

**BİR İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMİ OLARAK MONTMORİLLONİT/MANYETİT
NANO-KOMPOZİT SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

DOKTORA TEZİ

Hakan ÇİFTÇİ

Danışman
Prof. Dr. Bahri ERSOY

MADEN MÜHENDİSLİĞİ

Temmuz 2019

Bu tez çalışması 18.FEN.BİL.06 numaralı proje ile Afyon Kocatepe Üniversitesi BAPK tarafından desteklenmiştir.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

BİR İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMİ OLARAK
MONTMORİLLONİT/MANYETİT NANO-KOMPOZİT SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU

Hakan ÇİFTÇİ

Danışman
Prof. Dr. Bahri ERSOY

MADEN MÜHENDİSLİĞİ

Temmuz 2019

TEZ ONAY SAYFASI

Hakan ÇİFTÇİ tarafından hazırlanan “Bir İlaç Taşıyıcı Sistemi Olarak Montmorillonit/Manyetit Nano-Kompozit Sentezi ve Karakterizasyonu” adlı tez çalışması lisansüstü eğitim ve öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca 17/07/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından **oy birliği** ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Maden Mühendisliği Anabilim Dalı’nda DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Bahri ERSOY

Başkan : Prof. Dr. Bahri ERSOY

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi

Üye : Prof. Dr. Cengiz KARAGÜZEL

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi

Üye : Doç. Dr. Atilla EVCİN

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi

Üye : Doç. Dr. Levent ÖZCAN

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Davut ARPA

İstanbul Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

İmza

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun

...../...../..... tarih ve

..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....

Prof. Dr. İbrahim EROL

Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI
Afyon Kocatepe Üniversitesi

**Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım
bu tez çalışmada;**

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

16/06/2019

Hakan ÇİFTÇİ



ÖZET

Doktora Tezi

BİR İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMİ OLARAK MONTMORİLLONİT/MANYETİT NANO-KOMPOZİT SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Hakan ÇİFTÇİ

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Maden Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Bahri ERSOY

Yüksek yüzey alanına sahip gözenekli nano-kompozitler sahip oldukları mükemmel özelliklerinden dolayı birçok alanda büyük ilgi görmektedir. Özellikle yapısında manyetit nano-partiküller (MNP) içeren bu ürünler, manyetik hedeflendirilme, yüksek termal ve kimyasal stabilite ve kontrollü salım yapabilme yeteneklerinden dolayı adsorban, katalizör ve kontrollü salım yapabilen taşıyıcı sistemi olarak birçok alanda (kimya, çevre, ilaç, kozmetik vb.) kullanılma potansiyeline sahiptir. Bu çalışmanın ilk aşamasında, Reşadiye/Tokat ve Kalecik/Ankara yöresinden temin edilen ve ağırlıklı olarak montmorillonit (Mt) içeren iki farklı kil cevheri sedimantasyon, santrifüj (falcon gravite separatörü: FGS) ve flotasyon gibi cevher zenginleştirme teknikleri kullanılarak saflaştırıldı. İkinci aşamada ise, tetraetilortosilikat (TEOS) ve setiltrimetilamonyum bromür (CTAB) derişimlerinin bir fonksiyonu olarak mezo gözenekli montmorillonit/manyetit nano-kompozit (Mt-Man NK) üretimleri yapıldı. Mt-Man NK üretiminde başlangıç materyalleri olarak Mt kili (Reşadiye kili) ve kimyasal çöktürme yöntemiyle sentezlenen MNP kullanıldı. Silika kaynağı TEOS, Mt kili ve MNP yüzeylerini amorf silika ile kaplamak için ve katyonik yüzey aktif madde CTAB ise silika kaplı yüzeylerde gözenek oluşturmak için kullanıldı. Optimum şartlarda üretilen Mt-Man NK ürününün yüzeyi ayrıca aminopropiltrietoksisilan (APTES) ile modifiye edilerek ikinci bir nano-kompozit olan Mt-Man-N₂ NK üretildi. Üçüncü ve son aşamada ise, bir kanser ilacı etken maddesi olan 5-Fluorourasil (5-Fu)'in üretilen nano-kompozitlere yüklenme (adsorpsiyon) performansı araştırıldı. Yükleme denemelerinde

pH, temas süresi ve 5-Fu başlangıç derişiminin 5-Fu yükleme kapasitesine olan etkileri incelendi. 5-Fu yükleme çalışmaları tamamlandıktan sonra, yüklü nano-kompozitlerden 5-Fu salım (desorpsiyon) profilleri ve kinetikleri de ayrıca araştırıldı. *İn vitro* salım profilleri 37 °C ortam sıcaklığında üç tekrarlı olarak süreye karşı mide ortamı (pH 1.2 fosfat tamponu), barsak ortamı (pH 7.4 fosfat tamponu) ve manyetik alan etkisi olmak üzere üç farklı parametrede incelendi. Elde edilen sonuçlardan bazıları aşağıda verilmiştir.

Tane boyutu $>5 \mu\text{m}$ olan gang minerallerinin (feldispat, kalsit, klinoptilolit, opal, kuvars ve mika) hemen hemen tamamı sedimantasyon, flotasyon veya santrifüj (FGS) tekniklerinden herhangi biri kullanılarak tek aşamada ham cevherlerden uzaklaştırılarak saflaştırılmış kil örnekleri elde edildi. Her üç yöntemde de elde edilen zenginleştirme dereceleri hemen hemen aynı iken, zenginleştirme verimi bakımından en yüksek değerler (iki Mt kili için %68.75 ve %81.25) FGS ile elde edildi. Değişen CTAB ve TEOS derişimine bağlı olarak, Mt-Man NK ürünü gözenek boyutunda kısmi ve yüzey alanında ise ciddi derecede değişimler gözlemlendi. Optimum şartlarda (1.0 g Mt, 1.15 g MNP, 2.5 g CTAB, 4 mL TEOS) hazırlanan Mt-Man NK ürününün ortalama 300 nm tane boyutuna, $340.81 \text{ m}^2/\text{g}$ yüzey alanına, 8.24 nm ortalama gözenek çapına ve 18.74 emu/g mıknatıslanma doygunluğuna sahip olduğu tespit edildi. Maksimum 5-Fu yükleme kapasiteleri optimum şartlarda (24 saat temas süresi, 25 °C sıcaklık, 4000 mg/L 5-Fu başlangıç derişimi, pH: 10) Mt-Man NK için 59.44 mg/g ve Mt-Man-N₂ NK için ise 48.38 mg/g olarak belirlendi. *İn vitro* salım profilleri her iki nano-kompozit formülasyonunun da bütün ortam şartlarında yaklaşık 8 saat süren kontrollü salım sergilediğini, Korsmeyer-Peppas ve Hixson kinetikleri ile uyum içerisinde kaldığını gösterdi. Kümülatif 5-Fu salımlarının ise farklı ortam şartlarında %64-71 arasında değiştiği tespit edildi.

2019, xii + 140 sayfa

Anahtar Kelimeler: Nanokompozit üretimi, Montmorillonit, Manyetit, Kontrollü ilaç salımı, Manyetik ilaç taşıyıcı, Nanopartikül, Mezo gözenek, Yüzey aktif madde, 5-Fluorourasil.

ABSTRACT
Ph.D. Thesis

**SYNTHESIS and CHARACTERIZATION of MONTMORILLONITE/MAGNETITE NANO-
COMPOSITES as a DRUG CARRIER SYSTEM**

Hakan ÇİFTÇİ

Afyon Kocatepe University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Mining Engineering

Supervisor: Prof. Bahri ERSOY

Porous nanocomposites with high surface area are of great interest in many areas due to their excellent properties. In particular, these products, which contain magnetite nanoparticles (MNP) in their structure, have the potential to be used in many areas (chemical, environmental, pharmaceutical, cosmetic, etc.) as adsorbent, catalyst and controlled release carrier system due to their magnetic targeting, high thermal and chemical stability and controlled release capabilities. In the first stage of this study, two different clay ores, containing mainly montmorillonite (Mt), from the Reşadiye/Tokat and Kalecik/Ankara regions were purified by using mineral beneficiation techniques such as sedimentation, centrifuge (falcon gravity separator: FGS) and flotation. In the second stage, mesoporous montmorillonite/magnetite nanocomposites (Mt-Man NK) were produced as a function of tetraethylorthosilicate (TEOS) and cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) concentrations. MNP synthesized by chemical co-precipitation method and Mt clay (Reşadiye clay) were used as starting materials for Mt-Man NK production. The silica source TEOS was used to coat the surface of Mt clay and MNPs with amorphous silica, and the cationic surfactant CTAB was used to form pores on silica coated surfaces. The surface of Mt-Man NK prepared under optimum conditions was also modified by aminopropyltriethoxysilane (APTES), and a second nanocomposite Mt-Man-N₂ NK was produced. In the third and final stage, the loading (adsorption) performance of 5-Fluorouracil (5-Fu), a cancer drug active substance, to nanocomposites was explored. In the loading experiments, the effects of pH, contact time and 5-Fu initial concentration on the 5-Fu loading capacity were investigated. After 5-Fu loading studies were completed, 5-Fu release profiles and

kinetics of loaded nanocomposites were also investigated. In vitro release profiles were examined in three different parameters as gastric media (pH 1.2 phosphate buffer), intestinal media (pH 7.4 phosphate buffer) and magnetic field effect for three replications at 37 °C. Some of the obtained results are given below.

Almost all of the gangue minerals (feldspar, calcite, clinoptilolite, opal, quartz, and mica) having particle size $>5\ \mu\text{m}$ were removed from the raw ores by using only one stage sedimentation, flotation or centrifuge (FGS) techniques, and purified clay samples were obtained. While the beneficiation degrees obtained in all three methods were almost the same, the highest values in terms of beneficiation yield (68.75% and 81.25% for two Mt clays) were obtained by FGS. Depending on the varying CTAB and TEOS concentration, pore size of Mt-Man NK changed partially while surface area changes were in high levels. Mt-Man NK product, prepared at optimum conditions (1.0 g of MT, 1.15 g MNP, 2.5 g CTAB, 4 mL TEOS), had a mean particle size of 300 nm, a surface area of $340.81\ \text{m}^2/\text{g}$, an average pore diameter of 8.24 nm, and 18.74 emu/g magnetization saturation. Maximum 5-Fu loading capacities at optimum conditions (24 h contact time, 25 °C temperature, 4000 mg/L 5-Fu initial concentration, and pH 10) were determined as 59.44 mg/g for Mt-Man and 48.38 mg/g for Mt-Man-N₂. *In vitro* release profiles showed that both nanocomposite formulations exhibited controlled release lasting for about 8 hours under all ambient conditions, and the release profiles can be well modeled by Korsmeyer-Peppas and Hixson kinetics. The cumulative 5-Fu releases were found to vary between 64-71% in different conditions.

2019, xii + 140 pages

Keywords: Nanocomposite production, Montmorillonite, Magnetite, Controlled drug release, Magnetic drug carrier, Nanoparticle, Meso pore, Surfactant, 5-Fluorouracil.

TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın konusu, deneysel çalışmaların yönlendirilmesi, sonuçların değerlendirilmesi ve yazımı aşamasında yapmış olduğu katkılarından dolayı tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Bahri ERSOY'a, araştırma ve yazım süresince yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Atilla EVCİN'e, Doç. Dr. Levent ÖZCAN'a, Arş. Gör. Mustafa GÜRSOY'a ve her konuda öneri ve eleştirileriyle yardımlarını gördüğüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bilimsel katkı ve laboratuvar ekipman desteklerinden dolayı İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi yönetimine ve öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Davut ARPA'ya teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasına 18.FEN.BİL.06 nolu proje ile destek verdiği için Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

Maddi ve manevi sürekli desteklerinden dolayı aileme minnettarım.

Hakan ÇİFTÇİ

AFYONKARAHİSAR, 2019

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. KİL MİNERALLERİ ve MONTMORİLLONİT	5
2.1 Kil Minerallerinin Genel Tanımı ve Sınıflandırılması.....	5
2.2 Montmorillonit Kilinin Özellikleri ve Kullanım Alanları	7
2.3 Montmorillonitin İlaç (Farmasötik) Endüstrisindeki Yeri.....	9
2.4 Montmorillonitin İnsan Sağlığına Etkisi ve Toksisitesi	14
2.5 Kil Zenginleştirme (Saflaştırma) Yöntemleri	16
2.6 Kil Modifikasyonu	19
3. MANYETİT NANO-PARTİKÜLLER ve SENTEZ YÖNTEMLERİ	24
4. MONTMORİLLONİT/MANYETİT NANO-KOMPOZİTLER	27
5. İLAÇ SALIMI.....	29
5.1 Kontrollü İlaç Salımı	29
5.2 Hedefli İlaç Salımı	30
5.3 Montmorillonit/Manyetit Nano-Kompozitler ile İlaç Salımı.....	32
6. 5-FLUOROURASİL ve KANSER TEDAVİSİNDE KULLANIMI.....	34
7. MATERYAL ve METOT	36
7.1 Materyal	36
7.2 Karakterizasyon Testleri	38
7.2.1 X-Işınları Difraksiyonu (XRD).....	38
7.2.2 X-Işınları Floresans Spektroskopisi (XRF).....	38
7.2.3 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)	38
7.2.4 Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM)	39
7.2.5 Titreşimli Örnek Manyetometresi (VSM).....	39
7.2.6 Yüzey Alanı ve Gözenek Yapısı (BET).....	39

7.2.7 Diferansiyel Termal ve Termogravimetrik Analiz (DTA-TG)	40
7.2.8 Tane Boyutu	40
7.2.9 Zeta Potansiyel	41
7.2.10 Temas Açısı ve Serbest Yüzey Enerjisi	41
7.2.11 Serbest Şişme Hacmi	43
7.2.12 Katyon Değişim Kapasitesi	45
7.3 Montmorillonit Kilinin Zenginleştirilmesi ve Yüzey Modifikasyonu	47
7.3.1 Sedimentasyon ile Zenginleştirme	47
7.3.2 Falcon Gravite Separatörü (FGS) ile Zenginleştirme	49
7.3.3 Flotasyon ile Zenginleştirme ve Organo-Mt Hazırlama	49
7.4 Manyetit Nano-Partikül Sentezi	52
7.5 Montmorillonit/Manyetit Nano-Kompozit Üretimi	53
7.6 Montmorillonit/Manyetit Nano-Kompozit Yüzey Modifikasyonu	57
7.7 İlaç (5-Fu) Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması	57
7.8 İlaç (5-Fu) Yükleme Çalışmaları	59
7.9 HPLC Metot ve Validasyonu	60
7.9.1 Doğrusallık	60
7.9.2 Doğruluk ve Geri Elde Edilebilirlik	62
7.9.3 Kesinlik (Tekrar Edilebilirlik & Tekrar Elde Edilebilirlik)	63
7.9.4 Özgünlük, Seçicilik	65
7.9.5 Teşhis ve Tayin Sınırları (LOD ve LOQ)	67
7.9.6 Dayanıklılık	67
7.10 <i>İn vitro</i> Salım Çalışmaları	68
7.11 <i>İn vitro</i> Salım Kinetikleri	70
8. BULGULAR ve TARTIŞMA	72
8.1 Kil Zenginleştirme Sonuçları ve Organo-Mt Karakterizasyonu	72
8.1.1 Topoğrafya ve Minerolojik Analizler (XRD)	72
8.1.2 Kimyasal Analizler (XRF)	76
8.1.3 Katyon Değişim Kapasitesi (KDK) ve Serbest Şişme Hacmi (SSH)	77
8.1.4 Tane Boyutu Dağılımları	77
8.1.5 Zenginleştirme Verimleri	79
8.1.6 Diferansiyel Termal ve Termogravimetrik Analiz (DTA-TG)	80
8.1.7 CTAB Derişimine Bağlı Zeta Potansiyel Profilleri	81
8.1.8 CTAB Derişimine Bağlı Temas Açısı ve Serbest Yüzey Enerjisi Profilleri	83

8.2 Manyetit Nano-Partikülleri Karakterizasyonu	86
8.3 Montmorillonit/Manyetit Nano-Kompozit Karakterizasyonu	88
8.3.1 Yüzey Alanı ve Gözenek Yapısı	88
8.3.2 Yüzey Morfolojisi	93
8.3.3 Minerolojik Yapı	94
8.3.4 Manyetik Özellik	94
8.3.5 Zeta Potansiyel	95
8.4 Ham ve İlaç (5-Fu) Yüklü Ürünlerin Karakterizasyonu	96
8.5 İlaç (5-Fu) Yükleme (Adsorpsiyon) Sonuçları	99
8.5.1 pH Etkisi	101
8.5.2 İlaç (5-Fu) Başlangıç Derişimi Etkisi	102
8.5.3 Temas Süresi Etkisi	103
8.6 İlaç (5-Fu) Salım Sonuçları.....	104
8.6.1 pH 7.4'deki 5-Fu Salım Profilleri.....	104
8.6.2 pH 1.2'deki 5-Fu Salım Profilleri.....	105
8.6.3 Manyetik Alan Etkisinde 5-Fu Salım Profilleri.....	106
8.6.4 pH'ya Göre 5-Fu Salım Profillerinin Karşılaştırılması	106
8.6.5 <i>İn vitro</i> Salım Kinetikleri.....	107
9. SONUÇLAR	109
10. KAYNAKLAR.....	113
ÖZGEÇMİŞ.....	139

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

Å	Angstrom
°C	Santigrad derece
cm	Santimetre
dev	Devir
dk	Dakika
emu	Elektromanyetik birim
g	Gram
L	Litre
M	Molar
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
mmol	Milimol
mV	Milivolt
nm	Nanometre
ppm	Milyonda bir
rpm	Dakikadaki devir
µL	Mikrolitre
µm	Mikrometre
µg	Mikrogram
ζ	Zeta potansiyel

Kısaltmalar

APTES	Aminopropiltrietoksisilan
CTAB	Setiltrimetilamonyum bromür
FGS	Falcon gravite separatörü
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
KDK	Katyon değiştirme kapasitesi
LOD	Limit of detection (Teşhis sınırı)
LOQ	Limit of quantification (Tayin sınırı)
MNP	Manyetit nano-partikülleri
NK	Nano-kompozit
Mt	Montmorillonit
Mt-Man NK	Montmorillonit/manyetit nano-kompoziti
PBS	Fosfat tamponu (phosphate buffered saline)
SEM	Taramalı elektron mikroskopi
SYE	Serbest yüzey enerjisi
SŞH	Serbest şişme hacmi
5-Fu	5-Fluorourasil
TEM	Geçirimli elektron mikroskopi
TEOS	Tetraetilortosilikat
UV-vis	Ultraviyole-görünür
VSM	Titreşimli örnek manyetometre (vibrating sample magnetometer)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1	Yapılan deneysel çalışmaların şematik özeti.....	4
Şekil 2.1	A: oktahedron, B: tetrahedron, C: oktahedral katman, D: tetrahedral katman (Grim 1968).....	5
Şekil 2.2	Kil minerallerinin 1:1 ve 2:1 tabaka yapıları (Brigattia <i>et al.</i> 2006).....	6
Şekil 3.1	Manyetik alan altında MNP davranışı (Çiftçi 2015).....	26
Şekil 5.1	Kontrollü ilaç salımı basit şematik görünümü	29
Şekil 6.1	5-Fluorourasil (5-Fu) kimyasal yapısı ve moleküler ölçüleri	34
Şekil 7.1	Havada kurutulmuş ve boyutu küçültülmüş ham kil örnekleri.	36
Şekil 7.2	Gaz sorpsiyon izotermi genel gösterimi (Michot and Villieras 2006).....	40
Şekil 7.3	Farklı katı yüzeylerdeki bir su damlasının yaptığı temas açıları (θ).....	42
Şekil 7.4	Sedimentasyon işlemi; (a) ham Mt-A dispersiyonu, (b) Mt-A-Sed ürünü ve (c) gang mineralleri..	48
Şekil 7.5	Kil zenginleştirmede kullanılan Falcon gravite separatörü (FGS).....	49
Şekil 7.6	Modifikasyon ve flotasyon uygulama fotoğrafları.....	50
Şekil 7.7	Flotasyon/yıkama sayısına göre TÇK derişimi değişimi..	51
Şekil 7.8	Manyetit nano-partikül (MNP) sentezinde kullanılan cam reaktör.....	52
Şekil 7.9	Mt-Man NK üretiminin basit bir şematik özeti.....	53
Şekil 7.10	Mt-Man NK üretiminde kullanılan düzenek	55
Şekil 7.11	Farklı derişimlerdeki 5-Fu çözeltilerinin UV spektrumları	58
Şekil 7.12	5-Fu etken maddesinin kalibrasyon eğrisi	58
Şekil 7.13	HPLC çalışmalarında kullanılan 5-Fu etken maddesinin kalibrasyon eğrisi	61
Şekil 7.14	20 mg/L derişimindeki 5-Fu çözeltilisinin zamana karşı HPLC spektrumu..	61
Şekil 7.15	5-Fu etken maddesi içeren Mt-Man formülasyonu HPLC spektrumu.....	65
Şekil 7.16	5-Fu etken maddesi içermeyen Mt-Man formülasyonu HPLC spektrumu...	65
Şekil 7.17	5-Fu etken maddesi içeren Mt-Man-N ₂ NK formülasyonu HPLC spektrumu	66
Şekil 7.18	5-Fu etken maddesi içermeyen Mt-Man-N ₂ NK formülasyonu HPLC spektrumu	66
Şekil 7.19	<i>İn vitro</i> salım çalışmalarında kullanılan dissolüsyon cihazı ve aparatları.....	69
Şekil 7.20	<i>İn vitro</i> salım çalışmalarında manyetik alan uygulama yöntemi	69
Şekil 8.1	Mt killerinin SEM (a, c) ve TEM (b, d) görüntüleri	72
Şekil 8.2	Ham, zenginleştirilmiş ve organo killerin XRD diyagramları	74

Şekil 8.3 Yönlendirilmiş killerin XRD diyagramları. AD: havada kurutulmuş, EG: etilenglikol ile doyurulmuş, 550: ısıtılmış Mt kil örnekleri	75
Şekil 8.4 Ham ve zenginleştirilmiş killerin tane boyut dağılımları.....	78
Şekil 8.5 DTA-TG diyagramları; Mt-A-Ham (a), Mt-A-Sed (b) ve Organo-Mt-A (c)..	80
Şekil 8.6 Mt-A ve Mt-B killerinin CTAB derişimine bağı zeta potansiyel profilleri ...	82
Şekil 8.7 Mt-A ve Mt-B'nin CTAB derişimine bağı temas açısı ve serbest yüzeyenerjisi profilleri.	84
Şekil 8.8 Manyetit nano-partiküllerin (MNP) XRD diyagramı.	86
Şekil 8.9 Manyetit nano-partiküllerin (MNP) TEM görüntüleri.....	87
Şekil 8.10 Üretilen numunelerin fotoğrafları, (a): MNP, (b): zenginleştirilmiş Mt kili, (c): Mt-Man-NK ara ürünü, (d), kalsine Mt-Man-NK	88
Şekil 8.11 Yöntem A ile üretilen Mt-Man NK ürünlerine ait N ₂ sorpsiyon izotermeleri (a) ve gözenek boyut dağılımları (b)	89
Şekil 8.12 Yöntem B ile üretilen Mt-Man NK ürünlerine ait N ₂ adsorpsiyon izotermeleri (a) ve gözenek boyut dağılımları (b)	91
Şekil 8.13 Mt-Man NK numunesinin TEM görüntüleri.....	93
Şekil 8.14 Sedimentasyon ile saflaştırılmış Mt-A kili, MNP ve Mt-Man NK XRD diyagramları	94
Şekil 8.15 MNP ve Mt-Man NK ürünlerinin mıknatıslanma eğrileri	95
Şekil 8.16 Hazırlanan ürünlerin pH'ya göre zeta potansiyel profilleri	96
Şekil 8.17 Ham ve 5-Fu yüklü örneklerin DTA-TG diyagramları; a: Mt-Man, b: Mt-Man+5-Fu, c: Mt-Man-N ₂ , d: Mt-Man-N ₂ +5-Fu.....	98
Şekil 8.18 40 mg/L 5-Fu çözeltisinin pH'ya göre UV-vis spektrumları	100
Şekil 8.19 5-Fu moleküllerinin bazik ortamdaki formları (Tuncelli <i>et al.</i> 2015).....	100
Şekil 8.20 Mt-Man ve Mt-Man-N ₂ ürünlerinin pH'ya göre 5-Fu yükleme kapasitelerindeki değışim..	101
Şekil 8.21 5-Fu başlangıç derişiminin yükleme kapasitesine etkisi.....	102
Şekil 8.22 Temas süresinin 5-Fu yükleme miktarına etkisi	103
Şekil 8.23 Mt-Man ve Mt-Man-N ₂ ürünlerinin pH 7.4'deki 5-Fu salım profilleri	104
Şekil 8.24 Mt-Man ve Mt-Man-N ₂ ürünlerinin pH 1.2'deki 5-Fu salım profilleri	105
Şekil 8.25 Manyetik alan etkisi altında 5-Fu salım profilleri (M.A: manyetik alan) ...	106
Şekil 8.26 5-Fu salım profillerine pH etkisi	107

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1 Kil minerallerinin sınıflandırılması (Velde 1992, Murray 2006).....	7
Çizelge 2.2 Farmasötik dozaj şekillerinde kil mineral bileşenleri (Viseras 2010).....	10
Çizelge 2.3 Kil minerallerinin terapötik kullanımları (Viseras 2010).....	11
Çizelge 2.4 Kil modifikasyonunda en fazla kullanılan katyonik sürfaktanlar	22
Çizelge 3.1 Manyetitin fiziksel ve manyetik özellikleri (Çiftçi 2015).....	25
Çizelge 4.1 Montmorillonit/Manyetit Nano-kompozitler ile yapılan bazı çalışmalar ...	27
Çizelge 7.1 Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar ve kullanım amaçları	37
Çizelge 7.2 Yöntem A ile hazırlanan Mt-Man NK ürünlerinin bileşim oranları	55
Çizelge 7.3 Yöntem B ile hazırlanan Mt-Man NK ürünlerinin bileşim oranları	57
Çizelge 7.4 5-Fu etken maddesinin doğruluk ve geri elde edilebilirlik sonuçları.....	62
Çizelge 7.5 5-Fu etken maddesinin kesinlik sonuçları.....	63
Çizelge 7.6 5-Fu etken maddesinin tekrar edilebilirlik sonuçları.	64
Çizelge 7.7 5-Fu etken maddesinin tekra elde edilebilirlik sonuçları.	64
Çizelge 7.8 5-Fu etken maddesinin dayanıklılık sonuçları	68
Çizelge 8.1 Ham ve zenginleştirilmiş killerin kimyasal analiz (XRF) sonuçları.....	76
Çizelge 8.2 Ham ve zenginleştirilmiş Mt killerinin KDK ve SŞH değerleri.	77
Çizelge 8.3 Ham ve zenginleştirilmiş killerin tane boyut dağılımları.....	78
Çizelge 8.4 Saflaştırılmış killerin zenginleştirme verimleri.....	79
Çizelge 8.5 Saflaştırılmış killerin ve Organo-Mt örneklerinin yüzey özellikleri özet sonuçları.....	85
Çizelge 8.6 (3 1 1) Temel piki için elde edilen yapısal XRD parametreleri	87
Çizelge 8.7 Yöntem A ile üretilen ürünlerin BET metodu ile tayin edilen özellikleri... 90	
Çizelge 8.8 Yöntem B ile üretilen ürünlerin BET metodu ile tayin edilen özellikleri... 92	
Çizelge 8.9 Ham ve 5-Fu yüklü ürünlerin BET yüzey alanı, zeta potansiyel (ζ) ve temas açısı ananliz sonuçları.....	97
Çizelge 8.10 Farklı derişimlerdeki 5-Fu sulu çözeltilerinin pH'ya göre ölçülen yeni derişimleri	99
Çizelge 8.11 Farklı kinetik modeller kullanılarak elde edilen <i>in vitro</i> ilaç salım parametreleri	108

1. GİRİŞ

Yüksek yüzey alanı ve düzgün gözenek yapısına sahip olan inorganik kompozit nano malzemeler, kontrol edilebilir gözenek yapıları ile hazırlanabildikleri için büyük ilgi görmektedir. Bu malzemeler arasında yer alan mezo gözenekli silika sütunlu killer ve silika bazlı gözenekli nano-partiküller, iyi termal-kimyasal stabilite, yüksek yüzey alanı ve mikro-mezo gözenekli yapıları ile üstün karakteristik özellikler sergilerler (Haghighatzadeh *et al.* 2017, Vercellone *et al.* 2015, Garea *et al.* 2016). Kimyasal proseslerde katalizör, ayırma tekniklerinde etkili bir adsorban ve kontrollü salım yetenekleri ile çeşitli uygulamalarda ise aktif madde taşıyıcı sistemi olarak kullanılmak üzere büyük bir potansiyele sahip oldukları belirtilmektedir (Fang *et al.* 2017, Gatica *et al.* 2017).

Silika sütunlu gözenekli nano malzemeler arasında yer alan mezo gözenekli montmorillonit/manyetit nano-kompozitler (Mt-Man NK), ayırt edici özellikleri olarak harici bir manyetik alan yardımı ile sıvı ortamlardan kolayca ayrılabilir ve hedef bölgelere manyetik olarak yönlendirilebilirler. Mt-Man NK hazırlamanın ilk adımı kil ve manyetit nano-partikülleri (MNP) yüzeylerine silika kaynağı ve katyonik sürfaktanların karışımından oluşan jelin adsorpsiyonu ve kil tabaka aralarına interkalasyonu ile başlar. Hidroliz ve yoğunlaşma ile dış ve ara yüzeylerde amorf SiO₂ yapısının oluşturulmasını takiben kalsinasyon ile organik moleküllerin uzaklaştırılması ile mikro-mezo gözenekler elde edilir. Amorf SiO₂ kaplamalarında silika kaynağı olarak genellikle tetraetilortosilikat (TEOS) kullanılır (Kooli *et al.* 2016, Fang *et al.* 2017, Yuan *et al.* 2006). Katyonik sürfaktan olarak da genellikle setiltrimetilamonyum bromür (CTAB) gibi quaterner amonyum sürfaktanları kullanılır (De Stefanis and Tomlinson 2006, Li *et al.* 2009, Mao *et al.* 2009).

Mt-Man NK üretiminin ana bileşenlerinden biri olan montmorillonit (Mt) kili, farmasötik uygulamalarda hem aktif etken madde (ilaç), hem de etken madde taşıyıcı sistemi olarak kullanılmaktadır (Wang and Luo 2008, Liu *et al.* 2011). Etken madde ve kil minerallerinin kompozisyonu ile oluşturulan yeni nano-kompozit malzemeler kontrollü, koruyucu, yüksek stabilite ve hatta hedefli ilaç salımı gibi önemli bazı

özellikler sunabilir (Rodrigues *et al.* 2013, Viseras *et al.* 2010). Bununla birlikte, Mt kilinin canlı hücreler üzerinde herhangi bir anomaliye sebep olmadığı ve toksik etki göstermediği birçok araştırmacı tarafından tespit edilmiştir (Lee *et al.* 2005, Baek *et al.* 2012, Salcedo *et al.* 2012). Mt kilinin farmasötik uygulama yolları ve canlı hücreler üzerindeki etkisi ile ilgili detaylı bilgi sırasıyla Bölüm 2.3 ve 2.4’de verilmiştir. Mt kil minerallerinden farmasötik endüstride kullanılacak gelişmiş malzemeler üretebilmek için öncelikle ham kil cevherinden gang minerallerin (kuvars, feldispat, opal, mika, zeolit, kalsit, demir oksitler, vb.) cevher zenginleştirme yöntemleri ile uzaklaştırılması gerekir. Kil zenginleştirme için sedimantasyon (Shah *et al.* 2013), santrifüj (Yeşilyurt *et al.* 2014), hidrosiklon (Boylu *et al.* 2010) ve kimyasal ayrıştırma (Veiskarami *et al.* 2016) gibi yöntemler tercih edilebilir.

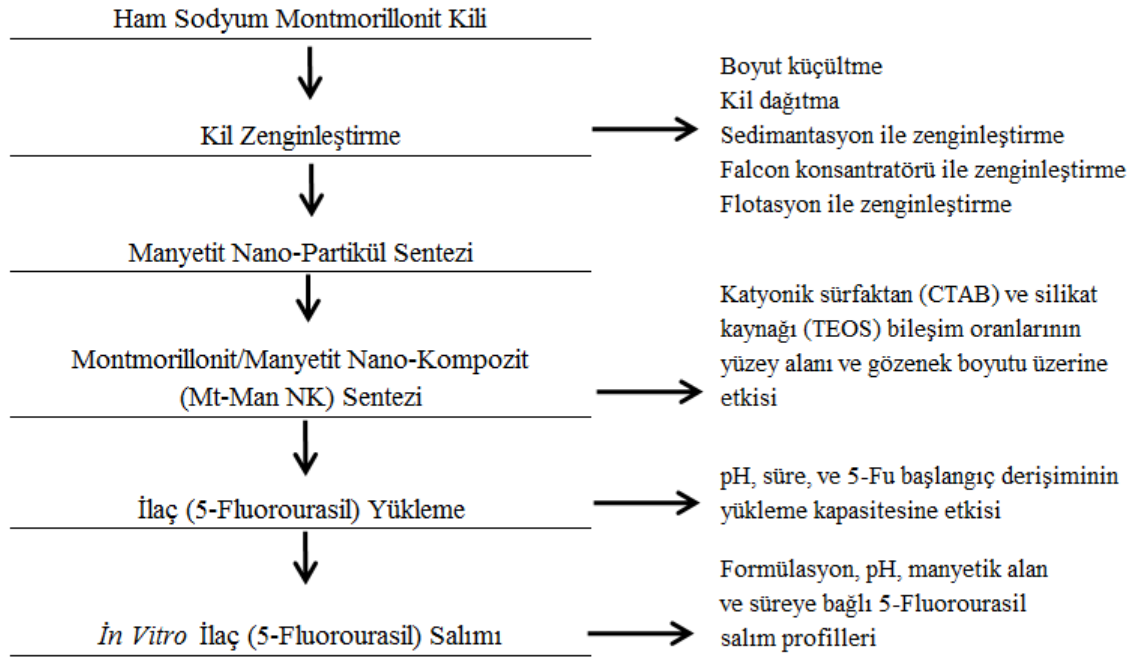
Araştırıldığı kadarıyla, Mt-Man NK üretimi üzerine literatürde az sayıda çalışma yapılmış olup, bunlar adsorban (Abdel Moamen *et al.* 2016, Zheng *et al.* 2017), katalizör (Wang *et al.* 2017, Lv *et al.* 2015) ve ilaç salım sistemleri (Anirudhan *et al.* 2014, Sağır *et al.* 2016) kullanımı üzerinedir. Mt-Man NK ile kontrollü ilaç salım çalışmaları ise çok sınırlı sayıda olmakla birlikte, bu nano-kompozit ile 5-Fluorourasil (5-Fu) etken maddesinin (ilaç) salım performansının araştırılmasına yönelik henüz bir çalışma rapor edilmemiştir. 5-Fu, kanser tedavilerinde yaygın olarak kullanılan bir etken maddedir (ilaç) ve genellikle kolorektal kanser (Chandran *et al.* 2017, Lin *et al.* 2002, Alkrad *et al.* 2017), beyin tümörü (Lesniak and Brem 2004), mide kanseri (Kocar *et al.* 2016), göğüs kanseri (Arıca *et al.* 2002) ve pankreas kanseri (Tan *et al.* 2017) tedavilerinde yaklaşık 50 yıldır kullanılmaktadır.

Kanser tedavilerinde popüler bir ilaç olan 5-Fu, o kadar hızlı metabolize olur ki biyolojik yarılanma ömrü sadece 10-20 dk’dır ve salımı çok hızlı olur (Sanoj Rejinold *et al.* 2011, Gârea *et al.* 2015). 5-Fu ilacının değişken gastrointestinal absorpsiyonu ve hızlı bozunması sebebiyle, klinik kullanım için pazarda genellikle intravenöz (damar yolu) preparatları mevcuttur. Ancak, ilacın intravenöz uygulamasının, ciddi gastrointestinal, dermatolojik, hematolojik, kardiyak ve sinirsel yan etkilerinin olduğu tespit edilmiştir (Vilaça *et al.* 2013, Üstünes 2016). Böylece, bir taraftan kanser tedavisi amaçlanırken diğer taraftan da ilacın uygulandığı hastalarda ciddi sağlık sorunlarına

sebepler olacak yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu durum da kanser tedavilerinin başarı oranlarını ciddi derecede düşürmektedir. Kanser tedavilerinin başarılı bir şekilde yapılabilmesi amacıyla 5-Fu gibi antikanser ilaçların olası yan etkilerini önlemek ve tedavi edici etkisini arttırmak için *kontrollü ve hedefli ilaç taşıyıcı sistemlerin* geliştirilmesine yönelik yoğun çalışmalar yürütülmektedir ancak uygulama safhasına henüz tam olarak geçilememiştir (Luo *et al.* 2016, Yang *et al.* 2014). Kontrollü salım, anında salımın tersine, bir maddenin bir ortamdaki derişimini bir süre boyunca korumak için kademeli olarak bir sistemden (adsorban) serbest bırakılması anlamına gelir (Zhang and Cresswell 2016). Aktif maddelerin kontrollü salımı, farmasötik (Wu *et al.* 2017), tarım (Chen *et al.* 2018), kozmetik (Dai *et al.* 2012), boya (Zea *et al.* 2018) ve kimya (Canto *et al.* 2012) gibi birçok alanda karşımıza çıkar. Hedefli salım sistemlerinde ise dışardan bir müdahale ile etken madde salımının büyük oranda istenen bölgelerde gerçekleşmesi sağlanır. Bu konuda, şimdiye kadar süperparamanyetik nano-partiküller, karbon nano-tüpler, kil mineralleri, hidroksiapatit, biyobozunur polimerler ve benzeri birçok organik ve inorganik malzemeler yalın veya kompozit olarak araştırılmıştır (Luo *et al.* 2016).

Mt-Man NK yüksek yüzey alanı, mikro-mezo gözeneklilik, yüksek adsorpsiyon kapasitesi, biyouyumluluk, düşük veya sıfır toksisite, yüksek termal-kimyasal stabilite ve asidik ortamlarda stabil kalabilme yeteneği gibi üstün özelliklere sahiptir. Bu özellikleri ile farmasötik endüstride kontrollü ve hedefli ilaç taşıyıcı sistemleri için tek başına veya modifiye edilerek kullanılması için büyük bir potansiyele sahiptir (Anirudhan *et al.* 2014, Liu *et al.* 2015, Mao *et al.* 2015). Mt-Man NK gibi inorganik kompozit malzemeler için kontrollü salım performansı elde edebilmek için oluşturulacak gözeneklerin düzenli boyut aralığında ve mezo gözenekli olması istenir. Mt-Man NK ve benzeri ürün hazırlamada kullanılan sürfaktan (yüzey aktif madde) ve silika kaynağının bileşim oranları yüzey alanı ve gözenek boyutları ile doğrudan ilişkili olabilir. Ancak, sürfaktan ve silika kaynağı bileşim oranlarının bir fonksiyonu olarak Mt-Man NK üretimi için bir çalışma henüz rapor edilmemiştir. Gözenekli nano-kompozit hazırlamada kullanılan bu iki önemli bileşenin yüzey alanı ve gözenek yapısına olan etkisinin henüz araştırılmamış olması MT-Man NK hazırlamada detaylı araştırma yapılmasının önemini ve gereksinimini ortaya koymaktadır.

Bu tez çalışmasında, insan ölümlerine en çok sebep olan hastalıkların başında yer alan çeşitli kanserlerin başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için kullanılan antikanser etken maddelerini kapsülleyecek, kontrollü salımını yapabilecek ve hedefli bölgelere iletebilecek mezo gözenekli ve manyetik duyarlılığa sahip Mt-Man NK ürünleri geliştirildi. Bu kapsamda, ilk olarak iki farklı ham Mt kil cevheri sedimantasyon, flotasyon ve santrifüj (FGS) gibi cevher zenginleştirme teknikleri kullanılarak saflaştırıldı. Kil zenginleştirme çalışmalarından sonra, TEOS ve CTAB derişimlerinin bir fonksiyonu olarak Mt-Man NK üretimleri yapıldı. Mt-Man NK üretiminde iki temel hedef amaçlandı. Bunlar, kontrollü ilaç salımı performansının elde edilebilmesi için mezo gözenekli yapının elde edilmesi ve Mt kil tabakaları arasında ve silika sütunların içinde MNP sentezi sonucu manyetik duyarlılığa sahip ürün üretimidir. Optimum şartlarda hazırlanan Mt-Man NK ürününün yüzeyi ayrıca aminopropiltrietoksisilan (APTES) ile modifiye edilerek ikinci bir formülasyon olan Mt-Man-N₂ NK üretildi. Son olarak, bir ilaç taşıyıcı sistemi olarak optimum şartlarda üretilen nano-kompozitlerin 5-Fu etken maddesinin değişen ortam şartlarında yüklenme ve *in vitro* salım performansları araştırıldı. Yapılan temel deneysel çalışmaların şematik özeti Şekil 1.1’de verilmiştir.

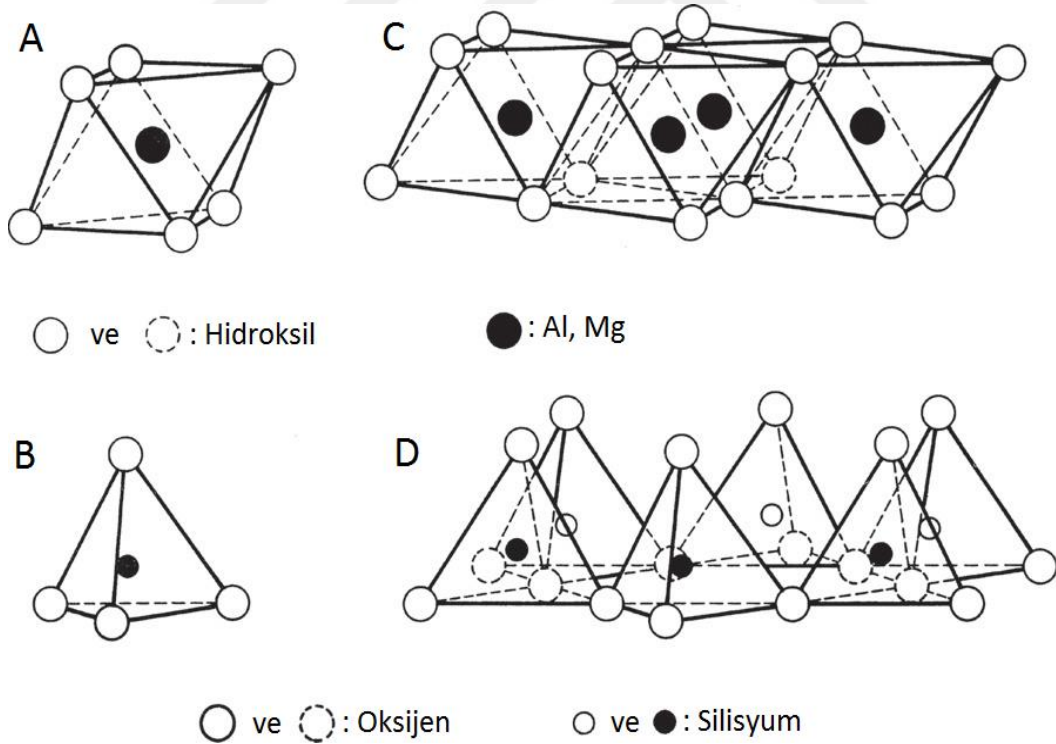


Şekil 1.1 Yapılan deneysel çalışmaların şematik özeti.

2. KİL MİNERALLERİ ve MONTMORİLLONİT

2.1 Kil Minerallerinin Genel Tanımı ve Sınıflandırılması

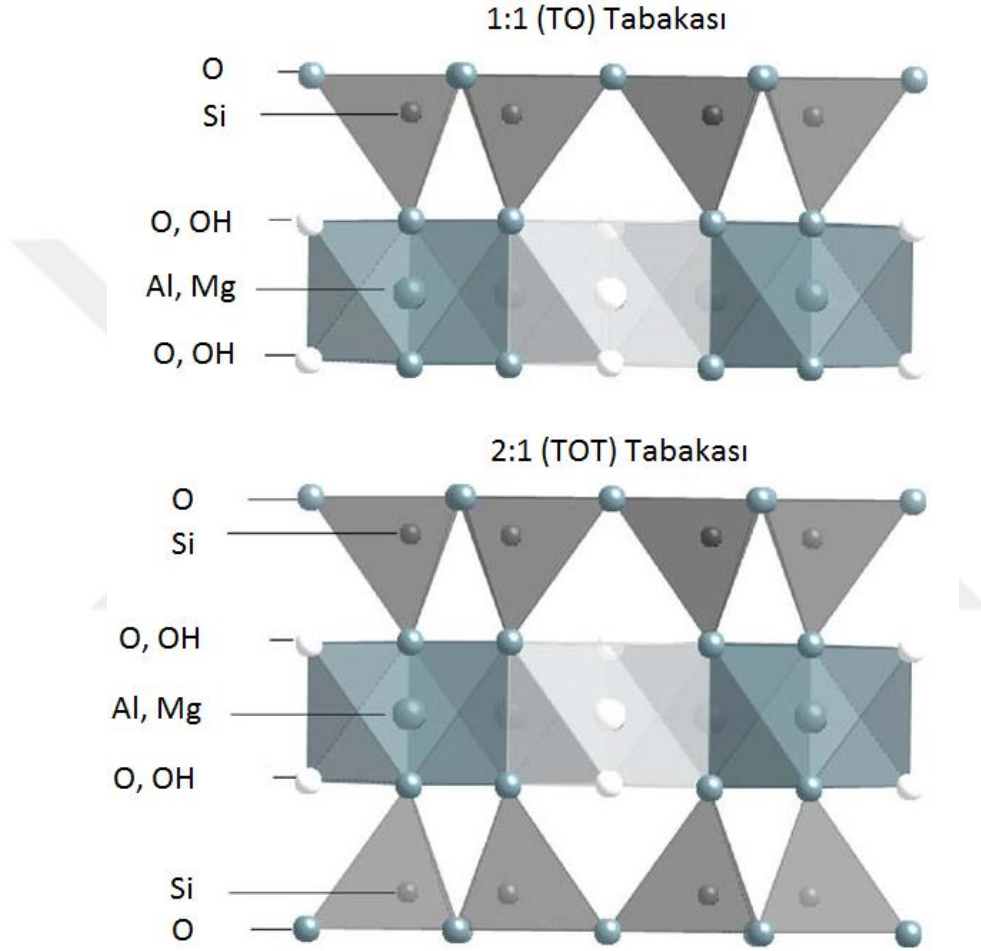
Kil mineralleri, tabakalı yapıya sahip sulu alüminyum ve magnezyum silikatlarıdır. Yapılarında kristal suyu bulunduran ve tane boyutu genellikle $2\ \mu\text{m}$ 'den küçük olan kil mineralleri, ısıtıldığında plastik ve pişirildiğinde ise sürekli sert kalma özelliği sergilerler. Kil minerallerinin kristal yapısında bulunan her bir tabaka, Şekil 2.1'de gösterilen tetrahedral (Si-O) ve oktahedral (Al-O-OH) katmanlarının üst üste dizilmesi ve ortak oksijen iyonları aracılığı ile birbirine bağlanmasıyla oluşur. Bir oktahedral katman ile bir tetrahedral katmanın bir araya gelerek oluşturdukları yapıya 1:1 (TO) tabakası, bir oktahedral tabakanın her iki tarafına iki tetrahedral katmanın bağlanmasıyla oluşan yapıya ise 2:1 (TOT) tabakası adı verilir (Bergaya and Lagaly 2006).



Şekil 2.1 A: oktahedron, B: tetrahedron, C: oktahedral katman, D: tetrahedral katman (Grim 1968).

Şekil 2.2'de gösterildiği gibi, tetrahedron-oktahedron (TO) düzeninde periyodik bir tekrarlanmayla iki tabakalı kil mineralleri ve tetrahedron-oktahedron-tetrahedron (TOT)

düzeninde periyodik bir tekrarlanmayla da üç tabakalı kil mineralleri oluşur. Düzgün dört yüzlü geometrik yapıya sahip olan tetrahedral birimler merkezde silisyum atomu, köşelerde ise merkez atomundan eşit uzaklıkta oksijen iyonlarının yer almasıyla oluşur. Düzgün sekiz yüzlü geometrik yapıya sahip oktahedral birimler ise merkezde alüminyum iyonları, köşelerde ise oksijen ya da hidroksil iyonları bulundurulur.



Şekil 2.2 Kil minerallerinin 1:1 ve 2:1 tabaka yapıları (Brigattia *et al.* 2006).

Kil mineralleri genellikle minerolojik özelliklerine ve tabaka yapılarına göre sınıflandırılırlar. Buna göre killeri iki tabakalı (T-O), üç tabakalı (T-O-T) ve düzenli karışık tabakalı killeri olarak gruplandırılabilir. Minerolojik olarak ise killeri kaolin, smektit, mika, klorit, illit ve atapuljit gruplarına ayrılır. Bunun dışında kullanım alanına göre ve bazı fiziksel özelliklerine göre de killeri gruplandırılabilir. Killerin genel sınıflandırılması Çizelge 2.1’de verilmiştir.

Çizelge 2.1 Kil minerallerinin sınıflandırılması (Velde 1992, Murray 2006).

I. Amorf Killer

Allofan grubu

II. Kristal Killer

A. İki Tabakalı Tip (T-O)

1. Kaolen grubu (kaolinit, dikt, nakrit) (kristal boyutları eşit)
2. Halloysit (kristal boyları farklı: uzun çubuk şekilli)
3. Serpantin grubu (krisotil, lizardit, antigorit)

B. Üç Tabakalı Tip (T-O-T)

1. Genişleyebilen kafesli (şişebilen killer)
Smektit grubu, dioktahedral (montmorillonit, beidellit, nontronit)
Smektit grubu, trioktahedral (saponit, hektorit)
Vermikülit
2. Genişlemeyen kafesli (şişmeyen killer)
Mika grubu, dioktahedral (illit, muskovit)
Mika grubu, trioktahedral (biyotit)
Talk-Profillit

C. Düzenli Karışık Tabakalı Tip

Klorit grubu

D. Zincir Yapılı Tip

Sepiyolit

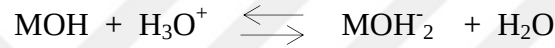
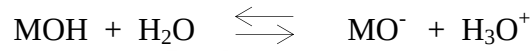
Paligorskit (attapuljit)

2.2 Montmorillonit Kilinin Özellikleri ve Kullanım Alanları

Ticari adı bentonit olan ve smektit grubunda yer alan montmorillonit (Mt) kili, genel kimyasal formülü $(\text{Na}, \text{Ca})_{0.33} (\text{Al}, \text{Mg})_2 (\text{Si}_4 \text{O}_{10}) (\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ olan tabakalı yapıya sahip sulu bir alüminyum silikattır. Kristal yapısı monoklinik-prizmatik, ortalama özgül kütlesi 2.35 g/cm^3 ve sertliği ise Mohs skalasına göre 1.5-2'dir. Kristal yapısı bir alüminyum oktahedral katmanının (O) iki adet silisyum tetrahedral katmanı (T) arasına yerleşmesi ve bir sandviç gibi sarılması ile oluşur (TOT). Tabaka kalınlığı 1 nm ve uzunluğu ise 0.2-2 μm kadardır. Mt kil minerallerinin tane boyutu 0.1 μm ile 2 μm arasında olmakla birlikte ortalama 0.5 μm tane boyutuna sahiptirler (Lagaly and Dekany 2013).

Diğer killerde olduğu gibi Mt kili de doğal olarak negatif elektrik yüklüdür. Kil tabakalarında oluşan elektriksel yükler aşağıda belirtilen olaylardan vukuu bulur.

- ✓ İzomorfik yer değişimler; kafesteki yüksek değerlikli katyonların yerine düşük değerlikli katyonların geçmesi.
- ✓ Süspansiyon ortamındaki iyonik şiddet ve pH değişimlerine karşı tabaka köşelerindeki katyonların koordinasyonu ve sonuç olarak aşağıdaki tepkimelerde gösterildiği gibi H_3O^+ , H_2O ve OH^- gibi fonksiyonel grupların oluşması.



Negatif yük yoğunluğunun dengelenmesi amacıyla kil tabakaları arasına değişebilir katyonlar adı verilen Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} gibi iyonlar yerleşir. Kil tabakaları arasındaki dengeleyici katyonların hepsi değişebilen katyonlar olursa, ölçülen katyon değişim kapasitesi tabaka yük şarjına eşit olur. Değişebilir katyonlar interkalasyon ile başka katyonlar ile yer değiştirilebilir (Hu *et al.* 2016, Bergaya *et al.* 2006). Değişebilen katyonların çeşitliliği aynı zamanda Mt kilinin yapısını kısmen ve şişme ile adsorpsiyon gibi özelliklerini ise çok fazla etkiler (Schramm *et al.* 1982, Mooney *et al.* 1952, Cases *et al.* 1997, Balek *et al.* 1999). Mt kili, çok iyi şişme kapasitesi gösterdiği için, tabakaları arasında su molekülleri de bulunur ve bu moleküller değişebilir katyonlar tarafından koordine edilir (Calabrese *et al.* 2013).

Tabaka aralarında bulunan Na^+ ve Ca^{2+} iyonlarının oranına bağlı olarak Mt kili sodyum montmorillonit (Na-Mt), ara tip montmorillonit veya kalsiyum montmorillonit (Ca-Mt) olarak adlandırılır. $Na_2O+K_2O / CaO+MgO$ oranı 1 ve daha büyük ise Na-Mt, 1 ile 1/3 arasında ise ara tip Mt ve 1/3'den küçük ise Ca-Mt olarak isimlendirilir. Na-Mt, Ca-Mt'e göre daha fazla hidrate olma kapasitesi vardır ve dolayısıyla Ca-Mt, yüksek adsorpsiyon kapasitesi elde etmek için Na-Mt'ye dönüştürülebilir. Delaminasyon derecesi de yine Na-Mt'de, daha yüksek hidrasyon derecesine bağlı olarak Ca-Mt'ye kıyasla daha belirgindir (Jayrajsinh *et al.* 2017).

Mt kili, yüksek yüzey alanı, iyi adsorban yeteneği, yüksek katyon değiştirme kapasitesi, mide-bağırsak bariyeri aşmak için muko-adeziv, non-toksik, güçlü bir detoksifikatör, oral olarak biyouyumlu, yüksek şişme kapasitesi, plastisite, yüksek kimyasal stabilite, asidik ortamlarda stabil kalma ve iyi mekanik özelliklerine sahiptir (Yang *et al.* 2016, Nones *et al.* 2015, Jain and Datta 2015, Iliescu *et al.* 2014, Kevadiya *et al.* 2012, Nayak *et al.* 2011, Aguzzi *et al.* 2007). Sergilediği üstün özellikler sebebi ile Mt kilinin birçok kullanım ve araştırma alanları vardır ve bunlardan bazıları; farmasötik ve kozmetik endüstrisi, adsorban, katalizör, aflatoksikozun önlenmesi için gıda katkı maddesi, dental enfeksiyon ve gıda paketlenme malzemelerinde anti bakteriyel aktivite, hap üretiminde yağlayıcı, emülsiyon yapıcı, sondaj çamuru ve seramik gibi yapı endüstrilerinde dolgu hammaddesi olarak sıralanabilir (Yang *et al.* 2016, Elmore *et al.* 2014, Summa and Tateto 2014, Jayrajsinh *et al.* 2017). Mt killerinin tabaka aralarındaki katyonlar çeşitli katyonik türler ile yer değiştirebilir ve sonuçta farklı karakteristik özellikler elde edilebilir. Bu özellikleri ile Mt killeri yeni nesil ilaç taşıyıcı sistemlerinde nano-kompozit malzeme bileşenlerine iyi bir aday olarak gösterilebilir (Liu *et al.* 2011, Aguzzi *et al.* 2007, Dong and Feng 2005, Lee *et al.* 2005).

2.3 Montmorillonitin İlaç (Farmasötik) Endüstrisindeki Yeri

Eski Mısır, Çin ve Roma dönemlerinden bugüne kadar kil mineralleri tek başına yara iyileştirici ve kanama durdurucu madde olarak terapötik ve kozmetik amaçlarla kullanılmıştır. Bugün ise killer farmasötik endüstrinin bazı ürünlerinde ana bileşen olarak kullanılmaktadır. Örnek olarak, kil minerallerinin bazıları antasidler, gastrointestinal koruyucular ve antidiyareik ilaçlar için oral ilaç bileşenleridir. Ayrıca, dermatolojik koruyucular, antiinflamatuvarlar ve lokal anestezikler için topikal ilaç bileşenleri olarak da kullanılırlar (Cervini *et al.* 2015, Carretero 2013).

Mt kili de farmasötik endüstride kullanılmaktadır ve yeni nano-kompozit malzemeler oluşturmak için araştırılmaktadır (Carretero *et al.* 2006, Yang *et al.* 2016, Viseras *et al.* 2010, Nones *et al.* 2015). Ayrıca, önceki bölümde de bahs edildiği gibi, bazal boşluğunda bulunan değişebilir katyonların daha büyük boyutlu organik moleküller ile yer değiştirebilmesi sebebi ile Mt killeri, ilaç taşıyıcı sistemlerinde tek başına veya

kompozit malzemelerde bileşen olarak kullanılabilir (Aguzzi *et al.* 2007, Dong and Feng 2005, Liu *et al.* 2011). Mt kili, farmasötik uygulamalarda hem aktif etken madde (ilaç) olarak hem de etken madde taşıyıcı sistemi olarak kullanılabilir (Wang and Luo 2008). Etken madde ve kil minerallerinin kompozisyonu ile oluşturulan yeni nano-kompozit malzemeler kontrollü, koruyucu, yüksek stabilite ve hatta hedefli ilaç salımı gibi önemli bazı özellikler sunabilir (Rodrigues *et al.* 2013, Viseras *et al.* 2010). Çizelge 2.2, ABD'de halen ticari olarak satışta olan farmasötik ürünlerde yardımcı madde olarak kullanılan kil minerallerinin uygulama yollarını ve dozaj formlarını göstermektedir.

Çizelge 2.2 Farmasötik dozaj şekillerinde kil mineral bileşenleri (Viseras 2010).

Kil minerali	Uygulama yolu	Dozaj formu
Montmorillonit (Bentonit)	Oral	Katı (kapsül ve tabletler) Sıvı (süspansiyonlar)
	Lokal	Losyon, toz ve süspansiyonlar
	Transdermal	Film ve plasterler
	Rectal	Süspansiyonlar
	Vajinal	Ovumlar
Talk	Oral	Katı (konvansiyonel ve modifiye salım kapsülleri ve tabletleri, çiğnenebilir tabletler ve granüller) Sıvı (damlalar, müsilaaj, solüsyonlar, iksir, süspansiyonlar ve şurup)
	Ağız içi	Sakız ve tabletler
	Dil altı	Tabletler
	Lokal	Losyonlar, merhemler ve tozlar
	Rectal	Tabletler
Magnezyum Alüminyum Silikat (MAS)	Oral	Katı (geleneksel ve modifiye tabletler, granüller, kapsüller, çiğneme tabletleri ve tozlar) Sıvı (damlalar, süspansiyonlar ve şuruplar)
	Lokal	Emülsiyonlar, kremler, losyonlar ve süspansiyonlar
	Rectal	Süspansiyonlar
	Vajinal	Merhemler
Magnezyum Trisilikat (Farmasötik Sepiyolit)	Oral	Konvansiyonel, modifiye edilmiş ve çiğneme tabletleri
Kaolen	Oral	Katı (konvansiyonel ve modifiye edilmiş tabletler ve kapsüller, tozlar) Sıvı (şuruplar)
	Lokal	Kontrollü salım filmleri

Mt kili, diyet toksinlerini, gastrointestinal türbülanslarla ilişkili mikrobik toksinler, asidozdaki hidrojen iyonları ve gebelikle ilişkili steroidal metabolitler gibi metabolik toksinleri adsorbe edebilme özelliğine sahiptir (Kevadiya *et al.* 2012). Sahip olduğu

yüksek adsorpsiyon kapasitesi ile cilt yüzeylerindeki yağlar ve toksinleri gidermek amacı ile yüz maskelerinde kullanılır (Carretero 2002). Cilt yüzeyinde oluşan çiban, sivilce ve ülserler gibi enflamatuvar işlemler için ter önleyici olarak ve cilde opaklık vermek, parlaklığı gidermek ve lekeleri örtmek için önerilir (Carretero 2002, Choy *et al.* 2007).

Mt kili, mide ortamında yüksek derecede proton adsorplayıp yerine Mg^{2+} ve Al^{3+} iyonlarını saldığı için gastrik asit seviyesini düşürerek antasit gibi davranış gösterir. Bununla birlikte, yüksek yüzey alanına sahip olan Mt kili mide ve barsak zarına yapışarak bariyer kalınlığını arttırdığı, tahriş ve gastrik salgıyı da azalttığı için gastrointestinal koruyucu olarak da kullanılabilir (Yang *et al.* 2016). Çizelge 2.3, Mt kilinin ve diğer killerin bazı terapötik kullanım alanlarını göstermektedir.

Çizelge 2.3 Kil minerallerinin terapötik kullanımları (Viseras 2010).

Kil minerali	Terapötik Kullanım
Bentonit (Montmorillonit) ve Magnezyum alüminyum silikat (MAS)	Antidiyareik (ishal önleyici)
	Gastrointestinal (mide-barsak) koruyucu
	Antipruritik (enfeksiyon engelleyici ve tahriş azaltıcı)
	Antiasit (mide asitliğini düzenleyici)
Talk	Anti-hemoroidler
	Anti-rubbing (sürtünme azaltıcı)
	Plörodez (akciğer zarı ile göğüs zarının birleştirilmesi)
Atapuljit ve Magnezyum Trisilikat	Antidiyareik (ishal önleyici)
	Anti-asit (mide asitliğini düzenleyici)
	Antidiyareik (ishal önleyici)
	Gastrointestinal (mide-barsak) koruyucu
Kaolen	Anti-enflamatuvar (iltihap önleyici)
	Anti-asit (mide asitliğini düzenleyici)
	Homeopatik ürün

Farmasötik endüstrisinde yukarıda sıralanan üstün özelliklere sahip olarak ilaç ya da ilaç taşıyıcı olarak daha etkin kullanım alanına sahip olması için geliştirilmeye açık bir hammadde olan Mt kili ile yapılan güncel çalışmalardan bazıları aşağıda sıralanmıştır.

Wang vd. (2016)'nin yılında yaptığı çalışmada Mt kili ve polypyrrole (PPy) malzemelerinden yeni bir kompozit hazırlanmış ve bu madde ile aspirin ilaç moleküllerinin yüklenme ve salım özellikleri incelenmiştir. Mt kilinin yüksek yüzey alanı ve polypyrrole (PPy) malzemesinin de elektrik duyarlılığı özelliklerinin birleştirilmesi ile elektrik alanın ayarlanabilir olduğu bir ilaç salım platformunda kullanılmak üzere yeni ve başarılı bir ilaç taşıyıcı sistemi geliştirilmiştir.

Mt kili ve sodyum aljinat ile yeni bir ilaç taşıyıcı sistemin hazırlandığı bir çalışmada irinotekan etkin maddesinin salım özellikleri araştırılmıştır. Hazırlanan kompozit malzeme barsak sıvısı olarak simüle edilen bir ortamda *in vitro* olarak test edilmiş ve ilaç salımının süreklilik gösterdiği, kontrollü olduğu ve Mt kilinin kolorektal tümör tedavisinde mevcut sistematik kemoterapiye alternatif olabileceği sonucu elde edilmiştir (Iliescu *et al.* 2014).

Anirudhan vd. (2014)'nin yılında yaptığı bir çalışmada manyetit nano-partikülleri (MNP), Mt kili ve kitosan ile elde edilen kompozit ile parasetamol etkin maddesinin kontrollü salımı incelenmiştir. İlaç yükleme çalışmalarında adsorpsiyon prosesinin Sips modeline uyduğunu ve çok tabakalı adsorpsiyonun olduğu gözlenmiştir. Hazırlanan kompozitin testler sonucunda iyi şişme kapasitesi gösterdiği ve dolayısıyla kontrollü ve hatta hedefli ilaç salımında kullanılabilir olduğu tespit edilmiştir.

Montmorillonit, aljinat ve kitosan birleşimi ile hazırlanan bir nano-kompozit ile yapılan bir araştırmada antikanser ilacı olan 5-Fluorourasil etkin maddesinin yüklenme ve salım özellikleri incelenmiştir. Mide ortamında ilaç salımını geciktirmek için, hazırlanan 5-FU/Mt nano-kompozit aljinat ile birleştirildikten sonra kitosan ile kaplanmıştır. Yapılan testler sonucunda ağırlıkça %30 miktarında Mt kili içeren kompozit malzemesinin devamlı 5-Fu salımı yaparak 8 saat süre sonunda %50 salım yaptığı bulunmuştur (Azhar and Olad 2014).

Jain and Datta (2015)'nın yılında yaptıkları çalışmada (DEX) ilaç moleküllerinin salımı için Mt kili ve polylactic-co-glycolic acid (PLGA) ile hazırlanan ve ilaç taşıyıcı sistemi olarak kullanılacak yeni bir nano-kompozit hazırlanmıştır. İn vitro salım testlerinde Mt katkısız sistemin yaklaşık 30 saat süre sonunda toplamda %60 seviyelerinde ilaç salımı yaptığı ancak Mt kil katkılı taşıyıcı sistemin 25 saat süre boyunca kontrollü salım yaptığı ve ilaç moleküllerinin %100'e yakın bir seviyede salındığı sonucu elde edilmiştir.

Antidepresant etken maddelerine taşıyıcı sistem olarak hazırlanan montmorillonit/poly (l-lactide) hibrit malzemesinin incelendiği bir araştırma çalışmasında Nortriptyline (NT) and Venlafaxine (VFX) ilaçları Mt kil tabakaları arasına adsorplandıktan sonra poly(l-lactide) ile ilaç yüklü Mt kili kaplanmış ve mikronize bir hibrit malzeme elde edilmiştir. İlaç salım denemelerinde her iki ilaç da 20 saat süre boyunca kontrollü salım göstermiştir (Rajkumar *et al.* 2015).

Hidrotermal proses ile sentetik olarak hazırlanan Mt kilinin araştırıldığı bir çalışmada vitamin B₁(VB₁) ilacı yüklemeleri yapıldıktan sonra *in vitro* olarak salım denemeleri yapılmıştır. Rapor edildiğine göre, VB₁ etken maddesinin kil tabakası aralarına interkalasyon verimi kilin yapısı ve katyon değişim kapasitesi ile yakından ilişkilidir. Maksimum salım miktarı da mide ortamında % 54 ve bağırsak ortamında ise %19 olarak bulunmuştur (Golubeva *et al.* 2015).

Atenolol (ATN) etken maddesi için taşıyıcı sistem olarak geliştirilen montmorillonit/polylactic-co-glycolic acid (Mt/PLGA) nano-kompozit malzemesinin araştırıldığı bir çalışmada *in vitro* salım denemeleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre hazırlanan yeni kompozit malzemesinin piyasa preparatı olan ticari Atenolol 'ATEN-25' formülasyonuna göre 24 saat salım sürecinde sürekli ve daha kontrollü salım gösterdiği tespit edilmiştir (Lal and Datta 2015).

Mt kilinden elde edilen hibrit bir ilaç taşıyıcı malzeme ile yapılan çalışmada paclitaksel etken maddesinin yükleme ve salım özellikleri araştırılmıştır. Denemeler sonucunda Mt kilinin paclitaksel ve diğer antikanser ilaçlarının oral yolla alımı için büyük bir

potansiyel olduğu ifade edilmiştir (Dong and Feng 2005).

5-Fu etkin maddesinin kullanıldığı bir çalışmada kolorektal kanser tedavisi için Mt kilinin başarılı bir şekilde 5-Fu ilacını tabakaları arasına kapsüllediği sonucuna varılmıştır (Lin *et al.* 2002).

Kitosan ve Mt kili ile hazırlanan hibrit bir malzeme yapılan test denemelerinde Mt kilinin muko yapışkanlık, asidik ortamda az çözünme ve iyi su emme özelliklerini olduğu gözlenmiş ve bu hibrit malzemenin modifiyeli ilaç salım formülasyonları için iyi bir aday olabileceği sonucuna varılmıştır (Salcedo *et al.* 2012).

Betaxolol Hydrochloride (BH) etken maddesinin başarılı bir şekilde Mt kil tabakaları arasına interkalasyonu ile oluşturulan katı lipit nano-partikülleri ile yapılan bir *in vitro* ilaç salım çalışmasında BH moleküllerinin 12 saat süresince kontrollü bir salım yaptığı tespit edilmiştir (Hou *et al.* 2016).

2.4 Montmorillonitin İnsan Sağlığına Etkisi ve Toksisitesi

Kil minerallerinin ilaç veya ilaç taşıyıcı sistemi olarak kullanılmadan önce patojenitesinin ve toksisite derecesinin iyi bilinmesi gerekir. Mineral taneciklerinin şekli, boyutu ve kütlece derişimindeki değışiklikler insan sağlığı üzerindeki etkilerini değıştirebilir. Bu sebeple yapılan biyolojik çalışmalarda bu üç parametrenin kontrolü ile patojenik etkiler incelenir. Mineral tanecikleri insanlarda çoğunlukla iki çeşit hastalığa sebep olur. Bunlardan birincisi silikozis; kuvars taneciklerine maruz kalarak ortaya çıkar. Diğer hastalık olan asbestozis ise ciddi bir hastalık olup asbest taneciklerinin solunum yolu ile bünyeye alınması ile ortaya çıkar. Asbest, lifli yapıya sahip olan mineral tozlarına verilen isimdir. Bu tozlar akciğer fibrozu üreterek kanser ve mezotelyoma (akciğer zarının kötü huylu tümörü) gelişimine sebep olur (Carretero *et al.* 2006). Mt kil minerallerinden farmasötik endüstride kullanılacak gelişmiş malzemeler üretebilmek için öncelikle silikatlar, karbonatlar, demir oksitler, alüminyum oksitler, feldispat grubu mineraller ve organik maddeler gibi safsızlıkların kil minerallerinden uzaklaştırılması gerekmektedir. Çeşitli cevher hazırlama ve

zenginleştirme yöntemleri kullanılarak saflaştırılan Mt killeri ile yapılan toksisite çalışmalarında elde edilen bazı sonuçlar aşağıda özetle verilmiştir.

Baek vd. (2012)'nin yaptığı bir çalışmada 100 µg/ml konsantrasyonu üzerinde kullanılan Mt kili ile 24-72 saat inkübasyon sonrasında Mt kilinin hücre proliferasyonunu (hücre çoğalması) büyük ölçüde inhibe ettiği gözlenmiştir. Membran hasarı açısından Mt kilinin sitotoksitesi 48-72 saat inkübasyon sonunda sadece 1000 µg/ml gibi yüksek dozajda görülmüştür. Bundan başka, Mt kili 24 saat inkübasyon sürecinde 500 µg/ml dozaj altında herhangi bir reaktif oksijen türü (ROS) oluşturmamıştır. Elde edilen sonuçlara göre Mt kilinin sitotoksitesi plazma membranına nüfuz etmekten daha ziyade mikronize boyuttaki taneciklerin hücre yüzeyini öreterek kültürlenmiş hücreleri etkilemesiyle yakından ilişkilidir. Bu çalışmada ayrıca kobay fareler ile yapılan çalışmada oral uygulamalardan sonraki 14 gün boyunca herhangi bir vücut kütle kaybı veya anormal bir davranış ve semptomlar gibi *in vivo* toksisiteler gözlenmemiştir. Mt kilinin LD₅₀ (letal doz; mevcut hücrelerin %50'sini öldürecek min. doz) değerinin 1000 mg/kg miktarının üstünde olduğu beklenmektedir ve bu da Mt kilinin biyolojik uygulamalardaki pratik dozajlarda (100 mg/kg'dan daha az) toksik olmadığını gösterir.

Kitosan polimeri ve Mt kili ile hazırlanan nano-kompozit bir malzeme ile Caco-2 hücreleri (kanseri hücresi) ile yapılan kültür çalışmalarında *in vitro* biyoyumluluk testleri ile nano-kompozitin sitotoksitesi ve hücre proliferasyonu incelenmiştir. Yapılan testler ile Mt-kitosan hibrit malzemesinin 5-500 µg/mL seviyesinde biyoyumlu olduğu ve aynı zamanda hücre proliferasyonunu etkili bir şekilde uyardığı sonucu elde edilmiştir (Salcedo *et al.* 2012).

Mt kili ve kitosan polimeri ile hazırlanan ve 5-Fluorourasil (5-Fu) antikanser ilacı taşıyıcı sistemi olarak karakterize edilen nano-kompozit malzeme ile yapılan bir çalışmada toksisite tespitleri yapılmıştır. İnsan lenfosit hücresi kültüründe Comet analizi ile *in vitro* olarak ilaçların genotoksik etkisi araştırılmış ve ilaç Mt kili ile interkalasyona tabi tutulduğunda ve kompozitler halinde formüle edildiğinde DNA hasarında belirgin azalma olduğu tespit edilmiştir (Kevadiya *et al.* 2012).

Montmorillonit kili ile 5-Fu ilaç salımı denemelerinin yapıldığı bir çalışmada maya modelleri ve kobay fareler üzerinde Mt kilinin toksisite etkisi araştırılmıştır. Yapılan biyokimyasal testlerde histokimyasal incelemelerin hepsinin normal olduğu ve Mt kilinin toksik olmadığı ortaya çıkmıştır. Farelerin histopatolojik kesitleri de normal sınırlarda gözlenmiştir. Fareler üzerinde yapılan hematolojik testler ile tek başına Mt kilinin *S. cerevisiae* ve Wistar faresi için çok sayıda toksik olmayan uygulama sayısına sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Lee *et al.* 2005).

Mt kili taneciklerinin vücut içine girdikten sonra herhangi bir organda birikmediği söylenmektedir (Yang *et al.* 2012, Lal and Datt 2015).

Bu araştırma sonuçlarına göre Mt kilinin farmasötik uygulamalarda güvenli bir şekilde kullanılabilir olduğu söylenebilir.

2.5 Kil Zenginleştirme (Saflaştırma) Yöntemleri

Kil cevherleri yapılarında kil mineralleri dışında genellikle kuvars, opal, kalsit, feldispat, mika, zeolit ve illit gibi gang mineralleri de bulunur ve killerin bazıları ham halde düşük kaliteli kil olarak sınıflandırılır (Gong *et al.* 2016). Farmasötik, kozmetik, gıda ve nano-kompozit gibi bazı uygulamalarda ham halde kullanılmaya uygun olmadığından, düşük kaliteli killeri zenginleştirmek önemli ve gerekli bir uygulamadır. Literatürde sedimantasyon-santrifüj, iyon değişim reaksiyonu (Shah *et al.* 2013-a), modifikasyon-santrifüj (Yeşilyurt *et al.* 2014), kademeli hidrosiklon (Boylu *et al.* 2010), ve kimyasal ayrışma (Veiskarami *et al.* 2016) kullanılarak bazı zenginleştirme yöntemleri rapor edilmiştir. Killer kimyasal zenginleştirme yöntemleriyle saflaştırıldıktan sonra farmasötik, gıda ve kozmetik gibi hassas uygulamalar için kullanılacaksa, zenginleştirme işlemini takiben ayrıca yıkama işlemi de gerekir. Ancak, yıkamadan sonra gerekli olan filtrasyon, buharlaştırma veya santrifüjleme gibi katı-sıvı ayırma işlemleri de özellikle killer için zor ve maliyetli uygulamalardır. Bu nedenle, düşük maliyetli saf kil üretimi için mümkün olduğunca basit fiziksel yöntemler tercih edilmelidir. Endüstride kullanımda olan kil zenginleştirme yöntemleri özetle aşağıda sıralanmıştır.

Sedimentasyon

Kil mineralleri ve beraberinde bulunan gang minerallerinin (kuvars, feldispat, kalsit, mika, vb.) özgül ağırlıkları ($2.4-2.7 \text{ g/cm}^3$) birbirine çok yakındır. Bu sebeple gang minerallerinin kil minerallerinden ayırmak için özgül ağırlık farkına dayalı gavite ayırması başarılı bir sonuç veremez. Ancak, sulu ortamda kil mineralleri çok küçük boyutlarda dağılırken, gang mineralleri iri boyutlarda kalır. Böylece, kil zenginleştirmede genellikle kullanılan yöntem tane boyut farkına göre sulu ortamda çöktürme yani sedimentasyondur. Sedimentasyon sürecinde çok daha küçük tane boyutlarında dağılan kil mineralleri askıda kalırken, iri boyutlarda kalan gang mineralleri dibe çöker. Bu süreçte saf kil mineralleri büyük oranda diğer minerallerden ayrılabilir (Lagaly *et al.* 2013). Çökme sürecinde tane/tane etkileşimlerini engellemek için pülpte katı oranının %0.5 seviyelerinde olması gerekir. Sedimentasyon süresini tahmin etmek için genellikle Stokes çökme denklemi kullanılır (Denklem 2.1). Örnek olarak $1 \mu\text{m}$ çapındaki bir kuvars tanesi 0.1 m yükseklikten yaklaşık olarak 26 saat 25 dk'da çöker. Başka bir örnek olarak, 20 cm sedimentasyon yüksekliğinde ve 52.5 saat çökme süresinde elde edilen dispersiyon sadece $1 \mu\text{m}$ altındaki tanecikleri içerir (Lagaly *et al.* 2013). Sedimentasyon işlemi için kullanılabilek bir diğer eşitlik ise aşağıda verilmiştir (Denklem 2.2).

$$t = \frac{18\eta h}{(\rho - \rho_0)gd^2} \quad (2.1)$$

Burada; t: sedimentasyon süresi (s), η : sıvı viskozitesi (g/cm.s), h: sedimentasyon yüksekliği (cm), ρ : katı özgül ağırlığı (g/cm^3), ρ_0 : sıvı özgül ağırlığı (g/cm^3), g: yerçekimi ivmesi (9.81 m/sn^2), d: tane çapı (cm).

$$t = 191.5 \frac{X}{d^2} \quad (2.2)$$

Burada; t: sedimentasyon süresi (dk), X: sedimentasyon yüksekliği (cm), d: tane çapı (μm).

Asit Liçi (Kimyasal Ayırışma)

Asit liçi kil mineral tanelerinin ayrışmasına, safsızlıkların giderilmesine ve dış yüzeylerin çözünmesine sebep olur. Asit ile aktivasyonda kil minerallerinin yüzey alanı artırılır, por hacimleri genişletilir, demir mineralleri ve karbonatlar çözündürülerek uzaklaştırılır, tabaka aralarındaki ve köşelerdeki Ca^{2+} iyonları ile H^+ iyonları yer değiştirir. Asit aktivasyonu sırasında kristallerin kenarları açılır ve oktahedral tabakanın Al^{3+} ve Mg^{2+} katyonları çözünebilir hale gelir ve aynı zamanda kilin katalitik özellikleri artar (D'Amico *et al.* 2014). Asit ile aktive edilmiş killerin spesifik yüzey alanında artış gözlemlendiği için killerin adsorpsiyon kapasitesi artar ve daha kontrollü ilaç salım özelliği sergilenir (D'Amico *et al.* 2014, Hou *et al.* 2016, Zhu *et al.* 2016). Asit ile aktivasyon işlemi için en çok kullanılan reaktifler hidroklorik asit (HCl) ve sülfürik asittir (H_2SO_4). Ham kilin kimyasal yapısı, aktivasyon süresi, asit derişimi ve sıcaklık aktivasyon uygulamasının değişken parametreleri olarak kilin kimyasal ve kristal yapısını değiştiren önemli etkenlerdir (Ismadji *et al.* 2015). Kil bünyesinde bulunan organik maddelerin uzaklaştırılması için hidrojen peroksit (H_2O_2) oksidanı kullanılabilir. Bunun için, asit liçi işleminden hemen sonra 10 mL/g oranında %33 H_2O_2 çözeltisi kil dispersiyonuna eklenir ve 2 saat manyetik karıştırıcıda karıştırılır.

Flotasyon

Kelime anlamı yüzdürme olan flotasyon, minerallerin yüzey özelliklerine göre birbirinden ayırt edildiği geniş çapta kullanılan bir cevher zenginleştirme tekniğidir. Kil zenginleştirmede de kısmen kullanılan flotasyon tekniğinde bazı mineraller sulu ortamlarda seçimli olarak yüzdürülürken, bazılarının da bastırılarak su ortamında kalması ve çökmesi sağlanır. Hidrofobik yüzeylere sahip mineraller flotasyon hücrelerinde oluşturulan hava kabarcıklarına tutunarak yüzeye doğru yüzerken, hidrofilik mineraller ise ıslanarak hücre içerisindeki su ortamında kalma eğilimindedir. Talk ve profillit killeri kısmi hidrofobik yüzey sergilerken, diğer tüm killeri doğal olarak süper hidrofilik yüzey özelliği taşır. Bu sebeple flotasyon ile zenginleştirilecek olan killeri öncelikle toplayıcı denilen bazı yüzey aktif maddeler ile modifiye edilerek hidrofobik hale getirilir. Ayrıca, kil dışı mineraller de bastırıcı adı verilen çeşitli kimyasallar ile modifiye edilerek köpük ortamına geçmesi bastırılabilir. Bu sayede,

diğer zenginleştirme yöntemleri ile tam olarak saflaştırılması zor ya da mümkün olmayan killeri flotasyon ile yüzdürülerek zenginleştirilebilir.

Santrifüj

Kil ve kil dışı mineralleri tane boyutu farkına göre ayırarak yapılan zenginleştirme tekniklerinden biri de santrifüjdür. Santrifüj kuvvetlerinin etkili olduğu zenginleştirme ekipmanları olarak Falcon gravite separatörü, Knelson gravite separatörü, multi gravite separatör ve hidrosiklonlar örnek olarak verilebilir. Sedimentasyon yöntemine göre daha kısa süreli prosese sahip olan bu ayırma tekniğinde genellikle yoğunluğa göre ayırma yapılırsa da, aynı zamanda tane boyutuna göre de ayırma işlemi gerçekleşmektedir.

2.6 Kil Modifikasyonu

Kil minerallerinin çoğu hidrofilik ve tamamı anyonik karakterli olduğu için hidrofobik, noniyonik ve katyonik türleri adsorplama kapasitesi çok düşüktür. Bu sebeple kil minerallerinin çeşitli teknikler ile modifiye edilmesi çok karşılaşılan bir durumdur (Ersoy and Çelik 2003). Bu bölümde, kil minerallerinin fiziksel ve kimyasal modifikasyonu özetlenerek ele alındı.

Asit Aktivasyonu

Killerin hem endüstriyel hem de bilimsel amaçlı kullanılan en yaygın kimyasal modifikasyonlarından biri asit aktivasyonlarıdır (asit liçi). Genellikle hidroklorik asit (HCl), sülfürik asit (H₂SO₄) ve nitrik asitin (HNO₃) kullanıldığı bu teknikte kil minerallerinin yüzey alanı, gözeneklilik ve yüzey asitliği artırılarak adsorpsiyon kapasitesinin artırılması amaçlanır. Asit liçi, kil mineral tanelerinin ayrışmasına, safsızlıkların giderilmesine ve dış yüzeylerin çözünmesine sebep olur. Asitle aktive edilmiş killeri terimi endüstride özellikle bentonit killeri için kullanılır. Genellikle kalsiyum-bentonitler inorganik asitler ile aktive edilir ve sonuçta (Komadel and Madejova 2006, Ismadji *et al.* 2015);

- ✓ İki değerlikli kalsiyum iyonları tek değerlikli hidrojen iyonları ile yer değiştir,
- ✓ Demir, alüminyum, magnezyum iyonları liç ile çözeltiye alınır,
- ✓ Kil tabakaları alterasyona uğrar ve yüzey alanı artırılır.

Genellikle H_2SO_4 kullanılarak aktive edilen bentonit (montmorillonit) kili bitkisel yağlarda renk giderici olarak kullanılmaktadır. Asit derişimi, sıcaklık ve liç süresi gibi parametreler bentonitin adsorpsiyon kapasitesinin dışında kristal yapısını da değiştirebilir (Toor and Jin 2012, Temuujin *et al.* 2006).

Termal Modifikasyon

Termal uygulamalar kil minerallerinde bazı yapısal ve kompozisyon değişimlerine sebep olur. Kil minerallerinin yapısında önemli değişikliklere sebep olan dört ana sıcaklık aralığı vardır ve bunlar (Heller-Kallai 2006);

- ✓ Kil süspansiyonlarının veya macunların kısmen donmasına neden olan yeterince düşük sıcaklıklar ($-5\text{ }^{\circ}\text{C}$): dondurularak kurutma, uçtan yüzeye birleşmeye yol açarak sonuçta havada kurutulmuş örneklerle göre daha fazla mezo gözenek içeren agrega oluşumuna neden olur. Ayrıca, dondurulmuş killerin asitliği, reolojisi ve mekanik özellikleri de değişiklik gösterir.
- ✓ Dehidrasyonun üzerinde fakat dehidroksilasyonun altındaki sıcaklıklar: Sıcaklık ortamdan dehidroksilasyonun başlangıcına kadar yükseldiğinde, killeri adsorbe ve hidrasyon suyunu kaybeder. Sonuç olarak, kil tabakaları arasındaki boşluk kapanır ve gözenek alanı, plastiklik ve yüzey asitliği büyük ölçüde değişir. KDK bir miktar düşer.
- ✓ Dehidroksilasyonun üzerindeki sıcaklıklar, ancak yapının tamamen tahrip olmasına neden olan sıcaklık değerlerinin altında; Dehidroksilasyon trioktahedral tip minerallerin tabaka yapısını tahrip ederken, dioktahedral yapıli minerallerde ise bir değişme olmaz. Bununla birlikte, T-O-T minerallerde tabakalar çöker, yüzey alanı ve gözeneklilik düşer ve KDK sıfıra yaklaşır.
- ✓ Yeni fazların oluştuğu sıcaklıklar: amorf yapıya dönüşmemiş dehidroksile edilmiş killeri daha fazla ısıtılarak yeni fazların oluşumuna sebep olur. Yeni

fazlar kristalleştiğinde, kil mineralleri orijinal yapısını yitirmesine rağmen, ürünlerin kristalografik yönü sıklıkla başlangıç malzeme ile ilişkilidir.

Süpfaktan (Yüzey Aktif Madde) ile Modifikasyon

Killerin çoğunluğu hidrofiliktir (talk ve profillit kısmi hidrofob) ve tamamı negatif yüklü bir yüzeye sahiptir (Moslemizadeh *et al.* 2016). Bu özellikler kil minerallerini anyonik, nötr veya hidrofobik türlerin adsorplaması yönünde kısıtlar (Ersoy and Çelik 2004). Bu problemleri ortadan kaldırmak için, killer genellikle katyonik yüzey aktif maddelerle (süpfaktan) modifiye edilir ve hazırlanan ürünler organo-kil olarak adlandırılır (Zhou 2011). Organo-killer, adsorban (Fatimah and Huda 2013), polimer nano-kompozitlerde dolgu maddeleri (Bergaya *et al.* 2011) ve sondaj sıvılarında, boyalarda ve kozmetiklerde reoloji kontrol maddeleri (Liang *et al.* 2015, Yu *et al.* 2014) olarak kullanılır.

Süpfaktanlar, polar kafa ve apolar hidrokarbon kuyruklara sahip organik bileşiklerdir. Çok sayıda türü olan bu moleküller oldukça fazla alanda uygulama alanı bulurlar. Sudaki çözünmelerine göre katyonik, anyonik ve noniyonik süpfaktanlar olarak sınıflandırılırlar. Kil minerallerinin adsorpsiyon kapasitesinin artırılması amacı ile çeşitli süpfaktanlar kullanılmaktadır. Burada temel amaç hidrofilik karakterli killerden hidrofobik organo-killer elde etmektir. Bununla birlikte, modifikasyon ile pozitif yüzeyler de elde edilmiş olur (Ersoy and Çelik 2003, Kan *et al.* 2011, Houhoune *et al.* 2016, Liu *et al.* 2017).

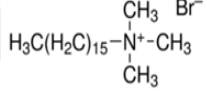
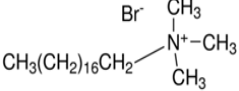
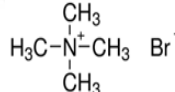
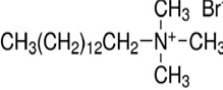
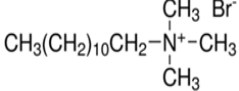
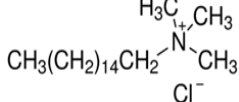
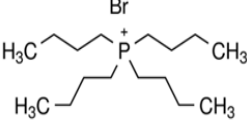
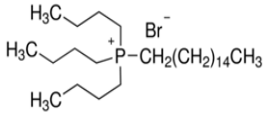
Pozitif yüklerinden dolayı katyonik süpfaktanlar kil modifikasyonunda çok fazla kullanılır. Bunlar arasında da setiltrimetilammonium bromür (CTAB) gibi kuaterner amonyum tuzları en çok tercih edilen süpfaktanlardır (Singla *et al.* 2012, Yılmaz and Yapar 2004). Kil modifikasyonunda en çok kullanılan katyonik süpfaktanlar Çizelge 2.4’de verilmiştir.

Noniyonik süpfaktanlar da katyonik süpfaktanlar gibi aynı sebepler ile kil modifikasyonunda kullanılır. Noniyonik süpfaktanlar diğer süpfaktanlara göre bazı

avantajlara sahiptir ve bunlar aşağıdaki gibi sıralanabilir (Ismadji *et al.* 2015).

- ✓ Biyobozunur ve non-toksik,
- ✓ İyi termal ve kimyasal stabilite,
- ✓ Kil minerallerine adsorplanan değiştirilebilir inorganik katyonların korunması,
- ✓ Elde edilen noniyonik organo-kilin hem organik hem de inorganik katyonlarla katyon değiştirme yeteneği.

Çizelge 2.4 Kil modifikasyonunda en fazla kullanılan katyonik sürfaktanlar.

Sürfaktan adı	Kimyasal formül	Moleküler yapı
Setiltrimetilamonyum bromür (CTAB) veya Hekzadesiltrimetilamonyum bromür (HTAB)	$(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{N}(\text{Br})(\text{CH}_3)_3)$	
Trimetiloktadesilamonyum bromid veya Oktadesiltrimetilamonyum bromid (ODTMA)	$(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{N}(\text{Br})(\text{CH}_3)_3)$	
Tetrametilamonyum bromid	$(\text{CH}_3)_4\text{N}(\text{Br})$	
Tetradeciltrimetilamonyum bromid (TMAB)	$(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{N}(\text{Br})(\text{CH}_3)_3)$	
Dodesiltrimetilamonyum bromid (DTAB)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Br}$	
Hekzadesiltrimetilamonyum klorid (HDTMA)	$(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{N}(\text{Cl})(\text{CH}_3)_3)$	
Tetrabütilfosfonyum bromid (TBP)	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{P}(\text{Br})$	
Hekzadesiltribütilfosfonyum bromid (TBHDBP)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{P}^+[(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3]_3\text{Br}^-$	

Hidrofobisite ve zeta potansiyeli (ζ), yüzey modifikasyon çalışmalarında kullanılan iki önemli karakterizasyon yöntemidir. Hidrofobiklik, katı bir yüzey ile bir su damlası arasındaki temas açısı ile belirlenir. Temas açısı arttıkça hidrofobiklik derecesi de artar. Örneğin, yaklaşık 90° temas açısına sahip bir katı hidrofobik ve temas açısı 150° 'den fazla olan katılar ise süper hidrofobik olarak tanımlanır. Hidrofobisite veya ıslanma, madencilik, tekstil, kağıt, ilaç, plastik, boya ve yiyecek gibi birçok uygulamada karşımıza çıkar (Evcin *et al.* 2018, Erol *et al.* 2017). ζ , katıların yüzeyindeki ölçülebilir elektrik yüküdür. Dispersiyon-koagülasyon ve adsorpsiyon sistemlerinin açıklanması ve kontrol edilmesinde kullanılır (Çelik and Ersoy 2004, Ersoy 2011). Hidrofobisite ve ζ yukarıda belirtilen birçok alanda değerlendirildiği için organo-kil hazırlama sürecinde de ayrıntılı olarak açıklanmalıdır. Bu nedenle, killerden hidrofobik veya pozitif yüklü bir yüzey elde etmek için en az ne kadar katyonik yüzey aktif maddesinin gerektiğini bilmek önemlidir. Bu bakımdan ζ ve temas açısı fikir veren iki önemli yüzey özelliğidir.

3. MANYETİT NANO-PARTİKÜLLER ve SENTEZ YÖNTEMLERİ

Manyetit, $Fd3m$ uzay grubunda ters spinel yapıya sahip kübik bir mineraldir (Bragg 1915). Yapısında hem iki değerlikli hem de üç değerlikli demir iyonlarını barındıran manyetit mineralinin genel kimyasal formülü aşağıda verildiği gibidir.



Fe^{2+} iyonlarının tamamı ve Fe^{3+} iyonlarının ise yarısı oktahedral alanları doldururken geriye kalan Fe^{3+} iyonları da tetrahedral alanlarda bulunur (Schwertmann and Cornell 2000). Oksijen iyonları, $[111]$ eksenini boyunca kübik kapalı sistem içinde düzenli şekilde yerleşir. Bir birim manyetit hücresi 32 O^{2-} anyonu, 16 Fe^{3+} katyonu ve 8 Fe^{2+} katyonu olmak üzere toplam 56 atomdan oluşur ve birim hücre boyu 0.8393 nm'dir (Cornell *et al.* 2003).

Stokiyometrik manyetit kristal yapısındaki Fe^{2+}/Fe^{3+} oranı 0.5' dir. Ancak manyetit, kristal yapısındaki Fe^{2+} iyonları miktarına ve ortamdaki oksijen varlığına bağlı olarak oksidasyona meyillidir. Bu durumda Fe^{2+}/Fe^{3+} oranı 0.5' den küçük olur ve bu yapı okside olmuş veya non-stokiyometrik manyetit adını alır. Tam okside olmuş manyetit maghemit olarak isimlendirilir ($\gamma-Fe_2O_3$) (Hagg 1935, Gorski and Scherer 2010). Maghemit, oda sıcaklığında ferrimanyetiktir ve Curie sıcaklığı 820–986 K arasında olduğu bilinir. Ayrıca, 400 K sıcaklığında maghemit tamamen hematitte dönüşür (Mahmed 2013). Manyetitin bazı fiziksel ve manyetik özellikleri Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Manyetit nano-partiküller (MNP), yüksek yüzey alanı, düşük maliyet, yüksek manyetik duyarlılık ve çok sayıda yüzey aktif alanı gibi özellikleriyle olarak yoğun ilgi görmektedir (Ngomsik *et al.* 2005, Yantasee 2007). Ancak MNP, oksitlenerek maghemite dönüşebilir, asidik ortamlarda çözünebilir ve kolayca aglomera olabilir (Li *et al.* 2010, Bagheri *et al.* 2012, Farimani *et al.* 2013, Fajaro *et al.* 2013). MNP, çevresel şartlardan korunması için genellikle yüzey kaplama işlemlerine tabi tutulur. Amorf silika, MNP yüzeylerinin kaplanması için en çok tercih edilen malzemedir (Deng

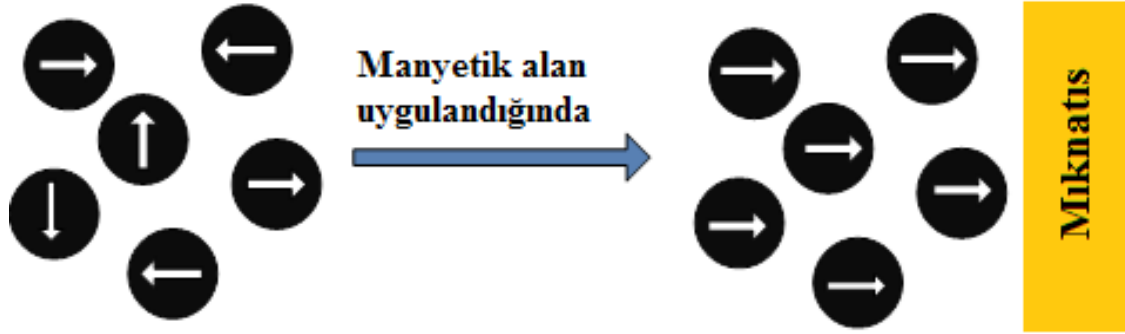
et al. 2005). Yüzeyi silika ile kaplanmış MNP termal şoklara, asidik ve bazik ortamlara karşı yüksek dayanıklılık gösterir. Bununla birlikte, yüzeyindeki bol miktarda silan gruplarının varlığı çeşitli modifikasyon işlemlerine olanak sağlar (Xu *et al.* 2013).

Çizelge 3.1 Manyetitin fiziksel ve manyetik özellikleri (Çiftçi 2015).

Kristal yapısı	
T>118 °K	Ters kübik spinel
T<118 °K	Ortorombik
Kafes sabiti	0.8393 – 0.83963 nm
u parametresi	0.2548
X-ray yoğunluğu	5.238 g/cm ³
Elektriksel direnç (300 °K)	7*10 ⁻³ ohm/cm
Erime sıcaklığı	574 °C
Kristalografik geçiş	119 °K
Mıknatıslanma doygunluğu (300 °K)	471 (emu/cm ³) (90 emu/g)
Manyetik moment/molekül (0 °K)	4.1 μ
Manyeto kristalin anizotropi sabitleri	K ₁ = -1.35*10 ⁵ erg/cm ³
	K ₂ = -0.44*10 ⁵ erg/cm ³
Manyetostriktif sabitleri	
Polikristal	λ _s = 36 * 10 ⁻⁶
Monokristal	λ ₁₁₁ = 72.6 * 10 ⁻⁶
	λ ₁₀₀ = -19.5 * 10 ⁻⁶
	λ ₁₁₀ = 55.1 * 10 ⁻⁶

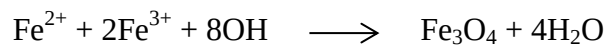
MNP, manyetik alan altında manyetik özellik sergiler ve oda sıcaklığında ferromanyetiktir (Cornell 2003). Eğer oktahedral bölgelerdeki Fe²⁺ iyonlarının bazıları okside olursa manyetik doygunluk değeri de düşer. Curie sıcaklığı ferromanyetik bir maddenin kalıcı mıknatıslığını yitirip paramanyetik hale geçtiği kritik sıcaklıktır ve manyetit için 850 K olarak bilinir. MNP (tane çapı < 40 nm), süperparamanyetik özellik gösterir ve süperparamanyetizma sonlu boyut ve yüzey etkisiyle ilişkilendirilir (Leslie-Pelecky and Rieke 1996, Mahmed 2013). Süperparamanyetizma, nano-partiküller arasındaki manyetik etkileşim kuvvetlerini yenmek için manyetik alanlardaki yeterli

termal enerjinin varlığında ortaya çıkar. Süperparamanyetik nano-partiküllerin her biri bir manyetik alanı gösterir. Bu durumu ve manyetik alan altında MNP'nin sergilediği davranışı izah eden basit bir şema Şekil 3.1'de verilmiştir.



Şekil 3.1 Manyetik alan altında MNP davranışı (Çiftçi 2015).

Kimyasal çöktürme yöntemi, MNP sentezinde diğerlerine göre daha kolay ve düşük maliyetli olduğu için en çok tercih edilen yöntemdir. Temelde basit olarak 1:2 molar oranıyla Fe^{2+} ve Fe^{3+} tuzları (klorit, sülfat, nitrat) sulu ortamda çözündürülür. Devamında, ortama bazik bir çözelti eklenerek oda sıcaklığı veya yüksek sıcaklıklarda manyetit nano-partikülleri elde edilir (Mascolo *et al.* 2013, Hariani *et al.* 2013, Ghandoor *et al.* 2012). MNP oluşumu tam olarak 9-12 pH aralığında gerçekleşir (Riani *et al.* 2011, Mohammed *et al.* 2012). MNP oluşumunda gerçekleşen kimyasal tepkime aşağıda verilmiştir.



Elde edilen MNP'nin tane boyutu ortamın sıcaklığına, çöktürme süresine ve baz ekleme hızına göre değişiklik gösterebilir. Bu teknik ile elde edilen MNP'nin tane boyutu 5-20 nm ve manyetik doygunluğu ise 50-90 emu/g arasında değişir.

MNP, kimyasal çöktürme dışında mikro emülsiyon (Lakshmanan *et al.* 2014), termal dekompozisyon (Sun *et al.* 2002), aerosol veya sprey piroliz (Veintemillas-Verdaguer 2003) teknikleri ile de sentezlenebilir.

4. MONTMORİLLONİT/MANYETİT NANO-KOMPOZİTLER

Silika sütunlu killer, gözenekli kil heteroyapıları ve silika bazlı gözenekli nano-partiküller iyi termal ve kimyasal stabilite, yüksek yüzey alanı ve mezo gözenekli yapı ($2 < r < 50$ nm, gözenek boyutu) gibi mükemmel özelliklerinden dolayı büyük ilgi görmektedir (Haghighatzadeh *et al.* 2017, Vercellone *et al.* 2015, Garea *et al.* 2016). Bu nano-kompozitler, çeşitli uygulamalarda adsorban (Yan *et al.* 2008), katalizör (Louloudi *et al.* 2016), ilaç salım sistemi (Garea *et al.* 2015) ve moleküler elek (Dink *et al.* 2001) olarak etkili bir şekilde kullanılabilir. Çizelge 4.1’de, bu hususta yapılan bazı çalışmalara yer verilmiştir.

Çizelge 4.1 Montmorillonit/Manyetit Nano-kompozitler ile yapılan bazı çalışmalar.

Kompozit	Uygulama	Araştırmacı ekip
Manyetit-Polietilenimin-Montmorillonit	Cr(VI) adsorpsiyonu	Larrazza <i>et al.</i> 2012
Montmorillonit-Manyetit	Cr(VI) adsorpsiyonu	Yuan <i>et al.</i> 2009
Montmorillonit-Manyetit	Ağır metal adsorpsiyonu	Kalantari <i>et al.</i> 2015
Montmorillonit-Manyetit	Metilen mavisi adsorpsiyonu	Cottet <i>et al.</i> 2014
Montmorillonit-Manyetit	Metilen mavisi adsorpsiyonu	Chang <i>et al.</i> 2016
Montmorillonit-Manyetit-Kitosan	Cr(VI) adsorpsiyonu	Chen <i>et al.</i> 2013
Montmorillonit-Manyetit-Kitosan	İlaç salımı (Parasetamol)	Anirudhan <i>et al.</i> 2014
Montmorillonit-Manyetit-poli(amidoamin)	Atık su arıtma	Hassan <i>et al.</i> 2017
Montmorillonit-Manyetit-Hematit-Grafen	Katalizör	Wang <i>et al.</i> 2017
Montmorillonit-Manyetit-OTAB	Anizotropik nano-partikül	Chen <i>et al.</i> 2017
Montmorillonit-Manyetit-Kitosan	Cu(II) ve As(V) adsorpsiyonu	Cho <i>et al.</i> 2012
Montmorillonit-Manyetit	Cs ⁺ adsorpsiyonu	Zheng <i>et al.</i> 2017
Montmorillonit-Manyetit-Silika	İlaç salımı (Ibuprofen)	Mao <i>et al.</i> 2016
Montmorillonit-Manyetit-Silika	İlaç salımı (Asetilsalisilik asit)	Mao <i>et al.</i> 2014

Sütun oluşturma, nano-kompozitlerin hazırlanmasında büyük öneme sahiptir, çünkü doğrudan gözenek yapısının oluşumuyla ilişkilidir. Bu işlem, kil tabaka aralarına katyon değişimi ile sütun oluşturacak çeşitli ajanların interkalasyonu ile başlar. İnorganik polihidroksokasyon türleri (Al, Ti, Zr ve Fe) ve silis kaynağı (TEOS: tetraetil

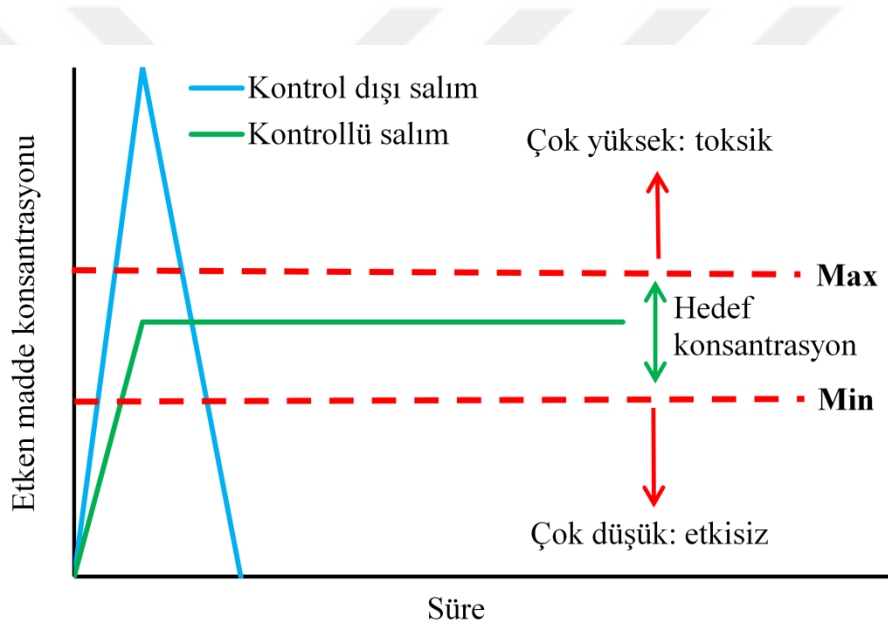
ortosilikat) en yaygın kullanılan sütun oluşturma maddeleridir (Kooli *et al.* 2016, Fang *et al.* 2017, Yuan *et al.* 2006). İnterkalasyon sonrasında TEOS'un hidrolizi ve yoğunlaşması ile sol-jel prosesi sonucu amorf silika sütunlarının oluşumu gerçekleşir. Son olarak, yüzey aktif madde molekülleri kademeli sıcaklık artışı ile 500-600 °C'de kalsine edilerek yapıdan uzaklaştırılır ve geriye mikro-mezo gözenekler kalır (De Stefanis and Tomlinson 2006, Li *et al.* 2009, Mao *et al.* 2009). Sütun oluşturmak için kullanılan maddeler tek başına ya da birlikte kullanılabilir. Katyonik yüzey aktif maddeler (genellikle dördüncül amonyum katyonları), sırasıyla sol-jel ve kalsinasyon işlemlerinde sütun ve gözenek yapılarının oluşumuna yardımcı olan sıvı kristal şablonu olarak işlev görür (Li *et al.* 2009).

Silika sütunlu manyetit/kil nano-kompozitleri manyetik duyarlılık, yükek yüzey alanı, iyi termal ve kimyasal stabilite ve gözenekli yapı gibi mükemmel özelliklerinden dolayı yeni nano-kompozit malzemeler için iyi bir adaydır. Harici bir manyetik alan yardımı ile sıvı ortamlardan kolayca ayrılabilir, hedef bölgelere manyetik olarak hedeflendirilebilirler. Ayrıca, yüksek adsorpsiyon kapasitesi sergilerler ve kontrollü salım yetenekleri ile çeşitli iyon ve moleküller için taşıyıcı sistem olarak kullanılabilirler.

5. İLAÇ SALIMI

5.1 Kontrollü İlaç Salımı

Aktif moleküllerin kontrollü salımı, farmasötik (Wu *et al.* 2017), tarım (Chen *et al.* 2018), kozmetik (Dai *et al.* 2012), boya (Zea *et al.* 2018) ve kimya (Canto *et al.* 2012) gibi birçok alanda geliştirilen önemli prosestir. Kontrollü salım, anında salımın tersine, bir maddenin bir otamdaki derişimini bir süre boyunca korumak için kademeli olarak serbest bırakılmasını ifade eder (Zhang and Cresswell 2016). Bu durum ilaç molekülleri için şematik olarak Şekil 5.1’de gösterilmiştir.



Şekil 5.1 Kontrollü ilaç salımı basit şematik görünümü.

Gecikmeli salım, sürekli salım ve tekrarlanan eylem formülasyonları en yaygın üç kontrollü salım tekniğidir. Gecikmeli salım formülasyonunda, ilaç molekülleri gastrik akışkandan (yani asidik ortamdan) barsaklara (yani nötr ortamlara) ulaşana kadar salınmaz. Sürekli salım formülasyonlarında ise ilacın bir kısmı derhal salınır ve geri kalan kısmı uzun bir süre boyunca (12 ila 18 saat) yavaşça salınır (Wen and Park 2010). Kontrollü ilaç salımı, ilaç salım zamanı, ilaç miktarı ve ilaç salım yeri gibi üç temel yönden kontrol edilir. Farmakoterapide istenen amaca ulaşmak için bu üç hususun da yerine getirilmesi gerekir. Kontrollü salımın başlatılması için sıcaklık (Huynh *et al.*

2009), pH (Yang *et al.* 2010, Wu *et al.* 2015), ışık ışıması (Charling *et al.* 2015, Li *et al.* 2018), biyolojik uyarım (Jiang *et al.* 2018), redoks potansiyeli (Zhang *et al.* 2017) ve manyetik alan (Huang *et al.* 2009, Oliveira *et al.* 2013) gibi uyarıcılar kullanılır.

Kontrol dışı ilaç salımı, başlangıçta yüksek derecede toksik konsantrasyona neden olur ve daha sonra etkisiz bir ilaç konsantrasyonunda ortaya çıkar ve bu da ciddi sağlık sorunlarına neden olur. Bu düzensiz davranış, ilaçların doğası ve uygulama yolundan kaynaklanmaktadır. İlaçların bazıları kısa bir ömre sahiptir ve düşük plazma seviyesine neden olan sistem tarafından hızla tkutilir (Safdar *et al.* 2018). Diğer formülasyonlarda olduğu gibi, kontrollü ilaç salım formülasyonlarının da avantaj ve dezavantajları vardır ve bunlar aşağıda sıralanmıştır.

Avantajları

- ✓ Optimum ilaç konsantrasyonunun korunması ve artan terapötik etki süreleri,
- ✓ Daha az miktarda ilaç ile arttırılmış tedavi etkinliği,
- ✓ Minimize edilmiş yan etkiler,
- ✓ Daha az sıklıkta uygulama,
- ✓ Artan hasta rahatlığı ve uyum.

Dezavantajları

- ✓ çoğu durumda, dozaj formunda bulunan ilaç miktarı geleneksel dozaj formlarının tek bir dozundan daha yüksektir. Kontrollü salımlı bir formülasyonun ilaç kapsülü hasar görürse ve ilaç bir kerede salınırsa konsantrasyon toksik seviyenin üzerine çıkabilir.
- ✓ İlaç salımı başladıktan sonra gerekli olsa bile salımı durdurmak zordur.
- ✓ Kontrollü salıverme formülasyonunu üretme maliyeti geleneksel dozaj biçimlerinden daha yüksektir.

5.2 Hedefli İlaç Salımı

Paul Ehrlich, “Eğer bir bileşim, seçici olarak hastalığa neden olan bir organizmayı hedef alan bir şekilde yapılabilseydi, o zaman bir toksin (ilaç) bu organizma için (hastalarda)

seçicilik maddesiyle birlikte verilebilirdi” (Ehrlich 1897). İfade edilen bu düşünce ile birlikte “*hedefli ilaç salımı*” hipotezi artık araştırılmaya başlanmıştı. İki temel amaç taşıyan bu hipotezde, hedeflemek için selektif bir bileşik (veya antikorlar gibi bir ajan) (1) bir ilaç ile birleştirilir (2) ve böylece ilaç yalnızca hastalığa neden olan hücrelere doğru ilerler. Böyle bir hedefli ilaç dağıtım sistemi vücuttaki sağlıklı dokulara kaşı hemen hemen hiç toksisite göstermez (Ho and Chien 2013). Hedefe yönelik ilaç salımı diğer geleneksel salımlardan daha etkilidir ve daha az istenmeyen yan etkiler gösterir.

Hedefli ilaç salımı için dendrimerler, miseller, emülsiyonlar, nano-partiküller ve lipozomlar vücuttaki belirli bölgelere hedeflendirilmek üzere tasarlanmıştır (Gao *et al.* 2013, Jhaveri *et al.* 2014, Kanapathipilla *et al.* 2014, Mieszawska *et al.* 2013, Torchilin 2006). Bu tür sistemleri kullanmanın en büyük avantajı, ilaç yüklü nano taşıyıcıların farmako-kinetik davranışının etken maddeden ziyade nano sistemlere bağlı olmasıdır (Pattni and Torchilin 2015). Geleneksel kemoterapi ile karşılaştırıldığında, nano teknolojiye dayalı hedefli ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesi kanser tedavisi için yeni bir stratejiye yol açmıştır. Nano-partiküllerin kullanımına dayanan ilaç dağıtım sistemlerinin önemli avantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- ✓ Vucuttaki belirli yerleri hedefleme yeteneği,
- ✓ Hedef civarında belirli bir konsantrasyona ulaşmak için gereken ilaç miktarının azaltılması,
- ✓ Ağır yan etkilerin en aza indirilmesi için hedef olmayan bölgelerde ilaç konsantrasyonunun azaltılması.

Hedeflendirilebilir ilaç taşıyıcı sistemlerinde bir başka etkili yaklaşım, hedeflendirmenin manyetik alanla yapılmasıdır. Manyetit nano-partiküller (MNP) inorganik veya organik başka maddeler ile kompozit oluşrularak işlevselleştirilebilir ve manyetik alana sahip hedef dokuya yönlendirilebilir (Nigam and Bahadur 2018, Yu *et al.* 2016). MNP, aşağıdaki gruplardan bir veya daha fazlasında kullanılır;

- ✓ Manyetik rezonans görüntülemede manyetik kontrast ajanları (MRI),
- ✓ Hipertermi ajanları; manyetik parçacıkların seçici olarak yüksek frekanslı

manyetik alanın uygulanması ile ısıtılması,

- ✓ Hedefli ilaç salımında olduğu gibi, belirli bir yere doğru manyetik alan gradyanı ile yönlendirilebilen manyetik vektörler.

Hedeflenen bölgeye yerleştirildikten sonra, mikrokapsüllerden etken maddelerin salımı, harici bir alternatif manyetik alan (AMA) tarafından tetiklenebilir. Mikrokapsül duvarlarına gömülü birçok manyetik parçacık (manyetit, stronsiyum ferrit, manganez ferrit, vb.) AMA'ya karşı oldukça duyarlıdır. Manyetik parçacıkların titreşimi, AMA'nın frekansına karşılık gelir ve kapsüllenmiş etken maddelerin geçirgenliğini artıran polielektrolitlerin gevşemesine ve kapsül duvarlarının gevşemesine yol açar (Luo *et al.* 2019).

5.3 Montmorillonit/Manyetit Nano-Kompozitler ile İlaç Salımı

Günümüzde kemoterapi, kanser tedavisinde etkili bir araçtır. Bununla birlikte, 5-Fu gibi çok yaygın olarak kullanılan kemoterapi ilaçları kısa yarılanma ömrü ve hızlı salım sebeplerinden dolayı terapötik etkinliğinin kısıtlanmasıyla beraber zararlı yan etkilerinin de artmasına sebep olur. Böylece, antikanser ilaçların yan etkilerini minimum seviyeye indirmek için hedeflendirilmiş ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesi önem kazanmıştır (Hong *et al.* 2018, Zhao *et al.* 2017).

Manyetik hedeflendirmeli ilaç salım sistemlerinde ilaç molekülleri dışardan bir manyetik alan yardımı ile hastalıklı bölgelere yönlendirilir ve böylece etken maddenin (ilaç) salımı büyük oranda bu bölgelerde gerçekleşmesi sağlanır. Sonuç olarak, hastaların alması gereken ilaç miktarının azalması ile zararlı yan etkiler de büyük ölçüde önlenir. Manyetik hedeflendirmeli ilaç taşıyıcı sistemlerinde manyetit nano-partikülleri (MNP) büyük bir potansiyele sahiptir. Yüksek yüzey alanı, yüksek manyetik duyarlılık ve çok sayıda yüzey aktif alanı gibi özellikleriyle MNP, analitik kimya, manyetik rezonans görüntüleme, hedefli ilaç salımı ve ağır metallerin uzaklaştırılması alanlarında son zamanlarda yoğun ilgi görmektedir (Mohammad and Al-Lohedan 2017, Ngomsik *et al.* 2005). Ancak saf MNP önceki bölümde de bahs edildiği gibi yalın halde kullanımı uygun ve verimli değildir. Yüksek manyetik

alınanlık ve geniş yüzey alanı sebebi ile kolayca aglomera olabilirler. Ayrıca, biyolojik ortamlarda kolayca oksitlenirler (Wu *et al.* 2017). Bunun için MNP yüzeylerinin kaplanması veya organik/inorganik başka maddeler (silika, kitosan, aljinat vb.) ile yeni kompozit malzeme oluşturulması gibi alternatifler kullanılarak modifiye edilmesi gerekmektedir (Zhao *et al.* 2017, Zhao *et al.* 2016).

Mt kili ve MNP ile oluşturulan kompozit malzeme çalışmaları yeni bir konu ve sınırlı olmakla birlikte, ilaç taşıyıcı sistemi olarak kullanımını inceleyen yalnızca birkaç çalışma vardır. Yapılan çalışmalarda hazırlanan kompozit malzemeler genellikle adsorban (Peng *et al.* 2017, Chang *et al.* 2016, Kalantari *et al.* 2015), anizotropik nanopartikül (Xu *et al.* 2013, Chen *et al.* 2017), katalizör (Wang *et al.* 2017) olarak kullanılmak üzere incelenmiştir. Bunlar arasında, sentezlenen nano-kompozit malzeme ile ilaç salım çalışması ise birkaç tanedir ve bunlar; antimikrobiyal ajan olan levofloksasin (LVX) ilacının demir katkılı Mt kiline yüklenmesi çalışması (Liu *et al.* 2015), parasetamol ilacının kontrollü salımı (Anirudhan *et al.* 2014), ibuprofen ilacının yüklenme ve salım özellikleri (Mao *et al.* 2015) ve asetilsalisik asit molekülleri için kontrollü salım özelliklerinin incelendiği çalışma (Mao *et al.* 2014) olarak sıralanabilir.

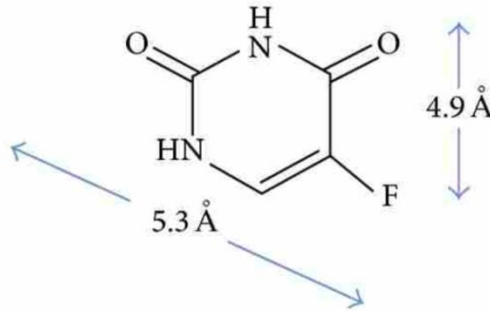
Mt kili ve MNP ile elde edilen nano-kompozitler, yüksek yüzey alanı, mikro-mezo gözenekli yapı ve manyetik özelliklere sahip olur. Dolayısıyla ilaç yükleme kapasitelerinin yüksek olması, kontrollü ilaç salımı ve manyetik duyarlılık göstermeleri beklenir. Yine bu alanda da yapılan araştırma çalışmalarının yetersiz kaldığı ve hazırlanan malzemelerin manyetik duyarlılığının düşük (5-15 emu/g) çıktığı yapılan literatür taramasında görülmüştür. Bir ilaç taşıyıcı sisteminin manyetik olarak hedeflendirilebilir olması için daha yüksek manyetik duyarlılığa (>15 emu/g) sahip olması gerekir.

6. 5-FLUOROURASİL ve KANSER TEDAVİSİNDE KULLANIMI

Kanser, genetik veya çevresel maruziyetlerden ortaya çıkan, bir organ veya dokudaki hücrelerin düzensiz olarak bölünüp çoğalmasıyla sıvı kanser veya tümör olarak bilinen katı bir hücre kütesinin oluşumuna sebep olan bir hastalıktır. Erken tedavi edilmediği takdirde çoğunlukla ölümle sonuçlanan ciddi rahatsızlıklara sebep olur (Sağır *et al.* 2016).

Uluslararası kanser araştırması ajansının (IARC) yayınladığı bir istatistiğe göre, 2012 yılında dünyada toplam 14.1 milyon yeni kanser vakası gelişmiş ve 8.2 milyon kansere bağlı ölüm olmuştur (Ferlay *et al.* 2013). İnsan ölümlerine en çok sebep olan hastalıkların başında gelen kanser vakaları her geçen yıl artarken, bununla mücadele etmek için de yeni ilaç molekülleri ve ilaç taşıyıcı sistemler üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında yer alan 5-Fluorourasil (5-Fu: $C_4H_3FN_2O_2$) (Şekil 6.1), yaygın olarak kullanılan bir antikanser etken maddesidir ve genellikle kolorektal kanser (Chandran *et al.* 2017, Lin *et al.* 2002, Alkrad *et al.* 2017), beyin tümörü (Lesniak and Brem 2004), mide kanseri (Kocar *et al.* 2016), göğüs kanseri (Arıca *et al.* 2002) ve pankreas kanseri (Tan *et al.* 2017) tedavilerinde yaklaşık 50 yıldır kullanılmaktadır. Bir antimetabolit olan 5-Fu, pirimidin antagonisti olarak timidilat sentataz enzimi aracılığı ile deoksiüridilik asidin timidilik aside dönüşümünü bloke ederek DNA sentezi ile etkileşip hücre bölünmesini inhibe eder (Üstünes 2016, Akalin *et al.* 2007, Longley *et al.* 2003).



Şekil 6.1 5-Fluorourasil'in (5-Fu) kimyasal yapısı ve moleküler ölçüleri (Al-Thawabeia and Hodali 2015).

Bu ilacın en önemli dezavantajı, biyolojik yarılanma ömrünün çok kısa (10-20 dk) olmasıdır (Sanoj Rejinold *et al.* 2011, Gârea *et al.* 2015). Bununla birlikte, 5-Fu değişken gastrointestinal absorpsiyonu ve hızlı bozunması sebebiyle klinik kullanım için pazarda genellikle intravenöz preparatları ile bulunur ve ilacın intravenöz uygulamasının ciddi gastrointestinal, dermatolojik, hematolojik, kardiyak ve sinirsel yan etkilerinin olduğu tespit edilmiştir (Üstünes 2016, Vilaça *et al.* 2013). Böylece, bir taraftan kanser tedavisi yapılırken diğer taraftan da ilacın uygulandığı hastalarda ciddi sağlık sorunlarına sebep olacak yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu durum da kanser tedavilerinin başarı oranlarını ciddi derecede düşürmektedir. Kanser tedavilerinin başarılı bir şekilde yapılabilmesi amacıyla 5-Fu gibi antikanser etken maddelerinin olası yan etkilerini önlemek ve tedavi edici etkisini arttırmak için *kontrollü ve hedefli ilaç taşıyıcı sistemlerin* geliştirilmesine yönelik yoğun çalışmalar yürütülmektedir, ancak uygulama safhasına henüz tam olarak geçilememiştir (Luo *et al.* 2016, Yang *et al.* 2014). Bu konuda şimdiye kadar süperparamanyetik nano-partiküller, karbon nanotüpler, kil mineralleri, hidroksiapatit, biyobozunur polimerler ve benzeri birçok malzeme yalın veya kompozit olarak araştırılmıştır (Luo *et al.* 2016).

7. MATERİYAL ve METOT

7.1 Materyal

Bu çalışmada kil saflaştırma (zenginleştirme), organik modifikasyon, nano-kompozit üretimi ve karakterizasyon çalışmaları iki farklı ticari ve çoğunlukta montmorillonit (Mt) içeren ham bentonit cevheri üzerine yapıldı. Reşadiye-Tokat/Türkiye bölgesinde bulunan Samaş Sanayi Madenleri A.Ş.’den temin edilen ham bentonit “Mt-A” olarak etiketlenirken, ikinci ham bentonit örneği Kalecik-Ankara/Türkiye’de faaliyet gösteren Çanbensan San. Tic. Ltd. şirketinden temin edildi ve “Mt-B” olarak etiketlendi (Şekil 7.1). Bu firmalar Türkiye’de pazar liderleridir ve ürünleri ile genellikle bentonitlerin saflaştırılması (Boylu *et al.* 2012; Yeşilyurt *et al.* 2014), organo-bentonitlerin hazırlanması ve karakterizasyonu (Yeşilyurt *et al.* 2014; Hojiyev *et al.* 2016), kil-polimer nano-kompozitlerin hazırlanması (Hojiyev *et al.* 2017) ve adsorpsiyon (Oruçoğlu and Hacıyakupoğlu, 2015) başta olmak üzere pek çok çalışmada araştırılmıştır.



Şekil 7.1 Havada kurutulmuş ve boyutu küçültülmüş ham kil örnekleri.

Deneysel çalışmalarda kullanılan diğer kimyasalların bazı özellikleri ve kullanım amaçları Çizelge 7.1’de özetlenmiştir.

Çizelge 7.1 Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar ve kullanım amaçları.

Kimyasal Adı	Kimyasal formül	Marka	Kullanım amacı
Demir(II)klorürhekzahidrat	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, > %98	Merck	Nano manyetit sentezinde demir kaynağı
Demir(III)klorürtetrahidrat	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, > %99	Merck	
Metilen mavisi	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{S} \cdot x\text{H}_2\text{O}$	Sigma	KDK ölçümlerinde katyon kaynağı
Diiodometan	CH_2I_2 , %99	Sigma	Temas açısı ve SFE ölçümlerinde saf su dışında kullanılan sıvı
Etilen glikol (EG)	$\text{C}_2\text{H}_6\text{O}_2$, %99.8	Sigma	Detay kil analizlerinde (XRD) kullanıldı
Setiltrimetilamonyum bromür (CTAB)	$\text{C}_{19}\text{H}_{42}\text{BrN}$	Sigma	Organo-Mt ve Mt-Man NK hazırlamada katyonik sürfaktan
Tetraetilortosilikat (TEOS)	$\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$, %28	Merck	Mt-Man NK hazırlamada silika kaynağı
(3-aminopropil)trioksisisilan (APTES)	$\text{C}_9\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Si}$, %97	Sigma	Mt-Man NK yüzey modifikasyonu
Etanol (EtOH)	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, %99.7	Merck	CTAB çözücü ortamı
Fosfat tamponu pH: 7.4 ve 1.2 (PBS)	0.01 M P + 0.0027 M + PCl, 0.137 M NaCl (pH:7.4)	Sigma	İlaç (5-Fu) salım ortamı
Dimetilsülfoksit (DMSO)	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$, %99	Carlo Erbb	Sink koşul sağlamak için ilaç (5-Fu) salım ortamı bileşeni
Asetonitril	CH_3CN , %99.8	Sigma	HPLC ölçümlerinde mobil faz bileşeni
5-Fluorourasil (5-Fu)	$\text{C}_4\text{H}_3\text{FN}_2\text{O}_2$, %99	Alfa Aesar	İlaç yükleme ve salım çalışmalarında kullanılan etken madde (ilaç)
Hidroklorik asit	HCl, %35-37	Merck	pH ayarlama için kullanılan asit ve bazlar
Sodyum hidroksit	NaOH, %96	Merck	
Amonyum hidroksit	NH_4OH , 28-30%	Merck	
Sülfirik asit	H_2SO_4 , %95-97	Merck	

7.2 Karakterizasyon Testleri

7.2.1 X-Işınları Difraksiyonu (XRD)

Minerolojik bileşimlerin belirlenmesi için öncelikle ham, saflaştırılmış ve modifiye edilmiş kil numuneleri normal atmosfer koşullarında (havada) kurutuldu. Hemen ardından, X-ışını kırınımı (XRD) diyagramları 40 kV'da ve Cu-Ka radyasyonu ile (λ : 1.54184 Å) bir Shimadzu XRD-6000 cihazı kullanılarak elde edildi. Numuneler, 0.02°/adım tarama hızı ile 2-70° açısal aralıkta tarandı. Mt-A ve Mt-B örneklerinin aynı zamanda detay kil (yönlendirilmiş kil) XRD analizleri de yapıldı. Bunun için öncelikle her iki örnek için de <2 µm kil taneleri içeren dispersiyonlar sedimantasyon yoluyla elde edildi. Daha sonra, kil dispersiyonlarından birkaç damla alınarak cam lameller üzerine damlatılıp bir gün süre ile normal havada kurumaya bırakıldı. Her iki kil için bu şekilde üçer adet numune hazırlandı. Üzerinde kurumuş kil tabakası bulunan cam lamellerden birer tane 60 °C'de 2 saat etilen glikol (EG) buharında doyurulurken, birer örnek de 550 °C'de 2 saat ısıtıldı. Bu şekilde bir kil örneği için havada kurutulmuş, EG ile doyurulmuş ve 550 °C'de ısıtılmış olmak üzere üç adet numune hazırlandı ve XRD analizleri 20: 2-20° arasında yapıldı (Brown and Brindley 1980). Ham ve saflaştırılmış kil örnekleri dışında, hazırlanan diğer ürünlerin (MNP, Mt-Man NK) XRD analizleri ise 105 °C'de 24 saat kurutmadan sonra 0.02°/adım tarama hızı ile 2-70° açısal aralıkta yapıldı.

7.2.2 X-Işınları Floresans (XRF) Spektroskopisi

XRF analizlerinden önce numuneler 105 °C'de 24 saat kurutuldu ve sonra halkalı değirmende 2 dk öğütüldü. Daha sonra, Rigaku marka ZSX Primus II model XRF cihazı ile ham ve saflaştırılmış Mt örneklerinin kimyasal bileşimleri elementel olarak belirlendi.

7.2.3 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

Taramalı elektron mikroskobu (SEM), odaklanmış bir elektron demeti ile numune yüzeyini tarayarak görüntü elde eden bir elektron mikroskobu türüdür. Elektronlar

numunedeki atomlarla etkileşerek numune yüzeyindeki topoğrafi ve kompozisyon hakkında bilgiler içeren farklı sinyaller üretir. SEM analizleri için LEO1430 VP cihazı kullanıldı.

7.2.4 Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM)

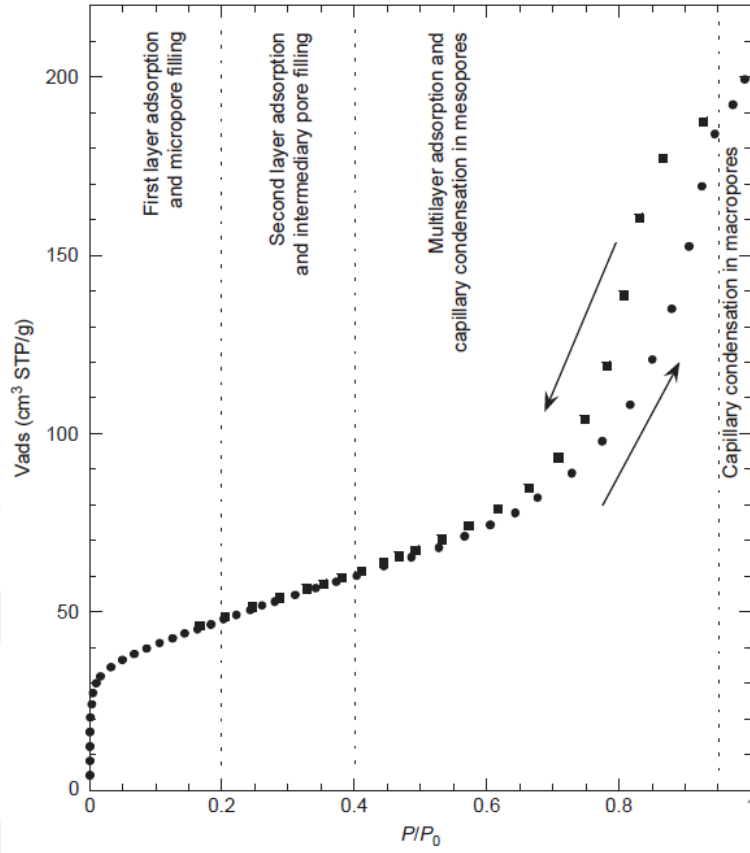
Numunelerin tane boyutu, tane şekli ve çekirdek-kabuk yapısını görüntülemek amacıyla JEOL marka JEM 2100F model geçirimli elektron mikroskobu (TEM) kullanıldı. Analizler 200 kV hızlandırılmış voltaj kullanarak yapıldı. Etanol içinde 1/20000 oranında seyreltilmiş olan numuneler ultrason ile dağıtıldıktan sonra karbon kaplı bakır gid üzerine damlatılıp normal ortam şartlarında kurutulduktan sonra numune tutucuya yerleştirildi ve mikroskopi çalışmaları yapıldı.

7.2.5 Titreşimli Örnek Manyetometresi (VSM)

Hazırlanan MNP ve Mt-Man NK ürünlerinin manyetik özelliklerini belirlemek için Cryogenic Limited PPMS marka titreşimli örnek manyetometre (VSM) cihazı kullanıldı ve numunelerin manyetik duyarlılığı (emu/g) oda sıcaklığında belirlendi.

7.2.6 Yüzey Alanı ve Gözenek Yapısı (BET)

Kil minerallerinin ve sentezlenen diğer örneklerin spesifik yüzey alanları (S_{BET}) Brunauer-Emmett-Teller (BET) denklemiyle tahmin edilirken, gözeneklerin boyut dağılımı ise Bartrett-Joyner-Halenda (BJH) yöntemini kullanarak izoterm adsorpsiyon dalından elde edildi. Bunun için, N_2 gazının adsorpsiyon ve desorpsiyonu tekniği ile çalışan Micromeritics marka Gemini 2360 model cihaz kullanıldı. Şekil 7.2, klasik gaz adsorpsiyon izotermi göstermektedir. Düşük gaz basıncı bölgesinde ($0 < P/P_0 < 0.2$) gaz adsorpsiyonu tane yüzeylerinde ve varsa mikro gözeneklerde ($0 < \text{gözenek çapı} < 2$ nm) gerçekleşir. Daha büyük relatif basınçlarda ($0.4 < P/P_0 < 0.95$) ise mezo gözeneklerde ($4 < \text{gözenek çapı} < 40$ nm) çok tabakalı adsorpsiyon oluşur. Son olarak, relatif basıncın 0.95'den büyük olduğu bölgelerde ise makro gözeneklerde (gözenek çapı > 40 nm) yoğunlaşma başlar (Michot and Villieras 2006).



Şekil 7.2 Gaz sorpsiyon izoterminin genel gösterimi (Michot and Villieras 2006).

7.2.7 Diferansiyel Termal ve Termogravimetrik Analiz (DTA-TG)

Diferansiyel termal ve termogravimetrik analiz (DTA-TG) ile katı maddelerde sıcaklığa bağlı olarak meydana gelen reaksiyonlar ve kütle kayıpları belirlenir. Bu amaçla, DTA-TG analizleri argon gazı akışında oda sıcaklığından 1000 °C'ye kadar 10 °C/dk'lık artış ile Netzsch marka diferansiyel taramalı kalorimetre cihazı kullanılarak yapıldı.

7.2.8 Tane Boyutu

Tane boyutu dağılımları Malvern Mastersizer 2000 cihazı kullanılarak belirlendi. Analizler için sedimantasyon ve FGS'de elde edilen dispersiyonlar kullanıldı. Öncelikle, 800 mL distile su içeren 1000 mL'lik bir beher cihazın yaş analiz bölmesine yerleştirildi. 2000 rpm hızda karıştırma başlatıldı ve arka plan sıfırlaması yapıldı. Daha sonra, her bir numunenin uygun miktarı Hielscher UP400S cihazı kullanılarak 400

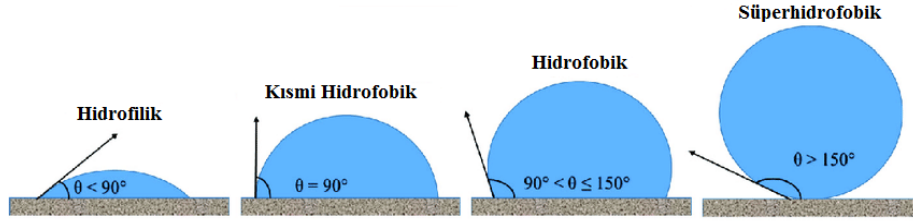
Watt'ta 1 dk disperse edildi. Dispersiyonlardan belirli miktarda numune alınarak “laser obscuration” %3-6 seviyesine ulaşana kadar yavaşça behere ilave edildi. Son olarak, otomatik ölçümler başlatıldı ve her analiz üç kez tekrarlanarak ortalama değerler kaydedildi.

7.2.9 Zeta Potansiyel

Zeta potansiyel (ζ), sıvı içerisinde bulunan bir katı tanenin yüzeyindeki ölçülebilir elektrik yüküdür. Elektrostatik itme kuvvetlerinin parçacıklar arasındaki kuvvetini ve dolayısıyla bir kolloidal sistemin kararlılığını belirler (Çelik 2004). ζ analizleri için Malvern marka Nano-Z model zeta-metre cihazı kullanıldı. İlk olarak, numuneler 105 °C'de 8 saat kurutuldu ve iri boyutlu olanlar (killer) laboratuvar ölçekli halkalı değirmen ile 2 dk öğütüldü. Devamında, 0.01 g örnek alınarak 100 ml 10^{-3} M NaCl çözeltisine eklendi ve elde edilen karışım 30 dk manyetik karıştırıcıda dağıtıldı ve sonra karıştırma durdurularak iri tanelerin çökmesi için 5 dk beklenildi. Dispersiyonlardan bir enjektör ile 1 mL örnek alınarak ölçüm hücresine dolduruldu. ζ değerleri klasik Smoluchowski formülü ve tanelerin ölçülen elektroforetik hareketlilik değerleri kullanılarak cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak hesaplandı. Ölçümler üç kez tekrarlandı ve minimum standart sapmaya (%3-5) sahip olan sonuçlar kaydedildi. pH'ya bağlı ζ ölçümleri 0.1-5 M HCl ve 0.1-1 M NaOH çözeltileri ile pH değeri 2 ile 12 arasında ayarlanan örnekler hazırlanarak yapıldı.

7.2.10 Temas Açısı ve Serbest Yüzey Enerjisi

Islanabilirlik veya tam tersi olan hidrofobisite, katı bir yüzey ile su damlası arasındaki temas açısına bağlı olarak belirlenir. Temas açısı ne kadar yüksek olursa, ıslanabilirlik derecesi de o kadar düşüktür (daha yüksek hidrofobiklik derecesi). Örneğin, 90° temas açısına sahip bir katı hidrofobik (ıslanamaz) olarak tanımlanırken, 150°'den fazla temas açısına sahip katılar ise süper hidrofobik olarak bilinir. Temas açısı sıfıra yakın olan katılar ise hidrofilik (ıslanabilir) olarak tanımlanır (Evcin *et al.* 2018) (Şekil 7.3).



Şekil 7.3 Farklı katı yüzeylerdeki bir su damlasının yaptığı temas açıları (θ).

Hazırlanan örneklerin ıslanabilirlik derecelerinin tayini için temas açısı ölçümleri yapıldı. İlk olarak, numuneler 105 °C'de 24 saat kurutuldu ve laboratuvar ölçekli halkalı değirmen ile iri boyutlu olanlar öğütüldü. Daha sonra, manuel bir press kullanılarak 50 kN basınç altında öğütülmüş tozlardan 2x25 mm boyutlarında diskler hazırlandı. Hamilton enjektörü kullanılarak disk şeklindeki her bir numuneye yaklaşık 5 μ L distile su damlası yerleştirildi. Hemen ardından, temas açıları oda sıcaklığında damla yayılımı yöntemiyle One Attension Theta optik gonyometre cihazı kullanılarak ölçüldü. İkinci saniyedeki sonuçlar temas açıları olarak kaydedildi. Temas açısı ölçümleri numune yüzeylerindeki farklı noktalarda olmak üzere en az üç tekrarlı yapıldı.

Katı bir yüzeyin (i) serbest yüzey enerjisi (SYE: γ_i) teorik olarak her iki yüzeyi bir arada tutan kohezyon enerjisinin yarısına eşittir (Jai Prakash 2004). Ancak pratikte γ_i , Denklem 7.1'de gösterildiği gibi Lifshitz-van der Walls (γ_i^{LW}) ve Lewis asit-baz (γ_i^{AB}) etkileşimlerinin serbest enerji bileşenlerinin toplamıdır (van Oss *et al.* 1988-a). γ_i^{LW} , apolar etkileşime sahip olan van der Walls kuvvetlerinin (London, Debye, Keesom) etkileşmesinden kaynaklanan yüzey enerjisidir. γ_i^{AB} ise, yüzeydeki polar etkileşimlerden kaynaklanan elektron alma (Lewis asidi) veya elektron verme (Lewis bazı) kabiliyetine sahip olan yüzey enerjisidir.

$$\gamma_i = \gamma_i^{LW} + \gamma_i^{AB} \quad (7.1)$$

(Not: Sıvı maddeler için birimi mN/m olan “yüzey gerilimi” ifadesi kullanılırken, katı maddeler için ise birimi mJ/m² (veya mN/m) olan “serbest yüzey enerjisi” ifadesi kullanılır)

Katı-sıvı arayüzündeki etkileşimler matematiksel olarak henüz tam ifade edilemediğinden, temas açısı verilerini kullanarak SYE'yi hesaplamak için kullanılan yöntemlerin bazı farklı yaklaşımları vardır. Bu nedenle, katı maddelerin SYE'sinin ölçülen değerleri kullanılan yöntemlere göre birbirinden farklı olabilir. SYE hesaplamaları için genellikle Fowkes (Fowkes 1962), OWRK (Owens, Wendt, Rabel, Kaelble) (Owens and Wendt 1969; Kaelbe 1970), Wu (Wu 1971), van Oss acid-base (van Oss et al. 1988-b) ve Equation of state (Li and Neumann 1992) gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu çalışmada, SYE hesaplamaları için Denklem 7.2'deki eşitlik ile ifade edilen ve en çok kullanılan yöntemlerden biri olan OWRK (veya OWRK/Fowkes) yöntemi kullanıldı.

$$0.5 \gamma_l (1 + \cos\theta) = \sqrt{\gamma_s^d \gamma_l^d} + \sqrt{\gamma_s^p \gamma_l^p} \quad (7.2)$$

Burada, γ_l : sıvının yüzey gerilimi (mN/m), θ : temas açısı (derece), γ_s^d ve γ_s^p : katı maddenin yüzey enerjisinin sırasıyla dispersif ve polar bileşenleri (mN/m), γ_l^d ve γ_l^p : sıvı maddenin yüzey geriliminin sırasıyla dispersif ve polar bileşenleri (mN/m).

Denkelem 7.2'de iki adet bilinmeyen (γ_s^d ve γ_s^p) olduğundan dolayı çözüm için dispersif ve polar bileşenleri bilinen en az iki adet sıvı kullanılması gerekir. Su, gliserol ve formamid polar sıvılar olarak, diiyodometan ve α -bromonaftalen dispersif sıvı olarak kullanılabilir. Genellikle su ve diiyodometan kullanılır. Bu çalışmada, saflaştırılmış killerin ve organo-Mt örneklerinin SYE değerleri OWRK/Fowkes yöntemine göre hesaplandı. Bunun için her bir numunenin temas açısı saf su ve diiyodometan sıvıları kullanılarak ölçüldü. İki sıvının her biri ile ayrı ayrı temas açısı ölçümleri One Attension Theta optik gonyometre cihazı ile yapıldıktan sonra, SYE değerleri Denklem 7.2'ye göre cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı.

7.2.11 Serbest Şişme Hacmi

Serbest şişme hacmi (SSH) veya diğer adıyla şişme indeksi (SI), kil minerallerinin tabaka aralarına su moleküllerinin girmesi sonucunda bazal boşluğun genişlemesi ve buna bağlı olarak toplam hacimde oluşan artıştır. Bazal boşluğun su moleküllerinin

adsorpsiyonu ile genişleme mekanizması iki farklı yol ile olur. Bunlardan birincisi kristalsi şişme, her bir kristaldeki birim tabakalar arasında su moleküllerinin adsorpsiyonu ile olur (Van Oss and Giese 1995, Quirk and Marcelja 1997). Diğer mekanizma olan ozmotik şişme, tabaka aralarındaki katyonların hidrasyonu sonucu bazal boşluğun 30-40 Å ve daha yüksek değerlere kadar genişlemesi ile olur (Fukushima 1984).

Kil tabakaları arasında giren su molekülleri 0'dan 3'e kadar olabilen tabakalar oluştururlar ve oluşan su molekülü tabaka sayısına göre Mt killeri dehydrated-Mt (0W), monohydrated-Mt (1W), bihydrated-Mt (2W) ve trihydrated-Mt (3W) olmak üzere 4 sınıfa ayrılır (Haitao *et al.* 2017). Sodyum Mt, yüksek şişme kapasitesi (5-20 kat) gösteren bir kildir ve kalsiyum Mt'ye göre daha fazla şişer. Buna sebep olarak, Ca^{2+} iyonlarının tabakalara elektrostatik bağlanma kuvvetlerinin Na^{+} iyonlarına göre itici hidrasyon kuvvetlerinden daha yüksek olması gösterilebilir (Alemdar 2001).

Mt kilinin dış yüzeylerinde bulunan fiziksel su 80-105 °C sıcaklıklarda uzaklaştırılabilir, ancak kristal su ve değişebilen katyonların etrafını hidrasyon sonucu saran su ise 110-300 °C sıcaklıklarında kil bünyesinden ayrılır. Bu su moleküllerinin tamamen ayrılması sonrası Mt kilinin bazal boşluğu 1.0 nm'ye düşer (Dixon *et al.* 2002). Değişebilen katyonların hidrasyonu sonucu olarak tabaka aralarındaki su molekülleri kil minerallerine tutunurlar ve elektriksel çekim kuvveti altında olan katyonlar yüzeyden uzaklaşmadığından hidrasyon işlemi için su moleküllerini kendilerine ve dolayısıyla kil bünyesine doğru çekerler.

Ham ve zenginleştirilmiş killerin SSH değerlerini belirlemek için izlenen prosedür aşağıda verilmiştir (ASTM D 5890-95).

- Tamamı 150 µm tane boyutu altında olan bir miktar numune 105 °C'de sabit tartıma gelinceye kadar etüvde kurutuldu. Kurutulmuş kil numunesinden 2 g tartılarak alındı.
- 100 mL'lik temiz bir dereceli mezür içine 90 mL saf su eklendi.
- Kurutulmuş kil numunesinden 0.1 g'dan fazla olmamak koşuluyla bir spatül ile bir

miktar alınarak mezür içine 30 sn'lik bir süreyle yavaşça eklendi.

- Eklenen kil minerallerinin ıslanarak dibe çökmesi için yaklaşık 10 dk ilave kil yapılmadı. 2 g numunenin tamamı mezür içine eklenene kadar son iki aşama sürekli tekrarlandı.
- Numune ekleme işlemi tamamlandıktan sonra mezür kenarlarına yapışan tanelerin dikkatlice suya geçmesi sağlandı. Bu işlem için su seviyesi 100 mL seviyesine ulaşana kadar distile su kullanıldı.
- Çöken kil minerallerinin konumunu bozmadan süspansiyon sıcaklığı okunarak kayıt edildi. Mezür üzeri cam kapak ile kapatıldı ve süspansiyon 16 saat süresince beklemeye alındı.
- 2 saat sonra süspansiyonun dibe çöken kil kısmında hava veya su ayrımı olup olmadığı kontrol edildi. Eğer varsa, mezür 45 derecelik bir pozisyonunda yavaşça döndürülerek numune kütlesinin homojenize olması sağlandı.
- 16 saat sonra mezür dibinde duran hidrate olmuş kil kütlesinin hacmi dereceli kısımdan okunarak kayıt edildi. Son olarak süspansiyonun sıcaklığı tekrar okunarak kayıt edildi.

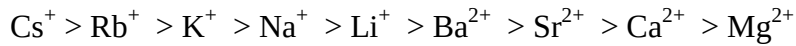
7.2.12 Katyon Değişim Kapasitesi

Kasyon değişim kapasitesi (KDK), 100 g kil numunesinin tabaka aralarında bulunan değişebilir toplam kasyonların eşdeğer kütle sayısıdır ve birimi meq/100 g olarak bilinir. Kil minerallerinin KDK değerleri tabaka yükleri ile ilişkilidir. Tabaka yükleri de aşağıdaki durumlara göre değişir.

- İzomorfik yer değişimler; örnek olarak 2:1 (TOT) yapıları Mt kilinde tetrahedral birimdeki Si^{4+} yerine Al^{3+} kationunun geçmesi ve oktahedral birimindeki Al^{3+} yerine Mg^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} ve Li^{+} gibi kasyonların geçmesiyle kil tabakalarındaki pozitif yük yoğunluklarının azalması kil mineralinin tabakalarının negatif yüklü duruma geçmesini sağlar (Çelik and Ersoy 2004). Elektriksel yük dengesinin sağlanması için kil tabakaları arasında çeşitli kasyonlar adsorplanır ve bu iyonlara değişebilen kasyonlar denir. İzomorfik yer değişimlerin oranı arttıkça kasyon değişim kapasitesi de artar.

- Her bir kil tabakasındaki oktahedral ve tetrahedral birimlerin kenar kısımlarında kırık bağlar vardır ve bu bağlar da dengelenmemiş negatif yük yoğunluğu oluştururlar. Bu sebeple, killerde tane boyutu azaldıkça kırılmış bağlar da artacağı için negatif yük yoğunluğu ve KDK da ona göre artar.

Mt kili için katyon değişim reaksiyonunda katyonların tabaka aralarına geçme ilgisi büyüktür küçüğe doğru sırasıyla aşağıdaki gibidir.



KDK, metilen mavisi yöntemi kullanılarak ASTM 837 C standardına göre yapıldı ve takip edilen prosedür işlem sırasına göre aşağıda verildiği gibidir.

- 2 g Mt kili tartılarak etüvde 24 saat süreyle 105 °C’de kurutuldu.
- Kurutulmuş numune, içinde 300 mL saf su bulunan 600 mL’lik behere eklendi ve süspansiyon tam disperse olana kadar manyetik karıştırıcıda karıştırıldı.
- Süspansiyonun pH değeri kontrol edildi ve 0.1 N H₂SO₄ çözeltisi kullanılarak pH seviyesi 2.5 ve 3.8 değerleri arasına getirildi. Bu sırada, karıştırma işlemine devam edildi ve pH ayarlandıktan sonra 10-15 dk daha karıştırma yapıldı. pH tekrar kontrol edildi ve gerekli durumlarda asit kullanılarak pH ayarlaması tekrar yapıldı.
- Karıştırma işlemi devam ederken otomatik bir pipet ile 5 mL 10⁻² M metilen mavisi çözeltisi (1 mL = 0.01 meq) kil süspansiyona eklenerek 2 dk karışıma devam edildi.
- Metilen mavisi eklemesinden sonra cam baget ile süspansiyondan bir damla alınarak filtre kağıdına (Baroid No.987, Sartorius 392 veya Whatman 589 (kırmızı)) bırakıldı ve filtre kâğıdı üzerindeki damlanın renk değişimi gözlemlendi.

Filtre kâğıdındaki mavi noktadan turkuaz renkli bir halka yayıldığında yaklaşık bitiş noktasına ulaşılır. Turkuaz halka görünene kadar her seferinde süspansiyona 5 mL metilen mavisi eklemesi yapılır ve aralarda 2 dk karıştırma işlemine devam edilir. Turkuaz halka görüldüğünde ekleme yapmadan 2 dk sonra tekrar damla damlatılır. Mavi halka oluşursa son noktaya ulaşılmıştır. Halka gözlenmiyorsa metilen mavisi çözeltisini 1.0 mL’lik artışlarla süspansiyona eklemeye devam edilir. Her ilaveden sonra

2 dk karıştırılarak son noktaya ulaşana kadar teste devam edilir. Test sonucunda KDK aşağıda verilen Denklem 7.3'e göre hesaplanır.

$$KDK = \frac{E \times V}{W} \times 100 \quad (7.3)$$

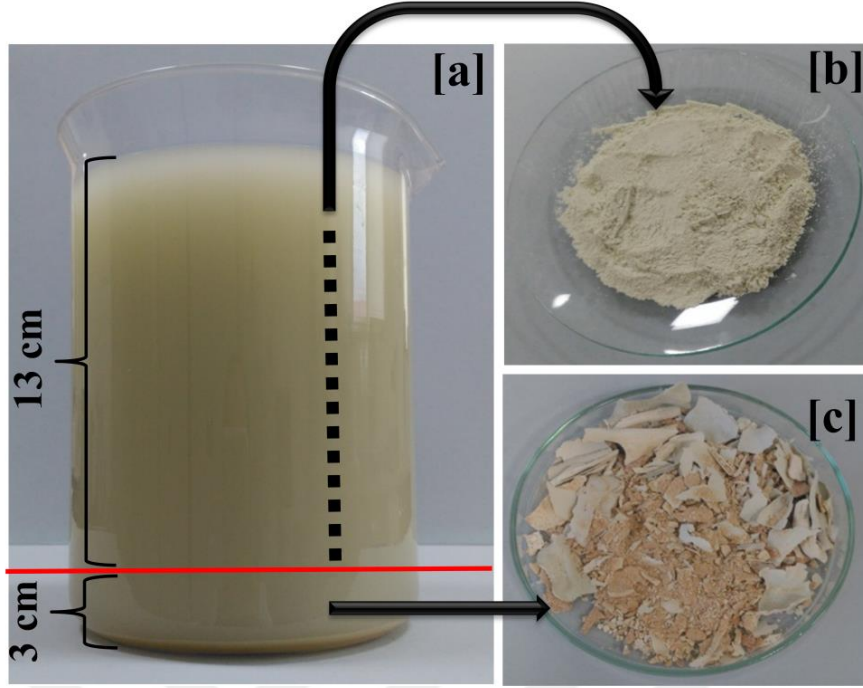
Burada, *KDK*: Katyon değişim kapasitesi (meq/100 g), *E*: 1 mL metilen mavisini için miliequivalent değeri, *V*: Titrasyonda kullanılan metilen mavisini miktarı (mL), *W*: kil miktarı (g).

Metilen mavisini testi, killerin KDK'sının belirlenmesinde yaygın olarak kullanılır. Ancak, bu yöntem hakkında bazı sınırlamalar bildirilmiştir. Olası boya-boya etkileşimleri sonucunda kil minerallerinin yüzeyinde boya katyonlarının çift katmanlı (bilayer) adsorpsiyonu artabilir (Lagaly *et al.* 2013). Bununla birlikte, yüksek oranda seyreltilmiş metilen mavisini çözeltisi kullanılmalıdır ve yukarıda tarif edildiği gibi kil/su dispersiyonuna kademeli olarak eklenmelidir. Aksi takdirde, kil yüzeyleri hızla büyük boyutlu metilen mavisini molekülleri ile kaplanır ve sonuçta kil agregatları oluşur. Bu, metilen mavisini moleküllerinin kil tabaka aralarına geçmesini önler (Taylor 1985, Rytwo *et al.* 1991, Kahr and Madsen 1995). Metilen mavisini yöntemi basit ve hızlı uygulaması nedeniyle yaygın olarak kullanılır. Bentonit endüstrisinde smektit içerikleri (ürün nitelikleri) genellikle MB adsorpsiyonu kullanılarak ölçülür, ancak karşılaştırılabilirlik genellikle smektit miktarı bilinen bir referans materyalin MB adsorpsiyonuna dayanır. Bu, benzer bir tabaka yükü yoğunluğu varsayımı gerektirir.

7.3 Montmorillonit Kilinin Zenginleştirilmesi ve Yüzey Modifikasyonu

7.3.1 Sedimentasyon ile Zenginleştirme

Sedimentasyon sürecinde çok daha küçük tane boyutlarında (< 2 µm) olan kil tanecikleri askıda kalırken (kolloidal sistem), daha iri boyutlardaki kil dışı (gang) mineraller dibe çökerler. Sedimentasyon uygulaması ile kil mineralleri büyük oranda diğer minerallerden ayrılabilir. Çökme sürecinde tane-tane etkileşimlerini engellemek için pülp te katı oranı yaklaşık %1.0 seviyesinde olması gerekir.



Şekil 7.4 Sedimentasyon uygulaması; (a) ham Mt-A dispersiyonu, (b) Mt-A-Sed ürünü ve (c) gang mineralleri.

Sedimentasyon uygulaması için takip edilen proses işlem sırasına göre aşağıda detaylıca verilmiştir.

- İki farklı bölgeden temin edilen ham montmorillonit (Mt) killerin boyutları öncelikle çeneli kırıcı ve ardından merdaneli öğütücü kullanılarak 5 mm altına indirildi. Sodyum Mt su içinde kendiliğinden dağıldığı için daha fazla kırma ve öğütme işlemi uygulanmadı.
- Boyut küçültme işleminden sonra, 20 g kil numunesi içerisinde 2 litre saf su bulunan bir behere eklendi.
- Saf su içerisindeki kilin tamamen dağılması için, elde edilen dispersiyon 24 saat boyunca bekletildi ve daha sonra mekanik karıştırıcı ile 1000 dev/dk hızda 30 dk karıştırıldı.
- Kil açma işleminden sonra gang minerallerin tamamen çökmesi için 8 saat sürecek olan sedimentasyon işlemi başlatıldı.
- Sedimentasyon sonrası askıda kalan kil tanelerini ayırmak için, çökelti üstündeki dispersiyon Şekil 7.4-a’da gösterildiği gibi çökeltinin 3 cm yüksekliğine kadar sifonlama (dekantasyon) ile alındı. Elde edilen örnekler Mt-A numunesi için “Mt-A-

Sed” ve Mt-B numunesi için de “Mt-B-Sed” olarak etiketlendi. Çökmüş gang minerallerinin türbülans etkisi sonucu kil minerallerine karışmasını önlemek için sifonlama işlemine yukarıdan aşağıya doğru bir şekilde tabandan 3 cm yüksekliğe kadar yavaş bir şekilde devam edildi.

7.3.2 Falcon Gravite Separatörü (FGS) ile Zenginleştirme

Ham killerin zenginleştirilmesi için tane boyutu ve özgül ağırlığı farkına göre ayırma yapan Falcon gravite sepaatörü (FGS) (Şekil 7.5) ufak bir modifikasyon yapılarak kullanıldı. Akışkanlaştırma suyu kullanılmadı ve konsantratör haznesindeki su delikleri deneyler sırasında bir bant ile kapatıldı. Bu modifikasyon, oldukça küçük boyutlardaki kil dışı minerallerin akışkanlaştırma suyu ile birlikte hareket ederek kil mineralleri ile birlikte üst akıma geçmesini engellemek amacı ile yapıldı.

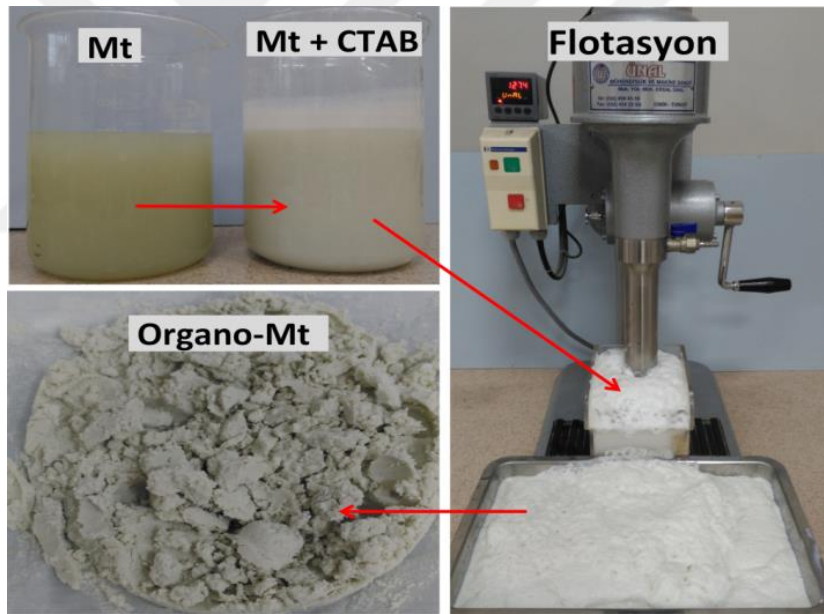


Şekil 7.5 Kil zenginleştirmede kullanılan Falcon gravite separatörü (FGS).

Zenginleştirme denemeleri, 300 G merkezkaç kuvveti ve 1.5 L/dk süspansiyon besleme hızında yapıldı. Bunun için, %1.0 katı oranında kil dispersiyonu sedimantasyon prosesinde anlatıldığı gibi hazırlandı ve daha sonra iri tanelerin çökmesine izin vermek için 10 dk bekletildi. Çöken taneler üzerinde kalan dispersiyon tamamen alınarak bir defa FGS'ye beslendi. Üst akımdan alınan saflaştırılmış ürünler Mt-A için “Mt-A-FGS” ve Mt-B için de “Mt-B-FGS” olarak etiketlendi.

7.3.3 Flotasyon ile Zenginleştirme ve Organo-Mt Hazırlama

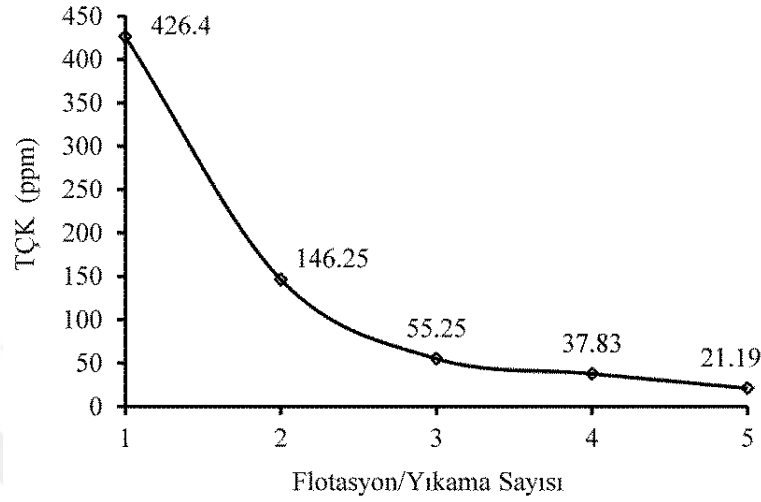
Bu uygulamada da yine %1.0 katı oranında ham kil dispersiyonları hazırlandı ve daha sonra iri tanelerin çökmesi için hazırlanan dispersiyonlar 10 dk bekletildi. Çöken taneler üzerinde kalan dispersiyon tamamen alınarak başka bir behere eklendi. Bu arada, 50 mL etanol içinde hazırlanan ve %100 KDK derişimindeki CTAB çözeltisi kil dispersiyonuna damla damla eklenerek mekanik karıştırıcıda 90 dk karıştırıldı. Elde edilen ürün Denver tipi laboratuvar ölçekli flotasyon cihazında üç kez yüzdürüldü ve son ürünler sırasıyla Mt-A için “Organo-Mt-A” ve Mt-B için de “Organo-Mt-B” olarak etiketlendi. Yapılan deneylerde CTAB dışında herhangi bir flotasyon kimyasalı kullanılmadı. Şekil 7.6’da modifikasyon ve flotasyon uygulamalarına ait görüntüler verilmiştir.



Şekil 7.6 Modifikasyon ve flotasyon uygulama fotoğrafları.

Flotasyon işlemi, kil yüzeyinde bulunan fazlalık brom (Br^-) iyonlarının uzaklaştırılması için aynı zamanda bir yıkama prosesidir. Flotasyon sonrası kalan sulu ortamdaki Br^- iyonu derişimi veya “toplam çözünmüş katı (TÇK)” derişimi gümüş nitrat çözeltisi titrasyonu ile kontrol edilerek, aynı zamanda TDS-metre ile ölçülerek flotasyon/yıkama işleminin kaç defa tekrarlanması gerektiği hesaplandı. Şekil 7.7’de verilen sonuca göre TÇK derişimi birinci flotasyonu/yıkama işleminin ardından 426.4 ppm gibi oldukça

yüksek bir değerde olduğu ancak 3. flotasyon/yıkama aşamasından sonra 55.25 ppm değerine düştüğü tespit edildi. Buna göre, flotasyon/yıkama işleminin seri şekilde 3 defa tekrarlanmasına karar verildi.

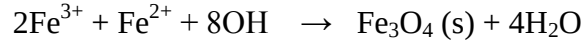


Şekil 7.7 Flotasyon/yıkama sayısına göre TCK derişimi değışimi.

CTAB derişimine karşı killerin yüzey özelliklerindeki (hidrofobosite ve elektrokinetik) değışim profilini incelemek için temas açısı ve zeta potansiyel analizleri yapıldı. Kullanılacak CTAB derişimini belirlemek için Mt-A-Sed ve Mt-B-Sed numunelerinin kation değışim kapasitelerinden ($KDK_{Mt-A-Sed}$: 95 meq/100g, $KDK_{Mt-B-Sed}$: 90 meq/100g) faydalandı. Böylece, %50-200 KDK arasında değışen CTAB derişimlerinde organik modifikasyon yapıldı. Örnek olarak %100 KDK derişimi, Organo-Mt-A hazırlamak için 100 g Mt-A-Sed numunesi için 95 mmol CTAB kullanıldığını ifade eder. Öncelikle, tüm numuneler 24 saat boyunca 80 °C'de kurutuldu ve ardından halkalı değirmen kullanılarak öğütüldü. Hazırlanan tozlardan 5 g alınarak 500 mL distile su içerisinde mekanik olarak dağıtıldı. Bu arada, gereken miktarda CTAB, 30 dk boyunca manyetik karıştırma ile 50 ml etanol içerisinde çözündürüldü ve elde edilen çözelti daha sonra kil dispersiyonuna damla damla ilave edildi. Nihai karışım, setiltrimetilamonyum (CTA^+) iyonlarının adsorpsiyon ve interkalasyonunun tamamlanmasını sağlamak için 90 dk süreyle 750 rpm'de mekanik olarak karıştırıldı. Son olarak, elde edilen organo-Mt vakum filtrasyonu ile alındı, fazla iyonları uzaklaştırmak için birkaç kez saf suyla yıkandı ve daha sonra 80 °C'de 24 saat kurutuldu. Bent-A-Sed ve Bent-B-Sed'den elde edilen son ürünler sırasıyla "Organo-Mt-A" ve "Organo-Mt-B" olarak etiketlendi.

7.4 Manyetit Nano-Partikül Sentezi

Manyetit nano-partikülleri (MNP) sentezi için daha önce yapılan çalışmamızda kullanılan yöntem takip edildi (Çiftçi *et al.* 2017). İkili kimyasal çöktürme tekniği kullanılarak sentezlenen MNP işleminin genel tepkimesi aşağıda verildiği gibidir.



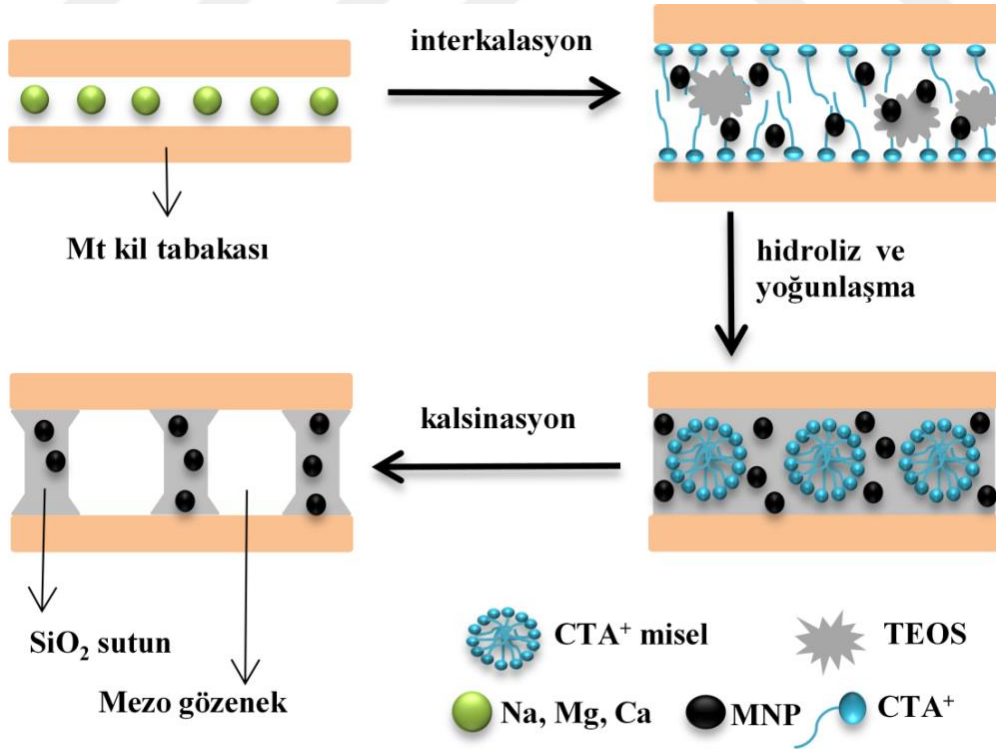
MNP sentezleme için, 0.02 mol (5.407 gr) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ve 0.01 mol (1.988 gr) $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ tuzları 100 ml saf su içeren 250 mL'lik bir balonda oda sıcaklığında mekanik karıştırıcı kullanılarak çözündürüldü. Hazırlanan çözeltiye 20 mL %25'lik amonyak çözeltisi damla damla eklendi. Bu aşamadan sonra sıcaklık 80 °C'ye çıkartılarak karıştırma işlemine 750 rpm'de 2 saat devam edildi. Son olarak, elde edilen ürün manyetik ayırma ile alınarak saf su ve etanol ile birkaç defa yıkandıktan sonra %1.15 katı oranında etanol içinde saklandı. Sentez süresince Fe^{2+} iyonlarının oksitlenmesini engellemek amacıyla N_2 gazı atmosferi kullanıldı. MNP sentezlemede kullanılan cam reaktör düzeneği Şekil 7.8'de gösterilmiştir.



Şekil 7.8 Manyetit nano partikül (MNP) sentezinde kullanılan cam reaktör.

7.5 Montmorillonit/Manyetit Nano-Kompozit Üretimi

Mezo gözenekli montmorillonit/manyetit nano-kompozit (Mt-Man NK) üretimi için tasarladığımız ve aşağıda ayrıntılı olarak verilen yöntemler kullanılmadan önce literatürde rapor edilen bir yöntem takip edildi (Mao *et al.* 2014, Mao *et al.* 2016). Ancak, kullanılan bu yöntem ile elde edilen ürünlerin kararsız yapı sergiledikleri tespit edildi. Şöyle ki, aynı koşullarda üretilen ürünlerin farklı görünüşleri ile birlikte bir kısmı düşük derecede manyetik duyarlılık sergilerken diğer kısmının tamamen non-manyetik olduğu gözlemlendi. Bunun üzerine, tasarlanan yeni yöntemlerimiz *Yöntem A* ve *Yöntem B* ile nano-kompozit üretimi yapıldı. *Yöntem A* ile üretilen bütün ürünler homojen görünüm, kararlı yapı ve yüksek manyetik özellik sergiledi. Ancak, çok güçlü ultrasonik dağıtma uygulaması (400 watt) yapıldığında bir miktar ham MNP'nin ortaya çıktığı gözlemlendi. Bu durum bazı MNP'lerin amorf SiO_2 ile tam olarak kaplanamadığının bir sonucudur. Böylece, üretim tekniğinde ufak bir değişiklik daha yapıldı ve geliştirilmiş *Yöntem B* ile üretilen ürünlerdeki bahsi geçen problemlerin tamamı ortadan kaldırıldı. Mt-Man NK üretiminin basit bir şematik görünümü Şekil 7.9'da verilmiştir.



Şekil 7.9 Mt-Man NK üretiminin basit bir şematik özeti.

YÖNTEM A

Bu yöntemde, MNP Bölüm 7.4’de verilen yönteme göre harici olarak sentezlendikten sonra kil dispersiyonuna eklendi. Üretim yöntemi işlem sırası ile aşağıda detaylıca verilmiştir.

- Sedimentasyon ile elde edilen saflaştırılmış Mt-A kilinden 1.0 g numune alınarak 150 mL saf su içerisine eklendi ve 24 saat boyunca bekletildi. Bu süreçte kil minerallerinin tamamen dağılması sağlandı. Elde edilen kil dispersiyonu manyetik karıştırıcıda 15 dk karıştırıldıktan sonra Hielscher UP400S marka ultrasonik homojenizatör ile 400 Watt gücünde 3 dk bir daha disperse edildi.
- Devamında, daha önce hazırlanan etanol/MNP süspansiyonundan 100 mL (1.15 g MNP) alınarak ultrasonik homojenizatör ile 1 dk disperse edildikten sonra kil dispersiyonuna eklendi ve son karışım 500 rpm hızında 30 dk mekanik olarak karıştırıldı.
- Hazırlanan karışıma %25’lik derişik amonyak çözeltisinden 10 mL damla damla eklendi. Ortama baz eklemesinden sonra sıcaklık 80 °C’ye çıkartıldı.
- Karıştırma işlemi devam ederken, belirli miktarda setiltrimetilamonyun bromür (CTAB) 50 ml etanol içinde oda sıcaklığında çözündürüldü. Hazırlanan bu çözeltiye belirli miktarda tetraetilortosilikat (TEOS) eklendi. Son karışım manyetik bir karıştırıcı kullanarak 750 rpm’de 30 dk karıştırıldı.
- Elde edilen CTAB/TEOS çözeltisi kil-manyetit dispersiyonuna damla damla eklendi ve son karışım mekanik karıştırıcıda 950 rpm hızında 4 saat karıştırıldı.
- İşlem sonunda elde edilen ürün vakumlu filtrasyon ile sıvı ortamdan alındı ve saf su ile birkaç kez yıkandı.
- Filtrasyon ve yıkama işleminde sonra, ürün 80 °C’de 10 saat kurutuldu ve devamında 550 °C’de 6 saat (2 °C/dk artış oranı ile) kalsine edildi.
- Üretim aşamasının tümü Fe^{2+} iyonlarının oksitlenmesini engellemek amacıyla N_2 gazı atmosferinde yapıldı.

Mt-Man NK üretiminde kullanılan Mt, MNP, CTAB ve TEOS bileşim oranları Çizelge 7.2’de verilmiştir.

Çizelge 7.2 Yöntem A ile hazırlanan Mt-Man NK ürünlerinin bileşim oranları.

Ürün	Bileşim oranları			
	CTAB (g)	TEOS (mL)	MNP (g)	Mt (g)
Mt-Man-1	1	6	1.15	1.0
Mt-Man-2	1.5			
Mt-Man-3	2.0			
Mt-Man-4	2.5			
Mt-Man-5	2	4		
Mt-Man-6		8		

Mt-Man NK üretiminde CTAB gözenek oluşturmak amacı ile bir şablon görevi üstlenirken, TEOS ise MNP ve Mt kili yüzeylerinde amorf SiO₂ kaplamasının ve sütunlarının oluşmasını sağlar. Sentezleme işlemlerinde kullanılan cam reaktör Şekil 7.10’da verilmiştir.



Şekil 7.10 Mt-Man NK üretiminde kullanılan düzenek.

YÖNTEM B

Bu teknikte, *Yöntem A*'dan farklı olarak MNP kil dispersiyonu içerisinde sentezlendi.

- Sedimentasyon ile elde edilen saflaştırılmış Mt-A kilinden 1.0 g numune alınarak 150 mL saf su içerisine eklendi ve 24 saat boyunca bekletildi. Bu süreçte kil minerallerinin tamamen dağılması sağlandı. Elde edilen kil dispersiyonu manyetik karıştırıcıda 15 dk karıştırıldıktan sonra Hielscher UP400S marka ultrasonik homojenizatör ile 400 Watt gücünde 3 dk bir daha disperse edildi.
- Kil dispersiyonu hazırlandıktan sonra 0.005 mol $\text{Fe}_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ve 0.01 mol $\text{Fe}_2\text{Cl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ tuzları 100 mL saf su içerisinde ve N_2 atmosferi altında 20 dk manyetik olarak karıştırılarak çözündürüldü.
- Elde edilen Fe^{2+} ve Fe^{3+} çözeltisi kil dispersiyonuna eklendi ve son karışım 500 rpm hızında 5 dk mekanik olarak karıştırıldı.
- Son karışıma 20 mL %25'lik amonyak çözeltisi damla damla eklendi. Bu sırada ortam pH'sının 10.3 seviyesine çıktığı ve bununla birlikte MNP oluşumu gözlemlendi.
- Ortama baz eklemesi sırasında sıcaklık 80 °C'ye çıkartıldı ve karıştırma işlemi 850 rpm'de 2 saat sürdürüldü.
- Karıştırma işlemi devam ederken belirli miktarda setiltrimetilamonyun bromür (CTAB) 50 ml etanol içinde oda sıcaklığında çözündürüldü. Hazırlanan çözeltiye belirli miktarda tetraetilortosilikat (TEOS) eklendi. Son karışım manyetik bir karıştırıcı kullanarak 750 rpm'de 30 dk karıştırıldı.
- Elde edilen çözelti kil-manyetit dispersiyonuna damla damla eklendi ve son karışım mekanik olarak 950 rpm hızında 4 saat karıştırıldı.
- İşlem sonunda elde edilen ürün vakumlu filtrasyon ile sıvı ortamdan alındı ve saf su ile birkaç kez yıkandı.
- Filtrasyon ve yıkama işleminde sonra, ürün 80 °C'de 10 saat kurutuldu ve devamında 550 °C'de 6 saat (2 °C/dk artış oranı ile) boyunca kalsine edildi.
- Üretim aşamasının tümü Fe^{2+} iyonlarının oksitlenmesini engellemek amacıyla N_2 gazı atmosferinde yapıldı.

Yöntem B ile Mt-Man NK üretiminde kullanılan Mt, MNP, CTAB ve TEOS bileşim oranları Çizelge 7.3'de verilmiştir.

Çizelge 7.3 Yöntem B ile hazırlanan Mt-Man NK ürünlerinin bileşim oranları.

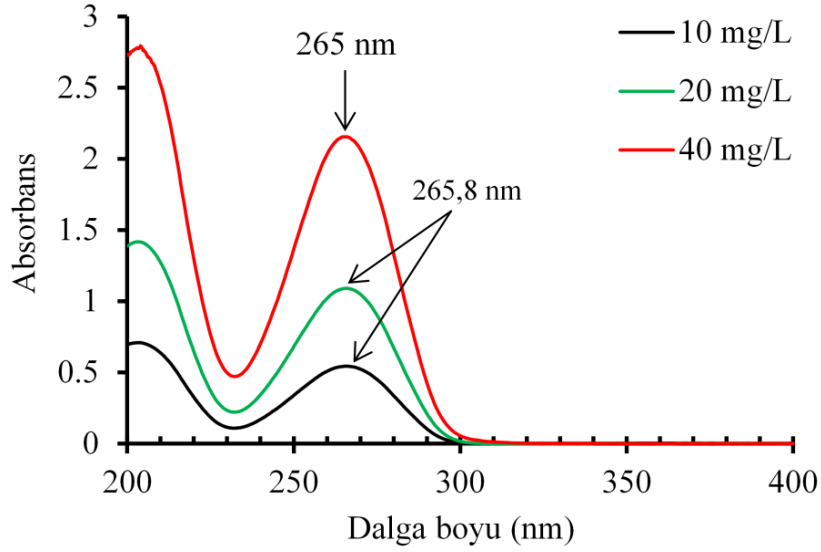
Ürün	Bileşim oranları			
	CTAB (g)	TEOS (mL)	MNP (g)	Mt (g)
Mt-Man-7	2.5	4		
Mt-Man-8	2.5	2	1.15	1
Mt-Man-9	1.5	4		

7.6 Montmorillonit/Manyetit Nano-Kompozit Yüzey Modifikasyonu

İlaç yükleme kapasitesi ve salım kinetiğindeki değişimleri incelemek için hazırlanan Mt-Man NK ürününün yüzeyi aminopropiltrietoksisilan (APTES) ile modifiye edilerek ikinci bir formülasyon hazırlandı. Buradaki amaç, NK yüzeyini pozitif yüklü amin grupları ile kaplayarak anyonik formdaki 5-Fu moleküllerinin adsorpsorplanma miktarını arttırmak ve aynı zamanda kontrollü salımını sağlamaktır. Bunun için, 1 g Mt-Man NK örneği 250 mL saf su içerisinde Hielscher UP400S marka ultrasonik homojenizatör ile 400 Watt gücünde 1 dk disperse edildi. Hazırlanan dispersiyona daha sonra 4 mmol APTES eklendi ve sıcaklık 80 °C'ye çıkartılarak 8 saat süre ile mekanik karıştırma yapıldı. Karıştırma sonrasındaki ürün vakumlu filtrasyon ile alındı, saf su ile yıkandı ve 80 °C'de 24 saat kurutuldu. Elde edilen ürün Mt-Man-N₂ olarak etiketlendi.

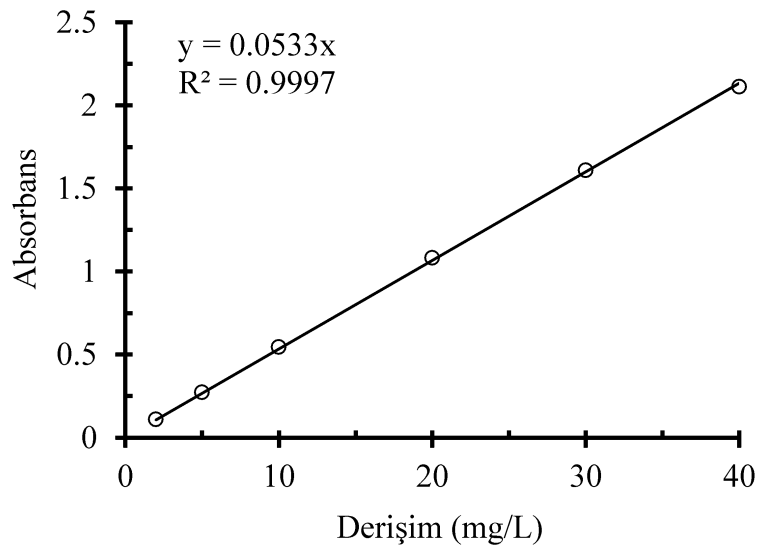
7.7 İlaç (5-Fu) Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması

5-Fluorourasil (5-Fu) etken maddesinin (ilaç) çözelti içindeki derişiminin tayin edilebilmesi için UV-vis spektrofotometrede hangi dalga boylarında yüksek absorbans verdiği incelendi. Bunun için, farklı derişimlerde 5-Fu çözeltileri hazırlanarak Shimadzu UV-vis Mini 1240 ultraviyole görünür spektrofotometresinde 200-400 nm dalgaboyu arasında spektrumlar alındı. Şekil 7.11'de görüldüğü gibi etken maddenin en yüksek pik değerleri 265.8 nm ile 265 nm'de tespit edildi. Devam eden çalışmalarda 265 nm dalgaboyunda absorbans ölçümü alınmasına karar verildi.



Şekil 7.11 Farklı derişimlerdeki 5-Fu çözeltilerinin UV-vis spektrumları.

İlaç yükleme denemeleri sonrasında ilaç yükleme kapasitesinin hesap edilebilmesi için 5-Fu etken maddesinin UV-vis spektrofotometresinde kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Bunun için daha önce saf su ortamında hazırlanan 500 mg/L derişimindeki 5-Fu stok çözeltilisinden saf su ile seyreltme yapılarak 2-40 mg/L arasında değişen derişimlerde 5-Fu çözeltileri hazırlandı. Daha sonra, hazırlanan çözeltilerin absorbans değerleri Shimadzu marka UV-vis Mini 1240 model ultraviyole görünür spektrofotometresinde 265 nm dalga boyunda ölçüldü ve kalibrasyon eğrisi çizilerek kalibrasyon denklemi ve determinasyon katsayısı (r^2) belirlendi (Şekil 7.12).



Şekil 7.12 5-Fu etken maddesinin kalibrasyon eğrisi.

7.8 İlaç (5-Fu) Yükleme Çalışmaları

İlaç taşıyıcı sistemi olarak hazırlanan bir malzemenin ne derece etkili ve faydalı olabileceği ancak hazırlanan malzemenin ilaç yükleme kapasitesinin ve ilaç salım performansının detaylı bir şekilde araştırılması ile anlaşılır. Bunun için, öncelikle bir veya daha fazla ilaç molekülü model olarak seçilir ve önemli karakteristik özellikleri (iyonik form, hidrofobisite, polarite) incelenir. Özellikleri bilinen ilaç molekülüne uygun yüzey özelliklerinde hazırlanan taşıyıcı sistemin maksimum ilaç yükleme kapasitesi için optimum ortam koşulları (süre, sıcaklık, pH, başlangıç derişimi) belirlenir. Son olarak, ilaç yüklenen malzemenin 37 °C’de farklı ortamlarda (simüle edilmiş vucut sıvısı (pH: 7.4) ve mide ortamı (pH: 1.2)) süreye bağlı olarak ilaç salım profilleri araştırılır.

Mt-Man ve Mt-Man-N₂ nano-kompozitlerinin maksimum 5-Fu yükleme kapasiteleri aşağıda verilen prosedür takip edilerek tespit edildi. Bunun için, pH (1-12), temas süresi (90-180-360-720-1440 dk) ve 5-Fu başlangıç derişimi (250-500-1000-2000-4000 mg/L) yükleme (adsorpsiyon) denemelerinde değişken parametreler olarak incelendi.

- 0.25 g Mt-Man veya Mt-Man-N₂ NK tartılarak içerisinde 500 mg/L derişiminde 50 mL 5-Fu çözeltisi bulunan behere eklendi. Başlangıç derişmi deneylerinde ise 250-500-100-2000-4000 mg/L 5-Fu çözeltilerinden 50 mL kullanıldı.
- Ortam pH’sına göre ilaç yükleme denemelerinde çözeltilerin pH’ları seyreltik HCl ve NaOH çözeltileri ile ayarlandı.
- Hazırlanan dispersiyonlar Hielscher UP400S (400 Watt, 24kHz) marka ultrasonik homojenizatör ile 80 Watt gücünde 30 sn disperse edildikten sonra 100 mL’lik kapaklı erlenlere eklendi.
- Erlenler daha sonra GFL-1086 marka-model su banyolu çalkalayıcıya yerleştirildi ve 25 °C’de 150 rpm hızda 24 saat süreyle çalkalama yapıldı.
- Çalkalama sonunda Hettich Zentifugen D-7532 santrifüj cihazı ve neodyum mıknatıslar kullanılarak 5-Fu yüklü Mt-Man partikülleri sıvı ortamdan santrifüj ve manyetik ayırma ile alındı. Geriye kalan berrak sıvı ortamdaki 5-Fu denge derişimi Shimadzu marka UV-vis Mini 1240 model ultraviyole görünür

spektrofotometresinde 265 nm dalga boyunda tayin edildi.

- UV testleri sonucunda elde edilen veriler yardımıyla Denklem 7.4 kullanılarak 5-Fu yükleme miktarı hesaplandı.

$$q_e = \frac{C_i - C_e}{m} * V \quad (7.4)$$

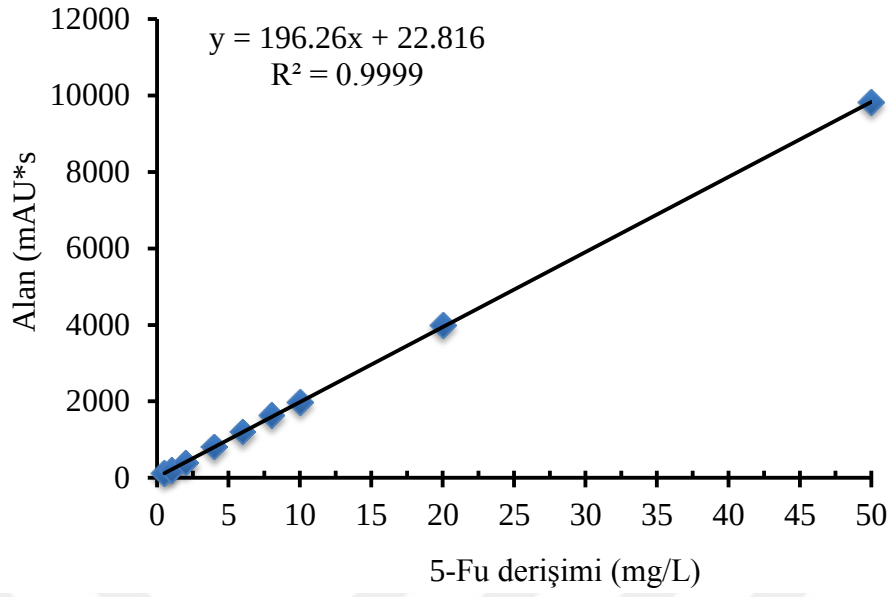
Burada, q_e : birim adsorban (Mt-Man veya Mt-Man-N₂) başına adsorplanan (yüklenen) 5-Fu miktarı (mg/g), V: çözelti hacmi (L), m: adsorban miktarı (g), C_i : 5-Fu başlangıç derişimi, C_e : 5-Fu denge derişimi.

7.9 HPLC Metot ve Validasyonu

5-Fu etken maddesinin *in vitro* salım çalışmalarındaki derişim tayini için HPLC metot ve validasyonu Agilent 1100 cihazında belirlendi. Validasyon çalışmaları ile kesinlik, tekrar edilebilirlik, tekrar elde edilebilirlik, geri elde edilebilirlik, miktar tayini limiti (LOQ) ve teşhis edilebilme limiti (LOD) gibi kriterler değerlendirildi. Agilent 1100 cihazında UV dedektör olup, C18 kolon (15 µm, 150x4.6 mm) kullanıldı. Termostable kontrollü kolon sistemine sahip olan cihaz ile 25 °C’de 1 mL/dk akış hızında ve 265 nm dalga boyunda çalışıldı. Mobil faz olarak asetronitril/su (10/90) karışımı kullanıldı (Mattos *et al.* 2013).

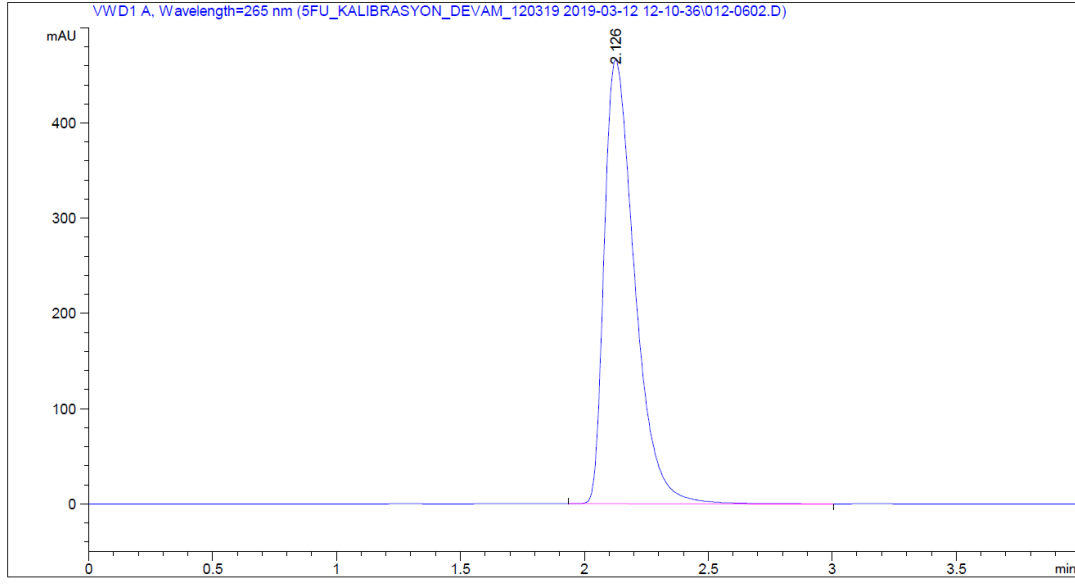
7.9.1 Doğrusallık

Doğrusallık testi, farklı derişimlerde hazırlanan çözeltilerin orantılı olup olmadığını belirlemek amacı ile yapılır (Farn *et al.* 2017). 500 mg/L 5-Fu stok çözeltisinden 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10, 20, 50 mg/L derişimlerinde 9 farklı 5-Fu çözeltisi saf su ile seyreltme yapılarak hazırlandı ve HPLC cihazında ölçümler yapıldı. Elde edilen veriler ile kalibrasyon grafiğı çizilerek kalibrasyon denklemi ve determinasyon katsayısı (r^2) belirlendi (Şekil 7.13) (Mattos *et al.* 2013).



Şekil 7.13 HPLC çalışmalarında kullanılan 5-Fu etken maddesinin kalibrasyon eğrisi.

Şekil 7.14’de daha önce UV-vis spektrofotomerede 265 nm dalga boyunda pik verdiği tespit edilen 5-Fu etken maddesinin HPLC spektrumu verilmiştir. Görüldüğü üzere 5-Fu etken maddesine ait pik 2.126 dk’da tespit edildi.



Şekil 7.14 20 mg/L derişimindeki 5-Fu çözeltisinin zamana karşı HPLC spektrumu.

7.9.2 Doğruluk ve Geri Elde Edilebilirlik

Geri elde edilebilirliğin yüzde ifadesi olan doğruluk testi ile derişimi bilinen bir numunedeki etken maddenin güven aralıkları içerisinde olup olmadığı belirlenir (ICH 2005). Üç farklı derişimdeki (2.0, 4.0 ve 6.0 mg/L) 5-Fu çözeltilerinin her birinden 5 ölçüm alınarak derişimleri HPLC ile tespit edildi ve aşağıdaki verilen Denklem 7.4 ile % geri elde edilebilirlik değerleri hesaplandı (Çizelge 7.5).

$$\% \text{ Geri elde edilebilirlik} = (K_o / K_n) \times 100 \quad (7.5)$$

Buada, K_o : Ölçülen derişim değeri, K_n : Nominal (sözde/teorik) derişim değeri (Angelo *et al.* 2016).

Çizelge 7.4 5-Fu etken maddesinin doğruluk ve geri elde edilebilirlik sonuçları.

Derişim (mg/L)	Okunan alan (mAU*s)	Hesaplanan derişim (mg/L)	Geri elde ed. (%)
2	397.6	1.910	95.48
2	398.1	1.912	95.61
2	398.2	1.913	95.63
2	398.0	1.912	95.58
2	397.8	1.911	95.53
Ortalama:			95.57
Standart sapma:			0.06
Varyasyon katsayısı (%):			0.06
4	820.1	4.062	101.56
4	819.9	4.061	101.53
4	821.3	4.069	101.71
4	820.5	4.064	101.61
4	821	4.067	101.67
Ortalama:			101.62
Standart sapma:			0.08
Varyasyon katsayısı (%):			0.07
6	1211.5	6.057	100.94
6	1209.8	6.048	100.80
6	1210.6	6.052	100.87
6	1211.2	6.055	100.92
6	1210.1	6.050	100.83
Ortalama:			100.87
Standart sapma:			0.06
Varyasyon katsayısı (%):			0.06

Çizelge 7.4’de verilen sonuçlarda da görüldüğü gibi ortalama geri elde edilebilirliğin %10 değişim aralığında ve varyasyon katsayısının ise %2’den düşük olduğu, yani kabul edilebilen sınırlar içerisinde olduğu tespit edildi.

7.9.3 Kesinlik (Tekrar Edilebilirlik & Tekrar Elde Edilebilirlik)

Validasyon testlerinde kullanılan kesinlik, bir sonucun tekrarlanabilme yeteneği veya bireysel test sonuçlarında elde edilen değerlerin birbirine yakınlığını ifade eder. Kesinlik değerlendirmesi için “tekrar edilebilirlik” ve “tekrar elde edilebilirlik” testleri yapılır (ICH 2005). Yapılan bu testler sonucunda hesaplanan varyasyon katsayısının %2’den düşük çıkması istenir ki bu durum, yöntemin kesinliğini ifade eder (Farn *et al.* 2017).

Kesinlik testi için 1 mg/L derişimindeki 5-Fu sulu çözeltisine ait bir numuneden 10 defa derişim ölçümü alındıktan sonra ortalama, standart sapma ve varyasyon katsayısı hesaplandı (Çizelge 7.5) (ICH 2005).

Çizelge 7.5 5-Fu etken maddesinin kesinlik sonuçları.

Ölçüm no	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Alan (mAU*s)	203.2	202.9	203.2	202.7	203.4	202.6	203.5	201.6	203.3	201.5
Ortalama :										202.79
Standart sapma :										0.68
Varyasyon katsayısı (%) :										0.33

Tekrar edilebilirlik çalışmasında ise stok çözeltiden iki farklı günde hazırlanan 0.5 mg/L 5-Fu numunesinin HPLC cihazında 10 defa peş peşe derişim ölçümü alındı. Daha sonra, elde edilen verilerin ortalama, standart sapma ve varyasyon katsayısı hesaplandı (Çizelge 7.6) (ICH 2005).

Çizelge 7.6 5-Fu etken maddesinin tekrar edilebilirlik sonuçları.

1. gün			2. gün		
Ölçüm no	Alan (mAU*s)	Derişim (mg/L)	Ölçüm no	Alan (mAU*s)	Derişim (mg/L)
1	117.9	0.484	1	117	0.480
2	115.6	0.473	2	117.1	0.480
3	118	0.485	3	117.2	0.481
4	118.5	0.488	4	117.3	0.481
5	118.4	0.487	5	117.3	0.481
6	118.3	0.487	6	117.3	0.481
7	118.6	0.488	7	117.4	0.482
8	116.6	0.478	8	117.4	0.482
9	115.2	0.471	9	117.5	0.482
10	117.8	0.484	10	117.5	0.482
Ortalama :		0.484	Ortalama :		0.481
Standart sapma :		0.01	Standart sapma :		0.001
Varyasyon katsayısı (%) :		1.31	Varyasyon katsayısı (%) :		0.17

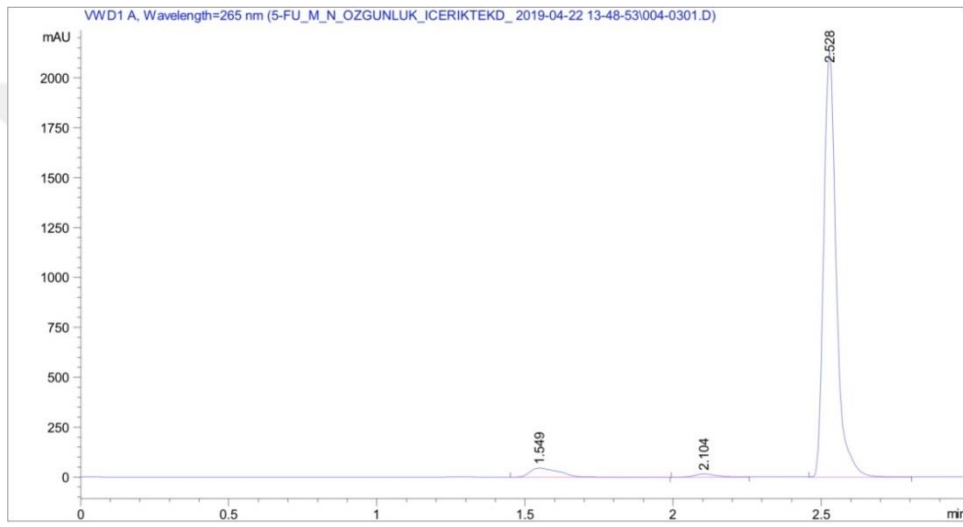
Tekrar elde edilebilirlik testinde ise stok çözeltiden seyelti olarak hazırlanan 1.0 mg/L derişimdeki 6 adet numunenin derişim ölçümü iki farklı analist tarafından yapıldı. Bu test sonucunda da yine elde edilen sonuçların ortalama, standart sapma ve varyasyon katsayısı hesaplandı (Çizelge 7.7) (ICH 2005).

Çizelge 7.7 5-Fu etken maddesinin tekrar elde edilebilirlik sonuçları.

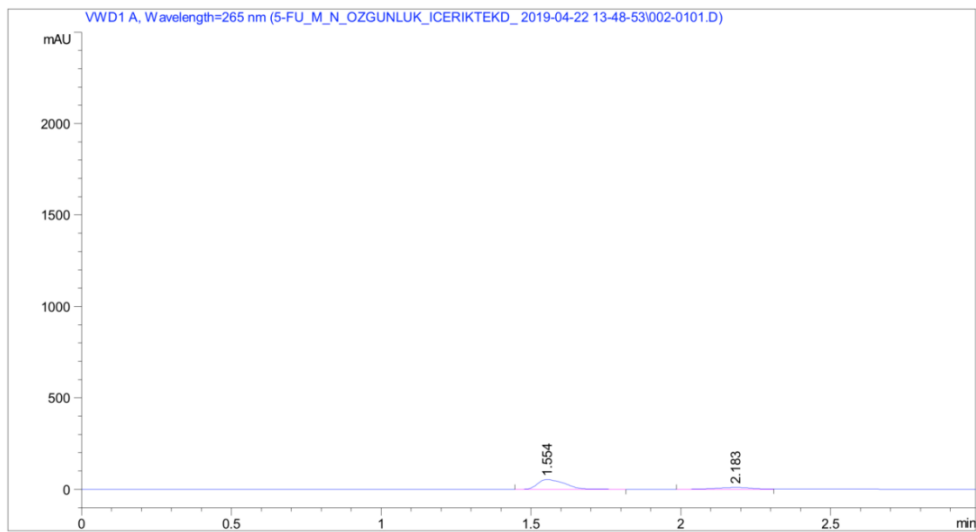
1. Analist		2. Analist	
Ölçüm No	Alan (mAU*s)	Ölçüm No	Alan (mAU*s)
1	209.3	1	203.2
2	207.1	2	207.8
3	205.1	3	209.6
4	212.9	4	210.7
5	212.1	5	207.6
6	213.9	6	207.4
Ortalama :		Ortalama :	207.7
Standart sapma :		Standart sapma :	2.57
Varyasyon katsayısı (%) :		Varyasyon katsayısı (%) :	1.24

7.9.4 Özgünlük, Seçicilik

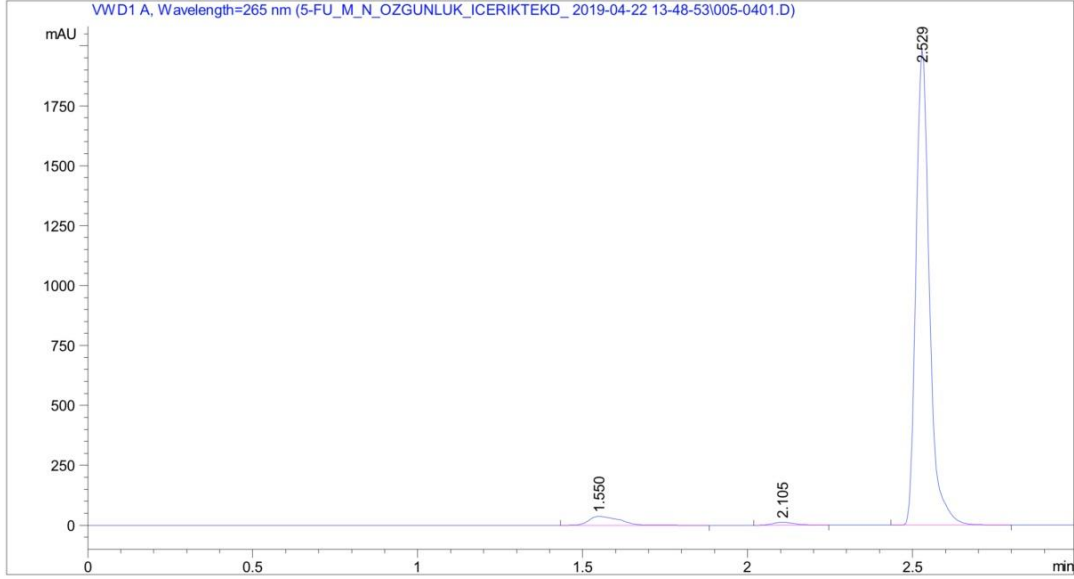
Bu yöntemde etken maddenin (5-Fu) gösterdiği pik değerlerine haricen başka maddelerin katkısının olup olmadığı tespit edilir ve HPLC çalışması ile elde edilen pikin homojenliği ile saflığı belirlenir (Santhosh *et al.* 2014). Bu test ile 5-Fu etken maddesi içermeyen boş formülasyonlar (Mt-Man, Mt-Man-N₂) ile 5-Fu içeren formülasyonların salım testleri sonucunda verdikleri pikler karşılaştırıldı (ICH 2005). Elde edilen HPLC spektrumları Şekil 7.15-18’de verilmiştir.



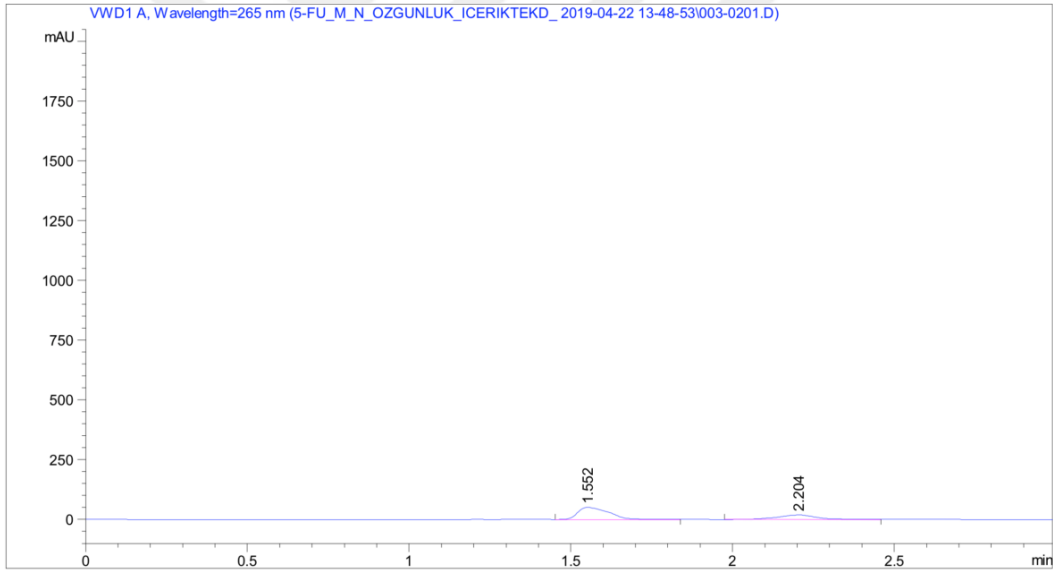
Şekil 7.15 5-Fu etken maddesi içeren Mt-Man formülasyonu HPLC spektrumu.



Şekil 7.16 5-Fu etken maddesi içermeyen Mt-Man formülasyonu HPLC spektrumu.



Şekil 7.17 5-Fu etken maddesi içeren Mt-Man-N₂ formülasyonu HPLC spektrumu.



Şekil 7.18 5-Fu etken maddesi içermeyen Mt-Man-N₂ formülasyonu HPLC spektrumu.

Şekil 7.15 ve Şekil 7.17’de görüldüğü gibi etken madde yüklü Mt-Man ve Mt-Man-N₂ formülasyonlarında tespit edilen şiddetli pik, Şekil 7.16 ve Şekil 7.18’deki ham yani 5-Fu yüklenmemiş formülasyonlarda gözlenmedi. Bu durumda, yaklaşık 2.5 dk’da görülen şiddetli pikin 5-Fu etken maddesinin varlığı ile ilişkili olduğu ve bu pikin saf haldeki ilaç taşıyıcı sistemlerden kaynaklanmadığı söylenebilir.

7.9.5 Teşhis ve Tayin Sınırları (LOD ve LOQ)

Tespit edilebilirlik sınırı olarak da ifade edilebilen “teşhis sınırı” (limit of detection: LOD), bir maddenin tayin edilebileceği en düşük derişim değeri olarak tanımlanır. En düşük derişimlerdeki numuneler ile boş numunelerin derişim ölçümleri yapılarak sinyal-gürültü oranı belirlenir ve bu oran genellikle 3:1 veya 2:1 olarak kabul edilir. Teşhis sınırı hesaplamasında aşağıda verilen Denklem 7.6 kullanılır (ICH 2005).

$$LOD = 3.3 \times (\sigma / S) \quad (7.6)$$

Burada, σ : alınan yanıtın standart sapması, S: kalibrasyon eğrisinin eğimi.

Hesaplanabilirlik limiti olarak da tanımlanan “Tayin sınırı” (limit of quantitation: LOQ) ise etken maddenin hesaplanabileceği en düşük derişim değeridir ve bu test ile detektörün hassasiyeti belirlenir. Tayin sınırı aşağıda verilen Denklem 7.7 ile hesaplanır (ICH 2005, Santhosh *et al.* 2014).

$$LOQ = 10 \times (\sigma / S) \quad (7.7)$$

Burada, σ : alınan yanıtın standart sapması, S: kalibrasyon eğrisinin eğimi.

Yapılan testler sonucunda teşhis ve tayin sınırları sırası ile 0.026 ± 0.004 ve 0.081 ± 0.05 olarak bulundu.

7.9.6 Dayanıklılık

Etken maddenin (5-Fu) 0.5 mg/L derişimindeki çözeltisine ait bir numunenin 0.25., 0.5., 1., 2., 24. ve 48. saatlerde HPLC ölçümleri alınarak derişimde değışiklik olup olmadığı belirlendi (ICH 2005).

Çizelge 7.8 5-Fu etken maddesinin dayanıklılık sonuçları.

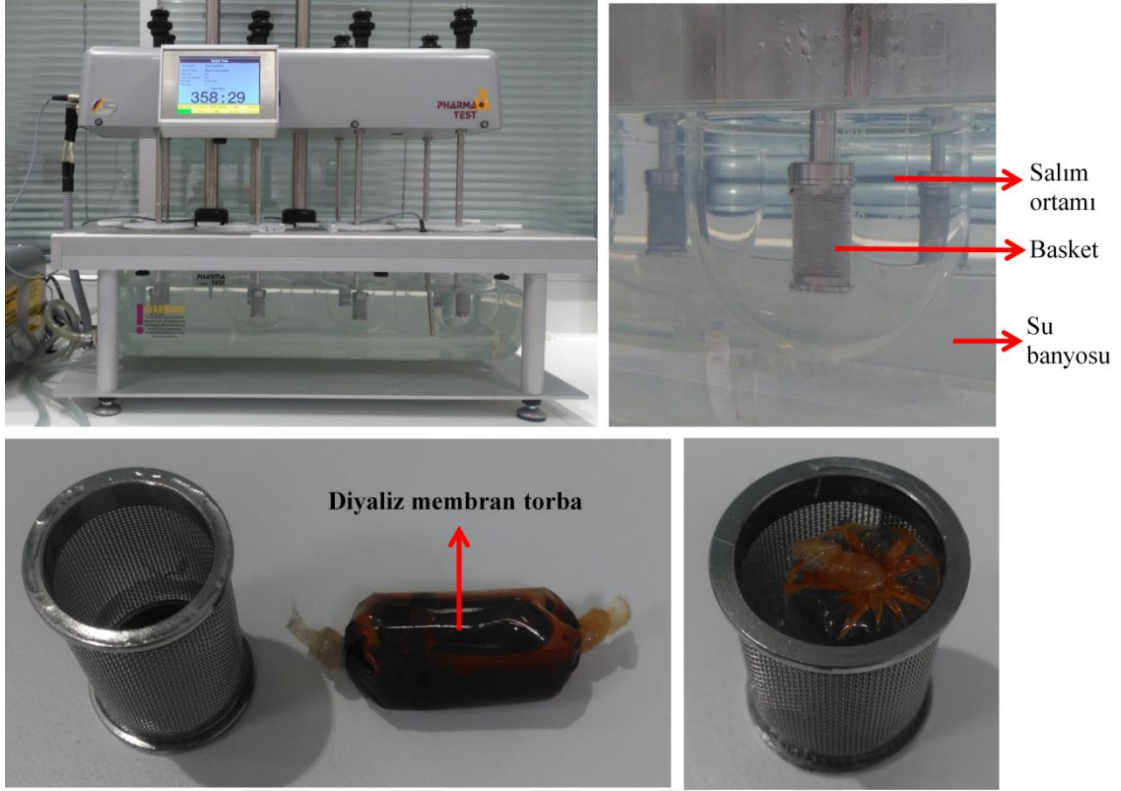
Süre (saat)	0	0.25	0.5	1	2	24	48
Derişim (mg/L)	0.484	0.473	0.487	0.487	0.488	0.481	0.504
Standart sapma :							0.009

Çizelge 7.8’de verilen değerlere göre 5-Fu etken maddesinin derişiminde ilk 24 saate kadar ciddi değişim olmadığı, ancak 48. saat sonunda çok az miktarda artış olduğu tespit edildi. Bu sonuca göre, deneysel çalışmalarda kullanılacak olan 5-Fu çözeltileri maksimum 24 saat bekletildi ve bu süreci aşan çözeltiler kullanılmadı. Ayrıca, deneyler süresince kullanılacak olan 5-Fu çözeltileri karanlık ve soğuk ortamda saklandı.

7.10 *In vitro* Salım Çalışmaları

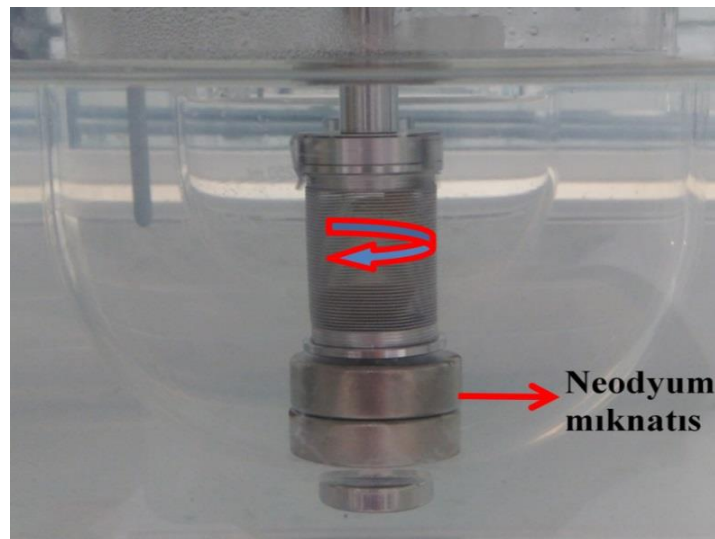
Nano-kompozitlerin *in vitro* salım profilleri fosfat tamponu (PBS, pH: 7.4) ve simüle edilmiş mide sıvısı (80 mL 1.0 N HCl, 2.0 g NaCl, k.m. 500 mL saf su: pH: 1.2) salım ortamlarında tespit edildi. Bunun için USB apparatus 1 yöntemi (basket yöntemi) kullanıldı. Takip edilen prosedür özetle aşağıdaki gibidir (Luo *et al.* 2016, Kevadiya *et al.* 2012).

- 5-Fu yüklü 0.5 g nano-kompozit, içerisinde 5 mL PBS (pH 7.4) bulunan diyaliz mebran torbasına (Serva, MW: 12000-14000 Dalton) eklenerek disperse edildi.
- Diyaliz torbaları daha sonra basketlere yerleştirildi ve herbir basket Pharma Test marka PTWS x20 model dissolüsyon cihazının (Şekil 7.19) karıştırıcı millerine monte edildi. Basketler daha sonra içerisinde 500 mL salım ortamı bulunan beherlere daldırıldı ve 37 ± 0.5 °C’de 100 rpm hızda 24 saat sürecek olan *in vitro* salım başlatıldı.
- Önceden belirlenmiş sürelerde (0.5., 1., 2., 3., 4., 5., 6., 8., 12. ve 24. saat) sistemden her seferinde 1.0 mL’lik örnekler alınarak, HPLC cihazında 265 nm dalga boyunda 5-Fu derişim ölçümü yapıldı.
- Yapılan her salım çalışması 3 defa tekrar edildi ve çıkan sonuçların ortalaması alındı.



Şekil 7.19 *İn vitro* salım çalışmalarında kullanılan dissolüsyon cihazı ve aparatları.

Devam eden salım çalışmalarında ayrıca alternatif manyetik alanın 5-Fu salım profiline etkisini incelemek amacı ile salım ortamı içerisine Şekil 7.20’de gösterildiği gibi sabit duracak şekilde neodyum mıknatıslar yerleştirildi. Bu şekilde diyaliz torbadaki 5-Fu yüklü partiküllerin harici manyetik alan etkisinde koordine edilmesi sağlandı.



Şekil 7.20 *İn vitro* salım çalışmalarında manyetik alan uygulama yöntemi.

7.11 *In Vitro* Salım Kinetikleri

Mt-Man ve Mt-Man-N₂ ürünlerinden 5-Fu salımı kinetiğinin açıklanabilmesi amacı ile salım sonuçları birkaç farklı kinetik model kullanılarak değerlendirildi. Kullanılan modellere ait eşitlikler (Denklem 7.8-7.12) aşağıda verilmiştir.

i) *Sıfırıncı dereceden eşitlik*

$$M_t / M_{\infty} = k_0 \cdot t \quad (7.8)$$

Burada, M_t ve M_{∞} sırasıyla “ t ” ve denge anındaki ilaç salımı, k_0 : sıfırıncı derece salım hız sabiti (Sood and Panchagnula 1998).

ii) *Birinci dereceden eşitlik*

Bu model, derişime bağılı olarak değişen salımı tanımlar ve zamana karşı kalan kümülatif yüzde ilacın logaritması olarak temsil edilir (Abdel Moamen *et al.* 2016).

$$\ln(1 - (M_t / M_{\infty})) = -k_1 \cdot t \quad (7.9)$$

Burada, k_1 : birinci dereceden salım hız sabiti.

iii) *Higuchi eşitliği*

Bu model, zamanın kareköküne karşı salınan ilacın kümülatif yüzdesi olarak temsil edilir.

$$M_t / M_{\infty} = k_H \cdot t^{1/2} \quad (7.10)$$

Burada, k_H : Higuchi salım hız kinetiği (Higuchi 1963).

iv) *Hixson-Crowell modeli*

$$1 - (1 - M_t / M_{\infty})^{1/3} = -k_{HC} \cdot t \quad (7.11)$$

Burada, k_{HC} : Hixson-Crowell salım hız sabiti (Hixson and Crowell 1931).

v) *Korsmeyer-Peppas modeli*

$$M_t / M_{\infty} = k_{KP}(t)^n \quad (7.12)$$

Burada, k_{KP} : geometrik ve yapısal karakteristiğe bağlı olan sabit, n : salım mekanizmasını gösteren sabit (Ritger and Peppas 1987).

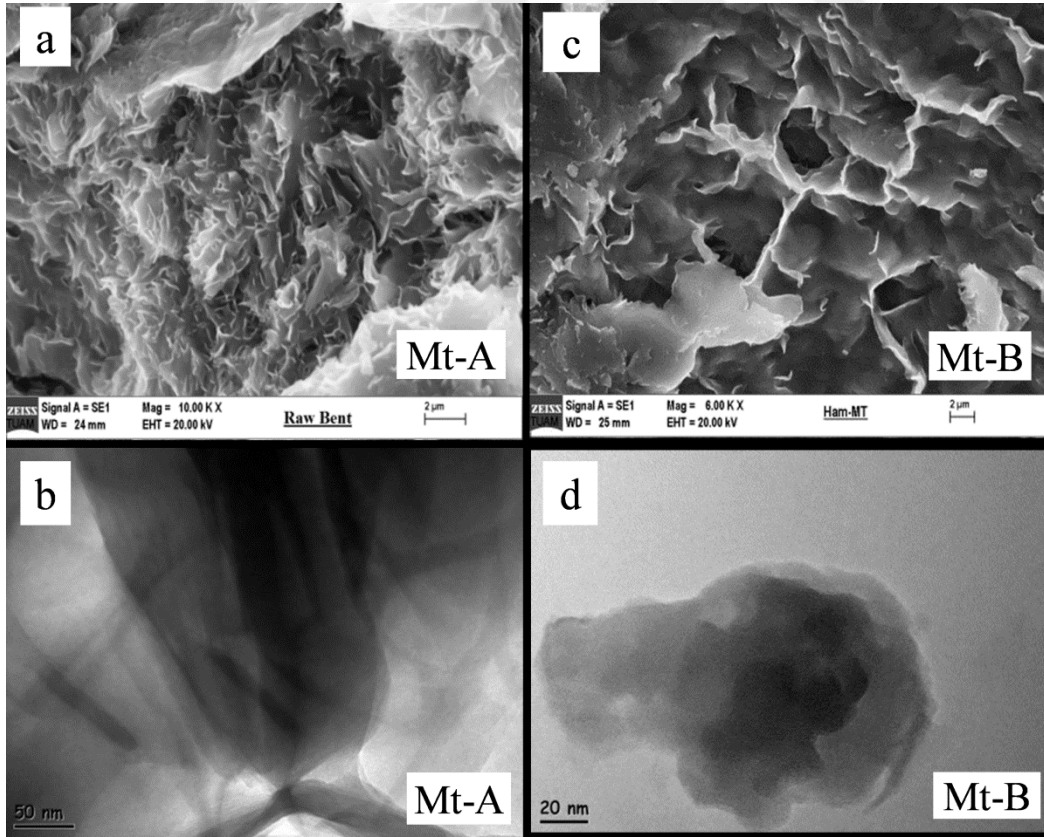
$n < 0.5$ olursa gözenekler yoluyla ilaç difüzyon kontrollü salım, $n > 1$ ise taşıyıcı sistemin çözünmesi ve $0.5 < n < 1$ ise ilaç difüzyonu ve taşıyıcı sistem çözünmesi mekanizmasından bahsedilir (Luo *et al.* 2016, Kevadiya *et al.* 2012).

8. BULGULAR ve TARTIŞMA

8.1 Kil Zenginleştirme Sonuçları ve Organo-Mt Karakterizasyonu

8.1.1 Topoğrafya ve Minerolojik Analizler (XRD)

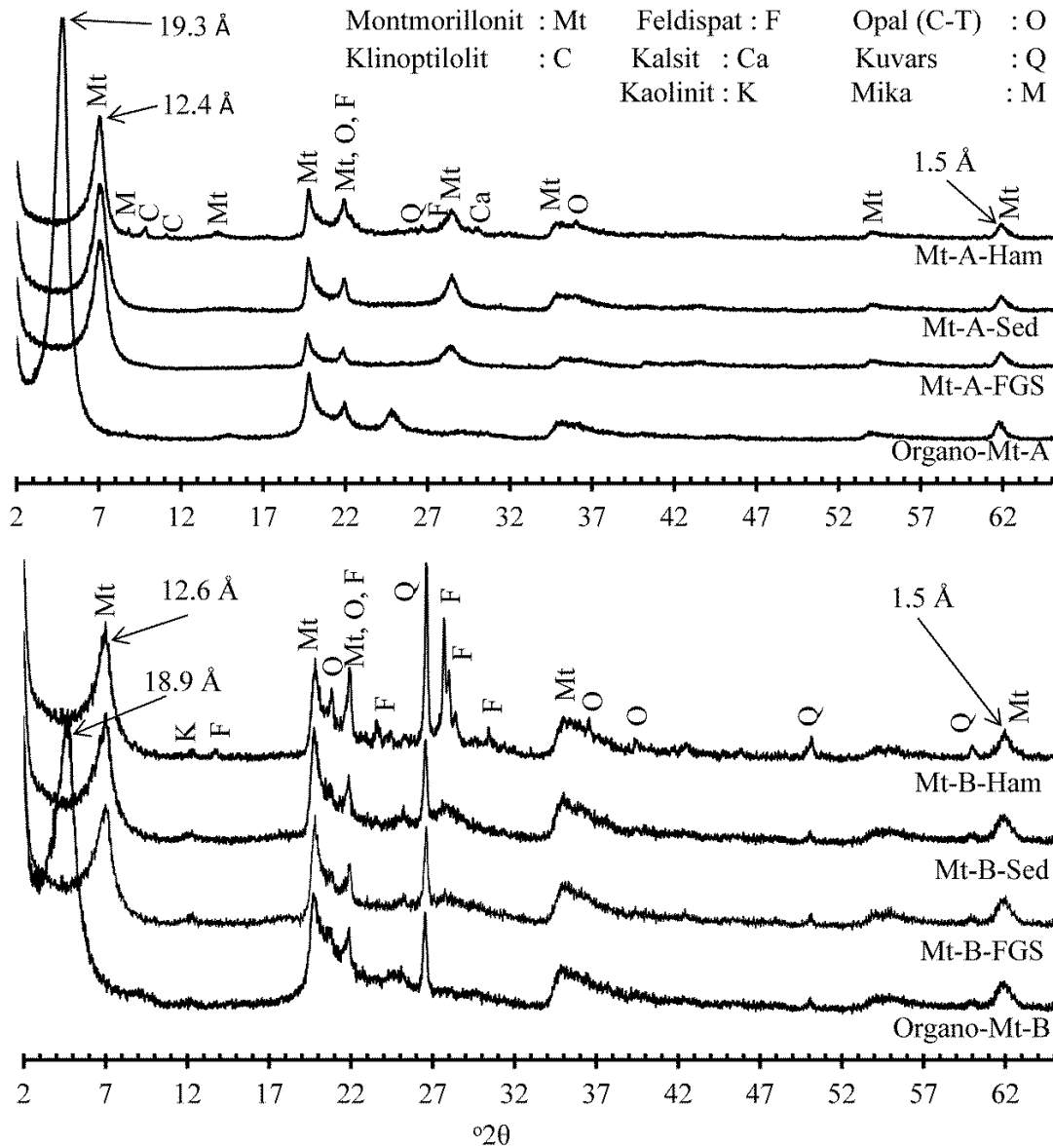
Montmorillonit (Mt) kili elektron mikroskobu ile incelendiğinde genellikle bal peteği, mısır gevreği, yaprağımsı ve rozetimsi görünümü andıran bir morfoloji sergiler (Karakaya 2006, Keller *et al.* 1986). Şekil 8.1 a, c'deki SEM görüntülerinde Mt killерinin pürüzsüz yüzeylere sahip tane agregatlarından oluştuğu ve kıvrımlı kenarları ile yaprağımsı-tabakalı bir morfolojiye sahip oldukları tespit edildi. TEM fotoğrafları (Şekil 8.1 b, d) ise, numunelerin paralel ve düz yüzeylere sahip ardışık tabakalardan oluşan çok katmanlı bir yapıya sahip olduğunu gösterdi. Kil karakterizasyonu için yapılan diğer analizlere sonuçlar ve tartışma bölümünde yer verildi.



Şekil 8.1 Mt killерinin SEM (a, c) ve TEM (b, d) görüntüleri.

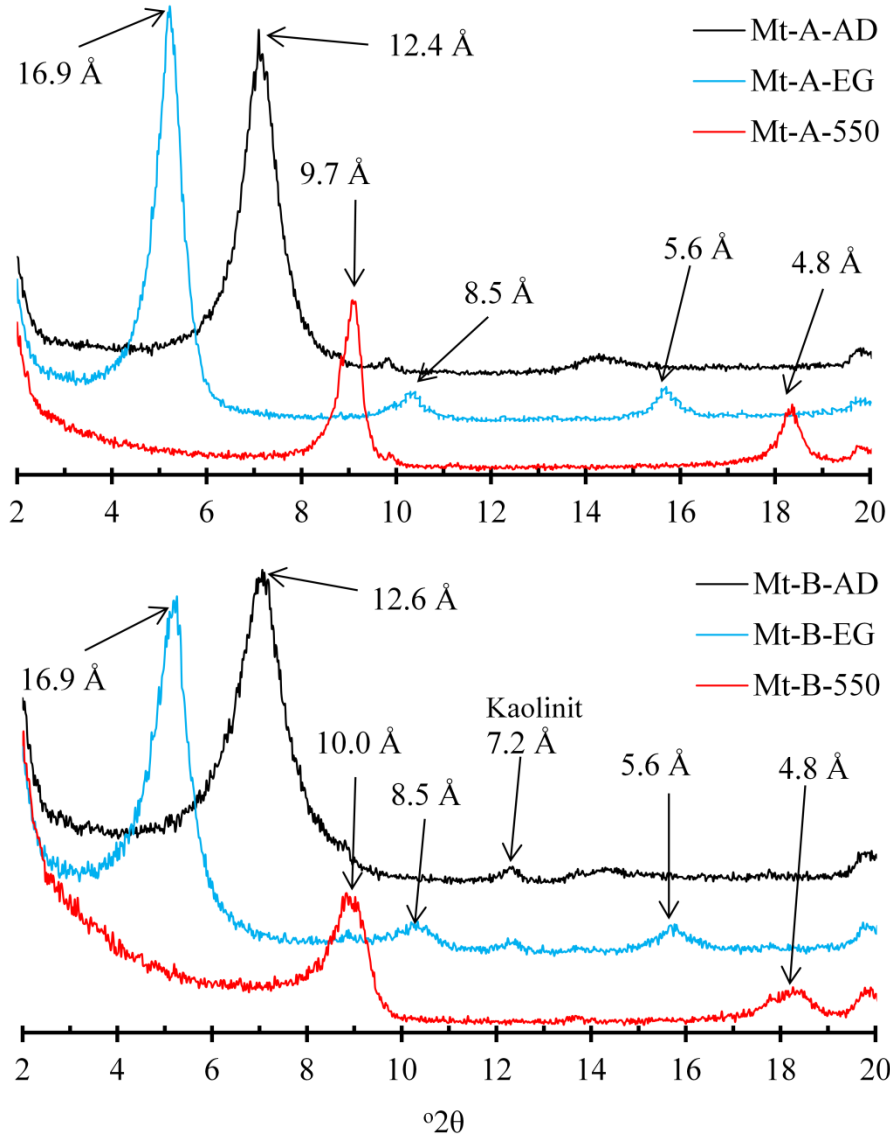
XRD diyagramları (Şekil 8.2), ham kil numunelerinin çoğunlukta montmorillonit (Mt) mineralinden oluştuğu ve bununla birlikte az miktarlarda feldispat, kalsit, kuvars, opal (C-T), klinoptilolit (zeolit), mika ve çok az miktarda kaolinit (sadece Mt-B örneğinde) gibi gang mineralleri içerdiğini ortaya koydu. Organo-Mt dışındaki Mt-A örnekleri, 12.4 Å bazal boşluk (d_{001}) ile 2θ : 7.07°'de karakteristik yansımaları göstererek Na^+ kationunca zengin Mt minerallerinin varlığını doğruladı (Brown and Brindley 1980, Hayakawa *et al.* 2016). Mt-B, Mt-A'ya kıyasla 12.6 Å bazal boşluk (d_{001}) ile 2θ : 7.01°'de benzer fakat daha geniş bir yansıma gösterdi. Geniş yansımalar Ca^{2+} kationlarının baskınlığından kaynaklanmış olabilir. Mt-B'nin yansıma şiddetleri göz önüne alındığında Mt-A'dan daha yüksek oranda gang mineralleri (özellikle feldispat ve kuvars) içerdiği söylenebilir. Örneklerin d_{060} değerleri (1.5 Å), her iki kilin de dioktahedral simektitlerden (montmorillonit, nontronite, beidellit) oluştuğunu gösterdi (Grim 1968). Bununla birlikte, her iki örnek de Wyoming bentonitlerine benzer mineralojik özellikler sergiledi (Tabak *et al.* 2007).

Gang minerallerinin hemen hemen tamamı sedimantasyon ve FGS ile ham Mt-A'dan uzaklaştırıldı (Şekil 8.2). Ancak, Mt-B için sonuç biraz daha farklı oldu ve bir miktar kuvars ve çok az miktarda kaolinitin zenginleştirme sonrası Mt-B-Sed ve Mt-B-FGS ürünlerinde kaldığı tespit edildi. Bu durum, 5 µm'den daha küçük bir boyuta sahip tanelerinin su içerisinde kil taneleri gibi askıda kalarak zenginleştirilmiş ürün tarafına geçmesi ile açıklanabilir. XRD cihazı tarafından tespit edilemeyen çok az miktarda (< %5) bu tür küçük tanecikler Mt-A-Sed ve Mt-A-FGS ürünlerinde de kalmış olabilir. Saflaştırma dereceleri göz önüne alındığında, XRD verileri her iki kil için de sedimantasyon ve FGS teknikleri arasında anlamlı bir fark göstermedi. Organo-Mt XRD verileri aynı zamanda flotasyon ile zenginleştirilmiş killerin saflaştırma derecelerini göstermektedir. Kullanılan bu teknikte de yine diğer zenginleştirme teknikleri ile her iki kil örneği için de aynı sonuçlar elde edildi.



Şekil 8.2 Ham, zenginleştirilmiş ve organo killerin XRD diyagramları.

%100 KDK derişiminde CTAB ile hazırlanan organo-Mt XRD diyagramlarında (Şekil 8.2), d_{001} bazal boşluğun Mt-A için 19.3 Å'a ($2\theta=4.58^\circ$) ve Mt-B için de 18.9 Å'a ($2\theta=4.69^\circ$) kadar genişlediği tespit edildi. Bu durum, büyük boyutlu CTA^+ iyonlarının kil tabaka aralarındaki katyonlar (Na, K, Mg, Ca) ile yer değiştirmesi sonucu ile açıklanabilir. %100 KDK derişiminde CTAB ile modifiye edilen organo-Mt için benzer sonuçlar diğer araştırma ekipleri tarafından da bildirilmiştir (Haloi *et al.* 2013, Yılmaz and Yapar 2004). Lee ve Kim (2002), %50'den %150 KDK derişimine kadar olan CTA^+ yüklemelerinde Mt kil tabaka aralarında iki tabakalı (bilayer) CTA^+ adsorpsiyonunun (17-18 Å) oluştuğunu bildirmiştir.



Şekil 8.3 Yönlendirilmiş killerin XRD diyagramları. AD: havada kurutulmuş, EG: etilenglikol ile doyurulmuş, 550: ısıtılmış Mt kil örnekleri.

Yönlendirilmiş örneklerden elde edilen karakteristik XRD sonuçları her iki kil örneğinin de smektit mineralleri (Mt) ile domine edildiğini gösterdi (Şekil 8.3). Her iki kil örneğinin de d_{001} bazal boşluğu etilen glikol (EG) muamelesinden sonra 16.9 Å'a genişledi. 550 °C'de ısıtıldıktan sonra ise d_{001} bazal boşluk Mt-A için 9.7 Å ve Mt-B için 10.0 Å'a çöktü. Yönlendirilmiş numunelerin d_{001} değerlerindeki kaymalar esas olarak değiştirilebilir katyonların türüne ve tabaka yükünün büyüklüğü ile lokalizasyonuna dayanmaktadır (Harward and Brindley 1965). Havada kurutulmuş numunelerin (Mt-A-AD, Mt-B-AD) bazal yansımaları (12.4-12.6 Å) değiştirilebilen katyonlar olarak Na^+ iyonlarının baskınlığını gösterir. Bent-B'nin daha yaygın pikleri, önemli miktarlarda iki

değerli Ca^{2+} iyonlarının varlığını gösterir. Bununla birlikte, EG ile doyurulmuş (Mt-A-EG, Mt-B-EG) örneklerinin sergilediği d_{002} (8.5 Å) ve d_{003} (5.6 Å) yansımalar örneklerde önemli miktarlarda arakatmanlı başka minerallerin (interstratified minerals) olmadığını gösterdi (Kaufhold *et al.* 2019).

8.1.2 Kimyasal Analizler (XRF)

XRF analiz verileri (Çizelge 8.1), örneklerin kil mineralleri varlığını gösteren yüksek oranda silisyum ve alüminyum oksit (toplamda $\geq \%80$) içerdiğini gösterdi. $(\text{Na}_2\text{O}+\text{K}_2\text{O})/(\text{CaO}+\text{MgO})$ oranları Mt-A-Sed ve Mt-B-Sed için sırasıyla 0.67 ve 0.58 olarak hesaplandı. 0.33'ten yüksek bir oran, her iki örneğin da ara tip ve sodyum Mt olduğuna dair bir işarettir (Yüce and Güney 2014).

Çizelge 8.1 Ham ve zenginleştirilmiş killerin kimyasal analiz (XRF) sonuçları.

Bileşen	Miktar, %					
	Mt-A-Ham	Mt-A-Sed	Mt-A-FGS	Mt-B-Ham	Mt-B-Sed	Mt-B-FGS
SiO_2	62.23	62.19	61.18	60.32	60.63	60.45
Al_2O_3	19.06	20.2	20.17	17.7	17.61	17.58
Fe_2O_3	3.63	3.99	4.16	5.77	7.21	7.35
MgO	2.7	2.93	2.83	2.89	2.69	2.54
Na_2O	2.61	2.02	2.13	2.46	1.03	1.23
CaO	2.05	0.74	0.61	1.78	1.04	1.15
K_2O	0.65	0.44	0.47	1.30	1.14	1.21
KK*	6.30	7.0	7.50	5.87	7.18	6.92

KK*: kızdırma kaybı

Saflaştırılmış örneklerdeki Ca oranının yüksek orandaki düşüşü kalsit minerallerinin ham numunelerden uzaklaştırıldığını gösterir. Özellikle Mt-B-Ham örneğinde olduğu gibi, zenginleştirme işleminden sonra Na_2O içeriğindeki azalma ise Na^+ bakımından zengin feldispat (anorthoclase) minerallerinin uzaklaştırılması ile açıklanabilir. Elde edilen bu sonuçlar da yine XRD verileri ile uyum içerisindedir.

8.1.3 Katyon Değişim Kapasitesi (KDK) ve Serbest Şişme Hacmi (SSH)

Ham ve zenginleştirilmiş killerin KDK ve SSH verileri Çizelge 8.2'de verilmiştir. Ham killerin verileri göz önüne alındığında, Mt-B kilinin Mt-A kilinden çok daha fazla gang minerali içerdiği anlaşılmaktadır. Zenginleştirme işlemlerinden sonra her iki numunenin de KDK'sı yakın değerlere ulaştı.

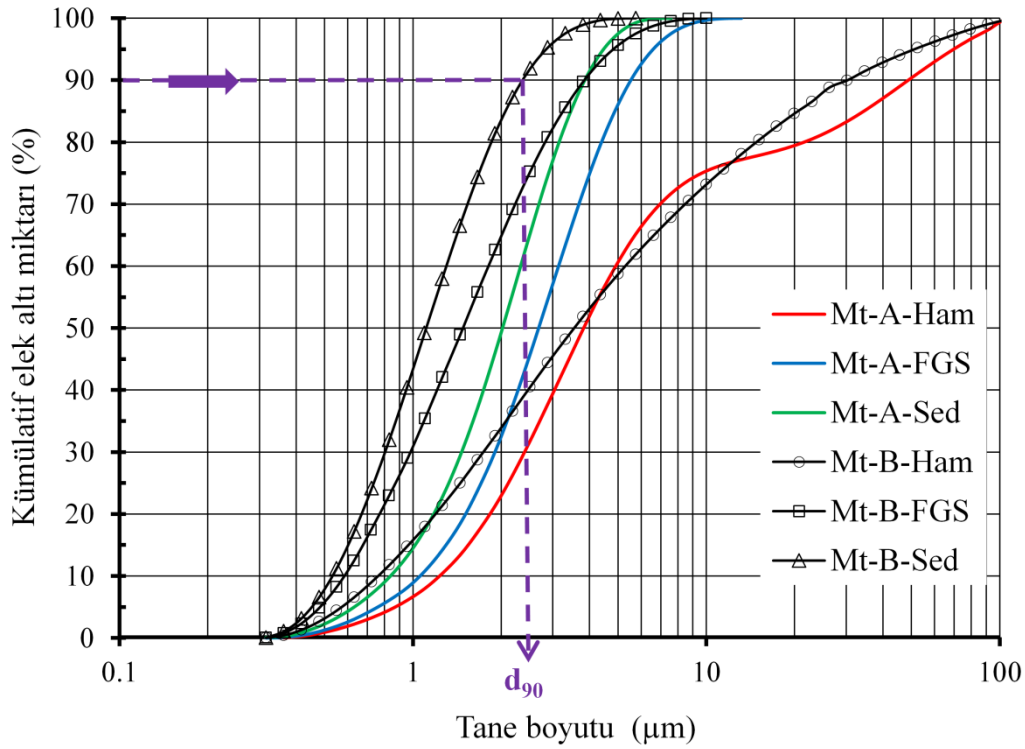
Çizelge 8.2 Ham ve zenginleştirilmiş Mt killerin KDK ve SSH değerleri.

Ürün	KDK (meq/100 g)	SSH (mL/g)
Mt-A-Ham	80.0	25
Mt-A-FGS	92.5	27
Mt-A-Sed	95.0	27
Mt-B-Ham	60.0	9
Mt-B-FGS	87.5	11
Mt-B-Sed	90.0	11

Zenginleştirme işlemlerinden sonra bile Mt-A kili Mt-B'ye kıyasla oldukça yüksek SSH değerleri verdi. Bu durum, Mt-B kilinin Mt-A kiline göre tabaka aralarındaki daha yüksek Ca^{2+} ve daha düşük Na^+ içeriği (Çizelge 8.1) ile açıklanabilir (Moore and Reynolds 1997). KDK ve SSH analiz sonuçları zenginleştirme işlemlerinin başarılı bir şekilde yapıldığını göstermekle birlikte XRD verileri ile de iyi bir uyum içinde kaldı.

8.1.4 Tane Boyutu Dağılımları

Tane boyutu dağılımları (Şekil 8.4), ham kil örneklerinde hacimce yaklaşık %20-25 miktarında olan ve gang minerallerine atfedilebilecek 10 μm 'den büyük tanelerin olduğunu ortaya koydu. Beklendiği gibi, bütün zenginleştirilmiş kil örnekleri ham örneklere göre daha dar boyut dağılımları (0.3-10.0 μm aralığında) gösterdi. Shah vd. (2013), bu hususta yakın sonuçlar bildirmiş ve sedimentasyon yoluyla saflaştırılmış bentonitin (Mt) tane boyut dağılımının 0.3-7.5 μm arasında olduğunu rapor etmiştir.



Şekil 8.4 Ham ve zenginleştirilmiş killerin tane boyut dağılımları.

Kil örneklerinin d_{10} , d_{50} ve d_{90} değerleri Çizelge 8.3'te verilmiştir. Bu değerler, numunedeki belirli bir tane boyutundan daha küçük olan tanelerin kümülatif hacimlerini (%10-50-90) gösterir. Örneğin, Mt-A-Sed'in d_{90} değeri, numunenin %90'ının 3.85 μm 'den küçük boyuta sahip tanelerden oluştuğu anlamına gelir. Saflaştırılmış killerin çoğunlukta $< 5 \mu\text{m}$ tanelerden oluştuğu tespit edildi ve bu sonuç kil minerallerinin tanımı ile iyi bir uyum içindedir (Lagaly and Dekany 2013). Her iki kil örneği için de minimum tane boyutunun 300 nm civarında olduğu tespit edildi ve bu da killerin kısmen mikron altı tanelerden oluştuğunu göstermiş oldu.

Çizelge 8.3 Ham ve zenginleştirilmiş killerin tane boyut dağılımları.

Ürün	d_{10} (μm)	d_{50} (μm)	d_{90} (μm)
Mt-A-Ham	1.23	3.82	48.79
Mt-A-Sed	0.84	2.02	3.85
Mt-A-FGS	1.06	2.69	5.34
Mt-B-Ham	0.78	3.54	30.27
Mt-B-Sed	0.53	1.11	2.36
Mt-B-FGS	0.58	1.48	3.84

Şekil 8.4 ve Çizelge 8.3'te açıkça görüldüğü gibi, FGS ile karşılaştırıldığında, sedimentasyon ürünleri az bir fark ile daha dar tane boyutu dağılımları sergiledi. Veriler aynı zamanda zenginleştirme tekniklerinin tane boyutu farkına göre ayırma yaparak çalıştığını gösterdi. Bununla birlikte, söz konusu parametrelerde kullanılan her iki teknik için de tane boyutu 5 µm'den küçük olan mineral tanelerinin uzaklaştırılmasının oldukça zor olacağı anlaşıldı. Tane boyut analizleri yüksek derecede aglomera olan organo-Mt örneklerine doğru sonuç alınamayacağı için yapılmadı.

8.1.5 Zenginleştirme Verimleri

Sedimentasyon ve FGS teknikleri kullanılarak yapılan kil zenginleştirme denemelerinden sonra elde edilen verimler zenginleştirme sonrası elde edilen ürünün beslenen ürüne ağırlıkça yüzde oranının hesaplanması ile elde edildi (Çizelge 8.4). Mt-B örneğindeki daha yüksek gang mineral içeriği daha düşük seviyelerde verim ile sonuçlandı ve bu durum XRD, CEC ve XRF sonuçları ile tam olarak uyum içerisindedir. Saflaştırma seviyeleri hemen hemen aynı olmasına rağmen, sedimentasyon tekniği ile karşılaştırıldığında FGS ile her iki kil için de çok daha yüksek verimler elde edildi. Bu nedenle, ham Mt killeri (bentonit kayaçlarını) ve diğer kil cevherlerini daha kısa sürede ve daha yüksek verimle zenginleştirmek (saflaştırmak) için FGS kullanmak daha iyi bir seçim olacaktır.

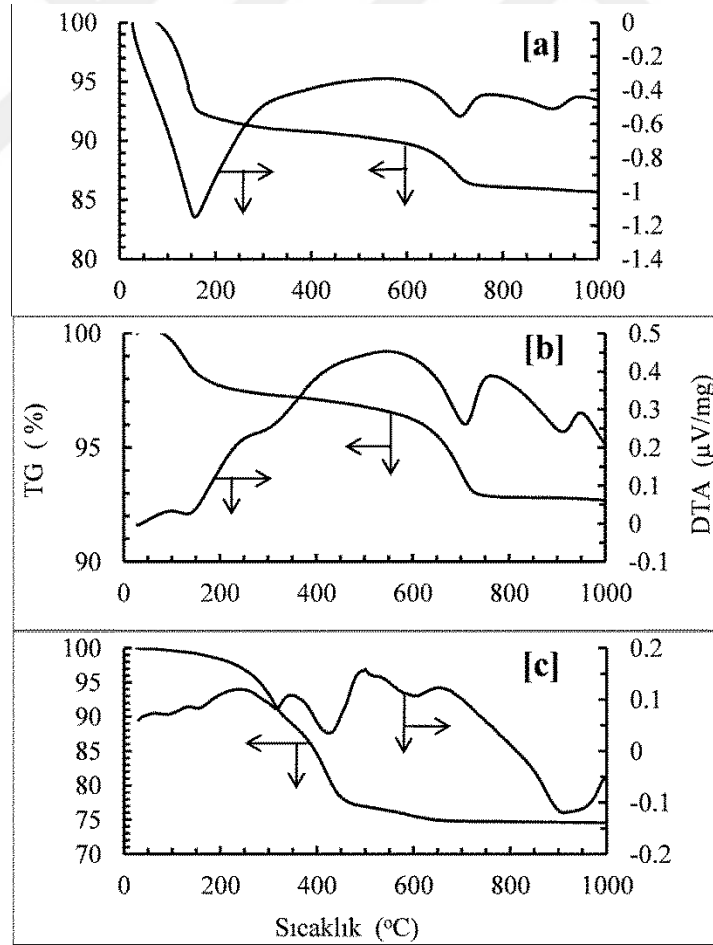
Çizelge 8.4 Saflaştırılmış killerin zenginleştirme verimleri

Ürün	Verim (%)
Mt-A-Sed	67.50
Mt-A-FGS	81.25
Mt-B-Sed	45.00
Mt-B-FGS	68.75

Modifikasyon sonrası toplam kütle miktarı ortama eklenen CTAB yüzey aktif maddesi ve filtrasyon kayıpları sebebi ile değiştiği için flotasyon ile yapılan zenginleştirme denemelerinde verim hesaplanmadı.

8.1.6 Diferansiyel Termal ve Termogravimetrik Analizler (DTA-TG)

DTA-TG diyagramları (Şekil 8.5) Mt kil örneklerinin 150 °C' de yoğun endotermik reaksiyon verdiğini gösterdi. Bu durum, kilin yüzeyleri ve tabaka aralarındaki fiziksel olarak bağlanan su moleküllerinin buharlaşması ile ilişkilidir (Velde 1992). 700 °C' de gözlenen ikinci endotermik pik Mt kil tabakaları dehidroksilasyonu ile yapısal su kaybı ile ilişkilidir. 900 °C'deki endotermik pik ise faz dönüşümleri ve kil mineral yapısının bozulması ile ilişkilidir (Bulut *et al.* 2009). Ham Mt kilinin TG eğrisi incelendiğinde, ilk kütle kaybının 78-160 °C arasında %7-8 ve ikinci kütle kaybının ise 625-725 °C arasında %2-3 seviyelerinde olduğu tespit edildi. Mt-A-Ham'a kıyasla, Mt-A-Sed örneği 80-170 °C arasında yaklaşık %3 daha düşük kütle kaybı gösterdi (Şekil 8.5b) ve bu durum numunedeki düşük miktardaki nemden kalsit minerallerinden kaynaklanmış olabilir. İkinci aşamada ise kütle kaybı hemen hemen aynı kaldı.

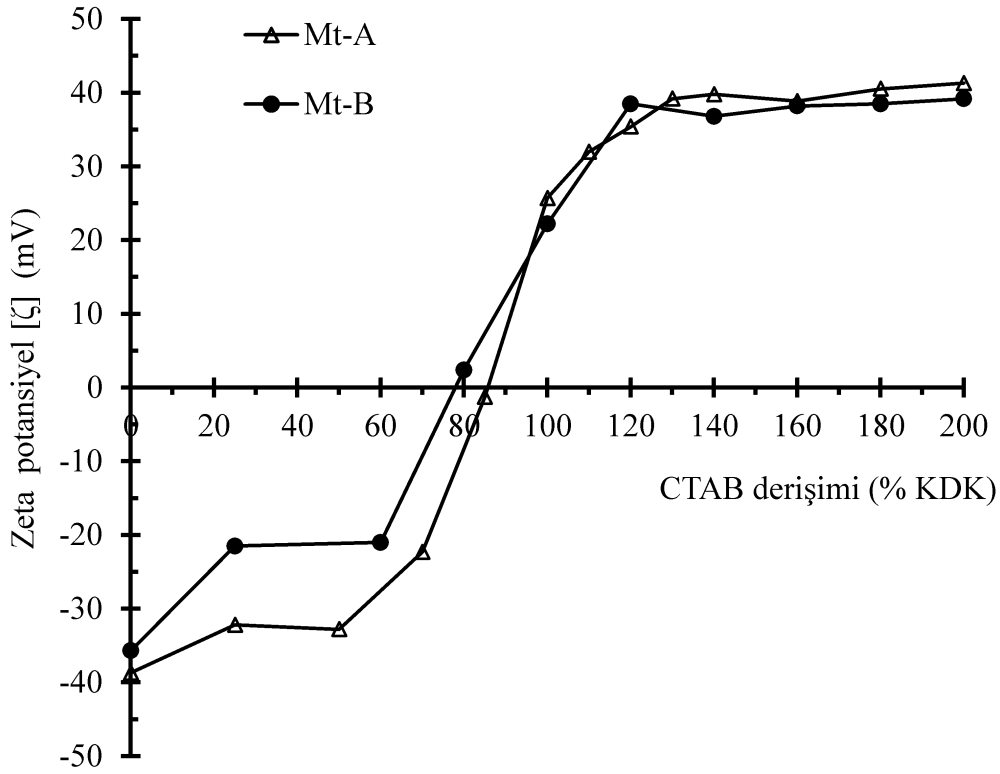


Şekil 8.5 DTA-TG diyagramları; Mt-A-Ham (a), Mt-A-Sed (b) ve Organo-Mt-A (c).

Organo-Mt-A'ya ait DTA diyagramı (Şekil 8.5c), buharlaşma nedeniyle serbest su moleküllerinin salınmasına bağlı olan yaklaşık 90 °C ve 150 °C'de ilk küçük endotermik pikleri gösterdi. 310 °C civarında görülen ikinci endotermik pik, CTA^+ iyonlarının ve bunların kil yüzeyine adsorbe olan misellerinin ayrışması ile ilgilidir (Houhoune *et al.* 2016). 420 °C civarındaki üçüncü endotermik pik, kilin tabaka aralarındaki CTA^+ moleküllerinin ayrışmasına atfedilir (Majdan *et al.* 2010). 600 °C ve 900 °C civarındaki son endotermik pikler ise kil tabakalarının dehidroksilasyonu ve kil minerallerinin faz dönüşümleri ile ilişkilidir. Organo-Mt-A TG diyagramı (Şekil 8.5c), 200 °C ile 640 °C arasında ilave bir ağırlık kaybı (%21.7) gösterdi. Bu durum, kil yüzeylerinde ve tabaka aralarında adsorplanan CTA^+ moleküllerinin ayrılarak yapıdan uzaklaşması ile ilişkilidir.

8.1.7 CTAB Derişimine Bağlı Zeta Potansiyel Profilleri

Sedimentasyon ile saflaştırılmış killerin zeta potansiyel (ζ) profilleri (Şekil 8.6), yüzey elektro kinetiğinin CTAB derişimine büyük ölçüde bağlı olduğunu ortaya koydu. Bilindiği gibi, Mt kilinin ζ 'i doğal pH'da negatif değere sahiptir. Şekilde %0 KDK noktası CTAB ile modifiye edilmemiş Mt killerin ζ 'ini gösterirken, ölçülen değerlerin (Mt-A-Sed: -38.7 mV ve Mt-B-Sed: -35.7 mV) diğer çalışmalarla uyum içinde olduğu tespit edildi (Barany *et al.* 2015, Zhang *et al.* 2014). Mt-A ve Mt-B killeri yakın ζ profilleri sergiledi ve her ikisinin de ζ 'i artan CTAB derişimi ile pozitif değerlere doğru çarpıcı bir şekilde değişti. CTAB derişiminin %100 KDK değerine henüz ulaşmadan yüzeyde gerçekleşen büyük ζ değişimi, CTA^+ iyonlarının kil tabaka aralarına girerken (interkalasyon) aynı zamanda kil tabakalarının dış yüzeylerine de adsorplanması ile açıklanabilir. Bununla birlikte, modifikasyonun erken aşamalarında CTA^+ iyonlarının dış yüzeylerdeki adsorpsiyonunun interkalasyondan daha kolay ve hızlı olduğu söylenebilir.



Şekil 8.6 Mt-A ve Mt-B killerinin CTAB derişimine bağı zeta potansiyel profilleri.

Şekil 8.6'da açıkça görüldüğü gibi, Mt-A ve Mt-B killerin yüzeyleri sırasıyla %78 KDK (0.68 mmol/g) ve %85 KDK (0.77 mmol/g) derişimlerinde nötrale edildi. Maksimum ζ değerleri, Mt-A ve Mt-B için sırasıyla %140 KDK (1.23 mmol/g) ve %120 KDK (1.08 mmol/g) derişimlerinde 39.8 mV ve 38.5 mV olarak ölçüldü. %120 KDK derişiminden sonra her iki kil için de ζ değerlerinde ciddi bir değışim gözlenmedi. Bu noktada, kilin dış yüzeylerindeki tek tabakalı (monolayer) adsorpsiyonun tamamlandığı, ancak interkalasyonun devam ettiğı anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, CTA^+ iyonlarının yüzeyde kısmi çift tabaka (bilayer) adsorpsiyonunun ve misel oluşumunun başladığı da söylenebilir.

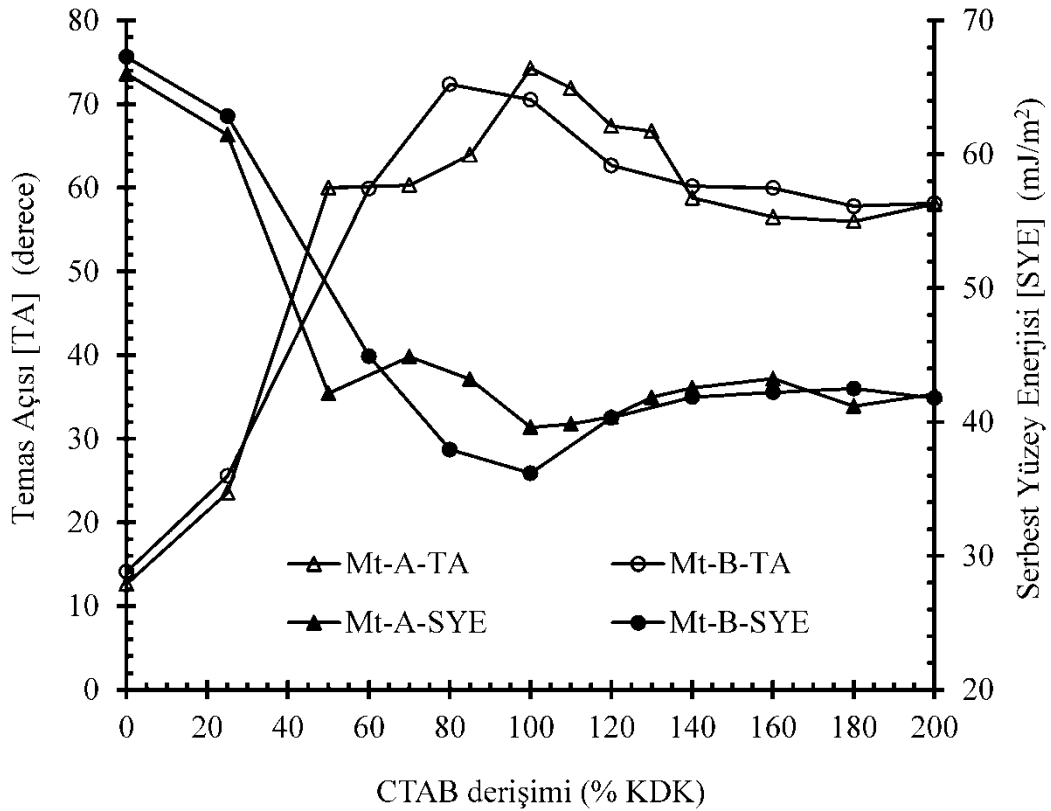
Literatürdeki benzer çalışmalar incelendiğinde, ζ analizlerinde benzer ve farklı sonuçların olduğı görülmüştür. Zhang vd. (2014), CTAB ile modifiye edilmiş bentonitin nötralizasyon noktasını 0.6 mmol/g'de (%49.6 KDK) olduğunu bildirirken, maksimum ζ (≈ 41 mV) 1.5 mmol/g (%123 KDK) derişiminde rapor edilmiştir. Barany vd. (2015), organo-bentonit yüzeyinin CTAB derişiminin yaklaşık 2 mmol/g seviyesinde nötrale olduğunu ve maksimum ζ 'in 7 mmol/g CTAB derişiminde 35-40

mV olarak belirlendiğini rapor etmiştir. Gürses vd. (2014)'nin çalışmasında, CTAB ile modifiye edilmiş Mt'nin nötralizasyon noktası %1 katı oranında ve 140 mg/L CTAB derişiminde (0.38 mmol/g) bulunurken, maksimum ζ 'in ise 300 mg/L'de (0.81 mmol/g) yaklaşık olarak 70 mV olduğu bildirilmiştir. Bianchi vd. (2013), üç farklı CTAB derişimine sahip organo-Mt numuneleri hazırlamış ve pH değeri 6.5-7.0 aralığında %100 KDK (1.74 mmol/g) derişimde maksimum ζ 'in 35 mV civarında olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada ayrıca %200 KDK (3.48 mmol / g) derişimde ζ 'de belirgin bir düşüş de (5 mV'a kadar) rapor edilmiştir ki bu çalışmada elde edilen verilerle tam bir çelişki içindedir. Tüm çalışmalar karşılaştırıldığında, nötralizasyon derişimi ve maksimum ζ değerleri için elde edilen farklı sonuçların kullanılan Mt killerinin farklı KDK değerlerinden, farklı organo-Mt hazırlama yöntemlerinden ve kalibre edilmemiş cihazların yanlış ölçümlerinden kaynaklanmış olabileceği söylenebilir.

8.1.8 CTAB Derişimine Bağlı Temas Açısı ve Serbest Yüzey Enerjisi Profilleri

Sedimentasyon ile saflaştırılmış Mt killerinin hidrofobik derecesi (veya tam tersi olan hidrofolik derecesi), temas açılarının saf su ile ölçülmesi ile incelendi. Şekil 8.7, CTAB ile modifiye edilmiş Mt killerinin (organo-Mt) temas açısı ve serbest yüzey enerjisi (SYE) profillerini göstermektedir. CTAB derişimine bağlı olarak temas açısında erken aşamalarda önemli değişik tespit edildi. Yüzeyi süper hidrofilik karakterli olan killer kısmi hidrofobik karaktere dönüştü. Bu durum, Lewis bazik bölgelerinin (yüzeydeki O atomları) organik katyonların (CTA^+) adsorpsiyonu sonucu nötrleştirilmesine atfedilir (Jai Prakash 2004). Temas açısının bu kadar hızlı değişmesinin nedeni CTA^+ iyonlarının yüzeydeki hızlı adsorpsiyonu ile açıklanabilir. Büyük boyutlu CTA^+ iyonlarının kil tabaka aralarına sokulması (interkalasyonu) erken aşamalarda zordur. Ancak, interkalasyon işlemi tabaka aralarının biraz genişlemesiyle daha kolay ve daha kısa sürede gerçekleşir. Şekil 8.7'deki %0 KDK noktası, CTAB ile modifiye edilmemiş Mt-A ve Mt-B'in sırasıyla 12.7° ve 14.1° olarak ölçülen temas açılarını gösterir. Düşük temas açısı, yani yüksek hidrofilik veya düşük hidrofobiklik, metal iyonlarının hidrasyonundan kaynaklanır. Talk ve pirofilit dışındaki tüm killer, sıvılarla temas ettiklerinde bu tür davranış sergilerler. Mt-A ve Mt-B killeri için ölçülen maksimum temas açılarının sırasıyla %110 ve %80 KDK derişimlerinde 71.9° ve 72.4° olduğu

tespit edildi. Schampera vd. (2016), setiltrimetilamonyum klorür (CTACl) ile modifiye edilen Wyoming bentonitin (MX-80) temas açısını %40 ve %200 KDK derişimlerinde sırasıyla 105° ve 52° olarak bildirmiştir. Zhang vd. (2014) ise, organo-bentonit için maksimum temas açısının 105° olduğunu rapor etmiştir. İki araştırmacı ekip de CTAB derişimin artmasıyla temas açısının maksimuma ulaştıktan sonra azaldığını da belirlemiştir. Farklı çalışmalardan elde edilen farklı temas açısı değerleri organo-Mt hazırlama ve temas açısı ölçüm yöntemlerinden kaynaklanabilir.



Şekil 8.7 Mt-A ve Mt-B'nin CTAB derişimine bağlı temas açısı (Mt-A-TA, Mt-B-TA) ve serbest yüzey enerjisi (Mt-A-SYE, Mt-B-SYE) profilleri.

Temas açısındaki artış, CTA^+ iyonlarının polar kafaları yönünde kil yüzeyine adsorplanması sonucunda yüzeyden dış tarafa doğru yönlendirilen apolar hidrokarbon kuyruklarının hidrofobik karakteristiğinden kaynaklanmaktadır. Şekil 8.7'de açıkça görüldüğü gibi, her iki kilin de temas açıları yaklaşık %100 KDK derişiminden sonra hafifçe azaldı. Temas açısındaki azalma, yüzeydeki aktif bölgelerin CTA^+ iyonları tarafından tamamen işgal edilmesi sonrasında kısmi çift tabakalı (bilayer) adsorpsiyonu veya misel oluşumu ile açıklanabilir.

Organo-Mt örneklerinin ζ ve temas açısı analizlerinin özet sonuçları Çizelge 8.5’de ayrıca verilmiştir.

Çizelge 8.5 Zenginleştirilmiş killerin ve Organo-Mt örneklerinin yüzey özellikleri özet sonuçları.

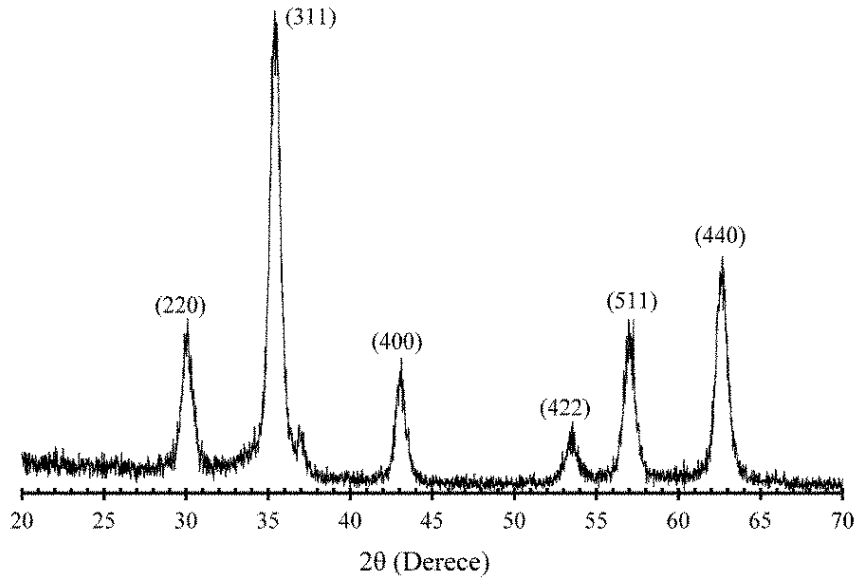
Örnek	Nötralizasyon derişimi (% KDK)	Max. ζ		Max. temas açısı		Min. SYE	
		CTAB derişimi (% KDK)	mV	CTAB derişimi (% KDK)	(°)	CTAB derişimi (% KDK)	mJ/m ²
Organo-Mt-A	85	140	39.8	110	71.9	100	43.6
Organo-Mt-B	78	120	38.5	80	72.4	100	41.5
		ζ (mV)		Temas açısı (°)		SYE (mJ/m ²)	
Mt-A		-38.7		12.7		78.2	
Mt-B		-35.7		14.1		78.6	

Beklendiği gibi, Şekil 8.7’de verilen SYE sonuçları temas açısı profiline göre ters bir eğilim gösterdi. Saflaştırılmış ve modifiye edilmemiş Mt-A ve Mt-B killerin SYE değerlerinin sırasıyla 78.2 mJ/m² ve 78.6 mJ/m² olduğu belirlendi. Artan CTAB derişimi, SYE değerlerini %50-60 KDK noktasına kadar önemli ölçüde düşürdü. Bu derişimlerden sonra, artan CTAB derişimi ile her iki numunenin SYE’leri hafifçe artış göstererek sabitlendi. Organo-Mt-A ve Organo-Mt-B killeri için minimum SYE değerleri yaklaşık %100 KDK derişimde sırasıyla 43.6 mJ/m² ve 41.5 mJ/m² olarak hesaplandı. Zhang vd. (2014), CTAB derişimine göre organo-Mt için benzer bir SYE profili bildirmiş ve minimum SYE’nin 35 mJ/m² civarında olduğunu rapor etmiştir.

Sonuç olarak, Mt kilinde olduğu gibi yüksek SYE’ye sahip katıların çoğu sıvılar tarafından ıslatılabilir. Bununla birlikte, organo-killerin stabilizasyonunun çok düşük olduğu ve modifiye edilmemiş killerin su ile kolayca stabil süspansiyonlar oluşturabileceği (hidrofilik karakter) de söylenebilir.

8.2 Manyetit Nano-Partikülleri Karakterizasyonu

Kübik spinel yapı ile ilişkilendirilen pikleri sergileyen manyetit nano-partiküllerin (MNP) standart XRD diyagramı Şekil 8.8’de verilmiştir. XRD diyagramında, manyetitin kristalografik yapısını gösteren (220), (311), (400), (422), (511) ve (440) düzlemleri ile atfedilen 30.1° , 35.4° , 43.2° , 53.9° , 57.2° ve 62.7° ’de güçlü yansıma pikleri gözlemlendi (Çiftçi *et al.* 2017).



Şekil 8.8 Manyetit nano-partiküllerin (MNP) XRD diyagramı.

XRD verilerine dayanarak, nano-partiküllerin ortalama tane boyutu Denklem 8.2’de verildiği gibi Scherrer eşitliği ile hesaplandı. Kafes sabitinin ortalama değeri ise Denklem 8.3’de verilen ve kübik yapılarla ilişkilendirilen eşitliğe göre hesaplandı (Bragg 1915, Çiftçi *et al.* 2017). MNP’nin Denklem 8.1-2’e göre hesaplanarak bulunan bazı kristalografik bilgileri Çizelge 8.6’da verilmiştir.

$$D_{XRD} = \frac{k \cdot \lambda}{\beta \cdot \cos(\theta)} \quad (8.1)$$

Burada, D_{XRD} : ortalama kristal boyutu, k : tane şekil faktörü (0.89), λ : x-ışını dalgaboyu (0.15406 nm), β : kırınım pikinin yarı yüksekliğindeki tam genişlik (radyan) ve θ : Bragg kırınım açısı (17.75°).

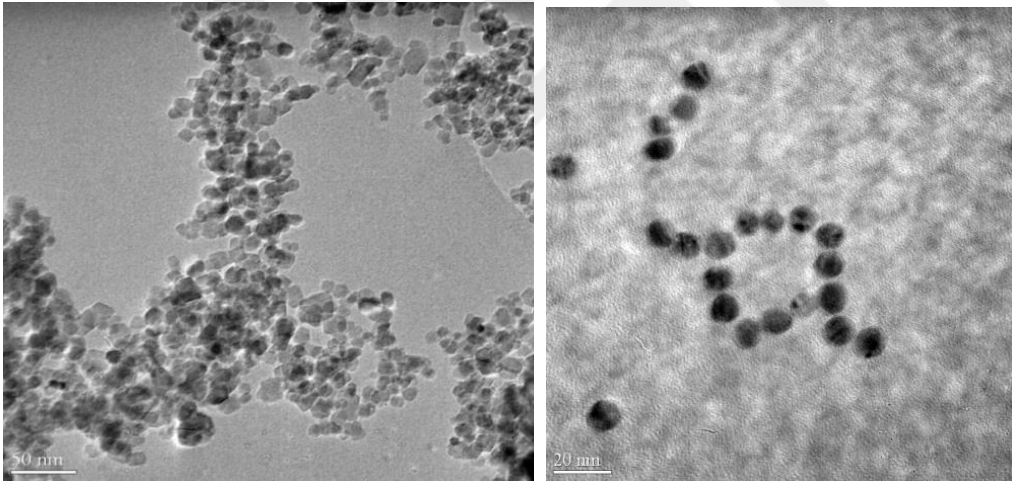
$$\alpha = d_{hkl} [h^2 + k^2 + l^2]^{1/2} \quad (8.2)$$

Burada, α : kafes sabiti, hkl: Miller indeksi, d_{hkl} : kristal düzlemler arası mesafe ve Bragg eşitliğini ($d_{hkl} = \lambda/2\sin\theta$).

Çizelge 8.6 (3 1 1) Temel piki için elde edilen yapısal XRD parametreleri.

2θ (der)	β (der)	D_{XRD} (nm)	α (nm)	d_{hkl} (nm)
35.42	0.734	11.24	0.8397	0.2532

Kimyasal çöktürme ile sentezlenen MNP'nin tane boyutu ve morfolojisi Jem Jeol 2100F marka 200kV HRTEM geçirimli elektron mikroskobu (TEM) fotoğrafları ile aydınlatılmaya çalışıldı. Şekil 8.9'de görüldüğü gibi MNP'nin küresel şekilde ve tane boyutunun ise 10-15 nm civarında olduğu tespit edildi.

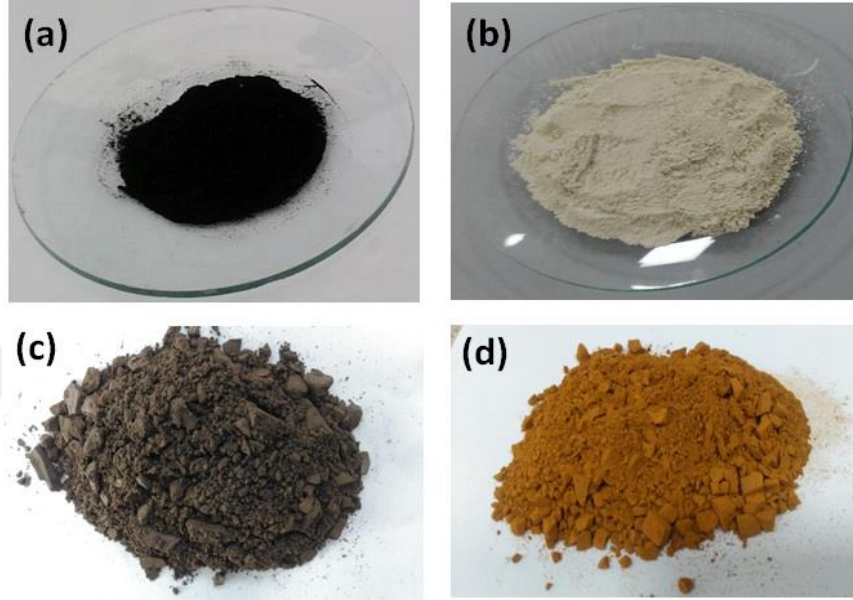


Şekil 8.9 Manyetit nano-partiküllerin (MNP) TEM görüntüleri.

MNP numunelerin spesifik yüzey alanları Brunauer, Emmett ve Teller yöntemi kullanarak Micromeritics marka Gemini 2360 model cihaz ile belirlendi (Brunauer *et al.* 1938). N_2 gazı adsorpsiyon-desorpsiyonu verilerine göre elde edilen veriler ile MNP'nin spesifik yüzey alanı (S_{BET}) $89.5 \text{ m}^2/\text{g}$ olarak bulundu.

8.3 Montmorillonit/Manyetit Nano-Kompozit Karakterizasyonu

MNP ve zenginleştirilmiş Mt-A kilinden elde edilen montmorillonit/manyetit nano-kompoziti (Mt-Man NK) görselleri Şekil 8.10’da verilmiştir.

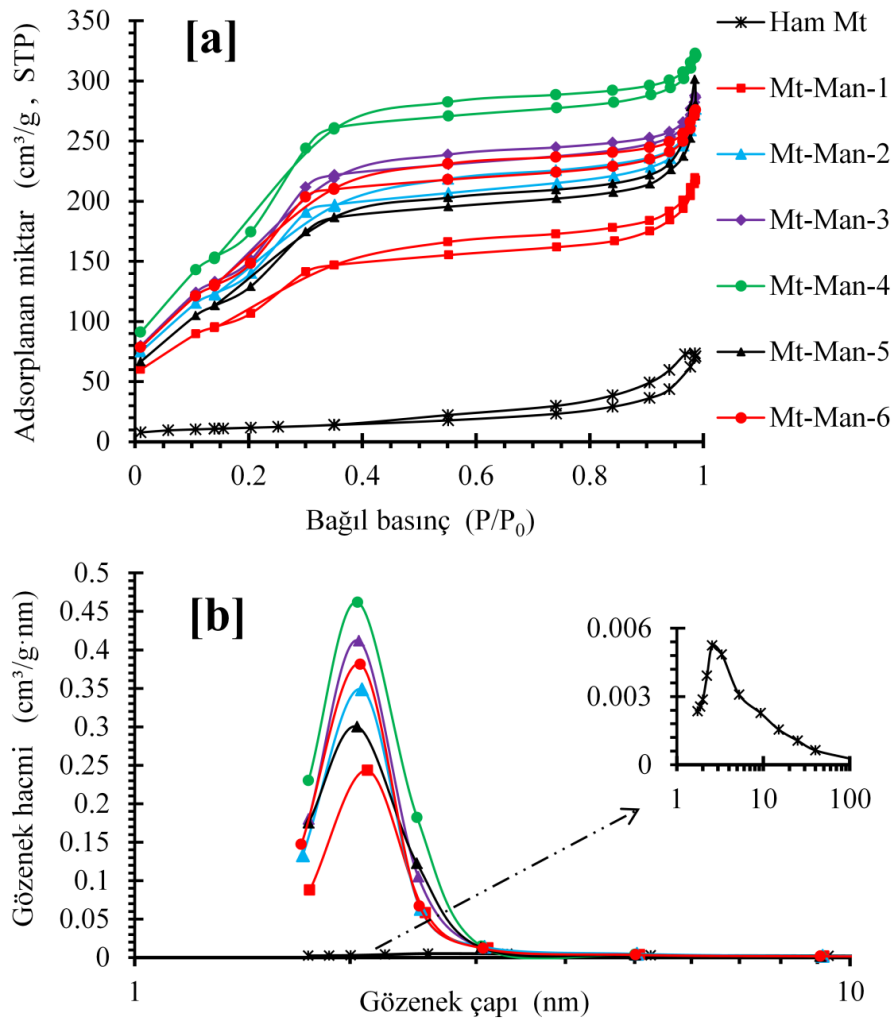


Şekil 8.10 Üretilen numunelerin fotoğrafları, (a): MNP, (b): zenginleştirilmiş Mt kili, (c): Mt-Man NK ara ürünü, (d): kalsine Mt-Man NK.

8.3.1 Yüzey Alanı ve Gözenek Yapısı

Şekil 8.11 a-b’de ham Mt-A kilinin ve Yöntem A ile hazırlanan Mt-Man NK’nin sırasıyla N_2 adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi ve BJH gözenek boyut dağılımları verilmiştir. Mt kili için elde edilen gaz sorpsiyon izotermi Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği (IUPAC) tarafından H3 histerezis döngüsü ile IV. tip olarak sınıflandırılabilir (Broekhoff 1979, Sing 1985, Lowell *et al.* 2006). Bu tip izotermde, basıncın P_0 ’a yakın olduğu anda adsorbatın mezo gözeneklerinde meydana gelen kılcal yoğunlaşması sebebiyle N_2 adsorpsiyonu aniden yükselir. Ayrıca bu tip izoterm, birbirlerine gevşek bağlar ile bağlanmış ve düzenli bir gözenek yapısına sahip olmayan plaka benzeri parçacıkların agregaları ile ilişkilidir (Gârea 2016, Wang 2016). Yöntem A ile üretilen tüm Mt-Man ürünleri BDDT sınıflamasına göre hem mikro hem de mezo gözeneklerin varlığını gösteren karışık tip I-IV izotermi gösterdi (Gregg and Sing 1982). Tip IV izoterm mezo gözeneklerin varlığı ile ilişkilidir. Tip I izoterm

nispeten küçük dış yüzeylere (örneğin aktif karbonlar, moleküler elek zeolitleri ve bazı gözenekli oksitler) sahip mikro gözenekli katı maddeler tarafından verilir. Ayrıca sınırlayıcı alım, iç yüzey alanı yerine erişilebilir mikro gözenek hacmi tarafından yönetilir (Broekhoff 1979, Lowell *et al.* 2006, Sing 1985). Düşük ve orta bağıl basınç değerlerindeki N_2 adsorpsiyon miktarındaki kademeli artış malzemede süper mikro gözeneklerin ve az sayıda mezo gözeneklerin varlığına işaret eder (Chen *et al.* 2014). İzotermeler ayrıca, bağıl basınç $P/P_0 > 0.35$ olduğunda H4 tipi histeris döngüsü sergiledi. H4 tipi izoterm dar yarık benzeri gözenekler ile ilişkilidir (Lowell *et al.* 2004, Chang *et al.* 2016, Gatica *et al.* 2017). İzotermelerdeki bir histerezis döngüsünün varlığı, ikincil kılcal yoğunlaşma işlemi ile bağlantılıdır ve bu da $P/P_0 < 1$ 'de mezo gözeneklerin tam dolumu ile sonuçlanır (Silvestri and Foletto 2017).



Şekil 8.11 Yöntem A ile üretilen Mt-Man NK ürünlerine ait N_2 sorpsiyon izotermeleri (a) ve gözenek boyut dağılımları (b).

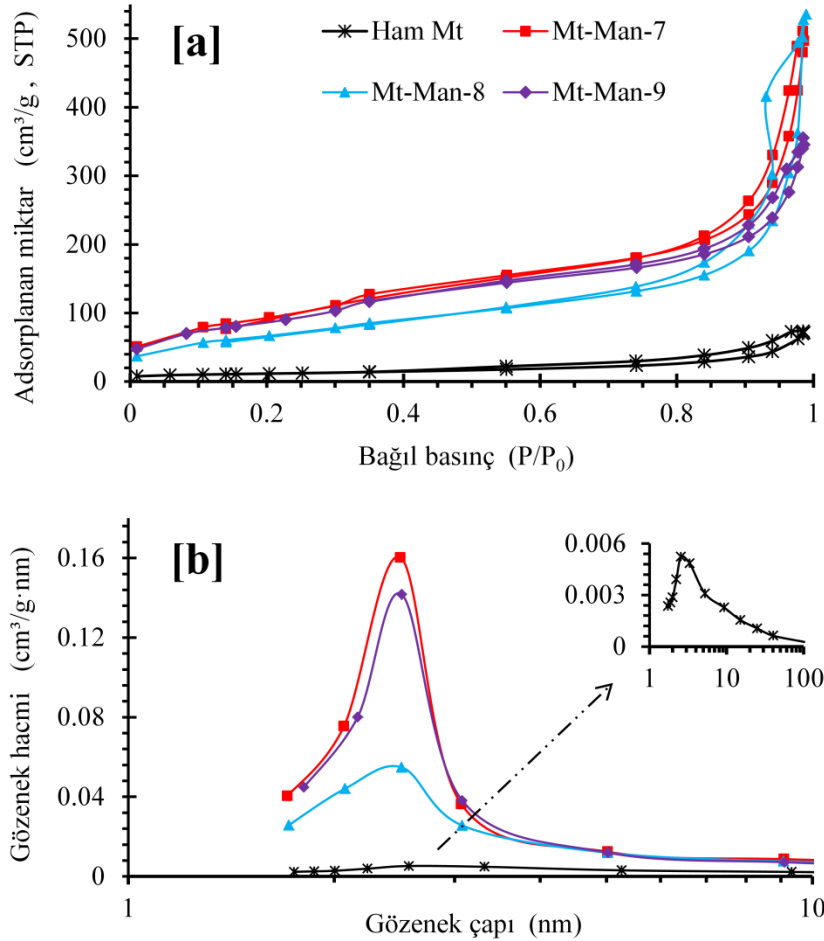
Yöntem A ile üretilen ürünlerin boyut dağılımları (Şekil 8.11b) BJH (Barrett, Joyner ve Halenda) metoduna göre hesaplandı (Barret *et al.* 1951). Mt kili için gözeneklerin 3-4 nm boyutu etrafında yoğunlaştığı tespit edildi. Bununla birlikte, gözeneklerin 2-40 nm boyut aralığında dağıldığı şekilden de açıkça görülmektedir. Tüm Mt-Man NK ürünleri 2.5 nm civarında verdikleri pikler ile IUPAC sınıflamasına göre mezo gözenekli yapıyı (2 nm < gözenek çapı < 50 nm) doğruladı. Bununla birlikte, gözeneklerin 1.5-4 nm boyut aralığında dağıldığı tespit edildi. Bu sonuç yapıda hem mikro hemde mezo gözeneklerin olduğu anlamına gelir.

Çizelge 8.7 Yöntem A ile üretilen Mt-Man NK ürünlerinin BET metodu ile tayin edilen bazı özellikleri.

Ürün	BET yüzey alanı (m ² /g)	Gözeneklerin toplam hacmi, BJH ads. ile (cm ³ /g)	Ortalama gözenek çapı, BJH ads. ile (nm)
Mt-A	40.77	0.1093	10.72
MNP	85.41	-	-
Mt-Man-1	364.67	0.2910	3.23
Mt-Man-2	472.04	0.3724	2.95
Mt-Man-3	510.17	0.3498	2.86
Mt-Man-4	588.92	0.3915	2.70
Mt-Man-5	433.92	0.3477	3.51
Mt-Man-6	497.24	0.3688	2.73

Yöntem A ile üretilen Mt-Man NK ürünlerinin, Mt-A kilinin ve MNP'nin N₂ sorpsiyon metodu ile tayin edilen diğer özellikleri Çizelge 8.7'de verilmiştir. Mt-Man NK ürünleri, Mt kili ve MNP'lere kıyasla çok yüksek BET yüzey alanları sergiledi. Mt-Man NK ürünleri (1., 2., 3. ve 4. ürünler) kendi aralarında değerlendirildiğinde, CTAB derişiminin artması ile kümülatif gözenek hacminde ve dolayısıyla BET yüzey alanında yüksek artış olduğu görülecektir. Bu durum, daha fazla CTA⁺ miselinin oluşumu sonrası kalsinasyon ile gözenek sayısının artışı ile ilişkilidir. Mikro ve mezo gözenekler CTA⁺ misellerinin kalsinasyon ile yapıdan uzaklaştırılması sonucu ortaya çıkar. CTAB derişimi arttıkça gözenek boyutunda önemli bir değişiklik gözlenmedi. Bu sonuç, CTAB derişimi arttıkça misel sayısının artması ancak misel boyutlarının sabit kalmasıyla açıklanabilir. 5 ve 6. ürünlerde ise TEOS oranları değiştirildi ve sonuç

olarak TEOS oranının düşmesi ile yüzey alanında azalma ancak gözenek boyutunda artış tespit edildi. Gözenek boyutlarındaki kısmi artış, daha az miktarda kullanılan TEOS jeli ile CTA⁺ misellerinin daha az baskılanması ve dolayısıyla daha geniş hacimde yer kaplaması ile açıklanabilir.



Şekil 8.12 Yöntem B ile üretilen Mt-Man NK ürünlerine ait N₂ adsorpsiyon izotermi (a) ve gözenek boyut dağılımları (b).

Şekil 8.12 a-b’de ham Mt kilinin ve Yöntem B ile hazırlanan Mt-Man NK ürünlerinin sırasıyla N₂ adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi ve BJH gözenek boyut dağılımları verilmiştir. Yöntem B ile üretilen tüm Mt-Man ürünleri, IUPAC sınıflandırmasına göre (Sing *et al.* 1985), hem mikro hem de mezo gözeneklerin varlığını gösteren karışık tip III-IV izotermi gösterdi. Ürünler ayrıca, bağıl basınç $P/P_0 > 0.7$ olduğunda H3 tipinde histeris döngüleri sergiledi. Tip H3 döngüsü plaka benzeri agregatlarda kılcal yoğunlaşmanın olduğu mezo gözenekler ile ilişkilidir (Cecilia *et al.* 2013, Chang *et al.*

2016, Gatica *et al.* 2017). İzotermlerdeki bir histerezis döngüsünün varlığı ikincil kılcal yoğunlaşma işlemi ile bağlantılıdır ve bu da $P/P_0 < 1$ 'de mezo gözeneklerin tam dolumu ile sonuçlanır (Silvestri and Foletto 2017).

Yöntem B ile üretilen ürünlerin ve Mt kilinin gözenek boyut dağılımları (Şekil 8.12b) BJH (Barrett, Joyner ve Halenda) metoduna göre hesaplandı (Barret *et al.* 1951). Tüm Mt-Man ürünleri 2.5 nm civarında en yüksek pik değerleri vererek IUPAC sınıflamasına göre mezo gözenekli yapıyı ($2 \text{ nm} < \text{gözenek çapı} < 50 \text{ nm}$) doğruladı. Şekil 8.12b'de gözeneklerin 1.5-10 nm boyut aralığında dağıldığı ve yapıda mikro ve mezo gözeneklerin olduğu açıkça görülmektedir.

Çizelge 8.8 Yöntem B ile üretilen Mt-Man NK ürünlerin BET metodu ile tayin edilen bazı özellikleri.

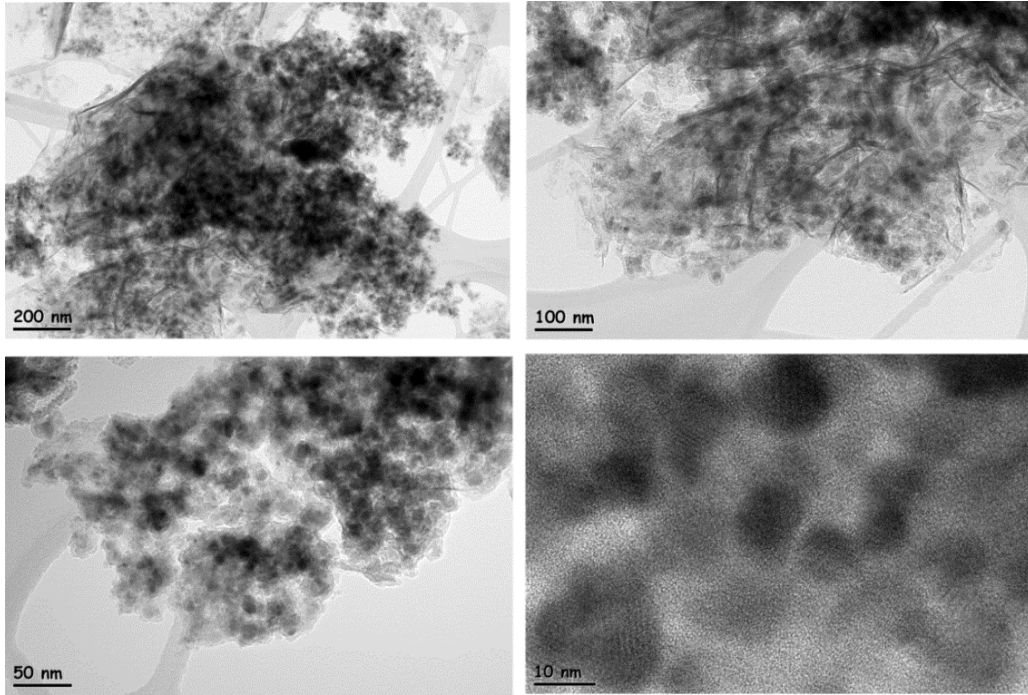
Ürün	BET yüzey alanı (m^2/g)	Gözeneklerin toplam hacmi, BJH ads. ile (cm^3/g)	Ortalama gözenek çapı, BJH ads. ile (nm)
Mt-A	40.77	0.1093	10.72
MNP	85.41	-	-
Mt-Man-7	340.81	0.7372	8.72
Mt-Man-8	240.69	0.8046	13.09
Mt-Man-9	316.72	0.5006	6.34

Yöntem B ile üretilen Mt-Man NK ürünlerinin, Mt-A kilinin ve MNP'nin N_2 sorpsiyon metodu ile tayin edilen diğer özellikleri Çizelge 8.8'de verilmiştir. Mt kili ve MNP'lere kıyasla Mt-Man NK ürünleri ile çok daha yüksek BET yüzey alanları elde edildi. TEOS oranının 4 mL'den 2 mL'ye düşürülmesi ile BET yüzey alanında da $340.81 \text{ m}^2/\text{g}$ 'dan $240.69 \text{ m}^2/\text{g}$ 'a kadar ciddi derecede azalma tespit edilirken, gözenek boyutunda kısmi artış gözlemlendi. Bu sonuç, daha az miktarda kullanılan TEOS jeli ile CTA^+ misellerinin daha az sıkıştırılması ve sonuç olarak daha fazla hacimde yer kaplaması ile açıklanabilir. CTAB derişim oranının 2.5 g'dan 1.5 g'a kadar düşürülmesi kümülatif gözenek hacminde ve dolayısıyla BET yüzey alanında az derecede düşüşe sebep oldu. Bu durum, CTA^+ misellerinin sayısındaki azalma sonucunda kalsinasyon ile ortaya çıkan gözeneklilik oranının azalması ile açıklanabilir. Bununla birlikte, gözenek boyutunda önemli bir değişiklik gözlenmedi ve bu durum da CTAB miktarı arttıkça misel sayısının artması, ancak misel boyutlarının sabit kalmasıyla açıklanabilir.

Sonuç olarak, Yöntem B ile üretilen ürünlerin kararlı yapısal özellikler sergilediği ve güçlü ultrasonik dalga altında yapısal değişme göstermediği tespit edildi. Bu sebeple, devam eden karakterizasyon testlerinde, APTES modifikasyonunda, ilaç (5-Fu) yükleme çalışmalarında ve *in vitro* salım çalışmalarında Yöntem B ile üretilen ve maksimum yüzey alanı sergileyen “**Mt-Man-7**” ürününün kullanılmasına karar verildi.

8.3.2 Yüzey Morfolojisi

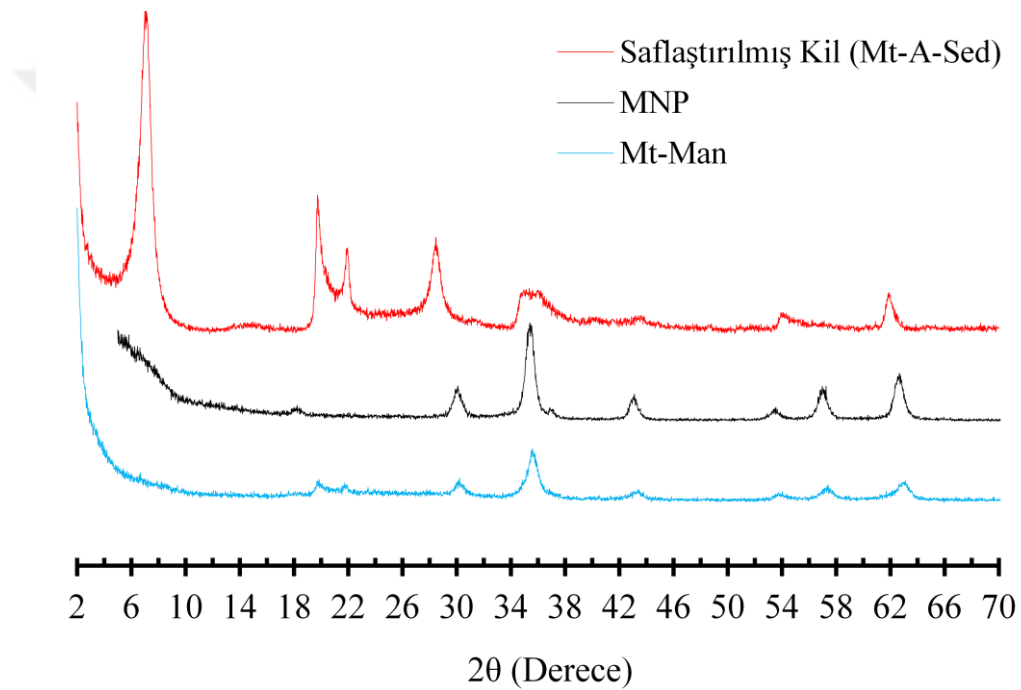
Şekil 8.13’de verilen Mt-Man NK ürününün TEM görüntülerinde koyu kontrastlı görüntüler MNP’ni ve açık kontrastlı alanlar ise Mt kil mineralleri ile amorf SiO₂ tabakalarını temsil etmektedir. MNP’nin küresel şekilde ve 10-20 nm boyutlarında kil mineralleri arasında disperse halde olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, görüntülerde MNP ve kil minerelleri üzerinde SiO₂ kaplamasının da olduğu tespit edildi. Bazı bölgelerde görülen lifli yapılar ise kil tabakalarını temsil etmektedir. Yüksek çözünürlüklü TEM ile elde edilen görüntüden (Şekil 8.13 sağ alt) görüldüğü gibi, Mt-Man NK ürününün hekzagonal düzende ve tekdüze kanallar halinde gözeneklerden oluşan bir yüzeye sahip olduğu tespit edildi.



Şekil 8.13 Mt-Man NK numunesinin TEM görüntüleri.

8.3.3 Minerolojik Yapı

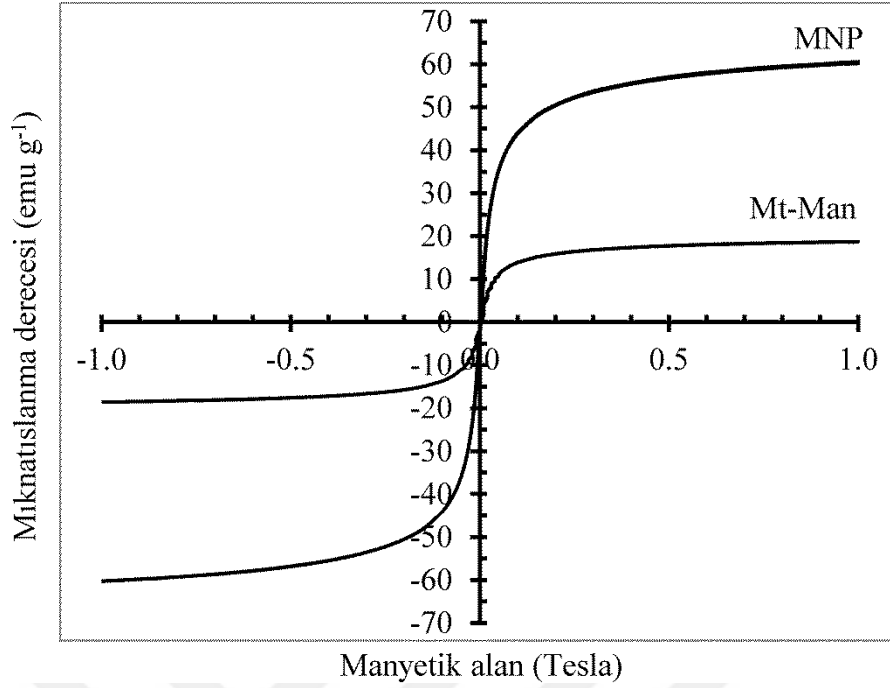
Şekil 8.14'de sedimantasyon ile saflaştırılmış Mt-A kili, sentezlenen MNP ve ikisinin bileşiminden elde edilen Mt-Man NK ürününe ait XRD diyagramları verilmiştir. Mt-Man NK ürününün MNP ile hemen hemen aynı diyagramı vermesi, silika kaplı MNP'lerin kalsinasyon sırasında (550 °C) bozulmadan kaldığının bir sonucudur. Bununla birlikte, Mt-Man NK diyagramında Mt kiline ait karakteristik yansımaların tamamının kaybolması da dikkat çekici bir sonuç olup (Gârea *et al.* 2015), bu durum kil tabakalarının silika sütunları oluşumu sırasında tamamen dağılmasına atfedilebilir.



Şekil 8.14 Sedimantasyon ile zenginleştirilmiş Mt-A kili, MNP ve Mt-Man NK XRD diyagramları.

8.3.4 Manyetik Özellik

VSM (vibrating sample magnetometer) analizinden elde edilen sonuçlar ile oluşturulan mıknatıslanma eğrileri Şekil 8.15'de verilmiştir. Mıknatıslanma eğrisinin tam olarak orjinden geçmesi sentezlenen ürünlerin oda sıcaklığında süperparamanyetik özellikte olduğunun bir göstergesidir. Yani, harici bir manyetik alan uygulaması olmadığında koersivite alanı (H_c) ve kalıcı mıknatıslanma (M_r) derecesi ihmal edilebilir düzeydedir (Çiftçi *et al.* 2017).

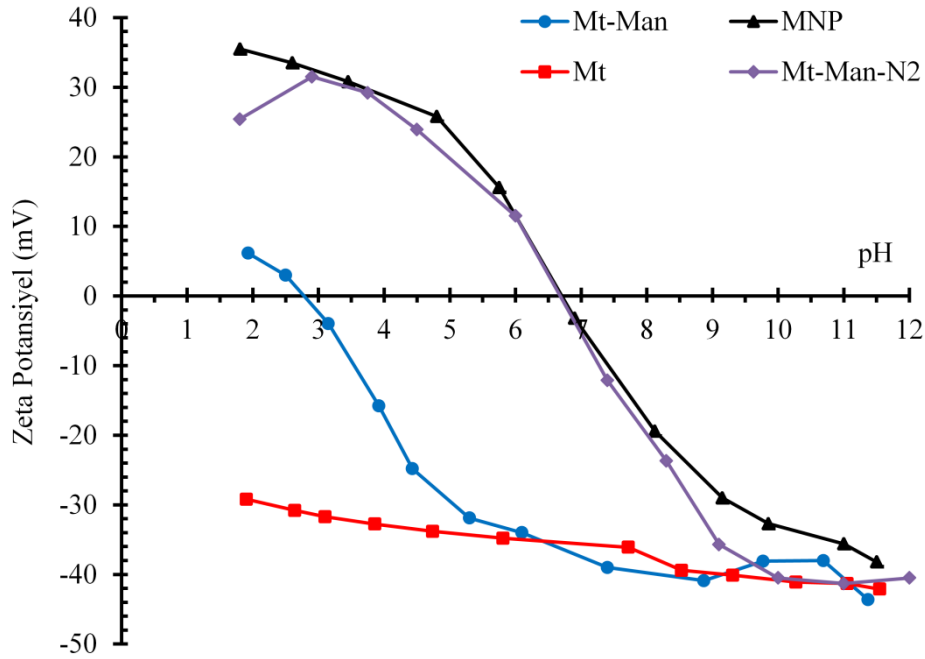


Şekil 8.15 MNP ve Mt-Man NK ürünlerinin mıknatıslanma eğrileri.

MNP ve Mt-Man NK ürünlerinin oda sıcaklığındaki mıknatıslanma doygunlukları sırasıyla 60.59 emu/g ve 18.74 emu/g olarak ölçüldü (*emu: elektromanyetik birim*). Sonuç olarak, Mt-Man NK ürünü harici bir manyetik alan ile sıvı ortamlarda yönlendirilebilmesi için yeterli seviyede mıknatıslanma doygunluğuna sahip olduğu söylenebilir.

8.3.5 Zeta Potansiyel

Zeta potansiyeli (ζ) ölçümleri, %0.01 katı oranında ve 10^{-3} M NaCl çözeltisi içinde yapıldı. Şekil 8.16'da pH'nın bir fonksiyonu olarak Mt-A kilinin, MNP, Mt-Man NK ve Mt-Man-N₂ ürünlerinin ζ profilleri verilmiştir. Bilindiği gibi, Mt kilinin yüzeyinin negatif elektrik yüklü olduğu ζ ölçümleri ile bir kez daha kanıtlandı. Burada dikkat edilmesi gereken husus, pH değerinin çok düşük olduğu ortam şartlarında dahi Mt kilinin net negatif yüzey yükü göstermesidir. Bu durum, Mt'nin yüksek katyon değişim kapasitesi sayesinde hidronyum iyonlarının kil tabaka aralarına girmesi sonucu ile açıklanabilir. En düşük pH değerinde (1.90) Mt kilinin ζ değeri -33.2 mV iken, ortam pH'sı 11.45 olduğunda ζ -39.5 mV olarak ölçüldü. Sonuç olarak, pH'nın Mt kili ζ 'ne ciddi derecede etkisinin olmadığı söylenebilir.



Şekil 8.16 Hazırlanan ürünlerin pH'ya göre zeta potansiyel (ζ) profilleri.

İzo elektrik noktası (ien), bir katı yüzeyinin nötr yani ζ değerinin 0 mV olduğu ortamın pH değerini ifade eder (Çelik and Ersoy 2004). MNP'nin ien noktasının literatürde yer alan diğer çalışmalar ile uygunluk gösterdiği ve 6.7 olduğu tespit edildi (Çiftçi *et al.* 2017, Wang *et al.* 2014, Farimani *et al.* 2013). Mt-Man NK ürünü, Mt kili ve MNP yüzeylerinin SiO₂ ile başarılı bir şekilde kaplanması bir sonucu olarak kuvars benzeri bir ζ profili sergiledi ve ien noktası 2.5 olarak tespit edildi. Mt-Man-N₂ ürünü ζ profili ise amorf silika yüzeyin başarılı bir şekilde amin grupları ile kaplandığını doğruladı ve ien noktası 6.7 olarak tespit edildi. Doğal pH ortamında Mt-Man NK ürünleri negatif ζ 'ne sahip iken, amin gruplarının yüzeydeki aktif bölgelere adsorplanması sonrasında pozitif ζ değerleri sergiledi. Beklendiği gibi ζ , ien altındaki noktalarda pozitif ve üstündeki noktalarda ise negatif değerler verdi. Bu durum, hidronyum ve hidroksil iyonlarının katı yüzeylerindeki aktif alanlara adsorpsiyonunun bir sonucu olarak elektrik yük dengesindeki değişimi ile açıklanabilir (Çelik and Ersoy 2004).

8.4 Ham ve İlaç (5-Fu) Yüklü Ürünlerin Karakterizasyonu

İn vitro salım çalışmalarında kullanılan Mt-Man NK ve Mt-Man-N₂ NK ürünlerine daha önce yüklenen 5-Fu moleküllerinin varlığını doğrulamak için BET yüzey alanı ve DTA-

TG karakterizasyon testleri uygulandı. Bunun dışında zeta potansiyel (ζ) ve temas açısı analizleri ile yüzey karakteristiğindeki muhtemel değişiklikler de incelendi ve elde edilen sonuçlar Çizelge 8.9’da verilmiştir.

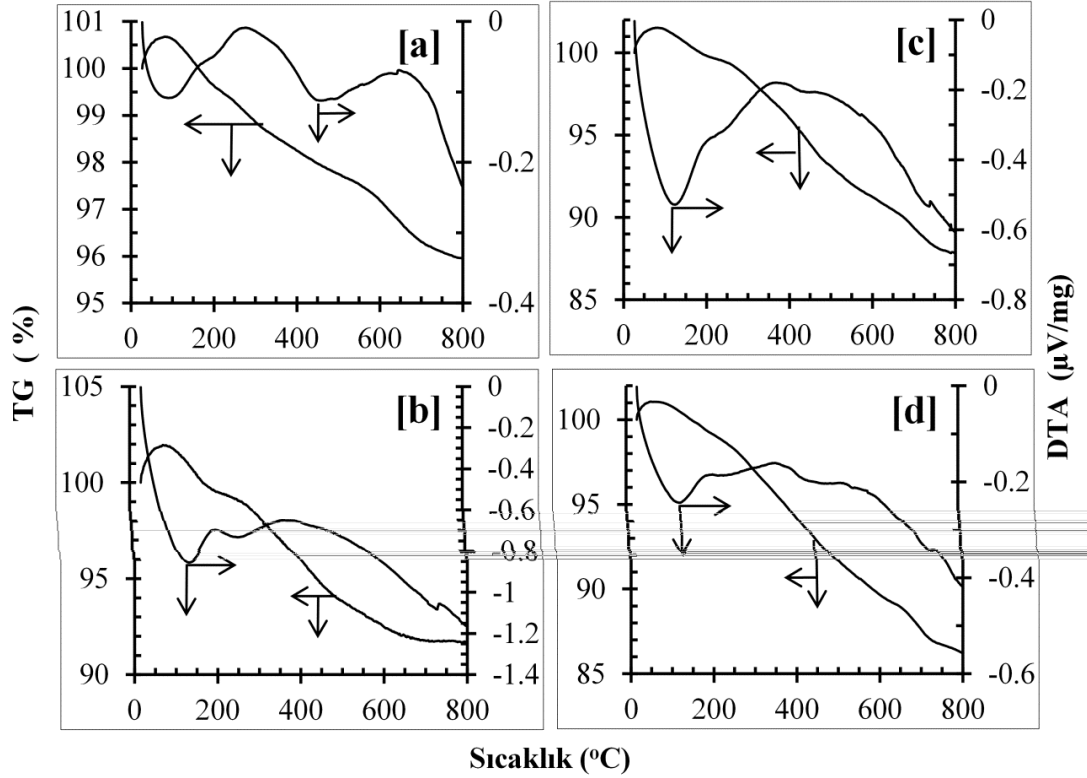
Çizelge 8.9 Ham ve 5-Fu yüklü ürünlerin BET yüzey alanı, zeta potansiyel (ζ) ve temas açısı analiz sonuçları.

Formülasyon	Yüzey alanı [S _{BET}] (m ² /g)	Temas açısı (derece)	ζ (mV)	
			pH: 1.2	pH: 7.4
Mt-Man	340.81	14.92	-3.49	-30.2
Mt-Man + 5-Fu	192.13	8.22	-0.37	-25.7
Mt-Man-N ₂	98.99	20.99	10.0	4.59
Mt-Man-N ₂ + 5-Fu		19.63	22.0	-3.29

APTES modifikasyonu ve 5-Fu yükleme çalışmalarının başarılı bir şekilde yapıldığı Mt-Man ve Mt-Man-N₂ ürünlerinin yüzey alanlarında gözlenen yüksek düşüşler ile kanıtlandı. Yüzey alanlarındaki düşüş, mikro ve mezo gözeneklerin amin grupları ve 5-Fu moleküllerinin adsorpsiyonu sonucu büyük oranda işgal edilemesinin bir sonucudur. APTES modifikasyonu ve 5-Fu adsorpsiyonu sonucunda temas açılarındaki anlamlı derecede değişimler gözlenmedi. Bütün formülasyonlar çok düşük temas açıları ile süperhidrofilik özellik sergiledi. Zeta potansiyel (ζ) sonuçları Mt-Man ve Mt-Man+5-Fu ürünlerinin nötr veya bazik ortamlarda, Mt-Man-N₂ ve Mt-Man-N₂+5-Fu ürünlerinin ise asidik ortamlarda stabil dispersiyonlar oluşturacağını gösterdi.

Ham ve 5-Fu yüklü Mt-Man NK formülasyonlarının DTA-TG diyagramları Şekil 8.17’de verilmiştir. Mt-Man NK ürünü yaklaşık 100 °C ve 450 °C’de olmak üzere sırasıyla yüzeyde adsorplanan fiziksel suyun buharlaşması ve hidroksil gruplarının dehidroksilasyonu ile yorumlanabilen iki farklı endotermik pik sergiledi (Şekil 8.17a). Mt-Man NK ürününün TG test sonucu, fiziksel su kaybına atfedilen düşük sıcaklıkta küçük bir ağırlık kaybından sonra 800 °C değerine kadar toplamda %4 miktarında yavaş ve sürekli bir ağırlık kaybı gösterdi. Elde edilen bu sonuç, benzer malzemeler için rapor edilmiş TG profilleri ile uyum içerisindedir (Gârea *et al.* 2015). Şekil 8.17b’de 250 °C’de görülen ekstra endotermik pik ise Mt-Man NK gözeneklerinde yüklü olan 5-Fu

moleküllerinin ayrışması ile ilişkilendirilir (Hodali *et al.* 2016, Luo *et al.* 2016). Mt-Man + 5-Fu TG diyagramında (Şekil 8.17b) toplam ağırlık kaybının ise %8.3 olduğu tespit edildi. İlaç yükleme denemeleri sırasında UV-vis ile yapılan analizlerde MT-Man ürününün maksimum 60 mg/g yani %6 oranında 5-Fu ile yüklendiği tespit edilmişti.



Şekil 8.17 Ham ve 5-Fu yüklü örneklerin DTA-TG diyagramları; a: Mt-Man, b: Mt-Man+5-Fu, c: Mt-Man-N₂, d: Mt-Man-N₂+5-Fu

Şekil 8.17c-d’de verilen DTA diyagramlarında da yine malzeme üzerindeki serbest suyun buharlaşmasına atfedilen yaklaşık 100 °C’de ilk endotermik pikler ortaya çıktı. Mt-Man-N₂ DTA diyagramında 430 °C civarında görülün küçük endotermik pik amin gruplarının ayrışması ile açıklanabilir. Bu ayrışma sonucunda Mt-Man-N₂ ürünündeki fiziksel su kaybı ile birlikte toplam ağırlık kaybının TG diyagramından (Şekil 8.17c) %12.13 olduğu tespit edildi. Ağırlık kaybının ham Mt-Man NK ürününden fazla çıkması APTES modifikasyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştirildiğinin bir kanıtıdır. MT-Man-N₂+5-Fu TG diyagramında (Şekil 8.17c) ise toplam ağırlık kaybı %13.7 olarak hesaplandı. Amin gruplarının yanı sıra 5-Fu molekülleri ile birlikte daha fazla ağırlık kaybı beklenirken arada yaklaşık %1.5’lik küçük bir farkın olması ilaç yükleme

denemelerinde amin grupları ile 5-Fu moleküllerinin yer değiştirdiği gerçeğini ortaya koymuştur.

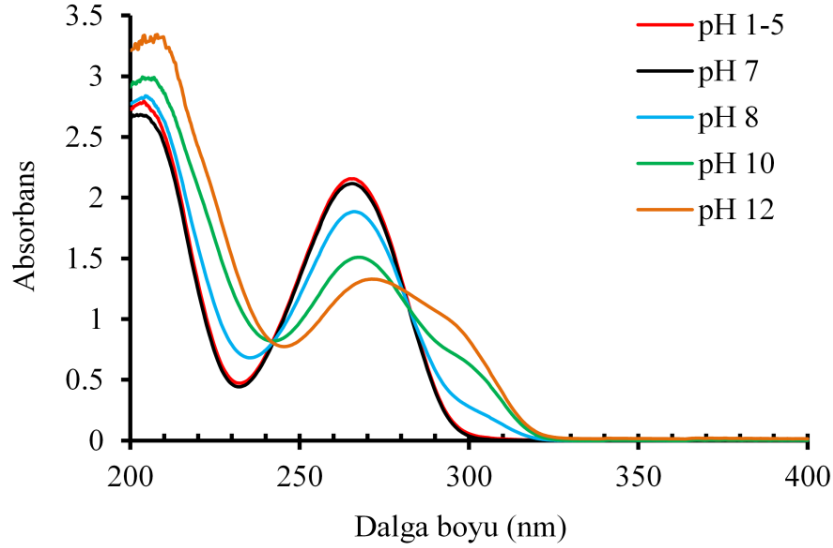
8.5 İlaç (5-Fu) Yükleme (Adsorpsiyon) Sonuçları

Literatürde bu çalışmada üretilen nano-kompozit ile benzer yüzey özellikleri ve morfolojisi sergileyen ürünlerin 5-Fu adsorpsiyon kapasitesinin bazik ortamlarda arttığı bildirilmiştir (Luo *et al.* 2016, Safwat *et al.* 2016, Gârea *et al.* 2015). Özellikle pH 11-14 seviyelerinde adsorpsiyon kapasitesinin %300 oranlarına kadar arttığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada da yapılan ilk denemelerde benzer sonuçlar edildi. Ancak, yapılan detaylı UV-vis analizleri ile farklı durumların gerçekleştiği fark edildi. Bu durumun izah edilebilmesi için, öncelikle saf su ortamında ve 40 mg/L derişimde 5-Fu çözeltileri hazırlandı ve derişimleri UV-vis analizi ile doğrulandı. Daha sonra 1 M NaOH ve 1-5 M HCl ile çözeltileri ile 5-Fu çözeltilerinin pH'sı 1-12 arasındaki değerlere ayarlandı. pH ayarlamasından sonra 40 mg/L derişimdeki 5-Fu çözeltilerinin derişimleri tekrar UV-vis spektrofotometre tayin edildi. Elde edilen sonuçların verildiği Çizelge 8.10'da durum açıkça ortadadır. Doğal pH'sı 5 seviyelerinde olan 5-Fu sulu çözeltilisine baz (OH^-) eklenmesi sonucu pH 7'de de bile derişimde bir azalma tespit edilmiş olup pH 8 ve üstündeki ortamlarda ise derişimin ciddi derecede düştüğü gözlemlendi. Farklı derişimlerde (20-40 mg/L) hazırlanan çözeltilerde de bu durum varlığını gösterdi. Ancak, Çizelge 8.10'da da görüldüğü gibi asidik ortamlarda (pH 1-5) derişimde herhangi bir değişim olmadı.

Çizelge 8.10 Farklı derişimlerdeki 5-Fu sulu çözeltilerinin pH'ya göre ölçülen yeni derişimleri.

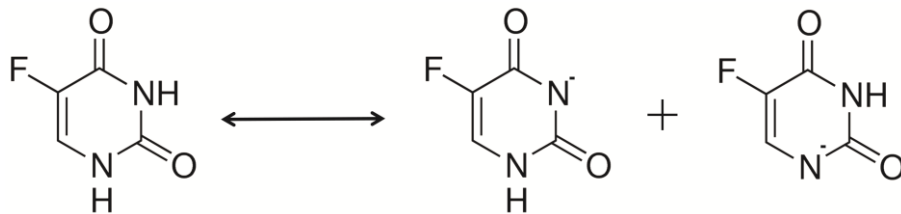
Doğal pH'da (4.5-5.0) hazırlanan 5-Fu sulu çözeltileri derişimleri (mg/L)	Ayarlanan pH	pH ayarlandıktan sonra ölçülen yeni derişim (mg/L)
40	1-5	39.8
40	7	35.3
40	8	27.9
40	10	24.1
40	12	23.8
20	8	15.2
20	12	11.9
50	8	34.7
50	12	25.2

40 mg/L 5-Fu sulu çözeltilerinin aynı zamanda pH'ya göre UV-vis spektrumları da alındı. Şekil 8.18'de gösterildiği gibi, ortam pH'sının arttırılması ile absorbans değerlerinin düştüğü (derişim azalması) tespit edildi. Bunla birlikte, pH'nın 5' den 12'ye doğru arttırılması ile 265 nm dalga boyundaki 5-Fu karakterisitik piki sürekli olarak sağ tarafa doğru kayarak en son 271.2 nm dalga boyunda tespit edildi.



Şekil 8.18 40 mg/L 5-Fu çözeltisinin pH'ya göre UV-vis spektrumları.

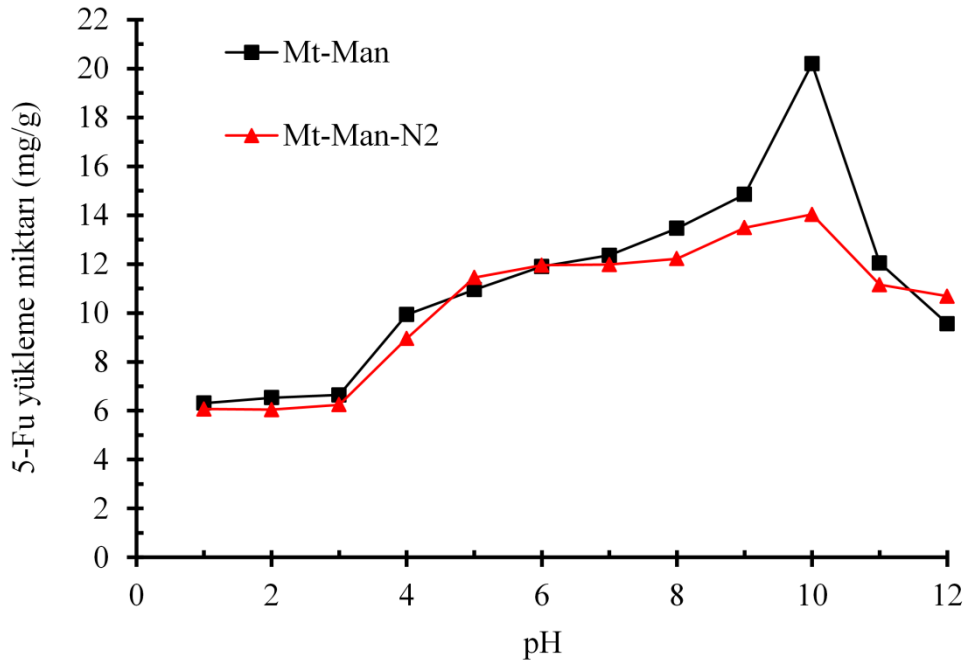
Bazik 5-Fu çözeltilerinin pH değerleri seyreltik asit ile 1-5 seviyesine geri getirildiğinde tekrar gerçek derişimleri tespit edildi ve 265 nm dalgaboyunda en yüksek pik vererek normal spektrumlar sergiledi. Elde edilen bu sonuçlara göre, 5-Fu moleküllerinin alkali ortamlarda yapısındaki H^+ iyonlarını kaybederek tam iyonize olduğu (Şekil 8.19), daha sonra hidronyum iyonlarının ortama ekelenmesi ile hızlı bir şekilde tekrar protonlanarak orijinal formuna dönüştüğü anlaşıldı. Sonuç olarak, pH'ya göre yapılan ilaç yükleme denemelerinden sonra kalan bazik çözeltilerinin ilk önce pH değerleri 2-5 seviyesine ayarlandı ve daha sonra UV-vis spektrometre ile gerçek derişimleri tespit edildi.



Şekil 8.19 5-Fu moleküllerinin bazik ortamdaki formları (Tuncelli *et al.* 2015).

8.5.1 pH etkisi

5-Fu etken maddesinin hazırlanan nano-kompozitler üzerine yüklenmesi (adsorpsiyon) için ilk olarak ortam pH değerinin etkisi incelendi. 5-Fu çözücü ortamı olarak saf su kullanıldı. Bu ortamda çözündürülen 5-Fu etken maddesinin (500 mg/L) Mt-Man ve Mt-Man-N₂ ürünlerine pH'ya göre yükleme denemeleri 25 °C sıcaklıkta ve 180 rpm hızda 24 saat süreyle yapıldı. Şekil 8.20'de pH değeri 1-4 arasında iken 5-Fu yükleme miktarında önemli bir fark görülmedi. pH 10'a kadar 5-Fu yükleme miktarında her iki ürün için de artış olduğu tespit edildi. pH değerinin artması ile 5-Fu yükleme miktarında da artması başka araştırma ekipleri tarafından da rapor edilmiştir (Lin *et al.* 2002, Kevediya *et al.* 2012, Gârea *et al.* 2015, Luo *et al.* 2016). pH > 10 değerlerinde gözlenen yükleme kapasitesindeki düşüş ortamda çok fazla miktarda OH⁻ iyonlarının varlığı sonucu anyonik formdaki 5-Fu moleküllerinin adsorpsiyonunun engellenmesi ile açıklanabilir (Luo *et al.* 2016).



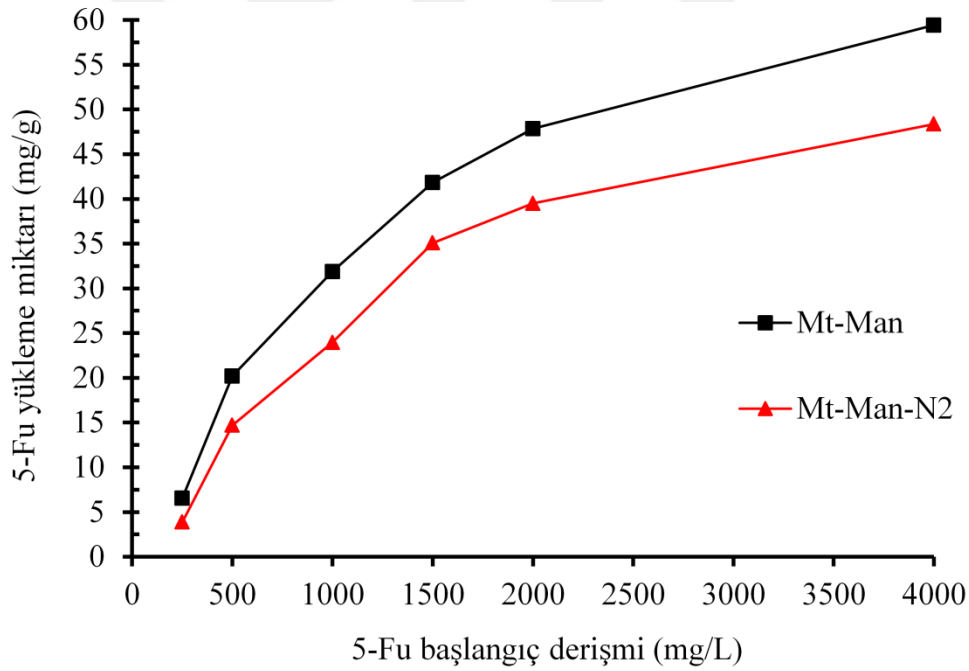
Şekil 8.20 Mt-Man ve Mt-Man-N₂ NK ürünlerinin pH'ya göre 5-Fu yükleme kapasitelerindeki değişim.

Maksimum 5-Fu yükleme kapasitelerin ise pH 10'da Mt-Man için 20.2 mg/g ve Mt-Man-N₂ için 14.03 mg/g olduğu tespit edildi. Maksimum ilaç yükleme kapasitelerinin

yüksek pH değerlerindeki ortamlarda elde edilmesi, anyonik formdaki 5-Fu moleküllerinin alkali ortamlarda tam iyonlaşması sonucu ile daha stabil yapının oluşmasına ve iyonik etkileşimlerin artmasına atfedilir (Kevediya *et al.* 2012, Safwat *et al.* 2016). Alkali ortamlarda Mt-Man ürünlerinin de tam disperse olduğu tespit edildi ve bu da ilaç yüklemenin daha kolay bir şekilde gerçekleşmesini sağlar.

8.5.2 İlaç (5-Fu) Başlangıç Derişimi Etkisi

Başlangıç derişiminin 5-Fu yükleme miktarına olan etkisi incelenirken adsorpsiyon denemeleri 24 saat çalkalama süresiyle yapıldı. Ortam başlangıç pH değeri 10, sıcaklık 25 °C ve adsorban derişimi de 5 g/L olarak sabit tutuldu. Elde edilen sonuçlar Şekil 8.21’de gösterilmiştir.



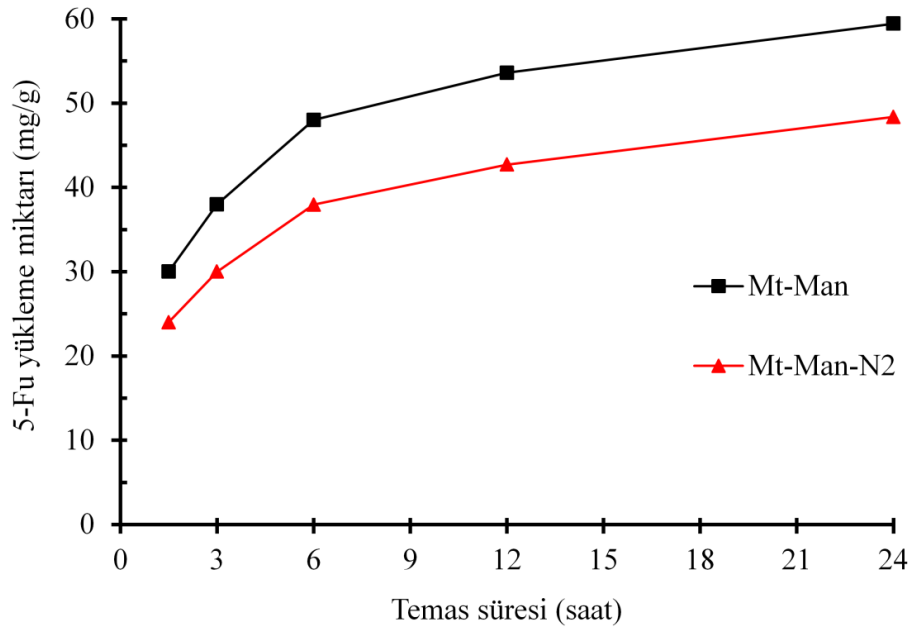
Şekil 8.21 5-Fu başlangıç derişiminin yükleme kapasitesine etkisi.

Başlangıç derişiminin artmasıyla 5-Fu yükleme miktarı ilk aşamada yüksek oranda artış gösterdi. 1500 mg/L derişimden sonra yükleme miktarındaki artış oranında azalma tespit edildi. Adsorpsiyon proseslerinin çoğunda gerçekleşen bu durum, adsorbat üzerindeki aktif alanların işgal edilmesi ile 5-Fu moleküllerinin monolayer (tek tabakalı) adsorpsiyonunun engellenmesi ile açıklanabilir. 5-Fu başlangıç derişiminin

250 mg/L'den 4000 mg/L'ye artması sonucunda 5-Fu yükleme (adsorpsiyon) miktarı Mt-Man için 6.56'den 59.44 mg/g'a ve Mt-Man-N₂ için de 3.9'dan 48.38 mg/g'a kadar arttı. Bu durum, itici güç derişiminin artması sonucu kütle transfer oranının artması ile açıklanabilir (Çiftçi *et al.* 2017). Devam eden ilaç yükleme denemelerinde 5-Fu başlangıç denge derişimi 4000 mg/L olarak sabit tutuldu.

8.5.3 Temas Süresi Etkisi

Temas süresinin 5-Fu yükleme miktarına olan etkisi incelenirken ortam başlangıç pH değeri 10, sıcaklık 25 °C, 5-Fu başlangıç derişimi 4000 mg/L ve adsorban derişimi de 5 g/L olarak sabit tutuldu. Elde edilen sonuçlar Şekil 8.22'de gösterilmiştir.



Şekil 8.22 Temas süresinin 5-Fu yükleme miktarına etkisi.

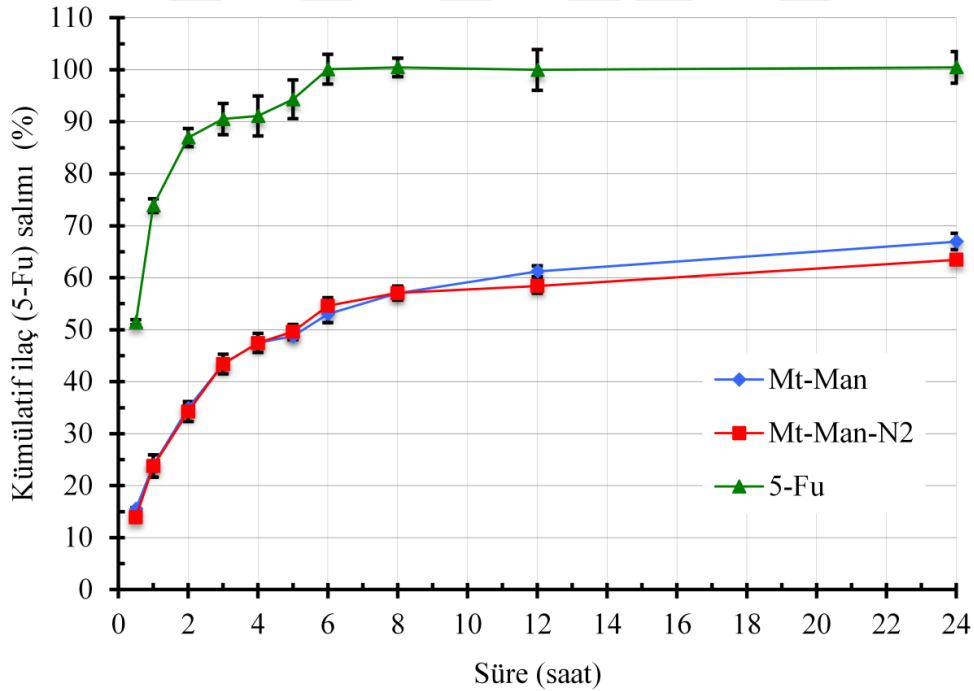
Şekil 8.22'de 5-Fu yükleme miktarı ilk aşamalarda özellikle 12. saate kadar hızlı bir şekilde artış gösterdikten sonra yavaşlayarak denge süresine ulaştığı görülmektedir. Sonuç olarak elde edilen verilere göre, ham ve amin modifiyeli Mt-Man NK ürünleri üzerine 5-Fu moleküllerinin adsorpsiyonu için denge süresi olarak 24 saatin yeterli olduğu tespit edildi.

8.6 İlaç (5-Fu) Salım Sonuçları

5-Fu etken maddesi *in vitro* salım profilleri zamana karşı mide ortamı (pH 1.2), barsak ortamı (pH 7.4) ve alternatif manyetik alan etkisi olmak üzere üç farklı parametrede Mt-Man+5-Fu ve Mt-Man-N₂+5Fu formülasyonları ile incelendi. Elde edilen sonuçlar detaylıca aşağıda sırası ile verilmiştir.

8.6.1 pH 7.4'deki 5-Fu Salım Profilleri

Mt-Man ve Mt-Man-N₂ ürünlerinin pH 7.4'de saf 5-Fu etken maddesine kıyasla *in vitro* 5-Fu salım profilleri Şekil 8.23'de verilmiştir. Saf 5-Fu etken maddesinin beklendiği gibi hızlı bir salım göstererek 2. saatin sonunda yaklaşık %90 oranla salım sergilediği gözlemlendi. Saf 5-Fu salım profili için yakın sonuçlar diğer araştırmacı ekipler tarafından da rapor edilmiştir (Kevadiya *et al.* 2012).



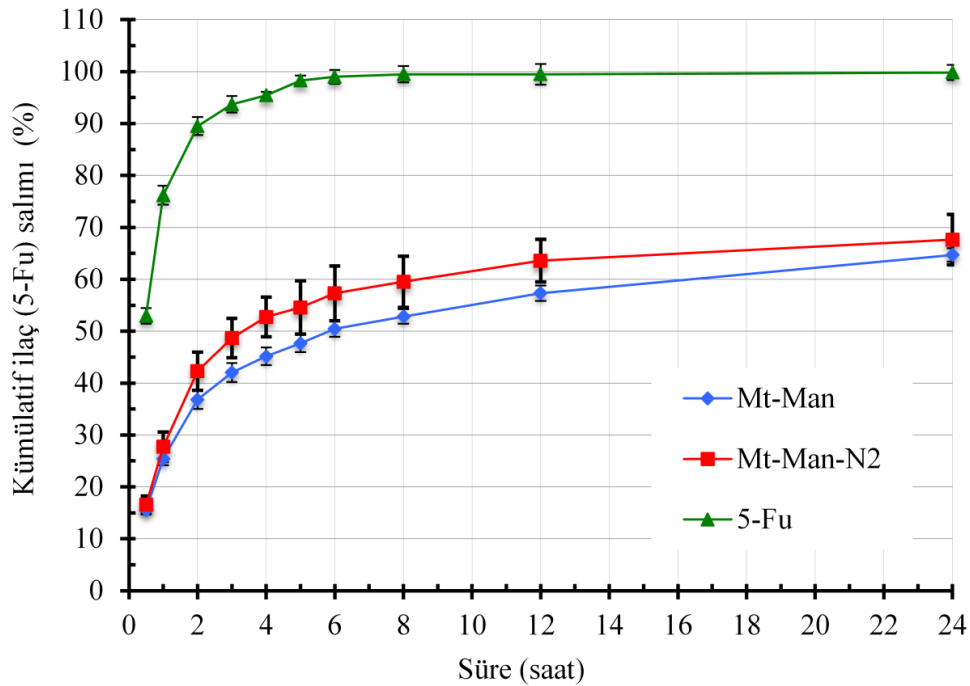
Şekil 8.23 Mt-Man ve Mt-Man-N₂ NK ürünlerinin pH 7.4'deki 5-Fu salım profilleri.

Saf 5-Fu profiline kıyasla, nano-kompozitlerin daha yavaş ve 8 saat boyunca kontrollü 5-Fu salımı yaptığı tespit edildi (Pan *et al.* 2017). İlk 3 saat boyunca yaklaşık %45'lik bir oranla hızlı bir salım ve bunu takiben daha yavaş bir salım gerçekleşti. Mt-Man ve

Mt-Man-N₂ ürünleri arasında 5-Fu salım yüzdesi ve kinetiği açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Salım profillerinde görüldüğü gibi 8. saat sonrası 24. saate kadar her iki formülasyonda da salım miktarında kısmi artış gözlenirken maksimum 5-Fu salım miktarları 24. saat sonunda pH 7.4’de Mt-Man için %67 ve Mt-Man-N₂ formülasyonu için de %64 olarak tespit edildi.

8.6.2 pH 1.2’deki 5-Fu Salım Profilleri

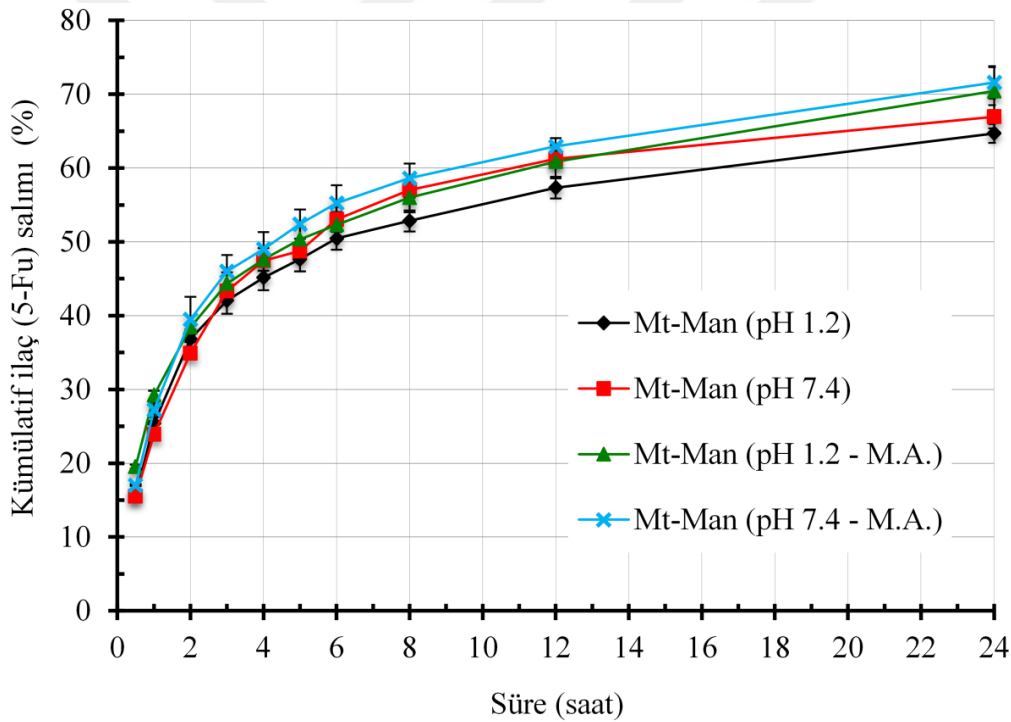
Mt-Man ve Mt-Man-N₂ nano-kompozitlerinin pH 1.2’de saf 5-Fu etken maddesine kıyasla *in vitro* 5-Fu salım profilleri Şekil 8.24’de verilmiştir. Nano-kompozitleri uzun süre boyunca yavaş 5-Fu salımı yaptığı için bu şartlarda da kontrollü salım mekanizmasının gerçekleştiği söylenebilir. Her iki formülasyonda da ilk 2 saat boyunca yaklaşık %40’lık bir oranla hızlı bir salım ve bunu takiben daha yavaş bir salım gerçekleşti. Mt-Man-N₂ nano-kompoziti Mt-Man’a göre pH 7.4’deki durumun tersine daha çok salım yaparak 24. saat sonunda maksimum %68 miktarında 5-Fu salımı yaptı. Mt-Man için ise maksimum 5-Fu salımı pH 1.2’de 24. saat sonunda %65 olarak tespit edildi. Her iki nano-kompozit için de aynı salım kinetiği mekanizmasının gerçekleştiği gözlemlendi.



Şekil 8.24 Mt-Man ve Mt-Man-N₂ NK ürünlerinin pH 1.2’deki 5-Fu salım profilleri.

8.6.3 Manyetik Alan Etkisinde 5-Fu Salım Profilleri

Manyetik hedeflendirme amaçlı üretilen nano-kompozitlerin 5-Fu salım kinetiğine harici manyetik alanın etkisi incelendi. Bu amaç doğrultusunda 5-Fu yüklü Mt-Man ürününün pH 1.2 ve 7.4’de *in vitro* salım profilleri neodyum mıknatıslar kullanılarak tekrar incelendi. Şekil 8.25’de verilen sonuçlara göre, uygulanan harici manyetik alanın 5-Fu salım miktarını belli bir süreden sonra anlamlı bir şekilde arttırdığı tespit edildi. Maksimum salım miktarları 24. saat sonunda pH 7.4’de %67’den %72’ye ve pH 1.2’de ise %65’den %71’e kadar artış gösterdi. Salım miktarlarındaki artış manyetik alan altındaki nano-partiküllerin sürekli koordine halinde olması sonucu 5-Fu moleküllerinin desorpsiyonun daha kolay bir şekilde gerçekleşmesi ile açıklanabilir.

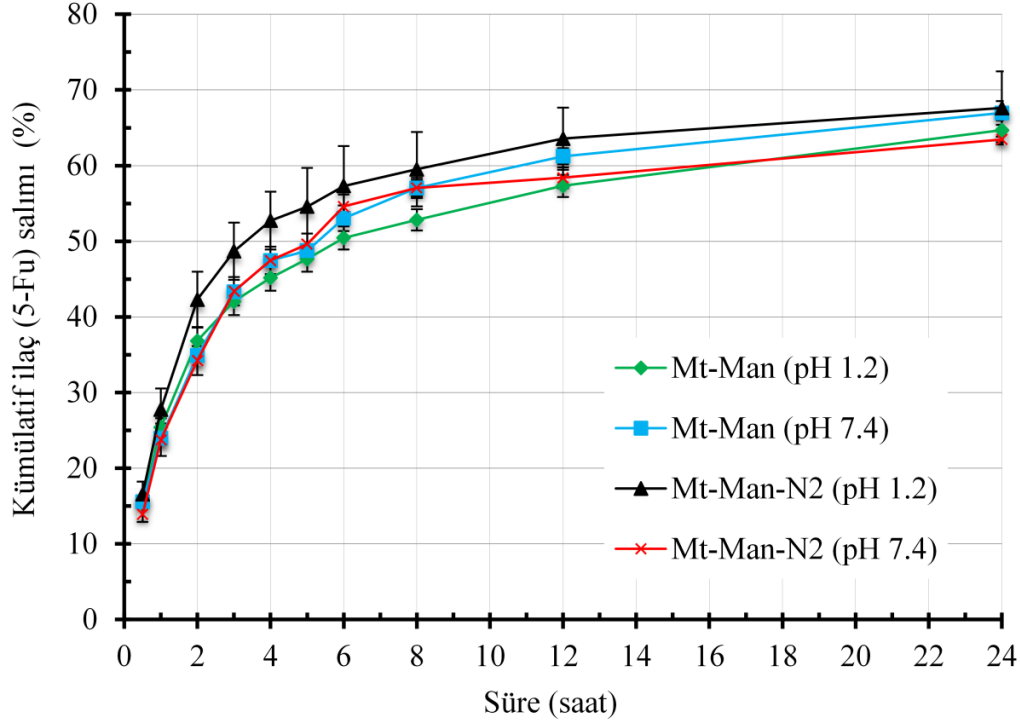


Şekil 8.25 Manyetik alan etkisi altında 5-Fu salım profilleri (M.A: manyetik alan).

8.6.4 pH'ya Göre 5-Fu Salım Profillerinin Karşılaştırılması

5-Fu yüklü nano-kompozitlerin *in vitro* salım profillerini asidik ve nötr ortamlarda incelemek için Mt-Man+5-Fu ve Mt-Man-N₂+5-Fu ürünleri pH 7.4 ve pH 1.2 PBS çözelti ortamlarına daldırılarak karıştırıldı. Bu süreçte belirli zaman aralıklarında çözelti

ortamlarından örnekler alınarak 5-Fu derişimleri HPLC cihazı ile tespit edildi (Şekil 8.26).



Şekil 8.26 5-Fu salım profillerine pH etkisi.

Ortam pH değerinin 5-Fu salım miktarlarına kısmen etki ettiği tespit edildi. Mt-Man nano-kompoziti pH 7.4’de %67 ve pH 1.2’de %65 salım sergilerken, Mt-Man-N₂ ise pH 7.4’de %68 ve pH 1.2’de %64 ile asidik ortamda daha fazla salım yaptı. Görüldüğü gibi, ortam pH değerinin değişmesi 5-Fu salım miktarına ve kinetiğine anlamlı derecede bir etkisi olmadı. Sonuç olarak, bu çalışmada hazırlanan 5-Fu yüklü formülasyonların kemoterapi uygulamalarında oral ya da intravenöz yolları ile kullanılabileceği tespit edildi.

8.6.5 *In vitro* Salım Kinetikleri

Mt-Man ve Mt-Man-N₂ ürünlerinin 5-Fu salımı kinetiğinin açıklanabilmesi amacı ile *in vitro* salım çalışmaları ile elde edilen veriler birkaç farklı kinetik model ile değerlendirildi. Kullanılan kinetik modeller ile elde edilen korelasyon katsayıları (r^2) ve “n” değerleri Çizelge 8.11’de verilmiştir.

Çizelge 8.11 Farklı kinetik modeller kullanılarak elde edilen *in vitro* ilaç salım parametreleri.

Kinetik model Formülasyon	Sıfırıncı derece (r^2)	Birinci derece (r^2)	Higuchi (r^2)	Hixson- Crowel (r^2)	Korsmeyer Peppas (r^2)	n
Mt-Man (pH 7.4)	0.8698	0.7543	0.9617	0.9803	0.9759	0.4702
Mt-Man (pH 1.2)	0.8200	0.6995	0.9317	0.9600	0.9516	0.4332
Mt-Man-N ₂ (pH 7.4)	0.8637	0.7402	0.9607	0.9804	0.9687	0.5075
Mt-Man-N ₂ (pH 1.2)	0.7879	0.6714	0.9104	0.9430	0.9393	0.4575

Çizelge 8.11’de görüldüğü gibi, üretilen nano-kompozitlerden 5-Fu salımı Korsmeyer-Peppas ve Hixson kinetikleri ile iyi bir şekilde modellenebilir. Bununla birlikte, Korsmeyer-Peppas modeldeki n katsayısı değerlerinin 0.5’ten küçük çıkması kontrollü ilaç difüzyonu (Fickian mekanizması) ve iyon değişimi mekanizmasının varlığı ile ilişkilidir (Chakraborty *et al.* 2013, Kevadiya *et al.* 2012). Beklendiği gibi, salım ortamı şartları değiştiği zaman kinetiklerde anlamlı farklar gözlenmedi.

9. SONUÇLAR

Ham kil cevherlerinin (Mt-A ve Mt-B) ön karakterizasyon testleri sonucunda çoğunlukta smektit (montmorillonit, Mt) mineralleri içerdiği, bununla birlikte numunelerde bir miktar da kil dışı (feldispat, kuvars, kalsit, opal, mika, klinoptilolit) minerallerin varlığı tespit edildi. Yönlendirilmiş XRD analizleri ile her iki cevherin çoğunlukta Mt mineralleri ile domine edildiği ve bunun dışında herhangi bir kil minerali içermediği kanıtlandı. Yarı kantitatif analiz ile Mt-A cevherinde %15-20 oranında ve Mt-B cevherinde ise %25-30 oranında kil dışı mineral olduğu hesaplandı. XRD, XRF, KDK ve SŞH testleri sonucunda Mt-A örneği iyi kalite sodyum ve Mt-B örneği ise orta kalite sodyum Mt kili olarak sınıflandırıldı.

İki farklı ham ve ticari bentonit cevheri, kil (Mt) ve kil dışı (gang) minerallerin tane boyutları arasındaki farktan yararlanılarak sedimantasyon, flotasyon ve FGS zenginleştirme teknikleri ile başarılı bir şekilde saflaştırıldı. Yeterli sürede su içerisinde bekletilen killerin tamamen dağıldığı gözlemlendi ve bu sebeple zenginleştirme öncesinde güçlü veya uzun süreli mekanik dağıtma işlemlerine gerek duyulmadığı belirlendi. %1.0 katı oranında yapılan sedimantasyonda $>2 \mu\text{m}$ tanelerin çökmesi için 8 saatlik sürenin tane boyutu analizleri ile yeterli olduğu belirlendi. FGS ile kil zenginleştirme denemelerinde akışkanlaştırma suyu kullanılmadı ve çanakdaki su delikleri kapatıldı. Bu sayede FGS ile mümkün olabilecek maksimum saflaştırma seviyesine ulaşıldı. Üç farklı teknik kullanılarak yapılan zenginleştirme sonrasında elde edilen Mt-B numunesinin hepsinde az miktarda kuvars tespit edilirken, Mt-A numunelerinde herhangi bir gang minerali XRD ile tespit edilmedi. Bu durum, zenginleştirilmiş Mt-A kilinin %90'dan fazla saflık derecesinde olduğunun kanıtıdır. Üç zenginleştirme tekniği için, $<5 \mu\text{m}$ gang minerallerinin kil minerallerinden ayrılması oldukça zor olduğu belirlendi. FGS tekniği kullanılarak Mt-A kili %81.25 ve Mt-B kili ise %68.75 verim ile zenginleştirildi. Sedimantasyon tekniğinde ise saflaştırma derecesi aynı kalırken, verimler Mt-A kili için %67.5 ve Mt-B kili için ise %45.0 olarak daha düşük oranlarda tespit edildi. Sonuç olarak, modifiye edilmiş FGS tekniğinin, ham kil cevherlerinin çok daha kısa sürede ve daha yüksek verimlerde saflaştırılması için daha iyi bir seçim olduğu belirlendi. Nano-kompozit ürün hazırlama çalışmalarında ise, daha yüksek saflık derecesinde üretilen

Mt-A kilinin kullanılması uygun görüldü.

Organo kil hazırlama çalışmalarındaki karakterizasyon testleri, CTA^+ moleküllerinin kil yüzeylerine adsorbe olmasının yanı sıra, tabaka aralarına da başarılı bir şekilde girdiğini gösterdi. Zeta potansiyeli ve temas açısı ölçümleri, kil tanelerinin yüzey elektrodinamik ve kimyasının, kil yüzeyleri üzerindeki yüzey aktif madde moleküllerinin adsorpsiyonu ile büyük ölçüde değişebileceğini gösterdi. Mt killerinin negatif yüzey yükü, CTA^+ iyonlarının yüzeydeki adsorpsiyonu sonucu pozitif değerlere dönüştü. Zeta potansiyel, Mt-A-Sed ve Mt-B-Sed için sırasıyla 39.8 mV (%140 KDK'da) ve 38.5 mV (%120 KDK'da) olarak maksimum değerlere ulaştı. Her iki kil için belirtilen derişimlerden sonra zeta potansiyelde önemli bir değişiklik kaydedilmedi. Kil minerallerinin CTA^+ molekülleri ile yüklenmesi, Mt-A-Sed ve Bent-B-Sed için sırasıyla maksimum 71.9° (%110 KDK derişimde) ve 72.4° (%80 KDK derişimde) olarak maksimum temas açıları sergiledi. Daha yüksek derişimlerde temas açısında hafif düşüşler tespit edildi. Organo-Mt-A ve Organo-Mt-B killeri için minimum SYE değerleri ise yaklaşık %100 KDK derişimde sırasıyla 43.6 mJ/m² ve 41.5 mJ/m² olarak hesaplandı. Organik modifikasyon, yüksek derecede hidrofilik killerin kısmi hidrofobik yüzeyler sergilemesine neden oldu. Sonuç olarak, maksimum hidrofobik (temas açısı) ve pozitif yüklü yüzeye sahip organo-Mt killeri hazırlamak için yaklaşık %100-130 KDK derişimlerinde CTAB kullanılmasının yeterli olduğu belirlendi.

Montmorillonit/manyetit nano-kompozitleri (Mt-Man NK) üretimi için birbirine benzer üç farklı yöntem kullanıldı. Literatürden alınan birinci yöntem ile yapılan çalışmalarda kararsız özellikler (manyetik alınganlık, renk, sertlik) sergileyen ürünler elde edilince iki yeni yöntem tasarlandı. Önerilen birinci yöntem ürünlerinde stabil özellikler sergilenirken, güçlü ultrasonik dalga altında kısmi bozulmalar gözlemlendi. İkinci yöntem ürünlerinde ise herhangi bir sorun ile karşılaşılma ve devam eden çalışmalarda bu ürünler kullanıldı. Sonuç olarak, inorganik nano-kompozit malzeme üretimlerinde, proseslerdeki en ufak değişikliğin bile ürün olarak çıkan malzemenin karakteristiğini önemli ölçüde değiştirebileceği anlaşıldı. Bununla birlikte, Mt-Man ve buna benzer nano-kompozit geliştirmek için etkili bir yöntem başarılı sonuçları ile tasarlandı.

Katyodik yüzey aktif madde CTAB, silis kaynağı TEOS, manyetit nano partikülleri (MNP) ve Mt kilinden mezo gözenekli Mt-Man NK başarıyla hazırlandı. Hazırlanan Mt-Man NK ürününün yüzeyi APTES ile modifiye edilerek pozitif yüzey yüklü ikinci bir ürün olan Mt-Man-N₂ NK ayrıca üretildi. CTA⁺ moleküllerinin, TEOS jelinin ve MNP'nin kil tabaka aralarına girmesi, d₀₀₁ bazal boşluğun genişlemesi ve devamında kil tabakalarının tamamen dağılması ile sonuçlandı. CTAB ve TEOS oranlarının değiştirilmesi üretilen nano-kompozitlerin yüzey alanında büyük değişikliğe sebep olurken gözenek çapı dağılımını anlamlı seviyede etkilemedi. Optimum şartlarda (1.0 g Mt, 1.0 g MNP, 2.5 g CTAB, 4 mL TEOS) hazırlanan Mt-Man NK ürününün ortalama 300 nm tane boyutuna, 340.81 m²/g civarında yüksek spesifik yüzey alanına, 8.24 nm ortalama gözenek çapına ve 18.74 emu/g mıknatıslanma doygunluğuna sahip olduğu tespit edildi. Mt-Man NK ürününün APTES ile yüzey modifikasyonu sonucu üretilen Mt-Man-N₂ ürününün spesifik yüzey alanında önemli derecede düşüş (98.98 m²/g) tespit edildi. Sonuç olarak, çeşitli uygulamalarda katalizör, yüksek kapasiteli adsorban ve kontrollü salım performansı ile çeşitli maddeler için etkili bir taşıyıcı sistem olarak kullanılabilecek, manyetik olarak hedeflendirilme yeteneği ve yüksek yüzey alanı sergileyen ham ve amin modifiyeli mezo gözenekli Mt-Man NK üretildi.

UV-vis spektroskopisi çalışmalarında 5-Fluorourasil (5-Fu) etken maddesinin (ilaç) NH gruplarındaki hidrojenlerin ortama baz (OH⁻) eklenmesi ile yapıdan ayrıldığı, ortama geri asit ilavesi yapıldığında ise 5-Fu moleküllerinin orijinal formuna geri döndüğü gözlemlendi. pH değeri arttırılan bir 5-Fu çözeltisininin gerçek derişiminin UV-vis ile tayin edilemediği ancak, bazik 5-Fu çözeltisinin asit ilavesi ile pH değeri düşürüldüğünde gerçek derişimi UV-vis ile tanımlanabildiği ayrıca tespit edildi.

5-Fu yükleme denemeleri sonunda hazırlanan formülasyonlardaki 5-Fu varlığı BET yüzey alanı analizleri ile kanıtlandı. APTES ile modifikasyon sonucunda elde edilen ürünün (Mt-Man-N₂) 5-Fu yükleme kapasitesinde bir miktar azalma tespit edildi. Maksimum 5-Fu yükleme kapasiteleri optimum şartlarda (24 saat temas süresi, 25 °C sıcaklık, 4000 mg/L 5-Fu başlangıç derişimi ve pH 10) Mt-Man için 59.44 mg/g ve Mt-Man-N₂ için de 48.38 mg/g olarak belirlendi.

5-Fu yüklü Mt-Man ve Mt-Man-N₂ formülasyonlarının *in vitro* salım profilleri ise 37 °C ortam sıcaklığında 3 tekrarlı olarak süreye karşı mide ortamı (pH 1.2 fosfat tamponu), barsak ortamı (pH 7.4 fosfat tamponu) ve alternatif manyetik alan etkisi olmak üzere üç farklı parametrede incelendi. *In vitro* salım denemeleri her iki formülasyonun da bütün ortam şartlarında yaklaşık 8 saat süren kontrollü salım sergilediğini gösterdi. Kümülatif 5-Fu salımının farklı ortam şartlarında ciddi derecede değişmediği (%64-71) tespit edildi. Hazırlanan formülasyonların *in vitro* salım profilleri Korsmeyer-Peppas ve Hixson kinetikleri ile iyi uyum içerisinde kaldı. Korsmeyer-Peppas modeldeki n katsayısı değerleri 0.5'ten küçük çıktı ve bu sonuç kontrollü ilaç difüzyonu (Fickian mekanizması) ile ilişkilidir. Sonuç olarak *in vitro* salım denemeleri, hazırlanan formülasyonların kanser tedavilerinde manyetik hedeflendirmeli ve kontrollü salım yetenekleri ile etkili bir ilaç taşıyıcı sistemi olarak kullanılabileceğini gösterdi.

10. KAYNAKLAR

- Abdel Moamen, O.A., Ibrahim, H.A., Abdelmonem, N. and Ismail, I.M. (2016). Thermodynamic analysis for the sorptive removal of cesium and strontium ions onto synthesized magnetic nano zeolite. *Microporous and Mesoporous Materials*, **223**: 187-195.
- Aguzzi, C., Cerezo, P., Viseras, C. and Caramella, C. (2007). Use of clays as drug delivery systems: possibilities and limitations. *Applied Clay Science*, **36**: 22-36.
- Alemdar, A. (2001). Bentonit ve montmorillonit dispersiyonlarının reolojik, viskoelastik, koloidal özellikleri üzerine organik ve inorganik tuzların etkisi. *İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen bilimleri Enstitüsü*, Doktora tezi, 111 sf.
- Alkrad, J.A., Shmeis, R.A., Alshwabkeh, I., Abazid, H. and Mohammad, M.A. (2017). Investigation of the potential application of sodium bentonite as an excipient in formulation of sustained release tablets. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **12**: 259-265.
- Al-Thawabeia, R.A. and Hodali, H.A. (2015). Use of zeolite ZSM-5 for loading and release of 5-Fluorouracil. *Journal of Chemistry*, **2015**: 9 p.
- Anirudhan, T.S., Gopal, S.S. and Sandeep, S. (2014). Synthesis and characterization of montmorillonite/N-(carboxyacyl) chitosan coated magnetic particle nanocomposites for controlled delivery of paracetamol. *Applied Clay Science*, **88-89**: 151-158.
- Angelo, T., Pires, F.Q., Gelfuso, G.M., Silva, J.K.R., Gratieri, T. and Cunha-Filho, M.S.S. (2016). Development and validation of a selective HPLC-UV method for thymol determination in skin permeation experiments. *Journal of Chromatography B*, **1022**: 81-86.
- Arıca, B., Calis, S., Kas, H.S., Sargon, M.F. and Hincal, A.A. (2002). 5-Fluorourasil encapsulated alginate beads for the treatment of breast cancer. *International Journal of Pharmaceutics*, **242**: 267-269.
- ASTM, D. (2003). Standard test method for swell index of clay mineral component of geosynthetic clay liners. *American Society for Testing and Materials*, 5890-5895

- ASTMC-837-09, Standard test method for methylene blue index of clay.
- Azhar, F.F. and Olad, A. (2014). A study on sustained release formulations for oral delivery of 5-Fluorourasil based on alginate–chitosan/montmorillonite nanocomposite systems. *Applied Clay Science*, **101**: 288-296.
- Baek, M., Lee, J.A. and Choi, S.J. (2012). Toxicological effects of cationic clay, montmorillonite in vitro and in vivo. *Molecular & Cellular Toxicology*, **8**: 95-101.
- Balek, V., Malek Z., Yariv, S. and Matuschek, G. (1999). Characterization of montmorillonite saturated with various cations. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, **56**: 67-76.
- Barany, S., Meszaros, R., Taubaeva, R. and Musabekov, K. (2015). Electrostatic properties of kaolin and bentonite particles in solutions of electrolytes and surfactants. *Colloid Journal*, **77(6)**: 692-697.
- Barrer, R.M. (1989). Clay minerals as selective and shape-selective sorbents. *Pure Applied Chemistry*, **61**: 1903-1912.
- Barret, E.P., Joyner, L.G. and Halenda, P.P. (1951). The determination of pore volume and area distributions in porous substances: I. Computations from nitrogen isotherms. *Journal of American Chemistry Society*, **73**: 373-380.
- Bergaya, F., Jaber, M. and Lambert, J.F. (2011). Organophilic clay minerals. In: Galimberti, M. (Edt.), *Rubber Clay Nanocomposites-Science, Technology and Applications*, New York, John Wiley & Sons, 45-86.
- Bergaya, F. and Lagaly, G. (2006). General introduction: clays, clay minerals, and clay science. In: Bergaya, F., Theng, B.K.G. and Lagaly, G. (Eds.), *Handbook of Clay Science*, Amsterdam, Elsevier, 1-18.
- Bianchi, A.E., Fernández, M., Pantanetti, M., Viña, R., Torriani, I., Torres Sánchez, R.M. and Punte, G. (2013). ODTMA⁺ and HDTMA⁺ organo-montmorillonites characterization: New insight by WAXS, SAXS and surface charge. *Applied Clay Science*, **83-84**: 280-285.
- Bleifuss, R. L. (1972). Activation of none swelling bentonite. *Clay Minerals*, **10**: 41-50.
- Boylu, B., Çinku, K., Esenli, F. and Çelik, M.S. (2010). The separation efficiency of

- Na-bentonite by hydrocyclone and characterization of hydrocyclone products. *International Journal of Mineral Processing*, **94**:196-202.
- Boylu, F., Hojiyev, R., Ersever, G., Ulcay, Y. and Çelik, M.S. (2012). Production of ultrapure bentonite clays through centrifugation techniques. *Separation Science and Technology*, **47(6)**: 842-849.
- Boylu, F. (2013). Modelling and optimisation of ageing characteristics of soda activated Na^+ -bentonites. *Applied Clay Science*, **83-84**: 300-307.
- Bragg, W. H. (1915). The structure of magnetite and the spinels. *Nature*, **95**: 561.
- Brigattia, M.F., Galan, E. and Theng, B.K.G. (2006). Structure and mineralogy of clay minerals. In: Bergaya, F., Theng, B.K.G. and Lagaly, G. (Eds.), *Handbook of Clay Science*, Amsterdam, Elsevier, 19-86.
- Broekhoff, J.C.P. (1979). Mesopore determination from nitrogen sorption isotherms: Fundamentals, scope, limitations. *Studies in Surface Science Catalysis*, **3**: 663-684.
- Brown, G. and Brindley, G.W. (1980). X-ray diffraction procedures for clay mineral identification. In: Brindley, G.W. and Brown, G. (Eds.), *Crystal Structures of Clay Minerals and Their X-ray Identification*, Monograph 5, London, Mineralogical Society of Great Britain and Ireland, 305-360.
- Brunauer, S., Emmett, P.H. and Teller, E. (1938). Adsorption of gases in multimolecular layers. *Journal of the American Chemical Society*, **60**: 309-19.
- Bulut, G., Chimeddorj, M., Esenli, F. and Çelik, M.S. (2009). Production of desiccants from Turkish bentonites. *Applied Clay Science*, **46**: 141-147.
- Calabrese, I., Cavallaro, G., Scialabba, C., Licciardi, M., Merli, M., Sciascia, L., Liria, M. and Liveri, M. (2013). Montmorillonite nanodevices for the colon metronidazole delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, **457**: 224-236.
- Canto, E.D., Natali, M., Movia, D. and Giordani, S. (2012). Photo-controlled release of zinc metal ions by spiropyran receptors anchored to single-walled carbon nanotubes. *Physical Chemistry Chemical Physics*, **14**: 60-34.
- Carretero, M.I., Gomes, C.S.F., Tateo, F. (2013). Clays, drugs and human health. In: Bergaya, F. and Lagaly, G. (Eds.), *Handbook of Clay Science*, Amsterdam,

Elsevier, 711-764.

- Carretero, M.I. (2002). Clay minerals and their beneficial effects upon human health. A review. *Applied Clay Science*, **21**: 155-163.
- Cecilia, J.A., García-Sancho, C. and Franco, F. (2013). Montmorillonite based porous clay heterostructures: Influence of Zr in the structure and acidic properties. *Microporous and Mesoporous Materials*, **176**: 95-102.
- Cases, J., Bérend, I., François, M., Uriot, J., Michot, L. and Thomas, F. (1997). Mechanism of adsorption and desorption of water vapor by homoionic montmorillonite: 3. The Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} and Ba^{2+} exchanged forms. *Clays and Clay Minerals*, **45**: 8-22.
- Cervini-Silva, J., Nieto-Camacho, A., Ramírez-Apan, M.T., Gómez-Vidales, V., Palacios, E., Montoya, A. and de Jesús, E.R. (2015). Anti-inflammatory, anti-bacterial, and cytotoxic activity of fibrous clays. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **129**: 1-6.
- Chakraborty, J., Roychowdhury, S., Sengupta, S. and Ghosh, S. (2013). Mg-Al layered double hydroxide-methotrexate nanohybrid drug delivery system: evaluation of efficacy. *Materials Science and Engineering C*, **33**: 2168-2174.
- Chandran, S.P., Natarajan, S.B., Chandraseharan, S. and Shahimi, M.S.B.M. (2017). Nano drug delivery strategy of 5-Fluorouracil for the treatment of colorectal cancer. *Journal of Cancer Research and Practice*, **4**: 45-48.
- Chang, J., Ma, J., Ma, Q., Zhang, D., Qiao, N., Hu, M. and Ma, H. (2016). Adsorption of methylene blue onto Fe_3O_4 /activated montmorillonite nanocomposite. *Applied Clay Science*, **119**: 132-140.
- Carling, J., Viger, M.L., Nguyen Huu, V.A., Garcia, A.V. and Almutairi, A. (2015). In vivo visible light-triggered drug release from an implanted depot. *Chemical Science*, **6**: 335-341.
- Chen, D., Chen, J., Luan, X., Ji, H. and Xia, Z. (2011). Characterization of anion-cationic surfactants modified montmorillonite and its application for the removal of methyl orange. *Chemical Engineering Journal*, **171**: 1150-1158.

- Chen, D., Li, W., Wub, Y., Zhu, Q., Lu, Z. and Du, G. (2013). Preparation and characterization of chitosan/montmorillonite magnetic microspheres and its application for the removal of Cr (VI). *Chemical Engineering Journal*, **221**: 8-15.
- Chen, H., Li, Y., Wang, S. and Zhou, Y. (2017). Synthesis of montmorillonite/Fe₃O₄-OTAB composite capable of using as anisotropic nanoparticles. *Applied Surface Science*, **402**: 384-391.
- Chen, C., Zhang, G., Dai, Z., Xiang, Y., Liu, B., Bian, P., Zheng, K., Wu, Z. and Cai, D. (2018). Fabrication of light-responsively controlled-release herbicide using a nano-composite. *Chemical Engineering Journal*, **34**: 101-110.
- Cho, D.W., Jeon, B.H., Chon, C.M., Kim, Y., Schwartz, F.W., Lee, E.S. and Song, H. (2012). A novel chitosan/clay/magnetite composite for adsorption of Cu(II) and As(V). *Chemical Engineering Journal*, **200–202**: 654-662.
- Choy, J.H., Choi, S.J., Oh, J.M. and Park, T. (2007). Clay minerals and layered double hydroxides for novel biological applications. *Applied Clay Science*, **36**: 122-132.
- Cornell, R.M. and Schwertmann, U. (2003). The iron oxides: Structures, properties, reactions, occurrences and uses, 2nd edition, Wiley-VCH, 703 p.
- Cottet, L., Almeida, C.A.P., Naidek, N., Viante, M.F., Lopes, M.C. and Debacher, N.A. (2014). Adsorption characteristics of montmorillonite clay modified with iron oxide with respect to methylene blue in aqueous media. *Applied Clay Science*, **95**: 25-31.
- Çelik, M.S. and Ersoy, B. (2004). Mineral Nanoparticles: Electrokinetics. In: Schwarz, J.A., Contescu, C.I., and Putyera, K. (Eds.), *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology*, New York, Marcel-Dekker Inc, 1991-2005.
- Çelik, M.S. (2004). Electrokinetic behavior of clay surfaces. In: Wypych, F. and Satyanarayana, K.G. (Eds.), *Clay Surfaces: Fundamentals and Applications*, Netherlands, Elsevier, 58-89.
- Çiftçi, H. (2015). Manyetit/modifiye manyetit nano-taneciklerin sentezi ve sulu ortamlardan Cr(VI) giderimi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, 89 sf.
- Çiftçi, H., Ersoy, B. and Evcin, A. (2017). Synthesis, characterization and Cr(VI)

- adsorption properties of modified magnetite nanoparticles. *Acta Physica Polonica A*, **132(3)**: 564-569.
- D'Amico, D.A., Ollier, R.P., Alvarez, V.A., Schroeder, W.F. and Cyran, V.P. (2014). Modification of bentonite by combination of reactions of acid-activation, silylation and ionic exchange. *Applied Clay Science*, **99**: 254-260.
- Dai, Y.-Q., Qin, G., Geng, S.-Y., Yang, B., Xu, Q. and Wang, J.-Y. (2012). Photo-responsive release of ascorbic acid and catalase in CDBA-liposome for commercial application as a sunscreen cosmetic. *RSC Advances*, **2**: 33-40.
- De Stefanis, A. and Tomlinson, A.A.G. (2006). Towards designing pillared clays for catalysis. *Catalysis Today*, **114**: 126-141.
- Deng, Y., Velázquez, A.L.B., Billes, F. and Dixon, J.B. (2010). Bonding mechanisms between aflatoxin B1 and smectite. *Applied Clay Science*, **50**: 92-98.
- Ding, Z., Klopogge, J.T., Frost, R.L., Lu, G.Q. and Zhu, H.Y. (2001). Porous clays and pillared clays-based catalysts. Part 2: A review of the catalytic and molecular sieve applications. *Journal of Porous Materials*, **8(4)**: 273-293.
- Dixon, J.B. and Schulze, D.G. (2002). Soil mineralogy with environmental applications, SSSA Book Series 7, Soil Science Society of America, 253 p.
- Dong, Y. and Feng, S. (2005). Poly(D,L-lactide-co-glycolide)/montmorillonite nanoparticles for oral delivery of anticancer drugs. *Biomaterials*, **26**: 6068–6076.
- Ehrlich, P. (1897). Zur kenntnis der antitoxinwirkung. *Fortschritte der Medizin*, **15**: 41-43.
- Elmore, S.E., Mitchell, N., Mays, T., Brown, K., Marroquin-Cardona, A., Romoser, A. and Phillips, T.D. (2014). Common African cooking processes do not affect the aflatoxin binding efficacy of refined calcium montmorillonite clay. *Food control*, **37**: 27-32.
- Erdem, S., Öksüzoglu, R.M., Avsar, S.B. and Erdem, B. (2017). Magnetic mesoporous silica nanocomposite for biodiesel production. *Acta Physica Polonica A*, **132(3)**: 763-766.
- Erkan, İ., Alp, İ. and Çelik, M.S. (2010). Characterization of organo-bentonites obtained

- from different linear-chain quaternary alkylammonium salts. *Clays and Clay Minerals*, **58(6)**: 792-802.
- Erol, I., Devrim, D.N., Ciftci, H., Ersoy, B. and Cigerci, I.H. (2017). Novel functional copolymers based on glycidyl methacrylate: Synthesis, characterization, and polymerization kinetics. *Journal of Macromolecular Science*, **54(7)**: 434-445.
- Ersoy, B. and Celik, M.S. (2003). Effect of hydrocarbon chain length on adsorption of cationic surfactants onto clinoptilolite. *Clays and Clay Minerals*, **51(2)**: 173-181.
- Ersoy, B. and Celik, M.S. (2004). Uptake of aniline and nitrobenzene from aqueous solution by organo-zeolite. *Environmental Technology*, **25**: 341-348.
- Ersoy, B. (2011). Influence of pH and chloride-based metal salts on coagulation/dispersion behavior of talc suspension. *Separation Science and Technology*, **46(9)**: 1519-1527.
- Evcin, A., Ersoy, B., Uygunoğlu, T. ve Güneş, İ. (2018). Farklı mineral katkıların epoksi zemin kaplama malzemesinin ıslanmazlığına ve yüzey enerjisine etkisi. *Gazi Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Dergisi*, **33(2)**: 581-590.
- Fang, L., Wang, L., Zhou, T., Liu, L., Zhou, J. and Li, M. (2017). Preparation and characterization of Fe,Co,Si-pillared montmorillonites with aminosilanes as silicon pillars precursor. *Applied Clay Science*, **141**: 88-94.
- Fajaroh, F., Setyawan, H., Nur, A. and Lenggoro, W. (2013). Thermal stability of silica-coated magnetite nanoparticles prepared by an electrochemical method. *Advanced Powder Technology*, **24**: 507-511.
- Farimani, M.H., Shahtahmasebi, N., RezaeeRoknabadi, M., Ghows, N. and Kazemi, A. (2013). Study of structural and magnetic properties of superparamagnetic Fe₃O₄/SiO₂ core-shell nano composites synthesized with hydrophilic citrate-modified Fe₃O₄ seeds via a sol-gel approach. *Physica E*, **53**: 207-216.
- Farn, S.S., Yeh, Y.H., Li, C.C., Yang, C.S., Chen, J.T., Yu, C.S. (2017). Development and validation of a reversed-phase HPLC method for analysis of radiochemical purity in [123I] IBZM. *Applied Radiation and Isotopes*, **127**: 61-67.
- Fatimah, I. and Huda, T. (2013). Preparation of cetyltrimethylammonium intercalated

Indonesian montmorillonite for adsorption of toluene. *Applied Clay Science*, **74**: 115-120

- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D. and Bray, F. (2013). GLOBOCAN 2012: Cancer incidence and mortality worldwide in 2012 v1.0, IARC Cancer Base No. 11, Lyon, France, International Agency for Research on Cancer.
- Fowkes, F.M. (1962). Determination of interfacial tensions, contact angles, and dispersion forces in surfaces by assuming additivity of intermolecular interactions in surfaces. *Journal of Physical Chemistry*, **66**: 382.
- Fukushima, Y. (1984). X-ray diffraction study of aqueous montmorillonite emulsions correctly: dispersions. *Clays and Clay Minerals*, **32**: 320-326.
- Gao, G.H., Li, Y. and Lee, D.S. (2013). Environmental pH-sensitive polymeric micelles for cancer diagnosis and targeted therapy. *Journal of Controlled Release*, **169**: 180-184.
- Gârea, S.A., Mihaia, A.I., Ghebaur, A., Nistor, C. and Sârbu, A. (2015). Porous clay heterostructures: A new inorganic host for 5-Fluorourasil encapsulation. *International Journal of Pharmaceutics*, **491**: 299-309.
- Gârea, S.A., Mihaia, A.I., Vasile, E., Nistor, C., Sârbu, A. and Mitran, R. (2016). Synthesis of new porous clay heterostructures: The influence of cosurfactant type. *Materials Chemistry and Physics*, **179**: 17-26.
- Gaticaa, J.M., Castiglioni, J., Santosb, C.I., Yestea, M.P., Cifredoa, G., Torresb and M. and Vidal, H. (2017). Use of pillared clays in the preparation of washcoated clay honeycomb monoliths as support of manganese catalysts for the total oxidation of VOCs. *Catalysis Today*, **296**: 84-94.
- Ghandoor, H.E., Zidan, H.M., Khali, M.H. and Ismail, M.I.M. (2012). Synthesis and some physical properties of magnetite (Fe₃O₄) nanoparticles. *International Journal of Electrochemical Science*, **7**: 5734-5745.
- Gogea, D., Soulard, M., Brendle, J., Chezeau, J., Dred, L., Jeandet, P. and Marchal, R. (2003). Analysis of two bentonites of enological interest before and after commercial activation by solid Na₂CO₃. *Journal of Agricultural and Food*

Chemistry, **51**: 4096-4100.

- Gorski, C.A. and Scherer, M.M. (2010). Determination of nanoparticulate magnetite stoichiometry by Mössbauer spectroscopy, acidic dissolution, and powder X-ray diffraction: A critical review. *American Mineralogist*, **95**: 1017-1026.
- Golubeva, O.Y., Pavlova, S.V. and Yakovlev, A.V. (2015). Adsorption and in vitro release of vitamin B1 by synthetic nanoclays with montmorillonite structure. *Applied Clay Science*, **112-113**: 10-16.
- Gong, Z., Liao, L., Lv, G. and Wang, X. (2016). A simple method for physical purification of bentonite. *Applied Clay Science*, **119**: 294-300.
- Gregg, S.J. and Sing K.S.W. (1982). Adsorption, Surface Area and Porosity. Second ed., Academic Press, New York.
- Grim, R. E. (1968). *Clay mineralogy*. International series in the earth and planetary sciences, Mc Graw-Hill Book Co. Inc., New York, 596 p.
- Gürses, A., Güneş, K., Mindivan, F., Ejder Korucu, M., Açıkyıldız, M. and Doğar, Ç. (2014). The investigation of electrokinetic behaviour of micro-particles produced by CTA⁺ ions and Na-montmorillonite. *Applied Surface Science*, **318**: 79-84.
- Haghighatzadeh, A., Mazinani, B. and Abdolahpour Salari, M. (2017). Coating of ordered large-pore mesoporous silica with TiO₂ nanoparticles and evaluation of its photocatalytic activity. *Acta Physica Polonica A*, **132(3)**: 420-422.
- Hagg, G. (1935). Die Kristallstruktur des manetischen Ferrioxys, γ -Fe₂O₃. Zeitschrift für physikalische chemie, abteilung b: chemie der elementarprozesse. *Aufbau der Materie*, **29**: 95-103.
- Haloi, S., Goswami, P. and Das, D.K. (2013). Differentiating response of 2,7-dichlorofluorescein intercalated CTAB modified Na-MMT clay matrix towards dopamine and ascorbic acid investigated by electronic, fluorescence spectroscopy and electrochemistry. *Applied Clay Science*, **77-78**: 79-82.
- Hariani, P.L., Faizal, M., Ridwan, Marsi, and Setiabudidaya, D. (2013). Synthesis and properties of Fe₃O₄ nanoparticles by co-precipitation method to removal procion dye. *International Journal of Environmental Science and Development*, **4(3)**: 336-340.

- Harward, M.E. and Brindley, G.W. (1965). Swelling properties of synthetic smectites. *Clays and Clay Minerals*, **13**: 209-222.
- Hassan, S.A., Darwish, A.S., Gobara, H.M., Abed-elsatar, N.E.A. and Fouda, S.R. (2017). Interaction profiles in poly (amidoamine) dendrimer/montmorillonite or rice straw ash hybrids-immobilized magnetite nanoparticles governing their removal efficiencies of various pollutants in wastewater. *Journal of Molecular Liquids*, **230**: 353-369.
- Hayakawa, T., Minase, M., Fujita, K-I. and Ogawa., M. (2016). Modified method for bentonite purification and characterization; A case study using bentonite from Tsunagi Mine, Niigata, Japan. *Clays and Clay Minerals*, **64(3)**: 275-282.
- Heller-Kallai, L. (2006). Thermally modified clay minerals. In: Bergaya, F. Theng, B.K.G. and Lagaly, G. (Eds.), *Handbook of Clay Science*, Amsterdam, Elsevier, 289-308.
- Higuchi, T. (1963). Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **52(12)**: 1145-1149.
- Hixson, A.W. and Crowell, J.H. (1931). Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. *Industrial & Engineering Chemistry*, **23(8)**: 923-931.
- Hu, C., Deng, Y., Hu, H., Duand, Y. and Zhai, K. (2016). Adsorption and intercalation of low and medium molar mass hitosans on/in the sodium montmorillonite. *International Journal of Biological Macromolecules*, **92**: 1191-1196.
- Ho, R.J.Y. and Chien, J. (2014). Trends in translational medicine and drug targeting and delivery: new insights on an old concept-targeted drug delivery with antibody-drug conjugates for cancers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **103**: 71-77.
- Hodali, H.A., Marzouqa, D.M. and Tekfa, F.Z. (2016). Evaluation of mesoporous silicate nanoparticles for the sustained release of the anticancer drugs: 5-fluorouracil and 7-hydroxycoumarin. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, **80**: 417-425.
- Hojiyev, R., Ersever, G., Karaağaçlıoğlu, İ.E., Karakaş, F. and Boylu, F. (2016). Changes on montmorillonite characteristics through modification. *Applied Clay Science*, **127-128**: 105-110.

- Hojiyev, R., Ulcay, Y. and Çelik, M.S. (2017). Development of a clay-polymer compatibility approach for nanocomposite applications. *Applied Clay Science*, **146**: 548-556.
- Hong, S., Li, Z., Li, C., Dong, C. and Shuang, S. (2013). β -Cyclodextrin grafted polypyrrole magnetic nanocomposites toward the targeted delivery and controlled release of doxorubicin. *Applied Surface Science*, **427**: 1189-1198.
- Hou, D., Hu, S., Huang, Y., Gui, R., Zhang, L., Tao, Q., Zhanga, C., Tian, S., Komarneni, S. and Ping, Q. (2016). Preparation and in vitro study of lipid nanoparticles encapsulating drug loaded montmorillonite for ocular delivery. *Applied Clay Science*, **119**: 277-283.
- Houhoune, F., Nibou, D., Chegrouche, S. and Menacer, S. (2016). Behaviour of modified hexadecyltrimethylammonium bromide bentonite toward uranium species. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, **4(3)**: 3459-3467.
- Huang, W.-C., Hu, S.-H., Liu, K.-H., Chen, S.-Y. and Liu, D.-M. (2009). A flexible drug delivery chip for the magnetically-controlled release of anti-epileptic drugs. *Journal of Controlled Release*, **139**: 221-228.
- Huynh, D.P., Im, G.J., Chae, S.Y., Lee, K.C. and Lee, D.S. (2009). Controlled release of insulin from pH/temperature-sensitive injectable pentablock copolymer hydrogel. *Journal of Controlled Release*, **137**: 20-24.
- ICH (2005, November). Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). Geneva: *International Conference on Harmonisation*. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__Guideline.pdf
- Iliescu, R.I., Andronescua, E., Ghitulicaa, C.D., Voicua, G., Ficai, A. and Hoteteu, M. (2014). Montmorillonite–alginate nanocomposite as a drug delivery system – incorporation and in vitro release of irinotecan. *International Journal of Pharmaceutics*, **463**: 184-192.
- Ismadji, S., Soetaredjo, F.E. and Ayucitra, A. (2015). Clay Materials for Environmental Remediation, London, Springer, 130 p.
- International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). (1994). Physical

- chemistry division commission on colloid and surface chemistry, subcommittee on characterization of porous solids. Recommendations for the characterization of porous solids (Technical Report). *Pure Applied Chemistry*, **66(8)**: 1739-1758.
- Jai Prakash, B.S. (2004). Surface thermodynamics of clays. In: Wypych, F. and Satyanarayana, K.G. (Eds.), *Clay Surfaces: Fundamentals and Applications*, Elsevier, Netherlands. 91-117.
- Jain, S. and Datta, M. (2015). Oral extended release of dexamethasone: Montmorillonite-PLGA nanocomposites as a delivery vehicle. *Applied Clay Science*, **104**: 182-188.
- Jayrajsinh, S., Shankar, G., Pharm, M., Agrawal, Y.K. and Bakre, L. (2017). Montmorillonite nanoclay as a multifaceted drug-delivery carrier: A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **39**: 200-209.
- Jhaveri, A., Deshpande, P. and Torchilin, V. (2014). Stimuli-sensitive nanopreparations for combination cancer therapy. *Journal of Controlled Release*, **190**: 352-370.
- Jiang, Y., Fay, J.M., Poon, C.-D., Vinod, N., Zhao, Y., Bullock, K., Qin, S., Manickam, D.S., Yi, X., Banks, W.A. and Kabanov, A.V. (2018). Nanoformulation of brain-derived neurotrophic factor with target receptor-triggered-release in the central nervous system. *Advanced Functional Materials*, **28**: 1703982.
- Joshi, G.V., Kevadiya, B.D., Patel, H.A., Bajaj, H.C. and Jasra, R.V. (2009). Montmorillonite as a drug delivery system: Intercalation and in vitro release of timolol maleate. *International Journal of Pharmaceutics*, **374**: 53-57.
- Kaelble, D.H. (1970). Dispersion-polar surface tension properties of organic solids. *The Journal of Adhesion*, **2(2)**: 66-81.
- Kahr, G. and Madsen, F.T. (1995). Determination of the cation exchange capacity and the surface area of bentonite, illite, and kaolinite by methylene blue adsorption. *Applied Clay Science*, **9**: 327-336.
- Kalantari, K., Ahmad, M.B., Masoumi, H.R.F., Shameli, K., Basri, M. and Khandanlou, R. (2015). Rapid and high capacity adsorption of heavy metals by Fe₃O₄/montmorillonite nanocomposite using response surface methodology: Preparation, characterization, optimization, equilibrium isotherms, and adsorption

- kinetics study. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, **49**: 192-198.
- Kan, T., Jiang, X., Zhou, L., Yang, M., Duan, M., Liu, P. and Jiang, X. (2011). Removal of methyl orange from aqueous solutions using a bentonite modified with a new Gemini surfactant. *Applied Clay Science*, **54**: 184-187.
- Kanapathipillai, M., Brock, A. and Ingber, D.E. (2014). Nanoparticle targeting of anti-cancer drugs that alter intracellular signaling or influence the tumor microenvironment. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **79-80**: 107-118.
- Karakaya, M.Ç. (2006). Kıl minerallerinin özellikleri ve tanımlama yöntemleri. Ankara, ODTÜ, 640 sf.
- Kaufhold, S., Chrysikos, G.D., Kacandes, G., Gionis, V., Ufer, K. and Dohrmann, R. (2019). Geochemical and mineralogical characterisation of smectites from the Ventzia basin, western Macedonia, Greece. *Clay Minerals*, **54**: 95-107.
- Keller, W.D., Reynolds, R.C. and Inoue, A. (1986). Morphology of clay minerals in the smectite-to-illite conversion series by scanning electron microscopy. *Clays and Clay Minerals*, **34(2)**: 187-197.
- Kevadiya, B.D., Patel, T.A., Jhala, D.D., Thumbar, R.P., Brahmbhatt, H., Pandya, M.P., Rajkumar, S., Jena, P.K., Joshi, G.V., Gadhia, P.K., Tripathi, C.B. and Bajaj, H.C. (2012). Layered inorganic nanocomposites: a promising carrier for 5-Fluorourasil (5-FU). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **81**: 91-101.
- Kocar, M., Telli, F., Sonmez, B. and Kocar, H. (2016). Adjuvant chemoradiotherapy combined with cisplatin, 5-Fluorourasil and folinic acid for locally advanced gastric cancer. *Journal of Oncological Science*, **2**: 12-15.
- Komadel, P. and Madejova, J. (2006). Acid activation of clay minerals, In: Bergaya, F. Theng, B.K.G. and Lagaly, G. (Eds.), *Handbook of Clay Science*, Amsterdam, Elsevier, 263-287.
- Kooli, F., Liu, Y., Hbaieb, K. and Al-Faze, R. (2016). Characterization and catalytic properties of porous clay heterostructures from zirconium intercalated clay and its pillared derivatives. *Microporous and Mesoporous Materials*, **226**: 482-492
- Lagaly, G. and Dekany, I. (2013). Colloid clay science, In: Bergaya, F. Theng, B.K.G.

- and Lagaly, G. (Eds.), Handbook of Clay Science, Amsterdam, Elsevier, 243-345.
- Lakshmanan, R., Okoli, C., Boutonnet, M., Jara, S. and Rajarao, G.K. (2014). Microemulsion prepared magnetic nanoparticles for phosphate removal: Time efficient studies. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, **2**: 185-189.
- Lal, S. and Datta, M. (2015). In vitro prolonged gastric residence and sustained release of atenolol using novel clay polymer nanocomposite. *Applied Clay Science*, **114**: 412-421.
- Larrazza, I., López-González, M., Corrales, T. and Marcelo, G. (2012). Hybrid materials: Magnetite–Polyethylenimine–Montmorillonite, as magnetic adsorbents for Cr(VI) water treatment. *Journal of Colloid and Interface Science*, **385**: 24-33
- Lee, S.Y. and Kim, S.J. (2002). Expansion of smectite by hexadecyltrimethylammonium. *Clays and Clay Minerals*, **50(2)**: 435-445.
- Lee, Y.H., Kuo, T.F., Chen, B.Y., Feng, Y.K., Wen, Y.R., Lin, W.C. and Lin, F.H. (2005). Toxicity assessment of montmorillonite as a drug carrier for pharmaceutical applications: yeast and rats model. *Biomedical Engineering: Applications, Basis and Communications*, **17**: 12-18.
- Leslie-Pelecky, D.L. and Rieke, R.D. (1996). Magnetic properties of nanostructured materials. *Chemistry of Materials*, **8**: 1770.
- Lesniak, M.S. and Brem, H. (2004). Targeted therapy for brain tumours. *Nature Reviews Drug Discovery*, **3**: 499-508.
- Li, D. and Neumann, A.W. (1992). Contact angles on hydrophobic solid surfaces and their interpretation. *Journal of Colloid and Interface Science*, **148**: 190-200.
- Li, B., Mao, H., Li, X., Ma, W. and Liu, Z. (2009). Synthesis of mesoporous silica-pillared clay by intragallery ammonia-catalyzed hydrolysis of tetraethoxysilane using quaternary ammonium surfactants as gallery templates. *Journal of Colloid and Interface Science*, **336**: 244-249.
- Li, F., Jiang, Y., Xia, M., Sun, M., Xue, B. and Ren, X. (2009). A high-stability silica–clay composite: Synthesis, characterization and combination with TiO₂ as a novel photocatalyst for Azo dye. *Journal of Hazardous Materials*, **165**: 1219-1223.

- Li, Y.S., Church, J.S., Woodhead, A.L. and Moussa, F. (2010). Preparation and characterization of silica coated iron oxide magnetic nano-particles. *Spectrochimica Acta Part A*, **76**: 484-489.
- Li, B., Liu, Z., Liu, J., Zhou, Z., Gao, X., Pang, X. and Sheng, H. (2011). Preparation, characterization and application in deep catalytic ODS of the mesoporous silica pillared clay incorporated with phosphotungstic acid. *Journal of Colloid and Interface Science*, **362**: 450-456.
- Li, H., Chen, C., An, Q., Huo, G. and Run, M. (2018). Photo-responsive nanoparticles for β -lapachone delivery in vitro. *Chinese Chemical Letters*, **29**: 1347-1349.
- Liang, H., Long, Z., Yang, S. and Dai, L. (2015). Organic modification of bentonite and its effect on rheological properties of paper coating. *Applied Clay Science*, **104**: 106-109.
- Lin, F.H., Lee, Y.H., Jian, C.H., Wong, J.M., Shieh, M.J. and Wang, C.Y. (2002). A study of purified montmorillonite intercalated with 5-Fluorouracil as drug carrier. *Biomaterials*, **23**: 1981-1987.
- Liu, Y., Dong, C., Wei, H., Yuan, W. and Li, K. (2015). Adsorption of levofloxacin onto an iron pillared montmorillonite (clay mineral): Kinetics, equilibrium and mechanism. *Applied Clay Science*, **118**: 301-307.
- Liu, Q., Liu, Y., Xiang, S., Mo, X., Su, S. and Zhang, J. (2011). Apoptosis and cytotoxicity of oligo(styrene-co-acrylonitrile)-modified montmorillonite. *Applied Clay Science*, **51**: 214-219.
- Liu, J., Zhao, C., Tu, H., Yang, J., Li, F., Li, D., Liao, J., Yang, Y., Tang, J. and Liu, N. (2017). U(VI) adsorption onto cetyltrimethylammonium bromide modified bentonite in the presence of U(VI)-CO₃ complexes. *Applied Clay Science*, **135**: 64-74.
- Longley, D.B., Harkin, D.P. and Johnston, P.G. (2003). 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer*, **3**: 330-338.
- López-Galindo, A. and Viseras, C. (2004). Pharmaceutical and cosmetic applications of clays. In: Wypych, F. and Satyanarayana, K.G. (Eds.), *Clay Surfaces: Fundamentals and Applications*, Amsterdam, Elsevier, 267-289.

- Louloudi, A. and Papayannakos, N. (2016). Performance of Ni/Si-pillared clay catalytic extrudates for benzene hydrogenation reaction. *Applied Clay Science*, **123**: 47-55.
- Lowell, S., Shields, J.E., Thomas, M.A. and Thommes, M. (2004). Characterization of porous solids and powders: surface area, pore size and density. Boston, MA, USA, Kluwer Academic Publisher, pp. 43-45.
- Luo, D., Poston, R.N., Gould, D.J. and Sukhorukov, G.B. (2019). Magnetically targetable microcapsules display subtle changes in permeability and drug release in response to a biologically compatible low frequency alternating magnetic field. *Materials Science and Engineering: C*, **94**: 647-655.
- Luo, H., Ji, D., Li, C., Zhu, Y., Xiong, G. and Wan, Y. (2016). Layered nanohydroxyapatite as a novel nanocarrier for controlled delivery of 5-Fluorouracil. *International Journal of Pharmaceutics*, **513**: 17-25.
- Lyu, X., Mao, H., Zhu, K., Kong, Y. and Kobayashi, M. (2017). Selective cyclohexane oxidation over vanadium incorporated silica pillared clay catalysts: The effect of VOx content and dispersion. *Microporous and Mesoporous Materials*, **252**: 1-9.
- Lv, Q., Li, G., Lu, H., Cai, W., Huang, H. and Cheng, C. (2015). Preparation of magnetic zeolite c-Fe₂O₃/TS-1 with core/shell structure and application in photocatalytic degradation. *Microporous and Mesoporous Materials*, **203**: 202-207.
- Mäder, K., Lehner, E., Liebau, A. and Plontke, S.K. (2018). Controlled drug release to the inner ear: Concepts, materials, mechanisms, and performance. *Hearing Research*, **368**: 49-66.
- Magzoub, M.I., Nasser, M.S., Hussein, I.A., Benamor, A., Onaizi, S.A., Sultan, A.S. and Mahmoud, M.A. (2017). Effects of sodium carbonate addition, heat and agitation on swelling and rheological behavior of Ca-bentonite colloidal dispersions. *Applied Clay Science*, **147**: 176-183.
- Mahmed, N. (2013). Development of multifunctional magnetic coreshell particles. Aalto University publication series, Doctoral Dissertations, 58 p.
- Majdan, M., Pikus, S., Gajowiak, A., Sternik, D. and Zieba, E. (2010). Uranium sorption on bentonite modified by octadecyltrimethylammonium bromide. *Journal of*

Hazardous Materials, **184(1-3)**: 662-670.

- Mao, H., Zhu, K., Liu, X., Yao, C. and Kobayashi, M. (2016). Facile synthetic route to Fe₃O₄/silica nanocomposites pillared clay through cationic surfactant-aliphatic acid mixed system and application for magnetically controlled drug release. *Microporous and Mesoporous Materials*, **225**: 216-223.
- Mao, H., Li, B., Li, X., Liu, Z. and Ma, W. (2009). Synthesis of silica-pillared clay (SPC) with ordered mesoporous structure by one-step method without preswelling process. *Applied Surface Science*, **255**: 4787-4791.
- Mao, H., Liu, X., Yang, J., Li, B., Yao, C. and Kong, Y. (2014). Synthesis of magnetic Fe₃O₄@silica-pillared clay (SPC) composites via a novel sol-gel route for controlled drug release and targeting. *Materials Science and Engineering C*, **40**: 102-108.
- Mao, H., Liu, X., Yang, J., Li, B., Chen, Q. and Zhu, J. (2014). Fabrication of magnetic silica-pillared clay (SPC) nanocomposites with ordered interlayer mesoporous structure for controlled drug release. *Microporous and Mesoporous Materials*, **184**: 169-176.
- Mascolo, M.C., Pei, Y. and Ring, T.A. (2013). Room temperature co-precipitation synthesis of magnetite nanoparticles in a large pH window with different bases. *Materials*, **6**: 5549-5567.
- Mattos, A.C., Khalil, N.M. and Mainardes, R.M. (2013). Development and validation of an HPLC method for the determination of fluorouracil in polymeric nanoparticles. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **49(1)**: 117-126.
- Miao, L., Guo, S., Lin, C.M., Liu, Q. and Huang, L. (2017). Nanoformulations for combination or cascade anticancer therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **115**: 3-22.
- Michot, L.J. and Villieras, F. (2006). Surface area and porosity, In: Bergaya, F. and Lagaly, G. (Eds.), *Handbook of Clay Science*, Amsterdam, Elsevier, 965-978.
- Mieszawska, A.J., Mulder, W.J.M., Fayad, Z.A. and Cormode, D.P. (2013). Multifunctional gold nanoparticles for diagnosis and therapy of disease. *Molecular Pharmacology*, **10**: 831-847.

- Mo, Z., Zhang, C., Guo, R., Meng, S. and Zhang, J. (2011). Synthesis of Fe₃O₄ nanoparticles using controlled ammonia vapor diffusion under ultrasonic irradiation. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, **50**: 3534.
- Mohammad, E., Khosroshahi, M.E. and Ghazanfari, L. (2012). Synthesis and functionalization of SiO₂ coated Fe₃O₄ nanoparticles with amine groups based on self-assembly. *Materials Science and Engineering C*, **32**: 1043-1049.
- Mohammad, F. and Al-Lohedan, H.A. (2017). Luteinizing hormone-releasing hormone targeted superparamagnetic gold nanoshells for a combination therapy of hyperthermia and controlled drug delivery. *Materials Science and Engineering C*, **76**: 692-700.
- Mooney, R.W., Keenan, A.G. and Wood, L.A. (1952). Adsorption of water vapor by montmorillonite. ii. effect of exchangeable ions and lattice swelling as measured by X-ray diffraction. *Journal of the American Chemical Society*, **74**: 1371-1374.
- Moore, D.M. and Reynolds, R.C. (1997). X-ray diffraction and the identification and analysis of clay minerals. New York, Oxford University Press, 400 p.
- Moslemizadeh, A., Aghdam, S.K, Shahbazi, K., Aghdam, H.K. and Alboghobeish, F. (2016). Assessment of swelling inhibitive effect of CTAB adsorption on montmorillonite in aqueous phase. *Applied Clay Science*, **127-128**:111-122.
- Murray, H.H. (2006). Structure and composition of the clay minerals and their physical and chemical properties. In: Murray, H.H. (Edt.), *Applied Clay Mineralogy*, Amsterdam, Elsevier, 7-31.
- Nayak, P.L., Nanda, R. and Sasmal, A. (2011). Preparation and characterization of chitosan– polylactide composites blended with cloisite 30B for control release of anticancer drug paclitaxel. *Carbohydrate. Polymers*, **83**: 988-994.
- Ngomsik, A.F, Bee, A., Draye, M., Cote, G. and Cabuil, V. (2005). Magnetic nano- and microparticles for metal removal and environmental applications: a review. *Comptes Rendus Chimie*, **8(6-7)**: 963-970.
- Nigam, S. and Bahadur, D. (2018). Doxorubicin-loaded dendritic-Fe₃O₄ supramolecular nanoparticles for magnetic drug targeting and tumor regression in spheroid murine melanoma model. *Nanomedicine*, **14**: 759-768.

- Nones, J., Riella, H.G., Trentin, A.G. and Nones, J. (2015). Effects of bentonite on different cell types: A brief review. *Applied Clay Science*, **105-106**: 225-230.
- Oliveira, H., Pérez-Andrés, E., Thevenot, J., Sandre, O., Berra, E. and Lecommandoux, S. (2013). Magnetic field triggered drug release from polymersomes for cancer therapeutics. *Journal of Controlled Release*, **169**: 165-170.
- Orucoglu, E. and Hacıyakupoglu, S. (2015). Bentonite modification with hexadecylpyridinium and aluminum polyoxy cations and its effectiveness in Se(IV) removal. *Journal of Environmental Management*, **160**: 30-38.
- Owens, D.K. and Wendt, R.C. (1969). Estimation of the surface free energy of polymers. *Journal of Applied Polymer Science*, **13**: 1741-1747.
- Pan, G., Jia, T-T., Huang, Q-X., Qiu, Y.-Y., Xu, J., Yin, P-H. and Liu, T. (2017). Mesoporous silica nanoparticles (MSNs)-based organic/inorganic hybrid nanocarriers loading 5-Fluorouracil for the treatment of colon cancer with improved anticancer efficacy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **159**: 375-385.
- Pattni, B.S. and Torchilin, V.P. (2015). Targeted drug delivery systems: Strategies and challenges. In: Devarajan, P.V. and Jain, S. (Eds.), *Targeted Drug Delivery: Concepts and Design*, Springer, 3-38.
- Peng, X., Tian, Y., Liu, S. and Jia, X. (2017). Degradation of TBBPA and BPA from aqueous solution using organo-montmorillonite supported nanoscale zero-valent iron. *Chemical Engineering Journal*, **309**: 717-724.
- Rajkumar, S., Kevadiya, B.D. and Bajaj, H.C. (2015). Montmorillonite/Poly (L-Lactide) microcomposite spheres as reservoirs of antidepressant drugs and their controlled release property. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **10**: 452-458.
- Riani, P., Napoletano, M. and Canepa, F. (2011). Synthesis, characterization and a.c. magnetic analysis of magnetite nanoparticles. *Journal of Nanoparticle Research*, **13**: 7013-7020.
- Ritger, P.L. and Peppas, N.A. (1987). A simple equation for description of solute release II: Fickian and anomalous release from swellable devices. *Journal of Controlled Release*, **5**: 37-42.

- Rytwo, G., Serban, C., Nir, S. and Margulies, L. (1991). Use of methylene blue and crystal violet for determination of exchangeable cations in montmorillonite. *Clays and Clay Minerals*, **39**: 551-555.
- Rodrigues, L.A.S., Figueiras, A., Veiga, F., Freitas, R.M., Nunes, L.C.C., Silva Filho, E.C. and Leite, C.M.S. (2013). The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: a review. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **103**: 642-651.
- Safdar, R., Omar, A.A., Arunagiri, A., Regupathi, I. and Thanabalan, M. (2018). Potential of chitosan and its derivatives for controlled drug release applications - a review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **49**: 642-659.
- Safwat, M.A., Soliman, G.M., Sayed, D. and Attia, M.A. (2016). Gold nanoparticles enhance 5-fluorouracil anticancer efficacy against colorectal cancer cells. *International Journal of Pharmaceutics*, **513(1-2)**: 648-658.
- Sağır, T., Huysal, M., Durmus, Z., Kurt, B.Z., Senel, M. and Isık, S. (2016). Preparation and in vitro evaluation of 5-fluorouracil loaded magnetite–zeolite nanocomposite (5-FU-MZNC) for cancer drug delivery applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **77**: 182-190.
- Salcedo, I., Aguzzi, C., Sandri, G., Bonferoni, M.C., Mori, M., Cerezo, P., Sánchez, R., Viseras, C. and Caramella, C. (2012). In vitro biocompatibility and mucoadhesion of montmorillonite chitosan nanocomposite: A new drug delivery. *Applied Clay Science*, **55**: 131-137.
- Sanoj Rejinold, N., Chennazhi, K.P., Nair, S.V., Tamura, H. and Jayakumar, R. (2011). Biodegradable and thermo-sensitive chitosan-g-poly(N-vinylcaprolactam) nanoparticles as a 5-fluorouracil carrier. *Carbohydrate Polymers*, **83**: 776-786.
- Santhosh, G., Nagasowjanya, G., Ajitha, A. and Rao, Y.U.M. (2014). HPLC method development and validation: An overview. *International Journal of Pharmaceutical Research & Analysis*, **4(4)**: 274-280.
- Schampera, B., Šolc, R., Tunega, D. and Dultz, S. (2016). Experimental and molecular dynamics study on anion diffusion in organically modified bentonite. *Applied Clay Science*, **120**: 91-100.

- Schramm, L.L. and Kwak, J.C. (1982). Influence of exchangeable cation composition on the size and shape of montmorillonite particles in dilute suspension. *Clays Clay Minerals*, **30**: 40-48.
- Schwertmann, U. and Cornell, M.R. (2007). Iron oxides in the laboratory: preparation and characterization. Reinhardt, C. (Edt.), Germany: WILEY-VHC, 188 p.
- Shah, L.A., Valenzuela, M.G.S., Ehsan, A.M., Díaz, F.R.V. and Khattak, N.S. (2013-a). Characterization of Pakistani purified bentonite suitable for possible pharmaceutical application. *Applied Clay Science*, **83-84**: 50-55.
- Shah, L.A., Khattak, N.S., Valenzuela, M.G.S., Manan, A. and Valenzuela Diaz, F.R. (2013-b). Preparation and characterization of purified Na-activated bentonite from Karak (Pakistan) for pharmaceutical use. *Clay Minerals*, **48**: 595-603.
- Sing, K.S.W., Everett, D.H., Haul, R.A.W., Moscou, L., Pierotti, R.A.; Rouquerol, J. and Siemieniewska, T. (1985). Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity. *Pure and Applied Chemistry*, **57**: 603-619.
- Singla, P., Mehta, R. and Upadhyay, S.N. (2012). Clay modification by the use of organic cations. *Green and Sustainable Chemistry*, **2**: 21-25.
- Sood, A. and Panchagnula, R. (1998). Drug release evaluation of diltiazem CR preparations. *International Journal of Pharmaceutics*, **175**: 95-107.
- Summa, V. and Tateto, F. (2014). Clay minerals as adsorbents of aflatoxin M1 from contaminated milk and effects on milk quality. *Applied Clay Science*, **88**: 92-99.
- Sun, S. and Zeng, H. (2002). Size-controlled synthesis of magnetite nano-particles. *Journal of the American Chemical Society*, **124**: 8204-8205.
- Tabak, A., Afsin, B., Aygun, S.F. and Koksall, E. (2007). Structural characteristics of organo-modified bentonites of different origin. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, **87(2)**: 375-381.
- Tan, D., Yuan, P., Dong, F., He, H., Sun, S. and Liu, Z. (2017). Selective loading of 5-Fluorouracil in the interlayer space of methoxymodified kaolinite for controlled

- release. *Applied Clay Science*, **159**: 102-106.
- Taylor, R.L. (1985). Cation exchange in clays and mudrocks by methylene blue. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, **35A**: 195-207.
- Temuujin, J., Senna, M., Jadambaa, T., Burmaa, D., Erdenechimeg, S. and MacKenzie, K.J.D. (2006). Characterization and bleaching properties of acid-leached montmorillonite. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, **81**: 688–693.
- Toor, M. and Jin, B. (2012). Adsorption characteristics, isotherm, kinetics, and diffusion of modified natural bentonite for removing diazo dye. *Chemical Engineering Journal*, **187**: 79-88.
- Torchilin, V. (2006). Introduction. Nanocarriers for drug delivery: Needs and requirements. In: Torchilin, V.P. (Edt.), *Nanoparticulates as Drug Carriers*, London, Imperial college press, 1-6.
- Tuncelli, G., Ay, A.A. and Zümreoglu-Karan, B. (2015). 5-Fluorouracil intercalated iron oxide@layered double hydroxide core-shell nano-composites with isotropic and anisotropic architectures for shape-selective drug delivery applications. *Materials Science and Engineering C*, **55**: 562-568.
- Üstünes, L. (2016). Rx Media pharma interaktif ilaç bilgi kaynağı, İzmir.
- van Oss, C.J., Chaudhury, M.K. and Good, R.J. (1988-a). Interfacial Lifshitz-van der Waals and polar interactions in macroscopic systems. *Chemical Reviews*, **88**: 927-941.
- van Oss, C.J., Good, R.J. and Chaundhury, M.K. (1988-b). Additive and nonadditive surface tension components and the interpretation of contact angles. *Langmuir*, **4**: 884-891.
- van Oss, C.J. and Giese, R.F. (1995). The hydrophilicity and hydrophobicity of clay minerals. *Clays Clay Minerals*, **43**: 474-481.
- Veintemillas-Verdaguer, S., Bomati, O., Morales, M.P., Di Nunzio, P.E. and Martelli, S. (2003). Iron ultrafine nanoparticles prepared by aerosol laser pyrolysis. *Materials Letters*, **57** (5-6): 1184-1189.
- Veiskarami, M., Sarvi, M.N. and Mokhtari, A.R. (2016). Influence of the purity of

- montmorillonite on its surface modification with an alkyl-ammonium salt. *Applied Clay Science*, **120**: 111-120.
- Velde, B. (1992). Introduction to Clay Minerals: Chemistry, Origins, Uses and Environmental Significance, France, Springer, 198 p.
- Vercellone, S.Z., Sham, E. and Torres, E.M.F. (2015). Measure of zeta potential of titanium pillared clays. *Procedia Materials Science*, **8**: 599-607.
- Vikas, A., Raghupathi, K. and Sanjay, G. (2001). Ion-exchange resins: carrying drug delivery forward. *DDT*, **6(17)**: 905-914.
- Vilaça, N., Amorim, R., Machado, A.F., Parpot, P., Pereira, M.F.R., Sardo, M., Rocha, J., Fonseca, A.M., Neves, I.C. and Baltazar, F. (2013). Potentiation of 5-Fluorouracil encapsulated in zeolites as drug delivery systems for in vitro models of colorectal carcinoma. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **112**: 237-244.
- Viseras, C., Cerezo, P., Sanchez, R., Salcedo, I. and Aguzzi, C. (2010). Current challenges in clay minerals for drug delivery. *Applied Clay Science*, **48**: 291-295.
- Wang, X., Du, Y. and Luo, J. (2008). Biopolymer/montmorillonite nanocomposite: preparation, drug-controlled release property and cytotoxicity. *Nanotechnology*, **19(6)**: 065707.
- Wang, S., Tang, J., Zhao, H., Wana, J. and Chen, K. (2014). Synthesis of magnetite–silica core–shell nanoparticles via direct silicon oxidation. *Journal of Colloid and Interface Science*, **432**: 43-46.
- Wang, G., Hua, Y., Suc, X., Komarneni, S., Ma, S. and Wang, Y. (2016). Cr(VI) adsorption by montmorillonite nanocomposites. *Applied Clay Science*. **124-125**: 111-118.
- Wang, R., Peng, Y., Zhou, M. and Shou, D. (2016). Smart montmorillonite-polypyrrole scaffolds for electro-responsive drug release. *Applied Clay Science*, **134**: 50-54.
- Wang, Y., Sun, Y., Wang, J., Yang, Y., Li, Y., Yuan, Y. and Liu, C. (2016). Charge-reversal APTES-modified mesoporous silica nanoparticles with high drug loading and release controllability. *Applied Materials and Interfaces*, **8**: 17166-17175.
- Wang, J., Chen, Y., Liu, G. and Cao, Y. (2017). Synthesis, characterization and

- photocatalytic activity of inexpensive and non-toxic $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-Fe}_3\text{O}_4$ nanocomposites supported by montmorillonite and modified by graphene. *Composites Part B*, **114**: 211-222.
- Wen, H. and Park, K. (2010). Introduction and overview of oral controlled release formulation design. In: Wen, H. and Park, K. (Eds.), *Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery*, New Jersey, John Wiley and Sons, 1-14.
- Wu, S. (1971). Calculation of interfacial tension in polymer systems. *Journal of Polymer Science Part C*, **34**: 19-30.
- Wu, S., Huang, X. and Du, X. (2015). pH-and redox-triggered synergistic controlled release of a ZnO-gated hollow mesoporous silica drug delivery system. *Journal of Materials Chemistry B*, **3**: 1426-1432.
- Wu, J., Jiang, W., Shen, Y., Jiang, W. and Tian, R. (2017). Synthesis and characterization of mesoporous magnetic nanocomposites wrapped with chitosan gate keepers for pH-sensitive controlled release of doxorubicin. *Materials Science and Engineering C*, **70**: 132-140.
- Xu, Z., Lv, F., Zhang, Y. and Fu, L. (2013). Synthesis and characterization of CPC modified magnetic MMT capable of using as anisotropic nanoparticles. *Chemical Engineering Journal*, **215-216**: 755-762.
- Yan, L.G, Shan, X.Q., Wen, B. and Owens, G. (2008). Adsorption of cadmium onto Al13-pillared acid-activated montmorillonite. *Journal of Hazardous Materials*, **156**: 499-508.
- Yang, -J., Tao, X., Hou, Q., Ma, Y., Chen, X.-L. and Chen, J.-F. (2010). Mesoporous silica nanotubes coated with multi layered polyelectrolytes for pH-controlled drug release. *Acta Biomaterialia*, **6**: 3092-3100.
- Yang, C., Guo, W., Cui, L., Xiang, D., Cai, K., Lin, H. and Qu, F. (2014). pH-responsive controlled-release system based on mesoporous bioglass materials capped with mineralized hydroxyapatite. *Materials Science and Engineering: C*, **36**: 237-243.
- Yang, J.H., Lee, J.H., Ryu, H.J., Elzatahry, A.A., Alothman, Z.A. and Choy, J.H. (2016). Drug-clay nanohybrids as sustained delivery systems. *Applied Clay*

Science, **130**: 20-32.

- Yeşilyurt, Z., Boylu, F., Çinku, K., Esenli, F. and Çelik, M.S. (2014). Simultaneous purification and modification process for organobentonite production. *Applied Clay Science*, **95**: 176-181.
- Yilmaz, N. and Yapar, S. (2004). Adsorption properties of tetradecyl- and hexadecyltrimethylammonium bentonites. *Applied Clay Science*, **27**: 223-228.
- Yu, W.H., Ren, Q.Q., Tong, D.S., Zhou, C.H. and Wang, H. (2014). Clean production of CTAB-montmorillonite: formation mechanism and swelling behavior in xylene. *Applied Clay Science*, **97-98**: 222-234.
- Yu, J., Ju, Y., Zhao, L., Chu, X., Yang, W., Tian, Y., Sheng, F., Lin, J., Liu, F., Dong, Y. and Hou, Y. (2016). Multistimuli-regulated photochemothermal cancer therapy remotely controlled via Fe₅C₂ nanoparticles. *ACS Nano*, **10**: 159-169.
- Yuan, P., He, H., Bergaya, F., Wu, D., Zhou, Q. and Zhu, J. (2006). Synthesis and characterization of delaminated iron-pillared clay with meso-microporous structure. *Microporous and Mesoporous Materials*, **88**: 8-15.
- Yuan, P., Fan, M., Yang, D., He, H., Liu, D., Yuan, A., Zhu, J. and Chen, T. (2009). Montmorillonite-supported magnetite nanoparticles for the removal of hexavalent chromium [Cr(VI)] from aqueous solutions. *Journal of Hazardous Materials*, **166(2-3)**: 821-829.
- Yüce, E. ve Güney, A. (2014). Endüstriyel hammaddelerin zenginleştirilmesi. İçinde: Onal, G., Ateşok, G., Perek, T. (Edt.), Cevher Hazırlama El Kitabı. Yurt Madencilikini Geliştirme Vakfı, İstanbul, 519-578.
- Pattni, B.S. and Torchilin, V.P. (2015). Targeted drug delivery systems: Strategies and challenges. In: Devarajan, P.V. and Jain, S. (Eds.), Targeted Drug Delivery: Concepts and Design, Springer, 3-38.
- Zea, C., Barranco-García, R., Alcántara, J., Simancas, J., Morcillo, M. and De la Fuente, D. (2018). pH-dependent release of environmentally friendly corrosion inhibitor from mesoporous silica nano reservoirs. *Microporous Mesoporous*

Materials, **255**: 166-173.

- Zhang, J., Li, L., Xu, J. and Sun, D. (2014). Effect of cetyltrimethylammonium bromide addition on the emulsions stabilized by montmorillonite. *Colloid Polymer Science*, **292**: 441-447.
- Zhang, X. and Cresswell, M. (2016). *Inorganic Controlled Release Technology: Materials and Concepts for Advanced Drug Formulation*, UK, Elsevier, 251 p.
- Zhang, L., Zhou, Y., Shi, G., Sang, X. and Ni, C. (2017). Preparations of hyperbranched polymer nano micelles and the pH/redox controlled drug release behaviors. *Materials Science and Engineering: C*, **79**: 116-122.
- Zhao, C., Liu, X., Zhang, X., Yan, H., Qian, Z., Li, X., Ma, Z., Han, Q. and Pei, C. (2017). A facile one-step method for preparation of Fe₃O₄/CS/INH nanoparticles as a targeted drug delivery for tuberculosis. *Materials Science and Engineering C*, **77**: 1182-1188.
- Zhao, W., Cui, B., Qiu, H., Che, P. and Wang, Y. (2016). Multifunctional Fe₃O₄@WO₃@mSiO₂-APTES nanocarrier for targeted drug delivery and controllable release with microwave irradiation triggered by WO₃. *Materials Letters*, **169**: 185-188.
- Zheng, X., Dou, J., Yuan, J., Qin, W., Hong, X. and Ding, A. (2017). Removal of Cs⁺ from water and soil by ammonium-pillared montmorillonite/Fe₃O₄ composite. *Journal of Environmental Sciences*, **56**: 12-24.
- Zhou, C.H. (2011). An overview on strategies towards clay-based designer catalysts for green and sustainable catalysis. *Applied Clay Science*, **53(2)**: 87-96.
- Zhu, R., Chen, Q., Zhou, Q., Xi, Y., Zhu, J. and He, H. (2016). Adsorbents based on montmorillonite for contaminant removal from water: A review. *Applied Clay Science*, **123**: 239-258.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Hakan ÇİFTÇİ
Doğum Yeri ve Tarihi : VAN / 1986
Yabancı Dili : İngilizce
İletişim (Telefon/e-posta) : (+90) 545 363 4957
hakanciftci86@gmail.com
hciftci@aku.edu.tr

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Kazım Karabekir Lisesi (YDA), (2001-2005)
Lisans : İstanbul Teknik Üniversitesi, Maden Mühendisliği
Bölümü, (2005-2011)
Yüksek Lisans : Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü,
Maden Mühendisliği Anabilim Dalı, (2013-2015)

Çalıştığı Kurumlar ve Yıl : * Şetat Madencilik A.Ş., Krom Zenginleştirme Tesisi,
Proses Mühendisi / 2011
* Üçel Madencilik, Yeraltı Kömür İşletmesi, Üretim
Mühendisi / 2012
* Afyon Kocatepe Üniversitesi, Maden Mühendisliği
Bölümü, Cevher Hazırlama ABD / 2012 - Devam
ediyor.

Yayınları (SCI ve diğer) :

Çiftçi, H., Ersoy, B. and Evcin, A. (2019). Purification of Turkish bentonites and investigation of the contact angle, surface free energy and zeta potential profiles of organo-bentonites as a function of CTAB concentration. *Clays and Clay Minerals*, in press.

Çiftçi, H., Ersoy, B. and Evcin, A. (2019). Pillared magnetite/clay structures as a function of CTAB and TEOS concentration, *Emerging Materials Research*, in press.

- Özgen, S., Arsoy, Z., Ersoy, B. and Çiftçi, H. (2019). Lavvar tesisi tikiner atığından kömür geri kazanımı. *DÜMF Mühendislik Dergisi*, 10(2): 663-674.
- Evcin, A., Ersoy, B. and Çiftçi, H. (2019). Utilization of marble and boron waste in brick products. *International Journal of Computational and Experimental Science and Engineering*, 5(1): 19-22.
- Arsoy, Z., Çiftçi, H. and Ersoy, B. (2018). Koyunağılı (Mihalıççık) linyitlerinin yıkanabilirliğinin araştırılması. *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 11(2): 76-83.
- Çiftçi, H., Gürsoy, M., Arsoy, Z. and Ersoy, B. (2018). Pre-enrichment of lead-zinc leaching tailings by hydrocyclone, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 23(3): 320-325.
- Çiftçi, H., Ersoy, B. and Evcin, A. (2017). Synthesis, characterization and Cr(VI) adsorption properties of modified magnetite nanoparticles. *Acta Physica Polonica A*, 132(3): 564-569.
- Erol, I., Devrim, D.N., Ciftci, H., Ersoy, B. and Cigerci I.H. (2017). Novel functional copolymers based on glycidyl methacrylate: Synthesis, characterization, and polymerization kinetics, *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 54(7): 434-445.
- Çiftçi, H. and Ersoy, B. (2016). Adsorption of Cr(VI) ions on magnetite nano particles (Fe_3O_4): Kinetic and thermodynamic studies. *El-Cezerî Journal of Science and Engineering*, 3(3): 417-427.