
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

MEZOGÖZENEKLİ SİLİKA İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERİN HAZIRLANMASI, KARAKTERİZASYONU VE İLAÇ SALIM KİNETİĞİNİN İNCELENMESİ

Zeynep ÖZAYDIN AKYÜREK

DOKTORA TEZİ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HAZİRAN 2020

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğim beyan ederim.

Zeynep ÖZAYDIN AKYÜREK

01/06/2020

MEZOGÖZENEKLİ SİLİKA İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERİN HAZIRLANMASI, KARAKTERİZASYONU VE İLAÇ SALIM KİNETİĞİNİN İNCELENMESİ

(Doktora Tezi)

Zeynep ÖZAYDIN AKYÜREK

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2020

ÖZET

Bu tezde, epilepsi tedavisinde kullanılan okskarbazepin ve antiinflamatuar olarak kullanılan nimesulid etkin maddeleri için mezogözenekli SBA-15 silika malzemesinin taşıyıcı özelliği araştırılmıştır. Yüksek yüzey alanlı, kontrol edilebilir gözenek yapısına sahip ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılacak olan SBA-15 malzemesinin sentezi ve tekrarlanabilirlik çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Yükleme kapasitesinin etkisinin incelenmesi amacıyla SBA-15 örneklerinin yüzey modifikasyon çalışmaları farklı iki oran (C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml) ve (0,35:1 (a/a)) APTES (3-Aminopropiltrietoksisilan) kullanılarak post-grafting metoduyla gerçekleştirilmiştir. Elde edilen SBA-15 örneklerine 1:1,85 ve 1:1 (Nim:SBA-15) (a/a) oranları ile nimesulid, 3:1 ve 1:1 (Oxc:SBA-15) (a/a) oranları ile okskarbazepin yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ürünlerin yapı ve fiziksel özelliklerinin belirlenebilmesi amacıyla XRD, FTIR, N_2 adsorpsiyon/desorpsiyon, SEM analizleri gerçekleştirilmiştir. Analizler sonucunda malzemelerin literatür ile uyumlu özelliklere sahip oldukları görülmüştür. Mezogözenekli partiküllere yüklenen ve bu destek malzemelerden salınan nimesulid ve okskarbazepin miktarının tayini amacıyla UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak analitik yöntemin validasyon çalışmaları yapılmıştır. Nimesulid yüklenen malzemeler arasında enkapsülasyon etkinliğinin en fazla %93,98 ile Nim-A-C-SBA-15-2 (1:1,85) numunesine, okskarbazepin yüklenen malzemeler arasında enkapsülasyon etkinliğinin en fazla %100,0 ile Oxc-C-SBA-15 (3:1) numunesine ait olduğu görülmüştür. Nimesulid yüklenen malzemelerin salım profilleri incelendiğinde en yüksek salım profilinin Nim-A-C-SBA-15-2 numunesine, okskarbazepin yüklenenlerde ise en yüksek salım profilinin Oxc-C-SBA-15 (3:1) numunesine ait olduğu görülmüştür. Nimesulid ve okskarbazepin yüklenen tüm malzemelerin in vitro salım hızı kinetiğinin Korsmeyer-Peppas modeline uyduğu görülmüştür. Sonuç olarak, SBA-15'in ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılabilir bir destek malzeme olduğu görülmüştür.

Bilim Kodu : 91213

Anahtar Kelimeler : İlaç taşıyıcı sistem, Mezogözenekli silika, Nimesulid, Okskarbazepin

Sayfa Adedi : 139

Danışman : Prof. Dr. Nurdan SARAÇOĞLU

THE PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF MESOPOROUS SILICA DRUG CARRIER SYSTEMS AND INVESTIGATION OF DRUG RELEASE KINETICS

(Ph. D. Thesis)

Zeynep ÖZAYDIN AKYÜREK

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

June 2020

ABSTRACT

In this thesis, the supportive properties of mesoporous SBA-15 silica material for drugs such as oxcarbazepine (using in the treatment of epilepsy) and nimesulide (antiinflammatory) was investigated. Synthesis and reproducibility studies of SBA-15 material which will be used as drug carrier system with high surface area, controllable pore structure have been carried out. In order to investigate the effect of loading capacity, surface modification studies of SBA-15 samples were carried out by APTES (3-Aminopropyl triethoxysilane) by post-grafting method with two different ratios (C-SBA-15:APTES ratio; 0.1g:0.1ml and 0.35:1 (w/w). Nimesulide and oxcarbazepine active substances in different concentrations were applied to SBA-15 materials. XRD, FTIR, N_2 adsorption/desorption and SEM analyzes were performed to determine the structure and physical properties of the materials. As a result of the analysis, it was seen that the materials have properties compatible with the literature. The analytical method was validated by UV-Vis spectrophotometer method. Nim-A-C-SBA-15-2 (1:1.85) sample has maximum encapsulation effect (93.98%) was observed through the materials which was loaded nimeslide, on the other hand Oxc-C-SBA-15 (3:1) sample was observed as maximum encapsulation effect (100.0%) through the materials which was loaded with oxcarbazepine. When the release profiles of nimesulide loaded materials were investigated, it was seen that the highest release profile belonged to the Nim-A-C-SBA-15-2 sample and the highest release profile belonged to the Oxc-C-SBA-15 (3:1) sample for the materials that is loaded oxcarbazepine. In vitro release rate kinetics of all nimesulide and oxcarbazepine loaded samples fit the Korsmeyer-Peppas model. As a result, it was found that SBA-15 is a material that can be used in drug delivery systems.

Science Code : 91213
Key Words : Drug delivery system, Mesoporous silica, Nimesulide, Oxcarbazepine
Page Number : 139
Supervisor : Prof. Dr. Nurdan SARAÇOĞLU

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bana her zaman destek olan değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nurdan SARAÇOĞLU'na, teorik ve deneysel çalışmalarım boyunca bilgi, deneyim ve her türlü desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve tüm laboratuvar imkanlarından yararlanmamı sağlayan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Fatma Suna BALCI'ya, çalışmalarm sırasında deneyim ve bilgilerini paylaşan, tecrübeleriyle bana yardımcı olan tez izleme komitemde yer almalarından onur duyduğum değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Zümriye AKSU ve Sayın Prof. Dr. Mübeccel ERGUN'a, çalışmam boyunca tecrübe, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, her dakika rahatlıkla arayabildiğim, her zaman güler yüzü ile yanımda olan hakkını ödeyemeyeceğim canım arkadaşım Şükran Melda ESKİTOROS TOĞAY'a, tez çalışmam süresince laboratuvarda gördüğümde çocuklar gibi sevindiğim, desteğini, güler yüzünü ve yardımlarını esirgemeyen, hakkını ödeyemeyeceğim canım arkadaşım Gülce AÇIL'a, tüm çalışmalarım boyunca bilgi, birikim ve tecrübelerini esirgemeyen yardımlarını asla unutamayacağım canım arkadaşlarım Dilşad Dolunay ESLEK KOYUNCU, Hüseyin ARBAĞ, Fatma ERDEM, Silver GÜNEŞ, Emine KAYA EKİNCİ, Mehmet TAŞDEMİR ve Birce PEKMEZCİ KARAMAN'a, tez süresince desteklerini, sıcacık muhabbetlerini hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman bana moral veren Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan canım arkadaşlarım Esin ÖZMENER SÖZEN, Seher BAYRAK, Ceyda İŞBAŞAR AFACAN'a ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma, laboratuvarda birlikte çalışmaktan zevk aldığım, yardımlarını her zaman hissettiğim arkadaşlarım Burcu YETER DİNÇER, Dilan TÜZÜN, Buse BOZAN BEYDAĞI ve Gülce ÇAKMAN'a, tez izleme komiteleri süresince en kritik zamanlarda bana yardımcı olan canım arkadaşım Başak GÜDÜLLÜOĞLU'na, "BAP-06/2017-04" kodlu "Sudaki Çözünürlüğü Düşük Olan Etkin Maddeler İçin Mezogözenekli SBA-15 Silika Malzemesinin Destek Özelliğinin Araştırılması" isimli proje kapsamında doktora tezimin gerçekleşmesini sağlayarak maddi destek sunan Gazi Üniversitesi BAP'a, bugünlere gelmemi sağlayan tüm Gazi Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü öğretim üyelerine ve çalışanlarına, çıktığım bu zorlu yolun her adımında yanımda olan ve desteğini her zaman hissettiğim İbrahim AKYÜREK'e, büyük emek ve özverileriyle beni yetiştirip hayatımın her alanında maddi/manevi yardım ve desteklerini esirgemeyen canım annem Bedia ÖZAYDIN, canım babam Yıldırım ÖZAYDIN, abim Serhat B. ÖZAYDIN, ablalarım Narin N. ÖZAYDIN, Zerin ÖZAYDIN AKSUN'a ve boncuk yeğenlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT v

TEŞEKKÜR vi

İÇİNDEKİLER vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ xi

ŞEKİLLERİN LİSTESİ xiii

RESİMLERİN LİSTESİ xvi

SİMGELER VE KISALTMALAR xvii

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Gözenekli Malzemeler 3

2.2. M41S Ailesi ve SBA-n Malzemeleri 4

2.3. SBA-15 (Santa Barbara Amorphous-15) 6

2.4. İlaç 7

2.4.1. İlaç taşıyıcı sistemler 10

2.4.2. Kontrollü ilaç salım sistemleri 11

2.4.3. İlaç salım mekanizmaları 13

2.4.4. İlaç salımı çalışmalarında kullanılan kinetik modeller 15

2.4.5. Steroid yapıda olmayan antiinflamatuar ilaçlar 18

2.4.6. Antiepileptik ilaçlar 21

2.5. Literatür Çalışmaları 23

3. DENEYSEL YÖNTEM 39

3.1. Kullanılan Kimyasal ve Sarf Malzemeler 39

3.2. Saf SBA-15 Malzemesinin Sentezi 40

Sayfa

3.3. SBA-15 Örneklerinin APTES (3-Aminopropiltrietoksisilan) ile Post-Grafting Metoduyla Modifikasyonu 41

3.4. Nimesulid İçeren Nim-C-SBA-15 ve Nim-A-C-SBA-15 Malzemelerinin Sentezi 43

3.5. Okskarbazepin İçeren Oxc-C-SBA-15 Malzemelerinin Sentezi 43

3.6. Karakterizasyon Yöntemleri 44

3.6.1. XRD analizi 44

3.6.2. FTIR analizi 46

3.6.3. Azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermleri 46

3.6.4. SEM analizi 48

3.6.5. UV-Vis spektrofotometresi 48

3.7. In Vitro Salım Çalışmaları 49

3.7.1. Nimesulid içeren malzemelerin in vitro salım çalışmaları 49

3.7.2. Okskarbazepin içeren malzemelerin in vitro salım çalışmaları 49

3.8. Miktar tayini ve In Vitro Salım Çalışmalarında Kullanılan Analitik Yöntemin Validasyonu 50

3.8.1. Spektrofotometrik yöntem ve şartları 50

3.8.2. Stok ve standart çözeltiler 50

3.8.3. Sistem uygunluğu 51

3.8.4. Spesifiklik (özgünlük) 51

3.8.5. Doğrusallık 51

3.8.6. Doğruluk 52

3.8.7. Kesinlik 53

3.8.8. Teşhis ve tayin limiti 54

4. BULGULAR 55

4.1. Saf SBA-15 Taşıyıcı Malzemesine Ait Karakterizasyon Çalışmaları 55

4.1.1. XRD analizi 55

4.1.2. FTIR analizi 58

Sayfa

4.1.3. Azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermleri 60

4.1.4. SEM analizi 62

4.2. Yüzey Modifikasyonu Gerçekleştirilen SBA-15 Malzemelerine Ait Karakterizasyon Çalışmaları 63

4.2.1. XRD analizi 63

4.2.2. FTIR analizi 64

4.2.3. Azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermleri 68

4.2.4. SEM analizi 70

4.3. Nimesulid Yüklenen Malzemelere Ait Karakterizasyon Çalışmaları 71

4.3.1. XRD analizi 71

4.3.2. FTIR analizi 77

4.3.3. SEM analizi 86

4.4. Okskarbazepin Yüklenen Malzemelere Ait Karakterizasyon Çalışmaları 87

4.4.1. XRD analizi 87

4.4.2. FTIR analizi 89

4.4.3. Azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermleri 93

4.4.4. SEM analizi 95

4.5. Miktar Tayini ve In Vitro İlaç Salımı Çalışmalarında Kullanılan Analitik Yöntemin Validasyonu 96

4.5.1. Nimesulid etkin maddesi için kullanılan miktar tayini analitik yönteminin validasyonu 97

4.5.2. Nimesulid etkin maddesi için kullanılan salım profili analitik yönteminin validasyonu 100

4.5.3. Okskarbazepin etkin maddesi için kullanılan miktar tayini analitik yönteminin validasyonu 104

4.5.4. Okskarbazepin etkin maddesi için kullanılan salım profili analitik yönteminin validasyonu 107

4.6. Enkapsülasyon Etkinliğinin Hesaplanması 111

4.6.1. Nimesulid yüklenen malzemelerin enkapsülasyon etkinliğinin hesaplanması 111

Sayfa

4.6.2. Okskarbazepin yüklenen malzemelerin enkapsülasyon etkinliğinin hesaplanması 112

4.7. In Vitro Salım Çalışmaları 112

4.7.1. Nimesulid içeren malzemelerin in vitro salım çalışmaları 112

4.7.2. Okskarbazepin içeren malzemelerin in vitro salım çalışmaları 116

4.8. In Vitro Salım Hızı Kinetik Çalışmaları 117

4.8.1. Nimesulid içeren malzemelerin in vitro salım hızı kinetik çalışmaları 117

4.8.2. Okskarbazepin içeren malzemelerin in vitro salım hızı kinetik çalışmaları 123

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 127

KAYNAKLAR 131

ÖZGEÇMİŞ 137

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 2.1. Matris sistemlerden difüzyon mekanizmasını gösteren üstel büyüklük 18

Çizelge 2.2. Nimesulid ilaç molekülüne ait özellikler 20

Çizelge 2.3. Okskarbazepin ilaç molekülüne ait özellikler 23

Çizelge 2.4. SBA-15 için XRD ve d-değerleri sonuçları 24

Çizelge 2.5. MCM-41 için XRD ve d-değerleri sonuçları 25

Çizelge 3.1. Kullanılan kimyasal ve sarf malzemeler 39

Çizelge 4.1. Saf SBA-15 malzemelerinin XRD ve d-değerleri sonuçları (Bruker marka D8 Disvover cihazı ile) 56

Çizelge 4.2. Saf SBA-15 malzemelerinin XRD ve d-değerleri sonuçları (Rigaku marka D/MAX 2200 cihazı ile) 58

Çizelge 4.3. Saf SBA-15 malzemelerinin FTIR spektrum yorumları 60

Çizelge 4.4. Saf SBA-15 malzemesinin fiziksel özellikleri 62

Çizelge 4.5 Saf SBA-15 ve yüzey modifikasyonu yapılan malzemelerin XRD ve d-değerleri sonuçları 64

Çizelge 4.6. Saf SBA-15 ve yüzey modifikasyonu yapılan malzemelerin FTIR spektrum yorumları 67

Çizelge 4.7. Saf SBA-15 ve A-C-SBA-15-2 malzemelerinin fiziksel özellikleri 70

Çizelge 4.8. Nimesulid yüklenen malzemelerin karşılaştırmalı X-ışını kırınım analizleri 74

Çizelge 4.9. Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilerek nimesulid yüklenen malzemelerin FTIR spektrum yorumları 81

Çizelge 4.10. Kalsine edilmiş saf SBA-15 üzerine nimesulid yüklenen malzemelerin FTIR spektrum yorumları 84

Çizelge 4.11. Kalsine edilmiş saf SBA-15 üzerine okskarbazepin yüklenen malzemelerin FTIR spektrum yorumları 93

Çizelge 4.12. Saf SBA-15 (C-SBA-15-I), Oxc-C-SBA-15 (1:1) ve Oxc-C-SBA-15 (3:1) malzemelerinin fiziksel özellikleri 95

Çizelge 4.13. Nimesulid için miktar tayinine ilişkin doğruluk parametresine ait bulgular 98

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 4.14. Nimesulid miktar tayini için tekrarlanabilirlik parametresine ait bulgular (aynı gün) 99

Çizelge 4.15. Nimesulid miktar tayini için tekrarlanabilirlik parametresine ait bulgular (farklı gün) 99

Çizelge 4.16. Nimesulid için salım profiline ilişkin doğruluk parametresine ait bulgular..... 102

Çizelge 4.17. Nimesulid salım profili için tekrarlanabilirlik parametresine ait bulgular (aynı gün) 103

Çizelge 4.18. Nimesulid salım profili için tekrarlanabilirlik parametresine ait bulgular (farklı gün) 103

Çizelge 4.19. Okskarbazepin için miktar tayinine ilişkin doğruluk parametresine ait bulgular..... 106

Çizelge 4.20. Okskarbazepin miktar tayini için tekrarlanabilirlik parametresine ait bulgular (aynı gün) 106

Çizelge 4.21. Okskarbazepin miktar tayini için tekrarlanabilirlik parametresine ait bulgular (farklı gün) 107

Çizelge 4.22. Okskarbazepin için salım profiline ilişkin doğruluk parametresine ait bulgular..... 109

Çizelge 4.23. Okskarbazepin salım profili için tekrarlanabilirlik parametresine ait bulgular (aynı gün) 110

Çizelge 4.24. Okskarbazepin salım profili için tekrarlanabilirlik parametresine ait bulgular (farklı gün) 110

Çizelge 4.25. Nimesulid yüklenen malzemelerin enkapsülasyon etkinlikleri..... 112

Çizelge 4.26. Okskarbazepin yüklenen malzemelerin enkapsülasyon etkinlikleri..... 112

Çizelge 4.27. Nimesulid yüklenen malzemelerin salım hızı kinetik modellerine ait sonuçlar 118

Çizelge 4.28. Okskarbazepin yüklenen mazlemelerin salım hızı kinetik modellerine ait sonuçlar 123

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 2.1. Altıgen (hekzagonal) yapılı MCM-41 4

Şekil 2.2. Üç boyutlu ve kübik yapılı MCM-48 5

Şekil 2.3. Kararsız ve katmanlı yapılı MCM-50..... 5

Şekil 2.4. SBA-15'in sentez aşamaları ve oluşan gözenek yapısı 7

Şekil 2.5. Kandaki ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi 12

Şekil 2.6. Membran (a) ve matris (b) sistemlerinin şematik gösterimi 13

Şekil 2.7. MCM-41'e ait X-ışını kırınım deseni..... 25

Şekil 3.1. SBA-15'in hidrotermal yöntem ile sentezinin şematik gösterimi 41

Şekil 3.2. Yüzey modifikasyonu ile A-C-SBA-15 örneklerinin hazırlanmasına ait şematik gösterim..... 42

Şekil 3.3. Yüzey modifikasyonu oluşum mekanizması..... 42

Şekil 3.4. X-ışınlarının kristalde kırınımı 45

Şekil 3.5. (a) BDDT (Brunauer-Deming-Deming-Teller) sınıflandırmasına göre adsorpsiyon izotermleri (b) "de Boer" tanımlamasına göre histerisisler 47

Şekil 4.1. Saf SBA-15 malzemelerinin X-ışını kırınım desenleri (Bruker marka D8 Disvover cihazı ile) 56

Şekil 4.2. Saf SBA-15 malzemelerinin X-ışını kırınım desenleri (Rigaku marka D/MAX 2200 cihazı ile)..... 57

Şekil 4.3. Saf SBA-15 malzemelerinin FTIR spektrumları..... 59

Şekil 4.4. Saf SBA-15 (C-SBA-15-I) malzemesinin azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi..... 60

Şekil 4.5. Saf SBA-15 (C-SBA-15-I) malzemesinin BJH adsorpsiyon gözenek boyut dağılımı..... 61

Şekil 4.6. Saf SBA-15 ve yüzey modifikasyonu yapılan malzemelerin X-ışını kırınım desenleri..... 63

Şekil 4.7. Saf SBA-15 ve yüzey modifikasyonu yapılan malzemelerin FTIR spektrumları..... 65

Şekil 4.8. Saf SBA-15 ve yüzey modifikasyonu yapılan malzemelerin (a) 3000-4000 cm^{-1} ve (b) 600-1800 cm^{-1} dalga sayısı aralığında FTIR spektrumları 66

Şekil **Sayfa**

Şekil 4.9. Saf SBA-15 ve yüzey modifikasyonu gerçekleştirilen A-C-SBA-15-2 malzemesinin azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi 68

Şekil 4.10. Saf SBA-15 ve yüzey modifikasyonu gerçekleştirilen A-C-SBA-15-2 malzemesinin BJH adsorpsiyon gözenek boyut dağılımı..... 69

Şekil 4.11. Nimesulid yüklenen malzemelerin X-ışını kırınım desenleri (4-60^{o} açı aralığında)..... 72

Şekil 4.12. Nimesulid yüklenen malzemelerin karşılaştırmalı X-ışını kırınım desenleri..... 73

Şekil 4.13. Nimesulid yüklenen malzemelerin (100) düzlemi için karşılaştırmalı X-ışını kırınım desenleri 76

Şekil 4.14. Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmiş olan A-C-SBA-15 örnekleri üzerine nimesulid yüklenen malzemelerin FTIR spektrumları 78

Şekil 4.15. Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmiş olan A-C-SBA-15 örnekleri üzerine nimesulid yüklenen malzemelerin (a) 3000-4000 cm^{-1} ve (b) 600-1800 cm^{-1} dalga sayısı aralığında FTIR spektrumları 79

Şekil 4.16. Kalsine edilmiş saf SBA-15 örnekleri üzerine nimesulid yüklenen malzemelerin karşılaştırmalı FTIR spektrumları..... 82

Şekil 4.17. Kalsine edilmiş saf SBA-15 örnekleri üzerine nimesulid yüklenen malzemelerin (a) 3000-4000 cm^{-1} ve (b) 600-1800 cm^{-1} dalga sayısı aralığında FTIR spektrumları 83

Şekil 4.18. Nimesulid yüklenen tüm malzemelerin karşılaştırmalı FTIR spektrumları. 85

Şekil 4.19. Okskarbazepin içeren numunelere ait X-ışını kırınım desenleri 88

Şekil 4.20. Okskarbazepin yüklenen malzemelerin (100) düzlemi için karşılaştırmalı X-ışını kırınım desenleri..... 89

Şekil 4.21. Okskarbazepin içeren numunelere ait karşılaştırmalı FTIR spektrumları.... 90

Şekil 4.22. Okskarbazepin içeren numunelere ait karşılaştırmalı (a) 3000-4000 cm^{-1} ve (b) 600-1800 cm^{-1} dalga sayısı aralığında FTIR spektrumları..... 91

Şekil 4.23. Okskarbazepin içeren malzemelerin karşılaştırmalı azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi 93

Şekil 4.24. Okskarbazepin içeren malzemelerin BJH adsorpsiyon gözenek boyut dağılımı..... 94

Şekil 4.25. Nimesulid etkin maddesi için miktar tayini doğrusallık çalışmasına ait kalibrasyon grafiği..... 98

Şekil **Sayfa**

Şekil 4.26. Etkin madde (nimesulid) içermeyen SBA-15 numunesinin spesifiklik çalışması için spektrum örneği 101

Şekil 4.27. Nimesulid etkin maddesi için salım profili doğrusallık çalışmasına ait kalibrasyon grafiği 102

Şekil 4.28. Okskarbazepin etkin maddesi için miktar tayini doğrusallık çalışmasına ait kalibrasyon grafiği 105

Şekil 4.29. Etkin madde (okskarbazepin) içermeyen SBA-15 numunesinin spesifiklik çalışması için spektrum örneği 108

Şekil 4.30. Okskarbazepin etkin maddesi için salım profili doğrusallık çalışmasına ait kalibrasyon grafiği 109

Şekil 4.31. Kalsine edilmiş saf SBA-15 örnekleri üzerine nimesulid yüklenen malzemelerin salım profili 113

Şekil 4.32. Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilerek nimesulid yüklenen malzemelerin salım profili 114

Şekil 4.33. Nimesulid yüklenen tüm malzemelerin karşılaştırmalı salım profili 115

Şekil 4.34. Kalsine edilmiş saf SBA-15 örnekleri üzerine okskarbazepin yüklenen malzemelerin karşılaştırmalı salım profili 117

Şekil 4.35. Nimesulid yüklü Nim-C-SBA-15-1 (1:1,85) numunesine ait salım hızı kinetik grafikleri 119

Şekil 4.36. Nimesulid yüklü Nim-C-SBA-15-2 (1:1) numunesine ait salım hızı kinetik grafikleri 120

Şekil 4.37. Nimesulid yüklü Nim-A-C-SBA-15-1 (1:1,85) (C-SBA-15:APTES oranı; 0,35:1 (a/a)) numunesine ait salım hızı kinetik grafikleri 121

Şekil 4.38. Nimesulid yüklü Nim-A-C-SBA-15-2 (1:1,85) (C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml) numunesine ait salım hızı kinetik grafikleri 122

Şekil 4.39. Oxc-C-SBA-15 (1:1) numunesine ait salım hızı kinetik grafikleri 124

Şekil 4.40. Oxc-C-SBA-15 (3:1) numunesine ait salım hızı kinetik grafikleri 125

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim **Sayfa**

Resim 2.1. Farklı farmasötik şekillere sahip ilaçlar 10

Resim 2.2. MCM-41 TEM görüntüsü 25

Resim 2.3. MCM-41 SEM görüntüsü (5000 büyütme) 26

Resim 2.4. SBA-15 SEM görüntüleri 28

Resim 4.1. Saf SBA-15 malzemesine ait SEM görüntüleri 62

Resim 4.2. Sentezlenen A-C-SBA-15-2 malzemesine ait SEM görüntüleri 70

Resim 4.3. Nim-A-C-SBA-15-1 malzemesine ait SEM görüntüleri 86

Resim 4.4. Nim-C-SBA-15-1 malzemesine ait SEM görüntüleri 86

Resim 4.5. Oxc-C-SBA-15 (1:1) malzemesine ait SEM görüntüleri 95

Resim 4.6. Oxc-C-SBA-15 (3:1) malzemesine ait SEM görüntüleri 96

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	**Açıklamalar**
µg	Mikrogram
mg	Miligram
ml	Mililitre
nm	Nanometre
s	Saat
Å	Angstrom

Kısaltmalar	**Açıklamalar**
BET	Brunauer-Emmett-Teller
BJH	Barrett-Joynes-Halenda
FTIR	Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
ICH	International council for harmonisation
IUPAC	International union of pure and applied chemistry
Nim	Nimesulid
Oxc	Okskarbazepin
PBS	Fosfat tampon çözeltisi
RSD	Bağıl standart sapma
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
TEM	Geçirmeli elektron mikroskobu
TEOS	Tetraetil ortosilikat
TGA	Termogravimetrik analiz
UV	Ultraviyole
XRD	X-ışını kırınımı

1. GİRİŞ

Canlı hücre üzerinde meydana getirdiği tesir ile hastalığın iyileştirilmesi, semptomların azaltılması amacıyla tedavi veya bu hastalıktan korunmayı mümkün kılan, canlılara değişik uygulama yöntemleri ile verilen doğal, yarı sentetik veya sentetik kimyasal preparatlara ilaç denir.

Son yıllarda ilaç dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, yan ve zararlı etkilerden korunma, hatta ilacı hedef bölgeye gönderme ve yeni biyomedikal uygulamalar için birçok araştırma yapılmaktadır. Bu beklentilere en iyi yanıt veren uygulama şekli, kontrollü salım sistemleridir. Organizma için gerekli olan etkin maddenin salım hızını kontrol ederek hedef hücreye ulaştıran sistemlere "kontrollü salım sistemleri" adı verilir. Bir başka deyişle, kontrollü salım sistemleri ilacı taşıyan ve taşıdıkları ilacı istenilen hız ve sürede salabilen uygulama şekilleridir.

İlaç taşıyıcı sistemler için son yıllarda oldukça fazla çalışma bulunmaktadır. Mezogözenekli silika bileşikler yalnızca yirmi yıl önce keşfedilmiş olup farklı alanlarda kullanımı için şimdiden birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Yüksek yüzey alanı ve düzgün gözenek boyutu dağılımı ile M41S ailesinden olan MCM-41 malzemesi katalitik, adsorpsiyon ve kontrollü ilaç salımı çalışmalarında araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Yüksek yüzey alanı, kontrol edilebilir gözenek yapısı, hidrodayanımı, termal kararlılığı ve inert olması ile araştırmacıların ilgisini çeken diğer bir malzeme ise mezogözenekli SBA-15'tir. Santa Barbara Araştırma Grubu tarafından ilk kez 1998 yılında sentezleri gerçekleştirilmiştir. Hekzagonal bir yapıya sahip olan SBA-15 silika malzemesinin gözenek boyutları sentez yönteminin şartlarına göre değiştirilebilmektedir.

Epilepsi (sara) beyin içinde bulunan sinir hücrelerinin olağan dışı bir elekro-kimyasal boşalma yapması sonucu ortaya çıkan nörolojik bozukluk, hastalıktır. Beynin normalde çalışması ile ilgili elektriğin aşırı ve kontrolsüz yayılımı sonucu oluşur. Sıklıkla geçici bilinç kaybına neden olur. Epilepsi tedavisinde sıklıkla kullanılan etkin maddelerin başında okskarbazepin gelmektedir. Okskarbazepin etkin maddesinin sudaki çözünürlüğü düşüktür. Bunun iyileştirilmesi amacıyla birçok çalışma yapılmıştır.

Bilindiği gibi dünyada en sık kullanılan ilaç grubu ağrı kesicilerdir. Romatizmal ve yumuşak dokuları ilgilendiren ve ağrıya sebep olan inflamatuar durumların tedavisinde özellikle ağrı kesiciler sıklıkla kullanılmaktadır. Nimesulid steroid yapıda olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) grubunda yer almaktadır. Son yıllarda kanser tedavilerinde de önemli bir yer tutmaktadır. İnflamasyon giderici olarak kullanılan nimesulid etkin maddesinin de sudaki çözünürlüğü düşük olup literatürde iyileştirmeye yönelik birçok çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, emdirme yöntemi ile okskarbazepin ve nimesulid etkin maddelerinin mezogözenekli SBA-15 malzemesine yüklenebilirliğinin ve yükleme işleminden sonra bu hidrofobik ilaçların salım profillerinin incelenmesidir. Bu çalışma için öncelikle yüksek yüzey alanlı, kontrol edilebilir gözenek yapısına sahip SBA-15 örneklerinin sentezi ve tekrarlanabilirlik sentezleri gerçekleştirilmiştir. Ürünlerin yapı ve fiziksel özelliklerinin belirlenebilmesi amacıyla karakterizasyon çalışmaları (X-ışını kırınım desenleri, azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermleri, SEM, FTIR v.b.) gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın devamında hazırlanan SBA-15 örneklerine emdirme yöntemi ile farklı konsantrasyonlarda okskarbazepin ve nimesulid etkin maddeleri yüklenmiştir. Yüklenen ilaç ve yükleme sonrası salınan ilaç miktarının analiz edilebilmesi için UV-Vis spektrofotometre yöntemi kullanılmış olup söz konusu yöntemin validasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan ilaç yüklü malzemelerin karakterizasyon, in vitro salım profili ve salım kinetiği çalışmaları, bu malzemelerin hidrofobik ilaçlar için bir ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabilmeleri açısından incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gözenekli Malzemeler

Gözenekli malzemeler, kontrol edilebilir gözenek yapısına ve yüksek yüzey alanlarına sahip olmaları sebebiyle, adsorbent, katalizör ve katalizör desteği olarak kullanılmaktadırlar. "IUPAC" (International Union of Pure and Applied Chemistry) sınıflandırmasına göre gözenekli malzemeler; mikrogözenekli, mezogözenekli ve makrogözenekli malzemeler olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır [1].

- Mikrogözenekli malzemeler: gözenek boyutu 2 nm'den küçük,
- Mezogözenekli malzemeler: gözenek boyutu 2-50 nm arasında değişebilen,
- Makrogözenekli malzemeler: gözenek boyutu 50 nm'den büyük

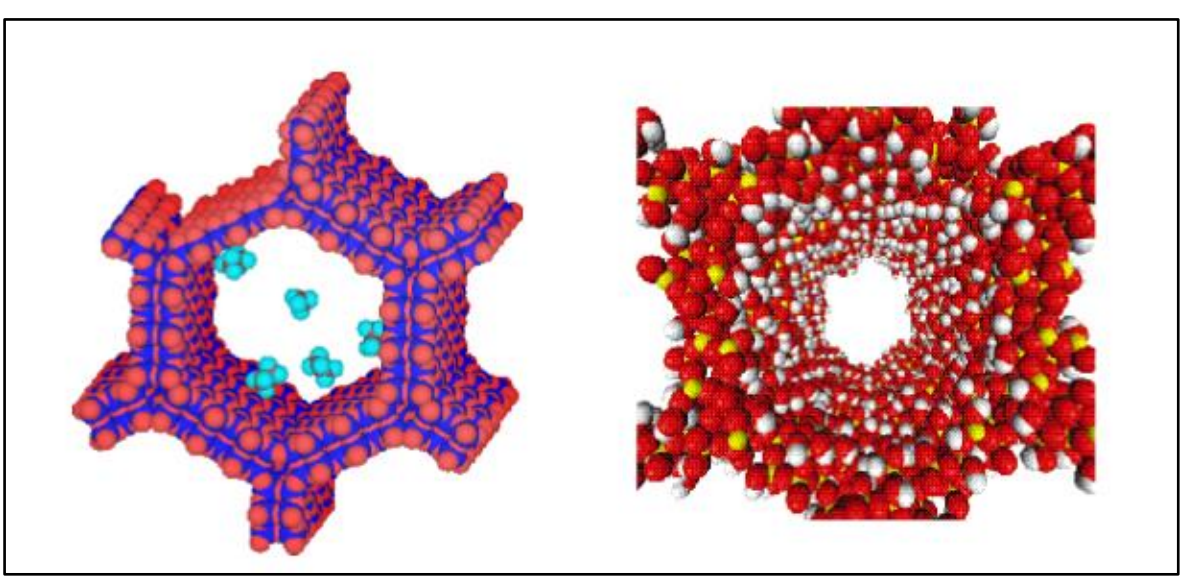
Mikrogözenekli malzemeler; gözenek boyutları 2nm'den küçük olup en bilinen üyeleri kristal olan aluminasilikat ağlarına sahip, iyi katalitik özellik gösteren zeolitlerdir. Ancak gözeneklerinin nispeten dar olması sebebi ile uygulama alanları diğer malzemelere göre kısıtlıdır [1].

Mezogözenekli malzemeler; gözenek boyutları 2-50 nm arasında değişebilen, yüksek yüzey alanlarına, yüksek termal kararlılığa, düzenli gözenek boyutu dağılımına sahiptirler. Mezogözenekler mikrogözeneklere göre daha az yüzey alanı ihtiva ederler. Son yüzyıllarda mezogözenekli yapıların bulunması ile şablon kullanımlı (template) sentezlerde yeni bir çalışma alanı başlatılmış oldu. 1992'de Mobil Araştırma ve Geliştirme Grubu, M41S olarak bilinen silika esaslı mezogözenekli malzeme ailesini sentezlemişlerdir. İlk kez "Mobil Araştırma Grubu" tarafından sentezlendikleri için MCM (Mobil Composition of Matter) olarak adlandırılmışlardır. M41S ailesi dışında, yine silika esaslı SBA-n (Santa Barbara amorphous-n=1,2….,15,16), karbon yapılı CMK-n (Carbon Mesostructured-n=1,2,…..) gibi malzemeler de mezogözenekli malzemeler olarak öne çıkmaktadır. M41S ve SBA-n mezogözenekli malzemeler yapılarında hem mikrogözenekler hem de mezogözenekler bulundurmaktadır [2].

2.2. M41S Ailesi ve SBA-n Malzemeleri

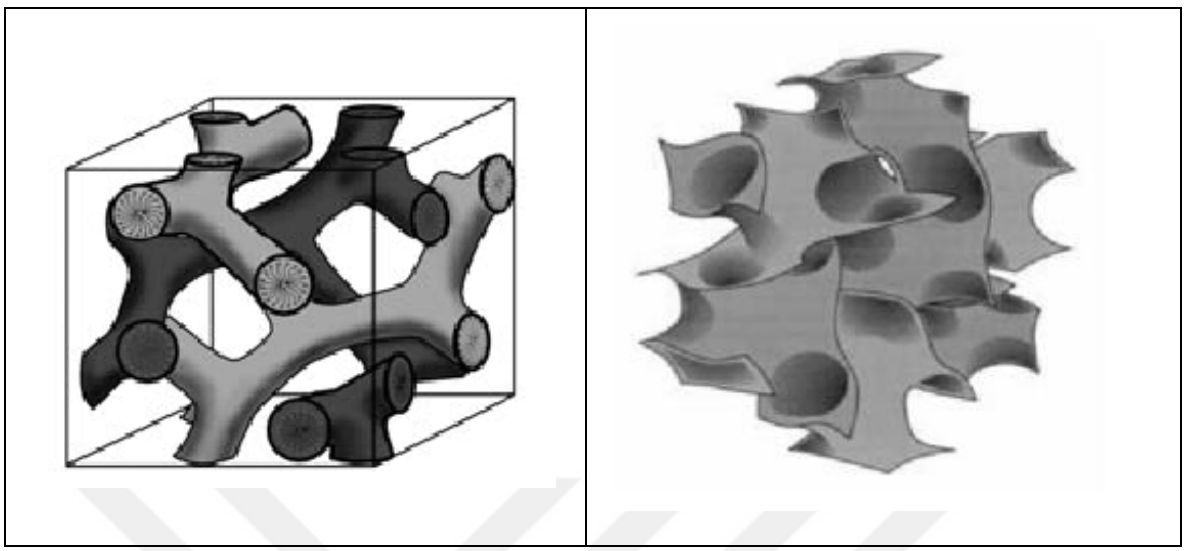
M41S ailesi ve SBA-n malzemelerinin temel sentez prensibi misel formuna dönüşen surfactant şablonu etrafına silika kondenzasyonu yürütülmesi, daha sonra ısıl işlemlerle kararlı silika duvarın oluşumu ve uygun yöntemlerle merkezden organik şablonun uzaklaştırılması prensibine dayanmaktadır. Bu malzemelerin oluşumunda misel şablonun oluşumu için çözücü ve yüzey aktif maddeye, silika duvar oluşumu için silika kaynağına, silika kondenzasyonunun başlaması için asit veya baza ihtiyaç vardır. Bu malzemeler silika yapılarından dolayı yüksek termal kararlılığa sahiptir. Kullanılan surfactant uzunluğuna göre 15-100 Å arasında değişebilen düzenli gözenek çapı dağılımları ve 1000 m^2/g gibi yüksek yüzey alanlarına sahiptir [2].

M41S olarak tanımlanan mezogözenekli malzeme ailesinin 1992'de Mobil Araştırma ve Geliştirme Grubu tarafından sentezlendiği bilinmektedir. Bu malzemeler ilk kez "Mobil Araştırma Grubu" tarafından sentezlendikleri için MCM (Mobil Composition of Matter) olarak adlandırılmışlardır. MCM ailesinin ana üyeleri MCM-41, MCM-48 ve MCM-50'dir. Bunlar yapısal olarak farklı özellik göstermektedir. MCM-41; MCM ailesinin en bilinen üyesi olup tek boyutlu ve altıgen (hekzagonal) gözenek yapısına sahiptir (Şekil 2.1). Tek boyutlu, kararlı, düzenli olan gözenekli yapıya, yüksek yüzey alanına sahip olmaları nedeni ile kullanım alanı olarak M41S ailesinin diğer üyelerinden daha fazla tercih edilmektedir [1].



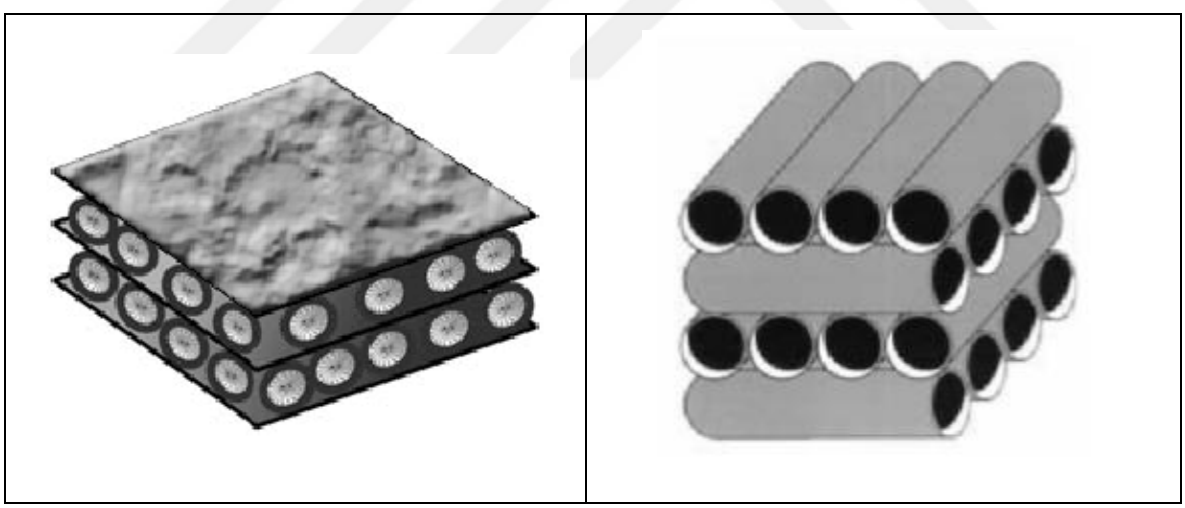
Şekil 2.1. Altıgen (hekzagonal) yapılı MCM-41 [3]

MCM-48; üç boyutlu ve kübik yapıya sahiptir. Şekil (2.2).



Şekil 2.2. Üç boyutlu ve kübik yapılı MCM-48 [3]

MCM-50; kararsız ve tabakalı yapısı ile M41S ailesinin diğer bir üyesidir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Kararsız ve katmanlı yapılı MCM-50 [3]

1998 yılında Santa Barbara Araştırma Grubu tarafından M41S ailesine benzer düzenli mezogözenekli yapıya sahip olan SBA-n grubu malzemeleri sentezlenmiştir. SBA-n ailesinin başlıca üyeleri SBA-1, SBA-2, SBA-3, SBA-11, SBA-12, SBA-14, SBA-15 ve SBA-16'dır. Bu malzemelerin sentez koşulları benzer olmasına rağmen sentez sırasında farklı karbon sayısına sahip şablon yapı kullanılması nedeni ile farklı boyutta gözenek yapılarına sahiptir. Ayrıca bu malzemeler farklı sentez sıcaklıklarına sahiptir [2].

2.3. SBA-15 (Santa Barbara Amorphous-15)

1998 yılında, Santa Barbara Araştırma Grubu tarafından geniş polietilen oksit (EO)n ve polipropilen oksit (PO)m bloklar ile oluşan, iyonik olmayan triblok kopolimer (EOnPOmEOn) şablon olarak kullanılarak asit ortamında mezogözenekli olan silika malzemelerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. SBA-n grubunun en bilinen üyesi SBA-15'tir. SBA-15, hekzagonal bir yapıya sahip olup gözenek boyutları sentez yönteminin şartlarına göre değiştirilebilmektedir. Gözenek hacmi yaklaşık %85 olup silika duvar kalınlığı nedeni ile termal kararlığı yüksektir. Sentezinde dört adet ana bileşen bulunmaktadır. Bunlar: yüzey aktif madde, silika kaynağı, çözücü ve asittir [2].

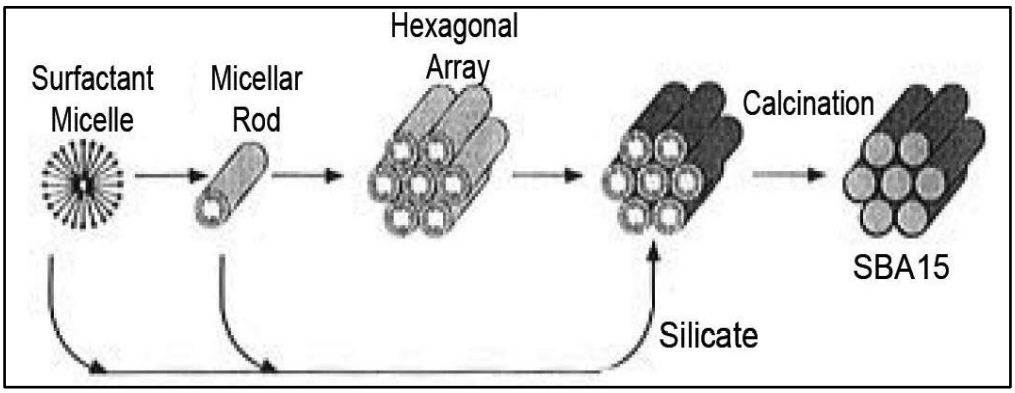
Yüzey aktif madde (şablon); ticari ismi ile pluronik (P123) ($EO_{20}PO_{70}EO_{20}$) olarak adlandırılan triblok kopolimerler yüzey aktif madde olarak kullanılmaktadır. Toksik olmaması ve biyoparçalanabilir olması nedeniyle ilaç endüstrisinde oldukça fazla kullanılmaktadır.

Silika kaynağı; gözenekli malzeme sentezinde duvar kalınlığının oluşması amacıyla kullanılmaktadır. Sentez koşulları asidik olan SBA-15 sentezinde silika kaynağı olarak genellikle tetraetil ortosilikat (TEOS) kullanılmaktadır. Asidik (pH<1) koşullarda gerçekleşen SBA-15 sentezinde yüzey aktif madde ile silika kaynağı arasındaki etkileşim iyonik çekimle gerçekleşmektedir [2].

Asit kaynağı; sentez koşulları asidik olan SBA-15 sentezinde asit olarak hidroklorik asit (HCl) kullanılmaktadır.

Çözücü; sentez sırasında genel olarak su kullanılmaktadır. Su, sentez sırasında kullanılan yüzey aktif maddenin çözünmesini sağlayarak misel yapıların oluşumunu sağlamaktadır [3].

SBA-15'in sentezinin son aşamasında yüksek sıcaklıkta kalsinasyon işlemi gerçekleştirilerek şablon yapının uzaklaştırılması sağlanmaktadır. SBA-15'in sentez aşamaları ve oluşan gözenek yapısı Şekil 2.4'te verilmiştir.



Şekil 2.4. SBA-15'in sentez aşamaları ve oluşan gözenek yapısı [2]

Bu gözenekli malzemeler üstün özelliklerinden dolayı ilaç endüstrisinde oldukça fazla kullanılmaktadır. İnert olmaları, toksik olmaması ve biyoparçalanabilir olması nedeniyle ilaç endüstrisinde kullanıma uygun yapıdadır. Kontrollü gözenekleri sayesinde ilaç salım hızlarının kontrol edilmesi, ilaçların toksik etkilerinin azaltılması ve yeni biyomedikal uygulamalar için araştırmacıların ilgisini çekmektedir.

2.4. İlaç

Hastalıklardan korunma, tanı, semptomların azaltılması, tedavi veya iyileştirme amaçlı insan yararına kullanılan, genel olarak bir veya birden fazla yardımcı madde ile birlikte formüle edilen, doğal, sentetik veya yarı sentetik madde ya da maddeler bileşimine ilaç denir. Ticari olan ilaçlar ilaç firmaları tarafından üretilmekte olup genel olarak patentli olur. Etkin maddenin patent süresi dolduğu zaman diğer firmaların da üretebildiği ilaçlar ise jenerik ilaç olarak adlandırılır. İlaçlar kimyasal özelliklerine, uygulama yollarına veya etkiledikleri biyolojik sitemlere göre sınıflandırılırlar.

İlaçlar; etkin madde ve yardımcı madde (taşıyıcı) olmak üzere iki kısımdan meydana gelmektedir.

Etkin madde: Canlılar üzerinde fizyolojik olarak etki gösteren bir veya birden fazla kimyasal madde karışımına denir.

Taşıyıcı (yardımcı madde): Etkin maddeler direkt olarak hasta tarafından alınamaz. Bunların hasta tarafından daha rahat bir şekilde alınmasını sağlayan ve fizyolojik olarak etkisi olmayan maddelere taşıyıcı madde denir [4].

İlaçlar herhangi bir yol ile vücuda alındıktan sonra kana geçerler ve etki edeceği yere kan yolu ile taşınır. Birçok organ sistemik etkide etkilenir. İlaçlar; enteral ve parenteral, olmak üzere iki yol ile sistemik etki oluşturur.

Enteral yol: İlacın sindirim kanalı ile alınmasıdır. Ağız (oral) yolu, dilaltı (emilerek), rektal yol gibi uygulama şekilleri mevcuttur.

Parenteral yol: İlaçların enteral yol ile verilemediği durumlarda veya daha çabuk etki etmesinin istenildiği durumlarda uygulanan yoldur. İlacın damar içine, kas ya da doku içine uygulanması parenteral uygulama yoluna örnek verilebilir.

Kullanım kolaylığı ve etkilerinin öne çıkarılması açısından ilaçlar farklı şekillerde hazırlanır. İlaçlar hazırlama şekillerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılır:

Majistral ilaç: Uzman hekim tarafından yazılıp etkin madde miktarının ayarlanarak eczacı tarafından hazırlanan ilaç şeklidir.

Ofisinal ilaç: İlaç ansiklopedisi olarak bilinen farmakopede yer alan formülle eczacı tarafından hazırlanan ilaçlardır.

Müstahzar: İlaç firmaları veya laboratuvarların ürettiği, Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılan ilaçlardır [4].

İlaçlar genel olarak fizyolojik etkilerine göre sınıflandırılır:

1. Sinir sistemine etki eden ilaçlar
2. Kalp ve damar sisteme etki eden ilaçlar
3. Sindirim sistemine etki eden ilaçlar
4. Solunum sistemine etki eden ilaçlar
5. Kemoterapik etki gösteren ilaçlar
6. Vitamin ve hormonlar
7. Antiseptik etki gösteren ilaçlar [4].

İlaçların farmasötik dozaj şekilleri

İlaçların hastaya verilebileceği şekli ile hazırlanarak özel kalıplara sokulmuş hallerine farmasötik şekil denir. İlaçların oldukça fazla farmasötik formları mevcuttur.

Tablet: Tabletler, tüm farmasötik dozaj şekilleri arasında en büyük yere sahiptir. Bir veya birden fazla etkin madde ve yardımcı maddeler toz halinde iken baskı ile ya da kaplanarak katı dozaj formu haline getirilir.

Kapsül: Kapsüller, etkin maddenin yardımcı maddeler ile birlikte farklı çeşit ve büyüklükte, vücut içinde çözünebilen bir kap-kapak içine doldurulmasıyla elde edilen tek dozluk katı dozaj şeklidir.

Çözeltiler: Sıvı dozaj şekilleridir. Berrak ve tek fazlı olan bu sistemler, bir veya birden fazla etkin maddenin çözücü ile çözündürülmesi ile elde edilir. Oral çözeltiler, enjeksiyonluk çözeltiler, göz, kulak ve buruna uygulanan çözeltiler, inhalasyon çözeltileri, ağız boşluğuna uygulanan çözeltiler, deriye uygulanan çözeltiler, rektal ve vajinal çözeltiler bu gruba girmektedir.

Süspansiyon: Katı ilaç partiküllerinin bir sıvı içinde çözünmeden tekdüze dağıldığı preparatlardır. Süspansiyonlar, kullanılmadan önce iyice çalkalanmalı ya da karıştırılmalıdır.

Emülsiyon: Bir sıvının başka bir sıvı içinde dağılması sonucu oluşan dispers sistemlerdir. Su içinde yağ (Y/S) ya da yağ içinde su (S/Y) örnek verilebilir. Hem sistemik hem de topikal uygulamalar için uygun taşıyıcılardır.

Merhem: Yağlı ya da mumlu maddelerin büyük oranda su ile oluşturdukları emülsiyonlardır.

Krem: Deriye sürülerek kullanılan su bazlı olan yarı katı farmasötik preparatlardır.

Jel: Küçük olan anorganik partiküllerin süspansiyonu ya da sıvı içinde şişerek büyük moleküllerden oluşan yarı katı preparatlardır.

Rektal ve vajinal supozituvar: Farklı büyüklüklerde olup rektum, vajina veya üretra gibi vücutta bulunan boşluklara uygulanan preparatlardır. Supozituvarlar; vücut içinde eriyerek, yumuşayarak veya çözünerek etki eden katı farmasötik formlardır.

İnhaler (aerosol): İlaçların nazal mukozaya veya oral boşluğa uygulanabilmesi için hazırlanan preparatlardır. Sıvı ya da katı partiküllerin gaz ortamında kolloidal boyutta dağılması ile oluşturulan dispers sistemlerdir [4].

Farklı farmasötik şekillere sahip ilaçlar Resim 2.1'de örnek olarak gösterilmiştir.



Resim 2.1. Farklı farmasötik şekillere sahip ilaçlar

2.4.1. İlaç taşıyıcı sistemler

Bilindiği gibi ilaçların sık ve tekrarlanan dozlarda kullanımları söz konusudur. Kullanılması gereken yeterli dozun altına düşmesi, toksik olacak düzeyde alınması veya gereken dozun üstüne çıkması ilaç kullanımı sırasında istenmeyen durumlar doğurur. Bu istenmeyen durumların önlenebilmesi için etkin maddenin dozunun azaltılması, dozlama aralığının olabildiğince uzatılması, yan ve istenmeyen etkilerin önlenmesi, etkin maddenin istenen hedef bölgeye ulaştırılmasını sağlayan taşıyıcı sistemler ile mümkün olabilmektedir. Kanda etkin maddenin konsantrasyonu istenen terapötik düzeyde yeterli süre sabit tutulur ve vücuttaki etkin maddenin eliminasyonu azaltılır. Böylece ilaçtan alınacak fayda artırılır. Bunu istenen ölçüde yapmak zordur [5]. Etkin maddenin kaybını en

aza indirebilmek, istenmeyen yan etkileri önleyebilmek, biyoyararlanımını artırabilmek için çeşitli salım sistemleri ve hedefleme sistemleri geliştirilmiştir [6]. Bu sistemlerden bazıları lipozomlar, niozomlar, nanopartiküller, mikrokapsüller, mikroküreler, mikrosüngerler ve polimerlerdir [4].

İlaç taşıyıcı sistemlerde olması istenen özellikler aşağıda özetlenmiştir.

Biyouyumluluk

İlaç taşıyıcı sistem olarak kullanılacak malzemeler dokuda kimyasal veya fiziksel olarak bir tepki yaratmamalı ve hücreye zarar vermemelidir [7]. Aynı zamanda parçalanma ürünleri de biyouyumlu olmalı, tehlikeli yan ürünler oluşmamalıdır [8].

Biyobozunurluk

Biyolojik olarak parçalanabilir olma özelliğine biyobozunurluk denir. İlaç taşıyıcı sistemler metabolize olarak veya direkt bozunmaya uğramadan vücuttan atılırlar [7]. Kullanılan ilaç taşıyıcı malzemelerin biyobozunur olma özelliklerini etkileyen faktörler; malzemelerde bulunan iyonik grup varlığı, kimyasal yapısı (kristal ya da amorf olması), moleküler yapısı olarak sıralanabilir [8].

Parçalanma hızı

Hedeflenen bölgeye ilacın taşınması ve istenen salım hızının elde edilmesi için farklı yüzey aktif maddeler veya çeşitli polimerler gibi farklı kimyasal yapılar kullanılabilir.

Mekanik özellikler

İlaç taşıyıcı sistemlerin dayanıklılığı, mekanik özellikleri, sertliği hedef bölgenin yapısına uyum göstermelidir [9].

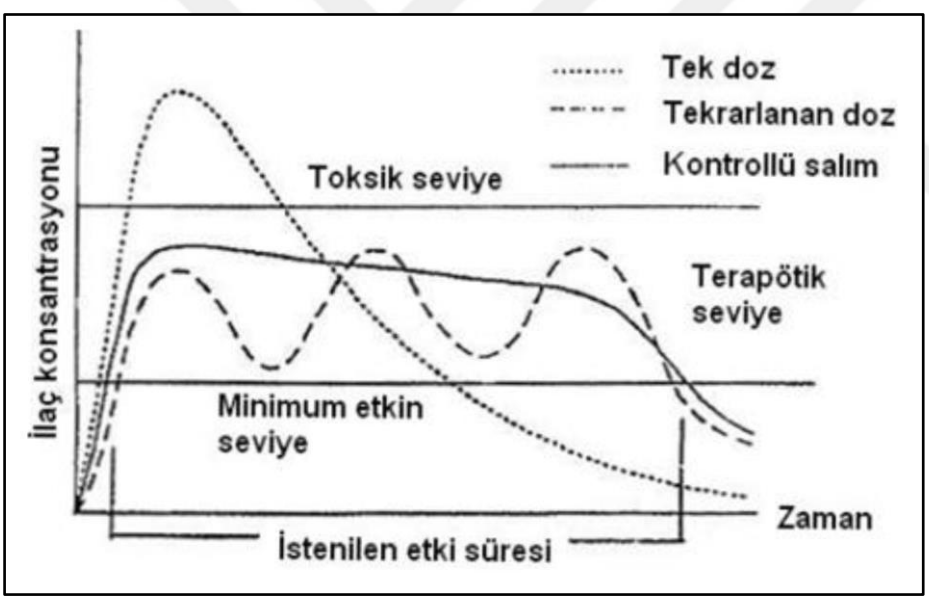
2.4.2. Kontrollü ilaç salım sistemleri

İlaç salımını kontrol edebilmek, ilaçların toksik etkilerini azaltmak ve yeni biyomedikal uygulamalar için birçok araştırma yapılmaktadır. Bu nedenle ilaç salım sistemlerini

kullanarak ilaçların vücut içerisindeki salımını kontrol etmek gerekmektedir. İlaçların dozlarının azaltılması, dozlama aralığının uzatılması, istenmeyen yan etkilerden korunması ve ilacı hedef bölgeye gönderme çalışmalarına en iyi cevap veren sistemler kontrollü ilaç salım sistemleridir [10].

Kontrollü salım sistemlerinin uygulanmasındaki amaç kanda ve/veya hedef dokuda ilaç konsantrasyonun uzun süre sabit tutmaktır. Başka bir ifade ile, ilaç salım hızının ve süresinin kontrol edilebilmesidir.

Kontrollü salım sistemlerinde, ilacın etki gösterebilmesi için öncelikle etkin maddenin taşıyıcı sistemden çıkması, etkin ve güvenli bir şekilde kana karışması, dokulara ulaşması ve vücuttan atılması gerekmektedir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Kandaki ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi [11]

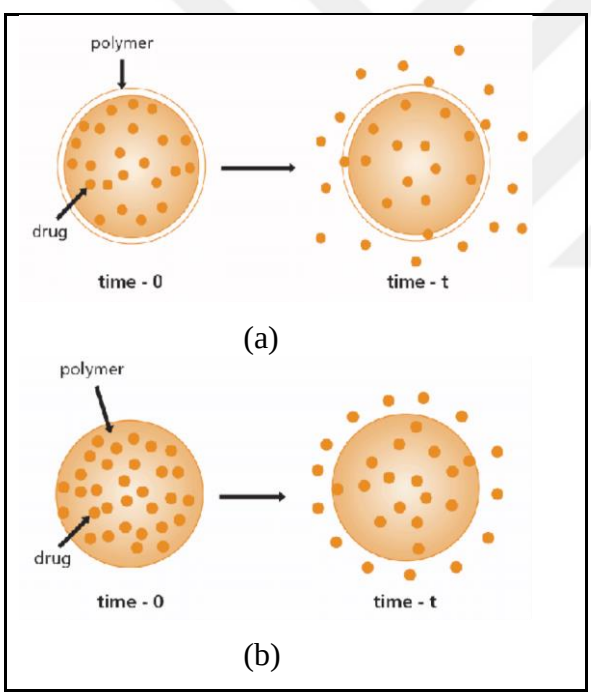
İlacın kandaki konsantrasyonunun istenen düzeyde sabit kalabilmesi için dozların tekrarlı olarak verilmesi gerekmektedir. Şekil 2.5'de görüldüğü gibi ilaç vücuda alındıkça kandaki konsantrasyonun arttığı, bir süre sabit kalarak azalma eğilimi gösterdiği görülmektedir [11].

2.4.3. İlaç salım mekanizmaları

İlaç salımları; difüzyon, dissolüsyon, osmoz, kimyasal parçalanmalar gibi olaylar ile gerçekleşmektedir. İlaç salımları mekanizmalarına göre; difüzyon kontrollü, kimyasal kontrollü, çözücünün harekete geçirdiği ve diğer sistemler olmak üzere 4 ana başlık altında incelenebilir [10].

Difüzyon kontrollü sistemler

Bilindiği gibi moleküllerin bulundukları yüksek konsantrasyon bölgesinden düşük konsantrasyon bölgesine hareketlerine difüzyon denilmektedir. Bu sistemler, membran (rezervuar) ve matris (monolitik) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Membran (a) ve matris (b) sistemlerinin şematik gösterimi [12]

Membran (rezervuar) sistemlerinde polimer, bir membran ile çevrili olduğu için ilacın difüzyonu ilaç salım hızını etkileyen en önemli faktördür. Çözünme-difüzyon mekanizmasına göre membranlardan ilaç geçişi olmaktadır. Bu sistemlerin en önemli avantajı sıfırıncı dereceden yani sabit hızda salıma izin vermeleridir. Matris (monolitik) sistemlerde bir membran yer almadığı için ilacın ilk salım hızı yüksek, daha sonra salım hızı zamanla azalmaktadır ve böylece birinci derece salım davranışı gösterirler. Bunun

sebebi matrisin içinde geçmesi gereken yolu uzun moleküllerin, kısa olanlara göre daha uzun sürede difüze olmasıdır [12].

Kimyasal kontrollü sistemler

Bu sistemler vücutta aşınan ve zincire takılan sistemler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Vücutta aşınan sistemlerde ilaç polimer yapı içerisinde dağıtılır. Polimer biyolojik erozyona uğrar ve ilaç salınmaya başlar. Bunların avantajları implante edilen sistemlerin cerrahi bir işleme gerek olmadan bozunarak vücuttan atılmasıdır. Zincire takılı sistemlerde ise ilaç söz konusu polimer zincire kimyasal olarak bağlanmaktadır ve ilaç salımı bu bağın enzimatik veya hidrolitik olarak kopması sonucu meydana gelir. Polimer ile ilaç arasındaki kopma hızı ilaç salım hızını belirleyen önemli faktördür [12].

Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

Bu sistemler şişme kontrollü ve ozmotik kontrollü sistemler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Şişme kontrollü sistemlerde etkin madde bir hidrojel içerisinde çözündürülür veya dağıtılır. Sisteme su girdikten sonra jel oluşumu görülmektedir. Oluşan jel şişerek ilaç salımı gerçekleşir. İlacın salım hızı jelin şişme hızına bağlıdır. Ozmotik kontrollü sistemlerde ise ozmotik sistem su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde sıvı, deliği bulunan yarı geçirgen membranın gözeneklerinden içeri girer ve ilacı çözer. İlaç bu membrandan difüze olamayacağı için tek çıkış yolu olarak sistemin uygun yerine delikten salınır. Bu sistemlerde ilaç salımı genellikle sıfırıncı dereceden olup sadece ozmoz ile kontrol edilir [12].

Diğer sistemler

Manyetik kontrollü, ultrasonik ve ortama duyarlı sistemler ilaç salım mekanizmalarında kullanılan diğer sistemlerdir. Manyetik kontrollü sistemlerde ilaç ve manyetik taneler bir polimer matrisinin içinde homojen olarak dağılmış durumdadır. İlaç, manyetik alan oluşturulunca salınmaya başlar. Ultrasonik sistemlerde ilacın salımının başlaması için ultrasonik ses dalgaları verilmektedir. Ortama duyarlı sistemlerde ise polimerin şişme, büzülme gibi davranışları pH, sıcaklık, ortam ve ortamdaki diğer maddelerin özelliklerine göre değişim göstermektedir [12].

2.4.4. İlaç salımı çalışmalarında kullanılan kinetik modeller

İlaç salımının kantitatif analizi bazı uygun matematiksel formüller kullanarak daha kolay gerçekleşmektedir. Bu kinetik modeller dozaj sisteminden salınan ilaç etkin maddenin miktarının zamana bağlı fonksiyonu C = f (t) olarak tanımlanır. Matematiksel modelleme yapmanın amacı, salım ifadesinden yola çıkılarak farklı taşıyıcı sistemlerin tasarlanması, salım kinetiğinin optimize edilmesi, ilaç difüzyonunun davranışının incelenmesidir.

Salım kinetik modelleri, ilacın salım davranışının analizi ve salımda kritik basamakların anlaşılması açısından önemlidir. İlaç salım mekanizmalarını açıklamaya yardımcı olan birçok model bulunmaktadır. En çok kullanılan kinetik modeller aşağıdaki gibidir.

- Sıfırıncı derece kinetik modeli
- Birinci derece kinetik modeli
- Higuchi kinetik modeli
- Korsmeyer-Peppas kinetik modeli

Sıfırıncı derece kinetik modeli

Sistemdeki ilaç salım hızının ilaç konsantrasyonundan bağımsız olmasını tanımlamaktadır. Sıfırıncı derece salıma ait hız ifadesi aşağıdaki eşitlikle verilmektedir.

$$-\frac{dC}{dt} = K_o \qquad (2.1)$$

Eş. 2.1 düzenlendiğinde;

$C_t = C_o + K_o t$ eşitliği elde edilir. (2.2)

Bu eşitlikte;

C_t; salınan ilaç miktarını,
C_o; salım ortamındaki başlangıç ilaç miktarını ifade etmektedir. Bu değer genellikle sıfırdır.
K_o; sıfırıncı derece hız sabitini,

t; zaman olarak ifade edilmektedir.

Sıfırıncı derece salım kinetiğinde zamana karşı salınan kümülatif ilaç miktarının grafiğe geçirilmesiyle elde edilir [13,14,15].

Birinci derece kinetik modeli

Birinci derece salım kinetiğinin mekanizmasını teorik olarak kavramsallaştırmak oldukça zordur. Birinci derece salım kinetiğine ait eşitlik aşağıda verilmektedir.

$$-\frac{dC}{dt} = K_1\, t \qquad (2.3)$$

Eş. 2.3 düzenlendiğinde;

$In\ C_t\ =\ In\ C_o\ -\ K_1\, t$ eşitliği elde edilir. (2.4)

Eş. 2.4 tekrar düzenlendiğinde;

$\log C_t\ =\ \log C_o\ -\ K_1 t/2{,}303$ eşitliği elde edilir. (2.5)

Bu eşitlikte;

C_t; salınan ilaç miktarı,
C_o; salım ortamındaki başlangıç ilaç miktarı,
K_1; birinci derece hız sabiti olarak ifade edilmektedir.

In vitro salım çalışmalarından elde edilen veriler kalan ilacın logaritmik kümülatif yüzdesinin zamana karşı grafiğe geçirilmesiyle elde edilir. Denklemin eğimi $K_1/2{,}303$ değerini vermektedir [13,14,15].

Higuchi kinetik modeli

İlaç salımının tanımlaması amacıyla ilk matematiksel model 1961 yılında Higuchi tarafından modellenmiştir. Higuchi modelinin uygulanabilirliği için bazı hipotezler mevcuttur. Bu hipotezler aşağıdaki gibi özetlenebilir.

- Başlangıçtaki ilaç konsantrasyonu, ilacın o ortamdaki çözünürlüğünden çok daha yüksektir.
- İlacın düfüzyonu tek boyutta gerçekleşir.
- Malzemenin (matrisin) bozunması veya şişmesi ihmal edilir.
- Matrisin kalınlığı ilaç partiküllerinin kalınlığından daha yüksektir.

Higuchi modelinin eşitliği Eş. 2.6' da verilmiştir.

$$f_H = Q = A\sqrt{D(2C - C_s)C_s\,t} \tag{2.6}$$

Bu eşitlikte;

Q; t süresince birim yüzey alanından salınan ilaç miktarı,
A; ilaç taşıyıcısının yüzey alanı,
D; matris içerisindeki ilaç difüzyon katsayısı,
C_s; matriste yer alan etkin maddenin (ilacın) çözünürlüğü,
C; matris içerisindeki başlangıç ilaç konsantrasyonu,
K_H; salım sabiti olarak ifade edilmektedir.

Modelin sadeleştirilmiş hali ise;

$f_H = K_H\,t^{1/2}$ şeklindedir [16]. (2.7)

Bu eşitlikte yüzde kümülatif olarak salınan ilaç (f_H) ve zamanın karekökü ($t^{1/2}$) arasında çizimi gerçekleştirilen grafiğin eğimi ile (K_H) kinetik parametre bulunur [15].

Korsmeyer-Peppas kinetik modeli

İlaç salım mekanizmasını anlatabilmek için Korsmeyer ve diğerleri modelleme çalışmaları yürütmüşlerdir.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_{KP}t^n \tag{2.8}$$

Bu eşitlikteki;

M_t/M_∞; ilaç salım kesrini (t zamanda),
K_{KP}; hız sabitini,

n; üstel büyüklüğü ifade etmektedir. Bu n değeri örnek yapısına göre (film, silindirik veya küresel) değişmektedir [17].

Bu eşitliğin her iki tarafının logaritması alındığında;

$$log\ \frac{M_t}{M_\infty} = log\ K_{KP} + n\ log\ t \tag{2.9}$$

$log\ \frac{M_t}{M_\infty}$ ve $log\ t$ arasındaki grafiğin eğimi (n) ve kesim noktasından ($log\ K_{KP}$) kinetik parametreler hesaplanmaktadır.

Korsmeyer-Peppas kinetik modelinde salım üssü değeri (n), matris yapıdan salım mekanizmasını ifade eder. Çizelge 2.1'de belirtildiği gibi n≤0,5 ise salım Fickian difüzyonu ile; 0,5<n<1 ise Fickian olmayan difüzyon ile gerçekleşmektedir [18].

Çizelge 2.1. Matris sistemlerden difüzyon mekanizmasını gösteren üstel büyüklük [13-18]

Üstel Büyüklük (n)	Hızın Zamanın Fonksiyonu	İlaç Salım Mekanizması
n≤0,5	$t^{-0,5}$	Fickian difüzyonu (Durum I)
0,5<n<1	t^{n-1}	Fickian olmayan difüzyon (Anormal Geçiş)
n=1	Sıfırıncı derece salım	Durum II difüzyonu
n>1	t^{n-1}	Özel durum II difüzyonu (Superdurum II)

2.4.5. Steroid yapıda olmayan antiinflamatuar ilaçlar

İnflamasyon (enflamasyon), Türkçe'de iltihaplanma olarak bilinmektedir. Canlı dokunun herhangi bir dış ya da iç hasara (yaralanma, kesi, hastalık yapan bakteri, virüs) verdiği yanıttır. Bu yanıtta vücudun savunma hücreleri hasarlı dokuya göç eder ve o bölgede

kızarıklık, şişlik gibi inflamasyon bulguları ortaya çıkar. Bu inflamasyon mekanizmasını herhangi bir basamakta kıran ilaçlara antiinflamatuar ilaçlar denir.

Antiinflamatuar ilaçlar; steroid ya da non-steroid (steroid olmayan) yapıda olabilirler. Steroid, karbon iskeletli bir lipittir. Bitkiler, hayvanlar ve mantarlarda yüzlerce çeşit steroid tanımlanmıştır. Steroidler, canlılarda hormonların yapısında bulunur. Steroid hormonlar, steroid hormon reseptör proteinlere bağlanarak fizyolojik etkilerini gösterir.

Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), dünya çapında kullanılan en yaygın ilaç sınıflarından birini temsil etmektedir. NSAİİ'lar, siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek, prostaglandin (PG) sentezinin bastırılması yoluyla antiinflamatuar, analjezik ve antipiretik etkiler gösterir. Dünya çapında NSAİİ'lar arasında kimyasal yapısı belirlenmiş olan 6 major sınıf içerisinde 20'den fazla farklı non-steroid (steroid yapıda olmayan) antiinflamatuar ilaç mevcuttur. Bu ilaçların dozları, ilaç etkileşimleri ve gösterdikleri yan etkiler birbirinden farklıdır. Çoğu non-steroid antiinflamatuar ilaçlar tam absorbe olup karaciğerde önemsiz miktarda ilk geçiş metabolizmasına uğrayarak serum proteinlerine sıkıca bağlanır [19].

Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar romatizma, yumuşak bağ dokusunu ilgilendiren ve ağrıya neden olan inflamasyon durumların tedavisinde kullanılır. Bu ilaçların kimyasal yapıları değişik olup ve etki mekanizmaları farklıdır. NSAİİ'ların etki mekanizmalarından biri siklooksijenaz (COX) enzimi inhibisyonuna dayanır. COX araşidonik asit metabolizmasını ve dolayısıyla prostoglandin ve tromboksan sentezinin katalizörüdür. Prostaglandin sentezinin inhibe olmasıyla NSAİİ'ların hem ağrı kesici hem de antiinflamatuar etkileri ortaya çıkar. Aspirin, diklofenak, nimesulid, ibuprofen, naproksen, piroksikam, etodolak gibi etkin maddeler sık kullanılan steroid yapıda olmayan antiinflamatuar ilaçlara örnek olarak verilebilir [19].

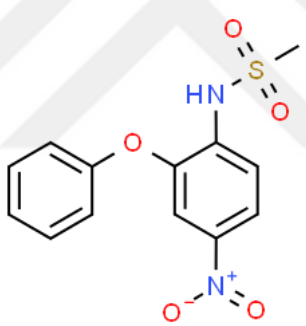
NSAİİ'ların en önemli yan etkisi toksisitedir. Yan etkilerin çok görülmesinin sebebi bu ilaçların yüksek dozda uzun süre kullanılmalarıdır. En önemli yan etki gastrointestinal yan etkilerdir. Mide mukazasının hasarı NSAİİ'ların direkt etkisinden çok prostaglandin inhibisyonu sonucudur. Prostaglandinler gastrik asit salımını inhibe ederek mide mukozasının kan akımını artırıp hücre korunmasını sağlar [19]. Bu çalışmada sudaki

çözünürlüğü düşük olan antiinflamatuar ilaç olarak sıkça kullanılan nimesulid etkin maddesinin mezogözenekli SBA-15 malzemesine yüklenebilirliği incelenmiştir.

Nimesulid

Steroid yapıda olmayan bir antiinflamatuar türüdür. Siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimini selektif olarak inhibe etme özelliğine sahiptir. Yapısında bulunan fonksiyonel sülfonel sülfonanilid grubu, nimesulidi laboksil ve enol grupları içeren diğer non-steroid antiinflamatuar ilaçlardan ayırır. Nimesulid antipiretik (ateş düşürücü), analjezik (ağrı kesici), antiinflamatuar (inflamasyon giderici) etki göstermektedir [20]. Nimesulidin ilk kez 1975 yılında antiinflamatuar özellikleri orta çıkmıştır. Nimesulid ilaç molekülüne ait özellikler Çizelge 2.2'de verilmektedir.

Çizelge 2.2. Nimesulid ilaç molekülüne ait özellikler

Molekül yapısı	
Molekül formülü	$C_{13}H_{12}N_2O_5S$
Kimyasal ismi	4-nitro-metansülfonilanilit
Molekül ağırlığı	308,311 g/mol
Erime noktası	147 °C
Kaymama noktası	442 °C
IUPAC ismi	N-(4-Nitro-2-phenoxyphenyl)methanesulfonamide

Nimesulid özellikle osteoartrit, romatizmal artrit, eklem ağrısı, kas ağrısı, tendinit, diş ağrısı, baş ağrısı, bursit, tüberküloz ağrılarında ve çeşitli enfeksiyon hastalıklarında ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak kullanılmaktadır. Nimesulid genellikle ağız yoluyla verilmektedir. Rektal ve topikal kullanımları da mevcuttur.

2.4.6. Antiepileptik ilaçlar

Epilepsi, halk arasında sara hastalığı olarak bilinmektedir. Yunan dilindeki "epilepsia"dan türemiş olup nöbet anlamına geldiği bilinmektedir. Hipokrat döneminden beri bilinen epilepsi hastalığı ile ilgili birçok araştırmanın olduğu görülmektedir. İ.Ö.175'de Galen, beyinden kaynaklanan idyopatik nöbetlerden ve vücudun herhangi bir bölgesinden kaynaklanan semptomatik nöbetlerden söz etmiştir. 19. yy sonlarında sendrom yaklaşımı olguların yaş, cinsiyet, nöbet özellikleri ile sınırlıyken, 20. yy ikinci yarısından sonra EEG (elektroensefalografi) ve görüntüleme olanaklarının artması, 21. yy'da ise insan genom çalışmaları ve teknolojik gelişmelerin ışığında daha detaylı hale gelmiştir [19]. Epilepsi (sara) beyin içinde bulunan sinir hücrelerinin olağan dışı bir elekro-kimyasal boşalma yapması sonucu ortaya çıkan nörolojik bozukluk, hastalıktır. Beynin normalde çalışması ile ilgili elektriğin aşırı ve kontrolsüz yayılımı sonucu oluşur. Sıklıkla geçici bilinç kaybına neden olmaktadır.

Epilepsi tedavisinde ilk basamak, tanının doğru konması ve doğru tedavinin belirlenmesidir. İlaç ile tedaviye gerek olup olmadığının belirlenmesi önem taşımaktadır. Tedaviye gerek görüldüğünde nöbet şekli, sendrom özellikleri ve kısmen de etyolojiye göre hangi ilacın verilmesi gerektiği belirlenir [21].

Sinir hücrelerinin olağan dışı kimyasal aktivitesini baskılayan ve nöbet oluşumunu engelleyen/azaltan ilaçlara antiepileptik ilaçlar denir.

İyi bir antiepileptik ilaçtan beklenen özellikler yan etkisinin olmaması, iyi bir biyoyararlanımının olması, basit lineer kinetiğe sahip olması, ilaç etkileşimlerinin olmaması, günde bir veya en fazla iki kerede kullanılabilmesi ve maliyetinin düşük olmasıdır. Karaciğerde metabolize olan ve enzim indükleyicisi olan antiepileptik ilaçlar birbirleriyle ve diğer ilaçlarla etkileşmektedir. Bu özellikler eski kuşak ilaçlarda daha belirgindir. Genel olarak yeni kuşak ilaçlar bu amaçla geliştirilmiştir ve daha az etkileşim

gösterir. Gabapentin, pregabalin, levetirasetam ve lakozamid hemen hemen hiç etkileşime girmeyen ilaçlar olarak öne çıkmaktadır. Geçtiğimiz 20 yılda lamotirijin, okskarbazepin, levetirasetam, vigabatrin, klobazam, topiramat, felbamat, gabapentin, tiagabin, zonisamid, pregabalin, lakozamid gibi pek çok ilaç dünyada ve ülkemizde kullanıma sunulmuştur [21].

Okskarbazepin

Okskarbazepin antiepileptik-antikonvülzan (istem dışı kasılmaları önleyen) grubu ilaçlardan biridir. Okskarbazepin konvülsiyona (istem dışı kasılmalar) sebep olan sinir uyarılarını azaltarak çalışmaktadır.

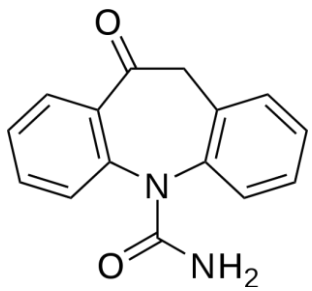
Okskarbazepin yetişkinlerdeki ve en az 2 yaşında olan çocuklardaki parsiyel nöbetlerin tedavisinde kullanılır. Parsiyel nöbet, belirli bir yerde başlayan ve başladığı yerde kalabildiği gibi ilerleyerek vücudun yarısına da yayılabilen epilepsi nöbetleridir.

Okskarbazepin başlıca farmakolojik aktivitesini, metaboliti olan monohidroksi türevi ile göstermektedir. Okskarbazepin ve metabolitinin etki mekanizmasının başlıca voltaja duyarlı sodyum kanallarının bloke edilmesine ve böylelikle aşırı uyarılmış nöronal membranın stabilizasyonu, ardışık nöronal ateşlemenin inhibisyonu ve sinaptik impulsların yayılmasını azaltmaya dayandığı düşünülmektedir. Ayrıca artmış potasyum iletimi ve yüksek voltaj ile aktive edilen kalsiyum kanallarının modülasyonu, ilacın antikonvülzan etkisine yardım edebilir.

Okskarbazepin, karbamazepinin 10-keto anoloğudur. Oral alımdan sonra hızla aktif metaboliti olan 10,11-dihidro-10 hidroksi-karbamazepine dönüşür. Standart nöbet modellerinde her iki bileşiğinde, karbamazepine yakın antikonvülzif etkinliğe sahip olduğu görülmüştür [21].

Uzun süreli okskarbazepin kullanımında gastrointestinal sistemlerde, nörolojik bozukluklar, alerjik cilt bozuklukları gibi yan etkiler görülmektedir. Okskarbazepin ilaç molekülüne ait özellikler Çizelge 2.3'de verilmektedir.

Çizelge 2.3. Okskarbazepin ilaç molekülüne ait özellikler

Molekül yapısı	
Molekül formülü	$C_{15}H_{12}N_2O_2$
Kimyasal ismi	10,11-dihydro- 10-oxo- 5*H*-dibenz(b,f)azepine- 5-carboxamide
Molekül ağırlığı	252.268 g/mol
Erime noktası	215 °C
Kaymama noktası	457 °C
IUPAC ismi	N-(4-Nitro-2-phenoxyphenyl)methanesulfonamide

2.5. Literatür Çalışmaları

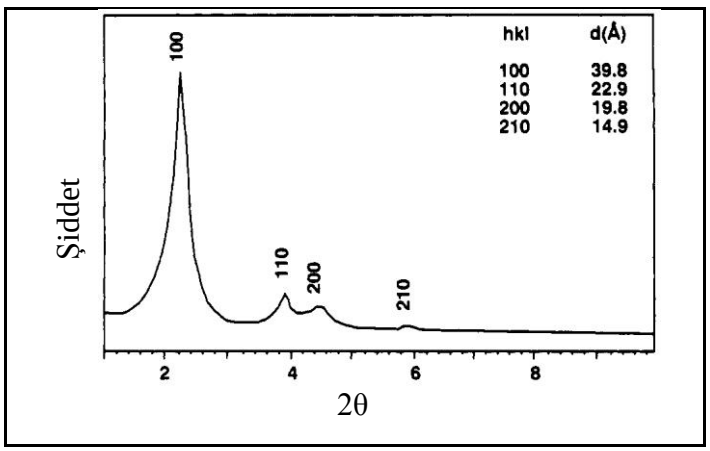
Zhao ve diğerleri (1998), polimerleşmiş silika yapının düzenlenmesini sağlayan amfifilik triblok kopolimer kullanarak, yaklaşık 300 Å homojen gözenek boyutuna sahip, hekzagonal mezogözenekli silika yapısındaki SBA-15 malzemesini hazırlamışlardır. SBA-15 malzemesinin düzenli iki boyutlu hekzagonal yapısını elde etmek için, HCl, HBr, HI, HNO_3, H_2SO_4 ve H_3PO_4 gibi asitler kullanılarak sentezin asidik ortamda yapılması sağlanmıştır. pH değerinin 2-6 arasında olduğu durumlarda silika jel ya da çökelme oluşumunun gerçekleşmediği görülmüştür. pH 7'de sadece düzensiz veya amorf silika oluşumu söz konusudur. SBA-15 sentezi için mezo yapıyı düzenleyici özelliklerinden, amfifilik karakterinden, düşük maliyetinden ve çevresel etkilerinin az olmasından dolayı yüzey aktif madde olarak PEO-PPO-PEO kullanılmıştır. Blok kopolimerin reaksiyon karışımı içindeki miktarının ağırlıkça %0,5-6 arasında olması gerektiği yapılan çalışma sonucunda anlaşılmıştır. Polimerin sentez karşımındaki konsantrasyonunun %6'dan daha

fazla olduğu durumda sadece silika jelin oluştuğu, %0,5'den daha az kullanılması halinde ise amorf silika oluşumu gözlenmiştir. Aynı şekilde, reaksiyon sıcaklığının oda sıcaklığı altında tutulması ile sadece amorf silika meydana gelmiştir. SBA-15' in istenilen gözenek boyutu ve gözenek duvar kalınlığı 35-140 ^{o}C'de 11-72 saat hidrotermal işleme tabi tutulması sonucunda oluşmuştur. 31-64 Å arasında kalın gözenek duvarlarına sahip SBA-15'in bu özelliğinden dolayı MCM-41'den daha kararlı olduğu görülmüştür. Kalsine edilmiş MCM-41'in 6 saat 100 ^{o}C'deki su içinde tutulmasının ardından karakteristik yapısını kaybederek amorf hale geldiği ancak, SBA-15'nin 24 saat aynı sıcaklıkta su içinde tutulması sonucunda yapısal özelliklerinin değişmediği görülmüştür [2].

Çizelge 2.4. SBA-15 için XRD ve d-değerleri sonuçları

Ürün Adı	hkl	2θ (derece)	d değeri (nm)
SBA-15	100	0,92	9,57
	110	1,60	5,50
	200	1,85	4,77

Beck ve diğerleri (1992), sentez, silikat/alüminasilikat mezogözenekli moleküler eleklerin M41S adıyla tanımlanan yeni bir ailesinin sentezini, karakterizasyonunu ve oluşum mekanizmasını çalışmışlardır. Bu ailenin bir üyesi olan MCM-41, 15-100 Å arasında değişen altıgen mezogözenek düzenine sahiptir. Organik şablonlar (template) gibi vazife gören sıvı kristal yüzey aktif madde (surfactant) yapılı şablonlama mekanizması bu materyallerin oluşumu için önerilen mekanizmadır. MCM-41 materyallerinin yapısı ve gözenek boyutlarının, yüzey aktif maddenin zincir uzunluğu ve kimyasal çözeltilerin özellikleriyle yakından ilişkili olduğu kanıtlanmıştır [1]. Beck ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş olan MCM-41'in X-ışını kırınım desenleri Şekil 2.7'de, d-değerleri sonuçları Çizelge 2.5'de yer almaktadır.

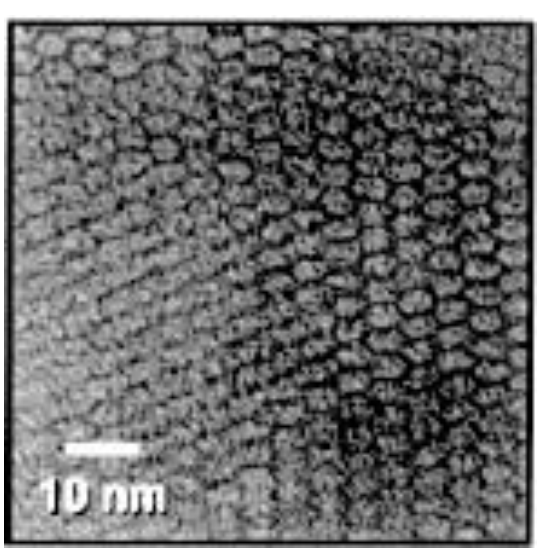


Şekil 2.7. MCM-41'e ait X-ışını kırınım deseni

Çizelge 2.5. MCM-41 için XRD ve d-değerleri sonuçları

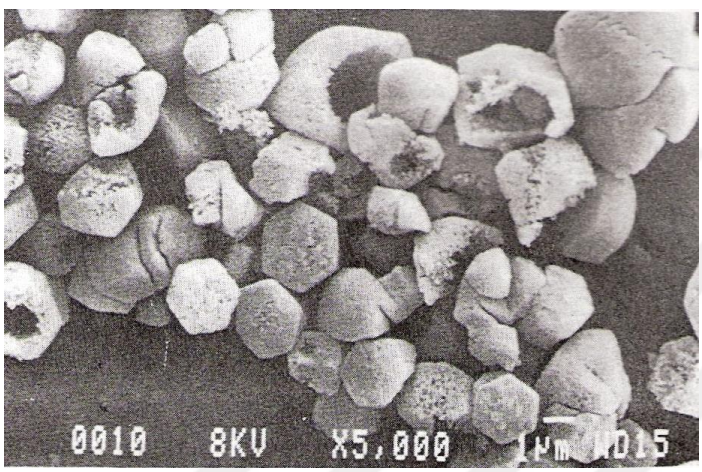
Ürün Adı	hkl	2θ (derece)	d değeri (nm)
MCM-41	100	2,20	3,98
	110	3,90	2,29
	200	4,42	1,98
	210	5,90	1,49

Ayrıca elde ettikleri MCM-41'in TEM (Geçirmeli Elektron Mikroskobu) görüntüsü Resim 2.2'de verilmiştir. Resimde de görüldüğü gibi MCM-41'in altıgen gözenek yapısı elde edilmiştir [1].



Resim 2.2. MCM-41 TEM görüntüsü

Kresge ve diğerleri (1992) mikro gözenekli (gözenek çapları ≤ 20 Å) ve mezogözenekli (gözenek çapları ~ 20-500 Å) inorganik katıların, yüksek yüzey alanlarından dolayı katalizör olarak kullanıldığını belirtmişlerdir. Çalışmalarında yüzey aktif madde varlığında alüminasilikat jellerin kalsinasyonundan mezogözenekli katıları sentezlemişlerdir. Ayrıca önerdikleri mekanizma sıvı kristal şablon (liquid-cristal templating) mekanizmasıdır. Kresge ve ark. tarafından sentezlenmiş olan MCM-41'in SEM fotoğrafı Resim 2.3'de verilmiştir. Resimde de görüldüğü gibi görüntü, 5000 büyütme ile elde edilmiştir [22].



Resim 2.3. MCM-41 SEM görüntüsü (5000 büyütme)

Vallet-Regi ve diğerleri (2001) mezogözenekli malzemelerden MCM-41'in yeni bir uygulama alanını geliştirmişlerdir. Farklı gözenek büyüklüklerini elde etmek için iki farklı yüzey aktif madde kullanmışlardır (C_{16}TAB and C_{12}TAB). Bir antiinflamatuar ilaç olan ibuprofen içerikli örnekler disk şeklinde hazırlanmış olup tüm örneklerin ibuprofen/MCM-41 oranı ağırlık olarak %30'dur. Yüklenen ilaçların miktar tayinleri ve salım profilleri UV-Vis spektrofotometre cihazı ile 273 nm dalga boyunda ölçümler alınarak hesaplanmıştır. Salım eğrilerinin farklı özellik gösterdiği gözlenmiştir [23].

Ramila ve diğerleri (2003) birçok uygulama alanına sahip olan mezogözenekli MCM-41'i ilaç salım sistemlerinde kullanmışlardır. Bu tip malzemeler düzensiz siloksan köprülerinin ve serbest silanol gruplarının üzerinde oluşur. Bu çalışmada, mezogözenekli ilaç taşıyıcı sistem olarak MCM-41 görünümü konuk-konak etkileşimi açısından incelenmiştir. Etkileşimi iki faktörün etkilediğini belirtmişlerdir. Bunlar: gözenek duvar yüzeyi ve organik molekül içinde bulunan fonksiyonel grupların yapısıdır. Bu nedenle, iki yaklaşım yapılmıştır. Birincisi fonksiyonel gözenek duvarı grupları ve ikincisi ise ilaç değişimidir.

Sentezlenen MCM-41'in toluen ortamında APTES (3-aminopropyl triethoxysilane) kullanılarak yüzey modifikasyonu çalışmaları gerçekleştirilmiştir. MCM-41'e ibuprofen yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan örneklerin XRD, TGA, N_2 adsorpsiyon ve FTIR analizleri gerçekleştirilmiştir. Yüklenen ilaçların miktar tayinleri ve salım profilleri UV spektrofotometre cihazı ile ölçümler alınarak hesaplanmıştır. 24. saat sonunda yüzey modifikasyonu yapılmayan MCM-41 örneğinden ibuprofen maksimum salım hızının %70 olduğu, yüzey modifikasyonu yapılan örnekten maksimum salım hızının %40 olduğu görülmüştür [24].

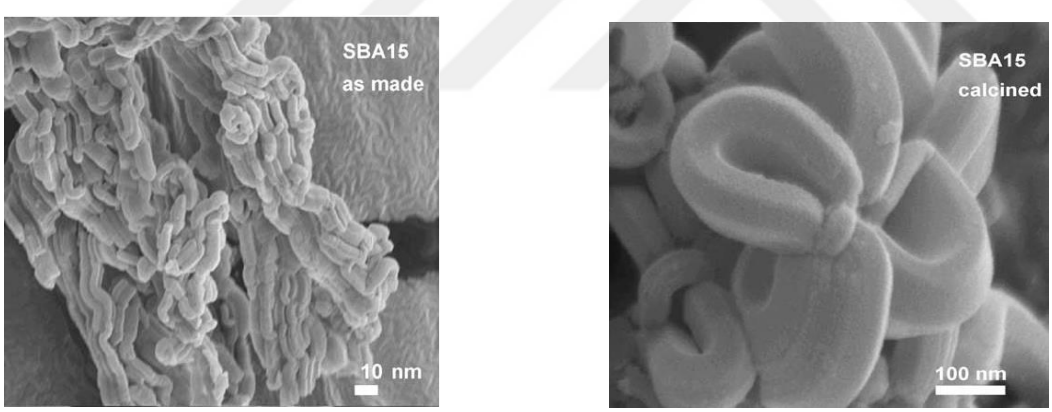
Zeng ve diğerleri (2006) yüzey modifikasyonu yapılan MCM-41 malzemelerinin birlikte yoğunlaştırma, sentez sonrası aşılama ve solvotermal metodu kullanılarak sentezini gerçekleştirmiştir. MCM-41 malzemeleri XRD, TEM, N_2 adsorpsiyonu ve ^{29}Si CP/MAS NMR ile karakterize edilmiş ve aspirinin kontrollü salımında kullanılmıştır. Sonuçlar mezogözenekli malzemelerin gözenek duvar yüzeyleri üzerindeki fonksiyonel grupların dağılımının etkisinin önemli olduğunu ve en iyi sentez yönteminin birlikte yoğunlaştırma olduğunu göstermiştir [25].

Szegedi ve diğerleri (2011) tarafından farklı partikül büyüklüğüne sahip MCM-41 ve SBA-15 silika malzemeleri 3-aminopropyl triethoxysilane (APTES) kullanılarak post-sentez yöntemi ile hazırlanmış ve ibuprofen yüklenerek ilaç salım performansları incelenmiştir. Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmiş ve ilaç yüklenmiş malzemeler XRD, TEM, N_2 adsorpsiyon, termal analiz, elementel analiz ve FTIR analiz yöntemleri ile karakterize edilmiştir. İlaç yüklendikten sonra her iki malzemenin de yüzey alanlarında, gözenek hacimlerinde düşüş, duvar kalınlıklarında artış gözlenmiştir. Gerçekleştirilen in vitro ilaç salım sonuçları SBA-15'in ilaç salım hızının MCM-41'e göre daha hızlı olduğunu göstermiştir [26].

Song ve diğerleri (2005) tarafından post-sentez ve one-pot sentez yöntemleri ile mezogözenekli SBA-15 malzemeleri ilaç salım sistemlerinde kullanılmak üzere sentezlenmiştir. Hazırlanan malzemeler FTIR, N_2 adsorpsiyon/desorpsiyon analizi, XRD, XPS ve TEM yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Yüzey modifikasyonu yapılmış ve yapılmamış SBA-15'e yüklenen ilaç maddeleri olarak ibuprofen ve sığır serum albümin seçilmiştir. İlaç yükleme çalışmaları ibuprofen için hekzan kullanılarak, sığır serum albümin için ise farklı pH değerinde (4,7 ve 6,8) tampon çözeltileri kullanılarak

gerçekleştirilmiştir. In vitro salım hızı çalışmaları pH 7,4 PBS ortamında yürütülmüştür. Yüklenen ibuprofenin miktar tayini ve salım profilleri UV spektrofotometre cihazı ile ibuprofen için 272 nm dalga boyunda, sığır serum albümin için 280 nm dalga boyunda ölçümler alınarak hesaplanmıştır. Sonuçlar malzemelerin adsorpsiyon kapasiteleri ve salım davranışlarının SBA-15'in farklı yüzey özelliklerine sahip olmasına oldukça bağlı olduğunu göstermiştir [27].

Vallet-Regi ve diğerleri (2004) tarafından mezogözenekli SBA-15 sentezlenmiştir. Sentezlenen bu SBA-15 malzemeleri toz halinde veya disk halinde hazırlanarak antibiyotik olarak kullanılan amoksisilinin yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan malzemelerin karakterizasyonları için XRD, SEM, N_2 adsorpsiyon analizleri yapılmıştır. Amoksisilin salım çalışmaları in-vitro olarak gerçekleştirilerek simüle edilmiş 37 ^{o}C'deki mide ortamında yürütülmüştür. Amoksisilin miktarı HPLC cihazı ile analiz edilmiştir. Toz halindeki amoksisilin içerikli SBA-15'in disk halindekinden daha hızlı salındığı görülmüştür [28].



Resim 2.4. SBA-15 SEM görüntüleri [28]

Doadrio ve diğerleri (2004) bir antibiyotik olan gentamisinin mezogözenekli SBA-15 içerisinde salımını incelemişlerdir. Sentezlenen bu SBA-15 malzemeleri toz halinde veya disk halinde hazırlanarak antibiyotik olarak kullanılan gentamisinin yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan malzemelerin karakterizasyonları için XRD, N_2 adsorpsiyon analizleri yapılmıştır. Gentamisin salım çalışmaları in-vitro olarak gerçekleştirilerek simüle edilmiş 37 ^{o}C'deki mide ortamında yürütülmüştür. Gentamisin miktarı HPLC cihazı ile analiz edilmiştir. Toz halindeki gentamisin içerikli SBA-15 ile disk halindeki gentamisin içerikli SBA-15 arasında önemli bir fark olmadığı görülmüştür.

Yapılan in-vitro kontrollü ilaç salımında gentamisinin krem ve enjeksiyon uygulamalarının merhem ve süspansiyon gibi geleneksel formlardan daha avantajlı olduğu görülmüştür [29].

Halamova ve diğerleri (2010) steroid yapıda olmayan anti-enflamatuar (inflamasyon giderici) özelliğe sahip olan naproksenin, aminopropil gruplarla modifiye edilmiş SBA-15 (A-SBA-15/napro) ve modifiye edilmemiş SBA-15 (SBA-15/napro) ile salımını gerçekleştirmişlerdir. Naproksenin aminopropil gruplarla etkileşmesi sebebiyle modifiye edilmemiş SBA-15'li çalışmada elde edilen salımın daha yüksek olduğu görülmüştür. Hazırlanan malzemelerin karakterizasyonları için düşük açılı X-ışını kırınım deseni (SAXS), N_2 adsorpsiyon ve FTIR analizleri yapılmıştır. Naproksenin kantitatif tayini için ince tabaka kromatografisi (İTK) kullanılmıştır [30].

Tingming ve diğerleri (2010) anti-enflamatuar (inflamasyon giderici) özelliğe sahip olan piroksikamın çözünme hızını arttırmak için SBA-15 kullanmışlardır. SBA-15'in sentezini gerçekleştirerek, piroksikamı kalsine olmuş ve olmamış SBA-15 yapısına yüklemişlerdir. Hazırlanan malzemelerin karakterizasyonları için XRD, N_2 adsorpsiyon ve FTIR analizleri yapılmıştır. Piroksikamın salımı simüle edilmiş mide ortamında (pH=1,2) gerçekleştirilmiştir. Karşılaştırma yapmak amacıyla toz halindeki piroksikamın da dissolüsyon profili incelenmiştir. SBA-15 ile hazırlanan piroksikam örneklerinin toz halindeki piroksikamdan daha hızlı salındığı görülmüştür. Kantitatif tayin UV-Spektrofotometre cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir [31].

Gao ve diğerleri (2012) mezogözenekli BMMs (bimodal mesoporous material), MCM-41 ve SBA-15'leri ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanarak steroid yapıda olmayan anti-enflamatuar olan ibuprofenin salım kinetiğini incelemişlerdir. Yüklenen ibuprofenin miktarını artırabilmek ve mezogözenekli BMMs, MCM-41 ve SBA-15'lerin işlevselliğini yükseltmek amacıyla 3-(2-aminoethylamino) propyltrimethoxysilane (NN-TES) kullanılmıştır. İbuprofenin salım kinetiği Korsmeyer Peppas eşitliği ile belirlenmiştir. Hazırlanan malzemelerin karakterizasyonları XRD, FTIR, SEM, TEM, ^{29}Si NMR, N_2 adsorpsiyon, TG ve UV-Vis spektroskopisi yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir [32].

Wang ve diğerleri (2012) anti-viral, anti-bakteriyel özelliğe sahip olan baicalinin mezogözenekli SBA-15 ve amino fonksiyonlu SBA-15'den salımını incelemişlerdir.

Hazırlanan malzemelerin karakterizasyonları XRD, SEM, TEM, N_2 adsorpsiyon, IR, TG and HPLC yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. 0,2 g'lık SBA-15/baicalin ve A-SBA-15/baicalin örnekler 250 ml'lik simüle edilmiş insan sıvısına eklenmiştir. Bu sıvı insan kan plazmasının iyon konsantrasyonu ile aynıdır. Sonuçlar A-SBA-15/baicalin'in daha fazla baicalin yüklenebilirliği ve daha hızlı çözünme hızına sahip olduğunu göstermiştir [33].

Manso ve diğerleri (2012) enfesiyonlu kemiklerin içindeki biofilm olarak oluşan stophylococcus patojeninin aktivitesine karşı silika bazlı SBA-15'e üç ayrı antibiyotik (vankomisin, rifampisin, linezolid) yüklemesi yapmışlardır. Hazırlanan örnekler tek tek ve kombine edilerek oluşturulmuştur. Biyoaktivite ölçümleri bioassay testleri ile, antibiyotik salım testleri ise HPLC yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. En iyi salım profilinin linezolid yüklenen SBA-15 malzemesinde olduğu görülmüştür. Bunu sırasıyla vankomisin ve rifampisin izlemiştir [34].

Ambrogi ve diğerleri (2012) çözünürlüğü az olan diüretik etkin maddelerinden biri olan furosemitin çözünürlüğünü arttırmak için mezogözenekli SBA-15 kullanmışlardır. Hazırlanan malzemelerin karakterizasyonları XRD, Termogravimetrik analizi (TGA), Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC), FTIR ve N_2 adsorpsiyon yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. Salım profili simüle edilmiş mide ortamı ile incelenmiştir. Kantitatif tayinler UV Spektrofotometresinde gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar taşıyıcı sistem olarak seçilen silika kaynaklı SBA-15'in furosemitin çözünürlüğünü arttırdığını göstermiştir [35].

Zhai (2012) toksik olmayan, hidrotermal kararlılığı yüksek, düzenli gözenek dağılımı gibi özelliklerinden dolayı ilaç yüklemesi amacıyla mezogözenekli SBA-15 malzemesini seçmiştir. Sefaleksin antibiyotik etkin maddesini SBA-15 içerisine yerleştirerek salımını incelemiştir. Hazırlanan malzemelerin karakterizasyonları XRD (X-ray diffraction), SEM (Scanning Electron Microscopy), TEM (Transmission Electron Microscopy), IR (Infrared Spectroscopy) ve N_2 adsorpsiyon yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar sefalaksinin SBA-15 gözeneklerine iyi bir biçimde yerleştiğini göstermiştir. Salım prosesi yapay vücut sıvısı (simulated body fluid-SBF), yapay mide suyu (simulated gastric juice) ve yapay bağırsak sıvısı (simulated intestinal fluid) ortamlarında incelenmiştir. Yapay vücut sıvısı sonuçları 1-5 saat içinde sefaleksinin hızlıca salındığını ve 5. saat sonunda salımın %50'ye, 15-20 saat arasında SBA-15 içindeki sefaleksinin çözünme hızının düştüğünü, 20. saat sonunda toplam salımın %99,8'e ulaştığını göstermiştir [36].

Yu ve diğerleri (2009) beyin kan damarlarından kaynaklanan yetersiz kanlanma sonucu beyinde hasar oluşumunu engellemek için kullanılan nimodipini SBA-15 gözeneklerine yerleştirerek salımını incelemişlerdir. Salım profili yapay vücut sıvısında (SBF) gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar 12-13 saat içinde salımın %50 olduğunu, 24-25. saat sonunda %100 olduğunu göstermiştir. Bu prosesle yavaş salım gerçekleştirilerek, nimodipinin SBA-15 ile kontrollü salımı gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan malzemelerin karakterizasyonları XRD (X-ray diffraction), FTIR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy), SEM (Scanning Electron Microscopy), TEM (Transmission Electron Microscopy), yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir [37].

Wang ve diğerleri (2012) sudaki çözünürlüğü az olan karbamazepinin hızlı salımı için karbamazepin içerikli SBA-15 geliştirmişlerdir. SBA-15-CBZ numuneleri ıslak emdirme yöntemi ile hazırlanmıştır. Hazırlanan malzemelerin karakterizasyonları XRD (X-ray diffraction), SEM (Scanning Electron Microscopy), TEM (Transmission Electron Microscopy) ve N_2 adsorpsiyon yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. SBA-15-CBZ örneklerinin çözünme tayinleri in-vitro ve in-vivo olarak çalışılmıştır. In-vitro çalışmaları USP II (United States Pharmacopeia) pedal yöntemi ile çalışılmıştır. 5, 10, 15, 30, 45 ve 60. dakikalarda örnekler alınarak UV Spektrofotometresinde okunmuştur. Bilinen ticari karbamazepin içeren tabletler ile kıyaslandığında SBA-15'in iyi bir taşıyıcı sistem olduğu görülmüştür [38].

Mellaerts ve diğerleri (2007) sudaki çözünürlüğü az olan akciğer, ağız, boğaz, ayak tırnakları veya el tırnakları gibi vücudun çeşitli bölgelerinde meydana gelen mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan itrakonazolün salımı için itrakonazol içerikli SBA-15 malzemelerini geliştirmişlerdir. Farklı gözenek büyüklüğüne sahip örnekler ile itrakonazolün çözünme testleri yapay mide sıvısında (pH=1,2) gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan malzemelerin karakterizasyonları BET yüzey alanı (662 m^2/g), DSC (Diferansiyel Taramalı Kalorimetre), FTIR (Fourier Transform Infrared Spectroskopisi) yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar yaklaşık 4,5 nm gözenek büyüklüğünün itrakonazolün salımı için en uygun boyut olduğunu göstermiştir [39].

Guo ve diğerleri (2020) moleküler düzeyde kiral fonksiyon (dekstrorotasyon ve levorotasyon) özelliğine sahip fonksiyonlanmış mezogözenekli silika nanoparçacıklar (F-MSNs) sentezlemişlerdir. Levorotasyon özelliği gösteren mezogözenekli parçacıklara FL-

MSNs, dekstrorotasyon özelliği gösteren mezogözenekli parçacıklara FD-MSNs isimleri verilmiştir. FL-MSNs sentezinde L-tartarik asit kullanılırken FD-MSNs sentezinde D-tartarik asit kullanılmıştır. Model ilaç olarak sudaki çözünürlüğü düşük olan steroid yapıda olmayan iltihap önleyici nimesulid etkin maddesi seçilmiştir. Hazırlanan malzemelerin DSC (Diferansiyel Taramalı Kalorimetre), FTIR, SEM, TEM, XRD, N_2 adsorpsiyon/desorpsiyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Nimesulid yüklenen FL-MSNs, örneklerinin pH=6,8 fosfat tamponunda, nimesulid yüklenen FD-MSNs örneklerinin 0,5 mg/ml L-alanin, D-alanin içeren pH=6,8 fosfat tamponunda çözünme profili çalışmaları gerçekleştirilmiştir. 5. dk., 10. dk., 15. dk, 20. dk., 30. dk., 40. dk, 1.saat, 1,5.saat, 2. saat, 3. saat, 4. saat, 6. saat, 8. saat, 10. saat zaman aralıklarında 5'er ml numune örnekleri alınarak her çekilen zaman aralığından sonra ortama 5'er ml taze çözünme ortamı eklenmiştir. XRD ve DSC analizleri kristal yapılı olan nimesulidin FL-MSNs ve FD-MSNs örneklerine yüklendikten sonra amorf yapıya geçtiğini göstermiştir. Sonuçlar FD-MSNs örneklerinin daha iyi bir taşıyıcı olduğunu göstermiştir. İn-vivo farmakokinetik çalışmalar ve anti-inflamatuar farmakokinetik çalışmalar FL-MSNs ve FD-MSNs örneklerinin nimesulidin oral biyoyararlanımının artırılabilir olduğunu göstermiştir. FD-MSNs örneklerinin ortama daha fazla nimesulid salım yaptığı sonucu elde edilmiştir [40].

Caputo ve diğerleri (2012) sudaki çözünürlüğü düşük olan nimesulid etkin maddesinin süperkritik karbondioksit ortamında silika aerojellere yükleme çalışmalarını gerçekleştirilmişlerdir. Basınç, sıcaklık ve çözelti konsantrasyonlarının silika aerojeller üzerindeki etkisi incelenmiştir. Kinetik çalışmalar sorpsiyon izeterminin pseudo ikinci derece kinetik modeline uyduğunu göstermiştir. Adsorpsiyon izoterm dataları Freundlich izotermine uygun olduğunu göstermiştir. Hazırlanan ilaç yüklü silika aerojellerin XRD, SEM, FTIR analizleri ile karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Çözünme profili çalışmaları pH=7,4 fosfat tamponunda yürütülmüştür. Salım çalışmaları nimesulid yüklü silika aerojellerin salım profillerinin kristal haldeki nimesulid etkin maddesinden daha yüksek ve hızlı olduğunu göstermiştir [41].

Quan ve diğerleri (2016) kan lipit değerinin düşürülmesinde kullanılan fenofibrat (FNB) etkin maddesinin sudaki çözünürlüğünün düşük olması sebebi ile düşük olan oral biyoyararlanımının arttırılmasını amaçlamışlardır. Bu hedefle etkili bir teknoloji olan kendiliğinden emülsifiye olabilen sistemler (SEDDS) üzerine araştırma yapmışlardır. Bu emülsifiye sistemlerin dezavantajlarının ortadan kaldırılması için de ilaç salım

çalışmalarında çok fazla tercih edilen mezogözenekli SBA-15 silika malzemesi kullanılmıştır. SEDDS içeren etanol çözeltisine SBA-15 ilave edilmiş ve elde edilen süspansiyon, çözücü buharlaştırma yoluyla katı SEDDS matrisine dönüştürülmüştür. SEM ve XRD analizleri ile katı matrisin pürüzsüz yüzeyli parçacıklardan oluştuğunu ve fenofibratın formülasyonda tamamen moleküler veya amorf duruma dönüştüğünü ortaya koymuştur. Emülsifikasyon özellikleri incelendiğinde ortalama çapı 117.35 ± 2.33 nm olan düzgün bir mikro emülsiyon oluşturulduğu görülmüştür. Elde edilen katı SEDDS matrisinin saf etkin madde ve ticari kapsülden daha hızlı in vitro salım hızı gösterdiği görülmüştür. İn-vivo salım çalışmaları köpekler üzerinde gerçekleştirilmiştir. İn-vivo çalışma sonucunda katı SEEDS ortamından salınan fenofibratın C_{max} değerinin ticari üründen 8 kat, AUC değerinin 4 kat yüksek olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, SBA-15 silika malzemesinin suda çözünürlüğü düşük olan ilaçların biyoyararlanımını arttırmak için SEDDS için umut verici bir taşıyıcı olduğunu ve bu da ileri tedaviler için yeni bir strateji sağlayacağını göstermiştir [42].

Geszke-Moritz ve diğerleri (2016) 3-Aminopropiltrietoksisilan (APTES) ile yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmiş SBA-16, SBA-15, PHTS ve MCF gibi mezo gözenekli silika malzemelerini, suda çözünürlüğü düşük olan inflamasyon ve ağrı tedavisinde kullanılan diflunisal için taşıyıcı olarak hazırlamışlardır. Hazırlanan mezo gözenekli malzemelerin karakterizayon çalışmaları için N_2 adsorpsiyon/desorpsiyon analizi, XRD, TEM, FTIR ve termogravimetrik analiz gibi çeşitli teknikler kullanılmıştır. Adsorpsiyon izotermleri Langmuir, Freundlich, Temkin ve Dubinin-Radushkevich modelleri kullanılarak analiz edilmiştir. Her model için en uygun izotermi bulmak amacıyla hem lineer hem de lineer olmayan regresyonlar gerçekleştirilmiştir. Langmuir modeli ile 217,4 mg/g maksimum adsorpsiyon kapasitesinin en iyi aminopropil grubu ile modifiye edilmiş SBA-15'e ait olduğu görülmüştür. Çözünme profili çalışmaları pH 4,5 asidik ve pH 6,8 bazik ortamda gerçekleştirilmiştir. Diflunisal çözünme profilini tanımlamak için Weibull salım modeli kullanılmıştır. Asidik ortam olan pH 4.5'te hazırlanan tüm mezogözenekli malzemeler saf diflunisal etkin maddesinin çözünme oranıyla karşılaştırıldığında ilaç çözünme kinetiğinin geliştiğini göstermiştir [43].

Eren ve diğerleri (2016) sudaki çözünürlüğü düşük steroid yapıda olmayan inflamasyon giderici olarak kullanılan selekoksibin hazırlanan mezogözenekli SBA-15 malzemesinden salımını incelemişlerdir. Hidrotermal yöntem ile sentezlenen SBA-15 malzemesinin post-

grafting tekniği ile yüzey modifikasyon çalışmaları APTES (3-Aminopropyl triethoxysilane) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca bor ilave edilmiş borosilikatlı mezo gözenekli SBA-15 malzemeleri hazırlanmıştır. Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilen malzemelerin ilaç yükleme çalışmaları etanol, metanol ve hekzan olmak üzere üç farklı çözücü ile gerçekleştirilmiş, bu çözücülerin ilaç yükleme ve salım üzerindeki etkileri incelenmiştir. Hazırlanan SBA-15 örneklerinin yapı ve fiziksel özelliklerinin araştırılması amacıyla X-ışını kırınım desenleri, düşük açılı X-ışını kırınım desenleri, N_2 adsorpsiyon/desorpsiyon analizi, fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR), diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC), taramalı elektron mikroskobu (SEM), TEM, ve termogravimetrik (TGA) gibi analizler gerçekleştirilmiştir. Çözücü olarak hekzan kullanılan ilaç yüklü silika malzemelerinden APTES ile yüzey modifikasyonu gerçekleştirilen malzemenin ilaç salımının daha yavaş olduğu, borosilikatlı mezo gözenekli SBA-15 malzemelerinin ilaç salımının ani çıkış (burst) gösterdiği gözlenmiştir [44].

Thomas ve diğerleri (2010) sudaki çözünürlüğü düşük olan ve epilepsi tedavisinde en çok kullanılan karbamazepin, okskarbazepin ve rufinamid etkin maddelerinin mezogözenekli SBA-16 malzemesine yükleme çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. İlaç yükleme işlemleri silika malzemesi sentezlendikten sonra gerçekleştirildiği için bu yönteme pasif yöntem adını vermişlerdir. Hazırlanan SBA-16 örneklerinin yapı ve fiziksel özelliklerinin araştırılması amacıyla X-ışını kırınım desenleri (XRD), diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC), taramalı elektron mikroskobu (SEM), yüzey alanı (BET) gibi analizler gerçekleştirilmiştir. Çözünme çalışmaları 37 ^{o}C'de pH 7,4 fosfat tamponunda yürütülmüştür. Karbamazepin ve okskarbazepin yüklü SBA-16 örneklerinin 2 saat içinde hızlı bir salım grafiği gösterdiği, rufinamid yüklü silika parçacıklarının ise 48 saat gibi uzun bir salım profili gösterdiği görülmüştür. Rufinamidin ilk 3 saatte ilaç salımının ani çıkış (burst) gösterdiği ve yüklenen ilacın %50'sinin salındığı, daha sonra salım hızının yavaşladığı tespit edilmiştir. SBA-16 silika parçacıklarının sitotoksik etkileri 3T3 bağ dokusu hücreleri üzerinde çalışılmış ve sonucunda düşük toksik etki gösterdiği görülmüştür. Bu da SBA-16 mezogözenekli silika malzemesinin ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabileceğini göstermiştir [45].

Huerta ve diğerleri (2015) polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA) kullanarak steroid yapıda olmayan anti-enflamatuar (inflamasyon giderici) özelliğe sahip olan nimesulid yüklü nanporatiküller hazırlayarak kitosan ile kaplamışlardır. Steroid yapıda olmayan anti-

enflamatuarların yüksek dozlarının potansiyel kanser tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Kanser türleri arasında prostat kanseri sebebiyle ölüm vakalarının fazla olması ile nimesulidin prostat kanseri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Nimesulid yüklü nanopartiküller çözücü buharlaştırma tekniği ile üretilmiştir. Yüzdece ilaç yükleme kapasitesi UV-Vis Spektrofotometresi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA) içine yüklenen nimesulidin yükleme kapasitesi %83 olarak bulunmuştur. Elde edilen nimesulid yüklü nanopartiküllerin diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC), fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) analizleri gerçekleştirilmiştir. In-vitro ilaç salım hızı çalışmaları 37 ^{o}C'de pH 7,4 fosfat tamponunda gerçekleştirilmiştir. İlaç salım hızının 2. saatte maksimuma ulaştığı gözlenmiştir. Hazırlanan örneklerin in-vitro hücre kültürü çalışmaları gerçekleştirilmiştir. İlaç etkinliği MTT testi kullanılarak iki adet prostat kanseri hücresinde (PC-3 ve DU-145) gerçekleştirilerek yüzdece canlılık hesaplamaları gerçekleştirilmiştir [46].

Nairi ve diğerleri (2017) mezogözenekli MCM-41, SBA-15 ve 3-aminopropyl triethoxysilane (APTES) ile yüzey modifikasyonu gerçekleştirdikleri SBA-15 nano partiküllerine penisilin benzeri bir antibiyotik olan ampisilinin yükleme çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Hazırlanan tüm malzemelerin düşük açılı XRD desenleri, TEM, FTIR, TGA, N_2 adsorpsiyon/desorpsiyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Yüklenen ve salınan ampisilin miktar tayini analizi UV-Vis spektrofotometre cihazı ile 268 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. In-vitro ampisilin salım hızı çalışmaları 37 ^{o}C'de pH 7,4 fosfat tamponunda gerçekleştirilmiştir. MCM-41 ve SBA-15 silika malzemelerine yüklenen ampisilin salım sonuçları incelendiğinde ilaç salımının ani çıkış (burst) gösterdiği gözlenmiştir. İlk iki saatte MCM-41 silika malzemesine yüklü olan ampisilinin salım hızının %56, SBA-15 silika malzemesine yüklü olan ampisilinin salım hızının %42 olduğu görülmüştür. Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmiş olan SBA-15-NH_2 malzemesinden salım hızının sekizinci saatte %30 olduğu görülmüştür. Hazırlanan tüm malzemelerden salınan ampisilinin benzer salım kinetiğine sahip olduğu gözlenmiştir [47].

Moritz ve diğerleri (2012) çalışmalarında SBA-15 gözenekli malzemesini üç farklı ilaç formülasyonunda (toz, granül ve tablet) matris olarak kullanmışlardır. Basit fiziksel işlemlerin (sıkıştırma, granülasyon ve kaplama) kullanımının ilaç salımını yavaşlatması nedeniyle çalışmada hidroksipropil selüloz (HPC) ve stearik asit (SA) maddelerini mezogözenekli taşıyıcılardan papaverin hidroklorür salımında modifiye edici olarak

uygulamışlardır. Örnekler termogravimetri, diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC), X ışını kırınımı (XRD) ve azot sorptometrisi (-196 °C'de) ile karakterize edilmiştir. İlaç formülasyonu (granül, tablet) sırasında uygulanan yüksek basınç SBA-15'in yüzey alanı ve gözenekliliğini azaltmıştır. İlaç yüklendikten sonra BET yüzey alanında değişiklikler gözlenmiştir. Papaverin hidroklorürün hidroksipropil selüloz ve stearik asit maddelerinden salım kinetiği için Korsmeyer-Peppas modelini kullanmışlardır. Uzatılmış ilaç salımı aktif maddenin mikro ve mezogözenekli kanalların hidrofobik stearik asit ve organik polimer tarafından bloklanması nedeni ile yavaş difüzyonla sonuçlanmıştır. Modifiye edici olarak stearik asit ve hidroksipropil selüloz ilavesi ile sıkıştırma sırasında altıgen mezo gözenekli kanalların kısmi bozulmasının bir sonucu olarak ilaç salımının uzadığı görülmüştür. Çalışma sonucunda en uygun sonuçların yüksek moleküler polimer olarak ağırlıkça %10 ve ağırlıkça %20 hidroksipropil selüloz içeren tabletlerin formülasyonu sırasında elde edildiği görülmüştür [48].

Andrade ve diğerleri (2013) çalışmalarında modifikasyon ve in vitro çalışmalar açısından pratik olarak keşfedilmemiş, yenilikçi bir kübik mezopor matrisi olan mezoporöz silika SBA-16 nanopartiküllerini iki farklı silanize edici madde olan 3-amino-propil-trietoksisilan (APTES) ve n-propiltrietoksisilan (PTES) kullanarak sentezlemiş ve yüzey modifikasyonu gerçekleştirmişlerdir. Fizikokimyasal ve morfolojik olarak karakterize edilen saf ve fonksiyonelleştirilmiş silika nanoparçacıklarının in vitro ve in vivo uygulamalar için uygun olduğu belirlenmiştir. Yüksek kan basıncı tedavisinde kullanılan atenolol model ilaç olarak incelenmiştir. Sonuçlar APTES ile yüzey modifikasyonu gerçekleştirilen örneklerin, simüle edilmiş vücut sıvısında (SBF) nanopartiküllerden ihmal edilebilir bir atenolol salımı sunduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu, kemoterapötik ajanların veya radyoizotopların son hedefine ulaşana kadar kan dolaşımına erken salımının önlenmesi açısından önemlidir. Çalışmanın son kısmında in vitro hücre çalışmaları farklı konsantrasyonlarda MRC-5 hücre dizisi, insan fetal akciğer fibroblast hücreleri içinde gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, kontrol grubuyla ilişkilendirilmiş ve MRC-5 hücrelerinde, hücre morfolojisinde, kromozomal değişikliklerde veya reaktif oksijen (ROS) artışında önemli bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Çalışma sonucunda elde edilen tüm bulgulara bağlı olarak mezogözenekli silika SBA-16 nanopartiküllerinin terapötik veya tanısal prosedürlerde uygulanacak yeni potansiyel ilaç veya radyoizotop uygulanma potansiyeline sahip olduğu belirlenmiştir [49].

Ahmadi ve diğerleri (2013) steroid yapıda olmayan anti-enflamatuar (inflamasyon giderici) özelliğe sahip olan ibuprofen için ilaç taşıyıcı sistem olarak 3-aminopropiltrietoksisilan (APTES) ile modifiye edilmiş mezogözenekli SBA-15 silika malzemesini kullanmışlardır. Sentezlenen SBA-15 ve APTES ile yüzey modifikasyonu yapılan malzemelerin XRD, SEM, termal analiz ve FTIR spektroskopisi ile karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir. Yükleme optimizasyonu deneyleri sıcaklık, zaman, karıştırma hızı, ibuprofen:SBA-15 oranı gibi ilaç yüklemesini etkileyen faktörlerin değiştirilmesi ile gerçekleştirilmiştir. İlaç salım çalışmaları pH 7,2-7,4 simüle vücut sıvısında yürütülmüştür. Sonuçlar, yüzey modifikasyonunun SBA-15'in ilaç yüklenme kapasitesinin arttırdığını, ilaç salım hızını yavaşlattığını göstermiştir [50].

3. DENEYSEL YÖNTEM

Tez çalışması kapsamında model ilaç olarak epilepsi tedavisinde kullanılan ve sudaki çözünürlüğü düşük olan okskarbazepin ile yine sudaki çözünürlüğü düşük olan steroid yapıda olmayan iltihap önleyici nimesulid etkin maddeleri seçilmiştir. Bu amaçla taşıyıcı sistem olarak mezogözenekli SBA-15 malzemesi kullanılmıştır.

3.1. Kullanılan Kimyasal ve Sarf Malzemeler

Tez çalışması sırasında kullanılan kimyasal ve sarf malzemeler Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Kullanılan kimyasal ve sarf malzemeler

Kimyasal Malzeme	Malzeme İçeriği	Tedarik Edilen Firma
Aseton	≥ %99,8	Sigma-Aldrich, ABD
Metanol	≥ %99,8	Sigma-Aldrich, ABD
Etanol	C_2H_6O, ≥ %99,8	Sigma-Aldrich, ABD
Sodyum dodesil sülfat	$CH_3(CH_2)_{11}OSO_3Na$	Merck, Almanya
Potasyum Fosfat, monobazik	KH_2PO4	Sigma-Aldrich, ABD
Potasyum Fosfat, dibazik	K_2HPO4	Sigma-Aldrich, ABD
Hidroklorik asit (HCl)	HCl, %36,5	Sigma-Aldrich, ABD
Teraetil ortosilikat (TEOS)	$SiC_8H_{20}O_4$, %99,99	Sigma-Aldrich, ABD
Pluronic 123	$(EO_{20}PO_{70}EO_{20}$	Sigma-Aldrich, ABD
APTES (3-Aminopropil trietoksisilan)	$C_9H_{23}NO_3Si$, %99,0	Sigma-Aldrich, ABD
Diyaliz membran tubing	12000-14000 MWCo, 99.99% retention	Sigma-Aldrich, ABD
Nimesulid	≥ %99,0	Ulkar Kimya, Türkiye
Okskarbazepin	$C_{15}H_{12}N_2O_2$, %99,0	Sigma-Aldrich, ABD

3.2. Saf SBA-15 Malzemesinin Sentezi

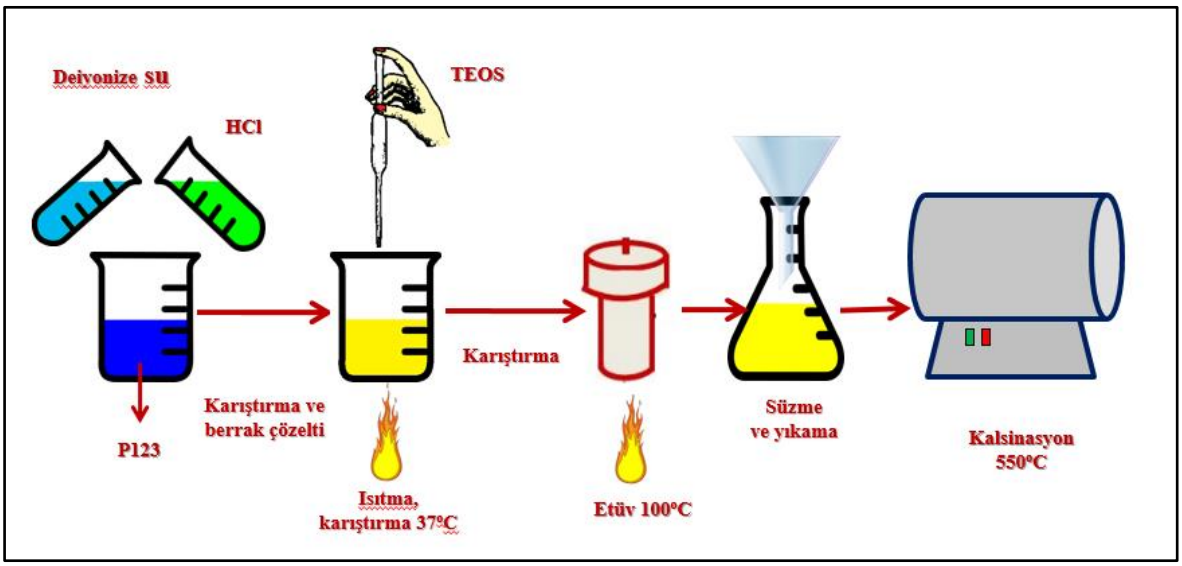
Bu tez çalışması için gerekli olan literatür araştırması yapılmış olup, yüksek yüzey alanlı, kontrol edilebilir gözenek yapısına sahip SBA-15 malzemesinin sentez çalışmaları gerçekleştirilmiştir. SBA-15 taşıyıcı malzemesinin hazırlanması için Zhao ve diğerleri (1998) tarafından gerçekleştirilen yöntem kullanılmıştır. Sentezde kullanılan kimyasallar ve sentez basamakları aşağıda verilmektedir [2].

SBA-15 malzemesi için kullanılan kimyasallar:

- Yüzey aktif madde; Pluronic P123 (surfactant); triblok kopolimer ($EO_{20}PO_{70}EO_{20}$ (polietilenglikol-blok-polipropilen glikol-blok-polietilen glikol),
- Silika kaynağı; TEOS (tetraetil ortosilikat),
- Asit kaynağı, HCl asit (%37),
- Çözücü, deiyonize su.

Saf SBA-15 malzemesinin sentez basamakları:

1. 15 g deiyonize su, 2 g yüzey aktif madde (Pluronic P123) oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırılır.
2. Oluşan homojen çözeltiye 60 g 2 M hidroklorik asit eklenerek berrak çözelti oluşana kadar karışıtırılır.
3. Oluşan berrak çözeltiye 4,30 g silika kaynağı TEOS (tetraetilortosilikat) eklenerek yaklaşık 37 ^{o}C'de 24 saat boyunca karıştırma işlemine devam edilir.
4. Karıştırma işleminin ardından oluşan çözelti teflon otoklava alınarak 48 saat boyunca yaklaşık 100 ^{o}C'lik etüvde bekletilir.
5. Oluşan çözelti süzülür ve deiyonize su ile bir kez yıkanarak filtrelenir, oda sıcaklığında kurutulur.
6. Sentezlenen toz malzeme, kuru hava atmosferi altında, tüp fırında, sıcaklığı 1^{o}C/dk artacak şekilde 550 ^{o}C' ye getirildikten sonra 6 saat kalsine edilir. Bu aşamada yüzey aktif madde triblok kopolimerin sentezlenen malzemeden uzaklaşması ve gözenek oluşumunun gerçekleşmesi beklenmektedir. SBA-15'in hidrotermal yöntem ile sentezinin şematik gösterimi Şekil 3.1'de verilmektedir.

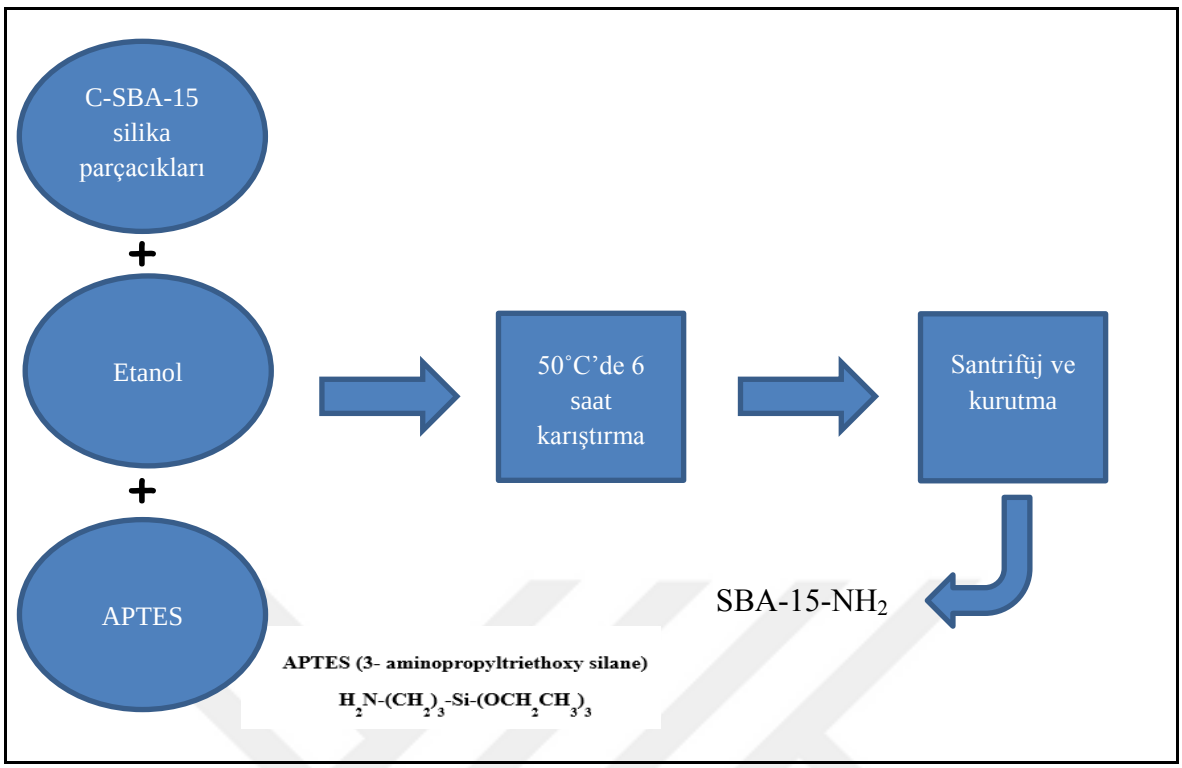


Şekil 3.1. SBA-15'in hidrotermal yöntem ile sentezinin şematik gösterimi

3.3. SBA-15 Örneklerinin APTES (3-Aminopropiltrietoksisilan) ile Post-Grafting Metoduyla Modifikasyonu

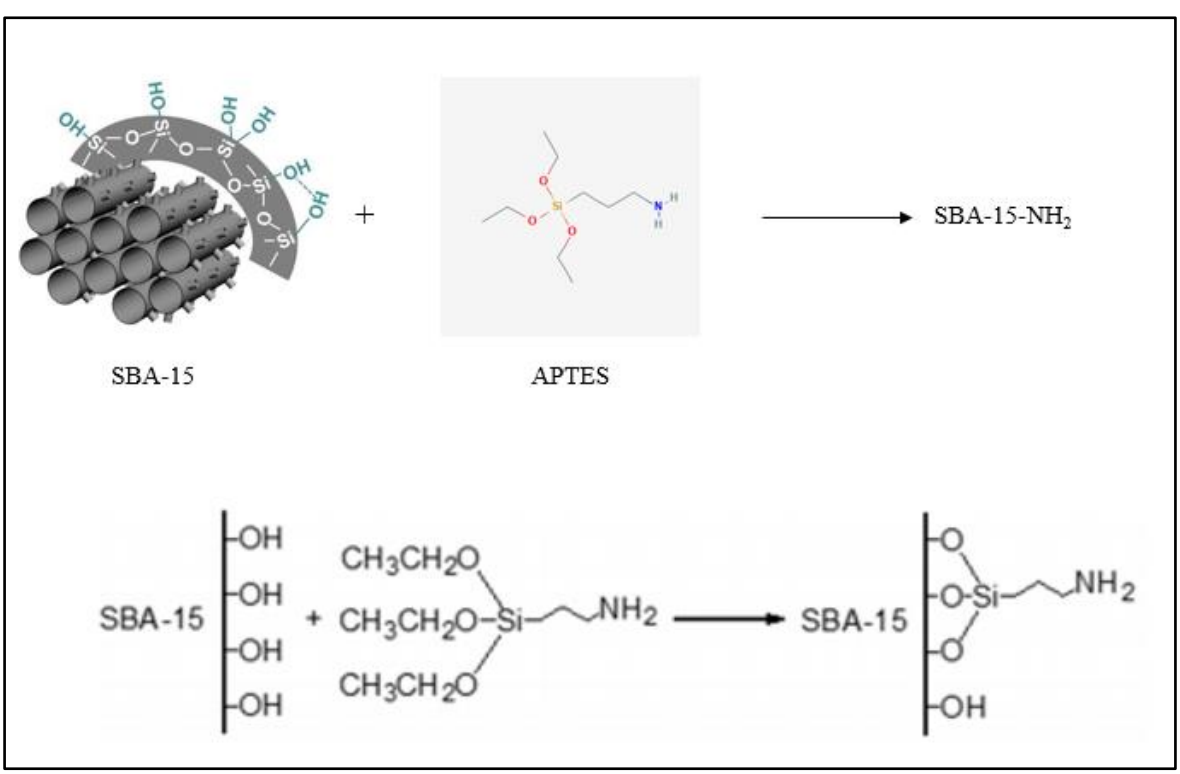
Literatürde yükleme kapasitesinin etkisinin incelenmesi amacıyla SBA-15 örnekleri üzerine yüzey modifikasyonu çalışmalarının yapılmış olduğu gözlenmiştir. Kalsine edilmiş silika parçacıklarının yüzey modifikasyonları post-grafting metoduyla APTES (3-Aminopropiltrietoksisilan) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Literatürde iki farklı oran ile (C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml) ve (C-SBA-15:APTES oranı; 0,35:1 (a/a)) modifikasyon çalışmalarının yapıldığı görülmüştür.

Yüzey modifikasyonu ile A-C-SBA-15 malzemelerinin hazırlanması: Tartılan SBA-15 silika parçacıkları 20 ml etanolde 30 dakika süre ile dispers edilir. APTES (3-Aminopropiltrietoksisilan) eklenerek 50 ˚C'de 6 saat süre ile karıştırılır. Santrifüj edilerek süzme işlemi gerçekleştirilir. Elde edilen katı malzeme oda sıcaklığında kurutulur. Yüzey modifikasyonu ile A-C-SBA-15 örneklerinin hazırlanmasına ait şematik gösterim Şekil 3.2'de verilmiştir.



Şekil 3.2. Yüzey modifikasyonu ile A-C-SBA-15 örneklerinin hazırlanmasına ait şematik gösterim

Yüzey modifikasyonu reaksiyonunun oluşum mekanizması Şekil 3.3'de verilmiştir.



Şekil 3.3. Yüzey modifikasyonu oluşum mekanizması

3.4. Nimesulid İçeren Nim-C-SBA-15 ve Nim-A-C-SBA-15 Malzemelerinin Sentezi

Nimesulid yükleme çalışmaları kalsine edilmiş saf C-SBA-15 malzemesi üzerine ve APTES (3-Aminopropiltrietoksisilan) kullanılarak yüzey modifikasyonu gerçekleştirilen A-C-SBA-15 malzemesi üzerine gerçekleştirilmiştir.

Kalsine edilmiş (yüzey modifikasyonu yapılmayan) C-SBA-15 malzemeleri üzerine nimesulid yükleme çalışmaları Nim-C-SBA-15-1 (1:1,85) ve Nim-C-SBA-15-2 (1:1) olmak üzere iki farklı oranda gerçekleştirilmiştir.

Malzemelerin hazırlanması aşağıdaki gibidir.

1. Belirlenen oranda tartılan nimesulid etkin maddesi çözücü (aseton) ile yaklaşık 1 saat karıştırılır.
2. Hazırlanan çözelti içerisine belirlenen oranda kalsine edilmiş saf SBA-15 eklenerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırılır.
3. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen malzeme oda sıcaklığında kurutulur.

Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilerek elde edilen A-C-SBA-15 malzemeleri üzerine nimesulid yükleme çalışmaları Nim-A-C-SBA-15-1 (1:1,85) (C-SBA-15:APTES oranı; 0,35:1 (a/a)) ve Nim-A-C-SBA-15-2 (1:1,85) (C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml) olmak üzere iki farklı oranda gerçekleştirilmiştir.

Malzemelerin hazırlanması aşağıdaki gibidir.

1. Belirlenen oranda tartılan nimesulid etkin maddesi çözücü (aseton) ile yaklaşık 1 saat karıştırılır.
2. Hazırlanan çözelti içerisine belirlenen oranda kalsine edilmiş saf SBA-15 eklenerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırılır.
3. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen malzeme oda sıcaklığında kurutulur.

3.5. Okskarbazepin İçeren Oxc-C-SBA-15 Malzemelerinin Sentezi

Okskarbazepin yükleme çalışmaları kalsine edilmiş saf C-SBA-15 malzemesi üzerine gerçekleştirilmiştir.

Kalsine edilmiş (yüzey modifikasyonu yapılmayan) C-SBA-15 malzemeleri üzerine okskarbazepin yükleme çalışmaları Oxc:C-SBA-15 (1:1) ve Oxc-C-SBA-15 (3:1) olmak üzere iki farklı oranda gerçekleştirilmiştir.

Malzemelerin hazırlanması aşağıdaki gibidir.

1. Belirlenen oranda tartılan okskarbazepin etkin maddesi çözücü (metanol) içerisinde yaklaşık 1 saat karıştırılır.
2. Hazırlanan çözelti içerisine belirlenen oranda kalsine edilmiş saf SBA-15 eklenerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırılır.
3. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen malzeme oda sıcaklığında kurutulur.

3.6. Karakterizasyon Yöntemleri

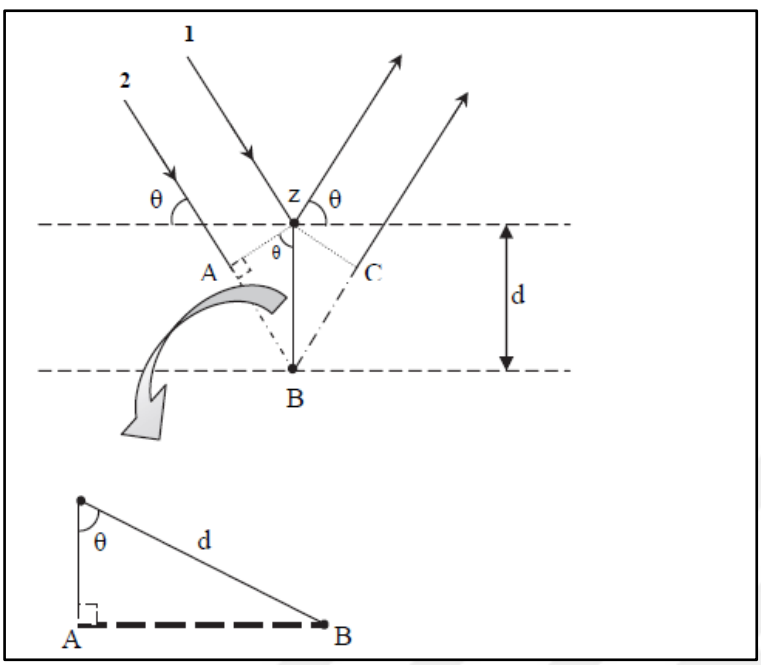
3.6.1. XRD analizi

X ışını kırınım desenleri, maddenin yapı tayini için kullanılmaktadır. XRD, gözenek yapısı hakkında direkt bilgi veren bir yöntemdir. Mezogözenekli malzemeler için düşük açı aralığında pikler kristal yapı (gözenek yapı) hakkında bilgi vermektedir. Daha yüksek açılarda amorf silikaya ait pikler yer almaktadır. Bu nedenle mezogözenekli yapı hakkında bilgi almak için küçük açılar arasında çalışılması planlanmıştır. Saf kalsine edilmiş C-SBA-15 örneklerinin (C-SBA-15-I, C-SBA-15-II ve C-SBA-15-III) XRD analizleri 0,5º ile 10º açı aralığında, nimesulid ve okskarbazepin içeren malzemelerin X-ışını kırınım desenleri analizleri ise 0,5-60º açı aralığında gerçekleştirilmiştir. X-ışını kırınım desenleri, 0,02°/dk adım aralığında tarama yapılarak dalga boyu 0,15406 nm olan CuKα ışın kaynaklı Rigaku marka D/MAX 2200 cihazı ve dalga boyu 0,15406 nm olan CuKα ışın kaynaklı Bruker marka D8 Discover cihazı (sadece saf SBA-15 analizleri için) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. XRD analizleri Bragg Yasasına göre yorumlanmıştır.

Bragg yasası ve X-ışını difraksiyonu:

Bir ışık demetinin çok küçük bir delikten geçerken ışıma yolu üzerinde gerçekleşen kırınım olayına benzer şekilde, X-ışınları da bir kristalin yüzeyinden saçıldığında, kırınıma uğrar. X-ışınları demeti kristal yüzeyine θ açısı ile gönderildiğinde, ışımanın bir kısmı yüzey atomları ile etkileşerek saçılır. Saçılmayan kısım ise kristal içine girerek ikinci

tabaka atomları ile etkileşir ve yine bir kısmı saçılırken bir kısmı üçüncü tabakaya geçer (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. X-ışınlarının kristalde kırınımı

Şekil 3.4'de belirtilen olaya X-ışını difraksiyonu adı verilir. Kristal yüzeyine θ geliş açısı ile gönderilen ışıma z ve B noktalarındaki atomlar tarafından saçılmaya uğratılmaktadır [51].

n, bir tam sayıyı göstermek koşulu ile;

$$AB + BC = n\lambda \tag{3.1}$$

1 ve 2 ile gösterilen ışımalar arasında kuvvetlendirici girişim olayı gözlenir.

d: kristal düzlemleri arasındaki uzaklık ise;

$AB = BC = dSin\theta$ dır. (3.2)

(3.1) ve (3.2) eşitlikleri birleştirilerek Bragg eşitliği olarak bililnen

$$n\lambda = 2dSin\theta \tag{3.3}$$

eşitliği bulunur. Burada;

λ: kullanılan X-ışınının dalga boyu (nm)
θ: yansıma açısıdır.

3.6.2. FTIR analizi

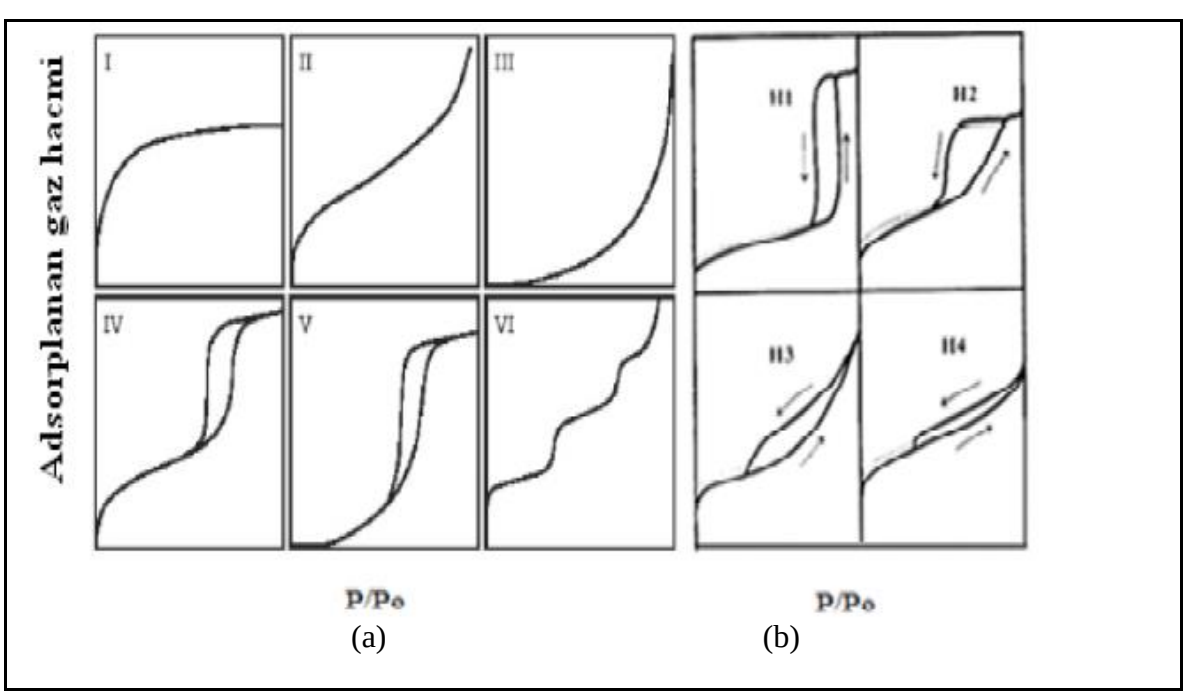
Hazırlanan malzemelerin yüzey kimyasının ve kimyasal özelliklerinin belirlenmesine yardımcı olan fonksiyonel grupların (silanol, hidroksil, vb.) belirlenmesi amacıyla Bruker Vertex 70/70v FTIR Spektrofotometre cihazında analizleri gerçekleştirilmiştir. 600-4000 cm^{-1} dalga sayıları aralığında ATR (Attenuated total reflectance, azaltılmış toplam yansıma) ve MCT (Mercury Cadmium Telluride) dedektör kullanılarak hazırlanmış olan malzemelerin geçirgenlik pikleri izlenmiştir.

3.6.3. Azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermleri

Sentezlenen malzemelerin yüzey alanı değerleri, gözenek boyutu, gözenek boyut dağılımları ve gözenek hacim değerleri azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermlerinden faydalanılarak belirlenmiştir. Azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermleri "QuanthrocromeAutosorb 1C" fiziksel adsorpsiyon cihazı ile belirlenmiştir. Bu cihaz, degaz ünitesi ve azot adsorsiyon/desorpsiyon işleminin gerçekleştiği analiz ünitesi olmak üzere iki ana kısımdan oluşmaktadır. Azot adsorpsiyon ölçümleri 77 K (-195,8 °C) sıvı azot sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Analiz öncesinde malzemelerin gözeneklerinde adsorplanmış olan moleküllerin uzaklaştırılmasını sağlamak amacıyla örnekler 100 ^{o}C'de 24 saat etüvde sonrasında ise ısıtıcı ceketler yardımıyla yaklaşık 300 ^{o}C'de 10^{-6} bar vakum altında degas ünitesinde bekletilmiştir. İlaç yüklü malzemeler daha düşük sıcaklıklarda ve daha uzun süre degas ünitesinde bekletilmiştir. Brunaur-Emmet-Teller (BET) yüzey alanı belirlenmesi için en çok kullanılan izoterm modelidir. BET eşitliğinde kayma değerinin sıfır olduğu varsayımı yapılarak P/Po=0,30 kısmi basınç değerinde adsorblanan gaz hacim değerini kullanarak tek nokta BET yüzey alanı, 0,05<P/Po<0,30 kısmi basınç aralığındaki değerler kullanılarak ise çok nokta BET yüzey alanı hesaplanır. Mezogözenekli yapı içerisindeki gözenek boyut dağılımının belirlenmesi için BJH (Barrett-Joyner-Halenda) metodu kullanılmıştır.

Şekil 3.5'te belirtildiği gibi adsorpsiyon izotermleri BDDT (Brunauer-Deming-Deming-Teller) sınıflandırmasına göre 5 gruba ayrılmaktadır. Tip I izotermi mikrogözenekli yapıyı, Tip II izotermi gözeneksiz veya mikrogözenekten büyük gözeneklere sahip katıları, Tip III izotermi adsorplama yeteneği düşük olan katıları, Tip IV izotermi mikrogözenek ile mezo gözenekler içeren katıları, Tip V izotermi adsorplama gücü düşük olan mikrogözenek ile makrogözenek aralığında gözenekler içeren katıları, Tip VI izotermi ise mikrogözenekler yanında farklı boyutlarda mezogözenek grubu içeren basamakları olan izoterm tipini karakterize etmektedir.

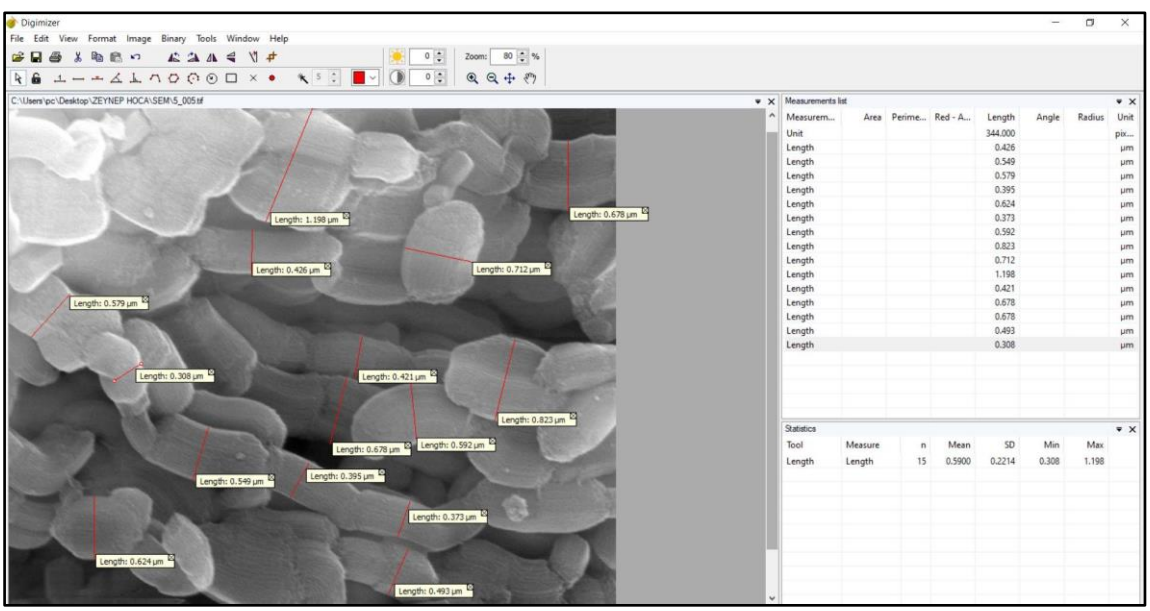
Mikrogözeneklerde adsorpsiyon ve desorpsiyon aynı mekanizma ile meydana gelir. Mezogözeneklerde ise adsorpsiyon ve desorpsiyon mekanizması farklı yolları takip etmektedir. Oluşan açıklığa histerisis adı verilmektedir. Histerisis, mezogözenekli yapılarda, tek tabaka oluşumunun tamamlandığı bağıl basınç değerlerinde başlar. Histerisis davranışı gözenek şekilleriyle doğrudan ilişkili olup Şekil 3.5'te belirtildiği gibi "de Boer" tanımlamasına göre 4 tip histerisis bulunmaktadır. Tip 1 histerisisi her iki ucu açık silindirik gözenek şeklini, Tip 2 histerisisi dar ve uzun gözenekleri veya paralel tabakalar arasındaki boşluğu, Tip 3 histerisisi konik şeklinde sivrilen gözenekleri, Tip 4 histerisisi de konik şeklindeki gözenekleri tanımlar fakat bir veya daha fazla açık uçta dar boğazları içerir [52-53].



Şekil 3.5. (a) BDDT (Brunauer-Deming-Deming-Teller) sınıflandırmasına göre adsorpsiyon izotermleri (b) "de Boer" tanımlamasına göre histerisisler

3.6.4. SEM analizi

Sentezlenen malzemelerin yüzey morfolojileri QUANTA marka 400F Field Emission modelli elektron mikroskobu ile analiz edilmiştir. Numuneler işlem öncesinde altınla kaplanmıştır. Elde edilen malzemelerin ortalama çapları Digimizer software programıyla hesaplanmıştır. İlk olarak SEM görüntülerinin skalası programa girilmiştir. Daha sonra SEM görüntüsü büyütülerek parçacıkların çapları işaretlenmiştir. Ortalama çap değerleri program tarafından hesaplanmıştır (Resim 3.1).



Resim 3.1. Digimizer programı kullanılarak ortalama çapların bulunması

3.6.5. UV-Vis spektrofotometresi

Görünür bölge (UV-Vis) absorpsiyon spektroskopisi, bir ışın demetinin örnekten geçtikten veya bir örnek yüzeyinden yansıtıldıktan sonraki azalmasının ölçülmesidir. Işığın şiddetinin azalması absorplamanın arttığını gösterir. UV-Vis spektroskopisi genellikle çözeltideki moleküller veya inorganik iyon ve komplekslerin ölçümünde kullanılır. İlaç yüklenen malzemelerin ilaç yükleme kapasitesi, miktar tayini ve salım profillerinin incelenmesi amacıyla Perkin Elmer marka Lambda 35 UV-Vis Spektrofotometre cihazı kullanımıştır. Söz konusu cihaz 190-1100 nm dalga boyu aralığında tarama yeteneğine sahip olup, döteryum ve tungsten olmak üzere iki ışık kaynağına sahiptir. Bu çalışmada ilaç analizleri için 200-600 nm aralığında tarama yapılarak spektrumlar elde edilerek maksimum absorpsiyon ile dalga boyu saptanmıştır.

3.7. In Vitro Salım Çalışmaları

3.7.1. Nimesulid içeren malzemelerin in vitro salım çalışmaları

Sentezlenen örneklerin in vitro salım profili çalışmaları diyaliz membran yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Salım çalışmalarından önce deneyde kullanılacak olan diyaliz membranlar 24 saat boyunca salım ortamında bekletilmiştir. Bunun sebebi diyaliz membranların yapısı ıslanmadan önce oldukça serttir ve ancak ıslandıktan sonra torba kısmı açılmaktadır. In vitro salım çalışmaları yatay çalkalayıcılı su banyosunda 37 ^{o}C sıcklıkta, 100 rpm çalkalama hızında, 50 ml pH 7.4 fosfat tampon çözeltisi ortamında gerçekleştirilmiştir. Belirli zaman aralıklarında salım ortamından 1 ml örnek alınarak UV-Vis spektorofotometre cihazında numunelerin absorbansları ölçülmüştür. Ortamdan alınan miktar kadar (1 ml) salım ortamına taze fosfat tampon çözeltisi eklenmiş ve böylece çalışılan ortam hacmi sürekli sabit tutulmuştur. Öncesinde elde edilen kalibrasyon grafiği yardımıyla konsantrasyonları hesaplanmıştır.

pH 7,4 fosfat tamponunun hazırlanması: 50 ml 0,2 M KH_2PO_4 ile 39,1 ml 0,2 M NaOH çözeltisi karıştırılır. pH değeri kontrol edilir.

0,2 M KH_2PO_4 çözeltisinin hazırlanması: 27,22 g KH_2PO_4 1000ml saf su içerisinde çözülür.

0,2 M NaOH çözeltisinin hazırlanması: 8 g NaOH tartılarak 1 litre saf su içerisinde çözülür.

3.7.2. Okskarbazepin içeren malzemelerin in vitro salım çalışmaları

Sentezlenen örneklerin in vitro salım profili çalışmaları diyaliz membran yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Salım çalışmalarından önce deneyde kullanılacak olan diyaliz membranlar 24 saat boyunca salım ortamında bekletilmiştir. In vitro salım çalışmaları yatay çalkalayıcılı su banyosunda 37 ^{o}C sıcaklıkta, 100 rpm çalkalama hızında, 50 ml %1'lik sodyum dodesil sülfat (%1 SDS) ortamında gerçekleştirilmiştir. Belirli zaman aralıklarında salım ortamından 1 ml örnek alınarak UV-Vis spektorofotometre cihazında numunelerin absorbansları ölçülmüştür. Ortamdan alınan miktar kadar (1 ml) salım ortamına taze ortam eklenmiş ve böylece çalışılan ortam hacmi sürekli sabit

tutulmuştur. Öncesinde elde edilen kalibrasyon grafiği yardımıyla konsantrasyonları hesaplanmıştır.

%1 Sodyum dodesil sülfat çözeltisinin hazırlanması: 5 g sodyum dodesil sülfat 500 ml saf su içerisinde çözülür.

3.8. Miktar tayini ve In Vitro Salım Çalışmalarında Kullanılan Analitik Yöntemin Validasyonu

Mezogözenekli partiküllere yüklenen ve in vitro ilaç salım çalışmalarında bu destek malzemelerden salınan nimesulid ve okskarbazepin miktarının tayini amacıyla analitik yöntem geliştirilerek validasyon çalışmaları yapılmıştır. Analitik metot validasyonu ICH Q2 (R1) (International Council for Harmonisation) kılavuzu doğrultusunda gerçekleştirilmiştir [54].

3.8.1. Spektrofotometrik yöntem ve şartları

Geliştirilen analitik metot spektrofotometrik (UV-Vis spektrofotometre) yöntem ile gerçekleştirilmiştir. Perkin Elmer marka Lambda 35 UV-Vis Spektrofotometre cihazı kullanımıştır. Nimesulid ve okskarbazepin etkin maddelerinin miktar tayini ve salım profili çalışmaları oda sıcaklığında (25 ^{o}C) gerçekleştirilmiştir. Nimesulid için belirlenen dalga boyu 395 nm, okskarbazepin için belirlenen dalga boyu 305 nm'dir.

3.8.2. Stok ve standart çözeltiler

Nimesulid etkin maddesinin 0,1 N NaOH ile stok standart çözeltisi hazırlanmıştır. Miktar tayini için 0,1 N NaOH ile gerekli seyreltmeler yapılarak farklı konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlanmıştır. Hazırlanan her standart çözeltinin üçer adet (n=3) ölçümü alınarak ortalama değer hesaplanmıştır. Salım profili hesaplamalarında ise miktar tayini için hazırlanan stok standart çözeltisinin salım ortamı (pH 7.4 fosfat tamponu) ile gerekli seyreltmelerinin yapılması ile farklı konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlanmıştır. Hazırlanan her standart çözeltinin üçer adet (n=3) ölçümü alınarak ortalama değer hesaplanmıştır.

Oksakrabazepin etkin maddesinin metanol (MeOH) ile stok standart çözeltisi hazırlanmıştır. Miktar tayini için metanol ile gerekli seyreltmeler yapılarak farklı konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlanmıştır. Hazırlanan her standart çözeltinin üçer adet (n=3) ölçümü alınarak ortalama değer hesaplanmıştır. Salım profili hesaplamalarında ise miktar tayini için hazırlanan stok standart çözeltisinin salım ortamı (%1 SDS çözeltisi) ile gerekli seyreltmelerinin yapılması ile farklı konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlanmıştır. Hazırlanan her standart çözeltinin üçer adet (n=3) ölçümü alınarak ortalama değer hesaplanmıştır.

3.8.3. Sistem uygunluğu

Spektroskopik yöntemin performansını değerlendirmek için nimesulid ve okskarbazepin etkin maddeleri ile hazırlanan standart çözeltiler kullanılarak sistem uygunluk testi gerçekleştirilmiştir (n=6).

3.8.4. Spesifiklik (özgünlük)

Geliştirilen analitik yöntemin analiz edilen nimesulid ve okskarbazepinin salım ortamında ve miktar tayini hesaplanmasında ortamda bulunan diğer maddelerden ayırt edilebilir olduğunu gösterebilmek için spesifiklik (özgünlük) testleri gerçekleştirilmiştir. Bunun için nimesulid içeren SBA-15 malzemelerinin, miktar tayini hesaplanmasında çözücü olarak kullanılan 0,1N NaOH'in, salım ortamı olan pH 7,4 fosfat tamponunun, okskarbazepin içeren SBA-15 malzemelerinin, miktar tayini hesaplanmasında çözücü olarak kullanılan metanolün (MeOH), in vitro salım ortamı olan %1 SDS çözeltisinin, nimesulid ve okskarbazepin etkin maddelerinin ayrı ayrı çözeltilerinin hazırlanması ile gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan tüm çözeltilerin spektrumları alınmış ve karşılaştırma yapılmıştır.

3.8.5. Doğrusallık

Doğrusallık çalışmaları geliştirilen analitik yöntem ile elde edilen sonuçların nimesulid ve okskarbazepin konsantrasyonu ile korelasyonunu incelemek amacıyla belirlenen konsantrasyon aralıklarında yapılmıştır. Miktar tayini ve in vitro ilaç salım çalışmaları

sonuçlarından elde edilebilecek konsantrasyon değerleri göz önünde bulundurularak geliştirilen yöntem bu konsantrasyon aralıklarında valide edilmiştir.

Nimesulid etkin maddesinin miktar tayini kalibrasyonu için 0,1 N NaOH çözücüsüyle 3,125-25 µg/ml derişim aralığında altı farklı çözelti hazırlanmış ve absorbans değerleri okunmuştur. Nimesulid etkin maddesinin salım hızı çalışmaları için ise pH 7,4 fosfat tamponu ile 3,125-40 µg/ml derişim aralığında sekiz farklı çözelti hazırlanmış ve absorbans değerleri okunmuştur.

Okskarbazepin etkin maddesinin miktar tayini kalibrasyonu için metanol çözücüsüyle 15-180 µg/ml derişim aralığında yedi farklı çözelti hazırlanmış ve absorbans değerleri okunmuştur. Okskarbazepin etkin maddesinin salım hızı çalışmaları için ise %1 SDS tamponu ile 15-180 µg/ml derişim aralığında yedi farklı çözelti hazırlanmış ve absorbans değerleri okunmuştur.

3.8.6. Doğruluk

Analitik yöntemin doğruluğu, çözelti içindeki analiz edilecek maddenin (nimesulid ve okskarbazepin) hazırlanan konsantrasyonu (teorik konsantrasyon) ve analiz sonucu elde edilen konsantrasyonun (deneysel konsantrasyon) birbirleri ile yakınlığını gösterir. Doğruluk parametresi için validasyon sonuçları geri kazanım olarak ifade edilmiştir.

$$\%Geri\ Kazanım = \frac{Deneysel\ konsantrasyon}{Teorik\ konsantrasyon} x100$$

Nimesulid etkin maddesinin miktar tayini validasyonu için doğruluk parametresi kapsamında 0,1 N NaOH çözücüsüyle 3,125, 12,5 ve 25 µg/ml derişim aralığında üç farklı çözelti hazırlanmış ve absorbans değerleri okunarak geri kazanım değeri hesaplanmıştır. Salım hızı çalışmaları için ise pH 7,4 fosfat tamponu ile 3,125, 12,5 ve 25 µg/ml derişim aralığında üç farklı çözelti hazırlanmış ve absorbans değerleri okunarak geri kazanım değeri hesaplanmıştır.

Okskarbazepin etkin maddesinin miktar tayini validasyonu için doğruluk parametresi kapsamında metanol ile 30, 60 ve 90 µg/ml derişim aralığında üç farklı çözelti hazırlanmış ve absorbans değerleri okunarak geri kazanım değeri hesaplanmıştır. Salım hızı çalışmaları

için ise %1 SDS tamponu ile 30, 60 ve 90 µg/ml derişim aralığında üç farklı çözelti hazırlanmış ve absorbans değerleri okunarak geri kazanım değeri hesaplanmıştır.

3.8.7. Kesinlik

Analitik yöntemin kesinliği, hazırlanan örneklerin analiz sonuçlarının birbirleri ile uyumunu gösterir. Kesinlik parametresi genellikle analiz sonuçlarının bağıl standart sapma (RSD) değeri ile ölçülür. Kesinlik çalışması; tekrarlanabilirlik ve laboratuvar içi kesinlik (ara kesinlik) testleri ile değerlendirilmiştir.

Tekrarlanabilirlik

Tekrarlanabilirlik çalışması için her bir etkin madde için aynı konsantrasyonda 6 farklı çözelti hazırlanarak analiz sonuçları değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarının bağıl standart sapma (RSD) değeri hesaplanmıştır.

Laboratuvar içi kesinlik (ara kesinlik)

Ara kesinlik için tekrarlanabilirlik çalışması, gün içi ve günler arası çalışma gerçekleştirilerek incelenmiştir. Analiz sonuçlarının bağıl standart sapma (RSD) değeri hesaplanmıştır.

Nimesulid etkin maddesinin miktar tayini validasyonu kapsamında gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik çalışmaları 0,1 N NaOH çözücüsü ile 12,5 µg/ml derişimindeki çözeltisi hazırlanmış ve 6 kez ölçüm alınarak %RSD değeri hesaplanmıştır. Salım hızı çalışmaları için ise pH 7,4 tamponu ile 12,5 µg/ml derişimindeki çözeltisi hazırlanmış ve altı kez ölçüm alınarak %RSD değeri hesaplanmıştır.

Okskarbazepin etkin maddesinin miktar tayini validasyonu kapsamında gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik çalışmaları metanol çözücüsüyle 60 µg/ml derişimindeki çözeltisi hazırlanmış ve 6 kez ölçüm alınarak %RSD değeri hesaplanmıştır. Salım hızı çalışmaları için ise %1 SDS tamponu ile 60 µg/ml derişimindeki çözeltisi hazırlanmış ve altı kez ölçüm alınarak %RSD değeri hesaplanmıştır.

3.8.8. Teşhis ve tayin limiti

Teşhis limiti (LOD)

Teşhis limiti, etkin maddenin teşhis edilebildiği minimum madde miktarıdır. Doğrusallık çalışmasından elde edilen alanların standart sapması (SD) ve elde edilen doğrunun eğiminden hesaplanır. Teşhis limitinin hesaplaması için aşağıdaki formül kullanılır.

LOD=3,3xSD/m

Burada;

LOD: teşhis limiti
SD: standart sapma
m: kalibrasyon denkleminin eğim değeridir.

Tayin limiti (LOQ)

Tayin limiti, etkin maddenin tayin edilebilecek en düşük konsantrasyondaki madde miktarıdır. Doğrusallık çalışmasından elde edilen alanların standart sapması (SD) ve elde edilen doğrunun eğiminden hesaplanır. Tayin limitinin hesaplanması için aşağıdaki formül kullanılır.

LOQ=10xSD/m

Burada;

LOQ: tayin limiti
SD: standart sapma
m: Kalibrasyon denkleminin eğim değeridir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada epilepsi tedavisinde kullanılan okskarbazepin ve inflamasyon giderici olarak kullanılan nimesulid etkin maddeleri için mezogözenekli SBA-15 silika malzemesinin destek özelliği araştırılmıştır. Bu çalışma için yüksek yüzey alanlı, kontrol edilebilir gözenek yapısına sahip SBA-15 örneklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Ürünlerin yapı ve fiziksel özelliklerinin belirlenebilmesi amacıyla karakterizasyon çalışmaları (X-ışını kırınım desenleri, azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermleri, SEM, FTIR v.b.) gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın devamında hazırlanan SBA-15 malzemelerine emdirme yöntemi ile farklı konsantrasyonlarda okskarbazepin ve nimesulid etkin maddeleri yüklenmiştir. Yüklenen ilaç ve yükleme sonrası salınan ilaç miktarının analiz edilebilmesi için UV-Vis spektrofotometre yöntemi kullanılmış olup söz konusu yöntemin validasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan ilaç yüklü malzemelerin karakterizasyon, in vitro salım ve salım kinetiği çalışmaları yapılarak bu malzemelerin hidrofobik ilaçlar için bir ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabilmeleri açısından incelenmiştir.

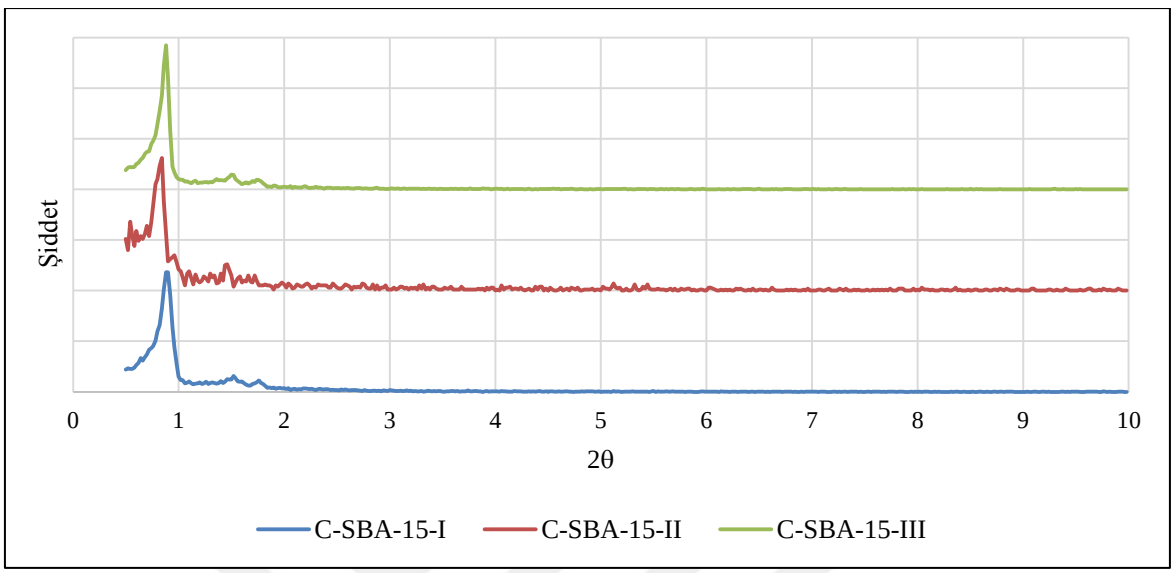
4.1. Saf SBA-15 Taşıyıcı Malzemesine Ait Karakterizasyon Çalışmaları

Yüksek yüzey alanlı, kontrol edilebilir gözenek yapısına sahip olan saf SBA-15 malzemesinin sentez çalışmaları hidrotermal yöntem ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen saf SBA-15 malzemelerinin tekrar üretilebilirliğinin gösterilmesi amacıyla tekrarlanabilirlik sentezleri yapılmıştır. Aynı şartlarda üç adet ardışık (C-SBA-15-I, C-SBA-15-II ve C-SBA-15-III) tekrarlanabilirlik sentez çalışmaları yürütülmüştür. Tekrarlanabilirlik çalışmaları gerçekleştirilen bu ürünlerin XRD ve FTIR analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu analizler dışında C-SBA-15-I malzemesinin azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermleri ve SEM analizleri de yapılmıştır.

4.1.1. XRD analizi

Hidrotermal yöntem ile elde edilen kalsine edilmiş saf SBA-15 malzemelerinin (C-SBA-15-I, C-SBA-15-II ve C-SBA-15-III) yapı tayini için alınan X-ışını kırınım desenleri Şekil 4.1'de ve XRD ve d-değerleri sonuçları Çizelge 4.1'de verilmektedir. XRD analizleri 0-10^{o} açı aralığında 0,02°/dk adım aralığında tarama yapılarak dalga boyu 0,15406 nm olan

CuKα ışın kaynaklı Bruker marka D8 Discover cihazı (saf SBA-15 analizleri için) ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.1. Saf SBA-15 malzemelerinin X-ışını kırınım desenleri (Bruker marka D8 Disvover cihazı ile)

Çizelge 4.1. Saf SBA-15 malzemelerinin XRD ve d-değerleri sonuçları (Bruker marka D8 Disvover cihazı ile)

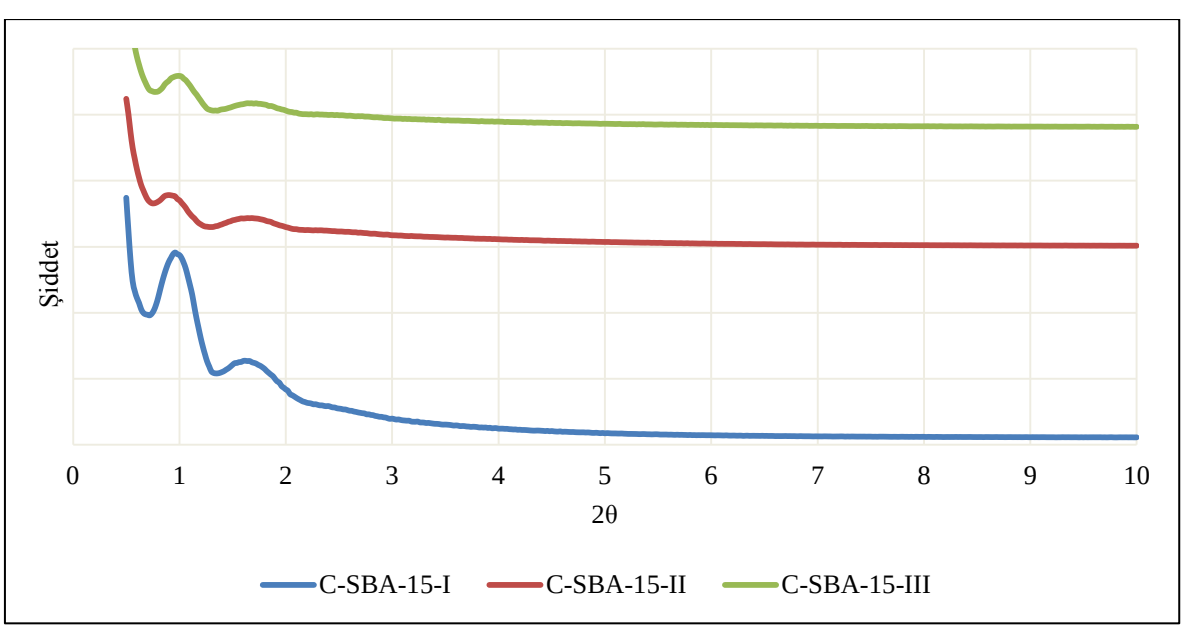
Malzeme Adı	hkl	2θ (derece)	d değeri (nm)
C-SBA-15-I	100	0,88	10,03
	110	1,52	5,81
	200	1,76	5,02
C-SBA-15-II	100	0,84	10,51
	110	1,46	6,05
	200	1,72	5,13
C-SBA-15-III	100	0,88	10,03
	110	1,50	5,88
	200	1,74	5,07

Zhao ve diğerleri tarafından sentezi gerçekleştirilen SBA-15 malzemesinin XRD analizlerinde SBA-15'e ait olan karakteristik piklerin (100) (110) ve (210) düzlemlerinde sırasıyla 0,92^o, 1,60^o ve 1,85^o açı değerlerinde olduğu görümüştür [2]. Bu çalışmada sentezi gerçekleştirilen C-SBA-15-I malzemesinin (100) düzleminde 0,88^o, (110) düzleminde 1,52^o ve (200) düzleminde 1,76^o açı değerlerinde, C-SBA-15-II malzemesinin (100) düzleminde 0,84^o, (110) düzleminde 1,46^o ve (200) düzleminde 1,72^o açı değerlerinde, C-SBA-15-III malzemesinin (100) düzleminde 0,88^o, (110) düzleminde 1,50^o

ve (200) düzleminde 1,74^{o} açı değerlerinde saf SBA-15'e ait olan karakteristik pikleri gözlenmiştir. Ayrıca örgü düzlemleri arasındaki mesafe literatür çalışmaları incelendiğinde (d_{100}) için 9,6 nm iken gerçekleştirilen bu çalışmada C-SBA-15-I malzemesi için 10,03 nm, C-SBA-15-II malzemesi için 10,51 nm ve C-SBA-15-III malzemesi için 10,03 nm olduğu görülmüştür.

Tekrarlanabilirlik sentezleri karşılaştırıldığında ikinci yapılan sentez ile elde edilen C-SBA-15-II numunesinde kirlilik ve hafif amorf bir yapı oluşurken, birinci (C-SBA-15-I) ve üçüncü sentez çalışmalarında (C-SBA-15-III) benzer pik şiddetleri gözlenmiştir. Yapı tayini için gerçekleştirilen X-ışını kırınım desenleri sonucunda literatür ile uyumlu desen ve değerler elde edilmiştir.

Ayrıca hidrotermal yöntem ile elde edilen saf SBA-15 malzemelerinin (C-SBA-15-I, C-SBA-15-II ve C-SBA-15-III) XRD analizleri 0-10^{o} açı aralığında 0,02°/dk adım aralığında tarama yapılarak dalga boyu 0,15406 nm olan CuKα ışın kaynaklı Rigaku marka D/MAX 2200 cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Bu cihaz ile gerçekleştirin saf SBA-15 malzemelerinin X-ışını kırınım desenleri Şekil 4.2'de ve XRD ve d-değerleri sonuçları ise Çizelge 4.1'de verilmektedir.



Şekil 4.2. Saf SBA-15 malzemelerinin X-ışını kırınım desenleri (Rigaku marka D/MAX 2200 cihazı ile)

Farklı cihaz ile gerçekleştirilen XRD analizleri incelendiğinde; C-SBA-15-I malzemesinin 0,96^{o} ve 1,66^{o} açı değerlerinde, C-SBA-15-II malzemesinin 0,92^{o} ve 1,68^{o} açı değerlerinde, C-SBA-15-III malzemesinin 1,00^{o} ve 1,72^{o} açı değerlerinde saf SBA-15'e ait olan karakteristik pikleri gözlenmiştir. Ayrıca örgü düzlemleri arasındaki mesafe literatür çalışmaları incelendiğinde (d_{100}) için 9,6 nm iken gerçekleştirilen bu çalışmada C-SBA-15-I malzemesi için 9,19 nm, C-SBA-15-II malzemesi için 9,59 nm ve C-SBA-15-III malzemesi için 8,83 nm olduğu görülmüştür.

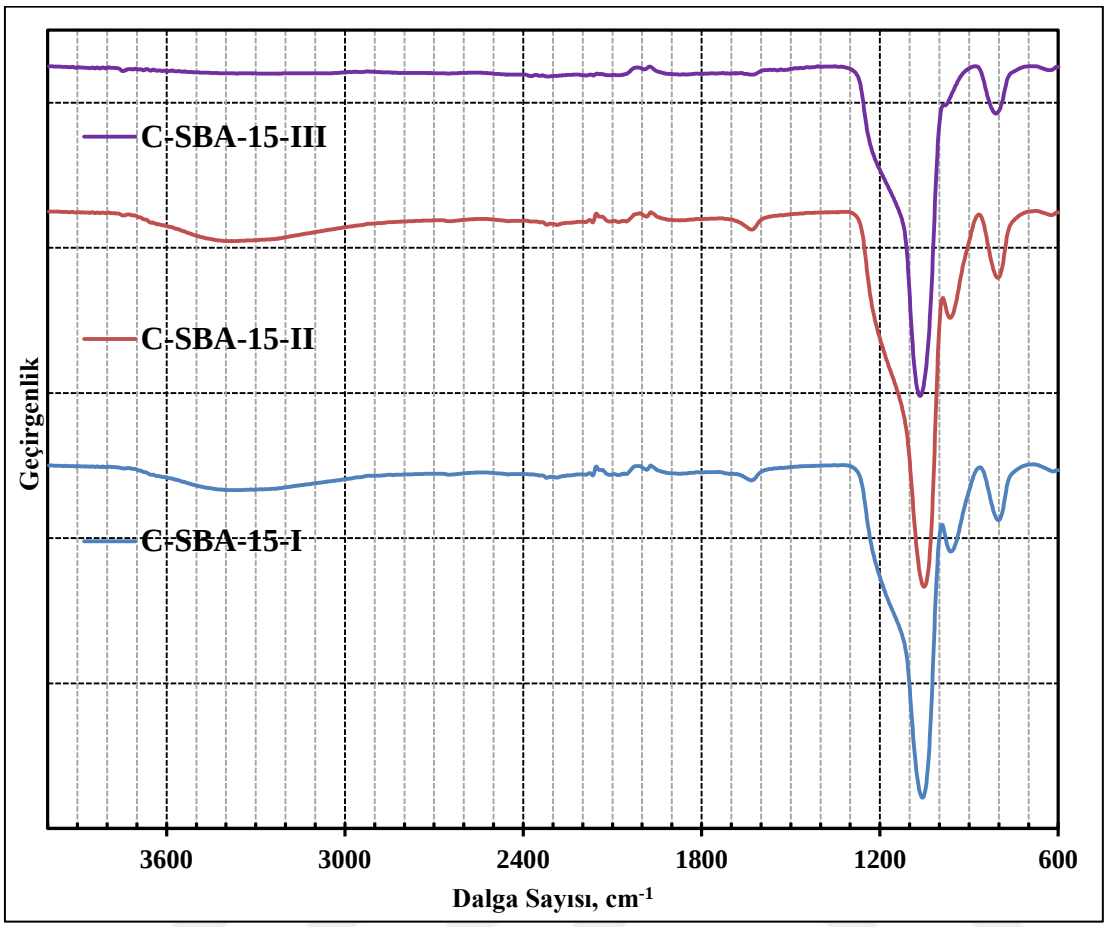
Farklı iki cihaz ile yapılan ölçümler karşılaştırıldığında Bruker marka D8 Discover cihazı ile gerçekleştirilen XRD analizlerindeki (100) düzlemindeki pik şiddetlerinin Rigaku marka D/MAX 2200 cihazı ölçümlerinde düştüğü gözlenmiştir. (110) ve (200) düzlemindeki piklerin ise birleşerek tek pik şeklinde olduğu gözlenmiştir.

Çizelge 4.2. Saf SBA-15 malzemelerinin XRD ve d-değerleri sonuçları (Rigaku marka D/MAX 2200 cihazı ile)

Malzeme Adı	hkl	2θ (derece)	d değeri (nm)
C-SBA-15-I	100	0,96	9,19
	110	1,66	5,31
	200	-	-
C-SBA-15-II	100	0,92	9,59
	110	1,68	5,25
	200	-	-
C-SBA-15-III	100	1,00	8,83
	110	1,72	5,13
	200	-	-

4.1.2. FTIR analizi

Hidrotermal yöntem ile elde edilen aynı sentez şartlarında ardışık sentezleri gerçekleştirilen saf SBA-15 malzemelerinin (C-SBA-15-I, C-SBA-15-II ve C-SBA-15-III) yüzey kimyasının belirlenmesi ve kimyasal özelliklerinin belirlenmesine yardımcı olan fonksiyonel grupların (silanol, hidroksil, vb.) belirlenmesi amacıyla FTIR analizleri gerçekleştirilmiştir. FTIR analizinden elde edilen spektrumlar Şekil 4.3'de, farklı dalga sayılarında gözlenen gruplar ve bant aralıkları Çizelge 4.3'de verilmektedir.



Şekil 4.3. Saf SBA-15 malzemelerinin FTIR spektrumları

Aktı (2014) tarafından sentezi gerçekleştirilen SBA-15 malzemesinin FTIR analizlerinde; 804 cm^{-1} dalga sayısında simetrik Si-O-Si geriliminin, 960 cm^{-1} dalga sayısında Si-OH bandına ait pikin, 1080 cm^{-1} dalga sayısında asimetrik Si-O-Si geriliminin, 1624 cm^{-1} dalga sayısında suyun -OH deformasyonuna ait pikin, 3000 cm^{-1}-3600 cm^{-1} aralığında oluşan bandın suyun -OH bandına ait olduğu belirtilmiştir [55]. Tekrarlanabilirlik sentezleri gerçekleştirilen SBA-15'in bu çalışmada gerçekleştirilen FTIR analizlerinde C-SBA-15-I malzemesi için; 800 cm^{-1} dalga sayısında simetrik Si-O-Si geriliminin, 958 cm^{-1} dalga sayısında Si-OH bandına ait pikin, 1055 cm^{-1} dalga sayısında asimetrik Si-O-Si geriliminin, 1629 cm^{-1} dalga sayısında suyun -OH deformasyonuna ait pikin, 3000 cm^{-1}-3600 cm^{-1} aralığında oluşan bandın suyun -OH bandına ait olduğu, C-SBA-15-II malzemesi için; 800 cm^{-1} dalga sayısında simetrik Si-O-Si geriliminin, 962 cm^{-1} dalga sayısında Si-OH bandına ait pikin, 1049 cm^{-1} dalga sayısında asimetrik Si-O-Si geriliminin, 1629 cm^{-1} dalga sayısında suyun -OH deformasyonuna ait pikin, 3000 cm^{-1}-3600 cm^{-1} aralığında oluşan bandın suyun -OH bandına ait olduğu, C-SBA-15-III malzemesi için; 806 cm^{-1} dalga sayısında simetrik Si-O-Si geriliminin, 975 cm^{-1} dalga

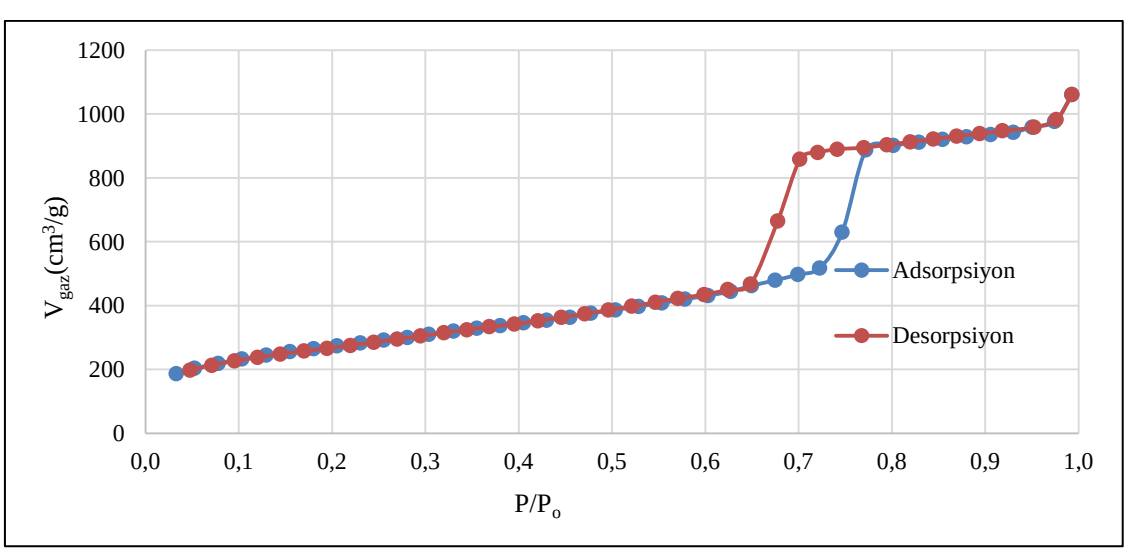
sayısında Si-OH bandına ait pikin, 1062 cm^{-1} dalga sayısında asimetrik Si-O-Si geriliminin, 1622 cm^{-1} dalga sayısında suyun -OH deformasyonuna ait pikin, 3000 cm^{-1}-3600 cm^{-1} aralığında oluşan bandın suyun -OH bandına ait olduğu görülmüştür. Hidrotermal yöntem ile elde edilen saf SBA-15 malzemelerinin FTIR spektrumlarının literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Çizelge 4.3. Saf SBA-15 malzemelerinin FTIR spektrum yorumları

Dalga Sayısı, cm^{-1}	Gözlenen Pikler
3500, 3535, 3680, 3745	OH grupları ve su molekülleri
3438-3625	-OH gerginlik bölgesi
1624	Suyun OH deformasyonu
1080 (asimetrik)	Si-O-Si bandı
960	Si-OH bandı
800 (simertrik)	Si-O-Si bandı

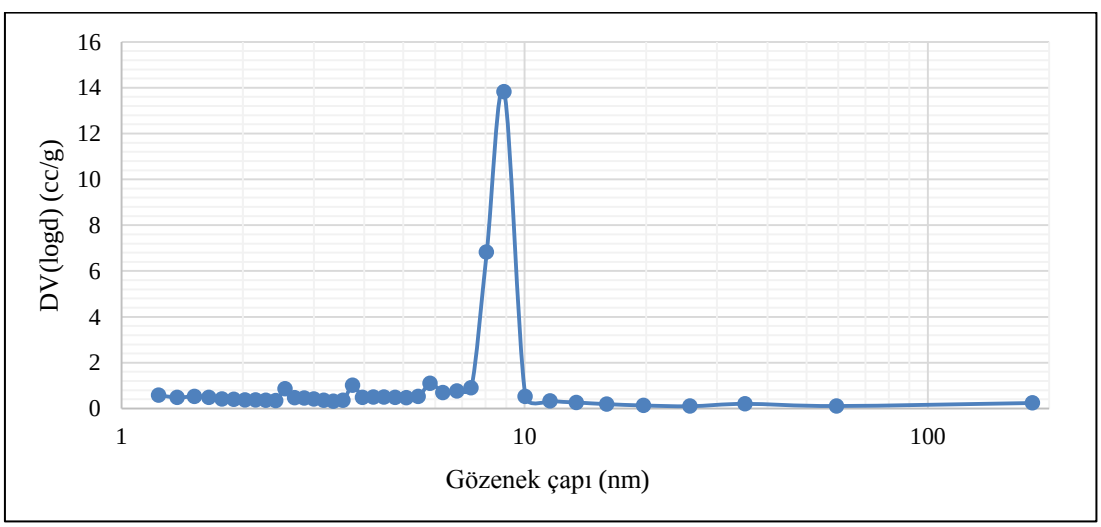
4.1.3. Azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermleri

Hidrotermal yöntem ile elde edilen saf SBA-15 malzemesinin (C-SBA-15-I) adsorpsiyon/desorpsiyon izoterm çalışmalarından gözenek boyutu, gözenek dağılımı, gözenek hacmi ve yüzey alanı değerleri belirlenmiştir. Söz konusu malzemeye ait azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi Şekil 4.4'de verilmiştir.



Şekil 4.4. Saf SBA-15 (C-SBA-15-I) malzemesinin azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi

Hidrotermal yöntem ile hazırlanan saf SBA-15 numunesine ait (C-SBA-15-I) azot adsorbsiyon/desorpsiyon izotermleri incelendiğinde; izoterm tipi BDDT (Brunauer-Deming-Deming-Teller) sınıflandırması içerisinde Tip IV izoterm davranışı göstermiş olup literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür [52]. Bu izoterm tipi yapıda hem mikrogözeneklerin hem de mezogözeneklerin varlığını göstermektedir. Ayrıca adsorpsiyon/desorpsiyon izotermlerinden numunenin P/Po kısmi basınç aralığında dar bir davranış göstererek Tip I (H1) histerisis davranışı sergilediği görülmektedir [53]. Saf SBA-15 malzemesinin BJH (Barrett-Joynes-Halenda) yöntemiyle belirlenen adsorpsiyon gözenek çap dağılımları Şekil 4.5'de verilmiştir.



Şekil 4.5. Saf SBA-15 (C-SBA-15-I) malzemesinin BJH adsorpsiyon gözenek boyut dağılımı

BJH (Barrett-Joynes-Halenda) adsorpsiyon verileri kullanılarak saf SBA-15 (C-SBA-15-I) malzemesinin gözenek hacmi 1,66 cm^3/g, ortalama gözenek çapı 8,89 nm, çoklu nokta BET yüzey alanı 960,2 m^2/g olarak bulunmuştur. Bu dokusal özelliklerin literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir. Saf SBA-15 malzemesinin (C-SBA-15-I) fiziksel özellikleri Çizelge 4.4'de özetlenmiştir.

Saf SBA-15 malzemesinin gözenek boyut dağılımı incelendiğinde dar bir aralık ve keskin bir pik gözlenmektedir. Bu da hekzagonal kanal çaplarının homojen olduğunu göstermektedir. XRD analizleri sonucu ile birlikte de değerlendirildiğinde (100) düzlemindeki pik şiddetinin de keskin olması ile sentez başarısının kanıtlandığı görülmüştür.

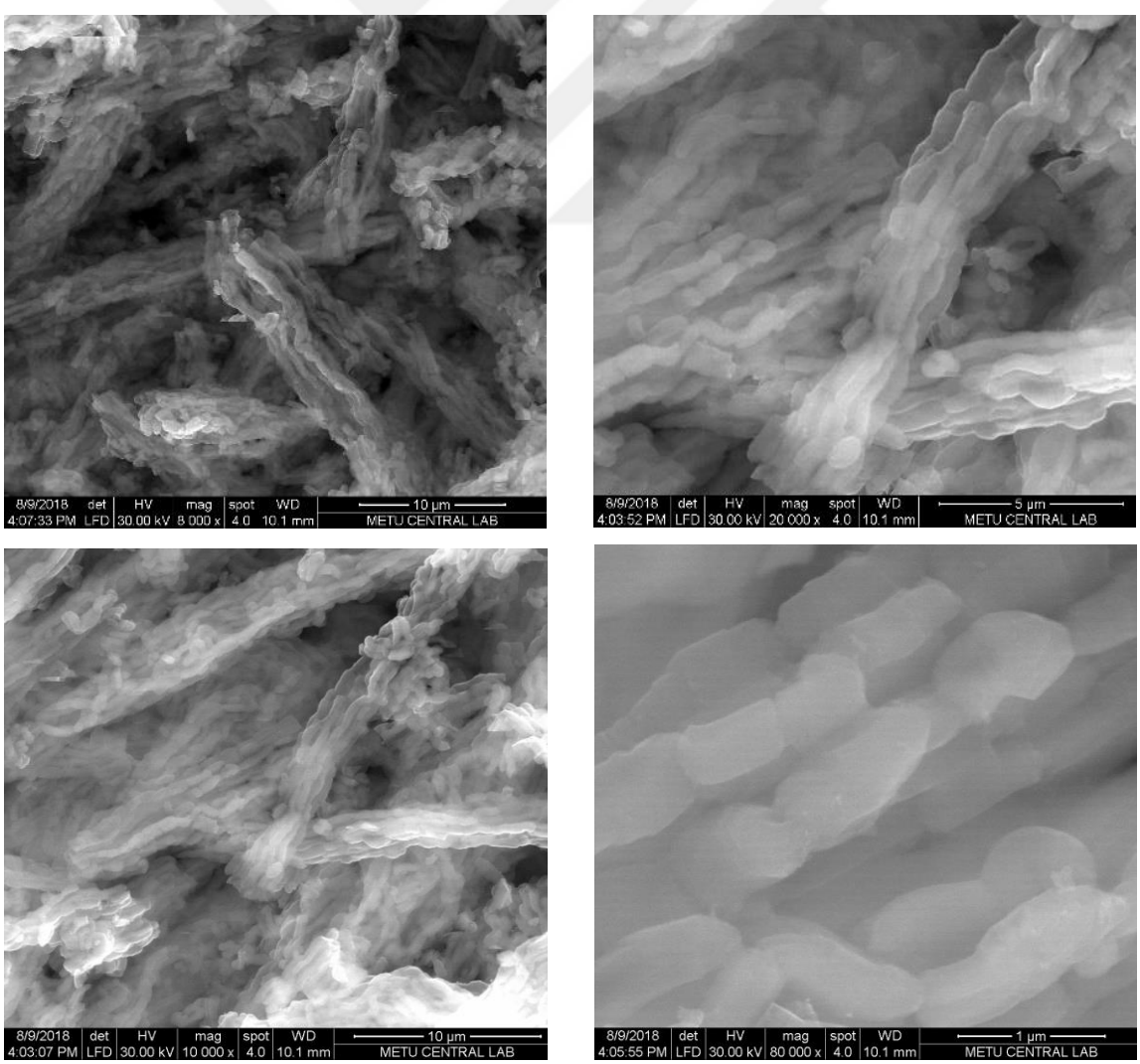
Çizelge 4.4. Saf SBA-15 malzemesinin fiziksel özellikleri

Malzeme Adı	Gözenek Hacmi* (cm^3/g)	Ortalama Gözenek Çapı* (nm)	BET Yüzey Alanı* (Multipoint) (m^2/g)	Düzlemler Arası Uzaklık d_{100} (nm)	Örgü Parametresi a (nm)	Gözenek Duvar Kalınlığı δ (nm)
C-SBA-15-I	1,66	8,89	960,2	10,03 (Bruker) 9,19 (Rigaku)	11,58 (Bruker) 10,61 (Rigaku)	2,69 (Bruker) 1,73 (Rigaku)

* BJH adsorpsiyon verileri kullanılmıştır.

4.1.4. SEM analizi

Hidrotermal yöntem ile hazırlanan saf SBA-15 malzemesine ait SEM görüntüleri Resim 4.1'de verilmiştir.



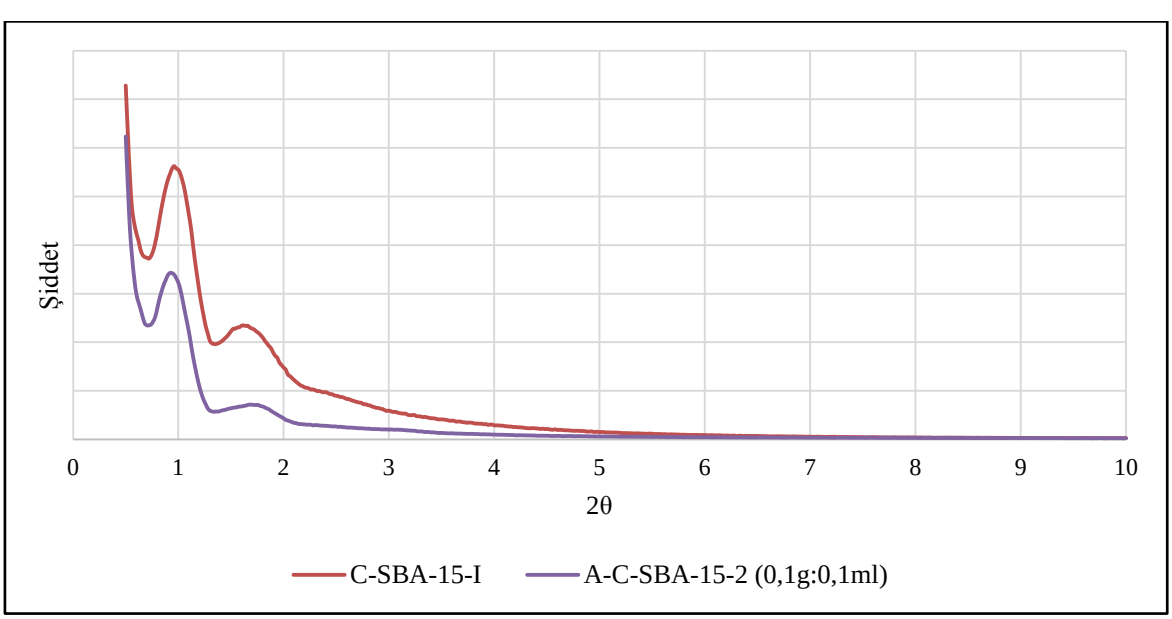
Resim 4.1. Saf SBA-15 malzemesine ait SEM görüntüleri

Hidrotermal yöntem ile hazırlanan saf SBA-15 malzemesine ait SEM analizi incelendiğinde SBA-15 sentez mekanizmasında söz edildiği gibi çubuk yapılı misellerin birleşerek uzun gruplar halinde olduğu gözlenmiştir. Ortalama çap değerleri Digimizer software programıyla hesaplanmıştır. Malzemenin ortalama çap değeri 0,4493 ± 0,0968 µm bulunmuştur.

4.2. Yüzey Modifikasyonu Gerçekleştirilen SBA-15 Malzemelerine Ait Karakterizasyon Çalışmaları

4.2.1. XRD analizi

Kalsine edilmiş silika parçacıklarının yüzey modifikasyonları post-grafting metoduyla APTES (3-Aminopropiltrietoksisilan) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Literatürde iki farklı oran (C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml) ve (C-SBA-15:APTES oranı; 0,35:1 (a/a)) ile modifikasyon çalışmalarının yapıldığı görülmüştür. Elde edilen malzemelerden C-SBA-15:APTES oranı 0,1g:0,1ml olan A-C-SBA-15-2 numunesinin X-ışını kırınım desenleri analizleri 0-60^{o} açı aralığında 0,02°/dk adım aralığında tarama yapılarak dalga boyu 0,15406 nm olan CuKα ışın kaynaklı Rigaku marka D/MAX 2200 cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Bu cihaz ile gerçekleştirin X-ışını kırınım desenleri Şekil 4.6'da ve XRD ve d-değerleri sonuçları ise Çizelge 4.5'de verilmiştir.



Şekil 4.6. Saf SBA-15 ve yüzey modifikasyonu yapılan malzemelerin X-ışını kırınım desenleri

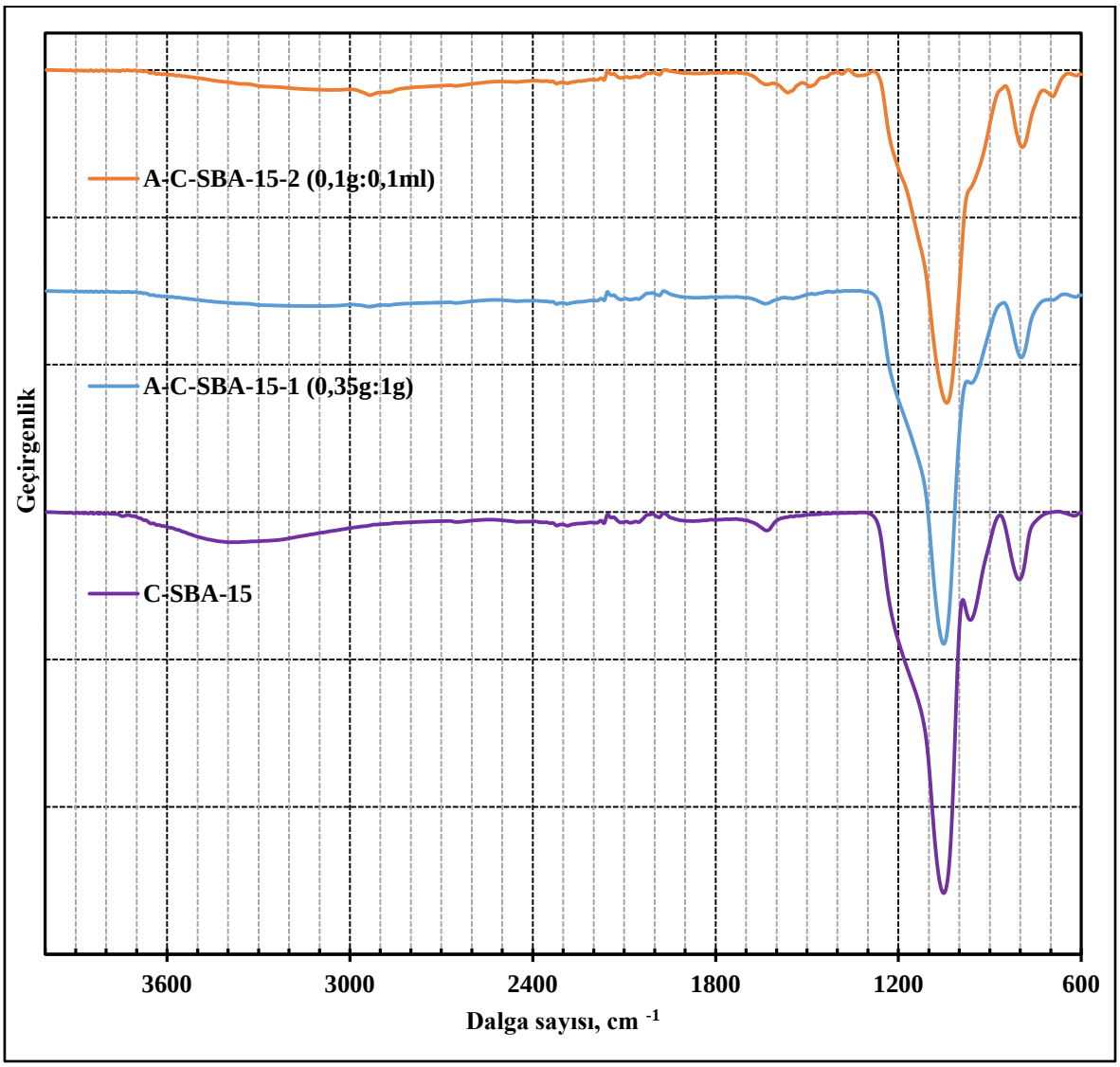
Çizelge 4.5 Saf SBA-15 ve yüzey modifikasyonu yapılan malzemelerin XRD ve d-değerleri sonuçları

Malzeme Adı	hkl	2θ (derece)	d değeri (nm)
C-SBA-15-I	100	0,96	9,19
	110	1,66	5,31
	200	-	-
A-C-SBA-15-2 (0,1g:0,1ml)	100	0,92	9,59
	110	1,68	5,25
	200	-	-

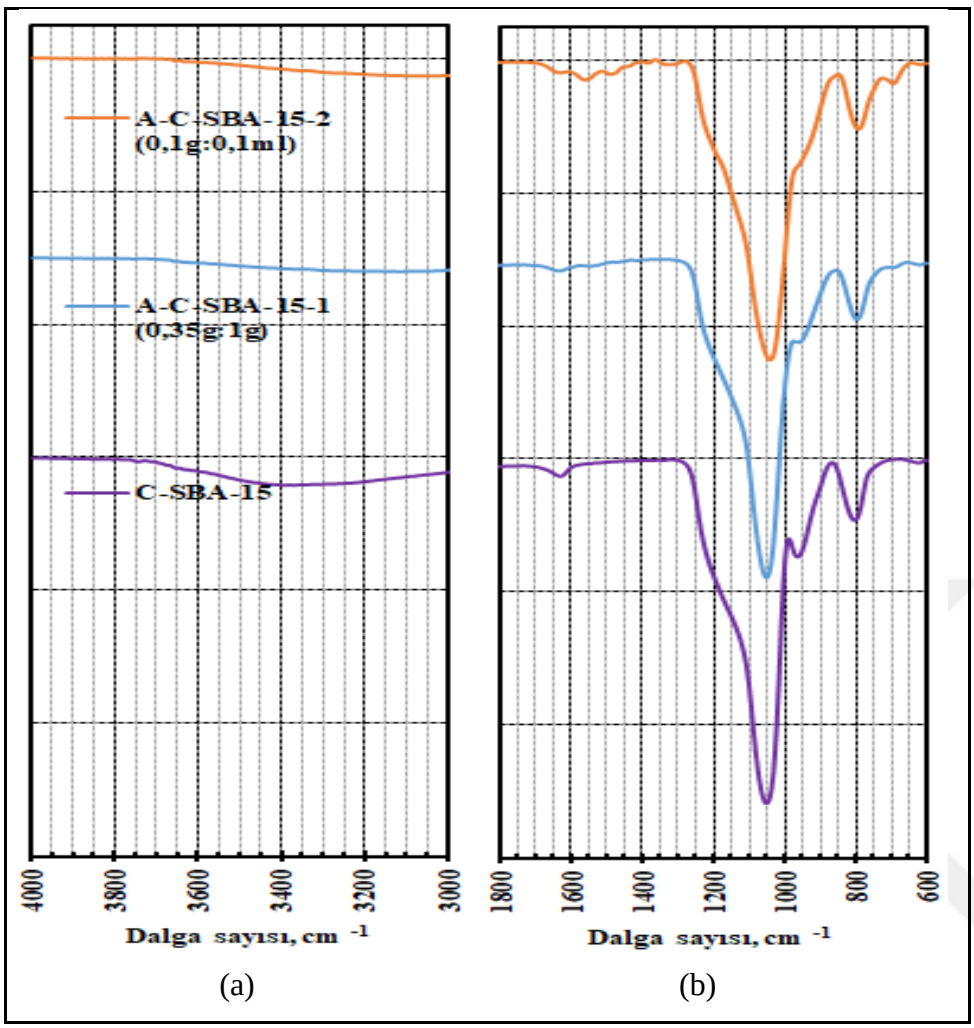
Nairi ve diğerleri (2017) tarafından sentezi gerçekleştirilen SBA-15 malzemesinin ve APTES ile yüzey modifikasyonu gerçekleştirilen SBA-15-NH_2 malzemelerinin XRD analizlerinde (100) (110) ve (200) düzlemlerinde SBA-15'a ait olan karakteristik piklerin benzer açı değerlerinde olduğu görümüştür. Saf SBA-15'in XRD analizlerinde tüm piklerin şiddetlerinde düşüş gözlenmiştir. Bu çalışmada yüzey modifikasyonu gerçekleştirilen C-SBA-15:APTES oranı 0,1g:0,1ml olan A-C-SBA-15-2 malzemesinin $0,92^o$ ve $1,68^o$ açı değerlerinde SBA-15'e ait olan karakteristik pikler gözlenmiştir. Ayrıca örgü düzlemleri arasındaki mesafe A-C-SBA-15-2 malzemesi için 9,59 nm olduğu görülmüştür. Literatür ile uyumlu olarak yüzey modifikayonu gerçekleştirilen örnekte de saf SBA-15 gibi hekzagonal yapının korunduğu görülmüştür [47].

4.2.2. FTIR analizi

Kalsine edilmiş silika parçacıklarının yüzey modifikasyonları post-grafting metoduyla APTES (3-Aminopropiltrietoksisilan) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Literatürde iki farklı oran (C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml ve C-SBA-15:APTES oranı; 0,35:1 (a/a)) ile modifikasyon çalışmalarının yapıldığı görülmüştür. C-SBA-15:APTES oranı 0,1g:0,1ml olan A-C-SBA-15-2 ve C-SBA-15:APTES oranı 0,35:1 (a/a) A-C-SBA-15-1 numunelerinin yüzey kimyasının belirlenmesi ve kimyasal özelliklerinin belirlenmesine yardımcı olan fonksiyonel grupların (silanol, hidroksil, vb.) belirlenmesi amacıyla FTIR analizleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen spektrumlar Şekil 4.7 ve 4.8'de verilmektedir.



Şekil 4.7. Saf SBA-15 ve yüzey modifikasyonu yapılan malzemelerin FTIR spektrumları



Şekil 4.8. Saf SBA-15 ve yüzey modifikasyonu yapılan malzemelerin (a) 3000-4000 cm^{-1} ve (b) 600-1800 cm^{-1} dalga sayısı aralığında FTIR spektrumları

Literatürde APTES ile yüzey modifikasyonu gerçekleştirilen malzemelerin FTIR analizlerinde; 696 cm^{-1} dalga sayısında simetrik NH_2 geriliminin, 800 cm^{-1} dalga sayısında simetrik Si-O-Si geriliminin, 960 cm^{-1} dalga sayısında Si-OH bandına ait pikin, 1080 cm^{-1} dalga sayısında asimetrik Si-O-Si geriliminin, 1560 cm^{-1} dalga sayısında simetrik NH_2 bandının, 1624 cm^{-1} dalga sayısında suyun -OH deformasyonuna ait pikin, 3000 cm^{-1}-3600 cm^{-1} aralığında oluşan bandın suyun -OH bandına ait olduğu belirtilmiştir [47]. APTES ile yüzey modifikasyonu gerçekleştirilen A-C-SBA-15 malzemelerinin bu çalışmada gerçekleştirilen FTIR analizlerinde C-SBA-15:APTES oranı ; 0,35:1 (a/a) olan A-C-SBA-15-1 numunesi için; 694 cm^{-1} dalga sayısında simetrik NH_2 geriliminin, 796 cm^{-1} dalga sayısında simetrik Si-O-Si geriliminin, 962 cm^{-1} dalga sayısında Si-OH bandına ait pikin, 1051 cm^{-1} dalga sayısında asimetrik Si-O-Si geriliminin, 1560 cm^{-1} dalga sayısında düşük şiddetli simetrik NH_2 bandının, 1637 cm^{-1} dalga sayısında suyun -OH deformasyonuna ait

pikin, 3000 cm^{-1}-3600 cm^{-1} aralığında çok belirgin olmamakla beraber oluşan bandın suyun -OH bandına ait olduğu, C-SBA-15:APTES oranı 0,1g:0,1ml olan A-C-SBA-15-2 numunesi için; 694 cm^{-1} dalga sayısında simetrik NH_2 geriliminin, 792 cm^{-1} dalga sayısında simetrik Si-O-Si geriliminin, 1041 cm^{-1} dalga sayısında asimetrik Si-O-Si geriliminin, 1562 cm^{-1} dalga sayısında simetrik NH_2 bandının, 1635 cm^{-1} dalga sayısında suyun -OH deformasyonuna ait pikin, 3000 cm^{-1}-3600 cm^{-1} aralığında oluşan bandın suyun -OH bandına ait olduğu görülmüştür.

694 cm^{-1} dalga sayısında simetrik NH_2 geriliminin APTES oranı arttıkça şiddetlendiği ve beklenildiği gibi C-SBA-15:APTES oranı 0,1g:0,1ml olan A-C-SBA-15-2 numunesinde daha yüksek olduğu görülmüştür. Saf SBA-15 numunelerinde yaklaşık 806 cm^{-1} dalga sayısında simetrik Si-O-Si geriliminin APTES oranı arttıkça şiddetinin az da olsa düştüğü ve yaklaşık 792 cm^{-1} dalga sayısına kaydığı görülmüştür. 960 cm^{-1} dalga sayısında Si-OH bandına ait pikin C-SBA-15:APTES oranı 0,1g:0,1ml olan A-C-SBA-15-2 numunesinde gözlenmediği ve modifikasyon oranı arttıkça bu pikin şiddetinin azaldığı görülmüştür.

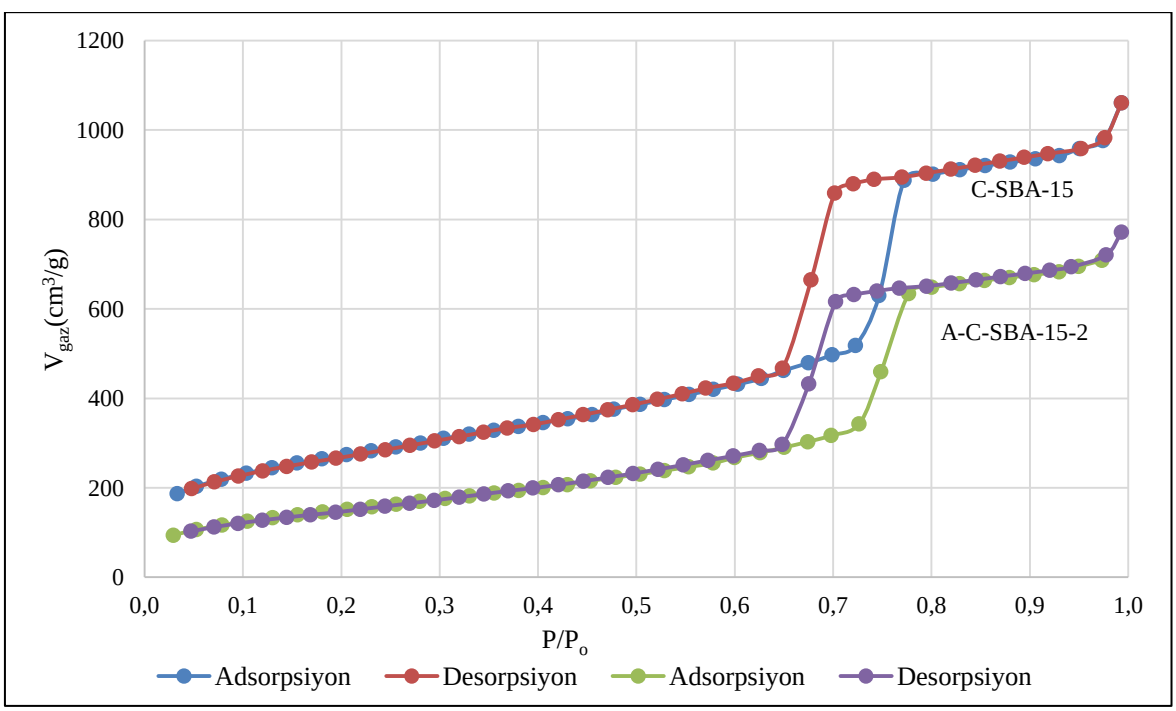
Böylece APTES ile yüzey modifikasyonu gerçekleştirilen A-C-SBA-15 malzemelerinin FTIR spektrumlarının literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Farklı dalga sayılarında gözlenen gruplar ve bant aralıkları Çizelge 4.6'da özetlenmiştir.

Çizelge 4.6. Saf SBA-15 ve yüzey modifikasyonu yapılan malzemelerin FTIR spektrum yorumları

Dalga Sayısı, cm^{-1}	Gözlenen Pikler
3500, 3535, 3680, 3745	OH grupları ve su molekülleri
3438-3625	-OH gerginlik bölgesi
1624	Suyun –OH deformasyonu
1560	Simetrik NH_2 bandı
1080 (asimetrik)	Si-O-Si bandı
960	Si-OH bandı
800 (simertrik)	Si-O-Si bandı
694	Simetrik NH_2 gerilimi

4.2.3. Azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermleri

Kalsine edilmiş silika parçacıklarının post-grafting metoduyla APTES (3-Aminopropiltrietoksisilan) kullanılarak yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmiş C-SBA-15:APTES oranı 0,1g:0,1ml olan A-C-SBA-15-2 malzemesinin adsorpsiyon/desorpsiyon izoterm çalışmalarından gözenek boyutu, gözenek dağılımı, gözenek hacmi ve yüzey alanı değerleri belirlenmiştir. Söz konusu malzemeye ait azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi Şekil 4.9'da verilmiştir.

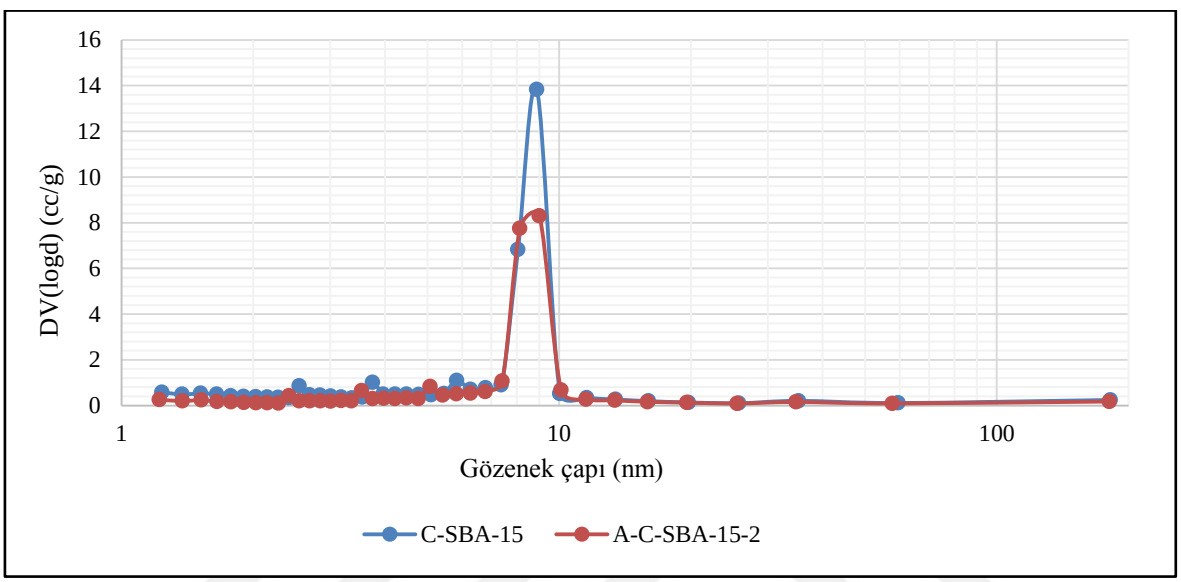


Şekil 4.9. Saf SBA-15 ve yüzey modifikasyonu gerçekleştirilen A-C-SBA-15-2 malzemesinin azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi

Kalsine edilmiş silika parçacıklarının post-grafting metoduyla APTES (3-Aminopropiltrietoksisilan) kullanılarak yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmiş C-SBA-15:APTES oranı 0,1g:0,1ml olan A-C-SBA-15-2 malzemesinin azot adsorbsiyon/desorpsiyon izotermleri incelendiğinde; izoterm tipi BDDT (Brunauer-Deming-Deming-Teller) sınıflandırması içerisinde Tip IV izoterm davranışı göstermiş olup literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Bu izoterm tipi yapıda hem mikrogözeneklerin hem de mezogözeneklerin varlığını göstermektedir. Ayrıca adsorpsiyon/desorpsiyon izotermlerinden numunenin P/Po kısmi basınç aralığında dar bir davranış gösterdiği Tip I

(H1) histerisis davranışı sergilediği görülmektedir. Histerisis davranışının SBA-15 ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Elde edilen malzemelerin BJH (Barrett-Joynes-Halenda) yöntemiyle belirlenen adsorpsiyon gözenek çap dağılımları Şekil 4.10'da verilmiştir.



Şekil 4.10. Saf SBA-15 ve yüzey modifikasyonu gerçekleştirilen A-C-SBA-15-2 malzemesinin BJH adsorpsiyon gözenek boyut dağılımı

BJH (Barrett-Joynes-Halenda) adsorpsiyon verileri kullanılarak saf SBA-15 malzemesinin (C-SBA-15) gözenek hacmi 1,66 cm^3/g, ortalama gözenek çapı 8,89 nm, çoklu nokta BET yüzey alanı 960,2 m^2/g olarak bulunmuştur. Kalsine edilmiş silika parçacıklarının post-grafting metoduyla APTES (3-Aminopropiltrietoksisilan) kullanılarak yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmiş olan C-SBA-15:APTES oranı 0,1g:0,1ml olan A-C-SBA-15-2 malzemesinin gözenek hacmi 1,24 cm^3/g, ortalama gözenek çapı 8,13 nm, çoklu nokta BET yüzey alanı 550,5 m^2/g olarak bulunmuştur. Görüldüğü gibi yüzey modifikasyonu sonrası gözenek hacmi, ortalama gözenek çapı ve yüzey alanında düşme gözlenmiştir. Ayrıca saf SBA-15'in 1,73 nm olan gözenek duvar kalınlığının (δ) yüzey modifikasyonu sonrasında artarak 2,95 nm olduğu görülmüştür. Bu da beklenen bir durumdur. Saf SBA-15 (C-SBA-15-I) ve A-C-SBA-15-2 malzemelerinin fiziksel özellikleri Çizelge 4.7'de özetlenmiştir.

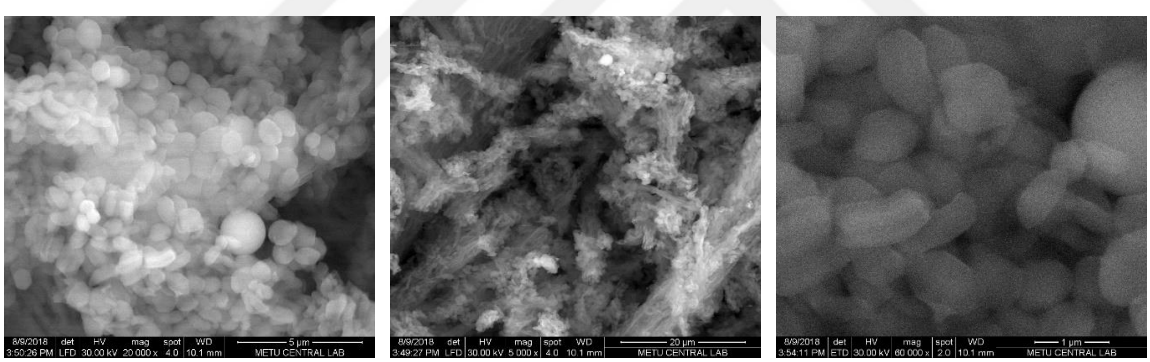
Çizelge 4.7. Saf SBA-15 ve A-C-SBA-15-2 malzemelerinin fiziksel özellikleri

Malzeme Adı	Gözenek Hacmi* (cm^3/g)	Ortalama Gözenek Çapı* (nm)	BET Yüzey Alanı* (Multipoint) (m^2/g)	Düzlemler Arası Uzaklık d_{100} (nm)	Örgü Parametresi a (nm)	Gözenek Duvar Kalınlığı δ (nm)
C-SBA-15-I	1,66	8,89	960,2	9,19	10,61	1,73
A-C-SBA-15-2	1,24	8,13	550,5	9,59	11,08	2,95

* BJH adsorpsiyon verileri kullanılmıştır.

4.2.4. SEM analizi

Kalsine edilmiş silika parçacıklarının post-grafting metoduyla APTES (3-Aminopropiltrietoksisilan) kullanılarak yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmiş olan C-SBA-15:APTES oranı 0,1g:0,1ml A-C-SBA-15-2 malzemesine ait SEM görüntüleri Resim 4.2'de verilmiştir.



Resim 4.2. Sentezlenen A-C-SBA-15-2 malzemesine ait SEM görüntüleri

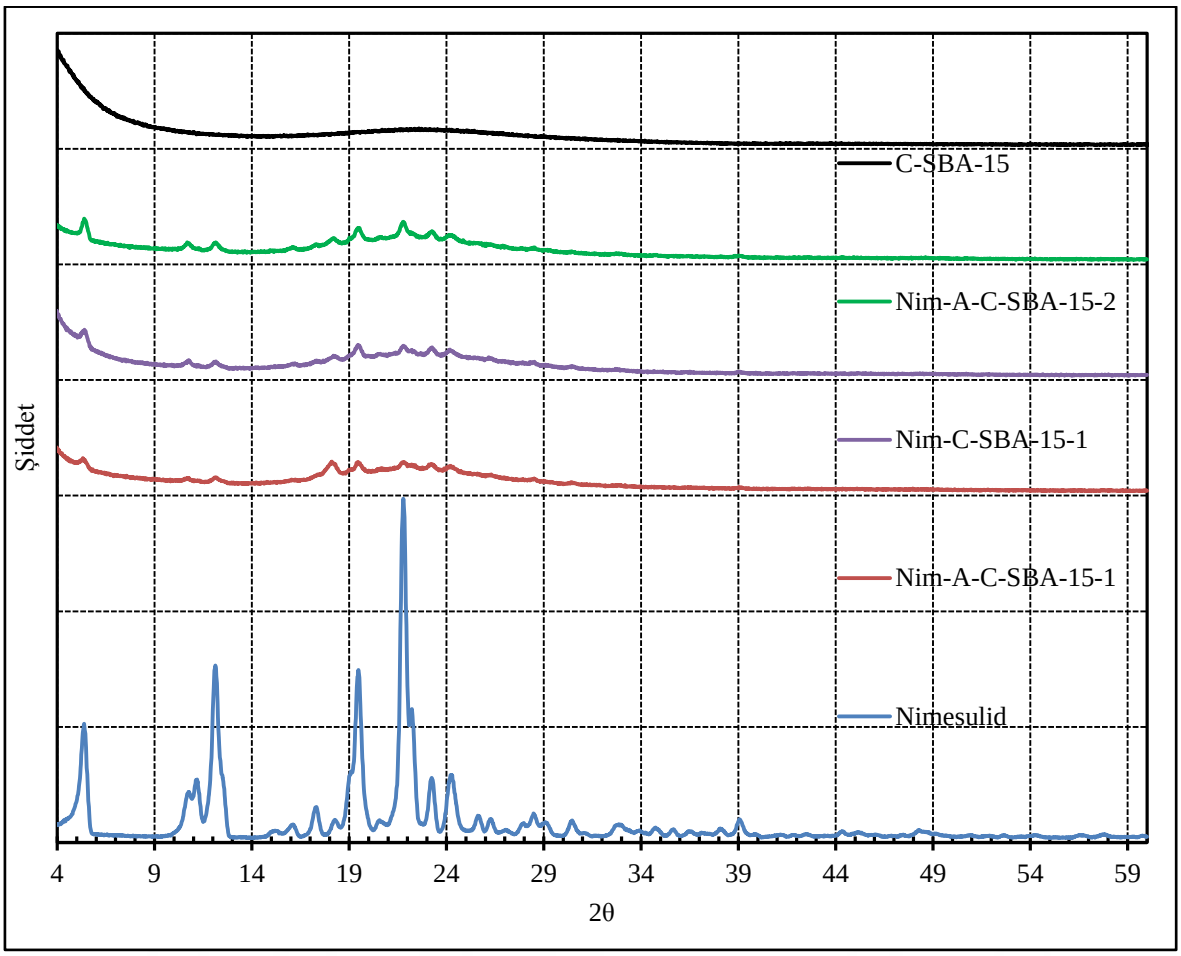
C-SBA-15:APTES oranı 0,1g:0,1ml olan A-C-SBA-15-2 malzemesine ait SEM görüntüleri Resim 4.1'de verilen saf SBA-15 (C-SBA-15-I) malzemesine ait SEM görüntüleri ile karşılaştırtırıldığında A-C-SBA-15-2 malzemesinde APTES'in yapısına bağlı olarak topaklaşmalar olduğu gözlenmiştir. Ortalama çap değerleri Digimizer software programıyla hesaplanmıştır. A-C-SBA-15-2 malzemesinin ortalama çap değeri 0,8159 ± 0,1776 μm olarak bulunmuştur. Yüzey modifikasyonu ile saf C-SBA-15-I malzemesinin 0,4493 μm olan ortalama çap değerinin arttığı gözlenmiştir.

4.3. Nimesulid Yüklenen Malzemelere Ait Karakterizasyon Çalışmaları

Sudaki çözünürlüğü düşük olan steroid yapıda olmayan iltihap önleyici nimesulid etkin maddesinin yükleme çalışmaları; kalsine edilmiş C-SBA-15 ve yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmiş olan A-C-SBA-15 örnekleri üzerine gerçekleştirilmiştir. Kalsine edilmiş saf SBA-15 üzerine 1:1,85 ve 1:1 (nimesulid:SBA-15) (a/a) oranları ile yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. 1:1,85 oranı ile elde edilen malzemeye Nim-C-SBA-15-1, 1:1 oranı ile elde edilen malzemeye Nim-C-SBA-15-2 ismi verilmiştir. C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml ve C-SBA-15:APTES oranı; 0,35:1 (a/a) ile elde edilen malzemeler üzerine iki farklı yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. C-SBA-15:APTES oranı; 0,35:1 (a/a) olan malzeme üzerine 1:1,85 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı yükleme gerçekleştirilmiştir. Elde edilen numuneye Nim-A-C-SBA-15-1 ismi verilmiştir. C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml olan malzeme üzerine 1:1,85 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı yükleme gerçekleştirilmiştir. Elde edilen numuneye Nim-A-C-SBA-15-2 ismi verilmiştir.

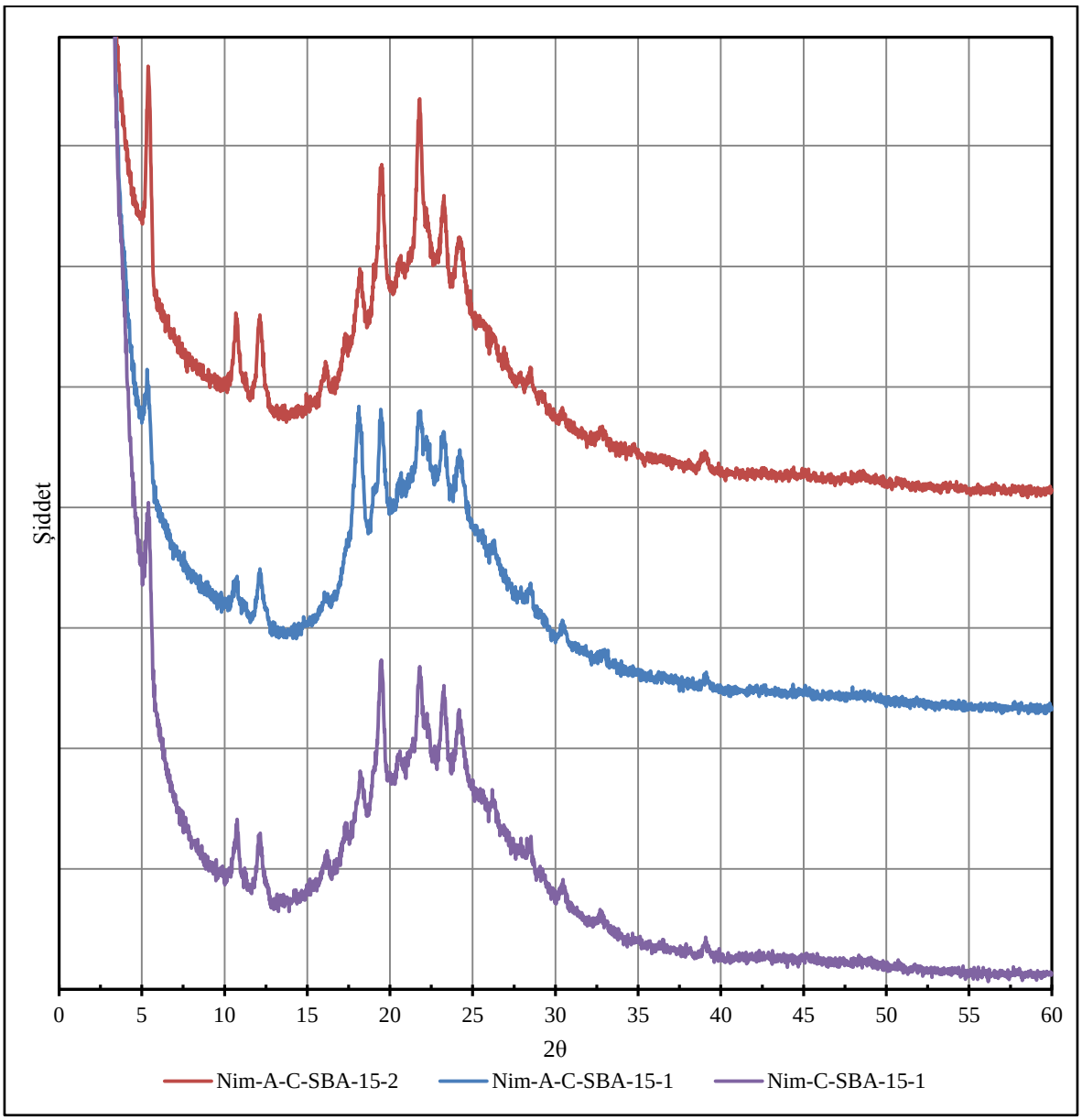
4.3.1. XRD analizi

Kalsine edilmiş saf C-SBA-15 ve yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmiş olan A-C-SBA-15 örnekleri üzerine nimesulid yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen malzemelerin X-ışını kırınım desenleri analizleri 0-60^{o} açı aralığında 0,02°/dk adım aralığında tarama yapılarak dalga boyu 0,15406 nm olan CuKα ışın kaynaklı Rigaku marka D/MAX 2200 cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Nimesulid yüklenen malzemelerin 4-60^{o} açı aralığındaki X-ışını kırınım desenleri Şekil 4.11'de verilmiştir.



Şekil 4.11. Nimesulid yüklenen malzemelerin X-ışını kırınım desenleri (4-60^{o} açı aralığında)

Yüklenen nimesulid etkin maddesinin piklerinin daha iyi gözlenmesi amacıyla Nim-C-SBA-15-1, Nim-A-C-SBA-15-1 ve Nim-A-C-SBA-15-2 numunelerinin X-ışını kırınım deseni analizleri Şekil 4.12'de gösterilmiştir.



Şekil 4.12. Nimesulid yüklenen malzemelerin karşılaştırmalı X-ışını kırınım desenleri

Nimesulid etkin maddesine ve nimesulid yüklenen malzemelere ait X-ışını kırınım desenleri analizleri Çizelge 4.8.'de verilmektedir.

Çizelge 4.8. Nimesulid yüklenen malzemelerin karşılaştırmalı X-ışını kırınım analizleri

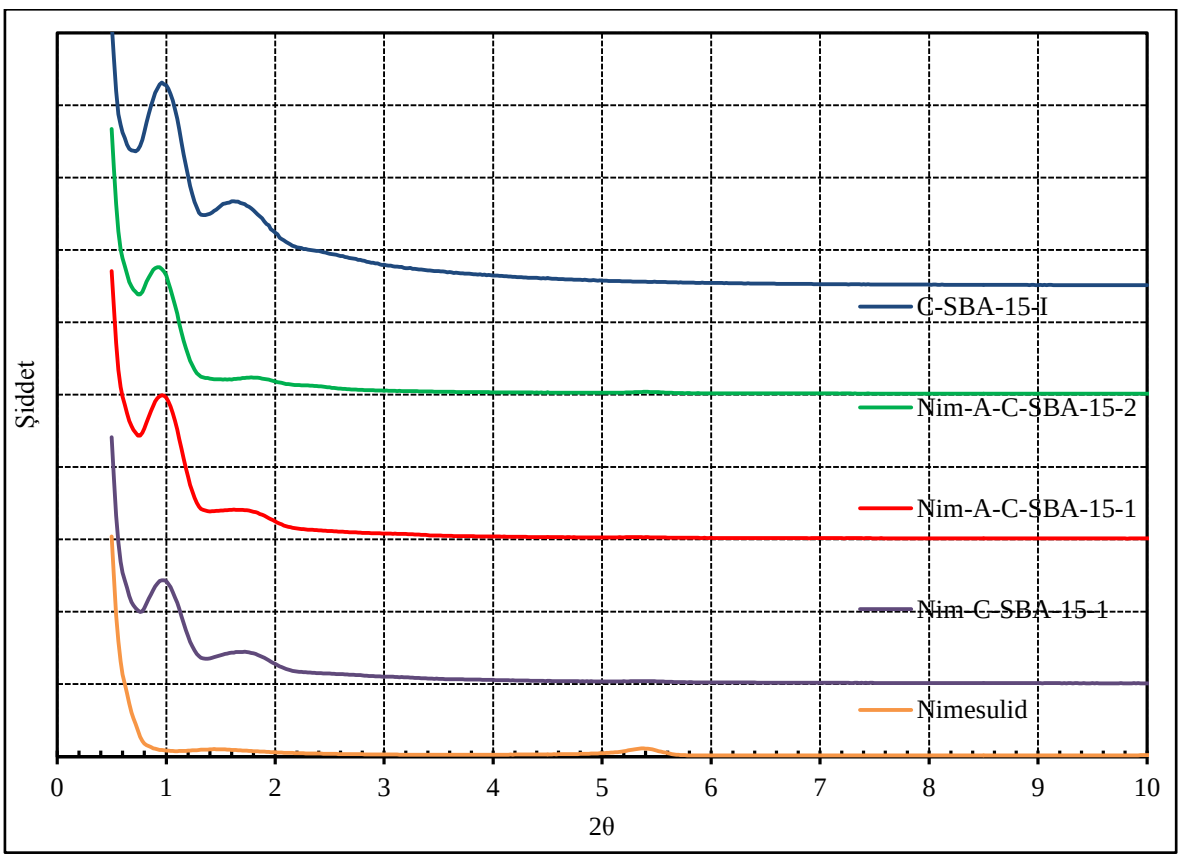
C-SBA-15 2θ (derece)	Nimesulid 2θ (derece)	Nim-A-C-SBA-15-1 (C-SBA-15:APTES) (0,35:1 (a/a)) (Nim:SBA-15) (1:1,85) 2θ (derece)	Nim-A-C-SBA-15-2 (C-SBA-15:APTES) (0,1g:0,1ml) (Nim:SBA-15) (1:1,85) 2θ (derece)	Nim-C-SBA-15-1 (Nim:SBA-15) (1:1,85) 2θ (derece)
0,96		0,96	0,94	0,96
-	1,44	-	-	-
1,66	-	1,70	1,78	1,72
-	5,38	5,32	5,38	5,40
-	10,68	10,76	10,68	10,76
-	11,18	-	-	-
-	12,12	12,20	12,14	12,16
-	15,06	-	-	-
-	16,14	16,24	16,22	16,24
-	17,32	17,48		
-	18,28	18,12	18,18	18,20
-	19,14	-	-	-
-	19,48	19,44	19,50	19,48
-	20,56	20,68	20,60	20,60
-	21,78	21,84	21,84	21,86
-	22,22	22,20	22,18	22,24
-	23,24	23,24	23,26	23,26
-	24,30	24,34	24,32	24,30
-	25,62	-	-	-
-	26,30	26,22	26,22	26,18
-	27,06	-	-	-
-	27,92	-	-	-
-	28,50	28,50	28,54	28,52
-	29,08	-	-	-
-	30,46	30,56	30,58	30,56
-	31,06	-	-	-
-	32,78	32,84	32,84	32,80
-	33,90	-	-	-
-	34,74	-	-	-
-	35,66	-	-	-
-	36,54	-	-	-
-	37,72	-	-	-
-	38,06	-	-	-
-	39,06	39,12	39,14	39,14
-	39,86	-	-	-
-	41,16	-	-	-
-	41,84	-	-	-
-	42,52	-	-	-
-	44,34	-	-	-
-	45,20	-	-	-
-	46,10	-	-	-
-	46,92	-	-	-
-	47,54	-	-	-

Literatürde saf nimesulid etkin maddesinin XRD analizlerinde karakteristik piklerin sırasıyla 5,4^{o}, 12,12^{o}, 19,40 ^{o} ve 21,50 ^{o} açı değerlerinde olduğu görülmüştür. Nimesulide ait ana pikin 21,50^{o} açı değerinde görüldüğü belirtilmiştir [56].

Nimesulid etkin maddesinin karakteritik piklerinden olan 10,68^{o} açısındaki pikin en şiddetli olduğu malzeme Nim-A-C-SBA-15-2, daha az şiddetli olduğu numunenin Nim-A-C-SBA-15-1 olduğu görülmüştür. Nimesulid etkin maddesinin karakteritik piklerinden olan 12,12^{o} açısındaki pikin en belirgin olduğu malzeme Nim-A-C-SBA-15-2, diğer iki malzemenin (Nim-A-C-SBA-15-1 ve Nim-C-SBA-15-1) şiddetlerinin aynı olduğu görülmüştür. Nimesulid etkin maddesine ait olan 16,14^{o} açısındaki pikin en belirgin olduğu malzemenin Nim-C-SBA-15-1 malzemesine ait olduğu görülmüştür. Nimesulid etkin maddesinin karakteritik piklerinden olan 17,32^{o} açısındaki pikin en belirgin olduğu malzeme Nim-A-C-SBA-15-2 olduğu görülmüştür. Nimesulid etkin maddesine ait olan 18,28^{o} açısındaki pikin en belirgin olduğu malzeme Nim-A-C-SBA-15-1, daha az belirgin olduğu malzeme Nim-C-SBA-15-1 olduğu gözlenmiştir. Nimesulid etkin maddesinin karakteritik piklerinden olan 19,48^{o} açısındaki pikin en belirgin olduğu malzeme Nim-A-C-SBA-15-2, daha az belirgin olduğu malzemenin Nim-A-C-SBA-15-1 olduğu görülmüştür. Nimesulid etkin maddesine ait olan 20,56^{o} açısındaki pikin tüm üç malzemede de aynı şiddette olduğu gözlenmiştir. Nimesulide ait ana pikin gözlendiği 21,78^{o} açısındaki pikin en şiddetli olduğu malzemenin Nim-A-C-SBA-15-2, daha sonra Nim-C-SBA-15-1 malzemesine ve daha sonra da Nim-A-C-SBA-15-1 malzemesine ait olduğu görülmüştür. Böylece 21,78^{o} açısındaki ana pikin yüzey modifikasyonu oranının artması ile daha şiddetli olduğu gözlenmiştir. Nimesulide ait olan 22,22^{o}, 23,24^{o} ve 24,30^{o} açısındaki piklerin tüm üç malzemede de aynı şiddette olduğu gözlenmiştir. Nimesulide ait olan 26,30^{o} açısındaki pikin en belirgin olduğu malzeme Nim-C-SBA-15-1 olup diğer malzemelerin (Nim-A-C-SBA-15-1 ve Nim-A-C-SBA-15-2) pik şiddetlerinin aynı olduğu gözlenmiştir. Nimesulid etkin maddesine ait olan 28,50^{o}, 32,78^{o} ve 39,06^{o} açısındaki piklerin tüm üç malzemede de aynı şiddette olduğu görülmüş olup 30,56^{o} açısındaki pikin ise en belirgin olduğu malzemenin Nim-C-SBA-15-1 olduğu görülmüştür.

Nimesulid yüklenen malzemelerin X-ışını kırınım desenleri karşılaştırıldığında Nim-A-C-SBA-15-2 malzemesinde 5,4^{o}, 10,7^{o} ve 12,1^{o} açılarında nimesulide ait piklerin daha belirgin olduğu görülmüştür. Nimesulide ait ana pikin (2θ:21,8^{o}) en belirgin olduğu malzemenin yine Nim-A-C-SBA-15-2 olduğu görülmüştür. Elde edilen tüm malzemelerin

SBA-15 mezogözenekli malzemesinin silisyum duvarına yüklendiği gözlenmiştir. Nimesulid yüklenen malzemelerin (100) düzlemi için karşılaştırmalı X-ışını kırınım desenleri Şekil 4.13'te verilmiştir.



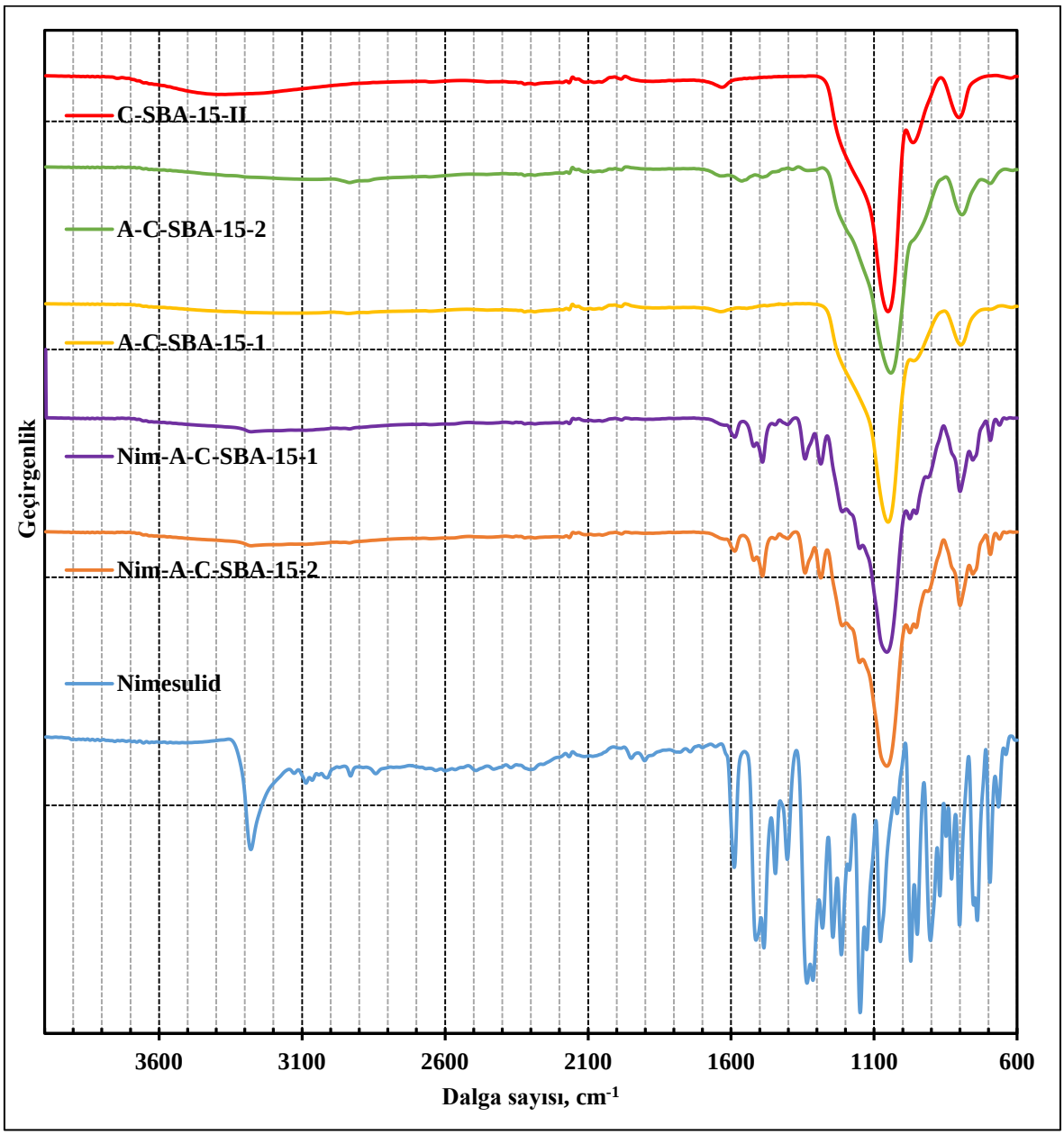
Şekil 4.13. Nimesulid yüklenen malzemelerin (100) düzlemi için karşılaştırmalı X-ışını kırınım desenleri

Saf SBA-15 malzemesine ait karakteristik pikin olduğu (100) düzlemine ait pikin nimesulid yüklendikten sonra değişiminin incelenmesi için pikler karşılaştırılmıştır (Şekil 4.13). Gerçekleştirilen bu çalışmada nimesulid yüklenen malzemelerin X-ışını kırınım desenleri incelendiğinde saf SBA-15'in 0,96^{o} açısındaki pikin nimesulid yüklendikten sonra tüm malzemelerde genel olarak değişmediği gözlenmiştir. 0,96^{o} açısındaki pikin en şiddetli olarak gözlendiği malzeme Nim-A-C-SBA-15-1 olup daha az belirgin olan malzemenin Nim-C-SBA-15-1 olduğu görülmüştür. Saf SBA-15'in yaklaşık 1,66^{o} açısındaki pikin nimesulid yüklendikten sonra en şiddetli olarak gözlendiği malzemenin Nim-A-C-SBA-15-1 olduğu görülmüştür. Nimesulid yüklenen tüm malzemelerde pik şiddetinde bir miktar düşüş gözlenmiştir. (100) düzlemindeki SBA-15'e ait karakteristik pikin en iyi korunduğu malzemenin Nim-A-C-SBA-15-1'e ait olduğu (110) düzlemindeki

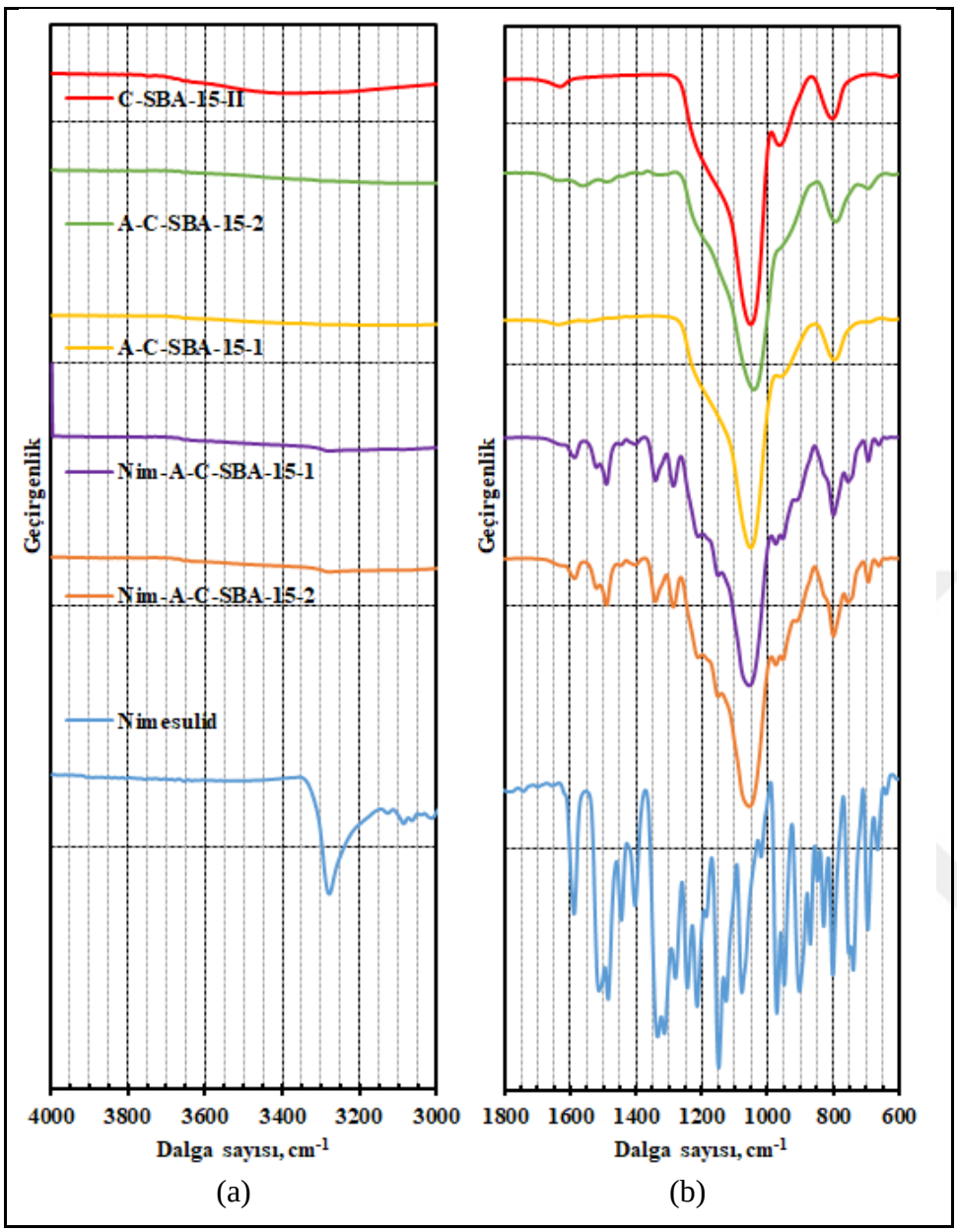
SBA-15'e ait karakteristik pikin en iyi korunduğu malzemenin ise Nim-C-SBA-15-1 olduğu görülmüştür. C-SBA-15-I malzemesinin (100) düzleminde 0,96^{o} açı değerindeki karakteristik pikin Nim-C-SBA-15-1 malzemesinde yine 0,96^{o} açı değerinde, Nim-A-C-SBA-15-1 malzemesinde yine 0,96^{o} açı değerinde, Nim-A-C-SBA-15-2 malzemesinde 0,92^{o} açı değerine kaydığı görülmüştür. Nimesulid yüklendikten sonra genel olarak SBA-15 malzemesinin düzenli yapısının korunduğu görülmüştür.

4.3.2. FTIR analizi

Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmiş olan A-C-SBA-15 örnekleri üzerine nimesulid yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Daha önce de belirtildiği gibi C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml ve C-SBA-15:APTES oranı; 0,35:1 (a/a) ile elde edilen malzemeler üzerine iki farklı yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. C-SBA-15:APTES oranı; 0,35:1 (a/a) olan malzeme üzerine 1:1,85 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı yükleme gerçekleştirilmiştir. Elde edilen numuneye Nim-A-C-SBA-15-1 ismi verilmiştir. C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml olan malzeme üzerine 1:1,85 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı yükleme gerçekleştirilmiştir. Elde edilen numuneye Nim-A-C-SBA-15-2 ismi verilmiştir. Elde edilen malzemelerin yüzey kimyasının belirlenmesi ve kimyasal özelliklerinin belirlenmesine yardımcı olan fonksiyonel grupların (silanol, hidroksil, vb.) belirlenmesi amacıyla FTIR analizleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen spektrumlar Şekil 4.14 ve 4.15'te verilmektedir.



Şekil 4.14. Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmiş olan A-C-SBA-15 örnekleri üzerine nimesulid yüklenen malzemelerin FTIR spektrumları



Şekil 4.15. Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmiş olan A-C-SBA-15 örnekleri üzerine nimesulid yüklenen malzemelerin (a) 3000-4000 cm^{-1} ve (b) 600-1800 cm^{-1} dalga sayısı aralığında FTIR spektrumları

Literatürde saf nimesulidin FTIR analizlerinde 3441,05 cm^{-1} dalga sayısında (3300 cm^{-1}-3500 cm^{-1}) (N-H), 2909,68 cm^{-1} ve 2850 cm^{-1} (2850 cm^{-1}-3000 cm^{-1}) (C-H), 2805,61 cm^{-1} (3300 cm^{-1}-2500 cm^{-1}) (O-H), 1521,66 cm^{-1}, 1447,00 cm^{-1} ve 1405,77 cm^{-1} (1350 cm^{-1}-1550 cm^{-1}) (N=O), 1217,98 cm^{-1}, 1153,91 cm^{-1}, 1127,73 cm^{-1} ve 1080,53 cm^{-1} (1220 cm^{-1}-1020 cm^{-1}) (C-N), 1283,52 cm^{-1} ve 1248 cm^{-1} (1000 cm^{-1}-1300 cm^{-1}) (C-O) bandlarına ait piklerin olduğu belirtilmiştir [57]. Ayrıca literatürde 640 cm^{-1} ve 906 cm^{-1} dalga sayılarında C-H aromatik bandının, 1078 cm^{-1} dalga sayısında S=O bandının, 1159 cm^{-1}

dalga sayısında C-O-C bandının, 1516 ve 1340 cm^{-1} dalga sayılarında NO_2, 2929 cm^{-1} dalga sayısında CH_3-CH geriliminin ve 3280 cm^{-1} dalga sayısında N-H bandının olduğu belirtilmiştir [57].

APTES ile yüzey modifikasyonu gerçekleştirilen A-C-SBA-15 malzemesinin FTIR analizleri bu bölümün başında detaylı olarak açıklanmıştı. Daha önce de belirtildiği gibi C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml ve C-SBA-15:APTES oranı; 0,35:1 (a/a) ile elde edilen malzemeler üzerine iki farklı yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. C-SBA-15:APTES oranı; 0,35:1 (a/a) olan malzeme üzerine 1:1,85 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı yükleme gerçekleştirilmiştir. Elde edilen numuneye Nim-A-C-SBA-15-1 ismi verilmiştir. C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml olan malzeme üzerine 1:1,85 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı yükleme gerçekleştirilmiştir. Elde edilen numuneye Nim-A-C-SBA-15-2 ismi verilmiştir.

Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmiş olan A-C-SBA-15 örnekleri üzerine nimesulid yükleme çalışmaları ile elde edilen malzemelerin FTIR analizleri incelendiğinde; C-SBA-15:APTES oranı; 0,35:1 (a/a) olan malzeme (A-C-SBA-15-1) üzerine nimesulid yüklenerek elde edilen Nim-A-C-SBA-15-1 malzemesinde, 906 cm^{-1} dalga sayısında C-H aromatik bandının, 1070 cm^{-1} dalga sayısında S=O bandının, 1151 cm^{-1} dalga sayısında C-O-C bandının, 1521 ve 1340 cm^{-1} dalga sayılarında NO_2 bandının ve 3276 cm^{-1} dalga sayısında N-H bandının olduğu görülmüştür. C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml olan malzeme (A-C-SBA-15-2) üzerine nimesulid yüklenerek elde edilen Nim-A-C-SBA-15-2 malzemesinde, 906 cm^{-1} dalga sayılarında C-H aromatik bandının, 1147 cm^{-1} dalga sayısında C-O-C bandının, 1344 ve 1521 cm^{-1} dalga sayılarında NO_2 bandının ve 3276 cm^{-1} dalga sayısında N-H bandının olduğu görülmüştür.

Yüzey modifikasyon oranı farklı olup yüklenen nimesulid oranı aynı olan bu iki malzemenin (Nim-A-C-SBA-15-1 ve Nim-A-C-SBA-15-2) FTIR pik şiddetlerinin birbiri ile aynı olduğu görülmüştür. Malzemelerde 694 cm^{-1} dalga sayısında simetrik NH_2 geriliminin yükleme öncesine göre arttığı görülmüş olup nimesulid yapısı gereği beklenen bir durumdur. Yüzey modifikasyonu yapılarak elde edilen numunelerde yer alan yaklaşık 796 cm^{-1} dalga sayısında yer alan simetrik Si-O-Si geriliminin, nimesulid yüklendikten sonra yapısının değiştiği gözlenmiştir. Yüzey modifikasyonu yapılarak elde edilen numunelerde yer alan yaklaşık 1051 cm^{-1} dalga sayısında asimetrik Si-O-Si geriliminin,

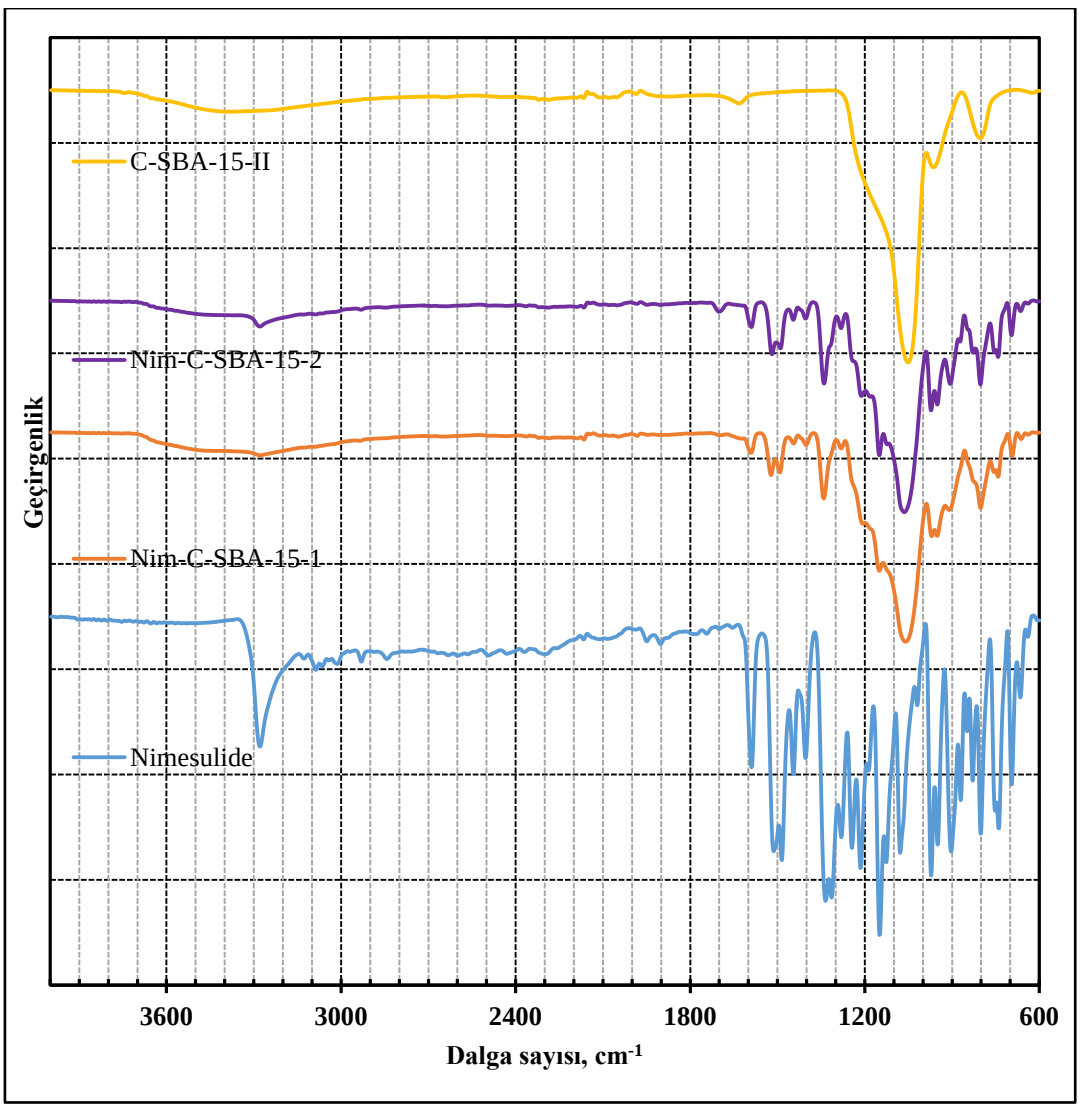
nimesulid yüklendikten sonra yapısının değiştiği gözlenmiştir. Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilerek nimesulid yüklenen malzemelerin FTIR spektrumları incelendiğinde C-SBA-15:APTES oranı; 0,35:1 (a/a) olan malzeme üzerine 1:1,85 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı ile yükleme gerçekleştirilerek elde edilen Nim-A-C-SBA-15-1 ile C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml olan malzeme üzerine 1:1,85 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı ile yükleme gerçekleştirilerek elde edilen Nim-A-C-SBA-15-2 örneklerin FTIR spektrumlarının benzer olduğu görülmüştür. Farklı dalga sayılarında gözlenen gruplar ve bant aralıkları Çizelge 4.9'da özetlenmiştir [56, 57].

Çizelge 4.9. Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilerek nimesulid yüklenen malzemelerin FTIR spektrum yorumları

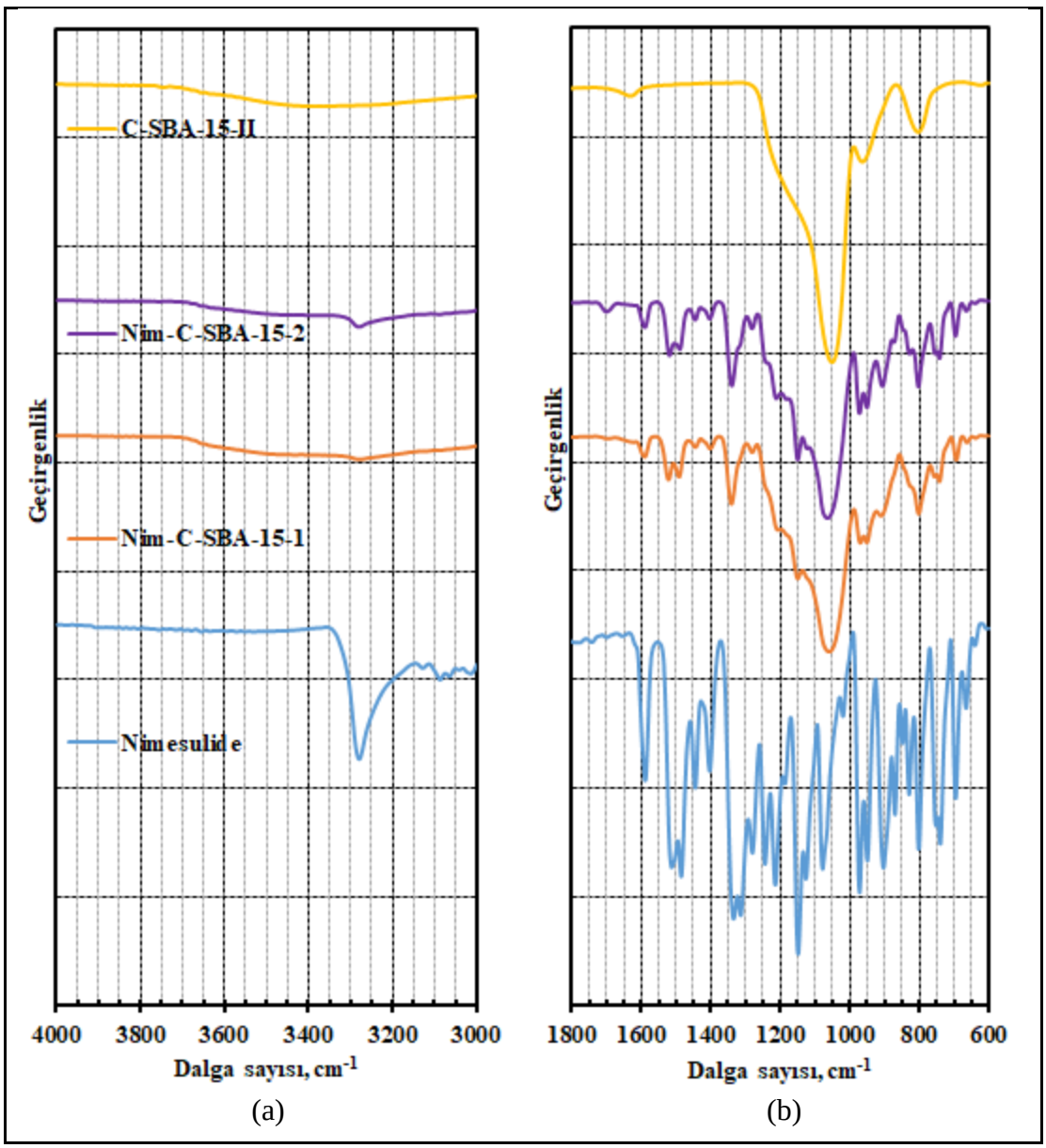
Dalga Sayısı, cm^{-1}	Gözlenen Pikler
3300-3500	N-H gerilimi
2929	CH_3-CH gerilimi
2909-2850	C-H bandı
2805	O-H bandı
1516, 1340	NO_2 bandının
1521-1447-1405	N=O bandı
1492	C=C bandı
1283-1248	C-O bandı
1217-1153-1127	C-N bandı
1159	C-O-C bandı
1078	S=O bandı
906-640	C-H aromatik bandı
694	Simetrik NH_2 bandı

Yüzey modifikasyonu yapılmadan kalsine edilmiş saf SBA-15 örnekleri üzerine nimesulid yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştr. Daha önce de belirtildiği gibi yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmeden kalsine edilmiş saf SBA-15 üzerine 1:1,85 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı ile yükleme gerçekleştirilerek elde edilen malzemeye Nim-C-SBA-15-1, 1:1 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı ile yükleme gerçekleştirilerek elde edilen malzemeye Nim-C-SBA-15-2 ismi verilmiştir. Elde edilen malzemelerin yüzey kimyasının belirlenmesi ve kimyasal özelliklerinin belirlenmesine yardımcı olan

fonksiyonel grupların (silanol, hidroksil, vb.) belirlenmesi amacıyla FTIR analizleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen spektrumlar Şekil 4.16 ve Şekil 4.17'de verilmektedir.



Şekil 4.16. Kalsine edilmiş saf SBA-15 örnekleri üzerine nimesulid yüklenen malzemelerin karşılaştırmalı FTIR spektrumları



Şekil 4.17. Kalsine edilmiş saf SBA-15 örnekleri üzerine nimesulid yüklenen malzemelerin (a) 3000-4000 cm^{-1} ve (b) 600-1800 cm^{-1} dalga sayısı aralığında FTIR spektrumları

Saf SBA-15 üzerine 1:1,85 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı ile yükleme gerçekleştirilerek elde edilen Nim-C-SBA-15-1 malzemesine ait FTIR analizleri incelendiğinde; 906 cm^{-1} dalga sayılarında C-H aromatik bandının, 1147 cm^{-1} dalga sayısında C-O-C bandının, 1519 ve 1340 cm^{-1} dalga sayılarında NO_2 bandının ve 3282 cm^{-1} dalga sayısında N-H bandının olduğu görülmüştür. Saf SBA-15 üzerine 1:1 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı ile yükleme gerçekleştirilerek elde edilen Nim-C-SBA-15-2 malzemesine ait FTIR analizleri incelendiğinde; 906 cm^{-1} dalga sayılarında C-H

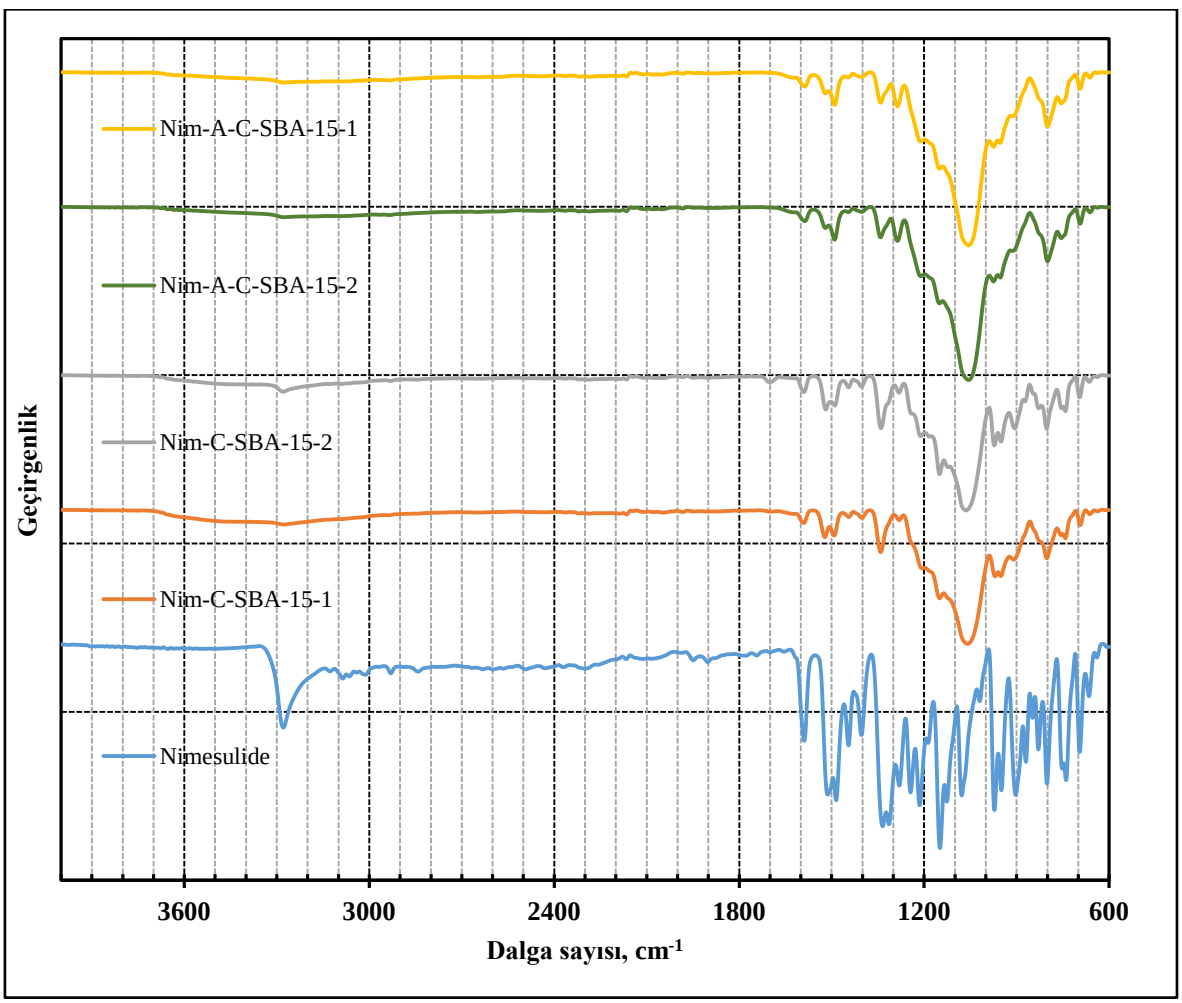
aromatik bandının, 1147 cm^{-1} dalga sayısında C-O-C bandının, 1519 ve 1340 cm^{-1} dalga sayılarında NO_2 bandının ve 3278 cm^{-1} dalga sayısında N-H bandının olduğu görülmüştür.

Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmeden kalsine edilmiş saf SBA-15 üzerine 1:1,85 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı ile yükleme gerçekleştirilerek elde edilen Nim-C-SBA-15-1 ile 1:1 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı ile yükleme gerçekleştirilerek elde edilen Nim-C-SBA-15-2 malzemelerin FTIR spektrumları karşılaştırıldığında 1:1,85 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı ile yükleme gerçekleştirilerek elde edilen Nim-C-SBA-15-2 (1:1) malzemesinde nimesulide ait piklerin daha belirgin olduğu görülmüştür. Nim-C-SBA-15-2 (1:1) malzemesine göre Nim-C-SBA-15-1 (1:1,85) numunesinde destek madde olan C-SBA-15 malzemesi oran olarak daha fazla olduğu için bu sonuç beklenen bir durumdur. Farklı dalga sayılarında gözlenen gruplar ve bant aralıkları Çizelge 4.10'da özetlenmiştir [56, 57, 58].

Çizelge 4.10. Kalsine edilmiş saf SBA-15 üzerine nimesulid yüklenen malzemelerin FTIR spektrum yorumları

Dalga Sayısı, cm^{-1}	Gözlenen Pikler
3300-3500	N-H gerilimi
2929	CH_3-CH gerilimi
2909-2850	C-H bandı
2805	O-H bandı
1516, 1340	NO2 bandının
1521-1447-1405	N=O bandı
1492	C=C bandı
1283-1248	C-O bandı
1217-1153-1127	C-N bandı
1159	C-O-C bandı
1078	S=O bandı
906-640	C-H aromatik bandı
694	Simetrik NH_2 bandı

Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilerek nimesulid yüklenen malzemelerin modifikasyon yapılmadan nimesulid yüklenen malzemeler ile karşılaştırmalı FTIR spektrumları Şekil 4.18'de verilmektedir.

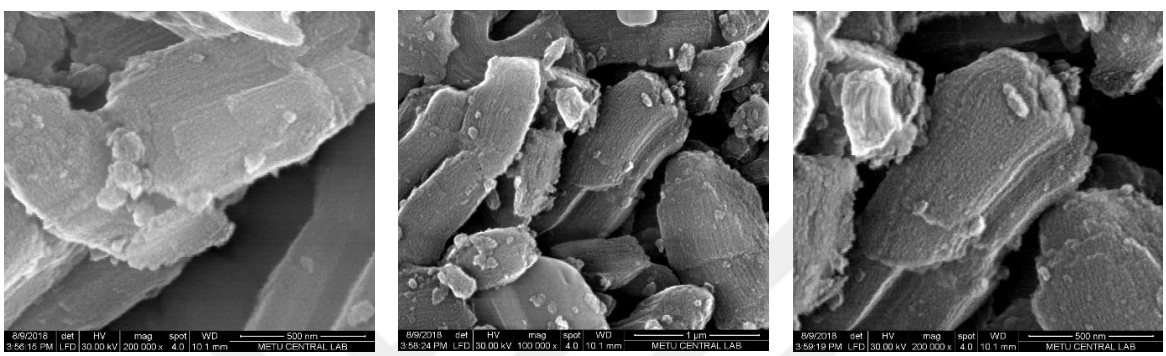


Şekil 4.18. Nimesulid yüklenen tüm malzemelerin karşılaştırmalı FTIR spektrumları

Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilerek nimesulid yüklenen malzemelerin modifikasyon yapılmadan nimesulid yüklenen malzemelerin karşılaştırmalı FTIR spektrumları incelendiğinde modifikasyon yapılarak elde edilen malzemelerin 800 cm^{-1} serbest silika bölgesinin daha iyi korunduğu ve belirgin olduğu, modifikasyon yapılmadan elde edilen malzemelerde nimesulid etkin maddesinin serbest silika bölgesine daha çok yerleştiği gözlenmiştir. Ayrıca 1283 cm^{-1} dalga sayısında C-O bandının modifikasyon yapılmayan numunelerde değişim göstererek kısalma gözlenmiştir. 1340 cm^{-1} dalga sayısında NO_2 bandının modifikasyon yapılmayan numunelerde daha çok uzamış halde olduğu gözlenmiştir.

4.3.3. SEM analizi

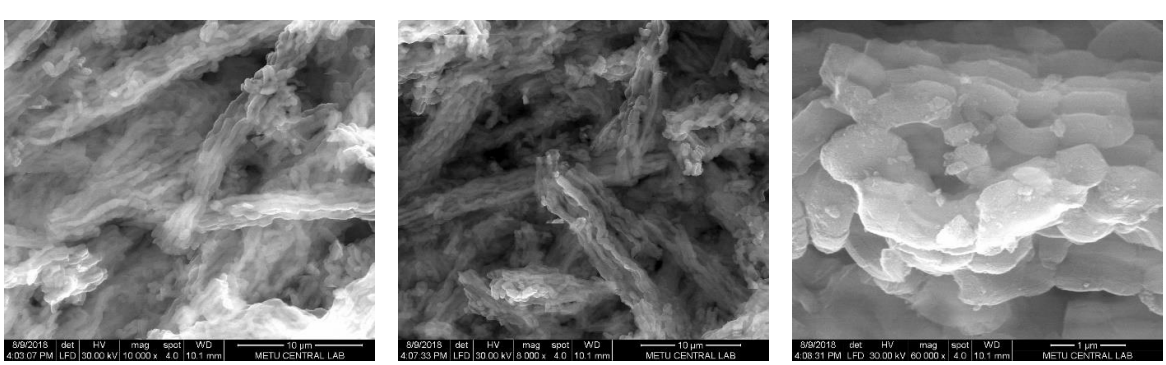
Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilerek C-SBA-15:APTES oranı; 0,35:1 (a/a) olan malzeme üzerine 1:1,85 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı ile yükleme gerçekleştirilerek elde edilen Nim-A-C-SBA-15-1 malzemesine ait SEM görüntüleri Resim 4.3'de verilmiştir.



Resim 4.3. Nim-A-C-SBA-15-1 malzemesine ait SEM görüntüleri

Nim-A-C-SBA-15-1 malzemesine ait SEM görüntüleri incelendiğinde nimesulid etkin maddesinin öbeklenmiş olarak yapıştığı ve silika parçacıklarının üzerine yüklendiği gözlenmiştir. Ortalama çap değerleri Digimizer software programıyla hesaplanmıştır. Nim-A-C-SBA-15-1 malzemesinin ortalama çap değeri 0,5076 ± 0,1803µm olarak bulunmuştur.

Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmeden kalsine edilmiş saf SBA-15 üzerine 1:1,85 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı ile yükleme gerçekleştirilerek elde edilen Nim-C-SBA-15-1 malzemesine ait SEM görüntüleri Resim 4.4'de verilmiştir.



Resim 4.4. Nim-C-SBA-15-1 malzemesine ait SEM görüntüleri

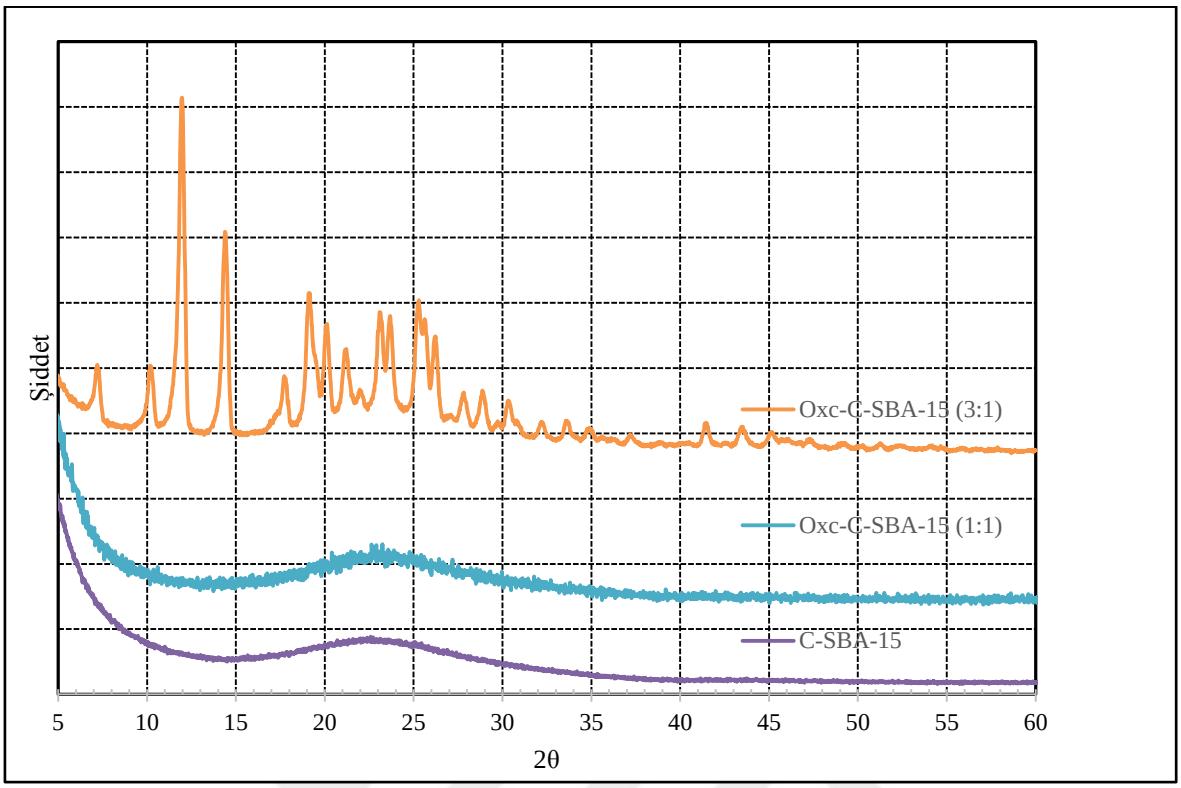
Nim-C-SBA-15-1 malzemesine ait SEM görüntüleri incelendiğinde uzun çubuk grupların korunduğu, nimesulid etkin maddesinin öbeklenmiş olarak yapıştığı ve silika parçacıklarının üzerine yüklendiği gözlenmiştir. Ortalama çap değerleri Digimizer software programıyla hesaplanmıştır. Nim-C-SBA-15-1 malzemesinin ortalama çap değeri 0,618 ± 0,233µm olarak bulunmuştur.

4.4. Okskarbazepin Yüklenen Malzemelere Ait Karakterizasyon Çalışmaları

Sudaki çözünürlüğü düşük olan epilepsi tedavisinde kullanılan okskarbazepin etkin maddesinin yükleme çalışmaları kalsine edilmiş saf C-SBA-15 örnekleri üzerine gerçekleştirilmiştir. Kalsine edilmiş saf SBA-15 üzerine farklı kütlece oranlarına sahip (3:1) (okskarbazepin:SBA-15) ve (1:1) (okskarbazepin:SBA-15) yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen numunelere sırasıyla Oxc-C-SBA-15 (3:1) ve Oxc-C-SBA-15 (1:1) ismi verilmiştir.

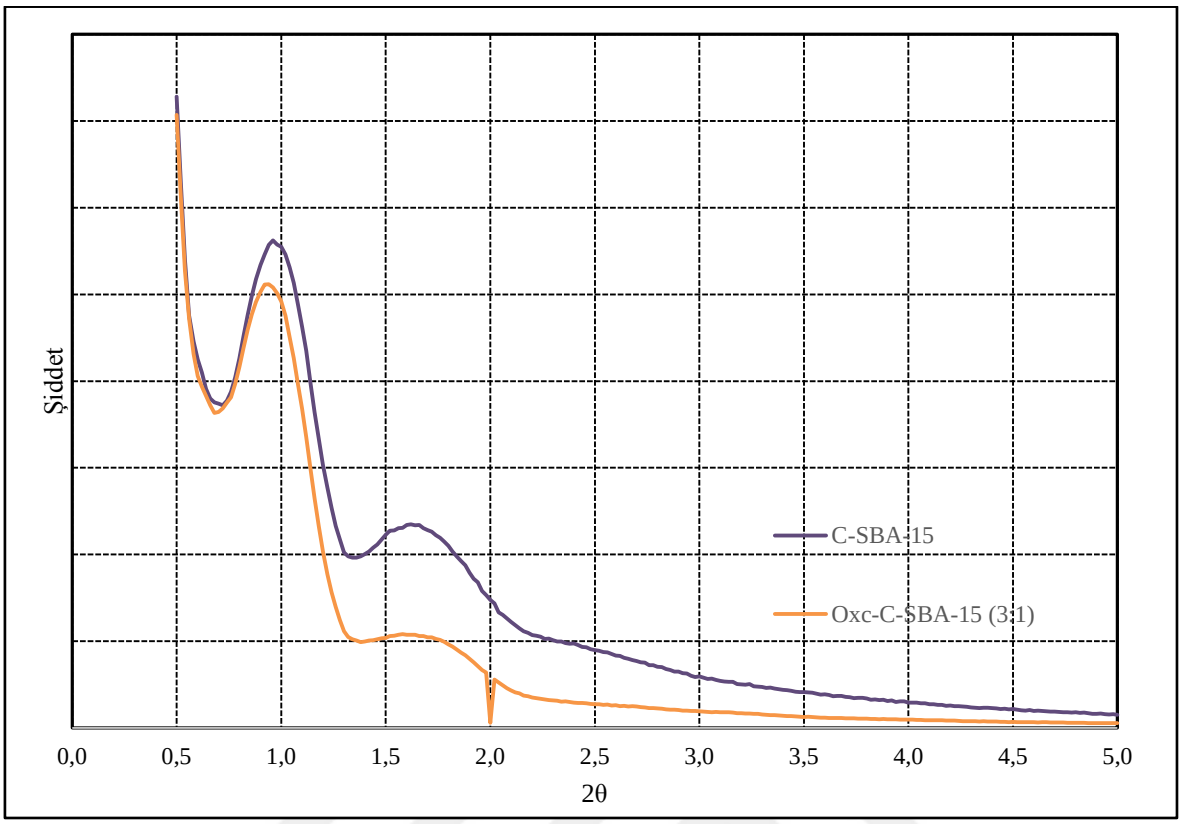
4.4.1. XRD analizi

Saf SBA-15 malzemelerine farklı konsantrasyonlarda (Oxc:C-SBA-15 (1:1) ve Oxc-C-SBA-15 (3:1)) sudaki çözünürlüğü düşük okskarbazepin etkin maddesinin yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen malzemelerin X-ışını kırınım desenleri analizleri 0-60^{o} açı aralığında 0,02°/dk adım aralığında tarama yapılarak dalga boyu 0,15406 nm olan CuKα ışın kaynaklı Rigaku marka D/MAX 2200 cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Numunelere ait X-ışını kırınım desenleri incelendiğinde Kütlece 3:1 okskarbazepin içerikli Oxc-C-SBA-15 (3:1) malzemesinin XRD analizlerinde okskarbazepin etkin maddesi daha belirgin olarak görülmüştür. Kütlece 1:1 okskarbazepin içerikli Oxc-C-SBA-15 (1:1) malzemesinde saf SBA-15'in amorf yapısına ait bölgede (15-30^{o} açı aralığında) hafif bir değişim olduğu gözlenmiştir. Malzemelerin X-ışını kırınım desenleri Şekil 4.19'da verilmiştir.



Şekil 4.19. Okskarbazepin içeren numunelere ait X-ışını kırınım desenleri

Literatürde saf okskarbazepin etkin maddesinin XRD analizlerinde karakteristik piklerin sırasıyla 10^o, $11,8^o$, $14,3^o$, $17,6^o$, 20^o, 23^o, 25^o, and $25,5^o$ açı değerlerinde olduğu görülmüştür. Okskarbazepine ait ana pikin $11,8^o$ açı değerinde görüldüğü belirtilmiştir [60]. Oxc-C-SBA-15 (3:1) malzemesinde okskarbazepine ait tüm piklerin olduğu gözlenmiştir. Okskarbazepin yüklenen malzemelerin (100) düzlemi için karşılaştırmalı X-ışını kırınım desenleri Şekil 4.20'de verilmiştir.

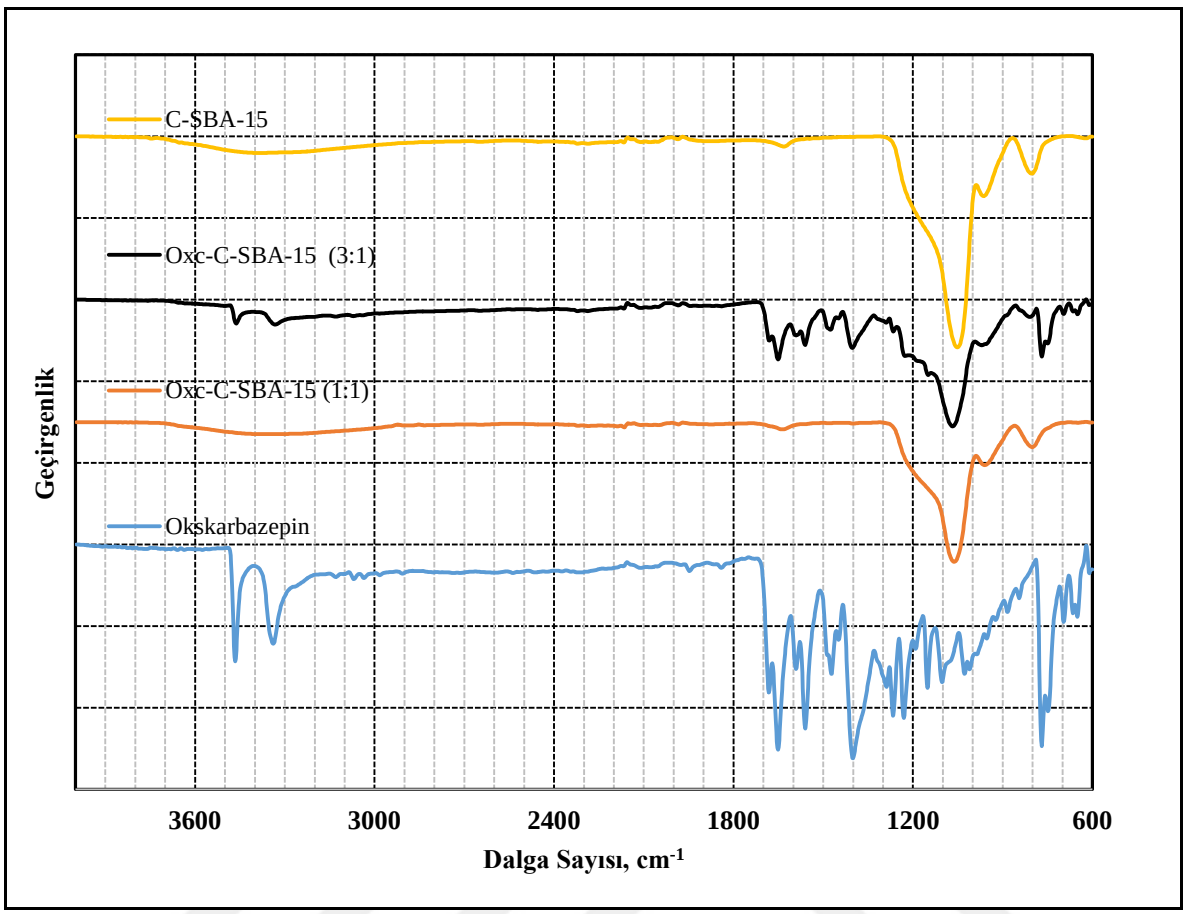


Şekil 4.20. Okskarbazepin yüklenen malzemelerin (100) düzlemi için karşılaştırmalı X-ışını kırınım desenleri

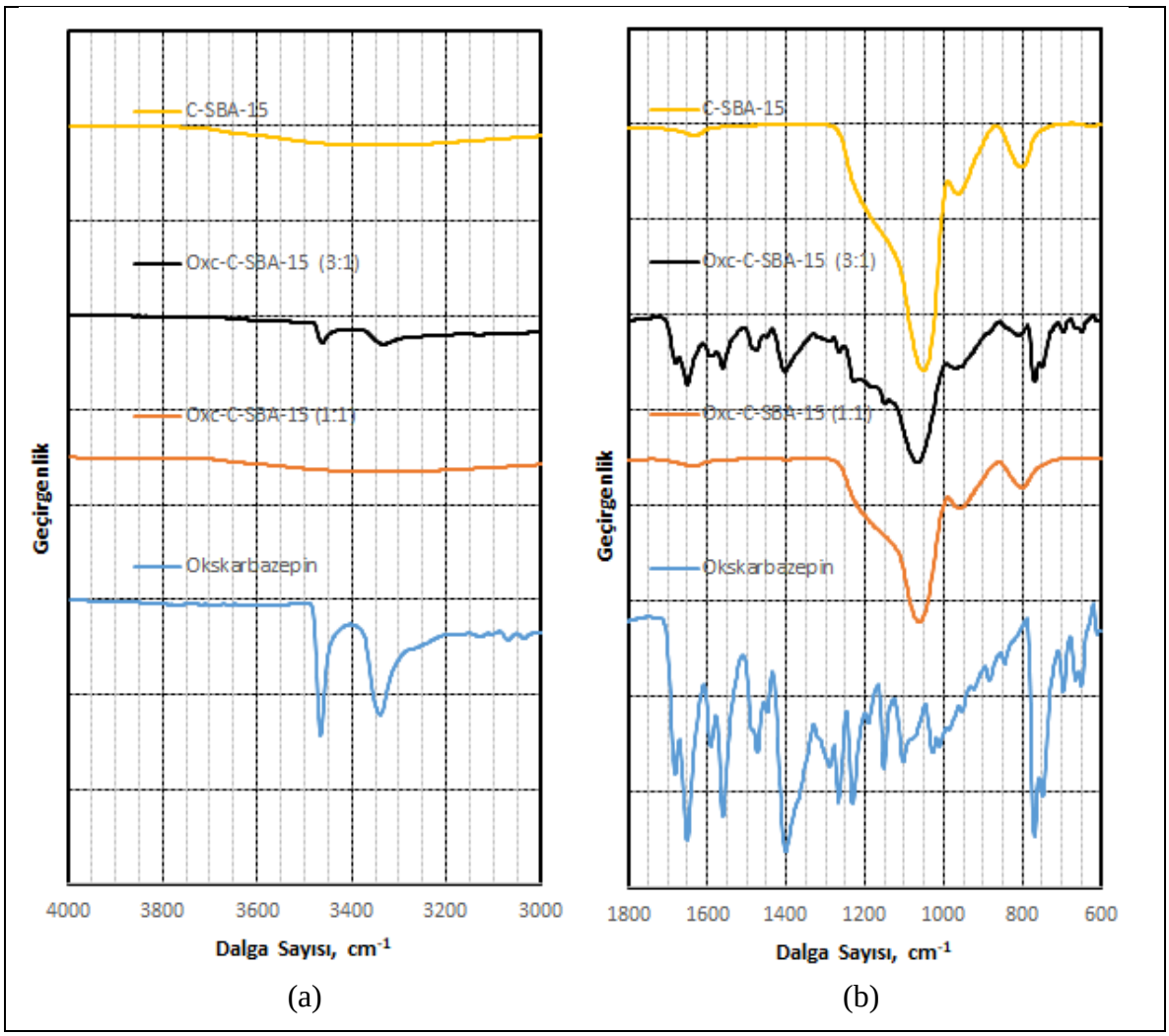
Gerçekleştirilen bu çalışmada okskarbazepin yüklenen malzemelerin X-ışını kırınım desenleri incelendiğinde saf SBA-15'in 0,96^{o} açısındaki pikin okskarbazepin yüklendikten sonra Oxc-C-SBA-15 (3:1) malzemesinde yine 0,96^{o} açısında olduğu, saf SBA-15'in 1,62^{o} açısındaki pikin okskarbazepin yüklendikten sonra Oxc-C-SBA-15 (3:1) malzemesinde 1,58^{o} açısına kaydığı gözlenmişir. Okskarbazepin yüklendikten sonra genel olarak SBA-15 malzemesinin düzenli yapısının korunduğu görülmüştür.

4.4.2. FTIR analizi

Saf SBA-15 malzemelerine farklı konsantrasyonlarda (Oxc:C-SBA-15 (1:1) ve Oxc-C-SBA-15 (3:1)) sudaki çözünürlüğü düşük okskarbazepin etkin maddesinin yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen malzemelerin yüzey kimyasının belirlenmesi ve kimyasal özelliklerinin belirlenmesine yardımcı olan fonksiyonel grupların (silanol, hidroksil, vb.) belirlenmesi amacıyla FTIR analizleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen spektrumlar Şekil 4.21'de verilmektedir.



Şekil 4.21. Okskarbazepin içeren numunelere ait karşılaştırmalı FTIR spektrumları



Şekil 4.22. Okskarbazepin içeren numunelere ait karşılaştırmalı (a) 3000-4000 cm^{-1} ve (b) 600-1800 cm^{-1} dalga sayısı aralığında FTIR spektrumları

Literatürde saf okskarbazepinin FTIR analizlerinde 3344 cm^{-1} ve 3466 cm^{-1} dalga sayılarında -NH bandının, 1685 cm^{-1} ve 1654 cm^{-1} dalga sayılarında C=O karbonil gerginliğinin, 1563 cm^{-1} ve 1481 cm^{-1} dalga sayılarında aromatik halkaların, 1400 cm^{-1} dalga sayısında C-N bandının olduğunu göstermektedir [59]. Saf SBA-15 malzemelerine farklı konsantrasyonlarda (Oxc:C-SBA-15 (1:1) ve Oxc-C-SBA-15 (3:1)) sudaki çözünürlüğü düşük okskarbazepin etkin maddesinin yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu malzemelerin FTIR analizleri incelendiğinde; okskarbazepin: saf SBA-15 oranının (1:1) olduğu malzemede; saf SBA-15 yapısında bulunan 800 cm^{-1} dalga sayısında simetrik Si-O-Si geriliminin yine 800 cm^{-1} dalga sayısında, 962 cm^{-1} dalga sayısında Si-OH bandına ait pikin yine 962 cm^{-1} dalga sayısında, 1049 cm^{-1} dalga sayısında asimetrik Si-O-Si geriliminin 1062 cm^{-1} dalga sayısına kaydığı, 1629 cm^{-1} dalga sayısında suyun -OH deformasyonuna ait pikin ise 1637 cm^{-1} dalga sayısına kaydığı, 3000

cm^{-1}-3600 cm^{-1} aralığında oluşan bandın suyun -OH bandına ait olduğu görülmüştür. Fakat bu piklerin şiddetlerinde saf SBA-15'e göre düşüş gözlenmiştir. Ayrıca 1400 cm^{-1} dalga sayısında C-N bandının olduğu görülmüştür. Okskarbazepin:saf SBA-15 oranının (3:1) olduğu malzemede; 746 cm^{-1} dalga sayısında =C-H- bandının, 769 cm^{-1} dalga sayısında CH aromatik bandının, 1402 cm^{-1} dalga sayısında C-N bandının, 1560 cm^{-1} and 1473 cm^{-1} dalga sayılarında aromatik halkaların olduğunu, 1679 cm^{-1} ve 1651 cm^{-1} dalga sayılarında C=O karbonil gerginliğinin, 3332 cm^{-1} ve 3462 cm^{-1} dalga sayılarında -NH bandının olduğu gözlenmiştir. Bu malzemede saf SBA-15 yapısında bulunan 800 cm^{-1} dalga sayısında simetrik Si-O-Si geriliminin 810 cm^{-1} dalga sayısına kaydığı, 962 cm^{-1} dalga sayısında Si-OH bandına ait pikin yine 962 cm^{-1} dalga sayısında olduğu fakat yapısının hafif değişerek şiddetinin azaldığı, 1049 cm^{-1} dalga sayısında asimetrik Si-O-Si geriliminin 1066 cm^{-1} dalga sayısına kaydığı gözlenmiştir. Ayrıca 1629 cm^{-1} dalga sayısında suyun -OH deformasyonuna ait pikin gözlenmediği görülmüştür.

Saf SBA-15 malzemelerine farklı konsantrasyonlarda (Oxc:C-SBA-15 (1:1) ve Oxc-C-SBA-15 (3:1)) sudaki çözünürlüğü düşük okskarbazepin etkin maddesinin yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen malzemelerin FTIR spektrumları incelendiğinde Oxc-C-SBA-15 (3:1) malzemesinde okskarbazepin etkin maddesine ait piklerin daha belirgin olduğu ve okskarbazepine ait tüm karakteristik piklerin yer aldığı görülmüştür. Ayrıca Oxc-C-SBA-15 (1:1) malzemesinde saf SBA-15'e ait olan 800 cm^{-1} dalga sayısında simetrik Si-O-Si geriliminin ve 1080 cm^{-1} dalga sayısında asimetrik Si-O-Si bandının küçüldüğü görülmüş olup C-SBA-15 yaspısında bir değişim olduğu gözlenmiştir.

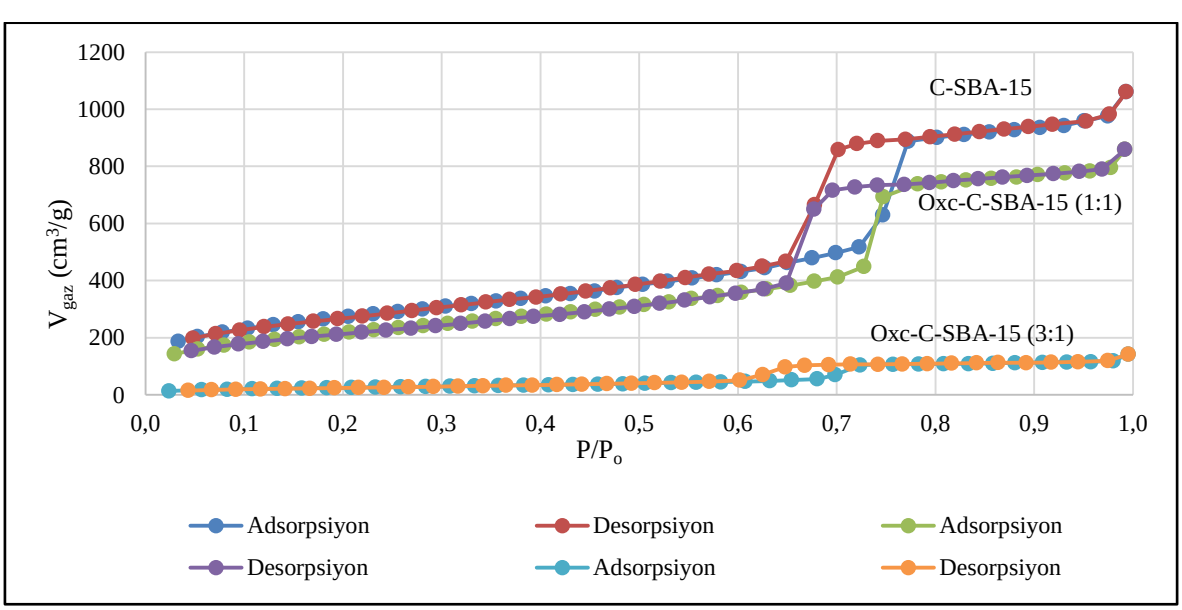
Farklı dalga sayılarında gözlenen gruplar ve bant aralıkları Çizelge 4.11'de özetlenmiştir.

Çizelge 4.11. Kalsine edilmiş saf SBA-15 üzerine okskarbazepin yüklenen malzemelerin FTIR spektrum yorumları

Dalga Sayısı, cm^{-1}	Gözlenen Pikler
3500, 3535, 3680, 3745	OH grupları ve su molekülleri
3438-3625	-OH gerginlik bölgesi
3344-3466	-NH bandı
1685-1654	C=O karbonil gerginliği
1624	Suyun OH deformasyonu
1563-1481	Aromatik halka
1400	C-N bandı
960	Si-OH bandı
800 (simetrik), 1080 (asimetrik)	Si-O-Si bantları
769	CH aramotaik bandı
746	=C-H- abndı

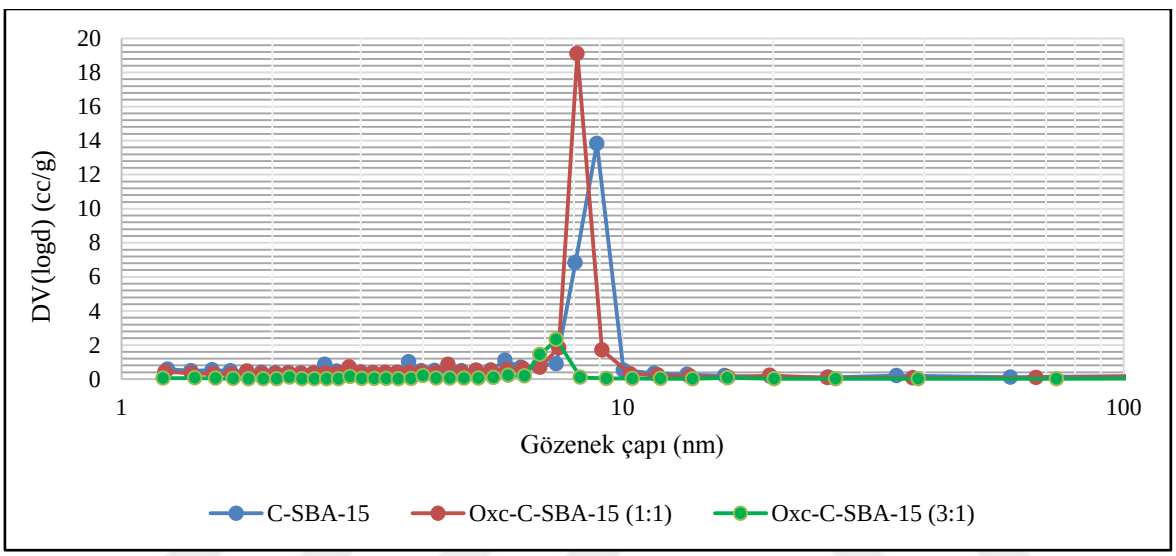
4.4.3. Azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermleri

Kalsine edilmiş saf SBA-15 üzerine 3:1 ve 1:1 (okskarbazepin:SBA-15) kütlece oranları ile yükleme gerçekleştirilerek elde edilen Oxc-C-SBA-15 (3:1) ve Oxc-C-SBA-15 (1:1) malzemelerinin adsorpsiyon/desorpsiyon izoterm çalışmalarından gözenek boyutu, gözenek dağılımı, gözenek hacmi ve yüzey alanı değerleri belirlenmiştir. Söz konusu malzemeye ait azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi Şekil 4.23'de verilmiştir.



Şekil 4.23. Okskarbazepin içeren malzemelerin karşılaştırmalı azot adsorpsiyon/ desorpsiyon izotermi

Malzemelerin izoterm tipi BDDT (Brunauer-Deming-Deming-Teller) sınıflandırması içerisinde Tip IV izoterm davranışı göstermiş olup literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Okskarbazepin oranının en yüksek olduğu Oxc-C-SBA-15 (3:1) numunesinin histerisis yapısının daraldığı ve değiştiği gözlenmiştir. Elde edilen malzemelerin BJH (Barrett-Joynes-Halenda) yöntemiyle belirlenen adsorpsiyon gözenek çap dağılımları Şekil 4.24'de verilmiştir.



Şekil 4.24. Okskarbazepin içeren malzemelerin BJH adsorpsiyon gözenek boyut dağılımı

BJH (Barrett-Joynes-Halenda) adsorpsiyon verileri kullanılarak saf SBA-15 malzemesinin (C-SBA-15-I) gözenek hacmi 1,66 cm^3/g, ortalama gözenek çapı 8,89 nm, çoklu nokta BET yüzey alanı 960,2 m^2/g olarak bulunmuştur. Kalsine edilmiş saf SBA-15 üzerine 1:1 (okskarbazepin:SBA-15) kütlece oranı ile yükleme gerçekleştirilerek elde edilen Oxc-C-SBA-15 (1:1) malzemesinin gözenek hacmi 1,36 cm^3/g, ortalama gözenek çapı 8,12 nm, çoklu nokta BET yüzey alanı 777,0 m^2/g olarak bulunmuştur. Kalsine edilmiş saf SBA-15 üzerine 1:1 (okskarbazepin:SBA-15) kütlece oranı ile yükleme gerçekleştirilerek elde edilen Oxc-C-SBA-15 (3:1) malzemesinin çoklu nokta BET yüzey alanı 94,3 m^2/g olarak bulunmuştur. Okskarbazepin miktarı arttıkça gözenek hacmi, ortalama gözenek çapı ve yüzey alanında düşme gözlenmiştir. Mezogözenek çapında meydana gelen düşüş ilacın mezogözenek duvarlarına yüklendiğini desteklemektedir. Yüklenen okskarbazepin miktarı arttıkça mezogözenek çapında çok az bir düşüş gözlenirken mezogözenek hacminde çok belirgin bir düşüş gözlenmektedir. Bu da okskarbazepinin mezogözenekleri ya tamamen tıkamasından ya da mezgözenek girişlerinin tıkanmasından kaynaklanmış olabilir.

Saf SBA-15 (C-SBA-15), Oxc-C-SBA-15 (1:1) ve Oxc-C-SBA-15 (3:1) malzemelerinin fiziksel özellikleri Çizelge 4.12'de özetlenmiştir.

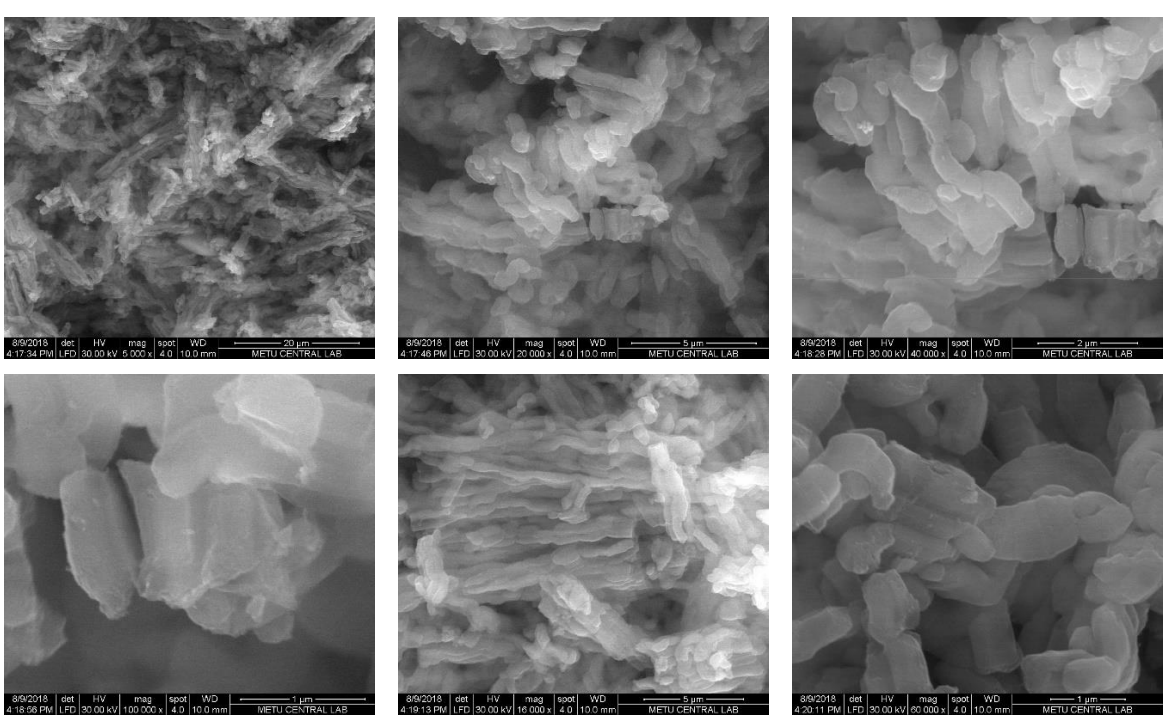
Çizelge 4.12. Saf SBA-15 (C-SBA-15-I), Oxc-C-SBA-15 (1:1) ve Oxc-C-SBA-15 (3:1) malzemelerinin fiziksel özellikleri

Malzeme Adı	Gözenek Hacmi* (cm^3/g)	Ortalama Gözenek Çapı* (nm)	BET Yüzey Alanı* (Multipoint) (m^2/g)	Düzlemler Arası Uzaklık d_{100} (nm)	Örgü Parametresi a (nm)	Gözenek Duvar Kalınlığı δ (nm)
C-SBA-15-I	1,66	8,89	960,2	9,19	10,61	1,73
Oxc-C-SBA-15 (1:1)	1,36	8,12	777,0	-	-	-
Oxc-C-SBA-15 (3:1)	0,237	7,38	94,3	9,19	10,61	3,23

* BJH adsorpsiyon verileri kullanılmıştır.

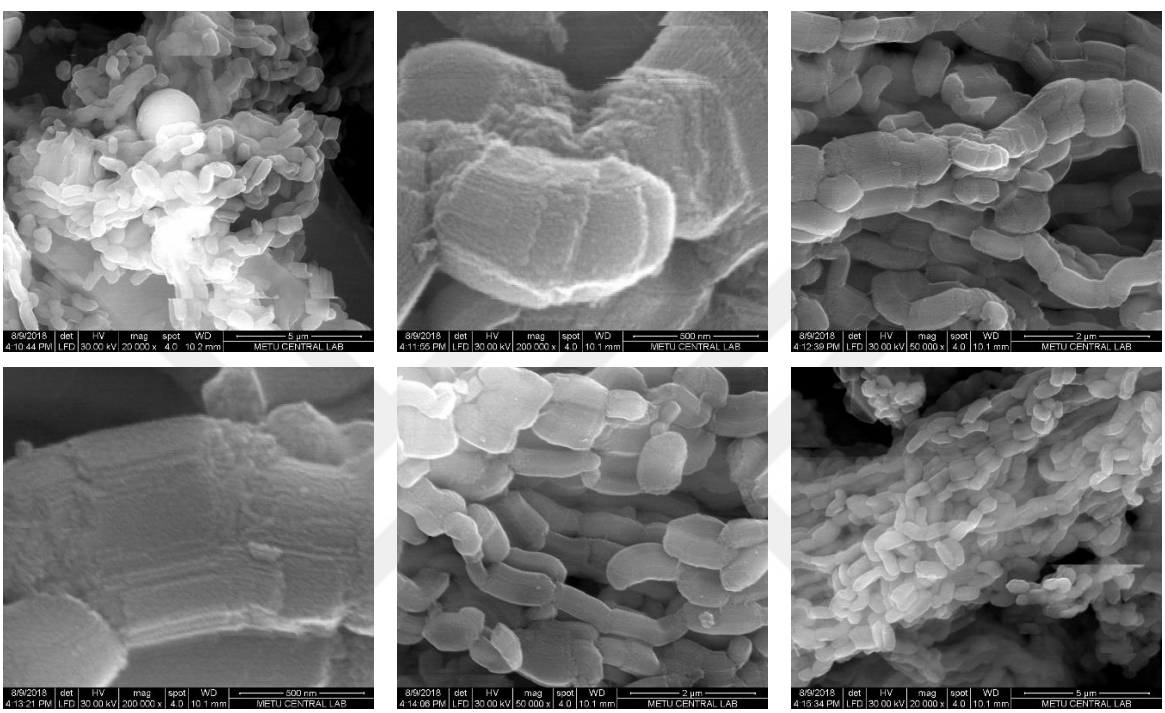
4.4.4. SEM analizi

Kalsine edilmiş saf SBA-15 üzerine 1:1 kütlece oranı ile yükleme gerçekleştirilerek elde edilen Oxc-C-SBA-15 (1:1) malzemesine ait SEM görüntüleri Resim 4.5'de, kalsine edilmiş saf SBA-15 üzerine 3:1 kütlece oranı ile yükleme gerçekleştirilerek elde edilen Oxc-C-SBA-15 (3:1) malzemesine ait SEM görüntüleri Resim 4.6'da verilmiştir.



Resim 4.5. Oxc-C-SBA-15 (1:1) malzemesine ait SEM görüntüleri

Oxc-C-SBA-15 (1:1) malzemesine ait SEM görüntüleri incelendiğinde uzun çubuk grupların korunduğu ve okskarbazepin etkin maddesinin silika parçacıklarının üzerine yüklendiği gözlenmiştir. Ortalama çap değerleri Digimizer software programıyla hesaplanmıştır. Oxc-C-SBA-15 (1:1) malzemesinin ortalama çap değeri 0,6232 ± 0,1718 µm olarak bulunmuştur.



Resim 4.6. Oxc-C-SBA-15 (3:1) malzemesine ait SEM görüntüleri

Oxc-C-SBA-15 (3:1) malzemesine ait SEM görüntüleri incelendiğinde uzun çubuk grupların korunduğu ve okskarbazepin etkin maddesinin silika parçacıklarının üzerine yüklendiği gözlenmiştir. Ortalama çap değerleri Digimizer software programıyla hesaplanmıştır. Oxc-C-SBA-15 (3:1) malzemesinin ortalama çap değeri 0,5762 ± 0,2198 µm olarak bulunmuştur.

4.5. Miktar Tayini ve In Vitro İlaç Salımı Çalışmalarında Kullanılan Analitik Yöntemin Validasyonu

Mezogözenekli partiküllere yüklenen (miktar tayini) ve in vitro ilaç salım çalışmalarında bu destek malzemelerden salınan nimesulid ve okskarbazepin miktarının tayini amacıyla analitik yöntem geliştirilerek validasyon çalışmaları yapılmıştır. Yüklenen ilaç ve yükleme

sonrası salınan ilaç miktarının analiz edilebilmesi için UV-Vis spektrofotometre yöntemi kullanılmıştır.

4.5.1. Nimesulid etkin maddesi için kullanılan miktar tayini analitik yönteminin validasyonu

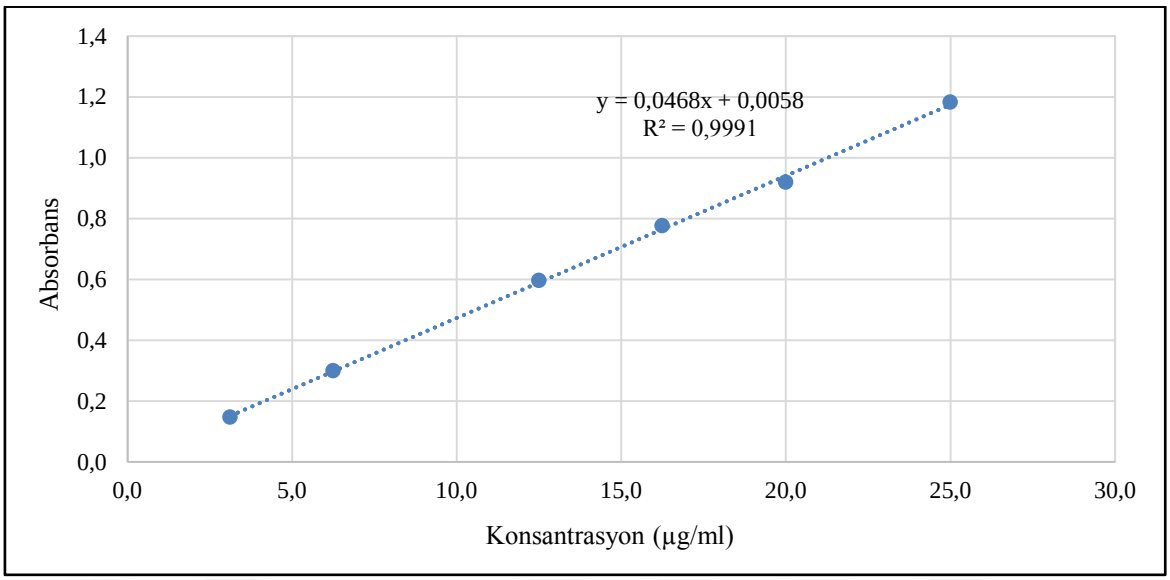
Spesifiklik

Geliştirilen analitik yöntemin analiz edilen nimesulid etkin maddesinin miktar tayini hesaplanmasında ortamda bulunan diğer maddelerden ayırt edilebilir olduğunu gösterebilmek için spesifiklik (özgünlük) testleri gerçekleştirilmiştir. Bunun için nimesulid içeren SBA-15 malzemelerinin, miktar tayini hesaplanmasında çözücü olarak kullanılan 0,1N NaOH'in, etkin madde çözeltisi ve etkin madde (nimesulid) içermeyen SBA-15 malzemesinin çözücü ile karıştırılması sonucu elde edilen karışımın UV-Vis spektrofotometrede absorbansına bakılmıştır. Herhangi bir pik vermediği görülmüştür. Geliştirilen analitik yöntemin analiz edilen nimesulid miktar tayini hesaplanmasında ortamda bulunan diğer maddelerden ayırt edilebilir olduğu spesifiklik (özgünlük) testleri ile kanıtlanmıştır.

Doğrusallık

Nimesulid etkin maddesi için doğrusal regresyon analizi kullanılarak geliştirilen miktar tayini analitik yönteminin doğrusallığı değerlendirilmiştir. Nimesulid etkin maddesinin miktar tayini kalibrasyonu için 0,1 N NaOH çözücüsüyle 3,125-25 µg/ml derişim aralığında altı farklı çözelti hazırlanmıştır. Hazırlanan çözeltilerin absorbans değerleri okunarak kalibrasyon eğrisi çizilmiş ve kailibrasyon denklemi elde edilmiştir.

Miktar tayini için doğrusallık çalışmasına ait kalibrasyon grafiği Şekil 4.25'te verilmektedir.



Şekil 4.25. Nimesulid etkin maddesi için miktar tayini doğrusallık çalışmasına ait kalibrasyon grafiği

Doğruluk

Analitik yöntemin doğruluğu, çözelti içindeki nimesulidin hazırlanan konsantrasyonu (teorik konsantrasyon) ve analiz sonucu elde edilen konsantrasyonun (deneysel konsantrasyon) birbirleri ile yakınlığını gösterir. Nimesulid etkin maddesinin miktar tayini validasyonu için doğruluk parametresi kapsamında 0,1 N NaOH çözücüsüyle 3,125, 12,5 ve 25 µg/ml derişim aralığında üç farklı çözelti hazırlanmış ve absorbans değerleri okunarak geri kazanım değeri hesaplanmıştır.

Doğruluk parametresi için validasyon sonuçları geri kazanım olarak ifade edilmiştir. Geri kazanım değerleri %96,99-100,93 aralığında bulunmuş ve bu değerler yöntemin uygun doğrulukta olduğunu göstermiştir. Nimesulid için miktar tayini yöntemine ilişkin doğruluk parametresine ait bulgular Çizelge 4.13'de özetlenmiştir.

Çizelge 4.13. Nimesulid için miktar tayinine ilişkin doğruluk parametresine ait bulgular

Teorik Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans (Ortalama) (n=3)	Deneysel Konsantrasyon (Ortalama) (µg/ml)	Geri Kazanım (%)
3,125	0,148	3,031	96,99
12,5	0,596	12,617	100,93
25	1,182	25,134	100,53

Kesinlik

Nimesulid miktar tayini için geliştirilen analitik yöntemin kesinliği, hazırlanan örneklerin analiz sonuçlarının birbirleri ile uyumu incelenerek gerçekleştirilmiştir. Kesinlik parametresi analiz sonuçları bağıl standart sapma (RSD) değeri ile ölçülmüştür. Kesinlik çalışması; tekrarlanabilirlik ve laboratuvar içi kesinlik (ara kesinlik) testleri ile değerlendirilmiştir. Ara kesinlik için tekrarlanabilirlik çalışması, gün içi ve günler arası çalışma gerçekleştirilerek incelenmiştir.

Nimesulid etkin maddesinin miktar tayini validasyonu kapsamında gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik çalışmaları 0,1 N NaOH çözücüsüyle 12,5 µg/ml derişimindeki çözeltisi hazırlanmış ve altı kez ölçüm alınarak %RSD değeri hesaplanmış ve RSD değerlerinin %2'nin altında olduğu görülmüştür. Tekrarlanabilirlik parametresine ait bulgular Çizelge 4.14 ve 4.15'de özetlenmiştir.

Çizelge 4.14. Nimesulid miktar tayini için tekrarlanabilirlik parametresine ait bulgular (aynı gün)

Teorik Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans
12,5	0,5963
12,5	0,5962
12,5	0,5896
12,5	0,5879
12,5	0,5986
12,5	0,5901
Ortalama	0,5931
SD (Standart Sapma)	0,0044
%RSD (Bağıl Standart Sapma)	0,7479

Çizelge 4.15. Nimesulid miktar tayini için tekrarlanabilirlik parametresine ait bulgular (farklı gün)

Teorik Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans
12,5	0,5947
12,5	0,5955
12,5	0,5960
12,5	0,5906
12,5	0,5963
12,5	0,5987
Ortalama	0,5953
SD (Standart Sapma)	0,0027
%RSD (Bağıl Standart Sapma)	0,4479

Teşhis ve tayin limiti

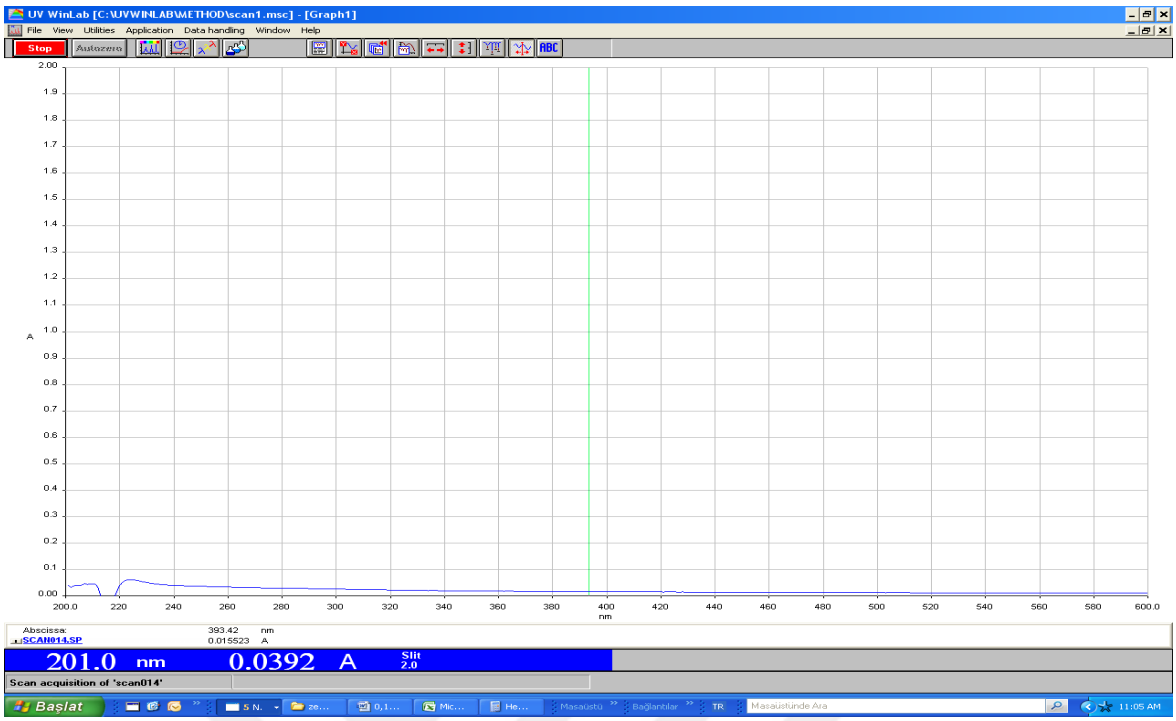
Teşhis limiti (LOD), etkin maddenin teşhis edilebildiği minimum madde miktarıdır. Doğrusallık çalışması için hazırlanan en düşük konsantrasyona sahip örneğin standart sapması (SD) ve elde edilen doğrunun eğiminden hesaplanır. Nimesulid etkin maddesi için kullanılan miktar tayini analitik yönteminde teşhis limiti (LOD) 0,1159 µg/ml olarak bulunmuştur.

Tayin limiti (LOQ), etkin maddenin tayin edilebilecek en düşük konsantrasyondaki madde miktarıdır. Doğrusallık çalışması için hazırlanan en düşük konsantrasyona sahip örneğin standart sapması (SD) ve elde edilen doğrunun eğiminden hesaplanır. Nimesulid etkin maddesi için kullanılan miktar tayini analitik yönteminde tayin limiti (LOQ) 0,351 µg/ml olarak bulunmuştur.

4.5.2. Nimesulid etkin maddesi için kullanılan salım profili analitik yönteminin validasyonu

Spesifiklik

Nimesulid etkin maddesinin salım profili tayininde kullanılan ortam olan pH 7,4 fosfat tamponu, etkin madde çözeltisi ve etkin madde (nimesulid) içermeyen SBA-15 malzemesinin çalkalayıcılı su banyosunda 37 ^{o}C ve 100 rpm' de pH 7.4 fosfat tamponunda elde edilen örneklerinin UV-Vis spektrofotometre cihazında absorbansına bakılmıştır. Herhangi bir pik vermediği görülmüştür. Böylece elde edilen piklerin sadece etkin maddeye ait olduğu kanıtlanmıştır (Şekil 4.26).

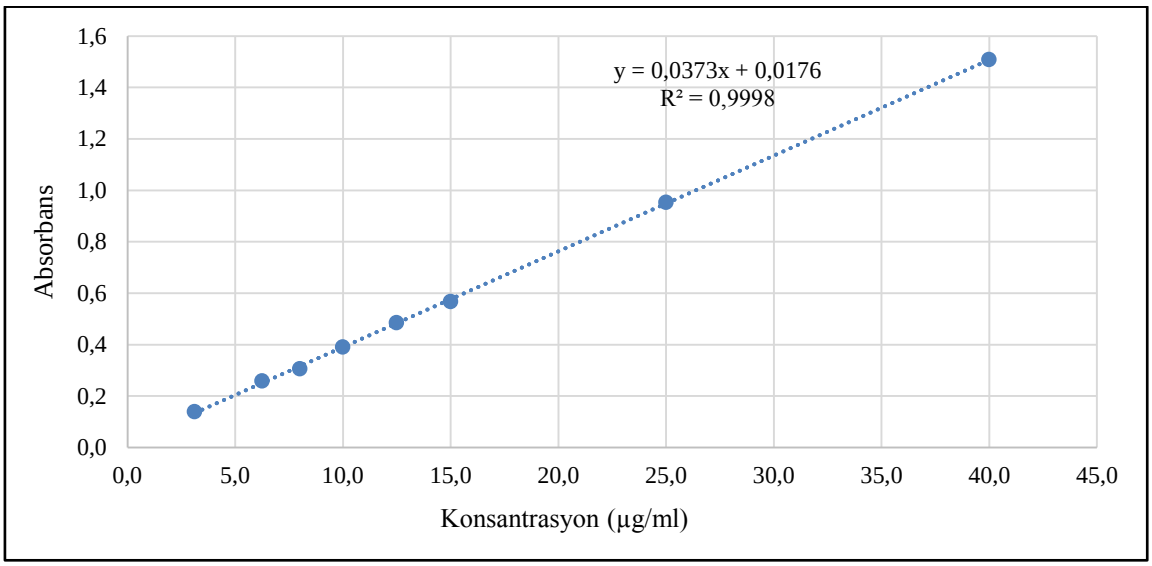


Şekil 4.26. Etkin madde (nimesulid) içermeyen SBA-15 numunesinin spesifiklik çalışması için spektrum örneği

Doğrusallık

Nimesulid maddesi için doğrusal regresyon analizi kullanılarak geliştirilen salım profili analitik yönteminin doğrusallığı değerlendirilmiştir. Nimesulid etkin maddesinin salım profili tayini kalibrasyonu için 0,1N NaOH çözücüsüyle çözülüp salım ortamı ile seyreltme yapılarak elde edilen 3,125-25 µg/ml derişim aralığında altı farklı çözelti hazırlanmıştır. Hazırlanan çözeltilerin absorbans değerleri okunarak kalibrasyon eğrisi çizilmiş ve kalibrasyon denklemi elde edilmiştir.

Nimesulid etkin maddesinin salım profili tayini için doğrusallık çalışmasına ait kalibrasyon grafiği Şekil 4.27'de verilmektedir.



Şekil 4.27. Nimesulid etkin maddesi için salım profili doğrusallık çalışmasına ait kalibrasyon grafiği

Doğruluk

Analitik yöntemin doğruluğu, çözelti içindeki nimesulid etkin maddesinin hazırlanan konsantrasyonu (teorik konsantrasyon) ve analiz sonucu elde edilen konsantrasyonun (deneysel konsantrasyon) birbirleri ile yakınlığını gösterir. Nimesulid etkin maddesinin salım profili validasyonu için doğruluk parametresi kapsamında 0,1N NaOH çözücüsüyle çözülüp salım ortamı ile seyretlme yapılarak elde edilen 3,125-25 µg/ml derişim aralığında üç farklı çözelti hazırlanmış ve absorbans değerleri okunarak geri kazanım değerleri hesaplanmıştır.

Doğruluk parametresi için validasyon sonuçları geri kazanım olarak ifade edilmiştir. Geri kazanım değerleri %100,3-103,5 aralığında bulunmuş ve bu değerler yöntemin uygun doğrulukta olduğunu göstermiştir. Doğruluk parametresine ait bulgular Çizelge 4.16'da özetlenmiştir.

Çizelge 4.16. Nimesulid için salım profiline ilişkin doğruluk parametresine ait bulgular

Teorik Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans (Ortalama) (n=3)	Deneysel Konsantrasyon (Ortalama) (µg/ml)	Geri Kazanım (%)
3,125	0,1388	3,23	103,5
12,5	0,4851	12,53	100,3
25,0	0,9533	25,08	100,3

Kesinlik

Nimesulid salım profili için geliştirilen analitik yöntemin kesinliği, hazırlanan örneklerin analiz sonuçlarının birbirleri ile uyumu incelenerek gerçekleştirilmiştir. Kesinlik parametresi analiz sonuçları bağıl standart sapma (RSD) değeri ile ölçülmüştür. Kesinlik çalışması; tekrarlanabilirlik ve laboratuvar içi kesinlik (ara kesinlik) testleri ile değerlendirilmiştir. Ara kesinlik için tekrarlanabilirlik çalışması, gün içi ve günler arası çalışma gerçekleştirilerek incelenmiştir.

Nimesulid etkin maddesinin salım profili validasyonu kapsamında gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik çalışmaları 12,5 µg/ml derişimindeki çözeltinin altı kez ölçümü alınarak %RSD değeri hesaplanmış ve RSD değerlerinin %2'nin altında olduğu görülmüştür. Tekrarlanabilirlik parametresine ait bulgular Çizelge 4.17 ve 4.18'de özetlenmiştir.

Çizelge 4.17. Nimesulid salım profili için tekrarlanabilirlik parametresine ait bulgular (aynı gün)

Teorik Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans
12,5	0,4850
12,5	0,4851
12,5	0,4859
12,5	0,4860
12,5	0,4852
12,5	0,4853
Ortalama	0,4854
SD (Standart Sapma)	0,0004
%RSD (Bağıl Standart Sapma)	0,088

Çizelge 4.18. Nimesulid salım profili için tekrarlanabilirlik parametresine ait bulgular (farklı gün)

Teorik Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans
12,5	0,4850
12,5	0,4889
12,5	0,4859
12,5	0,4859
12,5	0,4860
12,5	0,4853
Ortalama	0,4853
SD (Standart Sapma)	0,0014
%RSD (Bağıl Standart Sapma)	0,287

Teşhis ve tayin limiti

Teşhis limiti (LOD), etkin maddenin teşhis edilebildiği minimum madde miktarıdır. Doğrusallık çalışması için hazırlanan en düşük konsantrasyona sahip örneğin standart sapması (SD) ve elde edilen doğrunun eğiminden hesaplanır. Nimesulid etkin maddesi için kullanılan salım profili analitik yönteminde teşhis limiti (LOD) 0,08 µg/ml olarak bulunmuştur.

Tayin limiti (LOQ), etkin maddenin tayin edilebilecek en düşük konsantrasyondaki madde miktarıdır. Doğrusallık çalışması için hazırlanan en düşük konsantrasyona sahip örneğin standart sapması (SD) ve elde edilen doğrunun eğiminden hesaplanır. Nimesulid etkin maddesi için kullanılan salım profili analitik yönteminde tayin limiti (LOQ) 0,247 µg/ml olarak bulunmuştur.

4.5.3. Okskarbazepin etkin maddesi için kullanılan miktar tayini analitik yönteminin validasyonu

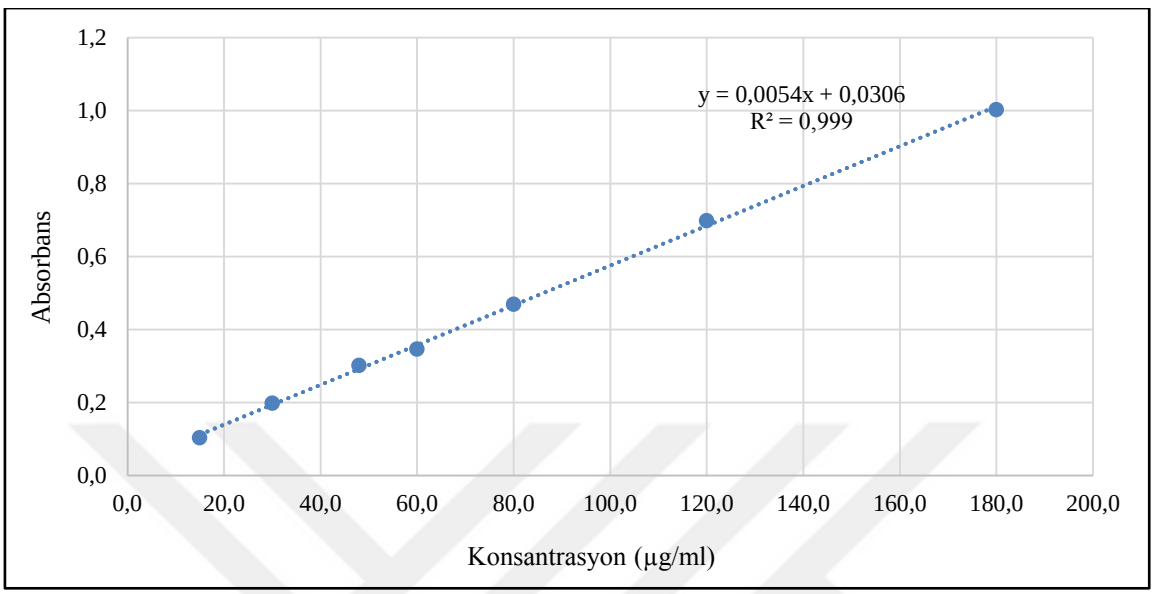
Spesifiklik

Okskarbazepin etkin maddesinin miktar tayininin belirlenmesi amacıyla kullanılan çözücü olan metanol, etkin madde çözeltisi ve etkin madde (okskarbazepin) içermeyen SBA-15 malzemesinin çözücü ile karıştırılması sonucu elde edilen karışımın UV-Vis spektrofotometre cihazında absorbansına bakılmıştır. Herhangi bir pik vermediği görülmüştür. Geliştirilen analitik yöntemin analiz edilen okskarbazepin miktar tayini hesaplanmasında ortamda bulunan diğer maddelerden ayırt edilebilir olduğu spesifiklik (özgünlük) testleri ile kanıtlanmıştır.

Doğrusallık

Okskarbazepin etkin maddesi için doğrusal regresyon analizi kullanılarak geliştirilen miktar tayini analitik yönteminin doğrusallığı değerlendirilmiştir. Okskarbazepin etkin maddesinin miktar tayini kalibrasyonu için metanol çözücüsüyle 15-180 µg/ml derişim aralığında yedi farklı çözelti hazırlanmıştır. Hazırlanan çözeltilerin absorbans değerleri okunarak kalibrasyon eğrisi çizilmiş ve kalibrasyon denklemi elde edilmiştir.

Miktar tayini için doğrusallık çalışmasına ait kalibrasyon grafiği Şekil 4.28'de verilmektedir.



Şekil 4.28. Okskarbazepin etkin maddesi için miktar tayini doğrusallık çalışmasına ait kalibrasyon grafiği

Doğruluk

Analitik yöntemin doğruluğu, çözelti içindeki okskarbazepinin hazırlanan konsantrasyonu (teorik konsantrasyon) ve analiz sonucu elde edilen konsantrasyonun (deneysel konsantrasyon) birbirleri ile yakınlığını gösterir. Okskarbazepin etkin maddesinin miktar tayini validasyonu için doğruluk parametresi kapsamında metanol ile 30, 60 ve 90 µg/ml derişim aralığında üç farklı çözelti hazırlanmış ve absorbans değerleri okunarak geri kazanım değerleri hesaplanmıştır.

Doğruluk parametresi için validasyon sonuçları geri kazanım olarak ifade edilmiştir. Geri kazanım değerleri %97,6-102,9 aralığında bulunmuş ve bu değerler yöntemin uygun doğrulukta olduğunu göstermiştir. Nimesulid için miktar tayini yöntemine ilişkin doğruluk parametresine ait bulgular Çizelge 4.19'da özetlenmiştir.

Çizelge 4.19. Okskarbazepin için miktar tayinine ilişkin doğruluk parametresine ait bulgular

Teorik Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans (Ortalama) (n=3)	Deneysel Konsantrasyon (Ortalama) (µg/ml)	Geri Kazanım (%)
30	0,198	30,8	102,8
60	0,346	58,6	97,6
120	0,698	123,4	102,9

Kesinlik

Okskarbazepin miktar tayini için geliştirilen analitik yöntemin kesinliği, hazırlanan örneklerin analiz sonuçlarının birbirleri ile uyumu incelenerek gerçekleştirilmiştir. Kesinlik parametresi analiz sonuçları bağıl standart sapma (RSD) değeri ile ölçülmüştür. Kesinlik çalışması; tekrarlanabilirlik ve laboratuvar içi kesinlik (ara kesinlik) testleri ile değerlendirilmiştir. Ara kesinlik için tekrarlanabilirlik çalışması, gün içi ve günler arası çalışma gerçekleştirilerek incelenmiştir.

Okskarbazepin etkin maddesinin miktar tayini validasyonu kapsamında gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik çalışmaları metanol ile 60 µg/ml derişimindeki çözeltisi hazırlanmış ve altı kez ölçüm alınarak %RSD değeri hesaplanmış ve RSD değerlerinin %2'nin altında olduğu görülmüştür. Tekrarlanabilirlik parametresine ait bulgular Çizelge 4.20 ve 4.21'de özetlenmiştir.

Çizelge 4. 20. Okskarbazepin miktar tayini için tekrarlanabilirlik parametresine ait bulgular (aynı gün)

Teorik Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans
60	0,346
60	0,348
60	0,342
60	0,349
60	0,341
60	0,343
Ortalama	0,345
SD (Standart Sapma)	0,003
%RSD (Bağıl Standart Sapma)	0,96

Çizelge 4.21. Okskarbazepin miktar tayini için tekrarlanabilirlik parametresine ait bulgular (farklı gün)

Teorik Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans
60	0,347
60	0,343
60	0,341
60	0,348
60	0,349
60	0,346
Ortalama	0,346
SD (Standart Sapma)	0,003
%RSD (Bağıl Standart Sapma)	0,89

Teşhis ve tayin limiti

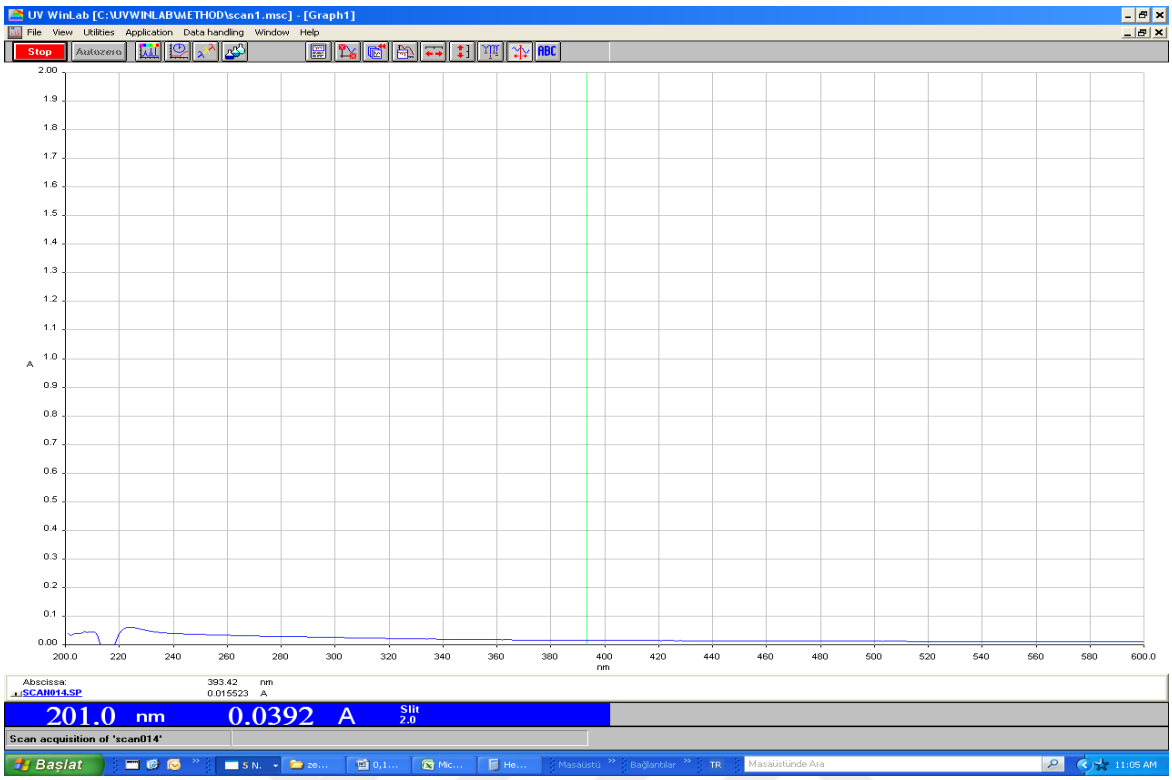
Teşhis limiti (LOD), etkin maddenin teşhis edilebildiği minimum madde miktarıdır. Doğrusallık çalışması için hazırlanan en düşük konsantrasyona sahip örneğin standart sapması (SD) ve elde edilen doğrunun eğiminden hesaplanır. Okskarbazepin etkin maddesi için kullanılan miktar tayini analitik yöntemde teşhis limiti (LOD) 0,631 µg/ml olarak bulunmuştur.

Tayin limiti (LOQ), etkin maddenin tayin edilebilecek en düşük konsantrasyondaki madde miktarıdır. Doğrusallık çalışması için hazırlanan en düşük konsantrasyona sahip örneğin standart sapması (SD) ve elde edilen doğrunun eğiminden hesaplanır. Okskarbazepin etkin maddesi için kullanılan analitik yöntemde tayin limiti (LOQ) 1,912 µg/ml olarak bulunmuştur.

4.5.4. Okskarbazepin etkin maddesi için kullanılan salım profili analitik yönteminin validasyonu

Spesifiklik

Okskarbazepin etkin maddesinin salım profili tayininde kullanılan salım ortamı olan %1 SDS tamponu, etkin madde çözeltisi, etkin madde (okskarbazepin) içermeyen SBA-15 numunelerinin çalkalayıcılı su banyosunda 37 ^{o}C ve 100 rpm'de %1'lik sodyum dodesil sülfat (%1 SDS) ortamında elde edilen örneklerinin UV-Vis spektrofotometre cihazında absorbansına bakılmıştır. Herhangi bir pik vermediği görülmüştür. Böylece elde edilen piklerin sadece etkin maddeye ait olduğu kanıtlanmıştır (Şekil 4.29).

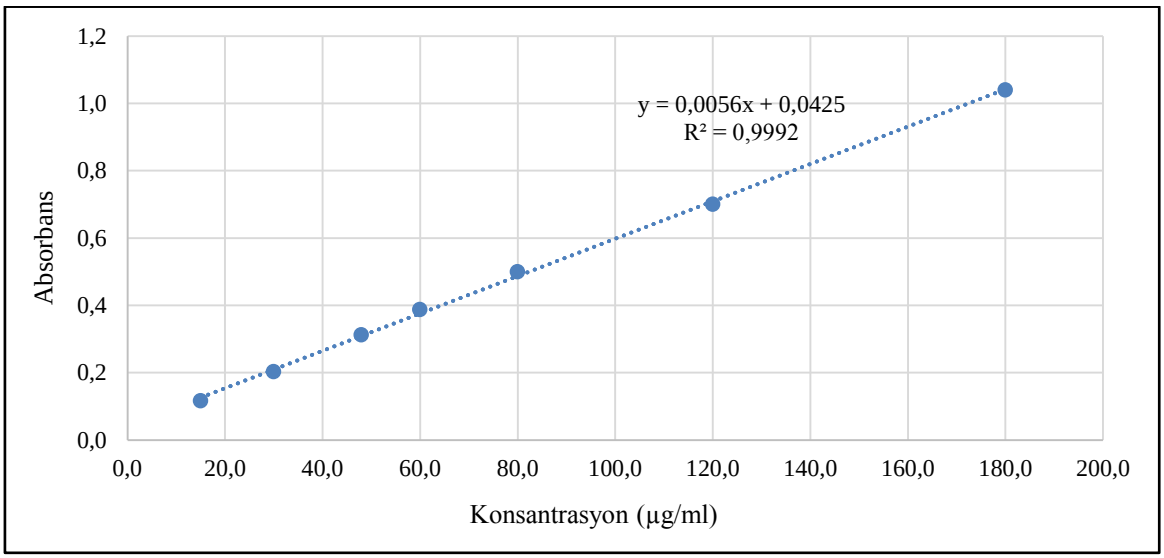


Şekil 4.29. Etkin madde (okskarbazepin) içermeyen SBA-15 numunesinin spesifiklik çalışması için spektrum örneği

Doğrusallık

Okskarbazepin etkin maddesi için doğrusal regresyon analizi kullanılarak geliştirilen analitik yöntemin doğrusallığı değerlendirilmiştir. Etkin maddenin salım profili tayini kalibrasyonu için metanol ile çözülüp stok standart solüsyonu hazırlanarak salım ortamı ile seyretlme yapılarak elde edilen 15-180 µg/ml derişim aralığında yedi farklı çözelti hazırlanmıştır. Hazırlanan çözeltilerin absorbans değerleri okunarak kalibrasyon eğrisi çizilmiş ve kalibrasyon denklemi elde edilmiştir.

Okskarbazepin etkin maddesinin salım profili tayini için doğrusallık çalışmasına ait kalibrasyon grafiği Şekil 4.30'da verilmektedir.



Şekil 4.30. Okskarbazepin etkin maddesi için salım profili doğrusallık çalışmasına ait kalibrasyon grafiği

Doğruluk

Analitik yöntemin doğruluğu, çözelti içindeki okskarbazepinin hazırlanan konsantrasyonu (teorik konsantrasyon) ve analiz sonucu elde edilen konsantrasyonun (deneysel konsantrasyon) birbirleri ile yakınlığını gösterir. Okskarbazepin etkin maddesinin salım profili validasyonu için doğruluk parametresi kapsamında metanol çözücüsüyle çözülüp salım ortamı ile seyretlme yapılarak elde edilen 30-60-90 µg/ml derişim aralığında üç farklı çözelti hazırlanmış ve absorbans değerleri okunarak geri kazanım değerleri hesaplanmıştır.

Doğruluk parametresi için validasyon sonuçları geri kazanım olarak ifade edilmiştir. Geri kazanım değerleri %98,5-100,3 aralığında bulunmuş ve bu değerler yöntemin uygun doğrulukta olduğunu göstermiştir. Doğruluk parametresine ait bulgular Çizelge 4.22'de özetlenmiştir.

Çizelge 4.22. Okskarbazepin için salım profiline ilişkin doğruluk parametresine ait bulgular

Teorik Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans (Ortalama) (n=3)	Deneysel Konsantrasyon (Ortalama) (µg/ml)	Geri Kazanım (%)
30	0,200	29,6	98,5
60	0,401	59,9	99,8
120	0,753	120,3	100,3

Kesinlik

Okskarbazepin için geliştirilen salım profili analitik yöntemin kesinliği, hazırlanan örneklerin analiz sonuçlarının birbirleri ile uyumu incelenerek gerçekleştirilmiştir. Kesinlik parametresi analiz sonuçları bağıl standart sapma (RSD) değeri ile ölçülmüştür. Kesinlik çalışması; tekrarlanabilirlik ve laboratuvar içi kesinlik (ara kesinlik) testleri ile değerlendirilmiştir. Ara kesinlik için tekrarlanabilirlik çalışması, gün içi ve günler arası çalışma gerçekleştirilerek incelenmiştir.

Okskarbazepin etkin maddesinin salım profili validasyonu kapsamında gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik çalışmaları metanol ile hazırlanan stok çözeltinin salım ortamı ile seyreltilmesi sonucu elde edilen 60 µg/ml derişimindeki çözeltisinin 6 kez ölçümü alınarak %RSD değeri hesaplanmış ve RSD değerlerinin %2'nin altında olduğu görülmüştür. Tekrarlanabilirlik parametresine ait bulgular Çizelge 4.23 ve 4.24'te özetlenmiştir.

Çizelge 4.23. Okskarbazepin salım profili için tekrarlanabilirlik parametresine ait bulgular (aynı gün)

Teorik Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans
60	0,400
60	0,401
60	0,403
60	0,401
60	0,402
60	0,401
Ortalama	0,401
SD (Standart Sapma)	0,001
%RSD (Bağıl Standart Sapma)	0,26

Çizelge 4.24. Okskarbazepin salım profili için tekrarlanabilirlik parametresine ait bulgular (farklı gün)

Teorik Konsantrasyon (µg/ml)	Absorbans
60	0,403
60	0,402
60	0,401
60	0,404
60	0,399
60	0,400
Ortalama	0,402
SD (Standart Sapma)	0,002
%RSD (Bağıl Standart Sapma)	0,47

Teşhis ve tayin limiti

Teşhis limiti (LOD), etkin maddenin teşhis edilebildiği minimum madde miktarıdır. Doğrusallık çalışması için hazırlanan en düşük konsantrasyona sahip örneğin standart sapması (SD) ve elde edilen doğrunun eğiminden hesaplanır. Okskarbazepin etkin maddesi için kullanılan analitik yöntemde teşhis limiti (LOD) 0,608 µg/ml olarak bulunmuştur.

Tayin limiti (LOQ), etkin maddenin tayin edilebilecek en düşük konsantrasyondaki madde miktarıdır. Doğrusallık çalışması için hazırlanan en düşük konsantrasyona sahip örneğin standart sapması (SD) ve elde edilen doğrunun eğiminden hesaplanır. Okskarbazepin etkin maddesi için kullanılan analitik yöntemde tayin limiti (LOQ) 1,844 µg/ml olarak bulunmuştur.

4.6. Enkapsülasyon Etkinliğinin Hesaplanması

Nanopartiküllere yüklenen etkin madde miktarının hesaplanabilmesi için nanopartiküller içindeki maddelerle birlikte çözündürülerek etkin madde konsantrasyonu UV spektrofotometresi ile analiz edilmiştir. Toplam enkapsüle edilen miktar elde edilen nanopartikül verimi ile oranlanarak hesaplanmıştır. Enkapsülasyon etkinliği hesaplanırken aşağıdaki formül kullanılmıştır.

$$\%\text{Enkapsülasyon etkinliği} = \frac{\text{Deneysel olarak bulunan etkin madde miktarı}}{\text{Nanopartikül çözeltisine eklenen etkin madde miktarı}} \text{x}100$$

4.6.1. Nimesulid yüklenen malzemelerin enkapsülasyon etkinliğinin hesaplanması

Nimesulid yüklenen malzemelerin enkapsülasyon etkinliklerinin hesaplanması için öncelikle ilaç yüklü malzemeler belirli bir miktarda tartılarak oda sıcaklığında 24 saat 0,1 N NaOH ile karıştırılır. Okunan absorbans değerine göre gerekli seyreltmeler yapılır. Kalibrasyon denkleminden hesap yapılarak enkapsülasyon etkinliği hesaplanır.

Nimesulid yüklenen malzemelerin enkapsülasyon etkinlikleri hesaplanarak Çizelge 4.25'de verilmiştir.

Çizelge 4.25. Nimesulid yüklenen malzemelerin enkapsülasyon etkinlikleri

Numune Adı	%Enkapsülasyon Etkinlikleri
Nim-C-SBA-15-1 (1:1,85)	54,95
Nim-C-SBA-15-2 (1:1)	58,20
Nim-A-C-SBA-15-1 (1:1,85) C-SBA-15:APTES oranı; 0,35:1 (a/a)	84,60
Nim-A-C-SBA-15-2 (1:1,85) (C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml)	93,98

4.6.2. Okskarbazepin yüklenen malzemelerin enkapsülasyon etkinliğinin hesaplanması

Okskarbazepin yüklenen malzemelerin enkapsülasyon etkinliklerinin hesaplanması için öncelikle malzemeler belirli bir miktarda tartılarak oda sıcaklığında 24 saat metanol içinde karıştırılır. Okunan absorbans değerine göre gerekli seyreltmeler yapılır. Kalibrasyon denkleminden hesap yapılarak enkapsülasyon etkinliği hesaplanır. Okskarbazepin yüklenen malzemelerin enkapsülasyon etkinlikleri hesaplanarak Çizelge 4.26'da verilmiştir.

Çizelge 4.26. Okskarbazepin yüklenen malzemelerin enkapsülasyon etkinlikleri

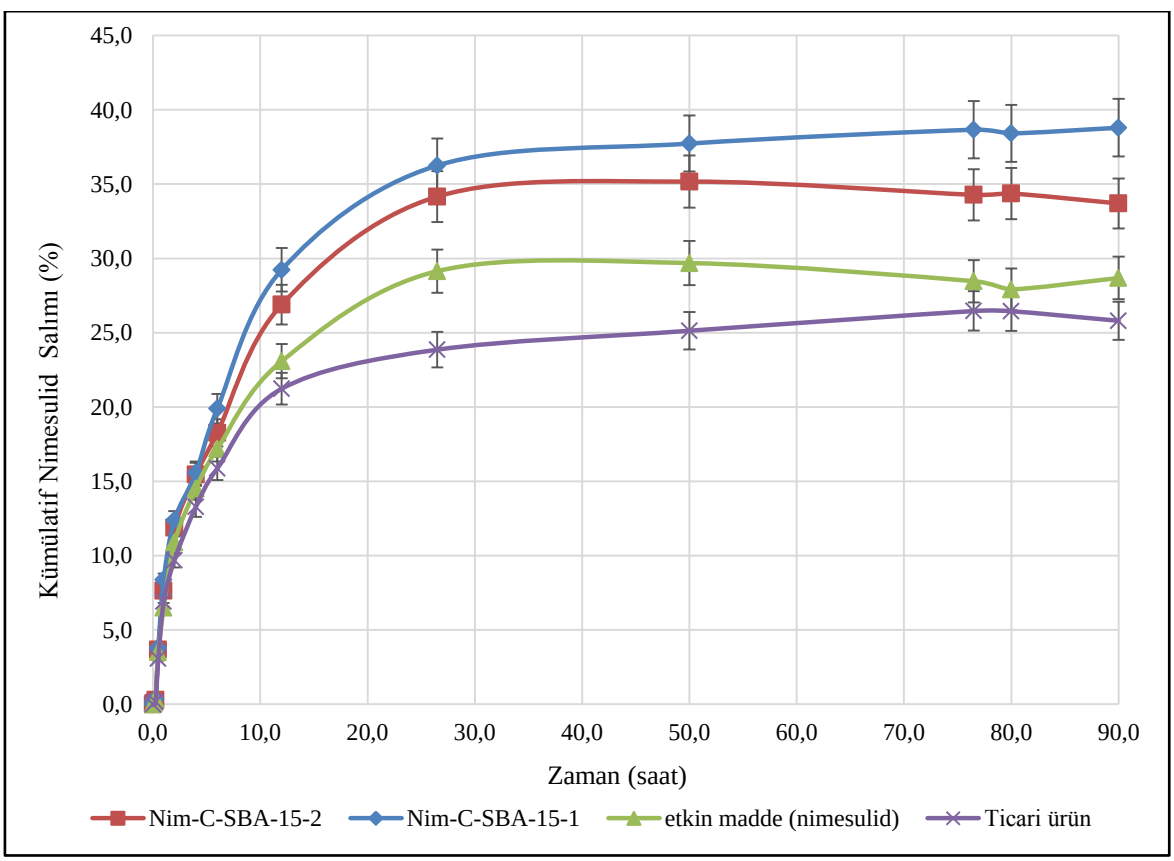
Numune Adı	%Enkapsülasyon Etkinlikleri
Oxc-C-SBA-15 (1:1)	79,45
Oxc-C-SBA-15 (3:1)	100,00

4.7. In Vitro Salım Çalışmaları

4.7.1. Nimesulid içeren malzemelerin in vitro salım çalışmaları

Sentezlenen örneklerin in vitro salım çalışmaları diyaliz membran yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Salım çalışmalarından önce deneyde kullanılacak olan diyaliz membranlar 24 saat boyunca salım ortamında bekletilmiştir. In vitro salım çalışmaları yatay çalkalayıcılı su banyosunda 37 ^{o}C sıcaklıkta, 100 rpm çalkalama hızında, 50 ml pH

7.4 fosfat tamponu ortamında gerçekleştirilmiştir. Belirli zaman aralıklarında salım ortamından örnek alınarak UV-Vis spektorofotometre cihazında numunelerin absorbansları 395 nm'de ölçülmüştür. Ortamdan alınan miktar kadar salım ortamına taze fosfat tamponu eklenmiş ve böylece çalışılan ortam hacmi sürekli sabit tutulmuştur. Öncesinde elde edilen kalibrasyon grafiği yardımıyla konsantrasyonlar hesaplanmıştır. Kalsine edilmiş saf SBA-15 üzerine 1:1,85 oranı ile nimesulid yüklenen Nim-C-SBA-15-1 ve 1:1 oranı ile nimesulid yüklenen Nim-C-SBA-15-2 malzemesine ait salım profilleri Şekil 4.31'de verilmektedir.

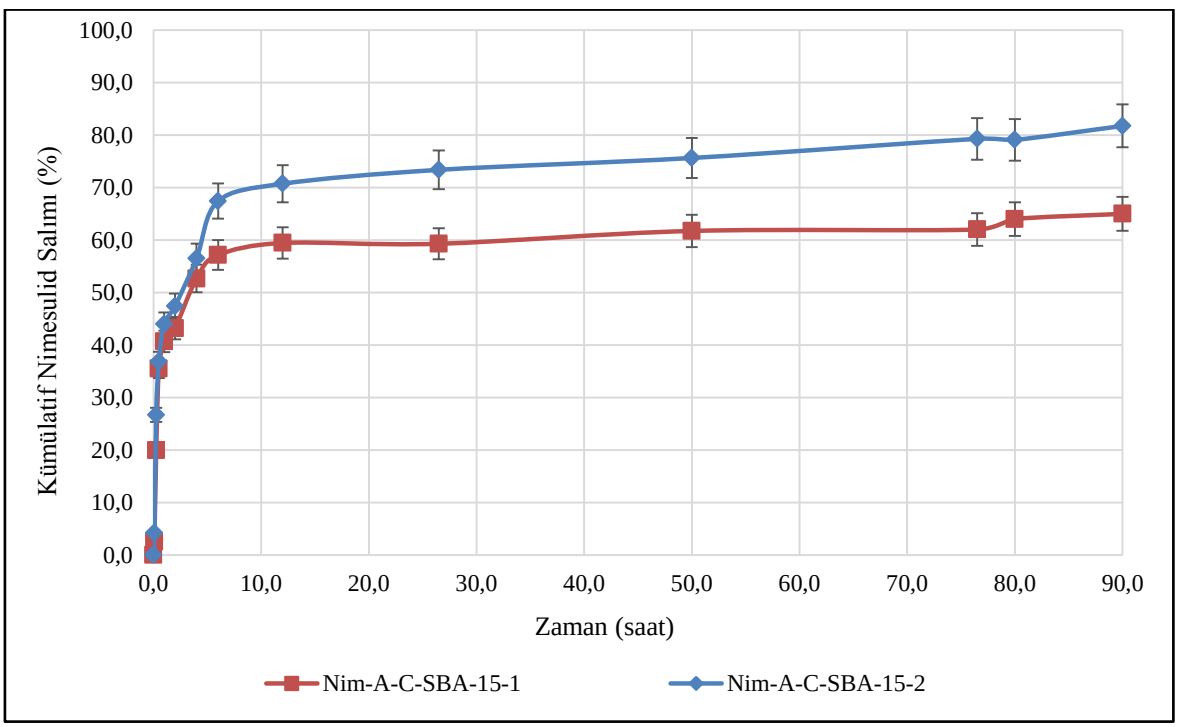


Şekil 4.31. Kalsine edilmiş saf SBA-15 örnekleri üzerine nimesulid yüklenen malzemelerin salım profili

Kalsine edilmiş saf SBA-15 örnekleri üzerine nimesulid yüklenen malzemelerin salım profilleri incelendiğinde Nim-C-SBA-15-1 (1:1) numunesinin en yüksek salım oranına 26,5.saatte %36,2 ile ulaştığı gözlenmiştir. Nim-C-SBA-15-2 (1:1,85) numunesinin ise en yüksek salım oranına 26,5.saatte %34,2 ile ulaştığı gözlenmiştir.

Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilerek nimesulid yüklenen malzemelerin de salım profili çalışmaları yürütülmüştür. C-SBA-15:APTES oranı; 0,35:1 (a/a) olan malzeme üzerine

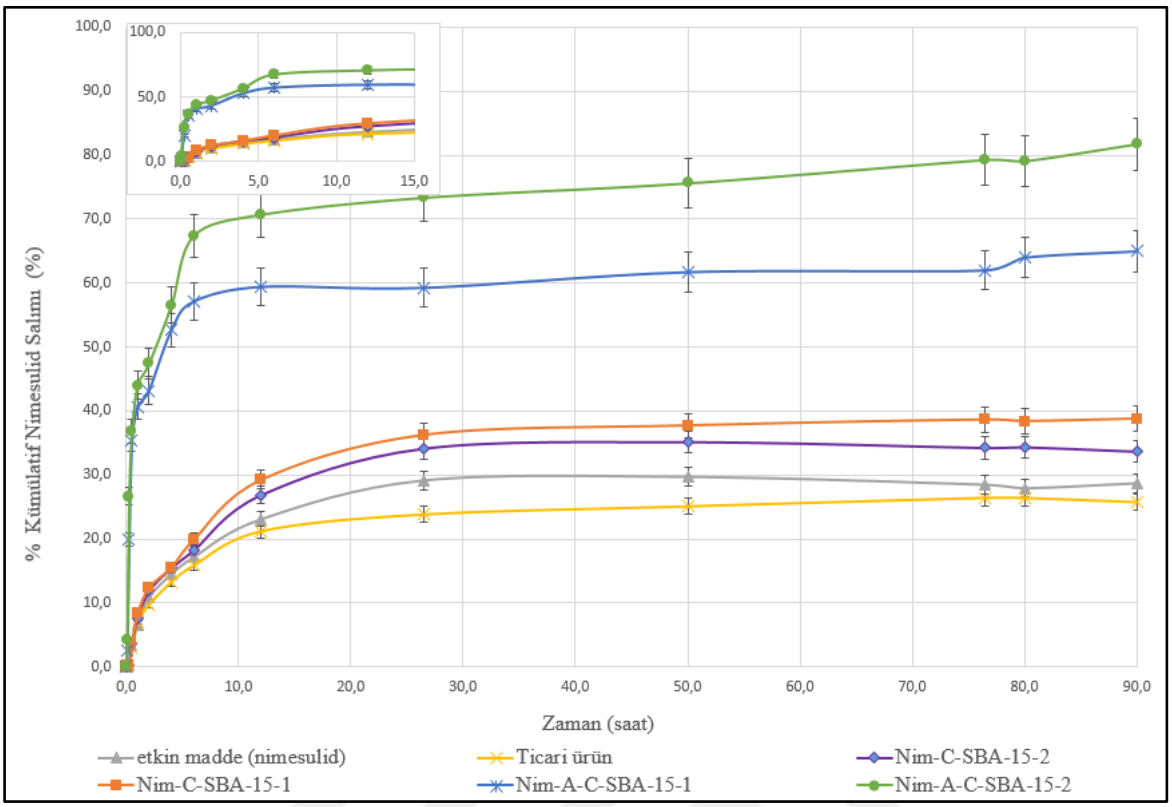
1:1,85 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı ile nimesulid yüklenen Nim-A-C-SBA-15-1 malzemesi ile C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml olan malzeme üzerine 1:1,85 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı ile nimesulid yüklenen Nim-A-C-SBA-15-2 malzemelerine ait salım profilleri Şekil 4.32'de verilmiştir.



Şekil 4.32. Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilerek nimesulid yüklenen malzemelerin salım profili

Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilerek nimesulid yüklenen malzemelerin salım profilleri incelendiğinde her iki örnekte de numunelerin en yüksek salım oranına 12. saatte ulaştığı gözlenmiştir. En yüksek salım profilinin Nim-A-C-SBA-15-2 (C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml) numunesine ait olduğu görülmüştür. Nim-A-C-SBA-15-2 (C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml) numunesinin en yüksek salım oranına 12. saatte %70,7 ile, Nim-A-C-SBA-15-1 (C-SBA-15:APTES oranı; 0,35:1 (a/a)) numunesinin en yüksek salım oranına 12. saatte %59,5 ile ulaştığı gözlenmiştir.

Kalsine edilmiş saf SBA-15 örnekleri üzerine nimesulid yüklenen ve yüzey modifikasyonu gerçekleştirilerek nimesulid yüklenen tüm malzemelerin salım profillerinin karşılaştırılması Şekil 4.33'de verilmiştir.



Şekil 4.33. Nimesulid yüklenen tüm malzemelerin karşılaştırmalı salım profili

Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilerek nimesulid yüklenen malzemelerden Nim-A-C-SBA-15-2 (C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml) numunesine ait salım profili incelendiğinde ilk 6 saatte ani çıkış göstererek %67,4 salıma ulaştığı görülmüştür. Maksimum salıma ise 12. Saatte %70,7 ile ulaştığı gözlenmiştir.

Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilerek nimesulid yüklenen malzemelerden Nim-A-C-SBA-15-1 (C-SBA-15:APTES oranı; 0,35g:1ml) numunesine ait salım profili incelendiğinde ilk 6 saatte ani çıkış göstererek %57,2 salıma ulaştığı görülmüş olup maksimum salıma ise 12. Saatte %59,5 ile ulaştığı gözlenmiştir.

Yüzey modifikasyonu yapılmadan nimesulid yüklenen malzemelerden Nim-C-SBA-15-1 numunesine ait salım profili incelendiğinde en yüksek salım oranına 26,5. saatte %36,2 ile ulaştığı görülmüştür.

Yüzey modifikasyonu yapılmadan nimesulid yüklenen malzemelerden Nim-C-SBA-15-2 numunesine ait salım profili incelendiğinde en yüksek salım oranına 26,5. saatte %34,2 ile ulaştığı görülmüştür.

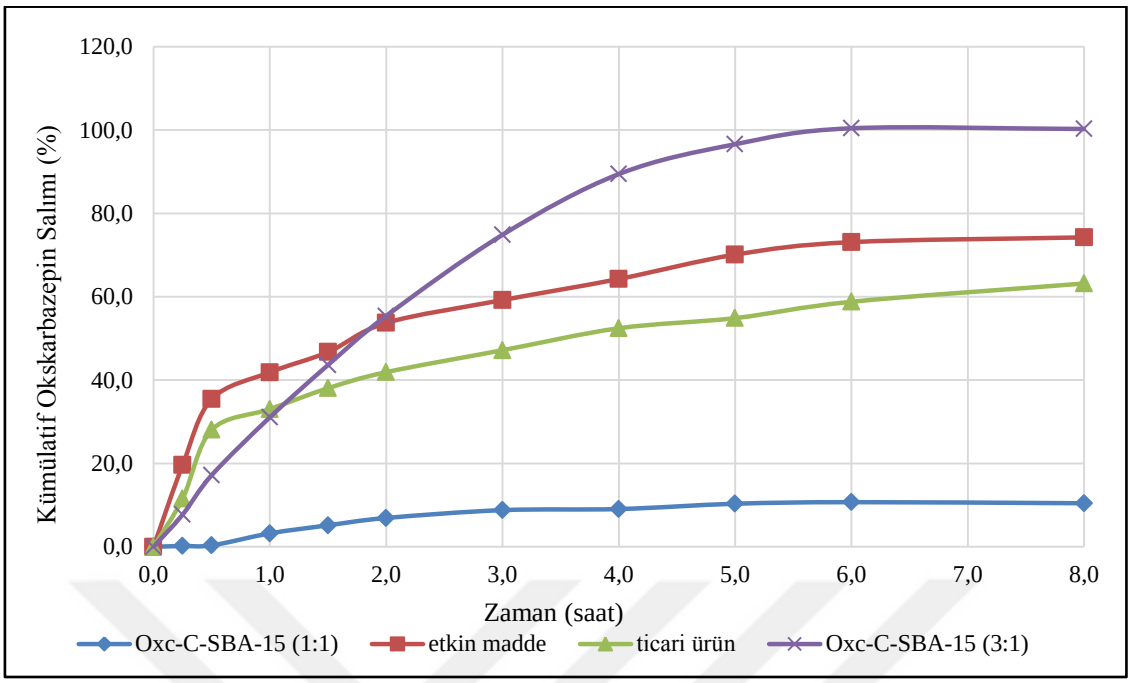
Yüzey modifikasyonu yapılmadan nimesulid yüklenen malzemelerin salım profillerinin yüzey modifikasyonu yapılarak nimesulid yüklenen malzemlere göre daha yavaş ve kontrollü salım profili sergiledikleri görülmüştür.

Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilerek nimesulid yüklenen malzemeler ile modifikayon yapılmayan nimesulid yüklenen tüm malzemelerin salım profilleri incelendiğinde en yüksek salım profilinin Nim-A-C-SBA-15-2 (C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml) numunesine ait olduğu görülmüştür.

Guo ve diğerleri (2020) moleküler düzeyde kiral fonksiyon (dekstrorotasyon ve levorotasyon) özelliğine sahip fonksiyonlanmış mezo gözenekli silika nanoparçacıklarına yükledikleri nimesulid etkin maddesinin salımını pH 6,8 fosfat ortamında gerçekleştirmişlerdir. 10. saat sonunda maksimum salımın %80 olduğunu görmüşlerdir [40]. Bu çalışmada Nim-A-C-SBA-15-2 (C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml) numunesinin en yüksek salım oranına 12. saatte % 70,7 ile ulaştığı gözlenmiş olup literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Bu çalışmada elde edilen sonuç SBA-15'in nimesulid için ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılabilir bir destek malzeme olduğunu göstermiştir.

4.7.2. Okskarbazepin içeren malzemelerin in vitro salım çalışmaları

Sentezlenen örneklerin in vitro salım çalışmaları diyaliz membran yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Salım çalışmalarından önce deneyde kullanılacak olan diyaliz membranlar 24 saat boyunca salım ortamında bekletilmiştir. In vitro salım çalışmaları yatay çalkalayıcılı su banyosunda 37 ^{o}C ve 100 rpm' de %1'lik sodyum dodesil sülfat (%1 SDS) ortamında gerçekleştirilmiştir. Belirli zaman aralıklarında salım ortamından örnek alınarak UV-Vis spektorofotometre cihazında numunelerin absorbansları ölçülmüştür. Ortamdan alınan miktar kadar salım ortamına taze ortam eklenmiş ve böylece çalışılan ortam hacmi sürekli sabit tutulmuştur. Öncesinde elde edilen kalibrasyon grafiği yardımıyla konsantrasyonları hesaplanmıştır. Kalsine edilmiş saf SBA-15 üzerine 3:1 ve 1:1 (okskarbazepin:SBA-15) kütlece oranları ile yükleme gerçekleştirilerek elde edilen Oxc-C-SBA-15 (3:1) ve Oxc-C-SBA-15 (1:1) malzemelerinin salım profilleri Şekil 4.34'te verilmektedir.



Şekil 4.34. Kalsine edilmiş saf SBA-15 örnekleri üzerine okskarbazepin yüklenen malzemelerin karşılaştırmalı salım profili

Salım profilleri incelendiğinde en yüksek salım profilinin Oxc-C-SBA-15 (3:1) numunesine ait olduğu görülmüş olup maksimum salım değerinin 6. saat sonunda %100 olduğu gözlenmiştir.

Literatürde SBA-15 malzemesine okskarbazepin etkin maddesinin yükleme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Okskarbazepin etkin maddesine benzer bir molekül olan karbamazepinin Wang ve diğerleri (2012) tarafından SBA-15 malzemesine yüklenebilirliği çalışılmış olup salım profili çalışmalarında en yüksek salım oranına 30. dakikada yaklaşık %88,6 ile ulaştığı gözlenmiştir [38]. Bu çalışmada elde edilen sonuç, SBA-15'in okskarbazepin için ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılabilir bir destek malzeme olduğunu göstermiştir.

4.8. In Vitro Salım Hızı Kinetik Çalışmaları

4.8.1. Nimesulid içeren malzemelerin in vitro salım hızı kinetik çalışmaları

Üretilen malzemelerden Nim-C-SBA-15-1 (1:1,85), Nim-C-SBA-15-2 (1:1), Nim-A-C-SBA-15-1 (1:1,85) C-SBA-15:APTES oranı; 0,35:1 (a/a), Nim-A-C-SBA-15-2 (1:1,85) (C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml) numunelerinin in vitro salım hızı kinetik çalışmaları

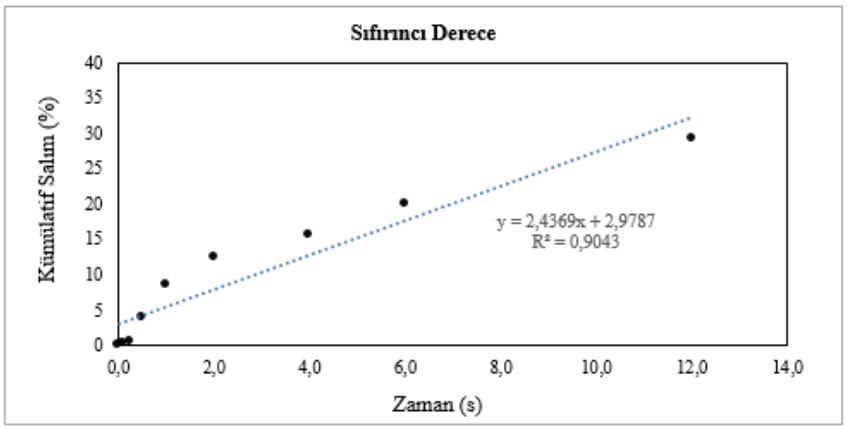
dört farklı model için gerçekleştirilmiştir. Bulunan R^2, k ve n değerleri Çizelge 4.27'de verilmiştir.

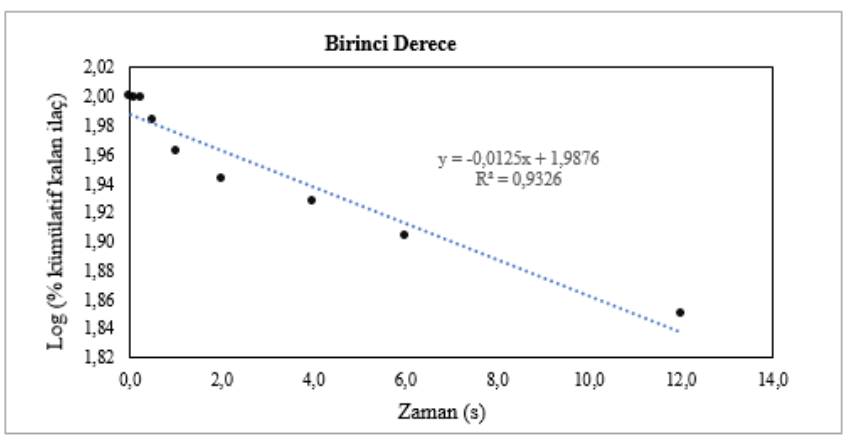
Çizelge 4.27. Nimesulid yüklenen malzemelerin salım hızı kinetik modellerine ait sonuçlar

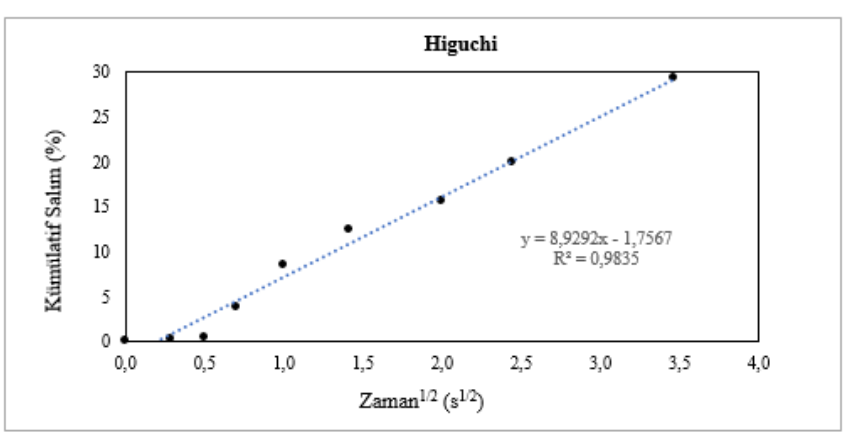
Malzeme Adı	Sıfırıncı Derece		Birinci Derece		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	R^2	K_o	R^2	K_1	R^2	K_H	R^2	K_{KP}	n
Nim-C-SBA-15-1 (1:1,85)	0,904	2,437	0,933	0,029	0,984	8,929	0,992	8,404	0,489
Nim-C-SBA-15-2 (1:1)	0,890	2,245	0,918	0,026	0,982	8,295	0,992	7,925	0,487
Nim-A-C-SBA-15-1 (1:1,85)	0,539	4,120	0,643	0,068	0,787	17,48	0,943	40,327	0,170
Nim-A-C-SBA-15-2 (1:1,85)	0,496	0,572	0,758	0,094	0,839	20,39	0,948	42,99	0,211

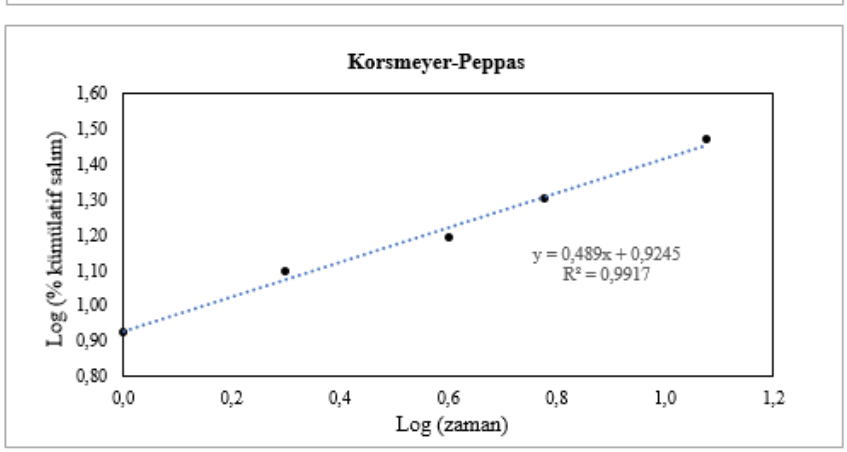
Modellerin regresyon katsayıları (R^2) karşılaştırıldığında nimesulid yüklenen tüm numunelerden etkin madde salım hızı kinetiğinin Korsmeyer-Peppas modeline uyduğu görülmüştür. Deneysel verilere göre; Nim-C-SBA-15-1 (1:1,85) numunesinin salım üssü (n) değeri 0,489, Nim-C-SBA-15-2 (1:1) numunesinin salım üssü (n) değeri 0,487, Nim-A-C-SBA-15-1 (1:1,85) numunesinin salım üssü (n) değeri 0,170 ve Nim-A-C-SBA-15-2 (1:1,85) numunesinin salım üssü (n) değeri ise 0,211 bulunmuştur. Bu durumda tüm numunelerin n değerleri $n \leq 0,5$ olduğundan salımın Fickian difüzyonu ile gerçekleştidiğini göstermektedir. Bu da salımın Fick difüzyonuna uyduğunu göstermiştir.

Nimesulid yüklü malzemelere ilişkin salım hızı kinetik grafikleri Şekil 4.35, Şekil 4.36, Şekil 4.37 ve Şekil 4.38'de verilmiştir.

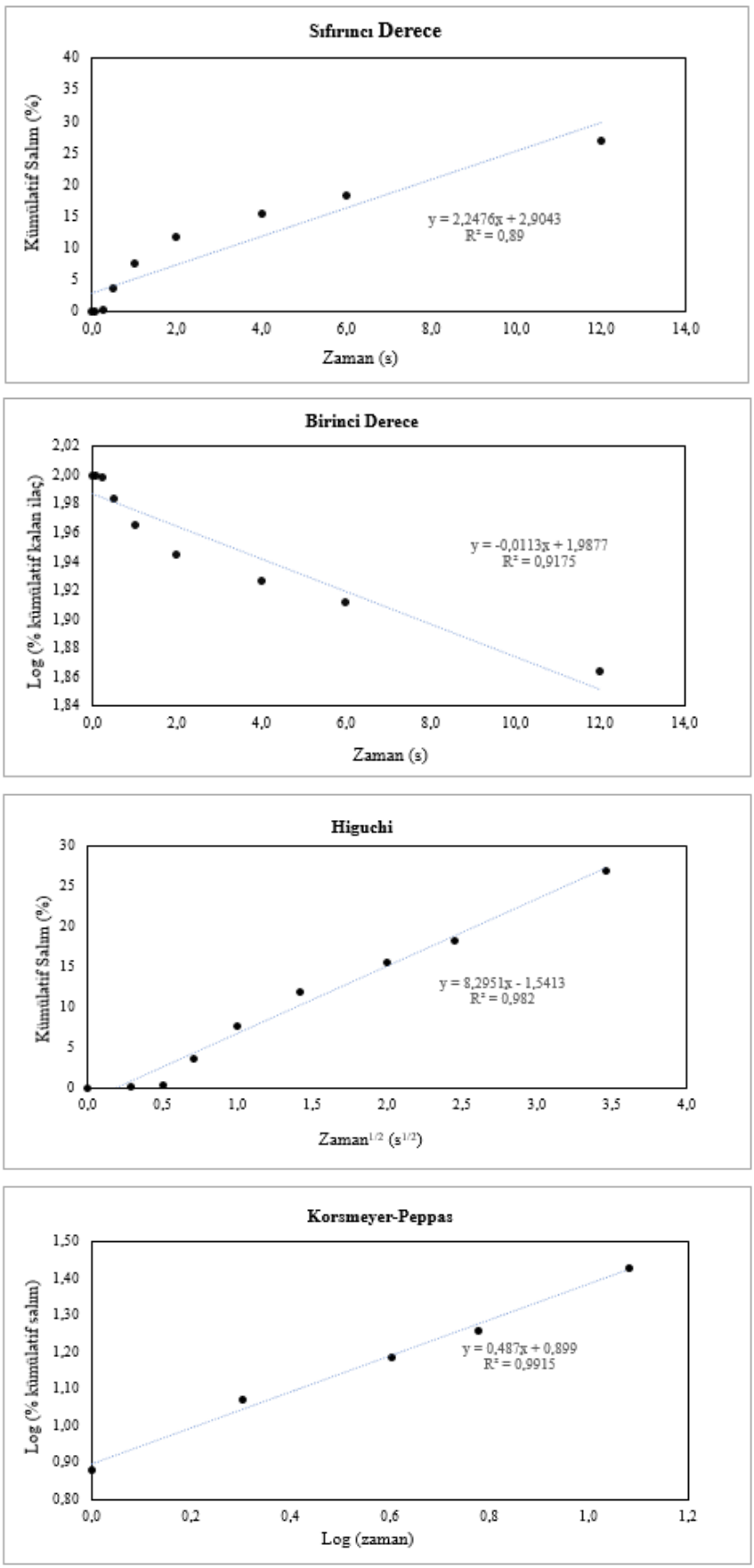




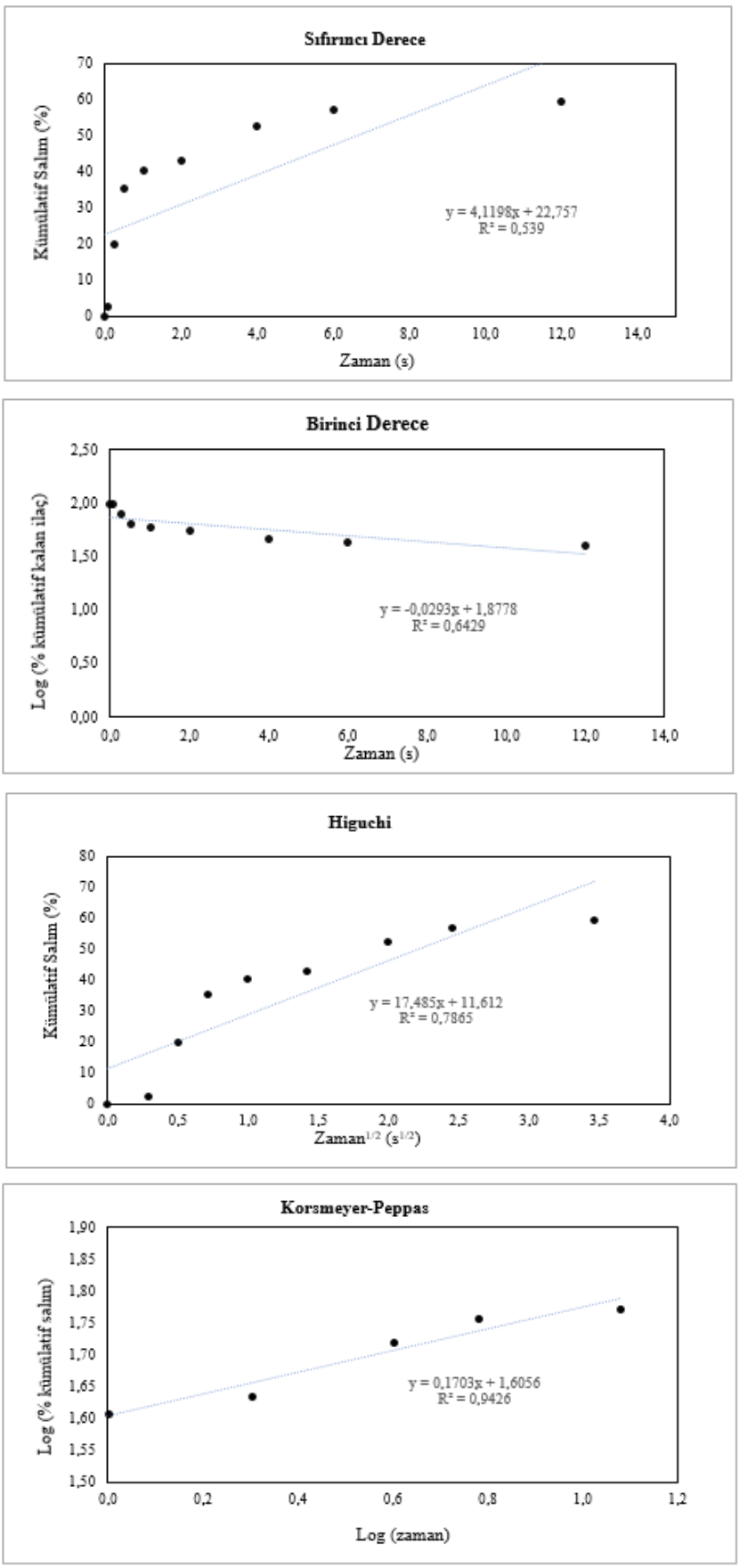




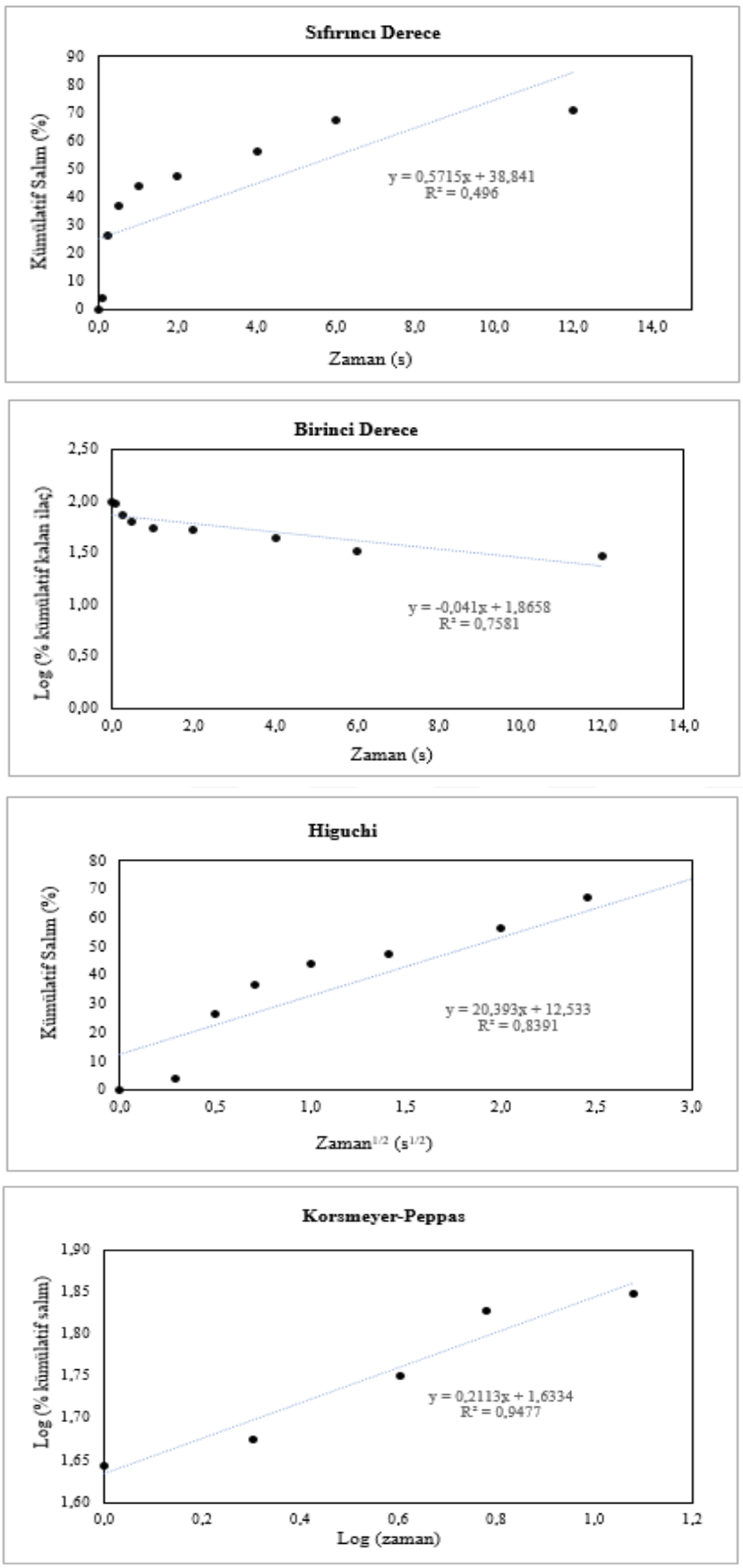
Şekil 4.35. Nimesulid yüklü Nim-C-SBA-15-1 (1:1,85) numunesine ait salım hızı kinetik grafikleri



Şekil 4.36. Nimesulid yüklü Nim-C-SBA-15-2 (1:1) numunesine ait salım hızı kinetik grafikleri



Şekil 4.37. Nimesulid yüklü Nim-A-C-SBA-15-1 (1:1,85) (C-SBA-15:APTES oranı; 0,35:1 (a/a)) numunesine ait salım hızı kinetik grafikleri



Şekil 4.38. Nimesulid yüklü Nim-A-C-SBA-15-2 (1:1,85) (C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml) numunesine ait salım hızı kinetik grafikleri

4.8.2. Okskarbazepin içeren malzemelerin in vitro salım hızı kinetik çalışmaları

Üretilen malzemelerden Oxc-C-SBA-15 (1:1) ve Oxc-C-SBA-15 (3:1) numunelerinin in vitro salım hızı kinetik çalışması dört farklı model için gerçekleştirilmiştir. Bulunan R^2, k ve n değerleri Çizelge 4.28'de verilmiştir.

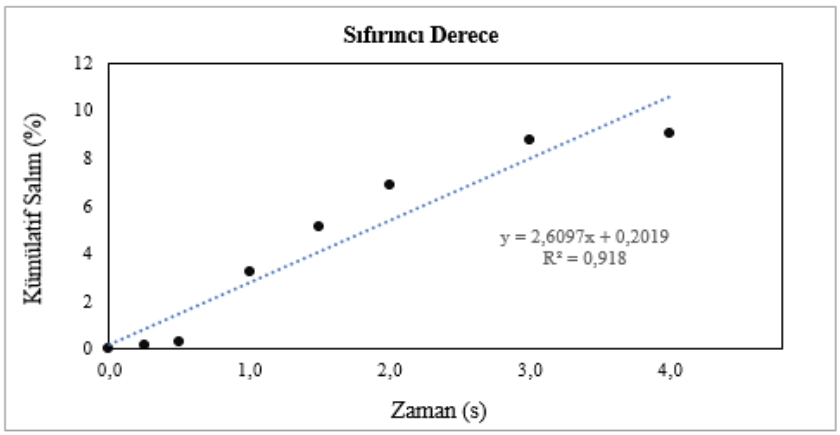
Çizelge 4.28. Okskarbazepin yüklenen mazlemelerin salım hızı kinetik modellerine ait sonuçlar

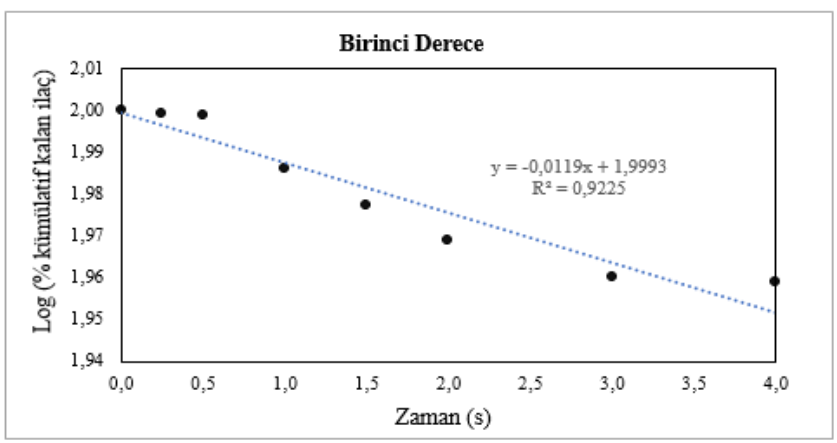
Malzeme Adı	Sıfırıncı Derece		Birinci Derece		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	R^2	K_o	R^2	K_1	R^2	K_H	R^2	K_{KP}	n
Oxc-C-SBA-15 (1:1)	0,918	2,610	0,923	0,0274	0,911	5,529	0,931	5,737	0,555
Oxc-C-SBA-15 (3:1)	0,981	22,543	0,972	0,539	0,964	47,510	0,997	31,725	0,767

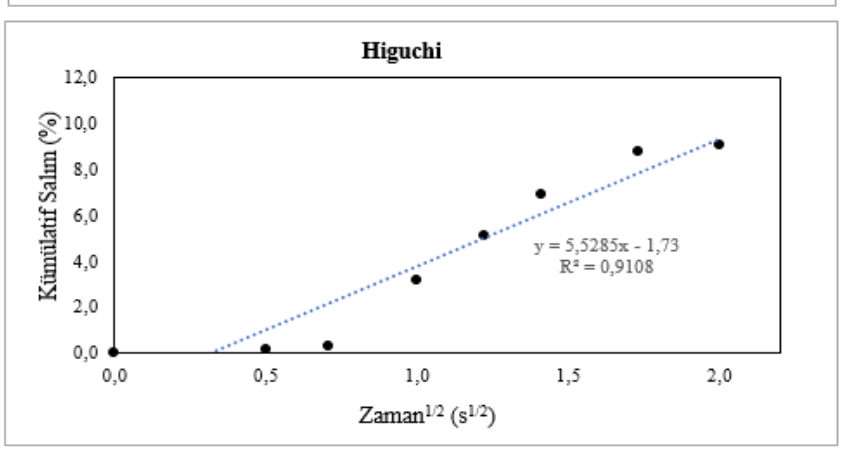
Modellerin regresyon katsayıları (R^2) karşılaştırıldığında, okskarbazepin yüklenen Oxc-C-SBA-15 (1:1) ve Oxc-C-SBA-15 (3:1) numunelerinin okskarbazepin salım hızı kinetiği Korsmeyer-Peppas modeline uymaktadır. Deneysel verilere göre; Oxc-C-SBA-15 (1:1) numunesinin salım üssü (n) değeri 0,555, Oxc-C-SBA-15 (3:1) numunesinin salım üssü (n) değeri 0,767 olarak bulunmuştur. Bu durumda tüm numunelerin n değerleri $n \geq 0,5$ olduğundan salımın Fickian olmayan difüzyon ile gerçekleştidiğini göstermektedir [61].

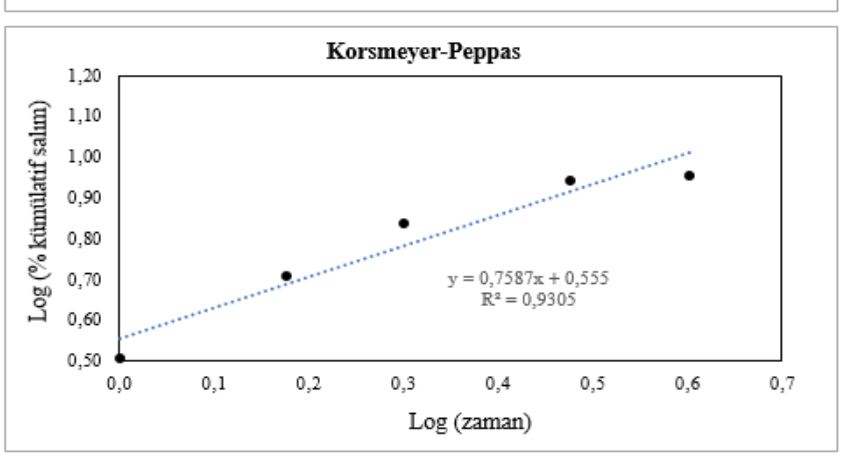
Ghumman diğerleri (2018) okskarbazepin içeren aljinatlı mikroküreler hazırlamışlardır. Hazırladıkları numunelerin in vitro salım hızı kinetik çalışmalarını beş farklı model için gerçekleştirmişlerdir. Deneysel verilere göre malzemelerin salım hızı kinetik modellerinin Korsmeyer-Peppas modeline uyduğu ve salım üssü (n) değerlerinin $n \geq 0,5$ olduğu görülmüştür. bu durum salımın Fickian olmayan difüzyon ile gerçekleştidiğini göstermektedir [60]. Böylece bu çalışma ile literatür ile uyumlu sonuç elde edilmiştir.

Okskarbazepin yüklü malzemelere ilişkin salım hızı kinetik grafikleri Şekil 4.39 ve Şekil 4.40'da verilmiştir.

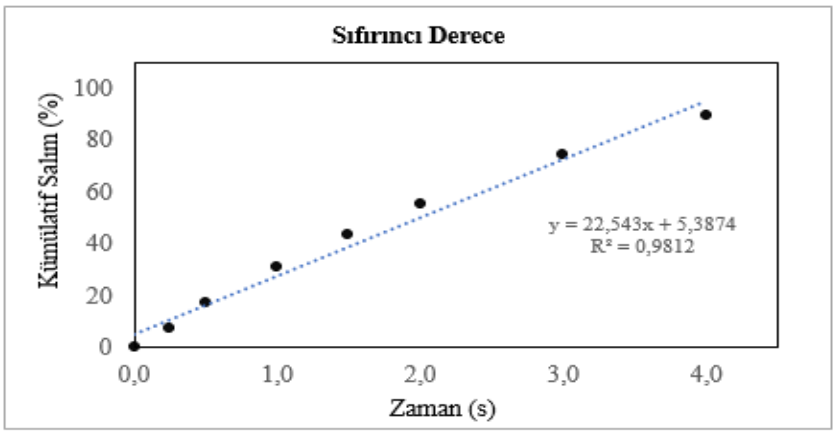


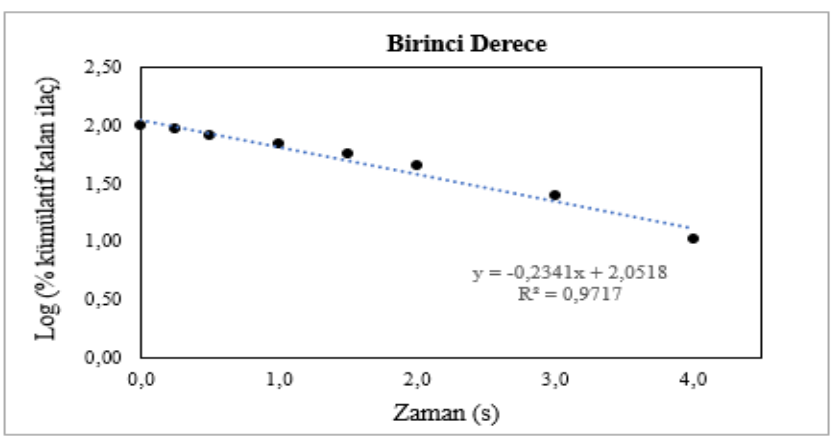


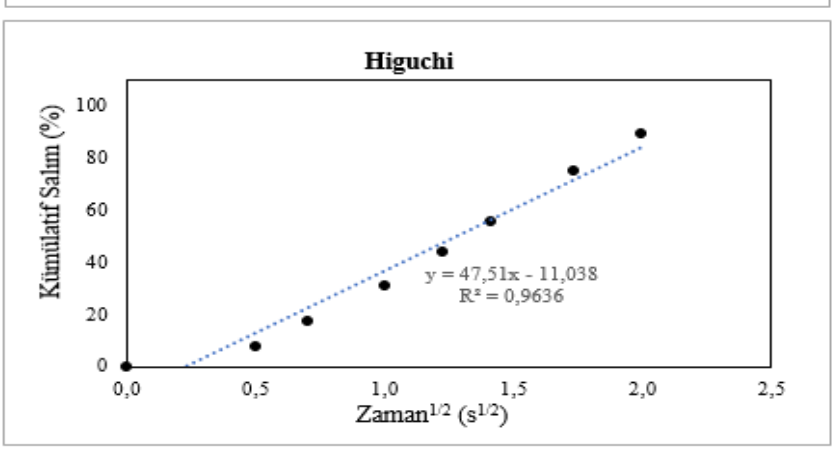


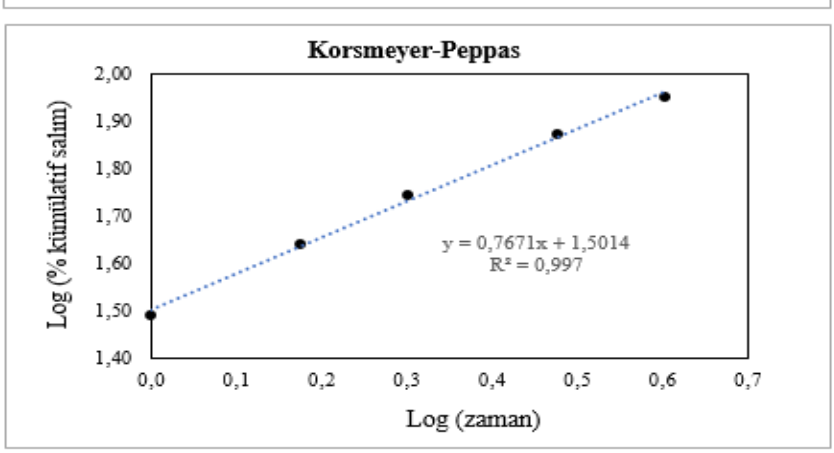


Şekil 4.39. Oxc-C-SBA-15 (1:1) numunesine ait salım hızı kinetik grafikleri









Şekil 4.40. Oxc-C-SBA-15 (3:1) numunesine ait salım hızı kinetik grafikleri

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Tez kapsamında sudaki çözünürlüğü düşük olan nimesulid ve okskarbazepin etkin maddeleri için ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılmak üzere mezogözenekli silika taşıyıcı malzemeler geliştirilmiştir. Yapılan tez çalışmasında elde edilen bulgular aşağıdadır:

- Ardışık sentezler ile aynı sentez şartlarında hazırlananan saf SBA-15 malzemelerinin tekrarlanabilirlik çalışmaları gerçekleştirilmiştir.
- SBA-15 malzemelerinin yapı tayini için gerçekleştirilen X-ışını kırınım desenleri sonucunda literatür ile uyumlu desen ve değerler elde edilmiştir.
- Hidrotermal yöntem ile elde edilen saf SBA-15 malzemelerinin (C-SBA-15) FTIR spektrumlarının literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.
- SBA-15 malzemesinin izoterm tipi BDDT (Brunauer-Deming-Deming-Teller) sınıflandırması içerisinde Tip IV izoterm davranışı göstermiş olup literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Ayrıca adsorpsiyon/desorpsiyon izotermlerinden numunenin P/Po kısmi basınç aralığında dar bir davranış göstererek Tip I (H1) histerisis davranışı sergilediği görülmüştür.
- Kalsine edilmiş silika parçacıklarının yüzey modifikasyonları post-grafting metoduyla APTES (3-Aminopropiltrietoksisilan) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. XRD analizi sonucunda APTES eklenmesi ile saf SBA-15'e göre pik şiddetlerinde düşüş gözlenmiştir. Yüzey modifikasyonu sonrası gözenek hacmi, ortalama gözenek çapı ve yüzey alanında düşme gözlenmiştir.
- Kalsine edilmiş saf SBA-15 ve yüzey modifikasyonu gerçekleştirilen malzemeler üzerine nimesulid yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. XRD analizi sonucunda nimesulide ait en belirgin piklerin C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml olan malzeme üzerine 1:1,85 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı ile yükleme gerçekleştirilen Nim-A-C-SBA-15-2 adlı numuneye ait olduğu görülmüştür.
- Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilerek nimesulid yüklenen malzemelerin FTIR spektrumları incelendiğinde C-SBA-15:APTES oranı; 0,35:1 (a/a) olan malzeme üzerine 1:1,85 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı ile yükleme gerçekleştirilerek elde edilen Nim-A-C-SBA-15-1 ile C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml olan malzeme üzerine 1:1,85 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı ile yükleme gerçekleştirilerek elde

edilen Nim-A-C-SBA-15-2 örneklerin FTIR spektrumlarının benzer olduğu görülmüştür.

- Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmeden kalsine edilmiş saf SBA-15 üzerine 1:1,85 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı ile yükleme gerçekleştirilerek elde edilen Nim-C-SBA-15-1 ile 1:1 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı ile yükleme gerçekleştirilerek elde edilen Nim-C-SBA-15-2 malzemelerinin FTIR spektrumları incelendiğinde 1:1,85 (nimesulid:SBA-15) kütlece oranı ile yükleme gerçekleştirilerek elde edilen Nim-C-SBA-15-1 numunesinde nimesulide ait piklerin biraz daha belirgin olduğu görülmüştür. Nim-C-SBA-15-1 (1:1,85) numunesinde destek madde olan C-SBA-15 malzemesi oran olarak daha fazla olduğu için bu sonuç beklenen bir durumdur.
- Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilerek nimesulid yüklenen malzemelerin modifikasyon yapılmadan nimesulid yüklenen malzemelerin karşılaştırmalı FTIR spektrumları incelendiğinde modifikasyon yapılarak elde edilen malzemelerin 800 cm^{-1} serbest silika bölgesinin daha iyi korunduğu ve belirgin olduğu, modifikasyon yapılmadan elde edilen malzemelerde nimesulid etkin maddesinin serbest silika bölgesine daha çok yerleştiği gözlenmiştir.
- Saf SBA-15 malzemelerine farklı konsantrasyonlarda (Oxc:C-SBA-15 (1:1) ve Oxc-C-SBA-15 (3:1)) sudaki çözünürlüğü düşük okskarbazepin etkin maddesinin yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen malzemelerin XRD analizleri ve FTIR spektrumları incelendiğinde Oxc-C-SBA-15 (3:1) malzemesinde okskarbazepin etkin maddesine ait piklerin daha belirgin olduğu görülmüştür. Okskarbazepin miktarı arttıkça gözenek hacmi, ortalama gözenek çapı ve yüzey alanında düşme gözlenmiştir.
- Mezogözenekli partiküllere yüklenen ve in vitro ilaç salım çalışmalarında bu destek malzemelerden salınan nimesulid ve okskarbazepin miktarının tayini amacıyla analitik yöntem geliştirilerek validasyon çalışmaları yapılmıştır. UV-Vis spektrofotometri yönteminin kullanılması yöntemin seçiciliği, doğrusallığı, doğruluğu, ve tekrarlanabilirliği açısından uygun bulunmuştur.
- Nimesulid yüklenen malzemeler arasında enkapsülasyon etkinliği en fazla olan numunenin %93,98 ile Nim-A-C-SBA-15-2 (1:1,85) (C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml) olduğu görülmüştür.
- Okskarbazepin yüklenen malzemeler arasında enkapsülasyon etkinliği en fazla olan numunenin %100,0 ile Oxc-C-SBA-15 (3:1) olduğu görülmüştür.

- Kalsine edilmiş saf SBA-15 örnekleri üzerine nimesulid yüklenen malzemelerin salım profilleri incelendiğinde Nim-C-SBA-15-1 (1:1,85) numunesinin en yüksek salım oranına 26,5.saatte %36,2 ile ulaştığı gözlenmiştir.
- Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilerek nimesulid yüklenen malzemelerin salım profilleri incelendiğinde her iki örnekte de numunelerin en yüksek salım oranına 12. saatte ulaştığı gözlenmiştir. En yüksek salım profilinin Nim-A-C-SBA-15-2 (C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml) numunesine ait olduğu görülmüştür.
- Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilerek nimesulid yüklenen malzemeler ile modifikayon yapılmadan nimesulid yüklenen tüm malzemelerin salım profilleri karşılaştırıldığında en yüksek salım profilinin Nim-A-C-SBA-15-2 (C-SBA-15:APTES oranı; 0,1g:0,1ml) numunesine ait olduğu görülmüştür.
- Okskarbazepin yüklenen malzemelerin salım profilleri incelendiğinde en yüksek salım profilinin Oxc-C-SBA-15 (3:1) numunesine ait olduğu görülmüştür.
- Nimesulid yüklenen tüm numunelerin in vitro salım hızı kinetiği, Korsmeyer-Peppas modeline uymuştur.

- Okskarbazepin yüklenen malzemelerden okskarbazepin salım hızı kinetiği tüm malzemeler için Korsmeyer-Peppas modeline uymaktadır.

Gerçekleştirilen çalışma için öneriler aşağıda belirtilmiştir:

- Yüklenen ilacın tam olarak malzemenin hangi bölgesine yerleştiğini görebilmek için TEM analizlerinin yapılması uygun olacaktır.
- Gerçekleştirilen salım profili çalışmalarının farklı çalkalama hızlarında yapılması önerilebilir.
- Gerçekleştirilen salım profili çalışmalarında pH'ın etkisinin incelenebilmesi amacıyla farklı pH değerine sahip ortamlarda salım çalışmasının gerçekleştirilmesi (pH 1,2-pH 4,5 gibi) uygun olacaktır.
- Nimesulid etkin maddesinin literatürde kolon, akciğer kanserlerinde tedavi amaçlı kullanıldığı görülmüş olup, hazırlanan nimesulid yüklü etkin maddelerin kanser hücresi için çalışılarak MTT hücre analizleri yapılması uygun olacaktır. Ayrıca malzemelerin hücre üzerindeki etkilerinin daha iyi incelenebilmesi için in vivo çalışmalarının gerçekleştirilmesi uygun olacaktır.
- SBA-15 malzemesi inert ve hidrotermal stabilitesi yüksek olmasından dolayı çözünür değildir. Ayıca inorganik olması nedeni ile midede ve bağırsakta reaksiyona girmeden vücuttan atılmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı SBA-15 destek malzemesi olarak seçilmiş olup stabilite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Hazırlanan ilaç yüklü malzemeler üzerinde sıcaklık, nem, yaşlandırma gibi parametrelerin etkisinin incelenmesi amacıyla stabilite çalışmalarının gerçekleştirilmesi önerilebilir.
- Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilerek nimesulid yüklenen malzemelerin salım profilleri incelendiğinde ilk 6 saatte ani çıkış göstermesi nedeni ile APTES oranının azaltılarak salım profilindeki değişimin gözlenmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Beck J. S., and Vartuli J. C. (1992). A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templates. *Journal of American Chemical Society*, 114, 10834-10843.

2. Zhao, D., Feng, J., Huo, Q., Melosh, N., Fredrickson, G.H., Chmelka, B.F. and Stucky, G.D. (1998). Triblock copolymer synthesis of mesoporous silica with periodic 50 to 300 angstrom pores. *Science*, 279, 548-552.

3. Øye G., Sjöblom J., Stöcker M. (2001). Synthesis, characterization and potentialapplications of new materials in the mesoporous range, *Advances in Colloid and Interface Science*, 89-90, 439-446.

4. Gürsoy A. (Editör). (2012). *Farmasötik Teknoloji.* Ankara: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını No:3, 201-380.

5. Tüylek Z. (2017). İlaç taşıyıcı sistemler ve nanoteknolojik etkileşim. *Bozok Tıp Dergisi*, 7(3), 89-98.

6. Sezgin Z., Yüksel N., Baykara T. (2003). İlaç taşıyıcı sistemler olarak polimerik misellerin hazırlanması ve karakterizasyonu. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 32(2), 125-142.

7. Laurencin, C.T. ve Nair, L.S. (2008). Nanotechnology and tissue engineering, the scaffold. *CRC Press*, 359.

8. Webster, T. J. (2007). Nanotechnology for the regeneration of the soft and hard tissues (first edition), *Singapore: World Scientific Publishing Co. Ptc. Ltd.,* 13-18.

9. Carlisle, C. R., Coulais, C., Namboothiry, M., Carroll, D. L., Hantgan, R. R., and Guthold, M. (2009). The mechanical properties of individual, electrospun fibrinogen fibers. *Biomaterials*, 30, 1205–1213.

10. Gürsoy A. (Editör). (2014). *Konrtollü Salım Sistemleri.* Ankara: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını No:1, 65-95.

11. Bajpai, A.K., Shukla, S.K., Bhanu, S., and Kankane, S. (2008). Responsive polymers in controlled drug deliver. *Progress in Polymer Science*, 33, 1088-1118.

12. Reddy A. M., Karthikeyan R.,Vejandla R., Divya G. and Srinivasa P. (2017). Controlled release matrix drug delivery system. *International Journal of Allied Medical Sciences and Clinical Research (IJAMSCR)*, 5(2), 34-398.

13. Dash, S., Murthy, P.N., Nath, L., and Chowdhury, P. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery system. *Acta Polonia Pharmaceutical-Drug Research*, 67, 217-223.

14. Shaikh, H. K., Kshirsagar, R. V., and Patil, S. G. (2015). Mathematical models for drug release characterization: A review. *World Journal of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 4(04) 324-338.

15. Jain, A., and Jain, S. K. (2016). In vitro release kinetics model fitting of liposomes: An insight. *Chemistry and Physics of Lipids*, 201, 28-40.

16. Siepmann, J., and Peppas, N.A. (2011). Higuchi equation: Derivation, application, use and misuse. *International Journal of Pharmaceutics*, 418 (1), 6-12.

17. Siepmann, J., and Siepmann, F. (2008). Mathematical modeling of drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 364, 328-343.

18. Ramteke, K. H., Dighe, P. A., Kharat, A. R., and Patil, S. V. (2014). Mathematical models of drug dissolution: A review. *Scholars Academic Journal of Pharmacy*, 3(5), 388-396.

19. Kapıcıoğlu S. (2007). Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ). *TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi*, 6, 69-70.

20. Davis R., Brodgen R.N., (1994). Nimesulide: An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, 48, 431-454.

21. Öge E., Baykan B., Bilgiç B. (Editörler). (2011). *Nöroloji ders kitabı,* 100-150.

22. Kresge C. T., Leonowicz M. E., Roth W. J., Vartuli J. C. and Beck J. S. (1992). Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism. *Nature*, 359, 710-712.

23. Vallet-Regi M., Ra´mila A., del Real R. P., and Pe´rez-Pariente J. (2001). A new property of MCM-41: Drug delivery system. *Chemical Materials*, 13, 308-311.

24. Ramila A., Munoz B., Perez-Pariente J., Vallet-Regi M.. (2003). Mesoporous MCM-41 as drug host system, *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 26, 1199–1202.

25. Zeng W., Qian X., Yin J., Zhua Z. (2006). The drug delivery system of MCM-41 materials via co-condensation synthesis. *Materials Chemistry and Physics*, 97, 437–441.

26. Szegedi A., Popova M., Goshev I., Mihaly J. (2011). Effect of amine functionalization of spherical MCM-41 and SBA-15 on controlled drug release. *Journal of Solid State Chemistry*, 184, 1201–1207.

27. Song SW., Hidajat K., Kawi S. (2005). Functionalized SBA-15 materials as carriers for controlled drug delivery: influence of surface properties on matrix-drug interactions. *Langmuir*, 21, 9568-9575.

28. Vallet-Regi M., Doadrio J.C., Doadrio A.L., Izquierdo-Barba I., Pe´rez-Pariente J. (2004). Hexagonal ordered mesoporous material as a matrix for the controlled release of amoxicillin. *Solid State Ionics*, 172, 435-439.

29. Doadrio A.L., Sousa E.M.B., Doadrio J.C., Pe´rez Pariente J., Izquierdo-Barba I. and Vallet-Regi M. (2004). Mesoporous SBA-15 HPLC evaluation for controlled gentamicin drug delivery. *Journal of Cotrolled Release*, 97, 125-132.

30. Halamova D., Badanicova M., Zelenak V., Gondovab T. and Vainioc U. (2010). Naproxen drug delivery using periodic mesoporous silica SBA-15. *Applied Surface Science*, 256, 6489-6494.

31. Tingming F., Liwei G., Kang L., Tianyao W. and Jin L. (2010). Template occluded SBA-15: An effective dissolution enhancer for poorly water-soluble drug. *Applied Surface Science*, 256, 6963-6968.

32. Gao L., Sun J., Zhang L., Wang J. and Ren B. (2012). Influence of different structured channels of mesoporous silicate on the controlled ibuprofen delivery. *Materials Chemistry and Physics*, 135, 786-797.

33. Wang H., Gao X., Wang Y., Wang J., Niu X. and Deng X. (2012). Effect of amine functionalization of SBA-15 on controlled baicalin drug release. *Ceramic International*, 38, 6931-6935.

34. Manso D., Manzano M., Doadriob J. C., Pradoa G., Péreza A., Regíb M., Barrenad E. G. and Estebana J. (2012). Usefulness of SBA-15 mesoporous ceramics as a delivery system for vancomycin, rifampicin and linezolid: a preliminary report. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 40, 252-256.

35. Ambrogi V., Perioli L., Pagano C., Marmottini F., Ricci M., Sagnella A. and Rossi C. (2012). Use of SBA-15 for furosemide oral delivery enhancement. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46, 43-48.

36. Zhai Q. (2012). Inclusion of cefalexin in SBA-15 mesoporus material and release property. *Materials Science and Engineering*, 32, 2411-2417.

37. Yu H. and Zhai Q. (2009). Mesoporous SBA-15 molecular sieve as a carrier for controlled release of nimodipine. *Microporous and Mesoporous Materials* 123, 298-305.

38. Wang Z.**,** Chen B.**,** Quan G.**,** Li F.**,** Wu Q., Dian L.**,** Dong Y., Li G. and Wu C. (2012). Increasing the oral bioavailability of poorly water-soluble carbamazepine using immediate-release pellets supported on SBA-15 mesoporous silica. *International Journal of Nanomedicine*, 7, 5807-5818.

39. Mellaerts R., Aerts C., Humbeeck J., Augustijns P., Mooterc G. and Martens J. (2007). Enhanced release of itraconazole from ordered mesoporous SBA-15 silica materials. *Chemical Communication*, 1375-1377.

40. Guo Y., Wu L., Gou K., Wang Y.,Hu B., Pang Y., Li S. and Li H. (2020). Functional mesoporous silica nanoparticles for delivering nimesulide with chiral recognition performance. *Microporous and Mesoporous Materials*, 294, 1-11.

41. Caputo G., Scognamiglio M. and Marco I. (2012). Nimesulide adsorbed on silica aerogel using supercritical carbon dioxide. *Chemical Engineering Research and Design*, 90, 1082-1089.

42. Quan G., Wua Q., Zhang X., Zhan Z., Zhou C., Chen B., Zhang Z., Lic G., Pan X., Wu C. (2016). Enhancing in vitro dissolution and in vivo bioavailability of fenofibrateby solid self-emulsifying matrix combined with SBA-15 mesoporoussilica. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces,* 141, 476-482.

43. Geszke-Moritza M., Moritz M. (2016). APTES-modified mesoporous silicas as the carriers for poorlywater-soluble drug. Modeling of diflunisal adsorption and release. *Applied Surface Science,* 368, 348-359.

44. Eren Z.S.,Tunçer S., Gezer G.,Yildirim L., Banerjee S., Yilmaz A. (2016). Improved solubility of celecoxib by inclusion in SBA-15 mesoporous silica: Drug loading in different solvents and release. *Microporous and Mesoporous Materials,* 235 (2016), 211-223.

45. Thomas M.J.K., Slipper I.,Walunj A.,Jain A., Favretto M.E. Kallinteri P. and Douroumis D. (2010). Inclusion of poorly soluble drugs in highly ordered mesoporous silica nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics,* 387, 272-277.

46. Huerta C., Aberturas M. and Molpeceres J. (2015). Nimesulide-loaded nanoparticles for the potential coadjuvant treatment of prostate cancer. *International Journal of Pharmaceutics,* 493, 152-160.

47. Nairi V., Medda L., Monduzzi M. and Salis A. (2017). Adsorption and release of ampicillin antibiotic from ordered mesoporous silica. *Journal of Colloid and Interface Science,* 497, 217-225.

48. Moritz M., Laniecki M. (2012). Application of SBA-15 mesoporous material as the carrier for drug formulation systems. Papaverine hydrochloride adsorption and release study. *Powder Technology,* 230, 106-111.

49. Andrade G., Soares D., Santos G.,Sousa B. (2013). Mesoporous silica SBA-16 nanoparticles: synthesis, physicochemical characterization, release profile, and in vitro cytocompatibility studies. *Microporous and Mesoporous Materials,* 168, 102-110.

50. Ahmadi E., Dehghannejad N., Hashemikia S., Ghasemnejad M. and Tabebordbar H. (2014). Synthesis and surface modification of mesoporous silica nanoparticles and its application as carriers for sustained drug delivery. *Drug Delivery,* 21(3), 164-172.

51. Yıldız, A., Genç, Ö., Bektaş, S. (1997). *Enstrümantal analiz yöntemleri*, Ankara:Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 73-145.

52. Lowell, S., Shields, J.E., (1991). *Powder Surface Area and Porosity*, 3rd Ed., Chapman And Hall, Great Britian, 11-13:53-89.

53. Dullien, F.A.L. (1991*). Porous Media Fluid Transport and Pore Structure,* 2 Ed., Academic Press**.**

54. European Medicines Agency (1995). *ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology,* London: EMEA, 1-15.

55. Aktı F. (2014). *Bakır ve Kalay içerikli SBA-15 katalizörlerin sentezi ve etanolün seçici oksidasyonunda reaksiyon testi*. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1-22.

56. Inas F. A., Rahi F. and Al-lami M. (2018). Preparation and characterization of nimesulide nanoparticles for dissolution improvement. *AJPS (Asian Journal of Pharmaceutical Sciences)*, 18, 46-60.

57. Narasimha R.,D., Srinath MS., Hindustan A., Sravanthi M. and Kavitha K. (2011). Formulation and in vitro evaluation glimepiride and parecoxib mucoadhesive tablets for diabetics associated with pain and inflammation. *Der Pharmacia Sinica*, 2 (2) 101-109.

58. Simoes M., Cragg S., Barbu E., and Sousa F. (2019). The potential of electrospun poly(methyl methacrylate)/polycaprolactone core-sheath fibers for drug delivery applications. *Journal of Materials Science*, 54(7), 5712-5725.

59. Patel T., Soni T., Suhagia B. (2016). Preparation and characterization of oxcarbazepine microemulsion. *Egyptian Pharmaceutical Journal*, 15, 173–180.

60. Ghumman S., Bashir S., Noreen S., Khan A., Riffat S. and Abbas M. (2018). Polymeric microspheres of okra mucilage and alginate for the controlled release of oxcarbazepine: In vitro&in vivo evaluation. *International Journal of Biological Macromolecules*, 111, 1156-1165.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler



Soyadı, adı : ÖZAYDIN AKYÜREK, Zeynep
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 18.09.1981, Van
Telefon : 0 (312) 218 30 00
e-mail : zeynepozaydin@yahoo.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi / Kimya Mühendisliği	Devam ediyor
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi / Kimya Mühendisliği	2007
Lisans	Gazi Üniversitesi / Kimya Mühendisliği	2004
Lise	Ankara Lisesi	1998

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2012-Halen	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	Mühendis
2008-2012	Refik Saydam Hıfzıssıhha Merk. Bşk.	Mühendis
2005-2008	Gazi Üniversitesi-Kimya Müh. A.B.D.	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce, İspanyolca

Yayınlar

A. Tezler

1. Özaydın, Z. (2007). *Mezogözenekli Cu-MCM-41 ile Yüksek Sıcaklıkta Proses Gazı Desülfürizasyonu*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara (2007).

B. Uluslararası SCI Tarafından Taranan Dergilerde Yayımlanan Makaleler

1. Ozaydin Z., Yasyerli S., Dogu G., " Synthesis and activity comparison of Copper incorporated MCM-41 type sorbents prepared by one-pot and impregnation procedures for H_2S removal", *Ind. Eng. Chem. Res.*, 47, 1035 (2008).

C. Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Basılan Bildiriler

1. Yasyerli, S., Nalbant, A., Ozaydin, Z., Dogu, T., Dogu, G., Balci,S. (September 2006). *High temperature removal kinetics of H_2S by Cu-MCM-41 type mesoporous nanocomposite materials*. Int. Symp. on Chem. React. Eng. (ISCRE19) p.346, Berlin, Germany.

2. Ozaydin Z., Yasyerli S., Dogu G. (May, 2007). *Synthesis of MCM-41 using different surfactants and silica sources*, 1. SOMER Symposium, p.79, Ankara, Turkey.

3. Ozaydin, Z., Yasyerli,S., Dogu, G. (November, 2007). *Effects of synthesis parameters on the properties of MCM-41 and Cu-MCM-41 type catalytic materials synthesized by one-pot hydrothermal route.* DECHEMA-VIII. Chemical Nanotechnology Talks, Frankfurt, Germany.

4. Ozaydin Z., Saracoğlu N., Balci S. (2018, April). *Synthesis and characterization of mesoporous SBA-15 silica material for the poorly water-soluble drug, nimesulide.* International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2018), Ankara, Turkey.

D. Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Basılan Bildiriler

1. Yasyerli S., Ozaydin Z., Dogu, G., (2007, Ocak). *Mixed metal oxide sorbents and catalysts for H_2S removal and selective oxidation of H_2S.* 1. Ulusal Kataliz Kongresi, NCC-1, KKTC.

2. Eslek D.D., Yasyerli S., Ozaydin Z., (2008, Haziran). *Catalytic activity of V-Fe mixed oxide catalyst for selective oxidation of H_2S,* Second National Catalysis Conference, NCC-2, Erzurum.

3. Özaydın, Z., Koyuncu, D.D.E., Yasyerli, S., Dogu, G. (2008, Ağustos). Y*üksek sıcaklık gaz desülfürizasyonunda seryum içeren demir sorbentler*, VIII. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi, UKMK-8, p. 381, Malatya.

4. Özaydın Z., Saraçoğlu N., Balcı S. (2018, Eylül). O*kskarbazepin içerikli mezogözenekli SBA-15 destekli malzemelerin sentezi ve karakterizasyonu.* 13. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi (UKMK-13), Van.

Projeler

1. "Mezogözenekli Cu-MCM-41 ile Yüksek Sıcaklıkta Proses Gazı Desülfürizasyonu" 2005-2007 (Tübitak, 105M029-Araştırmacı).

2. "Yüksek Sıcaklık Proses Gaz Desülfürizasyonunda Mangan Esaslı Mezogözenekli Malzeme Geliştirilmesi", (Gazi Üniversitesi, Kimya Mühendisliği) 2007-2008 (BAP, Araştırmacı).

3. "Sudaki Çözünürlüğü Düşük Olan Etkin Maddeler İçin Mezogözenekli SBA-15 Silika Malzemesinin Destek Özelliğinin Araştırılması" (Gazi Üniversitesi, Kimya Mühendisliği) 2017-2018 (BAP-06/2017-04, Araştırmacı).

Burslar ve Ödüller

2005-2007 TÜBİTAK Yüksek Lisans Bursu

Hobiler

Tiyatro, Sinema, Müzik



GAZİ GELECEKTİR...