

## İlaç Taşımaya Yönelik Yeni Mezogözenekli Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanotüplerin Sentezi ve Karakterizasyonu

Fatma ULUSAL<sup>1\*</sup>, Nalan ÖZDEMİR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tarsus Üniversitesi, Mersin Tarsus Organize Sanayi Bölgesi Teknik Bilimler Meslek Yüksek Okulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, 33100, Mersin

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 38039, Kayseri

<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0001-6926-6251>,

<sup>2</sup><https://orcid.org/0000-0002-8930-5198>

\*Sorumlu yazar: fatmaulusal@tarsus.edu.tr

### Araştırma Makalesi

### ÖZ

#### Makale Tarihiçesi:

Geliş tarihi: 17.05.2022

Kabul tarihi: 16.01.2023

Online Yayınlanma: 05.07.2023

#### Anahtar Kelimeler:

Mezogözenekli SiO<sub>2</sub>

Mezogözenekli Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanotüp

Sol-jel yöntemi

Üre

Manyetik nanopartiküller birçok kullanım alanına sahip olup manyetik olarak saflaştırılabilirlik, geniş yüzey alanı, manyetik hedefleme, yüzey modifikasyonunda kolaylık gibi avantajları sayesinde son yıllarda ilgi çeken malzemelerden biri olmuştur. Gözenekli malzemeler ise, daha fazla açığa çıkan katalitik bölgelere ve geliştirilmiş yüzey işlevselliğine sahip bir malzeme eldesine imkân sağlar. Ayrıca mezogözenekli Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanotüpleri sahip olduğu eşsiz yapısı sayesinde, bağlanacak ilaç hem destek malzemesinin dış yüzeyine hem de mezogözeneklerine girerek paketlenmiş yapıya benzer bir şekilde bağlanacaktır. Bu sayede hem ilacın yarılanma ömrünü uzatacak hem de parçalanma ürünlerinin hızlı serbestleşmesini engelleyeceğinden ilacın kontrollü bir şekilde taşınabilmesi için ideal bir sistem oluşturacaktır. Bu makalede ilaç hedeflemede kullanılmak üzere mezogözenekli Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanotüp sentezi yapılmıştır. Bu amaçla öncelikle mezogözenekli SiO<sub>2</sub> üretimi yapılarak Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> üretiminde şablon olarak kullanılmıştır. Üretilen mezogözenekli SiO<sub>2</sub> yüzeyine, [Fe(NH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>](NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> kompleksi kullanılarak Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> indirgenmiş ve ardından yapıdaki SiO<sub>2</sub> liç edilerek mezogözenekli Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanotüp hazırlanmıştır. Hazırlanan malzemeler FESEM, FT-IR, BET, XRD ve TG yöntemleri ile analiz edilmiştir.

## Synthesis and Characterization of Novel Mesoporous Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanotubes for Drug Delivery

### Research Article

### ABSTRACT

#### Article History:

Received: 17.05.2022

Accepted: 16.01.2023

Published online: 05.07.2023

#### Keywords:

Mesoporous SiO<sub>2</sub>

Mesoporous Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanotubes

Sol-gel method

Urea

Magnetic nanoparticles have many uses and have become one of the materials that have attracted attention in recent years, thanks to their advantages such as magnetic purification, large surface area, magnetic targeting, and ease of surface modification. Porous materials, on the other hand, allow for a material with more exposed catalytic sites and improved surface functionality. In addition, thanks to the unique structure of mesoporous Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanotubes, the drug to be bound will enter both the outer surface of the support material and the mesoporous and bind in a similar way to the packaged structure. In this way, it will create an ideal system for the controlled transport of the drug, as it will both prolong the half-life of the drug and prevent the rapid release of degradation products. In this article, mesoporous Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanotubes were synthesized to be used in drug targeting. For this purpose, firstly mesoporous SiO<sub>2</sub> was produced and used as a template in Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> production. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> was reduced to the produced mesoporous SiO<sub>2</sub> surface by using [Fe(NH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>](NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> complex and then mesoporous Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanotube was prepared by leaching SiO<sub>2</sub> in the

structure. The prepared materials were analyzed by FESEM, FT-IR, BET, XRD, and TG methods.

**To Cite:** Ulusal F., Özdemir N. İlaç Taşımaya Yönelik Yeni Mezogözenekli Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanotüplerin Sentezi ve Karakterizasyonu. *Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2023; 6(2): 1353-1368.

## 1. Giriş

Manyetik nanopartiküller son birkaç yıldır çok hızlı bir gelişim göstermiş ve kataliz, veri, depolama, çevresel iyileştirme, manyetik sıvı uygulamaları, elektronik iletişim ve biyotıp başta olmak üzere birçok alanda yaygın uygulamaları nedeniyle araştırmacılar arasında büyük ilgi görmüştür (Alivisatos, 1996; Karatutlu ve ark., 2018). Manyetik nanopartiküllerin sentezlenebilmesi amacıyla çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu yöntemler; top-down (yukardan aşağı) tekniği (Yadav ve ark., 2012), bottom-up (aşağıdan yukarı) tekniği (Wang ve Xia, 2004), sıvı-faz sentezi (Charitidis ve ark., 2014), çöktürme (Ozkaya ve ark., 2009) ve hidro/solvotermal sentez vb. şeklinde özetlenebilir.

Manyetik nanopartiküllerin en sık kullanım alanlarından biri olan tıbbi uygulamalarda en büyük avantajı, sistematik olarak uygulanabilmesi iken uygulanan bir manyetik alan aracılığıyla nihai olarak lokalize kalırken insan vücudundaki belirli bir hedefe yönelik olma olasılığını sunar. İlaç taşıma için manyetik partikül kullanma kavramı 1970 yılına kadar önerilmiş olsa da manyetik ilaç taşıma alanı ancak son zamanlarda çok fazla ilgi görmüştür (Senyei ve ark., 1978; Widder ve ark. 1983).

Hilal ve ark. (1974) ve akabinde Alksne ve ark. (1967), manyetik nanopartikül ile taşıma amacıyla yapılmış çalışmaların ilki denilebilecek bu çalışmalarda, serebral ve renal anevrizma problemlerinin tedavisi amacıyla MNP'yi taşıyıcı olarak kullanmışlardır. Taşıyıcı bir manyetik küre ile ilacın aynı partikül içerisinde toplanarak, istenen bölgeye vasküler trombozlar yoluyla dış manyetik alan etkisiyle taşıma tekniği kullanılmış ve bunun sonucunda "Manyetik İlaç Hedefleme" fikri ortaya atılmıştır.

Rapoport (1999), Munshi ve ark. (1997) ve Rapoport ve ark. (1999, 2000, 2002, 2003) hidrofobik özellikte bir ilacı miseller içerisinde yerleştirip serbest ilaç dozundan daha düşük miktarda ilacı kanserli bölgeye hedeflemişler. Ancak ilacın misellerle kapsüllenmesiyle kanserli hücrelerin de aldığı ilaç miktarında düşüş olduğunu belirlemişler. Sonraki çalışmalarda bu sorunu aşabilmek ve ilacın misellerin dışına çıkabilmesi amacıyla tümörlü dokuya ilaç verildikten sonra ultrasonik ışınlar kullanmışlardır. Böylece ultrason ışınlarıyla tümörlü bölgede ilacın misellerden çıkmasını kontrol altına almışlardır ve bu şekilde hem ilacın toksik yan etkilerini hem de kanserli hücrelerin ilaca karşı direnç göstermesi problemini aşmayı hedeflemişlerdir. Boru/lif şeklindeki nano yapılar, daha yüksek yüzey alanları ve içlerine belirli parçacıkları gömerek kompozit yapılar oluşturma kabiliyetleri nedeniyle daha güçlüdür ve yeni fonksiyonlar sergilerler. Özellikle demir oksit nanotüpler, çeşitli alanlarda potansiyel uygulamaları nedeniyle kapsamlı araştırma çabalarını teşvik etmiştir.

Genellikle terapötik ajanlar, manyetik nanopartiküllerin yüzeyine eklenir veya bir polimer ve manyetik nanopartikülden oluşan bir nanokompozit karışımı içinde kapsülendir. Bu durumda, uygulanan manyetik alanın çok düşük değerlerinin etkisi altında çalıştırılabilirler. Kullanılacak nanokompleksler için ideal özellikler, çalışma sıcaklığında yüksek manyetizasyon değerlerine sahip olanlar olmalıdır.

Demir, kobalt ve nikelde elde edilen manyetik parçacıklar, belirli manyetik özelliklerinden ötürü bu gibi durumlarda uygundur, ancak parçacık boyutu ve şeklinin ve parçacığın içine gömülü olduğu matris veya ortamın kontrolü de önemlidir. Daha yaygın olarak, bu parçacıklar, bir polimerin veya altın veya silika gibi diğer metallerin ve ametallerin harici bir kaplaması olan manyetik çekirdeklere sahip olabilir. Gözenekli bir polimer içinde kapsüllenmiş manyetik nanopartiküllerden oluşan nanokompozit karışımlar da olabilirler. Polimerlerin veya çeşitli metal/ametal kaplamaların varlığı, hedeflenen doku veya hücre iletimi için çeşitli terapötik ilaçların veya DNA'nın bağlanması için bir fırsat sağlar (McBain ve ark., 2008). Başka bir yaklaşım, sitotoksik bir ilacı, polimer matrisin içindeki manyetik nanosferlerle birlikte kapsüllemektir. Etki yerine hedeflendiğinde, ilaç molekülünün etki alanına sürekli olarak verilmesi terapötik etkisini sağlayacaktır.

Manyetik ferrofluidler kullanılarak optimum bir manyetik tepki elde edilmiştir ve in vivo uygulamalar için en yaygın kaplama veya kapsülleme malzemeleri dekstran gibi polisakkaritler ve polietilen glikol ve poliakrilamid gibi polimerler olduğu belirlenmiştir. Son zamanlarda karbon kaplama biyoyumlu malzeme olarak kullanılmaktadır. Karbon kullanmanın avantajlarından biri, yüksek adsorpsiyon kapasitesidir. Chen ve ark. (2010), doksorubisinin (DOX)  $Fe_3O_4$  nanopartiküllerine kimyasal olarak bağladığı manyetik bir ilaç taşıma sistemi geliştirmiştir. Bu kompleks daha sonra bir polietilen glikol (PEG) ile fonksiyonelleştirilmiş gözenekli silika kabuğa ( $Fe_3O_4$ -DOX/pSiO<sub>2</sub>-PEG) gömülmüştür. Gözenekli bir silika kabuğun varlığı sadece ilaç molekülleri ve manyetik nanopartiküller için koruyucu bir tabaka sağlamakla kalmaz, aynı zamanda taşıyıcıdan DOX salınımı için ince bir bariyer oluşturur. Dolayısıyla, bu kompozit manyetik ilaç taşıma sistemi, tek başına DOX-konjuge  $Fe_3O_4$  nanopartiküllerinde görüldüğü kadar yavaş bir DOX salınımı sergilemiştir. Ek olarak, biyoyumlu polimer PEG, bu kompleksin retiküloendotelyal sistemden kaçmasına izin vererek, ilaçların uzun süreler boyunca uygulanmasına izin vermektedir (Kleinstreuer ark., 2014).

Metal oksitlerden biri olan ferroferrik oksit ( $Fe_3O_4$ ), düşük maliyetli, yüksek kimyasal ve termal stabilite (sinterleme sırasında stabil kalan), yaygın kullanılabilirlik gibi ilgi çekici özellikleri nedeniyle mezogözenekli katalizörler veya destekler için en umut verici malzemelerden biri olarak kabul edilmektedir. Toksik değildir ve çevre dostudur (Piao ve ark., 2008; Cheng ve ark., 2009). Dahası, bu demir okside mezogözeneklerin eklenmesi, daha fazla açığa çıkan katalitik bölgelere ve geliştirilmiş yüzey işlevselliklerine sahip bir malzeme sentezine imkân sağlar (Deng ve ark., 2017). Genişletilmiş yüzey alanları, bu malzemeyi heterojen katalizde uygulama için umut verici bir aday haline getirir. Son çalışmalar, CO'nun katalitik oksidasyonu için değerli metallerle (Pd, Pt, Au, vb.) (Xu ve ark. 2012; Wang ve ark., 2015) yüklü metal oksitlerin hazırlanmasına da odaklanmıştır. Ek olarak, gözenek yapısı (gözenek boyutları ve gözenek hacimleri), soy metalin parçacık boyutu ve yüzey alanı da son katalitik özellikleri belirleyen ana faktörlerdir. Bu özellikler, normalde ticari olarak satın alınan katalizörlerden daha yüksek olan CO oksidasyonunda katalizörün aktivitesi üzerinde sinerjik bir etkiye yol açar. İlaç hedefleme ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; mezogözenekli manyetik  $Fe_3O_4$  nanotüplerinin (MPMNT) sentezi ile sınırlı sayıda çalışma olduğu görülmektedir (Jiao ve ark., 2006).

Bu çalışma ile hazırlanacak mezogözenekli  $Fe_3O_4$ 'nin, 2 kademeli ilaç taşıma yapabilecek bir malzeme olacağı öngörülmektedir. Mezogözenekli manyetik  $Fe_3O_4$  nanotüplerinin dış yüzeyine bağlanacak olan idarubisin ilk etapta aktivite gösterecek, ikinci aşamada ise gözeneklere yerleşmiş olan ilaç paketlenmiş yapısı sayesinde bozunması ve kopması gecikecek, ilacın hem korunması hem de uzun vadede maksimum kullanımı sağlanacaktır (Zhao ve ark., 2019). Böylece Rapoport ve ark. (1999) ilaç taşıma sırasında miseller ile taşımada düşük dozlu ilaç taşınması ve ilacın misel dışına çıkışı ile ilgili yaşadığı problem ortadan kalkacaktır.

## 2. Materyal ve Metot

Bu çalışmada kullanılan tüm kimyasallar Sigma Aldrich firmasından temin edilmiş olup herhangi bir saflaştırma uygulanmadan kullanılmıştır. Hazırlanan malzemelerin karakterizasyonu amacıyla genel spektroskopik yöntemler kullanılmıştır. Polietilen glikol ortalama 6000 kDa ağırlığındadır. XRD analizi Rigaku Miniflex  $CuK\alpha$ ,  $\lambda=0,154$  nm cihazı kullanılmış ve  $2\theta=10-90^\circ$  aralığında analiz yapılmıştır. Alan Emisyonlu Taramalı Elektron mikroskobu (FE-SEM) görüntüsü ZEISS marka GEMINI 500 model cihazında alınmıştır.

### 2.1. Mezogözenekli $SiO_2$ sentezi

Mezogözenekli  $SiO_2$  hazırlamak için; son çözeltideki oranı %3,2 olacak şekilde polietilen glikolün 6000 kDa molekül ağırlığına sahip (PEG6000) bileşiği, %6'lık HCl çözeltisi içerisinde karıştırıldı. Karışım sıcaklığı  $40^\circ C$ 'ye getirilerek tamamen şeffaf olana kadar manyetik olarak karıştırıldı. Elde edilen şeffaf çözelti üzerine, kullanılan PEG6000 bileşiğinin kütleye 2,3 katı olacak şekilde tetraetil ortosilikat (TEOS) eklenerek, bu karışım 24 saat boyunca  $40^\circ C$ 'de deneye devam edildi. Bu süre sonunda karışım,  $80^\circ C$ 'ye getirilerek bu deney şartlarında 60 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Deney süresi boyunca, oluşan beyaz toz şeklindeki ürün, 60 saat sonunda oda sıcaklığına getirilerek santrifüjlendi. Santrifüj pH değeri asidik olduğundan pH değeri, nötr olana kadar saf su ile yıkama işlemi gerçekleştirildi. Oluşan beyaz renkli toz ürün önce etüvde  $60^\circ C$ 'de 12 saat kurutularak ardından  $550^\circ C$ 'lik kül fırınında atmosfer altında 6 saat yakıldı. Elde edilen beyaz renkli toz genel analiz yöntemleri ile incelendi.

### 2.2. $[Fe(NH_2CONH_2)_6](NO_3)_3$ (hekzaüre demir (III) nitrat) Kompleksinin Kuru Sentez Yöntemi ile Hazırlanması

Mezogözenekli  $Fe_3O_4$  manyetik nanotüplerinin sentezi yönteminde şablon olarak kullanılan mezogözenekli  $SiO_2$ 'nin  $Fe_3O_4$  ile kaplanması sırasında hekzaüre demir (III) nitrat kompleksi öncül olarak kullanılmıştır. Bu bileşiğin sentezi amacıyla Asuha ve ark. (2009) önerdiği kuru sentez yöntemi tercih edilmiştir. Buna göre,  $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$  tuzundan 8,0 g alınarak düz dipli, tek boyunlu şilifli bir balonda 100 mL susuz etanol içerisinde çözüldü. Oluşan turuncu renkli  $Fe^{3+}$  çözeltisine mol oranı 1:6,2 olacak şekilde 7,32 g granül şeklindeki üreden eklendi. Bu işlemin hemen sonrasında ürenin

çözünmesiyle birlikte şarap rengi-açık sarı renkli bir toz katının çökmesi gözlemlendi. 100 rpm dönme hızında 24 saat karıştırıldığında ve ürenin tamamı çözünerek karışımın rengi turuncudan sarıya döndü. Çözeltili rengi tamamen şarap rengine döndüğünde oluşan katı, vakumda siyah bantlı süzgeç kâğıdı ile süzülerek etanol ile yıkandı. Kompleks oda sıcaklığında, açık havada kurutuldu ve şarap renkli 10,27 g toz elde edildi. Kompleks FT-IR, erime noktası ve TG ile analiz edildi.

### **2.3. Mezogözenekli SiO<sub>2</sub>'nin Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ile kaplanması**

Mezogözenekli SiO<sub>2</sub>'nin Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ile kaplanması amacıyla daha önce Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> sentezi için Asuha ve ark. (2009) geliştirdiği yöntem modifiye edilerek kullanıldı. Buna göre; hazırlanan [Fe(NH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>](NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> kompleksinden 16,0 g tartılıp 50 mL trietilen glikol içerisine alınarak manyetik karıştırıcı yardımıyla şiddetli bir şekilde karıştırıldı. Ardından tamamen çözünmesini sağlamak amacıyla ultrasonik banyoda 30 dk bekletildi. Tamamen çözünme sağlandıktan sonra hazırlanan mezogözenekli SiO<sub>2</sub>'den 4,0 g alınarak bu karışıma eklendi. Ultrasonik banyoda yarım saat boyunca oda sıcaklığında karıştırma yapılarak katının çözücü içerisinde homojen olarak dağılması sağlandı ve turuncu renkli karışım elde edildi. Ardından geri soğutucu altına alınarak 100 dev/dk hızda manyetik olarak karıştırılarak sıcaklık kademeli olarak artırıldı ve 260 °C'ye getirildi. Sıcaklık 180 °C'ye geldiğinde önce renk turuncudan kahverengine dönüştü ve bu sırada geri soğutucunun boyun kısmında beyaz renkli üre kristalleri meydana geldi. Ardından 200 °C'ye getirildiğinde tamamen kahverengiye dönüştü ve geri soğutucuda yoğun miktarda üre oluştu. 260 °C'ye geldiğinde buharlaşan trietilen glikol geri soğutucunun boyun kısmında biriken üreyi çözerek karışım içerisine damla damla düştü ve damlama ile birlikte karışımda ani bir tepkime gerçekleşerek beyaz buhar meydana geldi. Bu şartlarda 60 saat boyunca bekletilerek süre sonunda karışım oda şartlarına getirildi ve karışım 100 mL etil asetat içerisine alınarak ultrasonik banyoda yıkandı. Manyetik dekantasyon ile yıkama yapıldı ve bu işlem 5 defa tekrar edildi (şeffaf bir yıkama çözeltilisi oluşuna kadar gerekirse işlem tekrar edildi). Son olarak aseton ile yıkanarak 30°C etüvde kurutuldu.

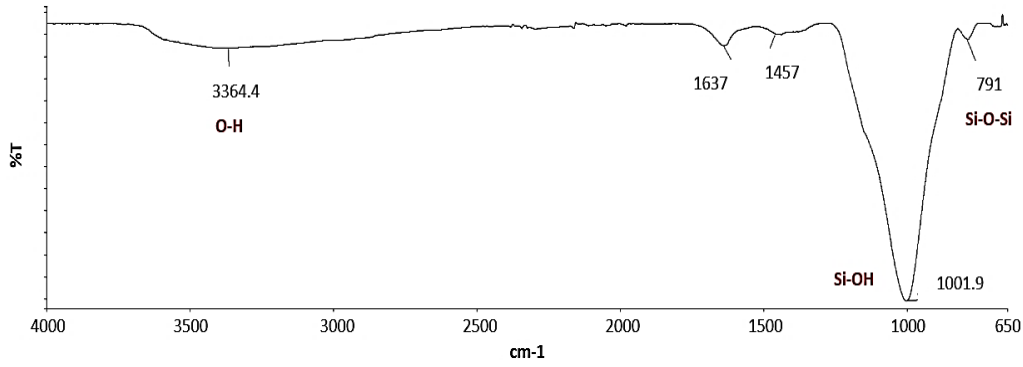
### **2.4. SiO<sub>2</sub>'nin Liç Edilmesiyle Mezogözenekli Manyetik Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanotüplerinin Eldesi**

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ile kaplanmış mezogözenekli SiO<sub>2</sub>'nin içindeki silikanın liç edilmesi gerekir. Bu amaçla Zhang ve ark. (2016) geliştirdiği yöntem uyarınca elde edilen Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ile kaplanmış mezogözenekli SiO<sub>2</sub>'den 1,0 gram alınarak 100 mL saf su içerisinde ultrasonik banyo yardımıyla karıştırıldı. Manyetik balık yardımıyla karıştırma yapılarak üzerine kütlece 1/5 oranında olacak şekilde Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> eklendi. Ardından 50 °C'de manyetik olarak 100 dev/dk. hızda 24 saat boyunca karıştırıldı. Başlangıçta kahverengi olan karışım bu süre sonunda koyu kahverengine dönüştü. Mezogözenekli Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanotüpleri dekantasyon yardımıyla ayrıldı ve saf su ile Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> kalıntısı kalmayana kadar yıkandı. Son olarak aseton ile yıkandıktan sonra oda sıcaklığında kurutulduğunda 0,5 gram ürün elde edildi (Chen ve ark., 2011; Zhang ve ark., 2016).

### 3. Bulgular ve Tartışma

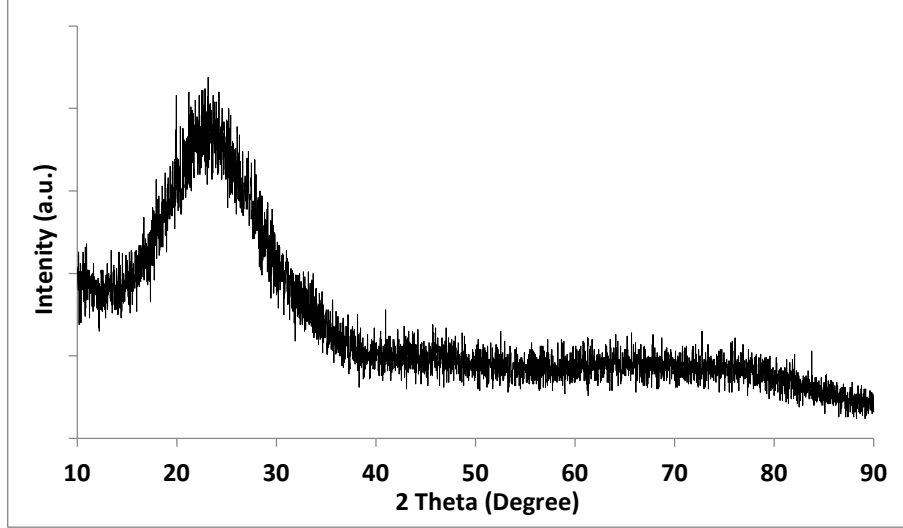
#### 3.1. PEG6000 Kullanılarak Mezogözenekli SiO<sub>2</sub> Hazırlanması

PEG6000 organik bir polimer olup 6000 monomerin bir araya gelmesiyle oluşan bir polimerik malzemedir. Uygun miktardaki PEG6000, HCl içeren çözelti içerisinde karıştırıldığında misel yapısı oluşturmaktadır. Üzerine derişik HCl eklenerek PEG yapısının -OH<sub>2</sub><sup>+</sup> uçları oluşturarak misel yapısı oluşturması sağlanır. Ardından üzerine TEOS eklendiğinde oluşan misellerin etrafını sararak PEG6000'nin oluşturduğu yapıyı taklit etmektedir. Sıcaklık uygulamasının ardından ortamdan santrifüj yoluyla ayrılan beyaz toz maddenin 60 °C'de 1 gece boyunca kurutulmasının ardından kül fırınında yakma yapılmıştır. Bu işlemin amacı malzemenin içerisinde hapsolan PEG kalıntılarının yakılarak ayrılmasıdır. Bu işlem sonucunda beyaz toz görünümlü mezogözenekli yapıda SiO<sub>2</sub> elde edilmiştir. Bu malzemenin karakterizasyonunda FT-IR ve XRD analizleri yapılmıştır.



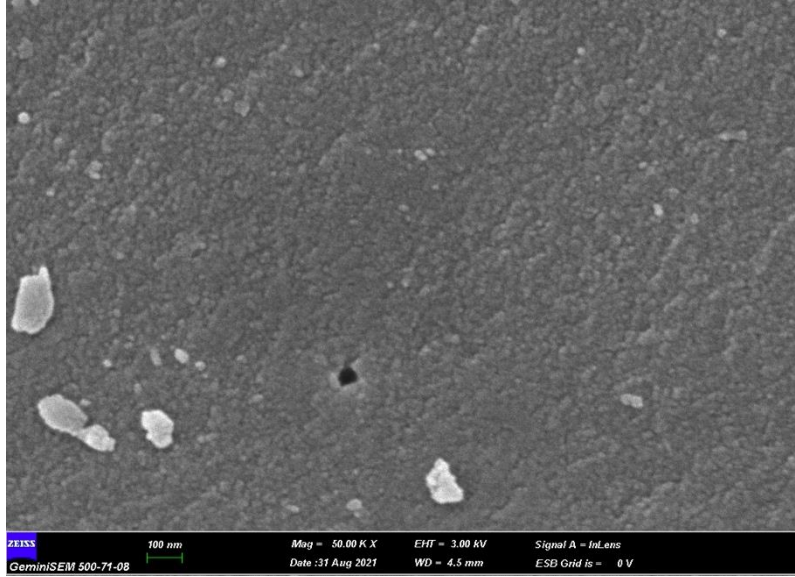
Şekil 1. PEG6000'den elde edilen mezogözenekli SiO<sub>2</sub>'nin FT-IR spektrumu

PEG6000'den elde edilen mezogözenekli SiO<sub>2</sub>'nin FT-IR spektrumu Şekil 1'de verilmiştir. FT-IR spektrumunda 1001,9 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen şiddetli pik Si-OH pikini göstermektedir. 3364,4 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen geniş pik O-H pikini işaret etmektedir. Her iki pikte elde edilen O-H grubu mezogözenekli SiO<sub>2</sub>'nin yüzeyinde doğal olarak oluşan OH grubundan kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte 1001,9 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen titreşim pikinin oldukça şiddetli olması nedeniyle 800-900 aralığında beklenen Si-O-Si, Si-Si ve Si-O pikleri gözlenememiştir (Dubey ve ark., 2015).



Şekil 2. PEG6000'den elde edilen mezogözenekli SiO<sub>2</sub>'nin XRD kırınım desenleri

Şekil 2'de verilen PEG6000 kullanılarak hazırlanan mezogözenekli SiO<sub>2</sub>'e ait XRD kırınım desenleri incelendiğinde 2θ: 13-38° aralığında amorf özelliğe sahip SiO<sub>2</sub>'nin temel pikleri elde edilmiştir. XRD spektrumunda pikler keskinleştikçe ve şiddet değeri arttıkça bu maddenin kristal yapıya doğru gittiğini göstermektedir. Bu çalışmada mezogözenekli SiO<sub>2</sub> sentezi gerekli olduğundan kristal SiO<sub>2</sub>'den ziyade amorf yapıdaki SiO<sub>2</sub> varlığı tercih edilmektedir. XRD spektrumu literatürdeki çalışmalar ile karşılaştırıldığında istenen yapının elde edildiği söylenebilir (Dubey ve ark., 2015).



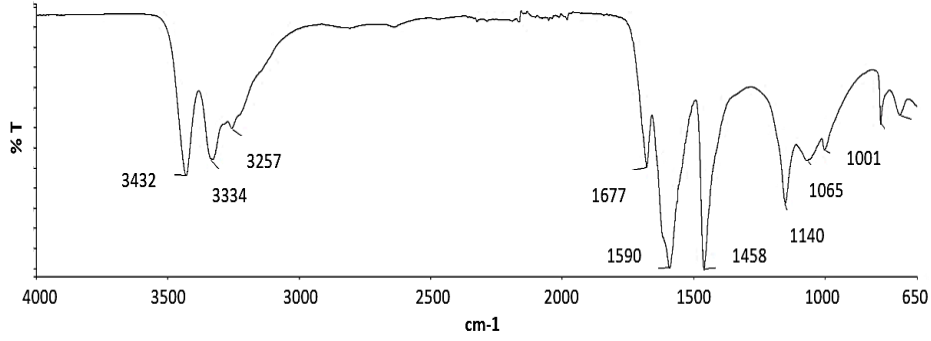
Şekil 3. PEG6000'den elde edilen mezogözenekli SiO<sub>2</sub>'nin SEM görüntüsü

Şekil 3'te verilen PEG6000'den elde edilen mezogözenekli SiO<sub>2</sub>'nin SEM görüntüsü incelendiğinde oluşan yapının oldukça homojen boyutlara sahip olduğu görülmektedir. Sonraki aşamalarda şablon olarak kullanılan malzemenin gözenekli yapıda olduğu ve topaklanmanın olmadığı açıkça görülmektedir. SEM görüntülerinden yola çıkarak hedeflenen malzemenin sentezlendiği görülmektedir. Hazırlanacak olan malzeme boyutunun ilaç taşıma, katalizör destek malzemesi gibi

uygulama alanlarında kullanılmasına yönelik olduğu için birkaç mikrometrenin altında olması beklenir.

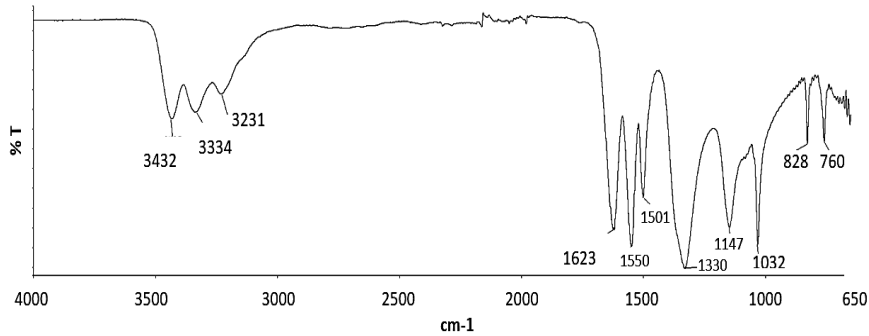
### 3.2. $[\text{Fe}(\text{NH}_2\text{CONH}_2)_6](\text{NO}_3)_3$ (hekzaüre demir (III) nitrat) Kompleksinin Kuru Sentez Yöntemi ile Hazırlanması

Mezogözenekli  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  manyetik nanotüplerinin sentezi yönteminde şablon olarak kullanılan mezogözenekli  $\text{SiO}_2$ 'nin  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  ile kaplanması sırasında hekzaüre demir (III) nitrat kompleksi öncül olarak kullanılmıştır. Bu komplekse ait FT-IR spektrumu Şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4. Üre bileşiğinin FT-IR spektrumu

Üre bileşiğinin Şekil 4'te verilen FT-IR spektrumu incelendiğinde 3334 ve 3432  $\text{cm}^{-1}$ 'de ikili pik şeklinde görülen pikler N-H gerilme titreşimlerini, 1677  $\text{cm}^{-1}$ 'deki şiddetli pik C=O, 1590  $\text{cm}^{-1}$ 'deki şiddetli pik N-H eğilme titreşimlerini ve 1458  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik C-N eğilme titreşimlerini göstermektedir. Üreye ait FT-IR spektrumunda gözlenen piklerin komplekste de gözlenmesi beklenmektedir (Asuha ve ark., 2009; Manivannan ve Rajendran, 2011).



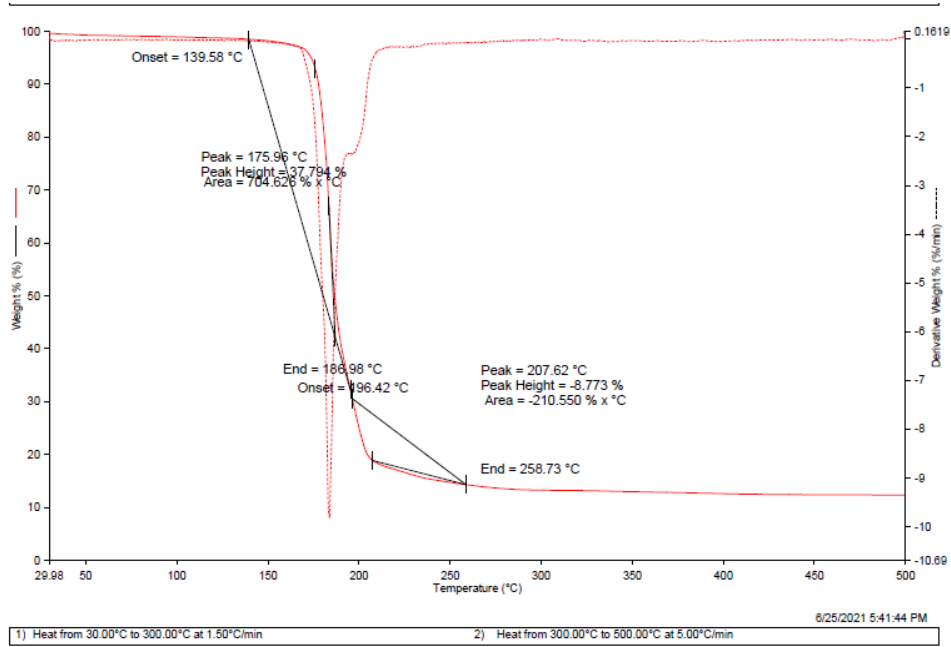
Şekil 5.  $[\text{Fe}(\text{NH}_2\text{CONH}_2)_6](\text{NO}_3)_3$  bileşiğinin FT-IR spektrumu

Şekil 5'te verilen kuru sentez yöntemiyle hazırlanan  $[\text{Fe}(\text{NH}_2\text{CONH}_2)_6](\text{NO}_3)_3$  kompleks bileşiğine ait FT-IR spektrumu incelendiğinde Şekil 4'te verilen üre spektrumuna benzer bir spektrum elde edildiği görülmektedir. Üreden farklı olarak C=O eğilme titreşim pikinin şiddetinin arttığı N-H pikinin de şiddetinde azalma olduğu görülmektedir. Literatür ile karşılaştırıldığında beklenen yapının elde edildiği görülmektedir (Asuha ve ark., 2009).  $[\text{Fe}(\text{NH}_2\text{CONH}_2)_6](\text{NO}_3)_3$  kompleksinin karakterizasyonu amacıyla üre ve kompleksin erime noktası ölçülmüştür. Buna göre ürenin erime



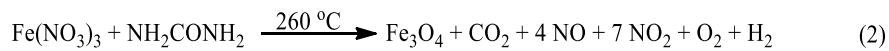
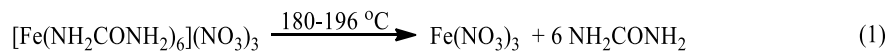
noktası 133 °C iken  $[\text{Fe}(\text{NH}_2\text{CONH}_2)_6](\text{NO}_3)_3$  kompleksinin erime noktası 177,4-183,2 °C olarak ölçülmüştür. Erime sırasında bozunarak erimenin gerçekleştiği görülmektedir. Erime noktasının ölçülmesindeki bir neden de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  sentezi sırasında çıkılması gereken sıcaklığın belirlenmesidir. Erime noktası sıcaklığına gelindiğinde bileşiğin bozunarak ortamdaki ayrılması bu sırada da Fe(III)'ü indirgeyerek  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 'ü oluşturması beklenmektedir.

Şekil 6'da verilen  $[\text{Fe}(\text{NH}_2\text{CONH}_2)_6](\text{NO}_3)_3$  kompleksine ait TG eğrisi incelendiğinde; 2 kademeli bozunma olduğu görülmektedir. Buna göre 139,58 °C'de başlayıp 186,98 °C'de biten bir kopma ile 196,42 °C'de başlayıp 258,763 °C'de biten ikinci bir kopma gözlenmiştir. Tüm kopmaların ardından bozunmadan kalan %15'lik bir kısım mevcuttur. Bu bilgiler ışığında bileşik analiz edildiğinde; mezogözenekli  $\text{SiO}_2$ 'nin yüzeyinin  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  ile kaplanması sırasında uygulanacak sıcaklık programı seçilmiştir. Kompleks içerisindeki ürenin koparak demiri indirgeyebileceği sıcaklıkların seçimi TG analiz sonuçlarına göre belirlenmiştir.



Şekil 6.  $[\text{Fe}(\text{NH}_2\text{CONH}_2)_6](\text{NO}_3)_3$  kompleksinin TG eğrisi

Buna göre 2 adımlı tepkime gerçekleşmesi beklenir. Kompleksin bozunma sıcaklığında iken ürenin ortamdaki ayrılması ve ardından daha yüksek sıcaklıklarda ayrılan ürenin çözücü ile ortama geri dönerek Fe(III) iyonunu indirgeyerek  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  oluşturması gerçekleşmektedir. Buna göre gerçekleşen tepkimeler (Asuha ve ark., 2012):

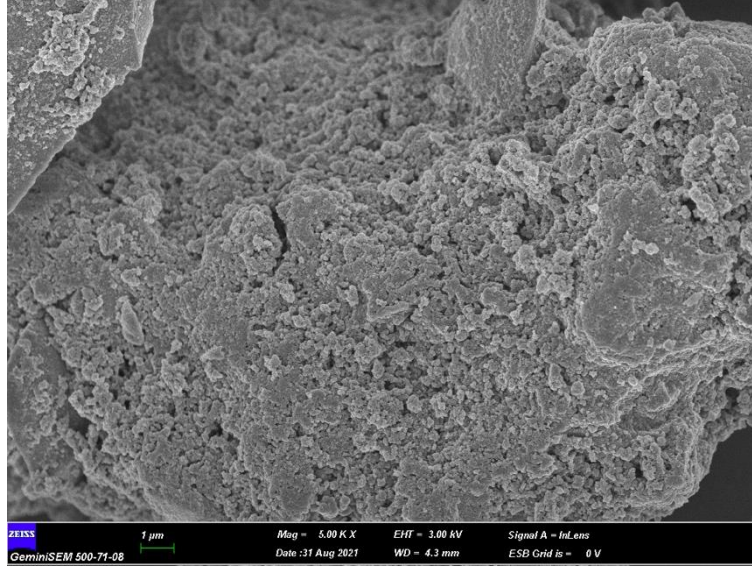


Deney sırasındaki gözlemler incelendiğinde sıcaklık 180 °C'ye ulaştığında başlangıçta sarı-turuncu renkli olan çözelti rengi kahverengiye yakın koyu bir renk almaya başladığı görüldü. Ardından sıcaklık 196 °C'nin üzerine çıkıldığında ise geri soğutucu iç çeperlerinde beyaz renkli üre kristallerinin oluştuğu görüldü. Bu işlemten sonra 2. basamaktaki tepkime gerçekleşmektedir. Sıcaklık 240-260 °C'de iken yoğun şekilde buharlaşan trietilen glikol çözücüsü (kaynama noktası 285 °C) geri soğutucunun çeperlerine gelerek ürenin çözünmesini sağlar ve böylece Fe(III) iyonlarının bulunduğu balona damlamasını sağlar. Damlanın düştüğü yerlerde ani bir tepkime gerçekleşerek beyaz renkli duman oluşturmaktadır. 260 °C'de tepkime gerçekleştirilmesi 5 saatten uzun süre bekletilerek gerçekleştirilmiş, böylece ortamdaki tüm Fe(III) iyonlarının Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> şeklinde çökmesi sağlanmıştır. Ortamda bulunan mezogözenekli SiO<sub>2</sub> malzemesi bu sırada şablon olarak davranarak Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>'ün iç ve dış çeperlerde kaplanmasını sağlamaktadır. Çünkü SiO<sub>2</sub> yüzeyde bulundurduğu OH grupları nedeniyle Fe(III) iyonlarını adsorplayarak yüzeyde tutar.

### 3.3. Mezogözenekli SiO<sub>2</sub>'nin Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ile kaplanması

Mezogözenekli SiO<sub>2</sub>'nin Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ile kaplanması amacıyla PEG6000'den elde edilen SiO<sub>2</sub> ile [Fe(NH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>](NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, hem iyi bir çözücü hem de kaynama noktası kompleksin kaynama noktasından yüksek olan trietilen glikol çözücüsü içerisinde homojen olarak karıştırılmıştır. Bu işlem ultrasonik banyo içerisinde bekletilerek SiO<sub>2</sub>-Fe arasında fiziksel ve kimyasal etkileşim gerçekleştirilmesi sağlanır. Bu işlem her iki madde tamamen homojen olana kadar devam ettirilir. Asuha ve ark. (2009) geliştirdiği yöntem ve [Fe(NH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>](NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> kompleksinin TG analizinden yola çıkılarak sıcaklık programı uygulanmıştır. Bu işlem sırasında Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> oluşturmak üzere indirgenen Fe(III) mezogözenekli SiO<sub>2</sub> destek yüzeyine tutunarak indirgenmeyi tercih eder. Bunun temel nedeni ise serbest ortamda kristal oluşumu yerine bir destek yüzeyine tutunarak indirgenmenin daha az enerji gerektirmesidir. Düşük enerji de yüksek kararlılık anlamına gelir. Bu deney sonunda elde edilen ürün kütleli olarak az miktarda alınmasına rağmen oldukça hacimli bir malzemedir. Aynı kütleye sahip manyetik Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanopartikülleri ile karşılaştırıldığında neredeyse 3 kat daha hacimli olduğu görülmektedir. Bu bilgiden yola çıkarak Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>'ün mezogözenekli SiO<sub>2</sub> yüzeyinde kaplandığını işaret etmektedir ve SEM görüntüleri de bunu doğrulamaktadır.

Şekil 7'de verilen PEG6000'den elde edilen mezogözenekli SiO<sub>2</sub>'nin Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> kaplanmasıyla elde edilen malzemenin SEM görüntüsü incelendiğinde oluşan SiO<sub>2</sub> yüzeyinin kaplandığı ve bu kaplamanın süngerimsi bir yapıda olduğu, oldukça homojen boyutlara sahip olduğu görülmektedir. Yüzeyde oluşan malzemenin şablon olarak kullanılan destek yüzeyini taklit ettiği açıkça görülmektedir. Ancak yüzeye tutunan malzemenin demirin hangi bileşiği olduğunu anlayabilmek amacıyla neodyum mıknatıs ile test edilmiştir. Şekil 8'de de görüldüğü üzere hazırlanan malzeme neodyum mıknatıs tarafından çekilmektedir. Bilindiği üzere demirin Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> formu mıknatıs tarafından çekilirken diğer oksitleri çekilmemektedir (Tadic ve ark., 2014). Malzemenin Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> olduğu XRD verileri ile de desteklenmektedir.

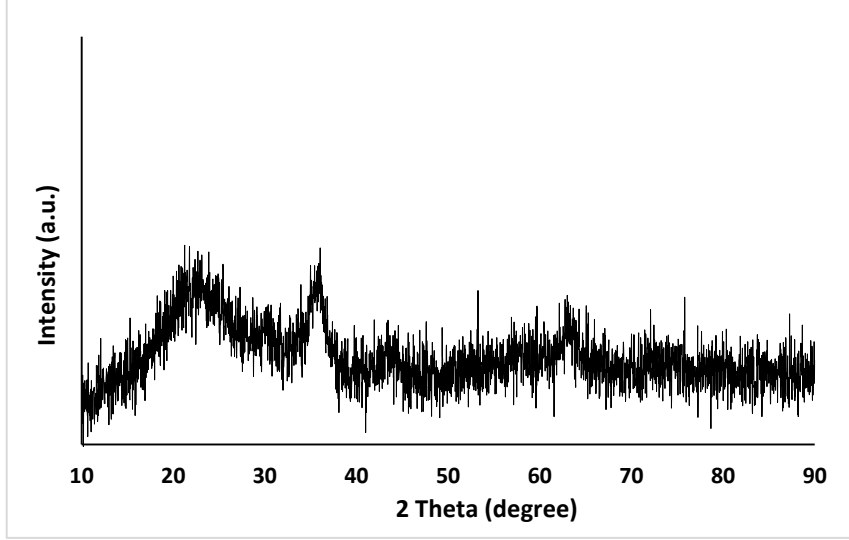


Şekil 7. PEG6000'den elde edilen mezogözenekli SiO<sub>2</sub>'nin yüzeyinin Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ile kaplanmasıyla elde edilen malzemenin SEM görüntüsü



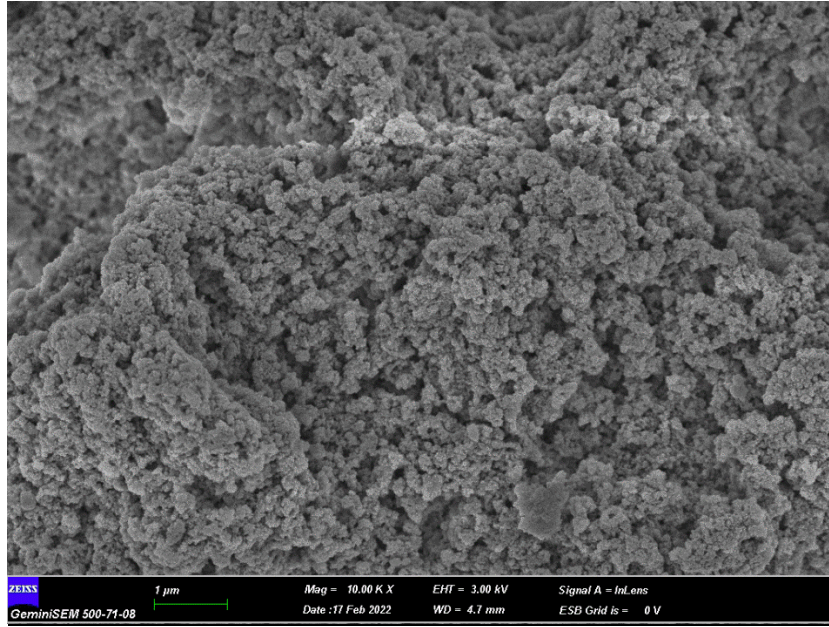
Şekil 8. Neodyum mıknatıs tarafından çekilen mezogözenekli Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

PEG6000'den elde edilen mezogözenekli SiO<sub>2</sub>'nin yüzeyinin Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ile kaplanmasıyla elde edilen malzemenin XRD spektrumu Şekil 9'da verilmiştir. Şablon malzeme olan SiO<sub>2</sub>'den gelen temel pikleri 2θ: 13-38° aralığında amorf özelliğini koruduğunu gösterecek şekilde geniş bir pik vermiştir. Mezogözenekli SiO<sub>2</sub> yüzeyine kaplanan Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>'ün beklenen standart pikleri 2θ: (220); 29,35°, (311); 35,95°, (400); 44,32°, (422); 52,94°, (511); 58,40° ve (440); 63,02° görülmektedir. Bu piklerin Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanopartiküllerinin XRD spektrumlarından elde edilen piklere göre oldukça küçük ve yayvan çıkmasının temel nedeni hedeflenen şekilde Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>'ün amorf yapıda olan SiO<sub>2</sub>'yi taklit etmesi ancak manyetik özelliğini de korumasıdır. XRD spektrumundan yola çıkılarak bu Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>'ün SiO<sub>2</sub> yüzeyinde amorf yapıda tutunduğunu göstermektedir.



Şekil 9. PEG6000'den elde edilen mezogözenekli SiO<sub>2</sub>'nin yüzeyinin Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ile kaplanmasıyla elde edilen malzemenin XRD spektrumu

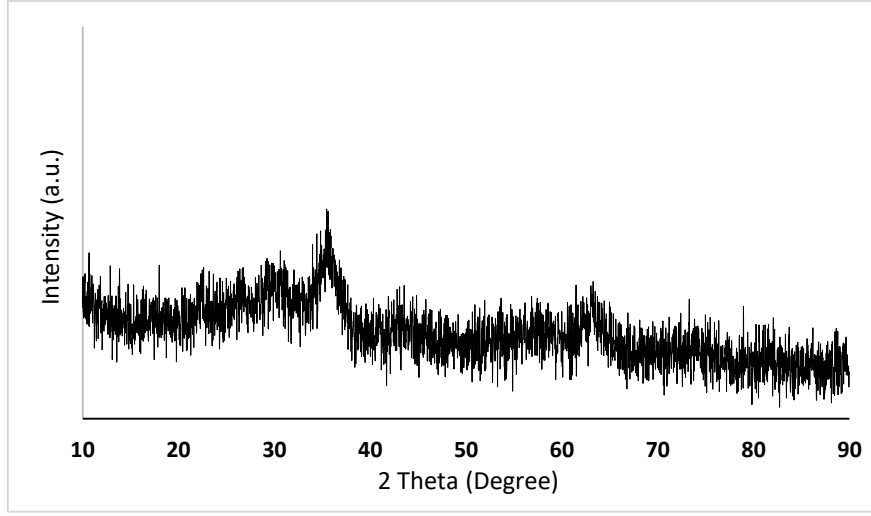
Şekil 10'da verilen SEM görüntüsü Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ile kaplanmış SiO<sub>2</sub>'nin Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile liç edilmesi sonucu elde edilen mezogözenekli Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>'e aittir. Şekil 8'de gözlenen silika tabakasının son üründe olmadığı ve ürünün süngerimsi gözenekli yapısını koruduğu görülmektedir. Ayrıca taneciklerin oldukça küçük olduğu ve her bir kümenin 50-200 nm aralığında olduğu görülmektedir. İlaç taşıma gibi boyutun oldukça önemli olduğu bir kullanım alanı için düşünüldüğünde, hazırlanan mezogözenekli Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>'ün boyutlarının uygun olduğu söylenebilir.



Şekil 10. Mezogözenekli Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> SEM görüntüsü

Mezogözenekli Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>'ün Şekil 11'de verilen XRD kırınım desenleri incelendiğinde; Şekil 9'dan farklı olarak 2θ: 13-38 ° aralığındaki amorf SiO<sub>2</sub>'nin pikinin kaybolmuş olması silikanın liç edildiğine işaret etmektedir. Bununla birlikte Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>'ün standart pikleri 2θ: (220); 29,35°, (311); 35,95°, (400); 44,32°,

(422); 52,94°, (511); 58,40°, (440); 63,02°'de gözlenmiştir. Gözlenen piklerin keskin olmayışı hazırlanan ürünün mezogözenekli yapısını koruduğunu göstermektedir.



Şekil 11. Mezogözenekli Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> XRD kırınım desenleri

#### 4. Sonuçlar

Son yıllarda başta tıp alanında olmak üzere birçok alanda hedefleme destek malzemesi, atık saflaştırma, ayırma, kataliz gibi çeşitli amaçlarla kullanılan manyetik nanopartiküller giderek artan bir öneme sahiptir. Bununla birlikte, tıpta kullanıldığında yüzeysel ilaç serbestleşmesinin bazı sorunlara neden olduğu ve istenen ölçüde başarısız olduğu görülmektedir. Bu çalışmada mezogözenekli yapıya sahip Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanotüplerinin hazırlanarak çeşitli kimyasal ve fiziksel özellikleri belirlenmiştir. Buna göre, geniş yüzey alanında sahip, gözenekli, ortamda manyetik olarak ayrılabilir bir destek malzemesinin hazırlandığı görülmüştür. Bu çalışma ile tek destek malzemesinde uzun vadede ilaç serbestleşmesine imkân sağlayan bir destek malzemesinin hazırlandığı görülmektedir. Özellikle de SEM görüntüsünden malzemenin mezogözenekli olduğu, XRD kırınım desenlerinden de topaklanmadan ziyade amorf yapıdaki SiO<sub>2</sub>'yi taklit ettiği anlaşılmaktadır. Böylece, kanser ilacı taşıyabilme özelliğine sahip yeni bir destek malzemesi hazırlandığı söylenebilir.

#### Teşekkür

Bu çalışma TÜBİTAK-BİDEB-2218 Yurt İçi Doktora Sonrası Araştırma Burs Programı kapsamında 118C475 numaralı proje ile desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı TÜBİTAK'a sonsuz teşekkür ederiz.

#### Çıkar Çatışması Beyanı

Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

## **Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti**

Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

### **Kaynakça**

- Alivisatos AP. Semiconductor clusters, nanocrystals, and quantum dots. *Science* 1996; 271: 933-937.
- Alksne JF., Fingerhut AG., Rand RW. Magnetic probe for the stereotactic thrombosis of intracranial aneurysms. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967; 30: 159-162.
- Asuha S., Wan HL., Zhao S., Deligeer W., Wu HY., Song L., Tegus O. Water-soluble, mesoporous Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: synthesis, characterization, and properties. *Ceramics International* 2012; 38: 6579–6584.
- Asuha S., Zhao S., Jin XH., Hai MM., Bao HP. Effects of synthetic routes of Fe–urea complex on the synthesis of  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanopowder. *Applied Surface Science* 2009; 255: 8897-8901.
- Charitidis CA., Georgiou P., Koklioti MA., Trompeta AF., Markakis V. Manufacturing nanomaterials: from research to industry. *Manufacturing Review* 2014; 1: 11.
- Chen T., Zhou G., Zhu Q., Liu X., Ha T., Kelley JL., Kao RL., Williams DL., Li C. Overexpression of vascular endothelial growth factor 165 (VEGF<sub>165</sub>) protects cardiomyocytes against doxorubicin-induced apoptosis. *Journal of Chemotherapy* 2010; 22: 402-406.
- Chen Y., Chen H., Sun Y., Zheng Y., Zeng D., Li F., Zhang S., Wang X., Zhang K., Ma M., He Q., Zhang L., Shi J. Multifunctional mesoporous composite nanocapsules for highly efficient MRI-guided high-intensity focused ultrasound cancer surgery. *Angewandte Chemie International Edition* 2011; 50: 12505-12509.
- Cheng K., Peng S., Xu C. J., Sun S. Porous hollow Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles for targeted delivery and controlled release of cisplatin. *Journal of the American Chemical Society* 2009; 131: 10637-10644.
- Deng J., Feng SF., Zhang K., Li J., Wang H., Zhang T., Ma X. Heterogeneous activation of peroxymonosulfate using ordered mesoporous Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub> for the degradation of chloramphenicol at neutral pH. *Chemical Engineering Journal* 2017; 308: 505-515.
- Dubey RS., Rajesh YBRD., More MA. Synthesis and characterization of SiO<sub>2</sub> nanoparticles via sol-gel method for industrial applications. *Materials Today: Proceedings* 2015; 2: 3575-3579.
- Hilai SK., Michelsen WJ., Driller J., Leonard E. Magnetically guided devices for vascular exploration and treatment. *Radiology* 1974; 113: 529-540.
- Jiao F., Harrison A., Jumas JC., Chadwick AV., Kockelmann W., Bruce PG. Ordered mesoporous Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> with crystalline walls. *Journal of the American Chemical Society* 2006; 128: 5468-5474.
- Karatutlu A., Barhoum A., Sapelkin A. Liquid-phase synthesis of nanoparticles and nanostructured materials. *Emerging Applications of Nanoparticles and Architecture Nanostructures* 2018; 1-28.
- Kleinstreuer C., Feng Y., Childress E. Drug-targeting methodologies with applications: A review. *World Journal of Clinical Cases* 2014; 16: 742-756.

- Manivannan M., Rajendran S. Investigation of inhibitive action of Urea-Zn<sup>2+</sup> system in the corrosion control of carbon steel in sea water. *International Journal of Engineering Science and Technology* 2011; 3: 8048-8060.
- Munshi, N., Rapoport, N., Pitt WG. Ultrasonic activated drug delivery from Pluronic P-105 micelles. *Cancer Letter* 1997; 16: 13-19.
- McBain SC., Yiu HHP., Dobson J. Magnetic nanoparticles for gene and drug delivery. *International Journal of Nanomedicine* 2008; 3: 169-180.
- Ozkaya T., Toprak MS., Baykal A., Kavas H., Köseoğlu Y., Aktaş B. Synthesis of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles at 100 °C and its magnetic characterization. *Journal of Alloys and Compounds* 2009; 472: 18-23.
- Piao Y., Kim J., Na HB., Kim D., Baek JS., Ko MK., Lee JH. Shokouhimehr M., Hyeon T. Wrap–bake–peel process for nanostructural transformation from β-FeOOH nanorods to biocompatible iron oxide nanocapsules. *Nature Materials* 2008; 7: 242-247.
- Rapoport NY., Herron JN., Pitt WG., Pitina L. Micellar delivery of doxorubicin and its paramagnetic analog, ruboxyl, to HL-60 cells: effect of micelle structure and ultrasound on the intracellular drug uptake. *Journal of Controlled Release* 1999; 58: 153-162.
- Rapoport N., Marin AP., Timoshin AA. Effect of a polymeric surfactant on electron transport in HL-60 cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2000; 384: 100-108.
- Rapoport N., Marin A., Luo Y., Prestwich GD. Muniruzzaman M. Intracellular uptake and trafficking of Pluronic micelles in drug-sensitive and MDR cells: effect on the intracellular drug localization. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2002; 91: 157-170.
- Rapoport N., Marin A., Muniruzzaman M., Christensen DA. Controlled drug delivery to drug-sensitive and multidrug resistant cells: effects of pluronic micelles and ultrasound. *ACS Symposium Series. American Chemical Society* 2003; 7: 85-101.
- Rapoport N. Stabilization and activation of Pluronic micelles for tumor-targeted drug delivery. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 1999; 16: 93-111.
- Senyei A., Widder K., Czerlinski G. Magnetic guidance of drug-carrying microspheres. *Journal of Applied Physics* 1978; 49: 3578-3583.
- Tadic M., Panjan M., Damnjanovic V., Milosevic I. Magnetic properties of hematite (α-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) nanoparticles prepared by hydrothermal synthesis method. *Applied Surface Science* 2014; 320: 183-187.
- Wang Y., Xia Y. Bottom-Up and top-down approaches to the synthesis of monodispersed spherical colloids of low melting-point metals. *Nano Letters* 2004; 4: 2047-2050.
- Wang Y., Yao S., Crocker M., Zhu X., Chen B., Xie J., Shi C., Ma D. An energy-efficient catalytic process for the tandem removal of formaldehyde and benzene by metal/HZSM-5 catalysts. *Catalysis Science & Technology* 2015; 5: 4968-4972.

- Widder KJ., Marino PA., Morris RM., Howard DP., Poore GA., Senyei AE. Selective targeting of magnetic albumin microspheres to the Yoshida sarcoma: ultrastructural evaluation of microsphere disposition. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 1983; 19: 141-147.
- Xu J., Ouyang L., Mao W., Yang XJ., Xu XC., Su JJ., Zhuang TZ., Li H., Han YF. Operando and kinetic study of low-temperature, lean-burn methane combustion over a Pd/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalyst. *ACS Catalysis* 2012; 2: 261-269.
- Yadav TP., Yadav RM., Singh DP. Mechanical milling: a top down approach for the synthesis of nanomaterials and nanocomposites. *Nanoscience and Nanotechnology* 2012; 2: 22-48.
- Zhang L., Liu T., Chen Y. Magnetic conducting polymer/mesoporous SiO<sub>2</sub> yolk/shell nanomaterials: multifunctional nanocarriers for controlled release of doxorubicin. *RSC Advances* 2016; 6: 8572-8579.
- Zhao J., Shu Y., Zhang P. Solid-state CTAB-assisted synthesis of mesoporous Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> and Au@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> by mechanochemistry. *Chinese Journal of Catalysis* 2019; 40: 1078-1084.