



**GÖZENEKLİ VE KÜRESEL SİLİKA NANO KABUKLARIN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE DOKSORUBİSİN
SALIM PROFİLLERİNİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Zeynep ÇETİNKAYA

**Danışman
Prof. Dr. Atilla EVCİN**

MALZEME BİLİMİ VE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

OCAK 2025

Bu tez çalışması 23.FEN.BİL.20 numaralı proje ile AKÜ-BAPK tarafından desteklenmiştir.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

GÖZENEKLİ VE KÜRESEL SİLİKA NANO KABUKLARIN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE DOKSORUBİSİN
SALIM PROFİLLERİNİN İNCELENMESİ

Zeynep ÇETİNKAYA

Danışman
Prof. Dr. Atilla EVCİN

ANABİLİM DALI

OCAK 2025

TEZ ONAY SAYFASI

Zeynep ÇETİNKAYA tarafından hazırlanan “Gözenekli ve Küresel Silika Nano Kabukların Sentezi, Karakterizasyonu ve Doksorubisin Salım Profillerinin İncelenmesi” adlı tez çalışması lisansüstü eğitim ve öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca 31 / 01 / 2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından **oy birliği** ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Anabilim Dalı’nda DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Atilla EVCİN

Başkan : Prof. Dr. Fatih ŞEN
Dumlupınar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi

Üye : Prof. Dr. Atilla EVCİN
Afyon Kocatepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi

Üye : Prof. Dr. İbrahim GÜNEŞ
Giresun Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi

Üye : Doç. Dr. Hakan ÇİFTÇİ
Afyon Kocatepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi

Üye : Doç. Dr. İbrahim BULDUK
Afyon Kocatepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun
..... /..... /..... tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....
Prof. Dr. Bekir YALÇIN
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI
Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

31 / 01 / 2025

Zeynep ÇETİNKAYA

ÖZET

Doktora Tezi

GÖZENEKLİ VE KÜRESEL SİLİKA NANO KABUKLARIN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE DOKSORUBİSİN SALIM PROFİLLERİNİN İNCELENMESİ

Zeynep ÇETİNKAYA

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Atilla EVCİN

Bu doktora çalışmasında, gözenekli ve küresel silika nano kabukların (PSNS) geliştirilmesi, karakterizasyonu ve ilaç taşıma sistemlerinde kullanım potansiyelleri incelenmiştir. Araştırma, özellikle antikanser ajanı doksorubisinin (DOX) salım profillerinin optimize edilmesine ve kontrollü ilaç salım sistemlerinin tasarımına odaklanmıştır. Sol-jel ve şablon tabanlı yöntemlerle yedi farklı PSNS formülasyonu sentezlenmiş, bu süreçte endüstriyel çöktürülmüş kalsiyum karbonat (PCC) şablon olarak kullanılmıştır. PCC, seyreltik hidroklorik asit (HCl) ile uzaklaştırılarak gözenekli ve içi boş yapılar elde edilmiştir. Üretilen nano kabuklar, BET analizi, TEM, XRD, FTIR ve Zeta potansiyel ölçümleri ile karakterize edilmiştir. S-4 ve S-7 numaralı ürünlerin yüzey alanları sırasıyla 702.2 m²/g ve 452.2 m²/g olarak belirlenmiş, gözenek boyutları ise 7.3 nm ile 10.6 nm arasında ölçülmüştür.

Altı farklı doksorubisin formülasyonu hazırlanarak, bu malzemelerin ilaç yükleme kapasiteleri ve in vitro salım profilleri incelenmiştir. Salım çalışmaları, bazı PSNS formülasyonlarının yaklaşık 10 saat boyunca kontrollü DOX salımı gerçekleştirebildiğini göstermiştir. İn vitro DOX salım verilerinin kinetik analizi, salım profillerinin Higuchi ve Korsmeyer-Peppas modelleriyle uyumlu olduğunu ortaya koymuştur. Gözenek boyutları ve yüzey özelliklerinin ilaç taşıma kapasitesi üzerinde kritik bir rol oynadığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, ekonomik ve çevre dostu bir alternatif olarak endüstriyel PCC

kullanımı dikkat çekmiştir.

Sonuç olarak, gözenekli ve küresel silika nano kabuklar, ilaç taşıma sistemleri için umut vaat eden bir platform olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada kullanılan sentez yöntemlerinin ekonomik ve ölçeklenebilir olduğu görülmüştür. Bu çalışma, nanoteknoloji tabanlı ilaç taşıma sistemleri ve kanser tedavisi alanında önemli bir katkı sunmaktadır.

2025, xii + 80 sayfa

Anahtar Kelimeler: Gözenekli nano-kabuklar, Silika, Doksorubisin, İlaç dağıtımı, Anti-kanser

ABSTRACT

Ph.D. Thesis

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF POROUS AND SPHERICAL SILICA NANO-SHELLS FOR CONTROLLED RELEASE OF DOXORUBICIN

Zeynep ÇETINKAYA

Afyon Kocatepe University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Materials Science and Engineering

Supervisor: Prof. Dr. Atilla EVCIN

The present doctoral research focuses on the development, characterisation, and potential applications of porous and spherical silica nano-shells (PSNS) in drug delivery systems. The study specifically aims to optimise the release profiles of the anticancer agent Doxorubicin (DOX) and to design controlled drug delivery systems. Seven different PSNS formulations were synthesised using sol-gel and template-based methods, employing industrially precipitated calcium carbonate (PCC) as the template. The PCC template was then removed using diluted HCl, resulting in hollow and porous structures. The synthesized nano-shells were characterized using various techniques, including BET analysis, TEM, XRD, FTIR, and Zeta potential measurements. The surface areas of the S-4 and S-7 formulations were found to be 702.2 m²/g and 452.2 m²/g, respectively, with pore sizes ranging between 7.3 nm and 10.6 nm. Six different DOX formulations were prepared to evaluate the drug-loading capacities and in vitro release profiles of these materials. The results of the drug release studies demonstrated that certain PSNS formulations were capable of achieving sustained DOX release for approximately 10 hours. Kinetic analysis of the in vitro release data indicated that the release profiles were consistent with the Higuchi and Korsmeyer-Peppas models. It was observed that pore size and surface properties significantly influenced drug-loading capacity and release kinetics. Furthermore, the use of industrial PCC as a cost-effective and environmentally friendly alternative was highlighted.

In conclusion, the study demonstrates the significant potential of porous and spherical silica nano-shells as a platform for drug delivery systems, and the synthesis methods employed in this study were found to be both economical and scalable. This work provides a valuable contribution to the fields of nanotechnology-based drug delivery systems.

2025, xii + 80 pages

Keywords: Porous nano-shells, Silica, Doxorubicin, Drug delivery, Anti-cancer.



TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın konusu, deneysel çalışmaların yönlendirilmesi, sonuçların değerlendirilmesi ve yazımı aşamasında yapmış olduğu katkılardan dolayı tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Atilla EVCİN'e, araştırma ve deney süresince bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Hakan ÇİFTÇİ'ye, her konuda öneri ve eleştirileriyle yardımlarını gördüğüm hocalarıma ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasının 23.FEN.BİL.20 numaralı proje ile desteklenmesini sağlayan Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

Ayrıca doktora eğitimim boyunca "TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programı Başkanlığı (BİDEB) 2211-Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı" kapsamında sağladığı destek için TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

Son olarak araştırmam boyunca manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme minnettarım.

Zeynep ÇETİNKAYA
Afyonkarahisar 2025

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
RESİMLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR BİLGİLERİ	3
2.1 Nanomalzemeler ve Uygulamaları	3
2.1.1 Nanomalzemelerin İlaç Taşıyıcı Sistemlerde Kullanımı	6
2.2 Gözenekli ve Küresel Nanoyapılar	9
2.2.1 Gözenekli ve Küresel Silika Yapıları ve Özellikleri.....	11
2.2.2 Gözenekli ve Küresel Silika Nano Kabukların Tıbbi Uygulamalarda Avantajları.....	15
2.3 Gözenekli ve Küresel Silika Nano Kabukların Sentez Yöntemleri.....	16
2.3.1 Sol-Jel Yöntemi.....	18
2.3.2 Şablon Tabanlı Sentez.....	21
2.4 Çöktürülmüş Kalsiyum Karbonat	22
2.5 Hidroksipropil Metilselüloz	23
2.6 İlaç Salım Sistemleri ve Mekanizmaları.....	25
2.6.1 Kontrollü Salım Mekanizmaları.....	28
2.6.2 İlaç Salımını Etkileyen Faktörler	30
2.6.2.1 Gözenek Boyutu ve Yüzey Özellikleri.....	31
2.6.2.2 Yüzey Yüku ve Fonksiyonel Gruplar.....	32
2.7 Doksorubisin ve Kanseri Tedavisinde Kullanımı	34
3. MATERYAL ve METOT	39
3.1 Materyal	39
3.2 Deneyisel Çalışmalar	39
3.2.1 Gözenekli ve Küresel Silika Nano Kabuklarının Sentezlenmesi.....	40
3.2.2 DOX Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması	42

3.2.3 İlaç Yükleme Çalışmaları.....	44
3.2.4 İn vitro Salım Profilleri ve Kinetiği	46
3.2.5 Karakterizasyon Testleri	47
3.2.5.1 Brunauer-Emmett-Teller (BET) Analizi	47
3.2.5.2 X-Işınları Kırınımı (XRD).....	47
3.2.5.3 Fourier Dönüştümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR).....	47
3.2.5.4 Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM)	48
3.2.5.5 Zeta Potansiyeli Ölçümü	48
4. BULGULAR	49
4.1 BET Analizi	49
4.2 XRD Analizi	51
4.3 FTIR Analizi	52
4.4 TEM Analizi	54
4.5 Zeta Potansiyeli Ölçümü.....	55
4.6 İlaç Yükleme Sonuçları	56
4.7 İn vitro Salım Profilleri ve Kinetiği.....	58
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	61
6. KAYNAKLAR.....	64

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

Å	Angstrom
°C	Santigrat derece
CaCO ₃	Kalsiyum karbonat
cm	Santimetre
CO ₂	Karbondioksit
dk	Dakika
H ₃ O ⁺	Hidronyum
HCl	Hidroklorik asit
kV	Kilovolt
L	Litre
m	Metre
mg	Miligram
mL	Mililitre
NaCl	Sodyum klorür
NH ₄ OH	Amonyum hidroksit
nm	Nanometre
OH ⁻	Hidroksil
ppm	Milyonda bir
r ²	Korelasyon katsayısı
rpm	Dakikadaki devir
SiO ₂	Silisyum dioksit
SiO ₄	Silisyum-oksijen tetrahedronu
V	Hacim
ζ	Zeta potansiyel
µm	Mikrometre

Kısaltmalar

BBB	Kan-beyin bariyeri
BET	Brunauer-Emmett-Teller
CTAB	Cetiltrimetilamonyum bromür
CVD	Kimyasal buhar biriktirme
DDS	İlaç taşıma sistemleri
DOX	Doksorubisin
EtOH	Etanol
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
HPMC	Hidroksipropil metilselüloz
IPMN	İnorganik gözenekli nanomalzemeler
MCM-41	Mobil Composition of Matter No. 41
MSN	Mezogözenekli silika nanoparçacıkları
PBS	Fosfat tamponu
PCC	Çöktürülmüş kalsiyum karbonat
PLD	Pegile liposomal doksorubisin
PLGA	Poli(laktik-ko-glikolik asit)
PSNS	Gözenekli ve küresel silika nano kabuklar

TEM	Geçirimli elektron mikroskobu
TEOS	Tetraetil ortosilikatın
UV-Vis	Ultraviyole-görünür
XRD	X-Işınları Difraksiyonu



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1 Nano ölçekli ilaç dağıtım sistemi platformlarının şematik gösterimleri.....	7
Şekil 2.2 Küresel silika mikro/nanomalzemelerin zamanla yapısal değişimi. Tek seviyeli yapıya sahip birinci nesil katı silika küreler(a), ikinci nesil içi boş silika küreler ve iki seviyeli yapıya sahip mezogözenekli silika küreler (b), içi boş mezogözenekli küreler, çekirdek içinde (içi boş gözenekli kabuk) küreler, çoklu gözenekli kabuklu içi boş küreler ve hiyerarşik olarak gözenekli küreler dahil olmak üzere çok seviyeli (hiyerarşik) yapılara sahip üçüncü nesil silika küreler (c)	12
Şekil 2.3 Hidroksipropil metilselülozun kimyasal yapısı, R = H, -CH ₃ veya (OCH ₂ CHCH ₃) _x OH.....	24
Şekil 2.4 Çeşitli uygulama yöntemleri için kandaki ilaç seviyesi ve zaman profilleri. (a) standart oral doz, (b) oral aşırı doz, (c) intravenöz enjeksiyon ve (d) kontrollü salım dozu	28
Şekil 2.5 Doksorubisinin kimyasal yapısı	36
Şekil 3.1 DOX etken maddesinin UV-vis cihazında oluşturulan doğal pH'daki spektrumları (a), doğal pH'da elde edilen kalibrasyon eğrisi (b), pH değişimlerindeki spektrumları (c)..	43
Şekil 4.1 Sentezlenen gözenekli küresel silika nano kabuklara ait N ₂ adsorpsiyon izotermi (a) ve gözenek boyut dağılımları (b)..	49
Şekil 4.2 PCC, S-4 ve S-7'nin XRD sonuçları.....	52
Şekil 4.3 PCC, DOX, S-4, S-7 ve formülasyonların FT-IR spektrumları.....	53
Şekil 4.4 PCC (a, b), S-4 (c, d) ve S-7 (e, f) ürünlerinin TEM görüntüleri.....	55
Şekil 4.5 PCC, S-4 ve S-7'nin ortam pH değerine göre Zeta potansiyel profilleri.....	56
Şekil 4.6 F-1 ve F-2 ürünlerinin başlangıç derişimine göre DOX yükleme miktarları..	57
Şekil 4.7 Formülasyonların DOX salım profilleri.....	58

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 3.1 Deneysel çalışmada kullanılan kimyasallar ve markaları.	39
Çizelge 3.2 Hazırlanan PSNS'lerin bileşim oranları	42
Çizelge 4.1 Sentezlenen gözenekli küresel silika nano kabukların BET Metodu ile tayin edilen özellikleri.	50
Çizelge 4.2 Formülasyonlar için DOX yükleme miktarları.	58
Çizelge 4.3 İn vitro ilaç salım profillerinin kinetik model sonuçları.	60



RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Resim 3.1 CTAB/TEOS çözeltisinin PCC dispersiyona eklenmesi	40
Resim 3.2 Santrifüj sonrası kurutmaya bırakılan ürün.....	41
Resim 3.3 Sentezlenen gözenekli ve küresel nano kabuklar.....	41
Resim 3.4 1-50 ppm aralığında derişime sahip DOX çözeltileri.	42
Resim 3.5 DOX yüklü F-3 ve F-4 formülasyonu.....	45
Resim 3.6 DOX yüklü PSNS'lerin 5 mL PBS içeren diyaliz membranı içindeki görüntüsü.	46



1. GİRİŞ

İnorganik gözenekli nanomalzemeler (IPNM'ler), adsorban, fotokatalizör, membran, ilaç taşıma sistemi ve yapısal malzemeler olarak malzeme bilimi, tıp, kimya vb. alanlarda geniş uygulamalara sahiptir. IPNM'ler, biyouyumluluk, yüksek adsorpsiyon kapasitesi, düşük toksik etki, geniş yüzey alanı, yüksek gözeneklilik ve çeşitli türlerin kontrollü salım yeteneği gibi üstün özellikleri nedeniyle son yıllarda terapötik ve görüntüleme tedavileri için yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (Senapati vd. 2018). Mezogözenekli silika nanoparçacıkları (MSN'ler), IPNM'lerde yeni işlevsel malzemelerdir ve bilim insanlarının dikkatini su arıtımı, katalizörler ve kimya, fizik ve eczacılıkta kontrollü ilaç salımı gibi kullanımlar için çekmiştir (Ahmed vd. 2022). MSN'ler, genellikle kuaterner amonyum tuzları olan sodyum silikatların veya tetraetil ortosilikatın (TEOS) bir yüzey aktif madde reaksiyonu ile sentezlenir. Gözenekliliği sağlayan yapıyı yönlendiren yüzey aktif madde uzaklaştırıldıktan sonra, 200 nm'den küçük çaplara ve 2 ile 50 nm arasında değişen gözenek boyutlarına sahip mikro ve mezogözenekli nanopartiküller elde edilir (Heidari Nia vd. 2021). Son yıllarda, terapötik ajanları hedeflenen hücrelere veya organlara iletmek için ilaç taşıyıcısı olarak kullanılacak MSN'ler üzerinde yoğun çalışmalar yürütülmektedir.[Senapati vd. 2018, Bharti vd. 2015]

DOX, ilaç iletim sistemlerinde yaygın olarak kullanılan etkili antikanser ajanlarından biridir. Hızla bölünen hücrelerle savaşılabilen ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilen DOX, onlarca yıldır en popüler antikanser ilacı olarak yaygın olarak kabul görmüştür (Nguyen vd. 2020). Tek başına veya diğer kemoterapi ilaçlarıyla birlikte kullanılmaktadır. Etki ettiği kanserler türleri arasında nöroblastoma, akut lenfoblastik/miyeloblastik lösemi, mesane, meme, küçük hücreli akciğer, tiroid, yumurtalık, mide ve osteogenik kemik tümörleri bulunmaktadır (Sritharan ve Sivalingam 2021, Koleini vd. 2019), Kemoterapi ilaçlarının doğrudan uygulanmasıyla karşılaştırıldığında, bir taşıyıcıda ilaç kapsüllenmesi yaygın hale gelmiştir. Geliştirilmiş ilaç taşıyıcı sistemleri ile hedeflenen ilaç dağıtımı, yavaşlatılmış salım, daha iyi ilaç çözünürlüğü, azaltılmış toksik yan etkiler, ilaç stabilitesi ve geliştirilmiş farmakokinetik ve farmakodinamik ilaç özellikleri sağlamaktadır (Senapati vd. 2018, Montané vd. 2020). Bu tür dağıtım sistemleri için çoğunlukla MSN'ler gibi gözenekli nanoyapılar

kullanılmaktadır.

Araştırmacılar arasında kalsiyum karbonat (CaCO_3) parçacıklarının şablon olarak kullanılmasına yönelik çalışmalar ve çekirdek-kabuk yöntemi büyük ilgi görmektedir. Bu çalışmalarda, çeşitli CaCO_3 formları mikro taşıyıcı şablon olarak kullanılmıştır (Lengert vd. 2022). Ancak, CaCO_3 'ü şablon olarak kullanan çalışmaların sayısı sınırlı görünmektedir. Özellikle, kullanılan CaCO_3 'ün boyut ve şekil gibi morfolojik özellikleri, üretilen ürünün özelliklerini büyük ölçüde değiştirmektedir. Örneğin, bir çalışmada yeni bir inorganik parçacık şablon yöntemi geliştirilmiştir. Yöntemlerinde, içi boş silika parçacıkları üretmek için kübik şekilli CaCO_3 şablon olarak kullanılmıştır. Çekirdek olarak CaCO_3 kullanımı dışında, içi boş silika parçacıkları Stober yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. CaCO_3 'ün uzaklaştırılması zayıf asit aşındırma ile gerçekleştirilmiştir. Gözenekli yapıyı oluşturan içi boş silika duvarlar yapıda stabil kalmıştır. Bu yöntemin avantajları, kalsinasyon gerektirmemesi ve kristal yapının kimyasal koşullarla kontrol edilebilmesidir (Fuji vd. 2012).

Bu çalışmada, PSNS yapıları sol-jel yöntemi ile sentezlenmiştir. Bu amaçla gözenek oluşturuca olarak endüstriyel çöktürölmüş kalsiyum karbonat (PCC) kullanılmıştır. PCC çekirdeklerinin yüzeyleri çekirdek-kabuk yapıları oluşturmak için amorf SiO_2 ile kaplanmıştır. PCC şablonlarının boyutlarına göre belirlenen iç çaplara sahip içi boş yapılar oluşturmak için önce PCC kalsinasyonla ve daha sonra seyreltik HCl çözeltisi kullanılarak uzaklaştırılmıştır. Bu şekilde gözenekli bir yapı da elde edilmiştir. Elde edilen malzeme karakterize edildikten sonra DOX yükleme ve salım çalışmaları incelenmiştir. Bu çalışmada PSNS üretimindeki yenilikler; laboratuvar ortamında sentezlenen CaCO_3 yerine daha ekonomik olan endüstriyel PCC kullanılması, ürünlerden birinin ilk kez CTAB kullanılmadan üretilmesi ve farklı metodolojiler ve farklı CTAB/TEOS kompozisyon oranlarıyla üretilen PSNS'lerin morfolojisi üzerindeki etkilerinin incelenmesidir.

2. LİTERATÜR BİLGİLERİ

2.1 Nanomalzemeler ve Uygulamaları

Boyutları 1 ile 100 nanometre arasında değişen nanomalzemeler, geniş yüzey alanı, manyetizma, kuantum etkileri, üstün termal ve elektrik iletkenlikleri gibi birçok benzersiz özellik sergilemektedir. Bu özellikler, nanomalzemelerin çeşitli uygulamalar için önemli bir potansiyel taşımasını sağlamaktadır. Bu malzemelerin sentezi, karakterizasyonu ve uygulamaları, tıp, çevre bilimi ve malzeme mühendisliği gibi alanlarda ilerlemelerin temelini oluşturan kritik araştırma alanlarıdır. Nanomalzemelerin çeşitliliği, her biri farklı özellikler sergileyen metalik nanopartiküller, karbon bazlı nanomalzemeler ve kompozit malzemeleri içermekte olup, çeşitli sentez yöntemleriyle bu özellikler istenilen şekilde uyarlanabilmektedir.

Nanomalzemelerde sentez yönteminin seçimi, kristallik, yüzey alanı ve reaktivite gibi özellikleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olup, malzemelerin hedeflenen uygulamalarda kullanılabilirliği açısından kritik rol oynamaktadır. Nanomalzemelerin sentezi genel olarak yukarıdan aşağıya ve aşağıdan yukarıya olmak üzere iki ana yaklaşıma ayrılabilir. Yukarıdan aşağıya yöntemler, litografi ve lazer ablasyonu gibi tekniklerle daha büyük malzemelerin nano ölçekli parçacıklara dönüştürülmesini içerir. Aşağıdan yukarıya yaklaşımlar ise, atomlar veya moleküller gibi daha küçük birimlerin bir araya getirilmesiyle nanomalzemelerin oluşturulmasını sağlar ve bu süreçlerde kimyasal buhar biriktirme (CVD), sol-jel işlemleri ve hidrotermal sentez gibi yöntemler kullanılır (Baig vd. 2021).

Öne çıkan tekniklerden biri süperkritik karbondioksit kullanımıdır. Bu yöntem, boyut ve morfolojisi kontrol edilen nanomalzemelerin sentezini kolaylaştırmaktadır. Su vd. (2021), süperkritik sıvıların çözünürlüğünü artırarak ortaya çıkan nanomalzemelerin homojenliğini iyileştirdiğini ve bu yöntemin hassas malzeme özellikleri gerektiren uygulamalar için önemli olduğunu vurgulamaktadır. Bu yöntem, nano-titanyum dioksit üretiminde başarıyla kullanılmış olup, süperkritik sıvı tekniklerinin nanomalzeme sentezinde etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca lazer sentezi, nanomalzemelerin hızlı

ve ölçeklenebilir üretimi için umut verici bir teknik olarak ortaya çıkmış olup, bu yöntemle malzemelerin özellikleri üzerinde hassas kontrol sağlanabilmektedir (Boutinguiza vd. 2022).

Süperkritik sıvı yöntemlerine ek olarak ligand destekli faz mühendisliği, nanomalzemelerin yüzey özelliklerini değiştirme kabiliyeti nedeniyle dikkat çekmektedir. Yun vd. (2023), özenle tasarlanmış ligandlarla yapılan yüzey işlevselleştirmenin, özellikle kataliz ve ilaç taşıma gibi çeşitli uygulamalar için uygun hale getirerek, alışılmadık fazdaki nanomalzemelerin kararlılığını ve performansını artırabileceğini tartışmaktadır. Bu yaklaşım, nanomalzemelerin belirli performans kriterlerini karşılayacak şekilde özelleştirilmesine olanak tanıyarak kullanım alanlarını genişletmektedir.

Ayrıca, nanomalzemelerin yeşil sentezi, bitki ve mikrobiyal yaklaşımlar kullanılarak sürdürülebilir bir alternatif olarak ilgi görmektedir. Bu biyojenik süreçler, nanomalzeme üretimiyle ilgili çevresel etkiyi azaltmakla kalmayıp, biyolojik öncüllerden elde edilen benzersiz özelliklere sahip malzemeler sunmaktadır (Alsaiari vd. 2023, Boedicker vd. 2018). Bu yeşil yöntemlerin keşfi, çevresel etkiyi en aza indirirken bilimsel yenilikleri ilerletme amacıyla küresel sürdürülebilirlik çabalarıyla uyum göstermektedir.

Biyolojik kaynaklardan elde edilen nanokompozitlerin geliştirilmesi, sürdürülebilir malzemeler için yeni alanlar açmıştır. Ateş vd. (2020), yenilenebilir kaynaklardan elde edilen nanokompozitlerin kimyasal yapısı ve gelişmiş uygulamalarını gözden geçirmekte ve bu malzemelerin biyolojik olarak parçalanabilirlik ve çevresel etki açısından geleneksel malzemelere göre avantaj sağladığını belirtmektedir. Sürdürülebilir nanomalzemelere geçiş, kaynak tüketimi ve çevresel bozulmayla ilgili küresel sorunları ele almak açısından kritik öneme sahiptir.

Dış uyaranlara yanıt verebilen akıllı nanomalzemelerin geliştirilmesi, nanoteknolojideki diğer önemli bir ilerlemeyi temsil etmektedir. Yang vd. (2022), ilaç taşıma, biyosensörler ve tıbbi görüntüleme alanlarında tasarlanan bu malzemeler üzerine kapsamlı bir inceleme sunmaktadır. Yazarlar, bu nanomalzemelerin çevresel değişimlere yanıt verebilme

yeteneğinin, özellikle hedefe yönelik ilaç taşıma sistemlerinde daha etkili tedavi stratejilerine yol açabileceğini vurgulamaktadır. Ancak, bu malzemelerin geniş ölçekli klinik kullanım için sentezlerinin ölçeklendirilmesi hâlâ bir zorluk olarak durmaktadır.

Grafen ve karbon nanotüpler gibi karbon bazlı nanomalzemeler, üstün mekanik, termal ve elektriksel özellikleri nedeniyle büyük ilgi görmektedir. Scida vd. (2011), bu malzemelerin analitik kimyada önemli bir rol oynadığını ve biyolojik sistemlerle olan benzersiz etkileşimlerinin, daha iyi tespit ve analiz için kullanılabileceğini vurgulamaktadır. Karbon nanomalzemelerinin çeşitli analizlerle stabil kompleksler oluşturabilme kabiliyeti, onları biyosensör uygulamalarında değerli araçlar haline getirmektedir.

Optik olarak aktif nanomalzemeler özellikle karbon bazlı olanlar, biyosensör uygulamalarında umut verici sonuçlar göstermektedir. Kumar vd. (2023), bu malzemelerin biyosensörlerin hassasiyetini ve biyoyumluluğunu artırarak düşük konsantrasyonlardaki biyomoleküllerin tespitine uygun hale geldiğini tartışmaktadır. Optik olarak aktif nanomalzemelerin biyosensör platformlarına entegrasyonu, tıbbi teşhis ve çevresel izleme alanlarında önemli ilerlemelere yol açabilir.

Fotoluminesan özellikleriyle bilinen silikon nanomalzemeler, biyogörüntüleme ve biyosensör uygulamaları için kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Peng vd. (2014), biyolojik sistemlerin uzun süreli görselleştirilmesi için ideal olan silikon nanopartiküllerinin güçlü floresans ve sağlam fotostabilite özelliklerini vurgulamaktadır. Bu malzemelerin kanser terapisi ve tanısındaki uygulamaları, kişiselleştirilmiş tıpta silikon nanomalzemelerin potansiyelini ortaya koymaktadır.

Nanomalzemelerin biyolojik sistemlerle etkileşimi, özellikle nanotıp alanında önemli bir araştırma alanıdır. Zhang vd. (2012), nanomalzemelerin hedefe yönelik ilaç taşıma ve görüntüleme uygulamaları için nasıl kullanılabileceğini ve biyolojik sistemlerle etkileşimlerinin güvenlik ve etkinlik açısından önemini vurgulamaktadır. Bu etkileşimin anlaşılması, nanoteknolojinin klinik uygulamalara başarılı bir şekilde aktarılması için önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, nanomalzemeler benzersiz özellikleri ve geniş uygulama alanları ile dinamik ve hızla gelişen bir araştırma alanını temsil etmektedir. Sentez teknikleri, karakterizasyon yöntemleri ve uygulama alanları arasındaki etkileşim, nanoteknolojinin karmaşıklığını ve potansiyelini ortaya koymaktadır. Bu alanda süregelen araştırmalar ve yenilikler, nanomalzemelerin tam potansiyelinin açığa çıkarılması açısından büyük önem taşımakta olup, teknoloji, tıp ve çevresel sürdürülebilirlikte ilerlemelerin yolunu açmaktadır.

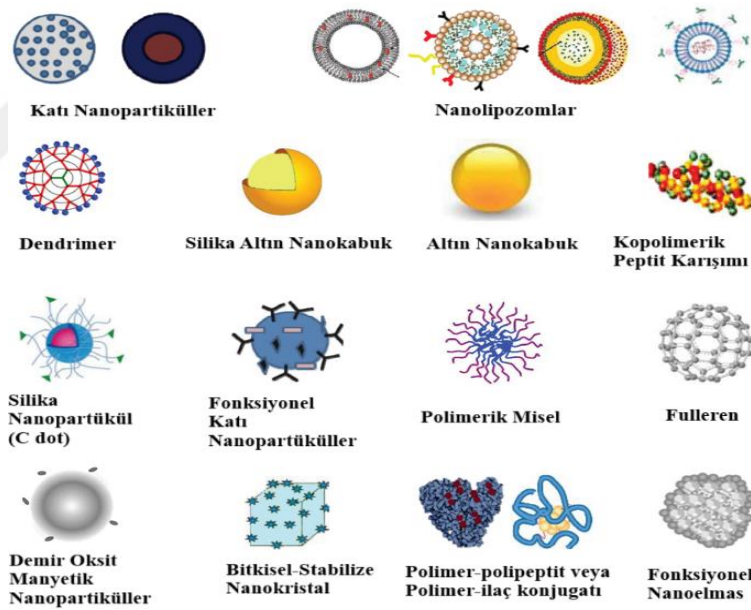
2.1.1 Nanomalzemelerin İlaç Taşıyıcı Sistemlerde Kullanımı

İlaç taşıma sistemleri (DDS), terapötik ajanları vücuttaki belirli bölgelere taşımak ve istenen farmakolojik etkiyi kontrollü bir şekilde sağlamak üzere tasarlanmış mekanizmalardır. Herhangi bir DDS'nin temel amacı, ilacı vücutun doğru bölgesine doğru zamanda ulaştırarak, optimal terapötik düzeyi hızlıca sağlamaktır. Özellikle uzun süreli tedavi gerektiren kronik hastalıklarda etkiyi artırırken toksisiteyi azaltmak açısından DDS'leri avantajlı hale getirmektedir (Chaudhary vd. 2022, Muthangi 2023).

Geleneksel ilaç taşıma yöntemlerinde, dolaşımdaki ilaç seviyelerindeki değişkenlik, sık doz gereksinimleri ve doza bağlı yan etkiler gibi zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu zorlukları aşmak için kontrollü ve sürdürülebilir ilaç salımına odaklanan DDS'ler geliştirilmiştir (Sharma vd. 2017). İlaç taşıma sistemlerinin evrimi, geleneksel yöntemlerin sınırlamalarını aşma ihtiyacıyla ortaya çıkmış, biyoyararlanımı artıran, belirli dokuları hedefleyen ve hasta tedavi uyumunu geliştiren yenilikçi sistemlerin geliştirilmesine yol açmıştır. DDS'nin tasarımı, ilacın fizikokimyasal özellikleri, uygulanacak yol ve terapötik hedefler doğrultusunda şekillenmektedir. İlacın çözünürlüğü, stabilitesi, farmakokinetik ve farmakodinamik profilleri gibi faktörler en uygun DDS'nin seçimini etkilemektedir (Pund vd. 2021). Bu sistemler, ilaçları belirli dokulara veya hücrelere yönlendirerek sağlıklı dokuların ilaçla temasını azaltmakta ve yan etkileri minimize etmektedir (Jambhulkar 2023). Örneğin Sharma vd. (2017) aktif bileşenin sürekli salımını sağlayarak gastrointestinal tahrişi ve sistemik toksisiteyi en aza indiren biyobozunur polimer mikroküreciklerin kontrollü salım sistemlerinde yaygın olarak kullanılacağını vurgulamaktadır (Sharma vd. 2017).

Son yıllarda ilaç taşıma sistemleri modern farmakoterapinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiş olup, terapötik ajanların etkili ve güvenli bir şekilde uygulanmasını mümkün kılmaktadır. Araştırmalar ilerledikçe, farklı tıbbi alanlarda tedavi yaklaşımlarını kökten değiştirme potansiyeline sahip yeni ilaç taşıma sistemleri üzerindeki çalışmalar önemini koruyacaktır.

Nanomalzemeler genel olarak organik, inorganik ve hibrit nanomalzemeler olarak sınıflandırılmaktadır. Her bir nanomalzeme çeşidi ilaç taşıma uygulamalarına göre uyarlanabilen kendine özgü özelliklere sahiptir. Örneğin, lipozomlar ve dendrimerler gibi organik nanomalzemeler biyouyumlulukları ve geniş yelpazede tedavi ajanlarını kapsama yetenekleri ile bilinirken, silika ve altın nanoparçacıkları gibi inorganik nanomalzemeler, stabilite ve kontrollü salım mekanizmalarında avantaj sağlamaktadır (Tang vd. 2021, Xu 2024).



Şekil 2.1 Nano ölçekli ilaç dağıtım sistemi platformlarının şematik gösterimleri (Bawa 2016).

Nanomalzemelerin ilaç taşıma konusundaki temel avantajlarından biri kan-beyin bariyeri (BBB) gibi biyolojik engelleri aşma yeteneğidir. Birçok tedavi ajanı bu bariyeri geçemeyerek nörolojik hastalıkların tedavisinde zorluklara neden olmaktadır. Nanotaşıyıcılar, BBB'yi aşarak merkezi sinir sistemine ilaç taşınmasını sağlamak için belirli yüzey modifikasyonları ile tasarlanabilirken (Chatterjee 2023, Tang vd. 2021) bu

özellik, beyin tümörleri ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde büyük umut vadetmektedir.

Nanomalzemelerin çok işlevli yapısı, aynı platformda birden fazla terapötik ajanın taşınmasını sağlayarak "teranostik" olarak bilinen bir kavramı mümkün kılmaktadır. Bu yaklaşım, teşhis ve tedavi özelliklerini birleştirerek ilaçların taşınması sırasında tedavi etkinliğinin gerçek zamanlı olarak izlenmesini sağlamaktadır (Vashist vd. 2020, Srinath 2023). Örneğin, nanoparçacıklar görüntüleme ajanlarıyla birleştirilerek ilaç dağılımının ve salımının in vivo olarak görüntülenmesini sağlarken, taşınan terapötiklerin farmakokinetiğine ilişkin değerli bilgilerini sunar (De vd. 2018, Zhang 2023). Bu, onkolojide, özellikle tümör hücrelerinin hassas hedeflemesi gereken durumlarda büyük fayda sağlamaktadır.

Ayrıca, nanomalzemelerin biyouyumluluğu, ilaç taşıma uygulamalarında kritik bir öneme sahiptir. Nanomalzemelerin biyolojik sistemlerle etkileşimi, farmakokinetiklerini ve terapötik etkinliklerini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Sitotoksiteyi en aza indirirken ilaç taşıma verimliliğini en üst düzeye çıkaran nanotaşıyıcıların tasarlanması gerekmektedir. Yüzey modifikasyonu tekniklerindeki son ilerlemeler, bağışıklık sisteminden kaçabilen ve kan dolaşımında daha uzun süre kalabilen biyouyumlu nanomalzemelerin geliştirilmesini sağlamıştır (Moros vd. 2013, Zhu vd. 2012).

İlaç dağıtım sistemlerindeki nanomalzemeler etkinliklerini engelleyebilecek çeşitli dezavantajlarda taşımaktadır. Önemli sorunlardan biri bazı nano taşıyıcıların kimyasal karasızlığıdır. Bu durum, kapsüllenmiş ilaçların hedef bölgelerine ulaşmadan önce bozulmasıdır (Santos vd. 2020). Ayrıca, birçok nano taşıyıcı sulu ortamlarda zayıf çözünürlük göstermesi nedeniyle biyoyararlanımı ve terapötik etkinlikleri sınırlı kalmaktadır (Yu vd 2023). Örneğin, kurkumin gibi bazı bileşiklerin düşük çözünürlüğü, bu bileşiklerin dağıtımını artırmak için özel formülasyonların geliştirilmesini gerektirmektedir (Chen vd. 2020).

Ayrıca bazı nano taşıyıcılar sağlıklı dokuları yanlışlıkla etkileyebilmektedir. Bu nedenle hedef dışı etkiler ve sitotoksiste potansiyeli bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir

(Santos vd. 2020). Bu nanomalzemelerin klinik uygulamalar için sentezlenmesi ve ölçeklendirilmesi tam olarak bilinmemektedir. Birçok formülasyon hâlâ laboratuvar ortamlarında geliştirilmektedir (Yang vd. 2022).

Son olarak ilaçların nano taşıyıcılardan salım kinetiğindeki değişkenlik tutarsız terapötik sonuçlara yol açarak dozaj rejimlerini karmaşık hale getirebilmektedir (Weng vd. 2022). Özetle, nanomalzemeler ilaç dağıtımını iyileştirme potansiyeline sahip olsa da klinik uygulamalarda tam potansiyellerini gerçekleştirebilmeleri için stabilite, çözünürlük ve güvenlik konularındaki sınırlamaların ele alınması gerekmektedir.

Sonuç olarak, nanomalzemelerin ilaç taşıma sistemlerinde kullanımı, terapötik taşımada uzun süredir karşılaşılan zorluklara yenilikçi çözümler sunarak tıp alanında önemli bir devrim yaratmıştır. Bu malzemelerin eşsiz özellikleri, gelişmiş hedefleme, kontrollü salım ve çok işlevsellik gibi avantajlar sağlaması onları özellikle kanser ve nörolojik hastalıkların tedavisinde değerli araçlar haline getirmektedir. Nanomalzemeler, hedefe yönelik tedavi imkanı sunarak ilacın etkisini artırırken yan etkileri azaltma potansiyeline de sahiptir. Böylece, nanomalzemelerin sunduğu fırsatlar, gelecekteki tedavi yaklaşımlarını köklü bir şekilde dönüştürme potansiyeline sahiptir.

2.2 Gözenekli ve Küresel Nanoyapılar

Gözenekli ve küresel nanoyapılar, benzersiz özellikleri ve çeşitli uygulamaları ile karakterize edilen nanoteknolojide önemli bir araştırma alanını temsil etmektedir. Gözenekli nanoyapılar, belirli bir gözenek boyutuna ve yüksek yüzey alanına sahip malzemelerdir. Küresel nanoyapılar ise geometrik olarak düzgün bir küresel şekle sahip nanometre boyutundaki yapılardır. Yüksek yüzey alanı, ayarlanabilir gözeneklilik ve çeşitli morfolojik yapılarıyla kataliz, biyomedikal uygulamalar, enerji depolama ve çevresel arıtma gibi alanlarda yaygın olarak kullanılabilecek çok yönlü nanomalzemelerdir.

Gözenekli yapıları, moleküllerin geçişini kolaylaştırarak ve etkileşim alanını arttırarak reaktiviteyi iyileştirirken, yüksek yüzey alanı/hacim oranı ise daha fazla aktif bölge sunarak kimyasal reaksiyonlar ve madde depolama süreçlerinde verim sağlamaktadır (Li

vd. 2022, Liang vd. 2015). Mezogözenekli içi boş küreler, çekirdek-içi boş kabuk yapıları, hiyerarşik gözenekli yapılar ve 2 boyutlu gözenekli nano tabakalar gibi farklı yapı türleri belirli işlevlere göre optimize edilebilirken, üretim yöntemleri nanoyapıların özelliklerini etkileyerek onları çeşitli endüstriyel ve bilimsel uygulamalar için ideal hale getirmektedir (Du ve He 2011, Dong vd. 2018, Peng vd. 2017).

Mezogözenekli yapılar, tedavi rejimlerinin etkinliğini artıran ve kontrollü bir şekilde salınabilen terapötik ajanların kapsüllenmesine olanak tanımaktadır. Croissant vd. (2018), çok işlevli nanomalzemelerin tasarımının biyo-görüntüleme ve terapötik uygulamalarda önemli ilerlemelere yol açabileceğini belirterek, bu nanopartiküllerin fizikokimyasal özelliklerinin belirli biyomedikal kullanımlar için uyarlanması önemini vurgulamaktadır.

Birçok gözenekli nanomalzeme, özellikle karbon veya soy metale dayalı olanlar, elektrokimyasal sensörler ve enerji depolama cihazları için önem taşıyan yüksek elektrik iletkenliğine sahiptir. Örneğin gözenekli grafen malzemeler, benzersiz yüzey yapıları sayesinde yüksek performanslı elektrokimyasal enerji depolama potansiyelleriyle öne çıkmaktadır (Zhu vd. 2015, Peng vd. 2017).

Ayrıca gözenekli nanoyapıların benzersiz özellikleri, onları katalitik uygulamalar için ideal adaylar yapmaktadır. Yüksek yüzey alanları ve yüzey kimyasını modifiye etme yetenekleri gelişmiş katalitik aktivite sağlarken, onları çeşitli kimyasal reaksiyonlar için uygun hale getirmektedir (Liang vd. 2015, Zhu vd. 2015).

Çevresel uygulamalarda ise gözenekli nanomalzemeler, kirleticileri etkili bir şekilde adsorbe etme kapasiteleri sayesinde su arıtma ve gaz ayırma işlemlerinde kullanılmaktadır. Bu alanda yapısal özellikleri, seçici adsorpsiyon ve gelişmiş filtrasyon süreçlerinin gerçekleştirilmesine olanak tanımaktadır (Peng vd. 2017).

Gözenekli ve küresel nanoyapılar, üstün özellikleri ve geniş uygulama yelpazelerine rağmen bazı önemli sınırlamalara sahiptir. Özellikle, gelişmiş sentez yöntemlerinin maliyetli olması, bu nanoyapıların ticari ölçekli üretimini zorlaştırmaktadır. Bunun yanı

sıra, yüksek sıcaklık ve agresif kimyasal ortamlar gibi zorlu koşullarda kararlılıklarını koruyamamaları, uzun vadeli kullanım açısından önemli bir dezavantajdır. Ayrıca, katalizör veya adsorban olarak kullanılan bu nanoyapıların geri kazanımı ve yeniden kullanımı hem ekonomik hem de teknik zorluklar içermektedir. Bu tür sorunlar, nanoyapıların pratik uygulamalarında daha geniş çapta kullanılabilirliğini sınırlayan faktörler arasında yer almaktadır (Tang vd. 2015, Zhao vd. 2004).

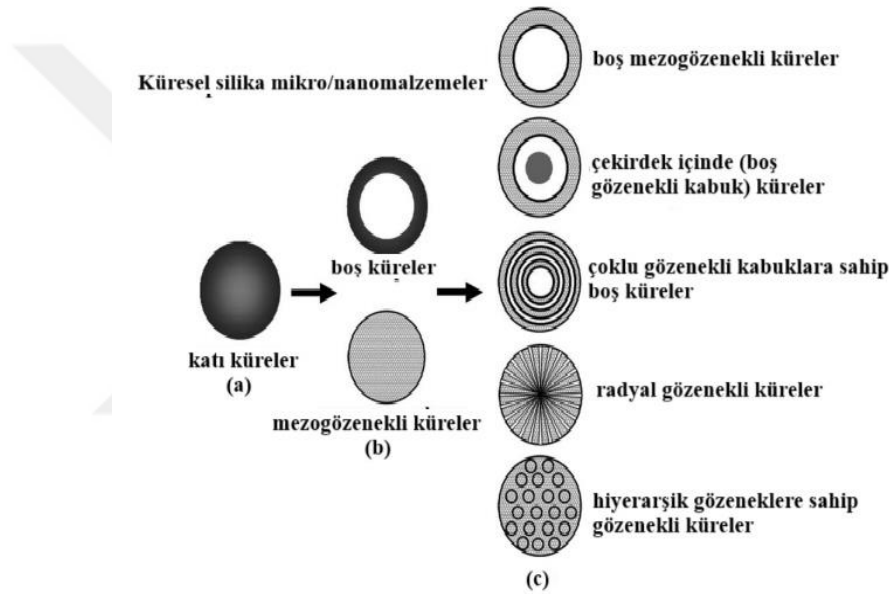
Sonuç olarak gözenekli ve küresel nanoyapılar, biyomedikal alanlardan enerji depolamaya ve çevresel iyileştirmeye kadar pek çok farklı uygulama için son derece çok yönlü malzemeler sunmaktadır. Bu nanoyapıların farklı yapıları ve üretim yöntemleri sayesinde özelliklerini ihtiyaca göre değiştirebilme yetenekleri, onları ileri teknoloji alanlarında daha kullanışlı ve değerli hale getirmektedir.

2.2.1 Gözenekli ve Küresel Silika Yapıları ve Özellikleri

Silika yüksek stabiliteye ve yüksek mekanik dayanıma sahip amorf bir malzemedir. Hidrofiliktir ve yüzeyindeki silanol gruplarının (-Si-OH) varlığı sayesinde ardışık işlevselleştirmeler kolayca uygulanabilmektedir (Altavilla ve Ciliberto 2011). Gözenekli ve küresel silika yapıları, benzersiz özellikleri ve çok yönlü uygulamaları nedeniyle malzeme biliminde önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır. Bu yapılar silisyum dioksit (SiO₂) bileşiğinden meydana gelmektedir. Ayrıca önemli bir boşluk hacmine sahip ve bu sayede yüzey alanını arttırarak adsorpsiyon ve kataliz gibi etkileşimleri kolaylaştıran malzemelerdir. Küresel silika yapıları, şekli ve boyut dağılımının homojen olmasından dolayı ilaç taşıma, kataliz ve filtrasyon gibi uygulamalarda avantaj sağlamaktadır.

Gözenekli ve küresel silika, esas olarak silika yapısındaki silikon iyonları ve oksijen atomlarından oluşan üç boyutlu bir ağdan meydana gelmektedir. Silikanın temel birimi, her bir silikon atomunun dört oksijen atomu ile çevrili olduğu SiO₄ tetrahedronudur. Bu tetrahedronlar farklı yapılar oluşturacak şekilde birbirine bağlanabilmektedir (Swindlehurst 2014).

Gözenekli silika yapılarının geliştirilmesi, 1990'ların başlarına kadar dayanabilmektedir. Bu dönemde araştırmacılar, mezoporoz silika malzemelerinin sentezini incelemeye başlamışlardır. Örneğin Mobil Oil Corporation tarafından gerçekleştirilen önemli bir çalışma MCM-41'in keşfine yol açmıştır. MCM-41, altıgen bir gözenek yapısına sahip mezoporoz silika malzemesidir ve 1990'ların başında, cetiltrimetilamonyum bromür (CTAB) gibi yüzey aktif maddelerin yardımıyla sentezlenmiştir. Bu keşif, özelleştirilmiş porozite ve düzenli yapıları sayesinde silika malzemelerinin tasarımında yeni olanaklar sağlamış nanoteknoloji gibi yaygın uygulamalarda yer bulmuştur (Prasomsri vd. 2015).



Şekil 2.2 Küresel silika mikro/nanomalzemesinin zamanla yapısal değişimi. Tek seviyeli yapıya sahip birinci nesil katı silika küreler(a), ikinci nesil içi boş silika küreler ve iki seviyeli yapıya sahip mezogözenekli silika küreler (b), içi boş mezogözenekli küreler, çekirdek içinde (içi boş gözenekli kabuk) küreler, çoklu gözenekli kabuklu içi boş küreler ve hiyerarşik olarak gözenekli küreler dahil olmak üzere çok seviyeli (hiyerarşik) yapılara sahip üçüncü nesil silika küreler (c) (Du ve He 2011).

Silika nanokabuklar, içi boş küresel veya elipsoidal yapılarıyla karakterize edilen nanoyapılı bir malzeme sınıfıdır. Silika nanokabukların küresel yapısı, yüksek yüzey alanı/hacim oranı sağlayarak reaktivitelerini ve çevreleriyle olan etkileşimlerini artırmada kritik bir rol oynamaktadır. Bu nanokabuklar, genellikle 100 nm'den birkaç mikrometre çapa kadar değişen boyutlarda sentezlenebilmekte ve uygulama alanlarında esneklik sağlamaktadır (Martínez vd. 2010).

Silika nano kabuklar, içi boş küresel morfolojilerinin yanı sıra gözenekli yapı özellikleriyle de dikkat çekmektedir. Bu gözenekli yapı, silika matrisinde birbirine bağlı boşlukların varlığı ile tanımlanmakta olup, sentez süreci sırasında kontrollü bir şekilde düzenlenebilmektedir. Gözenek boyutu ve dağılımı, sentez parametrelerine bağlı olarak optimize edilebilmektedir. McHale vd. (2010) çalışmasında, organosilika nano kabuklarının sentezi sırasında ince silika çapraz bağlamaların eklenmesinin, gözenekli ağ boyunca misafir moleküllerin taşınmasını kolaylaştırdığı ve yapısal kararlılığı artırdığı ortaya konulmuştur. Gözenekliliğin bu şekilde özelleştirilebilmesi, terapötik ajanların kapsüllenmesi ve kontrollü salımını gerektiren uygulamalar açısından büyük öneme sahiptir.

Gözenekli ve küresel silika nano kabukların başlıca özellikleri şunlardır:

- **Gözenek Yapısı:** Silika nano kabuklar, gözenekli matrisleri sayesinde yüksek yüzey alanına sahiptir. Bu yapı, moleküllerin adsorpsiyonu ve taşınımını kolaylaştırır. Zhang ve Akins'e (2012) göre mezogözenekli silika nano kabukların sentezi çeşitli yöntemlerle elde edilebilir ve bu da belirli uygulamalara uyarlanabilen yapılarla sonuçlanır. Nano kabuklar içinde birbirine bağlı gözeneklerin varlığı, molekülleri yakalama ve serbest bırakma kabiliyetlerini artırarak onları özellikle ilaç dağıtım sistemlerinde kullanışlı hale getirmektedir.
- **Ayarlanabilir Gözenek Boyutu:** Gözenekli silika nano kabukların dikkat çekici özelliklerinden biri de sentez işlemi sırasında gözenek boyutunu ayarlayabilmeleridir. Bu ayarlanabilirlik, araştırmacıların gözenek boyutunu (örneğin 2-50 nm arasında) ve dağılımını kontrol ederek nano kabukları belirli uygulamalar için optimize etmelerine olanak tanımaktadır (Shin vd. 2022). Bu gözenek boyutu aralığı, hedeflenen moleküllerin boyutuna bağlı olarak kontrollü bir şekilde salınabilen çeşitli terapötik ajanların kapsüllenmesini sağlamaktadır. Ayarlanabilir gözenek boyutu, reaktanların boyutlarının değişebileceği kataliz gibi uygulamalarda önemli bir avantaj sağlamaktadır. Gözenek boyutunun optimize edilmesi, belirli reaktanlar için silika nano kabuklarının adsorpsiyon kapasitesini ve seçiciliğini arttırmalarına olanak

tanınmaktadır. Bu özellik, reaksiyon katalitik süreçlerin verimliliğini artırmada kritik bir rol oynamaktadır (Tang vd. 2012)

- Yüksek Porozite: %30 ile %70 arasında değişen yüksek gözeneklilik seviyeleri, silika nano kabuklarının mekanik özelliklerini ve işlevselliklerini önemli ölçüde etkilemektedir. Zhou vd. (2010) gözeneklilik ve gözenek boyutunun, silika nanokabuklar da dahil olmak üzere gözenekli seramiklerin mukavemetini etkileyen kritik faktörler olduğunu vurgulamışlardır. Gözenekliliğin artmasıyla birlikte, basınç dayanımının genellikle azaldığı gözlemlenmektedir. Bu ilişki, özellikle yapısal stabilitenin kritik olduğu uygulamalarda, gözeneklilik ve mekanik bütünlük arasındaki dengenin sağlanmasının önemini ortaya koymaktadır.
- Mekanik Özellikler: Gözenek yapısı aynı zamanda nano kabukların mekanik özelliklerinde de önemli bir rol oynamaktadır. Liberman vd. (2014) silika nano kabukların boyutları nedeniyle intratümöral veya intramüsküler enjeksiyonlar sırasında enjeksiyon bölgesinde lokalize kalabileceğini, daha küçük moleküllerin ise enjeksiyon bölgesinden yayılabileceğini belirtmiştir. Bu özellik, terapötik ajanların istenen etki bölgesinde lokalize kalmasını sağlayarak tedavi etkinliğini artırdığı için hedefli ilaç dağıtımında avantajlıdır (Liberman vd. 2014). Dayanıklılık, silika nano kabukların çeşitli ortamlardaki uzun vadeli performansıyla ilgilidir. Silika nano kabukların kaplamalara dahil edilmesi, aşınmaya ve çevresel bozulmaya karşı dirençlerini artırarak onları zorlu koşullardaki uygulamalar için uygun hale getirmektedir (Wang vd. 2021).
- Optik Özellikler: Gözenekli ve küresel silika nano kabukların optik ayarlanabilirliği, biyomedikal görüntüleme, ilaç dağıtımı ve algılama gibi çeşitli alanlardaki uygulanabilirliklerini arttıran kritik bir özelliktir. Bu ayarlanabilirlik, öncelikle nano kabukların boyutları, şekilleri ve bileşimlerinde kullanılan malzemeler gibi yapısal parametrelerden etkilenmektedir. Nano kabukların optik özelliklerinin kontrol edilebilmesi, fotonik ve nanotıp gibi özel uygulamalara imkan tanımaktadır. Gözenek boyutunun küçülmesi, ışık saçılımının artmasına yol açarken, daha büyük gözenekler, malzemenin emilim özelliklerini iyileştirebilir (Kallaru ve Liu 2016).

2.2.2 Gözenekli ve Küresel Silika Nano Kabukların Tıbbi Uygulamalarda Avantajları

Gözenekli ve küresel silika nano kabuklar, benzersiz yapısal özellikleri ve fonksiyonel çok yönlülükleri sayesinde çeşitli tıbbi uygulamalarda önemli materyaller olarak kabul edilmektedir. İçi boş yapıları ve geniş yüzey alanları ile karakterize edilen bu nano kabuklar, ilaç taşınımı, görüntüleme ve terapötik müdahaleler için tıbbi uygulamalarda etkili bir platform sunmaktadır.

Gözenekli silika nano kabukların temel avantajlarından biri, çok işlevli ilaç taşıyıcıları olarak kullanılabilmesidir. Hiyerarşik gözenekli yapıları, terapötik ajanların kapsüllenmesini mümkün kılmakta ve belirli klinik ihtiyaçlara göre özelleştirilebilen kontrollü ilaç salım profilleri sunmaktadır. Bu özellik, yükleme kapasitesini artırmanın yanı sıra kontrollü salım profillerine olanak tanıyarak sistemik toksisiteyi en aza indirirken terapötik etkinliği maksimize etmek için gereklidir (Zhang ve Akins 2012). Ayrıca, silika nano kabukların yüzeyine hedefleme ligandlarının eklenmesi, bu nano taşıyıcıların kanser hücreleri tarafından seçici olarak alınmasını kolaylaştırır ve taşınan ajanların terapötik indeksini iyileştirir. Örneğin, demir katkılı silika nano kabukların, katkısız olanlara kıyasla kanser hücreleri tarafından belirgin şekilde daha yüksek oranda alındığı gösterilmiş ve katkılama yönteminin bu nano taşıyıcıların hedefleme etkinliğini artırabileceği belirtilmiştir (Mitchell vd. 2014).

İlaç taşınımının yanı sıra, gözenekli silika nano kabuklar fototerml terapi gibi gelişmiş tedavi yöntemlerinde de kullanılmaktadır. Carpin vd. (2010), altın nano kabukların trastuzumab dirençli meme kanseri hücrelerinin fototerml ablasyonunda etkili olduğunu göstermiştir. Bu yöntem, nano kabukların ışığı ısıya dönüştürebilme kapasitesinden yararlanarak kanser hücrelerini seçici bir şekilde yok etmekte, aynı zamanda çevredeki sağlıklı dokuları korumaktadır. Bunun yanı sıra, nano kabukların fototerml terapi ile kemoterapi gibi geleneksel tedavilerin kombinasyonu, sinerjik etkiler sağlayarak genel terapötik etkinliği artırmaktadır.

Gözenekli silika nano kabukların temel avantajlarından biri de, ultrason ve gama görüntüleme gibi modalitelerde etkili kontrast ajanları olarak hizmet edebilmeleridir.

Araştırmalar, gazla doldurulmuş daha büyük silika nano kabukların, daha küçük partiküllere kıyasla önemli ölçüde daha fazla ultrason kontrastı oluşturduğunu göstermiştir. Bu durum, özellikle sabit ultrason kontrast belirteçleri gerektiren uygulamalar için kritik öneme sahiptir; çünkü daha büyük partiküller implantasyon bölgesinden kaçış olasılığını azaltarak görüntüleme tekniklerinin doğruluğunu artırmaktadır (Lieberman vd. 2013). Qian vd. (2015), 100 nm altında olan boyut aralığındaki nanopartiküllerin biyolojik dokulara kolayca nüfuz edebildiğini ve bu nedenle tıbbi görüntülemede kontrast ajanları olarak ideal adaylar olduğunu bildirmiştir. Bu boyut avantajı, biyo-dağılımın ve hücrel alımın iyileştirilmesini sağlayarak görüntüleme tekniklerinin etkinliğinde kritik bir rol oynamaktadır.

Ayrıca, hiyerarşik mezoporlu silika nano partiküller, hem tanısal hem de terapötik uygulamalarda geniş bir kullanım potansiyeline sahiptir. Du ve He (2011), bu nanopartiküllerin floresan, manyetik ve terapötik özellikler kazandırılarak tasarlanabileceğini ve bu sayede hedefe yönelik ilaç taşınımı ve hücrel etiketleme gibi uygulamalarda kullanılabileceğini belirtmiştir. Bu çok işlevsellik, özellikle tedavi süreçlerinin hassas bir şekilde hedeflenmesini ve izlenmesini gerektiren gelişmiş terapötik stratejiler açısından önemlidir.

Sonuç olarak, gözenekli ve küresel silika nano kabukların tıbbi uygulamadaki avantajları, kontrollü ilaç salımını destekleyen, görüntüleme kapasitesini artıran ve etkili terapötik müdahalelere olanak tanıyan benzersiz yapısal özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Çok yönlülükleri ve biyouyumlulukları, bu malzemeleri nano tıp alanında gelecekteki yenilikler için güçlü adaylar haline getirmektedir.

2.3 Gözenekli ve Küresel Silika Nano Kabukların Sentez Yöntemleri

Gözenekli ve küresel silika nano kabuklarının sentezi, silikanın eşsiz kimyasal ve fiziksel özelliklerinden yararlanan çeşitli yenilikçi yöntemlerle gerçekleştirilmektedir. Silikanın yüksek yüzey alanı, kontrollü gözeneklilik ve biyolojik uyumluluk gibi özelliklerini geliştirmek için tasarlanmıştır. Bu yöntemler ve bunların farklı alanlardaki uygulamaları aşağıda verilmiştir.

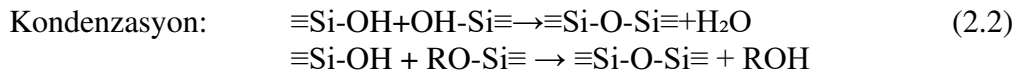
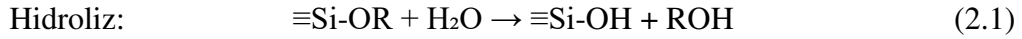
- Sol-Jel Yöntemi: Silika nano kabuklarının sentezi için en yaygın kullanılan tekniklerden biridir. Bu süreç, çözeltinin (sol) katı bir faza (jel) dönüşümünü içerir. Yöntem, organik bileşiklerin matrise dahil edilmesine olanak tanır ve böylece hibrit malzemelerin oluşumunu destekler. Örneğin, kitosan, tetraetil ortosilikat (TEOS) kaynaklı siloksan ağları ile birleştirilerek biyolojik olarak uyumlu ve mekanik olarak dayanıklı hibrit yapılar elde edilebilmektedir. Bu hibrit yapıların gözenekliliği, ilaç salımı ve biyosensör uygulamaları için optimize edilebilir niteliktedir.
- Şablon Tabanlı Sentez: Nano kabuk yapıların homojen ve kontrollü bir şekilde üretilmesini sağlamaktadır. Burada silikanın belirli bir şablon etrafında biriktirilmesi ve daha sonra şablonun çıkarılması ile içi boş yapılar oluşturulmaktadır. Özellikle ilaç taşıma ve katalitik reaksiyonlar gibi uygulamalarda yüksek kontrollü gözenek yapısı ve nano ölçekte düzenlilik sağlanmaktadır.
- Sprey Kurutma Tekniği: Silika nanoparçacıklarının küresel şekillerde üretilmesi için kullanılan etkili yöntemlerden biridir. Silika öncü çözeltisi atomize edilip hızla kurutularak küresel silika partiküller elde edilir. Bu yöntemin ilaç salımı uygulamaları için nano kapsül üretiminde ideal olduğu belirtilmektedir.
- Süperkritik Karbondioksit (CO₂) Kurutma: Süperkritik CO₂ kullanımı, gözenekli silika malzemelerin üretiminde etkili bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Bu teknik, kurutma sürecini silika yapısının gözenekliliğini koruyacak şekilde optimize eder. Böylelikle, yüksek yüzey alanı ve gözeneklilik gerektiren uygulamalar için uygun malzemeler elde edilmesini sağlamaktadır.
- Organik Bileşiklerle Fonksiyonel Modifikasyon: Silika matrisine organik bileşiklerin entegre edilmesi, nano kabuk yapıların fonksiyonel özelliklerini önemli ölçüde geliştirebilmektedir. Özellikle organoalkoksisilaneler kullanılarak, fotoluminesans ve biyolojik aktivite gibi spesifik ve üstün nitelikler sergileyen hibrit malzemeler sentezlenebilmektedir. Bu hibrit yapılar, biyomedikal ve

optoelektronik uygulamalarda geniş bir kullanım potansiyeline sahiptir (Ruiz-Hitzky vd. 2008).

Gözenekli ve küresel silika nano kabuklarının sentezinde kullanılan bu yöntemler, geniş bir uygulama yelpazesi için özelleştirilmiş yapılar sunmaktadır. Seçilen sentez yönteminin türü ve parametreleri, elde edilen yapıların gözenekliliği, biyolojik uyumluluğu ve mekanik dayanıklılığı üzerinde doğrudan etkili olup, ilaç taşıma, biyosensörler ve çevre dostu katalizörler gibi alanlarda kritik rol oynamaktadır.

2.3.1 Sol-Jel Yöntemi

Gözenekli ve küresel silika nano kabuklarının sol-jel yöntemiyle sentezi, bu yöntemin çok yönlülüğü ve özelleştirilmiş özelliklere sahip malzemeler üretme yeteneği sayesinde geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Sol-jel süreci, genellikle tetraetil ortosilikat (TEOS) gibi silikat öncüllerinin hidrolizi (Denklem 2.1) ve kondenzasyonu (Denklem 2.2) içeren bir tekniktir. Bu işlem, silika ağlarının oluşumuna yol açarak malzemelerin gözenekliliği, boyutu ve morfolojisi üzerinde hassas bir kontrol sağlamaktadır (Hyang vd. 2020).



Sol-jel yöntemiyle silika sentezine dair temel çalışmalar, 1968 yılında Stöber ve arkadaşları tarafından TEOS'un amonyak, alkol ve su karışımı içinde hidrolize edilerek elde edilen silika küreleriyle başlamıştır. Bu yöntem, göreceli olarak homojen bir boyut dağılımına sahip katı silika kürelerinin üretimini sağlayarak, küresel silika nanoparçacıklarının başlangıcını işaret etmektedir (Du ve He 2011, Evcin 2024).

Sol-jel süreci başlangıcından bu yana önemli bir evrim geçirmiştir ve bu süreçte üretilen silika yapıların özelliklerini iyileştirmeyi hedefleyen çok sayıda değişiklik ve optimizasyon yapılmıştır. Örneğin, yüzey aktif maddelerin şablon olarak kullanılması, düzenli mesoparöz silika kürelerinin üretimini mümkün kılmakta ve bu kürelerin yüzey alanı ile gözenek hacmini önemli ölçüde iyileştirmektedir (Rivera-Muñoz ve Huirache–

Acuña 2010).

Gözenekli silika nano kabuklarının sol-jel sentezinde, çözücüler ve katalizörlerin seçimi, nihai malzeme özelliklerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Genellikle etanol ve su karışımı çözücü olarak kullanılırken, asit veya baz katalizör hidroliz ve yoğunlaşma reaksiyonlarını kolaylaştırmaktadır (Ashraf vd. 2015).

Sol-jel yönteminin en önemli avantajlarından biri, yüksek yüzey alanına ve özelleştirilebilir gözenek boyutlarına sahip malzemeler üretme kapasitesidir. Bu yöntemle sentezlenen mesoparöz silika nanoparçacıkları, özellikle ilaç taşıma sistemlerinde fonksiyonelliklerini artıran belirgin özellikler göstermektedir. Bu da onları ilaç yükleme ve salımını kolaylaştıran etkili taşıyıcılar haline getirmektedir (Pande vd. 2023). Ayrıca bu özellik biyomedikal uygulamalarda, ilaçların kontrollü salımının terapötik etkinliği artırırken yan etkileri azaltmak için önemli bir avantaj sunmaktadır.

Sol-jel yöntemi maliyet etkinliği ve ölçeklenebilirliği ile de dikkat çekmektedir. Thiagarajan vd. (2017), sol-jel sürecinin farklı formlarda malzemeler üretebilme yeteneği sayesinde düşük maliyetle çeşitli nanoyapıların üretilmesi için kapsamlı bir şekilde incelendiğini belirtmektedir. Bu ekonomik avantaj, büyük ölçekli silika nano kabuk üretimi gerektiren endüstriyel uygulamalarda büyük önem taşımaktadır.

Sol-jel yöntemi ayrıca mükemmel mekanik stabilite ve termal direnç sunarak silika nano kabuklarının üretimini kolaylaştırmaktadır. Bu, malzemelerin yüksek sıcaklıklar veya agresif kimyasal ortamlar gibi zorlu koşullara maruz kaldığı uygulamalar için özellikle önemlidir. Sol-jel ile üretilen silika yapıların dayanıklı doğası bu malzemelerin uzun ömürlü ve güvenilir olmasını sağlarken onları kataliz ve çevresel iyileştirme gibi çeşitli uygulamalar için ideal hale getirmektedir (Vidal vd. 2019).

Sol-jel yöntemiyle gözenekli ve küresel silika nano kabuklarının sentezi birçok açıdan avantaj sunmakla birlikte, aynı zamanda elde edilen malzemelerin kalitesi ve uygulama potansiyelini etkileyebilecek bazı dezavantajları da beraberinde getirmektedir. Bu sınırlamaların anlaşılması, malzeme bilimi alanındaki araştırmacılar ve uygulayıcılar için

büyük önem taşımaktadır.

Sol-jel yönteminin önemli bir dezavantajı, elde edilen silika yapılarındaki homojenlik eksikliğidir. Ashraf vd. (2015), özellikle baz katalizör kullanıldığında çözünme ve yoğunlaşma süreçlerinin hızlı gerçekleşmesiyle, düşük veya ihmal edilebilir gözenekliliğe sahip yoğun silika parçacıklarının oluşabileceğine dikkat çekmektedir. Bu tür heterojen yapılar, nano kabukların yüzey alanı ve gözenek hacmi gibi istenen özelliklerini olumsuz etkileyebilmekte ve endüstriyel ölçekte sentez yapmayı daha karmaşık hale getirebilmektedir.

Sol-jel yönteminin bir diğer sınırlaması ise pH, sıcaklık ve reaksiyon maddelerinin konsantrasyonu gibi sentez parametrelerinden kaynaklanmaktadır. Freyer ve Savage (2014), sol-jel sürecinin bu parametrelerden büyük ölçüde etkilendiğini ve bunun sonucunda nihai üründe tutarsızlıklar oluşabileceğini vurgulamaktadır. Özellikle pH'daki küçük değişikliklerin, hidroliz ve yoğunlaşma hızlarını etkileyerek istenmeyen ve tutarsız silika yapıları oluşturmaya neden olabileceğini belirtilmektedir. Bu durum, sentez koşullarının titiz bir şekilde kontrol edilmesini zorunlu kılmaktadır. Çünkü bu durum büyük ölçekli üretim süreçlerinde hem verimliliği hem de süreç güvenilirliğini olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

Sonuç olarak, sol-jel yöntemi gözenekli ve küresel silika nano kabuklarının sentezi için temel bir yöntem olarak kabul edilmektedir ve üretilen malzemelerin özelliklerini özelleştirmek adına geniş bir alan sunmaktadır. Bu yöntemin tarihsel gelişimi, nanomalzemeler alanında önemli ilerlemelere zemin hazırlamış ve kontrollü boyut, morfoloji ve fonksiyonellikte silika yapıları üretmenin önünü açmıştır. Literatürdeki araştırmalar, sol-jel yöntemiyle üretilen silika nano kabuklarının potansiyelinin giderek daha fazla endüstriyel ve biyoteknolojik alanda keşfedildiğini ve bu malzemelerin uygulama alanlarının hızla genişlemesinin beklendiğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, bu yöntemin ölçeklenebilirlik ve üretim maliyetleri üzerindeki etkisi, gelecekteki çalışmalar için önemli bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır.

2.3.2 Şablon Tabanlı Sentez

Şablon tabanlı sentez, hassas şekil ve boyutlara sahip yapılar oluşturmak için malzeme bilimi ve nanoteknolojide kullanılan çok yönlü bir yöntemdir. Bu sentez tekniği genellikle şablon hazırlama, şablona yönelik sentez ve şablon çıkarma olmak üzere üç aşama içermektedir. İlk adım, istenen ürüne bağlı olarak çeşitli malzemelerden yapılabilen bir şablonun üretilmesini içermektedir. İkinci aşama, hedef malzemenin şablona biriktirilmesini ve istenen yapının etkili bir şekilde kalıbının oluşturulmasıdır. Son olarak ise şablon kaldırılarak sentezlenen malzeme istenilen şekilde bırakılır (Limongi vd. 2020, Pérez-Page vd. 2016).

Şablon tabanlı sentez yöntemi, sert ve yumuşak şablonlama yaklaşımları olarak kategorize edilmektedir. Sert şablonlama, sentez koşullarına dayanabilecek dayanıklı bir kalıp oluşturmak için tipik olarak metaller, oksitler veya karbon gibi sağlam malzemelerin kullanılmasını içermektedir (Limongi vd. 2020). Bu yöntem özellikle birden fazla bileşene sahip karmaşık yapılar üretmek için avantajlıdır. Yumuşak şablonlama da ise genellikle daha kolay işlenebilen ve çıkarılabilen organik malzemeler kullanılarak karmaşık nanoyapıların oluşturulmasına izin verilir (Pérez-Page vd. 2016).

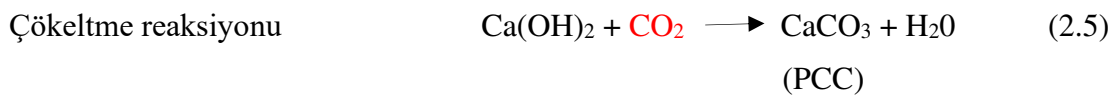
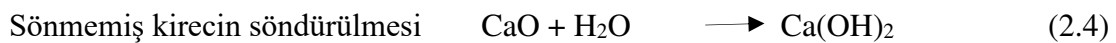
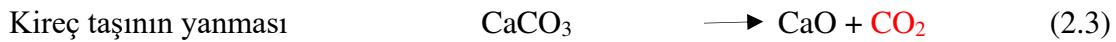
Silika nano kabukların morfolojisi ve gözenekliliği, büyük ölçüde kullanılan şablon malzemesinin türüne bağlıdır. Bu sentez yönteminde silikanın biriktirilmesi genellikle silika öncüllerinin şablon yüzeyinde jel benzeri bir yapı oluşturmasını sağlamak amacıyla yüzey aktif maddelerle karıştırıldığı sol-jel yöntemiyle gerçekleştirilir. Sisteme yüzey aktif maddelerin dahil edilmesi yalnızca homojen ve sürekli bir silika tabakasının oluşumunu desteklemekle kalmaz, aynı zamanda nano kabukların fonksiyonel özelliklerini geliştirebilecek kimyasal grupların yapı içerisine entegre edilmesine olanak tanır. Silika birikiminin tamamlanmasının ardından, malzeme genellikle kürlenmeye bırakılır. Son aşamada ise şablon, kullanılan malzemenin niteliğine bağlı olarak termal ayrıştırma veya kimyasal aşındırma gibi yöntemlerle uzaklaştırılarak nihai yapı elde edilir (Pérez-Page vd. 2016). Silika nano kabukların yapısal bütünlüğünü koruyabilmek için şablon çıkarma işlemi titizlikle kontrol edilmelidir. Bu süreç, ilaç salımı ve kataliz gibi çeşitli uygulamalara uygun gözenekli bir yapı elde edilmesini sağlamaktadır. Elde edilen gözenekli silika nano kabuklar yüksek yüzey alanları ve ayarlanabilir gözenek yapıları,

moleküllerin etkin adsorpsiyonu ve kontrollü salımına olanak tanımakta, bu malzemeleri ilaç dağıtım sistemleri için ideal adaylar haline getirmektedir (Lintang ve Yulianti 2019).

Sonuç olarak, gözenekli ve küresel silika nano kabukların üretilmesi için şablon tabanlı sentez yöntemi, şablonlama tekniklerinin faydalarını silikanın çok yönlü özellikleriyle birleştiren oldukça etkili bir yaklaşımdır. Bu yöntem, nano kabukların morfolojisi ve işlevselliği üzerinde hassas bir kontrol sağlamanın ötesinde, biyotıp ve malzeme bilimi gibi farklı alanlardaki uygulamalar için yenilikçi yollar sunmaktadır.

2.4 Çöktürülmüş Kalsiyum Karbonat

Çöktürülmüş kalsiyum karbonat (PCC), kalsiyum hidroksit çözeltisi ile CO₂ gazının reaksiyonu sonucu üretilen ince, beyaz bir toz olarak tanımlanmaktadır. Yüksek saflığa ve 0,02 ile 2 µm çapında çok düzgün ve kontrollü bir parçacık boyutuna sahiptir. PCC üretiminde kullanılan en yaygın ve ekonomik yöntem yeniden karbonatlama prosesidir. Burada ilk olarak, kireçtaşı 900 °C'nin üzerindeki bir sıcaklıkta kalsiyum oksit ve karbondioksit ayrıştırılır (Denklem 2.3). Kalsinasyondan sonra kireç su ile söndürülerek elde edilen çözelti (Denklem 2.4) saflaştırılarak kalsinasyon işleminden elde edilen karbondioksit ile karbonize edilir. Çökeltme için yeniden karbonizasyon işlemi ile bir CaCO₃ süspansiyonu üretilerek (Denklem 2.5), burada PCC partiküllerinin partikül boyutu ve kristal formları sıcaklık, reaktanların konsantrasyonu ve reaksiyon süresi ile kontrol edilir. Son olarak ise süspansiyon filtrelenerek kurutulur ve böylece PCC nanopartikülleri elde edilir.



Ayrıca PCC partikülleri farklı kristal formlarına (kalsit veya aragonit) ve şekillere (kübik veya iğne benzeri) sahiptir. Birçok endüstriyel uygulamada ihtiyaç duyulan PCC partiküllerinin yüzey modifikasyonu, partiküllerin yüzeyini hidrofilikten hidrofobik hale getirmektedir (Lin ve Chan 2012).

PCC özellikle gözenekli silika yapılarının sentezinde şablon olarak kullanılan çok yönlü bir inorganik bileşiktir. Sentez süreci sodyum silikatın hidrolizi ile başlar ve PCC nanopartiküllerinin yüzeyine sürekli bir silika tabakasının çökmesiyle devam eder. Böylece PCC 'nin çekirdek olarak işlev gördüğü ve silikanın kabuk oluşturduğu çekirdek-kabuk yapılarının oluşumu gerçekleşir. Ardından, çekirdek-kabuk yapılarını kalsinasyon işlemiyle ısıtarak PCC uzaklaştırır ve içi boş silika yapıları elde edilir.

Bu yöntem, malzeme bilimi alanındaki çeşitli uygulamalar için önemli olan kontrollü gözeneklilik ve morfolojiye sahip silika üretimine olanak tanımaktadır. Bu yöntemle sentezlenen içi boş silika yapılarının yüksek yüzey alanı ve ayarlanabilir gözenek boyutları gibi benzersiz özellikleri nedeniyle terapötik ajanların kontrollü salımının kritik olduğu ilaç dağıtım sistemlerinde taşıyıcı olarak kullanılmalarını uygun hale getirmektedir. Ayrıca, gözenekli yapıları, çevresel uygulamalarda kirletici maddelerin etkili bir şekilde adsorplanmasına olanak tanımaktadır.

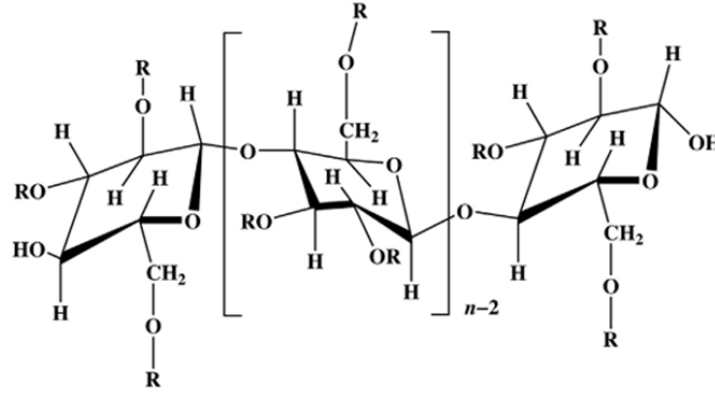
Sentez sürecine bakıldığında PCC'nin kullanılması düşük maliyeti nedeniyle ekonomik açıdan geçerliliğiyle dikkat çekmektedir. Burada ki maliyet etkinliği, içi boş silika yapılarını daha büyük ölçeklerde üretmenin uygulanabilirliğini artırarak sanayi uygulamaları için uygun bir seçenek haline getirmektedir (Chen vd. 2004).

2.5 Hidroksipropil Metilselüloz

Hidroksipropil metilselüloz (HPMC), selüloz eterleri ailesine ait bir bileşiktir ve doğal bir polimer olan selülozun kimyasal modifikasyonu ile elde edilmektedir. Selüloz molekülü, glikoz birimlerinden oluşan uzun zincirli bir polisakkarittir ve yapısında bulunan üç hidroksil grubu (birincil ve ikincil hidroksil grupları) kimyasal reaksiyonlara açıktır (Şekil 2.3). HPMC'nin sentezinde, bu hidroksil gruplarından biri veya birkaçı metil ve hidroksipropil grupları ile ikame edilerek, selülozun doğal yapısı değiştirilir. Metilasyon ve hidroksipropilasyon süreçleri, polimerin hidrofilik özelliklerini artırırken aynı zamanda sıcaklık, pH ve çözgen gibi çevresel koşullara karşı kararlılığını iyileştirmektedir.

Bu kimyasal modifikasyonlar, HPMC'nin suda çözünürlüğünü ve film oluşturma

kabiliyetini artırır, bu da onu çeşitli endüstriyel ve biyomedikal uygulamalarda çok yönlü bir malzeme haline getirir. Örneğin, hidrofilik yapısı sayesinde HPMC, kontrollü ilaç salımı sistemlerinde etkili bir matris malzeme olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, biyolojik olarak parçalanabilirliği ve biyouyumluluğu, HPMC'yi gıda kaplamaları, kozmetik ürünler ve çevre dostu ambalaj malzemelerinde ideal bir bileşen yapmaktadır.



Şekil 2.3 Hidroksipropil metilselülozün kimyasal yapısı, R = H, -CH₃ veya (OCH₂CHCH₃)_xOH.

HPMC'nin benzersiz çözünürlük özellikleri, onu çeşitli çözücülerle kullanılabilir kılmaktadır. Bu polimer hem sıcak hem de soğuk organik çözücülerde çözünürlük sergileyen ayırt edici çözünürlük özelliklerine sahiptir. Diğer metilselüloz türevleriyle karşılaştırıldığında, HPMC daha yüksek organo-çözünürlük kapasitesi ve termoplastik özellikler sergilemektedir. Bu özellikler HPMC'yi özellikle farmasötik ilaç dağıtım sistemlerinden kozmetiklere, boyalar ve kaplamalardan yapıştırıcılara kadar kullanıma uygun çok yönlü malzeme haline getirmektedir (Deshmukh vd. 2017).

HPMC ilaç çözünürlüğünü, stabilitesini ve salım profillerini geliştiren benzersiz fizikokimyasal özellikleri nedeniyle ilaç dağıtım sistemlerinde yaygın olarak kullanılan bir polimerdir (Siepmann ve Peppas 2012). HPMC, DDS'lerde kullanıldığında, ilaç salımının biyoyararlanımını ve modülasyonunu önemli ölçüde iyileştirebilmektedir. Özellikle, HPMC kullanılarak formüle edilen polimerik mikropartiküller, aktif farmasötik bileşenler için etkili taşıyıcılar olarak işlev görmektedir. Bu mikropartiküller, küçük miktarlardaki ilaçların kontrollü ve hassas bir şekilde salımını sağlayarak sistemik maruziyeti azaltırken lokalize terapötik etkileri artırmaktadır. Ayrıca, HPMC'nin

koruyucu yapısı, depolama ve uygulama süreçleri boyunca kararsız bileşiklerin stabilitesini artırarak aktif bileşenin hedef bölgeye ulaşana kadar bozulmasını önlemektedir (Chevalier vd. 2015).

HPMC kullanılarak DDS'lerde yapılan modifikasyonların, çözünürlüğü düşük olan ilaçların çözünürlüğünü arttırdığı gözlenmektedir. HPMC içeren elektroegirme teknikleri, düşük çözünürlüklü ilaçların dağıtımını optimize etmek için başarıyla uygulanarak oral ilaç dağıtımını kolaylaştıran ve aktif farmasötik bileşenlerin hedef bölgede etkili bir şekilde salınmasını sağlayan nanofiberlerin oluşturulması sağlanmıştır. Bu yöntem, yalnızca ilacın çözünme hızını artırmakla kalmayıp aynı zamanda aktif bileşenin formülasyon içerisinde homojen bir şekilde dağılımını sağlamaktadır. Bu durum, tutarlı terapötik etkiler elde edilmesi açısından önemli bir avantaj sunmaktadır (Ignatious vd. 2010).

Polimer yapısında gerçekleştirilen modifikasyonlar ilacın salım özelliklerinin istenen terapötik hedeflere uygun şekilde uyarlanmasına olanak tanımaktadır. Böylece yan etkilerin azaltılması ve terapötik etkinliğin artırılması mümkün hale gelmektedir. Bu yaklaşım, özellikle kanser tedavisinde önemli bir role sahiptir. Kemoterapötik ajanların hidrofilik polimer taşıyıcılara konjugasyonu, hidrofobik ilaçların çözünürlüğünü artırarak kan dolaşımında daha uzun süre kalmalarını sağlamaktadır. Bunun sonucunda, ilaçların tümörlere hedefli bir şekilde dağıtılması kolaylaşmakta ve tedavi etkinliği önemli ölçüde artmaktadır (Kostka ve Etrych 2016).

Sonuç olarak HPMC, özellikle onkoloji tedavilerinde stratejik bir avantaj sağlamaktadır. Hedefe yönelik ilaç dağıtım sistemleri, sistemik yan etkilerin azaltılmasına ve ilaçların tümör bölgelerinde seçici bir şekilde birikmesine olanak tanımakta, böylece terapötik etkinlik ve klinik sonuçlar önemli ölçüde iyileştirilmektedir (Wen vd. 2015).

2.6 İlaç Salım Sistemleri ve Mekanizmaları

İlaç salım sistemi ilaçların farmakokinetiğini optimize etmek, vücuttaki hedef bölgelerine doğru zamanda ve doğru konsantrasyonda ulaşmalarını sağlamak için tasarlanmış bir mekanizmadır. Bu sistemler genellikle biyoyararlanım sorunları ve düzensiz plazma ilaç

seviyeleri gibi geleneksel ilaç administrasyonu yöntemlerinin neden olduğu olumsuzlukları aşmak için geliştirilmiştir (Adepu ve Ramakrishna 2021). İlaç salım sisteminin ana amacı aktif farmasötik bileşiğin kontrollü bir şekilde salınarak etkili ilaç konsantrasyonlarının uzun süre boyunca korunmasını sağlamaktır (Sanjay vd. 2018). İlaç salım sistemleri salım profillerine, kullanılan malzemelere ve ilaç salım mekanizmalarına göre kategorize edilebilmektedir.

Son zamanlardaki farmasötik teknolojilerdeki gelişmeler, nanoteknoloji gibi yenilikçi sistemler kullanarak çeşitli kontrollü ilaç taşıma platformlarının geliştirilmesine yol açmıştır. Bu yeni sistemler nanoparçacıklar, mikro rezervuar implantlar ve transdermal yama gibi teknolojilerle ilaçların hedeflenmiş ve sürekli şekilde salınmasını sağlayarak ilaç yönetiminin etkinliğini arttırmaktadır (Sanjay vd. 2018). Burada nanoparçacıklar spesifik fizyolojik koşullara yanıt olarak ilaçlarını salacak şekilde tasarlanarak, ilacın terapötik indeksini iyileştirirken sistemik toksisitesini azaltmaktadır. Ayrıca bu sistemlere biyoyumlu malzemelerin (örneğin kitin) entegrasyonu, güvenlik ve etkinlik profillerini iyileştirerek daha geniş bir uygulama yelpazesi için uygun hale getirmektedir (Jhaveri vd. 2021).

İlaç salım sistemlerindeki önemli ilerlemelerden biri çok katmanlı mikropartiküllerin geliştirilmesidir. Bu sistemler, genellikle patlama salım özellikleri sergileyen ve sıfır dereceli veya pulsatil salım profilleri sağlama yeteneği sınırlı olan geleneksel tek katmanlı partiküllere kıyasla ilaç salım kinetiği üzerinde daha iyi kontrol sağlamaktadır. Çok katmanlı tasarımların kullanılmaya başlanması, birden fazla ilacın eşzamanlı olarak verilmesine ve salım oranlarının belirli terapötik ihtiyaçları karşılayacak şekilde ayarlanmasına olanak sağlamaktadır (Lee ve Loo 2012).

Poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) bazlı sistemler, ilaç salım teknolojilerinin bir diğer önemli kategorisini temsil etmektedir. PLGA, biyoyumluluğu ve biyolojik olarak parçalanabilirliği nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır ve bu da onu ilaç dağıtımında çeşitli uygulamalar için uygun hale getirmektedir. PLGA sistemlerinden istenen salım profillerini elde etmek, hassas bir şekilde ayarlanabilen difüzyon, erozyon ve bozunma süreçlerini içermektedir (Fredenberg vd. 2011). Bu çok yönlülük, sürekli veya kontrollü

salım sağlayabilen formülasyonların geliştirilmesine olanak tanıyarak çeşitli koşullar için terapötik sonuçları iyileştirmektedir.

Düzenli mezogözenekli silikalar da ilaç salım sistemleri için umut verici malzemeler olarak ortaya çıkmaktadır. Silika bazlı sistemler, ilaçların kapsüllenmesini ve kontrollü salımını kolaylaştıran yüksek yüzey alanı ve ayarlanabilir gözenek boyutları sunmaktadır. İlaç ve mezogözenekli matris arasındaki etkileşim, spesifik salım kinetiği elde etmek için optimize edilebilmekte ve bu da düzenli mezogözenekli silikaları gelişmiş ilaç salım sistemlerinin tasarımında değerli bir araç haline getirmektedir (Doadrio vd. 2015). Mezogözenekli yapıyı modifiye etme yeteneği, çeşitli terapötik uygulamaların ihtiyaçlarını karşılayarak hedefe yönelik ilaç verme potansiyelini daha da artırmaktadır.

İlaç salım sistemlerinin temel işlevlerinden biri de ilacın vücuda salınma hızını düzenlemektir. Burada geometrik konfigürasyon ilaç salım profillerini kontrol etmede kritik bir rol oynamaktadır. Moodley vd. (2011), hidrofilik polimer matrislerinin, polimerin şişme davranışından etkilenen zaman bağımlı ilaç salımı sergileyebileceğini vurgulamaktadır. Araştırmacılar, değiştirilmiş geometrik tasarımlar ile ilaç salım hızlarını ince ayar yaparak oral ilaç taşıma sistemlerinin etkinliğini artırabilmektedir.

Yine son zamanlardaki nanoteknolojik gelişmeler, pH değişimleri ve belirli biyomoleküller gibi fizyolojik tetikleyicilere yanıt veren "akıllı" nanoparçacıkların kullanımını mümkün kılmaktadır. Fang vd. (2015), pH duyarlı nanoparçacıkların lysosomların asidik ortamına tepki olarak ilaç saldıgını ve bunun hedefe yönelik kanser tedavilerinde önemli olduğunu belirtmektedir. Bu özellik, ilaçların tümör hücrelerine daha verimli şekilde iletilmesini sağlarken, sağlıklı dokularda yan etkileri minimize etmektedir.

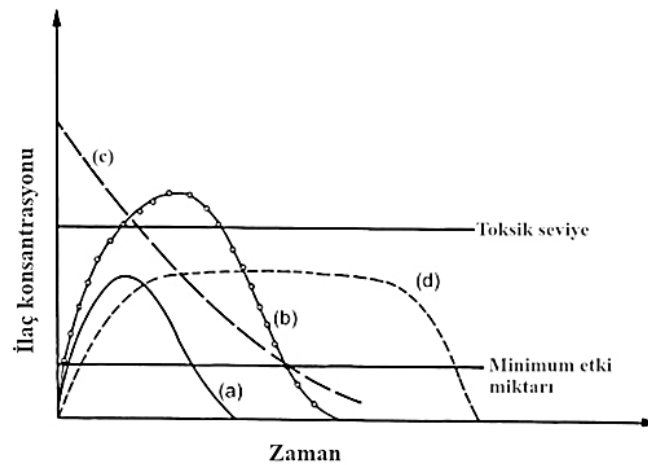
Sonuç olarak ilaç salım sistemleri terapötik ajanların kontrollü, süreklilik arz eden ve hedeflenmiş teslimatını sağlayarak farmakoterapiyi ilerletmektedir. Nanoteknoloji gibi gelişmiş malzemelerin entegrasyonu, bu sistemlerin etkinliğini artırırken daha etkili ve hasta dostu tedavi seçeneklerinin önünü açmaktadır. Ayrıca, sürdürülebilir ilaç salım formülasyonları biyoyararlanımı artırmak, doz sıklığını azaltmak ve hedeflenmiş etki

sağlamak gibi önemli faydalar sunarak kronik hastalıkların yönetiminde kritik bir rol oynamaktadır.

2.6.1 Kontrollü Salım Mekanizmaları

İlaç salım mekanizmaları ilaç taşıyıcı sistemden ilacın serbest bırakılması sürecini tanımlamaktadır. Bu süreç, ilaçların etkili bir şekilde hedef bölgelere iletilmesini sağlamak ve tedavi sürecinin optimize edilmesini amaçlamak için çeşitli fiziksel, kimyasal ve biyolojik prensiplere dayanmaktadır.

Kontrollü ilaç salımı, terapötik ajanların belirli bir hızda ve süre boyunca düzenli bir şekilde salınmasını sağlayarak sürdürülebilir bir terapötik etki sunmaktadır. Bu sistemler, ilaç konsantrasyonunda gözlemlenen ani yükselmeler ve ani düşüşleri önleyerek hem tedavi etkinliğini optimize eder hem de yan etkileri en aza indirir. Geleneksel ilaç verme yöntemlerinde, ilaç dozu uygulandıktan sonra plazma konsantrasyonu hızla yükselebilir ve daha sonra hızla azalabilir, bu da optimal olmayan terapötik sonuçlara ve artan yan etkilere yol açabilir. Kontrollü salım sistemleri, ilaç konsantrasyonundaki dalgalanmaları düzenleyerek sürekli ve kararlı bir ilaç salımı sağlar. Bu yaklaşım, tedavi sürecini optimize ederek hem hasta uyumunu artırmakta hem de terapötik etkinliği güçlendirmektedir (Nizami ve Malviya 2021, Usman vd. 2012).



Şekil 2.4 Çeşitli uygulama yöntemleri için kandaki ilaç seviyesi ve zaman profilleri. (a) standart oral doz, (b) oral aşırı doz, (c) intravenöz enjeksiyon ve (d) kontrollü salım dozu (Petrusic ve Koncar 2016).

Kontrollü salım sistemleri genellikle aşağıdaki mekanizmalar temelinde çalışmaktadır.

- **Difüzyon Tabanlı Mekanizmalar:** Difüzyon, ilaç moleküllerinin yüksek yoğunluklu bir ortamdan düşük yoğunluklu bir ortama doğru hareketidir. Bu, en yaygın salım mekanizmalarından biridir ve çoğunlukla polimerik taşıyıcı sistemlerde görülür. İlaç, taşıyıcı malzemenin gözenekli yapısı veya matrisinden geçerek salınır. Bu tür mekanizmalar, ilaçların salımını zamanla sınırlı tutmak için tasarlanmaktadır (Siepmann ve Siepmann 2008).
- **Erozyon ve Bozunma Mekanizmaları:** Biyobozunur polimerik sistemlerde, taşıyıcılar çevresel faktörlere, örneğin pH değişimi veya su alımına, tepki vererek zamanla bozunurlar. Bu bozunma süreci, ilacın taşıyıcıdan kontrollü bir şekilde serbest bırakılmasını sağlamaktadır. Polimerin kimyasal yapısındaki değişikliklerle başlayan bozunma, ilacın taşıyıcıdan ayrılmasına yol açar. Bu mekanizma, genellikle yavaş salım özelliklerine sahip olup, uzun süreli tedavi süreçlerine olanak tanımaktadır. Bu sistemde bozunma hızının kontrol edilmesi, ilacın istenilen terapötik etkilerini sürekli olarak sağlamak için kritik bir faktördür (D'Souza ve DeLuca 2006).
- **Osmotik Mekanizmalar:** İlaç salımını düzenleyen bir başka önemli mekanizmadır. Bu sistemler, suyun içeriye doğru hareket etmesini sağlayarak, iç basıncı arttırarak ilacın taşıyıcıdan sürekli bir şekilde salınmasına olanak tanımaktadır. Bu tür sistemler genellikle çevresel faktörlerden bağımsız çalışarak sabit bir salım hızı sağlamaktadır. Osmotik mekanizmalar, özellikle oral ilaç salımı için uygundur (Verma vd. 2000).
- **Uyarıcı Tabanlı Mekanizmalar:** Çevresel değişikliklere (örneğin pH, sıcaklık, enzim aktivitesi, ışık veya manyetik alan gibi) duyarlı ilaç salım sistemlerini ifade etmektedir. Bu sistemlerde, ilaç salımı yalnızca belirli bir dışsal uyarıcı tarafından tetiklenir. Örneğin pH duyarlı polimerler, mide gibi asidik ortamlarda düşük pH koşullarında ilaç salımını başlatabilir, bu sayede yalnızca hedef bölgeye ulaşan ilaçların serbest bırakılması sağlanır. Bu tür sistemler, ilaçların hedeflenen

bölgeye yönlendirilmesini sağlayarak yan etkilerin azaltılmasına ve tedavi etkinliğinin artırılmasına olanak tanımaktadır (Torchilin 2005).

- **Enzimatik Salım Mekanizmaları:** Bazı ilaç taşıyıcıları, yalnızca hedef bölgedeki özel enzimler tarafından parçalanarak ilaçlarını serbest bırakmaktadır. Bu mekanizma, özellikle protein tedavisi ve biyolojik ilaçların taşınmasında büyük öneme sahiptir. Enzimatik salım, taşıyıcıların biyoyumluluğunu artırarak, ilaçların hedeflenen bölgelerde etkin bir şekilde çalışmasını sağlarken tedavi süreçlerinde yan etkilerin minimize edilmesine yardımcı olmaktadır (Siepmann ve Siepmann 2008).

Sonuç olarak ilaç salım mekanizmaları, ilaçların etkinliğini artırmak ve tedavi süreçlerini iyileştirmek için farklı yöntemler sunmaktadır. Bu mekanizmalar, özellikle ilaçların vücutta doğru şekilde zamanlanmış ve hedeflenmiş şekilde salınmasını sağlamaktadır. Difüzyon, osmotik sistemler, enzimatik salım ve uyarıcı tabanlı mekanizmalar gibi çeşitli yaklaşımlar farklı tedavi ihtiyaçlarına göre özelleştirilebilmektedir.

2.6.2 İlaç Salımını Etkileyen Faktörler

İlaç formülasyonlarının salım özellikleri, ilacın ve yardımcı maddelerin fizikokimyasal niteliklerinin yanı sıra dağıtım sisteminin tasarımı ve biyolojik ortamın fizyolojik koşulları gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bu faktörlerin anlaşılması, etkili ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesi ve terapötik başarıyı artırmak için önemlidir.

- **Fizikokimyasal Özellikler:** İlaçların ve ekşiپیانların fizikokimyasal özellikleri, salım hızını ve kapsamını belirlemektedir. Saoji vd. (2015), transdermal filmlerden ilacın salım hızının, ilacın fizikokimyasal yapısına, dağıtım sistemine ve biyolojik membran özelliklerine bağlı olduğunu göstermiştir. Burada in vitro verilerin kinetik modellerle (örneğin sıfırıncı ve birinci derece modeller) değerlendirilmesi önemlidir. Ayrıca, Prasad vd. (2013), kontrollü salımlı peletlerdeki etil selüloz konsantrasyonunun daha yüksek seviyelerde daha yavaş

salıma yol açtığını belirlemiştir. Bu durum, yardımcı madde seçim ve konsantrasyonlarının optimize edilebileceğini göstermektedir.

- **Dağıtım Sisteminin Tasarımı:** Nanotaşıyıcı sistemlerde yapısal özellikler kritik bir öneme sahiptir. Zhang vd. (2023), polietilen glikol türevlerinin hidrofobik özelliklerinin ve sterik engellerin ilaç salımını nasıl etkilediğini inceleyerek bu faktörlerin dikkatle optimize edilmesi gerektiği sonucuna ulaşmıştır. Benzer şekilde, Bouchoucha vd. (2016), mezogözenekli silika nanopartiküllerin (MSN) yüzey kimyasının ve gözenek boyutunun ilaç salımını nasıl kontrol ettiğini vurgulamıştır. Sonuç olarak MSN'lerin yüzey işlevselliği, istenilen salım profillerine ulaşmak için optimize edilebilmektedir.
- **Fizyolojik Koşullar:** Fizyolojik faktörler ilaç salımında, özellikle oral dağıtım sistemlerinde önemli bir rol oynamaktadır. Schiller vd. (2005), gastrointestinal sıvı hacimleri ve geçiş sürelerinin modifiye edilmiş salım sistemlerinde ilaç emilimini düzensiz hale getirebileceğini göstermiştir. Bu bulgular, in vitro çözünme testlerinin, in vivo koşulları tam olarak yansıtamayabileceğini ve dolayısıyla gerçek biyolojik ortamdaki ilaç salımını doğru şekilde tahmin edemeyebileceğini göstermektedir.

2.6.2.1 Gözenek Boyutu ve Yüzey Özellikleri

Gözenek boyutu ve yüzey özellikleri, ilaç salım davranışını anlamak ve kontrol etmek için temel unsurlardır. Bu faktörlerin düzenlenmesi, spesifik terapötik gereksinimlere uygun gelişmiş ilaç dağıtım sistemlerinin tasarımına olanak sağlamaktadır.

İlaç salım davranışı, özellikle mezogözenekli silika nanopartiküller gibi yapıların kullanıldığı sistemlerde, materyallerin gözenek boyutu ve yüzey özelliklerinden büyük ölçüde etkilenmektedir. Bu faktörler, salım kinetiklerinin belirlenmesinde kritik bir rol oynar ve terapötik etkinliği optimize ederken yan etkilerin en aza indirilmesi açısından önemlidir.

Gözenek boyutu, ilaç salım hızını ve kapsamını doğrudan etkileyen bir parametredir. Gao vd. (2012), MSN'lerin gözenek boyutlarını ayarlayarak enkapsüle edilmiş ilaçların salım hızlarını kontrol edebildiklerini göstermiştir. Bu çalışmada, gözenek boyutu ile ilaç salım kinetiği arasında doğrudan bir ilişki olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca Mitran vd. (2016), ilaç moleküllerinin gözeneklerden geçişinin birinci dereceden kinetik modele uyduğunu ve gözenek difüzyonunun salım sürecinde temel bir faktör olduğunu belirtmiştir. Gentile vd. (2012) ise 10 nm'den küçük gözeneklerin ilaç yükleme verimliliğini artırarak salım profilini değiştirebileceğini göstermiştir.

Silika yüzeyinin kimyasal özellikleri, ilaç adsorpsiyonu ve salımını önemli ölçüde etkilemektedir. McCarthy vd. (2017), ilacın silika yüzeyiyle etkileşiminin hem ilaç yükleme sürecini hem de salım davranışını etkilediğini rapor etmiştir. Yüzeydeki su moleküllerinin uzaklaştırılmasının bağlanma bölgelerini aktif hale getirerek ilaç adsorpsiyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, yüzeydeki fonksiyonel gruplar, ilaç taşıyıcısına bağlanmayı artırarak ya da azaltarak salım dinamiklerini doğrudan etkilemektedir (Mitran vd. 2016).

Gözenek yapısı ve yüzey özellikleri arasındaki etkileşim, ilaç salım mekanizmasını daha karmaşık hale getirebilmektedir. Awadallah-F vd. (2017), hidrojel sistemlerinde ilaç salımının, matrisin mekanik özelliklerinin gözenek yapısı ve bağlantıları tarafından şekillendiğini göstermiştir. Bu bulgu hem gözenek boyutunun hem de yüzey özelliklerinin optimize edilmesinin, öngörülebilir ve tekrarlanabilir salım profillerine ulaşılabilmesi için kritik olduğunu ortaya koymaktadır.

2.6.2.2 Yüzey Yüğü ve Fonksiyonel Gruplar

Yüzey yüğü ve fonksiyonel gruplar, çeşitli ilaç dağıtım sistemlerinde ilaç salım mekanizmalarını etkileyen kritik faktörlerdir. Bu parametreler arasındaki etkileşim, ilaç taşıyıcıları ile ilaç molekülleri arasındaki etkileşimi önemli ölçüde etkileyerek salım kinetiğini ve terapötik etkinliği belirlemektedir.

Yüzey yüğü, ilaç salım davranışını düzenlemede önemli bir rol oynamaktadır. Örneğin,

pozitif yüklü nanopartiküllerin, negatif yüklü hücre zarlarıyla elektrostatik çekim nedeniyle hücresel alımı artırdığı gösterilmiştir; bu da kanser tedavilerinde ilaç dağıtım verimliliğinin artmasına yol açabilmektedir. Bu durum, yüzey yükü ve hidrofobisitenin, silika nanopartikülleri gibi taşıyıcılarda hücresel alım ve ilaç salım profillerini etkileyen önemli bir rol oynadığını gösterdiği için özellikle önemlidir (Jambhrunkar vd. 2014). Ek olarak yüzey yükü ilacın taşıyıcıya bağlanma afinitesini etkileyebilmektedir. Bir çalışmada, β -trikalsiyum fosfat seramiklerinin yüzeyinde pozitif yüklerin oluşumunun, negatif yüklü ilaç molekülleriyle etkileşimlerini stabilize edebileceği ve bu etkileşimin ilaç salım hızını yavaşlatabileceği gösterilmiştir (Canal vd. 2016). Bu durum, yüzey yükünün ilaç salım dinamikleri üzerindeki etkisini ve bu etkileşimin salım hızını nasıl kontrol edebileceğini ortaya koymaktadır.

İlaç taşıyıcılarının yüzeyindeki fonksiyonel gruplar da ilaç salım dinamiklerini önemli ölçüde etkilemektedir. Yüzey fonksiyonelleştirme, ilacın erken salımını önlemekte ilaç-yüzey afinitesini kontrol etmek için kullanılabilir. Örneğin, mezogözenekli malzemelerin amin gruplarıyla fonksiyonelleştirilmesinin, taşıyıcının hidrofobisitesini artırarak ibuprofenin salım hızını etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Bu da gözeneklere su penetrasyonunu sınırlamaktadır. Bu strateji, istenen salım profillerine ulaşmak için yüzey kimyasının uyarlanması önemini vurgulamaktadır. Burada taşıyıcı malzemenin hidrofobisitesi önemli bir faktördür. Hidrofobisitenin artması, difüzyon tabanlı salım mekanizmaları için gerekli olan suyun gözeneklere girmesini engelleyerek, ilaç salım hızını yavaşlatmaktadır (Hwang vd. 2010).

Salım ortamının pH'ı, yüzey yükü ve fonksiyonel gruplarla etkileşime girerek ilaç salımını önemli ölçüde etkileyen bir faktördür. pH'daki değişiklikler, ilaç taşıyıcısındaki fonksiyonel grupların iyonlaşma durumunu değiştirerek ilacın çözünürlüğünü ve salım hızını etkileyebilmektedir. Örneğin ilaç salan stentlerde, kaplama kalınlığı, gözenek boyutu ve pH gibi faktörler ilaç salım hızını kontrol etmek için kritik öneme sahiptir (Hu vd. 2015). Bu etkileşimlerin anlaşılması, etkili ve kontrollü ilaç dağıtım sistemlerinin tasarımını sağlamaktadır.

Özetle hem yüzey yükü hem de fonksiyonel gruplar ilaç dağıtım sistemlerinin tasarımı ve

işlevselliği için ayrılmaz bir parçadır. İlaç salım kinetiği üzerindeki etkileri çok yönlüdür ve hücrel ortamlarla etkileşimleri, ilaç taşıyıcı afinitesinin modülasyonunu ve pH gibi dış koşullara tepkiyi içermektedir.

2.7 Doksorubisin ve Kanser Tedavisinde Kullanımı

Kanser, kötü huylu tümörler kategorisinde yer alan ve dünya genelinde en yüksek mortaliteye sahip hastalık olarak, insanların yaşam kalitesini ve sağlığını ciddi şekilde tehdit etmektedir. Kanser genetik temelleri konusunda elde edilen derinlemesine bilgiler ve erken tanı ile tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen, kanserin insidansı ve mortalitesi hâlâ artış göstermektedir. Günümüzde kanser tedavisinde başlıca kullanılan yöntemler arasında kemoterapi, cerrahi müdahale ve radyoterapi bulunmaktadır. Cerrahi müdahale, kanser tedavisinde etkili bir seçenek olmasına karşın, metastaz yapmış ve ilerlemiş kanser vakalarında tümör hücrelerinin vücuda yayılması nedeniyle yalnızca tümörün bir kısmının cerrahi olarak çıkarılması mümkün olabilmektedir. Radyoterapi, tümörün yerel tedavisinde yüksek enerjili ışınlar kullanarak kanser hücrelerini yok etmeyi hedeflemektedir. Ancak bu tedavi yönteminde normal dokular da zarar görebilirken, ışın tedavisi gören bölgelerde yanma, iltihaplanma ve iştah kaybı gibi yan etkilere de yol açabilmektedir. Kemoterapi ise, cerrahi ve radyoterapiden farklı olarak sistemik bir tedavi yöntemidir. Kanser hücrelerinin vücutta geniş bir alana yayılabileceği orta ve ileri evre kanser hastalarında kemoterapi, diğer yöntemlere göre daha etkili bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, geleneksel kemoterapi ilaçlarının kısa etkili olma süresi, güçlü bağımlılık yapma potansiyeli, yetersiz hedefleme ve düşük biyos-güvelilik gibi önemli dezavantajları bulunmaktadır. Bu sebeple, kanser tedavisinde daha güvenli ve hedeflenmiş ilaç taşıma sistemlerinin geliştirilmesi büyük bir ihtiyaç haline gelmektedir (Wang vd. 2023).

Doksorubisin (Adriamycin), çeşitli kanser türlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan güçlü bir kemoterapötik ajandır. Hücrel düzeyde birçok farklı hedefe etki ederek kanser hücrelerinde ölüm sürecini başlatmaktadır. Bu hedefler arasında reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi, DNA'ya bağlanarak yapısal değişikliklere yol açan kimyasal gruplar, topoizomeraz II enziminin inhibisyonu ve kalsiyum ile demir homeostazının düzenlenmesi yer almaktadır (Sritharan ve Sivalingam, 2021).

Doksorubisinin moleküler yapısı (Şekil 2.5) dört halkalı antrasiklin çekirdeği ve bir amino şeker (daunosamin) içermektedir. Kimyasal formülü $C_{27}H_{29}NO_{11}$ olup, molekül ağırlığı 543.52 g/mol'dür (Gnapareddy vd. 2015).

Doksorubisinin fizikokimyasal özellikleri incelendiğinde, suda yüksek çözünürlüğe sahip olduğu, ancak biyoyararlanımının düşük olduğu belirtilmektedir. LogP değeri 1.27, sulu çözeltide çözünürlüğü 1.15 mg/mL, membrandan geçiş hızı (Papp) 6.72×10^{-7} cm/s olarak rapor edilmiştir (Lee vd. 2023). Ayrıca, lipid membranlar ile etkileşime girerek hücre içine geçişinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Alves vd. 2017).

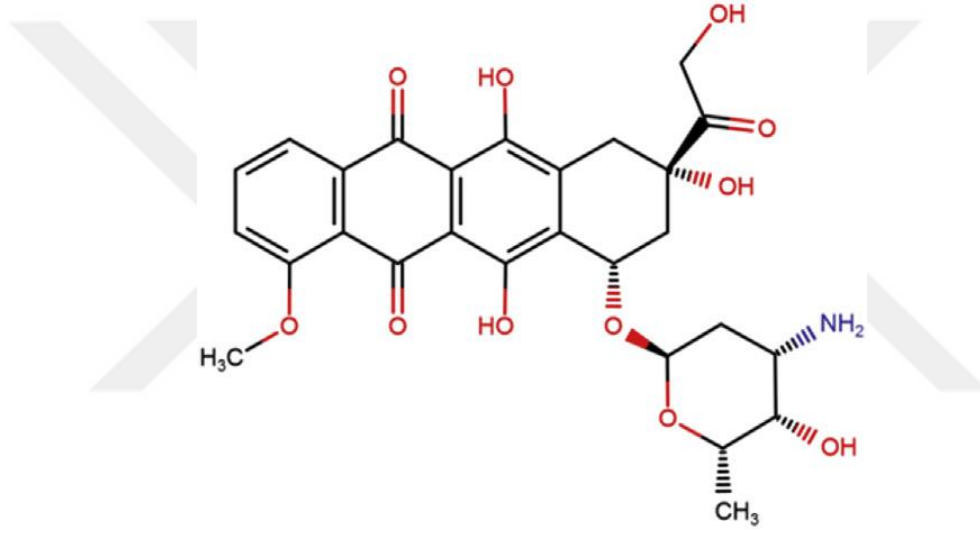
Doksorubisinin pKa değerleri, ilacın iyonizasyon durumunu belirleyen önemli bir faktördür. Çeşitli çalışmalara göre, pKa₁ değeri 8.2, pKa₂ değeri 9.4 olarak belirlenmiştir. Bu değerler, doxorubisinin fizyolojik pH seviyelerinde kısmen protonlanmış halde bulunduğunu göstermektedir, bu da ilacın hücre zarından geçişini etkileyebilir (Alfarouk vd. 2015). pH bağımlı membran geçişi ve hücre içi pH değişimlerinin, ilacın etkinliğini ve toksisitesini belirleyen kritik faktörlerden olduğu belirtilmektedir (Alfarouk vd. 2015).

-Doksorubisinin pKa Değerlerine Göre Moleküler Formları

- Nötr Form (Fizyolojik pH $\approx$ 7.4'te Baskın Olan Yapı): Doksorubisin, nötr pH'ta genellikle hem iyonize hem de iyonize olmayan türlerin bir karışımı olarak bulunur. Antrasiklin halkasında bulunan fenolik hidroksil gruplarının bir kısmı nötr halde kalırken, bazıları kısmen deprotonlanmış olabilir. Bu form, hücre zarlarından geçişte ve DNA ile etkileşimde önemlidir.
- Asidik Ortamda (pH < pKa₁ $\approx$ 8.2) Protonlanmış Form: Doksorubisinin fenolik OH grupları protonlanır ve nötr hale gelir. Molekül, daha lipofilik hale gelir ve hücre zarında daha kolay çözünür. Düşük pH seviyelerinde (örneğin, tümör mikroçevresinde) hücreye giriş oranı artabilir.
- Bazik Ortamda (pH > pKa₂ $\approx$ 9.4) Deprotonlanmış Form: Fenolik hidroksil grupları ($-O^-$) şeklinde iyonize olur. Molekül daha hidrofilik hale gelir ve su

çözünürlüğü artar. Membran geçişi zorlaşır, ancak sulu ortamdaki çözünürlüğü artar.

Doksorubisinin fizikokimyasal özellikleri, ilacın biyoyararlanımı ve hücre içi etkileşimleri üzerinde önemli bir rol oynar. Özellikle, P-glikoprotein (P-gp) tarafından hücre dışına atılma mekanizması, ilacın etkinliğini azaltan önemli bir direnç faktörü olarak gösterilmiştir (Alves vd. 2017). Ayrıca, ilacın membran içindeki dağılımı ve hücre içi hedef bölgelerde birikimi, terapötik etkinliği açısından belirleyici olmaktadır (Gnapareddy vd. 2015).



Şekil 2.5 Doksorubisinin kimyasal yapısı (Alshammari vd. 2017).

1974 yılında FDA tarafından onaylanan doksorubisin, akut lenfoblastik lösemi, meme kanseri ve akciğer kanseri gibi birçok malignitenin tedavisinde birinci basamak ilaç olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, kardiyotoksisite ve kemoterapiye direnç gibi ciddi yan etkiler, doksorubisinin klinik kullanımını sınırlandıran başlıca problemlerdir. Bu da ilaç formülasyonlarının geliştirilmesi ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin araştırılmasını teşvik etmektedir. Yeni nesil nano formülasyonlar, tedavi etkinliğini artırmayı ve yan etkileri en aza indirmeyi amaçlamaktadır. İlerleyen dönemde, doksorubisin tedavisinin etkinliğini optimize etmek ve kanserin tekrarlama riskini azaltmak için kemosensitizasyonu destekleyebilecek faktörlerin araştırılması büyük önem taşımaktadır (Sritharan ve Sivalingam 2021).

Doksorubisinin birincil etki mekanizması; DNA'nın içine girerek replikasyon sürecini bozmayı ve replikasyon sırasında DNA'nın çözülmesi için çok önemli olan topoizomera II'yi inhibe etmeyi içermektedir (Souza vd. 2022, Du vd. 2018). Bu ikili mekanizma, kanser hücrelerinde apoptozun indüklenmesine yol açarak doksorubisini meme kanseri, lösemi ve sarkomlar dahil olmak üzere çeşitli malignitelere karşı etkili hale getirmektedir (Wan vd. 2021).

Doksorubisinin kanser tedavisindeki etkinliği, hücresel süreçlere olan çok yönlü etkilerinden kaynaklanmaktadır. Araştırmalar, doksorubisinin hücre membranlarının mekanik özelliklerini değiştirebileceğini ve yüksek konsantrasyonlarda hücre yüzeyi yükü ile membran akışkanlığını artırabileceğini ortaya koymaktadır. Bu durum, doksorubisinin hücresel membranlarla olan etkileşimlerinin ilaç alımını ve etkinliğini etkileyebileceğini göstermektedir. Bu etki mekanizması ilacın terapötik kullanımını optimize etmek ve yan etkilerini azaltmak açısından önem taşımaktadır (Muravyov vd. 2017).

Doksorubisinin terapötik etkinliği, yalnızca doğrudan hücresel etkileriyle değil, aynı zamanda tümör mikro çevresinin özellikleriyle de yakından ilişkilidir. Tümör mikro çevresi, ilacın taşınma kapasitesini ve hücrelerin direnç mekanizmalarını etkileyerek tedavi sonuçlarını şekillendirebilmektedir. Doksorubisinin hücre içi taşınım parametreleri üzerine yapılan araştırmalar, bu mikro çevresel faktörlerin ilaç konsantrasyonu ve dağılımı üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır. Özellikle, farklı tedavi sürelerinin ilaç birikimi üzerindeki etkileri incelenmiş ve bu sürelerin doksorubisinin etkinliğini doğrudan etkilediği gözlemlenmiştir (Shin vd. 2016).

Doksorubisinin farmakokinetik özellikleri, kullanılan formülasyona bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Özellikle, pegile liposomal doksorubisin (PLD) formülasyonu, ilacın biyodistribüsyonunu değiştirerek etkinliği korurken sistemik toksisiteyi önemli ölçüde azaltmaktadır (Xu vd. 2010). Bu formülasyon, tümör bölgelerine hedefli ilaç dağılımını optimize ederek sağlıklı dokuların ilaca maruziyetini azaltmakta ve bu sayede yan etkileri hafifletmektedir. Meme kanseri tedavisinde doksorubisin monoterapisinin yanıt oranı %10 ile %50 arasında değişmekte olup,

genellikle kombinasyon tedavileri daha iyi oranlar sunmaktadır. Bu durum, PLD gibi yenilikçi formülasyonların ve kombinasyon tedavilerinin klinik uygulamada önemini vurgulamaktadır. Bu bulgular, doksorubisinin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin daha iyi anlaşılmasının, tedavi rejimlerinin optimize edilmesinde kritik bir öneme sahip olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, doksorubisin kanser kemoterapisinde, özellikle meme kanseri tedavisinde önemli bir rol oynamaya devam etmektedir. Etki mekanizmalarını anlama, ilaç formülasyonlarındaki yenilikler ve tedavi stratejileri, ilacın etkinliğini en üst düzeye çıkarmak ve yan etkilerini en aza indirmek amacıyla sürekli olarak geliştirilmekte ve optimize edilmektedir. Doksorubisinin moleküler yolları ve farmakokinetik özellikleri üzerine yapılan kapsamlı araştırmalar, daha güvenli ve etkili kanser tedavileri geliştirmek için kritik öneme sahip olup, gelecekte tedaviye yönelik önemli yenilikler sunabilecektir.

3. MATERYAL ve METOT

3.1 Materyal

Bu araştırmada, çöktürülmüş kalsiyum karbonat Afyon Emirdağ bölgesinde faaliyet gösteren Adaçal Endüstriyel Mineraller firmasından temin edilmiştir. İlaç yükleme ve salım denemelerinde doksorubisin antikanser etken maddesi Deva İlaç San. tarafından bağışlanmıştır.

Gözenekli ve küresel silika nano kabuklarının hazırlanmasında kullanılan diğer kimyasallar aşağıda sıralanmıştır (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1 Deneysel çalışmada kullanılan kimyasallar ve markaları.

Kimyasal	Marka
Setiltrimetil amonyum bromür (CTAB: C ₁₉ H ₄₂ NBr)	Sigma-Aldrich, USA
Tetraetilortosilikat (TEOS: (Si(OC ₂ H ₅) ₄ , %28)	Merck. Germany
Etanol (EtOH: C ₂ H ₅ OH %99.7)	Merck. Germany
Hidroklorik asit (HCl, %35-37)	Merck. Germany
Amonyum hidroksit (NH ₄ OH, %28-30)	Sigma-Aldrich, USA
Hidroksipropil metilselüloz (HPMC, C ₅₆ H ₁₀₈ O ₃₀)	Sigma-Aldrich, USA
Fosfat Tamponu pH: 7.4	Sigma-Aldrich, USA
Sodyum Klorür (NaCl, %99)	Sigma-Aldrich, USA

Kullanılan tüm kimyasallar analitik kalitede olup saflaştırma yapılmamıştır.

3.2 Deneysel Çalışmalar

Bu çalışmada deneysel metotlar ana başlıklar altında aşağıda verilmiştir.

3.2.1 Gözenekli ve Küresel Silika Nano Kabuklarının Sentezlenmesi

Gözenekli ve küresel silika nano kabuklar sol-jel yöntemi kullanılarak hazırlanmış ve aşağıdaki basamaklar izlenmiştir.

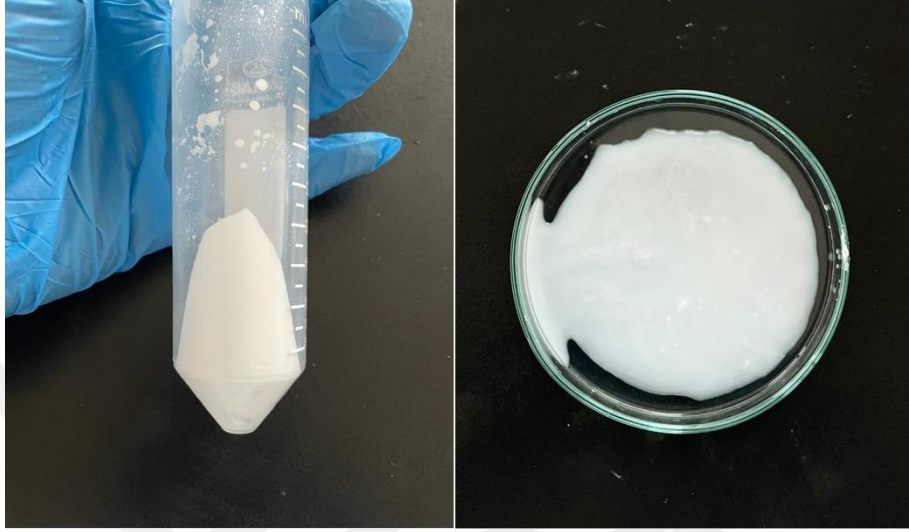
- 50 g PCC 105°C’de 24 saat süreyle Nüve KD200 marka etüvde kurutulduktan sonra paketlenmiştir.
- 1 g kurutulmuş PCC alınarak içerisinde 40 mL etanol, 110 mL saf su ve 5 mL NH₄OH bulunan 500 mL’lik behere eklendi.
- Elde edilen dispersiyon manyetik karıştırıcıda 30 dk karıştırıldıktan sonra Hielscher UP400S marka ultrasonik homojenizatör ile 400 Watt gücünde 1 dk disperse edildi.
- Bu sırada belirli bir miktarda (Çizelge 3.2) CTAB alınarak 50 mL etanol içinde çözündürüldü ve hazırlanan CTAB çözeltisine yine belirli miktardaki TEOS (Çizelge 3.2) eklenerek karıştırma işlemi 30 dk sürdürüldü.
- Hazırlanan CTAB/TEOS çözeltisi PCC dispersiyona damla damla (0.013 mL/dk) eklendi (Resim 3.1).



Resim 3.1 CTAB/TEOS çözeltisinin PCC dispersiyona eklenmesi.

- Son karışım oda sıcaklığında mekanik karıştırıcı ile 4 saat boyunca hızlı bir şekilde karıştırıldı.

- Karıştırma sonrası elde edilen karışım 9000 rpm hızında ve 20 dk süre ile santrifüj edilerek katı ürün sıvı ortamdan alınarak (Resim 3.2) devamında 80°C’de 24 saat etüvde kurutulmaya bırakıldı.



Resim 3.2 Santrifüj sonrası kurutmaya bırakılan ürün.

- Kurutulmuş ürünlerden CTAB moleküllerinin uzaklaştırılması için 550°C’de 6 saat (2°C/dk artış oranı ile) boyunca kalsine edildi.
- Kalsinasyon sonrasında yapıdaki PCC’yi uzaklaştırmak için toz partiküller 100 mL 0.5 M HCl çözeltisine eklenerek 24 saat boyunca dairesel çalkalayıcıda karıştırıldı.
- Elde edilen katı/sıvı karışımı 9000 rpm hızında ve 20 dk süre ile santrifüj edilerek katı ürün sıvı ortamdan alındı ve devamında 80°C’de 24 h etüvde kurutulmaya bırakıldı.
- Kurutulmuş son ürün paketlenerek etiketlendirildi (Resim 3.3).



Resim 3.3 Sentezlenen gözenekli ve küresel nano kabuklar.

- Bu şekilde toplamda Çizelge 3.2’de verildiği gibi ilk 6 adet ürün elde edildi.
- Çizelge 3.2’de verilen S-7 ürün için CTAB kullanılmadı. Bunun için aynı prosedür takip edilerek sadece kalsinasyon işlemi 1050°C’de (10°C/dk artış oranı) 2 saat şartlarında yapıldı.

Çizelge 3.2 Hazırlanan PSNS’lerin bileşim oranları.

Ürün kodu	CTAB (g)	TEOS (mL)	PCC (g)
S-1	1	2	1
S-2	1	4	1
S-3	1	6	1
S-4	2	2	1
S-5	2	4	1
S-6	2	6	1
S-7	-	2	1

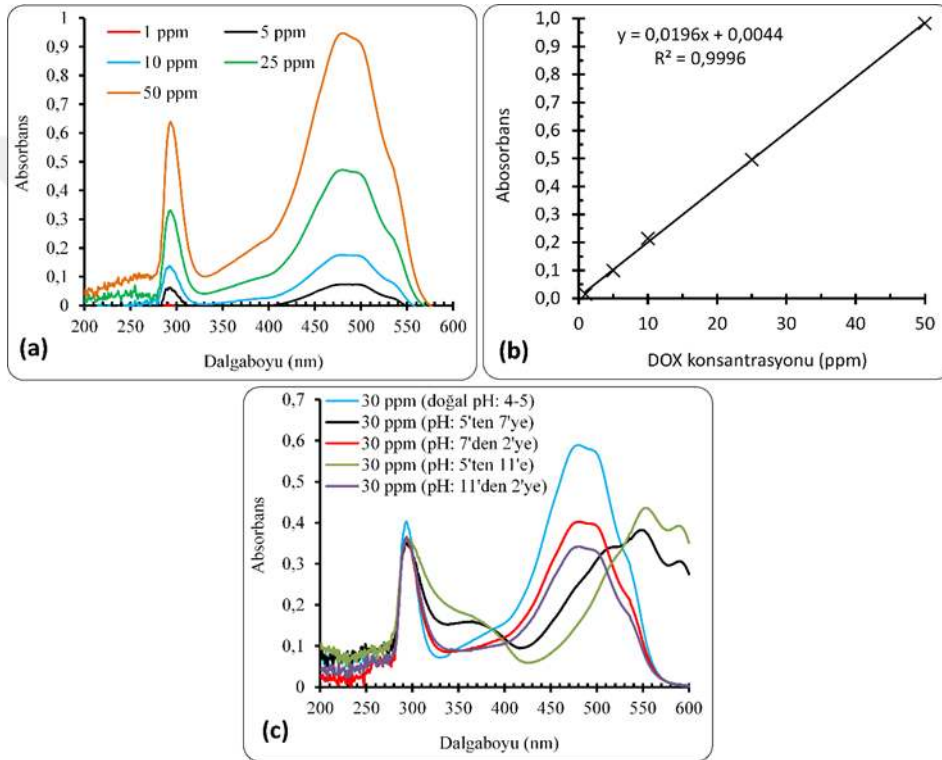
3.2.2 DOX Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması

Kalibrasyon eğrisi DOX gibi etken maddelerin sulu ortamdaki miktarlarını tayin etmek amacıyla oluşturulur. Bunun için öncelikle farklı derişimlerde (1-100 ppm) hazırlanan DOX çözeltileri için UV-vis Mini 1240 ultraviyole görünür spektrofotometre cihazında 800-200 nm aralığında spektrum taramaları yapıldı (Şekil 3.1a). Yapılan ölçümler sonucunda 1-50 ppm aralığında derişime sahip DOX çözeltilerinin maksimum absorbands değeri 480 nm olarak belirlendi (Resim 3.4).



Resim 3.4 1-50 ppm aralığında derişime sahip DOX çözeltileri.

Kalibrasyon eğrisinin oluşturulması için ise 1, 5, 10, 25, 50 ppm derişimlerinde hazırlanan DOX çözeltilerinin her birinin absorbans değeri UV-vis cihazı ile 480 nm dalga boyunda ölçüldü ve sonuçta cihaz tarafından otomatik olarak kalibrasyon eğrisi oluşturuldu (Şekil 3.1b). 50 ppm üstündeki ölçümlerde kalibrasyon eğrisinin doğrusallığının bozulduğu yani maksimum absorbans değeri aşıldığı için bu çözeltiler kalibrasyon eğrisine dahil edilmedi. Kalibrasyon eğrisindeki korelasyon katsayısının 0.9996 değerinde çıkması DOX derişiminin UV ile kantitatif olarak tanımlanabilir olduğunu gösterdi.



Şekil 3.1 DOX etken maddesinin UV-vis cihazında oluşturulan doğal pH'daki spektrumları (a), doğal pH'da elde edilen kalibrasyon eğrisi (b), pH değışimlerindeki spektrumları (c).

Spektrum çalışmalarında ayrıca pH değerine göre analizler de yapılarak DOX derişimindeki değışimler gözlemlendi (Şekil 3.1c). Şekil 3.1c'de görüleceği üzere doğal pH ortamında 30 ppm derişimindeki çözeltilerin pH değerleri öncelikle NaOH kullanılarak arttırıldı ve ölçümler alındı. Daha sonra yüksek pH değerindeki bu çözeltilerin pH değeri HCl kullanılarak 2 seviyesine getirilerek tekrar ölçümler alındı. Ancak bu çözeltiler için yapılan ölçümlerde DOX derişimlerinin düştüğü tespit edildi. Bu sebeple ilaç yükleme çalışmaları doğal pH değerlerinde yapıldı.

3.2.3 İlaç Yükleme Çalışmaları

İlaç yükleme çalışmaları için karakterizasyon testleri sonucunda S-4 ve S-7 ürünleri seçilmiştir. Yapılan çalışmalarda toplamda 6 adet DOX yüklü formülasyon hazırlandı. Bunun için takip edilen prosedürler aşağıda özetlenmiştir.

F-1 ve F-2 formülasyonlarının hazırlanması;

- F-1 formülasyonu için S-4 ve F-2 formülasyonu için S-7 ürünü kullanıldı.
- Öncelikle 25, 50, 100, 250 ve 500 ppm konsantrasyonlarında sulu DOX çözeltileri hazırlandı.
- Kurutulmuş S-4 ve S-7 ürünlerinden 0.05 g örnekler alınarak içerisinde 50 mL DOX çözeltisi bulunan kapaklı erlenlere eklendi.
- Hazırlanan karışımlar daha sonra dairesel karıştırıcıda oda sıcaklığında 24 saat boyunca çalkalamaya bırakıldı.
- Son olarak karışımlardan filtreli enjektör ile sıvı numuneler alınarak UV-vis spektrofotometrede 480 nm dalga boyunda DOX konsantrasyonları ölçüldü. Daha sonra ürünlerin DOX adsorpsiyon miktarları Denklem 3.1 kullanılarak tayin edildi (Çiftçi vd. 2020).

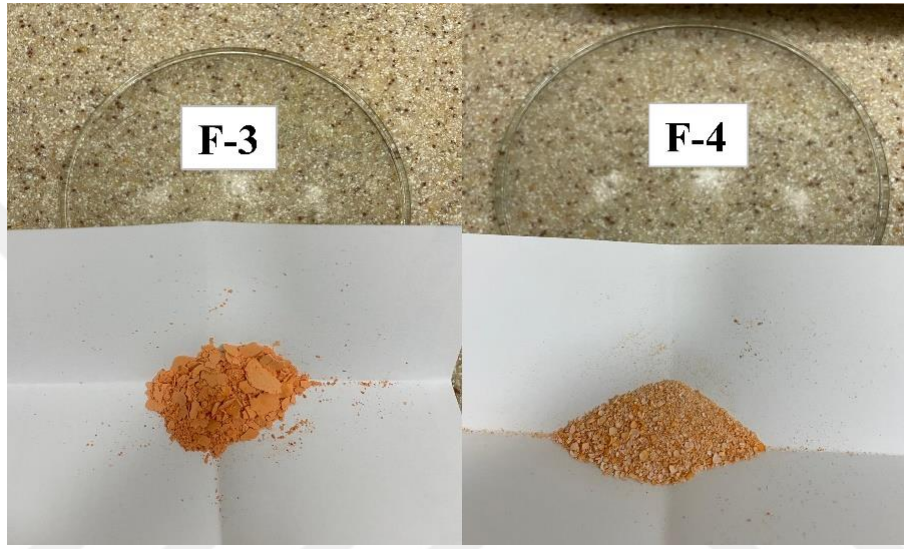
$$DOX \text{ yükleme miktarı } \left(\frac{mg}{g} \right) = \frac{C_i - C_e}{m} \times V \quad (3.1)$$

Burada; C_i başlangıç DOX derişimi (mg/L), C_e adsorpsiyon sonrası çözeltide kalan DOX derişimi (mg/L), m S-4/S-7 miktarı (g) ve V çözelti hacmidir (L).

F-3 ve F-4 formülasyonlarının hazırlanması;

- Bu aşamada F-3 formülasyonu için S-4 ve F-4 formülasyonu için de S-7 ürünü kullanıldı.
- Bu yöntemde farklı olarak ilaç yükleme işleminde evaporasyon yöntemi kullanıldı ve DOX yükleme miktarı 1/10 (DOX/S-4,7) olarak sabit tutuldu (G Nava-Arzaluz vd. 2012).

- Daha önce hazırlanmış ve içerisinde 40 mg DOX içeren yaklaşık 85 mL çözeltilerinden 2 adet alınarak her bir çözeltinin içerisine 400 mg S-4 ve S-7 ürünleri eklendi.
- Bu şekilde hazırlanan karışımlar manyetik karıştırıcı üzerinde 36°C’de karıştırmaya bırakıldı. Karıştırma işlemi sıvının tamamen buharlaşarak uzaklaşmasına kadar devam ettirildi (Resim 3.5).



Resim 3.5 DOX yüklü F-3 ve F-4 formülasyonu.

F-5 ve F-6 formülasyonlarının hazırlanması;

- Bu aşamada F-5 formülasyonu için F-3 ve F-6 formülasyonu için de F-4 formülasyonu kullanıldı.
- Burada yeni bir ilaç yükleme yöntemi kullanılmadı. Sadece F-3 ve F-4 formülasyonları hidroksipropil metilselüloz ile modifiye edildi.
- Bunun için öncelikle 0.1 g F-3 ve 0.1 g F-4 formülasyonlarından alınarak içerisinde 25 mL saf su bulunan 50 mL’lik beherlere eklendi. Hazırlanan bu karışımlar manyetik karıştırıcıda 30 dk boyunca karıştırılarak disperse edildi.
- Daha sonra her bir behere 0.02 g HPMC yavaş bir şekilde eklenerek çözündürüldü.
- Bu şekilde hazırlanan karışımlar manyetik karıştırıcı üzerinde 36°C’de karıştırmaya bırakıldı. Karıştırma işlemi sıvının tamamen buharlaşarak uzaklaşmasına kadar devam ettirildi.

3.2.4 İn vitro Salım Profilleri ve Kinetiği

İn vitro DOX salım profilleri fosfat tampon tuzlu suda (PBS, pH 7.4) gerçekleştirilmiştir (Peng vd. 2017). Bunun için DOX yüklü PSNS'ler 5 mL PBS içeren 6000-8000 Dalton molekül ağırlığı aralığında diyaliz membran torbalarında (Spectra/Por-Spectrum Laboratories, USA) dağıtılmıştır. Torbalar daha sonra 200 mL PBS çözeltisi içine yerleştirilmiş ve 100 rpm'de sürekli karıştırma altında 37°C'de muhafaza edilmiştir (Resim 3.6). Daha sonra, önceden belirlenen zamanlarda sistemden 1 mL örnekler alınmış ve DOX konsantrasyonları UV-vis spektrofotometre kullanılarak 480 nm dalga boyunda ölçülmüştür. Tüm ölçümlerden sonra salım ortamına 1 mL taze ortam eklenmiştir.



Resim 3.6 DOX yüklü PSNS'lerin 5 mL PBS içeren diyaliz membranı içindeki görüntüsü.

DOX'un PSNS'lerden salım sonuçları sıfırıncı derece (Denklem 3.2), birinci derece (Denklem 3.3), Higuchi (Denklem 3.4), Hixson-Crowell (Denklem 3.5) ve Korsmeyer-Peppas (Denklem 3.6) gibi çeşitli kinetik modeller kullanılarak değerlendirilmiştir (Çiftçi vd. 2020, Moodley ve Singh 2020).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_0 \times t \quad (3.2)$$

$$\ln M_t = \ln M_\infty + k_1 \times t \quad (3.3)$$

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_H \times t^{1/2} \quad (3.4)$$

$$(M_t - M_\infty)^{1/3} = k_{HC} \times t \quad (3.5)$$

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_{KP} \times t^n \quad (3.6)$$

Burada, M_t ve M_∞ sırasıyla t zamanındaki ve sonsuz zamandaki ilaç salım miktarını temsil etmektedir. k_0 ve k_1 sırasıyla sıfırıncı ve birinci dereceden salım hızı sabitleridir. k_H Higuchi salım hızı kinetiğini temsil ederken k_{HC} Hixson-Crowell salım hızı sabitidir. k_{KP} geometrik ve yapısal özellikleri gösteren bir sabittir ve n bir salım mekanizması sabitidir.

3.2.5 Karakterizasyon Testleri

3.2.5.1 Brunauer-Emmett-Teller (BET) Analizi

PSNS'lerin yüzey alanları ve ortalama gözenek boyutu dağılımları, Micromeritics marka Gemini VII 2390t model cihaz ile Brunauer-Emmett-Teller analizi yapılarak incelenmiştir. Bu analizde, sıvı azot ortamında azot (N_2) gazı adsorpsiyonu tekniğinden yararlanılmıştır.

3.2.5.2 X-Işınları Kırınımı (XRD)

Numunelerin mineralojik bileşimlerini belirlemek amacıyla Shimadzu marka XRD-6000 modeli ile X-ışını kırınımı analizi yapılmıştır. Bu analizler, 40 kV'da ve Cu-K α radyasyonu (dalga boyu: 1.54184 Å) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Numuneler, 5° ile 80° arasındaki bir açısal aralıkta, 0.02°/adım tarama hızı ile taranmıştır.

3.2.5.3 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)

PSNS, DOX ve ilaç yüklü formülasyonları fonksiyonel gruplarını belirlemek üzere Perkin-Elmer marka Spectrum 100 model cihazı ile Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi analizi uygulanmıştır. Bu analiz, partiküllerin kimyasal yapısına dair önemli bilgiler sağlamış ve fonksiyonel grupların varlığının tespit edilmesine olanak tanımıştır.

3.2.5.4 Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM)

Numunelerin tane boyutu, tane şekli ve çekirdek-kabuk yapısını görüntülemek amacıyla FEI TALOS marka F200S model, 200 kV gerilimli bir Geçirimli Elektron Mikroskobu kullanılmıştır. Bu analiz sayesinde numunelerin mikroyapısal detaylarının belirlenmesi sağlanmıştır.

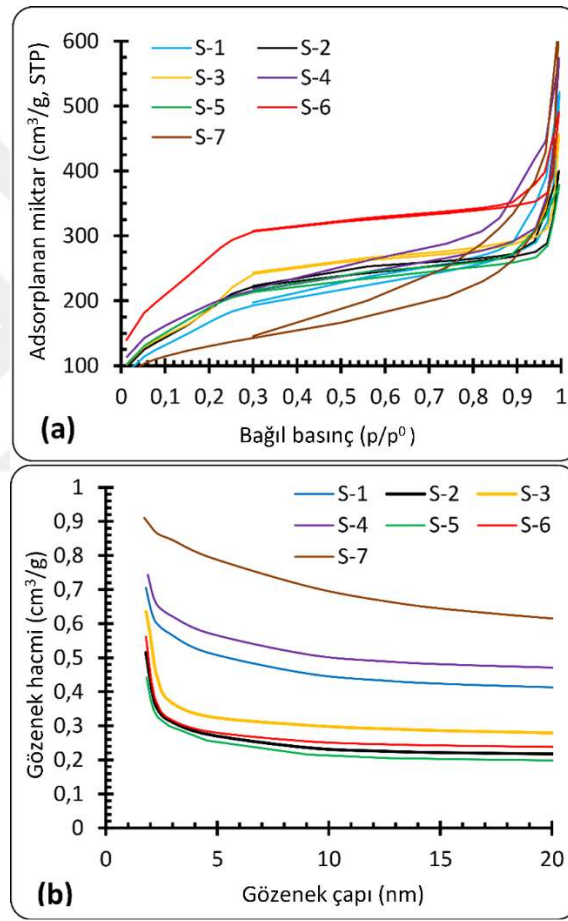
3.2.5.5 Zeta Potansiyeli Ölçümü

Zeta potansiyeli (ζ), katı ve sıvı maddelerin karışımından oluşan heterojen sistemlerde, katı taneciklerin sıvı ortamdaki stabilitesi ve davranışını belirlemede kritik bir parametredir. Bu analiz, belirli ortam koşullarında (pH, iyonik kuvvet, sıcaklık, katı-sıvı oranı vb.) katı-sıvı ara yüzeyindeki elektriksel yükün ölçülmesi ve ilaç taşıma sistemlerinin performansını anlamak amacıyla bir Micromeritics – Nanoplus 3 Zetametre cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 BET Analizi

Hazırlanan PSNS'lerin mezogözenekli yapıları, N₂ adsorpsiyon izoterm tekniği ile doğrulanmıştır (Şekil 4.1a). N₂ adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi, tipik olarak mezogözenekli malzemeler için gözlemlenen Tip IV izotermal eğriye aittir (Althumayri vd. 2023).



Şekil 4.1 Sentezlenen gözenekli küresel silika nano kabuklara ait N₂ adsorpsiyon izotermi (a) ve gözenek boyut dağılımları (b).

Tip IV izotermal eğride, bağıl basınç (p/p^0) düşük olduğunda ($<0,3$) N₂ adsorpsiyonunun yavaş yavaş artmasının nedeni N₂ moleküllerinin dar gözenek kanallarındaki mezogözenekli malzemeler tarafından adsorbe edildiğini göstermesidir. Bağıl basınç 0,3-0,4'e yükseldikçe, gözenek kanalındaki N₂ moleküllerinin kılcal birleşmesine atfedilen

keskin bir adım oluşumuyla adsorpsiyon dik bir şekilde artar. Bu adım ise, malzeme içindeki gözenekli yapının varlığını kanıtlamaktadır (Michot ve Villieras 2006).

Daha yüksek bağıl basınçlarda ($p/p^0 > 0,4$), N_2 molekülleri mezogözenekli yapıların dış yüzeyinde nispeten düz bir eğri ile tek katmandan çok katmana kadar adsorbe olmaya başlar. Göreceli basınç 1'e yaklaştığında, N_2 moleküllerinin mezogözenekli malzeme yüzeylerinden tersinir adsorpsiyonu/desorpsiyonu nedeniyle bir histerezis döngüsü oluşturulur (Wang vd. 2023). Burada tipik Langmuir IV histerezis döngüleri ise iyi tanımlanmış mezogözeneklerin varlığını göstermektedir (Liu vd. 2018). Böylece, gözenekli küresel nano silika kabukların N_2 adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi, mezogözenekli yapılarını doğrulamakla beraber, gözenek boyutu dağılımı, yüzey alanı ve gözenek hacmi hakkında bilgi sağlamaktadır.

Çizelge 3.2'ye göre sentezlenen ürünlerin yüzey alanları ve ortalama gözenek çapları BET tekniği kullanılarak belirlenmiş ve elde edilen sonuçlar Şekil 4.1 b ve Çizelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1 Sentezlenen gözenekli küresel silika nano kabukların BET Metodu ile tayin edilen özellikleri.

Ürün kodu	BET Yüzey Alanı (m ² /g)	Ortalama gözenek çapı, BJH
		Ads. ile (nm)
S-1	636,08	6,37
S-2	736,94	3,99
S-3	756,89	4,08
S-4	702,18	7,28
S-5	709,19	4,41
S-6	1.020,69	3,85
S-7	452,16	10,55

Sentezlenen ürünler için ortalama gözenek çapının 3-10 nm boyut aralığında dağıldığını ve mezogözenekleri göstermiştir. Mezogözenekler CTA⁺ misellerinin kalsinasyon ile yapıdan uzaklaştırılması sonucu ortaya çıkmaktadır (Asghar vd. 2020). CTAB konsantrasyonu arttıkça gözenek boyutunda önemli ölçüde değişiklik olmadığı

görülmüştür. Bu sonuç, CTAB konsantrasyonu arttıkça misel sayısının artması ancak misel boyutunun sabit kalmasıyla açıklanabilir. TEOS oranının arttırılması ise yüzey alanında artış, ancak gözenek boyutunda azalmaya neden olmuştur. Buarada gözenek boyutunun düşmesi daha yüksek TEOS oranının CTA⁺ misellerinin oluşturduğu gözenekleri baskılayarak daraltması ile açıklanabilir. Bununla birlikte, yüzey alanındaki artış ise fazladan kalan TEOS moleküllerinin bağımsız olarak çok daha küçük boyutlarda silika nano partiküllerini oluşturması ile açıklanabilir.

Bu çalışmada S-7 ürünü, S-4 ile aynı bileşim oranlarında ancak CTAB olmadan üretildi. S-7 ürünü ile S-4 karşılaştırıldığında yüzey alanında düşüş ve gözenek çapında ise artış görülmüştür. CTA⁺ molekülleri yapı üzerinde gözenek için çok fazla şablon görevi üstlendiği için ve S-7 ürününde bu şablonlar kullanılmadığı için yüzey alanındaki bu düşüş beklenen bir sonuçtur. Gözenek boyutundaki artış ise kalsinasyon ile PCC'nin bozunarak açığa çıkardığı CO₂ moleküllerinin basınç ile kabuk yapısında daha büyük gözenekler ve çatlaklar oluşturarak uzaklaşması ve bir miktar yapıda parçalanmalara sebep olması ile açıklanabilir.

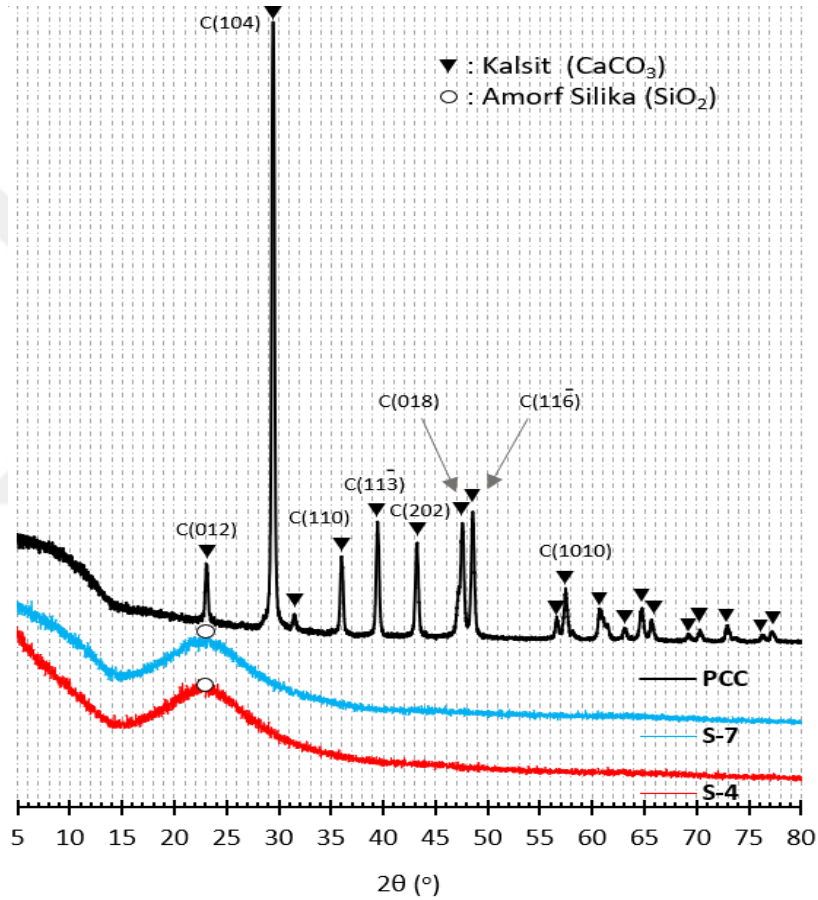
Sonuç olarak ilaç yükleme ve salım çalışmaları için S-4 ve S-7 ürünleri optimum ürünler olarak seçildi. Bu ürünlerin seçilmesinin sebebi yeterli seviyede yüksek yüzey alanları sergilerken diğer ürünlere göre daha yüksek gözenek çapına sahip oldukları içindir. Daha yüksek gözenek çapı yapısının aranmasının sebebi daha kontrollü ilaç salımı performansının elde edilmesidir. Mezogözeneklilik (2-50 nm) gösteren ürünlerin kontrollü ilaç salımı yeteneğine sahip olduğu bilinmektedir (Heidari Nia vd. 2021).

4.2 XRD Analizi

Malzemelerin atomik ölçekli kristal yapısını incelemek için X-ışını kırınımı (XRD) analizi Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

XRD diyagramında görüldüğü gibi çöktürülmüş kalsiyum karbonatın yaklaşık 29.2°'de ana piki tespit edilmiştir. Bununla birlikte numunede tespit edilen diğer bütün pikler literatürde de verildiği gibi kalsit mineraline ait olduğu belirlenmiştir (Ma vd. 2021, Rahman vd. 2013). Yapı içerisinde kalsit dışında herhangi bir mineralin varlığı

görülmemiştir. Dolayısıyla kullanılan XRD cihazının minimum %2 tayin sınırı olduğu düşünülürse, PCC numunesinin minimum %98 derecesinde saf olduğu söylenebilir. S-4 ve S-7'nin $2\theta=23.0^\circ$ 'de geniş XRD yansıma piki silika nanopartiküllerin amorf yapısını göstermektedir (Nguyen-Thi vd. 2019, Liu vd. 2018). Buna göre kristal yapıya sahip PCC tanelerinin yüzeyinin istenildiği gibi amorf silika ile başarılı bir şekilde kaplandığı kanıtlanmıştır. Elde edilen bu sonuçlara göre sentezlenen ürünlerin ilaç taşıyıcı sistemlerine aday olarak kullanılabileceği belirlenmiştir (Wang vd. 2023).

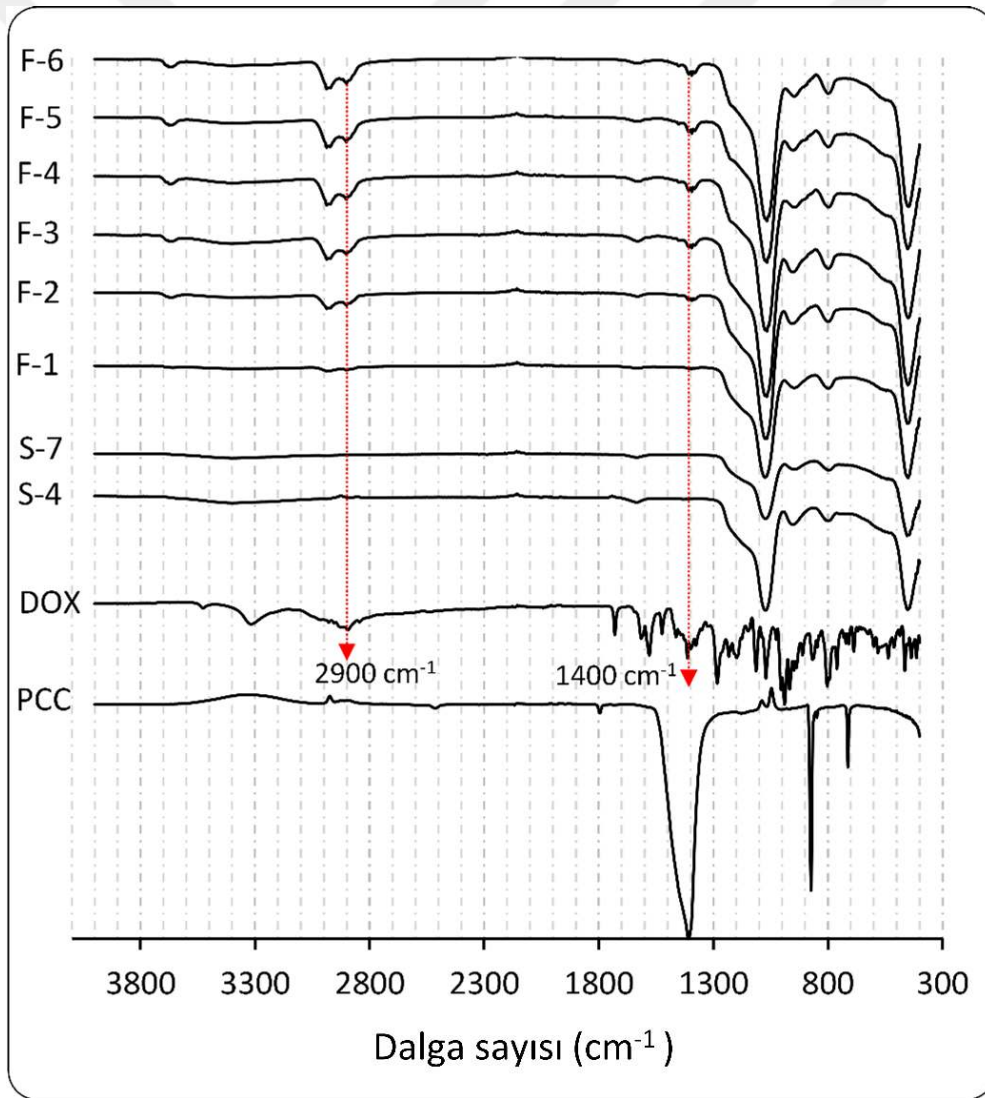


Şekil 4.2 PCC, S-4 ve S-7'nin XRD sonuçları.

4.3 FTIR Analizi

Şekil 4.3' de PCC, DOX, sentezlenen S-4 ve S-7 ürünlerinin, ilaç yüklü formülasyonların 400 ile 4000 cm^{-1} dalga boyları arasındaki spektrumları verilmiştir. FTIR karakterizasyonu ile malzemeyi oluşturan fonksiyonel gruplar ortaya çıkarılmış ve kimyasal yapıları kantitatif olarak belirlenmiştir.

S-4 ve S-7 için $3420,8 \text{ cm}^{-1}$ ve $1635,7 \text{ cm}^{-1}$ 'de görülen pikler silisli malzemeler tarafından tutulan su moleküllerinin yapıdaki O-H bağlarının gerilme ve bükülme titreşimlerine karşılık gelmektedir. Si-O bükülmesi $455,67 \text{ cm}^{-1}$ pikte görülmüştür. $804,97 \text{ cm}^{-1}$ ve $1073,5 \text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pikler ise Si-O-Si bağlarının simetrik ve asimetrik gerilme titreşimleridir. Ayrıca $957,8 \text{ cm}^{-1}$ 'deki tepe noktası Si-OH titreşimini temsil etmektedir. Bu absorpsiyon zirveleri, mezogözenekli silika nanopartiküllerinin oluşumunu literatürle doğrulamaktadır (Jin vd. 2018, Kanniyappan vd. 2023). Mezogözenekli silikada, $2800-3000 \text{ cm}^{-1}$ arasında gözlenen iki pikin CTAB'den gelen $-\text{CH}_2$ grubuna ait C-H titreşimi olduğu literatürde bilinmektedir. Bu bölgede pik gözlenmemesi, partiküller üzerinde CTAB kalmadığını göstermektedir (Li vd. 2015, Zhang vd. 2010).



Şekil 4.3 PCC, DOX, S-4, S-7 ve formülasyonların FT-IR spektrumları.

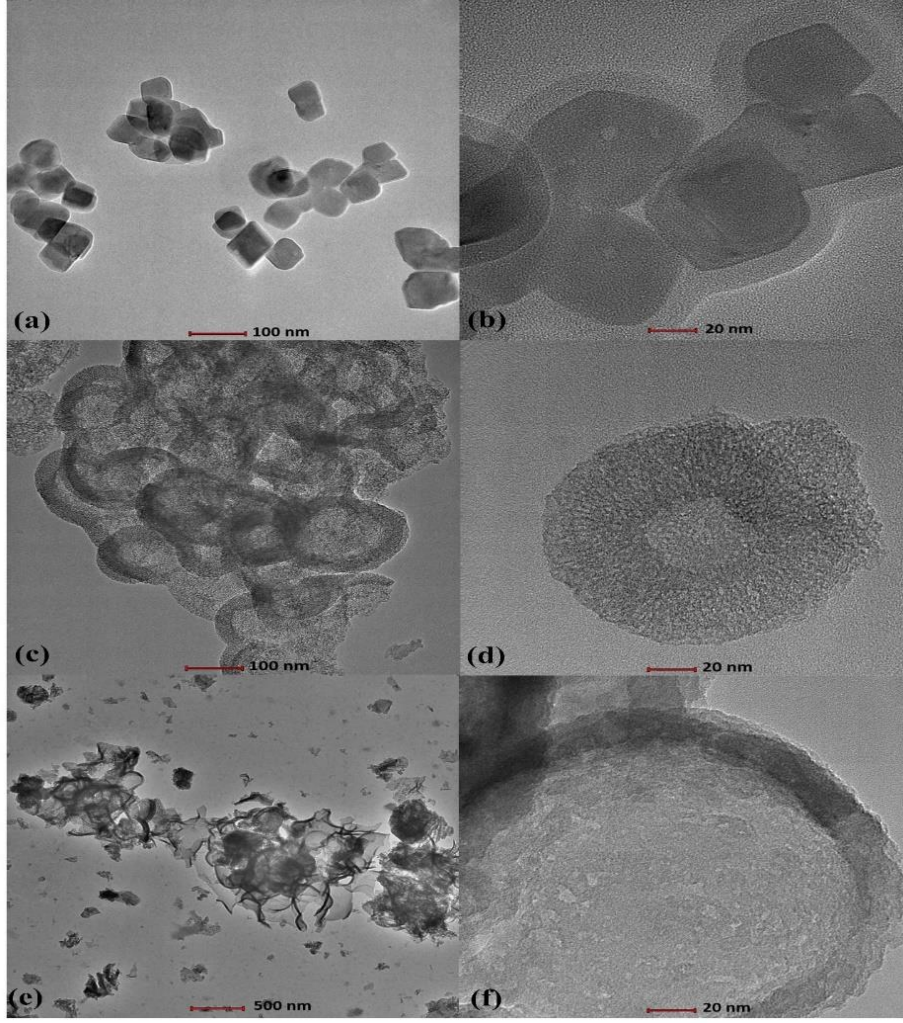
Kalsiyum karbonatın karakteristik pikleri sırasıyla 1410 cm^{-1} , 873 cm^{-1} , 713 cm^{-1} 'de yer almaktadır. 1410 cm^{-1} 'deki pik C-O asimetrik gerilme titreşimine aittir. 873 cm^{-1} 'deki pik C-O bağının düzlem dışı bükülme titreşimi iken 713 cm^{-1} 'deki pik kalsit kristalinin C-O bağının düzlem içi deformasyon titreşimini göstermektedir (Ma vd. 2021, Abdolmohammadi vd. 2012).

DOX'un karakteristik tepe noktalarında ise; O-H ve N-H gerilme titreşimlerinin örtüşmesi 3324 cm^{-1} 'de, C-H gerilme titreşimi 2896 cm^{-1} 'de, C=O bandı 1730 cm^{-1} 'de, aromatik halkadaki NH_2 'nin eğilmesi 1582 cm^{-1} 'de ve C-H eğilmesi 1416 cm^{-1} 'de görülmektedir. Bunun yanı sıra, 1285 cm^{-1} ve 1211 cm^{-1} 'deki bantlar C-N germe titreşimini belirtmektedir (Yang vd. 2020, Bansal vd. 2021).

DOX yüklü formülasyonların FTIR spektrumunda, sırasıyla 2920 cm^{-1} ve 1400 cm^{-1} 'deki C-H ve C-C titreşimlerinin varlığını koruması, doksorubisinin karakteristik tepe noktalarının silika nanoparçacıklarıyla etkileşime girmeden önceki özelliklerini koruduğunu ve başarıyla yüklendiğini göstermektedir (Unsoy vd. 2014) Ayrıca FTIR analizi, DOX'un karakteristik bantlarının PSNS'nin silanol ve siloksan gruplarının bantlarıyla örtüştüğünü belirlemiştir (Andrade vd. 2022).

4.4 TEM Analizi

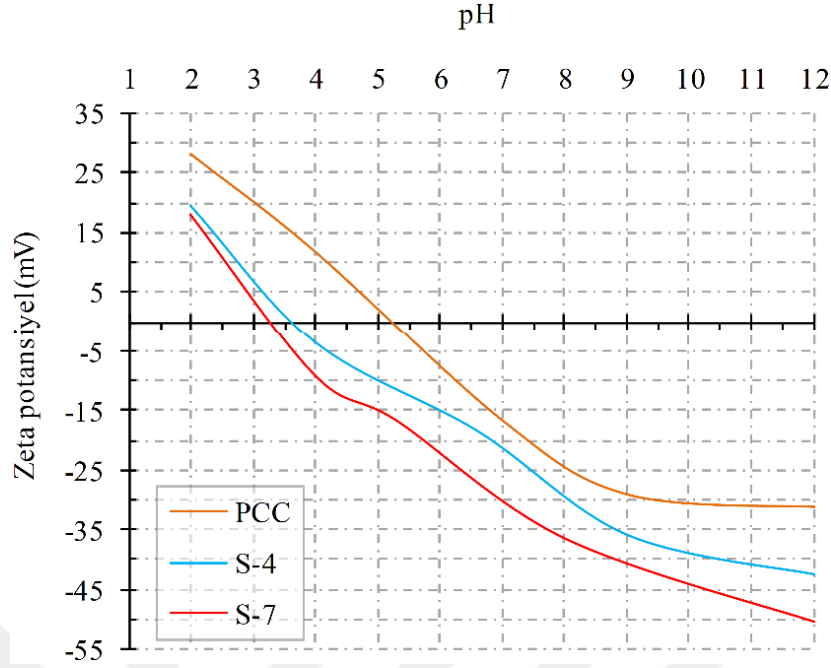
PCC, S-4 ve S-7 numunelerinin yüzey morfolojileri HR-TEM cihazı ile belirlenmiş ve görüntüler Şekil 4.4'de verilmiştir. PCC için yaklaşık tane boyutunun 55 nm civarında ve tanelerin düzgün yüzeyli kübik şekilde olduğu belirlenmiştir. S-4 ve S-7 numunelerinin ise içi boş küresel tanelerden oluştuğu görülmüştür. S-4 ve S-7 ürünlerinin parçacık boyutlarının $20\text{-}150\text{ nm}$ arasında değiştiği ve yüzeyde mikro-mezo gözeneklerin olduğu görüntülerden anlaşılmaktadır. S-4 numunesinin tamamen küresel yapıda oluşurken S-7 ürününde küresel tanelerin bir kısmının parçalandığı tespit edildi. Yapıdaki bu parçalanmalara kalsinasyon sırasında açığa çıkan CO_2 gazının sebep olduğu söylenebilir. S-7 için elde edilen bu sonucun BET analizleri ile uyum içerisinde olduğu görüldü. S-4 ve S-7 ürünlerinde görülen bu tip morfolojinin rapor edilen çalışmalara bakıldığında kontrollü ilaç dağıtım sistemlerine uygun olduğu belirlenmiştir (Mei vd. 2012, Jin vd. 2019; Chen 2016).



Şekil 4.4 PCC (a, b), S-4 (c, d) ve S-7 (e, f) ürünlerinin TEM görüntüleri.

4.5 Zeta Potansiyeli Ölçümü

Zeta potansiyelindeki pozitif veya negatif yöndeki büyük değerler tanecikler arasındaki elektriksel itme kuvvetini artırarak tanelerin sıvı ortamda disperse olmasını ve dolayısıyla stabilizasyonu sağlamaktadır (Thi ve Nguyen 2020). 10^{-3} M NaCl çözeltisi ortamında disperse edilen PCC, S-4 ve S-7 numunelerinin ortam pH değerine göre Zeta potansiyel profilleri Şekil 4.5’de verilmiştir. Beklenildiği gibi her üç numenin Zeta potansiyeli pH değerinin 12’ye doğru artmasıyla negatif yönde ve 1’e doğru azalmasıyla da pozitif yönde arttığı görülmüştür. Bu durum, asidik şartlarda tane yüzeylerine hidronyum (H_3O^+) ve bazik şartlarda ise hidroksit (OH^-) iyonlarının adsorplanması ile açıklanabilir. Ortam pH değeri 2 olduğunda PCC Zeta potansiyeli +28,1 mV iken 12 olduğunda ise Zeta potansiyel değeri -31,22 mV olarak ölçülmüştür.

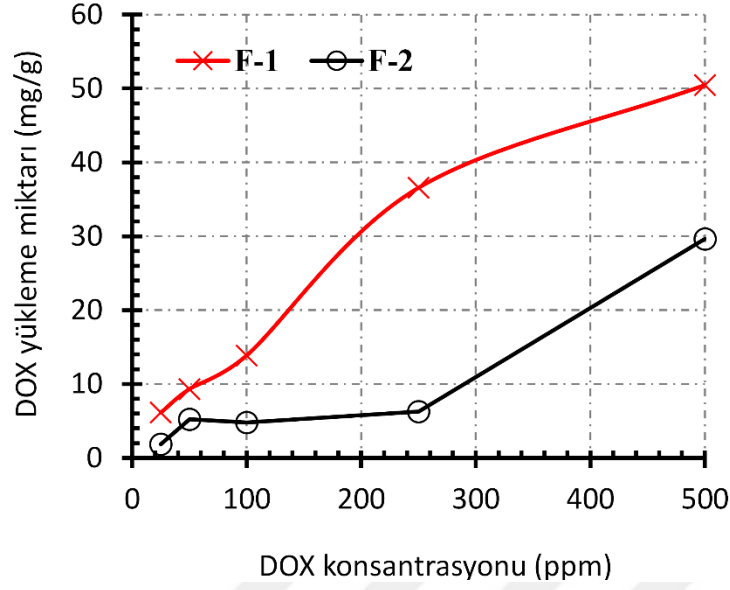


Şekil 4.5 PCC, S-4 ve S-7'nin ortam pH değerine göre Zeta potansiyel profilleri.

S-4 için Zeta potansiyel değerleri pH 2 ve pH 12'de sırasıyla 19,51 mV ve -42,4 mV, S-7 numunesinin değerleri ise sırasıyla 17,85 mV ve -50,31 mV olarak ölçülmüştür. Bu ürünlerin dış yüzeyleri bol miktarda Si-OH grubu içerdiğinden, bu nanopartiküllerin negatif yüzey yüklerine sahip olduğu Zeta potansiyeli ile doğrulanmıştır (Nguyen-Thi vd. 2019, Kim vd. 2014).

4.6 İlaç Yükleme Sonuçları

İlaç yükleme çalışmalarında S-4 ve S-7 için DOX derişimine göre yükleme miktarları belirlenerek elde edilen sonuçlar Şekil 4.6'da verilmiştir. Buna göre her iki ürün için de DOX yükleme miktarlarının diğer ilaç molekülleri için genel literatür verilerine göre kısmen az olduğu belirlenmiştir. Buna sebep olarak DOX moleküllerinin yapısal ve kimyasal farklılıkları olabileceği düşünülmektedir. Aslında taşıyıcı sistem olarak kullanılan ürünler yüksek yüzey alanlı ve negatif yüzey yüklü olduğu için katyonik karakterli DOX moleküllerini çok daha yüksek oranda adsorplaması beklenilir. Ancak beklenen bu sonuç yapılan çalışmalar sonucunda gerçekleşmedi. Bu durum DOX'un sulu ortamda çözünme kinetiğinin farklı olması, moleküllerinin geometrik şekli ve moleküllerinin elektriksel potansiyeli ile ilişkilendirilebilir. Buna benzer sonuçlar başka çalışmalarda da rapor edilmiştir (Zhang vd. 2018).



Şekil 4.6 F-1 ve F-2 ürünlerinin başlangıç derişimine göre DOX yükleme miktarları.

DOX başlangıç derişiminin artmasıyla birlikte her iki ürünün de beklenildiği gibi adsorpsiyon kapasitesinin arttığı gözlemlendi. Bu durum artan DOX derişimleriyle adsorbent yüzeylerindeki gözeneklere doğru kütle transferini sağlayan itici gücün de orantısız olarak artmasıyla açıklanabilir. Sonuç olarak S-4 için maksimum DOX adsorplama kapasitesi yaklaşık 50 mg/g ve S-7 için ise yaklaşık 30 mg/g olduğu tespit edildi. S-7 ürünün adsorpsiyon kapasitesinin S-4'e göre düşük olmasının sebebi BET analizleri sonucunda da görüldüğü gibi S-7'nin daha düşük yüzey alanına sahip olması ile açıklanabilir.

500 ppm üstündeki derişimlerde yapılan DOX yükleme çalışmalarında DOX moleküllerinin floküle olduğu gözlemlendiği için maksimum DOX başlangıç derişimi 500 ppm olarak sabit tutuldu. Buna göre ilaç salım çalışmalarında S-4 ve S-7 ürünlerinden sırasıyla hazırlanan F-1 ve F-2 formülasyonları için DOX konsantrasyonlarının 500 ppm olarak alınmasına karar verildi.

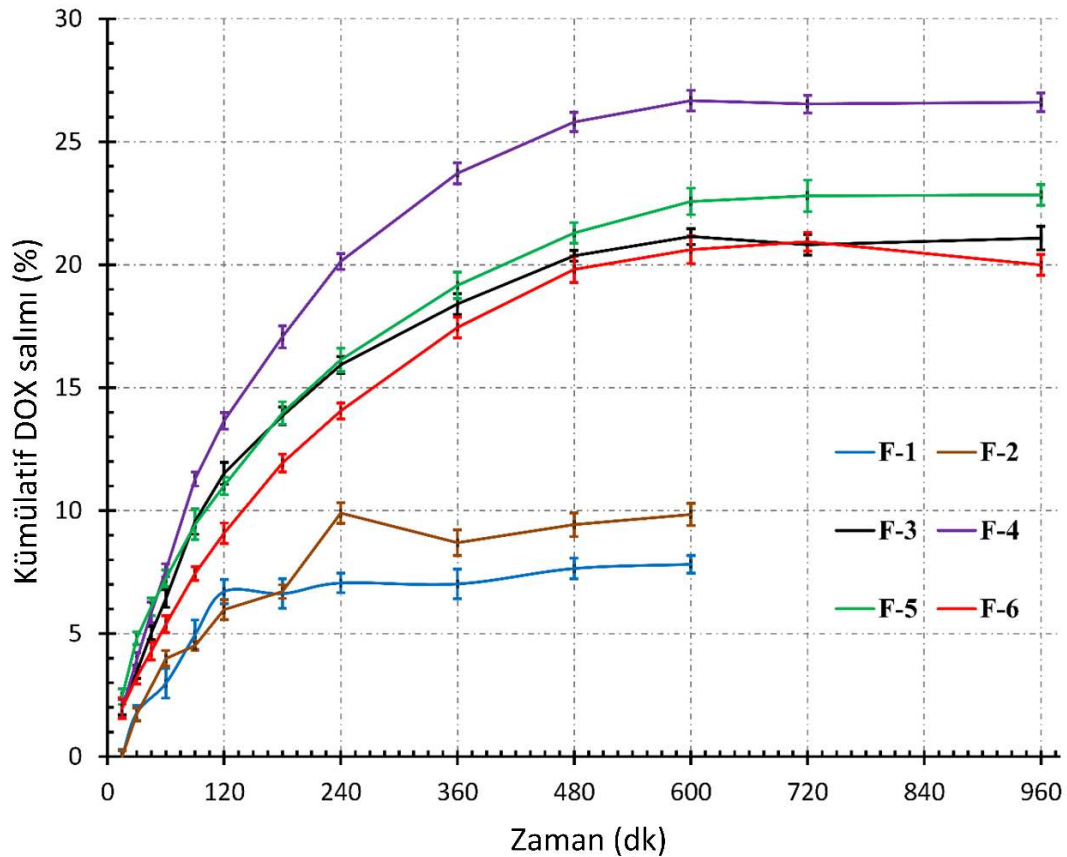
İlaç yükleme çalışmaları sonucunda formülasyonlardaki DOX yükleme miktarları ayrıca Çizelge 4.2'de verilmiştir. Ayrıca F-3,4,5,6 formülasyonlarında DOX yükleme miktarları 1/10 (DOX/S-4,7) oranında sabit tutulmuş ve 100 mg/g olarak belirlenmiştir.

Çizelge 4.2 Formülasyonlar için DOX yükleme miktarları.

Formülasyon	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5	F-6
DOX yükleme miktarı (mg/g)	50,5	29,6	100	100	100	100

4.7 İn vitro Salım Profilleri ve Kinetiği

DOX etken maddesinin in vitro salım profilleri altı farklı formülasyonda pH 7.4'te zamana karşı incelenmiş ve salım profilleri Şekil 4.7'de verilmiştir. Salım profillerinden elde edilen ilk sonuç, F-1 ve F-2'nin diğer formülasyonlara göre çok daha düşük (yaklaşık %8-10) ve daha hızlı (yaklaşık 4 saat) salım göstermesidir. Literatürdeki benzer çalışmalara bakıldığında bu durum, aktif bileşenin gözenekler yerine dış yüzeylerde ve boşluklarda tutulmasıyla açıklanabilir (Jin vd. 2018, Zahiri vd. 2022).



Şekil 4.7 Formülasyonların DOX salım profilleri.

Tüm formülasyonlarda görülen düşük salım miktarı (maksimum %26), aktif bileşen

(DOX) ile taşıyıcı malzeme (adsorban) arasındaki güçlü bağ kuvvetleri ve dolayısıyla düşük desorpsiyon oranı ile açıklanabilir. Ancak F-3,4,5,6 formülasyonlarında görüldüğü üzere DOX yükleme oranı arttıkça salım oranının da arttığı görülmektedir. Bu durum DOX moleküllerinin iki tabakalı adsorpsiyonunun bir sonucu olabilir (Jin vd. 2019).

Salım profillerinden (Şekil 4.7) elde edilen bir diğer sonuç ise F-1 ve F-2 dışındaki tüm formülasyonların istenen seviyelerde yavaş salım göstermesi ve salımın 10 saat boyunca devam etmesidir. Bu formülasyonlar arasındaki fark, evaporasyon yönteminin kullanılması ayrıca F-5 ve F-6 formülasyonlarının sırasıyla F-3 ile F-4 ürünlerinin dış yüzeyinin HPMC ile kaplanmasıyla hazırlanmış olmasıdır.

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında HPMC kaplamasının gözenek boyutu üzerinde önemli bir etkisi olduğu ve ilaç salım kinetiğini değiştirdiği gözlemlenmiştir. Burada HPMC kaplaması ilaç için geçilmesi gereken bir bariyer işlevi görerek salım hızını kontrol etmektedir. F-4 ve F-6 formülasyonlarında kaplama değişikliği, salım miktarının bir miktar azalmasına yol açmıştır. Bunun nedeni, HPMC kaplamasının DOX moleküllerinin geçişine izin vermeyen düşük gözenekliliğe sahip olması ve bazı DOX moleküllerinin HPMC tabakaları arasında hapsolmasıdır (Siepmann ve Peppas 2001). Ayrıca, HPMC kaplamalı F-6 formülasyonunda salım yavaşlamış ve bu sayede doğal vücut ortamında terapötik seviyelerin uzun süre korunması sağlanmıştır. Kaplamasız F-4 formülasyonu ise hızlı etki gerektiren durumlar için uygun bulunmuş, daha hızlı bir başlangıç salımı sergilemiştir. Sonuç olarak, HPMC kaplamalı F-6 formülasyonu sürekli salım için avantaj sağlarken, F-4 formülasyonu hızlı etki için daha uygun olduğu anlaşılmaktadır. Bu farklar, ilaç taşıma sistemlerinin tedavi ihtiyaçlarına göre uyarlanabilmesi açısından önemlidir (Peng vd. 2022, Sabio vd. 2019).

F-3 ve F-5 formülasyonları karşılaştırıldığında ise HPMC kaplamasının ilaç salım hızını önemli ölçüde etkilemediği gözlemlenmiştir. Bunun nedeni, HPMC'nin çözelti içindeki ortalama zincir çapının küçük olması ve polimerin gözeneklere tam olarak nüfuz edememesi, dolayısıyla yüzeyde birikmesidir. Bu durum, HPMC'nin yüzeyde bir tabaka oluşturarak kontrollü bir bariyer etkisi yaratmasını zorlaştırmasından kaynaklanmaktadır (Venkatesh vd. 2022).

Çizelge 4.3 İn vitro ilaç salım profillerinin kinetik model sonuçları.

Kinetic model Formülasyon	Zero order	First order	Higuchi	Hixson- Crowell	Korsmeyer- Peppas	
	(r²)	(r²)	(r²)	(r²)	(r²)	n
F-1	0.9789	0.9124	0.9904	0.7347	0.9827	1.1107
F-2	0.9356	0.7854	0.9781	0.5907	0.9584	0.9273
F-3	0.8656	0.6560	0.9663	0.7381	0.9627	0.6432
F-4	0.8717	0.6445	0.9695	0.7374	0.9590	0.7032
F-5	0.9080	0.7036	0.9870	0.7886	0.9781	0.5814
F-6	0.9261	0.7408	0.9906	0.8188	0.9904	0.6562

Çizelge 3.4, tüm formülasyonların salım kinetiğinden hesaplanan verileri göstermektedir. Buna göre, en yüksek korelasyon katsayılarına (r^2) sahip kinetik, bu formülasyonların salımlarını en iyi açıklayan kinetik model olarak seçilmiştir. Çizelge 4.3'teki sonuçlara göre, en yüksek r^2 değerlerini veren modeller Higuchi ve Korsmeyer-Peppas (K-P) modelleridir. Hazırlanan tüm formülasyonların bulguları ve verileri bu kinetiklerle uyumlu olduğunu göstermiştir. Higuchi modeli, kontrollü ilaç salım sistemlerini açıklayan ve taşıyıcı materyalde dağılmış olan etken maddenin salım oranlarını matematiksel olarak belirleyen kinetik bir modeldir (Sanchez-Orozco vd. 2020). Öte yandan, K-P kinetiğinde, salım profillerini yorumlamak için denklemin eğimi olan "n" değeri kullanılmıştır. Bu kinetik modelde $n \leq 0,45$ olduğunda Fickian difüzyondan, $n < 0,89$ olduğunda ise Fickian olmayan difüzyondan bahsedilir (Moodley vd. 2020 Yang vd. 2020). Tüm formülasyonların n değeri 0,5'ten büyük olacak şekilde hesaplanmıştır. Burada Fickian olmayan difüzyon, aktif bileşenin (DOX) taşıyıcı sistemden hem difüzyon hem de erozyon kontrollü salımını göstermektedir (Sanchez-Orozco vd. 2020). Ayrıca F-1 ve F-2 formülasyonları da sıfırıncı dereceden kinetik göstermiştir. Sıfırıncı dereceden kinetik model ise aktif bileşenin salımının zamandan bağımsız olduğu anlamına gelmekte

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada endüstriyel PCC kullanılarak yedi farklı PSNS başarıyla sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Elde edilen bulgular, bu malzemelerin ilaç taşıma ve salım sistemlerinde potansiyel kullanımını desteklemektedir. Çalışmada sentezlenen ürünlerin BET, XRD, FTIR, TEM ve Zeta potansiyel analizleri, mezogözenekli yapıların özelliklerini başarılı bir şekilde ortaya koymuş ve bu yapıların kontrollü ilaç salımı için uygun olduğunu kanıtlamıştır.

BET analizi ile, PSNS'lerin 452,2 ile 1.020,7 m²/g aralığında yüksek yüzey alanlarına ve uygun gözenek çapları sergilediğini göstermiştir. S-4 numunesi daha yüksek yüzey alanı ve daha düzenli küresel morfoloji ile ön plana çıkarken, S-7 numunesinin daha büyük gözenek çaplarına sahip olduğu belirlenmiştir. Bu farklılık, CTAB'ın şablonlayıcı etkisi ve kalsinasyon sırasında oluşan CO₂'in gözenek yapısını etkilemesi ile ilişkilendirilmiştir. Her iki ürünün de ilaç taşıyıcı sistemler için yeterli gözeneklilik (3-10 nm) ve yüzey alanına sahip olduğu doğrulanmıştır.

XRD analizi ile S-4 ve S-7 ürünlerinde amorf silika kaplamalarının başarılı bir şekilde oluşturulduğunu ve PCC yüzeyinin tamamen kaplandığını göstermiştir. FTIR analizleri ise bu ürünlerdeki silanol (Si-OH) ve siloksan (Si-O-Si) gruplarının karakteristik bantlarını tespit etmiş ve mezogözenekli yapılarla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca FTIR sonuçları, CTAB kalıntılarının kalsinasyonla tamamen uzaklaştırıldığını ve sentezlenen ürünlerin yüksek saflıkta olduğunu göstermiştir.

TEM analizi, PSNS'lerin içi boş ve gözenekli bir dış kabuktan oluşan yaklaşık 100-150 nm'lik bir ortalama boyuta sahip olduğunu ortaya koymuştur. Sonuçlar PCC'nin sadece ekonomik bir alternatif sunmakla kalmayıp aynı zamanda sentezlenen PSNS'lerin mezogözenekli çekirdek-kabuk yapısını oluşturmakta etkin bir rol oynadığını göstermiştir.

Yapılan Zeta potansiyeli ölçümleri, sentezlenen PCC, S-4 ve S-7 numunelerinin yüzey yüklerini ve ortam pH'ına bağlı olarak yüzey potansiyellerindeki değişimi

değerlendirmiştir. Numunelerin Zeta potansiyel profilleri, pH değerinin asidik koşullarda pozitif yönde, bazik koşullarda ise negatif yönde arttığını göstermiştir. Bu durum, yüzeyde asidik ortamda hidronyum (H_3O^+), bazik ortamda ise hidroksit (OH^-) iyonlarının adsorpsiyonuyla açıklanmaktadır. S-7'nin Zeta potansiyel değerlerinin S-4'e göre daha negatif olması, BET analizi sonuçlarında da görülen daha düşük yüzey alanına bağlı olarak, yüzeydeki Si-OH gruplarının daha yoğun bir şekilde negatif yük oluşturmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar, sentezlenen nanomalzemelerin yüksek yüzey yükü değerleri ile kolloidal stabiliteye sahip olduğunu ve pH değişimlerine duyarlılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle, yüksek negatif Zeta potansiyel değerleri, numunelerin nötr ve bazik pH aralıklarında stabil bir dispersiyon sağladığını ve bu özelliklerin ilaç taşıyıcı sistemlerinde kullanım için avantaj sunduğunu göstermektedir.

Bu tür özellikler gösteren ürünlerin yüksek adsorpsiyon kapasitesine ve kontrollü salım yeteneğine sahip olduğu iyi bilinmektedir. BET analizi sonuçları ile doğrulanan bu durumda yüksek yüzey alanına sahip S-4'ün ilacın adsorpsiyon kapasitesine katkı sağladığı gözlenmiştir. Yüksek yüzey alanı, adsorpsiyon için daha fazla aktif bölge sağlamakta ve ilaç moleküllerinin nanopartiküllerin yüzeyine ve gözeneklerine daha iyi bağlanmasına olanak tanımaktadır. Ayrıca, S-4'ün gözenek yapısındaki homojenlik, DOX moleküllerinin daha etkili bir şekilde yerleşmesini sağlamıştır. Buna karşın, S-7'nin daha düşük yüzey alanı ve kısmen düzensiz gözenek yapısı, yükleme kapasitesini sınırlayan faktörler arasında yer almaktadır. CTAB şablon molekülünün kullanımının gözenek boyutları üzerindeki etkisi de bu süreçte önemli bir rol oynamıştır. CTAB, mezogözenekli yapının oluşumunu sağlarken, gözenek çapı ve düzenliliği üzerinde belirleyici bir etkide bulunmuştur. S-7 numunesinde CTAB kullanılmaması, gözenek yapısının daha az düzenli olmasına ve gözenek boyutunun artmasına yol açmıştır. Bu durum, DOX gibi küçük moleküllerin bağlanmasını sınırlamış ve yükleme kapasitesinin düşmesine neden olmuştur.

Antikanser ilacı DOX model ilaç olarak kullanılmış, F-1 ve F-2 formülasyonlarının DOX taşıyıcısı olarak kullanılmak için çok hızlı ve çok az DOX saldığı belirlenmiştir. Burada elde edilen sonuç, ilaç yükleme yönteminin bazı aktif bileşenlerin yükleme ve salım özelliklerini büyük ölçüde etkilediğidir. Evaporasyon yöntemiyle oluşturulan diğer tüm

formülasyonlar çok daha kontrollü DOX salımı göstermiştir. F-4 ve F-6 formülasyonları yaklaşık 10 saat süren kontrollü DOX salımı sağlaması nedeniyle DOX taşıyıcısı olarak en iyi ürünler olarak seçilmiştir.

HPMC kaplamasının salım profilleri üzerindeki etkisi, salım hızının kontrol edilebilirliğini göstermesi açısından önemlidir. HPMC kaplaması, DOX'un gözeneklerden serbest kalması için fiziksel bir bariyer oluşturmuş ve bu durum, F-6 formülasyonunun salım hızını önemli ölçüde yavaşlatmıştır. Bu bulgu, HPMC'nin ilaç salım kinetiğini optimize etmek için etkili bir araç olduğunu göstermektedir.

Higuchi ve Korsmeyer-Peppas'ın kinetik modellerinin formülasyonların in vitro DOX salım mekanizmasıyla tutarlı olduğu bulunmuştur. Bu durum, DOX moleküllerinin taşıyıcı sistemlerden difüzyon ve erozyon kontrollü bir mekanizma ile salındığını göstermektedir. Ayrıca, bazı formülasyonlarda sıfırıncı dereceden kinetik özelliklerin gözlenmesi, belirli koşullarda zamandan bağımsız salım profillerinin elde edilebileceğini işaret etmektedir.

Bu sonuçlar, PCC tabanlı PSNS'lerin biyomedikal uygulamalarda özellikle kontrollü salım sistemleri için maliyet açısından etkin bir alternatif olabileceğini ve bu yapıların tedavi süreçlerine uygun olarak optimize edilebileceğini göstermiştir. Bu çalışma, farklı formülasyonların salım kinetiklerinin detaylı incelenmesi yoluyla ilaç taşıma sistemlerinde yenilikçi yaklaşımlar geliştirmek için potansiyelini ortaya koymuştur. Bunun yanı sıra, PCC'nin silika sentezi için geniş ölçekli üretimde kullanılabilirliği, çevresel ve ekonomik açıdan sürdürülebilir bir malzeme olarak gelecekteki uygulamalarda daha fazla araştırmayı teşvik etmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Abdolmohammadi S, Siyamak S, Ibrahim N A, Yunus W M Z W, Rahman M Z A, Azizi S, Fatehi A, 2012, Enhancement of mechanical and thermal properties of polycaprolactone/chitosan blend by calcium carbonate nanoparticles, *International journal of molecular sciences*, 13(4), 4508-4522.
- Adepu S, Ramakrishna S, 2021, Controlled drug delivery systems: current status and future directions, *Molecules*, 26(19), 5905.
- Ahmed H, Gomte S S, Prathyusha E, Prabakaran A, Agrawal M, Alexander A, 2022, Biomedical applications of mesoporous silica nanoparticles as a drug delivery carrier, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 76, 103729.
- Alfarouk K O, Stock C-M, Taylor S, Walsh M, Muddathir A K, Verduzco D, Rauch C, 2015, Resistance to cancer chemotherapy: Failure in drug response from ADME to P-gp. *Cancer Cell International*, 15, 71.
- Alsaiani N S, Alzahrani F M, Amari A, Osman H, Harharah H N, Elboughdiri N, Tahoon M A, 2023, Plant and microbial approaches as green methods for the synthesis of nanomaterials: synthesis, applications, and future perspectives, *Molecules*, 28(1).
- Alshammari F M, Reda S M, Ghannam M M, 2017, Potential effects of gamma irradiation on the stability and therapeutic activity of anticancer drug, Doxorubicin, *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, 10(2), 103-109.
- Altavilla C, Ciliberto E, 2011, Inorganic nanoparticles: synthesis, applications and perspectives—an overview. *Inorganic Nanoparticles: Synthesis, Applications, and Perspectives*, Ed by Altavilla C and Ciliberto E, CRC Press, New York, 1-17.
- Althumayri K, Guesmi A, Abd El-Fattah W, Khezami L, Soltani T, Hamadi N B, Shahat A, 2023, Effective Adsorption and Removal of Doxorubicin from Aqueous Solutions Using Mesostructured Silica Nanospheres: Box–Behnken Design Optimization and Adsorption Performance Evaluation, *ACS omega*, 8(15), 14144-14159.
- Alves A C, Magarkar A, Horta M, Lima J L F C, Bunker A, Nunes C, Reis S, 2017, Influence of Doxorubicin on model cell membrane properties: Insights from in

vitro and in silico studies, *Scientific Reports*, 7, 6343.

- Andrade J D L, Moreira C A, Oliveira A G, de Freitas C F, Montanha M C, Hechenleitner A A W, de Oliveira D M F, 2022, Rice husk-derived mesoporous silica as a promising platform for chemotherapeutic drug delivery, *Waste and Biomass Valorization*, 1-14.
- Asghar K, Qasim M, Dharmapuri G, Das D, 2020, Thermoresponsive polymer gated and superparamagnetic nanoparticle embedded hollow mesoporous silica nanoparticles as smart multifunctional nanocarrier for targeted and controlled delivery of Doxorubicin, *Nanotechnology*, 31(45), 455604.
- Ashraf M, Khan A, Ahmad M, Sarfraz, M, 2015, Effectiveness of silica based sol-gel microencapsulation method for odorants and flavors leading to sustainable environment, *Frontiers in Chemistry*, 3.
- Ateş B, Köytepe S, Ulu A, Gürses C, Thakur V, 2020, Chemistry, structures, and advanced applications of nanocomposites from biorenewable resources, *Chemical Reviews*, 120(17), 9304-9362.
- Awadallah-F A, El-Wahab S, Al-Shafey H, 2017, Impact of surfactant on the pore and particle sizes of copolymer (2-acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid/acrylamide) nanohydrogels for controlled release of 5-fluorouracil, *Polymer Engineering & Science*, 58(1), 94-102.
- Baig N, Kammakakam I, Falath W, 2021, Nanomaterials: A review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges, *Materials advances*, 2(6), 1821-1871.
- Bansal R, Singh R, Kaur K, 2021, Quantitative analysis of Doxorubicin hydrochloride and arterolane maleate by mid IR spectroscopy using transmission and reflectance modes, *BMC chemistry*, 15(1), 27.
- Bawa R, 2016, What's in a name? Defining "nano" in the context of drug delivery. *Handbook of Clinical Nanomedicine: Nanoparticles, Imaging, Therapy, and Clinical Applications*, 127-169.
- Bharti C, Nagaich U, Pal A K, Gulati N, 2015, Mesoporous silica nanoparticles in target drug delivery system: A review, *International journal of pharmaceutical investigation*, 5(3), 124.

- Boedicker J Q, Chellamuthu P, Tran F, Silva P, El Naggar M, 2018, Engineering bacteria for biogenic synthesis of chalcogenide nanomaterials, bioRxiv: 266502.
- Bouchoucha M, Côté M, C-Gaudreault R, Fortin M, Kleitz F, 2016, Size-controlled functionalized mesoporous silica nanoparticles for tunable drug release and enhanced anti-tumoral activity, *Chemistry of Materials*, 28(12), 4243-4258.
- Boutinguiza M, Riveiro A, del Val J, 2023, *Laser Synthesis of Nanomaterials* (p. 212), MDPI-Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
- Canal C, Modić M, Cvelbar U, Ginebra M, 2016, Regulating the antibiotic drug release from β -tricalcium phosphate ceramics by atmospheric plasma surface engineering, *Biomaterials Science*, 4(10), 1454-1461.
- Carpin L, Bickford L, Agollah G, Yu T, Schiff R, Li Y, Drezek R, 2010, Immunoconjugated gold nanoshell-mediated photothermal ablation of trastuzumab-resistant breast cancer cells, *Breast Cancer Research and Treatment*.
- Chatterjee P, 2023, Nanomaterial marvels: pioneering applications and cutting-edge advancements in drug delivery, *Nano and Medical Materials*, 3(2), 220.
- Chaudhary S, Dua J, Prasad D, 2022, Recent development in floating drug delivery system: an overview. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 12(1), 185-193.
- Chen J F, Wang J X, Liu R J, Shao L, Wen L, 2004, Synthesis of porous silica structures with hollow interiors by templating nanosized calcium carbonate, *Inorganic Chemistry Communications*, 7(3), 447-449.
- Chen Y, 2016, Synthesis of hollow mesoporous silica nanoparticles by silica-etching chemistry for biomedical applications. Design, synthesis, multifunctionalization and biomedical applications of multifunctional mesoporous silica-based drug delivery nanosystems, 31-46.
- Chen Y, Lu Y, Lee R, Xiang G, 2020, Nano encapsulated curcumin: and its potential for biomedical application, *International Journal of Nanomedicine*, Volume 15, 3099-3120.
- Chevalier M, Gonzalez J, Álvarez V, 2015, Biodegradable polymeric microparticles as drug delivery devices, In VI Latin American Congress on Biomedical Engineering

- CLAIB, 30-31 October, Paraná, Argentina 187-190. Springer International Publishing.
- Croissant J G, Fatieiev Y, Almalik A, Khashab N M, 2018, Mesoporous silica and organosilica nanoparticles: physical chemistry, biosafety, delivery strategies, and biomedical applications, *Advanced healthcare materials*, 7(4), 1700831.
- De S, Patra K, Ghosh D, Dutta K, Dey A, Sarkar G, Chattopadhyay D, 2018, Tailoring the efficacy of multifunctional biopolymeric graphene oxide quantum dot-based nanomaterial as nanocargo in cancer therapeutic application, *Acs Biomaterials Science & Engineering*, 4(2), 514-531.
- Deshmukh K, Ahamed M B, Deshmukh R R, Pasha S K, Bhagat P R, Chidambaram ., 2017, Biopolymer composites with high dielectric performance: interface engineering, In *Biopolymer composites in electronics*, 27-128.
- Doadrio A, Salinas A, Sánchez-Montero J, Vallet-Regí M, 2015, Drug release from ordered mesoporous silicas, *Current Pharmaceutical Design*, 21(42), 6213-6819.
- Dong J, Xu L, Zhang K, Yuan Y, Wang Y, Zhai L, Zhao D, 2018, Confinement of aggregation-induced emission molecular rotors in ultrathin two-dimensional porous organic nanosheets for enhanced molecular recognition, *Journal of the American Chemical Society*, 140(11), 4035-4046.
- D'Souza S S, DeLuca P P, 2006, Development of biodegradable microspheres and nanospheres for protein delivery, *Pharmaceutical Research*, 23(3), 460-470.
- Du X, He J, 2011, Spherical silica micro/nanomaterials with hierarchical structures: synthesis and applications, *Nanoscale*, 3(10), 3984.
- Du Y, Xia L, Jo A, Davis R, Bissel P, Ehrich M, Kingston D, 2018, Synthesis and evaluation of Doxorubicin-loaded gold nanoparticles for tumor-targeted drug delivery, *Bioconjugate Chemistry*, 29(2), 420-430.
- Fang Z, Wan L, Chu L, Zhang Y, Wu J, 2015, 'smart' nanoparticles as drug delivery systems for applications in tumor therapy, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 12(12), 1943-1953.
- Fredenberg S, Wahlgren M, Reslow M, Axelsson A, 2011, The mechanisms of drug

- release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems—a review, *International Journal of Pharmaceutics*, 415(1-2), 34-52.
- Freyer A, Savage N, 2014, Electrospun silica nanofiber mats: effects of sol viscosity and application to thin layer chromatography, In *The Science and Function of Nanomaterials: From Synthesis to Application*, 139-150.
- Fuji M, Shin T, Watanabe H, Takei T, 2012, Shape-controlled hollow silica nanoparticles synthesized by an inorganic particle template method, *Advanced Powder Technology*, 23(5), 562-565.
- G Nava-Arzaluz M, Piñón-Segundo E, Ganem-Rondero A, Lechuga-Ballesteros D, 2012, Single emulsion-solvent evaporation technique and modifications for the preparation of pharmaceutical polymeric nanoparticles, *Recent patents on drug delivery & formulation*, 6(3), 209-223.
- Gao Y, Chen Y, Ji X, He X, Yin Q, Zhang Z, Shi J, 2011, Controlled intracellular release of Doxorubicin in multidrug-resistant cancer cells by tuning the shell-pore sizes of mesoporous silica nanoparticles, *Acs Nano*, 5(12), 9788-9798.
- Gentile F, Rocca R, Marinaro G, Nicastrì A, Toma A, Paonessa F, Decuzzi P, 2012, Differential cell adhesion on mesoporous silicon substrates, *Acs Applied Materials & Interfaces*, 4(6), 2903-2911.
- Gnapareddy B, Dugasani S R, Ha T, Paulson B, Hwang T, Kim T, Park S H, 2015, Chemical and physical characteristics of Doxorubicin hydrochloride drug-doped salmon DNA thin films, *Scientific Reports*, 5, 12722.
- Heidari Nia M, Koshani R, Munguia-Lopez J G, Kiasat A R, Kinsella J M, van de Ven T G, 2021, Biotemplated hollow mesoporous silica particles as efficient carriers for drug delivery, *ACS Applied Bio Materials*, 4(5), 4201-4214.
- Hu T, Yang J, Chen K, Rao Q, Yin T, Tan L, Wang G, 2015, Controlled slow-release drug-eluting stents for the prevention of coronary restenosis: recent progress and future prospects, *Acs Applied Materials & Interfaces*, 7(22), 11695-11712.
- Huang R, Shen Y W, Guan Y Y, Jiang Y X, Wu Y, Rahman K, Luan X, 2020, Mesoporous silica nanoparticles: Facile surface functionalization and versatile biomedical applications in oncology. *Acta Biomaterialia*, 116, 1-15.

- Hwang D, Lee D, Lee H, Choe D, Lee S, Lee K, 2010, Surface functionalization of sbas-15 particles for ibuprofen delivery, *Korean Journal of Chemical Engineering*, 27(4), 1087-1092.
- Ignatious F, Sun L, Lee C, Baldoni J, 2010, Electrospun nanofibers in oral drug delivery, *Pharmaceutical Research*, 27(4), 576-588.
- Jambhrunkar S, Qu Z, Popat A, Yang J, Noonan O, Acauan L, Karmakar S, 2014, Effect of surface functionality of silica nanoparticles on cellular uptake and cytotoxicity, *Molecular Pharmaceutics*, 11(10), 3642-3655.
- Jambhulkar S, 2023, Review on computer-aided drug designing for targeted drug delivery systems, *Journal of Clinical and Medical Research*.
- Jhaveri J, Raichura Z, Khan T, Momin M, Omri A, 2021, Chitosan nanoparticles-insight into properties, functionalization and applications in drug delivery and theranostics, *Molecules*, 26(2), 272.
- Jin L, Huang Q J, Zeng H Y, Du J Z, Xu S, Chen C R, 2019, Hydrotalcite-gated hollow mesoporous silica delivery system for controlled drug release, *Microporous and Mesoporous Materials*, 274, 304-312.
- Kalluru V, Liu Y, 2016, Effect of pore size on the optical and adsorption properties of mesoporous silica nanoparticles, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 16(9), 9741-9748.
- Kanniyappan H, Jose J, Chakraborty S, Ramasamy M, Muthuvijayan V, 2023, pH-responsive drug release from positively charged mesoporous silica nanoparticles and their potential for anticancer drug delivery, *Journal of the Australian Ceramic Society*, 59(1), 207-220.
- Kim K M, Kim H M, Lee W J, Lee C W, Kim T I, Lee J K, Oh J M, 2014, Surface treatment of silica nanoparticles for stable and charge-controlled colloidal silica, *International journal of nanomedicine*, 9(sup2), 29-40.
- Koleini N, Nickel B E, Edel A L, Fandrich R R, Ravandi A, Kardami E, 2019, Oxidized phospholipids in Doxorubicin-induced cardiotoxicity, *Chemico-biological interactions*, 303, 35-39.

- Kostka L, Etrych T, 2016, High-molecular-weight hpma-based polymer drug carriers for delivery to tumor, *Physiological Research*, 179-190.
- Kumar S, Wang Z, Zhang W, Liu X, Li M, Li G, Singh R, 2023, Optically active nanomaterials and its biosensing applications-a review, *Biosensors*, 13(1), 85.
- Lee W, Loo S, 2012, Revolutionizing drug delivery through biodegradable multilayered particles, *Journal of Drug Targeting*, 20(8), 633-647.
- Lee J, Choi M-K, Song I-S, 2023, Recent advances in Doxorubicin formulation to enhance pharmacokinetics and tumor targeting. *Pharmaceutics*, 16(6), 802.
- Lengert E V, Trushina D B, Soldatov M, Ermakov A V, 2022, Microfluidic synthesis and analysis of bioinspired structures based on CaCO_3 for potential applications as drug delivery carriers, *Pharmaceutics*, 14(1), 139.
- Li C, Yang J, Xu R, Wang H, Zhang Y, Wei Q, 2022, Progress and prospects of electrochemiluminescence biosensors based on porous nanomaterials, *Biosensors*, 12(7), 508.
- Li H, Gu J, Shah L A, Siddiq M, Hu J, Cai X, Yang D, 2015, Bone cement based on vancomycin loaded mesoporous silica nanoparticle and calcium sulfate composites, *Materials Science and Engineering: C*, 49, 210-216.
- Liang H, Li L, Meng F, Dang L, Zhuo J, Forticaux A, Jin S, 2015, Porous two-dimensional nanosheets converted from layered double hydroxides and their applications in electrocatalytic water splitting, *Chemistry of Materials*, 27(16), 5702-5711.
- Liberman A, Wu Z, Barback C, Viveros R, Blair S, Ellies L, Trogler W, 2013, Color doppler ultrasound and gamma imaging of intratumorally injected 500 nm iron-silica nanoshells, *Acs Nano*, 7(7), 6367-6377.
- Liberman A, Wu Z, Barback C, Viveros R, Wang J, Ellies L, Blair S, 2014, Hollow iron-silica nanoshells for enhanced high intensity focused ultrasound, *Journal of Surgical Research*, 190(2), 391-398.
- Limongi T, Susa F, Allione M, Fabrizio E, 2020, Drug delivery applications of three-dimensional printed (3dp) mesoporous scaffolds, *Pharmaceutics*, 12(9), 851.

- Lin Y, Chan C M, 2012, Calcium carbonate nanocomposites. In *Advances in polymer nanocomposites* (pp. 55-90). Woodhead Publishing.
- Lintang H O, Yuliati L, 2019, Designed Mesoporous Materials toward Multifunctional Organic Silica Nanocomposites, In *Mesoporous Materials-Properties and Applications*, IntechOpen.
- Liu Q, Wang J, Yang L, Xia X, Wang M, Chen S, Wang S, 2018, Facile synthesis by a covalent binding reaction for pH-responsive drug release of carboxylated chitosan coated hollow mesoporous silica nanoparticles, *IET nanobiotechnology*, 12(4), 446-452.
- Ma Y, Tian P, Bounmyxay M, Zeng Y, Wang N, 2021, Calcium carbonate@ silica composite with superhydrophobic properties, *Molecules*, 26(23), 7180.
- Martinez H P, Kono Y, Blair S L, Sandoval S, Wang-Rodriguez J, Mattrey R F, Trogler W C, 2010, Hard shell gas-filled contrast enhancement particles for colour Doppler ultrasound imaging of tumors, *MedChemComm*, 1(4), 266-270.
- McCarthy C, Ahern R, Devine K, Crean A, 2017, Role of drug adsorption onto the silica surface in drug release from mesoporous silica systems, *Molecular Pharmaceutics*, 15(1), 141-149.
- McHale R, Ghasdian N, Hondow N S, Richardson P M, Voice A M, Brydson R, Wang X, 2010, Organosilica nanoshells with thin silica cross-linking by miniemulsion periphery polymerization (MEPP), *Macromolecules*, 43(15), 6343-6347.
- Mei X, Chen D, Li N, Xu Q, Ge J, Li H, Lu J, 2012, Hollow mesoporous silica nanoparticles conjugated with pH-sensitive amphiphilic diblock polymer for controlled drug release, *Microporous and Mesoporous Materials*, 152, 16-24.
- Michot L J, Villieras F, 2006, Surface area and porosity, *Developments in clay science*, 1, 965-978.
- Mitchell K, Sandoval S, Cortes-Mateos M, Alfaro J, Kummel A, Trogler W, 2014, Self-assembled targeting of cancer cells by iron(III)-doped, silica nanoparticles, *Journal of Materials Chemistry B*, 2(45), 8017-8025.
- Mitran R, Matei C, Berger D, 2016, Correlation of mesoporous silica structural and

- morphological features with theoretical three-parameter model for drug release kinetics, *The Journal of Physical Chemistry C*, 120(51), 29202-29209.
- Montané X, Bajek A, Roszkowski K, Montornés J M, Giamberini M, Roszkowski S, Tylkowski B, 2020, Encapsulation for cancer therapy. *Molecules*, 25(7), 1605.
- Moodley K, Pillay V, Choonara Y, Toit L, Ndesendo V, Kumar P, Bawa P, 2011, Oral drug delivery systems comprising altered geometric configurations for controlled drug delivery, *International Journal of Molecular Sciences*, 13(1), 18-43.
- Moodley T, Singh M, 2020, Sterically stabilised polymeric mesoporous silica nanoparticles improve Doxorubicin efficiency: Tailored cancer therapy, *Molecules*, 25(3), 742.
- Moros M, Mitchell S, Grazú V, Fuente J, 2013, The fate of nanocarriers as nanomedicines in vivo: important considerations and biological barriers to overcome, *Current Medicinal Chemistry*, 20(22), 2759-2778.
- Muravyov A, Skorkina M, Shamray E, Тикунова Т, 2017, Micromechanical properties of lymphoid cells in patients with acute lymphoblastic leucosis, *Journal of Cellular Biotechnology*, 2(2), 117-123.
- Muthangi S, 2023, Transdermal delivery of drugs using transferosomes: a comprehensive review, *Journal of Advanced Scientific Research*, 14(06), 30-35.
- Nguyen T N T, Le N T T, Nguyen N H, Ly B T K, Nguyen T D, Nguyen D H, 2020, Aminated hollow mesoporous silica nanoparticles as an enhanced loading and sustained releasing carrier for Doxorubicin delivery, *Microporous and Mesoporous Materials*, 309, 110543.
- Nguyen-Thi N T, Pham Tran L P, Le N T T, Cao M T, Tran T N, Nguyen N T, Trung N Q, 2019, The engineering of porous silica and hollow silica nanoparticles to enhance drug-loading capacity, *Processes*, 7(11), 805.
- Nizami F, MALVIYA Y, 2021, Recent advancement and challenges in bilayer tablet technology: an overview, *Current Research in Pharmaceutical Sciences*, 11(4), 91-97.
- Pande V, Kothawade S, Kuskar S, Bole S, Chakole D, 2023, Fabrication of Mesoporous

Silica Nanoparticles and Its Applications in Drug Delivery, In Nanofabrication Techniques-Principles, Processes and Applications.

Peng F, Su Y, Zhong Y, Fan C, Lee S, He Y, 2014, Silicon nanomaterials platform for bioimaging, biosensing, and cancer therapy, *Accounts of Chemical Research*, 47(2), 612-623.

Peng L, Fang Z, Zhu Y, Yan C, Yu G, 2017, Holey 2d nanomaterials for electrochemical energy storage, *Advanced Energy Materials*, 8(9).

Peng S, Huang B, Lin Y, Pei G, Zhang L, 2022, Effect of surface functionalization and pore structure type on the release performance of mesoporous silica nanoparticles, *Microporous and Mesoporous Materials*, 336, 111862.

Pérez-Page M, Yu E, Li J, Rahman M, Dryden D, Vidu R, Stroeve P, 2016, Template-based syntheses for shape controlled nanostructures, *Advances in Colloid and Interface Science*, 234, 51-79.

Petrusic S, Koncar V, 2016, Controlled release of active agents from microcapsules embedded in textile structures. In *Smart textiles and their applications* (pp. 89-114). Woodhead Publishing.

Prasad M, Vidyadhara S, Sasidhar R, Balakrishna T, Trilochani P, 2013, Development and evaluation of diltiazem hydrochloride controlled-release pellets by fluid bed coating process, *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology Amp Research*, 4(2), 101.

Prasomsri T, Jiao W, Weng S Z, Martinez J G, 2015, Mesostructured zeolites: bridging the gap between zeolites and MCM-41, *Chemical Communications*, 51(43), 8900-8911.

Pund A, Mundada A, Magar M, Kadam A, 2021, Recent patents on modified release oral dosage forms, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 11(4-S), 195-211.

Qian J, Sun Y, Li Y, Xu J, Sun Q, 2015, Nanosphere-in-a-nanoegg: damping the high-order modes induced by symmetry breaking, *Nanoscale Research Letters*, 10(1).

Rahman M A, Halfar J, Shinjo R, 2013, X-ray diffraction is a promising tool to characterize coral skeletons, *Advances in Materials Physics and Chemistry*, 120-

- Rivera-Muñoz E, Huirache–Acuña R, 2010, Sol gel-derived sba-16 mesoporous material, *International Journal of Molecular Sciences*, 11(9), 3069-3086.
- Ruiz-Hitzky E, Ariga K, Lvov Y M, (Ed.), 2008, *Bio-inorganic hybrid nanomaterials: strategies, synthesis, characterization and applications*, John Wiley & Sons.
- Sabio R M, Meneguín A B, Ribeiro T C, Silva R R, Chorilli M, 2019, New insights towards mesoporous silica nanoparticles as a technological platform for chemotherapeutic drugs delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, 564, 379-409.
- Sanchez-Orozco J, Puente-Urbina B, Mercado-Silva J, Melendez-Ortiz H, 2020, β -Cyclodextrin-functionalized mesocellular silica foams as nanocarriers of Doxorubicin, *Journal of Solid State Chemistry*, 292.
- Sanjay S, Zhou W, Dou M, Tavakoli H, Lei M, Xu F, Li X, 2018, Recent advances of controlled drug delivery using microfluidic platforms, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 128, 3-28.
- Santos A, Araújo T, Rádis-Baptista G, 2020, Nanoparticles functionalized with venom-derived peptides and toxins for pharmaceutical applications, *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 21(2), 97-109.
- Saoji S, Atram S, Dhore P, Deole P, Raut N, Dave V, 2015, Influence of the component excipients on the quality and functionality of a transdermal film formulation, *Aaps Pharmscitech*, 16(6), 1344-1356.
- Schiller C, Fröhlich C, Gießmann T, Siegmund W, Mönnikes H, Hosten N, Weitschies W, 2005, Intestinal fluid volumes and transit of dosage forms as assessed by magnetic resonance imaging, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 22(10), 971-979.
- Scida K, Stege P, Haby G, Messina G, García C, 2011, Recent applications of carbon-based nanomaterials in analytical chemistry: critical review, *Analytica Chimica Acta*, 691(1-2), 6-17.
- Senapati S, Mahanta A K, Kumar S, Maiti P, 2018, Controlled drug delivery vehicles for

- cancer treatment and their performance, *Signal transduction and targeted therapy*, 3(1), 7.
- Sharma D, Sharma A, 2017, Magnetic microsphere an emerging drug delivery system, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(6), 54.
- Shin J, Moon B, Kim D, 2022, Upconversion nanoparticles coated with mesoporous silica nanoshells loaded with dyes for fine-tuned multicolor emission in bioimaging applications, *Acs Applied Nano Materials*, 5(3), 3541-3547.
- Shin K, Klosterhoff B, Han B, 2016, Characterization of cell-type-specific drug transport and resistance of breast cancers using tumor-microenvironment-on-chip, *Molecular Pharmaceutics*, 13(7), 2214-2223.
- Siepmann J, Peppas N A, 2012, Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (hpmc), *Advanced drug delivery reviews*, 48, 139-157.
- Siepmann J, Peppas N A, 2012, Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), *Advanced drug delivery reviews*, 64, 163-174.
- Siepmann J, Siepmann F, 2008, Mathematical modeling of controlled drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 161(2), 351-362.
- Souza F R, Campos É C, Lopes L T P, Rodrigues C M, Gonçalves D L N, Beletti M E, Resende E S, 2022, Physical training improves cardiac structure and function of rats after Doxorubicin-induced cardiomyopathy, *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 35, 718-726.
- Srinath M, 2023, Development of multifunctional nanomaterials and devices for biomedical applications, *E3s Web of Conferences*, 430, 01123.
- Sritharan S, Sivalingam N, 2021, A comprehensive review on time-tested anticancer drug Doxorubicin, *Life sciences*, 278, 119527.
- Su W, Zhang H, Xing Y, Li X, Wang J, Cai C, 2021, A bibliometric analysis and review of supercritical fluids for the synthesis of nanomaterials, *Nanomaterials*, 11(2), 336.

- Swindlehurst G R, 2014, Synthesis, characterization, and applications of porous and hierarchically-porous silica nanostructures, Retrieved from the University Digital Conservancy,
- Tang D, Zhao S, Liu C, Li J, Cheng M, Zhang F, Cheng H, 2015, A review of the synthesis and applications of spherical mesoporous silica particles, *Journal of Materials Science*, 50(8), 3163-3177.
- Tang F, Li L, Chen D, 2012, Mesoporous silica nanoparticles: Synthesis, biocompatibility, and drug delivery, *Advanced Materials*, 24(12), 1504-1534.
- Tang L, He S, Yin Y, Hu J, Cheng J, Wang W, 2021, Combination of nanomaterials in cell-based drug delivery systems for cancer treatment, *Pharmaceutics*, 13(11), 1888.
- Thi N T N, Nguyen D H, 2020, Hollow mesoporous silica nanoparticles fabrication for anticancer drug delivery, *Vietnam Journal of Science and Technology*, 58(1), 39-45.
- Thiagarajan S, Sanmugam A, Vikraman D, 2017, Facile methodology of sol-gel synthesis for metal oxide nanostructures, *Recent applications in sol-gel synthesis*, 1-17.
- Torchilin V P, 2005, Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers, *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(2), 145-160.
- Unsoy G, Khodadust R, Yalcin S, Mutlu P, Gunduz U, 2014, Synthesis of Doxorubicin loaded magnetic chitosan nanoparticles for pH responsive targeted drug delivery, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 62, 243-250.
- Usman M, Ali I, Bibi H, Iqbal J, Iqbal K, 2012, Preparation and evaluation of controlled release tablets containing mefenamic acid, *Clinical and Experimental Pharmacology*, 02(01).
- Vashist A, Atluri V, Raymond A, Kaushik A, Parira T, Huang Z, Nair M, 2020, Development of multifunctional biopolymeric auto-fluorescent micro- and nanogels as a platform for biomedical applications, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8.
- Venkatesh D N, Meyyanathan S N, Kovacevic A, Zielińska A, Fonseca J, Eder P, Souto

- E B, 2022, Effect of Hydrophilic Polymers on the Release Rate and Pharmacokinetics of Acyclovir Tablets Obtained by Wet Granulation: In Vitro and In Vivo Assays, *Molecules*, 27(19), 6490.
- Verma R K, Mishra B A R N, Garg S, 2000, Osmotically controlled oral drug delivery, *Drug development and industrial pharmacy*, 26(7), 695-708.
- Vidal K, Gómez E, Goitandia A M, Angulo-Ibáñez A, Aranzabe E, 2019, The synthesis of a superhydrophobic and thermal stable silica coating via sol-gel process, *Coatings*, 9(10), 627.
- Wan Y, He B, Zhu D, Wang L, Huang R, Wang S, Ma L, 2021, Nicorandil ameliorates Doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats, as evaluated by 7 t cardiovascular magnetic resonance imaging, *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 37(1), 39-51.
- Wang X, Jiang Y, Shang H, An K, Zhang Q, Sun X, 2023, pH responsive mesoporous silica as a carrier for controlling Doxorubicin hydrochloride delivery, *Materials Chemistry and Physics*, 307, 128111.
- Wang Z, Liu X, Ji J, Tao T, Zhang T, Xu J, Liu K, 2021, Underwater drag reduction and buoyancy enhancement on biomimetic antiabrasive superhydrophobic coatings, *Acs Applied Materials & Interfaces*, 13(40), 48270-48280.
- Wen H, Jung H, Li X, 2015, Drug delivery approaches in addressing clinical pharmacology-related issues: opportunities and challenges, *The Aaps Journal*, 17(6), 1327-1340.
- Weng C, Liao C, Hsu M, Chang F, Liu S, 2022, Simvastatin-loaded nanofibrous membrane efficiency on the repair of achilles tendons, *International Journal of Nanomedicine*, Volume 17, 1171-1184.
- Xu L, Wang W, Sheng Y, Zheng Q, 2010, Pharmacokinetics: pharmacokinetics and its relation to toxicity of pegylated-liposomal Doxorubicin in chinese patients with breast tumours, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 35(5), 593-601.
- Xu Y, 2024, Nanomaterials used in cancer treatment based on drug delivery system, In *Third International Conference on Biological Engineering and Medical Science (ICBioMed2023)*, Vol. 12924, pp. 494-499.

- Yang C, Zhang Y, Wu Q, Le W, 2022, Controllable modification and synthesis of intelligent nanomaterials: a brief review, *Nano Hybrids and Composites*, 34, 53-60.
- Yang Y, Li J, Chen F, Qiao S, Li Y, Pan W, 2020, Synthesis, formulation, and characterization of Doxorubicin-loaded laponite/oligomeric hyaluronic acid-aminophenylboronic acid nanohybrids and cytological evaluation against MCF-7 breast cancer cells, *AAPS PharmSciTech*, 21, 1-10.
- Yu S, Kim S, Kim J, Kim J, Kim S, Yeom B, Sung D, 2023, Highly water-dispersed and stable deinoxanthin nanocapsule for effective antioxidant and anti-inflammatory activity, *International Journal of Nanomedicine*, Volume 18, 4555-4565.
- Yun Q, Ge Y, Huang B, Wa Q, Zhang H, 2023, Ligand-assisted phase engineering of nanomaterials, *Accounts of Chemical Research*, 56(13), 1780-1790.
- Zahiri M, Falsafi M, Lamei K, Abnous K, Taghdisi S M, Ramezani M, Alibolandi M, 2022, Targeted biomimetic hollow mesoporous organosilica nanoparticles for delivery of Doxorubicin to colon adenocarcinoma: in vitro and in vivo evaluation, *Microporous and Mesoporous Materials*, 335, 111841.
- Zhang H, Akins D, 2012, A facile method to synthesis hollow silica ellipsoids and their derivatives. *Mrs Proceedings*, 1453.
- Zhang L, Geng W C, Qiao S Z, Zheng H J, Lu G Q, Yan Z F, 2010, Fabrication and biosensing with CNT/aligned mesostructured silica core– shell nanowires, *ACS applied materials & interfaces*, 2(10), 2767-2772.
- Zhang M, Zhu J, Zheng Y, Guo R, Wang S, Mignani S, Shi X, 2018, Doxorubicin-conjugated PAMAM dendrimers for pH-responsive drug release and folic acid-targeted cancer therapy, *Pharmaceutics*, 10(3), 162.
- Zhang X, Xu X, Bertrand N, Pridgen E, Swami A, Farokhzad O, 2012, Interactions of nanomaterials and biological systems: implications to personalized nanomedicine, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(13), 1363-1384.
- Zhang Y, Ding L, Wang T, Wang X, Yu B, Jia F, Guo Y, 2023, A celastrol drug delivery system based on peg derivatives: the structural effects of nanocarriers, *Molecules*, 28(3), 1040.

- Zhang Z, 2023, Functionalized nanoparticle drug delivery system applied to the diagnosis and treatment of tumor cells, Bio Web of Conferences, 72, 02013.
- Zhao X, Zhang J, Zhang L, 2004, Synthesis and characterization of mesoporous silica materials. Microporous and Mesoporous Materials, 69(1-2), 5-20.
- Zhou L, Wang C, Huang Y, 2010, Effects of the starting powders on microstructure and properties of porous silica ceramics, Key Engineering Materials, 434-435, 674-677.
- Zhu C, Du D, Eychmüller A, Lin Y, 2015, Engineering ordered and nonordered porous noble metal nanostructures: synthesis, assembly, and their applications in electrochemistry, Chemical Reviews, 115(16), 8896-8943.
- Zhu J, Cao G, Zhou Y, Li Y, Zheng J, Zhang M, 2020, Influence of the synthesis route on the properties of hybrid $\text{NiO-MnCo}_2\text{O}_4\text{-Ni}_6\text{MnO}_8$ anode materials and their electrochemical performances, Chemsuschem, 13(7), 1890-1899.
- Zhu Y, Li J, Li W, Zhang Y, Yang X, Chen N, Huang Q, 2012, The biocompatibility of nanodiamonds and their application in drug delivery systems, Theranostics, 2(3), 302-312.