

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**



**MEZOGÖZENEKLİ SİLİKA NANOPARTİKÜL MCM-41 VE SBA-15
SENTEZİ, AMİNOORGANOALKOKSİSİLAN VE BORALKOKSİTLERLE
YÜZEY MODİFİKASYON ÇALIŞMALARI, İLAÇ TAŞIMA VE SALIM
PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Betül YİTMEZ GÖK

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZİRAN 2018

ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ



**MEZOGÖZENEKLİ SİLİKA NANOPARTİKÜL MCM-41 VE SBA-15
SENTEZİ, AMİNOORGANOALKOKSİSİLAN VE BORALKOKSİTLERLE
YÜZEY MODİFİKASYON ÇALIŞMALARI, İLAÇ TAŞIMA VE SALIM
PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Betül YİTMEZ GÖK

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZİRAN 2018

ANTALYA

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MEZOGÖZENEKLİ SİLİKA NANOPARTİKÜL MCM-41 VE SBA-15
SENTEZİ, AMİNOORGANOALKOKSİSİLAN VE BORALKOKSİTLERLE
YÜZEY MODİFİKASYON ÇALIŞMALARI, İLAÇ TAŞIMA VE SALIM
PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Betül YİTMEZ GÖK

KİMYA

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
FYL-2015-809 nolu proje ile desteklenmiştir.**

HAZİRAN 2018

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MEZOGÖZENEKLİ SİLİKA NANOPARTİKÜL MCM-41 VE SBA-15
SENTEZİ, AMİNOORGANOALKOKSİSİLAN VE BORALKOKSİTLERLE
YÜZEY MODİFİKASYON ÇALIŞMALARI, İLAÇ TAŞIMA VE SALIM
PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Betül YİTMEZ GÖK

KİMYA

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bu tez 05/07/2018 tarihinde jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Sevil AKSU (Danışman)
Doç. Dr. Göktürk AVŞAR
Doç. Dr. Önder TOPEL

ÖZET

MEZOGÖZENEKLİ SİLİKA NANOPARTİKÜL MCM-41 VE SBA-15 SENTEZİ, AMİNOORGANOALKOKSİSİLAN VE BORALKOKSİTLERLE YÜZEY MODİFİKASYON ÇALIŞMALARI, İLAÇ TAŞIMA VE SALIM PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Betül YİTMEZ GÖK

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Sevil AKSU

II. Danışman: Prof. Dr. Birsen Ş. OKSAL

2018, 74 sayfa

Kontrollü ilaç salım teknolojisi kimyagerlerin ve kimya mühendislerinin sağlıkla ilgili araştırmalarında hızla ilerleyen bilim alanlarından biridir. Kontrollü ilaç salım sistemleri, ilaç etkinliğinin ve biyoyumluluğun artırılması, toksisitenin ve dozajın azaltılması, hastaya uyumluluğu ve hastanın konforunun geliştirilmesi de dâhil olmak üzere geleneksel dozaj formlarına kıyasla sayısız avantajlar sunmaktadır. Mezogözenekli silika nanopartiküller (MSN), oldukça geniş yüzey alanı, büyük gözenek hacmi, termal kararlılıkları, biyoyumlulukları ve gözenek yüzeylerinin modifiye edilebilmesinden dolayı kontrollü ilaç salım sistemleri için uygun destek malzemeleri olarak büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada mezogözenekli malzemelerin en önemli üyeleri olan MCM-41 ve SBA-15 sentezlenmiş, ardından aşılama (grafting) yöntemi ile yüzeyi modifiye edilmiştir. Modifikasyon için 3-(aminopropil)-trioksisilan (APTES), 3-(aminopropil)-trimetoksisilan (APTMS) ve Bor triizopropoksit ($B(O^iPr)_3$) kullanılmıştır. Sentezlenen ve yüzey modifikasyonu yapılan MSN'ler; Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR), Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR), Küçük Açılı X-ışını Saçılımı (SAXS), Yüksek Çözünürlüklü Geçirimli Elektron Mikroskobu (HRTEM), N_2 adsorpsiyon-desorpsiyon (BET) izotermi ve elementel analiz teknikleri ile karakterize edilmiştir. Yalın ve modifiye MCM-41 ve SBA-15'in ilaç yükleme-salım kapasitesinin incelenmesi için model ilaç olarak ampisilin seçilmiştir. Ampisilin, genelde gram pozitif bakteriler gibi organizmaların sebep olduğu bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan amino penisilin beta-laktam antibiyotiktir. Yalın ve modifiye MSN'lere yüklenen ampisilin ve simüle vücut sıvısında salınan ampisilin miktarları Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (LC-MS/MS) ile izlenerek belirlenmiştir. Modifikasyonların MCM-41 ve SBA-15'in ampisilin yükleme kapasitesini artırdığı, ampisilin salımında ani bir konsantrasyon piki (tepe-vadi) oluşumunu önlediği ve salımın 72 saat süresince kararlı olduğu belirlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Düzenli mezogözenekli silika nano partiküller, MCM-41, SBA-15, grafting, yüzey modifikasyonu, ilaç taşıma sistemleri, ilaç salım sistemleri, Ampisilin, bor alkoksitler.

JÜRİ: Doç. Dr. Sevil AKSU
Doç. Dr. Göktürk AVŞAR
Doç. Dr. Önder TOPEL

ABSTRACT

SYNTHESIS OF MESOPOROUS SILICA NANOPARTICLES MCM-41 AND SBA-15, SURFACE MODIFICATION STUDIES WITH AMINOORGANOALKOXY SILANE AND BORALKOXIDES AND COMPARISON OF DRUG DELIVERY AND RELEASE PARAMETERS

Betül YİTMEZ GÖK

MSc Thesis in Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Sevil AKSU

II. Supervisor: Prof. Dr. Birsen Ş. OKSAL

JUN 2018, 74 pages

Controlled drug release technology is one of the rapidly advancing scientific areas of chemists and chemistry engineers' research on health. Controlled drug release systems offer numerous advantages over traditional dosage forms, including enhancing drug efficacy and biocompatibility, reducing toxicity and dosage, improving patient compliance and patient comfort. Mesoporous silica nanoparticles (MSN) are of great importance as support materials for controlled drug release systems because of their large surface area, large pore volume, thermal stability, bio-compatibility and the ability to modify pore surfaces.

In this study, MCM-41 and SBA-15, which are the most important members of mesoporous materials, were synthesized and surface modified by grafting method. 3-(Aminopropyl) –triethoxysilane (APTES), 3-(aminopropyl)-trimethoxysilane (APTMS) and Bortriisopropoxide [$B(O^iPr)_3$] were used for modification.

Synthesized and surface modified MSNs were characterized by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (NMR), Small Angular X-Ray Scattering (SAXS), High Resolution Transparent Electron Microscopy (HRTEM), N_2 adsorption-desorption (BET) isotherms and elemental analysis techniques. Ampicillin was chosen as the model drug for the examination of drug loading-release capacity of bare and modified MCM-41 and SBA-15. Ampicillin is an amino penicillin beta-lactam antibiotic used in the treatment of bacterial infections that usually caused by organisms such as gram-positive bacteria. Quantities of ampicillin both loaded to bare and modified MSNs and released in simulated body fluid were determined by following Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS/MS). It was determined that surface modification of MCM-41 and SBA-15 enhanced the ampicillin loading capacity, prevented the sharp concentration peak (peak-valley) formation in ampicillin release and the releasing was stable for 72 hours.

KEYWORDS: Ordered mesoporous silica nano particules MCM-41, SBA-15, grafting, surface modification, drug delivery systems, drug release systems, ampicillin, boron alkoxides.

COMMITTEE: Assoc. Prof. Dr. Sevil AKSU
Assoc. Prof. Dr. Göktürk AVŞAR
Assoc. Prof. Dr. Önder TOPEL

ÖNSÖZ

Uzun yıllardan beri araştırmacılar yeni tedavi yöntemleri ve ilaç etken maddeleri üzerinde yoğun çalışmalar yapmaktadırlar. Ancak son zamanlarda yalnızca ilaç etken maddesinin değil aynı zamanda ilacın vücuda alınış şekli ve kan plazma düzeyinin önemi anlaşılmıştır.

Geleneksel ilaç dozaj formlarında ilaç alımını takiben ilacın kan plazma düzeyi başlangıçta bir süre artar, ardından kısa bir süre için sabit kalarak hızla azalır ve bu nedenle sık ve tekrarlanan dozlarda ilaç alımını gerektirirler. Yapılan araştırmalar hastaların ilaçlarını doğru kullanmadığını ve zamanında almadığını, önerilenden daha düşük veya yüksek dozlar aldığını, tedaviyi sonlandırmadığını ve hatta hayatını kaybettiğini göstermiştir. Kontrollü salınım sistemleri etken maddenin önceden belirlenmiş oranlarda ve spesifik zaman aralıklarında salınmasını ve kan plazmasındaki etken madde miktarının sabit tutulmasını sağlamaktadır. Böylece tedavinin sürecini kısalarken, ilaç etkinliği artmıştır ve hastanın ilaca uyumu kolaylaşmıştır.

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde en önemli kriter ilaç taşıyıcı malzemenin biyoyumluluğudur. Bu amaçla lipozomlar, dendrimerler, çeşitli polimerler ve mezogözenekli silika malzemeler kullanılmaktadır. Mezogözenekli silika nanopartiküllerden MCM-41 ve SBA-15 düzenli yapıları, muntazam gözenek boyutları, termal dayanıklılıkları ve yüksek spesifik yüzey alanları gibi eşsiz özelliklerinden dolayı kontrollü ilaç salım sistemlerinde ilaç taşıyıcı olarak kullanıma uygun malzemelerdir. Bu malzemelerin ilaç salımı uygulamalarını geliştirmek adına yapılan çalışmalar günümüzde de devam etmektedir.

Yüksek lisans tez çalışmam süresince bana değerli görüş ve katkılarıyla yol gösteren, sabır, hoşgörü ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım ve hocam Sayın Prof. Dr. Birsen Ş. OKSAL'a (Giresun Üniversitesi Fen Fakültesi), çalışmalarım esnasında bana her konuda yardımcı olan tez danışmanım ve hocam Doç. Dr. Sevil AKSU'ya (Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi), mezogözenekli silika nanopartiküllerin sentezlenmesi konusunda yol gösteren Sayın Doç. Dr. Burcu Uysal KARATAŞ'a (Pamukkale Üniversitesi Denizli Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu), çalışmalarımın farklı aşamalarında değerli yorum ve tartışmaları ile katkıda bulunan Sayın Doç. Dr. Yılmaz AKSU'ya (Akdeniz Üniversitesi Mühendislik Fakültesi), (Akdeniz Üniversitesi Mühendislik Fakültesi), SAXS analizlerinin yapılmasında destek olan Sayın Prof. Dr. Semra İDE 'ye (Hacettepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi), Bölümdeki laboratuvar ve cihazların kullanımına destek olan Sayın Prof. Dr. Ertuğrul ARPAÇ'a (Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi), LC-MS/MS analizlerinin yapılmasında yardımcı olan Sayın Can Erdem Yiğitsoy'a, çalışma arkadaşım Ayşegül GENÇER'e, Akdeniz Üniversitesi Kimya Bölümü öğretim üyelerine ve bu çalışmayı FYL-2015-809 proje numarası ile destekleyen Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde emeği geçen ve çalışmalarım sırasında bana manevi destek olan, annem Ümmüşan YİTMEZ'e, babam Kadir YİTMEZ'e ve eşim Yasin GÖK'e teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT.....	iii
ÖNSÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vi
AKADEMİK BEYAN.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK TARAMALARI.....	3
2.1. İlaç salım sistemleri.....	3
2.1.1. İlaç salım süresi ve mekanizmalarına göre salım sistemlerinin sınıflandırılması	3
2.1.1.1. Geleneksel ilaç salım sistemleri	3
2.1.1.2. Sürekli salım sistemleri	4
2.1.1.3. Kontrollü salım sistemleri	5
2.1.2. Sürekli salım/kontrollü salım dozaj formlarının avantajları ve dezavantajları	6
2.2. Sürekli/kontrollü Salım Sistemlerinin Tasarımı, Formülasyonu ve Bunları Etkileyen Faktörler.....	6
2.2.2.1. Rezervuar tipi	9
2.2.2.2. Matriks tipi	9
2.2.5.1. Aşınma sistemi	11
2.2.5.2. Askıda ilaç sistemi	12
2.3. İlaç Salım Sistemi Tasarımında Kullanılan Materyaller	12
2.4. Mezogözenekli Silika Nanopartiküller	14
2.4.1.1. MCM-41 (2b-Altıgen, p6mm)	15
2.4.1.2. MCM-48 (Sürekli kübik, 1a-3d)	15
2.4.1.3. MCM-50 (Katmanlı)	15
2.4.2.1. SBA-15.....	16
2.5. M41S Ailesi Mezogözenekli Malzemelerin Sentezi.....	16

2.5.1. M41S türü malzemelerin sentez bileşenleri	17
2.5.1.1. Silika kaynağı.....	17
2.5.1.2. Yüzey aktif madde (sürfaktan).....	17
2.5.1.3. Mineralleştirici maddeler	18
2.5.1.4. Çözücü	18
2.5.2. Mezo yapının oluşum mekanizması: sıvı kristal kalıp ve birlikte kendiliğinden düzenlenme	18
2.5.2.1. Organik şablon ve inorganik türler arasındaki etkileşim	20
2.5.2.2. Sürfaktanın geometrik düzenlenme parametresi.....	20
2.6. Mezogözenekli Silika Sentezinde Kullanılan Sol-Jel Yöntemine Genel Bir Bakış	21
2.6.1. Sol- Jel yönteminde gerçekleşen reaksiyonlar	23
2.7. Mezogözenekli Silika Nanopartiküllerin Yüzey Modifikasyonu	27
2.7.1. Doğrudan sentez.....	28
2.7.2. Sentez sonrası aşılama yöntemi	28
2.7.2.1. Aşılama yönteminin avantajları	28
2.7.2.2. Aşılama yönteminin dezavantajları.....	29
2.8. Antibiyotikler	29
2.8.1. Beta-Lactam antibiyotikler.....	30
2.8.2. Ampisilin.....	30
3. MATERYAL VE METOT	32
3.1. Materyal	32
3.1.1. Kullanılan kimyasal malzemeler.....	32
3.2. Metot	32
3.2.1. Yalın mezogözenekli MCM-41 nanopartiküllerin hazırlanması	32
3.2.2. Yalın mezogözenekli SBA-15 nanopartiküllerin hazırlanması	33
3.2.3. Yalın silika materyallerin APTES ve APTMS ile modifikasyonu	33
3.2.4. Yalın silika materyallerin B(O ⁱ Pr) ₃ ile modifikasyonu.....	34
3.2.5. Yalın ve modifiye MCM-41 ve SBA-15'e ampisilin yüklenmesi	34
3.2.6. Yalın ve modifiye MCM-41 ve SBA-15'den ampisilin salımı.....	34
3.2.7. Küçük açılı X-ışını saçılımı (SAXS)	35
3.2.8. Yüksek çözünürlüklü geçirimli elektron mikroskobu (HRTEM).....	35

3.2.9. N ₂ adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi (BET izotermi)	35
3.2.10. Elementel analiz	35
3.2.11. ²⁹ Si-nükleer manyetik rezonans (²⁹ Si-NMR) spektroskopisi	36
3.2.12. İndüktif eşleşmiş plazma kütle spektroskopisi (ICP-MS) ile bor analizi	36
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	37
4.1. Yalın ve Modifiye MSN'lerin Yapı Analizi	37
4.1.1. Yalın ve modifiye MSN'lerin FTIR tekniği ile karakterizasyonu	37
4.1.1.1. MCM-41	38
4.1.1.2. APTMS-MCM-41	39
4.1.1.3. APTES-MCM-41	40
4.1.1.4. SBA-15	41
4.1.1.5. APTMS-SBA-15	42
4.1.1.6. APTES-SBA-15	43
4.1.2. Yalın MCM-41 ve SBA-15'in SAXS tekniği ile yapısal analizi	44
4.1.3. Yalın MCM-41 ve SBA-15'in HRTEM ile incelenmesi	47
4.1.4. Yalın ve modifiye MSN'lerin yüzey ve gözenek özelliklerinin belirlenmesi	49
4.2. Yalın MSN'lere alkoksisilan aşılmasının elementel analiz tekniği ile belirlenmesi	53
4.3. Yalın ve modifiye MSN'lerin katı ²⁹ Si-NMR tekniği ile incelenmesi	54
4.4. MCM-41 ve SBA-15'e aşılana bor miktarının ICP-MS ile belirlenmesi	58
4.8. MSN'lere Yüklenen ve Salınan Ampisilin Miktarının Belirlenmesi	59
4.8.1. Yalın ve modifiye MSN'lere yüklenen ampisilin miktarının LC-MS/MS İle Belirlenmesi	61
4.8.2. Mezogözenekli malzemelerden salınan ampisilin miktarının LC-MS/MS ile belirlenmesi	63
5. SONUÇLAR	69
6. KAYNAKLAR	71
ÖZGEÇMİŞ	

AKADEMİK BEYAN

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Mezogözenekli Silika Nanopartikül MCM-41 Ve SBA-15 Sentezi, Aminoorganoalkoksisilan Ve Boralkoksitlerle Yüzey Modifikasyon Çalışmaları, İlaç Taşıma Ve Salım Parametrelerinin Karşılaştırılması” adlı bu çalışmanın, akademik kurallar ve etik değerlere uygun olarak yazıldığını belirtir, bu tez çalışmasında bana ait olmayan tüm bilgilerin kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

...../...../.....

Betül YİTMEZ GÖK

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

Å	: Angström, uzunluk birimi
µm	: Mikrometre, uzunluk birimi
cm	: Santimetre, uzunluk birimi
nm	: Nanometre, uzunluk birimi
g	: Gram, ağırlık birimi
θ	: X ışını kırınımı açısı
dak	: Dakika
m/z	: Kütle / Yük
°C	: Celsius, sıcaklık birimi
K	: Kelvin, sıcaklık birimi
kV	: Kilovolt

Kısaltmalar

M.Ö	: Milattan önce
IUPAC	: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği Komitesi
M41S	: Mobile Composition of Matter
MSN	: Mezogözenekli silika nanopartikül
MCM-41	: Mobil Crystalline Material no:41
SBA-15	: Santa Barbara Amorphous-15
APTES	: 3-aminopropiltrioksasilan
APTMS	: 3-aminopropiltrimetoksasilan
B(O ⁱ Pr) ₃	: Bor triisopropoksi silan
TEOS	: Tetraetilortosilikat
TEAOH	: Tetraetilamonyumhidroksit
CTMACl	: Setiltrimetilamonyumklorür

LUDOX : Kolloidal Silika
LC-MS/MS : Sıvı Kromatografisi- Kütle spektroskopisi
ICP-MS : İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektroskopisi
SAXS : Küçük Açılı X-ışını Saçılımı
NMR : Nükleer Manyetik Rezonans
FT-IR : Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
HRTEM : High Resolution Transmisyon Elektron Mikroskobu
vd. : ve diğerleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Geleneksel ilaç salım sistemlerinde plazma ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi.....	4
Şekil 2.2. Plazma ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi a) sürekli salım sistemleri b) kontrollü salım sistemleri.....	5
Şekil 2.3. Çeşitli salım sistemleri ve salım mekanizmalarının şematik gösterimi.....	7
Şekil 2.4. Difüzyon tipi rezervuar sistemi.....	8
Şekil 2.5. Difüzyon matriks tipi salım sistemi.....	8
Şekil 2.6. Rezervuar tipi çözünürlük kontrollü sistem.....	9
Şekil 2.7. Matriks Tipi Çözünürlük Kontrollü sistem.....	10
Şekil 2.8. Ozmotik kontrollü salım sistemi.....	10
Şekil 2.9. Şişme kontrollü ilaç salım sistemi.....	11
Şekil 2.10. Askıda ilaç salım sistemi.....	12
Şekil 2.11. Çeşitli M41S ailesi türleri a) hegzagonal MCM-41, b) kübik MCM-48 c) katmanlı MCM-50.....	15
Şekil 2.12. MCM-41 ve SBA-15 gözenek şekli ve yapısının gösterimi.....	16
Şekil 2.13. Setiltrimetilamonyum klorürün kimyasal yapısı.....	17
Şekil 2.14. Pluronic 123 (P123)'ün kimyasal yapısı.....	18
Şekil 2.15. Sıvı Kristal Faz Oluşumu.....	19
Şekil 2.16. MCM-41 oluşumu için başlangıç sıvı kristal mekanizması: (1) sıvı kristal kalıp (2) birlikte düzenlenme şablonu.....	19
Şekil 2.17 Silika-sürfaktan ara yüzlerinin farklı türlerinin şematik gösterimi.....	20
Şekil 2.18. Sol-jel yöntemi ile elde edilen ürünlerin şekilsel gösterimi.....	23
Şekil 2.19. Sol-Jel hidroliz ve kondenzasyon reaksiyonları.....	24
Şekil 2.20. Asit katalizli hidroliz mekanizması.....	25
Şekil 2.21. Asit katalizli kondenzasyon mekanizması.....	26
Şekil 2.22. Baz katalizli hidroliz ve kondenzasyon reaksiyonları.....	27
Şekil 2.23. Antibiyotiklerin sınıflandırılması.....	30
Şekil 2.24. En basit β -laktam halkası (2-azetidion).....	30
Şekil 2.25. (a) Ampisilin (b) Ampisilin sodyum tuzunun kimyasal yapısı.....	31
Şekil 4.1. Yalın ve amin modifiye MCM-41'lere ait FT-IR spektrumu.....	37
Şekil 4.2. Yalın ve amin modifiye SBA-15'lere ait FT-IR spektrumu.....	38
Şekil 4.3. Yalın MCM-41'e ait FTIR Spektrumu.....	39
Şekil 4.4. APTMS-MCM-41'e ait FT-IR Spektrumu.....	40
Şekil 4.5. APTES-MCM-41'e ait FT-IR Spektrumu.....	41
Şekil 4.6. Yalın SBA-15'e ait FTIR Spektrumu.....	42
Şekil 4.7. APTMS-SBA-15'e ait FT-IR Spektrumu.....	43
Şekil 4.8. APTES-SBA-15'e ait FT-IR Spektrumu.....	44
Şekil 4.9. Yalın MCM-41'e ait SAXS deseni.....	45
Şekil 4.10. Yalın SBA-15'e ait SAXS deseni.....	46
Şekil 4.11. MCM-41'e ait HRTEM görüntüleri.....	48
Şekil 4.12. SBA-15' ait HRTEM görüntüleri.....	49

Şekil 4.13. (a) Adsorpsiyon-desorpsiyon izotermlerinin IUPAC sınıflandırması ve (b) İzotermilerin gözenek şekli ile ilişkisi	50
Şekil 4.14. Yalın ve APTES modifiye MSN'lere ait N ₂ adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi	50
Şekil 4.15. APTMS ve B(O ⁱ Pr) ₃ modifiye MSN'lere ait N ₂ adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi	51
Şekil 4.16. Q ve T sinyallerine karşılık gelen tetrahedral silika yapıları	54
Şekil 4.17. Dört koordinat Si atomlarının ²⁹ Si-NMR sinyalinin kimyasal kayması alanları	55
Şekil 4.18. Yalın MSN'lerin alkoksisisilanlar ile yüzey modifikasyonun temsili gösterimi	56
Şekil 4.19. Yalın ve modifiye MCM-41'e ait katı ²⁹ Si NMR-MAS Spektrumları	57
Şekil 4.20. Yalın ve modifiye SBA-15'e ait katı ²⁹ Si NMR-MAS Spektrumu	58
Şekil 4.21. B(O ⁱ Pr) ₃ -MSN 'lere ait ICP-MS Spektrumu (a) B(O ⁱ Pr) ₃ -MCM-41 (b) B(O ⁱ Pr) ₃ -SBA-15	59
Şekil 4.22. Ampisilin ve parçalanma iyonlarına ait kütle spektrumu	59
Şekil 4.23. Ampisilin karakteristik iyonları ve önerilen parçalanma yolları	60
Şekil 4.24. MSN-İlaç etkileşimleri (a) Yalın MSN-Ampisilin (b) Alkoksisisilan modifiye MSN-Ampisilin Etkileşimleri	63
Şekil 4.25. Yalın ve modifiye MCM-41'den salınan ampisilin yüzdesinin zamana göre değişimi	64
Şekil 4.26. B(O ⁱ Pr) ₃ -MCM-41'den ampisilin salımı	66
Şekil 4.27. Yalın ve modifiye SBA-15'den salınan ampisilin yüzdesinin zamana göre değişimi	68
Şekil 4.28. B(O ⁱ Pr) ₃ -SBA-15'den ampisilin salımı	68

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Antibiyotiklerin keşfinin tarihsel özeti	1
Çizelge 2.1. Yaygın olarak kullanılan bazı ilaç taşıma sistemleri ve özellikleri	13
Çizelge 4.1. Yalın MCM-41 'in SAXS deseninden elde edilen yapısal parametreler	45
Çizelge 4.2. Yalın SBA-15 'in SAXS deseninden elde edilen yapısal parametreler	46
Çizelge 4.3. Yalın mezogözenekli malzemelerin yapısal özellikleri	52
Çizelge 4.4. Modifiye mezogözenekli malzemelerin yapısal özellikleri.....	52
Çizelge 4.5. Yalın MCM-41 ve SBA-15'in kafes parametresi ve gözenek çapı verilerinden hesaplanan duvar kalınlıkları	53
Çizelge 4.6. Yalın ve modifiye mezogözenekli malzemelerin elementel içeriği	53
Çizelge 4.7. Yalın ve modifiye MSN'lere yüklenen ampisilin yüzdesi	62
Çizelge 4.8. Yalın ve Modifiye MCM-41'den Amp Salım Yüzdesi.....	65
Çizelge 4.9. Yalın ve Modifiye SBA-15 'den Amp Salım Yüzdesi.....	67

1. GİRİŞ

Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ilaçlardır. Kelime anlamı ile “antibiyotik” terimi, “hayata karşı” demektir. Kemoterapötikler antibiyotiklerle aynı özellikleri gösteren fakat mikroorganizmalardan elde edilmeyen kimyasal veya sentetik maddelerdir. Kimyasal yapıları belli veya yapay olarak elde edilen maddelere kemoterapötik, doğal kaynaklı olanlara ise antibiyotik denmesine karşın, günümüzde antibiyotiklerin çoğu sentetik ya da yarı sentetik yöntemlerle elde edilmektedir. Ancak “antibiyotik” terimi tedavide kullanılan kemoterapötik ve antibiyotik niteliğindeki maddeler için genel bir ad olarak kullanılmaktadır.

Antibiyotiklerin kullanımı antik çağlara kadar dayanmaktadır. Antik zamanlarda; Yunanlılar ve Hintliler, enfeksiyonları tedavi etmek için küf mantarlarını ve diğer bitkileri kullanmışlardır. Çin’de M.Ö. 600’de iltihaplı yaraların tedavisinde küflü soya püresi kullanılmaktaydı. Sümer ve Mısırlılar, bayat ekmekle yapılan birayı antibiyotik olarak kullanmışlar, Mezopotamya ve Ukrayna’da ise yaralar toprakla tedavi edilmiştir (Akbulut 2010).

Antibiyotiklerin bilimsel olarak keşfi 1871’den itibaren başlamış ve 1941’de ilaç olarak üretilmeye başlanmasına kadar sürmüştür. Çizelge 1.1.’de antibiyotiklerin keşif süreci özetlenmiştir.

Çizelge 1.1. Antibiyotiklerin keşfinin tarihsel özeti

Yıl	Kâşif	Buluş
1871	J. Lister	Küf mantarı bulaşan idrarda bakteri çoğalmadığını gözlemlemiştir.
1874	W. Roberts	Küf mantarının bakterileri büyütmediğini bildirmiştir.
1877	Louis Pasteur	Küfün şarbon aktivitesini durdurduğunu bulmuştur.
1897	E. Duchesne	Küf mantarının koli basili çoğalmasını engellediğini tezinde yazmıştır.
1928	Alexander Fleming	Penisilinin tesadüfen keşfi
1938	Florey ve Chain	Küf mantarının ürettiği penisilini saflaştırmış ve fareler üzerinde denemiştir.
1941	Florey	Penisilin ilaç olarak bir tesiste üretilmeye başlanmıştır.

Kontrollü ilaç salım teknolojisi son 65 yıl içinde geliştirilmiştir. Bu gelişmeler, 1952’de ilk sürekli salım formülasyonunun bildirilmesiyle başlamıştır. 1952’de Smith (Kline & French Laboratuvarları) tarafından dekstroamfetamin’in (Dexedrine) 12 saat boyunca salımı için ilk kontrollü salım formülasyonu geliştirilmiştir (Rudolph 1952). Bu tarihten 1970’lerin sonuna kadar, çözünme, difüzyon, ozmoz ve iyon değişimi gibi

çeşitli mekanizmaları içeren farklı ilaç salım formülasyonları incelenerek kontrollü ilaç salımına ilişkin temel anlayış kurulmuştur.

Birinci nesil ilaç salım sistemleri (1950-1980) oral ve transdermal sürekli salınım sistemleri geliştirmeye ve kontrollü ilaç salım mekanizmaları kurmaya odaklanmıştır. Birinci nesil boyunca geliştirilen teknolojiler, günde iki kez ve günde bir kez ağızdan alınan ilaçların salım sistemleri için kullanılmıştır. Aynı ilaç salım mekanizmaları, günde bir kez ve haftada bir kez uygulanan transdermal yamalar geliştirmek için de kullanılmıştır.

İkinci nesil ilaç salım sistemleri (1980-2010), sıfırıncı derece salım sistemleri, kendi kendini düzenleyen ilaç salım sistemleri, uzun vadeli depolama formülasyonları ve nanoteknolojiye dayalı salım sistemlerinin geliştirilmesini ön plana çıkarmıştır. İkinci nesil ilaç salım teknolojilerinin ilk yıllarında, kanda sabit bir ilaç konsantrasyonu sağladığı için sıfırıncı derece salım kinetiğine sahip sistemlerin üstün olacağı düşünülmüştür. On yıllar süren yoğun çalışmalardan sonra sıfırıncı derece salım kinetiğinin sürekli ilaç salım sistemleri geliştirmek için gerekli olmadığı anlaşılmıştır. Birincisi, sıfırıncı derece salım, kanda sabit bir ilaç konsantrasyonunun sürdürülmesine neden olmaz. Çünkü formülasyon üst ince bağırsaktan kalın bağırsağa doğru inerken, ilaç emme özelliklerinin sürekli düşmesi nedeniyle, ilaç konsantrasyonu zirveye ulaşır ve yavaş yavaş azalır. İkincisi, kandaki sabit bir ilaç konsantrasyonunun muhafaza edilmesi birçok ilaç için gerekli değildir, çünkü ilaç konsantrasyonu minimum etkin seviyenin üzerinde ve maksimum güvenli konsantrasyonun altında olduğu sürece ilaç etkinliği aynı kalır (Park 2014). Bir ilacın minimum etkin düzey/ maksimum güvenli düzey arasındaki konsantrasyonuna terapötik pencere denir. İkinci neslin son kısmı çoğunlukla nanopartikül formülasyonlarının incelenmesine odaklanmıştır.

Bu çalışmada düzenli mezogözenekli silika nanopartiküllerden (MSN) MCM-41 ve SBA-15 sentezlenmiş, yüzeyleri aminoalkoksisilanlar ve boralkoksit bileşikleriyle modifiye edilmiştir ve bu malzemelere model ilaç olarak seçilen ampisilin yüklenmiştir. Simüle vücut sıvısı olarak kullanılan fosfat tamponlu tuz çözeltisi içinde yalın ve modifiye MSN'lerin ilaç salım profilleri incelenmiştir.

2. KAYNAK TARAMALARI

2.1. İlaç Salım Sistemleri

Kontrollü ilaç salım teknolojisi kimyagerlerin ve kimya mühendislerinin insan sağlığına yaptıkları katkılar bakımından oldukça önemli ve en hızlı ilerleyen araştırma alanlarından biridir. Bu tür salım sistemleri,

- İlaç etkinliğinin artırılması,
- İlaç toksisitesinin azaltılması
- Hasta uyumluluğu ve konforunun geliştirilmesi de dâhil olmak üzere geleneksel dozaj formlarına kıyasla sayısız avantajlar sunmaktadır (Uhrich vd. 1999).

2.1.1. İlaç salım süresi ve mekanizmalarına göre salım sistemlerinin sınıflandırılması

Son yıllarda ilaç salım sistemleri ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır ve bu çalışmalar halen devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda hem ilacın salım mekanizması hem de kullanılan malzemelerin çeşitliliği dikkat çekmektedir. İlacın plazma konsantrasyonunun zamana göre değişimi dikkate alındığında ilaç salım sistemlerini üç grupta incelemek mümkündür. Bunlar;

- Geleneksel ilaç salım sistemleri
- Sürekli salım sistemleri
- Kontrollü salım sistemleridir.

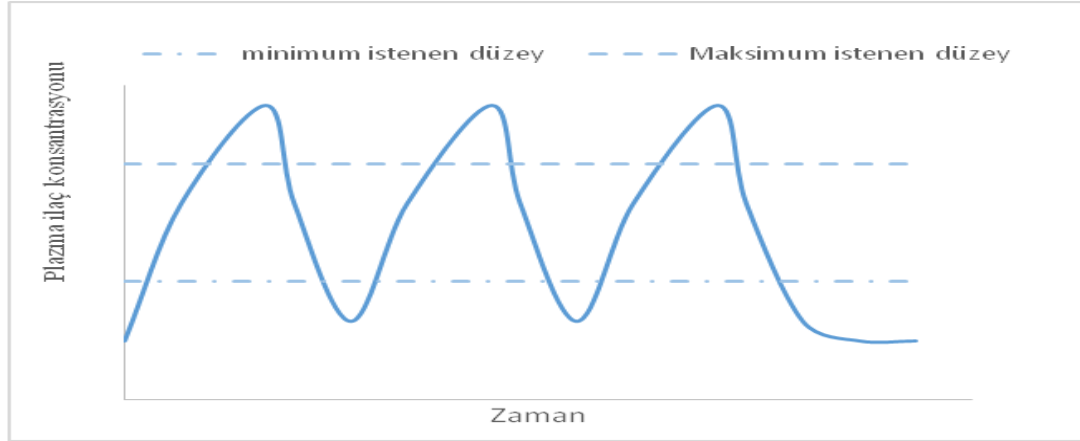
2.1.1.1. Geleneksel ilaç salım sistemleri

Geleneksel ilaç salım sistemlerinde ilaç belirli zaman aralıklarıyla alınır ve ilaç alındığında plazma ilaç konsantrasyonu hızla yükselir, tedavi için istenen maksimum düzeyin üstüne çıkabilir, toksik olabilir ve emilim gerçekleştiğinde plazma konsantrasyonu tedavi için gereken minimum düzeyin altına düşebilir. Bu durumda yeniden bir doz alınması gerekir. Bu nedenle yaygın olarak kullanılan geleneksel ilaç salım sistemlerinde belirli zaman aralıkları ile (örneğin 12 saatte 1 doz gibi) tekrar ilaç alınması gerekir. Geleneksel ilaç salım sistemlerinde plazma ilaç konsantrasyonunun zamana göre değişimi, tipik “tepe-vadi”, grafiği Şekil 2.1.’de verilmiştir.

Geleneksel dozaj formları ile ilişkili en büyük dezavantajlar;

- Hastanın ilaç kullanım davranışlarının, ilacın önerilen kullanım şeması ile örtüşmesine “ilaç uyumu” veya “ hasta uyumluluğu” denir. Geleneksel ilaç salım sistemlerinde hastanın ilaç uyumluluğu zayıftır. Hastaların ilaca uyumla ilgili hata çeşitleri; tedavi planı dışında doz atlanması ile gereken ilaç dozunu almama, fazladan ilaç dozu alma ve ilacı zamanında almamadır (Özdemir 2011).
- Sık uygulama gerekli olan durumlarda, yarılanma ömrü kısa olan bir ilacın dozunu kaçırma olasılığı yüksektir.

- Şekil 2.1’de görüldüğü gibi kararlı duruma ulaşılmasını zorlaştıran tipik bir tepe-vadi konsantrasyon-zaman profili görülmektedir. İlaç konsantrasyonundaki kaçınılmaz dalgalanmalar aşırı ilaç kullanımına neden olabilir.
- Aşırı doz alımı olduğunda, özellikle terapötik penceresi dar olan ilaçlarda, ilaç seviyelerindeki dalgalanmalar olumsuz etkilerin oluşmasına neden olmaktadır (Alli vd. 2016).



Şekil 2.1. Geleneksel ilaç salım sistemlerinde plazma ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi

2.1.1.2. Sürekli salım sistemleri

Sürekli salım, sürekli eylem, kontrollü salım, uzun süreli etki, zamanlı salım, depo ve depo dozaj formları, ilaç verildikten sonra uzun bir süre boyunca ilacı sürekli olarak serbest bırakarak uzun süreli bir terapötik etki elde etmek üzere tasarlanmış ilaç terapi sistemlerini tanımlamak için kullanılan terimlerdir. Sürekli salım sistemlerinde terapinin temel amacı, uzun bir süre terapötik açıdan etkili ve toksik olmayan kararlı bir kan düzeyini elde etmektir. İdeal bir sürekli ilaç salım sisteminin rolü, kan plazmasındaki ilaçların terapötik aralığını korumak için düzenli aralıklarla ve doğru etki alanına uygun miktarda ilaç sağlamaktır (Ratnaparkhi ve Gupta Jyoti 2013). Etkin bir tedavi için plazma ilaç konsantrasyonunun belirli süre istenen düzeyde sürdürülmesi gerekir. Sürekli ilaç salım sistemlerinin tasarımı öncelikle ilaç salınımını kontrol etmek için daha öngörülebilirlik ve tekrarlanabilirlik elde etmeyi, hedef doku içindeki ilaç konsantrasyonunu ve bir ilacın vücuda salınmasını daha düşük ve daha az doz ile kontrol ederek terapötik etkinin optimizasyonunu içermektedir.

Sürekli salım sistemlerinin tasarlanmasındaki amaç,

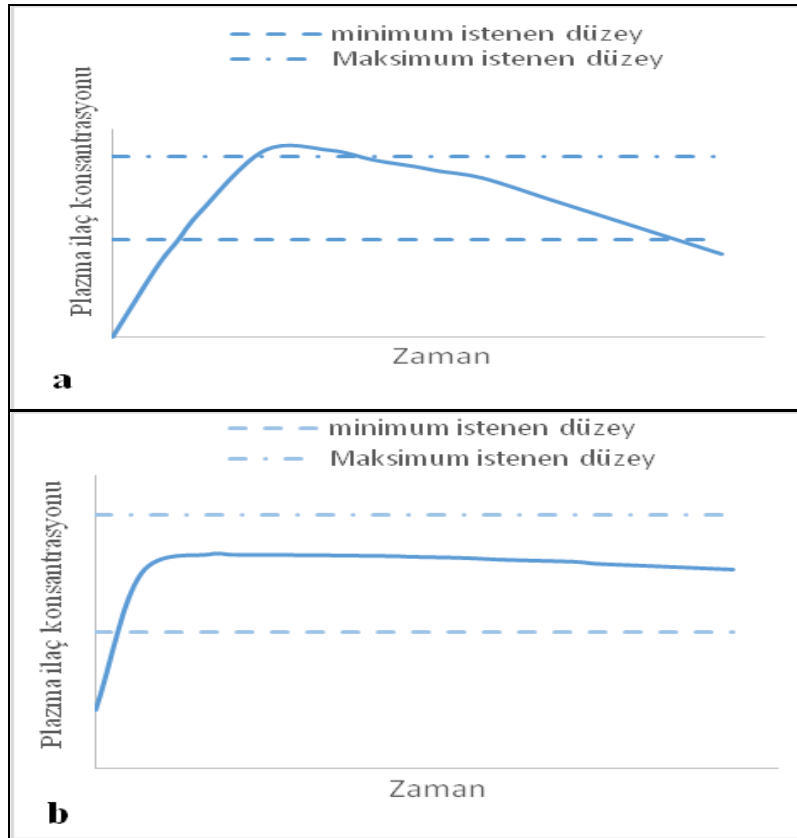
- İlaç alım sıklığını azaltmak
- Etki alanındaki lokalizasyondan dolayı ilacın etkinliğini arttırmak,
- Yan etkileri azaltmak,
- Gerekli dozu azaltmak ve tek biçimli ilaç vermeyi sağlamaktır (Alli vd. 2016).

Sürekli salım sistemlerinde, geleneksel sistemlere göre, ilacın istenen plazma düzeyi daha uzun süre sürdürülmektedir ve ilaç alımında aniden yükselen plazma ilaç düzeyi tepe noktası sürekli salım sistemlerinde nispeten körelmiştir (Langer 2014). Geleneksel salım sistemleri saatler gibi kısa süreler boyunca ilaç salımı yaparlar ve

tekrar uygulama (doz alımı) gerektirirler. Salım oranı çevre koşullarından etkilenir. Sürekli salım sistemlerinde salımı yavaşlatmak için kompleksler (tuz veya iyon değiştirici reçineler ile), yavaş çözünen kaplamalar, ilacın vücuda ulaşabilirliğini yavaşlatan süspansiyon ve emülsiyonlar ve hatta ilacın salınmasını geciktiren sıkıştırılmış tabletler ilaç taşıyıcısı olarak kullanılmaktadır (Langer 2014).

2.1.1.3. Kontrollü salım sistemleri

Kontrollü ilaç salımı istemlerinde düşük ya da yüksek doz ayırımı yapılmaksızın ilacın optimum değerinde kararlı bir şekilde uzun bir periyot boyunca salınması amaçlanır. Plazma ilaç konsantrasyonunun belirli süre boyunca istenen düzeyde tutulması için en ideal yol kontrollü salım sistemleridir. Şekil 2.2'de geleneksel ve kontrollü ilaç salım sistemleri kullanıldığında plazma ilaç konsantrasyonunun zamana karşı değişimi grafiksel olarak özetlenmiştir.



Şekil 2.2. Plazma ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi a) sürekli salım sistemleri b) kontrollü salım sistemleri

İlaç salım sistemleri olarak çeşitli biyolojik veya sentetik taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Son yıllarda kontrollü ilaç salımı bilim insanlarının ilgisini çekmekle birlikte bu alandaki araştırmalar ilaç salımının sadece süresi ve dozu ile değil aynı zamanda ilacın hedef bölgede salımının gerçekleştirilmesi yönünde ilerlemektedir.

2.1.2. Sürekli salım/kontrollü salım dozaj formlarının avantajları ve dezavantajları

2.1.2.1. Avantajları

1. İlaç uygulama sıklığı azalır.
2. Hastanın uyumluluğu iyileştirilebilir.
3. Hastanın ilaç alımının yönetimi daha kolay yapılabilir.
4. İlacın plazma konsantrasyonu daha uzun süre terapötik aralıkta sürdürüldüğü için geleneksel dozaj formunda görülen plazma ilaç seviyesindeki dalgalanmalar azalır.
5. İlaç emiliminin daha iyi kontrolü sağlanabilir.
- 6.İlaç uygulamasının toplam miktarı azaltılabilir, böylece minimum doz ile kullanılabilirlik artar, kronik dozlamayla ilaç birikimini en aza iner.
7. Yüksek etkili ilaçların güvenlik toleransı artırılabilir ve duyarlı hastalarda hem lokal hem de sistemik yan etkilerin görülme sıklığı azaltılabilir.
8. Tedavide ilacın etkinliğini artırır,
9. Durumun daha çabuk iyileştirilmesini veya daha iyi kontrol edilmesini sağlar,
10. Bazı ilaçların biyoyararlanımını iyileştirirler,
11. Özel etkilerin sağlanması, örneğin; yatmadan önce alınan sürekli salımlı aspirin ile sabah eklem yangısının (artrit) rahatlatılmasını sağlar (Alli vd. 2016).

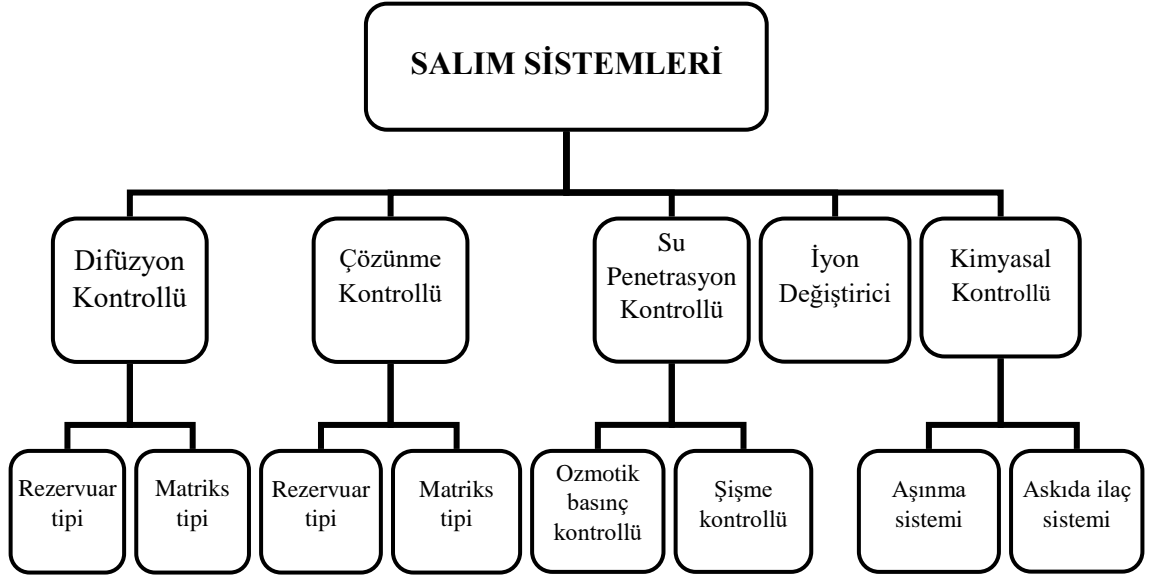
2.1.2.2. Dezavantajları

1. Tedavinin derhal durdurulmasına izin vermez.
2. Dozaj rejiminde ayarlama esnekliği sınırlıdır.
3. Kontrollü salım formları normal popülasyon için tasarlanmıştır. Yani, ilaçların ortalama biyolojik yarı-ömürlerine dayanarak hazırlanmıştır.
4. Ekonomik faktörler de değerlendirilebilir, çünkü kontrollü salımlı dozaj formlarının üretiminde maliyeti en yüksek süreç ve ekipmanlar yer almaktadır.

2.2. Sürekli/kontrollü Salım Sistemlerinin Tasarımı, Formülasyonu ve Bunları Etkileyen Faktörler

Sürekli/kontrollü salım sistemlerinin çoğunluğu, ilacın ortama yavaş salınmasını sağlamak için çözünme, difüzyon veya her iki mekanizmanın bir kombinasyonuna dayanır. Teorik ve arzu edilir bir şekilde sürekli salım sistemleri ilacın damara zerk edilmesi durumuna benzer bir ilaç plazma düzeyi-zaman profili göstermelidir. Sürekli/

kontrollü salım sistemleri aşağıdaki salım mekanizmalarına dayanarak gerçekleştirilmektedir. Şekil 2.3.'de salım sistemleri şematik olarak özetlenmiştir.



Şekil 2.3. Çeşitli salım sistemleri ve salım mekanizmalarının şematik gösterimi.

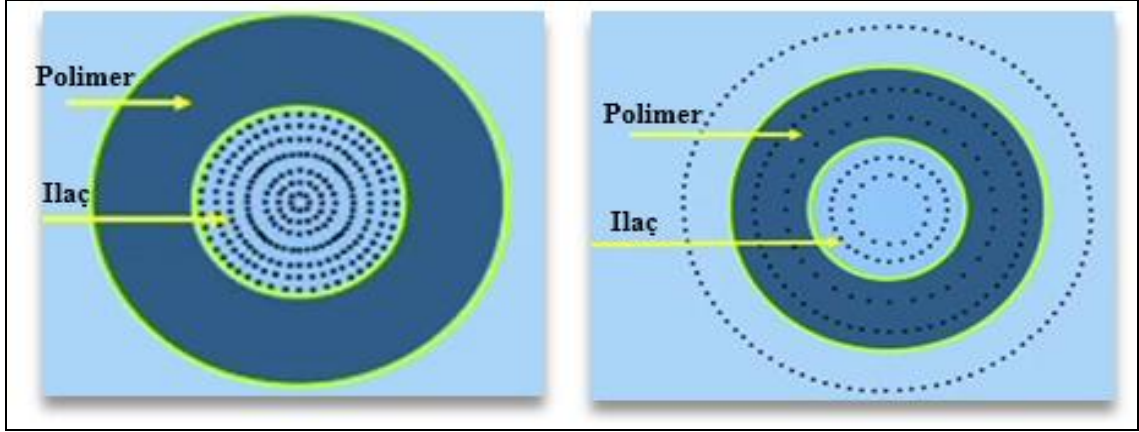
2.2.1. Difüzyon kontrollü/sürekli sistem

Difüzyon işlemi, ilaç moleküllerinin daha yüksek konsantrasyonlu bir bölgeden daha düşük konsantrasyonlu bir bölgeye hareket ettiğini göstermektedir.

İlaç molekülleri, difüzyon yoluyla salınma işlemine denge sağlanana kadar devam eder ve bunun için enerji gerekmez.

2.2.1.1. Difüzyon rezervuar sistemi

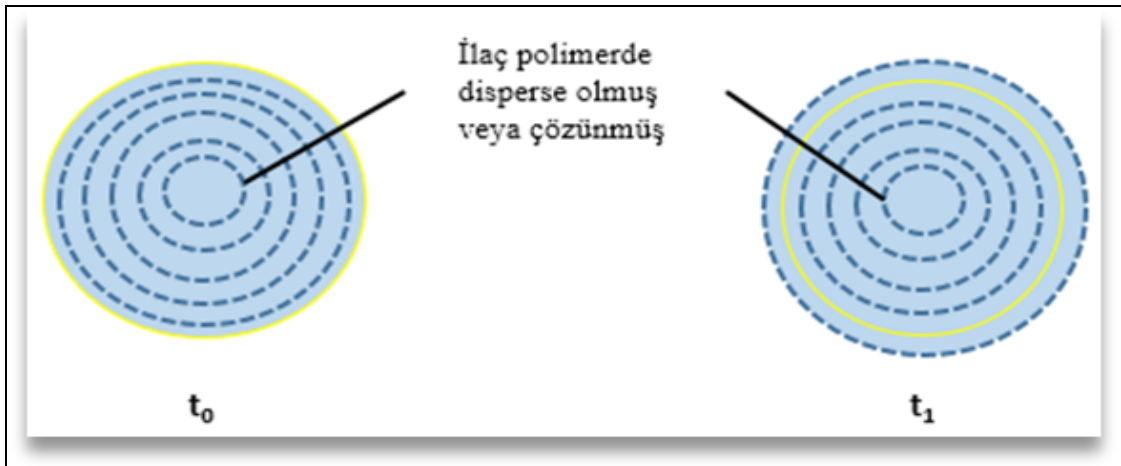
Bu sistemde ilaç suda çözünmeyen polimerik bir malzemeyle kaplanmıştır. Polimer suda çözünmezken ilacın difüzyon ile yer değiştirmesine izin verir. Böylece polimer ile kaplanmış çekirdek içinde bulunan ilaç polimer içerisinde dağılır ve partikülü veya tableti çevreleyen sıvı ile yer değiştirir ve ortama difüze olur. Bu sistemlerde ilaç salımı difüzyon mekanizması ile gerçekleşir (Alli vd. 2016). Büyük molekül ağırlıklı ilaçların salımı için uygun değildir. Difüzyon tipi rezervuar sistemi Şekil 2.4'de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Difüzyon tipi rezervuar sistemi

2.2.1.2. Difüzyon matrisi sistemi

Çözünen veya dağılmış olan ilacın salım süresini uzatan ve kontrol eden salım sistemidir. Matrisi sistemi, jelleştirici ajan, yani hidrofilik polimerler ile bir veya daha fazla ilacın iyi karıştırılmış bir bileşimi olarak tanımlanır. İlaç genellikle bir polimer içinde dağılır ve daha sonra difüzyona maruz bırakılarak serbest bırakılır. İlacın salım hızı ilacın difüzyon hızına bağlıdır, çözünme oranına bağlı değildir. Bununla birlikte böyle bir salım sistemi yapmak için, ilacın matrisi içerisindeki çözünme hızı, salım hızından daha yüksek olmalıdır. Daha büyük molekül ağırlıklı ilaçların salımında kullanılabilir (Ratnaparkhi ve Gupta Jyoti 2013). Difüzyon matrisi sistemi Şekil 2.5.'de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Difüzyon matrisi tipi salım sistemi

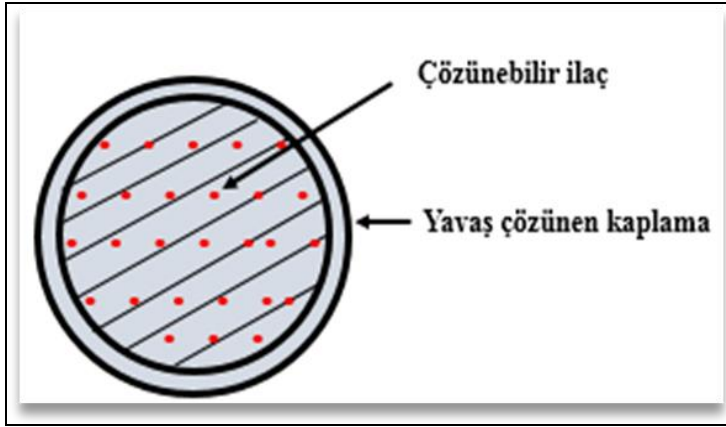
2.2.2. Çözünme kontrollü sistem

Bu sistemde ilaç çözünebilir bir malzeme ile kaplanmıştır. Suda çözünürlüğü yüksek olan ilaçların salım süresinin uzatılması için uygun bir yöntemdir. Suda çözünürlüğü az ve yavaş olan ilaçların salınımı doğası gereği yavaş olmaktadır. Ancak çözünürlüğü yüksek olan ilaçlar yavaş çözünen bir malzeme ile kaplanmasının yanı sıra uygun tuzlar veya türevler kullanılarak salımı yavaşlatılabilir. Burada ilaç

salımı difüzyon kontrollü sistemlerin aksine, kaplamanın çözünürlüğü ve kalınlığına bağlıdır. Çünkü bu sistemde kaplamanın çözünme hızı ilacın salımı için sınırlayıcı bir faktördür (Khalane vd. 2016).Çözünürlük kontrollü sistemler rezervuar sistemleri ve matriks sistemleri olarak adlandırılan alt kategorilere ayrılabilir.

2.2.2.1. Rezervuar tipi

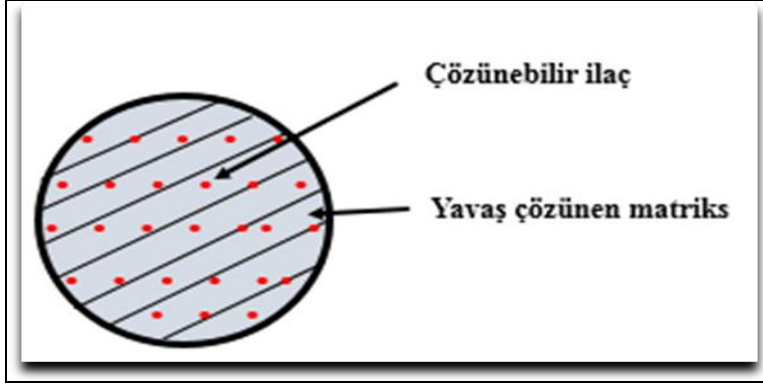
Bu sistemde ilaç, belirli bir kalınlıkta kaplama ile kaplanır ve kaplama yavaşça çözünür ve ilaç salınır. Eğer kaplama hızlı bir şekilde çözünürse ilaç ani bir şekilde serbest bırakılır ve bu sürekli bir salımdan ziyade bolus (kapsül) dozu, bir ya da daha fazla ilacın kademeli olarak değil bir defada yüksek dozda enjekte edilmesi, işlevi görür. Bu durumu engellemek ve ilacın kademeli olarak uzun süreli salınması için ilaç, farklı kalınlıklarda kaplanmış boncuklar grubu olarak hazırlanmalıdır. İnce kaplamalı ilaçlar başlangıç dozunu sağlayacak ve daha kalın kaplamalı ilaç grupları da salımın kademeli olarak sürdürülmesini sağlayacaktır. Rezervuar tipi ilaç salım sistemi Şekil 2.6.'da şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Rezervuar tipi çözünürlük kontrollü sistem

2.2.2.2. Matriks tipi

Bu sistemde ilaç; kaplamanın aksine yavaş çözünen bir malzeme ile homojen olarak karışmıştır. İlaç emdirilmiş küreler veya ilaç emdirilmiş tabletler şeklinde olabilir. Tabletin gözenekliliğini değiştiren, ıslanabilme özelliğini azaltan veya doğası gereği daha yavaş çözünen bal mumu, karnauba mumu (brezilya balmumu), hidrojenlenmiş hint yağı vb. mumlar kullanılarak, çözündürme sıvısının matrikse nüfuz etme oranı kontrol edilir ve böylece ilaçların çözünmesi kontrol altına alınır (Nidhi vd. 2016). Matriks tipi çözünürlük kontrollü ilaç salım sistemi Şekil 2.7'de şematik olarak gösterilmiştir.

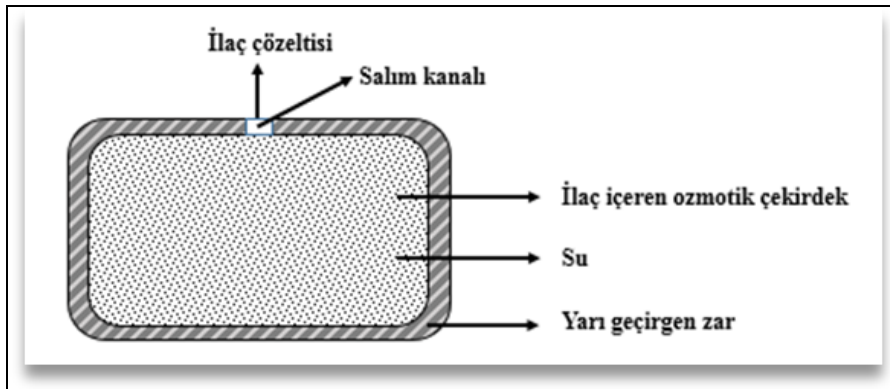


Şekil 2.7. Matriks Tipi Çözünürlük Kontrollü sistem

2.2.3. Su penetrasyon kontrollü sistemler

2.2.3.1. Ozmotik kontrollü sistemler

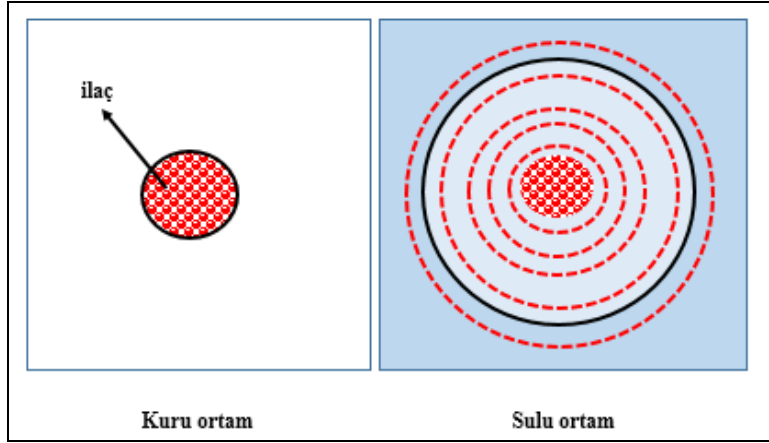
Bu sistemler, ozmotik olarak aktif bir ilaç içeren (veya ozmotik olarak aktif olmayan ilacın ozmotik olarak aktif, NaCl gibi bir tuz ile kombinasyonu) bir ilaç çekirdeğini, biyouyumlu polimerden yapılmış yarı geçirgen bir zar içine kapsülleyerek hazırlanır. Burada yarı geçirgen zar ilacın difüze olmasına izin vermez fakat suyun içeri girmesine izin verecek özelliktedir (Khalane vd. 2016). Bu tasarımı kullanan çoğu ilaç, bir tarafında bir veya daha fazla lazerle delinmiş gözeneklere sahiptir. Su yarı geçirgen membrandan ozmoz vasıtasıyla içeri girer ve böylece ilacı delikten dışarı iter. Ozmotik kontrollü salım sistemi Şekil 2.8’de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.8. Ozmotik kontrollü salım sistemi

2.2.3.2. Şişme kontrollü ilaç salım sistemleri

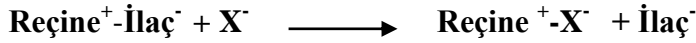
Şişme kontrollü salım sistemleri başlangıçta kurudur. İlaç kuru ve şişmemiş polimer ağı içinde hapsedilmiştir ve hareketli değildir. Vücuda yerleştirildiğinde, su veya diğer vücut sıvıları konsantrasyon farkından dolayı difüzyon yoluyla polimer içine nüfuz eder ve polimer şişer. Şişme, formülasyon içindeki sulu çözücü içeriğini ve ayrıca polimer ağ boyutunu artırarak ilacın şişmiş ağ üzerinden dış çevreye difüzyon yoluyla salınmasını sağlar (Siepmann 2012). Şişme kontrollü ilaç salım sistemi Şekil 2.9 ‘da şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.9. Şişme kontrollü ilaç salım sistemi

2.2.4. İyon değiştirici kullanan ilaç salım sistemleri

İyon değiştirici reçineler, iyonize edilebilir fonksiyonel gruplar taşıyan, çapraz bağlı, suda çözünmeyen polimerlerdir. İlacın reçineye uzun süre maruz kalması sonucu ilaç reçine ile bir kompleks oluşturur. Uygun iyonlar reçine ile etkileştiğinde ilaç serbest bırakılır. Bu sistem, iyonik veya iyonize olabilen bir ilacın kontrollü salımını sağlamak üzere tasarlanmıştır. İlaç salımı iyonik ortama (pH, elektrolit derişimi) ve reçinenin özelliklerine bağlıdır. Difüzyon oranı difüzyon alanı, difüzyon yolunun uzunluğu ve reçinenin sertliği ile kontrol edilir. Bu sistem, enzimatik işlemlerle bozulmaya karşı oldukça duyarlı olan ilaçlar için substratı geçici olarak değiştirerek koruyucu bir mekanizma sunar.



2.2.5. Kimyasal kontrollü salım sistemleri

Kimyasal kontrollü salım sistemleri, biyolojik sıvıya maruz bırakıldıklarında kimyasal yapılarını değiştiren sistemlerdir. İlaç taşıyıcı malzemeler vücutta bulunan ajanlar (genellikle su veya enzimler) tarafından parçalanmaya duyarlıdır.

2.2.5.1. Aşınma sistemi

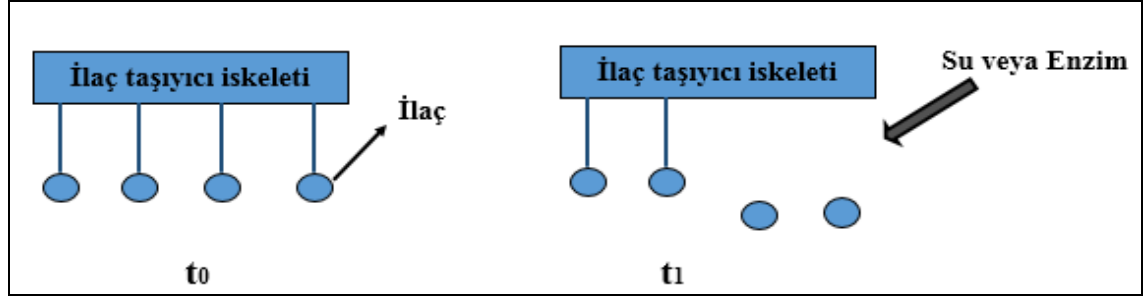
Bu sistemde ilaç salım mekanizması aşınma ile oluşur. Aşınma iki tip olabilir. Bunlar;

- **Toplu Aşınma süreci:** Polimer bozulması toplu hidroliz yoluyla oluşabilir. Polimer suya maruz kaldığında hidrolize uğrar. Hidroliz, büyük polimerleri daha küçük biyoyumlu bileşiklere indirger. Bu küçük bileşikler, şişmeden kaynaklanan boşluklar yoluyla matriksten dışarı yayılır. Küçük bileşiklerin kaybı, boşlukların oluşumunu hızlandırarak ilaç moleküllerinin salımını sağlar.
- **Yüzey Aşınma Prosesi:** Poliortoesterler ve polianhidritler gibi polimerlerin bozunması sadece polimerin yüzeyinde meydana gelir. Böylece salım sisteminin yüzey alanı ile orantılı bir salım gerçekleşir. Polimer suya maruz kaldığında hidrolize uğrar. Hidroliz, büyük polimerleri daha küçük biyoyumlu bileşiklere

indirmektedir. Bu küçük bileşik, polimer ara yüzünden yayılır. Küçük bileşiklerin yayılması ilaç salımını sağlar.

2.2.5.2. Askıda ilaç sistemi

Askıdaki zincir sistemleri, ilacın omurga zincirlerine bağlandığı lineer homo veya kopolimerlerden oluşur. İlaç, hidroliz veya bağların enzimatik parçalanması yoluyla polimerden salınır (Nidhi 2016; Langer 2014). Şekil 2.10'da askıda ilaç sisteminin ilaç salım mekanizması şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.10. Askıda ilaç salım sistemi

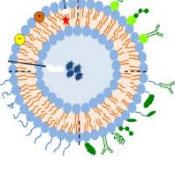
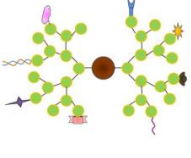
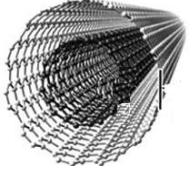
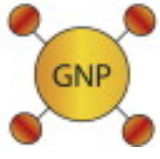

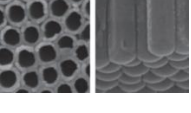
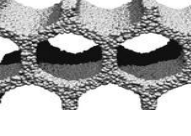
2.3. İlaç Salım Sistemi Tasarımında Kullanılan Materyaller

Etkin ilaç salım sistemlerinin tasarımı ve sentezi, farmakoloji, tıp ve sağlık için çok önemlidir. Malzeme bilimindeki yenilikler, gelişmeler ve nanoteknoloji sinerjik olarak ilaç salımının ilerlemesine neden olmuştur. Malzeme bilimindeki yenilikler ve gelişmeler biyolojik olarak parçalanabilir, biyoyumlu, çevreye duyarlı ve hedeflenen salım sistemleri üretilmesini sağlamıştır. Nanoteknoloji ise ilaç salım sistemlerinin partikül boyutu, şekli ve çoklu işlevselliği üzerinde kontrol sağlar. İlaç salım sistemlerinde ilaç taşıyıcı olarak çeşitli doğal veya sentetik malzemeler kullanılmaktadır. Ancak kullanılan bu malzemeler bazı özelliklere sahip olmalıdır;

- Toksik olmamalıdır. Biyoyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir olmalıdır.
- Formülasyondaki ilaç ve diğer katkı maddeleri ile tamamen etkileşimsiz ve inert olmalıdırlar.
- Tablet, granül vb. forma getirilebilecek özellikte, kararlı ve dayanıklı matriksler oluşturabilmelidirler.
- Raf ömrü uzun olmalıdır.

Çeşitli ilaç salım sistemlerinde lipozomlar, dendrimerler, karbon nanotüpler, altın nanopartiküller, çeşitli doğal ve sentetik polimerler, demir ve titanyum oksit nanopartiküller ve silika nanopartiküller ilaç taşıyıcı malzeme olarak kullanılmaktadır. İlaç salım sistemlerinde yaygın olarak kullanılan malzemelerin küçük bir kısmı Çizelge 2.1.'de özetlenmiştir. Bu çalışmada ilaç taşıyıcı olarak mezogözenekli silika nanopartiküller (MSN) kullanıldığı için bu bölümde detaylı olarak ele alınacaktır.

Çizelge 2.1. Yaygın olarak kullanılan bazı ilaç taşıma sistemleri ve özellikleri

İlaç salım sistemleri	Yapı	Kimyasal özellikler
Lipozomlar		Hidrofobik kuyruk ve hidrofilik baş gruplarından oluşurlar. Sulu çekirdekli veya lipit çift katmanlar arasında sulu alanlar bulunan kapalı kesecikler şeklindedirler. İlacın enkapsülasyonu keseciğin sulu çekirdek kısmına ya da lipit çift katmanlar içine girmesi şeklinde gerçekleşir. (Sercombe vd. 2015). Moleküllerin etki alanlarına ulaştırılması için, lipozomlar hücre zarı gibi diğer çift tabakalarla kaynaşabilir, böylece lipozom içeriği salınır.
Dendrimerler		Hiper dallanmış, polidispersitesi düşük, üç boyutlu, küresel makro moleküllerdir. Çekirdek, iskelet yapısı ve çok değerlikli dış yüzeyden oluşur. Hidrofobik ve elektrostatik etkileşimlerle biyomoleküllere girebilirler. (Verma vd. 2015)
Karbon nanotüpler		Tek katmanlı veya çok katmanlı grafen levhanın haddelenmesi ile tek duvarlı veya eş merkezli iç içe silindirik çok duvarlı olabilirler. İskele gibi davranarak ilaç ve aşı salımı yapabilirler. Membranlardan geçebilirler ve böylece terapötik ilaçlar, aşılarda ve nükleik asitler daha önce geleneksel ilaç dağıtım sistemleri ile erişilemeyen hedeflere kadar hücre içine sokulabilir (Kantamneni ve Gollakota 2013).
Altın nanopartiküller		Altın nanopartiküller çekirdek olarak davranır ve ilaç molekülleri çekirdeğin etrafına sarılır. İlaç, gen ve protein salımında kullanılabilirler. Işığa duyarlı olduklarından, foto termal terapi ve foto akustik görüntüleme alanlarında kullanılmaktadırlar (Ghosh vd. 2008).
Demir oksit nanopartiküller		Manyetik nanoparçacıklardır. İlaçlar manyetik parçacıkların yüzeyine bağlanabilir veya bir polimer-manyetik nanopartikül kompoziti ile enkapsüle edilebilir. Çok küçük bir manyetik alan etkisi ile çalıştırılabilirler (Mody vd. 2014).
Titanyum dioksit nanopartiküller		Kendiliğinden düzenlenen nanotüp yapısına sahiptirler. Salım pH'a bağlı olarak gerçekleştirilebilir. Fotodinamik (ışık kaynağı ile) tedavide kullanılabilir (Hirakawa vd. 2004; Trouiller vd. 2009).
Silika nanopartiküller		Düzenli mezogözenekli yapıdadırlar. Bal peteğine benzer yapıda olanları vardır. Yüzeyleri aktiftir, modifiye edilebilir. Salım kimyasal kontrollü, pH kontrollü vb. olabilir (Mekaru vd. 2015).

2.4. Mezogözenekli Silika Nanopartiküller

Gözenekli silikalar, açık-gözenekli ağ örgüsü ve yüksek yüzey alanına sahip inorganik maddelerin büyük bir ailesidir. IUPAC'a göre gözenekli malzemeler gözenek boyutlarına göre

- (i) Gözenek çapı 2 nm'ye kadar olanlar; mikro gözenekli,
- (ii) Gözenek boyutu 2-50 nm arasında olanlar; mezogözenekli,
- (iii) Gözenek boyutu 50 nm'den büyük olanlar; makro gözenekli malzemeler olmak üzere üç grupta sınıflandırılabilirler.

"Nano", boyutu 1-100 nm olan malzemeleri tanımlamak için kullanılan bir ön ektir; bu nedenle yukarıda belirtilen gözenekli malzemelerin tümü nano-gözenekli malzeme olarak da ifade edilebilir (Zhao vd. 2013).

2.4.1. M41S ailesi mezogözenekli silika malzemeler

1970'li yıllarda Chiola vd.. tarafından "Düşük kütleli yoğun silika" oluşumu üzerine bir yöntem bildirilmiştir. Chiola vd.. tarafından elde edilen sonuçlar Sylvania Electric Product Inc. için bir patent olarak kayda geçmiştir (Chiola vd. 1971). Buluş yeterli karakterizasyon yapılmadığı için neredeyse fark edilmemiştir. Japon araştırmacılar 1990 yılında, önceki çalışmalardan bağımsız olarak mezogözenekli silika nanopartikül (MSN) sentezlemişlerdir.

1992 yılında, "Mobile Group" bilim adamları muntazam gözenek yapıları, yüksek spesifik yüzey alanları ve belirli gözenek hacmine sahip M41S tipi malzemeler ailesini bildirmiştir (Kresge vd. 1992). Bu yeni malzeme ailesi oldukça düzenli yapıları, muntazam gözenek boyutları, termal dayanıklılıkları ve yüksek spesifik yüzey alanları gibi eşsiz özelliklerinden dolayı pek çok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Dahası, düzenli mezogözenekli malzemeler son zamanlarda kataliz, adsorpsiyon, ayırma, sensör, tıbbi kullanım, çevre bilimi ve nanoteknoloji gibi alanlarda kullanılmıştır. Ancak bu tip malzemeler 2001 yılına kadar ilaç salım sistemleri olarak önerilmemiştir. Bu malzemelerin ilaç salımı uygulamalarını geliştirmek adına yapılan çalışmalar günümüzde de devam etmektedir.

M41S ailesi düzenli mezogözenekli malzemelerin, sürfaktanların kalıp olarak kullanılmasına dayanan sol-jel yöntemi ile sentezi ilk kez Kresge ve grubu tarafından bildirilmiştir (Kresge vd. 1992). Bu malzemeler anyonik, katyonik veya nötral sürfaktanlar veya yüzey aktif olmayan kalıplar kullanılarak sentezlenebilirler. Silika malzemesinin oluşturulması için, kendiliğinden organize olan yüzey aktif maddeler yapı yönlendirici ajan olarak kullanılmıştır. Gözeneklerin çapı, kalıp molekülün uzunluğunun değiştirilmesiyle kontrol edilebilir. Üstelik silika kaynağı, yüzey aktif madde, yardımcı bileşenler ya da tepkime koşullarının değiştirilmesi yeni mezogözenekli sistemlerin oluşmasına sebep olur.

M41S, çeşitli MCM (Mobil Composition of Matter) türü malzeme ailesinin genel adıdır, MCM'den sonra gelen numaralar çeşitli türleri ayırt etmek için kullanılmaktadır. M41S ailesinin en önemli üyeleri hegzagonal MCM-41, kübik MCM-48 ve katmanlı MCM-50'dir.

Mezogözenekli materyallerin bulunmasından bu yana, mezo-yapı kontrolü önemli bir araştırma alanı olmuştur. Bugüne kadar çeşitli mezofazlar açıklanmıştır ve bunlar mezogözeneklerinin geometrisine göre aşağıdaki birkaç tipe ayrılabilir.

2.4.1.1. MCM-41 (2b-Altıgen, p6mm)

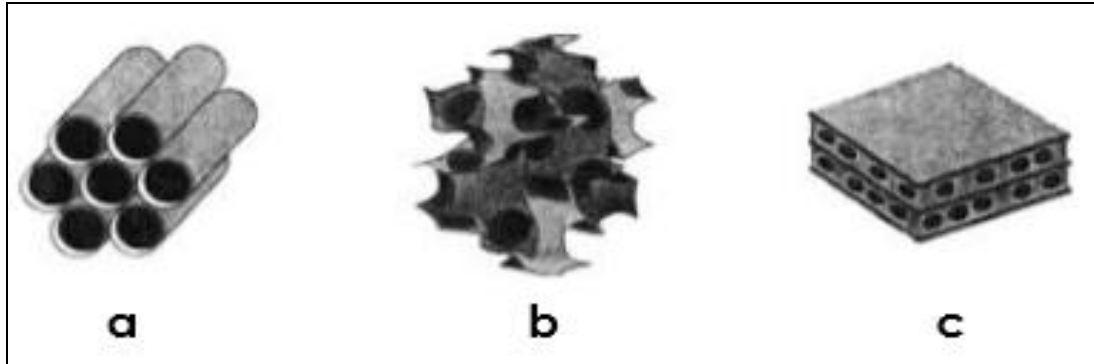
Mezoyapı, silindirik mezogözeneklerin iki boyutlu hekzagonal dizilişine sahiptir. Tipik örnek Şekil 2.10.a'da gösterilen MCM-41'dir.

2.4.1.2. MCM-48 (Sürekli kübik, Ia-3d)

Kübik simetri türü, yumuşak madde sistemlerinin sıvı kristal fazları olarak keşfedilmiş ve tanınmıştır. Bu yapılarda hidrofilik / hidrofobik arayüz eğriliği düşüktür ve ortalama eğrilik sıfırdır. MCM-48 (Şekil 2.10 (b)), dönel (bicontinuous) yapıya sahip ilk mezogözenekli katıdır (Gao 2009).

2.4.1.3. MCM-50 (Katmanlı)

MCM-50 türü materyallerde organik katmanların ve silika katmanlarının alternatif düzenleri mevcuttur. Yüzey etkin maddenin uzaklaştırılması mezo yapının kolayca çökmesine yol açar. Tipik örnek Şekil 2.10.c'de gösterilen MCM-50'dir.



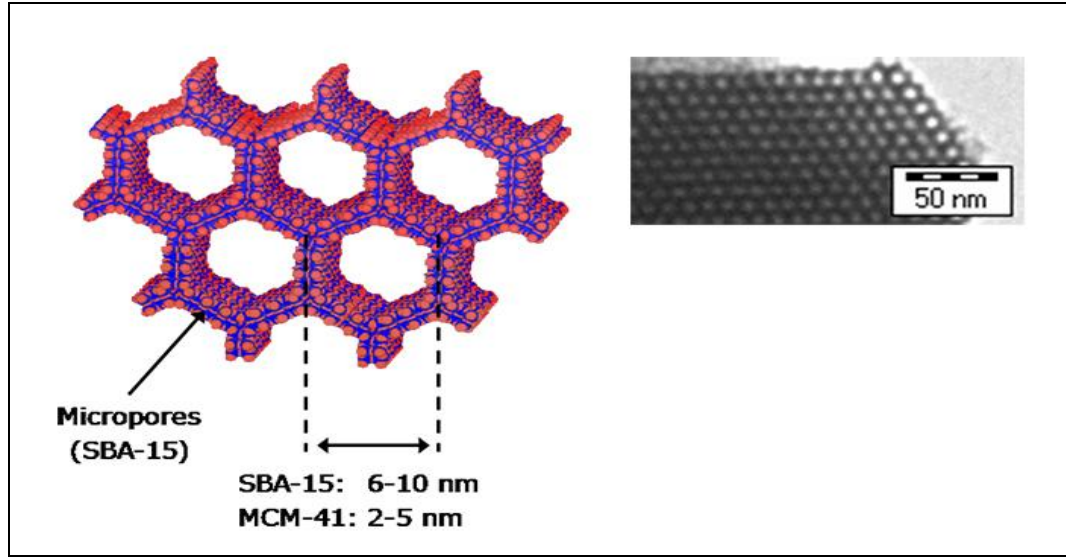
Şekil 2.11. Çeşitli M41S ailesi türleri a) hekzagonal MCM-41, b) kübik MCM-48 c) katmanlı MCM-50 (Allothman 2012)

2.4.2. SBA ailesi mezogözenekli silika malzemeler

1998'de Zhao ve ekibi tarafından Santa-Barbara Amorf (SBA) olarak adlandırılan bir başka hekzagonal gözenek dizilişi bildirilmiştir. Mezokoskopik olarak sıralı gözeneklerin periyodik düzenlemeleri ile 2-boyutlu altıgen (p6mm), 3-b altıgen (p6₃/mmc), ve katmanlı simetrilere sahip mezogözenekli malzemeler hazırlanmıştır. Oda sıcaklığında asidik koşullar altında noniyonik oligomerik sürfaktanlar sıklıkla kübik veya üç boyutlu altıgen mezogözenekli silika yapıları oluştururken, iyonik olmayan triblok kopolimerler altıgen (p6mm) mezogözenekli silika yapıları oluşturmaya eğilim gösterirler (Zhao vd. 1998). SBA ailesinin göze çarpan üyeleri iki boyutlu hekzagonal (p6mm) SBA-15, kübik (Im3hm) SBA-16, kübik (Pm3hm) SBA-1'dir. Bu çalışmada ilaç taşıyıcı olarak SBA-15 kullanıldığı için daha detaylı anlatılmıştır.

2.4.2.1. SBA-15

SBA-15 4,6 nm'den 30 nm'ye kadar büyük gözeneklerin periyodik dizilimiyle oluşmuş hekzagonal (p6mm) mezogözenekli bir silika malzemedir. SBA-15 yalnızca büyük gözenekli olmakla kalmayıp aynı zamanda termal, mekanik ve kimyasal olarak da dayanıklıdır. 30 nm çapında gözenekli olabilen hekzagonal SBA-15, kuvvetli asidik ortamda amfifilik triblok kopolimer kullanılarak sentezlenmiştir (Rahmat vd. 2010). Hekzagonal dizilmiş mezo-kanalları birbirine bağlayan düzensiz mikro-kanallar içermektedir. Bu malzemeler sentezlenirken kullanılan yüzey aktif maddelerin yapısı oluşan mezogözenekli malzemenin gözenek dizilimini etkilemektedir. SBA-15 malzemesinin mezogözenekleri yüzey aktif maddenin polipropilen oksit bloklarından kaynaklanırken mikrogözenekler polietilen oksit bloklarından oluşur. Dahası bu blokların uzunlukları gözenek duvarı kalınlığını ve mikro ve mezogözenek miktarını etkiler (Schmidt-Winkel vd. 1999).



Şekil 2.12. MCM-41 ve SBA-15 gözenek şekli ve yapısının gösterimi (Anon 2018)

2.5. M41S Ailesi Mezogözenekli Malzemelerin Sentezi

Mezogözenekli malzemelerin sentez prosedürü basittir ve sentez parametreleri kolayca kontrol edilebilir. Prosedürün basit olması, sentetik sistemdeki tepkenler arasındaki reaksiyonların veya etkileşimin basit olduğu anlamına gelmez. Mezogözenekli malzemeler için tipik bir sentez karışımı, inorganik öncüler, organik kalıp molekülleri, çözücü ve asit veya baz katalizörü olmak üzere dört ana bileşen içerir. Arzulanan bir yapıya ve morfolojiye sahip bir maddenin oluşumu, göreceli oranların, nihai malzemenin yapısını ve özelliklerini belirleyen birkaç temel süreç arasındaki hassas etkileşime bağlıdır. Bunlar kalıp olarak işlev gören organize yapıları oluşturmak için organik kalıp moleküllerinin kendiliğinden birleşmesi, inorganik ağ oluşturan sol-jel kimyası ve organik gruplar ile inorganik oligomerler arasındaki ara-yüzdeki özgün etkileşimlerdir.

2.5.1. M41S türü malzemelerin sentez bileşenleri

2.5.1.1. Silika kaynağı

Silika kaynağı mezogözenekli malzemelerin ana iskeletinin oluşması için gereklidir. Sodyum silikat ($\text{Na}_4\text{O}_4\text{Si}$), sodyum meta-silikat (Na_2SiO_3), Silika jel (SiO_2) ve tetraetil ortosilikat (TEOS) silika kaynağı olarak kullanılabilir.

2.5.1.2. Yüzey aktif madde (sürfaktan)

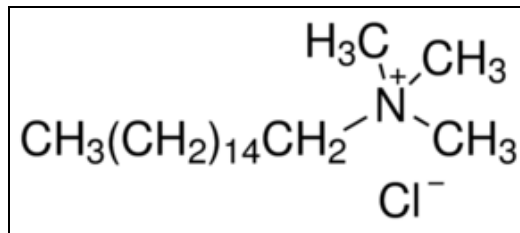
Yüzey aktif madde teknik olarak amfifiller olarak bilinen kimyasal bileşenlerin bir sınıfıdır. Yüzey aktif maddeler suda veya sulu bir çözeltide çözüldüğünde yüzey gerilimini etkiler (çoğunlukla azaltır). Aynı zamanda iki sıvı arasındaki yüzeyler arası gerilimi de etkiler. Yüzey aktif maddenin İngilizce karşılığı olan 'surface active agent' sözcüklerinin harflerinden oluşan bir kısaltma olan surfactant (sürfaktan) kelimesi de yüzey aktif madde yerine kullanılır. Su içerisinde kendi kendine "oto-organize" olabilen yüzey aktif maddeler suyu seven (hidrofilik) ve suyu sevmeyen (hidrofobik) kısımlardan oluşur.

Mezogözenekli malzeme sentezinde genel olarak, düşük molekül ağırlıklı amfifiller kullanılır. En sık kullanılan yüzey aktif maddeler setil trimetil amonyum bromür (CTMABr), setil-trimetil amonyum klorür (CTMACl) gibi iyonik yüzey aktif maddelerdir. Mezogözenekli malzemelerin sentezinde yüzey aktif maddeler boşluk doldurucu tür, yapısal yönlendirici ajan ve kalıp olarak davranırlar.

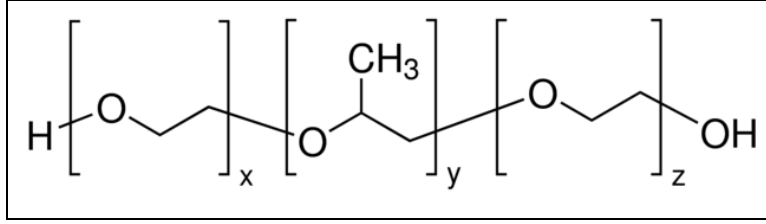
Boşluk doldurucu: organik türler sadece boşlukları işgal eder. Bu nedenle aynı organik molekül çeşitli yapılar sentezlemek için kullanılabilir.

Yapısal yönlendirici: Oluşan oksit yapısı organik molekülün yapısı ile birebir aynı değildir.

Kalıp: Kalıp organik bir yapıdır ve etrafında inorganik bir tür vardır. Organik tür çekirdekleşirken etrafındaki inorganik kılıf bir şekilde büyür. Kalıp çıkarıldığında bu kalıbın geometrik ve elektronik özellikleri inorganik malzeme tarafından çoğaltılır, taklit edilir. Bu amaçla en çok setiltrimetilamonyum bromür/klorür (CTMCl/ CTMBr) ve Poli(etilen glikol)-blok-poli(propilen glikol)-blok-poli(etilen glikol) (Pluronik P123) kullanılır. Setiltrimetilamonyum klorürün kimyasal yapısı Şekil 2.12.'de ve Pluronik 123 (P123)'ün kimyasal yapısı Şekil 2.13.'de verilmiştir.



Şekil 2.13. Setiltrimetilamonyum klorürün kimyasal yapısı



Şekil 2.14. Pluronic 123 (P123)'ün kimyasal yapısı

2.5.1.3. Mineralleştirici maddeler

Mineralleştirici maddeler, sudaki silika kaynaklarını, çeşitli periyodik mezofazlar oluşturmak için yüzey aktif maddelerle birleşebilecek uygun geometride çözünebilir türlere dönüştürürler. Bu amaçla bazik olan sodyum hidroksit, tetrametil amonyum hidroksit veya tetraetilamonyum hidroksit (TEAOH) ve asidik olan HCl, HF veya HNO_3 kullanılabilir.

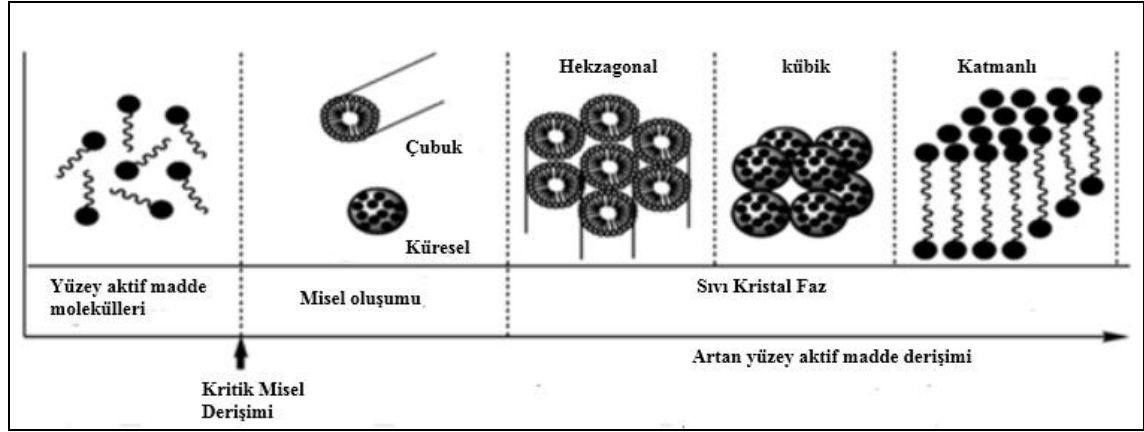
2.5.1.4. Çözücü

Çözücü olarak genellikle su kullanılır. Sentez karışımına eklenen suyun miktarı önemlidir, çünkü sentez sırasında oluşan silika ve yüzey aktif madde karışımının özelliklerini belirler. Yeterli miktarda su eklenmezse, M41S kristallerinin kolay hareket edememesi nedeniyle çökmenin çok zor olduğu yoğun bir sentez ortamı oluşur. Diğer taraftan, gereğinden fazla su eklenirse, yüzey aktif madde ile silikat molekülleri arasındaki etkileşim zayıf olur ve sentez sırasında jel oluşumu gerçekleşmez.

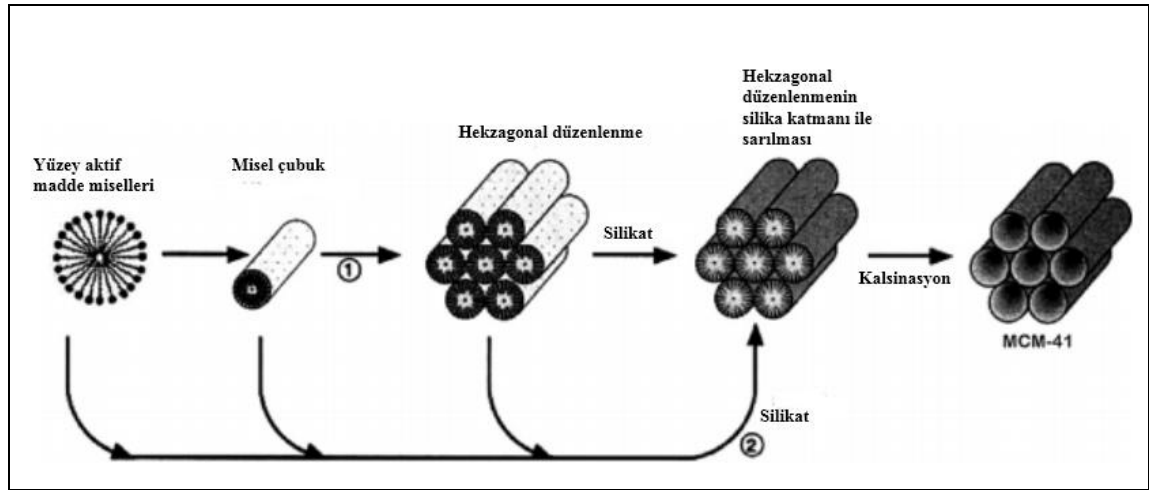
2.5.2. Mezo yapının oluşum mekanizması: sıvı kristal kalıp ve birlikte kendiliğinden düzenlenme

MCM-41 sentezinin bildirilmesi sonrasında, MCM-41 ve diğer M41S üyelerinin oluşum mekanizması önemli bir çalışma konusu olmuştur. Başlangıçta, Mobil grubu (Kresge vd. 1992) tarafından olası iki oluşum yolu önerilmiştir (Şekil 2.15). İlk olarak, silikat türleri, kompozit mezofazı oluşturmak için önceden var olan bir sıvı kristal faz ile etkileşime girer. Alternatif model, sıralı kompozit yapıyı oluşturmak için çözeltide inorganik türlerin sürfaktan miselleri ile birlikte etkileşimine dayanmaktadır. Diğer tüm mekanizmalar Mobil grup tarafından önerilen mekanizmadan türetilmiştir.

Yüzey aktif maddelerin yapısı ve doğası mezogözenekli malzemelerin gözenek boyutları ve yüzey alanlarını etkiler. Gözenekli malzemelerin yapısı yüzey aktif madde konsantrasyonuna bağlı olarak değişir. Düşük konsantrasyonlarda yüzey aktif maddeler enerjetik mono moleküller halindedir. Konsantrasyonun artması ile kritik misel derişimine ulaşıldığında, yüzey aktif madde molekülleri sistem entropisini azaltmak için miseller oluşturmak üzere bir araya gelirler.



Şekil 2.15. Sıvı Kristal Faz Oluşumu



Şekil 2.16. MCM-41 oluşumu için başlangıç sıvı kristal mekanizması: (1) sıvı kristal kalıp (2) birlikte düzenlenme şablonu

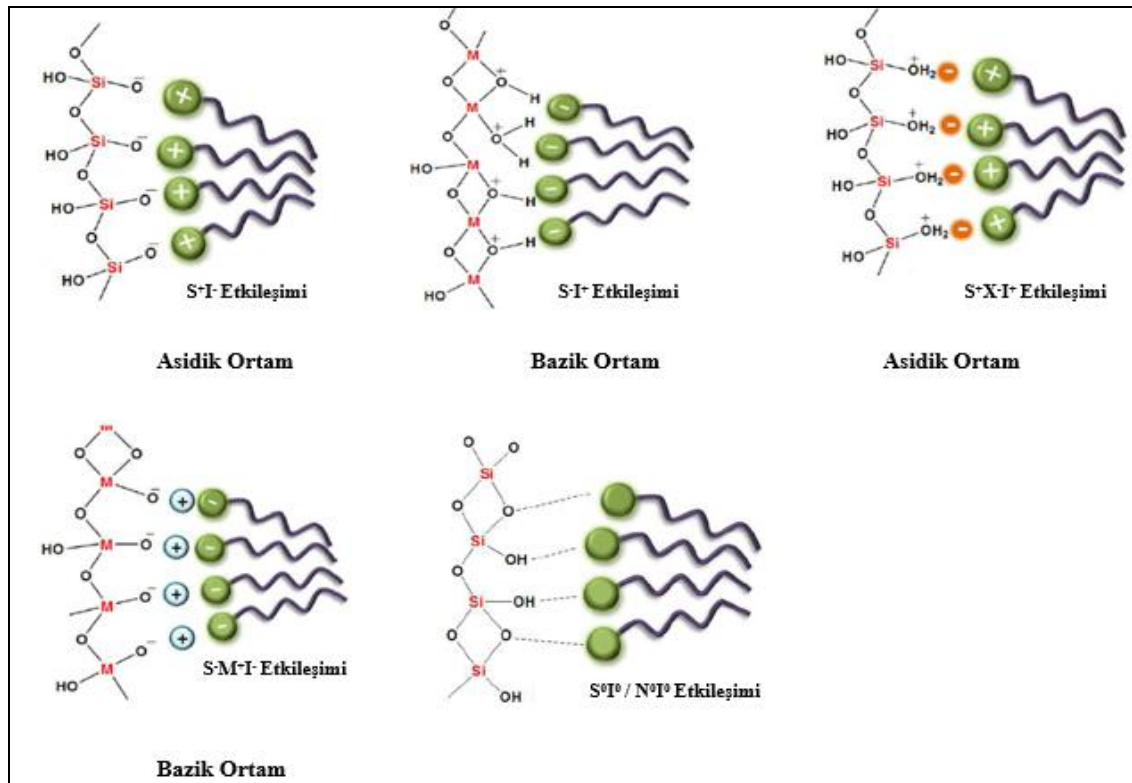
Mobil grup tarafından önerilen sıvı kristal kalıp mekanizmasına göre yüzey aktif madde miktarı kritik misel derişimine ulaştığında çubuk şeklinde miseller oluşur, oluşan çubuk miseller hekzagonal olarak dizilir, ortama silika kaynağı eklendiğinde hekzagonal dizilmiş yüzey aktif misel çubuklar etrafında silika ağ örgüsü katmanları oluşur. Burada kalıp olarak kullanılan sürfaktan miselleri kalsinasyon ile uzaklaştırılarak malzemenin gözenekleri boşaltılır ve mezogözenekli malzeme elde edilir.

Mobil grup tarafından önerilen bir diğer mekanizma birlikte düzenlenme (self-assembly) metodudur. Bu yöntemde Mobil Grup sıvı kristal mezofazın MCM-41 oluşumu için kalıp olarak davrandığını bildirmiştir fakat sıvı kristal mezofaz inorganik silika kaynağı eklendikten sonra oluşmaktadır ve çoğu sentez, sıvı kristal fazların oluşturulması için gerekli olan yüzey aktif madde konsantrasyonlarının çok altında gerçekleşmektedir. Hekzagonal yüzey aktif madde/silikat fazının, çok düşük yüzey aktif madde konsantrasyonlarında üretilebilmesi basit bir sıvı kristal kalıp mekanizması ile açıklanamamaktadır. Schüth, Stucky ve çalışma arkadaşları çeşitli ara mezoyapıların oluşumunu ve morfolojisini daha ayrıntılı olarak incelemiştir. Mezofaz morfolojisi, liotropik dönüşümlerin doğası ve sürfaktan ile silikat fazı arasındaki etkileşime

bağlıdır. Mezoyapılı oksit ve nanokompozit materyalin sentezi için inorganik ve organik türlerin birlikte düzenlenmesini 3D yapıları dizilere dönüştüren geliştirilmiş bir model önerilmiştir (Xu vd. 2011).

2.5.2.1. Organik şablon ve inorganik türler arasındaki etkileşim

Organik şablon ve inorganik türler arasındaki etkileşim (örneğin yük eşleştirmesi), mezogözenekli malzeme sentezinin anahtarıdır. Sentez sürecini yönlendirir. İnorganik ve organik türler arasında her türlü etkileşim mümkündür. Organik ve inorganik türler arasındaki mezofazların oluşumunu teşvik eden etkileşim türleri; inorganik türlerin yüküne (I^{+}), sürfaktanın yüküne ($S^{+}S^{-}$) ve X^{-} , M^{+} gibi aracı iyonların varlığına bağlıdır. Nötr (N^0) veya iyonik olmayan (S^0) türler, yüksüz organik türler hidrojen bağı yapabilir ($S^{\circ}I^{\circ}$ veya $N^{\circ}I^{\circ}$). Yüzey aktif madde ve inorganik madde arasında kovalent bağ olabilir (S-I). Şekil 2.16 yüzey aktif maddeler ve inorganik öncüler arasındaki etkileşimin türüne göre çeşitli silika-sürfaktan ara yüzlerini (sentez yollarını) göstermektedir. Burada S yüzey aktif madde molekülünü, I inorganik iskeleti, M ve X tekabül eden karşıt iyonları temsil eder. Buradaki noktalı çizgiler, H-bağı etkileşimlerine karşılık gelmektedir.



Şekil 2.17. Silika-sürfaktan ara yüzlerinin farklı türlerinin şematik gösterimi

2.5.2.2. Sürfaktanın geometrik düzenlenme parametresi

İyonik yüzey aktif maddelerin düzenlenme parametreleri nihai mezoyapıları öngörmek ve açıklamakta yaygın olarak kullanılmaktadır. G değerinin hesaplanması basittir, ancak büyük önem taşır.

$$g = \frac{V}{a_0 l} \quad (2.1.)$$

Burada, V, sürfaktanın hidrofobik zincirlerin ve zincirler arasındaki yardımcı çözücünün (organik moleküller) toplam hacmi, a_0 , sulu misel yüzeyindeki etkili hidrofilik baş-grup alanı ve l kinetik sürfaktan kuyruk uzunluğudur. G değerinin bir fonksiyonu olarak beklenen mezofaz dizisi;

$g < 1/3$ ise kübik (Pm3n) ve üç boyutlu altıgen (P63 / mmc),

$1/3 < g < 1/2$ ise iki boyutlu altıgen (p6 mm),

$1/2 < g < 2/3$ kübik (Ia3d) ve

$g \cong 1$ ise katmanlıdır.

Birçok deneysel sonuç, sürfaktan moleküler yapısı, inorganik ve organik katkı maddelerinin etkileri ve faz dönüşümü faktörleri g değerlerinin değişimi ile açıklanabilir. Benzer şekilde, hidrofilik/hidrofobik hacim oranları (VH/VL), özellikle iyonik olmayan sürfaktan kalıp sistemlerinde farklı mezofazların oluşumunu açıklamak için önerilmektedir (Xu vd. 2011).

2.6. Mezogözenekli Silika Sentezinde Kullanılan Sol-Jel Yöntemine Genel Bir Bakış

Sol-jel yaklaşımı ile hazırlanan organik/inorganik hibrit malzemeler, malzeme biliminde hızla etkileyici bir araştırma alanı haline gelmiştir. Son yıllarda bu alandaki faaliyetlerin patlaması hem sol-jel prosesinin temelini anlaşılmasında hem de yeni organik/inorganik hibrit materyallerin geliştirilmesinde ve uygulanmasında muazzam ilerleme sağlamıştır. Sol-jel kimyası, sol-jel reaksiyonlarının çeşitli inorganik ağlar ürettiği 1970'lerden beri geniş çapta araştırılmıştır. Sol-jel reaksiyonları, sulu metal alkoksit $[M^{n+}(OR)_n]$ solüsyonunu inorganik bir ağa dönüştüren reaksiyonlardır. Sol-jel işlemi, bir çözeltinin bir jele dönüştürülmesidir. Sol, bir sıvının içine dağılan küçük partiküllerin koloidal süspansiyonu olarak tanımlanır. Jel ise sıvı fazı (ıslak jel) destekleyen veya saran gözenekli, üç boyutlu devamlı katı ağdan oluşan bir fazdır. Bu nedenle, sol-jel reaksiyonları, koloidal parçacıklar (sol) geliştirmek ve sonuç olarak onları bir ağa (jel) dönüştürmek için inorganik alkoksit monomerlerinin hidroliz ve yoğunlaşma reaksiyonlarını içerir.

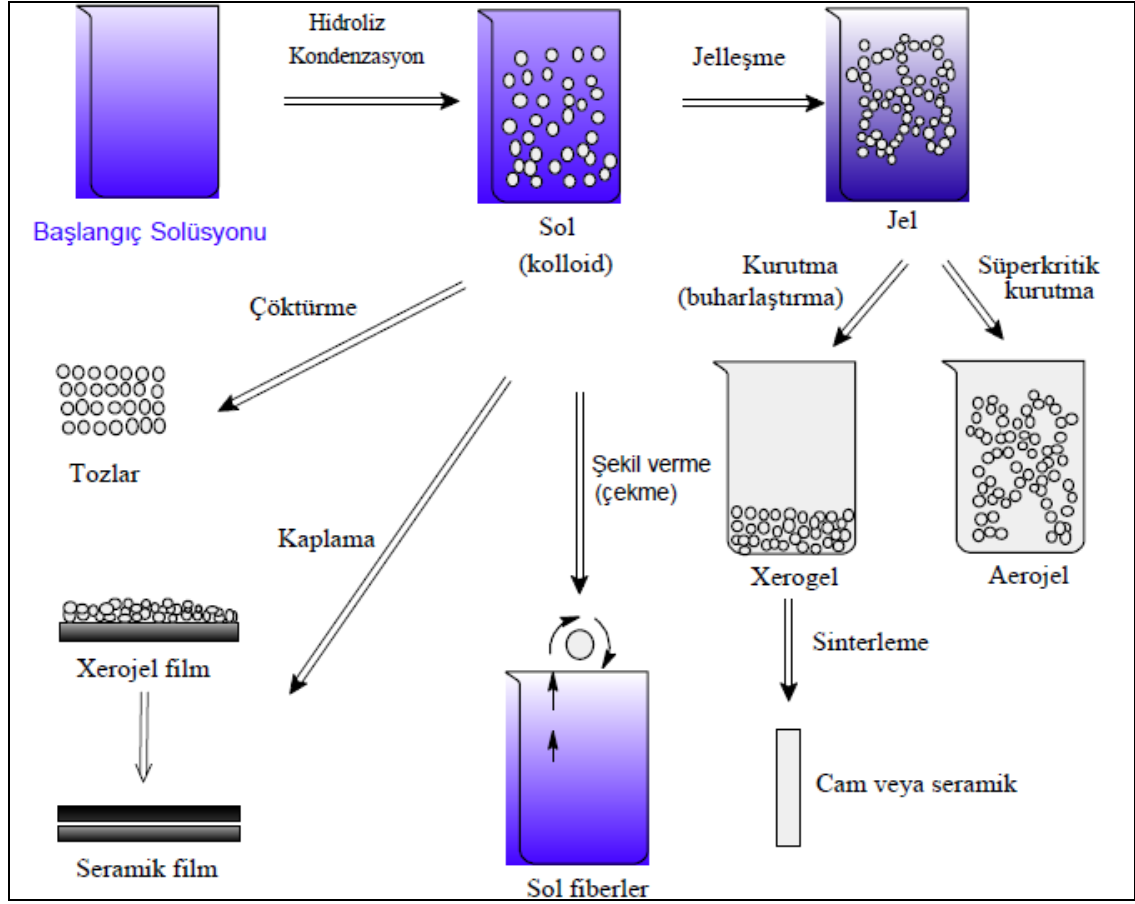
Sol-jel yöntemi, iki şekilde ele alınabilir. Birincisi, sıvı bir ortamda moleküllerin kademeli polikondenzasyon reaksiyonlarıyla bir oksit ağını oluşturmasıdır. İkincisi ise solün eldesi, jelleşmesi ve çözgenin uzaklaştırılması ile katı faz yapısının oluşturulmasıdır. Sol jel yöntemi, çöktürme ve kristalizasyon yerine jelleşme ile katı fazın elde edilmesini sağlayan bir yöntemdir. Bu yöntem, 'yumuşak kimya (soft chemistry)' olarak bilinir ve yarı kararlı amorf oksit malzemelerin sentezine yumuşak kimyasal bir yaklaşım olarak düşünülür (Schubert ve Hüsing 2012). Şekil 2.17 Sol'den yola çıkarak çeşitli malzemelerin eldesi için kullanılan yöntemleri göstermektedir. Tozlar, Sol'den çöktürme, sprej-kurutma yoluyla elde edilebilirken fiberler Sol'den

direkt olarak çekmeyle elde edilebilir. İnce filmler; daldırma, döndürerek kaplama, püskürtme gibi standart kaplama teknikleriyle hazırlanabilir.

Xerogel (zerojel), jelin gözenekler arasındaki sıvının buharlaştırılması ile elde edilen kuru jeldir. Islak jelle karşılaştırıldığında hacmi 5-10 kat daha azdır. Islak jel kurutulduğunda jelin ağ ve gözenek yapısı aynı kalıyorsa elde edilen kuru jel, arojel olarak adlandırılır. Yoğun seramikler veya camlar, arojel veya xerojellere yüksek sıcaklık uygulaması ile elde edilir (Schubert ve Hüsing 2012). Sol-jel yönteminin basamakları şu şekildedir:

- 1) Moleküllerin hidroliz ve kondenzasyonu ile solün oluşumu
- 2) Jelleşme (sol-jel geçişi)
- 3) Olgunlaştırma
- 4) Kurutma

Sol-jel yöntemi, aynı zamanda, oda sıcaklığında, klasik cam imalatı işleminin gerektirdiği yüksek sıcaklıklardan daha düşük, homojen, yüksek saflıkta inorganik oksit camları üretme kapasitesine de sahiptir. Sol-jel polimerizasyon ve işleme şartlarının değiştirilmesi, silikanın yığın özelliklerini kontrol etmek için yararlıdır. Sol-jel yöntemini kullanmanın bir avantajı hammaddelerinin yüksek saflıkta bulunmasıdır. İnorganik bileşiğin farklı organik polimerlere dâhil edilmesi yoluyla, sol-jel yöntemi ile elde edilen inorganik ağın çeşitli özelliklerinin modifikasyonu da mümkündür. Sol-jel yöntemi ile elde edilen ürünlerin gösterimi Şekil 2.17.'de verilmiştir.

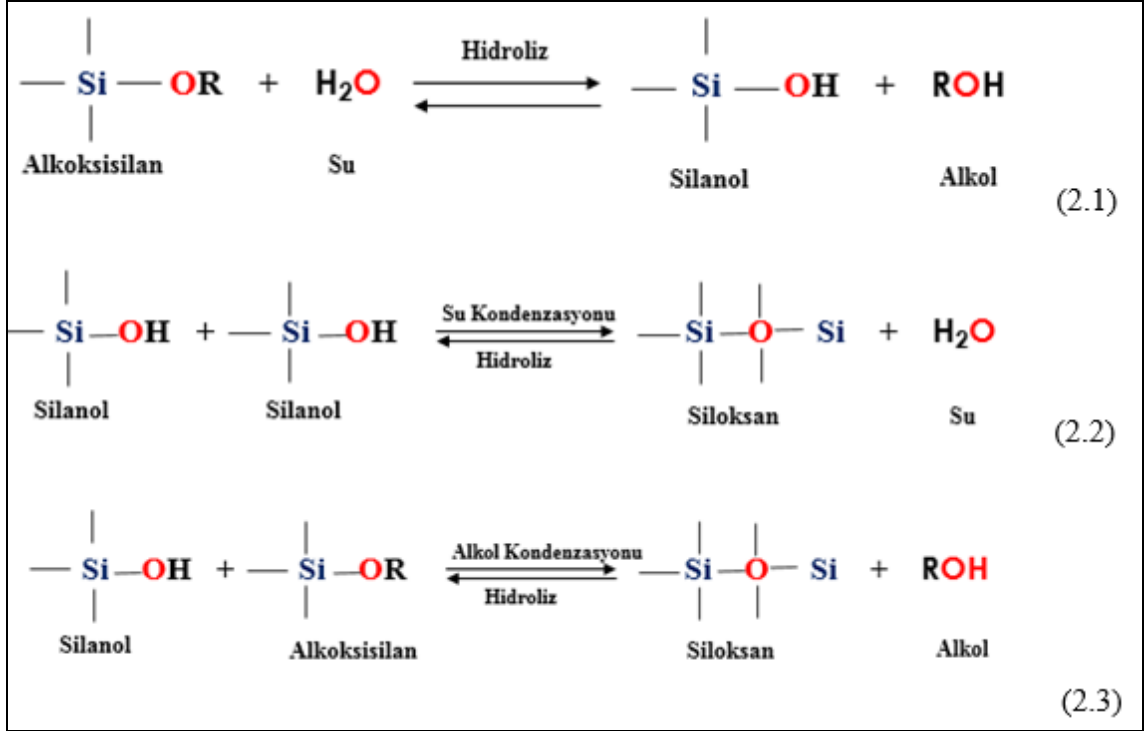


Şekil 2.18. Sol-jel yöntemi ile elde edilen ürünlerin şekilsel gösterimi (Gençer 2013)

2.6.1. Sol- jel yönteminde gerçekleşen reaksiyonlar

İnorganik sol ve jeller, genellikle bir sıvıda çözülmüş kimyasal reaktiflerden sentez ile doğrudan üretilirler. Sol- jel prosesinde kullanılan bileşenler ön başlatıcılar, çözücüler ve katalizörlerdir. İnorganik sol veya jelde bir metal (M) katyonu içeren reaktif kimyasal ön başlatıcı olarak adlandırılır. Çözünebilen metal tuzları ve alkoksitler ön başlatıcı olarak kullanılmaktadır. Metal tuzlarının genel formülü M_mX_n şeklindedir. Burada M metal, X bir anyonik grup, m ve n de stokiyometrik sabitlerdir. Metal tuzlarına örnek olarak $AlCl_3$ verilebilir. Metal alkoksitler $M(OR)_n$ genel formülü ile ifade edilirler. Metal alkoksitler içerdikleri yüksek elektronegatif OR^- grubu nedeniyle reaksiyonlara aktif olarak katılırlar. Bu bileşikler nem, ısı ya da ışık varlığında oldukça reaktiftirler. Metal tuzları ve metal alkoksitlerin çözelti kimyası birbirinden farklı olduğu için çözücü seçimi yaparken ön başlatıcının türüne dikkat edilmelidir. Çözücü olarak su veya bir organik çözücü kullanılabilir. Çözücü olarak genellikle metal tuzları için su, metal alkoksitler için alkoller kullanılır. Su moleküler yapıyı oluşturan ve kimyasal tepkimelere doğrudan dâhil olan bir bileşendir (Brinker ve Scherer 1990). Stokiyometrik olarak gerekli orandan daha az su verilerek reaksiyon yavaşlatılabilmesi suyun sol- jel prosesindeki önemini göstermektedir. Sol- jel prosesinde su miktarı, su/alkoksi oranı şeklinde değerlendirilmektedir. Katalizör olarak asit ve bazlar kullanılmaktadır (Asefa ve Tao 2012).

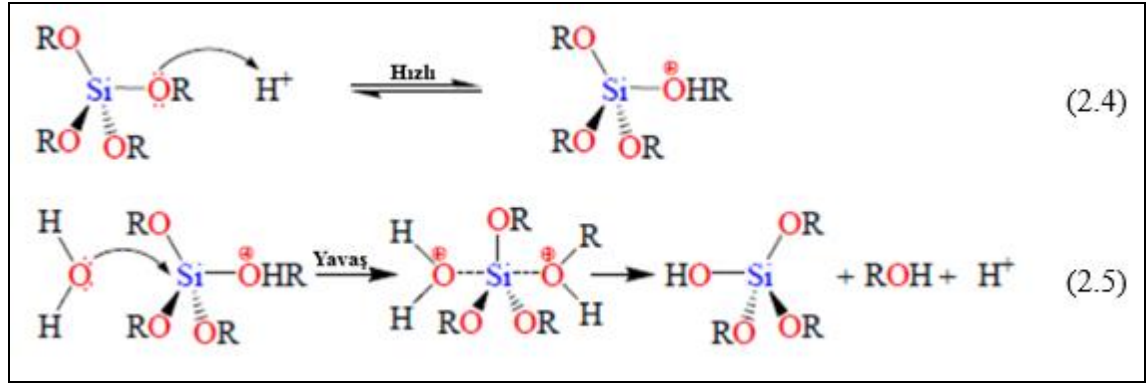
Sol-jel reaksiyonları kolloidal parçacıklar (sol) geliştirmek ve buna bağlı olarak solü bir ağa (jel) dönüştürmek için inorganik alkoksit monomerlerin hidroliz ve kondenzasyon tepkimelerini içerir. Çeşitli reaktif ligandlara bağlanan bir metal veya metalloid element, kolloidleri sentezlemek için kullanılan öncü maddeyi temsil eder. Metal alkoksitler, su varlığında hidroliz kolaylığı nedeniyle bu amaçla en çok kullanılan reaktiflerdir. Tetrametoksisilan (TMOS) ve tetraetoksisilan (TEOS) başta olmak üzere metal alkoksitler yaygın olarak kullanılırlar. Şekil 2.19'da TEOS'un ilgili hidroliz ve kondenzasyon reaksiyonlarını göstermektedir. Hidroliz basamağı, nötr, asidik veya bazik koşullar altında TEOS çözeltisine su ilavesiyle gerçekleşir.



Şekil 2.19. Sol-Jel Hidroliz ve Kondenzasyon Reaksiyonları (Allothman, 2012).

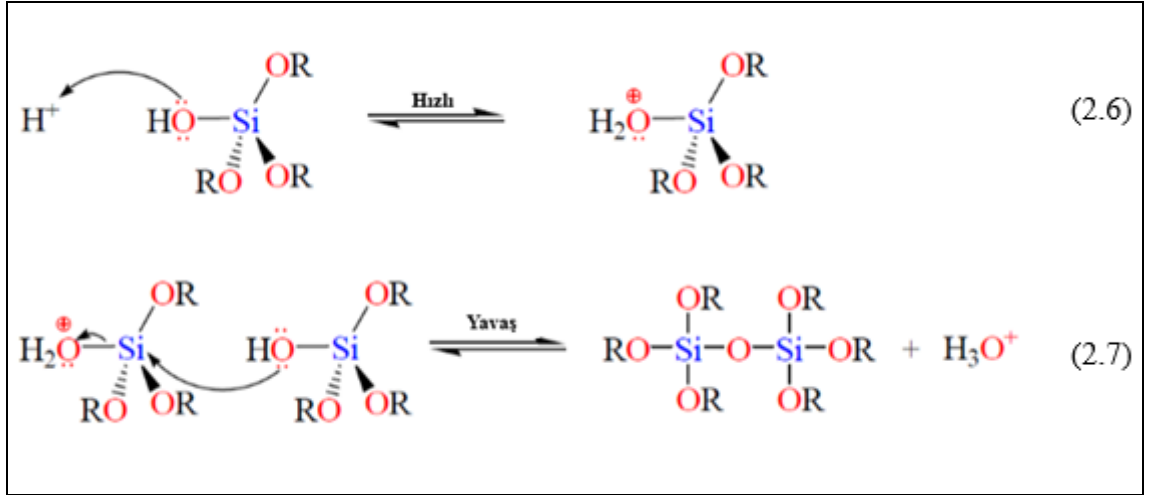
Hidroliz basamağı, Şekil 2.19'deki eşitlik 2.1 bir silanol grubunun (Si-OH) oluşumuna neden olur. Reaksiyon hızı pH, su-alkoksit oranı ve kullanılan çözücüye, hidroliz mekanizması ise katalizöre bağlıdır. Alkoksisilanlar suda çözünmediğinde, reaksiyon karışımında alkoksisilanın su ile karıştırılmasıyla hidroliz adımı kolaylaştırmak için bir organik çözücü gereklidir. İkinci adımda, bir alkol (ROH) ya da bir su molekülünün kaybedilmesiyle, silanol grubu güçlü bir siloksan bağı (Si-O-Si) oluşturmak için bir alkoksit ya da başka bir silanol grubu ile kondense olur (Şekil 2.19, eşitlik 2.2 ve 2.3'deki ileri reaksiyonlar). Si-O-Si köprülerinin sayısı arttıkça, siloksan partikülleri, çözeltide disperse olmuş silikat kümeler sol oluşturur. Silikat kümelerinin kondenzasyonu su ve alkol yan ürünlerini hapseden bir ağ oluşumuna (jel) yol açar. Bu hapsolmuş moleküllerin, vakum altında ısıyla muamele edilerek jel ağından çıkarılması, camlaşmış, yoğun ağ oluşturur. Hidroliz ve kondenzasyon tepkimeleri eşzamanlı olarak devam etmektedir öyle ki tetraalkoksisilanın Si(OH)₄'e tam hidrolizi kondenzasyon reaksiyonlarının başlangıcından önce gerçekleşmez.

Kullanılan katalizör, hidroliz ve kondenzasyon reaksiyonlarının hızlarını ve mekanizmalarını etkilemektedir. Bir asit katalizör kullanıldığında (Şekil 2.20), hidrolizin ilk adımı (eşitlik 2.4), protonun, alkoksitin bir oksijen atomuna elektrofilik saldırısıdır ve bu da oksijen üzerinde pozitif bir yük oluşturur. Bu elektrofilik saldırı aynı zamanda silisyum merkez ile saldırıya uğramış oksijen (Si-O) arasındaki bağın daha polarize olmasını sağlar ve alkol çıkışında bağın kırılmasını kolaylaştırır. Asit hidrolizindeki hız kontrol basamağı, su oksijeninin silisyum atomuna SN₂ nükleofilik saldırısıdır (Eşitlik 2.5, yavaş basamak). Bu nükleofilik saldırı, silisyum merkezinin hem -OH hem de -OR'ye kısmen bağlı olduğu bir penta-koordinat geçiş durumu oluşturur. Saldıran su molekülü, silisyum atomu ve daha sonra ayrılan alkol grubu silisyum merkezi ve diğer üç alkoksit grubunun bulunduğu düzleme simetrik olarak dik bir ekseninde bulunmaktadır. Asidik koşullar altında hidroliz reaksiyonunun, su konsantrasyonuna bağlı olarak, birinci dereceden olduğu bulunmuştur. Bu duruma göre, su-alkoksit oranının artması ile hidroliz oranı artmaktadır.



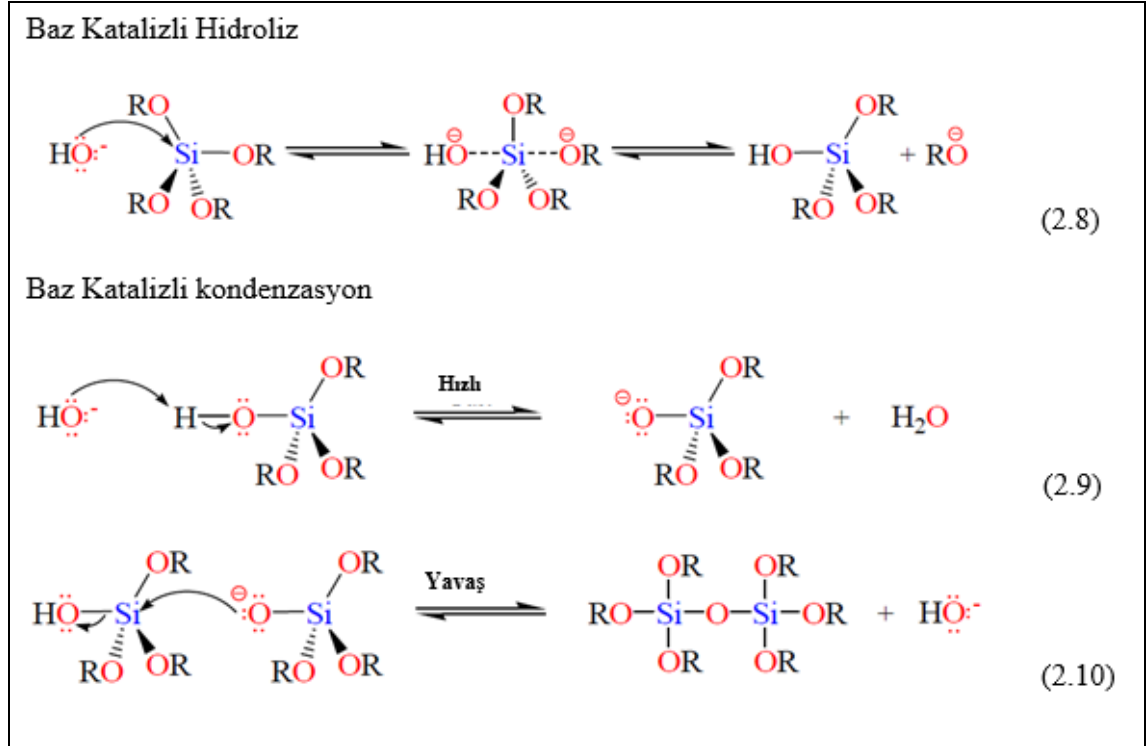
Şekil 2.20. Asit katalizli hidroliz mekanizması

Kondenzasyon hızı ve mekanizması reaksiyonun pH'sına bağlıdır. Örneğin, düşük pH'da kondenzasyon reaksiyonları (Şekil 2.19'deki eşitlik 2.2 ve 2.3) geri dönüşümsüz olarak gerçekleşir. Çünkü silisyumun çözünürlüğü ve çözünme hızı önemsizdir. Asidik koşullar altında kondenzasyon mekanizması Şekil 2.21'de gösterilmektedir. İlk adım hızlı adımdır ve proton, silanol grubunun oksijenine elektrofilik saldırı gerçekleştirir ve silanol grubunun oksijeni pozitif yüklü olur. İkinci adım, bir hidronyumun (katalizör) ayrılması ile protonlanmamış bir silanol grubu ve protonlanmış silanol grupları arasındaki bir siloksan köprü oluşumudur (Alothman 2012).



Şekil 2.21. Asit katalizli kondenzasyon mekanizması

Silika oluşumu için bir baz katalizör kullanıldığında, SN_2 hidroliz basamağında, hidroksit iyonu, tetraalkoksisilanın silikon atom merkezine saldıran bir nükleofil olarak işlev görür. Bu basamakta bir silanol ve bir alkoksit iyonu oluşur (Şekil 2.22). Kondenzasyon işleminde ilk adımda silanol grubunun protonu hidroksit iyonu ile birleşerek ayrılır ve bir siloksit iyonu ve su çıkışı gerçekleşir (Eşitlik 2.9). Siloksit oksijeninin bir başka silikon merkezine SN_2 mekanizmasıyla saldırması sonucunda siloksan bağı oluşur. Bu basamakta baz hidroksit iyonu (katalizör) yeniden üretir ve kondenzasyon tepkimelerinin hız belirleme basamağıdır (Eşitlik 2.10).



Şekil 2.22. Baz katalizli hidroliz ve kondenzasyon reaksiyonları

2.7. Mezogözeneli Silika Nanopartiküllerin Yüzey Modifikasyonu

Nanomalzemelerin yüzey modifikasyonu bu malzemelerin hem fiziksel ve kimyasal özelliklerinin değiştirilmesini hem de böylece birçok farklı alanda kullanılmasını sağlar. Mezogözenekli silikaların modifikasyonu genellikle organosilanlar kullanılarak, malzeme yüzeyine organik fonksiyonel grupların bağlanması ile sağlanır. İşlem, mezogözenekli silikanın dış, iç veya her iki yüzeyinde işlevsel gruplar oluşturur. Mezogözenekli malzemelere organik grupların girilmesi, hidrofilitiklik, hidrofobiklik, asidite, bazlık gibi yüzey özelliklerinin ayarlanmasına, yüzey reaktivliğinde değişikliğe, yüzeyin kimyasal saldırıdan korunmasına, su ataklarını önlemek için sililasyon ile yüzeyin hidrofobikleştirilmesine olanak sağlar (Allothman 2012). Yüzey fonksiyonlu hale getirilmiş mezogözenekli malzemeler, kataliz, adsorpsiyon, kromatografi, nanoteknoloji, metal iyonu ekstraksiyonu, ilaç salım sistemleri, sensörler, seçici adsorpanlar gibi pek çok alanda kullanılmaktadır. Örneğin bu malzemelerin organik modifikasyonu adsorpsiyon kapasitelerini artırır ve konuk (ilaç) moleküllerin salınım profillerini geliştirir. Nanomalzeme yüzeyindeki fonksiyonel gruplar bir organometalik komplekse veya bir katalitik gruba bağlanabilen ligandlar olarak davranabilirler ve böylece nanomalzeme-destekli heterojen katalizörler elde edilir (Uysal Ve Oksal 2015).

Mezogözenekli silika malzemelerinin organik modifikasyonu genel olarak üç temel sentetik strateji ile gerçekleşir:

- (i) Aşamalı (sentez sonrası aşılama) ,
- (ii) Doğrudan sentez (co-kondenzasyon)
- (iii) Köprülü organosilanlar ile kendiliğinden düzenlenme(Asefa ve Tao 2012).

2.7.1. Doğrudan sentez

Doğrudan sentez yöntemi, sol-jel yöntemi ile tetraalkoksisilan (siloksan) ve Si-C bağı olan organoalkoksisilan öncülerinin (modifikasyon öncüsü) co-kondenzasyonuna dayanmaktadır. Yani mezogözenekli malzeme sentezlenirken, sentez ortamına uygun miktarda modifikasyon öncüsü eklenir ve mezoyapı oluşurken aynı zamanda modifikasyon da gerçekleşir. Siloksan öncüleri mezogözenekli malzemelerin ana iskeleti işlevi görürken, organoalkoksisilan öncüleri malzeme yüzeyinde fonksiyonel grup olarak görev alır.

2.7.2. Sentez sonrası aşılama yöntemi

Aşılama yöntemi reaktif organosilan türlerinin, mezogözenekli malzeme yüzeyindeki silanol gruplarıyla kovalent olarak bağlanması "iki adımlı" yaklaşım olarak da bilinir. Bu yöntem iki basamaktan oluşur. Birincisi öncelikle mezogözenekli malzeme sentezlenir. Birinci adımda sentezlenen mezogözenekli malzemeler su veya nem içermemeli, kuru olmalıdır. İkinci adımda mezogözenekli malzeme organosilan veya aktif organik molekül ile kovalent kondenzasyon yoluyla reaksiyona girmek üzere inert organik çözücülere daldırılır ve istenilen fonksiyonel grup ile modifikasyonu gerçekleştirilir. Organik olarak modifiye edilen mezogözenekli silikalar son olarak yıkama, filtreleme ve kurutma ile elde edilir (Zhao vd. 2013). Mezogözenekli malzemelerin silanol (Si-OH) gruplarına sahip olması organik grupların yüzeye tutunmasını sağlar. Aşılama yönteminin bazı avantajlar ve dezavantajları vardır;

2.7.2.1. Aşılama yönteminin avantajları

Aşılama yönteminde işlem kolaydır. Mezogözenekli malzemelerin kurutulması için gereken vakum etüvü hemen her laboratuvarında bulunabilen bir cihazdır. Alternatif olarak, kalsinasyondan sonra mezogözenekli silikaların desikatörde muhafaza edilmesi örnekleri kuru tutar. İkinci aşamada kullanılan çözücü benzen, toluen, ksilen, sikloheksan, hekzan gibi geleneksel organik bir çözücüdür. THF, dikrometan, kloroform gibi polar çözücüler organosilanla reaksiyona girmezlerse kullanılabilir. Aşılama sıcaklığı oda sıcaklığında veya çözücü reflaks sıcaklığında aşılama öncüsüne bağlı olarak yapılabilir.

Uygun öncünün seçilmesi aşılama reaksiyonunu basitleştirir. Aşılama öncüsü seçimi silan bağlama ajanları, fosforlu esterler, alkil halojenürler veya metal halojenürler gibi silanol gruplarıyla reaksiyona girebilen aktif grup ihtiva edecek şekilde çeşitlendirilebilir.

Mezogözenekli malzemenin yapısı ve dizilişi aşılama ve kurutma işlemlerinden sonra bile korunabilir. Gözenek boyutu ve yapısının kontrolü, nispeten basittir çünkü tepkime, önceden hazırlanmış mezogözenekli silika yüzeyinde gerçekleşmektedir. Bu nedenle gözenek boyutu ve yapısının kesin olarak bilindiği ve yalnızca yapılan modifikasyonun etkisinin araştırıldığı çalışmalar için uygun bir yöntemdir. Modifiye edilen malzemelerin gözenek boyutu ve mezoyapı, ana mezogözenekli silikaların gözenek boyutunu ve yapısını ayarlayarak ayarlanabilir. Ek olarak, aşılama organik grupların miktarı, yüzeydeki serbest silanol gruplarının miktarının kontrol edilmesiyle gerçekleştirilebilir.

2.7.2.2. Aşılama yönteminin dezavantajları

Kimyasal aşılama yaklaşımının önemli bir dezavantajı silanollerin su ya da kendileri ile kolayca hidrojen bağı oluşturabilmeleridir. Bu durum fonksiyonel grupların yüzeye bağlanmasını zorlaştırır ve modifikasyon etkinliğini azaltır. İkinci olarak, aşılama reaksiyonu geri dönüşümlü değildir ve bağlanmış organik türlerin yüklenmesini kontrol etmek zordur.

Organik fonksiyonel grupların mezoyapıda düzensiz dağılımı aşılama metodunun bir diğer kısıtlamasıdır. Modifikasyon iç yüzeyden ziyade dış yüzeyde veya gözenek kanallarının ağız kısmında meydana gelebilir ve bu da gözeneklerin bloke olmasına sebep olabilir.

Modifikasyon sırasında gözenekler organik fonksiyonel gruplar tarafından işgal edildiği için modifiye MSN'lerin gözenek boyutları ve gözenek hacimleri yalın MSN'lere göre daha küçüktür. Bu da aktif bölgelere erişilebilirliği ve gözeneklerdeki difüzyon oranını düşürebilir.

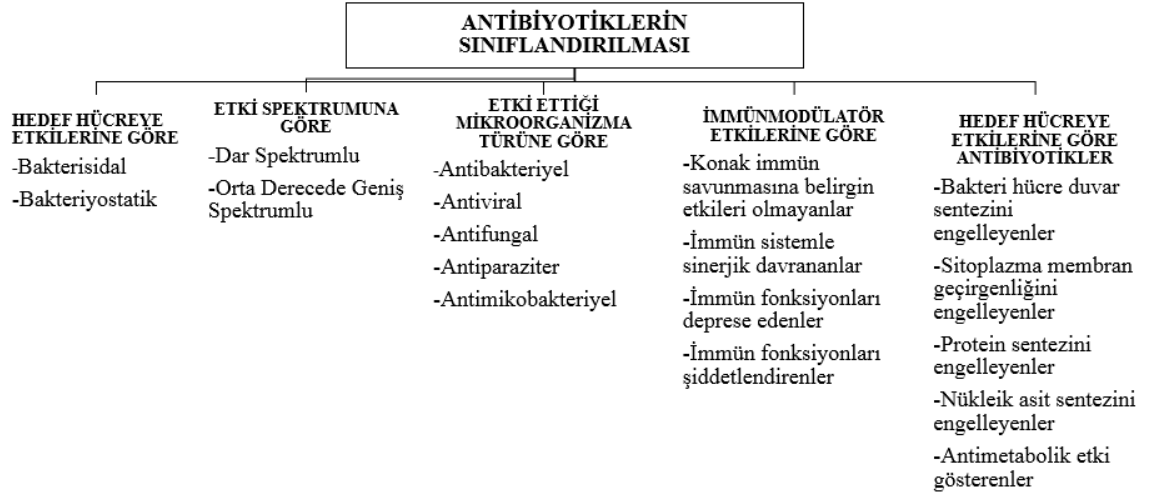
2.8. Antibiyotikler

Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde ve önlenmesinde kullanılan antimikrobiyal ilaçlardır. Antik çağlardan bu yana bazı mantarlar ve bitkilerin antibiyotik olarak kullanıldığı bilinmektedir ancak "modern antibiyotik çağı" Paul Ehrlich ve Alexander Fleming'in çalışmalarıyla başlamıştır.

Ehrlich'in seçici olarak yalnızca hastalık yaratan mikropları hedef alan "sihirli kurşun" fikri, bir anilin ve diğer sentetik boyalara dayanıyordu. Ehrlich, organizmada barındırılan parazit üzerinde tam etkide bulunacak kimyasal bileşiklerin sentezlenebileceğini savunmuştur. Bu düşünce ile Ehrlich 1904 yılında, o sırada endemik ve neredeyse tedavi edilemeyen bir hastalık olan syphilis (frengi)'ye karşı bir ilaç bulmak için geniş çaplı ve sistematik bir tarama programına başlamıştır. Cinsel yolla bulaşan bu hastalığa neden olan *Spiroket Treponema pallidum* genellikle inorganik cıva tuzlarıyla işleminden geçirilmişti, ancak tedavinin ciddi yan etkileri vardı. Kimyager Alfred Bertheim ve bakteriyolog Sahachiro Hata birlikte son derece toksik bir ilaç olan Atoxyl'in yüzlerce organoarsenik türevini sentezlediler ve bunların etkinliklerini frengili tavşanlarda denediler. 1909'da test edilen atıyüzüncü seride altıncı bileşiğin frengi ile enfekte olan tavşanları ve sınırlı sayıdaki insanı iyileştirdiğini tespit ettiler ve bu bileşiği bileşik 606 (Salvarsan) olarak isimlendirdiler (Ehrlich ve Hata 1910).

İskoç biyolog Sir Alexander Fleming 1928 yılında influenza virüsü üzerinde deneyler yaparken tesadüfen yaygın bir mantar olan *Penicillium notatum*'un bir stafilokok (üzüm şekilli gram-pozitif bakteriler) kültür plakasındaki bakterileri yok ettiğini gözlemlemiştir. Araştırmaları sonucunda bu küfün bakterisiz bir bölge geliştirdiğini ve stafilokok bakterilerin büyümesini engellediğini keşfetmiş ve bu maddeye penisilin adı vermiştir. *Penicillium notatum*'dan penisilin keşfi, frengi, kangren ve tüberküloz gibi bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmıştır.

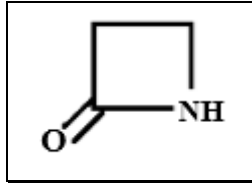
Antibiyotikler sınıflandırılması beş temel başlık altında toplanabilir (Akkan 1997). Antibiyotiklerin sınıflandırılması Şekil 2.23’de şematik olarak verilmiştir.



Şekil 2.23. Antibiyotiklerin sınıflandırılması

2.8.1. Beta-Lactam antibiyotikler

Beta-laktam antibiyotikler; antibakteriyel etki alanları, kimyasal yapıları ve farmakokinetik özellikleri farklı birçok antibiyotiğin bulunduğu geniş bir gruptur. Beta-laktam antibiyotikler, antibiyotik etkiden sorumlu çekirdek kısmında beta-laktam halkası içerirler ve hücre duvar sentezini engelleyerek bakterisid etki gösterirler. Bir beta-laktam (β -laktam) halkası, dört üyeli bir laktamdır (siklik amid). Azot atomunu karbonile göre β -karbon atomuna bağlandığı için böyle adlandırılır. En basit β -laktam 2-azetidiondur. 2-azetidion yapısı Şekil 2.24.’de verilmiştir.



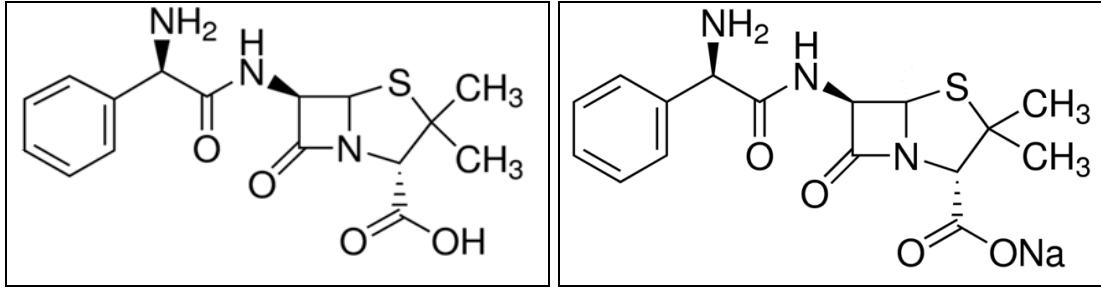
Şekil 2.24. En basit β -laktam halkası (2-azetidion)

Bu grup içinde yer alan antibiyotikler; penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler ve betalaktam/betalaktamaz inhibitörü kombinasyonlarıdır. Tüm beta-laktam antibiyotikler; bakterilerde hücre duvarı sentezinden sorumlu penisilin bağlayan proteinlerin (PBP) transpeptidaz aktivitesini bloke ederek peptidoglikan sentezini engellemek suretiyle etki ederler. Sonuçta hücre duvarı sentezi yapılamayan bakteri hücre tahribine uğrar ve ölür.

2.8.2. Ampisilin

Ampisilin (şekil 2.25.a), genelde gram pozitif bakteriler gibi duyarlı organizmaların sebep olduğu bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan amino

penisilin türü beta-laktam antibiyotiktir. Gram-pozitif ve gram-negatif aerobik ve anaerobik bakterilere karşı *in vitro* aktiviteye sahiptir. Ampisilin bakterisidal aktivitesi, penisilin bağlama proteinlerine (PBP'ler) bağlanarak hücre duvarı sentezinin inhibisyonundan kaynaklanır. Ampisilin, penisilinazlar, sefalosporinazlar ve geniş spektrumlu beta-laktamazlar da dâhil olmak üzere çeşitli beta-laktamazlar ile hidrolize karşı karardır. IUPAC adı (2S,5R,6R)-6-([(2R)-2-amino-2-fenilasetil]amino) -3,3-dimetil-7-okso-4-thia-1 azabisiklo [3.2.0]heptan-2- karboksilik asittir.



(a)

(b)

Şekil 2.25. (a) Ampisilin (b) Ampisilin sodyum tuzunun kimyasal yapısı

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan kimyasal malzemeler

Silisyumdioksit (SiO_2 , LUDOX® AS-40, Sigma –Aldrich) ve tetraetilortosilikat ($\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$, Sigma –Aldrich) sırasıyla MCM-41 ve SBA-15 sentezinde silika öncüsü bileşikler olarak kullanılmıştır.

%20'lik tetraetilamonyum hidroksit çözeltisi (TEAOH, $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}(\text{OH})$, Sigma –Aldrich) ve hidroklorik asit çözeltisi (HCl, Merck) sırasıyla MCM-41 ve SBA-15 sentezinde katalizör olarak kullanılmıştır. %25'lik setil trimetilamonyum klorür çözeltisi (CTMACl, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{N}(\text{Cl})(\text{CH}_3)_3$, Sigma –Aldrich) ve Poli(etilen glikol)-blok-poli(propilen glikol) (Pluronic 123, Sigma –Aldrich) sırasıyla MCM-41 ve SBA-15 sentezinde mezoyapının hegzagonal düzenlenmesini sağlayan bileşikler olarak kullanılmıştır.

3-Aminopropiltrioksisisilan (APTES, $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$, (Sigma–Aldrich), 3-Aminopropiltrimetoksisisilan APTMS, $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$, (Sigma–Aldrich) ve triizopropilborat ($\text{B}(\text{O}^i\text{Pr})_3$), (Sigma–Aldrich) sentezlenen mezogözenekli silika nanopartiküllerin yüzey modifikasyonlarında fonksiyonel grup olarak kullanılmıştır.

Ampisilin sodyum tuzu, ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}$, Sigma-Aldrich) sentezlenen yalın ve modifiye mezogözenekli silika nanopartiküllerin ilaç yükleme ve salım özelliklerinin incelenmesinde model ilaç olarak kullanılmıştır. Fosfat tamponlu tuz çözeltisi (Dulbecco's Phosphate Buffered Salt Solution, DPBS) (Sigma-Aldrich) ilaç salımı çalışmalarında salım ortamı (simüle vücut sıvısı) olarak kullanılmıştır.

Mezogözenekli materyaller (MCM-41 ve SBA-15), basınç ve sıcaklık kontrollü, dönen bir tür otoklav içeren özel bir reaktörde (Berghof BR100/200 pressure reactor) sentezlenmiştir.

3.2. Metot

3.2.1. Yalın mezogözenekli MCM-41 nanopartiküllerin hazırlanması

% 20'lik (w/v) 26,4 mmol tetraetil amonyum hidroksit (TEAOH) çözeltisi, %25'lik (w/v) 12,6 mmol setil tri-metil amonyum klorür (CTMACl) çözeltisi ve 20 mL su ardı ardına 128,3 mmol LUDOX AS-40 (Dupont) üzerine kuvvetle karıştırılarak eklenmiştir. Karışım 15 dakika 1000 rpm'de karıştırıldıktan sonra, karıştırma aynı hızında devam ederken üzerine ilave olarak 25,3 mmol CTMACl ve 20 mL H_2O eklenmiştir. Sonuçta oluşan karışım 1 saat süre ile 1000 rpm'de karıştırılmaya devam edilmiştir. Karışım, nanopartikül sentezi için kullanılan, sıcaklık ve basınç kontrollü özel bir reaktöre (BERGHOF BR-200 pressure reactor) transfer edilerek, 110°C de 48 saat karıştırılmıştır. Elde edilen sonuç karışım süzülüp, deiyonize su ile nötr pH'a kadar yıkanmıştır ve oda sıcaklığında 24 saat kurutulmuştur. Materyal yayvan, büyük çaplı bir kroze üzerine homojen olarak yerleştirilmiştir ve gözenekler içerisindeki sürfaktanın (CTMACl) uzaklaştırılması için, 550°C de 6 saat ($1^\circ\text{C}/\text{dak}$) kalsine edilmiştir (Uysal ve Oksal, 2012).

3.2.2. Yalın mezogözenekli SBA-15 nanopartiküllerin hazırlanması

SBA-15 Zhao ve ark (1998) tarafından tarif edilen yöntemle hazırlanmıştır (Zhao vd. 1998). 100 mL'lik bir schlenk balonuna 75 mL, 1,6 M HCl çözeltisi konulmuştur, üzerine 2,0 g Pluronik-123 (P123) eklenmiştir. Karışım tüm P123 çözününceye kadar 40°C'de 3 saat karıştırılmıştır. Ardından çözeltiye 4.25 g TEOS eklenerek karışım 24 saat sürekli karıştırılmıştır. Oluşan karışım daha sonra, teflon hazneli reaktöre yerleştirilmiştir ve 100 °C'de 24 saat karıştırılmıştır. Oluşan ürün deiyonize saf su ile yıkanmış, süzölmüş ve 100°C'de kurutulmuştur, ardından 550°C'de 12 saat kalsine edilmiştir. Yalın MSN'lerden SBA-15 tek seferde elde edilen hacminin küçük olmasından dolayı ve yöntemin doğrulanması için 6 tekrarlı, MCM-41 ise 2 tekrarlı sentezlenmiştir ve elde edilen ürünler SBA-15-Tn ve MCM-41-Tn (n; tekrar sayısı) olarak adlandırılmıştır.

3.2.3. Yalın silika materyallerin APTES ve APTMS ile modifikasyonu

Yalın MSNlerin gözenek duvarlarında sadece silanol grupları vardır ve bu silanol grupları, ilaçlarla zayıf moleküller arası hidrojen bağları oluştururlar. Bu nedenle, ilaçları tutabilmek için yeterince güçlü değildirler ve bunların sürekli bir şekilde salınmasına izin verirler (Song vd. 2005). Uygun taşıyıcı-ilaç etkileşimlerinin sağlanması, sentezlenen mezogözenekli silika nanopartiküllerin (MCM-41 ve SBA-15) ampisilin yükleme kapasitelerinin artırılması ve etkin düzeyde ilaç salımının belirli bir süre boyunca sürdürülmesi için yüzey modifikasyonu yapılmıştır. Bu amaçla 3-aminopropiltrioksosilan (APTES) ve 3-aminopropiltrimetoksosilan (APTMS) kullanılmıştır. APTES ve APTMS'in yüzeye bağlanması ile oluşan Si-C bağının hidrolize edilemeyen karakteri, salım ortamında kullanıldıklarında organik grupların MSNlerden ayrılmasını engeller (Walcarious vd.2003). Ampisilin karboksil grupları ile modifiye MSN yüzeylerindeki amino grupları arasındaki iyonik etkileşimden dolayı amin modifiye MSNler ampisilin için daha iyi taşıyıcı özellik gösterirler, erken ilaç salımını önler ve salım oranının yavaşlatılmasını sağlarlar. Ayrıca yüzey modifikasyonu ile gözenek kanalları daha kıvrımlı olacaktır ve bu da salımın yavaşlatılmasında etkilidir (Doadrio vd. 2015). Modifikasyon için kullanılan APTES ve APTMS bileşiklerinin her ikisi de bir birincil amin ile sona eren kısa bir organik 3-amino propil grubu içerir. Bu bileşiklerdeki tek fark, bir trietoksi grubu veya bir trimetoksi grubu içeren silan reaktif kısmıdır. Bu nedenle reaktifler MSN yüzeylerindeki -OH gruplarına karşı reaktivitede farklılıklar gösterirler. Trimetoksi bileşikler daha reaktiftir ve -OH gruplarına daha kolay bağlanmalıdır (Hermanson 2008; Brusciotti vd. 2013). Bu nedenle APTES ve APTMS modifikasyonu yapılarak sonuçlar karşılaştırılmak istenmiştir.

Modifikasyon için 0,1 g MSN bir schlenk balonuna alınarak üzerine 10 ml toluen eklenmiştir ve azot gazı akışı altında 80°C'ye kadar ısıtılmıştır ve tamamen disperse olana kadar karıştırılmıştır. 8 mmol modifikasyon bileşiği (APTES ve APTMS) inert atmosfer altında (azot gazı ile doldurulmuş bir glove bag içinde) enjektör yardımı ile alınmıştır. Ardından hava ile temasına müsaade edilmeden azot akışı altındaki modifikasyonun yapılacağı reaksiyon balonunun septumlu boynundan enjektör ile damla damla eklenmiştir ve 80°C'de 6 saat karıştırılmıştır. Bu sürenin sonunda reaksiyon ürünü birkaç kez toluen ile yıkanmıştır. Amino-modifiye silika nanomateryaller oda sıcaklığında tozsuz ortamda kurutulmuştur.

MCM-41 ve SBA-15'in APTES ve APTMS ile modifikasyonu aynı yöntemle yapılmıştır. Modifiye MSN'ler APTES-MCM-41, APTMS-MCM-41, APTES-SBA-15 ve APTMS-SBA-15 olarak adlandırılmıştır.

3.2.4. Yalın silika materyallerin B(OⁱPr)₃ ile modifikasyonu

Kalsinasyondan sonra MCM-41 veya SBA-15 materyali beklenmeksizin kullanıldığı için tekrar kurutma işlemi yapılmamıştır. B(OⁱPr)₃ aşılınmış MCM-41 Uysal ve Oksal (2012)'in tarif ettiği yöntemle göre hazırlanmıştır (Uysal ve Oksal, 2012). 2,0 g MCM-41 üzerine, 10 mL hekzan ve 3 mL izopropanol çözgeninde %5'lik (w/v) bor (III) izopropoksit (0,514 mmol) çözeltisinin eklenmesi ve oda sıcaklığında 4 saat karıştırılması ile hazırlanmıştır. Oluşan katıdan çözgenin uzaklaştırılması amacıyla azot gazı akışı ile kurutulmuştur. Daha sonra 3 kez 10 mL'lik hekzan ile yıkanmıştır ve azot gazı akışı altında kurutulmuştur. Bor alkoksitleri içeren materyaller sırasıyla "MCM-41-B(OⁱPr)₃" ve "SBA-15-B(OⁱPr)₃" olarak adlandırılmıştır.

3.2.5. Yalın ve modifiye MCM-41 ve SBA-15'e ampisilin yüklenmesi

33 mL (3,0 mg/mL) ampisilin sulu çözeltisine 0,1 g kurutulmuş MSN eklenerek kapalı bir kaptaki karıştırılmıştır. Uygun ilaç yükleme süresinin belirlenmesi için her bir MSN ile üçer adet olmak üzere bu karışımdan hazırlanmıştır ve 8, 16, 24 saatlik sürelerle karıştırılmıştır. Belirtilen süreler sonunda, oda sıcaklığında 15000 rpm de 5 dk santrifüj edilerek üstte kalan sıvıdan 3 ml numune alınmıştır ve bu sıvıdaki ampisilin içeriği LC-MS/MS yöntemi ile belirlenmiştir. Başlangıç ampisilin derişimi ile belirtilen süreler sonundaki ampisilin derişimi arasındaki farktan yüklenen ampisilin miktarı hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Bulgular ve Tartışma bölümünde verilmiştir.

Oda sıcaklığında sırasıyla 8, 16 ve 24 saat ampisilin yüklenen MSN'ler süzölmüştür, saf su ile yıkanmıştır ve 24 saat 40°C'da kurutulmuştur.

3.2.6. Yalın ve modifiye MCM-41 ve SBA-15'den ampisilin salımı

İlaç yüklenmiş silika materyaller (MSN) den ampisilin salım profilleri 37°C'da simüle vücut sıvısında (SVS) (pH:7.4'de) incelenmiştir. Bu amaçla 16 saat yükleme yapılmış MSN'den 0,1 g alınarak 33 mL SVS'na ilave edilmiştir ve sabit hızda sürekli karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında salım ortamından, 1mL örnekler alınarak salınan ampisilin miktarları LC-MS/MS ile belirlenmiştir. Örnkeler saf su ile 200 kat seyreltilerek analiz edilmiştir. Optimizasyon 1 ppm ampisilin çözeltisi (suda) hazırlanarak yapılmıştır.

Tüm örnekler, C18 GL science (50*2.1 mm, 3µm) kolonu kullanılarak Shimadzu marka LCMS8050 Triple Quadrupole LC-MS/MS ile analiz edilmiştir. Enjeksiyon hacmi 5µL, toplam analiz süresi 5,5 dakikadır. Mobil faz 5mM sulu amonyum format çözeltisi (A) ve 5mM metanolde amonyum format çözeltisi (B)'den oluşmaktadır. Mobil faz gradyan programı; 0. dk %5 B, 0-3 dk %95 B, 3-4 dk %95 B, 4,01-5,5 dk %5 B şeklindedir. Analizde LC-MS/MS cihazı elektrosprey arayüz (ESI) pozitif iyon modunda çalıştırılmış, ölçümler çoklu reaksiyon izleme (MRM) ile yapılmıştır ve ampisilin için ana iyon olan 350 m/z'den parçalanmış iyon olarak 106,10

m/z ve 190,00 m/z fraksiyonları takip edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Bulgular ve Tartışma bölümünde verilmiştir.

3.2.7. Küçük açılı X-ışını saçılımı (SAXS)

Sentezlenen MSN'lerin yapılarının tayini, düzenli yapılarının türünün belirlenmesi amacıyla SAXS analizi yapılmıştır. SAXS analizi Hacettepe Üniversitesi SWAXS (SAXS/WAXS) Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Küçük açı X ışını saçılma deneyleri Kratky geometrisine sahip Hecus Sistemi (Hecus X-ray systems, Graz, Austria) kullanılarak yapılmıştır. Örnekler üzerine düşen ışın çizgi halindedir. X-ışını tüpü olarak bakır $K\alpha$ tüpü kullanılmıştır ve kullanılan tüpün dalga boyu $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$ 'dur. Örnek üzerine düşen ışının enerjisi 2 kW (50 kV ve 40 mA)'dır. Ölçümlerde 1024 kanaldan oluşan gaz alaşımli çizgi detektör kullanılmıştır. Detektör kanalları arası mesafe 54 μm , örnekler ile detektör arası mesafe 28,1 cm'dir. 0.004-0.55 \AA (saçılma vektörü, q) aralığındaki saçılma desenleri analiz sonuçları olarak kullanılmıştır. Ölçümlerin tümü oda sıcaklığında (24°C) alınmıştır.

3.2.8. Yüksek çözünürlüklü geçirimli elektron mikroskobu (HRTEM)

Yalın ve modifiye MSN'lerin gözenekli yapılarının gözlenmesi için yüksek çözünürlüklü geçirimli elektron mikroskobu (HRTEM) ile görüntüleri alınmıştır. HRTEM ile görüntüleme TÜBİTAK-MAM Elektron Mikroskop Laboratuvarı tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.2.9. N₂ adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi (BET izotermi)

Yalın ve modifiye MSN'lerin gözenek çapı, gözenek hacmi ve yüzey alanının belirlenmesi için N₂ adsorpsiyon-desorpsiyon çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar Akdeniz Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Bölümünde Micromeritics MicroActive for TriStar II Plus 2.02 cihazı ile yapılmıştır. Bu cihaz ile Brunauer, Emmet ve Teller (BET) metoduyla 77 K'deki sıvı azot ortamında, azot (N₂) gazı adsorpsiyonu tekniğine dayalı olarak yüzey alanı ve gözeneklilik ölçümü yapılmıştır. Analiz sonuçlarında tek ve çok noktalı BET yüzey alanı, toplam gözenek hacmi ve adsorpsiyon-desorpsiyon eğrileri verilmektedir.

3.2.10. Elementel analiz

Aminoalkoksi silanlar ile modifiye edilen MSN'lerin modifiye olup olmadığının belirlenmesi için içeriğinde bulunan C, H ve N miktarları elementel analiz ile belirlenmiştir. Cihazın çalışma prensibi üç ayrı adımda tanımlanabilir. İlk aşamada numune kalay (Sn) bir kapsüle konulur ve daha sonra yakılarak yükseltgenir. Sonuçta oluşan gaz karışımı, taşıyıcı inert bir gaz ile (He) bir kromatografi kolonuna gönderilir. Burada oksijen gazı ile yakılarak oluşan ve ayrılan karışım gazları bir termokondüktif dedektöre (TCD) yönlendirilerek ayrılan her bir gazın miktarı ile orantılı bir elektrik sinyali elde edilir. Bu elektrik sinyali daha sonra spektrumda elde edilen eğri alanlarıyla orantılı olarak örneğin elementel bileşim yüzdesini verir (İstanbul Üniversitesi TTO 2018). Yakma işleminde fırın sıcaklığı 1020 °C ve inert gaz akış hızı 100 ml/dak'dır. Bir SS 6x5 mm-2m-HayeSep Q 60/80 GC kolonu ayırma işlemi için kullanılmıştır ve sinyaller bir TCD L-3 dedektör kullanılarak ölçülmüştür. Elementel

analiz Giresun Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi (GRÜMLAB) tarafından yapılmıştır.

3.2.11. ²⁹Si-nükleer manyetik rezonans (²⁹Si-NMR) spektroskopisi

Yalın ve modifiye edilen MSN'ler, Si varlığını ve konumunu tayin etmek ve modifikasyonunun gerçekleşip gerçekleşmediğini belirlemek için ²⁹Si-NMR Spektroskopisi tekniği ile analiz edilmiştir. ²⁹Si-NMR Spektroskopisi analizleri ODTÜ MERLAB'ta yaptırılmıştır.

3.2.12. İndüktif eşleşmiş plazma kütle spektroskopisi (ICP-MS) ile bor analizi

Bor alkoksit (B(OⁱPr)₃) ile modifiye edilen MSN'lerin bor içeriğinin belirlenmesi için MSN'ler H₂O içerisinde hidroliz edildikten sonra, HCl ve HF içeren bir çözeltide parçalanmıştır, sıvı kısım santrifüj edilerek sıvı faz ve katı faz ayrılmıştır ve sıvı faz ICP-MS ile analiz edilmiştir. ICP-MS analizleri Giresun Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi (GRÜMLAB) tarafından yapılmıştır.

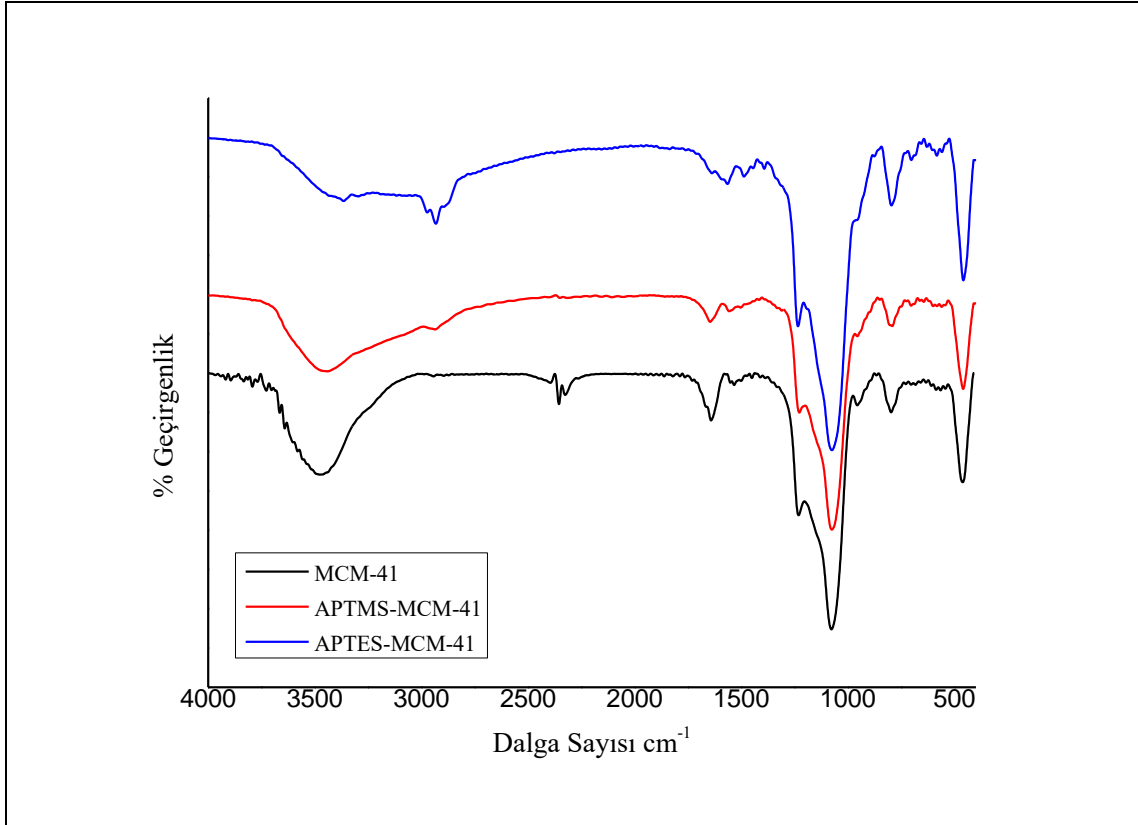
4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Sentezlenen mezogözenekli silika nanopartiküllerin yapısı ve özelliklerinin belirlenmesi için FTIR, SAXS, TEM, N₂ adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi, ²⁹Si-NMR ve elementel analiz yöntemleri kullanılmıştır. Alkoksi silanlarla (APTES ve APTMS) modifiye edilen MSN'lerin karakterizasyonu ve modifikasyonun gerçekleşip gerçekleşmediğinin belirlenmesi amacıyla FTIR, N₂ adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi, katı ²⁹Si-NMR ve elementel analiz yapılmıştır. Yüklenen ve salınan ilaç miktarı LC-MS/MS ile belirlenmiştir. B(OⁱPr)₃ modifiye MSN'lerin modifikasyonun gerçekleşip gerçekleşmediğinin belirlenmesi ve karakterizasyonu N₂ adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi, katı ²⁹Si-NMR ve ICP-MS teknikleri ile gerçekleştirilmiştir.

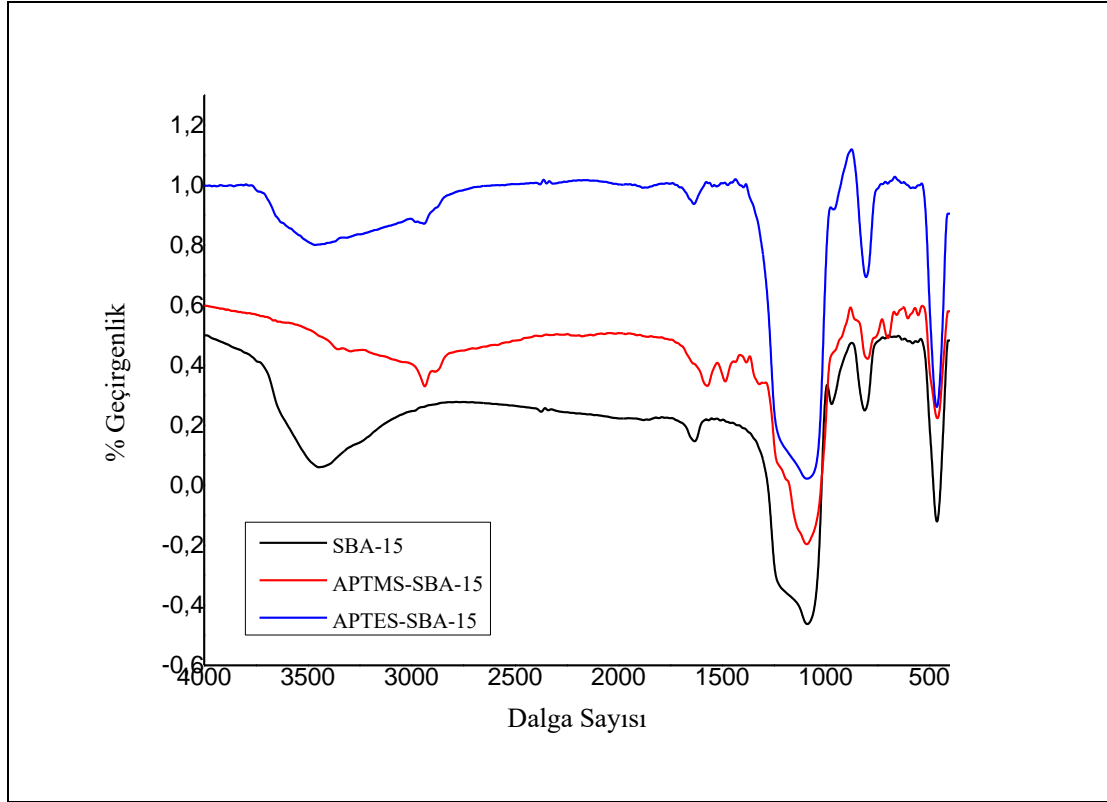
4.1. Yalın ve Modifiye MSN'lerin Yapı Analizi

4.1.1. Yalın ve modifiye MSN'lerin FTIR tekniği ile karakterizasyonu

Yalın ve modifiye MSN'lerin karakterizasyonu FT-IR tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. FT-IR spektrumları Bruker Tensor marka FT-IR spektrometresi cihazında 400-4000 cm⁻¹ dalga sayısı aralığında gerçekleştirilmiştir. Yalın ve amin modifiye MCM-41 ve SBA-15'lere ait FT-IR spektrumları sırasıyla Şekil 4.1 ve Şekil 4.2'de verilmiştir. FTIR spektrumları alt bölümlerde ayrı ayrı incelenmiştir.



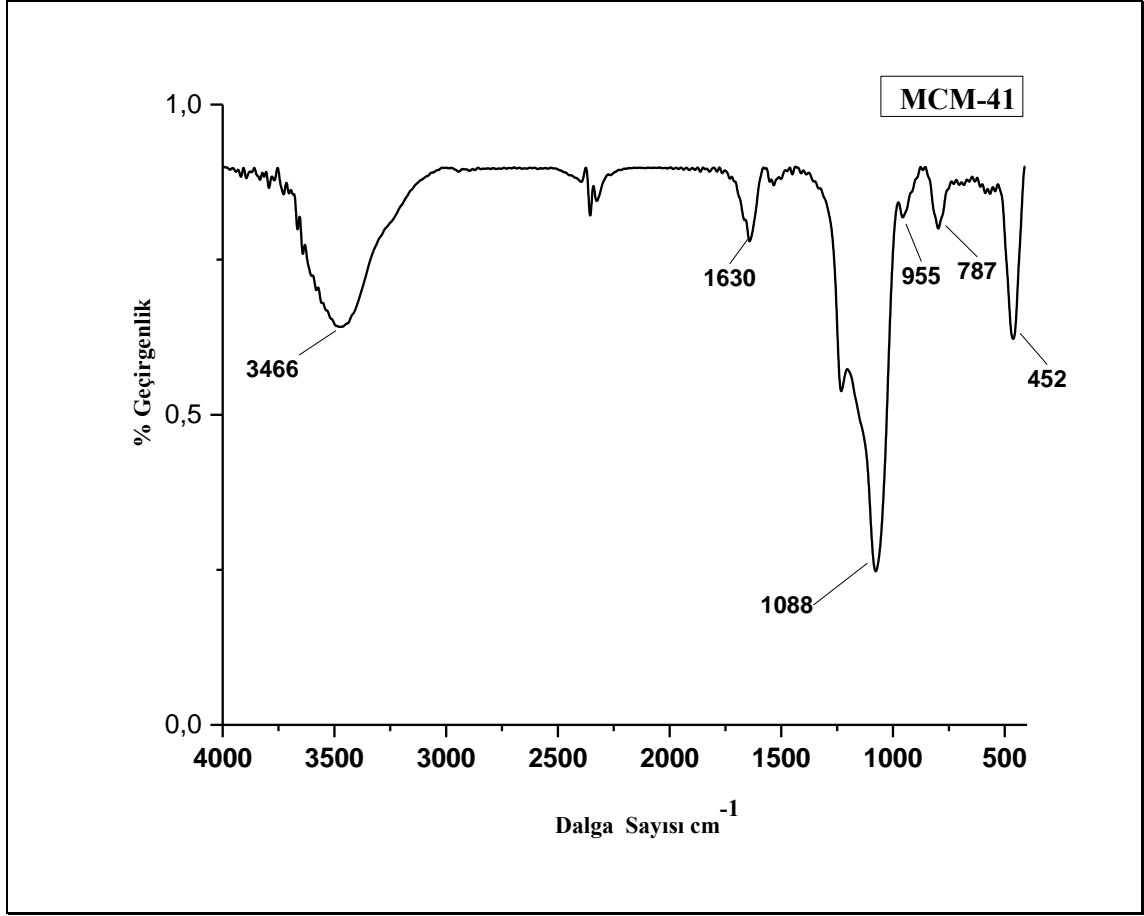
Şekil 4.1. Yalın ve amin modifiye MCM-41'lere ait FT-IR spektrumu



Şekil 4.2. Yalın ve amin modifiye SBA-15'lere ait FT-IR spektrumu

4.1.1.1. MCM-41

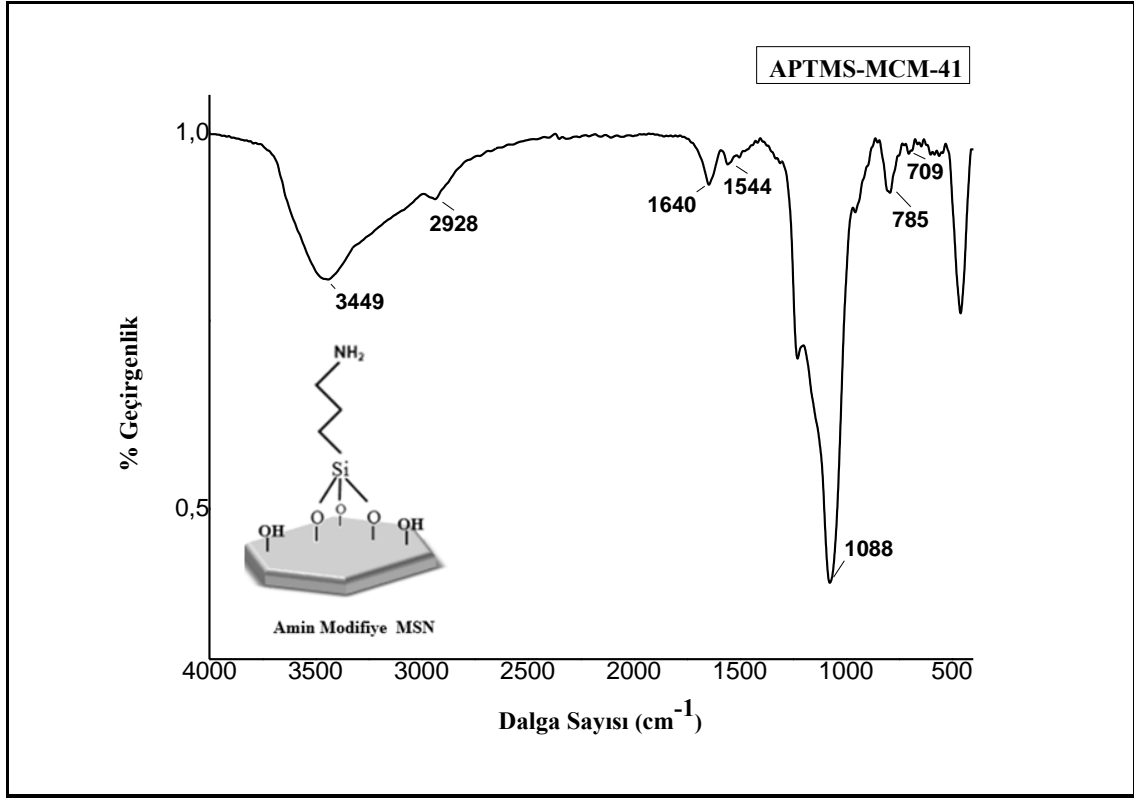
Yalın MCM-41'in FT-IR spektrumunda (Şekil 4.3) inorganik silika malzemeler için karakteristik olan Si-O ve Si-O-Si gerilme titreşimleri 955 cm^{-1} , 1088 cm^{-1} ve 787 cm^{-1} 'de görülmektedir. 3466 cm^{-1} 'de görülen geniş pik silanol (gözenek yüzeylerindeki Si-OH) gruplarındaki O-H gerilme titreşimine aittir ve 1630 cm^{-1} 'de görülen pik fiziksel olarak adsorplanan su moleküllerinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 4.3. Yalın MCM-41'e ait FTIR Spektrumu

4.1.1.2. APTMS-MCM-41

Modifiye edilmiş MCM-41'e ait FT-IR spektrumları, yalın MCM-41'e ait spektruma benzemekle birlikte bazı farklılıklar vardır. APTMS modifikasyonlu MCM-41'in FT-IR spektrumu Şekil 4.4'de verilmiştir. 2928 cm^{-1} 'de gözlenen geniş pik -C-H gerilme titreşimlerini, 709 cm^{-1} ve 1544 cm^{-1} 'de gözlenen pikler N-H eğilme titreşimlerini göstermektedir. Buna göre; MCM-41'in amino grubu içeren APTMS ile modifiye olduğu anlaşılmaktadır. 1088 cm^{-1} de gözlenen pikin kaybolmaması yapıdaki Si-O-Si bağlarının modifikasyondan sonra da mevcut olduğunu göstermektedir. 3442 cm^{-1} 'deki -OH gruplarına ait geniş pikin tamamen kaybolmaması ve 2928 cm^{-1} 'de omuz şeklinde görülen C-H gerilme titreşim pikinin varlığı APTMS'in MCM-41 yüzeyine bağlandığını ancak, APTMS-MCM-41 yüzeyinde hem OH gruplarının hem de APTMS'ten gelen NH_2 -gruplarının varlığı anlaşılmaktadır.

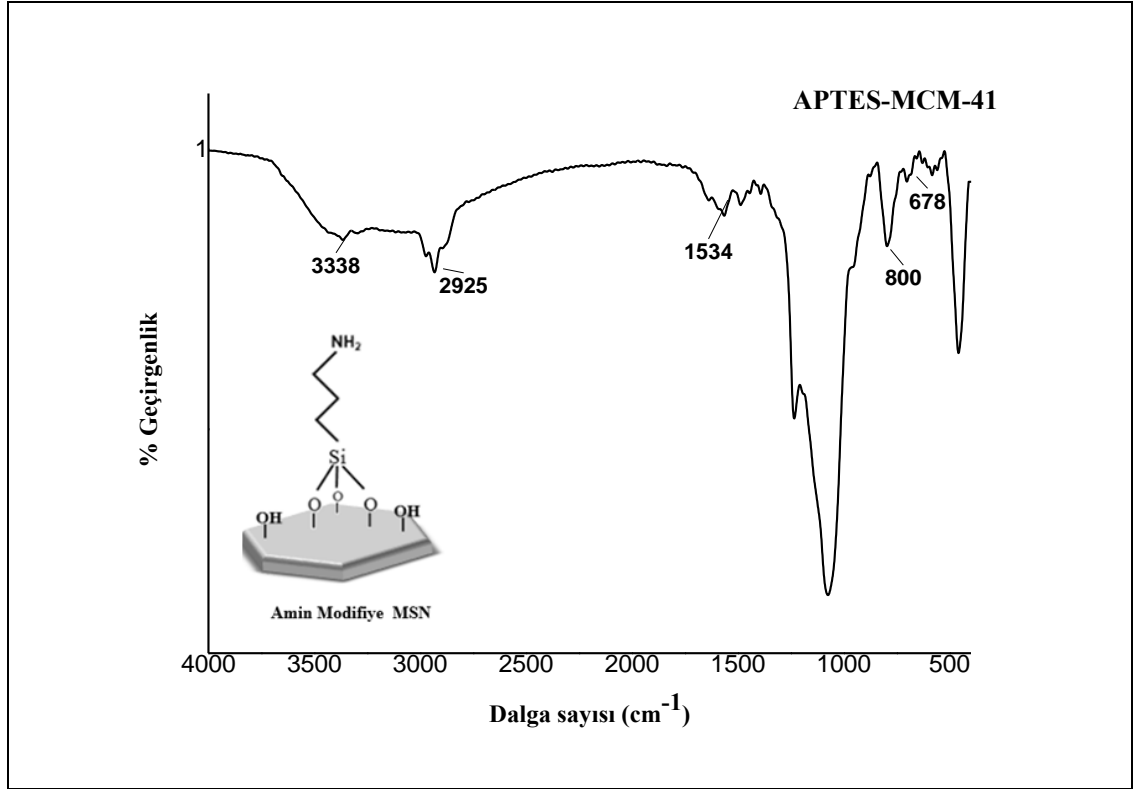


Şekil 4.4. APTMS-MCM-41'e ait FT-IR Spektrumu

4.1.1.3. APTES-MCM-41

APTES-MCM-41'e ait FTIR spektrumu Şekil 4.5'de görülmektedir. Yalın MCM-41'e ait FT-IR spektrumundan (Şekil 4.3) gözenek yüzeyine APTES moleküllerinin bağlanmasından kaynaklanan farklı pikler gözlenmektedir. APTES modifikasyonu için 2925 cm^{-1} 'de görülen pik C-H esneme titreşimlerini göstermektedir. 678 cm^{-1} N-H eğilme titreşimi görülmektedir. Ayrıca 1534 cm^{-1} deki zayıf pik NH_2 eğilme titreşimine aittir ve amino gruplarının varlığını doğrulamaktadır. Buna göre; MCM-41'in amino grubu içeren APTES ile modifiye olduğu anlaşılmaktadır.

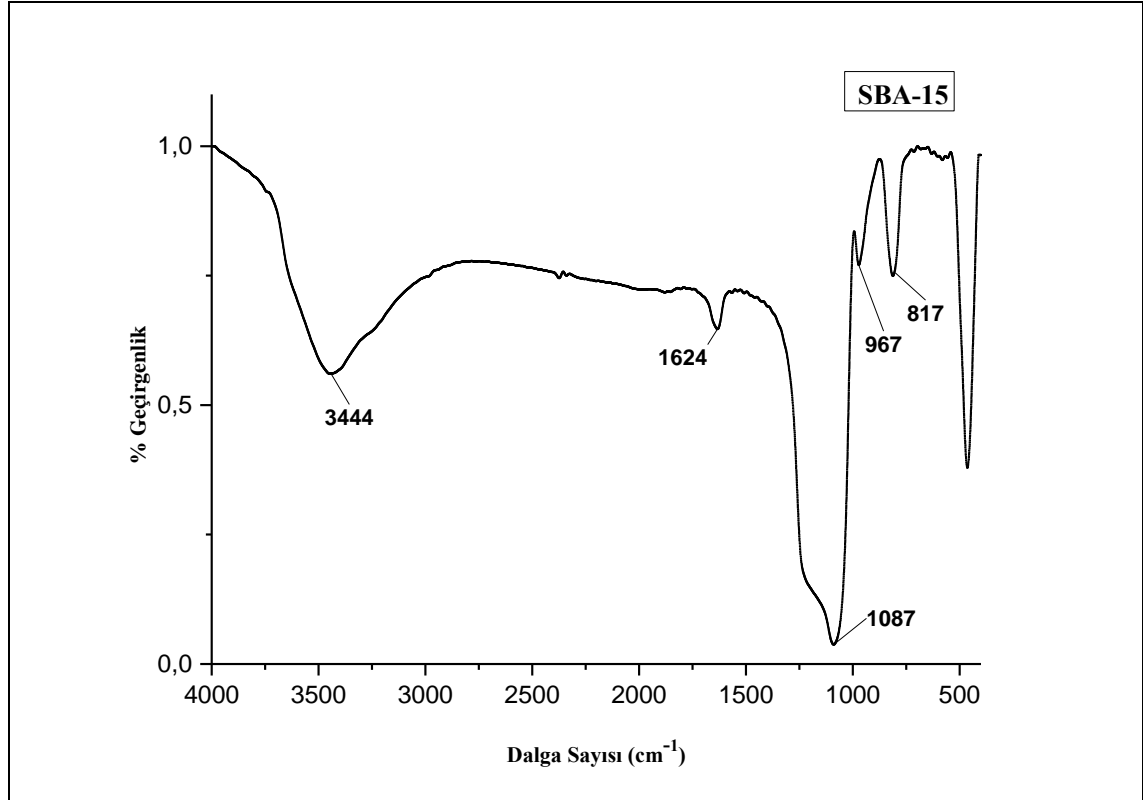
Ancak, 3338 cm^{-1} deki -OH gruplarına ait geniş pikin tamamen kaybolmaması ve 2925 cm^{-1} 'de görülen C-H esneme titreşim pikinin varlığı APTES'in MCM-41 yüzeyine bağlandığını ancak APTES-MCM-41 yüzeyinde hem -OH gruplarının hem de APTES'ten gelen NH_2 -gruplarının varlığı anlaşılmaktadır.



Şekil 4.5. APTES-MCM-41'e ait FT-IR Spektrumu

4.1.1.4. SBA-15

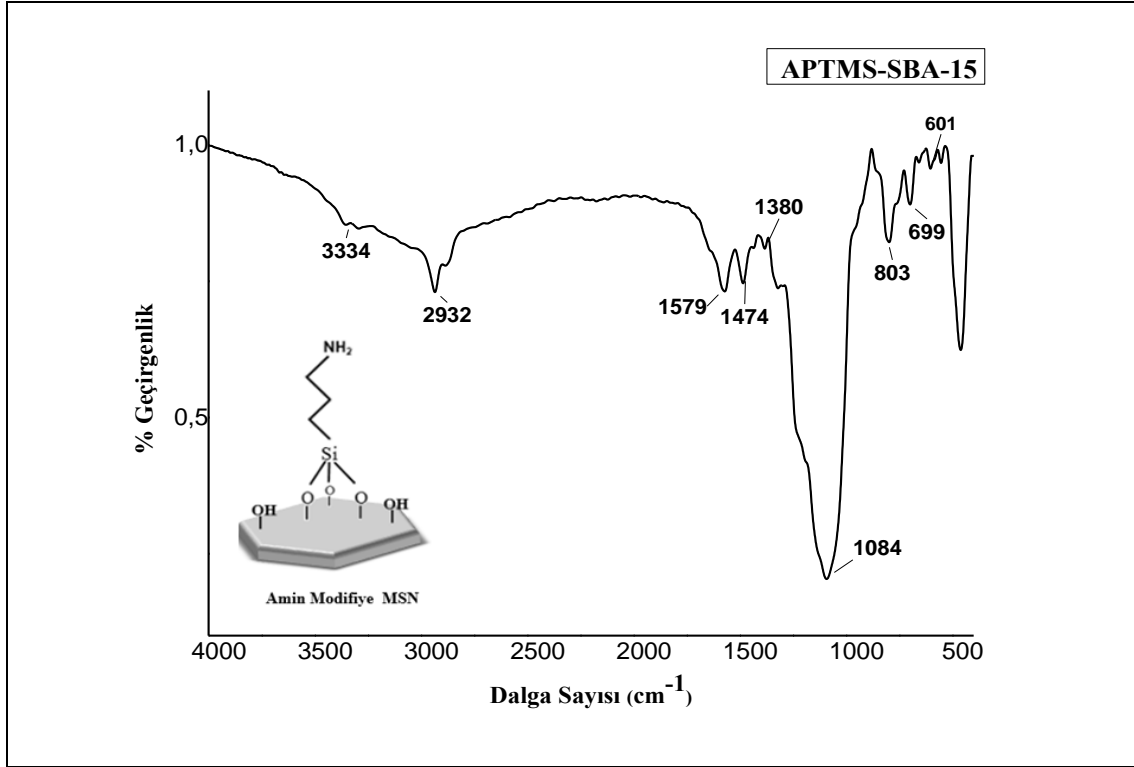
Yalın SBA-15'e ait FTIR spektrumunda (Şekil 4.6) inorganik silika malzemeler için karakteristik olan Si-O ve Si-O-Si gerilme titreşimlerine ait pikler 967 cm⁻¹, 1087 cm⁻¹ ve 817 cm⁻¹ 'de görülmektedir. 3444 cm⁻¹de gözlenen geniş pik silanol (silika yüzeyindeki Si-OH) gruplarındaki O-H gerilmesine aittir. 1624 cm⁻¹ de görülen pikin fiziksel olarak adsorplanan su moleküllerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.



Şekil 4.6. Yalın SBA-15'e ait FTIR Spektrumu

4.1.1.5. APTMS-SBA-15

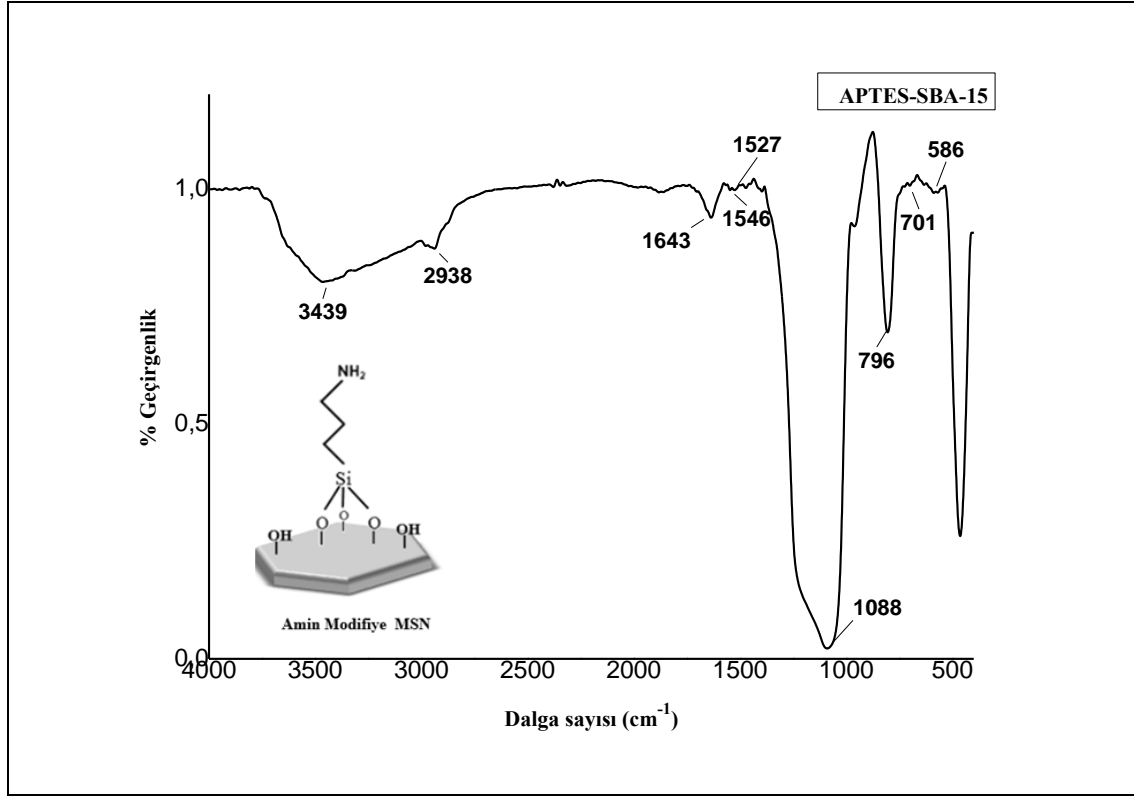
APTMS-SBA-15'e ait FTIR spektrumu (Şekil 4.7.), yalın SBA-15'e ait spektruma (Şekil 4.6.) benzer ancak gözenek yüzeylerine bağlanan APTMS'ten kaynaklanan bazı farklılıklar görülmektedir. Yalın SBA-15'in FTIR spektrumunda görülmeyen fakat SBA-15'in APTMS modifikasyonu sonrası 2932 cm^{-1} 'de görülen pik C-H esneme titreşimlerini göstermektedir. N-H eğilme titreşimlerine ait pik 699 cm^{-1} 'de gözlenmektedir. Ayrıca 1579 cm^{-1} deki zayıf pik NH_2 eğilme titreşimini göstermektedir ve yapıda amino gruplarının varlığını işaret etmektedir. Buna göre; SBA-15'in amino grubu içeren APTMS ile modifiye olduğu anlaşılmaktadır. Ancak APTMS-SBA-15'e ait IR spektrumunda 3334 cm^{-1} deki -OH gruplarına ait geniş pikin tamamen kaybolmaması ve 2932 cm^{-1} 'de görülen C-H esneme titreşim pikinin varlığı APTMS'in SBA-15 yüzeyine bağlandığını göstermekle birlikte, APTMS-SBA-15 yüzeyinde hem -OH gruplarının hem de APTMS'ten gelen $-\text{NH}_2$ gruplarının varlığı anlaşılmaktadır.



Şekil 4.7. APTMS-SBA-15'e ait FT-IR Spektrumu

4.1.1.6. APTES-SBA-15

APTES-SBA-15'e ait FTIR spektrumu Şekil 4.8'de görülmektedir. Yalnız SBA-15'e ait spektruma (Şekil 4.6) benzer ancak APTES'ten kaynaklanan bazı farklılıklar görülmektedir. Yalnız SBA-15'in IR spektrumunda görülmeyen fakat SBA-15'in APTES modifikasyonu sonrası 2938 cm⁻¹'de gözlenen pik C-H gerilme titreşimini göstermektedir. N-H eğilme titreşimlerine ait pikler 701 cm⁻¹ ve 1643 cm⁻¹'de gözlenmektedir. Ayrıca 1546 cm⁻¹'deki zayıf pik NH₂ eğilme titreşimini göstermektedir ve yapıda amino gruplarının varlığını işaret etmektedir. Buna göre; SBA-15'in amino grubu içeren APTES ile modifiye olduğu anlaşılmaktadır. Ancak, APTES-SBA-15'e ait FTIR spektrumunda 3439 cm⁻¹'deki -OH gruplarına ait geniş pikin tamamen kaybolmaması ve 2938 cm⁻¹'de gözlenen C-H gerilme titreşim pikinin varlığı APTES'in SBA-15 yüzeyine kısmi olarak bağlandığını göstermektedir. APTES-SBA-15 yüzeyinde hem -OH gruplarının hem de APTES'ten gelen -NH₂ gruplarının varlığı anlaşılmaktadır.

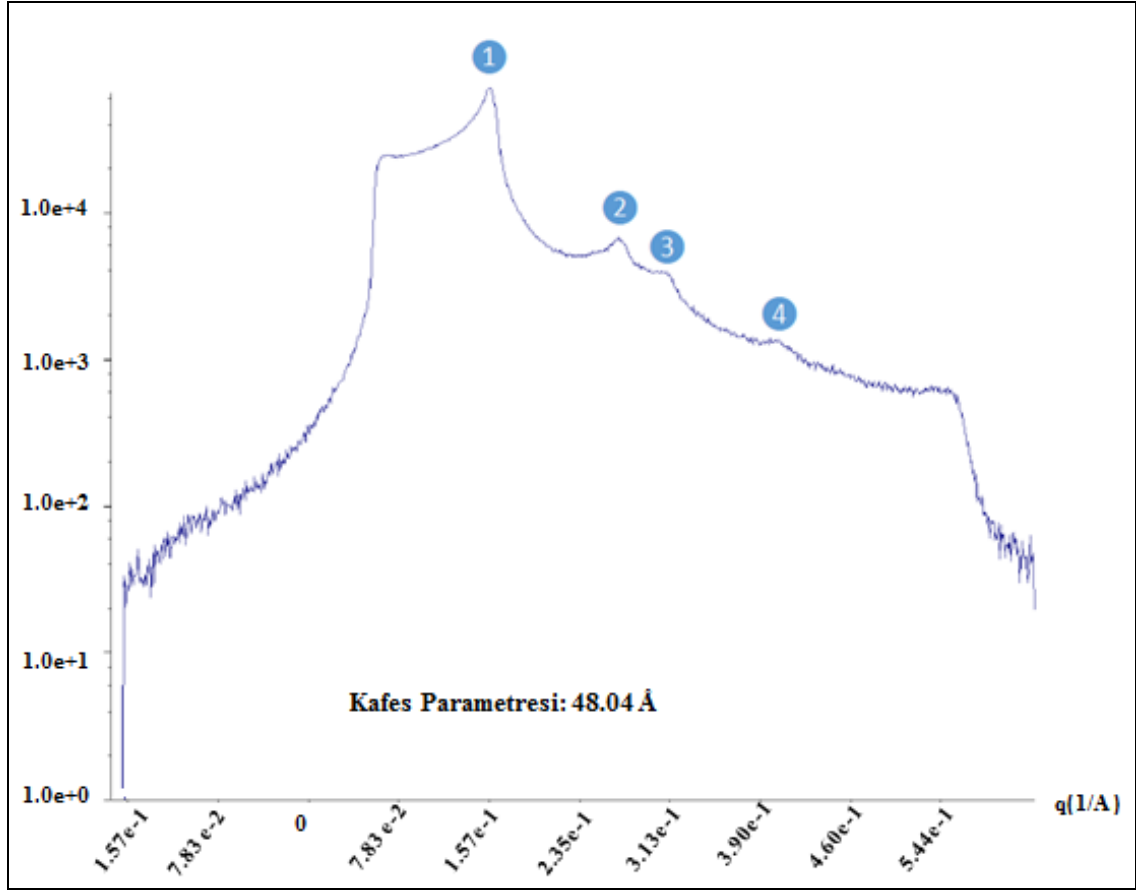


Şekil 4.8. APTES-SBA-15'e ait FT-IR Spektrumu

4.1.2. Yalın MCM-41 ve SBA-15'in SAXS tekniği ile yapısal analizi

Mezogözenekli düzenli silika nanoyapılar, küçük açılı X-ışınları ile güçlü etkileşim gösterirler. Elastik olarak saçılan X-ışınları üzerine temellendirilen küçük-açılı X-ışını saçılım (SAXS) ölçümleri yoğun katı maddelerin analizinde oldukça önemli bir yer tutar. Mezogözenekli silika materyallerde SAXS tekniği, mezogözenekli materyallerdeki elektron yoğunluğu dağılımı önemli bilgiler sağlar, özellikle düzenli yapının türü, yapı tayini ve birim hücre boyutu tanımlanabilir. Bu tez çalışmasında sentezlenen yalın MCM-41 ve yalın SBA-15 düzenli mezogözenekli silika destek malzemelerinin karakterizasyonunda SAXS tekniği de kullanılmıştır.

Şekil 4.9'da yalın MCM-41'e ait SAXS deseni görülmektedir. Burada sırasıyla (100), (110), (200) ve (210) yansıma düzlemleriyle ilgili olan üç belirgin (q_{100} , q_{110} , q_{200}) ve bir (q_{210}) zayıf pikleri görülmektedir. Bu pikler düzenli hekzagonal mezogözenekli silika materyaller için karakteristiktir (Sevimli ve Yılmaz 2012 ; Glatter ve Kratky 1982). Ayrıca yalın MCM-41'in kafes parametresi 48,04 Å olarak ölçülmüştür. Kafes parametresi gözenek duvarı kalınlığını da içeren komşu iki gözenek merkezi arasındaki mesafedir. Kafes parametresi (a_0) değerinden gözenek çapı çıkarılarak gözenek duvarı kalınlığı hesaplanabilir (Mokhonoana 2005). Yalın MCM-41'in SAXS deseninden elde edilen yapısal parametreler Çizelge 4.1.'de verilmiştir.



Şekil 4.9. Yalın MCM-41'e ait SAXS deseni

Çizelge 4.1. Yalın MCM-41 'in SAXS deseninden elde edilen yapısal parametreler

Pik	d(Å)	q(Å ⁻¹)	2θ (°)	hkl
1	39,55	0,159	2,23	100
2	23,23	0,270	3,80	110
3	20,15	0,312	4,38	200
4	15,61	0,403	5,66	210

Mezogözenekli yapıların türü, bağlı pik mesafesi oranları (q_{100}/q_{100} , q_{110}/q_{100} , q_{200}/q_{100}) analiz edilerek belirlenebilir. q_{hkl}/q_{100} oranı (h, k ve l Miller İndisleridir) $1:\sqrt{3}:2$ olan bu üç belirgin pik sırasıyla, silindirik tüplerin düzenlenmesiyle oluşmuş hekzagonal (p6mm) mezofazın (100), (110) ve (200) yansıma düzlemlerine karşılık gelir.

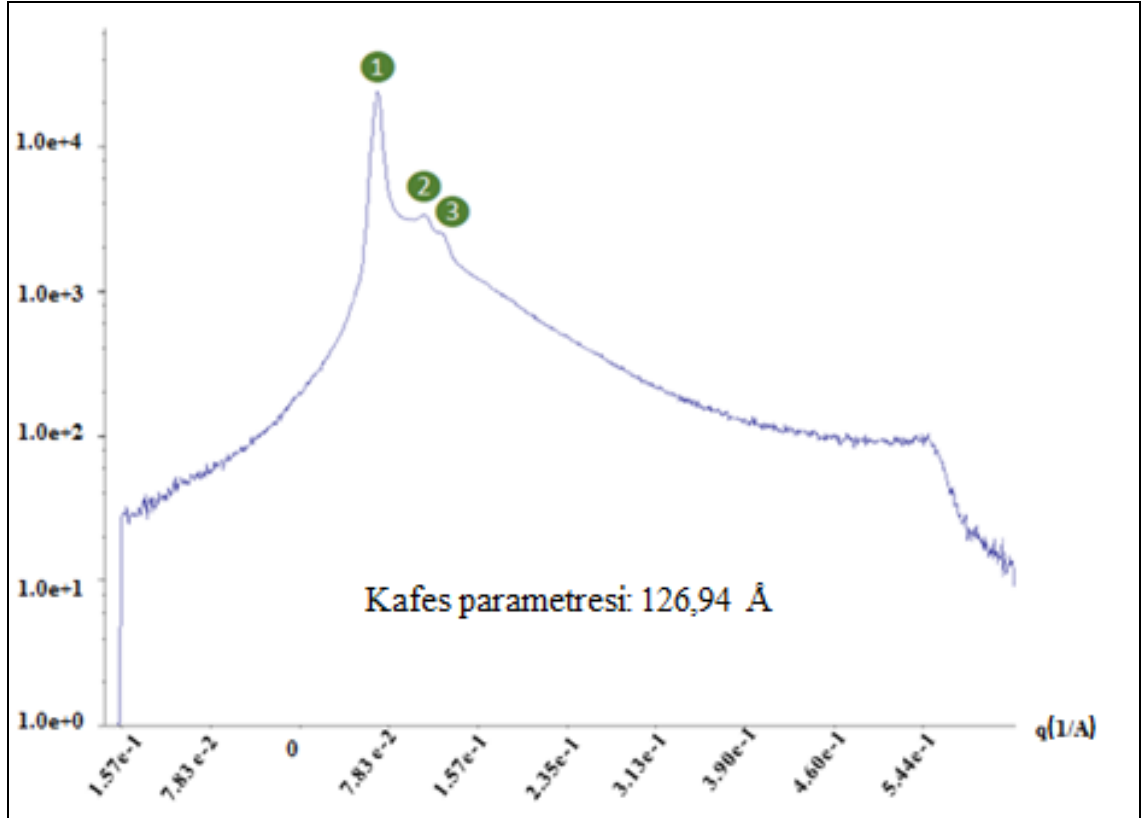
Çizelge 4.1.'de verilen MCM-41'e ait q_{hkl} değerleri kullanılarak MCM-41 için bağlı pik mesafesi oranları hesaplanmıştır;

$$q_{100} / q_{100} = 0,159 / 0,159 = 1$$

$$q_{110} / q_{100} = 0,270 / 0,159 = 1,70 \sim \sqrt{3}$$

$$q_{200} / q_{100} = 0,312 / 0,159 = 1,96 \sim 2$$

Şekil 4.10'da yalnız SBA-15'e ait SAXS deseni görülmektedir. Burada sırasıyla (100), (110), (200) ve (210) yansıma düzlemleriyle ilgili olan üç belirgin (q_{100} , q_{110} , q_{200}) pik görülmektedir. Ayrıca yalnız SBA-15'in kafes parametresi 126,94 Å olarak ölçülmüştür. Kafes parametresinden (a_0) yararlanılarak gözenek çapı belirlenen yalnız MCM-41 ve SBA-15'in gözenek duvarı kalınlıkları Bölüm 4.1.4'de hesaplanmıştır. Yalnız SBA-15'in SAXS deseninden elde edilen yapısal parametreler Çizelge 4.2'de verilmiştir.



Şekil 4.10. Yalnız SBA-15'e ait SAXS deseni

Çizelge 4.2. Yalnız SBA-15 'in SAXS deseninden elde edilen yapısal parametreler

Pik	d(Å)	q(Å ⁻¹)	2θ (°)	hkl
1	109,93	0,057	0,80	100
2	63,20	0,099	1,40	110

3	54,60	0,115	1,62	200
---	-------	-------	------	-----

Çizelge 4.2.'de verilen SBA-15'e ait q_{hkl} değerleri kullanılarak SBA-15 için bağıl pik mesafesi oranları hesaplanmıştır;

$$q_{100} / q_{100} = 0,057 / 0,057 = 1$$

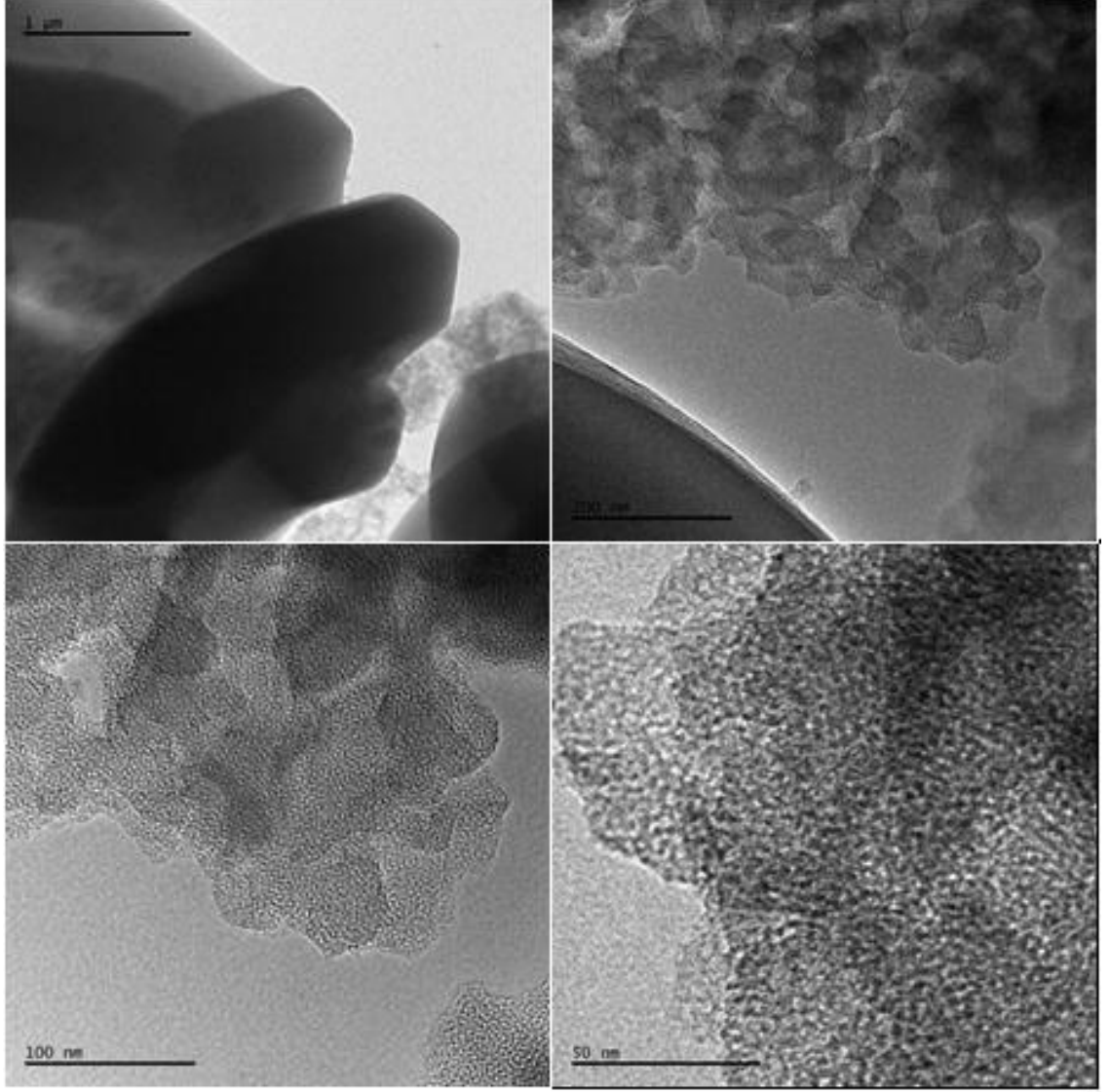
$$q_{110} / q_{100} = 0,099 / 0,057 = 1,73 = \sqrt{3}$$

$$q_{200} / q_{100} = 0,115 / 0,057 = 2,02 \sim 2 \text{ 'dir.}$$

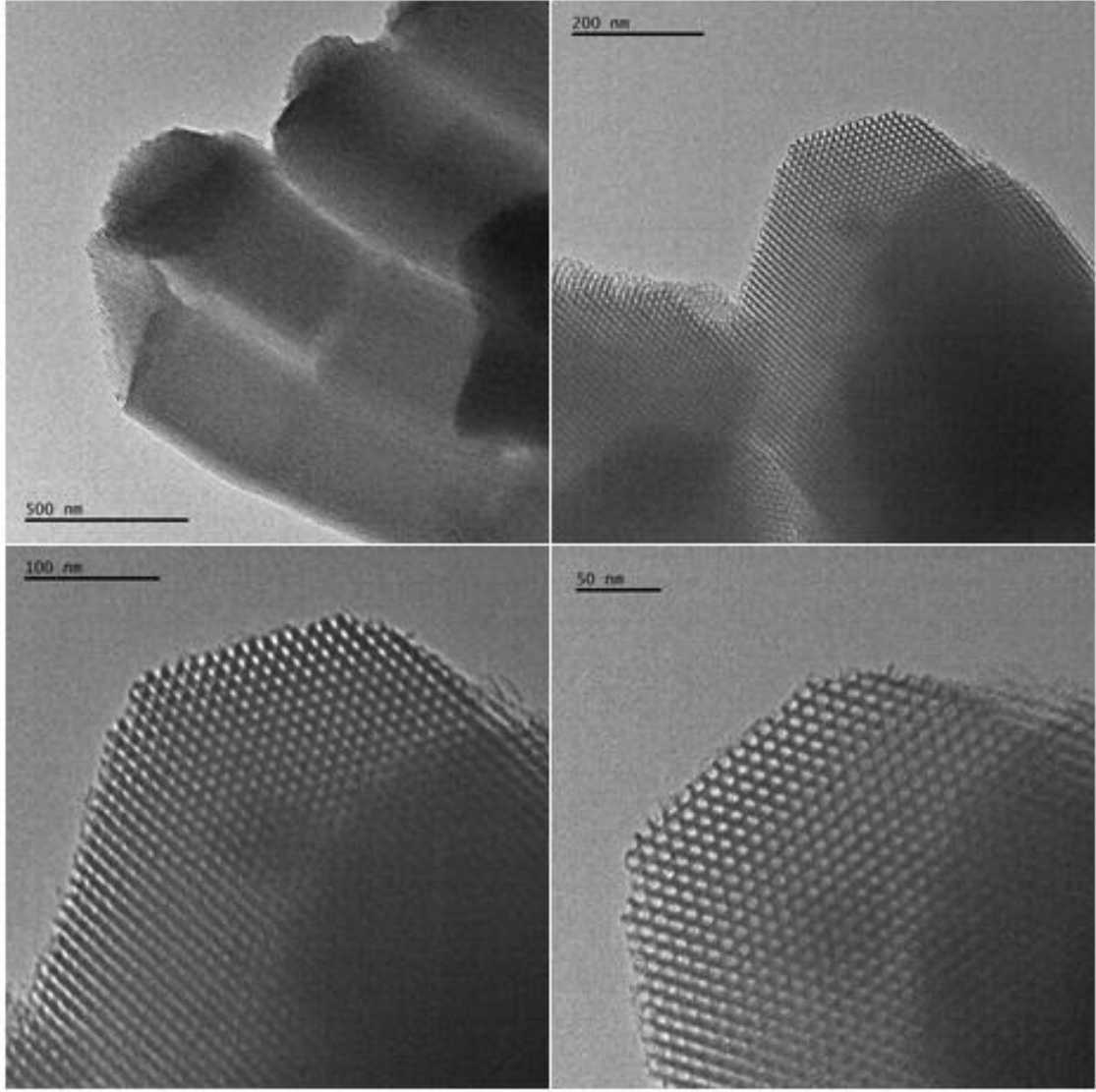
Pik genişlikleri gözenek düzenliliği ve boyutu hakkında bilgi verir. M41S ailesi için karakteristik olan bu SAXS eğrileri MCM-41 (Şekil 4.9) ve SBA-15'in (Şekil 4.10) düzenli hekzagonal mezogözenek yapısında sentezlendiğini doğrulamaktadır (Kresge vd 1992; Zhao vd. 1998). Yalın MCM-41'in XRD desenleri, hekzagonal mezogözenekli MCM-41 için karakteristik olan bir yüksek yoğunluklu (100) ve iki düşük yoğunluklu (110) ve (200) yansıma gösterir. Gözenek yüzeyleri bir organik veya inorganik/organik grupla aşılandığında ana pik yoğunluğu azalır (Uysal ve Oksal 2015). Tüm durumlarda, düzenli mezo gözenekli silika yapıların SAXS profilleri hekzagonal örgünün iki boyutlu silindirik yapısının (100), (110) ve (200) ile indislenen üç tane çok iyi çözümlenmiş yansımalar verdiği bilinmektedir. Genel olarak pik pozisyonu spesifik düzlem ve örgü sabitleri arasındaki uzaklığı verir. Daha da ötesi pik genişliği boyut ve düzenliliğin derecesi hakkında bilgi sağlar (Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.2). MCM-41'in düzlem sabiti göreceli olarak düşük (39,55Å), SBA-15'in düzlem sabiti daha büyük (109,93 Å) tür. Elde edilen sonuçlara göre yalın MCM-41'in gözenek boyutu ve gözenek çapı yalın SBA-15'e kıyasla daha küçüktür ve bu da literatür verileriyle uyumludur (Zienkiewicz-Strzałka vd. 2017).

4.1.3. Yalın MCM-41 ve SBA-15'in HRTEM ile incelenmesi

Yalın MCM-41 ve SBA-15'in gözenekli yapısının karakterizasyonu için HRTEM görüntüleri de alınmıştır. Şekil 4.11 ve Şekil 4.12'de sırasıyla MCM-41 ve SBA-15'e ait HRTEM görüntüleri görülmektedir. Düzenli hekzagonal gözeneklerin varlığı SAXS deseni ile birlikte düşünüldüğünde birbirini desteklemektedir. Buna göre düzenli hekzagonal mezogözenekli MCM-41 ve SBA-15 malzemeleri başarıyla sentezlenmiştir.



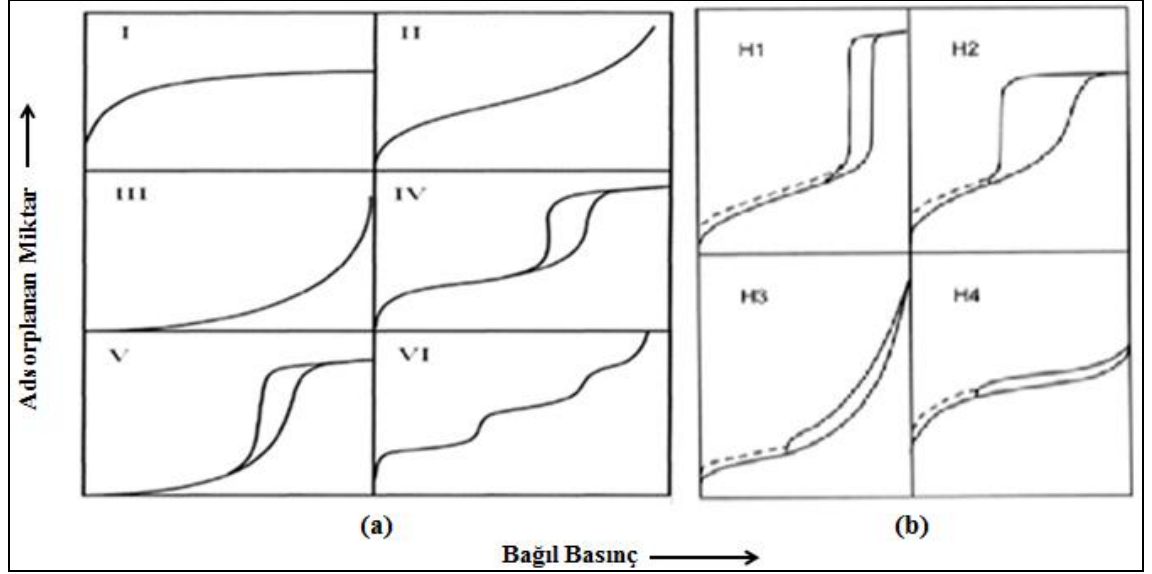
Şekil 4.11. MCM-41'e ait HRTEM görüntüleri



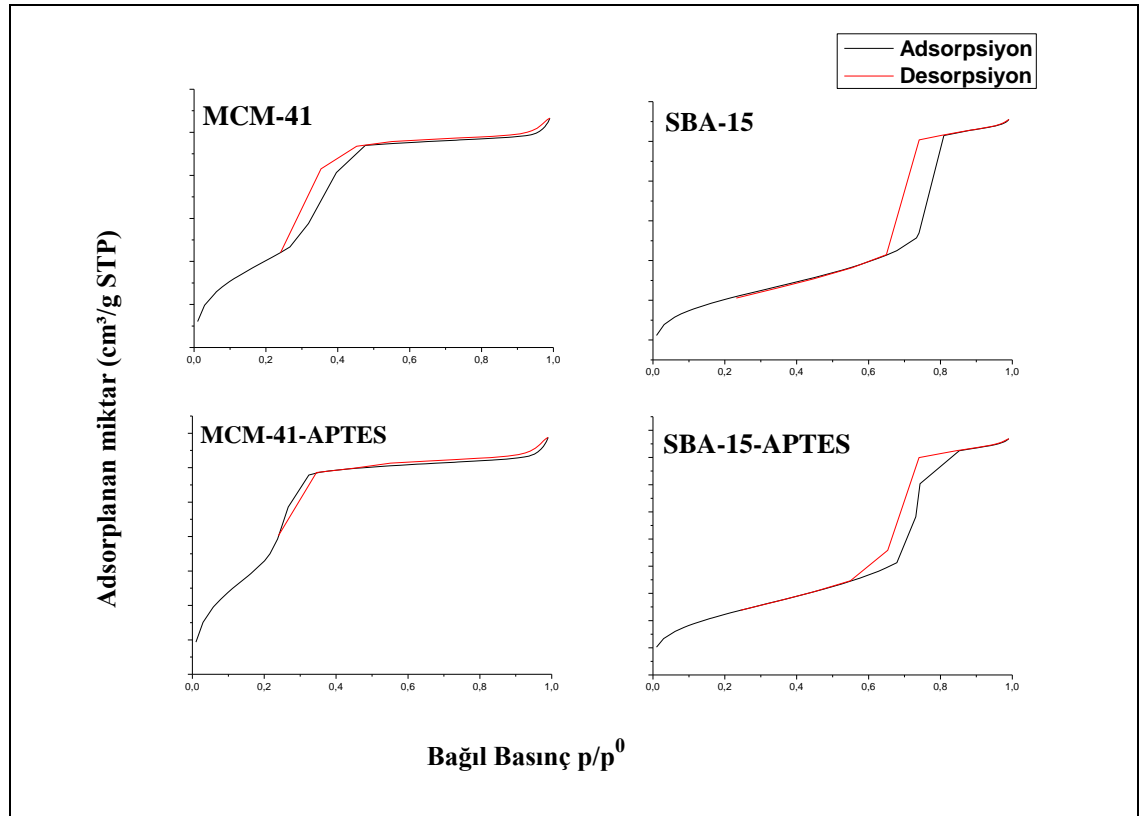
Şekil 4.12. SBA-15' ait HRTEM görüntüleri

4.1.4. Yalın ve modifiye MSN'lerin yüzey ve gözenek özelliklerinin belirlenmesi

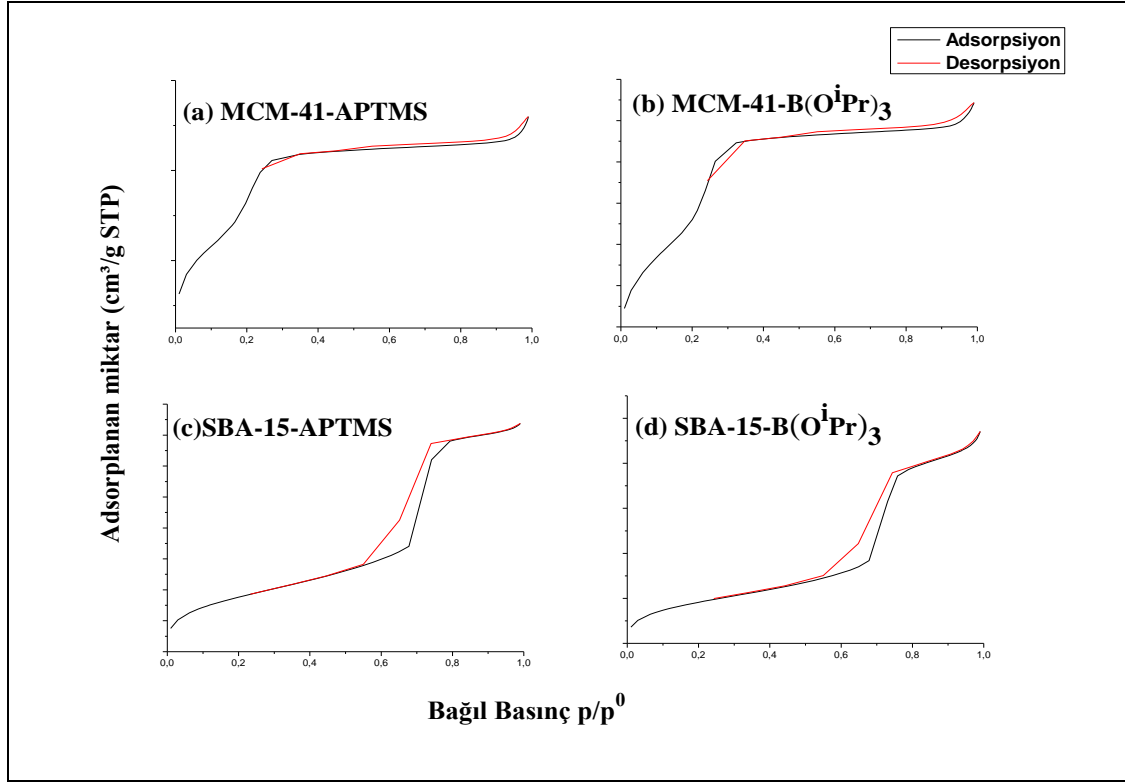
Gözenekli malzemeler “gaz sorpsiyonu” verilerinden türetilmiş gözenek boyutu açısından da karakterize edilirler. IUPAC, gözenek boyutu sınıflandırmasının yapılması için gözenek boyutu ve gaz adsorpsiyonunun değerlendirilmesini önermiştir. IUPAC sınıflandırmasına göre altı tip izoterm vardır. Bu altı tip izoterm Şekil 4.13(a)'da gösterilmiştir. Burada Tip I-mikro gözenekli, tip II, III ve VI gözenekli olmayan veya makrogözenekli ve tip IV ve V mezogözenekli malzemelerdir (Alothman 2012). Adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi malzemelerin gözenek şekilleri ile de ilişkilidir. İzotermi gözenek şekli ile ilişkisini gösteren örnekler Şekil 4.13 (b)'de verilmiştir. Tip H1 gözenek şekli silindirik veya küresel olan malzemelere aittir. Tip H2 düzensiz, şişe boyunlu gözenekli malzemeleri belirtir. H3 tipi desorpsiyon eğrisi veren malzemelerin gözenekleri yarık şeklindedir. Tip H4 genellikle dar yarık tipi gözenekler ile ilgilidir.



Şekil 4.13. (a) Adsorpsiyon-desorpsiyon izotermlerinin IUPAC sınıflandırması ve (b) izotermlerin gözenek şekli ile ilişkisi



Şekil 4.14. Yalın ve APTES modifiye MSN'lere ait N₂ adsorpsiyon-desorpsiyon izotermleri



Şekil 4.15. APTMS ve B(OⁱPr)₃ modifiye MSN'lere ait N₂ adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi

Şekil 4.14 ve Şekil 4.15'de mezogözenekli yalın ve modifiye MCM-41 ve SBA-15'e ait N₂ adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi verilmektedir. Şekil 4.14 ve Şekil 4.15 incelendiğinde BET izotermi Tip IV'e uygun olduğu ve H1 tipi histerisis sergilediği görülmektedir. APTES, APTMS ve B(OⁱPr)₃ modifiye MSN'lerin izotermi de Tip IV olması H1 tipi histerisis sergilemesi yapılan modifikasyonlar sonucunda MSN'lerin gözenek yapısının bozulmadığını göstermektedir. Bu, hegzagonal yapının homojenliği ve düzeni anlamına gelir. Tip IV izotermi ve H1 tipi histerisis döngüsü silindirik kanallı mezogözenekli malzemelere özgüdür (Thielemann vd. 2011; Uysal ve Oksal 2015)

Çizelge 4.3'de yalın mezogözenekli silika malzemelerin yüzey alanı, gözenek çapı ve gözenek hacmi verileri görülmektedir. Gözenek çapı 2-50 nm arasında olan malzemeler IUPAC tarafından mezogözenekli malzemeler olarak tanımlanmıştır. Çizelge 4.3'e bakıldığında hem MCM-41 hem SBA-15'e ait veriler bu tanıma uymaktadır. MCM-41 için literatürde bildirilen yüzey alanı 1000 m²/g, gözenek hacmi 0,7-1,2 cm³/g aralığında ve gözenek çapı 2-10 nm aralığındadır. (Kresge vd. 1992) SBA-15 için ise yüzey alanı 400-900 m²/g, gözenek hacmi 0,4-1,2 cm³/g aralığında ve gözenek çapı 5-30 nm aralığındadır (Sayari vd. 2004; Zhao vd. 1998).

MCM-41 SBA-15 malzemelerine ait literatürde verilen gözenek çapı, hacmi ve yüzey alanı verileri ile karşılaştırıldığında bu çalışmada sentezlenen yalın MCM-41 ve SBA-15'e ait değerlerin literatürle uyumlu olduğu görülmektedir (Chiola vd. 1971; Zhao vd. 1998; Althman 2012). Modifiye MSN'lerin yapısal özellikleri Çizelge 4.3'de verilmektedir. Yalın, APTES, APTMS ve B(OⁱPr)₃ modifiye SBA-15'lerin yüzey

alanı sırasıyla 693,13, 391,97, 310,91 ve 64,40 m²/g'dir. Yalın, APTES, APTMS ve B(OⁱPr)₃ modifiye MCM-41'lerin yüzey alanları ise sırasıyla 1064,88, 934,93, 670,30 ve 845,13 m²/g'dir. Modifiye MSN'lerin yüzey alanları yalın MSN'lerin yüzey alanlarından daha küçüktür. Bu durum MSN'lerin yüzeylerinin ve gözeneklerinin modifiye olduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.3. Yalın mezogözenekli malzemelerin yapısal özellikleri (T=Tekrar)

Örnek Adı	Yüzey alanı (m ² /g)	Gözenek Çapı (nm)	Gözenek Hacmi (cm ³ /g)
SBA-15-T ₁	593,19	5,85	0,86
SBA-15-T ₂	622,61	6,19	0,75
*SBA-15-T ₃	693,13	5,93	0,91
SBA-15-T ₄	652,53	5,86	0,85
SBA-15-T ₅	577,09	6,30	0,80
SBA-15-T ₆	546,82	5,95	0,76
*MCM-41-T ₁	1064,88	2,64	0,87
MCM-41-T ₂	1073,12	2,64	0,87

*Modifikasyon, ampisilin yükleme ve salım deneylerinde kullanılan örnekler

Çizelge 4.4. Modifiye mezogözenekli malzemelerin yapısal özellikleri

Örnek Adı	Yüzey alanı (m ² /g)	Gözenek Çapı (nm)	Gözenek Hacmi (cm ³ /g)
SBA-15	693,13	5,93	0,91
APTES -SBA-15	391,97	5,83	0,60
APTMS -SBA-15	310,91	5,77	0,51
B(O ⁱ Pr) ₃ -SBA-15	64,40	5,92	0,12
MCM-41	1064,88	2,64	0,87
APTES-MCM-41	934,93	2,20	0,50
APTMS-MCM-41	670,30	2,04	0,27
B(O ⁱ Pr) ₃ -MCM-41	845,13	2,09	0,37

Yalın MCM-41'in gözenek çapı 2,64 nm, SAXS tekniği ile belirlenen kafes parametresi 4,804 nm (48,04 Å)'dir. Yalın SBA-15'in ise gözenek çapı 5,93 nm, SAXS tekniği ile belirlenen kafes parametresi 12,694 nm (126,94 Å)'dir. Eşitlik 4.1'den (Sanaishoar vd. 2015) yararlanarak bu malzemelerin gözenek duvarı kalınlıkları hesaplanmıştır ve sonuçlar Çizelge 4.5 'de verilmiştir;

$$Wt = a_0 - R$$

Eşitlik 4. 1

Burada Wt; mezogözenekli malzemenin gözenek duvarı kalınlığı, a_0 ; kafes parametresi ve R; gözenek çapıdır.

Çizelge 4.5. Yalın MCM-41 ve SBA-15'in kafes parametresi ve gözenek çapı verilerinden hesaplanan duvar kalınlıkları

MSN	Kafes Parametresi, a_0 (nm)	Gözenek Çapı, R (nm)	Gözenek Duvarı Kalınlığı, Wt (nm)
MCM-41	4,804	2,64	2,14
SBA-15	12,694	5,93	6,764

4.2. Yalın MSN'lere alkoksisilan aşılmasının elementel analiz tekniği ile belirlenmesi

MCM-41 ve SBA-15'in APTES ve APTMS modifikasyonlarının gerçekleşip gerçekleşmediğinin belirlenmesi için elementel içerikleri analiz edilmiştir. Yalın MCM-41 ve SBA-15 malzemeleri Si ve O atomlarından oluşmaktadır. Bu malzemelerin sentezinde kalıp olarak kullanılan CTACI ve Pluronik P123 karbon ve azot içermektedir. Sentez karışımında bulunan CTACI ve Pluronik P123 gibi organik bileşenler, sentez sonrası yapılan kalsinasyon işlemi ile uzaklaştırılmıştır.

Çizelge 4.6'de yalın ve modifiye mezogözenekli malzemelerin elementel analizi görülmektedir. Beklendiği gibi yalın MCM-41 ve SBA-15'de C, H ve N atomları tespit edilmemiştir. Bu durum kalsinasyon işleminin başarıyla gerçekleştiğini, yalın MCM-41 ve SBA-15'in kirlilik içermediğini göstermektedir. Modifiye mezogözenekli malzemelerde C, H ve N atomlarının varlığı modifikasyonun başarıyla gerçekleştiğini göstermektedir. Deneysel olarak bulunan elementel N miktarı, yüzeye modifiye olan amin gruplarının yüzdesini belirtmektedir. Çizelge 4.6'da verilen modifikasyon verimleri deneysel olarak bulunan N içeriğine göre hesaplanmıştır.

Çizelge 4.6. Yalın ve modifiye mezogözenekli malzemelerin elementel içeriği

Malzemeler	Elementel İçerik (%wt)				
	C	H	N	N _{beklenen}	%Verim
MCM-41	-	-	-	-	-
APTES-MCM-41	5,66	1,75	1,675	4,11	40,75
APTMS-MCM-41	15,95	4,015	5,735	6,245	91,83
SBA-15	-	-	-	-	-
APTES-SBA-15	0,72	N/A	0,85	4,11	20,68
APTMS-SBA-15	15,515	3,54	5,75	6,245	92,07

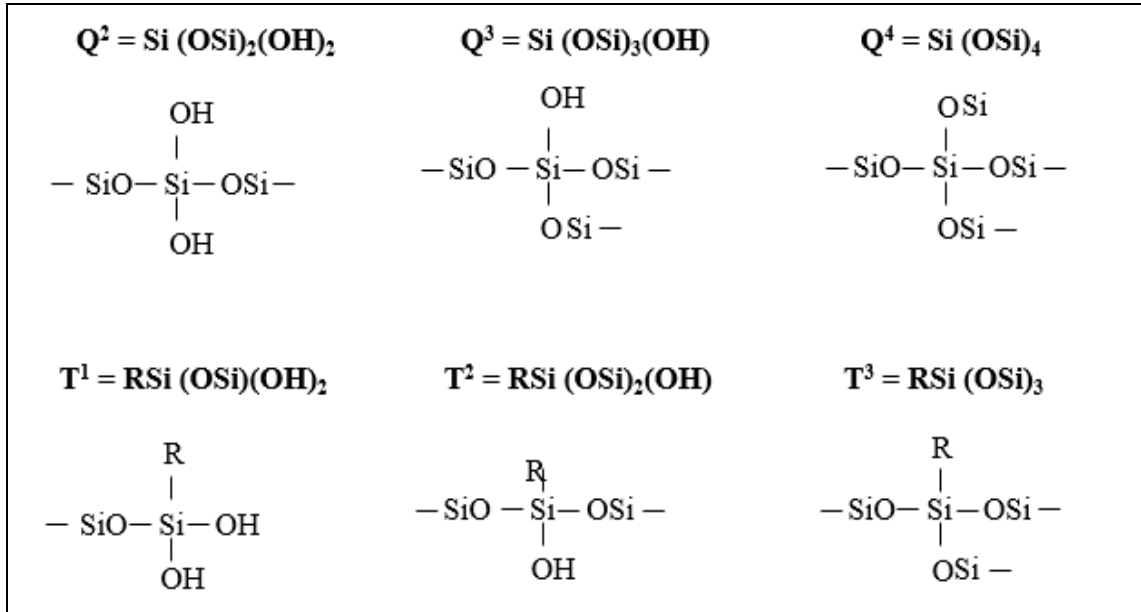
Hem MCM-41'in hem de SBA-15'in APTES modifikasyonlarına bakıldığında modifikasyon veriminin beklenenden düşük olduğu görülmektedir. Bu durumun APTES'in havadan ve nemden etkilenmesi ve deneysel modifikasyon koşullarının tam olarak sağlanamamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

4.3. Yalın ve modifiye MSN'lerin katı ^{29}Si -NMR tekniği ile incelenmesi

Modifiye MSN'lerin yüzeyinin kimyasal ve yapısal özelliklerini tanımlamak için yararlanılan ^{29}Si -NMR oldukça yararlı bir tekniktir. ^{29}Si -NMR, silisli materyallerin yüzeyleri ve gözenek yüzeylerinde bulunan silanol (Si-OH) gruplarının sayısını ve silisik asitlerin yapısını belirleyen kullanışlı bir tekniktir.

Bir katı hal ^{29}Si -MAS-NMR spektrumundaki sinyaller M, D, T ve Q (mono, di, tri ve kuartet) olarak dörde ayrılır. Q ve T sinyallerine karşılık gelen tetrahedral silika yapıları ve dört koordinatlı Si atomlarının ^{29}Si -NMR sinyalinin kimyasal kayması alanları Şekil 4.16 ve Şekil 4.17 'de verilmiştir. M sinyali, polimerin sonlanması sonucunda gözlemlenir. D sinyalleri polimer omurgasından $[\text{SiO}_2(\text{CH}_3)_2]_n$ kaynaklanır. T sinyalleri, Si - C bağlarının $[\text{T}^n = \text{RSi}(\text{OSi})_n(\text{OH})_{3-n}]$ varlığını gösterir. Q-sinyalleri ise Si-O bağlarından $[\text{Q}^m = \text{Si}(\text{OSi})_m(\text{OH})_{4-m}, m = 2-4]$ oluşur. Burada n ve m okso köprüsü sayısını ifade etmektedir (Liu vd. 2004).

Q sinyalleri silanol gruplarının varlığını göstermektedir. Q^2 sinyaller geminal silanol gruplarını, Q^3 sinyalleri tek silanol gruplarını ifade etmektedir. Bu sinyaller, gözenek duvarlarının yüzeyindeki silikonlardan oluşur ve bu da tamamlanmamış kondenzasyondan kaynaklanır. Buna karşılık Q^4 sinyalleri, mezogözenek duvarlarını oluşturan silika ağı içinde bulunan tamamen kondense siloksan gruplarından kaynaklanmaktadır.

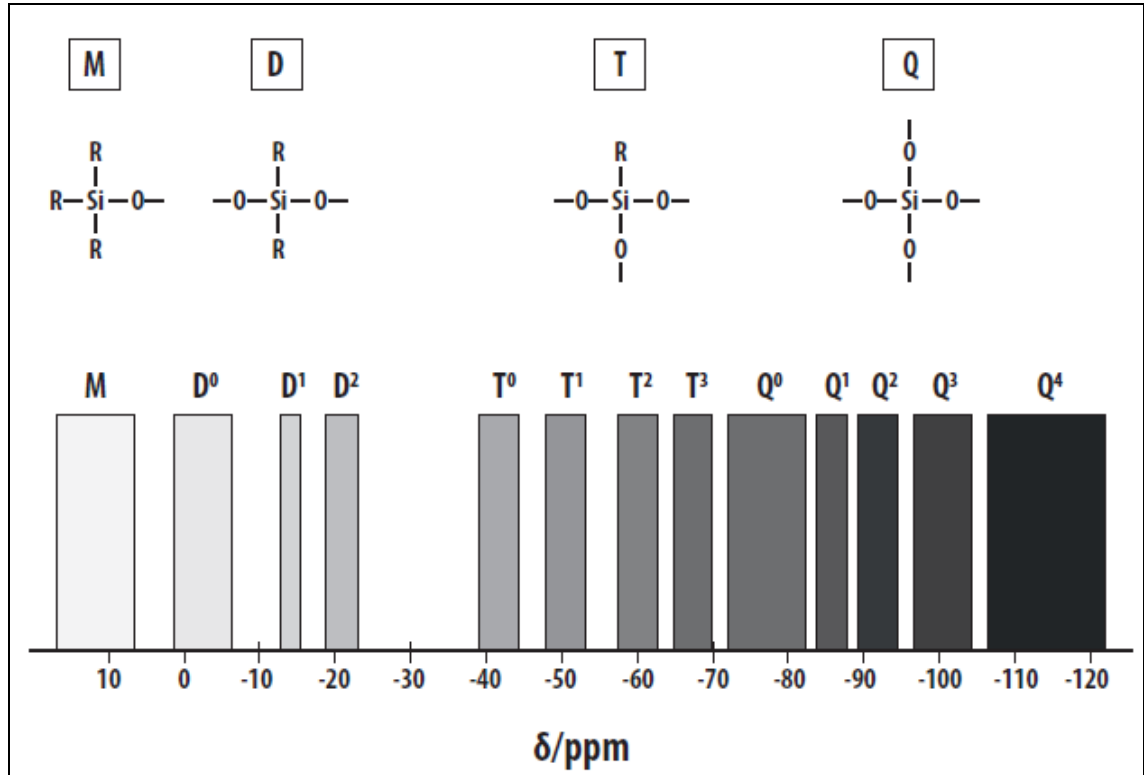


Şekil 4.16. Q ve T sinyallerine karşılık gelen tetrahedral silika yapıları

Modifikasyon işleminde kullanılan trialkoksisilanların yüzeye aşılandığı ve yüzeyde modifiye hale getirilmiş siloksan grupları olduğu aşağıdaki sınıflandırma ile açıklanmıştır;

- T¹: izole edilmiş gruplar (-49 ppm)
- T²: terminal gruplar (-58 ppm) ve
- T³: çapraz bağlı gruplar (-66 ppm) (Liu, et al., 2004).

Katı ²⁹Si-NMR ölçümleri hem yalın hem de modifiye edilmiş MSN'ler için yapılmıştır. Yalın ve modifiye MSN'lere ait ²⁹Si-NMR spektrumları Şekil 4.19 ve Şekil 4.20 de verilmiştir. Genel olarak silika malzemelerdeki ²⁹Si kimyasal kayması, -60 ve -120 ppm aralığında olmalıdır. Zayıf, çakışmış ve aşırı NMR çizgileri, dipolar etkileşimlerin ve kimyasal kaymaların anizotropisinin bir sonucudur (Lippmaa vd. 1980).

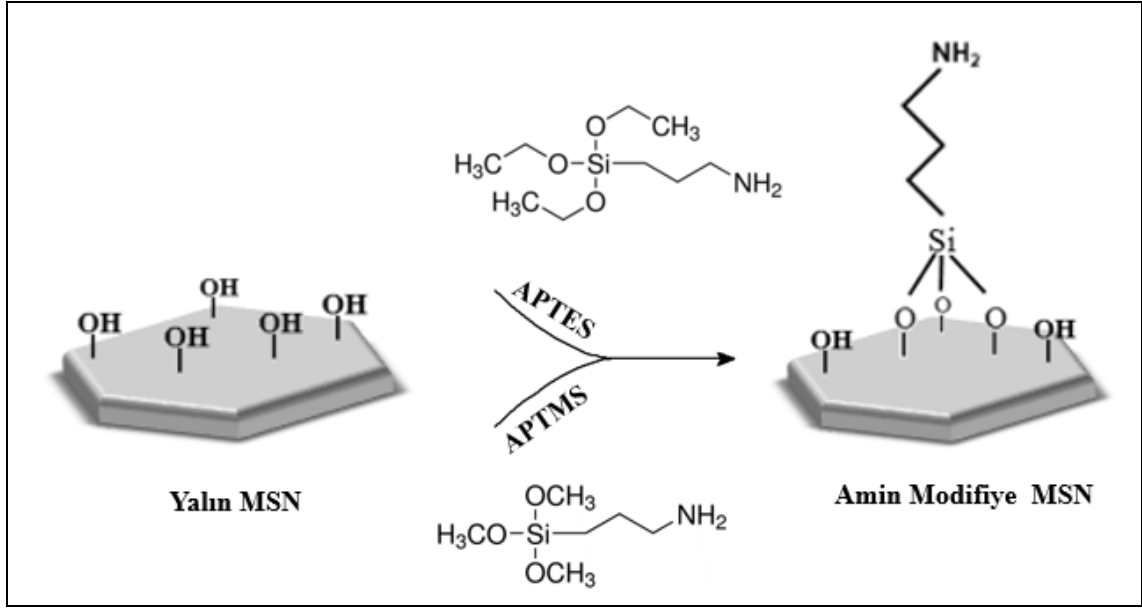


Şekil 4.17. Dört koordinat Si atomlarının ²⁹Si-NMR sinyalinin kimyasal kayması alanları (Hoebbel, 2001).

Modifikasyonun başarısı, çapraz bağlanmış siloksan gruplarının varlığı ile tespit edilir. Bu nedenle, T³, Q³ ve Q⁴ sinyallerinin varlığı aşılama (modifikasyon) işleminin başarısını ve silika çatısının bozulmadığını ortaya koymaktadır (Sevimli 2011). Şekil 4.18. MSN'lere alkoksisilan aşılmasını göstermektedir.

Şekil 4.19.'da verilen yalın MCM-41(a) ve modifiye MCM-41 (b, c ve d) materyallerine ait ²⁹Si-NMR piklerine bakıldığında, -90 dan -110 ppm'e kadar görülen geniş Q⁴ piki Si-O-Si bağ açılarının düzeyini ve daha fazla tetrahedral silisyum çevrelerini göstermektedir. APTES-MCM-41 ve APTMS-MCM41'e ait spektrumlarda

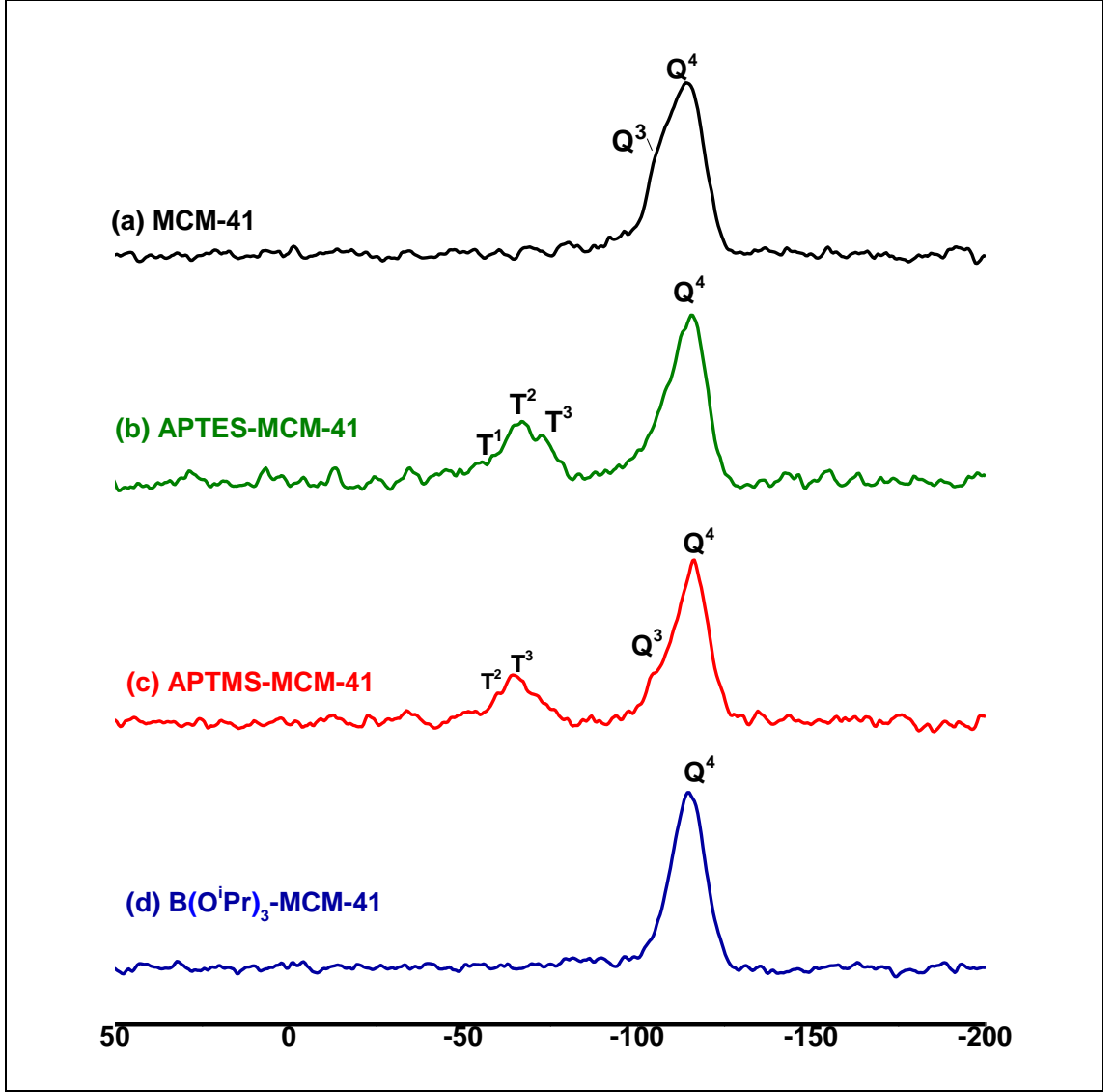
ortaya çıkan T^1 , T^2 ve T^3 pikleri tipik Si-C bağlarını göstermektedir. Bu sonuçlara göre APTES ve APTMS MCM-41'in gözenek yüzeylerine bağlanmıştır.



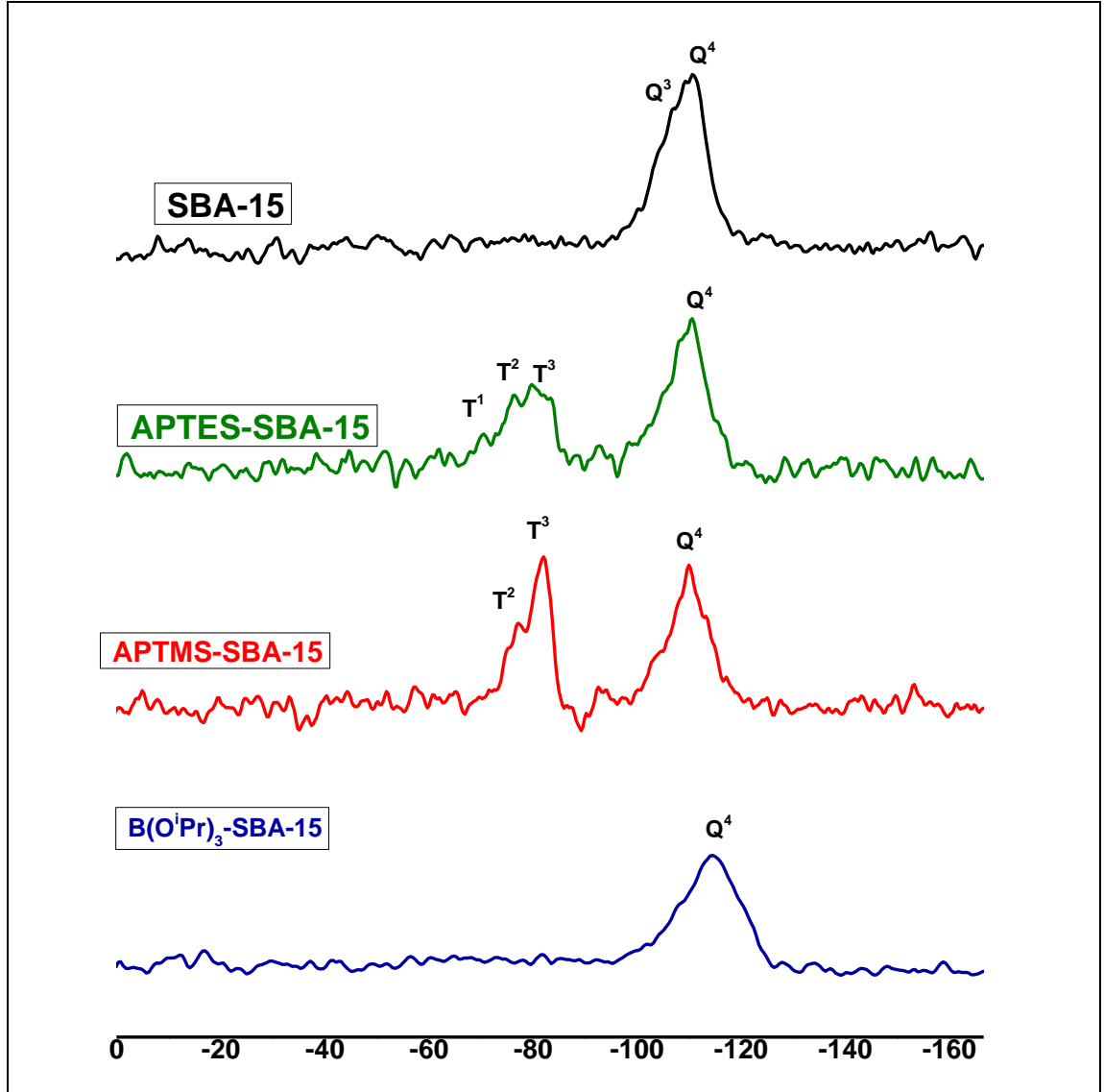
Şekil 4.18: Yalın MSN'lerin alkoksisilanlar ile yüzey modifikasyonunun temsili gösterimi

Yalın SBA-15 ve modifiye SBA-15 materyallerine ait ²⁹Si-NMR spektrumları (Şekil 4.20) için benzer yorumlar yapılabilir. -90 dan -110 ppm'e kadar görülen geniş Q⁴ piki Si-O-Si bağ açılarının düzeyini ve tetrahedral silisyum çevrelerini göstermektedir. APTES- SBA-15 ve APTMS- SBA-15'e ait spektrumlarda ortaya çıkan T¹, T² ve T³ pikleri tipik Si-C bağlarını göstermektedir. Bu sonuçlara göre APTES ve APTMS SBA-15'in gözeneklerine bağlanmıştır.

Şekil 4.19 (d) ve Şekil 4.20 (d)'de verilen B(OiPr)₃-MCM-41 ve B(OiPr)₃-SBA-15 yapılarına ait ²⁹Si-NMR spektrumları, literatür verileriyle uyumludur ve B(OⁱPr)₃'in başarılı bir şekilde gözeneklerdeki silanol gruplarına bağlandığı söylenebilir (Uysal ve Oksal 2015).



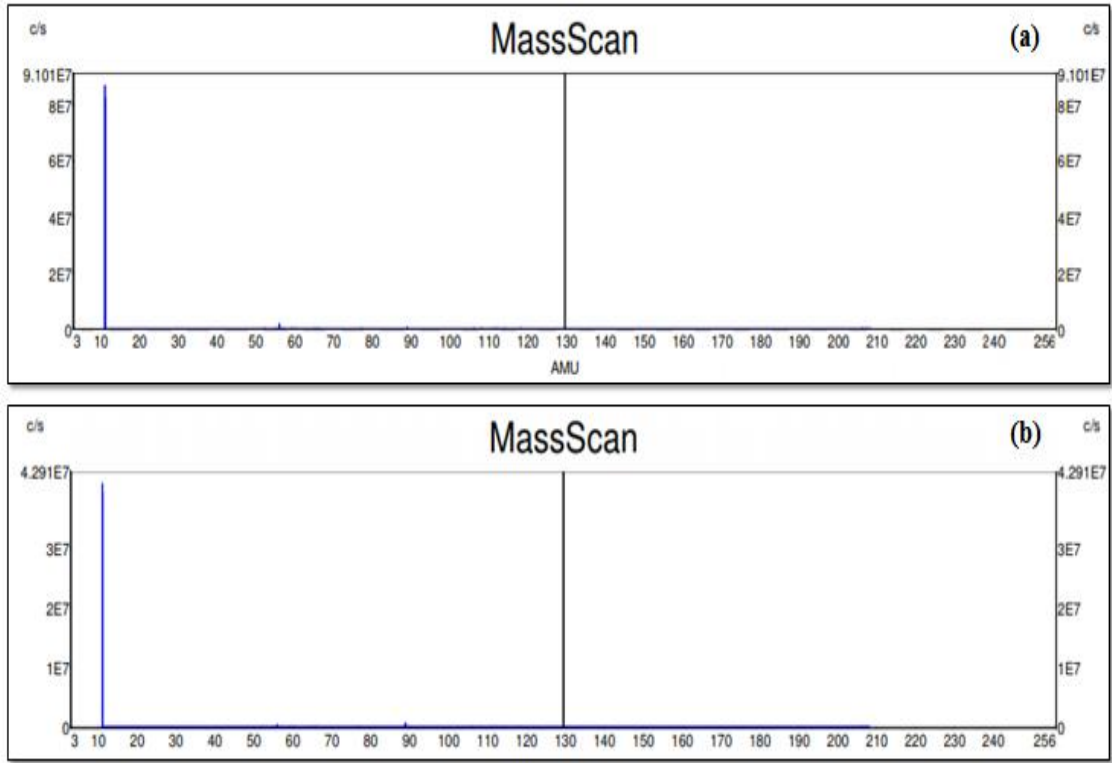
Şekil 4.19. Yalın ve modifiye MCM-41'e ait katı ^{29}Si NMR-MAS Spektrumları



Şekil 4.20. Yalın ve modifiye SBA-15'e ait katı ^{29}Si NMR-MAS Spektrumu

4.4. MCM-41 ve SBA-15'e aşılana bor miktarının ICP-MS ile belirlenmesi

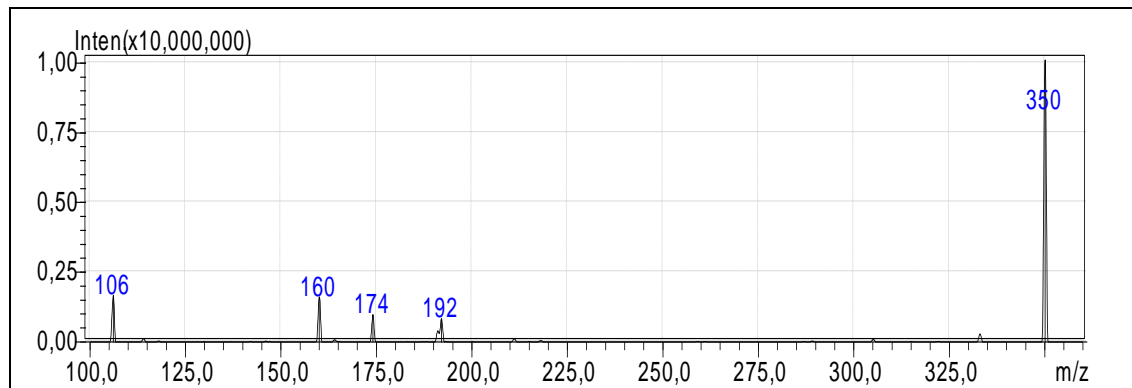
$\text{B}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ ile modifiye edilen MCM-41 ve SBA-15'deki Bor (B) atomu miktarını belirlemek için ICP-MS analizi yapılmıştır. Bor içeriğini tayin etmek için $\text{B}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ -MCM-41 ve $\text{B}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ -SBA-15, HCl ve HF karışımı içeren bir çözeltide çözündürüldükten sonra saf su ile seyreltilerek ölçüm için hazır hale getirilmiştir. Standart referans çözelti olarak içinde bilinen miktarda B bulunan bir HCl ve HF karışımı çözeltisi kullanılmıştır. $\text{B}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ -MSN'lere ait ICP-MS Spektrumu Şekil 4.21'de verilmiştir. Buna göre, $\text{B}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ -MCM-41'deki B miktarı 624,331 ppm $\text{B}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ -SBA-15'deki Bor miktarı 491,985 ppm olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre $\text{B}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ hem MCM-41'in hem de SBA-15'in gözenek yüzeylerine bağlanmıştır.



Şekil 4.21. B(OⁱPr)₃-MSN 'lere ait ICP-MS Spektrumu (a) B(OⁱPr)₃-MCM-41
(b) B(OⁱPr)₃-SBA-15

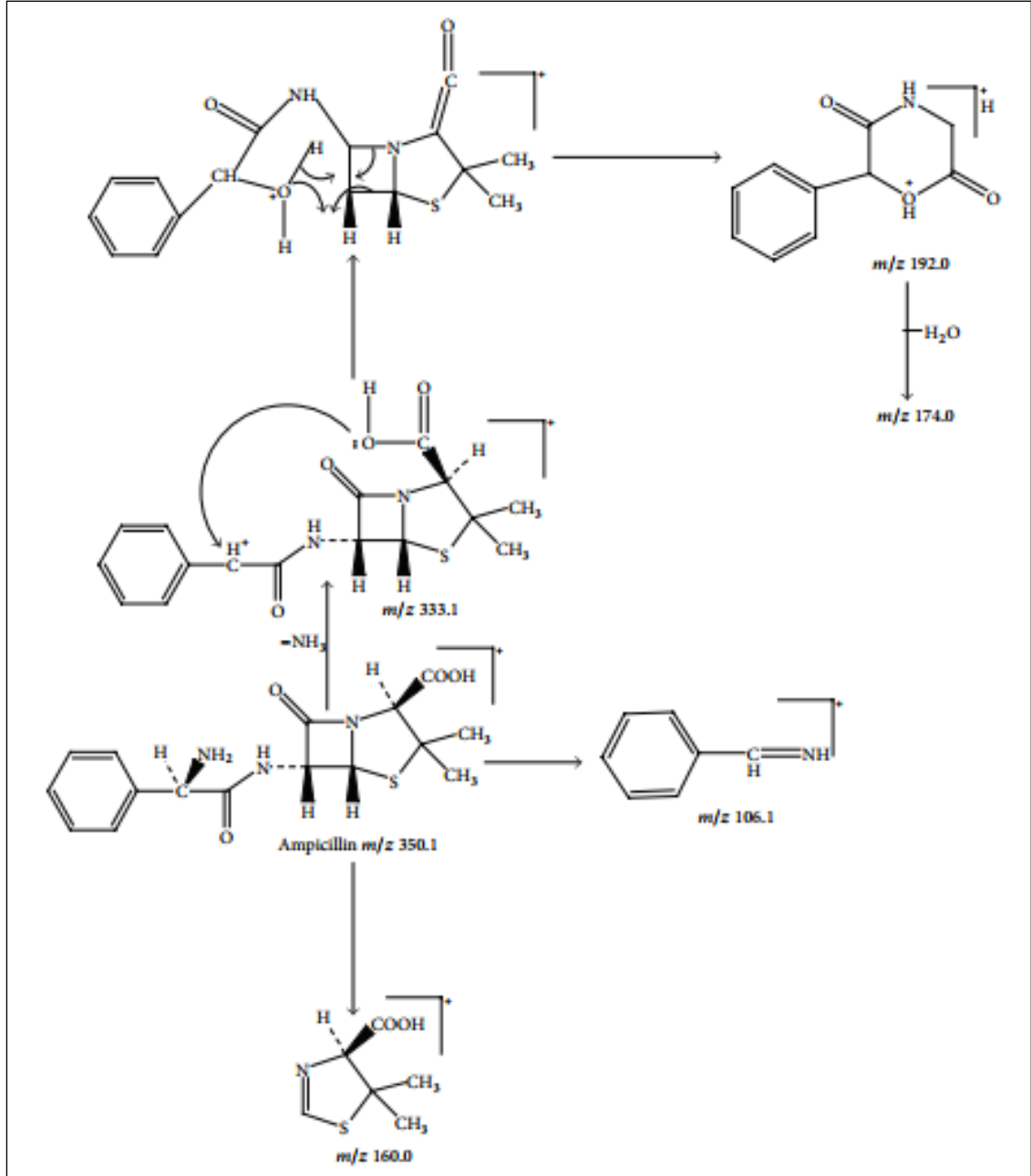
4.8. MSN'lere Yüklenen ve Salınan Ampisilin Miktarının Belirlenmesi

Yalın ve modifiye MSN'lere yüklenen ve yükleme yapıldıktan sonra salınan ampisilin miktarları LC-MS/MS analizi ile belirlenmiştir. Bu amaçla örneklerdeki ampisilin miktarları kütle spektroskopisinde Ampisilin'in parçalanma iyonları tayin edilerek belirlenmiştir. Ampisilin ve parçalanma iyonlarına ait kütle spektrogramu Şekil 4.22'de verilmiştir.



Şekil 4.22. Ampisilin ve parçalanma iyonlarına ait kütle spektrogramu

106 m/z ve 160 m/z 'daki parçalanma iyonları, sırasıyla benzilamin grubu ve tiazolidin halkasından kaynaklanmaktadır. 192 m/z 'daki parçalanma iyonunun, benzilamin yan zincirinden bir $-NH_2$ grubunun kaybedilmesi, ardından bir oksijen düzenlenmesi ve β -laktam halkasının bölünmesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. 174 m/z 'daki parçalanma iyonu, 192 m/z kütleli iyondan bir mol su (H_2O) kaybı ile oluşmuştur, ancak diğer yollardan da ortaya çıkabilir (Zhang vd. 2014; Freitas 2008). Ampisilin'in ön görülen parçalanma yolları Şekil 4.23.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.23. Ampisilin'in karakteristik iyonları ve önerilen parçalanma yolları (Zhang vd. 2014)

4.8.1. Yalın ve modifiye MSN'lere yüklenen ampisilin miktarının LC-MS/MS ile belirlenmesi

LC-MS/MS ile yapılan ölçüm sonuçlarından yararlanılarak yalın ve modifiye MSN'lere yüklenen ampisilin miktarları yüzde cinsinden hesaplanmıştır. 8, 16 ve 24 saatlik sürelerin sonunda ayrı ayrı deney kaplarından alınan numuneler LC-MS/MS ile analiz edilerek yalın MSN'lere yüklenen ampisilin yüzdesi Çizelge 4.7'de verilmiştir. Yüklenen ampisilin yüzdeleri incelendiğinde 8 saatten sonra önemli bir değişim olmadığı gözlenmiştir. Modifiye MSN'lere yüklenen ampisilin yüzdesi ise 16 saate kadar artış göstermiştir. Bu nedenle yalın ve modifiye MSN'lerin ilaç yükleme kapasitelerinin değerlendirilebilmesi için optimum süre 16 saat olarak belirlenmiştir ve ilaç salımı deneylerinde 16 saat yükleme yapılan MSN'ler kullanılmıştır. 16 saatlik süre sonunda yalın ve modifiye MSN'lerin ilaç yükleme etkinliği incelendiğinde modifiye MSN'lere yüklenen ampisilin yüzdesinin yalın MSN'lere göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Yapılan modifikasyonlar yalın MSN'lerin ilaç yükleme kapasitesini arttırmıştır. Yüklenen ampisilin yüzdesi aşağıdaki eşitlik ile hesaplanmıştır;

$$\% \text{ Yükleme} = [\text{Yüklenen Amp Miktarı (ppm)} / \text{Başlangıç Amp Miktarı (ppm)}] \times 100$$

Yalın ve modifiye MSN'lere yüklenen ampisilin miktarlarının zamana göre değişimi incelendiğinde genel olarak 16. saate kadar arttığı, 24. saatte ise azaldığı görülmektedir. Bu durum adsorpsiyonun difüzyon prensibine benzer şekilde gerçekleştiği, bir denge oluştuğu ve 16. saatten sonra adsorplanan ampisilin yeniden çözeltiye geçtiğini düşündürmektedir.

Yalın MCM-41 ve SBA-15 'in 8 saatlik yükleme deneylerinin sonuçları incelendiğinde, her iki MSN'in de ilaç yükleme yüzdesinin yaklaşık aynı değerlerde olduğu görülmektedir. Ancak 16. saatte alınan ölçümlerde yüklenen ilaç yüzdesinde değişimler olduğu görülmüştür. Çizelge 4.7'de görüldüğü gibi deney süresinin artması ile yalın MCM-41'e yüklenen ilaç yüzdesi %5,3 azalmış, SBA-15'e yüklenen ilaç yüzdesi ise %5,5 artmıştır. Bu durumda yalın SBA-15'in daha yüksek ilaç yükleme kapasitesine sahip olduğu ancak bunun için daha uzun zamana ihtiyaç olduğu söylenebilir.

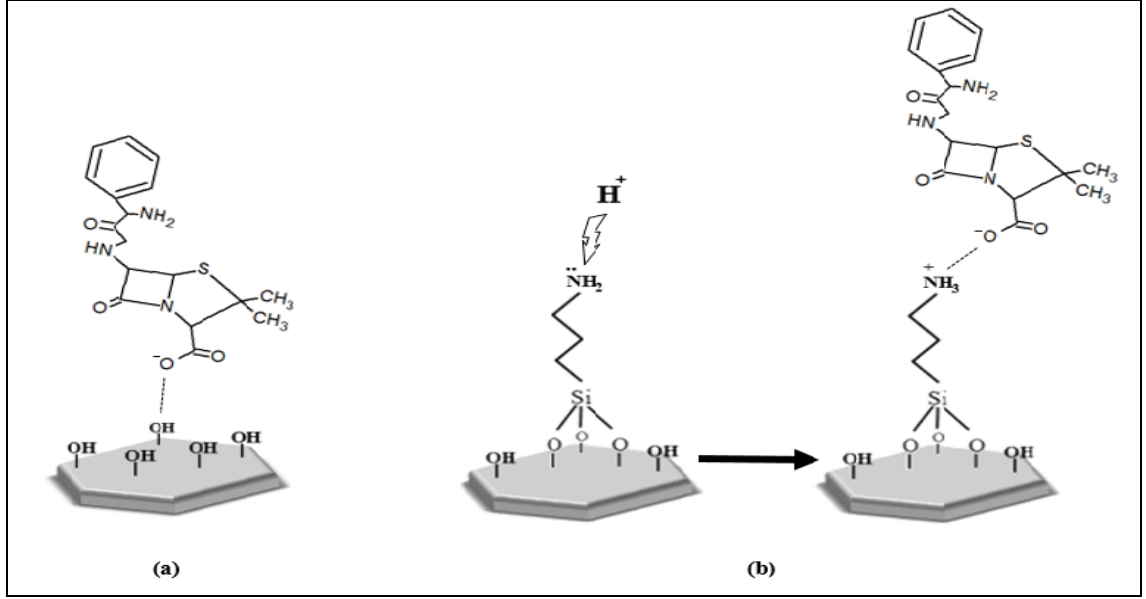
Yalın MCM-41 ve APTES-MCM-41'e yüklenen ilaç yüzdeleri incelendiğinde APTES-MCM-41'in ilaç yükleme yüzdesinin yalın MCM-41'e göre 8, 16 ve 24 saat sonunda sırasıyla % 0,6, % 33,9 ve % 54,28 daha fazla olduğu görülmüştür. APTMS-MCM-41'in ilaç yükleme yüzdesi ise yalın MCM-41'e göre 8,16 ve 24 saat sonunda sırasıyla %17, %20 ve %62 artmıştır. Ampisilin yüklemesi için daha uzun süre muamele edildiğinde daha fazla ampisilin yüklenmiştir. Ampisilinde bulunan karboksil grubunun modifiye MSN yüzeylerindeki amin gruplarına ilgisi nedeniyle yapılan APTES ve APTMS modifikasyonları yalın MCM-41'in ilaç yükleme kapasitesini arttırmıştır. APTMS-MCM-41 ayrıca, 8,16 ve 24 saatlik yükleme deneyleri incelendiğinde, yükleme yüzdesinde en az değişim olan ve en kararlı yükleme profili gösteren MSN'dir.

APTES-SBA-15'e yüklenen ampisilin miktarı yalnız SBA-15'e yüklenen miktar ile karşılaştırıldığında, 8 ve 16 saat sonunda APTES-SBA-15'e yüklenen ampisilin miktarının sırasıyla % 9,44 ve % 33,8 daha fazla olduğu bulunmuştur. Aynı şekilde APTMS-SBA-15'in de ampisilin yükleme kapasitesi 8 ve 16 saatlik sürelerde sırasıyla % 26,5 ve % 37,6 daha fazladır. Bu çalışmada yapılan SBA-15'in APTES ve APTMS modifikasyonu hedeflendiği gibi SBA-15'in ilaç yükleme kapasitesini arttırmıştır.

Yalnız MCM-41 ve SBA-15 göz önünde bulundurulduğunda yüklenen ampisilin miktarı birbirine yakındır. Her iki MSN de farklı gözenek boyutuna sahip saf silikadır. MCM-41'in gözenek boyutu 2,6 nm ve yüzey alanı 1064,88 m²/g, SBA-15'in gözenek boyutu ise 5,9 nm'dir ve yüzey alanı 693,13 m²/g'dır. Silika malzemenin daha küçük gözenekli olması, yüzey alanının daha büyük olduğunu göstermektedir. Gözenek yüzey alanının daha büyük olması daha fazla miktarda ampisilin adsorplanacağını düşündürmektedir. Ancak yüzey alanı, daha fazla ilaç yüklemesi için tek başına yeterli ve belirgin bir özellik değildir. Yalnız MCM-41 ve SBA-15'in APTES ve APTMS ile modifiye edilmesi sonucunda yüzey alanları oldukça küçülmüştür. Buna rağmen modifiye MSN'lerin ilaç yükleme kapasitesi yalnız MSN'lerin ilaç yükleme kapasitesinden daha yüksektir. APTES ve APTMS ile modifiye edilen MSN'lerin gözenek yüzeylerinin kimyasal özellikleri -NH₂ uç grupları nedeniyle değişmektedir. Bu malzemelerin yüzeylerinde bulunan -NH₂ (amin) grupları yükleme ortamında protonlanır ve pozitif yüklüdür. Bu nedenle ampisilin'in karboksilat grubu ile elektrostatik etkileşime girerler. Ayrıca yalnız ve modifiye MSN'lere yüklenen ampisilin miktarı genellikle 8. saatten 16. saate artmıştır. Bunun nedeni MSN'lere ilaç yüklenmesinin 3 adımdan oluşmasıdır; 1; dış difüzyon 2; iç difüzyon ve 3; adsorplanan-adsorplayan (ilaç-MSN) etkileşimi (Nairi vd. 2017). Yalnız ve modifiye MSN'lere ilaç yüklenmesi olayı için öngörülen MSN-ilaç etkileşimi Şekil 4.24'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.7. Yalnız ve modifiye MSN'lere yüklenen ampisilin yüzdesi

Malzemeler \ Süre (saat)	% Yükleme		
	8	16	24
MCM-41	67,88	64,26	47,42
APTES- MCM-41	68,29	86,04	73,28
APTMS- MCM-41	79,40	77,16	76,87
SBA-15	64,38	67,93	-
APTES-SBA-15	70,46	90,90	69,53
APTMS-SBA-15	90,85	93,49	-



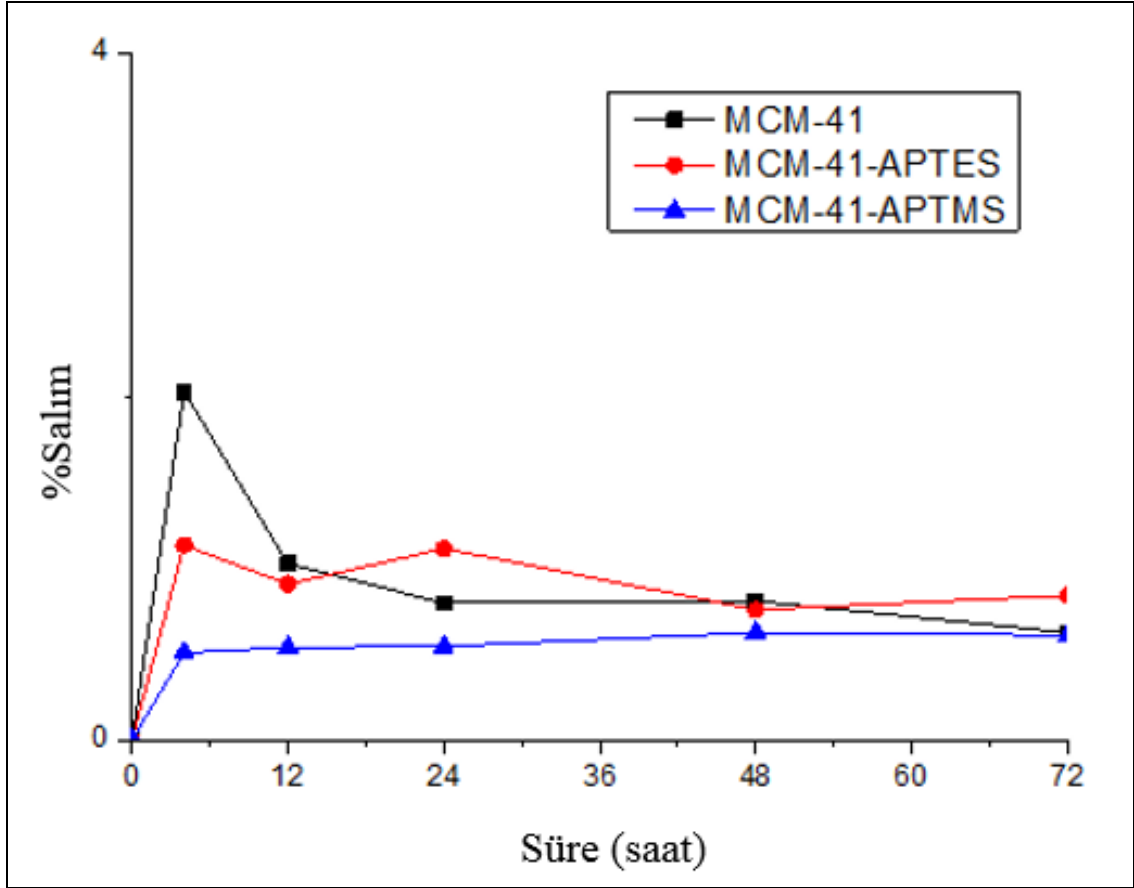
Şekil 4.24. MSN-İlaç etkileşimleri (a) Yalın MSN-Ampisilin (b) Alkoksisilan modifiye MSN-Ampisilin etkileşimleri

4.8.2. Mezogözenekli malzemelerden salınan ampisilin miktarının LC-MS/MS ile belirlenmesi

Yalın ve modifiye MCM-41'den ampisilin salım profili Şekil 4.25'de grafiksel olarak gösterilmiştir. 16 saat ampisilin yüklenen yalın MCM-41'den ampisilin salımı 72 saat süreyle gözlemlendiğinde ilk 4 saat boyunca SVS'ndeki ampisilin derişiminin hızla yükseldiği ve dördüncü saatten itibaren düşerek, devam eden 72 saat boyunca yaklaşık aynı değerde sürdüğü görülmektedir. APTES-MCM-41'den ampisilin salımı 72 saat süreyle gözlemlendiğinde, SVS'nda salınan ampisilin derişimi ilk 0-4 saat aralığında yükselip hafifçe düşerek pik yapmıştır ve devam eden 72 saat boyunca yaklaşık aynı değerlerde sürmüştür.

APTMS-MCM-41'den salınan ampisilin derişimi 8. saate kadar yavaşça yükselmiş ve devam eden 72 saat boyunca sabit değerlerde sürmüştür. MCM-41'in APTMS ile modifikasyonu ile ampisilin salımı uygulanmasında salınan ampisilin miktarının aniden yükselip düşmesi ve buna bağlı olarak SVS'de ampisilin derişimindeki ani dalgalanmaların önüne geçilmiştir. 72 saat boyunca ampisilin salımı hemen hemen sabit değerlerde sürmüş ve uygun bir kontrollü salım gerçekleşmiştir.

Şekil 4.25'de görüldüğü gibi yalın MCM-41 den salınan ampisilin yüzdesi APTES ve APTMS modifiye MCM-41'den salınan ampisilin yüzdesine göre nispeten daha yüksektir. Ancak kontrollü salım sistemlerinde önemli olan salımın uygun bir süre boyunca sabit bir aralıkta sürdürülmesidir. Bu açıdan yapılan APTES ve APTMS modifikasyonlarının, salımın aniden bir pik yapmasını ve tipik bir 'tepe-vadi' oluşumunu önlediği ve 72 saat boyunca salımın yaklaşık aynı değerde sürdürülmesini sağladığı açıktır.



Şekil 4.25. Yalın ve modifiye MCM-41'den salınan ampisilin yüzdesinin zamana göre değişimi

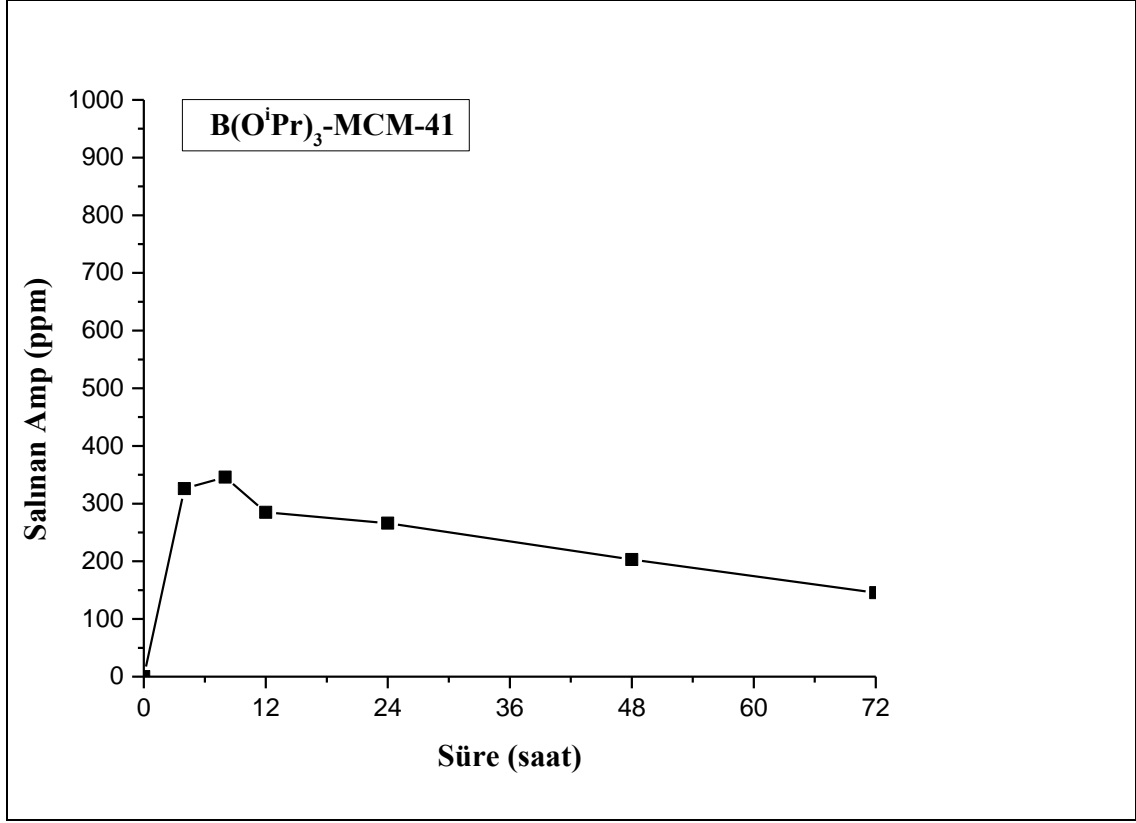
LC-MS/MS ile belirlen yüklenen ve salınan ampisilin miktarı verilerinden yararlanılarak salınan ampisilin miktarları yüzde cinsinden hesaplanmıştır ve yalın ve modifiye MCM-41'e ait sonuçlar Çizelge 4.8'de verilmiştir.

$$\% \text{ Salım} = [\text{Salınan Amp Miktarı (ppm)} / \text{Yüklenen Amp Miktarı (ppm)}] \times 100$$

Çizelge 4.8. Yalın ve Modifiye MCM-41'den Amp Salım Yüzdesi

Mezogözenekli Malzeme	Yüklenen (16sa) Amp Miktarı (µg/g)	Salım Süresi (Saat)	Salınan Amp Miktarı (ppm)	Salım Oranı %
MCM-41	192,77	0	-	-
		4	39,05	2,03
		8	20,58	1,07
		12	19,73	1,02
		24	15,35	0,80
		48	15,61	0,81
		72	12,05	0,63
MCM-41-APTES	258,11	0	-	-
		4	29,26	1,13
		8	11,98	0,46
		12	23,40	0,91
		24	28,76	1,11
		48	19,55	0,76
		72	21,69	0,84
MCM-41-APTMS	231,48	0	-	-
		4	11,71	0,51
		8	14,40	0,62
		12	12,46	0,54
		24	12,60	0,54
		48	14,45	0,62
		72	14,12	0,61

B(OⁱPr)₃-MCM-41' den ampisilin salımı incelendiğinde (Şekil 4.26) APTMS-MCM-41'de olduğu gibi geleneksel dozaj formlarında karşılaşılan tipik “tepe-vadi derişim-zaman profili” oluşmadığı ve 72 saat boyunca belirli bir derişim aralığında sürdürüldüğü görülmektedir. B(OⁱPr)₃-MCM-41'den ampisilin salımı yalın MCM-41, APTES-MCM-41 ve APTMS-MCM-41'e göre yaklaşık 10-25 kat daha fazladır. Sürekli/kontrollü ilaç salımında düşük ya da yüksek doz ayırımı yapılmaksızın ilacın optimum değerinde kararlı bir şekilde uzun bir periyot boyunca salınması amaçlanır. İdeal bir sürekli/kontrollü ilaç salım sisteminin rolü, kan plazmasındaki ilaçların terapötik aralığını korumak için düzenli aralıklarla ve doğru etki alanına uygun miktarda ilaç sağlamaktır (Ratnaparkhi ve Gupta Jyoti 2013). Bu bağlamda, B(OⁱPr)₃-MCM-41 ideal sürekli/kontrollü ilaç salımında iyi bir taşıyıcı olarak ümit vericidir.



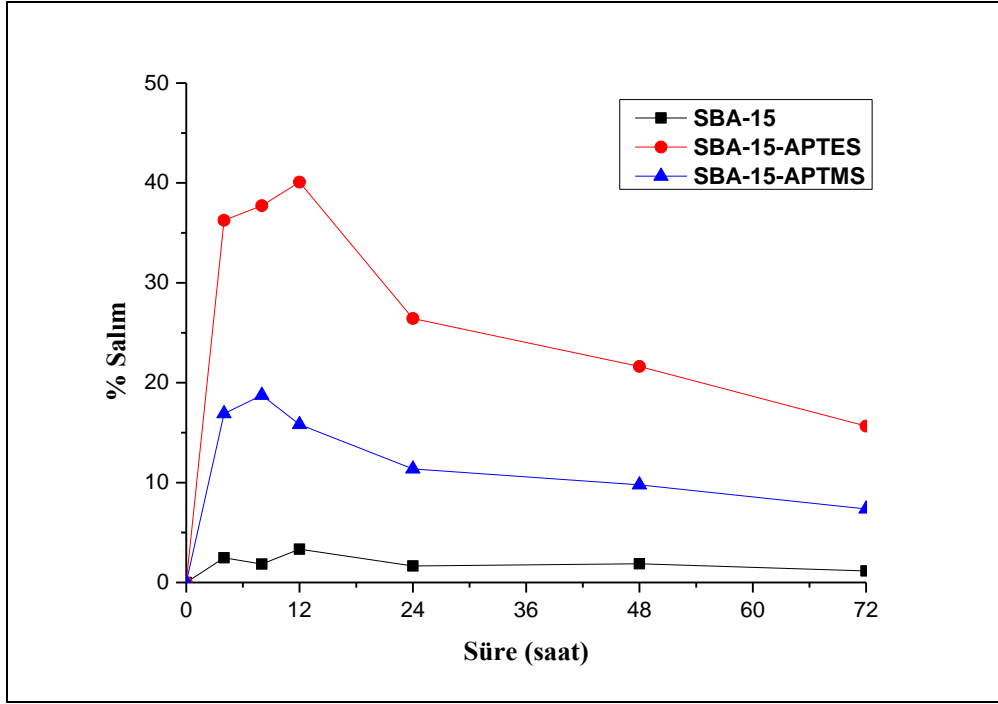
Şekil 4.26. B(OⁱPr)₃-MCM-41'den ampisilin salımı

LC-MS/MS ile belirlen yüklenen ve salınan ampisilin miktarı verilerinden yararlanılarak salınan ampisilin miktarları yüzde cinsinden hesaplanmıştır ve yalın ve modifiye SBA-15'e ait sonuçlar Çizelge 4.8'da verilmiştir.

Şekil 4.27'de de görüldüğü gibi APTES ve APTMS modifiye SBA-15'den salınan ampisilin yüzdesi yalın SBA-15'e göre daha yüksektir. SBA-15'e yapılan APTES ve APTMS modifikasyonlarının, ilk 6-12 saat süresinde salınan ampisilin yüzdesini arttırdığı ve salımın 72 saat boyunca sürdürülmesini sağladığı görülmektedir. Yalın SBA-15'in gözenek boyutunun büyük olması ve ilk 16. saatte modifiye SBA-15'lere göre daha az miktarda ampisilin adsorplaması nedeniyle, ampisilin salımı da düşük olmuştur. APTES-SBA-15 ve APTMS-SBA-15'in ilk 16. saatte yüklediği ampisilin oranları sırasıyla yaklaşık % 91 ve % 94 olmasına karşın yalın SBA-15'in adsorpladığı ampisilin oranı % 68'dir. Bu nedenle APTES-SBA-15 ve APTMS-SBA-15'den salınan ampisilin miktarı da daha fazla olmuştur. En fazla salım APTES-SBA-15'de gözlenmiş ancak kararlı/kontrollü bir ampisilin salımı olmamıştır. İlk 12 saatte SVS'na salınan ampisilin miktarı hızla yükselerek pik yapmış, 12. saatten sonra salım hızla azalmaya başlamıştır. Bu durumda APTES-SBA-15'in ampisilin için kararlı bir ilaç taşıma sistemi olmadığı söylenebilir. APTMS-SBA-15'in ampisilin salım profiline bakıldığında, ilk 8 saatte yaklaşık % 20'sinin salındığı ve ilerleyen zamanlarda salım yüzdesinin %10'un altına düşmeden 72 saat süresince devam ettiği görülmektedir. Yalın SBA-15'in, 16 saat sonunda % 68 oranında yükleme yapılabildiği için ve ampisilin salım miktarı %5'in de altında olduğu için yüksek doz ilaç salımı beklenen durumlarda iyi bir yükleme/salım sistemi olmadığı söylenebilir.

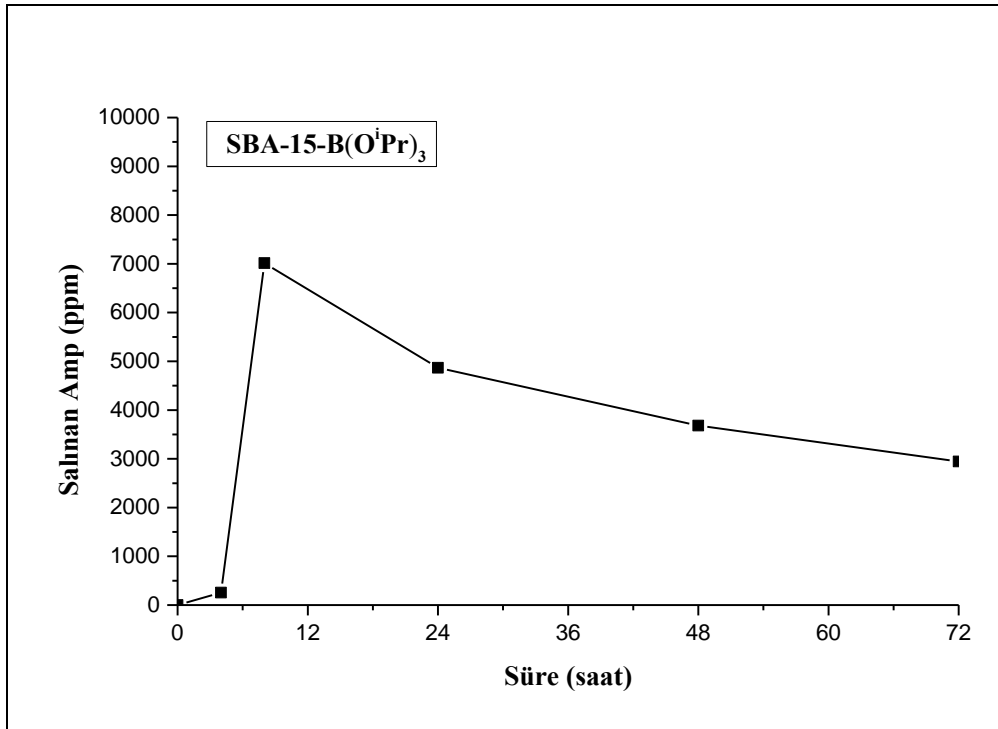
Çizelge 4.9. Yalın ve Modifiye SBA-15 'den Amp Salım Yüzdesi

Mezogözenekli Malzeme	Yüklenen (16sa) Amp Miktarı (ppm)	Salım Süresi (Saat)	Salınan Amp Derişimi (ppm)	Salım Oranı %
SBA-15	203,80	0	-	-
		4	46,74	2,29
		8	34,95	1,71
		12	63,25	3,10
		24	31,38	1,54
		48	35,48	1,74
		72	21,87	1,07
SBA-15-APTES	208,60	0	-	-
		4	756,22	36,25
		8	786,76	37,72
		12	836,00	40,08
		24	551,15	26,42
		48	450,99	21,62
		72	326,56	15,65
SBA-15-APTMS	280,50	0	-	-
		4	474,08	16,90
		8	525,97	18,75
		12	443,75	15,82
		24	318,78	11,37
		48	274,13	9,77
		72	206,37	7,36



Şekil 4.27. Yalın ve modifiye SBA-15'den salınan ampisilin yüzdesinin zamana göre değişimi

$B(O^iPr)_3$ –SBA-15’den salınan ampisilin miktarının zamana göre değişimi Şekil 4.28’de verilmiştir. Görüldüğü gibi salınan ampisilin miktarı ilk 12 saatte artmıştır ve azalan bir şekilde 72 saat boyunca sürdürülmüştür.



Şekil 4.28. $B(O^iPr)_3$ -SBA-15'den ampisilin salımı

5. SONUÇLAR

Bu çalışmada düzenli mezogözenekli silika nanomateryaller(MSN)den yalın ve modifiye MCM-41 ve SBA-15'in antibiyotik olarak kullanılan ampisilin adsorplanması ve simüle vücut sıvısında salımı incelenmiştir.

Bu amaçla önce MCM-41 ve SBA-15 literatür verilerine göre sentezlenmiş ve daha sonra gözenek yüzeyleri amino grupları içeren organik silanlarla (APTES ve APTMS) ve $B(O^iPr)_3$ ile modifiye edilmiştir. Sentezlenen ve modifiye edilen tüm MSN'lerin kimyasal ve morfolojik özellikleri FTIR, TEM, SAXS, BET izotermi ICP-MS ve katı ^{29}Si -NMR gibi modern tekniklerle aydınlatılmıştır.

Sentezlenen yalın ve modifiye MSN'lere ampisilin yüklenerek, yüklenen ampisilin miktarları tayin edilmiştir. Yalın ve modifiye MSN'lere yüklenen Ampisilin miktarları ve MSN'lerin SVS içinde belirli sürelerde ampisilin salımları LC-MS/MS tekniği ile takip edilerek incelenmiştir.

İlaç yükleme işlemi 24 süreyle takip edilmiştir ve maksimum ilaç yüklenmesi için optimum (en uygun) süre 16 saat olarak belirlenmiştir. 16 saat ilaç yükleme işleminde Yalın MCM-41 % 64, 26, APTES-MCM-41 % 86,04, APTMS-MCM-41 % 77,16 oranında ampisilin adsorplamıştır. Yalın ve modifiye MCM-41'ler kıyaslandığında en yüksek ilaç yükleme kapasitesi APTES-MCM-41'e aittir. 16 saat ilaç yükleme işleminde Yalın SBA-15 % 67,93, APTES-SBA-15 % 90,90, APTMS-SBA-15 % 93,49 ampisilin adsorplamıştır. Buna göre APTES ve APTMS modifikasyonu ilaç yükleme kapasitesini arttırmıştır. Yapılan tayinler sonucunda en çok ampisilin yüklenen (adsorplayan) MSN'ler APTES-SBA-15 ve APTMS-SBA-15 olarak ve maksimum yüklenme süresi 16 saat bulunmuştur.

Yalın ve modifiye MCM-41'lerin salım profilleri incelendiğinde yapılan modifikasyonların, ampisilin salımında ani bir konsantrasyon piki (tepe-vadi) oluşumunu önlediği ve salımın 72 saat süresince kararlı olduğu belirlenmiştir. APTES-MCM-41'den ampisilin salım yüzdesi APTMS-MCM-41'e göre daha fazla olmakla birlikte en kararlı ampisilin salımını APTMS-MCM-41'in yaptığı belirlenmiştir.

Yalın ve modifiye SBA-15 den ampisilin salımı 72 saat süreyle incelenmiştir. Yalın ve modifiye SBA-15'den ampisilin salım profilleri benzer olmakla birlikte, yapılan APTES ve APTMS modifikasyonları ampisilin salım yüzdesini arttırmıştır. En yüksek ampisilin salımını APTES-SBA-15 yapmıştır.

Bu çalışma ile ayrıca literatürde ilk defa mezogözenekli MSN'lerin $B(O^iPr)_3$ ile modifikasyonunun ilaç taşıma ve salım özelliklerine etkisi incelenmiştir. MCM-41 ve SBA-15'in $B(O^iPr)_3$ modifikasyonu ile, geleneksel dozaj formlarında gözlenen, ilaç derişiminde "tepe-vadi" oluşumu önlenmiştir ve ampisilin salımı 72 saat boyunca sürdürülmüştür. $B(O^iPr)_3$ modifiye MCM-41 ve SBA-15 kıyaslandığında $B(O^iPr)_3$ -SBA-15'in daha fazla ampisilin salımı yaptığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak, biyouyumlu MSN'lerin ilaç taşıma sistemleri olarak kullanılabilceği bilinmekle birlikte ilaç taşıma sistemi olarak daha önce denenmemiş bir ilacın (ampisilin) salımı ve organoamino silan modifikasyonundan farklı olarak bir bor alkoksit $[B(O^iPr)_3]$ modifikasyonu ile ilaç salımı incelenerek literatüre kazandırılmıştır.

6. KAYNAKLAR

- Akbulut, U. (2010). <http://www.uralakbulut.com.tr>.
- Akkan, G. A. 1997. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması *Pratikte Antibiyotik Kullanımı Sempozyumu*, İstanbul, 53-62.
- Alli, P. R. , Pratima B.B. and Nilesh S.M. 2016. Sustained Release Drug Delivery System: A Modern Formulation Approach. *Asian Journal of Pharmaceutical Technology and Innovation*, 4 (17): 108-118.
- Allothman, Z. A. 2012. A Review: Fundamental Aspects of Silicate Mesoporous Materials. *Materials*, 5: 2874-2902.
- Asefa, T, and Zhimin T. 2012. Mesoporous silica and organosilica materials -Review of their synthesis and organic functionalization *Canadian Journal Of Chemistry*, 90.1015-1031.
- Brinker , J.C. and George W.S. Sol- gel science- the physics and chemistry of sol- gel processing. New York: Academic Press, Inc, 1990.
- Brusciotti, F., Snihirova, D. V., Xue, H., Montemor, F. M., Lamaka, S. V., & Ferreira, M. G. (2013). Hybrid epoxy–silane coatings for improved corrosion protection of Mg alloy. (67), 82-90.
- Chiola, V., Joseph E.R., ve Clarence D.V. Process for producing low-bulk density silica. Patent US 3556725 A. 1971.
- Doadrio, A. L., Salinas, A. J., Sánchez-Montero, J. M., & Vallet-Regí, M. (2015). Drug Release from Ordered Mesoporous Silicas. (21), 6189-6213.
- Ehrlich, P., and Hata S. *Die Experimentelle Chemotherapie der Spirilosien*. Berlin: Julius Springer, 1910.
- Freitas, A. 2008. Desenvolvimento e validação de uma metodologia analítica para a detecção e quantificação da Amoxicilina em músculo, por LC-MS/MS/MS, Lisboa, Portugal.
- Gao, C. 2009. Formation mechanism of anionicsurfactant-templated mesoporous silica (AMS). Stockholm: Department of Physical, Inorganic and Structural Chemistry, Stockholm University,.
- Gençer, A. 2013. Sol-Jel Yöntemi İle Borosiloksan (SiBOC) Jel Eldesi, Karakterizasyonu Ve Seramik Oluşumu Çalışmaları. Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi, Antalya,
- Ghosh, P., Gang H., Mrinmoy D., Chae K.K. and Vincent M. R. 2008. Gold nanoparticles in delivery applications. *Advanced Drug Delivery Reviews* 60. 1307–1315.
- Hirakawa , K., Mori M., Yoshida M., Oikawa S., and Kawanishi S. 2004. Photo-irradiated titanium dioxide catalyzes site specific DNA damage via generation of hydrogen peroxide. *Rree Radical Research* 38 (5): 439-447.

- Hoebbel, D. 2001. Praktische Anwendung der NMR-Spektroskopie zur Untersuchung von Sol-Gel-Reaktionen und zur Charakterisierung des Aufbaus von Materialien. Saarbrücken.
- Anonymous1:<http://www.d2phaser.com/en/>. http://www.d2phaser.com/images/d2-phaser/images/Bilder_1-1-1/Bild_3.jpg [Son erişim tarihi: 23.01.2018].
- İstanbul Üniversitesi Teknoloji Transfer Ofisi. *MERLAB*. <http://ttm.istanbul.edu.tr/?p=8671> [Son erişim tarihi: 16.04.2018].
- Kansu, E 2001. İnfeksiyon Hastalıklarında İmmünomodülatörler, *ANKEM* 15 (4): 655-669.
- Kantamneni, H. and Akhila G. 2013. Carbon Nanotubes Based Systems for Targeted Drug Delivery : A Review. *International Journal of Engineering Research & Technology*, 2 (2).
- Khalane, L., Atulal K. and Brajrd A. 2016. *Sustained Release Drug Delivery System: A Concise Review*. <http://www.pharmatutor.org/articles/sustained-release-drug-delivery-system-concise-review>. [Son erişim tarihi: 03.03.2017].
- Kresge, C. T., Leonowicz M. E, Roth W. J., Vartuli J. C. and Beck J. S. 1992. Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism. *Nature* 359 :710-712.
- Langer, R. S. *www.ibiology.org*. 2014. <https://www.ibiology.org/ibioseminars/robert-langer-part-1.html> [Son erişim tarihi: 02.18.2017].
- Lippmaa, E, Maegi A. S., Engelhardt G. and Grimmer A. R. 1980. Structural studies of silicates by solid-state high-resolution silicon-29 NMR. *Journal of American Chemical Society* 102 (15) (1980): 4889–4893.
- Liu, Y., Lin, H. and Mou, C. 2004. Direct Method for Surface Silyl Functionalization of Mesoporous Silica. *Langmuir* 20 (8): 3231-3239.
- Mekaru, H., Jie L. and Fuyuhiko, T. 2015. Development of mesoporous silica-based nanoparticles with controlled release capability for cancer therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 95: 40-49.
- Mody , V., Cox A., Shah, S., Singh, A., Bevins W. and Parihar, H. 2014. Magnetic nanoparticle drug delivery systems for targeting tumor. *Applied Nanoscience*, 4: 385–392.
- Mokhonoana , M. P. 2005 . Chapter 2: Mesoporous Silica MCM-41 (Si-MCM-41). The Synthesis And Study of Some Metal Catalysts Supported on Modified MCM-41, Johannesburg, pp. 95-154.
- Nairi, V., Luca, M., Monduzzi M. and Salis A. 2017. Adsorption and Release of Ampicillin antibiotic from Ordered Mesoporous Silica. *Journal of Colloid and Interface Science*, 497. 217-225.
- Nidhi, P., Chaudhary A., Soni, T., Sambyal M., Jain H., and Umesh U. 2016. Controlled Drug Delivery System: A Review. *Indo American Journal Of Pharmaceutical Sciences* 3 (3): 227-233.

- Özdemir, L. 2011. Yaşlılıkta İlaç Uyumu ve İlaç Uyumunu Etkileyen Faktörler. *Akademik Geriatri Dergisi*
- Park, K. 2014. Controlled drug delivery systems: Past forward and future back. *Journal of Controlled Release*, 190. 3-8.
- Rahmat, N., Abdullah, A. Z., and Mohamed, A. R., 2010. A review: Mesoporous Santa Barbara amorphous-15, types, synthesis and its applications towards biorefinery production. *American Journal of Applied Sciences*, 7(12), 1579-1586.
- Ratnaparkhi M. P., Gupta Jyoti P., 2013. Sustained Release Oral Drug Delivery System - An Overview. *International Journal of Pharma Research & Review* 2 (3): 11-21.
- Rudolph, B. H. 1952. Sympathomimetic Preparation . Pennsylvania Patent US2738303 A.
- Haleh, S., Sabbaghan M. and Mohave F. 2015. Synthesis and characterization of microporous MCM-41 using. *Microporous and Mesoporous Materials*, 217 (: 219-224.
- Sercombe, L., Veerati, T., Moheimani, F., Wu S., Sood A. K. and Hua, S. 2015. Advances and Challenges of Liposome Assisted Drug Delivery. *Frontiers in Pharmacology* 6 (286).
- Schmidt-Winkel, P., Lukens, W. W., Zhao D., Yang P., Chmelka B. F. and Stucky G. D. 1999. Mesocellular Siliceous Foams with Uniformly Sized Cells and Windows. *Journal of American Chemical Society* 121 (1): 254-255.
- Ulrich, S. and Hüsing N. 2012. *Synthesis of Inorganic Material*. 3. Germany: Wiley,
- Sevimli, F. 2011. Surface Functionalization of SBA - 15 Particles For Amoxicillin Delivery. Yüksek Lisans Tezi, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Ankara, 93 s.
- Siepmann, J. and Siepmann F. 2012. Swelling Controlled Drug Delivery Systems. *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*, Springer US, pp.153-170.
- Thielemann, J. P., Girgsdies, F., Schlögl, R. and Hess, C. 2011. Pore structure and surface area of silica SBA-15: influence of washing and scale-up. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 2: 110-118.
- Trouiller , B., Reliene, R., Westbrook, A., Solaimani, P. and Schiestl R. H. 2009. Titanium Dioxide Nanoparticles Induce DNA Damage and Genetic Instability In vivo in Mice. *Cancer Research* 69(22): 8784–8789.
- Uhrich, K. E., Cannizaro, S. M., Langer, R. S. and Shakesheff, K. M. 1999. Polymeric Systems for Controlled Drug Release. *American Chemical Society* 99 (11), pp 3181–3198.
- Uysal , B. and Oksal, B. Ş. 2012. Comparison of heterogeneous B(OⁱPr)₃-MCM-41 and homogeneous B(OⁱPr)₃, B(OEt)₃ catalysts for chemoselective MPV reductions of unsaturated aldehydes and ketones. *Applied Catalysis A: General*, 435, pp.204-216.

- Uysal , B. and Oksal, B. Ş. 2015. Catalytic activity of SBA-15-grafted indium triisopropoxide in chemoselective MPV reductions. *Journal of Porous Materials* 22: 1053–1064.
- Uysal , B. and Oksal, B. Ş. 2015. New heterogeneous B(OEt)₃-MCM-41 catalyst for preparation of α,β -unsaturated alcohols. *Research on Chemical Intermediates*, 41 (6): 3893–3911.
- Walcarius, A., Etienne, M., & Lebeau, B. (2003). Rate of Access to the Binding Sites in Organically Modified Silicates. 2. Ordered Mesoporous Silicas Grafted with Amine or Thiol Groups. (15), 2161-2173.
- Xu , R., Wenqin P., ve Huo, Q. 2011. Modern Inorganic Synthetic Chemistry. Elsevier, UK, 590 p.
- Verma, N. K., Alam G. and Mishra J. N. 2015. A Review of Dendrimer-based Approach to Novel Drug Delivery Systems. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 8 (3): 2906-2917.
- Zhang, L., Cheng, X. L., Liu, Y., Liang, M., Dong H., Lv, B., Yang, W., Luo, Z., and Tang, M. 2014. Identification of the Related Substances in Ampicillin Capsule by Rapid Resolution Liquid Chromatography Coupled with Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2014: 397-492.
- Zhao, D., Huo, Q., Feng, J., Chmelka B. F. and Stucky, G. D.1998. Nonionic Triblock and Star Diblock Copolymer and Oligomeric Surfactant Syntheses of Highly Ordered, Hydrothermally Stable, Mesoporous Silica Structures. *Journal of American Chemical Society* 120 (24): 6024-6036.
- Zhao, D., Ying W., and Zhou W. 2013. *Ordered Mesoporous Materials*. Wiley-VCH.
- Zienkiewicz-Strzałka, M, M Skibin´ska, ve S Pikus. 2017. Small-angle X-ray scattering (SAXS) studies of the structure of mesoporous silicas. In: Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B, 411: 72–77.

ÖZGEÇMİŞ

BETÜL YİTMEZ GÖK

20135121001@ogr.akdeniz.edu.tr



ÖĞRENİM BİLGİLERİ

Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi
2013-2018	Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Antalya
Lisans	Hitit Üniversitesi
2008-2013	Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Çorum

MESLEKİ VE İDARİ GÖREVLER

Ar-Ge Araştırmacısı	Ankutsan AŞ Ar-Ge Merkezi, Antalya
2017-2018	

ESERLER

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

- 1- Gök B., Akpınar D., Selçuk S., Taşkan Ö. (2017). Comparative Study for Water Resistance and Strength of Pure and Hydrophobic Coated Corrugated CardBoard. Ancon-International Congress on Chemistry and Materials Science. (Poster Bildiri)
- 2- Gök B., Selçuk S., Bayık S., Kalaycıoğlu E. (2017). Investigation for Factors Influencing Corrugated Cardboard Strenght. Ancon-International Congress on Chemistry and Materials Science. (Poster Bildiri)

3- Oksal B.S., Gencer A., Yüksel K., Yitmez B., Uysal B.(2014). Essential oil composition and antibacterial activity of the lemon grass(*Cymbopogon citratus*): comparison of solvent free microwave extraction (SFME) with hydrodistillation (HD). 45th International Symposium on Essential Oils (45th ISEO).

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

1- Yitmez Gök B., Oksal B.S., Aksu S., Gençer A. (2017). Mezogözenekli Silika Nanopartikül MCM-41'in Sentezi, Yüzey Modifikasyonu ve Kontrollü İlaç Salımında Uygulanması. Uluslararası Katılımlı VI. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi (Poster Bildiri).

2- Gençer A., Uysal B., Yitmez B., Oksal B.S. (2015). SiOC ve SiBOC Preseramik Polimerlerin Sentezi Ve Jelleşme Üzerine Farklı Uygulamaların Etkisi. 27. Ulusal Kimya Kongresi (Sözlü Bildiri Kategori: Malzeme).

3- Uysal B., Yitmez B., Gençer A., Oksal B.S. (2015). Heterojen $\text{In}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ -SBA-15 katalizörü varlığında Sinalmaldehit'in Sinalamil Alkol'e İndirgenmesi. V. Ulusal (Uluslararası Katılımlı) Anorganik Kimya Kongresi (Poster Bildiri).