

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MİKRO VE MEZO GÖZENEKLİ MALZEMELERE SALİSİLİK ASİT VE
STEROİD YÜKLENMESİ VE SALIMI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İbrahim Avni ALEV

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimya Mühendisliği Programı

HAZİRAN 2019

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MİKRO VE MEZO GÖZENEKLİ MALZEMELERE SALİSİLİK ASİT VE
STEROİD YÜKLENMESİ VE SALIMI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**İbrahim Avni ALEV
506161018**

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimya Mühendisliği Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet SİRKECİOĞLU

HAZİRAN 2019

İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 506161018 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi İbrahim Avni ALEV, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “MİKRO VE MEZO GÖZENEKLİ MALZEMELERE SALİSİLİK ASİT VE STEROİD YÜKLENMESİ VE SALIMI” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Ahmet SİRKECİOĞLU**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Doç. Dr. Çiğdem ORAL**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Sibel SARGUT
Marmara Üniversitesi

Teslim Tarihi : 03.05.2019
Savunma Tarihi : 13.06.2019



ÖNSÖZ

Yüksek lisans tez çalışması boyunca tez yönetimimi üstlenen, bu kapsamda var olan bilgi birikimi ve tecrübesiyle çalışmalarına ışık tutan, elinden gelen yardımları esirgemeyen Prof. Dr. Ahmet SİRKECİOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın başından sonuna kadar yardıma ihtiyacım olan her an yanımda olan ve tecrübesini benimle paylaşarak çalışmamı kolaylaştıran Doç. Dr. Çiğdem Atalay ORAL'a en içten dileklerimi sunuyorum.

Sahip olduğu bilgi birikimiyle çalışmam boyunca görüşlerine sıklıkla başvurduğum, her seferinde bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan doktora öğrencisi Banu ARABACIOĞLU KOCAĞA'ya ve deneysel metotları ve cihaz kullanımlarını öğrenmemde büyük katkısı olan doktora öğrencisi Mehran ALIARI MIAVAGHI'ye teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana destek olan ve motivasyonumu yüksek tutmamda katkı sağlayan aileme ve arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Haziran 2019

İbrahim Avni ALEV



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
SEMBOLLER	xi
ÇİZELGE LİSTESİ	xiii
ŞEKİL LİSTESİ	xv
ÖZET	xvii
SUMMARY	xix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1 Kontrollü İlaç Salım Sistemi	1
1.2 Potansiyel İlaç Taşıyıcısı Olarak Mikro ve Mezo Gözenekli Malzemeler	1
1.3 Tezin Amacı ve Organizasyonu	2
2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI	5
2.1 Mezo Gözenekli Silika Nanopartikülleri (MSN)	5
2.1.1 MSN sentez yöntemleri	7
2.1.2 MSN'lerin ilaç yükleme ve salımı uygulaması	9
2.2 Metal-Organik Kafesler (MOF)	18
2.2.1 MOF sentez yöntemleri	21
2.2.2 MOF'ların ilaç yükleme ve salımı uygulaması	23
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	27
3.1 MOF Sentezinde Kullanılan Malzemeler	27
3.2 MIL-101 (Fe) Sentezi	27
3.3 MIL-101 (Cr) Sentezi	28
3.3.1 MIL-101 (Cr) sentezinde tam faktöriyel deney tasarımı kullanımı	28
3.4 MCM-41 Sentezi	29
3.5 SBA-15 Sentezi	29
3.6 Malzemelerin Karakterizasyonu	30
3.7 MCM-41 ve SBA-15 Karakterizasyonu	31
3.8 İlaç Yükleme ve Salımı	33
3.8.1 Model ilaç	33
3.8.2 İlaç yükleme prosedürü	34
3.8.3 İlaç salımı prosedürü	35
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	37
4.1 MIL-101 (Fe) Karakterizasyonu	37
4.2 MIL-101 (Cr) Sentezinde Tam Faktöriyel Deney Tasarımı Sonuçları	38
4.3 MIL-101 (Cr) Karakterizasyonu	43
4.4 İlaç Yükleme ve Salımı Sonuçları	44
5. VARGILAR	53
KAYNAKLAR	55
ÖZGEÇMİŞ	61



KISALTMALAR

MSN	: Mezo-gözenekli silika nanopartikülü
MOF	: Metal-organik kafes
MCM	: Mobil Crystalline Metarials ya da Mobil Composition of Matter
SBA	: Santa Barbara Amorf tipi malzeme
IUPAC	: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
LCTA	: Sıvı kristal yapı yönlendirici yaklaşımı
EISA	: Evaporation-induced self-assembly
BET	: Brunauer-Emmett-Teller
MIL	: Matériel Institut Lavoisier
XRD	: X-Işını kırınımı
DFT	: Density Functional Theory
SA	: Salisilik asit
CP	: Klobetazol propiyonat
TA	: Triamsinolon asetonid
ANOVA	: Varyans analizi
mg	: Miligram
nm	: Nanometre



SEMBOLLER

Cr	: Krom
Fe	: Demir
Zr	: Zirkonyum
Co	: Kobalt
N	: Azot
Ni	: Nikel
CTMABr	: Setrimonyum bromür
TEOS	: Tetraetil ortosilikat



ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1 : Mezo-gözenekli malzemelerin gözenekli yapıları [5].	10
Çizelge 2.2 : Çeşitli mezo-gözenekli katı/ilaç çalışmaları [5].	13
Çizelge 2.3 : Farklı gözenekli katıların gözenek boyutları ve gözenek hacimleri ile ilaç yükleme ve salım değerleri [48].	24
Çizelge 3.1 : MOF sentezinde kullanılan kimyasallar	27
Çizelge 3.2 : MIL-101 (Cr) sentezinde uygulanan parametre değerleri.	28
Çizelge 3.3 : MCM-41 ve SBA-15 malzemelerinin fiziksel özellikleri.	31
Çizelge 3.4 : Model ilaçların yapısal formülleri ve dalga boyları [65,67].	34
Çizelge 3.5 : İlaç yükleme çalışmaları ve kullanılan parametrelerin değerleri.	35
Çizelge 4.1 : Tasarım matrisi ve 2 ³ tam faktöriyel tasarım deneyi sonuçları.	39
Çizelge 4.2 : Modele ait regresyon değerleri.	39
Çizelge 4.3 : Sonuç değeri için tahmini etkiler ve katsayıları.	39
Çizelge 4.4 : Sonuçlara ait varyans analizi.	40
Çizelge 4.5 : İlaç yükleme çalışmalarına ait sonuçlar.	45
Çizelge 4.6 : Salisilik asitin MIL-101 (Fe) malzemesine yüklenmesi sonuçları.	46
Çizelge 4.7 : Triamsinolon asetonidin MCM-41 ve SBA-15'e yüklenmesi sonuçları.	47
Çizelge 4.8 : Salisilik asidin MCM-41 ve SBA-15'e yüklenmesi sonuçları.	49



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 : Gözenekli malzemelerin sınıflandırılması [7].	5
Şekil 2.2 : M41S mezo-gözenekli malzemelerin yapıları [10].	6
Şekil 3.1 : MCM-41 malzemesinin XRD desenleri [71]	31
Şekil 3.2 : SBA-15 malzemesinin XRD desenleri [71]	32
Şekil 3.3 : MCM-41 malzemesinin gözenek açıklığı dağılımları [71].	32
Şekil 3.4 : SBA-15 malzemesinin gözenek açıklığı dağılımları [71].	32
Şekil 4.1 : MIL-101 (Fe) malzemesinin XRD desenleri a) Mikrodalga destekli yöntemle sentezlenmiş ve b) literatür [63]	37
Şekil 4.2 : MIL-101 (Fe) malzemesinin tanecik boyutu dağılımı	38
Şekil 4.3 : Temel etki grafikleri.	41
Şekil 4.4 : Temel etkiler arası etkileşimler grafiği.	41
Şekil 4.5 : %95 güven aralığı için Pareto Grafiği.	42
Şekil 4.6 : MIL-101 (Cr) malzemesinin XRD desenleri a) literatür b) 4. deney ve c) 8. deney [69]	43
Şekil 4.7 : MIL-101 (Cr) malzemesinin tanecik boyutu dağılımı a) Deney 4 (A: 2 dk, B: 40 dk, C: 800 W) ve b) Deney 8 (A: 2 dk, B: 40 dk, C: 1600 W) ...	44
Şekil 4.8 : Etanol ortamında salisilik asit için elde edilen kalibrasyon eğrisi.	46
Şekil 4.9 : Etanol ortamında triamsinolon asetonid için elde edilen kalibrasyon eğrisi.	48
Şekil 4.10 : MCM-41 malzemesine triamsinolon asetonid yüklenme değerleri.	48
Şekil 4.11 : SBA-15 malzemesine triamsinolon asetonid yüklenme değerleri.	48
Şekil 4.12 : MCM-41 malzemesine salisilik asit yüklenme değerleri.	49
Şekil 4.13 : SBA-15 malzemesine salisilik asit yüklenme değerleri.	49
Şekil 4.14 : MIL-101 (Fe) malzemesinden salisilik asit salımı değerleri.	50
Şekil 4.15 : MCM-41 malzemesinden triamsinolon asetonid salımı değerleri.	50
Şekil 4.16 : SBA-15 malzemesinden triamsinolon asetonid salımı değerleri.	51
Şekil 4.17 : MCM-41 malzemesinden salisilik asidin salımı değerleri.	51
Şekil 4.18 : SBA-15 malzemesinden salisilik asidin salımı değerleri.	51



MİKRO VE MEZO GÖZENEKLİ MALZEMELERE SALİSİLİK ASİT VE STEROİD YÜKLENMESİ VE SALIMI

ÖZET

Kontrollü ilaç salım sisteminin en önemli fonksiyonu, ilacın hedef hücreye taşınmasını kontrol etmek ve ilaç konsantrasyonunu terapötik aralıkta tutarak yan etkileri azaltmasıdır. Bu uygulama genellikle iki bileşenden oluşur. Bunlar taşıyıcı ve ilaç maddesidir. Taşıyıcı matris, ilaç salım sisteminin düzgün çalışmasında önemli bir rol oynar. Taşıyıcının biyolojik olarak uyumlu, toksik olmayan, termal ve kimyasal olarak kararlı olması beklenir.

Gözenekli malzemeler, kimyasal, optik, elektronik, enerji, tıbbi ve biyoteknoloji gibi çeşitli pratik alanlarda uygulamalara sahiptir. Bu malzemeler düzenli gözenek yapıları ve yüksek yüzey alanları sayesinde hastalıkları tedavi etmek için ilaç salım sistemi olarak kullanılmaktadırlar. Literatüre göre, gözenekli malzemeler sırasıyla 2 nm'den az, 2-50 nm arası ve 50 nm'den büyük ölçeklerde, mikro, mezo ve makro gözenekli olmak üzere üç gruba ayrılırlar. Çeşitli gözenekli malzemeler arasında, gözenekli silika nanoparçacıkları, gözenek boyutunun yanı sıra yüksek spesifik yüzey alanı da dahil olmak üzere üst düzey yüzey özelliklerine sahip umut verici bir gözenekli malzeme sınıfıdır. Bu sentetik yapılar diğer partüküllere nazaran maksimum yüzey/hacim oranına sahiptirler. Yüzey özelliklerinin yanı sıra bu gözenekli tanecikler, iyi biyouyumluluk, kontrol edilebilir boyut ve kolay yüzey modifikasyonu gibi özellikleri sayesinde çeşitli biyomedikal uygulamalar için başarılı adaylar haline gelmektedir.

Metal-organik kafesler, metal kümelerin veya iyonların, polifonksiyonel organik moleküllere bağlanarak ağ yapısı oluşturmasıyla meydana gelen kristal yapıda koordinasyon polimerleridir. Büyük yüzey alanı, yüksek gözeneklilik, kapsülleme için büyük gözenek hacmi, termal ve kimyasal kararlılık gibi belirgin özellikleri, metal organik kafeslerin gaz depolama, ayırma, katalizör, sensör, ilaç depolama ve salımı gibi bir çok endüstriyel uygulamalarda kullanılmasında olanak sağlamaktadır. Şu anda, MIL-101 MOF çeşitleri içinden en sık kullanılan malzeme gibi görünmektedir. MIL ailesi (Matériel Institut Lavoisier), üç değerlikli metal merkezliği ve köprülü ligand yapıları ile heterojen katalizör uygulamaları için kullanılan ideal bir MOF grubudur.

Bu çalışmanın temel amacı ilaç salımı için uygun taşıyıcı-ilaç matrisi araştırmak ve geliştirmektir. Bu bağlamda metal-organik kafesler çeşidi olan MIL-101 (Fe) ve mezo gözenekli silika nanopartikül çeşitleri olan MCM-41 ve SBA-15 malzemeleriyle beraber salisilik asit, klobetazol propiyonat ve triamsinolon asetonid ilaçları ile çalışılmıştır. Mikrodalga destekli yöntem ile sentezlenen MIL-101 (Fe) malzemesinin karakterizasyonu kristal yapı (X-ışını kırınım) ve boyut analizi (dinamik ışık saçılması) ile sağlanmıştır. Bu çalışmada sentezi sağlanmayan dışarıdan temin edilmiş MCM-41 ve SBA-15 malzemeleriye kristal yapı için X-ışını kırınımı, yüzey alanı ve gözenek açıklığı için azot adsorpsiyonu ve boyut analizi içinse dinamik ışık saçılması karakterizasyonları incelenmiştir. İlaç yükleme denemeleri MIL-101 (Fe), SBA-15 ve

MCM-41 malzemeleri ile çeşitli ilaç-taşıyıcı oranları, çözücü ortamı, ortam sıcaklığı, karıştırma hızı ve yükleme sürelerinde gerçekleştirilmiştir. Tüm denemelerde model ilaçlar yaş emdirme yöntemiyle gözenekli malzemelere yüklenmesi hedeflenmiştir. İlaç yükleme değerleri belirli zamanlarda okunan absorbans değerleri sabitlenene kadar UV/VIS spektrometresi ile analiz edilmiştir. İlaç salımı prosedürü ise 6,4 pH ortamında sağlanmıştır. Yükleme metodu ile aynı şekilde salım değerleri için çözeltideki ilacın miktarının belirlenmesi UV-spektrometresi ile sağlanmıştır. İlaç konsantrasyonları, doğrusal regresyon modelleri kullanılarak kalibrasyon eğrisi ile hesaplanmıştır.

MIL-101 (Fe) malzemesine klobetazol propiyonat ile yapılan yükleme denemeleri için UV spektrometresiyle alınan ölçümlerde kayda değer değişimler yakalanamamıştır. Bu bağlamda klobetazol propiyonat molekülü ve mezo gözenek duvar arasında uygun kimyasal ilişkinin sağlanamaması, ilacın gözenek yüzeyi ile zayıf etkileşimi gibi ilacın fizikokimyasal özellikleri ile beraber suda çözünürlüğü oldukça düşük olan klobetazol propiyonat ilacının çözücü ortamında bozunması veya yeterli çözünürlüğün sağlanamaması gibi bir çok etken bu yüklemelerin gerçekleşmemesine sebep olarak gösterilebilir. MIL-101 (Fe) malzemesine salisilik asit yükleme denemesi ise 5 mg MOF'a 25 mg ilaç olacak şekilde 1:3 oranında gerçekleştirilmiştir. Bir günlük yükleme süresinin ardından 5 mg MOF'a yüklenen ilaç miktarı 3,84 mg olarak kaydedilmiştir. 1 mg MOF başına yüklenen ilaç miktarı dolayısı ile %76,89 olarak hesaplanmıştır. MCM-41 ve SBA-15 malzemeleri ile ilaç yükleme ve salım çalışmalarında klobetazol propiyonat yüklemesi olumsuz sonuçlanmıştır. Bu sebeple suda ve alkolde çözünürlüğü klobetazol propiyonata göre daha yüksek olan bir başka steroid çeşidi triamsinolon asetonid ile yükleme ve salım denemeleri gerçekleştirilmiştir. 30 saatlik sürecin sonunda bu denemede MCM-41 ve SBA-15 malzemelerine sırasıyla %29,55 ve %27,59 oranına triamsinolon asetonid yüklenmiştir. İlaç yükleme denemelerinin bir diğeri olan MCM-41 ve SBA-15 malzemelerine salisilik asit yükleme işleminde 60 saatlik bir sürecin sonunda MCM-41 için %36,32, SBA-15 için ise %33,53 oranında başarı yakalanmıştır. Yükleme sağlanan tüm denemelerde hem MIL-101 (Fe) hem de MCM-41 ve SBA-15 için oldukça yavaş ilaç salım sonuçları gözlemlenmiştir. MCM-41 malzemesi SBA-15 malzemesine göre daha yüksek oranda ilaç yükleme ve salım hızı özelliği göstermiştir. Tüm ilaç yükleme ve salım değerleri göz önüne alındığında bu çalışmada kullanılan malzemeler için salisilik asit ve triamsinolon asetonid ile başarılı sonuçlar elde edilen MIL-101 (Fe), MCM-41 ve SBA-15 malzemelerinin belirtilen taşıyıcı-ilacın matrisi kapsamında ilaç salım sistemi uygulamasında kullanılabilir özelliklerde olduğu anlaşılmıştır.

Bu çalışmaya ek olarak mikrodalga yöntemi ile sentezlenen MIL-101 (Cr) malzemesi için optimum deney koşulları 2³ tam faktöriyel deney tasarım tekniği kullanılarak belirlenmiştir. Malzeme miktarı üzerine etki eden parametreler reaksiyon süresi, cihazın istenilen sıcaklığa ulaşma süresi ve güç olarak kararlaştırılmıştır. Sentezlenen miktar için en yüksek sonuca ulaşılan iki denemeye ait karakterizasyon kristal yapı (X-ışını kırınım) ve boyut analizi (dinamik ışık saçılması) ile sağlanmıştır. Yüksek verimde sentezin sağlanması için mikrodalga cihazına girilen parametrelerden reaksiyon süresi optimum sentez miktarının belirlenmesinde en etkili parametre olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca reaksiyon süresi ve istenilen sıcaklığa ulaşma süresi arasında anlamlı bir etkileşim olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmanın geçerliliği cihazı istenilen sıcaklığa 1 ve 2 dakikada ulaştırma, 20 ve 40 dakika reaksiyon süresi ve 800 W ile 1600 W değerlerinde güç uygulanması ile sınırlıdır.

SALICYLIC ACID AND STEROID LOADING AND RELEASE FOR MICRO AND MESOPOROUS MATERIALS

SUMMARY

The most important function of the controlled drug delivery system is to control the transport of the drug to the target cell and reduce the side effects by keeping the drug concentration in the therapeutic range. This application usually consists of two components. These are carrier and drug substances. The carrier matrix plays an important role in the smooth operation of the drug delivery system. The carrier is expected to be biocompatible, non-toxic, thermally and chemically stable. It is clear that scientists around the world (especially material chemists and nanotechnologists) are constantly working to create new and better drug carriers and drug delivery systems. Porous materials have applications in a variety of practical areas such as chemical, optical, electronic, energy, medical and biotechnology. These applications are attributed to regular pore structures and high surface areas which are useful for material adsorption, sensor, storage and release. These last two properties provide benefit for use as a drug delivery system to treat diseases on these porous materials.

According to the literature, porous materials are divided into three groups as micro, meso and macroporous at scales of less than 2 nm, 2-50 nm and greater than 50 nm, respectively. Among the various porous materials, porous silica nanoparticles are a promising porous material class with top surface properties including pore size as well as high specific surface area. Silica nanoparticles, which are sub-micron size spacing constructs with silica additives, are nanostructures with a high amount of pores to charge the various molecules to itself. In addition, the silica body provides an outer surface between the pore openings and anionic molecules attached to the outer surface of the silica. These anionic bonds have hydrophilicity to the submicron structure and provide repulsion between other submicron structures. These synthetic structures have a maximum surface to volume ratio compared to other particles. In addition to their surface properties, these porous particles are becoming successful materials for various biomedical applications thanks to their properties such as good biocompatibility, controllable size and easy surface modification. Thanks to these values, the number of research studies on mesoporous silica nanoparticles has increased dramatically.

Although the synthesis of mesoscopic materials was based on the 1970s, Mobil Research and Development Corporation became the first company in 1992 to synthesize mesoporous solids from aluminosilicate gels. They called this material MCM-41 (Mobile Crystalline Materials or Mobile Composition of Matter). In general, MCM-41 is a hexagonal, cationic surfactant with a pore diameter of 2.5 to 6 nm. MCM-41 was one of the most investigated materials for drug release. The mesopore structure of the SBA-15 is also widely used for biomedical purposes. It was first synthesized by the University of California, Santa Barbara, and named as Santa Barbara Amorphous material (SBA). These materials differ from MCM because they have larger pores of 4.6-30 nm and thicker silica walls.

Metal-organic frameworks (MOFs) are crystalline coordination polymers formed by metal clusters or ions forming a structure by binding to polyfunctional organic molecules. The large surface area, high porosity, large pore volume for encapsulation, thermal and chemical stability are the key features of metal-organic frameworks, such as gas storage, separation, catalyst, sensor, drug storage and release in many industrial applications. However, for use in drug release, MOFs should be nano-scale. Currently, MIL-101 appears to be the most commonly used material among MOF varieties. The Matériel Institut Lavoisier is an ideal MOF group used for heterogeneous catalyst applications with its trivalent metal centers and carboxylate bridging ligands which has attracted a considerable attention because of their enormous porosity, enhanced stability and very large pores. There are many MIL types such as MIL-100, MIL-101, MIL-53, MIL-89, MIL-88. The surface area of MOFs can be adjusted by different functional groups to adsorb drugs and other molecules. The metal ion used in MOFs must be biologically compatible. For example, MIL-101-Fe is preferred over MIL-101-Cr for drug release due to the toxicity of Cr (Cr = chromium) and the biocompatibility of Fe (Fe = Iron). With the pioneering experimental studies, it can be concluded that MOFs may be promising materials for drug delivery.

The main objective of this study is to investigate and develop the appropriate carrier-drug matrix for drug delivery. In this context, metal-organic framework type MIL-101 (Fe) and mesoporous silica nanoparticle types, MCM-41 and SBA-15 materials were studied with salicylic acid, clobetasol propionate and triamcinolone acetone drugs. The characterization of the MIL-101 (Fe) material synthesized by microwave assisted method is provided by crystal structure (X-ray diffraction) and size analysis (dynamic light scattering). MCM-41 and SBA-15 materials were analyzed for X-ray diffraction for crystal structure, nitrogen adsorption for surface area and pore diameter, and dynamic light scattering for particle size analysis.

Drug loading trials were carried out with MIL-101 (Fe), SBA-15 and MCM-41 materials, various drug-carrier ratios, solvent medium, ambient temperature, mixing speed and loading times. In all trials, the model drugs are aimed to be loaded into porous materials by wet impregnation method. Drug loading values were analyzed by UV/VIS spectrometry until the absorbance values were fixed. In all trials, measurements were taken from three different vials prepared under the same conditions, and the mean value was used to calculate cumulative loading. The drug release procedure was provided at pH 6.4. The UV-spectrometer was used to determine the amount of the drug in the solution for the release values same as the loading method. Concentrations were calculated by calibration curve using linear regression models. In all drug release trials, measurements were taken from three different vials prepared under the same conditions, and the mean value was used to calculate cumulative release.

No significant changes were detected in UV-spectrometer measurements for loading trials of MIL-101 (Fe) with clobetasol propionate. In this situation, the lack of proper chemical relationship between the clobetasol propionate molecule and the meso pore wall, the poor interaction of the drug with the pore surface and the physicochemical properties of the drug, as well as the degradation of the clobetasol propionate drug in water with a very low solubility or failure to achieve sufficient solubility factors can be shown as. The salicylic acid loading into MIL-101 (Fe) was performed in a 1: 3 ratio of 5 mg MOF and 25 mg drug. After one day of loading, the amount of drug loaded into 5 mg MOF was recorded as 3.84 mg. The amount of drug loaded per 1 mg MOF was 76.89%.

MCM-41 and SBA-15 materials and clobetazol propionate loading were also found to be negative in drug loading and release studies. For this reason, loading and release trials were performed with another type of steroid called as triamcinolone acetonide, which has higher solubility in water and alcohol than clobetazol propionate. At the end of the 30-hour period, 29.55% and 27.59% triamcinolone acetonide was charged to MCM-41 and SBA-15 materials, respectively. The salicylic acid loading process for MCM-41 and SBA-15, another drug loading experiment, resulted in a success rate of 36.32% for MCM-41 and 33.53% for SBA-15.

Very slow drug release results were observed for both MIL-101 (Fe), MCM-41 and SBA-15 in all loaded trials. MCM-41 material showed higher drug loading and release rate than SBA-15 material. Considering all drug loading and release values, MIL-101 (Fe), MCM-41 and SBA-15 materials obtained with salicylic acid and triamcinolone acetonide for the materials used in this study can be used in drug delivery system application within the specified carrier-drug matrix. properties.

In addition to this study, the optimum experimental conditions for the MIL-101 (Cr) material synthesized by microwave assisted method were determined using 23 full factorial experimental design techniques. The parameters acting on the amount of material were determined as the hold time (A), heating ramp (B) and power (C). The characterization of the MIL-101 (Cr) materials synthesized by microwave assisted method which are two best results in full factorial experimental design techniques is provided by crystal structure (X-ray diffraction) and size analysis (dynamic light scattering). In order to achieve high efficiency synthesis, it was concluded that hold time is the most effective parameter in determining the optimum synthesis amount of the parameters entered into the microwave device. In addition, it was determined that there was a significant interaction between the hold time and heating ramp parameters and this interaction had a greater effect on the amount of synthesis than other interactions. The validity of this study is limited to 1 and 2 minutes for heating ramp, 20 and 40 minutes for hold time, and 800 W and 1600 W for power.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 Kontrollü İlaç Salım Sistemi

İlaç salım sistemleri, ilaç temininde daha etkili bir yol sağlamak için geliştirilen bir sistemdir. Herhangi bir formülasyondaki en önemli bileşen ilaçtır. Bir formülasyonda topluca yardımcı maddeler olarak bilinen diğer tüm bileşenler, ilacı daha etkili hale getirmek için kullanılır [1]. Bu sistem, tedaviye ait etkinin elde edilmesi ve aynı zamanda bir ilacın bir organizmada arzu edilen bir yere (tümörler veya hastalıklı dokular gibi) hedeflenmesi için tedavi edici maddenin uygulanmasına yönelik bir yöntemdir [2].

Kontrollü ilaç salım sisteminin en önemli fonksiyonu, ilacın hedef hücreye taşınması kontrol etmek ve ilaç konsantrasyonunu terapötik aralıkta tutarak yan etkileri azaltmasıdır. Bu uygulama genellikle iki bileşenden oluşur. Bunlar taşıyıcı ve ilaç maddesidir. Taşıyıcı matris, ilaç salım sisteminin düzgün çalışmasında önemli bir rol oynar. Taşıyıcının biyolojik olarak uyumlu, toksik olmayan, termal ve kimyasal olarak kararlı olması beklenir. Dünyanın dört bir yanındaki bilim adamlarının (özellikle malzeme ve nanoteknoloji konusunda çalışanlar) sürekli olarak daha yeni ve daha iyi ilaç taşıyıcıları ve ilaç salım sistemi oluşturmak için çalıştıkları açıktır [3].

1.2 Potansiyel İlaç Taşıyıcısı Olarak Mikro ve Mezo Gözenekli Malzemeler

Gözenekli malzemeler, kimyasal, optik, elektronik, enerji, tıbbi ve biyoteknoloji gibi çeşitli pratik alanlarda uygulamalara sahiptir. Bu uygulamalar sensör, depolama ve salım için faydalı olan düzenli gözenek yapılarına ve yüksek yüzey alanlarına atfedilir. Bu son iki özellik, bu gözenekli malzemelere hastalıkları tedavi etmek için ilaç salım sistemi olarak kullanılmak üzere eşsiz yarar sağlar [4].

Son on yılda, ilaç salım sistemindeki ve diğer biyomedikal uygulamadaki potansiyel taşıyıcılar olarak kullanılan en popüler matrislerden biri silika malzemeleri, özellikle de mezogözenekli silika nanopartikülleridir (MSN'ler) [5]. 90'lı yılların başında ilk sentez zamanından beridir mezogözenekli silika malzemeleri yaygın olarak

adsorpsiyon, kataliz, ayırma ve son zamanlarda biyomedikal uygulamalarında kullanılmaktadır. MCM-41, MCM-48, SBA-1, SBA-3, SBA-15, SBA-16 gibi MSN'ler farklı hastalıklar için ilaç taşıma sisteminde test edilmiştir. Enflamasyon, kanser, diyabet, nörolojik bozukluklar ve hatta gen terapisinde taşıyıcı olarak veya biyosensörün teşhisinde kullanılmıştır. Popülerliklerinin nedeni, bu malzemelerin, yüksek spesifik yüzey alanının düzenli yapısı, gözenek hacmi ve dolayısıyla yüksek emme kapasitesi gibi çeşitli avantajlara sahip olmasıdır. Üstelik bu malzemelerin üretimi nispeten basit, ucuz ve kolay kontrol edilebilirdir. Son olarak, bu malzemeler kilit gereksinimler olan toksik olmayan ve biyouyumludurlar. Bu nedenle çok sayıda makale, mezogözenekli silika nanopartikülleri ilaç salımına yöneliktir [3].

Bir başka gözenekli malzemeler olan metal-organik kafesler (MOF'lar), ilaç taşıyıcıları olarak istenen birçok özelliğe sahip olduklarından son on yılda bu alanda çok dikkat çekmiştir. Önceki başarısız ilaç taşıyıcı sistemlerle karşılaştırıldığında, MOF'lar çeşitli avantajlar sunar. Metal ve/veya organik bağlayıcılarının değiştirilmesiyle efektif bir şekilde gözenek boyutları, yapıları ve kimyasal özellikleri de değiştirilebilir. MOF'ların yüksek yüzey alanı, büyük ilaç yüklemelerine ulaşma potansiyeline izin verirken, büyük gözenek boyutları, çok çeşitli farmasötiklerin kapsüllenmesini sağlar. Kafesler, bazı esnek MOF'ların gözeneklerini organik moleküllerin şekline ve boyutuna uyacak şekilde adapte etme kabiliyetlerine yol açan yüksek yapısal esnekliğe ve sağlamlığa sahip olacak şekilde bile tasarlanabilir. Bu özelliklerin her biri, MOF'ların hem yüksek ilaç yüklemesi hem de terapötik ajanların vücudun hedef bölgelerine kontrollü salımını gerçekleştirmelerini sağlar [4].

1.3 Tezin Amacı ve Organizasyonu

Bu çalışmanın temel amacı ilaç salım için uygun taşıyıcı-ilaç matrisi araştırmak ve geliştirmektir. Bu bağlamda metal-organik kafes çeşidi olan MIL-101 (Fe) ve mezogözenekli silika nanopartikülü çeşitleri olan MCM-41 ve SBA-15 malzemeleri ile çalışılmıştır. Literatürde oldukça fazla uygulaması olan bu gözenekli malzemelerle yapılan çalışmaların çoğu gaz ayırma ve depolama üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmada, bahsedilen gözenekli malzemelerin ilaç yüklemesi ve salımı üzerine vurgu yapılacak ve bu alanda daha fazla bilgi edinilmesine yardımcı olacaktır.

Bu amaç doğrultusunda mikrodalga destekli sentez yöntemiyle elde edilen MIL-101 (Fe) ile laboratuvarlarımızda sentezlenmiş MCM-41 ve SBA-15 malzemelerinin

karakterizasyonları incelenmiş, salisilik asit, klobetazol propiyonat ve triamsinolon asetonid ilaçları ile yükleme ve salım denemeleri çeşitli parametre değişiklikleri ile denenmiştir. Bu çalışmalara ek olarak mikrodalga yöntemi ile sentezlenen MIL-101 (Cr) malzemesi için optimum deney koşulları 2^3 tam faktöriyel deney tasarım tekniği kullanılarak belirlenmesi hedeflenmiştir.

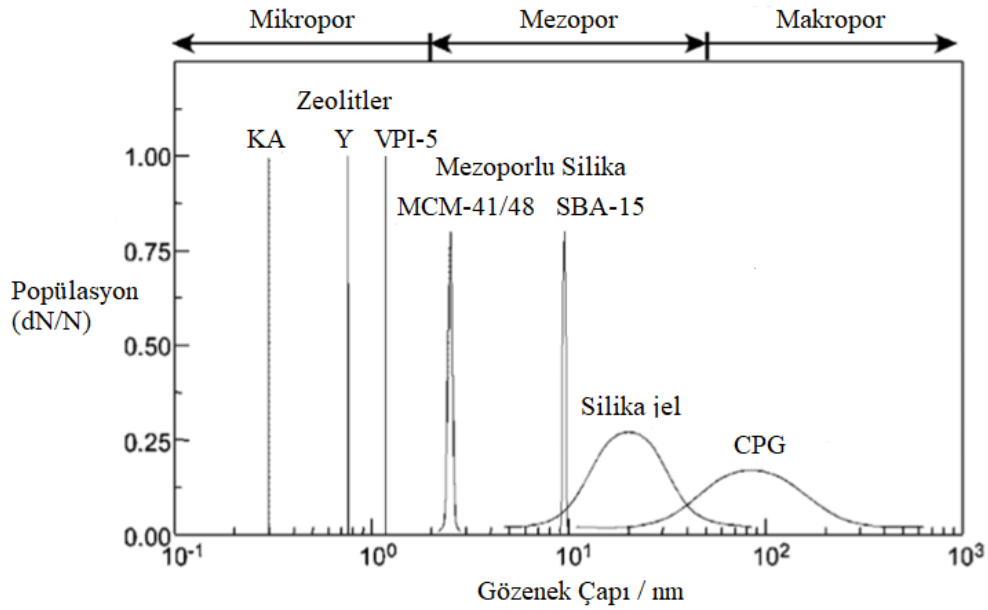
Tezin organizasyonu şu şekilde yapılmıştır: Bölüm 2’de, mezogözenekli silika nanopartikülleri ve metal-organik kafesler hakkında genel bilgiler, her iki malzeme çeşitlerinin sentez yöntemleri ve literatürdeki ilaç yükleme ve salımı çalışmaları yer almaktadır. Bölüm 3’te yapılan deneysel çalışmalar anlatılmıştır. Bu bölümde anlatılan çalışmaların sonuçları Bölüm 4’te sunulmuş ve incelenmiştir. Bölüm 5’te ise değerlendirmeler sonucu ortaya çıkan vargılar ve öneriler yer almaktadır.



2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

2.1 Mezo Gözenekli Silika Nanopartikülleri (MSN)

Son yıllarda gözenekli malzemeler küresel sorunlara sürdürülebilir çözümler sunma konusunda büyük bir umut vermektedir. Literatüre göre, bu malzemeler sırasıyla 2 nm'den az, 2-50 nm arası ve 50 nm'den büyük ölçeklerde, mikro, mezo ve makro gözenekli olmak üzere üç gruba ayrılırlar [6]. Şekil 2.1'de gözenek boyutuna göre gözenekli malzemelerin mikro, mezo ve makro boyutlarda sınıflandırılması gösterilmiştir.

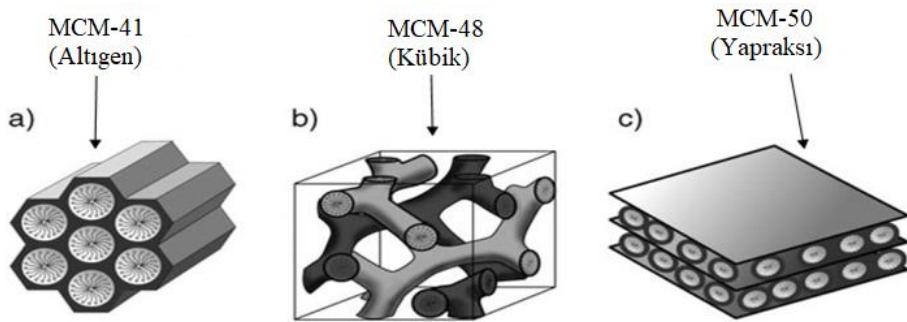


Şekil 2.1 : Gözenekli malzemelerin sınıflandırılması [7].

Mezo-gözenekli taneciklerin düzenli gözenek boyutu ve uzun aralıklı gözenek yapıları gibi kendine has yapısal özellikleri sayesinde kataliz, adsorpsiyon, ayırma ve sensör gibi çeşitli yöntemlerle endüstriyel uygulamaları mevcuttur. Çeşitli gözenekli malzemeler arasında, gözenekli silika nanoparçacıkları, gözenek boyutunun yanı sıra yüksek spesifik yüzey alanı da dahil olmak üzere üst düzey yüzey özelliklerine sahip umut verici bir gözenekli malzeme sınıfıdır. Mikron altı boyut aralığında gözenekli yapılara sahip olan silika nanoparçacıkları, çeşitli moleküller için yüksek miktarda

gözenekler sunmaktadır. Silika gövdesi gözenek açıklıkları ve silikanın dış yüzeyine bağlı anyonik moleküller arasında bir dış yüzey sağlar. Bu anyonik bağlar, mikron altı yapıya hidrofiliklik kazandırır ve diğer mikron altı yapılar arasında itme sağlar. Bu sentetik yapılar diğer partüküllere nazaran maksimum yüzey/hacim oranına sahiptirler. Yüzey özelliklerinin yanı sıra bu gözenekli tanecikler, iyi biyouyumluluk, kontrol edilebilir boyut ve kolay yüzey modifikasyonu gibi özellikleri sayesinde çeşitli biyomedikal uygulamalar için başarılı adaylar haline gelmektedir. Bu değerler sayesinde mezogözenekli silika nanopartikülleri üzerindeki araştırma çalışmalarının sayısı çarpıcı bir şekilde artmıştır [6].

Mesoskopik malzemelerin sentezi 1970'lere dayanmasına rağmen, Mobil Research and Development Corporation, 1992 yılında sıvı kristal yapı yönlendirici mekanizması kullanarak alüminosilikat jellerinden mezo-gözenekli katıları sentezleyen ilk firma olmuştur. Bu malzemeyi MCM-41 (Mobil Crystalline Metarials ya da Mobil Composition of Matter) olarak adlandırmışlardır [8]. Genel olarak MCM-41, 2,5 ile 6 nm'lik bir gözenek çapına sahip altıgen yapıda, katyonik yüzey aktif cisimlerdir. MCM-41, ilaç salımı için en çok araştırılan malzemelerden biri olmuştur. Bunun dışında, göz alıcı yapıdaki çeşitli başka malzemeler de reaksiyon koşulları değiştirilerek sentezlenmiştir. Bunlar yapısal düzenlemelerinde veya gözenek boyutlarında değişiklik gösterebilir. Örneğin MCM-48 kübik bir yapıya, MCM-50 ise yapraksı bir yapıya sahiptir (Şekil 2.2) [9].



Şekil 2.2 : M41S mezo-gözenekli malzemelerin yapıları [10].

Alkil poli (etilen oksit) (PEO) oligomerik yüzey aktif cisimleri ve poli (alkilen oksit) blok kopolimerleri gibi iyonik olmayan triblok kopolimerler, simetrisine ve kullanılan triblok polimerlerine dayanarak SBA-11 (kübik), SBA-12 (3 boyutlu altıgen), SBA-15 (altıgen) ve SBA-16 (kübik kafes yapılı) mezo-gözenekli yapıları oluşturulmuştur. Etilen oksidin propilen oksite oranı, gözenekli malzemelerin istenen simetrisini elde

etmek için değiştirilmiştir. SBA-15'in mezo-gözenekli yapısı da biyomedikal amaç için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilk olarak California Üniversitesi, Santa Barbara tarafından sentezlenmiştir ve Santa Barbara Amorf tipi malzeme (SBA) olarak adlandırılmıştır. Bu malzemeler, 4,6-30 nm'lik daha büyük gözeneklere ve daha kalın silika duvarlara sahip olmalarından dolayı MCM'den farklıdır. FSM-16, yani kıvrık gözenekli malzeme tabakaları, bir kalıp olarak kuaterner amonyum yüzey aktif madde ve katmanlı polisilikat kanemiti kullanılarak sentezlenen başka bir çeşit gözenekli malzeme türüdür. Tozuka ve çalışma arkadaşları FSM-16'nın adsorban dışındaki farmasötik uygulamalarda ve kataliz için kullanılabileceğini göstermişlerdir [11-12].

2.1.1 MSN sentez yöntemleri

Mezo-gözenekli malzemeler Sol-Gel, yapı yönlendirici destekli sentez, mikrodalga destekli sentez, kimyasal aşındırma tekniği gibi çeşitli yöntemlerle sentezlenmektedir [10].

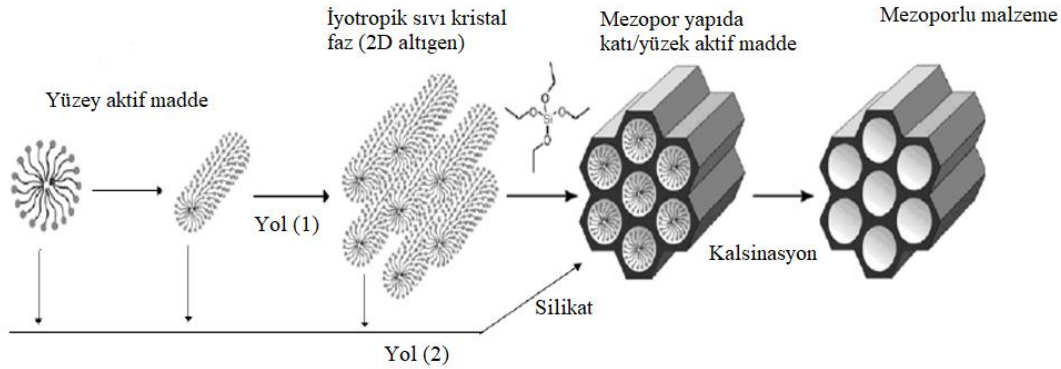
MSN'lerin ilaç salımında ideal bir taşıyıcı olması için partikül boyutunun tek tip olması ile birlikte gözenek hacminin yükleme kapasitesini arttırmak için büyük olması gerekir. Bu parametreler sentez sırasında reaksiyon karışımının pH'ı, sıcaklık, yüzey aktif madde konsantrasyonu ve silis kaynağının konsantrasyonu değiştirilerek kontrol edilebilir [13].

Mezo-gözenekli silika nanopartiküllerini sentezlemenin rutin yolu Stober'in modifiye edilmiş hali olan sol-gel yöntemidir ve başlangıç materyalleri tetraetil-ortosilikat (TEOS) gibi tetra alkoksisilanlardır. Diğer tetraalkoksi silikatlar, hızlı reaksiyon ve düşük kontrol edilebilirlik nedeniyle yaygın olarak kullanılmaz. Kurdo ve arkadaşları ilk kez 1988'de setil trimetil amonyum bromür (CTAB) ve normal oktan kullanan gözenekli yapıların üretildiğini bildirmiştir. Sentez işlemi sırasında bu yüzeyleri aktifleştirici ajanların eklenmesi, IUPAC tanımına dayanarak 2-50 nm arasında (mezo-gözenek) çok sayıda ince gözenekli yapılar üretir. Son raporlar, amin ve hidroksil fonksiyonel grupları nedeniyle kitosan gibi başka şablonların kullanılmasını önermektedir. Bu iki fonksiyonel grup, uygulama alanlarını genişletmek için mezo-gözenekli silika nanopartiküllerinde yapılan değişiklikleri kolaylaştırmaktadır [6].

Bir diğer sentez yöntemi olan yapı yönlendirici destekli sentez yöntemi mezo-gözenekli malzeme sentezinde çokca bilinen ucuz bir tekniktir. Bu teknikte, mezo-gözenekli malzemenin sentezi için yapı yönlendirici (template) kullanılır. Bu metot

ekso yapı yönlendirici yöntemi (sert madde) ve endo yapı yönlendirici yöntemi (yumuşak madde) olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir. Endo yapı yönlendiricide, yüzey aktif cismi (yapı yönlendirme maddesi), mezo-gözenekli malzeme sentezi için yapı yönlendirici olarak kullanılır. Ekso yapı yönlendiricide ise gözenekli malzeme yapı yönlendirici olarak kullanılmaktadır [14]. Bu yöntemde sıvı kristal yapı yönlendirici yaklaşımı (LCTA) da mevcuttur. Bu metotta yüzey aktif madde molekülleri, silika fazının yapısını yönlendirmek için bir yapı yönlendirici olarak kullanılır; Bu yöntemde katı yapı yönlendirici kullanılmamıştır. Bu nedenle, aynı zamanda yumuşak madde yapı yönlendirici yöntemi olarak da adlandırılır [15].

LCTA metodu ilk önce MCM-41 sentezine gerçekleştirilmiştir ve mezo-gözenekli yapının oluşumu için iki farklı yol önerilmiştir. Bu yollardan birinde, yüzey aktif cismi silika eklenmeden önce altıgen bir yapı oluşturur. Silis çerçeve bu kalıbın etrafında çöktürülerek mezo-gözenekli yapı oluşturur. Yüzey aktif madde, kalsinasyon işlemi ile uzaklaştırılır ve mezo-gözenekli yapı elde edilir. İkinci yolda ise, silika kaynağı eklendikten sonra altıgen yapı oluşturulmuştur. Daha sonra bu sentez yöntemi daha ayrıntılı bir şekilde çalışılmıştır ve mezo-gözenekli yapının ikinci yoldan oluştuğu sonucuna varılmıştır. SBA-15'in sentezi (LCTA tekniği ile) için olası sentez yolları Şekil 2.3'de gösterilmektedir [10].



Şekil 2.3 : SBA-15'in sentezi için olası sentez yolları (LCTA tekniği ile) [10].

Mikrodalga hidrotermal işlemi ise 1992'de keşfedilmiştir ve bu işlem çok sayıda seramik oksidin, hidroksillenmiş fazın, gözenekli malzemelerin ve metal tozlarının hızlı sentezi için kullanılmıştır. Moleküler elek yapımı için mikrodalga destekli sentez, araştırma teknolojisi alanında nispeten yeni bir tekniktir. Bu işlem kullanılarak üretilen çeşitli zeolit türleri vardır (zeolit A, Y, MCM-41 vb.). Geleneksel işlemlere kıyasla, kristalleşme sıcaklığına hızlı ulaşılması, çöktürmüş jellerin hızlı çözünmesi ve hızlı

süper doyma gibi birçok avantajı vardır ve geleneksel otoklavla ısıtmaya kıyasla daha kısa bir kristalleşme süresine ulaşılmıştır [16].

Bu yöntemde, deiyonize su ile yönlendirici ajan, 4-6 saat boyunca 400 °C'de karıştırmaya devam edilir. Daha sonra deiyonize su, HCL ve 1,2-bis (trietoksisilil) etan (etan grubu ile silika kaynağı) karışımı homojen çözeltiye eklenir. Elde edilen karışım, mikrodalga fırında 1000 °C sıcaklıkta kurulan teflon kaplara aktarılır. Organosilan başlangıç maddesi ve blok kopolimerin kendinden montajı ve ardından hidrotermal işlem, mikrodalga ışıması altında gerçekleştirildi. İlk adımda, sentez karışımı, 400 °C'de 2-24 saat boyunca manyetik çubuklar kullanılarak karıştırılır. İlk aşamadan sonra sıcaklık 1000 °C'ye yükseltilir ve manyetik karıştırma koşulu olmadan mikrodalga fırında 8-48 saat tutulur. Daha sonra elde edilen ürün süzülür, deiyonize suyla yıkanır ve fırında 800 °C'de kurutulur [10].

MCM-41 gözenekli malzemelerin, yapı yönlendirici olarak setil trimetil amonyum bromür (CTAB) kullanılarak mikrodalga ısıtması yoluyla elde edilebildiği ve mikrodalga ısıtması sonucu yüksek dereceli mezo-gözenekli malzemelerin çok kısa bir süre içinde sentezlenebileceği rapor edilmiştir [17]. Mikrodalga fırınlar, reaksiyon kabının kaydedilen sıcaklığından daha yüksek olabilecek yüksek lokalize ısıtma sağlayabilir. Bu nedenle, bazen mikrodalga destekli sentez diğer nanomalzemelerin yanı sıra, gözenekli malzemeleri sentezlemenin en iyi yoludur.

Kimyasal aşındırma metoduyla kontrol edilebilir gözenek ebadına sahip, yüksek oranda dağılmış içi boş mezo-gözenekli silika sentezlenebilir. Bu teknik, çekirdek ve mezo-gözenekli silika gibi inorganik nanokristallerle farklı türdeki heterojen içi boş tip nanoyapıları hazırlamak için kullanılabilir [10].

Bu metotlara ek olarak Evaporation-induced self-assembly (EISA), MSN'lerin sentezi için başka bir yaklaşımdır. Bu teknikte, tüm reaktifler işlem boyunca buharlaşma sırasında konsantrasyon değişikliklerine uğrarlar [18].

2.1.2 MSN'lerin ilaç yükleme ve salımı uygulaması

İlaç salım sistemleri, terapötik ajanların hedef bölgeye tam olarak mekansal ve zamansal olarak ulaşmasını sağlamaktadır. Genel olarak, kontrollü ilaç salım sistemleri, vücudun belirlenen bölgelerindeki ilaç konsantrasyonunu optimum aralık içinde ve toksiklik eşiğinin altında tutabilmektir. Bu da terapötik etkinliği artırıp toksisiteyi azaltmaktadır. Geçtiğimiz yıllarda, polimer bazlı sistemde ve ayrıca yeni

inorganik malzeme bazlı sistemlerde kontrollü ilaç salımı uygulaması geliştirilmiştir [19].

Kontrollü bir ilaç salım sistemi için biyolojik olarak parçalanabilirlik ve biyouyumluluk temel gereksinimlerdir [20]. Yüksek kimyasal ve termal stabilite, geniş yüzey alanları ve diğer malzemelerle iyi uyumlulukları nedeniyle, gözenekli silikalar, adsorpsiyon, enzim immobilizasyonu ve ilaç dağıtımında geniş uygulama alanı bulmuştur. Yeni geliştirilen sol-gel teknolojisi, biyolojik olarak aktif ajanların silis jel içine dahil edilmesi ve salınım kinetiğinin jel matrisinden kontrol edilmesi için imkanlar sunmaktadır [21].

Çizelge 2.1 : Mezo-gözenekli malzemelerin gözenekli yapıları [5].

Mezo-gözenekli katı	Uzay grubu	Gözenek çapı (nm)	Yapı
MCM-41	P6mm	2-5	Altıgen 1 boyutlu kanal
MCM-48	Ia3d	2-5	Geçişli (bicontinuous) 3 boyutlu
SBA-15	P6mm	5-10	Altıgen 1 Boyutlu kanal
SBA-16	Im3m	Min 1-6; max 4-9	Gövde merkezli kafes yapısı
SBA-1	Pm3n	2-4	Kübik 3 Boyutlu
SBA-3	P6mm	2-4	2 Boyutlu altıgen
MSU	P6mm	2-5	2 Boyutlu altıgen
HMS	P6mm	2-5	Altıgen

1990'lı yıllarda mezo-gözenekli silika malzemelerin keşfedilmesinden bu yana, gözenekli katıların sentezi ve uygulamaları, yüksek derecede sıralı yapıları, daha geniş gözenek büyüklüğü ve yüksek yüzey alanı nedeniyle yoğun ilgi görmüştür. Son on yılda, gözenekli malzemeler ayırma, kataliz, sensörler ve cihazlarda birçok uygulama bulmuşlardır [22]. Kararlı mezo-gözenekli yapısı ve iyi tanımlanmış yüzey özellikleri nedeniyle, mezo-gözenekli malzemeler farmasötik ilaç, proteinler ve diğer biyojenik moleküllerin kapsüllenmesi için ideal görünmektedir. Son yıllarda, çeşitli farmasötik ilgi alanlarına sahip moleküllerin barındırılması ve daha fazla taşınması için gözenekli malzemelerin kullanılmıştır [23]. Hem küçük hem de büyük moleküler ilaçların, emdirme işlemi ile mezo-gözeneklerin içinde tutulabildiği ve difüzyon kontrollü bir mekanizma yoluyla serbest bırakıldığı incelenmiştir. Çizelge 2.1 ilaç salımı için kullanılan bazı gözenekli malzemelerin yapısını göstermektedir.

Vallet-Regi ve çalışma arkadaşları 2001 yılında MCM-41'i yeni bir ilaç salım sistemi [24] olarak kullanarak, bu alanda kesintisiz ilaç salımı ve uyarıcıya cevap veren salım

için değişken gözenekli yapıya ve işlevselliğe sahip farklı türlerde gözenekli materyal türleri geliştiren birçok araştırma yapmıştır.

Mezo-gözenekli malzemeler aynı zamanda geleneksel olarak kullanılan polimerik malzemelerin aksine, ilacın matris boyunca homojen dağılımına ilişkin koşulları yerine getirir. Bu sistemleri tasarlarken birkaç önemli faktör göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç moleküllerini barındıracak olan gözenekli malzemelerin gözenek büyüklüğü, mezo-gözeneklere adsorbe edilecek olan molekülün boyutunu belirler. Bu nedenle, mezo-gözenekli matrisdeki ilaç moleküllerinin adsorpsiyonu ve salımı, boyut seçiciliği tarafından yönetilir. İlaç salım sisteminin geliştirilmesinde göz önünde bulundurulması gereken bir diğer faktör, ilaç molekülleri ve mezo-gözenekli duvarı arasındaki kimyasal ilişkidir. Çok sayıda yüzeysel silanol grubunun varlığı, konakçı moleküle bağlı olarak uygun organik grup ile yüzey modifikasyonunu mümkün kılar. Silanol gruplarının uygun kimyasal modifikasyonu, ilaç moleküllerinin adsorpsiyonunu ve sınırlandırmasını arttırmalı ve ayrıca salımlarının modüle edilmesine izin vermelidir. İlaç taşıma sistemlerinde özellikle ilaç çözünürlüğünün arttırılması amacıyla tasarlanan nanoyapılar, hedef bölgelerdeki ilaç birikimini arttırmanın yanı sıra ortak olumsuz etkileri en aza indirmek için ilaç metabolizmasını ve farmakokinetiğini değiştirir.

İlaç taşıma sisteminde performans için yükleme kapasitesi ve ilaç salım profili iki önemli parametredir. İki ana yoldan mezo-gözenekli silika nanopartiküllerin gözeneklerine çeşitli yükler yüklenebilir;

- Malzemenin üretildiği anda yükleme
- Yükün mezo-gözeneklere absorpsiyonu ile yükleme (fiziki emme veya kimyasal emme).

Polarite, dolaşım süresi, taşıyıcının kendisini bozma hızı, ilacın gözenek yüzeyi ile zayıf etkileşimleri gibi ilaçların fizikokimyasal özellikleri, etki alanına ulaşmadan önce terapötik moleküllerin erken salınmasına neden olabilir. Bu nedenle, çok sayıda yeni çalışma, kontrollü taşıma ve salımı hedefleyen sistemlerinin tasarlanması ve geliştirilmesine odaklanmıştır. Bu bağlamda, literatürde iki ana yaklaşım bildirilmiştir:

- Bölünebilir bağlar yoluyla ilacın taşıyıcıya kovalent bağlanması,

- Nanomalzemelerin dış yüzeyinin farklı fonksiyonel gruplarla işlevselleştirilmesi.

Mezo-gözenekli silika malzemelerin biyomedikal uygulama alanını genişletmek için fiziksel ve kimyasal yüzey modifikasyonları kullanılabilir. Bu modifikasyonlar, biyouyumluluğun artırılmasına, spesifik absorpsiyonun engellenmesine ve ayrıca başka biyomolekül konjügasyon amaçları için fonksiyonel grupların sağlanmasına yol açar. Boyut ve şekle ek olarak, yük, işlevsel gruplar ve bazı moleküllerin varlığı gibi yüzey özellikleri, mezo-gözenekli silikaların biyouyumluluğunu etkileyebilir [6].

İlaç salım sistemi, taşınan bir biyoaktif maddenin belirli bir yerde belirli bir oranda salınması mümkün olan bir sistem olarak da tanımlanabilir. Bu tip sistemin temel amacı, ilaç etkisinin dozajını ve süresini, hastaya asgari zararı ve insan sağlığını iyileştirmeyi kolaylaştırmaktır. Çünkü sistem dozaj sıklığının azaltılmasına izin vermektedir. İlk sentezlenen mezo-gözenekli malzemelerden biri olan MCM-41, ilaç salım matrisi olarak kullanılmıştır. MCM-41, silindirik mezo-gözeneklerin altıgen dizilişli bir çeşididir. İlaç salımı için SBA-15, SBA-16, SBA-1, SBA-3, HMS ve MSU dahil SBA gibi daha büyük gözenek büyüklüğüne sahip diğer gözenekli malzeme grupları da kullanılmıştır. Bu yeni ilaç/ mezo-gözenekli katı sistemlerde, bir anti-enflamatuar ajan olan ibuprofen, geniş çapta test edilmiş bir ilaçtır ve bu uygulama için başka ilaçlar da kullanılmıştır [25]. Çizelge 2.2 mezo-gözenekli katı/ilaç sistemlerinin sonuçlarını özetlemektedir.

İlaç salım sistemi için Si-MCM-41'i kullanan ilk araştırma Vallet-Regi ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir [24]. Ön çalışmalarda, farklı gözenek boyutlarına sahip iki çeşit MCM-41 test edilmiştir. Bu çalışmada kullanılan ilaç ibuprofendir. İlaç salım grafikleri, ilacı malzemeye yükleme yöntemine bağlı olarak farklı bir davranış göstermiştir. Bu çalışmada testler laboratuvar ortamında ve statik koşullar altında gerçekleştirilmiştir (salım gerçekleşirken çözeltiyi karıştırmadan). Bu nedenle bu çalışmada partiküllerin dış yüzeyindeki difüzyon sınırlamaları, gözenek boyutunun etkisini gölgelemiş olabilir.

Çizelge 2.2 : Çeşitli mezo-gözenekli katı/ilaç çalışmaları [5].

Mezo-gözenekli katı	SBET (m ² /g)	Gözenek çapı (Å)	İlaç	Ağırlıkça % yükleme oranı
MCM-41	1157	36	İbuprofen	34
AlSi-MCM-41	1124	43	Diflunisal	8,7
AlSi-MCM-41	1124	43	Naproksen	7,3
AlSi-MCM-41	1124	43	İbuprofen	6,4
AlSi-MCM-41	1124	43	İbuprofen	6,9
Si-MCM-41	1210	27,9	Kaptopril	32,5
Si-MCM-41-A	1157	25	İbuprofen	2,9
Si-MCM-41-A	1024	35,9	Aspirin	3,88
Si-SBA-15	787	61	Gentamisin	20,0
Si-SBA-15	787	88	Eritromisin	34
Si-SBA-15-C8T	559	82	Eritromisin	13
Si-SBA-15	602	86	İbuprofen	14,6
Si-SBA-15-APTMS-O	571	86	İbuprofen	16,9
Si-SBA-15-APTMS-P	473	78	İbuprofen	20,6
Si-SBA-15	602	86	Bovin serum albumin	9,9
Si-SBA-15-APTMS-O	571	86	Bovin serum albumin	28,5
Si-SBA-15-APTMS-P	473	78	Bovin serum albumin	1,1
Si-SBA-15	787	49	Amoksisilin	24
HMS	1152	-	İbuprofen	35,9
MCM-41	1210	26,7	İbuprofen	74,4
HMS	1244	27,1	İbuprofen	96,9
HMS-N-TES	1083	25,2	İbuprofen	76,8
HMS-NN-TES	1036	24,6	İbuprofen	74,2
HMS-NNN-TES	990	24,7	İbuprofen	70,9
Si-MSU	1200	42	Pentapeptit	-
MCM-41	1200	33	İbuprofen	41
SBA-3	1000	26	İbuprofen	33
SBA-1	1000	18	İbuprofen	25
SBA-16	490	85	ZnNIA	14,3
SBA-16	490	85	ZnPCB	18,3
MCM-48	1166	36	İbuprofen	28,7
LP-Ia3d	857	57	İbuprofen	20,1
MCM-48	1166	36	Eritromisin	28,0
LP-Ia3d	857	57	Eritromisin	28,0

Daha sonra, MCM-41 malzemelerinin gözenek büyüklüğünün ilaç salım hızı üzerindeki etkisine odaklanan başka bir araştırma yürütülmüştür. Bu çalışma,

ibuprofenin simüle vücut sıvısı çözeltisinde salım hızının, gözenek büyüklüğünün 2,5-3,6 nm aralığında azalmasıyla doğru orantılı olarak azaldığını ortaya koymuştur [26].

Cavallaro ve çalışma arkadaşları [27], ilaç salımı için araç olarak mezo-gözenekli silikatları araştırmışlardır. Çalışmalarında diflunisal, naproksen, ibuprofen ve sodyum tuzu gibi dört iltihap önleyici madde kullanılmıştır. Gastrointestinal sıvıları taklit eden pH 1.1 ve 6.8'de ilaç salım çalışmaları da yapılmıştır. İlaç salım verileri, diflunisal ile emdirilen matrisin, modifiye edilmiş ilaç salım sistemi olarak iyi bir potansiyel sunmuştur.

Qu ve çalışma arkadaşları [28] mezo-gözenekli MCM-41 malzemesi ile suda çözünür kaptopril ilacını incelemişlerdir. İlaç yükleme miktarı, gözenekli silika malzemesinin Brunauer-Emmett-Teller (BET) yüzey alanı ve yüzey hidrofiliği - hidrofobikliği ile ilişkilendirilirken, ilaç salım profilleri yüzey özellikleri ve gözenek büyüklüğü uyarlanarak kontrol edilmiştir.

M41S grubunun bir başka önemli mezo-gözenekli malzemesi ise MCM-48'dir. Hem MCM-41 hem de SBA-15'te bulunan tek yönlü kanalların aksine kübik yapısı olan MCM-48 ve geniş porlu LP-Ia3d malzemeleri kolay moleküler erişilebilirlik ve hızlı moleküler taşıma gerektiren uygulamalar için çok faydalıdır. Fakat bu mezo-gözenekli malzemeler ile yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Izquierdo- Barba ve çalışma arkadaşları [29], ilaç taşıma çalışmaları için MCM-48 ve LP-Ia3d'yi ibuprofen ve eritromisin ilaçlarıyla denmişlerdir. Sonuçlar MCM-48 ve LP-Ia3d'nin ilaç salımı için iyi taşıyıcılar olduğunu göstermiştir. İlaçların yükleme oranı, matrisin gözenek büyüklüğü ile azalmıştır ve gözenek yüzeyinin kimyasal olarak değiştirilmesi de, yükleme hızında gözle görülür bir düşüşe yol açmıştır.

Silikatların organik modifikasyonu, belirli uygulamalar için malzemenin yüzey özellikleri ve gözenek ebatları üzerinde kontrolü hassas bir şekilde sağlarken, aynı zamanda malzemeleri hidrolize karşı dengelemektedir. Hem reaktif hem de pasif organik gruplar gözenekli katılara aşılama yöntemleri veya yüzey aktif madde kontrolü altında birlikte ko-kondenzasyon ile dahil edilebilir [30]. Mezo-gözenekli malzemelere dayalı ilaç salımı için, organik olarak modifiye edilmiş mezo-gözenekli silika kullanılarak yapılan birkaç araştırma da bildirilmiştir. Sonuç olarak, modifikasyonun genellikle ilaç adsorpsiyonu ve salımını etkileyeceği bulunmuştur.

İbuprofenin silisli matrsten salım hızını kontrol etmek için farklı gözenek ebatlarına sahip iki MCM-41 materyalinin aminopropil grubu ile organik modifikasyonu yapılmıştır ve modifikasyon prosedürünün hem ilacın adsorpsiyonunda hem de salım profilinde belirleyici olduğu bulunmuştur. İki aşamalı bir yöntem olan kalsinasyon ve modifikasyon için daha yavaş bir salım oranı gözlenmiştir [31]. Zeng ve çalışma arkadaşları [32] aspirin ile kontrollü ilaç salım sistemi olarak organik aminopropil grupları tarafından modifiye edilmiş MCM-41 malzemeleri kullanılarak benzer bir çalışma gerçekleştirmiştir. Sonuçlar, bu sistemde ilacın salım özelliklerinin, gözenek duvarındaki aminopropil gruplarının miktarından ve mezo-gözenekli malzemelerin sıralı yapısından etkilendiğini göstermiştir.

SBA-15, büyük, kontrollü gözenekli ve hekzagonal yapıya sahip bir diğer önemli mezo-gözenekli malzemedir. SBA-15'in gözenek büyüklüğü, MCM-41'in 3 nm olan gözeneklerinden daha fazladır ve genellikle 6 nm çapındadır. Bu nedenle, SBA-15'in hacimli moleküllerin salımı için daha az kısıtlamaya sahip olması beklenmektedir. Doadrio ve çalışma arkadaşları [33], gentamisin ilacı ile SBA-15 malzemesi için ilaç salım sistemi uygulamasını araştırmıştır. İlaç salımı profilleri, % 60'lık belirgin bir salım ardından çok yavaş bir salım modeli sergilemiştir. Vallet-Regi ve arkadaşları [34] ayrıca antibiyotik amoksisilin'i kalsine edilmiş bir SBA-15 malzemesi ile test etmişlerdir. Gözenekli matrise dahil edilen ilaç miktarının çözücüye, pH'a ve amoksisilin konsantrasyonuna kuvvetli bir şekilde bağlı olduğu ve optimum koşullar altında ilaç yüklemesinde % 24'lük bir değere ulaşıldığı bulunmuştur.

Bununla birlikte, modifiye edilmemiş SBA-15 malzemelerinin kanal duvarlarında sadece silanol grupları vardır ve bu silanol grupları, saf M41S'deki gibi, ilaçlarla zayıf moleküller arası hidrojen bağları oluşturur; Bu nedenle, ilacı tutmak için yeterince güçlü değildir ve bu durum kesintisiz bir şekilde ilaç salımına izin vermez. Bu nedenle, ilaçlarla spesifik donör - akseptör etkileşimlerini sağlamak için SBA-15 yüzeyine fonksiyonel grupların eklenmesi, kontrollü ilaç salım için önemli bir hamledir. Doadrio ve çalışma arkadaşları [35] daha sonraki bir çalışmada ilaç salımını kontrol etmek için SBA-15'in modifiye edildiğini bildirmişlerdir. Kalsine edilmiş örnekleri ve oktiltrimetoksisilan ve oktadesiltrimetoksisilan gibi uzun alkil zincirleriyle fonksiyonelleştirilmiş örneklerini ilaç salım modellerinde karşılaştırmışlardır. Örnekler, makrolid antibiyotik olan eritromisin ilacı ile yüklenmiştir. Salım analizleri yapay ortamda gerçekleştirilmiştir ve bu çalışmada

konakçıdaki hidroforik CH_2 gruplarının popölasyonu arttıkça salım hızının azaldığı gözlenmiştir.

Song ve çalışma arkadaşları [36] post-sentez ve one-pot sentezi yoluyla amin grupları ile modifiye edilmiş mezo-gözenekli SBA-15 malzemeleri ile çalışma yapmışlardır. İbuprofen ve sığır serum albümini (BSA) model ilaçlar olarak seçilmiştir. Bu çalışmada model ilaçlar modifiye edilmemiş ve modifiye edilmiş SBA-15'e yüklenmiştir. Bu model ilaçların adsorpsiyon kapasiteleri ve salım davranışlarının SBA-15 malzemelerinin farklı yüzey özelliklerine büyük ölçüde bağımlı olduğu ortaya çıkmıştır. Post-sentez ile modifiye edilmiş SBA-15'ten ibuprofenin salımı, ibuprofen ve amin içindeki karboksil grupları arasındaki iyonik etkileşime bağılı olarak one-pot senteziyle modifiye edilmiş SBA-15 ve modifiye edilmemiş SBA-15'ten daha hızlı bir şekilde sağlandığı bulunmuştur. Bununla birlikte, one-pot sentezle modifiye edilmiş SBA-15'in, BSA ilacı ile arasındaki elektrostatik etkileşim ve hidrofilik etkileşim dengesi nedeniyle BSA'nın adsorpsiyonu ve salımı için daha uygun olduğu bulunmuştur.

Anderson ve çalışma arkadaşları ise [37], kontrollü ilaç salım sistemleri için taşıyıcı matrisler olarak MCM-41, SBA-3 ve SBA-1 dahil olmak üzere farklı gözenek boyutları, gözenek bağlanabilirliği ve gözenek geometrisine sahip bir dizi mezoskopik silikalar hazırlamışlardır. Çalışmalarında ibuprofen model ilaç olarak kullanılmış ve salım işlemleri, yapay ortamda izlenmiştir. Burada ilaç yükleme derecesi, malzemelerin spesifik yüzey alanına ve gözenek çapına bağılı olmuştur. Bu çalışmada salım işleminde temel olarak difüzyon kontrollü olduğu bulunmuştur, ancak esasen salım işlemi malzemelerin gözenek bağlanabilirliği, gözenek geometrisi ve matrisin sulu stabilitesindeki farklılıklardan ötürü değişiklik gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.

İçi boş mezo-gözenekli küreler (HMS), kütle difüzyonu ve taşınmasında daha fazla avantaj sergileyen ve ilaç salımı ve katalizindeki uygulamalar için işlev görebilecek başka bir önemli mezo-gözenekli malzemeler grubudur. Zhu ve çalışma arkadaşları HMS'nin hazırlanması için kolay bir yol bildirmiştir ve ibuprofen kullanılarak ilaç depolanması ve salımı için kullanmışlardır. İlaç yüklemesini MCM-41 ile karşılaştırmışlardır ve HMS'nin MCM-41'den daha fazla depolama kapasitesi sergilediklerini raporlamışlardır [5]. Aspirin ve gentamisin gibi farklı ilaçlar kullanılarak yapılan başka araştırmalarda da yüksek yüzey alanı ve içi boş çekirdek

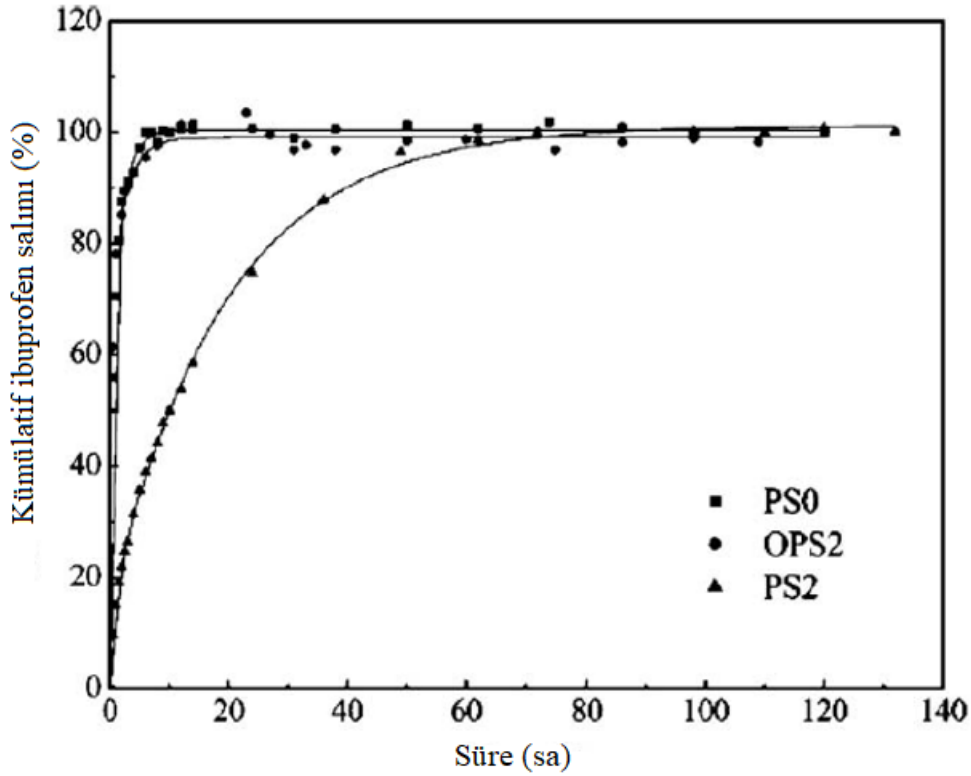
yapılı gözenek hacmi nedeniyle, bu malzemelerde geleneksel MCM-48 ve MCM-41'den daha yüksek miktarda aspirin depolandığını gösterilmiştir [38].

İlaç salımı için başka bir mezo-gözenekli silika olan MSU da kullanılmıştır. Tourne-Petilh ve çalışma arkadaşları [39], ilaç pentapeptidinin depolanması için MSU kullanmıştır. Pentapeptidin mezo-gözenekli silika içinde depolanabileceğini ve dimetilformamid (DMF) ile yıkanması ardından salım işleminin sağlanacağını tespit etmişlerdir. Lehto ve çalışma arkadaşları ibuprofen ve antipirin için taşıyıcı olarak karbonize mezo-gözenekli silikon mikropartiküllerini kullanmışlardır [5]. İbuprofen ve antipirin yüklemeleri sırasıyla % 33 ve % 28 olarak hesaplanmıştır. Ancak, bu sistemler için ilaç salım profilleri incelenmemiştir.

Mezo-gözenekli malzemelerin ilaç salım özelliğinde klinik uygulamalar için kritik bir parametre olan ilacının salım şekli üzerinde kontrolün ele alınabilmesi üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Malzemeye yüklenen ilaç molekülünün salım profilini, ilaç-malzeme arası kimyasal etkileşiminin doğası ve aralarındaki matrisin gözenek büyüklüğü gibi çeşitli faktörler etkileyebilir. Gözenek boyutunun etkisi ile ilgili olarak, genel olarak daha küçük gözenek boyutunun ilaç moleküllerinin absorpsiyonunu ve salımını kısıtlayacağına inanılmaktadır [26].

Mezo-gözenekli matrisler ve ilaçlar arasındaki etkileşim, klinik uygulamalar için kontrollü ilaç salım sistemlerinin tasarlanmasında da belirleyicidir. Gözenek duvarı serbest silanol grupları içerdiğinden, ilaç moleküllerinde bulunan uygun bir organik fonksiyonel grup ile reaksiyona girebilir. İlaç ile malzeme etkileşimi, ilacın adsorpsiyon ve salım davranışından sorumlu olabilir. Gözenekli malzemelerin modifiye edilmesi, gözenek büyüklüğünü ve yüzey hidrofilik / hidrofobik özelliğini değiştirebilir. İlaç salımında mezo-gözenekli MCM41 ve SBA-15'in modifikasyonu için siliyer kullanılması üzerine bir çok araştırma yapılmıştır. Sililasyon maddesi ve sentez yönteminin ilaç yükleme ve dağıtım oranını etkileyeceği bulunmuştur. Şekil 2.4, post-sentez (PS2) ile hazırlanan SBA-15, one-pot sentez (OPS2) ile hazırlanan SBA-15 ve saf kalsine SBA-15 (PS0) sistemlerinin ibuprofen salım profillerinin karşılaştırmasını sunmaktadır. Sonuçlar, post-sentezin, one-pot sentez yönteminden daha yüksek miktarda fonksiyonel grup sağlayabildiğinden uygun bir yöntem olduğunu göstermektedir. Daha fazla miktarda amin fonksiyonel grubuna sahip olarak, PS numuneleri tarafından adsorbe edilen ibuprofen, OPS numunelerinden daha güçlü

bir afiniteye sahiptir ve bu nedenle ibuprofenin PS numunelerinden OPS numunelerine göre daha uzun sürede salımı gerçekleşmiştir [5].



Şekil 2.4 : Post-sentez (PS2), one-pot sentez (OPS2) ve saf kalsine (PS0) olan SBA-15 malzemelerinden ibuprofen salım profillerinin karşılaştırması [5].

2.2 Metal-Organik Kafesler (MOF)

Metal-organik kafesler (MOF'lar), metal kümelerin veya iyonların, polifonksiyonel organik moleküllere bağlanarak ağ yapısı oluşturmasıyla meydana gelen kristal yapıda koordinasyon polimerleridir. MOF'lar, inorganik ikincil yapı birimi ve organik bağlayıcı olmak üzere iki ana kısımdan oluşmaktadır. İnorganik ikincil yapı birimleri genellikle geçiş metali iyonları veya küçük metal kümelerinden oluşurken, organik bağlayıcılar dikarboksilatlar gibi çok çeşitli molekülleri içerir. İki değerli veya üç değerlikli aromatik karboksilik asitler veya azot içeren aromatikler çinko, bakır, krom, alüminyum, zirkonyum ve diğer elementlerle kafes oluşturmak için yaygın olarak kullanılmaktadır [40].

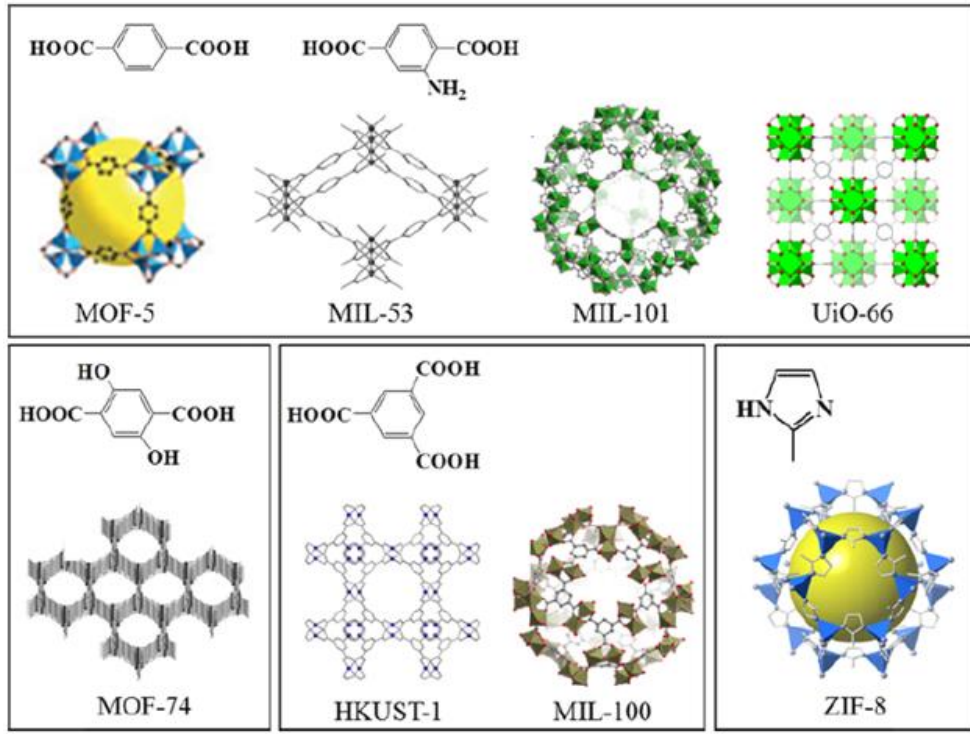
Metal-organik kafesler aynı zamanda, farklı reaksiyon koşullarında metal iyonlarının ve organik ligandların/bağlayıcıların kendiliğinden birleşmesiyle oluşturulan koordinasyon polimerleri olarak da adlandırılır. Büyük yüzey alanı, yüksek

gözeneklilik, kapsülleme için büyük gözenek hacmi, termal ve kimyasal kararlılık gibi belirgin özellikleri, metal organik kafeslerin gaz depolama, ayırma, katalizör, sensör, ilaç depolama ve salımı gibi bir çok endüstriyel uygulamalarda kullanılmasında olanak sağlamaktadır. Ancak, ilaç salımında kullanılmak üzere, MOF'lar nano ölçekte (NMOF'lar) olmalıdırlar [2].

MOF'ların kimyasal yapısı açısından, kimyagerlerin nihai amaçlarından biri, periyodik tablodaki herhangi bir metal elementten MOF'ları kontrollü bir şekilde sentezleyebilmektir. Bu tür çabalar, şimdiye kadar bildirilen binlerce MOF'un, çoğunlukla 3p metal iyonlarının, 3d geçiş metallerinin ve lantanitlerinin iki veya üç değerlikli iyonlarından oluşturulduğunu belirlemişken, yüksek değerli metal iyonlarına dayanan MOF'ların gelişmesi sorun olmaya devam etmektedir. Öte yandan, metal iyonlarının yükünün artırılması, metal-ligand bağlarını önemli ölçüde güçlendiren ve dolayısıyla MOF'ların kimyasal stabilitesini geliştiren daha güçlü polarizasyon gücünü sağlar. Oldukça gözenekli ve konvansiyonel olanları içeren divalent metal iyonlarından oluşan MOF'ların çoğu, metal uygulamalarıyla organik ligandlar arasındaki zayıf etkileşime bağlı olarak zayıf su dengesinden muzdariptir ve geniş uygulamalarını sınırlandırır [41].

1999 yılında Yagi ve çalışma arkadaşları kalıcı poroziteyi destekleyen sağlam açık çerçeve yapısı ve gözenek büyüklüğü kontrolü için basit tasarımı nedeniyle MOF-5'in gaz depolama ve heterojen katalizör gibi MOF uygulamalarına yönelik çalışmaları dikkat çekmiştir. Ardından zayıf hidrotermal stabilitesinin ortaya çıkmasından sonra, neme karşı iyi stabilitesi, mükemmel termal stabilitesi ve nispeten kolay sentezi nedeniyle HKUST-1'e dikkat çekilmiştir [42]. MOF-74'in atmosferik basınç koşulları altında yüksek karbondioksit adsoplama kapasiteleri, MIL-53'ün gaz depolama ve ayırma işlemlerinde konuk moleküller ile etkileşime girdiğinde benzersiz gözenek genişlemesi/daralması özelliği, MIL-100'ün yüksek stabilitesi ve yüksek katalitik aktivitesi kayda değer çalışmalarda yer almıştır. UiO-66 ise istisnai hidrotermal stabiliteye sahip olan Zr (IV) bazlı bir MOF'dur ve çeşitli sentez sonrası organik işlevselliği için model bir bileşiktir [43]. ZIF'ler, Zn veya Co atomlarının, çeşitli nötr çerçeve yapıları oluşturmak üzere, N atomları ile bağlandığı bir mikro gözenekli madde ailesidir. ZIF malzemeleri, rho, sod, gme, lta ve ana gibi standart zeolit topolojisine benzer yapılara sahip olabilir. ZIF'ler arasında, ZIF-8, yüksek termal ve

kimyasal stabilitesi nedeniyle en çok araştırılan yapıdır [44]. Şekil 2.5'te çeşitli MOF'ların kristal yapıları gösterilmiştir.



Şekil 2.5 : Çeşitli MOF'ların yapısal şekilleri [45].

Şu anda, MIL-101 MOF çeşitleri içinden en sık kullanılan malzeme gibi görünmektedir. MIL ailesi, üç değerlikli metal merkezliği ve köprülü ligand yapıları ile heterojen katalizör uygulamaları için kullanılan ideal bir MOF grubudur. Geniş gözenek yapısı ve geniş yüzey alanı ile MIL'ler, büyük molekül alımlarına olanak sağlamaktadır. Molekül depolaması ve kontrollü ilaç salımını iyi bir şekilde gerçekleştirmektedir. MIL hidratlı bir yapıdadır ve su tahliyesinden sonra kristal kaybı olmaksızın dev gözenek haline gelmektedir. MIL-100, MIL-101, MIL-53, MIL-89, MIL-88 gibi birçok MIL çeşidi bulunmaktadır. MIL ailesine mensup MIL-101 (Cr) Ferey ve çalışma arkadaşları tarafından otojen basınç koşulları altında bir otoklavda krom tuzu ve teraflatik asit kullanılarak hidrotermal sentez yöntemiyle, yüksek yüzey alanına sahip sağlam bir MOF elde etmişlerdir [46]. Bununla birlikte, MIL-101 4,000 m²/g'dan daha büyük bir BET yüzey alanına sahiptir. Fakat reaksiyona girmemiş teraflatik asit veya yeniden kristalize olmuş teraflatik asitin üretilen MOF'un hem yüzeyinde hem de gözeneklerinin içinde mevcut olabilmesinden ötürü bu yüzey alanı değerine sahip MIL-101 elde etmesi çok zordur. Sentez kısmından çok sentez ardından

bu safsızlıkların giderilmesi önem taşımaktadır. Literatürde yapılan çalışmalarda sentez sonrasında malzeme etanol ve amonyum florür ile yıkanmıştır [46].

2.2.1 MOF sentez yöntemleri

Bugüne kadar, MOF'lar genel olarak hidrotermal veya solvotermal sentez vasıtasıyla küçük ölçeklerde elektriksel ısıtma ile hazırlanmıştır. Bu reaksiyon birkaç saat sürdüğü gibi günler boyunca da sürmektedir. Alternatif sentez yöntemleri daha sonra sentez süresini kısaltmak ve mikrodalga destekli, sonokimyasal, elektrokimyasal ve mekanokimyasal yöntemler gibi daha küçük ve düzgün kristaller üretmek için denenmiştir [47].

Solvotermal/Hidrotermal sentez yöntemiyle MOF'lar, viallerde veya kapalı NMR tüplerinde küçük ölçekte elektrikli ısıtma yoluyla sentezlenmiştir ve yüksek verimli solvotermal sentezler yeni MOF yapılarının keşfedilmesini hızlandırmak ve sentez protokollerini optimize etmek için güçlü bir araç olmuştur [46]. Reaksiyon süresi, sıcaklık, sitokiyometri, seyreltme pH'ı, katkı maddeleri gibi çeşitli parametreler bu sentez metodunda rol oynamaktadır. Esnek gözenekli demir (III) dikarboksilat MIL-88A (150 nm), MIL-88B_4CH3 (40 nm) ya da gözenekli çinko tereflalat MOF-5 (100 – 200 nm) düşük sıcaklık ve atmosferik basınç koşulları altında reaksiyon süresinin azalması ile elde edilen örneklerdir. Aynı zamanda MIL-89 (30 nm) ve ZIF-8 (40 nm) düşük sıcaklıkta alkol kullanılarak elde edilen örnekler olarak verilebilir. Her ne kadar 100 nm'den küçük partikül boyutlarında MOF'la bu yöntem ile sentezlenebilse de, sentez esnasında homojen ve verimli bir ısıtmanın bulunmaması, çekirdeklenmenin ve çekirdek büyümesi kontrolünün eksikliğinin bir sonucu olarak genellikle verimin önemli ölçüde azalmasına yol açar [48].

Genellikle, MOF'lar yavaş difüzyon teknikleri olan hidrotermal ve solvotermal yöntemler ile sentezlenir. Bu tekniklerde genellikle uzun reaksiyon süresi, yüksek reaksiyon sıcaklıkları ve basınçları gereklidir. Son yirmi yılda sonokimyasal yöntemler, MOF'ların ve organik materyallerin sentezinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Sonokimya, güçlü ultrason radyasyonunun (20 kHz – 10 MHz) uygulanması nedeniyle moleküllerin reaksiyona girdiği bir araştırma alanıdır. Geleneksel tekniklerle karşılaştırıldığında, sonokimyasal yöntem daha verimli ve kolay kontrol edilir ve bu yöntem çeşitli bileşiklerin nano boyutlu yapılarını üretmek

için yaygın olarak kullanılır. Arineh Tahmasian ve Ali Morsali, üç boyutlu nano Ni (II) metal organik kafes yapısını bu yöntemle sentezleyebilmişlerdir [49].

Mekanokimyasal sentez MOF'ların büyük ölçekli üretimini gerçekleştirmek için kullanılabilecek en umut verici sentetik yollardan biridir. Sentezin prensibi açısından, çok bölgeli ligandlar ve metal iyonları arasındaki koordinasyon polimerizasyon işlemlerinin çoğu çözelti ortamında gerçekleştirilir. Geçtiğimiz yıllarda, mekanokimyasal organik sentezde kaydedilen büyük ilerleme sayesinde, MOF'ların toksik veya tehlikeli çözücülerle sentezi olmadan solventsiz veya katı hal kademeli sentezi gelişmiştir. Çözücüsüz yöntemde sentez kimyasalları bir öğütücü içinde istenilen hız ve süreyle öğütülür. Çözücülü yöntemde ise sentez kimyasallarına ek olarak çözücü de reaksiyon ortamına sokulur ve öğütme işlemi ardından kristaller toplanır [50].

Elektrokimyasal yöntem, MOF üretimi için endüstriyel ölçekte kullanılmaktadır. Bu yöntem solvotermal senteze kıyasla hızlı sentez ve daha ılımlı reaksiyon sıcaklıkları avantajları sunmaktadır. Tom R.C. Van Assche ve çalışma arkadaşları, bakır elek üstünde HKUST-1 tabakalarını elektrokimyasal yöntem kullanarak elde etmişlerdir. Elektrot olarak bakır elek kullanmıştır ve bakır eleği sentez çözeltisinin içine daldırarak 5 V'a kadar doğru akım uygulamışlardır. Sonuç olarak bakır eleğin üzerinde HKUST-1 tabakalarının oluştuğunu görmüşlerdir [51].

Mikrodalga destekli sentez, MOF'ların hazırlanmasında verimli, hızlı ve homojen bir yöntemdir. Homojen ısıtma, daha kısa reaksiyon süreleri, faz seçiciliği, dar partikül büyüklüğü dağılımları, proses parametrelerinin etkin değerlendirilmesi ve kolay morfoloji kontrolü mikrodalga destekli sentez yönteminin avantajları olarak adlandırılabilir [52].

Hidrotermal/solvotermal yöntemler, nanoparçacıkların kristalizasyonu için uzun vadeli teknikler olarak bilinir, daha kısa reaksiyon süreleri nedeniyle, mikrodalga ışıması kullanan sentezler büyük ölçekli üretim için uygun bir alternatif olarak sunulabilir [53]. Bununla birlikte, bahsedilen potansiyel avantajlara rağmen, bu metal organik kafeslerin sentezine popüler bir yaklaşım değildir. Çinko tereftalat IRMOF-1, 2, 3 (100 nm) ve krom tereftalat MIL-101 (22 nm) nanokristaller, mikrodalga ışıması kullanılarak elde edilen iki örnektir. Yapılan son çalışmalar karşılaştırıldığında da MOF üretimi için birbirinden farklı sentez yolları kullanılmaktadır. Sonuç olarak en

iyi metodun hızlı bir şekilde yüksek verime ulaşan ve tanecik boyutu kontrol edilebilen mikrodalga destekli sentez yöntemi olduğu söylenebilir [48].

2.2.2 MOF'ların ilaç yükleme ve salımı uygulaması

İlaç salım sistemleri, tedaviye ait etkinin elde edilmesi ve aynı zamanda bir ilacın bir organizmada arzu edilen bir yere (tümörler veya hastalıklı dokular gibi) hedeflenmesi için tedavi edici maddenin uygulanmasına yönelik bir yöntemdir. Her ne kadar terapötik ajanlar için nano-taşıyıcılar olarak geliştirilmiş çok sayıda materyal (zeolitler, mezo-gözenekli silika, hidrojeller, lipozomlar ve diğerleri) olsa da her birinin güçlü ve zayıf yönleri vardır. İlaç salımında kullanılmak üzere, MOF'lar nano ölçeğe (NMOF'lar) olmalıdırlar. NMOF'ların diğer malzemeler üzerindeki başlıca avantajları, biyo-uyumluluk, biyo-bozunabilirlik, kararlılık, farklı organik ligandlar ve yüzey modifikasyonları kullanılarak özelliklerinin ayarlanmasıdır. Sentez sonrası modifikasyon tekniği ile, NMOF'lerin yüzeyi alanı, ilaçları ve diğer molekülleri adsorplamak için farklı fonksiyonel gruplar tarafından ayarlanabilir. MOF'larda kullanılan metal iyonu biyolojik olarak da uyumlu olmalıdır. Örneğin, MIL-101-Fe, Cr (Cr = krom)'un toksisitesi ve Fe'nin (Fe = Demir) biyo-uyumluluğu nedeniyle ilaç salımı için MIL-101-Cr'a göre tercih edilir [2].

Kontrollü ilaç salımı için yüksek gözenekli MOF'ların potansiyellerinin ilk kanıtı, 2006 yılında anti-enflamatuar ve analjezik ilaç olan ibuprofen kullanılarak sağlanmıştır [48]. Ferey ve takım arkadaşları fiziksel absorpsiyon yolu ile organik ilaç moleküllerinin, MIL-100 (Cr) ve MIL-101 (Cr)'ün gözeneklerine depolanmasını gösteren bir çalışma gerçekleştirmişlerdir [54]. Bu deneysel çalışmaya göre, MIL-100 (Cr) 0,35 g Ibuprofen / g MOF adsorbe ederken, MIL-101 (Cr) 1,38 g Ibuprofen / g MOF adsorbe etmiştir. İkisi arasındaki bu fark yapılarındaki gözeneklerinin boyutları arasındaki farka dikkat çekmektedir. Bu MOF'lar toksik krom içermektedir ve bu nedenle ilaçların taşınımı için bu malzemelerin kullanımı sınırlıdır. Daha az toksik bir malzeme olan MIL-101 (Fe) biyoyumlu bir alternatif olarak geliştirilmiştir ve çok daha uygun ilaç taşıyıcıları olmuşlardır [54].

Ferey ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışma ise çok daha esnek olan MOF türü MIL-53 (Cr) ve ondan daha az toksik olan MIL-53 (Fe) ile gerçekleştirilmiştir. MIL-53 (Fe)'e 0,220 g Ibuprofen/g MOF ilaç yüklenebilirken MIL-53 (Cr)'a 0,210 g Ibuprofen/g MOF ilaç yüklenmiştir. MIL-101 ve MIL-100'e göre yükleme değerinin

daha az olması MIL-53 mazlemesinin Çizelge 2.3'te belirtildiği gibi gözenek hacminin daha düşük olmasına bağlanmaktadır [55]. İlaç salım sisteminde MIL-53 (Fe) gibi mikro gözenekli (gözenek çapları 2 nm'ye eşit veya daha küçük olan malzemeler) MOF'ların uygulanması, malzemelerin küçük gözenek boyutlarıyla beraber ibuprofen gibi nispeten küçük ilaç moleküllerinin kullanılması ile sınırlıdır. Daha büyük gözenekli malzemeler (2 ila 50 nm arasındaki gözenek çapları) bu uygulama için daha faydalıdır. Çünkü daha büyük ilaç molekülleri barındırılabilir ve mezo-gözenekli içindeki işlevleri korunabilir [7].

Çizelge 2.3 : Farklı gözenekli katıların gözenek boyutları ve gözenek hacimleri ile ilaç yükleme ve salım değerleri [48].

Gözenekli katı	Gözenek açıklığı (Å)	Gözenek hacmi (cm ³ g ⁻¹)	S _{BET} (m ² g ⁻¹)	İbuprofen yüklemesi (g/g)	Salım süresi (gün)
MIL-101(Cr)	29-34	2,0	4500	1,38	6
MIL-100(Cr)	25-29	1,2	2100	0,35	3
MIL-100(Fe)	25-29	1,1	2100	0,35	3
MIL-53(Cr)	8	0,5	1500	0,22	21
MIL-53(Fe)	8	0,5		0,21	21
Zeolit(Fau)	11	0,3	630	0,16	7
MCM-41	36	1,0	1160	0,34	2
MCM-41_NH ₂	28	0,4	780	0,22	5

Sert ve esnek gözenekli metal karboksilat MOF'ların kullanılmasıyla elde edilen önemli ilaç yükleme kapasitelerine ek olarak, ibuprofenin MIL'lerden salımı simüle edilmiş vücut sıvısı kullanılarak 37C'de değerlendirilmiştir. MIL-100'ün ibuprofeni salınımı 3 günde olurken, MIL-101 (Cr) ile salınım birkaç aşamada ve 6 günde tamamlanmıştır. MIL-53 için ise esnek yapısı ve güçlü ilaç-kafes bağı sebebiyle çok daha uzun sürede, üç haftada gerçekleşmiştir.

An ve çalışma arkadaşları katyonik antiaritmik ilaç olan prokainamidin BioMOF-1 malzemesine yüklenmesi üzerine çalışmışlardır. Prokainamid yüklemesi, katının ilaç çözeltisine süspansiyon halinde tutulması şeklinde iyonik değişim yoluyla gerçekleştirilmiştir. 15 gün sonra ağırlıkça % 22'ye kadar bir yüklemeye ile çalışma sonuçlanmıştır.

Antitümoral busülfan (BU), doksorubisin (DOX), antiviral azidotimidin trifosfat (AZT-Tp) ve cidofovir (CDV) gibi son derece zorlayıcı ilaçlar da yakın zamanda farklı gözenekli demir karboksilat MOF nanoparçacıklarına yüklenmiştir. Bu ilaçlar, biyolojik sulu ortamda zayıf çözünürlük ve stabilite gibi dezavantajlara sahiptir; bu

durum çoğu zaman kısa yarı-ömür, düşük biyolojik kullanılabilirlik ve sınırlı biyolojik engellerin bypass'ı ile sonuçlanmaktadır. Bu sakıncaları aşmak için toksik olmayan gözenekli demir (III) karboksilatlar MOF nanopartikülleri önerilmiştir [48]. BU'nın lipozomlarda veya polimerik nanoparçacıklarda mevcut depolanması hiçbir zaman ağırlıkça % 5 ila 6'yı aşmamıştır. Bu malzemelerin bir alternatifi olarak, Fe-bazlı MOF'lar BU depolama için test edilmiştir. MIL-100 (Fe), ağırlıkça % 25'i aşan eşi görülmemiş bir BU alımı göstermiştir. MIL-53 (Fe) için ise ağırlıkça % 13 BU alımı gösterdiği bildirilmiştir. Ulaşılan sonuçlar MIL-100 (Fe) 'e kıyasla daha düşük MIL-53 (Fe) gözenek hacmi ile açıklanmıştır [56]. Anand ve çalışma arkadaşları MIL-100 (Fe) 'e dahil edilen DOX'in kontrollü salımını ağırlıkça % 9 olarak sonuçlamışlardır [57]. AZT-Tp ve CDV yüklemesi için MIL-101-NH2 diğer nano gözenekli sistemleri aşarak yüksek performans (ağırlıkça% 42) göstermiştir [58]. Antitümör ajan 5-florourasil (5-FU) ayrıca Zn ve Cu bazlı MOF'lar kullanılarak da çalışılmıştır. Sun ve çalışma arkadaşları, 5-FU depolaması için ZIF-8'i test etmiş ve ağırlıkça % 45 alım olduğunu bildirmiştir [59]. Aynı grup 5-FU yüklemesi için Zn-MOF malzemesinin ağırlıkça %50 seviyelerine ulaştığını bildirmiştir [60]. Lucena ve çalışma arkadaşları CuBTC kullanılarak benzeri görülmemiş 5-FU yüklemesi (ağırlıkça % 82) bildirilmiştir. Li ve arkadaşları da yeni bir Zn bazlı MOF sentezleyerek yüksek kontrollü ilaç salımı ile birlikte ağırlıkça %23 5-FU yüklemesi sonucunu bildirmiştir. Bu öncü deneysel çalışmalar ile MOF'ların ilaç depolaması ve salım için umut vaat eden malzemeler olabileceği sonucuna ulaşılmaktadır [61].



3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu bölüm ilaç taşıyıcısı olarak kullanılan gözenekli malzemelerin sentezi, karakterizasyonu ve bu malzemeler ile model ilaçların yüklenme/salım deneylerini içermektedir. İlaç salımı çalışmaları için mikrodalga destekli sentez yöntemi ile sentezlenen MIL-101 (Fe) ile beraber mezo gözenekli silika nanopartikülleri olan MCM-41 ve SBA-15 malzemeleri ile çalışılmıştır.

Bu çalışmaya ek olarak MINITAB programı yardımıyla bir diğer MOF çeşidi olan mikrodalga destekli sentez yöntemi ile sentezlenen MIL-101 (Cr) malzemesi için optimum deney koşulları 2^3 tam faktöriyel deney tasarım tekniği kullanılarak belirlenmiştir.

3.1 MOF Sentezinde Kullanılan Malzemeler

MIL-101 (Fe) ve MIL-101 (Cr) sentezi için kullanılan kimyasalların saflık dereceleri ve temin edildikleri firmalar Çizelge 3.1’de verilmiştir. Kimyasallar herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanılmıştır.

Çizelge 3.1 : MOF sentezinde kullanılan kimyasallar

Kimyasallar	Saflık Derecesi	Temin Edilen Firma
Demir (III) klorür heksahidrat	%98	Aldrich
Krom (III) nitrat heksahidrat	%99	Aldrich
Teraflatik asit	%98	Alfa Aesar
Hidroflorik asit	%37	Merck
N, N-dimetilformamid (EMPARTA®)	%99,5	Merck

3.2 MIL-101 (Fe) Sentezi

Bu çalışmada $\text{Fe}_3\text{O}(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}(\text{BDC})_3$ nanopartikülleri mikrodalga destekli yöntem ile sentezlenmiştir [62]. Eş molar teraflatik asit (0,346 mmol, 0,0575 g) ve $\text{FeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,346 mmol, 0,0935 g) 15 ml DMF ile 10 dakika boyunca manyetik karıştırıcıyla karıştırılarak çözülmüştür. Çözelti CEM Mars 907500 mikrodalga reaktörüne XP1500 mikrodalga kaplarıyla yerleştirilmiştir ve cihazın parametreleri güç için 1600 W,

istenilen sıcaklığa ulaşma süresi için 1 dk, reaksiyon süresi için 10 dk ve sıcaklık için 150 °C olarak girilmiştir. Çözelti oda sıcaklığına ulaşınca filtre edilmiştir. Filtre edilen sıvı çözelti santrifüj cihazına yerleştirilmiştir ve DMF ve etanol ile yıkanmıştır. Elde edilen turuncu tozlar kurutulmuştur ve gece boyunca 100 °C'de aktive edilerek gözenekler içerisinde sıkışan veya hapsolan çözücünden kurtulması sağlanmıştır.

3.3 MIL-101 (Cr) Sentezi

Mikrodalga destekli yöntem ile sentezlenen MIL-101 (Cr), 0,492 g teraflatik asit, 1,2 g krom (III) nitrat heksahidrat ve 0,13 ml hidroflorik asit 14,4 ml deiyonize suda 10 dakika boyunca manyetik karıştırıcıyla karıştırılarak çözülmüştür. Çözelti CEM Mars 907500 mikrodalga reaktörüne XP1500 mikrodalga kaplarıyla yerleştirilmiştir ve cihazın parametreleri her biri iki seviyeli olacak şekilde Çizelge 3.2'de belirtilen değerlerle işleme alınmıştır. Sıcaklık ise 210 °C'ye ayarlanmıştır. Ardından çözelti oda sıcaklığına ulaşınca filtre edilmiştir. Filtre edilen sıvı çözelti santrifüj cihazına yerleştirilmiştir ve deiyonize su ve etanol ile yıkanmıştır. Elde edilen mavi tozlar kurutulmuştur ve gece boyunca 100 °C'de aktive edilerek gözenekler içerisinde sıkışan veya hapsolan çözücünden kurtulması sağlanmıştır [63].

Çizelge 3.2 : MIL-101 (Cr) sentezinde uygulanan parametre değerleri.

Parametreler	Düşük seviye (-1)	Yüksek seviye (+1)
Sıcaklığa ulaşma süresi (A)	1 dk	2 dk
Reaksiyon süresi (B)	20 dk	40 dk
Güç (C)	800 W	1600 W

3.3.1 MIL-101 (Cr) sentezinde tam faktöriyel deney tasarımı kullanımı

Faktörler arası etkileşimlerin incelenmesi için R. A. Fisher tarafından önerilen çok faktöriyelli deney tasarımları kullanılabilir. Bu tasarımların kullanılmasıyla parametre ve seviyelerine bağlı olarak elde edilebilecek tüm olası durumlar test edilebilir. a seviyesindeki A faktörü ile b seviyesine sahip B faktörünün axb olası kombinasyonları ile hesaplamalar yapılır. Bu sebeple parametrelerin veya seviyelerinin artması durumunda olası kombinasyonlarda da yüksek bir artış gözlemlenir. Böyle bir sorunla karşılaşıldığı takdirde, ya kesirli deney kullanılır ya da parametre sayısı yeterli miktara

ayarlanarak her bir parametre için seviye iki olarak belirlenir. Bu yüzden 2^k tasarımlarının gerçekleştirilmesi deneme sayısının azaltılması ile yapılır [64].

Bu çalışmada MIL-101 (Cr) sentezi için mikrodalga cihazına ait güç (C), istenilen sıcaklığa ulaşma süresi (210 °C) (A) ve rekasiyon süresinin (B) sentez için önemini değerlendirmek adına 2^3 tam faktöriyel tasarım kullanılmıştır. Faktöriyel tasarım için tanımlanan seviyeler Çizelge 3.2’de düşük (-1) ve yüksek (+1) şeklinde listelenmiştir. Faktörler için düşük ve yüksek seviyeler bazı ön deneylere göre seçilmiştir.

3.4 MCM-41 Sentezi

MCM-41 malzemesi bu çalışmada sentezlenmemiştir. Daha önce yapılan çalışmalardan temin edilmiştir. [71]. Grün ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilen yöntem ile sağlanmıştır. Sentezde kullanılan kimyasallar CTMABr, %97, Fluka; TEOS, %98, Fluka; NH_3 , %26, Fluka; deiyonize sudur. Sentez çözeltisinde kullanılan maddelerin oranları TEOS: 1, CTMABr: 0,1520, NH_3 : 2,8, H_2O : 141,2’dir. Hazırlanan çözelti belli miktarda deiyonize su ve amonyak çözeltisi ile karıştırıldıktan sonra CTMABr eklenip berrak çözelti sağlanana kadar karıştırma işlemine devam edilmiştir. Ardından 300 K’e ayarlı su banyosuna alınan ve manyetik karıştırıcı ile karıştırılan çözeltiye 15 dk’lık süre boyunca TEOS yavaşça eklenmiştir. Karışım bu şekilde 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Ardından elde edilen beyaz katı, nüçe erleni ve su trompu düzeneğinde süzölmüştür. Beyaz katı distile su ile yıkanmıştır ve etüvde 12 saat boyunca 363 K’de kurutulmuştur. Ardından kalsinasyon işlemi gerçekleştirilmiştir [71].

3.5 SBA-15 Sentezi

SBA-15 malzemesi bu çalışmada sentezlenmemiştir. Daha önce yapılan çalışmalardan temin edilmiştir. [71]. Choi ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilen yöntem ile sağlanmıştır. Sentezde kullanılan kimyasallar HCl, %37, Reidel de Haen; Pluronik P123, Aldrich; TEOS, %98, Fluka, Etil Alkol, %99,8, Reidel de Haen ve deiyonize sudur. Sentez çözeltisinde kullanılan maddelerin oranları TEOS: 1, Pluronik P123: 0,01692, HCl: 0,552 ve H_2O : 101,93’tür. Yeterli miktarda P123 ve HCl, deiyonize suya katılıp berrak çözelti elde edilene dek karıştırılmıştır. Ardından çözelti 310 K sıcaklığındaki su banyosuna alınmıştır ve üzerine TEOS eklenmiştir. Çözelti bu

şekilde 24 saat boyunca aynı sıcaklıkta kalacak şekilde karıştırılmıştır. Ardından çözelti 363 K'lik yağ banyosuna alınmıştır ve karıştırılmadan 24 saat beklenmiştir. Bu işlem sonucu oluşan beyaz katı süzölmüştür ve yıkama yapılmadan katı malzeme 353 K sıcaklığında etüvde kurutulmuştur. Gece boyunca kurutulan katı bir kaç damla HCl içeren 150 ml etil alkolle yarım saat boyunca karıştırılmıştır. Tekrar süzölmüştür ve elde edilen katı 823 K'e ısıtılarak 8 saatlik bir sürede kalsine edilmiştir [71].

3.6 Malzemelerin Karakterizasyonu

Malzemelerin karakterizasyonu, malzemeleri herhangi bir amaç için kullanmadan önce atılması gereken önemli bir adımdır. Bu çalışmada sentezlenen MOF'ların karakterizasyonu kristal yapı (X-ışını kırınımı) ve boyut analizi (dinamik ışık saçılması) ile sağlanmıştır. Dışarıdan temin edilmiş, İTÜ laboratuvarlarından sentezlenen MCM-41 ve SBA-15 malzemeleriye kristal yapı için X-ışını kırınımı, yüzey alanı ve gözenek açıklığı için azot adsorpsiyonu ve boyut analizi içinse dinamik ışık saçılması yöntemleriyle karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir.

X-Işını difraksiyon teknikleri, kristalografik yapıyı incelemek için çok kullanışlı bir karakterizasyon aracıdır. Hazırlanan numunelerin X-Işını toz kırınımı (XRD) desenleri, 25 °C'de 4-50° tarama aralığında CuK α radyasyonu (0,1540 nm) kullanılarak X'Pert Pro PW3064 / 60 difraktometre ile elde edilmiştir.

Tanecik boyutu analizi MOF'ların karakterizasyonunda kritik öneme sahiptir. Tanecik büyüklüğü analizleri, geri saçılım tekniği ile çalışan Malvern Zetasizer Nano S cihazı ile yapılmıştır. İnce toz halindeki örnekler suda dağıtılarak süspansiyonlar hazırlanmıştır. Süspansiyon içeriği 0,1 mg MOF ve 10 ml deiyonize sudur. Bu çözelti 15-20 dk boyunca karıştırılarak ölçüme hazır hale getirilmiştir. Ölçümler 298 K'de yapılmıştır.

Azot adsorpsiyonu, malzemenin yüzey alanını ve gözenek açıklığı dağılımını belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. Bu çalışmada azot adsorpsiyonu ve sonuçları MCM-41 ve SBA-15 malzemelerinin karakterizasyonlarının yorumlanmasında kullanılmıştır. Azot adsorpsiyon analizlerine başlamadan önce numuneler 473 K'de 24 saat kadar vakum altında bekletilmiş ve ardından numunelerin BET yüzey alanları ve toplam gözenek hacimleri belirlenmiştir. Ayrıca, elde edilen izoterm verileri DFT

(Density Functional Theory) metodu ile incelenmiş ve gözenek açıklığı dağılımları da ölçülmüştür.

3.7 MCM-41 ve SBA-15 Karakterizasyonu

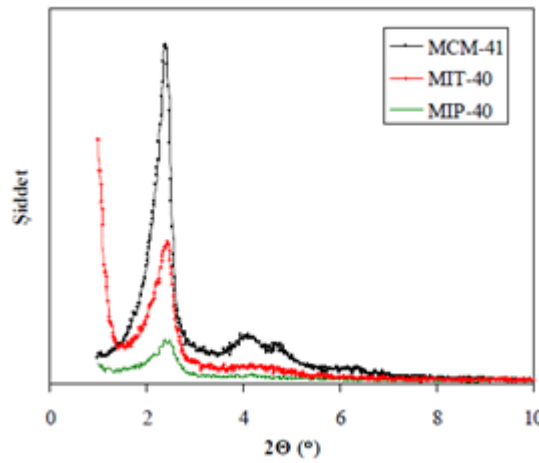
Çalışmada kullanılan MCM-41 ve SBA-15'in BET yüzey alanı, boşluk hacimleri ve fiziksel formları Çizelge 3.3 te listelenmiştir.

Çizelge 3.3 : MCM-41 ve SBA-15 malzemelerinin fiziksel özellikleri.

Malzeme	Fiziksel formu	BET yüzey alanı (m ² /g)	Boşluk hacmi (cm ³ /g)	Referans
MCM-41	Toz	1451	1,083	[71]
SBA-15	Toz	977	1,111	[71]

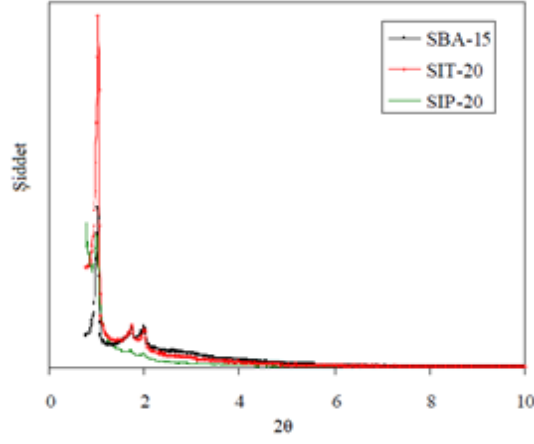
MCM-41 malzemesinin yüzey alanı SBA-15 malzemesine göre %30 oranında daha yüksek bir değere sahipken boşluk hacmi her iki malzeme için hemen hemen aynı değere sahiptir.

MCM-41 malzemesinin X-ışınları kırınımı desenleri Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



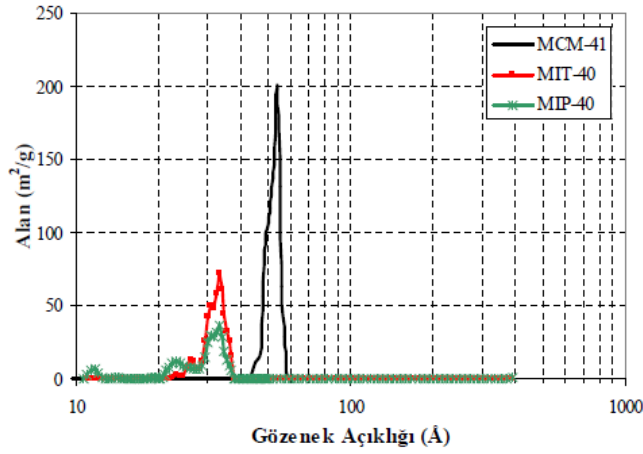
Şekil 3.1 : MCM-41 malzemesinin XRD desenleri [71]

Şekil 3.2'de ise SBA-15 malzemesine ait X-ışınları kırınımı desenlerine yer verilmektedir. Her iki malzemenin XRD sonuçlarına göre malzemelerin yüksek ve düzgün kristal yapıları sahip olduğu görülmektedir.

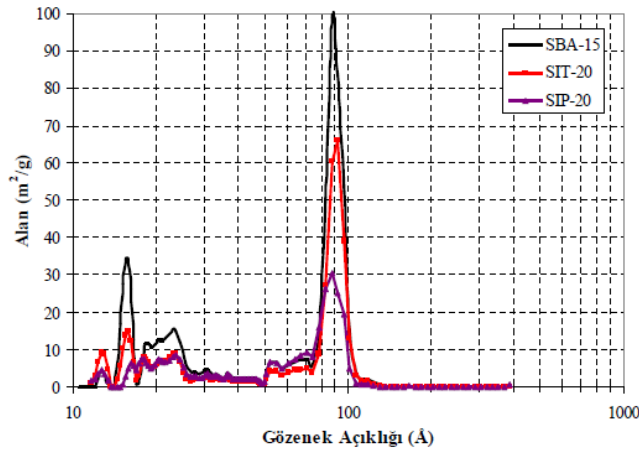


Şekil 3.2 : SBA-15 malzemesinin XRD desenleri [71]

Şekil 3.3 ve Şekil 3.4’te MCM-41 ve SBA-15 malzemelerinin DFT yöntemiyle hesaplanmış gözenek açıklığı dağılımları verilmiştir.



Şekil 3.3 : MCM-41 malzemesinin gözenek açıklığı dağılımları [71].



Şekil 3.4 : SBA-15 malzemesinin gözenek açıklığı dağılımları [71].

3.8 İlaç Yükleme ve Salımı

Model ilaç seçimi, ilaç yüklemesi ve salım prosedürleri bu başlık altında toplanmıştır.

3.8.1 Model ilaç

Fizikokimyasal özelliklerine göre model ilaç olarak üç ilaç, salisilik asit, klobetazol propiyonat ve triamsinolon asetonid seçilmiştir.

Salisilik asit (SA), $C_6H_4CO_2H$ kimyasal formüllü genellikle komedonal veya iltihaplanmayan aknenin tedavisinde kullanılan, kimyasal olarak monohidroksibenzoik asit altında sınıflandırılan bir β -hidroksi asittir. SA ayrıca aspirinin (asetilsalisilik asit) ana metaboliti ve aktif bileşenidir. Aspirin, analjezik, antienflamatuar ve antipiretik etkileri ile tanınır. Bazı çalışmalarda, antienflamatuar ilaçların önleyici olarak ve ayrıca meme kanseri de dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinin potansiyel tedavisi olarak kullanılmasını önerilmektedir. Son zamanlarda aspirin kullanımının, pankreas, meme, baş ve boyun kanseri gibi farklı kanser türlerinin gelişimini azaltabileceği ve kolorektal kanser geliştirme riskini azaltabileceği öne sürülmüştür [65].

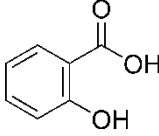
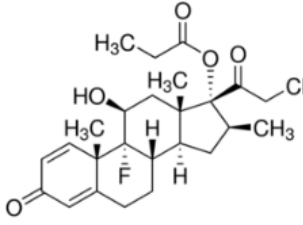
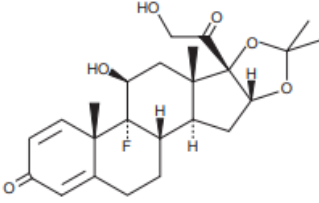
Klobetazol propiyonat (CP), yakın zamanda nano-biyoteknoloji, biyomedikal ve paramedikal alanlardaki potansiyel uygulamaları nedeniyle birçok araştırmacının dikkatini çekmektedir. CP, $C_{25}H_{32}ClFO_5$ moleküler formülüne ve 467 moleküler ağırlığa sahiptir. Beyaz renkli kristal toz formundadır ve suda çözünmez [66]. Aynı zamanda CP, atopik dermatit ve sedef hastalığı gibi cilt rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan süper yüksek potensli dihalojenli bir kortikosteroiddir [67].

Triamsinolon asetonid (TA) parenteral ve oral yollarla kullanılan uzun etkili topikal ve sistemik bir kortikosteroiddir. Kristal formdadır ve suda çözünmez [73].

Model ilaçların yapısal formülleri ve ölçüm için kullanılan dalga boyları Çizelge 3.4'de gösterilmektedir. Hem salisilik asit hem de klobetazol propiyonat ve triamsinolon asetonid, seçilen her bir nanomalzemenin gözeneklerine dahil edilmek için uygun boyutlara sahiptir.

Salisilik asit Merck şirketinden, klobetazol propiyonat ve triamsinolon asetonid Fluka şirketinden temin edilmiştir.

Çizelge 3.4 : Model ilaçların yapısal formülleri ve dalga boyları [65,67].

İlaç	Yapısal formül	Dalga boyu (nm)
Salisilik asit		297,1
Klobetazol propiyonat		239
Triamsinolon asetonid		240

3.8.2 İlaç yükleme prosedürü

Bu çalışmada, ilaç yükleme için gerçekleştirilen tüm çalışmalar ve parametre değerleri Çizelge 3.5'te listelenmiştir. MIL-101 (Fe), SBA-15 ve MCM-41 malzemeleri ile çeşitli ilaç-taşıyıcı oranları, çözücü ortamı, ortam sıcaklığı, karıştırma hızı ve yükleme sürelerinde gerçekleştirilmiştir. Tüm denemelerde model ilaçlar yaş emdirme yöntemiyle gözenekli malzemelere yüklenmiştir. İlaç yükleme işlemi öncesinde MOF'lar ve MSN'ler bağlanmamış çözücülerinden (su, etanol, DMF) ayrılmak üzere vakum altında aktive edilmiştir. Çizelge 3.5'te belirtilen çözelti oranlarıyla hazırlanan ilaç çözeltileri aynı çizelgede belirtilen miktarlarda gözenekli katıların eklenmiş olduğu viyallere katılmıştır. Tüm numuneler belirtili karıştırma hızına ve ortam sıcaklığına ayarlanmış orbital karıştırıcılara koyulmuştur. Kinetiği ve total ilaç yükleme değerleri belirli zamanlarda okunan absorbans değerleri sabitlenene kadar Perkin Elmer Lambda 35 UV/VIS spektrometresi ile analiz edilmiştir. Ölçüm için cihaza girilen dalga boyları salisilik asit, klobetazol propiyonat ve triamsinolon asetonid için maksimum emilim değerleridir ve bu değerler sırasıyla 297,1 nm, 239 nm ve 240 nm'dir. Bu üç ilaçlar için kalibrasyon eğrileri, yükleme değerlerinin ölçüldüğü gün aynı koşullar altında çıkarılmıştır. Buna ek olarak tüm denemelerde ölçümler aynı koşullar altında hazırlanan üç farklı viyallerden alınmıştır ve ortalama değer kümülatif yüklemeyi hesaplamak için kullanılmıştır.

Çizelge 3.5 : İlaç yükleme çalışmaları ve kullanılan parametrelerin değerleri.

Gözenekli katı	İlaç	Katı-ilaç oranı	Ortam sıcaklığı (°C)	Karıştırma hızı (rpm)	Yükleme süresi (sa)	Çözücü
MIL-101 (Fe)	SA	1:5	25	150	24	Etanol
MIL-101 (Fe)	CP	1:1	25	150	24	6,4 tris tampon, etanol (10:1)
MIL-101 (Fe)	CP	1:1	25	150	24	Etanol
MIL-101 (Fe)	CP	3:1	25	150	24	Etanol
MIL-101 (Fe)	CP	1:1	5	200	24	6,4 tris tampon, etanol (10:1)
MIL-101 (Fe)	CP	1:1	5	200	24	Etanol
SBA-15	SA	1:1	25	250	60	Etanol
SBA-15	CP	1:1	25	200	24	Etanol
SBA-15	CP	3:1	25	200	24	Etanol
SBA-15	CP	1:1	25	200	24	6,4 tris tampon, etanol (4:1)
SBA-15	TA	1:1	25	200	30	Etanol
MCM-41	SA	1:1	25	250	60	Etanol
MCM-41	CP	1:1	25	200	24	Etanol
MCM-41	CP	3:1	25	200	24	Etanol
MCM-41	CP	1:1	25	200	24	6,4 tris tmapon, etanol (4:1)
MCM-41	TA	1:1	25	200	30	Etanol

3.8.3 İlaç salımı prosedürü

İlaç yüklü gözenekli malzemeler, ilaç salım deneylerinde kullanmak için oda sıcaklığında süzölmüş ve kurutulmuştur. İlaçların salım profillerini incelemek için, model ilaçlarla belirli miktarlarda yüklü olan örnekler 15 mL PH 6,4 Tris tamponu içinde süspansiyon haline getirilmiştir. Karışım orbital karıştırıcıya yerleştirilmiştir. Çözeltideki ilacın miktarının belirlenmesi UV-spektrometresi ile sağlanmıştır. Konsantrasyonları, doğrusal regresyon modelleri kullanılarak kalibrasyon eğrisi ile hesaplanmıştır. Tüm ilaç salım denemelerde ölçümler aynı koşullar altında hazırlanan üç farklı viyallerden alınmıştır ve ortalama değer kümülatif salımı hesaplamak için kullanılmıştır.

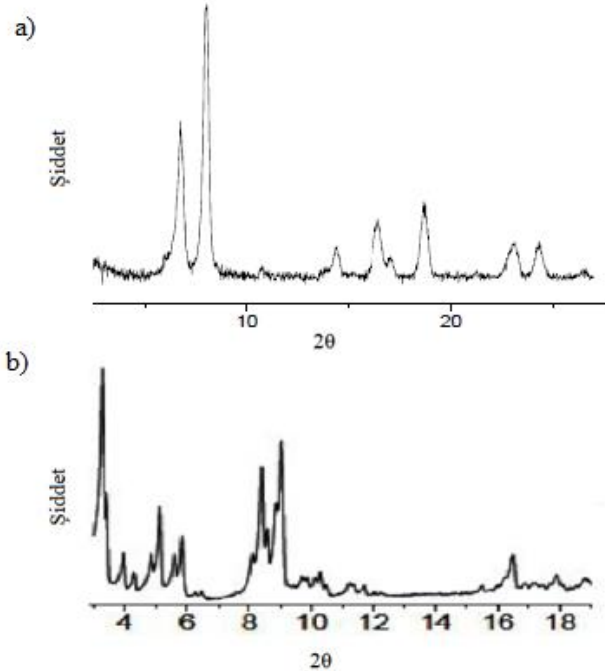


4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu bölümde, Bölüm 3’de anlatılan yöntemler kullanılarak sentezlenen MIL-101 (Fe) ile MIL-101 (Cr) malzemelerinin karakterizasyon sonuçları, 2^3 tam faktöriyel deney tasarım tekniği kullanılarak MIL-101 (Cr) sentezi için optimum deney koşullarının sonuçları ve MIL-101 (Fe), SBA-15 ve MCM-41 için ilaç yükleme ve salım denemeleri sonuçları sunulacak ve irdelenecektir.

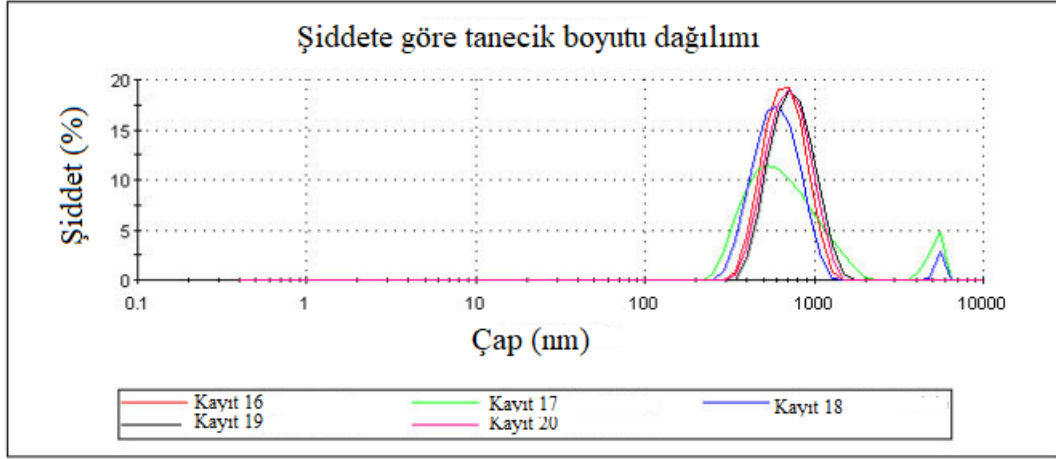
4.1 MIL-101 (Fe) Karakterizasyonu

Şekil 4.1’de mikrodalga destekli yöntem ile sentezlenen MIL-101 (Fe) malzemesinin X-ışınları kırınımı desenleri ve literatüre [63] göre kıyaslaması gösterilmiştir. Düşük açılardaki pikler malzemenin tipik pikleridir ve sentezlenen malzemenin kristal yapısı literatüre göre uygunluk gösterdiği görülmektedir.



Şekil 4.1 : MIL-101 (Fe) malzemesinin XRD desenleri a) Mikrodalga destekli yöntemle sentezlenmiş ve b) literatür [63]

Şekil 4.2 MIL-101 (Fe) nanopartiküllerinin tanecik boyutu dağılımını göstermektedir. MIL-101 (Fe) tozundan elde edilen tanecik boyutu dağılımı, ortalama 820 nm değerinde bir boyut ile sonuçlanmıştır.



Şekil 4.2 : MIL-101 (Fe) malzemesinin tanecik boyutu dağılımı

4.2 MIL-101 (Cr) Sentezinde Tam Faktöriyel Deney Tasarımı Sonuçları

Bu çalışmada mikrodalga yöntemi ile sentezlenen MIL-101 (Cr) malzemesi için optimum deney koşulları 2^3 tam faktöriyel deney tasarım tekniği kullanılarak belirlenmiştir. Çalışmada belirlenen sıfır hipotezi mikrodalga cihazı parametrelerinin değiştirilmesinin MIL-101 (Cr) sentezi miktarı üzerinde etkisi yoktur şeklindedir.

Malzeme miktarı üzerine etki eden parametreler reaksiyon süresi (A), cihazın istenilen sıcaklığa (210 °C) ulaşma süresi (B) ve güç (C) olarak kararlaştırılmıştır. Parametre değerleri A parametresi için 1 dk ve 2 dk, B parametresi için 20 dk ve 40 dk, C parametresi için 800 W ve 1600 W olarak çalışılmıştır. Düşük değerler -1, yüksek değerler ise +1 olarak nitelendirilmiştir. Yüksek oranda MIL-101 (Cr) sentezlemek için gerekli parametrelerin optimizasyonu varyans analizi (ANOVA), temel etki ve etkileşim grafikleri, Pareto grafiği ve Normal Olasılık Grafiği ile gerçekleştirilmiştir. Deney sonuçları %95 güven aralığında incelenmiştir.

Çizelge 4.1’de deneysel tasarım matrisine ve deney sonuçlarına yer verilmektedir. Elde edilen sonuçların önemini kontrol etmek için ANOVA ve P değeri anlamlılık düzeyleri kullanılmıştır.

Çizelge 4.1 : Tasarım matrisi ve 2³ tam faktöriyel tasarım deneyi sonuçları.

Standart Sıra	A	B	C	Miktar (mg)
1	-1	-1	-1	11,00
2	1	-1	-1	20,87
3	-1	1	-1	57,68
4	1	1	-1	81,25
5	-1	-1	1	18,58
6	1	-1	1	22,30
7	-1	1	1	60,25
8	1	1	1	82,47

ANOVA sonuçları Çizelge 4.2 ve Çizelge 4.3'te gösterilmiştir. Ana etkiler, etkileşimler, modelin katsayıları, her bir katsayının standart sapması ve 2³ tam faktöriyel deneysel tasarım için P değerleri Çizelge 4.3'te sunulmuştur ve bu tabloda değerleri düşük çıkan ABC ve BC etkileşimleri havuzlama yöntemiyle hata olarak gösterilmiştir. Havuzlanan değerlerin yanı sıra AC (P=0,222) etkileşimi ve C (P=0,209) ana etkisi hariç diğer tüm değerler %95 güven aralığına uyum göstermektedir. Havuzlama yöntemi uygulandıktan sonra R² ve R² düzeltilmiş değerleri sırasıyla %99,87 ve %99,54 olarak hesaplanmıştır. Bu değerlerle elde edilen model, istatistiksel model ile uyum göstermektedir. Elde edilen bu modele ait denklem aşağıdaki gibidir:

$$\text{Miktar (mg)} = 44,300 + 7,423A + 26,113B + 1,295C + 4,025A * B - 1,242 * C \quad (4.1)$$

Çizelge 4.2 : Modele ait regresyon değerleri.

S	R ²	R ² düzeltilmiş	R ² öngörülen
2,00383	%99,87	%99,54	%97,88

Çizelge 4.3 : Sonuç değeri için tahmini etkiler ve katsayıları.

Parametre	Efekt	Katsayı	Standart hata katsayısı	T değeri	P değeri	Varyans Faktörü (VIF)
Sabit		44,300	0,708	62,53	0,000	
A	14,845	7,423	0,708	10,48	0,009	1,00
B	52,225	26,113	0,708	36,86	0,001	1,00
C	2,590	1295	0,708	1,83	0,209	1,00
A*B	8,050	4,025	0,708	5,68	0,030	1,00
A*C	-2,485	-1,242	0,708	-1,75	0,222	1,00

Denklem 1 Mikrodalga cihazına ait parametrelerin ve bu parametreler arası etkileşimlerin MIL-101 (Cr) sentezini ne derece etkilediğini göstermektedir. MIL-101 (Cr) sentezi üzerinde etkisi en fazla olan değer reaksiyon süresi (B) parametresidir ve bunu istenilen sıcaklığa ulaşma süresi (A) parametresi ile AB etkileşimi izlemektedir. Denklemdeki temel etkiler ve AB etkileşimine ait pozitif değerler sonuç değerini arttırdığını ortaya koymaktadır. AC etkileşimine ait negatif değer ise sonuç değerini azaltmaktadır. Uygun bir modelin sağlanması için regresyon hesaplaması varyans analizi (ANOVA) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. ANOVA tablosuna göre; temel etki ve etkileşimler için $P < 0,05$ değeri ve model ile uyum gösteren R^2 değeri (%99,87) elde edilmiştir. Ayrıca tahmini R^2 değeri de düzeltilmiş R^2 değeri ile uyum sağlamaktadır.

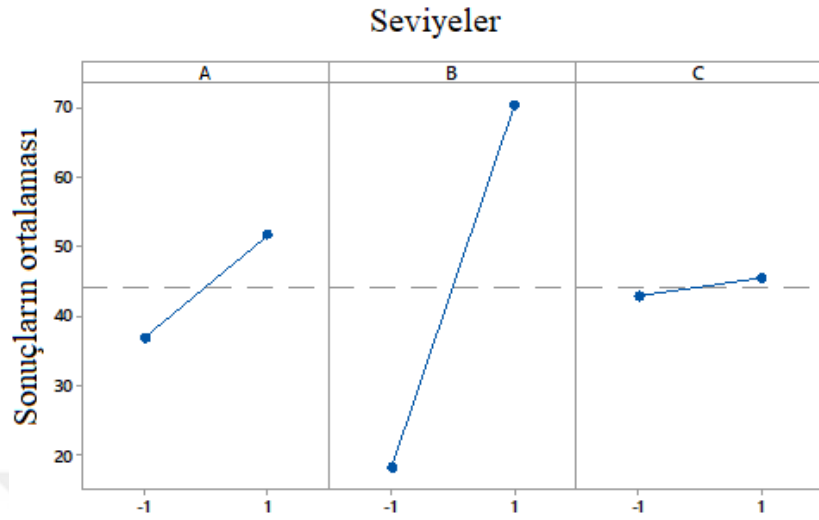
Çizelge 4.4 : Sonuçlara ait varyans analizi.

Kaynak	Serbestlik derecesi	Düzeltilmiş kareler toplamı	Düzeltilmiş ortalama kareler toplamı	F değeri	P değeri
Model	5	6051,02	1210,20	301,40	0,003
Lineer	3	5909,07	1969,69	490,54	0,002
A	1	440,75	440,75	109,77	0,009
B	1	5454,90	5454,90	1358,52	0,001
C	1	13,42	13,42	3,34	0,209
2'li etkileşimler	2	141,96	70,98	17,68	0,054
A*B	1	129,60	129,60	32,28	0,030
A*C	1	12,35	12,35	3,08	0,222
Hata	2	8,03	4,02	-	-
Toplam	7	6059,05	-	-	-

Çizelge 4.4'te faktörlerin etkilerini ve etkilerin kareleri ortalaması ve hata kareler ortalaması oranı ile elde edilen F değerlerinin hesaplandığı kareler toplamı değerleri gösterilmektedir. Tabloda yer alan P değerlerine bakıldığında, %95 güven aralığı için sıfır hipotezinin reddedildiği $P < 0,05$ değerine uyum gösteren etki ve etkileşimlerin A,B ve A*B olduğu gözükmemektedir. Bir diğer temel etki olan C ve AC etkileşiminin ise %95 güven aralığında etkisi olmadığı belirlenmiştir.

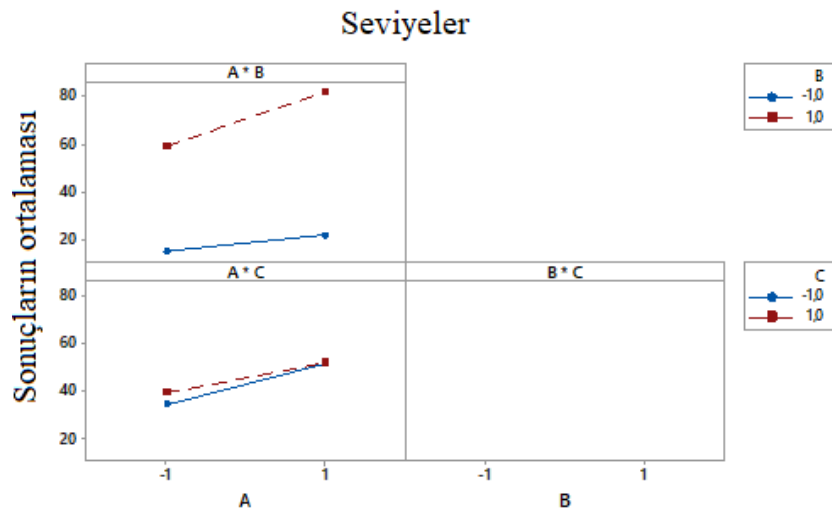
Her bir parametrenin MIL-101 (Cr) sentezi üzerindeki ana etkileri Şekil 4.3'de gösterilmektedir. Parametrenin etkisi pozitif olduğunda parametre düşük seviyeden yüksek seviyelere doğru değiştikçe sonuç değeri artar. Aksine eğer etkiler negatif ise aynı parametrenin yüksek seviyesinde sonuç değeri için azalma meydana gelmektedir. Elde edilen grafikler incelendiğinde her üç parametrenin de pozitif eğimli olduğu, yani seviye arttıkça sonuç değerinin arttığı bilgisine ulaşılabilir. -1 seviyesinden +1

seviyesine geçildiğinde dikey çizgi ne kadar dik olursa sonuç üzerine etkisi o kadar çok olacaktır. Bu durumda parametrelerin etkileri sırasıyla $B > A > C$ şeklindedir.



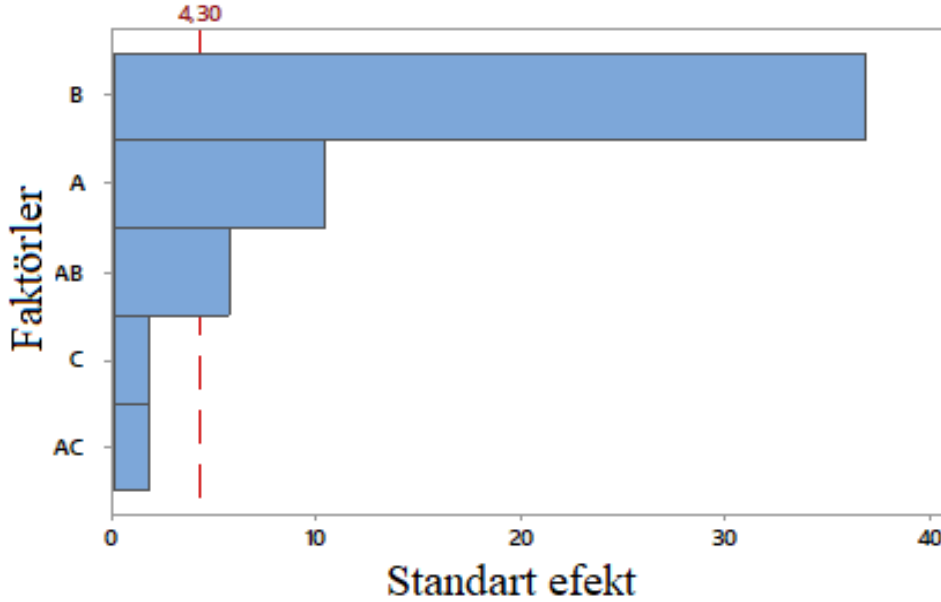
Şekil 4.3 : Temel etki grafikleri.

Temel etkiler arası etkileşimler Şekil 4.4'te belirtilmektedir. Bir temel etkinin düşük ve yüksek seviyelerine karşı gösterdiği sonuç ile diğer bir parametrenin düşük ve yüksek seviyelerine karşı gösterdiği sonuç arasında paralellik ne kadar az ise bu ikili arasında etkileşim o kadar fazladır. Şekil 4.4'ü incelediğimizde A ve B parametreleri arasındaki etkileşimin A ve C parametreleri arasındaki etkileşime göre oldukça yüksek olduğu bilgisine ulaşmaktayız. Burada bir diğer ikili etkileşim olan BC ve üçlü etkileşim olan ABC değerlerinin çok düşük olması sebebiyle havuzlama yapılmıştır. Dolayısıyla etkileşim grafikleri çıkarılmamıştır.



Şekil 4.4 : Temel etkiler arası etkileşimler grafiği.

Ana etkilerin göreceli önemi ve etkileşimleri aynı zamanda Şekil 4.5'deki Pareto grafiği ile de gözlenmiştir. Sonuca etkisi az olan ABC ve BC etkileşimlerinin havuzlanarak hata kolonuna eklenmesi sonucu oluşan bu tabloda MINITAB programının %95 güven aralığı için hesaplaması sonucu elde edilen t değeri 4,30 çıkmıştır. Referans sınırı olan bu değerin yakınında ve gerisinde kalan kolonların sonuç değeri üzerinde etkisi azdır veya yoktur. C parametresi ve AC etkileşimi bu sınırın altındadır. Dolayısıyla %95 güven aralığı için bu kolonların etkisi yoktur. A, B parametreleri ve AB etkileşimi referans sınırının ilerisindedir. Dolayısıyla bu değerler $P < 0,05$ düzeyinde anlamlıdır. Bu parametre ve etkileşimlerin sonuç üzerinde etkileri yine bu grafik sayesinde belirlenebilir ve sıralama $B > A > AB > C > AC$ şeklindedir.

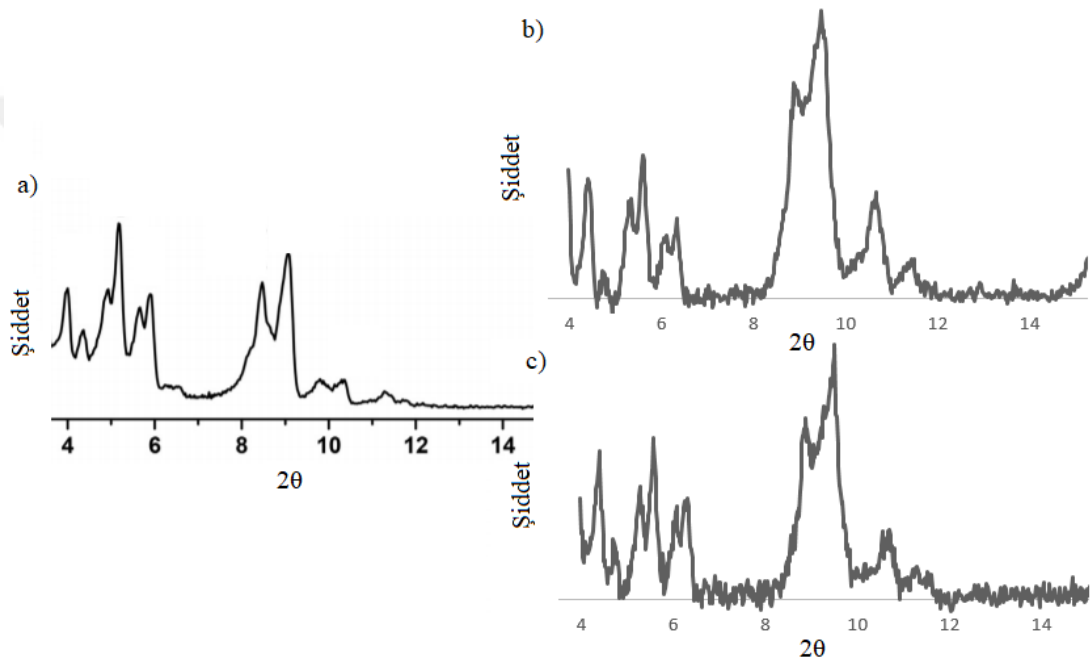


Şekil 4.5 : %95 güven aralığı için Pareto Grafiği.

Bu çalışma ile sentezin sağlanması için mikrodalga cihazına girilen parametrelerden reaksiyon süresi optimum sentez miktarının belirlenmesinde en etkili parametre olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Tam faktöriyel tasarım deneyinde reaksiyon süresi ve istenilen sıcaklığa ulaşma süresi arasında anlamlı bir etkileşim olduğu ve bu etkileşimin diğer etkileşimlere göre sentez miktarı üzerinde daha fazla bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmanın geçerliliği cihazı istenilen sıcaklığa 1 ve 2 dakikada ulaştırma, 20 ve 40 dakika reaksiyon süresi ve 800 W ile 1600 W değerlerinde güç uygulanması ile sınırlıdır.

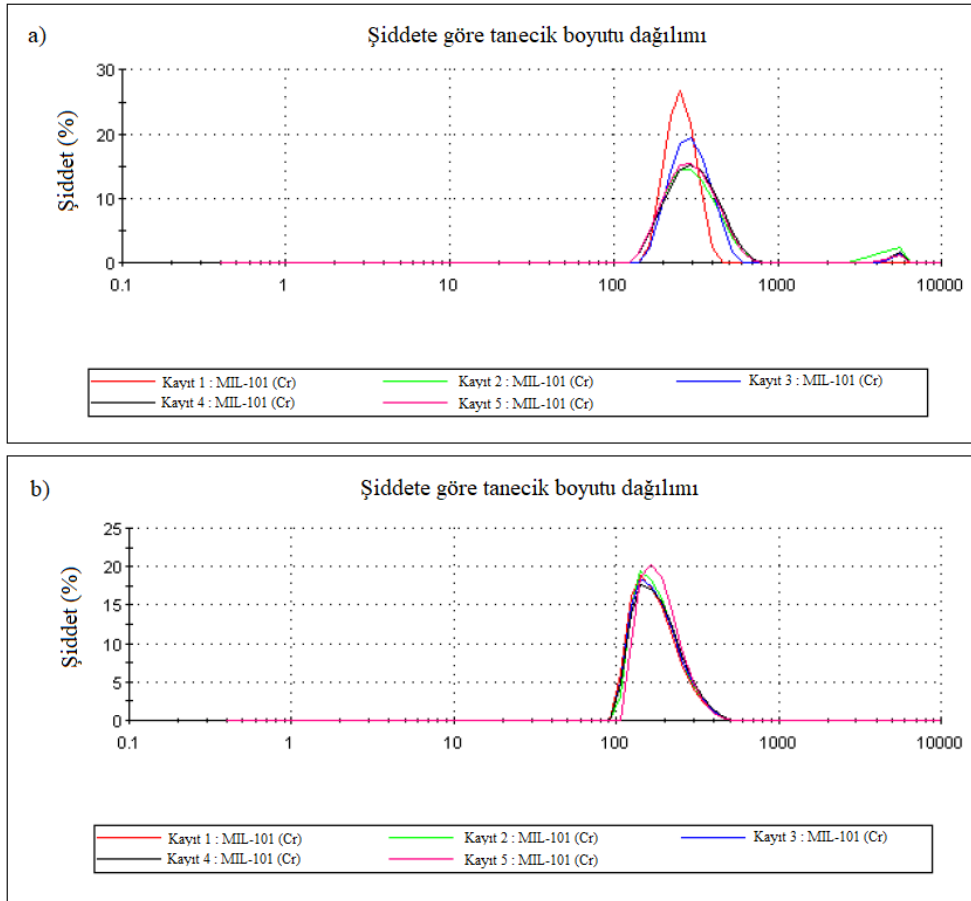
4.3 MIL-101 (Cr) Karakterizasyonu

Tam faktöriyel tasarım deneyinde belirtilen MIL-101 (Cr) miktarı için en yüksek sonuca ulaşılan 4. deney (A: 2 dk, B: 40 dk, C: 800 W) ve 8. Deney (A: 2 dk, B: 40 dk, C: 1600 W) için X-ışınları kırınımı desenleri ve literatüre göre [69] kıyaslaması Şekil 4.6'da gösterilmiştir. Her iki sonuç da literatüre göre oldukça başarılı bir benzerlik göstermektedir. 1600 W ile sentezlenen denemede elde edilen piklerin keskinliği ile daha yüksek kristaliniteye ulaşıldığı kararlaştırılmıştır.



Şekil 4.6 : MIL-101 (Cr) malzemesinin XRD desenleri a) literatür b) 4. deney ve c) 8. deney [69]

Aynı şekilde tam faktöriyel tasarım deneyinde belirtilen MIL-101 (Cr) miktarı için en yüksek sonuca ulaşılan 4. deney ve 8. Deney için tanecik boyutu analizi gerçekleştirilmiştir ve sonuçları Şekil 4.7'de belirtilmiştir. 4. deney (A: 2 dk, B: 40 dk, C: 800 W) için ortalama tanecik boyutu 296 nm, 8. deney (A: 2 dk, B: 40 dk, C: 1600 W) için 240 nm çıkmıştır.



Şekil 4.7 : MIL-101 (Cr) malzemesinin tanecik boyutu dağılımı a) Deney 4 (A: 2 dk, B: 40 dk, C: 800 W) ve b) Deney 8 (A: 2 dk, B: 40 dk, C: 1600 W)

4.4 İlaç Yükleme ve Salımı Sonuçları

Model ilaç olarak seçilen salisilik asit (SA), klobetazol propiyonat (CP) ve triamsinolon asetonid (TA) ilaçlarının MIL-101 (Fe), MCM-41 ve SBA-15 malzemelerine ait yükleme sonuçları Çizelge 4.5’te belirtilmiştir.

İlaç yükleme ve salım çalışmaları ilk olarak literatüre göre geniş yüzey alanı ile yüksek oranda ilaç yükleme potansiyeline izin vermesi ve büyük gözenek boyutlarıyla çok çeşitli ilaçların yüklenmesini sağlayan mikrodalga destekli yöntemle sentezlenen MIL-101 (Fe) malzemesi ile gerçekleştirilmiştir. Suda az çözünür olan salisilik asit, klobetazol propiyonat ve triamsinolon asetonid etanolde çözündürülüp belirli oranda 6,4 tris tampon çözeltisinin eklenmesiyle ilaç çözeltisi oluşturulmuştur ve ıslak emdirme yöntemiyle MIL-101 (Fe) malzemesine yüklenmesi beklenmiştir.

Çizelge 4.5 : İlaç yükleme çalışmalarına ait sonuçlar.

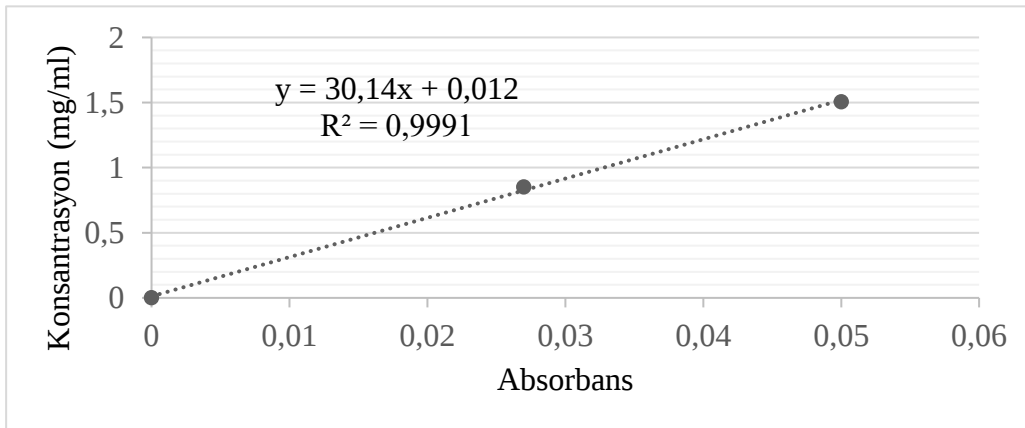
Gözenekli katı - ilaç	Deney ortamı	Yükleme süresi (sa)	Ağırlıkça yükleme miktarı (%)
MIL-101 (Fe) – SA (1:5)	Etanol, 25 °C, 150 rmp	24	76,89
MIL-101 (Fe) – CP (1:1)	6,4 tris tampon - etanol (10:1), 25 °C, 150 rmp	24	-
MIL-101 (Fe) – CP (1:1)	Etanol, 25 °C, 150 rpm	24	-
MIL-101 (Fe) – CP (3:1)	Etanol, 25 °C, 150 rpm	24	-
MIL-101 (Fe) – CP (1:1)	6,4 tris tampon - etanol (10:1), 5 °C, 200 rpm	24	-
MIL-101 (Fe) – CP (1:1)	Etanol, 5 °C, 200 rpm	24	-
SBA-15 – SA (1:1)	Etanol, 25 °C, 250 rpm	60	33,53
SBA-15 – CP (1:1)	Etanol, 25 °C, 200 rpm	24	-
SBA-15 – CP (1:1)	Etanol, 25 °C, 200 rpm	24	-
SBA-15 – CP (1:1)	6,4 tris tampon - etanol (4:1), 25 °C, 200 rpm	24	-
SBA-15 – TA (1:1)	Etanol, 25 °C, 200 rpm	24	27,59
MCM-41 – SA (1:1)	Etanol, 25 °C, 250 rpm	60	36,32
MCM-41 – CP (1:1)	Etanol, 25 °C, 200 rpm	24	-
MCM-41 – CP (3:1)	Etanol, 25 °C, 200 rpm	24	-
MCM-41 – CP (1:1)	6,4 tris tampon - etanol (4:1), 25 °C, 200 rpm	24	-
MCM-41 – TA (1:1)	Etanol, 25 °C, 200 rpm	24	29,55

DMSO, DMF ve DMA gibi polaritesi yüksek çözücüler gözenekli malzemelere adsoplanan ilacın güçsüz, hatta ihmal edilebilir seviyede kalmasına sebebiyet verebilir. Bu sebeple yapılan tüm çalışmalarda çözücü olarak etanol kullanılmıştır. Fakat klobetazol propiyonat ile yapılan denemeler için UV spektroskopisiyle alınan ölçümlerde kayda değer değişimler yakalanamamıştır. Dolayısıyla bu denemelerin ardından suda çözünürlüğü az olan model ilaçlar için çözücü ortamını sadece etanol ile sağlamak, karıştırma hızının arttırılması, ortam sıcaklığı ve ilaç – taşıyıcı oranının değiştirilmesi gibi deneye etki edecek faktörlerin değiştirilmesiyle daha geniş çaplı bir

yükleme denemeleri araştırılmıştır. Yine de herhangi olumlu bir sonuç yakalanamamıştır. İlaç salım sisteminin geliştirilmesinde göz önünde bulundurulması gereken faktörlerden biri ilaç molekülleri ve mezo-gözenek duvarı arasındaki kimyasal ilişkidir. Bu bağlamda klobetazol propiyonat molekülü ve mezo-gözenek duvar arasında uygun kimyasal ilişkinin sağlanamaması, ilacın gözenek yüzeyi ile zayıf etkileşimi gibi ilacın fizikokimyasal özellikleri ile beraber suda çözünürlüğü oldukça düşük olan klobetazol propiyonat ilacının çözücü ortamında bozunması veya yeterli çözünürlüğün sağlanamaması gibi bir çok etken bu yüklemelerin gerçekleşmemesine sebep olarak gösterilebilir. MIL-101 (Fe) malzemesine salisilik asit yükleme denemesi ise 5 mg MOF'a 25 mg ilaç olacak şekilde 1:3 oranında gerçekleştirilmiştir. Bu denemede diğer yükleme çalışmalarından farklı olarak gözenekli katı, ilaç çözeltisi içinde süspansiyon hale gelmesi için ultrasonik banyoda 10 dakika bekletilmiştir ve ilaç yükleme oranı arttırılması hedeflenmiştir. Bir günlük yükleme süresinin ardından 5 mg MOF'a yüklenen ilaç miktarı 3,84 mg olarak kaydedilmiştir. 1 mg MOF başına yüklenen ilaç miktarı dolayısı ile %76,89 olarak hesaplanmıştır. Eğriye ait değerler ve regresyon modeli Şekil 4.8'te verilmiştir. R^2 değerinin 1'e oldukça yakın olması elde edilen grafiğin güvenilirliğini sağlamaktadır.

Çizelge 4.6 : Salisilik asitin MIL-101 (Fe) malzemesine yüklenmesi sonuçları.

Gözenekli katı - ilaç	Çözeltideki ilaç miktarı (t=0)	Çözeltideki ilaç miktarı (t=24 sa)	Ağırlıkça yüklenme miktarı (%)
MIL-101 (Fe) – SA (1:5)	25 mg	21,16 mg	76,89

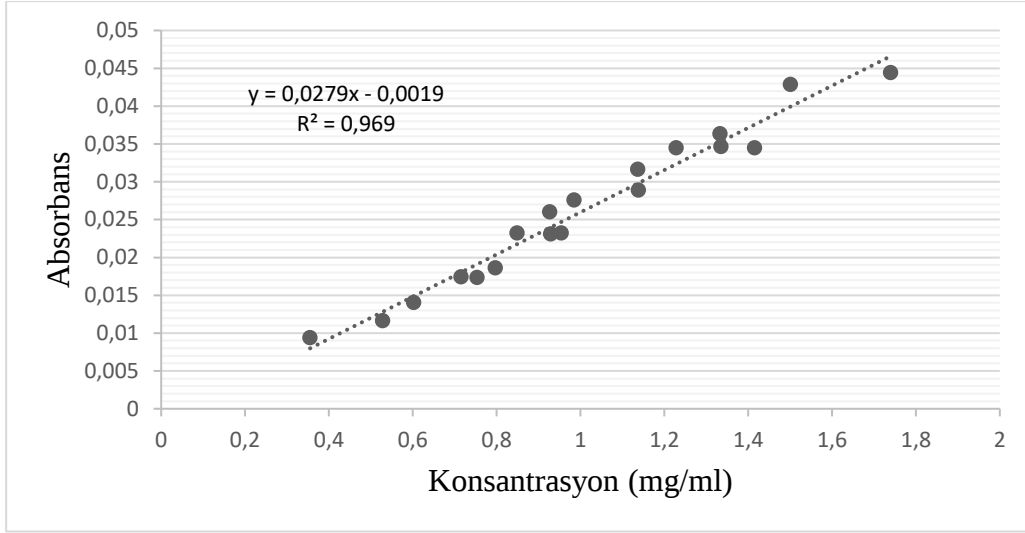


Şekil 4.8 : Etanol ortamında salisilik asit için elde edilen kalibrasyon eğrisi.

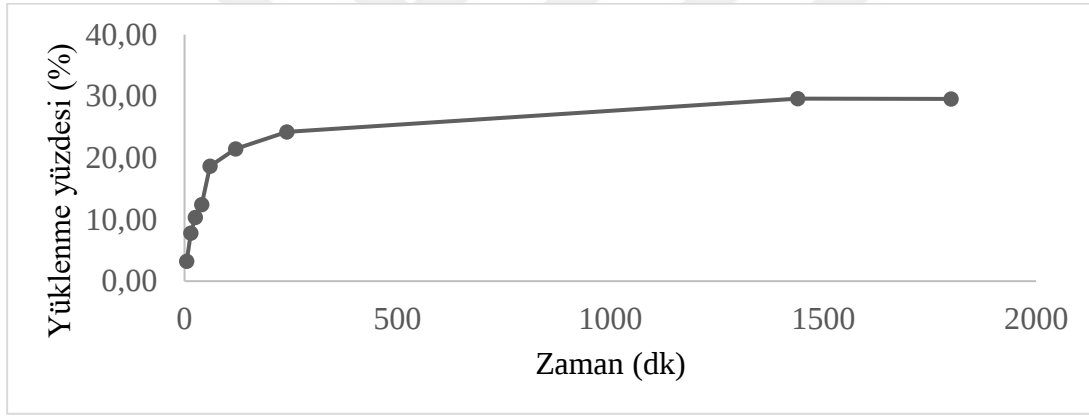
MIL-101 (Fe) malzemesinin yanısıra gözenek duvarları serbest silanol grupları içerdiğinden ilaç moleküllerinde bulunan uygun organik fonksiyonel grup ile reaksiyona girebilen ve ilaç - malzeme etkileşimi ile ilacın adsorpsiyon ve salım davranışını gerçekleştirebilen MCM-41 ve SBA-15 malzemeleri ile de ilaç yükleme ve salım çalışmaları yapılmıştır. Çizelge 4.5'te belirtilen bu malzemelere MIL-101 (Fe) malzemesinde olduğu gibi klobetazol propiyonat yüklemesi için kayda değer bir sonuca ulaşılamamıştır. Bu sebeple suda ve alkolde çözünürlüğü klobetazol propiyonata göre daha yüksek olan bir başka steroid çeşidi triamsinolon asetonid ile yükleme ve salım denemeleri gerçekleştirilmiştir. Çizelge 4.7'de belirtildiği üzere 30 saatlik sürecin sonunda bu denemede MCM-41 ve SBA-15 malzemelerine sırasıyla %29,55 ve %27,59 oranına triamsinolon asetonid yüklenmiştir. Yükleme kinetikleri ise Şekil 4.10 ve Şekil 4.11'de çıkarılmıştır. Bu sonuçlar, kalibrasyon eğrisi oluşturularak elde edilen regresyon modelinin kullanılmasıyla UV/VIS spektrometresinde ölçülen absorbans değerlerine karşılık gelen konsantrasyon değerleriyle hesaplanmıştır. Kalibrasyon eğrisi yükleme deneyinin yapıldığı gün aynı şartlar altında çıkarılmıştır. Eğriye ait değerler ve regresyon modeli Şekil 4.9'da verilmiştir. R^2 değerinin 1'e oldukça yakın olması elde edilen grafiğin güvenilirliğini sağlamaktadır.

Çizelge 4.7 : Triamsinolon asetonidin MCM-41 ve SBA-15'e yüklenmesi sonuçları.

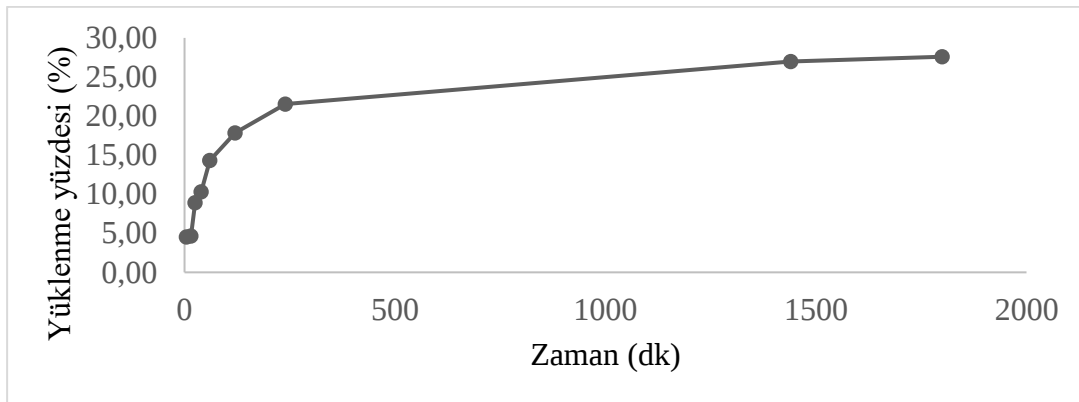
Gözenekli katı - ilaç	Çözültideki ilaç miktarı (t=0)	Çözültideki ilaç miktarı (t=30 sa)	Ağırlıkça yükleme miktarı (%)
MCM-41 – TA (1:1)	20 mg	14,09 mg	29,55
SBA-15 – TA (1:1)	20 mg	14,48 mg	27,59



Şekil 4.9 : Etanol ortamında triamsinolon asetonid için elde edilen kalibrasyon eğrisi.



Şekil 4.10 : MCM-41 malzemesine triamsinolon asetonid yüklenme değerleri.

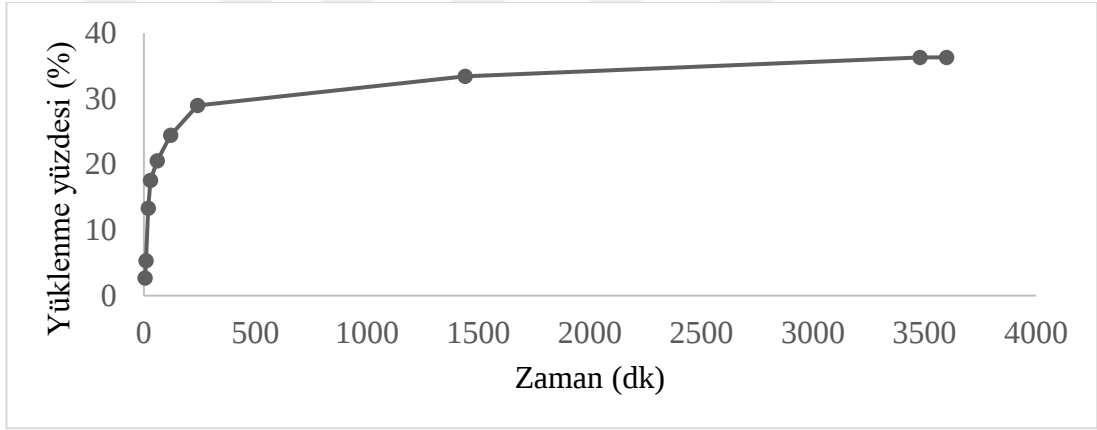


Şekil 4.11 : SBA-15 malzemesine triamsinolon asetonid yüklenme değerleri.

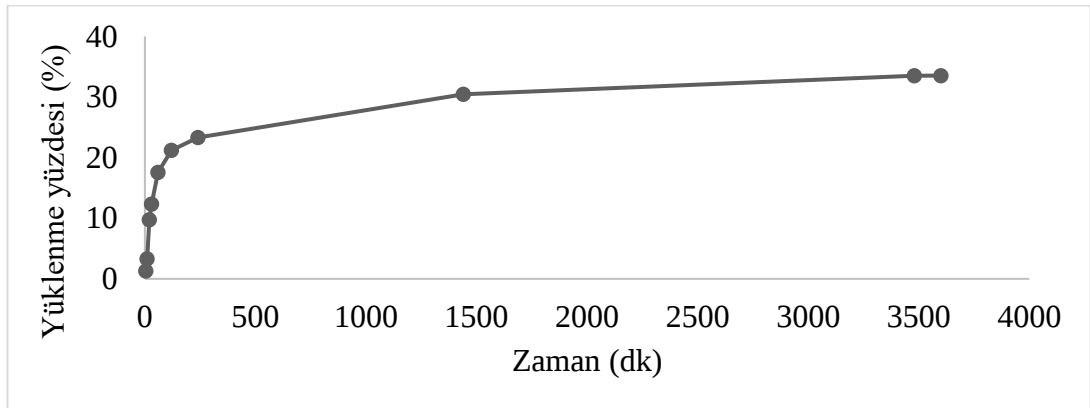
İlaç yükleme denemelerinin bir diğeri olan MCM-41 ve SBA-15 malzemelerine salisilik asit yükleme sonuçları Çizelge 4.8’de daha detaylı olarak sunulmuştur. Yükleme kinetikleri ise Şekil 4.12 ve Şekil 4.13’te çıkarılmıştır. Yaş emdirme yöntemiyle gerçekleştirilen yükleme işleminde 60 saatlik bir sürecin sonunda MCM-41 için %36,32, SBA-15 için ise %33,53 oranında başarı yakalanmıştır. Kalibrasyon eğisi olarak Şeil 4.8 kullanılmıştır.

Çizelge 4.8 : Salisilik asidin MCM-41 ve SBA-15’e yüklenmesi sonuçları.

Gözenekli katı - ilaç	Çözeltildeki ilaç miktarı (t=0)	Çözeltildeki ilaç miktarı (t=60 sa)	Ağırlıkça yükleme miktarı (%)
MCM-41 – SA (1:1)	20 mg	12,74 mg	36,32
SBA-15 – SA (1:1)	20 mg	13,29 mg	33,53

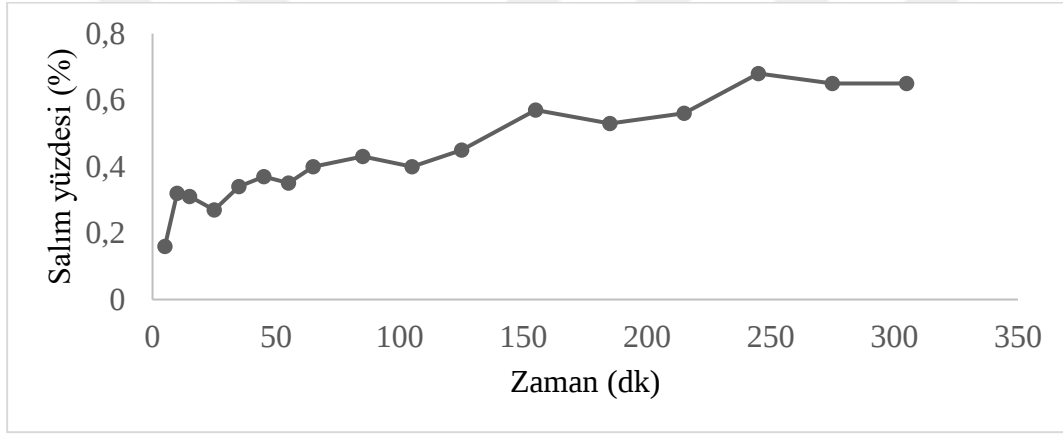


Şekil 4.12 : MCM-41 malzemesine salisilik asit yüklenme değerleri.

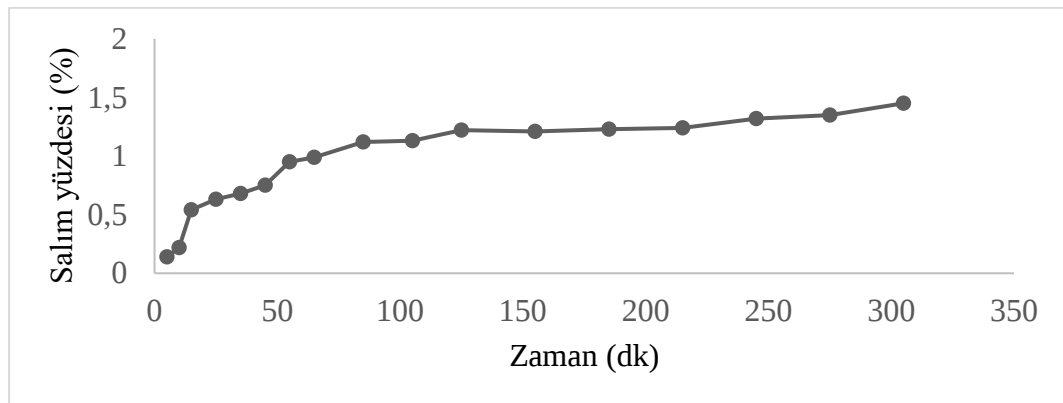


Şekil 4.13 : SBA-15 malzemesine salisilik asit yüklenme değerleri.

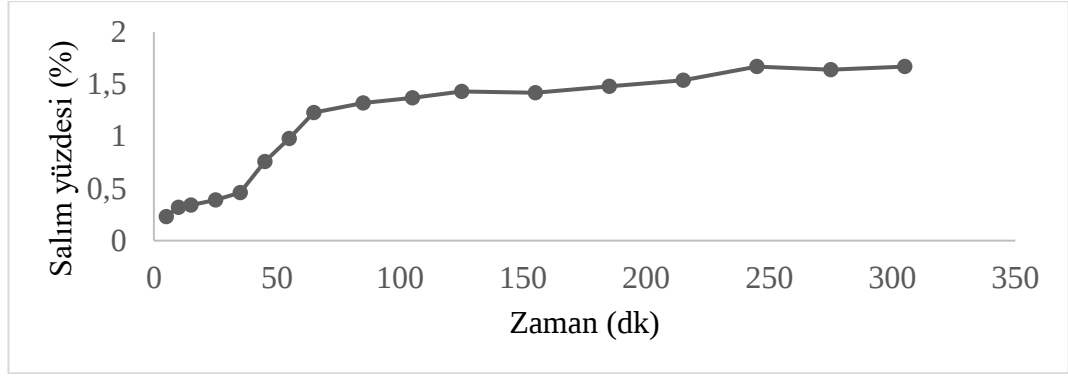
İlaç salım deneyleri 6,4 pH ortamında gerçekleştirilmiştir. MIL-101 (Fe) malzemesinden salımı gerçekleştiren salisilik asit için Şekil 4.14, MCM-41 ve SBA-15 malzemelerinden çözeltiye geçen ilaç değerleri ile elde edilen salım yüzdeleri ve zaman grafikleri triamsinolon asetonid için Şekil 4.15 ve Şekil 4.16'da, salisilik asit içinse Şekil 4.17 ve Şekil 4.18'de verilmiştir. UV spektrometresi hem MIL-101 (Fe) hem de MCM-41 ve SBA-15 için oldukça yavaş ilaç salım sonuçları vermiştir. Bu sonuç ilaçlar ile gözenekli katıların arasında kurulan fiziksel bağlar ile açıklanabilir. Ayrıca oldukça küçük boyutlu ilaç moleküllerinin katı yüzeyine tutunması da yavaş salıma sebep olarak gösterilebilir. Ek olarak salisilik asidin ve triamsinolon asetonidin yavaş salım profili göstermesi, konsantrasyondan bağımsız sıfır dereceli kinetiğe karşılık gelmektedir.



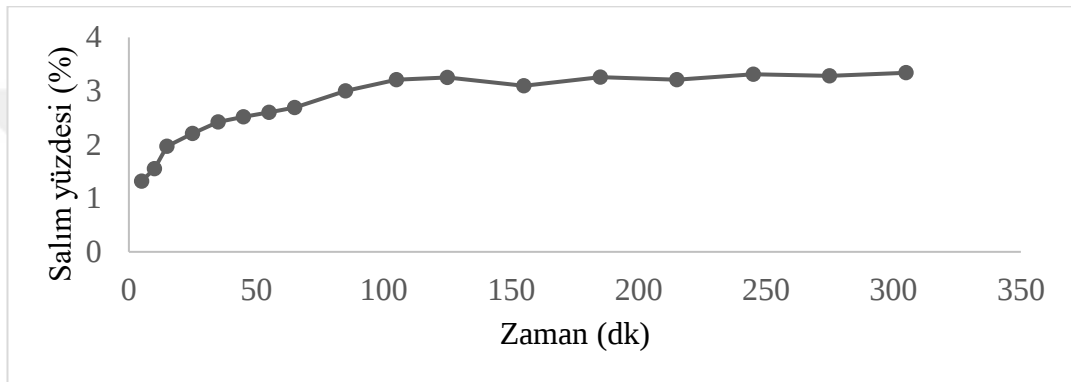
Şekil 4.14 : MIL-101 (Fe) malzemesinden salisilik asit salımı değerleri.



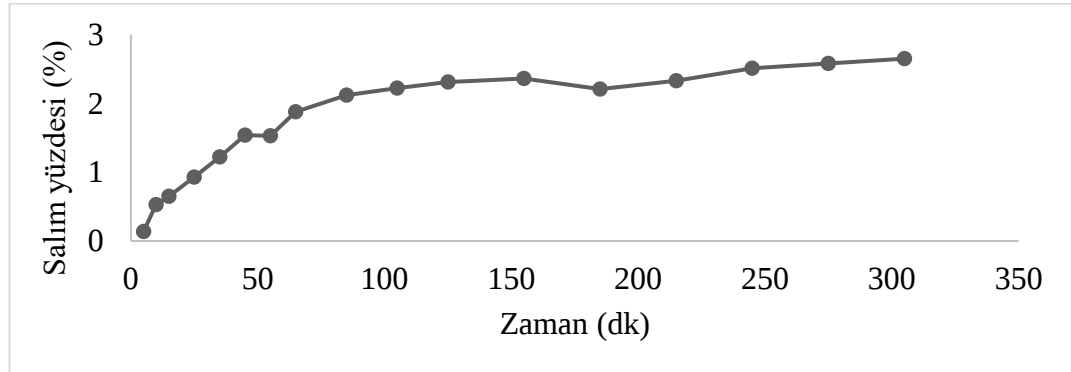
Şekil 4.15 : MCM-41 malzemesinden triamsinolon asetonid salımı değerleri.



Şekil 4.16 : SBA-15 malzemesinden triamsinolon asetonid salımı değerleri.



Şekil 4.17 : MCM-41 malzemesinden salisilik asidin salımı değerleri.



Şekil 4.18 : SBA-15 malzemesinden salisilik asidin salımı değerleri.

Tüm ilaç yükleme ve salım değerleri göz önüne alındığında bu çalışmada kullanılan malzemeler için salisilik asit ve triamsinolon asetonid ile başarılı bir sonuçlar elde edilen MIL-101 (Fe), MCM-41 ve SBA-15 malzemelerinin ilaç salım sistemi uygulamasında kullanılabilir özelliklerde olduğu anlaşılmıştır. MCM-41 malzemesi SBA-15 malzemesine göre daha yüksek oranda ilaç yüklenme ve salım hızı özelliği göstermiştir. Dolayısıyla malzemenin azalan gözenek boyutu ile beraber artan yüzey

alanı ilaç yükleme kapasitesini arttırırken aynı zamanda daha hızlı bir salım gösterdiği yargısına ulaşılabilir. Bu sonuçlar, taşıyıcıların gözenek boyutunun, ilaç moleküllerinin difüzyon davranışları üzerinde net bir etkisi olduğunu göstermektedir.



5. VARGILAR

Bu çalışmanın temel amacı ilaç salımı için uygun taşıyıcı-ilaç matrisi araştırmak ve geliştirmektir. Bu bağlamda metal-organik kafesler çeşidi olan MIL-101 (Fe) ve mezo-gözenekli silika nanopartikülleri çeşitleri olan MCM-41 ve SBA-15 malzemeleri ile çalışılmıştır. Mikrodalga destekli sentez yöntemiyle elde edilen MIL-101 (Fe) ile MCM-41 ve SBA-15 malzemelerinin karakterizasyonları incelenmiş, salisilik asit ve klobetazol propiyonat ilaçları ile yükleme ve salım denemeleri çeşitli parametre değişiklikleri ile denenmiştir. Bu çalışmalarda ulaşılan genel vargılar aşağıda sunulmuştur.

MIL-101 (Fe), MCM-41 ve SBA-15 malzemeleri ile yapılan ilaç yükleme ve salım çalışmalarında klobetazol propiyonat yüklemesi için kayda değer bir sonuca ulaşılamamıştır. Klobetazol propiyonat molekülü ve mezo-gözenek duvar arasında uygun kimyasal ilişkinin sağlanamaması, ilacın gözenek yüzeyi ile zayıf etkileşimi gibi ilacın fizikokimyasal özellikleri ile beraber suda çözünürlüğü oldukça düşük olan klobetazol propiyonat ilacının çözücü ortamında bozunması veya yeterli çözünürlüğün sağlanamaması gibi bir çok etken bu yüklemenin gerçekleşmemesine sebep olarak gösterilebilir. Suda ve alkolde çözünürlüğü klobetazol propiyonata göre beş kat daha yüksek olan triamsinolon asetonid steroidi ile yapılan çalışmalarda 30 saatlik yükleme ardından MCM-41 için %29,55, SBA-15 içinse %27,59 oranında başarı sağlanmıştır. İlaç yükleme denemelerinin bir diğeri olan MCM-41 ve SBA-15 malzemelerine salisilik asit yükleme işleminde ise 60 saatlik bir sürecin sonunda MCM-41 için %36,32, SBA-15 için ise %33,53 oranında başarı yakalanmıştır. MIL-101 (Fe) malzemesine salisilik asit yükleme denemesinde diğer yükleme çalışmalarından farklı olarak gözenekli katı, ilaç çözeltisi içinde süspansiyon hale gelmesi için ultrasonik banyoda bekletilmiştir ve ilaç yükleme oranı artırılması hedeflenmiştir. Bu doğrultuda yükleme oranı diğer sonuçlara nazaran daha yüksek çıkmıştır. 1 mg MOF başına yüklenen ilaç miktarı dolayısı ile %76,89 olarak hesaplanmıştır.

İlaç salım deneyleri 6,4 pH ortamında gerçekleştirilmiştir. Hem MIL-101 (Fe) hem de MCM-41 ve SBA-15 için oldukça yavaş ilaç salım sonuçları gözlemlenmiştir. Bu

sonuç salisilik asit ve triamsinolon asetonid ile gözenekli katılar arasında kurulan fiziksel bağ ile açıklanabilir. Ayrıca oldukça küçük boyutlu ilaç moleküllerinin katı yüzeyine tutunması da yavaş salıma sebep olarak gösterilebilir. Ek olarak salisilik asidin ve triamsinolon asetonidin yavaş salım profili göstermesi, konsantrasyondan bağımsız sıfır dereceli kinetiğe karşılık gelmektedir.

MCM-41 malzemesi SBA-15 malzemesine göre daha yüksek oranda ilaç yükleme ve salım hızı özelliği göstermiştir. Bu çalışma ile aynı morfolojide fakat tanecik boyutu ve gözenek açıklığı gibi farklı fiziksel özelliklere sahip malzemeler ile gerçekleştirilen ilaç yükleme ve salım sonuçları göz önüne alındığında absorbe edilmiş ilaç ve salım hızı, uygun yapısal özelliklere ve yüzey işlevselliğine sahip olan gözenekli malzeme seçimi ile önceden belirlenebildiği sonucuna ulaşılmıştır.

Bu çalışmalara ek olarak mikrodalga yöntemi ile sentezlenen MIL-101 (Cr) malzemesi için optimum deney koşulları 2^3 tam faktöriyel deney tasarım tekniği kullanılarak belirlenmiştir. Yüksek verimde sentezin sağlanması için Mikrodalga cihazına girilen parametrelerden reaksiyon süresi optimum sentez miktarının belirlenmesinde en etkili parametre olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Tam faktöriyel tasarım deneyinde reaksiyon süresi ve istenilen sıcaklığa ulaşma süresi arasında anlamlı bir etkileşim olduğu ve bu etkileşimin diğer etkileşimlere göre sentez miktarı üzerinde daha fazla bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmanın geçerliliği cihazı istenilen sıcaklığa 1 ve 2 dakikada ulaştırma, 20 ve 40 dakika reaksiyon süresi ve 800 W ile 1600 W değerlerinde güç uygulanması ile sınırlıdır.

KAYNAKLAR

- [1] Yun, Y. H., Lee, B. K., & Park, K. (2015). Controlled drug delivery: historical perspective for the next generation. *Journal of Controlled Release*, 219, 2-7.
- [2] Gupta, V., Paul, A. K., & Tyagi, S. (2015, March). Synthesis & characterization of iron-carboxylate nanoscale metal organic frameworks for drug delivery. In *2015 2nd International Symposium on Physics and Technology of Sensors (ISPTS)* (pp. 260-263). IEEE.
- [3] Krasucka, P., & Goworek, J. (2015). MCM-41 silica as a host material for controlled drug delivery systems. *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska, sectio AA-Chemia*, 70(2).
- [4] Gordon, J., Kazemian, H., & Rohani, S. (2015). MIL-53 (Fe), MIL-101, and SBA-15 porous materials: potential platforms for drug delivery. *Materials Science and Engineering: C*, 47, 172-179.
- [5] Wang, S. (2009). Ordered mesoporous materials for drug delivery. *Microporous and mesoporous materials*, 117(1-2), 1-9.
- [6] Jafari, S., Derakhshankhah, H., Alaei, L., Fattahi, A., Varnamkhasti, B. S., & Saboury, A. A. (2019). Mesoporous silica nanoparticles for therapeutic/diagnostic applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 1100-1111.
- [7] Ariga, K., Vinu, A., Yamauchi, Y., Ji, Q., & Hill, J. P. (2011). Nanoarchitectonics for mesoporous materials. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 85(1), 1-32.
- [8] Huo, Q., Margolese, D. I., & Stucky, G. D. (1996). Surfactant control of phases in the synthesis of mesoporous silica-based materials. *Chemistry of Materials*, 8(5), 1147-1160.
- [9] Øye, G., Sjöblom, J., & Stöcker, M. (2001). Synthesis, characterization and potential applications of new materials in the mesoporous range. *Advances in colloid and interface science*, 89, 439-466.
- [10] Kumar, S., Malik, M. M., & Purohit, R. (2017). Synthesis methods of mesoporous silica materials. *Materials Today: Proceedings*, 4(2), 350-357.
- [11] Tozuka, Y., Wongmekiat, A., Kimura, K., Moribe, K., Yamamura, S., & Yamamoto, K. (2005). Effect of pore size of FSM-16 on the entrapment of flurbiprofen in mesoporous structures. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 53(8), 974-977.
- [12] Nandiyanto, A. B. D., Kim, S. G., Iskandar, F., & Okuyama, K. (2009). Synthesis of spherical mesoporous silica nanoparticles with nanometer-

size controllable pores and outer diameters. *Microporous and Mesoporous Materials*, 120(3), 447-453.

- [13] **Blin, J. L., & Impérator-Clerc, M.** (2013). Mechanism of self-assembly in the synthesis of silica mesoporous materials: in situ studies by X-ray and neutron scattering. *Chemical Society Reviews*, 42(9), 4071-4082.
- [14] **Hoffmann, F., Cornelius, M., Morell, J., & Fröba, M.** (2006). Silica-based mesoporous organic-inorganic hybrid materials. *Angewandte Chemie International Edition*, 45(20), 3216-3251.
- [15] **Yamauchi, Y., & Kuroda, K.** (2008). Rational design of mesoporous metals and related nanomaterials by a soft-template approach. *Chemistry-An Asian Journal*, 3(4), 664-676.
- [16] **Newalkar, B. L., Komarneni, S., & Katsuki, H.** (2000). Rapid synthesis of mesoporous SBA-15 molecular sieve by a microwave-hydrothermal process. *Chemical Communications*, (23), 2389-2390.
- [17] **Yao, Y., Zhang, M., Shi, J., Gong, M., Zhang, H., & Yang, Y.** (2001). Encapsulation of fluorescein into MCM-41 mesoporous molecular sieve by a sol-gel method. *Materials Letters*, 48(1), 44-48.
- [18] **Möller, K., Kobler, J., & Bein, T.** (2007). Colloidal suspensions of mercapto-functionalized nanosized mesoporous silica. *Journal of Materials Chemistry*, 17(7), 624-631.
- [19] **Yang, Q., Wang, S., Fan, P., Wang, L., Di, Y., Lin, K., & Xiao, F. S.** (2005). pH-responsive carrier system based on carboxylic acid modified mesoporous silica and polyelectrolyte for drug delivery. *Chemistry of Materials*, 17(24), 5999-6003.
- [20] **Watanabe, J., Iwamoto, S., & Ichikawa, S.** (2005). Entrapment of some compounds into biocompatible nano-sized particles and their releasing properties. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 42(2), 141-146.
- [21] **Li, Z. Z., Wen, L. X., Shao, L., & Chen, J. F.** (2004). Fabrication of porous hollow silica nanoparticles and their applications in drug release control. *Journal of Controlled Release*, 98(2), 245-254.
- [22] **Taguchi, A., Schüth, F.** (2005). Ordered mesoporous materials in catalysis. *Microporous and mesoporous materials*, 77(1), 1-45.
- [23] **Hartmann, M.** (2005). Ordered mesoporous materials for bioadsorption and biocatalysis. *Chemistry of materials*, 17(18), 4577-4593.
- [24] **Vallet-Regi, M., Ramila, A., Del Real, R. P., & Pérez-Pariente, J.** (2001). A new property of MCM-41: drug delivery system. *Chemistry of Materials*, 13(2), 308-311.
- [25] **Kresge, C. T., Leonowicz, M. E., Roth, W. J., Vartuli, J. C., & Beck, J. S.** (1992). Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism. *nature*, 359(6397), 710.
- [26] **Horcajada, P., Ramila, A., Perez-Pariente, J., & Vallet-Regi, M.** (2004). Influence of pore size of MCM-41 matrices on drug delivery rate. *Microporous and Mesoporous Materials*, 68(1-3), 105-109.

- [27] Cavallaro, G., Pierro, P., Palumbo, F. S., Testa, F., Pasqua, L., & Aiello, R. (2004). Drug delivery devices based on mesoporous silicate. *Drug Delivery*, 11(1), 41-46.
- [28] Qu, F., Zhu, G., Huang, S., Li, S., & Qiu, S. (2006). Effective controlled release of captopril by silylation of mesoporous MCM-41. *Chemphyschem: a European journal of chemical physics and physical chemistry*, 7(2), 400-406.
- [29] Izquierdo-Barba, I., Martínez, Á., Doadrio, A. L., Pérez-Pariente, J., & Vallet-Regí, M. (2005). Release evaluation of drugs from ordered three-dimensional silica structures. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 26(5), 365-373.
- [30] Stein, A., Melde, B. J., & Schroden, R. C. (2000). Hybrid inorganic–organic mesoporous silicates—nanoscopic reactors coming of age. *Advanced Materials*, 12(19), 1403-1419.
- [31] Munoz, B., Ramila, A., Perez-Pariente, J., Diaz, I., & Vallet-Regi, M. (2003). MCM-41 organic modification as drug delivery rate regulator. *Chemistry of Materials*, 15(2), 500-503.
- [32] Zeng, W., Qian, X. F., Zhang, Y. B., Yin, J., & Zhu, Z. K. (2005). Organic modified mesoporous MCM-41 through solvothermal process as drug delivery system. *Materials research bulletin*, 40(5), 766-772.
- [33] Doadrio, A. L., Sousa, E. M. B., Doadrio, J. C., Pariente, J. P., Izquierdo-Barba, I., & Vallet-Regí, M. (2004). Mesoporous SBA-15 HPLC evaluation for controlled gentamicin drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 97(1), 125-132.
- [34] Vallet-Regí, M., Doadrio, J. C., Doadrio, A. L., Izquierdo-Barba, I., & Pérez-Pariente, J. (2004). Hexagonal ordered mesoporous material as a matrix for the controlled release of amoxicillin. *Solid State Ionics*, 172(1-4), 435-439.
- [35] Doadrio, J. C., Sousa, E. M., Izquierdo-Barba, I., Doadrio, A. L., Perez-Pariente, J., & Vallet-Regí, M. (2006). Functionalization of mesoporous materials with long alkyl chains as a strategy for controlling drug delivery pattern. *Journal of Materials Chemistry*, 16(5), 462-466.
- [36] Song, S. W., Hidajat, K., & Kawi, S. (2005). Functionalized SBA-15 materials as carriers for controlled drug delivery: Influence of surface properties on matrix– drug interactions. *Langmuir*, 21(21), 9568-9575.
- [37] Andersson, J., Rosenholm, J., Areva, S., & Lindén, M. (2004). Influences of material characteristics on ibuprofen drug loading and release profiles from ordered micro- and mesoporous silica matrices. *Chemistry of Materials*, 16(21), 4160-4167.
- [38] Zhu, Y. F., Shi, J. L., Li, Y. S., Chen, H. R., Shen, W. H., & Dong, X. P. (2005). Hollow mesoporous spheres with cubic pore network as a potential carrier for drug storage and its in vitro release kinetics. *Journal of materials research*, 20(1), 54-61.

- [39] Tourné-Péteilh, C., Lerner, D. A., Charnay, C., Nicole, L., Bégu, S., & Devoisselle, J. M. (2003). The Potential of Ordered Mesoporous Silica for the Storage of Drugs: The Example of a Pentapeptide Encapsulated in a MSU-Tween 80. *ChemPhysChem*, 4(3), 281-286.
- [40] Shin, J., Kim, M., Cirera, J., Chen, S., Halder, G. J., Yersak, T. A., ... & Meng, Y. S. (2015). MIL-101 (Fe) as a lithium-ion battery electrode material: a relaxation and intercalation mechanism during lithium insertion. *Journal of Materials Chemistry A*, 3(8), 4738-4744.
- [41] Zhu, J., Li, P. Z., Guo, W., Zhao, Y., & Zou, R. (2018). Titanium-based metal–organic frameworks for photocatalytic applications. *Coordination Chemistry Reviews*, 359, 80-101.
- [42] Chui, S. S. Y., Lo, S. M. F., Charmant, J. P., Orpen, A. G., & Williams, I. D. (1999). A chemically functionalizable nanoporous material [Cu₃(TMA)₂(H₂O)₃]_n. *Science*, 283(5405), 1148-1150.
- [43] Kim, M., & Cohen, S. M. (2012). Discovery, development, and functionalization of Zr (iv)-based metal–organic frameworks. *CrystEngComm*, 14(12), 4096-4104.
- [44] Banerjee, R., Phan, A., Wang, B., Knobler, C., Furukawa, H., O'keeffe, M., & Yaghi, O. M. (2008). High-throughput synthesis of zeolitic imidazolate frameworks and application to CO₂ capture. *Science*, 319(5865), 939-943.
- [45] Lee, Y. R., Kim, J., & Ahn, W. S. (2013). Synthesis of metal-organic frameworks: A mini review. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 30(9), 1667-1680.
- [46] Yang, J., Yu, Q., Zhao, Q., Liang, J., Dong, J., & Li, J. (2012). Adsorption CO₂, CH₄ and N₂ on two different spacing flexible layer MOFs. *Microporous and Mesoporous Materials*, 161, 154-159.
- [47] Klimakow, M., Klobes, P., Thünemann, A. F., Rademann, K., & Emmerling, F. (2010). Mechanochemical synthesis of metal– organic frameworks: a fast and facile approach toward quantitative yields and high specific surface areas. *Chemistry of Materials*, 22(18), 5216-5221.
- [48] Horcajada, P., Gref, R., Baati, T., Allan, P. K., Maurin, G., Couvreur, P., ... & Serre, C. (2011). Metal–organic frameworks in biomedicine. *Chemical reviews*, 112(2), 1232-1268.
- [49] Tahmasian, A., & Morsali, A. (2012). Ultrasonic synthesis of a 3D Ni (II) Metal–organic framework at ambient temperature and pressure: New precursor for synthesis of nickel (II) oxide nano-particles. *Inorganica Chimica Acta*, 387, 327-331.
- [50] Chen, D., Zhao, J., Zhang, P., & Dai, S. (2019). Mechanochemical Synthesis of Metal-organic Frameworks. *Polyhedron*.
- [51] Van Assche, T. R., Desmet, G., Ameloot, R., De Vos, D. E., Terryn, H., & Denayer, J. F. (2012). Electrochemical synthesis of thin HKUST-1 layers on copper mesh. *Microporous and Mesoporous Materials*, 158, 209-213.

- [52] Seo, J. S., Whang, D., Lee, H., Im Jun, S., Oh, J., Jeon, Y. J., & Kim, K. (2000). A homochiral metal–organic porous material for enantioselective separation and catalysis. *Nature*, 404(6781), 982.
- [53] Horcajada, P., Serre, C., Vallet-Regí, M., Sebban, M., Taulelle, F., & Férey, G. (2006). Metal–organic frameworks as efficient materials for drug delivery. *Angewandte chemie*, 118(36), 6120-6124.
- [54] Bauer, S., Serre, C., Devic, T., Horcajada, P., Marrot, J., Férey, G., & Stock, N. (2008). High-throughput assisted rationalization of the formation of metal organic frameworks in the iron (III) aminoterephthalate solvothermal system. *Inorganic chemistry*, 47(17), 7568-7576.
- [55] Horcajada, P., Serre, C., Maurin, G., Ramsahye, N. A., Balas, F., Vallet-Regi, M., ... & Férey, G. (2008). Flexible porous metal-organic frameworks for a controlled drug delivery. *Journal of the American Chemical Society*, 130(21), 6774-6780.
- [56] Chalati, T., Horcajada, P., Couvreur, P., Serre, C., Ben Yahia, M., Maurin, G., & Gref, R. (2011). Porous metal organic framework nanoparticles to address the challenges related to busulfan encapsulation. *Nanomedicine*, 6(10), 1683-1695.
- [57] Anand, R., Borghi, F., Manoli, F., Manet, I., Agostoni, V., Reschiglian, P., ... & Monti, S. (2014). Host–guest interactions in Fe (III)-trimesate MOF nanoparticles loaded with doxorubicin. *The Journal of Physical Chemistry B*, 118(29), 8532-8539.
- [58] Horcajada, P., Chalati, T., Serre, C., Gillet, B., Sebrie, C., Baati, T., ... & Chang, J. S. (2010). Porous metal–organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging. *Nature materials*, 9(2), 172.
- [59] Sun, C. Y., Qin, C., Wang, X. L., Yang, G. S., Shao, K. Z., Lan, Y. Q., ... & Wang, E. B. (2012). Zeolitic imidazolate framework-8 as efficient pH-sensitive drug delivery vehicle. *Dalton Transactions*, 41(23), 6906-6909.
- [60] Sun, C. Y., Qin, C., Wang, C. G., Su, Z. M., Wang, S., Wang, X. L., ... & Wang, E. B. (2011). Chiral nanoporous metal-organic frameworks with high porosity as materials for drug delivery. *Advanced Materials*, 23(47), 5629-5632.
- [61] Li, Q. L., Wang, J. P., Liu, W. C., Zhuang, X. Y., Liu, J. Q., Fan, G. L., ... & Man, J. H. (2015). A new (4, 8)-connected topological MOF as potential drug delivery. *Inorganic Chemistry Communications*, 55, 8-10.
- [62] Taylor-Pashow, K. M., Della Rocca, J., Xie, Z., Tran, S., & Lin, W. (2009). Postsynthetic modifications of iron-carboxylate nanoscale metal–organic frameworks for imaging and drug delivery. *Journal of the American Chemical Society*, 131(40), 14261-14263.
- [63] Jhung, S. H., Lee, J. H., Yoon, J. W., Serre, C., Férey, G., & Chang, J. S. (2007). Microwave synthesis of chromium terephthalate MIL-101 and its benzene sorption ability. *Advanced Materials*, 19(1), 121-124.

- [64] **HASGÜL, Ö.** (2011). ÜRÜN VE SÜREÇLERİN GELİŞTİRİLMESİNDE DENEY TASARIMI: GIDA SENTÖRÜNDE BİR UYGULAMA. *Yönetim ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi*, 9(15), 42-67.
- [65] **Vilaça, N., Morais-Santos, F., Machado, A. F., Sirkecioğlu, A., Pereira, M. F., Sardo, M., ... & Neves, I. C.** (2015). Micro-and mesoporous structures as drug delivery carriers for salicylic acid. *The Journal of Physical Chemistry C*, 119(7), 3589-3595.
- [66] **Purusothaman, R., Rajesh, P., & Ramasamy, P.** (2015). Growth and characterization of organic NLO material: Clobetasol propionate. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 145, 235-238.
- [67] **Fontana, M. C., Rezer, J. F. P., Coradini, K., Leal, D. B. R., & Beck, R. C. R.** (2011). Improved efficacy in the treatment of contact dermatitis in rats by a dermatological nanomedicine containing clobetasol propionate. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 79(2), 241-249.
- [68] **Echaide-Górriz, C., Sorribas, S., Téllez, C., & Coronas, J.** (2016). MOF nanoparticles of MIL-68 (Al), MIL-101 (Cr) and ZIF-11 for thin film nanocomposite organic solvent nanofiltration membranes. *RSC Advances*, 6(93), 90417-90426.
- [69] **Kayal, S., Sun, B., & Chakraborty, A.** (2015). Study of metal-organic framework MIL-101 (Cr) for natural gas (methane) storage and compare with other MOFs (metal-organic frameworks). *Energy*, 91, 772-781.
- [70] **Badiei, A., Haririan, I., Jahangir, A., & Ziarani, G. M.** (2009). Incorporation of Ibuprofen into SBA-15; Drug Loading and Release Properties.
- [71] **Karvan, O.** (2007). *Sıcak Gazlardan H₂s Gidermek Amacıyla Cuo/mezogözenekli Silika Sorbentlerin Geliştirilmesi* (Doctoral dissertation, Fen Bilimleri Enstitüsü).
- [72] **Yan, Y., Wu, L., Guo, Q., & Huang, S.** (2015). A novel catechol electrochemical sensor based on cobalt hexacyanoferrate/(CoHCF)/Au/SBA-15. *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques*, 6(6), 1.
- [73] **Padula, C., Telò, I., Di Ianni, A., Pescina, S., Nicoli, S., & Santi, P.** (2018). Microemulsion containing triamcinolone acetonide for buccal administration. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 115, 233-239.

ÖZGEÇMİŞ



Ad-Soyad : İbrahim Avni ALEV
Doğum Tarihi ve Yeri : 06.04.1994 - Kocaeli
E-posta : ibrahimmalev@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2016, Marmara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği