



**SİLİKA HİBRİT YAPILARIN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE İLAÇ
SALIM UYGULAMALARI**

Yüksek Lisans Tezi

Selin KARADAĞ

Eskişehir 2019

**SİLİKA HİBRİT YAPILARIN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE İLAÇ
SALIM UYGULAMALARI**

Selin KARADAĞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. A. Safa ÖZCAN**

**Eskişehir
Eskişehir Teknik Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Temmuz 2019**

Bu tez çalışması, BAP Komisyonunca kabul edilen 1709F513 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Selin KARADAĞ'ın “**Silika Hibrit Yapıların Sentezi, Karakterizasyonu ve İlaç Salım Uygulamaları**” başlıklı tezi, 05/07/2019 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek “Eskişehir Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği”nin ilgili maddeleri uyarınca, Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Unvanı Adı Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı)

: Prof. Dr. A. Safa ÖZCAN

.....

Üye

: Prof. Dr. Duygu YENİCELİ UĞUR

.....

Üye

: Dr. Öğr. Üyesi Emel ERMİŞ

.....

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ÖZET

SİLİKA HİBRİT YAPILARIN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE İLAÇ SALIM UYGULAMALARI

Selin KARADAĞ

Kimya Anabilim Dalı

Fizikokimya Bilim Dalı

Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Temmuz 2019

Danışman: Prof. Dr. A. Safa ÖZCAN

Mezogözenekli materyaller; yüksek kararlılık, geniş yüzey alanı ve ayarlanabilir gözenek boyutu ve düşük toksisitesi gibi üstün özellikleri nedeniyle adsorpsiyon, ilaç salım sistemleri, heterojen kataliz, iyon değişimi, polimer kompozitleri, atıksu giderimi, kromatografi, vb. farklı birçok uygulamada kullanılmaktadır. Mezogözenekli silikaların (MS) biyouyumlu olmaları, özellikle ilaç salım çalışmalarında oldukça önemli bir yer bulmalarını sağlamıştır. Ayrıca MS yüzeyinin farklı reaktif gruplarla kolayca modifiye edilebilmesi bu malzemelere olan talebi gün geçtikçe arttırmaktadır.

Bu tez kapsamında; MS'nin sentezi, karakterizasyonu, modifikasyonu, ilaç etken madde yükleme ve salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Çalışmada; düzenli yapıya, yüksek yüzey alanına ve homojen gözenek boyutu dağılımına sahip mezogözenekli silika sentezlenmiş ve Schiff bazı (S) ligandı bağlanarak modifikasyonu (S-MS) gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen MS ve S-MS'nin karakterizasyonu; SEM, BET yüzey alanı, FT-IR spektroskopik, XRD ve DLS analizleriyle gerçekleştirilmiş, daha sonra MS ve S-MS üzerine model ilaç olarak seçilen diklofenak sodyum (DS) ve metformin HCl (MF) adsorpsiyonuna pH, adsorban miktarı ve zamanın etkisi araştırılmıştır. Ayrıca ilaç salım çalışmalarında kullanılmak üzere MS ve S-MS'nin hibrit yapıları hazırlanmış ve daha sonra elde edilen hibrit yapıların ilaç salım çalışmalarındaki etkinlikleri araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mezogözenekli silika, Modifikasyon, Adsorpsiyon, İlaç yükleme, İlaç salımı.

ABSTRACT

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND DRUG RELEASE APPLICATIONS OF SILICA HYBRID STRUCTURES

Selin KARADAĞ

Department of Chemistry

Physical Chemistry

Eskişehir Technical University, Institute of Graduate Programs, July 2019

Supervisor: Prof. Dr. A. Safa ÖZCAN

Mesoporous materials are very attractive to be used in a wide range of applications such as adsorption, drug release, heterogeneous catalysis, ion exchange, polymer composite, wastewater treatment and chromatography due to their high stability and high surface area, adjustable pore size and low toxicity. The biocompatibility of mesoporous silica (MS) has enabled them to play a significant role in drug release studies. In addition, the MS surface can be easily modified with different reactive groups and these materials are in high demand.

In the scope of this thesis, the synthesis, characterization and modification of MS were carried out and, drug loading and release studies were also performed. The synthesized MS has the ordered structure, high surface area, homogeneous pore size distribution and it was then modified with Schiff base (S) ligand (as S-MS). The characterization of MS and S-MS were accomplished with SEM, BET surface area, FT-IR spectroscopic, XRD and DLS analyses. The adsorption of diclofenac sodium (DS) and metformin HCl (MF), which were preferred as model drugs, onto MS and S-MS investigated in aqueous solution with respect to pH, the amount of adsorbent and contact time. In addition, the hybrids of MS and S-MS were prepared to use for the drug release studies and their efficiencies in drug release studies were then investigated.

Keywords: Mesoporous silica, Modification, Adsorption, Drug loading, Drug release.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimimin her aşamasında sonsuz sabrı ve anlayışını esirgemeyen, değerli fikirleri ile bana yol gösteren, her türlü yardımda bulunan ve emeğini her zaman üzerimde hissettiğim Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. A. Safa ÖZCAN’a,

Tez çalışmam sırasında zamanını ve emeğini benden esirgemeyen Hocam Sayın Prof. Dr. Adnan ÖZCAN’a,

Çalışmalarım boyunca her zaman yardımını, hoşgörüsünü ve desteğini hissettiğim değerli Hocalarım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Emel ERMİŞ, Doç. Dr. Yasemin SÜZEN DEMİRCİOĞLU ve Doç. Dr. Özer GÖK’e,

Yüksek lisans çalışmalarım süresince Kimya Bölümü ve Fen Fakültesi olanaklarından yararlanmamı sağlayan Bölüm Başkanlığı ve Fen Fakültesi Dekanlığına,

Tez süreci boyunca yanımda olan, dertlerimi dinleyen, yardımlarını ve desteklerini hissettiğim çalışma arkadaşlarım Öğr. Gör. Tuğba ALP ARICI, Nilgün ŞİDE ve Gizem VATANSEVER’e, lisans ve yüksek lisans hayatımda her zaman yanımda olan değerli arkadaşım İpek Çiler ÇAY’a,

Sevgisini ve desteğini benden esirgemeyen, iyi ki tanıdım dediğim sevgili M. Özerk MEMİŞ’e,

En önemlisi maddi ve manevi destekleriyle her anımda yanımda olan aileme, sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Selin KARADAĞ

Temmuz, 2019

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Eskişehir Teknik Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

.....

Selin KARADAĞ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. SİLİKA	3
2.1. Silikanın Yapısal Özellikleri	3
2.2. Silikanın Enantiyomerik Yapıları	6
2.2.1. Silikanın yüzey yapısı	7
2.2.2. Silikanın yüzeyindeki hidroksil grubu çeşitleri	7
2.3. Silikanın Modifikasyonu	8
3. GÖZENEKLİ MALZEMELER	10
3.1. Mezogözenekli Malzemeler	11
3.1.1. Mezogözenekli malzemelerin sentezi ve mekanizması	12
3.1.2. Yapı yönlendirici ajan olarak yüzey aktif madde	13
4. ADSORPSİYON	15
4.1. Adsorpsiyon Türleri	16
4.1.1. Elektrostatik adsorpsiyon	16
4.1.2. Fiziksel adsorpsiyon	16
4.1.3. Kimyasal adsorpsiyon.....	16
4.2. Adsorpsiyona Etki Eden Etmenler	17

	<u>Sayfa</u>
4.3. Adsorpsiyon Kinetiği	18
4.4. Adsorpsiyon İzotermi	20
4.4.1. Langmuir adsorpsiyon izotermi	20
4.4.2. Freundlich adsorpsiyon izotermi	21
4.4.3. Brunauer-Emmett-Teller adsorpsiyon izotermi	21
5. İLAÇ SALIM SİSTEMİ	25
5.1. İlaç Salım Kinetiği	27
5.2. İlaç Salım Uygulamalarında Mezogözenekli Silika	29
6. LİTERATÜR TARAMASI	31
7. DENEYSEL YÖNTEM	34
7.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	34
7.2. Mezogözenekli Silika Sentezi (MS)	34
7.2.1. Mezogözenekli silikanın modifikasyonu (S-MS)	35
7.3. Karakterizasyon Çalışmaları	36
7.4. Adsorpsiyon Çalışmaları	37
7.5. İlaç Salım Çalışmaları	38
8. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	40
8.1. MS ve S-MS'nin Karakterizasyonu	40
8.2. DS ve MF'nin Adsorpsiyonu	48
8.2.1. pH'nın etkisi	48
8.2.2. Adsorban miktarının etkisi	50
8.2.3. Zamanın etkisi	51
8.3. DS ve MF'nin Salım Çalışmaları	56
9. SONUÇ	61
KAYNAKÇA	63
ÖZGEÇMİŞ	

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 7.1. Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasal maddeler hakkında genel bilgiler	34
Çizelge 8.1. MS ve S-MS'nin elementel analiz sonuçları	40
Çizelge 8.2. DS ve MF adsorpsiyonu için hesaplanan kinetik parametreler	55
Çizelge 8.3. DS ve MF'nin hibrit yapılardan salımı için hesaplanan kinetik parametreler	60



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Düzenli bir silikanın üç boyutlu gösterimi	4
Şekil 2.2. Tetrahedral birimlerin düzenlenmesine bağlı silika yapıları: (a) Tetrahedral yapı, (b) Tek zincirli yapı, c) Tabakalı yapı, (ç) Üç boyutlu yapı.....	5
Şekil 2.3. Silikanın polimorfik yapıları arasındaki ilişki	6
Şekil 2.4. Tetrahedral geometrideki (SiO ₄) ⁻⁴ 'ün rastgele ve düzenli Paketlenmesinin iki boyutlu gösterimi: (a) Amorf yapı, (b) Kristal silika yapısı	7
Şekil 2.5. Silanol gruplarının gösterimi (a) Silanol grubu, (b) Silandiol grubu, (c) Silantriol grubu	8
Şekil 2.6. Silika yüzeyinin APTES ile modifikasyonu	9
Şekil 3.1. Gözenekli malzemelerin sınıflandırılması.....	10
Şekil 3.2. Mezogözenekli yapının genel oluşum mekanizması.....	12
Şekil 3.3. (a) Yüzey aktif maddenin kuyruk ve baş bölgeleri, (b) Suda yüzey aktif maddenin yönlenmesi ve misel oluşumu.....	13
Şekil 4.1. Adsorpsiyon izoterm tiplerinin sınıflandırılması	23
Şekil 5.1. Diklofenak sodyum	26
Şekil 5.2. Metformin HCl.....	26
Şekil 7.1. Schiff bazının (S) sentezi.....	35
Şekil 7.2. Mezogözenekli silika partiküllerinin yüzey modifikasyonu sentezi (S-MS)	36
Şekil 8.1. MS ve S-MS'nin FT-IR spektrumları	40
Şekil 8.2. MS ve S-MS'in hibrit formlarının FT-IR spektrumları	41
Şekil 8.3. DS ve MF ilaç etken maddelerinin FT-IR spektrumları	42
Şekil 8.4. DS-MS ve DS-S-MS'nin hibrit formlarının FT-IR spektrumları ...	42
Şekil 8.5. MF-MS ve MF-S-MS'nin hibrit formlarının FT-IR spektrumları ..	43

	<u>Sayfa</u>
Şekil 8.6. MS ve S-MS'ye ait XRD desenleri	44
Şekil 8.7. MS ve S-MS'ye ait N ₂ adsorpsiyon/desorpsiyon grafikleri	44
Şekil 8.8. MS ve S-MS'nin yüzey yüklerinin pH ile değişimi	45
Şekil 8.9. (a) MS, (b) S-MS'nin SEM görüntüleri	46
Şekil 8.10. Silika hibrit yapıların ve ilaç etken madde yüklenmiş silika hibrit yapıların SEM görüntüleri	47
Şekil 8.11. MS ve S-MS üzerine DS adsorpsiyonunun pH ile değişimi	48
Şekil 8.12. MS ve S-MS üzerine MF adsorpsiyonunun pH ile değişimi	49
Şekil 8.13. Farklı miktardaki MS ve S-MS üzerine DS adsorpsiyonu	50
Şekil 8.14. Farklı miktardaki MS ve S-MS üzerine MF adsorpsiyonu	51
Şekil 8.15. MS ve S-MS üzerine DS adsorpsiyonunun zamanla değişimi	52
Şekil 8.16. MS ve S-MS üzerine MF adsorpsiyonunun zamanla değişimi	53
Şekil 8.17. MS ve S-MS üzerine DS adsorpsiyonunun yalancı-ikinci- dereceden kinetiği	54
Şekil 8.18. MS ve S-MS üzerine MF adsorpsiyonunun yalancı-ikinci- dereceden kinetiği	54
Şekil 8.19. DS'nin MS-H ve S-MS-H'dan salımı	56
Şekil 8.20. MF'nin MS-H ve S-MS-H'dan salımı	56
Şekil 8.21. DS'nin MS-H ve S-MS-H'dan salımı için Higuchi kinetik model grafiği	58
Şekil 8.22. MF'nin MS-H ve S-MS-H'dan salımı için Higuchi kinetik model grafiği.....	58
Şekil 8.23. DS'nin MS-H ve S-MS-H'dan salımı için Kormeyer-Peppas kinetik model grafiği (ilk %60'lık ilaç salımından)	59
Şekil 8.24. MF'nin MS-H ve S-MS-H'dan salımı için Kormeyer-Peppas kinetik model grafiği (ilk %60'lık ilaç salımından)	59

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α	Başlangıç adsorpsiyon hızı
β	Desorpsiyon sabiti
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece
C_o	Maddenin çözeltideki başlangıç derişimi
C	Sabit
dk	Dakika
g	Gram
q	Denge anında adsorplanan maksimum madde miktarı
q_t	Herhangi bir zamandaki adsorpsiyon kapasitesi
k_1	Birinci dereceden hız sabiti
k_2	Yalancı ikinci dereceden hız sabiti
K_F	Adsorpsiyon kapasitesiyle ilgili Freundlich sabiti
kg	Kilogram
K_L	Langmuir sabiti
k_p	Partikül içi difüzyon hız sabiti
L	Litre
m	Kütle
mg	Miligram
mL	Mililitre
n	Freundlich izoterm sabiti
nm	Nanometre
P_0	Deney sıcaklığındaki gazın doymuş buhar basıncı
pH	Çözeltideki hidronyum iyonu aktivitesinin eksi logaritması
pH_{SYN}	Sıfır yük noktası
r^2	Korelasyon katsayısı
V	Adsorplanmış gazın hacmi
V_m	1 g adsorban yüzeyini tek tabakalı olarak kaplamaya yetecek miktardaki gazın hacmi
T	Sıcaklık
t	Zaman
V	Hacim

APTES	3-Aminopropil trietoksi silan
BET	Brunauer-Emmett-Teller
BJH	Barret-Joyner-Halenda
CTAB	Setiltrimetil amonyum bromür
DS	Diklofenak sodyum
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrofotometresi
MCM-48	Mobil Compositon of Matter
MF	Metformin HCl
MS	Mezogözenekli Silika
MS-H	Mezogözenekli Hibrit Silika
S	Schiff bazı
SBF	Yapay vücut sıvısı
SDS	Sodyum Dodesil Sülfat
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
S-MS	Modifiye Edilmiş Mezogözenekli Silika
S-MS-H	Modifiye Edilmiş Mezogözenekli Hibrit Silika
TEOS	Tetraetil ortosilikat
UV-Vis	Ultraviyole görünür
XRD	X-ışınları kırınımı

1. GİRİŞ

Mobil Petrol Şirketi araştırmacıları tarafından 1992 yılında MCM-48 (Mobil Compositon of Matter)'in keşfedilmesiyle mezogözenekli materyaller üzerine araştırmalar yoğunlaşmıştır (Kresge vd., 1992). 21. yüzyılda da bu materyallerin kataliz, enerji, çevre ve biyomedikal gibi gelişmekte olan pek çok endüstriyel ve bilimsel uygulama alanındaki kullanımı yaygınlaşmıştır. Mezogözenekli silika (MS); sahip olduğu geniş yüzey alanı, ayarlanabilir gözenek boyutu, biyoyumluluğu ve kararlı yapısı nedeniyle hastalık tanısı ve teşhisinde, biyosensörlerde, biyolojik analizde, doku mühendisliğinde, kemik onarımında ve ilaç salım sistemlerinde kullanılmaktadır (Andersson vd., 2004). Mezogözenekli silika, yüzeyinde bulunan silanol (Si-OH) grupları sayesinde farklı gruplarla yüzeyin yapısının değiştirilmesiyle daha kararlı bir yapı oluşturmakta ve böylece farklı moleküllerle etkileşimi artarak oldukça kullanışlı bir malzeme haline dönüşmektedir. Mezogözenekli silikalara, kolayca fonksiyonel gruplar bağlanabilmesi onlara eşsiz fizikokimyasal özellikler kazandırmakta ve böylece ilaç salım sistemlerinde yaygın olarak kullanımları artmaktadır (Luo vd., 2014). Bu çerçevede modifiye mezogözenekli silikalar, ilaçların yüklenme kapasitelerini ve ilacın sudaki çözünürlüğü arttırmak, aynı zamanda ilaç salımını kontrol etmek amacıyla kullanılmaktadır (He vd., 2011).

1900'lü yılların başlarına kadar kullanılan geleneksel bitkisel ilaçların yerini, kimyasal üretimde yaşanan gelişmelerin artmasıyla birlikte sentetik ilaçlar almaya başlamış ve modern tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Böylelikle kullanılan ilaç sayısı her geçen gün daha da artmış, çeşitlenmiş ve tedavi amaçlı antibiyotikler geliştirilip üretilmiştir. Bu sayede günlük yaşamda ilaç kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. 1900'lü yılların ortalarına doğru ilaçlar ilk kez mikrokapsül şeklinde üretilmiş ve böylece ilaç salım sistemlerinin önü açılmıştır (Giri vd., 2005).

Son yıllarda birçok araştırmada, mezogözenekli silika malzemelerinin ilaç salım sistemlerinde sürekli salım özelliği gösterdiği belirtilmiştir (Zhu vd., 2005). Mezogözenekli silikaların geniş yüzey alanı, ilaç yükleme kapasitelerinin yüksek olmasına ve dolayısıyla ilaç salım çalışmalarındaki kullanımının giderek artmasına yol açmaktadır.

Bu çalışmada, ağrı kesici özelliğe sahip dikfolenak sodyum (DS) ve diyabet tedavisinde kullanılan metformin HCl (MF), adsorpsiyon ve salım çalışmalarında model ilaç olarak kullanılmıştır. Bu amaçla mezogözenekli silika sentezlenmiş, daha sonra

yüzeyde bulunan silanol (Si–OH) grupları aracılığıyla silika modifiye (S-MS) edilmiştir. Sentezlenen MS ve S-MS’lerin karakteristik özelliklerini belirlemek amacıyla SEM, BET yüzey alanı, FT-IR spektroskopik, XRD ve DLS analizleri gerçekleştirilmiştir. Model ilaç olarak seçilen etken maddelerin, MS ve S-MS yüzeyine adsorpsiyonunu etkileyen bazı parametreler (pH, adsorban miktarı ve süre) incelenmiştir. Adsorpsiyon çalışmalarından elde edilen verilerin çeşitli kinetik modellerine uygunluğu irdelenmiştir. Daha sonra hibrit yapılara (MS-H ve S-MS-H) yüklenmiş olan ilaç etken maddelerin salımı, vücut sıcaklığında ve bağırsak pH’sındaki *in vitro* sistemde incelenmiş ve elde edilen sonuçlar doğrultusunda salım kinetiği araştırılmıştır.



2. SİLİKA

Silika (silisyum dioksit), yer kabuğunu oluşturan ana bileşenlerden biri olarak bilinmektedir. Magnezyum, alüminyum, kalsiyum ve demir gibi metallerin oksitleri biraraya gelerek kayalardaki ve topraktaki silikat minerallerini oluştururlar. Silikat kayalardan, suyun hareketi sayesinde kuvars formundaki silikanın oluşumu milyonlarca yıl alırken, bazı bölgelerde ise amorf formda opal olarak birikebilmektedir (Unger, 1979).

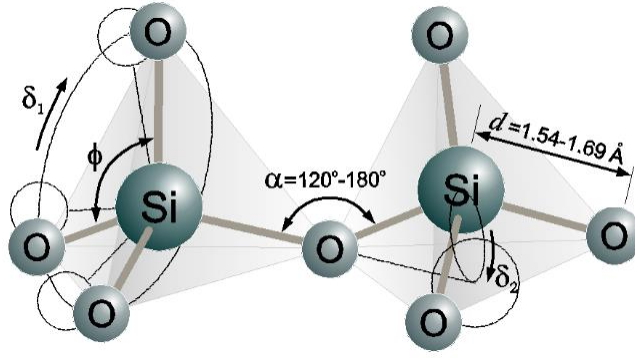
Silika; tüm kristal, amorf ve çözünebilir formlarında silisyum dioksit içermekte ve etrafındaki dört veya altı oksijen atomuna kimyasal olarak bağlanmış silisyum atomlarından oluşur. Karbon atomlarının doğrudan silisyum atomlarına bağlandığı durumda ise Si-C bağını içeren sentetik organosilisyum bileşikleri meydana gelir (Bergna, 1990).

Suda yeterince çözünebilen silika birçok yaşam formunda önemli rol oynar. İnsan vücudunda yaklaşık olarak 0,5 g kadar silika bulunmakta ve eksikliğinde, kemiklerde ve beyinde gelişim sorunları ortaya çıkmaktadır. Pek çok bitki ise gövdelerini sertleştirmek ve yüzeylerinde koruma amaçlı iğneler oluşturmak için silikayı kullanmaktadır (Pagliaro, 2009).

Tüm yaşam formları için son derece önemli olan silika, uygarlığın başlangıcından beri kullanılmaktadır. İlk olarak alet ve silahlar için çakmaktaşı yapımında, daha sonra çömlekçilik için kil ve kumda kilit bir rol oynayan silika, Roma döneminde de yüksek dayanıklılığa ve sertliğe sahip çimento olarak kullanılmıştır (İler, 1955). Günümüz teknolojisinde silika; süper alaşım, cam, seramik, fiber optik, katalizör vb. birçok uygulama alanına sahiptir.

2.1. Silikanın Yapısal Özellikleri

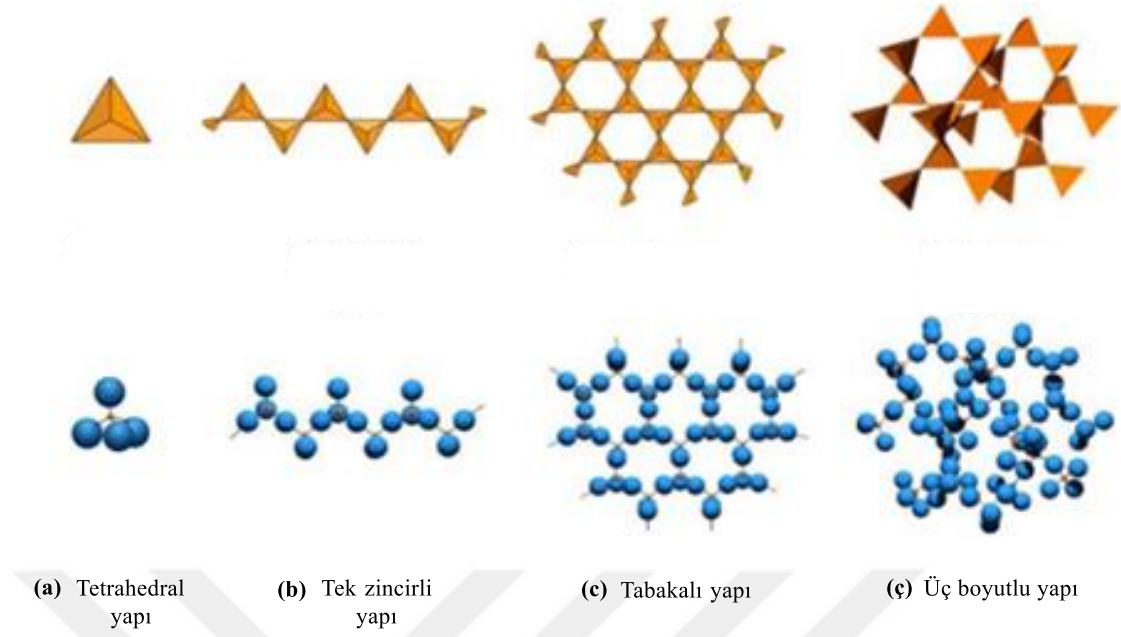
Merkezde bulunan silisyum atomuna, dört köşesinden oksijen atomunun bağlanmasıyla silika ve silikatların tetrahedral geometrik yapısı oluşur (Şekil 2.1). Bir oksijen iyonu (O^{-2}), dört tane oksijen atomunun bağlı olduğu SiO_4 birimindeki silisyum iyonundan (Si^{+4}) daha büyük olduğu için Si^{+4} tetrahedral yapının boşluğunda yer alır (Gould, 1957).



Şekil 2.1. Düzenli bir silikanın üç boyutlu gösterimi (Bergna ve Roberts, 2006)

Silikanın tüm formları, yapılarında silisyumun diğer çoğu elementle yapabildiği Si-X bağından daha kararlı olan Si-O bağı içerir. Silisyumun oksijen ile oluşturduğu tetrahedral düzenlenmede O-Si-O bağ açısının (ϕ) $109,5^\circ$ olduğu bilinmektedir. Si-O bağ uzunluğu (d) 0,154-0,169 nm arasında değişiklik göstermektedir (Slater, 1965; Weber ve Cromer, 1965). Genel olarak Si-O bağ uzunluğunun yaklaşık 0,162 nm olduğu kabul edilmektedir. Siloksan bağ uzunluğu, silisyum ve oksijen atomlarının kovalent yarıçaplarının toplamı olan 0,191 nm'den önemli ölçüde daha küçüktür (Unger, 1979). Kısa bağ uzunluğu, siloksan bağının yüksek kararlılığından meydana gelmektedir. Tetrahedral SiO_4 yapıları, O atomlarıyla birbirlerine bağlanarak farklı yapılar meydana getirir. Oluşan yapılar sonucunda tetrahedral yapıdaki Si-O-Si bağ açısının (α) $120-180^\circ$ arasında olduğu belirlenmiştir. Bu değer camsı silika ($120-180^\circ$) ve kuvars ($146-155^\circ$) için farklılık gösterir.

Silikatlar, oksijen atomlarının paylaşılmasıyla poliboratların ve polifosfatlarınkine benzer bir şekilde oluşurlar. Pratikte iki farklı SiO_4 grubu sadece bir oksijen atomunu paylaşır, ancak bir SiO_4 grubu üzerindeki dört tane oksijen atomunun herhangi biri veya tamamı komşu gruplarla paylaşılabilir. Şekil 2.2'den de görüldüğü gibi birim başına iki oksijen atomunun paylaşılmasıyla bir zincir (inosilikat), üç oksijen atomunun paylaşılması ile bir tabaka (fillosilikat) ve dört oksijen atomunun paylaşılmasıyla da üç boyutlu bir ağ yapısı (tektosilikat) oluşur (İler, 1979).



Şekil 2.2. Tetrahedral birimlerin düzenlenmesine bağlı silika yapıları (a) Tetrahedral yapı, (b) Tek zincirli yapı, (c) Tabakalı yapı, (d) Üç boyutlu yapı (Bergna, 1990)

Oksijen atomları, merkezde bulunan silisyum atomunun etrafında tetrahedral bir geometrik yapı oluşturacak şekilde konumlanır [Şekil 2.2.(a)]. SiO_4 tetrahedral yapısı, silikatların en küçük birimidir. Bu yapı; nezosilikat, ortosilikat, izole/ada silikat olarak da adlandırılır. Bu grupta silika diğer tetrahedral yapılarla oksijen anyonlarını paylaşmadığı için -4 yüke sahiptir ve $[\text{SiO}_4]^{-4}$ şeklinde gösterilir.

Uzun ve kuvvetli bir şekilde bağlanmış zincirler oluşturmak için her bir silikanın iki oksijen anyonunu diğer komşu silikayla paylaşması sonucu tek zincirli silikatlar [Şekil 2.2.(b)] oluşur. Paylaşılan her oksijen anyonu normalde -2 yüke sahipken burada -1 yüklüdür ve bağlanma sonrası tetrahedral yapıda bağlanmadan kalan iki oksijen atomundan dolayı -2 yük fazlalığı bulunur. Zinciri nötrleştirmek için yapıya fazladan katyonların bağlanması gerekir.

Her bir tetrahedral yapı birimindeki üç oksijen atomunu komşu tetrahedral yapıyla paylaşır ve yapıdaki dördüncü oksijen atomu serbest kalır. Böylelikle iki boyutlu sonsuz bir düzlem içinde altıgen simetriye sahip tabakalı silikat [Şekil 2.2.(c)] yapıları oluşur. Bu yapıyı zayıf van der Waals kuvvetleri birarada tuttuğu için silikatlar daha yumuşak ve kaygandırılar.

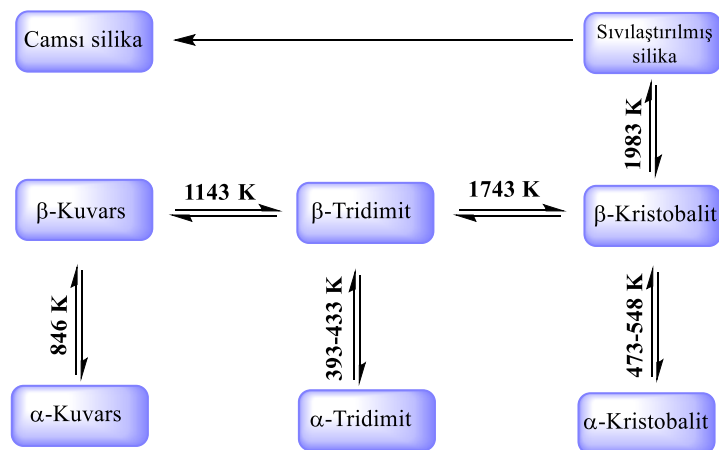
Tetrahedral yapıdaki tüm oksijen atomlarının paylaşılmasıyla, çok güçlü ve üç boyutlu bir silika ağ yapısı oluşur [Şekil 2.2.(d)]. Dört oksijenin tümü negatif yük

kalmayacak şekilde paylaşılır. Basit formülü SiO_2 'dir. Bu üç boyutlu yapıya örnek olarak kuvars, tridimit ve kristobalit verilebilir (Rocha ve Conley, 2017).

2.2. Silikanın Enantiyomerik Yapıları

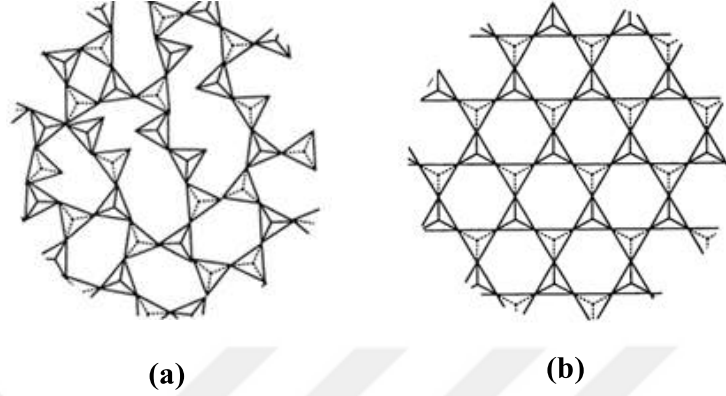
Kuvars, tridimit ve kristobalit; kristal yapıdaki silikanın oda sıcaklığında ve atmosfer basıncında belirlenebilen üç enantiyomeridir. Silikanın farklı enantiyomerik yapıları tetrahedral $[\text{SiO}_4]^{-4}$ biriminin farklı şekillerde bağlanmasına dayanır. Kuvars yapısı oda sıcaklığında en yoğun ve kararlı haliyken, tridimit ve kristobalit yapılarının yoğunluğu daha azdır. Bu nedenle yapı, yarı kararlı halde bulunur. Kuvars, tridimit ve kristobalit sırasıyla 1143, 1743 ve 1983 K'nin üzerinde bozunur (Bergna, 1990).

Silikanın üç enantiyomeri, sırasıyla düşük ve yüksek sıcaklık değişimlerine karşılık gelen α - ve β - yapılarında bulunur. α - ve β - yapıları arasındaki fark, tetrahedral düzenlenmelerindeki küçük farklılıklardan dolayıdır. Bu nedenle bunlar; farklı yoğunluklarda bulunabilir. Örneğin; β -tridimit ($2,26 \text{ g cm}^{-3}$) ve β -kristobalitin ($2,21 \text{ g cm}^{-3}$) yoğunlukları birbirine çok yakın olup gözenekli silika ($2,20 \text{ g cm}^{-3}$) ile hemen hemen aynı değere sahiptirler. Buna göre gözenekli silikadaki atomların dizilimi de tetrahedral yapıya benzer. Silikanın farklı yapıları; hidratasyon derecesi, basınç ve sıcaklık gibi parametrelerin değiştirilmesiyle elde edilebilir. Sıcaklığın değiştirilmesiyle oluşan farklı yapılar ise Şekil 2.3'te gösterilmektedir. Şekil 2.3'ten de görüldüğü gibi β -kuvarsın sıcaklığı 1983 K'e arttırılırsa sıvılaştırılmış silika elde edilir.



Şekil 2.3. Silikanın polimorfik yapıları arasındaki ilişki

Amorf yapıdaki silikada kristal yapılu silikaların tersine, $[\text{SiO}_4]^{-4}$ biriminin rastgele bir şekilde paketlenmesiyle yığın halindeki yapı oluşur (http-1). Şekil 2.4'te düzensiz amorf silika ve düzenli kristal silikaların dizilimleri arasındaki fark gösterilmektedir.



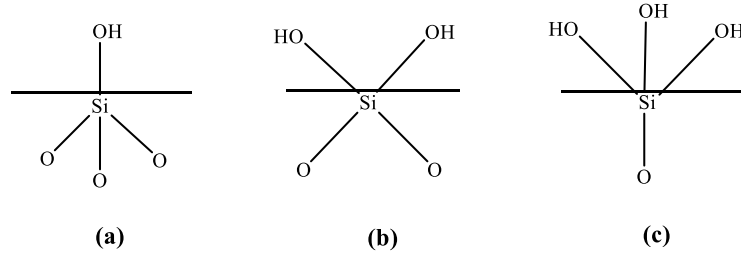
Şekil 2.4. Tetrahedral geometrideki $(\text{SiO}_4)^{-4}$ ün rastgele ve düzenli paketlenmesinin iki boyutlu gösterimi: (a) Amorf yapı, (b) Kristal silika yapısı (Bergna ve Roberts, 2006)

2.2.1. Silikanın yüzey yapısı

Silikanın, geniş spesifik yüzey alanına ve aktif gruplara sahip olması, onu adsorpsiyon çalışmalarında ön plana çıkarmaktadır. Silikanın yüzeyindeki farklı hidroksil gruplarının varlığı, silikanın adsorplama davranışı ve kimyasal reaktivitesi hakkında bilgi sahibi olmak için oldukça önemlidir (Yang, 2003).

2.2.1.1. Silika yüzeyindeki hidroksil grubu çeşitleri

Silikanın yüzeyinde bulunan silisyum atomları, tetrahedral düzenlenmelerini oksijen atomlarıyla sürdürme eğilimindedir. Bu yüzden silisyum atomları oda sıcaklığında tek değerlikli hidroksil gruplarına bağlanarak koordinasyonlarını tamamlar. Silisyum atomu ve hidroksil grubunun bağlanmasıyla oluşan bu yapıya *silanol grubu* denir. Teorik olarak yüzeydeki silisyum atomu iki veya üç hidroksil grubuyla da bağ yapabilir (Eitel, 1965). Silisyum atomunun iki hidroksil grubuyla bağlanması sonucunda *silandiol*, üç hidroksil grubuyla bağlanması sonucunda ise *silantriol* yapıları oluşur (Şekil 2.5).



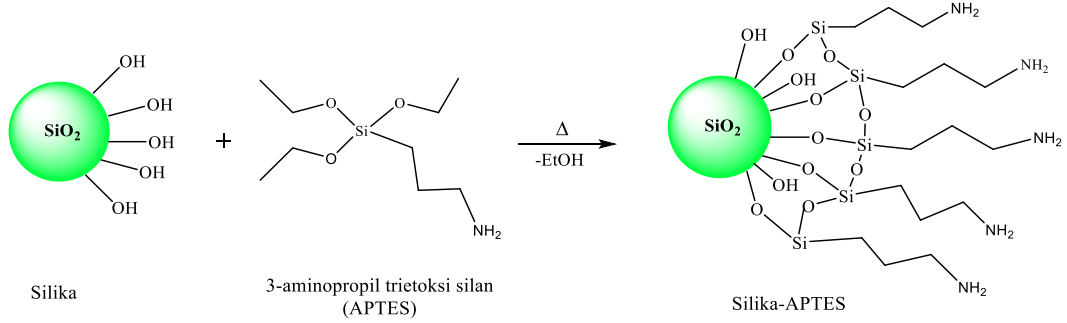
Şekil 2.5. Silanol gruplarının gösterimi: (a) Silanol grubu, (b) Silandiol grubu, (c) Silantriol grubu

2.3. Silikanın Modifikasyonu

Çeşitli yöntemler kullanılarak adsorbanın yüzey özelliklerinin değiştirilmesine *yüzey modifikasyonu* denir. Yüzey modifikasyonu, kimyasal veya fiziksel yollarla gerçekleştirilebilir. Adsorban katı yüzeyinin kimyasal bileşimindeki değişim *kimyasal modifikasyon* olarak tanımlanır. Tamamen inorganik yapıda olan silikanın yapısını değiştirmenin yolu organik bileşiklerin silika yüzeyine, silika içindeki gözenek duvarlarına veya kanallara hapsolmasını sağlamaktır (Mammeri vd., 2005). Silika yüzeyinde bulunan silanol grupları (Si–OH), uygun kimyasal yöntemlerle amaca yönelik modifiye edilebilir (Lazar vd., 2017). Bu sayede silika yüzeyine, hidrofobik veya hidrofilik özellik kazandırılarak istenilen molekülün kolayca bağlanması sağlanabilir. Aynı zamanda silika yüzeyindeki silanol gruplarının derişimi değiştirilerek yüzey özellikleri farklılaştırılabilir ve modifikasyon sonucunda adsorbanın adsorpsiyon kuvveti de önemli ölçüde değiştirilebilir (Park vd., 2010). Örneğin; silika yüzeyine bir ligandın kimyasal olarak bağlanması, silika yüzeyinin reaktivitesinin değişmesine ve aynı zamanda yüzeyin; hareketsizlik, sağlamlık ve mekaniksel kararlılık gibi özellikler kazanmasını sağlar. Bu özelliklerin yanı sıra silika yüzeyleri modifiye edildiklerinde yüksek yüzey alanına, poroziteye ve dayanıklılık gibi özelliklere de sahip olurlar.

Adsorbanların yüzey özelliklerinin iyileştirilmesi amacıyla modifikasyon, birçok çalışmada tercih edilmektedir. Stein ve arkadaşları (2000) gözenekli katılarda hem aktif hem de pasif organik grupları taşıyan homojen kanal yapıları organik-inorganik hibrit mezogözenekli silikaların hazırlanmasında aşılama ve yüzey aktif madde kontrollü kondenzasyon yöntemlerini kullanmışlardır. Aynı zamanda silanol gruplarına fonksiyonel grupların bağlanmasıyla ilaç difüzyon kinetiğini de kontrol edilebilmekte ve bu durum, ilaç salım uygulamalarında önemli bir yer tutmaktadır (Tasciotti vd., 2008).

Şekil 2.6’da modifikasyona örnek olarak silika yüzeyinin 3-aminopropil trietoksi silan (APTES) ile modifikasyonu gösterilmektedir.



Şekil 2.6. Silika yüzeyinin APTES ile modifikasyonu

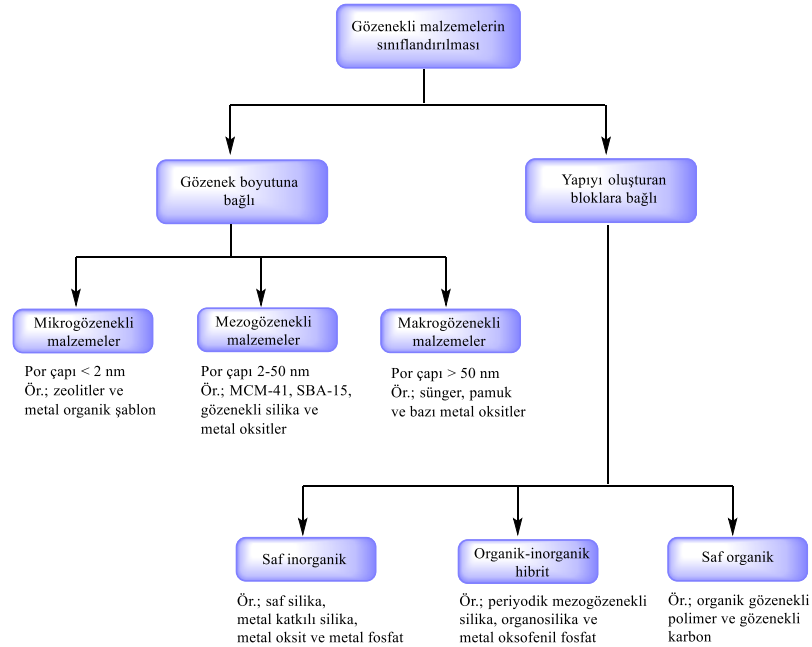
3. GÖZENEKLİ MALZEMELER

Bir maddeyi gözenekli olarak tanımlayabilmek için içindeki boşlukların katı, sıvı veya gaz ile doldurulabilir olması gerekir. Gözeneklilik, sıkı istiflenmiş maddelere kıyasla maddenin düşük yoğunluğa ve yüksek yüzey alanına sahip olmasını sağlar. Azot adsorpsiyon/desorpsiyon analizlerinden elde edilen yüksek yüzey/hacim oranı gözenekli malzemelerin en önemli karakteristik özelliklerinden biridir. Birim kütle başına düşen alan olarak da ifade edilen yüzey/hacim oranının yüksek olması gözenekliliğin de fazla olduğu anlamına gelir (Wu vd., 2013).

Katı maddelerin kendi yapıları içindeki boşluk oranlarını azaltma eğilimlerinden dolayı, gözenekli malzemelerin doğal olarak sentezlenmesi zordur. Yüzey aktif madde ile desteklenmiş şablon veya yumuşak şablon yöntemi, *gözenekli malzemeler* adı altında yeni bir malzeme sınıfının oluşmasını sağlamıştır (Al-Othman, 2012).

Gözenekli malzemelerin elde edilmesi için farklı yöntemler vardır. Bunlardan bazıları; gaz ile köpürtme, yüksek iç faz emülsiyonu ve doğrudan şablonlamadır (Mu vd., 2017).

Malzemeler, gözenek çaplarına ve konumlanmalarına göre çeşitli sınıflara ayrılırlar. Şekil 3.1’de gözenekli malzemelerin sınıflandırılması gösterilmektedir.



Şekil 3.1. Gözenekli malzemelerin sınıflandırılması (Pal ve Bhaumik, 2013)

IUPAC'a göre gözenekli malzemeler mikro, mezo ve makro olmak üzere üç sınıfa ayrılır. Gözenek çapı;

- 2 nm'den küçük olanlar mikro,
- 2-50 nm arasında olanlar mezo,
- 50 nm'den büyük olanlar ise makrogözenekli malzemeler

olarak adlandırılmaktadır. Aynı zamanda IUPAC sınıflandırmasına göre gözenekli malzemeler doğada düzenli ve düzensiz olarak da bulunabilmektedir (Everett, 1971).

İskeleti oluşturan bloklara (framework building blocks) göre ise gözenekli malzemeler saf inorganik, hibrit organik-inorganik ve tamamen organik olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır.

Mezogözenekli malzemeler, yüksek yüzey alanları ve hafif kütlelerinden dolayı son yıllarda araştırmacıların oldukça ilgisini çekmektedir. Geniş kullanım alanları, onları birçok uygulama için olağanüstü cazip kılmaktadır.

Gözenekli malzemeler; geniş iç yüzey alanları, yüksek yüzey/hacim oranları, büyük gözenek hacimleri ve düzgün gözenek boyutları nedeniyle çeşitli moleküllerin kapsüllenmesi için ilaç taşıyım sistemlerinde önemli bir yer tutar. Gözenekli malzemelerden mezogözenekli silikalar; ilaç salımında yüksek performans gösterir. Aynı zamanda bunlar, çevresel atıkların giderilmesinden, biyotıp alanlarına kadar geniş bir yelpazede kullanılır (Huang vd., 2017).

3.1. Mezogözenekli Malzemeler

Yunanca “arada” anlamına gelen *mezo* ön eki IUPAC tarafından 2-50 nm boyutları arasında gözeneklere sahip malzemeleri adlandırmada kullanılmaktadır. Mezogözenekli malzemeler büyük gözenek hacmi, yüksek yüzey alanı ve yüksek kararlılığa sahiptir. Bu özelliklerinden dolayı; adsorban, iyon değiştirici, kataliz ve kataliz destekleyici olmak üzere birçok uygulama alanı bulunmaktadır.

Mezogözenekli malzemelerden, mezogözenekli silika nanopartikülleri, Japon bilim adamları tarafından ilk kez 1990 yılında elde edilmiştir. Bu malzeme daha sonra Mobil Şirketi laboratuvarında da bir yüzey aktif madde kullanılarak kendiliğinden birleşme yöntemiyle sentezlenmiş ve elde edilen bu madde *Mobil Kristal Malzeme (MCM-41)* olarak adlandırılmıştır (Kresge vd., 1992; Beck vd, 1992).

Gözenekli malzemelerin fiziksel ve kimyasal özellikleri spesifik yüzey alanına, ayarlanabilir gözenek çapına, gözenek hacmine ve gözeneklerin kübik veya altıgen

düzenlenmelerine bağlıdır. Bu özelliklerin bir sonucu olarak mezogözenekli malzemelerin çeşitli uygulamaları nanobilim ve teknolojiye vazgeçilmez bir araştırma konusu olmuştur. Mezogözenekli malzemelerin; adsorpsiyon, ilaç salım sistemleri, heterojen kataliz, fotokataliz, iyon değişimi, kromatografi, polimer kompozitleri, ağır metallerin uzaklaştırılması vb. gibi birçok önemli uygulama alanı bulunmaktadır.

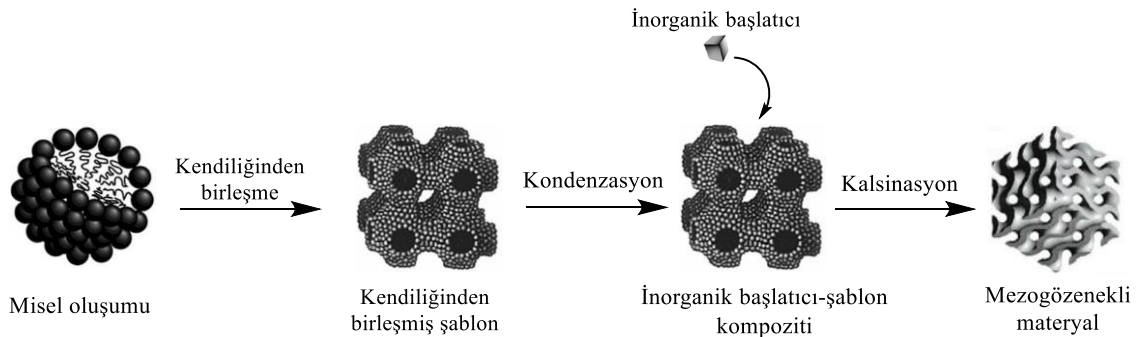
3.1.1. Mezogözenekli malzemelerin sentezi ve mekanizması

Mezogözenekli malzemelerin sentezinde organik yüzey aktif madde molekülleri, şablon veya yapı yönlendirme ajanı olarak kullanılır. Böylece yüzey aktif maddenin önce yapı bloklarında yer alması, sonrasında ise bu bölgelerden uzaklaştırılmasıyla gözenek oluşumu gerçekleşir.

Mezogözenekli malzemelerin yüzey aktif madde kullanılarak sentezlenmesi yumuşak ve sert şablon yöntemi olmak üzere iki yolla gerçekleştirilir. Yumuşak şablon yöntemi; düzenli ve düzensiz mezogözenekli malzemelerin sentezlenmesinde başarılı bir yöntemdir. Bu tez kapsamında da yumuşak şablon yöntemi kullanılarak mezogözenekli silika elde edilmiştir.

Yumuşak şablon yönteminde mezogözenekli malzeme oluşumu genel olarak üç basamakta gerçekleşir:

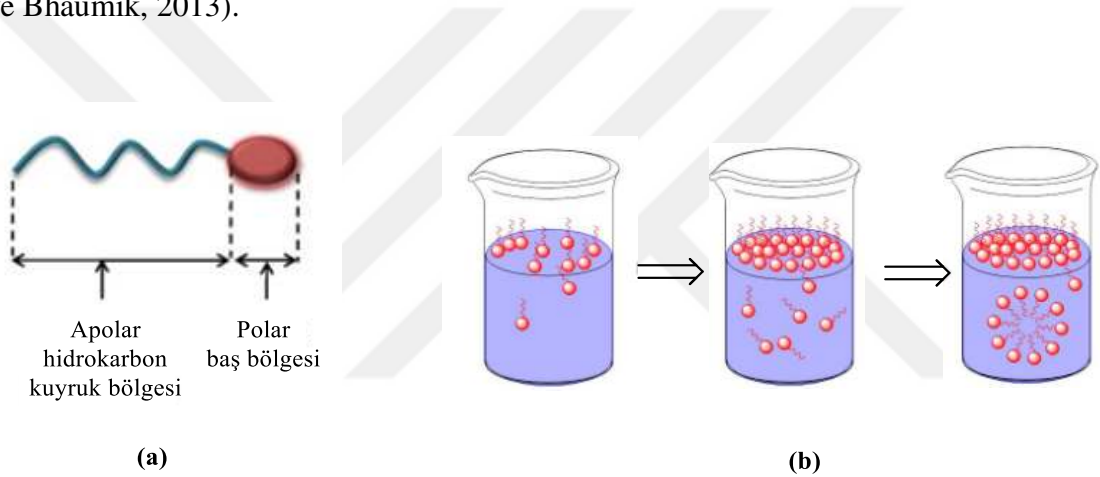
- 1- Yüzey aktif maddenin kendiliğinden birleşmesi (misel oluşumu),
- 2- Misel halindeki yüzey aktif madde üzerine inorganik başlatıcının kümelenmesi ve kararlı bir inorganik-organik hibrit oluşması,
- 3- Yüzey aktif maddenin uzaklaştırılması.



Şekil 3.2. Mezogözenekli yapının genel oluşum mekanizması (Pal ve Bhaumik, 2013)

3.1.2. Yapı yönlendirici ajan olarak yüzey aktif madde

Yüzeyler arasında adsorbe olan ve yüzey gerilimini düşüren ajanlar *yüzey aktif madde* olarak adlandırılır. Yüzey aktif maddeler için surfaktan, yüzey aktif ajan ve amfifil terimleri de kullanılmaktadır. Yüzey aktif madde, apolar hidrokarbon kuyruk (hidrofobik) ve polar (hidrofilik) baş grubundan oluşan amfifilik bir moleküldür [Şekil 3.3.(a)]. Bu gruplar, polar ve apolar çözücülerde farklı davranış gösterirler. Örneğin; düşük derişimlerde sulu ortamda molekülün polar kısmı su ile etkileşime geçecek şekilde suyun yüzeyinde, apolar kısmı ise yüzeyin üstünde kalacak şekilde düzenlenir ve bu düzenlenme sonucu amfifilik moleküller kararlı hale geçerler [Şekil 3.3.(b)]. Yüzey aktif maddenin su yüzeyinde bulunması, yüzeydeki kohezif enerjiyi etkiler ve yüzey gerilimini azaltır (Pal ve Bhaumik, 2013).



Şekil 3.3. (a) Yüzey aktif maddenin kuyruk ve baş bölgeleri, (b) Suda yüzey aktif maddenin yönelmesi ve misel oluşumu

Yüzey aktif maddenin yüksek derişimlerde daha farklı bir şekilde düzenlenmesi, her bileşenin kendi tercih ettiği çevreyle etkileşime geçmesini sağlar. Böylece moleküller; hidrofobik kısımlarının kümenin içine, hidrofilik kısımlarının ise çözücüye doğru yönelmiş olduğu yığınlar oluştururlar. Oluşan yığınlara *misel* ve bu olaya da *miselleşme* denir. Misellerin oluştuğu bu derişim *kritik misel derişimi* olarak adlandırılır. Farklı yüzey aktif maddeler, farklı kritik misel derişimlerine sahiptir. Kritik misel derişiminin üstünde misellerin kendiliğinden birleşmesi sonucu 3 boyutlu küre veya 2 boyutlu tabaka yapısı meydana gelir. Bu misel yapılarında zayıf van der Waals etkileşimleri etkin rol oynar (Alexandridis vd., 1995). Oluşan miseller, gözenekli malzeme oluşumuna yardımcı olur. Yüzey aktif maddeler genel olarak, nanogözenekli malzeme üretmek için boş alan anlamına gelen “yer tutucu” olarak da adlandırılır. Bu maddeler sadece gözenek

büyükliğini değiştirmekle kalmaz, aynı zamanda gözeneklerin şeklini yani yapı yönlendirici ajanın yapısını gözenekli katı içerisine aktarırlar. Böylece bu yapı uzaklaştırıldığında onun geometrik ve elektronik özellikleri inorganik maddenin gözenekli yapısını oluşturur. Genel olarak yüzey aktif maddeler üç grupta incelenir (Huo vd., 1994):

- a) **Katyonik yüzey aktif maddeler:** Katyonik yüzey aktif maddeler, su içinde bir amfifilik katyon ve çoğunlukla halojenürlü bir anyona ayrışır. Bu sınıfın büyük bir kısmı genellikle doğal yağ asitlerinden gelen bir veya birkaç uzun zincirli alkil grubuyla, amin tuzları veya kuarterner amonyum gibi azotlu bileşiklerdir. Bu gruba; setiltrimetilamonyum bromür (CTAB), setilpridinyum klorür, N-dodesilpiridinyum klorür örnek olarak verilebilir.
- b) **Anyonik yüzey aktif maddeler:** Anyonik yüzey aktif maddeler, suda amfifilik bir anyon ve genel olarak bir alkali metal (Na^+ ve K^+ gibi) iyonuna ayrışır. Anyonik yüzey aktif maddelere örnek olarak alkil benzen sülfonatlar, lauril sülfat, sodyum dodesil sülfat (SDS) ve sodyum dodesil benzen sülfonat verilebilir.
- c) **İyonik olmayan yüzey aktif maddeler:** İyonik olmayan yüzey aktif maddeler, su içinde alkol, eter, ester ve amid gibi iyonlaşmayan türleri içeren yüzey aktif maddelerdir. Bu tip yüzey aktif maddeler, büyük bir kısmı etilen oksitin polikondenzasyonu ile elde edilen polietilen glikol zincirinin varlığıyla hidrofilik hale getirilir. Bunlara örnek olarak; spanlar ve tweenler verilebilir.

Bunların yanında amfoterik veya zwitter iyonik olarak adlandırılan hem katyonik hem de anyonik grup içeren başka bir yüzey aktif madde türü daha bulunmaktadır. Betainler ve sülfobetainler gibi sentetik yapıların yanı sıra amino asitler ve fosfolipitler gibi doğal ürünler de bu sınıfa dâhil edilebilir.

4. ADSORPSİYON

Adsorpsiyon olayının araştırılması ilk olarak 1773 yılında Scheele'nin volumetrik bir cihaz yardımıyla kömür üzerine havanın adsorpsiyonunu incelemesiyle başlamıştır (Scheele, 1777). Daha sonra 1785 yılında Lowitz tarafından sıvı fazdan adsorpsiyon olayı öne sürülmüştür. Lowitz, kömürün sıvı faz içerisinde bulunan istenmeyen rengi uzaklaştırdığını keşfetmiş ve böylelikle ilk kez şekerin adsorpsiyonunu gerçekleştirmiştir.

Adsorpsiyon, gaz fazında veya çözeltide çözünmüş olarak bulunan maddelere ait atom, iyon ya da moleküllerin, katı bir maddenin yüzeyine tutunması olayı olarak tanımlanır. Genel olarak adsorpsiyon, çözeltide çözünmüş halde bulunan maddelerin uygun bir arayüzey üzerinde toplanmasıdır (Pekin, 1986). Bir başka deyişle arayüzeydeki derişim değişimidir. Adsorbanın yüzeyinde derişimin artması *pozitif adsorpsiyona*, azalması ise *negatif adsorpsiyona* sebep olur. Özellikle çözücünün yüzeye tutunduğu durumlarda negatif adsorpsiyon gerçekleşir. Yüzey gerilimini azaltan, yüzey aktif maddeler sınır yüzeyde biriktiğinde derişimleri sıvı içindeki derişimden daha fazla olur. Bu durumda da pozitif adsorpsiyon gerçekleşir (Sarıkaya, 2000).

Adsorpsiyonda adsorbe eden yani tanecikleri yüzeyinde tutan katı maddeye *adsorban*, adsorbe edilen yani yüzeye tutunan maddeye *adsorplanan madde* denir. Adsorplanan maddenin yüzeyden ayrılması olayına ise *desorpsiyon* adı verilir. Desorpsiyon olayı adsorpsiyon işleminin tersidir. Desorpsiyonun olması için adsorpsiyonun gerçekleştiği faza, dışarıdan belirli bir enerjinin verilmesi gerekir. Bu da desorpsiyon işleminin endotermik olduğunu gösterir (Atkins, 1998). Adsorban ve adsorplanan maddelerden oluşan heterojen karışıma da *adsorpsiyon sistemi* denir.

Adsorpsiyonun gerçekleşmesindeki en önemli etmenlerden biri adsorplanan maddenin hidrofilik (suyu seven) veya hidrofobik (suyu sevmeyen) özellik göstermesidir. Sulu çözeltiden adsorpsiyonda; hidrofilik özellik gösteren maddeler arayüzeyde adsorplanma eğilimi göstermedikleri için, bu karakterdeki maddelerin adsorpsiyonu daha zor gerçekleşir. Bunun nedeni olarak hidrofilik maddelerin suya olan ilgileri gösterilebilir. Buna karşılık hidrofobik maddeler suyu sevmedikleri için çözelti ortamından, katı yüzeyine transfer olma eğilimi gösterirler ve katı yüzeyindeki adsorpsiyonları daha kolay gerçekleşir (Turhan, 2010).

4.1. Adsorpsiyon Türleri

Adsorban ile adsorplanan madde arasındaki ilişki adsorpsiyonun gerçekleşmesinde çok önemli bir rol oynar. Adsorpsiyondaki etkin olan kuvvetlere göre adsorpsiyon; elektrostatik, fiziksel ve kimyasal olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır.

4.1.1. Elektrostatik adsorpsiyon

Elektrostatik adsorpsiyon, temel olarak iyon değişimine dayanır. Bu tip adsorpsiyonda çözeltideki bir iyon, adsorbanın yüzeyinde bulunan bir iyonu yerinden çıkararak oraya bağlanır. Bu olay sırasında iyonun yükü önemli bir rol oynar. Değerliği daha büyük olan iyon, diğerinin yerini daha kolay alır. Burada etkin olan kuvvet, elektrostatik çekimdir, ayrıca negatif yüklü ve pozitif yüklü tanecikler arasındaki elektiriksel çekim, ortaya çıkan engelleri azalttığı için adsorpsiyonun verimliliği de artar (Yıldız, 1996).

4.1.2. Fiziksel adsorpsiyon

Fiziksel adsorpsiyon (fizisorpsiyon), zayıf van der Waals kuvvetlerinin varlığında gerçekleştiği için *van der Waals adsorpsiyonu* olarak da adlandırılır. Fiziksel adsorpsiyon düşük sıcaklıklarda etkilidir ($\sim 20 \text{ kJ mol}^{-1}$) ve sıcaklık arttıkça adsorpsiyon azalır. Çoğu fiziksel adsorpsiyon tersinir olarak gerçekleşir. Adsorplanan tanecikler adsorban üzerinde belli bir yere bağlanmayıp, yüzeyde hareketli durumda oldukları için yüzeyden koparılmaları kolay olur. Fiziksel adsorpsiyonda moleküller, tek tabakalı veya çok tabakalı olarak adsorplanabilir (Sarıkaya, 2000).

4.1.3. Kimyasal adsorpsiyon

Kimyasal adsorpsiyon (kemisorpsiyon), adsorplanan maddenin adsorban yüzeyine kimyasal bağla tutunması sonucu gerçekleşen adsorpsiyon türüdür. Bu bağlanma genellikle kovalent bağ şeklindedir. Kimyasal adsorpsiyon, fiziksel adsorpsiyona göre daha yavaş olup, hızını genellikle aktivasyon enerjisi belirler. Adsorpsiyon sırasında açığa çıkan aktivasyon enerjisi 40 kJ mol^{-1} 'den büyüktür. Kimyasal adsorpsiyon tersinmez olarak gerçekleşir ve adsorplanan moleküller tek tabaka kalınlığındadır (Şekil 3.1). Ayrıca kimyasal adsorpsiyon spesifik bir adsorpsiyon türüdür ve adsorban ile adsorplanan arasında özel bir kimyasal ilgi gerektirir (Özcan, 2010).

4.2. Adsorpsiyona Etki Eden Etmenler

Adsorpsiyona etki eden etmenler arasında; adsorbanın yüzey alanı, adsorbanın gözenek boyutu ve adsorplanan madenin molekül büyüklüğü, adsorbanın tanecik boyutu ve adsorban miktarı, adsorplanan maddenin çözünürlüğü, adsorpsiyon ortamının pH değeri, adsorpsiyon sıcaklığı ve karıştırma hızı sayılabilir.

Adsorbanın yüzey alanı öğütme, parçalama vb. yöntemlerle ne kadar arttırılırsa adsorplama kapasitesi de o kadar artar (Mattson ve Mark, 1971). Bu nedenle maksimum verim için adsorbanın toz haline getirilmiş olması tercih edilir. Yüzey alanının birimi $m^2 g^{-1}$ 'dir. Aynı zamanda adsorbanın gözenek sayısı da adsorpsiyonun verimi için önemlidir. Yapısında çok fazla gözenek içeren katı adsorbanların adsorplama kapasitesi oldukça yüksektir (Cebe, 1987).

Adsorpsiyon işleminde, adsorplanan maddeler adsorban katının gözeneklerine girdiği için, adsorbanın gözenek boyutu önemli bir rol oynar. Bu sebeple adsorbanın gözenekli bir yapıya sahip olması adsorpsiyonu olumlu yönde etkiler. Mikrogözenekler, küçük moleküllerin daha kolay adsorplanabilmesi için uygundur (Berkem ve Baykut, 1984).

Adsorpsiyon hızı, tanecik boyutuyla ters orantılıdır. Tanecik boyutu azaldıkça adsorpsiyon hızı artar ve sabit boyuttaki adsorbanlar için belli bir aralıkta adsorban miktarıyla hemen hemen doğrusal olarak artar (Özcan, 2010).

Adsorplanan maddenin bulunduğu ortamdaki çözünürlüğü, adsorpsiyon verimini etkiler. Adsorpsiyonunun gerçekleştiği ortamdaki çözünürlük ne kadar büyükse, adsorplanan madde ile çözelti arasındaki etkileşim kuvveti de o kadar fazla olur. Bu kuvvetli etkileşim sebebiyle de adsorpsiyon miktarı düşüktür.

Çözeltilerden adsorpsiyonda, ortamın pH'sı oldukça önemlidir. Adsorplanan her madde sadece belirli bir pH aralığında çalışmaya olanak verir. Ayrıca çözeltilerde bulunan hidrojen (H^+) ve hidroksil (OH^-) iyonları adsorban tarafından kuvvetli bir şekilde adsorplanıp, diğer iyonların adsorpsiyonunu düşürebilir. Genel olarak anyonik türlerin adsorpsiyonu düşük pH değerlerinde, katyonik türlerin adsorpsiyonu ise yüksek pH değerlerinde yüksek verimle gerçekleşir (Pekin, 1986).

Adsorpsiyon hızı üzerinde sıcaklığın da önemli bir etkisi vardır. Adsorpsiyon olayı genellikle ekzotermiktir. Bu nedenle sıcaklığın artmasıyla adsorpsiyon miktarı da azalır.

Adsorpsiyon işleminde ortamın homojen bir şekilde karıştırılması, adsorpsiyon olayının dengeye geliş süresini kısalttığı için adsorpsiyon hızını artırır. Bu nedenle kesikli adsorpsiyon işlemlerinde çözelti mutlaka karıştırılmalıdır.

4.3. Adsorpsiyon Kinetiği

Adsorplanan madde ile adsorban arasındaki etkileşimi ve nasıl bir mekanizmayla gerçekleştiğini anlayabilmek için adsorpsiyon kinetiğinin incelenmesi önemlidir. Bu nedenle adsorpsiyon hız basamağının belirlenmesi gerekir (Ho ve McKay, 1999). Çözelti içerisindeki bir maddenin adsorban tarafından adsorplanma süreci genel olarak dört basamakta gerçekleşir.

- *Film difüzyonu* olarak bilinen ilk basamakta, adsorplanacak olan moleküller, adsorban yüzeyini kaplayan bir film tabakası sınırına doğru difüze olurlar.
- Daha sonra film tabakasına gelen moleküller, gözenek difüzyonu ile hareketsiz fazdan geçerek adsorbanın gözeneklerine doğru ilerler.
- Bu basamakta adsorplanacak moleküller, moleküllerarası difüzyonla adsorpsiyon merkezine doğru hareket ederler.
- Son olarak moleküllerin adsorban yüzeyindeki gözeneklere adsorplanmasıyla adsorpsiyon işlemi gerçekleşir.

İlk basamakta adsorbanın bulunduğu faz hareketsiz ise bu basamak en yavaş ilerleyen basamaktır ve bu sebeple adsorpsiyon hızını birinci basamak belirler, fakat bu basamakta karıştırma iyi olursa, hız belirleyici basamaklar ikinci ve üçüncü basamaklar olur. En hızlı basamak ise son basamaktır. İkinci basamak adsorpsiyonun başlarında, üçüncü basamak ise adsorpsiyon işleminin geriye kalan kısmında gerçekleştiği için hızı belirleyen basamak, üçüncü basamaktır (Guibal vd., 2003)

Adsorpsiyon hızını belirlemek ve deneysel verileri daha iyi yorumlayabilmek için sıklıkla kullanılan kinetik modeller sırasıyla; Lagergren-birinci-dereceden (Lagergren 1898), yalancı-ikinci-dereceden (Ho ve McKay, 1999), Elovich kinetik (Elovich, 1957; Low, 1960) ve partikül içi difüzyon (Weber ve Morriss, 1963) modelleridir.

Lagergren-birinci-dereceden hız eşitliği, adsorpsiyon hızını belirlemek amacıyla kullanılan ilk model olarak bilinir (Eşitlik 4.1).

$$\ln(q_1 - q_t) = \ln q_1 - k_1 t \quad (4.1)$$

Burada;

q_1 : Denge anında adsorplanan maksimum madde miktarı (mg g^{-1}),

q_t : Herhangi bir andaki adsorban üzerine adsorplanan madde miktarı (mg g^{-1}),

k_1 : Birinci dereceden hız sabiti (dk^{-1}),

t : Temas süresidir (dk).

Bu modele göre, t 'ye karşı $\ln(q_1 - q_t)$ 'nin doğrusal grafiği çizildiğinde; doğrunun eğimi $-k_1$, y eksenini kesim noktası ise $\ln q_1$ 'dir. Lagergren-birinci-dereceden hız eşitliğinin, adsorpsiyon sonuçlarına uygulanmasıyla veriler arasında uygun bir korelasyon elde edilemiyorsa verilere yalancı-ikinci-dereceden kinetik model uygulanır.

Adsorpsiyon hızını belirlemek amacıyla en çok kullanılan kinetik model, yalancı-ikinci-dereceden kinetik modeldir (Eşitlik 4.2).

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_2^2} + \frac{1}{q_2} t \quad (4.2)$$

Burada;

k_2 : Yalancı-ikinci-dereceden hız sabiti ($\text{g mg}^{-1} \text{dk}^{-1}$),

q_2 : Denge anında birim adsorban üzerine adsorplanan madde miktarıdır (mg g^{-1}).

Yalancı-ikinci-dereceden adsorpsiyon kinetik modelinden yararlanarak t/q_t 'ye karşı t grafiği çizilirse; eğimi $1/q_2$ ve y eksenini kesim noktası $1/k_2 q_2^2$ olan bir doğru elde edilir.

1934'de Zeldowitsch tarafından mangan (IV) oksit üzerine karbon monoksit adsorpsiyonu incelenmiş ve bu çalışma sonucunda, adsorpsiyon kinetiğinin daha iyi anlaşılabilmesi için Elovich eşitliği oluşturulmuştur (Eşitlik 4.3).

$$q_t = \frac{1}{\beta} \ln(\beta \alpha) + \frac{1}{\beta} \ln t \quad (4.3)$$

Eşitlik 4.3'e göre;

α : Başlangıç adsorpsiyon hızı ($\text{g mg}^{-1} \text{dk}^{-1}$),

β : Desorpsiyon sabitidir (g mg^{-1}).

Eşitlik 4.3'e göre, q_t 'ye karşı $\ln t$ grafiği çizildiğinde, elde edilen doğrunun eğim ve kesiminden α ve β kolaylıkla hesaplanabilir.

Weber ve Morris tarafından geliştirilen partikül içi difüzyon modeli Eşitlik 4.4'teki gibi ifade edilir.

$$q_t = k_p t^{1/2} + C_p \quad (4.4)$$

Burada;

k_p : Partikül içi difüzyon hız sabiti ($\text{mg g}^{-1} \text{dk}^{-1/2}$),

C : Bir sabittir.

Partikül içi difüzyon modeline göre q_t 'ye karşı $t^{1/2}$ grafiği çizilirse, doğrunun eğim ve kesiminden sırasıyla k_p ve C sabiti kolaylıkla hesaplanır.

4.4. Adsorpsiyon İzotermi

Sabit bir sıcaklıkta yürütülen adsorpsiyon sürecinde, bir maddenin yüzeye bağlanma miktarıyla o maddenin gaz fazında veya çözeltideki derişimi arasındaki ilişkiyi gösteren eğriye *adsorpsiyon izotermi* denir. Bir maddenin sabit sıcaklıktaki adsorpsiyonu gaz fazında gerçekleşiyorsa eğri denge basıncına, çözelti ortamında gerçekleşiyorsa derişime bağlı olarak izlenir (Gregg ve Sing, 1982). Adsorpsiyon izotermi yardımıyla derişime bağlı olarak adsorban yüzeyindeki adsorplanan madde miktarı kolaylıkla belirlenebilir.

Adsorpsiyon süreçlerine uygulanan farklı adsorpsiyon izoterm modelleri bulunmaktadır. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanları; Langmuir, Freundlich ve Brunauer-Emmett-Teller (BET) adsorpsiyon izoterm modelleridir.

4.4.1. Langmuir adsorpsiyon izotermi

1918 yılında Irving Langmuir tarafından geliştirilen Langmuir izotermi, gaz ve çözelti ortamından gerçekleşen adsorpsiyon işlemlerine kolaylıkla uygulanabilen en basit ve en çok kullanılan izoterm modelidir (Langmuir, 1918).

Langmuir izotermi bazı kuramsal varsayımlara dayanır. Buna göre gaz molekülleri adsorban yüzeyinde adsorpsiyon merkezleri olarak bilinen aktif bölgelere adsorplanır ve her bir adsorpsiyon merkezine yalnızca bir adsorplanan maddenin tutunduğu varsayılır. Böylece adsorban yüzeyinde meydana gelen olası maksimum adsorpsiyon miktarı tek tabaka kalınlığında olur. Ayrıca adsorban yüzeyinde bulunan tüm aktif merkezlerin, adsorplanan moleküllere karşı aynı ilgiye sahip olduğu ve adsorplanan komşu moleküller arasında herhangi bir etkileşim olmadığı kabul edilir. Aynı zamanda komşu moleküller arasındaki kuvvetlerin ise ihmal edilebilecek kadar küçük olduğu varsayılır. Langmuir izotermi, adsorplanan madde tarafından kaplanan yüzeyler için denge anında adsorpsiyon

ve desorpsiyon hızının eşit olması varsayımına dayanır. Desorpsiyon hızı, adsorplanmış madde miktarına bağlıdır (Albayrak, 1990; Sarıkaya, 2000). Tüm bu varsayımlar göz önünde bulundurulduğunda çözeltiden adsorpsiyon için Langmuir eşitliği aşağıdaki gibi yazılabilir (Eşitlik 4.5).

$$\frac{C_d}{q_d} = \frac{1}{K_L q_m} + \frac{1}{q_m} C_d \quad (4.5)$$

Langmuir eşitliğinde;

C_d : Denge anında adsorplanan maddenin çözeltideki derişimi (mg L^{-1}),

q_d : Denge anında 1 g adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g^{-1}),

q_m : Maksimum adsorpsiyon kapasitesi (mg g^{-1}),

K_L : Langmuir sabiti (L mg^{-1}) olarak ifade edilir.

Eşitlik 4.5'e göre, C_d 'ye karşı C_d/q_d değerleri grafiğe geçirilirse, doğrunun eğimi $1/q_m$ 'yi, y eksenini kesim noktası ise $1/K_L q_m$ 'i verir (Pekin, 1986).

Langmuir izoterminin, incelenen adsorpsiyon yöntemine uygun olup olmadığını belirlemek amacıyla birimsiz R_L (dağılıma) sabiti hesaplanır (Eşitlik 4.6).

$$R_L = \frac{1}{1 + K_L C_0} \quad (4.6)$$

Eşitlik 4.6'ya göre C_0 , maddenin çözeltideki en yüksek başlangıç derişimini (mg L^{-1}) ifade eder. R_L sabitinin 0-1 arasında bir değer alması, Langmuir izoterminin uygunluğunu kanıtlar. Eğer $R_L > 1$ ise izoterm uygun değil, $R_L = 1$ ise izoterm doğrusal, $0 < R_L < 1$ arasında ise izoterm uygun, $R_L = 0$ ise tersinmezdir.

4.4.2. Freundlich adsorpsiyon izotermi

1906 yılında Freundlich tarafından oluşturulan Freundlich adsorpsiyon izotermi, heterojen katı yüzeylerinde meydana gelen adsorpsiyonlar için geçerlidir (Freundlich, 1906). Çözeltiden adsorpsiyon için izoterm eşitliği aşağıdaki gibi düzenlenebilir (Eşitlik 4.7).

$$\ln q_d = \ln K_F + \frac{1}{n} \ln C_d \quad (4.7)$$

Burada; K_F ($L \cdot g^{-1}$) ve n Freundlich sabitleridir. Eşitlik 4.7'ye göre $\ln C_d$ 'ye karşı $\ln q_d$ grafiğe geçirilirse, doğrunun eğimi $1/n$ 'i ve ordinatı kesim noktası da $\ln K_F$ 'yi verir (Slejko, 1985; Sarıkaya, 2000).

4.4.3. Brunauer-Emmett-Teller (BET) izotermi

Brunauer-Emmett-Teller (BET) izotermi, 1938 yılında Brunauer, Emmett ve Teller tarafından çok tabakalı adsorpsiyonu açıklamak için geliştirilmiş adsorpsiyon izotermidir (Brunauer vd., 1938). Gazların katı yüzeyindeki adsorpsiyonu van der Waals kuvvetleriyle gerçekleştiği için adsorpsiyonun da çok tabakalı olduğu düşünülmüştür. Bu açıdan BET, Langmuir izoterminin her bir tabakaya uygulanmış şekli gibi kabul edilebilir. BET izoterminin uygulanmasıyla gözenekli katıların yüzey alanı hesaplanabilir. Bu izoterme göre bir tabakada adsorpsiyonun başlaması için bir önceki tabakanın tamamen dolması gerekmez (Volesky, 2004). Ayrıca birinci tabakadan sonra tüm moleküllerin adsorpsiyon enerjilerinin eşit olduğu varsayılır.

Tüm bu varsayımlardan yola çıkarak geliştirilen BET izoterm eşitliği şu şekildedir:

$$\frac{P/P_0}{V(1-P/P_0)} = \frac{1}{V_m c} + \frac{c-1}{V_m c} \frac{P}{P_0} \quad (4.8)$$

Burada;

P_0 : Deney sıcaklığındaki gazın doymuş buhar basıncı,

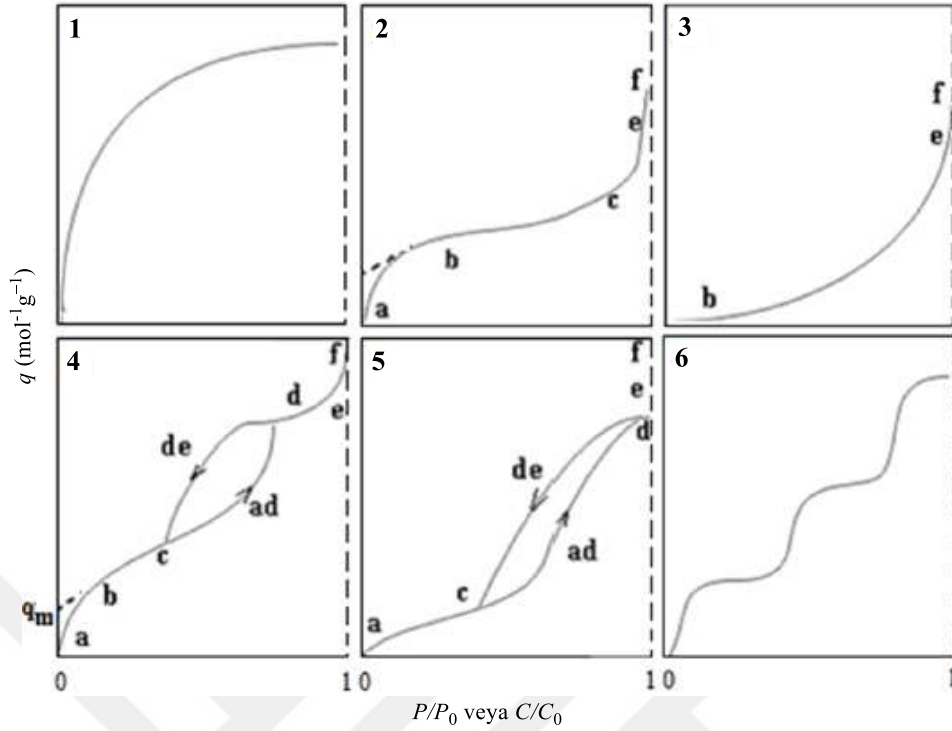
V : Adsorplanmış gazın hacmi,

V_m : 1 g adsorban yüzeyini tek tabakalı olarak kaplamaya yetecek miktardaki gazın hacmi,

c : Adsorban ile gazın etkileşimini belirten karakteristik sabittir.

Eşitlik 4.8'e göre, P/P_0 'a karşı $\frac{P/P_0}{V(1-P/P_0)}$ grafiğe geçirildiğinde elde edilen doğrunun eğimi $\frac{c-1}{V_m c}$ 'yi ve y eksenini kesim noktası $\frac{1}{V_m c}$ 'yi verir.

Genel olarak katı yüzeyinden gaz moleküllerinin fiziksel adsorpsiyonu için altı tip izoterm sınıflandırması vardır. Bu izotermelerden bazıları tek tabakalı, bazıları da çok tabakalıdır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Adsorpsiyon izoterm tiplerinin sınıflandırılması

1. tip izoterm; tek tabakalı yani monomoleküler olup Langmuir adsorpsiyon izotermine karşılık gelir. Bu tip izotermeler geri dönüşümlüdür. Düşük basınçlarda dik bir biçimde artar ve bir düzlüğe ulaşır. Mikrogözenekli adsorbanlar ve kimyasal adsorpsiyon için uygundur.

2. tip izoterm; S biçimli (sigmoidal) ve çok tabakalı fiziksel adsorpsiyon izotermidir. Adsorpsiyon a-b noktaları arasında tek tabakalı ve mikrogözenekli adsorbanlarda gerçekleşirken, b-c boyunca çok tabakalıdır. İzotermi e-f noktaları arasında kılcık yoğunlaşma söz konusudur. İzotermi b noktasından sonraki doğrusal kısmının uzantısından tek tabaka kapasitesi (q_m) grafikten yaklaşık olarak belirlenebilir.

3. tip izoterm; adsorplama gücü çok düşük olan katılarda görülür. Bu tip izotermelerde birinci tabakanın adsorpsiyon ısısı yoğunlaşma ısısından daha küçüktür ve kılcık yoğunlaşmanın az olduğu izotermeler bu eğriye benzer.

4. tip izoterm; birinci tabakanın adsorpsiyon ısısının yoğunlaşma ısısından daha büyük ve kılcık yoğunlaşmanın çok olduğu adsorpsiyon izotermeleri bu tip izotermelere benzer. Genellikle mikro ve mezogözenekli katılarda görülür. Şekil 4.1-4'teki gibi adsorpsiyon ve desorpsiyon eğrilerinin farklı yollar izlemesine *adsorpsiyon histerisi* denir. Adsorpsiyonun a-b bölgesinde tek tabakalı, b-c bölgesinde çok tabakalı

adsorpsiyon gözlenirken, c-d bölgesinde kılcal yoğunlaşma gerçekleşir. e-f bölgesinde ise madde yığın olarak ayrılır. Tek tabaka kapasitesi (q_m) yaklaşık olarak bulunabilir.

5. tip izoterm; birinci tabakanın adsorpsiyon ısısının yoğunlaşma ısısından daha küçük olduğu ve kılcal yoğunlaşmanın çok olduğu adsorpsiyon izotermi tipidir. Bu tür izoterm, adsorplama gücü düşük olan katılarda görülür.

6. tip izoterm; çok az rastlanan basamaklı bir izoterm çeşididir. Mikrogözenekli veya farklı boyutlarda mezogözenek içeren katıların adsorpsiyon izotermi bu tiptedir (Sarıkaya, 2000; Cebe, 1987).



5. İLAÇ SALIM SİSTEMİ

İlaçlar, canlı hücreler üzerinde meydana getirdikleri etki ile hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanılan yararlı maddelerdir. Bu nedenle yeni ilaçların ve yenilikçi ilaç salım sistemlerinin oluşturulmasına yönelik araştırma ve geliştirme çalışmaları yoğun bir şekilde sürmektedir. İlaç salım sistemleri; yüksek verimlilikleri, hedeflenebilir olmaları ve yan etkilerinin daha az olması, ilaç dozunun ve sıklığının ayarlanabilir olması gibi nedenlerden dolayı büyük bir ilgi görmektedir (Wilczewska vd., 2012).

Son yıllarda hastalıkların tedavi edilmesinde, yeni bir molekül geliştirmek önemli bir durum haline gelse de, sentezlenen molekülün istenilen bölgeye en uygun koşullarda iletilmesini sağlamak da son derece önemlidir. Bu nedenle ilaç salım sistemleri, ilaç iletiminde önemli bir rol oynar (Safdar vd., 2019). Bu sistemler, kimyasal bir uyarıya cevap olarak ilacın serbest bırakıldığı sistemlerdir. Kullanımının ve üretiminin kolaylığı, etken maddenin yapısını bozmaması ve biyouyumlu olması ilaç salım sistemlerinde olması beklenen en önemli özelliklerdir (Pavlukhina ve Sukhishvili, 2011).

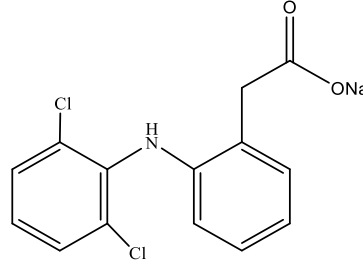
İlaç alanındaki çalışmaların temel amacı; ilaç dozunu en aza indirerek, dozlama aralığını uzatmaktır. Bu sayede hastanın, ilacın zararlı etkilerinden etkilenmemesi sağlanarak yaşam kalitesi arttırılmış olur. Bu beklentilere en iyi yanıt veren sistemler ilaç salım sistemleridir (Başar, 2006). Son yıllarda bu ilaç salım sistemleri; kardiyoloji, endokrinoloji, onkoloji ve immünoloji dâhil olmak üzere tıbbın hemen her dalında etkili olmaya başlamıştır.

İlaç salım sistemindeki farklı yöntemler, biyolojik olarak aktif moleküllerin salımı için disiplinlerarası bir bilim alanı olarak yıllar içinde hızla ortaya çıkmıştır. Bu moleküller; farmasötik, tarımsal ve biyolojik olarak aktif molekülleri içerirler. Farmasötikler; ateş düşürücüler (antipiretikler), antibiyotikler, ağrı kesiciler (analjezikler), antidepresanlar, gıda lipid düzenleyicileri, doğum kontrol ilaçları (kontraseptif) ve kemoterapi ajanları gibi binlerce reçeteli ve reçetesiz ilacı içeren çok çeşitli bileşiklerdir.

Bu çalışma kapsamında, model ilaç etken madde olarak diklofenak sodyum (DS) ve metformin HCl (MF) kullanılmıştır.

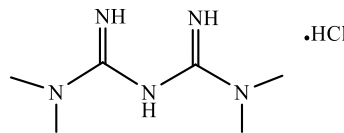
DS, ilk olarak Alfred Sallmann ve Rudolf Pfister tarafından sentezlenmiş ve 1973'te Ciba-Geigy (Novartis) tarafından Voltaren olarak tanıtılmıştır (Şekil 5.1). Kimyasal olarak adlandırılması sodyum 2-(2,6-dikloranilino)fenilasetattır. DS, ağrı kesici ve ateş düşürücü özelliklere sahip steroid yapıda olmayan iltihap önleyici bir ilaçtır. Romatizmal

eklem iltihabı ve kireçlenme gibi dejeneratif hastalıkların uzun süreli tedavisinde iltihabı ve ağrıyı azaltmak için ağrı kesici olarak kullanılır. İlaç etken madde için pKa değeri 4,2 olarak belirlenmiştir (Bhadra vd., 2016). UV-Vis spektrofotometresindeki maksimum absorbands değeri 275 nm'dir.



Şekil 5.1. *Diklofenak sodyum (DS)*

MF ilk olarak 1922'de dimetilamin hidroklorür ve 2-siyanoguanidinin ısıtılmasıyla sentezlenmiştir (Şekil 5.2). 1975'teki bir patente göre; eşmolar miktarda dimetilamin ve 2-siyanoguanidin toluen içinde soğutularak derişik bir çözelti elde edilmiş ve bunun üzerine, eşmolar miktarda hidrojen klorür yavaşça eklenmiştir. Karışım kendiliğinden kaynamaya başlamış ve soğuduktan sonra MF %96 verimle elde edilmiştir. Anti-diyabetik bir ilaç olan MF (dünya çapında 360 milyondan fazla kişinin diyabetli olduğu düşünöldüğünde) en çok reçete edilen ilaçlardan biridir (Scheurer vd., 2012). MF, hastalarda yemek sonrası glikoz toleransını arttıran bir antihiperglisemiktir. Kimyasal olarak incelendiğinde suda çözünür, etanolde az çözünür, aseton, eter veya kloroformda ise çözünmez bir yapıdadır.



Şekil 5.2. *Metformin HCl (MF)*

MF; 2,8 ve 11,5 olmak üzere iki farklı pKa değerine sahiptir (Zhu vd., 2017). Bu nedenle fizyolojik pH değerlerinde büyük oranlarda hidrofilik katyonik türleri hâlinde bulunur. MF'nin pKa değerlerine göre; MF kanda %0,01'den daha az iyonize olmayan

diğer birçok temel ilaçtan daha güçlü bir bazdır. Bu kimyasal parametreler, MF'nin, düşük bir lipofilik ajan olduğuna işaretler. Sonuç olarak MF'nin hücre zarları boyunca hızlı pasif difüzyonu olası değildir (Alnajjar vd., 2019). UV-Vis spektrofotometresindeki maksimum absorbans değeri 232 nm'dir.

5.1. İlaç Salım Kinetiği

İlaç salım kinetiği, matematiksel modellerin ilaç salım işlemine uygulanmasıdır. Kullanılan matematiksel modeller, hem fiziksel parametrelerin belirlenmesine hem de salım işleminin optimizasyonunun yapılmasına olanak sağlar (Suvakanta vd., 2010). Laboratuvar ortamında (*in vitro*), canlı içerisinde gerçekleşen ilaç salım işlemini tahmin etmek amacıyla yapay vücut sıvısı (SBF) veya fosfat tamponu kullanılır. *In vitro* ortamdaki salım süresi boyunca sıcaklık 37°C'de sabit tutulur. Salım süresince belirli aralıklarda alınan numunelerden elde edilen verilerin modellenmesi için sıfırıncı dereceden, birinci dereceden ve Higuchi gibi salım kinetiği yöntemleri kullanılır (Kahraman, 2016).

İlaç salım kinetiğini incelemek amacıyla ilk matematiksel model 1961 yılında Higuchi tarafından önerilmiştir. Bu model, katı ve yarı-katı matrislerden suda çözünür veya az çözünür ilaçların salımını incelemek için kullanışlıdır. Higuchi modeline göre ilaç salımı zamanın kareköküne bağlıdır (Eşitlik 5.1) (Higuchi, 1961).

$$F_t = Q_t/Q_0 = k_H t^{0,5} \quad (5.1)$$

Burada;

F_t : t zamanında matristen salınan toplam kütle kesri,

Q_t : t zamanında matristen salınan toplam ilaç miktarı (mg L^{-1}),

Q_0 : Sonsuzda matristen salınan toplam ilaç miktarı (mg L^{-1}),

t : zaman ve

k_H : Higuchi hız sabitidir ($\text{mg L}^{-1} \text{dk}^{-0,5}$).

Eşitlik 5.1 kullanılarak; $t^{0,5}$ 'e karşı F_t değerlerinin grafiğe geçirilmesiyle elde edilen doğrunun eğimi k_H 'dir.

Sıfırıncı dereceden salım kinetik modeli, ilaç derişiminden bağımsız olan modeldir. İlaç salımı sıfırıncı dereceden kinetik modeline uyuyorsa salım, kontrollü-salım olarak değerlendirilir ve Eşitlik 5.2'deki gibi ifade edilir (Varelas vd., 1995).

$$Q_t = Q_0 + k_0 t \quad (5.2)$$

Burada; k_0 , sıfırıncı dereceden salım hız sabitidir ($\text{mg L}^{-1} \text{ dk}^{-1}$). Eşitlik 5.2'ye göre; t 'ye karşı Q_t grafiğı çizildiğinde elde edilen doğrunun eğimi k_0 ve ordinatı kesim noktası Q_0 olur.

Birinci derece salım kinetik modeli ilaç derişimine bağı bir kinetik modeldir. Birçok ilacın vücuttaki salımı birinci dereceden kinetik modele uymaktadır (Birajdar ve Lee, 2016) ve bu model, Eşitlik 5.3'teki gibi verilebilir (Gibaldi ve Perrier, 1982).

$$\ln(1 - F_t) = -k_1 t \quad (5.3)$$

Burada; k_1 , birinci dereceden hız sabitidir. Eşitlik 5.3'e göre, t 'ye karşı $\ln(1 - F_t)$ değerlerinin grafiğı gerilmesiyle elde edilen doğrunun eğimi k_1 'dir.

1931 yılında Hixson ve Crowell tarafından, parçacıkların yüzey alanının hacimlerinin küp kökü ile orantılı olduğunu belirlenmiştir. Bu modele göre salım hızı, parçacıkların yüzey alanına bağlıdır. Yüzey alanı ne kadar büyükse, çözünme de o kadar hızlı olmaktadır. Hixson-Crowell kinetik modeli Eşitlik 5.4'teki gibi ifade edilebilir (Hixson ve Crowell, 1931).

$$(1 - F_t)^{1/3} = 1 - k_{HC} t \quad (5.4)$$

Burada; k_{HC} Hixson-Crowell hız sabitidir. Hixson-Crowell eşitliğine göre t 'ye karşı $(1 - F_t)^{1/3}$ grafiğı geçirildiğinde eğimi k_{HC} olan bir doğru elde edilir.

Korsmeyer-Peppas 1983 yılında, salınan ilaç miktarının zamanın üstel fonksiyonuyla ilişkili olduğu yarı-deneysel bir eşitlik önermişlerdir (Eşitlik 5.5).

$$\ln F_t = \ln k_{KP} + n \ln t \quad (5.5)$$

Burada; k_{KP} , Korsmeyer-Peppas salım hız sabiti ve n , salım üstel kuvvetidir. Eşitlik 5.5'e göre, $\ln t$ 'ye karşı $\ln F_t$ grafiğı geçirildiğinde kesimi $\ln k$ ve eğimi n olan bir doğru elde

edilir. n değeri, farklı şekillere sahip matrislerden gerçekleşen ilacın salım mekanizmalarını tanımlamak için kullanılır. Buna göre düzlemsel matrislerden gerçekleşen salımda; Fick difüzyonu için $n=0,5$ ve Fickian modeline uymayan kütle transferi için $0,5 < n < 1,0$ veya $n=1$ olarak belirtilmiştir (Korsmeyer vd., 1983).

5.2. İlaç Salım Uygulamalarında Mezogözenekli Silika

Mezogözenekli silikanın gözeneklilik, yüzey morfolojisi ve yüksek kimyasal kararlılık gibi eşsiz özellikleri onu son derece dikkat çekici bir malzeme haline getirmiştir. Ayrıca sitotoksositeye neden olmadan hücre içerisine alımı mezogözenekli silikaya olan ilgiyi daha da arttırmıştır. Sahip olduğu bu özellikler, silikayı ilaç salım sistemlerinde ön plana çıkarmıştır. Bunun başlıca nedenleri ise geniş yüzey alanı, büyük gözenek hacmi, düzenli gözenek yapısı ve ayarlanabilir gözenek boyutudur. Aynı zamanda ilaç salım sistemleri için araştırılan, yapısal olarak kararlı birçok materyal arasında uygun yapılara ve yüzey özelliklerine sahip silika materyallerin biyouyumlu olduğu da bilinmekte ve bu sebeple oldukça tercih edilmektedir (Slowing vd., 2008). ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesine göre, genellikle amorf silika ve silikatlar, günde 1500 mg'a kadar olan miktarlarda ağızdan alınabilen maddeler olarak kabul edilir (Diab vd., 2017).

Gözenekli malzemeler; geniş iç yüzey alanları, yüksek yüzey/hacim oranları, büyük gözenek hacimleri ve düzgün gözenek boyutları nedeniyle çeşitli moleküllerin kapsüllenmesi için ilaç salınım sistemlerinde önemli bir yer tutarlar. Gözenekli malzemelerden mezogözenekli silikalar; ilaç salımında yüksek performans gösterir. Mezogözenekli silikanın yüzey alanı, adsorbe edilen ilaç etken maddenin miktarı için belirleyici bir faktördür. Yüzey alanı artırılarak veya azaltılarak silika yüzeyinde bulunan ilaç etken maddenin miktarı belirlenebilir. Bu durum; adsorbe olan ilaç miktarıyla yüzey alanının doğru orantılı olduğunu gösterir. Aynı zamanda büyük gözenek hacmi de yüklenen ilaç miktarıyla doğru orantılıdır. Mezogözenekli silikanın yüzey alanının $700 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ ve gözenek çapının yaklaşık 4 nm olması ilaç yükleme kapasitesinin fazla olmasına olanak sağlar (Vallet-Regi vd., 2007). İlaç etken madde yükleme ve salım kinetiğinin iyi bir şekilde kontrol edilmesi, mezogözenekli silikanın düzenli ve birbiriyle bağlantılı olmayan gözenek yapısı sayesinde sağlanabilir (Chen vd., 2009). Aynı zamanda 50-300 nm arasında ayarlanabilen gözenek boyutlarıyla mezogözenekli silikaların canlı hücre içerisine alımı kolay hale getirilebilir. Silikanın tüm bu özelliklerinin yanı sıra, vücuda

alındıklarında zararlı etki göstermemeleri de onları ilaç salım çalışmalarında öne çıkaran bir etmendir. Mezogözenekli silikaların vücuda alındıklarında toksik etki göstermediği FDA tarafından onaylanmıştır. Yapılan klinik ve biyokimyasal çalışmalar ile patolojik incelemeler sonucunda silikanın toksik etkisinin çok düşük olduğu belirlenmiştir (Liu vd., 2011). Silika, bu eşsiz özellikleri sayesinde ilaç salım çalışmalarında önemli bir yere sahiptir.

Biyouyumlu silikalar, gün geçtikçe önemi ve uygulama alanı artan, güvenilir, etkili, doğal veya yapay kökenli; organ, doku veya vücut fonksiyonlarını iyileştiren, arttıran veya onların yerini tutan maddeler olarak ilaç salım çalışmaları için son derece uygun materyallerdir. Bu tip silikalar; biyoteknoloji, tıp, eczacılık, kimya, çevre, veterinerlik ve tarım gibi birçok alanda uygulama alanı bulmaktadır.

6. LİTERATÜR TARAMASI

Mezogözenekli amorf yapıdaki silikalar sahip oldukları eşsiz fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle endüstride çok fazla uygulama alanı bulmaktadır. Silikanın fizikokimyasal özellikleri, ilaç taşıma kapasitesinin yüksek olması ve kolayca fonksiyonel grup takılabilmesi ilaç salım sistemlerinde de yaygın bir şekilde kullanılmasını sağlamıştır.

Son yıllarda yapılan ilaç salım çalışmalarında, yukarıda da bahsedilen üstün özellikleri nedeniyle silika hibrit yapılarının kullanılması oldukça dikkat çekmektedir. Bu konuyla ilgili literatürde taranan bazı makaleler aşağıda özetlenmektedir.

Lai ve arkadaşları (2003) tarafından yapılan çalışmada; MCM-41 tipi mezogözenekli silika-nanoküre tabanlı (MSN) kontrollü salınım sistemi sentezlenmiştir. Daha sonra organik olarak işlevselleştirilen MSN, farmasötik ilaç molekülü ve nörotransmitterin kapsüle edilmesi için kimyasal olarak kolayca çıkartılabilir kadmiyum sülfür (CdS) nanokristaller kullanarak karakterize edilmiştir. Vankomisin ve adenosin trifosfat (ATP) yüklü MSN dağıtım sistemlerinin uyarılmaya duyarlı salınım profilleri ditiyotritol (DTT) ve merkaptotanol (ME) gibi disülfid bağlarını azaltan moleküller kullanarak incelenmiştir. In vitro ortamda nöroglial hücreler ile MSN sisteminin biyouyumluluğu ve uygulama verimliliği gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda, yeni MSN sisteminin yeni nesil bölge-seçimli ve kontrollü-salımlı nanoaygıtları geliştirmede önemli rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır.

Meseguer-Olmo ve arkadaşları (2006) tarafından kemik tedavisinde kullanılması için uygun osteojenik özelliklere sahip biyomateryal parçalar sentezlenmiştir. Malzemeleri, kemik enfeksiyonuna neden olmayan gentamisin sülfat ve biyoaktif $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$ sol-jel camından oluşturmuşlardır. Parçaları tavşan kalçasına yerleştirdikten sonra ilk olarak antibiyotik salımını araştırmışlar, proksimal ve distal kemik, karaciğer, böbrek ve akciğerdeki derişimlerini belirlemişlerdir. İkinci aşamada ise biyolojik ortamda cam reaktivitesinin sonucu olarak kemik büyümesini incelemişlerdir. Sonuçlar implantların, gentamisin salımı için iyi bir taşıyıcı olduğunu, mükemmel biyouyumluluk ve kemik bütünleşmesi sağladığını göstermiştir.

Lu ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan çalışmada; hidrofobik kanser ilaçlarının dağıtılabileceği sistem için floresan mezo-gözenekli silika nanopartikülleri (FMSN) sentezlenmiştir. FMSN'ler, bir bazla katalize edilmiş ve yüksek sıcaklıktaki sol-jel yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır. Nanoparçacıkların çeşitli kanser hücreleri tarafından

alımını, floresan ve eş-odaklı mikroskopi kullanılarak ortaya çıkartılmıştır. Sonuçlar hidrofobik anti-kanser ilacı olan kamptotesonin, (CPT) FMSN'lerden başarıyla salındığını göstermiştir.

Gao ve arkadaşları (2011) bimodal mezogözenekli malzemeleri, farklı miktarlarda 3-aminopropiltrietoksisilan ile değiştirerek aspirin taşıyıcı olarak kullanmışlardır. Bu çalışmada mezo-gözenekli yüzey üzerindeki amino gruplarının ve ilaç moleküllerinin etkisini araştırmak için XRD, FT-IR, TEM ve elementel analiz yöntemleri kullanılarak karakterizasyon işlemleri gerçekleştirilmiştir. Mezogözenek yüzey enerji durumları, N₂ adsorpsiyon analizine dayanan DFT yöntemi ile hesaplanmıştır. Amino gruplarının yüklenmesiyle yüzey enerjisinin daha da arttığı tespit edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre amino grupları ile ilaç molekülleri arasındaki etkileşimin zayıf olması nedeniyle ilaç taşınımının daha kolay kontrol edilebileceği sonucuna varılmıştır.

Zhang ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan çalışmada; tek aşamada yüzey aktif madde şablon yöntemiyle mezogözenekli silika nanopartikülleri sentezlenmiştir. Daha sonra topaklanmış-uyarılmış emisyon (Aggregation-Induced Emission; AIE) malzemelerinin silika içerisine kolayca eklenmesi sağlanmıştır. Böylece MSN'lerin hücre görüntüleme ve kanser tedavisi uygulamaları da araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre; AIE-MSN kompozitlerin kuvvetli floresans özelliği gösterdikleri ve düzgün morfolojiye sahip oldukları belirlenmiştir. Bu nedenle hazırlanan kompozitlerin hücre görüntülenmesi ve kanser tedavisi için umut verici oldukları ortaya konulmuştur.

Mao ve arkadaşları (2014) düzenli katmanlı yapıya ve düzgün gözenek boyutu dağılımına sahip manyetik silika sütunlu (pillar) kili (SSC), manyetik Fe₃O₄ nanopartikülleri kullanarak sentezlemişlerdir. Elde edilen manyetik silika sütunlu kil numuneleri elementel analiz, X-ray difraksiyonu (XRD), taramalı elektron mikroskobu (SEM), N₂ adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi, fourier dönüşümlü infrared (FT-IR) spektroskopisi, geçirimli elektron mikroskobu (TEM) ve X-ışını fotoelektron spektrometresi (XPS) ile karakterize edilmiştir. Elde edilen manyetik silika sütunlu killerin, model ilaç olarak kullanılan asetilsalisilik asit ile sürekli salım profilleri gösterdiği bulunmuştur.

Wang ve arkadaşları (2016) n-hekzan destekli, basit ve etkili bir yöntem olan Stöber yöntemi ile mezogözenekli silika sentezlemişlerdir. Bu yöntemle göre sentezledikleri mezogözenekli silikanın morfolojisini ve gözenek yapısını (kübik, köşeleri kesik küp, çubuk vb.) n-hekzan ve amonyak oranını değiştirerek farklılaştırmışlardır. Sentezlenen

mezogözenekli silikanın yüksek yüzey alanına, geniş gözenek boyutuna ve silanol grupları varlığından dolayı hidrofilik bir yapıya sahip olması nedeniyle katyonik boyarmadde moleküllerinin adsorpsiyonunda iyi bir adsorpsiyon gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Zhou ve arkadaşları (2016) mezogözenekli silika nanopartiküller ile poli(glisidil metakrilat) (PGMA)'ın yüzey modifikasyonunu, yüzey-başlatıcı atom transfer radikal polimerizasyonu ile yapmışlardır. Hazırlanan MSN-PGMA hibrit nano taşıyıcılar, pH dışındaki değişimlere yanıt olarak mükemmel taşıma salınım davranışı göstermişlerdir. MSN-PGMA hibrit nano taşıyıcıların, anti-kanser ilaç salım uygulamaları için büyük bir talep gördüğü belirtilmiştir.

Huang ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan çalışmada; görünür ışık ile indüklenen ve atom transfer radikal polimerizasyonuna (ATRP) dayanan mezogözenekli silika nanopartiküllerin (MSN'ler) yüzey modifikasyonu için yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Bu amaçla, itakonik asit (IA) ve poli(etilen glikol) metil akrilat (PEGMA) ile birleştirilmiş kopolimerler ve organik katalizör olarak 10-fenilfenotiazin kullanılmıştır. Anti kanser ajanı olan sisplatinin etkili bir şekilde yüklenmesi gerçekleştirilmiştir.

Barczac ve arkadaşları (2018) tarafından yapılan çalışmada, SBA-15'in yüzeyine amin, piridin, üre, siyano, tiyosiyanat ve tiyol gibi fonksiyonel gruplar takılmıştır. Daha sonra yüzeyi değiştirilmiş silikaya diklofenak sodyum adsorpsiyonu yapılmış ve numunelerin bazılarında etken madde ile fonksiyonel grup takılmış silika arasında H-bağı etkileşimlerinden dolayı çok yüksek adsorpsiyon verimi gözlenmiştir. Adsorpsiyon işleminden sonra silika yüzeyindeki gruplar ile diklofenak sodyum arasındaki etkileşimler incelenmiştir.

Patiño-Herrera ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan çalışmada, mezogözenekli silika nanoparçacıklar (MSNPs) sentezlenmiş ve içerisine metformin hidroklorür (Metf) yüklenmiştir. Farklı derişim ve pH'larda optimum adsorpsiyon koşulları belirlenmiş, daha sonra MSNs-Metf yapısı kitosanla karıştırılarak sıkıştırılmış ve salım süresinin uzaması için beş farklı kitosan takabasıyla kaplanmıştır. Sonuçlar, yapılan bu işlemin başarılı olduğunu göstermiştir. 17 saat sonra pH=1,2'de ilaç salımının 170 mg olduğu tespit edilmiştir.

7. DENEYSEL YÖNTEM

7.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Silika ve silika-hibrit yapıların sentezinde ve adsorpsiyon çalışmalarında kullanılan ilaç etken maddeler Tablo 7.1’de özetlenmektedir.

Çizelge 7.1. Deneyisel çalışmalarda kullanılan kimyasal maddeler hakkında genel bilgiler

Kimyasal Madde Adı	Formülü	Mol Kütlesi (g mol ⁻¹)	Saflığı (%)	Marka
3-Etoksisalisil aldehit	C ₂ H ₅ OC ₆ H ₃ -2(OH)CHO	166,17	97	Sigma-Aldrich
3-Aminopropiltrietoksi silan (APTES)	H ₂ N(CH ₂) ₃ Si(OC ₂ H ₅) ₃	221,37	98	Sigma-Aldrich
Tetraetil ortosilikat (TEOS)	Si(OC ₂ H ₅) ₄	208,33	98	Sigma-Aldrich
Setiltrimetilamonyum bromür (CTAB)	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ N(Br)(CH ₃) ₃	364,45	96	Fluka
Derişik sulu amonyak	NH ₄ OH	35,05	28-30	Merck
n-Hekzan	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₃	86,18	95	Sigma-Aldrich
Toluen	C ₆ H ₅ CH ₃	92,14	99	Sigma-Aldrich
Etanol	CH ₃ CH ₂ OH	46,07	96	Tekkim
Potasyum dihidrojen fosfat	KH ₂ PO ₄	136,09	98	Sigma-Aldrich

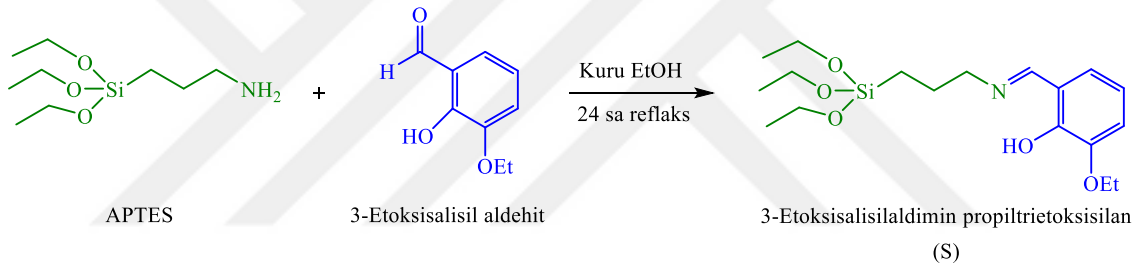
7.2. Mezogözenekli Silika Sentezi (MS)

Mezogözenekli silika; Wang ve arkadaşları (2016) tarafından önerilen modifiye Stöber yöntemine (Stöber, 1968) göre sentezlenmiştir. Bu doğrultuda mezogözenekli silikanın sentezi aşağıda özetlenmektedir.

Sentez sırasında katyonik bir yüzey aktif madde olan CTAB şablon olarak kullanılmıştır. CTAB (2,74 mmol, 1 g) 160 mL deiyonize suyla manyetik karıştırıcıda hızlı bir şekilde karıştırılarak çözülmüştür. Su banyosu yardımıyla reaksiyon boyunca çözelti sıcaklığının 35°C’de sabit kalması sağlanmıştır. Daha sonra CTAB çözeltisine 7 mL derişik amonyak eklenmiş ve çözelti içerisinde homojen bir dağılım sağlamak için bir süre daha karıştırılmıştır. Ardından 20 mL n-hekzan ve 5 mL TEOS karışımı hazırlanıp damla damla çözeltiye ilave edilmiştir. n-Hekzan ve TEOS karışımının tamamı çözeltiye eklendikten sonra çözelti 24 saat boyunca sıcaklığı 35°C’de kalacak şekilde karıştırılmıştır. 24 saatin sonunda beyaz katı süzülerek önce deiyonize suyla daha sonra da etanolle yıkanmış ve 80°C etüvde kurutulmuştur. Son olarak kurutulan üründeki yüzey aktif maddeyi ortamdaki uzaklaştırmak için ürün, 550°C’deki etüvde 5 saat kalsine edilmiştir.

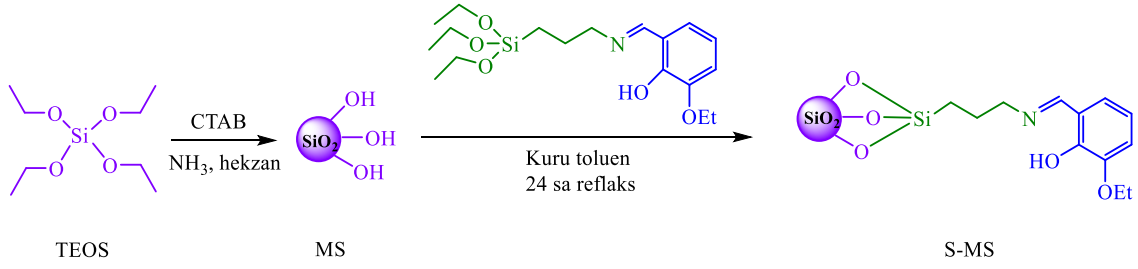
7.2.1. Mezogözenekli silikanın modifikasyonu (S-MS)

Mezogözenekli silikanın modifikasyonu için ilk olarak 3-etoksisilisilaldimin propiltrietoksilan Schiff bazı (S) sentezlenmiştir. Schiff bazının sentezi, 3-aminopropiltrietoksi silan (APTES) ile 3-etoksisilisil aldehitin (0,01 mol, 1,562 g) kuru etanol içindeki kondenzasyon reaksiyonuyla gerçekleştirilmiştir (Şekil 7.1). Bu amaçla, kuru etanol (35 mL) içerisinde sürekli karıştırılan aromatik aldehit çözeltisine (0,01 mol) damla damla kuru etanoldeki (20 mL) APTES (0,01 mol, 2,340 mL) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı, azot atmosferi altında 24 saat reflaks edilmiştir. Reaksiyonun tamamlanması ince tabaka kromatografisiyle izlenmiştir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışım oda sıcaklığına soğutulmuş, etanol uzaklaştırılmış ve ürün vakumda kurutulmuştur. Sarı-kahverengi yağimsı ürün %94 verim (3,474 g) ile elde edilmiştir (Ermış vd, 2019).



Şekil 7.1. Schiff bazının (S) sentezi

Schiff bazı (S) sentezlendikten sonra mezogözenekli silika (MS) ile modifikasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. MS'nin modifikasyonu için 5 g MS, N₂ atmosferi altında 100 mL kuru tolüen içerisinde dağıtılmıştır. Daha sonra sentezlenen S'nin 25 mL kuru tolüen içindeki çözeltisi, N₂ atmosferi altında MS süspansiyonuna damla damla eklenmiş ve elde edilen karışım 12 saat boyunca reflaks edilmiştir. Reflaks işlemi sona erdikten sonra çökelek süzülüp, kuru tolüen ve etanolle yıkanmıştır. Süzme ve yıkama işlemleri bittikten sonra ham ürün oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır. Daha sonra reaksiyona girmemiş olan Schiff bazını ortamdan uzaklaştırmak için katı ürün 250 mL etanol ile reflaks edilmiştir. Reaksiyona girmeyen Schiff bazı uzaklaştırıldıktan sonra ürün süzülüp, 80°C'de etüvde 48 saat kurutulmuştur. Son olarak modifiye edilmiş mezogözenekli silika (S-MS) elde etmek için bu ürün, 24 saat boyunca 50°C'de vakum altında bekletilmiştir. S-MS, sarı renkli bir katı (6,21 g) halinde elde edilmiştir (Şekil 7.1).



Şekil 7.2. Mezogözenekli silika partiküllerinin yüzey modifikasyonu ile sentezi (S-MS)

7.3. Karakterizasyon Çalışmaları

Mezogözenekli silika ve modifiye edilmiş silika yapılarının aydınlatılmasında SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu), BET (Brunauer Emmett Teller) yüzey alanı ve gözenek boyutu ölçüm cihazı (Quantachrome, Nova 2200e), FT-IR Spektrofotometresi (PerkinElmer Spektrum 100 Model), X-ışınları kırınımı (XRD) ve yüzey yükü ölçüm cihazı (Malvern, ZEN 3600 Model Zetasizer Nano Z-S) kullanılmıştır.

Mezogözenekli silikaların, istenilen şekilde ve morfolojide sentezlenip sentezlenmediğini ve modifikasyondan sonra Schiff bazının silika yüzeyine bağlanıp bağlanmadığını tespit etmek amacıyla ilk olarak SEM cihazı kullanılmıştır. Öncelikle silikaların yüzeyi 50 mA'lık akım ile 1 dk boyunca altınla kaplanarak iletken hale getirilmiştir. Daha sonra çeşitli büyütme ölçeklerindeki MS ve S-MS görüntüleri, 15 kV'luk enerji uygulanarak SE2 dedektörüyle elde edilmiştir. En uygun şekle sahip silika yapıları SEM yardımıyla belirlenmiş ve daha sonraki karakterizasyon çalışmalarında bu silikalar kullanılmıştır.

Sentezlenen silikaların ve modifiye silikaların özgül yüzey alanları, toplam yüzey alanları, gözenek büyüklükleri ve gözenek dağılımları BET cihazında incelenmiştir. Analizden önce numune vakum etüvünde kurutulmuştur. Daha sonra bir saat boyunca degaz işlemi uygulanmış ve bu işlemten sonra adsorpsiyon/desorpsiyon bölümüne alınıp analize başlanmıştır. Analiz sonrasında elde edilen veriler doğrultusunda MS ve S-MS'in yüzey alanları hesaplanmış ve gözenek boyutları BJH (Barret-Joyner-Halenda) yöntemiyle belirlenmiştir.

Silikanın sahip olduğu fonksiyonel gruplar hakkındaki bilgiler, FT-IR spektroskopisi ile elde edilmiştir. Silika, KBr ile homojen bir şekilde karıştırılarak disk haline getirilip 400-4000 cm⁻¹ aralığında spektrumu alınmıştır. Öncelikle modifiye

olmamış silikanın, daha sonra ise modifiye edilmiş silikanın fonksiyonel grupları belirlenmiş ve spektrumları üst üste karşılaştırılmıştır. Bu sayede, fonksiyonel gruplardaki değişimler tespit edilmiş ve MS'in modifikasyon işleminin gerçekleşip gerçekleşmediği araştırılmıştır.

Sentezlenen silikanın amorf veya kristal yapıda olduğunu belirlemek amacıyla 5-50° (2θ) aralığında XRD analizi yapılmıştır.

Mezogözenekli silika ve modifiye silikanın yüzey yükü ölçümleri zetametre kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Numune 50 mL deiyonize suyla ultrasonik banyoda dağıtılarak kolloidal hale getirilmiştir. Bu süspansiyondan alınan 10 mL numune ile birlikte pH ayarlamaları için belli derişimlerdeki HCl ve NaOH çözeltileri otomatik titratöre yerleştirilmiştir. Böylelikle belirli pH aralığında numunenin yüzey yükü belirlenmiştir. Aynı zamanda MS ve S-MS'in yüzey yükleri karşılaştırılarak modifikasyon işleminin gerçekleşip gerçekleşmediği tespit edilmiştir.

7.4. Adsorpsiyon Çalışmaları

Deneysel süreçte en uygun ortam koşullarının belirlenebilmesi için öncelikle pH ve adsorban miktarı taraması, sonrasında ise denge zamanını belirlemek amacıyla adsorpsiyon çalışmaları yapılmıştır.

MS veya S-MS üzerine DS adsorpsiyonunda en uygun pH aralığını belirlemek amacıyla 25°C'de pH=4-6 aralığında deneyler gerçekleştirilmiştir. Bunun için bir erlene 50 mL 100 mg L⁻¹ DS çözeltisi alınmış ve 2 mg MS veya S-MS üzerine eklenmiştir. Çözeltinin istenen pH değerine ayarlanması için HCl, NaOH veya sodyum asetat tampon çözeltisinden yeterli miktarlarda eklenmiş, 1 saat boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırılmış ve bu süre sonunda karışım kaba süzgeç kağıdından süzölmüştür. Süzöntülere gerekli seyreltme işlemleri uygulandıktan sonra UV-vis spektrofotometresinde (Shimadzu 2102 UV-vis) DS için belirlenen maksimum dalga boyunda ($\lambda_{maks}=275$ nm) oluşturulan kalibrasyon grafiğı yardımıyla çözeltilerin absorbens değerleri ölçölmüştür. Bu sonuçlara göre en uygun pH aralığı belirlenmiştir. Aynı deneysel yol takip edilerek MS veya S-MS üzerine MF adsorpsiyonu gerçekleştirilmiş ve 30 mL 30 mg L⁻¹ MF çözeltileriyle 30 mg adsorban kullanılarak pH=4-7 aralığında deneysel çalışmalar yapılmıştır. MF için maksimum dalga boyu 232 nm olarak belirlenmiş ve adsorpsiyon sonucunda elde edilen süzöntüler UV-Vis

spektrofotometresinde bu dalga boyunda analiz edilerek uygun pH değeri tespit edilmiştir.

DS'nin adsorpsiyonunda optimum adsorban miktarını belirlemek amacıyla 2-10 mg MS veya S-MS ayrı ayrı tartılmış, 25°C ve pH=5,8'de 50 mL 100 mg L⁻¹ DS çözeltileriyle 1 saat boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. MF adsorpsiyonunda ise MS veya S-MS 5-40 mg miktarlarda tartılmış, 25°C ve pH=6,4'de 30 mL 30 mg L⁻¹ MF çözeltileriyle 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Bu süre sonunda karışımlara süzme işlemi uygulanmış ve süzüntüler UV-vis spektrofotometresiyle analiz edilmiştir. MS ve S-MS üzerine DS ve MF adsorpsiyonu için uygun adsorban miktarları sırasıyla 0,04 ve 0,67 g L⁻¹ olarak belirlenmiştir.

Kinetik çalışmalar için 1 L 100 mg L⁻¹ DS'nin üzerine en uygun adsorban miktarı seçilen 0,04 g MS veya S-MS eklenerek pH=5,8'de 150 dakika boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında karışımdan numuneler alınıp süzölmüş ve süzüntüler uygun oranlarda seyreltilerek UV-vis spektrofotometresi yardımıyla analiz edilmiştir. Ayrıca diğer bir ilaç etken madde olan MF'nin sırasıyla MS ve S-MS üzerine adsorpsiyon kinetiği de incelenmiştir. Deneysel çalışmalarda, pH=6,4'te 30 mg L⁻¹ MF çözeltileri üzerine ayrı ayrı MS ve S-MS eklenmiştir. Bu çözeltiler 150 dakika boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırılmış ve karışımdan belirli zaman aralıklarında numuneler alınmıştır. Elde edilen süzüntüler UV-vis spektrofotometresinde analiz edilerek çözeltide kalan MF derişimleri belirlenmiştir.

7.5. İlaç Salım Çalışmaları

İlaç salım çalışmaları için öncelikle MS ve S-MS'ye ilaç etken madde yükleme işlemi gerçekleştirilmiştir. DS ve MF'nin sırasıyla MS ve S-MS ile hazırlanan hibrit yapıları İ-MS-H ve İ-S-MS-H (İ: İlaç etken madde, H: Hibrit) olarak tanımlanmıştır. Bu amaçla hibrit yapıların sentezi için 0,1 g ilaç etken madde (DS veya MF) 16 mL etanol içerisinde çözünmüş, sonrasında 0,25 g adsorban (MS veya S-MS) eklenerek yarım saat boyunca sonikatörde dağıtılmıştır. Daha sonra 5 mL etanol içerisinde dağıtılan 0,01 mol APTES, ilaç-adsorban karışımının üzerine damla damla eklenmiştir. APTES eklenmesiyle rengi sarıya dönen bu karışıma 5 mL saf su ilâve edilmiş ve tekrar yarım saat boyunca sonikatörde bekletilmiştir. Elde edilen son karışıma damla damla 4 mL glutar aldehit eklenmiştir. Bu hibrit yapılar, ilaç salım çalışmalarında kullanılmak üzere

önce etüvde, daha sonra da 50°C’de vakum etüvünde kurutulmuştur. Kurutma sonrasında ilaç yüklenmiş hibrit yapıların yaklaşık olarak 3,5 g civarında olduğu belirlenmiştir.

MS ve S-MS’ye yüklenmiş ilaç etken maddelerin (DS ve MF) salımı, 37°C’de 500 mL pH=7,3 fosfat tamponunda gerçekleştirilmiştir. Adsorbanların salım hızlarının belirlenmesi için ilaç etken madde içeren MS ve S-MS örneklerinden 40 mg tartılıp 500 mL hacmindeki bir erlen içersine konularak inkübatöre yerleştirilmiştir. MS ve S-MS’den ilaç salımı 72 saat boyunca 250 rpm’de çalkalanarak gerçekleştirilmiştir. Adsorbanlardan salınan ilaç etken madde miktarını tespit etmek için karışımdan belirli zaman aralıklarında numuneler alınmış ve UV-vis spektrofotometresi yardımıyla DS ve MF’nin çözeltiye geçen derişimleri belirlenmiştir.



8. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

8.1. MS ve S-MS'nin Karakterizasyonu

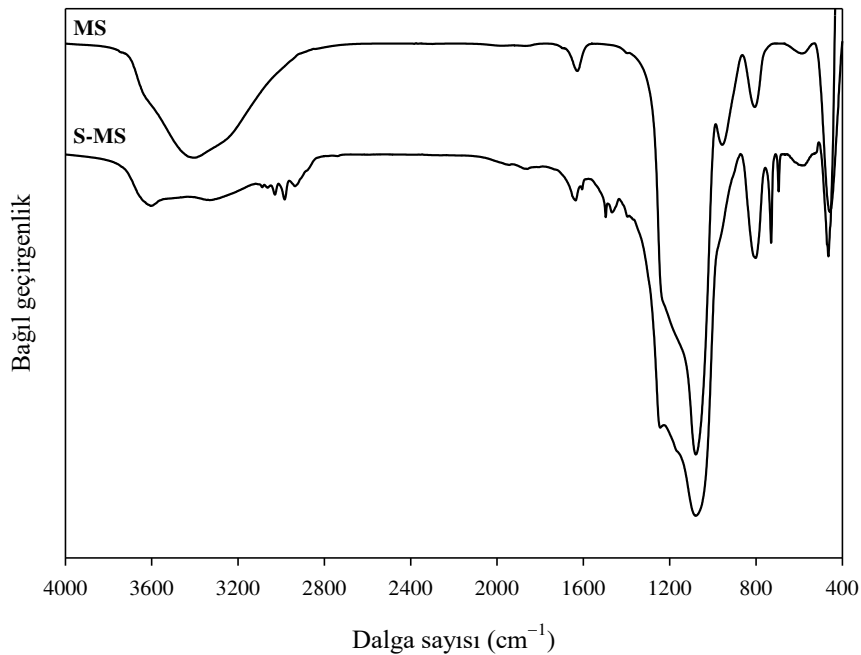
Bu tez kapsamında sentezlenen mezogözenekli silika (MS) ve Schiff bazıyla kimyasal olarak modifiye edilmiş mezogözenekli silikanın (S-MS) karakterizasyonu elementel, FT-IR, XRD, BET yüzey alanı, yüzey yük ölçümü ve SEM analizleriyle gerçekleştirilmiştir. MS ve S-MS için elementel analiz sonuçları Çizelge 8.1'de verilmektedir.

Çizelge 8.1. MS ve S-MS'nin elementel analiz sonuçları

Adsorban	%C	%H	%N	%Si+O
MS	0,471	0,385	0,005	99,1
S-MS	11,5	1,616	1,519	85,4

Elde edilen sonuçlar mezogözenekli silikanın Schiff bazıyla kimyasal olarak modifiye edildiğini kanıtlar niteliktedir. Bu sonuçlara göre S-MS için teorik olarak hesaplanan C/N oranı 10,3 iken deneysel olarak bulunan değer 7,54 olup modifikasyon verimi %27,5'tir.

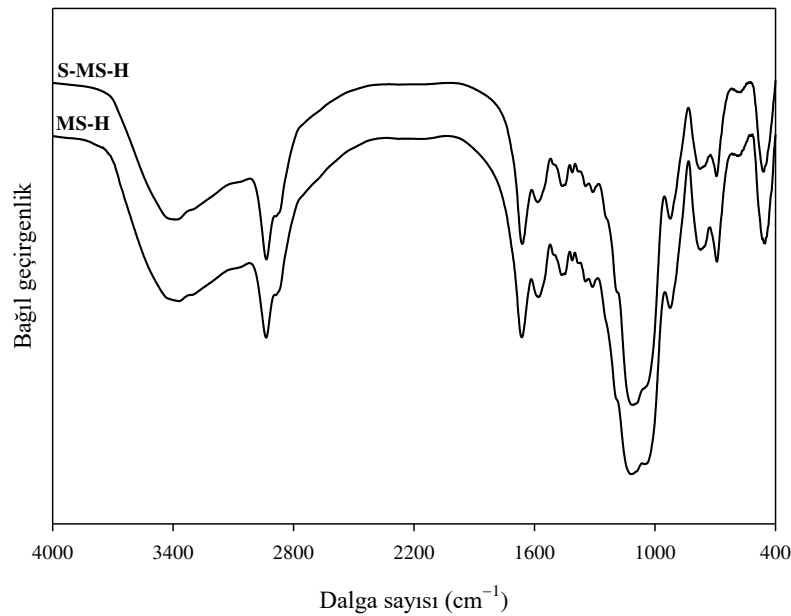
Sentezlenen MS ve S-MS yapısındaki fonksiyonel grupları belirlemek amacıyla FT-IR spektrumları 400-4000 cm^{-1} aralığında alınmıştır (Şekil 8.1).



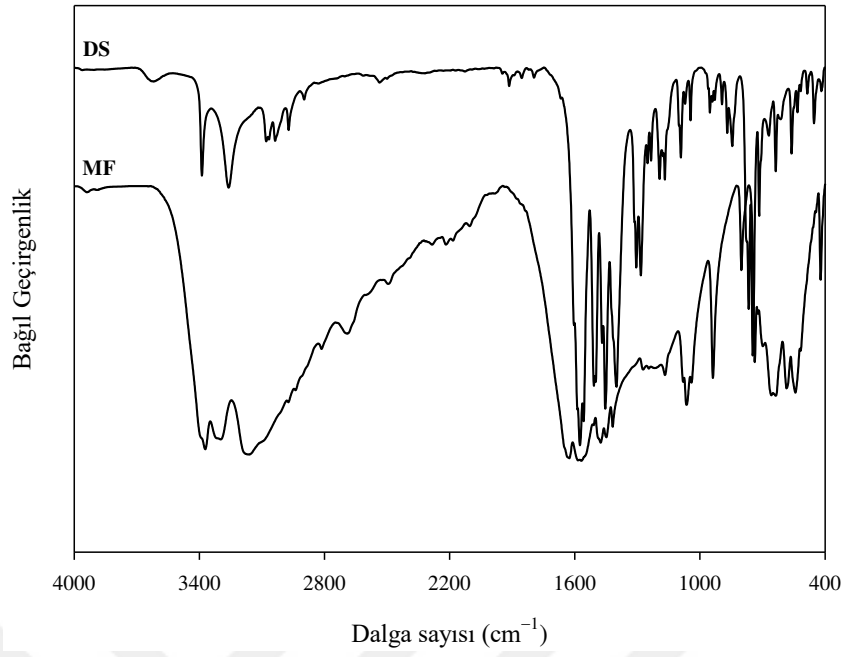
Şekil 8.1. MS ve S-MS'nin FT-IR spektrumları

MS'nin FT-IR spektrumu incelendiğinde; inorganik silika malzemeler için karakteristik olan $1079,89\text{ cm}^{-1}$ 'de Si–O–Si asimetrik gerilme titreşimi, $807,65\text{ cm}^{-1}$ 'de O–Si–O simetrik gerilme titreşimi, $458,93\text{ cm}^{-1}$ 'de Si–O bükülme titreşim bantları ve $960,90\text{ cm}^{-1}$ 'de Si-OH gruplarına karşılık gelen pik gözlenmiştir. $3419,69\text{ cm}^{-1}$ 'deki geniş bant, silanol gruplarının O–H gerilme frekanslarının varlığından kaynaklanmaktadır. Ayrıca $1626,30\text{ cm}^{-1}$ 'de bulunan zayıf pik, adsorplanmış H_2O 'nun bükülme titreşimleri olarak tanımlanmaktadır (Mardones vd., 2016).

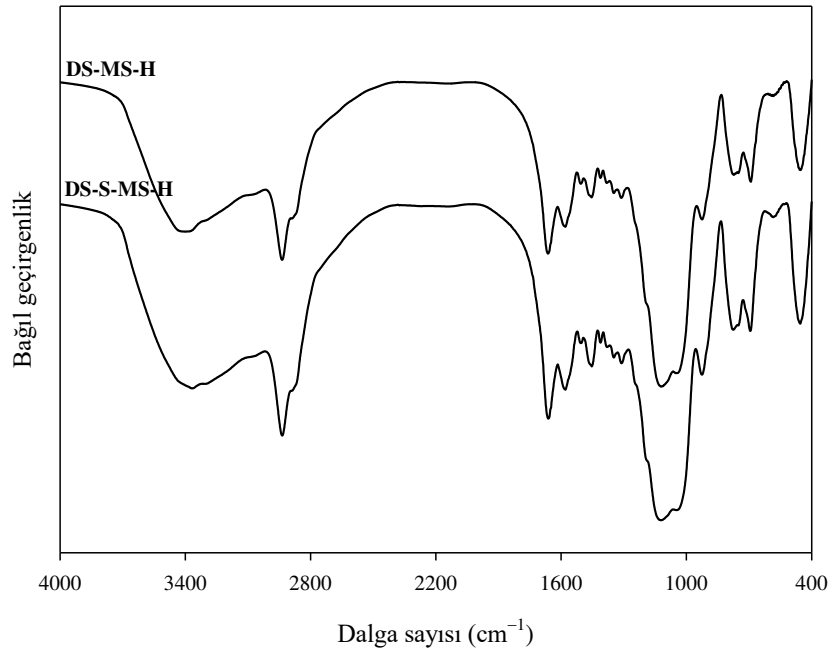
Schiff bazına ait grupların MS yüzeyi üzerindeki varlığı da FT-IR analiziyle doğrulanmıştır. S-MS için azometin gruplarının ($\text{C}=\text{N}$) varlığını gösteren FT-IR bantları $1648,63\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. S-MS'nin alifatik C–H gerilme titreşimleri $2985,90\text{--}2844,50\text{ cm}^{-1}$ aralığında belirlenmiştir. Bu sonuçlar Schiff bazının MS yüzeyine başarıyla bağlandığını kanıtlar niteliktedir. Ayrıca, aromatik $\text{C}=\text{C}$, Si–O–Si, O–Si–O ve Si–O bağlarının titreşimlerine bağlı olarak diğer FT-IR bantları S-MS yapılarını desteklemektedir. Ayrıca silika hibrit yapıların, ilaç etken maddelerin ve ilaç etken madde yüklenmiş hibrit yapıların FT-IR spektrumları sırasıyla Şekil 8.2-8.5'de gösterilmektedir.



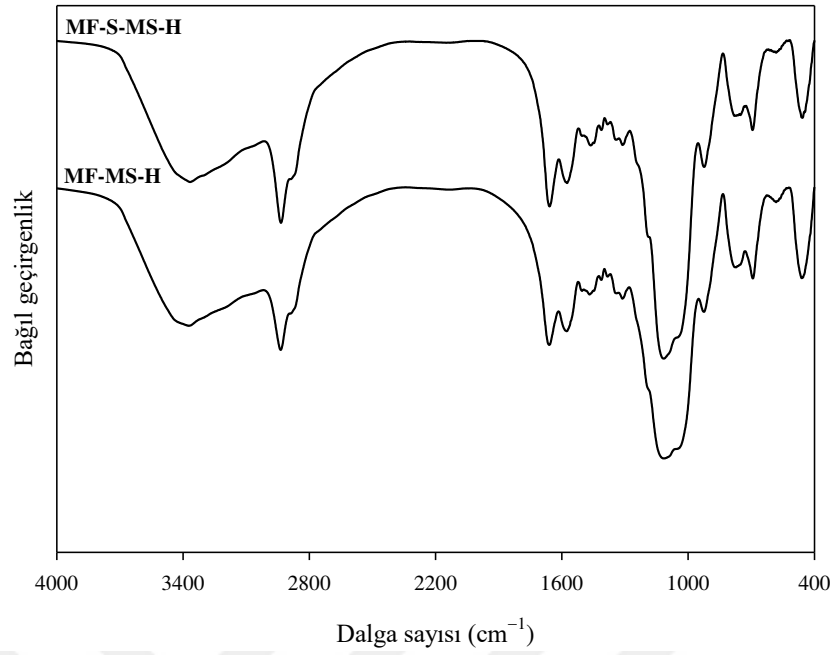
Şekil 8.2. MS ve S-MS için hibrit formlarının FT-IR spektrumları



Şekil 8.3. *DS ve MF ilaç etken maddelerinin FT-IR spektrumu*



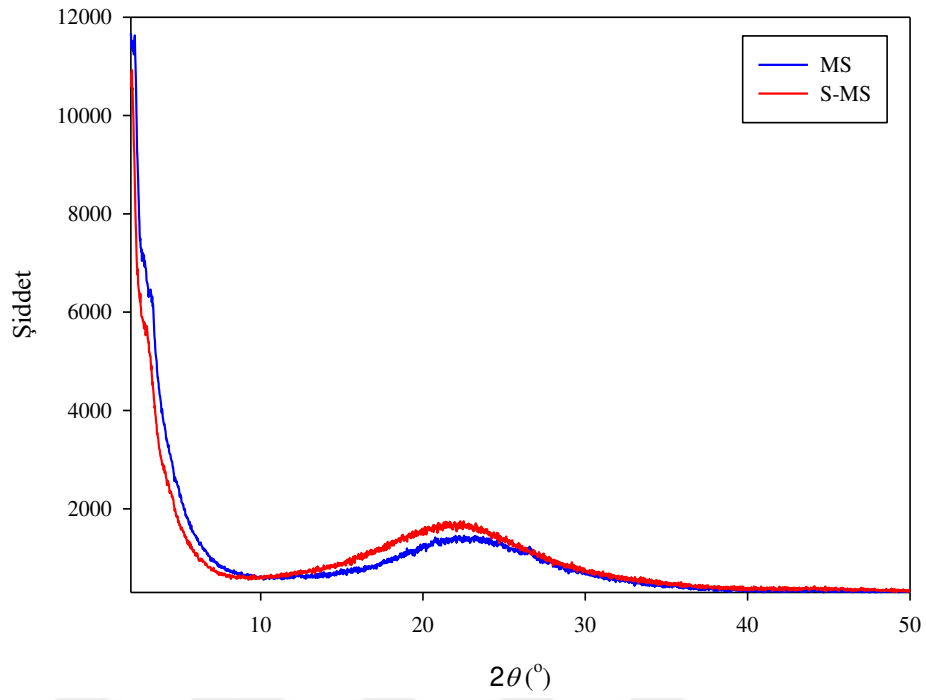
Şekil 8.4. *DS-MS ve DS-S-MS için hibrit formlarının FT-IR spektrumları*



Şekil 8.5. MF-MS ve MF-S-MS için hibrit formlarının FT-IR spektrumları

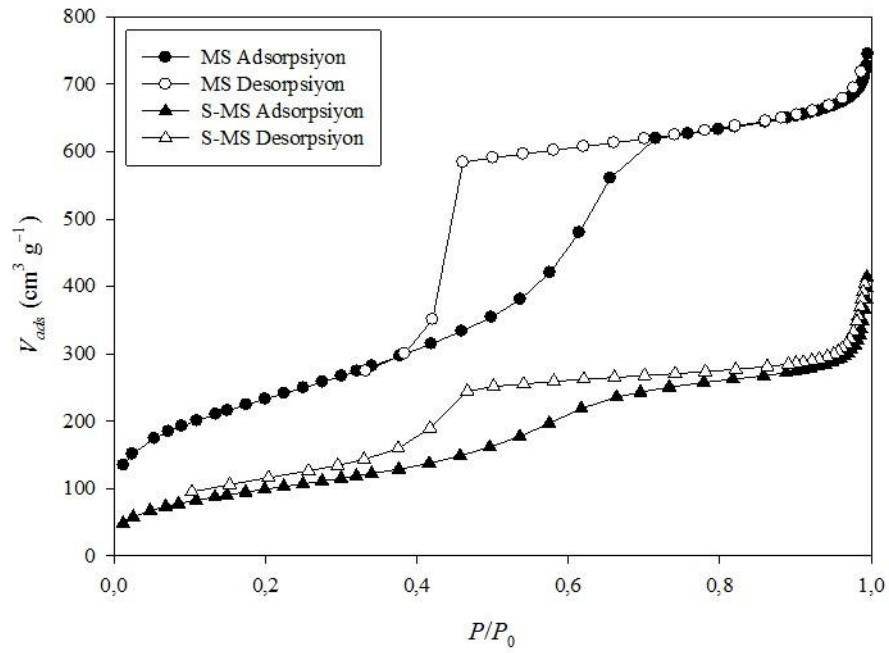
Yukarıda ayrıntılı olarak açıklanan MS ve S-MS (Şekil 8.1) yapılarının FT-IR spektrumları ile MS ve S-MS hibrit yapılarının (Şekil 8.2) ve ilaç etken maddeler yüklenmiş hibrit yapıların (Şekil 8.4 ve Şekil 8.5) FT-IR spektrumları karşılaştırıldığında piklerde çok belirgin farklılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte hibrit yapılarda ve ilaç etken maddeler yüklenmiş hibrit yapılarda $3419,69\text{ cm}^{-1}$ 'deki geniş bandın; S-MS için $1648,63\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen azometin gruplarının ($\text{C}=\text{N}$) varlığını gösteren FT-IR bantlarının ve S-MS'de $2985,90\text{--}2844,50\text{ cm}^{-1}$ 'de beliren alifatik C–H gerilme titreşimlerinin hibrit yapı oluşumuyla ve ilaç etken maddeler yüklenmiş hibrit yapılarda şiddetlerinin arttığı gözlenmiştir.

MS ve S-MS'e ait XRD desenleri Şekil 8.6'da gösterilmektedir. Şekil 8.6 incelendiğinde gözlenen geniş yayvan bir pik silikanın amorf yapıda olduğunu göstermektedir. Bu pik MS için 23° ve S-MS için 22° (2θ) civarında belirlenmiştir. MS ve S-MS arasındaki yaklaşık 1° 'lik kayma, yapıdaki Schiff bazının varlığından kaynaklanmakta olup MS yüzeyinin Schiff bazıyla modifiye edildiğinin bir kanıtıdır.



Şekil 8.6. MS ve S-MS'ye ait XRD desenleri

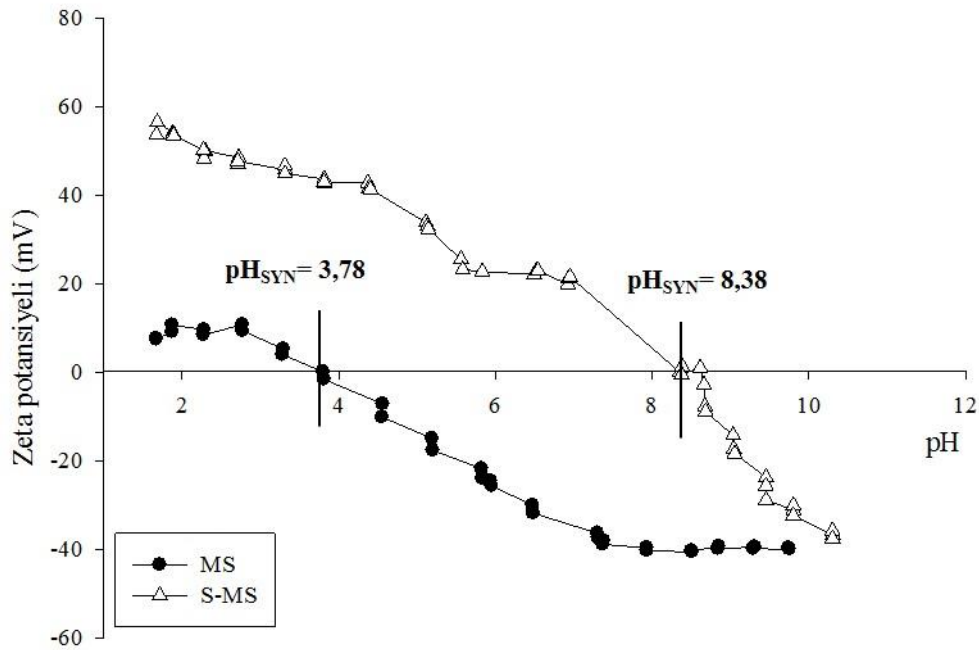
MS ve S-MS'ye ait yüzey alanları ve gözenek çapları BET yüzey alanı analiz yöntemine göre belirlenmiştir. Buradan elde edilen N₂ adsorpsiyon/desorpsiyon grafikleri Şekil 8.7'de gösterilmektedir.



Şekil 8.7. MS ve S-MS'ye ait N₂ adsorpsiyon/desorpsiyon grafikleri

N₂ adsorpsiyon/desorpsiyon analizi verilerine göre; MS ve S-MS'nin BET yüzey alanları sırasıyla 837,6 ve 366,5 m² g⁻¹ olarak belirlenmiştir. Bu veriler kıyaslandığında modifikasyon sonucu S-MS'nin yüzey alanının azaldığı görülmektedir. Bu durum Schiff bazının, MS yüzeyine bağlandığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Yüzey alanındaki değişimin nedeni, modifikasyon gruplarının MS gözeneklerini kapatarak N₂ geçişine izin vermemesinden kaynaklanmaktadır. MS ve S-MS'nin gözenek çapları sırasıyla 4,289 ve 4,012 nm olarak BJH adsorpsiyon yöntemiyle belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre S-MS'nin gözenek çapında da bir azalma görülmesi, N₂ moleküllerinin gözeneklere geçişini engellediği görüşünü desteklemektedir.

MS ve S-MS'nin zeta potansiyellerinin pH ile değişimi Şekil 8.8'de gösterilmektedir.

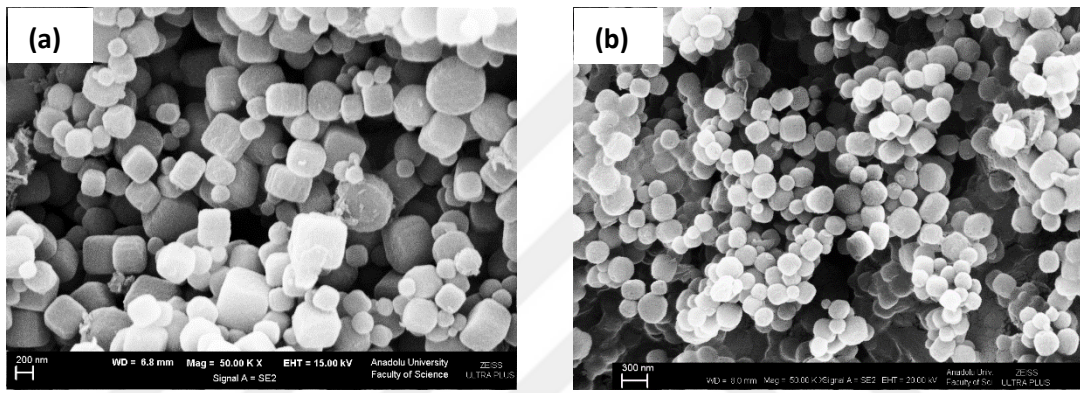


Şekil 8.8. MS ve S-MS'nin yüzey yüklerinin pH ile değişim grafiği

Şekil 8.8'de MS'nin zeta potansiyelinin pH ile değişimi incelendiğinde pH=1,5-3,5 arasında yüzey yükünün pozitif değerlere, pH=4,0-9,7 arasında ise negatif değerlere sahip olduğu görülmektedir. Bu durum MS'nin yüzeyindeki -OH gruplarının varlığından kaynaklanmaktadır. MS için sıfır yük noktası pHSYN=3,78 olarak belirlenmiştir.

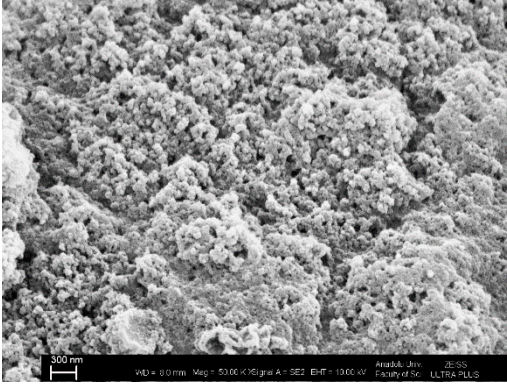
Modifikasyon sonrasında zeta potansiyelinin pH ile değişimi incelendiğinde sıfır yük noktasının $pH_{SYN}=8,38$ olduğu Şekil 8.8’den açıkça görülmektedir. Adsorbanlar için belirlenen pH_{SYN} değerlerinin birbirinden çok farklı olması modifikasyonun gerçekleştiğini göstermektedir. MS’ye göre S-MS’nin yüzey yükünün daha pozitif değerlere sahip olmasının nedeni, Schiff bazının yüzeye bağlanması sonucu OH gruplarının sayısındaki azalmadan kaynaklanmaktadır.

MS ve S-MS’nin yüzey karakterizasyonu ve morfolojik yapısı hakkında bilgi edinmek amacıyla SEM görüntüleri alınmıştır (Şekil 8.9).

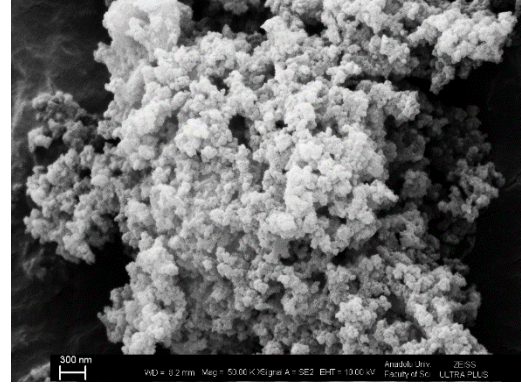


Şekil 8.9. (a) MS ve (b) S-MS’nin SEM görüntüleri

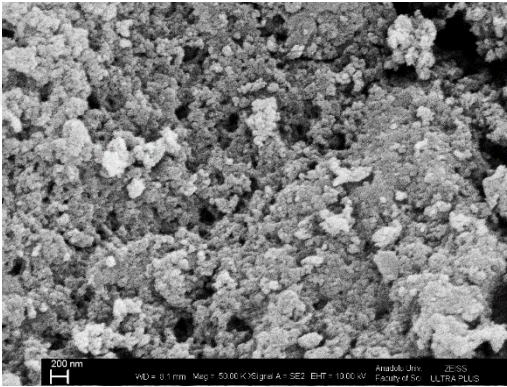
Şekil 8.9 (a) ve (b)’de sırasıyla MS ve Schiff bazıyla modifiye edilen S-MS’nin yüzey morfolojileri arasındaki fark gösterilmiştir. Modifiye olmamış MS’nin genel olarak kübik yapıya sahip olduğu görülürken, modifikasyon sonrası elde edilen S-MS’nin köşeli yapıya sahip olmayıp daha oval bir yapıya dönüştüğü açık bir şekilde görülmektedir. Bu sonuçlar da modifikasyonun gerçekleştiğinin bir kanıtı olarak gösterilebilir. MS ve S-MS yapılarına ilaç etken madde yüklü SEM görüntüleri Şekil 8.10’da sunulmaktadır.



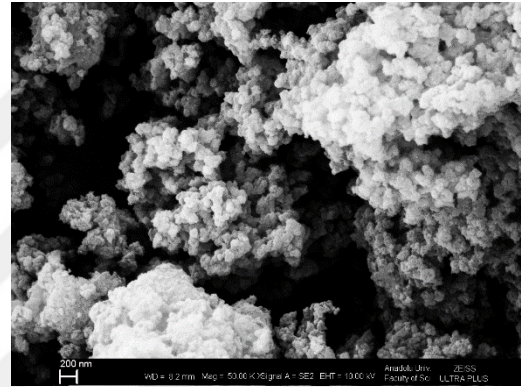
MS-H



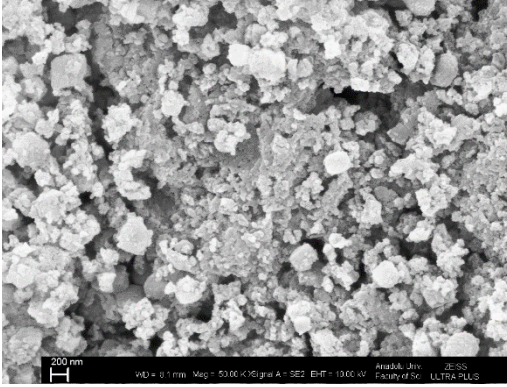
S-MS-H



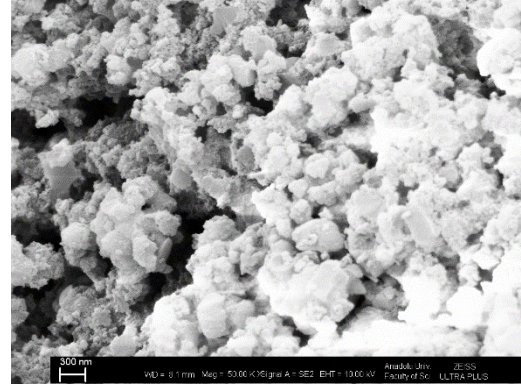
DS-MS-H



DS-S-MS-H



MF-MS-H



MF-S-MS-H

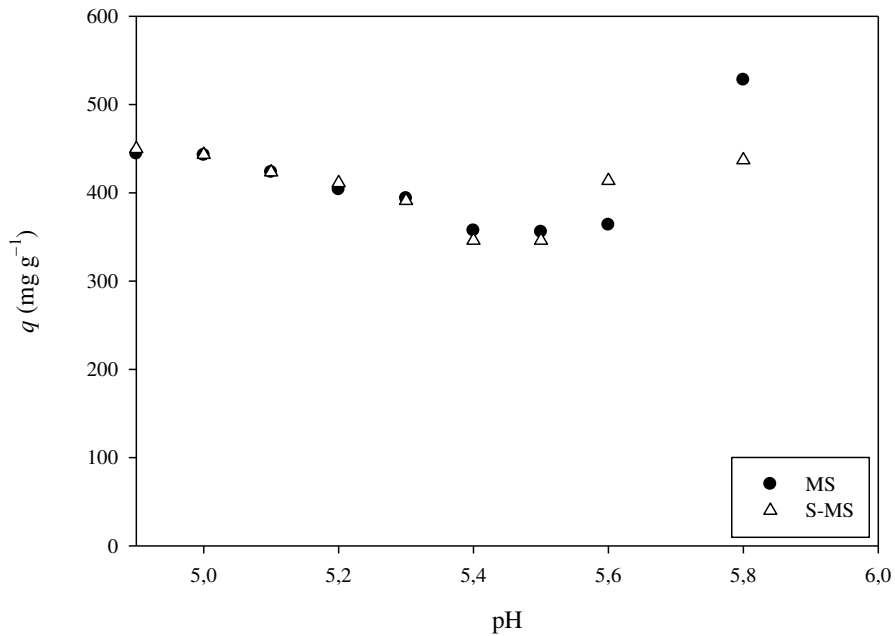
Şekil 8.10. Silika hibrit yapıların ve ilaç etken madde yüklenmiş silika hibrit yapıların SEM görüntüleri

8.2. DS ve MF'nin Adsorpsiyonu

Adsorpsiyon çalışmalarında, mezogözenekli silika ve modifiye silika üzerine DS ve MF adsorpsiyonuna; pH, adsorban miktarı ve zamanın etkisi incelenmiştir.

8.2.1. pH'ın etkisi

Çözelti pH'sı adsorpsiyon sürecinde ve kapasitesinde önemli bir etkidir. Bu sebeple, 25°C'de farklı pH'larda MS ve S-MS üzerine DS'nin adsorpsiyonu gerçekleştirilmiş ve optimum pH değeri belirlenmiştir. Elde edilen verilerden, pH ile adsorplanan DS miktarının değişimi Şekil 8.11'de gösterilmektedir.

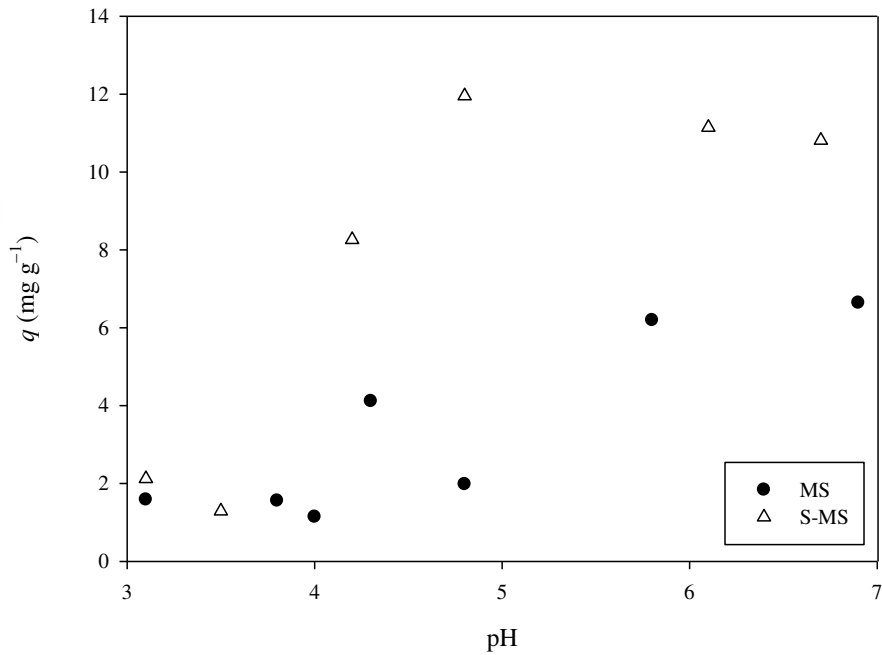


Şekil 8.11. MS ve S-MS üzerine DS adsorpsiyonunun pH ile değişimi

Şekil 8.11 incelendiğinde MS ve S-MS üzerine DS adsorpsiyonunda pH=5,5'a kadar bir azalma olduğu görülmektedir. Bu pH'dan sonra ise adsorpsiyon miktarında az da olsa bir artış gözlenmektedir. MS ve S-MS üzerine DS adsorpsiyonunda en uygun pH=5,8 olarak belirlenmiştir. DS adsorpsiyonunda pH=4,8'in altında ve pH=6,0'ın üstündeki pH'larda çalışılmamıştır. Genel olarak asidik yapıdaki ilaç etken maddeler pK_a değerinin altındaki pH'larda iyonlaşmamış halde bulunurken, pK_a değerinin üstündeki pH'larda ise iyonlaşmış halde bulunurlar (Wells, 2003). İlaç etken maddenin pH=4,0 civarında 2-[(2,6-diklorofenil)amino]benzen asetik asit olarak çökmesi nedeniyle bu bölgede çalışılması tercih edilmemiştir. pH=6,0'ın üstünde ise zeta potansiyel

ölçümlerine göre MS yüzeyinin Si-O⁻ negatif grupları içerdiği belirlenmiştir. Bu pH'ta MS ile DS molekülü arasında -COO⁻ grupları üzerinden itme etkileşimleri gösterirken, $>N^+-H$ grupları (Bhadra vd., 2016) üzerinden ise çekme etkileşimlerinin etkin olduğu düşünülmektedir. Diğer taraftan zeta potansiyel ölçümlerine göre pozitif olduğu belirlenen S-MS yüzeyi ile DS arasındaki etkileşimin molekül üzerindeki -COO⁻ gruplarıyla olan etkin çekme etkileşimlerinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Şekil 8.11'den görüldüğü gibi MS ve S-MS üzerine DS adsorpsiyon miktarları arasında çok büyük bir fark olmadığı gözlenmiştir.

Bu tez kapsamında aynı zamanda 25°C'de farklı pH'larda MS ve S-MS üzerine MF'nin adsorpsiyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen verilere göre, pH ile adsorplanan MF miktarının değişimi Şekil 8.12'de gösterilmektedir.



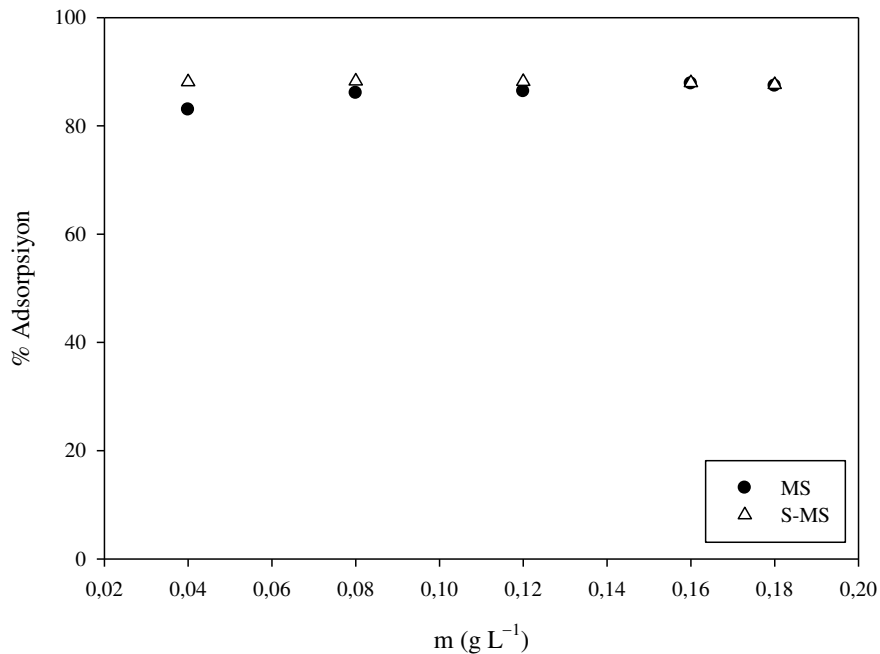
Şekil 8.12. MS ve S-MS üzerine MF adsorpsiyonunun pH ile değişimi

Şekil 8.12 incelendiğinde; MS ve S-MS üzerine MF adsorpsiyonunda yaklaşık pH=4'e kadar bir artış gözlenmemiştir. Bu pH'dan sonra ise adsorpsiyon miktarında pH=5'e kadar hızlı bir artış olmuş, daha sonraki pH'larda ise büyük bir değişim görülmemiştir. MS ve S-MS üzerine MF adsorpsiyonunda en uygun pH, pH=6,4 olarak belirlenmiştir. MF adsorpsiyonunda pH=4'ün altında MS ve S-MS yüzeyindeki pozitif Si-OH₂⁺ ve Si-O-S⁺ (Schiff bazı üzerindeki -NH⁺) gruplarla katyonik karakterdeki MF

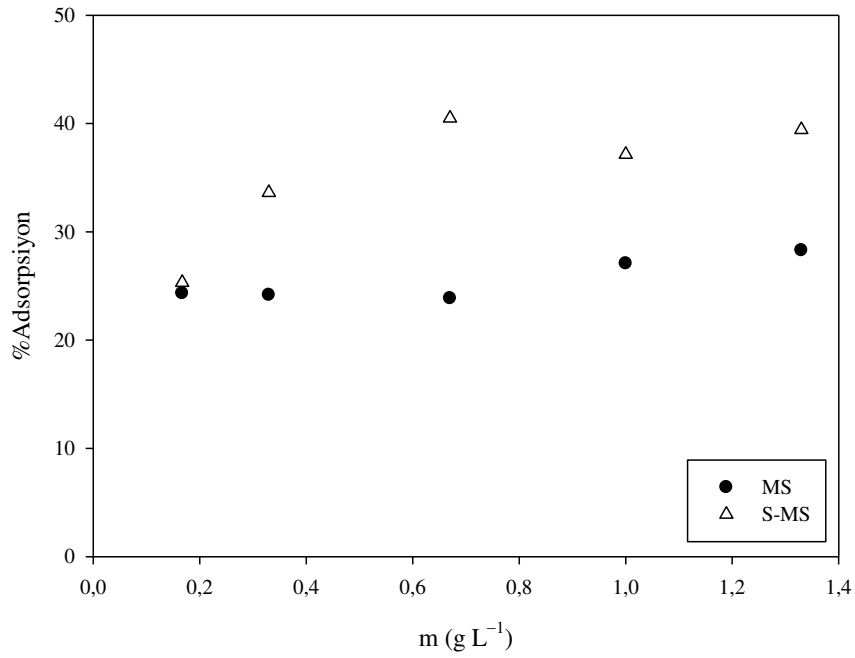
($-\text{NH}_2^+$ veya $=\text{NH}^+$) arasında etkin olan itme kuvvetlerinden dolayı adsorpsiyon miktarı düşüktür (Alnajjar vd., 2019). pH=6,4’de zeta potansiyel ölçümlerine göre S-MS yüzeyinin pozitif belirlenmesine rağmen, dengedeki protonlanmış türlerin oranının azaldığı bilinmektedir. Pozitif karakterdeki MF’nin küçük bir molekül olması nedeniyle adsorban yüzeyine daha fazla yaklaşarak modifiye yapıda bulunan aramotik π -sistemiyle π - π ve H-bağlanması etkileşimlerine yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca S-MS’nin iç kısımlarında bulunan Si-O-Si veya Si-O⁻ gruplarıyla da çekme ve H-bağlanması etkileşimlerinin fazla olduğu kanısına varılmıştır. Diğer taraftan MS’nin MF adsorpsiyonunda etkin olan kuvvetlerin ise çekme ve H-bağlanması etkileşimlerinin olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak Şekil 8.12’den de görüldüğü gibi pH=6 civarında S-MS’nin MF adsorpsiyonu, MS’nin adsorpladığı miktardan daha fazladır.

8.2.2. Adsorban miktarının etkisi

DS ve MF adsorpsiyon sürecinde, en uygun adsorban miktarının belirlenebilmesi için 25°C’de farklı miktarlarda MS ve S-MS kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 8.13 ve Şekil 8.14’te gösterilmektedir.



Şekil 8.13. Farklı miktardaki MS ve S-MS üzerine DS adsorpsiyonu

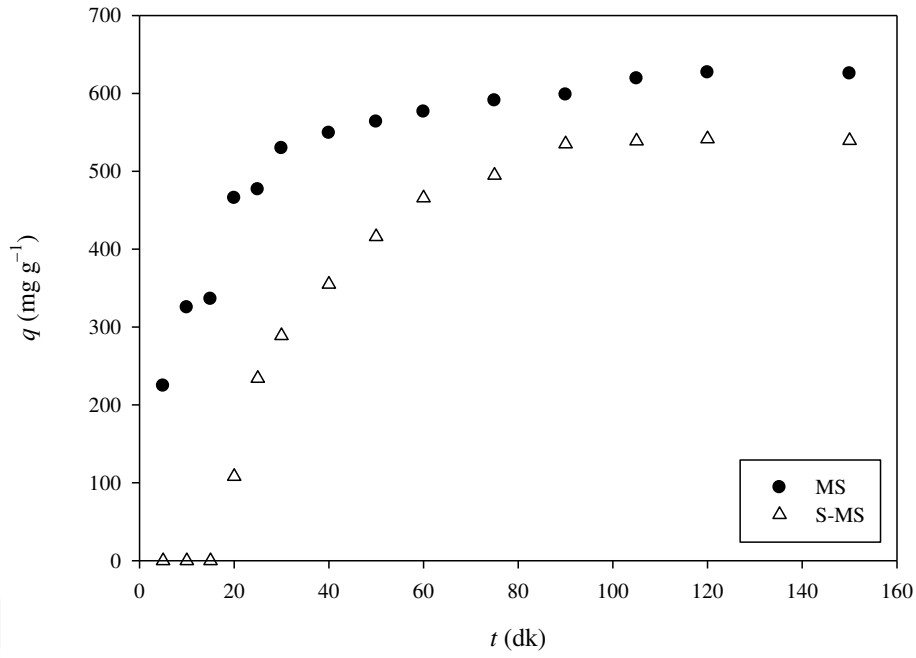


Şekil 8.14. Farklı miktardaki MS ve S-MS üzerine MF adsorpsiyonu

Farklı miktarlardaki MS ve S-MS ile DS adsorpsiyonunun değişimi incelendiğinde (Şekil 8.13) uygun adsorban miktarının $0,04 \text{ g L}^{-1}$ olduğu görülmektedir. Belirlenen bu miktar daha sonraki adsorpsiyon çalışmalarında kullanılmıştır. MS ve S-MS üzerine MF adsorpsiyonunda ise Şekil 8.14'ten görüldüğü gibi en uygun adsorban miktarı $0,67 \text{ g L}^{-1}$ olarak belirlenmiştir.

8.2.3. Zamanın etkisi

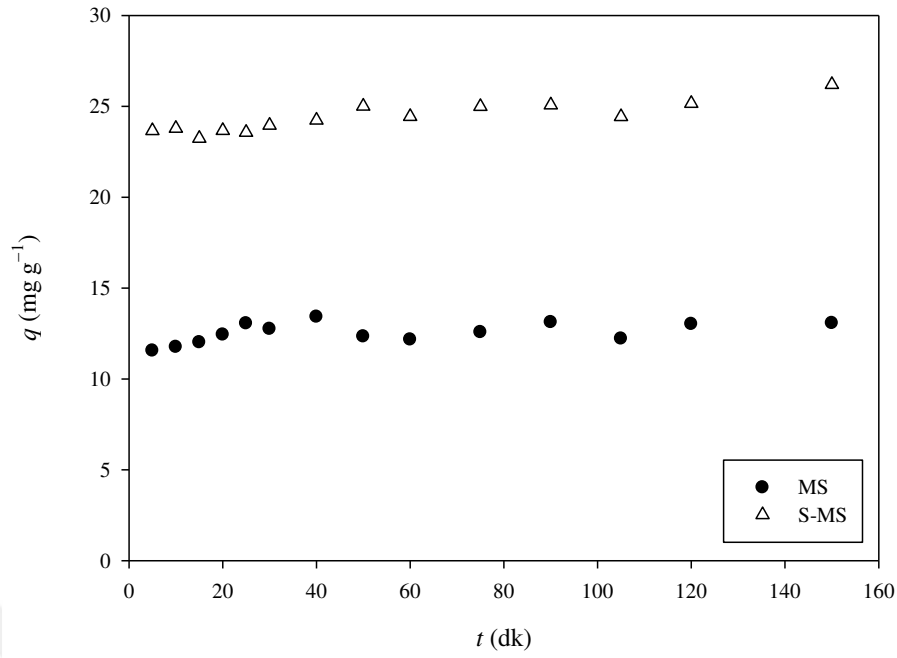
25°C 'de 100 mg L^{-1} DS'nin MS ve S-MS üzerine denge zamanını belirlemek amacıyla adsorpsiyon gerçekleştirilmiştir. Elde edilen verilerden adsorplanan DS miktarlarının zamanla değişimi Şekil 8.15'te gösterilmektedir.



Şekil 8.15. MS ve S-MS üzerine DS adsorpsiyonunun zamanla değişimi

MS ve S-MS'nin zamana bağlı DS adsorpsiyonu incelendiğinde, adsorplanan madde miktarının her iki adsorban için de zamanla arttığı görülmektedir. Şekil 8.15'teki grafiğe göre adsorpsiyonun belirli bir zaman sonra dengeye ulaştığı gözlenmiş ve denge zamanının MS ve S-MS için 105 dk olduğu belirlenmiştir.

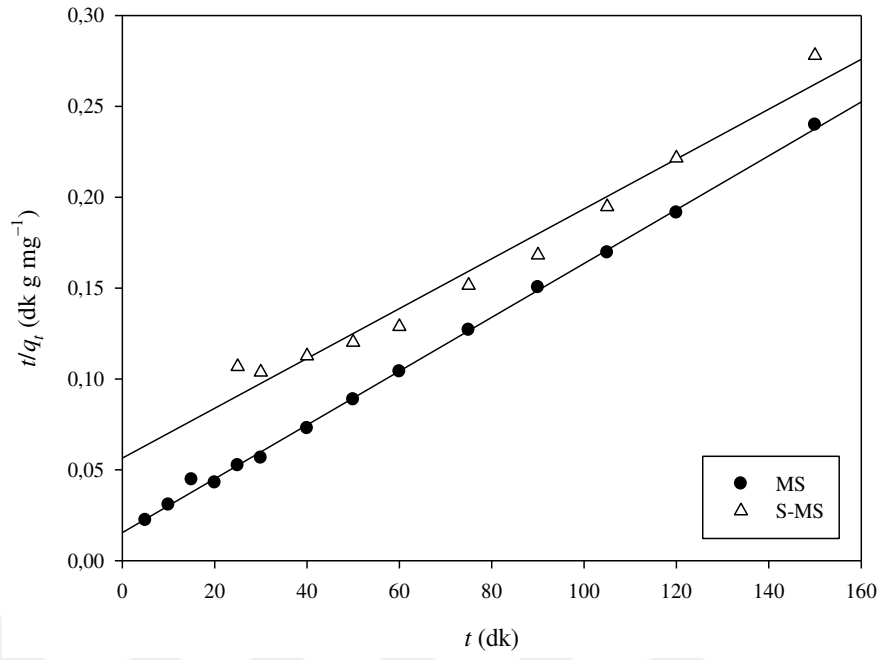
MS ve S-MS üzerine MF adsorpsiyonu için 25°C'deki zamana bağlı sonuçlar Şekil 8.16'da gösterilmektedir.



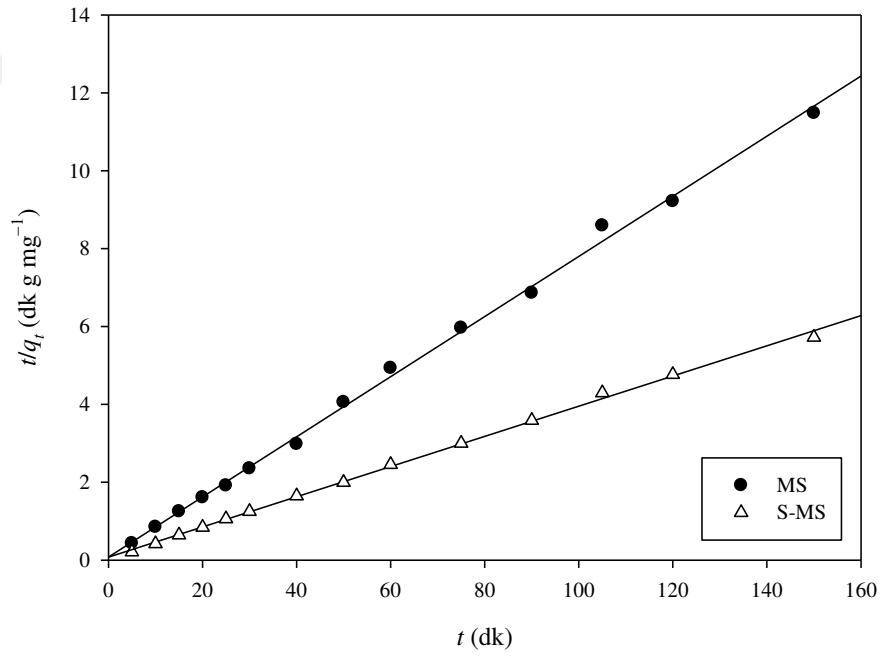
Şekil 8.16. MS ve S-MS üzerine MF adsorpsiyonunun zamanla değişimi

Şekil 8.16'dan MS ve S-MS üzerine MF adsorpsiyonu incelendiğinde adsorpsiyonun zamanla 50. dakikaya kadar bir miktar arttığı ve daha sonra dengeye ulaştığı görülmektedir. Dengeye ulaştıktan sonra MF adsorpsiyon miktarının zamanla çok fazla değişmediği gözlenmiştir. Adsorpsiyon miktarları karşılaştırıldığında ise S-MS'nin, MS'den yaklaşık iki kat daha fazla MF adsorpladığı açık bir şekilde görülmektedir.

DS ve MF'nin MS ve S-MS üzerine adsorpsiyon mekanizmasının aydınlatılması için Bölüm 4'te verilen kinetik modeller, elde edilen adsorpsiyon sonuçlarına uygulanmıştır. Kinetik modeller içerisinde deneysel sonuçlarla en uyumlu olan yalancı-ikinci-dereceden hız ifadesine göre çizilen t' 'ye karşı t/q_t grafiği Şekil 8.17 ve Şekil 8.18'de sunulmaktadır. Ayrıca DS ve MF adsorpsiyon sonuçlarına kinetik modellerin uygulanmasıyla hesaplanan kinetik parametreler Çizelge 8.2'de verilmektedir.



Şekil 8.17. MS ve S-MS üzerine DS adsorpsiyonunun yalancı-ikinci-dereceden kinetiği



Şekil 8.18. MS ve S-MS üzerine MF adsorpsiyonunun yalancı-ikinci-dereceden kinetiği

Çizelge 8.2. DS ve MF adsorpsiyonu için hesaplanan kinetik parametreler

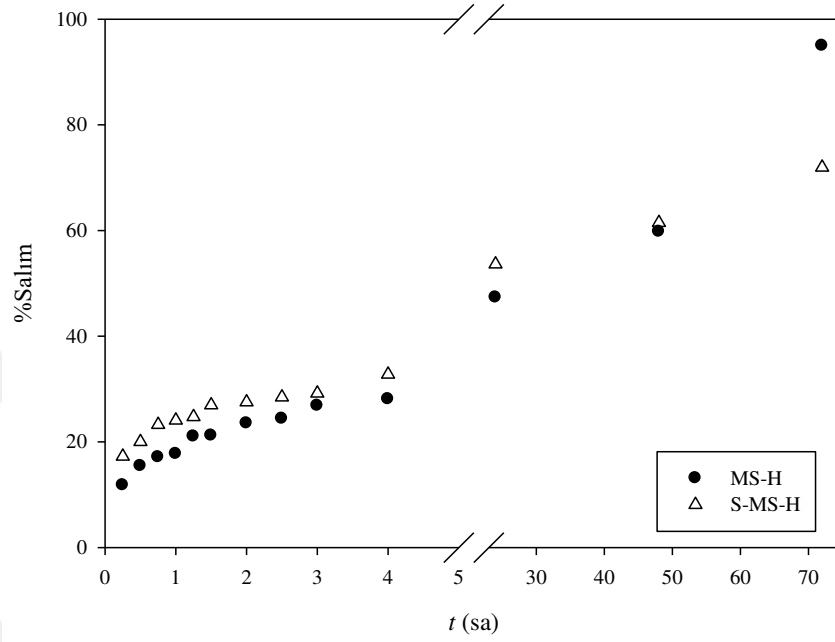
Kinetik Model	DS		MF	
	MS	S-MS	MS	S-MS
Lagergren-birinci-derece				
k_1 (dk ⁻¹)	3,68×10 ⁻²	4,56×10 ⁻²	1,45×10 ⁻²	8,05×10 ⁻³
q_1 (mg g ⁻¹)	418,8	929,3	1,011	2,750
r^2	0,971	0,939	0,331	0,689
Yalancı-ikinci-derece				
k_2 (g mg ⁻¹ dk ⁻¹)	1,42×10 ⁻⁴	3,33×10 ⁻⁵	7,47×10 ⁻²	1,92×10 ⁻²
q_2 (mg g ⁻¹)	675,0	728,9	13,0	25,8
r^2	0,999	0,970	0,998	0,998
Partikül içi difüzyon				
k_p (mg g ⁻¹ dk ^{-1/2})	37,0	52,1	0,101	0,236
C (mg g ⁻¹)	251,8	-4,951	11,8	22,8
r^2	0,797	0,829	0,309	0,785
Elovich				
α (mg g ⁻¹ dk ⁻¹)	199,5	25,3	2,42×10 ¹³	8,27×10 ¹³
β (g mg ⁻¹)	8,17×10 ⁻³	4,81×10 ⁻³	2,834	1,480
r^2	0,931	0,924	0,399	0,686

Çizelge 8.2 incelendiğinde, DS adsorpsiyonunda kinetik modeller içerisinde en yüksek korelasyon katsayılarının ($r^2=0,999$ ve 0,970) yalancı-ikinci-dereceden kinetik modeline ait olduğu görülmektedir. Sonuç olarak MS ve S-MS üzerine DS adsorpsiyonunun yalancı-ikinci-dereceden kinetik modeline uyduğu belirlenmiştir. Yalancı-ikinci-dereceden kinetik modeline göre hesaplanan ve deneysel olarak belirlenen dengedeki adsorplanan DS miktarları sırasıyla; MS için 675,0 ve 598,4 mg g⁻¹, S-MS için ise 728,9 ve 535,1 mg g⁻¹ olarak bulunmuştur. Her ne kadar DS adsorpsiyonunun bu modele uyduğu belirtilse de teorik olarak hesaplanan değerler ile deneysel olarak bulunan değerler arasındaki farkın fazla olması, adsorpsiyon mekanizmasının beklenen kadar basit olmadığını düşündürmektedir. DS'nin adsorpsiyonunda MS için 30 dk'ya ve S-MS için adsorpsiyonun ilk 15 dk hariç, 60 dk'ya kadar (Şekil 8.15) difüzyon kontrollü yürüdüğü de göz önünde bulundurulmalıdır.

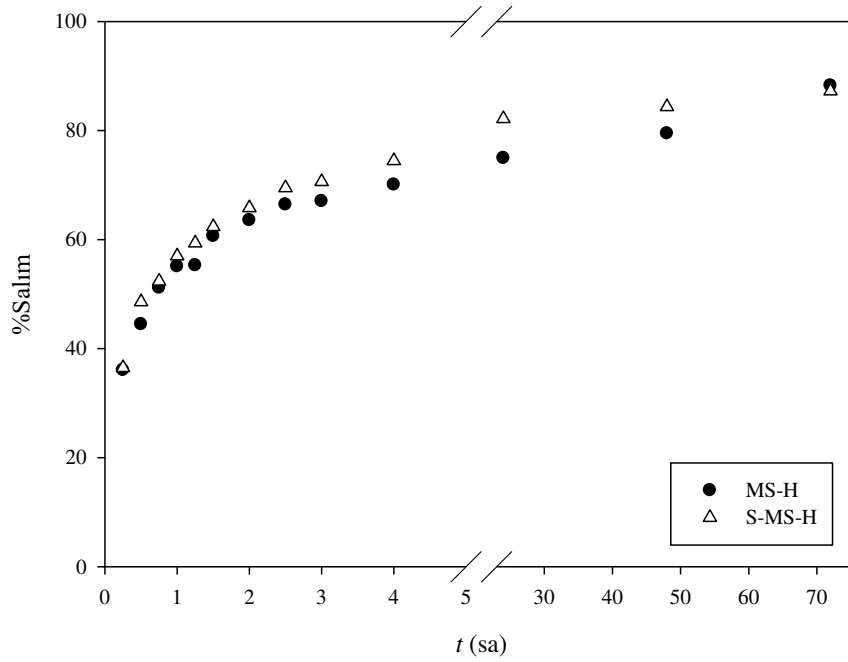
MF adsorpsiyon sonuçlarının kinetik modellere uygulanmasıyla en yüksek korelasyon katsayısı değerleri ($r^2=0,998$) yalancı-ikinci-dereceden kinetik modelden elde edilmiş ve bu modelin deneysel sonuçlarla uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Bu kinetik modele göre hesaplanan ve deneysel olarak belirlenen dengedeki adsorplanan MF miktarları sırasıyla MS için 13,0 ve 12,3 mg g⁻¹, S-MS için ise 25,8 ve 25,0 mg g⁻¹ olarak bulunmuştur.

8.3. DS ve MF'nin Salım Çalışmaları

MS ve S-MS hibrit yapılarından DS ve MF ilaç etken maddelerinin, 37°C'de pH=7,2 fosfat tamponundaki zamana bağlı salımı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 8.19 ve Şekil 8.20'de gösterilmektedir.



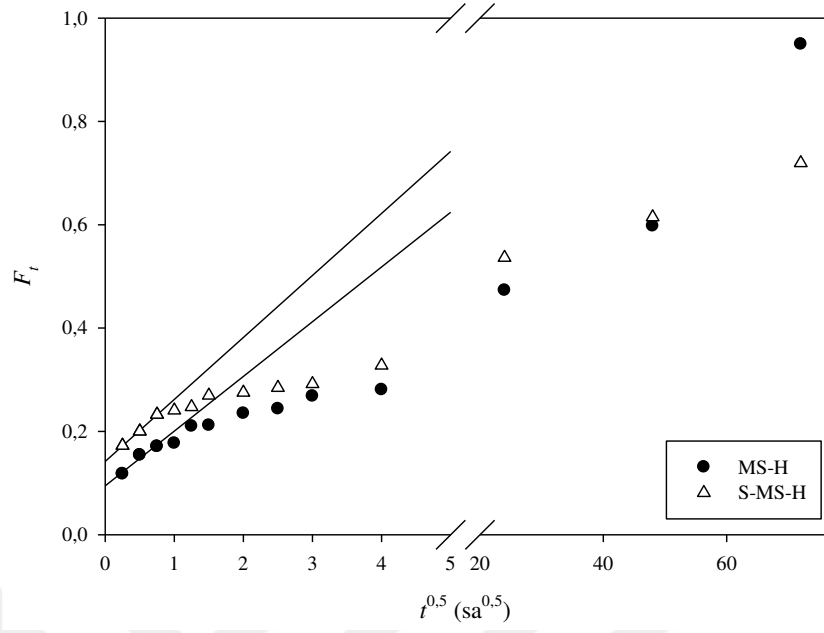
Şekil 8.19. DS'nin MS-H ve S-MS-H'dan salımı



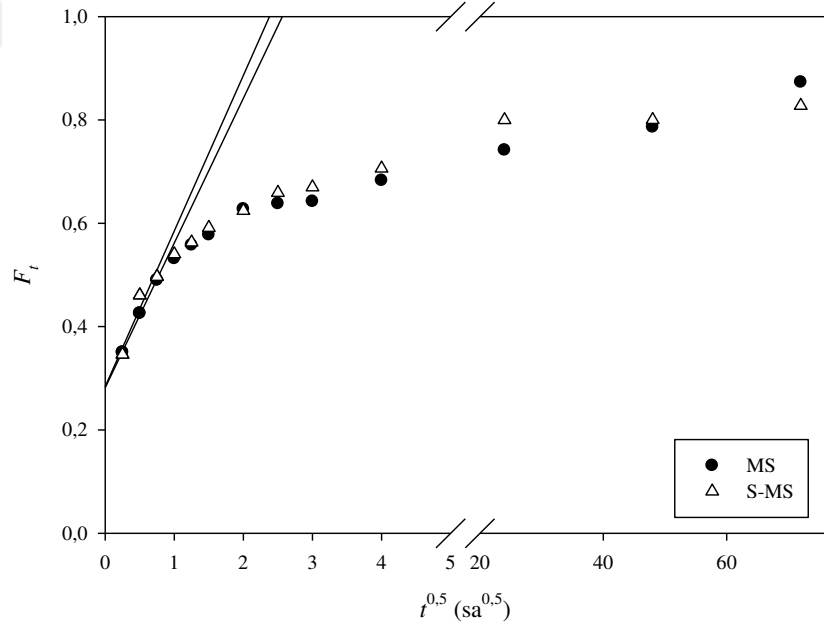
Şekil 8.20. MF'nin MS-H ve S-MS-H'dan salımı

Şekil 8.19'dan görüldüğü üzere, MS-H ve S-MS-H yapılarından 4 saat sonundaki DS salım sonuçları MS-H için %28 iken, S-MS-H için bu değer %33'tür. 72 saat sonunda ise DS salım yüzdeleri MS-H ve S-MS-H için sırasıyla %95 ve %72 olarak belirlenmiştir. MS-H ve S-MS-H yapılarından diğer bir ilaç etken madde olan MF'nin 4 saat sonundaki salım miktarları sırasıyla %69 ve %75'tir (Şekil 8.20). Bu miktarlar 72 saat sonunda ise MS-H ve S-MS-H için sırasıyla %88 ve %87 olarak belirlenmiştir. Sentezlenen hibrit yapılardan 4 saat sonundaki MF'nin salımı yaklaşık %70 civarında iken DS'nin salımı yaklaşık %30 civarındadır. Bu sonuçlara göre hibrit yapılardan, MF'nin DS'ye göre daha hızlı salımı, MF'nin molekül boyutunun küçük olmasından kaynaklanmaktadır. Hibrit yapılarında bulunan MS ve S-MS'nin ilaç etken madde salımı karşılaştırıldığında ise aralarında önemli bir fark olmadığı dolayısıyla MS'nin S ile modifikasyonunun ilaç salımına kaydadeğer bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

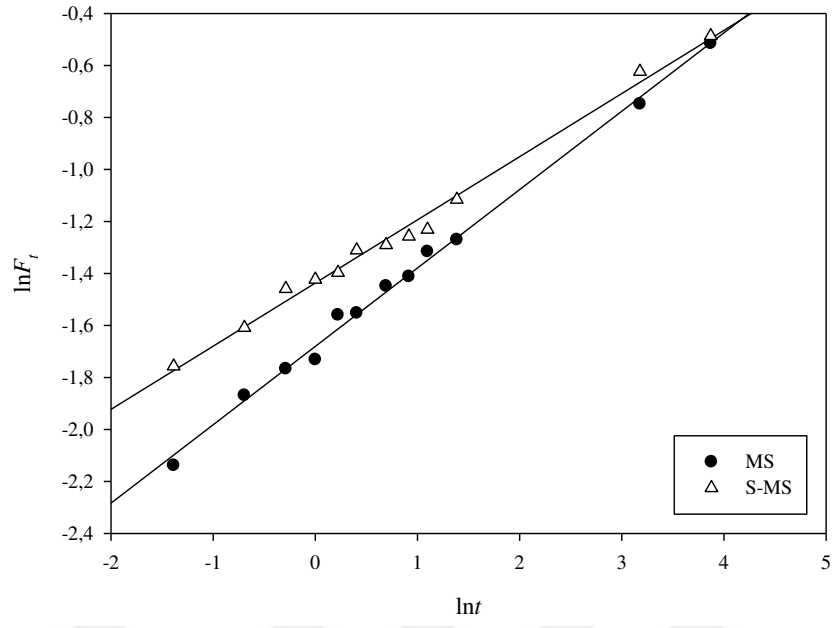
Hibrit yapılarından DS ve MF'nin salım mekanizması hakkında bilgi edinmek amacıyla elde edilen deneysel veriler Bölüm 5'te verilen ilaç salım kinetiği modellerine uygulanmıştır. Literatürde sıklıkla kullanılan modeller; Higuchi, sıfırıncı-dereceden, birinci-dereceden, Hixson-Crowell ve Korsmeyer-Peppas kinetik modelleridir. Kinetik modelleri içerisinde deneysel sonuçlarla en uyumlu olan Higuchi ve Korsmeyer-Peppas modelleri için çizilen $t^{0.5}$ 'ye karşı F_t ve $\ln t$ 'ye karşı $\ln F_t$ grafikleri DS ve MF salımı için Şekil 8.21-8.24'te gösterilmektedir. Ayrıca hibrit yapılardan DS ve MF salım sonuçlarına uygulanan beş kinetik model eşitliğinden hesaplanan parametreler ise Çizelge 8.3'te verilmektedir.



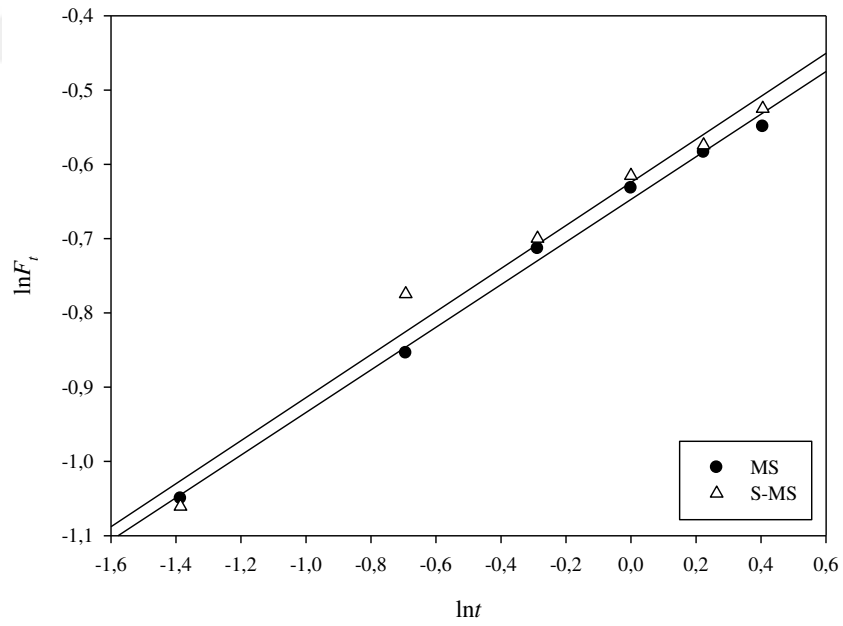
Şekil 8.21. DS'nin MS-H ve S-MS-H'dan salımı için Higuchi kinetik model grafiği



Şekil 8.22. MF'nin MS-H ve S-MS-H'dan salımı için Higuchi kinetik model grafiği



Şekil 8.23. *DS'nin MS-H ve S-MS-H'dan salımı için Kormeyer-Peppas kinetik model grafiği (ilk %60'lık ilaç salımından)*



Şekil 8.24. *MF'nin MS-H ve S-MS-H'dan salımı için Kormeyer-Peppas kinetik model grafiği (ilk %60'lık ilaç salımından)*

Çizelge 8.3. DS ve MF'nin hibrit yapılardan salımı için hesaplanan kinetik parametreler

Kinetik Model	DS		MF	
	MS-H	S-MS-H	MS-H	S-MS-H
Higuchi				
k_H (dk ^{-0.5})	0,106	0,120	0,280	0,301
r^2	0,955	0,998	0,998	0,916
Sıfırıncı-derece				
k_0 (mg L ⁻¹ dk ⁻¹)	0,300	0,217	0,149	0,135
r^2	0,964	0,917	0,613	0,514
Birinci-derece				
k_1 (dk ⁻¹)	3,17×10 ⁻²	1,44×10 ⁻²	1,76×10 ⁻²	1,49×10 ⁻²
r^2	0,863	0,968	0,819	0,673
Hixson-Crowell				
k_{HC} (dk ⁻¹)	6,77×10 ⁻³	3,78×10 ⁻³	3,80×10 ⁻³	3,31×10 ⁻³
r^2	0,920	0,954	0,757	0,622
Korsmeyer-Peppas				
k_{KP} (dk ⁻¹)	0,238	0,186	0,524	0,536
n	0,243	0,301	0,287	0,290
r^2	0,992	0,996	0,995	0,976

Çizelge 8.3 incelendiğinde, hibrit yapılardan DS ve MF'nin salım sonuçlarına uygulanan kinetik modeller için genel olarak istenilen korelasyon değerlerine ulaşılamamıştır. Bununla birlikte en yüksek korelasyon katsayıları, Korsmeyer-Peppas ve Higuchi modellerinden elde edilmiştir. Deneysel olarak belirlenen ilaç salım değerlerinin ilk %60'lık kısmı Korsmeyer-Peppas modeline uygulanmıştır, çünkü bu model salınan ilacın yüksek fraksiyonu için geçerli değildir. Bu modele göre n 'in alabileceği değerler 0,45-1,00 arasında değişmektedir (Siepmann ve Peppas, 2011). Hibrit yapılardan DS ve MF'nin salımından Korsmeyer-Peppas modeli için elde edilen n değerleri 0,45'ten düşüktür ve bu da salım kinetiğinin, Fickian difüzyonuna uyduğunu ortaya koymaktadır (Jin vd., 2019). Higuchi modeli için de yüksek korelasyon elde edilmesi bu görüşün doğruluğunu desteklemektedir. Ayrıca DS ve MF moleküllerinin hibrit yapı yüzeyleriyle, H-bağı etkileşimleri yaptığı ve bu nedenle ilaçların salım sürecinde zayıf H-bağlarının etkisinin olmadığı kanısına da varılmıştır.

9. SONUÇ

Bu çalışmada, tetraetil ortosilikat (TEOS) kullanılarak mezogözenekli silika sentezlenmiş ve sentezlenen mezogözenekli silika, Schiff bazıyla işlevselleştirilerek hibrit bir yapı elde edilmiştir. Daha sonra model ilaç olarak kullanılan diklofenak sodyum (DS) ve metformin HCl (MF)'nin silika yapıları üzerine adsorpsiyonu ve salımı incelenmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmektedir.

- ❖ Öncelikle mezogözenekli silika, silika kaynağı olan TEOS ile NH_3 bazı katalizörlüğünde sentezlenmiştir. Sentezlenen silika (MS), Schiff bazı kullanılarak modifiye edilmiş (S-MS) ve karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır.
 - MS ve S-MS'nin karakterizasyonu için SEM, BET, FT-IR, XRD ve zeta potansiyel ölçüm analizleri gerçekleştirilmiştir. SEM analizinde MS ve S-MS partiküllerinin yüzey morfolojileri incelenerek modifikasyon sonrasında yüzeydeki değişim ortaya konulmuştur. BET yöntemiyle MS ve S-MS'in özgül yüzey alanları $837,6$ ve $366,5 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ olarak belirlenmiştir. Gözenek çapları ise BJH adsorpsiyon yöntemiyle sırasıyla $4,289$ ve $4,012 \text{ nm}$ olarak tespit edilmiştir. FT-IR analiziyle MS ve S-MS'in yapılarında bulunan fonksiyonel gruplar belirlenmiştir. XRD analizi ile MS için $2\theta=23^\circ$ ve S-MS için $2\theta=22^\circ$ civarında silikaya ait amorf pik belirlenmiştir. Aradaki 1° 'lik kaymanın modifikasyon sonucu olduğu tespit edilmiştir. Zeta potansiyel ölçümleriyle MS ve S-MS'nin sıfır yük noktasındaki pH'larının sırasıyla $\text{pH}=3,78$ ve $8,38$ olduğu belirlenmiştir.
- ❖ DS ile MF'nin, MS ve S-MS üzerine adsorpsiyonu pH, adsorban miktarı ve zamana bağlı olarak incelenmiştir. Deneysel olarak elde edilen veriler kullanılarak kinetik parametreler çıkarılmıştır.
 - MS ve S-MS üzerine DS adsorpsiyonunda $\text{pH}=4$ civarında 2-[(2,6-diklorofenil)amino]benzen asetik asit olarak çökmesi nedeniyle, $\text{pH}=6$ 'nın üzerindeki değerlerde ise fosfat tamponunun ortamdaki iyonları engelleyici etkisi nedeniyle dar bir aralıkta çalışılmış ve optimum pH değeri olarak $5,8$ belirlenmiştir. MS ve S-MS üzerine MF adsorpsiyonunda ise optimum pH olarak $6,4$ seçilmiştir.
 - DS ile MF'nin, MS ve S-MS'nin farklı miktarları üzerine adsorpsiyonu incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre optimum adsorban miktarları DS ve MF için sırasıyla $0,04$ ve $0,67 \text{ g L}^{-1}$ olarak belirlenmiştir.

- MS ve S-MS üzerine DS ve MF'nin adsorpsiyon kinetiği de incelenmiştir. Elde edilen veriler sonucunda; DS'nin MS ve S-MS ($r^2=0,999$; $r^2=0,970$) üzerine ve MF'nin hem MS hem de S-MS üzerine ($r^2=0,998$) olan adsorpsiyonunun yalancı-ikinci-dereceden kinetik modele uyduğu belirlenmiştir.
- ❖ Model ilaç olarak seçilen DS ve MF etken maddeleri, MS-H ve S-MS-H'ya yüklenmiş ve bağırsak ortamını simüle etmek amacıyla pH 7,3'de salım kinetiği incelenmiştir. Elde edilen verilerden salım kinetik parametreleri çıkartılmıştır. Bu amaçla Higuchi, sıfırıncı derece, birinci derece, Hixson-Crowell, Korsmeyer-Peppas ve Bhaskar kinetik modelleri incelenmiştir.
- DS ve MF'nin MS-H ve S-MS-H'dan salım sonuçlarına uygulanan kinetik modeller arasında Korsmeyer-Peppas ve Higuchi modelleri için yüksek korelasyon katsayıları belirlenmiştir. Korsmeyer-Peppas modeli için hesaplanan n değerlerinin 0,45'ten düşük olması salım kinetiğinin Fickian difüzyonuna uyduğunu göstermektedir. Sonuçlara göre salım için en etkin kinetik modelin, Higuchi salım kinetik modeli olduğu bulunmuştur.

Özet olarak, bu tez kapsamında yapılması amaçlanan biyouyumlu silikalar (MS ve S-MS) başarılı bir şekilde sentezlenmiş ve model ilaçların (DS ve MF) yüklenmesinde kullanılmıştır. Ağrı kesici olarak kullanılan DS ve diyabet tedavisi için kullanılan MF, model ilaç olarak seçilmiş ve pH 7,3 ortamında daha önce sentezlenen adsorbanlardan salımları gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKÇA

- Albayrak, F. (1990). *Killerde ağır metal adsorpsiyonlarının incelenmesi ve çözeltiden adsorpsiyon yöntemiyle yüzey alanı belirlenmesi*. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Al-Othman, Z.A. (2012). A review: Fundamental aspects of silicate mesoporous materials. *Materials*, 5, 2874–2902.
- Alexandridis, P., Olsson, U. and Lindman, B. (1995). Self-assembly of amphiphilic block copolymers: The (EO)₁₃(PO)₃₀(EO)₁₃-water-p-xylene system. *Macromolecules*, 28–23, 7700–7710
- Alnajjar, M., Hethnawi, A., Nafie, G., Hassan, A., Vitale, G., Nassar, N.N. (2019). Silica-alumina composite as an effective adsorbent for the removal of metformin from water. *J. Environ. Chem. Eng.*, 7, 102994.
- Andersson, J., Rosenholm, J., Areva, S., Linden, M. (2004). Influences of material characteristics on ibuprofen drug loading and release profiles from ordered Micro- and mesoporous silica matrices. *Chem. Mater.*, 16, 4160–4167.
- Atkins, P.W. (1998). *Physical Chemistry*. (6th Edition). USA: Oxford University Press.
- Barczak, M., Wierzbicka, M., Borowski, P. (2018). Sorption of diclofenac onto functionalized mesoporous silicas: Experimental and theoretical investigations. *Microporous and Mesoporous Mater.*, 264, 254–264.
- Başar, H. M. (2006). *Organik Kökenli Doğal Adsorbanlarla Kontrollü İlaç Salınımı*. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Beck J.S., Vartuli, J.C., Roth, W.J., Leonowicz, M.E., Kresge, C.T., Schmitt, K.D., Chu, C.T.W., Olson, D.H., Sheppard, E.W. (1992). A New Family of Mesoporous Molecular Sieves Prepared with Liquid Crystal Templates. *J Am Chem Soc*, 114, 10834–10843.
- Bergna, H.E. (1990). *The Colloidal Chemistry of Silica*. USA: American Chemical Society.
- Bergna, H.E. and Roberts, W.O. (2006). *Colloidal Silica: Fundamentals and Applications*. USA: CRC Press.
- Berkem, A.E. ve Baykut, S. (1984). *Fizikokimya*. İstanbul: Fatih Yayınevi.

- Bhadra, N.B., Seo, P.W., Jhung, S.H. (2016). Adsorption of diclofenac sodium from water using oxidized activated carbon. *Chem. Eng. J.*, 301, 27–34.
- Birajdar, M.S. and Lee, J. (2016). Sonication-triggered zero-order release by uncorking core-shell nanofibers. *Chem. Eng. J.*, 288, 1385–8947.
- Brunauer, S., Emmett, P.H., Teller, E. (1938). Adsorption of gases in multimolecular layers. *J. Am. Chem. Soc.*, 60, 309–319.
- Cebe, M. (1987). *Fizikokimya*. (Cilt 1). Bursa: Uludağ Üniversitesi Yayınları.
- Chen, C.C., Do, J.S., Gu, Y. (2009). Immobilization of HRP in mesoporous silica and its application for the construction of polyaniline modified hydrogen peroxide biosensor. *Sensors*, 9, 4635–4648.
- Diab, R., Canilho, N., Pavel, I.A., Haffner, F.B., Girardon, M., Pasc, A. (2017). Silica-based systems for oral delivery of drugs, macromolecules and cells. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 249, 346–362.
- Eitel, W. (1965). *Silicate Science*. London: Academic Press.
- Elovich, S.J. (1957). *The nature of the chemisorption of carbon monoxide on manganese dioxide*, in: *Proceedings of the Second International Congress of Surface Activity*. London: Butterworths Scientific Publications, 252–259.
- Ermiş, E., Süzen Demircioğlu, Y., Özcan, A.S. (2019). Experimental and theoretical investigations of novel synthesized organo-silane compounds and modified mesoporous silica materials. *J. Mol. Struc.*, 1179, 764–778.
- Everett, D.H. (1971). IUPAC manual of symbols and terminology. *Pure Appl. Chem.* 31, 578.
- Freundlich, H.M.F. (1906). Über die adsorption in lösungen. *Z. Phys. Chem.*, 57, 385–470.
- Gao, L., Sun, J., Ren, B., Li Y., Zhang, H. (2011). Structural characterization and surface heterogeneity of bimodal mesoporous silicas functionalized with aminopropyl groups and loaded aspirin. *Mater. Res. Bull.*, 46, 1540–1545.
- Gibaldi, M. and Perrier, D. (1982). *Pharmacokinetics, Drugs and the Pharmaceutical Sciences*. New York: Marcel Dekker.
- Giri, S., Trewyn, B.G., Stellmaker, M.P., Lin, V.S.Y. (2005). Stimuli-responsive controlled-release delivery system based on mesoporous silica nanorods capped with magnetic nanoparticles. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 5038–5044.

- Gould, E.S. (1957). *Inorganic Reactions & Structures*. New York: Henry Holt & Company.
- Gregg, J. and Sing, K.S.W. (1982). *Adsorption, Surface Area and Porosity*. New York: Academic Press.
- Guibal, E., McCarrick, P., Tobin, J.M. (2003). Comparison of the sorption of anionic dyes on activated carbon and chitosan derivatives from dilute solutions. *Sep. Sci. Technol.*, 33, 3049–3073.
- He, Q., Gao, Y., Zhang, L., Zhang, Z., Gao, F., Ji, X., Li, Y., Shi, J. (2011). A pH-responsive mesoporous silica nanoparticles-based multi-drug delivery system for overcoming multi-drug resistance. *Biomaterials*, 32, 7711–7720.
- Higuchi, T. (1961). Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J. Pharm. Sci.*, 50, 874–875.
- Hixson, A.W. and Crowell, J.H. (1931). Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. *Ind. Eng. Chem.*, 23, 923–931.
- Ho, Y.S. and McKay, G. (1999). Pseudo-second order model for sorption processes. *Process Biochem.*, 34, 451–465.
- http-1: <https://muhendishane.org/kutuphane/temel-malzeme-bilgisi/amorf-yapidaki-seramikler/> (Erişim Tarihi:03.02.2019).
- Huang, L., Liu, M., Mao, L., Xu, D., Wan, Q., Zeng, G., Shi Y., Wen, Y., Zhang, X., Wei, Y. (2017). Preparation and controlled drug delivery applications of mesoporous silica polymer nanocomposites through the visible light induced surface-initiated ATRP. *Appl. Surf. Sci.*, 412, 571–577.
- Huo, Q.S., Margolese, D.I., Ciesla, U., Feng, P.Y., Gier, T.E, Sieger, P., Leon, R., Petroff, P.M., Schüth, F., Stucky, G.D. (1994). Generalized synthesis of periodic surfactant/inorganic composite materials. *Nature*, 368, 317–321.
- Iler, R.K. (1955). *The Colloid Chemistry of Silica and Silicates*. New York: Cornell University Press.
- Iler, R.K. (1979). *The Chemistry of Silica*. New York: Wiley.
- 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 Mesoporous Mater.*, 274, 304–312.

- Kahraman, E. (2016). *SBF ortamında üretilen hidroksiapatit-jelatin kompozit malzemelerin ilaç salım performansının incelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N. A., (1983). Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm.*, 15, 25–35.
- Kresge, C.T., Leonowicz, M.E., Roth, W.J., Vartuli, J.C., Beck, J.S. (1992). Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism. *Nature*, 359, 710–712.
- Lagergren, S. (1898). Zur theorie der sogenannten adsorption gelöster stoffe. *Kungliga svenska vetenskapsakademiens. Handlingar*, 24, 1–39.
- Lai, C.Y., Trewyn, B.G., Jeftinija, D.M., Jeftinija, K., Xu, S., Jeftinija, S., Lin, V.S.Y. (2003). A mesoporous silica nanosphere-based carrier system with chemically removable CdS nanoparticle caps for stimuli-responsive controlled release of neurotransmitters and drug molecules. *J. Ame. Chem. Soc.*, 125, 4451–4459.
- Langmuir, I. (1918). The adsorption of gases on plane surface of glass, mica and platinum. *J. Ame. Chem. Soc.*, 40, 1361–1403.
- Lazar, A., Vinod, C.P. and Singh, A.P. (2017). Exploration of amination reactions on highly extendable active sites of Pd(II)-3-allylsalicylaldehydaminophenol (ASIP) complex over thiofunctionalized SBA-15. *Microporous Mesoporous Mater.*, 242, 166–172.
- Liu, T., Li, L., Teng, X., Huang, X., Liu, H., Chen, D., Ren, J., He, J., Tang, F. (2011). Single and repeated dose toxicity of mesoporous hollow silica nanoparticles in intravenously exposed mice. *Biomaterials*, 32, 1657–1668.
- Low, M.J.D. (1960). Kinetics of chemisorption of gases on solids. *Chem. Rev.* 60, 267–312.
- Lu J., Liong, M., Zink, J.I., Tammanoi, F. (2007). Mesoporous silica nanoparticles as a delivery system for hydrophobic anticancer drugs. *Small*, 3, 1341–1346.
- Luo, Z., Hu, Y., Xin, R., Zhang, B., Li, J., Ding, X., Hou, Y., Yang, L., Cai, K. (2014). Surface functionalized mesoporous silica nanoparticles with natural proteins for reduced immunotoxicity. *J. Biomed. Mater. Res. A.*, 102, 3781–3794.
- Mammeri, F., L.E., Bourhis, Rozesa, L., Sanchez, C. (2005). Mechanical properties of hybrid organic–inorganic materials. *J. Mater. Chem.*, 15, 3787–3811.

- Mao, H., Liu, X., Yang, J., Li, B., Chen, Q., Zhong, J. (2014). Fabrication of magnetic silica-pillared clay (SPC) nanocomposites with ordered interlayer mesoporous structure for controlled drug release. *Microporous Mesoporous Mater.*, 184, 169–176.
- Mardones, L.E., Legnoverde, M.S., Simonetti, S., Basaldella, E.I. (2016). Theoretical and experimental study of isothiazolinone adsorption onto ordered mesoporous silica. *Appl. Surf. Sci.*, 389, 790–796.
- Mattson, J.S. and Mark, H.B. (1971). *Activated Carbon: Surface Chemistry and Adsorption from Solution*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Meseguer-Olmo, L., Ros-Nicolas, M.J., Vicente-Ortega, V., Alcaraz-Banos, M., Clavel-Sainz, M., Arcos, D., Ragel, C.V., Vallet-Regi, M., Meseguer-Ortiz, C. (2006). A bioactive sol–gel glass implant for in vivo gentamicin release. Experimental Model in Rabbit. *J. Orthop. Res.*, 24, 454–460.
- Mu, X., Bertron, T., Dunn, C., Qiao, H., Wu, J., Zhao, Z., Saldana, C., Qi, H.J. (2017). Porous polymeric materials by 3D printing of photocurable resin. *Mater. Horiz.*, 3, 442–449.
- Özcan, A.S., *Fizikokimya*. (2010). (Ed: A.S. Özcan). Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Yayınları.
- Pagliari, M. (2009). *Silica-Based Materials for Advanced Chemical Applications*. Italy: RSC.
- Pal, N. and Bhaumik, A. (2013). Soft templating strategies for the synthesis of mesoporous materials: Inorganic, organic–inorganic hybrid and purely organic solids. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 189–190, 21–41.
- Park, J.T., Seo, J.A., S.H., Ahn, Kim, J.H., Kang, S.W. (2010). Surface modification of silica nanoparticles with hydrophilic polymers. *J. Ind. Eng. Chem.*, 16, 517–522.
- Patiño-Herrera, R., Louvier-Hernández, J.F., Escamilla-Silva, E.M., Chaumel, J., Escobedo, A.G.P., Pérez, E. (2019). Prolonged release of metformin by SiO₂ nanoparticles pellets for type II diabetes control. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 131, 1–8.
- Pavluhina, S. and Sukhishvili, S. (2011). Polymer assemblies for controlled delivery of bioactive molecules from surfaces. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 63, 822–836.
- Pekin, B. (1986). *Fizikokimya II*. (2.Baskı). İstanbul: Çağlayan Kitabevi.
- Rocha, de C.L. and Conley, D.V. (2017). *Silica Story*. Sweden: Springer International Publishing.

- Safdar, R., Omar, A.A., Arunagiri, A., Regupathi, I., Thanabalan, M. (2019). Potential of chitosan and its derivatives for controlled drug release applications. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 49, 642–659.
- Sarikaya, Y. (2000). *Fizikokimya*. (3. Baskı). Ankara: Gazi Kitabevi.
- Scheele, C.W. (1984). *Chemische Abhandlungen von der Luft und dem Feuer* Ostwald's Klassiker der exakten Wissenschaften Nr. 58, Engelmann, Leipzig.
- Scheurer, M., Michel, A., Brauch, H.J., Ruck, W., Sacher, F. (2012). Occurrence and fate of the antidiabetic drug metformin and its metabolite guanidylurea in the environment and during drinking water treatment, *Water Res.*, 46, 4790–4802.
- Slater, J.C. (1965). *Quantum Theory of Molecules and Solids: Symmetry and Energy Bands in Crystals*. New York: McGraw-Hill.
- Siepmann, J. and Peppas, N.A. (2011). Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse. *Int. J. Pharm.*, 418, 6–12.
- Slejko, F.L. (1985). *Adsorption Technology: A Step-by-Step Approach to Process Evaluation and Application*. New York: Tall Oaks Publishing.
- Slowing, I.I., Vivero-Escoto, J.L., Wu, C.-W., Lin, V. S.-Y. (2008). Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 60, 1278–1288.
- Stein, A., Melde, B.J., Schroden, R.C. (2000). Hybrid inorganic-organic mesoporous silicates-nanoscale reactors coming of age. *Adv. Mater.*, 12, 1403–1419.
- Stöber, W., Fink, A., Bohn, E. (1968). Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range. *J. Colloid Interface Sci.*, 26, 62–69.
- Suvakanta, D., Murthy, P.N. Nath, L., Chowdhury, P. (2010). Kinetic model on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Pol. Pharm.*, 67, 217–223.
- Tasciotti, E., Liu, X., Bhavane, R., Plant, K., Leonard, A.D., Price, B.K., Cheng, M.M., Decuzzi, P., Tour, J.M., Robertson, F., Ferrari, M. (2008). Mesoporous silicon particles as a multistage delivery system for imaging and therapeutic applications. *Nat. Nanotechnol.*, 3, 151–157.
- Turhan, S. (2010). *Ftalhidrazit-İmmobilize-Bentonit Kullanılarak Ağır Metallerin Adsorpsiyonunun İncelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Unger, K.K. (1979). *Porous Silica*. Netherlands: Elsevier.

- Vallet-Regi, M., Balas, F., Arcos, D. (2007). Mesoporous materials for drug delivery. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 46, 7548–7558.
- Varelas, C.G., Dixon, D.G., Steiner, C. (1995). Zero-order release from biphasic polymer hydrogels. *J. Control. Release*, 34, 185–192.
- Volesky, B. (2004). *Sorption and Biosorption*. Kanada: BV-Sorbex Inc. Press.
- Wang, X., Zhang, Y., Luo, W., Elzatahry, A.A., Cheng, X., Alghamdi, A., Abdullah, A.M., Deng, Y., Zhao, D. (2016). Synthesis of ordered mesoporous silica with tunable morphologies and pore sizes via a nonpolar solvent-assisted Stöber method. *Chem. Mater.*, 28, 2356–2362.
- Weber, Jr. W.J. and Morris, J.C. (1963). Kinetics of adsorption on carbon from solution. *J. Sanitary Eng. Div. Am. Soc. Civ. Eng.*, 89, 31–60.
- Weber, J.T. and Cromer, D.T. (1965). Orbital radii of atoms and ions. *J. Chem. Phys.* 42, 4116.
- Wells, D.A. (2003). *High Throughput Bioanalytical Sample Preparation: Methods and Automation Strategies*. Amsterdam: Elsevier.
- Wilczewska, A.Z., Niemirowicz, K., Markiewicz, K.H., Car, H. (2012). Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacol Rep.*, 64, 1020–1037.
- Wu, S.-H., Moua, C.-Y., Lin, H.-P. (2013). Synthesis of mesoporous silica nanoparticles. *Chem. Soc. Rev.*, 42, 3862–3875.
- Yang, R.T. (2003). *Adsorbent: Fundamentals and Applications*. New Jersey: John Wiley & Sons.
- Yıldız, S. (1996). *Fizikokimya I*. Ankara: Bizim Büro Basımevi.
- Yücel, Ü. (1992). *Zeolitlerde çözeltiden adsorpsiyon*. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Zhang, X., Zhang, X., Wang, S., Liu, M., Zhang, Y., Tao, L., Wei, Y. (2013). Facile Incorporation of Aggregation-Induced Emission Materials into Mesoporous Silica Nanoparticles for Intracellular Imaging and Cancer Therapy. *ACS Appl. Mater.*, 5, 1943–1947.
- Zhou, H., Wang, X., Tang, J., Yang, Y.W. (2016). Tuning the growth, crosslinking, and gating effect of disulfide-containing PGMA on the surfaces of mesoporous silica nanoparticles for redox/pH dual-controlled cargo release. *Polym. Chem.*, 7, 2171–2179.

- Zhu, S., Liu, Y., Liu, S., Zeng, G., Jiang, L., Tan, X., Zhou, L., Li, T., Yang, C. (2017). Adsorption of emerging contaminant metformin using graphene oxide. *Chemosphere*, 179, 20–28.
- Zhu, Y., Shi, J., Shen, W., Dong, X., Feng, J., Ruan, M., Li, Y. (2005). Stimuli-responsive controlled drug release from a hollow mesoporous silica sphere/polyelectrolyte multilayer core-shell structure. *Angew. Chem.*, 44, 5083–5087.
- Yang, R.T. (2003). *Adsorbents: Fundamental and Applications*. New York: Wiley.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Selin KARADAĞ
Yabancı Dil : İngilizce
Doğum Yeri ve Yılı : Tekirdağ/1992
E-Posta : skaradag@eskisehir.edu.tr

Eğitim ve Mesleki Geçmişi :

- 2018, Görev, Anadolu Üniversitesi, Kimya Bölümü, Kısmi Zamanlı Öğrenci Çalışan.
- 2016, Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Fizikokimya Bilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi.
- 2010, Anadolu Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Lisans Programı mezunu.
- Karadağ, S., Özcan, A.S., “Süperkritik Karbondioksit Ortamında Pamuğun Boyanması”, Başvuru No: 1919B011502193, 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı, Proje Yürütücüsü, 2016 (Ekim 2015 – Haziran 2016).