



Grafen Oksit Katkılı Sentetik ve Doğal Polimer Tabanlı İlaç Taşıma Sistemlerinin Üretilmesi ve Karakterizasyonu

Fatma Nur DUVARCI¹, Mehmet Can ÇELİK², Muhammet Can YÜCE³, Şükran Melda ESKİTOROS-TOGAY^{4*}

^{1,2,3,4}Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Programı, 06010, Ankara

¹<https://orcid.org/0009-0004-5089-8741>

²<https://orcid.org/0009-0003-8725-8214>

³<https://orcid.org/0009-0004-4353-0826>

⁴<https://orcid.org/0000-0002-7473-8417>

*Sorumlu yazar: melda.togay@sbu.edu.tr

Araştırma Makalesi

Makale Tarihiçesi:

Geliş tarihi: 05.08.2024

Kabul tarihi: 17.11.2024

Online Yayınlanma: 12.03.2025

Anahtar Kelimeler:

Grafen oksit

Polikaprolakton

Kitosan

Film

İlaç taşıma sistemi

ÖZ

Son yıllarda, kullanılan ilaçların yarattığı yan etkileri ortadan kaldıracak ve terapötik etkiyi arttıracak yeni ilaç taşıma sistemlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Grafenin en iyi bilinen türevi olan grafen oksit (GO) katkılı polimerik nanokompozit filmler, kimyasal ve mekanik olarak kararlı olmaları, iyi biyoyumluluk göstermeleri ve yüksek antimikrobiyal potansiyel sunmaları sayesinde ilaç taşıma sistemlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Doğal, yarı kristalin katyonik bir polisakarit olan kitosan (CTS), doku mühendisliği ve ilaç taşıma sistemlerinde de yaygın uygulama alanı bulmuştur. Diğer yandan, biyolojik olarak parçalanabilen ve biyoyumlu yarı kristalin, doğrusal alifatik bir polyester olan polikaprolakton (PCL)'nin ise biyolojik olarak parçalanabilen ambalajlama, ilaç taşıma ve doku mühendisliği gibi alanlarda potansiyel uygulamaları mevcuttur. Bu çalışmada, öncelikle grafitten grafen oksit, modifiye Hummers yöntemi ile sentezlenmiştir. Daha sonra, CTS ve PCL polimerlerine sentezlenen GO eklenerek çözelti döküm yöntemi ile biyomalzemeler üretilmiştir. İlaç taşıma sistemi olarak değerlendirilecek olan bu biyomalzemelerin morfolojik ve fizikokimyasal özellikleri, atomik kuvvet mikroskobu (AFM), X ışını difraktometresi (XRD), Fourier transform kızılötesi spektroskopisi (FTIR) ve temas açısı analizleri ile karakterize edilmiştir. FTIR analiz sonuçlarında, saf polimerlerin ve GO'nun spesifik pikleri gözlenmiştir. AFM analizi ile yüzey pürüzlülükleri incelendiğinde saf PCL ve saf CTS filmlerine GO eklenmesiyle yüzey pürüzlülüklerinde artış gözlenmiştir. Üretilen filmlerin yüzey pürüzlülükleri karşılaştırıldığında, PCL'ye GO katılması ile yüzey pürüzlülüğü yaklaşık %124 oranında artmıştır. Temas açısı sonuçları karşılaştırıldığında ise GO'nun katılması ile PCL ve CTS polimer filmlerin temas açısı değerinde sırasıyla yaklaşık %9 ve %14 oranlarında düşme gözlenmiştir. Sonuç olarak, doğal ve sentetik polimerlere GO katılması ile elde edilen biyomalzemelerin ilaç taşıma sistemi olarak saf polimerlerden üretilen malzemelere göre daha avantajlı olacağı görülmüştür.

Fabrication and Characterization of Graphene Oxide Doped Synthetic and Natural Polymer Based Drug Delivery Systems

Research Article

Article History:

Received: 05.08.2024

Accepted: 17.11.2024

Published online: 12.03.2025

ABSTRACT

In recent years, studies on the development of new drug delivery systems that will eliminate the side effects of the drugs used and increase the therapeutic effect have accelerated. Graphene oxide (GO) doped polymeric nanocomposite films, the best-known derivative of graphene, are frequently

Keywords:

Graphene oxide
Polycaprolactone
Chitosan
Film
Drug delivery system

used in drug delivery systems due to their chemical and mechanical stability, good biocompatibility and high antimicrobial potential. Chitosan (CTS), a naturally semi-crystalline cationic polysaccharide, has also found widespread application in tissue engineering and drug delivery systems. On the other hand, polycaprolactone (PCL), a biodegradable and biocompatible semi-crystalline linear aliphatic polyester, has potential applications in biodegradable packaging, drug delivery and tissue engineering. In this study, graphene oxide was first synthesized from graphite by the modified Hummers method. Then, biomaterials were produced by solution casting method by adding synthesized GO to CTS and PCL polymers. The morphological and physicochemical properties of these biomaterials, which will be evaluated as drug delivery systems, were characterized by atomic force microscopy (AFM), X-ray diffraction (XRD), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and contact angle analysis. In the results of FTIR analysis, specific peaks of pure polymers and GO were observed. When surface roughness was examined by AFM analysis, an increase in surface roughness was observed with the addition of GO to pure PCL and pure CTS films. When the surface roughnesses of the produced films were compared, the surface roughness increased by approximately 124% with the addition of GO to PCL. When the results of contact angles were compared, it was observed that the contact angle values of PCL and CTS polymer films decreased by approximately 9% and 14%, respectively, with the addition of GO. As a result, it was seen that the biomaterials obtained by adding GO to natural and synthetic polymers would be more advantageous than the materials produced from pure polymers as a drug delivery system.

To Cite: Duvarcı FN., Çelik MC., Yüce MC., Eskitoros Togay ŞM. Grafen Oksit Katkılı Sentetik ve Doğal Polimer Tabanlı İlaç Taşıma Sistemlerinin Üretimi ve Karakterizasyonu. Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2025; 8(2): 519-532.

1. Giriş

Gelişmiş üretim teknikleri ve malzemeler ile yeni ilaç taşıma sistemlerinin geliştirilmesi, farmasötik alanda yapılan araştırmalarda büyük ilgi görmektedir. Bu yeni ilaç taşıma sistemleri, ilaç uygulamasının etkinliğini ve güvenliğini artırmada, hedefli/kontrollü ilaç salımını sağlamada ve terapötik ajanların yüksek biyoyararlanımını sunmada önemli bir rol oynamaktadır (Bulbul ve Oksuz, 2024).

Birçok faydalı ilaç, doğası gereği hidrofobik yapıdadır ve sulu bir ortamda çözünmesi zordur. Bu nedenle geleneksel taşıma stratejileri ile kullanılmaları için uygun bir farmasötik format elde etmek zorlaşmaktadır. Bu gibi zorlukların üstesinden gelmek amacıyla (Yang ve Pierstorff, 2012) yeni nesil sistemler arasında yer alan polimer bazlı ilaç taşıma sistemleri (Tian ve Liu, 2023) geliştirilmekte ve hastalıkların tedavisinde potansiyel çözümlerden biri olarak değerlendirilmektedir (Liu ve ark., 2022).

Polimer bazlı yeni nesil ilaç taşıma sistemlerinde, biyolojik olarak parçalanabilir ve emilebilir özelliklere sahip hem sentetik hem de doğal polimerler yaygın olarak kullanılmaktadır. Biyolojik olarak parçalanabilen ve biyolojik olarak emilebilen polimerler, hedef ilacın vücudun bölgelerine iletilmesi için güvenli bir çerçeve sağlayarak birçok yeni ilaç taşıma sistemi için iyi bir seçim olarak görülmektedir (Sung ve Kim, 2020). Polietilen glikol (PEG), polivinil pirolidon (PVP), polilaktik asit (PLA), polihidroksialkanoatlar (PHA), poli (l-glutamik asit), polikaprolakton (PCL), guar sakızı, kitin, kitosan (CTS), selüloz, jelatin vb. (Bari ve ark., 2016) yaygın olarak bu sistemlerde kullanılan sentetik ve doğal polimerler arasında bulunmaktadır.

Biyolojik olarak parçalanabilen ve toksik olmayan bir polimer olan PCL (Köroğlu ve ark., 2024), biyoyoumluluğu, kolay işlenebilirliği ve kalıcı bozunabilirliği sayesinde doku mühendisliği

uygulamalarında ve yara örtüsü malzemesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Eskitoros-Togay ve ark., 2024). Özellikle fizyolojik koşullarda ester bağlantılarının hidrolizi ile parçalanabilmesi ilaç taşıma sistemlerinde tercih edilme sebebi olmaktadır (Eskitoros-Togay ve ark., 2020-b). Bununla birlikte, PCL'nin zayıf mekanik özellikleri, düşük hidrofiliği (Eskitoros-Togay ve ark., 2020-a) ve düşük antibakteriyel aktiviteye sahip olması bu uygulamalarındaki kullanımını kısıtlamaktadır. Diğer yandan, kitosan (CTS), rastgele dağılmış β -(1-4)-bağlı D-glukozamin ve glikozit bağlantısıyla birleştirilmiş N-asetil-D-glukozamin birimlerinden oluşan kısmi deasetilasyonlu bir tür doğrusal biyopolimerdir. Bu doğal polimer, kitinin deasetilasyonundan elde edilir ve doğada en bol bulunan biyopolimerlerden biridir (Wani ve ark., 2023). İhmal edilebilir toksisitesi ve biyolojik olarak parçalanabilirliği sayesinde kitosan, ilaç endüstrisinde önemli bir uygulama alanı bulmuş (Hamedi ve ark., 2022) ve biyo-yapıştırıcılar, ilaç taşıma sistemleri, yara örtüleri, hemostatik ve sütürsüz cerrahi gibi çeşitli biyomedikal uygulamalarda da yaygın olarak kullanılmaktadır (Hamedi ve ark., 2022).

Mevcut birçok polimer bazlı ilaç taşıma sistemleri, ilacın uzun süreli kan dolaşımında kalması ve ilacın iyi çözünmesini sağlaması gibi bazı avantajlar göstermiş olsalar da sınırlı yükleme kapasitesi ve düşük derecede işlevselleştirme kabiliyetinden dolayı tümör bölgelerinde yüksek hedefli konsantrasyon ve etkinlik sağlayamayabilirler. Ayrıca yetersiz hücre tutunması ile anti-tümör ilacın terapötik etkinliği daha da azalmakta ve normal dokularda spesifik olmayan birikim gelişerek ciddi yan etkilere yol açmaktadırlar. Bu nedenle, anti-tümör ilaçlarının özel hücresel alımını artırma ve akıllı/kontrollü salımını gerçekleştirme yeteneğine sahip verimli polimer bazlı ilaç taşıma sistemlerinin geliştirilmesi önem kazanmaktadır. Bu kapsamda iyi bilinen yöntemlerden biri de nano taşıyıcıların (grafen ve grafen oksit (GO) vb.) polimer bazlı ilaç taşıma sistemlerine dahil edilmesidir (Liu ve ark., 2013).

Grafen bazlı malzemeler, biyoyumluluk özellikleri ve biyomoleküllerle işlevselleştirilme kolaylıkları nedeniyle polimer bazlı ilaç taşıma sistemlerinin geliştirilmesinde önemli bir role sahiptir (Oliveira ve ark., 2022). Grafen, altıgen bir kafes yapısında organize edilmiş, tek bir atom kalınlığında tabakalar oluşturan aromatik karbon atomlarının (sp^2 -bağlı)/kovalent bağlı bir tek katmanından oluşan iki boyutlu bir bileşiktir (Huang ve ark., 2012). İyi mekanik özelliklere, geniş yüzey alanına ve yüksek elektrik ve termal iletkenliklere sahiptir. Grafen oksit (GO) ve indirgenmiş grafen oksit (rGO) gibi daha hidrofilik olan, sulu veya polielektrolit çözeltilerde çözünmelerini ve dağılmalarını kolaylaştıran ve dolayısıyla kendi kendine birleşme özelliklerini geliştiren başka formlarda da bulunabilir (Oliveira ve ark., 2022).

Bunlar arasında grafenin en yaygın türevi olan grafen oksit (GO), biyomedikal alanda yoğun olarak araştırılan bir diğer malzemedir (Das ve Raj, 2024). GO, iki boyutlu tek atomlu karbon allotropudur (Olenych ve ark., 2016). Epoksi, hidroksil ve karboksil grupları gibi çok sayıda fonksiyonel grup içerir (Ghawanmeh ve ark., 2019). GO, geniş bir spesifik yüzey alanına ve π -konjuge bir yapıya sahiptir. Nano-yapraklarının bazal düzleminde ve kenarlarında reaktif fonksiyonel grupların varlığı, hedeflenen ilaç taşımada kullanım için parçacıkları kovalent olarak değiştirme fırsatı yaratırken, nano-tabaka yüzeyinde lokalize π -elektronların bolluğu, aromatik ilaçla π - π etkileşimlerini mümkün kılmaktadır (Mianehrow ve ark., 2015). Yapılan literatür araştırmalarında, GO'nun hedeflenen ilacın istenen

bölgeye taşınmasını sağlamak amacıyla ilaç taşıma sistemlerinde kullanıldığı görülmektedir (Yang ve ark., 2013). GO'nun kitosan ve PCL matrislerine eklenmesiyle polimerlerin özelliklerinin iyileştirildiği gösterilmiştir (Sahafnejad-Mohammadi ve ark., 2023). Ek olarak, GO'nun sahip olduğu bu özellikleri sayesinde ilaçların GO ile işlevselleştirilmesi, yapısal değişikliklere yol açarak bu ilaçların biyodağılımını ve yükleme kapasitesini arttırmakta ve vasküler dolaşım süresini uzatmaktadır. Böylece daha etkili bir taşıma olanağı sağlamış olur (Deb ve Vimala, 2018).

Bu bilgiler ışığında bu çalışmanın amacı; ilaç taşıma sistemi olarak kullanılabilir grafen oksit katkılı polikaprolakton ve kitosan (PCL/GO ve CTS/GO) nanokompozit malzemelerinin üretilmesi ve karakterizasyonun yapılmasıdır. Bu kapsamda öncelikle modifiye Hummers yöntemi ile grafitten grafen oksit sentezlenmiştir. Daha sonra yapılan ön çalışmalar ile belirlenen oranda GO'nun polimer matrislerine eklenmesi ve nanokompozit film malzemelerin üretilmesi gerçekleştirilmiştir.

2. Materyal ve Metot

2.1. Materyal

Tüm kimyasallar Sigma-Aldrich'ten (St. Louis, ABD) satın alınmıştır: polikaprolakton (PCL, molekül ağırlığı 80 kDa), kitosan (CTS, yüksek molekül ağırlığı, deasetilasyon derecesi >%75), kloroform (HPLC için uygun, \geq %99,9), N, N-dimetilformamid (DMF, HPLC için uygun, \geq %99,9), grafit tozu (G, <45 μ m partikül boyutu, \geq %99,9), potasyum permanganat (KMnO_4 , \geq %99), sülfürik asit (H_2SO_4 , ACS reaktifi, \geq %98), hidroklorik asit (HCl, ACS reaktifi, %37), hidrojen peroksit (H_2O_2 , ACS reaktifi, %30) ve ethanol (EtOH, ACS reaktifi, %70).

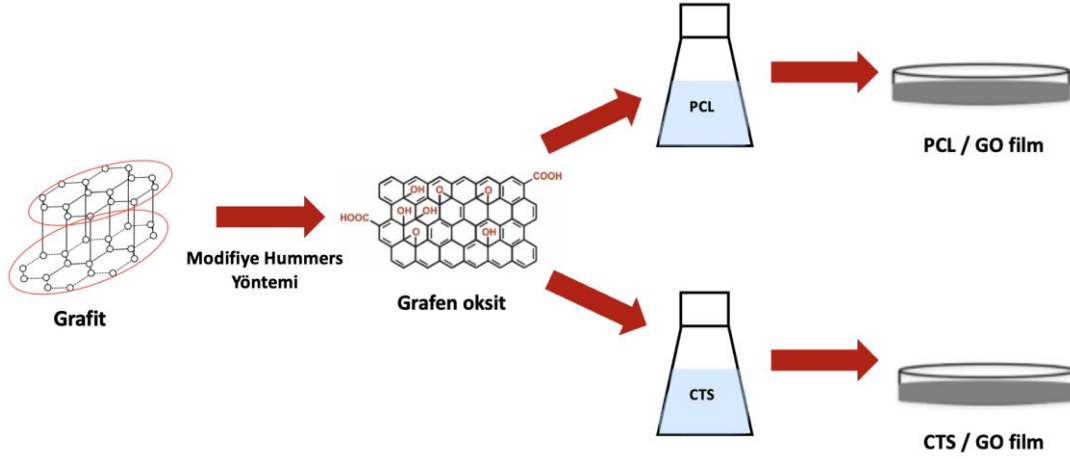
2.2. Grafen Oksit Sentezi

Grafen oksit, modifiye Hummers yöntemi ile sentezlenmiştir (Hummer ve Offeman, 1958; Eskitoros-Togay ve ark., 2023). 3 g grafit tozu, buzlu su banyosunda 70 mL H_2SO_4 içerisinde 2 saat karıştırıldıktan sonra 9 g KMnO_4 yavaş yavaş karışıma ilave edilmiştir. Daha sonra karışım sıcak su banyosu kullanılarak 40 °C'ye ısıtılmış ve 2 saat karıştırılmıştır. Karışım macun kıvamına gelince 400 mL deiyonize su yavaş yavaş ilave edilmiş ve 3 saat daha karıştırılmıştır. Daha sonra karışım, 30 dakika boyunca 90 °C'de karıştırılmıştır. Ardından oda sıcaklığına soğutulduktan sonra oksidasyonu durdurmak için karışıma 15 mL H_2O_2 ilave edilmiştir. Karışım, 7000 rpm'de 30 dakika santrifüjlenmiş ve üstündeki sıvı kısım dökülmüştür. Dipte kalan kısım ise, HCl ve deiyonize su ile yıkanarak pH'ı nötralize edilmiştir. Son olarak, GO, etüvde 55-60 °C' de 24 saat boyunca kurutulmuştur. GO sentezlenmesi ile yüzeyde oluşması beklenen hidroksil ve karboksil grupları X-Işını difraktometresi (XRD) analizi ile tespit edilmiştir.

2.3. İlaç Taşıma Sistemlerinin Üretilmesi

Saf polimer filmlerden ilk olarak polikaprolakton (PCL) filmi için PCL çözeltisi hazırlanırken ağırlıkça %5'lik PCL, 10 mL'lik kloroform içerisinde eklenmiş ve manyetik karıştırıcıda tamamen çözünene kadar

karıştırılmıştır (Eskitoros-Togay ve ark., 2023). Saf kitosan (CTS) filmi için kullanılacak çözelti ise %2'lik CTS olacak şekilde hacimce (1:9) oranında 10 mL'lik asetik asit ve damıtılmış su karışımında manyetik karıştırıcı kullanarak karıştırılmıştır. PCL/GO ve CTS/GO nanokompozit malzemelerin hazırlanmasında ise %1 oranında GO, ayrı ayrı PCL ve CTS çözeltilerine eklenmiş, önce en az 1 saat kadar ultrasonik karıştırıcıda ardından da manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır (Eskitoros-Togay ve ark., 2023; Eskitoros-Togay, 2024). Hazırlanan PCL, CTS, PCL/GO ve CTS/GO çözeltileri ayrı ayrı petri kaplarına dökülerek oda sıcaklığında 2 gün boyunca kurumaya bırakılmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Grafen oksit katkı polimer tabanlı filmlerin üretim şeması (Li ve ark., 2014)

2.4. Karakterizasyon Çalışmaları

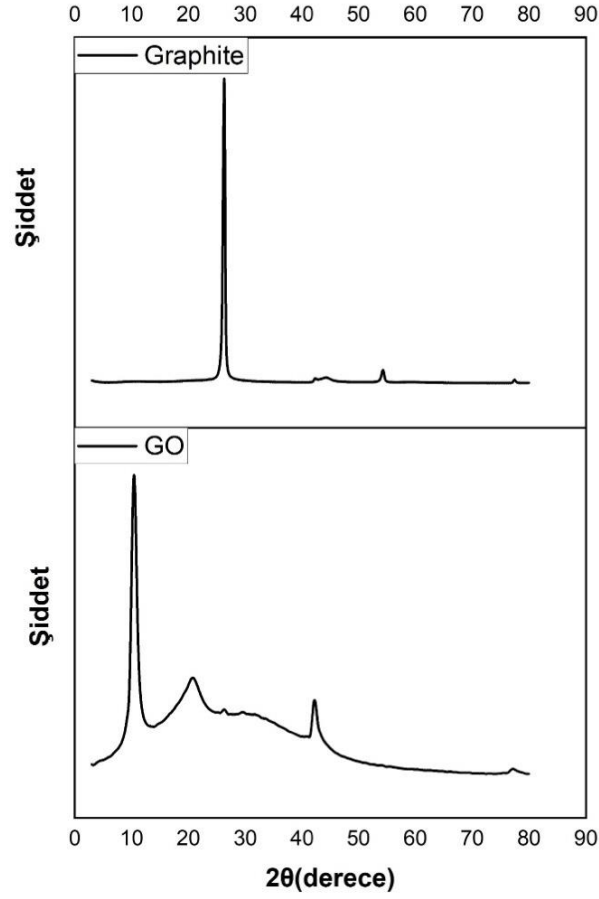
Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) analizi spektrumları, 4000-500 cm^{-1} aralığındaki dalga sayısı spektrumunda ve 4 cm^{-1} çözünürlükte Thermo Fisher Scientific, Inc., (Waltham, MA, ABD) marka Nicolet Avatar 370 Spektrometre cihazı ile çalışılarak elde edilmiştir. Kırınım desenleri, 25 °C'de, 2 θ açısı değeri 5 ile 80° aralığında, 40 kV ve 30 mA parametrelerinde, 1°/s tarama hızıyla APD 2000 PRO X-ışını difraktometre cihazı (GMR, USA) kullanılarak elde edilmiştir. Malzemenin ıslanabilirlik özelliği (yüzey hidrofiliği veya hidrofobikliği), 25 °C'de deiyonize su kullanılarak sessile drop metodu ile Krüss DSA 100 (Almanya) marka cihazda analiz edilmiştir. Yüzey topografisi, 25 °C'de, 0,5 Hz tarama hızında ve 25 x 25 μm^2 alanında XE-100 Park Systems Corp. (Suwon, Kore) marka atomik kuvvet mikroskobu (AFM) cihazı ile SmartScan programı kullanılarak elde edilmiştir.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Grafitten grafen oksit sentezi

Bu çalışmada ilk olarak grafit ve sentezlenen grafen oksit (GO), XRD analizi ile karakterize edilmiş ve Şekil 2'de grafit ve GO'ya ait kırınım desenleri verilmiştir. Grafit için karakteristik pik 2 θ =26,28°'de elde edilmiştir. Ancak oksidasyondan sonra bu pik kaybolmuş ve grafen oksit için 2 θ =10,38°'de yeni bir pik gözlemlenmiştir. Düzlemler arasındaki mesafe grafit ve grafen oksit için sırasıyla 0,337 nm ve 0,830 nm olarak bulunmuştur. Daha önceki bir çalışmada rapor edildiği üzere, grafit ve grafen oksit için

karakteristik pik değerleri sırasıyla 26,56° ve 10,24°'de elde edilmiş ve düzlemler arası mesafe sırasıyla 0,334 ve 0,800 nm olarak bulunmuştur (Ban ve ark., 2012).



Şekil 2. Grafit ve grafen oksidin XRD analiz sonucu

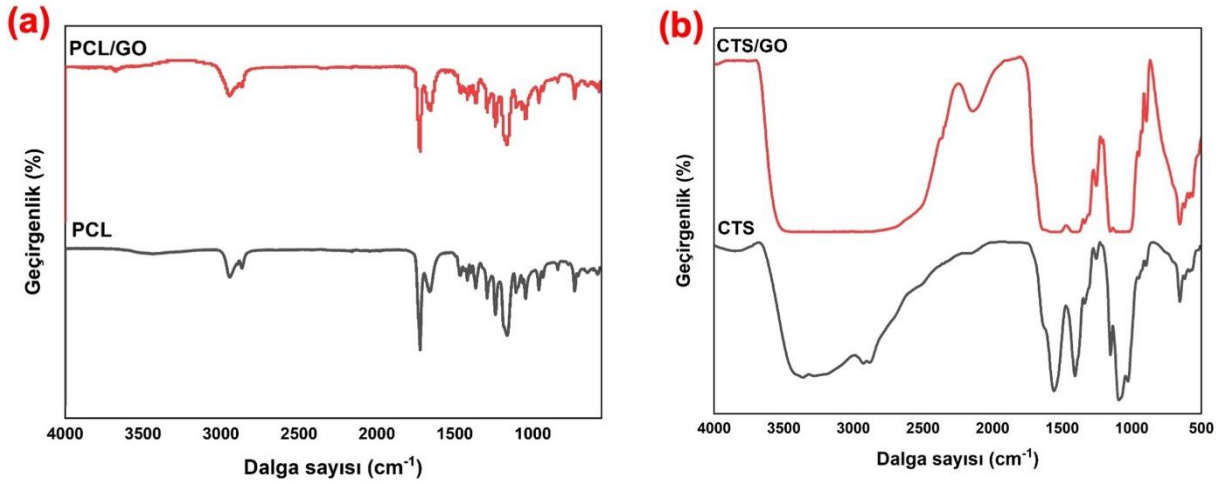
3.2. İlaç taşıma sistemlerinin üretilmesi ve karakterizasyon çalışmaları

İkinci adımda saf polimer ve GO katkılı polimer bazlı ilaç taşıma sistemleri üretilmiş ve karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir.

3.2.1. FTIR analizi

Saf ve GO katkılı sentetik ve doğal polimerlerden elde edilen ilaç taşıma sistemlerinin FTIR spektrumları Şekil 3'te verilmiştir. Şekil 3(a)'da yer alan PCL filminin FTIR spektrumunda, 1000-1100 cm^{-1} aralığındaki pik güçlü C-O gerilme titreşimini gösterirken, 2900-3000 cm^{-1} aralığındaki pik O-H gerilmesini tanımlamaktadır. 1700-1750 cm^{-1} 'deki karakteristik pik -COOH gerilme titreşimini gösterirken, 2850-2950 cm^{-1} arasındaki bantlar ise PCL'deki -CH₂ grubunun gerilme titreşimini göstermektedir (Eskitoros-Togay ve ark., 2020-a). Literatürde GO'nun karakteristik pikleri, 3410 cm^{-1} de O-H grubuna ait geniş bir pik, 1730 cm^{-1} de güçlü C=O piki, 1220 cm^{-1} de C-OH gerilmesi ve 1055 cm^{-1} de C=O germe piki dahil olmak üzere farklı oksijen işlevsellikleri ile ilişkilidir (Li ve ark., 2012). Grafitik alanlardan gelen C=C titreşimleri 1625 cm^{-1} de gözlenmektedir (Ordikhani ve ark., 2015).

PCL/GO filminin FTIR spektrumunda, 1700 cm^{-1} 'deki pik amid grubunun C=O gerilme titreşimi ve 1500 cm^{-1} 'deki pik ise GO'da bulunan (C=C) alken grubu gerilme titreşimi için atanmıştır. 1700 cm^{-1} 'de meydana gelen pik, PCL ve GO arasında fonksiyonel grup düzeyinde sinerjiye işaret etmektedir (Malik, 2022). Saf PCL'den kaynaklanan 1472 cm^{-1} (C-H bükülme) ve 732 cm^{-1} (CH_2 bükülme) dalga sayılarına denk gelen titreşim bantları PCL/GO filminin FTIR spektrumunda şiddet azalmasına uğradığı belirlenmiştir (Mindivan ve Göktaş, 2024). 1366 cm^{-1} (C-H) dalga sayısına ait bant şiddeti ise saf PCL filmi ile karşılaştırıldığında belirgin bir değişme gözlenmemiştir. Bu çalışmada tüm fonksiyonel gruplara ait FTIR bantları PCL ve GO yapısını doğrulamıştır.



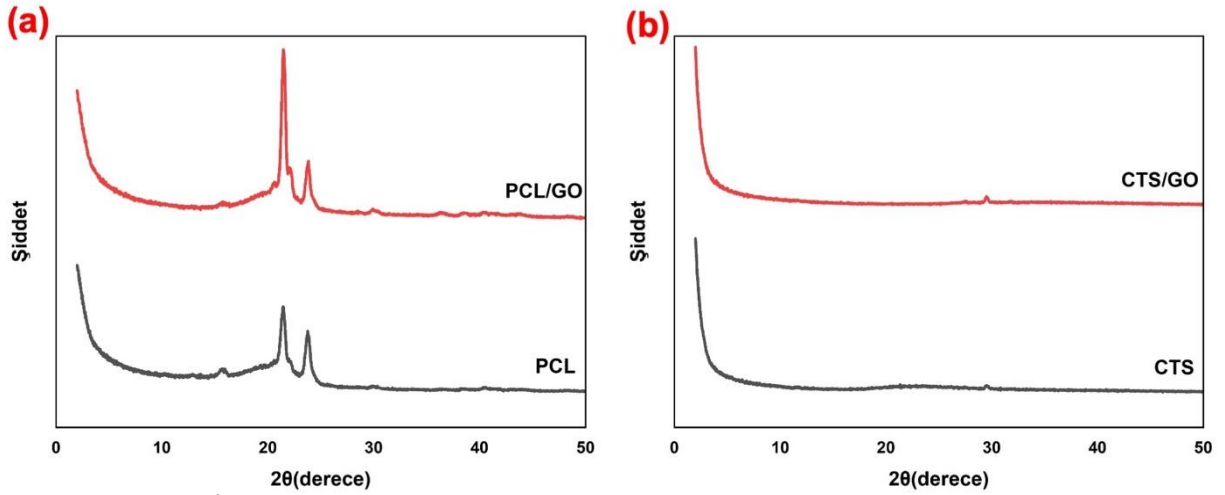
Şekil 3. İlaç taşıma sistemlerinin FTIR spektrumları (a) PCL ve PCL/GO, (b) CTS ve CTS/GO

Şekil 3(b) incelendiğinde saf kitosanın FTIR spektrumu yaklaşık 3450 cm^{-1} de hidroksil grubuna karşılık gelen geniş bir bant göstermektedir. 2900 cm^{-1} 'deki pik tipik C-H gerilme titreşimi iken, yaklaşık 1659 , 1567 ve 1320 cm^{-1} 'deki pikler sırasıyla amid I, II ve III'ün karakteristiğidir (Yuan ve ark., 2010; Han ve ark., 2011). CTS/GO ilaç taşıma sistemi için FTIR spektrumunda, $3400\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ aralığında -NH_2 ve -OH bağı, $2800\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$ aralığında C-H bağı, $1600\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$ aralığında -NH bağı, $1400\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ aralığında OH-CH bağı, $1300\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$ aralığında CH_2 ve CN bağları, $1100\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$ aralığında CO bağı, $1000\text{-}1100\text{ cm}^{-1}$ aralığında -C-O-C- bağı olduğu gözlemlenmiştir. CTS/GO filmi, saf CTS filminin FTIR spektrumuna kıyasla $1500\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$ aralığında CTS'nin N-H gerilme titreşimine ve GO'nun C=O gerilme titreşimine karşılık gelen piklerde önemli bir azalma göstermiştir. Dolayısıyla, FTIR spektrumları GO'nun CTS matrisine başarılı bir şekilde dahil edildiğini ortaya koymaktadır.

3.2.2. XRD analizi

Şekil 4'te, PCL, PCL/GO, CTS ve CTS/GO filmlerinin XRD sonuçları gösterilmektedir. Şekil 4(a) incelendiğinde PCL film için $2\theta=21,44^\circ$ ve $23,76^\circ$ 'de ve PCL/GO film için $2\theta=21,46^\circ$ ve $23,77^\circ$ 'de güçlü pikler gözlenmiştir. Bu pikler saf PCL'nin ortorombik kristal yapısına atfedilmektedir (Yu ve ark., 2012). İki filmin XRD sonuçları karşılaştırıldığında PCL'nin yarı kristal yapısını yansıtan 2θ değerlerinde benzer pikler gözlenmiştir. Malik'in (2022) çalışmasında, PCL filminin kristal düzenlilik

yapısını gösteren $2\theta=16^\circ$ ve 17° 'de iki geniş kırınım piki gözlenirken, PCL/GO nanokompoziti için $21,5^\circ$ ve 23° civarında keskin bir pik gözlenmiştir. GO'nun PCL'nin polimerik zincirleriyle etkileşimi nedeniyle, kırınım pikleri $21,5^\circ$ ve 24° gibi daha yüksek bölgelere doğru kaymıştır. Bu, GO ilavesinden sonra saf PCL filmine kıyasla daha düzenli bir yapı oluştuğunu doğrulamaktadır. Bu sonuçlar GO ilavesinin PCL'nin kristalinitesini doğrudan etkilediğini ve yarı kristal bir yapı gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca literatürde $2\theta=10,62^\circ$ 'de GO'nun karakteristik pikini (Rajitha ve Mohana, 2020), PCL/GO filmin XRD paterninde gözlenmemiş olması GO'nun PCL matrisinde homojen dağılımına atfedilmektedir (Castilla-Cortázar ve ark., 2019).



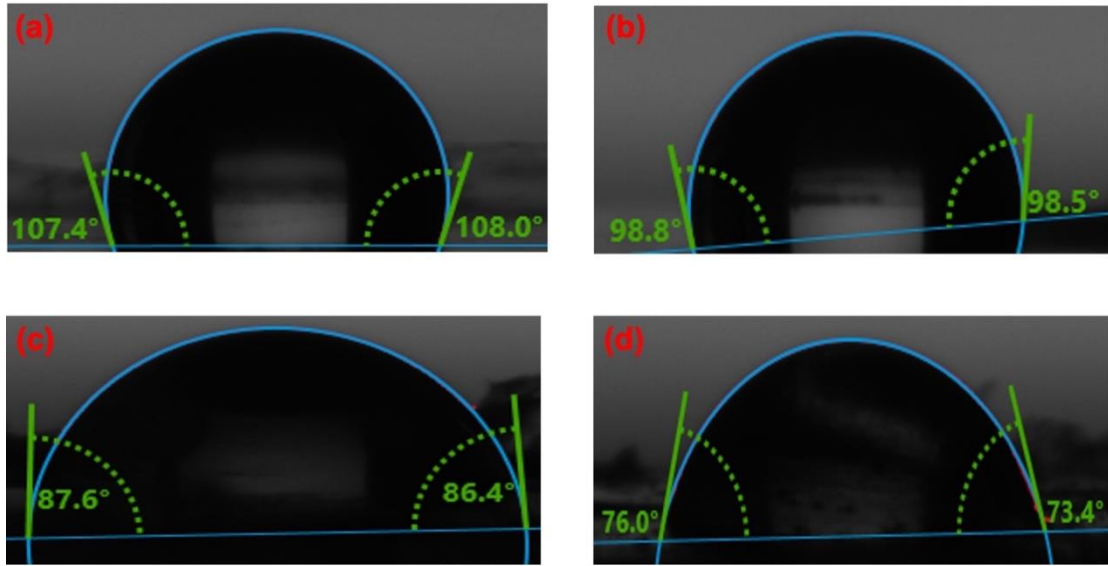
Şekil 4. İlaç taşıma sistemlerinin XRD sonuçları (a) PCL ve PCL/GO, (b) CTS ve CTS/GO

Diğer yandan, Şekil 4(b) ise kitosan filmde $2\theta=10,44^\circ$ 'de karakteristik bir pik ve $29,5^\circ$ 'de ise belirgin bir pik göstermiştir. Kitosana GO'nun eklenmesiyle kırınım açıları kitosana benzer şekilde $10,40^\circ$ küçük bir pik ve $29,5^\circ$ 'de ise daha belirgin bir pik olarak gözlenmiştir. Ayrıca $27,62^\circ$ 'de zayıf bir pik varlığı gözlenmiştir. Li ve ark. (2022), kitosanın XRD sonucunda $2\theta=9,7^\circ$ ve $20,8^\circ$ farklı kristal piklere sahip olduğunu belirtmişlerdir. Kompozit filmlerdeki kitosanın kimyasal yapısı artan grafen oksit içeriği ile neredeyse hiç değişmemektedir. Bu durum, kitosan ve grafen oksit arasında çok az kimyasal reaksiyon olduğunu, ancak esas olarak fiziksel etkileşim olduğunu göstermektedir (Han ve ark., 2011). Benzer şekilde, Kim ve ark. (2015), XRD analizi sonucunda kitosan/GO nanokompoziti için $26,61^\circ$ ve $29,50^\circ$ 'de pikler gözlemlenmiştir. Bu durum, CTS ve GO arasındaki güçlü etkileşimler ile CTS matrisinde GO tabakalarının pul pul dökülmesine neden olmuştur (Justin ve Chen, 2014). Böylece CTS/GO filmde GO nano tabakaları için hiçbir karakteristik pik tespit edilememiştir.

3.2.3. Temas açısı analizi

Bir malzemenin yüzeyinin suyla ıslanabilirliği, biyolojik yanıtın belirlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. PCL hidrofobik bir polimerdir; bu nedenle, PCL'ye GO'nun dahil edilmesi, yüzey pürüzlülüğündeki potansiyel değişiklikler ve yüzeydeki fonksiyonel grupların varlığı nedeniyle su ile temas açısında değişikliklere yol açabilir (Kim ve ark., 2015). Saf ve GO katkılı sentetik ve doğal

polimerlerden elde edilen ilaç taşıma sistemlerinin temas açısı değerleri Şekil 5'te verilmiştir. Saf PCL filmi için temas açısı değeri $107,7^\circ$ iken, GO'nun eklenmesiyle bu değer PCL/GO filmi için $98,3^\circ$ 'e düşerek hidrofobiklikten uzaklaşan bir yapı ortaya çıkmıştır. GO'nun su temas açısının $29,5^\circ$ olduğu bilinmektedir; dolayısıyla GO, bazal düzlemler bölgesinde yer alan hidroksil ve epoksi grupları ile nano tabakaların kenarlarında yer alan karboksilik gruplar nedeniyle hidrofilik bir yapıya sahiptir (Samanta ve ark., 2015). Polar gruplar yüzey enerjisinde artışa neden olarak polar bileşenlerin varlığı dipol-dipol ve dipol-indüklenmiş dipol etkileşimlerine neden olabilir. Bu durum da PCL matrisine dolgu maddelerinin eklenmesiyle ıslanabilirlikte bir artışa veya su temas açısında bir azalmaya yol açabilir (Oleyaei ve ark., 2016).



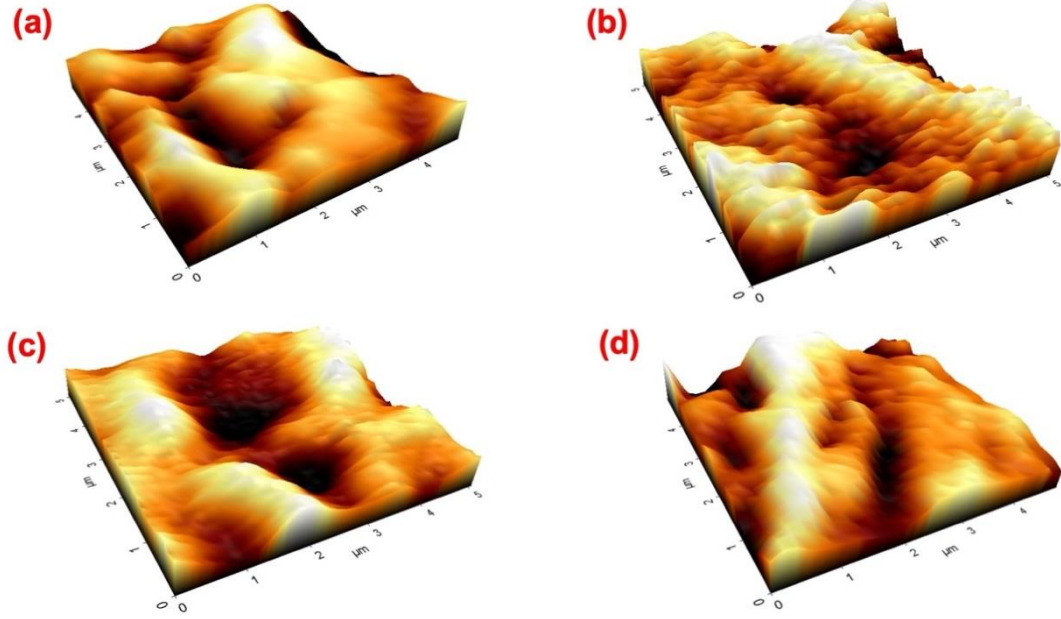
Şekil 5. İlaç taşıma sistemlerinin temas açı değerleri (a) PCL, (b) PCL/GO, (c) CTS ve (d) CTS/GO

Diğer yandan, kitosan ise hidrofilik bir polimerdir. Saf kitosan film için temas açısı değeri 87° olarak ölçülmüştür. Polimer matrisine GO eklenmesiyle, saf CTS polimer filmine kıyasla daha düşük temas açısı değeri ($74,7^\circ$) ölçülmüştür. Luo ve ark. (2014), saf kitosanın temas açısı değerinin $96,4^\circ$ olarak ölçüldüğünü ve bu yüksek değer kitosan zincirlerinin hidrofobikliğinden kaynaklandığını belirtmiştir. Sonuç olarak, polimer matrise eklenen GO ile saf CTS filmine kıyasla daha düşük temas açısı değerine sahip daha hidrofilik bir yapı elde edilmiştir.

3.2.4. AFM analizi

Yüzey pürüzlülüğü biyomedikal uygulamalarda önemli bir rol oynamaktadır çünkü malzemelerdeki daha pürüzlü yüzey; hücresel yapışmayı, farklılaşmayı ve çoğalmayı etkilemelidir. Yüzey pürüzlülüğünün artırılması, daha büyük pürüzsüz yüzeylere kıyasla malzemelerin yüzey alanını arttırmakta ve artan yüzey alanı hücre tutunmasını kuvvetlendirmektedir (Mazaheri ve ark., 2014). Şekil 6'da PCL, PCL/GO, CTS ve CTS/GO filmlerin ortalama pürüzlülük (Ra) parametreleri AFM topografik

görüntüleri kullanılarak ölçülmüştür. Ortalama pürüzlülük değerleri PCL için $20,2 \pm 5,2$ nm, PCL/GO için $45,2 \pm 1,2$ nm, CTS için $1,2 \pm 0,5$ nm ve CTS/GO için $1,6 \pm 0,7$ nm olarak bulunmuştur.



Şekil 6. İlaç taşıma sistemlerinin AFM sonuçları (a) PCL, (b) PCL/GO, (c) CTS ve (d) CTS/GO

Sentetik ve doğal polimerlerden elde edilen filmlerin Ra değerleri, GO eklenmiş filmlerin Ra değerlerinden düşüktür. Bu durum, GO tabakalarının eklenmesiyle PCL ve CTS yapısındaki değişime bağlanabilir. Özellikle PCL filminde GO eklenmesinden sonra pürüzlülük daha belirgin olarak yaklaşık %124 oranında artmıştır. Bala ve ark. (2018), polifenilen-eter-eter-sülfon membranlara GO nano tabakalarının eklenmesiyle benzer şekilde pürüzlülük değerlerinin de arttığını ifade etmiştir. Kumar ve ark. (2014) ise PCL/MWCNT nanokompozitlerinin saf PCL'ye kıyasla daha yüksek yüzey pürüzlülüğüne sahip olduğunu bildirmiştir. Bir başka çalışmada, Mazaheri ve ark. (2014), kitosan yapısına kattıkları GO içeriğini sıfırdan ağırlıkça %6'ya yükselttikçe, filmlerin yüzey pürüzlülüklerinin $1,6 \pm 0,1$ nm'den $17,5 \pm 2,9$ nm'ye önemli ölçüde arttığını belirtmiştir.

4. Sonuçlar

Bu çalışmada saf ve sentezlenen GO katkılı sentetik ve doğal polimerlerden ilaç taşıma sistemi olarak kullanılacak filmler (PCL, PCL/GO, CTS ve CTS/GO) çözelti döküm yöntemi ile başarılı bir şekilde elde edilmiştir. İlk adımda grafitten grafen oksit modifiye Hummers yöntemi ile sentezlenmiş ve XRD analizi ile karakterize edilmiştir. İkinci adımda ise saf ve sentezlenen GO katkılı sentetik ve doğal polimerlerden ilaç taşıma sistemi olarak kullanılacak filmler üretilmiştir. Son olarak, üretilen filmlerin FTIR, XRD, temas açısı ve AFM analizleri gerçekleştirilmiştir. FTIR spektrumları, PCL, CTS ve GO yapısını doğrulamış ve GO'nun PCL ve CTS matrislerine başarılı bir şekilde dahil edildiğini ortaya koymuştur. AFM analizi ile yüzey pürüzlülükleri incelendiğinde, PCL'ye GO katılması ile yüzey

pürüzlülüğü yaklaşık %124 oranında artarken CTS'ye GO eklenmesi yaklaşık %34 oranında bir artış gözlenmiştir. Yüksek yüzey pürüzlülüğü ile yüzey hücre tutunması için de olumlu bir sonuç oluşturacaktır. Temas açısı değerleri karşılaştırıldığında ise GO'nun katılması ile PCL ve CTS polimer filmlerin temas açısı değerinde düşme gözlenerek sırasıyla 98,7° ve 74,7° değerlerine ulaşılmıştır. Elde edilen sonuçlar ışığında, doğal ve sentetik polimerlere GO katılması ile elde edilen malzemelerin yüksek yüzey pürüzlülüğü, yüksek yüzey alanı, hücre tutunma kapasitesi, yüzey hidrofiliğinde artış sağlamasından dolayı ilaç taşıma sistemi olarak kullanılması daha elverişli olacaktır.

İlerleyen çalışmalarda, seçilen bir model etken madde yüklemesi yapılarak ilaç salım çalışmalarının simüle vücut sıvısı ortamında yapılması ve bu etken maddenin filmlerden salım kinetiğinin elde edilmesi planlanmaktadır. Bu çalışma, kullanılan polimerler ve sentezlenen grafen oksit ile farklı üretim yöntemleriyle elde edilen malzemelerin de karakterize edilmesinde gelecek çalışmalar için faydalı olacaktır.

Teşekkür

Bu çalışma, TÜBİTAK 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı tarafından 1919B012300046 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

Kaynakça

- Bala S., Nithya D., Doraisamy M. Exploring the effects of graphene oxide concentration on properties and antifouling performance of PEES/GO ultrafiltration membranes. *High Performance Polymers* 2018; 30(3): 375-383.
- Ban FY., Majid SR., Huang NM., Lim HN. Graphene oxide and its electrochemical performance. *International Journal of Electrochemical Science* 2012; 7(5): 4345-4351.
- Bari SS., Chatterjee A., Mishra S. Biodegradable polymer nanocomposites: An overview. *Polymer Reviews* 2016; 56(2): 287-328.
- Bulbul YE., Oksuz AU. Cold atmospheric plasma modified polycaprolactone solution prior to electrospinning: A novel approach for improving quercetin-loaded nanofiber drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics* 2024; 651: 123789.
- Castilla-Cortázar I., Vidaurre A., Marí B., Campillo-Fernández AJ. Morphology, crystallinity, and molecular weight of poly (ϵ -caprolactone)/graphene oxide hybrids. *Polymers* 2019; 11(7): 1099.

- Das PN., Raj KG. Chitosan coated graphene oxide incorporated sodium alginate hydrogel beads for the controlled release of amoxicillin. *International Journal of Biological Macromolecules* 2024; 254: 127837.
- Deb A., Vimala R. Natural and synthetic polymer for graphene oxide mediated anticancer drug delivery- A comparative study. *International Journal of Biological Macromolecules* 2018; 107: 2320-2333.
- Eskitoros-Togay ŞM. Effects of graphene oxide and silane-grafted graphene oxide on chitosan packaging nanocomposite films for bread preservation. *Journal of Polymer Science* 2024; 62(23): 5424-5433.
- Eskitoros-Togay ŞM., Bulbul YE., Çanga Oymak N., Dilsiz N. Development of poly (ϵ -caprolactone)-based composite packaging films incorporated nanofillers for enhanced strawberry quality. *Journal of Applied Polymer Science* 2023; 140(44): e54611.
- Eskitoros-Togay ŞM., Bulbul YE., Dilsiz N. Combination of nano-hydroxyapatite and curcumin in a biopolymer blend matrix: Characteristics and drug release performance of fibrous composite material systems. *International Journal of Pharmaceutics* 2020a; 590: 119933.
- Eskitoros-Togay ŞM., Bulbul YE., Dilsiz N. Controlled release of doxycycline within core/shell poly(ϵ -caprolactone)/poly(ethylene oxide) fibers via coaxial electrospinning. *Journal of Applied Polymer Science* 2020b; 137(42): 49273.
- Eskitoros-Togay ŞM., Yeşilyurt A., Çörtoğlu S. Silan ajanları ile modifiye edilmiş montmorillonit katkılı polimerik kompozit filmlerin üretilmesi ve karakterizasyonu. *Fırat Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi* 2024; 36(2): 695-704.
- Ghawanmeh AA., Ali GAM., Algarni H., Sarkar SM., Chong KF. Graphene oxide-based hydrogels as a nanocarrier for anticancer drug delivery. *Nano Research* 2019; 12: 973-990.
- Hamed H., Moradi S., Hudson SM., Tonelli AE., King MW. Chitosan based bioadhesives for biomedical applications: A review. *Carbohydrate Polymers* 2022; 282: 119100.
- Han D., Yan L., Chen W., Li W. Preparation of chitosan/graphene oxide composite film with enhanced mechanical strength in the wet state. *Carbohydrate Polymers* 2011; 83(2): 653-658.
- Huang X., Qi X., Boey F., Zhang H. Graphene-based composites. *Chemical Society Reviews* 2012; 41(2): 666-686.
- Hummers Jr WS., Offeman RE. Preparation of graphitic oxide. *Journal of the American Chemical Society* 1958; 80(6): 1339-1339.
- Justin R., Chen B. Characterisation and drug release performance of biodegradable chitosan-graphene oxide nanocomposites. *Carbohydrate Polymers* 2014; 103: 70-80.
- Kim DS., Dhand V., Rhee KY., Park SJ. Study on the effect of silanization and improvement in the tensile behavior of graphene-chitosan-composite. *Polymers* 2015; 7(3): 527-551.
- Köroğlu D., Eskitoros-Togay ŞM., Dilsiz N. Enhancing fresh strawberry preservation: Fabrication and characterization of electrospun fibers decorated with functionalized graphene oxide. *Journal of Applied Polymer Science* 2024; 141(39): e55995.

- Kumar S., Bose S., Chatterjee K. Amine-functionalized multiwall carbon nanotubes impart osteoinductive and bactericidal properties in poly(ϵ -caprolactone) composites. *RSC Advances* 2014; 4(37): 19086-19098.
- Li G., Fang H., Hu Y., Chen X., Chu Z., Yang Z. Construction of vinyl ester resins composite coatings via introducing silane-functionalized graphene oxide for enhancing comprehensive performance. *Composites Science and Technology* 2022; 228: 109670.
- Li J., Zeng X., Ren T., Van der Heide E. The preparation of graphene oxide and its derivatives and their application in bio-tribological systems. *Lubricants* 2014; 2(3): 137-161.
- Li Z., Chen F., Yuan L., Liu Y., Zhao Y., Chai Z., Shi W. Uranium (VI) adsorption on graphene oxide nanosheets from aqueous solutions. *Chemical Engineering Journal* 2012; 210: 539-546.
- Liu J., Cui L., Losic D. Graphene and graphene oxide as new nanocarriers for drug delivery applications. *Acta Biomaterialia* 2013; 9(12): 9243-9257.
- Liu Z., Wang K., Peng X., Zhang L. Chitosan-based drug delivery systems: Current strategic design and potential application in human hard tissue repair. *European Polymer Journal* 2022; 166: 110979.
- Luo Y., Pan X., Ling Y., Wang X., Sun R. Facile fabrication of chitosan active film with xylan via direct immersion. *Cellulose* 2014; 21: 1873-1883.
- Malik N. Thermally exfoliated graphene oxide reinforced polycaprolactone-based bactericidal nanocomposites for food packaging applications. *Materials Technology* 2022; 37(5): 345-354.
- Mazaheri M., Akhavan O., Simchi A. Flexible bactericidal graphene oxide–chitosan layers for stem cell proliferation. *Applied Surface Science* 2014; 301: 456-462.
- Mianehrow H., Moghadam MHM., Sharif F., Mazinani S. Graphene-oxide stabilization in electrolyte solutions using hydroxyethyl cellulose for drug delivery application. *International Journal of Pharmaceutics* 2015; 484(1-2): 276-282.
- Mindivan F., Gökteş M. Grafen türevleri dolgulu PCL kompozit filmlerin sentezi, yapısal özellikleri ve biyobozunurluğu. *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi* 2024; 30(7): 862-868.
- Olenych IB., Aksimentyeva OI., Monastyrskii LS., Horbenko YY., Partyka MV., Luchechko AP., Yarytska LI. Effect of graphene oxide on the properties of porous silicon. *Nanoscale Research Letters* 2016; 11(1): 43.
- Oleyaei SA., Zahedi Y., Ghanbarzadeh B., Moayedi AA. Modification of physicochemical and thermal properties of starch films by incorporation of TiO₂ nanoparticles. *International Journal of Biological Macromolecules* 2016; 89: 256-264.
- Oliveira AML., Machado M., Silva GA., Bitoque DB., Tavares Ferreira J., Pinto LA., Ferreira Q. Graphene oxide thin films with drug delivery function. *Nanomaterials* 2022; 12(7): 1149.
- Ordikhani F., Farani MR., Dehghani M., Tamjid E., Simchi A. Physicochemical and biological properties of electrodeposited graphene oxide/chitosan films with drug-eluting capacity. *Carbon* 2015; 84: 91-102.

- Rajitha K., Mohana KN. Application of modified graphene oxide–Polycaprolactone nanocomposite coating for corrosion control of mild steel in saline medium. *Materials Chemistry and Physics* 2020; 241: 122050.
- Sahafnejad-Mohammadi I., Rahmati S., Najmoddin N., Bodaghi M. Biomimetic polycaprolactone-graphene oxide composites for 3D printing bone scaffolds. *Macromolecular Materials and Engineering* 2023; 308: 2200558.
- Samanta S., Singh S., Sahoo RR. Simultaneous chemical reduction and surface functionalization of graphene oxide for efficient lubrication of steel–steel contact. *RSC Advances* 2015; 5(76): 61888-61899.
- Sung YK., Kim SW. Recent advances in polymeric drug delivery systems. *Biomaterials Research* 2020; 24(1): 12.
- Tian B., Liu J. Smart stimuli-responsive chitosan hydrogel for drug delivery: A review. *International Journal of Biological Macromolecules* 2023; 235: 123902.
- Wani SUD., Ali M., Mehdi S., Masoodi MH., Zargar MI., Shakeel F. A review on chitosan and alginate-based microcapsules: Mechanism and applications in drug delivery systems. *International Journal of Biological Macromolecules* 2023; 248: 125875.
- Yang K., Feng L., Shi X., Liu Z. Nano-graphene in biomedicine: Theranostic applications. *Chemical Society Reviews* 2013; 42: 530-547.
- Yang WW., Pierstorff E. Reservoir-based polymer drug delivery systems. *Journal of Laboratory Automation* 2012; 17(1): 50-58.
- Yuan Q., Shah J., Hein S., Misra RDK. Controlled and extended drug release behavior of chitosan-based nanoparticle carrier. *Acta Biomaterialia* 2010; 6(3): 1140-1148.
- Yu T., Wang GS., Liu L., Wang P., Wei ZY., Qi M. Synthesis of PCL/graphene oxide composites by in situ polymerization. *Advanced Materials Research* 2012; 518-523: 837-840.