



**YÜZEY AKTİF MADDELERLE MODİFİYE
EDİLMİŞ MONTMORİLLONİT'İN SENTEZİ
VE İBUPROFEN İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMDE
UYGULANMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Ayşe Canset DİN

Eskişehir 2022

**YÜZEY AKTİF MADDELERLE MODİFİYE EDİLMİŞ
MONTMORİLLONİT'İN SENTEZİ VE İBUPROFEN İLAÇ TAŞIYICI
SİSTEMDE UYGULANMASI**

Ayşe Canset DİN

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Berrin BOZAN

Eskişehir

Eskişehir Teknik Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Eylül 2022

12/09/2022

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Ayşe Canset Din'in "YÜZEY AKTİF MADDELERLE MODİFİYE EDİLMİŞ MONTMORİLLONİT'İN SENTEZİ VE İBUPROFEN İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMDE UYGULANMASI" başlıklı tezi 12/09/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Eskişehir Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Kimya Mühendisliği Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Unvanı Adı Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı)

: Prof. Dr. Berrin BOZAN

Üye

: Doç. Dr. Alev A. BORAZAN

Üye

: Dr. Öğr. Üyesi E. Zafer HOŞGÜN

Prof. Dr. Murat TANIŞLI

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

DANIşMAN ONAYI

Danişmanlığını yürüttüğüm yüksek lisans ğrencisi Ayşe Canset DİN, “YÜZEY AKTİF MADDELERLE MODİFİYE EDİLMİş MONTMORİLLONİT’İN SENTEZİ VE İBUPROFEN İLAÇ TAşIYICI SİSTEMDE UYGULANMASI” başlıklı tez çalışmasını tamamlamıştır. Hazırlamış olduğu tez tarafımca incelenmiş ve öğrencinin tez savunma sınavına alınması bilimsel ve etik açıdan uygun grlmştır.

Tez Danişmanı

Prof. Dr. Berrin BOZAN

ÖZET

YÜZEY AKTİF MADDELERLE MODİFİYE EDİLMİŞ MONTMORİLLONİT'İN SENTEZİ VE İBUPROFEN İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMDE UYGULANMASI

Ayşe Canset DİN

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Temel İşlemler ve Termodinamik Bilim Dalı

Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Eylül 2022

Danışman: Prof. Dr. Berrin BOZAN

Bu çalışmada bir ilaç taşıyıcısı olarak seçilen Montmorillonit'in (MMT), anyonik, katyonik, noniyonik ve silan bazlı yüzey aktif maddelerle (Setil Trimetil Amonyum Bromür (CTAB), Sodyum Dodesil Sülfat (SDS), Triton X-100 (TX-100), (3-Aminopropil) trietoksisilan (APTES), (3-Aminopropil) trimetoksisilan (APTMS), (3-Merkaptopropil) Trimetoksisilan (MPTMS)) modifikasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu şekilde etken maddenin taşıyıcı MMT yüzeyine daha iyi adsorplanması amaçlanmıştır. Etken madde olarak Ibuprofen (IBU) seçilmiş ve modifiye MMT malzemelere yüklenmiştir. Farklı pH'lardaki tampon çözeltilerde (PBS, pH=7,4), (SMS, pH=1,2) ilaç salımları incelenmiştir. Modifiye MMT malzemelerin, X-ışını kırınımı difraktometresi (XRD), Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR), Termogravimetrik analiz (TGA), Brunauer , Emmett ve Teller (BET) analizleri ile karakterizasyonları yapılmıştır. Yapılan karakterizasyonlardan sonra hazırlanan MMT ve modifiye MMT malzemeleri İBU yüklemeleri yapılmıştır. İBU yüklemelerinin ardından malzemelerin adsorpsiyon kapasiteleri ve desorpsiyonları incelenmiştir. En yüksek adsorpsiyon kapasitesi MMT/CTAB ile MMT/İBU oranı 1:2 olan yüklemelerin sonucunda elde edilmiştir (1760,05 mg g⁻¹). PBS ve SMS ortamında salım profilleri karşılaştırıldığında en iyi ve kontrollü salım profilinin %79,75% ve %87,77 ile MMT/CTAB'ye ait olduğu görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Montmorillonit, Ibuprofen, Kontrollü İlaç Salımı, Yüzey Modifikasyonu, Yüzey Aktif Maddeler

ABSTRACT

SYNTHESIS OF MONTMORILLONITE MODIFIED WITH SURFACTANTS AND ITS APPLICATION IN IBUPROFEN DRUG CARRIER SYSTEM

Ayşe Canset DİN

Department of Chemical Engineering

Programme in Program in Unit Operations and Thermodynamics Eskişehir Technical
University, Institute of Graduate Programs, September 2021

Supervisor: Prof. Dr. Berrin BOZAN

Montmorillonite (MMT) was selected as a drug carrier in this study and modified with anionic, cationic, nonionic, and silane-based surfactants (cetyltrimethylammonium bromide (CTAB), sodium dodecyl sulfate (SDS), Triton X-100. TX -100), (3-aminopropyl)triethoxysilane (APTES), (3-aminopropyl)trimethoxysilane (APTMS), (3-mercaptopropyl)trimethoxysilane (MPTMS)). In this way, the drug should be better adsorbed on the surface of the carrier MMT. Ibuprofen (IBU) was selected as the drug and loaded into modified MMT materials. The modified MMT materials were characterized by X-ray diffraction (XRD), Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), thermogravimetric analysis (TGA), Brunauer, Emmett and Teller (BET) analyzes. After the characterizations, the MMT and modified MMT materials were loaded with IBU. After loading process, the adsorption capacities and desorptions of the materials were investigated. The highest adsorption capacity was obtained when loaded with MMT/CTAB (1760,05 mg g⁻¹). Comparing the release profiles of the carriers in PBS and SMS media, it was found that the best and controlled release profiles were 79,75% and 87,77%, respectively, with MMT/CTAB.

Keywords: Montmorillonite, Ibuprofen, Controlled Drug Release, Surface
Modification, Surfactants

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmam boyunca, bana aktardığı bilgi ve tecrübeleriyle beni aydınlatan, sabrını ve anlayışını benden esirgemeyen, maddi ve manevi her anlamda desteğini arkamda hissettiğim saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Berrin BOZAN’a,

Laboratuvar çalışmalarımda bana yol gösteren, değerli zamanını, bilgilerini ve tavsiyelerini benden esirgemeyen, her zaman desteğini hissettiğim saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Emir Zafer HOŞGÜN’e,

TGA ve FTIR analizlerimde etmiş olduğu yardımlar için değerli hocam Araş. Gör. Murat TAMER’e,

İyi ve kötü günümde her zaman yanımda olan, seçilmiş ailem dediğim değerli arkadaşlarıma,

Bu yaşıma kadar maddi ve manevi her anlamda yanımda olan, ilgilerini ve sevgilerini benden eksik etmeyen, hayattaki en büyük şansım olan annem, babam ve ağabeyime, en içten sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayşe Canset DİN

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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

Ayşe Canset DİN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
DANIŞMAN ONAYI	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR	vi
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK TARAMASI	2
2.1. İlaç Taşınım Sistemleri	2
2.1.1. Kontrollü ilaç salımı	2
2.1.2. Kontrollü ilaç salım mekanizmaları.....	2
2.2. İlaç Taşıyıcı Sistemler	4
2.2.1. Nanopartiküller	4
2.2.2. Mikropartiküller (mikroküreler ve mikrokapsüller)	4
2.3. Lipozomlar	5
2.4. Dendrimerler	6
2.5. Miseller	6
2.6. İlaç Hedeflemesi	7
3. İLAÇ TAŞIMA SİSTEMLERİNDE KULLANILAN KİLLER VE YÜZEY AKTİF MADDELER	8
3.1. İlaç Taşıyıcısı Olarak Montmorillonit.....	9
3.2.1. Setil Trimetil Amonyum Bromür (CTAB)	10
3.2.2. Sodyum Dodesil Sülfat (SDS).....	11
3.2.3. Triton X-100 (TX-100)	11

3.2.4. (3-Aminopropil)triethoksisilan (APTES)	12
3.2.5. (3-Aminopropil)trimetoksisilan (APTMS)	12
3.2.6. (3-Merkaptopropil) Trimetoksisilan (MPTMS)	12
4. İBUPROFEN	14
4.1. İbuprofen-MMT ile Yapılan Çalışmalar	15
5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	17
5.1. Kullanılan Kimyasal Malzemeler	17
5.2. MMT'nin Modifikasyonu	17
5.2.1. CTAB, SDS ve TX-100 ile modifikasyon	17
5.2.2. APTES, APTMS ve MPTMS ile modifikasyon	17
5.2.3. CTAB/SDS ile modifikasyon	18
5.3. MMT ve Modifiye Edilmiş MMT Örneklerinin Karakterizasyonu.....	18
5.4. İbuprofen Yükleme Çalışmaları	18
5.5. <i>In-vitro</i> İbuprofen Salım Çalışmaları.....	19
5.6. İBU-Hekzan, İBU-PBS, İBU-SMS çözeltileri için kalibrasyon grafiklerinin oluşturulması.....	19
5.7. Sentezlenen Modifiye MMT'lerin Karakterizasyonu.....	21
5.8. İbuprofen Salım Kinetiği.....	21
6. DENEYSEL BULGULAR	22
6.1. MMT Karakterizasyonu.....	22
6.1.1. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR)	22
6.1.2. X-Işını kırınımı difraktometresi (XRD).....	25
6.1.3. Termogravimetrik analiz (TGA)	27
6.1.4. Brunauer-Emmett-Teller (BET) yüzey alanı ve gözenek boyutu analizi	31
6.1.5. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen MMT'ler ve bu MMT'lerin İBU ile farklı miktarlarda adsorpsiyon çalışmaları.....	34
6.2. MMT Numunelerinden İBU'nun In Vitro Salımı.....	42
6.3. İBU Salım Kinetiğinin Modellenmesi.....	49

7. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER.....	51
KAYNAKÇA.....	54



ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 6.1. MMT'lerin yüzey alanı ve gözeneklilik analizi verileri.....	31
Çizelge 6.2. MMT ve modifiye MMT numuneleri için İBU salım kinetik modelleri ve parametreleri.....	49
Çizelge 7.1. MMT/CTAB Adsorpsiyon Kapasitesi ve Salımının İBU ile yapılmış diğer bazı ilaç taşıyıcı sistemleri ile karşılaştırılması	52



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Zamana Bağlı İlaç Salımları	2
Şekil 3.1. Montmorillonit'in Yapısal Formülü	9
Şekil 3.2. CTAB'ın Yapısal Formülü	11
Şekil 3.3. SDS'nin Yapısal Formülü	11
Şekil 3.4. TX100 Yapısal Formülü	11
Şekil 3.5. APTES Yapısal Formülü	12
Şekil 3.6. APTMS Yapısal Formülü	12
Şekil 3.7. MPTMS Yapısal Formülü	13
Şekil 3.8. İbuprofenin Kimyasal Formülü	14
Şekil 5.1. İbuprofen'in Hekzan içinde 274 nm'de Konsantrasyon-Absorbans Kalibrasyon Eğrisi	20
Şekil 5.2. İbuprofen'in PBS çözeltisi içinde 264 nm'de Konsantrasyon-Absorbans Kalibrasyon Eğrisi	20
Şekil 5.3. İbuprofen'in SMS çözeltisi içinde 217 nm'de Konsantrasyon-Absorbans Kalibrasyon Eğrisi	20
Şekil 6.1. CTAB, SDS ve TX-100 ile Modifiye Edilen MMT'lerin FTIR Spektrumları	22
Şekil 6.2. CTAB ile Modifiye Edilen MMT (MMT/CTAB-1), ve MMT/CTAB-1 ile modifiye edilen SDS'nin (MMT/CTAB-1/SDS) FTIR Spektrumları ..	23
Şekil 6.3. APTES, APTMS ve MPTMS ile Modifiye Edilen MMT'lerin FTIR Spektrumları.....	24
Şekil 6.4. MMT, MMT/CTAB-1, MMT/CTAB-2 ve MMT/CTAB-3 numunelerinin XRD desenleri.....	26
Şekil 6.5. MMT, MMT/SDS-1, MMT/SDS-2 ve MMT/SDS-3 numunelerinin XRD desenleri	26
Şekil 6.6. MMT, MMT/TX100-1, MMT/TX100-2 ve MMT/TX100-3 numunelerinin XRD desenleri.....	27

Şekil 6.7. MMT, MMT/TX100-1, MMT/TX100-2 ve MMT/TX100-3 numunelerinin XRD desenleri.....	27
Şekil 6.8. MMT, MMT/CTAB-1, MMT/CTAB-2 ve MMT/CTAB-3 numunelerinin TGA profili	28
Şekil 6.9. MMT, MMT/SDS-1, MMT/SDS-2 ve MMT/SDS-3 numunelerinin TGA profili	29
Şekil 6.10. MMT, MMT/TX100-1, MMT/TX100-2 ve MMT/TX100-3 numunelerinin TGA profili	29
Şekil 6.11. MMT, MMT/APTES, MMT/APTMS ve MMT/MPTMS numunelerinin TGA profili	30
Şekil 6.12. MMT, MMT/CTAB-1 ve MMT/CTAB-1/SDS numunelerinin TGA profili	30
Şekil 6.13. MMT, MMT/CTAB-1, MMT/CTAB-2 ve MMT/CTAB-3 numunelerinin adsorpsiyon - desorpsiyon izotermi.....	32
Şekil 6.14. MMT/SDS-1, MMT/SDS-2 ve MMT/SDS-3 numunelerinin adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi.....	33
Şekil 6.15. MMT, MMT/TX100-1, MMT/TX100-2 ve MMT/TX100-3 numunelerinin adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi.....	33
Şekil 6.16. MMT, MMT/APTES, MMT/APTMS ve MMT/MPTMS numunelerinin ibuprofen yükleme çalışmaları.....	34
Şekil 6.17. CTAB miktarının İBU (İBU:Modifiye MMT, 1:1) adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi	35
Şekil 6.18. SDS miktarının İBU (İBU:Modifiye MMT, 1:1) adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi	36
Şekil 6.19. TX100 miktarının İBU (İBU:Modifiye MMT, 1:1) adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi	37
Şekil 6.20. CTAB miktarının İBU (İBU:Modifiye MMT, 1:2) adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi	38
Şekil 6.21. SDS miktarının İBU (İBU:Modifiye MMT, 1:2) adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi	39
Şekil 6.22. TX100 miktarının İBU (İBU:Modifiye MMT, 1:2) adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi	39
Şekil 6.23. CTAB miktarının İBU (İBU:Modifiye MMT, 2:1) adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi	40

Şekil 6.24. SDS miktarının İBU (İBU:Modifiye MMT, 2:1) adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi	41
Şekil 6.25. TX100 miktarının İBU (İBU:Modifiye MMT, 2:1) adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi	42
Şekil 6.26. CTAB ile modifiye edilen MMT'lere adsorplanmış İBU'ların PBS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı	43
Şekil 6.27. CTAB ile modifiye edilen MMT'lere adsorplanmış İBU'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı	43
Şekil 6.28. SDS ile modifiye edilen MMT'lere adsorplanmış İBU'ların PBS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı	44
Şekil 6.29. SDS ile modifiye edilen MMT'lere adsorplanmış İBU'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı	45
Şekil 6.30. TX100 ile modifiye edilen MMT'lere adsorplanmış İBU'ların PBS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı	45
Şekil 6.31. TX100 ile modifiye edilen MMT'lere adsorplanmış İBU'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı	46
Şekil 6.32. MMT/CTAB-3, MMT/SDS-3 ve MMT/TX100-2 numunelerine adsorplanmış İBU'ların PBS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı ..	47
Şekil 6.33. MMT/CTAB-2, MMT/SDS-1 ve MMT/TX100-1 numunelerine adsorplanmış İBU'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı	47
Şekil 6.34. MMT, MMT/APTES, MMT/APTMS ve MMT/MPTMS numunelerine adsorplanmış İBU'ların SMS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı	48
Şekil 6.35. MMT, MMT/APTES, MMT/APTMS ve MMT/MPTMS numunelerine adsorplanmış İBU'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı	49

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

APTES	: (3-Aminopropil) trietoksi silan
APTMS	: (3-Aminopropil) trimetoksi silan
BET	: Brunauer, Emmett ve Teller
CEC	: Katyon Değişim Kapasitesi
CMC	: Kritik Misel Konsantrasyonu
CTAB	: Setrimonyum Bromür
dk	: Dakika
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
g	: Gram
IBU	: İbuprofen
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
MMT	: Montmorillonit
MPTMS	: (3-Merkaptopropil) trimetoksi silan
PBS	: Fosfat Tampon Çözeltilisi
sa	: Saat
SDS	: Sodyum Dodesil Sülfat
SMS	: Simüle Edilmiş Mide Sıvısı
T	: Sıcaklık
TGA	: Termogravimetrik Analiz
TX-100	: Triton X-100
XRD	: X-Işını Kırınımı Difraktometresi

1. GİRİŞ

Günümüz yaşamında birçok hastalık ortaya çıkmakta ve buna bağlı olarak birçok ilaç piyasaya sürülmektedir. Bu sayede ilaç firmaları Ar-Ge çalışmalarına büyük yatırımlar yaparak, birbirleriyle rekabet etmektedirler. Ar-Ge kapsamında yürüttükleri bu çalışmaların başında kuşkusuz kontrollü ilaç salım sistemleri gelmektedir. Kontrollü ilaç salım sistemleriyle, etken maddelerin salım hızları ve salım miktarlarının kontrol edilebilmesi ve bu sayede tedavi edici (terapötik) etkinin artırılması amaçlanmaktadır [1, 2].

İbuprofen (IBU), ateş düşürücü ve ağrı kesici özelliklere sahip, piyasada kullanımı oldukça yaygın ve üzerinde birçok araştırma yapılmış bir etken maddedir. Romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanımı oldukça yaygındır [3, 4].

İlaç ile ilgili yapılan araştırmalarda etken maddelerin yanı sıra, etken maddeyi hedef bölgeye ileten ilaç taşıyıcılar da önemli bir konu olmuştur. İlaç taşıyıcı, etken maddenin yüklenme kapasitesini, salım miktarını ve hızını, terapötik etkisini etkileyen önemli bir parametredir. Montmorillonit (MMT), yapısında bulundurduğu geniş ara katman boşlukları, şişme özelliği ve toksik olmayışı sebebiyle ilaç taşıyıcısı olarak kullanımı tercih edilebilmektedir [5].

Bu çalışmada, organik bir kil olarak bilinen MMT, ilaç taşıyıcısı olarak kullanılmış ve MMT'nin yüzeyi birçok yüzey aktif madde ile modifiye edilmiştir. Bu sayede MMT'ye IBU'nun yüklenme kapasitesinin artırılması amaçlanmıştır. Yüzey modifikasyonları yapılmış MMT'lere IBU yüklemeleri ve IBU yüklenen modifiye MMT'lerden IBU'nun salımları (PBS, pH=7,4 ve SMS, pH=1,2 ortamlarında) incelenmiştir.

2. KAYNAK TARAMASI

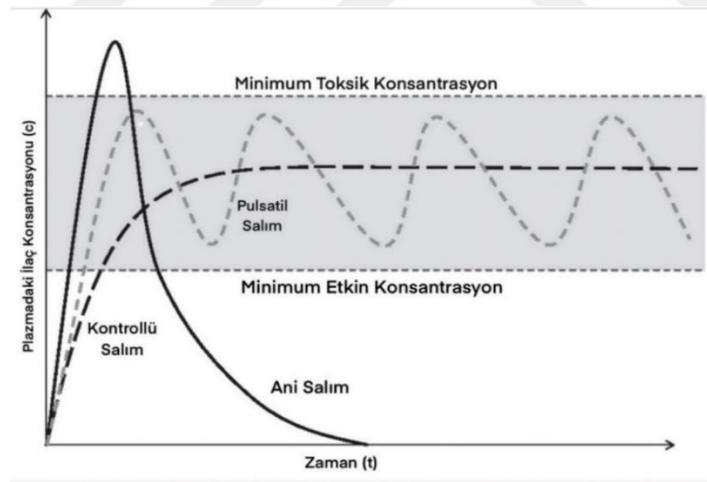
2.1. İlaç Taşınım Sistemleri

2.1.1. Kontrollü ilaç salımı

Kontrollü ilaç salımı, ilaçların terapötik etkisini arttırmayı, ilaç doz alım sıklıklarını azaltılmayı, bunun yanın sıra olası toksik etkilerin önüne geçmeyi amaçlayan sistemlerdir.

İlaç kullanımlarında tedavinin başarılı olması kandaki ilaç konsantrasyonunun seviyesine bağlıdır. Kandaki ilaç konsantrasyonu minimum toksik düzey ile minimum etkin düzey arasında sabit tutulmalıdır (Şekil 2.1). Minimum toksik düzeyin üzerine çıkan ilaç konsantrasyonu, hastada beklenmeyen yan etkilerin görülmesine sebebiyet verebilmektedir.

Benzer şekilde minimum etkin düzeyin altındaki ilaç konsantrasyonu ilacın iyileştirici etkisini ortadan kaldırarak tedavinin aksamasına sebep olabilir. Bu gibi istenmeyen sonuçların önüne geçmek amacıyla sıfır dereceli ilaç salımı yani sabit hızlı ilaç salımı gerçekleştirilmektedir [6, 7].



Şekil 2.1. Zamana Bağlı İlaç Salımları [8].

2.1.2. Kontrollü ilaç salım mekanizmaları

2.1.2.1. Difüzyon kontrollü sistemler

Difüzyon kontrollü sistemler, bir ilacın polimerik membranla çevrili bir çekirdekte çözüldüğü veya dağıldığı kapsül tipi bir rezervuar sistemlerdir. İlaç difüzyonu, membran konsantrasyonundaki farklılık ile sağlanmaktadır. Burada ilaç önce çekirdekte çözünür, sonra zardan dışarıya doğru yayılır.

Matris tipi sistemlerde ise rezervuar sistemlerden farklı olarak difüzyon bariyeri görevi gören zar yoktur. Bu nedenle, bu sistem genellikle yüksek bir başlangıç salımı, ardından taşıyıcının içinde yer alan ilaç molekülleri için artan difüzyon mesafesi ile azalan bir salma hızı gösterir [7].

2.1.2.2. Su-geçiş kontrollü sistemler

Şişme kontrollü sistemler

Membran, yüksek moleküler ağırlıklı ve suda çözünebilen bir polimerden oluşuyorsa, başlangıçta ilacın yayılmasıyla bir jel kıvamında şişer. Jel tabakasının kalınlığı şişme nedeniyle zamanla artar, ancak sonrasında polimer zincirlerinin çözülmesiyle kalınlık azalır. Tabaka kalınlığının incelirken sabit kaldığı zaman diliminde, ilacın salımı nispeten sabit bir oranda gerçekleşir [9].

Osmotik kontrollü sistemler

Osmotik kontrollü salım sistemlerinde ilaç yarıgeçirgen bir membranla çevrelenmiştir ve sistem içerisinde ilaç doyumluğa ulaşmıştır. Bu sistemlerde çözücü yarıgeçirgen zardan içeri doğru çekilir ve ilacı/tuzu çözer. İçerisinde barındırdığı katı maddelerle ilaç salım hızı kontrol altına alınır. Böylece osmotik basınç farkıyla sıfırıncı dereceden (sabit hızlı) salım gerçekleştirilir [7, 10, 11, 12].

2.1.2.3. Kimyasal kontrollü sistemler

Vücutta aşınan sistemler

Poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), polilaktik asit (PLA) ve polikaprolakton gibi polimerlerden yapılmış matrisler(PCL), tüm matrislerin aynı anda bozulmasıyla sonuçlanan toplu bozulmaya uğrar. Bu sayede ilaç salımı da gerçekleşmektedir. Poli(glikolik asit), poli(laktik asit) ve poli(e-kaprolakton) gibi biyolojik olarak parçalanabilen matris polimerler suda çözünmezler fakat hidroliz yoluyla uzun süre boyunca salım yapabilmektedirler. [7,13].

Zincire takılı sistemler

Polyesterler, poliamidler , poli(amino asitler) ve polisakaritler gibi biyolojik olarak parçalanabilen polimerler içeren ilaç taşıyıcıları , omurgalarındaki ester, amid ve hidrazon

bağlarının hidrolitik ve/veya enzimatik bozunması yoluyla ilaçları serbest bırakır. Bu sistemler zincire takılı sistemler olarak adlandırılmaktadır [7].

2.1.2.4. Ayarlanabilen sistemler

Ayarlanabilen sistemlerde ilacın matris dışına salımı dış uyaranlara bağlı olarak gerçekleşmektedir. Bunlar sıcaklık, pH gibi çevresel koşullar olabileceği gibi kimyasal, manyetik veya mekanik uyaranlar da olabilmektedir. Bu sistemlerin avantajı, ilacın salımının istenilen zamanda başlaması ve istenilen hızda sürdürülebilmesini gerçekleştirme olanağı sunmasıdır [14, 15].

2.2. İlaç Taşıyıcı Sistemler

İlaç taşıyıcı sistemler bir hastalığın tanısını koymak ya da tedavisini gerçekleştirmek amacıyla etken maddelerin hedef organ veya dokulara güvenli ve etkin bir şekilde ulaşımını sağlayan ve kontrol eden sistemlerdir.

Bu sistemlerde ilaç, hedeflenen dokuya ulaşabilmekte ve böylece olası yan etkiler önlenabilmektedir. Günümüzde birçok ilaç taşıyıcı sistem bulunmakta ve geliştirilmeleri için çalışmalar sürdürülmektedir. Lipozomlar, miseller, nanopartiküller, dendrimerler, mikroküreler ve mikrokapsüller bu ilaç taşıyıcı sistemlerin bazı örnekleridir [16, 17].

2.2.1. Nanopartiküller

Nanopartiküller tanım olarak 0,1 veya 100 nm'nin arasında boyutlara sahip olarak tanımlansa da, özellikle ilaç dağıtım alanında, yeterli miktarda ilaç yüklemek için nispeten büyük (boyut >100 nm) nanopartiküllere ihtiyaç duyulabilmektedir. Nanopartiküllerin tıbbi amaçlar için çekici olmasının temel nedenleri, çok daha büyük olan yüzey kütle oranları, kuantum özellikleri ve adsorplama ve taşıyıcı özelliklere sahip olmalarıdır.

Nanopartiküller, ilaç, prob ve protein gibi diğer bileşikler bağlayabilen, adsorbe edebilen ve taşıyabilen nispeten geniş (fonksiyonel) bir yüzeye sahiptir. Ek olarak, ilaç dağıtımı için nanopartiküller sadece taşıyıcı olarak kullanılamamaktadır. Bunun yanında ilacın kendisi nano ölçekte formüle edilebilmekte ve daha sonra kendisi "taşıyıcı" olarak işlev görebilmektedir [18].

2.2.2. Mikropartiküller (mikroküreler ve mikrokapsüller)

Partikül boyutları 1 ila 1000 µm arasında değişen matris ve rezervuar sistemlerdir.

2.2.2.1. Mikroküreler

İlacın bir matris içinde eşit dağıldığı sistemlerdir. İlacın salım hızı zamana bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Mikrokürelerde matris yapı olarak doğal ve sentetik polimerler kullanılmaktadır. Doğal polimerler biyobozunur olmaları ve çözücüsü su olan ortamlarda yüksek ilaç yükleme kapasitesine sahip olmaları nedeniyle tercih edilmektedirler. Sentetik polimerler ise istenilen koşullara ve istenilen miktara göre üretilibilmeleri sebebiyle tercih sebebidir.

Bu sistemlerde, ilaç polimer içerisinde homojen dağıldığı için matrisin tamamen parçalanması ve böylece etken maddenin tamamından faydalanılarak toksik etkinin oluşmasının önlenmesi önemlidir [11, 19].

2.2.2.2. Mikrokapsüller

Mikrokapsüller etken maddenin katı bir çeper ile çevrelendiği rezervuar sistemlerdir. Etken madde belirli bir hızla çeperden çevreye salınmaktadır. Bu durum difüzyonla gerçekleşebileceği gibi, çevredeki bir çözücünün ilacı ekstrakte ederek çeperin belli bir hızla parçalanmasını sağlaması sonucu da gerçekleşebilmektedir. Bu nedenle çeper kalınlıklarında yapılan değişikliklerle salım hızı kontrol edilebilmektedir [11, 19, 20].

2.3. Lipozomlar

Lipozomlar fosfolipid yapılı, bilayer veziküler yapılardır. Tek tabakalı ve çok tabakalı yapıda olabilmektedirler. Tek tabakalı olmaları durumunda lipit tabaka ve içerisinde sulu faz, çok tabakalı olmaları durumunda iç içe geçen lipit tabakaları arasında sulu faz bulundurmaktadırlar. Fosfolipid tabaka hidrofilik baş kısım ve hidrofobik zincirden meydana gelmektedir. Hidrofilik baş kısımlar sulu ortam içerisinde suya bakacak şekilde konumlanırken, hidrofobik zincir kısımlar da birbirlerine bakacak şekilde konumlanmaktadır. Böylece lipozomal denilen veziküler yapı oluşmaktadır. İlacın hidrofilik ve hidrofobik yapısına göre lipozom içindeki yeri değişiklik göstermektedir [21, 22].

Lipozomlarda salım üç farklı şekilde gerçekleşmektedir.

Endositoz: İlaç yüklü lipozom hedef hücre zarının yanına ulaşır ve hücre, lipozomu içine alır. Hücre içinde bulunan lizozom, lipozomu parçalamaya başlar ve salım gerçekleşir.

Füzyon: Lipozom hedef hücre yanına yaklaşır. Lipozomun lipit tabakası ile hücre zarı birleşerek erimeye başlar. Daha sonra lipozomdan hücre içine ilaç salımı gerçekleşir.

Adsorpsiyon: Hedef hücre zarına yaklaşan lipozomdan, ilaç hücre içine doğru difüze olarak salınır.

Lipozomların ilaç taşıyıcısı olarak kullanımında birçok avantaj bulunmaktadır. Biyouyumlu olmaları, ilaç hedeflemedeki yüksek verimleri, seçici geçirgenlikleri bu avantajlara örnek gösterilebilir [11].

2.4. Dendrimerler

Dendrimer küresel, 1-100 nm arasında değişen boyutlara sahip dallanmış yapılardır. Dendrimerler ortada bir çekirdek, çekirdeğin çevresinde dallanma birimleri ve dallanmış fonksiyonel gruplardan oluşmaktadırlar. Fonksiyonel gruplarla dendrimer değişikliği sağlanmaktadır. Geniş iç boşlukları ve işlevsel yüzeyleri dendrimerlerin uygun ilaç taşıma potansiyelini göstermektedir. Aynı zamanda suda kolay çözünabilmeleri bir diğer avantajlarıdır. Dendrimerin çok dallı yapılarına bağlanan gruplar sayesinde biyouyumluluk elde edilebilmektedir. İlaç molekülü direkt olarak dendrimer içi boşluklara kapsüllenebileceği gibi elektrostetik veya kovalent bağlar ile de yüzeye bağlanabilmektedir. Dendrimerlerden ilaç salımı iki farklı şekilde gerçekleşmektedir. İlaç ve dendrimerler arasındaki kovalent bağın, enzimatik olarak veya bağ kırıcı bir ortam koşulunda in vivo bozunması ile ilaç salımı gerçekleşebilmektedir. Bir diğer salım şekli ise pH ve sıcaklık değişiklikleriyle ilacın salınmasıdır [17, 23, 24, 25, 26].

2.5. Miseller

Miseller boyutları 100 nm'den küçük olan lipit ve polimerik yapılı, küresel ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Hidrofobik bir çekirdek ve çevresinde baş kısmı hidrofilik olan lipit tabakadan oluşmaktadırlar. Çift lipit tabakalı lipozomlardan farklı olarak miseller tek lipit tabakaya sahiptir. Yapılarında bulundurdıkları hidrofilik ve hidrofobik gruplar maddelerin çözünürlüğünü artırarak biyoyararlanımın da artmasını sağlamaktadır. Bunun yanı sıra küçük boyutlara sahip ilaç taşıyıcılar oldukları için, ince damarlanma bölgelerine de ilaç taşıyabilmeleri mümkündür. Misellerden ilaç salımı, misel ile polimerik çekirdek arasındaki etkileşimle sağlanmaktadır. Misellerden ilaç salımı iki farklı yolla gerçekleşmektedir. Bunlardan ilki miselin parçalanması ile ilacın

monomerlerinden ayrılarak salımıdır. Diğer yol ise ilaç-çekirdek bağının kopmasıyla ilacın difüzyonel salımıdır [17,27, 28, 29, 30].

2.6. İlaç Hedeflemesi

İlaç hedefleme bir ilacın istenilen hücreye, dokuya veya organa seçici olarak aktarılmasıdır. Hedefleme ile vücuda verilen ilacın istenmeyen bölgelerde toksik etki bırakması engellenmektedir. Böylece ilaç, ihtiyaç duyulan bölgeye iletilmekte ve terapötik etki de artmaktadır. İlaç hedefleme mekanizmaları pasif ve aktif hedefleme olarak ayrılmaktadır.

Pasif hedefleme ilacın doğal olarak vücudun belirli bir bölgesinde fizikokimyasal ve farmakolojik etkenlerle birikimidir. İlacın pasif hedeflenebilmesi için tedavi gerektiren dokular patolojik olarak değiştirilebilmekte ve böyle ilaç molekülleri terapötik etkiyi sağlayabilmektedir.

Aktif hedeflemede ise ilacın istenilen hücre, doku veya organa membran reseptörü ile bağlanmasıyla etkileşim kurmasıdır. İlacın doğal yolla bağlanması, bağlanma kapasitesini birkaç ilaç molekülü ile sınırlamaktadır. Fakat aktif hedeflemede reseptör ile birçok ilaç hücre veya dokulara alınabilmektedir [31, 32, 33].

İlacın hedef organ veya dokulara iletilmesinde en önemli parametrelerden biri kullanılan taşıyıcıdır. Killer ve kil mineralleri, yüksek adsorpsiyon kapasiteleri ve toksik olmamaları nedeniyle ilaç taşıyıcısı olarak kullanılabilir.

3. İLAÇ TAŞIMA SİSTEMLERİNDE KULLANILAN KİLLER VE YÜZEY AKTİF MADDELER

Kil ve kil minerallerinin tedavi amacıyla kullanılması günümüzden çok eskiye dayanmaktadır. Eski Mezapotamya, Yunan, Roma ve Galya medeniyetlerinde kilin birçok hastalığın tedavisinde kullanıldığına dair kanıtlara rastlanmıştır. Günümüzde de kilin farmakolojik ve kozmetik alanlarda kullanımı yaygınlaşmakta ve bu konuda birçok çalışma yapılmaktadır [34].

Günümüzde birçok kil ve kil minerali ile ilgili ilaç formülasyon çalışmaları ve kozmetik çalışmalar yapılmaktadır. Bunlardan kil ve kil minerallerinden bazılarının fiziksel (boyut, şekil, yüksek özgül yüzey alanı, doku), kimyasal (adsorpsiyon kapasitesi, yük, katyon değişim kapasitesi), plastisite, şişme kapasitesi, kimyasal inertlik, düşük toksisite ve düşük maliyet gibi özelliklerine bakılarak formülasyonlarda daha yaygın kullanımı mevcuttur. Kil mineralinin formülasyondaki miktarı değişkenlik göstermektedir. Kaolinit, halloysit, montmorillonit, talk, paligorskit ve sepiyolit ilaç endüstrisinde kullanılmaktadır [35-39].

Kaolinit, yapısal olarak 1 tetrahedral, 1 oktahedral tabakadan oluşmakta ve tabakalar hidrojen bağlarıyla birleşmektedir. Kaolinit tabakalarını birbirine bağlayan hidrojen bağının oluşturduğu bloke etkisi sebebiyle, ilaç molekülü kaolinitin tabakaları arasında adsorbe olamaz. Bu nedenle kaolinitin ilaç taşıyıcısı olarak kullanıldığı bazı çalışmalarda ilaç molekülü, hidrojen bağı veya Van der Waals kuvvetleri ile kaolinitin dış yüzeyine adsorbe edilmiştir. Bu durum kaolinit için ilaç yükleme kapasitesinin düşük, ilaç salım hızının ise yüksek olduğunu göstermiştir. Fakat kaolinitin alkol, amino alkol, organosilan vb. gibi organik maddelerle modifiye edilmesiyle, kaolinitin tabakaları arasında ek yükleme alanları oluşturulabilmektedir [38, 40].

Halloysit, kaolin grubu içerisinde bulunan, kaolinit ile aynı kimyasal bileşime sahip tübüler kil mineralidir. Maliyet olarak uygunluğu, yüksek biyouyumluluğu, düşük toksisitesi, kolay bozunmaması, yüksek adsorpsiyon kapasitesi, hidrofilik yapısı gibi özellikleriyle farmakolojik ilaç yükleme çalışmalarında oldukça önemli bir yer almaktadır [41, 42, 43].

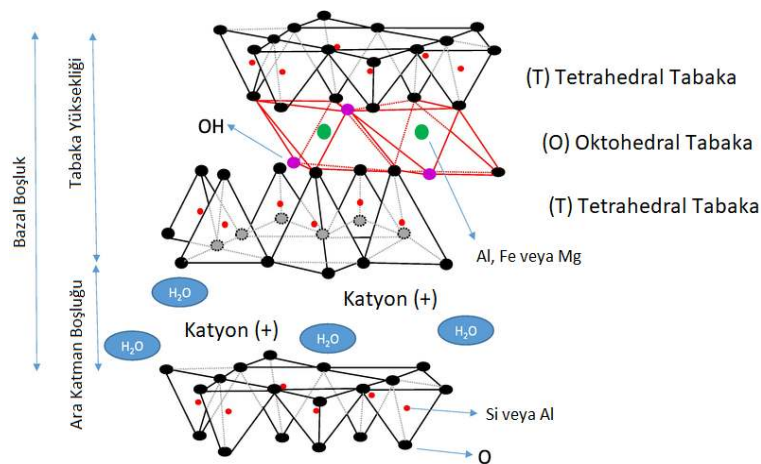
Paligorskit ve sepiyolit lifli kil mineralleridir. Sepiyolit kili ilaç molekülleri ile arasındaki güçlü etkileşimler (esas olarak elektrostatik ve hidrojen bağı) nedeniyle kontrollü ve sürekli salım profili sunabilmektedir. Yüksek adsorpsiyon özelliği ile sepiyolit, ilaçların çözünürlük oranını ve terapötik etkilerini arttırmaktadır. Paligorskit

yapısı üzerinde bulunan silanol (Si-OH) grupları nedeniyle pH'a duyarlı ilaç salım sistemlerinin üretimine katkı sağlamaktadır [44, 45, 46].

Talk, 2:1 tabakalı trioktahedral kil mineralidir. Talk hidrofobik yapılı bir kil minerali olup, kation değişim kapasitesi ilaç taşınımında kullanılan diğer kil minerallerine göre düşüktür. Buna rağmen adsorpsiyon kapasitesi yüksektir. Talk ile yapılan ilaç-yüzey çalışmaları sınırlıdır fakat inert bir yüzeye sahip olduğu için tablet formundaki ilaçlarda dolgu maddesi olarak kullanımı oldukça yaygındır. Genellikle krem ve macun formundaki ürünlerde kullanılmaktadır [37, 47].

3.1. İlaç Taşıyıcısı Olarak Montmorillonit

Montmorillonit, 2:1 (iki tetrahedral, 1 oktahedral) tabakalı smektit kil grubu içerisinde yer alan bir kil mineralidir. Yaklaşık olarak 1 nm kalınlığında ve 0,2-2 mikron çaplarındadır. Montmorillonit'in kation değişim kapasitesi, özgül yüzey alanı ve bazal katman aralığı diğer kil minerallerine göre daha fazladır. Yapısında bulundurduğu ara katman boşlukları, toplam yüzeyinin %90'ını oluşturmaktadır. Bu durum Montmorillonit'in adsorpsiyon kapasitesinin yüksek olmasına olanak sağlamaktadır. Montmorillonit sahip olduğu geniş ara katman boşlukları ve şişme özelliği sayesinde istenilen düzeyde etken madde taşıyabilmekte ve ilaç taşıyıcısı olarak değerlendirilebilmektedir. Bunun yanı sıra sitotoksitesi oldukça az olduğundan ilaç taşıyıcısı olarak kullanılabilmektedir [5, 48, 49].



Şekil 3.1. Montmorillonit'in Yapısal Formülü [50]

Montmorillonit yapısında değişik oranlarda Na⁺ ve Ca⁺⁺ içermektedir. Na-MMT, Ca-MMT'ye göre daha iyi hidratlaştığı için ilaç taşınım uygulamalarında etken madde yükleme ve salım verimini arttırmak amacıyla Ca-MMT, Na-MMT'ye dönüştürölmektedir. Bununla beraber kilin ara katmanları arasındaki boşlukları arttırmak ve daha fazla etken maddenin kile yüklenmesini arttırmak amacıyla, etken madde yüklemesinden önce kil yüzeyine bazı modifikasyonlar yapılabilmektedir. Montmorillonit'in ve diğer kil minerallerinin modifikasyonu için birçok yöntem kullanılabilmektedir [5].

3.2. İlaç Taşınımında Yüzey Aktif Madde Kullanımı

Yüzey aktif maddeler günlük hayatta (ilaç, gıda, kozmetik, boya vb. içeriklerinde) yaygın olarak bulunur. Yüzey aktif maddeler, tekstil ve farmasötik endüstrilerinde çözünürlük arttırıcılar, seyrelticiler, emülsifiye edici ajanlar ve stabilize edici ajanlar olarak yaygın olarak kullanılmaktadır.

İlaç formölasyonu, geliştirme ve dağıtımında, yüzey aktif madde ile istenen ilaç arasındaki moleküler etkileşimlerin incelenmesi ile ilgili çalışmalar önemlidir. İlaç salımı ve ilaç dağıtımının etkinliği, yüzey aktif maddelerin ve ilacın moleküler etkileşimlerine bağlıdır.

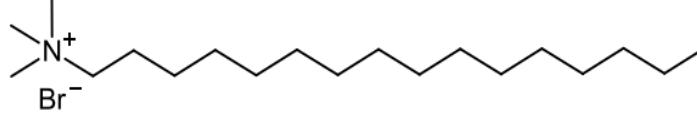
Suda az çözünen ilaçların salınımı sürfaktan varlığında artmaktadır. Daha düşük bir yüzey aktif madde konsantrasyonunun varlığında, daha düşük yüzey gerilimi nedeniyle su moleküllerinin ilaç kütlesine nüfuz etmesi kolaylaşmakta ve dolayısıyla ilacın ıslanabilirliği artmaktadır. Daha yüksek konsantrasyonlarda (CMC'nin üzerinde), yüzey aktif madde misellerinin çözünmesiyle beraber ilacın salımı daha da artmaktadır.

Bu çözünme olayı, ilaç moleküllerinin kan dolaşımına giriş hızını arttırmakta; bununla birlikte, yüzek aktif maddenin formölasyonlarda fazla miktarda kullanımı, ilacın kimyasal potansiyelini düşürerek ilaç absorpsiyon seviyesini düşürmektedir. Bu nedenle, ilaç formölasyonu için farklı ortamlardaki bir ilacın varlığında bir yüzey aktif cisminin CMC'sini doğru bir şekilde belirlemek önemlidir [51].

3.2.1. Setil Trimetil Amonyum Bromür (CTAB)

Setil Trimetil Amonyum Bromür (CTAB), uzun hidrokarbon zincirine sahip katyonik bir yüzey aktif ajandır. Bunun yanı sıra düşük toksisite ve yüksek dalga

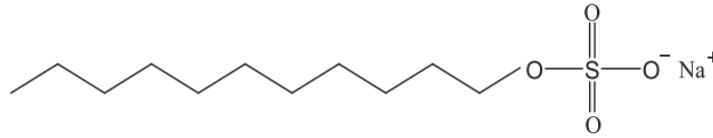
boylarında düşük absorbe özelliklerine sahip olması nedeniyle benzersiz bir kimyasal ve antiseptik bir ilaç olarak da tanımlanmaktadır. [52, 53].



Şekil 3.2. CTAB'ın Yapısal Formülü [54]

3.2.2. Sodyum Dodesil Sülfat (SDS)

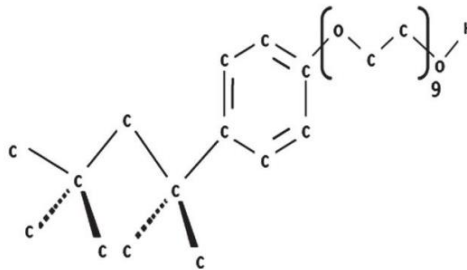
Sodyum dodesil sülfat (SDS) genellikle temizlik amacıyla kullanılan en etkili anyonik bir yüzey aktif maddelerden biridir. Yağlı lekelerin ve kalıntıların giderilmesinde oldukça etkilidir. SDS sadece evlere hizmet etmekle kalmaz, aynı zamanda mikro ve makro boyuttaki organizmaların canlı hücreleri ve dokuları üzerindeki etkisinden dolayı biyokimyasal araştırma laboratuvarlarında da kullanılmaktadır [55].



Şekil 3.3. SDS'nin Yapısal Formülü [56]

3.2.3. Triton X-100 (TX-100)

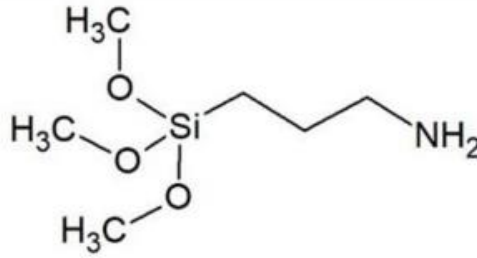
Triton X-100 apolar bir hidrofobik baş ve hidrofilik polietilen glikol (PEG) ucundan oluşan noniyonik bir yüzey aktif maddedir. Biyolojik olarak kolay bozunabilmesi, sudaki yüksek çözünürlüğü ve geniş sıcaklık aralıklarında yüksek verimli olması açısından kullanımı oldukça yaygındır [57, 58].



Şekil 3.4. TX100 Yapısal Formülü [59]

3.2.4. (3-Aminopropil)trietoksisilan (APTES)

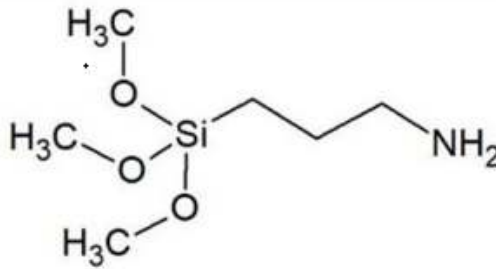
APTES aminosilan grubuna ait bir yüzey aktif maddedir. Kil, seramik, demiroksit nanopartiküllerin yüzey ve arayüzlerini fonksiyonelleştirmek amacıyla kullanımı oldukça yaygındır. Yapısında bulundurduğu terminal amino gruplar, ilaç taşıyıcıların yüzey modifikasyonunda etken madde çeşitliliğini ve yükleme kapasitesini arttırarak avantaj sağlamaktadır. Bununla beraber ilaç salım hızının uzatılmasını sağlamaktadır [60-63].



Şekil 3.5. APTES Yapısal Formülü [64]

3.2.5. (3-Aminopropil)trimetoksisilan (APTMS)

APTMS kullanımı oldukça yaygın olan bir aminosilan ve yüzey aktif maddedir. Yapısında bulunan silan moleküllerinin bir araya gelmesiyle silan tabakaları oluşmaktadır. Bu tabakalar yüzeylere kovalent bağ ile modifiye edilebilmektedir. APTMS, ortamda az da olsa suyun bulunmasıyla polimerizasyon yeteneği göstermektedir [65, 66].

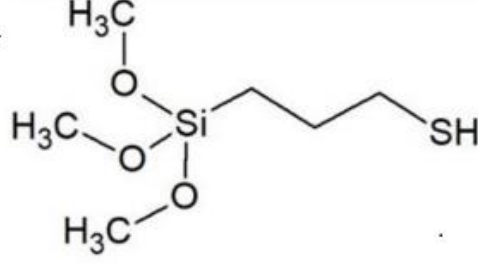


Şekil 3.6. APTMS Yapısal Formülü [67]

3.2.6. (3-Merkaptopropil) Trimetoksisilan (MPTMS)

MPTMS, yüzey adsorpsiyonlarında kendi kendine tabakalaşarak (self-assembled monolayer (SAM)), silan ve tiyol uçlarına sahip olan yüzey aktif madde ve organosilan moleküldür. SAM ile oluşan silan ve tiyol kısımlar farklı yüzeylere bağlanabilmektedir.

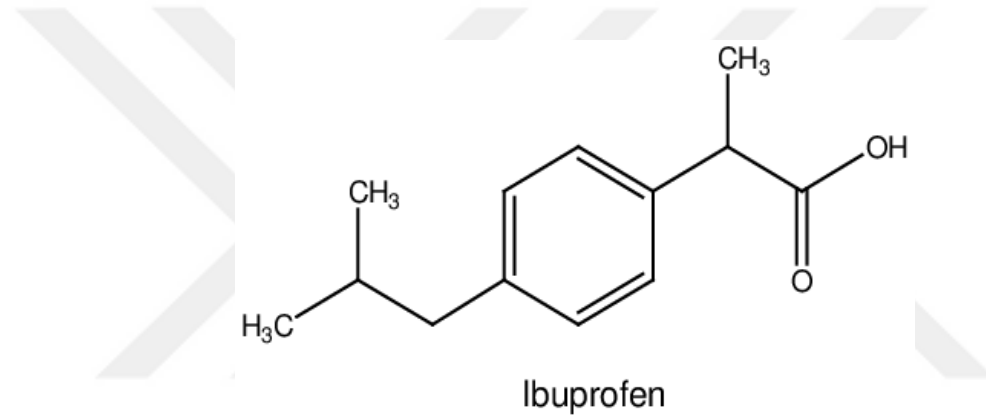
Silan uç metal oksit yüzeylere bağlanabilirken, tiyol uç metal yüzeylere bağlanabilmektedir [68, 69].



Şekil 3.7. *MPTMS Yapısal Formülü [67]*

4. İBUPROFEN

İbuprofen (2-(4-izobütilfenil) propiyonik asit), ilk olarak 1967 yılında İngiltere’de daha sonra 1974 yılında Amerika’da tanıtılan, insanlar üzerinde ödem azaltıcı, ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak kullanılan, renksiz kristal yapılı ve suda kolay çözünmeyen bir etken maddedir. Belirli doz aralığının geçilmemesi koşuluyla (günde en fazla 3 kez 400-800 mg) oldukça güvenli bir ilaçtır. Daha yüksek dozajları kas ve iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra kistik fibroz, diş ağrısı, kanın pıhtılaşmasının önlenmesinde, Parkinson hastalığı tedavilerinde ve Alzheimer hastalığının önlenmesinde de kullanılmaktadır. İbuprofen etken maddesinin kimyasal yapısı aşağıdaki görselde verilmiştir (Şekil 3.8.).



Şekil 3.8. İbuprofenin Kimyasal Formülü [70].

İbuprofen’in oral yolla alınması en yaygın yöntemdir. Bir karboksilik asit olduğu için sulu ve asidik ortamda kısmen çözünabilmektedir. Bu nedenle ilacın etki süresi 45 dakikayı bulmaktadır. İlacın etki etmesi aciliyet teşkil ediyorsa bu durum bir dezavantajdır. Karaciğerde metabolize edilen ibuprofen vücuttan idrar yoluyla atılmaktadır [71].

İbuprofen’in aspirine göre daha az yan etkisi olduğu bilinmesine rağmen bazı yan etkileri mevcuttur. En yaygın yan etkileri mide bulantısı ve kusma olarak görülmektedir. Bu yan etkiler çoğunlukla İbuprofen’in sudaki çözünürlüğünün az olması (298,15 K’da 1 mg/mL’nin altında) ve erime noktasının düşük olmasından (350,15 K) kaynaklanmaktadır. Uygun ilaç taşıyıcı ve yüzey aktif madde kullanımıyla yan etkilerin minimum seviyelere indirilmesi mümkün olmaktadır [3, 72, 73, 74].

4.1. İbuprofen-MMT ile Yapılan Çalışmalar

Huiqiong Yan ve arkadaşları [75], MMT'nin noniyonik sürfaktan olan oktil fenil polioksietilen (OPP) ile interkalasyon modifikasyonunu ıslak bilyeli öğütme yöntemiyle gerçekleştirmişler, etken madde olarak ibuprofen yüklemişlerdir. Islak bilye ile öğütme yöntemi OPP/MMT modifikasyonunun daha homojen olmasını, katman aralığının genişlemesini sağlamış, böylece ibuprofenin daha etkili bir şekilde yüklenmesi için ortam sağlamışlardır. Bu çalışmada NaMMT'nin maksimum ilaç yükleme kapasitesi 16 mg/g iken, OPP/MMT modifikasyonu ile bu değerin 24,5 mg/g'a ulaştığını gözlemlemişlerdir. 12 saatteki NaMMT ilaç salım miktarı toplam ilaç dozunun %83'ü iken, OPP/MMT'de bu miktarın %64 olduğunu görmüşlerdir. İlk üç saatte NaMMT'den ilacın salım yüzdesini %52, OPP/MMT'den ise %39 olarak gözlemlemişlerdir. Ani salımdan sonra kümülatif salımın dengeye ulaşana kadar arttığını ve sonrasında sabit bir salım profili gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu sürede OPP/MMT'nin NaMMT'ye göre daha iyi ve sürekli salım profili olduğunu gözlemlemişlerdir [75].

J.P. Zheng ve arkadaşları [76] ağırlıkça %1 olacak şekilde 60 ml su içerisinde ultrasonik olarak disperse olmuş MMT'ye çeşitli miktarlarda ibuprofen ilave etmiş, 50°C'de 1 saat karıştırmış, 3500 rpm'de 30 dk santrifüjlemişlerdir. *In vitro* salım sonuçlarını incelendiklerinde 2,91 mmol/g başlangıç konsantrasyonu ve mide koşullarında (37°C, pH=1,2) IBU/MMT'lerin %15,2'sinin, bağırsak koşullarında (37°C, pH=7,4) %28,9'unun salındığını gözlemlemişlerdir. İlk 120 dakikada 1,45 mmol/g ilaç konsantrasyonuna sahip IBU/MMT'nin pH=1,2'de %11, pH=7,4'de %30,7 salındığını, 2,91 mmol/g konsantrasyondaki ilacın pH=1,2'de %16, pH=7,4'de % 38,1 oranında salındığını görmüşlerdir. Bu sonuçlar ile beraber bağırsak ortamındaki ilaç salımının mide ortamına göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir [76].

C.Charnay ve arkadaşları, İbuprofen'in mide ortamında (pH=1,2) 30 dk boyunca ve bağırsak ortamında (pH=7,4) 90 dk boyunca salımını incelemişlerdir. Mide ortamında ilk 20 dk'da yaklaşık %38, bağırsak ortamında 45 dk sonra yaklaşık %91 salım gözlemlemişler ve sabit bir profile ulaştığını görmüşlerdir [77].

J.P. Zheng ve arkadaşları 37°C'de 600 dk boyunca, çeşitli pH'larda IBU/MMT'den IBU'nun salım profillerini incelemişlerdir. pH=1,2'de %15,2 olan salım oranının pH=7,4'te 28,9 olduğunu gözlemlemişlerdir. Artan pH ile salım oranının da arttığını deneyimlemişlerdir. 1,45 mmol/g IBU yüklü MMT'nin IBU salım oranı

pH=1,2'de %11 ve pH=7,4'te %30,7 iken, 2,94 mmol/g'de ise pH=1,2 için %16 ve pH=7,4 için %38,1 olduğunu gözlemlemişlerdir [78].



5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

5.1. Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Sodyum klorür (NaCl) (Merck), Potasyum fosfat monobazik (KH_2PO_4) ve Sodyum fosfat dibazik heptahidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) (Riedel-de Haën), Montmorillonit K10 (Sigma-Aldrich), İbuprofen sodyum tuzu (IBU) ($\geq 98\%$, Sigma-Aldrich), Setil trimetil amonyum bromür (CTAB), Sodyum dodesil sülfat, TRITON® X-100 (Chemsolute), 3-Amino propil trietoksisilan ($\geq 98\%$, APTES) 3- Aminopropil trimetoksisilan (95% , APTMS) ve (3- Merkaptopropil)trimetoksisilan (95% , MPTMS) daha fazla saflaştırılmadan kullanılmıştır.

5.2. MMT'nin Modifikasyonu

5.2.1. CTAB, SDS ve TX-100 ile modifikasyon

Kilin modifikasyon işleminden öncesinde, şişmesi için bir gece suda bekletilmiştir. Bu amaçla tartılan 1 g MMT üzerine 100 mL saf su eklenmiş ve 24 saat manyetik karıştırıcıda 220 rpm'de karıştırılmıştır. 24 saat sonrasında kil üzerinden fazla su süzülmüş ve elde edilen kil, modifikasyon işlemi için kullanılmıştır.

CTAB, SDS ve TX-100 ile modifikasyon işlemleri, kilin katyon değişim kapasitesinin (CEC) [82] 1, 1,5 ve 2 katı kadar CTAB, SDS ve TX-100 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kil, yüzey aktif madde (CTAB, SDS ve TX-100) ve saf su oda sıcaklığında 24 saat manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır.

Manyetik karıştırıcıdan alınan MMT-yüzey aktif madde ve su çözeltileri, konik huni ve kaba süzgeç kağıtlarıyla süzdürülmüştür. Süzüntü sularına gümüş nitrat (AgNO_3) damlatılarak Cl^- iyonu bakımından kontrol edilmiş, çözeltilerde çökme oluşmayıncaya kadar saf su ile yıkamaya devam edilmiştir. Süzgeç kağıdında kalan katı kısımlar 60°C 'deki etüvde kurutulmuştur.

5.2.2. APTES, APTMS ve MPTMS ile modifikasyon

100'er mg MMT üzerinde 10'ar mL etanol eklenmiş ve manyetik karıştırıcıda 30 dk karıştırılmıştır. APTES, APTMS ve MPTMS yüzey aktif maddeleri 0,01 mL olacak şekilde MMT-Etanol çözeltilerine eklenmiş ve çözeltiler 70°C , 50 rpm'de çalkalamalı sıcak su banyosunda 24 saat bekletilmiştir. Fazla etanol, Rotary Evaporatör ile 175 mbar, 40°C ve 50 rpm'de uzaklaştırılmış, kalan katı 60°C 'deki etüvde kurutulmuştur.

5.2.3. CTAB/SDS ile modifikasyon

SDS yüzey aktif maddesinden bir miktar tartılmış, üzerine saf su eklenmiş ve manyetik karıştırıcıda 60 dk karıştırılmıştır. CTAB ile modifiye edilmiş MMT'den bir miktar tartılmış, SDS-saf su çözeltisine eklenmiş ve manyetik karıştırıcıda 24 saat karıştırılmıştır. Kaba süzgeç kağıdından süzdürülen CTAB/SDS/MMT numunesi 24 saat oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır. Sonrasında 60°C'deki etüvde tekrar kurutulmuştur.

5.3. MMT ve Modifiye Edilmiş MMT Örneklerinin Karakterizasyonu

Numunelerin kristallliği, 2 °/dk tarama hızında, 5-80° aralığında, CuK α radyasyonlu Rigaku Miniflex XRD kullanılarak analiz edilmiştir. Spektrumu analiz etmek için kullanılan yazılım, Uluslararası Kırınım Verileri Merkezi'nden (ICDD 00- 024-0033) dir.

FT-IR analizi, evrensel bir ATR örnekleme aksesuarı ile donatılmış bir Thermoscientific Nicolet IS10 FT-IR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. ATR- FT-IR spektrumları 4000-650 cm⁻¹ spektral aralıkta 4 cm⁻¹ çözünürlükte 64 tarama için kaydedilmiştir.

Hazırlanan örneklerin termogravimetrik analizi, nitrojen (N₂) atmosferi altında 10°C dk-1 ısıtma hızında 30°C ila 800°C arasında bir TGA cihazında (TGA 4000, Perkin Elmer) gerçekleştirilmiştir.

Numunelerin yüzey alanı 0,05 – 0,3 P/P° aralığında BET eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır. Numunelerin gözenek boyutu dağılımları, adsorpsiyon izotermelerinden Barrett-Joyner-Halenda (BJH) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

5.4. İbuprofen Yükleme Çalışmaları

İbuprofen'in (İBU)'nun MMT'ler üzerindeki adsorpsiyon kapasitesini araştırmak için, kütlece farklı oranlarda MMT:İBU 1:1, 1:2, 2:1 olacak şekilde 100 mg:100 mg, 50 mg:100 mg, 100 mg:50 mg yükleme işlemleri yapılmıştır. İBU etken maddelerinin üzerine 30'ar mL hekzan eklenmiş, manyetik karıştırıcıda 15 dk karıştırılmıştır. Ardından MMT malzemeleri İBU-hekzan çözeltilerine eklenmiş ve 48 saat boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Adsorpsiyon işleminden sonra santrifüjleme işlemi gerçekleştirilmiş, sıvı faz süzölmüş ve çözeltideki İBU konsantrasyonu 274 nm'de UV-Görünür Alan Spektrofotometre (Shimadzu UV-1800) cihazı ile belirlenmiştir.

5.5. *In-vitro* İbuprofen Salım Çalışmaları

Etken madde yüklemesi yapılan modifiye MMT malzemelerin salım davranışlarını incelemek için *in vitro* salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. *In vitro* çalışmalarında oral ve modifiye salımlı ilaç formülasyonları için gerekli fizyolojik pH aralığı 1,2-7,4, sıcaklık 37 °C olarak belirlenmiştir [83].

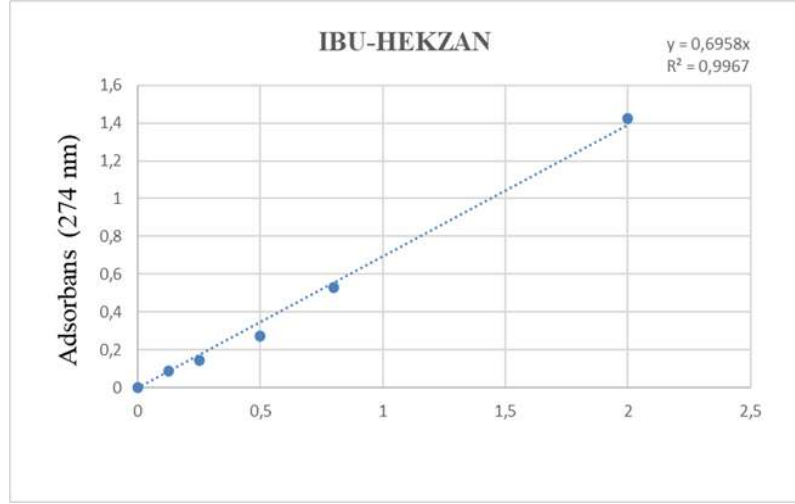
0,13 g KH_2PO_4 , 1,45 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 4,35 g NaCl tartılarak balon jojeye aktarılmıştır. Üzerine 500 mL'ye tamamlanacak şekilde ultra saf su eklenmiştir. Hazırlanan çözelti manyetik karıştırıcıda 2 saat karıştırılmıştır. Hazırlanan PBS çözeltisinin pH değeri kontrol edilmiştir. Asiditesinin yüksek çıkması durumunda pH değeri HCl ile 7,4'e ayarlanmıştır. Bu çözelti PBS olarak adlandırılmıştır.

2 mg NaCl üzerine 500 mL saf su ve 80 mL 1,0 N HCl çözeltisi eklenerek pH değeri 1,2 olacak şekilde NaCl çözünene kadar manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Bu çözelti SMS olarak adlandırılmıştır.

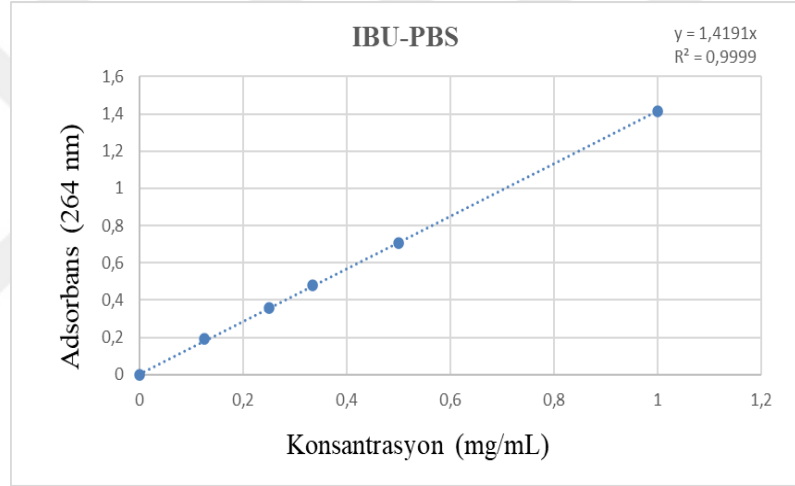
Hazırlanan her bir MMT/Modifiye MMT üzerine yüklenmiş IBU numunesinden 20 mg tartılmış, 50 rpm ve 37 °C'deki çalkalamalı sıcak su banyosu (Julabo SW23) içerisinde bulunan 10 mL'lik PBS çözeltilerine aktarılmıştır. Belirlenen aralıklarla (t=0, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 1440, 2880, 4320. dakikalarda), ilaç numunelerinin aktarıldığı PBS çözeltilerinden 1,5 mL'lik numuneler alınmış ve UV-Vis Spektrofotometre cihazı ile 264nm nm'deki adsorbansları ölçülmüştür. Hacim değerlerini sabit tutmak amacıyla taze PBS çözeltisinden sisteme eklenmiştir. 72 saat boyunca PBS çözeltisine salınan IBU miktarları hesaplanmıştır. Bu salım deneyi SMS çözeltisi için tekrarlanmıştır. SMS çözeltisinde IBU miktarları 217 nm dalga boylarında ölçülmüştür.

5.6. IBU-Hekzan, İBU-PBS, İBU-SMS çözeltileri için kalibrasyon grafiklerinin oluşturulması

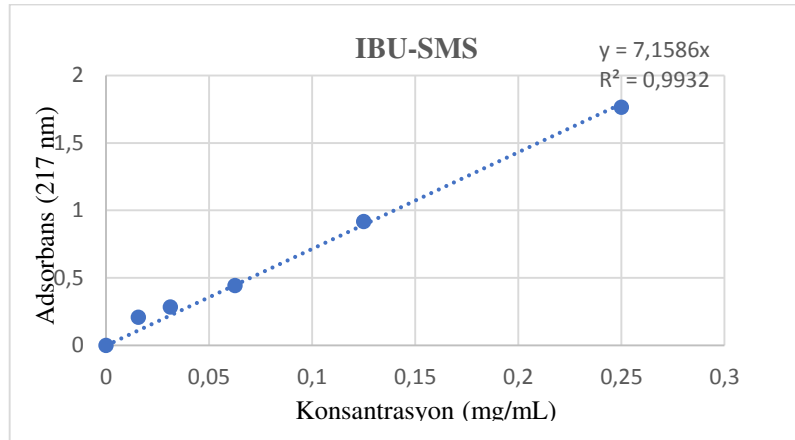
Kullanılan ilaç etken maddesi İbuprofen'in 274 nm'de hekzan, 264 nm'de PBS, 217 nm'de SMS çözeltilerindeki konsantrasyon-adsorbans verileri ve doğruları Şekil 6.1-6.3'de gösterilmiştir.



Şekil 5.1. İbuprofen'in Hekzan içinde 274 nm'de Konsantrasyon-Absorbans Kalibrasyon Eğrisi



Şekil 5.2. İbuprofen'in PBS çözeltisi içinde 264 nm'de Konsantrasyon-Absorbans Kalibrasyon Eğrisi



Şekil 5.3. İbuprofen'in SMS çözeltisi içinde 217 nm'de Konsantrasyon-Absorbans Kalibrasyon Eğrisi

Absorbans değerlerinin konsantrasyon ile ilişkisini gösteren eşitlik aşağıda verilmiştir (C: konsantrasyon):

$$\text{Hekzan için: } A_{274} = (0,6958 \times C) \quad (R^2 = 0,9967)$$

$$\text{PBS için: } A_{264} = (1,4191 \times C) \quad (R^2 = 0,9999)$$

$$\text{SMS için: } A_{217} = (7,1586 \times C) \quad (R^2 = 0,9967)$$

5.7. Sentezlenen Modifiye MMT'lerin Karakterizasyonu

FT-IR analizi, evrensel bir ATR örnekleme aksesuarı ile donatılmış bir Thermoscientific Nicolet IS10 FT-IR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. ATR- FT-IR spektrumları 4000-650 cm^{-1} spektral aralıkta 4 cm^{-1} çözünürlükte 64 tarama için kaydedilmiştir. Numunelerin kristallliği, 2 °/dk tarama hızında, 5-80°C aralığında, $\text{CuK}\alpha$ radyasyonlu Rigaku Miniflex XRD kullanılarak analiz edilmiştir. Hazırlanan örneklerin termogravimetrik analizi, nitrojen (N_2) atmosferi altında 10°C dk^{-1} ısıtma hızında 40°C ila 800°C arasında bir TGA cihazında (TGA 4000, Perkin Elmer) gerçekleştirilmiştir.

Katalizörlerin yapısal özellikleri, -196°C'de Micromeritics Tristar 3020 kullanılarak N_2 adsorpsiyon / desorpsiyon yöntemi ile belirlenmiştir. Tüm numunelerin gazı önce 90°C'de 1 saat ve sonra 300°C'de 24 saat süreyle vakum altında ölçümden önce alınmıştır. Numunelerin yüzey alanı 0,05 – 0,3 P/P° aralığında BET denklemi kullanılarak hesaplanmıştır. Numunelerin gözenek boyutu dağılımları, adsorpsiyon izotermelerinden Barrett-Joyner-Halenda (BJH) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

5.8. İbuprofen Salım Kinetiği

İbuprofen salım kinetiğini ve mekanizmasını araştırmak için, modifiye edilmiş ve edilmemiş HAP numunelerinin salım verileri, sıfırıncı (6.1) ve birinci mertebe (6.2) salım kinetik modeli, Higuchi modeli (6.3) ve Korsmeyer-Peppas modeli (6.4) ile incelenmiştir.

$$\frac{Mt}{M_\infty} = k_0 t \quad (6.1)$$

$$\ln \left(1 - \frac{Mt}{M_\infty} \right) = -k_1 t \quad (6.2)$$

$$\frac{Mt}{M_\infty} = k_2 t^{1/2} \quad (6.3)$$

$$\frac{Mt}{M_\infty} = k_3 t^n \quad (6.4)$$

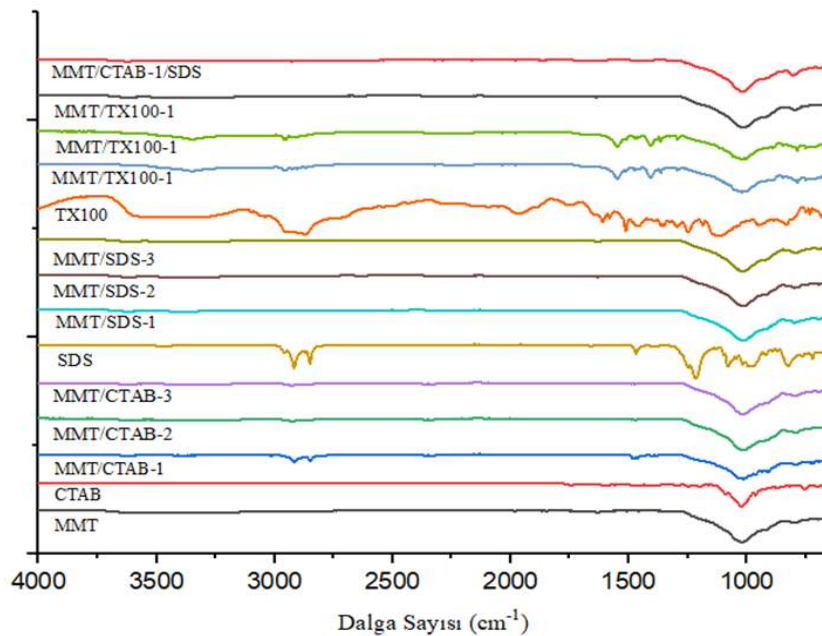
6. DENEYSEL BULGULAR

6.1. MMT Karakterizasyonu

Sentezlenen modifiye edilmemiş/edilmiş MMT örnekleri Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR), X-Işını Kırınımı Difraktometresi (XRD), Termogravimetrik Analiz (TGA), Brunauer - Emmett - Teller (BET) Yüzey Alanı ve Gözenek Boyutu Analizi (BET) teknikleri kullanılarak karakterize edilmiştir.

6.1.1. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR)

Şekil 6.1.'de, saf MMT'nin, yüzey aktif maddelerin (CTAB, SDS, TX-100), yüzey aktif maddelerle modifiye edilmiş MMT malzemelerinin (CTAB ile yapılan modifikasyonlar MMT/CTAB-1, MMT/CTAB-2 ve MMT/CTAB-3, SDS ile yapılan modifikasyonlar MMT/SDS-1, MMT/SDS-2, MMT/SDS-3, TX-100 ile yapılan modifikasyonlar MMT/TX100-1, MMT/TX100-2 ve MMT/TX100-3, CTAB ve SDS ile yapılan modifikasyon MMT/CTAB-1/SDS) FTIR spektrumları gösterilmektedir. 650-1000 cm^{-1} parmak izi bölgesi olarak adlandırılmakta ve metal oksitlerin eğilme ve gerilme titreşimlerinin bir sonucudur. 1630 cm^{-1} ve 3620 cm^{-1} 'de bulunan geniş tepeler -OH gruplarının MMT K10'daki gerilme ve bükülme titreşimlerini temsil etmektedir. 1010 cm^{-1} 'deki bant Si-O gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 915 cm^{-1} 'deki bant Al-Al-OH, 796 cm^{-1} 'deki bant Al-Mg-OH eğilme titreşimlerini göstermektedir [84, 85, 86].

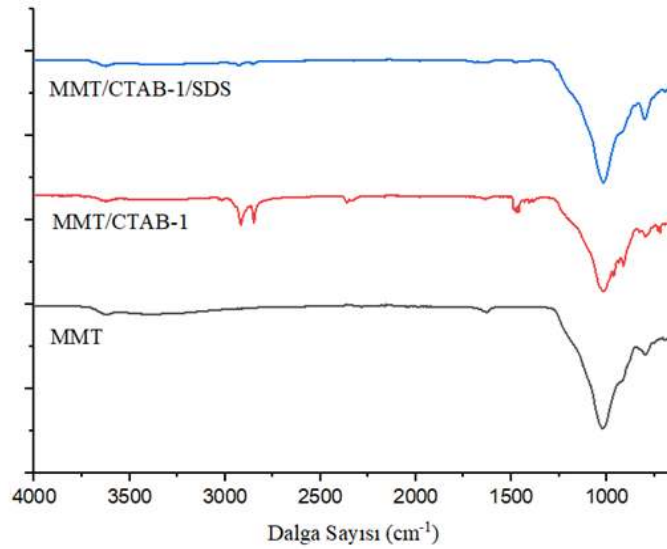


Şekil 6.1. CTAB, SDS ve TX-100 ile Modifiye Edilen MMT'lerin FTIR Spektrumları

CTAB ile yapılan modifikasyonlar MMT/CTAB-1, MMT/CTAB-2 ve MMT/CTAB-3'te bulunan 2924 cm^{-1} ve 2850 cm^{-1} 'de bulunan bantlar alkil zincirinin asimetrik ve simetrik C-H germe gruplarını temsil etmektedir. 1450 cm^{-1} 'de bulunan geniş bantlar eklenen CTAB'ın CH_2 ve CH_3 gruplarının varlığını göstermektedir [87, 88].

SDS ile yapılan modifikasyonlar MMT/SDS-1, MMT/SDS-2, ve MMT/SDS-3 olarak isimlendirilmiştir. 796 cm^{-1} S-O'in gerilme noktasını göstermektedir. SDS'nin MMT ile adsorpsiyonundan sonra 3627 ve 3484 cm^{-1} 'deki -OH bantlarının genişlediği, bu sebeple S-O gerilme tepesinin belirginleştiği görülebilmektedir. 1020 cm^{-1} piki ise SDS'nin sülfirik asit grubunun karakteristik adsorpsiyonuna atfedilmektedir [89, 90].

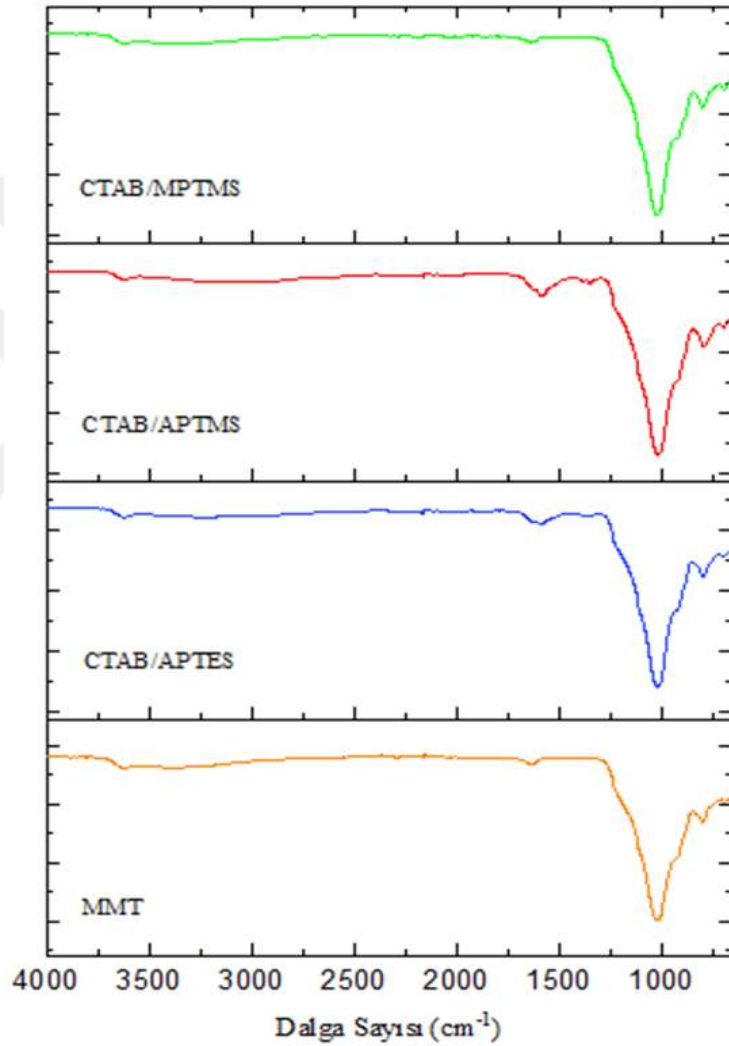
TX-100 ile yapılan modifikasyonlar MMT/TX100-1, MMT/TX100-2 ve MMT/TX100-3 olarak adlandırılmıştır. 1030 cm^{-1} CO ve CC germe titreşimlerini, 1293 cm^{-1} CH_2 eğilme titreşimlerini göstermektedir. 1549 cm^{-1} 'deki ek bant, aldehit grubundaki C=O germe titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. TX-100'ün 2866 , 2954 ve 3426 cm^{-1} 'deki karakteristik FTIR bantları, MMT/TX100-1 ve MMT/TX100-2 numunelerinde belirgin olarak görülmektedir [91, 92].



Şekil 6.2. CTAB ile Modifiye Edilen MMT (MMT/CTAB-1), ve MMT/CTAB-1 ile modifiye edilen SDS'nin (MMT/CTAB-1/SDS) FTIR Spektrumları

CTAB ile modifiye edilen MMT/CTAB-1 adlı numune üzerine SDS ile yapılan modifikasyonun (MMT/CTAB-1/SDS) FTIR spektrumları incelendiğinde (Şekil 6.2.), 2853 ve 2923 cm^{-1} 'deki tepe noktalar hem CTAB hem de SDS için karakteristik $-\text{CH}_3$ (simetrik) ve $-\text{CH}_2$ (asimetrik) titreşimlerine atanmaktadır. Bu durumun SDS'nin sahip

olduğu fonksiyonel grubun ve MMT'nin anyonik olmasından dolayı birbirlerini itmelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. MMT üzerine yapılan CTAB modifikasyonunda (MMT/CTAB-1), 2853 ve 2923 cm^{-1} 'deki belirgin bant genişlemesi CTAB'ın MMT'ye modifikasyonunu gösterirken, MMT/CTAB-1 üzerine yapılan SDS modifikasyonunda (MMT/CTAB-1/SDS), bant yoğunluğunun MMT/CTAB-1 kadar yoğun olmadığı gözlemlenmiştir [93, 94].



Şekil 6.3. APTES, APTMS ve MPTMS ile Modifiye Edilen MMT'lerin FTIR Spektrumları

MMT'nin APTES ile modifikasyonunda 3620 cm^{-1} 'deki bant, APTES'in N-H₂ simetrik gerilme titreşimine atfedilmiştir (Şekil 6.3). 1350 ve 1580 cm^{-1} 'deki banlar ise APTES'in N-H bükülme titreşimlerini ifade eder ve APTES'in MMT'ye modifikasyonunu doğrulamaktadır [63, 95].

APTMS ile modifiye edilen MMT'nin, 3620 ve 1580 cm^{-1} 'de germe ve bükülme titreşimlerine atfedilen tepe noktalarına sahip olduğu görülmektedir. 2980 cm^{-1} 'deki zayıf ve geniş tepe, alifatik -CH gruplarının gerilme titreşimlerini göstermekte ve APTMS'nin MMT'deki varlığını doğrulamaktadır [96].

MPTMS ile MMT modifikasyonunda, 1690 ve 2960 cm^{-1} 'deki zayıf tepecikler sırasıyla, C=O ve C-H gerilmelerine atfedilmektedir. Bu durum, MPTMS'nin MMT'deki varlığını doğrulamaktadır [97].

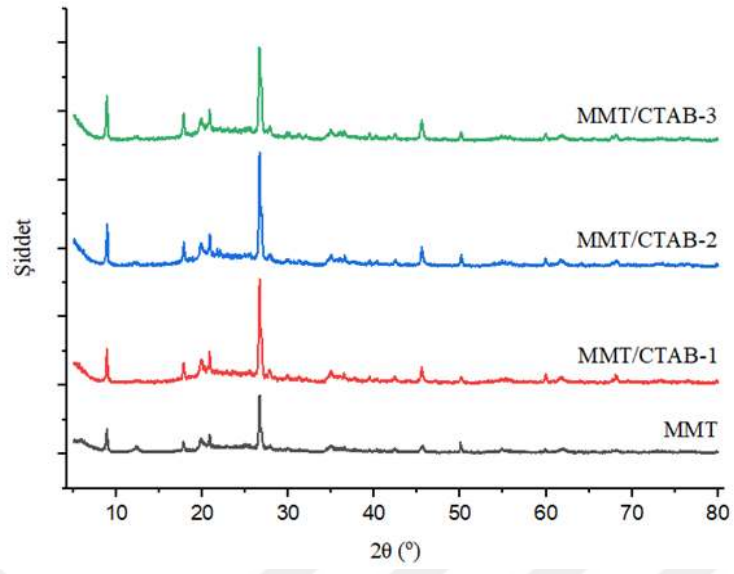
6.1.2. X-Işını kırınımı difraktometresi (XRD)

MMT ve çeşitli yüzey aktif maddelerle modifiye edilmiş MMT'lerin XRD karakterizasyonları Şekil 6.4., Şekil 6.5., Şekil 6.6. ve Şekil 6.7.'de verilmiştir.

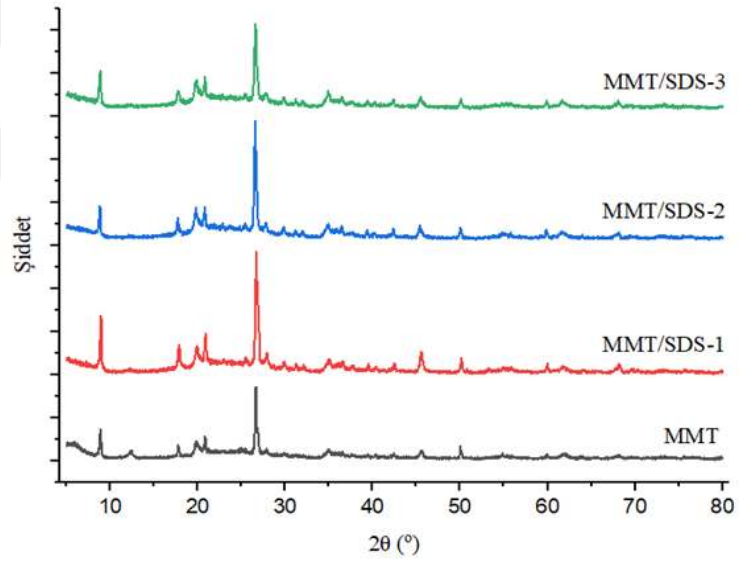
MMT'nin XRD ile karakterizasyonunda, $2\theta=8.86^\circ$, 17.8° , 19.86° , 20.84° , 26.62° , 35.04° ve 45.58° değerlerinde karakteristik kırınımalar meydana geldiği görülmektedir. CTAB ile yapılan modifikasyonların XRD sonuçları incelendiğinde $2\theta=19.8^\circ$ 'deki yoğunluk artışı, MMT'deki CTAB'ın hidrofobik gruplarının varlığını göstermektedir. SDS modifikasyonunda ise $2\theta=19^\circ$, 21° ve 27° 'deki yoğunluk artışları SDS'nin MMT'nin ara katman boşluklarındaki varlığını doğrulamaktadır. TX100 ile yapılan modifikasyonlarda, $2\theta=36^\circ$ ve 39.4° 'deki yoğunluk artışlarını TX100 yüzey aktifinin MMT katman boşluklarındaki varlığını ifade etmektedir [98, 99, 100].

Silan bazlı yüzey aktif maddelerle yapılan modifikasyonların XRD desenleri incelendiğinde, modifikasyondan önce $2\theta=8.88^\circ$ 'deki pik yoğunluğunun, modifikasyondan sonra azaldığı ve daha düşük açılara doğru kaydığı görülmektedir. Bu durum silan bazlı yüzey aktiflerin MMT ara katman boşluklarındaki varlığını göstermektedir [101]

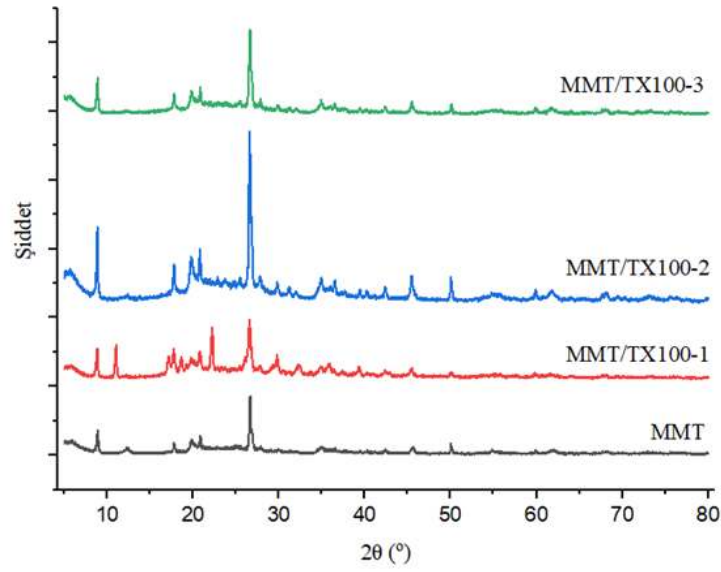
MMT'nin yüzey aktif maddelerle modifikasyonlarının XRD karakterizasyonlarında da aynı değerlerde kırınımalar meydana geldiği fakat bu kırınımaların şiddetlerinin değiştiği gözlemlenmiştir. MMT ve modifiyeli MMT malzemeler arasındaki bu yoğunluk farkı, MMT ara katman boşluklarındaki yüzey aktif maddelerin varlığını kanıtlamaktadır [98].



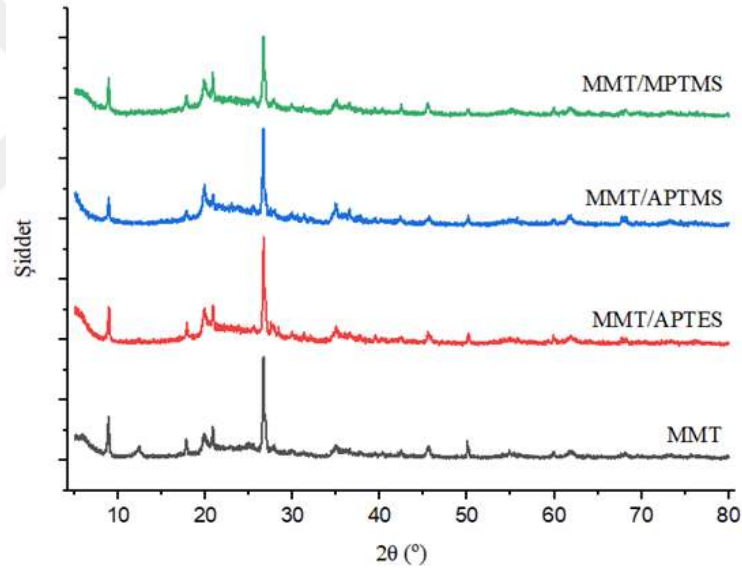
Şekil 6.4. MMT, MMT/CTAB-1, MMT/CTAB-2 ve MMT/CTAB-3 numunelerinin XRD desenleri



Şekil 6.5. MMT, MMT/SDS-1, MMT/SDS-2 ve MMT/SDS-3 numunelerinin XRD desenleri



Şekil 6.6. MMT, MMT/TX100-1, MMT/TX100-2 ve MMT/TX100-3 numunelerinin XRD desenleri



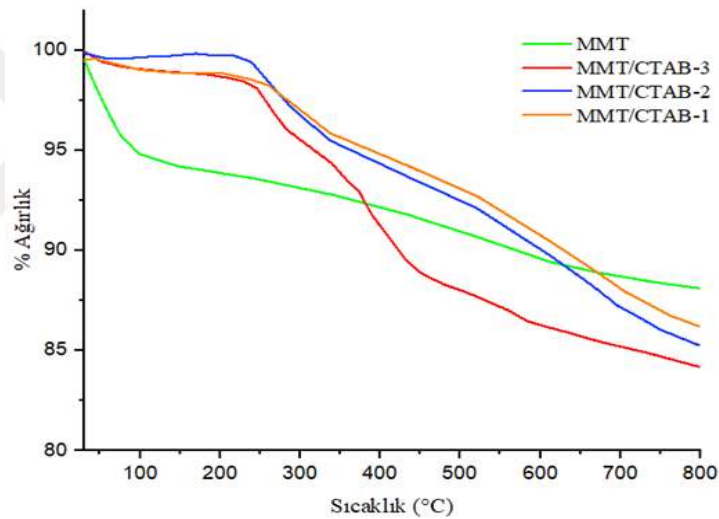
Şekil 6.7. MMT, MMT/TX100-1, MMT/TX100-2 ve MMT/TX100-3 numunelerinin XRD desenleri

6.1.3. Termogravimetrik analiz (TGA)

Numunelerin termogravimetrik analizleri, bir Perkin Elmer STA6000 TGA cihazı kullanılarak yapılmıştır. Sıcaklık aralığı, N₂ akışı altında 10°C/dk ısıtma hızı ile 30 ile 800°C arasında belirlenmiştir. MMT, MMT/CTAB-1, MMT/CTAB-2, MMT/CTAB-3 numunelerinin termogravimetrik profili Şekil 6.8’de, MMT, MMT/SDS-1, MMT/SDS-2, MMT/SDS-3 numunelerinin termogravimetrik profili Şekil 6.9’da, MMT, MMT/TX100-1, MMT/TX100-2, MMT/TX100-3 numunelerinin termogravimetrik profili Şekil 6.10’da, MMT/APTES, MMT/APTMS, MMT/MPTMS numunelerinin

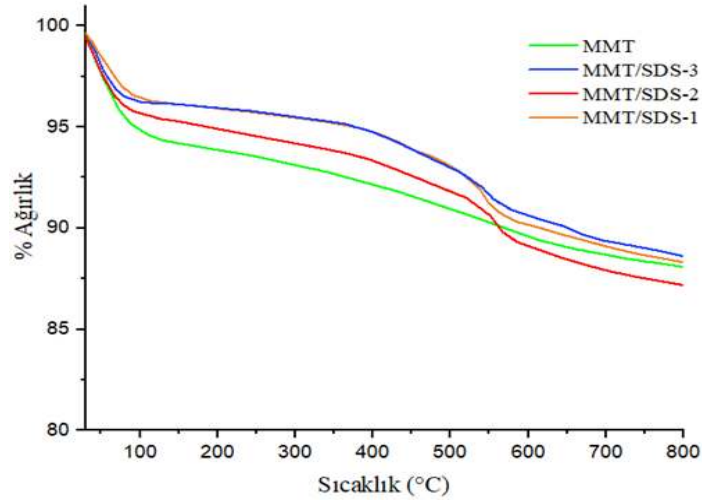
termogravimetrik profili Şekil 6.11’de ve MMT, MMT/CTAB-1, MMT/CTAB-1/SDS numunelerinin termogravimetrik profili Şekil .12’de verilmiştir. 100°C’lere kadar olan ve az miktardaki ağırlık kayıplarını belirten eğriler, adsorbe edilen suyun serbest kalmasından kaynaklanmaktadır.

MMT, MMT/CTAB-1, MMT/CTAB-2 ve MMT/CTAB-3 numunelerinde daha yüksek sıcaklıklarda çok fazla ağırlık kaybı olmadığı (Şekil 6.8) görülmektedir. Numunelerin toplam ağırlık kayıpları MMT, MMT-CTAB-1, MMT-CTAB-2 ve MMT-CTAB-3 için sırasıyla %11,47, %13,58, %14,57, %15,65 olarak elde edilmiştir. MMT-CTAB-1, MMT-CTAB-2 ve MMT-CTAB-3 numuneleri için 250°C’lerde ani ağırlık kayıpları görülmektedir. Bu ağırlık kayıpları CTAB’ın termal olarak bozunmasının bir sonucudur.



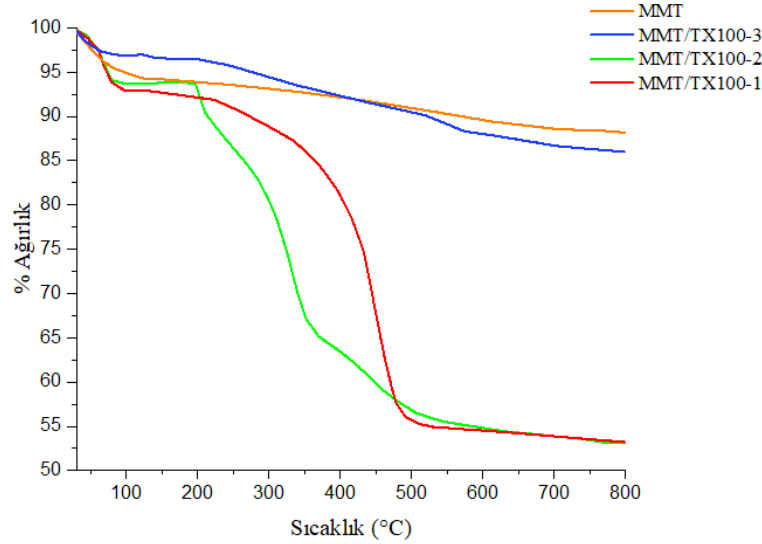
Şekil 6.8. MMT, MMT/CTAB-1, MMT/CTAB-2 ve MMT/CTAB-3 numunelerinin TGA profili

MMT, MMT-SDS-1, MMT-SDS-2 ve MMT-SDS-3 numuneleri için toplam ağırlık kayıpları sırasıyla %11,47, %11,23, %12,37, %10,92 olarak elde edilmiştir (Şekil 6.9). MMT-SDS-1, MMT-SDS-2 ve MMT-SDS-3 numuneleri için 550°C’lerde görülen ani ağırlık kayıpları ise SDS’nin termal bozunmasının bir sonucudur.



Şekil 6.9. MMT, MMT/SDS-1, MMT/SDS-2 ve MMT/SDS-3 numunelerinin TGA profili

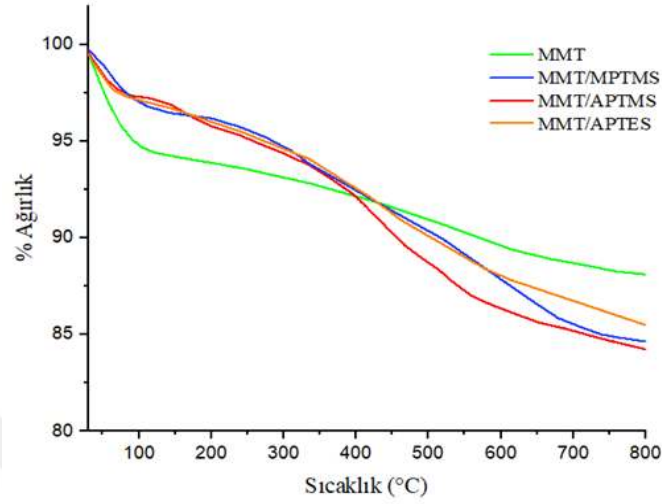
MMT, MMT/TX100-1, MMT/TX100-2 ve MMT/TX100-3 numuneleri için toplam ağırlık kayıpları sırasıyla %11,47, %13,72, %46,51, ve %46,51 olarak elde edilmiştir (Şekil 6.10). MMT/TX100-1, MMT/TX100-2 ve MMT/TX100-3 numuneleri için ise 350°C’lerde görülen ani ağırlık kayıpları gerçekleşmiştir ve bu durum TX-100’ün termal bozunmasının bir sonucudur. MMT/TX100-3 numunesinin bozunma oranının MMT/TX100-1 ve MMT/TX100-2’den çok daha az olduğu açıkça görülmektedir.



Şekil 6.10. MMT, MMT/TX100-1, MMT/TX100-2 ve MMT/TX100-3 numunelerinin TGA profili

MMT ve silan yüzey aktiflerle modifiye edilmiş MMT numuneleri MMT/APTES, MMT/APTMS ve MMT/MPTMS için toplam ağırlık kayıpları sırasıyla %11,47, %14,2,

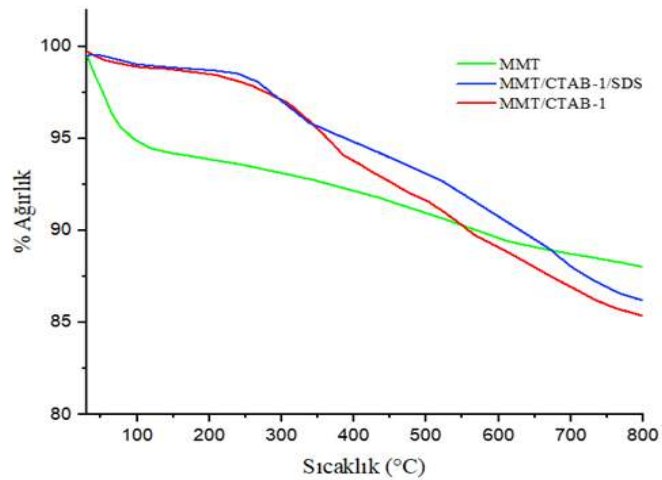
%15,45 ve %15,06'dır (Şekil 6.11). Yüzey aktif malzemelerin termal olarak bozunmasına bağlı olarak 100-200°C arasında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.



Şekil 6.11. MMT, MMT/APTES, MMT/APTMS ve MMT/MPTMS numunelerinin TGA profili

MMT/CTAB-1 üzerine modifiye edilmiş SDS malzemesi için (MMT/CTAB-1/SDS) toplam ağırlık kayıpları sırasıyla %11,47, %13,58 ve %13,3'dır. Yüzey aktif malzemelerin termal olarak bozunmasına bağlı olarak 250°C'lerde ağırlık kaybı meydana gelmiştir (Şekil 6.12).

Yüksek sıcaklık derecelerinde meydana gelen ağırlık kayıpları, MMT yüzeyindeki yüzey aktif maddeleri ayrıştırmak için gerekli olan yüksek enerjiden kaynaklanmaktadır.



Şekil 6.12. MMT, MMT/CTAB-1 ve MMT/CTAB-1/SDS numunelerinin TGA profili

6.1.4. Brunauer-Emmett-Teller (BET) yüzey alanı ve gözenek boyutu analizi

MMT malzemelerinin yüzey alanı ve gözenekliliği BET analizi ile belirlenmiştir. Analiz verileri Çizelge 6.1’de verilmiştir. Bu veriler Barrett-Joyner-Halenda (BJH) eşitliği ile hesaplanmıştır. MMT malzemelerinin özgül yüzey alanı ve gözenek boyutu, Brunauer-Emmett-Teller (BET) yüzey alanı ile karakterize edilmiştir.

BET analizlerinin verileri (Çizelge 6.1.) incelendiğinde, MMT’nin başlangıçtaki yüzey alanı 230,4 m²/g ve gözenek hacmi 0,286 cm³/g iken, yüzey aktif maddelerle yapılan modifikasyonlar sonucunda yüzey alanları ve gözenek hacimlerinde azalmalar görülmüştür. Yüzey alanlarında görülen bu azalmalar, yüzey aktif maddelerin MMT yüzeyine adsorplandığının önemli bir kanıtıdır.

Çizelge 6.1. MMT’lerin yüzey alanı ve gözeneklilik analizi verileri

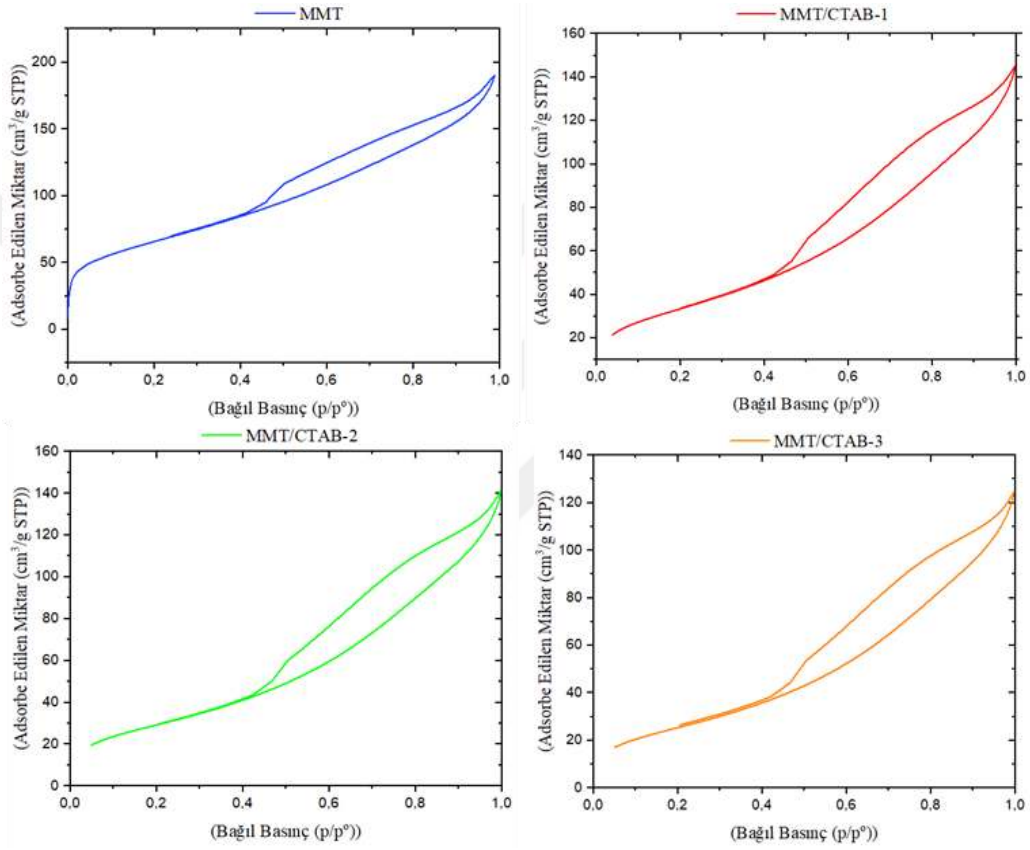
Numune Kodu	BET Yüzey Alanı (m ² /g)	Gözenek Hacmi (cm ³ /g)	Ortalama Gözenek Boyutu (Å)
MMT	230,4425	0,286327	49,7004
MMT/CTAB-1	124,8172	0,237963	69,223
MMT/CTAB-2	110,1930	0,232940	73,545
MMT/CTAB-3	96,1054	0,207485	74,034
MMT/SDS -1	175,6554	0,271708	67,518
MMT/SDS -2	183,5562	0,290991	68,127
MMT/SDS -3	44,6403	0,110655	89,946
MMT/TX100 -1	79,3363	0,179677	77,649
MMT/TX100 -2	148,5023	0,275550	67,540
MMT/TX100 -3	149,7878	0,270979	67,485
MMT/APTES	148,4728	0,284442	70,246
MMT/APTMS	133,4955	0,237828	66,141
MMT/MPTMS	213,7722	0,353219	65,730

CTAB ve SDS ile yapılan modifikasyonlarda, CTAB ve SDS miktarı arttıkça (yüzey aktif madde miktarı 1. numunelerde en az, 3. numunelerde en fazladır), yüzey alanlarının azaldığı görülmektedir. Fakat aynı durum TX100 için geçerli olmamıştır. Bu durumda CTAB ve SDS ile yapılan modifikasyonlar için yüzey aktif madde miktarının artmasıyla adsorpsiyon veriminin arttığı söylenebilirken, TX100 ile yapılan modifikasyonlarda yüzey aktif madde miktarının artmasıyla adsorpsiyon veriminin düştüğü söylenebilmektedir.

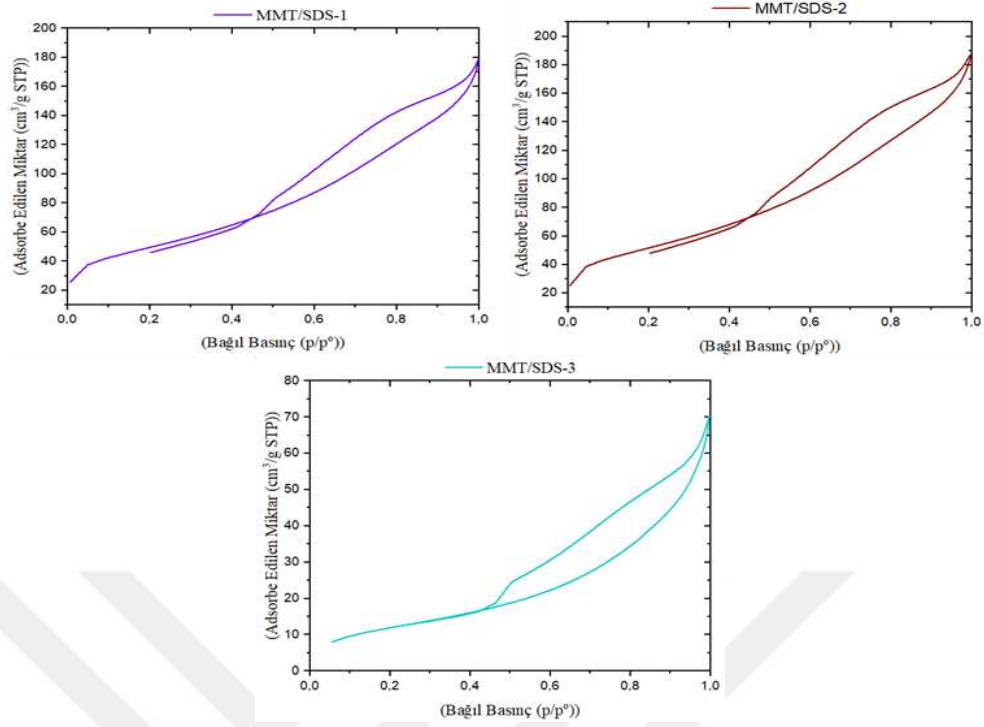
Farklı fakat aynı miktarda silan kullanılarak yapılan modifikasyonlarda ise MMT baz alınarak yine yüzey alanlarının azaldığı görülmekte ve buna bağlı olarak

adsorpsiyonun gerçekleştiği söylenebilmektedir. APTMS modifikasyonunda yüzey alanı APTES ve MPTMS'ye göre az olduğu için en yüksek adsorpsiyon verimine sahip olduğu numunenin MMT/APTMS olduğu söylenebilmektedir.

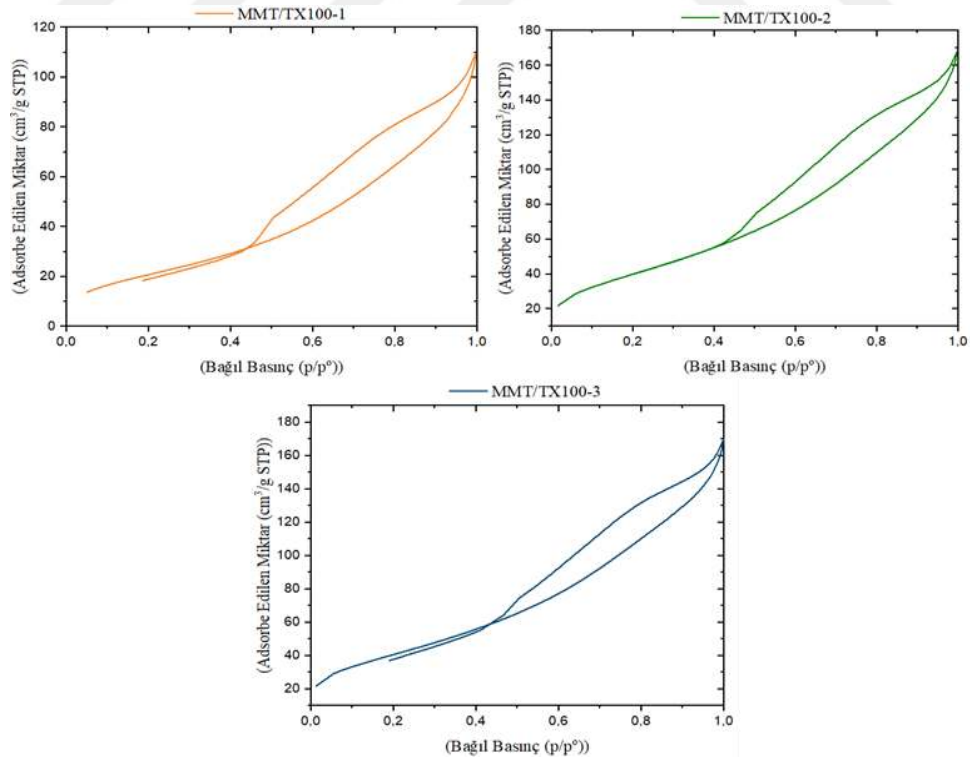
Bağıl basınca bağlı adsorbe edilen miktar grafikleri Şekil 6.13, 6.14, 6.15 ve 6.16'da verilen MMT malzemelerin Tip-IV adsorpsiyon-desorpsiyon izoterm eğrisine sahip olduğu görülmektedir [102].



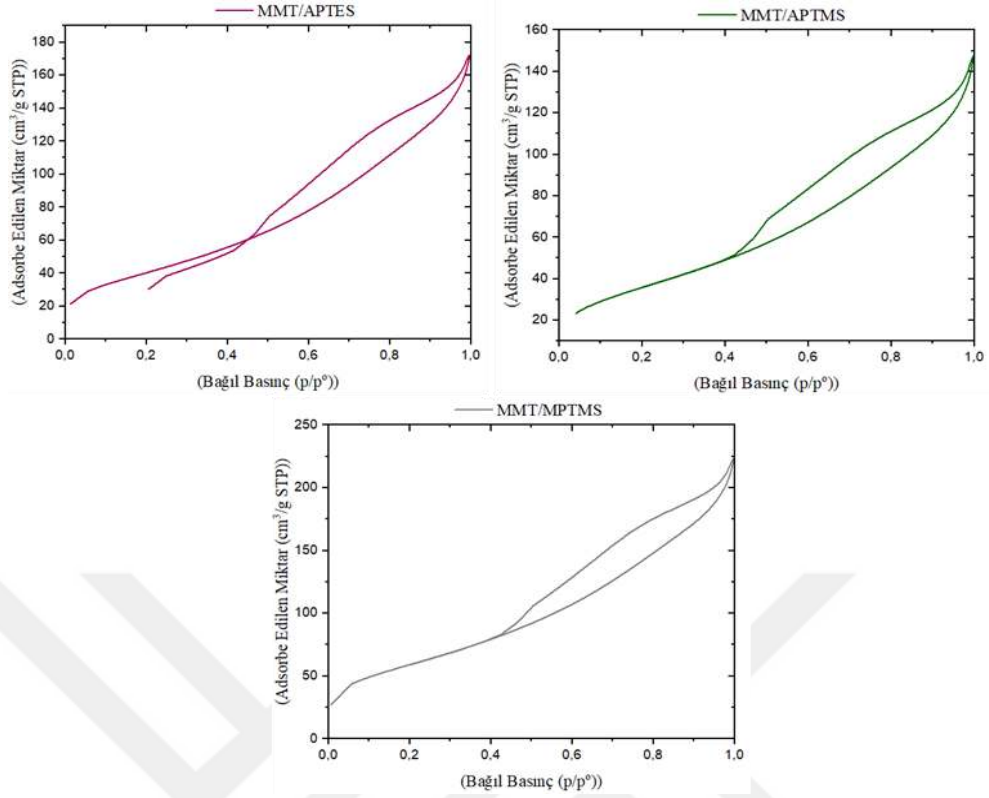
Şekil 6.13. MMT, MMT/CTAB-1, MMT/CTAB-2 ve MMT/CTAB-3 numunelerinin adsorpsiyon - desorpsiyon izotermi



Şekil 6.14. MMT/SDS-1, MMT/SDS-2 ve MMT/SDS-3 numunelerinin adsorpsiyon-desorpsiyon izotermeleri



Şekil 6.15. MMT, MMT/TX100-1, MMT/TX100-2 ve MMT/TX100-3 numunelerinin adsorpsiyon-desorpsiyon izotermeleri

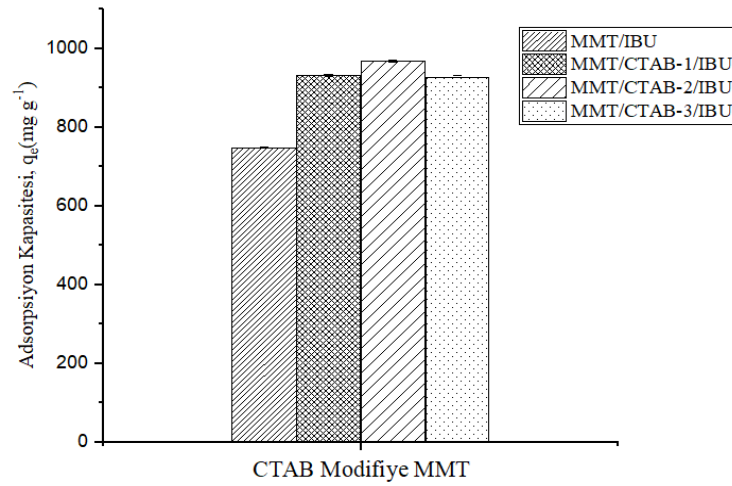


Şekil 6.16. *MMT, MMT/APTES, MMT/APTMS ve MMT/MPTMS numunelerinin ibuprofen yükleme çalışmaları*

6.1.5. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen MMT'ler ve bu MMT'lerin İBU ile farklı miktarlarda adsorpsiyon çalışmaları

6.1.5.1. İBU/Modifiye MMT oranı 1:1 olan çalışmalar

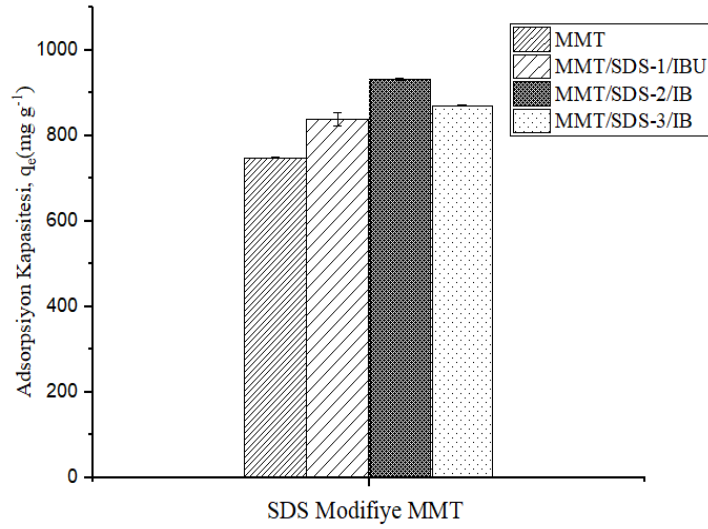
Farklı miktarlarda (MMT'nin katyon değişim kapasitesinin (CEC) 1, 1,5 ve 2 katı) CTAB ile modifiye edilen MMT numunelerine ait İBU adsorpsiyon kapasiteleri verileri Şekil 6.17.'de gösterilmiştir.



Şekil 6.17. CTAB miktarının İBU (İBU:Modifiye MMT, 1:1) adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi

Adsorpsiyon kapasiteleri incelendiğinde; MMT/İBU'nun $748,34 \text{ mg g}^{-1}$, MMT'nin kation değişim kapasitesinin 1 katı CTAB ile modifiye edilen MMT'nin $932,31 \text{ mg g}^{-1}$, 1,5 katı CTAB ile modifiye edilen MMT'nin $968,3 \text{ mg g}^{-1}$, 2 katı CTAB ile modifiye edilen MMT'nin $929,59 \text{ mg g}^{-1}$ adsorplama kapasitelerine sahip oldukları görülmektedir. CTAB miktarı ile adsorplama kapasitesinin, MMT'nin kation değişim kapasitesinin 1 katı ve 1,5 katı CTAB modifikasyonlarında arttığı, 2 katı CTAB modifikasyonunda da arttığı fakat diğer CTAB modifikasyonlarına göre daha az bir artış olduğu görülmektedir. Bunun nedeni CTAB miktarının fazla olmasına bağlı olarak İBU yüklemesinin sınırlandırılması olabilir.

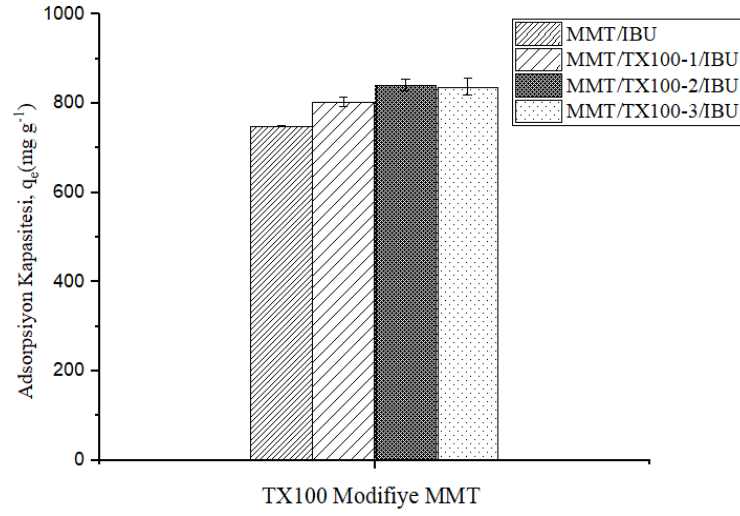
Farklı miktarlarda SDS ile modifiye edilen MMT numunelerine ait İBU adsorpsiyon kapasiteleri verileri Şekil 6.18.'de gösterilmiştir.



Şekil 6.18. SDS miktarının İBU (İBU:Modifiye MMT, 1:1) adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi

SDS ile yapılan yüzey modifikasyonlarında adsorpsiyon kapasiteleri incelendiğinde; MMT/İBU'nun $748,34 \text{ mg g}^{-1}$, MMT'nin kation değişim kapasitesinin 1 katı SDS ile modifiye edilen MMT'nin $838,96 \text{ mg g}^{-1}$, 1,5 katı SDS ile modifiye edilen MMT'nin $933,37 \text{ mg g}^{-1}$, 2 katı SDS ile modifiye edilen MMT'nin $871,11 \text{ mg g}^{-1}$ adsorplama kapasitelerine sahip oldukları görülmektedir. SDS miktarı ile adsorplama kapasitesinin, MMT'nin kation değişim kapasitesinin 1 katı ve 1,5 katı SDS miktarlarında, 2 katı SDS ile yapılan modifikasyonda da arttığı fakat diğer SDS modifikasyonlarına göre daha az bir artış olduğu görülmektedir. Bunun nedeni SDS miktarının fazla olmasına bağlı olarak İBU yüklemesinin sınırlanması olabilir.

Farklı miktarlarda TX100 ile modifiye edilen MMT numunelerine ait İBU adsorpsiyon kapasiteleri verileri Şekil 6.19.'da gösterilmiştir.

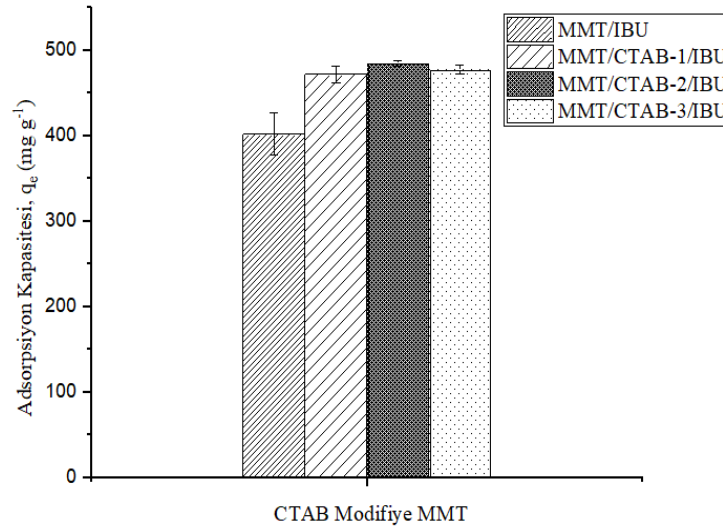


Şekil 6.19. TX100 miktarının İBU (İBU:Modifiye MMT, 1:1) adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi

TX100 ile yapılan yüzey modifikasyonlarında adsorpsiyon kapasiteleri incelendiğinde; MMT/İBU'nun $748,34 \text{ mg g}^{-1}$, MMT'nin kation değişim kapasitesinin 1 katı TX100 ile modifiye edilen MMT'nin $803,45 \text{ mg g}^{-1}$, 1,5 katı TX100 ile modifiye edilen MMT'nin $841,22 \text{ mg g}^{-1}$, 2 katı TX100 ile modifiye edilen MMT'nin $837,16 \text{ mg g}^{-1}$ adsorplama kapasitelerine sahip oldukları görülmektedir. TX100 miktarı ile adsorplama kapasitesinin, MMT'nin kation değişim kapasitesinin 1 katı ve 1,5 katı TX100 miktarlarında arttığı, 2 katı TX100 ile yapılan modifikasyonda da arttığı fakat diğer TX100 modifikasyonlarına göre daha az bir artış olduğu görülmektedir. Bunun nedeni TX100 miktarının fazla olmasına bağlı olarak İBU yüklemesinin sınırlanması olabilir.

6.1.5.2. İBU/Modifiye MMT oranı 1:2 olan çalışmalar

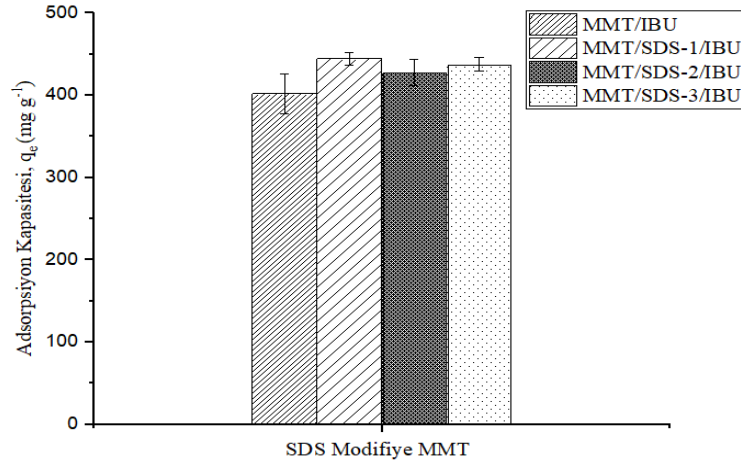
Farklı miktarlarda (MMT'nin kation değişim kapasitesinin 1, 1,5 ve 2 katı) CTAB ile modifiye edilen MMT numunelerine ait İBU adsorpsiyon kapasiteleri verileri Şekil 6.20.'de gösterilmiştir.



Şekil 6.20. CTAB miktarının İBU (İBU:Modifiye MMT, 1:2) adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi

Adsorpsiyon kapasiteleri incelendiğinde; MMT/İBU'nun 401,83 mg g⁻¹, MMT'nin kation değişim kapasitesinin 1 katı CTAB ile modifiye edilen MMT'nin 471,94 mg g⁻¹, 1,5 katı CTAB ile modifiye edilen MMT'nin 485,23 mg g⁻¹, 2 katı CTAB ile modifiye edilen MMT'nin 478,13 mg g⁻¹ adsorplama kapasitelerine sahip oldukları görülmektedir. CTAB miktarı ile adsorplama kapasitesinin, MMT'nin kation değişim kapasitesinin 1 katı ve 1,5 katı CTAB modifikasyonlarında arttığı, 2 katı CTAB modifikasyonunda da arttığı fakat diğer CTAB oranlarına göre daha az bir artış olduğu görülmektedir. Bunun nedeni CTAB miktarının fazla olmasına bağlı olarak İBU yüklemesinin sınırlanması olabilir.

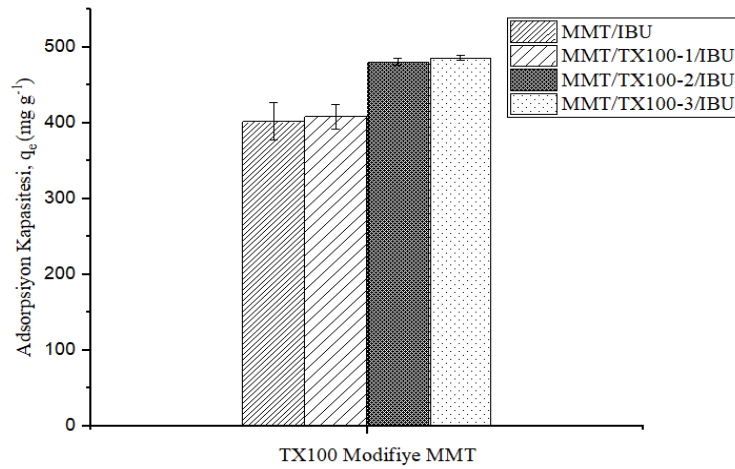
Farklı miktarlarda SDS ile modifiye edilen MMT numunelerine ait İBU adsorpsiyon kapasiteleri verileri Şekil 6.21.'de gösterilmiştir.



Şekil 6.21. SDS miktarının İBU (İBU:Modifiye MMT, 1:2) adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi

Adsorpsiyon kapasiteleri incelendiğinde; MMT/İBU'nun 401,83 mg g⁻¹, MMT'nin kation değişim kapasitesinin 1 katı SDS ile modifiye edilen MMT'nin 444,36 mg g⁻¹, 1,5 katı SDS ile modifiye edilen MMT'nin 427,78 mg g⁻¹, 2 katı SDS ile modifiye edilen MMT'nin 438,25 mg g⁻¹ adsorplama kapasitelerine sahip oldukları görülmektedir. SDS miktarı ile adsorplama kapasitesilerinin arttığı fakat artış oranlarında farklılıklar olduğu görülmektedir. SDS miktarına bağlı olarak sistematik bir adsorpsiyon kapasitesi artışı olduğu yorumu yapılamamaktadır.

Farklı miktarlarda TX100 ile modifiye edilen MMT numunelerine ait İBU adsorpsiyon kapasiteleri verileri Şekil 6.22.'de gösterilmiştir.



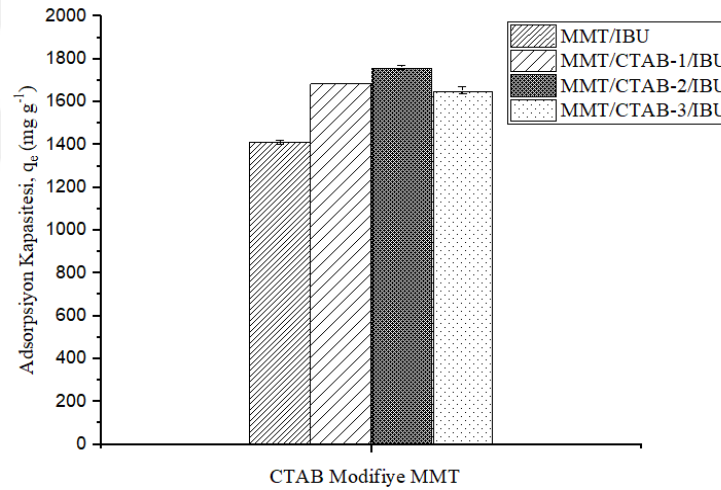
Şekil 6.22. TX100 miktarının İBU (İBU:Modifiye MMT, 1:2) adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi

Adsorpsiyon kapasiteleri incelendiğinde; MMT/İBU'nun 401,83 mg g⁻¹, MMT'nin

katyon değişim kapasitesinin 1 katı SDS ile modifiye edilen MMT'nin 408,46 mg g⁻¹, 1,5 katı TX100 ile modifiye edilen MMT'nin 480,93 mg g⁻¹, 2 katı TX100 ile modifiye edilen MMT'nin 486,22 mg g⁻¹ adsorplama kapasitelerine sahip oldukları görölmektedir. TX100 miktarı ile adsorplama kapasitesilerinin arttığı fakat artış oranlarında farklılıklar olduğu görölmektedir. TX100 miktarına bağlı olarak sistematik bir adsorpsiyon kapasitesi artışı olduğu yorumu yapılamasa da SDS ile yapılan modikasyonun adsorpsiyon kapasitelerine göre daha sistematik bir kapasite artışından söz edilebilmektedir.

6.1.5.3. İBU/Modifiye MMT oranı 2:1 olan alışmalar

Farklı miktarlarda (%1,5, %1,5, %2) CTAB ile modifiye edilen MMT numunelerine ait İBU adsorpsiyon kapasiteleri verileri şekil 6.23.'de gösterilmiştir.

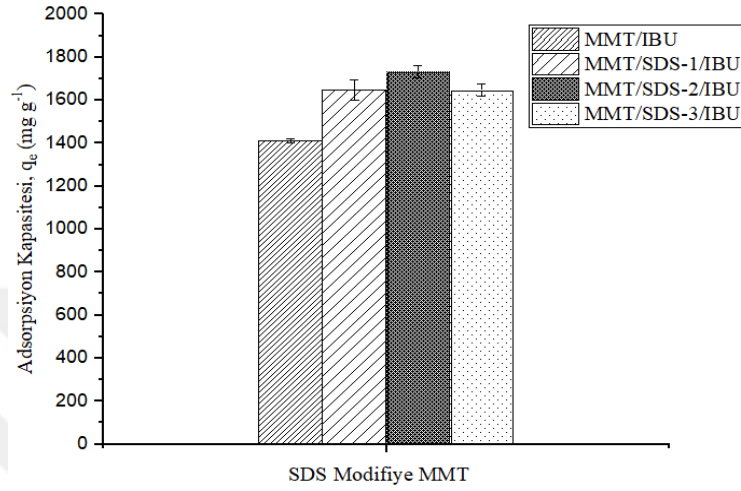


şekil 6.23. CTAB miktarının İBU (İBU:Modifiye MMT, 2:1) adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi

Adsorpsiyon kapasiteleri incelendiğinde; MMT/İBU'nun 1411,83 mg g⁻¹, katyon değişim kapasitesinin 1 katı CTAB ile modifiye edilen MMT'nin 1683,82 mg g⁻¹, 1,5 katı CTAB ile modifiye edilen MMT'nin 1760,05 mg g⁻¹, 2 katı CTAB ile modifiye edilen MMT'nin 1653,13 mg g⁻¹ adsorplama kapasitelerine sahip oldukları görölmektedir. CTAB miktarı ile adsorplama kapasitesinin, MMT'nin katyon değişim kapasitesinin 1 katı ve 1,5 katı CTAB modifikasyonlarında arttığı, 2 katı CTAB modifikasyonunda da arttığı fakat diğer CTAB modifikasyonlarına göre daha az bir artış olduğu görölmektedir.

Bunun nedeni CTAB miktarının fazla olmasına bağılı olarak İBU yüklemesinin sınırlandırılması olabilir.

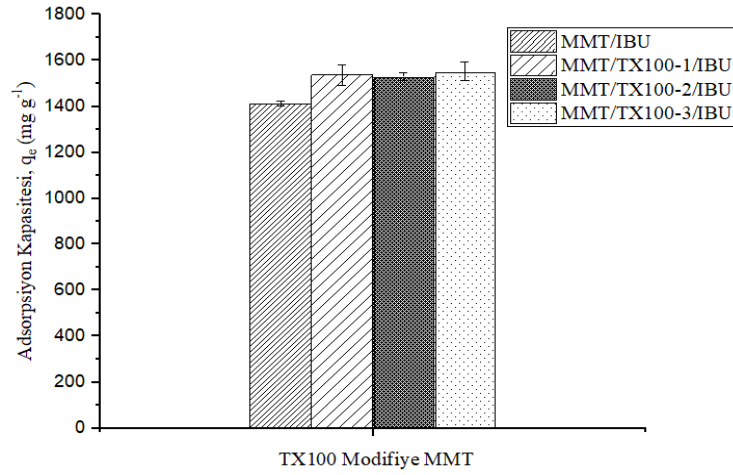
Farklı miktarlarda SDS ile modifiye edilen MMT numunelerine ait İBU adsorpsiyon kapasiteleri verileri Şekil 6.24.'de gösterilmiştir.



Şekil 6.24. SDS miktarının İBU (İBU:Modifiye MMT, 2:1) adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi

SDS ile yapılan yüzey modifikasyonlarında adsorpsiyon kapasiteleri incelendiğinde; MMT/İBU'nun $1411,83 \text{ mg g}^{-1}$, MMT'nin kation değişim kapasitesinin 1 katı SDS ile modifiye edilen MMT'nin $1648,34 \text{ mg g}^{-1}$, 1,5 katı SDS ile modifiye edilen MMT'nin $1733,65 \text{ mg g}^{-1}$, 2 katı SDS ile modifiye edilen MMT'nin $1647,69 \text{ mg g}^{-1}$ adsorplama kapasitelerine sahip oldukları görülmektedir. SDS miktarı ile adsorplama kapasitesinin, MMT'nin kation değişim kapasitesinin 1 ve 1,5 katı SDS miktarlarında, 2 katı SDS ile yapılan modifikasyonda da arttığı fakat diğer SDS modifikasyonlarına göre daha az bir artış olduğu görülmektedir. Bunun nedeni SDS miktarının fazla olmasına bağılı olarak İBU yüklemesinin sınırlandırılması olabilir.

Farklı miktarlarda TX100 ile modifiye edilen MMT numunelerine ait İBU adsorpsiyon kapasiteleri verileri Şekil 6.25.'de gösterilmiştir.



Şekil 6.25. TX100 miktarının İBU (İBU:Modifiye MMT, 2:1) adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi

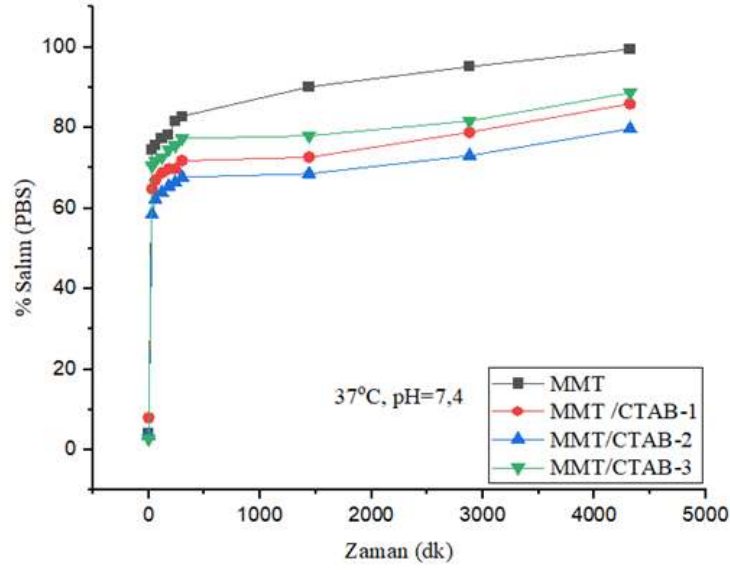
Adsorpsiyon kapasiteleri incelendiğinde; MMT/İBU'nun 1411,83 mg g⁻¹, MMT'nin kation değişim kapasitesinin 1 katı SDS ile modifiye edilen MMT'nin 1536,92 mg g⁻¹, 1,5 katı TX100 ile modifiye edilen MMT'nin 1528,19 mg g⁻¹, 2 katı TX100 ile modifiye edilen MMT'nin 1552,29 mg g⁻¹ adsorplama kapasitelerine sahip oldukları görülmektedir. TX100 miktarı ile adsorplama kapasitesilerinin arttığı fakat artış oranlarında farklılıklar olduğu görülmektedir. TX100 miktarına bağlı olarak sistematik bir adsorpsiyon kapasitesi artışı olduğu yorumu yapılamamaktadır.

6.2. MMT Numunelerinden İBU'nun In Vitro Salımı

Farklı yüzey aktif maddelerin saf MMT ve modifiye edilmiş MMT numunelerine nasıl etki ettiğini anlayabilmek için İBU'nun PBS ve SMS ortam koşullarındaki salım hız profilleri incelenmiş ve karşılaştırılmıştır.

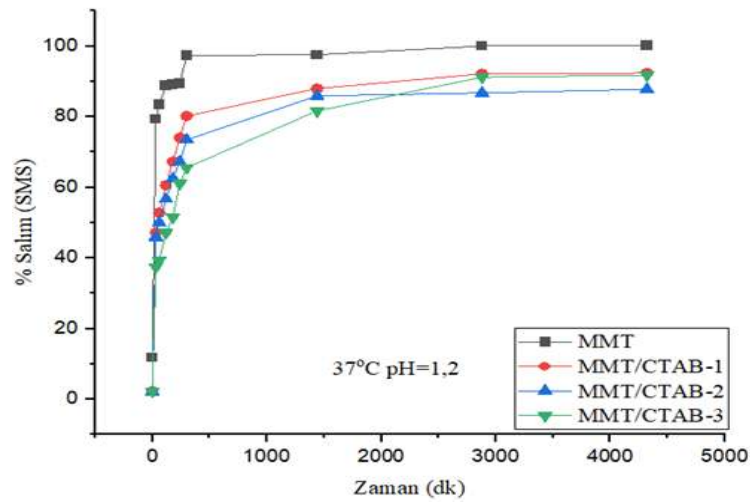
MMT/CTAB-1/İBU, MMT/CTAB-2/İBU ve MMT/CTAB-3/İBU'nun PBS ve SMS ortamındaki salım grafikleri aşağıda Şekil 6.26. ve 6.27.'de gösterilmiştir.

CTAB ile modifiye edilmiş MMT/CTAB-1/İBU, MMT/CTAB-2/İBU ve MMT/CTAB-3/İBU için PBS ortamındaki salım sonuçları incelendiğinde, 0. dk'daki % salım oranları sırasıyla %7,96, %3,44 ve %2,71 iken, 72. saatteki % salım oranları sırasıyla %85,92, %79,75 ve %88,66 olduğu görülmüştür. Salım profilleri incelendiğinde, modifiye edilen MMT numunelerinin modifiye edilmeyene göre daha kontrollü salım gerçekleştirdikleri görülmektedir. MMT/CTAB-2 numunesinin ise diğer numunelere göre daha kontrollü salım profiline sahip olduğu gözlemlenmektedir (Şekil 6.26).



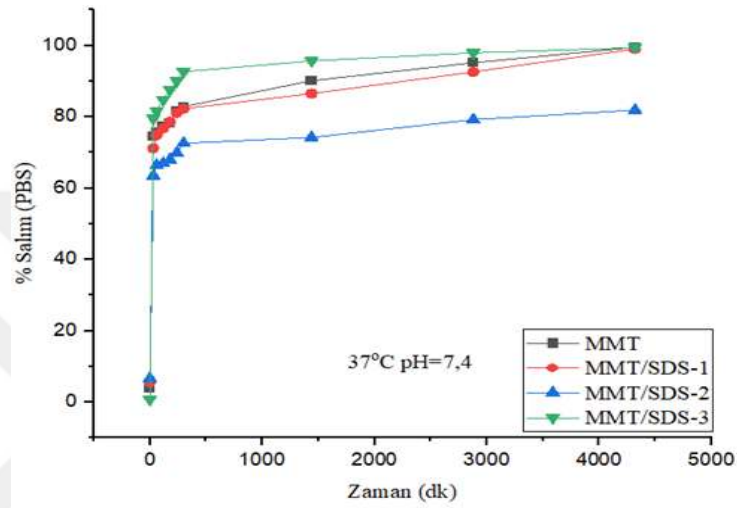
Şekil 6.26. CTAB ile modifiye edilen MMT'lere adsorplanmış İBU'ların PBS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı

SMS ortamında ise MMT/CTAB-1/İBU, MMT/CTAB-2/İBU ve MMT/CTAB-3/İBU için % salım oranları, 0. dk'da hepsi için %2.21 olup, 72. saatteki % salım oranları sırasıyla %91,8, %87,77 ve %91,8 olduğu görülmüştür. Salım profilleri incelendiğinde, modifiye edilen MMT numunelerinin modifiye edilmeyene göre daha kontrollü salım gerçekleştirdikleri görülmektedir. MMT/CTAB-2 numunesinin ise diğer numunelere göre daha kontrollü salım profiline sahip olduğu gözlemlenmektedir (Şekil 6.27).



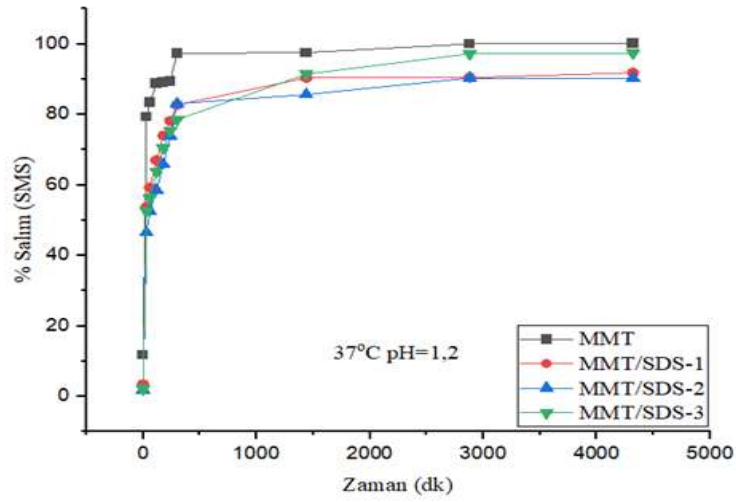
Şekil 6.27. CTAB ile modifiye edilen MMT'lere adsorplanmış İBU'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı

SDS ile modifiye edilmiş MMT/SDS-1/İBU, MMT/SDS-2/İBU ve MMT/SDS-3/İBU için PBS ortamındaki salım sonuçları incelendiğinde, 0. dk'daki % salım oranları sırasıyla %6,647, %6,647 ve %0,725 iken, 72. saatteki % salım oranları sırasıyla %99,37, %81,86 ve %99,37 olduğu görülmüştür. PBS ortamında, salım profilleri incelendiğinde, MMT/SDS-2 numunesinin diğer numunelere göre daha kontrollü salım profiline sahip olduğu gözlemlenmektedir (Şekil 6.28).



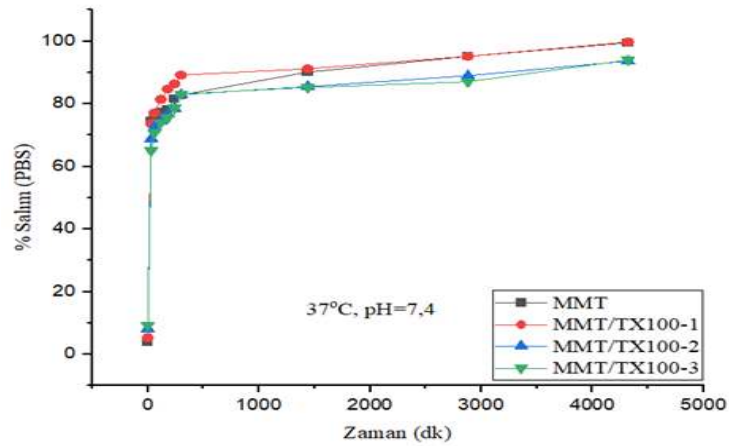
Şekil 6.28. SDS ile modifiye edilen MMT'lere adsorplanmış İBU'ların PBS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı

SMS ortamında ise MMT/SDS-1/İBU, MMT/SDS-2/İBU ve MMT/SDS-3/İBU için % salım oranları, 0. dk'da hepsi için %2,02 olup, 72. saatteki % salım oranları sırasıyla %91,87, %90,33 ve %97,42 olduğu görülmüştür. SMS ortamında salım profilleri incelendiğinde, modifiye edilen MMT numunelerinin modifiye edilmeyene göre daha kontrollü salım gerçekleştirdikleri görülmektedir. MMT/SDS-2 numunesinin ise diğer numunelere göre daha kontrollü salım profiline sahip olduğu gözlemlenmektedir (Şekil 6.29).



Şekil 6.29. SDS ile modifiye edilen MMT'lere adsorplanmış İBU'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı

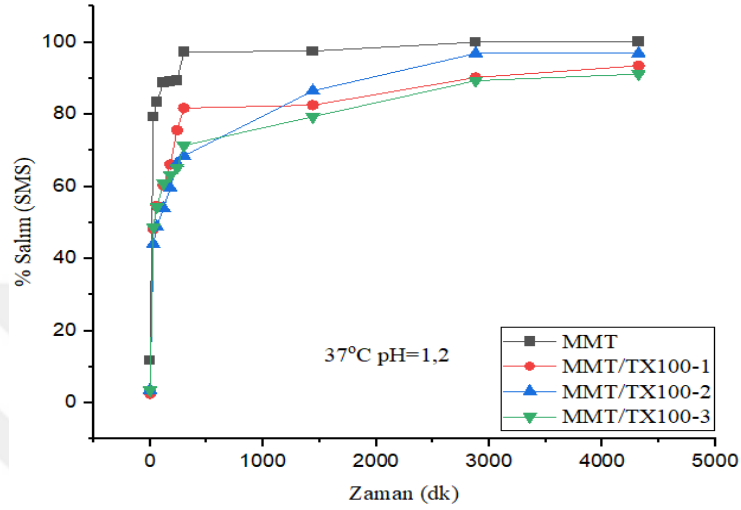
TX100 ile modifiye edilmiş MMT/TX100-1/İBU, MMT/TX100-2/İBU ve MMT/TX100-3/İBU için PBS ortamındaki salım sonuçları incelendiğinde, 0. dk'daki % salım oranları sırasıyla %5,28, %9,21 ve %9,21 iken, 72. saatteki % salım oranları sırasıyla %99,75, %94,02 ve %94,02 olduğu görülmüştür. Salım profilleri incelendiğinde, MMT/TX100-2 ve MMT/TX100-3 numunelerinin diğer numunelere göre daha kontrollü salım profiline sahip olduğu gözlemlenmektedir (Şekil 6.30).



Şekil 6.30. TX100 ile modifiye edilen MMT'lere adsorplanmış İBU'ların PBS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı

SMS ortamında ise MMT/TX100-1/İBU, MMT/TX100-2/İBU ve MMT/TX100-3/İBU için % salım oranları, 0. dk'da hepsi için %3,57 olup, 72. saatteki % salım oranları sırasıyla %93,49, %96,93 ve %91,172 olduğu görülmüştür. SMS ortamında salım

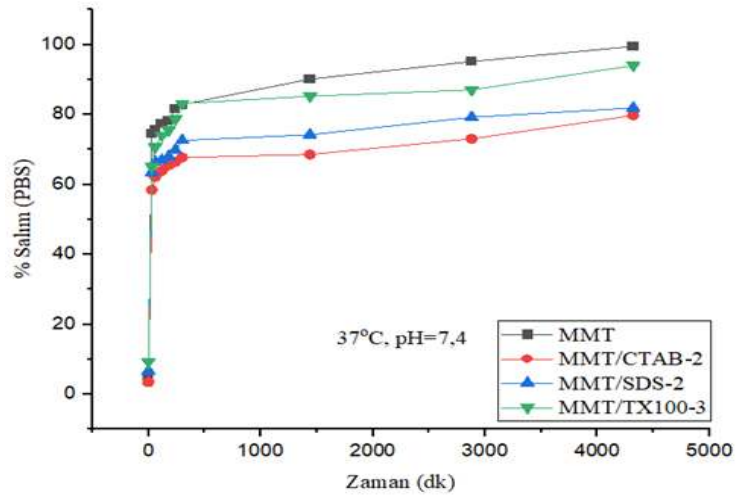
profilleri incelendiğinde, modifiye edilen MMT numunelerinin modifiye edilmeyene göre daha kontrollü salım gerçekleştirdikleri görülmektedir. MMT/TX100-3 numunesinin ise diğer numunelere göre daha kontrollü salım profiline sahip olduğu gözlemlenmektedir (Şekil 6.31).



Şekil 6.31. TX100 ile modifiye edilen MMT'lere adsorplanmış İBU'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı

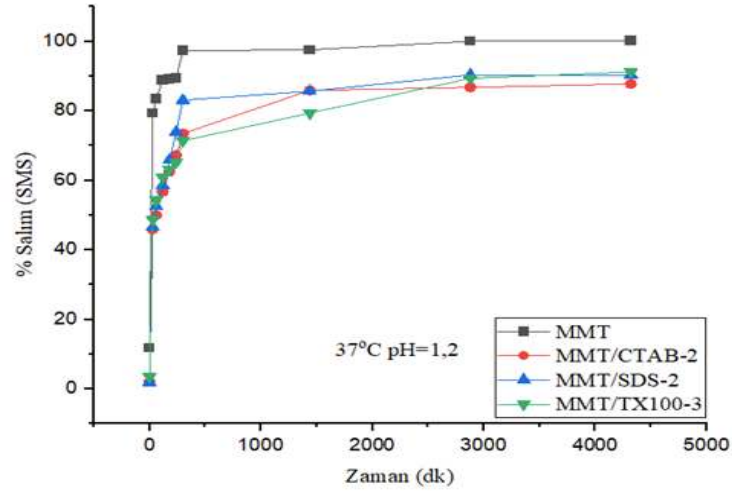
PBS ve SMS ortam koşullarındaki salım hız profilleri incelendiğinde, CTAB, SDS ve TX100'ü kendi aralarında karşılaştırmak amacıyla, her bir yüzey aktif madde grubundan diğer numunelere göre daha kontrollü salım grafiğine sahip olan numuneler seçilmiş, PBS ve SMS ortamına göre kıyaslanmış, Şekil 6.32. ve Şekil 6.33.'de gösterilmiştir.

PBS ortamındaki hız salım profillerine göre MMT/CTAB-2, MMT/SDS-2 ve MMT/TX100-3 numunelerinin sırasıyla % salım oranları, 0. dk'da %3,45, %6,65 ve %9,206 iken, 72. saatte %79,76, %81,87 ve %94,02 olduğu görülmüştür. Salım grafiği incelendiğinde ise, MMT/CTAB-2 numunesinin daha kontrollü salım profiline sahip olduğu yorumu yapılabilir (Şekil 6.32).



Şekil 6.32. MMT/CTAB-3, MMT/SDS-3 ve MMT/TX100-2 numunelerine adsorplanmış İBU'ların PBS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı

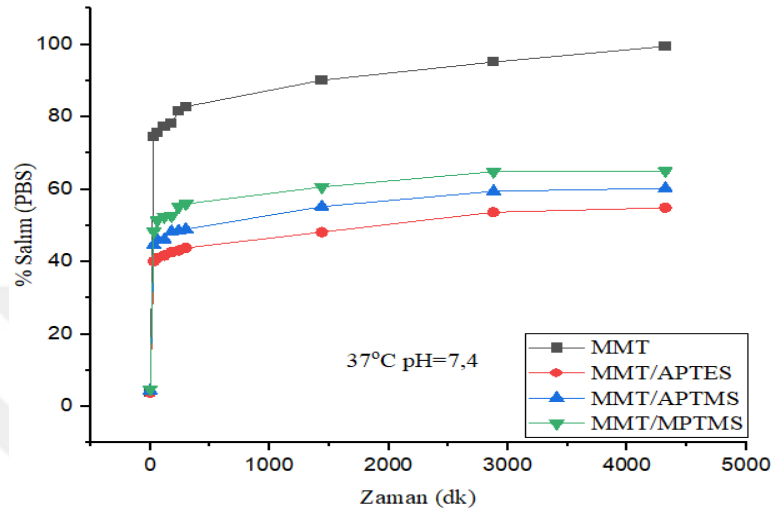
SMS ortamındaki hız salım profillerine göre MMT/CTAB-2, MMT/SDS-2 ve MMT/TX100-3 numunelerinin sırasıyla % salım oranları, 0. dk'da %1,97, %1,82 ve %3,58 iken, 72. saatte %87,77, %90,33 ve %91,17 olduğu görülmüştür. Salım grafiği incelendiğinde ise, MMT/CTAB-2 numunesinin daha kontrollü salım profiline sahip olduğu yorumu yapılabilmektedir (Şekil 6.33).



Şekil 6.33. MMT/CTAB-2, MMT/SDS-1 ve MMT/TX100-1 numunelerine adsorplanmış İBU'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı

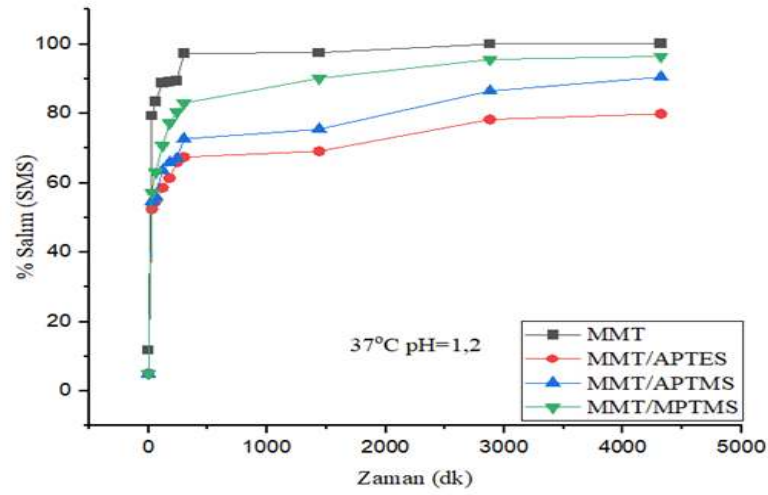
MMT, MMT/APTES/İBU, MMT/APTMS/İBU ve MMT/MPTMS/İBU için PBS ortamındaki salım sonuçları incelendiğinde, 0. dk'daki % salım oranları hepsi için %4,77 iken, 72. saatteki % salım oranları sırasıyla %99,47, %54,89, %60,28 ve %65,02 olduğu

görülmüştür. Salım profilleri incelendiğinde, modifiye edilen MMT numunelerinin modifiye edilmeyene göre daha kontrollü salım gerçekleştirdikleri görülmektedir. MMT/APTES numunesinin ise diğer numunelere göre daha kontrollü salım profiline sahip olduğu gözlemlenmektedir (Şekil 6.34).



Şekil 6.34. MMT, MMT/APTES, MMT/APTMS ve MMT/MPTMS numunelerine adsorplanmış İBU'ların SMS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı

MMT/APTES/İBU, MMT/APTMS/İBU ve MMT/MPTMS/İBU için SMS ortamındaki salım sonuçları incelendiğinde, 0. dk'daki % salım oranları hepsi için %5,02 iken, 72. saatteki % salım oranları sırasıyla %79,93, %90,49 ve %96,49 olduğu görülmüştür. Salım profilleri incelendiğinde, modifiye edilen MMT numunelerinin modifiye edilmeyene göre daha kontrollü salım gerçekleştirdikleri görülmektedir. MMT/APTES numunesinin ise diğer numunelere göre daha kontrollü salım profiline sahip olduğu gözlemlenmektedir (Şekil 6.35).



Şekil 6.35. MMT, MMT/APTES, MMT/APTMS ve MMT/MPTMS numunelerine adsorplanmış İBU'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı

6.3. İBU Salım Kinetiğinin Modellenmesi

İBU-MMT örneklerinin çözünmesini incelemek için birinci mertebeli salım kinetik modeli kullanılmıştır. Bu model, salım hızının konsantrasyona bağlı olduğunu kabul etmektedir. İBU-MMT numunelerinin birinci dereceden salım kinetik modeli, kalan verilerin %log'u ile elde edilmiştir ve dk cinsinden zamana karşı grafiği çizilerek veriler Çizelge 6.2.'de gösterilmiştir.

Higuchi modeli, Fickian difüzyonuna dayalı olarak zamana bağlı sürecin kare köküne karşı yüzde salımı açıklar. Bu modele göre ilaç salım mekanizması, PBS ve SMS'nin gözeneklere eş zamanlı olarak nüfuz etmesini, ilaç molekülünün çözünmesini ve bu moleküllerin gözeneklerden difüzyonunu içermektedir.

Korsmeyer-Peppas, İBU'nun hem Fickian hem de Fickian olmayan salımını analiz etmek için ampirik bir denklem geliştirmiştir. $M_t/M_\infty = k t^n$, salım mekanizmasının tipini gösteren deneysel denklem olmakla birlikte, burada $n = 0, 1, 0$ ve $0,5$ sırasıyla sıfırıncı mertebeyi, birinci mertebeyi ve Higuchi modelini göstermektedir [103].

Çizelge 6.2. MMT ve modifiye MMT numuneleri için İBU salım kinetik modelleri ve parametreleri

Numune	pH	0.Mertebe		1.Mertebe		Higuchi		Korsmeyer-Peppas	
		k_0	R^2	k_1	R^2	k_H	R^2	n	R^2

Çizelge 6.2. (Devam) *MMT ve modifiye MMT numuneleri için İBU salım kinetik modelleri ve parametreleri*

MMT	7,4	0,0015	0,371	0,0015	0,971	0,007	0,950	0,044	0,889
	1,2	0,0017	0,442	0,006	0,767	0,0126	0,885	0,074	0,887
MMT/CTAB-1	7,4	0,0012	0,356	0,0007	0,914	0,0052	0,950	0,040	0,968
	1,2	0,002	0,715	0,0035	0,994	0,0276	0,995	0,227	0,979
MMT/CTAB-2	7,4	0,0013	0,390	0,008	0,918	0,0072	0,952	0,060	0,982
	1,2	0,0017	0,675	0,0026	0,995	0,023	0,992	0,200	0,971
MMT/CTAB-3	7,4	0,0014	0,352	0,009	0,989	0,0054	0,973	0,037	0,920
	1,2	0,0016	0,765	0,0026	0,983	0,0245	0,966	0,249	0,931
MMT/SDS-1	7,4	0,0015	0,399	0,0017	0,970	0,0089	0,979	0,060	0,980
	1,2	0,0019	0,647	0,0036	0,999	0,0246	0,999	0,189	0,991
MMT/SDS-2	7,4	0,0013	0,384	0,009	0,934	0,0066	0,919	0,049	0,887
	1,2	0,002	0,744	0,004	0,959	0,0296	0,972	0,240	0,949
MMT/SDS-3	7,4	0,0019	0,406	0,0037	0,992	0,011	0,995	0,065	0,960
	1,2	0,0018	0,632	0,0030	0,997	0,0228	0,996	0,181	0,977
MMT/TX100-1	7,4	0,0018	0,444	0,0032	0,990	0,0129	0,995	0,082	0,991
	1,2	0,002	0,713	0,0037	0,974	0,0275	0,976	0,220	0,955
MMT/TX100-2	7,4	0,0015	0,436	0,002	0,955	0,0106	0,958	0,071	0,932
	1,2	0,0016	0,670	0,0022	0,989	0,0212	0,989	0,195	0,973
MMT/TX100-3	7,4	0,0016	0,485	0,0024	0,957	0,0135	0,962	0,095	0,960
	1,2	0,0015	0,581	0,0019	0,958	0,0174	0,972	0,153	0,979

7. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında MMT'nin ilaç taşıyıcı olarak değerlendirilmesi amacıyla anyonik, katyonik, noniyonik ve silan bazlı yüzey aktifler ile modifikasyonu ve karakterizasyonu incelenmiş, İBU etken madde yüklemesi, PBS ve SMS ortamlarında kontrollü salımı incelenmiştir.

MMT CTAB, SDS, TX100, APTES, APTMS ve MPTMS yüzey aktif maddeleri ile modifiye edilmiş, modifikasyon sonrasında XRD, FTIR, TGA ve BET karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir. Bu işlemlerden sonra hazırlanan malzemelere İBU yüklemeleri yapılmış ve maksimum adsorpsiyon kapasiteleri hesaplanmıştır.

Modifiye MMT/İBU oranı 1:1 olan yüklemelerin sonucunda maksimum adsorpsiyon kapasiteleri MMT, MMT/CTAB-1, MMT/CTAB-2, MMT/CTAB-3, MMT/SDS-1, MMT/SDS-2, MMT/SDS-3, MMT/TX100-1, MMT/TX100-2, MMT/TX100-3 için sırasıyla 748,34 mg g⁻¹, 932,31 mg g⁻¹, 968,3 mg g⁻¹ ve 929,59 mg g⁻¹, 838,96 mg g⁻¹, 933,37 mg g⁻¹, 871,11 mg g⁻¹, 803,45 mg g⁻¹, 841,22 mg g⁻¹, 837,16 mg g⁻¹ olarak hesaplanmıştır.

Modifiye MMT/İBU oranı 2:1 olan yüklemelerin sonucunda maksimum adsorpsiyon kapasiteleri MMT, MMT/CTAB-1, MMT/CTAB-2, MMT/CTAB-3, MMT/SDS-1, MMT/SDS-2, MMT/SDS-3, MMT/TX100-1, MMT/TX100-2, MMT/TX100-3 için sırasıyla 401,83 mg g⁻¹, 471,94 mg g⁻¹, 485,23 mg g⁻¹ ve 478,13 mg g⁻¹, 444,36 mg g⁻¹, 427,78 mg g⁻¹, 438,25 mg g⁻¹, 408,46 mg g⁻¹, 480,93 mg g⁻¹, 486,22 mg g⁻¹ olarak hesaplanmıştır.

Modifiye MMT/İBU oranı 1:2 olan yüklemelerin sonucunda maksimum adsorpsiyon kapasiteleri MMT, MMT/CTAB-1, MMT/CTAB-2, MMT/CTAB-3, MMT/SDS-1, MMT/SDS-2, MMT/SDS-3, MMT/TX100-1, MMT/TX100-2, MMT/TX100-3 için sırasıyla 1411,83 mg g⁻¹, 1683,82 mg g⁻¹, 1760,05 mg g⁻¹ ve 1653,13 mg g⁻¹, 1648,34 mg g⁻¹, 1733,65 mg g⁻¹, 1647,69 mg g⁻¹, 1536,92 mg g⁻¹, 1528,19 mg g⁻¹, 1552,29 mg g⁻¹ olarak hesaplanmıştır.

Vücut ortam koşullarında, 37°C'de fosfat tampon çözeltisi (PBS, pH= 7,4) ve simüle edilmiş mide sıvısında (SMS, pH= 1,2) salım profilleri incelenmiştir. Bu salımlar t=0, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 1440, 2880 ve 4320 dakikalarında numuneler alınarak ve alınan numunelerin UV ölçümleri yapılarak takip edilmiştir.

PBS ortamında (vücut ortam koşullarında, 37°C'de fosfat tampon çözeltisi pH= 7,4) MMT'nin ve CTAB, SDS, TX100, silan bazlı yüzey aktif maddelerle modifiye

edilmiş MMT'nin salım profilleri incelendiğinde en iyi ve kontrollü salım profillerinin %79,75 salım oranıyla MMT/CTAB-2, %81,86 salım oranıyla MMT/SDS-2 ve %94,02 salım oranıyla MMT/TX100-3'e ait olduğu görülmüştür. PBS için salım profilleri karşılaştırıldığında en iyi ve kontrollü salım profilinin MMT/CTAB-2'ye ait olduğu görülmüştür.

SMS ortamında (simüle edilmiş mide sıvısında pH= 1,2) MMT'nin ve CTAB, SDS, TX100, silan bazlı yüzey aktif maddelerle modifiye edilmiş MMT'nin salım profilleri incelendiğinde en iyi ve kontrollü salım profillerinin %87,77 salım oranıyla MMT/CTAB-2, %90,33 salım oranıyla MMT/SDS-2 ve %91,172 salım oranıyla MMT/TX100-3'e ait olduğu görülmüştür. SMS için salım profilleri karşılaştırıldığında en iyi ve kontrollü salım profilinin MMT/CTAB-2'ye ait olduğu görülmüştür.

Silan bazlı yüzey aktif maddelerle modifiye edilmiş MMT'den salım profilleri incelendiğinde, PBS için % 54,89, SMS için de % 79,93 salım oranlarıyla, iki ortam koşullarında da, MMT/APTES en iyi ve kontrollü salım profili göstermiştir.

Bu çalışmada, yüzeyi modifiye edilen MMT numuneleri karakterize edilmiştir. MMT yüzeyine adsorplanan ilaç etken madde ile kontrollü salım profilleri elde edilmiştir. Hem PBS hem SMS ortamında en yüksek İBU yükleme oranına ve en kontrollü salıma sahip MMT numunesi MMT/CTAB-2, silan bazlı yüzey aktif madde modifikasyonlarında ise MMT/APTES olarak belirlenmiştir.

MMT/CTAB-2 ve MMT/APTES'in İBU adsorpsiyon ve İBU salım sonuçları literatürdeki çalışmalarla karşılaştırılmıştır. Tablo 7.1.'de gösterilmiştir. Diğer literatür çalışmalarına benzer olması açısından yapmış olduğumuz salım sonuçlarının 6 ve 24. Saatlerdeki verileri tabloya eklenmiş ve karşılaştırma buna göre yapılmıştır.

Çizelge 7.1. MMT/CTAB Adsorpsiyon Kapasitesi ve Salımının İBU ile yapılmış diğer bazı ilaç taşıyıcı sistemleri ile karşılaştırılması

No	Taşıyıcı	İBU Hapsetme (%)	Zaman (saat)	Salım (%)	Kaynak
1	Cu(II)-Mordenite (pH=7)	54,74	20	90,98	[104]
2	Polymethacrylate Microsphere (pH=7,2)	82,15 ± 1,35	12	80,77±1,45	[105]
3	Gum-Based Microbeads (pH=1,2)	74,56±2,38	8	28,63±1,12	[106]

Çizelge 7.1. (Devam) *MMT/CTAB Adsorpsiyon Kapasitesi ve Salımının İBU ile yapılmış diğer bazı ilaç taşıyıcı sistemleri ile karşılaştırılması*

4	MMT/CTAB-2 (pH=1,2)	94,61	6-24	73,47-85,89	Bu çalışma
	MMT/CTAB-2 (pH=7,4)		6-24	67,705-68,58	
	MMT/APTES (pH=1,2)	99,61	6-24	67,47-68,14	
	MMT/APTES (pH=7,4)		6-24	43,81-48,17	

Literatür çalışmalarıyla karşılaştırıldığında, en iyi IBU kapsülleme verimliliğinin %99,61 ile MMT/APTES'e ait olduğu görülmüştür. Çalışmaların kontrollü salım yüzdeleri karşılaştırıldığında pH=1,2 için en iyi salım yüzdesinin yaklaşık % 28,63 ile 3 numaraları çalışmaya (t=8 saat), pH=7-7,4 için ise en iyi salım yüzdesinin yaklaşık %48,17 ile bu çalışmadaki MMT/APTES'e (t=24 saat) ait olduğu görülmektedir. Benzer zaman aralıklarında, salım yüzdesinin düşük olması ilacın salımının daha kontrollü gerçekleştiğini göstermektedir. Bu çalışmadaki katyonik yüzey aktif madde ile modifiye edilen MMT/CTAB-2'nin salım sonucu ile ve silan ile modifiye edilen MMT/APTES'in salım sonucu kendi aralarında karşılaştırıldığında MMT/APTES'in daha kontrollü bir salım yüzdesine sahip olduğu, IBU hapsetme yüzdeleri incelendiğinde ise yine MMT/APTES'in daha iyi bir sonuca sahip olduğu görülmektedir.

KAYNAKÇA

- [1] Tıraş, H.H. (2020). Türkiye’de İlaç Sektörünün Gelişimi; Bir Durum Değerlendirmesi. *Journal of Economics and Research*, 1(1), 42-59.
- [2] Özçelik, E., Erdal, M.S., Özsoy, Y. (2022). Kontrollü İlaç Salımında Son Teknolojiler. *Journal of Advanced Research in Health Sciences*, 5(2), 122-129.
- [3] Rainsford, K. D. (2009). Ibuprofen: Pharmacology, Efficacy And Safety. *Inflammopharmacology*, 17, 275–342.
- [4] Taşdemir, H.U., Taşdemir, O. U., Türkkan, E. (2018). Kuantum Kimyasal Metotlarla İbuprofenin NMR Ve EPR Parametrelerinin Hesaplanması. *Tr. Doğa ve Fen Derg.*, 7.
- [5] Jayrajsinh, S., M.Pharm, G.S., Agrawal, Y.K., Lateef Bakre, L. (2017). Montmorillonite Nanoclay As A Multifaceted Drug-Delivery Carrier: A Review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 39, 200-209.
- [6] Huynh, C.T., Lee, D. S. (2015) Controlled Release. *Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials*, 439–449.
- [7] Jinhyun, H. L., Yoon, Y. (2014). Controlled Drug Release From Pharmaceutical Nanocarriers. *Chemical Engineering Science*.
- [8] Liechty W. B., Kryscio, D. R., Slaughter, B.V., Peppas, N.A. (2010). Polymers for Drug Delivery Systems. *Annu Rev Chem Biomol Eng.*, 1, 149–173.
- [9] Siegel, R. A., Rathbone, M. J. (2011). Overview of Controlled Release Mechanisms. *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*, 9–43.
- [10] Gürsoy, A. (2002), *Kontrollü Salım Sistemleri*. (2. Baskı), İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını No:1.
- [11] Xiaoling, L. ve Bhaskara, R. J. (2005). *Design Of Controlled Release Drug Delivery Systems*. (1. Baskı), McGraw Hill Professional.
- [12] Ghosh, T. Ve Ghosh, A. (2011). Drug Delivery Through Osmotic Systems: An Overview. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 1(2), 38-49.
- [13] Acharya, G., Park, K. (2006). Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(3), 387-401.
- [14] Geraili, A., Xing, M., Mequanint K. (2021), Design And Fabrication Of Drug Delivery Systems Toward Adjustable Release Profiles For Personalized Treatment. *WIEW*, 2(5).
- [15] Jie, W., Xiao, J.J., Xiao, Y. Z., Rui, X., Wei, W., Ying, M.L., Liang Y.C. (2014). Multi-Stimuli-Responsive Microcapsules for Adjustable Controlled-Release. *Advanced Functional Materials*, 24(22), 3312-3323.

- [16] Tüylek, Z. (2017). İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Nanoteknolojik Etkileşim Drug Delivery Systems and Nanotechnological Interaction, *Bozok Tıp Dergisi*, 7(3), 89-98.
- [17] Vural, G. U. ve Özer, A. Y. (2015). Nükleer Tıpta İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Teranostik Kullanımları. *Nükleer Tıp Seminerleri* içinde (s.109-119). Galenos Yayınevi.
- [18] Jong, W. H. D., Borm, P.J. (2008). Drug Delivery And Nanoparticles: Applications And Hazards. *Int J Nanomedicine*, 3(2), 133-149.
- [19] Lengyel, M., Kallai-Szabó, N., Antakya, V., Laki, A. J., Antal, I. (2019). Microparticles, Microspheres, and Microcapsules for Advanced Drug Delivery. *Pharm.* 2019, 87(3), 20.
- [20] Rastogi, V., Shukla, S.S., Singh, R., Lal, N., Yadav, P. (2016). Microspheres: A Promising Drug Carrier. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 6(3).
- [21] Durgavati, Y., Kumar, S., Deepak, P., Ranu, K.D. (2017). Liposomes for Drug Delivery, *Journal of Biotechnology & Biomaterials*, 7(4).
- [22] Lee, M.K. (2020). Liposomes for Enhanced Bioavailability of Water-Insoluble Drugs: In Vivo Evidence and Recent Approaches. *Pharmaceutics* 2020, 12(3), 264.
- [23] Madaan, K., Kumar, S., Poonia, N., Lather, V., Pandita, D. (2014). Dendrimers in drug delivery and targeting: Drug-dendrimer interactions and toxicity issues. *J Pharm Bioallied Sci*, 6(3), 139-150.
- [24] Kesharwani, P., Jain, K., Jain, N.R. (2014). Dendrimer As Nanocarrier For Drug Delivery, *Progress in Polymer Science*, 39(2), 268-307.
- [25] Nikzamir, M., Hanifehpour, Y., Ekberzade, A., Panahi, Y. (2021). Applications of Dendrimers in Nanomedicine and Drug Delivery: A Review. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 31, 2246-2261.
- [26] Karabulut, B., Kerimoğlu, O., Uğurlu, T. (2015), Dendrimerler- İlaç Taşıyıcı Sistemler. *MÜSBED*, 1(1), 31-40.
- [27] Ahmad, Z., Shah, A., Siddiq, M., Kraatz, H.B. (2014). Polymeric Micelles As Drug Delivery Vehicles, *RSC Adv.*, 4, 17028-17038.
- [28] Cukierman, E., Khan, D.R. (2010). The Benefits And Challenges Associated With The Use Of Drug Delivery Systems In Cancer Therapy. *Biochemical Pharmacology*, 80(5), 762-770.
- [29] Bölgen, N. (2018). Biodegradable Polymeric Micellesfor Drug Delivery Applications. *Stimuli Responsive Polymeric Nanocarriers for Drug Delivery Applications*, 1, 635-651.
- [30] Kapse, A., Anup, N., Patel, V., Saraogi, G.K., Mishra, D.K., Tekade, R.K. (2020). Polymeric micelles: a ray of hope among new drug delivery systems. *Drug Delivery Systems*, (s.235-289).
- [31] Yokoyama, M. (2005). Drug targeting with nano-sized carrier systems. *Journal of Artificial Organs*, 8, 77-84.

- [32] Vasir, J.K., Reddy, M.K., Labhasetwar, V.D. (2005). Nanosystems in Drug Targeting: Opportunities and Challenges. *Current Nanoscience*, 1(1), 47-64.
- [33] Akhter, Md. H., Rizwanullah, Md., Ahmed, J., Ahsan, M.J., Müjtaba, Md. A., Emin, S. (2017). Nanocarriers In Advanced Drug Targeting: Setting Novel Paradigm In Cancer Therapeutics. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 46(5), 873-884.
- [34] Viseras, C., Cerezo, P., Sanchez, R., Salcedo, I., Aguzzi, C. (2010). Current Challenges In Clay Minerals For Drug Delivery, *Applied Clay Science*, 48(3), 291-295.
- [35] Rozhina, E., Batasheva, S., Miftakhova, R., Yan, X., Vikulina, A., Volodkin, D., Fakhrullina, R. (2021). Comparative Cytotoxicity Of Kaolinite, Halloysite, Multiwalled Carbon Nanotubes And Graphene Oxide. *Applied Clay Science*, 205.
- [36] Galindo, A.L., Viseras, C., Cerezo, P. (2007). Compositional, Technical And Safety Specifications Of Clays To Be Used As Pharmaceutical And Cosmetic Products. *Applied Clay Science*, 36(1-3), 51-63.
- [37] Viseras, C., Aguzzi, C., Cerezo, P., Galindo, A.L. (2007). Uses Of Clay Minerals In Semisolid Health Care And Therapeutic Products. *Applied Clay Science*, 36(1-3), 37-50.
- [38] Carretero, M.I. ve Pozo, M. (2009). Clay And Non-Clay Minerals In The Pharmaceutical Industry: Part I. Excipients And Medical Applications. *Applied Clay Science*, 46(1), 73-80.
- [39] Carretero, M.I., Gomes, C.S.F., Tateo, F. (2013). Chapter 5.5 - Clays, Drugs, and Human Health. *Developments in Clay Science*, 5, 711-764.
- [40] Tan, D., Yuan, P., Dong, F., He, H., Sun, S., Liu, Z. (2018). Selective Loading Of 5-Fluorouracil in the interlayer Space Of Methoxy-Modified Kaolinite For Controlled Release. *Applied Clay Science*, 159, 102-106.
- [41] Santos, A.C., Ferreira, C., Veiga, F., Ribeiro, A.J., Panchal, A., Lvov, Y., Agarwal, A. (2018). Halloysite Clay Nanotubes For Life Sciences Applications: From Drug Encapsulation To Bioscaffold. *Advances in Colloid and Interface Science*, 257, 58-70.
- [42] Cheng, C., Gao, Y., Song, W., Zhao, Q., Zhang, H., Zhang, H. (2020). Halloysite Nanotube-Based H₂O₂-Responsive Drug Delivery System With A Turn On Effect On Fluorescence For Real-Time Monitoring. *Chemical Engineering Journal*, 380.
- [43] Bediako, E.G., Nyankson, E., Arhin, D.D., Tuffour, B.A., Łukowiec, D., Tomiczek, B., Yaya, A., Efavi, J.K. (2018). Modified Halloysite Nanoclay As A Vehicle For Sustained Drug Delivery. *Heliyon*, 4(7).
- [44] Álvarez, A., Santarén, J., Esteban-Cubillo, A. Aparicio, P. (2011). Current Industrial Applications of Palygorskite and Sepiolite. *Developments in Clay Science*, 3, 281-298.

- [45] Gutschmidt, D., Hazra, R.S., Zhou, X., Xu, X., Sabzi, M., Jiang, U. (2021). Electrospun, Sepiolite-Loaded Poly(Vinyl Alcohol)/Soy Protein Isolate Nanofibers: Preparation, Characterization, And Their Drug Release Behavior. *International Journal of Pharmaceutics*, 594.
- [46] Junior, E.D., Almeida, J.M.F., Silva, I.N., Assis, M.M.L., Santos, L.M., Dias, E.F., Aragão, V.E.B., Verissimo, L.M., Fernandes, N.S., Silva, D.R. (2020). pH-Responsive Release System Of Isoniazid Using Palygorskite As A Nanocarrier. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 55.
- [47] Sv, G., Li, Z., Hoepfner, N., Wu, L., Liao, L. (2014). Interactions Between Sulfa Drug Sulfadiazine And Hydrophobic Talc Surfaces. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 446, 172-178.
- [48] Nascimento, G. M. (2021). *Introductory Chapter: Polymers and Clays - A Fruitful Combination*.
- [49] Joshi, G.V., Kevadiya, B.D., Patel, H.A., Bajaj, H.C., Jasra, R.V. (2009). Montmorillonite As A Drug Delivery System: Intercalation And In Vitro Release Of Timolol Maleate. *International Journal of Pharmaceutics*, 374, 53-57.
- [50] Massaro, M., Colletti, C.G., Lazzara, G., Riela, S. (2018). The Use of Some Clay Minerals as Natural Resources for Drug Carrier Applications. *J. Funct. Biomater*, 9(4), 58.
- [51] Mahbub, S., Akter, S., Luthfunnessa, Akter, P., Hoque, M. A. Rub, M. A., Kumar, D., Alghamdi, Y. G., Asiri, A. M., Džudžević-Čančar, H. (2020). Effects Of Temperature And Polyols On The Ciprofloxacin Hydrochloride-Mediated Micellization Of Sodium Dodecyl Sulfate. *Royal Society of Chemistry*, 10, 14531-14541.
- [52] Gürses, A., Karaca, S., Aksakal, F., Açıkyıldız, M. (2010). Monomer And Micellar Adsorptions Of CTAB Onto The Clay/Water Interface. *Desalination*, 264(1-2), 165-172.
- [53] Ito, E., Yip, K.W., Katz, D., Fonseca, S.B., Hedley, D.W., Chow, S., Xu, G.W., Wood, T.E., Bastianutto, C., Schimmer, A.D., Kelley, S.O., Liu, F.F. (2009). Potential Use of Cetrimonium Bromide as an Apoptosis-Promoting Anticancer Agent for Head and Neck Cancer. *Mol Pharmacol*, 76(5), 969-83.
- [54] Ležaić, A.M.J., Paunović, N., Pejić, N. (2014). Thermodynamics Of Micellization Of Hexadecyltrimethylammonium Bromide In Propylene Glycol-Water Mixture: A Conductivity Study. *Physics, Chemistry and Technology*, 12(1), 17-26.
- [55] Mahbub, S., Mia, M.L., Roy, T., Akter, P., Uddin, A.K.M.R., Rub, M.A., Hoque, Md. A., Asiri, A.M. (2020). Influence Of Ammonium Salts On The Interaction Of Fluoroquinolone Antibiotic Drug With Sodium Dodecyl Sulfate At Different Temperatures And Compositions. *Journal of Molecular Liquids*, 297.
- [56] Hasan, M.Z., Mahbub, S. Hoque, M.A., Rub, M.A., Kumar, D. (2020). Investigation Of Mixed Micellization Study Of Sodium Dodecyl Sulfate And Tetradecyltrimethylammonium Bromide Mixtures At Different Compositions: Effect Of Electrolytes And Temperatures. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 33(5).

- [57] Fan, X., Zhao, X., Su, W., Tang, X. (2020), Triton X-100-Modified Adenosine Triphosphate-Responsive siRNA Delivery Agent for Antitumor Therapy. *Molecular Pharmaceutics*, 17(10), 3696-3708.
- [58] Saadi, Z., Fazaeli, R., Vafajoo, L., Naser, I., Mohammadi G. (2020). Promotion of Clinoptilolite Adsorption For Azithromycin Antibiotic By Tween 80 And Triton X-100 Surface Modifiers Under Batch And Fixed-Bed Processes. *Chemical Engineering Communications*, 208(3), 328-348.
- [59] Fatemi, S.M. Foroutan, M. (2013). Structure and Dynamics of a Nonionic Surfactant Within a Carbon Nanotube Bundle by Molecular Dynamics Simulation. *Journal of Colloid Science and Biotechnology*, 2(1), 40-44.
- [60] Li, Y., Chen, H., Wu, J., He, Q., Li, Y., Yang, W., Zhou, Y. (2018). Preparation and Characterization of APTES Modified Magnetic MMT Capable Of Using As Anisotropic Nanoparticles. *Applied Surface Science*, 447, 393-400.
- [61] Dhavale, R.P., Waifalkar, P.P., Sharma, A., Dhavale, R.P., Sahoo, S.C., Kollu, P., Chougale, A.D., Zahn, D.R.T., Salvan, G., Patil, P.S., Patil P.B. (2018). Monolayer Grafting of Aminosilane On Magnetic Nanoparticles: An Efficient Approach For Targeted Drug Delivery System. *Journal of Colloid and Interface Science*, 529, 415-425.
- [62] Shen, X.C., Fang, X.Z., Zhou, Y.H., Liang, H. (2004). Synthesis and Characterization of 3-Aminopropyltriethoxysilane-Modified Superparamagnetic Magnetite Nanoparticles. *CSJ Journals*, 33(11), 1468-1469.
- [63] Karczewski, A., Kalagi, S., Viana, I.E.L., Martins, V.M., Duarte, S., Gregory, R.L., Youngblood J.P., Platt, J.A., Feitosa, S. (2021). Resin-Based Dental Materials Containing 3-Aminopropyltriethoxysilane Modified Halloysite-Clay Nanotubes For Extended Drug Delivery. *Dental Materials*, 37(3), 508-515.
- [64] Iheaturu, N.C., Madufor, I.C. (2014). Novel Organically Modified Core-Shell Clay for Epoxy Composites—"SOBM Filler 1". *International Scholarly Research Notices*.
- [65] Li, W., Chen, Y., Wu, S., Zhang, J., Wang, H., Zeng, D., Xie, C. (2018). Preparing High-Adhesion Silver Coating On APTMS Modified Polyethylene With Excellent Anti-Bacterial Performance. *Applied Surface Science*, 436, 117-124.
- [66] Jakša, G., Štefane, B., Kovača J. (2014). Influence Of Different Solvents On The Morphology Of APTMS-Modified Silicon Surfaces. *Applied Surface Science*, 315, 516-522.
- [67] Miethe, F.F., Lübke, F., Bigall, N.C., Dorfs, D. (2019). Photoluminescence Lifetime Based Investigations of Linker Mediated Electronic Connectivity Between Substrate and Nanoparticle. *Frontiers in Chemistry*.
- [68] Byun, I., Coleman, A.W., Kim, B.J. (2013). Transfer Of Thin Au Films To Polydimethylsiloxane (PDMS) With Reliable Bonding Using (3-Mercaptopropyl)Trimethoxysilane (MPTMS) As A Molecular Adhesive. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 23(8).

- [69] Singh, J., Whitten, J.E. (2008). Adsorption of 3-Mercaptopropyltrimethoxysilane on Silicon Oxide Surfaces and Adsorbate Interaction with Thermally Deposited Gold. *J. Phys. Chem. C*, 112(48).
- [70] Abualhasan, M., Assali, M., Jaradat, N., Tarayra, R., Hamdan, A., Ardah, R., Zaid, A.N. (2015). Synthesis and Formulation of Ibuprofen Pro-Drugs For Enhanced Transdermal Absorption. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(2).
- [71] Irvine, J., Afrose, A., Islam, N. (2017). Formulation And Delivery Strategies Of Ibuprofen: Challenges and Opportunities. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 44(2).
- [72] Kumar, D., Rub, M.A., Azum, N., Asiri, A.M. (2017). Mixed Micellization Study Of Ibuprofen (Sodium Salt) and Cationicsurfactant (Conventional As Well As Gemini. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 31(1).
- [73] Yang, Z., Hu, Y., Tang, G., Dong, M., Liu, Q., Lin, X. (2019). Development of ibuprofen dry suspensions by hot melt extrusion: Characterization, physical stability and pharmacokinetic studies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 54, 101313.
- [74] Bushra, R., Aslam, N. (2010). An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen. *Oman Med J*, 25(3), 155-161.
- [75] Yan, H., Zhang, P., Chen, X., Bao, C., Zhao, R., Hu, J., Liu, C., Lin, Q. (2020). Preparation and Characterization of Octyl Phenyl Polyoxyethylene Ether Modified Organo-Montmorillonite For Ibuprofen Controlled Release. *Applied Clay Science*, 189.
- [76] Zheng, J.P., Luan, L., Wang, H.Y., Xi, L.F., Yao, K.D. (2007). Study On Ibuprofen/Montmorillonite Intercalation Composites As Drug Release System. *Applied Clay Science*, 36(4), 297-301.
- [77] Charnay, C., Bégu, S., Tourné-Péteilh, C., Nicole, L., Lerner, D.A., Devoisselle, J.M. (2004). Inclusion of Ibuprofen in Mesoporous Templated Silica: Drug Loading and Release Property. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57(3), 533-540.
- [78] Zheng, J.P., Luan, L., Wang, H.Y., .Xi, L.F., Yao, K.D. (2007). Study On Ibuprofen/Montmorillonite Intercalation Composites As Drug Release System. *Applied Clay Science*, 36(4), 297-301.
- [79] Mahmoodi, N.M., Taghizadeh, A., Taghizadeh, M., Baglou, M. A. S. (2019). Surface Modified Montmorillonite With Cationic Surfactants: Preparation, Characterization, And Dye Adsorption From Aqueous Solution. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 7(4), 103243.
- [80] Usta, D.Y., Teksin, Z.Ş. (2017). In Vitro Çözünme Hızı Çalışmalarında Yeni Yaklaşımlar. *Fabâd Eczacılık Bilimleri Dergisi*, 40(1), 33-44.

- [81] Wang, F.F., Liu, L., Li, H., Liu, C. L., Yang, R. Z., Dong, W.S. (2015). Conversion Of Cellulose To Lactic Acid Catalyzed By Erbium-Exchanged Montmorillonite, *K10, Green Chem.*, 17, 2455-2463.
- [82] Shehap, A.M., Nasr, R. A., Mahfouz, M. A., Ismail, A. M. (2021). Preparation And Characterizations Of High Doping Chitosan/MMT Nanocomposites Films For Removing Iron From Ground Water, *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9(1).
- [83] Martins, M.G., Martins, D. O. T. A., Carvalho, B. L. C., Mercante, L. A., Soriano, S., Andruh, M., Vieira, M.D., Vaz, M. G. F. (2015). Synthesis And Characterization of Montmorillonite Clay Intercalated With Molecular Magnetic Compounds, *Journal of Solid State Chemistry*, 228, 99-104.
- [84] Das, S., Bououdina, M., Manoharan, C. (2020). The Influence Of Cationic Surfactant CTAB On Optical, Dielectric And Magnetic Properties Of Cobalt Ferrite Nanoparticles. *Ceramics International*, 46(8), 11705-11716.
- [85] Cao, J. L., Yan Z. L., Wang, Y., Sun, G., Wang, X. D., Bala, H., Zhang, Z. Y. (2013). CTAB-Assisted Synthesis Of Mesoporous CoFe₂O₄ With High carbon Monoxide Oxidation Activity. *Materials Letters*, 106, 322-325.
- [86] Cao, X., Wang, J., Liu, M., Chen, Y., Cao, Y., Yu, X. (2015). Chitosan-Collagen/Organomontmorillonite Scaffold For Bone Tissue Engineering, *Front. Mater. Sci.*, 9(4), 405–412.
- [87] Lina, K. J., Jeng, U. S., Lin, K. F. (2011). Adsorption And Intercalation Processes of Ionic Surfactants on Montmorillonite Associated With Their Ionic Charge. *Materials Chemistry and Physics*, 131(1–2), 120-126.
- [88] Jayaprakash, N., Kennedy, L. J., Vijaya, J. J. (2012). Microwave-Assisted Synthesis and Characterization of Triton X-100 Capped Silver Nanospheres. *Journal of Dispersion Science and Technology* . 34(11), 1597-1602.
- [89] Rami, M. D., Taghizadeh, M., Akhoundzadeh, H. (2019). Synthesis And Characterization of Nano-Sized Hierarchical Porous Ausapo-34 Catalyst For MTO Reaction: Special Insight on The Influence of TX-100 As A Cheap And Green Surfactant. *Microporous and Mesoporous Materials*, 285, 259-270.
- [90] Haounati, R., Ouachtak, H., Haouti, R. E., Akhouairi, S., Largo, F., Akbal, F., Benlhachemi, A., Jada, A., Addi, A. A. (2021). Elaboration And Properties Of A New SDS/CTAB@Montmorillonite Organoclay Composite As A Superb Adsorbent For The Removal Of Malachite Green From Aqueous Solutions. *Separation and Purification Technology*, 255, 117335.
- [91] Mahesh, K. R. V., Murthy, H. N. N., Kumaraswamy, B. E., Raghavendra, N., Sridhar, R., Krishna, M., Pattar, N., Dostu, R., Sherigara, B. S. (2011). Synthesis and characterization of organomodified Na-MMT using cation and anion surfactants. *Frontiers of Chemistry in China*, 6, 153–158.

- [92] Balkanloo, P. G., Mahmoudian, M., Hosseinzadeh, M. T. (2020). A Comparative Study Between MMT-Fe₃O₄/PES, MMT-HBE/PES, And Mmtacid Activated/PES Mixed Matrix Membranes. *Chemical Engineering Journal*, 396.
- [93] Beigbaghlou, S. S., Marjani, K., Habibi, A., Atghia S. V. (2016). Introduction Of A New Ionic Liquid Solid Acid Based On Clay As An Efficient, Recyclable And Thermally Stable Catalyst For Organic Transformations. *RSC Adv.*, 6, 20306-20316.
- [94] Xie, T., Yang, G., Fang, X., Ou, Y. (2003). Synthesis And Characterization Of Poly(Methyl Methacrylate)/Montmorillonite Nanocomposites By In Situ Bulk Polymerization. *Journal of Applied Polymer Science*, 89, 2256–2260.
- [95] Rezvani, M. A., Khandan, S. (2018). Synthesis And Characterization Of A New Nanocomposite (Few11v@CTAB-MMT) As An Efficient Heterogeneous Catalyst For Oxidative Desulfurization Of Gasoline. *Appl Organometal Chem*, 4524.
- [96] Bayram, T., Bucak, S., Ozturk, D. (2020). BR13 Dye Removal Using Sodium Dodecyl Sulfate Modified Montmorillonite: Equilibrium, Thermodynamic, Kinetic And Reusability Studies. *Chemical Engineering and Processing - Process Intensification*, 158, 108186.
- [97] Şahin, B., Aydın, R. (2018). Enhancement Physical Performance Of Nanostructured CuO Films Via Surfactant. *Süleyman Demirel University Journal of Natural and Applied Sciences*, 22(2), 545-551.
- [98] Huskić, M., Žigon, M., Ivanković, M. (2013). Comparison of the properties of clay polymer nanocomposites prepared by montmorillonite modified by silane and by quaternary ammonium salts. *Applied Clay Science*, 85, 109-115.
- [99] Al-Ghouti, M. A., Da'ana, D. A. (2020). Guidelines for the use and interpretation of adsorption isotherm models: A review. *Journal of Hazardous Materials*, 393.
- [100] Solanki, P. ve Patel, A. (2019). Encapsulation of Aspirin into parent and functionalized MCM-41, in vitro release as well as kinetics, *J. Porous Mater*, 26(5), 1523-1532.
- [101] Neolakaa, Y.A.B., Darmokoesoemo, H., Adu, A.A., Lawa, Y., Naat, J., Riwud, A.A.P., Bui, M.F., Wila, E.C., Fahirah, M.A., Budiastant, T.A., Widyaningrum, B.A., Riwu, M., Kusuma, H.S. (2022). Study Of Mordenite Natural Zeolite Type Modified By Cu(II) Cation As An Oral Safe Drug Carrier For Ibuprofen And Meloxicam. *Journal of Molecular Liquids*, 352, 118734.
- [102] Das, S.K., Yuvaraja, K., Khanam, J., Nanda, A. (2015). Formulation Development And Statistical Optimization Of Ibuprofen-Loaded Polymethacrylate Microspheres Using Response Surface Methodology. *Chemical Engineering Research and Design*, 96, 1-14.

- [103] Odeku, O.A., Okunlola, A. Lamprecht, A. (2014). Formulation and In vitro Evaluation of Natural Gum-Based Microbeads for Delivery of Ibuprofen. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(10).

