

Amino-üre Grubu ile Fonksiyonelleştirilmiş Yeni Bir Nanotaşıyıcının Sentezi, Karakterizasyonu ve İlaç Salım Özelliklerinin İncelenmesi

*Makale Bilgisi / Article Info

Alındı/Received: 03.05.2024

Kabul/Accepted: 31.07.2024

Yayımlandı/Published: 01.10.2024

Synthesis, Characterization and Investigation of Drug Release Properties of A New Nanocarrier Functionalized with Amino-urea Group

Amelya GÖK¹, Süleyman Akif DEMİREL¹, Emine ÖZKAN¹, Osman Tayyar ARLI^{2*}

¹Burdur Ayşe Sak Ortaokulu, Bucak-Burdur, Türkiye

²Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı, Burdur, Türkiye

© Afyon Kocatepe Üniversitesi

Öz

Kurkumin, anti-kanser özelliklerine sahip yaygın bir doğal üründür, ancak düşük çözünürlüğü, vücuttaki etki yerine ulaşma hızının yavaş olması ve kararsızlığı nedeniyle kanser araştırmalarındaki kullanımı sınırlıdır. Kurkuminin kanser tedavisindeki kullanımında karşılaşılan sorunların üstesinden gelmek ve tedavi süresince etkinliğini artırmak amacıyla ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanılması çözüm olarak ortaya çıkmıştır. Yapılan bu çalışmada, ilk olarak silika taşıyıcılar arasında en yaygın olan MCM-41 malzemesi hazırlanmıştır. Daha sonra MCM-41 malzemesinin üre-amin grubu ile türevlendirilmesi sonrası MCM-41-AG malzemesi elde edilmiştir. Hazırlanan bu silika taşıyıcı sistemler kullanılarak kurkumin yükleme ve salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Kurkumin yükleme, silika taşıyıcılar ile kurkumin çözeltisinin 24 saat karanlıkta karıştırılması ile gerçekleştirilmiştir. Bu işlem sonrası, kurkumin@MCM-41 ve kurkumin@MCM-41-AG olarak adlandırılan kurkumin yüklü malzemeler elde edilmiştir. Yapılan ölçümlerden kurkumin yükleme yüzdesi, MCM-41 için %14 ve türevlendirilmiş MCM-41-AG için %16,7 olarak hesaplanmıştır. Kurkumin@MCM-41 ve kurkumin@MCM-41-AG malzemelerinden pH 5.5 ve pH 7.4'te kurkumin salımı çalışılmıştır. Yapılan ölçümler sonrası, kurkumin@MCM-41'in her iki pH değerinde de taşıdığı kurkuminin %90'nını ilk 15 dakika içinde bıraktığı belirlenmiştir. Kurkumin@MCM-41-AG taşıdığı kurkuminin pH 5.5'de %31'ni 75 dakika içinde ve pH 7.4'de %39'nu 60 dakika içinde bıraktığı belirlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlar, türevlendirilmiş silika taşıyıcı MCM-41-AG'in çıplak MCM-41'e kıyasla daha fazla kurkumin taşıyabildiği ve taşıdığı kurkumini daha az oranda ve daha uzun sürede kontrollü olarak bırakabildiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler İlaç salım; Kanser; Kurkumin; Nanotaşıyıcı

Abstract

Curcumin is a common natural product with anti-cancer properties, but its use in cancer research is limited due to its low solubility, slow rate of action at the site of action in the body, and instability. The use of drug delivery systems has emerged as a solution to overcome the problems encountered in the use of curcumin in cancer treatment and to increase its effectiveness during treatment. In this study, MCM-41 material, which is the most common among silica carriers, was first prepared. Then, MCM-41-AG material was obtained after derivatization of MCM-41 material with urea-amine group. Curcumin loading and release studies were carried out using these prepared silica carrier systems. Curcumin loading was carried out by mixing silica carriers and curcumin solution in the dark for 24 hours. After this process, curcumin-loaded materials called curcumin@MCM-41 and curcumin@MCM-41-AG were obtained. From the measurements, the curcumin loading percentage was calculated as 14% for MCM-41 and 16.7% for derivatized MCM-41-AG. Curcumin release from curcumin@MCM-41 and curcumin@MCM-41-AG materials was studied at pH 5.5 and pH 7.4. After the measurements, it was determined that 90% of the curcumin carried by curcumin@MCM-41 at both pH values was released within the first 15 minutes. It was determined that the curcumin carried by curcumin@MCM-41-AG released 31% within 75 minutes at pH 5.5 and 39% within 60 minutes at pH 7.4. These results show that the derivatized silica carrier MCM-41-AG can carry more curcumin compared to bare MCM-41 and release the curcumin it carries in a controlled manner at a lower rate and for a longer period of time.

Keywords Cancer; Curcumin; Drug release; Nanocarrier

1. Giriş

Kanser endüstrilemiş ülkelerde ölümlerin birincil temel nedenlerinden biridir. Son yıllarda, erken tanı ve tedavi edici seçeneklerdeki artış ölüm oranlarını azaltmıştır. Fakat, kemoterapi için kullanılan kimyasal ilaçlar sağlıklı

hücrelere de zarar vererek bulantı, kusma, saç dökülmesi, kandaki lökosit sayısının azalması, bağışıklık sisteminin zayıflaması, ishal, karaciğer hasarı, böbreklerde toksit oluşumu gibi çeşitli yan etkilere neden olmaktadır (Giordano ve Tommonaro 2019). Bu istenmeyen sonuçlar yenilikçi ve daha etkili ilaçlarının araştırılmasına ihtiyaç

doğurmaktadır. Bu sebeple bilim insanları son yıllarda kanser tedavisinde doğal ürünlere yönelmişlerdir. Araştırmacıların son yıllarda üzerinde çokça çalıştığı doğal ürünlerden biri kurkumindir. Kurkumin, zerdeçal bitkisinin içinde yer alan 300 farklı kimyasal yapıdan sadece bir tanesi olup, bu 300 farklı bileşik arasında en çok bilineni ve en yüksek biyolojik aktivite gösterendir (Gupta vd., 2013). Kurkuminin anti-kanser özelliklerini gözler önüne seren çok sayıda çalışma dikkate alındığında tek başına ya da kombine ilaçlar ile kullanılabilirlik umut vaat edici etkili bir kanser ilacı olabileceğini gözler önüne sermektedir (Adahoun vd. 2017, Devassy vd. 2015, Elbially vd. 2020). Ancak, kurkumin, düşük çözünürlüğü, vücuttaki etki yerine ulaşma hızının yavaş olması ve kararsızlığı nedeniyle kanser araştırmalarındaki kullanımı sınırlıdır. Kurkumin kanser tedavisindeki kullanımında karşılaşılan bu sorunların üstesinden gelmek ve tedavi süresince etkinliğini artırmak amacıyla ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanılması umut verici çözümlerden biri olarak bildirilmiştir (Chen vd. 2018).

İlaç taşınım sistemleri konusunda yapılan çalışmalar son yıllarda oldukça dikkat çeken bir alandır ve yeni gelişmeler kaydedilmiştir (Croissant vd. 2015, Vallet-Regi vd. 2018, Bagheri vd. 2018, Nouredine ve Je, 2018). Bu taşıyıcı sistemler sayesinde, ilacın taşıyıcı sistem içerisine yerleştirilmesi ile aktif veya pasif yönlendirme şeklinde dağıtımı sağlanabilmektedir. Böylece, ilaçların yan etkisi en aza indirilmeye başlanmıştır. İdeal bir ilaç taşınım sisteminin temel amacı, ilacı tek bir dozdan sonra istenen tedavi edici aralıkta tutmak ve / veya ilacı belirli bir bölgeye hedeflerken aynı zamanda ilacın sistemik seviyelerini ayarlayabilmektir. İlaç taşınım sistemleri olarak günümüze kadar, adjuvanlar, lipozomlar, niozomlar, ekzozomlar, fosfolipid kompleksler ve nanopartiküller gelmektedir. Bu sistemlerden bazıları Amerikan Gıda ve İlaç dairesi (FDA) tarafından da onaylanmıştır (Diab vd. 2017). Ancak bu taşıyıcı sistemlerin bazılarının uzun dönemli kullanımlarında ciddi sıkıntılar ortaya çıkabilmektedir.

İlaçların kanser tedavisinde daha etkin kullanımını sağlamak için silika tipi ilaç taşıyıcı diğer ilaç taşıyıcı sistemler arasında öne çıkmaktadır. Bunun en önemli nedeni, kuvvetli Si-O bağlarından dolayı diğer taşıyıcılara kıyasla bozunmaya ve mekaniksel baskıya karşı daha dayanıklı olması olarak açıklamaktadır (Croissant vd. 2018). Ayrıca, silika tipi taşıyıcılardan bazılarının günlük 1,5 grama kadar vücuda alınması durumunda insan sağlığı üzerine ciddi bir etki yaratmadığı ortaya konmuştur (Diab vd. 2017). İlaç taşıyıcı sistemler üzerine yapılan çalışmaların artması ile kaydedilen umut verici gelişmeler, kurkuminin kullanımı ile ilgili sorunların çözümü için de

farklı alternatiflerin denenmesinin önünü açmaya başlamıştır. Bu çalışmaların bazılarında, serbest kurkumin ve silika taşıyıcı içine yüklenmiş kurkuminin çalışmaları yapılmıştır (Arlı vd. 2023, Gök vd. 2023, Maleki vd. 2022, Gök vd. 2022, Elbially vd. 2019, Hartono vd. 2016, Abou vd. 2016,). Kurkuminin silika taşıyıcıya yükleyerek taşınması ile ilgili yapılan çalışmalarda, kurkuminin çözünürlüğünün arttığı ve kanser tedavisine daha etkin sonuçlar elde edildiği görülmüştür (Nasab vd. 2018, Elbially vd. 2020). Silika taşıyıcı sistemler arasında en çok kullanılan MCM-41 ile kurkuminin beraber kullanılmasına yönelik yapılan çalışmaların bazılarında, kurkuminin tek başına iken gösterdiği tedavi edici etkisiyle, kurkuminin MCM-41 yüklenmesi sonrası elde edilen kurkumin yüklü silika taşıyıcı malzemenin tedavi edici etkisi karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, kurkuminin silika taşıyıcıya yüklenerek kullanılması durumunda kanser hücreleri üzerinde daha etkin tedavi edici özellik gösterdiği bildirilmiştir (de Oliveira vd. 2016). Sonraki yıllarda, silika yüzeyinin farklı organik yapılarla işlevselleştirilmesinin kurkumin taşınımı üzerindeki etkisini belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmıştır (Atiyah vd. 2022, Taebnia vd. 2016). Örneğin Atiyah ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında, MCM-41 (Atiyah vd. 2022) ve SBA-15'i (Atiyah vd. 2022) hazırladıktan sonra MCM-41 ve SBA-15'i 3-aminopropiltrioksasilan (APTES) ile türevlendirerek NH₂@MCM-41 ve NH₂@SBA-15 malzemelerini elde etmişlerdir. Daha sonra kurkumini fiziksel olarak bu malzemelere yüklemişlerdir. Her iki çalışmada da yüzeyleri APTES ile türevlendirilen malzemelere daha fazla kurkumin yüklemesi gerçekleştiği ortaya çıkmıştır. Aynı çalışmalarda gerçekleştirilen ilaç salım deneylerinde, NH₂@MCM-41 ve NH₂@SBA-15 materyallerinden kurkuminin salınımının referans malzemeler olan MCM-41 ve SBA-15'e kıyasla daha uzun sürede kontrollü bir şekilde gerçekleştiği belirlenmiştir. Daha uzun ve kontrollü salımın meydana gelmesinin nedeni olarak APTES ile kurkumin arasındaki moleküller arası etkileşimlerin artması olarak gösterilmiştir. Farklı bir araştırma grubunun yaptığı diğer bir çalışmada, silika malzemeye bağlı amino grubu sayısının kurkumin yüklenmesi ve salımı üzerinde etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır (Taebnia vd. 2016). Çalışma sonucunda, silika taşıyıcıların türevlendirilmesinde tek amino grubu içeren organik grup yerine iki amino grubu içeren organik grup kullanıldığında kurkumin yükleme oranının %3,6'dan %33,5'e çıktığı belirlenmiştir. Yapılan bu çalışmalar, kurkuminin etkin taşınması ve kontrollü salımının sağlanması için taşıyıcı materyalin amino grubu içeren organik bir gruba türevlendirilmesinin akılcı bir yaklaşım olduğunu ortaya koymuştur. Literatürde amino grubu içeren organik gruplarla MCM-41 ve SBA-15 gibi

materyallerin türevlendirilmesine yönelik çalışmalar kayıtlı olmasına rağmen, yapısında amino grupları yanında kurkumin ile etkileşimi artırabilecek farklı grupların da MCM-41'in türevlendirilmesinde kullanıldığı ve kurkumin taşınmasında etkinliğine etkisini belirten çalışmaların sayısı yok denecek kadar azdır.

Bu çalışmada, literatürde verilen silika taşıyıcılara alternatif ve daha etkin olabilecek kurkumin yüklü ilaç taşıyıcı geliştirmek, silika taşıyıcı MCM-41'in türevlendirilmesinde amino grupları yanında farklı yan grupların da eklenmesi ile ilaç yükleme ve salım üzerinde meydana getireceği etkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bunun için, ilk olarak MCM-41'in üre-amin grubu ihtiva eden bir organik bileşik ile türevlendirilmesi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Daha sonra, elde edilen fonksiyonelleştirilmiş nanotaşıyıcı kullanılarak kurkumin yükleme ve salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Türevlendirilmiş silika taşıyıcının daha etkin olup olmadığının belirlenmesi için, türevlendirilmemiş silika taşıyıcı MCM-41 de referans malzeme olarak bu çalışma kapsamında hazırlanmış ve aynı deneylere tabi tutulmuştur. Elde edilen sonuçlar detaylı şekilde aşağıda verilmiştir.

2. Materyal ve Metot

MCM-41 malzemesi ve 1-((1R,2R)-2-amino-1,2-difenilenetil)-3-(3-(trietoksilil)propil)üre (AG) bileşiği, literatürde verilen yöntemler takip edilerek sentezlenmiştir (Arlı vd. 2023, Gök vd. 2020). Bu çalışma kapsamında kullanılan tüm kimyasallar kimyasal tedarikçilerden temin edildi. Çözücülerin saflaştırılma ve kurutma işlemleri Armarego'da (2022) tarif edildiği şekli ile yapıldı. Elde edilen bileşiklerin FT-IR spektrumları, KBr disk tekniği kullanılarak Perkin Elmer Spectrum 65 spektrometresinde ölçüldü. Silika taşıyıcı malzemelerin elde edilmesi, taşıyıcı malzemelere kurkumin yüklenmesi ve salım işlemleri için İKA RCT Basic model ısıtıcıly manyetik karıştırıcı kullanılmıştır. Elde edilen silika taşıyıcı malzemelerin kurutulması işlemleri için Memmert marka etüv ve Nükleon marka fırın kullanılmıştır. Kurkumin yükleme ve salım çalışmalarında, yükleme sonrası taşıyıcı malzeme ile yükleme çözeltisinin ayrılması için Nüve 1200 santrifüj kullanılmıştır. Kurkumin yükleme sonrası, yüklenmeden kalan kurkumin miktarı ve taşıyıcıdan salım yapan kurkumin miktarının hesaplanabilmesi için Optima 3000 UV-Vis spektrofotometresi kullanılmıştır. XRD ölçümü, sırasıyla 1-10 ° ve 10-80 °'lik 2θ saçılma açısı aralığında Cu-Kα radyasyonu ($\lambda = 0.154056$ nm) kullanılarak bir PANalytical Empyrean X-ışını difraktometresinde gerçekleştirildi. Numunelerin FE-SEM görüntülerinin kaydedilmesi için Jeol SEM-7100-EDX

cihazı kullanıldı. TGA ölçümleri bir Seiko SII TG/DTA 7200 cihazında gerçekleştirildi. Analiz sırasında sıcaklık artış hızı dakikada 10°C ve N₂ gazı akış hızı ise 2 mL/dakika şeklinde ayarlanmıştır. N₂ sorpsiyon izotermleri Micrometrics Yüzey Alanı ve Porosity Tristar II analizöründe kaydedildi. Mezogözenekli malzemelerin yüzey alanının hesaplanmasında BET yöntemi, gözenek boyutu dağılımının hesaplanmasında ise BJH yöntemi kullanıldı.

2.1 Sentez

2.1.1. MCM-41 silika nanotaşıyıcının hazırlanması

Hekzadesiltrimetilamonyum bromür (CTAB) (1,5 g) ve ultra saf su (720 mL) üç boyunlu bir balona yerleştirildi ve 41 °C'de düzgün bir çözelti oluşana kadar karıştırıldı. Reaksiyon kabına 5mL 2 M NaOH çözeltisi eklenerek sıcaklık 80 °C'ye getirildi. Reaksiyon karışımı bu sıcaklıkta 1 saat karıştırıldı. Süre sonunda reaksiyon karışımına 7,5 mL tetraetil ortosilikat (TEOS) damla damla ilave edildi. TEOS ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı 80°C'de 3 saat daha karıştırılmaya devam edildi. Bu sürenin sonunda karıştırıcının sıcaklığı kapatılarak reaksiyon karıştırıldı. Oda sıcaklığına gelen reaksiyon karışımı süzüldü. Geriye kalan beyaz katı, su ve etanol ile temizlendikten sonra 55 °C'deki fırında 48 saat süreyle kurutuldu. Fırında kurutulmuş katı kısmın 550°C'de 6 saat yakılması ile beyaz katı halinde 1,5 g silika nanotaşıyıcı malzeme MCM-41 elde edilmiştir.

2.1.2. MCM-41-AG silika nanotaşıyıcısının hazırlanması

İki boyunlu 100 mL'lik yuvarlak dipli bir balona 1 g MCM-41 konularak 2 saat süresince vakum altında 110°C sıcaklıkta karıştırılarak kurutuldu. Süre sonunda oda sıcaklığına soğutulan balon içeriğine bir damlatma hunisi yardımıyla kuru toluen içerisinde çözülmüş 0,1 g AG bileşiği damla damla yaklaşık 3 saatte ilave edildi. İlave sırasında ve sonrasında reaksiyon ortamı inert atmosfer altında tutuldu. İlave bittikten sonra reaksiyon sıcaklığı 110 °C'ye çıkarıldı ve bu sıcaklıkta 24 saat karıştırıldı. Süre sonunda oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon, por 4 kroze yardımı ile vakumda süzüldü ve kroze kalan katı kısım toluen ve diklorometan ile yıkandı. Elde edilen ürün vakum altında kurutuldu. 1,07 g MCM-41-AG malzemesi uçuk sarı renk katı madde olarak elde edildi.

2.2. İlaç yükleme ve salım çalışması

2.2.1. Nanotaşıyıcılara kurkumin yüklenmesi

İlk olarak 4 mg kurkumin/mL'lik stok çözelti hazırlandı. Bunun için, 400 mg kurkumin tartılarak 100 mL'lik bir balon joje içerisine ilave edildi. Daha sonra balon jojenin 100 mL çizgisine kadar etanol ilave edildi ve oda

sıcaklığında tam çözünme oluncaya kadar karıştırıldı. Kurkuminin, MCM-41 ve MCM-41-AG'ye yüklemesinin yapılabilmesi için, kurkumin stok çözeltisinden 25 mL alınarak içerisine 100 mg MCM-41 veya MCM-41-AG ilave edilerek oda sıcaklığında ve karanlıkta 24 saat süresince karıştırıldı. Süre sonunda karışım süzülerek MCM-41 ve MCM-41-AG ilaç yükleme çözeltisinden ayrıldı. Kalan katı kısım 20 mL etil alkol ile yıkandı. Elde edilen katı kısımlar birleştirilerek kurutuldu. Yüklenen ilaç miktarı, süzüntülerin absorpsiyonunun UV-Vis spektrofotometrede $\lambda = 420$ nm'de okunması sonrası Eşitlik 1 yardımıyla hesaplandı (Chen vd. 2018, Sun vd. 2019). Kurkumin yüklü silika taşıyıcılar kurkumin@MCM-41 ve kurkumin@MCM-41-AG olarak adlandırılmıştır. Yüklenen kurkumin %'si Eşitlik (1) yardımı ile hesaplandı. Eşitlikte yer alan, A_0 etanol içerisindeki kurkuminin başlangıç miktarını, A ise taşıyıcıya yüklenen kurkumin miktarını ifade etmektedir.

$$E(\%) = \frac{A}{A_0} \times 100 \quad (1)$$

2.2.2. Nanotaşıyıcılardan kurkumin salım çalışması

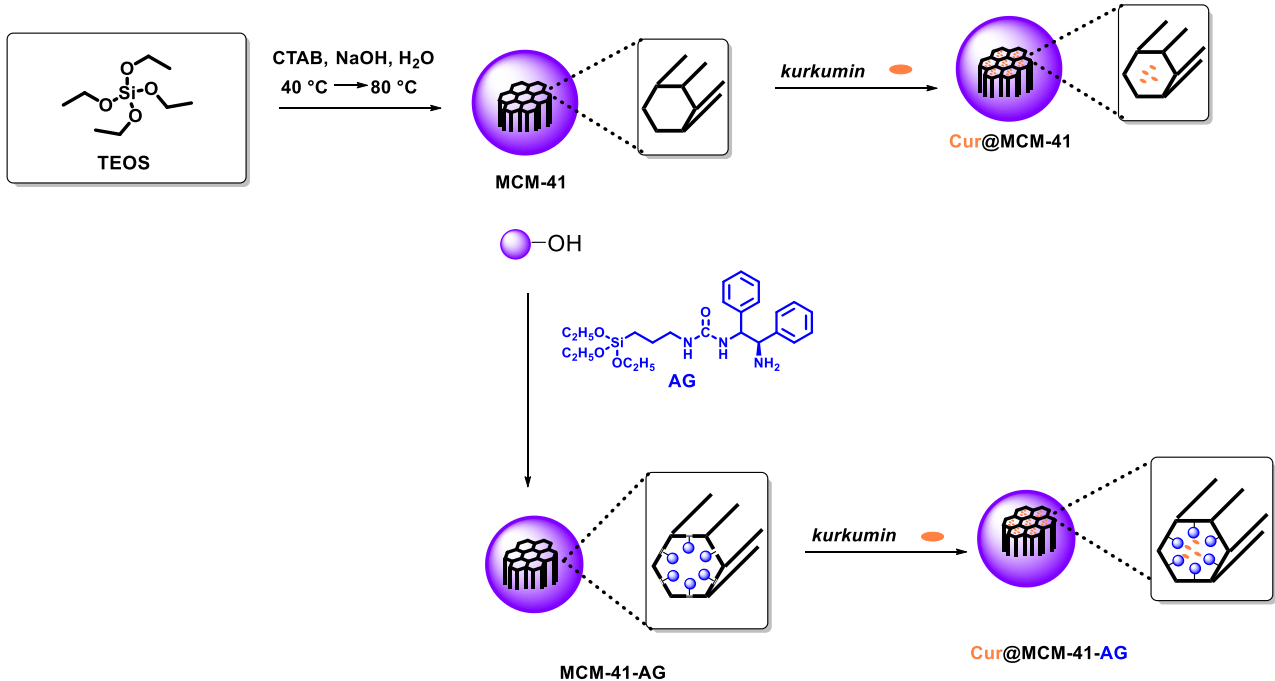
Kurkumin yüklü, kurkumin@MCM-41 ve kurkumin@MCM-41-AG yapısından kurkumin salım çalışmaları literatürde verilen yöntemlere göre yapılmıştır (Sun vd. 2014, Pang vd. 2018). Kurkumin@MCM-41 (pH =

7,4 için 1,2 mg ve pH = 5,5 için 1,6 mg) ve kurkumin@MCM-41-AG (pH = 7,4 için 1 mg ve pH = 5.5 için 1,3 mg) yapıları 10 mL (pH = 7.4 ve pH = 5.5) tampon çözeltisine ilave edilerek 37 °C'de ve 100 rpm'de karıştırıldı. Belirli aralıklarla ortamdaki numune alınarak 15 dakika santrifüjledikten sonra üst kısmının absorpsiyonu UV-Vis spektrofotometrede 420 nm'de okundu. Okuma sonrası sıvı kısım tekrar kurkumin salım ortamına geri ilave edilerek karıştırılmaya devam edildi. Okunan absorpsiyon değeri yardımıyla zamana bağlı salımı gerçekleşen kurkumin miktarı hesaplanmıştır.

3. Bulgular ve Tartışma

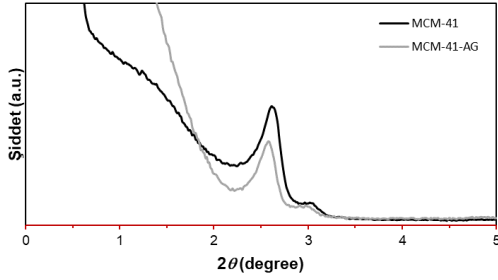
3.1 Sentez ve karakterizasyon

Çalışma kapsamında, kurkumini taşıyacak ve salımını gerçekleştirecek hedef silika taşıyıcı malzemelerin elde edilmiş yöntemleri Şekil 1'de verilmiştir. MCM-41 malzemesinin sentezi ve fonksiyonelleştirilmesi literatürde verilen yöntemlere göre yapılmıştır (Arılı vd. 2023) Sentezlenen yeni malzemelerin yapı tayinleri, XRD, SEM, TEM, TGA, FT-IR ve N₂ sorpsiyon teknikleri kullanılarak ve gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçların değerlendirilmesi sonrası, elde edilen malzemelerin hedeflenen malzemeler ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. Elde edilen bulgular aşağıda detaylı olarak tartışılmıştır.



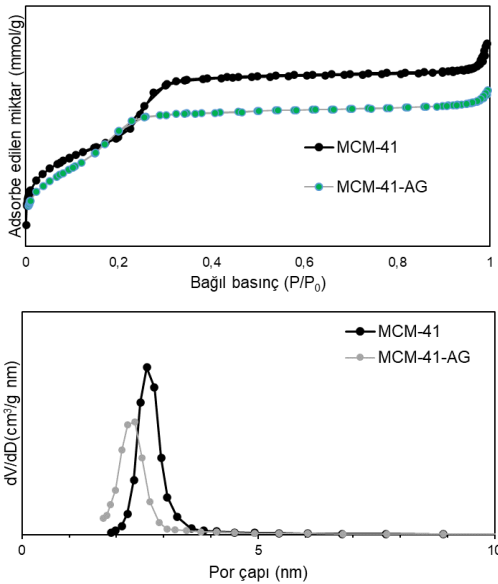
Şekil 1. MCM-41, MCM-41-AG, Kurkumin@MCM-41 ve Kurkumin@MCM-41-AG eldesine ait gösterim

MCM-41 ve MCM-41-AG'nin düşük açılı toz X-ışını kırınım desenleri Şekil 2'de gösterilmektedir. Her iki nanotaşıyıcının düşük açılı XRD deseninde, $2\theta = 2,6^\circ$ 'de çok güçlü bir sinyalin gözlenmesi, bu nanomalzemeler için altıgen düzenlemeyi gösterir (Gök ve Gök 2024).



Şekil 2. MCM-41 ve MCM-41-AG'nin düşük açılı XRD deseni

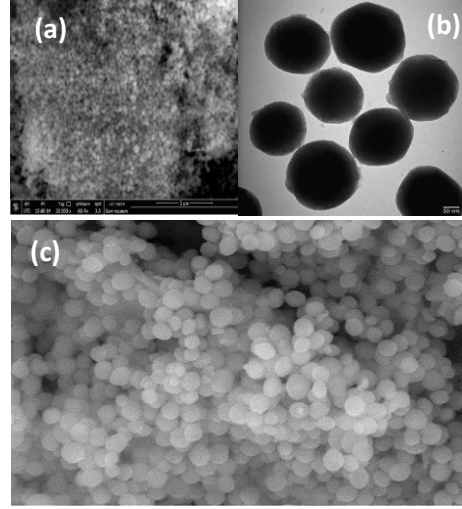
MCM-41 ve MCM-41-AG mezogözenekli silika yapılarının BET yüzey alanı adsorpsiyon-desorpsiyon izotermelerinden sırasıyla 1147 ve 950 m²/g olarak hesaplandı ve ortalama gözenek boyutu MCM-41 için 3,0 nm ve MCM-41-AG için 2,4 nm olarak hesaplandı. Elde edilen N₂ sorpsiyon eğrisi ve por çapı genişlik eğrileri Şekil 3'de verilmiştir. MCM-41 nanotaşıyıcının AG grubu ile türevlendirilmesi sonrası, yüzey alanında ve por çapında düşüş gözlenmesi, AG yapısının MCM-41'e başarı ile bağlandığını ve MCM-41-AG yapısının elde edildiğini desteklemektedir.



Şekil 3. MCM-41 ve MCM-41-AG'nin N₂ sorpsiyon (üstte) ve por çapı verileri (altta)

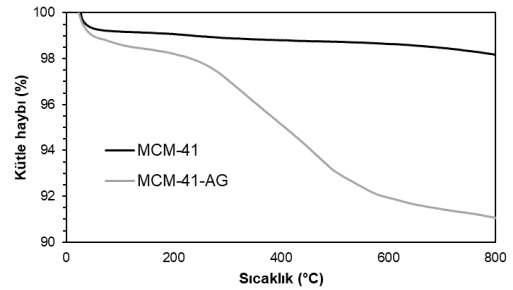
MCM-41 ve MCM-41-AG malzemelerinin XRD analizi ile düzenli bir yapıya sahip olup olmadığının belirlenmesi sonrası, mikroskobik boyutta şekilsel olarak nasıl olduğunu ve düzenli kanalların olup olmadığını belirlemek için taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve transmisyon elektron mikroskobu (TEM) analizleri gerçekleştirilmiştir.

Yapılan analizlere ait görseller Şekil 4'de verilmiştir. MCM-41 ve MCM-41-AG için elde edilen SEM görüntüleri (a ve c) incelendiğinde, her ikisinin de tek düze yapıda ve küresel morfolojiye sahip oldukları gözlenmiştir.



Şekil 4. MCM-41'in a) Taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüsü, b) Transmisyon (geçirimli) elektron mikroskobu (TEM) görüntüsü ve c) MCM-41-AG'nin Taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüsü

Son olarak, referans silika malzeme MCM-41 ile türevlendirilmiş silika malzeme MCM-41-AG'nin termogravimetrik analizleri 10-800 °C arasında gerçekleştirilmiştir. Elde edilen eğriler Şekil 5'de verilmiştir.



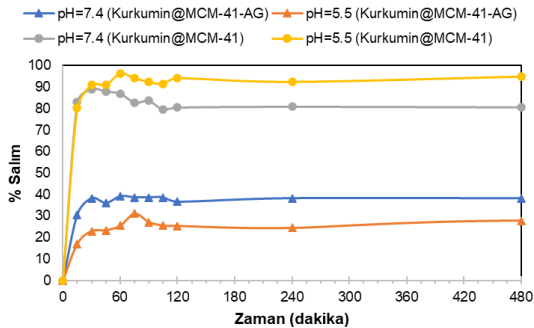
Şekil 5. MCM-41 ve MCM-41-AG'nin TGA eğrileri

Eğriler incelendiğinde, türevlendirilmiş silika taşıyıcı malzeme olan MCM-41-AG'nin MCM-41'e kıyasla daha fazla kütle kaybına uğradığı anlaşılmaktadır. TGA eğrisinde 200 °C'nin altında MCM-41 ve MCM-41-AG için yaklaşık olarak %1'lık kütle kaybı gözlenirken, 200-800 °C arasında MCM-41 için gözlenen kütle kaybı %1, MCM-41-AG için gözlenen kütle kaybı yaklaşık %7 olarak kaydedilmiştir. 200 °C üzerindeki kütle kaybı yüzdelерinin farklı olması türevlendirilmiş MCM-41-AG'nin beklendiği gibi daha fazla organik yapı içerdiğini göstermektedir.

3.2. İlaç yükleme ve salım çalışmaları

Elde edilen silika taşıyıcı malzemelerin yapısal tayini yapıldıktan sonra, bu malzemelerin ne kadar kurkumin taşıyabildikleri ve taşınan kurkuminin pH 7.4 ve pH 5.5'de

ne kadarının ne kadarlık bir zaman dilimi içinde salındıkları ilaç yükleme ve salım deneyleri ile belirlenmeye çalışılmıştır. Silika taşıyıcı malzemeler MCM-41 ve MCM-41-AG'ye aynı şartlar uygulanarak kurkumin yüklemesi gerçekleştirilmiştir. Eşitlik (1)'in kullanılması ile yapılan hesaplamalara göre referans malzeme MCM-41'e kurkumin yükleme yüzdesi %14 ve türevlendirilmiş taşıyıcı malzeme olan MCM-41-AG'ye yüklenen kurkumin miktarı %16,7 olarak hesaplanmıştır. Türevlendirilmiş silika taşıyıcıya, referans malzemeye kıyasla %2,7 daha fazla kurkumin yüklemesi gerçekleştirilmiştir. Referans malzemenin üre-amin grupları ile türevlendirilmesi sonucu elde edilen MCM-41-AG ile kurkumin arasında daha fazla etkileşimin meydana geldiği ve bu nedenle yüklenen kurkumin miktarında bir artış olduğu söylenebilir. Türevlendirilmiş silika taşıyıcı malzeme MCM-41-AG'ye referans malzemede %2,7 daha fazla kurkumin yüklenebildiğinin belirlenmesi sonrası, referans malzemeyi türevlendirmenin kurkumin salım üzerine de pozitif etki edip etmediğinin belirlenmesi için salım çalışmalarına geçilmiştir. Bunun için iki pH değeri altında salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Hedef odaklı ilaç taşınım sistemleri için çalışılan referans pH değerleri 7.4 ve 5.5 salım çalışmaları için kullanılacak pH değerleri olarak seçilmiştir. Kan dolaşımının olduğu sirkülasyon ve sağlıklı doku sistemlerindeki pH, fizyolojik pH olarak adlandırılır ve değeri 7.4'dür. Sağlıklı hücrelerin kanserli hücre ve dokulara dönüşmesi durumunda pH değeri 5.0-5.5 aralığına inmektedir. Fizyolojik pH olarak adlandırılan pH 7.4'de ilaç taşıyıcı malzemelerin taşıdıkları ilacı hiç bırakmamaları ya da daha az bırakmaları istenirken, kanserli hücre ve dokuların sahip olduğu pH 5.5 değerinde ise ilaç taşıyıcı sistemlerin yüklerini düzenli ve daha uzun sürede salmalarını beklenmektedir. Salım çalışmaları sonucu elde edilen veriler işlenerek oluşturulan salım grafiği Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6. Kurkumin@MCM-41 ve kurkumin@MCM-41-AG'nin farklı pH'lerde UV-Vis spektrofotometre ile zamana karşı kurkumin salımının izlenmesi

Grafikte ortaya çıkan eğriler incelendiğinde, kurkumin@MCM-41 malzemesi pH 7.4 ve pH 5.5'de taşıdığı kurkuminin %90'nını ilk 15 dakika içinde bıraktığı

belirlenmiştir. Yüklenen kurkuminin referans taşıyıcı malzeme MCM-41'den çok hızlı bir şekilde her iki pH değerinde de salımının gerçekleşmesi, yüklenen kurkumin ile referans malzeme MCM-41 arasında kuvvetli etkileşimin olmadığını göstermektedir. Türevlendirilmiş malzeme MCM-41-AG'ye kurkumin yüklenmesi ile elde edilen kurkumin@MCM-41-AG, pH 5.5'de taşıdığı kurkuminin %31'ini 75 dakika içinde ve pH 7.4'de %39'unu 60 dakika içinde bıraktığı belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre, fizyolojik pH'da kurkumin@MCM-41-AG'dan kurkumin salımı, kurkumin@MCM-41'e kıyasla 4 kat daha yavaş ve salınan miktarın %66 daha az olduğu görülmektedir. Daha uzun sürede ve daha az miktarda kurkumin salımının elde edilmesi, MCM-41-AG taşıyıcı sistemi ile kurkumin arasında daha fazla etkileşim olduğu göstermektedir. 6 saat boyunca sürdürülen salım çalışmalarında, bu süre sonunda salınan kurkumin miktarında değişiklik gözlenmemiştir. Elde edilen bu sonuçlar, türevlendirilmiş silika taşıyıcı MCM-41-AG'in çıplak MCM-41'e kıyasla daha fazla kurkumin taşıyabildiği ve taşıdığı kurkuminin daha az miktarını daha uzun sürede kontrollü olarak bırakabildiğini göstermektedir.

Kurkumin@MCM-41-AG malzemesinden kurkumin salımının pH = 5.5 ve pH =7.4'deki zamana karşı değişimi incelendiğinde, pH 5.5'de gerçekleşen kurkumin salımının pH 7.4'e göre %8 daha az ve daha uzun sürede gerçekleştiği görülmüştür. İlaç taşıyıcı sistemlerin, fizyolojik pH'ya kıyasla kanserli hücre pH'sinde ilaç salımını daha düşük oranda ve yavaş olarak gerçekleştirmesi ilaç etkinliğinin artırılması açısından istenen bir durumdur. Kurkumin@MCM-41-AG için düşük pH'da daha az ve daha yavaş kurkumin salımının gerçekleşmesi, fakat referans MCM-41 malzemesinde her iki pH'da aynı salım profilinin elde edilmesi, referans malzemenin türevlendirilmesi ile düşük pH değerlerinde kontrollü salımın elde edilebileceğini göstermektedir.

4. Sonuçlar ve Tartışma

Bu çalışma kapsamında iki adet silika tabanlı taşıyıcı malzeme ile farklı pH'lerde kurkumin yükleme ve salım çalışması gerçekleştirilmiştir. Referans malzeme MCM-41'in üre-amin grubu ile türevlendirilmesi sonucu elde edilen taşıyıcı MCM-41-AG malzemesinin kurkumin ile daha fazla etkileşime girdiği ve bu nedenle kurkumin yükleme oranının referans malzemeye kıyasla %2,7 daha fazla gerçekleştiği belirlenmiştir. Yine kurkumin yüklü kurkumin@MCM-41-AG'den kurkumin salımı, çalışılan pH'lerde kurkumin@MCM-41'den gerçekleşen kurkumin salımına kıyasla daha yavaş ve daha az oranda gerçekleştiği belirlenmiştir. Bu durum, MCM-41'in türevlendirilmesinin kurkumin salımı üzerine istenen yönde katkı sağladığını göstermektedir.

Etik Standartlar Bildirgesi

Yazarlar tüm etik standartlara uyduklarını beyan ederler.

Yazarlık Katkı Beyanı

Yazar 1: Fikir sahibi, Araştırma, Deneysel çalışma, Yazma

Yazar 2: Fikir sahibi, Araştırma, Deneysel çalışma, Yazma

Yazar 3: Deneysel tasarımı, Deneysel Yöneticisi, Görselleştirme, Kaynaklar, Yazma-örijinal taslak

Yazar 4: Deneysel tasarımı, Deneysel Yöneticisi, Görselleştirme, Kaynaklar, Yazma-örijinal taslak, Yazma/inceleme ve düzenleme, Kaynak sağlama, Analiz ve yorumlama

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarların bu makalenin içeriğiyle ilgili olarak beyan edecekleri hiçbir çıkar çatışması yoktur.

Verilerin Kullanılabilirliği

Bu çalışma sırasında oluşturulan veya analiz edilen tüm veriler, yayınlanan bu makaleye dahil edilmiştir.

Teşekkür

Yazarlar, bu çalışma sırasında laboratuvar imkanlarını kullanmalarına izin veren Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü'ne ve çalışmalar sırasında desteğini esirgemeyen Burdur Ayşe Sak Ortaokulu idarecilerine ve öğretmenlerine teşekkür eder.

5. Kaynaklar

AbouAitah, K. E. A., Farghali, A. A., Swiderska-Sroda, A., Lojkowski, W., Razin, A. and Khedr, M. K., 2016. pH-controlled release system for curcumin based on functionalized dendritic mesoporous silica nanoparticles. *J Nanomed Nanotechnol*, **7(1)**, 351. <https://doi.org/10.4172/2157-7439.1000351>

Adahoun, M. A. A., Al-Akhras, M. A. H., Jaafar, M. S. and Bououdina, M., 2017. Enhanced anti-cancer and antimicrobial activities of curcumin nanoparticles. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, **45(1)**, 98-107. <https://doi.org/10.3109/21691401.2015.1129628>

Ahmadi Nasab, N., Hassani Kumleh, H., Beygzadeh, M., Teimourian, S. and Kazemzad, M., 2018. Delivery of curcumin by a pH-responsive chitosan mesoporous silica nanoparticles for cancer treatment. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, **46(1)**, 75-81. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1290648>

Atiyah, N. A., Albayati, T. M. and Atiya, M. A., 2022. Functionalization of mesoporous MCM-41 for the delivery of curcumin as an anti-inflammatory therapy. *Adv. Powder Techno*, **33(2)**, 103417.

Arli, O. T., Gök, Y. and Gök H. Z., 2023. pH responsive curcumin released from urea-amine group functionalized mesoporous organosilica nanoparticles. *Turk. J. Chem*, **47(6)**, 1518-1528. <https://doi.org/10.55730/1300-0527.3632>

Armarego, W. L., 2022. Purification of laboratory chemicals: Part 2 inorganic chemicals, catalysts, biochemicals, physiologically active chemicals, nanomaterials. Butterworth-Heinemann.

Atiyah, N. A., Albayati, T. M. and Atiya, M. A., 2022. Functionalization of mesoporous MCM-41 for the delivery of curcumin as an anti-inflammatory therapy. *Adv. Powder Techno*, **33(2)**, 103417. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2021.103417>

Atiyah, N. A., Albayati, T. M. and Atiya, M. A., 2022. Interaction behavior of curcumin encapsulated onto functionalized SBA-15 as an efficient carrier and release in drug delivery. *J. Mol. Struct*, **1260**, 132879. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132879>

Chen, C., Sun, W., Wang, X., Wang, Y. and Wang, P., 2018. Rational design of curcumin loaded multifunctional mesoporous silica nanoparticles to enhance the cytotoxicity for targeted and controlled drug release. *Mater. Sci. Eng. C*, **85**, 88-96. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.12.007>

Croissant, J. G., Cattoën, X., Man, M. W. C., Durand, J. O. and Khashab, N. M., 2015. Syntheses and applications of periodic mesoporous organosilica nanoparticles. *Nanoscale*, **7(48)**, 20318-20334. <https://doi.org/10.1039/C5NR05649G>

Croissant, J. G., Fatieiev, Y. and Khashab, N. M., 2017. Degradability and clearance of silicon, organosilica, silsesquioxane, silica mixed oxide, and mesoporous silica nanoparticles. *Adv. Mater*, **29(9)**, 1604634. <https://doi.org/10.1002/adma.201604634>

Croissant, J. G., Fatieiev, Y., Omar, H., Anjum, D. H., Gurinov, A., Lu, J. and Khashab, N. M., 2016. Periodic mesoporous organosilica nanoparticles with controlled morphologies and high drug/dye loadings for multicargo delivery in cancer cells. *Chem. Eur. J.*, **22(28)**, 9607-9615. <https://doi.org/10.1002/chem.201600587>

Devassy, J. G., Nwachukwu, I. D. and Jones, P. J., 2015. Curcumin and cancer: barriers to obtaining a health claim. *Nutr. Rev*, **73(3)**, 155-165. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuu064>

De Oliveira, L. F., Bouchmella, K., Goncalves, K. D. A., Bettini, J., Kobarg, J. and Cardoso, M. B., 2016. Functionalized silica nanoparticles as an alternative platform for targeted drug-delivery of water insoluble drugs. *Langmuir*, **32(13)**, 3217-3225. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.6b00214>

Diab, R., Canilho, N., Pavel, I. A., Haffner, F. B., Girardon, M. and Pasc, A., 2017. Silica-based systems for oral delivery of drugs, macromolecules and cells. *dv. Colloid Interface Sci*, **249**, 346-362. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.04.005>

Elbially, N. S., Aboushoushah, S. F., Sofi, B. F. and Noorwali, A., 2020. Multifunctional curcumin-loaded mesoporous silica nanoparticles for cancer chemoprevention and therapy. *Microporous Mesoporous Mater*, **291**, 109540. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2019.06.002>

- Giordano, A. and Tommonaro, G., 2019. Curcumin and cancer. *Nutrients*, **11(10)**, 2376.
<https://doi.org/10.3390/nu11102376>
- Gök, Y. and Gök, H. Z., 2024. Preparation of mesoporous silica and organosilica nanostructures functionalized with C2-symmetric diol and their catalytic performance in diethylzinc addition to aromatic aldehydes. *Appl. Organomet. Chem*, **38(3)**, e7359.
<https://doi.org/10.1002/aoc.7359>
- Gök, Y., Aykut, I. T. and Gök, H. Z., 2020. Readily accessible mesoporous silica nanoparticles supported chiral urea-amine bifunctional catalysts for enantioselective reactions. *Appl. Organomet. Chem*, **34(12)**, e6015.
<https://doi.org/10.1002/aoc.6015>
- Gök, Y., Arlı, O. T., Gök, H. Z. and Türkaslan, T., 2023. Rational synthesis of pH-responsive mesoporous organosilica nanoparticles functionalized with 2-aminothiophenol for controlled release of curcumin. *J. Porous Mater*, **30(6)**, 1887-1896.
<https://doi.org/10.1007/s10934-023-01472-w>
- Gök, Y., Arlı, O. T. and Gök, H. Z., 2022. Trans-stilbene based spherical mesoporous organosilica material for loading and release of hydrophobic curcumin. *Turk. J. Health Sci. Life*, **5(3)**, 214-221.
<https://10.56150/tjhs1.1201671>
- Gupta, S. C., Sung, B., Kim, J. H., Prasad, S., Li, S. and Aggarwal, B. B., 2013. Multitargeting by turmeric, the golden spice: From kitchen to clinic. *Mol. Nutr. Food Res*, **57(9)**, 1510-1528.
<https://doi.org/10.1002/mnfr.201100741>
- Hartono, S. B., Hadisoewignyo, L., Yang, Y., Meka, A. K. and Yu, C., 2016. Amine functionalized cubic mesoporous silica nanoparticles as an oral delivery system for curcumin bioavailability enhancement. *Nanotechnology*, **27(50)**, 505605.
<https://doi.org/10.1088/0957-4484/27/50/505605>
- Hatcher, H., Planalp, R., Cho, J., Torti, F. M. and Torti, S. V., 2008. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cell Mol Life Sci*, **65**, 1631-1652.
<https://doi.org/10.1007/s00018-008-7452-4>
- Liu, Y., Ding, X., Li, J., Luo, Z., Hu, Y., Liu, J. and Cai, K., 2015. Enzyme responsive drug delivery system based on mesoporous silica nanoparticles for tumor therapy in vivo. *Nanotechnology*, **26(14)**, 145102.
<https://doi.org/10.1088/0957-4484/26/14/145102>
- Liu, W., Zhu, Y., Wang, F., Li, X., Liu, X., Pang, J. and Pan, W., 2018. Galactosylated chitosan-functionalized mesoporous silica nanoparticles for efficient colon cancer cell-targeted drug delivery. *Molecules*, **5(12)**, 181027.
<https://doi.org/10.3390/molecules23123082>
- Maleki Dizaj, S., Sharifi, S., Tavakoli, F., Hussain, Y., Forouhandeh, H., Hosseiniyan Khatibi, S. M. and Ming, L. C., 2022. Curcumin-Loaded silica nanoparticles: Applications in infectious disease and food industry. *Nanomaterials*, **12(16)**, 2848.
<https://doi.org/10.3390/nano12162848>
- Nouredine, A. and Brinker, C. J., 2018. Pendant/bridged/mesoporous silsesquioxane nanoparticles: Versatile and biocompatible platforms for smart delivery of therapeutics. *Chem Eng J*, **340**, 125-147.
<https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.01.086>
- Sun, T., Zhang, Y. S., Pang, B., Hyun, D. C., Yang, M. and Xia, Y., 2014. Engineered nanoparticles for drug delivery in cancer therapy. *Angew. Chem. Int. Ed*, **10**, 12320-12364.
<https://doi.org/10.1002/anie.201403036>
- Taebnia, N., Morshedi, D., Yaghmaei, S., Aliakbari, F., Rahimi, F. and Arpanaei, A., 2016. Curcumin-loaded amine-functionalized mesoporous silica nanoparticles inhibit α -synuclein fibrillation and reduce its cytotoxicity-associated effects. *Langmuir*, **32(50)**, 13394-13402.
<https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.6b02935>
- Vallet-Regí, M., Colilla, M., Izquierdo-Barba, I. and Manzano, M., 2017. Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery: Current insights. *Molecules*, **23(1)**, 47.
<https://doi.org/10.3390/molecules23010047>
- Varache, M., Bezverkhyy, I., Saviot, L., Bouyer, F., Baras, F. and Bouyer, F., 2015. Optimization of MCM-41 type silica nanoparticles for biological applications: Control of size and absence of aggregation and cell cytotoxicity. *J. Non-Cryst. Solids*, **408**, 87-97.
<https://doi.org/10.1016/j.jnoncrysol.2014.10.020>
- Wang, Y., Zhao, Q., Han, N., Bai, L., Li, J., Liu, J. and Wang, S., 2015. Mesoporous silica nanoparticles in drug delivery and biomedical applications. *Nanomed.: Nanotechnol. Biol. Med*, **11(2)**, 313-327.
<https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.09.014>