



T.C.  
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KONTROLLÜ İLAÇ SALINIMI YAPAN,  
LÜMİNESANS ÖZELLİKLİ  $M_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41  
(M:Ca<sup>2+</sup>, Sr<sup>2+</sup>, Ba<sup>2+</sup>) NANOYAPILARIN SENTEZİ**

**Ali İhsan KARAÇOLAK**

**BURDUR, 2018**

T.C.  
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KONTROLLÜ İLAÇ SALINIMI YAPAN,  
LÜMİNESANS ÖZELLİKLİ  $M_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41  
(M:Ca<sup>2+</sup>, Sr<sup>2+</sup>, Ba<sup>2+</sup>) NANOYAPILARIN SENTEZİ**

**Ali İhsan KARAÇOLAK**

**Danışman: Doç. Dr. Fatih Mehmet EMEN**

**BURDUR, 2018**

## YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU

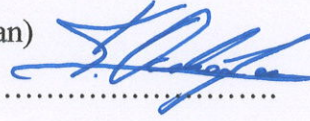
Ali İhsan KARAÇOLAK tarafından Doç. Dr. Fatih Mehmet EMEN yönetiminde hazırlanan “Kontrollü İlaç Salınımı Yapan, Lüminesans Özellikli  $M_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41 ( $M:Ca^{2+}, Sr^{2+}, Ba^{2+}$ ) Nanoyapıların Sentezi” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29/06/2018

**Prof. Dr. Kasım OCAKOĞLU**

(Başkan)

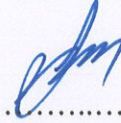
Mersin Üniversitesi.....



**Doç. Dr. Fatih Mehmet EMEN**

(Jüri Üyesi)


Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi.....



**Doç. Dr. Halil Zeki GÖK**

(Jüri Üyesi)

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi .....



### ONAY

Bu Tez, Enstitü Yönetim Kurulu'nun \_\_\_\_\_ Tarih ve \_\_\_\_\_ Sayılı Kararı ile Kabul Edilmiştir.

**Doç. Dr. Ayşe Gül MUTLU GÜLMEMİŞ**

Müdür  
Fen Bilimleri Enstitüsü

## ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “**Kontrollü İlaç Salınımı Yapan, Lüminesans Özellikli  $M_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41 ( $M:Ca^{2+}, Sr^{2+}, Ba^{2+}$ ) Nanoyapıların Sentezi**” başlıklı bu tezin;

- Kendi çalışmam olduğunu,
- Sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi,
- Bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi,
- Kullandığım verilerde değişiklik yapmadığımı,
- Tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı,
- Bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı,

bildirir, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

29/06/2018

Ali İhsan KARAÇOLAK

## TEŞEKKÜR

Bu araştırma için beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları bilgi ve tecrübesi ile aşmamda yardımcı olan değerli Danışman Hocam Doç. Dr. Fatih Mehmet EMEN'e teşekkürlerimi sunarım. Deneysel çalışmalarımı yapmam için laboratuvarlarını bana açan ve araştırmalarımında hiçbir yardımı esirgemeyen değerli hocalarım Dr. Öğr. Üy. Ruken Esra DEMİRDÖĞEN'e, Prof. Dr. İsmail KAYAĞİL ve bölüm imkanlarından faydalanmamızı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Erdal KENDÜZLER'e ve onun şahsında kimya bölümü öğretim üyelerine teşekkür ederim.

SEM-EDX çalışmalarının gerçekleştirilmesinde Prof. Dr. Kasım OCAKOĞLU'na, PL ve DTA/TG analizleri ve süperkritik sistemlerle ilgili paylaşımları için Doç. Dr. Göktürk AVŞAR'a, XRD ve FT-IR çalışmalarında Uzm. Mahmut DOĞANTÜRK'e, XRD indisleme çalışmalarındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Nurettin KÖRÖZLÜ'ne, BET yüzey analizlerinin değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Fatma TOMUL'a ve kaynakça araştırmalarımında yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üy. Aslıhan CESUR TURGUT'a teşekkür ederim.

Araştırmalarım sırasında yardımlarını gördüğüm laboratuvar arkadaşlarım Derya KILIÇ ve Zeynep YILDIRIM'a teşekkür ederim.

2017-YL-0472 No'lu Proje ile tezimi maddi olarak destekleyen Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Çalışmaya 116Z402 numaralı (Kontrollü salınım yapan Bortezomib yüklü luminesans özelliği taşıyan  $\text{MMoO}_4:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 (M:Ca<sup>2+</sup>, Sr<sup>2+</sup>, Ba<sup>2+</sup>) nanoyapıların Sentezi) isimli proje ile maddi destek sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'a teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın her aşamasında beni her anlamda destekleyen annem Süheyla KARAÇOLAK'a, babam Kazım KARAÇOLAK'a ve kardeşim Selim KARAÇOLAK'a sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Haziran, 2018

Ali İhsan KARAÇOLAK

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ŞEKİL DİZİNİ.....	iv
ÇİZELGEDİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	x
SUMMARY .....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. İlaç Salınımı .....	3
2.1.1. İlaç Salınım Sistemleri (DDS).....	4
2.1.1.1. Hızlı salınım yapan sistemler .....	5
2.1.1.2. Modifiye Edilmiş Salınım Yapan Sistemler .....	5
2.1.1.3. Geciktirilmiş Salınım Yapan Sistemler.....	5
2.1.1.4. Salınım Süresi Geciktirilmiş Sistemler .....	6
2.1.1.5. Sürdürülebilir Salınım.....	6
2.1.1.6. Kontrollü Salınım.....	6
Kontrollü İlaç Salınımının Avantajları.....	8
Kontrollü İlaç Salınımının Dezavantajları .....	9
2.2. İlaç Salınım Kinetik Modelleri .....	9
2.2.1. Sık Kullanılan Salınım Kinetiği Modelleri.....	10
2.3. Yeni İlaç Taşıma Sistemleri.....	12
2.3.1. Nanomalzemeler .....	13
2.3.2. Polimerik Nanopartiküller.....	13
2.3.3. Dendrimer Nanotaşıyıcılar .....	14
2.3.4. Lipozomlar .....	14
2.3.5. Katı Lipitlere Dayalı Nanopartiküller .....	15
2.3.6. Mikroemülsiyonlar ve Nanoemülsiyonlar.....	16
2.3.7. Karbon Nanomalzemeler .....	16
2.3.8. Silika Malzemeler .....	17
2.4. Gözenekli Malzemeler .....	18
2.4.1. Mikrogözenekli Malzemeler .....	18
2.4.2. Mezogözenekli malzemeler .....	18
2.4.3. Mezogözenekli malzemeler .....	18
2.5. Nanopartikül Hazırlama Yöntemleri .....	22
2.6. Süper Akışkanlar .....	24
2.6.1. Süperkritik Akışkanların Hızlı Genleşmesi .....	27
2.6.2. Süperkritik Akışkan Olarak Karbondioksit.....	27
2.7. Mezogözenekli Silikat Yapılarının Lüminesans Malzemelerle Modifikasyonu .....	31
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	36
3.1. Materyal.....	36
3.2. Aletler ve Cihazlar.....	36
3.3. Yöntem .....	36
3.3.1. MCM-41 Sentezi.....	36

3.3.2. $M_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41 ( $M^{2+}:Ca^{2+},Sr^{2+},Ba^{2+}$ ) nanoyapılarının hazırlanması	36
3.3.3. İlaç yüklü nanoyapıların elde edilmesi	37
3.3.4. İlaç Yükleme Verimi	38
3.3.5. <i>In vitro</i> salınım çalışmaları	38
3.3.6. Yapı aydınlatma çalışmaları	39
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	40
4.1. Hazırlanan Nanoyapıların FT-IR Sonuçları	40
4.2. Hazırlanan Nanoyapıların XRD Sonuçları	43
4.3. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM-EDX) Sonuçları	50
4.4. Fotolüminesans çalışmaları	57
4.5. Azot Adsorpsiyon/Desorpsiyon Çalışmaları (BET, BJH)	59
4.6. İlaç Yükleme / Salınım Çalışmaları	66
4.6.1. İbuprofen Yükleme Çalışmaları	66
4.6.2. <i>In vitro</i> İbuprofen Salınım Çalışmaları ve Salınım Kinetikleri	71
4.6.3. Bortezomib Yükleme Çalışmaları	78
4.6.4. <i>In vitro</i> Bortezomib Salınım Çalışmaları ve Salınım Kinetikleri	82
5. SONUÇ	89
KAYNAKLAR	92
EKLER	107
ÖZGEÇMİŞ	111

## ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Erkeklerde en sık görülen kanser türlerinin toplam sayısı ve yüzde dağılımı .....	1
Şekil 1.2. Kadınlarda en sık görülen kanser türlerinin toplam sayısı ve yüzde dağılımı .....	2
Şekil 2.1. MCM-4S ailesinin üyeleri a) MCM-41 b) MCM-48 c) MCM-50 (Gibson, 2014) .....	19
Şekil 2.2. MCM-41'in sentez mekanizması .....	20
Şekil 2.3. Süperkritik akışkanların faz diyagramı .....	25
Şekil 2.4. Süperkritik akışkanların iki fazlı sistemden homojen tek fazlı sisteme geçişi fotoğraf görüntüsü .....	26
Şekil 2.5. Karbondioksitin faz diyagramı (Avşar 2008) .....	28
Şekil 2.6. scCO <sub>2</sub> destekli elektropüskürtme düzeneğinin şeması (1. CO <sub>2</sub> silindiri ve şırınga pompa, 2. Isıtma ceket ve sıcaklık monitörü, 3. Tepkime kabı, şırınga pompa, 4. İlaç+Polimer çözeltisi, 5. Yüksek voltaj kaynağı, 6. Nozzle, 7. Çözelti jeti, 8. Nanopartikül toplayıcı).....	29
Şekil 2.7. Aspirin ve İbuprofen açık yapıları .....	32
Şekil 2.8. Bortezomib açık yapısı.....	33
Şekil 3.1. M <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 (M:Ca <sup>2+</sup> , Sr <sup>2+</sup> , Ba <sup>2+</sup> ) nanoyapılarının sentez süreci ....	37
Şekil 3.2. Süperkritik CO <sub>2</sub> sistemine ait bir görüntü.....	38
Şekil 4.1. MCM-41'in FT-IR spektrumu .....	40
Şekil 4.2. Ca <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 FT-IR spektrumu .....	41
Şekil 4.3. Sr <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 spektrumu .....	42
Şekil 4.4. Ba <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 FT-IR spektrumu .....	42
Şekil 4.5. Mezogözenekli MCM-41'in XRD toz deseni.....	43
Şekil 4.6. Mezogözenekli MCM-41'in düşük açı XRD toz deseni.....	43
Şekil 4.7. Ca <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 nanoyapısının teorik ve deneysel XRD toz desenleri	45
Şekil 4.8. Ca <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 nanoyapısının düşük açı XRD toz deseni .....	46
Şekil 4.9. Sr <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 nanoyapısının teorik ve deneysel XRD toz desenleri.	47
Şekil 4.10. Sr <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 nanoyapısının düşük açı XRD toz deseni .....	48
Şekil 4.11. Ba <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 nanoyapısının XRD toz deseni .....	49
Şekil 4.12. Ba <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 nanoyapısının düşük açı XRD toz deseni .....	50



<b>Şekil 4.13.</b> MCM-41'in SEM görüntüleri .....	51
<b>Şekil 4.14.</b> MCM-41'in EDX spektrumu .....	51
<b>Şekil 4.15.</b> Ca <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 nanoyapısının SEM görüntüleri .....	52
<b>Şekil 4.16.</b> Ca <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 nanoyapısının EDX spektrumu.....	53
<b>Şekil 4.17.</b> Sr <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 nanoyapısının SEM görüntüleri.....	54
<b>Şekil 4.18.</b> Sr <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 nanoyapısının EDX spektrumu.....	55
<b>Şekil 4.19.</b> Ba <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 nanoyapısının SEM görüntüleri .....	56
<b>Şekil 4.20.</b> Ba <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 nanoyapısının EDX spektrumu.....	57
<b>Şekil 4.21.</b> Ca <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 nanoyapısının uyarma ve ışımaya spektrumu.....	58
<b>Şekil 4.22.</b> Sr <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 nanoyapısının uyarma ve ışımaya spektrumu .....	58
<b>Şekil 4.23.</b> Ba <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 nanoyapısının uyarma ve ışımaya spektrumu.....	59
<b>Şekil 4.24.</b> IUPAC adsorpsiyon izotermi.....	60
<b>Şekil 4.25.</b> MCM-41'in azot adsorpsiyon (siyah) desorpsiyon (kırmızı) izotermi .....	61
<b>Şekil 4.26.</b> MCM-41-ibu'nun azot adsorpsiyon (siyah) desorpsiyon (kırmızı) izotermi .	62
<b>Şekil 4.27.</b> Ca <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41'in azot adsorpsiyon (siyah) desorpsiyon (kırmızı) izotermi.....	62
<b>Şekil 4.28.</b> Ca <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41-ibu'nun azot adsorpsiyon (siyah) desorpsiyon (kırmızı) izotermi.....	63
<b>Şekil 4.29.</b> Sr <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41'in azot adsorpsiyon (siyah) desorpsiyon (kırmızı) izotermi.....	63
<b>Şekil 4.30.</b> Sr <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41-ibu'nun azot adsorpsiyon (siyah) desorpsiyon (kırmızı) izotermi.....	64
<b>Şekil 4.31.</b> Ba <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41'in azot adsorpsiyon (siyah) desorpsiyon (kırmızı) izotermi.....	64
<b>Şekil 4.32.</b> Ba <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41-ibu'nun azot adsorpsiyon (siyah) desorpsiyon (kırmızı) izotermi.....	65
<b>Şekil 4.33.</b> İbuprofen, MCM-41 ve MCM-41-ibu'nun FT-IR spektrumları .....	67
<b>Şekil 4.34.</b> İbuprofen, Ca <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 ve Ca <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41-ibu'nun FT-IR spektrumları .....	67
<b>Şekil 4.35.</b> İbuprofen, Sr <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 ve Sr <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41-ibu'nun FT-IR spektrumları .....	68
<b>Şekil 4.36.</b> İbuprofen, Ba <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41 ve Ba <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> -MCM-41-ibu'nun FT-IR spektrumları .....	68
<b>Şekil 4.37.</b> MCM-41 ve MCM-41-ibu'nun TG eğrileri .....	69

<b>Şekil 4.38.</b> $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 ve $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41-ibu'nun TG eğrileri ...	69
<b>Şekil 4.39.</b> $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 ve $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41-ibu'nun TG eğrileri .....	70
<b>Şekil 4.40.</b> $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 ve $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41-ibu'nun TG eğrileri ...	70
<b>Şekil 4.41.</b> İbuprofenin PBS çözeltisinde nanomalzemelerden salınımı (pH 7.4; 37 °C)...	71
<b>Şekil 4.42.</b> MCM-41-ibu'nun çeşitli kinetik modellere uyarlanmış ilaç salınım eğrileri a) Sıfıncı mertebe; b) Birinci mertebe; c) Higuchi modeli; d) Hixon-Crowell modeli; e) Korsmeyer-Peppas modeli .....	74
<b>Şekil 4.43.</b> $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41-ibu'nun çeşitli kinetik modellere uyarlanmış ilaç salınım eğrileri a) Sıfıncı mertebe; b) Birinci mertebe; c) Higuchi modeli; d) Hixon-Crowell modeli; e) Korsmeyer-Peppas modeli .....	75
<b>Şekil 4.44.</b> $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41-ibu'nun çeşitli kinetik modellere uyarlanmış ilaç salınım eğrileri a) Sıfıncı mertebe; b) Birinci mertebe; c) Higuchi modeli; d) Hixon-Crowell modeli; e) Korsmeyer-Peppas modeli .....	76
<b>Şekil 4.45.</b> $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41-ibu'nun çeşitli kinetik modellere uyarlanmış ilaç salınım eğrileri a) Sıfıncı mertebe; b) Birinci mertebe; c) Higuchi modeli; d) Hixon-Crowell modeli; e) Korsmeyer-Peppas modeli .....	77
<b>Şekil 4.46.</b> Bortezomib, MCM-41 ve MCM-41-Btz'nin FT-IR spektrumları .....	78
<b>Şekil 4.47.</b> Bortezomib, $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 ve $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41-Btz'nin FT-IR spektrumları .....	79
<b>Şekil 4.48.</b> Bortezomib, $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 ve $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41-Btz'nin FT-IR spektrumları .....	79
<b>Şekil 4.49.</b> Bortezomib, $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 ve $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41-Btz'nin FT-IR spektrumları .....	80
<b>Şekil 4.50.</b> MCM-41 ve MCM-41-Btz'nin TG eğrileri.....	80
<b>Şekil 4.51.</b> $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 ve $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41-Btz'nin TG eğrileri ....	81
<b>Şekil 4.52.</b> $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 ve $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41-Btz'nin TG eğrileri.....	81
<b>Şekil 4.53.</b> $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 ve $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41-Btz'nin TG eğrileri ....	82
<b>Şekil 4.54.</b> Bortezomibin PBS çözeltisinde nanomalzemelerden salınımı (pH=7.4; 37 °C) .....	83
<b>Şekil 4.55.</b> MCM-41-Btz'nin çeşitli kinetik modellere uyarlanmış ilaç salınım verileri a) Sıfıncı mertebe; b) Birinci mertebe; c) Higuchi modeli; d) Hixon-Crowell modeli; e) Korsmeyer-Peppas modeli .....	84

- Şekil 4.56.**  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41-Btz'nin çeşitli kinetik modellere uyarlanmış ilaç salınım verileri a) Sıfırıncı mertebe; b) Birinci mertebe; c) Higuchi modeli; d) Hixon-Crowell modeli; e) Korsmeyer-Peppas modeli ..... 85
- Şekil 4.57.**  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41-Btz'nin çeşitli kinetik modellere uyarlanmış ilaç salınım verileri a) Sıfırıncı mertebe; b) Birinci mertebe; c) Higuchi modeli; d) Hixon-Crowell modeli; e) Korsmeyer-Peppas modeli ..... 86
- Şekil 4.58.**  $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41-Btz'nin çeşitli kinetik modellere uyarlanmış ilaç salınım verileri a) Sıfırıncı mertebe; b) Birinci mertebe; c) Higuchi modeli; d) Hixon-Crowell modeli; e) Korsmeyer-Peppas modeli ..... 87

## ÇİZELGE DİZİNİ

	Sayfa
<b>Tablo 2.1.</b> Bazı sperkritik akışkanların kritik değerleri ve özellikleri.....	26
<b>Tablo 2.2.</b> Bazı maddelerin Fiziksel parametreleri.....	27
<b>Tablo 3.1.</b> PBS(fosfat tampon) için gerekli kimyasallar.....	39
<b>Tablo 4.1.</b> Adsorpsiyon/desorpsiyon ölçümlerinden elde edilen morfolojik parametreler...	65
<b>Tablo 4.2.</b> Farklı ajanlara sahip polimerik matrislerden aktif ajanın salınım modellerinin yorumlanması (Peppas,1985).....	73

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>A</b>	: Absorbans
<b>BET</b>	: Azot Absorpsiyon Desorpsiyon
<b>DDS</b>	: İlaç Salınım Sistemleri
<b>EDX</b>	: Enerji Dispersif X-ışını Kırınımı
<b>FT-IR</b>	: Fourier Dönüşüm İnfraret Spektroskopisi
<b>I</b>	: Şiddet
<b>MIC</b>	: Minimal Etkin Derişim
<b>MTC</b>	: Minimal Toksik Derişim
<b>scCO<sub>2</sub></b>	: Süperkritik Karbondioksit
<b>SEM</b>	: Taramalı Elektron Mikroskobu
<b>SFE</b>	: Süperkritik Sıvı Ekstraksiyonu
<b>XRD</b>	: X-ışınları Kırınımı

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

**Kontrollü İlaç Salınımı Yapan, Luminesans Özellikli  $M_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41  
(M:  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$ ) Nanoyapıların Sentezi**

**Ali İhsan KARAÇOLAK**

**Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı**

**Danışman: Doç. Dr. Fatih Mehmet EMEN**

**Haziran, 2018**

Bortezomib ((1R)-3-metil-1-((2S)-3-fenil-2-[(pirazin-2-ilkarbonil) amino] propanoil) amino) bütül] boronik asit) multiple miyeloma ve mantle hücreli lenfomanın klinik tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (US FDA) tarafından onaylanan ilk Proteozom inhibitör ilacıdır. NF-kB aktivasyonunu bloke edip çeşitli tümör hücrelerinde apoptozu geliştirir ve göğüs kanseri de dâhil olmak üzere pek çok tümör modelinde nF-kB'ye bağlı kemo ve radyodirenci azaltır. Ancak sudaki çözünürlüğü düşük olduğu için biyoalınabilirliği kısıtlıdır ve konvansiyonel kemoterapide kararsızlık göstermektedir. İbuprofen ateş düşürücü, anti-inflamatuar ve ağrı kesici olarak kullanılan bir ilaçtır. Ateş düşürücü etkisi, ilaç içildikten 1 saat sonra başlar ve 2 ila 4 saate kadar devam eder. Bu nedenle yeni ve verimli taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Mezogözenekli silika yapıları kontrollü ilaç salınım sistemleri olarak çalışılmaktadır. Bu malzemelerin modifiye edilerek luminesans özellik kazandırılması ilaç salınımının izlenebilirliği açısından önemlidir ve bu konuda az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak molibdatlarla modifiye edilmiş mezogözenekli MCM-41 yapısına rastlanmamıştır. Çalışmamızda, yeni, mezogözenekli  $M_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41 (M:  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$ ) nanoyapıları hazırlanmış ve bunlara süper kritik karbondioksit ( $sC-CO_2$ ) ortamında İbuprofen ve Bortezomib yüklenmiştir. Hazırlanan nanoyapıların karakterizasyonlarında XRD ve FT-IR, tanecik boyutu ve morfolojilerinin incelenmesinde SEM, elementel analizlerde EDX, nanoyapıların termal kararlılıkları ve ilaç yüklenmesi DTA/TG teknikleriyle, ilaç salınımı UV-Vis spektrometresiyle, gözenek hacimleri BET analizleriyle ve luminesans özellikleri ve salınım süreci ise fotoluminesans spektrometresiyle incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Bortezomib, İbuprofen, kontrollü ilaç salınımı, nanoyapılar, MCM-41, luminesans

Hazırlanan bu Yüksek Lisans tezi TÜBİTAK tarafından 116Z402 proje numarası ve Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi BAP Koordinatörlüğü tarafından 2017-YL-0472 proje numarası ile desteklenmiştir.

## SUMMARY

M. Sc. Thesis

**Synthesis of Luminescent  $M_2MoO_5: Eu^{3+}$ -MCM-41 (M:  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$ )  
Nanostructures with Controlled Drug Release**

**Ali İhsan KARAÇOLAK**

**Burdur Mehmet Akif Ersoy University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry**

**Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Fatih Mehmet EMEN**

**June, 2018**

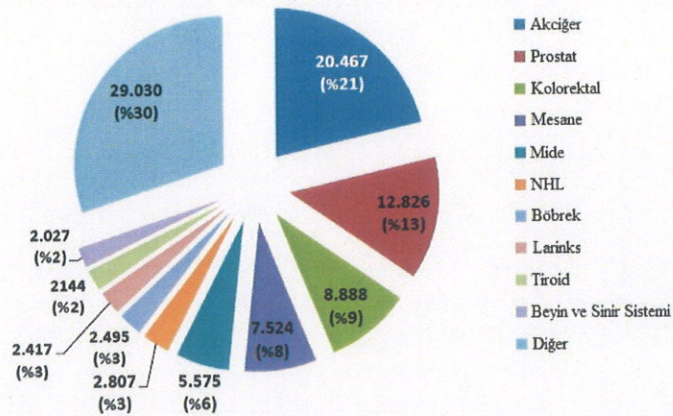
Bortezomib ((1R)-3-methyl-1-((2S)-3-phenyl-2-[(pyrazine-2-ylcarbonyl) amino] propanoyl) amino) butyl] boronic acid) is the first Proteasome inhibitor approved by US FDA for treatment of multiple myeloma and mantle cell lymphoma. It blocks NF- $\kappa$ B activation and causes apoptosis of various tumor cells and in many tumor models it reduces chemo and radioresistance dependent on NF- $\kappa$ B. Ibuprofen is a medicine used as antifebrile, anti-inflammatory and analgesic agent. Its antifebrile effect continues for 2 to 4 hours after administration of the drug. However, since its solubility in water is low its bioavailability is limited and it is not stable in conventional chemotherapy. Therefore, it is necessary that new and efficient drug delivery systems are developed. Mesoporous silica structures are used in controlled drug delivery system. This material is modified so as to have luminescent property. This is important regarding its monitoring. However, the number of studies on this subject is limited and mesoporous MCM-41 structures modified with molybdates were not reported so far. In this study, new mesoporous  $M_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41 (M:  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$ ) nanostructures were prepared and Ibuprofen and Bortezomib were loaded onto them in supercritical carbon dioxide ( $sC-CO_2$ ) medium. Thus prepared nanostructures were characterized via XRD and FT-IR. Their particle sizes and morphologies were investigated via SEM. Elemental analysis was performed by EDX. Thermal stability and drug loading of the nanostructures were investigated via DTA/TG techniques and drug release was investigated via UV-Vis spectrometry. The pore volumes of the nanostructures were determined via BET analysis. Luminescent properties and release period were investigated via photoluminescence spectrometry.

**Keywords:** Bortezomib, Ibuprofen, sustainable drug release, nanostructures, MCM-4, luminescence

The present M.Sc. Thesis was supported by TÜBİTAK Under the Project number of 116Z402 and supported by Burdur Mehmet Akif Ersoy University coordinator of scientific research projects under project number of 2017-YL-0472.

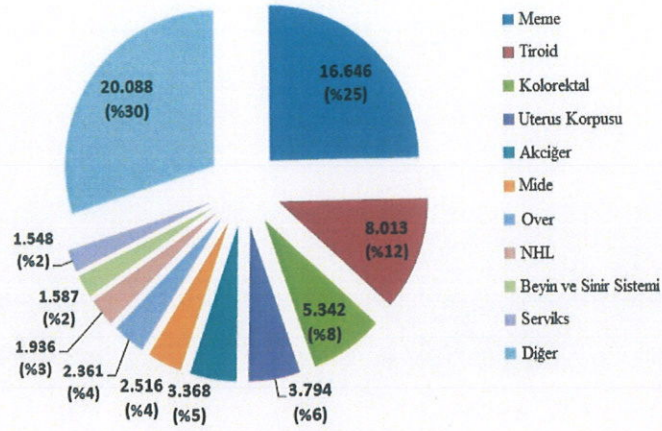
## 1. GİRİŞ

Ülkemizde ilaç sektörünün bugüne kadar var olan algısı “maliyet yaratan” bir sektör olmuştur ve bu algıyla yönetilmiştir. İlaç sektörünü “değer yaratan sektör” olarak değerlendiren ülkelerde bu sektörün önemli katma değer yarattığı görülmektedir. Bunun yanı sıra yaşam süresinin uzamasında yenilikçi ilaçlar aktif rol oynamıştır. Dünya Ekonomik Formu’nun “Küresel Rekabetçilik” Endeksi’ne (2011-2012) göre, Türk ilaç sektörü pazar değeri açısından 142 ülke içerisinde 16. sırada olduğu halde ihracat hacmi ve klinik araştırma sayısı açısından çok daha gerilerde olup 36. Sırada yer almaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin birçoğu farmasötik sektöründeki Ar-Ge ve üretim yatırımlarından pay alırken ülkemiz bu konuda geri kalmıştır. 2000-2020 yılları arasında Dünya Sağlık Örgütü kanser insidansında % 50’lik bir artış olacağını öngörmektedir. Ülkemizde ise en son resmi rakamlara göre bir yıl içerisinde yaklaşık 96.200 erkek ve 67.200 kadına kanser teşhisi konulduğu tahmin edilmektedir. Bu rakam da yaklaşık olarak günlük 450 yeni teşhise tekabül etmektedir. Kanser, 2015 yılı içerisinde 49.946 erkek 27.022 kadının ölümüne neden olmuştur. Gırtlak, soluk borusu, bronş ve akciğerin kötü huylu tümörü erkeklerde 20.388 kişi ile en fazla ölüme neden olurken, kadınlarda ise meme kanseri 3.853 kişi ile en yüksek sayıda ölüme neden olmuştur. Erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen kanser türlerinin toplam sayısı ve yüzde dağılımı Şekil 1.1-1.2’de gösterilmiştir (Türkiye İstatistik Kurumu, 2016).



Şekil 1.1. Erkeklerde en sık görülen kanser türlerinin toplam sayısı ve yüzde dağılımı





**Şekil 1.2.** Kadınlarda en sık görülen kanser türlerinin toplam sayısı ve yüzde dağılımı

Buna paralel olarak da kanser tedavisinde ve pazarında artış olacaktır. Sağlık bakımı ve sağlık yardımı hizmetlerine göre reçete edilen ilaç masrafları 1980 yılında 12 milyar \$ iken 2003 yılında 179 milyar \$ olmuştur. Önümüzdeki yıllarda kanser ilaçlarının, ilaç pazarının en hızlı büyüyen kısmını oluşturacağı ve yılda % 20'lik bir artış göstermesi beklenmektedir. Onkoloji tedavi grubunun, en çok satış yapılan tedavi grubu olup, 2015 yılında 75-80 milyar \$'a ulaşacağı ve 2011-2015 döneminde yıllık ortalama % 5-8 büyüyeceği öngörülmüştür. Günümüzde ilaç üreticileri ağırlıklı olarak onkolojiye yatırım yapmaktadır. Küresel ilaç sektörünün toplam Ar-Ge harcaması 127 milyar \$'a ulaşmıştır. 2010 – 2016 yılları arasında ise küresel Ar-Ge harcamalarının yıllık ortalama % 2.1 artarak 2016 yılında 147 milyar \$'a ulaşması beklenmektedir. Bu yatırımlara paralel olarak 1980'lerde ABD'deki kanser hastalarının 5 yıllık hayatta kalma oranı % 53 iken günümüzde bu oran % 66'ya çıkmıştır.

Ülkemiz için belirlenen Ulusal Bilim ve Teknoloji Politikaları 2003-2023 Strateji belgesinde ilaçların hedeflenen etkiyi hedeflenen noktada (örneğin, sadece hedef alınan kanserli hücrelerde) yaratabilmesi için, yeni 'kontrollü ilaç salım sistemleri' ile 'ilaç taşıyıcı sistemler' geliştirebilmesi öncelikli alanı olarak gösterilmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İlaç Salınımı

İlaçların insan vücuduna girişi birkaç anatomik yoldan olur. Terapötik etkiyi sağlayabilmek için en uygun verilmiş şeklini bulmak önem taşımaktadır. Bu nedenden dolayı ilaç verilmişinde dikkate alınması gereken bazı faktörler bulunmaktadır. Bunlar ilacın özellikleri, tedavi edilecek hastalık ve hedeflenen terapötik zamandır. İlaçlar doğrudan hedeflenen organa veya dokuya verilebileceği gibi sistemik yollarla da verilebilir (Golan vd., 2008). Aktif farmasötik malzemeler (API'ler) her zaman eksipyanlar denilen diğer dozaj maddelerini de ihtiva eder. İlaç destekleri, emülsifiyerler ve kimyasal stabilizatörler gibi farklı şekillerde olabilen eksipyanlar biyoalınabilirliği arttırmak ve/veya ilacın bozunmasını engellemek için ilave edilir (Vilar vd., 2012). Bu maddeler ilacın terapötik biyolojik etkisini modifiye etseler de terapötik etki göstermedikleri için başlangıçta inert oldukları düşünölmüştür. Ancak bu maddeler ilaç absorpsiyonunun hızına ve verimine etki ettiği için formölasyonları ilacın biyoalınabilirliğini etkilemektedir (Hillery vd., 2001). Farmasötik tedaviler yüz yıllar önce katı ve sıvı olarak oral yoldan alınan ilaçlarla (Wood vd., 2006) veya enjekte edilebilen aktif kimyasal ilaçlarla başladı (Magalhaes vd., 2007). Bu yollardan biri uygulandığında vücutta ilaç dozunun korunması için ilacın tekrar tekrar alınması gerekmektedir. Ancak bu belirlenemeyen dağılım yan etkilere neden olmakta ve yeterli farmakolojik yanıtı alabilmek için yüksek dozda ilaç alınmasını gerektirmektedir (Vilar vd., 2012). Son yıllarda ilaçların biyoalınabilirliğini arttırmak ve daha büyük farmakolojik yanıtı garantilemek için yeni formölasyonların geliştirilmesine yönelik çalışmalar giderek artmıştır. Bu da ilacın alınması gereken dozunun ve uygulama sıklığının azalmasını sağlamıştır. Bunun sonucunda da yan etkiler en aza inmiştir. Bu, ilaç taşıma sistemlerinin başlangıcı olmuştur (Jain vd., 2008).

Kontrollü ilaç taşınımı ilacın zamanından önce bozunmasını önleyerek ve alımını arttırarak biyoalınabilirliğini arttırmıştır. Ayrıca ilaç salınım hızını kontrol ederek ve ilaç derişiminin terapötik pencerede kalmasını sağlamıştır. İlk nesil kontrollü salınım formölasyonları 1952 yılında Smith Kline & French tarafından piyasaya sunulan ve 12 saat salınım yapan dekstroamfetamindi (Dexedrine) (Mahato ve Narang, 2008). Bundan sonra 1970'lerin sonuna kadar kontrollü ilaç salınım hakkındaki temel anlayış oluşmuş ve difüzyon, osmoz ve iyon değişimine dayalı mekanizmalar gibi farklı ilaç salınım mekanizmaları ortaya konulmuştur. Birinci nesil kontrollü salınımda ortaya çıkan teknolojiler günde iki kez ve bir kez kullanılan oral taşınım sistemlerinin ve deri altı

implantlarının geliştirilmesini sağlamıştır. İkinci nesil kontrollü salınımında hedef sıfırıncı mertebe salınım sistemleri geliştirmek olmuştur. Sıfırıncı mertebe salınım kinetiği kanda sabit ilaç derişimi sağlayacağı için üstün olacağı düşünülmüştür. Halbuki nitrogliserin, hormonlar veya insülin gibi bazı ilaçlar için kanda ilacın sabit düzeyde olması istenmemektedir. İkinci nesil sırasında salınım sistemlerinin üretimi amacıyla çevre faktörlerindeki (pH, sıcaklık veya glukoz düzeyleri, vb.) değişikliklerle harekete geçen “akıllı” polimerler (Kankane vd., 2008) ve hidrojeller (Buwalda vd., 2014) geliştirilmiştir. Peptitlerin ve proteinlerin bir ay boyunca salınımını sağlamak için biyobozunabilir mikropartiküller, katı implantlar (Ranade 1990) ve *in-situ* jel-oluşturan implantlar kullanılmıştır. İkinci neslin son on beş yılında nanoteknoloji tabanlı ilaç salınım sistemlerinin geliştirilmesi ön plana çıkmıştır (Nair vd., 2011; Cagdas vd., 2014; Jong ve Borm, 2008; Safari ve Zarnager, 2014). Üçüncü nesil ilaç salınımının temelleri ise henüz atılmaktadır.

İlaç salınım sistemlerinin temel amacı farklı hastalıkların tedavisinde, klinik uygulamalarda kullanılacak formülasyonlar geliştirmektir. İlaç taşınım sistemleri geliştirilirken ilacın ve uygun taşıma sisteminin seçimi, ilacın verilmiş yolu, ilaç salınım mekanizması ve kinetiği gibi pek çok faktör aynı anda göz önünde bulundurulmalıdır.

### **2.1.1. İlaç Salınım Sistemleri (DDS)**

FDA 1990 yılında ilk ilaç salınım sistemini (DDS) onayladığından bugüne kadar pek çok hastalığın tedavisi için lipozomal amfoterisin B ve pek çok DDS ticarileşmiştir (Allen ve Cullis, 2004). Bunlar aynı zamanda ilaç geliştirmenin ekonomisini de değiştirmiştir (Zhang vd., 2013). Bilinen bir ilacın kontrollü salınım formülasyonu şeklinde ambalajlanması sadece ilaç performansını geliştirmez aynı zamanda ilacın raf ömrünü de uzatır (Zhang vd., 2013). Kontrollü salınım yapan ilaç sistemleri aktif bir bileşeni konvansiyonel dozaj formunun salınımından çok farklı hızlarda salacak şekilde dizayn edilir. Kontrollü salınım sistemleri ilaç salınım hızının kontrol edilmesini, terapötik aktivitenin sürdürülmesini ve/veya ilacın belli bir dokuya gönderilmesini mümkün kılar. Bu sistemlerden ilaç salınımı istenen hızda, tahmin edilebilir ve tekrarlanabilir şekilde olmalıdır. İdeal ilaç salınımı, biyoyumlu, mekanik olarak kuvvetli ve hastalar için konforlu olmalıdır. Uygun bölgedeki ilaç derişimi minimal etkin derişimin (MIC) üstünde ancak minimal toksik derişimin altında (MTC) yani “terapötik pencere” olarak bilinen aralıkta olmalıdır (Pierre ve Rades, 2009). DDS bazı belli başlı avantajlar ve dezavantajlar sunmaktadır.

### **2.1.1.1. Hızlı salınım yapan sistemler**

Mümkün olan en kısa süre içinde salınımı yapacak şekilde dizayn edilmiştir. Toplam kütlelerinin % 85'inden fazlasını 30 dk içinde salan sistemlerdir. Katı oral dozaj şekillerinin hızlı salınım yapmasına tek engel genellikle 1 satten daha kısa bir sürede olan erozyon basamağıdır (Rathod vd., 2014). İntravenöz enjeksiyonlar için harekete geçme daha hızlı olmaktadır ve ilaç verildiğinde çözelti fazında olduğu için gastroentestinal yoldan, ciltten veya mukozal membranlardan emilim için zaman kaybı olmaz ve farmakolojik etki uygulamadan sonraki bir kaç saniye içinde görülür (Kenakin, 2009). Hızlı salınım sistemlerinin bazı avantajları bulunmaktadır: uyumun/kolaylığın, kararlılığın ve ilaç absorpsiyonunun artması, sıvı ilaçların avantajlarını katı preparatların da sunabilmesi ve maliyet etkin olmasıdır. İlacın etkinlik süresi yarı ömrü olarak da bilinmektedir. Bu süre ilacın vücuttaki derişiminin veya miktarının yarıya düşmesi için gerekli olan süredir. Ancak, yüksek ilaç derişimi ilacın yarı ömrünün uzun olması demek değildir. İlacın verilme sıklığını azaltmak için sadece hızlı salınım dozajının dozunu arttırmak yeterli olabilmektedir çünkü pik plazma derişimi aşırı yüksek olup yan etkilere neden olabilir.

### **2.1.1.2. Modifiye Edilmiş Salınım Yapan Sistemler**

Modifiye edilmiş ilaç salınım sistemleri spesifik klinik amaçlar için hızlı salınım sistemlerinin yapamadığı klinik amaçları gerçekleştirmek için görünür absorpsiyonu arttırmak ve/veya ilaçların salınım bölgelerini değiştirmek amacıyla geliştirilmiştir. Modifiye edilmiş salınım sistemlerinin daha verimli olması, yan etkilerin daha az olması, kolaylığının ve hasta uyumunun daha fazla olması, optimize edilmiş performans, aktivitesinin daha spesifik olması gibi belli başlı terapötik faydaları vardır (Qiu vd., 2008). FDA'ya göre modifiye edilmiş dozaj sistemleri geciktirilmiş, uzatılmış ve pulsler şeklinde salınım yapan ürünlerdir (FDA, 1997).

### **2.1.1.3. Geciktirilmiş Salınım Yapan Sistemler**

Uygulamadan hemen sonra değil de belli bir süre sonra salınım yapan sistemler olarak tanımlanabilir. Bu durumda terapötik etki uzamaz. Bu formülasyonlar asidik ortamlar gibi belli ortamlarda kararsızdır. Bu nedenden dolayı ilacın terapötik etkisini optimize etmek için aktif bileşen genellikle pH'a duyarlı olan bir kılıf içinde korunur. Bu formülasyonlar düşük pH'larda kararlıdır ve daha yüksek pH'larda parçalanır. Bu nedenle, bu dozaj şekilleri midenin daha düşük pH çevresinden bağırsağın daha yüksek pH'a sahip ortama geçer. Bağırsakta kılıf erir ve ilaç salınır. Bu formülasyonlar biyoalnabilirliği düşük olan ve hızla

metabolize edilip uygulandıktan sonra vücuttan elimine edilen ilaçlar için önemlidir. Bu şekilde yarı ömürleri kısa olur veya terapötik penceresi dardır. Bu formülasyonların tekrarlanabilirlikleri yoktur ve *in-vitro/in-vivo* korelasyonları önceden kestirilemez.

#### **2.1.1.4. Salınım Süresi Geciktirilmiş Sistemler**

Bu sistemler ilacın daha uzun sürede salınmasını mümkün kılar. Salınım profilini uzatarak dozajlama sıklığı düşürülür. Modern uzun salınım süresine sahip teknolojiler polimerik sistemlerdir ve üç kategoriden birindedir: matriks, rezervuar (veya membran kontrollü) ve osmotik sistemler. Bu sistemlerden ilaç salınımı genellikle ilaç difüzyonu, sistemin şişmesi veya erozyonu ve çözünme veya osmotik basınca bağlı salınım mekanizmalardan birisi üzerinden yürür (Pierre ve Rades, 2009). Bu sistemler ayrıca sürdürülebilir salınım ve kontrollü salınım olarak da sınıflandırılabilir.

#### **2.1.1.5. Sürdürülebilir Salınım**

Bu sistemler ilaç salınım hızını belli bir süre koruyabilen sistemlerdir. Aktif madde yavaş yavaş salınır ve terapötik etki daha uzun süre devam eder. Osmotik pompalar gibi bu sistemlere karşılık gelen farmasötik formülasyonlar yarı geçirgen bir polimer içeren sulu çözeltilerdir. Bu sistemler osmotik potansiyel gradientleri vasıtasıyla ilaç çözeltilisinin yarı geçirgen polimer bariyerden akışını kontrol eder. Basınçlı odalarda ilacın ve polimerik osmotik sistemin çözünmüş çözeltisi bulunur. Suyu daldırıldıktan sonra osmotik sistem şişer ve basınç yaratır. Bu basınç ilaç üst kısımdaki ağızdan akıp giderken azalır (Vermaa vd., 2000). Osmotik sistemlerde çözünürlük, osmotik basınç, salınım, ağzın ebatı, membran türü ve özellikleri gibi bazı faktörler ilaç salınımına etki eder.

#### **2.1.1.6. Kontrollü Salınım**

Kontrollü salınım sistemleri yerel çevreden bağımsız olarak ilacın belli bir süre ve sabit bir hızda salınımını mümkün kılar. Salınım süresi genellikle sürdürülebilir salınımdakine göre daha uzundur ve birkaç günden birkaç yıla kadar değişebilir (Jain, 2008). Sürdürülebilir ve kontrollü salınım arasındaki diğer farklar şunlardır: Sürdürülebilir salınım sistemleri oral dozaj formlarıyla sınırlıdır. Kontrollü salınım sistemleri deri altı, oral ve vajinal yollar gibi çeşitli yollardan uygulanabilir (Pierre ve Rades, 2009).

Salınımı kontrol etmek hemen salınım yapan sistemlere göre belli başlı avantajlar sunmaktadır. Bu yaklaşım terapötik aktiviteyi artırıp yan etkileri azaltır. Böylece tedavi boyunca gerekli olan ilaç dozaj miktarını azaltır. Anti enflamatuvar ajanlar (Wagenaar ve

Müller, 1994), antibiyotikler (Schierholz vd., 1997), kemoterapötik ilaçlar (Walter vd., 1995), immünosupresanlar (bağışıklık sistemi baskılayıcılar) (Katayama vd., 1995), anestezi ilaçları (Weiniger vd., 2012) ve aşılar (O'Hagan vd., 1991) gibi pek çok ilaç dağılım veya zaman kontrollü salınımdan faydalanmaktadır. İdeal olarak ilaç absorpsiyonu için ve plazma ve hedef bölgeye dozaj formundan olan ilaç salınımı hızı belirleyici basamak olmalıdır. Bununla beraber, kontrollü salınım sistemleri hedefe spesifik olmak zorunda değildir. Diğer bir deyişle ilacı sadece hedef organa vermezler. Bunlara aynı zamanda hedefe salınım yapan sistemler de denilmektedir ve ilaç taşıyıcının ve ilaç hedefinin ilacın biyodağılımını kontrol etmesi için gerekli özellikleri ortaya çıkartmayı hedefler. İlaç hedefleme ilaç dozunun çoğunun seçimli olarak hücre veya hücre altı düzeyde hedef dokulara aktarımını sağlayacak şekilde etkileşmesini amaçlar. Bunu yaparken de hücre veya hücre altı düzeyde ilacın aktivitesi ve spesifikliğı artırılıp toksisitesini ve yan etkileri azaltılabilir. İlaç hedefleme hedef organın veya dokunun doğal koşulları belirlenip ilaç hedef bölgeye yönlendirilir (aktif yönlendirme). Buna alternatif olarak ilaçlar ve belli salınım sistemleri hücrelerdeki belli reseptörlere spesifik antikolar gibi hedef grupları kullanarak aktif şekilde hedefleyebilir (Pierre ve Rades, 2009). Belli bir hastalık hali için uygun hedefi tanımlamak, bu hastalığı etkin şekilde tedavi eden ilacı bulmak ve yabancı maddeyi vücuttan etkin şekilde uzaklaştıracak olan imünojenik ve nonspesifik etkileşimleri önlerken ilacı kararlı formda spesifik bölgelere taşıyacak olan yolu bulmak karşılaşılan temel zorluklardır (Fahmy vd., 2005).

Son yıllarda kontrollü ilaç salınımı formülasyonları etkin salınım süresini uzatmanın ötesinde birden fazla yeteneğe sahip olmuş ve giderek daha da karmaşıklaşmıştır. Örneğin, mevcut kontrollü salınım sistemleri pH değişikliğı gibi biyolojik çevredeki değışimlere yanıt verip bu değışikliklere göre ilaç salınımına başlayabilmekte veya durdurabilmektedir. Ayrıca yeni malzemeler geliştirilmiş ve hedefe salınım yapan sistemler ortaya çıkmıştır. Bu sistemlerde belli bir formülasyon belli bir hücreye, dokuya veya bölgeye yönlendirilebilmektedir. Bu bağlamda nanofarmasötikler, suda çözünürlükleri, biyoyararlanabilirlikleri, salınım yapacakları hedefe seçimlilikleri az olduğı için yeteri kadar etkin şekilde formüle edilemeyen konvansiyonel ilaçların başarısızlıklarına çare olabilecektir. Nanotıpta, ilaç formülasyonlarında günümüzdeki eğilim, mevcut tematik ilaçlarla çalışıp ilaç geliştirmenin masraflarını azaltmak, ilaç verimini ve kontrollü salınımı arttırıp yan etkileri azaltarak, bilinen ilaçların normal metabolik profillerini önemli oranda geliştirmek ve bu sırada ekonomiye ve çevreye olan yükü azaltmaktır. Verimli bir taşıma sistemi hedeflenen ilacı ya hiç kayıp olmadan ya da hedefe varmadan önce misafir

moleküllerin hedeflenen hücrelere veya dokulara kontrollü şekilde salınımını yapabilmelidir (Slowing vd., 2007).

Klinik onaylı ilaçların enkapsüle edilmesi ile elde edilen malzemeler, ilacın terapötik etkilerini artırıp yan etkilerini azaltacaktır. Ancak fizyolojik çözümlerde çözünebilir ve kararlı olan etkin ilaç salınımı sağlayabilecek şekilde kolayca fonksiyonelleştirilebilir gözenekli, toksik olmayan biyouyumlu malzemelerin tasarlanması ve hazırlanması halen oldukça güçtür. Salınım verimi ve bozunma özellikleri açısından önemli avantajlar sağlayan pek çok polimer tabanlı ilaç salınım sistemi geliştirilmiştir (Bae vd., 2003; Bae vd., 2000; Dalhaimer vd., 2004; Fu vd., 2004; Gong vd., 2012; Haag, 2004; Lee vd., 2004; Uhrich vd., 1999; Wang vd., 2010). Biyobozunabilir polimerler (Uhrich vd., 1999), polimerik miseller (Gong vd., 2012), lipozomlar (Wang vd., 2010), manyetik nanopartiküller (Chertok vd., 2010), hidroksiapatitler (Almirall vd., 2004; Barralet vd., 2004; Itokazu vd., 1998; Queiroz vd., 2005; Rauschmann vd., 2005), kalsiyum fosfat çimento (CFC) (Bohner 2000; Del Real vd., 2002), xerojeller (Yang vd., 2002), hidrojeller (Caliceti vd., 2001; Changez vd., 2003) ve mezogözenekli silika (Barbe vd., 2004; Cavallaro vd., 2004; Doadrio vd., 2004; Lai vd., 2003; Munoz vd., 2003; Qu vd., 2006a; Slowing vd., 2007; Vallet-Regi vd., 2001; Zhou vd., 2007; Zhu vd., 2005) gibi pek çok sistem ilaç salınım sistemi olarak kullanılmıştır. Ancak hidroliz, polimer tabanlı taşıyıcı yapının yıkımına neden olup salınım prosesinde ilaç moleküllerinin hızla salınımı ve homojen olmayan dağılımıyla sonuçlanır. Polimer sistemlerin bu dezavantajlarının üstesinden gelmek için anorganik taşıyıcıların geliştirilmesi artan öneme sahip olmuştur.

### **Kontrollü İlaç Salınımının Avantajları**

- Kandaki terapötik ilaç derişiminin dalgalanmanın en az olacağı şekilde sürdürülmesi (ilaç seviyesini istenen aralıkta tutulması)
- Daha uzun salınım süresi için öngörülebilir ve tekrarlanabilir salınım hızları
- Biyolojik yarı ömürleri kısa olan ilaçların terapötik aktivite sürelerinin uzatılması
- Yan etkilerin, daha sık dozajlamanın, ilaç atığının önlenmesi
- Hastaların uyumunun daha iyi olması
- İlaçların istenmeyen tat ve kokularını maskeleyerek
- İlaçların bozunmalarının önlenmesi (ışık, oksidasyon, vb. nedenlerden ötürü)
- Absorplanma bölgesinin değişmesi
- İlaçların birbirleriyle olan uyumsuzluklarının önlenmesi

## Kontrollü İlaç Salınımının Dezavantajları

- Malzemelerin toksisite olasılığı
- Zararlı bozunma ürünleri
- Bazı sistemler için uygulama veya uzaklaştırma nedeniyle ameliyatla müdahale gereği (bazı implantlar veya yapay doku mühendisliği yapı iskeleleri),
- DDS cihazlarıyla ilgili olarak hastaların rahatsızlıkları
- Nihai ürünün yüksek maliyetli olması

## 2.2. İlaç Salınım Kinetik Modelleri

Orta seviyede çözünürlüğe sahip bir katının çözelti fazına geçebilmesi çözünme prosesiyle olur (Abdou, 1990). İlk olarak 1817 yılında Noyes-Whitney katı maddelerin çözünme hızının katı parçacık etrafında oluşan doymuş çözeltinin çok ince bir katmanının difüzyon hızıyla belirlendiğini önermiştir. Çözünme mekanizmasını açıklamak için Nernst, film modeli teorisini atmıştır. Sıvıya daldırılmış katı bir parçacık iki ardışık aşamadan geçer. İlk aşamada katının çözünmesi ara yüzeyde gerçekleşir ve parçacığın etrafında h kalınlığında ince sabit bir katman (veya film) oluşur. İkinci aşama çözünen moleküllerinin bu tabakadan çözeltinin içine difüzyonunu içerir. İlk aşama aniden ve kendiliğinden olur ama ikincisi çok daha yavaştır ve hız belirleyici basamaktır. Filmdeki ilaç akışı ( $dC/dt$ ) Noyes-Whitney tarafından açıklanmış, Brunner tarafından geliştirilmiştir ve aşağıdaki gibi ifade edilmiştir.

$$dC/dt=k(DS/vh)(C_s-C_t) \quad (2.1)$$

Burada k ilacın temel çözünme hızı, D difüzyon katsayısı, S yüzey alanı,  $C_s$  doymuşluk derişimi (maksimum çözünürlük),  $C_t$  t saniyedeki derişim ise çözünme ortamının hacmini göstermektedir. Havuz koşullarını simüle edebilmek için *in vitro* çözünme testi yapılır. Bunun için ya çözünme ortamının hacmi çok büyük alınır ya da çözünme ortamı sürekli taze çözgenle beslenir. Bu koşullarda  $C_s \gg C_t$  ve yukarıdaki denklem aşağıdaki şekle dönüşür

$$dC/dt=k(DS/vh)C_s \quad (2.2)$$

Bu koşullarda havuz koşulları olarak bilinen tüm çözünme prosesi, ilacın çözücü ortamında çözünmesidir. Bu şekilde çalışma koşullarından etkilenmemektedir. Havuz koşulları olarak kabul edilebilmesi için  $C_t$  değerinin veya ilaç derişim sınırının maksimum



çözünürlüğün % 10-30'dan daha küçük olmaması gerekir. Bu teoride çözünme hızı difüzyon hızıyla doğru, film kalınlığıyla ters orantılıdır. *in vitro* çözünme denemelerinde temel ilke, çalışmaların havuz koşullarında yapılması zorunluluğudur (Gibaldi vd., 1967). Bundan sonra maksimum ilaç çözünürlüğünün bilinmesi önemlidir. Bu durum özellikle de ilacın çözünme ortamında az çözünmesi durumunda daha da önemli hale gelmektedir. Bu durumlarda sınır katmandaki derişim maksimum çözünürlüğe yaklaşabilir veya hatta ilacın çözünmesini durdurabilir. Sıvı iyi karıştırılmazsa sınır katmanı kalınlaşır ilaç çözünürlüğü ve difüzyonu giderek daha yavaş olur. Bu durumda ölçülen ilaç salınım hızı karıştırma hızıyla ve kullanılan çözünme testine göre farklılaşacaktır. Yavaş salınım dozaj formlarının başlıca avantajı tek bir kez ilaç alımıyla ilacın uzun bir süre kontrollü salınımını sağlayarak ilacın kandaki derişiminin terapötik düzeyde korunmasını sağlamaktır. İlaç salınım hızının bilinmesi terapötik etkinin veya vücuttaki toksisite seviyesinin belirlenmesi için önemlidir. %  $t_{10}$  çözünme süresi, %  $t_{25}$  çözünme süresi, %  $t_{50}$  çözünme süresi, ortalama çözünme süresi (ODS) ve çözünme verimi (DE) (Khan vd., 1972; Khan vd., 1975)  $t_{120}$  ve  $t_{360}$  (ayrıca  $t_{1440}$ ) iken çözünme verimi bulunur. Salınım mekanizmalarını analiz edebilmek için Higuchi (Higuchi vd., 1961; Higuchi vd., 1963; Cobby vd., 1974), sıfırıncı mertebeye (Gibaldi vd., 1967; Wagner vd., 1969), Baker-Lonsdale (Baker vd., 1974), Hixson-Crowell (Hixson vd., 1931), Weibull (Weibull vd., 1972; Goldsmith vd., 1978; Romero vd., 1991; Vudathala vd., 1992) ve Korsmeyer-Peppas (Korsmeyer vd., 1983; Peppas vd., 1985; Harland vd., 1988) bazı salınım modelleri önermiştir. Ayrıca salınım profillerinin incelenmesi için benzerlik faktörü kullanılmaktadır (Moore vd., 1996).

$$f_2 = 50 \times \log[1 + (1/n) \sum (R_j - T_j)^2] \times 100 \quad (2.3)$$

FDA (Food and Drug Administration)  $f_2$  değerinin 50 ile 100 arasında ise iki çözünme profilinin benzer olduğunu bildirmiştir.

### 2.2.1. Sık Kullanılan Salınım Kinetiği Modelleri

#### Higuchi salınım denklemi

$$Q_t = K_H \cdot t^{1/2} \quad (2.4)$$

$Q = t$  süresinde salınan ilacın toplam miktarı

$K_H =$  Higuchi sabiti

t= Saat cinsinden süre

### **Sıfıncı mertebe**

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (2.5)$$

$Q_0$ = İlacın başlangıcındaki miktarı

$Q_t$ = t seviyesinde ilacın salınan toplam miktarı

$K_0$ = Sıfıncı mertebe salınım sabiti

t= Saat cinsinden süre

### **Birinci mertebe**

$$\log Q_t = \log Q_0 + K_1 \cdot t / 2.303 \quad (2.6)$$

$Q_0$ = ilacın başlangıç miktarı

$Q_t$ = t zamanında ilacın toplam salınım miktarı

$K_1$ = Birinci mertebe salınım sabiti

t= Saat cinsinden süre

### **Baker-Lonsdale**

$$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = K_s t \quad (2.7)$$

$Q_0$ = İlacın toplam miktarı

$Q_t$ = t saatinde ilacın salınan toplam miktarı

$K_s$ = Sabit

t= Saat cinsinden zaman

### **Hixson-Crowell**

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K_t \quad (2.8)$$

$W_0$ = Başlangıçtaki ilaç miktarı

$W_t$  = Kalan ilaç miktarı

$K$  = Yüzey ve hacimle ilgili birleşme sabiti

$t$  = Zaman

### **Korsmeyer-Peppas**

$$M_{(i-l)} / M_{\infty} = K (t-l)^n \quad (2.9)$$

$M_{\infty}$  = İlaç miktarı denge sabiti

$M_i$  = Zamanla salınan ilaç miktarı

$t$  = Zaman

$n$  = Üstel salınım sabiti

$l$  = Gecikme süresi

$K$  = Yüzey ve hacimle ilgili birleşme sabiti

### **2.3. Yeni İlaç Taşıma Sistemleri**

Belli hastalıkların, özellikle ciddi hastalıkların tedavi verimindeki yavaş ilerleme terapötik ajanların dokulara taşınımı için disiplinler arası yaklaşımı gerektirmektedir. Farmakokinetiği, farmakodinamiği, non-spesifik toksisiteyi, imünojenisiteyi ve ilaç verimini kontrol etmek için bileşim/fiziksel hale, mekanizmaya, ilaç sistemlerinin verildiği yola bağlı olarak yeni fikirler geliştirilmiştir. Bu yeni stratejilere yeni ilaç salınım sistemleri denir. Bu sistemler polimer bilimi, farmasötikler, biyokonjüгат kimyası, moleküler biyoloji ve kimya mühendisliğinin ortak ilgi konusudur. Bazı ilaç salınım sistemleri fiziksel mekanizmalara dayalıken diğerleri biyokimyasal mekanizmalara dayalıdır. Fiziksel mekanizmalar osmos, difüzyon, erozyon çözünürlük ve taşınım olabilir. Biyokimyasal mekanizmalar monoklonal antikorlar, gen terapisi ve polimer ilaç konjüгатları ve hatta inaktive edilmiş virüsler gibi vektör sistemleri olabilir. Yeni ilaç salınım sistemlerinin terapötik faydaları ise dozaj sıklığını azaltırken ilaç etkisinin optimize eder ve salınım bölgesinin kontrol edilebilirliğini ve sabit ilaç seviyelerini sürdürmeyi garantiler (Article vd., 2010). Yeni ilaç taşıma sistemleri nanomalzemeler, polimerik nanopartiküller, dendrimer nanotaşıyıcılar,

lipozomlar, katı lipitlere dayalı nanopartiküller, karbon nanomalzemeler ve silika malzemelerdir.

### **2.3.1. Nanomalzemeler**

Nanoteknolojideki son gelişmeler nanomalzemelerin ilaç taşıyıcı olarak büyük potansiyele sahip olduklarını göstermiştir. Nanopartiküller 1-100 nm aralığında boyuta sahip yapılardır. Küçük boyutları sayesinde nanoyapılar eşsiz fizikokimyasal ve büyük reaktif alan ve hücre doku bariyerini geçebilme gibi biyolojik özelliklere sahiptir. Bu özellikleriyle bunlar biyomedikal uygulamalar için tercih edilmektedir. 100 nm'den daha küçük gözenekli nanomalzemelerin üretimdeki gelişmeler gözenek boyutunun, gözenek dağılımının, gözenekliliğin ve malzemelerdeki gözeneklerin kimyasal özelliklerin kesin kontrolünü mümkün kılmıştır. Gözenekli malzemeler özellikle makromoleküler, peptitler, proteinler ve antikorlar gibi farmasötik ilaçların taşınımı için kullanışlıdır. Bu ilaçlar vücut içinde düşük absorpsiyonları ve enzimlerle bozunmaları nedeniyle hedef organa ve hücrelere ulaşmadan önce biyolojik aktifliklerini yitirebilir. Nanogözenekli malzemeler hedefe konumlandırma yapmak için kullanılabilir. Nanokanallar vasıtasıyla difüzyon tabanlı ilaç salınımı için güvenli bir yol sunar. Ayrıca nanoboyutlu yol, uzun süreli ilaç salınımını mümkün kılıp ilk patlama şeklindeki salınımı önler. Böylece ilaçların salınımı nanomalzemelerin gözenekleri kontrol edilerek ayarlanabilmektedir.

### **2.3.2. Polimerik Nanopartiküller**

Polimerik nanopartiküller (PNPs) çoğu zaman ilacın nanopartikül matriks içinde disperse edildiği, tutuklandığı, kapsüllendiği veya bağlandığı 10-100 nm boyut aralığındaki biyouyumlu veya biyobozunabilir polimerlerden yapılmaktadır (Soppimath vd., 2001). Böylece polimer ilaç taşıyıcı sistemler üç sınıfta toplanabilir: polimer-ilac konjüge sistemler, rezervuar-tabanlı sistemler ve monolitik matriks sistemleri. Polimer-ilac konjüge sistemlerde ilaçlar suda çözünebilen ve biyobozunabilir polimerlerle kovalent konjüгатlar şeklinde salınır. Bu da suda az çözünen ilaçların çözünürlüğünü ve hızla bozunan terapötiklerin biyobozunabilirliğini artırabilir (Gombotz ve Pettit 1995). Rezervuar tabanlı sistemlerde ilaç polimer kaplama içindedir. İlaç hız kontrol eden gözenekli polimer membrandan salınır. Monolitik matriks sistemler rezervuar tabanlı sistemlere benzer. Ancak bu durumda ilaç polimerik matriks içinde disperse olmuştur. Hem rezervuar tabanlı hem de monolitik matriks sistemlerde ilaçlar kovalent olmayan etkileşimlerle polimer matrikse gömülmüş veya matriks içinde dağılmıştır (Gombotz ve Pettit, 1995; Langer, 1990).

Polimerik nanopartiküller (PNP) poli-ε-kaprolaktonlar, poliakrilamidler veya poliakrilatlar gibi sentetik polimerlerde veya kitosan veya jelatin gibi doğal polimerlerden elde edilir. *in-vivo* davranışa göre PNP'ler biyobozunabilir ((poli(L-laktit) (PLA), poliglukolat (PGA), vb.) ve biyobozunabilir olmayan (poliüretan, vb.) olarak sınıflanabilir (Wilczewska vd., 2012). PNP'ler spesifik hedefe ilaç salınımını hazırlamak için umut vaat eden araçlardır. Bunlar ilaç güvenliğini artırır ve nanometre düzeyindeki boyutları hücre membranlarından ilacın etkin şekilde geçmesini ve kan dolaşımında ilacın kararlılığını sağlar.

### **2.3.3. Dendrimer Nanotaşıyıcılar**

Dendrimerler ağaca benzer yapıları olan yapay makromoleküllerdir. Bunlar globular olabilir ve üç ayrı domainden oluşan belli yapılara sahiptir. Bu üç domain: en az iki identik kimyasal fonksiyona sahip tek bir atom veya atomik gruptan oluşan merkezi çekirdek ve çekirdekten doğan tekrar birimlerinden oluşan ve en az bir dal bağlantısı vardır. Bu dallar da tekrar jenerasyon denilen radyal olarak ortak merkezli katmanların geometrik şekilde ilerlemesiyle düzenlenmiştir ve makromolekülün dışında yerleşik bulunan pek çok terminal fonksiyonel grup içerir. Bunlar dendrimer özelliklerinde anahtar rol oynamaktadır (Patidar ve Thakur, 2011). Nanoskopik boyutun (1-100 nm) önemli bir özelliği de dar polidispersite endeksi, moleküler yapının mükemmel kontrolü, periferde ve içteki boşluklarda çoklu fonksiyonel grupların bulunması bunları mevcut polimerlerden farklı kılmaktadır (Taylor vd., 2010). Dendrimerler ilaç formülasyonlarının suda çözünürlüğünü, biyoalınabilirliğini ve biyouyumunu arttırdığı farklı ilaç verilme yollarında başarılı katkı maddeleri olmuştur. Terminal fonksiyonel gruplar ilacın konjügasyonu ve kısımları hedeflenmesi için uygun ortam sağlamaktadır. Ayrıca, bu periferal fonksiyonel gruplar dendrimerlerin çok yönlülüğünü arttırmak için özelliklerini gerekli olduğu şekilde ayarlama kullanılmaktadır (Kesharwani vd., 2014).

### **2.3.4. Lipozomlar**

Lipozomlar 80-300 nm boyutunda nano/mikro-partikül yapıları veya koloidal taşıyıcılardır (Sunderland vd., 2006). Bunlar genellikle fosfolipitlerden meydana gelir ama diğer lipitleri de içerebilir. Fosfolipitler molekülün bir kısmının polar (hidrofilik baş) diğer kısmının apolar (hidrofilik kuyruk) olduğu amfiliflik moleküllerdir. Fosfolipitler suyla temas ettiklerinde molekülün hidrofobik kısımları çözgenle istenmeyen etkileşimlere girerek

lipitlerin kendi kendilerine toplanmalarına neden olup lipozom denilen en az bir lipit çift tabakası içeren küresel vesiküller oluşturur (Silva vd., 2011).

Lipozomların ilaç çözünme kinetiğini arttırıp zararlı yan etkileri azaltıp *in-vitro* ve *in-vivo* antikanser aktivitesi gibi farmakokinetik özelliklerini geliştirdiği bildirilmiştir. Bundan sonra ilaç dağılımı sadece ilaç maddesinin fizikokimyasal özellikleriyle değil taşıyıcının özellikleriyle de kontrol edilir (Allen ve Cullis, 2013). Lipozom oluşturan lipidler doğal veya sentetik olabilir ve lipozom bileşenleri sadece lipidler değildir. Yeni nesil lipozomlar polimerlerden de yapılabilmektedir ve bunlara polimerozomlar denir. Lipozomlar ister doğal ister sentetik lipitlerden oluşsun biyoyumludur ve biyobozunabilir. Bu nedenle de biyomedikal araştırmalarda tercih edilmektedir.

### **2.3.5. Katı Lipitlere Dayalı Nanopartiküller**

Katı lipid partikülleri, lipitlerden ve stabilizatörlerden çoğu durumda yüzey aktif maddelerden (sümfaktan), ko-sümfaktanlardan ve kaplama malzemelerinden oluşur. İlaçların katı lipid nanopartiküllere katılabilmesi ikincil ve üçüncül ilaç hedefleme düzeylerinde kullanılabilen olan ilaç salınımlarında yeni bir prototip oluşturmaktadır. Bu nedenle katı lipid nanopartikülleri kontrollü ve hedefe yönelik salınım yapan sistemlerin elde edilmesi için umut vaat etmektedir. Bu formülasyon bileşenleri güvenlidir ve FDA tarafından GRAS olarak bildirilen güvenli statüye sahiptir (Almeida ve Souto, 2007). Katı lipid partikül yapıları sistemler (SLN), sıvı mikropartiküller (LM), nanoyapılı lipid taşıyıcılar (NLC), lipoküreler ve lipid ilaç konjüгатları (LDC) özellikleri nedeniyle terapötik peptitler, proteinler ve antikörler için alternatif taşıyıcılar olarak incelenmiştir (Almeida ve Souto, 2007). SLN'ler yağ/su emülsiyonundaki sıvı lipidin (yağın) yerine katı lipidi veya katı lipidlerin karışımının geçmesiyle elde edilir (Nair vd., 2011). SLN'ler daha küçük boyut, daha büyük yüzey alanı, ara yüzlerde fazların etkileşimi gibi eşsiz özellikler sunmaktadır ve bu özellikler nutrasötiklerin, farmasötiklerin ve diğer malzemelerin performanslarını iyileştirir (Pardeike vd., 2009). SLN'ler biyoyumluluk, düşük toksisite, fiziksel kararlılık ve lipofilik ilaçların iyi salınım yapılmasını sağlamak gibi bazı avantajlar sunmaktadır. Katı lipid partiküllere sikloporin A, insülin, kalsitonin ve somatostatin gibi önemli peptitler birleştirilmiştir ve halen daha incelemeler devam etmektedir. Bu, suda az çözenen ilaçların oral biyoyolunabilirliğini arttırmak için en çok kullanılan yaklaşımdır (Waghmare vd., 2012).

### 2.3.6. Mikroemülsiyonlar ve Nanoemülsiyonlar

Mikroemülsiyonlar (ME) ve nanoemülsiyonlar (NE) disperse olmuş fazın 20 nm kadar küçük olabildiği lipid tabanlı nanotaşıyıcı sistemlerdir. ME ve NE sürfaktanlarla ve kosürfaktanlarla birlikte stabilize edilmiş izotropik yağ/su kombinasyonlarıdır (Ahmed ve Patron, 1985; Rathod vd., 2014). Bunlar iyi çözünme özelliklerine ve termodinamik kararlılığa sahiptir. Stabilizatörler partikül aglomerasyonunu ve/veya ilacın akmasını önler. İlaç formülasyonlarının nüfuz etmesi transdermal salınımında kullanılabilir (Rathod vd., 2014). ME ve NE'ler az çözünen ilaçları büyük miktarlarda çözebilir, biyouyumluluğu artırır ve ilaçları hidrolizden ve enzimatik bozunmadan korur. Bu nedenle de ideal ilaç taşıyıcı malzemelerdir (Prakash ve Thiagarajan, 2011). NE'lerin ilaç taşıyıcılar olarak belli başlı avantajları arasında yüklenen ilaç miktarının daha fazla olması, ilaç çözünürlüğünün ve biyoalınabilirliğin artması, hastadan hastaya olan değişkenliğin azalması, kontrollü ilaç salınım ve enzimatik bozunma sıralanabilir (Kotta vd., 2012). ME ve NE oral (Sarciaux, 1995), parenteral (Hwang vd., 2004), nazal (Nandi ve Kim, 2002), transdermal (Zhao vd., 2006) ve oküler (Kapoor ve Chauhan, 2008) gibi farklı uygulama yolları vasıtasıyla biyoalınabilirliği ve taşınımı arttırmıştır ve bu nedenle de yaygın olarak kullanılmaktadır.

### 2.3.7. Karbon Nanomalzemeler

DDS'de kullanılan karbon nanotaşıyıcılar nanotüpler (CNT'ler) ve nanoboyunuzlar (CNH'ler) olarak ayrılmaktadır. CNT'ler karbon atomlarının hekzagonal halkalar şeklinde birleşmesiyle meydana gelen birkaç nanometre çapında silindirik yapılı nanotabakalardan oluşmuş malzemelerdir. Tek katmandan oluşan CNT'lere tek duvarlı karbon nanotüpler (SWCNTs) denir ve tek bir tabakadan fazla tabakanın yuvarlanmasıyla oluşanlara çoklu duvarlı CNT'ler (MWCNT'ler) denir. Tıp alanında CNT'lerin üç temel özelliği kullanılmaktadır (De Jong ve Borm, 2008). Küçük boyutları, büyük yüzey alanı/hacim oranı ve kimyasallara evsahipliği yapabilmeleri. CNH'ler SWCNT'lerin küresel agregatlarıdır ve 80-100 nm çapındadır. Bunlar özellikle tümör hücrelerine ilaç taşıyıcı olarak uygundur çünkü boyutları geçirgenlik ve alıkonma etkisinin artmasını sağlamıştır. Bunlar lenfatik drenaj nedeniyle tümör hücrelerinin hasarlı kanallarından geçebilir. Büyük yüzey alanına ek olarak karbon nanoboyunuzlar küresel agregatların ucunda 2-5 nm çapındaki boyunuzlara sahiptir. Tüplerin uçlarında delikler oluşturulup farklı terapötik ajanların boş alana girmesi sağlanabilir (Ajima vd., 2005). Fonksiyonelleştirilmiş karbon nanoboyunuzlar deksametason,

doksorubusin ve cisplatin dahil antienflamatuvar ajanların kontrollü ilaç salınımı için önerilmektedir (Guldi ve Martin, 2010).

### 2.3.8. Silika Malzemeler

Silika tek hücreli organizmalardan yüksek bitkilere kadar doğada yaygın bulunmaktadır ve çeşitli amaçlarla kullanılabilir (Peppas, 1995). Amorf silikanın aktif yüzey özelliği yüzeyin çeşitli moleküllerle fonksiyonelleştirilmesi yoluyla farklı yüzey özelliklerine sahip silika partiküllerinin geliştirilmesini mümkün kılar. Bu da terapötik ajanların hedefe yönelik salınım yapmasını mümkün kılar. Kuvvetli Si–O bağları sayesinde silika partikülleri mekanik stres ve bozunma gibi dış uyarıcılara karşı kararlıdır. Bu nedenle dendirimerler gibi diğer salınım sistemlerinde kullanılan kosolvent bağlayıcılar gibi ek stabilizatörlere olan ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır (Kumar vd., 2013; Kwon vd., 2013). Silikada bol miktarda bulunan silanol grupları fosfolipidlere karşı da afiniteye sahiptir. Böylece hücreler tarafından aktif şekilde alınabilir (Liong vd., 2008). Kontrollü salınımında kullanılan silika malzemeleri diatomlar (Gordon vd., 2009), fumed silika nanopartikülleri (Changa vd., 1999), silika-tabanlı kserojeller ve arojeller (Nicoll vd., 1997; Jiang vd., 2006; Vallet-Regi vd., 2008; Zeng vd., 2006) ve düzenli mezogözenekli silika tabanlı malzemeler (Kresge vd., 1992) gibi doğal silika malzemeler olarak sınıflandırılmaktadır. Bunlar taşıyıcı sistem olarak biyouyumluluk, kolay fonksiyonelleştirme ve yüksek poroziteye sahip çerçeve gibi bazı avantajlar sunmaktadır (Amato, 2010). İnorganik nanopartiküller içinde silika malzemeler biyolojik amaçlar için en çok tercih edilen taşıyıcılardır (Slowing vd., 2007). Kararlı yapıya ve iyi tanımlanmış yüzey özelliklerine sahip oldukları için mezogözenekli malzemeler farmasötik ilaçların, proteinlerin ve diğer biyogenik moleküllerin enkapsülasyonu açısından idealdir. İmpregnasyon prosesi yoluyla hem küçük hem de büyük molekül boyutuna sahip ilaçlar mezogözeneklerin içinde hapsedilebilir ve difüzyon kontrollü mekanizma yoluyla serbest bırakılır. Bu malzemelerin özelliklerine bağlı olarak biyoteknoloji araştırmaları alanını çok etkilemiş olmalarının nedeni:

- Homojen boyuta sahip düzenli gözenek ağı ilaç salınım kinteğinin hassas şekilde kontrol edilebilmesini sağlar
- Büyük gözenek hacmi sayesinde farmasötiklerin gerekli miktarlarına evsahipliği yapabilir
- Büyük yüzey alanı ilaç absorpsiyon potansiyelinin fazla olmasını sağlar
- Silanol içeren ve fonksiyonelleştirilebilen yüzey sayesinde ilaç yükleme ve salınımı daha iyi kontrol edilebilir



## 2.4. Gözenekli Malzemeler

Gözenekli malzemeler yüksek yüzey alanlarına sahip olmaları nedeniyle, adsorbent, katalizör ve katalizör desteği olarak kullanılmaktadır. 1992'de Mobil Araştırma ve Geliştirme Grubu, M41S olarak bilinen mezogözenekli malzeme ailesini sentezlemiştir. Bu malzemeler ilk kez "Mobil Araştırma Grubu" tarafından sentezlendikleri için MCM (Mobil Composition of Matter) olarak adlandırılmıştır. Mezogözenekli yapıların bulunması ile şablon kullanımlı (template) sentezlerde yeni bir çalışma alanı başlatılmış oldu. "IUPAC" sınıflandırmasına göre gözenekli malzemeler;

- Mikrogözenekliler malzemeler (<2 nm)
- Mezogözenekliler malzemeler (2-50 nm)
- Makrogözenekliler malzemeler (>50 nm)

olarak sınıflandırılırlar. (Chen vd., 1993; Jaroniec, 2001; Özaydın, 2007)

### 2.4.1. Mikrogözenekli Malzemeler

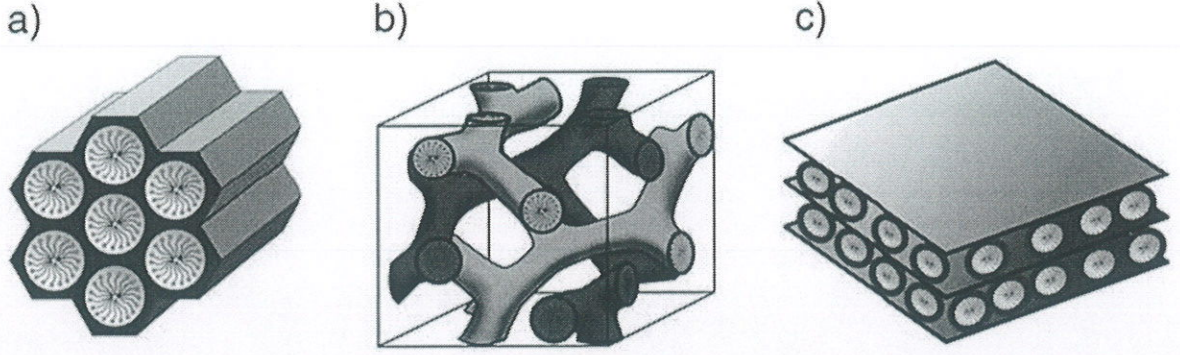
Mikrogözenekli malzemeler sınıfının en bilinen üyeleri zeolitlerdir. Zeolitler, kristal alüminasilikat ağlarından dolayı çok iyi katalitik özellik gösterirler. Ancak nispeten dar olan gözenekleri nedeniyle uygulamaları kısıtlanmaktadır (Chen vd., 1993; Özaydın, 2007)

### 2.4.2. Mezogözenekli malzemeler

Bu malzemeler 50 nm ve üzerinde boyuta sahip, slika mikrokürelerin düzenli dizgelerinden oluşmuş koloidal kristallerin şablon olarak kullanılmasıyla hazırlanır.

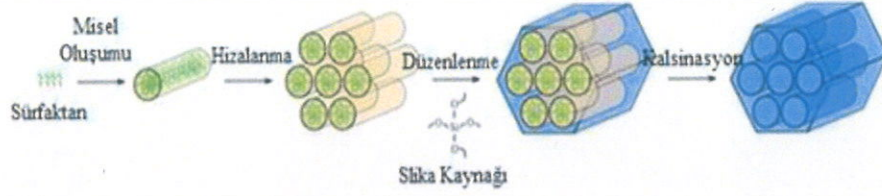
### 2.4.3. Mezogözenekli malzemeler

MCM farklı yapısal özellikleri ile değişik isimlerle tanımlanmaktadır. Bu ailenin ana üyeleri MCM-41, MCM-48 ve MCM-50'dir. Şekil 2.1'de MCM ailesinin üyeleri verilmektedir.



Şekil 2.1. MCM-4S ailesinin üyeleri a) MCM-41 b) MCM-48 c) MCM-50 (Gibson, 2014)

Mezogözenekli malzemeler özellikle M41S zeolitler kararlı bal-peteği mezoyapıları, üstün özellikleri, büyük yüzey alanına ve gözenek hacmine sahip olmaları ( $>1000 \text{ m}^2/\text{g}$ ), dar ve ayarlanabilir gözenek çapları (2–10 nm), kolayca modifiye edilen yüzey özellikleri nedeniyle pek çok fonksiyonel molekül için ideal ev sahibi olmalarını sağlamış ve bu konuda yapılan çalışmalar giderek artmıştır (Garcia vd., 2003; Kresge vd., 1992; Vadia ve Rajput, 2011; Wong vd., 2002; Ying vd., 1999; Zhao vd., 1998). Katalizör (Corma 1997; Maschmeyer vd., 1995), sensör (Corma vd., 2002) ve optikçe aktif malzemeler (Horcajada vd., 2004) olarak yaygın kullanım alanı bulan M41S yapıları toksik olmayan özellikleri, yüksek kararlılık ve biyouyumlulukları sayesinde nanofarmasötiklerde de kullanım alanı bulmaktadır (Andersson vd., 2004; Barbe vd., 2004; Doadrio vd., 2006; Fu vd., 2003; Horcajada vd., 2004; Munoz vd., 2003; Qu vd., 2006a; Vallet-Regi vd., 2001; Yang vd., 2008b; Zhou vd., 2007). MCM-41 sentezi için, yüzey aktif madde, çözücü, silika kaynağı, katalizör olarak kullanılan asit ve bazlar gerekmektedir. Yüzey aktif maddeler bir ucu hidrofobik (suyu sevmeyen), diğer ucu hidrofilik (suyu seven) az dallanmış, zincir şeklinde organik maddelerdir. Suda çözülünce, hidrofobik uçlarını birbirine dönerek misellar bir yapı oluştururlar. Bu misellar yapı, MCM-41 sentezi için şablon vazifesi yapar. İnorganik-organik kompozitlerin oluşumu, pozitif yüklü yüzey aktif maddelerin, negatif yüklü silikat türleri arasındaki elektrostatik etkileşimine dayanır. Silika bu şablonun duvarlarında yoğunlaşır ve kalsinasyonla organik safsızlıklar uzaklaştırılarak MCM-41 elde edilir. MCM-41'in sentez mekanizması Şekil 2.2'de verilmiştir.



Şekil 2.2. MCM-41'in sentez mekanizması

Gözeneklerin küçük boyutu ilacın alanını kısıtlar ve ilaç moleküllerinin yüzeyi ile gözenek duvarlarının etkileşimlerini etkiler. Ancak, gözenekler ve bunların yüzey kimyaları kolayca değiştirilip kontrol edilebilir. Gözeneklerin boyutuna ve yüzey kimyasına bağlı olarak yüklenen ilacın salınımı artırılabilir veya geciktirilebilir. Peptitler ve proteinler gibi bozunmaya hassas terapötik bileşikler de mezogözenekli malzemeye etkin şekilde yüklenebilir. Mezogözenekli matrisin yüzeyi uygun şekilde kimyasal modifikasyonu ilaç moleküllerinin adsorpsiyon kapasitesini artırır ve aynı zamanda da salınımını düzenler. İlaç salınımının derecesi spesifik yüzey alanına, desteğin gözenek çapına, ve yükleme yöntemine bağlıdır (He vd., 2009a; He vd., 2009b; He vd., 2009c; Manzano vd., 2008). İlaç yükleme için çözgen seçiminde yapılacak tercih ilaç molekülünün çözünürlüğüne ve uygulanan çözgenin insan sağlığına etkisine bağlıdır. Mezogözenekli malzemeler içinde de silika başlangıç malzemeleri/sümfaktan/su/çözücü kombinasyonuna bağlı olarak disk, çubuk, küre, hakzagonal plakalar, döner, hilal ve solucan şekilli yapılar oluşturabildiği için MCM-41 dikkat çekmektedir (Liu vd., 2013). Özellikle küresel morfoloji biyomedikal alanda önem kazanmıştır. Silika kaynağı/su/baz miktarını veya sümfaktan türünü değiştirerek merkezden küre partiküllerinin yüzeyine doğru radial olarak dizilmiş mezogözenekleri bozmadan sentez koşullarını değiştirmek suretiyle kürenin ebatı ve gözenek çapı ayarlanabilir (Yano ve Fukushima, 2004). Mezogözenekli malzemelerin seçimli olarak fonksiyonelleştirilmesi modifiye edilmiş malzemelerin daha iyi hidrotermal kararlılığa ve ilaç yükleme verimine sahip olmasında önemli rol oynamaktadır (Guo vd., 2010; Kecht vd., 2008; Meng vd., 2010). İlaçların gözenekli bir desteğe immobilize edilmeleri bunların aktifliğini, kararlılığını ve seçimliliğini arttırdığı için kullanım kolaylığı sağlar (Giraldo vd., 2007; Mateo vd., 2007). İlaç taşıyıcı olarak mezogözenekli silika nanomalzemelerin (MSN) kullanımı giderek artmaktadır. Özellikle yapılan *in vitro* çalışmalar MSN'nin partikül çapının küçüldükçe özellikle de 100 nm'den daha büyük boyuta sahip MSN'lere göre 30-50 nm aralığındaki MSN'lerin hücre tarafından alınımının daha kolay olacağını göstermiştir (Lu vd., 2009). Ancak *in vivo* modellerde 400 nm boyutundaki MSN'lerin terapötik potansiyellerinde

bulunduğu belirtmiştir (Di Pasqua vd., 2012). Vallet-Regi vd. tarafından yapılan çalışmada iki farklı gözenek çapına sahip MCM-41 malzemesine kontrollü salınım yapmak amacıyla ibuprofen yüklenmiş ve salınım hızının gözenek çapıyla doğru orantılı olarak değiştiği gzlenenmiştir (Vallet-Regi vd., 2001). Bu çalışmada ayrıca konvansiyonel polimerik malzemelerin aksine mezo-gözenekli silika malzemelerin ilacın silika matriksin yüzeyinde homojen dağılımı için gerekli koşulları sunduğu da gösterilmiştir. Ancak ilaç moleküllerinin seçimli olarak adsorplanabilmesi için partikül morfolojisinin fizikokimyasal özelliklerinin ve kanalların modifiye edilmesi de gereklidir nk silanol gruplarla kaplı yüzey farklı fonksiyonelliğe sahip ilaç moleküllerini adsorplayabilecek kadar seçimli değildir. Bununla beraber bazı çalışmalarda modifikasyonlara rağmen hemen veya kontrolsüz ilaç salınımı gözlenmiştir. Hidrofilik yüzeylerin daha yüksek yükleme verimi ve ilaç salınımının geciktirilmesini sağlaması nedeniyle ilaç taşıyıcıların modifikasyonunda i yüzeylerin hidrofilik olarak modifiye edilmesinin tercih edildiği grlmştir. İlaç yükleme kapasitesinin arttırılması ve iyi karakterize edilmiş ilaç salınımının sağlanması için ilaç salınım sistemleri olarak farklı partikül morfolojisine, gözenek geometrisine ve yüzeyin organik bileşimine sahip mezo-gözenekli malzemeler kullanılmıştır. Bu amaçla kontrollü ilaç salınımının sağlanması için belli fonksiyonel gruplarla modifiye edilmiş mezo gözenekli silika taşıyıcılar geliştirilmiştir (Lin vd., 2013; Tang ve Cheng, 2013; Yang vd., 2012). Örneğin ibuprofenin salınım hızını değiştirmek için yüzeydeki organik amino grupların yoğunluğu, zincir uzunluğu değiştirilmiş yada aminopropil, aminoetilaminopropil gibi farklı amino grup türleri kullanılmıştır (Lin vd., 2013; Tang ve Cheng, 2013; Yang vd., 2012). pH, sıcaklık, ışık, manyetizma, enzim, redoks ajanları gibi uyarım tepkisi yöntemleriyle ilacın gözeneklere girişi ve çıkışı daha iyi kontrol edilebilmektedir. İnorganik nanopartiküller, organik moleküller, biyolojik makromoleküller ve supramoleküler (gatekeeper) dış uyarıcı ile uzaklaştırılınca kadar misafir moleküllerin gözeneklere girmesini engeller. Bu amaçla nanopartiküller polimerlerle kaplanabilir veya kimyasal yolla gözeneklerin ağızlarına küçük moleküller immobilize edilebilir. İkinici yolda “gatekeeper” moleküller nanogözeneklerin girişlerinde veya içinde kovalent bağlı oldukları için en yüksek derecede kontrolü sağlamaktadır.

En sık kullanılan immobilizasyon mekanizmaları adsorpsiyon, kovalent bağlanma, enkapsülasyon, çapraz bağlama ve tutuklamadır (Giraldo vd., 2007; Zhao vd., 2006). İlaçla mazlemenin etkileşimi ilacın adsorpsiyonunda ve salınımında önemli rol oynar. Bu nedenle destek malzemenin duvarlarındaki gözeneklerin modifikasyonu ilacın adsorpsiyonunu ve salınımını etkiler. İlaç formülasyonunun hazırlanma yöntemi aktif maddenin znrlğn,

yüklenme derecesini ve salınım profilini etkiler. Sudaki çözünürlüğü arttırmak için en çok sürfaktan çözünürlüğünden ve ilacın komplekşemesi ve amorflaştırılması ve boyutunun küçültülmesi yöntemlerinden faydalanılır.

İlaç geliştirirken en sık rastlanan sorun buların fizyolojik ortamdaki düşük çözünürlüğüdür. İlaç çözünürlüğü ve çözünürlük hızı biyoalınabilirliği belirleyen temel faktörlerdir. Birleşme yoluyla ilaç partiküllerinin katı dispersiyonlara katılmasıyla (Leuner ve Dressman, 2000) ıslanmasını kolaylaştırmanın veya ilacı farklı hidrofilik malzemelere adsorbe etmenin (Smirnova vd., 2005; Williams vd., 2005) yanı sıra mikro veya nanopartikül üretmek bu problemin üstesinden gelmeye çalışılmaktadır (Charoenchaitrakool vd., 2000; Müller vd., 1999; Rasenack vd., 2003; Rasenack ve Müller, 2004; Türk vd., 2002). Partikül boyutunun nano düzeyde olması yüzey alanının büyümesine ve ilaç çözünürlüğünün artmasına neden olur (Müller vd., 1999). Her iki etki de ilaç çözünme hızını arttıracaktır. Ancak bu kadar küçük boyuttaki partiküllerin üretimi beraberinde bazı sorunları da getirmektedir. Öğütme prosedürleri partikül boyut dağılımının çok geniş bir aralıkta olmasına, amorf kısımların oluşmasına veya partikül boyutunun istenen aralıklarda olmasını sağlamak için gerekli olan yüksek enerji girdisi sonucu oluşan bozunmadan kaynaklı safsızlıklar meydana gelir.

## **2.5. Nanopartikül Hazırlama Yöntemleri**

Nanokristalin partiküllerin üretimi için farklı teknikler kullanılarak istenilen amorflaşma ve ilacın çözünürlüğünün artması sağlanmaktadır. Bu teknikler arasında, yaş öğütme tekniği (Merisko-Liversidge vd., 2003), fiziksel karıştırma (pasta) (Fatouros vd., 2011) bilyalı öğütme ve suda yüksek basınç homojenizasyon (Keck vd., 2008; Pouton 2006), amorf/nanokristalin evrede ilacın destek üstünde püskürtülerek (spray) kurutulması (Shen vd., 2011) ve eritme yöntemi (Mellaerts vd., 2008) yer almaktadır. Bunların yanı sıra nanopartikülün üretimi için en yaygın kullanılan yöntemler olan püskürterek (spray) kurutma, çözünenin yeniden kristallendirilmesi, dondurarak kurutma ve arayüzey polimerizasyon yöntemleri aşırı çözügen kullanımı, ısıl ve kimyasal çözünen bozunumu, yapısal değişiklikler, yüksek derişimde çözügen kalıntısı içermesinin yanı sıra proses sürecinde partikül boyutunun ve boyut dağılımının kontrolünün zor olması gibi olumsuzluklara sahiptir (He vd., 2004). Tek basamaklı bir proses olan elektropüskürtme tekniği partikül tabanlı amorf katı dispersiyonlar üretebilmesinin yanı sıra (Bohr vd., 2014) polimerler de dahil olmak üzere çeşitli malzemelerden partikül üretimi için uygundur ve konvansiyonel yöntemlere göre önemli üstünlüklere sahiptir. Yüksek ilaç yükleme verimi

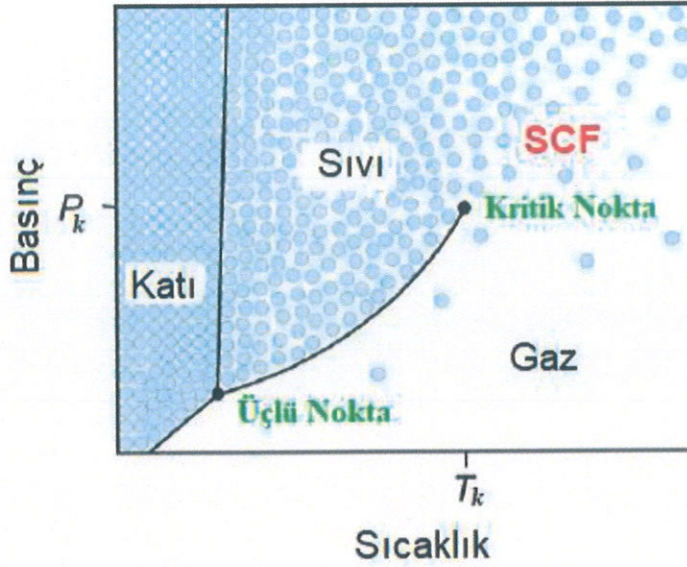
sağlamaktadır (Zamani vd., 2013). Dar partikül boyut dağılımı, elektrik alanı değiştirerek partiküllerin daha uniform bölünebilmesi sağlanıp mikro ve nano boyutlu partiküller elde edilebilmektedir (Sridhar ve Ramakrishna, 2013). Atomlaşma uçucu çözünenin buharlaşmasına neden olduğu için yüksek sıcaklığa gerek olmadan kuru partiküllerin biriktirilebilmesine izin verir (Almería ve Gomez, 2014). Tek basamaklı proses olduğu için partikül sentezi daha kolaydır. Elektropüskürtme “elektrostatik püskürtme” tekniğinde uygun derişime erişecek şekilde katkı maddesi (biyolojik aktif ajan, vb.) çözgüde çözünür ve şırıngaya konur. Yüzey gerilimi ile tutulan çözeltinin bulunduğu kapilerik tüpün ucundaki başlık/iğne ucuna + veya -30 kV düzeyinde yüksek voltaj (dc akımı) uygulanır. Elektroğirme prosesi boyunca eriyik veya çözelti halindeki ev sahibi maddenin çözeltisi şırınga pompası vasıtasıyla yavaşça başlığa/iğne ucuna doğru itilir. Uygulanan elektriksel akım nedeniyle sıvı yüzeyinde yüklenme olur. Yüklü ucun karşısına 7-30 cm mesafe uzaklıkta bir yere yerleştirilen ve toplayıcı görevi gören metal levha topraklanır. Yükler arasındaki karşılıklı itmeler ve yüzeydeki yüklerin karşıt elektroda çekilme yüzey geriliminin tam zıttı bir kuvvetin oluşmasına neden olur. Elektriksel alanın şiddeti arttıkça kapilerin ucundaki sıvının yarı küresel yüzeyi uzar ve Taylor konisi olarak bilinen konik şeklin oluşmasına neden olur. Elektriksel alanın daha da artırılması itici elektrostatik kuvvetin yüzey geriliminden fazla olduğu kritik bir dereceye ulaşılmasına neden olur ve yüklü sıvı jeti Taylor konisinin ucundan fışkırır. Damlacıklar Taylor konisinden koptuktan sonra çözgen uzaklaşır ve oluşan yoğun, katı partiküller toplayıcıya doğru itilir. İlaç yükleme yapılırken püskürtme yapılmadan önce biyoaktif (misafir) molekül ile ev sahibi molekülün bir çözeltisi hazırlanır ve viskozite, elektriksel iletkenlik, partikül boyutu, dağılımı, enkapsülasyon verimi, yükleme kapasitesi ve *in vitro* salınım profilini etkileyecek olan parametrelerin optimizasyonu yapıldıktan sonra elektropüskürtme prosesi gerçekleşir (Amsden ve Goosen, 1997; Arya vd., 2009; Hao vd., 2006; Park ve Lee, 2009; Valo vd., 2009; Xie vd., 2006; Xu ve Hanna, 2006). Jet toplayıcıya doğru giderken ya soğur (eriyik durumunda olduğu gibi) ve jet havada yol aldıkça katılaştır ya da çözgen uçar (çözelti durumunda olduğu gibi) ve geride kalan yüklü partiküller toplama plakası üstünde birikir. Elektropüskürtme yöntemi, kontrollü oral ilaç salınımı için mezogözenekli silicon partiküllerin elektroenkapsülasyonu için başarıyla kullanılmıştır (Roine vd., 2010). Elektropüskürtülmüş nanopartiküller ilaçları enkapsüle edebildiği ve ilacı aktif olarak yüzeyde sorplayabildiği, bağlayabildiği ve ilaçla kompleksleşebildiği için spesifik ilaç taşıyıcıları olabilirler (De Jong ve Borm, 2008). Bu nedenden dolayı elektropüskürtülmüş nanopartikül teknolojisi ilaç salınımı ve terapötik uygulamalar için yeni alanlar açmaktadır.

Zhiyao Hou ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sentezlenen  $\beta$ -NaYF<sub>4</sub>:Yb<sup>3+</sup>, Er<sup>3+</sup> Nanokristaller (NCler) tipik olarak hidrofobik oleik asit ligandlarıyla stabilize edildikten sonra nonpolar bir organik çözügede disperse edilebilmiştir (Hou vd., 2011). Elektroegirme yöntemiyle bunlardan poröz silika lifler elde edilmiştir. Hyeon ve ark. CTAB kullanarak suda disperse olabilen Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NC'leri hazırlarken (Kim vd., 2006). Zhiyao Hou vd., CTAB'ı ikincil sürfaktan olarak kullanıp suda disperse olabilen  $\beta$ -NaYF<sub>4</sub>:Yb<sup>3+</sup>, Er<sup>3+</sup> NC'ler üretmiştir (Hou vd., 2011). Üç bloklu kopolimer P123 poli(etilen oksit) (PEO) ve poli(propilen oksit)'ten (PPO) oluşan noniyonik bir surfaktandır. Seyreltik çözeltilerde PEO-PPO-PEO kopolimerleri miseller oluşturmak üzere kendiliğinden bir araya gelir. Başlangıçta P123 TEOS ve CTAB ile stabilize edilmiş  $\beta$ -NaYF<sub>4</sub>:Yb<sup>3+</sup>, Er<sup>3+</sup> NC'ler etanol çözeltilerinde düzensiz ve çubuk şeklinde miseller oluşturur. Daha sonra çözeltinin viskoelastikliğini ayarlamak için PVP eklenir ve elektroegirme için hybrid sollar oluşturulur. Elektroegirme başlangıç karışımları içeren liflerde miseller ve CTAB ile stabilize edilmiş  $\beta$ -NaYF<sub>4</sub>:Yb<sup>3+</sup>, Er<sup>3+</sup> NC'ler bulunur. Yüksek sıcaklıkta ısıtıldıktan sonra PVP ve P123 yönlendirme ajanı uzaklaştırılarak gözenekli silika elde edilir.

Mikro ve nanopartikül üretimine alternatif yollar geliştirmek için süperkritik akışkan teknolojisinden faydalanılabilir (Charoenchaitrakool vd., 2000; Rasenack vd., 2003; Rasenack ve Müller, 2004; Türk vd., 2002). Ancak tüm küçük boyutlu partiküller üretim yöntemlerinden bağımsız olarak toz akışının düşük olması, yetersiz karıştırma davranışı göstermesi gibi yığın halindeki toz özellikleri dezavantaj göstermektedir (Rasenack ve Müller, 2004). Bunu aşmak için partiküllerin süperkritik ilaç çözeltisinin dışında katı bir dozaj formunun içinde oluşturulması gerekmektedir. Böylece partikül karıştırma gibi proses aşamaları aşılabilir.

## 2.6. Süper Akışkanlar

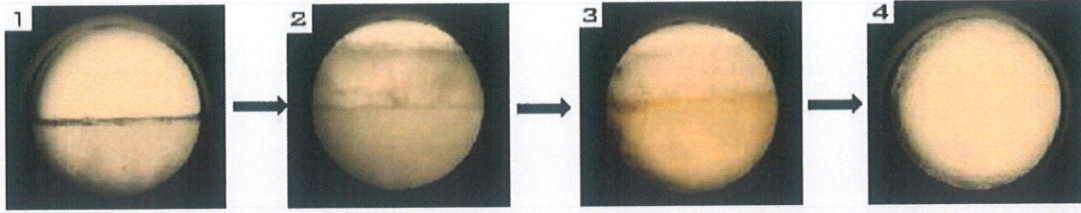
Bir süper kritik akışkan kritik basıncın üzerine sıkıştırılmış ve kritik sıcaklığın üstüne kadar ısıtılmış bir madde olarak tanımlanır. Süperkritik akışkan fiziksel hal olarak ne tam olarak sıvı ne de gaz özelliğe sahiptir, iki fazın karışımı gibidir. Faz diyagramında sıvı buhar eğrisinin sonunda yer alır ve gazın kritik sıcaklık (T<sub>k</sub>) ve basınç (P<sub>k</sub>) değerlerine sahip olduğu noktadan itibaren gözlenir Şekil 2.3'de.



Şekil 2.3. Süperkritik akışkanların faz diyagramı

Faz diyagramında, üçlü nokta adı verilen noktada, madde katı, sıvı ve gaz halindedir. Üçlü nokta ile kritik nokta arasında kalan eğri, buhar basıncı eğrisi olup, bu eğri üzerinde madde sıvı ve gaz halinde bulunur. Buhar basıncı eğrisi, kritik basınç ve kritik sıcaklıkla belirlenmiş olan “kritik bölgede” son bulur (Satıcı, 1996). Doymun sıvı ile doymun buharın fiziksel özelliklerinin aynı olduğu bu konuma kritik nokta adı verilir. Kritik noktadaki sıcaklığa “kritik sıcaklık ( $T_K$ )” denir. Bu sıcaklığa karşılık gelen basınç değerine “kritik basınç ( $P_K$ )”, molar hacme “kritik hacim ( $M_K$ )” ve yoğunluğuna da “kritik yoğunluk ( $\delta_K$ )” adı verilir. Kritik noktada tümüyle ortadan kalkan sıvı faz, yalnızca üçlü nokta ile kritik nokta sıcaklıkları arasında bulunur (Montero vd., 1996). Kritik sıcaklıkta bir madde basınç uygulaması ile hiçbir şekilde sıvı haline dönüştürülemez. Bir madde için kritik sıcaklık, basınç ne olursa olsun, bu sıcaklığın yukarısında maddenin sıvı bir faz olarak bulunamayacağı bir sıcaklıktır (Skoog vd., 1998). Bu nedenle kritik sıcaklık noktasında ve üzerinde tek bir akışkan faz ortaya çıkar (Montero vd., 1996). Şekil 2.4’de iki fazlı sistemden tek fazlı sisteme geçiş verilmektedir (Avşar, 2008).





**Şekil 2.4.** Süperkritik akışkanların iki fazlı sistemden homojen tek fazlı sisteme geçişi fotoğraf görüntüsü

Bu bölgede ortaya çıkan akışkan faz, sıvı ve gaz özelliklerini birlikte taşır. Bu nedenle kritik noktanın üzerinde maddeler yalnızca akışkan olarak kabul edilir (Clifford ve Bartle, 1996). Süperkritik akışkanlar ise hem sıcaklığı hem de basıncı kritik noktanın üzerinde olan maddelerdir. Yoğunluk ve kritik sıcaklık aralığına bağlı olarak farklı süperkritik akışkanlar bulunmaktadır. Çözgen seçimi ilgilenilen bileşiğin fizikokimyasal özelliklerine ve çözgenin prosesteki çözgen veya antiçözgen rolüne göre yapılır. Süperkritik akışkanların kritik noktada çözgen gücü veya çözünen kapasitesi oldukça yüksektir. Aşağıda bazı sperkritik akışkanların kritik değerleri ve özellikleri verilmiştir (Avşar, 2008).

**Tablo 2.1.** Bazı sperkritik akışkanların kritik değerleri ve özellikleri (Avşar, 2008)

AKIŞKAN	KRİTİK SICAKLI K T <sub>c</sub> (°C)	KRİTİK BASINÇ P <sub>c</sub> (atm)	KRİTİK YOĞUNLUK δ <sub>c</sub> (g/cm <sup>3</sup> )	400 Atm'deki YOĞUNLUK δ(g/cm <sup>3</sup> )	KAYNAMA SICAKLIĞI T <sub>k</sub> (°C),
CO <sub>2</sub>	31.3	72.9	0.47	0.96	-73.5
N <sub>2</sub> O	36.5	71.7	0.45	0.94	-
NH <sub>3</sub>	132.5	112.5	0.24	0.40	-33.5
H <sub>2</sub> O	374.7	226.8	0.33	-	100
n-Butan	152.0	37.5	0.23	0.50	-0.4
Ethane	32.4	48.3	0.20	-	-88
Ethanol	243.4	63	0.28	-	78.4
n-Propan	96.8	42	0.22	-	-44.5
Dietileter	193.6	36.3	0.28	-	34.6

### 2.6.1. Süperkritik Akışkanların Hızlı Genleşmesi

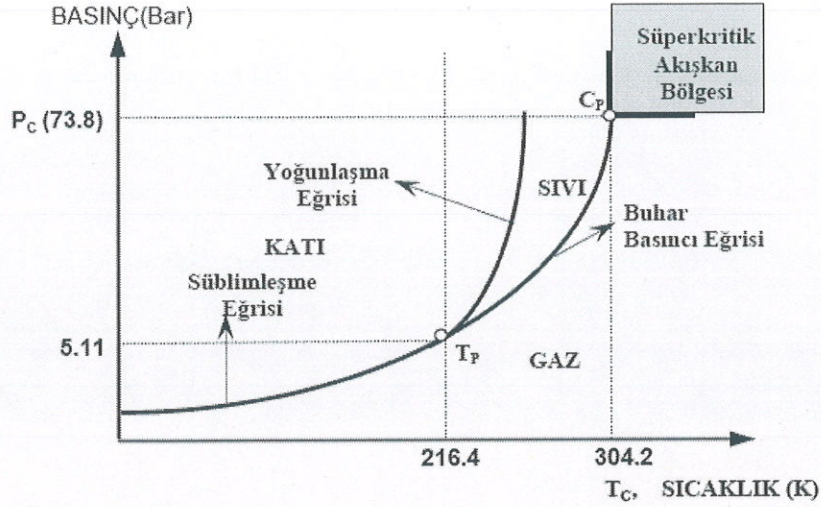
Çözünenle doymuş süperkritik akışkanlar çok hızlı bir şekilde genişip çözünenin çökmesine neden olur. Nozzle'dan hızla geçirilerek genişleme sağlanır. Süperkritik akışkanların bu hızlı genişmesi çözünenin süper doymun hale gelmesine ve çözünen partiküllerinin dar partikül aralığına sahip bir şekilde çökmesine neden olur.

**Tablo 2.2.** Bazı maddelerin Fiziksel parametreleri

ÇÖZÜCÜ	VİSKOZİTE (cP)	YÜZEY GERİLİMİ (dynes/cm)	YOĞUNLUK (kg/m <sup>3</sup> )
Sıvı CO <sub>2</sub>	0.08	1.5	870
Süperkritik CO <sub>2</sub>	0.03 (31.5 °C, 75 atm)	0	300 (35°C, 75 atm)
Methanol	0.54	22.1	800
1,1,1-Trikloroetan	0.81	25.2	1300
Su	1.0	72.0	1000
İzopropilalkol	2.4	21.8	785

### 2.6.2. Süperkritik Akışkan Olarak Karbondioksit

Süperkritik karbondioksit, kritik noktaya (kritik sıcaklık 31.5 °C ve kritik basınç 75 bar) kolayca ulaşılabilen bir maddedir. Bu nedenle ılımlı koşullarda (40-60 °C) ve geride hiçbir zararlı organik bakiye bırakmadan kullanılabilir. Tablo 2.2'de görülebileceği gibi CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O'nun yanı sıra başka maddeler de ekstraksiyon, kimyasal tepkimeler, vb. uygulamalarda süperkritik sıvı olarak kullanılabilir. Karbondioksitin faz diyagramı Şekil 2.5'de verilmektedir.

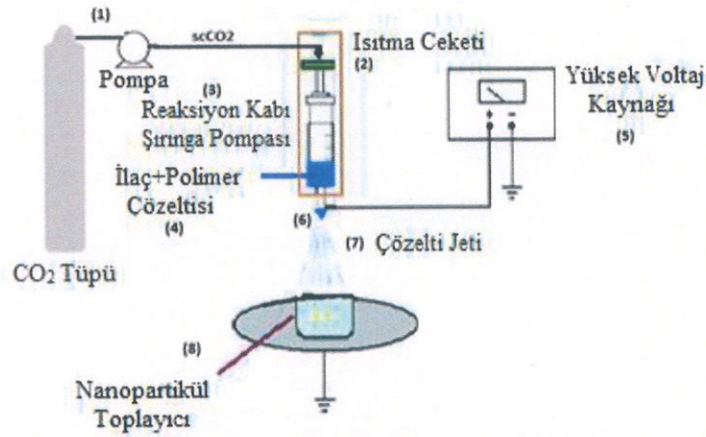


Şekil 2.5. Karbondioksitin faz diyagramı (Avşar 2008)

Karbondioksit (CO<sub>2</sub>) düşük toksisiteye sahip olması, yanıcı olmaması, kimyasal olarak inert olması, eko-dost olması ve yüksek saflıkta kolay ve maliyet etkin olarak bulunabilmesi gibi üstün özellikleri nedeniyle cazip bir çözümdür. Karbondioksit uçucu organik kimyasal (VOC) olarak sınıflandırılmamış olup gıda ve farmasötik uygulamalarda kullanılmasına izin verilmektedir. Bu nedenle de yaygın olarak kullanılan organik çözümlere karşı “yeşil” bir alternatiftir. Hem sıvı CO<sub>2</sub> hem de süperkritik CO<sub>2</sub> (scCO<sub>2</sub>) çözümler olarak kullanılmaktadır. scCO<sub>2</sub>'nin çözümler olarak özelliklerinin istenen şekilde ayarlanması mümkün olduğu için üstün özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir (Bouledjoudja, 2016). Karbondioksitin gaz-sıvı denge eğrisinde kritik noktada bir kırılma gözlenir ve bu noktada bilinen fizikokimyasal özellikler görülmeye başlanır. Ayrıca kritik noktaya yaklaşıldığında basınç ve sıcaklıktaki küçük değişiklikler sıvı yoğunluğunda çok büyük değişikliklere neden olur. Bunun sonucunda da çözümler özellikleri değişir. Süperkritik koşullarda CO<sub>2</sub>'de diğer tüm süperkritik sıvılar gibi gaza benzer difüzyon özelliği, düşük viskozite ve sıfıra yakın yüzey gerilimi nedeniyle konvansiyonel organik çözümlere göre kütle transfer avantajları sunmaktadır. Karbondioksitin dezavantajı yüksek olmayan basınçlarda küçük apolar ve uçucu bileşenlerle karışabildiği halde birçok polar ve apolar bileşik için iyi bir çözümler olmamasıdır. Farmasötik ve/veya biyomalzeme uygulamalarında kullanılacak bileşiklerin çoğunun CO<sub>2</sub>'de önemli oranda çözünmesi veya karışması beklenmemektedir. Bu nedenle scCO<sub>2</sub>'nin de diğer çözümler gibi belli bir çözümlere karşı çözümler güçleri destek-çözümler (yardımcı çözümler) veya destek-çözünen kullanılarak artırılabilir. Yardımcı çözümler SCF'lerin polaritesini ve çözümler güçlerini arttırmak için

SCF'lere küçük miktarlarda (% 1-5) katılan karışılabilir polar veya apolar çözümlerdir. Çözünürlüğün artmasına neden olan mekanizma hidrojen bağı oluşumu, kompleks oluşumu, dipol etkileşimleri ve çözümler/yardımcı çözümler çözümler/yardımcı çözümler etkileşimleriyle açıklanabilir.

Yeni bir nanopartikül üretim yöntemi olarak elektropüskürtme ve scCO<sub>2</sub> tekniği birleştirilmiş ve ayarlanabilir partikül boyutuyla istenilen nanopartiküllerin eldesi mümkün olmuştur (Machmudah vd., 2014). scCO<sub>2</sub> destekli elektropüskürtme yöntemi ile nanopartikül eldesi konusunda çok az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. scCO<sub>2</sub> destekli elektropüskürtme düzeneğinin şeması Şekil 2.6'da verilmektedir.



**Şekil 2.6.** scCO<sub>2</sub> destekli elektropüskürtme düzeneğinin şeması (1. CO<sub>2</sub> silindiri ve şırınga pompası, 2. Isıtma ceketini ve sıcaklık monitörü, 3. Tepkime kabı, şırınga pompası, 4. İlaç+Polimer çözeltisi, 5. Yüksek voltaj kaynağı, 6. Nozzle, 7. Çözelti jeti, 8. Nanopartikül toplayıcı)

Mezogözenekli malzemelerin yapımında organik şablonların uzaklaştırılması için düşük sıcaklıkta çalışan süperkritik sıvı ekstraksiyonu (SFE), sentezlenen mezogözenekli malzemelerden yapıyı fazla bozmadan şablonların uzaklaştırılması için önemli potansiyel oluşturmaktadır. Kawi ve Lai (Kawi ve Lai, 2002) yeni sentezlenmiş saf silika tabanlı MCM-41 mezogözeneklerinden SFE ile organik şablon setiltrimetilamonyum hidroksitini (CTMAOH) gözenek yapısı bozulmadan % 90 başarıyla uzaklaştırılabildiğini göstermiştir. Chatterjee ve ark. 25-200 oranında değişen Si/Ti oranında mezo-gözenekli titanyumsilikatlarda yaptıkları çalışmada SFE yöntemi sayesinde ekstraksiyonda %97 oranında şablon geri kazanımını sağladığını ve ekstrakte edilmiş Ti-MCM-41'in sikloheksan

epoksidasyonu için kalsine edilmiş ürünlerinkine göre daha iyi katalitik aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir (Chatterjee vd., 2003). Ayrıca özel uygulamalar için de SF teknolojisi yeni mezogözenekli malzemelerin sentezlenmesinde kullanılmıştır (Liu vd., 2003; O'Neil vd., 2002; Wakayama ve Fukushima, 2000; Zhang vd., 2004).

Toz halindeki mezogözenekli silikayı ve ilacı ıslatmak ve küçük ilaç moleküllerini matriksin nanokanallarında disperse etmek için genelde metanol, aseton, metilen klorür, vb. organik çözümler kullanılır. Süperkritik sıvılar (SCF) kalan organik çözümlerin uzaklaştırılması için etkin çözüm olanağı sunmaktadır. SCF düşük viskoziteye sahip olmaları, yüksek difüzyon hızları, sıfıra yakın yüzey gerilimine sahip olmaları sayesinde ve yeşil çözümler olmaları nedeniyle DDS alanında giderek artan öneme sahip olmuştur (Belhadj-Ahmed vd., 2009; Kawashima ve York, 2008).

Nanokompozit hazırlanmasında SCF'nin solvent olarak kullanıldığı iki tür proses bulunmaktadır. Bunlar, süperkritik çözümler impregnasyonu (SSI) (Duarte vd., 2006; Gong vd., 2008), ve süperkritik sıvı biriktirme (SCFD) (Duarte vd., 2009) prosesleridir. SCFD'de çözümlerle substrat doğrudan temas etmez. Uniform şekilde disperse olmuş metal nanopartiküllerin veya mezogözenekli silika malzemelerin kanallarının içinde uzun nanotellerin üretimi için uygun olan bu yöntemde ürünün toplanması daha kolaydır. Ancak bu yöntem kullanılarak mezogözenekli silikaya ilaç yüklenmesi hakkında çok fazla çalışma bulunmamaktadır.

Mezogözenekli silikaya ilaç yüklemek için çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bunlar ya ilaç çözümleriyle silikanın uzun süre temas halinde bulunduktan sonra süspansiyonun süzülmesini içeren (Ambrogio vd., 2010; Andersson vd., 2004; Charnay vd., 2004; Izquierdo-Barba vd., 2005), veya derişik ilaç çözümlerinin damla damla eklenmesini içeren çözümler tabanlı yöntemlerdir (Mellaerts vd., 2008; Van Speybroeck vd., 2009). Bazı çalışmalarda ilaç ve silika karıştırılıp ilacın erime noktasının altında veya üstünde bir noktaya kadar ısıtılması yoluyla hazırlanmışlardır (Aerts vd., 2010; Ahern vd., 2013; Mellaerts vd., 2008; Shen vd., 2010; Tozuka vd., 2005; Van Speybroeck vd., 2009). Bu yöntemler çözümler tabanlıdır. Ayrıca bu yöntemlerin çözümler artığı içirme veya kimyasal bozunma gibi dezavantajları bulunmaktadır. Ayrıca çözümlerin kurutulması esnasında yüzeye hareket etmesiyle ilaçla beraber sürüklenerek mezogözenekli malzemenin yüzeyine taşınır ve istenilen derişimde yükleme yapılamadığı gibi hızlı salınım gözlenebilir. Bu nedenden dolayı Süperkritik Sıvı (SCF) teknolojisi silika taşıyıcılara ilaç yüklemek için tercih edilebilir bir alternatif yol sunmaktadır. SCF'ler sıvılara yakın yoğunluğa ve gazlara yakın viskoziteye ve sıvılarınkinden daha fazla difüzyon hızına ve çok düşük arayüzey gerilimine

sahip olmaları nedeniyle tercih edilen yerleştirme (impregnating) ajanlarıdır. Bu sayede süperkritik fazda çözünürleştirilmiş çözünenin katı matrikse taşınımı kolaylaşmıştır. Yerleştirme çözücü eklemeyen süperkritik CO<sub>2</sub> (scCO<sub>2</sub>) ile yapıldığında destek malzemede çözen fazlası bulunmaz. Süperkritik yolla çözünenin süperkritik fazda çözünürleştirilmesinden sonra bu fazın destekle temas halinde tutulmasını sağlar. Bu bir veya iki reaktör kullanılarak kesikli veya sürekli yolla yapılabilir.

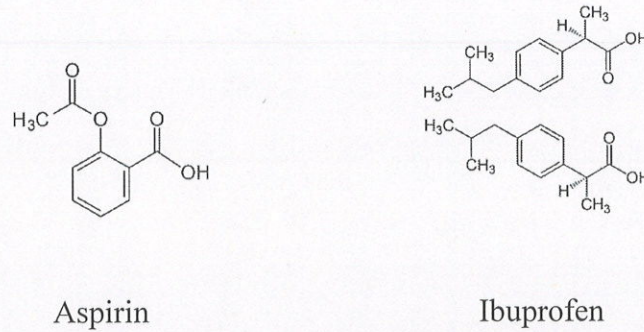
## 2.7. Mezogözenekli Silikat Yapılarının Lüminesans Malzemelerle Modifikasyonu

Çeşitli maddelerin absorpladıkları enerjiyi ısı üretmeksizin ışık olarak yayımlaması E. Wiedemann tarafından "luminesans" olarak tanımlanmıştır. Sülfür, selenür, oksisülfür, borat, alüminat, gallat, arsenat, niobat, fosfat, silikat, alüminosilikat, sülfat, halojenür, tungstat ve molibdat gibi bir çok inorganik kristalin madde lüminesans maddeler için ev sahibi bileşikler olarak davranmaktadır. Kristalin katı içerisinde çok düşük derişimde aktivatör atomları yerleştirilerek yasak enerji aralığında yeni enerji seviyeleri oluşturulabilir. Uyarma ve ışımaya süreçlerine aktivatör atomları katılır. Etkili bir ışımaya için, konut kristal içine çok düşük derişimlerde aktivatör iyonları katılmalı ve bunlar örgü içinde mümkün olduğunca düzenli dağılmalıdır (Emen, 2009).

Eu<sup>3+</sup> iyonları kırmızı ışımaya yapan lüminesans maddelerin üretiminde aktivatör olarak kullanılır. Vanadatlar molibdatlar ve tungstatlar gibi bazı metal oksitlere Eu<sup>3+</sup> iyonları katılarak şiddetli kırmızı ışımaya yapan malzemeler üretilmektedir.

Mezogözenekli silikanın fotolüminesans fonksiyonel gruplarla birleştirilip çekirdek-kabuk yapıları kompozitler oluşturması sonucu gözle görülebilen lüminesans özellik kazanmalarına neden olmuş ve ayrıca bunların düşük sitotoksisiteye sahip olmaları, biyoyumlu olmaları ve mezogözenekli yapıları sayesinde diagnostik analizler (Levy vd., 2002), enzim immobilizasyonu (Xu vd., 2006), bioayırma (Li vd., 2007) ve kontrollü ilaç salınımı (Arruebo vd., 2006; Murray vd., 1993; Yang vd., 2008a), ilaç saklama/salınımı alanlarında kullanım olasılıklarını arttırmıştır (Sauer vd., 2002; Shi vd., 2006; Sun vd., 2006; Xiong vd., 2005; Xu ve Akins, 2002). Yüzeyin bu şekilde modifiye edilmesi spesifik yüzey alanını ve gözenek hacmini azaltacaktır fakat gözenekler halen çeşitli ilaç moleküllerinin geçişi ve yüklenmesi için uygun olacaktır. Ayrıca lüminesans özelliğe sahip madde ile modifiye edilen sistemde lüminesans özelliğe sahip olması salınım prosesinin kolaylıkla izlenebilmesini sağlar. Yang ve ark. CaWO<sub>3</sub>:Ln<sup>3+</sup>-MCM-41 nanokompozitlerini hazırlamış ve ilaç olarak aspirin kullanmıştır. Hazırlanan nanokompozitler 365 nm UV ışığı altında kırmızı ışımaya yapmaktadır. SEM analizleriyle gözenek boyutu 2-10 nm, tanecik boyutu ise

150 nm olarak belirlenmiştir. BET analizleri ile nanokompozitin yüzey alanı 1233 m<sup>2</sup>/g, gözenek hacmi 1.06 cm<sup>3</sup>/g ve gözenek boyutu 3.7 nm olarak bulunmuştur. Silika kanallarına yerleşen aspirin molekülünün O-H grupları silika kanallarının yüzeyindeki aktif silanol grupları (Si-O-H) ile hidrojen etkileşimi yapar ve ilaç kanallarda tutunur. Ancak uygun sulu ortamda yavaş salınımla çözeltiye geçer. Hazırlanan nanokompozitlere aspirin yüklendikten sonra salınım çalışmaları 365 nm ışık altında izlenmiştir. Salınım çalışmalarının başlangıcında aspirin yüklü nanoparçacıkların ışığa şiddeti düşük, salınımın sonlarında ise şiddet yüksek olarak tespit edilmiştir. Eu<sup>3+</sup> iyonlarının emisyonu çevredeki yüksek frekanslı titreşimlerle hızlı söner (quenching). Aspirin moleküllerinin O-H grupları yaklaşık 3450 cm<sup>-1</sup>'de titreşim yapmaktadır ve Eu<sup>3+</sup> iyonlarının çevresinde bulunan aspirin molekülünün O-H grupları ışığa şiddetini azaltmaktadır (Yang vd., 2008). Wang ve ark. yaptıkları çalışmada MCM-41 mezogözenekli yapısı içerisine scCO<sub>2</sub> ile ilaç olarak ibuprofen yüklemişler ve ilacın silika kanallarına fiziksel etkileşimlerle tutunduğunu belirtmişlerdir. Konvansiyonel yolla ve süperkritik karbondioksitle ibuprofen yüklenme miktarlarını karşılaştırmışlar ve scCO<sub>2</sub> ile silika kanallarına daha derine yükleme gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Ayrıca çözücünden emdirme ve kurutma şeklinde gerçekleştirilen klasik ilaç yüklemede, kurutma esnasında ilacın çözücüyle birlikte yüzeye taşındığını bu yüzden yükleme veriminin düşük olduğunu belirtmişlerdir (Wang vd., 2013). Aspirin ve ibuprofen molekülleri aşağıda Şekil 2.7'de verilmiştir.

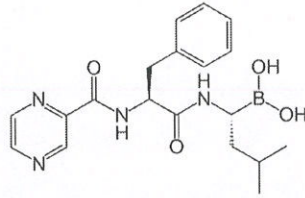


**Şekil 2.7.** Aspirin ve İbuprofen açık yapıları

İbuprofen hap şeklinde, kapsül formunda ya da şurup halinde satılır. Her vakada ateş düşürücü, anti-inflamatuar ve ağrı kesici olarak kullanılan bir ilaçtır. Ateş düşürücü etkisi, ilaç içildikten 1 saat sonra başlar ve 2 ila 4 saate kadar devam eder. İbuprofenin molekül boyutu yaklaşık 1 nm dir.

Literatürde bazı lantan kompleksleri ve lümünesans fonksiyonelleştirilmiş nanotüplerle ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bunlar toksik özellikleri ve kararsızlıkları nedeniyle ilaç taşıyıcı olarak kısıtlı uygulama bulmuştur (Peng vd., 2005; Sauer vd., 2002; Shi vd., 2006; Sun vd., 2006; Xiong vd., 2005; Xu ve Akins, 2002). Bu nedenden dolayı toksik olmayan, kararlı lümünesans fonksiyonelleştirilmiş silika sistemlerin tasarımı ve üretimi giderek artan öneme sahip olmuştur.

Etkin ve verimli tedavi stratejileri ya hiç ya da çok az yan etkiye sahip terapötik ajanların kullanılmasını gerektirmektedir. Bu bağlamda bitkiler ve hayvanlar için bir esansiyel element olan ve yapısal ve elektronik açıdan olağanüstü bir yapıya sahip olması sayesinde yeni nesil ilaçların geliştirilmesini mümkün kılabilen bor ve bor içeren bileşikler artan öneme sahip olmuştur. Eşsiz hidrofobik davranış gösteren bor, organik moleküllerle ilginç etkileşimler göstermektedir. (1R)-3-metil-1-(((2S)-3-fenil-2-[(pirazin-2-ilkarbonil)amino]propanoil)amino)butil] boronik asit (Bortezomib) ilik ve lenf kanserlerinin klinik tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç İdaresinin (US-FDA) onayladığı ilk proteazom inhibitörü olan ilaçtır. Proteazomlar kırılmış protein kompleksleridir ve bazı kanser türlerinde bu proteinler kanser hücrelerini çok hızlı bir şekilde öldürür. Bortezomib'in de bazı kanser hücrelerini çok hızlı bir şekilde öldürdüğü kanıtlanmıştır. Şekil 2.8'de Bortezomib gösterilmiştir.



**Şekil 2.8.** Bortezomib açık yapısı

Bortezomib çeşitli tumor hücrelerinde NF-kB aktivasyonunu bloke eden ve apoptozu arttıran (Sunwoo vd., 2001) ve göğüs kanseri de dahil çeşitli tumor hücrelerinde NF-kB'ye bağlı kemo- ve radio- direncini azaltan (Cardoso vd., 2006) bir boronik asit dipeptit türevidir. Klinik çalışmalar Bortezomib'in vücutta bazı olumsuz yan etkilere neden olmasına rağmen çeşitli tumor modellerindeki başarısından dolayı tercih edildiğini göstermektedir. ABD'de multiple myeloma (kan plazma hücrelerinin kanseri) tedavisi için Bortezomib klinik olarak kullanılmaktadır. Tedavi süreci yaklaşık 6 ay sürmektedir. İngiltere sağlık servisi hasta başına 18.000 sterlin olan bu tedavi masrafını çok yüksek bulmakta ve bu durum hala



tartışılmaktadır. Yine de plazma hücreleri ve lenf kanseri tedavisi için önemli bir etken maddedir. Bununla beraber sudaki çözünürlüğünün kısmen düşük olması nedeniyle Bortezomib'in biyoalınabilirliği kısıtlıdır ve konvansiyonel kemoterapide kararsızlık göstermektedir (Unsoy vd., 2014). Bu problemi aşmak için yüksek dozda kullanılmakta ve bu da maliyeti ve ilaç yan etkilerini arttırmaktadır. Bu nedenden dolayı Bortezomib kullanılarak etkin tedavi protokolü elde edebilmek için yeni etkin ilaç taşıma sistemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Daha az dozda ilacı kontrollü ilaç salınım sistemleriyle vücutta ilgili yerlere taşınması ve uzun süreli salınımla kanser hücreleriyle daha etkili bir şekilde mücadele edilebilecektir. Böylece ilacın yan etkileri ve tedavi masrafları azalacaktır.

Molibdatlar kimyasal olarak kararlı bileşikler olup luminesans malzemeler için de iyi bir ev sahibi kristallerdir. Özellikle lantan iyonlarıyla katkılıandığında görünür bölgede şiddetli ışımaya yapan luminesans malzemeler elde edilir.  $\text{Eu}^{3+}$  iyonları kırmızı ışımaya elde etmek için sıklıkla kullanılmaktadır. 365 nm ile uyarılabilir ve yaklaşık 595 nm, 616 nm, 655 nm ve 710 nm'de dört ışımaya bandı gözlenir. 595 nm'de gözlenen ışımaya bandı  ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_1$ , 616 nm'de gözlenen ışımaya bandı ise  ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$  geçişlerine aittir. 595 nm'de manyetik dipol ve 616 nm'de gözlenen geçişler ise elektrik dipol geçişleri olarak bilinmektedir. Elektrik dipol geçişleri metalin koordinasyon çevresine bağlıdır ve  $\text{Eu}^{3+}$  iyonlarının kristal içerisinde simetrik olmayan bir çevrede bulunduğunu göstermektedir. 655 nm'de  ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_3$  ve 710 nm'de ise  ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_4$  elektronik geçişleri gözlenmektedir (Yang vd., 2008).

Tez projesinde yeni luminesans özellikli, toksik olmayan, kararlı kontrollü ilaç salınımı yapabilecek mezogözenekli nanoyapıların hazırlanması ve ilaç salınımı için kullanılabilirliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.  $\text{Eu}^{3+}$  iyonlarının UV ışığı altında kırmızı ışımaya yapması ve ilaç yüklendiğinde ışımaya şiddetinin azalması, ilaç salınım sürecinin in vitro izlenebilirliğini sağlamaktadır. Model ilaçlar olarak kemoterapik ilaç olan Bortezomib ve antiinflamatuvar ilaç olan İbuprofen seçilmiştir. Bortezomib'in mezogözenekli silika kanallarındaki silanol gruplarına, hidrojen ve elektrostatik etkileşimleriyle tutunmuş ve PBS çözeltisinde yavaş salınım göstermiştir. Bu çalışmada ilk defa  $\text{M}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 (M:  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ) nanoyapıların hazırlanmıştır. Öncelikle mezogözenekli MCM-41 klasik yolla hazırlanmıştır. Daha sonra Pechini sol-jel yöntemi ile  $\text{M}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 (M:  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ) nanoyapıları hazırlanmıştır. İlk defa  $\text{M}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 (M:  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ) nanoyapılarına  $\text{scCO}_2$  sistemi ile Bortezomib ve İbuprofen yüklenmiştir. Kullanılan bu yöntem yüksek ilaç yükleme kapasitesi, dar partikül boyut dağılımı, mikro/nanoboyutlu kuru partikül eldesi ve tek aşamada partikül oluşumu, yüksek basınç kullanılması nedeniyle aktif bileşenin (ilaç) konut molekülde daha derine yerleşmesini

sağladığı gibi düşük sıcaklıklarda partikül eldesine de izin vermektedir. Hazırlanan molibdatların ve nanoyapıların yapısal karakterizasyonlarında XRD, FT-IR teknikleri, tanecik boyutu ve morfolojilerinin incelenmesinde SEM, elementel analizlerde EDX teknikleri, kompozitlerin termal kararlılıkları ve ilaç yüklenmesi DTA/TG teknikleriyle, gözenek hacimleri BET analizleriyle ve luminesans özellikleri ise fotoluminesans spektrometresi kullanılarak incelenmiştir. İn vitro salınım çalışmaları için Bortezomib yüklü nanoyapılar iyonik bileşimi insan vücut plazmasına benzer PBS içinde 37 °C'de yavaşça karıştırılmış salınan Bortezomib ve İbuprofen derişimi UV-Vis spektrometrisi ile incelenmiştir.

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Materyal

Amonyak, stronsiyum nitrat, kalsiyum karbonat, europium oksit Sigma-Aldrich'ten temin edildi. Baryum nitrat, etanol, tetraetilortosilikat (TEOS), hegzadesiltrimetilamonyumbromit (CTAB), sodyum molibdat dihidrat, sitrik asit monohidrat, polietilen glikol 300 Merck'ten temin edildi.

#### 3.2. Aletler ve Cihazlar

Hazırlanan nanokompozitlerin yapılarının belirlenmesinde ve ilaç yükleme çalışmalarında Perkin Elmer Frontier FT-IR cihazı kullanılmıştır. Ölçümler KBr kullanılarak 400-4000  $\text{cm}^{-1}$  aralığında alınmıştır. Faz analizleri için Bruker AXS D8 Advance ve Panalytical Empyrean model cihazlar kullanılmıştır. SEM ölçümleri, Jeol Sem-7100-EDX model SEM-EDX cihazıyla gerçekleştirildi.  $\text{N}_2$  adsorpsiyon-desorpsiyon ölçümleri Quantachrome Quadrasorb SI cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Absorbans ölçümleri Pg Instruments UV-Visble spektrometre cihazı ile gerçekleştirilmiştir. İlaç yükleme miktarının belirlenmesi amacıyla Seiko SII TG/DTA 7200 marka kombine sistemi kullanılmıştır. Fotoluminesans spektrometresi, nanoyapıların uyarma ve ışımaya spektrumlarının alınması için Varian Cary Eclipse fotoluminesans cihazı kullanılmıştır.

#### 3.3. Yöntem

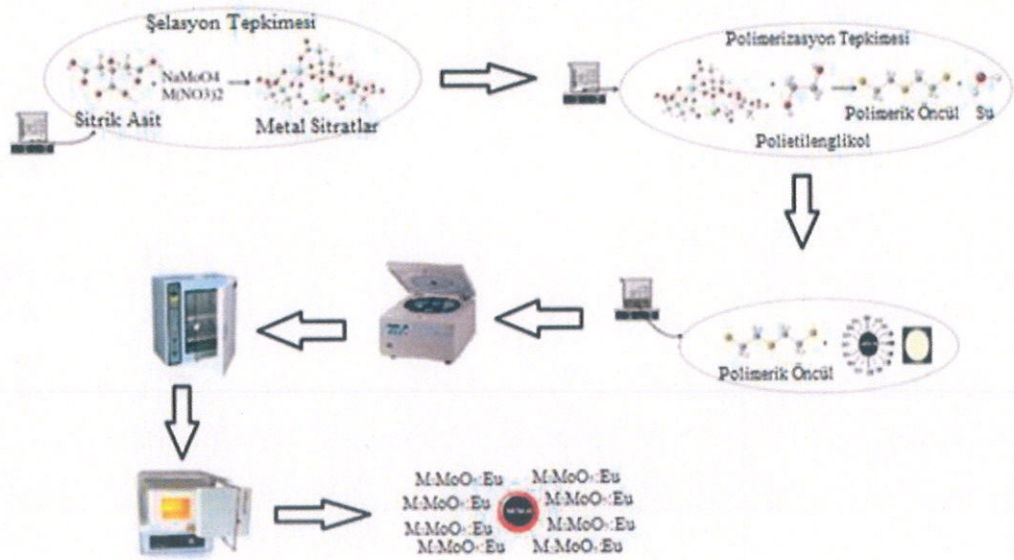
##### 3.3.1. MCM-41 Sentezi

0.5 g hegzadesiltrimetilamonyumbromür (CTAB) 96 mL suda çözüldükten sonra üzerine sırasıyla 34 mL etanol ve 10 mL  $\text{NH}_3$  eklendi ve üzerine 2 mL Tetraetilorthosilikat (TEOS) eklenip oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Daha sonra kül fırınında 550  $^\circ\text{C}$ 'da 10 saat ısıl işlem uygulandı.

##### 3.3.2. $\text{M}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 ( $\text{M}^{2+}:\text{Ca}^{2+},\text{Sr}^{2+},\text{Ba}^{2+}$ ) nanoyapılarının hazırlanması

$\text{M}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 ( $\text{M}:\text{Ca}^{2+},\text{Sr}^{2+},\text{Ba}^{2+}$ ) nanoyapıları, Pechini sol jel tekniği ile hazırlandı (Yang vd., 2008). Daha önceki molibdat bazlı lüminesans malzemelerin çalışmalarında  $\text{Eu}^{3+}$  katkısı % 5 olduğunda en şiddetli ışımının elde edildiği belirtilmektedir (Xiao-Feng; Wang vd., 2014). Buna istinaden konut kristale %5  $\text{Eu}^{3+}$  katkılı.  $\text{M}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 ( $\text{M}:\text{Ca}^{2+},\text{Sr}^{2+},\text{Ba}^{2+}$ ) nanoyapılarının sentez süreci Şekil 3.1'de

verilmektedir. 0.38 g  $MCO_3$  ( $M:Ca^{2+}, Sr^{2+}, Ba^{2+}$ ) ve 0.066 g  $Eu_2O_3$ , 3 mL  $HNO_3$  ile çözüldü ve çözelti 1 mL kalıncaya kadar ısıtılarak  $HNO_3$  uzaklaştırıldı ve her defasında 2 mL su eklenip yeniden ısıtıldı. Su ekleme ve ısıtma işlemi pH 2-3 olana kadar devam etti. Hazırlanan  $M(NO_3)_2$  ve  $Eu(NO_3)_3$  karışımına 0.5494 g sodyummolibdat dihidrat ve şelat yapıcı olarak 20 mL su-etanol (15:5) karışımında çözülmüş 0.846 g sitrik asit eklendi ve metal:sitrik asit mol oranı 1:2 olarak ayarlandı. 0.2 g/mL Polietilenglikol (PEG, molekül ağırlığı:300 g/mol) çapraz bağlayıcı olarak bu karışıma eklendi. Çözelti 1 saat karıştırıldıktan sonra sol elde edildi ve daha önce hazırlanmış olan MCM-41 tozları eklenerek karıştırmaya devam edildi. Süspansiyon 3 saat boyunca karıştırıldı ve santrifüjlenerek sıvı ve katı faz ayrıldı. Elde edilen çökelti 100 °C'de 1 saat kurutuldu ve daha sonra 700 °C'de 6-10 saat fırınlanarak  $M_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41 ( $M: Ca^{2+}, Sr^{2+}, Ba^{2+}$ ) nanoyapıları hazırlandı.

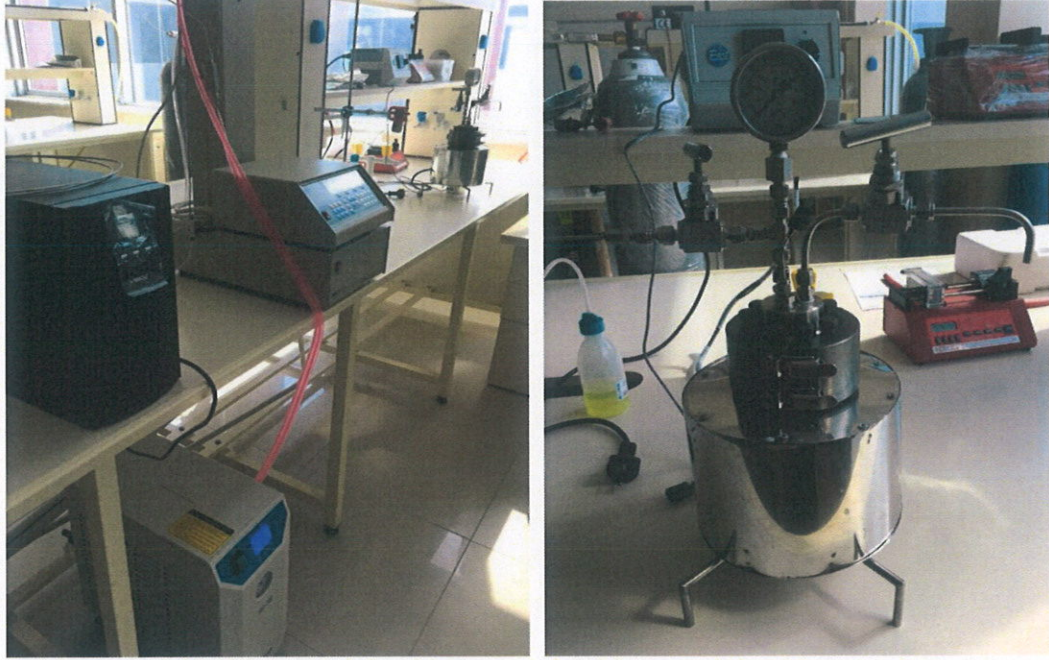


Şekil 3.1.  $M_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41 ( $M:Ca^{2+}, Sr^{2+}, Ba^{2+}$ ) nanoyapılarının sentez süreci

### 3.3.3. İlaç yüklü nanoyapıların elde edilmesi

Nanoyapılara ilaç yükleme çalışmaları süperkritik karbondioksit ( $scCO_2$ ) sistemi kullanılarak gerçekleştirildi.  $M_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41 ( $M: Ca^{2+}, Sr^{2+}, Ba^{2+}$ ) nanoyapıları ve 15 mL etanolde çözüldü 0.8 g İbuprofen / 0.0050 g Bortezomib 40 °C'ye ısıtılmış  $scCO_2$  tepkime ünitesine yüklendi ve 200 bar  $CO_2$  basıncında 2 saat bekletildi. Tepkime ünitesinin

vanası açılarak CO<sub>2</sub> basıncı düşürüldü ve ilaç yüklenmiş nanoyapılar alındı. Şekil 3.2’de kullanılan süperkritik CO<sub>2</sub> sistemi verilmektedir.



Şekil 3.2. Süperkritik CO<sub>2</sub> sistemine ait bir görüntü

### 3.3.4. İlaç Yükleme Verimi

İlaç yükleme verimi, nanoyapılarda tutulan İbuprofen ve Bortezomib miktarı ile tanımlanmıştır. 0.50 g M<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 (M:Ca<sup>2+</sup>, Sr<sup>2+</sup>, Ba<sup>2+</sup>) nanoyapıları 25 mL PBS içerisinde disperse edildi, daha sonra vortekslendi ve santrifüjlendi. Üstte kalan süpernatant alındıktan sonra, çökelek aynı asitte yeniden disperse edildi. Bu işlem 3-4 kez tekrarlanmış ve böylece yüzeye tutunmuş olan ilaç tamamen toplandı. İlaç yükleme verimi aşağıdaki eşitliğe göre hesaplandı:

$$\text{Yükleme verimi (\%)} = \frac{[(\text{Nanoyapılardaki toplam ilaç miktarı}) - (\text{Nanoyapıların yüzeyindeki ilaç miktarı})]}{\text{Nanoyapılardaki teorik ilaç miktarı}} \times 100 \quad (3.1)$$

### 3.3.5. *In vitro* salınım çalışmaları

*In vitro* salınım çalışmaları için İbuprofen ve Bortezomib yüklü M<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 (M:Ca<sup>2+</sup>, Sr<sup>2+</sup>, Ba<sup>2+</sup>) nanoyapıları molar bileşimi 142.0/5.0/2.5/1.5/147.8/4.2/1.0/0.5 olan Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>/Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> /HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>/SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> (pH =

7.4) içeren ve iyonik bileşimi insan vücut plazmasına benzer PBS içinde 37 °C’de yavaşça karıştırıldı (Vallet-Regi et al. 2001). Önceden belirlenen zaman aralıklarında İbuprofen için 5 mL, Bortezomib için 3.5 mL çözelti alındı ve akabinde ortama hemen 5 mL/3.5 mL PBS eklendi ve böylece sabit hacim korundu. Salınan İbuprofen ve Bortezomib derişimleri UV-Vis spektrometrisi ile incelendi.

PBS (fosfat tamponu) için gerekli kimyasallar Tablo 3.1’de verilmektedir. NaCl (% 98), KCl (% 99),  $\text{KH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (% 99,5),  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (% 99,5) ve  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (% 98) tuzları deiyonize suda çözülerek 700 mL çözelti hazırlandı. Çözeltinin pH ayarı için % 37’lik HCl kullanıldı ve pH değeri 7.4 olarak ayarlandı. Sonrasında toplam hacim deiyonize su ile 1 L’ye tamamlandı.  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  tercihen kullanılmaktadır (Yetiz, 2009).

**Tablo 3.1.** PBS(fosfat tampon) için gerekli kimyasallar

<b>Kullanılan Kimyasallar</b>	<b>Miktar (g)</b>
NaCl	80
KCl	2
$\text{KH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2.4
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	14.4
$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	1
$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1.33

### 3.3.6. Yapı aydınlatma çalışmaları

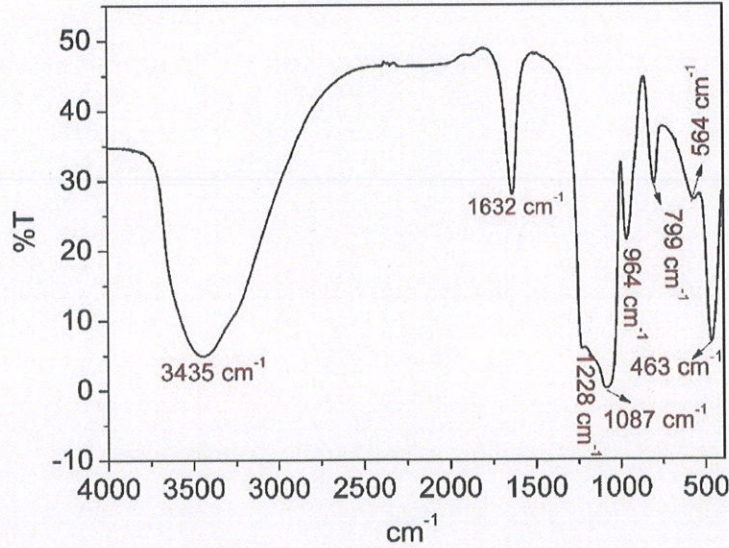
Elde edilen  $\text{M}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 (M:  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ) nanoyapıları FT-IR ve XRD teknikleriyle karakterize edildi. Tanecik boyut dağılımı ve elementel analizler SEM-EDX yöntemleriyle yapıldı. Nanoyapıların gözenek boyutları BET tekniği ile belirlendi, ışım özellikleri ise PL spektrofotometresiyle incelendi. Nanoyapılara yüklenen ilaç miktarı DTA/TG sistemi ile belirlendi.

## 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

### 4.1. Hazırlanan Nanoyapıların FT-IR Sonuçları

Hazırlanan nanoyapıların FT-IR spektrumları KBr pellet hazırlanarak  $4000\text{ cm}^{-1}$ - $400\text{ cm}^{-1}$  aralığında alındı. Nanoyapıların FT-IR spektrumları Şekil 4.1-4.4'de verilmektedir.

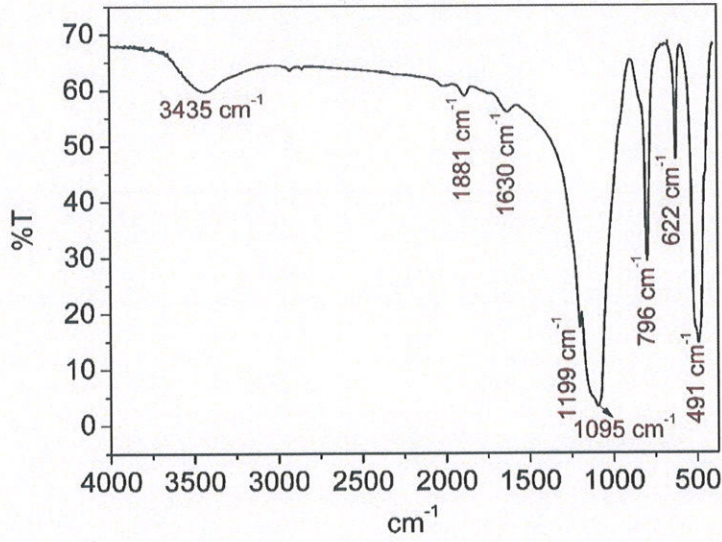
MCM-41'in FT-IR spektrumu Şekil 4.1'de verilmektedir. Mezogözenekli  $\text{SiO}_2$  yapısı olan MCM-41'in gözenek ve yüzeylerinde su molekülleri adsorplanmakta ve aktif Si-OH gruplarıyla hidrojen etkileşimleri yaparak kuvvetle tutunmaktadır. FT-IR spektrumunda yaklaşık  $2600\text{ cm}^{-1}$ - $3800\text{ cm}^{-1}$  aralığında gözlenen yayvan band H-O-H ( $3435\text{ cm}^{-1}$ ) ve Si-O-H ( $3700\text{ cm}^{-1}$ ) gruplarının asimetrik gerilme titreşimlerini göstermektedir.  $1632\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen band ise adsorplanan su moleküllerinde H-O-H bükülme titreşimine karşılık gelmektedir.  $1087\text{ cm}^{-1}$  ve  $1228\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pikler siloksan (Si-O-Si) köprülerine ait gerilme titreşimlerine aittir. Si-O gruplarının bükülme titreşimi ise  $799\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir. Şablon olarak kullanılan organik bileşik olan CTAB'a (hekzadesiltrimetilamonyumbromit) ait piklerin gözlenmemiş olması, CTAB'ın yapıdan tamamen uzaklaştığını göstermektedir.



Şekil 4.1. MCM-41'in FT-IR spektrumu

$\text{Ca}_2\text{MO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapısının FT-IR spektrumu Şekil 4.2'de verilmektedir. Adsorplanan su moleküllerine ait O-H gruplarının asimetrik titreşimi  $3435\text{ cm}^{-1}$ 'de yayvan band olarak görülmektedir ve bu band  $3700\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmesi gereken Si-O-H asimetrik

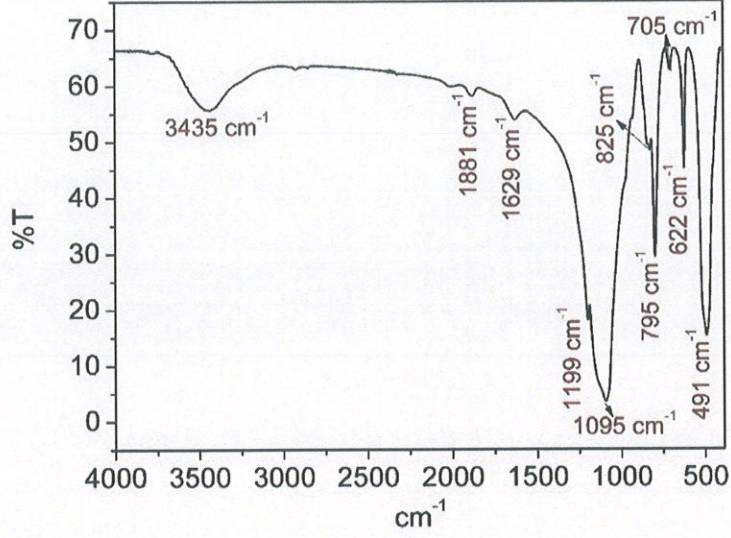
titreşimleriyle de örtüşmektedir. H-O-H bükülme titreşimleri ise  $1630\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir. Ayrıca  $2925\text{ cm}^{-1}$ 'de çok düşük şiddette gözlenen pikler C-H bükülme titreşimlerine karşılık gelmektedir. Bu sonuç sol jel hazırlarken şelat yapıcı olarak kullanılan sitrat moleküllerin fırınlama esnasında tam olarak uzaklaştırılmadığını göstermektedir. Si-O gruplarındaki gerilme ve bükülme bandları sırasıyla  $1095\text{ cm}^{-1}$  ve  $796\text{ cm}^{-1}$  gözlenmektedir. Si-O gruplarının bükülme titreşimi ise  $796\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir.  $\text{MoO}_4$  tetragonal kafeslerinin asimetrik gerilme titreşimleri için yaklaşık  $800\text{ cm}^{-1}$  ve  $470\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmesi beklenen asimetrik bükülme titreşimleri Si-O titreşimleriyle örtüşmektedir.



Şekil 4.2.  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 FT-IR spektrumu

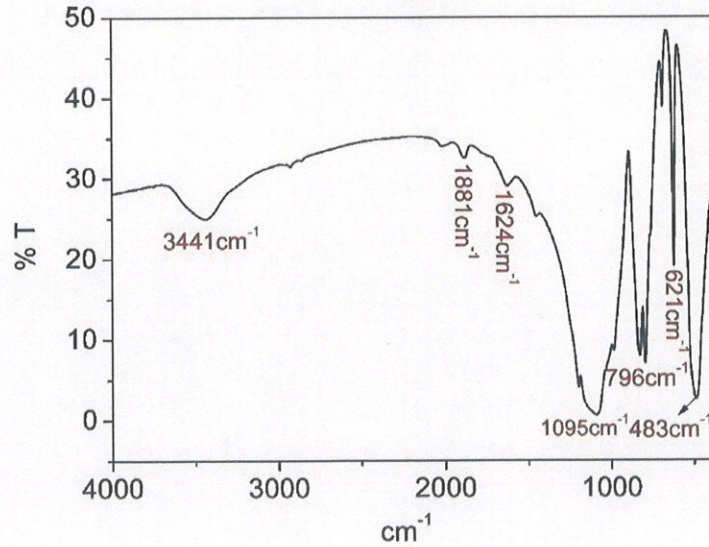
$\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapısının FT-IR spektrumu Şekil 4.3'de verilmektedir. O-H gruplarının asimetrik titreşimi  $3435\text{ cm}^{-1}$ 'de yayvan band olarak görülmektedir. Ayrıca  $2925\text{ cm}^{-1}$ 'de düşük şiddette gözlenen C-H bükülme titreşimleri de yapıdan uzaklaştırılmayan sitratları göstermektedir. Si-O gruplarındaki gerilme ve bükülme bandları sırasıyla  $1095\text{ cm}^{-1}$  ve  $795\text{ cm}^{-1}$  gözlenmektedir. Mo-O titreşimleri için yaklaşık  $800\text{ cm}^{-1}$  ve  $470\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmesi beklenen asimetrik bükülme titreşimleri Si-O titreşimleriyle örtüşmektedir.





Şekil 4.3. Sr<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 spektrumu

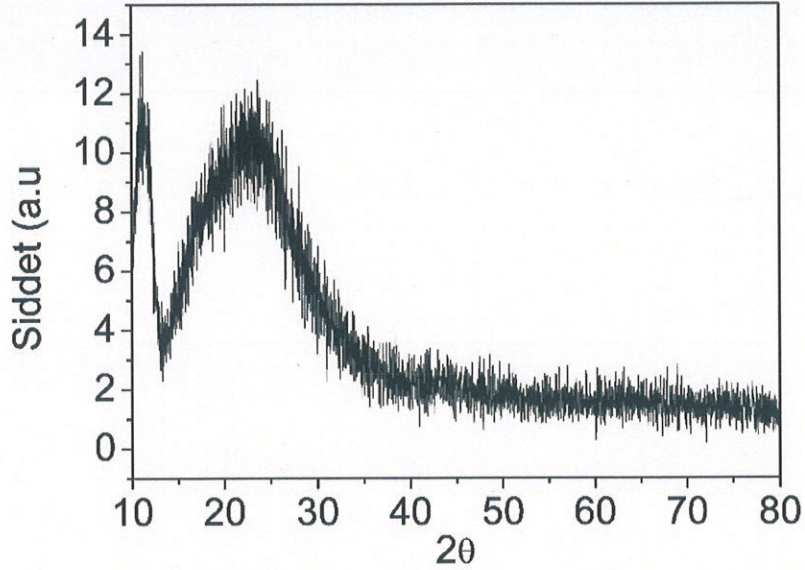
Ba<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 nanoyapısının FT-IR spektrumu Şekil 4.4'de verilmektedir. O-H gruplarının asimetrik titreşimi 3441 cm<sup>-1</sup>'de yayvan band olarak görülmektedir. Ayrıca 2925 cm<sup>-1</sup>'de düşük şiddette C-H bükülme titreşimleri de tespit edilmiştir. Si-O gruplarındaki gerilme ve bükülme bandları sırasıyla 1095 cm<sup>-1</sup> ve 796 cm<sup>-1</sup> gözlenmektedir. Mo-O titreşimleri için yaklaşık 800 cm<sup>-1</sup> ve 470 cm<sup>-1</sup>'de gözlenmesi beklenen asimetrik bükülme titreşimleri Si-O titreşimleriyle örtüşmektedir.



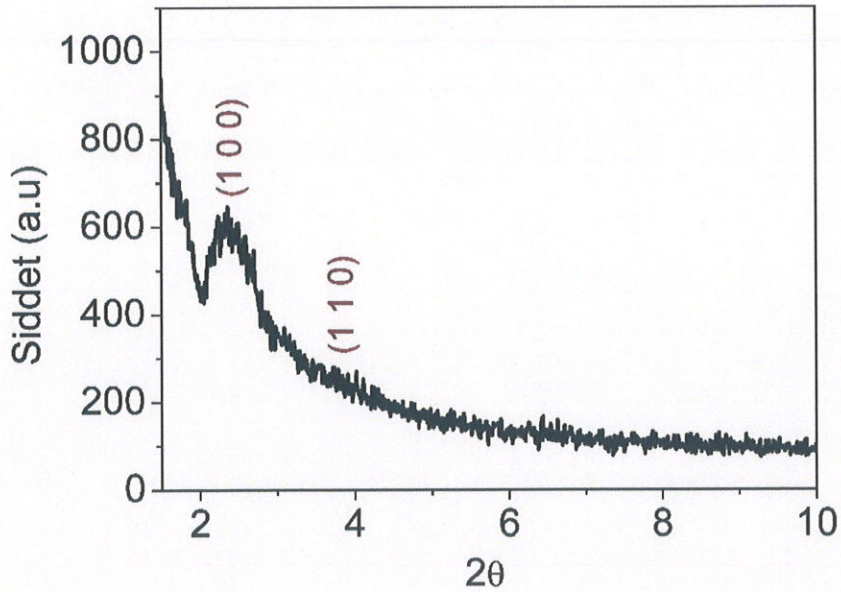
Şekil 4.4. Ba<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 FT-IR spektrumu

#### 4.2. Hazırlanan Nanoyapıların XRD Sonuçları

MCM-41'in yapısal karakterizasyonu, düşük açı XRD ve XRD ölçümleriyle gerçekleştirilmiş olup toz deseni Şekil 4.5'de, düşük açı toz deseni ise Şekil 4.6'da verilmektedir. XRD toz deseninde 15-40° aralığında gözlenen yayvan XRD bandı amorf SiO<sub>2</sub> yapısını göstermektedir. Düşük açı XRD toz deseninde 2.5°'de gözlenen (1 0 0) ve (1 1 0) yansımaları düzenli mezogözenekli MCM-41 yapısını göstermektedir.

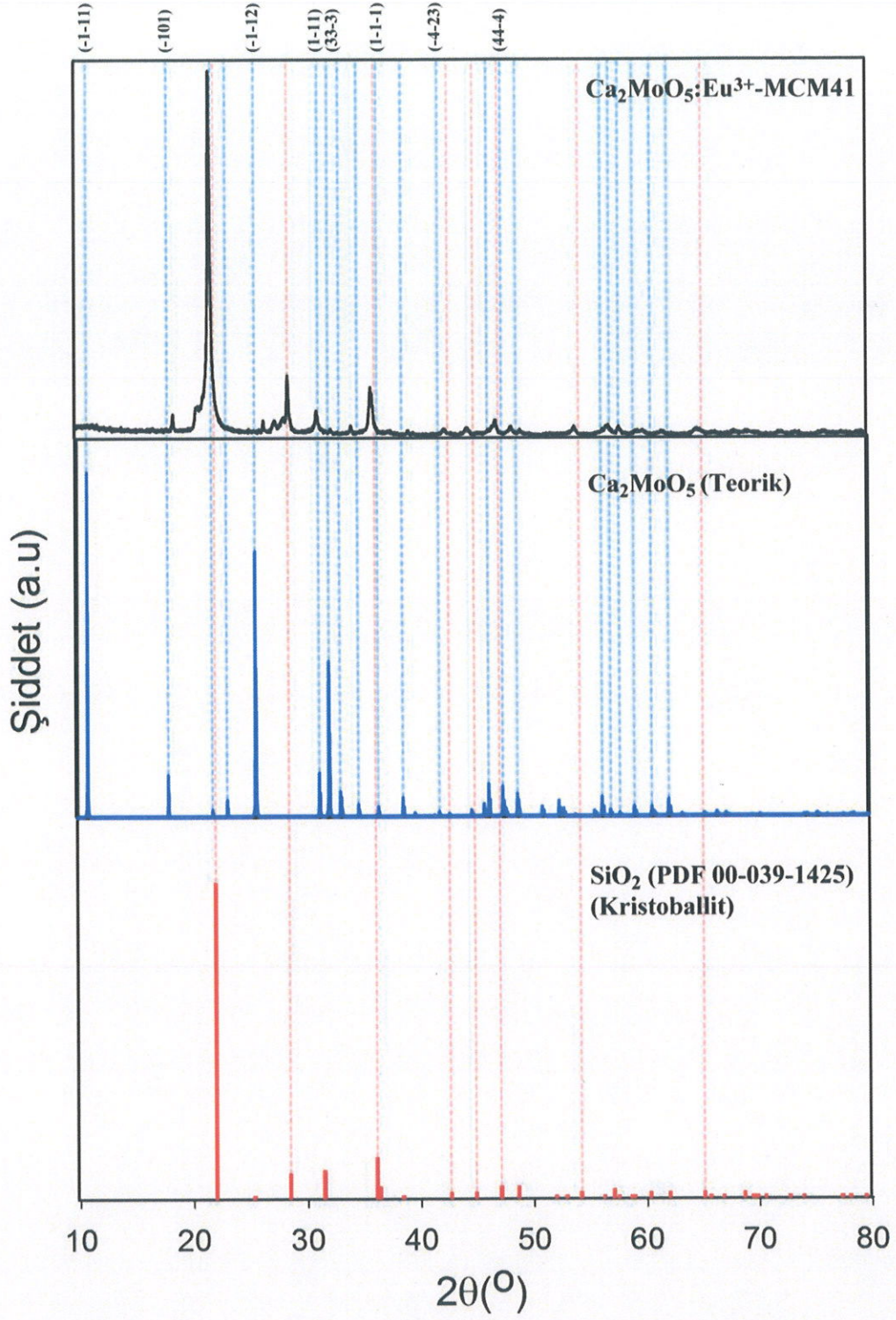


Şekil 4.5. Mezogözenekli MCM-41'in XRD toz deseni

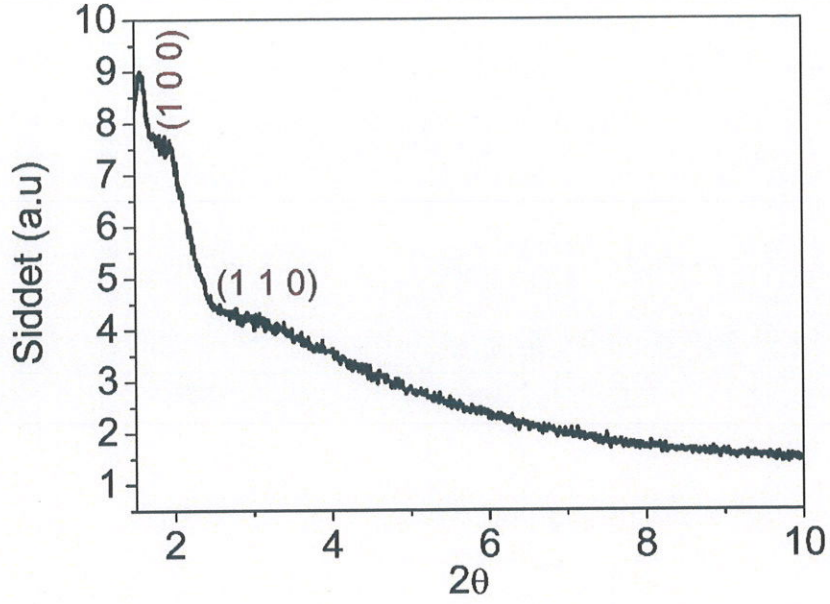


Şekil 4.6. Mezogözenekli MCM-41'in düşük açı XRD toz deseni

$\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapısının teorik ve deneysel XRD toz desenleri Şekil 4.7'de, düşük açı toz deseni ise Şekil 4.8'de verilmektedir.  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$  fazı literatürde yer almamaktadır ve ilk defa bu çalışmada sentezlenmiş ve VESPA paket programı kullanılarak indislenmiştir (Momma, 2011).  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5$  fazının kristal sistemi ortorombik, uzay grubu  $\text{Ima}2$  (46) ve hücre parametreleri ise  $a=16.175$ ,  $b=5.1514$ ,  $c=5.6977$  Å;  $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$  olarak belirlenmiştir. Ayrıca, kütüphane taraması yapılmış ve  $15-50^\circ$  aralığında gözlenen ve  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5$  fazı haricindeki XRD piklerinin PDF numarası 00-039-1425 ile verilen  $\text{SiO}_2$  (Kristoballit) fazına ait olduğu tespit edilmiştir. Düşük açı XRD toz deseni mezogözenekli  $\text{SiO}_2$  yapısının varlığını göstermektedir.

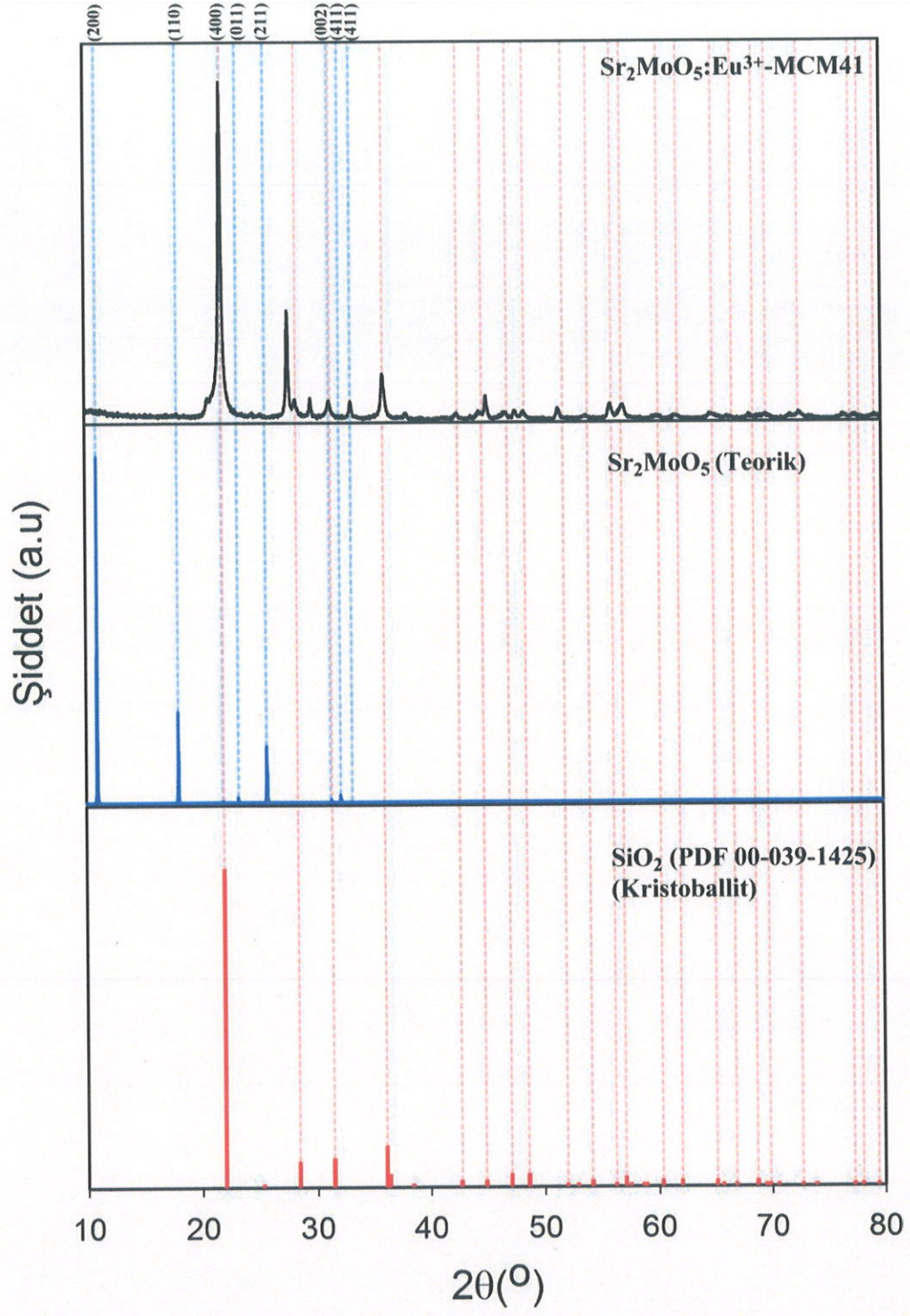


Şekil 4.7.  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}\text{-MCM-41}$  nanoyapısının teorik ve deneysel XRD toz desenleri

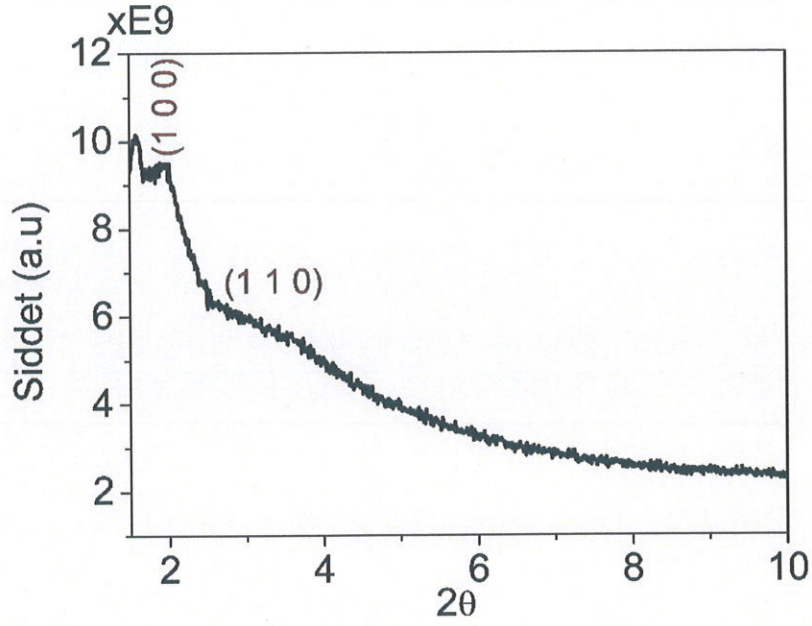


**Şekil 4.8.**  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapısının düşük açı XRD toz deseni

$\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapısının teorik ve deneysel XRD toz desenleri Şekil 4.9'da, düşük açı toz deseni ise Şekil 4.10'da verilmektedir.  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$  fazı ilk defa bu çalışmada sentezlenmiş ve VESPA paket programı kullanılarak indislenmiştir (Momma, 2011).  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5$  fazının kristal sistemi ortorombik, uzay grubu  $\text{Ima}2$  (46) ve hücre parametreleri ise  $a=16.1753$ ,  $b=5.1514$ ,  $c=5.6977$  Å;  $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$  olarak belirlenmiştir. Ayrıca XRD toz deseninde  $15-40^\circ$  aralığında gözlenen XRD piklerinin PDF numarası 00-039-1425 ile  $\text{SiO}_2$  (Kristoballit) fazına ait olduğu belirlenmiştir. Düşük açı XRD toz deseni mezogözenekli  $\text{SiO}_2$  yapısının varlığını göstermektedir.

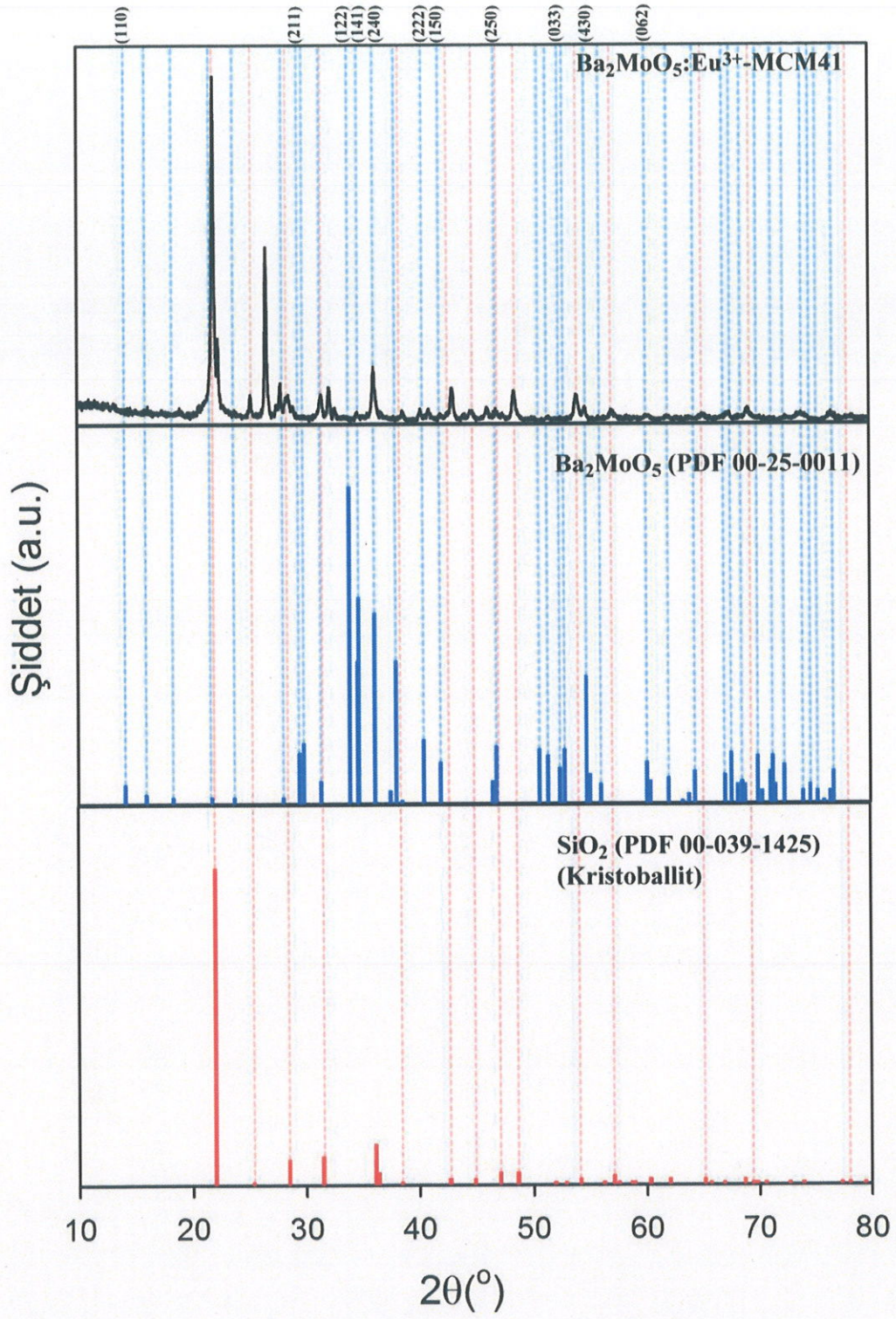


Şekil 4.9.  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}\text{-MCM-41}$  nanoyapısının teorik ve deneysel XRD toz desenleri



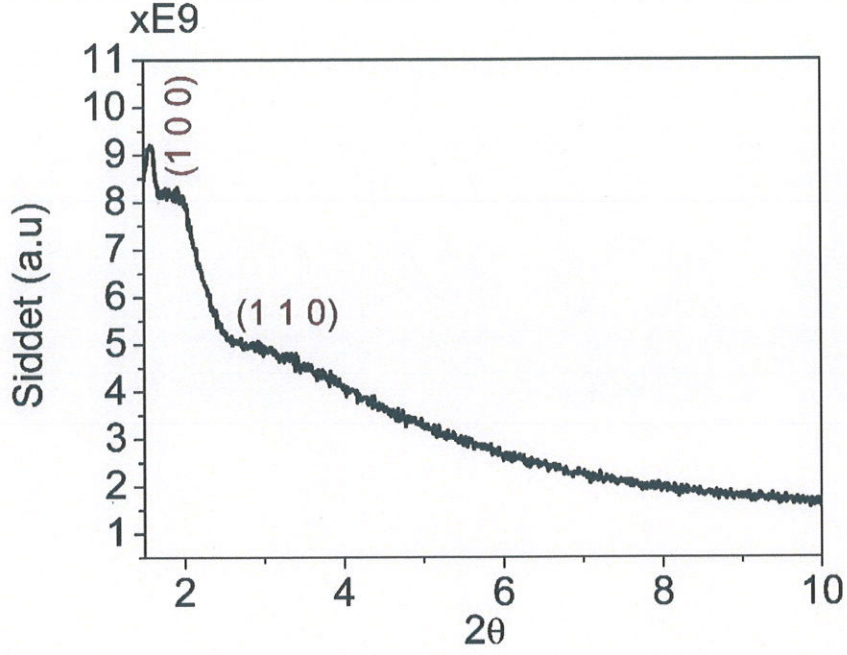
Şekil 4.10.  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapısının düşük açı XRD toz deseni

$\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapısının XRD toz deseni Şekil 4.11’de, düşük açı toz deseni ise Şekil 4.12’de verilmektedir. Kütüphane taraması yapılmış ve toz deseninin iki farklı faz içerdiği belirlenmiştir. Bu fazlar sırasıyla  $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$  (PDF 00-028-0146) ve  $\text{SiO}_2$  (Kristoballit) (PDF 00-039-1425) olarak belirlenmiştir.  $\text{Ba}_2\text{MoO}_5$  fazının kristal sistemi ortorombik, kristal sistemi  $\text{Pnm}(62)$  ve hücre parametreleri ise  $a=7.4097$ ,  $b=11.3906$ ,  $c=5.7603$  Å;  $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$  olarak belirlenmiştir. Düşük açı XRD toz deseni mezogözenekli  $\text{SiO}_2$  yapısının varlığını göstermektedir.



Şekil 4.11.  $Ba_2MoO_5:Eu^{3+}-MCM-41$  nanoyapısının XRD toz deseni

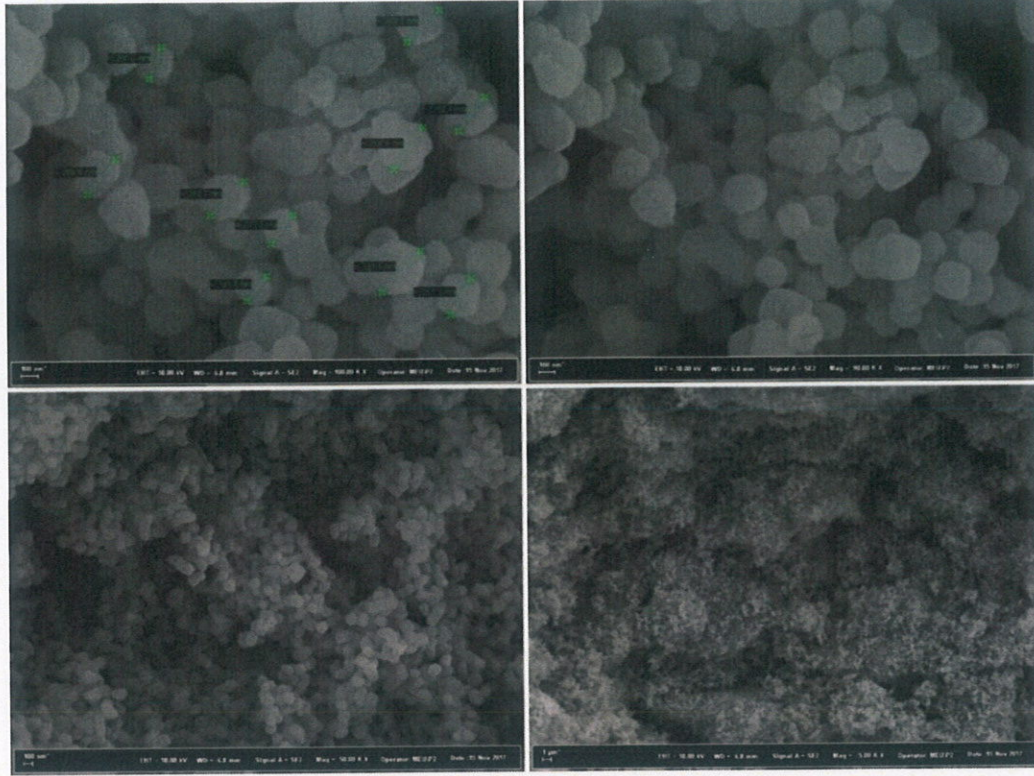




Şekil 4.12.  $Ba_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41 nanoyapısının düşük açı XRD toz deseni

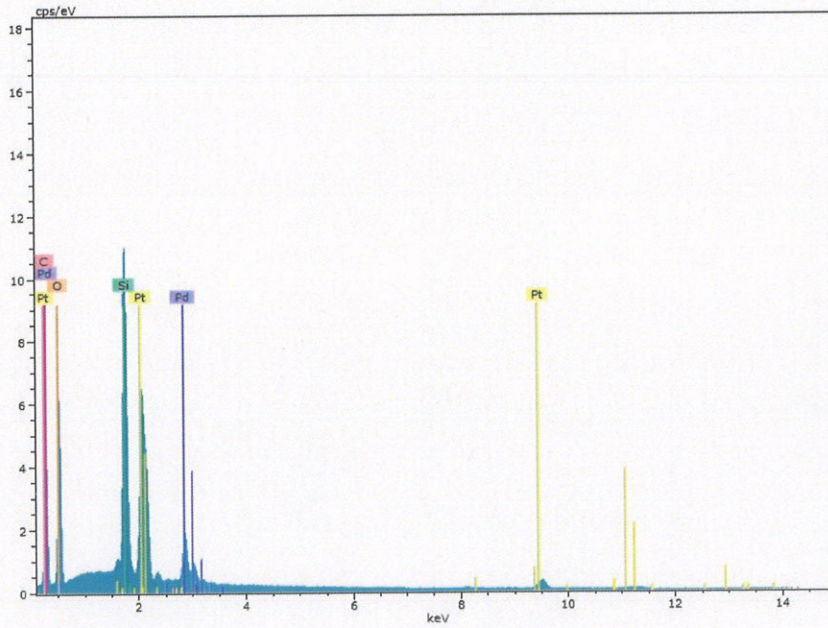
#### 4.3. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM-EDX) Sonuçları

MCM-41'in SEM görüntüleri Şekil 4.13'de verilmektedir. SEM ölçümleri için palet haline getirilen MCM-41 tozları platin (eser miktarda Pd içerir) kaplama yapılarak görüntüler alınmıştır. MCM-41'in küresel yapıda elde edildiği ve tanecik boyutlarının homojen dağıldığı gözlenmektedir. Ortalama tanecik çapı 260 nm olarak tespit edilmiştir.



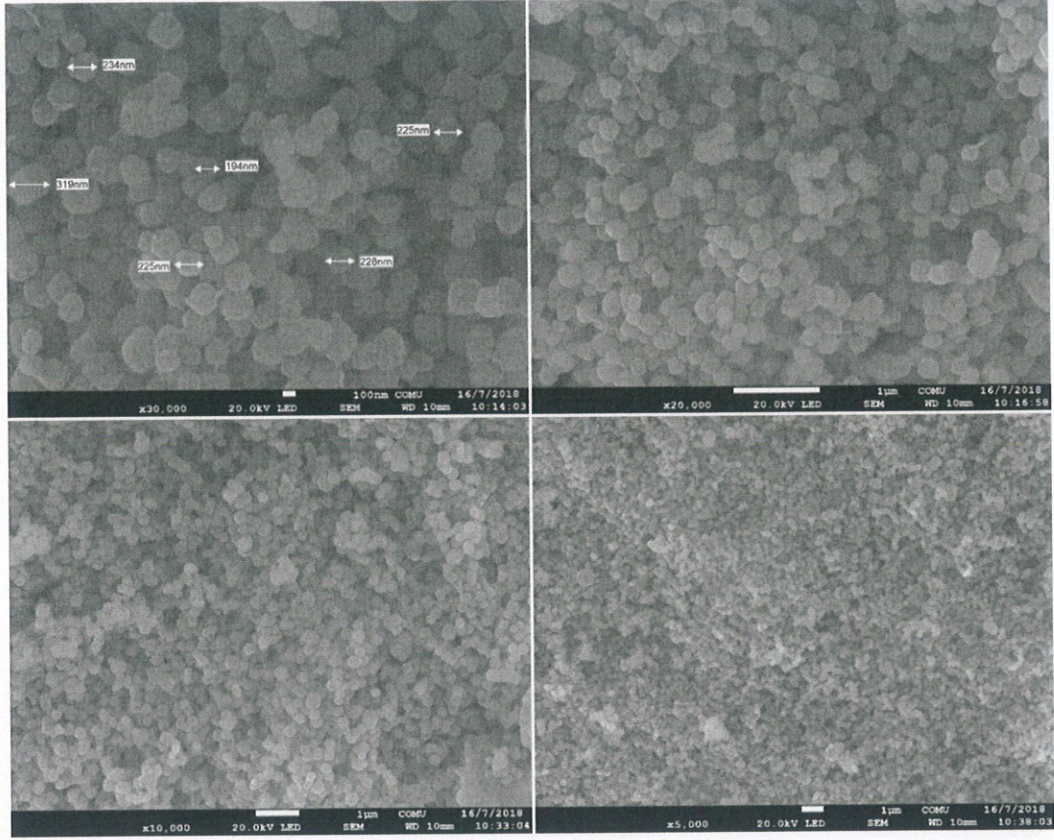
Şekil 4.13. MCM-41'in SEM görüntüleri

MCM-41'in EDX spektrumu Şekil 4.14'de verilmektedir. EDX spektrumunda, Si ve O atomları sırasıyla % 13.78 ve % 28.37 olarak tespit edilmiştir.



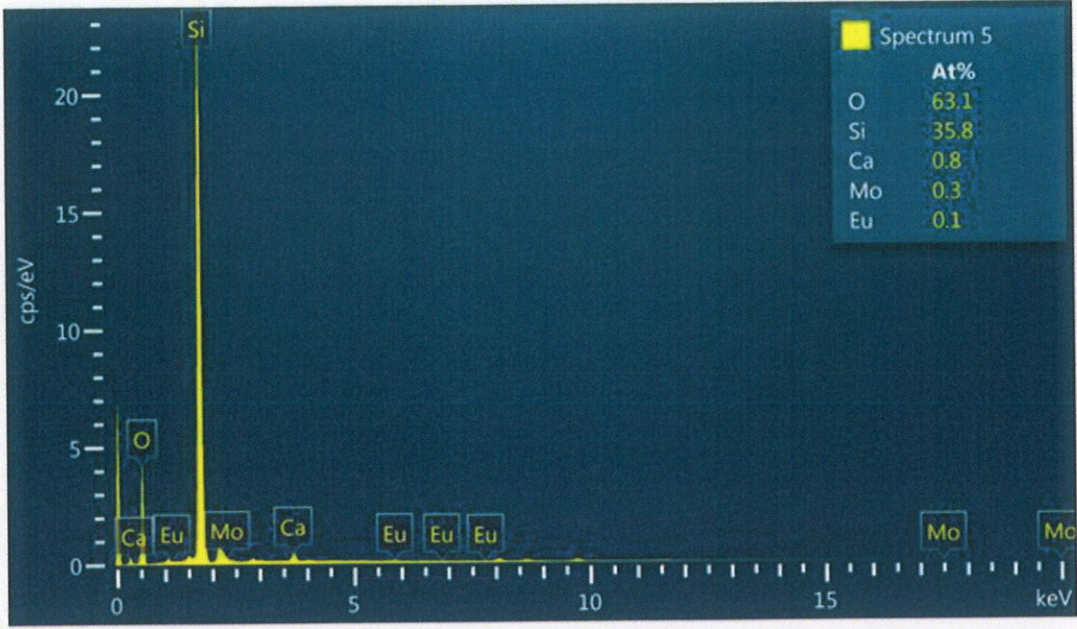
Şekil 4.14. MCM-41'in EDX spektrumu

$\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapısının SEM görüntüleri Şekil 4.15’de verilmektedir. SEM görüntülerinden MCM-41’in  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$  ile modifikasyonu küresel taneciklerin küresel morfolojisini değiştirmediği gözlemlenmiştir. Ortalama tanecik çapı 237 nm olarak tespit edilmiştir.



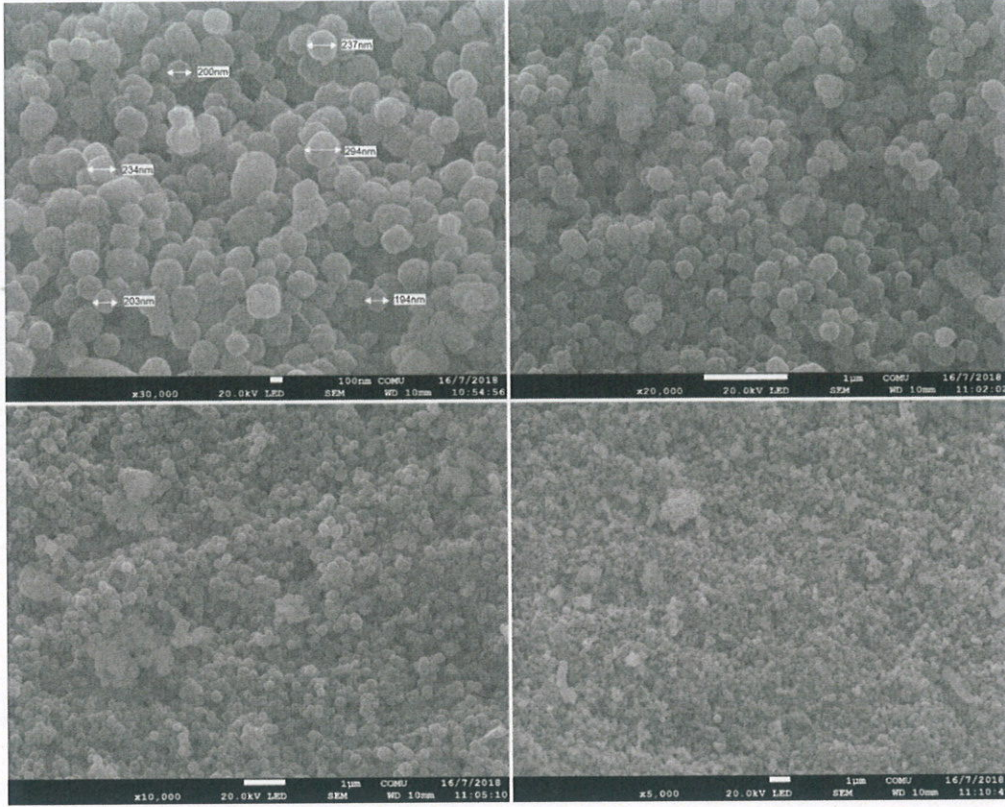
Şekil 4.15.  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapısının SEM görüntüleri

$\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapılarının EDX spektrumu Şekil 4.16’da verilmektedir. EDX spektrumunda, Ca, Mo, Eu, Si ve O atomları sırasıyla ağırlıkça % 0.8, % 0.3, % 0.1, % 35.8 ve % 63.1 olarak tespit edilmiştir.



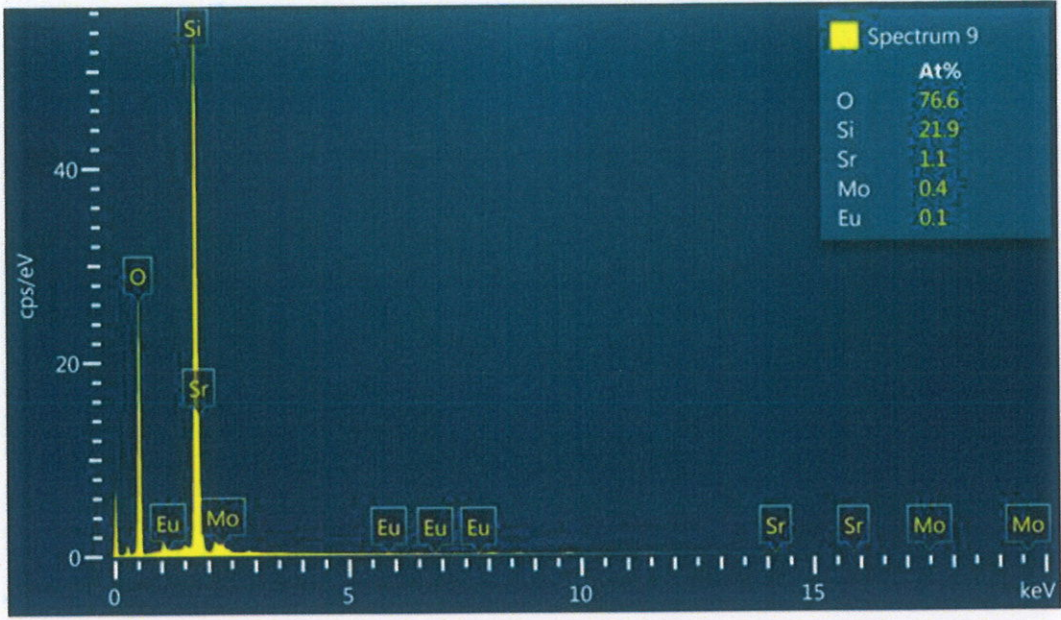
Şekil 4.16.  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapısının EDX spektrumu

$\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapısının SEM görüntüleri Şekil 4.17’de verilmektedir. SEM görüntülerinden MCM-41’in  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$  ile modifikasyonu küresel taneciklerin morfolojilerinin değişmediği gözlemlenmiştir. Ortalama tanecik çapı 227 nm olarak tespit edilmiştir.



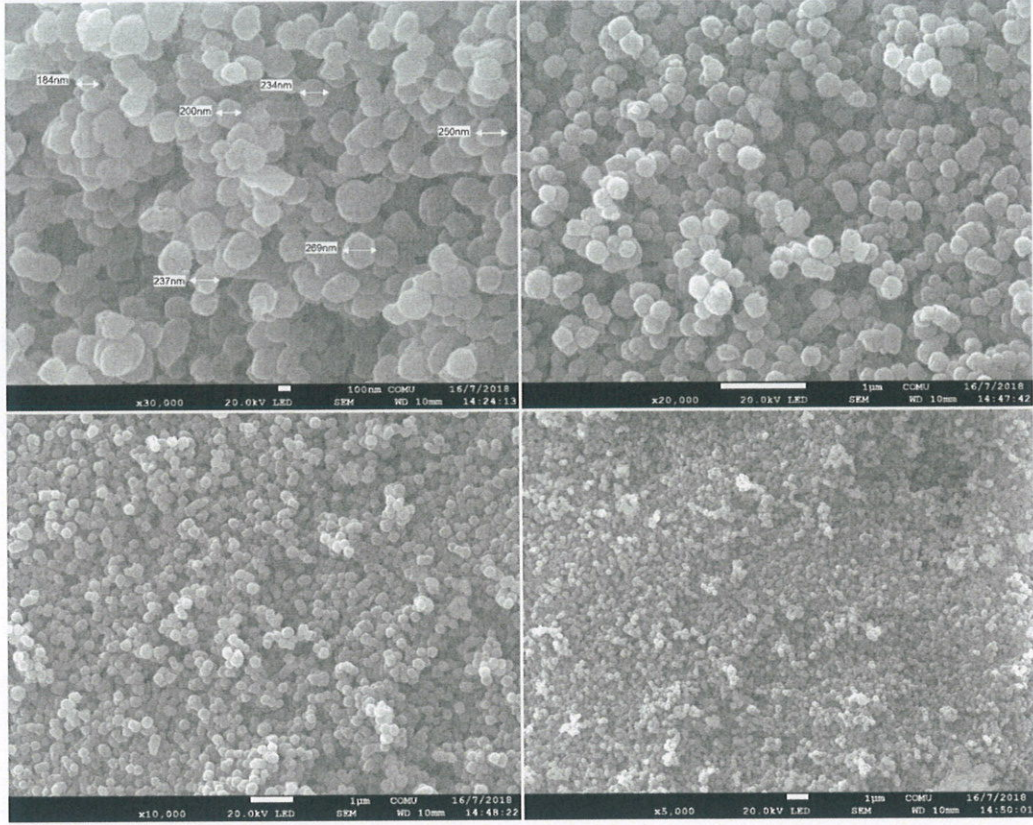
Şekil 4.17.  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapısının SEM görüntüleri

$\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapısının EDX spektrumu Şekil 4.18'de verilmektedir. EDX spektrumunda, Sr, Mo, Eu, Si ve O atomları sırasıyla ağırlıkça % 1.1, % 0.4, % 0.1, % 21,9 ve % 76.6 olarak tespit edilmiştir.



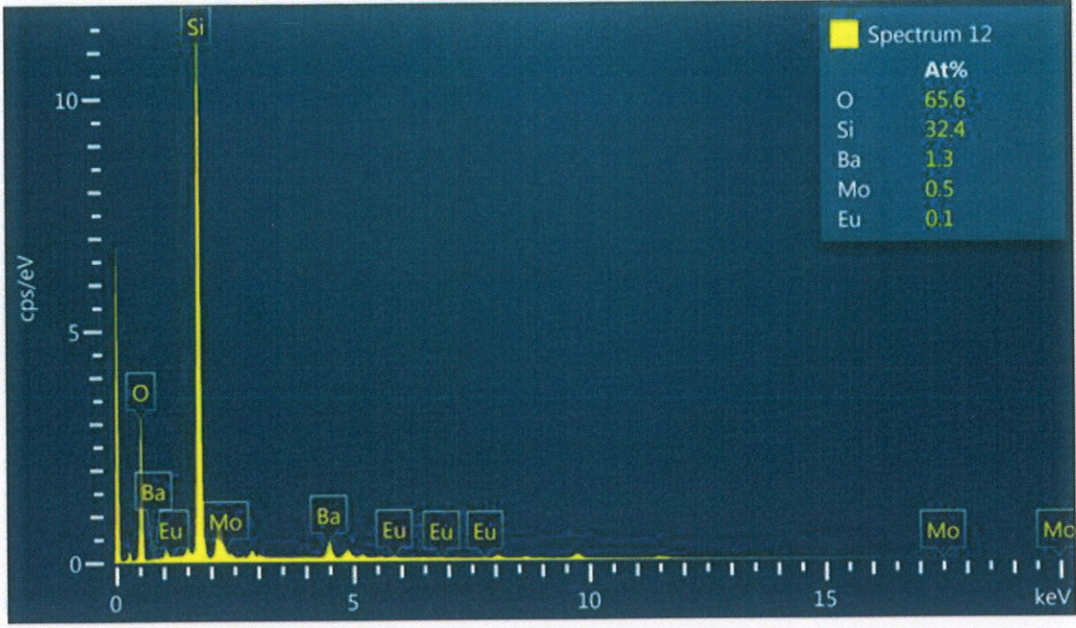
Şekil 4.18. Sr<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 nanoyapısının EDX spektrumu

Ba<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 nanoyapısının SEM görüntüleri Şekil 4.19'da verilmektedir. SEM görüntülerinden MCM-41'in Ba<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup> ile modifikasyonu küresel taneciklerin korunduğu gözlemlenmiştir. Ortalama tanecik çapı 229 nm olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.19. Ba<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 nanoyapısının SEM görüntüleri

Ba<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 nanoyapısının EDX spektrumu Şekil 4.20'de verilmektedir. EDX spektrumunda, Ba, Mo, Si ve O atomları sırasıyla ağırlıkça % 1.3, % 0.5, % 32.4 ve % 65.6 olarak tespit edilmiştir.



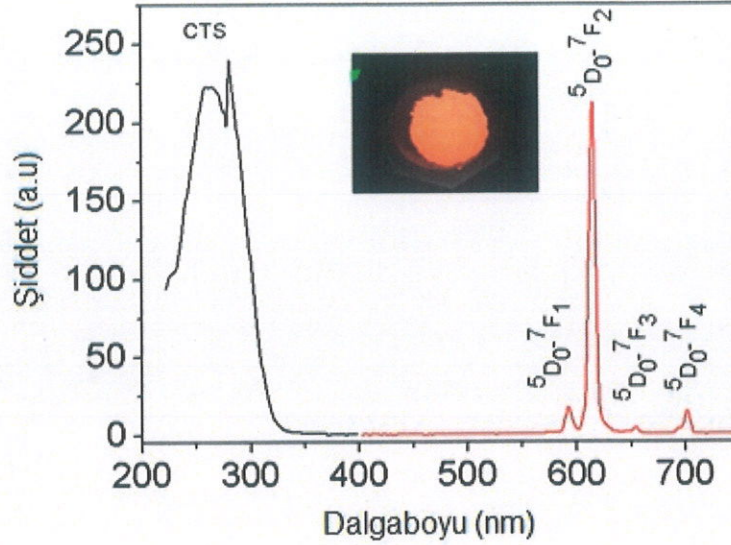
Şekil 4.20. Ba<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 nanoyapısının EDX spektrumu

M<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 (M:Ca<sup>2+</sup>, Sr<sup>2+</sup>, Ba<sup>2+</sup>) nanoyapıları, Pechini sol jel tekniği ile hazırlanmış ve şelat yapıcı olarak sitrik asit kullanılarak metal sitratlar (MC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>) M:Ca<sup>2+</sup>, Sr<sup>2+</sup> ve Ba<sup>2+</sup>) elde edilmiştir. Kurutulan jeller 700 °C’de fırınlanarak Ca<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41, Sr<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41, Ba<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 nanoyapıları elde edilmiştir. 700 °C’ye ayarlanan fırının sıcaklığı aniden yükselmekte ve açığa çıkan gaz ürünler yapıdan uzaklaşırken yüzeyde çatlaklara sebep olmaktadır.

#### 4.4. Fotolüminesans çalışmaları

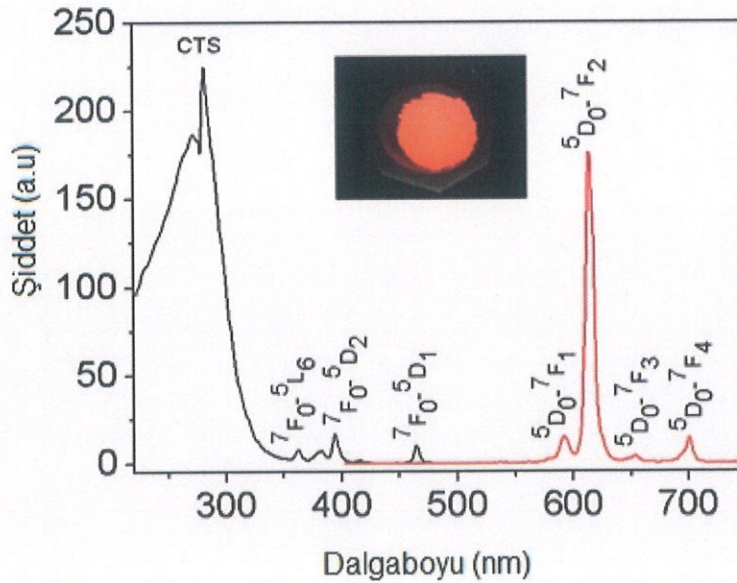
Hazırlanan nanoyapıların fotolüminesans çalışmaları oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Uyarma ve ışımaya spektrumları PL spektrofotometresiyle alınmıştır. Ca<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 nanoyapısının uyarma ve ışımaya spektrumları Şekil 4.21’de verilmektedir. 220-350 nm aralığındaki yaygın uyarma bandı konut kristalin (Si<sup>4+</sup>-O<sup>2-</sup>) yük transfer geçişlerine karşılık gelmektedir. 350-450 nm arasındaki zayıf pikler Eu<sup>3+</sup> iyonlarının 4f-4f geçişlerine karşılık gelmektedir. Eu<sup>3+</sup> iyonlarının uyarma bandları yük transfer bandlarıyla örtüşmektedir. 367 nm’de gözlenen zayıf uyarma bandı Eu<sup>3+</sup> iyonlarının <sup>7</sup>F<sub>0</sub>→<sup>5</sup>L<sub>6</sub> elektronik geçişine karşılık gelmektedir. Emisyon spektrumunda 592 nm, 614 nm, 652 nm and 702 nm’de <sup>5</sup>D<sub>0</sub>→<sup>7</sup>F<sub>j</sub> (j=1,2,3 ve 4) geçişlerine karşılık gelen dört ışımaya bandı gözlenmektedir.





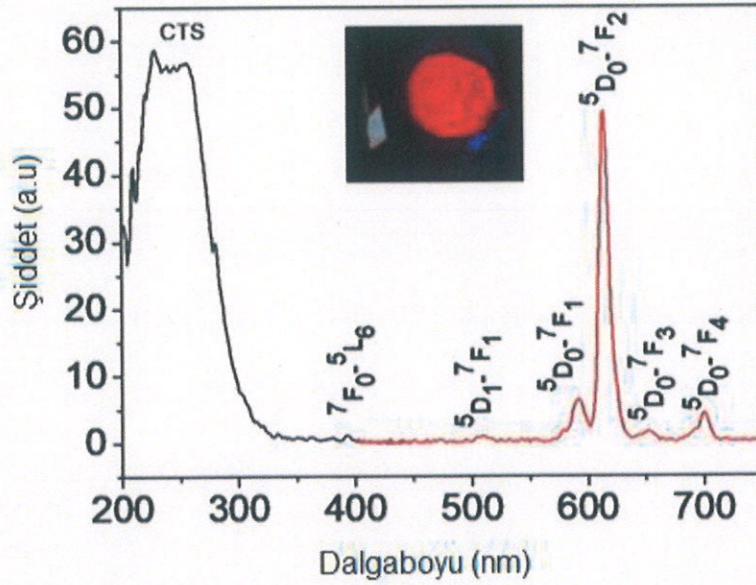
**Şekil 4.21.**  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapısının uyarma ve ışımaya spektrumu

$\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapısının uyarma ve ışımaya spektrumları Şekil 4.22’de verilmektedir. 220-350 nm aralığındaki yayvan uyarma bandı konut kristalin ( $\text{Si}^{4+}-\text{O}^{2-}$ ) yük transfer geçişlerine karşılık gelmektedir. 350-500 nm arasındaki zayıf pikler  $\text{Eu}^{3+}$  iyonlarının 4f-4f geçişlerine karşılık gelmektedir. 361 nm, 391 nm, 462 nm’de gözlenen uyarma bandları  $\text{Eu}^{3+}$  iyonlarının  ${}^7\text{F}_0 \rightarrow {}^5\text{L}_6$ ,  ${}^7\text{F}_0 \rightarrow {}^5\text{D}_2$  and  ${}^7\text{F}_0 \rightarrow {}^5\text{D}_1$  elektronik geçişlerine karşılık gelmektedir. Emisyon spektrumunda 592 nm, 614 nm, 654 nm and 696 nm’de  ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_j$  ( $j=1,2,3$  ve 4) geçişlerine karşılık gelen dört ışımaya bandı gözlenmektedir.



**Şekil 4.22.**  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapısının uyarma ve ışımaya spektrumu

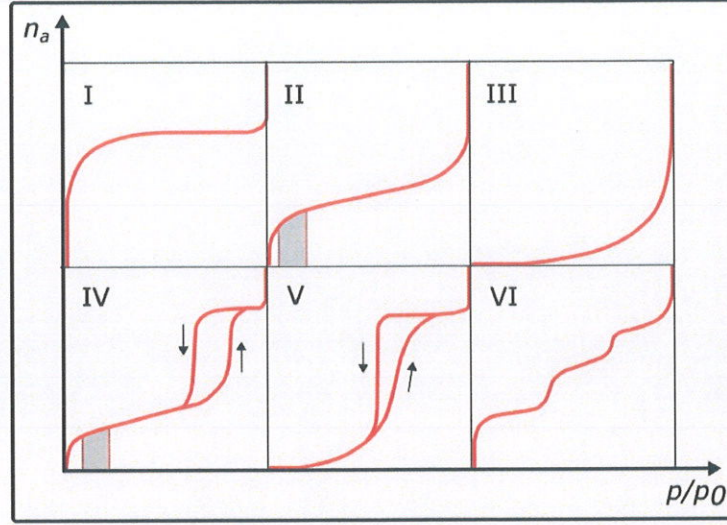
$Ba_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41 nanoyapısının uyarma ve ışımaya spektrumları Şekil 4.23'de verilmektedir. 220-350 nm aralığındaki yayvan uyarma bandı konut kristalin ( $Si^{4+}-O^{2-}$ ) yük transfer geçişlerine karşılık gelmektedir. 350-500 nm arasındaki zayıf pikler  $Eu^{3+}$  iyonlarının 4f-4f geçişlerine karşılık gelmektedir. 390 nm'de gözlenen uyarma bandı  $Eu^{3+}$  iyonlarının  ${}^7F_0 \rightarrow {}^5L_6$  elektronik geçişlerine karşılık gelmektedir. Emisyon spektrumunda 510 nm, 592 nm, 614 nm, 654 nm and 696 nm'de  ${}^5D_1 \rightarrow {}^7F_1$  ve  ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_j$  ( $j=1,2,3$  ve 4) geçişlerine karşılık gelen dört ışımaya bandı gözlenmektedir.



Şekil 4.23.  $Ba_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41 nanoyapısının uyarma ve ışımaya spektrumu

#### 4.5. Azot Adsorpsiyon/Desorpsiyon Çalışmaları (BET, BJH)

Mezogözenekli malzemelerin gözenek boyutları, gözenek hacimleri ve yüzey alanları azot adsorpsiyon/desorpsiyon tekniği kullanılarak belirlenmektedir. Azot adsorpsiyon/desorpsiyon tekniğinde elde edilen izoterm çeşitleri IUPAC sınıflandırmasına göre altı farklı kategoriye ayrılmıştır. IUPAC adsorpsiyon izotermeleri sınıflandırması Şekil 4.24'de verilmektedir. I. Tip izoterm mikro gözenekli katılar, II. tip izoterm gözeneksiz ve makro gözenekli malzemeler, IV. tip izoterm ise mezogözenekli malzemeler olarak belirlenmiştir. III, V ve VI. tip izoterm de özel durumlar için nadir olarak görülmektedir.

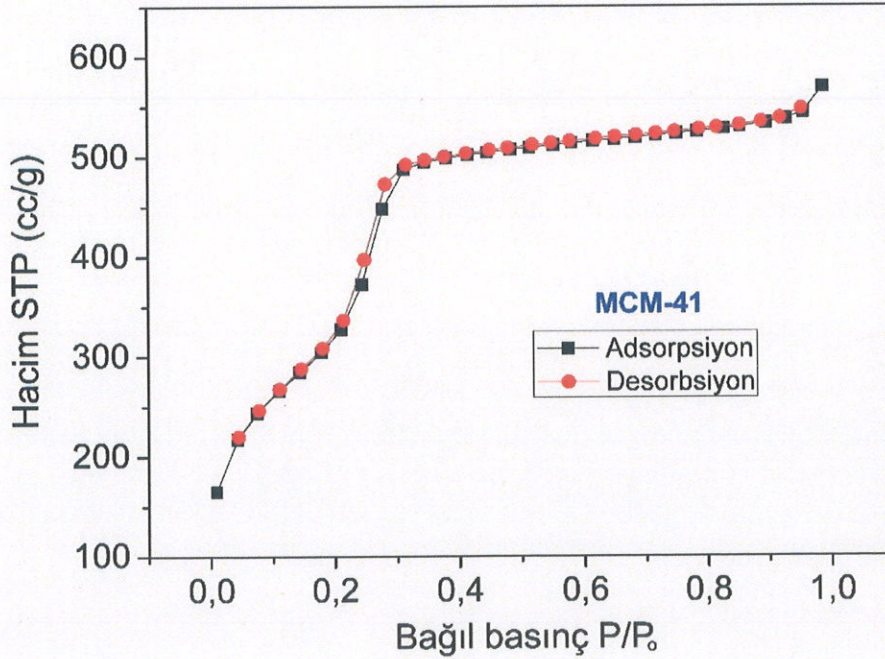


Şekil 4.24. IUPAC adsorpsiyon izotermi

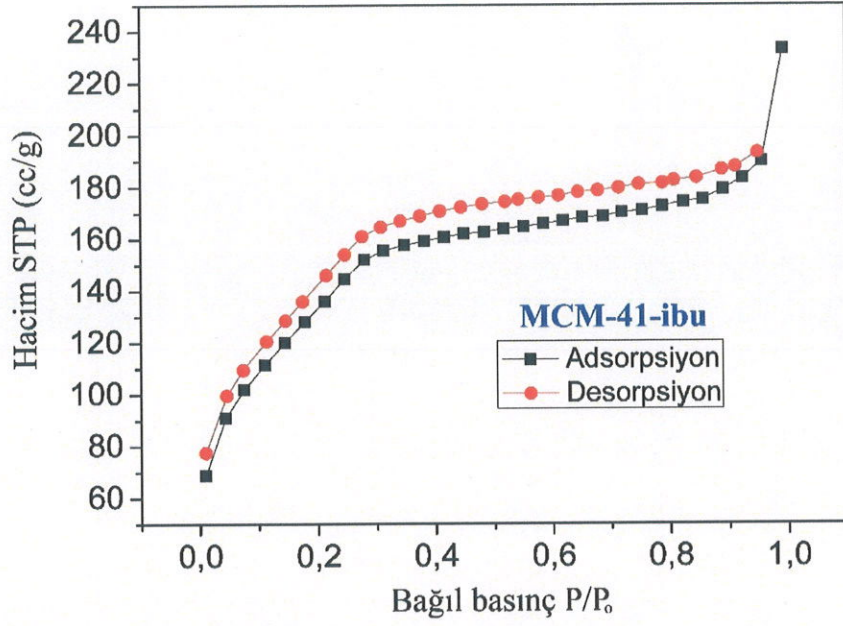
Mezogözenekli malzemelerin kanallarında azotun kapiler yoğunlaşması nedeniyle, IV ve V. tip izotermelerde adsorpsiyon ve desorpsiyon eğrileri aynı yolu izlemez ve histerezis oluşmaktadır. Kapiler yoğunlaşmanın histerezis düğümü verdiği basınç değerinden daha düşük bir değerinde mezogözenek içinde adsorplanmış azot buharlaşmaktadır. Histerezisin nedeni (kapiler yoğunlaşma sırasında menisküs oluşması) etkin bir olgu olduğu halde, buharlaşma sırasında menisküsün geri çekilmesi genellikle bir denge olgusudur. Gözenek şekli yoğunlaşma ve buharlaşma mekanizmalarını etkilemekte ve IUPAC sınıflandırmasına göre dört çeşit histerezis tanımlanmaktadır (Sing ve ark. 1985). Mezo gözenekli MCM-41 malzemesinin BET izotermi IUPAC sınıflandırmasına göre IV. tip izoterme uymaktadır. Düşük bağıl basınçlarda ( $P/P_0$ ) mezo gözenek duvarlarında adsorplanan azot ince bir tabaka halinde olmaktadır (Öye vd., 2001). Mezogözenekli malzemeler gözenek boyutlarına bağlı olarak 0,25-0,50  $P/P_0$  aralığında keskin bir kıvrım gösterirler. Bu keskin kıvrım 0,4 bağıl basınçta ( $P/P_0$ ) azotun düzenli mezo gözenekler içinde kapiler yoğunlaşmasının gerçekleştiğini ifade eden bir karakteristik özelliğidir. Azot ile yapılan analizlerde azotun kaynama noktasında adsorpsiyon/desorpsiyon bölgeleri arasındaki histerezisin “dar” olması IV. tip izotermi ikinci karakteristik özelliğidir. Kıvrımın keskinliği gözenek boyutlarının düzenli olduğunun bir göstergesidir ve kıvrımın yüksekliği gözenek hacmi ile orantılıdır. Histerezis oluşumu yüzeye tutunan adsorbant, gözenek çapı ve sıcaklığa bağlıdır.

MCM-41,  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41,  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 ve  $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 ve İbuprofen yüklü nano yapılarının azot adsorpsiyon (siyah) desorpsiyon (kırmızı) izotermi Şekil 4.25-32’de verilmektedir. İzotermi IUPAC’ın IV. Tip izotermine

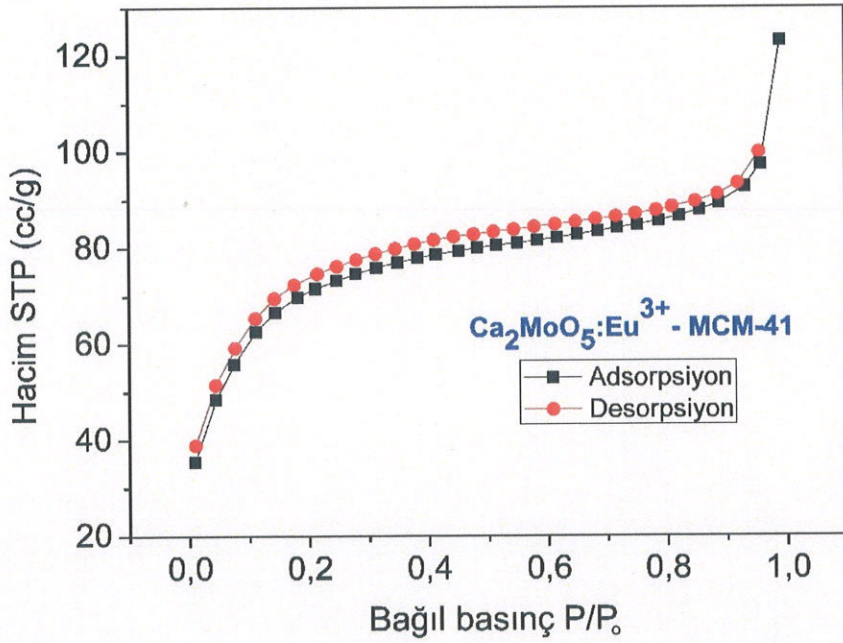
benzemektedir. Yapıların içinde mezogözenekler ağırlıkta olmakla birlikte mikro ve daha büyük gözeneklerin varlığı da söz konusudur. Nanoyapılar için adsorpsiyon/desorpsiyon analizlerinden elde edilen veriler Tablo 4.1’de verilmektedir. Hazırlanan MCM-41 için BET yüzey alanı  $1506 \text{ m}^2/\text{g}$  olarak hesaplanmış olup literatürde verilen  $>1000 \text{ m}^2/\text{g}$  değeriyle uyumludur. Ayrıca MCM-41’in gözenek çapı ise  $3.61 \text{ nm}$  olarak literatüre uygun olarak bulunmuştur. Bu veriler oldukça yüksek yüzey alanıyla mezogözenekli MCM-41’in elde edildiğini göstermektedir.  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$  ile MCM-41’in modifikasyonu gözenek yapısını değiştirmiştir. MCM-41’de homojen gözenek dağılımı gözlenirken modifiye olmuş nanoyapılarda adsorpsiyon/desorpsiyon grafiklerinin simetrikliği bozulmuştur. BET yüzey alanları ve gözenek hacimlerinde azalma toplam gözenek çapı değerlerinde ise artış gözlenmiştir.  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41,  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 ve  $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41’in ortalama gözenek çapları mezogözenek aralığında ( $2.97 \text{ nm}$ - $3.40 \text{ nm}$ ) tespit edilmiştir. İbuprofen yüklü nanoyapıların azot adsorpsiyon (siyah) desorpsiyon (kırmızı) izotermelerinde ilaç yüklenmesi sonrası izotermelerin simetrisinde bozulma gözlenmiştir. İlaç yüklenmesiyle gözenek hacimleri ve gözenek boyutlarında azalma gözlenmektedir. Bu sonuçlar İbuprofenin nanogözeneklere yerleştiğini kanıtlamaktadır.



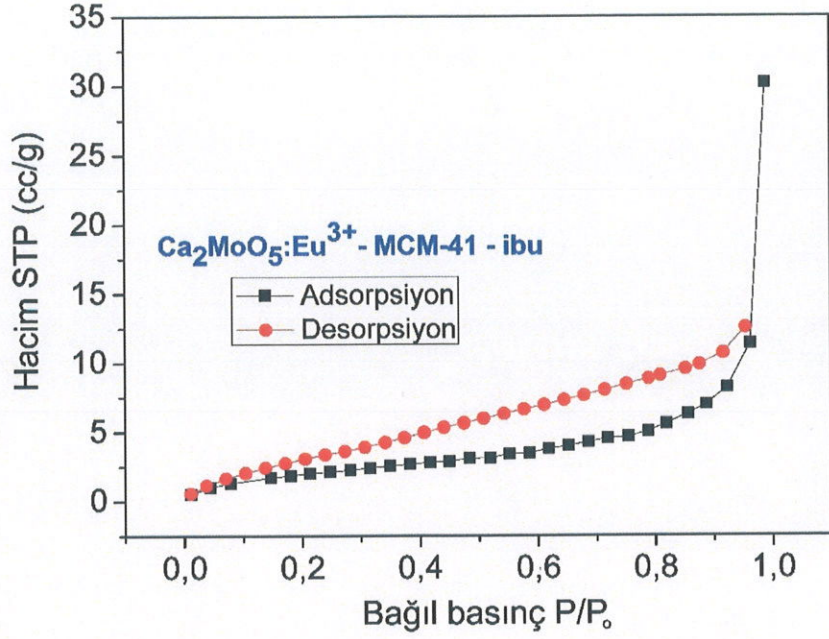
Şekil 4.25. MCM-41’in azot adsorpsiyon (siyah) desorpsiyon (kırmızı) izotermeleri



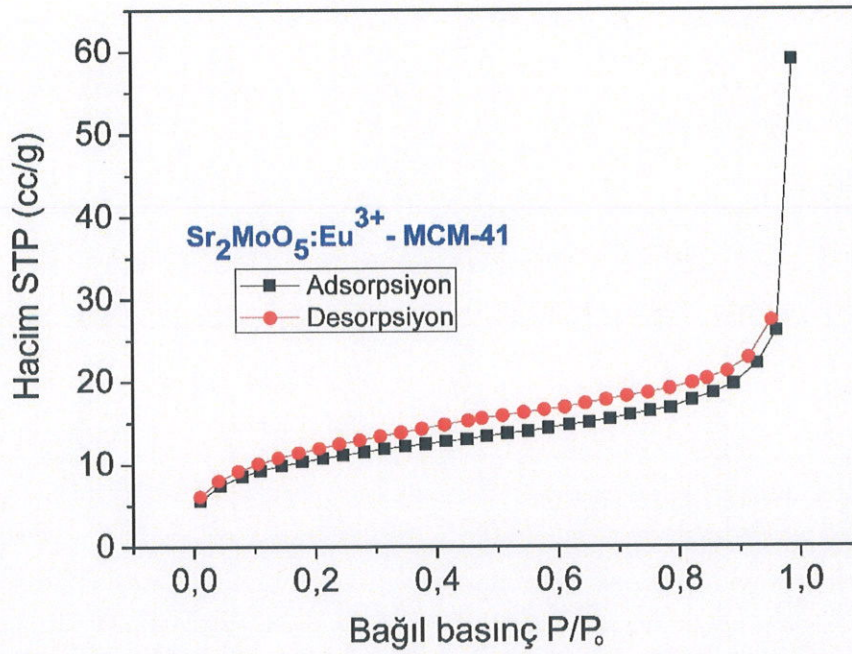
Şekil 4.26. MCM-41-ibu'nun azot adsorpsiyon (siyah) desorpsiyon (kırmızı) izotermi



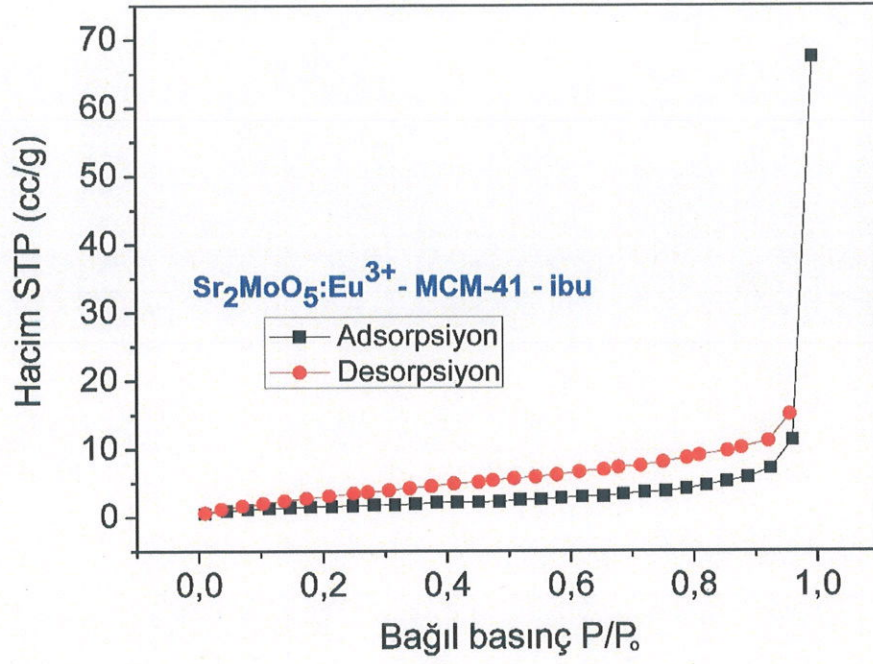
Şekil 4.27. Ca<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41'in azot adsorpsiyon (siyah) desorpsiyon (kırmızı) izotermi



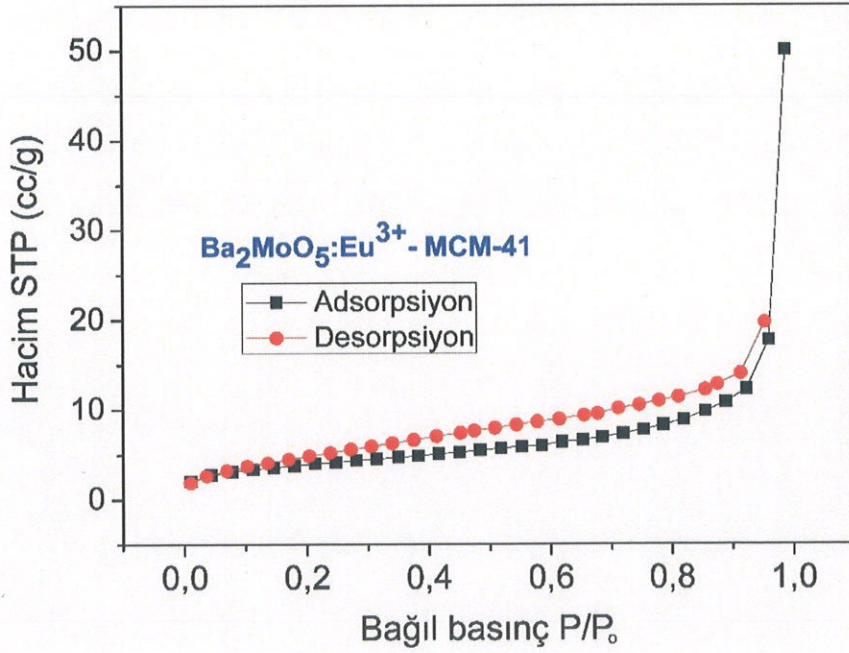
Şekil 4.28. Ca<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41-ibu'nun azot adsorpsiyon (siyah) desorpsiyon (kırmızı) izotermeleri



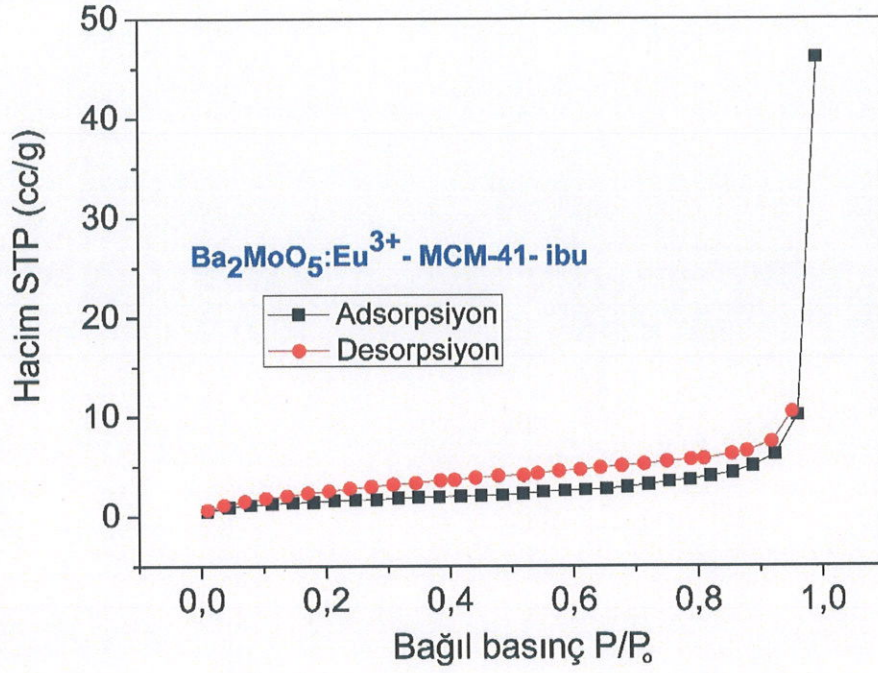
Şekil 4.29. Sr<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41'in azot adsorpsiyon (siyah) desorpsiyon (kırmızı) izotermeleri



Şekil 4.30. Sr<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41-ibu'nun azot adsorpsiyon (siyah) desorpsiyon (kırmızı) izotermeleri



Şekil 4.31. Ba<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41'in azot adsorpsiyon (siyah) desorpsiyon (kırmızı) izotermeleri



Şekil 4.32. Ba<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41-ibu'nun azot adsorpsiyon (siyah) desorpsiyon (kırmızı) izotermi

Tablo 4.1. Adsorpsiyon/desorpsiyon ölçümlerinden elde edilen morfolojik parametreler

Örnek	Yüzey Özellikleri								
	Yüzey alan (m <sup>2</sup> /g)				Gözenek hacmi (cm <sup>3</sup> /g)		Ortalama gözenek çapı (nm)		
	S <sub>BE</sub> T	S <sub>dış</sub>	S <sub>BJ</sub> H	S <sub>μ</sub>	V <sub>t</sub>	V <sub>μ</sub>	d <sub>ort</sub>	d <sub>BJH</sub>	d <sub>HK</sub>
MCM-41	1506	360	81	1146	0.880	0.43	2.3	2.97	0.37
MCM-41-ibu	488	69.38	33.2	419	0.360	0.19 2	2.9	3.16	0.37
Ca <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> - MCM-41	267	47	18	220	0.190	0,085	2.8	3.18	0.37
Ca <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> - MCM-41-ibu	7.883	7.883	9.5	-	0.046	-	23.7	3.15	0.37



**Tablo 4.1.** Adsorpsiyon/desorpsiyon ölçümlerinden elde edilen morfolojik parametreler  
(devamı)

Sr <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> - MCM-41	39	19	12	20	0,091	0.008	9.3	3,18	0,37
Sr <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> - MCM-41-ibu	6.072	6.072	8.7	-	0.1043	-	68.7	3.17	0.37
Ba <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> - MCM-41	14	12.62	9.8	1.29	0,0774	0.0004	22.2	3,18	0,37
Ba <sub>2</sub> MoO <sub>5</sub> :Eu <sup>3+</sup> - MCM-41-ibu	5.64	5.64	4.8	-	0.0714	-	50.5	3.40	0.37

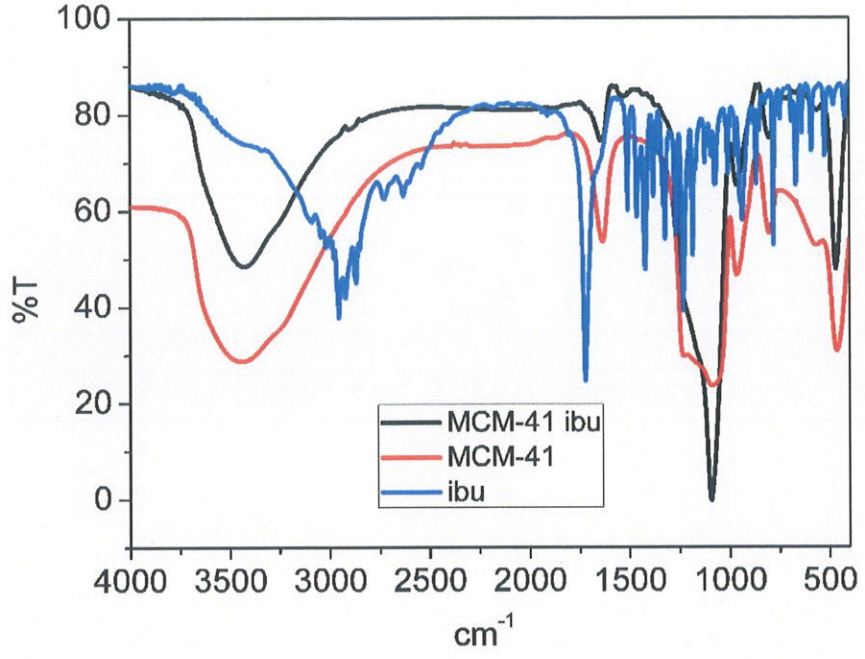
t Plot ve BJH Yöntemine göre hesaplandı

#### 4.6. İlaç Yükleme / Salınım Çalışmaları

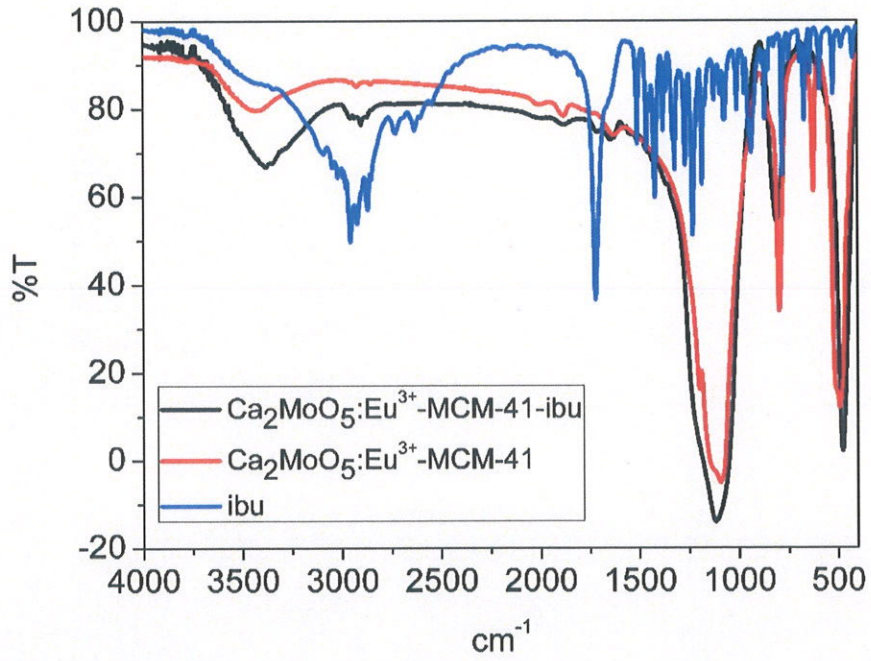
İlaç yükleme çalışmaları yüksek basınç reaktöründe scCO<sub>2</sub> ortamında 40 °C sıcaklık ve 200 atm basınçta gerçekleştirildi. Nanomalzemelere ilaç yüklenmesi FT-IR spektrofotometresiyle teyit edildi. İlaç salınım çalışmaları 37 °C sıcaklıkta PBS çözeltisinde gerçekleştirildi ve UV-Vis spektrofotometresiyle izlendi.

##### 4.6.1. İbuprofen Yükleme Çalışmaları

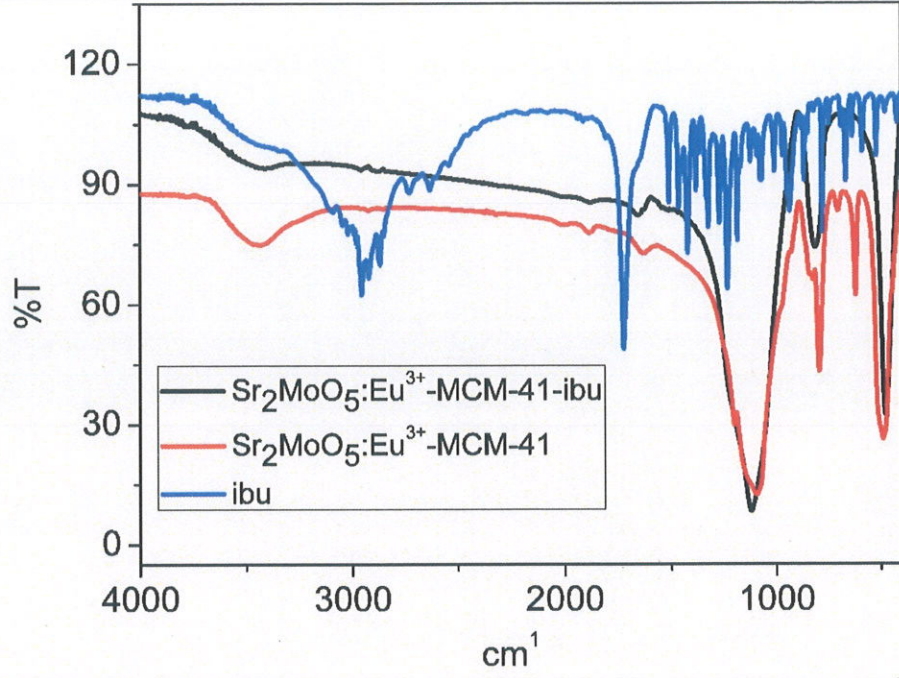
İbuprofen yüklenmiş M<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 (M:Ca<sup>2+</sup>, Sr<sup>2+</sup>, Ba<sup>2+</sup>) nanoyapıların FT-IR spektrumları Şekil 33-36'da verilmektedir. İbuprofenin FT-IR spektrumunda 2950-2520 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen pikler alifatik -C-H gerilme titreşimlerine, 3060 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen pikler aromatik C-H gerilme titreşimlerine, 3470 cm<sup>-1</sup>'de karboksilli asit O-H gerilme titreşimlerine, 1717 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen şiddetli pik ise karbonil -C=O gerilme titreşimlerine karşılık gelmektedir. İlaç yüklenmemiş ve yüklenmiş MCM-41'in FT-IR spektrumları karşılaştırıldığında ilaç yüklenmiş MCM-41'in spektrumunda 2950-2520 cm<sup>-1</sup> aralığında ve 1530-1260 cm<sup>-1</sup> aralığında gözlenen piklerin ibuprofene ait olduğu anlaşılmaktadır. FT-IR sonuçları nanoyapılara ibuprofenin başarıyla yüklendiğini göstermektedir.



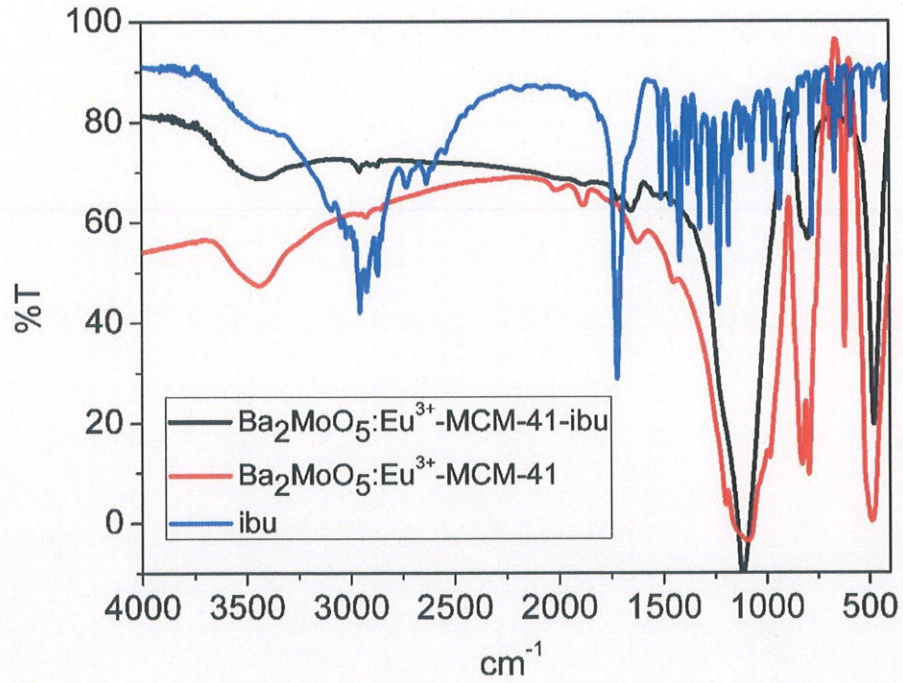
Şekil 4.33. İbuprofen, MCM-41 ve MCM-41-ibu'nun FT-IR spektrumları



Şekil 4.34. İbuprofen, Ca<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 ve Ca<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41-ibu'nun FT-IR spektrumları

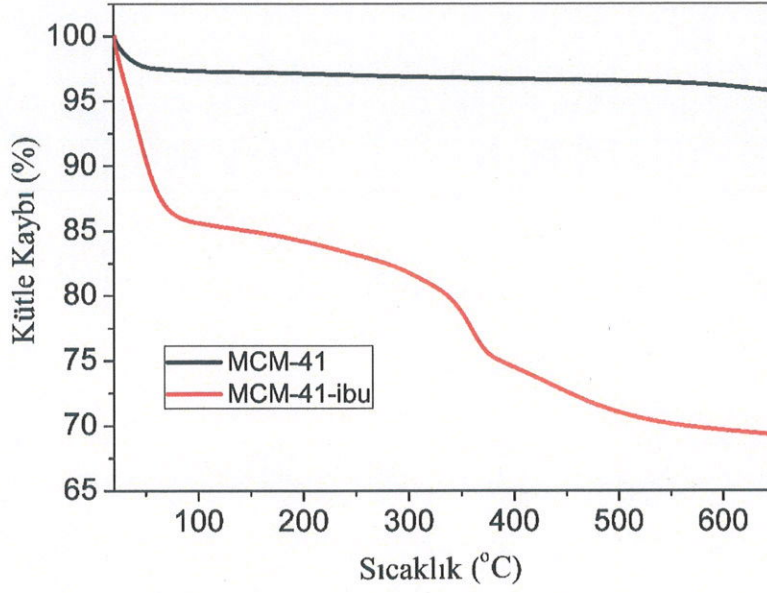


Şekil 4.35. İbuprofen,  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}\text{-MCM-41}$  ve  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}\text{-MCM-41-ibu}$ 'nun FT-IR spektrumları

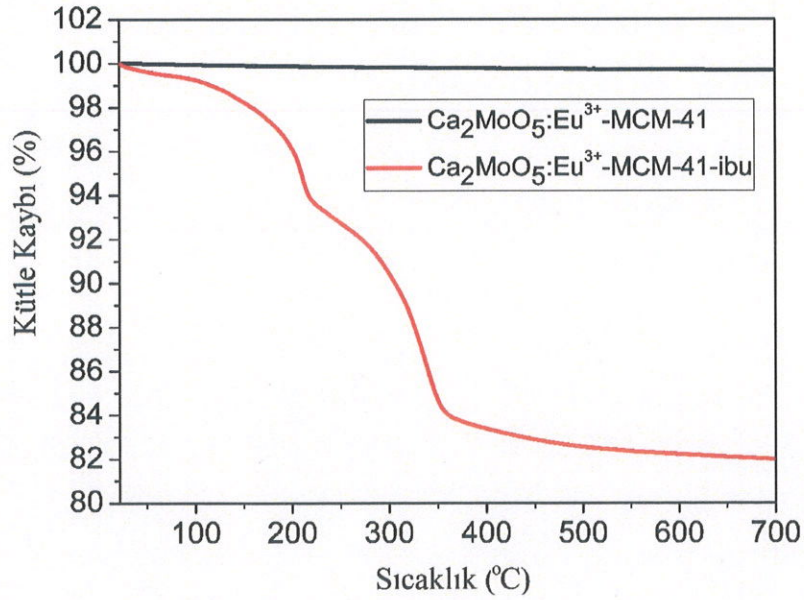


Şekil 4.36. İbuprofen,  $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}\text{-MCM-41}$  ve  $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}\text{-MCM-41-ibu}$ 'nun FT-IR spektrumları

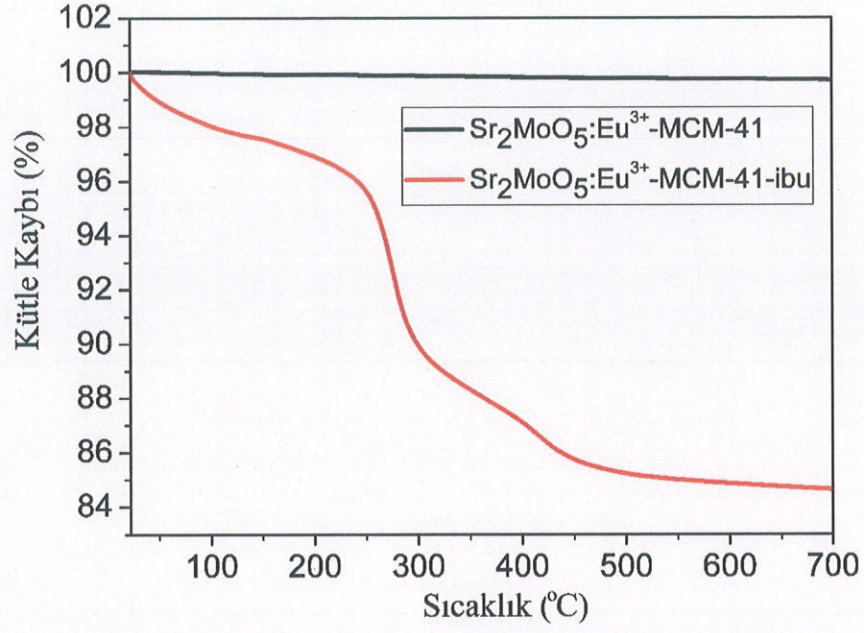
İbuprofen yüklenmiş MCM-41 ve  $M_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41 (M:  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$ ) nanoyapılara yüklenen ibuprofen miktarı TG eğrilerinden hesaplandı. Nanoyapıların TG eğrileri Şekil 37-40'da verilmektedir.



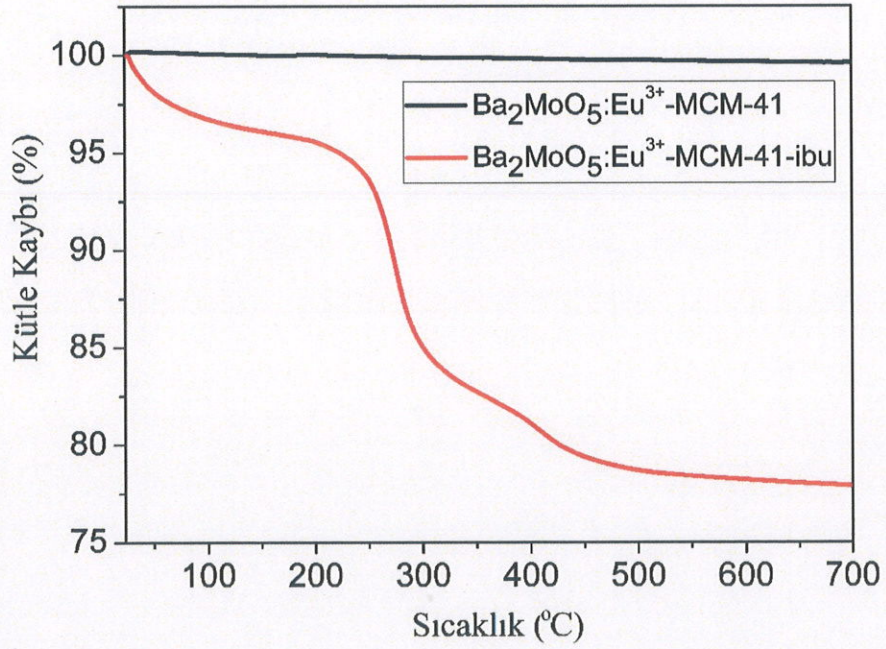
Şekil 4.37. MCM-41 ve MCM-41-ibu 'nun TG eğrileri



Şekil 4.38.  $Ca_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41 ve  $Ca_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41-ibu'nun TG eğrileri



Şekil 4.39. Sr<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 ve Sr<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41-ibu'nun TG eğrileri

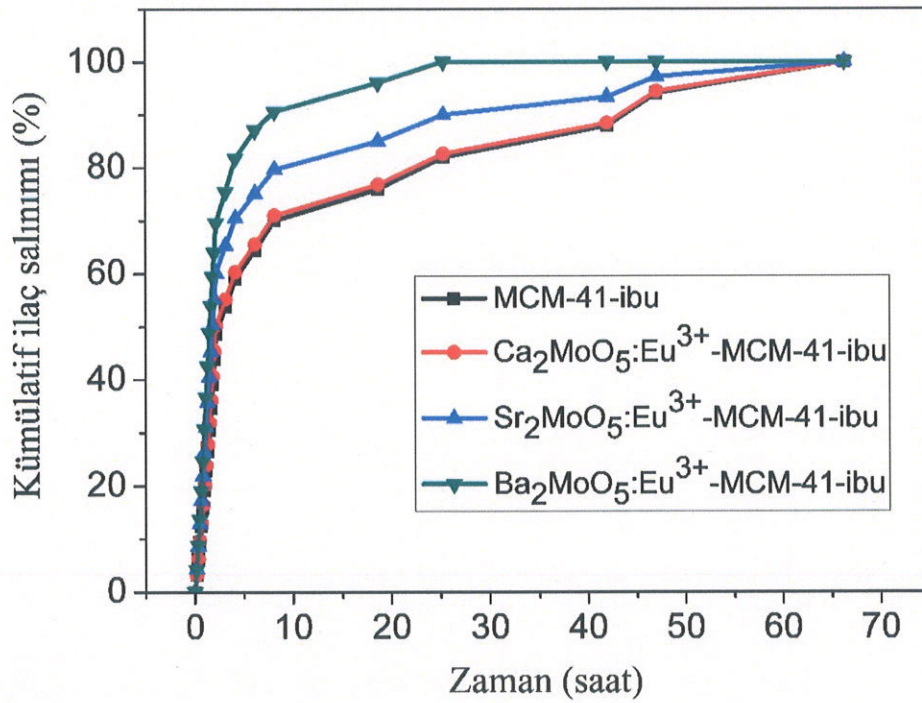


Şekil 4.40. Ba<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 ve Ba<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41-ibu'nun TG eğrileri

TG eğrilerinden MCM-41,  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41,  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 ve  $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapılarına yüklenen İbuprofen miktarları sırasıyla % 26.6, % 17.54, % 15.2 ve % 21.6 olarak belirlenmiştir.

#### 4.6.2. *In vitro* İbuprofen Salınım Çalışmaları ve Salınım Kinetikleri

İlaç salınım profillerini incelemek için ilaç salınımlarının kümülatif yüzdeleri zamana karşı grafiğe geçirildi. Nanoyaplardan İbuprofenin salınım davranışları PBS çözeltisinde 66 saat süresince incelendi. İbuprofenin PBS çözeltisinde nanoyaplardan salınımı (pH=7.4; 37 °C) Şekil 4.41’de verilmektedir.



Şekil 4.41. İbuprofenin PBS çözeltisinde nanomalzemelerden salınımı (pH 7.4; 37 °C)

İlaç salınım profillerinde dalgalı salınım gözlenmektedir. Bu davranış tabakalı matrikslerden ilaç moleküllerinin eşit olmayan dağılımı, difüze edilebilirliği, tabaka sayısı ve kalınlığı gibi nedenlerden kaynaklanmaktadır. Kümülatif ilaç salınımı eğrilerinden MCM-41 ve  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41’in benzer ilaç salınımı davranışı gösterdiği anlaşılmaktadır. Tüm nanoyapılarda ilk 8 saatte hızlı bir salınım gözlenmektedir. MCM-41,  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 ve  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapılarında 66 saat sonunda ilaç salınımı tamamlanırken,  $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapısında ise 24 saatte ilaç salınımı tamamlanmıştır. İlk 8 saatte yüzeyde absorplanmış ve zayıf etkileşimlerle tutunmuş

İbuprofen salınmaktadır. Sonraki süreçte gözeneklerde tutunmuş ibuprofen yavaş salınımla ortama verilmektedir. İbuprofen gözeneklerde silanol (Si-OH) gruplarıyla hidrojen etkileşimine girmektedir.

İbuprofen yüklü MCM-41,  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41,  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41,  $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapılarının 3.1’de verilen eşitliğe göre ilaç yükleme verimlilikleri hesaplandı ve yükleme verimlilikleri sırasıyla % 50.76, % 55.76, % 38.00, % 30.70 olarak bulundu.

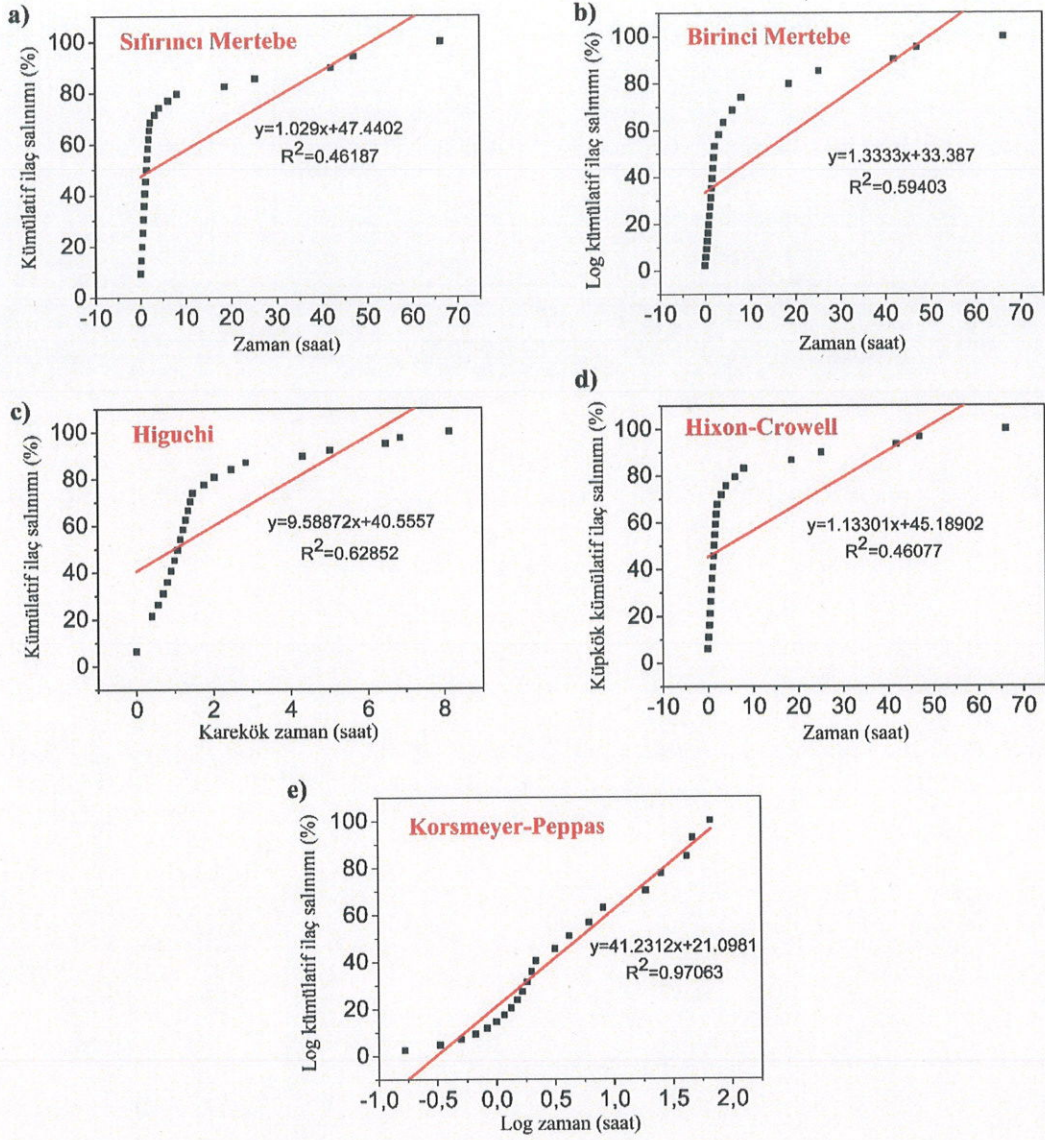
Nanomalzemelerin yüzeyinden ve gözeneklerden çözelti ortamında gerçekleşen ilaç salınımı için kinetik modeller önerilmektedir. Kinetik modellere göre çizilen eğrilerin eğimleri dikkate alınarak en yüksek  $R^2$  değerine sahip olan model ilaç salınımı kinetik modeli olarak seçilmektedir. Mezogözenekli malzemelerden ilaç salınımı için en uygun model Higuchi modeli olarak tanımlanmaktadır (Jangra vd., 2016). Bu modele göre sıvı matrikse girer ve gözeneklere yerleşmiş ilacı çözerek ilaç salınımına sebep olur ve süreç difüzyon kontrollüdür. Higuchi modeli, aktif ajanların muhtemel salım profilini dozaj formlarında sınıflandırmak için önemli olan çeşitli matematiksel yaklaşımların geliştirilmesini sağlamıştır. Korsmeyer-Peppas modeli ve Masaro ve Zhu tarafından önerilen modifikasyonlar buna örnek olarak verilebilir (Jangra vd., 2016). Korsmeyer-Peppas modeli özellikle polimerik taşıyıcılarda polimerik parçacıkların geometrisine bağlı olarak kinetik model önermektedir. Ayrıca bu modelde iyon değişimi, tabakalar arası difüzyon ve ilaç moleküllerinin aradan çıkması gibi poröz yapılardaki karmaşık basamaklardan oluşan bir salınım dinamiğini ifade eder. Korsmeyer-Peppas kinetik eşitliğindeki  $n$ ; salınım mekanizmasını ifade eden difüzyon üstelidir. Farklı ajanlara sahip polimerik matrislerden aktif ajanın salınım modellerinin yorumlanması Tablo 4.2’de verilmektedir.

**Tablo 4.2.** Farklı ajanlara sahip polimerik matrislerden aktif ajanın salınım modellerinin yorumlanması (Peppas, 1985).

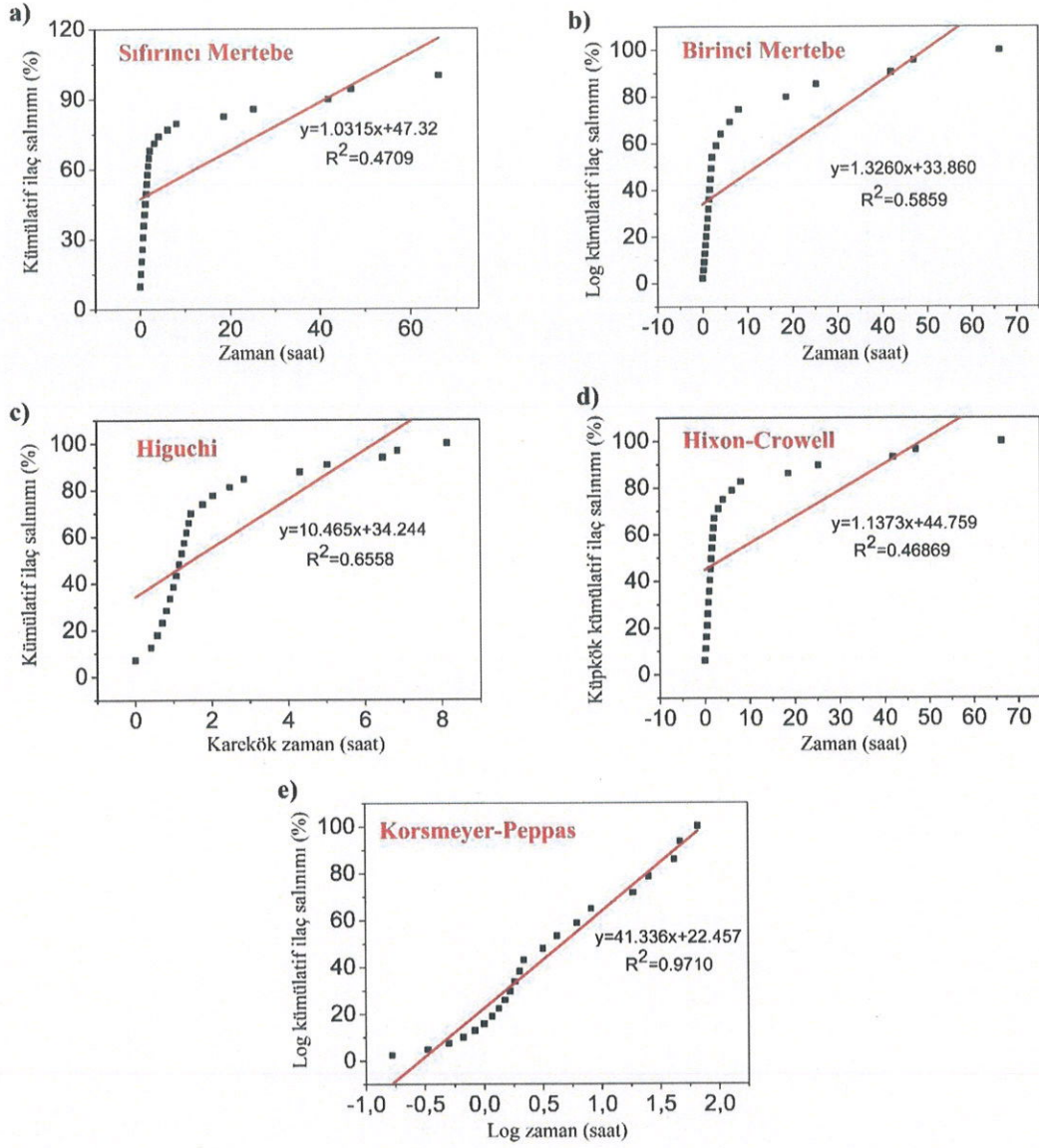
Salınım mekanizma modelleri	Geometri	Salınım exponenti (n)	Zamana karşı fonksiyon (n)
Ficik tipi difüzyon	Düzlemsel (İnce filmler)	0.50	$t^{0.50}$
	Silindirler	0.45	$t^{0.45}$
	Küreler	0.43	$t^{0.43}$
Anomalous transport	Düzlemsel (İnce filmler)	$0.50 < n < 1.0$	$t^{0.50 < n < 1.0}$
	Silindirler	$0.45 < n < 0.89$	$t^{0.45 < n < 0.89}$
	Küreler	$0.43 < n < 0.85$	$t^{0.43 < n < 0.85}$
Case I transport	Düzlemsel (İnce filmler)	1.0	$t^{(a)}$
	Silindirler	0.89	$t^{0.89}$
	Küreler	0.85	$t^{0.85}$
Super Case II transport	Düzlemsel (İnce filmler)	$n > 1$	$t^{n > 1}$
	Silindirler	$n > 0.89$	$t^{n > 0.89}$
	Küreler	$n > 0.85$	$t^{n > 0.85}$

MCM-41 ve  $M_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41 (M:  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$ ) nanoyapılarının çeşitli kinetik modellere uyarlanmış ilaç salınım grafikleri Şekil 42-45’de verilmektedir.

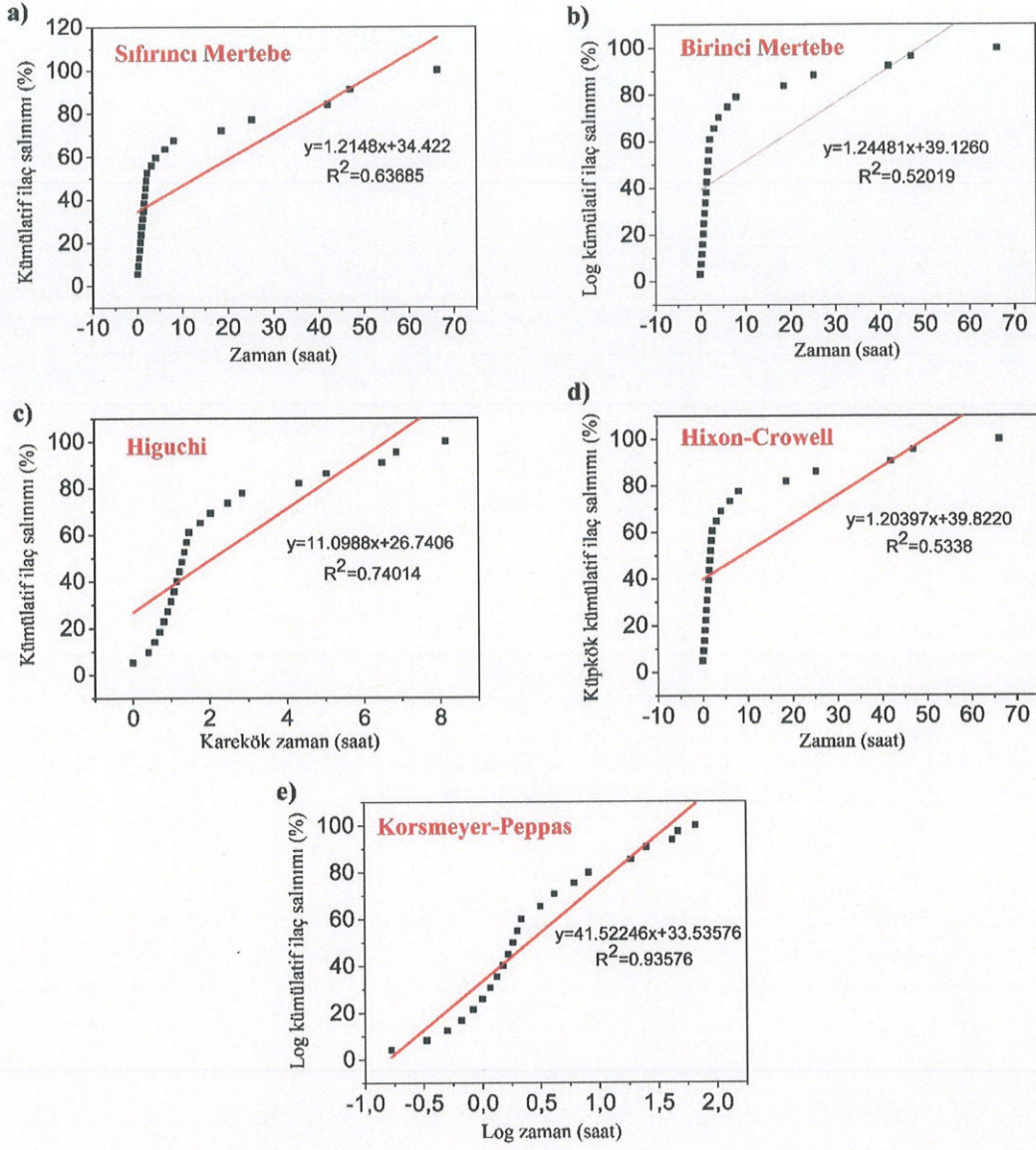




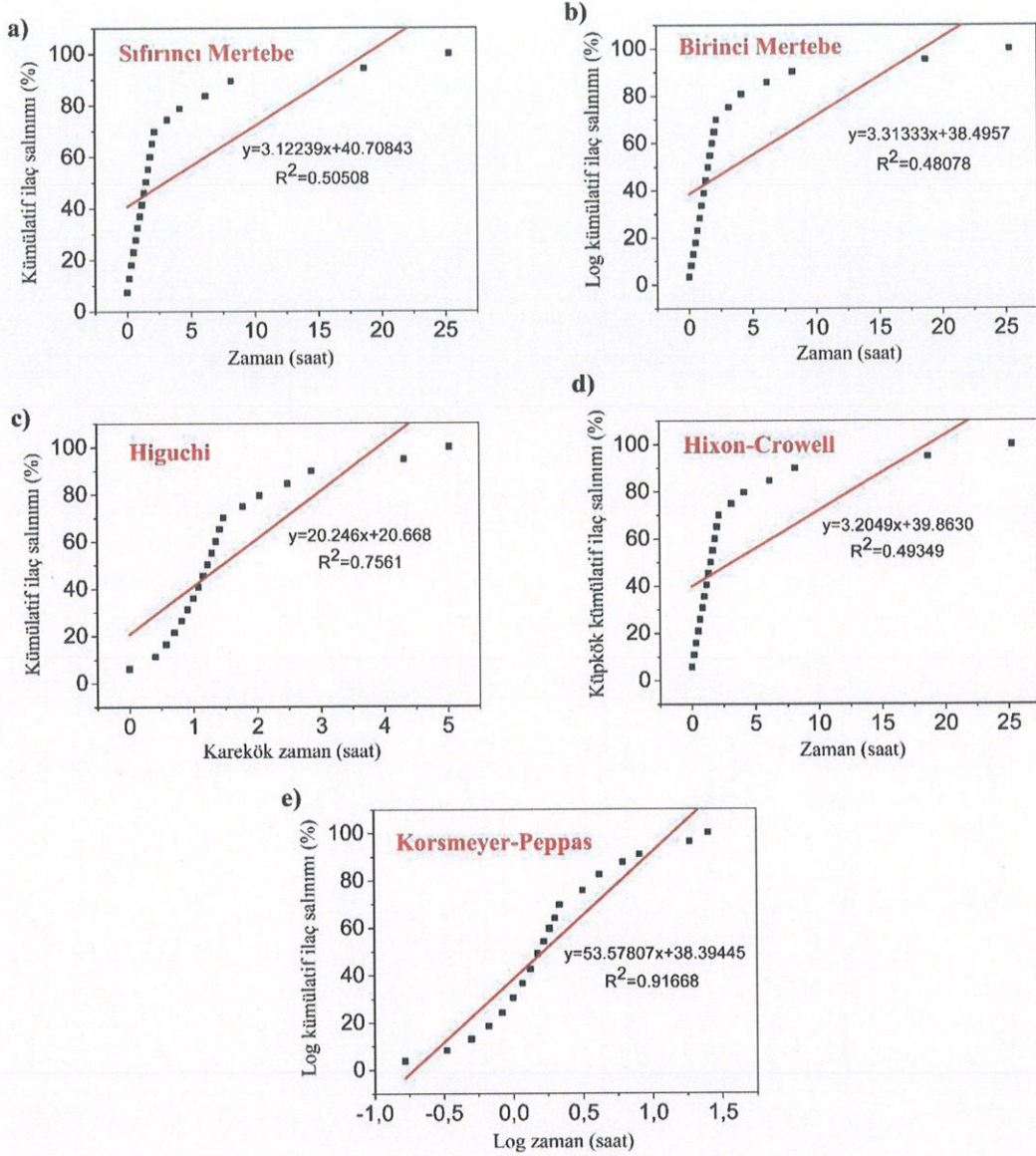
**Şekil 4.42.** MCM-41-ibu'nun çeşitli kinetik modellere uyarlanmış ilaç salınım eğrileri a) Sıfıncı mertebe; b) Birinci mertebe; c) Higuchi modeli; d) Hixon-Crowell modeli; e) Korsmeyer-Peppas modeli



**Şekil 4.43.**  $Ca_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41-ibu'nun çeşitli kinetik modellere uyarlanmış ilaç salınım eğrileri a) Sıfıncı mertebe; b) Birinci mertebe; c) Higuchi modeli; d) Hixon-Crowell modeli; e) Korsmeyer-Peppas modeli



**Şekil 4.44.**  $Sr_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41-ibu'nun çeşitli kinetik modellere uyarlanmış ilaç salınım eğrileri a) Sıfıncı mertebe; b) Birinci mertebe; c) Higuchi modeli; d) Hixon-Crowell modeli; e) Korsmeyer-Peppas modeli



**Şekil 4.45.**  $Ba_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41-ibu'nun çeşitli kinetik modellere uyarlanmış ilaç salınım eğrileri a) Sıfırıncı mertebe; b) Birinci mertebe; c) Higuchi modeli; d) Hixon-Crowell modeli; e) Korsmeyer-Peppas modeli

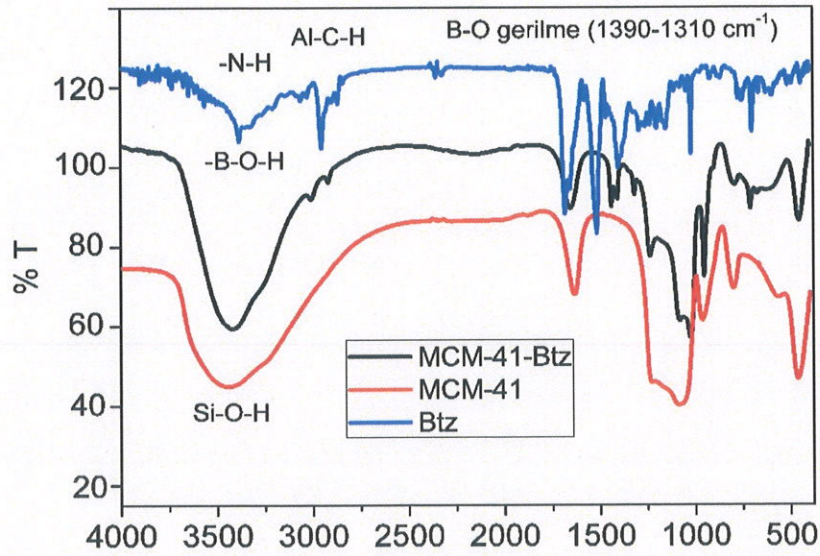
$R^2$  değerleri göz önüne alındığında İbuprofen yüklü nanoyapıları için en iyi korelasyonun Korsmeyer-Peppas modeli olduğu görülmektedir.  $MCM-41-ibu$ ,  $Ca_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41-ibu,  $Sr_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41-ibu ve  $Ba_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41-ibu nanoyapılarının Korsmeyer-Peppas modeli için korelasyon değerleri ( $R^2$ ) sırasıyla 0.9706, 0.9710, 0.9357 ve 0.9166 olarak belirlenmiştir. Ayrıca nanoyapıların Korsmeyer-Peppas modelinden "n" değerleri sırasıyla 41.23, 41.336, 41.5224 ve 53.5780 olarak

bulunmuştur. Bu sonuçlar nanoyapılardan ilaç salınımının Süper Durum (II) Taşıma (Super Case II Transport) ( $n>1$ ) olduğunu göstermektedir.

İlaç salınımı mezoporöz silika kanallardan difüzyon yoluyla gerçekleşmektedir. İbuprofen PBS çözücüsünde kademeli olarak çözünmektedir ve mezogözenekli silika kanallarından çözünme-dolum yaklaşımıyla yavaşça difüzenmektedir (Jangra vd., 2016).

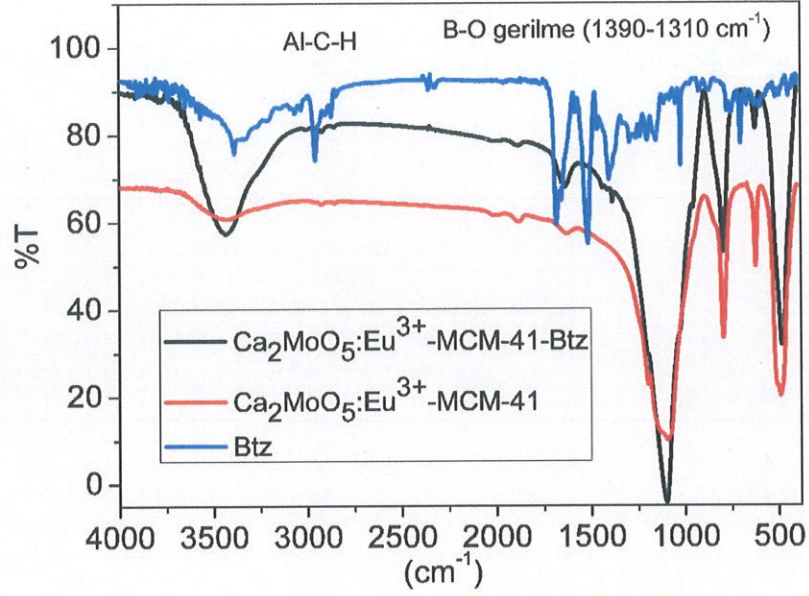
#### 4.6.3. Bortezomib Yükleme Çalışmaları

Nanoyapılara Bortezomib'in yüklenmesi FT-IR spektrumları alınarak kontrol edildi. Bortezomib yüklü ve yüksüz MCM-41'in FT-IR spektrumları Şekil 4.46'da verilmektedir. Bortezomibin FT-IR spektrumunda karakteristik olarak N-H, C-H ve B-O titreşimleri gözlenmektedir. Özellikle B-O gerilme titreşimleri Bortezomib'in varlığını göstermektedir. MCM-41'de  $1310\text{ cm}^{-1}$ - $1390\text{ cm}^{-1}$  aralığında herhangi bir titreşim bandı gözlenmezken, MCM-41-Btz nanoyapısında bu bandların gözlenmesi Bortezomib'in yüklendiğini göstermektedir.

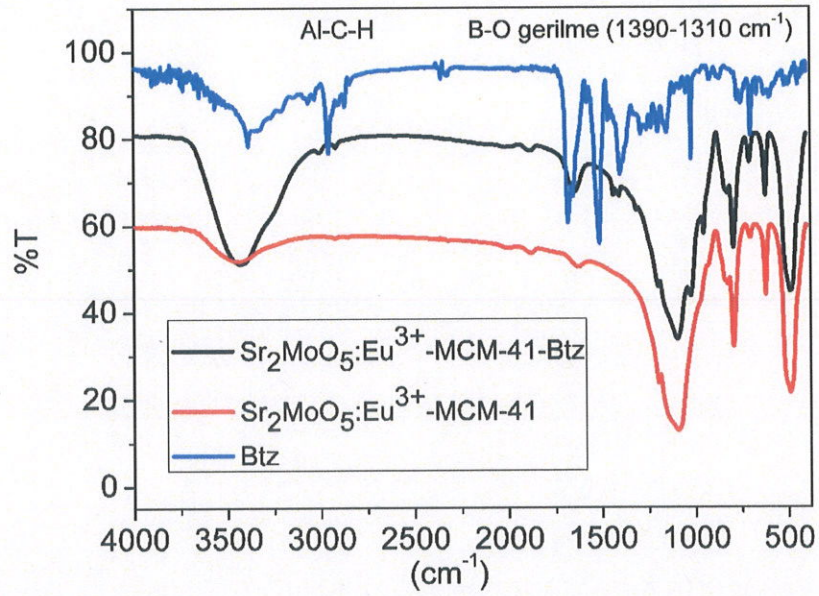


Şekil 4.46. Bortezomib, MCM-41 ve MCM-41-Btz'nin FT-IR spektrumları

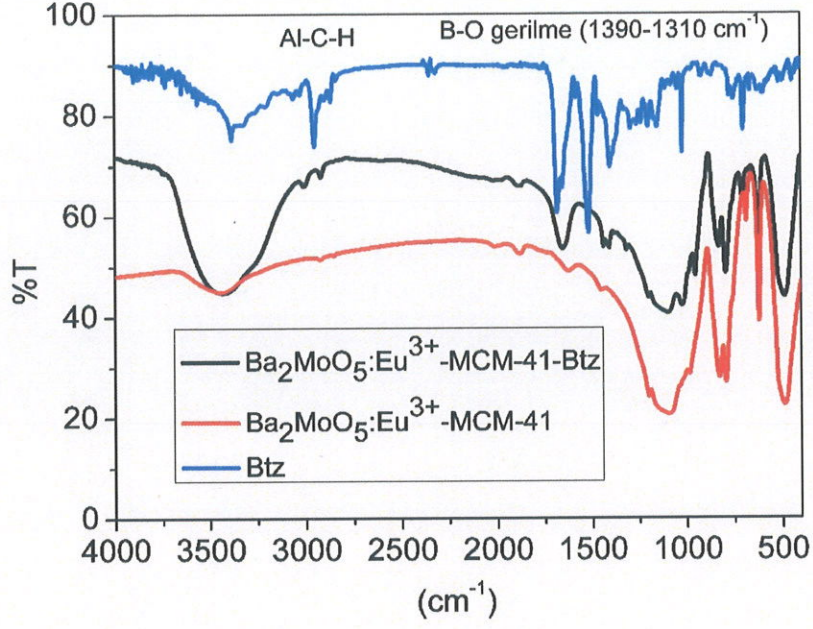
Bortezomib yüklü ve yüksüz  $M_2MoO_5$ -MCM-41 (M:  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$ ) nanoyapılarının FT-IR spektrumları Şekil 47-49'da verilmektedir. Bortezomib yüklü  $M_2MoO_5$ -MCM-41 nanoyapılarının FT-IR spektrumlarında  $1310\text{ cm}^{-1}$ - $1390\text{ cm}^{-1}$  aralığında gözlenen bandlar Bortezomibin gözenekli yapıya başarıyla yüklendiğini göstermektedir.



Şekil 4.47. Bortezomib,  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}\text{-MCM-41}$  ve  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}\text{-MCM-41-Btz}$ 'nin FT-IR spektrumları

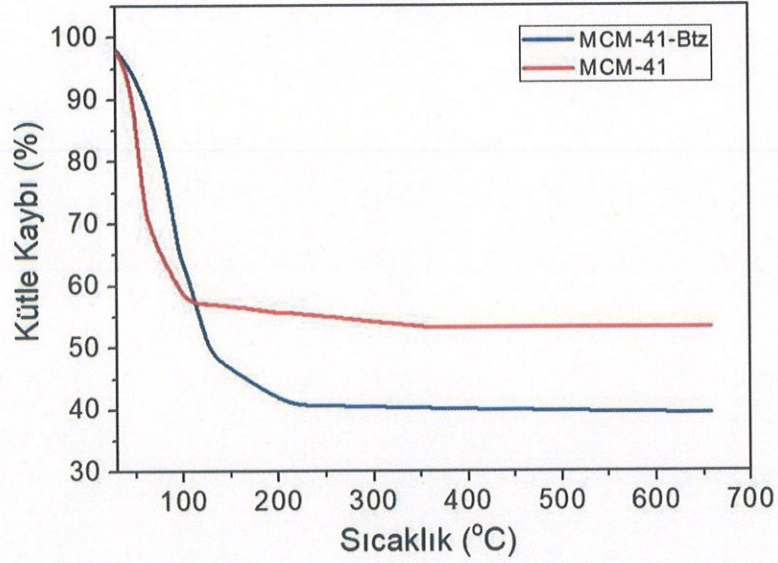


Şekil 4.48. Bortezomib,  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}\text{-MCM-41}$  ve  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}\text{-MCM-41-Btz}$ 'nin FT-IR spektrumları

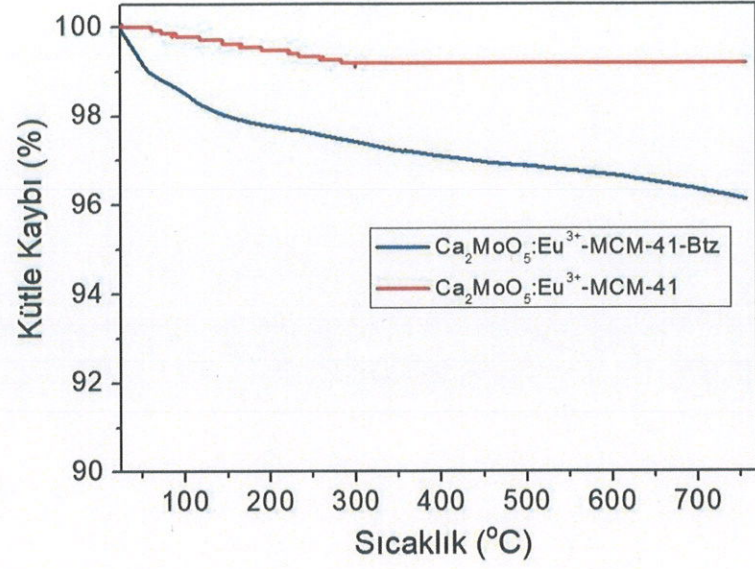


**Şekil 4.49.** Bortezomib, Ba<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 ve Ba<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41-Btz'nin FT-IR spektrumları

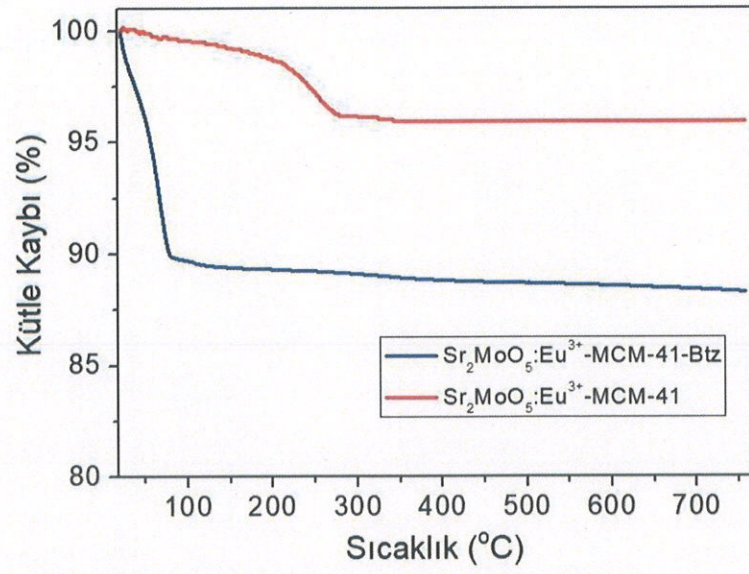
MCM-41 ve M<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 (M: Ca<sup>2+</sup>, Sr<sup>2+</sup>, Ba<sup>2+</sup>) nanoyapılarına yüklenen Bortezomib miktarı TG eğrilerinden hesaplandı. Nanoyapıların TG eğrileri Şekil 50-53'de verilmektedir.



**Şekil 4.50.** MCM-41 ve MCM-41-Btz'nin TG eğrileri

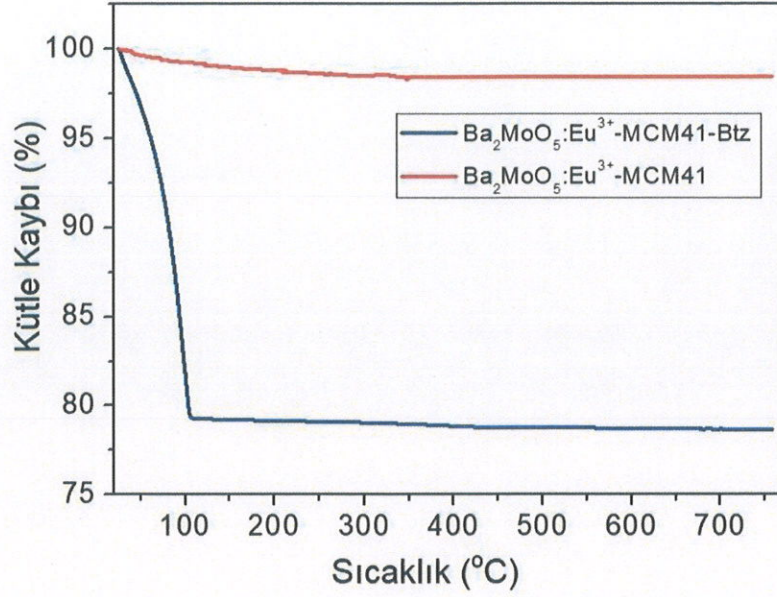


Şekil 4.51. Ca<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 ve Ca<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41-Btz'nin TG eğrileri



Şekil 4.52. Sr<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 ve Sr<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41-Btz'nin TG eğrileri



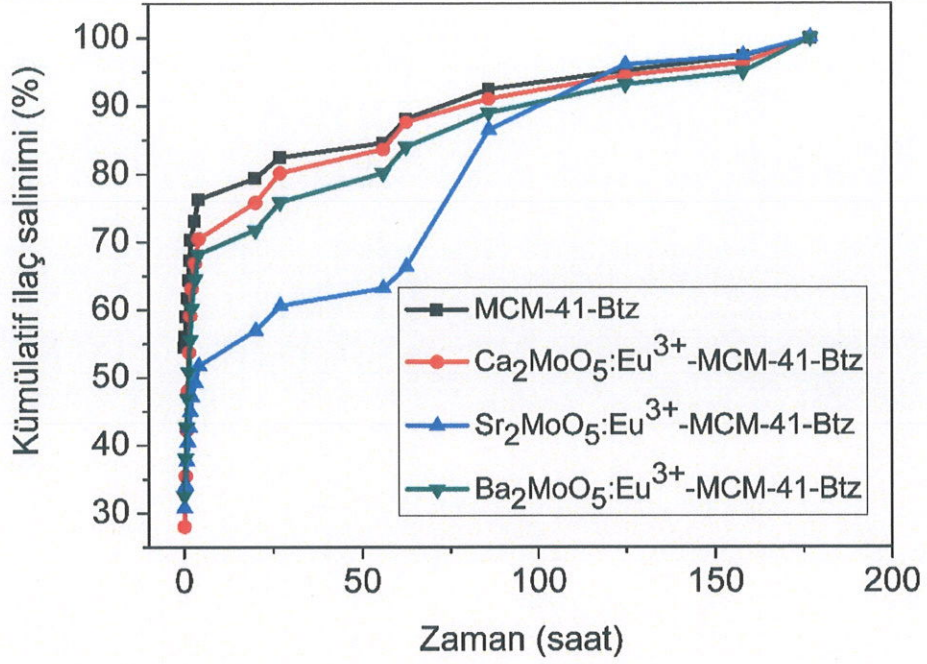


Şekil 4.53. Ba<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 ve Ba<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41-Btz'nin TG eğrileri

TG eğrilerinden MCM-41, Ca<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41, Sr<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 ve Ba<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 nanoyapılarına yüklenen Bortezomib miktarları sırasıyla % 14.02, % 3.02, % 7.67 ve % 19.74 olarak belirlenmiştir.

#### 4.6.4 *In vitro* Bortezomib Salınım Çalışmaları ve Salınım Kinetikleri

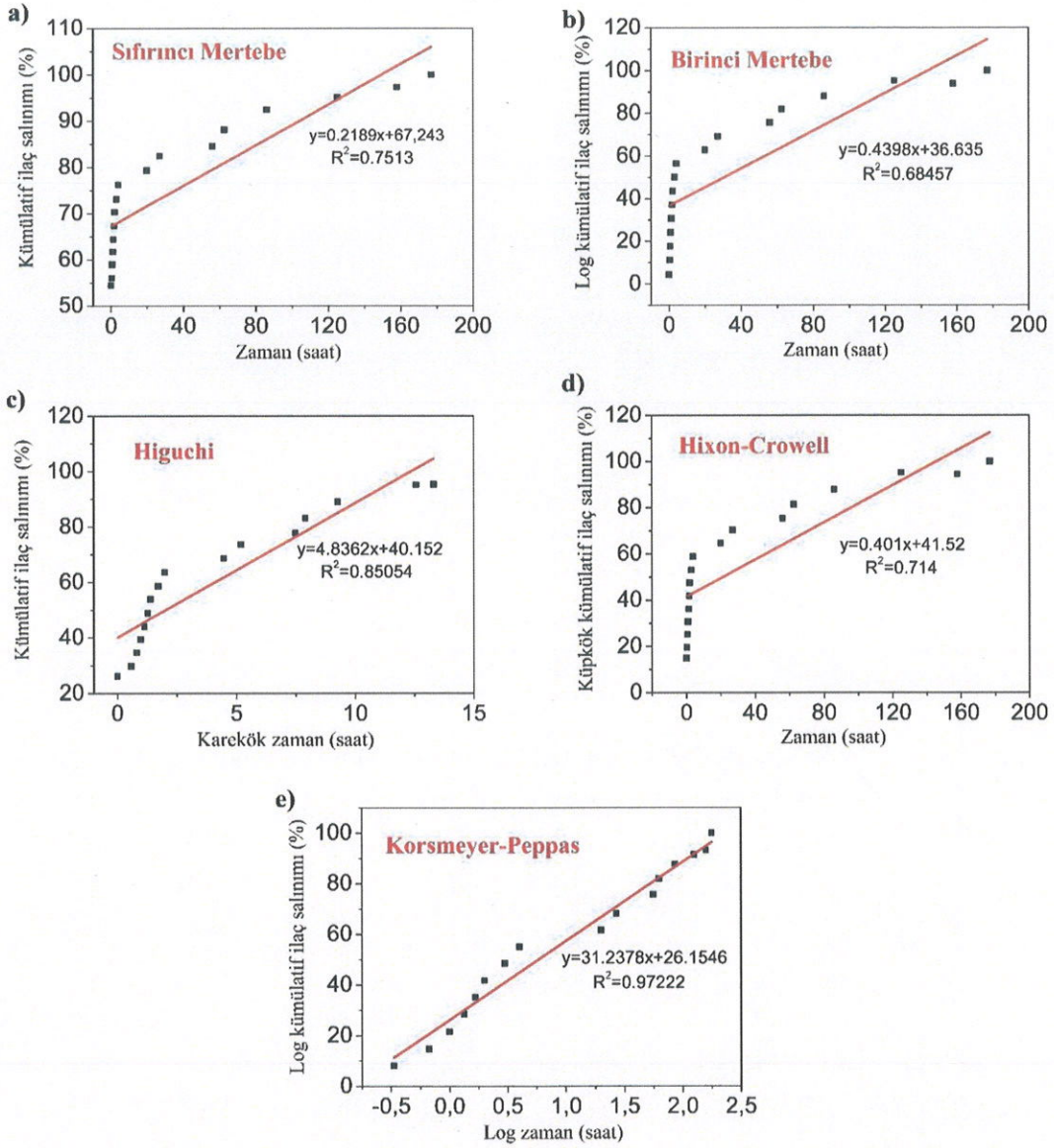
İlaç salınım profillerini incelemek için ilaç salınımlarının kümülatif yüzdeleri zamana karşı grafiğe geçirilmiştir. Nanoyapılardan Bortezomibin salınım davranışları PBS çözeltisinde 66 saat süresince incelendi. Bortezomibin PBS çözeltisinde nanomalzemelerden salınımı (pH=7.4; 37 °C) Şekil 4.54'de verilmektedir.



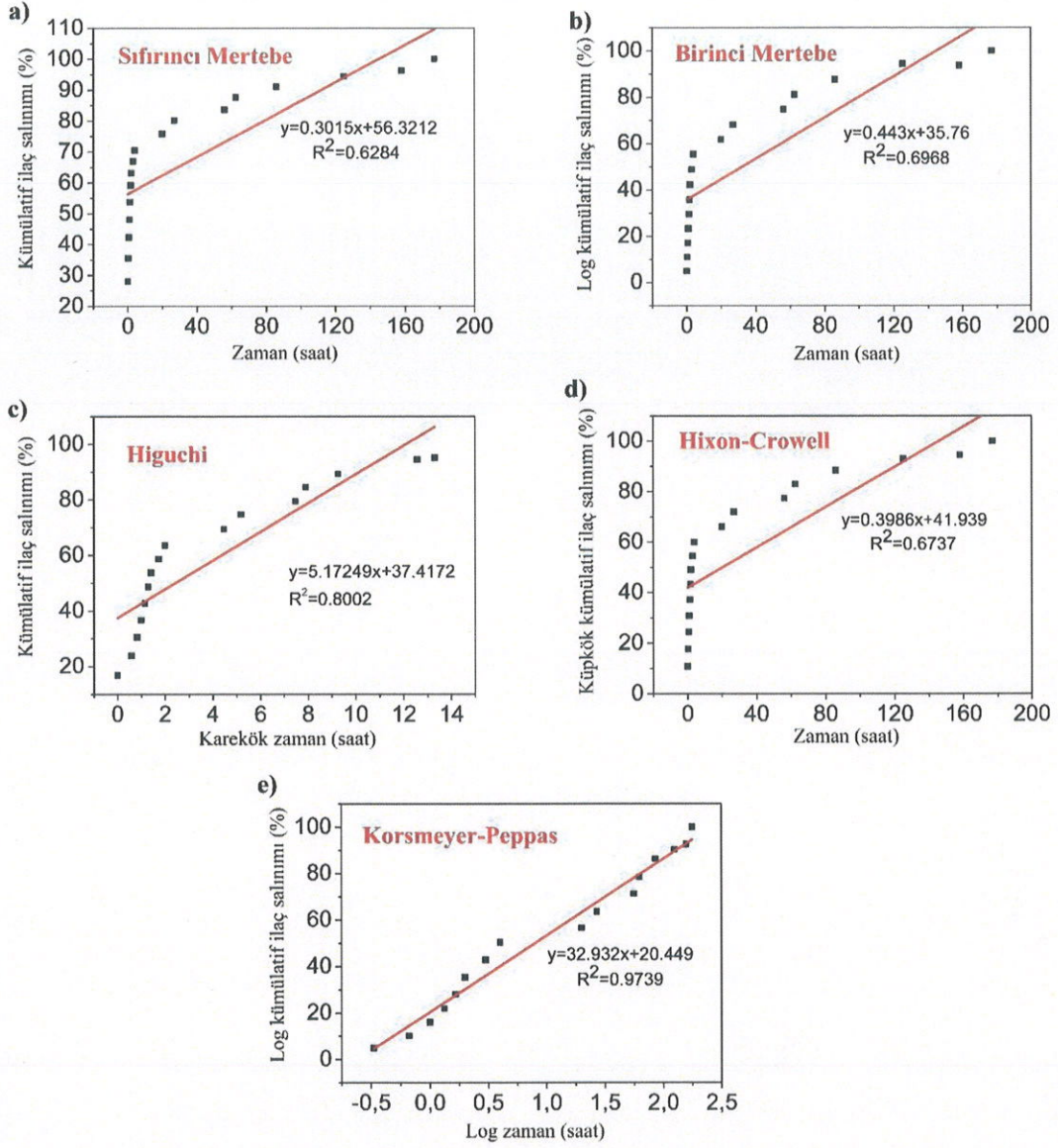
Şekil 4.54. Bortezomibin PBS çözeltisinde nanomalzemelerden salınımi (pH=7.4; 37 °C)

Bortezomib yüklü MCM-41, Ca<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41, Sr<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41, Ba<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41 nanoyapılarının 3.1’de verilen eşitliğe göre ilaç yükleme verimlilikleri hesaplandı ve yükleme verimlilikleri sırasıyla % 99.13, % 97.97, % 95.39, % 96.54 olarak bulundu.

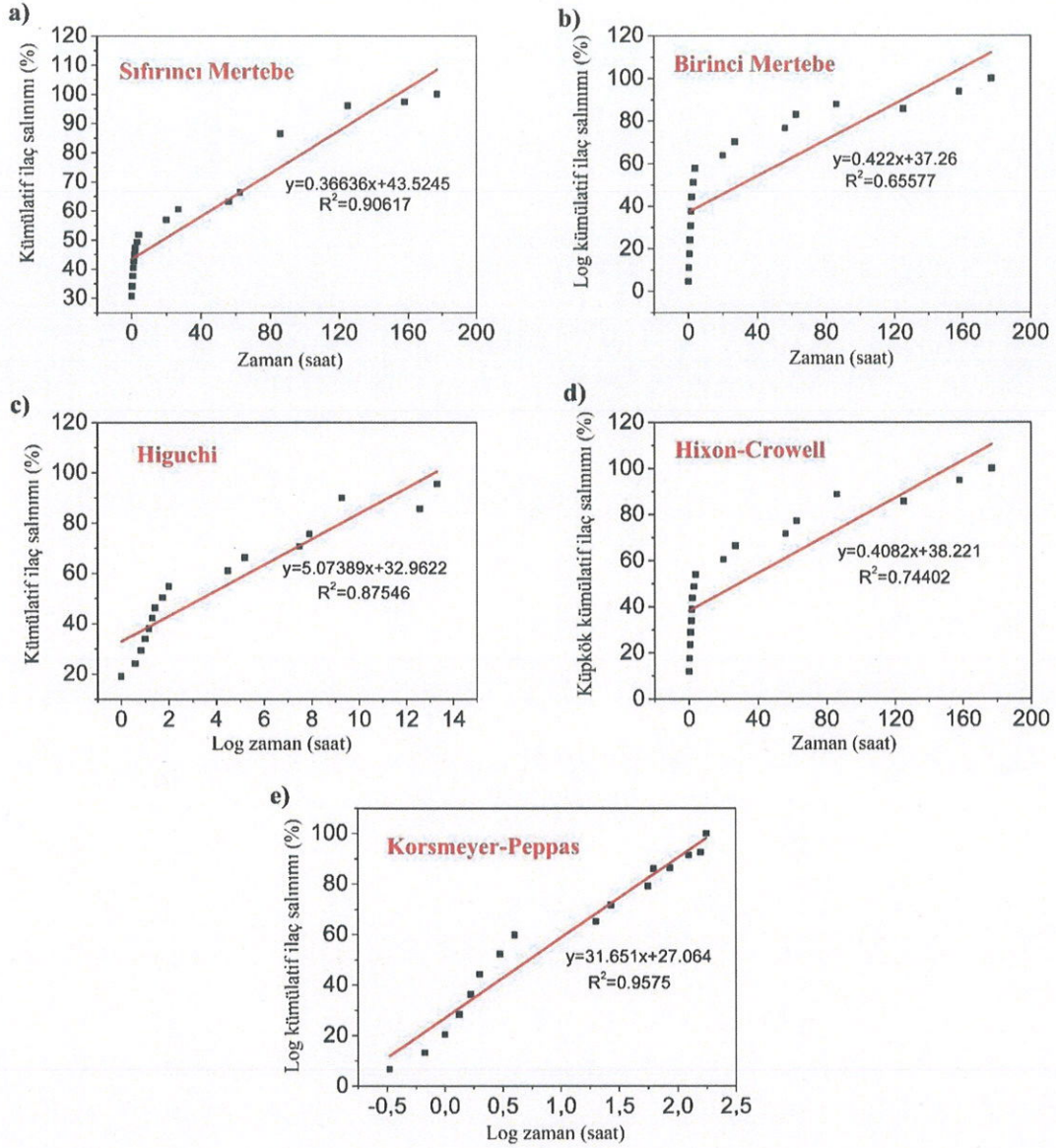
MCM-41-Btz ve M<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>:Eu<sup>3+</sup>-MCM-41-Btz (M: Ca<sup>2+</sup>, Sr<sup>2+</sup>, Ba<sup>2+</sup>) nanoyapılarının çeşitli kinetik modellere uyarlanmış ilaç salınım grafikleri Şekil 55-58’de verilmektedir.



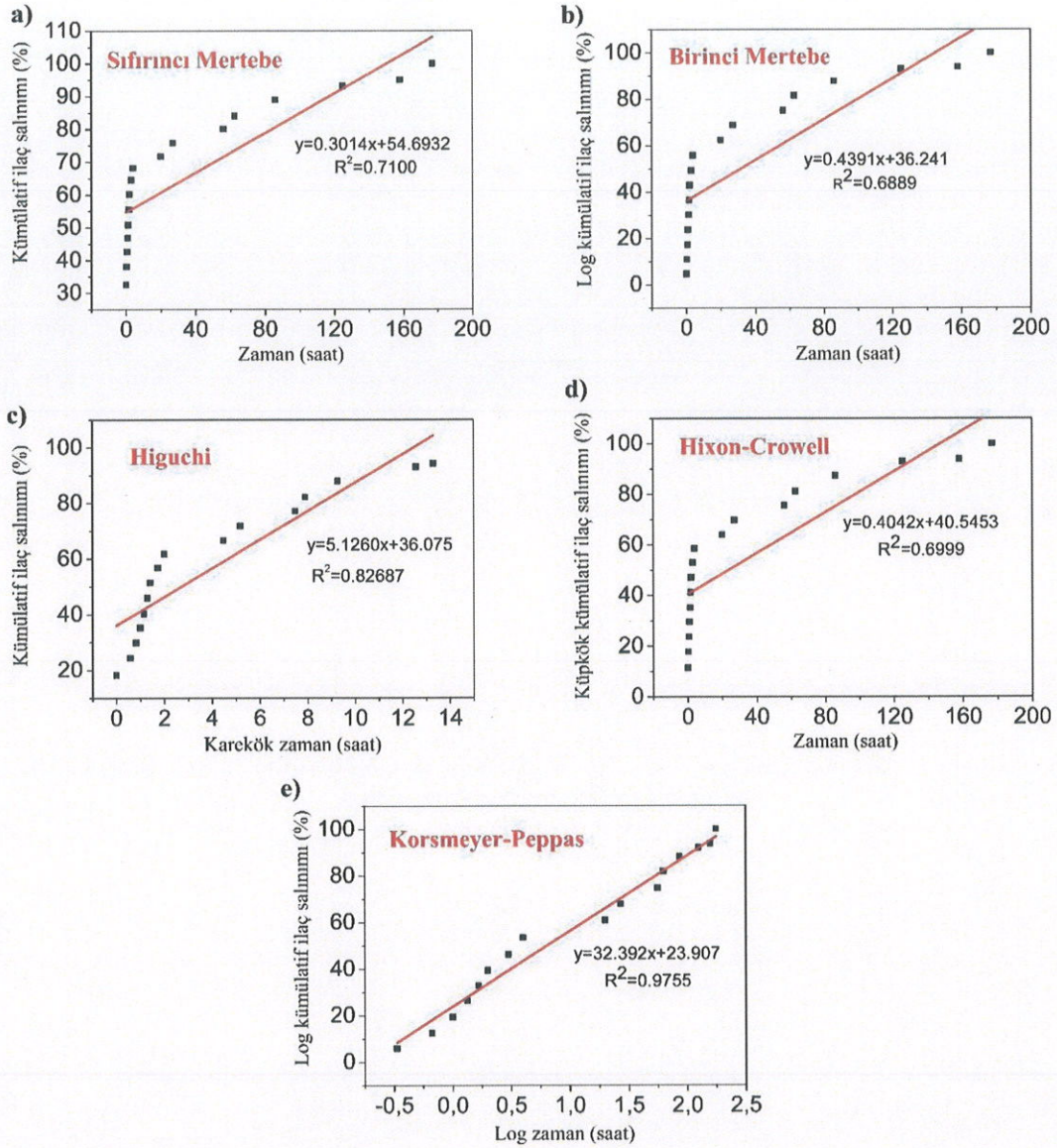
**Şekil 4.55.** MCM-41-Btz'nin çeşitli kinetik modellere uyarlanmış ilaç salınım verileri a) Sıfıncı mertebe; b) Birinci mertebe; c) Higuchi modeli; d) Hixon-Crowell modeli; e) Korsmeyer-Peppas modeli



**Şekil 4.56.**  $Ca_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41-Btz'nin çeşitli kinetik modellere uyarlanmış ilaç salınım verileri a) Sıfıncı mertebe; b) Birinci mertebe; c) Higuchi modeli; d) Hixon-Crowell modeli; e) Korsmeyer-Peppas modeli



**Şekil 4.57.**  $Sr_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41-Btz'nin çeşitli kinetik modellere uyarlanmış ilaç salınım verileri a) Sıfıncı mertebe; b) Birinci mertebe; c) Higuchi modeli; d) Hixon-Crowell modeli; e) Korsmeyer-Peppas modeli



**Şekil 4.58.**  $Ba_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41-Btz'nin çeşitli kinetik modellere uyarlanmış ilaç salınım verileri a) Sıfırıncı mertebe; b) Birinci mertebe; c) Higuchi modeli; d) Hixon-Crowell modeli; e) Korsmeyer-Peppas modeli

$R^2$  değerleri göz önüne alındığında MCM-41-Btz,  $Ca_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41-Btz,  $Sr_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41-Btz ve  $Ba_2MoO_5:Eu^{3+}$ -MCM-41-Btz nanoyapıları için en iyi korelasyonun Korsmeyer-Peppas modeli olduğu görülmektedir. Korsmeyer-Peppas modeli için korelasyon değerleri ( $R^2$ ) sırasıyla 0.9722, 0.9739, 0.9575 ve 0.9755 olarak belirlenmiştir. Ayrıca nanoyapıların Korsmeyer-Peppas modelinden "n" değerleri sırasıyla 31.2378, 32.932, 31.651 ve 32.392 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar nanoyapılardan ilaç

salınımının Süper Durum (II) Taşıma (Super Case II Transport) ( $n>1$ ) olduğunu göstermektedir.

## 5. SONUÇ

Mezogözenekli MCM-41,  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41,  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41,  $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapıları hazırlandı ve bunların yapısal karakterizasyonları FT-IR ve XRD teknikleriyle, yüzey incelemeleri ve elementel analizleri SEM-EDX tekniği ile, yüklenen ilaç miktarı TG tekniği ile incelendi. İlaç salınım çalışmaları 37 °C ve pH=7.4'de PBS çözeltilisinde UV-VİS spektrofotometresiyle, gözenek boyutları (gözenek çapı ve hacmi) ve yüzey alanları BET tekniği ve ışımaya özellikleri ise fotoluminesans spektrofotometresi ile incelendi.

Hazırlanan nanoyapıların FT-IR spektrumları KBr pellet hazırlanarak  $4000\text{ cm}^{-1}$ - $400\text{ cm}^{-1}$  aralığında alındı. MCM-41'in FT-IR spektrumunda yaklaşık  $2600\text{ cm}^{-1}$ - $3800\text{ cm}^{-1}$  aralığında gözlenen yayvan pik H-O-H ( $3435\text{ cm}^{-1}$ ) ve Si-O-H ( $3700\text{ cm}^{-1}$ ) gruplarının asimetrik gerilme titreşimlerini göstermektedir.  $1632\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen band ise adsorplanan su moleküllerinde H-O-H bükülme titreşimine karşılık gelmektedir.  $1087\text{ cm}^{-1}$  ve  $1228\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pikler siloksan (Si-O-Si) köprülerine ait gerilme titreşimlerini göstermektedir. Si-O gruplarının bükülme titreşimi ise  $799\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir.  $\text{M}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 (M:  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$  ve  $\text{Ba}^{2+}$ ) nanoyapılarının FT-IR spektrumlarında gözeneklerde adsorplanan su moleküllerine ait O-H gruplarının asimetrik titreşimi  $3435\text{ cm}^{-1}$ 'de yayvan band olarak görülmektedir ve bu band  $3700\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmesi gereken Si-O-H asimetrik titreşimleriyle de örtüşmektedir. H-O-H bükülme titreşimleri ise  $1630\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir. Si-O gruplarındaki gerilme ve bükülme bandları sırasıyla  $1095\text{ cm}^{-1}$  ve  $796\text{ cm}^{-1}$  gözlenmektedir. Si-O gruplarının bükülme titreşimi ise  $796\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir.  $\text{MoO}_4$  tetragonal kafeslerinin asimetrik gerilme titreşimleri için yaklaşık  $800\text{ cm}^{-1}$  ve  $470\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmesi beklenen asimetrik bükülme titreşimleri Si-O titreşimleriyle örtüşmektedir.

MCM-41'in düşük açı XRD toz deseninde gözlenen (1 0 0) yansıması mezogözenekli  $\text{SiO}_2$  için karakteristiktir. XRD toz desenlerinde ise  $15\text{--}30^\circ$  arasında gözlenen yayvan XRD piki amorf  $\text{SiO}_2$ 'nin varlığını göstermektedir. XRD toz desenlerinde gözlenen keskin pikler ise kristalin yapıda  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$  ile MCM-41'in modifiye edildiğini göstermektedir.  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$  ve  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$  fazlarına literatürde rastlanmamış olup ilk defa bu çalışmada sentezlenmiş ve XRD toz deseni verileri indislenerek karakterize edilmiştir.  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5$  fazının kristal sistemi ortorombik, uzay grubu  $\text{Ima}2$  (46) ve hücre parametreleri ise  $a=16.175$ ,  $b=5.1514$ ,  $c=5.6977\text{ Å}$ ;  $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$  olarak belirlenmiştir.  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5$  fazının kristal sistemi ise ortorombik, uzay grubu  $\text{Ima}2$  (46) ve



hücre parametreleri ise  $a=16.1753$ ,  $b=5.1514$ ,  $c=5.6977$  Å;  $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$  olarak belirlenmiştir.

Fotoluminesans ölçümlerinde 550-750 nm aralığında gözlenen emisyon pikleri  $\text{Eu}^{3+}$  iyonları için karakteristik olan  $^5\text{D}_1 \rightarrow ^7\text{F}_1$  ve  $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_j$  ( $j=1, 2, 3$  ve  $4$ ) geçişleri gözlenmiştir. Hazırlanan nanoyapılar UV lambası altında kırmızı ışıma yapmaktadır.

BET ölçümleri mezogözenekli MCM-41 yapısının  $1506 \text{ m}^2/\text{g}$  yüzey alanıyla hazırlandığını göstermektedir.  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$  ile MCM-41'in modifikasyonu gözenek yapısını değiştirmiştir. BET yüzey alanları ve gözenek hacimlerinde azalma toplam gözenek çapı değerlerinde ise artış gözlenmiştir. Gözenek hacimleri ve çaplarında ise artış gözlenmiştir. İbuprofen yüklü nanoyapıların azot adsorpsiyon (siyah) desorpsiyon (kırmızı) izotermlerinde ilaç yüklenmesi sonrası izotermlerin simetrisinde bozulma gözlenmiştir. İlaç yüklenmesiyle gözenek hacimleri ve gözenek boyutlarında azalma gözlenmektedir. Bu sonuçlar İbuprofenin nanogözeneklere yerleştiğini kanıtlamaktadır.

Hazırlanan nanoyapılara model ilaçlar olarak İbuprofen ve Bortezomib yüklenmiştir. İlaç yükleme çalışmaları yüksek basınç reaktöründe süperkritik karbondioksit şartlarında gerçekleştirilmiştir. Yardımcı çözücü olarak etanol kullanılmıştır. Nanoyapılara İbuprofen ve Bortezomib yüklenmesi FT-IR spektrumlarından incelenmiştir. Spektrumlarda İbuprofen için  $2900\text{-}2500 \text{ cm}^{-1}$  aralığında alifatik C-H gerilme titreşimleri, Bortezomib için de  $1390\text{-}1310 \text{ cm}^{-1}$ 'de B-O gerilme titreşimleri gözlenmiştir. Bu piklerin ilaç yüklenmemiş nanoyapılardan farklı olarak gözlenmesi İbuprofen ve Bortezomib'in başarıyla yüklendiğini göstermektedir. Nanoyapılara yüklenen ilaç miktarları TG eğrilerinden hesaplanmıştır. TG eğrilerinden MCM-41,  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}\text{-MCM-41}$ ,  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}\text{-MCM-41}$  ve  $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}\text{-MCM-41}$  nanoyapılarına yüklenen İbuprofen miktarı sırasıyla % 26.6, % 17.54, % 15.2 ve % 21.6 olarak belirlenmiştir. Bortezomib miktarları ise sırasıyla sırasıyla % 14.02, % 3.02, % 7.67 ve % 19.74 olarak hesaplanmıştır. İlaç salınım çalışmaları vücut sıvısına eşdeğer kabul edilen PBS çözeltisinde gerçekleştirilmiş ve salınım UV-Vis spektrofotometresiyle incelenmiştir. Kümülatif ilaç salınımı (%) zamana karşı grafiğe geçirilerek salınım profilleri incelenmiştir. İlaç salınımı profillerinde hızlı ve yavaş salınım eğilimleri gözlenmektedir. Nanoyapılarda ilk 8 saate hızlı salınım gözlenmiş daha sonra yavaş salınım devam etmiştir. Hızlı salınım mezogözenekli malzemelerde "Burst effect" olarak adlandırılmaktadır. Nanoyapıların yüzeylerine ve yüzeye yakın gözeneklere adsorplanmış ilaç molekülleri ilk 8 saatte hızla salınmaktadır. Daha derinlerdeki kanal ve gözeneklerde silanol gruplarıyla hidrojen etkileşimleriyle daha sıkı tutulan ilaç molekülleri

ise kontrollü olarak yavaşça salınmaktadır. İlaç salınım kinetikleri için sıfırıncı mertebe, birinci mertebe, Higuchi modeli, Hixon-Crowell ve Korsmeyer-Peppas gibi farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Özellikle mezogözenekli malzemelerdeki ilaç salınımı için Higuchi modeli önerilmektedir. Ancak Higuchi gibi difüzyon modelinden türetilen Korsmeyer-Peppas modeli de bu tür yapılarda kullanılabilir. Nanoyapılardan İbuprofen ve Bortezomib salınımının kinetiği bu modeller üzerinden incelenmiştir. İbuprofen yüklü MCM-41,  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41,  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 ve  $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapılarının Korsmeyer-Peppas modeli için korelasyon değerleri ( $R^2$ ) sırasıyla 0.9706, 0.9710, 0.9357 ve 0.9166 olarak, Bortezomib yüklü nanoyapılar için ise  $R^2$  değerleri sırasıyla 0.9722, 0.9739, 0.9575 ve 0.9755 olarak belirlenmiştir. Ayrıca nanoyapıların tamamında Korsmeyer-Peppas modelinden  $n>1$  değerlerinin bulunması nanoyapılardan ilaç salınımının Süper Durum (II) Taşıma (Super Case II Transport) olduğunu göstermektedir. Mezogözenekli MCM-41 hekzagonal (bal peteği) şeklinde düzenlenmiş 3 nm çapında silindirik gözenekler içeren tek boyutlu bir sistemdir. İlaç salınımı mezoporöz silika kanallardan difüzyon yoluyla gerçekleşmektedir. İbuprofen PBS çözücüsünde kademeli olarak çözünmektedir ve mezogözenekli silika kanallarından çözünme-dolum yaklaşımıyla yavaşça difüzlenmektedir (Jangra vd., 2016).

Tez çalışmasında, mezogözenekli ve lüminesans özellikli nanoyapıların hazırlanması ve ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılması hedeflenmiştir. Bu amaçla MCM-41,  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41,  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41,  $\text{Ba}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}^{3+}$ -MCM-41 nanoyapıları sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Hazırlanan nanoyapılara model ilaçlar olarak İbuprofen ve Bortezomib yüklenerek ilaç salınımı çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Tez kapsamında önerilen çalışmalar tamamlanmış, proje hedefine ulaşmıştır. Hazırlanan nanomalzemelerin ilaç sektöründe ilaç/etken madde taşıyıcı olarak kullanılma potansiyeli yüksektir. Elde edilen sonuçlar ilaç salınımında kullanılacak ve luminesans özelliğiyle de salınımın takibini sağlayacak yeni malzemelerin üretimi çalışmalarına da ışık tutacaktır.

## KAYNAKLAR

- Abdou, H.M., 1990. *Dissolution. In Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed.; Mack Publishing Company, 653-666.
- Aerts, C., Verraedt, E., Depla, A., Follens, L., Froyen, L., Van Humbeeck, J., Augustijns, P., Van den Mooter, G., Mellaerts, R., Martens, J., 2010. Potential of amorphous microporous silica for ibuprofen controlled release. *International Journal of Pharmaceutics*, 397(1): 84-91.
- Ahern, R.J., Hanrahan, J.P., Tobin, J. M., Ryan, K.B. and Crean, A.M., 2013. Comparison of fenofibrate–mesoporous silica drug-loading processes for enhanced drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50(3): 400-409.
- Ajima, K., Yudasaka, M., Murakami, T., Maigné, A., Shiba, K., Iijima, S., 2005. Carbon nanohorns as anticancer drug carriers. *Molecular Pharmaceutics*, 2(6), 475-480.
- Allen, T.M., Cullis, P.R., 2004. Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science*, 303(5665), 1818-1822.
- Allen, T.M., Cullis, P.R., 2013. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(1), 36-48.
- Almeida, A.J., Souto, E., 2007. Solid lipid nanoparticles as a drug delivery system for peptides and proteins. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(6), 478-490.
- Almería, B., Gomez, A., 2014. Electrospray synthesis of monodisperse polymer particles in a broad (60nm–2µm) diameter range: guiding principles and formulation recipes. *Journal of Colloid and Interface Science*, 417: 121-130.
- Almirall, A., Larrecq, G., Delgado, J., Martinez, S., Planell, J., Ginebra, M., 2004. Fabrication of low temperature macroporous hydroxyapatite scaffolds by foaming and hydrolysis of an  $\alpha$ -TCP paste. *Biomaterials*, 25(17): 3671-3680.
- Amato, G., 2010. Silica-encapsulated efficient and stable Si quantum dots with high biocompatibility. *Nanoscale Research Letters*, 5(7), 1156.
- Ambrogi, V., Perioli, L., Pagano, C., Marmottini, F., Moretti, M., Mizzi, F., Rossi, C., 2010. Econazole nitrate-loaded MCM-41 for an antifungal topical powder formulation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(11): 4738-4745.
- Amsden, B., Goosen, M., 1997. An examination of factors affecting the size, distribution and release characteristics of polymer microbeads made using electrostatics. *Journal of Controlled Release*, 43(2): 183-196.
- Andersson, J., Rosenholm, J., Areva, S., Lindén, M., 2004. Influences of material

- characteristics on ibuprofen drug loading and release profiles from ordered micro-and mesoporous silica matrices. *Chemistry of Materials*, 16(21): 4160-4167.
- Arruebo, M., Galán, M., Navascués, N., Téllez, C., Marquina, C., Ibarra, M.R., Santamaría, J., 2006. Development of magnetic nanostructured silica-based materials as potential vectors for drug-delivery applications. *Chemistry of Materials*, 18(7): 1911-1919.
- Arya, N., Chakraborty, S., Dube, N., Katti, D.S., 2009. Electrospaying: A facile technique for synthesis of chitosan-based micro/nanospheres for drug delivery applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 88(1): 17-31.
- Avşar, G., 2008. Orijinal Nitelikte Florlanmış Fosfin ve Rodyum (I) Komplekslerinin Sentezi ve Süperkritik Karbondioksit Ortamında Hidrojenasyon Reaksiyonlarında Kullanımı, Doktora Tezi. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, Türkiye.
- Bae, Y., Fukushima, S., Harada, A., Kataoka, K., 2003. Design of environment-sensitive supramolecular assemblies for intracellular drug delivery: Polymeric micelles that are responsive to intracellular pH change. *Angewandte Chemie International Edition*, 42(38), 4640-4643.
- Bae, Y.H., Huh, K.M., Kim, Y., Park, K.H., 2000. Biodegradable amphiphilic multiblock copolymers and their implications for biomedical applications. *Journal of Controlled Release*, 64(1), 3-13.
- Bajpai, A. K., Shukla, S. K., Bhanu, S., & Kankane, S. (2008). Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymer Science*, 33(11), 1088-1118.
- Baker, R.W., Lonsdale, H.S., Controlled release: mechanisms and rates. *In Controlled Release of Biologically Active Agents*; Taquary, A.C., Lacey, R.E., Eds.; Plenum Press: New York, 1974; 15-71
- Barbe, C., Bartlett, J., Kong, L., Finnie, K., Lin, H. Q., Larkin, M., Calleja, S., Bush, A., Calleja, G., 2004. Silica particles: a novel drug-delivery system. *Advanced Materials*, 16(21), 1959-1966.
- Barralet, J., Lilley, K., Grover, L., Farrar, D., Ansell, C., Gbureck, U., 2004. Cements from nanocrystalline hydroxyapatite. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 15(4), 407-411.
- Beck, J., Vartuli, J., Roth, W.J., Leonowicz, M., Kresge, C., Schmitt, K., Chu, C., Olson, D. H., Sheppard, E., 1992. A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templates. *Journal of the American Chemical Society*, 114(27), 10834-10843.
- Belhadj-Ahmed, F., Badens, E., Llewellyn, P., Denoyel, R., Charbit, G., 2009. Impregnation of vitamin E acetate on silica mesoporous phases using supercritical carbon dioxide. *The Journal of Supercritical Fluids*, 51(2), 278-286.

- Bohner, M., 2000. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements. *Injury*, 31, D37-D47.
- Bohr, A., P Boetker, J., Rades, T., Rantanen, J., Yang, M., 2014. Application of spray-drying and electrospraying/electrospinning for poorly watersoluble drugs: a particle engineering approach. *Current Pharmaceutical Design*, 20(3), 325-348.
- Brannon-Peppas, L., 1995. Recent advances on the use of biodegradable microparticles and nanoparticles in controlled drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 116(1), 1-9.
- Buwalda, S.J., Boere, K.W., Dijkstra, P.J., Feijen, J., Vermonden, T., Hennink, W.E., 2014. Hydrogels in a historical perspective: From simple networks to smart materials. *Journal of Controlled Release*, 190, 254-273.
- Caliceti, P., Salmaso, S., Lante, A., Yoshida, M., Katakai, R., Martellini, F., Mei, L., Carenza, M., 2001. Controlled release of biomolecules from temperature-sensitive hydrogels prepared by radiation polymerization. *Journal of controlled release*, 75(1), 173-181.
- Cardoso, F., Durbecq, V., Laes, J.-F., Badran, B., Lagneaux, L., Bex, F., Desmedt, C., Willard-Gallo, K., Ross, J.S., Burny, A., 2006. Bortezomib (PS-341, Velcade) increases the efficacy of trastuzumab (Herceptin) in HER-2-positive breast cancer cells in a synergistic manner. *Molecular Cancer Therapeutics*, 5(12), 3042-3051.
- Cavallaro, G., Pierro, P., Palumbo, F.S., Testa, F., Pasqua, L., Aiello, R., 2004. Drug delivery devices based on mesoporous silicate. *Drug Delivery*, 11(1), 41-46.
- Chandy, T., Sharma, C.P., 1996. Effect of liposome-albumin coatings on ferric ion retention and release from chitosan beads. *Biomaterials*, 17(1), 61-66.
- Chang, R.K., Leonzio, M., Hussain, M.A., Hussain, M.A., 1999. Effect of colloidal silicon dioxide on flowing and tableting properties of an experimental, crosslinked polyalkylammonium polymer. *Pharmaceutical Development and Technology*, 4(2), 285-289.
- Changez, M., Burugapalli, K., Koul, V., Choudhary, V., 2003. The effect of composition of poly (acrylic acid)-gelatin hydrogel on gentamicin sulphate release: in vitro. *Biomaterials*, 24(4), 527-536.
- Charnay, C., Bégu, S., Tourné-Péteilh, C., Nicole, L., Lerner, D., 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.
- Charoenchaitrakool, M., Dehghani, F., Foster, N., Chan, H., 2000. Micronization by rapid expansion of supercritical solutions to enhance the dissolution rates of poorly water-soluble pharmaceuticals. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 39(12), 4794-4802.
- Chatterjee, M., Hayashi, H., Saito, N., 2003. Role and effect of supercritical fluid extraction

- of template on the Ti (IV) active sites of Ti-MCM-41. *Microporous and Mesoporous Materials*, 57(2), 143-155.
- Chen C., Li H., Davis M., 1993. Studies on mezoporous materials I. Synthesis and characterization of MCM-41. *Microporous Materials*, 2, 17-26.
- Chertok, B., David, A.E., Yang, V.C., 2010. Polyethyleneimine-modified iron oxide nanoparticles for brain tumor drug delivery using magnetic targeting and intra-carotid administration. *Biomaterials*, 31(24), 6317-6324.
- Cobby, J., Mayersohn, M., Walker, G.C., 1974. Influence of shape factors on kinetics of drug release from matrix tablets I: Theoretical. *Journal of pharmaceutical Sciences*, 63(5), 725-732.
- Corma, A., 1997. From microporous to mesoporous molecular sieve materials and their use in catalysis. *Chemical reviews*, 97(6), 2373-2420.
- Corma, A., Galletero, M. S., García, H., Palomares, E., Rey, F., 2002. Pyrene covalently anchored on a large external surface area zeolite as a selective heterogeneous sensor for iodide. *Chemical Communications*, (10), 1100-1101.
- Cortesi, R., Nastruzzi, C., Davis, S., 1998. Sugar cross-linked gelatin for controlled release: microspheres and disks. *Biomaterials*, 19(18), 1641-1649.
- Dalhaimer, P., Engler, A.J., Parthasarathy, R., Discher, D.E., 2004. Targeted worm micelles. *Biomacromolecules*, 5(5), 1714-1719.
- Dash, S., Murthy, P.N., Nath, L., Chowdhury, P., 2010. Kinetic Model on Drug Release From Controlled Drug Delivery Systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 67(3), 217-223.
- De Jong, W.H., Borm, P.J., 2008. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *International Journal of Nanomedicine*, 3(2), 133.
- De Jong, W.H., Borm, P.J., 2008. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *International Journal of Nanomedicine*, 3(2), 133.
- Del Real, R., Wolke, J., Vallet-Regí, M., Jansen, J., 2002. A new method to produce macropores in calcium phosphate cements. *Biomaterials*, 23(17), 3673-3680.
- Di Pasqua, A.J., Miller, M.L., Lu, X., Peng, L., Jay, M., 2012. Tumor accumulation of neutron-activatable holmium-containing mesoporous silica nanoparticles in an orthotopic non-small cell lung cancer mouse model. *Inorganica Chimica Acta*, 393, 334-336.
- Di Silvio, L., Bonfield, W., 1999. Biodegradable drug delivery system for the treatment of bone infection and repair. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 10(10-11), 653-658.
- Doadrio, A., Sousa, E., Doadrio, J., Pariente, J. P., Izquierdo-Barba, I., Vallet-Regí, M.,

2004. Mesoporous SBA-15 HPLC evaluation for controlled gentamicin drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 97(1), 125-132.
- Doadrio, J.C., Sousa, E.M., Izquierdo-Barba, I., Doadrio, A.L., Perez-Pariente, J., Vallet-Regí, M., 2006. Functionalization of mesoporous materials with long alkyl chains as a strategy for controlling drug delivery pattern. *Journal of Materials Chemistry*, 16(5), 462-466.
- Duarte, A.R.C., Caridade, S.G., Mano, J.F., Reis, R.L., 2009. Processing of novel bioactive polymeric matrixes for tissue engineering using supercritical fluid technology. *Materials Science and Engineering: C*, 29(7), 2110-2115.
- Duarte, A.R.C., Casimiro, T., Aguiar-Ricardo, A., Simplicio, A.L., Duarte, C.M., 2006. Supercritical fluid polymerisation and impregnation of molecularly imprinted polymers for drug delivery. *The Journal of Supercritical Fluids*, 39(1), 102-106.
- Esposito, E., Cortesi, R., Nastruzzi, C., 1996. Gelatin microspheres: influence of preparation parameters and thermal treatment on chemico-physical and biopharmaceutical properties. *Biomaterials*, 17(20), 2009-2020.
- Emen, F.M., 2009. Silikat ve Aluminat Bazlı Yeni İşıldarların Hazırlanması ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi. Mersin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Mersin, Türkiye.
- Fahmy, T.M., Fong, P.M., Goyal, A., Saltzman, W.M., 2005. Targeted for drug delivery. *Materials Today*, 8(8), 18-26.
- Fatouros, D.G., Douroumis, D., Nikolakis, V., Ntais, S., Moschovi, A.M., Trivedi, V., Khima, B., Roldo, M., Nazar, H., Cox, P.A., 2011. In vitro and in silico investigations of drug delivery via zeolite BEA. *Journal of Materials Chemistry*, 21(21), 7789-7794.
- Fu, J., Fiegel, J., Hanes, J., 2004. Synthesis and characterization of PEG-based ether-anhydride terpolymers: novel polymers for controlled drug delivery. *Macromolecules*, 37(19), 7174-7180.
- Fu, Q., Rao, G.R., Ista, L.K., Wu, Y., Andrzejewski, B.P., Sklar, L.A., Ward, T.L., López, G.P., 2003. Control of molecular transport through stimuli-responsive ordered mesoporous materials. *Advanced Materials*, 15(15), 1262-1266.
- Garcia, C.B., Zhang, Y., Mahajan, S., DiSalvo, F., Wiesner, U., 2003. Self-assembly approach toward magnetic silica-type nanoparticles of different shapes from reverse block copolymer mesophases. *Journal of the American Chemical Society*, 125(44), 13310-13311.
- Gibaldi, M., Feldman, S., 1967. Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations. Theoretical considerations and application to nondisintegrating dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 56(10), 1238-1242.
- Giraldo, L.F., López, B.L., Pérez, L., Urrego, S., Sierra, L., Mesa, M., 2007. Mesoporous silica applications. *In Macromolecular Symposia*, 258(1), 129-141. Weinheim:

- Golan, D. E., Tashjian, A. H., Armstrong, E. J. (Eds.), 2011. *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Goldsmith, J.A., Randall, N., Ross, S.D., 1978. On methods of expressing dissolution rate data. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 30(1), 347-349.
- Gombotz, W.R., Pettit, D.K., 1995. Biodegradable polymers for protein and peptide drug delivery. *Bioconjugate Chemistry*, 6(4), 332-351.
- Gong, J., Chen, M., Zheng, Y., Wang, S. and Wang, Y., 2012. Polymeric micelles drug delivery system in oncology. *Journal of Controlled Release*, 159(3), 312-323.
- Gong, K., Rehman, I.U., Darr, J.A., 2008. Characterization and drug release investigation of amorphous drug-hydroxypropyl methylcellulose composites made via supercritical carbon dioxide assisted impregnation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 48(4), 1112-1119.
- Gordon, R., Losic, D., Tiffany, M.A., Nagy, S.S., Sterrenburg, F.A., 2009. The glass menagerie: diatoms for novel applications in nanotechnology. *Trends in Biotechnology*, 27(2), 116-127.
- Gordon, R., Losic, D., Tiffany, M.A., Nagy, S.S., Sterrenburg, F.A., 2009. The glass menagerie: diatoms for novel applications in nanotechnology. *Trends in biotechnology*, 27(2), 116-127.
- Guldi, D.M., Martín, N. (Eds.), 2010. *Carbon Nanotubes and Related Structures: Synthesis, Characterization, Functionalization, and Applications*. John Wiley & Sons.
- Guo, W., Wang, J., Lee, S.J., Dong, F., Park, S.S., Ha, C.S., 2010. A general pH-responsive supramolecular nanovalve based on mesoporous organosilica hollow nanospheres. *Chemistry—A European Journal*, 16(29), 8641-8646.
- Guo, X., Szoka, F.C., 2003. Chemical approaches to triggerable lipid vesicles for drug and gene delivery. *Accounts of Chemical Research*, 36(5), 335-341.
- Güçbilmez, Y., 2010. MCM-41 Ve MCM-48 Türü Katalizörlerin Üretimi ve Karakterizasyonu. *Journal of Engineering and Architecture Faculty of Eskişehir Osmangazi University*, 23(1).
- Haag, R., 2004. Supramolecular drug-delivery systems based on polymeric core-shell architectures. *Angewandte Chemie International Edition*, 43(3), 278-282.
- Hao, X., Lu, X., Li, Z., Zhao, Y., Shang, T., Yang, Q., Wang, C., Li, L., 2006. Effects of the electrospray ionization parameters on the formation and morphology of colloidal microspheres of polyacrylonitrile. *Journal of Applied Polymer Science*, 102(3), 2889-2893.
- Harland, R.S., Gazzaniga, A., Sangalli, M.E., Colombo, P., Peppas, N.A., 1988. Drug/polymer matrix swelling and dissolution. *Pharmaceutical Research*, 5(8), 488-



- He, Q., Cui, X., Cui, F., Guo, L., Shi, J., 2009a. Size-controlled synthesis of monodispersed mesoporous silica nano-spheres under a neutral condition. *Microporous and Mesoporous Materials*, 117(3), 609-616.
- He, Q., Shi, J., Cui, X., Zhao, J., Chen, Y., Zhou, J., 2009b. Rhodamine B-co-condensed spherical SBA-15 nanoparticles: facile co-condensation synthesis and excellent fluorescence features. *Journal of Materials Chemistry*, 19(21), 3395-3403.
- He, Q., Shi, J., Zhao, J., Chen, Y., Chen, F., 2009c. Bottom-up tailoring of nonionic surfactant-templated mesoporous silica nanomaterials by a novel composite liquid crystal templating mechanism. *Journal of Materials Chemistry*, 19(36), 6498-6503.
- He, W.Z., Suo, Q. L., Jiang, Z.H., Shan, A., Hong, H.L., 2004. Precipitation of ephedrine by SEDS process using a specially designed prefilming atomizer. *The Journal of Supercritical Fluids*, 31(1), 101-110.
- Higuchi, T., 1961. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50(10), 874-875.
- Higuchi, T., 1963. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52(12), 1145-1149.
- Hillery, A.M., Lloyd, A.W., Swarbrick, J. (Eds.), 2002. *Drug delivery and targeting: for pharmacists and pharmaceutical scientists*. CRC Press, 496s.
- Hixson, A.W., Crowell, J.H., 1931. Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. *Industrial & Engineering Chemistry*, 23(8), 923-931.
- Horcajada, P., Ramila, A., Perez-Pariente, J., Vallet-Regi, M., 2004. Influence of pore size of MCM-41 matrices on drug delivery rate. *Microporous and Mesoporous Materials*, 68(1), 105-109.
- Hou, Z., Li, C., Ma, P., Li, G., Cheng, Z., Peng, C., Yang, D., Yang, P., Lin, J., 2011. Electrospinning Preparation and Drug-Delivery Properties of an Up-conversion Luminescent Porous NaYF<sub>4</sub>: Yb<sup>3+</sup>, Er<sup>3+</sup>@ Silica Fiber Nanocomposite. *Advanced Functional Materials*, 21(12), 2356-2365.
- Huang, Z., Li, J.-h., Li, H.S., Miao, H., Kawi, S., Goh, A., 2013. Effect of the polar modifiers on supercritical extraction efficiency for template removal from hexagonal mesoporous silica materials: solubility parameter and polarity considerations. *Separation and Purification Technology*, 118, 120-126.
- Hwang, S.R., Lim, S.J., Park, J.S., Kim, C.K., 2004. Phospholipid-based microemulsion formulation of all-trans-retinoic acid for parenteral administration. *International Journal of Pharmaceutics*, 276(1-2), 175-183.
- Itokazu, M., Yang, W., Aoki, T., Ohara, A., Kato, N. 1998. Synthesis of antibiotic-loaded

- interporous hydroxyapatite blocks by vacuum method and in vitro drug release testing. *Biomaterials*, 19(7), 817-819.
- Izquierdo-Barba, I., Martínez, Á., Doadrio, A. L., Pérez-Pariente, J., Vallet-Regí, M., 2005. Release evaluation of drugs from ordered three-dimensional silica structures. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 26(5), 365-373.
- Jain, K.K., 2008. Drug delivery systems-an overview. In *Drug Delivery Systems* (pp. 1-50). Humana Press.
- Jangra, S., Devi, S., Tomer, V.K., Chhokar, V., Duhan, S., 2016. Improved antimicrobial property and controlled drug release kinetics of silver sulfadiazine loaded ordered mesoporous silica. *Journal of Asian Ceramic Societies*, 4(3), 282-288.
- Jaroniec, M., Kruk, M., Shin, H.J., Ryoo, R., Sakamoto, Y., Terasaki, O., 2001. Comprehensive characterization of highly ordered MCM-41 silicas using nitrogen adsorption, thermogravimetry, X-ray diffraction and transmission electron microscopy. *Microporous and Mesoporous Materials*, 48(1-3), 127-134.
- Kapoor, Y., Chauhan, A., 2008. Ophthalmic delivery of Cyclosporine A from Brij-97 microemulsion and surfactant-laden p-HEMA hydrogels. *International Journal of Pharmaceutics*, 361(1-2), 222-229.
- Kataoka, K., Harada, A., Nagasaki, Y., 2001. Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 47(1), 113-131.
- Katayama, N., Tanaka, R., Ohno, Y., Ueda, C., Houjou, T., Takada, K., 1995. Implantable slow release cyclosporin A (CYA) delivery system to thoracic lymph duct. *International Journal of Pharmaceutics*, 115(1), 87-93.
- Kawashima, Y., York, P., 2008. Drug delivery applications of supercritical fluid technology. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(3), 297-298.
- Kawi, S., Lai, M.W., 2002. Supercritical fluid extraction of surfactant from Si-MCM-41. *AIChE Journal*, 48(7), 1572-1580.
- Kecht, J., Schlossbauer, A., Bein, T., 2008. Selective functionalization of the outer and inner surfaces in mesoporous silica nanoparticles. *Chemistry of Materials*, 20(23), 7207-7214.
- Keck, C., Kobierski, S., Mauludin, R., Müller, R.H., 2008. Second generation of drug nanocrystals for delivery of poorly soluble drugs: smartCrystals technology. *Dosis*, 24(2), 124-128.
- Kenakin, T., 2009. *A Pharmacology Primer: Theory, Application and Methods*. Academic Press.
- Kesharwani, P., Jain, K., Jain, N.K., 2014. Dendrimer as nanocarrier for drug delivery. *Progress in Polymer Science*, 39(2), 268-307.

- Khan, K.A., 1975. The concept of dissolution efficiency. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 27(1), 48-49.
- Khan, K.A., Rhodes, C.T., 1972. Effect of compaction pressure on the dissolution efficiency of some direct compression systems. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 47(10), 594-607.
- Kim, J., Lee, J. E., Lee, J., Yu, J. H., Kim, B. C., An, K., Hwang, Y., Shin, C.-H., Park, J.-G., Kim, J., 2006. Magnetic fluorescent delivery vehicle using uniform mesoporous silica spheres embedded with monodisperse magnetic and semiconductor nanocrystals. *Journal of the American Chemical Society*, 128(3), 688-689.
- Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N.A., 1983. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 15(1), 25-35.
- Kotta, S., Khan, A.W., Pramod, K., Ansari, S.H., Sharma, R.K., Ali, J., 2012. Exploring oral nanoemulsions for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 9(5), 585-598.
- Kresge, C., Leonowicz, M., Roth, W., Vartuli, J., Beck, J., 1992. Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism. *Nature*, 359(6397), 710-712.
- Kresge, C.T., Leonowicz, M.E., Roth, W.J., Vartuli, J.C., Beck, J.S., 1992. Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism. *Nature*, 359(6397), 710-712.
- Kumar, A., Mansour, H.M., Friedman, A., Blough, E.R.(Eds.), 2013. *Nanomedicine in Drug Delivery*. CRC Press, 469s.
- Kwon, S., Singh, R.K., Perez, R.A., Abou Neel, E.A., Kim, H.W., Chrzanowski, W., 2013. Silica-based mesoporous nanoparticles for controlled drug delivery. *Journal of Tissue Engineering*, 4, 2041731413503357.
- Lai, C.Y., Trewyn, B.G., Jeftinija, D.M., Jeftinija, K., Xu, S., Jeftinija, S., Lin, V.S.Y., 2003. A mesoporous silica nanosphere-based carrier system with chemically removable CdS nanoparticle caps for stimuli-responsive controlled release of neurotransmitters and drug molecules. *Journal of the American Chemical Society*, 125(15), 4451-4459.
- Langenbucher, F., 1972. Letters to the Editor: Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 24(12), 979-981.
- Langer, R., 1990. New methods of drug delivery. *Science*, 249(4976), 1527-1533.
- Lee, M.R., Baek, K.H., Jin, H.J., Jung, Y.G., Shin, I., 2004. Targeted enzyme-responsive drug carriers: studies on the delivery of a combination of drugs. *Angewandte Chemie International Edition*, 43(13), 1675-1678.
- Leuner, C., Dressman, J., 2000. Improving drug solubility for oral delivery using solid

- dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), 47-60.
- Levy, L., Sahoo, Y., Kim, K.-S., Bergey, E.J., Prasad, P.N., 2002. Nanochemistry: synthesis and characterization of multifunctional nanoclinics for biological applications. *Chemistry of Materials*, 14(9), 3715-3721.
- Li, L., Nandi, I., Kim, K.H., 2002. Development of an ethyl laurate-based microemulsion for rapid-onset intranasal delivery of diazepam. *International Journal of Pharmaceutics*, 237(1-2), 77-85.
- Li, Y., Yan, B., Deng, C., Yu, W., Xu, X., Yang, P., Zhang, X., 2007. Efficient on-chip proteolysis system based on functionalized magnetic silica microspheres. *Proteomics*, 7(14), 2330-2339.
- Li-hong, W., Xin, C., Hui, X., Li-li, Z., Jing, H., Mei-juan, Z., Gang, C., 2013. A novel strategy to design sustained-release poorly water-soluble drug mesoporous silica microparticles based on supercritical fluid technique. *International Journal of Pharmaceutics*, 454(1), 135-142.
- Lin, Y.-c., Lin, L.-Y., Gao, M.-Y., Fang, Y.-P., 2013. Mesoporous silica nanoparticles synthesized from liquid crystal display manufacturing extracts as a potential candidate for a drug delivery carrier: evaluation of their safety and biocompatibility. *International Journal of Nanomedicine*, 8, 3833.
- Liong, M., Lu, J., Kovoichich, M., Xia, T., Ruehm, S.G., Nel, A.E., ... & Zink, J.I., 2008. Multifunctional inorganic nanoparticles for imaging, targeting, and drug delivery. *ACS Nano*, 2(5), 889-896.
- Liu, Y., Goebel, J., Yin, Y., 2013. Templated synthesis of nanostructured materials. *Chemical Society Reviews*, 42(7), 2610-2653.
- Liu, Z., Dong, Z., Han, B., Zhang, J., Zhang, J., Hou, Z., He, J., Jiang, T., 2003. Preparation of mesoporous MCM-41/poly (acrylic acid) composites using supercritical CO<sub>2</sub> as a solvent. *Journal of Materials Chemistry*, 13(6), 1373-1377.
- Lu, F., Wu, S. H., Hung, Y., Mou, C.Y., 2009. Size effect on cell uptake in well-suspended, uniform mesoporous silica nanoparticles. *Small*, 5(12), 1408-1413.
- Machmudah, S., Kanda, H., Okubayashi, S., Goto, M., 2014. Formation of PVP hollow fibers by electrospinning in one-step process at sub and supercritical CO<sub>2</sub>. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 77, 1-6.
- Magalhães, P.O., Lopes, A.M., Mazzola, P.G., Rangel-Yagui, C., Penna, T.C., Pessoa Jr, A., 2007. Methods of endotoxin removal from biological preparations: a review. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 10(3), 388-404.
- Mahato, R.I., Narang, A.S., 2017. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery: Revised and Expanded*. CRC Press.
- Manzano, M., Aina, V., Arean, C., Balas, F., Cauda, V., Colilla, M., Delgado, M., Vallet-

- Regi, M., 2008. Studies on MCM-41 mesoporous silica for drug delivery: effect of particle morphology and amine functionalization. *Chemical Engineering Journal*, 137(1), 30-37.
- Maschmeyer, T., Rey, F., Sankar, G., Thomas, J.M., 1995. Heterogeneous catalysts obtained by grafting metallocene complexes onto mesoporous silica. *Nature*, 378(6553), 159-162.
- Mateo, C., Palomo, J.M., Fernandez-Lorente, G., Guisan, J.M., Fernandez-Lafuente, R., 2007. Improvement of enzyme activity, stability and selectivity via immobilization techniques. *Enzyme and Microbial Technology*, 40(6), 1451-1463.
- Mellaerts, R., Jammaer, J.A., Van Speybroeck, M., Chen, H., Humbeeck, J.V., Augustijns, P., Van den Mooter, G., Martens, J.A., 2008. Physical state of poorly water soluble therapeutic molecules loaded into SBA-15 ordered mesoporous silica carriers: a case study with itraconazole and ibuprofen. *Langmuir*, 24(16), 8651-8659.
- Meng, H., Xue, M., Xia, T., Zhao, Y.-L., Tamanoi, F., Stoddart, J.F., Zink, J.I., Nel, A.E., 2010. Autonomous in vitro anticancer drug release from mesoporous silica nanoparticles by pH-sensitive nanovalves. *Journal of the American Chemical Society*, 132(36), 12690-12697.
- Merisko-Liversidge, E., Liversidge, G.G., Cooper, E.R., 2003. Nanosizing: a formulation approach for poorly-water-soluble compounds. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18(2), 113-120.
- Momma, K., 2011. VESTA 3 for Three-Dimensional Visualization of Crystal, *Volumetric and Morphology Data*.
- Moore, J.W., 1996. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharmaceutical Technology*, 20, 64-75.
- Munoz, B., Ramila, A., Perez-Pariente, J., Diaz, I., Vallet-Regi, M., 2003. MCM-41 organic modification as drug delivery rate regulator. *Chemistry of Materials*, 15(2), 500-503.
- Murray, C., Norris, D.J., Bawendi, M.G., 1993. Synthesis and characterization of nearly monodisperse CdE (E= sulfur, selenium, tellurium) semiconductor nanocrystallites. *Journal of the American Chemical Society*, 115(19), 8706-8715.
- Müller, R., Böhm, B., Grau, M., 1999. Nanosuspensionen-Formulierungen für schwerlösliche Arzneistoffe mit geringer Bioverfügbarkeit. 1.Mitteilung: Herstellung und Eigenschaften. *Pharmazeutische Industrie*, 61(1), 74-78.
- Nair, R., Arun Kumar, K.S., Vishnu Priya, K., Sevukarajan, M., 2011. Recent advances in solid lipid nanoparticle based drug delivery systems. *Journal of Biomedical Science*, 3(2).
- Narayani, R., Rao, K.P., 1996. Solid tumor chemotherapy using injectable gelatin microspheres containing free methotrexate and conjugated methotrexate. *International Journal of Pharmaceutics*, 142(1), 25-32.

- Nicoll, S.B., Radin, S., Santos, E.M., Tuan, R.S., Ducheyne, P., 1997. In vitro release kinetics of biologically active transforming growth factor- $\beta$ 1 from a novel porous glass carrier. *Biomaterials*, 18(12), 853-859.
- O'Hagan, D.T., Jeffery, H., Roberts, M.J.J., McGee, J.P., Davis, S.S., 1991. Controlled release microparticles for vaccine development. *Vaccine*, 9(10), 768-771.
- O'Neil, A.S., Mokaya, R., Poliakoff, M., 2002. Supercritical fluid-mediated alumination of mesoporous silica and its beneficial effect on hydrothermal stability. *Journal of the American Chemical Society*, 124(36), 10636-10637.
- Özaydın, Z., 2007. Mezogözenekli Cu-MCM-41 ile Yüksek Sıcaklıkta Proses Gazı Desülfürizasyonu, Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye.
- Pardeike, J., Hommoss, A., Müller, R.H., 2009. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *International Journal of Pharmaceutics*, 366(1-2), 170-184.
- Park, C.H., Lee, J., 2009. Electrospayed polymer particles: effect of the solvent properties. *Journal of Applied Polymer Science*, 114(1), 430-437.
- Park, K., 2014. Controlled drug delivery systems: past forward and future back. *Journal of Controlled Release*, 190, 3-8.
- Patidar, A., Thakur, D.S., 2011. Dendrimers: Potential Carriers for Drug Delivery. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 4(2), 1383-1389.
- Paul, W., Sharma, C., 1999. Development of porous spherical hydroxyapatite granules: application towards protein delivery. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 10(7), 383-388.
- Peng, C., Zhang, H., Yu, J., Meng, Q., Fu, L., Li, H., Sun, L., Guo, X., 2005. Synthesis, characterization, and luminescence properties of the ternary europium complex covalently bonded to mesoporous SBA-15. *The Journal of Physical Chemistry B*, 109(32), 15278-15287.
- Peppas, N.A., 1985. Analysis of Fickian and Non-Fickian Drug Release from Polymers. *Pharmaceutica Acta Helveticae*, 60, 110-111.
- Perrie, Y., Rades, T., 2012. *FASTtrack Pharmaceutics: Drug Delivery and Targeting*. Pharmaceutical press.
- Pouton, C.W., 2006. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(3), 278-287.
- Qiu, X., Leporatti, S., Donath, E., Möhwald, H., 2001. Studies on the drug release properties

- of polysaccharide multilayers encapsulated ibuprofen microparticles. *Langmuir*, 17(17), 5375-5380.
- Qu, F., Zhu, G., Huang, S., Li, S., Sun, J., Zhang, D., Qiu, S., 2006a. Controlled release of Captopril by regulating the pore size and morphology of ordered mesoporous silica. *Microporous and Mesoporous Materials*, 92(1), 1-9.
- Qu, F., Zhu, G., Lin, H., Zhang, W., Sun, J., Li, S., Qiu, S., 2006. A controlled release of ibuprofen by systematically tailoring the morphology of mesoporous silica materials. *Journal of Solid State Chemistry*, 179(7), 2027-2035.
- Ranade, V.V., 1990. Drug delivery systems 4. Implants in drug delivery. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 30(10), 871-889.
- Rangasamy, M., & Parthiban, K. G. (2010). Recent advances in novel drug delivery systems. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 1(2), 316-326.
- Razdan, R., Devarajan, P.V., 2003. Microemulsions: A review. *Indian Drugs*, 40(3), 139-146.
- Romero, P., Costa, J.B., Chulia, D., Wells, J.I., Rubinstein, M. H., Horwood, E., 1991. Statistical optimization of a controlled release formulation obtained by a double compression process: application of a Hadamard matrix and a factorial design. *Pharmaceutical Technology, Controlled Drug Release*, 2, 44-58.
- Safari, J., Zarnegar, Z., 2014. Advanced drug delivery systems: Nanotechnology of health design A review. *Journal of Saudi Chemical Society*, 18(2), 85-99.
- Sarciaux, J.M., Acar, L., Sado, P.A., 1995. Using microemulsion formulations for oral drug delivery of therapeutic peptides. *International Journal of Pharmaceutics*, 120(2), 127-136.
- Schierholz, J.M., Steinhäuser, H., Rump, A.F.E., Berkels, R., Pulverer, G., 1997. Controlled release of antibiotics from biomedical polyurethanes: morphological and structural features. *Biomaterials*, 18(12), 839-844.
- Silva, R., Ferreira, H., Cavaco-Paulo, A., 2011. Sonoproduction of liposomes and protein particles as templates for delivery purposes. *Biomacromolecules*, 12(10), 3353-3368.
- Slowing, I.I., Trewyn, B.G., Giri, S., Lin, V.Y., 2007. Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery and biosensing applications. *Advanced Functional Materials*, 17(8), 1225-1236.
- Soppimath, K.S., Aminabhavi, T.M., Kulkarni, A.R., Rudzinski, W.E., 2001. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *Journal of Controlled Release*, 70(1-2), 1-20.
- Sunderland, C.J., Steiert, M., Talmadge, J.E., Derfus, A.M., Barry, S.E. 2006. Targeted nanoparticles for detecting and treating cancer. *Drug Development Research*, 67(1),

- Taylor, M.J., Tanna, S., Sahota, T., 2010. In vivo study of a polymeric glucose-sensitive insulin delivery system using a rat model. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(10), 4215-4227.
- Thiagarajan, P. (2011). Nanoemulsions for drug delivery through different routes. *Research in Biotechnology*, 2(3).
- US Department of Health and Human Services, 1995. Guidance for industry: Modified release solid oral dosage forms scale-up and post-approval changes: chemistry, manufacturing, and controls, in vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation. Center for drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration. Rockville, MD.
- Vilar, G., Tulla-Puche, J., Albericio, F., 2012. Polymers and drug delivery systems. *Current Drug Delivery*, 9(4), 367-394.
- Vudathala, G.K., Rogers, J.A., 1992. Dissolution of fludrocortisone from phospholipid coprecipitates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81(3), 282-286.
- Wagenaar, B., Müller, B., 1994. Piroxicam release from spray-dried biodegradable microspheres. *Biomaterials*, 15(1), 49-54.
- Waghmare, A.S., Grampurohit, N.D., Gadhawe, M.V., Gaikwad, D.D., Jadhav, S.L., 2012. Solid lipid nanoparticles: a promising drug delivery system. *International Research Journal of Pharmacy*, 4(3), 100-107.
- Wagner, J.G., 1969. Interpretation of percent dissolved-time plots derived from in vitro testing of conventional tablets and capsules. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58(10), 1253-1257.
- Walter, K.A., Tamargo, R.J., Olivi, A., Burger, P.C., Brem, H., 1995. Intratumoral chemotherapy. *Neurosurgery*, 37(6), 1129-1145.
- Weiniger, C.F., Golovanevski, L., Domb, A.J., Ickowicz, D., 2012. Extended release formulations for local anaesthetic agents. *Anaesthesia*, 67(8), 906-916.
- Wilczewska, A.Z., Niemirowicz, K., Markiewicz, K.H., Car, H., 2012. Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacological Reports*, 64(5), 1020-1037.
- Wood, E.J., 2006. *Aspirin: the Remarkable Story of a Wonder Drug*. Dairmuid Jeffreys, Bloomsbury, London, 2005, 335 s., ISBN 0-7475-7083-3 and 1-5823-4600-3 (in USA).
- Zeng, W., Qian, X.F., Yin, J., Zhu, Z.K., 2006. The drug delivery system of MCM-41 materials via co-condensation synthesis. *Materials Chemistry and Physics*, 97(2-3), 437-441.



- Zhang, Y., Chan, H.F., Leong, K.W., 2013. Advanced materials and processing for drug delivery: the past and the future. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(1), 104-120.
- Zhao, X., Liu, J.P., Zhang, X., Li, Y., 2006. Enhancement of transdermal delivery of theophylline using microemulsion vehicle. *International Journal of Pharmaceutics*, 327(1-2), 58-64.

## EKLER

### EK-1. Ca<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub> fazının XRD verileri

Title Ca<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>

Lattice parameters

a	b	c	alpha	beta	gamma
8.95321	8.95321	8.95321	146.5615	142.8924	50.8035

Unit-cell volume = 237.380774 Å<sup>3</sup>

Structure parameters

	x	y	z	Occ.	B	Site	Sym.	
1 Ca Ca1	0.79756	0.41805	0.52200	1.000	1.000	1a	1a	1
2 Ca Ca2	0.60394	0.22443	0.52200	1.000	1.000	1a	1a	1
3 Ca Ca3	0.10394	0.58195	0.37951	1.000	1.000	1a	1a	1
4 Ca Ca4	0.29757	0.77557	0.37951	1.000	1.000	1a	1a	1
5 Mo Mo5	0.46803	0.50000	0.96803	1.000	1.000	1a	1a	1
6 Mo Mo6	0.96803	1.00000	0.96803	1.000	1.000	1a	1a	1
7 O O7	0.46035	0.52140	0.48175	1.000	1.000	1a	1a	1
8 O O8	0.96034	0.47860	0.93894	1.000	1.000	1a	1a	1
9 O O9	0.45956	0.25367	0.91060	1.000	1.000	1a	1a	1
10 O O10	0.65693	0.74633	0.20588	1.000	1.000	1a	1a	1
11 O O11	0.95956	0.04896	0.20588	1.000	1.000	1a	1a	1
12 O O12	0.15692	0.95104	0.91060	1.000	1.000	1a	1a	1
13 O O13	0.78864	0.27102	0.96698	1.000	1.000	1a	1a	1
14 O O14	0.69596	0.72898	0.51762	1.000	1.000	1a	1a	1
15 O O15	0.19596	0.67835	0.96698	1.000	1.000	1a	1a	1
16 O O16	0.28864	0.32166	0.51762	1.000	1.000	1a	1a	1

=====  
=====  
Number of polygons and unique vertices on isosurface = 0 (0)

38 atoms, 42 bonds, 7 polyhedra; CPU time = 3 ms

	a1	a2	a3	a4	a5	c
	b1	b2	b3	b4	b5	bc
Ca:	8.593655	1.477324	1.436254	1.182839	7.113258	0.196255
	10.460644	0.041891	81.390382	169.847839	0.688098	4.700000
Mo:	6.236218	17.987711	12.973127	3.451426	0.210899	1.108770
	0.090780	1.108310	11.468720	66.684153	0.090780	6.715000
O:	2.960427	2.508818	0.637853	0.722838	1.142756	0.027014
	14.182259	5.936858	0.112726	34.958481	0.390240	5.803000

X-ray dispersion coefficients for  $\lambda = 0.154059$  nm

	f	f'	f_NT	$\mu/\rho$ (cm <sup>2</sup> /g)
Ca:	3.28834E-001,	1.28623E+000,	-5.47480E-003,	1.69456E+002
Mo:	-8.49941E-002,	2.71786E+000,	-1.00860E-002,	1.51345E+002
O:	4.77540E-002,	3.20501E-002,	-2.19440E-003,	1.09804E+001

X-ray dispersion coefficients for  $\lambda = 0.154432$  nm

	f	f'	f_NT	$\mu/\rho$ (cm <sup>2</sup> /g)
Ca:	3.26687E-001,	1.29141E+000,	-5.47480E-003,	1.70508E+002
Mo:	-8.24374E-002,	2.72833E+000,	-1.00860E-002,	1.52252E+002
O:	4.79422E-002,	3.21995E-002,	-2.19440E-003,	1.10532E+001

## EK-2. Sr<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub> fazının XRD verileri

Title Sr<sub>2</sub>MoO<sub>5</sub>

### Lattice parameters

a	b	c	alpha	beta	gamma
16.17530	5.15140	5.69770	90.0000	90.0000	90.0000

Unit-cell volume = 474.763390 Å<sup>3</sup>

### Structure parameters

	x	y	z	Occ.	U	Site	Sym.	
1 Sr Ca1	-0.34681	-0.07124	0.45075	1.000	1.000	8c		1
2 O O9	0.09868	-0.35236	0.55824	1.000	1.000	8c		1
3 O O13	-0.04634	-0.22468	0.74230	1.000	1.000	8c		1
4 Mo Mo5	-0.00000	-0.50000	0.46803	1.000	1.000	4a		..2
5 O O7	-0.25000	-0.27140	0.21035	1.000	1.000	4b		m..

Number of polygons and unique vertices on isosurface = 0 (0)

83 atoms, 102 bonds, 17 polyhedra; CPU time = 118 ms

a1	a2	a3	a4	a5	c
b1	b2	b3	b4	b5	bc
Sr: 17.730219	9.795867	6.099763	2.620025	0.600053	1.140251
1.563060	14.310868	0.120574	135.771318	0.120574	7.020000
O: 2.960427	2.508818	0.637853	0.722838	1.142756	0.027014

14.182259 5.936858 0.112726 34.958481 0.390240 5.803000  
Mo: 6.236218 17.987711 12.973127 3.451426 0.210899 1.108770  
0.090780 1.108310 11.468720 66.684153 0.090780 6.715000

X-ray dispersion coefficients for  $\lambda = 0.154059$  nm

f	f'	f <sub>NT</sub>	$\mu/\lambda$ (cm <sup>2</sup> /g)
Sr:-3.80909E-001,	1.80709E+000,	-9.04070E-003,	1.10642E+002
O: 4.77540E-002,	3.20501E-002,	-2.19440E-003,	1.09804E+001
Mo:-8.49941E-002,	2.71786E+000,	-1.00860E-002,	1.51345E+002

X-ray dispersion coefficients for  $\lambda = 0.154432$  nm

f	f'	f <sub>NT</sub>	$\mu/\lambda$ (cm <sup>2</sup> /g)
Sr:-3.77668E-001,	1.81400E+000,	-9.04070E-003,	1.11300E+002
O: 4.79422E-002,	3.21995E-002,	-2.19440E-003,	1.10532E+001
Mo:-8.24374E-002,	2.72833E+000,	-1.00860E-002,	1.52252E+002

## ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı :Ali ihsan KARAÇOLAK  
Doğum Yeri ve Yılı :Yerköy 1992



<u>Eğitim Durumu</u>		<u>Yıl</u>
Lise	:Burdur Uso Anadolu Lisesi	2006-2010
Lisans	:Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Öğretmenliği	2010-2014
Yüksek Lisans	:Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü	2016-2018

<u>Çalıştığı Kurum / Kurumlar</u>	<u>Yıl</u>
1- -	
2- -	

### Yayımları (SCI ve diğer makaleler)

Preparation of Luminescent Mesoporous  $\text{Sr}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}@\text{MCM-41}$  Composite (Poster Sunumu) 2. Intertanional Conference on Material Science And Technology in Cappadocia Nevşehir/Türkiye

A Novel Luminescent Mesoporous Composite  $\text{Ca}_2\text{MoO}_5:\text{Eu}@\text{MCM-41}$  (Poster Sunumu) International Congress on Chemistry And Materials Science Ankara/Türkiye