C/dk ısıtma hızında ısıtılmasıyla gerçekleştirildi.

3.1.2.4 Taramalı Elektron Mikroskobu-Enerji Dağılımlı X-Işını Spektroskopisi (SEM-EDX)

Nanokompozit kürelerin SEM fotoğrafları, Afyon Kocatepe Üniversitesi Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezindeki (TUAM) EDX ile donatılmış LEO 1430 VP (Almanya) marka taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılarak oda koşullarında uygun büyütme oranları kullanılarak oda koşullarında çekildi. Nanokompozit kürelerin yüzey morfolojisini incelemek için kürelere vakum altında ince bir altın kaplama uygulandı. Enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDX), CMC/PVA-ZnO nanokompozitindeki polimer yapı içinde ZnO'nun varlığını ve dağılımını doğrulamak için kullanıldı.

3.1.2.5 X-Işını Kırınımı (XRD) Analizi

ZnO, ZnO içeren ve içermeyen CMC/PVA küreleri, SM, SM-yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit küreler ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin XRD analizlerini elde etmek için, Afyon Kocatepe Üniversitesi Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezinde (TUAM) bulunan XRD-6000 model (Shimadzu) difraktometre kullanıldı. İlk olarak, tamamen kuruyan küreler toz haline getirildi ve bir numune tutucuya yerleştirildi. Numunelerin taranması, 0° ile 70° arasında değişen bir kırınım açısı (2θ) ile gerçekleştirildi.

3.1.2.6 Optik Mikroskop

Nanokompozit küre çapı ölçümleri için Afyon Kocatepe Üniversitesi Biyoloji Bölümünde bulunan Olympus CH20BIMF200 (Japonya) marka optik mikroskop kullanıldı. Bunun için optik mikroskoba bir oküler mikrometre takıldı ve plakadaki her kürenin çapı x4 objektifle bulundu. Toplamda her formülasyondan yirmi boncuğun çapı ölçüldü.

Ayrıca bu başlıca cihazlara ek olarak aşağıda verilen diğer cihazlar kullanılmıştır.

- Manyetik karıştırıcı (Nüve)
- Çalkalamalı su banyosu (Daihan)
- pH metre
- Etüv (Memmert, Almanya)
- Analitik terazi

3.2 Yöntemler

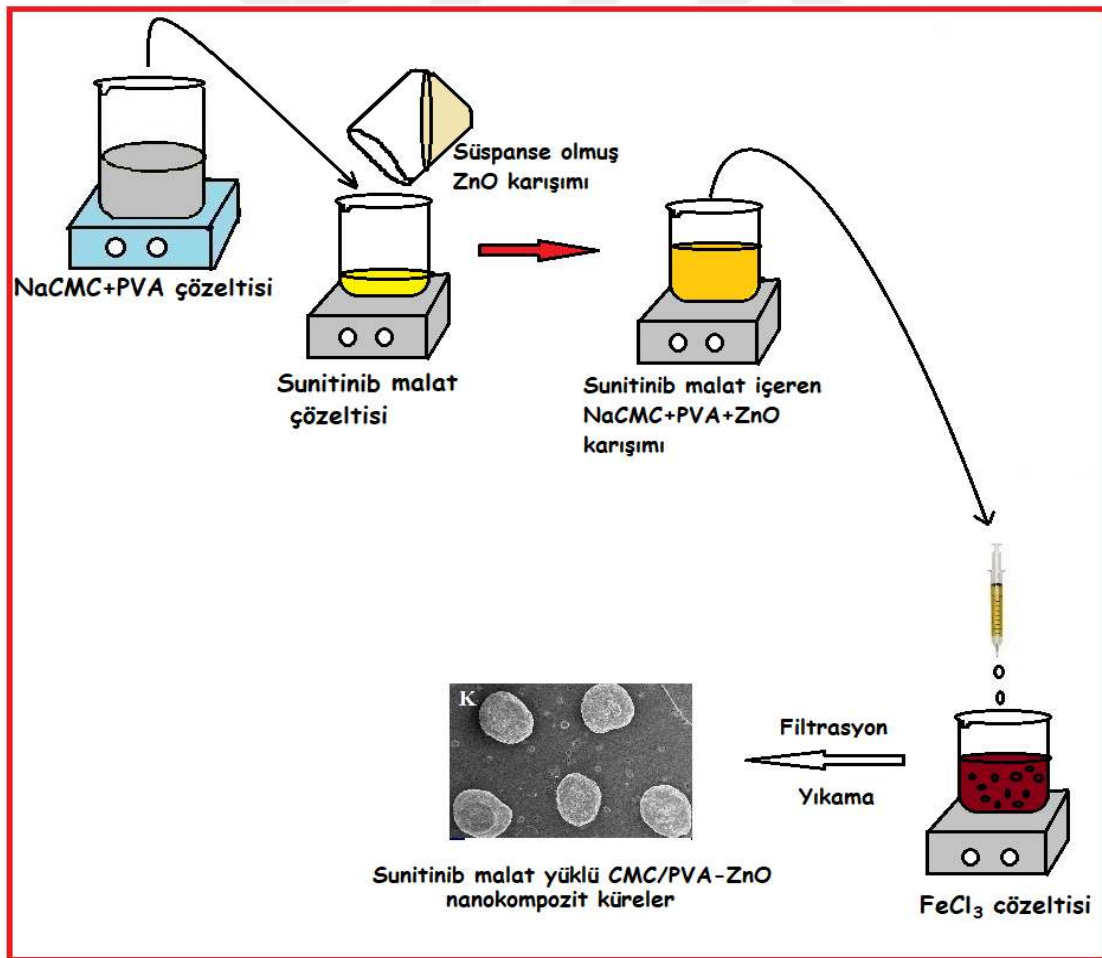
3.2.1 ZnO Nanopartiküllerinin Sentezi

ZnO nanopartiküllerinin sentezi çöktürme yöntemine göre gerçekleştirildi. Başlangıçta, ultra saf suda 0,2 M 100 mL $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ çözeltisi hazırlandı ve su banyosunda yüksek sıcaklığa (yaklaşık 90 °C) kadar ısıtıldı. $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ çözeltisine manyetik karıştırma altında çözeltinin pH'ı 9 olana kadar 1 M NaOH çözeltisi damla damla eklendi. Karıştırma işlemi 30 dakika boyunca devam etti. Beyaz parçacıklar içeren karışım soğumaya ve çökelmeye bırakıldı ve ardından filtrelendi. Beyaz çökelti, pH değeri 7'ye ulaşana kadar damıtılmış su ile birçok kez yıkandı. Daha sonra, 80 °C'lik bir fırında 24 saat kurutuldu (Gunathilake vd. 2020).

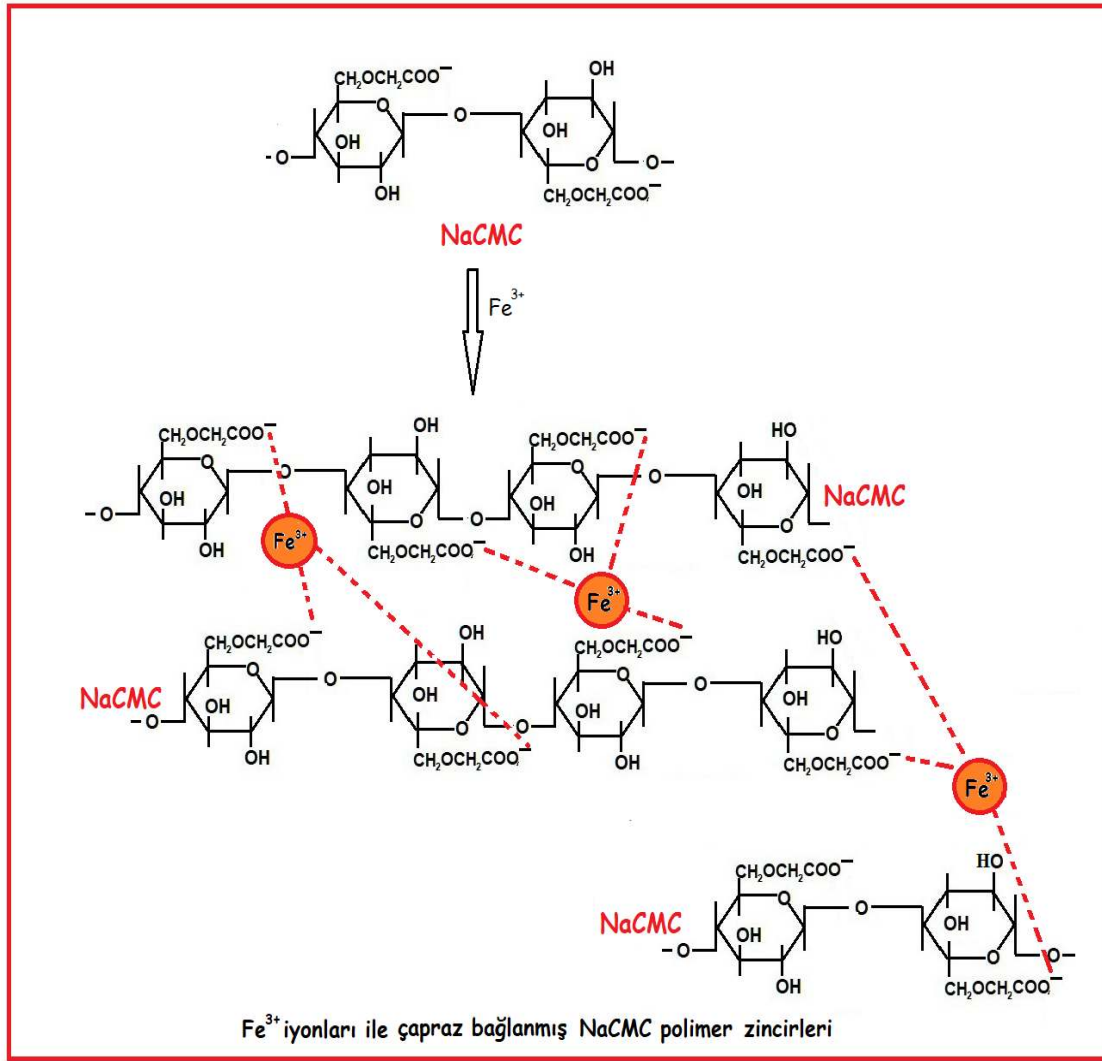
3.2.2 CMC/PVA-ZnO Nanokompozit Kürelerinin Hazırlanması

CMC/PVA-ZnO nanokompozit küre formülasyonları jelleştirme yöntemine göre Fe^{3+} iyonlarıyla çapraz bağlanarak hazırlandı (Bulut 2021). Öncelikle, manyetik karıştırıcıda (Nuve, Türkiye) % 3'lük (m/v) NaCMC çözeltisi gece boyunca karıştırılarak saf su içerisinde hazırlandı. % 8'lik PVA çözeltisi homojen bir çözelti elde edilene kadar yaklaşık 80 °C sıcaklıktaki saf suda karıştırılarak hazırlandı. Çeşitli küre formülasyon oranları için hesaplanan SM miktarları tartıldı ve 1 mL ultra saf su ile karıştırıldı. Manyetik karıştırıcı altında belirli bir süre karıştırıldı. Bunun üzerine, NaCMC ve PVA polimer çözeltileri eklendi ve karıştırmaya devam edildi. Daha sonra, 1 mL saf suda ZnO nanopartikülleri içeren süspansiyon, 5 dakika boyunca ultrasonik bir banyoda süspanse edildi ve ardından SM içeren CMC/PVA polimer karışımına eklendi. Elde

edilen karışım homojen bir sistem elde etmek için bir gece boyunca karıştırıldı. Hazırlanan bu süspansiyon karışımı, küre eldesi için 100 rpm'de karışan belirli derişimdeki (Çizelge 3.1) 50 mL FeCl₃ çözeltisine damla damla eklendi ve karıştırma işlemi 10 dakika sürdürüldü. Küreler filtrelendi ve küre yüzeyindeki reaksiyona girmemiş FeCl₃'ü uzaklaştırmak için birkaç kez saf suyla yıkandı. Küreler oda sıcaklığında bir teflon plaka üzerinde kurutulduktan sonra, 40 °C'lik bir etüvde (Memmert, Almanya) tamamen kurutuldu. Şişme derecesini belirlemek ve karakterizasyon analizlerinde kullanılmak üzere SM içermeyen boş küreler aynı şekilde hazırlandı. Saf NaCMC, CMC/PVA-ZnO ve ZnO içermeyen CMC/PVA'nın SM yüklü kürelerinden oluşan 11 formülasyonunun hazırlanma parametreleri Çizelge 3.1'de sunulmuştur. Nanokompozit kürelerin hazırlanmasına ilişkin önerilen şema Şekil 3.2'de, NaCMC polimerinin Fe³⁺ iyonları ile çapraz bağlanma reaksiyonu ise Şekil 3.3'de verilmiştir.



Şekil 3.2 Nanokompozit kürelerin üretiminin şematik gösterimi.



Şekil 3.3 NaCMC polimerinin Fe^{3+} iyonları ile çapraz bağlanma reaksiyonu.

Çizelge 3.1 SM-yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin hazırlanma koşulları.

Parametre	NaCMC/PVA oranı (m/m)	FeCl ₃ derişimi (M)	% SM (m/m)	% ZnO (m/m)	Çapraz bağlama süresi (dk.)
NaCMC/	NaCMC	0,2	5	5	10
PVA oranı	7/1	0,2	5	5	10
	5/1	0,2	5	5	10
	3/1	0,2	5	5	10
% SM	5/1	0,2	5	5	10
	5/1	0,2	8	5	10
	5/1	0,2	10	5	10
FeCl ₃ derişimi	5/1	0,2	10	5	10
	5/1	0,15	10	5	10
	5/1	0,1	10	5	10
% ZnO	5/1	0,2	10	0	10
	5/1	0,2	10	5	10
	5/1	0,2	10	15	10
	5/1	0,2	10	25	10

3.2.3 Denge Şişme Ölçümleri

ZnO içeren ve içermeyen çeşitli formülasyonlarda üretilen boş CMC/PVA kürelerin % denge şişme dereceleri, 37 °C sıcaklıkta (vücut sıcaklığı) pH 1,2 (mide ortamı) HCl ve pH 7,4 (bağırsak ortamı) fosfat tampon ortamında gravimetrik yöntemle bulundu. Formülasyonların denge şişme derecelerini bulmak için, yaklaşık 0,02 g küre formülasyonu 24 saat boyunca 100 mL şişme ortamında (37 °C) bırakıldı. 24 saatin

sonunda, şişmiş kürelerin yüzeylerindeki fazla sıvı silindikten sonra tartıldı. Denge şişme dereceleri (%) Eş. 3.1 kullanılarak hesaplandı:

$$\text{Denge şişme derecesi (\%)} = \frac{\text{Şişmiş kürelerin kütlesi} - \text{Kuru kürelerin kütlesi}}{\text{Kuru kürelerin kütlesi}} \times 100 \quad (3.1)$$

3.2.4 Tutuklama Verimi (%)

Tamamen kurutulan ve hesaplanan miktardaki nanokompozit küreler agat havanda ezildi ve daha sonra 50 mL pH 6,8 tampon çözeltisine konuldu ve gece boyunca oda koşullarında çalkalanan bir su banyosunda ekstrakte edildi. Ekstraksiyonun sonunda, süspansiyon karışım filtre kağıdından süzüldü ve süzüntü toplandı. Süzüntüdeki SM derişimi, kör olarak pH 6,8 tamponuna karşı 428,5 nm dalga boyunda UV spektrofotometresinde (Shimadzu UV-1700 Pharma) ölçüldü. Nanokompozit kürelerin tutuklama verimini (%) ve küre verimini (%) bulmak için aşağıda belirtilen Eş. 3.2 ve Eş. 3.3 kullanıldı.

$$\text{Tutuklama verimi (\%)} = \frac{\text{Deneyssel olarak bulunan SM miktarı}}{\text{Teorik olarak bulunan SM miktarı}} \times 100 \quad (3.2)$$

$$\text{Küre verimi (\%)} = \frac{\text{Toplam küre miktarı}}{\text{Toplam polimer} + \text{Toplam ilaç miktarı} + \text{ZnO miktarı}} \times 100 \quad (3.3)$$

3.2.5 In Vitro SM Salım Deneyleri

ZnO içeren ve içermeyen kürelerden SM salımı iki farklı pH ortamında (pH 1,2 ve 7,4), NaCMC/PVA oranına, % SM miktarına, FeCl₃ derişimine ve % ZnO içeriğine bağlı olarak incelendi. Özellikle, nanokompozit kürelerdeki ZnO içeriğinin değiştirilmesinin küre salımını ve diğer özelliklerini (tutukma verimi, çap, morfolojik ve karakteristik özellikler vb.) nasıl değiştirdiği önemlidir. Tamamen kurutulmuş SM yüklü nanokompozit kürelerden *in vitro* ilaç salımını incelemek için, 0,3–0,5 mg SM içerecek şekilde hesaplanan küre miktarı tartıldı ve ayrı ayrı 25 mL pH 1,2 HCl çözeltisine ve pH 7,4 fosfat tamponuna konuldu. Kürelerden SM salımı, 37 °C'deki 100 rpm hızla hareket eden çalkalamalı su banyosunda (Daihan WSB-18, Kore) 24 saat süre boyunca belirli

zaman aralıklarında 2 mL numune alınarak incelendi. Her numune alımından sonra salım ortamına 2 mL taze salım çözeltisi eklendi. Alınan numunelerdeki SM miktarını bulmak için numuneler 428,5 nm'de ultraviyole spektrofotometrede (Shimadzu UV-1700 Pharma) analiz edildi.

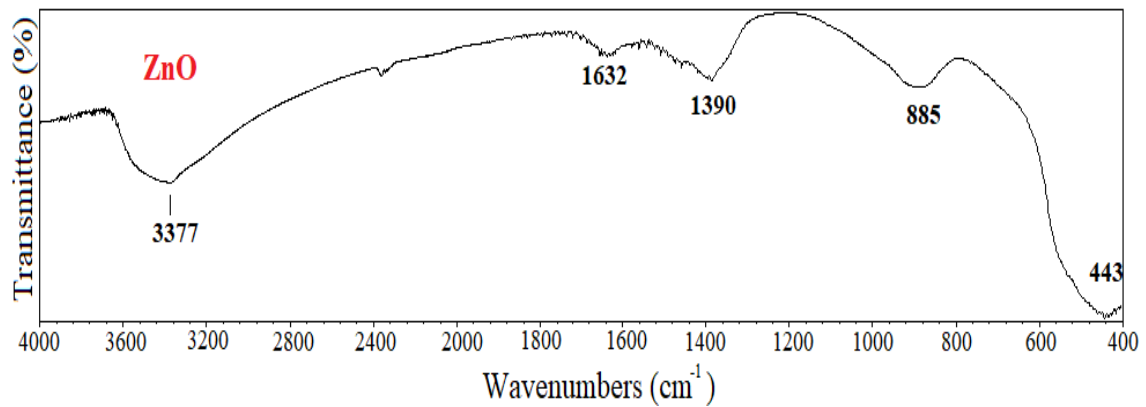


4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Tez çalışmasında kapsülleme polimeri olarak NaCMC ve CMC/PVA blendleri kullanılmıştır. Nanokompozit sistemde kullanılmak için öncelikle ZnO nanopartikülleri çöktürme metoduna göre sentezlenmiştir. Değişik oranlarda ZnO nanopartikülleri ve antikanser ilacı sunitinib malat içeren polimerik sistem, Fe^{3+} iyonları ile çapraz bağlanarak biyonanokompozit küreler oluşturulmuştur. Hem ZnO nanopartikülleri hem de üretilen nanokompozit küreler TGA, DSC, FTIR, SEM-EDX ve XRD analiz yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Nanokompozit kürelerin pH 1,2 ve pH 7,4 in vitro salım davranışı polimer oranı, % SM içeriği, $FeCl_3$ derişimi ve % ZnO içeriğine bağlı olarak incelenmiştir. Nanokompozit kürelerin bu pH koşulları altındaki % denge şişme dereceleri de bulunmuştur.

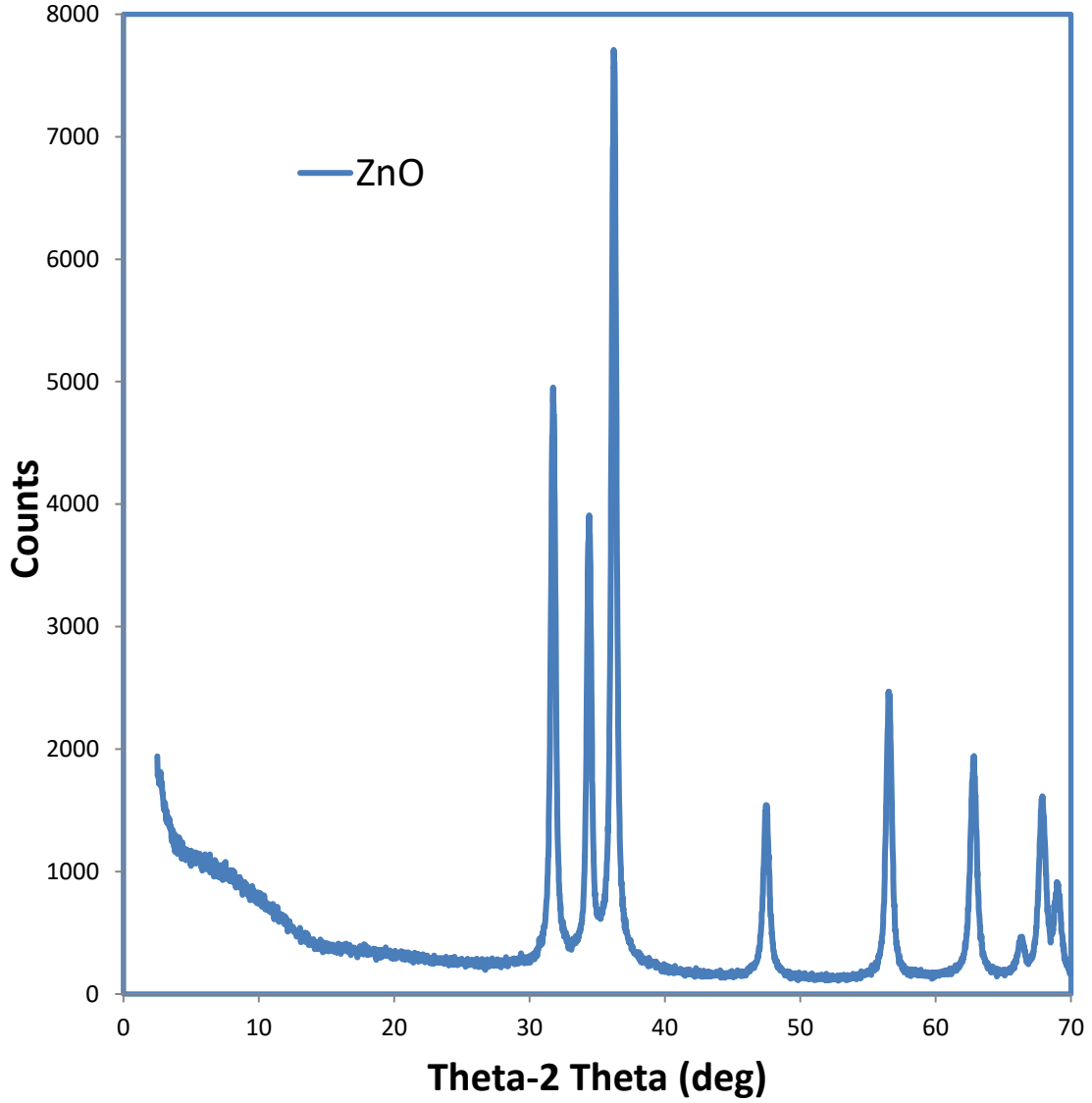
4.1 ZnO Nanopartiküllerinin Karakterizasyonu

Kimyasal çöktürme yöntemi ile sentezlenen ZnO nanopartiküllerinin FTIR spektrumu Şekil 4.1'de verilmiştir. Spektrumda ZnO'nun ana absorpsiyon pikleri 3377, 1632, 1390 ve 443 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Metal oksitlerin absorpsiyon bandları genellikle 1000 cm^{-1} 'in altındadır (Yuvaraja vd. 2017). Bu nedenle, yaklaşık 443 cm^{-1} 'de gözlenen çok keskin ve geniş band ZnO kafesindeki Zn-O gerilme titreşimine atfedilebilir (Hajibeygi vd. 2018).



Şekil 4.1 ZnO nanopartiküllerinin FTIR spektrumu.

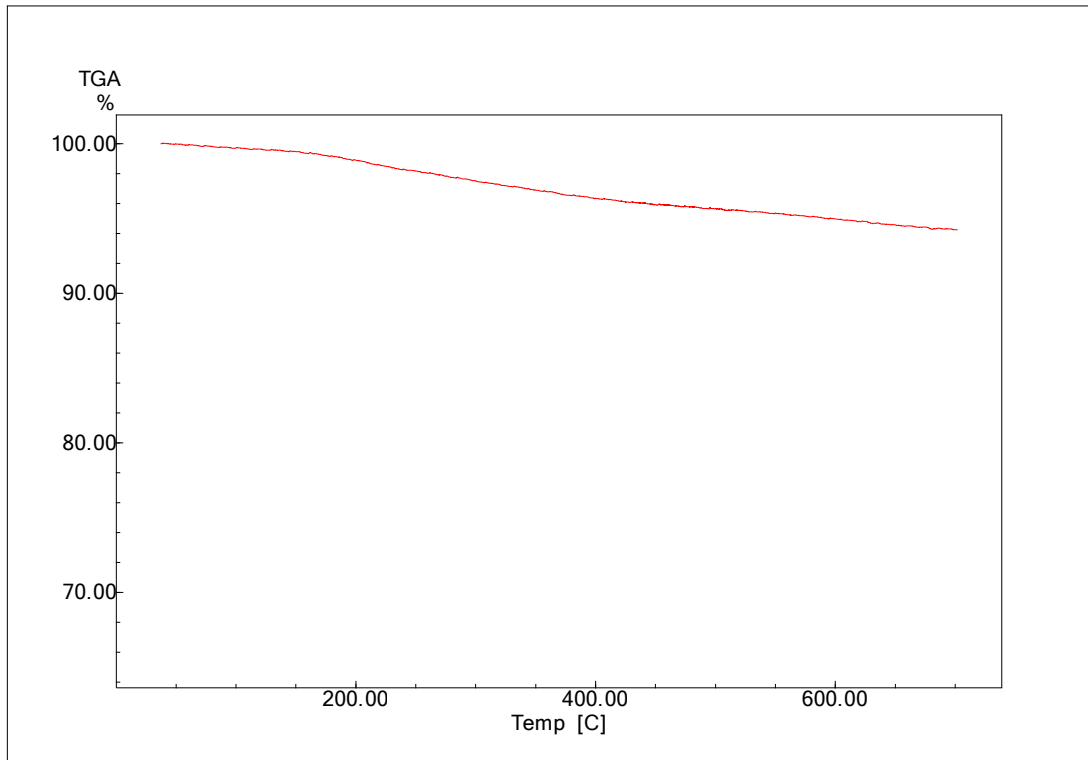
Şekil 4.2’de verilen ZnO nanopartiküllerinin XRD analizi incelendiğinde $2\theta = 31,9, 34,5, 36,4, 47,6, 56,7, 62,9, 67,9$ ve $69,1^\circ$ deki güçlü ve dar pikler, sentezlenen ZnO nanoyapılarının iyi kristalin (altıgen wurtzite) yapısını göstermektedir (Akram vd. 2022). Dolayısıyla keskin kırınım pikleri, ZnO nanopartiküllerinin yüksek kristal yapıya sahip olduğunu göstermiştir.



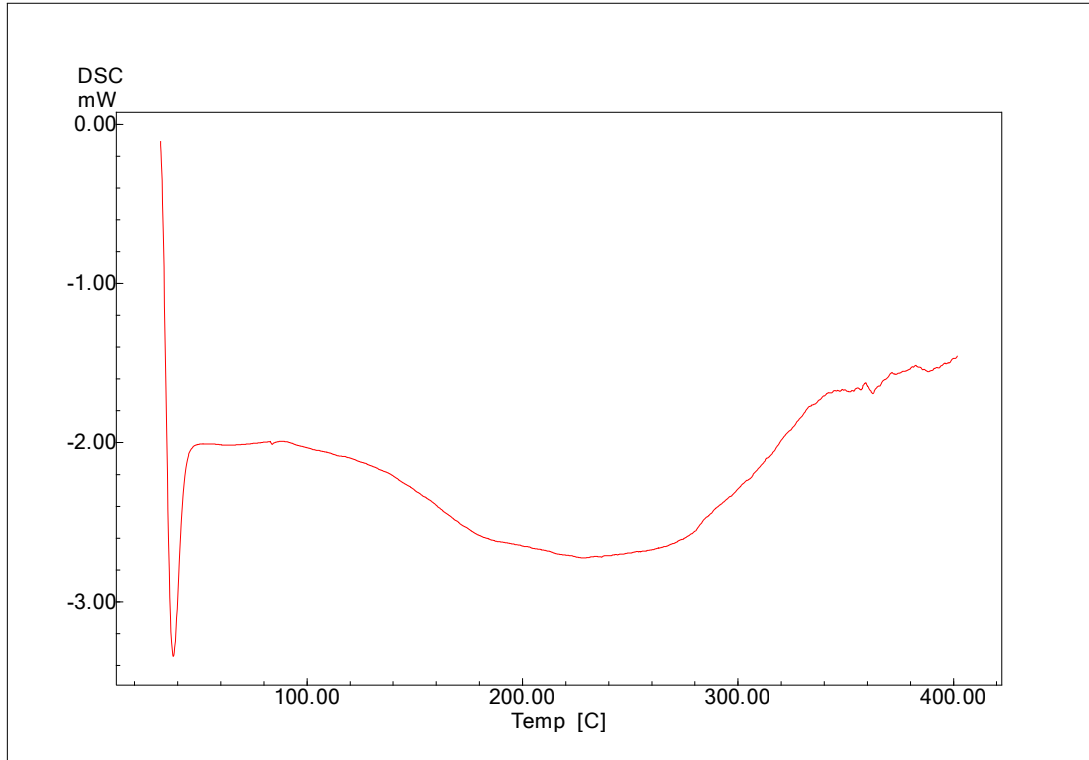
Şekil 4.2 ZnO nanopartiküllerinin XRD analizi.

ZnO nanopartiküllerinin TGA–DSC eğrileri Şekil 4.3 ve 4.5’de gösterilmiştir. TGA analizi, ZnO nanopartiküllerinin azot atmosferinde oda sıcaklığından 700°C ’ye kadar $10^\circ\text{C}/\text{dk}$ ısıtma hızında, DSC analizi ise azot atmosferinde $10^\circ\text{C}/\text{dk}$ ısıtma hızında oda

sıcaklığından 700 °C'ye ısıtılmasıyla gerçekleştirildi. Şekil 4.3'de verilen TGA eğrisi, ZnO nanopartiküllerinin ilk 180 °C'e kadar toplamda yaklaşık % 0,8-0,9 civarı kütle kaybını göstermiş olup, 700 °C'e kadar ise toplamda yaklaşık % 5-6 gibi dikkate değer olmayan bir kütle kaybı meydana gelmiştir. Bu durum ZnO nanopartiküllerinin adsorpladıkları suyun kaybını gösterirken (Nguyen vd. 2020), arta kalan % 94-95 kütle ise nanopartiküllerin termal kararlılığını ifade etmektedir. Şekil 4.4'de verilen DSC termogramında 180 °C civarında küçük bir kütle kaybı ve zayıf bir endotermik pik ile beraber 200-300 °C arasında geniş bir endotermik pik gözlemlendi. Bu durumun sentez koşulları sırasında çinko bazlı komplekslerin yüzeyine adsorbe edilen uçucu yüzey aktif madde moleküllerinin kaybına atfedilebilirken, 382 °C'deki ekzotermik pik çinko oksit nanopartiküllerinin oluşumuna ve organik maddelerin ayrışmasına atfedilebilir.

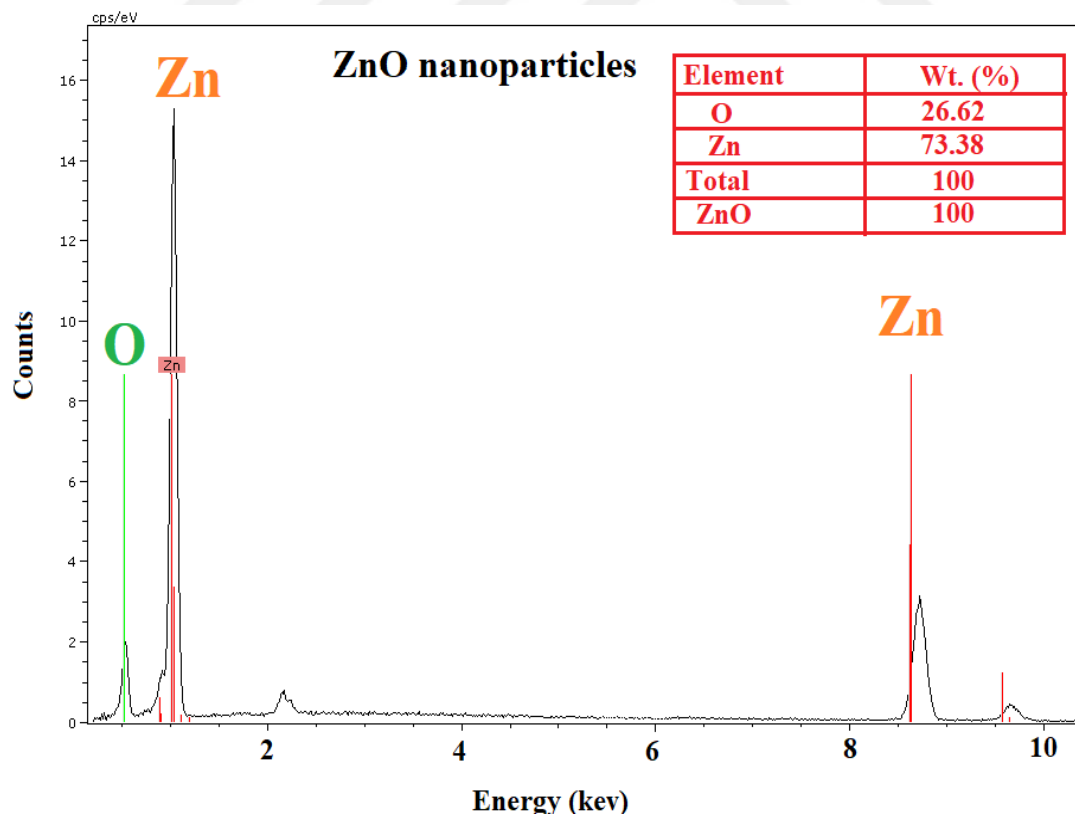
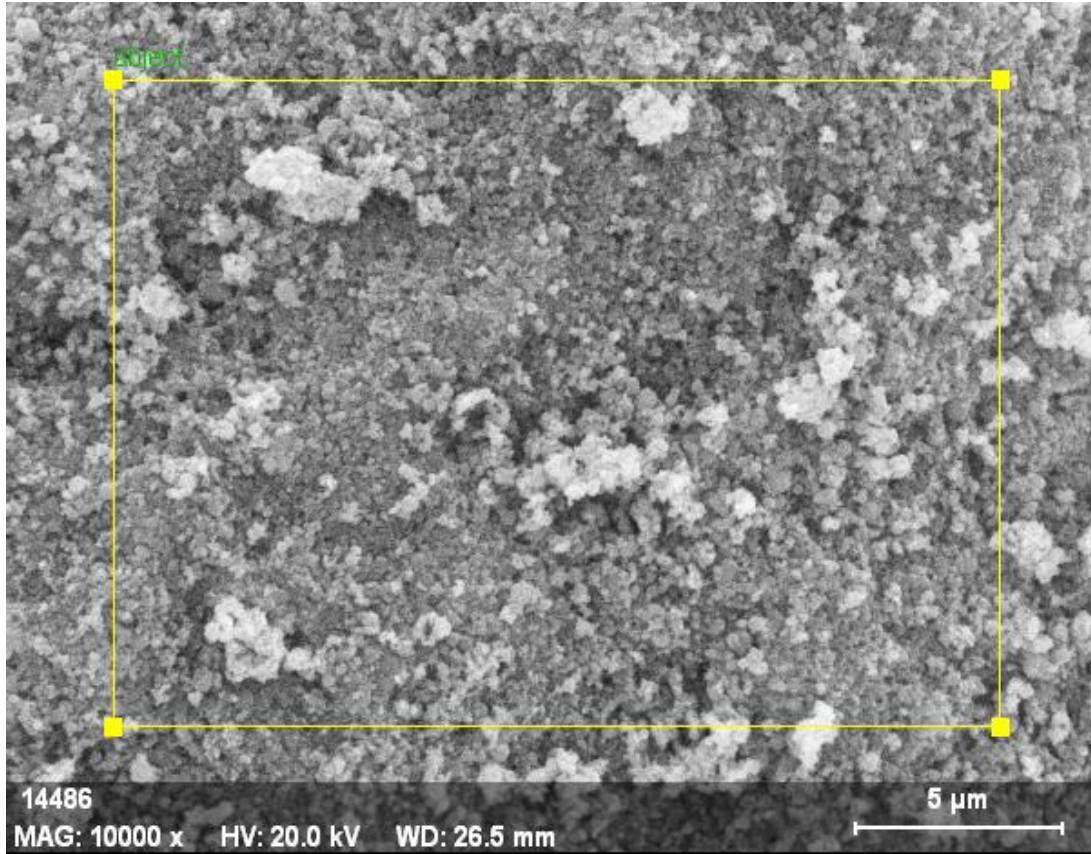


Şekil 4.3 ZnO nanopartiküllerinin TGA termogramı.



Şekil 4.4 ZnO nanopartiküllerinin DSC termogramı.

Şekil 4.5'de gösterilen SEM görüntüsünden, ZnO'in nanopartikül yapıda olduğu ve nanopartiküllerin morfolojisinin de neredeyse küresel bir şekle sahip olduğu açıktır. Enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDX) analizi, ZnO nanopartiküllerindeki elementel Zn ve O sinyalinin varlığını doğrulamaktadır.



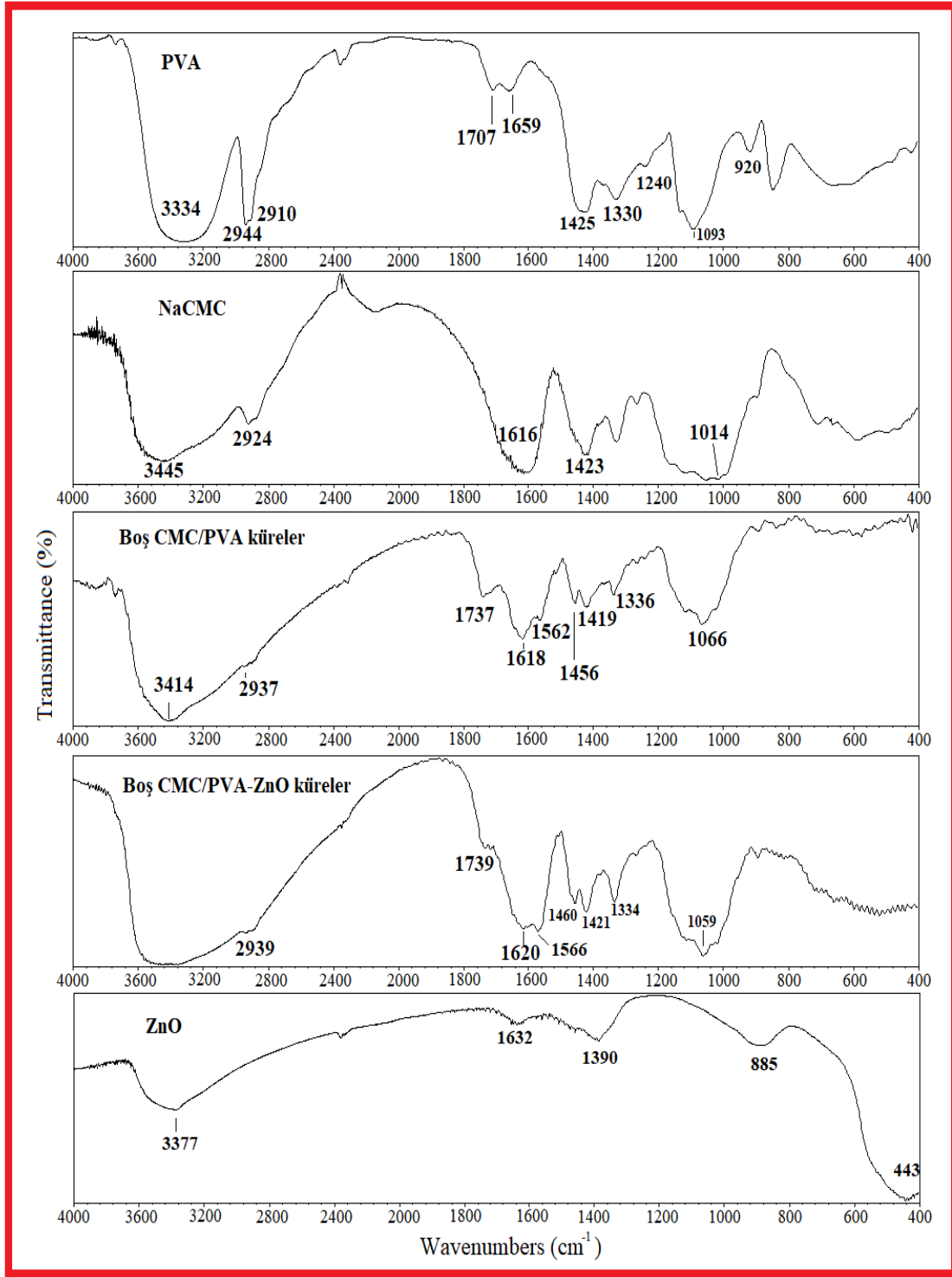
Şekil 4.5 ZnO nanopartiküllerinin SEM-EDX analizi.

4.2 ZnO Nanopartiküllerinin Kontrollü Salım Sistemlerinde Kullanılması

4.2.1 NaCMC, PVA, Boş CMC/PVA Küre, Boş CMC/PVA-ZnO Küre, ZnO ve SM-yüklü CMC/PVA-ZnO Kürelerin FTIR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

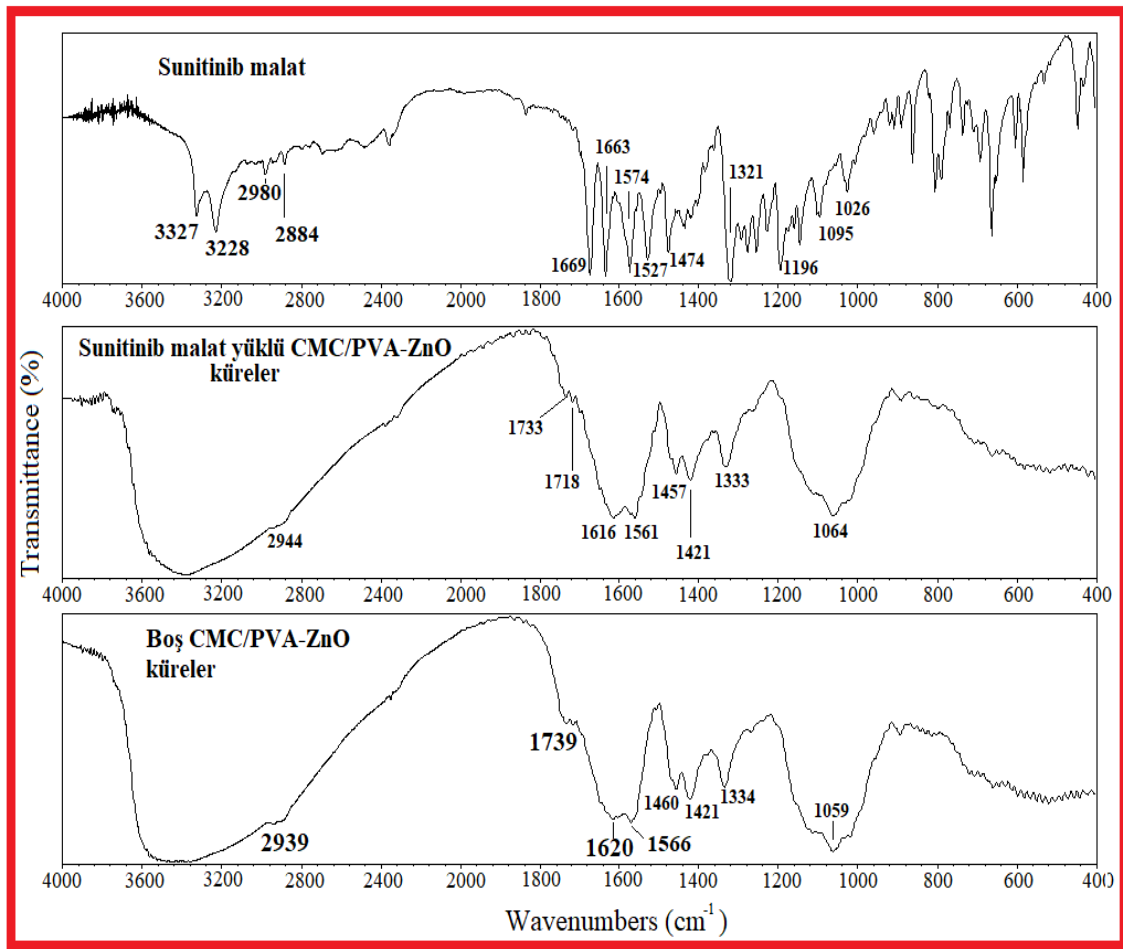
NaCMC, PVA, boş CMC/PVA küre, boş CMC/PVA-ZnO küre, ZnO'nun Şekil 4.6'da verilen FTIR spektrumları NaCMC'un Fe^{3+} iyonları ile çapraz bağlanmasının ortaya konması ve yapıda ZnO nanopartiküllerinin varlığının doğrulanması için alındı. NaCMC'un spektrumunda, $3000\text{-}3600\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen geniş bandın -OH gerilmesine, 2924 cm^{-1} 'de gözlenen bandın alifatik C-H gerilme titreşimine, 1616 ve 1423 cm^{-1} 'deki iki güçlü bandın ise asimetrik ve simetrik COO^- gruplarına ait olduğu düşünülmüştür (Akalin ve Pulat 2018). PVA spektrumu için, 3334 cm^{-1} 'de gözlenen geniş bant O-H gerilmesinden, 2944 ve 2910 cm^{-1} 'de gözlenen iki band ise C-H alifatik gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Ek olarak, PVA'nın C=O ve C-O-C gerilme titreşimleri, PVA'da bulunan hidrolize edilmemiş vinil asetat gruplarından dolayı sırasıyla 1707 cm^{-1} ve 1093 cm^{-1} civarında görünür (Bulut 2014, Bulut and Şanlı 2016).

CMC/PVA boş kürenin spektrumunda ise, 1740 cm^{-1} 'de gözlenen ilave pik, CMC'un karboksil grupları ile Fe^{3+} iyonları arasındaki elektrostatik etkileşimlerden kaynaklanmaktadır (Akalin and Pulat 2018, Bulut 2020). Ayrıca, $1000\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$ bölgesindeki pikler, Fe^{3+} iyonları ve oksijen atomu arasındaki kovalent kısmi bağa atfedilen yoğunlukta bir düşüşü gösterdi (Gholamali vd. 2020).



Şekil 4.6 NaCMC, PVA, boş CMC/PVA küre, boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit küre ve ZnO'in FTIR spektrumları.

Diğer taraftan, CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin FTIR spektrumu saf NaCMC, PVA ve boş CMC/PVA kürelerin IR spektrumları ile karşılaştırıldığında, boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerde 600-400 cm^{-1} aralığında ek pik noktaları kaydedildi, bu da polimer ağında ZnO nanopartiküllerin varlığını doğrulamaktadır. ZnO nanopartiküllerinin spektrumu bölüm 4.1’de tartışılmıştır. Ayrıca, ZnO nanopartiküllerin spektrumu ile karşılaştırıldığında ise yaklaşık 400-600 cm^{-1} ’deki pikin yoğunluğu boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerde aşırı derecede azalmıştır, bu da kompozitin varlığını doğrulamıştır (Sun vd. 2019).



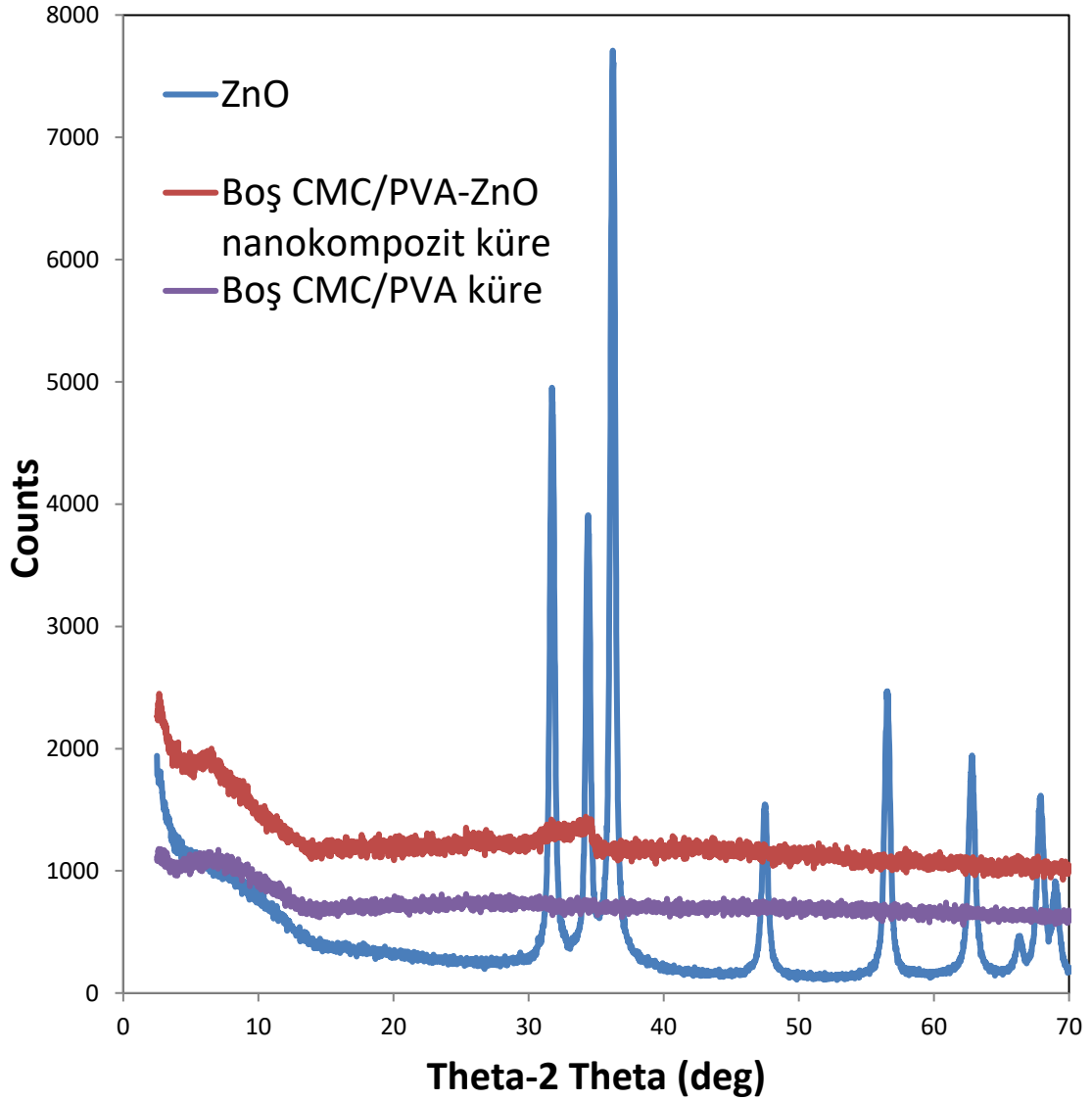
Şekil 4.7 SM, SM-yüklü CMC/PVA-ZnO ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin FTIR spektrumları.

SM, SM-yüklü CMC/PVA-ZnO ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin FTIR spektrumları Şekil 4.7’de verilmiştir. Sunitinib malatın FTIR spektrumu 3228 cm^{-1} (N-H gerilmesi), 2980 cm^{-1} (H-C=C-H grubunda, aril), 2800-2884 cm^{-1} (C-H grubu, alkil),

1669 cm^{-1} (-NH-C=O grubu) ve 1026 cm^{-1} (C-F grubu) gibi güçlü absorpsiyon bantları göstermiştir (Otroj vd. 2020). SM-yüklü kürelerin spektrumu boş kürelerin spektrumu ile karşılaştırıldığında, ilaç moleküllerinin hazırlanan nanokompozit küre gözenekleri içinde hapsolması ve de spektrumda diğer geniş pikler tarafından örtülmüş olması nedeniyle gözlemlenememiştir. Bu durum ilacın kürelerde tam kapsüllenmesi durumuna da atfedilebilir (Bhatt vd. 2019). Ayrıca, % ilaç yükleme oranının az olması da piklerin görülememesinde etkindir (Bulut ve Şanlı 2014). SM-yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin FTIR spektrumunda, 600-400 cm^{-1} aralığında geniş yoğun pik alanı ZnO nanopartiküllerinin varlığına atfedilir.

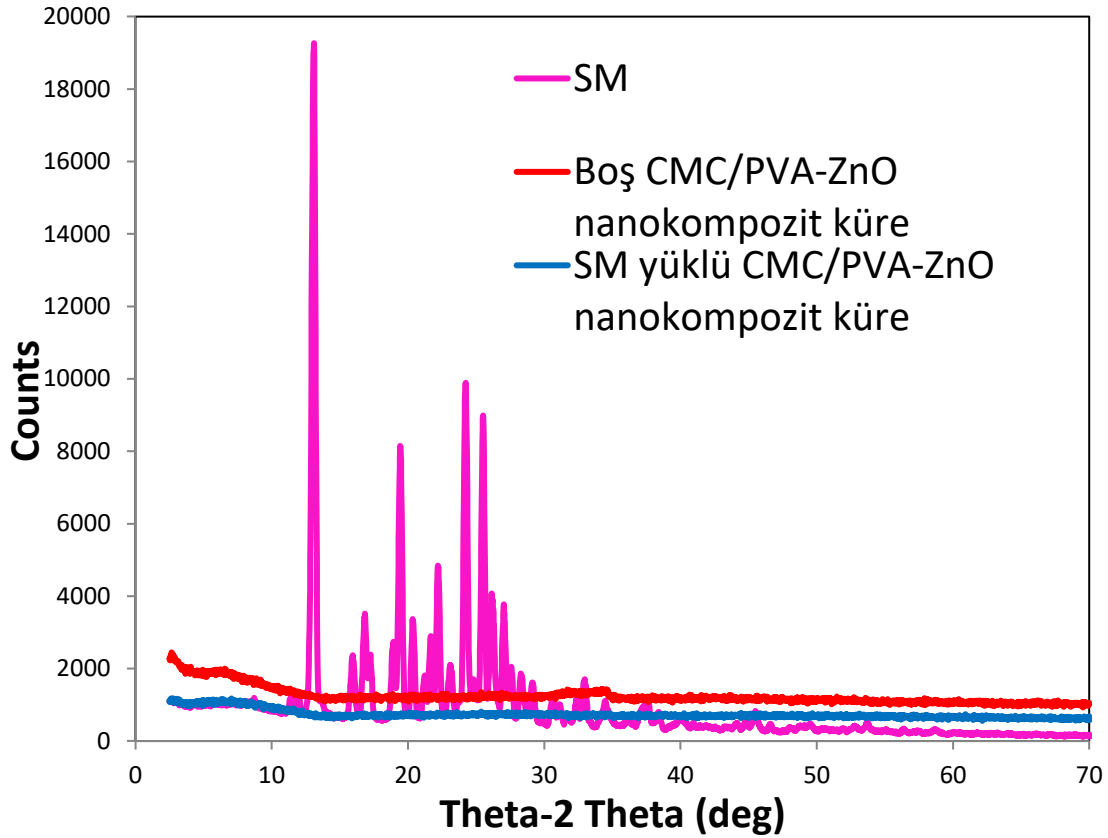
4.2.2 ZnO, Boş CMC/PVA, Boş CMC/PVA-ZnO, SM, SM-Yüklü CMC/PVA-ZnO Nanokompozit Kürelerin XRD Analizlerinin Değerlendirilmesi

XRD analizi, nanokompozit kürelerde hapsedilen ilacı kristallliği ve ZnO nanopartiküllerinin varlığı hakkında bilgi vermesi açısından önemlidir. Şekil 4.8’de ZnO, boş CMC/PVA ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin XRD analizi gösterilmiştir. Bu örneklerin yapıları X-ışını kırınımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen ZnO nanopartiküllerinin XRD analizi bölüm 4.1’de tartışılmıştır. Keskin kırınım pikleri, ZnO nanopartiküllerinin yüksek kristal yapıya sahip olduğunu ortaya çıkardı. Bununla birlikte, boş CMC/PVA ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit küreler 3–15°’de geniş düşük yoğunluklu bir sinyal göstermiştir ve bu da bu malzemelerin amorf yapısını göstermektedir. Ek olarak, polimerik matrise metalik nanopartiküllerin dahil edilmesi nedeniyle sinyalin keskinliği nanokompozitte CMC/PVA polimerinden daha yüksektir (Mozaffari vd. 2023). Ayrıca, ZnO nanopartiküllerinin $2\theta = 31,9$ ve $34,5^\circ$ ’deki keskin pikleri düşük yoğunluklu olarak nanokompozit kürede gözlenmiştir. XRD profilinde diğer nispeten önemli olmayan ZnO piklerinin bulunmaması, CMC/PVA-ZnO nanokompozitindeki ZnO’nun içerik olarak daha az bulunmasına bağlı olabilir (Akram vd. 2022).



Şekil 4.8 ZnO, boş CMC/PVA küre ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin XRD analiz sonuçları.

Şekil 4.9’da, SM, boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit küre ve SM-yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürenin XRD sonuçları verilmiştir. SM’ın 13,3°, 19,5°, 22,4° ve 25,6° kırınım açılarında (2θ) belirgin keskin pikler iyi kristalin yapıda olduğunu göstermiştir (Razmimanesh vd. 2021, Ahmed vd. 2022). SM-yüklü CMC/PVA-ZnO kürelerin X-ışını kırınımında SM’ın hiçbir kırınım pikinin gözlenmemesi ilacın nanokompozit kürelerdeki amorf durumuna atfedilebilir.

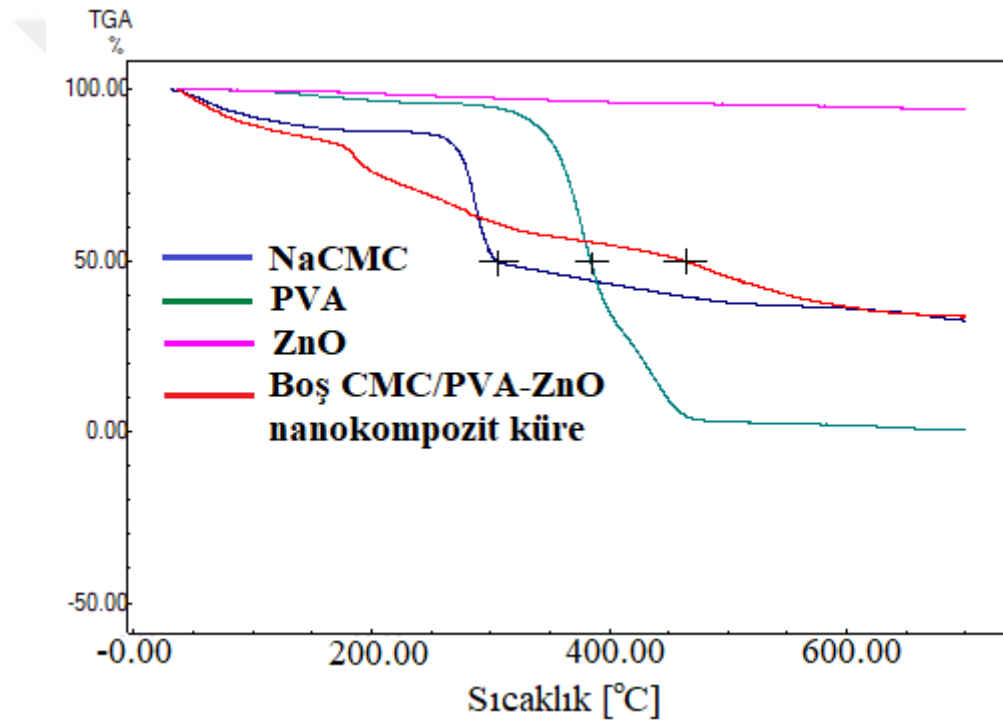


Şekil 4.9 SM, boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit küre ve SM-yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürenin XRD sonuçları.

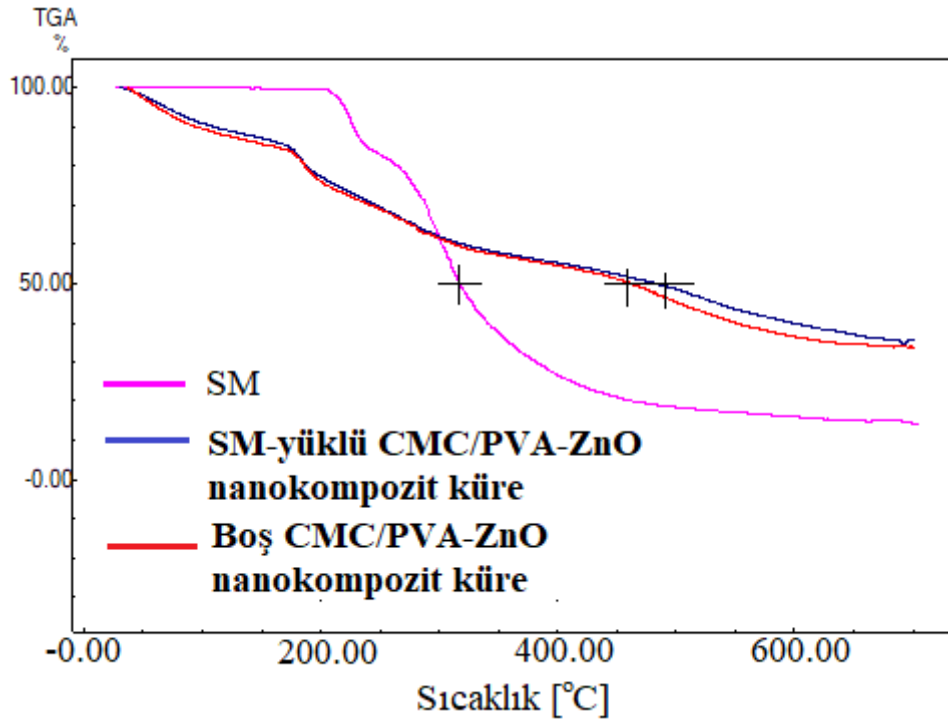
4.2.3 NaCMC, PVA, ZnO, Boş CMC/PVA-ZnO Nanokompozit Küre, SM, SM-Yüklü CMC/PVA-ZnO Nanokompozit Kürelerin TGA ve DSC Termogramlarının Değerlendirilmesi

NaCMC, PVA, ZnO ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin termogravimetrik eğrileri Şekil 4.10’da sunulmuştur. NaCMC’un eğrisinden, ağırlık kaybının üç aşamada gerçekleştiği görülebilir. İlk aşamada 25-180 °C sıcaklık aralığında yaklaşık % 10’luk ağırlık kaybı CMC’un polisakkarit yapısına ve ZnO nanaopartiküllerine bağlı su moleküllerinin kaybına bağlanabilir. 250-310 °C sıcaklık aralığındaki ikinci kütle kaybı, CMC’un bozunması ve ayrışması ile ilişkilidir. 310 ile 550 °C arasında gözlemlenen üçüncü ağırlık kaybı ise, CMC zincirinin polimer omurgasının tamamen bozunmasına yani karbonlu kalıntıların oluşumuna bağlanabilir (Sun vd. 2019). PVA’nın TGA termogramı da yaklaşık 25-300 °C arası su kaybının gerçekleştiği birinci aşama, 300-400 °C arası en büyük ağırlık kaybının gerçekleştiği ikinci aşama ve 400-480 °C arasında

üçüncü ağırlık kaybının gerçekleştiği aşamadır. Bu PVA'nın yapısal ayrışmasını gösterir (Guan vd. 2006). ZnO nanopartiküllerinin TGA termogramı bölüm 4.1'de açıklanmıştır. Diğer taraftan, termogramda NaCMC, PVA ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin yarı ağırlıklarını kaybetmeleri için gereken sıcaklıkların sırasıyla yaklaşık olarak 305 °C, 380 °C ve 410 °C olduğunu görülmüştür. Bu sonuçlar, geliştirilen CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin, küre matrisine dahil edilen ZnO'nun (termal olarak kararlı) varlığı nedeniyle, doğal polimerlerden daha termal olarak kararlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca, CMC ve Fe^{3+} iyonlarının etkileşimi de doğal CMC'un kararlılığını artırmıştır (Sun vd. 2019, Gholamali ve Yadollahi 2020).

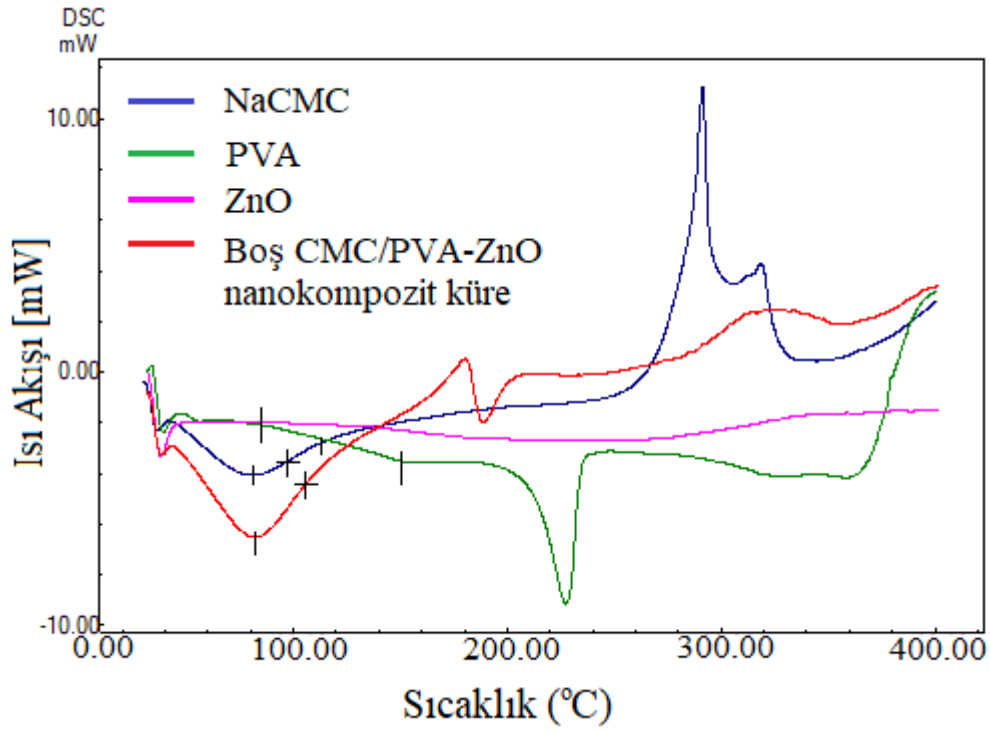


Şekil 4.10 NaCMC, PVA, ZnO ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin TGA analiz sonuçları.



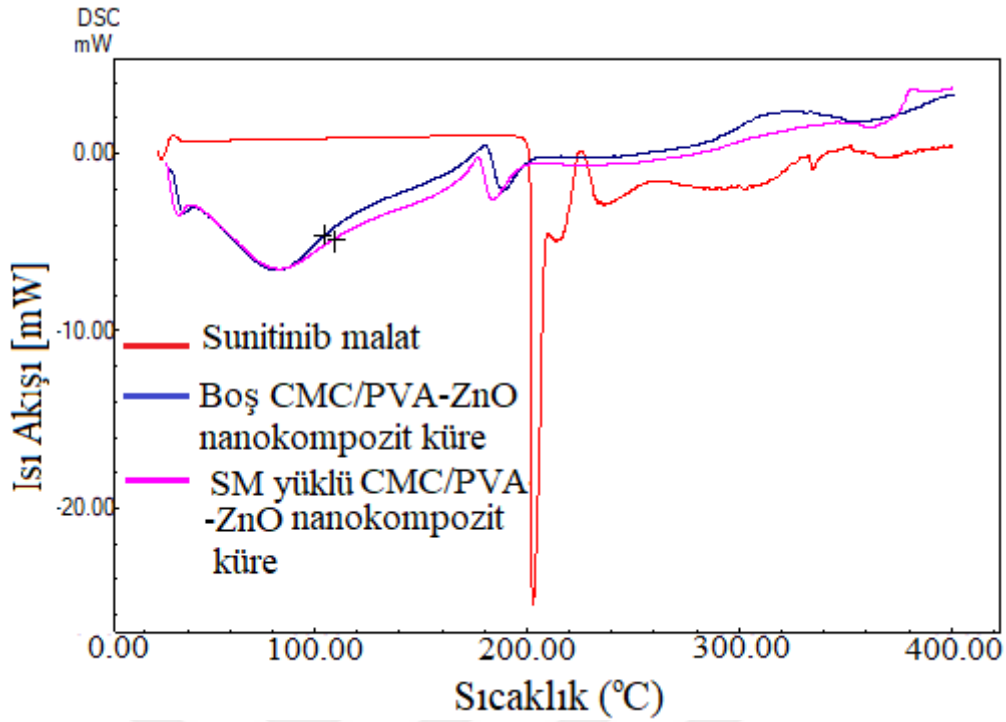
Şekil 4.11 SM, SM-yüklü CMC/PVA-ZnO ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin TGA analiz sonuçları.

SM, SM-yüklü CMC/PVA-ZnO ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin TGA analiz sonuçları Şekil 4.11’de sunulmuştur. SM’in TGA eğrisi, yaklaşık 200-250 °C ve 270-500 °C arasında yaklaşık olarak toplamda % 85’lik iki adımlı bir ağırlık kaybıyla SM’in termal bozunmasını göstermektedir. Termogramda SM, boş CMC/PVA-ZnO ve SM-yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin yarı ağırlıklarını kaybetmeleri için gereken sıcaklıkların sırasıyla yaklaşık olarak 315 °C, 460 °C ve 495 °C olduğunu görülmüştür. Bu sonuçlardan, SM yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden daha yüksek termal kararlılığa sahip olduğunu açıktır. Bu, SM’in polimer karışım yapısına eklenmesinin CMC ve PVA zincirleri ve bu polimer zincirleri ile ZnO arasındaki hidrojen bağı etkileşimlerini artırmasıyla da açıklanabilir. Diğer taraftan, SM’in polimerik zincirler arasına kapsüllenmesiyle artan kararlılığı da sözkonusudur (Bulut 2022).



Şekil 4.12 NaCMC, PVA, ZnO ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin DSC analiz sonuçları.

NaCMC, PVA, ZnO ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin DSC termogramları Şekil 4.12'de sunulmuştur. Camı geçiş sıcaklığı (T_g) ve ekzotermik pikler, NaCMC, PVA ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin ısıtma işlemleri sırasında sergilediği iki temel olaydır. CMC, PVA ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin T_g değerleri sırasıyla yaklaşık olarak 98 °C, 118 °C ve 106 °C tespit edilmiştir. Ekzotermik pikler ise NaCMC için yaklaşık 285 °C ve 319 °C, PVA için yaklaşık eğimi 360 °C 'de başlayan bir pik ve boş CMC/PVA-ZnO nanokompozit küreler için 180 °C ve 312 °C'de tespit edilmiştir. T_g değeri polimer zincirlerinin esnekliğini ve hareketliliğini ifade eder. Şekilde görüldüğü gibi, boş nanokompozit kürelerin T_g değeri NaCMC'un T_g değerinden yüksek olarak NaCMC ile PVA'nın T_g değeri arasında bulunmuştur. NaCMC'un T_g değerinden yüksek T_g değeri büyük olasılıkla CMC'un Fe^{3+} iyonları ile çapraz bağlanması dolayısıyla polimer zincir esnekliği ve hareketliliğinin azalması ile ilgilidir (Erol vd. 2023). Öte yandan, görülen ekzotermik pikler muhtemelen polimerlerin ve nanokompozit kürelerin termal bozunmasını göstermekle birlikte TGA eğrilerinde gösterilen ağırlık kaybı ile ilişkilidir.



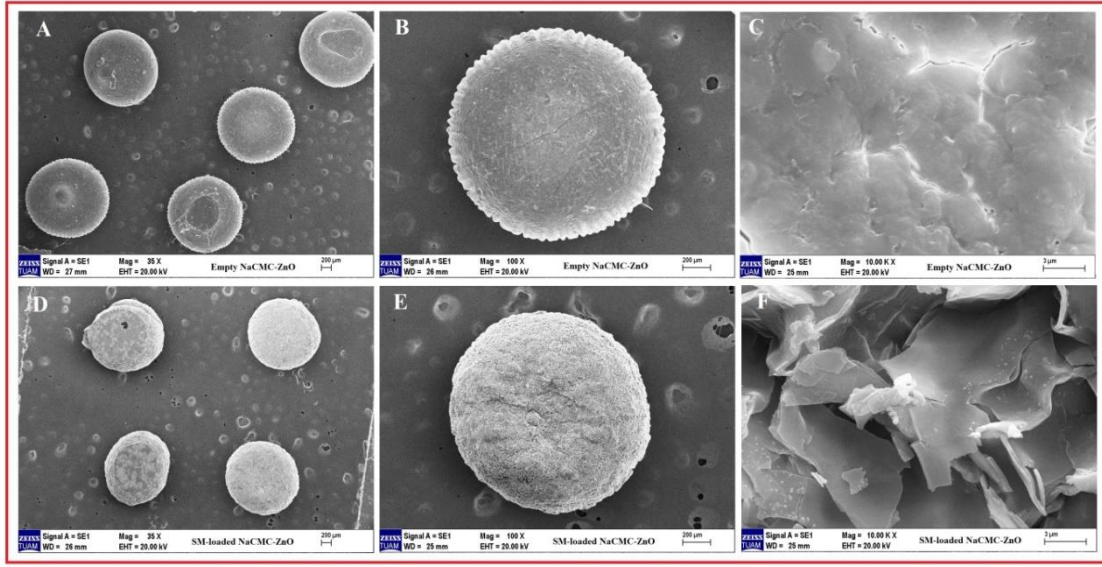
Şekil 4.13 SM, boş CMC/PVA-ZnO ve SM yüklü CMC/PVA-ZnO yüklü nanokompozit kürelerin DSC analiz sonuçları.

DSC analizi SM'nin kristal özelliklerini tanımlamak ve boş ve SM-yüklü kürelerin fiziksel durumunu karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır. Şekil 4.13'de, SM, boş CMC/PVA-ZnO ve SM yüklü CMC/PVA-ZnO yüklü nanokompozit kürelerin DSC analiz eğrileri verilmiştir. Şekil 4.13'den görüldüğü gibi, SM'ın yaklaşık 201-202 °C'de gözlenen ve erime noktasını gösteren endotermik keskin piki, SM'ın kristalin fazda olduğunu göstermektedir (Razmimanesh vd. 2021). SM-yüklü nanokompozit kürelerde, ilacın endotermik erime noktası pikinin kaybolması ilacın nanokompozit polimerik yapıda tamamen hapsediğini doğrulamaktadır. Ayrıca bu durum ilacın kristallik derecesinin azalmasına ve ilacın yapıdaki amorf durumuna atfedilebilir (Razmimanesh vd. 2021). Diğer taraftan, SM-yüklü nanokompozit kürelerin (yaklaşık 110 °C) Tg değeri boş nanokompozit kürelerin Tg değerinden daha yüksek bulunmuştur (yaklaşık 106 °C). Bu durum, polimer yapıya ilaç girmesi ile serbest hacimlerin azalmasına ve böylece polimer zincirlerinin esnekliğinin ve hareketliğinin azalmasına atfedilir.

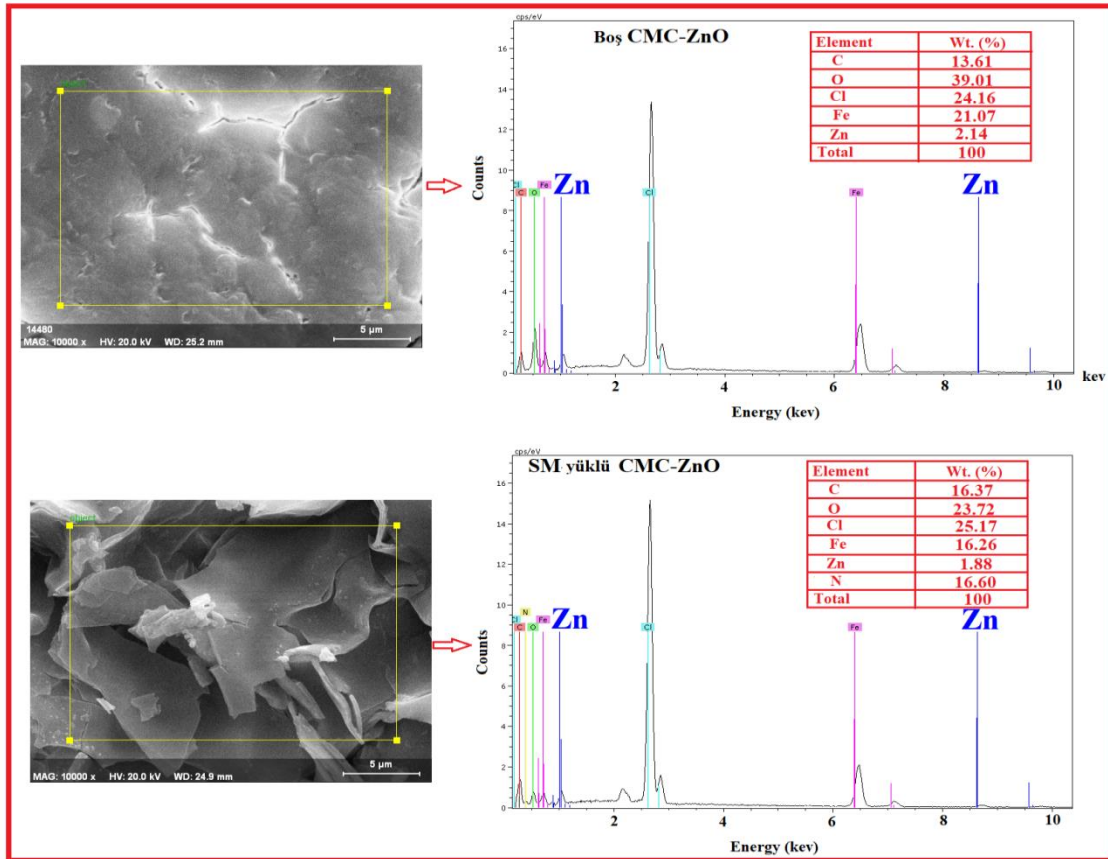
4.2.4 Boş CMC-ZnO, SM-Yüklü CMC-ZnO, Boş CMC/PVA-ZnO, SM-Yüklü CMC/PVA-ZnO Nanokompozit Kürelerin ve ZnO İçermeyen Boş ve SM-Yüklü CMC/PVA Kürelerin SEM-EDX Analizleri

Kürelerin morfolojik görüntüleri SEM kullanılarak 35, 100 ve 10000 kat büyütülerek alınmıştır. Boş CMC-ZnO ve SM yüklü CMC-ZnO nanokompozit kürelerin SEM görüntüleri Şekil 4.14’de, boş CMC/PVA-ZnO ve SM-yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin Şekil 4.16’de, ZnO içermeyen boş ve SM-yüklü CMC/PVA kürelerin Şekil 4.18’de verilmiştir. SEM sonuçları, özellikle boş ve SM-yüklü CMC-ZnO nanokompozit kürelerin oldukça küresel yapıda olduğunu göstermiştir. Diğer taraftan CMC kürelere göre boş ve SM-yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin ve ZnO içermeyen boş ve SM-yüklü CMC/PVA kürelerin şekilsel yapılarının küresellikten biraz saptığı dikkat çekmiştir. Bu durumun çapraz bağlanan polimerin CMC olması ile açıklanabilir. Genel olarak şekillerde boş kürelerin 10000 kat büyütülmüş yüzeyleri oldukça pürüzsüz iken, SM-yüklü küre yüzeylerinin ise daha pürüzlü ve katmanlı olduğu gözlenmiştir. Ayrıca CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin yüzeyleri CMC-ZnO küre yüzeyleri ile karşılaştırıldığında PVA katmanlarının bir sonucu olarak daha fazla kompaktlık gözlemlendi. CMC/PVA-ZnO kürelerde yapıya ZnO nanopartiküllerinin girişi ile özellikle kürelerin küresel yapılarının biraz daha şekilsiz bir küresellik gösterdiği ve yüzeylerinin de daha sıkı ve yoğun özelliği dikkat çekmiştir (Metwally vd. 2022).

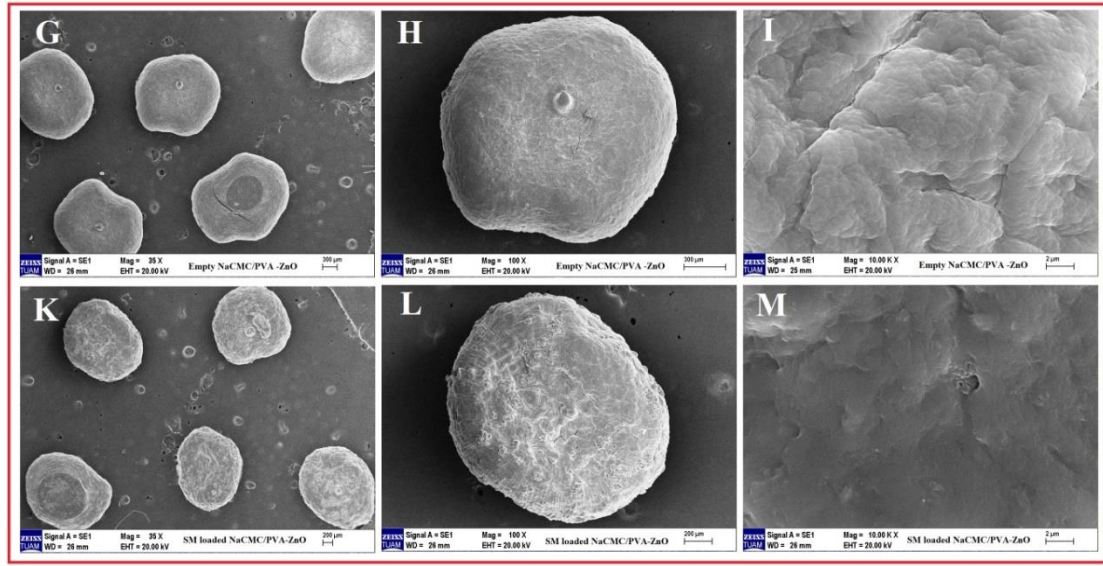
Şekil 4.15’de boş CMC-ZnO ve SM-yüklü CMC-ZnO nanokompozit kürelerin, Şekil 4.17’de boş CMC/PVA-ZnO ve SM-yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin ve Şekil 4.19’da ZnO içermeyen boş ve SM-yüklü CMC/PVA kürelerin SEM-EDX sonuçları sunulmuştur. EDX spektrumlarında, nanokompozit kürelerin yapılarında Zn elementinin piki belirgin bir şekilde gözlenmiştir. Bu durum Şekil 4.15 ve Şekil 4.17’deki nanokompozit kürelerin yapılarında ZnO nanopartiküllerinden varlığını doğrulamaktadır. Ayrıca EDX sonuçlarından SM içeren kürelerde azot elementinin pikinin gözlenmesi yapıda SM’in varlığını da düşündürmektedir.



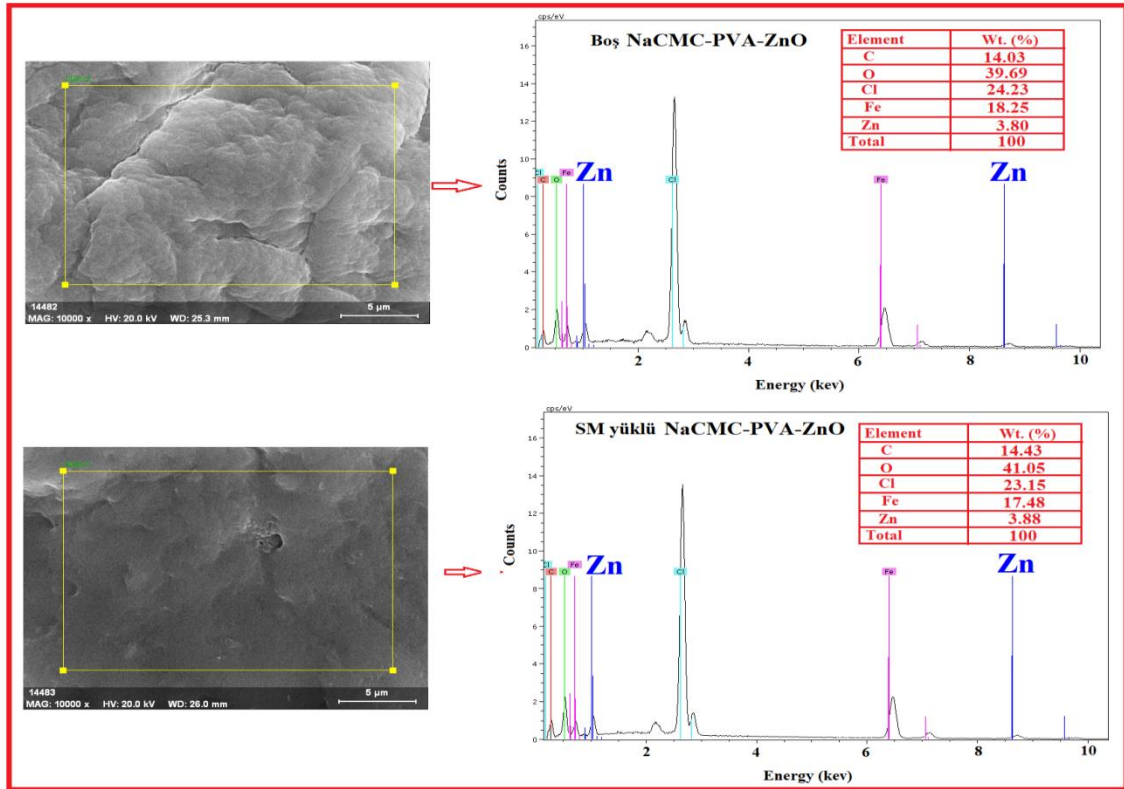
Şekil 4.14 Boş ve SM yüklü CMC-ZnO nanokompozit kürelerin A ve D 35, B ve E 100, C ve F 10000 büyütme SEM görüntüleri.



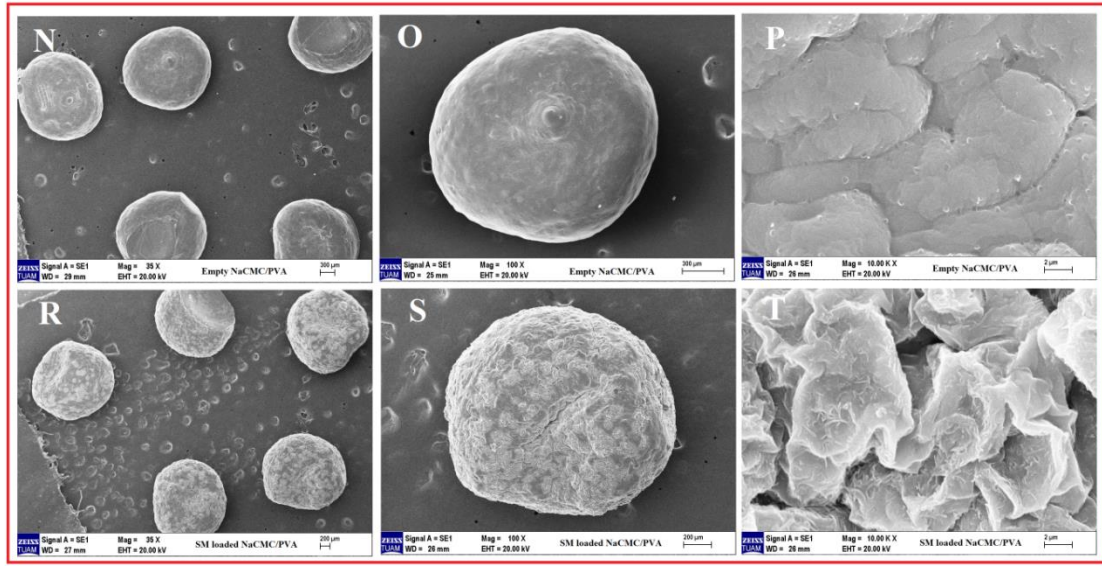
Şekil 4.15 Boş ve SM yüklü CMC-ZnO nanokompozit kürelerin SEM-EDX sonuçları.



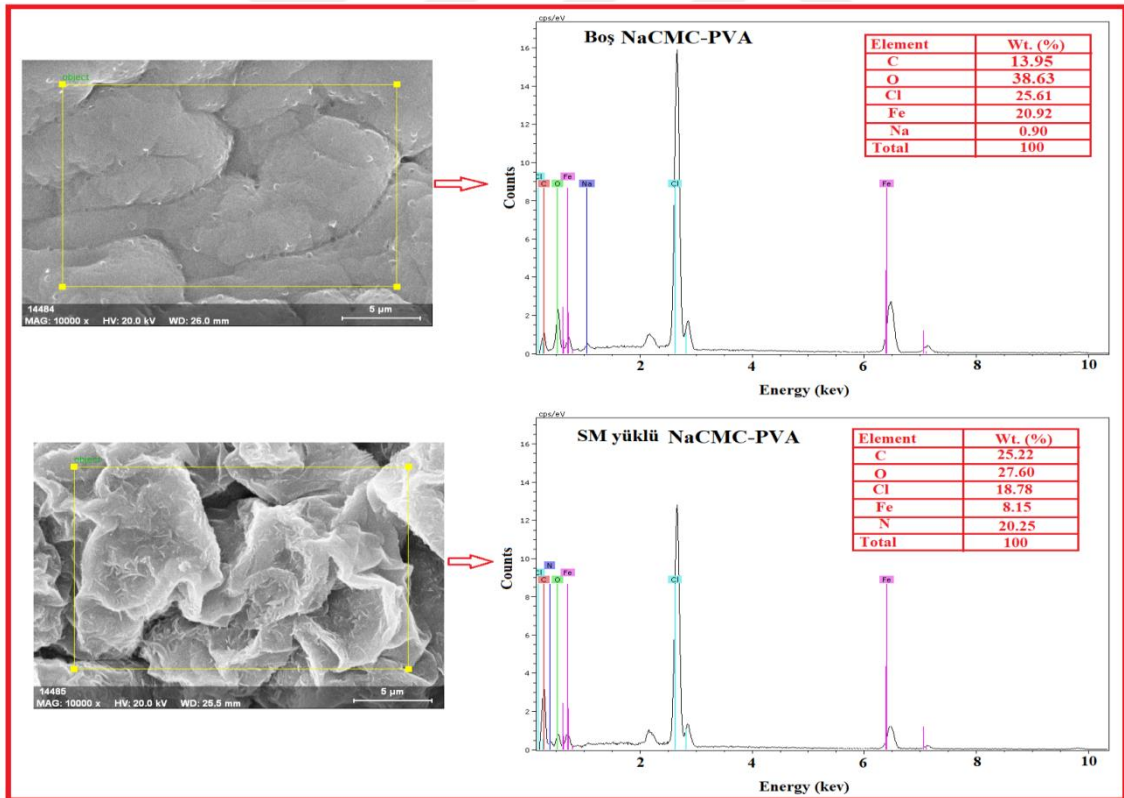
Şekil 4.16 Boş ve SM yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin G ve K 35, H ve L 100, I ve M 10000 büyütme SEM görüntüleri.



Şekil 4.17 Boş ve SM yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin SEM-EDX sonuçları.



Şekil 4.18 Boş ve SM yüklü CMC/PVA kürelerin N ve R 35, O ve S 100, P ve T 10000 büyütmeli SEM görüntüleri.



Şekil 4.19 Boş ve SM yüklü CMC/PVA kürelerin SEM-EDX sonuçları.

4.2.5 NaCMC, NaCMC/PVA-ZnO nanokompozit ve NaCMC/PVA kürelerin % Tutuklama Verimleri, % Küre Verimi ve Küre Çaplarının Değerlendirilmesi

Çizelge 4.1’de verilen SM’ın tutuklama verimi (% T. V.), küre verimi (%) ve küre çapı (µm) sonuçları, polimer matris tipinin ve kürelerin hazırlanma şartlarının sonuçları önemli derecede etkilediği açıktır. Kürelere hapsedilmiş yüksek ilaç miktarı, ilaç israfını azaltması, daha az miktarda kapsülleme materyali kullanılması ve yüksek dozlu ilaç sistemi oluşturulması açısından da önemlidir.

Çizelge 4.1 SM-yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin % tutuklama verimi, % küre verimi ve küre çapı sonuçları (çapraz bağlama süresi: 10 dakika).

Kod	Parametre	CMC/ PVA oranı (m/m)	FeCl ₃ derişimi (M)	% SM (m/m)	% ZnO (m/m)	Tutuklama verimi (T. V.) (%)	Küre verimi (%)	Küre çapı (µm)
K	CMC/ PVA oranı	NaCMC	0,2	5	5	32,25	98,61	1443,1±145,8
L ₁		7/1	0,2	5	5	30,03	97,90	1675,6±67,4
L ₂		5/1	0,2	5	5	31,98	95,17	1682,9±73,4
L ₃		3/1	0,2	5	5	34,68	94,53	1717,2±61,5
L ₂	% SM	5/1	0,2	5	5	31,98	95,17	1682,9±73,4
L ₄		5/1	0,2	8	5	32,32	99,85	1485,4±103,5
L ₅		5/1	0,2	10	5	40,14	98,05	1508,9±51,9
L ₅	FeCl ₃ derişimi	5/1	0,2	10	5	40,14	98,05	1508,9±51,9
L ₆		5/1	0,15	10	5	36,35	97,07	1533,1±91,2
L ₇		5/1	0,1	10	5	35,10	92,00	1576,7±85,7
L ₈	% ZnO	5/1	0,2	10	0	33,91	>102,30	1489,9±65,5
L ₅		5/1	0,2	10	5	40,14	98,05	1508,9±51,9
L ₉		5/1	0,2	10	15	39,63	92,39	1551,4±33,5
L ₁₀		5/1	0,2	10	25	36,09	86,07	1535,1±46,9

Çalışmada hazırlanan nanaokompozit küre çapları, Olympus CH20BIMF200 (Japan) model optik mikroskop kullanılarak ölçüldü ve Çizelge 4.1’de verilmiştir. Her küre formülasyonundan 20 kürenin çapı ölçüldü. Küre çaplarının CMC/PVA oranı, % SM, FeCl_3 derişimi ve % ZnO içeriğine bağılı olarak $1443,1 \pm 145,8 \mu\text{m}$ ile $1717,2 \pm 61,5 \mu\text{m}$ arasında değıştığı ve bu küre çaplarının ise sırasıyla K formülasyonlu NaCMC-ZnO nanokompozitküreler ve L_3 formülasyonlu CMC/PVA-ZnO oranı 3/1 olan nanokompozit kürelere ait olduğı görülmüştür. Bu çap değışiminden kürelerdeki PVA içeriğı arttıkça küre çaplarının büyük ölçüde arttığı açıktır. Literatürdeki daha önceki çalışmalarımızda da (Bulut 2014, Bulut 2020) benzer sonuçlar gözlenmiştir. Diğer taraftan, nanokompozit küre hazırlanma aşamasında, çapraz bağlanmanın CMC’un COO^- grupları ile Fe^{3+} iyonları arasında olması nedeniyle, CMC içeriğı arttıkça daha yoğun çapraz bağlanma ve dolayısıyla daha küçük küreler oluşabilir. % SM içeriğine bağılı olarak çap değışimi incelendiğinde, % 5 SM içeren kürelerde ortalama küre çapı $1682,9 \pm 73,4 \mu\text{m}$ iken, % 10 SM içeren kürelerde ise $1508,9 \pm 51,9 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Ayrıca çapraz bağlama ortamının FeCl_3 derişimi 0,2 M’den 0,1 M’a düşmesiyle küre çapları daha az çapraz bağlanmadan dolayı $1508,9 \pm 51,9 \mu\text{m}$ ’den $1576,7 \pm 85,7 \mu\text{m}$ ’e artmıştır. Diğer taraftan, ZnO içermeyen küre formülasyonlarının ortalama küre çapı $1489,9 \pm 65,5 \mu\text{m}$ olarak bulunurken, diğer % 5, % 15 ve % 25 ZnO içeren nanokompozit küre çaplarının ZnO içermeyen kürelere göre çok az arttığı dikkat çekmiştir. Bu durum da yapıya ZnO girmesi ile ZnO nanopartiküllerinin CMC/PVA polimer matrisindeki polimer zincirleri arası serbest hacimleri işgal etmesi ve polimer yapının içe doğru büzülmesinin engellenmesi ile nanokompozit küre çaplarının arttığı düşünülebilir.

Çizelge 4.1 incelendiğinde nanokompozit kürelerdeki PVA içeriğı ve % SM miktarı arttıkça kürelere hapsedilen ilaç miktarının arttığı görülmüştür. CMC nanokomozit kürelerde % tutuklama verimi 32,25 olarak bulunurken diğer nanokompozit kürelerden PVA miktarı en fazla olan CMC/PVA oranı 3/1 olan nanokompozit kürelerde 34,68 olarak bulunmuştur. PVA miktarına bağılı olarak % tutuklama verimi değıerlerinin artmasının nedeni olarak, PVA miktar artışı ile küre hazırlama çözelti derişiminin ve viskozitesinin artması düşünülebilir. Bu durumda, polimer matris daha fazla SM molekülünü yakalar ve böylece tutuklama verimi yüzdesi artar. Benzer sonuçlara bir

önceki çalışmada (Bulut 2020) ve Sullad ve arkadaşlarının (Sullad vd. 2010) yaptığı çalışmada rastlanmıştır. Ayrıca, PVA'nın hidrofilik yapısı nedeniyle SM molekülleri ve PVA polimer zincirindeki OH grupları arasındaki hidrojen bağları da ilacın polimer matris tarafından tutuklanmasını artırır. Diğer taraftan PVA miktarı arttıkça küre verim değerlerinin azalmasının NaCMC ve PVA polimer karışımında Fe^{3+} iyonları ile çapraz bağlanan polimerin NaCMC olmasıdır. PVA'nın ise moleküller arası etkileşimlerle ortamda bulunması ve küre hazırlama aşamasında kaybından dolayı küre verim değerlerinde azalma olduğu düşünülmüştür. Öte yandan, nanokompozit küreler üç farklı SM oranında (% 5, 8 ve 10) hazırlandı. % SM içeriği % 5'den % 10 arttırıldığında tutuklama verimi değerleri 31,98'den 40,14'e, % küre verim değerleri de 95,17'den 98,05'e artmıştır. Kürelerde % SM içeriğinin artırılması kürelerin % tutuklama verimliliği ve % küre veriminde önemli bir artış sağlamıştır. Kürelerin hazırlanmasında $FeCl_3$ derişimi 0,2 M'dan 0,1 M'a düşürülerek % tutuklama verimi ve % küre verimi değerlerinin değişimi izlenmiştir. Üç farklı $FeCl_3$ derişiminde (0,2, 0,15 ve 0,1 M) hazırlanan kürelerden en yüksek % tutuklama ve % küre verimi 0,2 M $FeCl_3$ ortamında çapraz bağlanan nanokompozit kürelerde sırasıyla 40,14 ve 98,05 olarak bulunmuştur. Bunun nedeni, daha fazla Fe^{3+} ortamında, çapraz bağlayıcı iyonlarının CMC'un yapısındaki daha fazla sayıdaki COO^- grubunu çapraz bağlayarak sıkı bir ağ oluşturması ve bu oluşum esnasında daha fazla ilaç molekülünü tutması ile açıklanabilir (Bulut ve Turhan 2021).

Diğer taraftan, ZnO içermeyen nanokompozit kürelerin % tutuklama verimi 33,91 iken % 5, % 15 ve % 25 ZnO içeren kürelerde % tutuklama verimi sırasıyla 40,14, 39,63 ve 36,09 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlardan, ZnO içeren kürelerde ilacın tutuklanmasının arttığı görülmüştür. İlaç yükleme yüzdesindeki artış iki nedenle açıklanabilir. Öncelikle hazırlanan nanokompozit kürelerin içerisinde ZnO nanopartiküllerinin bulunması ile kürelerde yüksek miktarda boş alan oluşmakta ve böylece bu durum küre içine daha fazla ilaç molekülünün nüfuz etmesine neden olmaktadır. İkinci neden olarak da SM ve ZnO nanopartikülleri arasında hidrojen bağı ve elektrostatik etkileşimlerden dolayı ilaç yükleme yüzdesi artmıştır. Elde edilen sonuçlardan, ZnO nanopartiküllerinin eklenmesiyle SM'nin hazırlanan nanokompozit kürelere kapsüllenmesinin arttığı sonucuna varılabilir (Gholamali and Yadollahi 2020). Ancak % 5 ZnO içeren kürelerle

% 15 ZnO içeren kürelerin % tutuklama verim değerleri birbirine çok yakın iken % 25 ZnO içeren kürelerde tutuklama verimi % 15 ZnO içeren kürelerin tutuklama verimine göre düşmüştür. Bu sonuç ise % 25 ZnO içeren kürelerde polimer zincirleri arasındaki boşlukların yeterince dolması (ZnO ve SM molekülleri) ile daha fazla ilaç molekülünü alamaması ile açıklanabilir. Diğer taraftan kürelerde % tutuklama verimi ile doğrusal olarak % küre verimi değerleri de değişmiştir.

4.2.6 Hazırlanan Kürelerin % Denge Şişme Dereceleri

Farklı formülasyonlarda hazırlanan SM içermeyen kürelerin 24 saat sonunda pH 1,2 ve pH 7,4 ortamındaki % denge şişme dereceleri Çizelge 4.2’de sunulmuştur. Çizelge 4.2’den, Fe^{3+} iyonları ile iyonik çapraz bağlı CMC nanokompozit kürelerin pH 7,4 ortamında parçalandığı, pH 1,2 ortamında ise % denge şişme derecesinin $249,73 \pm 6,36$ olduğu görülmüştür. Ayrıca bütün kürelerde pH 1,2 ortamındaki şişme değerleri pH 7,4 fosfat tamponu ortamına göre çok daha düşük bulunmuştur. COO^- grupları içeren anyonik bir polimer olan CMC’un, Fe^{3+} iyonları ile iyonik çapraz bağlı CMC kürelerindeki şişme derecesi, $COOH$ ve OH grupları arasında hidrojen bağları nedeniyle pH 1,2 ortamında daha düşük bulunmuştur. Ancak, pH 7,4 ortamında, Fe^{3+} iyonları ile tampon ortamındaki Na^+ iyonlarının yer değiştirmesi (karboksil gruplarının kısmen iyonlaşması) ve elektrostatik itmelerden dolayı şişme derecesi artmıştır (Gholamali and Yadollahi 2020). Bu durum CMC/PVA nanokompozit kürelerde CMC miktar artışı ile şişme değerlerinin artışı da açıklamaktadır. Benzer sonuca daha önceki çalışmada da rastlanmıştır (Bulut 2020).

CMC/PVA nanokompozit kürelere $FeCl_3$ etkisini incelemek için, CMC/PVA oranı 5/1 olan kürelerin çapraz bağlayıcı derişimi 0,2 M’den 0,1 M’a değiştirildi. Her iki şişme ortamında da $FeCl_3$ derişimi azaldıkça şişme değerlerinin arttığı, özellikle 0,1 M $FeCl_3$ ortamında çapraz bağlanan kürelerin pH 7,4 ortamında parçalandığı dikkat çekmiştir. Çapraz bağlayıcı derişiminin azalması polimer zincirleri arası çapraz bağlanmanın azalarak daha gevşek bir yapının oluşmasına ve böylece şişme değerlerinin artmasına neden olmuştur.

Çizelge 4.2 Farklı formülasyonlarda hazırlanan boş kürelerin denge şişme dereceleri (%) (çapraz bağlama süresi 10 dk.).

Parametre	CMC/ PVA oranı (m/m)	FeCl ₃ derişimi (M)	% ZnO (m/m)	Denge şişme derecesi (%)	
				pH:1,2	pH:7,4
Polimer oranı	NaCMC	0,2	5	249,73±6,36	parçalı
	7/1	0,2	5	254,50±6,55	631,37±4,62
	5/1	0,2	5	248,33±10,82	444,13±11,30
	3/1	0,2	5	198,00±8,48	420,43±5,01
FeCl ₃ derişimi	5/1	0,15	5	406,93±6,01	1753,67±77,57
	5/1	0,1	5	589,67±0,58	parçalı
% ZnO	5/1	0,2	0	246,97±4,10	438,93±22,22
	5/1	0,2	15	595,37±3,56	846,93±13,34
	5/1	0,2	25	629,40±17,06	1017,67±14,19

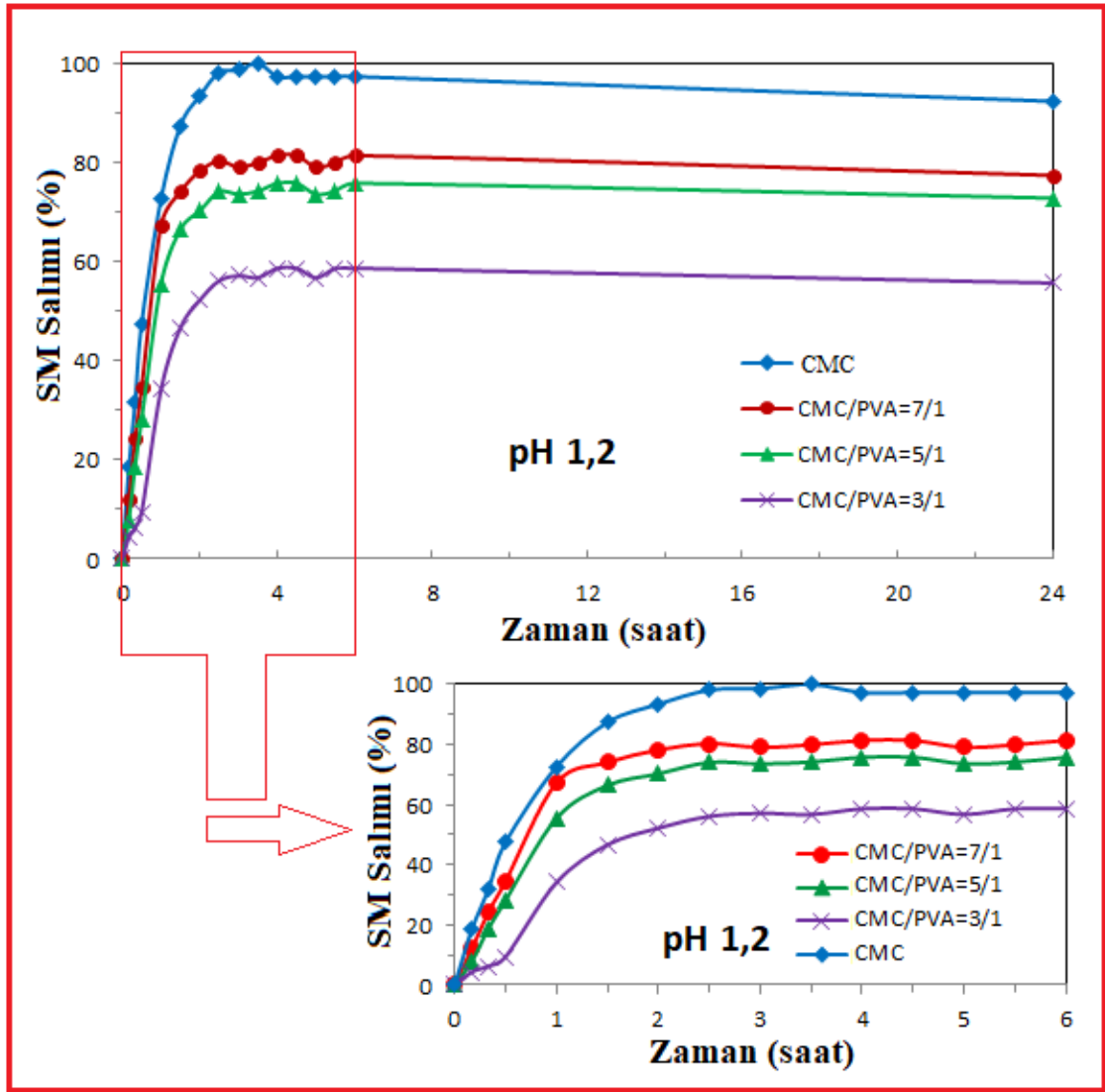
ZnO nanopartikül içeriğinin nanokompozit kürelerin şişme derecesi üzerine etkisi incelendiğinde (Çizelge 4.2) ise ZnO nanopartikülleri içermeyen kürelere göre ZnO içeren kürelerin her iki şişme ortamında daha yüksek şişme derecesi gösterdiği ve şişme derecesinin % ZnO içeriği arttıkça da arttığı açıktır. CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerin şişme derecesinin artması, farklı morfolojiye, boyutlara ve yüzey yüklerine sahip ZnO nanopartiküllerinin varlığına atfedilir. Yüklü ZnO nanopartikülleri, birikmiş iyon ozmotik basıncını nötürleştirerek daha fazla su molekülünün yapıya girmesine dolayısıyla kürelerin şişmesine yol açar. İlaveten, polimer matriste ZnO nanopartiküllerinin varlığı polimerik ağının genişlemesine ve matris içindeki gözeneklerin ve serbest alanların artmasına ve böylece kürelerin daha fazla su çekmesine neden olabilir (Yadollahi vd. 2016, Zare-Akbari vd. 2016). Dahası, ZnO nanopartikül varlığı çapraz bağlanmanın azalmasına neden olarak daha yüksek şişme derecelerine sebep olmuş olabilir (Zare-Akbari vd. 2016).

4.3 CMC, CMC/PVA-ZnO Nanokompozit ve CMC/PVA Kürelerden SM'nin Kontrollü Salımı

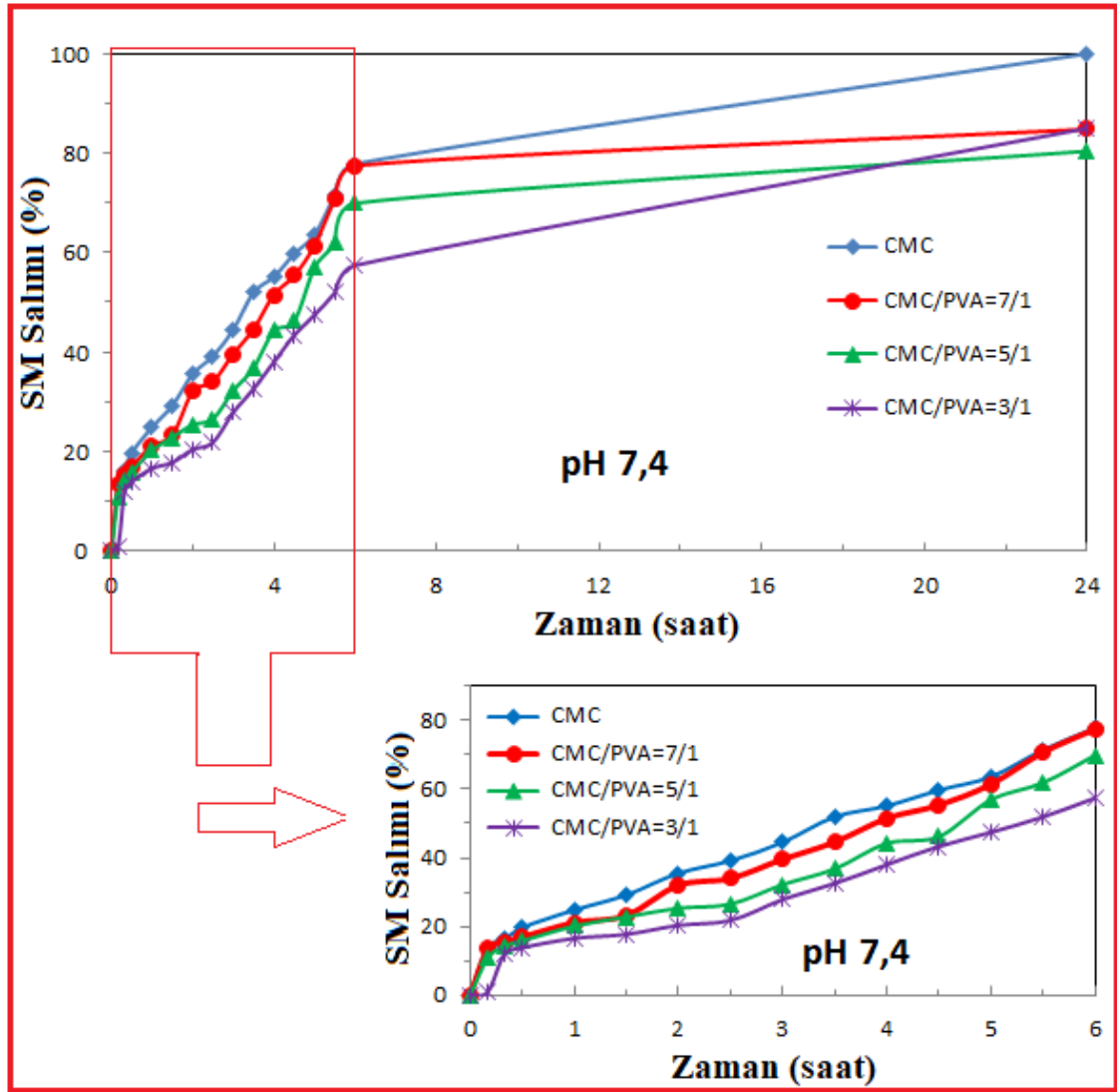
Çalışmada, CMC, CMC/PVA-ZnO nanokompozit ve CMC/PVA kürelerden *in vitro* SM salımı, CMC/PVA oranına, % SM içeriğine, % ZnO içeriğine ve çapraz bağlayıcı derişimine bağılı olarak incelenmiştir.

4.3.1 CMC/PVA Oranının SM Salımına Etkisi

Nanokompozit kürelerden CMC/PVA oranının SM salımına etkisinin incelenmesi amacıyla, SM içeriğı % 5, ZnO içeriğı % 5, FeCl₃ derişimi 0,2 M ve çapraz bağlanma süresi 10 dakika sabit tutularak CMC ve CMC/PVA oranı 7/1, 5/1 ve 3/1 olan nanokompozit küreler hazırlandı ve bu kürelerden SM salımına CMC/PVA oranının etkisi iki farklı pH ortamında (pH 1,2 ve pH 7,4) sırasıyla Şekil 4.20 ve 4.21'de verilmiştir. SM salımı, 37 °C'deki su banyosunda pH 1,2 HCl ve pH 7,4 fosfat tamponu ortamlarında 24 saat süre ile gerçekleştirildi. Şekil 4.20 ve 4.21 incelendiğinde, her iki pH ortamında da CMC nanokompozit kürelerden SM salımı, CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden SM salımından daha hızlı gerçekleşmiştir. Diğer taraftan, yapıya PVA girmesi ile kürelerin daha kontrollü salım davranışı gösterdiği açıktır. Polimer yapıda CMC içeriğinin artması dolayısıyla daha fazla COO⁻ grubu arasında itici kuvvetin artması demektir. Bu ayrıca, polimer matristeki CMC içeriğı arttıkça, CMC'un aşırı hidrofilik yapısı nedeniyle matrisin şişmesinin de artması gerçeğine atfedilebilir (Rao vd. 2012). Çizelge 4.2'de verilen şişme sonuçları da bu durumu desteklemektedir. Wang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (2011), Fe³⁺ iyonları ile çapraz bağlama ve dondurarak çözme (FT) döngüsü teknikleri kullanarak poli(vinil alkol) ve sodyum karboksimetilselülozdan oluşan bir dizi pH'a duyarlı hidrojel boncuklar hazırlamışlar ve bu boncuklarda sığır serum albümininin salımını incelemişlerdir. CMC içeriğindeki artışla veya PVA içeriğindeki azalmayla birlikte kümülatif salımın arttığını bulmuşlar ve hidrojin şişme oranının salınım hızını düzenleyebileceğini ifade etmişlerdir (Wang vd. 2011).



Şekil 4.20 pH 1,2 ortamında CMC ve CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden SM salımına polimer oranının etkisi.



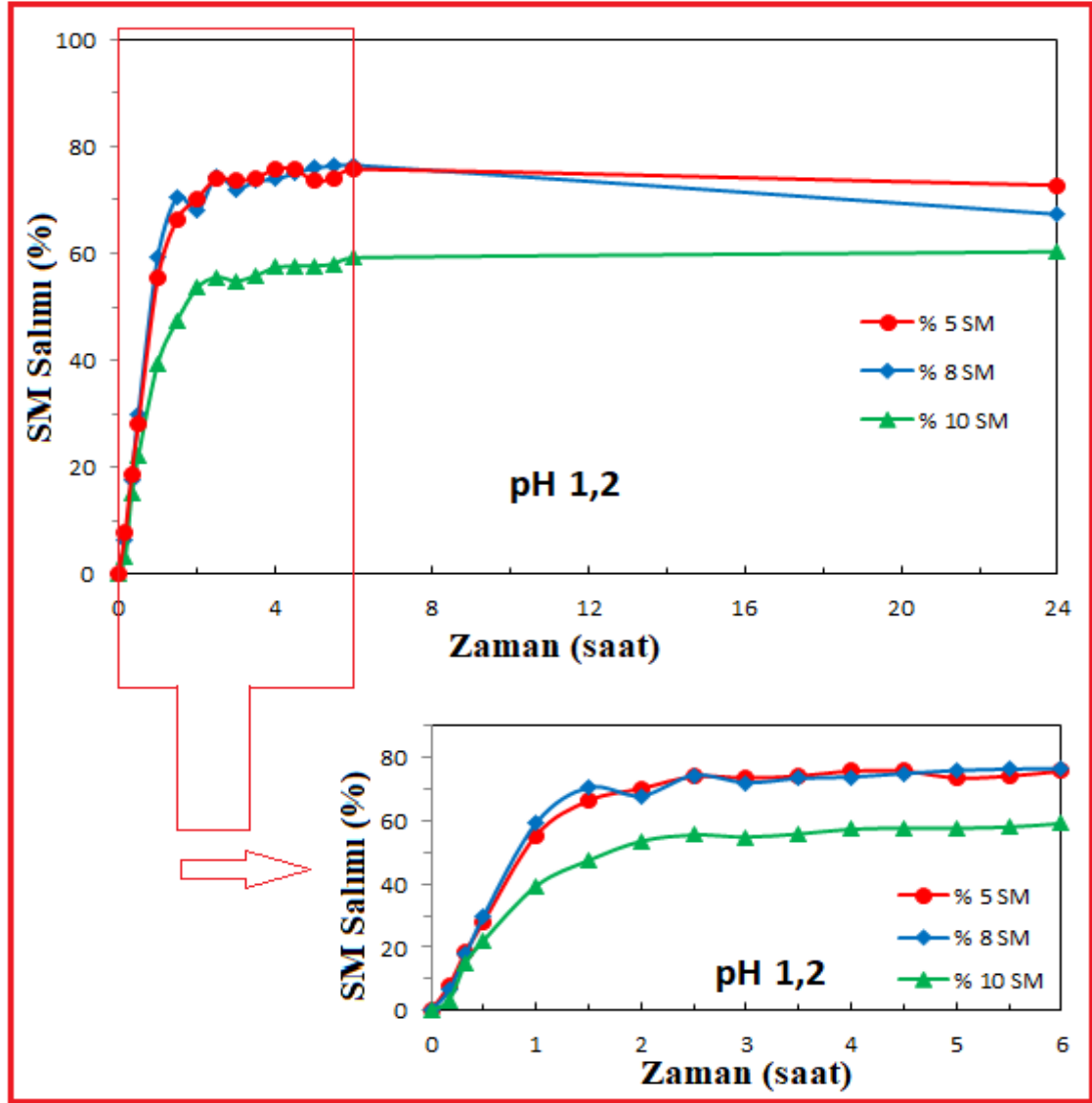
Şekil 4.21 pH 7,4 ortamında CMC ve CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden SM salımına polimer oranının etkisi.

Sonuç olarak, her iki pH ortamında 24 saat boyunca SM'ın daha kontrollü salımı, yüksek tutuklama verimi ve küre şekillerinin daha iyi olması nedeniyle çalışmanın geri kalanı için CMC/PVA oranı 5/1 seçilerek çalışmalar devam ettirilmiştir.

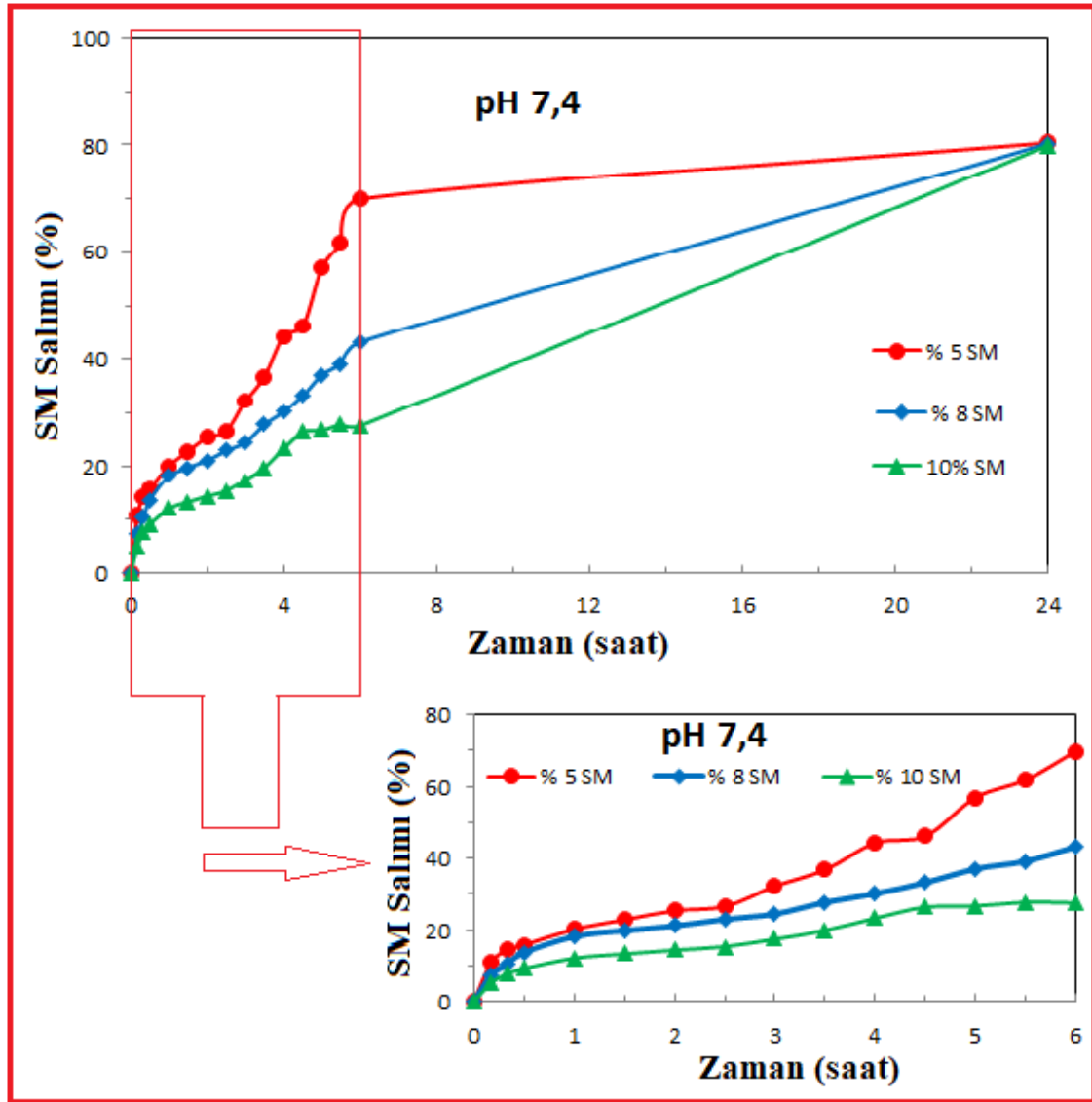
4.3.2 % SM İçeriğinin SM Salımına Etkisi

İlaç salımını etkileyen en önemli parametrelerden biri de polimer yapıdaki ilaç miktarıdır. Çalışmada, CMC/PVA oranı 5/1, ZnO içeriği % 5, FeCl₃ derişimi 0,2 M ve çapraz bağlanma süresi 10 dakika sabit tutularak % SM içeriği % 5, % 8 ve %10 olan

nanokompozit küreler oluşturuldu ve bu kürelerden SM salımı 37 °C'deki su banyosunda pH 1,2 ve pH 7,4 tampon çözeltilerinde 24 saat süreyle gerçekleştirildi. Farklı ilaç yüzdeleri içeren nanokompozit kürelerden SM salım sonuçları Şekil 4.22 ve 4.23'de sunulmuştur.



Şekil 4.22 pH 1,2 ortamında CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden SM salımına % SM içeriğinin etkisi.



Şekil 4.23 pH 7,4 ortamında CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden SM salımına % SM içeriğinin etkisi.

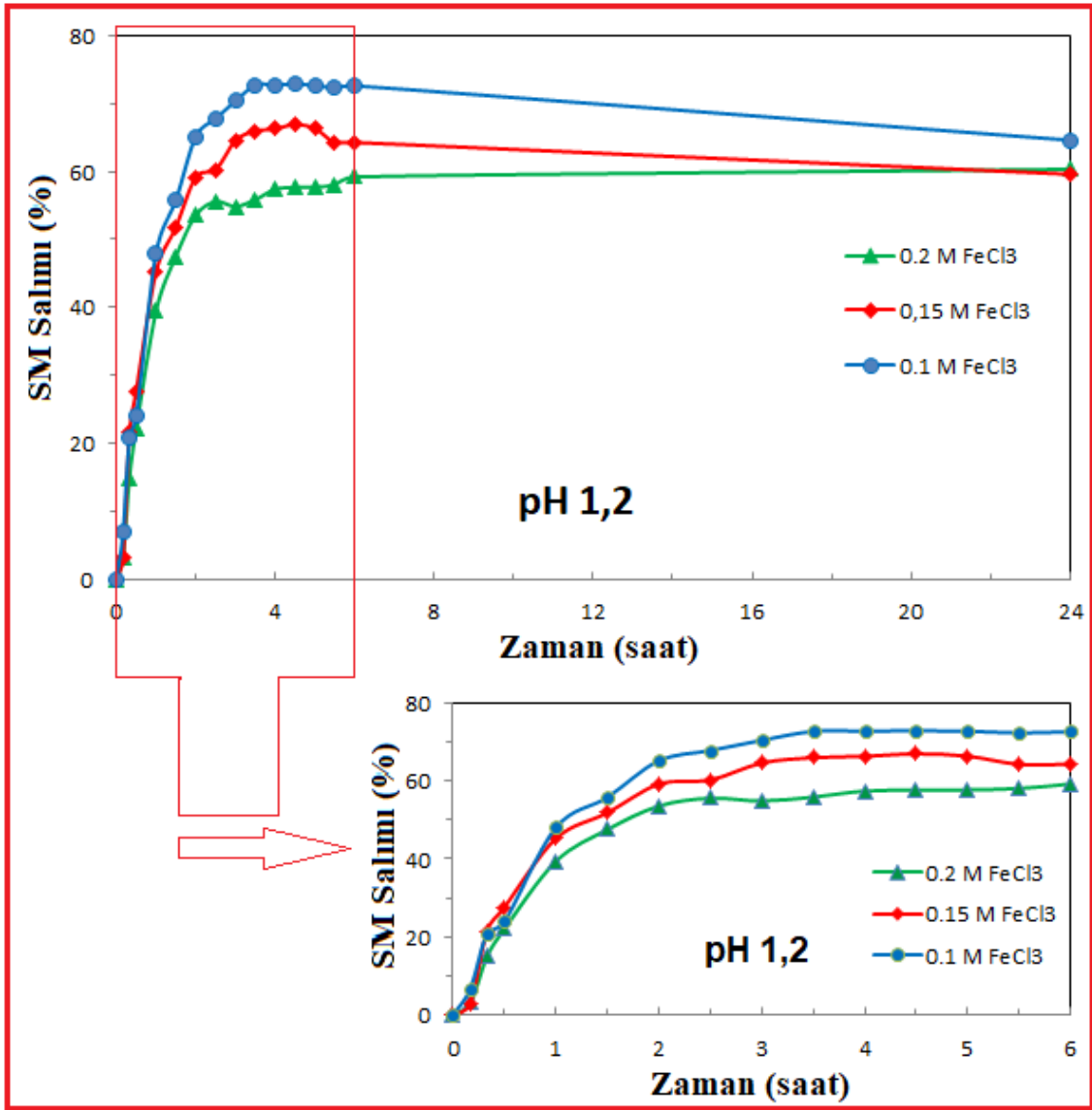
Şekillerde, her iki pH ortamında da % 5 SM içeriğine sahip CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden SM salım hızının % 8 ve % 10 SM içeriğine sahip kürelerin salım hızından daha yüksek olduğunu görülmüştür. Maksimum SM salımı 24 saatin sonunda pH 1,2 'de % 72,8 ve pH 7,4'de % 80,4 olarak bulunmuştur. % SM içeriği düştükçe kürelerdeki ilaç miktarı azalır. Daha düşük miktarda ilaç içeren kürelerde daha büyük gözenek hacmi sıvının kürelere daha kolay nüfuz etmesine ve ilacın da kürelerden daha hızlı difüze olmasına, böylece daha hızlı salıma neden olabilir.

Ayrıca, kürelerdeki SM içeriği arttıkça polimer-SM etkileşimi artar. Böylece, CMC/PVA kürelerden SM salımı azalır (Işıklan ve Küçükbalcı 2016). Bu durum Çizelge 4.1’de sunulan % SM içeriğinin artmasıyla SM-polimer etkileşimlerinden dolayı tutuklama verimlerinin artmasına da atfedilebilir.

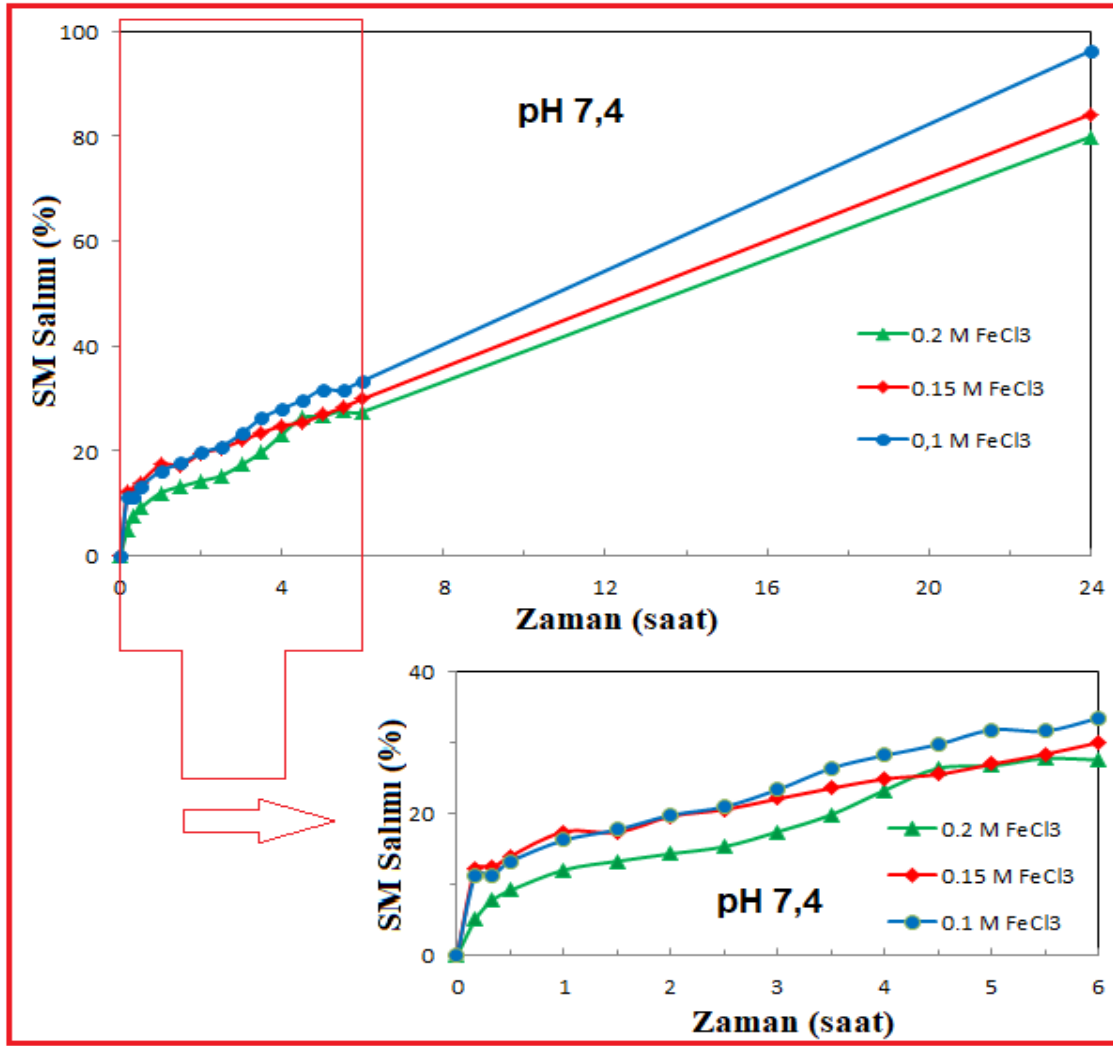
Çalışmanın bu bölümünde ise, özellikle diğer küre formülasyonlarına göre daha yüksek tutuklama verimi elde edilmesi ve kontrollü salım sonuçlarına göre % SM içeriği % 10 seçilmiştir.

4.3.3 FeCl₃ Derişiminin SM Salımına Etkisi

Nanokompozit kürelerden FeCl₃ derişiminin SM salımına etkisini incelemek için, CMC/PVA oranı 5/1, % SM içeriği % 10, çapraz bağlama süresi 10 dakika ve % ZnO içeriği % 5 sabit tutularak nanokompozit küreler hazırlandı ve bu kürelerden SM salımına FeCl₃ derişiminin etkisi Şekil 4.24 ve 4.25’de verilmiştir. Çapraz bağlayıcı derişiminin SM salımı üzerindeki etkisi, FeCl₃ derişimi 0,2 M’den 0,1 M’a değiştirilerek incelenmiştir. Şekilde, her iki pH ortamında da salımın FeCl₃ derişiminin azalması ile arttığı görülmüştür. Çapraz bağlayıcı derişimi azaldıkça, polimer zincirleri arasındaki çapraz bağlar azalmakta ve böylece daha gevşek polimerik ağ yapısı oluşmaktadır. Sonuçta, ilacın difüzyonu için serbest hacim alanları artar ve dolayısıyla ilaç salım oranı da artar (Bulut 2020). Sonuç olarak, her iki pH ortamında 24 saat boyunca SM’in daha kontrollü salımı ve daha yüksek tutuklama verimi nedeniyle FeCl₃ derişimi 0,2 M seçilerek çalışmalar devam ettirilmiştir.



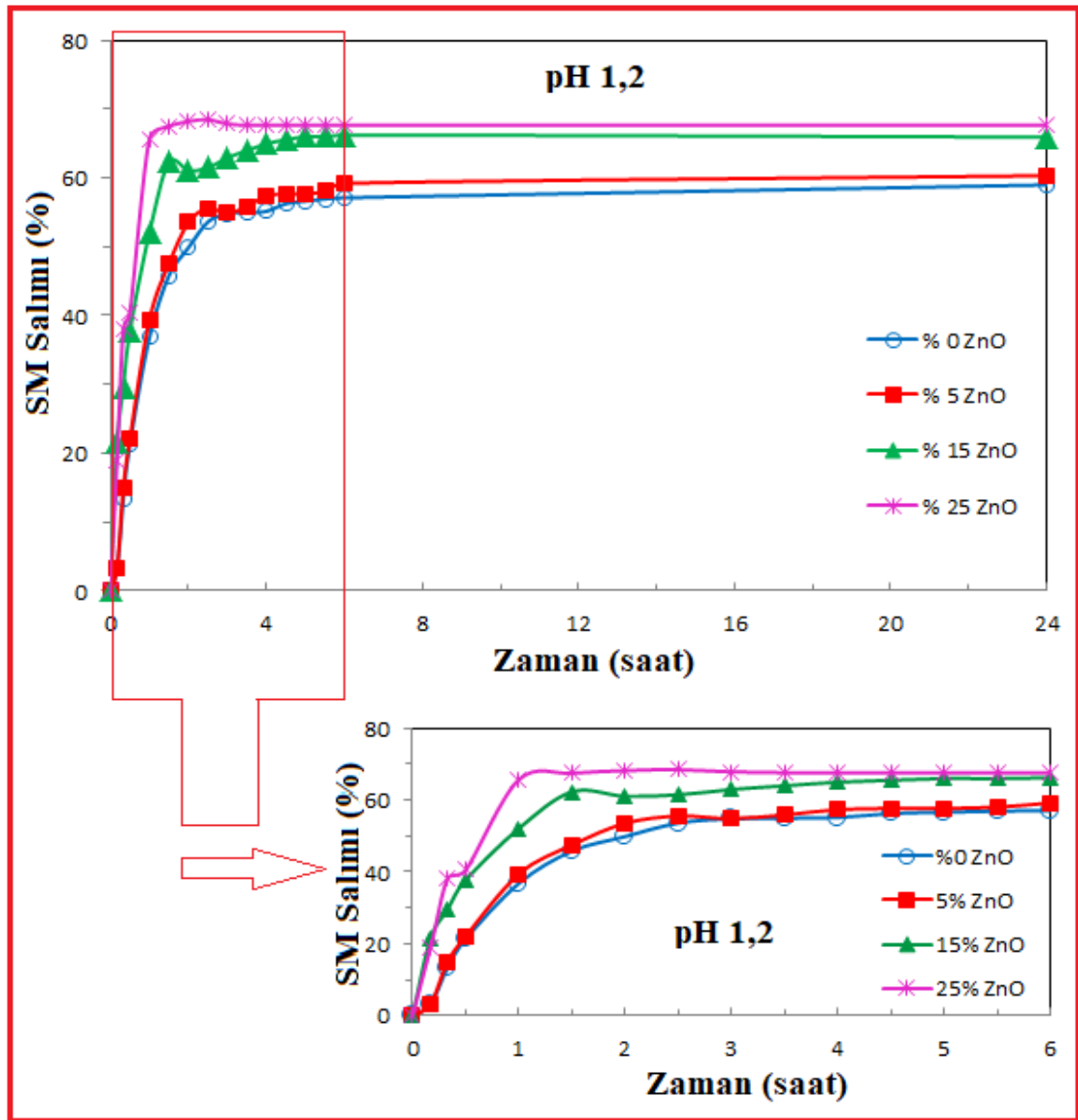
Şekil 4.24 pH 1,2 ortamında CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden SM salımına FeCl_3 derişiminin etkisi.



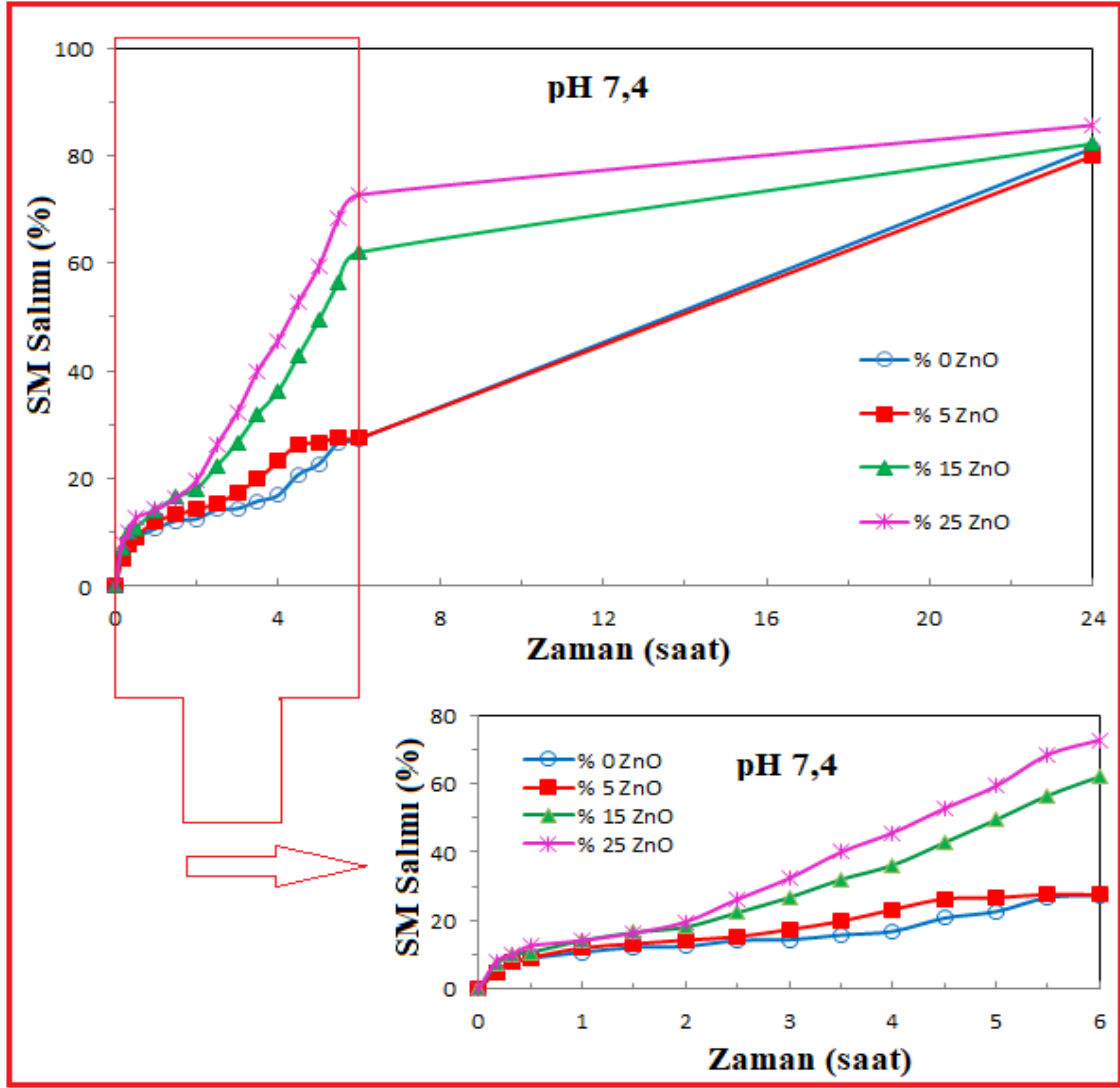
Şekil 4.25 pH 7,4 ortamında CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden SM salımına FeCl₃ derişiminin etkisi.

4.3.4 % ZnO İeriğinin SM Salımına Etkisi

Çalışmanın en önemli parametrelerinden biri olan ZnO nanopartiküllerinin SM salımı üzerine etkisinin araştırılması için, CMC/PVA oranı 5/1, FeCl₃ derişimi 0,2 M, SM içeriği % 10, çapraz bağlama süresi 10 dakika sabit tutularak farklı miktarlarda ZnO nanopartikülleri içeren (% 5, 15 ve 25) SM yüklü CMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden, pH 1,2 ve 7,4 ortamlarındaki ilaç salım davranışı 24 saat boyunca incelendi. Salım sonuçları Şekil 4.26 ve 4.27’de verilmiştir.



Şekil 4.26 pH 1,2 ortamında NaCMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden SM salımına % ZnO içeriğinin etkisi.



Şekil 4.27 pH 7,4 ortamında NaCMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden SM salımına % ZnO içeriğinin etkisi.

Şekil 4.26 ve 4.27 incelendiğinde, pH 1,2 ve pH 7,4 ortamında 24 saatin sonunda en yüksek SM salımının % 25 ZnO içeren nanokompozit kürelerde pH 1,2’de % 67,6 ve pH 7,4’de % 85,6 olarak bulunmuştur. Şekillerden açıkça görüldüğü gibi, polimerik yapıdaki ZnO nanopartikül içeriğindeki artışla nanokompozit kürelerden SM salım hızında artış gözlenmiştir. ZnO nanopartikül varlığındaki artışla nanokompozit kürelerin pH 1,2 ve pH 7,4 ortamlarındaki yüksek şişme sonuçları da bu durumu desteklemektedir. ZnO nanopartiküllerinin varlığı birikmiş iyon ozmotik basıncını nötrleştirerek polimer sistemine daha fazla su moleküllerinin nüfuz etmesine (Yadollahi vd. 2016, Zare-Akbari vd. 2016) ve ilacın çözünerek daha kolay difüzyonuna

neden olmuş olabilir. Ayrıca artan ZnO nanopartikülleri çapraz bağlanmanın azalmasına neden olarak (Zare-Akbari vd. 2016), daha gevşek polimerik ağ yapısının oluşması ile artan serbest hacim ve dolayısıyla da ilacın kolay difüzyonuna sebep olabilir. Gunathilake vd. (2020) kurkumin içeren poli(laktik asit)/karboksimetil selüloz/ZnO nanokompozit filmler hazırlamışlar ve ilacın elektro-uyarılmış salımını incelemişlerdir. İlaç salımında, % 4 ve % 8 ZnO içeren filmlerde ZnO nanopartikül içeriğinin artmasıyla birlikte salımda artış olduğunu, bunun da muhtemelen filme daha fazla ZnO nanopartiküllerinin eklenmesiyle iletkenlik özelliklerinin iyileşmesinden (iyonik hareketler ve yüklerin coulomb kuvvetleri boyunca hareketinden dolayı) kaynaklandığını ifade etmişlerdir. Diğer bir çalışmada, Prusty ve arkadaşları (2021) siprofloksasin antibiyotik ilacının salımı için in situ tekniği ile yeni termal olarak hassas nano ZnO baskılı poli (N-izopropilakrilamid)/polietilen glikol-dekstran (PNIPAM/PEG-D@ZnO) nanokompozit hibrit hidrojeller hazırlanmışlardır. Salım hızının şişme ile doğru orantılı olduğundan, kompozit hidrojelere göre nanokompozit hibrit hidrojellerde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Nanokompozit hibrit hidrojellerin daha yüksek şişme yüzdeleri ile ilacın nanokompozit hibrit hidrojellerin içinden çevreye difüzyonu için geniş bir yüzey alanı yarattığını bildirmişlerdir. Ayrıca, PNIPAM/PEG-D ile karşılaştırıldığında PNIPAM/PEG-D@ZnO hidrojinin daha yüksek hidrofilik yapısının şişme özelliğini artırdığını ve daha yüksek siprofloksasin salınımına yol açtığını ifade etmişlerdir.

4.3.5 CMC/PVA-ZnO Nanokompozit Kürelerin pH Duyarlılık Özelliği

Polimerik yapıli sistemlerin şişme özelliklerini pH önemli derecede etkilediği için, salım davranışlarını da büyük ölçüde etkilemektedir. SM yüklü CMC-ZnO ve CMC/PVA-ZnO ve CMC/PVA kürelerden pH 1,2 asidik ortamda ve pH 7,4 fosfat tamponunda SM salımı, salınan ortamda bulunan katyonik ve anyonik iyonların türüne bağıli olarak çeşitli salım davranışları gösterdi. Çalışmada, kürelerin şişme derecesi ve 24 saat sonundaki % kümülatif salım değerleri pH 1,2 asidik ortama göre pH 7,4 ortamında daha yüksek bulunmuştur. Özellikle CMC varlığına bağıli olarak Fe³⁺ iyonları ile çapraz bağıli CMC içeren kürelerin şişme derecesi asidik ortamda COOH ve OH grupları arasında hidrojen bağlarının oluşumundan dolayı daha düşük bulunurken, pH

7,4 fosfat tamponunda karboksil gruplarının kısmen iyonize olması ve elektrostatik itme kuvvetleri nedeniyle daha yüksek bulunmuştur (Kim vd. 2012). Dolayısıyla salım sonuçları da açıklamalarla orantılı olarak değişmiştir. Yani asidik ortamda sürekli ilaç salımı için çözünmeyen bir CMC küresinin oluşumuyla sonuçlanabilir ve böylece bu kürelerden SM salımı, kontrollü bir mekanizma ile tanımlanabilir. Sodyum iyonları açısından zengin pH 7,4 ortamında ise Fe^{3+} iyonları ile çapraz bağlı CMC içeren kürelerdeki Fe^{3+} iyonlarının Na^+ iyonları ile yerdeğiştirmesi sonucu kürelerin şişmesi çok fazla artarak kürelerin çözünmesine yol açabilir. Bu sonuçlar, bu kürelerden SM'ın salımının kürelerin şişmesiyle kontrol edildiğini göstermektedir (Zare-Akbari vd 2016).

Diğer taraftan, bütün salım grafiklerinde pH 1,2 asidik ortamda salımın yaklaşık olarak ilk 2 saat hızlı ve sonrasında kontrollü hale geldiği, pH 7,4 ortamında ise salımın 24 saat boyunca yavaş yavaş sürekli arttığı dikkat çekmiştir. Asidik ortamda ilk 2 saatte salınan % SM miktarının, pH 7,4 ortamında ilk iki saatte salınan % SM miktarına göre oldukça yüksek olduğu açıktır. Yani, salım hızı pH 7,4 otamında çok yavaştır. SM'nin ($pK_a = 9,8$) pK_a değerlerine dayanarak, SM'ın üçüncül amin grupları asidik ortamda kolayca protonlanabilir, bu da birçok protonlanmış grup arasındaki elektrostatik itmeyi artırarak SM'ın kürelerden asidik bir ortama hızlı difüzyonunu kolaylaştırır (Alinavaz vd. 2022). Diğer taraftan, pH 7,4 ortamında, CMC yapısında daha fazla karboksil grubu iyonize olabilir ve böylece protonlanmış SM ile CMC'un karboksilat grupları arasındaki elektrostatik etkileşimler ilacın ortama salımını sınırlar. Dahası, SM'ın pH $> 6,8$ 'deki düşük çözünürlüğü, pH 7,4'te SM salım hızının düşük olmasının bir başka nedenidir (Alinavaz vd. 2022).

4. 4 İlaç Salım Kinetikleri

Hazırlanan bütün kürelerin ilaç salım davranışlarının bulunması için, kürelerden SM salımı farklı salım mekanizmaları açısından kinetik olarak incelenmiştir. Salım davranışları, en uygun denklem için sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi modeli, Hixson-Crowell ve Korsmeyer-Peppas gibi beş farklı kinetik modele uyarlandı. Çizelge 4.3, ilgili kinetik modellerden bulunan hız sabitleri ve korelasyon katsayısı değerlerini (r^2) sunmaktadır. Kinetik analiz sonuçlarından, pH 1,2 ve pH 7,4 salım ortamlarında

yüksek korelasyon katsayısı değerleri (r^2) Korsmeyer-Peppas, sıfıncı derece ve Higuchi modelinde gözlendi ve en iyi ilaç salım kinetiğini bu kinetik modeller verdiği söylenebilir. Sonuçta denilebilir ki, bu nanokompozit ilaç salım sistemi bu kinetik modellerin denklemlerini diğer denklemlerden daha fazla takip etmektedir.

Çizelge 4.3 İlgili kinetik modellerden hesaplanan hız sabitleri ve korelasyon katsayıları değerleri (r^2), (pH:1,2).

Kod	Sıfıncı derece $Q_t = Q_o - K_o t$		Birinci derece $\ln Q_t = \ln Q_o - K_1 t$		Higuchi modeli, $Q_t = K_H t^{1/2}$		Hixson-Crowell modeli $Q_t^{1/3} = Q_o^{1/3} - K_{HC} t$	
	r^2	K_o	r^2	K_1	r^2	K_H	r^2	K_{HC}
K	0,9779	0,6393	0,8885	1,5241	0,9961	0,9323	0,9266	0,3746
L ₁	0,9993	0,6588	0,9199	1,9098	0,9882	0,9466	0,9633	0,4359
L ₂	0,9984	0,5662	0,8881	2,1358	0,9923	0,8156	0,9459	0,4437
L ₃	0,9449	0,3756	0,9991	2,4936	0,8754	0,5223	0,9875	0,4274
L ₄	0,9974	0,6344	0,8621	2,4365	0,9936	0,9148	0,9321	0,4987
L ₅	0,9714	0,4145	0,7380	2,5391	0,9972	0,6067	0,8369	0,4400
L ₆	0,9148	0,4624	0,6359	2,6013	0,9668	0,6868	0,7364	0,4592
L ₇	0,9740	0,4686	0,8166	2,0101	0,9787	0,6787	0,8894	0,3998
L ₈	0,9721	0,3882	0,7569	2,4961	0,9982	0,5684	0,8490	0,4270
L ₉	0,9777	0,3583	0,9220	0,9992	0,9984	0,5231	0,9446	0,2351
L ₁₀	0,9450	0,5178	0,8304	1,2930	0,9679	0,7571	0,8768	0,3135

Çizelge 4.4 İlgili kinetik modellerden hesaplanan hız sabitleri ve korelasyon katsayıları değerleri (r^2), (pH: 7,4).

Kod	Sıfırıncı derece $Q_t = Q_o - K_o t$		Birinci derece $\ln Q_t = \ln Q_o - K_1 t$		Higuchi modeli, $Q_t = K_H t^{1/2}$		Hixson-Crowell modeli $Q_t^{1/3} = Q_o^{1/3} - K_{HC} t$	
	r^2	K_o	r^2	K_1	r^2	K_H	r^2	K_{HC}
K	0,9963	0,1050	0,9487	0,3218	0,9769	0,2674	0,9729	0,0728
L ₁	0,9928	0,0964	0,9765	0,3225	0,9470	0,2423	0,9891	0,0710
L ₂	0,9777	0,0768	0,9525	0,3000	0,9354	0,1932	0,9720	0,0626
L ₃	0,9352	0,0780	0,5495	0,5041	0,9103	0,1981	0,7373	0,0831
L ₄	0,9529	0,0517	0,8382	0,2789	0,9771	0,1348	0,8863	0,0523
L ₅	0,9665	0,0419	0,8923	0,3037	0,9435	0,1065	0,9331	0,0515
L ₆	0,9674	0,0310	0,9258	0,1694	0,9874	0,0805	0,9418	0,0319
L ₇	0,9915	0,0428	0,9604	0,2239	0,9754	0,1091	0,9752	0,0427
L ₈	0,9418	0,0279	0,8686	0,2341	0,9475	0,0720	0,9035	0,0380
L ₉	0,9769	0,0751	0,9703	0,3683	0,9122	0,1868	0,9870	0,0709
L ₁₀	0,9668	0,0989	0,9836	0,4122	0,8852	0,2434	0,9904	0,0836

Tüm küre formülasyonları için pH 1,2 ve pH 7,4 salım ortamlarında, n değerleri Korsmeyer-Peppas eşitliğinden hesaplanarak Çizelge 4.5’de verilmiştir. Çizelgeden, pH 1,2 ortamında n değerlerinin 0,5031-1,4555 arasında değiştiği ve SM salımının Fick difüzyonundan Durum II’e saptığı, pH 7,4 ortamında ise n değerlerinin 0,2406-0,5492 arasında değiştiği ve salımın Fick difüzyonundan Anormal taşımaya saptığı görülmektedir. pH 1,2 salım ortamında, kürelerden ilaç salımı çoğunlukla polimer gevşeme süreçleri tarafından yönetilen Durum II taşımalarını, pH 7,4 ortamında ise Fick difüzyonunu izlediği görülmektedir (Peppas 1985, Ritger ve Peppas 1987).

Çizelge 4.5’de, nanokompozit kürelerdeki PVA içeriği arttıkça n değerlerinin arttığı, CMC nanokompozit küreler için n değerinin pH 1,2 ve pH 7,4 ortamları için sırasıyla 0,7794 ve 0,4530 olan anormal taşıma mekanizması ve Fick difüzyonunu izlediği görülmüştür. PVA içeriği en yüksek olan L₃ formülasyonlu CMC/PVA oranı 3/1 olan nanokompozit küreler için pH 1,2 ve pH 7,4 ortamlarında sırasıyla n değerleri 1,1545 ve 0,4571 olarak bulundu. Yani, pH 1,2 ortamında salım mekanizmasının şişme kontrollü durum II tarafından yönetildiği, pH 7,4 ortamında ise Fick difüzyonunu izlediği açıktır. Diğer taraftan, nanokompozit kürelerdeki % SM içeriği % 5’den % 10’a çıkarıldığında, n değerleri artmış, FeCl₃ derişimi 0,2 M’dan 0,1 M’a düşürüldüğünde ise n değerleri azalmıştır. Özellikle bu durumda çapraz bağlayıcı derişiminin azalmasına bağlı olarak çapraz bağ yoğunluğu azalmış ve n değerleri de azalmıştır. Ayrıca, kürelerdeki % ZnO içeriğinin değişimine bağlı olarak da n değerlerinde değişiklikler ve buna bağlı olarak salım mekanizmasında da değişiklikler gözlenmiştir. ZnO içermeyen L₈ formülasyonlu kürelerde salım mekanizması pH 1,2 ortamında durum II, pH 7,4 ortamında Fick difüzyonunu izlemiştir. ZnO içeriği en yüksek olan % 25 ZnO içeren nanokompozit kürelerde salım mekanizması pH 1,2 ortamında durum II, pH 7,4 ortamında anormal taşıma mekanizmasını izlemiştir.

Çizelge 4.5 Korsmeyer-Peppas denkleminde hesaplanan k, n ve r² değerleri.

Kod	pH	k (saat ⁻ⁿ)	n	r ²	Difüzyon mekanizması
K	1,2	0,7566	0,7794	0,9924	Anormal taşıma
K	7,4	0,2735	0,4530	0,9734	Fick difüzyonu
L ₁	1,2	0,6786	0,9623	0,9988	Anormal taşıma
L ₁	7,4	0,2446	0,4383	0,9333	Fick difüzyonu
L ₂	1,2	0,5818	1,0931	0,9937	Durum II
L ₂	7,4	0,2120	0,4166	0,9511	Fick difüzyonu
L ₃	1,2	0,2712	1,1545	0,9148	Durum II
L ₃	7,4	0,1745	0,4571	0,8860	Fick difüzyonu
L ₄	1,2	0,6512	1,2614	0,9870	Durum II
L ₄	7,4	0,1658	0,4195	0,9820	Fick difüzyonu
L ₅	1,2	0,4911	1,3742	0,9233	Durum II
L ₅	7,4	0,1164	0,4392	0,9663	Fick difüzyonu
L ₆	1,2	0,6253	1,4555	0,8504	Durum II
L ₆	7,4	0,1700	0,2406	0,9670	Fick difüzyonu
L ₇	1,2	0,5163	1,0494	0,9506	Durum II
L ₇	7,4	0,1694	0,3095	0,9498	Fick difüzyonu
L ₈	1,2	0,4532	1,3439	0,9372	Durum II
L ₈	7,4	0,1065	0,3433	0,9671	Fick difüzyonu
L ₉	1,2	0,5244	0,5031	0,9985	Fick difüzyonu
L ₉	7,4	0,1582	0,5034	0,9386	Fick difüzyonu
L ₁₀	1,2	0,6776	0,6694	0,9507	Anormal taşıma
L ₁₀	7,4	0,1764	0,5492	0,9038	Anormal taşıma

5. SONUÇLAR

Tez çalışmasında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- ZnO nanopartikülleri içeren karboksimetil selüloz/poli(vinil alkol) (CMC/PVA) biyonanokompozit küreler, antikanser ilacı sunitinib malatın kontrollü salımını gerçekleştirmek için tamamen çevre dostu yöntem ve araçlar kullanılarak tasarlanmıştır.
- Sentezlenen ZnO nanopartikülleri FTIR, SEM-EDX, XRD, DSC ve TGA ile karakterize edilmiş ve tüm bu karakterizasyon analizleri literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.
- Nanokompozit kürelerin FTIR spektrumları, NaCMC'un Fe^{3+} iyonları ile çapraz bağlanmasını ve yapıda ZnO nanopartiküllerinin varlığını doğrulamıştır. XRD sonuçları SM'in nanokompozit kürelerdeki amorf durumunu göstermiştir.
- Nanokompozit kürelerin FTIR, SEM-EDX, XRD, DSC ve TGA analizleri kürelerdeki ZnO'nun varlığını doğrulamıştır.
- SEM sonuçları, nanokompozit kürelerin oldukça küresel yapıda olduğunu göstermiştir.
- Küre çaplarının polimer matristeki PVA ve % ZnO içeriği arttıkça arttığı, $FeCl_3$ derişimi ve % SM arttıkça azaldığı görülmüştür.
- Polimerik yapıya ZnO nanopartiküllerinin girmesi ile SM'in tutuklama verimi artmıştır.
- Her iki pH ortamında da (pH 1,2 ve 7,4) NaCMC nanokompozit kürelerden SM salımı, NaCMC/PVA-ZnO nanokompozit kürelerden SM salımından daha hızlı gerçekleşmiştir. Yapıya PVA girmesi ile kürelerin daha kontrollü salım davranışı gösterdiği gözlenmiştir.

- % SM ve çapraz bağlayıcı derşimi arttıkça ilaç salımının azaldığı, % ZnO artması ile ilaç salımının arttığı görölmüşür.
- Nanokompozit kürelerin ilaç salım davranışları, beş farklı salım mekanizmaları açısından kinetik olarak değerlendirilmiş ve analiz sonucunda salımın sıfırncı derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas kinetik modellerini takip ettiği gözlenmiştir.
- Bu bulgulara dayanarak, hazırlanan nanokompozit kürelerin, çeşitli kanserlerin tedavisinde kemoterapötik ilaç olarak kullanılan SM'nin salımı için umut vadeden bir ilaç taşıyıcı sistem adayı olabileceği sonucuna varılabilir.

6. KAYNAKLAR

- Akalın G O, Pulat M, 2018, Preparation and Characterization of Nanoporous Sodium Carboxymethyl Cellulose Hydrogel Beads, *Hindawi Journal of Nanomaterials*, 2018, 1–12.
- Ahmed M M, Khalid Anwer M D, Fatima F, Aldawsari M F, Alalaiwe A, Alali A S, vd., 2022, Boosting the Anticancer Activity of Sunitinib Malate in Breast Cancer through Lipid Polymer Hybrid Nanoparticles Approach, *Polymers*, 14, 2459.
- Akram R, Saleem M, Farooq Z, Yaseen M, Almohaimeed Z M, Zafar Q, 2022, Integrated Capacitive- and Resistive-Type Bimodal Relative Humidity Sensor Based on 5,10,15,20-Tetraphenylporphyrinatonicel(II) (TPPNi) and Zinc Oxide (ZnO) Nanocomposite, *ACS Omega*, 7, 30590–30600.
- Alinavaz S, Jabbari P, Gholam Reza M, Jafari H, Sharifi S, Lighvan Z M, vd., 2022, Novel Magnetic Carboxymethylcellulose/Chitosan Bio-Nanocomposites for Smart Co-Delivery of Sunitinib Malate Anticancer Compound and Saffron Extract, *Polymer International*, 71, 1243–1251.
- Alshetaili A S, Anwer M K, Alshahrani S M, Alalaiwe A, Alsulays B B, Ansari M J, vd., 2018, Characteristics and Anticancer Properties of Sunitinib Malate-Loaded Poly-Lactic-Co-Glycolic Acid Nanoparticles Against Human Colon Cancer HT-29 Cells Lines, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 17, 1263–1269.
- Anjum S, Hashim M, Malik S A, Khan M, Lorenzo J M, Abbasi B H, vd., 2021, Recent Advances in Zinc Oxide Nanoparticles (ZnO NPs) for Cancer Diagnosis, Target Drug Delivery and Treatment, *Cancers*, 13, 4570.
- Arthur J C, 1989, Chemical Modification of Cellulose and its Derivatives, *Comprehensive Polymer Science and Supplements*, 6, 49–80.
- Asture A, Rawat V, Srivastava C, Vaya D, 2023, Investigation of Properties and Applications of ZnO Polymer Nanocomposites, *Polymer Bulletin*, 80, 3507–3545.

- Baker M I, Walsh S P, Schwartz Z, Boyan B D, 2012, A Review of Polyvinyl Alcohol and its Uses in Cartilage and Orthopedic Applications, *Journal of Biomedical Materials Research. Part B-Applied Biomaterials*, 100, 1451–1457.
- Baum M K, Shor-Posner G, Campa A, 2000, Zinc Status in Human Immunodeficiency Virus Infection, *The Journal of Nutrition*, 130, 1421S–1423S.
- Bergese P, Colombo I, Gervasoni D, Depero L E, 2003, Microwave Generated Nanocomposites for Making Insoluble Drugs Soluble, *Materials Science and Engineering*, 23, 791–795.
- Bhatt P, Narvekar P, Lalani R, Chougule M B, Pathak Y, Sutariya V, 2019, An in vitro Assessment of Thermo-Reversible Gel Formulation Containing Sunitinib Nanoparticles for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech*, 20, 281.
- Bolto B, Tran T, Hoang M, Xie Z, 2009, Crosslinked Poly(Vinyl Alcohol) Membranes. *Progress in Polymer Science*, 34, 969–981.
- Boudour S, Bouchama I, Hadjab M, Laidoudi S, 2019, Optimization of Defected ZnO/Si/Cu₂O Heterostructure Solar Cell, *Optical Materials*, 98, 109433.
- Bourke S L, Al-Khalili M, Briggs T, Michniak B B, Kohn J, Poole-Warren L A, 2003, A Photo-Crosslinked Poly(Vinyl Alcohol) Hydrogel Growth Factor Release Vehicle for Wound Healing Applications, *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 5, 101–111.
- Brar V, Kaur G, 2014, Biopolymers as Carriers for Nasal Drug Delivery, *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 53, 1518–1531.
- Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I, 2021, The Ever-Increasing Importance of Cancer as a Leading Cause of Premature Death World Wide, *Cancer*, 127, 2864–2866.
- Bulut E, 2014, In-Vitro Evaluation of Ibuprofen-Loaded Microspheres Prepared from Novel Chitosan/Poly(Vinyl Alcohol) Interpenetrating Polymer Network, *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 53, 371–378.

- Bulut E, 2020, Chitosan Coated- and Uncoated-Microspheres of Sodium Carboxymethyl Cellulose/Polyvinyl Alcohol Crosslinked with Ferric Ion: Flurbiprofen Loading and In Vitro Drug Release Study, *Journal of Macromolecular Science Part A-Pure and Applied Chemistry*, 57, 72–82.
- Bulut E, 2022, Design and Optimization of pH-Responsive Chitosan-Coated Zn-Carboxymethyl Cellulose Hydrogel Bead Carriers for Amoxicillin Trihydrate Delivery, *ChemistrySelect*, 7, e202200471.
- Bulut E, Şanlı O, 2014, Optimization of Release Conditions of Alzheimer's Drug Donepezil Hydrochloride from Sodium Alginate/Sodium Carboxymethyl Cellulose Blend Microspheres, *Journal of Macromolecular Science, Part B: Physics*, 53, 902–917.
- Bulut E, Şanlı O, 2016, Novel Ionically Crosslinked Acrylamide-Grafted Poly(Vinyl Alcohol)/Sodium Alginate/Sodium Carboxymethyl Cellulose pH-Sensitive Microspheres for Delivery of Alzheimer's Drug Donepezil Hydrochloride: Preparation and Optimization of Release Conditions, *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 44, 431–442.
- Bulut E, 2021, Development and optimization of Fe³⁺-Crosslinked Sodium Alginate-Methylcellulose Semi-Interpenetrating Polymer Network Beads for Controlled Release of Ibuprofen, *International Journal of Biological Macromolecules*, 168, 823–833.
- Bulut E, Turhan E, 2021, Synthesis and Characterization of Temperature-Sensitive Microspheres Based on Acrylamide Grafted Hydroxypropyl Cellulose and Chitosan for the Controlled Release of Amoxicillin Trihydrate, *International Journal of Biological Macromolecules*, 191, 1191–1203.
- Caenn R, Darley H C H, Gray G R, 2017, Water-dispersible polymers, Composition and Properties of Drilling and Completion Fluids (135-150), Elsevier, 730, Neterland.
- Chang C, Duan B, Cai J, Zhang L, 2010, Superabsorbent Hydrogels Based Oncellulose for Smart Swelling and Controllable Delivery, *European Polymer Journal*, 46, 92–100.

- Colombo P, 1993, Swelling-Controlled Release in Hydrogel Matrices for Oral Route, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 11, 37–57.
- DiMatteo M R, DiNicola D D, 1982, *Achieving Patient Compliance: The Psychology of the Medical Practitioners Role*. New York: Pergamon Press.
- Erol Ü H, Güncüm E, Işıklan N, 2023, Development of Chitosan-Graphene Oxide Blend Nanoparticles for Controlled Flurbiprofen Delivery, *International Journal of Biological Macromolecules*, 246, 125627.
- Espitia P J P, Soares N D F F, Coimbra J S D R, Andrade N J D, Cruz R S, Medeiros E A A, 2012, Zinc Oxide Nanoparticles: Synthesis, Antimicrobial Activity and Food Packaging Applications, *Food and Bioprocess Technology*, 5, 1447–1464.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, vd., 2018, Global Cancer Observatory: Cancer Today, *International Journal of Cancer*, 144, 1941–1953.
- Ferrone E, Araneo R, Notargiacomo A, Pea M, Rinaldi A, 2019, ZnO Nanostructures and Electrospun ZnO–Polymeric Hybrid Nanomaterials in Biomedical, Health, and Sustainability Applications, *Nanomaterials*, 9, 1449.
- Gholamali I, Yadollahi M, 2020, Doxorubicin-loaded Carboxymethyl Cellulose/Starch/ZnO Nanocomposite Hydrogel Beads as an Anticancer Drug Carrier Agent, *International Journal of Biological Macromolecules*, 160, 724–735.
- Ghosal K, Das A, Das S K, Mahmood S, Ramadan M A M, Thomas S, 2019, Synthesis and Characterization of Interpenetrating Polymeric Networks Based Bio-Composite Alginate Film: A Well-Designed Drug Delivery Platform, *International Journal of Biological Macromolecules*, 130, 645–654.
- Gong X, Tang C Y, Pan L, 2014, Characterization of Poly(Vinyl Alcohol) (PVA)/ZnO Nanocomposites Prepared by a One-Pot Method, *Composites Part B: Engineering*, 60, 144–149.
- Guan H M, Chung T S, Huang Z, Chng M L, Kulprathipanja S, 2006, Poly(Vinyl Alcohol) Multilayer Mixed Matrix Membranes for the Dehydration of Ethanol-Water Mixture, *Journal of Membrane Science*, 268, 113–122.

- Gunathilake T M S U, Ching Y C, Chuah C H, Hai N D, Nai-Shang L, 2020, Electro-Stimulated Release of Poorly Water-Soluble Drug from Poly(Lactic Acid)/Carboxymethyl Cellulose/ZnO Nanocomposite Film, *Pharmaceutical Research*, 37, 178.
- Gupta P, Vermani K, Garg S, 2002, Hydrogels: From Controlled Release to pH-Responsive Drug Delivery, *Drug Discovery Today*, 7, 569–579.
- Hajibeygi M, Maleki M, Shabanian M, Ducos F, Vahabi H, 2018, New Polyvinyl Chloride (PVC) Nanocomposite Consisting of Aromatic Polyamide and Chitosan Modified ZnO Nanoparticles with Enhanced Thermal Stability, Low Heat Release Rate and improved Mechanical Properties, *Applied Surface Science*, 439, 1163–1179.
- Hassan C M, Peppas N A, 2000, Structure and Applications of Poly(Vinyl Alcohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freezing/Thawing Methods. *Advances in Polymer Science*, 153, 37–65.
- He C, Kim S W, Lee D S, 2008, In Situ Gelling Stimuli-Sensitive Block Copolymer Hydrogels for Drug Delivery, *Journal of Controlled Release*, 127, 189–207.
- Henao E, Delgado E, Contreras H, 2018, Polyelectrolyte Complexation Versus Ionotropic Gelation for Chitosan-Based Hydrogels with Carboxymethylcellulose, Carboxymethyl Starch, and Alginic Acid, *International Journal of Chemical Engineering*, 2018, 1–12.
- Hernandez G R, Antunes-Ricardo M, Morales P M, Sanchez L M, 2021, Polyvinyl Alcohol Based-Drug Delivery Systems for Cancer Treatment, *International Journal of Pharmaceutics*, 600, 120478.
- Hiller J M, Perlmutter A, 1971, Effect of Zinc on Viral-Host Interactions in a Rainbow Trout Cell Line RTG-2, *Water Research*, 5, 703–710.
- Huang X, Zheng X, Xu Z, Yi C, 2017, ZnO-based Nanocarriers for Drug Delivery Application: from Passive to Smart Strategies, *International Journal of Pharmaceutics*, 534, 190–194.

- Hussain F, Hojjati M, Okamoto M, Gorga R E, 2006, Review Article: Polymer-Matrix Nanocomposites, Processing, Manufacturing, and Application: an Overview, *Journal of Composite Materials*, 40, 1511–1575.
- Işıklan N, Küçükbalcı G, 2016, Synthesis and Characterization of pH- and Temperature-Sensitive Materials Based on Alginate and Poly(N-Isopropylacrylamide/Acrylic Acid) for Drug Delivery, *Polymer Bulletin*, 73, 1321–1342.
- Javanbakht S, Shaabani A, 2019, Carboxymethyl Cellulose-Based Oral Delivery Systems, *International Journal of Biological Macromolecules*, 133, 21–29.
- Jayanthi B, Manna P K, Madhusudhan S, Mohanta G P, Manavalan R, 2011, Per Oral Extended Release Products-An Overview, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1, 50–55.
- Jayaseelan C, Rahuman A A, Kirthi A V, Marimuthu S, Santhoshkumar T, Bagavan A, vd., 2012, Novel Microbial Route to Synthesize ZnO Nanoparticles Using *Aeromonas Hydrophila* and Their Activity Against Pathogenic Bacteria and Fungi, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 90, 78–84.
- Jiang J, Pi J, Cai J, 2018, The Advancing of Zinc Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications, *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2018, 1062562.
- Jiang Y, Zhang L, Wen D, Ding Y, 2016, Role of Physical and Chemical Interactions in the Antibacterial Behavior of ZnO Nanoparticles Against *E. Coli*, *Materials Science and Engineering: C*, 69, 1361–1366.
- Kassem M G, Rahman A F M M, Korashy H M, 2012, Chapter 9 - Sunitinib Malate, *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, 37, 2012, 363–388.
- Khan I, Khan I, Saeed K, Ali N, Zada N, Khan A, vd., 2023, Polymer nanocomposites: an overview, Ali N, Bilal M, Khan A, Gupta K R, Nguyen T A (Eds.), *Smart Polymer Nanocomposites: Design, Synthesis, Functionalization, Properties, and Applications Micro and Nano Technologies* (167–184p), Elsevier, 652, Amsterdam, Netherlands.

- Khan M A M, Khan M W, Alhoshan M, AlSalhi M S, Aldwayyan A S, 2010, Influences of Co Doping on the Structural and Optical Properties of ZnO Nanostructured, *Applied Physics A*, 100, 45–51.
- Kim M S, Park S J, Gu B K, Kim C H, 2012, Ioinically Crosslinked Alginate-Carboxymethyl Cellulose Beads for the Delivery of Protein Therapeutics, *Applied Surface Science*, 262, 28–33.
- Korsmeyer R C, Peppas N A, 1981, Effect of the Morphology of Hydrophilic Polymeric Matrices on the Diffusion and Release of Water Soluble Drugs, *Journal of Membrane Science*, 9, 211–227.
- Luo Q, Shan Y, Zuo X, Liu J, 2018, Anisotropic Tough Poly(Vinyl Alcohol)/Graphene Oxide Nanocomposite Hydrogels for Potential Biomedical Applications, *RSC Advances*, 8, 13284–13291.
- Matei A, Cernica I, Cadar O, Roman C, Schiopu V, 2008, Synthesis and Characterization of ZnO – Polymer Nanocomposites, *International Journal of Material Forming*, 1, 767–770.
- Metwally M M, Muñoz-Espí R, Youssef I, Badawy D S, Abdelaal M Y, 2022, Synthesis of 3-Dimensional Chitosan/Carboxymethyl Cellulose/ZnO Biopolymer Hybrids by Lonotropic Gelation for Application in Drug Delivery, *Egyptian Journal of Chemistry*, 65, 299–307.
- Mishra P K, Mishra H, Ekielski A, Talegaonkar S, Vaidya B, 2017, Zinc Oxide Nanoparticles: A Promising Nanomaterial for Biomedical Applications, *Drug Discovery Today*, 22, 1825–1834.
- Mozaffari A, Mirzapour S M, Sharifi R M, Ranjbaran M, 2023, Cytotoxicity of PLGA-Zinc Oxide Nanocomposite on Human Gingival Fibroblasts, *Journal Advanced Periodontol Implant Dentistry*, 15, 28–34.
- Nguyen N T, Ngoc N T, Nguyen V A, 2020, In Situ Synthesis and Characterization of ZnO/Chitosan Nanocomposite as an Adsorbent for Removal of Congo Red from Aqueous Solution, *Advances in Polymer Technology*, 2020, 3892694.

- Nokhodchi A, Raja S, Patel P, Asare-Addo K, 2012, The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems, *BioImpacts*, 2, 175–187.
- Okpala C C, 2013, Nanocomposites–An Overview, *International Journal of Educational Research and Development*, 8, 17–23.
- Oliveira A D, Beatrice C A G, 2019, Polymer nanocomposites with different types of nanofiller, Sivasankaran S (Ed.), *Nanocomposites-Recent Evolutions* (103-128), IntechOpen, 230p, Viyana.
- Ostovar S, Pourmadadi M, Zaker M A, 2023, Co-Biopolymer of Chitosan/Carboxymethyl Cellulose Hydrogel Improved by Zinc Oxide and Graphene Quantum Dots Nanoparticles as pH-Sensitive Nanocomposite for Quercetin Delivery to Brain Cancer Treatment, *International Journal of Biological Macromolecules*, 253, 127091.
- Otroj M, Taymouri S, Varshosaz J, Mirian M, 2020, Preparation and Characterization of Dry Powder Containing Sunitinib Loaded PHBV Nanoparticles for Enhanced Pulmonary Delivery, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 56, 101570.
- Paszkiewicz S, Pype'c K, Irska I, Piesowicz E, 2020, Functional Polymer Hybrid Nanocomposites Based on Polyolefins: A review, *Processes*, 8, 1475.
- Patwekar S L, Jamkhande P, Gattani S G, Payghan S A, 2016, Nanobiocomposite: A New Approach to Drug Delivery System, *Asian Journal of Pharmaceutics*, 10, 646–656.
- Peppas N A, 1985, Analysis of Fickian and non-Fickian Drug Release from Polymers, *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 60, 110–111.
- Petchthanasombat C, Tiensing T, Sunintaboon P, 2012, Synthesis of Zinc Oxide Encapsulated Poly(Methyl Methacrylate)-Chitosan Core-Shell Hybrid Particles and Their Electrochemical Property, *Journal of Colloid and Interface Science*, 369, 52–57.
- Pinto E, Aggrey W N, Boakye P, Amenuvor G, Sokama-Neuyam Y A, Fokuo M K, vd., 2022, Cellulose Processing from Biomass and its Derivatization into Carboxymethylcellulose: A Review, *Scientific African*, 15, e01078.

- Ponnamma D, Cabibihan J-J, Rajan M, Pethaiah S S, Deshmukh K, Gogoi J P, vd., 2019, Synthesis, Optimization and Applications of ZnO/Polymer Nanocomposites, *Materials Science and Engineering*, 98, 1210–1240.
- Prusty K, Patra S, Swain S K, 2021, Nano ZnO Imprinted Dextran Hybrid Poly (N-isopropylacrylamide)/Poly Ethylene Glycol Composite Hydrogels for in Vitro Release of Ciprofloxacin, *Materials Today Communications*, 26, 101869.
- Prajapati G B, Patel R K, 2010, Design and in Vitro Evaluation of Novel Nicorandil Sustained Release Matrix Tablets Based on Combination of Hydrophilic and Hydrophobic Matrix Systems, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 1, 33–35.
- Rao K M, Mallikarjuna B, Krishna Rao K S V, Prabhakar M N, Chowdoji Rao K, Subha M C S, 2012, Preparation and Characterization of pH Sensitive Poly(Vinyl Alcohol)/Sodium Carboxymethyl Cellulose IPN Microspheres for in Vitro Release Studies of an Anti-Cancer Drug, *Polymer Bulletin*, 68, 1905–1919.
- Rasmussen J W, Martinez E, Louka P, Wingett D G, 2010, Zinc Oxide Nanoparticles for Selective Destruction of Tumor Cells and Potential for Drug Delivery Applications, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 7, 1063–1077.
- Razmimanesh F, Sodeifian G, Sajadian S A, 2021, An Investigation into Sunitinib Malate Nanoparticle Production by US- RESOLV Method: Effect of Type of Polymer on Dissolution Rate and Particle Size Distribution, *The Journal of Supercritical Fluids*, 170, 105163.
- Rini B I, 2007, Sunitinib, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 8, 2359–2369.
- Ritger P L, Peppas N A, 1987, A Simple Equation for Description of Solute Release II. Fickian and Anomalous Release from Swellable Devices, *Journal of Controlled Release*, 5, 37–42.
- Rowe R C, Sheskey P J, Quinn M E, 2009, *Handbook-of-Pharmaceutical-Excipients*, sixth ed. Pharmaceuticals Press, America.
- Sershen S, West J, 2002, Implantable Polymeric Systems for Modulated Drug Delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, 1225–1235.

- Shi L E, Li Z-H, Zheng W, Zhao Y F, Jin Y F, Tang Z X, 2014, Synthesis, Antibacterial Activity, Antibacterial Mechanism and Food Applications of ZnO Nanoparticles: a Review, *Food Additives and Contaminants: Part A*, 31, 173–186.
- Singh U K, Sudheer P, 2022, Hydrogel Beads-A Versatile Dimension in Controlled Oral Delivery, *International Journal of Drug Delivery Technology*, 12, 1453–1464.
- Sodeifian G, Razmimanesh F, Sajadian S A, 2020, Prediction of Solubility of Sunitinib Malate (an Anti-Cancer Drug) in Supercritical Carbon Dioxide (SC-CO₂): Experimental Correlations and Thermodynamic Modeling, *Journal of Molecular Liquids*, 297, 111740.
- Sullad A G, Manjeshwar L S, Aminabhavi T M, 2010, Controlled Release of Theophylline from Interpenetrating Blend Microspheres of Poly(Vinyl Alcohol) and Methyl Cellulose, *Journal of Applied Polymer Science*, 116, 1226–1235.
- Sun X, Liu C, Omer A M, Lu W, Zhang S, Jiang X, vd., 2019, pH-Sensitive ZnO/Carboxymethyl Cellulose/Chitosan Bio-Nanocomposite Beads for Colon-Specific Release of 5-Fluorouracil, *International Journal of Biological Macromolecules*, 128, 468–479.
- Tavares M I B, Silva E O, Silva P R C, Menezes L R, 2017, Polymer Nanocomposites, Seehra M (Ed.), *Nanostructured Materials - Fabrication to Applications*, IntechOpen, 224p.
- Turhan Y, 2021, Hidroksipropil Selüloz-Aşı-Poliakrilamid/Kitosan Mikrokürelerden Amoksisilinin Kontrollü Salımı, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 68s, Afyonkarahisar.
- Upadhyaya L, Singh J, Agarwal V, Pandey A C, Verma S P, Parimal D, vd., 2014, In Situ Grafted Nanostructured ZnO/Carboxymethyl Cellulose Nanocomposites for Efficient Delivery of Curcumin to Cancer, *Journal of Polymer Research*, 21, 550.

- Vijayakumar T S, Mahboob S, Bupesh G, Vasanth S, Al-Ghanim K A, Al-Misned F, vd., 2020, Facile Synthesis and Biophysical Characterization of Egg Albumen-Wrapped Zinc Oxide Nanoparticles: A Potential Drug Delivery Vehicles for Anticancer Therapy, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60, 102015.
- Wang H, Gong X, Guo X, Liud C, Fane Y-Y, Zhang J, vd., 2019, Characterization, Release, and Antioxidant Activity of Curcumin-Loaded Sodium Alginate/ZnO Hydrogel Beads, *International Journal of Biological Macromolecules*, 121, 1118–1125.
- Wang S, Zhang Q, Tan B, Liu L, Shi L, 2011, pH-Sensitive Poly(Vinyl Alcohol)/Sodium Carboxymethyl Cellulose Hydrogel Beads for Drug Delivery, *Journal of Macromolecular Science Part B: Physics*, 50, 2307–2317.
- William B L, David R K, Brandon V S, Peppas N A, 2010, Polymers for Drug Delivery Systems, *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, 1, 149–173.
- Yadav R, Chundawat T S, Rawat P, Rao G K, Vaya D, 2021, Photocatalytic Degradation of Malachite Green Dye by ZnO and ZnO- β -Cyclodextrin Nanocomposite, *Bulletin of Materials Science*, 44, 250.
- Yadollahi M, Farhoudian S, Barkhordari S, Gholamali I, Farhadnejad H, Motasadizadeh H, 2016, Facile Synthesis of Chitosan/ZnO Bio-Nanocomposite Hydrogel beads as Drug Delivery Systems, *International Journal of Biological Macromolecules*, 82, 273–278.
- Yadollahi M, Gholamali I, Namazi H, Aghazadeh M, 2015, Synthesis and Characterization of Antibacterial Carboxymethyl Cellulose/ZnO Nanocomposite Hydrogels, *International Journal of Biological Macromolecules*, 74, 136–141.
- Yuvaraja G, Pathak J L, Zhang W, Zhang Y, Jiao X, 2017, Antibacterial and Wound Healing Properties of Chitosan/Poly(vinylalcohol)/Zinc Oxide Beads (CS/PVA/ZnO), *International Journal of Biological Macromolecules*, 103, 234–241.

- Zare-Akbari Z, Farhadnejad H, Furughi-Nia B, Abedin S, Yadollahi M, Khorsand-Ghayeni M, 2016, pH-Sensitive Bionanocomposite Hydrogel Beads Based On Carboxymethyl Cellulose/ZnO Nanoparticle as Drug Carrier, International Journal of Biological Macromolecules, 93, 1317–1327.
- Zhang Z Y, Xiong H M, 2015, Photoluminescent ZnO Nanoparticles and Their Biological Applications, Materials, 8, 3101–3127.

