



**İLAC SALINIMINDA SİLİKA YAPILARI
VE CARVEDİLOLUN SÜPERKRİTİK
KARBONDİOKSİT DEPOZİSYONU
YÖNTEMİ İLE YÜKLENMESİ**

Niyazi ÖZÇELİK

Yüksek Lisans Tezi

Nanobilim ve Nanomühendislik Anabilim Dalı

Nanomalzeme Bilim Dalı

Doç. Dr. Ayşe BAYRAKÇEKEN YURTCAN

2016

Her Hakkı Saklıdır

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**İLAÇ SALINIMINDA SİLİKA YAPILARI VE CARVEDİLOLUN
SÜPERKRİTİK KARBONDİOKSİT DEPOZİSYONU YÖNTEMİ
İLE YÜKLENMESİ**

Niyazi ÖZÇELİK

**NANOBİLİM ve NANOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI
Nanomalzeme Bilim Dalı**

**ERZURUM
2016**

Her Hakkı Saklıdır



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



TEZ ONAY FORMU

**İLAÇ SALINIMINDA SİLİKA YAPILARI VE CARVEDİLOLUN
SÜPERKRİTİK KARBONDİOKSİT DEPOZİSYONU YÖNTEMİ İLE
YÜKLENMESİ**

Doç. Dr. Ayşe BAYRAKÇEKEN YURTCAN danışmanlığında, Niyazi ÖZÇELİK tarafından hazırlanan bu çalışma 02/06/2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Nanobilim ve Nanomühendislik Anabilim Dalı – Nanomalzeme Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak **oybirliği/oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Doç.Dr. Hasan TÜRKEZ

İmza :

Üye : Doç.Dr. Ayşe BAYRAKÇEKEN YURTCAN

İmza :

Üye : Doç.Dr. Kadem MERAL

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 09/06/2016 tarih ve 24/12 nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ertan YILDIRIM
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Tübitak projeleri kapsamında desteklenmiştir.
Proje No: 214Z272

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

İLAÇ SALINIMINDA SİLİKA YAPILARI VE CARVEDİLOLUN SÜPERKRİTİK KARBONDİOKSİT DEPOZİSYONU YÖNTEMİ İLE YÜKLENMESİ

Niyazi ÖZÇELİK

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Nanobilim ve Nanomühendislik Anabilim Dalı
Nano Malzeme Bilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ayşe BAYRAKÇEKEN YURTCAN

Silika yapıları biyouyumlu malzeme olmaları, fizikokimyasal özelliklerinin sentez koşullarıyla ayarlanabilir olması gibi sebeplerden dolayı kontrollü ilaç salınım sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada farklı yapısal özelliklere (yüzey alanı, por hacmi ve por çapı vb.) sahip küresel silika ve MCM-41 malzemeleri sentezlenmiştir. Küresel silika sentezinde sentez sıcaklığı 70°C, 80°C ve 90°C de tutulmuştur. Kalp rahatsızlıkları için kullanılan ve sudaki çözünürlüğü düşük olan Carvedilol ilacı en yüksek yüzey alanına sahip 70°C de sentezlenen küresel silika ve MCM-41 yapılarına süperkritik karbondioksit depozisyon yöntemi ile yüklenmiştir. Sentezlenen küresel silika, MCM-41 ve Carvedilol yüklenmiş silika yapıları BET, SEM, FTIR, XRD, TGA/DSC ile fizikokimyasal olarak karakterize edilmiştir. Ayrıca Carvedilol ilacının sentetik vücut sıvısından (SBF) salınımına UV-görünür bölge spektrofotometresi ile bakılarak farklı silika yapılarının ilaç salınım karakteristikleri üzerine etkileri incelenmiştir. Bu çalışmamızda farklı silika malzemelerinin ilaç salınım karakteristiklerini oldukça etkilediği gözlenmiştir.

2016, 71 sayfa

Anahtar Kelimeler: İlaç salınımı, silika, süperkritik karbondioksit, Carvedilol, MCM-41

ABSTRACT

SILICA STRUCTURES IN DRUG RELEASE AND LOADING OF CARVEDILOL VIA SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE DEPOSITION METHOD

Niyazi ÖZÇELİK

Atatürk University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Nanoscience and Nanoengineering
Nano Materials Science

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ayşe BAYRAKÇEKEN YURTCAN

Silica structures to be biocompatible materials are used extensively in controlled drug delivery systems, primarily due to the adjustable physicochemical properties with synthesis conditions. In this study, spherical silica and MCM-41 materials having different structural properties (surface area, pore volume and pore diameter, etc.) were synthesized. In the synthesis of spherical silica, synthesis temperatures were maintained at 70°C, 80°C and 90°C. Carvedilol drug, used for heart disease and having low solubility in water, was loaded to the spherical silica synthesized at 70°C which has the highest surface area and MCM-41 structure via supercritical carbon dioxide deposition method. Synthesized spherical silica, MCM-41 and Carvedilol loaded silica structures were characterized physicochemically via BET, SEM, FTIR, XRD, TGA/DSC. In addition, drug release of Carvedilol was determined via UV-visible spectrophotometer in synthetic body fluid (SBF) and effects of different silica structures on drug release characteristics were investigated. In this study, it was observed that using different silica materials significantly affect the drug release characteristics.

2016, 71 pages

Keywords: Drug release, silica, supercritical carbon dioxide, Carvedilol, MCM-41

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma TÜBİTAK tarafından 214Z272 nolu araştırma projesi olarak gerçekleştirilmiştir ve katkılarından ötürü TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

Çalışmaktan büyük onur duyduğum, her zaman fikirlerime yön veren, hoşgörülü davranışından dolayı danışmanım Doç. Dr. Ayşe BAYRAKÇEKEN YURTCAN'A teşekkürü bir borç bilirim.

Salınım deneylerinde yol gösteren Doç. Dr. Meltem ÇETİN'e, Carvedilol ilaç yapısı hakkında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Mehmet Ferdi FELLAH'a, TGA analizlerini yapan Yrd. Doç. Dr Hatice BAYRAKÇEKEN'e, SEM görüntüleri için Arş. Gör. Mehmed Selim Çögenli'ye, XRD analizleri için Oğuz BAYINDIR'a ve her zaman pozitif bakış açısından dolayı Dr. Arzu KANCA'ya ve Arş. Gör. Özkan Aydın'a teşekkür ederim.

Ayrıca labaratuvar çalışmaları esnasında yardımlarını esirgemeyen Elif DAŞ'a sonsuz şükranlarımı sunarım.

Gamze BOZKURT'a ve Arş. Gör. Ayşenur ÖZTÜRK'e teşvik edici yorumlarından ötürü teşekkür ederim. Deney düzeneklerindeki problemlerde yardımını esirgemeyen Teknisyen Cemil Cahit BİLGİN'e şükranlarımı sunarım.

Ayrıca tanıdığım günden bugüne kadar yardımlarını esirgemeyen Emrah POLAT'a, Evren CÜCÜ'ye, İbrahim KARAYAZGAN'a, Arş. Gör. Selçuk AVCI'ye ve Tuğba YILDIZ'a teşekkür ederim.

Son olarak ise bugünlere gelmemde yegane emek sahibi aileme her türlü desteğinden ötürü sonsuz teşekkür ederim.

Niyazi ÖZÇELİK

Mayıs, 2016

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	5
2.1. İlaç	5
2.2. İlaç Salınımı	6
2.2.1. Kontrollü ilaç salınım sistemleri	7
2.3. İlaç Salınımında Kullanılan Nanopartiküller	10
2.3.1. Polimerik nanotaşıyıcılar.....	10
2.3.2. Dendrimerler	11
2.3.3. Lipid nanotaşıyıcılar.....	13
2.3.4. Manyetik nanopartiküller	14
2.3.5. Metal organik çerçeveler	17
2.4. Silika ve Silikanın İlaç Salınımında Kullanımı	20
2.4.1. Silika nanopartiküller	20
2.4.2. Mezogözenekli partiküller.....	20
2.4.3. Oyuk veya kabuk çekirdek partiküller	22
2.5. Kalp Rahatsızlıkları İçin Kullanılan İlaçlar.....	25
2.6. Carvedilol	28
2.7. Süperkritik karbondioksit	29
2.7.1. Süperkritik çözeltilerin hızla genişlemesi	32
2.7.2. Gazla doymuş çözeltilerden veya süspansiyonlardan gelen parçacıklar.....	35
2.8. Süperkritik karbondioksitin ilaç salınımında kullanımı	36
2.9. Carvedilol'un süperkritik karbondioksitte çözünürlüğü.....	38

3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	40
3.1. Deneysel Yöntemler	40
3.1.1. Kullanılan kimyasallar	40
3.1.2. Küresel silika sentezi.....	40
3.1.3. MCM-41 sentezi.....	42
3.1.4. Sentezlenen silika yapılarının karakterizasyonu	42
3.1.5. Süperkritik karbondioksit depozisyonu yöntemi ile silika yapılarına Carvedilol yüklenmesi	43
3.1.6. Carvedilol/silika yapılarının karakterizasyonu.....	44
3.1.7. İlaç salınım deney prosedürü.....	45
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA.....	47
4.1. Silika Yapılarının Fizikokimyasal Karakterizasyonu.....	47
4.1.1. BET sonuçları.....	47
4.1.2. SEM sonuçları	50
4.1.3. FTIR sonuçları.....	53
4.1.4. XRD sonuçları.....	55
4.2. Silika/Carvedilol Yapılarının Fizikokimyasal Karakterizasyonu.....	56
4.2.1. FTIR sonuçları.....	56
4.2.2. XRD sonuçları.....	57
4.2.3. TGA/DSC sonuçları	58
4.2.4. Süperkritik karbondioksit depozisyonu ile yüklenen Carvedilolun salınım sonuçları.....	62
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	66
KAYNAKÇA.....	68
ÖZGEÇMİŞ	72

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

°C	Santigrad derece
cm	Santimetre
g	Gram
ml	Mililitre
M	Molar
MPa	Mega Paskal
µm	Mikrometre
nm	Nanometre
s	Saniye
θ	Teta

Kısaltmalar

CdS	Kadmiyum Sülfür
CTAB	Setil Trimetilamonyum Bromür
DSC	Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi
Fe ₂ O ₃	Demir oksit
FTIR	Fourier Transform Kızılötesi Spektroskopisi
MCM-41	Mobil Şirket Materyal 41
MIL	Materiyal Enstitü Lavoisier
MOF	Metal Organik Çerçeve
TMOS	Tetra Metil Orto Silikat
TEOS	Tetra Etil Orto Silikat
PLGA	Poli (laktik-ko-glikolik asit)
PLLA	Poli-L-laktit
PU	Poli Üretan
PVP	Poli Vinil Prolidon

SBA-15	Santa Barbara 15
SBA-16	Santa Barbara 16
ScCO ₂	Süperkritik Karbondioksit
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
TGA	Termal Gravimetrik Analiz
UV	Ultraviyole
ZnO	Çinko Oksit
XRD	X-Işınları Kırınımı



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. İlaçların kaynağı	6
Şekil 2.2. Kandaki ilaç derişiminin zamanla kontrollü salınım sistemleri ve alışılmış dozaj şekilleri için karşılaştırılması	9
Şekil 2.3. Dördüncü nesil dendrimer	11
Şekil 2.4. Farklı büyüme metoduyla dendrimer sentezi	12
Şekil 2.5. Yöndeşik büyüme metoduyla dendrimer sentezi.....	12
Şekil 2.6. Su/organik faz içinde manyetik partikül sentezi.....	15
Şekil 2.7. Metal organik çerçeve.....	17
Şekil 2.8. Nanovanaların çeşidi ve bu sistemden temsili ilaç salınımı	23
Şekil 2.9. Carvedilol'un üç boyutlu yapısı	28
Şekil 2.10. Karbondioksitin faz diyagramı	31
Şekil 2.11. Süperkritik çözeltilerin hızla genişlemesinin meydana geldiği sistem.....	33
Şekil 2.12. GAS ve SAS prosesinin şeması.....	34
Şekil 2.13. ASES sistem şeması	34
Şekil 2.14. SEDS sistem şeması	35
Şekil 2.15. PGSS sistem şeması.....	36
Şekil 3.1. Küresel silika sentez basamakları.....	41
Şekil 3.2. Süperkritik karbondioksit depozisyonunun yapıldığı sistem.....	44
Şekil 4.1. Küresel silika yapılarına ait N ₂ adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi ve por boyutu dağılımları	48
Şekil 4.2. MCM-41'e ait adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi ve por boyut dağılımı	50
Şekil 4.3. Küresel silika yapılarına ait SEM görüntüleri	52
Şekil 4.4. MCM-41'e ait SEM görüntüleri	53
Şekil 4.5. Küresel silikaların FTIR spektrumu	54
Şekil 4.6. MCM-41'e ait FTIR spektrumu	55
Şekil 4.7. Carvedilol, MCM-41 ve küresel silikalara ait XRD spektrumu	55
Şekil 4.8. Küresel silika/Carvedilol'e ait FTIR spektrumu.....	56
Şekil 4.9. MCM-41/Carvedilol FTIR spektrumu.....	57

Şekil 4.10. Carvedilol, küresel silika/Carvedilol ve MCM-41/Carvedilol'e ait XRD spektrumları.....	58
Şekil 4.11. Küresel silika/Carvedilol'e ait TGA grafiği	59
Şekil 4.12. MCM-41/Carvedilol'e ait TGA grafiği	60
Şekil 4.13. Küresel silika, küresel silika/Carvedilol ve Carvedilol'e ait DSC grafiği....	61
Şekil 4.14. MCM-41/Carvedilol ve Carvedilol'e ait DSC grafikleri.....	62
Şekil 4.15. Süperkritik karbondioksit depozisyonu yöntemi ile yüklenen küresel silika/Carvedilol yapısından ilaç salınımı	63
Şekil 4.16. Süperkritik karbondioksit depozisyonu yöntemi ile yüklenen MCM-41/Carvedilol yapısından ilaç salınımı.....	64

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Sıvı, gaz ve süperkritik akışkanların fiziksel özellikleri.....	30
Çizelge 2.2. Polimer üzerine süperkritik koşullarda ilaç adsorplanması	37
Çizelge 2.3. Süperkritik karbondioksitte çeşitli silikalara ilaç yüklenmesi	38
Çizelge 2.4. Carvedilol'un farklı sıcaklık ve basınç altında çözünürlüğü	39
Çizelge 3.1. Sentetik vücut sıvısı hazırlamada kullanılan kimyasallar ve miktarları	46
Çizelge 4.1. Küresel silikalara ait yapısal özellikler	49
Çizelge 4.2 MCM-41 e ait yapısal özellikler	50

1. GİRİŞ

Dünya’da her geçen gün insan sayısı artmaktadır. Artan nüfus için stres ve genetiğe bağlı olarak meydana gelen birçok hastalık vardır. Bu hastalıkların önüne geçme veya tedavi etme süreciyle alakalı birçok araştırma yapılmaktadır. Artan hastalıklar gün geçtikçe ilaçlara olan ihtiyacı da beraberinde getirmektedir. Artış gösteren bu hastalıkların başında kanser ile kalp ve damar rahatsızlıkları gelmektedir.. Kalp ve damar hastalıkları ile ilgili birçok araştırma yapılmaktadır. Küresel ve yerel çapta çarpıcı sonuçlar elde edilmiştir.

Kalp rahatsızlıkları günümüzde ölüm nedenlerinin en başında yer almaktadır. Dünya sağlık örgütü rakamlarına göre 2005 yılında gerçekleşen 17,5 milyon ölüm vakasının nedeni kalp ve damar rahatsızlıkları olarak rapor edilmiştir ve bu rakama bakıldığında kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölüm oranı global ölçekte %30’a ulaşmış ve artarak 2020 yılı sonuna kadar gerekli önlemler alınmazsa 20 milyon insanın daha öleceği belirtilmiştir (Anonim 2010). Ayrıca 2030 yılı için yapılan tahminlerde kalp ve damar rahatsızlıklarına bağlı olarak gerçekleşecek ölüm sayısının 22,2 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (Anonim 2015).

Yapılan bir diğer araştırmada Türk toplumunun %35 lik kısmının kalp hastalığı riski taşıdığı, %5 inin ise kalp krizi geçirdiği ayrıca araştırma yapılan kişilerin yakınlarının %22 sinin de bu hastalığa yakalandığı rapor edilmiştir (Anonim 2016).

İlaçlar çözünürlük, geçirgenlik ve absorblanma özelliklerine göre dört sınıf altında gruplanmaktadır (Sun 2014). Birinci sınıfta ilaçlar iyi çözünürlük, iyi geçirgenlik ve iyi absorblanma özelliği gösterirler ve Diltiazam adlı ilaç örnek verilebilir. İkinci sınıftaki ilaçlar düşük çözünürlük, yüksek geçirgenlik, değişken absorbsiyon özelliği gösterirler ve bu sınıfa örnek kalp hastalıkları tedavisinde kullanılan Carvedilol verilebilir. Üçüncü sınıfta yer alan ilaçlar yüksek çözünürlük, düşük geçirgenlik ve değişken absorbsiyon özelliklerine sahiptirler ve bu sınıfa bir örnek İnsülin’dir. Dördüncü sınıfta yer alan

ilaçlar düşük çözünürlük, düşük geçirgenlik ve zayıf absorpsiyon özelliklerine sahip ilaçlardır ki bu sınıfa Taxol örnek verilebilir (Sun 2014).

Özellikle iyi çözünürlük, absorplanma ve geçirgenlik özelliği göstermeyen ilaçların tedavi etkinliğini artırmak için çeşitli araştırmalar yapılmış ve yapılmaktadır. Bu araştırmalar özellikle nanoteknolojinin gelişimi ve akabinde geliştirilen biyouyumlu nanopartiküllerin bu sahada etkin kullanımıyla ilgilidir.

İlaç sektöründe kullanılan nanopartiküller genellikle 1-300 nm aralığında bir ölçekte yer alan maddelerdir. Bu kategori silika nanopartiküller, manyetik nanopartiküller, kuantum noktalar ve metal organik çerçeveler gibi çok geniş nanopartikül sınıfını içerir.

Özellikle 1960’larda ilk kez Stöber tarafından sentezlenen silika nanopartiküllerinin yıllar geçtikçe enerjiden, sağlığa birçok alanda kullanımı olduğu keşfedilmiş ve halen günümüzde kullanılmaktadır.

Silika nanopartiküllerinin birçok araştırmada kullanımının birkaç nedeni vardır. Öncelikle silika nanopartikülleri biyouyumlu malzemelerdir. Bunun haricinde ayarlanabilen por çapı, por hacmi, yüzey alanı gibi cezbedici özelliklere sahiptirler. Silika nanopartiküller $0,9 \text{ g/cm}^3$ por hacmine, 50-300 nm aralığında por çapına ve 2-6 nm por genişliğine sahip olabilirler. İşte bu özelliklerinden dolayı silika nanopartiküller günümüzde dahi araştırma konularında kullanılan önemli nanopartiküllerden birisidir (Slowing *et al.* 2008).

Süperkritik akışkanlar saf maddelerin sahip oldukları kendilerine özgü kritik sıcaklık ve kritik basınçların üzerine çıkıldığında elde edilen hem sıvı hem de gazın özelliklerine sahip akışkanlardır. Süperkritik akışkanlarda, sıcaklık ve basınçta meydana gelen küçük değişikliklerde akışkanların yoğunlukları çok fazla değiştiğinden bu akışkanların çözgen etkisi kolaylıkla değiştirilebilir. Süperkritik akışkanlar kıyaslandığında,

süperkritik karbondioksitin inert olması, düşük kritik basınç (73,1 atm) ve kritik sıcaklığa (31°C) sahip olması, sistemin basıncı alındığında herhangi bir kalıntı bırakmamasından dolayı ilaç sektöründe kullanımını kolaylaştırmıştır. Süperkritik karbondioksit ortamında, birçok biyolojik etken madde ve diğer kimyasalların çözünürlüğü, uygun basınç ve sıcaklık değerinin artışına bağlı olarak suya göre daha da artırılabilir. Bu ortamlarda süperkritik karbondioksit aşağıda belirtildiği gibi ya çözücü olarak ya yardımcı çözücü olarak kullanılmaktadır (Sun 2014).

- 1- Süperkritik çözücülerin ani genleşmesi
- 2- Gaz/süperkritik akışkan çözücü sistemi
- 3- Aerosol çözücü ekstraksiyon sistemi
- 4- Süperkritik akışkanla dağılımı artırılmış çözelti
- 5- Gazla doyurulmuş çözeltiden veya süspansiyondan tanecik oluşumu

Yukarıdaki sıralamada süperkritik karbondioksit sistemlerinde bir nolu yöntem süperkritik sistemin çözücü olarak kullanıldığı yöntemdir. İki, üç, dört nolu yöntemler ise süperkritik karbondioksitin karşı çözücü olarak kullanıldığı yöntemlerdir. Beş nolu yöntem ise süperkritik karbondioksit sisteminin çözünen olarak kullanıldığı yöntemdir (Sun 2014).

Bazı ilaç etken maddelerin çözünürlükleri düşük olup literatürde çeşitli nanopartiküller üzerine ilaç yükleme çalışmaları yapılmıştır. Kalp ve damar rahatsızlıkları için kullanılan Carvedilol ilacı suda düşük çözünürlük özelliği göstermektedir. Dolayısıyla Carvedilol ilacının çözünürlüğünü artırmak için bu çalışmada süperkritik karbondioksit ortamı kullanılacaktır.

Bu çalışma kapsamında, öncelikle farklı özelliklerde düşük yüzey alanına sahip küresel silika ve yüksek yüzey alanına sahip MCM-41 silika yapıları sentezlenecektir. Sentezlenen silika yapıları fizikokimyasal olarak karakterize edilecektir. Daha sonra sentezlenen biyoyumlu silika yapılarına kalp rahatsızlıklarında kullanılan Carvedilol ilacının yüklenmesi uygun sıcaklık ve basınç değerleri altında süperkritik karbondioksit

ortamında yapılarak Carvedilol/silika yapıları elde edilecektir. Carvedilol/silika yapılarının karakterizasyonu yapılarak farklı silika yapılarının Carvedilol yüklenmesi üzerine etkileri incelenecektir. İstenen Carvedilol/silika yapıları sentezlendikten sonra sentetik vücut sıvısı içinde Carvedilol ilacının salınım karakteristikleri incelenecektir.



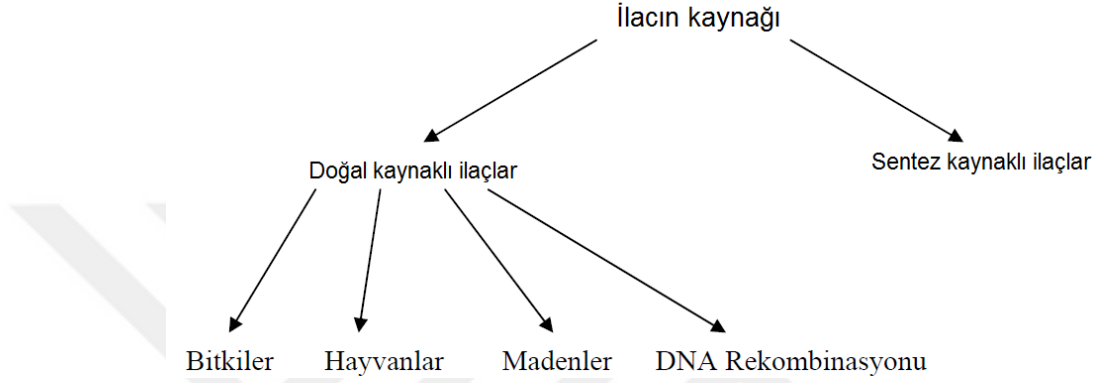
2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. İlaç

İlaçlar, alındığında hayvan hücresi veya insan hücresi tarafından ya fizyolojik sistemlerin ya da patolojik durumların iyileşmesini veya bu tarz durumlardan korunmayı sağlayan ve türüne veya uygulanış biçimine göre farklılık gösteren ayrıca doğal, sentetik ve yarı sentetik kimyasal preparatlar olarak tanımlanırlar (Erol ve Cingi 1996; Asmaz 2010). İlaçlar iki kısımdan meydana gelmektedir. İlk kısım canlıda etki gösteren bir veya daha fazla maddeden meydana gelen yapılardan oluşur. Buna örnek olarak Carvedilol, Fenofibrate, İbuprofen ve diğer birçok örnek verilebilir. İkinci kısım ise taşıyıcı kısım olup etken maddenin kolayca taşınımını sağlayan ve fizyolojik etkileri olmayan yapılar olarak adlandırılır. Bunlar ise glikoz ve gliserin gibi maddelerden meydana gelir. İlaçlar tanı ve teşhisten çok tedavi edici olarak kullanılırlar ve bu üç yolla mümkündür. İlki radikal tedavidir ve tedavide amaç hastalığın sebebine neden olan etkeni ortadan kaldırmaktır. İkincisi, semptomatik tedavidir ve bu tarz tedavi hastalık oluşumunu bir müddet geciktirir. Son olarak, ampirik tedavidir ve bu yöntemde kabaca hastaya yan etkisinin olup olmadığı bilinmeyen verilen ilaçla yapılan tedavidir ve bu yöntem gözleme dayanmaktadır (Cingi ve Erol 1996).

İlaçların kaynağı Şekil 2.1’de verilmiştir (Asmaz 2010). Bitkisel ilaçlar bitkinin kök, yaprak, kabuk ve tohum gibi kısımlarından çeşitli yöntemlerle elde edilir. Bu yöntem ile elde edilen kimyasal yapılar alkaloidler ve glikozitlerdir. Hayvansal kaynaklı ilaç eldesi hormon, serum ve enzimlerin eldesine dayanır. Ayrıca mikroorganizmalar vasıtasıyla da çeşitli antibiyotikler elde edilebilir. Bu kısma örnek olarak Penisilin eldesi verilebilir. Madensel kaynaklı ilaçlar kükürt, amonyum, demir gibi bileşiklerden meydana gelen ve tedavide genelde az kullanılan bir çeşittir. DNA rekombinasyonu yöntemi ise insan veya hayvan hücresindeki bir etken maddeyi üreten DNA’nın alınıp çeşitli biyoteknolojik yöntemlerle bu etken madde üretimini kolaylaştıran canlı hücreler vasıtasıyla ürettirilmesi olayı olarak özetlenebilir. Örneğin günümüzde İnsülin hormonunun eldesi bu yolla gerçekleştirilmektedir (Asmaz 2010).

Fakat ilaçlar kullanılırken kullanıcı grubunun yaş aralığı, cinsiyeti, uygun doz miktarı ve uygun zaman aralığı iyi belirlenmelidir. Çünkü, uygun kullanılmadığında ilaçlar da zehir özelliği göstermektedirler. Zaten ilaç ile zehir ayrımının dayandığı temel dozdur (Cingi ve Erol 1996).



Şekil 2.1. İlaçların kaynağı

2.2. İlaç Salınımı

Bir ilaç salınım sistemi, vücut içinde tıropatik malzemenin girişine izin veren ve vücut içinde salınım yeri, zamanı ve miktarını kontrol ederek güvenliğini ve madde etkinliğini daha da artıran formülasyon olarak tanımlanabilir. Bahsedilen bu süreç tıropatik ilacın verilışı, ürün tarafından aktif bileşim maddesinin salınımı ve etken maddenin biyolojik membran sisteminden istenen aktif bölgeye taşınımı gibi basamakların bir araya gelmesinden oluşur. İlaç salınım sistemi ilaç ile hasta arasında bir ara yüzey meydana getirir. Uzun zamandır, ilacı vücutun belirli bölgelerine bırakabilen ya da uzun süreli ilaç salınım hızını kontrol edebilen salınım sistemlerinin düşünün kurulmasına karşın, ancak son yıllarda bu tür sistemlerin geliştirilebilmesi mümkün olmuştur. Klasik ilaç kullanım şekillerinde ortaya çıkan sorunlar göz önüne alınırsa, salınım sistemlerine olan ilginin son yıllarda önemli ölçüde artmasının nedeni kolayca anlaşılabilir. Halen, etken maddenin verilmesinde kullanılan klasik yöntemlerin çoğunda sık ve tekrarlanan dozlar gerekmektedir (Tang *et al.* 2012).

İlaç alanındaki çalışmaların asıl hedefi; ilaç dozunu minimuma indirmek, dozlama aralığını uzatmak, hastanın yan ve zararlı etkilerden etkilenmemesini sağlayarak yaşam kalitesini artırmaktır. Bu beklentilere en iyi yanıt veren sistemler “kontrollü salınım sistemleri” dir. Kısa zaman içerisinde bu yeni ilaç salınım sistemleri; kardiyoloji, oftalmoloji, endokrinoloji, onkoloji ve immünoloji dahil olmak üzere tıbbın hemen her dalında etkili olmuştur (Tang *et al.* 2012).

Organizma için gerekli olan etken maddenin salınım hızını kontrol ederek hedef hücreye bulaştıran sistemlere “kontrollü salınım sistemleri” adı verilir. Bir başka deyişle, kontrollü salınım sistemleri ilacı taşıyan ve taşıdıkları ilacı istenilen hız ve sürede salabilen uygulama şekilleridir. Son yıllarda kontrollü salınım sistemlerinin büyük bir hızla gelişimi, yalnızca sundukları avantajlara bağlanmamalıdır. Yeni bir ilacın geliştirilmesi ve patentinin alınması 10 yıldan daha uzun süren araştırma ve geliştirme faaliyetlerini gerektirir. Bu nedenle ilaç firmaları araştırmalarını, yeni ilaç geliştirmek yerine var olan ilaçların kullanım ömrünü ve etkinliğini uzatmaya yöneltirler. Bunun için kontrollü salınım formülasyonları geliştirmektedirler (Douromuis and Fahr, 2013).

2.2.1. Kontrollü ilaç salınım sistemleri

Kontrollü ilaç salınımı sistemleri insan sağlığı açısından en umut vadeden uygulamalardır. Bu sistemlerle önceden tespit edilmiş durumlarda ilaç salınımının gerçekleşmesi için gerekli formülasyonların geliştirilmesi veya vücutta hedef bir bölgeye ilacın taşınması söz konusu olabilir. Birçok ilaç salınım sistemi için temel amaç ilacın farmasötik ve tedavi edici özelliklerini kaybetmeden ilaç molekülünün hedef organa taşınımıdır. İlaç salınım sistemleri salınım mekanizmaları ve hazırlanma yöntemlerine göre sınıflandırılabilirler. Farklı ilaç salınım sistemleri;

- a) Poröz malzemeler ve biyouyumlu sistemler gibi fiziksel sistemler
- b) İlaç moleküllerinin immobilizasyonunu içeren kimyasal sistemler ve
- c) Gen terapisini içeren biyolojik sistemler

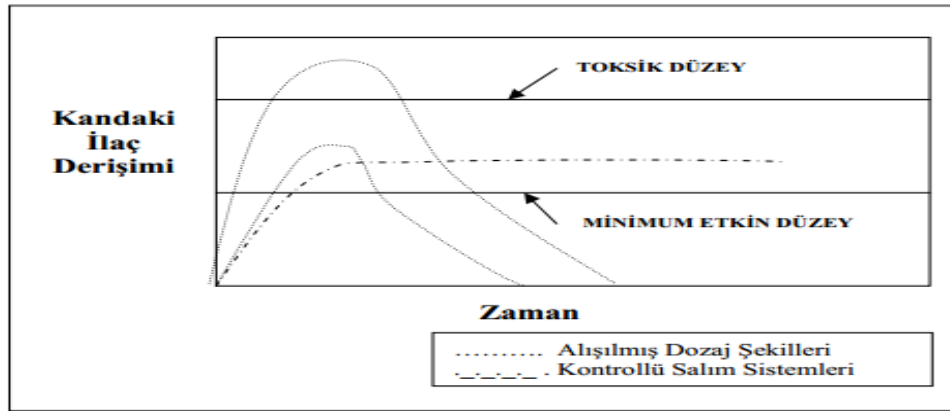
diye sınıflandırılabilir (Andersson *et al.* 2008). Kontrollü ilaç salınım sisteminin türüne bağlı olarak ilaç salınım işleminin doğası da değişecektir. İlaç salınımının gerçekleşmesi için temel yollar difüzyon, degradasyon ve difüzyonu izleyen şişmedir. İlaç salınım sistemleri ilgilenilen ilacın doğasına göre de ayarlanabilir mesela suda çözünen ilaçlarda yavaş salınım veya suda çözünmeyen ilaçlarda hızlı salınım gibi. İdeal bir ilaç salınım sistemi biyobozunur, biyouyumlu, mekanik olarak güçlü ve yüksek ilaç dozlarına ulaşılabilir olmalıdır. İlaç salınım kinetiğini ilacın çözünürlüğü ve çözücü ortamındaki çözünmesi etkilemektedir. Poröz sistemlerde difüzyon olayı Fick'in difüzyon modeli ile açıklanabilir (Andersson *et al.* 2008). Kontrollü ilaç salınımı ve sonra biyodegradasyon başarılı formülasyonlar için çok önemlidir. Potansiyel salınım mekanizmaları aşağıdaki gibidir:

- 1) Yüzeye tutunmuş/adsorplanmış ilaçların desorpsiyonu
- 2) Taşıyıcı matrinden difüzyon
- 3) Taşıyıcının duvarına difüzyon
- 4) Taşıyıcı matris erozyonu
- 5) Erozyon/difüzyon işlemi (Gedeon *et al.* 2008).

İdeal ilaç salınım sistemleri ise aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır;

- İnert
- Biyouyumlu
- Mekanik olarak güçlü
- Hasta için rahat
- Yüksek ilaç yüklenme özelliğine sahip
- Kolaylıkla işlenebilen
- Kazara salıverilmesi güvenli olan
- İmal ve sterilize etmesi kolay
- Sızabilir kirlilikleri uzaklaştırması kolay olmalıdır (Bhowmik *et al.* 2012).

İlaç alımında sıklıkla kullanılan klasik yöntemler, tablet/kapsüllerin ağızdan alımı ya da enjeksiyon şeklindedir. Bu tip alışılmış dozaj şekillerinde ilacın plazma düzeyini etkili dozda tutabilmek için ilacın sık ve tekrarlanan dozlarda alınması gerekmektedir. Kandaki ilaç düzeyinin zamana karşı değişimini gösteren Şekil 2.2 (Başar, 2006) incelendiğinde ilaç alımını takiben, başlangıçta kandaki ilaç derişiminin bir süre arttığı daha sonra çok kısa bir süre sabit kalarak sonra hızla azaldığı görülmektedir. Alışılmış dozaj şekillerinde ilaç alındıktan bir süre sonra konsantrasyon düşer ve yeni bir doz uygulanarak etkin madde-plazma düzeyi etkili alanda tutulmaya çalışılır, tedavi ancak bu işlemin birçok defa tekrarlanmasıyla sağlanabilir. Derişimin düşme süresi, ilacın metabolize edilme, parçalanma ya da etki alanından uzaklaşma gibi nedenlerle vücuda yararsız hale gelme hızına bağlıdır, bu nedenlerden dolayı ilacın kan plazmasındaki derişimi etkin düzeyin altına düşebilir veya güvenilir düzeyin (toksik bölge) üzerine çıkabilir (Douromuis and Fahr 2013).



Şekil 2.2. Kandaki ilaç derişiminin zamanla kontrollü salınım sistemleri ve alışılmış dozaj şekilleri için karşılaştırılması

Etkin düzeyin altındaki ve toksik düzeydeki bölgeler yararlanılmamış ilaç miktarını ifade eder ve bu durum, hastada istenmeyen yan etkilere neden olur. Kontrollü salınım sistemlerinde, belirli bir doz alındıktan sonra etken madde plazma düzeyi istenilen sürede (10-12 saat, bir gün, bir hafta veya bir yıl) sabit kalır. Böylece hasta sık sık ilaç almaktan kurtulur, plazmanın etken madde düzeyi değişmediği için de tedavi düşük dozda ve aynı seviyedeki aktif madde ile sağlanmış olur. Uzun süren çalışmalar

neticesinde klasik ilaç şekillerinin kullanımında görülen bazı aksaklıkların giderilmesi için araştırmalar ve çalışmalar yapılmış, hastaya daha az miktarda etken madde verilerek ve daha uzun aralıklarla ilaç salınımını sağlayarak tedavilerin gerçekleştirilmesine çalışılmış ve bu alanda çok önemli adımlar atılmıştır (Douromuis and Fahr 2013).

2.3. İlaç Salınımında Kullanılan Nanopartiküller

İlaç salınım sistemlerinde silika nanopartiküller, altın nanopartiküller, manyetik nanopartiküller, polimerik nanopartiküller, dendrimerler ve lipozomlar gibi kullanılmaktadır. Bu partiküllerle alakalı bilgi ve literatürde var olan örneklerden aşağıda bahsedilecektir.

2.3.1. Polimerik nanotaşıyıcılar

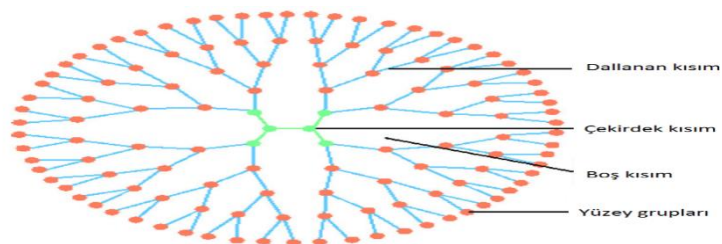
Bugüne dek bazı polimer çeşitleri farklı ilaç uygulamaları için kullanıldı ve kullanılacaktır. Günümüzde gelişen teknoloji ile gelişen polimer sahasında artık biyolojik olarak parçalanabilen ve parçalanamayan polimerler mevcuttur. Bu polimer çeşitlerinden faydalanarak bazı ilaç salınım çalışmaları yürütülmüştür. Yeni biyoygulanabilen polimerler, biyolojik olarak hedeflenen kısımda terapik amaçlı parçacıklar olan lipozomlar, miseller, polielektrolit kompleksler ve hidrojelleri incelemektedir. Bu kapsamda, ilacın orijinal hazırlanışından farklı davranan polimerler sisteme bağlanır. İlacın taşıyıcı sisteme bağlanması düşük çözünürlük gibi fizikokimyasal özelliklere ve kanda sirkülasyon zamanında artışa neden olur. İlacın bir taşıyıcıya bağlanması ilacın hedeflenen dokuya salınımı ve vücudun istenen kısmında salınımının kontrol edilmesini mümkün kılar. Stolnik (2001) bağlanmamış ilaç ile partiküle bağlanan ilacın sirkülasyon zamanını kıyasladığında, taşıyıcıya bağlanan ilacın 3 kat daha fazla sirkülasyon zamanına sahip olduğunu keşfetmiştir.

İlaçların çeşitli tipleri için polimer taşıyıcı sistemler araştırıldığında, doğa ve yapısal olarak farklılık gösteren polimerlerin tüm serileri çalışılmıştır. İlaç salınımı için uygun

bazı taşıyıcılar, amfifilik moleküllerin hidrofobik birleşmesiyle oluşturulur. Bu duruma örnek olarak belirli bir kısmı güçlü bir şekilde hidrofobik ve kalan kısım güçlü bir şekilde hidrofilik karaktere sahip yapılar olan miseller ve lipozomlar verilebilir. Lipit bazlı nanopartiküller in vivo uygulamalarda toksik olarak değerlendirilse de bu sahada önemli süreçler başarılmıştır. Yallapu (2011) ilaç yüklemesi için kullanılabilecek, ideal yapıya sahip, ısı ve pH'ya karşı duyarlı yeni bir taşıyıcı sistemi oluşturan nanojelleri özetlediği çalışmasında, bu sistemlerin manyetik nanopartikül, görüntüleme ve teşhis edici sistemleri de barındırabileceğini ve gelişmiş kanser tıropatik sistemleri için farklı biyolojik fonksiyonlara sahip olduklarını da göstermiştir. Bu sistem yapısal olarak incelendiğinde, nanojellerin içyapısının, hidrojel ve mikrojellerle aynı olup fakat yanıt verme ve boyut olarak birbirinden farklılık gösterdikleri belirtilmiştir (Drbohlavova *et al.* 2013). Nanojeller, kendi kendine oluşum veya kovalent bağlanma vasıtasıyla meydana gelen çapraz bağlı üç boyutlu polimer zincirlerinden meydana gelir. Özellikle, hidrofobik gruplarla veya poli (N-izopropil akrilamit) hidrofilik polimerlerle, kitosan, dekstran ve poli amino asit kullanan, kolestrol ve deoksikolik asit, hidrofobik kısımlar çalışılmıştır (Drbohlavova *et al.* 2013).

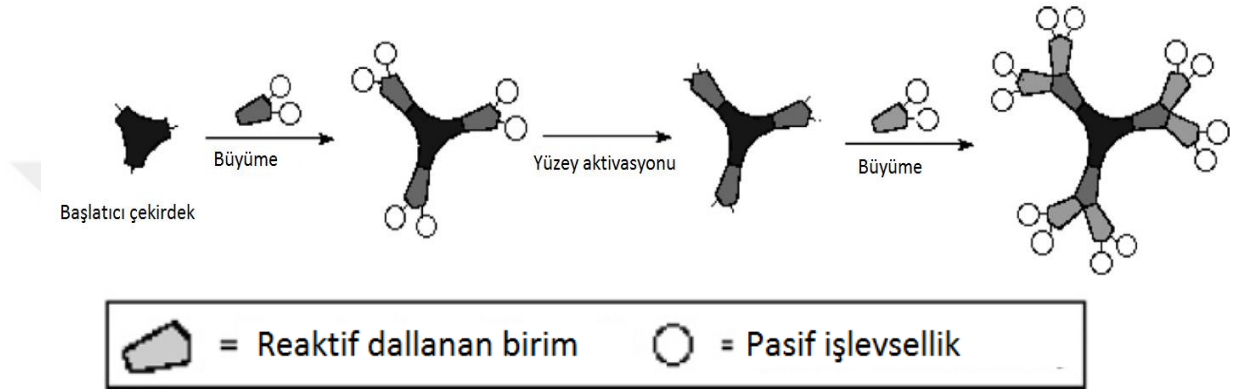
2.3.2. Dendrimerler

Dendrimer sözcüğü Yunanca'da dendron yani 'ağaç' ve 'kısım' anlamına gelen meros sözcüklerinin birleşimidir. Dendrimer uluslararası olarak kabul edilen isim olup aynı zamanda ilk dendrimer Vötgler tarafından 1978'de tanımlanmıştır. Daha sonra geliştirilen sentez yollarıyla çeşitli dendrimerler elde edilmiş ve bunlardan bazıları ticari olarak halen üretilmektedir (Şekil 2.3) (Nanjwade *et al.* 2009).



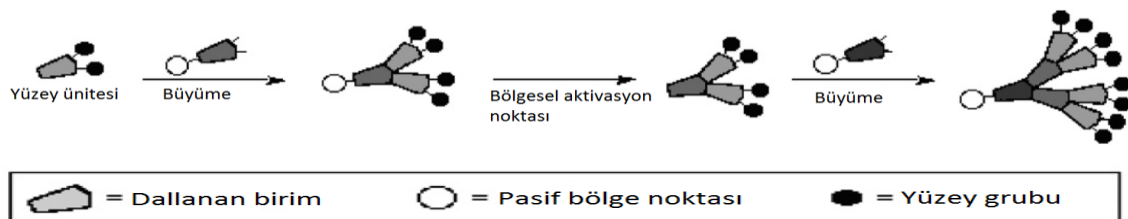
Şekil 2.3. Dördüncü nesil dendrimer

İlk olarak Tomalia tarafından ortaya atılan “farklı büyüme metodu” (Şekil 2.4) (Nanjwade *et al.* 2009) olarak isimlendirilen metotta dendrimerin çekirdek kısmı iki kat veya daha fazla mol oranında son iki koruyucu dallanan kısmı içeren reaktifle reaksiyona tabi tutulur ve daha sonra koruyucu gruplar uzaklaştırılır. Sonra açığa çıkan aktif bölgelerle birinci nesil dendrimerler sentezlenir. Bu süreç istenen boyuttaki dendrimer elde edilene kadar tekrar edilir (Nanjwade *et al.* 2009).



Şekil 2.4. Farklı büyüme metoduyla dendrimer sentezi

Yöndeşik büyüme metodu (Şekil 2.5) (Nanjwade *et al.* 2009), dendrimer yüzeyinin sonunda bulunacak madde ile başlar ve daha çok monomerle birlikte adım adım yüzey üniteleriyle bağlanarak içe doğru devam eder. Büyüyen dendronlar yeterince genişlediğinde, bazıları tam bir dendrimer oluşturmak için uygun çekirdeğe bağlanır. Bu metotta, her adımda muhtemel kenar reaksiyonlarının birkaçını veren birkaç aktif yer her reaksiyonda işlevselleştirilir. Metodun bir avantajı hassas bir şekilde molekül ağırlığını kontrol etme ve kesin sayı ve pozisyonlarda işlevselleşmiş malzemeler oluşturmaktır. İstenmeyen ürünler oluştuğunda, bu ürünler dendrimerlerin her sentez basamağının ardından ayırma işlemiyle kolay saflaştırılır.



Şekil 2.5. Yöndeşik büyüme metoduyla dendrimer sentezi

Bu iki ana metotun haricinde kullanılan başka metotlar da mevcuttur ve isimleri aşağıdaki gibidir:

1. Klik kimyası
2. Lego kimyası
3. Hiper çekirdekler ve dallanmış monomerlerin büyümesi (Nanjwade *et al.* 2009)

2.3.3. Lipid nanotaşıyıcılar

Lipid nanotaşıyıcılar, habis hücrelere seçici hedeflenen ilaçların enkapsülasyonunda kullanılabilecek lipozom, misel gibi çeşitli nanoparçacık sistemlerini kapsar. Lipid nanokapsüller, iyonik olmayan hidrofilik bir sürfaktan ile lipofilik sürfaktandan oluşan, yağlı bir yağ fazı içeren bir yağ/su mikroemülsiyon oluşumunu takip eden faz ters çevirme işlemiyle sentezlenir. Bu parçacıkların 20 nm ile 100 nm arasında dar bir boyutta sentezi mümkündür (Drbohlavova *et al.* 2013). Lipozom sistemleri en basit ve en uzun kullanılan nanotaşıyıcı sınıfına ait parçacıklardır. Lipozomlarda sitoplazmik membranın yapısına çok benzer amfipatik fosfolipid çift tabaka tarafından sınırlandırılmış boşluklu toplar bulunmaktadır. Boyut ve fosfolipid çift tabakaların sayısına bağlı olarak lipozomların, küçük tek lamelli vesiküller (çapı 25 ila 50 nm arasında bir lipid tabakası), büyük tek katmanlı vesiküller ve çok katmanlı vesiküller (birkaç lipid tabakasının sulu çözeltisinin bir tabaka ile birbirinden ayrılabilen) olarak sınıflandırılması mümkündür. Lipozom yapısının toplam boyutu, yaklaşık 100-150 nm'dir. Lipozomlar, serbest ilaç ile kıyaslandığında daha iyi biyodağılım sağlayan ilaçları çözündürmek için kullanılır. Lipozomların doğasına bağlı olarak, ilaç ya lipid tabakasının içinde ya da lipozomun su çekirdeği içinde çözülür. Lipozomların anti HIV, antikanser ve gen salınımının yanı sıra toksitlerin ve aşı maddelerinin de salınımında kullanılabileceği keşfedilmiştir (Drbohlavova *et al.* 2013).

Lipozomlar enzimatik ayrılmaya dayanıklı olmalarından dolayı, lipozom-ilac kompleksleri kan dolaşımına direkt uygulanabilme özelliğine sahip olabilirler. Bununla birlikte, ilaç taşıyıcı olarak lipozomların kullanılması, retikuloendotelial sistem

tarafından dolaşımdan hızlı atılmasından dolayı uygulamaları sınırlıdır. Fakat bu sorun yapıda bulunan lipid toplara dekstran, polietilen glikol veya poli-N-vinilprolidinlerin yüzey modifikasyonu ile yüzeye bağlanmasıyla aşılabılır. Ayrıca, monoklonal antikorlar ya da hedef moleküllerine bağlanabilen peptit molekülü gibi ligandları ile konjugasyonu, kendi doku özgülüğünü artırabilmektedir (Drbohlavova *et al.* 2013).

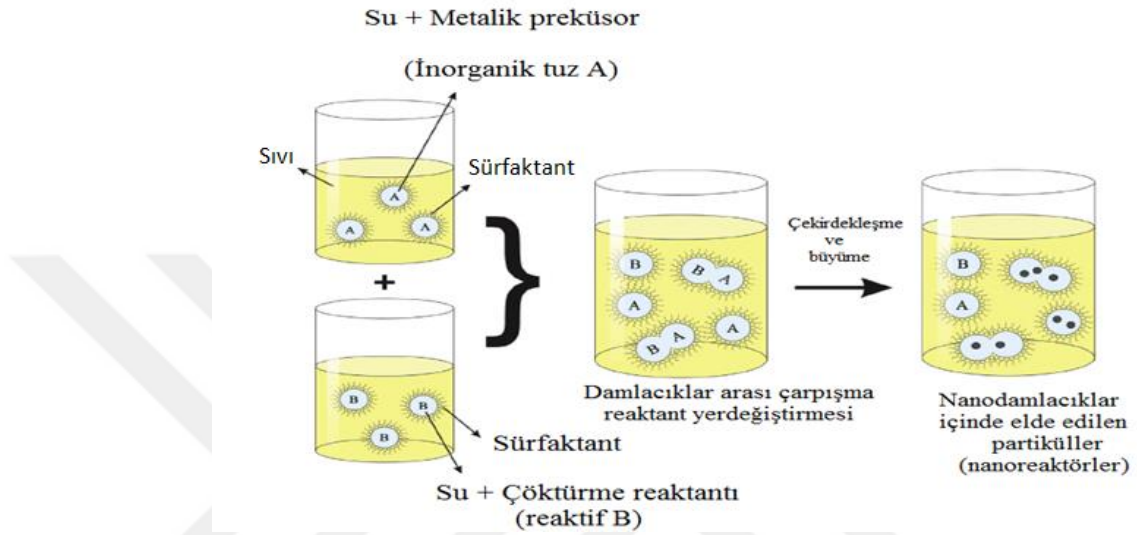
2.3.4. Manyetik nanopartiküller

Manyetik nanopartiküller kendilerine özgü olan manyetik alandaki değişimden etkilenen partiküllerdir. Bu partiküllerin sentezi için beş çeşit metod mevcuttur (Lima-Tenorio *et al.* 2015).

Birlikte çöktürme metodu ile manyetik nanopartikül sentezinde, istenen veya oda sıcaklığı şartları altında ortama sodyum hidroksit eklenip metal tuzlarının çözeltilerinden indirgenmesiyle elde edilir. Sentezlenen partikülün şekil, çap ve kompozisyonu ise ortamın pH'sına, reaksiyon sıcaklığına, kullanılan metal tuzuna ve ortamdaki iyonik kuvvetine bağlıdır. Sentez ortamının şartları iyice belirlenebilirse, manyetik nanopartiküllerin kalitesi tekrarlanabilir bir hale gelebilir. Bu metodun avantajı kristal büyümesi kinetik faktörler tarafından kontrol edildiğinden dolayı çok miktarda manyetik partikül elde edilebilir. Öte yandan bu metotla elde edilen partiküllerin boyut dağılımının kontrolü zordur (Schuth *et al.* 2007; Lima-Tenorio *et al.* 2015).

Hidrotermal sentez yöntemi (Şekil 2.6) (Lima-Tenorio *et al.* 2015) ile manyetik nanopartikül sentezinde, yüksek sıcaklık ve basınçta sulu reaksiyon ortamında nanokristal oluşumuna neden olan şartlarda manyetik partiküller oluşur. Bu metodun dayandığı temel sulu, katı veya çözelti fazının ara yüzeyinde meydana gelen ayırma ve genel faz transferidir. Tüm bu olayların oluşumu için yüksek basınç ve sıcaklık gerekli olduğundan reaksiyon otoklav denilen yüksek basınç reaktörlerinde gerçekleştirilir. Reaksiyon sonlanır sonlanmaz, çözelti soğutulur ve içerdiği safsızlıkları veya bağlanmamış stabilize eden yapıları uzaklaştırmak için çeşitli çözeltilerle yıkanır. Bu

metodla elde edilen partiküllerin özellikleri kullanılan çözücü türü, sıcaklık, basınç ve reaksiyon süresiyle kontrol edilebilme olanağı sağlar (Schuth *et al.* 2007; Lima-Tenorio *et al.* 2015).



Şekil 2.6. Su/organik faz içinde manyetik partikül sentezi

Mikroemülsiyon metodu, polar, apolar ve süpfaktan sisteminin karışımından termodinamik açıdan kararlı ve makroskopik açıdan homojen olup eş yönlü bir sistemden manyetik partikül oluşumunu sağlar. Bu sistemin stabilitesi içerdiği polar ve apolar bölgeyi ayıran bir ara yüzey filminden mikroskobik düzeyde oluşan süpfaktanın molekülleri stabilize etmesiyle sağlanır (Schuth *et al.* 2007; Lima-Tenorio *et al.* 2015).

Nanodamlacıkların sürekli çarpışmasıyla, bu nanodamlacıklar büyüme ve çekirdekleşmeden sonra ortamdaki inorganik tuz ve çöktürücü maddelerin karışımında çarpışma ve ayrılma eğiliminde olup partikül üretimini sağlayabilirler. Bunun sonucunda elde edilen nanopartiküller süpfaktanın uzaklaştırılması için birkaç kez yıkanarak saf hale getirilir. Bu metodla nanopartikül sentezi için yağ içinde su ve su içinde yağ içeren mikroemülsiyon olmak üzere iki adet mikroemülsiyon sistemi vardır (Lima-Tenorio *et al.* 2015).

Termal ayrışma metodu, metallerin organometalik tuzlarının sürfaktan içeren yüksek sıcaklıktaki organik çözücülerde indirgenmesiyle elde edilir. Yağ asitleri, oleik asit ve hekzadesilamin gibi sürfaktanlar kullanılır. Bu metotta demir, nikel, mangan, kobalt ve krom gibi asetilasetonat tuzları metal kaynağı olarak kullanılır. Fakat bu metot daha yüksek sıcaklık ve karmaşık işlemler gerektirir. Öte yandan, bu metotla partikül boyutu ve morfolojiyi değiştirmek için başlangıç reaktifleri, sıcaklık, reaksiyon zamanı gibi parametreler ayarlanabilir. Fakat bu metotla elde edilen partiküller sadece ve sadece apolar çözücüler içinde çözünür (Schuth *et al.* 2007; Lima-Tenorio *et al.* 2015).

Sol-jel metodu, önce solün eldesi ve bu solden jelin elde edilmesine dayanan bir yöntemdir. Kolloidal sistemi oluştururken, çeşitli ligandlarla sarılmış metaloid element, metal ve metal sağlayıcıların hidrolizi ve polikondenzasyonu sonucu sol meydana gelir. Daha sonra elde edilen bu solün çözücüsünün uzaklaştırılması vasıtasıyla kurutulması veya sıvı faz içeren örüt oluşumuna neden olan kimyasal reaksiyon ile jel oluşturulur. Bu metod tek düze, saf ve geniş bir boyutta dar boyut dağılımına sahip partikül sentezinde kullanılabilir. Bu metodla elde edilecek partiküllerin boyutu belirlenecek koşullarla kolayca kontrol edilebilir ve bu partiküller saf amorf halde elde edilebilir (Lima-Tenorio *et al.* 2015).

Literatürde manyetik parçacıkların ilaç salınımı için kullanımına ait çalışmalar mevcuttur. Sentezlenen PLGA bazlı süper paramanyetik demir oksit nanopartiküllerine Doxorubicin ve Paclitaxel ilaçları yüklenmiş ve sentezlenen nihai yapıdan manyetik koşullarda ilaç salınımı yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre bu nanopartikül sisteminin hem manyetik rezonans görüntüleme hem de ilaç salınımı için kullanılabileceği gösterilmiştir (Schleich *et al.* 2013).

Manyetik silika nanaopartikülleri de ilaç salınımı için kullanılan yapılardandır. pH'ya duyarlı nanopartikül için, mezogözenekli manyetik silika nanopartikülleri poli metil meta akrilat ile fonksiyonlandırılmıştır. Ardından elde edilen yapılara Doxorubicin %32 ile %49 arasında yüklenmiş ve pH 5,5 ile pH 7,4'de ilaç salınım çalışmaları yapılmış ve Doxorubicin salınımında gelişme olduğu gözlenmiştir (Wen *et al.* 2013).

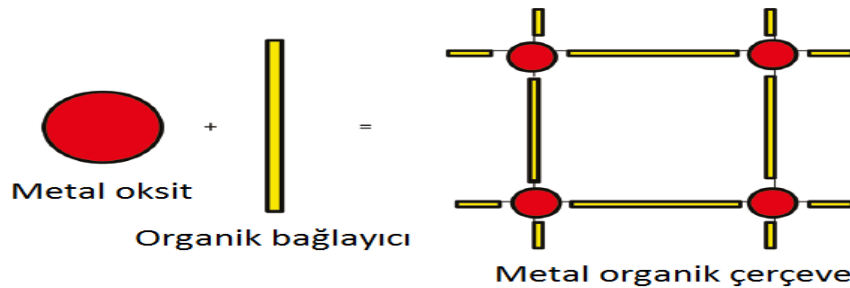
Tek düze mezogözenekli süper paramanyetik nanopartiküller de ilaç salınımı çalışmalarında kullanılmıştır. Bu yapılar öncelikle fonksiyonlandırılmış ardından da Doxorubicin yüklenmiştir. Hazırlanan bu nanopartikül sisteminden ilaç salınımı incelenmiş ve ilaç salınımı için uygun olduğu saptanmıştır (Guo *et al.* 2009).

2.3.5. Metal organik çerçeveler

Metal organik çerçeve (MOF) (Şekil 2.7) (Keskin and Kızılel 2011), metalin koordinasyon noktasından organik köprü ligandıyla metalin kendi kendine oluşum prosesini içeren kristal yapılar olarak adlandırılır. Bu partiküller bir boyutlu, iki boyutlu ve üç boyutlu geometride bulunabilirler. Bu partiküllerin yapısında yer alan metaller demir, platin, paladyum, rutenyum, çinko ve hafniyum gibi elementlerdir (Bhattacharjee *et al.* 2014).

Ayrıca MOF yapıları $0,2-1 \text{ g.cm}^{-3}$ yoğunluğa, $500-4500 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$ yüksek yüzey alanına, termal ve mekanik stabiliteye ve yüksek gözenekliliğe sahiptirler. Saydığımız nedenlerden dolayı, MOF'lar katalizörler, ayırma işlemleri, gaz depolama ve biyomedikal uygulamalar gibi pek çok alanda kullanılmaktadır (Cai *et al.* 2015)

Bazı özelliklerinden dolayı metal organik çerçeveler biyogörüntüleme ve ilaç salınımı için kullanılırlar. Bu özelliklerden biri yapısal olarak MOF, farklı kompozisyonlarda, şekillerde, boyutlarda ve kimyasal özelliklerde sentezlenebilir. Diğer bir özelliği ise bir maddenin taşınımı ve salınımında çok önemli bir özellik olan biyoparçalanabilen yapıya sahiptirler (Keskin and Kızılel 2011).



Şekil 2.7. Metal organik çerçeve

Solvo/hidrotermal sentez yöntemi ucuzdur, ürünün boyutunun kontrol edilebilmesine izin veren ve düşük sıcaklıklarda sentez imkanı sağlayan bir yöntemdir. Değişik fizikokimyasal özelliklere sahip partiküller elde etmek için reaksiyon süresi, sıcaklık, basınç, konsantrasyon ve pH gibi parametreler ayarlanarak metal organik yapıların çekirdekleşme-büyüme süreci kontrol edilebilir. Fakat homojenliğin az oluşu ve etkin olmayan ısıtma gibi nedenlerden dolayı düşük verim ve zayıf dispersiyon gibi özelliklere neden olur. Buna yol açan durum ise kontrol edilemeyen çekirdekleşme-büyüme sürecidir. Bu sorunun üstesinden gelmek için asetik asit, piridin ve polivinilprolidin gibi stabilizör ajanlar kullanılabilir. Bir malzemenin biyotıp alanında kullanımı için o maddenin düşük toksisiteye sahip olması gerektiği için, bu parçacıkların sentezinde organik çözücüler yerine su kullanımı için yapılmış çalışmalar vardır ve bu şekilde demir, terbiyum ve gadolinyum temelli MOF'ların sentezi gerçekleştirilmiştir (Bhattacharjee *et al.* 2014; Cai *et al.* 2015).

Zıt fazlı mikroemülsiyon metodu, MOF'un yapısında bulunacak metal tuzu, mikroemülsiyon oluşturacak çözücü sistemi ve MOF'un sentezi için gerekli olan diğer organik çözücülerini içermektedir. Bu yöntemle daha çok görüntüleme amacıyla gadolinyum ve magnezyum metalli MOF sentezi yapılmaktadır. Bu yöntemde reaktanlar kontrol edilerek elde edilecek partikülün şekli ve boyutu kontrol edilebilir. Bu yöntemde boyut kontrolü sağlanırken, yüksek miktarda çözücü içerdiğinden ötürü verim düşüktür. CTAB, izooktan ve hekzan gibi çözücüler kullanıldığı için bu partiküllerin kullanımı da toksisiteden dolayı sınırlandırılmıştır (Bhattacharjee *et al.* 2014; Cai *et al.* 2015).

Ultrasonik titreşim yöntemi öncelikle ucuz ve çevreci bir yöntemdir. Bunun yanısıra mikro ve nano boyutta MOF sentezi de yapılmakta olup aynı zamanda verim de yüksektir. Çözeltinin aşırı derecede sonikasyona tabi tutulması, akustik alanla kabarcıklar arasında sürekli etkileşen ve çarpışan kabarcık sayısında artışa neden olabilir. Bu süreç MOF oluşumunu ve homojen sonokimyasal reaksiyonları kolaylaştıran bölgesel yüksek sıcaklık ve basınca yol açar. Bu metod ilk olarak Qui

(2008) tarafından mikro boyutlu floresans yapı için geliştirilmiştir. Ardından Qui tarafından kullanılan metot diğer MOF çeşitleri için de geliştirilmiştir (Cai *et al.* 2015).

Mekanokimyasal sentez yöntemi, solvo/hidrotermal sentez yöntemine alternatif olarak geliştirilmiş ve solvo/hidrotermal yöntem bir bakıma modifiye edilmiştir. Bu amaçla bu yöntemde, aşırı çözücü kullanma ve yüksek sıcaklık gibi yan etkilerden kurtulurken, fazla ölçüde ve miktarda MOF sentezi mümkün olmuştur. Çözücü miktarı azaltıldığı için daha çevreci ve üretim miktarı arttığından daha yüksek verimli sentez elde edilmiştir. Bu yöntem ilk kez Fernandez Bertnan (2006) tarafından gümüş, çinko, kadmiyum ve civanın metal olarak seçildiği sentezlerde geliştirilmiştir (Cai *et al.* 2015).

Mikrodalga yöntemi diğer dört metodlarla karşılaştırıldığında, en etkin yöntemdir. Bu yöntem çok etkili çünkü hızlı kristallenme, faz seçiciliği, dar partikül boyut dağılımı ve morfoloji kontrol kolaylığı gibi avantajlara sahiptir. Ayrıca bu sentez yönteminin süresi daha kısadır. Sürenin etkisini izlemek amacıyla, Jhung (2007) bir dizi deneyler yürütmüş ve sonuçları hidrotermal yöntemle kıyaslamıştır. Bu yöntemle elde ettiği MOF'un kristal boyutu 40-90 nm ile 250-600 nm aralığında değişmiştir. Öte yandan sentezde kullanılan hidroflorik asit yerine sodyum hidroksit kullandığında 210°C'de 50 nm boyutunda %37 verimle partikül elde etmiştir (Bhattacharjee *et al.* 2014; Cai *et al.* 2015).

MOF'lar ilaç salınımı için kullanılmışlardır. Demir, krom temelli metal organik çerçeveler ile mezo gözenekli silika parçacıkların üstüne çözücü buharlaştırma yöntemiyle Stavudine, Progesterone ve Acetaminophen adlı üç etken maddenin yüklenmesi başarılmıştır. Krom bazlı MOF Progesterone için %20,3 yüklemeye sahipken, demir bazlı MOF Stavudine için %20'lik bir yüklenme oranına ulaşmıştır (Gordon *et al.* 2015).

Farklı MOF'lar üzerine çeşitli etken maddeler başarılı bir şekilde yüklenmiştir. MIL-53 ve MIL-101 üzerine İbuprofen yüklemeye çalışılmış ve süperkritik ortamda MIL-53'e %31,3 oranında yüklenme yapılırken MIL-101'e %41,3 oranında İbuprofen

yüklendiğini saptanmıştır (Matsuyama *et al.* 2014). Dolayısıyla aynı etken maddenin farklı MOF yapılarında yüklenme oranlarının oldukça fazla değişiklik gösterdiği bulunmuştur.

2.4. Silika ve Silikanın İlaç Salınımında Kullanımı

2.4.1. Silika nanopartiküller

Silika nanopartiküllerin ilk olarak keşfi 1960'larda Stöber tarafından yapılmıştır ve bu yöntem amonyak katalizli su ve alkol ortamında tetra etil orto silikatın (TEOS) önce hidrolizi ardından kondenzasyonuna dayanır. Ayrıca bu süspansiyon sisteminde elde edilen parçacık boyutunun 0,05µm ile 2 µm'dan daha az olduğu bulunmuştur (Stöber *et al.* 1968).

Stöber metoduyla üretilen partiküllerin por çapını, şeklini ve birbirlerine benzerliğini hassas bir şekilde kontrol etmek için karakterizasyon ve kinetikle alakalı birçok çalışma yapılmıştır. Bu duruma örnek olarak, Nowaza (2004), TEOS'un eklenme miktarıyla ilgili çalışma yapmıştır. Bu çalışmada, TEOS'un artan miktarı ile elde edilen parçacıkların boyutunun azaldığını bulmuş ve TEOS'un artış miktarının 0,005 ml/dk'dan 0,05 ml/dk'ya artırıldığında parçacık boyutunun %30 azaldığını gözlemlerken bu oran 0,5 ml/dk'ya ulaştığında ise parçacık boyutunun %60 oranında azaldığı gözlenmiştir (Liberman *et al.* 2014).

2.4.2. Mezogözenekli partiküller

Mezogözenekli partiküller misel oluşturan malzemelerden, polimerlerden, diğer katkılayıcıların veya sürfaktanların (örneğin CTAB) eklenip Stöber metodunun modifiye edilmesiyle elde edilebilirler. Bu kimyasalların yanında polimerler kullanılarak da silika tabanlı nanopartiküller elde etmek mümkündür. Por elde etmek için kullanılan kimyasalların değişkenliği ve konsantrasyonu değiştirilerek por çapı, por yapısı ve partikül kristalinitesi değiştirilebilir. Ayrıca literatürde belirtilen sonuçlara

göre silika nanopartiküllerin por çapı sentezde kullanılan kimyasala göre 1-30 nm aralığında değişebilir. Mezogözenekli silika büyümesinde Si-O-Si'nin artan kondenzasyonu varken aynı zamanda Si-OH miktarı azalmaktadır. Yüzeydeki Si-OH miktarı kalsinasyon işlemiyle azaltılabilir. Tüm bunların dışında sürfaktanı ve TEOS konsantrasyonunu iyice ayarlayarak düzgün yapılı mezogözenekli silika nanopartiküller sentezlenebilir (Slowing *et al.* 2008).

Jambhrunkar (2009) ilaçların silika nanopartiküllere adsorpsiyonu için, ideal por boyutlu silika nanopartikül eldesi için silika kaynağı olarak TEOS, tetra metil orto silan (TMOS) ve yöntem olarak vakum buhar depozisyonu yöntemiyle partiküller elde etmiş ve bu partiküllerin por boyutunun, TEOS kullanıldığında 0,29 nm ve TMOS kullanıldığında ise 0,54 nm'ye kadar azaltılabildiğini keşfetmiştir. Daha geniş por çaplı silika partiküllerin eldesi için, polietilen oksit ve poli propilen oksit üçlü blok polimer ve TEOS kullanılarak 4,6 nm-30 nm aralığında por boyutuna sahip partiküller elde edilebilir. Mezogözenekli nanopartiküllerin bu denli yaygın olarak kullanılmasının bazı nedenleri aşağıdaki gibi sıralanabilir (Slowing *et al.* 2008; Liberman *et al.* 2014).

1-Mezogözenekli nanopartiküllerin boyutu 50 nm ile 300 nm aralığında ayarlanabilir ve bu boyutta canlı hücrelerde önemli bir toksisiteye neden olmazlar.

2-Mezogözenekli nanopartiküller polimer bazlı ilaç taşıyıcı sistemlere göre pH, ısı, bozulmaya neden olan hidrolizlere ve mekanik etkilere karşı daha büyük dayanıma sahiptir.

3- Mezogözenekli nanopartiküller genelde ilaç yükleme için yüksek yüzey alanı ($> 900 \text{ m}^2/\text{g}$), dar por boyutu (2-10 nm) ve yüksek por hacmi ($> 0,9 \text{ cm}^3/\text{g}$) gibi bazı fiziksel özelliklere sahiptirler.

4- Düzenli ve dar boyutlu por boyutuna (2-10 nm) sahip olduklarından dolayı değişik ilaç moleküllerinin yüklemesi ve yüksek hassasiyetle ilaç salınımının kinetiğini çalışmaya elverişlidirler.

5-Mezogözenekli nanopartiküller iç ve dış yüzeye sahiptir ve bu özellik onlara değişik yüzeylerdeki kısımlarının fonksiyonlaştırılmasına izin verir.

2.4.3. Oyuk veya kabuk çekirdek partiküller

Literatürde oyuk silika nanopartikül veya kalıp oluşturmak için polimer bazlı kalıpları oluşturmak için trialkoksisilanların kondenzasyonu, metal organik yapıları ve hatta şablonda büyümüş ada tipinde küçük nanopartikül sistemleri vardır. Bu teknik ile çok fazla miktarda taşıma kapasitesine sahip partiküller veya altın, gümüş, çeşitli polimerleri içeren dayanıklı çekirdekler içeren yapılar sentezlenebilir (Liberman *et al.* 2014).

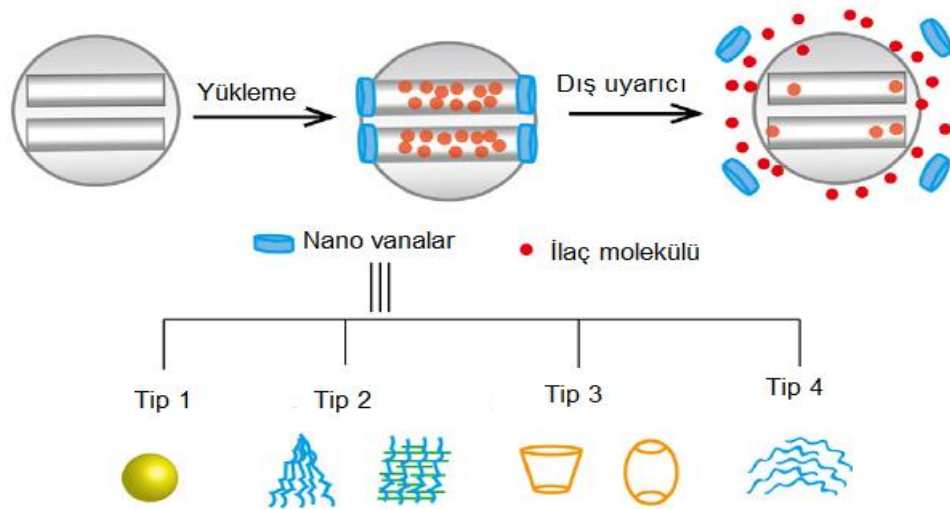
Caruso (2001), kabuk oluşturmak için 25 nm boyutundaki kolloidal silika ile polimer şablon kullanarak tabaka tabaka kendiliğinden oluşan oyuk silika nanopartikül elde etmeyi başarmıştır. İki veya daha fazla sıralı silika tabakaları kalsinasyon öncesi polistiren şablonlarla kaplanmış polielektrokite biriktirildiğinde, eşit bir şekilde var olan partiküller meydana gelmiştir. Tekrarlanan kabuk yapılarının boyutunun 25 nm'den 210 nm'ye kadar sentezlenebildiği görülmüştür (Liberman *et al.* 2014).

Yang (2008) çabucak oyuk silika küreleri sentezlemeyi başaran bir yöntem geliştirmiştir. Bu yöntemde öncelikle ticari polistiren ile poli-L-lisin çözölmüş ve hidroliz edilmiş TMOS ile polikondenzasyon reaksiyonu meydana gelmiştir. Kalsinasyon sonrası, elde edilen oyuk nanokabukların kalınlığı 6-10 nm aralığında iken kalsinasyon sonrası, partikül çapı eş yönlü olarak %10 ile %20 aralığında azalmıştır (Liberman *et al.* 2014).

Yapılan bazı değişikliklerle birlikte bu yöntem çekirdek-kabuk yapıların sentezinde kullanılan yaygın yöntemlerdendir. Bu yöntemde, kabuk kalsinasyon esnasında oyuk nanopartikül oluşturan polistiren lateksin buharlaştırılmasından oluşturulur. Öte yandan, geniş kullanım alanı olan çekirdek-kabuk yapılarıyla sonuçlanacak metallerin de şablon olarak kullanımı mevcuttur (Liberman *et al.* 2014).

Tüm bu özelliklerin haricinde kontrollü veya bölgesel salınım için silika nanopartiküllere 'nanovanalar' olarak kullanılan bazı maddeler eklenebilir. Bu vanalar ortamda sıcaklık, pH ve ışık gibi uyarılarla etkileşip istenen bölgede ilaç salınımını

gerçekleştirmektedirler (Slowing *et al.* 2008). Nanovanalar dört çeşit olarak sınıflandırılabilir (Şekil 2.8) (Wang *et al.* 2015). Bunlar tip 1, tip 2, tip 3 ve tip 4'tür. Tip 1 genel katı nanoparçacıkları kapsar ve bunlara örnek olarak CdS, Fe₃O₄ ve ZnO gibi nanopartiküller verilebilir ve parçacık porlarını kovalent bağlanma ile kapatırlar. Bir uyarıcı tarafından bu nanovanalar uzaklaştırıldığında salınım gerçekleşebilir. Tip 2 nanovanalar lineer moleküllerdir ve Tip 4 ise çoklu tabakalardan meydana gelir. Bu iki tip de kovalent bağlanabilir ya da mezogözenekli silika parçacığının yüzeyine de adsorbe olabilirler. Tip 3 ise makrosiklik yapılardan oluşur ve bunlar genelde siklo dekstran, taç eter ve kurkubit uril gibi yapılardır. Bu yapılar genelde por çıkışlarına ya kovalent şekilde ya da kovalent olmayan şekilde bağlanırlar (Wang *et al.* 2015).



Şekil 2.8. Nanovanaların çeşidi ve bu sistemden temsili ilaç salınımı

Yukarıda sentezlerinin nasıl yapıldığı verilen silika nanopartiküller, ilk sentezlerinin var oluşundan bugüne kadar birçok çalışmada ilaç taşınım ve salınım olayları için sahip oldukları eşsiz fizikokimyasal özelliklerinden dolayı en çok kullanılan nanopartiküllerden biri olmuştur. Biyoyumlu bir malzeme olduğundan dolayı farklı şekil, yapı ve özelliklerdeki silika malzemelerine farklı ilaçların taşınımı ve salınımı üzerine oldukça fazla çalışma yapılmıştır ve çalışmalar halen devam etmektedir.

SBA-15 adlı mezogözenekli silika nanopartikülü de ilaç taşınımı ve salınımı çalışmalarında kullanılmaktadır. SBA-15'e scCO₂ ortamında 13,79 MPa'dan 41,37 MPa basınç aralığında ve 4 saatten 24 saate kadar adsorpsiyon süresinde Fenofibrate adlı ilaç etken maddesinin adsorpsiyonu çalışılmıştır. Yapılan çalışmaların sonucunda 27,58 MPa basınç ve 12 saatte SBA-15'e %25,94 oranında Fenofibrate adlı ilaç etken maddesinin yüklenmesi başarılmıştır (Aher *et al.* 2012).

İlaç taşınımı ve salınımı için kullanılan bir diğer silika yapısı oldukça yüksek yüzey alanına sahip MCM-41 yapısıdır. Ticari olarak satın aldıkları MCM-41 üzerine 40°C sıcaklık ve 20, 25, 30 MPa basınç altında İbuprofen adlı ilaç etken maddesinin scCO₂ ortamında yüklenmesi ile sırasıyla %31,4, %34,2 ve %38,6 oranında adsorpsiyon gerçekleştirilmiştir (Li-Hong *et al.* 2013).

Bir diğer çalışmada SBA-15 ve MCM-41 silika yapılarının sentezi yapılmış ve sonra bu partiküllere solvent uçurma yöntemiyle Carvedilol adlı etken maddenin %25 oranında yüklemesi yapılmıştır (Hu *et al.* 2012).

Silika yapıları ilaç salınımında fonksiyonlandırılarak da kullanılabilir. Küresel silika nanopartikülleri bir dizi işlem sonucu kitosan ile fonksiyonlandırılıp ardından solvent uçurma yöntemiyle Carvedilol etken maddesi yüklendiğinde yüklenme oranının %32,49'a ulaştığı gözlenmiştir (Sun *et al.* 2013)

Sentezlenen üç boyutlu kübik yüzey merkezli dört farklı silika nanopartiküle Celecoxib adlı etken madde adsorplanıp salınım kinetiği incelenmiştir (Zhu *et al.* 2014).

Mezogözenekli oyuk silika partikül elde edip ardından da bu partiküle poli etilen glikol ve ultrasonikasyon vasıtasıyla Carbamazepine yüklenmiş ve ardından partikülden salınımı incelenmiştir. Ayrıca mezogözenekli oyuk silika partiküller, mikro silika ile karşılaştırıldığında, yüksek adsorpsiyon kapasitesine sahip olduğunu keşfetmişlerdir (Chen *et al.* 2013).

Eudragit yardımıyla sentezlenen oyuk mezogözenekli silika yapıları da ilaç salınımı çalışmalarında kullanılmıştır. Elde edilen bu yapılara 5-Fluorouracil adlı anti kanser maddesi yüklenme oranı maksimum 184 mg etken madde/1 g silika olarak yüklenmiştir. Salınan ilacın kinetik çalışmalarından, salınım sabiti olarak pH 5,5’de 0,34 ve pH 8’de ise 0,36 olarak elde edilmiş ve ilacın salınım esnasında herhangi bir deformasyona ve strese maruz kalmadığını gözlemlemişlerdir (She *et al.* 2015).

Silika aerogeller de yüksek yüzey alanlarından dolayı ilaç salınımında kullanım yeri bulmuşlardır. Elde edilen hibrid aerogellere süperkritik koşullarda Trifusol 12 MPa, İbuprofen ve Ketoprofen 20 MPa basınç ve her üç etken madde için sıcaklık 45°C de tutularak adsorpsiyon gerçekleştirilmiştir. Sonuçta Trifusol için %25-29 arasında, İbuprofen için %19-24 ve Ketoprofen için ise %11-15 arasında yüklemenin yapıldığı tespit edilmiştir (Veres *et al.* 2015).

2.5. Kalp Rahatsızlıkları İçin Kullanılan İlaçlar

Kalp rahatsızlıkları ölümcül olduklarından dolayı günümüzde en önemli hastalıklardan sayılmaktadır. Çağımızın vebası kanserden bile daha ölümcül olan kalp hastalıkları şuan yaklaşık olarak yıllık 22 milyon insanın ölümüne sebep olmaktadır. Hatta gerekli önlemler alınmazsa, kalp hastalıklarından ölüm sayısının 30 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bundan dolayı ilaç sektöründe araştırma ve ilaç geliştirmenin en çok olduğu alandan birisi kalp hastalıklarına yöneliktir. Kalp rahatsızlıkları için birçok ilaç bulunmakta olup bunlardan bir kısmı aşağıda irdelenecektir (Anonim 2011).

Konjestif kalp yetmezliğinde çeşitli grupta ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaç sınıfları kalp glikozitleri, Amrinon, diüretikler, adrenerjik reseptör blokörleri, Anjiyotensin çevirici enzim (ACE) inhibitörleri ve Vazodilatör’dür. Kalp glikozitleri kalbin kasılma gücünü artıran grupta yer alan sınıfı oluşturur. Kalp glikozitleri için bu ismin haricinde diğer isimler de kullanılır. Örneğin, kardiyotonik glikozitler, kardiyotaktif heterozidler veya dijitaler olarak da isimlendirilirler. Kalp glikozitleri ayrıca bitkisel temelli ilaç sınıfında yer alırlar. Bu sınıfın en önemli ilaçları ise Digitoksin, Digoksin ve bitkisel temelli ilaç

olan Uvabain'dir (Anonim 2011). Digoksin, Digitalis Lanata bitkisinin yapraklarından üretilirler. Piyasada 0,5 mg, 0,25 mg ve 0,125 mg tabletler halinde bulunmayıp aynı zamanda 2 ml'lik 0,5 mg'lık tüpler halinde de satılmaktadır. Hastaya bağlı olarak ilaç emilimi de farklılık göstermektedir. Digoksinin böbreklerden bozunmaya uğramadan atılımı gerçekleştirilir. Karaciğer hastalarına verilebilir fakat böbrek hastasına verilmesinde toksit özellik gösterebilir. Oral yolla alınırsa 30-120 dk arasında etki göstermeye başlar ve etkisi günler boyunca sürmektedir (Anonim 2011).

Digitoksin, yapısal bakımdan Digoksinle örtüşür ve alım yolu ya oraldır ya da intravenözdür. Etki başlangıcı diğer dijital ilaçlarla kıyaslandığında, geç başlayıp uzun etki mekanizmasına sahiptir. Emilimi sindirim vasıtasıyla iyi olup, böbrek hastalarında kullanılmaktadır. Uvabain, bitkisel temelli ilaç olup etkisi çabuk başlayıp çabuk biten bir türdür. Hasta durumu acilse, intravenöz yolla tatbiki de mevcuttur. Kalp glikozitleri yukarıda verilen isimlerin haricinde piyasada Digimerk, Natigoxine ve Digoksin isimleri ile de bulunmaktadır. Amrinon ise, bu grupta yer alan bir ilaçtır. Etki bakımından kalbin kasılma gücünü artırarak damar genişletici olarak rol oynar. Damar düz kasının kasılmasıyla kan basıncının düşmesine yol açar. Mideden alınması halinde bir problem oluştursa, intravenöz yolla alımı da mevcuttur (Anonim 2011).

ACE inhibitörleri, güçlü damar büzücü olan anjiyotensin enziminin oluşumuna engel olur ve sirküle olan anjiyotensin miktarını azaltma yönünde görev alır. Bu grup ise Kaptopril, Enalapril, Benzeprilat ve Fosfoprilat gibi ilaçlardan meydana gelir (Anonim 2011).

Damar genişletici ya da vazodilatörler kalbin yükünü azaltmaya yarayan ilaç grubunu oluşturur. Bu grup Hidralazin, Dopamin ve Nipedefin gibi ilaçlardan oluşur (Anonim 2011).

Kalp, kalp atımları belli bir ritim içerisinde fonksiyonunu devam ettirmektedir. Bu ritmin normal olmayan şekilde fonksiyonuna devam etmesine aritmi ve bu hastalık tedavisinde kullanılan ilaçlara ise antiaritmik ilaçlar denir. Bu hastalık tedavisinde kullanılan ilaçlar ikiye ayrılırlar. Taşıaritmik, bir kişinin kalp atım sayısı yüzün üstünde

olması halinde görülen hastalığa verilen isimdir. Kinidin taşiaritmi tedavisinde kullanılan ilaçlardan biridir ve bitkisel kaynaklı ilaçlar grubunda yer alır. Fazla miktarda alınırsa, kalbe direkt etki gösterir buna karşın düşük miktarda alınması halinde antikolinerjik etki gösterirler (Anonim 2011).

Prokainamid ise prokaine ailesine ait grupta yer alır ve kindininle örtüşen özellikleri mevcuttur. Prokainamid böbrekler tarafından uzaklaştırıldığından, böbrek hastalarının alması halinde toksik özellik gösterirler. Bu ilacın intravenöz, intramüsküler ve oral yolla alımı mümkündür. Bu grubun tedavisinde yer alan diğer ilaçlar ise Dizopramidi, Lidokain, Tokainid, Propranolol, Verafamil ve Diltiazem gibi ilaçlardır. Bradikardi, kişinin kalp atım sayısının düşük olması halinde meydana gelen hastalığa verilen addır. Bradikardi tedavisinde ise Atropin kullanılır. Atropin kalp atım sayısı artırıcı özellik gösterir. Subkutan veya intravenöz yolla hastaya tatbiki mevcuttur (Anonim 2011).

Anjina pectoris ise kalbin damarlarının tıkanması sonucu yeterince oksijen alamaması durumunda göğüs kısmında meydana gelen ağrıya verilen addır. Hastalığın oluşumunda sol kolda ağrı hissedilir. Bu hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar antianjinal olarak adlandırılırlar. Anjina pectoris grubu ilaçlar üç sınıfta toplanırlar. Bunlar nitrit ve nitratlar, Beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri olarak gruplandırılır (Anonim 2011).

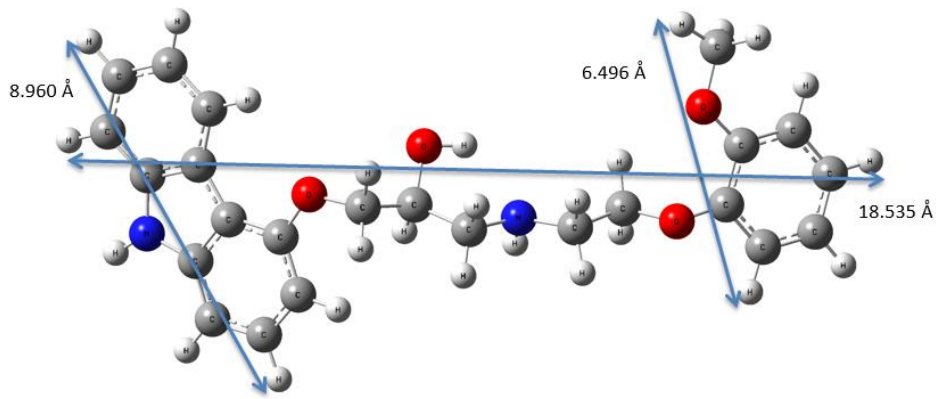
Nitritler miyokardın oksijen ihtiyacını azaltmada görev alırlar. Nitrit grubu da kendi içerisinde kısa etkili nitrit ve uzun etkili nitrit olmak üzere ikiye ayrılır. Kısa etkili nitrit olarak Nitrogliserin, İzosorbit dinitrat ve amilnitrit ilaçları kullanılır. Uzun etkili nitrit olarak Pentaeritrol ve Cardilate örnek verilebilir. Pentaeritrol'un etki süresi Cardilate'ye nazaran kısadır (Anonim 2011).

Beta blokerler ise bu hastalığın tedavisinde kullanılan bir ilaç grubudur. Beta reseptörlerini inaktif yaparak kalbin sempatik yolla uyarılmasını engellerler. Dideral, İnderal ve Proderal ise bu grupta tedavide kullanılan ilaçlardır. Son olarak ise kalsiyum kanal blokerleri yer almaktadır. Bu gruptaki ilaçlar kalsiyum kanallarını bloke ederek,

kalsiyumun içeriye girişı engellenir. Böylelikle vasküler direncin düşüşüne yol açarlar. Bu gruptaki ilaçlar, Verapamil, Nifedipin, Diltiazem ve Nidrendipin'den meydana gelmektedir (Anonim 2011).

2.6. Carvedilol

Carvedilol, şiddetli konjestif kalp yetmezliği ve yüksek tansiyon tedavisinde kullanılan seçici olmayan beta bloker/alfa-1 bloker ilaçtır. Bu ilacın alınından sonra görülebilecek yan etkiler ishal, yavaş kalp atım hızı, halsizlik, yorgunluk, kilo verme gibi etkilere sahiptir. Carvedilol'un molekül formülü $C_{24}H_{26}N_2O_4$ (Şekil 2.9) olup molekül ağırlığı 406,474 gr.mol⁻¹. %25-35 arasında biyoyararlanıma sahip olan ilacın, yarılanma ömrü 7-10 saat aralığındadır. İlacın bir diğer özelliği sudaki çözünürlüğünün az olmasıdır. İlacın sudaki çözünürlüğü 0,583 mg.L⁻¹ (Anonim 2016).



Şekil 2.9. Carvedilol'un üç boyutlu yapısı

Carvedilol'un düşük çözünürlüğe sahip olmasından dolayı çözücü buharlaştırma yöntemiyle nanopartiküllere yüklenmesi ile ilgili yapılmış birçok araştırma vardır. Bu yöntemde ilk olarak Carvedilol'u iyi bir şekilde çözen çözücüde ilaç iyice çözülmüştür. Ardından çözelti ortamına istenen oranda nanopartikül eklenmiştir. Daha sonra hazırlanan bu çözelti ortalama olarak 12 saat yavaş bir şekilde karıştırılmıştır. Karıştırma işlemi bittikten sonra, elde edilen karışım 24 saat boyunca ortalama bir

sıcaklıkta vakum altında çözücünün buharlaştırılması sağlanmıştır. Bu yöntemle literatürde yapılmış farklı nanopartiküllerle ilgili çalışmalar mevcuttur (Jiang *et al.* 2012; Sun *et al.* 2013).

Bu çalışmalardan birinde SBA-16 ve MCM-41 gibi silika türevi olan nanopartiküllere Carvedilol ilacının yüklemesi çalışmalarında 2-3 μm boyutunda olan SBA-16'ya %25 oranında adsorpsiyon sağlanmıştır. Yine aynı çalışmada 1 μm boyutundaki MCM-41'e de %25 oranında Carvedilol adsorpsiyonu sağlanmıştır (Hu *et al.* 2012).

Bir diğer çalışmada ise 0,15-0,30 μm boyutundaki titanyum dioksit Carvedilol adsorplanmaya çalışılmış ve %22,8-23,9 oranında adsorpsiyon başarılmıştır (Jiang *et al.* 2012).

Yine yapılan bir çalışmada 0,20-0,30 μm boyutuna sahip hidroksikarbonat apatite Carvedilol ilacı %22,5-48,7 oranında adsorplanmıştır (Zhao *et al.* 2012).

2.7. Süperkritik karbondioksit

Bütün saf maddeler katı, sıvı ve gaz halinde bulunabilirler. Sıcaklık ve basınca göre her bir maddenin kendine özgü faz değişimlerini gösteren faz diyagramları mevcuttur. Faz diyagramında hal değişimlerini görebiliriz. Faz diyagramında katı, sıvı ve gaz hallerinin dengede olduğu nokta “üçlü nokta” iken, sıvı ve gazın dengede olduğu son nokta ise “kritik nokta” dır. Bir akışkanın sıcaklık ve basınç değeri kritik noktaya ulaştığında veya bu noktayı aştığında süperkritik hale gelmektedir. Kritik nokta, sıcaklık-basınç diyagramında buharlaşma eğrisinin sonudur (Kıran and Brennecke 1991).

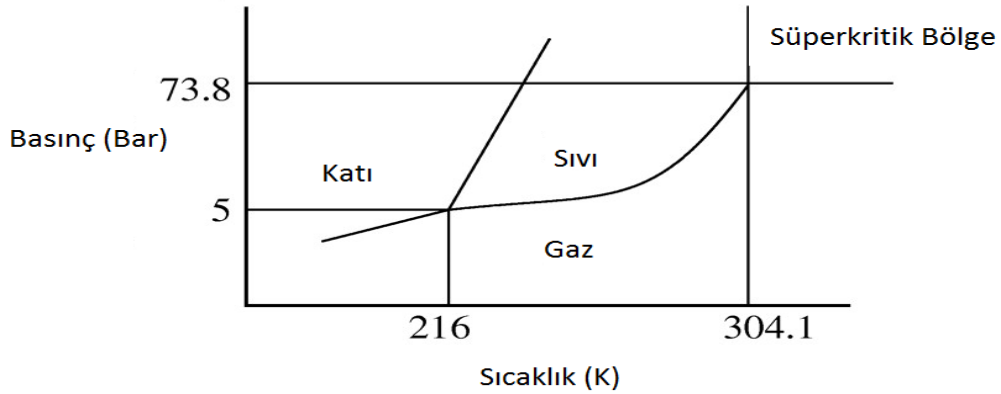
Kritik sıcaklığın üzerine çıkıldığında, tek bir faz oluşur ve sıcaklığın artışıyla gaz sıvılaştırılmaz fakat sürekli artan basınç maddenin yoğunluğunu artırır (Şkerget *et al.* 2011).

Süperkritik akışkanlar sıvı ve gazların arasında özelliklere sahiptirler. Bu durumu özetleyen ve sıvı, gaz ve süperkritik akışkana ait viskozite, yoğunluk ve difüzyon katsayılarıyla ilgili bilgiler Çizelge 2.1’de verilmiştir (Weibel and Ober 2003). Süperkritik bölgedeki akışkan katı içinde gaz gibi difüze olabiliyorken sıvı gibi de çeşitli malzemeleri çözebilir. Yani bir başka deyişle sıvılar kadar yoğun ve gazlar kadar hareketli (düşük viskoziteli), sıvılardan daha fazla difüzyona ve sıfıra yakın yüzey gerilimine sahip olduklarından dolayı kütle transferi diğer sıvı çözücülere ve suya göre daha hızlıdır. Süperkritik akışkanların, sıcaklık ve basınçlarında meydana gelen küçük değişiklikler ile yoğunluklarında büyük değişimler gözlemlenebilir (Weibel and Ober 2003).

Çizelge 2.1. Sıvı, gaz ve süperkritik akışkanların fiziksel özellikleri

Faz	Yoğunluk (g/ml)	Difüzivite (cm²/s)	Dinamik viskozite (g/cm.s)
Gaz	$1. 10^{-3}$	$1. 10^{-1}$	$1. 10^{-4}$
Sıvı	1,0	$5. 10^{-6}$	$1. 10^{-2}$
Süperkritik akışkan	$3. 10^{-1}$	$1. 10^{-3}$	$1. 10^{-4}$

Tüm gazlar kritik noktanın üzerinde süperkritik faza geçer fakat bu bazen yüksek sıcaklık ve basınç gerektirebilir. Bunun için yaygın olarak kullanılan süperkritik akışkanlar metan, dietil eter, kükürt hekzaflorür, karbondioksit ve su gibi çeşitli kimyasallardır. Diğerleri ile kıyaslandığında karbondioksit inert olması, yanıcı olmaması, zehirli olmaması, ucuz olması ve düşük kritik sıcaklık ve basınca sahip olması gibi sebeplerden dolayı oldukça fazla tercih edilmektedir (Nalawade *et al.* 2006). Karbondioksit standart koşullarda gazdır. Süperkritik karbondioksit elde etmek için karbondioksit gazının kritik basıncı olan 73,8 bar ve kritik sıcaklığı olan 304,1 K’de veya bu değerlerden daha yüksek sıcaklık ve basınç değerlerinde olması gerekmektedir. Bu durum süperkritik karbondioksitin faz diyagramı incelendiğinde de görülecektir (Şekil 2.10) (Škerget *et al.* 2011).



Şekil 2.10. Karbondioksitin faz diyagramı

Ayrıca süperkritik karbondioksit diğer akışkanlara göre bazı avantajlara sahiptir. Süperkritik karbondioksit oksidasyona neden olmaz, toksik değildir ve çevresel olarak kabul edilir. Amerikan gıda ve ilaç yönetimi tarafından güvenli olarak adlandırılır ve ucuz maliyete sahiptir (Sun 2014). Süperkritik karbondioksitin yoğunluğu sıcaklık ve basıncın bir fonksiyonu olarak değiştirilebilir. Kritik basınçta, sıkıştırılabilirliği maksimumdur ve termal parametrelerinde meydana gelen küçük değişiklikler lokal yoğunluğunda büyük değişimlere sebep olabilir. Karbondioksit, karbonun maksimum oksidasyon sayısında (+IV, kimyasal olarak tamamen oksitlenmiş durum) bulunduğundan oksidasyona karşı inerttir yani yanıcı değildir.

Çözücüler “polar” veya “polar olmayan” molekülleri çözme yeteneklerine göre sınıflandırılabilirler. Su bilinen en polar çözücülerdendir ve çoğu maddeyi çözme gücüne sahiptir. Çoğu süperkritik akışkan polar olmayan çözücü gibi davranır ve çözme güçleri özellikle yağlara ve hidrokarbonlardır. Karbondioksit her zaman polar olmayan çözücü gibi davranır ve seçici olarak bitkisel yağlar, hidrokarbonlar gibi suda çözünürlüğü az olan maddeleri çözebilir (Kemmere and Meyer 2005).

Süperkritik akışkanların en önemli özelliklerinden biri sıcaklık ve basınçta meydana gelen küçük değişiklikler sonucunda çözme güçlerinin ayarlanabilmesidir. Literatürde çoğu sistem için faz diyagramlarının mevcut olmasına rağmen bazı sistemler için ölçümler kolay olmamaktadır. Nispeten daha düşük çözünürlüğe sahip daha basit

sistemler için aşağıda verildiği gibi deneysel sonuçları oldukça iyi güvenilirlikte hesaplayan çözünmeyi akışkanın spesifik yoğunluğuna bağlayan ampirik bir korelasyon Chrastil tarafından önerilmiştir (Chrastil 1982).

$$C = \rho^k \cdot \exp \left[\frac{a}{T} + b \right] \quad (2.1)$$

Bu denklemde, C: çözünen konsantrasyonunu, a, b ve k ampirik sabitleri göstermektedir. Denklemden de görülebileceği gibi sabit sıcaklıkta çözünürlük artan yoğunluk (veya basınç) ile artmaktadır, sabit basınçta ise çözünürlük artan sıcaklık ile artmakta veya azalmaktadır (Chrastil, 1982).

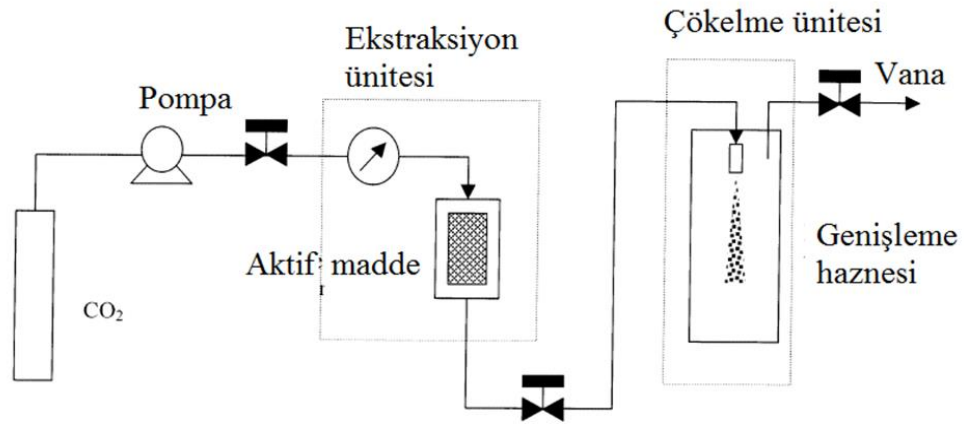
Süperkritik akışkanlar ile ince ve tek dağılımlı özelliğe sahip tozların elde edilmesi için süperkritik çözeltilerin hızla genişlemesi (RESS), süperkritik anti solvent (SAS) ve gazla doymuş çözeltilerden veya süspansiyonlardan gelen parçacıklar (PGSS) yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlere ait detaylar aşağıda verilmiştir.

2.7.1. Süperkritik çözeltilerin hızla genişlemesi (RESS)

Bu metodun temel fikri 135 yıl önce Hannay ve Hogart tarafından belirtilmiştir. Buna göre katı ani bir şekilde azalan basınç altında çökertilir ve bu kristal olup gaz içinde katı olarak veya cam üzerinde çığ halinde çökertilebilir. Ayrıca 1981 yılında Krukoniş bu yöntemle, küçültülmesi zor olan organik maddelerin boyut dağılımı ve büyüklüğünün uygun hale getirilebileceğini söylemiştir (Perrut and Hung, 2001, Adschiri *et al.* 2008). RESS yöntemi (Şekil 2.11) (Perrut and Hung, 2001) öncelikle substratla doyurulmuş süperkritik akışkanla başlar. Daha sonra bu akışkan sistemi basıncı alınmış ve aynı zamanda ısıtılmış bir nozülde, aşırı şekilde küçük parçacıklar, fiberler veya filmler şeklinde substratların aniden çekirdekleşmeyi oluşturması için karşıt yüzeyde gaz halinde toplanmasıyla meydana gelir (Perrut and Hung, 2001, Adschiri *et al.* 2008).

Bu olay aşağıdaki basamaklardan sırasıyla meydana gelir (Perrut and Hung, 2001).

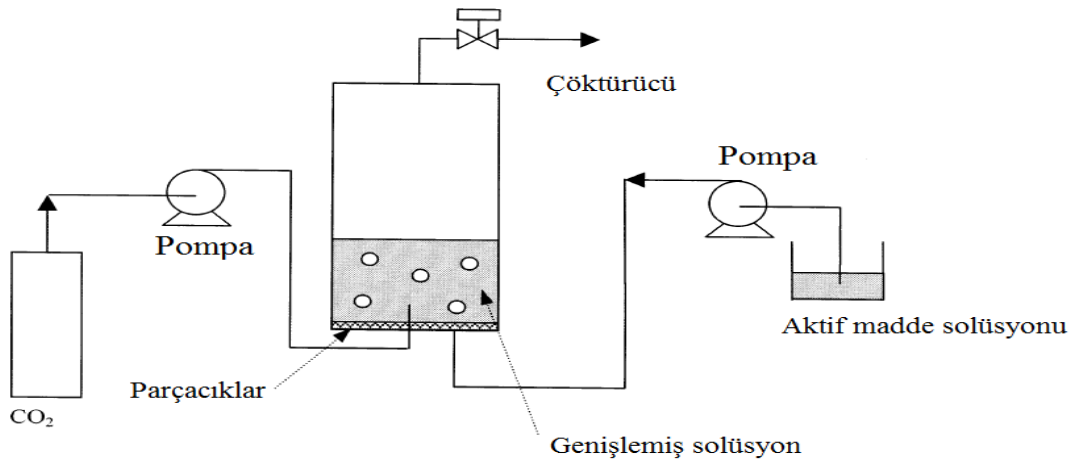
- 1- Karbondioksit istenen basınçta pompalanır ve ekstraksiyon sistemine ısı değiştirici ile ön ısıtma işlemi yapılır.
- 2- Süperkritik akışkan daha sonra aynı otoklavda veya seri şeklinde dizilmiş otoklav sisteminde karıştırılmış bir veya birden fazla substrat ekstraksiyon ünitesi boyunca süzülür.
- 3- Çökelme ünitesinde, süperkritik çözelti nozül boyunca genişletilir fakat burada nozülün tıkanmasını önlemek için tekrar ısıtma işlemi gerekir.
- 4- Daha iyi bir karışım elde etmek için hazneye gönderilir. Tutma süresinin ardından, genişletilmiş çözelti çöktürülmüş parçacıkları yıkamak ve temizlemek için izobarik koşullarda akıtılır (Perrut and Hung 2001).



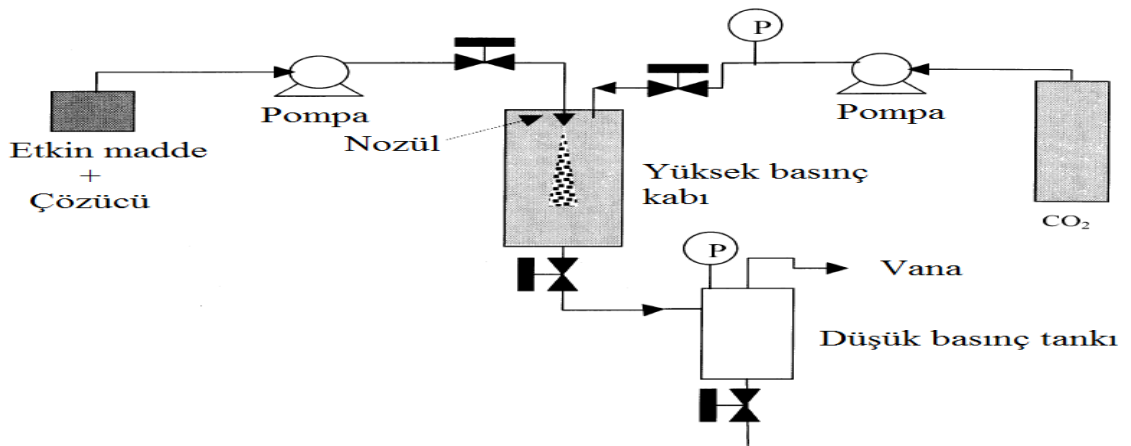
Şekil 2.11. Süperkritik çözeltilerin hızla genişlemesinin (RESS) meydana geldiği sistem

İkinci yöntem gaz anti solvent (GAS) veya süperkritik anti solventtir (SAS) ve bu yöntemler basınçlandırılmış karbondioksit içine ince damlacıklar olarak çözeltinin atomizasyon nozülü ile spreyleneceğini içerir (Şekil 2.12) (Perrut and Hung, 2011). Süperkritik akışkan, bir yüksek basınç pompası ile yüksek basınçlı kabın üstünden pompalanır. Sistem istenen sıcaklık ve basınçta geldiğinde, etkin madde çözeltisi, bir nozül aracılığıyla yüksek basınç kabına aktarılır. Nozülde küçük sıvı damlacıkları üretmek için, sıvı solüsyon kabı çalışma basıncından daha yüksek bir basınçta (yaklaşık

20 bar) pompalanır. Sıvı karışımı (süperkritik akışkan ve çözücü) kaptan çıkar ve gaz-sıvı ayrımını sağlayan, bir basınç düşürme tankına aktarılır. Parçacıkların yeterli miktarı toplandıktan sonra, sıvı çözeltinin pompalanması durdurulur ve parçacıklarından çözücü kalıntılarını uzaklaştırmak için saf süperkritik akışkan kabın içinden akmaya devam eder. Bu sprej işlemi aerosol solvent ekstraksiyon sistemi (ASES) (Şekil 2.13) (Perrut and Hung, 2011) işlemi olarak isimlendirilmiştir (Perrut and Hung, 2001, Adschiri *et al.* 2008).



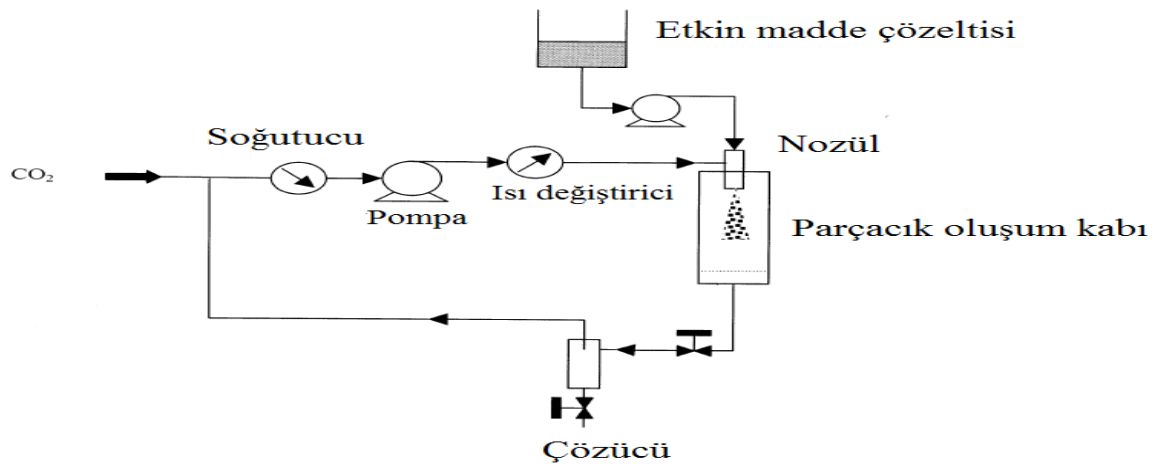
Şekil 2.12. GAS ve SAS prosesinin şeması



Şekil 2.13. ASES sistem şeması

Üçüncü yöntem ise, süperkritik akışkanlar ile çözelti gelişmiş dağılımı olarak bilinen SEDS yöntemidir (Şekil 2.14) (Perrut and Hung 2011) ve Bradford Üniversitesi

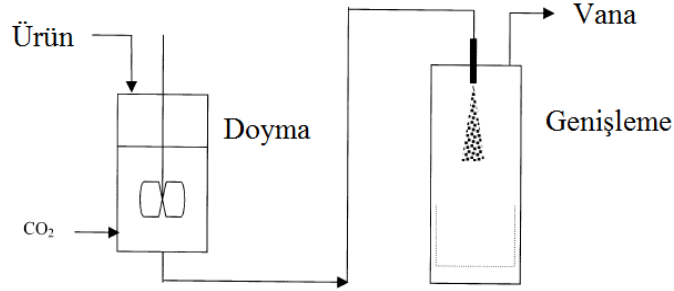
tarafından, artan transfer oranları için süperkritik akışkan ve çözeltinin yoğun karıştırma ile daha küçük damlacık elde edilmesi için geliştirilmiştir (Perrut and Hung, 2001). Aslında süperkritik akışkan hem kimyasal özellikleri hem de mekanik etki ile “sprey geliştirici” olarak kullanılır. İki koaksiyal kanallı bir nozülle, sıcaklık ve basıncın kontrol altında tutulduğu parçacık oluşum kabına etkin madde çözeltisi ve süperkritik akışkan gönderilir. Süperkritik akışkanın yüksek hızı, çok küçük damlacıklar halinde çözeltide çökmesini sağlar (Perrut and Hung, 2001, Adschiri *et al.* 2008).



Şekil 2.14. SEDS sistem şeması

2.7.2 Gazla doymuş çözeltilerden veya süspansiyonlardan gelen parçacıklar (PGSS)

1979 yılında Best tarafından gazla doyurulmuş çözeltilerden veya süspansiyonlardan gelen parçacıklar (PGSS) sistemi (Şekil 2.15) (Perrut and Hung, 2011), karotenleri süperkritik gazlar kullanarak çok ince bir şekilde elde etmiştir. Çözelti daha sonra matris içinde, aktif çökeltme ile sonuçlanan basınç azalmasından önce kolloidal matris içinde dağıtılmıştır. Ayrıca karoten karışımı, süperkritik gaz ve hava sürükleyici daha fazla genişlemiş gaz doygun çözeltisini oluşturmuştur (Adschiri *et al.* 2008, Perrut and Hung, 2001).



Şekil 2.15. PGSS sistem şeması

2.8. Süperkritik karbondioksitin ilaç salınımında kullanımı

Mezogözenekli silika, karbon aorojeller, polimerik nanoparçacıklar ve metal organik çerçeveler gibi destek malzemelerinin üstüne süperkritik karbondioksit depozisyon yöntemi ile ilaç salınımında kullanılacak olan bazı etken maddelerin uygun sıcaklık ve basınç değerlerinde adsorplanması başarılmıştır (Bouledjoudja *et al.* 2016). Süperkritik karbondioksit ortamında bazı polimerik parçacıklara yüklenen etken madde, adsorplanma yüzdesi ve kullanılan adsorpsiyon koşullarının bazıları aşağıda Çizelge 2.2’de özetlenmiştir (Champeau *et al.* 2015). Çizelgeden de görülebileceği gibi ilaç yüklemesinin yapıldığı partikül ve etken madde değiştirildiğinde ve süperkritik akışkan sıcaklık ve basıncı değiştirildiğinde ilaç yükleme miktarları oldukça geniş bir aralıkta değişmiştir.

Çizelge 2.2. Polimer üzerine süperkritik koşullarda ilaç adsorplanması

Partikül Adı	Etken Madde	Sıcaklık (°C)	Basınç (Bar)	İlaç Yükleme (%)
Kitosan	Timol	30-40	100-200	0,6-2,5
Kitosan	Kuarsetin	30-40	100-200	0,01-2,6
PLLA	Aspirin	40	80-100	26-29
PLLA	Tranilast	80-120	220	0,27-0,9
PLGA	5-Florourasil	40	180	5,8-9,1
PLGA	Ketoprofen	25-55	65-300	9-57
PU	Progestron	45	152	8
PU	Hidroksikumarin	40	150	0,3
PVP	İbuprofen	40	100	30

Polimerik parçacıklar haricinde metal-organik sistemlere, silika parçacık ve türevlerine de çeşitli oranlarda etken madde adsorplanması gerçekleştirilmiştir ve bu parçacıklardan silika tabanlı parçacıklar başta biyouyumlu özelliği olmak üzere yüksek yüzey alanı ve gözenek çapı gibi özelliklerinden dolayı oldukça fazla kullanılmıştır. Dolayısıyla silika yapılara ilaç sektöründe aranan bir özellik olan kalıntı bırakmayan özelliğinden dolayı süperkritik koşullarda ilaç etken maddesi yüklemesinin yapılması oldukça önemlidir.

Süperkritik karbondioksit ortamında 40°C’de ve 2550 psi basınçta Fenofibrate ilaç etken maddesinin ticari silika üzerine %25 oranında adsorplanması başarılmış ve aynı zamanda elde edilen yapıların kinetiği Higuchi, Korsmeyer–Peppas ve Hixson–Crowell denklemlerine uygulanmıştır. Sonuç olarak elde edilen yapılardan ilaç salınımının Fickian’a uymayan bir kütle transferi ile ortama salındığı gözlemlenmiştir (Gupta and Sangnwar 2008).

Suda az çözünen ve anti mantar etken maddesi olan Clotrimazole süperkritik koşullarda ticari silikaya yüklenmeye çalışılmıştır. Bunun için 100°C’de, 25 MPa ile 50 MPa arasında ve 12 saat ile 24 saat zaman aralığında çalışılmıştır. Sonuç olarak 50 MPa ve

12 saatte %34 adsorpsiyon gözlemlenebilirken, 25 MPa ve 18 saat boyunca ise %30 adsorpsiyon gerçekleştirilmiştir (Gignone *et al.* 2014).

Farklı silika yapılarına farklı etken maddelerin belli sıcaklık ve basınçta adsorpsiyonuna ait yüklenme miktarları Çizelge 2.3'te detaylıca verilmiştir (Bouledjoudja *et al.* 2016). Çizelgeden de görülebileceği gibi yaklaşık aynı süperkritik karbondioksit sıcaklık ve basıncında sadece destek malzemesi ve ilaç etken maddesi değiştirildiğinde ilaç yükleme miktarları oldukça fazla değişmiştir.

Çizelge 2.3. Süperkritik karbondioksitte çeşitli silikalara ilaç yüklenmesi

Destek	Etken madde	Sıcaklık (°C)	Basınç (Bar)	Yüklenen miktar (mg etken madde/gr destek)
MCM-41	İbuprofen	40	275,8	314-386
SBA-15	Fenofibrate	40	257,8	184
Dumanlı Silika	Fenofibrate	40-50	175	379
Ticari Silika	α -Tokoferol	40	80-150	1140
Silika Aerojel	Terenadine	40	180	240
Silika Aerojel	Griseofulvin	40	180	10
Silika Aerojel	Ketoprofen	40	180	310

2.9. Carvedilol'un süperkritik karbondioksitte çözünürlüğü

Konjestif kalp rahatsızlıklarında, sol ventiküler fonksiyon bozukluğu olan kişilerin hastalığında kullanılan ilaç olan Carvedilolun suda az çözündüğü bilinmektedir. Bu ilacın süperkritik karbondioksit ortamında çözünürlüğü sıcaklık ve basınç parametrelerine bağlı olarak incelenmiştir. Yapılan bu incelemeler sonucunda etken maddelerin belirli sıcaklık ve basınç aralığındaki artışıyla süperkritik karbondioksit ortamında çözünürlüklerinin arttığı görülmüştür ve bu değerler Çizelge 2.4'te verilmiştir (Shojaee *et al.* 2013). Çizelgeden de görülebileceği gibi aynı sıcaklıkta

basıncın artması ile veya aynı basınçta sıcaklığın artması ile Carvedilolün süperkritik karbondioksit ortamında çözünürlüğü artmıştır. Süperkritik koşullarda sıcaklık ve basınçta meydana gelen küçük değişiklikler ile akışkanın yoğunluğu çok fazla etkilendiğinden çözünürlük de değişmektedir.

Çizelge 2.4. Carvedilol'un farklı sıcaklık ve basınç altında çözünürlüğü

328 K'de uygulanan basınç (bar)	Çözünürlük (mol)	338 K'de uygulanan basınç (bar)	Çözünürlük (mol)
160	$5,26 \times 10^{-4}$	160	$1,01 \times 10^{-3}$
200	$8,66 \times 10^{-4}$	200	$1,34 \times 10^{-3}$
240	$1,32 \times 10^{-3}$	240	$1,68 \times 10^{-3}$
280	$1,41 \times 10^{-3}$	280	$2,21 \times 10^{-3}$
320	$1,51 \times 10^{-3}$	320	$3,48 \times 10^{-3}$
360	$1,70 \times 10^{-3}$	360	$4,12 \times 10^{-3}$
400	$1,95 \times 10^{-3}$	400	$5,01 \times 10^{-3}$

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Bu çalışmada amacımız öncelikle biyouyumlu silika yapıları sentezlemek ve ardından bu yapılara, kalp rahatsızlıkları için kullanılan Carvedilol adlı suda az çözünen ilacın süperkritik karbondioksit ortamında yüklenmesini sağlamaktır. Süperkritik karbondioksit ortamında yapılan işlemlerde ortamda kalıntı olmaması bu işlemin avantajıdır. Bu çalışma kapsamında farklı yüzey alanı, por hacmi ve por boyutuna sahip iki farklı silika malzemesi sentezlenmiş olup bu malzemeler kalp rahatsızlıklarında kullanılan ve suda çözünürlüğü oldukça düşük olan Carvedilol ilacının süperkritik karbondioksit depozisyonu yöntemi ile silika yapılarına yüklenmesi için kullanılmıştır. Bu amaçla hem küresel silika hem de MCM-41 silika yapıları sentezlenmiştir. Sentezlenen silika yapıları fizikokimyasal olarak hem Carvedilol yüklenmeden önce hem de yüklendikten sonra karakterize edilmiştir. Carvedilol yüklenmiş silika yapılarının ilaç salınım karakteristikleri sentetik vücut sıvısı (SBF) ortamında araştırılmıştır.

3.1. Deneysel Yöntemler

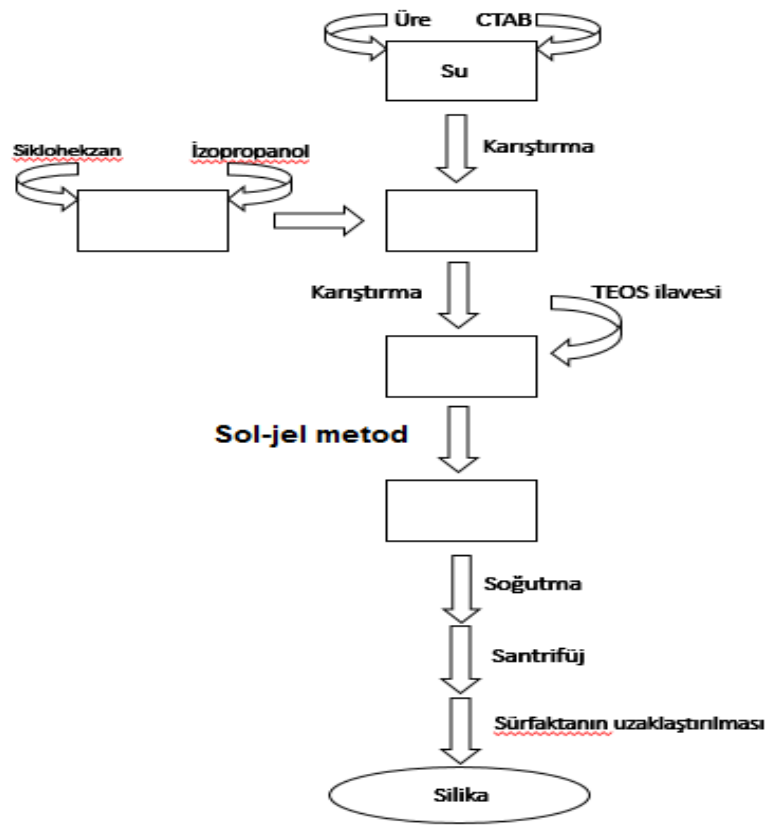
3.1.1. Kullanılan kimyasallar

Bu çalışmada öncelikle silika nanopartikül sentezlemek için üre, silika kaynağı olarak tetra etil orto silikat (TEOS), yüzey aktif madde olarak setil trimetilamonyum bromür (CTAB), organik fazı oluşturmak için sikloheksan, izopropanol ve ilaç etken maddesi olarak kalp rahatsızlıklarında kullanılan Carvedilol kullanılmıştır.

3.1.2. Küresel silika sentezi

Silika sentez basamakları Şekil 3.1’de verilmektedir. Kısaca özetleyecek olursak, öncelikle üre ve CTAB su içerisinde çözülmüştür. Daha sonra sikloheksan-izopropanol karışımı hazırlanmış ve ardından normal karıştırma hızı altında birinci çözeltiye ikinci

çözelti ilave edilmiş ve bir süre karıştırılmıştır. Ardından oluşan karışıma TEOS ilave edilmiş ve kuvvetli karıştırma hızında yarım saat karıştırılmıştır. Yarım saatin sonunda elde edilen çözelti eşit olarak beherlere bölünmüş ve 16 saat boyunca 70°C, 80°C veya 90°C gibi üç farklı sıcaklıkta tutulmuştur. Bu işlemin ardından elde edilen sıvı ortam koşullarında soğutulmuş ve daha sonra santrifüj edilmiştir. Santrifüjün ardından elde edilen katı üç kez aseton ve su ile yıkanmıştır. Bu işlemin ardından yıkanan katıdan sürfaktan olan CTAB ı uzaklaştırmak için 50 ml etanol ve 4 ml 12 M HCl ile üç kez yıkanmıştır (Polshettiwar *et al.* 2010).



Şekil 3.1. Küresel silika sentez basamakları

Küresel silika yapılarının yapısal özelliklerini değiştirmek için ortam sıcaklığı 70, 80 ve 90°C olarak değiştirilmiştir.

3.1.3. MCM-41 sentezi

MCM-41 sentezi için modifiye edilmiş Stober metodu kullanılmıştır. Kısaca MCM-41 sentezi için, öncelikle amonyum hidroksit, su içerisinde çözülüp ardından CTAB ilave edilip karıştırılmıştır. Homojen hale gelen karışım ortamına TEOS ilave edilmiş ve 65°C sıcaklıkta 3 saat karıştırıldıktan sonra elde edilen çözelti süzülüp, oda şartlarında kurutulduktan sonra 550°C’de 4 saat boyunca kalsine edilerek MCM-41 yapıları elde edilmiştir (Hu *et al.* 2012).

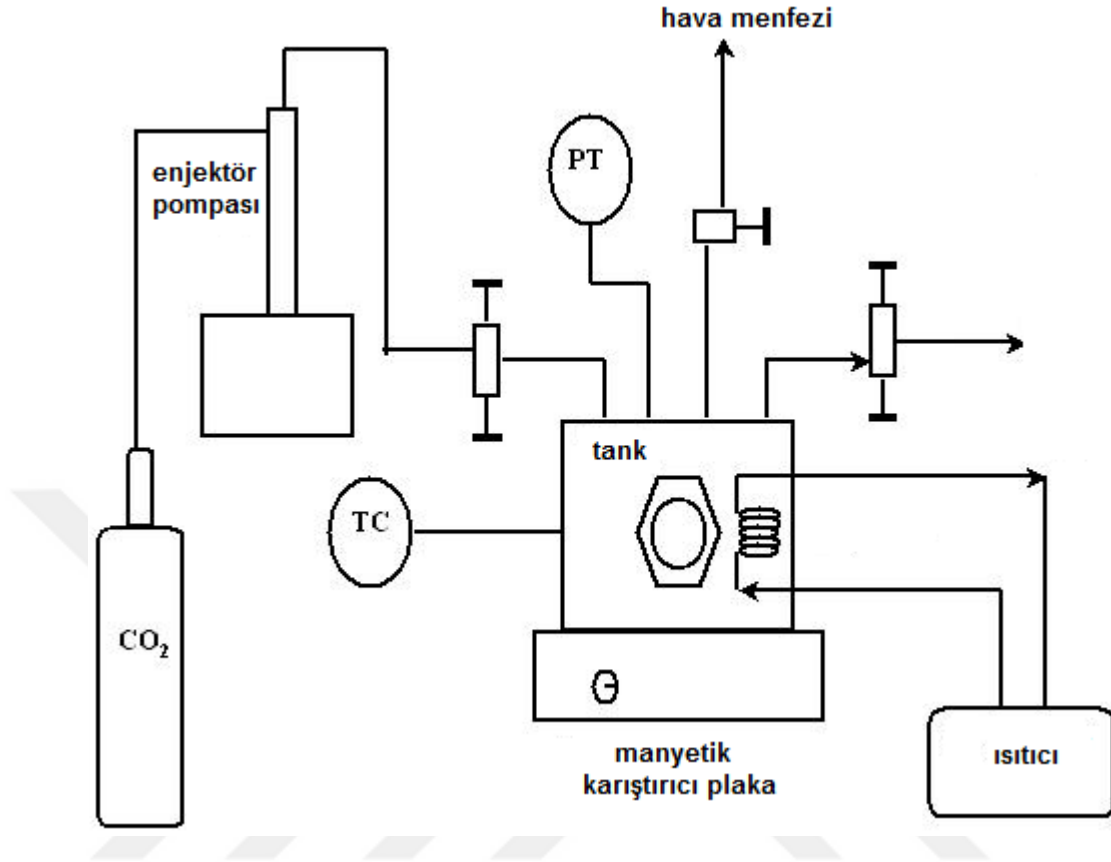
3.1.4. Sentezlenen silika yapılarının karakterizasyonu

- Sentezlenen silika yapılarına daha sonra Carvedilol ilacı ekleneceği için bu yapıların yüzey alanlarının yüksek olması ve por hacimlerinin ve por çaplarının tayinlerinin yapılması gerekmektedir. Dolayısıyla silika malzemelerinin yapısal özelliklerinin tayini çok önemlidir ve bu özellik azot adsorpsiyonu/desorpsiyonu ile BET cihazı kullanılarak tayin edilmiştir. Numunelerin azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermeleri 77 K de ve çok noktalı yüzey alanı tayinleri Quantachrome Autosorb-1-C/MS cihazı ile yapılmıştır. Adsorpsiyon ölçümlerinden önce numuneler 2 saat boyunca 120°C de porlarında bulunan gazlarından arındırılmıştır.
- Sentezlenen silika yapılarının morfolojik, topoğrafik özelliklerini saptamak için JEOL JSM-7001FTTLS LV modeli SEM cihazı kullanılmıştır. Analizden önce numuneler altın ile sputter cihazında kaplanıp ardından SEM görüntüleri alınmıştır.
- Fourier Transform Infrared Spektrometresi (Perkin Elmer Spectrum One) kullanılarak silika malzemesinde mevcut olan fonksiyonel gruplar tayin edilmiştir. Spektrumlar 4000–400 cm⁻¹ aralığında ve oda sıcaklığında elde edilmiştir.

- Küresel silikaların, MCM-41 ve Carvedilol'un kristal yapılarını incelemek amacıyla XRD kullanılmıştır. Bunun için, Rigaku marka cihazla numuneler 10°- 90° arasında taranmıştır.

3.1.5. Süperkritik karbondioksit depozisyonu yöntemi ile silika yapılarına Carvedilol yüklenmesi

Carvedilol'un silika üzerine adsorpsiyonu  ekil 3.2'de gösterilen sistemde gerçekleştirilmiştir. Yüksek basınç reaktörü (etkin hacmi 54 mL olan) paslanmaz çelikten oluşmuştur. şıringa pompa vasıtası ile karbondioksitin basınçlandırılması sağlanmıştır. Kritik koşulların üzerine çıkılarak süperkritik koşulların oluşturulması şıringa pompa ve ısıtıcılar yardımı ile sağlanmıştır. Belli bir miktar Carvedilol reaktöre ve filtre kağıdı içersine konan belli miktardaki silika reaktöre konulduktan sonra Carvedilol'un     nerek silika yüzeyine adsorplanması için reaktöre karbondioksit gönderilmiş ve süperkritik karbondioksit koşullar sağlanmıştır (sıcaklık 70 C ve basınç 241 bar). Adsorpsiyon işleminin dengeye ulaşması için 24 saat beklenmiştir. Adsorpsiyon işleminden sonra reaktörün basıncı alınmış ve soğuması beklenmiştir. Daha sonra, silika üzerine ne kadar Carvedilol eklendiğinin tayini reaktöre konan boş silika ve Carvedilol yüklenmiş silika arasında yapılacak olan gravimetrik tartımla saptanmıştır. Tüm deneylerde Carvedilol:küresel silika/MCM-41 kütlesel oranı 2:1 oranında tutulmuştur.



Şekil 3.2. Süperkritik karbondioksit depozisyonunun yapıldığı sistem

3.1.6. Carvedilol/silika yapılarının karakterizasyonu

- Carvedilol eklenmesi ile meydana gelen yüzey alanı değişimleri azot adsorpsiyonu/desorpsiyonu ile BET yöntemi kullanılarak tayin edilmiştir. Numunelerin azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi 77 K de ve çok noktalı yüzey alanı tayinleri Quantachrome Autosorb-1-C/MS cihazı ile yapılmıştır. Adsorpsiyon ölçümlerinden önce numuneler 12 saat boyunca 70°C de porlarındaki gazlarından arındırılmıştır.

- Carvedilol eklenmesinin yeni oluşturulan malzemenin termal özelliklerine ve kütle kaybına olan etkisi Termogravimetrik Analiz Sistemi (TGA, Netzsch STA 409 PC Luxx Thermal analyzer) kullanılarak tayin edilmiştir. Analizler, 20°C/dak ısıtma hızında 25-700°C sıcaklık aralığında, 60 ml/dak akış hızıyla beslenen azot atmosferinde gerçekleştirilmiştir.

- Fourier Transform Infrared Spektrometresi (Perkin Elmer Spectrum One) cihazı kullanılarak da Carvedilol eklenmesi ile fonksiyonel gruplarda meydana gelen değişimler incelenmiştir. Spektrumlar $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ aralığında ve oda sıcaklığında elde edilmiştir.
- UV-görünür bölge spektrofotometresi sentezlenen silika/Carvedilol yapılarından zamana bağlı olarak salınan Carvedilol ilacını ölçmek için kullanılmıştır. Bunun için Carvedilol'un maksimum absorpsiyon gösterdiği 240 nm dalga boyunda zamana bağlı olarak alınacak numunelerden bu numunelerdeki Carvedilol miktarı saptanmıştır.
- Silika/Carvedilol ve MCM-41/Carvedilol'un kristal yapılarını incelemek amacıyla XRD kullanılmıştır. Bunun için, Rigaku marka cihazla numuneler $10^{\circ}\text{--}90^{\circ}$ arasında taranmıştır.

3.1.7. İlaç salınım deney prosedürü

Salınım deneyi için öncelikle sentetik vücut sıvısı (Simulated body fluid, SBF) hazırlanmıştır (Çizelge 3.1). Bunun için yaklaşık olarak 700 ml saf su balon jöjeye alınarak 37°C 'de yavaş karıştırmada aşağıda listelenen ve miktarları verilen kimyasallar her birinin çözünmesinin ardından aşağıda verilen sıra ile ilave edilmiş ve son olarak çözelti pH'sı 7.40'a ayarlanmıştır.

Sentetik vücut sıvısı elde edildikten sonra bu çözeltiden 50 ml alınmış ve elde edilen silika/Carvedilol kompoziti ile bu çözelti karıştırıldıktan sonra ortam sıcaklığı 37°C 'ye ayarlanmıştır. Ortam sıcaklığının 37°C 'ye ulaşmasının ardından, her yarım saatte bir ortamdan 5 ml çözelti alınıp ortamın hacmini sabit tutmak için 5 ml yeni sentetik vücut sıvısı eklenmiştir. Toplamda 12 saat boyunca numune alınıp UV-görünür bölge spektrofotometresinde okunmuş ve kalibrasyon eğrisinden yararlanarak ortama salınan Carvedilol ilacının miktarı tayin edilmiştir (Hu *et al.* 2012).

Çizelge 3.1. Sentetik vücut sıvısı hazırlamada kullanılan kimyasallar ve miktarları

Kimyasal	Miktar
NaCl	8,035 g
NaHCO ₃	0,355 g
KCl	0,225 g
K ₂ HPO ₄ .3H ₂ O	0,188 g
MgCl ₂ .6H ₂ O	0,311 g
1M-HCl	39 ml
CaCl ₂	0,292 g
Na ₂ SO ₄	0,072 g
Tris	6,118 g
HCl	1-5 ml

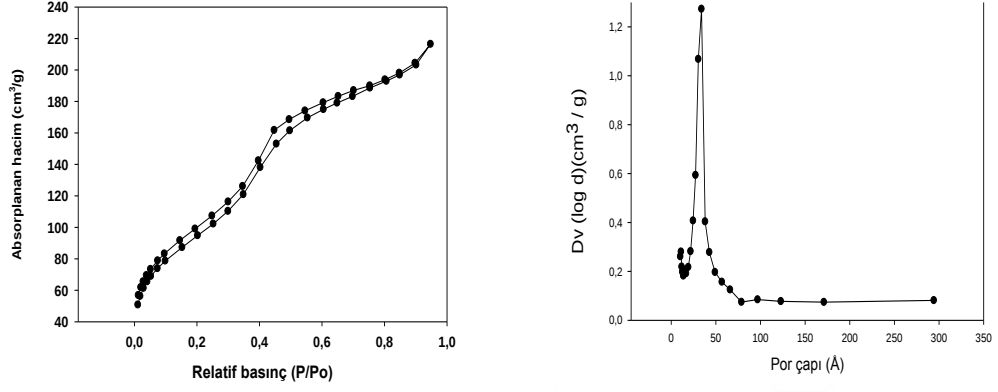
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1. Silika Yapılarının Fizikokimyasal Karakterizasyonu

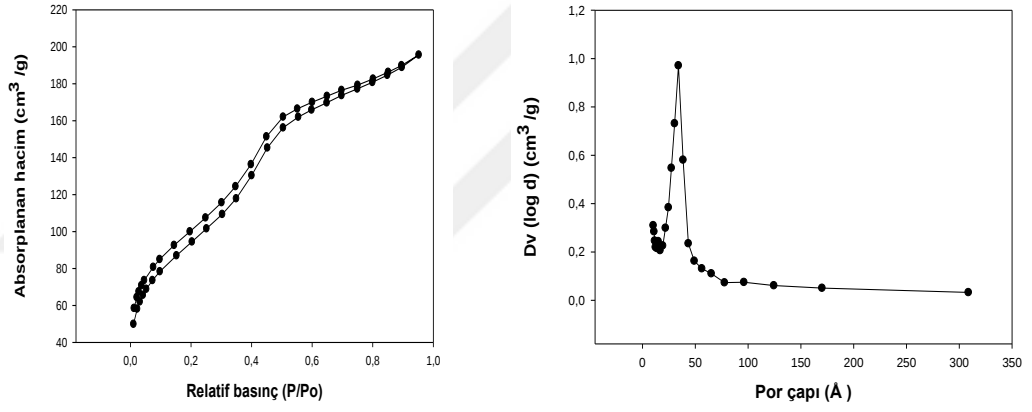
4.1.1. BET sonuçları

Sentezlenen küresel silika yapılarına ait yüzey alanları azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi ile yardımcıyla tayin edilmiştir. Küresel silika yapılarına ait adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi ve por boyut dağılımları Şekil 4.1’de verilmiştir. Adsorpsiyon-desorpsiyon grafiğinden de anlaşılabacağı üzere küresel silika parçacıkları gözenekli yapıya sahiptir.

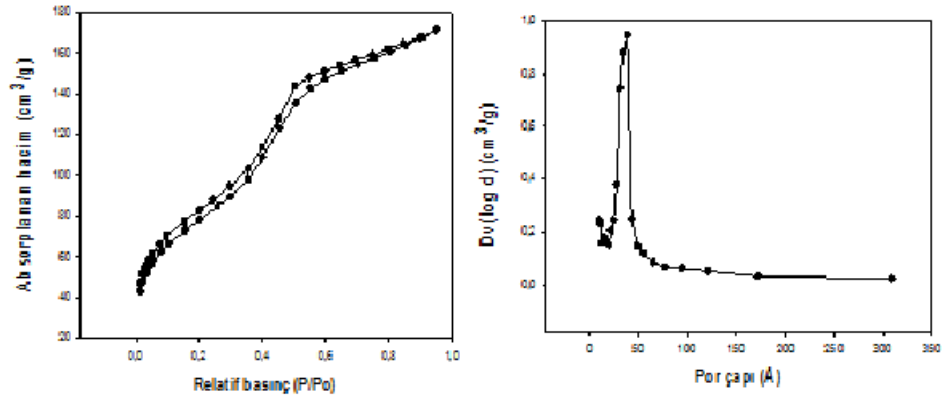
70°C Küresel silika



80°C Küresel silika



90°C Küresel silika



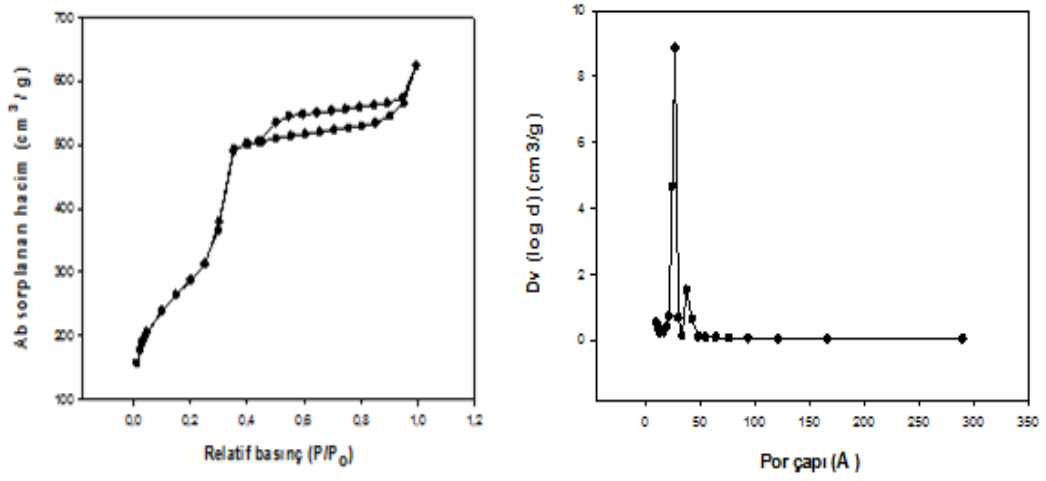
Şekil 4.1. Küresel silika yapılarına ait N₂ adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi ve por boyutu dağılımları

Ayrıca sentezlenen bu parçacıkların yüzey alanı, mikro por hacmi gibi diğer değerleri de Çizelge 4.1’de özetlenmiştir. Çizelgeden de görülebileceği gibi sentez sıcaklığının artması ile silika yapılarına ait yüzey alanları ve por hacimleri azalmış fakat por çapları artmıştır.

Çizelge 4.1. Küresel silikalara ait yapısal özellikler

Partikül	Çok noktalı BET yüzey alanı (m²/g)	BJH Por hacmi (cm³/g)	DR mikro por hacmi (cm³/g)	BJH Por çapı (nm)
Silika (70 °C)	345,9	0,377	0,133	3,40
Silika (80 °C)	341,4	0,328	0,132	3,35
Silika (90 °C)	281,6	0,298	0,112	3,83

Sentezlenen MCM-41’in yüzey alanı ve diğer parametreler BET yöntemi ile tayin edilmiştir. MCM-41’e ait adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi ve por boyut dağılımları Şekil 4.2’de verilmiştir. Adsorpsiyon-desorpsiyon grafiğinden de anlaşılabileceği üzere MCM-41 gözenekli bir yapıya sahiptir. Ayrıca elde edilen MCM-41 2,75 nm boyutunda por çapına sahiptir. Elde edilen bu por boyutu ilaç yükleme için elverişlidir. Çünkü Carvedilol molekülü düşünüldüğünde, Carvedilol’un en uzun iki bağı arasındaki mesafe 1,8 nm’dir. Bu iki değer göz önüne alındığında, MCM-41’in por boyutu/Carvedilol’un en uzun bağı oranı 1,5’dir ve bu oran bize porlardan ilaç moleküllerinin rahatça geçebileceğini göstermektedir (Vallet-Regi *et al.* 2007; Xu *et al.* 2013).



Şekil 4.2. MCM-41'e ait adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi ve por boyut dağılımı

Aşağıdaki çizelgede (Çizelge 4.2) ise MCM-41 için BET sonuçlarının bir özeti yer almaktadır. Çizelgeden de görülebileceği gibi küresel silikalarla kıyaslandığında MCM-41 yapısı oldukça yüksek yüzey alanına sahiptir fakat por çapı daha düşüktür.

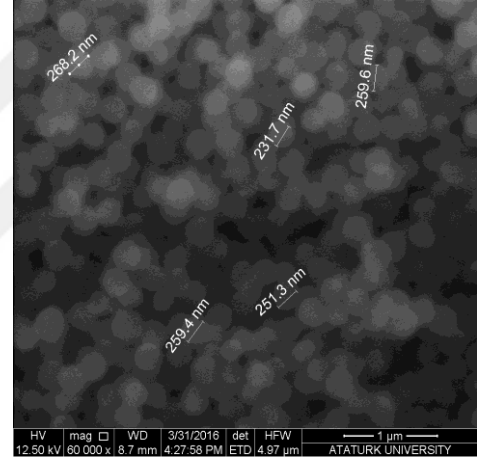
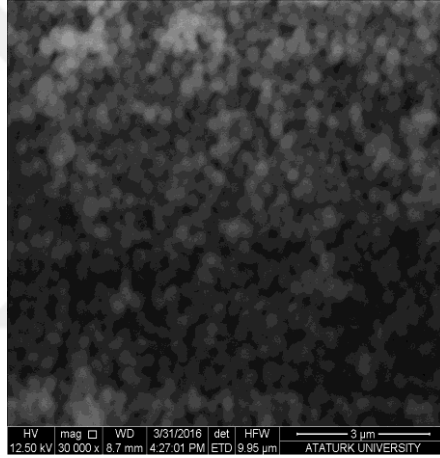
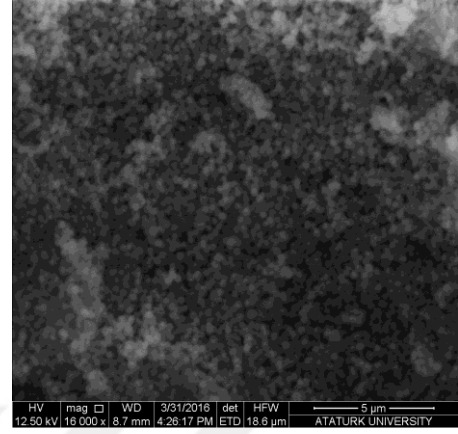
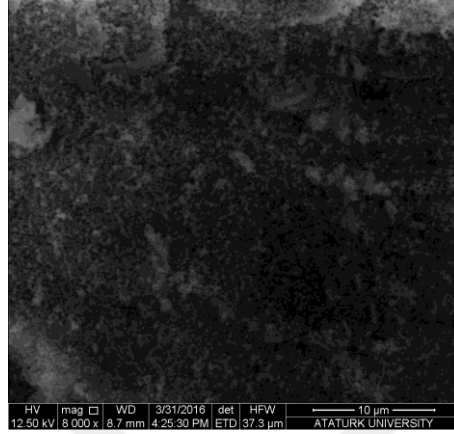
Çizelge 4.2 MCM-41 e ait yapısal özellikler

Partikül	Çok noktalı yüzey alanı (m ² /g)	BJH Por hacmi (cm ³ /g)	DR mikro por hacmi (cm ³ /g)	BJH Por çapı (nm)
MCM-41	1057	1,092	0,393	2,75

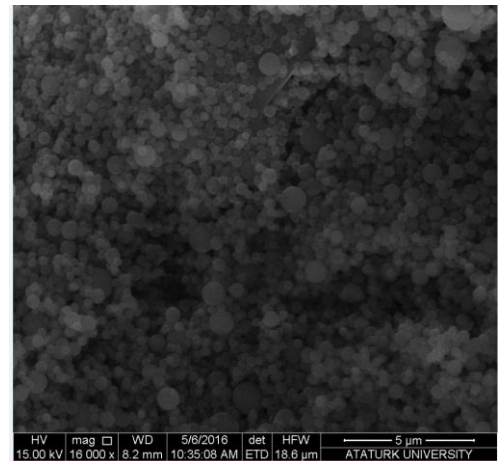
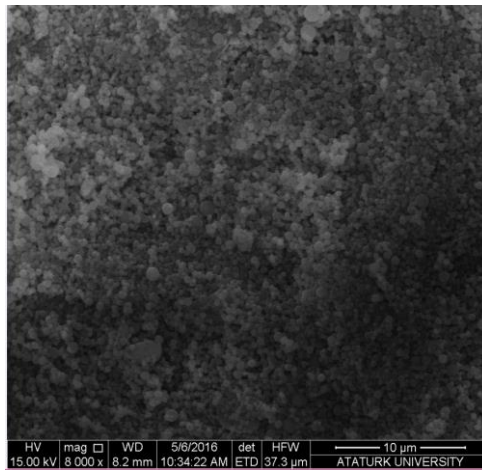
4.1.2. SEM sonuçları

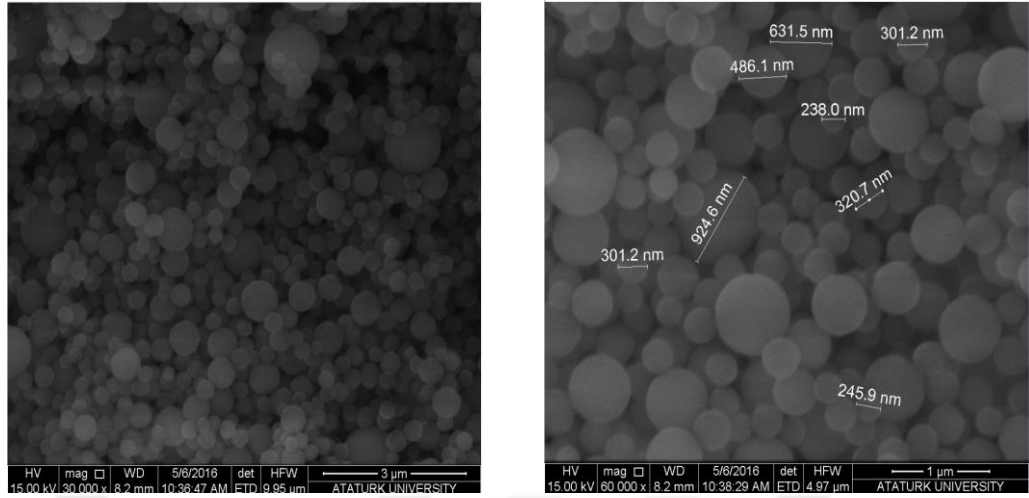
Şekil 4.3'de küresel silika yapılarına ait SEM görüntüleri verilmiştir. Şekilden de görülebileceği üzere küresel silika partikülleri elde edilmiştir. Diğer sıcaklıklarla kıyaslandığında 70°C de elde edilen küresel silika partikülleri daha homojen bir dağılım göstermiştir. Elde edilen küresel silikalar sırasıyla sentez sıcaklığı 70°C de ortalama 250 nm civarında bir boyuta sahipken sıcaklık 80°C'ye çıkarıldığında ortalama boyut 300 nm civarına, sıcaklık 90°C'ye yükseltildiğinde ise boyut yaklaşık 350 nm civarına yükselmiştir.

70°C Küresel silika

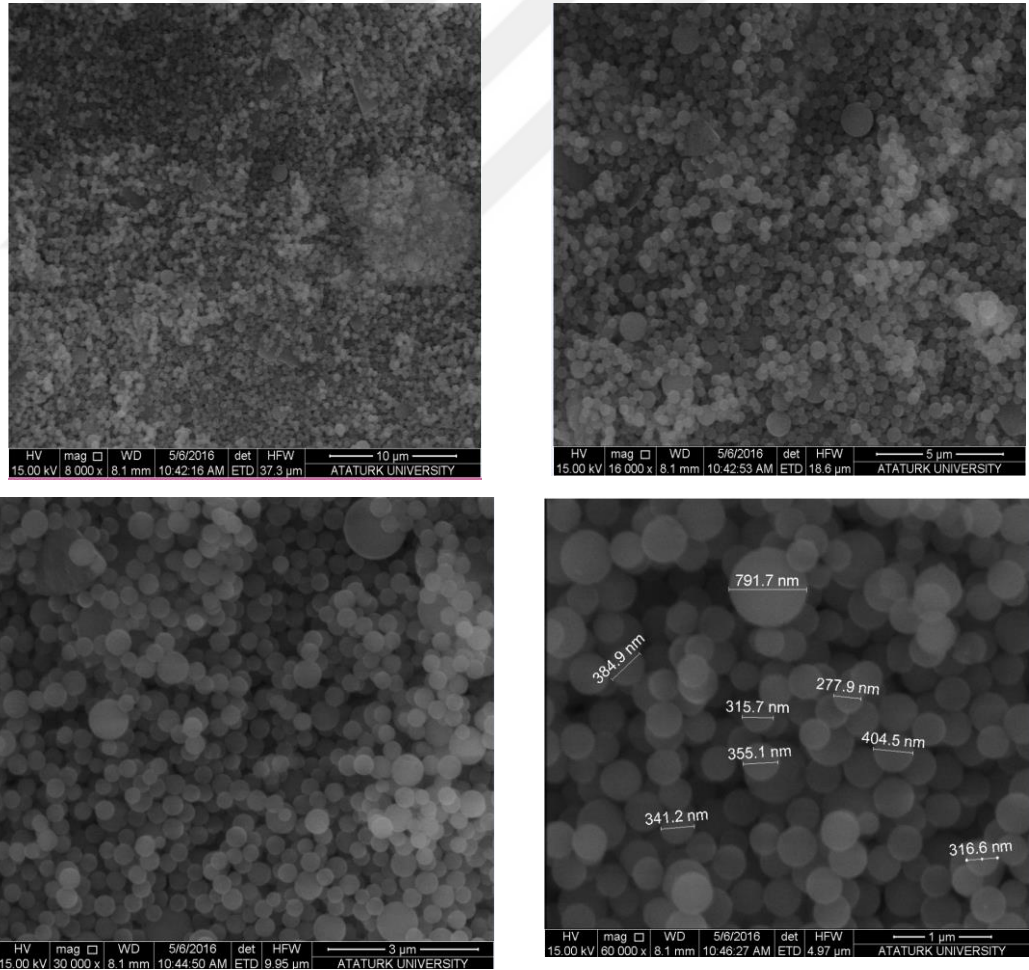


80°C Küresel silika



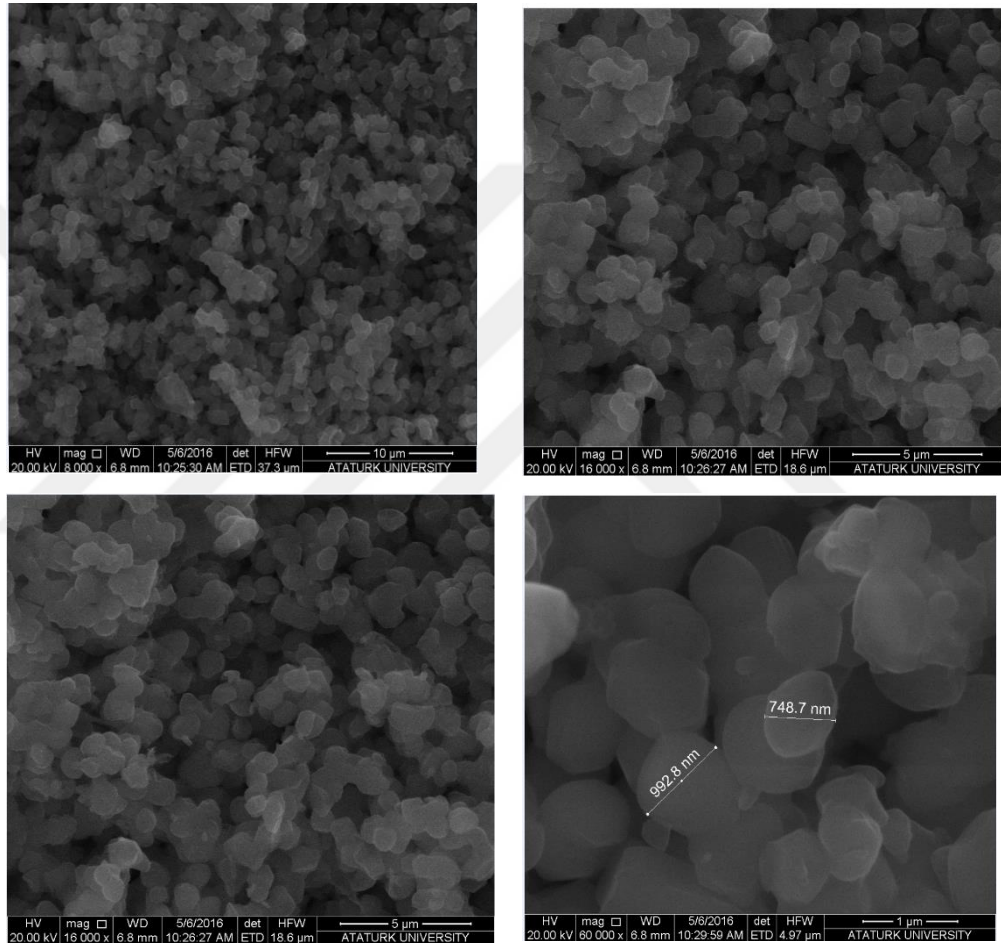


90°C Küresel silika



Şekil 4.3. Küresel silika yapılarına ait SEM görüntüleri

Şekil 4.4’de MCM-41’e ait SEM görüntüleri verilmiştir. MCM-41 in SEM görüntüleri küresel silika ile kıyaslandığında yapının küresellikten saptığı gözlenmiştir. Elde edilen MCM-41 in ortalama 870 nm boyuta sahip olduğu ve küresel silikalarda olduğunun aksine homojen bir dağılıma sahip olmadığı gözlenmiştir.

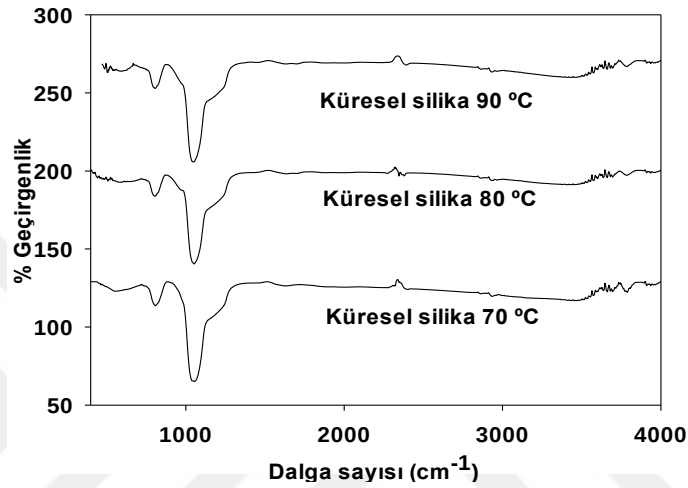


Şekil 4.4. MCM-41’e ait SEM görüntüleri

4.1.3. FTIR sonuçları

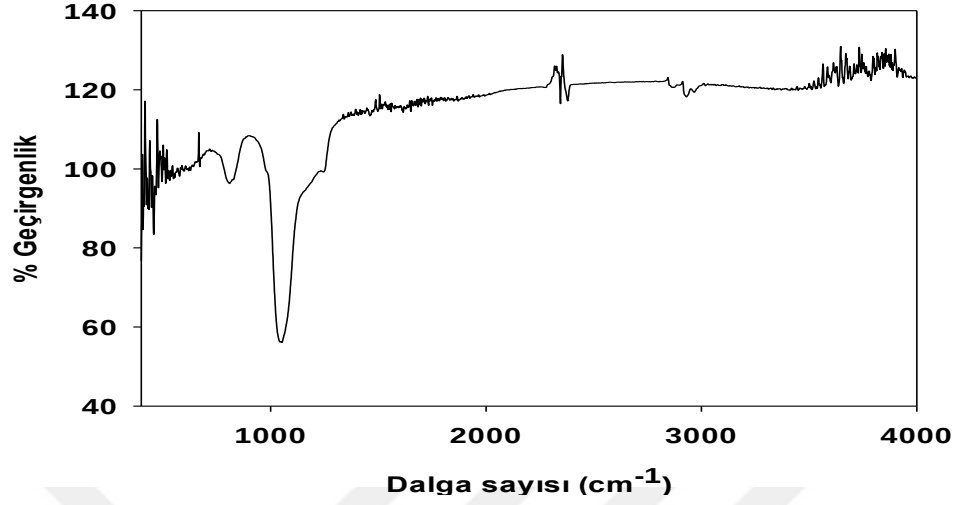
Şekil 4.5’de küresel silikalara ait FTIR spektrumu verilmiştir. FTIR spektrumundan görülebileceği üzere yaklaşık 1085 cm^{-1} dalga sayısındaki pik Si-O-Si siloksan yapısındaki asimetrik gerilme titreşimine karşılık gelmektedir ve bu da Si-Si

çizgisindeki oksijen köprü atomunun komşu Si atomlarına ters yöndeki hareketini göstermektedir. 805 cm^{-1} dalga sayısındaki pik Si-O-Si siloksan yapısındaki simetrik gerilme titreşimine karşılık gelmektedir. Yaklaşık 3500 cm^{-1} dalga sayısı civarındaki geniş pik silika yapısının uç gruplarındaki silanol gruplarına karşılık gelmektedir.



Şekil 4.5. Küresel silikaların FTIR spektrumu

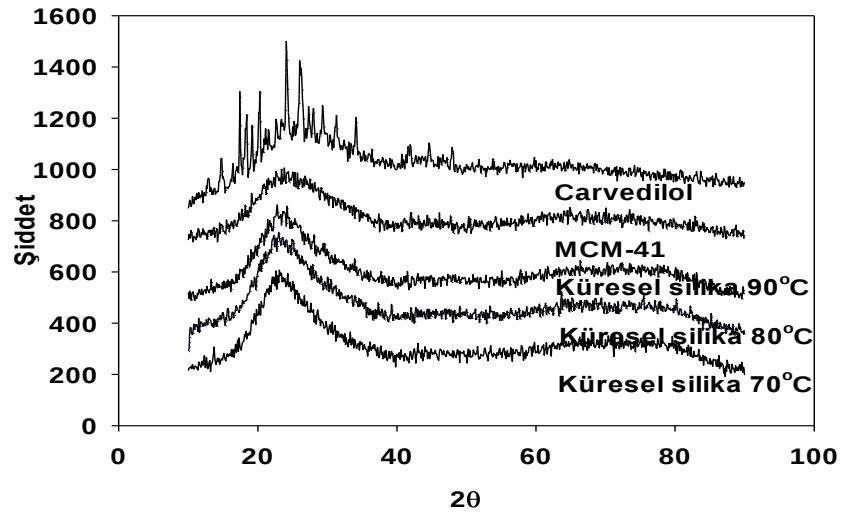
Şekil 4.6’da MCM-41’e ait FTIR spektrumu verilmiştir. FTIR spektrumundan görülebileceği üzere yaklaşık 1085 cm^{-1} dalga sayısındaki pik Si-O-Si siloksan yapısındaki asimetrik gerilme titreşimine karşılık gelmektedir ve bu da Si-Si çizgisindeki oksijen köprü atomunun komşu Si atomlarına ters yöndeki hareketini göstermektedir. 805 cm^{-1} dalga sayısındaki pik Si-O-Si siloksan yapısındaki simetrik gerilme titreşimine karşılık gelmektedir. Yaklaşık 3500 cm^{-1} dalga sayısı civarındaki geniş pik MCM-41 yapısının uç gruplarındaki silanol gruplarına karşılık gelmektedir.



Şekil 4.6. MCM-41'e ait FTIR spektrumu

4.1.4. XRD sonuçları

Carvedilol, MCM-41 ve küresel silikalara ait XRD spektrumları Şekil 4.7 de verilmiştir. MCM-41 ve küresel silikaların kristal formda olmayıp amorf yapıda oldukları görülmüştür. Çünkü, kristal bir formu oluşturan herhangi bir pik spektrumda gözlenmemiştir. MCM-41'in sentez prosedürünün alındığı referansla bu çalışmada elde edilen MCM-41'in XRD dataları uyumludur (Hu *et al.* 2012). Carvedilol'un XRD spektrumunda 10°-35° arasında pikler görülmüştür.

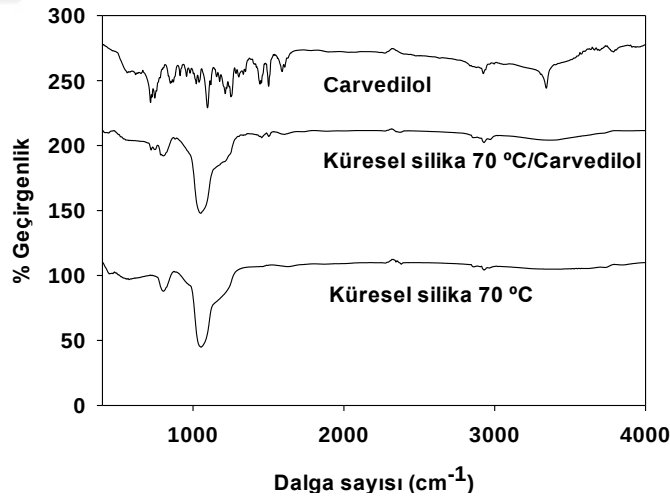


Şekil 4.7. Carvedilol, MCM-41 ve küresel silikalara ait XRD spektrumu

4.2. Silika/Carvedilol Yapılarının Fizikokimyasal Karakterizasyonu

4.2.1. FTIR sonuçları

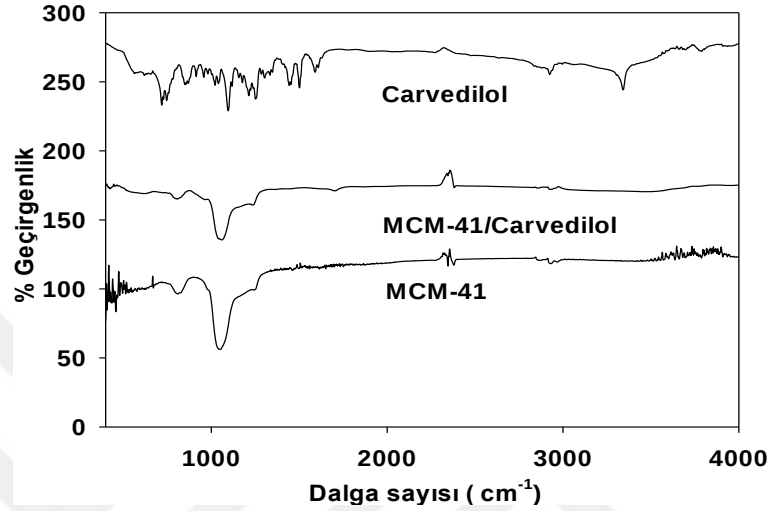
Şekil 4.8’de küresel silika yapısına Carvedilol eklenmesine ait FTIR spektrumu verilmiştir. FTIR spektrumundan görülebileceği üzere silika yapısını gösteren Si-O-Si, Si-OH ve Si-O gibi gruplara ait piklere ilaveten, 2000 cm^{-1} ile 2500 cm^{-1} arasındaki küçük pik ile 2500 cm^{-1} ile 3000 cm^{-1} arasındaki küçük pikler küresel silika üzerine Carvedilol’un adsorplandığının bir göstergesidir. Literatürde hidroksi karbonat apatit ile Carvedilol arasında bir adsorpsiyon gerçekleşmiş ve bu adsorpsiyonun fiziksel olduğu anlaşılmıştır. Benzer olarak, Carvedilol yüklü küresel silika karakteristik piki değişim göstermemiş ve Carvedilol ile küresel silika arasında belirgin etkileşim olmamıştır. Bu sonuç, küresel silika ile Carvedilol arasında da bir fiziksel adsorpsiyon olduğunu gösterebilir (Zhao *et al.*2012).



Şekil 4.8. Küresel silika/Carvedilol’e ait FTIR spektrumu

Şekil 4.9’da MCM-41’e Carvedilol eklenmesine ait FTIR spektrumu verilmiştir. FTIR spektrumundan görülebileceği üzere silika yapısını gösteren Si-O-Si, Si-OH ve Si-O gibi gruplara ait pikler spektrumda mevcuttur. Bu piklere ek olarak, 2000 cm^{-1} ile 2500

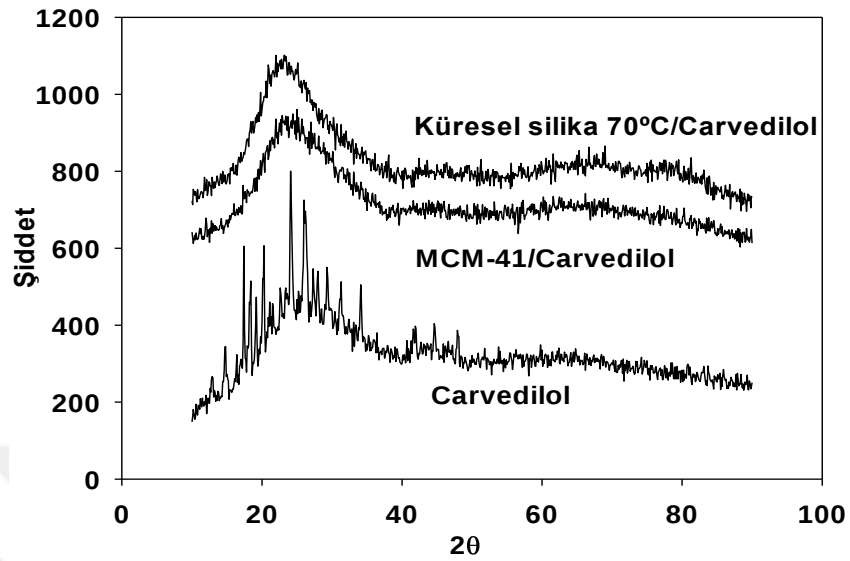
cm^{-1} arasındaki küçük pik ile 2500 cm^{-1} ile 3000 cm^{-1} arasındaki küçük pikler küresel silika üzerine Carvedilol 'un adsorblandığının bir göstergesidir (Zhao *et al.* 2012).



Şekil 4.9. MCM-41/Carvedilol FTIR spektrumu

4.2.2. XRD sonuçları

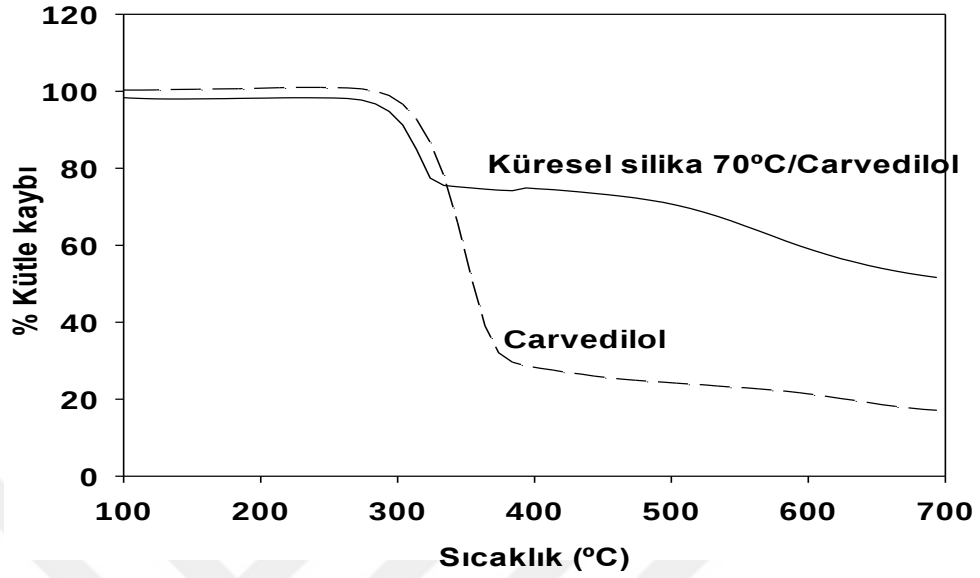
Şekil 4.10 silikalara, Carvedilol'e ve silika/Carvedilol yapılarına ait XRD spektrumlarını göstermektedir. Şekilden de görülebileceği gibi Carvedilol yüklü ne küresel silika ne de MCM41 yapılarının XRD spektrumunda kristalizasyon kaynaklı herhangi bir pik gözlenmemiş ve amorf yapıların olduğu görülmüştür. Yüklendiği amorf haldeki silikaların yapısından bağımsız olarak silika yapısında sınırlanan Carvedilol ilacının kristal formunu kaybettiği görülmüştür. Benzer etkiye literatürde de rastlanmaktadır (Zhao *et al.* 2012). Bunun sebebinin mezoporöz yapıların nanoporlarında sınırlanan Carvedilol moleküllerinin bu dar porlarda kristal formu oluşturacak şekilde düzenlenememesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Hu *et al.* 2013).



Şekil 4.10. Carvedilol, küresel silika/Carvedilol ve MCM-41/Carvedilol'e ait XRD spektrumları

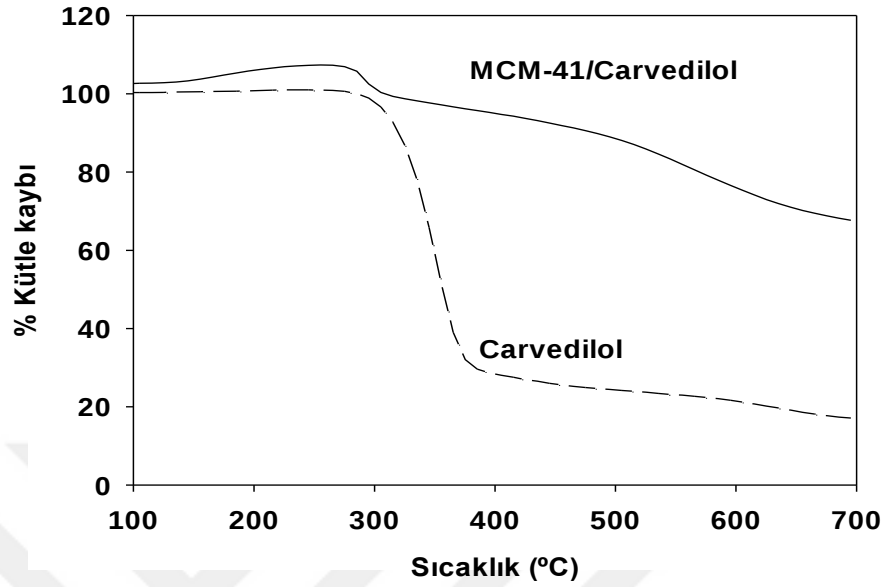
4.2.3. TGA/DSC sonuçları

Şekil 4.11'de küresel silika/Carvedilol ve Carvedilol'e ait TGA grafiği görülmektedir. Şekilden de görüldüğü gibi küresel silika üzerine süperkritik karbondioksit depozisyonu yöntemi ile Carvedilol yüklenmesi ile elde edilen yapının sıcaklık artışına bağlı olarak kütle kaybı TGA ile incelenmiştir. Silika üzerindeki Carvedilol'den dolayı meydana gelen bozunma yaklaşık 320°C sıcaklıkta gözlenmiştir. Küresel silika/Carvedilol yapısı için bozunma oranı %48,5 olarak bulunmuştur. Elde edilen bu değer klasik yükleme metoduyla karşılaştırıldığında oldukça iyi bir sonuçtur ve bu sonuçlardan dolayı süperkritik karbondioksit metodu klasik metoda alternatif olarak düşünülebilir (Xu *et al.* 2013).



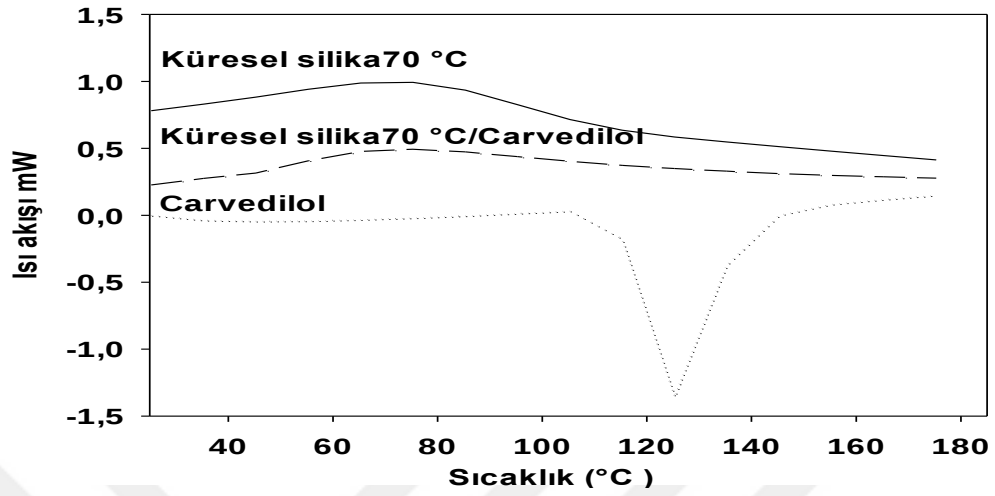
Şekil 4.11. Küresel silika/Carvedilol'e ait TGA grafiği

Şekil 4.12'de MCM-41/Carvedilol yapısına ait TGA grafiği görülmektedir. Şekilden de görüldüğü gibi küresel silika üzerine süperkritik karbondioksit depozisyonu yöntemi ile Carvedilol yüklenmesi ile elde edilen yapının sıcaklık artışına bağlı olarak kütle kaybı TGA ile incelenmiştir. MCM-41/Carvedilol yapısı için bozunma oranı %32,30'dur. Elde edilen bu değer klasik yükleme methoduyla karşılaştırıldığında iyi bir sonuçtur ve bu sonuçlardan dolayı süperkritik karbondioksit metodu klasik metoda alternatif olarak düşünülebilir (Xu *et al.* 2013).



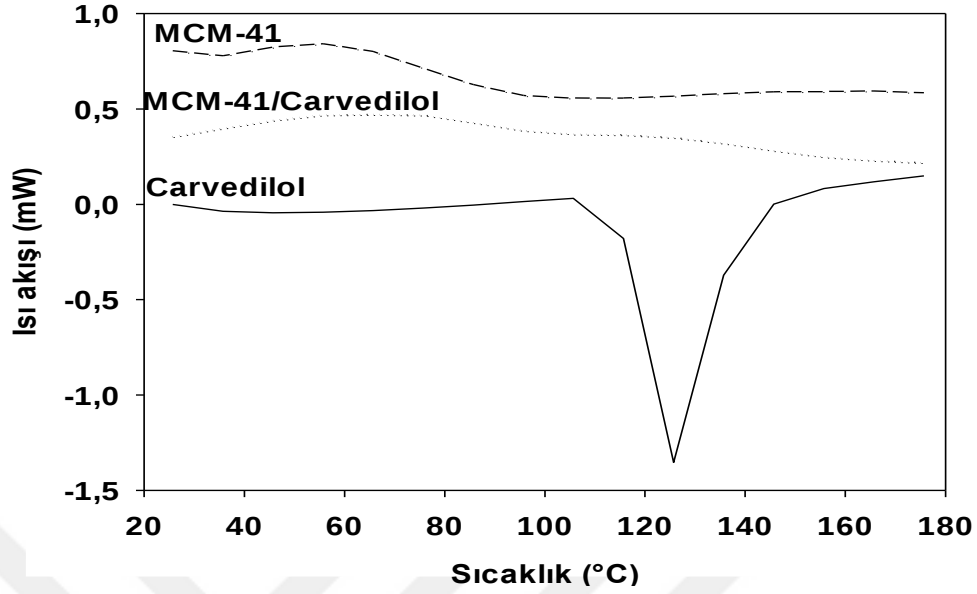
Şekil 4.12. MCM-41/Carvedilol'e ait TGA grafiği

Şekil 4.13'de elde edilen küresel silika/Carvedilol yapısına ait DSC grafiği verilmiştir. DSC grafiğinden faydalanarak yüklenen maddenin, destek üzerine yüklendikten sonra fiziksel durumu yani silika üzerine yüklenmiş olan Carvedilol'un amorf yapıda olup olmadığı ya da Carvedilol silikaya yüklendikten sonra kristal bir halde silikada olup olmadığı hakkında bilgi edinebiliriz. Şekil 4.13 incelendiğinde Carvedilol 125,7 °C'de endotermik erime piki vermiştir ve bu değer kristal yapıdaki Carvedilol'un erime noktası ile uyumludur. Literatürde bu değer 117 olarak da rapor edilmiştir (Hu *et al.* 2012). Küresel silika ve küresel silika/Carvedilol yapılarında bu pik gözlenmemiş ve bu yapıların amorf olduğu bulunmuştur. Çünkü silika üzerine Carvedilol yüklendiğinde, eğer Carvedilol porlar içerisinde kristal yapıda bulunsaydı hem DSC hem de XRD spektrumlarında Carvedilol'un kristal formuna ait pikler görülecekti. Carvedilol ilacı silika yapılarına yüklendiğinde kristal halde bulunmadığı için herhangi bir kristallliği gösterecek pik gözlenmemiştir ve bu da ilacın porlar içerisinde veya yüzeyde olduğunun ve amorf halde bulunduğunun diğer bir kanıtıdır (Hu *et al.* 2012).



Şekil 4.13. Küresel silika, küresel silika/Carvedilol ve Carvedilol'e ait DSC grafiği

Şekil 4.14'de elde edilen MCM-41/Carvedilol yapısına ait DSC grafiği görülmektedir. Küresel silika kullanıldığı duruma benzer olarak MCM-41'e Carvedilol yüklenerek elde edilen yapının DSC grafiğinde de Carvedilol'un yüklendikten sonra amorf bir yapıda olduğu gözlenmiştir. Sade Carvedilol'e ait kristal formu işaret eden endotermik pik bu yapıda da gözlenmemiştir. XRD sonuçları da amorf yapının olduğunu göstermektedir. Literatürde silika üzerine ilaç adsorblanmasından sonra kristal yapının kaybolduğu sadece Carvedilol için değil Carbamazepine, İndomethacin ilaçları için de gözlenmiş ve amorf halde bulundukları görülmüştür. Burada amorf yapının görülmesinde nanoporların etkisinin olduğu literatürde belirtilmiştir (Hu *et al.* 2012).



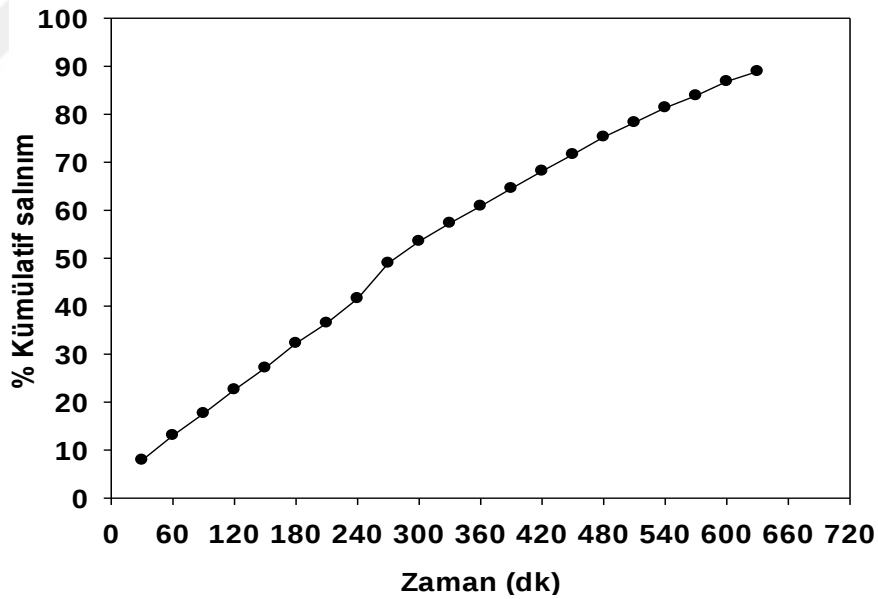
Şekil 4.14. MCM-41/Carvedilol ve Carvedilol'e ait DSC grafikleri

4.2.4. Süperkritik karbondioksit deposizyonu ile yüklenen Carvedilolün salınım sonuçları

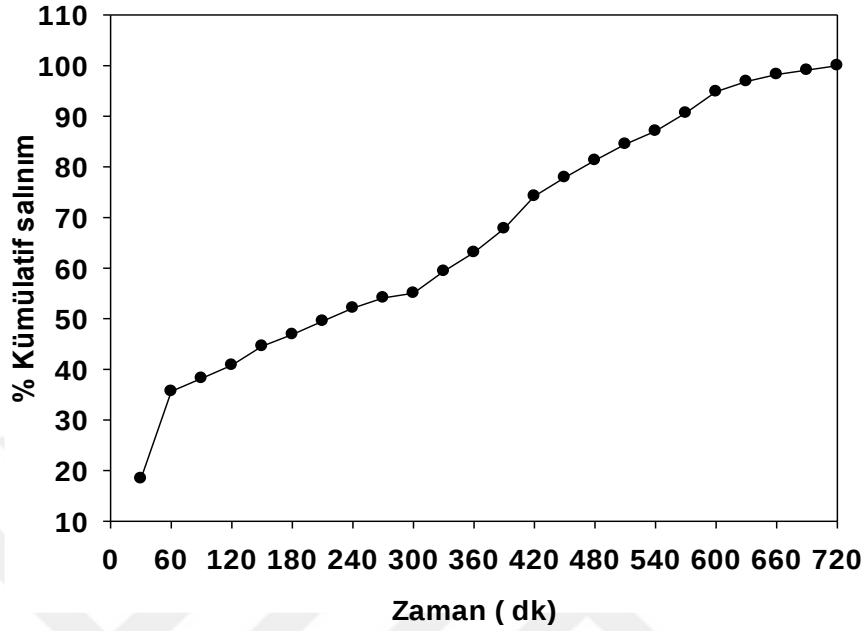
Öncelikle farklı üç fizikokimyasal özelliğe sahip küresel silika yapıları sentezlenmiştir. Ardından yüzey alanı en yüksek olan küresel silika yapısı Carvedilol yüklenmesi için seçilmiştir. İlaç yükleme işleminde en önemli parametrelerden biri destek malzemesinin ve adsorplanacak malzemenin por çaplarının oranının en az bire eşit veya büyük olması olduğundan seçilen malzemenin por boyutuna da bakılmıştır. Bu yüzden destek malzemesi olarak 70°C'de sentezlenen küresel silika seçilmiştir. Seçilen bu silika parçacığının por boyutu 3,4 nm yüklenen Carvedilol ilacının en uzak iki bağı arasındaki mesafeye oranladığında oran yaklaşık olarak 1,9 dur. Literatürde belirtildiği üzere, bu değer ilacın rahat bir şekilde parçacığın porlarına nüfus edeceğini göstermektedir (Vallet-Regi *et al.* 2007; Xu *et al.* 2013). Ayrıca yüksek yüzey alanına sahip MCM-41 silika malzemesi de sentezlenerek Carvedilol yüklenmesi çalışmalarında kullanılmıştır. Küresel silika ve MCM-41 yapılarına Carvedilol yüklenmesi süperkritik karbondioksit deposizyonu yöntemi ile yapılmıştır.

Şekil 4.15 küresel silika/Carvedilol yapısından elde edilen ilaç salınım grafiğini göstermektedir. Bu grafikte salınım zamana karşı kümülatif salınım olarak verilmiştir. Yapılan ilaç salınımı deneylerinde küresel parçacıklardan salınım daha kontrollü gerçekleşmiştir. İlk bir saat içinde yaklaşık %13 civarında bir salınım görülmüştür. Buradan hareketle, MCM-41'de gerçekleşen durumun aksine küresel silikalarda ilaç porların içinde adsorplanmıştır.

Şekil 4.16 MCM-41/Carvedilol yapısından elde edilen ilaç salınım grafiğini göstermektedir. Bu grafikte salınım zamana karşı kümülatif salınım olarak verilmiştir. İlk bir saat içinde yaklaşık %35 civarında ani bir salınım gerçekleşmiştir. Bu sonucun MCM-41 üzerine adsorplanan ilacın por civarında toplandığından dolayı meydana geldiği düşünülebilir. İlk bir saatin haricinde ise, ilaç salınımı kontrollü bir düzeyde gerçekleşmiştir.



Şekil 4.15. Süperkritik karbondioksit depozisyonu yöntemi ile yüklene küresel silika/Carvedilol yapısından ilaç salınımı



Şekil 4.16. Süperkritik karbondioksit depozisyonu yöntemi ile yüklenen MCM-41/Carvedilol yapısından ilaç salınımı

Carvedilolun yüklendiği farklı silika yapılarının ilaç salınımına etkisine baktığımızda MCM-41 den ilaç salınımının küresel silikaya göre daha hızlı olduğu görülmüştür. MCM-41 yapısının yüzey alanı ($1057 \text{ m}^2/\text{g}$) küresel silikadan ($345,9 \text{ m}^2/\text{g}$) oldukça büyüktür. MCM-41 yapısının por çapı ($2,75 \text{ nm}$) ise küresel silikadan ($3,40 \text{ nm}$) daha küçüktür. Carvedilolun en uzun iki bağı arasındaki mesafe ($1,8 \text{ nm}$) göz önüne alındığında her iki por boyutu da Carvedilolun porlardan geçişi için uygundur. İlaç salınımı deneylerine bakıldığında daha düşük por çapına sahip MCM-41 in porlarının yanısıra yüzeyinde fazla Carvedilol mevcudiyetinden dolayı hızlı ilaç salınımı karakteristiği göstermiştir. Daha düşük yüzey alanına sahip olmasına rağmen daha büyük por çapına sahip küresel silikada ise Carvedilolun porlarda olmasından dolayı daha yavaş bir ilaç salınım karakteristiği gözlenmiştir.

Literatüre bakıldığında bir kısım çalışmalarda mezoporöz silikalardan ilaç salınımının ilaçların çözünme davranışlarına bağlı olduğu bildirilmiştir (Salonen *et al.* 2005). Aynı ilaçla fakat farklı silika malzemeleri ile yapılan çalışmalarda ise mezoporöz silika yapısının por çapının ve porlar arası bağlantının ve geometrinin ilaç salınım

karakteristiklerini etkilediği gözlenmiştir (Mellaerts *et al.* 2007). Bir diğerk çalışmada ise por çapından ziyade por geometrisinin ilaç salınımını daha fazla etkilediği gözlenmiştir (Hu *et al.* 2002). Bu çalışmamızda farklı silika malzemelerinin Carvedilol ilacının salınım karakteristiklerini oldukça etkilediği gözlenmiştir. Çünkü sentezlenen silika yapılarının hem yüzey alanları hem de por çapları birbirinden oldukça farklıdır.



5. SONUÇ ve ÖNERİLER

İnsanoğlu varolduğu sürece hastalıklar ve onları tedavi etmek için kullandığımız ilaçlar da var olacaktır. Artan dünya nüfusu, gelişen teknoloji ve değişen yaşam standartlarına bağlı olarak insanların stres kaynakları da artmaktadır. Bundan dolayı strese bağlı hastalıklarda modern çağımızda artış görülmüştür. Bu hastalıklardan biri de kalp rahatsızlıklarıdır ki günümüzde çok küçük yaşlarda bile stresin etkisi ile görülebilmektedir. Farklı kalp rahatsızlıkları için kullanılan farklı etken maddeye sahip ilaçlar vardır. Kalp rahatsızlıkları için kullanılan ilaçlardan biri de suda çözünürlüğünün az olduğu bilinen Carvedilol'dur.

İlaç etken maddelerinin ilaç sektöründe verimli olarak kullanılabilmesi için silika gibi biyoyumlu malzemelere yüklenerek tablet haline getirilip kullanılmaları mümkündür. Literatürde çok çeşitli yapısal özelliklere (yüzey alanı, por hacmi, por çapı vb.) ve şekillere sahip silika yapıları değişik ilaç etken maddelerinin yüklemelerinde kullanılmıştır. Kullanılan silika yapılarının ve ilaç etken maddelerinin ilaç salınımı üzerine önemli etkilerinin olduğu bulunmuştur.

Silika yapılarına ilaç yüklemelerinin yapıldığı klasik yöntemlerde genellikle ilaç etken maddesi ile silika malzemeleri bir çözücü içinde belli sürelerde temas ettirilerek ilacın silikanın yüzeyine ve porlarına adsorpsiyonu ile sağlanmaktadır. İlaç yüklemesinde kullanılan ve oldukça umut vadeden bir diğer yöntem de süperkritik karbondioksit depozisyonu yöntemidir. Süperkritik akışkanlar kritik sıcaklık ve basınçta veya bu değerlerin üstüne çıkıldığında elde edilir ve sıvı ve gazın arasında özelliklere sahip olurlar. Sıvının yoğunluğu, gazın viskozitesi ve difüzivitesi gibi sahip oldukları eşsiz özelliklerle süperkritik akışkanların çözen etkisi artmaktadır. Sistemin basıncı alındığında ortamda herhangi bir kalıntı kalmadığından dolayı da ilaç sektöründe yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmamızda öncelikle farklı silika yapılarının kalp rahatsızlıklarında kullanılan Carvedilol ilacının yüklemeinde kullanılabilmeleri için sentezleri yapılmıştır. Bu amaçla Stober yöntemi ile küresel silika ve sonra MCM-41 sentezi yapılmıştır. Küresel silikaların sentezinde üç farklı sentez sıcaklığı (70°C, 80°C ve 90°C) kullanılarak en yüksek yüzey alanına sahip silika yapısına ulaşılmaya çalışılmıştır. Bu kapsamda yapılan BET ve SEM analizlerinden sonra 70°C de sentezlenen küresel silikaların hem en yüksek yüzey alanına hem de daha homojen bir dağılıma sahip olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla ilaç yükleme çalışmaları için küresel silikalardan 70°C de sentezlenen seçilmiştir. Daha sonra daha yüksek yüzey alanına ve daha düşük por çapına sahip MCM-41 silika malzemesi sentezlenmiştir. Sentezlenen silika malzemelerine Carvedilol ilacı süperkritik karbondioksit depozisyonu yöntemi ile yüklenmiştir. Senteztik vücut sıvısı (SBF) ortamında ilaç salınımlarına bakıldığında farklı silikalar kullanıldığında süperkritik karbondioksit depozisyon yöntemi ile hazırlanan Carvedilol yüklü silika yapılarında ilaç salınımının daha hızlı olduğu gözlenmiştir. Kullanılan farklı silika yapılarına göre ilaç salınım karakteristiklerinin değiştiği gözlenmiştir. Küresel silika ve MCM-41 yapılarının farklı yüzey alanları ve por çaplarından dolayı ilaç salınımlarının değiştiği gözlenmiştir.

Yapılan bu çalışma sonunda elde edilen bulgular ışığında aşağıda belirtilen yöntemler takip edilerek ilaç salınım karakteristikleri değiştirilebilir.

- Stober yönteminde sentez sıcaklığı değiştirilebilir
- Stober yönteminde kullanılan reaktanların oranları değiştirilerek sentezlenen küresel silikaların yapısal özellikleri değiştirilebilir
- Bu çalışmada sentezlediğimiz fakat düşük yüzey alanına sahip olduğu için ilaç salınımı için denemediğimiz küresel silika yapıları denenebilir
- MCM-41 'in yapısal özelliklerini değiştirmek için sentez koşulları değiştirilebilir
- Süperkritik karbondioksit depozisyonu yönteminde sıcaklık ve basınç değiştirilebilir
- Carvedilol:silika oranları değiştirilebilir

KAYNAKÇA

- Ahern, R. J., A. M. Crean & Ryan, K. B., 2012. The influence of supercritical carbon dioxide (SC-CO₂) processing conditions on drug loading and physicochemical properties. *Int J Pharm*, 439, 92-9.
- Andersson J, Rosenholm J, Lindén M., 2008. Mesoporous Silica: An Alternative Diffusion Controlled Drug Delivery System, Topics in Multifunctional Biomaterials and Devices (1. Baskı), E-book.
- Anonim, 2011. <http://mtegm.meb.gov.tr/program/dokuman/modul/AC%DDL%20SA%D0LIK%20H%DDZMETLER%DD/FARMAKOLOJ%DD/Dola%FE%FDm%20sistemi%20ila%E7lar%FD.pdf>
- Anonim, 2016. <http://www.medikalakademi.com.tr/philips-turkiye-kalp-saglik-arastirma-hasta> Erişim tarihi (08.05.2016)
- Anonimus, 2016. <https://en.wikipedia.org/wiki/Carvedilol> Erişim tarihi (08.05.2016)
- Asmaz, A., 2010. Polimer kaplı nanopartikül üzerinde ilaç salınımının incelenmesi. Y.Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, İstanbul
- Bhowmik D, Gopinath H, Pragati Kumar B, Duraivel S, Sampath Kumar KP., 2012. "Controlled Release Drug Delivery Systems", The Pharma Innovation, 1(10), 24-32.
- Bouledjoudja, A., Y. Masmoudi, M. Van Speybroeck, L. Schueller & Badens, E., 2016. Impregnation of Fenofibrate on mesoporous silica using supercritical carbon dioxide. *Int J Pharm*, 499, 1-9.
- Byrappa, K., S. Ohara, Adschiri, T., 2008. Nanoparticles synthesis using supercritical fluid technology - towards biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev*, 60, 299-327.
- Cai, W., C. C. Chu, G. Liu & Wang, Y. X., 2015. Metal-Organic Framework-Based Nanomedicine Platforms for Drug Delivery and Molecular Imaging. *Small*, 11, 4806-22.
- Champeau, M., J. M. Thomassin, T. Tassaing & Jerome, C., 2015. Drug loading of polymer implants by supercritical CO₂ assisted impregnation: A review. *J Control Release*, 209, 248-59.
- Champeau, M., J.-M. Thomassin, T. Tassaing & Jerome, C., 2015, Drug Loading of Sutures by Supercritical CO₂ Impregnation: Effect of Polymer/Drug Interactions and Thermal Transitions. *Macromolecular Materials and Engineering*, 300, 596-610.
- Chen, B., G. Quan, Z. Wang, J. Chen, L. Wu, Y. Xu, G. Li & Wu, C., 2013. Hollow mesoporous silicas as a drug solution delivery system for insoluble drugs. *Powder Technology*, 240, 48-53.
- Chrastil, J., 1982. Solubility of solids and liquids in supercritical gases. *J. Phys. Chem.*, 86, 3016-3021.
- Cingi M., Erol K., 1996. Farmakoloji, Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi No: 223,213 s, Eskişehir
- Douromuis, D., Fahr, A., 2013. Drug Delivery Strategies for Poorly Water-Soluble Drugs (1. Baskı). United Kingdom: John Wiley&Sons.

- Drbohlavova, J., Chomoucka, J. Adam, Ryvolova V. Eckschlager, T. Hubalek, J. Kizek R., 2013. Nanocarriers for Anticancer Drugs - New Trends in Nanomedicine. *Current Drug Metabolism*, 14, 547-564
- Gedeon A, Massiani P, Babonneau F., 2008. Zeolites and Related Materials: Trends, Targets and Challenges (1. Baskı). United Kingdom: Elsevier.
- Gignone, A., L. Manna, S. Ronchetti, M. Banchero, B. Onida (2014) Incorporation of clotrimazole in Ordered Mesoporous Silica by supercritical CO₂. *Microporous and Mesoporous Materials*, 200, 291-296.
- Gordon, J., H. Kazemian & Rohani, S., 2015. MIL-53(Fe), MIL-101, and SBA-15 porous materials: potential platforms for drug delivery. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 47, 172-9.
- Guo, S., D. Li, L. Zhang, J. Li & Wang, E., 2009. Monodisperse mesoporous superparamagnetic single-crystal magnetite nanoparticles for drug delivery. *Biomaterials*, 30, 1881-9.
- Hojjati, M., A. Vatanara, Y. Yamini, M. Moradi & Najafabadi, A. R., 2009. Supercritical CO₂ and highly selective aromatase inhibitors: Experimental solubility and empirical data correlation. *The Journal of Supercritical Fluids*, 50, 203-209.
- Hu, Y. C., Z. Z. Zhi, Q. F. Zhao, C. Wu, P. Zhao, H. T. Jiang, T. Y. Jiang & Wang, S. L., 2012. 3D cubic mesoporous silica microsphere as a carrier for poorly soluble drug carvedilol. *Microporous and Mesoporous Materials*, 147, 94-101.
- Jiang, H., Wang, T., Wang, L., Sun, C., Jiang, T., Cheng, G., Wang, S., 2012. Development of an amorphous mesoporous TiO₂ nanosphere as a novel carrier for poorly water-soluble drugs: effect of different crystal forms of TiO₂ carriers on drug loading and release behaviors. *Microporous Mesoporous Mater.* 153, 124-130.
- Kemmere, F. M., Meyer, T., 2005. Supercritical carbon dioxide: in polymer reaction engineering, Wiley, Weinheim.
- Keskin, S., Kızılel, S., 2011. Biomedical Applications of Metal Organic Frameworks. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 50, 1799-1812.
- Kıran, E., Brennecke, J. F., 1991. Supercritical fluid engineering science: Fundamentals and applications, American Chemical Society, California, USA).
- Kokubo, T. & Takadama, H., 2006. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomaterials*, 27, 2907-15.
- Liberman, A., N. Mendez, W. C. Trogler & Kummel, A. C., 2014. Synthesis and surface functionalization of silica nanoparticles for nanomedicine. *Surf Sci Rep*, 69, 132-158.
- Li-Hong, W., C. Xin, X. Hui, Z. Li-Li, H. Jing, Z. Mei-Juan, L. Jie, L. Yi, L. Jin-Wen, Z. Wei & Gang, C., 2013. A novel strategy to design sustained-release poorly water-soluble drug mesoporous silica microparticles based on supercritical fluid technique. *Int J Pharm*, 454, 135-42.
- Lima-Tenorio, M. K., E. A. Pineda, N. M. Ahmad, H. Fessi & Elaissari, A., 2015. Magnetic nanoparticles: In vivo cancer diagnosis and therapy. *Int J Pharm*, 493, 313-27.
- Lu, A. H., Salabas, E. L., Schuth F., 2007. Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application. *Angew Chem Int Ed Engl*, 46, 1222-44.

- Matsuyama, K., N. Hayashi, M. Yokomizo, T. Kato, K. Ohara & Okuyama, T., 2014. Supercritical carbon dioxide-assisted drug loading and release from biocompatible porous metal–organic frameworks. *J. Mater. Chem. B*, 2, 7551-7558.
- Medina, I., Bueno, J., 2001. Solubilities of Zopiclone and Nimodipine in Supercritical Carbon Dioxide. *J. Chem. Eng. Data*, 46, 1211-1214.
- Mellaerts R1, Aerts CA, Van Humbeeck J, Augustijns P, Van den Mooter G, Martens JA., 2007. Enhanced release of itraconazole from ordered mesoporous SBA-15 silica materials. *Chem Commun (Camb)*, (13), 1375-1377.
- Nalawade, S. P., Picchioni, F., Janssen, L. P. B. M., 2006. Supercritical carbon dioxide as a green solvent for processing polymer melts: Processing aspects and applications, *Progress in Polymer Science*, 31, 19-43.
- Nanjwade, B. K., H. M. Bechra, G. K. Derkar, F. V. Manvi & Nanjwade, V. K., 2009. Dendrimers: emerging polymers for drug-delivery systems. *Eur J Pharm Sci*, 38, 185-96.
- Polshettiwar, V., D. Cha, X. Zhang & Basset, J. M., 2010. High-surface-area silica nanospheres (KCC-1) with a fibrous morphology. *Angew Chem Int Ed Engl*, 49, 9652-6.
- Salonen, J., Laitinen, L., Kaukonen, A.M., Tuura, J., Björkqvist, M., Heikkilä, T., Vähä-Heikkilä, K., Hirvonen, J., Lehto, V-P., 2005. Mesoporous silicon microparticles for oral drug delivery: loading and release of five model drugs. *Journal of Controlled Release*, 108(2), 362-374.
- Sanganwar, G. P. & Gupta, R. B., 2008. Dissolution-rate enhancement of fenofibrate by adsorption onto silica using supercritical carbon dioxide. *Int J Pharm*, 360, 213-8.
- Schleich, N., P. Sibret, P. Danhier, B. Ucakar, S. Laurent, R. N. Muller, C. Jerome, B. Gallez, V. Preat & Danhier, F., 2013. Dual anticancer drug/superparamagnetic iron oxide-loaded PLGA-based nanoparticles for cancer therapy and magnetic resonance imaging. *Int J Pharm*, 447, 94-101.
- She, X., L. Chen, L. Velleman, C. Li, H. Zhu, C. He, T. Wang, S. Shigdar, W. Duan & Kong, L., 2015. Fabrication of high specificity hollow mesoporous silica nanoparticles assisted by Eudragit for targeted drug delivery. *J Colloid Interface Sci*, 445, 151-60.
- Shojaee, S. A., H. Rajaei, A. Z. Hezave, M. Lashkarbolooki & Esmaeilzadeh, F., 2013. Experimental investigation and modeling of the solubility of carvedilol in supercritical carbon dioxide. *The Journal of Supercritical Fluids*, 81, 42-47.
- Slowing, II, J. L. Vivero-Escoto, C. W. Wu & Lin, V. S., 2008. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. *Adv Drug Deliv Rev*, 60, 1278-88.
- Stöber, W., A. Fink., Bohn, E., 1968. Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range. *Journal of Colloid and Interface Science*, 26, 62-69.
- Su, C.-S. & Chen, Y.-P., 2008. Measurement and correlation for the solid solubility of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in supercritical carbon dioxide. *The Journal of Supercritical Fluids*, 43, 438-446.
- Sun, L., Y. Wang, T. Jiang, X. Zheng, J. Zhang, J. Sun, C. Sun & Wang, S., 2013. Novel chitosan-functionalized spherical nanosilica matrix as an oral sustained

- drug delivery system for poorly water-soluble drug carvedilol. *ACS Appl Mater Interfaces*, 5, 103-113.
- Sun, Y. D., 2014. Supercritical Fluid Particle Design for Poorly Water-soluble Drugs (Review). *Current Pharmaceutical Design*, 20, 349-368.
- Tang, F. Q., L. L. Li & Chen, D., 2012. Mesoporous Silica Nanoparticles: Synthesis, Biocompatibility and Drug Delivery. *Advanced Materials*, 24, 1504-1534.
- Tsai, C.-C., H.-m. Lin & Lee, M.-J., 2014. Solubility of niflumic acid and celecoxib in supercritical carbon dioxide. *The Journal of Supercritical Fluids*, 95, 17-23.
- Veres, P., A. M. Lopez-Periago, I. Lazar, J. Saurina & Domingo, C., 2015. Hybrid aerogel preparations as drug delivery matrices for low water-solubility drugs. *Int J Pharm*, 496, 360-70.
- Wang, Y., Q. F. Zhao, N. Han, L. Bai, J. Li, J. Liu, E. X. Che, L. Hu, Q. Zhang, T. Y. Jiang & Wang, S. L., 2015. Mesoporous silica nanoparticles in drug delivery and biomedical applications. *Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine*, 11, 313-327.
- Weibel, G. L., Ober, C. K., 2003. An overview of supercritical CO₂ applications in microelectronics processing, *Microelectronic Engineering*, 65, 145-152.
- Weinstein, R., Gribbin, J, Muske, K., 2005. Solubility and Salting Behavior of Several α -Adrenergic Blocking Agents in Liquid and Supercritical Carbon Dioxide. *J. Chem. Eng. Data*, 50, 226-229
- Wen, H., J. Guo, B. Chang & Yang, W., 2013. pH-responsive composite microspheres based on magnetic mesoporous silica nanoparticle for drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm*, 84, 91-8.
- Zhao, Q., T. Wang, J. Wang, L. Zheng, T. Jiang, G. Cheng & Wang, S., 2012. Fabrication of mesoporous hydroxycarbonate apatite for oral delivery of poorly water-soluble drug carvedilol. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 358, 229-235.
- Zhu, W., L. Wan, C. Zhang, Y. Gao, X. Zheng, T. Jiang & Wang, S., 2014. Exploitation of 3D face-centered cubic mesoporous silica as a carrier for a poorly water soluble drug: influence of pore size on release rate. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 34, 78-85.

ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Erzurum’da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Erzurum’da tamamladı. 2009 yılında başladığı Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü’nden, 2013 yılında mezun oldu. 2013 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Nanobilim ve Nanomühendislik Anabilimdalı’nın Nano Malzeme Bilim Dalı’nda yüksek lisansa başladı.

