

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HİDROKSİAPATİT KRİSTALLERİNİN  
KONTROLLÜ İLAÇ SALIMINDA KULLANIM**

Kimya Mühendisi Müge EKMEK

**FBE Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı Kimya Mühendisliği Programında  
Hazırlanan**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Tez Danışmanı : Yrd. Doç Dr. Özlem DOĞAN**

**İSTANBUL, 2009**

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ .....	vii
KISALTMA LİSTESİ .....	viii
ŞEKİL LİSTESİ .....	ix
ÇİZELGE LİSTESİ .....	xii
ÖNSÖZ.....	xiv
ÖZET.....	xv
ABSTRACT .....	xvi
1. GİRİŞ.....	1
2. İLAÇ .....	2
2.1 İlaçların Elde Edildiği Kaynaklar .....	3
2.1.1 Doğal kaynaklı ilaçlar .....	3
2.1.1.1 Mineral maddeler .....	3
2.1.1.2 Mikroorganizma, mantar ve enzimler.....	3
2.1.1.3 Hayvansal ürünler .....	3
2.1.1.4 Bitkisel ilaçlar .....	4
2.1.1.5 Sentez yolu ile elde edilen ilaçlar .....	4
2.2 İlaçların Sınıflandırılması .....	4
2.2.1 Etki yerlerine göre sınıflandırma .....	5
2.2.2 Kullanım amaçlarına göre sınıflandırma .....	5
2.2.3 Kökenlere göre sınıflandırma .....	5
2.3 İlaçların Farmasotik Şekilleri .....	6
2.3.1 Katı ilaç şekilleri.....	6
2.3.1.1 Toz (poudre, pulvis).....	6
2.3.1.2 Kaşe .....	7
2.3.1.3 Kapsül .....	7
2.3.1.4 Pilül.....	7
2.3.1.5 Tablet (Komprime) .....	7
2.3.1.6 Pastil .....	8
2.3.1.7 Süpozituar .....	8
2.3.1.8 Ovül .....	8
2.3.1.9 Sabunlar .....	8
2.3.1.10 Kalem.....	8
2.3.2 Yarı katı ilaç şekilleri.....	8
2.3.2.1 Pomat ya da merhem .....	8
2.3.2.2 Pat .....	9
2.3.2.3 Macun .....	9

2.3.2.4	Liniment.....	9
2.3.2.5	Lapa (Cataplasma) .....	9
2.3.2.6	Yakı.....	9
2.3.3	Sıvı ilaç şekilleri .....	9
2.3.3.1	Solüsyon .....	9
2.3.3.2	Tentür.....	10
2.3.3.3	Ekstre .....	10
2.3.3.4	Eliksir.....	10
2.3.3.5	Şurup.....	10
2.3.3.6	Posyon .....	10
2.3.3.7	Süspansiyon .....	10
2.3.3.8	Emülsiyon .....	11
2.3.3.9	Dekoksiyon .....	11
2.3.3.10	Lavman .....	11
2.3.3.11	Kollutuar .....	11
2.3.3.12	Kolir.....	11
2.3.3.13	Aerosol.....	11
2.4	İlaçların Vücutta İzlediği Yol .....	12
2.4.1	Absorpsiyon.....	13
2.4.2	Dağılım .....	14
2.4.3	Metabolizma (Biyotransformasyon).....	15
2.4.4	Atılım (İtrah).....	15
2.5	Kontrollü Salım Sistemlerinde Dozaj Şekilleri .....	15
3	<b>KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI.....</b>	<b>18</b>
3.1	İlaç Salım Mekanizmaları.....	19
3.1.1	Difüzyon kontrollü sistemler .....	19
3.1.2	Su-geçiş kontrollü sistemler .....	21
3.1.3	Biyobozunur Sistemler .....	22
3.1.4	Ayarlanabilen sistemler .....	23
3.2	Kontrollü Salım Sistemlerinin Hedeflendirilmesi .....	24
3.2.1	Hedeflendirilen ilaç taşıyıcı sistemlerin ideal özellikleri .....	24
3.3	İlaç Salım Yolları.....	25
3.3.1	Transdermal yolla salım .....	25
3.3.2	Oral yolla salım.....	25
3.3.3	Parenteral yolla salım .....	26
3.3.4	Enjeksiyon yolu .....	26
3.3.5	Akciğerlere salım.....	27
3.3.6	Diğer salım yolları .....	27
3.4	İlaç Taşıyıcı Partiküler Sistemler.....	28
3.4.1	Mikrokapsüller.....	28
3.4.2	Mikroküreler .....	29
3.4.3	Nanopartiküller .....	30
3.4.4	Mikrosüngerler .....	31
3.4.5	Diğer yollar.....	31
3.5	Kontrollü İlaç Salımının Avantajları .....	32
3.6	Kontrollü İlaç Salımının Dezavantajları.....	32
3.7	Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Uygulama Alanları .....	33
3.8	Kontrollü İlaç Salımının Geleceği.....	33
4	<b>HİDROKSİAPATİT .....</b>	<b>35</b>

4.1	Hidroksiapatitlerin Sınıflandırılması .....	35
4.1.1	Saf hidroksiapatit seramikler .....	35
4.1.2	Kompozit halindeki hidroksiapatitler .....	37
4.2	Hidroksiapatit Hazırlama Yöntemleri.....	37
4.2.1	Kuru metot .....	38
4.2.2	Yaş metot .....	38
4.3	Hidroksiapatitin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımına İlişkin Örnekler .....	40
4.3.1	Hidroksiapatitten insülin salımı .....	40
4.3.2	Hidroksiapatitten İbuprofen-lysine ve Hydrocortisone Na-succinate salımı.....	41
4.3.3	Hidroksiapatitten Gentamicin salımı .....	43
4.3.4	Hidroksiapatitten protein Cytochrome C'nin salımı .....	44
4.3.5	Hidroksiapatitten kemik iltihabı tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin salımı....	46
5	ADSORPSİYON VE DESORPSİYON .....	49
5.1	Adsorpsiyon .....	49
5.1.1	Adsorpsiyon olgusuna ilişkin bazı kavramlar .....	49
5.1.2	Adsorpsiyonu Etkileyen Bazı Faktörler.....	51
5.1.2.1	pH .....	51
5.1.2.2	Sıcaklık .....	51
5.1.2.3	Yüzey alanı .....	51
5.1.3	Adsorban Türleri ve Genel Özellikleri .....	51
5.1.4	Adsorpsiyon izotermi .....	53
5.2	Desorpsiyon Kinetiği .....	56
5.2.1	Yüzey Kalma Zamanları.....	56
6	KULLANILAN İLAÇ AKTİF MADDELERİ VE METİLEN MAVİSİ.....	57
6.1	İbuprofen.....	57
6.1.1	İbuprofenin endikasyonları .....	58
6.2	Ampisilin Na/Sulbaktam Na (Sultamisilin).....	58
6.2.1	Ampisilin Sulbaktam (Sultamisilin) ve endikasyonları .....	59
6.3	Metilen Mavisi.....	60
7	DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	61
7.1	Materyal ve Yöntem .....	61
7.1.1	Kullanılan kimyasal maddeler .....	61
7.1.2	Kullanılan Cihaz ve Malzemeler .....	61
7.1.3	Kullanılan çözeltiler.....	62
7.1.3.1	Metilen mavisi .....	62
7.1.3.2	Sultamisilin (SULT) çözeltisi .....	62
7.1.3.3	İbuprofen (IBU) çözeltisi.....	62
7.1.3.4	Sentetik vücut sıvısı (Simulated Body Fluid, SBF).....	63
7.1.3.5	1 M NaCl çözeltisi .....	63
7.1.4	Kullanılan Adsorban .....	64
7.1.4.1	Gözenekli hidroksiapatit üretimi .....	64
7.2	Sentetik Hidroksiapatitin Karakterizasyonu .....	65
7.2.1	Saf hidroksiapatit ve 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000 <sup>0</sup> C' de sinterlenen hidroksiapat kristallerinin FT-IR spektrumları .....	65
7.2.2	Saf hidroksiapatit kristallerinin ve 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen 1000 <sup>0</sup> C' de sinterlenen hidroksiapat kristallerinin SEM fotoğrafları .....	67
7.2.3	BET izotermi .....	68
7.2.4	Numunelerin BET analizi sonuçları .....	70

7.2.4.1	2000 mg/L polimer varlığında elde edilen 600°C’de sinterlenen hidroksiapatit kristallerinin BET analizi.....	70
7.2.4.2	500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen hidroksiapatit kristallerinin BET analizi.....	72
7.2.5	Metilen mavisi için absorpsiyon spektrumu ve maksimum absorpsiyon yapan dalga boyunun tespiti.....	74
7.2.6	Metilen mavisi için kalibrasyon grafiğinin çizilmesi .....	74
7.2.7	Ampisilin Na/ Sulbaktam Na (Sultamisilin) çözeltisi için absorpsiyon spektrumu ve maksimum absorpsiyon dalga boyunun tespiti .....	76
7.2.8	Ampisilin Na/ Sulbaktam Na (Sultamisilin) çözeltisi için kalibrasyon grafiğinin çizilmesi .....	76
7.2.9	İbuprofen için absorpsiyon spektrumu ve maksimum absorpsiyon yapan dalga boyunun tespiti.....	77
7.2.10	İbuprofen çözeltisi için kalibrasyon grafiğinin çizilmesi .....	78
8	SONUÇLAR.....	79
8.1	Metilen Mavisi Çözeltisi için Yapılan Adsorpsiyon Deneyi.....	79
8.1.1	Metilen mavisi stok çözeltisinin hazırlanması.....	79
8.1.2	Adsorpsiyon deneyi için işlem adımları .....	79
8.1.3	Metilen mavisi çözelti konsantrasyonlarının belirlenmesi .....	79
8.1.4	2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP üzerine metilen mavisi çözeltisinin adsorpsiyonu.....	79
8.2	Metilen Mavisi Çözeltisi ile Yapılan Desorpsiyon Deneyii.....	81
8.2.1	2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden metilen mavisi salımı.....	81
8.3	Sultamisilin Çözeltisi ile Yapılan Adsorpsiyon Deneyleri.....	83
8.3.1	Sultamisilin stok çözeltisinin hazırlanması .....	83
8.3.2	Adsorpsiyon deneyi için işlem adımları .....	83
8.3.3	Sultamisilin çözeltisi konsantrasyonlarının belirlenmesi .....	84
8.3.4	Sultamisilin çözeltisinin 500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen hidroksiapatit üzerine adsorpsiyonu.....	84
8.3.5	Sultamisilin çözeltisinin 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen hidroksiapatit üzerine adsorpsiyonu.....	85
8.4	Sultamisilin Çözeltisi İle Yapılan Desorpsiyon Deneyleri.....	86
8.4.1	500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden Sultamisilin salımı.....	86
8.4.2	2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden Sultamisilin salımı.....	88
8.5	İbuprofen Çözeltisi ile Yapılan Adsorpsiyon Deneyleri .....	89
8.5.1	İbuprofen stok çözeltisinin hazırlanması .....	89
8.5.2	Adsorpsiyon deneyleri için işlem adımları .....	89
8.5.3	İbuprofen çözeltisi konsantrasyonlarının belirlenmesi.....	90
8.5.4	İbuprofen çözeltisinin 600°C’de sinterlenen saf hidroksiapatit üzerine adsorpsiyonu .....	90
8.5.5	İbuprofen çözeltisinin 500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen hidroksiapatit üzerine adsorpsiyonu.....	91
8.5.6	İbuprofen çözeltisinin 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen hidroksiapatit üzerine adsorpsiyonu.....	92
8.5.7	İbuprofen çözeltisinin 500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C’de sinterlenen hidroksiapatit üzerine adsorpsiyonu.....	93
8.5.8	İbuprofen çözeltisinin 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C’de	

	sinterlenen hidroksiapatit üzerine adsorpsiyonu.....	94
8.6	İbuprofen Çözeltisi İle Yapılan Desorpsiyon Deneyleri .....	96
8.6.1	600°C’de sinterlenen saf HAP kristallerinden İbuprofen salımı .....	96
8.6.2	500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden İbuprofen salımı.....	98
8.6.3	2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden İbuprofen salımı.....	99
8.6.4	500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C’de sinterlenen HAP kristallerinden İbuprofen salımı.....	100
8.6.5	2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C’de sinterlenen HAP kristallerinden İbuprofen salımı.....	102
8.7	Katkı Maddesinin ve Sinterleme Sıcaklığının İlaç Salımına Etkisi.....	103
9.	SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	106
	KAYNAKLAR.....	108
	ÖZGEÇMİŞ.....	111

## SİMGE LİSTESİ

$C_0$	Başlangıç anındaki çözelti konsantrasyonu (mg/L)
$C_d$	Denge anındaki çözelti konsantrasyonu (mg/L)
$C_t$	t anındaki çözelti konsantrasyonu (mg/L)
V	Çözelti hacmi (L)
W	Kuru haldeki adsorbanın ağırlığı (g)
$q_t$	t anında adsorban tarafından adsorplanan miktarı (mg/g)
$\lambda$	Dalga boyu (nm)
R	Korelasyon sabiti
$C_{desorp}$	t anında desorplanan çözelti konsantrasyonu (mg/L)
$C_{ads,denge}$	Denge anında adsorplanan çözelti konsantrasyonu (mg/L)
$V_0$	Tek tabakalı olarak adsorplanan hacim
$P_0$	Gazın doymuş buhar basıncı
K	Bir sabit
J	Azalan konsantrasyon yönünde membrandan ilaç akışı $g.cm^2.saniye^{-1}$
D	İlacın difüzyon katsayısı $cm^2.saniye^{-1}$
$\Delta H$	Entalpi değişimi
$\Delta G$	Serbest enerji değişimi
$\Delta S$	Entropi değişimi
$C_e$	Adsorpsiyon sonrası çözeltide kalan maddenin derişimi ( $mg/dm^3$ )
$q_e$	Birim adsorban üzerine adsorplanan madde miktarı (mg/g)
$K_F$	Deneyssel olarak hesaplanır
n	Adsorpsiyon yoğunluğu
$b (a_L)$	Langmuir sabiti
$R_L$	Dağılma sabiti
$R_{des}$	Bir yüzeye adsorplanmış bir maddenin desorpsiyon oranı
x	Desorpsiyon kinetiğinin derecesi,
k	Desorpsiyon prosesi için oran (sıklık) sabiti
N	Adsorbe edilmiş türlerin yüzey konsantrasyonu

## KISALTMA LİSTESİ

BET	Branuer, Emmet ve Teller İzotermi
CFC	Chloroflorocarbon
FDA	Food and Grug Aministration, US
FDT	Fast Dissolving tablet
HAP	Hidroksiapatit
IBU	İbuprofen
PBS	Fosfat tampon çözeltisi (Phosphate Buffer Saline)
SBF	Simulated Body Fluid
SEM	Taramalı elektron mikroskobu (Scanning Electron Microscope)
SULT	Sultamisilin
XRD	X-ışını analizi (X-Ray Diffraction)

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1	Kandaki ilaç seviyesi (a) geleneksel ilaç dozu (b) kontrollü ilaç dozu.....	16
Şekil 2.2	İlaç dozaj formlarına örnekler.....	16
Şekil 3.1	İlaç alımının ardından kandaki ilaç düzeyinin değişimi .....	18
Şekil 3.2	Rezervuar difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi .....	20
Şekil 3.3	a ) Ocusert'in şematik görünümü b ) İlacın polimer zardan difüzlendiği rezervuar sistem.....	20
Şekil 3.4	Matriks difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi .....	21
Şekil 3.5	a ) Oros'un şematik görünümü b )Lazerle açılmış bir delikten ilacın dışarı verildiği ozmotik sistem.....	22
Şekil 3.6	Biyoparçalanabilen ilaç taşıyıcılarının şematik gösterimi .....	23
Şekil 3.7	Enjeksiyon yoluyla ilaç salımı .....	26
Şekil 3.8	Akciğere ilaç taşıyan partikülün mikrografığı .....	27
Şekil 3.9	Albumin mikrokürelerinin SEM fotoğrafı .....	29
Şekil 3.10	Nanoküre (üstte), nanokapsül (altta).....	30
Şekil 3.11.	Alyuvarlar ve pıhtı pulcukları .....	31
Şekil 4.1	Aynı ilaç miktarına sahip aynı gözeneklilikteki hidroksiapatitten ilaç salımı.	42
Şekil 4.2	Farklı gözeneklilikte aynı ilaç miktarına sahip hidroksiapatitten ilaç salımı ...	43
Şekil 4.3	pH=4 çözeltisinde HAP' dan protein salımı ▲:80°C; ●:60 °C; ■:40°C.....	45
Şekil 4.4	pH=7 çözeltisinde HAP' dan protein salımı .....	46
Şekil 4.5	Mikrogözenekli ve yoğun HAP'ların antibiyotik adsorpsiyonları.....	47
Şekil 4.6	Farklı gaz atmosferleriyle muamele edilmiş HAP'ların Vancomycin adsorpsiyonu.....	48
Şekil 5.1	Katı faz üzerine adsorpsiyon ve desorpsiyon işlemleri.....	49
Şekil 6.1	İbuprofenin kimyasal yapısı.....	57
Şekil 6.2	Kaplanmış 200 mg İbuprofen tabletleri. ....	58
Şekil 6.3	Sultamisilin yapısı.....	59
Şekil 6.4	Metilen mavisi katyonunun yapısı .....	60
Şekil 7.1	Kristalizasyon deney sistemi.....	65
Şekil 7.2	Saf hidroksiapatit kristallerinin FT-IR spektrumu .....	66
Şekil 7.3	2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000 <sup>0</sup> C'de sinterlenen hidroksiapatit kristallerinin FT-IR spektrumu .....	66
Şekil 7.4	HAP kristallerinin SEM fotoğrafları a) Saf hidroksiapatitin SEM fotoğrafı b) 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen 1000°C'de sinterlenen hidroksiapatitin SEM fotoğrafı.....	68
Şekil 7.5	Langmuir izotermi .....	70
Şekil 7.7	2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C'de sinterlenen HAP kristallerinin BET izoterm eğrisi .....	71
Şekil 7.8	Hidroksiapatit kristallerinin gözenek çapı ile gözenek alanı arasındaki ilişkisi I.....	71
Şekil 7.9	Hidroksiapatit kristallerinin gözenek çapı ile gözenek alanını arasındaki ilişki II.....	72
Şekil 7.10	500 mg/L polimer varlığında elde elden, 600°C'de katkılı sentetik HAP kristallerine ait BET izoterm eğrisi.....	72
Şekil 7.11	Hidroksiapatit kristallerinin gözenek çapı ile gözenek alanı arasındaki ilişki I .....	73
Şekil 7.12	Hidroksiapatit kristallerinin gözenek çapı ile gözenek alanını arasındaki ilişki II.....	73
Şekil 7.13	Metilen mavisi için dalga boyu tespiti .....	74
Şekil 7.14	Metilen mavisi çözeltisi için kalibrasyon grafiği ( $\lambda=666$ nm).....	75
Şekil 7.15	Sultamisilin çözeltisinin kalibrasyon grafiği .....	77

<b>Şekil 7.16</b>	200-1000 mg/L konsantrasyon aralığındaki İbuprofen çözeltilerinin absorpsiyon spektrumu .....	77
<b>Şekil 7.17</b>	İbuprofen çözeltisi kalibrasyon grafiği .....	78
<b>Şekil 8.1</b>	1 g HAP (2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen) tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi .....	81
<b>Şekil 8.2</b>	2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi .....	83
<b>Şekil 8.3</b>	1 g HAP (500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen) üzerine adsorplanan Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi.....	85
<b>Şekil 8.4</b>	1 g HAP (2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen) üzerine adsorplanan Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi.....	86
<b>Şekil 8.5</b>	500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi.....	87
<b>Şekil 8.6</b>	2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi.....	88
<b>Şekil 8.7</b>	500 mg/L ve 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi.....	89
<b>Şekil 8.8</b>	1 g HAP (600°C’de sinterlenen saf hidroksiapatit) üzerine adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi .....	91
<b>Şekil 8.9</b>	1 g HAP (500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen) üzerine adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi... ..	92
<b>Şekil 8.11</b>	1 g HAP (500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C’de sinterlenen) üzerine adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi.....	94
<b>Şekil 8.12</b>	1 g HAP (2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C’de sinterlenen) üzerine adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi... ..	95
<b>Şekil 8.13</b>	a) 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen ve 1000°C’de sinterlenen hidroksiapatitin SEM fotoğrafı b) İbuprofen + HAP’ın (2000 mg/L polimer varlığında elde edilen ve 1000°C’de sinterlenen) SEM fotoğrafı.....	96
<b>Şekil 8.14</b>	Saf olarak elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi .....	98
<b>Şekil 8.15</b>	500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi.....	99
<b>Şekil 8.16</b>	2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi.....	100
<b>Şekil 8.17</b>	500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi.....	101
<b>Şekil 8.18</b>	2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi.....	102
<b>Şekil 8.19</b>	Saf, 500 m/L ve 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen ve	

	600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan % İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi .....	103
<b>Şekil 8.20</b>	500 m/L ve 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen ve 1000°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan % İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi .....	104
<b>Şekil 8.21</b>	500 mg/L polimer varlığında elde edilen ve 600°C ve 1000°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan % İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi .....	105
<b>Şekil 8.22</b>	2000 mg/L polimer varlığında elde edilen ve 600°C ve 1000°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan % İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi .....	105

## ÇİZELGE LİSTESİ

<b>Çizelge 2.1</b>	İlaçların uygulanış yolları ve başlıca farmasötik şekilleri .....	12
<b>Çizelge 3.1</b>	Hedeflendirilen ilaç taşıyıcı sistemlerin ideal özellikleri.....	24
<b>Çizelge 3.2</b>	Mikrokürelerden etkin madde salımını etkileyen parametreler .....	30
<b>Çizelge 4.1</b>	2 Farklı HAP sentezinde temel alınan değişkenler .....	39
<b>Çizelge 4.2</b>	40, 60 ve 80°C sıcaklıklarında üretilen HAP'ların bazı özellikleri.....	45
<b>Çizelge 6.1</b>	İbuprofenin özellikleri .....	58
<b>Çizelge 6.2</b>	Sultamisilin özellikleri.....	59
<b>Çizelge 6.3</b>	Metilen mavisinin özellikleri .....	60
<b>Çizelge 7.1</b>	Sentetik Vücut Sıvısının hazırlanması için gereken kimyasallar.....	63
<b>Çizelge 7.2</b>	Metilen mavisi çözeltisi için konsantrasyon değerleri ve bunlara karşılık gelen absorbans değerleri.....	75
<b>Çizelge 7.3</b>	Sultamisilin çözeltisi için konsantrasyon değerleri ve bunlara karşılık gelen absorbans değerleri.....	76
<b>Çizelge 7.4</b>	İbuprofen çözeltisi için konsantrasyon değerleri ve bunlara karşılık gelen absorbans değerleri.....	78
<b>Çizelge 8.1</b>	1g HAP (2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C'de sinterlenen) tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi .....	80
<b>Çizelge 8.2</b>	2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C'de sinterlenen hidroksiapatitten desorplanan % metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi.....	82
<b>Çizelge 8.3</b>	1 g HAP (500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C'de sinterlenen) tarafından adsorplanan Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi .....	84
<b>Çizelge 8.4</b>	1 g HAP (2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C'de sinterlenen) üzerine adsorplanan Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi.....	85
<b>Çizelge 8.5</b>	500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C'de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi.....	87
<b>Çizelge 8.6</b>	2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C'de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi.....	88
<b>Çizelge 8.7</b>	1 g HAP (600°C'de sinterlenen saf hidroksiapatit) üzerine adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi .....	90
<b>Çizelge 8.8</b>	1 g HAP (500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C'de sinterlenen) üzerine adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi... 91	91
<b>Çizelge 8.9</b>	1 g HAP (2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C'de sinterlenen) üzerine adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi... 92	92
<b>Çizelge 8.10</b>	1 g HAP (500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C'de sinterlenen) üzerine adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi... 93	93
<b>Çizelge 8.11</b>	1 g HAP (2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C'de sinterlenen) üzerine adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi... 94	94
<b>Çizelge 8.13</b>	500 mg/L polimer varlığında elde edilen 600°C'de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan % İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi.....	99
<b>Çizelge 8.14.</b>	2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C'de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan % İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi.....	100
<b>Çizelge 8.15</b>	500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C'de sinterlenen	

	HAP kristallerinden desorplanan % İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi.....	101
<b>Çizelge 8.16</b>	2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan % İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi.....	102
<b>Çizelge 8.17</b>	600°C ve 1000°C’de sinterlenen HAP kristallerinin adsorpladığı ve desorpladığı ibuprofen miktarları.....	103

## ÖNSÖZ

Bu tez çalışması boyunca çalışmalarına yön veren ve her zaman yardımlarıyla beni destekleyen tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Özlem Doğan'a, çalışmalarım esnasında destek olan hocam Sayın Prof. Dr. Mualla Öner'e, hidroksiapatit üretimi için desteklerinden dolayı Arş. Gör. Umut Uysal'a, her zaman ve her konuda destek aldığım Arş. Gör. Semra Kırboğa, gerek okul hayatımda gerekse iş hayatımda başta Neslihan Sözer, Deniz Yavuz, Sezer Şentürk olmak üzere manevi desteklerini benden esirgemeyen Intertek Test Hizmetleri çalışanlarına ve hayatımın her aşamasında bana en büyük desteği veren biricik aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımda maddi destek sağlayan YTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (B.A.P.K. Proje No:27-07-01-02) teşekkür ederim.

## ÖZET

Gelişmekte olan ilaç sanayi, yeni bir etkin madde üretmek yerine etkin maddenin vücuda kontrollü olarak salımı üzerinde çalışmaktadır. Bu çalışmaların sonucunda çoğunluğunu polimerlerin oluşturduğu kontrollü ilaç salım sistemleri geliştirilmiştir. Fakat pek çok polimerlerin biyouyumlu yada biyobozunabilir olmayışı bu polimerlerin yerini alabilecek biyouyumlu malzemelerin arayışını zorunlu kılmıştır. Kontrollü ilaç salımında kullanılacak biyouyumlu malzemelerin en önemlisi hidroksiapatittir (HAP). Antibiyotikler, İbuprofen ve diğer ajanlar için ilaç taşıyıcı olarak HAP üzerine yapılan çalışmalar, büyük bir ilgi uyandırmıştır. HAP, insan kemik yapısıyla hemen hemen aynı kimyasal kompozisyona sahiptir bu nedenle ilaç taşıyıcı sistem olarak osteoiletkenlik ve biyouyumluluğunu direkt olarak arttırmaktadır.

Bu çalışmada ıslak kimyasal metot kullanılarak üretilen gözenekli hidroksiapatit kristallerinin ilaç salımında kullanılabilirliği araştırılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Hidroksiapatit, kontrollü ilaç salımı, ibuprofen

## **ABSTRACT**

In the developing medicine industry, the drug delivery is being studied upon instead of producing new active substances. As a result of these studies, the drug delivery systems, which mostly are based on polymers, have been developed. However, the fact that most of the polymers are not biocompatible or biodegrading resulted in searching new materials that can replace these polymers. The most important bioadapting material that can be used in drug delivery is hydroxyapatite (HAP). Studies on HAP as drug carriers for antibiotics, Ibuprofen and other agents have deserved a great interest. HAP has almost the same chemical composition as human bone therefore it has enhanced as a drug delivery carrier due to its osteoconductivity and biocompatibility.

In this study, porous apatite crystals produced by wet chemical method to be used as drug delivery systems were examined.

**Key Words:** Hydroxyapatite, controlled drug delivery, ibuprofen.

## 1. GİRİŞ

İlaçlar, bir hastalığın tedavisini mümkün kılan doğal, yarı sentetik veya sentetik kimyasal preparatlardır. İlaçların vücuda alınmasında genelde tercih edilen yöntem geleneksel yöntemdir. Geleneksel ilaç kullanım yöntemi ile (tablet ve enjeksiyon yöntemleri) ilacın uygulanmasından sonra kandaki ilaç seviyesi artar ve bir daha ki uygulamaya kadar azalır. Yani geleneksel yöntemle ilaç alımında sık ve tekrarlanan dozlar gerekmektedir.

İlaç alanındaki çalışmaların başlıca amacı, hastanın tedavisi ile birlikte yaşam kalitesini de arttırmaktır. İlaç dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, yan ve zararlı etkilerden arındırma hatta ilacı hedef bölgeye gönderme çalışmaları bu amaca yöneliktir ve bu beklentilere en iyi yanıt veren sistemler kontrollü salım sistemleridir. Son yıllarda kontrollü salım sistemlerinin büyük bir hızla gelişiminin nedeni sadece sundukları avantajlar değildir. Yeni ürün çalışmalarının uzun zaman alması, ekonomik yükü ve her zaman beklenen sonucu vermemesi ilaç firmalarının araştırmalarını yeni bir ilaç geliştirmek yerine var olan ilaçların kullanım ömrünü ve etkinliğini uzatmaya yöneltmiştir. İlaç salım sistemleri özellikle protein ve peptid yapılı ilaçların ve genlerin vücuda verilmesinde kullanılmaktadırlar. Bu tip ilaçların yarılanma ömürleri kısa, stabiliteyi zayıf ve mide-bardak sistemlerinin enzim ve ortamından çok kolay etkilenen maddeler oldukları için kontrollü salım sistemleriyle verilmeleri daha uygundur.

Temel olarak kalsiyum orto-fosfat olarak da bilinen hidroksiapatit [ $Ca_{10}(PO_4)(OH)_2$ , HAP] diş ve kemiğin temel inorganik bileşenine yakın minerolojik ve kimyasal özellik göstermesi ile ilgi görmektedir. Bunun yanında HAP üretim metotlarıyla elde edilen yoğun HAP seramiklerinden biri olan gözenekli seramikler aracılığı ile bu malzeme; ilaç salımında da kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, adsorpsiyon ön deneyleri için metilen mavisi ve ilaç fabrikalarından temin edilen ilaç aktif maddelerinin HAP kristalleri üzerindeki adsorpsiyonu ve desorpsiyonu UV-Görünür alan Spektrofotometresi ile incelenmiştir.

## 2. İLAÇ

İlaç, kimyasal karakteristikleri ortaya konmuş ve hedef dokularda farmakolojik etki oluşturabilen sentetik, yarı sentetik ya da doğal bir moleküldür.

Çoğunlukla bir ilaç molekülü, insan ya da hayvan organizmasında bulunan bir nörotransmitter ya da hormon taklidi yaparak etkisini gösterir. Diğer birçok ilaç da, organizmayı işgal etmiş olan paraziter, bakteriyel ya da viral mikroorganizmalara (kemoterapötik etki) ya da immun sistemlere etkiyerek hastalık durumlarını ortadan kaldırırlar. Kemoterapötik etkili olan ilaç insanın doğal kimyasından olmayan değişik bir moleküldür. İnsan organizmasına zarar vermeksizin (ya da en az zararla), mikroorganizma hücrelerini inhibe eder ya da öldürür (Dökmeci, 1992).

İlaç moleküllerinin canlı organizmayı ve organizmanın da ilaç moleküllerini nasıl etkilediğini inceleyen ve biyoloji ile tedavi arasında köprü görevi gören bilim dalına farmakoloji denir.

İnsanlar tarafından ilaç kullanımının tarihi, prehistorik devirlere dayanır. Daha o zamanlar insanlar rahatsızlıklarını gidermek için doğadaki bitkisel, hayvansal ve mineral maddeleri kendi üzerlerinde denemişlerdir. Buradan başlayarak asırlar boyu çok sayıda doğal madde hastalıklara karşı kullanılmıştır. M.Ö 3000 yıllarında Çin imparatoru Shen Nung'un yılın her günü Ephedra bitkisinden yapılan şurubu içtiği ve değişik amaçlarda afyon kullandığı Çin tarihinde yazılıdır. Aynı şekilde M.Ö 2300 yıllarında Sümerlerin farmasotik bazı formülleri hastalarda kullandıkları, kazılarda bulunan Sümerlere ait tabletlerde yazmaktadır. Mısırlıların Ebers papirüslerinde, daha o çağlarda bile insanların hastalıklarını tedavi etmede, bazı doğal maddelerden yararlandıkları yazılıdır. İlaçlarla ilgili ilk eser, eski Yunanlı Dioskorides'in "Peri Hyeles İatrikes" adlı ilaçları anlatan eseridir (Dökmeci, 2000).

Rasyonel tedavideki gelişmeler ve yenilikler, hekimleri tedavide kullandıkları ilaçların etki mekanizmalarını araştırmaya yöneltmiştir. Modern farmakolojinin 1913'de Ehrlich'in "corpora non agunt nisi fixata" (ilaçlar vücutta bağlanmazlarsa etkisizdirler) kavramının ortaya atılmasından sonra başladığı kabul edilmektedir. Gerçekten Ehrlich'in bu görüşü farmakolojik etkinin temelini oluşturan reseptörlerin varlığını gösteren, ilk hipotezdir. Günümüzde, ilaçların biyolojik aktivitesinin bir reseptörle etkileşme sonucu oluşturduğu kavram ya da hipotez olmaktan çıkmıştır. İlaçların etkilerini gerçek bir madde (molekül) olduğu bilinen, spesifik reseptörler aracılığı ile gösterdiği ortaya konmuştur (Dökmeci, 2000).

## **2.1 İlaçların Elde Edildiği Kaynaklar**

Tedavide kullanılan ilaçlar doğal kaynaklardan ya da sentez yoluyla elde edilir.

### **2.1.1 Doğal kaynaklı ilaçlar**

#### **2.1.1.1 Mineral maddeler**

İyot, kükürt ve demir gibi elementler serbest şekilde ilaç olarak kullanılabilirler. Ayrıca antasid olarak kullanılan alüminyum hidroksit, pürгатif amaçla kullanılan magnezyum ve diüretik olarak kullanılan amonyum klorür gibi metal tuzları da bu gruba giren ilaçlardır.

Metal ve metalloidlerin bir kısmı da radyoaktif izotoplar (  $I^{131}$ ,  $I^{125}$ ,  $P^{32}$ ,  $Au^{198}$ ,  $St^{90}$ , vb) şeklinde çeşitli hastaların tanı ve tedavisinde kullanılmaktadır (Dökmeci, 2007).

#### **2.1.1.2 Mikroorganizma, mantar ve enzimler**

Sentez yoluyla elde edilemeyen bazı antibiyotikler, bakteri, mantar ve enzimlerden elde edilmektedir. Penisilin G, penicillum notatum; streptomisin, streptomices aureofaciens adlı mantar küflerinden elde edilirler.

Su ve elektrolit dengesini ayarlamak amacıyla, özellikler kan kayıplarında kullanılan yüksek molekül ağırlıklı dekstran maddesi, leuconostoc mesenteroides adlı bir bakterinin sakaroz üzerine etkisiyle oluşan bir polisakariddir. Ayrıca, streptokinaz, pepsin, tripsin, lipaz gibi birçok enzim de tedavide ilaç olarak kullanılmaktadır (Dökmeci, 2007).

#### **2.1.1.3 Hayvansal ürünler**

İlk çağlardan beri hayvansal kökenli maddeler ilaç olarak kullanılmaktadır.

Değişik soğukkanlı hayvanlardan insanlarda da kullanılan çeşitli ilaçlar elde edilebilmektedir. Sülük tükrük bezinden salgılanan hirudin maddesi antikoagülan olarak bazı preparatların bileşimine girer. Kunduz böceğinden elde edilen kantarid yakısı, balık spermasından elde edilen ve heparin antidotu olarak kullanılan protamin maddesi, morina balığı yağı v.b. soğukkanlı hayvanlardan elde edilen birkaç ilaç örneğidir (Dökmeci, 2007).

#### **2.1.1.4 Bitkisel ilaçlar**

Değişik bitkilerin (haşhaş, yüksük otu v.b.) kök, yaprak, rizom, meyve, çiçek v.b. gibi aktif maddeleri ilaç olarak kullanılabilir (Dökmeci, 1996). Bunların en önemlilerini alkaloidler ve glikozidler teşkil ederler; bellodon ve afyon alkaloidleri, dijitalis glikozidleri vs. Bitkilerde ayrıca enzim, selüloz, reçine, zambak, yağ, esans ve tanen gibi değişik yapıda maddeler de vardır. Bitkisel kaynaklı ilaçlar bitkilerin kök, yaprak, rizom, kabuk, çiçek, meyve gibi çeşitli kısımlarından elde edilirler. Ayrıca bakteri ve mantarlardan elde edilen antibiyotikler de bu gruba alınabilir (Akan, 2008).

#### **2.1.1.5 Sentez yolu ile elde edilen ilaçlar**

Günümüzde tedavide kullanılan ilaçların çoğunluğu, farmasötik kimya laboratuvarlarında sentez yoluyla elde edilmektedir. Sentez yoluyla ilaç eldesi, doğal yolla elde edilenlere oranla daha ekonomik olması ve yan etkilerin en aza indirgenebilmesi nedeniyle hızla gelişmektedir.

Doğal ilaçların pek çoğu, sentez yolu ile elde edilebilmektedir. Ancak, morfin ve kinin gibi doğal kaynaklardan elde edilen ilaçların sentez yolu ile elde edilmeleri ekonomik olmadığından ya da bazılarının kimyasal tanımlanmasının yapılamamış olmasından dolayı doğal preparatların kullanılması tercih edilmemektedir. Doğal yolla elde edilen ilaçların kimyasal yapılarında bazı yapay değişikliklere gidilerek semisentetik (yarısentetik) ilaç şekilleri oluşturulmaktadır. Örneğin, afyonun doğal alkaloidi olan morfinin kimyasal yapısındaki bazı değişikliklerle semisentetik türevleri olan dionin ve heroin gibi aktivite yönünden farklı olan bileşikler elde edilmiştir. Antibiyotiklerin semisentetik türeklere oldukça fazladır. Özellikle, penisilin gibi mide asidine dayanıksız ve yan etkileri olan bazı antibiyotiklerin, bu etkilerden arınmış çok sayıda semisentetik preparatları yapılmıştır (Dökmeci, 1992).

## **2.2 İlaçların Sınıflandırılması**

İlaçlar çeşitli özelliklere göre sınıflandırılabilirler.

### 2.2.1 Etki yerlerine göre sınıflandırma

İlaçlar organizmada etki yaptıkları yere göre sınıflandırılabilirler. Örneğin, ganglionlarda iletimi bloke eden ilaçlar “Ganglioplejikler” (ganglion bloke ediciler); retiküloendotelial sistemi etkileyerek eritrositlerin yapımını ve hematopoiez olayını değiştiren ilaçlar “Hematopietik ilaçlar”; nöromusküler Bloke Edici İlaçlar”; santral sinir sistemini uyaran ya da deprese eden ilaçların tümüne “Santral Sinir Sistemi İlaçları”; kalp ve damarlar üzerine çeşitli etkileri olan ilaçlar, “Kardiyovasküler Sistem İlaçları”; v.b. diye adlandırılırlar (Dökmeci, 2007).

### 2.2.2 Kullanım amaçlarına göre sınıflandırma

İlaçlar tedavide başlıca 4 amaçla kullanılırlar.

- a) Koruyucu (profilaktik) amaçla ilaç kullanılması: Olası bir hastalıktan korunmak ya da fizyolojik bir olayı geçici olarak değiştirmek amacıyla sağlam bir insana ilaç (antimikrobik ya da antiviral anatoksinler, aşılar) uygulanmasıdır.
- b) Tamamlayıcı (substitif ya da replasman) amaçla ilaç kullanılması: Organizmadaki endojen hormon, insulin, K vitamini ya da eksojen (vitamin) bir eksiklikten ileri gelen bir hastalığa karşı doğrudan ya da dolaylı olarak bu eksikliği tamamlayacak ilaç uygulanmasıdır.
- c) Radikal tedavi amacıyla ilaç kullanılması: Hastalığın nedenine yönelik olarak ilaç uygulanmasıyla radikal bir iyileşme sağlanabilmektedir (örneğin, enfeksiyon tedavisi).
- d) Semptomatik ya da palyatif tedavi amacıyla ilaç kullanılması: Hastalığın nedenini ortadan kaldırmadan, sadece patolojik bozuklukları azaltabilmek amacıyla ilaç uygulamasıdır (ağrının dindirilmesi, kalp atımının yavaşlatılması, kan basıncı düşürülmesi, hipoglisemi oluşturulması, bağırsak peristaltizminin azaltılması v.b.). Bu uygulamada hastalığın şiddeti azalır ve hastanın yaşam süresi uzar, ancak hastalık tedavi olmaz (Dökmeci, 1996).

### 2.2.3 Kökenlere göre sınıflandırma

Özellikle bitkisel ilaçlar, tür, familya ve bitki adına göre sınıflandırılırlar. Örneğin, konjesif

kalp yetmezliğinde kullanılan ve digital bitkisinden elde edilen ilaçlar “digitalikler” ya da “kardiyotonik glikozitler”; narkotik analjezik olarak kullanılan ve afyon (opium) bitkisinden elde edilen ilaçlar “opiyatlar” şeklinde bitki adıyla sınıflandırıldıkları gibi, içerdikleri alkaloid ya da glikozitlere göre de “alkaloidler ya da glikozitler” diye daha genel bir şekilde sınıflandırılabilirler (Dökmeci, 2000).

## **2.3 İlaçların Farmasotik Şekilleri**

İlaçların hasta tarafından kullanılabilmesi için çeşitli şekillerde hazırlanması gerekir. Hastanın kullanabileceği şekilde hazırlanmış ilaçlara galenik preparatlar adı verilir. Sentetik ilaçları, doğrudan doğruya istenilen galenik preparat şeklinde hazırlamak mümkün iken, bitkisel veya hayvansal droglar gibi doğal kaynaklardan elde edilen yaprak, kök, kabuk veya organ şeklindeki yaş veya kurutulmuş droglara belirli bir galenik şekil vermek mümkün değildir. Üstelik bu doğal drogların yapıları sabit olmadığı gibi, birden fazla aktif madde de içerebilirler. Dolayısıyla doğal ilaçları belirli yöntemlerle sabitleştirdikten sonra veya yapılarındaki aktif maddeleri ayırmak amacıyla çeşitli çözücülerle ekstraksiyona tabi tuttukten sonra elde edilen daha sabit karışımdaki preparatlar, galenik preparatların hazırlanmasında kullanılır (Dökmeci, 1996).

Hastaya verilecek ilaçlar, içerdikleri etken maddelerin özellikleri, veriliş yolu, alacak hastanın durumu gibi bir takım faktörlere bağlı olarak çeşitli şekillerde hazırlanır. Bir galenik preparat içinde bir veya birkaç etkin madde bulunabilir. İlaçlar aşağıda belirtilen galenik şekillerde hazırlanabilir:

### **2.3.1 Katı ilaç şekilleri**

#### **2.3.1.1 Toz (poudre, pulvis)**

Doğal ve sentetik yolla elde edilen ilaçlar, kodekse göre çeşitli kalınlıktaki eleklerden geçirilerek çok ince, ince, yarı ince ve kalın toz şekline getirilerek değişik ölçeklerde, hastalara ya sistematik yolla ya da lokal olarak uygulanır (Dökmeci, 1996).

### **2.3.1.2 Kaşe**

Nişastadan yapılmış, içinde toz ilaç bulunduran oval ya da silindirik Őekilli, i içe geçen çeşitli büyüklükteki oral (ağız yolu ile) yolla uygulanan ilaç Şeklidir (Dökmeci, 1996).

### **2.3.1.3 Kapsül**

Tat ve kokuları rahatça alınmalarını güçleştiren katı ve sıvı ilaçlar, çoğunlukla silindirik, yassı ve zeytin Şeklinde jelatin koruyucular içinde hastaya verilir. Ayrıca, midenin asit ortamında bozulan ilaçlar için de dayanıklı ancak bazik ortamda (barsak) açılan maddelerden yapılmış “barsak kaplamalı” kapsüller kullanılmaktadır (Dökmeci, 1996).

### **2.3.1.4 Pill**

Çok aktif toz ilaçların bazı inert maddelerle karıştırılıp yassı ya da yuvarlak Őekle getirilmesidir. Ağırlıkları 0.03-0.05 g arasında olanlara “Granül” ve 0.05 g’dan büyük olanlara da “Bol” adı verilir (Dökmeci, 1996).

### **2.3.1.5 Tablet (Komprime)**

Toz Şeklindeki ilaçların özel makinelerle sıkıştırılıp, kesik silindir, disk ya da yuvarlak Őekillerle getirilmesiyle elde edilir. Tabletler yaklaşık 0.5 g ağırlığındadır. Tabletlerin alınmalarını kolaylaştırmak amacıyla üzerleri ince koruyucu bir Şeker, kakao ya da çikolata tabakası ile kaplandığında “draje” adını alan ilaç Şekli ortaya çıkar. Tablet ve pilller uzun süre, özellikle kuru ve sıcak yerlerde bekletilirse sertleşirler ve sindirim kanalında açılmadan dışarı atılırlar (Dökmeci, 1996).

Hızlı znen tablet Şekli (fast dissolving tablet = FDT) yakın geçmişte kullanıma giren yeni bir teknolojidir. Bu Şekildeki tabletler ağızda tükürükle temas eder etmez saniyeler içinde znr ve emilime hazır mikro partiküller haline döner.

Piyasada bazı analjezik (piroksikam) preparatlar FDT teknolojisi ile hazırlanmış olarak bulunmaktadır (Dökmeci, 1996).

### **2.3.1.6 Pastil**

Toz ilaçların, yapıştırıcı maddelerle karıştırılarak değişik şekillerde kaplanmasıyla elde edilirler. Ağızda emilerek o bölgedeki enfeksiyonlara karşı lokal olarak kullanılırlar (Dökmeci, 1996).

### **2.3.1.7 Süpozituar**

Rektum yoluyla uygulanan konik ya da oval şekillerde olan ve vücut ısısında eriyen maddelerle (kakao yağı) hazırlanan ilaçlardır. Yetişkinlerin süpozituarları yaklaşık 3 g ve çocukları 1.5-2 g kadardır (Dökmeci, 1996).

### **2.3.1.8 Ovül**

Vajinaya uygulanan zeytin biçiminde ilaç şekilleridir. Süpozituarlardan daha ağırdırlar. Eksipiyan olarak gliserin ya da jelatin gibi vücut ısısında eriyen maddeler kullanılır (Dökmeci, 1996).

### **2.3.1.9 Sabunlar**

Çeşitli deri hastalıklarına karşı hazırlanan tıbbi sabunlar, yapılarında kükürt, katran, ihtiyol ve hegzakorfen gibi antiseptik maddeler içerirler (Dökmeci, 1996).

### **2.3.1.10 Kalem**

Cilt ve mukozalarda kılçak damar kanamalarını durdurmak için, asterjan ya da kostik madde içeren kalem şeklindeki preparatlardır (gümüş nitrat kalemler) (Dökmeci, 1996).

## **2.3.2 Yarı katı ilaç şekilleri**

### **2.3.2.1 Pomat ya da merhem**

Dıştan deri ve mukozalara uygulanmak üzere hazırlanan tereyağ kıvamında yarı katı ilaç şeklidir. Eksipiyan madde olarak, genellikle aksonj (domuz yağı), lanolin, sıvı parafin,

balmumu v.b. kullanılır. (Dökmeci, 1996).

#### **2.3.2.2 Pat**

Dıştan kullanılan, hamur kıvamında, pomatlar gibi yağlı ancak daha fazla miktarlarda kullanılan ilaç şeklidir (Dökmeci, 2007).

#### **2.3.2.3 Macun**

Patlara göre daha yumuşak kıvamda ve oral kullanılan ilaç şekilleridir (Dökmeci, 2007).

#### **2.3.2.4 Liniment**

Deriden emilmesini sağlamak için ovularak uygulanan pomatlardır (Dökmeci, 2007).

#### **2.3.2.5 Lapa (Cataplasma)**

Hamur kıvamında sıcak ya da soğuk uygulanan yarı katı ilaç şeklidir (hardal lapası, keten tohumu lapası). Apselerin olgunlaşmasını hızlandırmak ya da göğsü yumuşatmak için kullanılır (Dökmeci, 2007).

#### **2.3.2.6 Yakı**

Özellikler romatizmal hastalıklarda cilde yapıştırılan etken madde içermeyen yarı katı ilaç şeklidir (Dökmeci, 2007).

### **2.3.3 Sıvı ilaç şekilleri**

#### **2.3.3.1 Solüsyon**

İlaç etkin maddesinin sulu, yağlı (ya da diğer) bir eriticide eritilmesiyle, kodekse uygun olarak hazırlanan sıvı ilaç şekilleridir. Parenteral yolla verilecek solüsyonlara enjeksiyonluk solüsyonlar adı verilir. Bunların steril, izotonik ve berrak olmalarına dikkat edilir. Enjeksiyonluk solüsyonlar pH 6-8'de bidistile suda hazırlanırlar. Yağlı solüsyonlar, bir

bitkisel yağ (zeytin yağı, susam yağı v.b.) ya da glikol gibi sentetik yağlarda hazırlanırlar. Enjeksiyonluk solüsyonlar ampül ya da ağız kauçuk tıpa ile kapalı flakon (vial)'larda korunurlar (Dökmeci, 2007).

### **2.3.3.2 Tentür**

Bitkisel ya da hayvansal kaynaklı ilaçların, alkol, eter v.b. gibi eritkenlerde, eriyebilen kısımlarını ayırmak suretiyle hazırlanan renkli berrak sıvı ilaç şekilleridir. Tentür reçetede gram ya da damla olarak yazılır ve genellikle 55-60 damlası 1 g.dır (Dökmeci, 2007).

### **2.3.3.3 Ekstre**

Bitkisel maddelerin su, alkol, eter, v.b. gibi sonradan uçurulabilen bir ya da birkaç eriticide ekstraksiyonu ve eriticinin buharlaştırılmasıyla elde edilen ilaç şekilleridir (Dökmeci, 2007).

### **2.3.3.4 Elikser**

Etkin madde ile birlikte alkol ve su içeren tatlandırılmış ve kokusu iyileştirilmiş solüsyonlardır (Dökmeci, 2007).

### **2.3.3.5 Şurup**

İçerisinde 2/3 oranında şeker bulunduran sıvı ilaç şeklidir. Fazla şekerli solüsyonlar olduğundan içerisinde mikroorganizmalar üreyemez (Dökmeci, 2007).

### **2.3.3.6 Posyon**

İçerisinde su, şeker ve etkin madde bulunduran kaşık ölçüsü ile kullanılan sıvı ilaç şekilleridir. Az şeker içerdiklerinden kısa sürede bozulabilirler (Dökmeci, 2007).

### **2.3.3.7 Süspansiyon**

Sıvı bir faz içinde katı şekildeki küçük parçaların bulunması ile karakterize sıvı ilaç şeklidir. Beklendiğinde katı kısım dibeye çöker, çalkalanınca homojen bir görünüş kazanır. Jelatin ve

arap zankı gibi inert maddeler çöküşü geciktirebilirler (Dökmeci, 2007).

#### **2.3.3.8 Emülsiyon**

Bir sıvı diğer bir sıvı içinde ufak moleküller şeklinde dağılıp kolloidal ya da yarı kolloidal bir karışım yapmasıyla oluşur (Dökmeci, 1996).

#### **2.3.3.9 Dekoksasyon**

Etkin madde içeren bitkisel maddeye su katılarak yaklaşık yarım saat süreyle su banyosunda kaynatılması ve sonra süzülmesiyle hazırlanır (Dökmeci, 1996).

#### **2.3.3.10 Lavman**

Rektal yolla uygulanan solüsyon süspansiyonlardır. Lokal etki için aktif madde içeren solüsyonlar olabildikleri gibi, boşaltıcı amaçlarla sadece ılık suda verilebilir (Dökmeci, 1996).

#### **2.3.3.11 Kollutuar**

Ağız boşluğu ve diş etindeki aft ya da lezyonlara tuşe edilerek kullanılan sıvı şeklindeki preperatlardır (Dökmeci, 1996).

#### **2.3.3.12 Kolir**

Göze uygulanan sıvı ilaç şeklidir (damla) (Dökmeci, 1996).

#### **2.3.3.13 Aerosol**

Özel eriticiler içinde hazırlanan ve solunum yoluyla kullanılan ilaç şekilleridir (Dökmeci, 1996).

Çizelge 2.1’de ilaçların uygulanış yolları ve başlıca farmasötik şekilleri verilmiştir

**Çizelge 2.1** İlaçların uygulanış yolları ve başlıca farmasötik şekilleri(Dökmeci, 1996)

<b>İlaç Uygulanış Yolları</b>	<b>Katı</b>	<b>Sıvı</b>	<b>Yarı Katı</b>
<b>Oral</b>	Toz Kaşe Tablet Pilül	Solüsyonlar Şuruplar Posyonlar	
<b>Rektal</b>	Süpozituar	Lavman	Pomatlar
<b>Parenteral</b>	Pellet Transdermal Flaster	Enjeksiyonluk sol. Enjeksiyonluk süsp.	
<b>Cilt</b>	Toz	Liniment	Pomatlar
<b>Nazal</b>	Toz	Burun daml.	Pomatlar
<b>Kulak</b>		Kulak daml.	
<b>Göz</b>		Kolirler	Göz pomatları
<b>Bronş</b>		Aerosol	
<b>Vajinal</b>	Ovül jinekolojik tablet	Vajinal lavaj sol.	Pomatlar

#### 2.4 İlaçların Vücutta İzlediği Yol

Organizmaya uygulanan ilaçların sistemik etki oluşturabilmeleri için önce kan dolaşımına karışmaları, kanla etki yerine ulaşmaları, daha sonra da vücuttan uzaklaştırılmaları gerekir. Bu olaylara tıpta “farmakokinetik” olaylar adı verilir. İlaçların farmakokinetiği absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım olmak üzere dört basamakta incelenir.

Bu olayları incelemeyen önce “biyoyararlanım”ın tanımının yapılması gerekir. Vücuda verilen herhangi bir ilacın tümü etki yerine ulaşamaz. Bunun nedenleri arasında emilimin tam olmaması, ilacın vücutta iyi dağılamaması, etki yerine ulaşmadan yıkılması ya da vücuttan

uzaklaştırılması sayılabilir. O halde "biyoyararlanım" ilacın farmakolojik etkisini gösterebilen bölümünün uygulanan ilaç miktarına oranını ifade eder (Berkman vd., 1992).

#### 2.4.1 Absorpsiyon

Absorpsiyon (emilim) farmakolojide ilaçların uygulama yerinden kan veya lenf dolaşımına geçmesidir. Bunun için ilaç moleküllerinin, genellikle basit difüzyon aracılığıyla bazı biyolojik membranları geçmeleri gereklidir. Uygulanan ilacın dozu, moleküllerinin büyüklüğü, yağda çözünürlüğü, iyonizasyon derecesi, uygulanan dokudan geçen kan akımı, farmasötik şeklin bazı fiziksel özellikleri ve ilacın farmakolojik etkisi absorpsiyonu etkileyen faktörlerdir. Küçük molekülü, yağda çözünürlüğü yüksek ilaçlar daha büyük oranda absorpsiyona uğrarlar (Berkman vd., 1992).

Absorpsiyon hızı ve derecesi, bir ilacın biyoyararlanımını oluşturur. Örneğin, absorpsiyon dereceleri aynı olan iki ilaçtan, absorpsiyon hızı daha yüksek olanın biyoyararlanımı daha fazla olur. İlaçların çoğu ağızdan alındıklarında mide-bağırsak kanalından yüksek oranda emilirler. Ancak bu genellikle %100 değildir (Berkman vd., 1992).

Absorpsiyonları çok yüksek olsa da, ağızdan alınan birçok ilacın sistemik biyoyararlanımı %50'nin altındadır. Bunun en önemli nedeni karaciğerden ilk geçişte yıkılmadır. Karaciğerden yıkılmadan kaçabilen ilaç molekülleri sistematik dolaşıma karışarak etki yerine ulaşabilir. Bu olaya "ilk geçiş etkisi", "ilk geçişte eliminasyon" veya "presistemik eliminasyon" adı verilir. Karaciğerden ilk geçiş sırasında büyük oranda yıkılan bazı ilaçlar, bağırsaktan emilimleri iyi olduğu halde ağızdan kullanılmazlar (Örn. Morfin) (Berkman vd., 1992).

Klinikte en sık olarak kullanılan ilaç uygulama yolu oral yoldur. Ağızdan alınan ilaçların emilimini etkileyen faktörler ağızdan alınan katı farmasötik şekiller önce ufak taneciklere ayrılırlar (disintegrasyon). Bunu tanecikler içindeki ilaç moleküllerinin mide-bağırsak suyunda çözünmesi (dissolüsyon) izler. Çözünen ilaç kan dolaşımına geçer. Bu olayların hızı ve derecesi absorpsiyonu etkiler. Sıvı farmasötik şekiller ise ağızdan alındıklarında disintegrasyon ve dissolüsyon aşamalarından geçmezler. Bu nedenle de bağırsaktan daha hızlı emilirler (Berkman vd., 1992).

Bazı ilaçlar (Örn. Penisilin G) mide asidinde bazıları (Örn. İnsulin) ise mide-bağırsak kanalında bulunan bazı enzimler tarafında parçalanırlar. Bu nedenle bu ilaçların emilimleri

azalır. Bu tip ilaçlar parenteral yoldan verilmelidir. Ayrıca, mide asidinde parçalanan ilaçlar bağırsakta açılan tablet ya da kapsül şeklinde ağızdan uygulanabilirler. (Berkman vd., 1992).

İlaçların çoğu zayıf asit veya zayıf baz olduklarından iyonizasyon dereceleri ortamın pH'ından etkilenir. Asidik ilaçlar bazik ortamda, bazik ilaçlar ise asidik ortamda daha çok iyonize halde bulunurlar. İyonize ilaç dissolüsyon için, noniyonize ilaç ise absorpsiyon için daha elverişlidir. Dolayısıyla ortamın pH'ı ve bu pH'da herhangi bir değişiklik, ilaçların emilimini etkileyecektir (Berkman vd., 1992).

İnce bağırsaktan emilim mide boşalma süresi ile yakından ilgilidir. Açlık, soğuk besinler, seyreltik çözeltiler, hafif egzersiz, özellikle sağ yanına yatma mide boşalmasını hızlandırır. Öte yandan mide içeriğinin hacminin fazlaca artması, yağlı besinler, sıcak besinler, heyecan, fazla efor, yoğun sıvılar, yüksek elektrolit ve hidrojen iyonu içeren sıvılar, ayakta durma, mide ve bazı ilaçlar ise mide boşalmasını geciktirirler (Berkman vd., 1992).

İlaçların aç karnına veya tok karnına alınması emilimlerini değiştirebilir. Örneğin tok karnına alınan ilaç molekülleri midedeki besin artıklarına yapışırlar ve bağırsaktan emilimleri böylece engellenmiş olur. Ancak mideyi tahriş eden ilaçların ise bu yan etkilerini azaltmak için özellikle tok karnına alınması önerilir. Herhangi bir ilaç yemekten iki saat sonradan bir sonraki yemeğe bir saat kalana kadar uygulanırsa, bu aç karnına kabul edilir (Berkman vd., 1992).

#### **2.4.2 Dağılım**

Kana geçen ilaç molekülleri kan dolaşımıyla ve daha sonra da kapilerden dokulararası sıvıya geçerek vücuda dağılırlar. Bazı ilaçlar dokular arası sıvıdan hücre içine de geçebilir. İlaçların etki yerine ulaşabilmeleri ve etkilerini gösterebilmeleri için dağılım çok önemlidir. Absorpsiyonda olduğu gibi, burada da ilaç moleküllerinin gerek kapilerden dokular arası sıvıya, gerekse buradan hücre içine geçmeleri genellikle basit difüzyon aracılığıyla olur. Sonuç olarak ilaçlar şu sıvı kompartmanları içinde dağılırlar:

1-Plazma,

2-Dokulararası (interstisyel) sıvı kompartmanı,

3-Hücre içi (intraselüler) sıvı kompartmanı (Akan, 2008).

### **2.4.3 Metabolizma (Biyotransformasyon)**

Absorpsiyon ve dağılım basamaklarından sonra etkisini gösteren ilacın vücuttan uzaklaştırılması gereklidir. Bunun için ilaçların büyük bir kısmı vücutta bazı enzimler aracılığıyla yıkılırlar. Bu enzimlere “biyotransformasyon enzimleri” adı verilir. Biyotransformasyon sonucunda ilaçlar daha az etkili veya etkisiz; suda daha fazla çözünen ve böylece böbrekler aracılığıyla daha kolay atılabilir bileşikler haline dönüştürülürler. Bu bileşiklere ilaçların metabolitleri denir (Berkman vd., 1992).

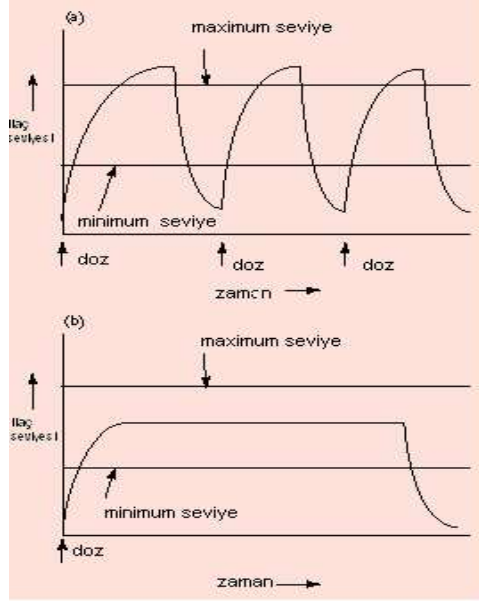
### **2.4.4 Atılım (İtraht)**

İlaçlar ve metabolitleri çeşitli yollarla vücuttan atılırlar. İtrahtan sorumlu en önemli organ böbreklerdir. Ayrıca karaciğerde safra içine, akciğerlerde ekspirasyon havası içine, tükürük, süt ve diğer salgılarla da ilaç ve metabolitleri atılırlar (Berkman vd., 1992).

## **2.5 Kontrollü Salım Sistemlerinde Dozaj Şekilleri**

Etkin maddeyi hemen salan alışılmış dozaj şekillerine (konvansiyonel) karşın, salım işlemini daha uzun süreçte yapan dozaj şekillerine kontrollü salım dozaj şekilleri denmektedir (Ağabeyoğlu, 2002).

Tablet veya enjeksiyonla ilacın kandaki akış profili, Şekil 2.1 (a)'da gösterilmiştir. İlacın her verilişinden sonra seviye yükselmiş sonra bir dahaki ilaç verilişine kadar düşmüştür. İlaç verilişindeki anahtar nokta; ajanın kan seviyesinin toksik seviye olduğu maksimum değer ile ilacın etkisiz olduğu seviyenin altında olduğu minimum değer arasında olmalıdır. Uzun dönemli ilaç veriliş yöntemi için tasarlanan kontrollü ilaç salım sistemlerinde ilacın kandaki seviyesi Şekil 2.1 (b)'de gösterilen profili izler, istenilen maksimum ve minimum seviyede uzatılmış zaman periyodu için sabit kalır. Formülasyona ve uygulamaya bağlı olarak bu uzatılmış zaman 24 saatten 1 aya ve 5 yıla kadar çıkabilir.



**Şekil 2.1** Kandaki ilaç seviyesi (a) geleneksel ilaç dozu (b) kontrollü ilaç dozu [1]

Enterik kaplı tabletler, matris tabletler, biyoadesif dozaj şekilleri, transdermal şekiller, ozmotik pompalar, depoköpük gibi şekillerin ortak özellikleri, etkin maddenin salımının hemen değil, bir süreç içinde olmasıdır (Ağabeyoğlu, 2002). Şekil 2.2’de farklı ilaç dozaj formlarına örnekler gösterilmektedir.



**Şekil 2.2** İlaç dozaj formlarına örnekler[2]

Her etkin maddenin kendine özgü farmakokinetik davranışı vardır. Kimi etkin maddenin biyolojik yarı ömrü birkaç dakika iken (nitrogliserin), kiminin ise bir haftadan fazla (220 saat, flukosetin) olmaktadır.

Tedavide kullanılan etkin maddelerin diğer önemli özelliği de dozlarıdır. Dozu yüksek olan ilaçlar, tablet şeklinde verilmeye çalışılırsa, yutulması imkansız büyüklükte tabletler söz konusu olacaktır.

Diğer taraftan her etkin maddenin etkili olduğu bir plazma aralığı vardır ki, buna terapötik pencere denir. Kan düzeyleri bu pencere içinde kaldığı sürece tutarlı ve yararlı bir tedavi söz konusu olacaktır.

Tüm bu ayrıntılar göz önünde bulundurularak, etkin maddenin farmokinetik parametrelerinden hareket ederek, söz konusu terapötik pencere de göz önüne alınarak ve de verilecek dozaj da ortaya konarak, bir kontrollü salım tasarımı yapılması gerekmektedir.

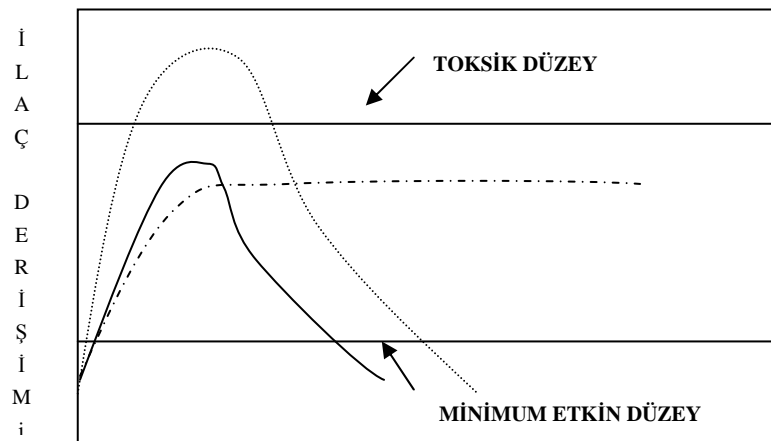
Amaç en uygun tedavi ve hastaya kolaylıktır. Örneğin; hasta daha az sıklıkla ilaç alacak ve kaçırdığı dozlar azalacak veya hiç olmayacaktır. Kan düzeyi dozlamalar arasında etkisiz bölgeye düşmeyecek ve sürekli pencere içinde kalacaktır (Ağabeyoğlu, 2002).

### 3 KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI

Kontrollü salım, etkin maddenin sistem içerisinde istenilen sürede, belirlenmiş bir hızla ve gereken miktarda çıkacak şekilde tasarımının yapıldığı bir yöntemdir. Farklı uygulama yollarından verilmek üzere veya etki yerine hedeflendirilmek üzere hazırlanan taşıyıcı sistemler de kontrollü salım sistemleri arasındadır (Reyhan, 2007).

Kontrollü salımın başlıca uygulama alanı, ilaç taşınmasıdır. İlaç alanındaki çalışmaların asıl hedefi; ilaç dozunu minimuma indirmek, dozlama aralığını uzatmak, hastanın yan ve zararlı etkilerden etkilenmemesini sağlayarak yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu beklentilere en iyi yanıt veren sistemler "kontrollü salım sistemleri" dir.

İlaç alımında sıklıkla kullanılan klasik yöntemler, tablet ya da kapsüllerin ağızdan alımı ya da enjeksiyon şeklinde gerçekleşmektedir ve bu yöntemler sık ve tekrarlanan dozlarda ilaç alımını gerektirmektedirler. Kandaki ilaç düzeyinin zamanla değişimini gösteren grafik incelendiğinde (Şekil 3.1) ilaç alımını takiben kandaki ilaç derişiminin başlangıçta bir süre arttığı, daha sonra çok kısa bir süre için sabit kalarak hızla azaldığı dikkati çekmektedir. Derişimin düşme süresi, ilacın metabolize edilme, parçalanma ya da etki alanından uzaklaşma gibi yollarla sisteme yararsız hale gelme hızına bağlıdır. İlacın kan plazmasındaki derişimi, etkin düzeyin altına düşebilir ya da toksik bölgeye çıkabilir. Etkin düzeyin altındaki ve toksik düzeydeki bölgeler boşa harcanmış ilaç miktarlarını ifade eder. Ayrıca, ilaç derişiminin etkin düzeyin altına düşmesi ya da toksik düzeyin üzerine çıkması hastada istenmeyen yan etkilere neden olabilmektedir (İmren ve Gümüşderelioğlu, 2001).



**Şekil 3.1** İlaç alımından sonra kandaki ilaç düzeyinin değişimi (İmren ve Gümüşderelioğlu, 2001).

### 3.1 İlaç Salım Mekanizmaları

1981 yılında Langer ve Peppas kontrollü ilaç salımı yapan polimerik sistemleri şu şekilde sınıflandırmışlardır:

1. Difüzyonla kontrollü sistem
  - a) Rezervuar sistemi (Membranlı sistemler)
  - b) Matriks sistemi (Monolitik sistemler)
2. Kimyasal olarak kontrollü sistemler
  - a) Biyolojik olarak aşınabilir sistemler
  - b) Polimer yapıya etken maddelerin bağlı olduğu sistem
3. Şişme kontrollü salım sistemleri (osmotik kontrollü sistemler)
4. Manyetik kontrollü salım sistemleri (Akan, 2008).

#### 3.1.1 Difüzyon kontrollü sistemler

Bu sistemlerde ilacın salımı suda çözünmeyen bir polimerden ilacın difüzyonuyla gerçekleşir. Bu sistemin iki çeşidi bulunmaktadır: rezervuar sistemi ve matriks sistemdir.

Bu sistemlerde etkin maddenin salım hızı, etkin maddenin suda çözünmeyen bir polimerden difüzyonu ile kontrol edilir. Etkin maddeyi içeren çekirdek, suda çözünmeyen bir membranla kaplanmıştır. Bu sistemlere polimerik membrandan difüzyonla salım sistemleri de denir. Eğer etkin madde inert polimerik bir matristen çözündürülmüş veya dağıtılmışsa, bu sistemlerde salım hızı matristen difüzyonla kontrol edilir.

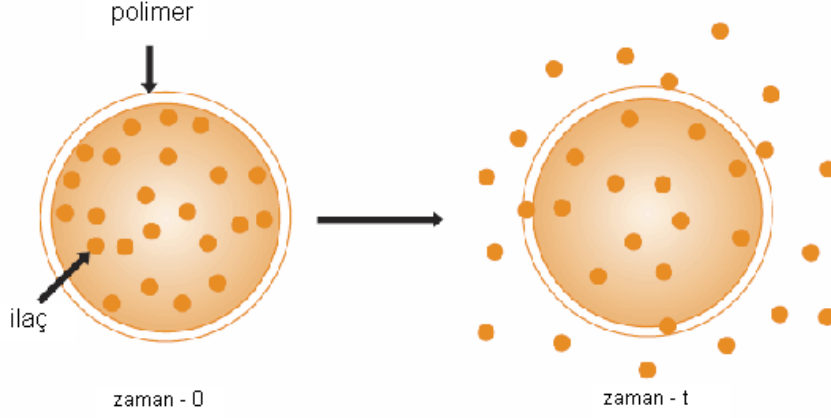
Membranlı sistemlerde ilaç taşıyıcı sistemin etrafı suda çözünmeyen polimer bir membranla kaplanmıştır. Etkin madde, membranın içinde dağılır. Sonra membrandan sistemi çevreleyen ortama difüze olur. Bu sistemlere ‘rezervuardan difüzyonla’ salım hızını kontrol eden sistemler de denir (Şekil 3.2.). Etkin maddenin salımı Fick’in birinci yasasına göre gerçekleşir (Yetiz, 2007).

$$J = - D \frac{dC_m}{d x} \quad (3.1)$$

$J$  = azalan konsantrasyon yönünde membrandan ilaç akışı  $\text{g.cm}^2.\text{saniye}^{-1}$

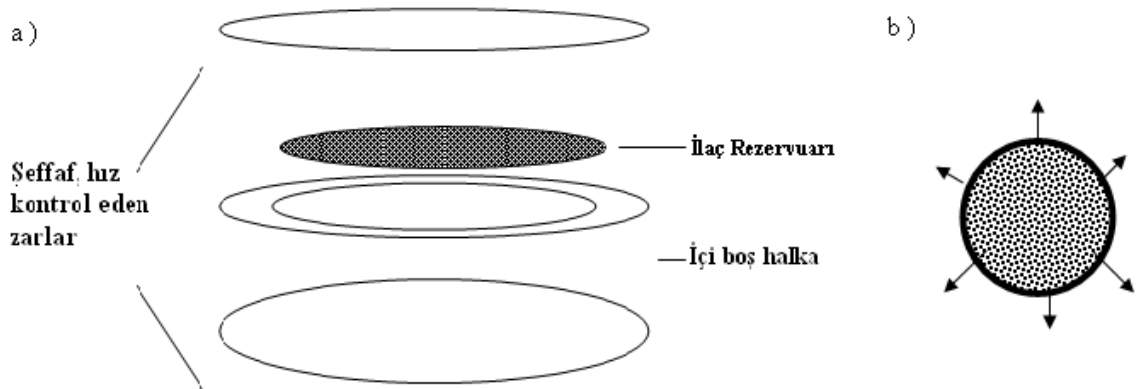
$D$  = ilacın difüzyon katsayısı  $\text{cm}^2.\text{saniye}^{-1}$

$dC_m/dx$  = membrandaki ilaç konsantrasyonunun  $x$  uzaklığındaki değişimidir.



**Şekil 3.2** Rezervuar difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi [3]

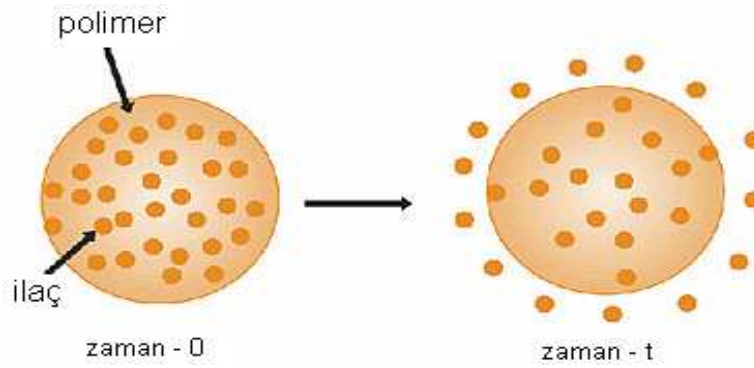
Difüzyon kontrollü sistemlerin (zar-kontrollü veya rezervuar-kontrollü) çok sayıda ticari ürünü piyasada mevcuttur. Ocusert® adıyla bilinen ürün, glokom hastalığının (körlüğe neden olan bir göz hastalığı) tedavisinde kullanılmak üzere pilokarpin isimli bir ilacı salan rezervuar sistemden ibarettir. Gözün alt boşluğuna yerleştirilerek kullanılan Ocusert, uzun süreli olarak sabit hızda pilokarpin (etkin madde) salar (İmren ve Gümüşderelioğlu, 2001). Şekil 3.3 a'da Ocusert'in şematik görünümü, Şekil 3.3 b'de ise ilacın polimer zardan difüzyon ile salındığı sistem görülmektedir.



**Şekil 3.3** a) Ocusert'in şematik görünümü b) İlacın polimer zardan difüzlendiği rezervuar sistem (İmren ve Gümüşderelioğlu, 2001).

Rezervuar sistemler vücut içerisine yerleştirilerek kullanılmalarının yanı sıra, deri üzerine yapıştırılarak da başarılı bir şekilde kullanılırlar. İkinci kullanım “transdermal (deri geçişli) sistem” olarak adlandırılır ve bu tür cihazlarda, ilaç deri boyunca salınarak dolaşım sistemine karışır.

Matriksten difüzyon kontrollü sistemlerde, matriks maddesi hidrofilik, mumsu veya inert yapıda olması gibi kimyasal özelliklere sahip olmalıdır. Bu sistemde etkin madde kristal yüzeyden tekdüze matriksin içine geçer ve buradan difüze edilir. Matriksi çevreleyen sıvı, porlardan ve granüller arası boşluklardan geçerek, matriksteki ilacı çözer. Çözünen ilaç difüzyonla dışarı çıkar. Şekil 3.4’te matriks sistemden ilaç salımı gösterilmektedir. Salım hızı, salımın %60’ı tamamlandıktan sonra azalmaya başlar, çünkü matriks içindeki etkin madde konsantrasyonu doygunluk konsantrasyonunun altına düşmektedir (Çapan, 2002).



Şekil 3.4 Matriks difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi [4]

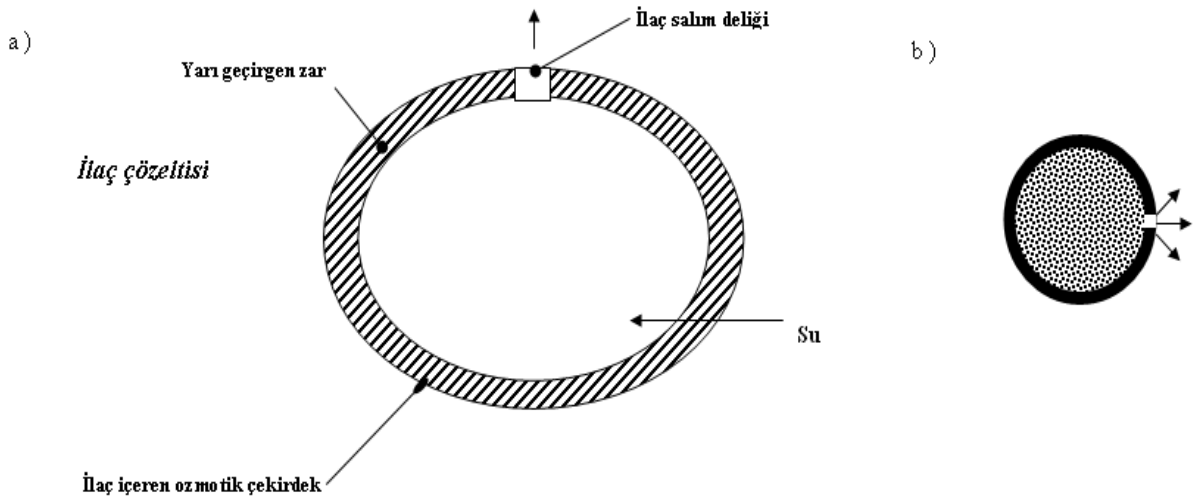
### 3.1.2 Su-geçiş kontrollü sistemler

İlaç salım hızının suyun cihaz içerisine girişi ile kontrol edildiği sistemler “su geçiş-kontrollü sistemler” olarak adlandırılır. Bu tür cihazlar, ozmotik ya da şişebilen sistemler şeklinde tasarlanabilirler. Ozmotik cihazda, ilaç, lazerle açılmış bir delikten dışarıya pompalanır. Sistemi çevreleyen yarı geçirgen zar suyun içeri girişine izin verir, ancak ilacın dışarı çıkmasını engeller. Su, ilacın yarattığı ozmos nedeniyle sisteme taşınır ve sistem içerisindeki hacim artışının oluşturduğu basınç ilacı dışarı pompalar.

Şişebilen cihazlardaysa ilaç, kuru haldeyken camsı görünüme sahip, hidrofilik (suyu seven) bir polimer içerisinde dağıtılır. Camsı kalıptan ilaç moleküllerinin difüzyonu son derece yavaş olduğu için salım gerçekleşmez. Ancak, böyle bir sistem sulu ortama yerleştirildiğinde, su

matrisi şişirir ve böylelikle ilaç kolaylıkla polimerden dışarı atılır.

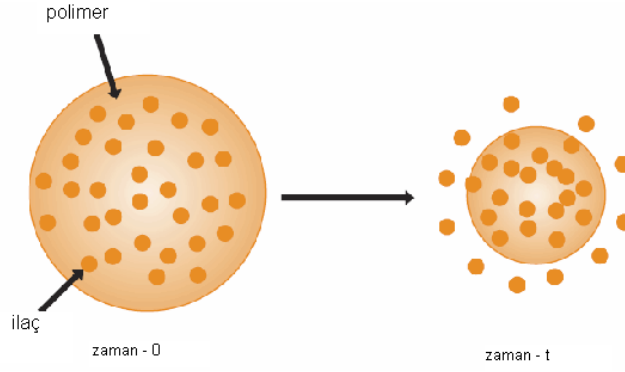
2001 yılına kadar piyasaya sürülmüş iki tip ozmotik cihaz mevcuttu. Bunlardan ilki Osmet® olarak bilinen, yaklaşık 2.5 cm uzunluğunda ve 0.6 cm çapında bir kapsül şeklinde olup, hayvan dokusuna yerleştirilerek, seçilen bir ilacı kontrollü hızlarda salar. Oros® olarak adlandırılan ikinci tip cihaz ise ağızdan kullanımlar için düşünülmüştür. Şekil 3.5 a'da Oros'un şematik görünümü görülmektedir. Cihaz, ilacı bir tablet içerisine sıkıştırıp, yarı geçirgen bir zarla kaplayarak ve lazerle bir çıkış deliği açarak hazırlanmıştır. Şekil 3.5 b'de lazerle açılmış bir delikten ilacın dışarı verildiği ozmotik sistem görülmektedir (Yetiz, 2007).



**Şekil 3.5** a ) Oros'un şematik görünümü b )Lazerle açılmış bir delikten ilacın dışarı verildiği ozmotik sistem (İmren ve Gümüşderelioğlu, 2001).

### 3.1.3 Biyobozunur Sistemler

Biyobozunumlu ilaç salım sistemlerinde kullanılan polimerler kimyasallar (su) ya da biyolojik maddeler (enzimler) ile karşılaştıklarında yıpranır ya da bozunur. Bu tür sistemlerde polimer bozundukça salım gerçekleşir, ya da salım bittikten sonra polimer bozunarak vücuttan uzaklaşır. Biyobozunur sistemlerin en önemli avantajı, uygulama sonrası vücuttan uzaklaştırılmaları için cerrahi bir müdahalenin gerekli olmayışıdır. Ancak tedavide bir değişiklik yapılmak istenirse, örneğin tedaviye ara verilmek istenirse vücuttaki polimerin uzaklaştırılması güçtür. İlaç salım sistemi olarak kullanılan en önemli dört biyobozunumlu polimer; poli(laktik asit), poli(laktik glikolik asit), polianhidrit, poli(ortoester) ve poli(fosfoester)' dir (İmren ve Gümüşderelioğlu, 2001).



**Şekil 3.6** Biyoparçalanabilen ilaç taşıyıcılarının şematik gösterimi [3]

Kimyasal kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan diğer bir tür ise, ilacın polimer zincirine kovalent bağ yoluyla bağlanmasıdır. İlaç salımı, kovalent bağların kimyasal veya enzimatik yolla kopması sonucu gerçekleşir. Yüksek molekül ağırlıklı polipeptit yapıdaki ilaçların biyolojik yarı ömrü çok azdır. Bu nedenle etkin tedaviyi sağlayabilmek için bu ilaçların sık enjeksiyonu gerekir. Sürekli etki için en pratik ve en etkin dozaj şeklinin sürekli olarak denetimli hızda, istenen zaman süresince salım yapan dozaj şeklidir (Başar, 2006).

### 3.1.4 Ayarlanabilen sistemler

Ayarlanabilen sistemler açık ve kapalı çevrim (dışarıdan ayarlanabilen ve kendi kendine ayarlanabilen sistemler) olmak üzere ikiye ayrılır. Açık çevrim sistemlerinde sistem içinde bulunduğu çevresel koşullardan bağımsızdır. Mekanik pompalar böyle bir sisteme örnek olarak gösterilebilir. Mekanik pompalar bir sistemden (depodan) bir sonda yardımıyla ilacı vücuda dağıtırlar. Pompalar vücut dışında taşınabilir ya da vücudun uygun bir bölgesine yerleştirilebilir. Şeker hastalarında, kandaki glikoz seviyesine göre insülin salımını kontrol eden sistemler en önemli uygulamadır.

Salınan ilacın hızı manyetizma ve ses üstü dış stimulantlar ile de kontrol edilip geliştirilebilir. Polimer matris içerisine ilacın yanı sıra küçük manyetik küreler yerleştirilerek hazırlanan böyle bir sisteme dışarıdan manyetik alan uygulandığında ilaç difüzyonla salınır. Ses üstü biyobozunabilir polimerlere uygulanmış, bozunma hızının ve ilaç salımının belirgin bir biçimde arttığı görülmüştür (İmren ve Gümüşderelioğlu, 2001).

Kapalı çevrim sistemlerinde sıcaklık, pH gibi dış ortam koşulları değiştirildiğinde cevap ilacın salımı olur. Poli (N-izopropilakrilamid) ısıya duyarlı polimerlerden çok bilinen bir örnektir.

pH-duyarlı polimerlerse mide için zararlı ilaçların bağırsakta salınması amacıyla kullanılmaktadır. Mide pH'ında ( $\text{pH} < 2.0$ ) büzüşen jeller, bağırsaklarda ( $\text{pH} > 7.0$ ) şişerek ilacı salarlar. Bunun tersi bir uygulamadaysa, düşük pH'da şişebilen polimerlerden kötü tatlı ilaçların salımıdır. Ağızın nötral pH'ında ( $\text{pH} = 7.0$ ) polimer düşük şişme derecesine sahiptir ve içerisindeki ilaç salınmaz, midenin asidik ortamında pH düşer ve ilaç salınır (İmren ve Gümüşderelioğlu, 2001).

### 3.2 Kontrollü Salım Sistemlerinin Hedeflendirilmesi

Kontrollü salım sistemlerinde hedeflendirmenin amacı, konvansiyonel tedavide gözlenen olumsuzlukları elimine etmek ya da en aza indirmek, hücrel deneylere taşınmayı arttırmak, ilaçların dolaşımında ya da diğer biyolojik sıvılardaki konsantrasyonunu ve salım kinetiklerini optimize etmek, ilaçların farmokinetik ve farmodinamik özelliklerini değiştirmek, düşük ya da yüksek dozlarda etkin ve güvenli tedavi sağlamak, toksik özellikleri gidermek veya en aza indirmek, ilaçların stabilitesini arttırmak ve vücudun diğer bölgelerinde herhangi bir istenmeyen etkileşime neden olmadan hedef bölgede istenilen düzeyde farmokolojik yanıt elde etmektir (Başar, 2006).

#### 3.2.1 Hedeflendirilen ilaç taşıyıcı sistemlerin ideal özellikleri

Hedeflendirilen sistemlerin özellikleri, biyolojik, ilaca ve taşıyıcıya ilişkin özellikler olmak üzere üç grupta toplanmış ve Çizelge 3.1'de gösterilmiştir.

**Çizelge 3.1** Hedeflendirilen ilaç taşıyıcı sistemlerin ideal özellikleri(Başar, 2006).

<b>Biyolojik Faktörler</b>	<b>İlaca İlişkin Faktörler</b>	<b>Taşıyıcıya İlişkin Faktörler</b>
Hedefe vasküler taşıma	Kontrolün salım frekansı	Biyolojik olarak geçimli olması
Hedefe yerleşme	Hedefe ulaşmadan salımın olmaması	Biyoparçalanır olması
Endotele geçiş	İlacın istenen düzeyde olması	Maliyetin etkin olması
Hedefe ilaç dağılımı		Dozaj şeklinde fiziksel ve kimyasal olarak dayanıklı olması
Salımın kontrolü		

### 3.3 İlaç Salım Yolları

İlacın salım yolu, terapötik sonucu doğrudan etkiler. Kontrollü salım sistemleri için en fazla kullanılan ilaç veriliş yolları oral ve parantral yollar olup son zamanlarda transdermal yol da her geçen gün önem kazanmaktadır. Son zamanlarda birçok terapötik peptit ve proteinin biyofiziksel ve biyokimyasal özellikleri veriliş yolu ve ilaç tasarımında göz önünde tutulmaktadır (Başar, 2006).

#### 3.3.1 Transdermal yolla salım

Deri, çoğu ilaçlar için geçirgen değildir. Ancak küçük lipofilik (yağ dostu) ilaçlar düşük hızlarda deriden geçebilirler. Transdermal ilaç salım sistemlerinde, ilaç molekülleri cilt yüzeyinden tabakalar boyunca geçerek dolaşım sistemine ulaşır (Başar, 2006). İlk transdermal bantlar 1980'li yıllarda kullanılmıştır. İki temel doz sistemi vardır. Biri, ilacın deriye verilmesini kontrol eden sistem; diğeri ise ilacın deri üzerine absorpsiyon oranını kontrol eden sistemdir (Akan, 2008).

Transdermal uygulama, özellikle ağız yoluyla alındığında karaciğer tarafından yok edilen ilaçların salımına olanak sağlar. Sigara bağımlılığının tedavisinde kullanılan nikotin salın transdermal sistemlerin 12 haftalık kullanım süresi sonunda kişilerin sigarayı bırakmasında etkili olduğu görülmüştür. Transdermal ilaç taşıma sistemleri, tedavi etkisinin fazla oluşu, güvenlik ve hastaların uyumu açısından diğer sistemlere göre avantajlıdır. Bu yüzden kontrollü salım sistemleri ile ilgili piyasaya sürülen ilaçların çoğu transdermal ilaç taşıma sistemleridir. Ancak transdermal uygulamaların gelişimindeki en önemli engel, cilt dokusunun yeterince geçirgen olmayışıdır (Akan, 2008).

#### 3.3.2 Oral yolla salım

Oral yolla ilaç salımı farmasötik uygulamalarda en çok kullanılan ilaç salım şeklidir. Bu yöntemle ilaç salımı, ağız boşluğunda ya da mide bağırsak kanalında gerçekleşir. Mide pH'ında çözünmeyen, ancak ince bağırsağın daha yüksek pH'ında çözünen emülsiyonlar, süspansiyonlar ya da kaplamalar gibi ilaç katkı kompleksleri getirilmiş bulunmaktadır. Ancak, protein ve peptit ilaçlar gibi büyük moleküllü yapıların ağız yoluyla salımı henüz çözülememiş bir problemdir. Bu tür ilaçlar genelde enjeksiyon şeklinde kullanılırlar.

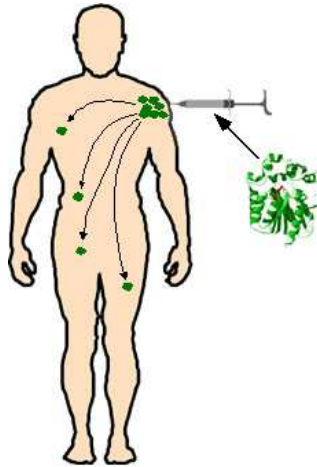
Ağızdan kullanımın daha cazip ve uygun bir yol olacağına bilinmesine karşın çeşitli güçlükler söz konusudur. Ağız yoluyla alınan bazı ilaçların tamamından vücut yararlanamaz; çünkü ilacın bir kısmı bağırsakta veya karaciğerde parçalanır ve ilaç etki edeceği bölgeye gereken konsantrasyonda ulaşamaz. Bir diğer dezavantaj da, ilaç besinlerle ya da başka ilaçlarla birlikte alındığında bir takım ilaç-ilaç, besin-ilaç etkileşimleri meydana gelebilir ve bunun sonucunda beklenmeyen yan etkiler ortaya çıkabilir (Reyhan, 2007).

### 3.3.3 Parenteral yolla salım

Damar veya doku içine steril injektör ile yapılır. Parenteral uygulanan ilaçların biyoyararlanımları genellikle tamdır (%100'dür). Parenteral ilaç preparatlarının steril, vücut pH'ına eşit (pH=7.4) veya buna yakın, tercihen izotonik ve apirojen olmaları gerekir [5]. Örneğin, kontrollü salım sistemlerinden mikro-partiküler sistemlerin parenteral uygulama için geliştirilmeleri, aseptik üretim ve ileri teknolojilerle yapılmaktadır [6]

### 3.3.4 Enjeksiyon yolu

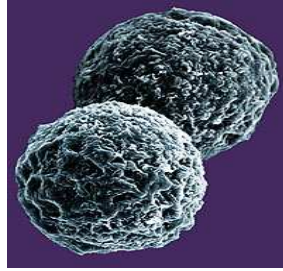
Kas içine, damar içine, karın zarı içine iğne ile yapılarak salım gerçekleşmektedir. Şekil 3.7 enjeksiyon yoluyla ilaç salımını göstermektedir. Enjeksiyonla ilaç uygulanması hasta uyuncunun en az olduğu, üretim teknolojisi karmaşık ve pahalı bir yoldur ve sayılan bu olumsuzluklar, peptit ve proteinlerin farklı uygulama yollarından verilmesi için çalışmaların artmasına neden olmuştur (Öner, 2002).



**Şekil 3.7** Enjeksiyon yoluyla ilaç salımı [7]

### 3.3.5 Akciğerlere salım

Astım gibi solunumla ilgili hastalıkların tedavisinde akciğere yerel salım gerçekleştirilmektedir. Akciğerlerin alveol içeren kısmı, geniş yüzey alanı ince doku tabakası ve sınırlı miktarda proteolitik (protein parçalayıcı) enzim içermesi gibi avantajları nedeniyle ilaç salımı için son derece uygun bir bölgedir. Şekil 3.8 akciğere ilaç taşıyan partikülün mikrografisini göstermektedir. Günümüzde kullanılan akciğer salım sistemlerinin çoğu ilacı sıvı formda salar ve çevresel açıdan tehlikeli kloroflorokarbon (CFC) taşıyıcılarla birlikte kullanılırlar. Ayrıca tekrarlanabilir şekilde ve etkili salım sağlayamazlar [1]



**Şekil 3.8** Akciğere ilaç taşıyan partikülün mikrografisi [1]

Genelde ilacın %10'undan azı akciğere ulaşır ve ilaçların birkaç saatte alınması gereklidir. Bu problemleri çözmeye yönelik olarak gösterilen yeni ilaç salım sistemleri CFC taşıyıcılar içermez ve önceden programlanmış nefes alma hız ve hacim değerine uygun olarak sıvı ilaç formülasyonları çok küçük deliklerden (2.5 mikron çapında) kontrollü biçimde salar [1]

### 3.3.6 Diğer salım yolları

Gebelikten korunma için vajinal yolla ilaç salan sistemler geliştirilmiştir (Öner, 2002). Genelde bu sistemler 6 ay kullanılır ve bir haftalık dönemlerle çıkartılır. Son yıllarda vajinaya dolaysız olarak antikor salan polimerik salım cihazları tasarlanmıştır ve bu cihazlar hamileliğin yanı sıra cinsel yolla iletilen hastalıklara karşı da koruma sağlamış bulunmaktadır[8].

Bukal yolla salım sistemlerinde, ilaçlar ağız mukozasında absorbe olurlar. Buna en iyi örnek dilaltı ilaçlarıdır. Genelde bu yolla hızlı bir absorpsiyon sağlanır. Absorpsiyon sonrası ilaçlar hemen sistemik dolaşıma geçerler (Akan, 2008).

Oküler yolla salım, gözün korneası üzerine veya kenar boşluklarına sürme veya yerleştirme

ile yapılır. Konvansiyonel göz damlaları kullanıldığında etki süresi çok kısa olup, oküler biyoyararlanım düşüktür [8].

### 3.4 İlaç Taşıyıcı Partiküler Sistemler

İlaç taşıyıcı yeni sistemler, bir bileşenin bir başka kimyasal, bir ilaç uygulama aygıtı ya da ilaç uygulama süreci ile salım hızını, dokulara salımını ya da her ikisini de kontrol eden sistemler olarak tanımlanırlar (Öner (a), 2002).

**Geleneksel şekiller:** Kaplı tabletler, matriks tabletler, kapsüller, kürecikler, kaplama zarlarıdır (emülsiyonlar).

**Yeni taşıyıcı sistemler:** Mikrokapsüller, mikroküreler, nanokapsüller, nanoküreler, lipozomlar, niozomlar, katı lipid nanoküreler, mikrosüngerler, boncuklar, vücut sıcaklığıyla katılaştıran jellerdir.

**İmplantlar ve aygıtlar:** Mini pompalar (ozmotik, gazlı veya elektrikli), tuşlu yamalar, halkalar, diskler, silindirlerdir.

**Yamalar ve filmler (pasif veya elektrikli):** Stentler, greftlerdir.

**Doğal sistemler:** Alyuvarlar, antikorlar, virüsler, plazmid DNA'dır.

#### 3.4.1 Mikrokapsüller

Bir çekirdeğin çeperle kaplanması sonucu oluşan dozaj şeklidir. Mikrokapsülleme ise, katı, sıvı ve gazın inert, polimerik bir madde ile bir film halinde kaplanması işlemidir. Amaç; sıvıların kolay taşınmasını sağlamak için katı hale getirmek, uçucu maddelerin buharlaşma kaybını azaltmak, istenmeyen tat ve kokuları gizlemek, atmosfer koşullarından korumak, etki süresini uzatmak ve kontrollü salın sistemleri üretmektir (Kaş, 2002).

Çekirdek maddeler, katı, sıvı, gaz, süspansiyon ve emülsiyon halinde olabilirler. Örneğin; antibiyotikler, proteinler, peptitler, hormonlar, boyalar v.b.

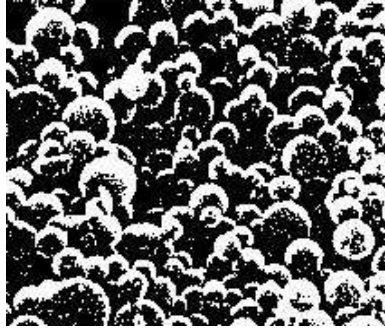
Çeper maddeleri ise doğal ve sentetik hidrofilik ve hidrofobik özellikteki polimer arasından seçilebilmektedir. Örneğin; agar, dekstran, nişasta, mum, akrilik, polistiren, selüloz v.b.

Mikrokapsüllerden etkin madde salımı, kullanılan çeper maddesi konsantrasyonu, mikrokapsül boyutu ve çeper kalınlığına bağlıdır. Polimer konsantrasyonu artınca mikrokapsülün boyutu artar ve salım azalır (Kaş, 2002).

Mikrokapsüllerin ilk uygulaması karbonsuz karbon kağıdında mürekkebin mikrokapsüllenmesidir. Daha sonraları farmasönik, kozmetik, biyoteknoloji, veteriner hekimlikte, boya, tat ve koku verici maddeler mikrokapsüllenenerek kullanılmaya başlanmıştır.

### 3.4.2 Mikroküreler

Çapları birkaç  $\mu\text{m}$ 'den birkaç yüz  $\mu\text{m}$ 'ye kadar değişebilen [8], monolitik yapıda mikro taşıyıcılarıdır. Şekil 5.1'de Albumin mikrokürelerinin SEM fotoğrafı gösterilmektedir. Etkin maddeyi kontrollü şekilde salarlar, etkin maddenin yapı ve aktivitesini değiştirmezler, etkin maddeyi hedef organ, doku ve hücreye taşırlar, hedefe ulaşınca dek etkin madde sızıntısı olmaz, in-vitro ve in-vivo koşullara dayanıklıdırlar, biyolojik olarak parçalanabilirler ve ürünleri toksik değildir (Kaş, 2002).



Şekil 3.9 Albumin mikrokürelerinin SEM fotoğrafı [8]

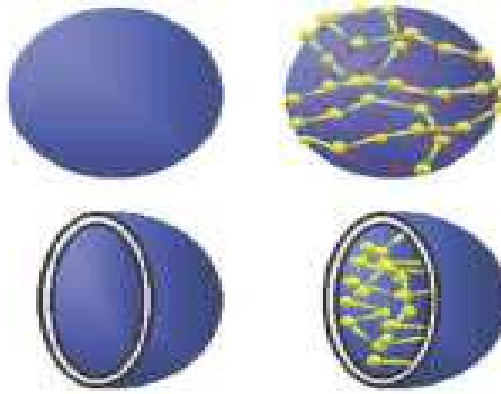
Mikrokürelerden etkin madde salımı, yüzey aşınması, mikroküre hidrasyonu ve difüzyon ile olur. Çizelge 5.1'de mikrokürelerden etkin madde salımını etkileyen parametreler gösterilmiştir. Mikrokürelerin hazırlanmasında doğal ve sentetik polimerler kullanılırlar. Mikroküreler dolaşım sistemi fonksiyonlarının incelenmesinde, damar çaplarının ölçülmesinde oral ve parenteral yolla uygulanırlar (Kaş, 2002).

**Çizelge 3.2** Mikrokürelerden etkin madde salımını etkileyen parametreler [8]

ETKİN MADDE	POLİMER	MİKROKÜRE	ÇÖZÜNME ORTAMI
Molekül ağırlığı	Molekül ağırlığı	Hazırlama ortamı	pH
Çözünürlüğü	Kristal yapısı	Partikül büyüklüğü	Sıcaklık
Partikül büyüklüğü	Biyoparçalanırlığı	Etkin madde salımı	Karıştırma hızı
Mikroküredeki yerleşimi		Yüzey özellikleri	Emülgatör varlığı

### 3.4.3 Nanopartiküller

Büyüklikleri 10–1000 nm arasında değişen, çözünmüş hapsedilmiş veya absorbe olan etkin maddeyi kontrollü olarak salan katı koloidal partiküllerdir. Şekil 5.2’de nanoküre ve nanokapsül gösterilmektedir. Etkin madde polimerik membranla çevrilidir. Nanopartiküllerden istenen özellikler, ilacı kontrollü olarak salması, etki etmeleri istenen bölgede toplanması, taşıyıcının fizyolojik ortamda parçalanması ve ürünlerin toksik olmaması gibi özellikleridir.



**Şekil 3.10** Nanoküre (üstte), nanokapsül (altta) (Öner (a), 2002)

Nanopartiküllerin hazırlanmasında doğal ve sentetik polimerler kullanılırlar. Nanopartiküller tıpta; tikanserojen, antiparaziter ilaçlarda, insülin ve pilokarpin gibi ilaçların taşınmasında ve aşı adjuvanı olarak, oral, transdermal, oküler yollarla uygulanırlar. Tıp dışı alanlarda ise, göl ve su birikintilerinin dezenfeksiyonunda ve veteriner hekimlikte kullanılırlar.

Nanopartiküllerden ilaç salımı sızma, aşınma, kopma, parçalanma ve difüzyon mekanizmalarıyla olmaktadır. Difüzyon hariç diğerleri kontrollü salım sağlamaktadır (Kaş, 2002).

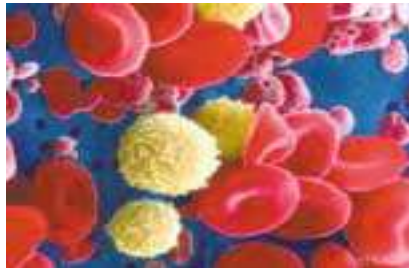
#### 3.4.4 Mikrosüngerler

1992 yılında geliştirilen mikrosüngerler, patentli, mikroskopik boyutta, polimer esaslı, genel olarak topikal uygulanan, gözenekli mikropartiküler taşıyıcılardır. Mikrosüngerler, ilacın toksitesini ve yan etkilerini azaltır, ilacın etkinliğini uzatır, programlanabilir ve kontrollü salım sağlayarak sık dozlama zorunluluğunu ortadan kaldırırlar. Biyolojik olarak inert, yağ absorplama kapasitesi yüksek, toksisite, iritasyon ve alerjik reaksiyonlara neden olmayan ve biyolojik olarak parçalanmayan sistemlerdir.

Etkin maddenin mikrosüngerlerden salımında basınç, çözünürlük, pH, polarite ve sıcaklığın önemi çok büyüktür. Mikrosüngerler içine hapsedilebilen ilaçlar arasında, antiinfektif, antifungal, antipruritik ilaçlar, kepeğe karşı, akneye karşı ilaçlar, yumuşatıcılar ve yağlar sayılabilir (Kaş, 2002).

#### 3.4.5 Diğer yollar

Çekirdeksiz hücreler olan alyuvarlar, içleri boşaltıldıktan sonra etkin maddeyle doldurularak kontrollü salım amacıyla kullanılmaktadırlar. Boşaltılan alyuvar çeperi, lipid ve protein içeren bir yapı ve kimyasal işlemlerle güçlendirildikten sonra canlıya aktarılmaktadır. Bu uygulama en fazla yapay kan geliştirilmesinde umut vericidir (Öner, 2002). Şekil 3.11’de alyuvar ve pıhtı pulcukları gösterilmektedir.



Şekil 3.11. Alyuvarlar ve pıhtı pulcukları (Öner, 2002)

### 3.5 Kontrollü İlaç Salımının Avantajları

Kontrollü salım sistemleri ile ilacın dolaşımdaki ömrünü uzatma, emilimini hızlandırma ve etki yerine hedeflenebilirliğini sağlamanın yanında, aşuların koruyuculuğunu arttırmada başarı sağlanmaktadır.

Kontrollü salım ile tek uygulamada ilacın kanda uzun süre etkin düzeyde kalması sağlanır, fizyolojik ortamda proteinler gibi kolay parçalanan ilaçlar, enzimlerin yıkıcı etkisinden korunur, hedeflemeyle hasta bölge yerine bütün vücudun etkilenmesi önlenir, doz sayısı azaldığı için hasta uyuncu artar ve hasta bakımı kolaylaşır (Öner (a), 2002).

Kontrollü salım sistemleri konvansiyonel dozaj formlarıyla karşılaştırıldığında birçok avantaj sunar. Bunlar; geliştirilen ilaç etkinliği içerir, zehirliliği azaltır, hastaların uyumunu ve rahatlığını artırır [9].

Diğer avantajları; tedavi edici oranda ilaç düzeyinin sürekli korunması, salımın belirli hücre tipi ya da dokuya hedeflenebilmesi nedeniyle zararlı etkilerin azaltılması, gerek duyulan ilaç miktarının azaltılabilmesi, kısa yarılanma ömrüne sahip ilaçlar (örneğin proteinler ve peptit ilaçlar) için ilaç yönetiminin kolaylaştırılmasıdır [6].

### 3.6 Kontrollü İlaç Salımının Dezavantajları

Birçok hastalığın tedavisinde başarı ile uygulanan sistemin yararlarının yanı sıra sakıncaları da mevcuttur. Sistem vücuda verildikten veya yerleştirildikten sonra istenildiği zaman ilaç salımının durdurulamaması ve imalat sırasında veya sonrasında oluşmuş çatlaklar dolayısıyla sistemin güvenilirliğinin garanti edilememesi en önemli sorunlardandır.

Polimerin kendisinin veya parçalanma ürününün toksik etki veya biyolojik uyumsuzluk gösterme ihtimali söz konusu olmaktadır. Polimer veya sistemin formülasyonu için gereken harcama fazla olabilir. Üretimde, saklamada, salım sürecinde oluşabilecek fiziksel değişikliklerde (örneğin kılcal çatlaklar vb.) sistemin güvenilirliğinin zayıflamasıdır [6].

Her ilacın kontrollü salım sistemi hazırlanamayacağı gibi, her ilaca uygun tek bir hazırlama yöntemi olmamaktadır. Kullanılan etkin maddenin yapısına ve özelliklerine göre hazırlama yöntemi belirlenir. Örneğin, dozu fazla olan etkin maddelerin (sülfonamidler) kontrollü salım sistemi hazırlanamaz, zira ilave edilen maddelerle sistemin boyutları çok artar. Aynı şekilde yarılanma ömrü çok kısa olan ilaçlar (<1 saat) için uygun bir dozaj şekli değildirler.

Yarılanma ömrü çok uzun olan ilaçların (<12 saat) da zaten kontrollü salım şeklini hazırlamaya gerek yoktur. Yarılanma ömrü 4 saat civarında olan ilaçlar en uygun olanlardır. Ayrıca biyolojik etkileri uzun süre devam eden ilaçlar içinde ideal sistemler değildirler (Gürsoy, 2002).

### **3.7 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Uygulama Alanları**

Kontrollü salım sistemleri bir etkin maddeyi belirli bir zaman diliminde ve önceden kararlaştırılmış bir hızla salan taşıyıcılardır. Etkin maddeyi etki yerine hedeflemek üzere hazırlanan sistemler ile hasta uyuncunu veya absorpsiyonu artırmak üzere farklı yollardan uygulanmak üzere hazırlanan sistemler de kontrollü salım sistemleri içerisinde ele alınır (Öner F., 2002).

Kontrollü salım tıp, eczacılık, kimya, çevre, tarım ve veterinerlik alanlarında gereksinim duyulan ve uygulamaları olan bir konudur (Öner, 2002) ve polimer teknolojisi geliştikçe uygulama alanlarında da önemli gelişmeler olmaktadır (Öner F., 2002). Tarımda ve çevrenin korunmasıyla ilgili uygulamalarda gübreler veya böcek öldürücüler, kontrollü salım yapan sistemlerde, doğaya zarar vermeden, düşük miktarlarda kullanılarak etkili sonuçlar alınmaktadır. Kimyasal işlemlerde fermentasyon ortamına eklenen enzimler gibi pahalı ve atık sorunu yaratan malzemelerin kontrollü olarak salınması yoluyla, üretimde süreklilik sağlanmaktadır. Veteriner hekimlikte parazit ilaçlarının, hormonların, aşıların, antibiyotiklerin, süt verimini arttıran maddelerin, doğum kontrol ilaçlarının kontrollü salım uygulamaları vardır. Etkin maddeler hayvanların tasmaına veya kulağına takılan küpelere yüklenir. Kedi kumlarına parfümlü mikroküreler karıştırılır, ev hayvanı bakımının böylelikle daha temiz ve kolay hale getirilmesine çalışılmaktadır (Öner, 2002).

### **3.8 Kontrollü İlaç Salımının Geleceği**

İlaç salımı disiplinler arası bir alandır. Malzeme bilimcileri, mühendisler, biyologlar ve eczacılar konuyla ilgili kavramları geliştirip, bunları klinik uygulamaya dönüştürmektedirler. Önümüzdeki 10 ile 20 yıl içerisinde tartışılan yeni ilaç sistemlerinin klinik olarak uygulanması konusuna hız verilecektir.

İmmünoloji ve insan genomuyla ilgili ilerlemeler, belirli bölgelere ilaç salımını

gerçekleştirebilecek hedefleme moleküllerinin türlerini aydınlatacaktır. Bileşim kimyasındaki ilerlemeler yeni biyomateryallerin geliştirilmesinde kullanılacaktır. Mikroelektronik ve nanoteknolojideki ilerlemeler, kan dolaşımına karışıp kimyasal ve fiziksel işlevleri gerçekleştirecek çok küçük robotların yapılmasını sağlayacaktır. Bağırsak, akciğer ve deri gibi vücudun farklı girişlerinden iletim mekanizmalarının anlaşılması, yeni ilaç salım stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır (Eskici, 2001).

Kontrollü salım sistemlerinin geleceği protein kimyasının ve hücre biyolojisinin prensiplerinin yeterli derecede aydınlatılmasının yanısıra değişik fonksiyonları olan polimerlerin geliştirilmesine de bağlıdır. Son yıllarda ilaç teknolojisindeki gelişmelerde, kontrollü salım sistemine, polimere ve terapötik protein veya peptide PEG zincirinin eklenmesi çok önem kazanmıştır ve bu konuda birçok araştırma yapılmaktadır.

Bugün ilaç araştırmalarında gelinen nokta 21. yüzyılda hücre ve moleküler biyoloji alanlarındaki yeni gelişmelerin, protein ve peptit yapıların ve genlerin tedavide kullanımını önemli derecede arttıracaktır ve hatta bu moleküllerin biyolojik aktivitesini bozmadan yapılacak küçük değişimlerle, doğrudan vücutta tedavisine gereksinim duyulan yere gönderilebileceklerinin ipuçlarını taşımaktadır (Gürsoy, 2002).

Biyoteknoloji veya klasik teknolojilerde üretilen kanser ilaçları, hormon, enzim, antibiyotik ve antiromatizmal ve birçok yeni geliştirilmiş ve mevcut bazı ilaçların kontrollü salım sistemleri hazırlanmıştır. Son yıllarda moleküler tıptaki gelişmeler sonucu, kontrollü salım sistemleri protein, peptit yapıları ilaçların kullanımında başarılı sonuçlar vermiştir [6].

## 4 HİDROKSİAPATİT

Apatitler genel formülü  $Ca_{10}(PO_4)_6X_2$  olan fosfat mineralleri grubundandırlar. En çok bilinen apatit mineralleri hidroksiapatit ( $Ca_{10}(PO_4)_6OH_2$ ), floroapatit ( $Ca_5(PO_4)_3F$ ), kloroapatit ( $Ca_5(PO_4)_3Cl$ ) mineralleridir. Bu minerallerden hidroksiapatit, kemiğin temel bileşenidir. Hidroksiapatit genel olarak hegzagonal kristal yapıda bulunur. Doğal kemik ve dişle aynı elementer kimyasal bileşime ve sert doku ile yüksek çekmeye sahip kırılğan ve düşük dayanım özeliğine sahip bir maddedir (Arslandağ, 2006).

Hidroksiapatit yapısal ve kimyasal olarak az çözünen kalsiyum fosfat tuzları ailesine aittir. Mükemmel bir biyouyumluluğa sahiptir. Biyouyumluluk bir biyomalzemenin vücut tarafından kabul edilebilirliği anlamına gelir. Yüksek biyouyumluluğu, kemik iletkenliği nedenleriyle biyomedikal malzeme olarak geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Son yıllarda ise fiziksel ve kimyasal özellikleri, yüksek yüzey etkileşim özellikleri, biyouyumluluğuyla ilaç taşıyıcı ve ilaç taşınım sistemleri olarak kullanımına ilişkin birçok çalışma yapılmaktadır.

Hidroksiapatitler kemik implant malzemesi olarak bir biyoseramik, kontrollü ilaç salımında kullanımıyla bir adsorban işlevi görür (Başar, 2006).

Hidroksiapatitler kullanım amacına göre farklı fiziksel ve kimyasal yapıya sahip olarak üretilebilirler. Örneğin implant malzemelerin geliştirilmesinde gereken en önemli özellik mekanik dayanımdır. Dolayısıyla üretilen biyoseramiklerin dayanımı gerçek kemik dokusuna yakın olmalı, statik ve dinamik yüklere karşı yüksek yorulma direnci göstermeli, özellikle canlı bünyede korozif etkilere karşı dayanıklı olmalı ve yüksek kırılma direnci göstermelidir. Kemik implant malzemesi olarak kullanılacak hidroksiapatiti yoğun yapılı olacak şekilde üretilmelidir. Yüksek gözenekli yapıdaki hidroksiapatitin ise az dayanıklılığı, yüksek doku uyumluluğu, yüksek adsorpsiyon özellikleri nedeniyle kontrollü ilaç salımında kullanımı tercih edilecektir (Başar, 2006).

### 4.1 Hidroksiapatitlerin Sınıflandırılması

#### 4.1.1 Saf hidroksiapatit seramikler

Saf HAP seramikler; ilaç salımında ve implant olarak kullanılmaya uygun değildirler. Bu nedenle değişik üretim metotlarıyla yoğun ya da gözenekli HAP haline getirilerek kullanılırlar. Saf HAP seramiklerinin üretimleri, şekillendirilmeleri ve sinterlenmeleri iyi

bilinmektedir.

Yoğun HAP seramiklerin üretmek için kullanılan tozların Ca/P oranı 1,67 olması gerekmektedir. Eğer Ca/P oranı 1,67 den büyükse sinterleme işlemi esnasında CaO bileşiği oluşur ve mukavemet düşer. Ca/P oranı 1,67'den düşük olursa P ve  $\alpha$ -trikalsiyum fosfat (kimyasal formülü  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ) bileşikleri meydana gelir. Bu şekilde meydana gelen bozunmalar, HAP seramiklerinin yoğunlaşması üzerinde negatif etki yapar (Ersun, 2004).

Yoğun hidroksiapatitlerde mukavemet, gözenekliliğin artmasıyla eksponensiyel olarak artar. Kemik ile implant arasında bağlanma çok iyi olmasına rağmen, diş implantlarının çoğu implantasyondan en fazla bir yıl içerisinde zayıf mekanik özellikleri nedeniyle kırılmışlardır. Bu nedenle yoğun HAP'lar dişçilikte yalnızca yüke maruz kalmayan uygulamalarda örneğin, diş boşluklarını doldurucu madde olarak ve kemik kusurlarının iyileştirilmesinde kullanılırlar. Ayrıca diyaliz makinalarında, kan şekerinin ve basıncının ayarlanmasında, vücut içinin optik olarak görüntülenmesinde de kullanılırlar (Arslandağ, 2006).

Gözenekli HAP seramiklerin en önemli uygulama alanı kontrollü ilaç salımıdır. İmplant malzemesi olarak kullanımında ise, kemik dokusu nakillerinde gözenekli seramiklerin kullanımının olumlu sonuçlar verdiği görülmüştür.

İmplant malzemesinde bulunması gereken minimum gözenek büyüklüğü 100-135  $\mu\text{m}$ 'dir. Gözenek boyutunun daha büyük olması implant malzemenin mukavemetinde düşüğe neden olur. Gözeneklilik ve bağlanabilirlik arttıkça kemiğin uyum ve tedavi süreci hızlanır. Bununla beraber kemik hücrelerinin bölünmesi kan-plazma proteinlerinin varlığında gerçekleştiği için gözenek boyutunun belirtilen değerlerde bulunması önemlidir (Arslandağ, 2006).

HAP seramiklerinin kontrollü ilaç salımında kullanımı ile ilgili ilk çalışmalar 1930'lu yıllarda yapılmıştır, son zamanlarda ise bu konuda yapılan çalışmalar artmıştır. Gözenekli HAP parçacıklarının kontrollü ilaç salımında kullanımı ile ilaçların salım süresi ve kandaki miktarı istenen düzeyde tutulabilmektedir. Bu özellik ise HAP yapısındaki çok sayıda küçük gözeneklerin varlığı ile sağlanmıştır. Seramiklerde gözenekli yapı genellikle organik gözenek oluşturucuların yakılmasıyla ya da hidrojen peroksit kullanılarak köpük oluşumuyla sağlanır (Ersun, 2004).

Gözenekli hidroksiapatit üretiminin klasik yolu, yapıya düşük sıcaklıklarda buharlaşan boşluk yaratıcı ilavelerle (parafin, naftalin, hidrojen peroksit gibi) sinterleme yapılmasıdır. Gözenekli HAP'ın üretiminde birçok düşük sıcaklık metodu kullanılır. HAP'ın  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,

$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ ,  $\text{CaHPO}_4$ ,  $\text{Ca}_5\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\alpha$ -trikalsiyum fosfat gibi çeşitli fosfat tozlarının karıştırılıp  $37^\circ\text{C}$ 'de birkaç dakika bekletilmesiyle üretimi bu metotlardan birisidir (Ersun, 2004).

#### 4.1.2 Kompozit halindeki hidroksiapatitler

HAP; mekanik özelliklerinin geliştirmesi ve başka alanlarda da kullanılabilir hale getirilmesi amacıyla farklı malzemelerle karıştırılarak kompozit malzemeler geliştirilmiştir. Bunlar; HAP-seramik kompozitleri, HAP-biyoaktif cam kompozitleri ve HAP-polimer kompozitleridir (Ersun, 2004).

HAP-seramik kompozitler, HAP'ların mukavemetini artırmak amacıyla oluşturulmuş kompozitlerdir. HAP içerisine SiC levhalar, SiC nanopartiküller, metal fiberler, whiskerler katılarak hazırlanmaktadır.

HAP-biyoaktif cam kompozitler ise HAP'ın biyolojik bozunmaya uğramadan mekanik özelliklerinin geliştirilmesi için üretilmişlerdir. HAP; yüksek biyouyumluluk ve üstün mekanik özellikler göstermesine rağmen halen kemik yerine kullanılamamaktadır. Genellikle yüke maruz kalmayan implantlarda (orta kulak ve belkemiği cerrahisinde) veya kaplama olarak kullanılır.

HAP seramiklerinin mekanik özelliklerinin geliştirilmesinde bir başka yol da HAPpolimer kompozitlerinin üretimidir. Bunlar; HAP-kolajen ve HAP-polietilen kompozitleridir. HAP-kolajen kompozitlerinin mekanik özellikleri saf HAP'dan iyi olduğundan büyük kemik hatalarının doldurulmasında kullanırken; HAP-polimer kompozitleri ise yük taşıyıcı implant olarak kullanılmaktadırlar (Ersun, 2004).

#### 4.2 Hidroksiapatit Hazırlama Yöntemleri

Hidroksiapatitlerdeki gözenek miktarı, kristallik derecesi gibi fiziksel özellikler, hidroksiapatit tozlarının farklı üretim metotları ile sentezlenmesi yolu ile kontrol edilebilir.

Hidroksiapatitler değişik yollarla amorf ve kristal yapıda; kaplama, toz veya jel halinde yapay olarak üretilir. Ancak, mekanik olarak yüksek kırılma ve düşük esneklik gibi istenmeyen özellikleri, kompozit ve polimer katkılarıyla giderilmeye çalışılır (Başar, 2006).

HAP tozlarının hazırlanması için temelde kuru metot ve yaş metot olmak üzere iki metot uygulanır. HAP üretiminde kullanılan yaş metotlar kendi içinde de çöktürme ve diğer kalsiyum fosforların hidrolizi gibi farklı yöntemlere ayrılabilir. Bunların yanında HAP tozlarının hazırlanmasında sol-jel, flux metodu, kuru soğutma, mekanokimyasal metot gibi kullanım alanlarına göre farklılık gösteren metotlar da mevcuttur (Arslandağ, 2006).

#### 4.2.1 Kuru metot

Kalsiyum/Fosfor (Ca/P) molar oranı 1.67 olan HAP üretimi için en çok kullanılan yöntemdir. Ancak yüksek sıcaklık ve uzun ısıl işlem süresi gerektirir. Bu yöntemle homojen kompozisyonlara ulaşmak çok güçtür. Oluşan tozların sinterlenebilirliği düşük olur ancak stokiometrik oranda ve iyi kristalize edilmiş ürün elde edilebilir (Arslandağ, 2006).

#### 4.2.2 Yaş metot

Hidroksiapatitin Ca/P molar oranının 1.67'den düşük olduğu durumlarda kullanılır. Çöktürme reaksiyonuna dayalı yaş metot, kalsiyum ve fosfor iyonları içeren karışımların sulu çözeltilerinin karıştırılmasıyla yapılır. Bu sırada ortam pH'ı 7'den büyük tutulur. Ortam asitliğini kontrol etmek için sıklıkla gaz amonyak, amonyum hidroksit ve sodyum hidroksit kullanılır. Bu şekilde çöktürme kristalizasyonu ile hidroksiapatit oluşumunun hızı kaynak tuzların türü ve konsantrasyonu, ortamın asitliliği, reaksiyon sıcaklığı ve zaman gibi faktörlere bağlıdır.

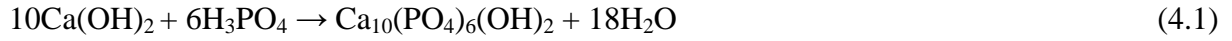
Tüm hidroksiapatit sentezleri içinde yaş metot uygulama kolaylığı nedeniyle en çok tercih edilen yöntemdir. Yaş metotta; özel ekipmana, yüksek sıcaklık fırınlarına ihtiyaç yoktur.

Yaş metotla hidroksiapatit üretimi 4 sınıfta toplanabilir. Bunlar (Ersun, 2004):

1. Çöktürme yöntemiyle nano boyutta HAP üretimi,
2. Kalsiyum fosfatın sulu çözeltilerinden çöktürülerek HAP oluşumu,
3. Kalsiyum fosfatın katı hal reaksiyonuyla HAP oluşumu,
4. Sol-jel metoduyla HAP kaplama üretimi.

Görüldüğü üzere birçok HAP üretim yöntemi mevcuttur. Kehoe ve arkadaşları hidroksiapatit

tozlarının karakterizasyonu; kristalliği, kristallik dereceleri, faz bileşimi, partikül boyutu ve morfolojisi gibi özelliklerine, HAP üretiminde hangi değişkenlerin etkisinin olabileceğini araştırmışlardır. Bu çalışmada hidroksiapatit tozları;



şeklinde yaş çöktürme reaksiyonu gerçekleştirilerek üretilmiştir. Kheori ve arkadaşları, iki farklı hidroksiapatit örneğini 6 farklı değişken temelinde sentezlemişlerdir. Numunelerin sentezinde temel alınan değişkenler ve bu değişkenler için koşullar Çizelge 4.1’de gösterilmiştir.

**Çizelge 4.1** 2 Farklı HAP sentezinde temel alınan değişkenler (Akan, 2008)

<b>Değişkenler</b>	<b>Deneme 1</b>	<b>Deneme 2</b>
1. Deneysel sıcaklığı	20°C	100°C
2. Karıştırma hızı	600 rpm	1500 rpm
3. İnert atmosfer	N <sub>2</sub> varlığında	N <sub>2</sub> yok
4. Yaşlanma zamanı	0,5 saat	48 saat
5. Reaktan ilavesi	0,005 mol/dak	0,01 mol/dak
6. Ca konsantrasyonu	0,1 mol/l	2 mol/l

Hidroksiapatit tozlarının sentezi için 0.1-2 M gibi iki farklı konsantrasyonda Ca(OH)<sub>2</sub> çözeltisine %100 saflıkta CaO tozu 1000 ml kapasiteli, içerisinde 500 ml distile su bulunan reaktöre eklenmiştir. Birinci örnek 600 rpm, 20°C sıcaklıkta; ikinci örnek ise 1500 rpm ve 100°C sıcaklıklarda karışıma bırakılmıştır. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (%85 saflıkta) çözeltisi 0.005 ve 0.01 mol/dak’lık hızlarla bir peristaltik pompa yardımıyla reaktörlere sırasıyla eklenmiştir. Reaksiyon sonunda birinci örnek 0.5 saat; diğer örnek ise 48 saat süre ile yaşlandırmaya bırakılmıştır. Yaşlandırma işleminden sonra ilk örnek bir vakumlu filtrasyon ile filtre edilmiş ve 105°C’de 24 saat boyunca kurutulmuştur. İkinci örneğin ise kurutma işlemi, küresel morfolojisini inceleyebilmek amacıyla sprey kurutucuda yapılmıştır. Kurutmadan sonra her iki örnek de 1210°C’de 4 saat süreyle sinterlenmiştir. Sinterlenme işleminde amaç FDA (Food and Drug Administration, US)’nın HAP üretimi için belirttiği %98’lik kristallik derecesine

ulaşabilmektedir.

Üretilen HAP tozlarının karakterizasyonu XRD, SEM ve partikül boyut analizi cihazları kullanılarak yapılmıştır.

Bu çalışmada farklı şartlarda ancak aynı yöntemle üretilen hidroksiapatit tozlarının karakteristik özellikleri birbirinden farklı olduğu görülmüştür. Buna göre hidroksiapatit tozlarının birbirinden farklı kristallik, gözeneklilik, partikül boyutu ve morfolojik yapı göstermelerinin nedenleri; HAP üretim sıcaklığı, karıştırma hızı, çalışma basıncı, reaktanların eklenme miktarı, kalsiyum konsantrasyonu ve üretim sonrasında hidroksiapatit yaşlandırma süresindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. (Kehoe vd., 2006).

### **4.3 Hidroksiapatitin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımına İlişkin Örnekler**

HAP' in kontrollü ilaç salımında kullanımına ilişkin birçok çalışma yapılmaktadır. Literatür taraması sonunda derlenen bilgilerden seçilen bazı örnekler aşağıda özetlenerek anlatılmıştır.

#### **4.3.1 Hidroksiapatitten insülin salımı**

2002 yılında Willie ve arkadaşları seramik HAP mikrokürelerinden insülin salımına dair yaptıkları çalışmada, HAP seramik mikrokürelere insülin enjekte ederek, bu mikrokürelere salım sistemi olarak kullanımını incelemişlerdir (Willie vd., 2001).

İnsülin vücuttaki kan şekeri seviyesini düzenleyen bir hormondur. İnsülin hormonunun fazla salgılanmasıyla vücudun bu salığa cevap oluşturamaması sonunda ortaya diyabet mellitus (şeker hastalığı) çıkar. Geleneksel insülin enjeksiyon yöntemleri acı verici olduğundan bu konuda HAP ile insülinin salımı bir alternatif metot olarak görülmüştür.

Bu çalışmada, 212-300 µm boyut aralığında ve 0.5003 ml/gr gözeneklilikte HAP mikrokürelere hazırlanmıştır. İnsülin enjektöre standart olarak 40 IU/ml olarak alınmış ve işlemden önce PEVAc'nın (polietilenvinilasetat) %60 etilen içeren formülasyonu kullanılmıştır. Diğer kimyasallar ise bu iki madde ve istenen insülin salım miktarına göre belirlenen miktarlarda eklenmiştir (Willie vd., 2001).

Boş HAP mikrokürelere insülin çözeltisi yerleştirilmiş ve vakum altında 2-8°C sıcaklıkta bir gece bekletilmiştir. Ardından yine vakum altında 2-8°C'de kurutulmuştur (Willie vd., 2001).

İnsülin yerleştirilmiş mikroküreler PEVAc ile kaplanmıştır. PEVAc ile kaplama, 1 gr insülin yüklü kürelere %10'luk diklorometan varlığında 2 ml PEVAc çözeltisi eklenerek bir karıştırma kabında 2 dakika boyunca sürekli karıştırma uygulanarak yapılmıştır. Oluşan küreler vakumlu filtrasyonla ayrılarak, 2-8°C'de düşük basınç altında kurutulmuştur (Willie vd., 2001)

Laboratuvar ortamında gerçekleştirilen deneylerde mikrokürelerden insülin salımı pH 7.4 ve 37°C'de vücut sıvısına benzer bir yapay ortamda (SBF) gerçekleştirilmiştir. 100 mg formülasyon 10 ml'lik SBF ile karıştırılmış ardından küçük ilaç tüplerine doldurularak hazırlanmıştır. Belirli zaman aralıklarında 1 ml'lik insülin içeriği çekilerek UV Spektrofotometresi yardımıyla yoğunluk ölçümü gerçekleştirilmiştir ve hacmin sabit kalmasını sağlamak için de alınan miktar kadar SBF eklenmiştir. PEVAc ile kaplanmış HAP salınım cihazıyla ilaç salımının başlangıçta hızlı daha sonra ise azalan bir şekilde sürekli arttığı; salım cihazı kullanılmayan durumda ise başlangıçta hızlı bir salım olduğu ancak daha sonra bunun azaldığı görülmüştür (Willie vd., 2001).

#### **4.3.2 Hidroksiapatitten Ibuprofen-lysine ve Hydrocortisone Na-succinate salımı**

Palazzo ve arkadaşları 2005 yılında silindirik hidroksiapatit aşılarını, iki farklı gözeneklilik derecesinde (%40 ve %60) üreterek, aşılara farklı miktarlarda ve aynı miktarlarda ilaç yüklemesi gerçekleştirmişler ve bu aşuların ilaç salım kinetiklerini, sterik engelleme, ilaç miktarı, gözeneklilik ilişkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada Hidroksiapatit tozlarını, Ca(OH)<sub>2</sub> ve H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>'den hazırlamışlardır. Gözenekli yapılar HAP balçığı ile nemlendirilen selüloz süngerleri ile hazırlanmış ve Hidroksiapatit tozu elde edilmiştir. HAP balçığı, bu HAP tozu ve distile suyun karışımı ile (HAP/H<sub>2</sub>O hacimsel oranı 20–24 olacak şekilde) hazırlanmış ve içine %1'lik dispersant (Duramax D-3021 by Rohm and Haas, Philadelphia, PA) eklenmiştir. Son olarak ultrasonik karıştırma yapılmıştır (Palazzo vd., 2005).

Süngerler ıslatıldığı andan itibaren 72 saat açık havada kurumaya bırakılmış sonrada 1250°C'de 1 saat sinterlenmiştir. Sıcaklık ve olgunlaşma zamanının kontrolü ile farklı kristal derecesine sahip ürünler elde edilebilmektedir. Bu parametrelere göre farklı kristallik derecelerinde hidroksiapatitler ve farklı miktarlarda dispersantlar kullanılarak farklı gözeneklilikte HAP yapılar oluşturulabilmektedir (Palazzo vd., 2005).

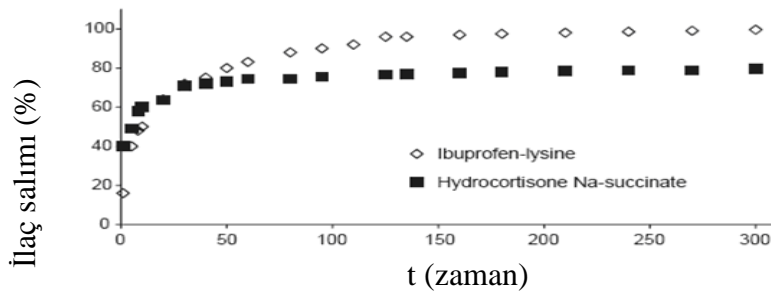
Bu çalışmada kristallik derecesi %85–35 olan hidroksiapatitler kullanılarak, %60 ve %40

gözeneklilik oranında hidroksiapatit tozları hazırlanmıştır (Palazzo vd., 2005).

Palazzo ve arkadaşları çalışmalarında ilaç molekülü olarak Ibuprofen-lysine ve Hydrocortisone Na-succinate kullanmışlardır. Hidroksiapatitlere 1 ml değişik kütle/hacim oranlarında ilaç enjekte edilmiş, 38°C’de 48 saat kuruyana kadar bekletilmiştir. Gözenekli hidroksiapatitin absorbe ettiği ilaç miktarı ilaç verilmeden önce ve sonraki ağırlık farkından hesaplanmıştır (Palazzo vd., 2005)

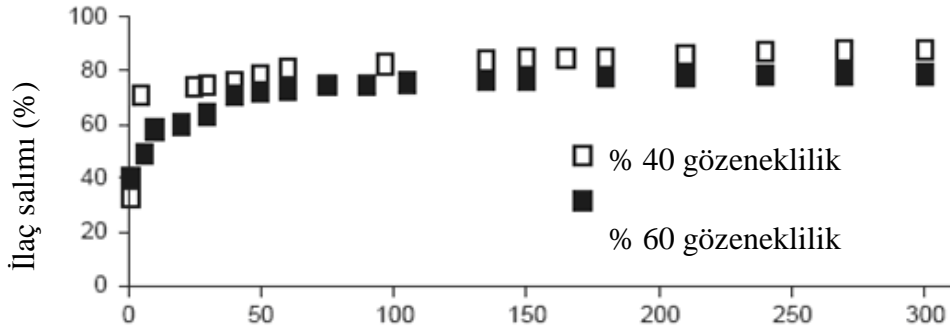
Farklı gözenekli Hidroksiapatitlerden Ibuprofen-lysine ve Hydrocortisone Na-succinate salım testleri 0.1 M fosfat tampon çözeltisinde, 37°C ve pH 7.4’de gerçekleştirilmiştir. Her ilaç yüklemesi gözenekli hidroksiapatit numunesi 150 ml’lik çözücü ortamında emdirilerek, polietilen şişede yapılmış ve 150 ml’lik fosfat tampon çözeltisi her erlenden belirli aralarda çekilmiş ve çekilen miktar kadar taze çözelti eklenmiştir. Ibuprofen-lysine ve Hydrocortisone Na-succinate miktarları çekilen numunelerden bir UV–VIS UVIKON 931 Spektrofotometresinde okunmuştur (Palazzo vd., 2005)

Şekil 4.1’deki veriler aynı ilaç miktarına sahip aynı gözeneklilikteki hidroksiapatitten ilaç salımını göstermektedir. Eğriler, ne kadar miktarda ilacın sterik olarak engellendiğini göstermektedir. Baskı, başlangıçtaki ilaç salımının artması ile artmaktadır. Buna neden olarak ilacın aşıda bulunan mikrogözenekler ve iç yapılara ulaşmadan, dıştaki makrogözeneklerin duvarlarında birikme eğilimi göstermesi olduğu sonucuna varmışlardır. Buna rağmen 40 dakika sonunda Hydrocortisone Na-succinate salımı kinetiklerinin Ibuprofen-lysine’den daha yavaş olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu durumun ilaç moleküllerinin mikrogözenekli yapıdaki hareketini sterik olarak daha fazla engellemesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.



**Şekil 4.1** Aynı ilaç miktarına sahip aynı gözeneklilikteki hidroksiapatitten ilaç salımı (Palazzo vd., 2005)

Gözenekliliğin ilaç salımına etkisi Şekil 4.2’de oluşturdukları eğriden hesaplanabilmektedir. Bu eğride veriler aynı Hydrocortisone Na-succinate’ın farklı gözeneklilikteki aşılardan salımı ile elde edilmiştir.



**Şekil 4.2** Farklı gözeneklilikte aynı ilaç miktarına sahip hidroksiapatitten ilaç salımı( Palazzo vd., 2005)

Daha az gözenekli seramik aşuların başlangıç salımlarının daha fazla olduğunu gözlemlemişler. Bu durum ilaç moleküllerinin dıştaki makrogözenek duvarlarındaki birikme eğiliminden dolayı olduğu düşünülmektedir. Bu eğilimi, gözenek miktarının ve yüzey alanın azaltılması ile kanıtlamışlardır. Daha az gözeneye sahip HAP parçacıkları (%40) daha az yüzey alanına sahip olmasından dolayı, ilaç HAP iç yapısına ulaşmadan yüzeyde tutunduğundan salınım daha fazla çıkmıştır (Palazzo vd., 2005).

#### 4.3.3 Hidroksiapatitten Gentamicin salımı

Murugan ve Panduranga 2002 yılında yaptıkları çalışmada Coralline HAP'ın (mercandan elde edilmiş bir hidroksiapatit) ilaç taşıyıcı olarak kullanımını incelemişlerdir. Bu çalışmada yüzey özellikleri redoks başlatıcıları kullanılarak glisidilmetakrilate ile kaplanarak değiştirilmiş Coralline hidroksiapatit (SCHA) ve yüzey özelliklerinde bir değişiklik yapılmamış Coralline hidroksiapatit (UCHA) kullanılmıştır. UCHA ve SCHA üzerine bir antibiyotik olan Gentamisin'in PBS'de (fosfat buffer çözeltisi) pH=7,4 ve T=37°C'de 12 saat süreyle adsorpsiyonu incelenmiş ve ardından ilaç yüklü UCHA ve SCHA'nın yine PBS'de pH=7,4 ve T=37°C'de, SCHA ve UCHA için salımı incelenmiştir. Araştırma sonunda SCHA'nın yüzey özelliklerinde gerçekleşen değişime bağlı olarak antibiyotik adsorpsiyon miktarının UCHA'ya göre daha fazla olduğu görülmüştür (Murugan vd., 2002).

In-vitro salımlara bakıldığında ise yüzey özellikleri değiştirilmiş HAP (SCHA)'dan Gentamisin'in %50'sinin 6 günde, tamamının toplam 12 günde salındığı; yüzey özellikleri değiştirilmemiş HAP (UCHA)'dan ise Gentamisinin tamamının 9 günde salındığı görülmüştür (Murugan vd., 2002).

#### 4.3.4 Hidroksiapatitten protein Cytochrome C'nin salımı

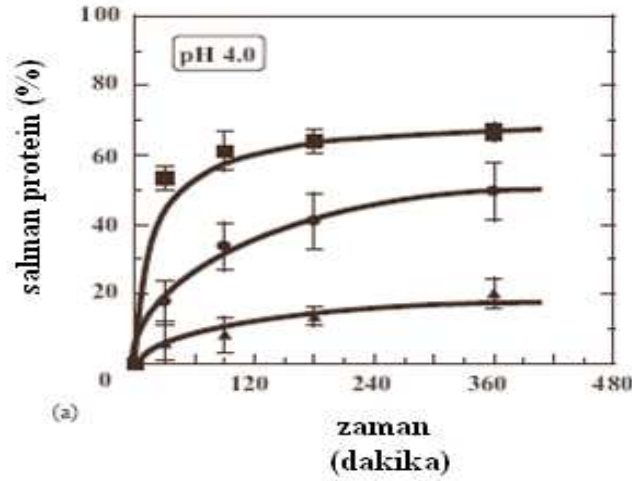
Matsumato ve arkadaşları 2003 yılında HAP parçacıklarının, proteinin kontrollü salımında kullanımını incelemişlerdir. Bu araştırmada protein Cytochrome C'nin, farklı sıcaklıklarda üretilmiş HAP parçacıklarına adsorpsiyonu araştırılmıştır. Cytochrome C, bir büyüme faktörü proteindir. Araştırmada kullanılacak HAP parçacıkları, T=40°C, 60°C ve 80°C sıcaklıklarda yaş yöntemle sentezlenmişlerdir. Bu amaçla 100 mM konsantrasyonda 500 ml  $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  çözeltisi ve 60 mM konsantrasyonda 500 ml'lik  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  çözeltisi mekanik bir karıştırıcıda bulunan 1,3 M konsantrasyonundaki  $\text{CH}_3\text{COONH}_4$  çözeltisine eklenmiştir. Bu karışımın pH değeri 7.4'te,  $\text{NH}_4\text{OH}$  çözeltisi ile sabit olarak tutulmuştur. Reaksiyon sonunda oluşan parçacıklar filtreden geçirilmiş, distile su ile yıkanmış ve sentez sıcaklığında 72 saat kurutulmuştur. X-ray difraksiyon cihazıyla incelenen HAP parçacıklarından daha düşük sıcaklıklarda üretilenlerin daha düşük kristallik gösterdikleri; ancak daha fazla yüzey alanına sahip oldukları görülmüştür. Adsorpsiyon deneyi için 20 mg'lık HAP parçacıkları, 6 ml'lik protein çözeltisi içerisine 37°C ve 4 saat süresince bırakılmıştır. Protein Assay Cihazı kullanılarak santrifüjden geçirildikten sonra çözeltinin yüzeyinden alınan örnekteki protein miktarı incelenmiştir. Santrifüjle birlikte çözeltide çöken parçacıklar filtreden geçirilmiş, distile su ile yıkanmış ve oda sıcaklığında 48 saat süreyle kurutulmuştur. FT-IR cihazı ile HAP parçacıklarının adsorbe ettiği protein miktarı incelenmiştir. Protein salımı için ise 20 mg olarak hazırlanmış HAP parçacıkları, 10 ml'lik pH=4 ve 7'de hazırlanmış asetik tampon çözelti içerisine bırakılmıştır. pH=7 değeri homostatik dengedeki vücut sıvısının pH değeridir; pH=4 değeri ise kemik hücresi osteoklastların lokal pH değeridir. Salım sonrasında çözelti santrifüj edilmiş ve çözelti yüzeyinden alınan örnekteki protein miktarı yine Protein Assay Cihazı kullanılarak ölçülmüştür.

Bu çalışma sonucunda farklı sıcaklıklarda sentezlenen HAP parçacıklarının sentez sıcaklığına bağlı olarak adsorbe ettiği protein miktarının, spesifik yüzey alanının ve kristallik değerinin değiştiği görülmüştür. Sıcaklığa bağlı olarak kristallik derecesi azaldıkça, HAP'ların spesifik yüzey alanı artış göstermektedir. HAP tarafından adsorbe edilen protein miktarı ise parçacıkların spesifik yüzey alanı arttıkça artmıştır. (Çizelge 4.2)

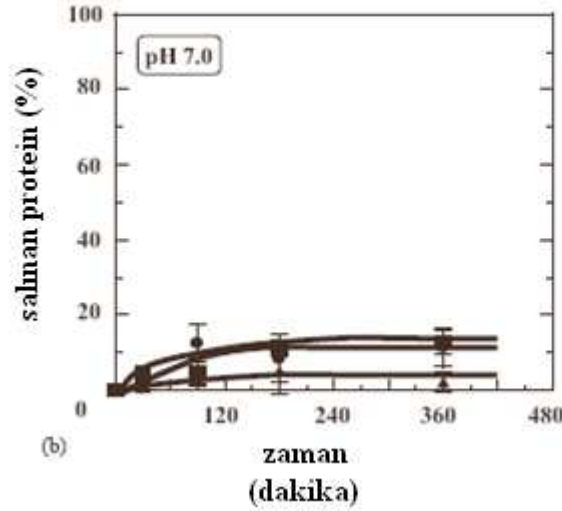
Çizelge 4.2 40, 60 ve 80°C sıcaklıklarında üretilen HAP'ların bazı özellikleri

HAP numuneleri	Kristallik	Çözülmüş Ca (mol/l)	Spesifik yüzey alanı (g/m <sup>2</sup> )	Adsorbe edilmiş protein miktarı (µg/mg)
HAP80	7.88±0.64	3.89±0.22	11.07±0.78	1.61±0.34
HAP60	5.71±0.37	5.09±0.11	28.90±1.56	5.06±0.52
HAP40	4.06±0.38	5.64±0.27	88.03±0.56	14.59±1.73

Protein salımlarına bakıldığında, pH=4 olan çözeltide, T=40°C'de sentezlenen HAP parçacığından proteinin salımının diğer sıcaklıklarda sentezlenen parçacıklara göre daha fazla olduğu görülür (Şekil 4.3). Ayrıca pH=7 ile pH=4 çözeltilerindeki HAP parçacıklarından protein salımları karşılaştırıldığında, pH=4 olan çözeltideki parçacıklardan protein salımının pH=7'deki çözeltiden daha fazla olduğu görülmektedir (Şekil 4.3 ve Şekil 4.4).



Şekil 4.3 pH=4 çözeltisinde HAP' dan protein salımı ▲:80°C; ●:60 °C; ■:40°C (Matsumoto vd., 2003).



Şekil 4.4 pH=7 çözeltilisinde HAP' dan protein salımı ▲:80°C; ●:60°C; ■:40°C (Matsumoto vd., 2003)

#### 4.3.5 Hidroksiapatitten kemik iltihabı tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin salımı

2007 yılında Chai ve arkadaşları, antibakteriyel ajan yani antibiyotiklerle yüklenmiş biyoseramiklerin kimyasal karakteristiğine bağlı olarak antibiyotik salımlarının değişimini incelemişlerdir. Antibiyotik ile yüklenmiş HAP parçacıklarından ilaç salım mekanizmaları hala çalışılan bir konudur, ilacın HAP yüzeyine adsorpsiyonu da oldukça kompleks, zaman isteyen zor bir işlemdir. HAP biyoseramikleri ile daha iyi bir ilaç adsorpsiyonu ve salımını sağlayabilmek için bir yöntem HAP' in yüzeyinde çeşitli modifikasyon işlemleri yapmaktır.

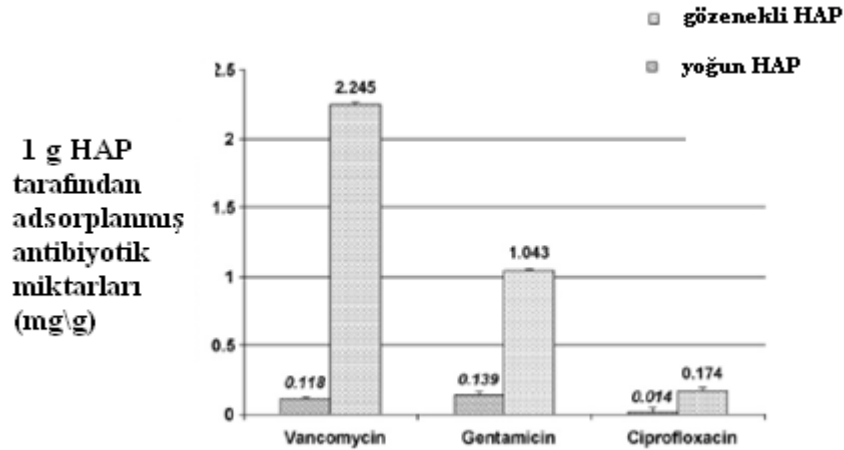
Chai ve arkadaşları, yüksek saflıktaki HAP parçacıklarını farklı sinterleme sıcaklıkları kullanarak ve soğuk plazma yöntemi adı verilen bir yöntemle yüzey özelliklerini değiştirerek farklı gözeneklerde üretmişler ve bu farklı gözenek yapısındaki ilaçların antibiyotik adsorpsiyon ve salımını incelemişlerdir (Chai vd., 2007).

Yüksek saflıktaki HAP'lar için sinterleme sıcaklıkları 1200 ve 1250°C seçilmiştir ve mikrogözenek yapısında (1-5 µm), mezogözenek yapısında (15-20 µm) ve gözeneksiz, yoğun yapıda HAP üretilmiştir. Bu HAP örneklerine kemik iltihabının tedavisinde kullanılan üç farklı antibiyotik Vancomycin, Ciprofloxacin ve Gentamicin yüklenmiştir. Adsorpsiyon çalışmasında için 10, 20 ve 40 g/l Vancomycin; 12 g/l ciprofloxacin ve 40 g/l gentamicin çözeltileri kullanılmış ve adsorpsiyon işlemi normal atm basıncı altında yada isteğe göre vakum altında, 7.5, 15, 60 dak. ve 24 saat olmak üzere değişen sürelerde yapılmıştır (Chai

vd., 2007).

Ancak mikrogözenek yapıdaki HAP örnekleri için farklı bir uygulama gerçekleştirilmiş, örnekler ilaçla yüklenmeden önce soğuk plazma reaktörüne koyulmuştur. Soğuk plazma reaktörü ile HAP örneklerinin yüzeyinde modifikasyon gerçekleştirilmiştir. Mikrogözenek yapıdaki HAP örnekleri, 50 mT basınç ve 500 W enerji ile çalışmak üzere ayarlanmış bir soğuk plazma reaktörü (Europlasma™)'ne konulmuştur. Örnekler yüzdeleri değiştirilmiş oranlarda Argon, Helyum-Amonyak ve Oksijen gazlarına bırakılıyorlar. Bir grup mikrogözenekli HAP örneğine %100 Ar, %Oksijen, %100 He/ NH<sub>3</sub> ve %50 Ar-%50 Oksijen bir de %50 Oksijen- %50 He/NH<sub>3</sub> gaz karışımları ile muamele edilmiştir. Buradan alınan HAP örnekleri sadece Vancomycin adlı antibiyotik ile yüklenmiştir (Chai vd., 2007).

Yapılan deneyler sonunda, mikrogözenekli HAP örneklerinin, gözeneksiz HAP örneklerinden daha fazla antibiyotik adsorpladığı Şekil 4.5'de gösterilmiştir. Ayrıca, yüksek konsantrasyondaki Vancomycin çözeltisine bırakılan mikrogözenekli HAP örneği diğerlerinden daha fazla ilaç adsorbe ettiği bulunmuştur (Chai vd., 2007).

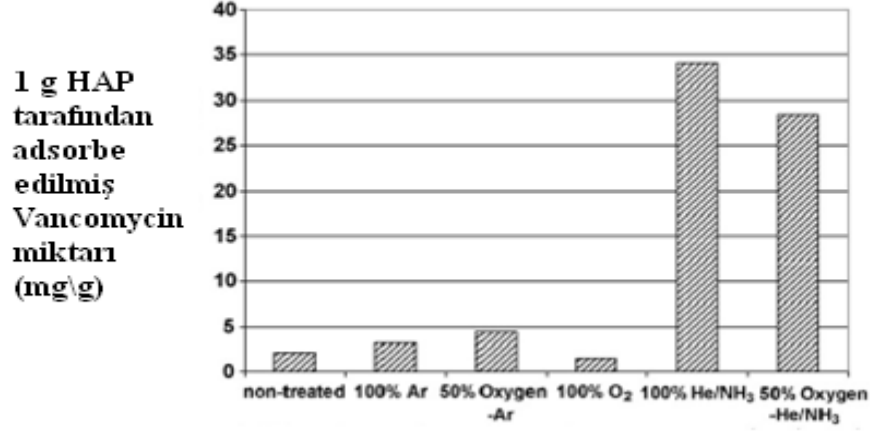


Şekil 4.5 Mikrogözenekli ve yoğun HAP'ların antibiyotik adsorpsiyonları (Chai vd., 2007)

Antibiyotiklerin HAP örneklerinden salımına bağlı olarak gösterdikleri uzatılmış antibakteriyel koruma etkileri mikro, mezogözenekler ve yoğun HAP'lar için Şekil 4.5'de gösterilmiştir.

Soğuk plazma tekniğinin Vancomycin adsorpsiyonundaki etkisi Şekil 4.7'de gösterilmektedir. Soğuk plazma reaktöründe %50 He/NH<sub>3</sub>- Oksijen ve %100 He/NH<sub>3</sub> oranlarında gaz atmosferine muameleye bırakılmış HAP örneklerin diğerlerinden daha çok ilaç adsorbe ettiği

görülmüştür. Antibakteriyel etki süresinin %50 He/NH<sub>3</sub>-Oksijen gaz atmosferinde muamelesi sonucu mikrogözenekli HAP örneklerinde, diğerlerine göre daha uzun olduğu görülmüştür (Chai vd., 2007).



**Şekil 4.6** Farklı gaz atmosferleriyle muamele edilmiş HAP'ların Vancomycin adsorpsiyonu (Chai vd., 2007).

## 5 ADSORPSİYON VE DESORPSİYON

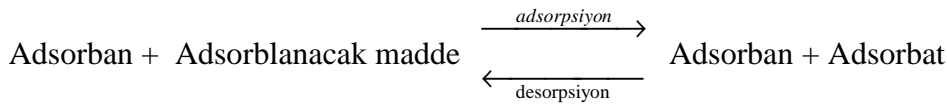
### 5.1 Adsorpsiyon

#### 5.1.1 Adsorpsiyon olgusuna ilişkin bazı kavramlar

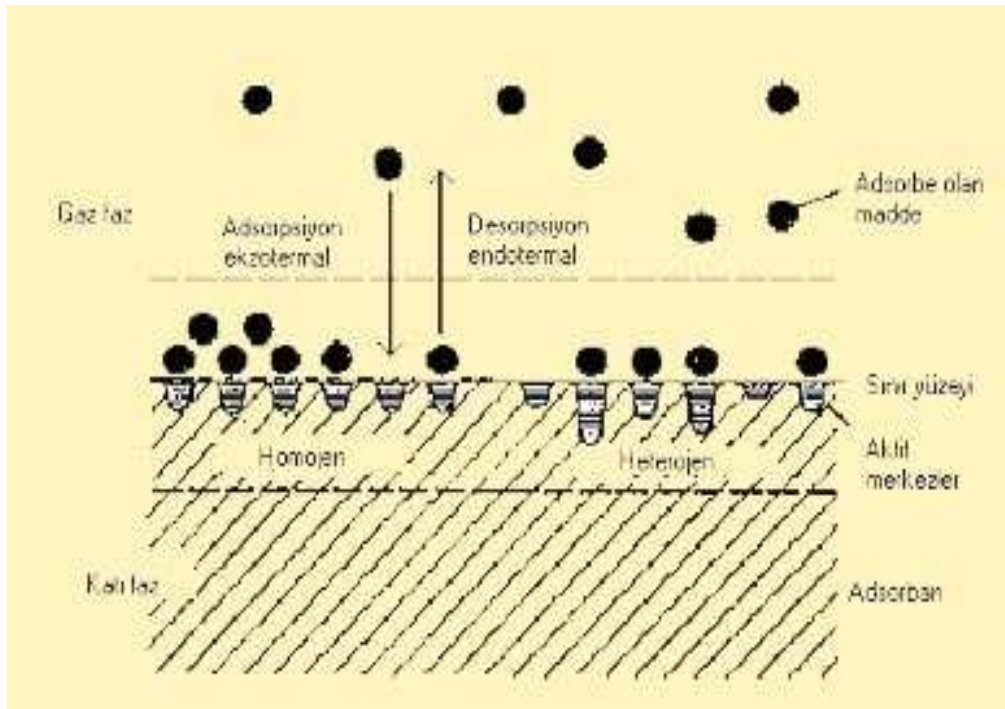
Atom, iyon ya da moleküllerin bir katı yüzeyinde tutunmasına adsorpsiyon, tutunan taneciklerin yüzeyden ayrılmasına desorpsiyon, katıya adsorblayıcı madde ya da adsorban, katı yüzeyinde tutunan maddeye ise adsorblanan veya adsorbat adı verilir (Sarıkaya, 2004).

Konsantrasyonun artışı halinde pozitif adsorpsiyon, azalışı halinde negatif adsorpsiyon denir.

Desorpsiyon ise adsorpsiyon işleminin tersi olup, adsorbatın adsorban yüzeyinden sıvı faza geçmesi olarak tanımlanmaktadır ve adsorbanlerin geri kazanımı ile tekrar kullanımını sağlamaktadır. Adsorpsiyon ve desorpsiyon aşağıdaki eşitlikle basitçe gösterilebilir (Başar, 2006):



Katı faz üzerine adsorpsiyon ve desorpsiyon işlemlerini aşağıdaki şekilde (Şekil 5.1) belirtilmiştir.



Şekil 5.1 Katı faz üzerine adsorpsiyon ve desorpsiyon işlemleri [10]

Adsorbanların başlangıçtaki performanslarını kaybetmeleri deaktivasyon olarak isimlendirilmektedir (Berkem vd., 1975). Desorpsiyon sonrası adsorban üzerinde kalan adsorbanların gaz veya CO<sub>2</sub> ile (900°C'de) tekrar aktif hale getirilmesine reaktivasyon denilmektedir (Başar, 2006).

Adsorpsiyon olayı maddenin sınır yüzeyinde moleküller arasındaki kuvvetlerin denkleşmemiş olmasından ileri gelir. Bu yüzden adsorpsiyon sırasında maddenin sınır yüzeyinde bir birikme meydana gelir (Başar, 2006).

Bir çözeltide bulunan adsorbatın adsorban tarafından adsorplanması işlemi dört aşamada gerçekleşmektedir:

- Gaz ya da sıvı fazda bulunan adsorbat, adsorbanı kapsayan bir film tabakası sınırına doğru difüze olur (bulk solution transport).
- Film tabakasına gelen adsorbat buradaki durgun kısımdan geçerek adsorbanın gözeneklerine doğru ilerler (film mass transfer/boundary layer diffusion).
- Adsorbanın gözenek boşluklarında hareket ederek adsorpsiyonun meydana geleceği yüzeye doğru ilerler (intraparticle diffusion).
- En son olarak adsorbatın adsorbanın gözenek yüzeyine tutunması meydana gelir (sorpsiyon) (Berkem vd., 1975).

Adsorpsiyon kendiliğinden olan bir olay olduğundan, adsorpsiyon sırasındaki serbest enerji değişimi negatiftir ( $\Delta G < 0$ ). Diğer taraftan, gaz ya da sıvı ortamında daha düzensiz olan tanecikler katı yüzeyinde tutunarak daha düzenli hale geldiğinden dolayı adsorpsiyon sırasındaki entropi değişimi yani adsorpsiyon entropisi negatiftir ( $\Delta S < 0$ ). Bu durumda aşağıdaki termodinamik bağıntıya göre sabit sıcaklıkta (T), entalpi değişimi ( $\Delta H$ ) her zaman negatiftir.

$$\Delta H = \Delta G + T\Delta S \quad (5.1)$$

Böylece adsorpsiyon her zaman ısı veren (ekzotermik), desorpsiyon ise ısı alan (endotermik) bir olaydır (Başar, 2006).

## 5.1.2 Adsorpsiyonu Etkileyen Bazı Faktörler

### 5.1.2.1 pH

Hidronyum ve hidroksil iyonları kuvvetle adsorbe olduklarından, diğer iyonların adsorpsiyonu çözelti pH'ından etkilenir. Ayrıca asidik veya bazik bileşiklerin iyonizasyon derecesi de adsorpsiyonu etkiler (Başar, 2006).

### 5.1.2.2 Sıcaklık

Adsorpsiyon işlemi genellikle ısı veren bir tepkime biçiminde gerçekleşir. Bu nedenle azalan sıcaklık ile adsorpsiyon büyüklüğü artar. Açığa çıkan ısının genellikle fiziksel adsorpsiyonda yoğunlaşma veya kristalizasyon ısıları mertebesinde, kimyasal adsorpsiyonda ise kimyasal reaksiyon ısıları mertebesinde olduğu bilinmektedir (Başar, 2006).

### 5.1.2.3 Yüzey alanı

Adsorpsiyon bir yüzey işlemi olduğundan, adsorpsiyon büyüklüğü spesifik yüzey alanı ile orantılıdır. Adsorplayıcının partikül boyutunun küçük, yüzey alanının geniş ve gözenekli yapıda olması adsorpsiyonu artırır (Başar, 2006).

## 5.1.3 Adsorban Türleri ve Genel Özellikleri

Endüstriyel olarak kullanılan başlıca adsorbanlar şunlardır:

- Aktif karbon
- Aktif alümina
- Silikajel
- Bentonit
- Zeolitler

Metaller ve plastikler de dahil olmak üzere bir kristal yapıya sahip olsun ya da olmasın tüm

katılar az veya çok adsorplama gücüne sahiptirler. Adsorplama gücü yüksek olan bazı doğal katıları kömürler, killer, zeolitler ve çeşitli metal filizleri şeklinde; yapay katıları ise aktif kömürler, moleküler elekler, silikajeller, metal oksitleri, katalizörler ve bazı özel seramikler şeklinde sıralayabiliriz (Sarıkaya, 2004).

Adsorplama gücü yüksek olan katılar deniz süngerini andıran bir gözenekli yapıya sahiptir. Katıların içinde ve görünen yüzeyinde bulunan boşluk, oyuk, kanal ve çatlaklara genel olarak gözenek adı verilir.

	<u>Gözenek boyutu</u>
Mikrogözenekliler	$< 20 \text{ \AA}$
Mezogözenekliler	$20 \text{ \AA} - 500 \text{ \AA}$
Makrogözenekliler	$> 500 \text{ \AA}$

Katının bir gramında bulunan gözeneklerin toplam hacmine özgül gözenek hacmi, bu gözeneklerin sahip olduğu duvarların toplam yüzeyine ise özgül yüzey alanı denir. Gözenekler küçüldükçe duvar sayısı artacağından özgül yüzey alanı da artacaktır. Bir başka deyişle, özgül yüzey alanının büyüklüğü özgül gözenek hacminin büyüklüğünden çok gözeneklerin büyüklüğüne bağlıdır. Gözeneklerin büyüklük dağılımına adsorplayıcının gözenek boyutu dağılımı denir. Bir katının adsorplama gücü bu katının doğası yanında özgül yüzey alanı, özgül gözenek hacmi ve gözenek boyut dağılımına bağlı olarak değişmektedir (Sarıkaya, 2004).

Adsorban yüzeyinde (katı yüzünde) toplanan madde miktarı, adsorpsiyon olayının meydana geldiği alan ile doğru orantılı olduğundan, endüstriyel adsorbanlar gözenekli yapıdadır ve özgül yüzey alanları büyüktür. Adsorplanan maddenin büyük bir kısmı, gözeneklerin meydana getirdiği iç yüzey arasında adsorplanır. Adsorbanların dış yüzeyine adsorplanan madde, toplam maddenin ancak %1'i kadardır (Berkem vd., 1975).

#### 5.1.4 Adsorpsiyon izotermi

Adsorpsiyon işlemini daha etkin ve az maliyetli bir hale getirmek için birçok araştırmacı ucuz ve yenilenebilir adsorbanlar bulmaya çalışmaktadırlar. Maliyet azalımı ve etkinlik için öngörülen yollardan biri adsorpsiyonun doğasının anlaşılmasıdır [11].

Adsorpsiyon, adsorban yüzeyinde biriken madde derişimi ve çözültide kalan madde derişimi arasında bir denge oluşuncaya kadar devam eder. Gazlar için derişim genellikle mol yüzdesi veya kısmi basınç olarak verilir. Çözültüler içinse derişim kütle birimleri olarak verilir (mg/l, mg/L v.s.) [11].

Matematiksel olarak bu denge adsorpsiyon izotermi ile açıklanmaktadır. Zaman içerisinde Jaeger ve Erdös tarafından oluşturulan genel bir formülden yola çıkarak birçok araştırmacı, farklı izoterm denklemleri ortaya koymuşlardır. En genel kullanım gören izotermier Freundlich ve Langmuir denklemleridir [11].

Freundlich, çözültülerin adsorpsiyonunu açıklamak için aşağıdaki eşitliğı türetmiştir:

$$q_e = K_F C_E^{\frac{1}{n}} \quad (5.2)$$

$C_e$ : Adsorpsiyon sonrası çözültide kalan maddenin derişimi (mg/dm<sup>3</sup>)

$q_e$ : Birim adsorban üzerine adsorplanan madde miktarı (mg/g)

$K_F$ : Deneysel olarak hesaplanır

$n$ : Adsorpsiyon yoğunluğu

Freundlich izoterm denkleminde eşitliğin her iki yanının da logaritmasını alarak doğrusal hale getirirsek:

$$\log q_e = \log K_F + \frac{1}{n} \log C_e \quad (5.3)$$

$\log q_e$ 'nin  $\log C_e$ 'ye karşı değışimi grafiğe dökülmesiyle  $K_F$  ve  $n$  sabitleri bulunur. Grafikten elde edilen doğrunun y eksenini kesim noktası  $\log K_F$ 'yi ve eğimi de  $1/n$ 'i vermektedir.  $1/n$  heterojenite faktörüdür ve 0-1 aralığında değerler alır. Yüzey ne kadar heterojense,  $1/n$  değeri o kadar sıfıra yakın olur. Bu izotermin doğruluğu, heterojen adsorpsiyon sistemlerinde

Langmuir izotermine göre daha iyidir [11].

Langmuir izotermi, adsorban yüzeyinin enerji açısından benzer olduğu varsayımıyla, tek tabakalı homojen adsorpsiyonu açıklamak için kullanılmaktadır. Bu izotermi açıklayan birçok kaynak vardır, kaynaklardaki terimsel ifadeler farklılık göstermelerine rağmen işaret ettikleri sonuç aynıdır. Bu nedenle daha iyi karşılaştırma yapılabilmesi için, izotermin iki farklı kaynağa göre ifadesi açıklanmıştır [11].

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{K_L} + \left( \frac{a_L}{K_L} \right) C_e \quad (5.4)$$

$$q_e = \frac{Q_{\max} a_L C_e}{1 + a_L C_e} \quad (5.5)$$

$$q_e = \frac{K_L C_e}{1 + a_L C_e} \quad (5.6)$$

$C_e$ : Adsorpsiyon sonrası çözeltide kalan maddenin derişimi ( $\text{mg}/\text{dm}^3$ )

$q_e$ : Birim adsorban üzerine adsorplanan madde miktarı ( $\text{mg}/\text{g}$ )

$K_L$ : Adsorbatın adsorpsiyon kapasitesine bağlı olan sabit ( $\text{dm}^3/\text{g}$ )

$a_L$ : Adsorpsiyon enerjisine bağlı olan sabit ( $\text{dm}^3/\text{mg}$ )

$Q_{\max} (K_L/a_L)$  tek tabakalı adsorpsiyon kapasitesini göstermektedir ( $\text{mg}/\text{L}$ ).  $C_e/q_e$  değerinin,  $C_e$  değerine göre değişiminin grafiğe dökülmesiyle ortaya çıkan doğrunun eğimi ve kesim noktası sırasıyla  $a_L/K_L$  ve  $1/K_L$  sabitlerinin değerini verecektir. Burada  $Q_{\max}$  değeri adsorbanın maksimum adsorplama kapasitesini verecektir. Özellikle tek tabakalı adsorpsiyonun meydana geldiği heterojen adsorpsiyon sistemlerinde bu izoterm denge durumunu net olarak açıklayamaz. Adsorpsiyonun elverişliliğini bulmak için boyutsuz  $R_L$  (dağılma) sabiti hesaplanır ve bu sabitin 0 ile 1 arasında değerler alması elverişlilik durumunun sağlandığına işaret eder:

$$R_L = \frac{1}{1 + bC_0} \quad (5.7)$$

$b$  ( $a_L$ ): Langmuir sabiti

$C_0$ : Maddenin çözültideki başlangıç derişimini

$R_L$ Değerleri	İzoterm Tipi
$R_L > 1$	Elverişli Olmayan
$R_L = 1$	Lineer
$0 < R_L < 1$	Elverişli
$R_L = 0$	Tersinmez

Brunauer, Emmett ve Teller tarafından geliştirilen BET izotermi, çok tabakalı adsorpsiyonun açıklanabilmesi için, Langmuir izotermine göre daha kullanışlıdır. Bu model, adsorbanın yüzeyde birden fazla tabaka oluşturduğunu varsaymaktadır ve bu açıdan Langmuir izoterminin her bir tabakaya uygulanmış şeklidir. Bir adsorpsiyonun hangi izotermle daha iyi açıklandığının bulunması için deneysel olarak elde edilen veriler tüm izoterm denklemlerine uygulanıp grafiğe dökülür. Verilerin doğrusal bir grafik oluşturduğu (korelasyon katsayısının bulunmasına yardımcı olur) izoterm çeşidi o adsorpsiyon için en uygun olanıdır. Ama bir veya daha fazla izoterm de uygun olabilmektedir [11].

Yukarıda anlatılmış olan izotermeler genel kullanım gören izotermelere örneklerdir. Özel durumlarda kullanılan bazı izotermelere örnek olarak aşağıdaki izotermeler verilebilir:

- Temkin: Sorpsiyon ısısındaki düşüşün logaritmik yerine lineer düşüş gösterdiği sistemler için.
- Dubinin-Radushkevich: Karakteristik sorpsiyon eğrisinin adsorbanın gözenekli yüzeyine bağlı olduğu sistemler için.
- Toth: Örneğin karbon üzerindeki fenolik bileşikler gibi heterojen sistemler için.
- Sips: Bir molekülün iki siteyi de kapsadığı durumlarda [11].

Adsorpsiyonu etkileyen en önemli etkenlerden biri de adsorbatın çeşitli özellikleridir. Suda çözünebilen (hidrofilik) bir madde, suda daha az çözünen (hidrofobik) diğer bir maddeye göre daha az adsorbe olacaktır. Aynı şekilde hidrofilik ve hidrofobik olan iki grubu içeren bir molekülün hidrofobik ucu tutunmayı sağlayacaktır. Molekül büyüklüğü de adsorpsiyonu etkilemektedir. Adsorbanın gözenek büyüklüğüne en uygun büyüklükte olan molekül daha iyi adsorbe olacaktır. Değişim adsorpsiyonuna ait özel bir durum olarak, iyonize olmuş maddeler nötral maddelere göre daha az adsorbe olacaktır. Genel olarak, maddelerin nötral

olduğu pH aralıklarında adsorpsiyon hızı artar. Çok bileşenli çözeltiler içerisinde bulunan madde, saf olarak bulunduğu çözeltideki durumuna göre daha az adsorbe olur. Bunun nedeni, aynı çözücüde birlikte bulunduğu diğer maddelerle olan adsorbe olma rekabetidir [11].

## 5.2 Desorpsiyon Kinetiği

Bir yüzeye adsorplanmış bir maddenin desorpsiyon oranı,  $R_{des}$ , genel olarak şu şekilde ifade edilebilmektedir :

$$R_{des} = k N^x \quad (5.8)$$

x : desorpsiyon kinetiğinin derecesi,

k : desorpsiyon prosesi için oran (sıklık) sabiti,

N : adsorbe edilmiş türlerin yüzey konsantrasyonudur [10].

### 5.2.1 Yüzey Kalma Zamanları

Desorpsiyon kinetiği ile yakından ilişkili adsorplanmış moleküllerin bir özelliği de ‘yüzey kalma zamanı’dır. Bu terim, bir molekülün gaz faza desorplanmadan önce daha önceden belirlenmiş şartlar altında, yüzeyde harcadığı ortalama zaman olarak tanımlanmaktadır [10].

Birinci derece prosesler için proses meydana gelmeden önceki ortalama zaman aşağıdaki eşitlikle ifade edilmektedir :

$$\tau = 1/k_1 \quad (5.18)$$

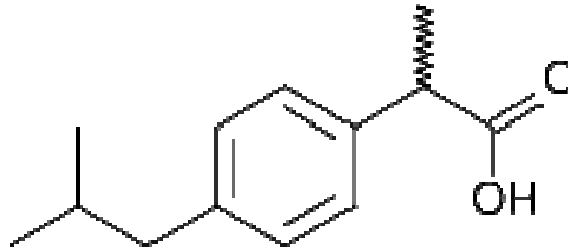
$k_1$  : birinci derece oran sabiti

## 6 KULLANILAN İLAÇ AKTİF MADDELERİ VE METİLEN MAVİSİ

Bu bölümde, deneysel çalışmada kullanılan ilaç aktif maddeleri ve çözeltiler hakkında genel bilgi verilmiştir. Laboratuvar deneylerinde steroid yapısında olmayan antiinflamatuvar ilaç olarak İbuprofen, antibiyotik ilaç olarak Sultamisilin ve boya çözeltisi olarak da metilen mavisi kullanılmıştır.

### 6.1 İbuprofen

İbuprofen, Propiyonatlar grubundan bir ilaçtır ve Pirofen adlı ilacın aktif maddesidir. Non steroid antiinflamatuvar ilaçlardandır ve piyasada 400 mg, 600 mg, 800 mg lık tablter halinde bulunur. Ticari ismi Advil, Motrin ve Nuprin olarak geçmektedir. Aspirin kadar tesirlidir ve daha az mide irritasyonu yapar. Yarılanma süresi 2-3 saattir. Prostaglandin sentezini inhibe eder. Analjezik (ağrı giderici), antipiretik (ateş düşürücü) ve antiinflamatuvar olarak kullanılır. Genelde ağızdan kullanılmak üzere tablet formundadır, ancak enflamatuvar romatizmal hastalıklar ve spor kazalarında, burkulmalarda lokal olarak kullanılmak üzere krem formu da yapılmıştır. İbuprofen beyaz toz halde bulunur, suda çok az çözünür (<1 mg/ml), ancak metanol, etanol ve aseton gibi organik çözücülerde kolay çözünür. Vücutta etkisi gösterdikten sonra böbrekler yoluyla atılır (Başar, 2006). Dünya Sağlık Örgütü'nün oluşturduğu, temel sağlık bakımı için minimum medikal ihtiyaçların bir listesi olan 'Temel İlaçlar Listesi'ne göre İbuprofen çekirdek (temel) bir ilaçtır [12]. Şekil 6.1'de İbuprofenin yapısı, Çizelge 6.1'de ise İbuprofenin özellikleri görülmektedir.



Şekil 6.1 İbuprofenin kimyasal yapısı [12].

**Çizelge 6.1** İbuprofenin özellikleri [12].

Sistematik IUPAC ismi	2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoik asit
Formül	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>
Mol kütlesi	206.28 g
Erime noktası	76 °C
Biyoyumluluk	%49-73
Protein bağlayıcılığı	99%
Yarı ömrü	1.8-2 saat

### 6.1.1 İbuprofenin endikasyonları

İbuprofen;

- Enflamatuvar ağrının giderilmesinde kullanılır.
- Baş ağrıları, soğuk algınlığı ve gribe bağlı ağrılar, romatizmal ağrılar, adale ağrıları, sırt ağrıları, migren, adet sancıları ve nevrалji tedavisinde etkilidir.
- Gribal enfeksiyonlarda görülen ağrı ve ateşin dindirilmesinde kullanılır (Başar, 2006).

Şekil 6.2’de kaplanmış İbuprofen tabletleri görülmektedir.



**Şekil 6.2** Kaplanmış 200 mg İbuprofen tabletleri [12].

### 6.2 Ampisilin Na/Sulbaktam Na (Sultamisilin)

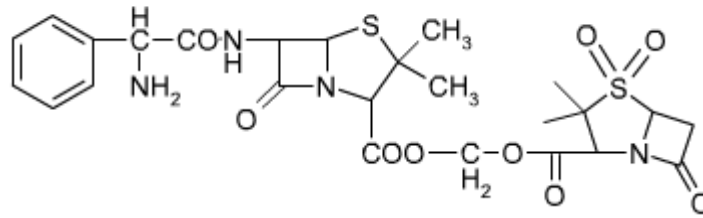
Günümüzde antibiyotikler, pek çok enfeksiyon hastalığını tedavi etmek ya da bunlardan korunmak için yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Aralarında  $\beta$ -laktamların da bulunduğu pek çok antibiyotiğin immün sistemini uyarabildiğini ya da baskılayabildiğini gösteren çok sayıda çalışma vardır (Başar, 2006).

Sultamisilin,  $\beta$ -laktam ve  $\beta$ -laktamaz inhibitörü içeren katkılı bir penisilindir. Penisilinler ilk defa 1929’da A. Fleming tarafından Penicillium Notatum isimli bir mantardan elde edilen antibiyotiktir. Kimyasal yapısı bakımından bir halka ( $\beta$ -laktam) içerdiklerinden  $\beta$ -laktam antibiyotikler olarak da adlandırılır. Sultamisilin, Sulbaktamın Ampisilinle birleştirilmiş ester

formudur ya da Ampisilin  $\beta$ -laktamaz inhibitörü Sulbaktam ile 2/1 oranındaki kombinasyonuna verilen bir isimdir. Geniş spektrumludur. Formülündeki sulbaktam aracılığıyla ise  $\beta$ -laktamazları irreversible olarak inhibe eder. Oral olarak uygulandıktan sonra, sindirim kanalında Ampisilin ve Sulbaktama hidrolize olur. Kan proteinlerine reversible olarak; ampisilin % 28, sulbaktam %38 oranında bağlanır. Vücut doku ve sıvılarına kısa sürede yeterli oranda yayılır. Yüksek oranda idrarla atılır (Başar, 2006).

Sultamisilin, oral yoldan alındıktan sonra sindirim kanalında emilimi sırasında hidrolize olur ve 1:1 molar oranında sulbaktam ve ampisilin parçalarına ayrışır. Gıdalardan sonra alınması sultamisilin sistematik biyoyaralanımını etkilemez [12].

Sultamisilin<sup>+</sup> (Sulbaktam-ampisilin çift esteri)



Şekil 6.3 Sultamisilin yapısı [13]

Çizelge 6.2 Sultamisilin özellikleri (Başar, 2006)

Kimyasal Adı	Ampisilin Na/Sulbaktam Na
Kimyasal Formülü	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub> S <sub>2</sub> veya (C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> NaO <sub>4</sub> S ve C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> NNaO <sub>5</sub> S)
Eş anlamlıları	(2S,5R)-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo [3.2.0] Heptan-2-karboksilat 4,4-dioksit Hidroksimetil (+)-(2S, 5R, 6R)-6-[(R)-(2-amino-2-fenil asetomido)]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo [3.2.0] Heptan-2-karboksilat
Çözünürlük	Diklormetan, aseton ve seyreltik asit ve bazda kolaylıkla çözünür.
Molekül ağırlığı	594.65 g/mol
Optimum dalga boyu	215 nm

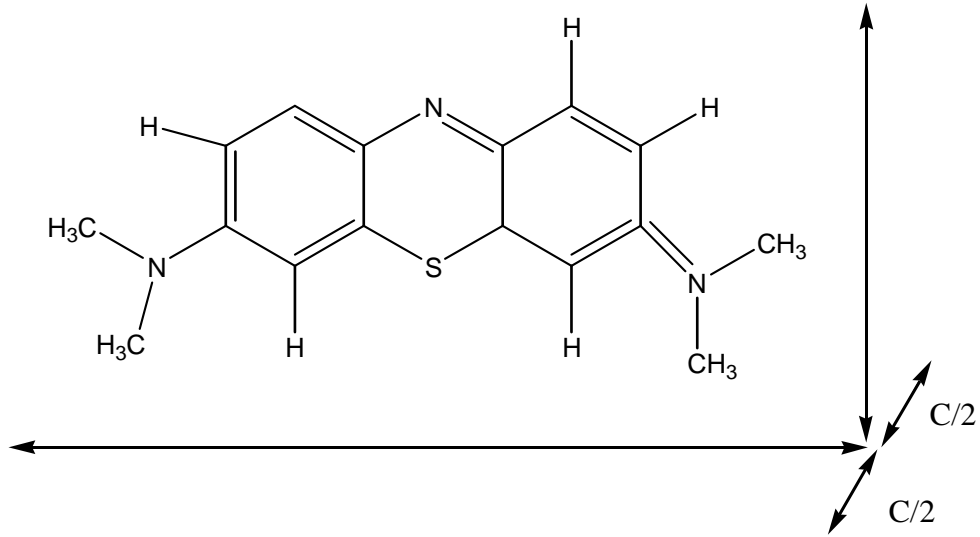
### 6.2.1 Ampisilin Sulbaktam (Sultamisilin) ve endikasyonları

Sultamisilin, duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda endikedir. Sinüzit, otitis media, tonsilit dahil olmak üzere üst solunum yolu enfeksiyonları; bakteriyel pnömoni,

bronşit dahil olmak üzere alt solunum yolu enfeksiyonları; üriner sistem enfeksiyonları ve piyelonefrit; deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve gonokok enfeksiyonları tipik endikasyonlardır (Başar, 2006).

### 6.3 Metilen Mavisi

Metilen mavisi, kimyasal adı tetrametiltiyoninklorür olan katyonik bir tiyazin boyasıdır. Yükseltgenmiş durumda karakteristik mavi renge sahiptir, indirgenmiş durumda ise lekometilen mavisi (LMB) adını alır ve renksizdir. En basit olarak mavi ve renksiz çözeltiler arasındaki değişim, metilen mavisinin iki formu arasındaki redoks çemberinden kaynaklanmaktadır. Şekil 6.4'de metilen mavisinin moleküler yapısı Çizelge 6.3'de ise özellikleri verilmiştir (Başar, 2006).



Şekil 6.4 Metilen mavisi katyonunun yapısı (Aşkın, 1994)

Çizelge 6.3 Metilen mavisinin özellikleri (Başar, 2006)

Eş Anlamlıları	* Bazik mavi 9, * Trihidrat, * Matilen mavisi trihidrat, * 3,7-Bis(dimetilamino)fenazatyonumklorür trihidrat
Kimyasal Formülü	$C_{16}H_{18}C_1N_3S \cdot 3 \cdot H_2O$
Molekül Ağırlığı ( $M_w$ )	373.91 g/mol
Sudaki çözünürlük ( $25^0C'$ de)	50 g/L
$\lambda_{max}$	666 nm

## **7 DENEYSEL ÇALIŞMALAR**

### **7.1 Materyal ve Yöntem**

Bu çalışmada fiziksel ve kimyasal özellikleri, yüksek yüzey etkileşim özellikleri, biyouyumluluğuyla ilaç taşıyıcı ve ilaç taşınım sistemleri olarak son zamanlarda üzerinde birçok çalışma yapılan hidroksiapatitin polimerik katkı maddesi varlığında gözenekli olarak üretilerek, kontrollü ilaç salımında kullanılabilirliği araştırılmıştır.

Adsorpsiyon ve desorpsiyon ön deneyleri için boyarmadde olan metilen mavisi kullanılmıştır. Daha sonra ilaç fabrikalarından temin edilen Sultamisilin ve İbuprofen'in, sentetik hidroksiapatitler üzerine adsorpsiyonu ve sentetik vücut sıvısı içinde hidroksiapatitten desorpsiyonu incelenmiştir. Ölçümlerde UV-Görünür Alan Spektrofotometresi kullanılmıştır. Bu bölümde deneylerde kullanılan kimyasal madde ve cihazlar ile deneylerde izlenen yöntem açıklanmıştır.

#### **7.1.1 Kullanılan kimyasal maddeler**

Sultamisilin, İbuprofen, Merck standartlarında metilen mavisi,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , tris base,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , Sigma-Aldrich standartlarında NaCl, KCl,  $\text{NaSO}_4$ , J.T. Baker standartlarında  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , HCl, Fluka standartlarında KOH, Riedel-deHaen standartlarında sikloheksan, katkı maddesi olarak endüstriyel polimer (yoğunluğu  $1.05 \text{ g/cm}^3$ , kuru ağırlığı %45.6).

#### **7.1.2 Kullanılan Cihaz ve Malzemeler**

Spektrofotometre: Specord 50 Analytik Jena UVS

Santrifüj cihazı: Sigma Santrifüj

Etüv: Nüve (EV 018)

Karıştırıcı: Heidolph MR Hei-Standard

Analitik terazi: Ohaus Pioneer

Fırın: Lenton

Su banyosu: Polyscience

Peristaltik pompa: Masterflex L/S model 7512-00

pH control ünitesi: Alpha-pH800

Vakum pompası: KNF Lab Laboport

BET yüzey alanı tayin cihazı: Costech Sorptometer 1042

SEM cihazı: JEOL-FEG-SEM

FT-IR cihazı: PerkinElmer Spectrum One

Partikül boyut analiz cihazı: Zetasizer Nano-ZS

### **7.1.3 Kullanılan çözeltiler**

#### **7.1.3.1 Metilen mavisi**

10 mg olarak tartılan toz haldeki metilen mavisi 1 L'lik balon jodede az miktardaki saf su ile çalkalanarak çözüldükten sonra yavaş yavaş su ilavesi ile hacmi 1 L'ye tamamlanmıştır.

#### **7.1.3.2 Sultamisilin (SULT) çözeltisi**

200 mg olarak tartılan toz haldeki Ampisilin Na/ Sulbaktam Na (Sultamisilin) 1 L'lik balon jodede saf su ile hacmine tamamlanmıştır. Sultamisilin çözeltisi ultrasonik su banyosunda 15 dakika çözülmüş ve 0.45 µm gözeneklilikte membran filtreden süzülmüştür. Deneyleerde stok çözeltiden yararlanılmıştır.

#### **7.1.3.3 İbuprofen (IBU) çözeltisi**

10 g olarak tartılan toz haldeki İbuprofen 1 L'lik balon jodede az miktardaki sikloheksan ile çalkalanarak çözüldükten sonra sikloheksan ilavesi ile hacmine tamamlanmıştır. Deneyleerde stok çözelti kullanılmıştır.

#### 7.1.3.4 Sentetik vücut sıvısı (Simulated Body Fluid, SBF)

Sentetik vücut sıvısının hazırlanmasında Merck standartlarında olan NaCl (%98), NaHCO<sub>3</sub> (%99,7), KCl (%99), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O (%99,5), MgCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (%98), CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (%99), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, tris base (CH<sub>2</sub>OH)<sub>3</sub>CNH<sub>3</sub> kimyasalları kullanılmıştır. Kullanılacak olan kimyasallardan ilk beş tanesi çizelgedeki sırasıyla (Çizelge 7.1) eklenmiş ve hacmi saf su ile 700 mL'e tamamlanmıştır. Çözeltinin pH ayarı için toplam 45 mL 1M %37'lik HCl kullanılmıştır. Bunun 15 mL'si ilk beş kimyasal eklendikten sonra ilave edilmiştir. 8. kimyasalın da (tris base = hidrosimetilaminometan (CH<sub>2</sub>OH)<sub>3</sub>CNH<sub>3</sub> ilavesinden sonra çözelti sıcaklığı 37<sup>0</sup>C'e ulaşmıştır ve 30 mL HCl daha ilave edilmiştir. Çözelti 1M %37'lik HCl ile titre edilerek pH değeri 7.42 olarak ayarlanmıştır ve toplam hacim saf su ile 1L'e tamamlanmıştır.

**Çizelge 7.1** Sentetik Vücut Sıvısının hazırlanması için gereken kimyasallar (Bayraktar ve Taş, 1999)\*

Sıra	Kimyasal	Miktar (g)
1	NaCl	6.547
2	NaHCO <sub>3</sub>	2.268
3	KCl	0.373
4	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> .2H <sub>2</sub> O	0.178
5	MgCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	0.305
6	CaCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	0.368
7	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.071
8	(CH <sub>2</sub> OH) <sub>3</sub> CNH <sub>3</sub>	6.057

\* = Türk Patent Enstitüsü, Appl No: 99/00037, Ocak 11, 1999

#### 7.1.3.5 1 M NaCl çözeltisi

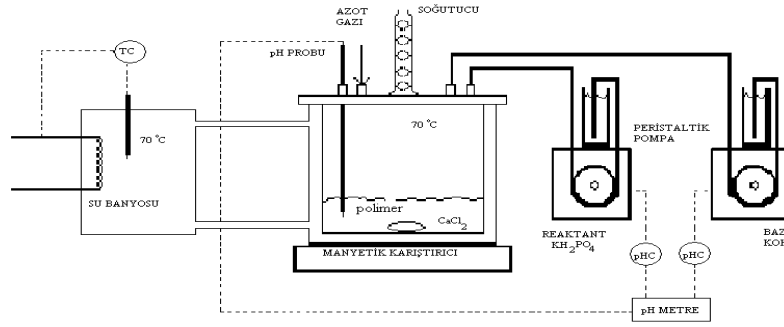
29.221 g katı NaCl tartılıp 500 mL'lik balon jodede saf su ile hacmine tamamlanmıştır.

#### 7.1.4 Kullanılan Adsorban

Bu çalışmada, farklı sıcaklıklarda sinterlenmiş olan 500 mg/L ve 2000 mg/L endüstriyel polimer varlığında üretilmiş hidroksiapatitler ile saf olarak üretilmiş hidroksiapatit adsorban olarak kullanılmıştır.

##### 7.1.4.1 Gözenekli hidroksiapatit üretimi

Toz halindeki HAP kristalleri eşit hacimde 0.5 mol/l kalsiyum klorür ( $\text{CaCl}_2$ ) ve 0.3 mol/l potasyum dihidrojen fosfat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) çözeltileri ile birlikte, mg/L mertebesinde polimer çözeltisinin katılması ile elde edilmiştir. Sıcaklık  $70 \pm 0.2^\circ\text{C}$ 'de sirkülasyonlu su banyosu (Polyscience) yardımı ile sabit tutulmuştur. Bu sıcaklıkta içinde belirli miktarda polimer çözeltisi bulunan  $\text{CaCl}_2$  çözeltisi içine,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  çözeltisinin bir peristaltik pompa (Masterflex L/S) yardımı ile yavaş yavaş damlatıldığı reaksiyon boyunca, pH 9-9,5 aralığında sabit tutulmuştur. Çözeltide sabit pH değeri, pH kontrol ünitesine (Alpha-pH800) bağlanmış iki adet peristaltik pompa ile bir pompadan 0.1 mol/l potasyum hidroksit (KOH) çözeltisi diğer pompadan 1 L/dak. debiye ayarlanmış  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  çözeltisinin, ana çözeltiliye eklenmesi ile sağlanmıştır. Ortamdaki  $\text{CO}_2$ 'i uzaklaştırmak için sistemden sürekli azot gazı geçirilmiştir. Çözelti 500 rpm'de bir karıştırıcı (Heidolph MR Hei-Standard) ile sürekli olarak karıştırılmıştır. İşlem tamamlandıktan sonra çözelti mavi bantlı süzgeçten geçirilerek vakum pompası (KNF Laboport) yardımı ile süzölmüştür. Elde edilen kristaller saf su ile yıkanmış ve kendi doygun çözeltisi ile 24 saat reflaks edilmiştir. Daha sonra pH=7'ye ayarlanarak  $37^\circ\text{C}$ 'de yaşlanmaya bırakılmıştır. Yaşlanma işleminin tamamlanmasından sonra filtre edilip saf suyla yıkanarak üzerinden doygun çözelti uzaklaştırılmıştır daha sonra vakum pompası yardımı ile etüvde (Nüve EV018) kurutulmuştur. Elde edilen HAP kristalleri organik komponenti uzaklaştırmak için kül fırınında (Lenton) sinterlenmiştir. Dakikada  $10^\circ\text{C}$  artış ile sinterleme işlemi  $600^\circ\text{C}$  ve  $1000^\circ\text{C}$ 'de 3 saat boyunca gerçekleştirilmiştir. Elde edilen gözenekli HAP kristallerinin karakterizasyonu yapılmıştır. Şekil 7.1'de Hidroksiapatit kristallerinin üretiminin gerçekleştirildiği deney sistemi görülmektedir.



**Şekil 7.1** Kristalizasyon deney sistemi (Yetiz, 2007).

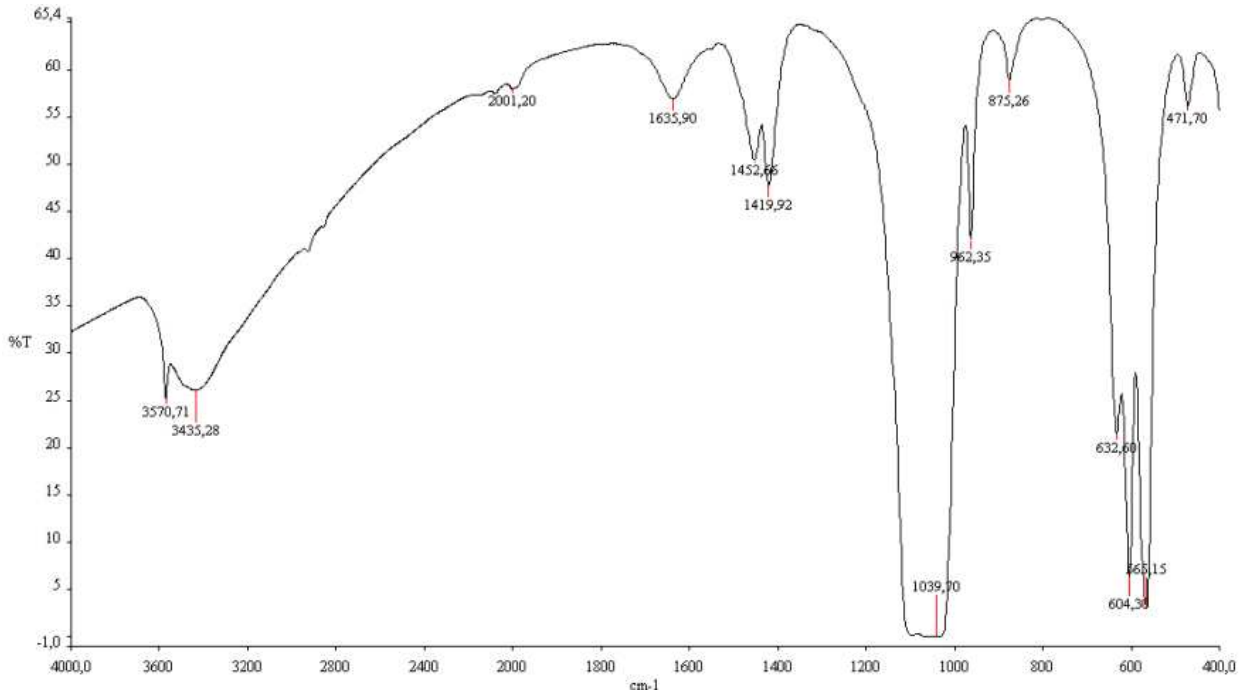
## 7.2 Sentetik Hidroksiapatitin Karakterizasyonu

Kristalizasyon deneylerinde elde edilen kristaller fitre edilip kurutulduktan sonra karakterizasyon işlemleri gerçekleştirilmiştir.

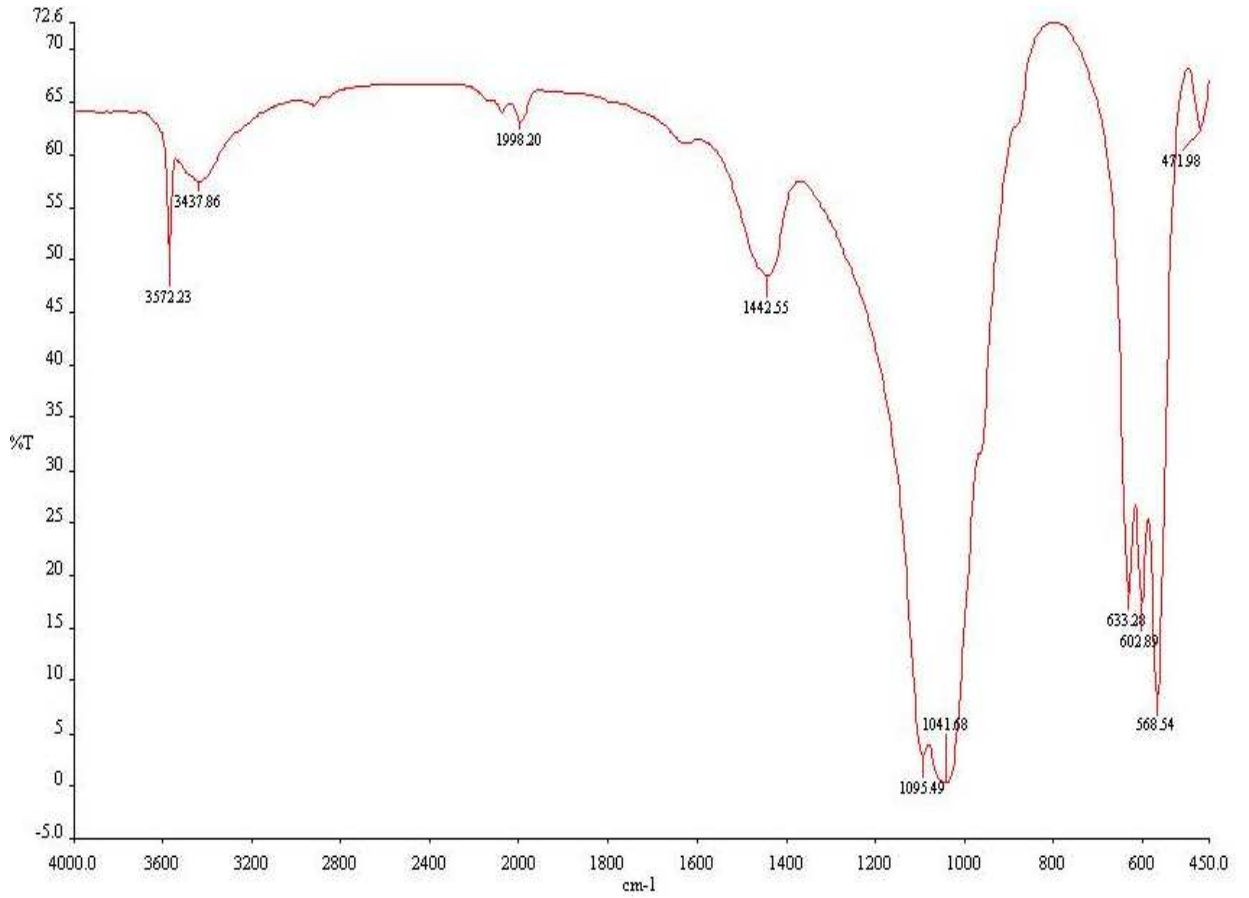
### 7.2.1 Saf hidroksiapatit ve 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C'de sinterlenen hidroksiapat kristallerinin FT-IR spektrumları

Şekil 7.2 ve Şekil 7.3'de saf HAP kristallerinin ve 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen 1000°C'de sinterlenen HAP kristallerinin FT-IR spektrumları görülmektedir.

Şekil 7.2'de saf HAP kristallerinin FT-IR spektrumunda  $3400\text{ cm}^{-1}$  civarında su moleküllerinden kaynaklanan geniş bir pik görülmektedir. Yaklaşık  $3570\text{ cm}^{-1}$  civarındaki zayıf pik ise HAP kristalindeki O-H grubunu göstermektedir.  $1090\text{ cm}^{-1}$ – $1030\text{ cm}^{-1}$  arasında  $\text{PO}_4^{-3}$  grubunun titreşimi ve  $600\text{--}560\text{ cm}^{-1}$  arasında orta şiddette O-P-O bağının üçlü bir deformasyon titreşimi görülmektedir.  $961\text{ cm}^{-1}$  ve  $875\text{ cm}^{-1}$  civarındaki zayıf pikler ise  $\text{HPO}_4^{-2}$  grubunu belirtmektedir.  $630\text{ cm}^{-1}$  civarında görülen pik,  $\text{OH}^-$  grubuna ait titreşimdir.  $1600\text{ cm}^{-1}$  ve  $1452\text{--}1410\text{ cm}^{-1}$  civarında görülen zayıf titreşim  $\text{CO}_3^{-2}$  gruplarının varlığını gösterir. Bu ortamdaki  $\text{CO}_2^{-2}$ 'nin tam olarak uzaklaştırılmadığını belirtmektedir (Gomez-Morales, vd., 2001, Koutsopoulos, 2002).



Şekil 7.2 Saf hidroksiapatit kristallerinin FT-IR spektrumu



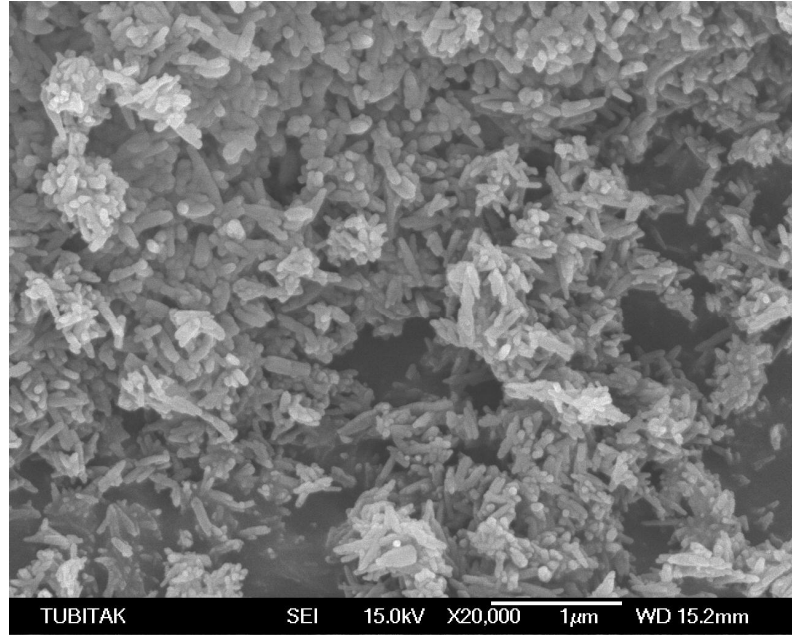
Şekil 7.3 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000<sup>0</sup>C' de sinterlenen hidroksiapatit kristallerinin FT-IR spektrumu

Şekil 7.3'de 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen 1000°C'de sinterlenen hidroksiapatit kristallerinin FT-IR spektrumuna bakıldığında saf HAP kristalleri ile aynı pikleri verdiği görülmektedir. Bu durum sinterleme işleminden sonra organik komponentin hidroksiapatitin yapısından tamamen uzaklaştığını göstermektedir.

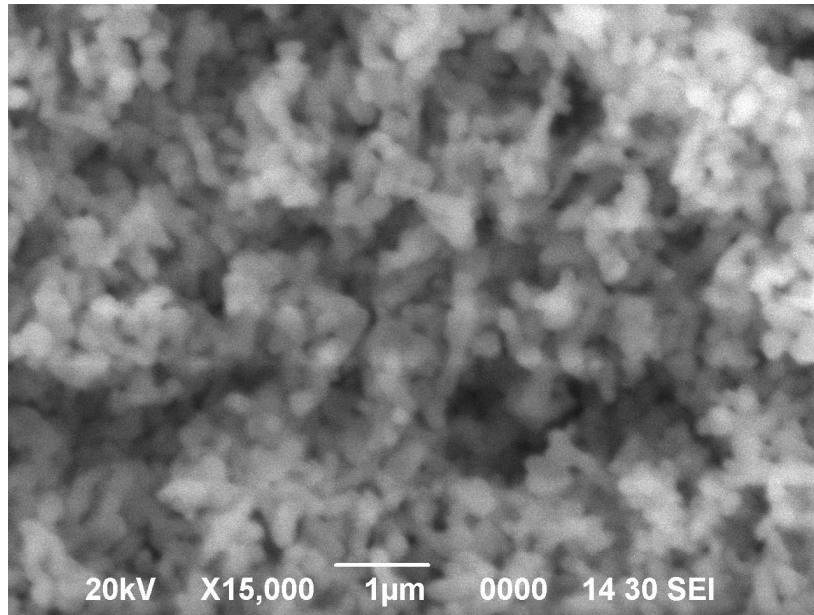
### **7.2.2 Saf hidroksiapatit kristallerinin ve 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen 1000°C'de sinterlenen hidroksiapat kristallerinin SEM fotoğrafları**

HAP kristallerinin SEM fotoğrafları (Şekil 7.4) incelendiğinde kristallerin çubuk şeklinde olduğu görülmektedir. Sinterleme işleminden sonra organik komponentin hidroksiapatitin yapısından tamamen uzaklaştığı HAP kristallerinin yapısının değişmediği kristal boyutunun değiştiği görülmektedir.

Elektron tarama mikroskobu (SEM) kullanılarak yapılan çalışmada kristallerin boyutları hesaplanmıştır. Saf HAP kristallerinin boyu 191 nm, eni 52 nm bulunmuştur. 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen ve 1000°C'de sinterlenen HAP kristallerinin boyu 562 nm, boyu 136 nm bulunmuştur.



(a)



(b)

**Şekil 7.4** HAP kristallerinin SEM fotoğrafları a) Saf hidroksiapatitin SEM fotoğrafı b) 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen 1000°C’de sinterlenen hidroksiapatitin SEM fotoğrafı

### 7.2.3 BET izotermi

Adsorpsiyon atom, iyon ya da moleküllerin bir katı yüzeyinde tutunmasıdır. Adsorpsiyon ile ilgili genel bilgi Bölüm 5’de verilmiştir. Burada bizi ilgilendiren bir adsorpsiyon izotermi olan BET izoterminin yüzey alanı ve gözeneklilik dağılımında kullanımının incelenmesidir.

Adsorpsiyon işlemi, adsorban yüzeyinde biriken madde konsantrasyonu ve çözeltide kalan

madde konsantrasyonu arasında bir denge oluşuncaya kadar devam eder. Gazlar için konsantrasyon genellikle mol yüzdesi veya kısmi basınç olarak verilir. Çözeltiler içinse konsantrasyon kütle birimleri olarak verilir (mg/L, mg/L vb.).

Matematiksel olarak bu denge adsorpsiyon izotermi ile açıklanmaktadır. Zaman içerisinde Jaeger ve Erdös tarafından oluşturulan genel bir formülden yola çıkarak birçok araştırmacı, farklı izoterm denklemleri ortaya koymuşlardır. Deney yoluyla elde edilen verilerle belirlenen adsorpsiyon izotermi genel olarak çizilen 6 tip izoterm eğrisine çok benzemektedir. Daha çok buhar fazından adsorpsiyon için çizilen bu izotermilerin bazıları çözeltilerin adsorpsiyonu içinde geçerlidir. Şekilde x eksenindeki değerler  $p/p_0$  (bağıl denge basıncı) yada  $c/c_0$  (bağıl denge derişimi) dir. Y eksenine ise absorplanan miktarı gösterir (mol/g). X eksenindeki  $p_0$  doygun buhar basıncını  $c_0$  ise doygun çözeltilinin derişimini yani çözünürlüğünü göstermektedir. Aynı izoterm  $p/p_0$  yerine  $p$  denge basıncı ve  $c/c_0$  yerine  $c$  denge derişimi alınarak da çizilebilir (Akan, 2008).

En genel kullanım gören izotermiler Freundlich ve Langmuir denklemleridir. Langmuir adsorpsiyon modeli, çözünen maddenin tek tabaka oluşturduğu adsorpsiyon için geçerlidir. Oysaki Brunauer, Emmett ve Teller tarafından geliştirilen BET izoterm modeli, çok tabakalı adsorpsiyon için daha kullanışlıdır (Akan, 2008).

Brunauer-Emmett-Teller (BET) denklemi:

Çok tabakalı adsorpsiyon için önerilen denklemdir.

$$\frac{P * P_o}{V(P_o - P)} = \frac{1}{V_o K} + \frac{P}{V_o} \quad (7.1)$$

$V$ =Adsorplanmış gazın  $P$  basıncındaki hacmi

$V_0$ =Tek tabakalı olarak adsorplanan hacim

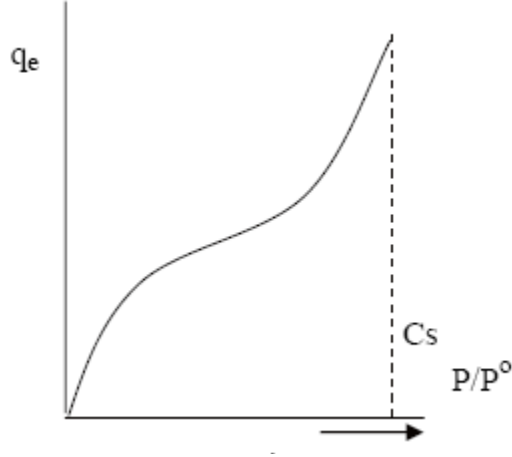
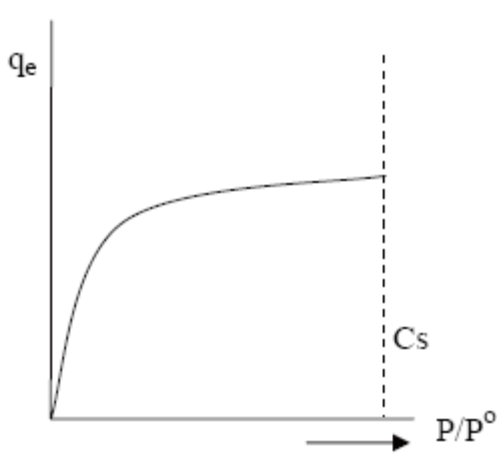
$P_0$ =Gazın doygun buhar basıncı

$K$ =Bir sabit

Katıların yüzey alanı tayininde kullanılan izotermdir.

Langmuir izotermi Şekil 7.5'de, BET izotermi ise Şekil 7.6'de gösterilmiştir. Her iki şekilde de  $P/P_0$  bağıl basınca karşı adsorplanan miktarlar grafiğe (qe) geçirilir. Verilen sıcaklıktaki

çözelti için, çözünenin doymuş derişimleridir (Akan, 2008).



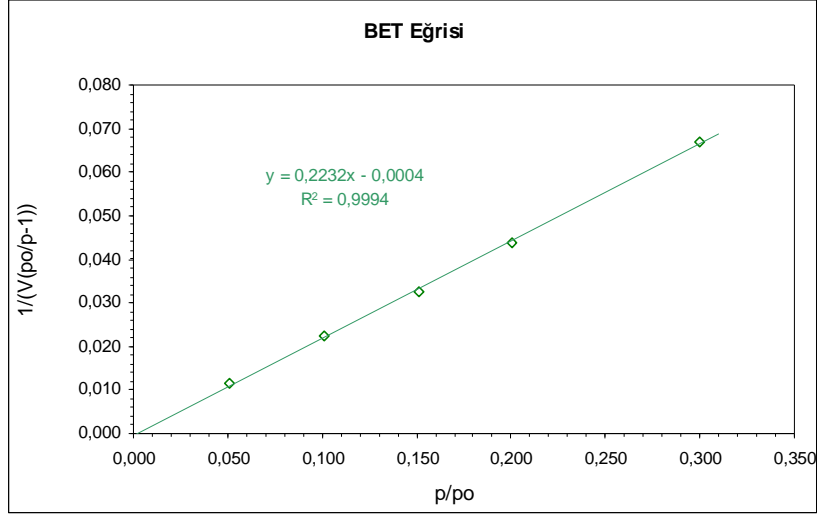
Şekil 7.5 Langmuir izotermi (Akan, 2008) Şekil 7.6 BET izotermi(Akan, 2008)

Çok tabakalı adsorpsiyon için uygun olan BET izotermi, adsorpsiyonun tek-tabaka olduğu durumda Langmuir modeline indirgenmiş olur. Langmuir izoterminin kabulü, adsorpsiyon enerjisinin sabit olduğu ve adsorbatın yüzeyinde adsorplananın tek tabaka oluşturduğu şeklindedir. Diğer bir varsayım da, adsorbatın yüzeyde hareket etmediğidir. BET izotermi, yüzeyde çok sayıda adsorbat molekül tabakasının oluştuğunu ve Langmuir eşitliğinin bu tabakalardan her birine uygun olduğunu kabul eder. BET modelinin diğer bir kabulü de, başka bir tabakanın başlaması için, önceki tabakanın tamamlanmış olması gerekmediğidir (Akan, 2008).

## 7.2.4 Numunelerin BET analizi sonuçları

### 7.2.4.1 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen 600°C'de sinterlenen hidroksiapatit kristallerinin BET analizi

Toz halindeki HAP kristallerinin BET yüzey analizi cihazı (Costech Sorptometer 1042) ile yapılan yüzey analizleri sonucunda 2000 mg/L polimer varlığında elde edilmiş, 600°C'de 3 saat sinterlenmiş HAP kristallerinin spesifik yüzey alanı=19.71 m<sup>2</sup>/g olarak bulunmuştur. Bu kristallere ait BET eğrisi Şekil 7.7'de verilmiştir.



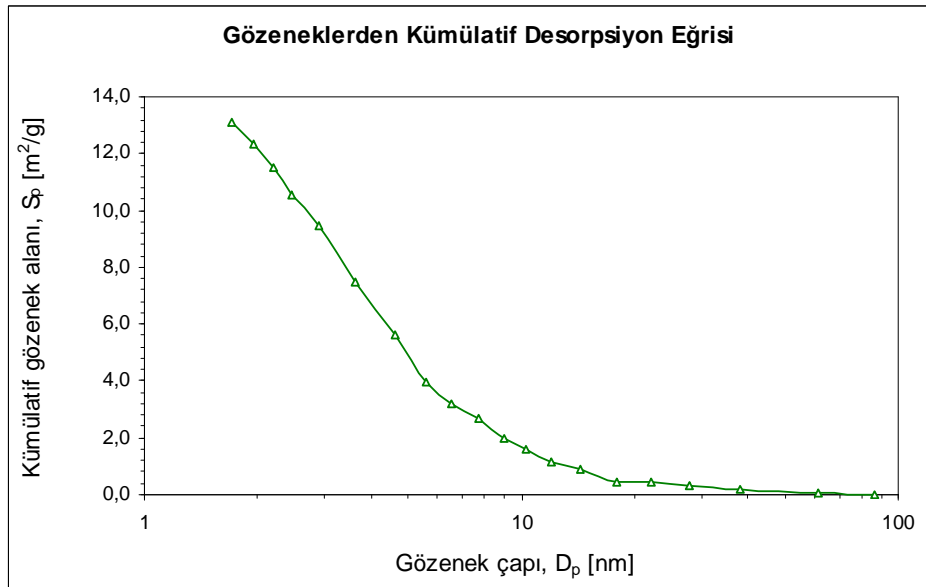
**Şekil 7.7** 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinin BET izoterm eğrisi

2000 mg/l polimer varlığında elde edilmiş, 600°C’de 3 saat sinterlenmiş HAP kristallerinin gözenek boyut dağılımı sonucuna bakıldığında:

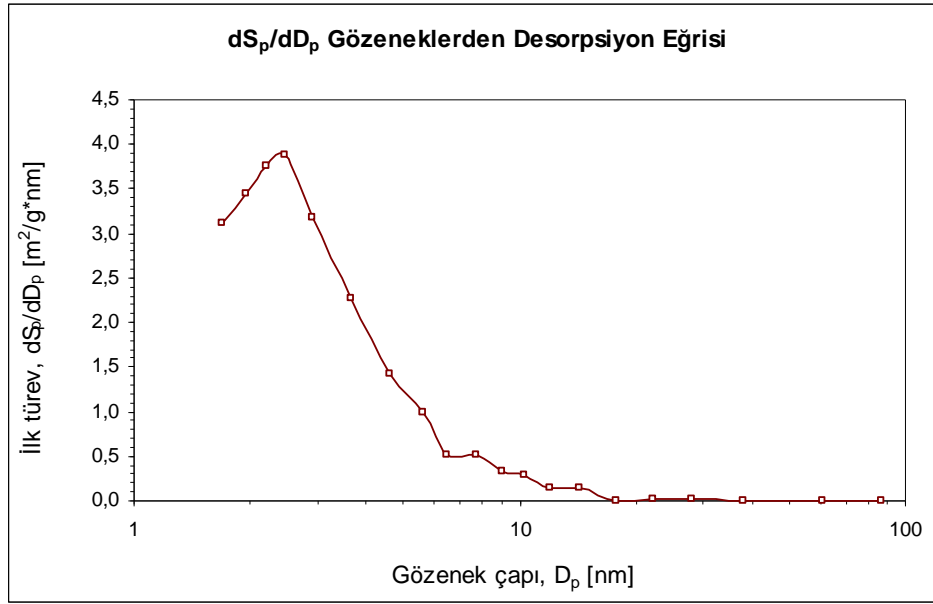
Toplam gözenek hacmi= 21,76 m<sup>3</sup>/g

Mikrogözenek hacmi=2.06 m<sup>3</sup>/g olarak bulunmuştur.

Gözenek çapı ile gözenek alanı arasındaki ilişkiyi gösteren grafikler Şekil 7.8 ve 7.9’da verilmiştir.



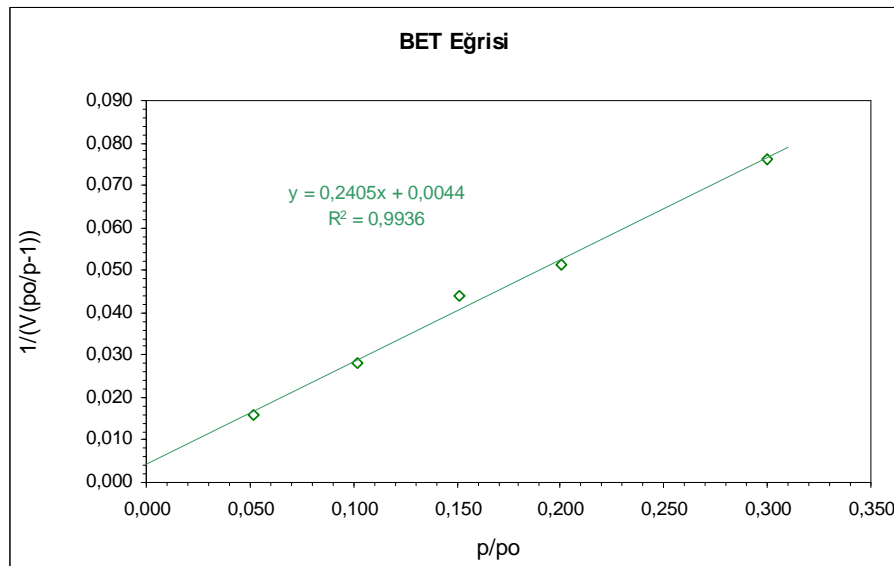
**Şekil 7.8** Hidroksiapatit kristallerinin gözenek çapı ile gözenek alanı arasındaki ilişkisi I



**Şekil 7.9** Hidroksiapatit kristallerinin gözenek çapı ile gözenek alanını arasındaki ilişki II

#### 7.2.4.2 500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C'de sinterlenen hidroksiapatit kristallerinin BET analizi

500 mg/L polimer varlığında elde edilmiş, 600°C'de 3 saat sinterlenmiş HAP kristallerinin spesifik yüzey alanı= 17.93 m<sup>2</sup>/g olarak bulunmuştur. Bu kristallere ait BET eğrisi Şekil 7.10'da verilmiştir.



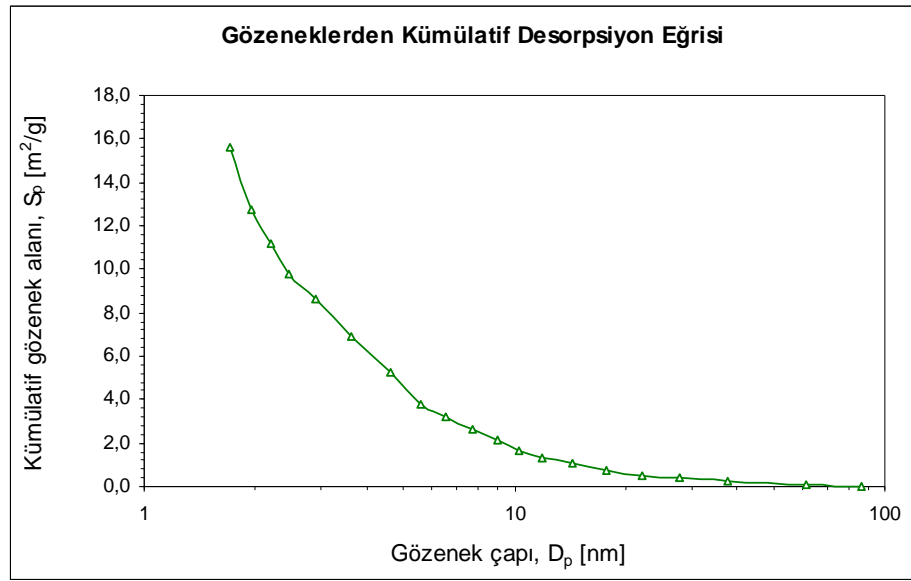
**Şekil 7.10** 500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C'de katkılı sentetik HAP kristallerine ait BET izoterm eğrisi

500 mg/l polimer varlığında elde edilmiş, 600°C'de 3 saat sinterlenmiş HAP kristallerinin gözenek boyut dağılımı sonucuna bakıldığında:

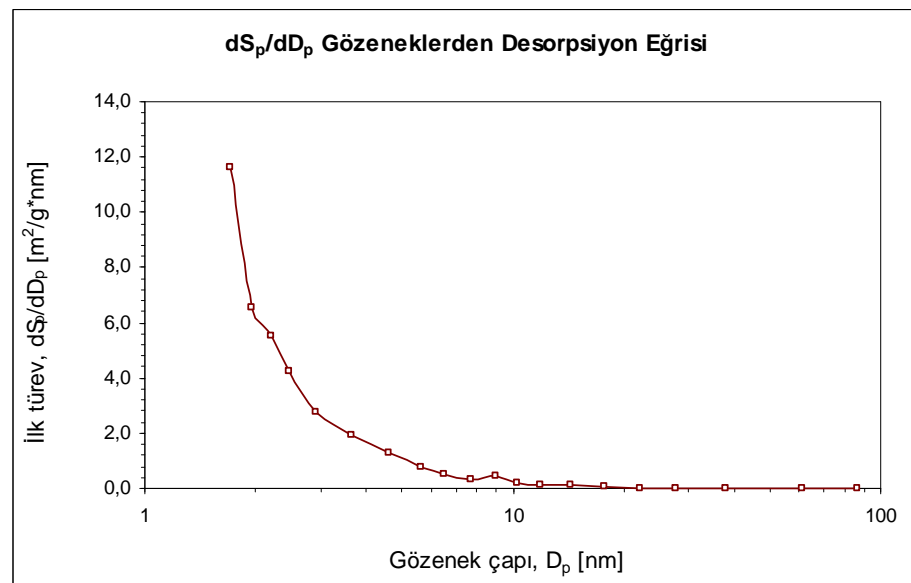
Toplam gözenek hacmi= 21.21 m<sup>3</sup>/g

Mikrogözenek hacmi= 0.00 m<sup>3</sup>/g olarak bulunmuştur.

Gözenek çapı ile gözenek alanı arasındaki ilişkiyi gösteren grafikler Şekil 7.11 ve 7.12'de verilmiştir.



Şekil 7.11 Hidroksiapatit kristallerinin gözenek çapı ile gözenek alanı arasındaki ilişki I

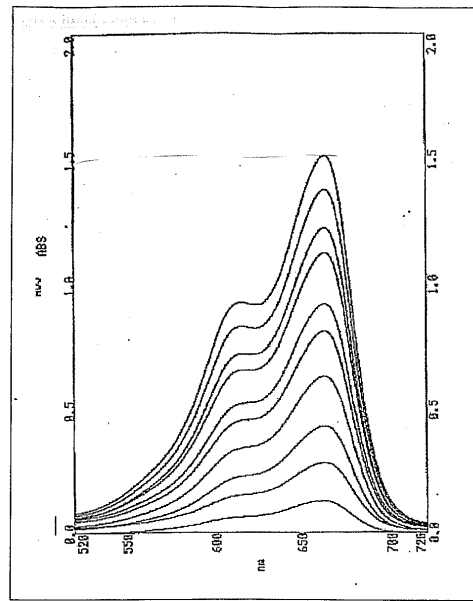


Şekil 7.12 Hidroksiapatit kristallerinin gözenek çapı ile gözenek alanını arasındaki ilişki II

### 7.2.5 Metilen mavisi için absorpsiyon spektrumu ve maksimum absorpsiyon yapan dalga boyunun tespiti

Boyar madde metilen mavisinin sudaki çözeltisinin maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyunun saptanabilmesi amacı ile 20 mg/L metilen mavisi çözeltisi hazırlanmıştır.

Hazırlanan çözeltiden sırası ile 0.5; 1; 1.5; 2; 2.5; 3; 3.5; 4; 4.5; 5 ml alınarak saf su ile 10 ml'ye tamamlanmış ve 400-700 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır. Referans olarak su kullanılmıştır. Bu spektrumlarda 613 nm'de bir omuz ve 666 nm'de bir pik gözlenmiştir (Şekil 7.13) (Başar, 2006).



Şekil 7.13 Metilen mavisi için dalga boyu tespiti (Başar, 2006)

### 7.2.6 Metilen mavisi için kalibrasyon grafiğinin çizilmesi

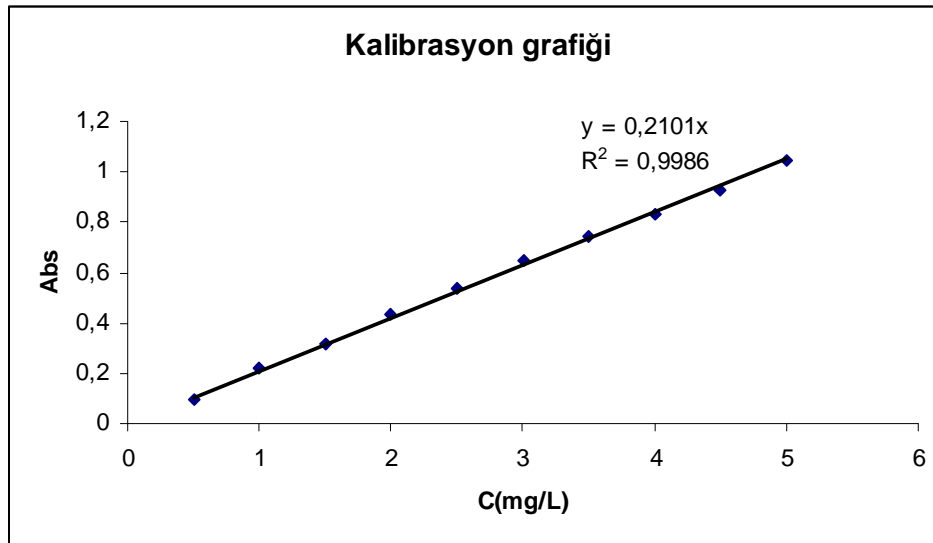
Metilen mavisinin kalibrasyon grafiğinin çizilebilmesi amacı ile 10 ml'lik deney tüplerine sırası ile 0.5; 1; 1.5; 2; 2.5; 3; 3.5; 4; 4.5; 5 ml metilen mavisi çözeltisi alınarak 10 ml'ye saf su ile tamamlanmıştır. Referans olarak su kullanılarak 666 nm dalga boyunda absorbans değerleri okunmuş ve metilen mavisi konsantrasyonlarına karşılık ölçülen absorbans değerleri arasında bir kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Konsantrasyonlara karşı absorbans değerleri Çizelge 7.2'de, kalibrasyon grafiği Şekil 7.14'de görülmektedir. Grafikten görüldüğü gibi elde edilen eğri 0.5-5 mg/L derişimleri arasında olup, denklemini aşağıda verilmiştir:

$$A_{666} = 0.2101.C_{MB} \quad (R^2 = 0,9986) \quad (7.2)$$

Bu doğrunun eğiminden molar absorpsiyon katsayısı  $0.2101 \text{ (L.mg}^{-1}.\text{cm}^{-1})$  olarak bulunmuştur.

**Çizelge 7.2** Metilen mavisi çözeltisi için konsantrasyon değerleri ve bunlara karşılık gelen absorbans değerleri

C (mg/L)	Abs ( $\lambda=666$ )
0.5	0.0989
1	0.2200
1.5	0.3161
2	0.4332
2.5	0.5407
3	0.6442
3.5	0.7436
4	0.8307
4.5	0.9293
5	1.044



**Şekil 7.14** Metilen mavisi çözeltisi için kalibrasyon grafiği ( $\lambda=666 \text{ nm}$ ) (5.

### 7.2.7 Ampisilin Na/ Sulbaktam Na (Sultamisilin) çözeltisi için absorpsiyon spektrumu ve maksimum absorpsiyon dalga boyunun tespiti

200 mg/L olarak hazırlanmış sultamisilin çözeltisinden sırası ile 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10 ml alınmış (10-100 mg konsantrasyon aralığı) ve 50 ml'lik balon jodelere sırası ile konulmuştur. Her balon jode saf su ile 50 ml'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan çözeltilerin, referans olarak su kullanılmak üzere 200-400 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlarda herhangi bir pik görülemediğinden, literatürde bulunan değer 215 nm kabul edilmiştir (Başar, 2006).

### 7.2.8 Ampisilin Na/ Sulbaktam Na (Sultamisilin) çözeltisi için kalibrasyon grafiğinin çizilmesi

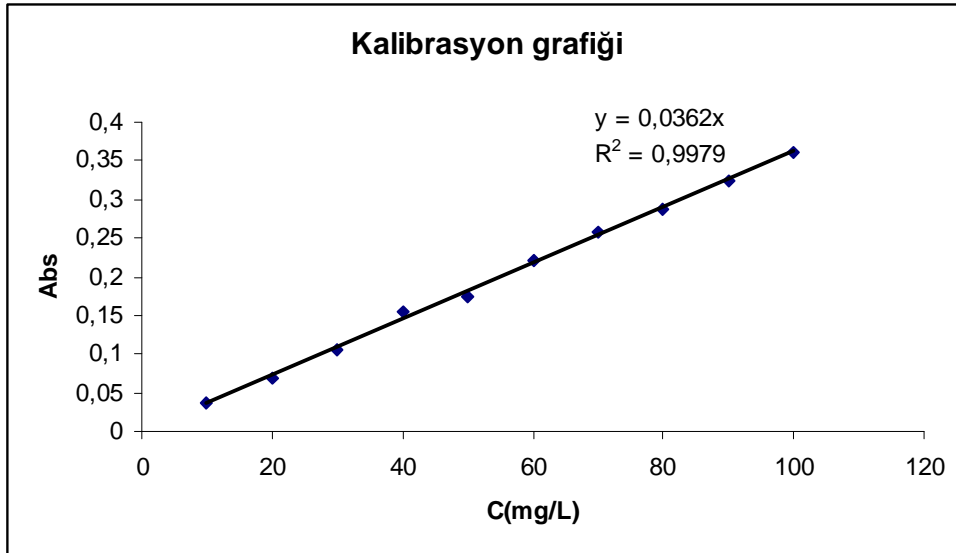
50 ml'lik balon jodelere sırası ile 1; 2; 2; 4; 5; 6, 7; 8; 9; 10 ml 200 mg/L'lik Sultamisilin çözeltisinden konulmuştur. Her balon jode 20 ml'ye tamamlanmıştır. Referans olarak su kullanılarak 215 nm dalga boyunda absorbans değerleri okunmuş, Sultamisilin konsantrasyonları ile bunlara karşı ölçülen absorbans değerleri Çizelge 7.3'de, bu değerler kullanılarak çizilen kalibrasyon grafiği Şekil 7.15'de olup denklemi aşağıda verilmiştir:

$$A_{215} = 0.0362C_{\text{SULT}} \quad (R^2=0.9979) \quad (7.3)$$

Bu doğrunun eğiminden molar absorpsiyon katsayısı  $0.0362 \text{ (L.mg}^{-1}.\text{cm}^{-1})$  olarak bulunmuştur.

**Çizelge 7.3** Sultamisilin çözeltisi için konsantrasyon değerleri ve bunlara karşılık gelen absorbans değerleri

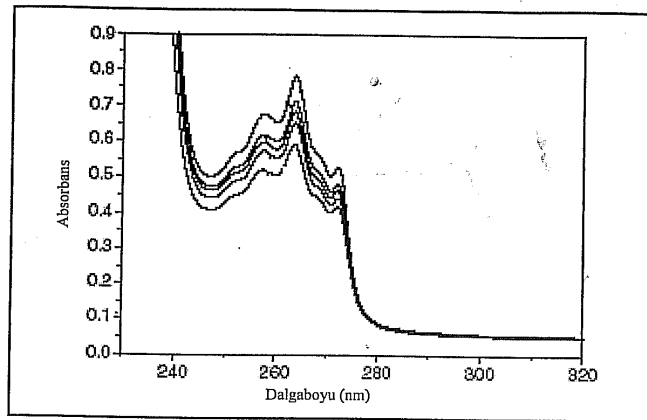
<b>C</b> <b>(mg/L)</b>	<b>Abs</b> <b>(λ=215)</b>
10	0.0368
20	0.069
30	0.1062
40	0.1553
50	0.175
60	0.2197
70	0.2578
80	0.2872
90	0.3241
100	0.3618



Şekil 7.15 Sultamisilin çözeltisinin kalibrasyon grafiği ( $\lambda=215$  nm)

### 7.2.9 İbuprofen için absorpsiyon spektrumu ve maksimum absorpsiyon yapan dalga boyunun tespiti

İlaç çözeltisi olarak kullanılan İbuprofen'in sikloheksandaki çözeltisinin maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyunu saptamak amacıyla 10 g/L'lik İbuprofen çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan bu çözeltiden 1; 2; 3; 4; 5 ml alınarak (200-1000 mg/L konsantrasyon aralığı) 50 ml'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan çözeltilerin, referans olarak su kullanılmak üzere 200-400 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır. Şekil 7.16'da görüldüğü üzere bu spektrumlarda 264 nm'de bir pik, 258 nm ve 273 nm'lerde birer omuz gözlemlenmiştir.



Şekil 7.16 200-1000 mg/L konsantrasyon aralığındaki İbuprofen çözeltilerinin absorpsiyon spektrumu (Başar, 2006)

### 7.2.10 İbuprofen çözeltisi için kalibrasyon grafiğinin çizilmesi

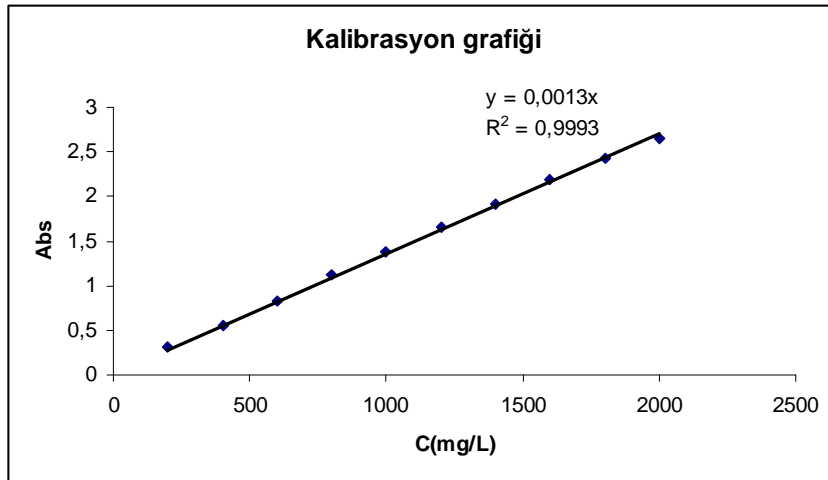
İbuprofen çözeltisinin kalibrasyon grafiğinin çizilmesi için, 25 ml'lik balon jodelere sırasıyla 0.5; 1; 1.5; 2; ;2.5; 3; 3.5; 4; 4.5; 5 ml 10 g/L İbuprofen çözeltisi konmuştur. Her balon jode sikloheksan ile 25 ml'ye tamamlanmıştır. Referans olarak saf su kullanılarak 264 nm sabit dalga boyunda absorpsiyonlar okunmuş, İbuprofen konsantrasyonları ile bunlara karşı ölçülen absorpsiyon değerleri Çizelge 7.4'de, bu değerler kullanılarak 200-2000 mg/L derişimleri arasında çizilen kalibrasyon grafiği Şekil 7.17'de verilmiş olup denklemi aşağıda verilmiştir:

$$A_{264} = 0.0013C_{IBU} \quad (R^2 = 0.9993) \quad (7.4)$$

Bu doğrunun molar absorpsiyon katsayısı  $0.0013 \text{ (L.mg}^{-1}.\text{cm}^{-1})$  olarak bulunmuştur.

**Çizelge 7.4** İbuprofen çözeltisi için konsantrasyon değerleri ve bunlara karşılık gelen absorpsiyon değerleri

C (mg/L)	Abs ( $\lambda=264$ )
200	0.3095
400	0.5501
600	0.8359
800	1.1214
1000	1.3765
1200	1.6556
1400	1.9106
1600	2.1919
1800	2.4206
2000	2.6501



**Şekil 7.17** İbuprofen çözeltisi kalibrasyon grafiği ( $\lambda=264 \text{ nm}$ )

## **8 SONUÇLAR**

### **8.1 Metilen Mavisi Çözeltisi için Yapılan Adsorpsiyon Deneyi**

#### **8.1.1 Metilen mavisi stok çözeltisinin hazırlanması**

Bu çalışmada boya çözeltisi olarak metilen mavisi kullanılmıştır. Metilen mavisi stok çözeltisi 10 mg olarak tartılan metilen mavisi 1 L'lik balon jodede saf su ile hacmine tamamlanarak hazırlanmıştır. Deney çözeltileri hazırlanan stok çözeltinin istenen başlangıç konsantrasyonuna seyreltilmesi ile elde edilmiştir.

#### **8.1.2 Adsorpsiyon deneyi için işlem adımları**

Adsorpsiyon deneylerinde 10 mg/L konsantrasyonundaki metilen mavisi stok çözeltisi kullanılmıştır. Stok çözeltiden 40 ml alınarak 200 ml'ye seyreltilmiş ve 2 mg/L başlangıç konsantrasyonunda deney çözeltisi hazırlanmıştır. Metilen mavisi çözeltisi içerisine 0.4'er g HAP ilave edilerek çözelti oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla karıştırılmıştır. 60 dakika ara ile çözeltiden 8 ml'lik miktarlar alınmış, alınan numuneler 10 dakika süresince santrifüj edilmiş ve numuneler dekante edildikten sonra UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde konsantrasyonları belirlenmiştir.

#### **8.1.3 Metilen mavisi çözelti konsantrasyonlarının belirlenmesi**

Metilen mavisi çözeltisi konsantrasyonları, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde daha önceden belirlenmiş 666 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=666$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir.

#### **8.1.4 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C'de sinterlenen HAP üzerine metilen mavisi çözeltisinin adsorpsiyonu**

Adsorban olarak kullanılacak gözenekli HAP'ın üretimi Bölüm 7.1.4.1'de anlatılmıştır. HAP üzerine t anında adsorplanan metilen mavisi miktarını hesaplamak için kullanılacak eşitlik:

$$q_t = \frac{(C_0 - C_t) * V}{w} \quad (8.1)$$

$C_0$ : Başlangıç anındaki çözelti konsantrasyonu (mg/L)

$C_t$ : t anındaki çözelti konsantrasyonu (mg/L)

V: Çözelti hacmi (L)

W: Kuru haldeki adsorban ağırlığı (g)

$q_t$ : t anında 1 g adsorban tarafından adsorplanan miktar (mg/g)

t anında adsorban yüzeyindeki % adsorpsiyon miktarını hesaplamak için ise:

$$\% \text{ Adsorpsiyon} = \frac{(C_0 - C_t)}{C_0} * 100 \quad (8.2)$$

eşitliği kullanılır.

$C_0$ : Başlangıç anındaki çözelti konsantrasyonu (mg/L)

$C_t$ : t anındaki çözelti konsantrasyonu (mg/L)

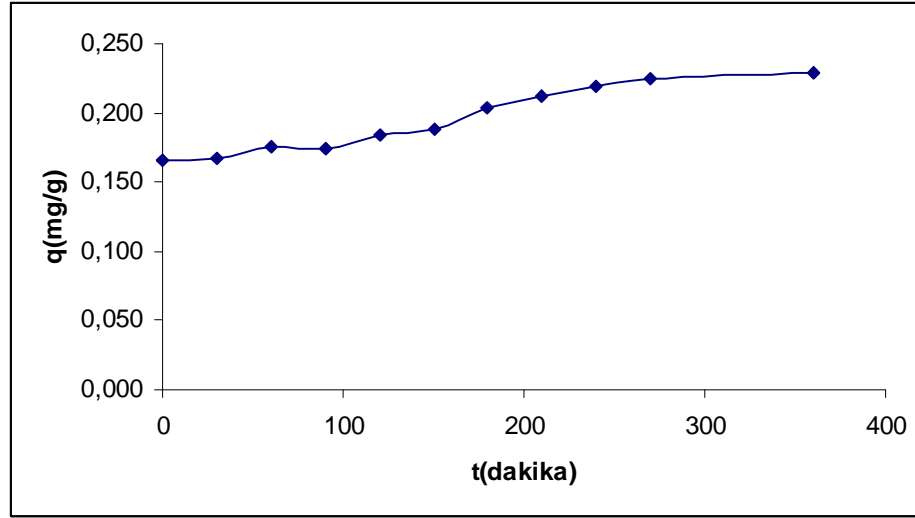
% Adsorpsiyon: Adsorban tarafından adsorplanan % adsorban miktarı

Bu deneyde başlangıç çözelti konsantrasyonu  $C_0=2$  (mg/L), çözelti hacmi  $V=0,2$  (L), adsorban miktarı  $W=0.4$  (g) kullanılmıştır. 1 g adsorban tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarları Çizelge 8.1'de verilmiştir.

**Çizelge 8.1** 1g HAP (2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C'de sinterlenen) tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi

t (dakika)	Abs ( $\lambda=666$ nm)	C (mg/L)	Adsorplanan miktar q (mg/g)	%Adsorpsiyon
0	0.351	1.671	0.165	16.450
30	0.350	1.666	0.167	16.700
60	0.347	1.652	0.174	17.400
90	0.347	1.652	0.174	17.400
120	0.343	1.633	0.184	18.430
150	0.341	1.623	0.189	18.350
180	0.335	1.594	0.203	20.030
210	0.331	1.575	0.213	21.250
240	0.328	1.561	0.220	21.950
270	0.326	1.551	0.225	22.450
360	0.324	1.542	0.229	22.900

$$C_{ads,denge} = 1.551 \text{ (mg/L)} \quad (8.3)$$



**Şekil 8.1** 1 g HAP (2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen) tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi

## 8.2 Metilen Mavisi Çözeltisi ile Yapılan Desorpsiyon Deneyii

### 8.2.1 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden metilen mavisi salımı

10 mg/L çözelti konsantrasyonundaki metilen mavisi stok çözeltisinden 200 ml hacimli 2 mg/L başlangıç konsantrasyonunda hazırlanan deney çözeltisi içerisine, 0.4 g HAP kristalleri ilave edilmiştir. Bu çözelti oda sıcaklığında bir hafta boyunca manyetik karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla karıştırılmıştır. Çözelti vakum pompası yardımı ile filtre edildikten sonra elde edilen metilen mavisi yüklü HAP parçacıkları bir gece boyunca etüvde kurutulmuştur. Kurutulan bu parçacıklar taze olarak hazırlanmış 100 ml 1 M NaCl çözeltisi içine konulmuş ve bir saat aralıklarla bu çözeltden 5 ml’lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiştir. Çözeltiler dekante edildikten sonra UV- Görünür Alan Spektrofotometresinde 666 nm sabit dalga boyunda absorbansları ölçülmüştür. Daha sonra kalibrasyon grafiği kullanılarak çözelti konsantrasyonları belirlenmiştir. Hidroksiapatitten desorplanan metilen mavisi miktarını hesaplamak için (8.4) eşitliği kullanılmıştır.

$$\% \text{ Salınım} = \frac{C_{desorp}}{C_{ads,denge}} * 100 \quad (8.4)$$

$C_{\text{desorp}}$  : t anında desorplanan çözelti konsantrasyonu (mg/L)

$C_{\text{ads,denge}}$  : Denge anında adsorplanan çözelti konsantrasyonu (mg/L)

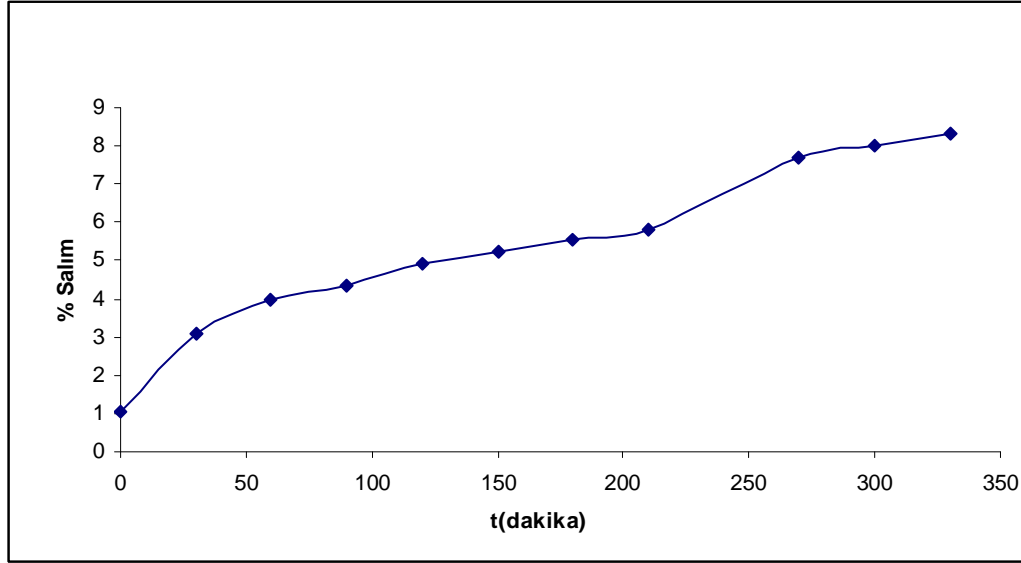
% Salım : t anında desorplanan % çözelti miktarı

Bu çalışmada  $C_{\text{ads,denge}}$  terimi, HAP üzerine metilen mavisi adsorpsiyonu sırasında adsorpsiyon miktarının hemen hemen sabitlendiği, dengeye geldiği değerlerin ortalaması alınarak bulunmuştur.

2000 mg/L polimer varlığında üretilen hidroksiapatitten metilen mavisi desorpsiyon deneyi Hidroksiapatitten desorplanan %metilen mavisi miktarları Çizelge 8.2’de verilmiştir. Metilen mavisi salım miktarının zamanla değişimi Şekil 8.2’de gösterilmiştir.

**Çizelge 8.2** 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen hidroksiapatitten desorplanan % metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi

t (dakika)	Abs ( $\lambda=666$ nm)	$C_{\text{des}}$ (mg/L)	%Salım
0	0.003	0.016	1.032
30	0.010	0.048	3.095
60	0.013	0.062	3.997
90	0.014	0.067	4.320
120	0.016	0.076	4.900
150	0.017	0.081	5.222
180	0.018	0.086	5.545
210	0.019	0.090	5.803
270	0.025	0.119	7.672
300	0.026	0.124	7.995
330	0.027	0.129	8.317



**Şekil 8.2** 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi

### 8.3 Sultamisilin Çözeltisi ile Yapılan Adsorpsiyon Deneyleri

#### 8.3.1 Sultamisilin stok çözeltisinin hazırlanması

Bu çalışmada, ilaç çözeltisi olarak Sultamisilin (Ampisilin Na/ Sulbaktam Na) kullanılmıştır. Sultamisilin stok çözeltisi, 200 mg olarak tartılan toz haldeki Sultamisilin 1 L’lik balon jöjeye aktarıldıktan sonra saf su ile 1 L’ye tamamlanıp, ultrasonik banyoda 15 dakika boyunca çözüldükten sonra, 0.45 µm gözenek boyutuna sahip membran filtreden süzülerek hazırlanmıştır. Deney çözeltiler stok çözeltinin istenen başlangıç konsantrasyonuna göre seyreltilmesi ile elde edilmiştir. Adsorpsiyon deneyleri oda sıcaklığında  $T=20^{\circ}\text{C}$  ve  $\text{pH}=3.3$ ’de gerçekleştirilmiştir.

#### 8.3.2 Adsorpsiyon deneyi için işlem adımları

200 mg/L konsantrasyonundaki Sultamisilin stok çözeltisinden 100 ml alınarak 200 ml’ye seyreltilmiş ve 100 mg/L başlangıç konsantrasyonunda deney çözeltisi hazırlanmıştır. Sultamisilin çözeltisi içerisine 0.4’er g HAP ilave edilerek çözelti oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda,  $250 \text{ dak}^{-1}$  hızla karıştırılmıştır. 60 dakika ara ile bu çözülden 8 ml’lik miktarlar alınarak 10 dakika santrifüj edilmiş ve dekante edildikten sonra konsantrasyonları belirlenmiştir.

### 8.3.3 Sultamisilin çözeltisi konsantrasyonlarının belirlenmesi

Sultamisilin çözeltisi konsantrasyonları, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 215 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=215$ ) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir.

### 8.3.4 Sultamisilin çözeltisinin 500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen hidroksiapatit üzerine adsorpsiyonu

500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP üzerine t zamanda adsorplanan Sultamisilin miktarı (8.2) eşitliği yardımı ile hesaplanmıştır.

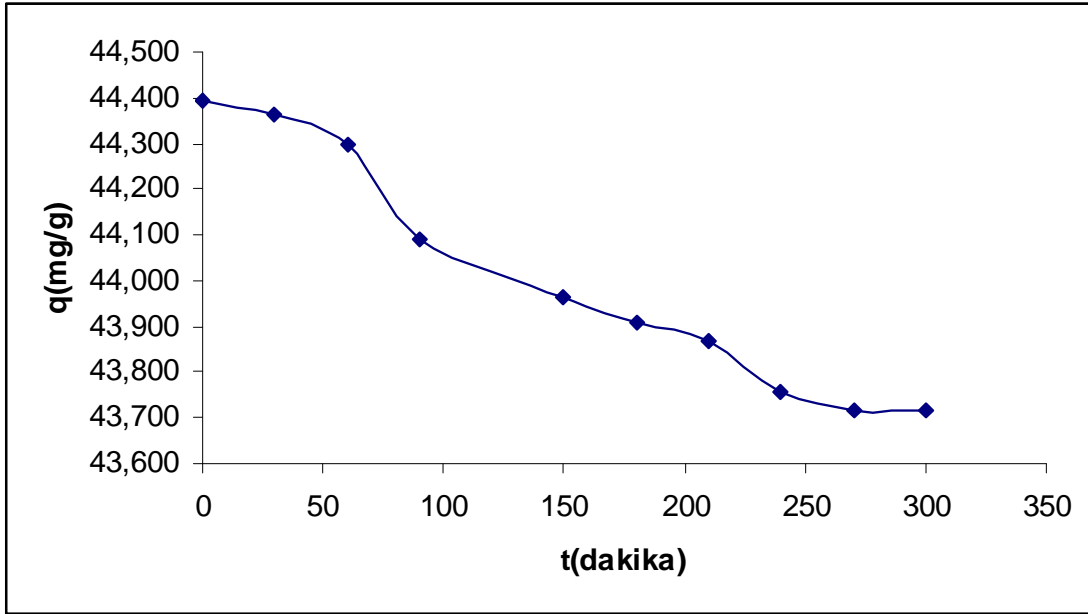
100 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 0,2 L çözelti hacmi ve 0.4 g hidroksiapatit kullanılarak yapılan deneylerde 1 g adsorban tarafından adsorplanan Sultamisilin miktarları Çizelge 8.3’de verilmiştir. Adsorplanan ilaç miktarının zamanla değişim göstermediği görülmüştür. 300. dakika sonunda ortalama adsorplanan sultamisilin miktarı 44.01 mg/L olarak bulunmuştur. Fakat Şekil 8.3’te de görüldüğü gibi adsorpsiyon eğrisi aşağı doğru bir eğilim göstermiştir. Bu durumun, büyük moleküllu Sultamisilin’in sadece HAP kristallerinin yüzeyinde tutunup zamanla tekrar çözeltiye desorpsiyon yapmış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Adsorplanan ilaç miktarının zamanla değişim grafiği Şekil 8.3’de gösterilmiştir.

**Çizelge 8.3** 1 g HAP (500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen) tarafından adsorplanan Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi

t (dakika)	Abs ( $\lambda=215$ nm)	C (mg/L)	Adsorplanan miktar q (mg/g)	%Adsorpsiyon
0	0.406	11.215	44.393	88.785
30	0.408	11.271	44.365	88.729
60	0.413	11.409	44.296	88.591
90	0.428	11.823	44.089	88.177
150	0.437	12.072	43.964	87.928
180	0.441	12.182	43.909	87.818
210	0.444	12.265	43.868	87.735
240	0.452	12.486	43.757	87.514
270	0.455	12.569	43.716	87.431
300	0.455	12.569	43.716	87.431

$$C_{\text{ads, denge}} = 12.472 \text{ mg/L}$$

(8.5)



**Şekil 8.3** 1 g HAP (500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen) üzerine adsorplanan Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi

### 8.3.5 Sultamisilin çözeltisinin 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen hidroksiapatit üzerine adsorpsiyonu

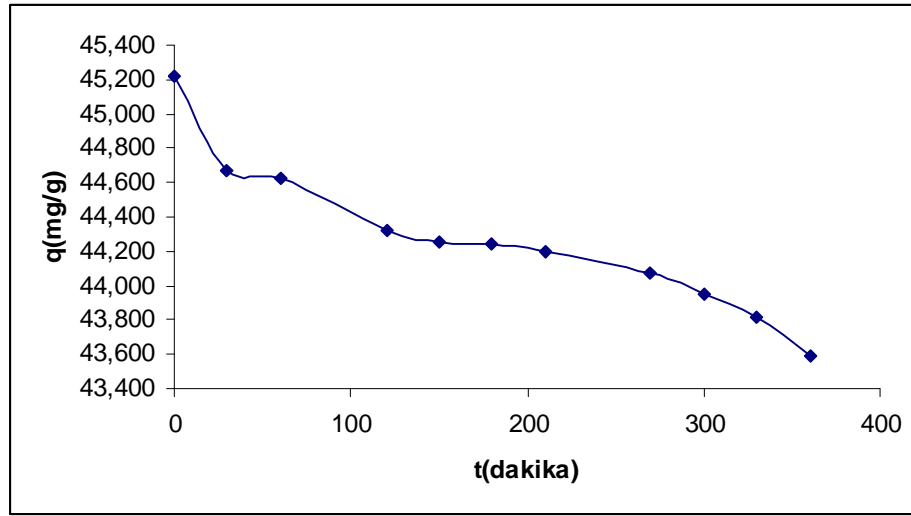
100 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonunda 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP üzerine Sultamisilin çözeltisinin adsorpsiyon miktarları Çizelge 8.4’de verilmiştir. Katkı maddesi konsantrasyonunun adsorpsiyona etkisi, ile 1 g sentetik hidroksiapatit üzerine adsorplanan Sultamisilin çözelti miktarının zamanla değişimi olarak Şekil 8.4’de gösterilmiştir.

**Çizelge 8.4** 1 g HAP (2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen) üzerine adsorplanan Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi

t (dakika)	Abs ( $\lambda=215$ nm)	C (mg/L)	Adsorplanan miktar q (mg/g)	%Adsorpsiyon
0	0.346	9.558	45.221	90.442
30	0.386	10.663	44.669	89.337
60	0.389	10.746	44.627	89.254
120	0.411	11.354	44.323	88.646
150	0.416	11.492	44.254	88.508
180	0.417	11.519	44.241	88.481
210	0.420	11.602	44.199	88.398
270	0.429	11.851	44.075	88.149
300	0.438	12.099	43.951	87.901

$$C_{\text{ads, denge}} = 11.768 \text{ mg/L}$$

(8.6)



**Şekil 8.4** 1 g HAP (2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen) üzerine adsorplanan Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi

300. dakika sonunda ortalama adsorplanan sultamisilin miktarı 44.28 mg/L olarak bulunmuştur. Fakat Şekil 8.4’de de görüldüğü gibi adsorpsiyon eğrisi aşağı doğru bir eğilim göstermiştir. Bu durumun, büyük moleküllü Sultamisilin’in sadece HAP kristallerinin yüzeyinde tutunup zamanla tekrar çözeltilmeye desorpsiyon yapmış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

## 8.4 Sultamisilin Çözeltisi İle Yapılan Desorpsiyon Deneyleri

### 8.4.1 500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden Sultamisilin’in salımı

2000 mg/L konsantrasyonundaki Sultamisilin stok çözeltisinden 200 ml hacimli 100 mg/L başlangıç konsantrasyonunda deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltinin içerisine, 0.4 g hidroksiapatit kristalleri ilave edilerek oda sıcaklığındaki manyetik karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla bir hafta süreyle karıştırılmıştır. Çözelti nuçe erleni vasıtasıyla filtre kağıdından süzildikten sonra elde edilen Sultamisilin yüklü hidroksiapatit parçacıkları, etüvde kurutulmak üzere bir gece bekletilmiştir. Kurutulan bu parçacıklar, pH’ı 7.42 olarak hazırlanmış 100 ml sentetik vücut sıvısı (SBF) içine konulmuştur. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltiden 5 ml’lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 215 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=215 \text{ nm}$ ) çözelti

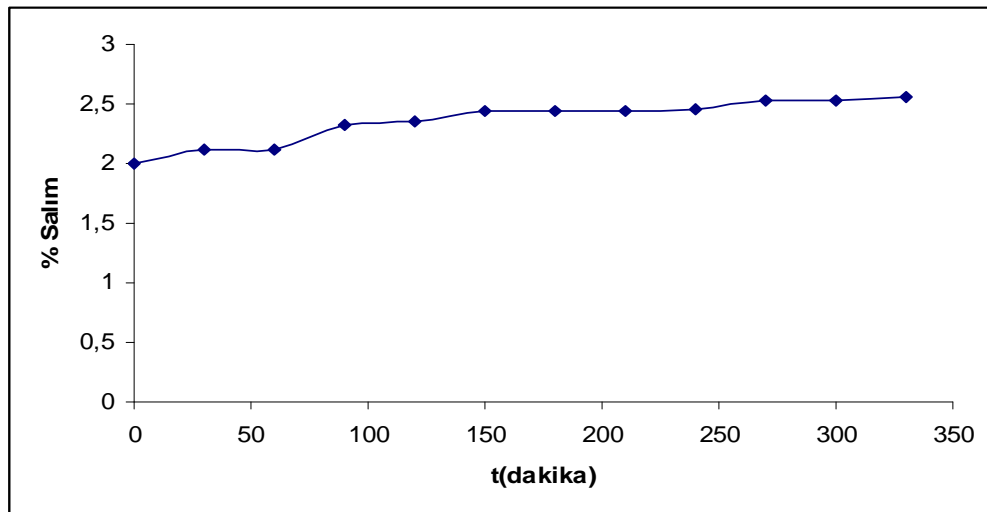
absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Hidroksiapatitten desorplanan Sultamisilin miktarını hesaplamak için (8.4) eşitliği kullanılmıştır.

Bu çalışmada  $C_{ads,denge}$  terimi, hidroksiapatit üzerine Sultamisilin adsorpsiyonu sırasında adsorpsiyon miktarının hemen hemen sabitlendiği, dengeye geldiği değerlerin ortalaması alınarak bulunmuştur.

Hidroksiapatitten desorplanan %Sultamisilin miktarları Çizelge 8.5’de verilmiştir, bu değerlerin zamana karşı değişim grafiği Şekil 8.5’de gösterilmiştir.

**Çizelge 8.5** 500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi

t (dakika)	Abs*10 <sup>-2</sup> (λ=215 nm)	C <sub>des</sub> 10 <sup>-2</sup> (mg/L)	%Salım
0	0.904	24.972	2.002
30	0.956	26.409	2.117
60	0.957	26.436	2.120
90	1.044	28.840	2.312
120	1.062	29.337	2.352
150	1.099	30.359	2.434
180	1.102	30.442	2.441
210	1.105	30.525	2.447
240	1.111	30.691	2.461
270	1.138	31.436	2.521
300	1.143	31.575	2.532
330	1.153	31.851	2.554



**Şekil 8.5** 500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi

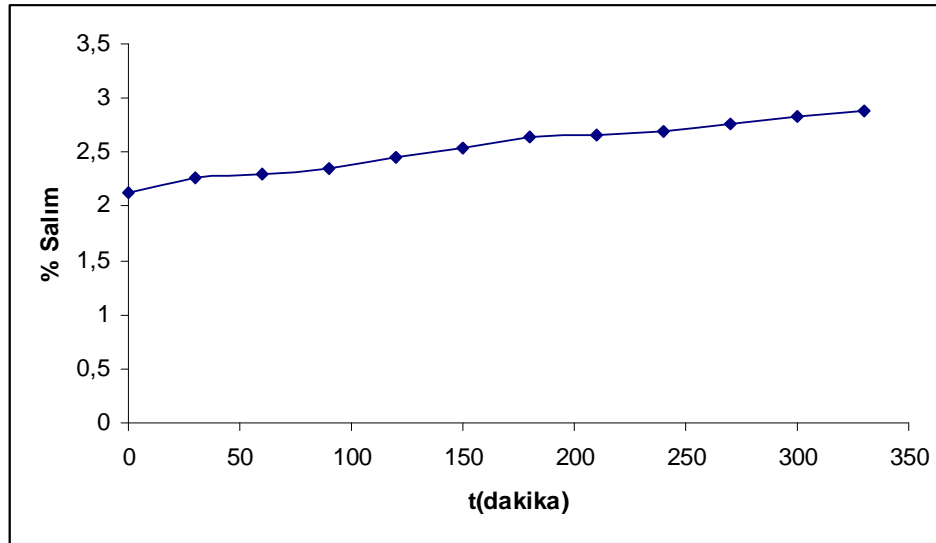
#### 8.4.2 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C'de sinterlenen HAP kristallerinden Sultamisilin salımı

2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C'de sinterlenen HAP kristallerinden Sultamisilin desorpsiyon deneyi için Bölüm 8.4.1'de anlatılan işlem basamakları aynı sıra ile uygulanmıştır.

Hidroksiapatitten desorplanan %Sultamisilin miktarları Çizelge 8.6'de verilmiştir, bu değerlerin zamana karşı değişim grafiği Şekil 8.6'da gösterilmiştir.

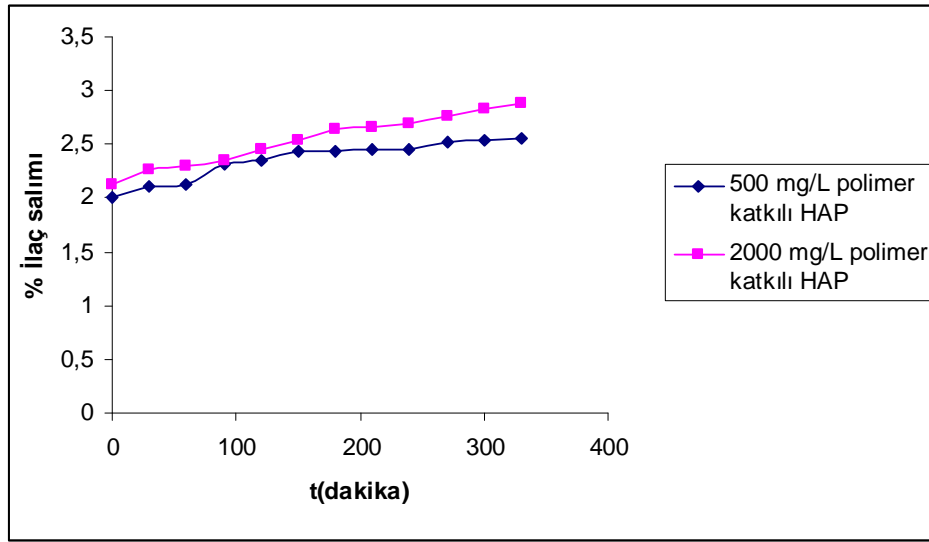
**Çizelge 8.6** 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C'de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi

t (dakika)	Abs*10 <sup>-2</sup> (λ=215 nm)	C <sub>des</sub> *10 <sup>-2</sup> (mg/L)	%Salım
0	0.904	24.969	2.122
30	0.967	26.713	2.270
60	0.976	26.961	2.291
90	1.005	27.762	2.359
120	1.046	28.895	2.455
150	1.082	29.890	2.540
180	1.122	30.994	2.634
210	1.131	31.243	2.655
240	1.151	31.796	2.702
270	1.174	32.431	2.756
300	1.207	33.343	2.833
330	1.230	33.978	2.887



**Şekil 8.6** 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C'de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi

Farklı konsantrasyonlarda polimerik katkı maddesi varlığında elde edilen ve 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden %Sultamisilin salım eğrileri Şekil 8.7’de gösterilmiştir.



**Şekil 8.7** 500 mg/L ve 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi

## 8.5 İbuprofen Çözeltisi ile Yapılan Adsorpsiyon Deneyleri

### 8.5.1 İbuprofen stok çözeltisinin hazırlanması

Bu çalışmada, ilaç çözeltisi olarak İbuprofen kullanılmıştır. İbuprofenin kimyasal yapısı Çizelge 6.1’de görülmektedir. İbuprofen stok çözeltisi, 10 g olarak tartılan İbuprofen’in 1 L’lik balon jöjeye aktarıldıktan sonra, hekzan ilavesi ile hacmine tamamlanmasıyla hazırlanmıştır. Deney çözeltileri, stok çözeltinin istenen başlangıç konsantrasyonuna göre seyreltilmesiyle elde edilmiştir. Adsorpsiyon deneyleri oda sıcaklığında ( $T=20^{\circ}\text{C}$ ) gerçekleştirilmiştir.

### 8.5.2 Adsorpsiyon deneyleri için işlem adımları

10 g/L konsantrasyonundaki İbuprofen stok çözeltisinden 40 ml alınarak 200 ml’ye seyreltilmiş ve 2000 mg/L başlangıç konsantrasyonunda deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu İbuprofen çözeltisi içerisine, 0.4 g HAP ilave edilerek oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda  $250 \text{ dak}^{-1}$  hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltden 8 ml’lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonları belirlenmiştir.

### 8.5.3 İbuprofen çözeltisi konsantrasyonlarının belirlenmesi

İbuprofen çözeltisi konsantrasyonları, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 264 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=264$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir.

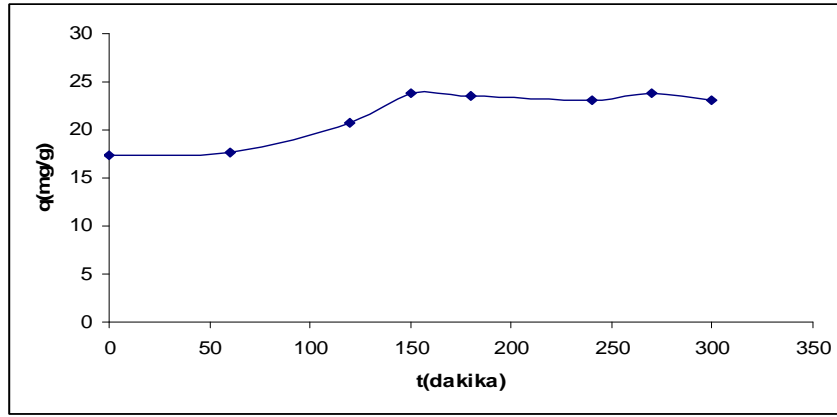
### 8.5.4 İbuprofen çözeltisinin $600^{\circ}\text{C}$ 'de sinterlenen saf hidroksiapatit üzerine adsorpsiyonu

HAP üzerine t zamanda adsorplanan İbuprofen miktarı (8.2) eşitliği yardımı ile hesaplanmıştır. 2000 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 0.2 L çözelti hacmi ve 0.4 g HAP kullanılarak yapılan deneylerde 1 g adsorban tarafından adsorplanan İbuprofen miktarları Çizelge 8.7'de verilmiştir. Adsorplanan ilaç miktarının 150. dakikaya kadar zamanla çok az arttığı, bu dakikadan sonra zamanla değişmediği görülmüştür. 300 dakika sonunda adsorplanan ortalama ibuprofen miktarı 21.64 mg/g'dır. Adsorplanan ilaç miktarının zamanla değişim grafiği Şekil 8.8'de gösterilmiştir.

**Çizelge 8.7** 1 g HAP ( $600^{\circ}\text{C}$ 'de sinterlenen saf hidroksiapatit) üzerine adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

t (dakika)	Abs ( $\lambda=264$ nm)	C (mg/L)	Adsorplanan miktar q (mg/g)	%Adsorpsiyon
0	2.555	1965.385	17.308	1.731
60	2.554	1964.615	17.692	1.769
120	2.546	1958.462	20.769	2.077
150	2.538	1952.308	23.846	2.385
180	2.539	1953.077	23.462	2.346
240	2.540	1953.846	23.077	2.308
270	2.538	1952.308	23.846	2.385
300	2.540	1953.846	23.077	2.308

$$C_{\text{ads,denge}} = 1953.077 \text{ (mg/L)} \quad (8.7)$$



**Şekil 8.8** 1 g HAP (600°C’de sinterlenen saf hidroksiapatit) üzerine adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

### 8.5.5 İbuprofen çözeltisinin 500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen hidroksiapatit üzerine adsorpsiyonu

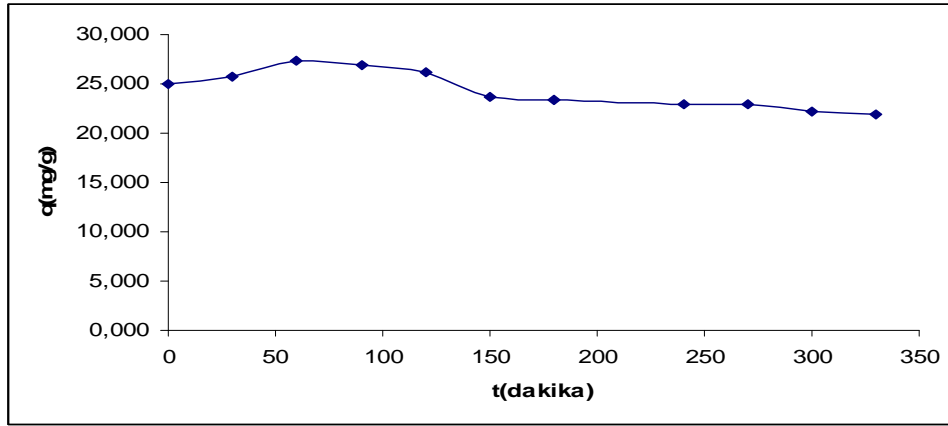
HAP üzerine t zamanda adsorplanan İbuprofen miktarı (8.2) eşitliği yardımı ile hesaplanmıştır. 2000 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 0.2 L çözelti hacmi ve 0.4 g HAP kullanılarak yapılan deneylerde 1 g adsorban tarafından adsorplanan İbuprofen miktarları Çizelge 8.8’de verilmiştir. Adsorplanan ilaç miktarının zamanla değişim göstermediği görülmüştür. 300 dakika sonunda adsorplanan ortalama ibuprofen miktarı 24,63 mg/g’dır. Adsorplanan ilaç miktarının zamanla değişim grafiği Şekil 8.9’da gösterilmiştir.

**Çizelge 8.8** 1 g HAP (500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen) üzerine adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

t (dakika)	Abs ( $\lambda=264$ nm)	C (mg/L)	Adsorplanan miktar q (mg/g)	%Adsorpsiyon
0	2.535	1950.000	25.000	2.500
30	2.533	1948.538	25.731	2.573
60	2.529	1945.385	27.308	2.731
90	2.530	1946.308	26.846	2.685
120	2.532	1947.769	26.115	2.612
150	2.538	1952.538	23.731	2.373
180	2.539	1953.231	23.385	2.338
240	2.540	1954.077	22.962	2.296
270	2.540	1954.077	22.962	2.296
300	2.542	1955.462	22.269	2.227

$$C_{\text{ads,denge}} = 1954.539 \text{ (mg/L)}$$

(8.8)



Şekil 8.9 1 g HAP (500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen) üzerine adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

### 8.5.6 İbuprofen çözeltisinin 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen hidroksiapatit üzerine adsorpsiyonu

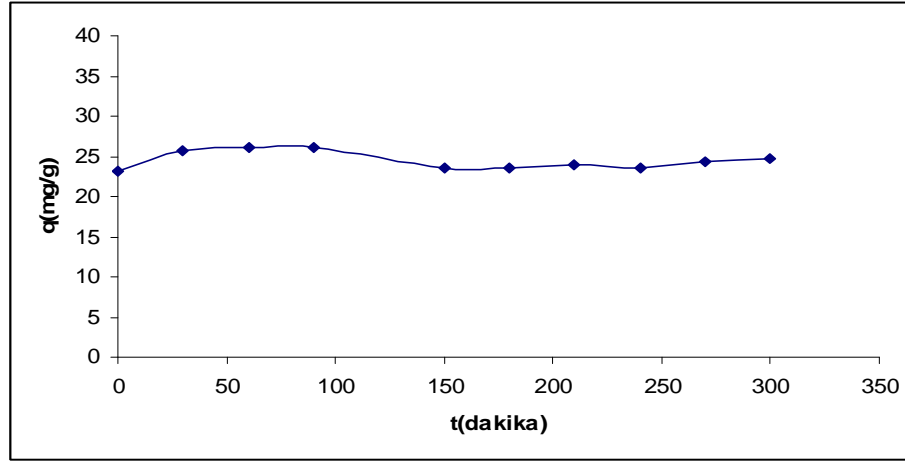
2000 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 0.2 L çözelti hacmi ve 0.4 g HAP kullanılarak yapılan deneylerde 1 g adsorban tarafından adsorplanan İbuprofen miktarları Çizelge 8.9’da verilmiştir. Adsorplanan ilaç miktarının zamanla değişim göstermediği görülmüştür. 300 dakika sonunda adsorplanan ortalama ibuprofen miktarı 24,42 mg/g’dır. 1 g sentetik hidroksiapatit üzerine adsorplanan İbuprofen çözeltisi miktarlarının zamanla değişimi Şekil 8.10’da gösterilmiştir.

Çizelge 8.9 1 g HAP (2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen) üzerine adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

T (dakika)	Abs ( $\lambda=264$ nm)	C (mg/L)	Adsorplanan miktar q (mg/g)	%Adsorpsiyon
0	2.540	1953.846	23.077	2.308
30	2.533	1948.462	25.769	2.577
60	2.532	1947.692	26.154	2.615
90	2.532	1947.692	26.154	2.615
150	2.539	1953.077	23.462	2.346
180	2.539	1953.077	23.462	2.346
210	2.538	1952.308	23.846	2.385
240	2.539	1953.077	23.462	2.346
270	2.537	1951.538	24.231	2.423
300	2.536	1950.769	24.615	2.462

$$C_{\text{ads,denge}} = 1952.308 \text{ (mg/L)}$$

(8.9)



**Şekil 8.10** 1 g HAP (2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen) üzerine adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

### 8.5.7 İbuprofen çözeltisinin 500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C’de sinterlenen hidroksiapatit üzerine adsorpsiyonu

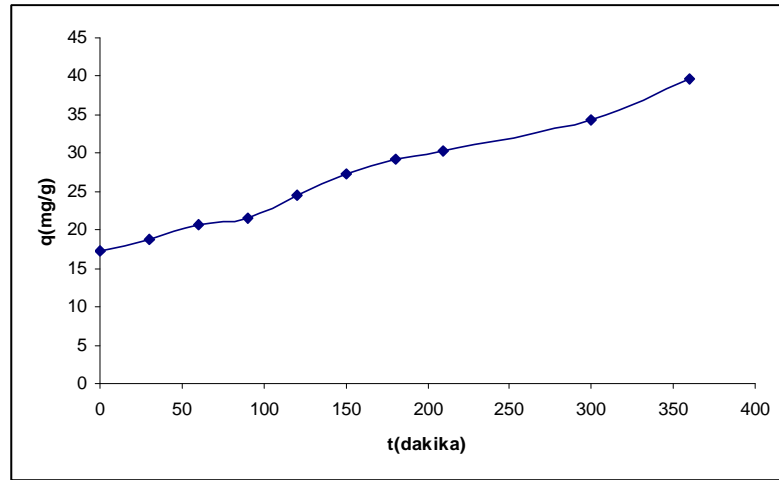
500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000<sup>0</sup>C’de sinterlenen HAP üzerine t zamanda adsorplanan İbuprofen miktarı (8.2) eşitliği yardımı ile hesaplanmıştır. 2000 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 0.2 L çözelti hacmi ve 0.4 g sentetik HAP kullanılarak yapılan deneylerde 1 g adsorban tarafından adsorplanan İbuprofen miktarları Çizelge 8.10’da verilmiştir. 1000°C’de sinterlenen adsorbanın ilaç adsorplama miktarının zamanla artışı görülmüştür. Adsorplanan ibuprofen miktarı 30. dakikada 18.846 mg/g, 300. dakikada 34.231 mg/g’dır. Adsorplanan ilaç miktarının zamanla değişim grafiği Şekil 8.11’de gösterilmiştir.

**Çizelge 8.10** 1 g HAP (500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C’de sinterlenen) üzerine adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

t (dakika)	Abs ( $\lambda=264$ nm)	C (mg/L)	Adsorplanan miktar q (mg/g)	%Adsorpsiyon
0	2.555	1965.385	17.308	1.731
30	2.551	1962.308	18.846	1.885
60	2.546	1958.462	20.769	2.077
90	2.544	1956.923	21.538	2.154
120	2.536	1950.769	24.615	2.462
150	2.529	1945.385	27.308	2.731
180	2.524	1941.538	29.231	2.923
210	2.521	1939.231	30.385	3.038
300	2.511	1931.538	34.231	3.423
360	2.497	1920.769	39.615	3.962

$$C_{ads,denge} = 1930.513 \text{ (mg/L)}$$

(8.10)



**Şekil 8.11** 1 g HAP (500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C’de sinterlenen) üzerine adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

### 8.5.8 İbuprofen çözeltisinin 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C’de sinterlenen hidroksiapatit üzerine adsorpsiyonu

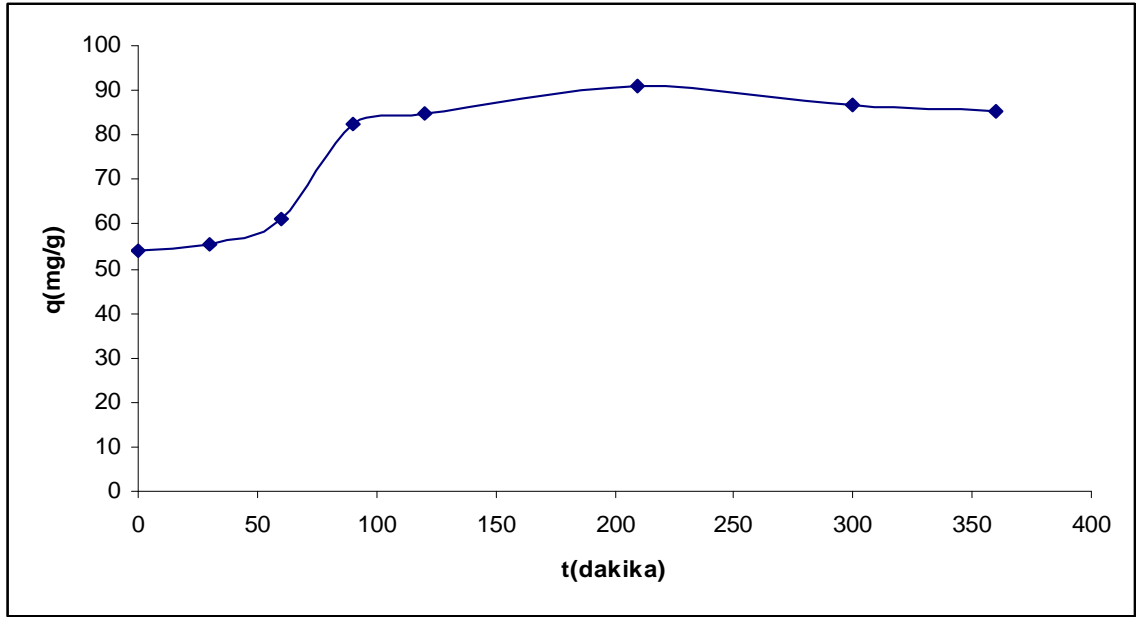
100 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonunda, 2000 mg/L varlığında elde edilen ve 1000°C’de sinterlenen hidroksiapatit üzerine İbuprofen çözeltisinin adsorpsiyon miktarları Çizelge 8.11’de verilmiştir. 1000°C’de sinterlenen adsorbanın ilaç adsorplama miktarının zamanla artışı görülmüştür. Adsorplanan ibuprofen miktarı 30. dakikada 55.385 mg/g, 300. dakikada 86.538 mg/g’dir. 1 g HAP üzerine adsorplanan İbuprofen çözeltisi miktarlarının zamanla değişimi Şekil 8.12’de gösterilmiştir.

**Çizelge 8.11** 1 g HAP (2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C’de sinterlenen) üzerine adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

t (dakika)	Abs ( $\lambda=264 \text{ nm}$ )	C (mg/L)	Adsorplanan miktar q (mg/g)	%Adsorpsiyon
0	2.460	1892.308	53.846	5.385
30	2.456	1889.231	55.385	5.538
60	2.441	1877.692	61.154	6.115
90	2.386	1835.385	82.308	8.231
120	2.379	1830.000	85.000	8.500
210	2.363	1817.692	91.154	9.115
300	2.375	1826.923	86.538	8.654
360	2.378	1829.231	85.385	8.538

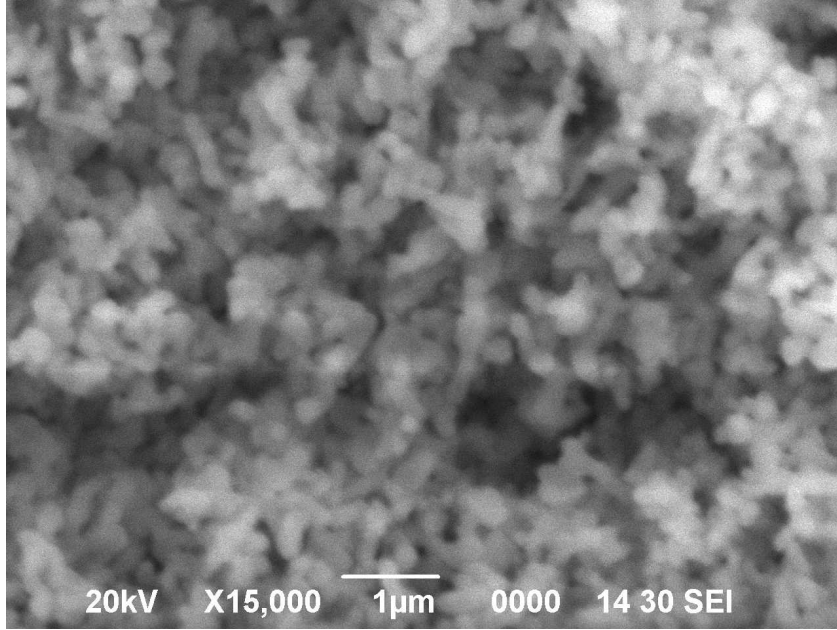
$$C_{ads,denge} = 1824.615 \text{ (mg/L)}$$

(8.11)

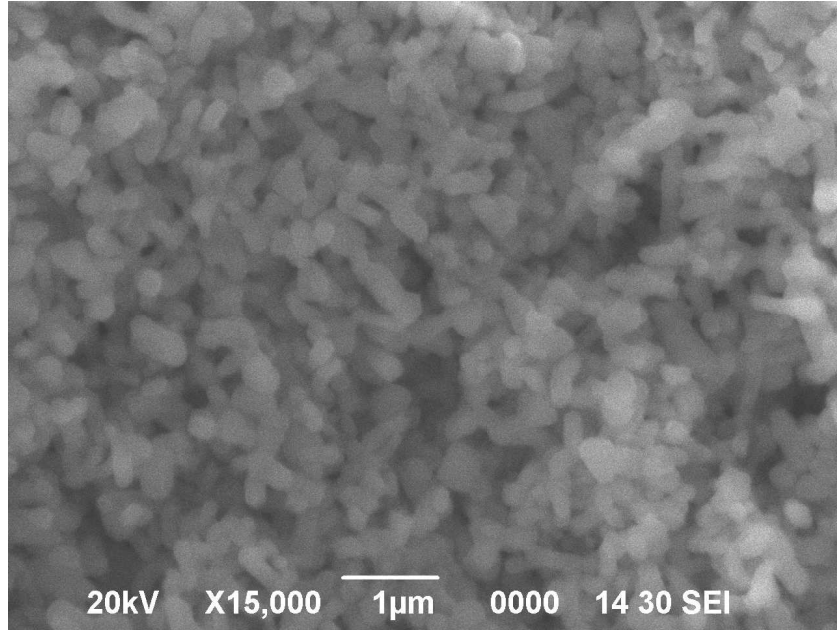


**Şekil 8.12** 1 g HAP (2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C’de sinterlenen) üzerine adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 8.13 (a)’da 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen ve 1000°C’de sinterlenen HAP kristallerinin, Şekil 8.13 (b)’de ise İbuprofen yüklü HAP’ın (2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C’de sinterlenen) SEM fotoğrafları görülmektedir.



(a)



(b)

**Şekil 8.13** a) 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen ve 1000°C’de sinterlenen hidroksiapatitin SEM fotoğrafı b) İbuprofen + HAP’ın (2000 mg/L polimer varlığında elde edilen ve 1000°C’de sinterlenen) SEM fotoğrafı

## 8.6 İbuprofen Çözeltisi İle Yapılan Desorpsiyon Deneyleri

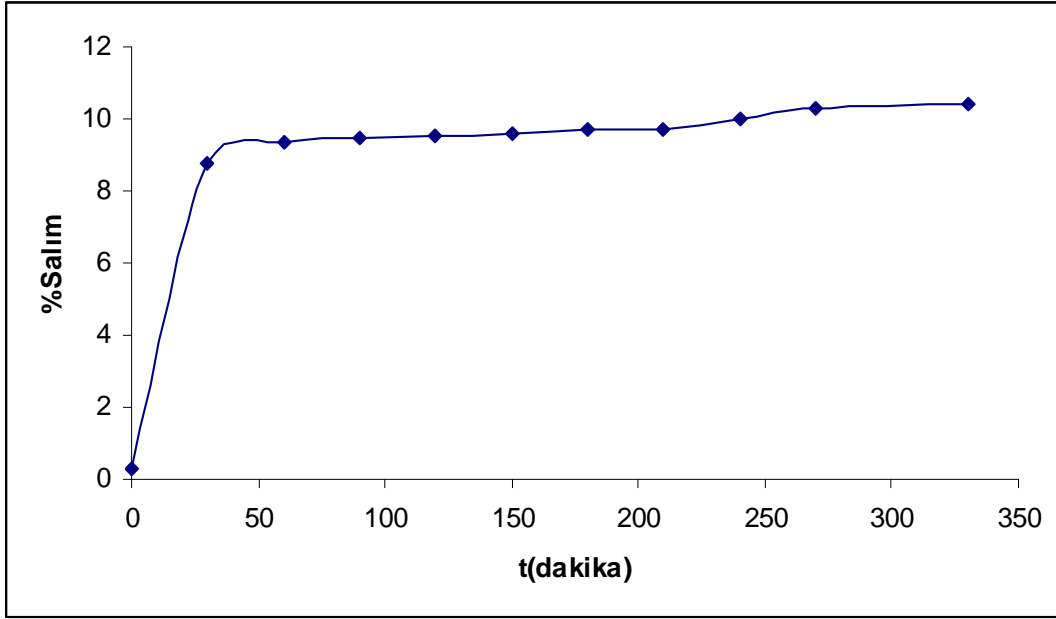
### 8.6.1 600°C’de sinterlenen saf HAP kristallerinden İbuprofen salımı

10 g/L konsantrasyonundaki İbuprofen stok çözeltisinden 200 ml hacimli 2000 mg/L başlangıç konsantrasyonunda deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltinin içerisine 0.4 g saf

olarak elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristalleri ilave edilerek oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla bir hafta süreyle karıştırılmıştır. Çözelti filtre edildikten sonra elde edilen İbuprofen yüklü hidroksiapatit parçacıkları, kurutulmak üzere etüvde bir gece bekletilmiştir. Kurutulan bu parçacıklar, 100 ml sentetik vücut sıvısı (SBF) içine ilave edilmiştir. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltden 5 ml’lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 264 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=264$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Absorban olarak kullanılan HAP kristallerinden desorplanan % İbuprofen miktarları (8.4) no’lu eşitlik yardımıyla hesaplanarak Çizelge 8.12’de verilmiştir. İlaç salım miktarının zamanla değişimi Şekil 8.14’de gösterilmiştir.

**Çizelge 8.12** Saf olarak elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

t (dakika)	Abs ( $\lambda=264$ nm)	C <sub>des</sub> (mg/L)	%Salım
0	0.007	5.385	0.276
30	0.222	170.769	8.744
60	0.237	182.308	9.334
90	0.240	184.615	9.453
120	0.242	186.154	9.531
150	0.243	186.923	9.571
180	0.246	189.231	9.689
210	0.247	190.000	9.728
240	0.254	195.385	10.004
270	0.261	200.769	10.280
330	0.264	203.077	10.398



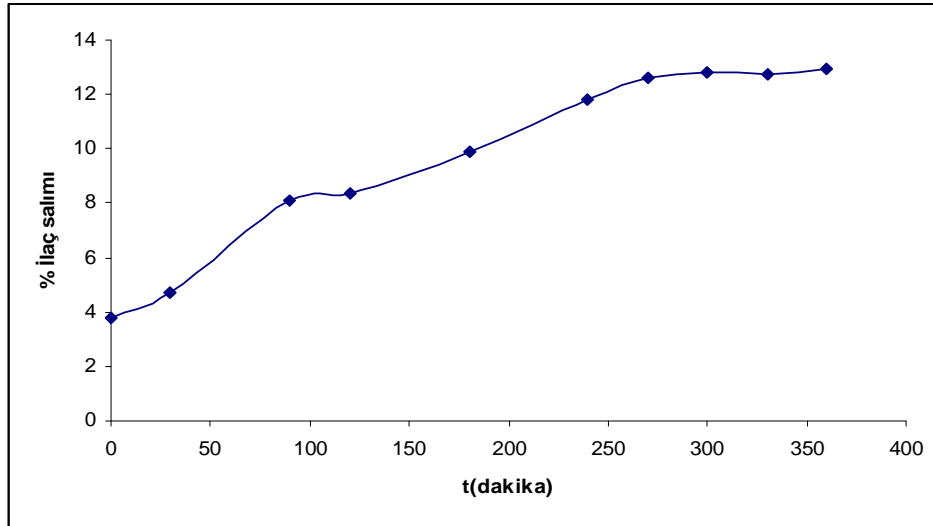
**Şekil 8.14** Saf olarak elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan % İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

### 8.6.2 500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden İbuprofen salımı

10/L konsantrasyonundaki İbuprofen stok çözeltisinden 200 ml hacimli 2000 mg/L başlangıç konsantrasyonunda deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltinin içerisine 0.4 g 500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristalleri ilave edilerek oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla bir hafta süreyle karıştırılmıştır. Çözelti filtre edildikten sonra elde edilen İbuprofen yüklü hidroksiapatit parçacıkları, kurutulmak üzere etüvde bir gece bekletilmiştir. Kurutulan bu parçacıklar, 100 ml sentetik vücut sıvısı (SBF) içine ilave edilmiştir. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltiden 5 ml’lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 264 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=264$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Absorban olarak kullanılan HAP kristallerinden desorplanan % İbuprofen miktarları (8.4) no’lu eşitlik yardımıyla hesaplanarak Çizelge 8.13’de verilmiştir. İlaç salım miktarının zamanla değişimi Şekil 8.15’de gösterilmiştir.

**Çizelge 8.13** 500 mg/L polimer varlığında elde edilen 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan % İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

t (dakika)	Abs ( $\lambda=264$ nm)	C <sub>des</sub> (mg/L)	%Salım
0	0.096	73.846	3.778
30	0.120	92.308	4.723
90	0.206	158.462	8.107
120	0.212	163.077	8.344
180	0.252	193.846	9.918
240	0.300	230.769	11.807
270	0.321	246.923	12.633
300	0.323	250.000	12.791
330	0.325	248.462	12.712
360	0.329	253.077	12.948



**Şekil 8.15** 500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan % İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

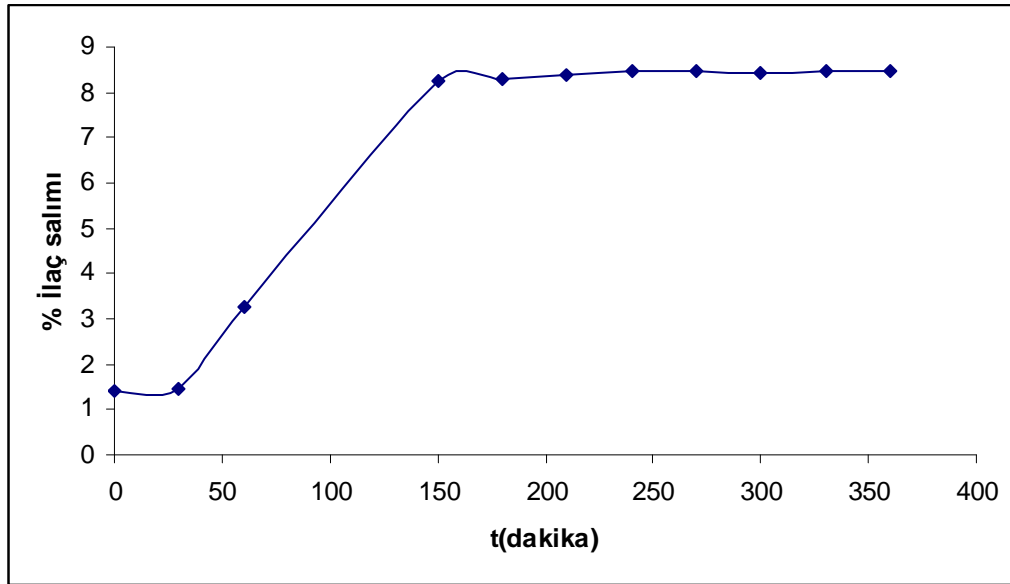
### 8.6.6 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden İbuprofen salımı

2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen hidroksiapatitten İbuprofen desorpsiyon deneyi için Bölüm 8.6.1’de anlatılan işlem basamakları aynı sıra ile uygulanmıştır.

Hidroksiapatitten desorplanan % İbuprofen miktarları Çizelge 8.14’de verilmiştir. İlaç salım miktarlarının zamanla değişimi Şekil 8.16’da gösterilmiştir.

**Çizelge 8.14.** 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan % İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

t (dakika)	Abs ( $\lambda=264$ nm)	C <sub>des</sub> (mg/L)	%Salım
0	0.036	27.692	1.418
30	0.037	28.462	1.458
60	0.083	63.846	3.270
150	0.209	160.769	8.235
180	0.210	161.538	8.274
210	0.213	163.846	8.392
240	0.215	165.385	8.471
270	0.215	165.385	8.471
300	0.214	164.615	8.432
330	0.215	165.385	8.471
360	0.215	165.385	8.471



**Şekil 8.16** 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan % İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

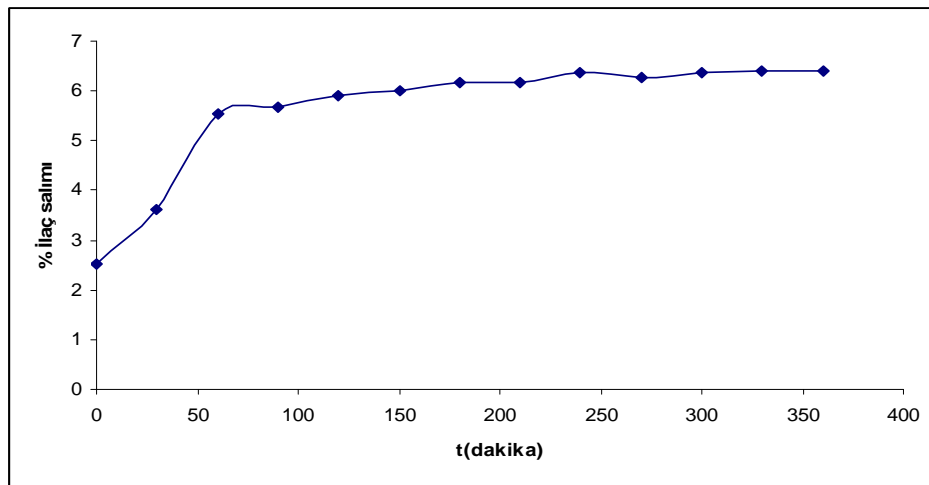
### 8.6.7 500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C’de sinterlenen HAP kristallerinden İbuprofen salımı

10 g/L konsantrasyonundaki İbuprofen stok çözeltisinden 200 ml hacimli 2000 mg/L başlangıç konsantrasyonunda deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltinin içerisine, 0.4 g 500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C’de sinterlenen HAP kristalleri ilave edilerek oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla bir hafta süreyle karıştırılmıştır. Çözelti filtre edildikten sonra elde edilen İbuprofen yüklü hidroksiapatit parçacıkları, kurutulmak

üzere etüvde bir gece bekletilmiştir. Kurutulan bu parçacıklar, 100 ml sentetik vücut sıvısı (SBF) içine ilave edilmiştir. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 5 ml'lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 264 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=264$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Absorban olarak kullanılan hidroksiapatitten desorplanan %İbuprofen miktarları (8.4) no'lu eşitlik yardımıyla hesaplanarak Çizelge 8.15'de verilmiştir. İlaç salım miktarlarının zamanla değişimi Şekil 8.17'de gösterilmiştir.

**Çizelge 8.15** 500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C'de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

t (dakika)	Abs ( $\lambda=264$ nm)	C <sub>des</sub> (mg/L)	%Salım
0	0.063	48.461	2.510
30	0.091	70.000	3.626
60	0.139	106.923	5.539
90	0.142	109.231	5.658
120	0.148	113.846	5.897
150	0.151	116.154	6.017
180	0.155	119.231	6.176
210	0.155	119.231	6.176
240	0.160	123.077	6.375
270	0.157	120.769	6.256
300	0.160	123.077	6.375
330	0.161	123.846	6.415
360	0.161	123.846	6.415



**Şekil 8.17** 500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C'de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

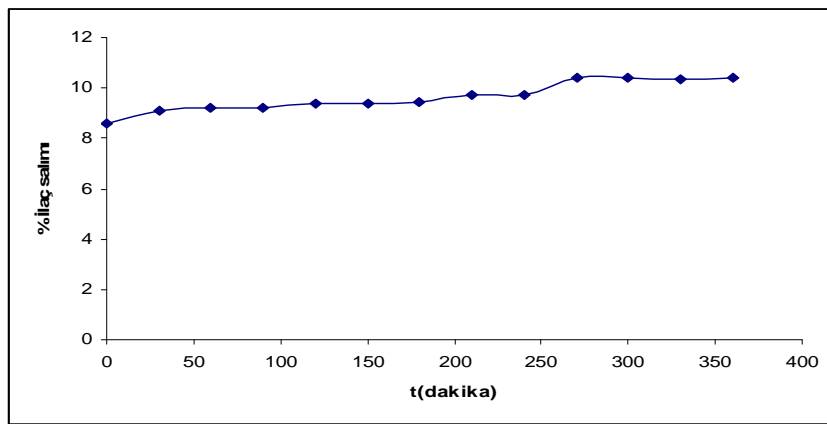
### 8.6.8 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C'de sinterlenen HAP kristallerinden İbuprofen salımı

2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C'de sinterlenen HAP kristallerinden İbuprofen desorpsiyon deneyi için Bölüm 8.6.1'de anlatılan işlem basamakları aynı sıra ile uygulanmıştır.

Hidroksiapatitten desorplanan %İbuprofen miktarları Çizelge 8.16'da verilmiştir. İlaç salım miktarının zamanla değişimi Şekil 8.18'de gösterilmiştir.

**Çizelge 8.16** 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C'de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

t (dakika)	Abs ( $\lambda=264$ nm)	C <sub>des</sub> (mg/L)	%Salım
0	0.204	157.000	8.605
30	0.216	166.154	9.114
60	0.218	167.692	9.198
90	0.219	168.462	9.241
120	0.223	171.538	9.409
150	0.223	171.538	9.409
180	0.224	172.308	9.451
210	0.231	177.692	9.747
240	0.231	177.692	9.747
270	0.247	190.000	10.422
300	0.247	190.000	10.422
330	0.245	188.462	10.338
360	0.246	189.231	10.380



**Şekil 8.18** 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C'de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

### 8.7 Katkı Maddesinin ve Sinterleme Sıcaklığının İlaç Salımına Etkisi

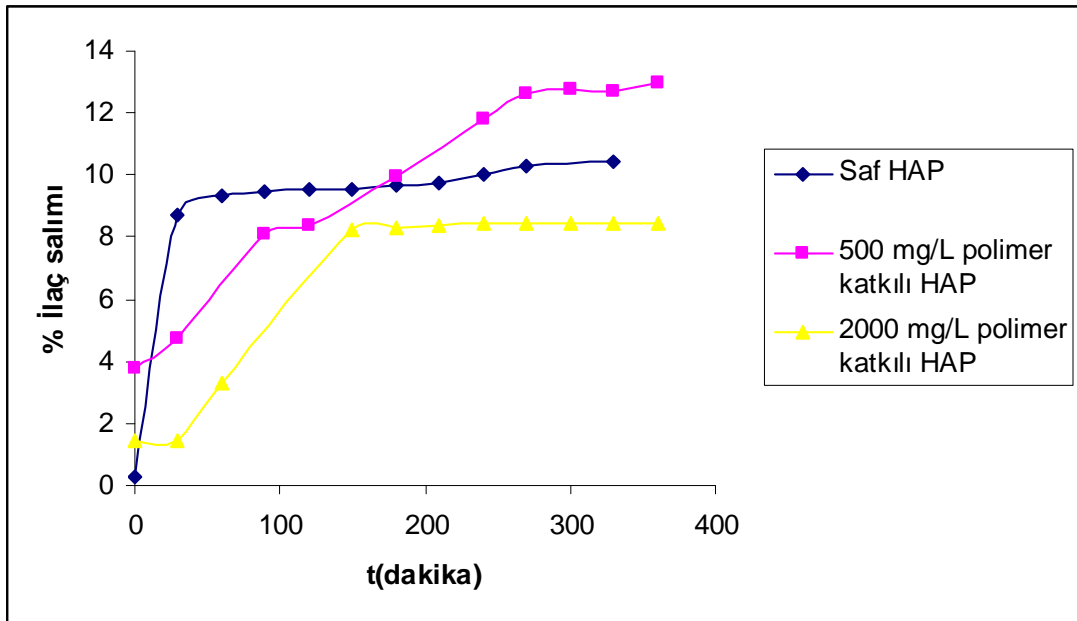
Farklı konsantrasyonlarda polimerik katkı maddesi varlığında elde edilen 600°C ve 1000°C’de sinterlenen HAP kristallerinin adsorpladığı ve desorpladığı İbuprofen miktarları Çizelge 8.17’de verilmiştir. İbuprofen çözeltisi miktarlarının zamanla değişim grafikleri Şekil 8.19’da gösterilmiştir.

**Çizelge 8.17** 600°C ve 1000°C’de sinterlenen HAP kristallerinin adsorpladığı ve desorpladığı ibuprofen miktarları

Adsorbanlar	600°C’de sinterleme		1000°C’de sinterleme	
	q (mg/g)	% Salım	q (mg/g)	% Salım
Saf HAP	23.077	10.398*		
500 mg/L polimer katkılı HAP	22.269	12.791	34.231	6.375
2000 mg/L polimer katkılı HAP	24.615	8.432	86.538	10.422

Sonuçlar 300 dakika için verilmiştir.

\*330 dakika sonundaki değer



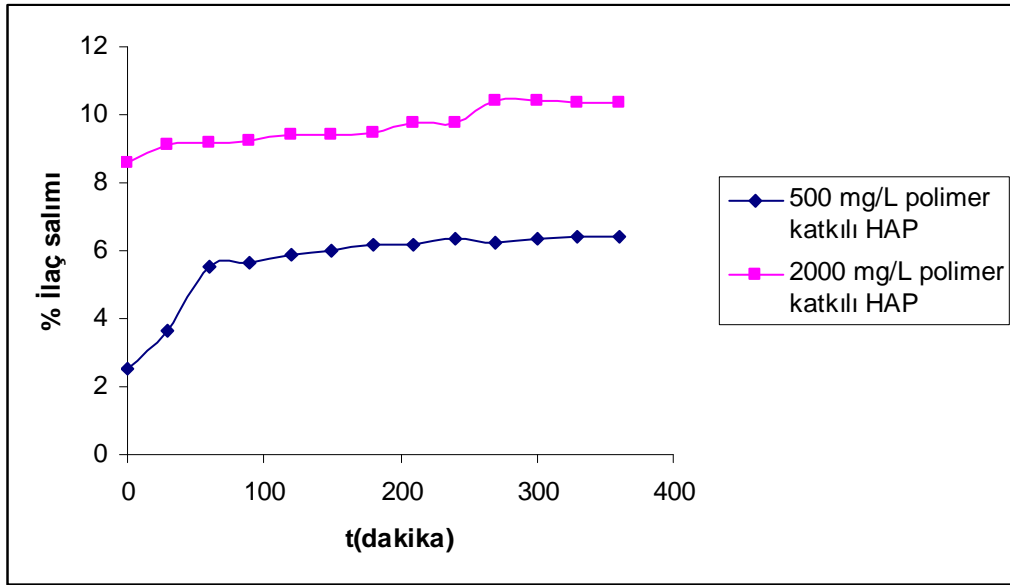
**Şekil 8.19** Saf, 500 m/L ve 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen ve 600°C’de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan % İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

600°C’de sinterlenen numunelerin İbuprofen desorpsiyon sonuçları karşılaştırıldığında, 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen HAP kristallerinin daha kararlı ilaç salım eğrisi

gösterdiği görülmüştür.

Yapılan deneysel çalışmalarda HAP kristallerinden İbuprofen salım sonuçlarına bakıldığında, 5 saat sonunda 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen HAP kristalleri için desorplanan İbuprofen miktarı maksimum %8.432 iken, 500 mg/L polimer varlığında elde edilen HAP kristalleri için maksimum %12.791 ve saf hidroksiapatit için 10.398'dir. 2000 mg/L polimer katkıli sentetik hidroksiapatitlerden % İbuprofen salımı daha yavaştır.

1000°C sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan İbuprofen miktarları Şekil 8.20'de gösterilmiştir.

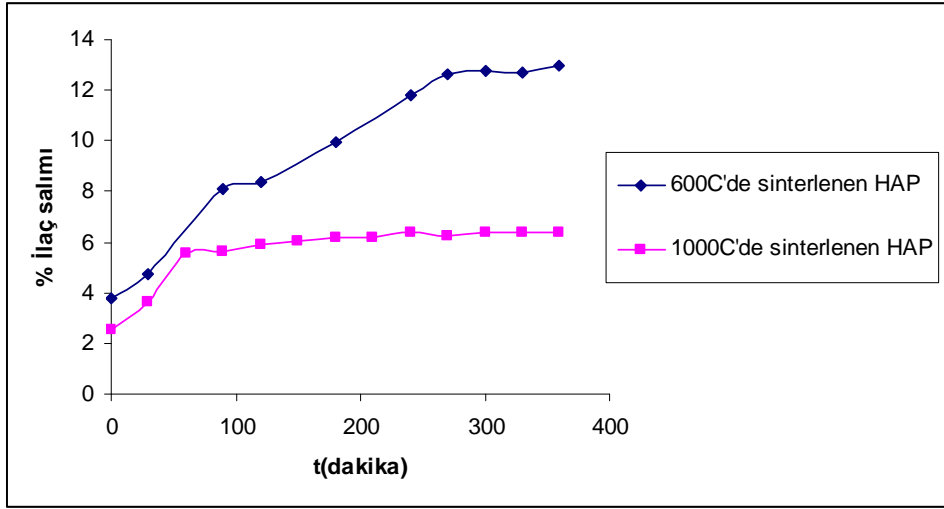


**Şekil 8.20** 500 m/L ve 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen ve 1000°C'de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan % İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

1000°C'de sinterlenen numuneler için; 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen HAP kristallerinden desorplanan İbuprofen miktarı 5 saat sonunda %10.422 iken 500 mg/L polimer varlığında elde edilen HAP kristallerinden desorplanan miktar %6.375'dir. Bu sonuçtan 500 mg/L polimer varlığında hidroksiapatitlerden % İbuprofen salımı daha yavaş olduğu görülmektedir.

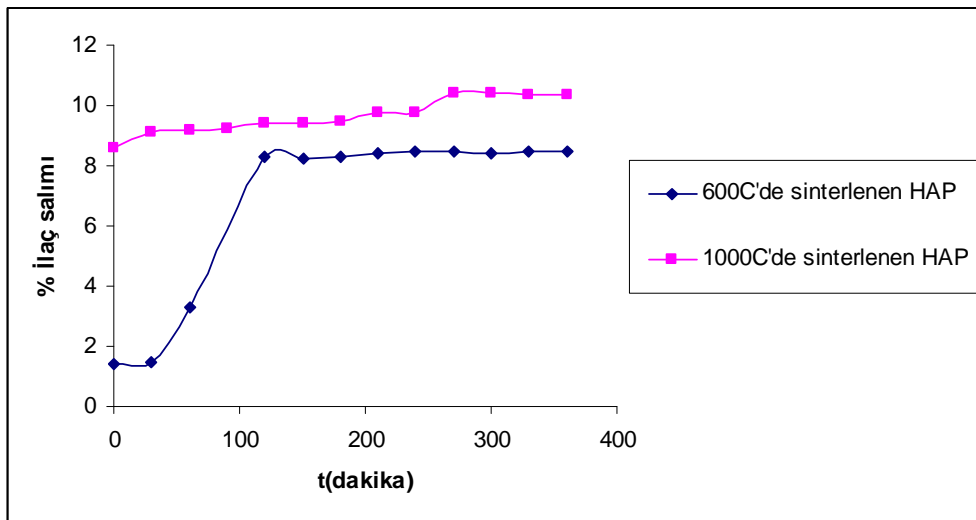
500 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C ve 1000°C'de sinterlenen HAP kristallerinden İbuprofen çözeltisinin %salım değerleri Şekil 8.21'de gösterilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda HAP kristallerinden İbuprofen salım sonuçlarına bakıldığında, 5 saat sonunda 600°C'de sinterlenen HAP için desorplanan İbuprofen miktarı maksimum %12.791 iken,

1000°C'de sinterlenen HAP için maksimum %6.375'dir. 1000°C'de sinterlenen HAP kristallerinden ilaç salımı daha yavaştır.



**Şekil 8.21** 500 mg/L polimer varlığında elde edilen ve 600°C ve 1000°C'de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 600°C ve 1000°C'de sinterlenen HAP kristallerinden İbuprofen çözeltisinin salım değerleri Şekil 8.22'de gösterilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda HAP kristallerinden İbuprofen salım sonuçlarına bakıldığında, 5 saat sonunda 600°C'de sinterlenen HAP için desorplanan İbuprofen miktarı maksimum %8.432 iken, 1000°C'de sinterlenen HAP için maksimum %10.422'dir. 600°C'de sinterlenen HAP kristallerinin ilaç salımı daha yavaştır.



**Şekil 8.22** 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen ve 600°C ve 1000°C'de sinterlenen HAP kristallerinden desorplanan %İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

## 9. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Kontrollü ilaç salımında doğal veya yapay polimer ile kaplanmış adsorbanlar tercih edilir. Bunlardan kontrollü ilaç salımı için ideal sayılabilecek adsorbanın en önemli özelliği vücut tarafından kabul edilebilirliğinin yüksek olmasıdır. Kalsiyum esaslı hidroksiapatitler, yeterli mekanik özellikleri ve kemik mineraline benzer bileşimi nedeniyle kemik yerine geçen bir madde olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca çeşitli morfolojik ve yüzey özelliklerine sahip hidroksiapatitler, biyouyumlulukları, kemiksi geçirgenliği, toksik olmamaları, tutuşmayan özellikleri sebebiyle, çeşitli farmakolojik moleküllerin dağıtımında ilaç taşıyıcısı olarak incelenmektedir. Hidroksiapatit kristalleri yüzey özellikleri değiştirilerek, kontrollü ilaç salımında kullanım için ideal bir hale getirilebilir.

Bu çalışmada saf halde ve polimer katkılı hidroksiapatit kristalleri üretilmiş ve farklı sıcaklıklarda sinterlenerek gözenekli hale getirilmiştir. Daha sonra üretilen hidroksiapatit numunelerinin Sultamisilin ve İbuprofen ilaç aktif maddeleri ve boyar madde olan metilen mavisi ile adsorpsiyon ve desorpsiyonu incelenmiştir.

Çalışmada kullanılan saf HAP'ın ve 2000 mg/L polimer varlığında elde edilen, 1000°C'de sinterlenen HAP'ın FT-IR spektrumları incelendiğinde her iki numunenin aynı pikleri verdiği görülmüştür. Bu sonuca göre 1000°C sıcaklığında gerçekleştirilen sinterleme işlemi sonucunda polimerin hidroksiapatitten tamamen uzaklaştığı görülmektedir.

Polimer varlığında elde edilen 600°C'de sinterlenmiş numunelerin 6 saat sonunda Sultamisilin ilaç salım değeri maksimum %2.733, İbuprofen ilaç salım değeri maksimum %12.95 bulunmuştur. Polimer varlığında elde edilen 1000°C'de sinterlenmiş numunenin 6 saat sonunda İbuprofen ilaç salım değeri maksimum % 10.38'dir.

2000 mg/L polimer varlığında elde edilen hidroksiapatit numunelerinde sinterleme sıcaklığı 600°C, 500 mg/L polimer varlığında elde edilen hidroksiapatit numunelerinde ise 1000°C seçildiğinde, desorpsiyon deneylerinde daha iyi sonuçlar elde edildiği görülmüştür. 1000°C'de sinterlenmiş numunelerin salım değerleri daha karardır.

Bundan sonraki çalışmalarda, sinterleme koşulları değiştirilerek istenilen boyut ve gözenek hacmine sahip HAP kristalleri elde edilebilir. Gözenek çapı ve tanecik boyutuna farklı katkı maddelerinin etkisi de incelenebilir.

İlaçların kullanımı düşünüldüğünde, HAP kristallerini ilaç aktif maddesi ile birlikte tablet haline getirilerek, adsorpsiyon ve desorpsiyon hızları incelenebilir. Bu çalışmada

gerçekleştirilen adsorpsiyon deney sonuçlarındaki salınımlar, HAP kristallerinin toz halinde kullanılmasından kaynaklanıyor olabilir. Tablet halinde kullanım ile salınım engellenebilir.

**KAYNAKLAR**

- Ağabeyoğlu, İ., (2002), “Kontrollü Salımın Farmakokinetik Temelleri”, Ed: A. Gürsoy, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayınları, No:1, İstanbul.
- Akan A., (2008), Hidroksiapatit Kristallerinin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Arslandağ İ. (2006), “Hidroksiapatitin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı”, Yıldız Teknik Üniversitesi Lisans Tezi, İstanbul.
- Aşkın, A. , 1994, Mezogözenekli Katılarda Boyar Madde Adsorpsiyonu, Yüksek lisans tezi, Osmangazi Üniversitesi, Kimya Mühendisliği, Eskişehir, 18 – 57.
- Başar, H. M., (2006), "Organik Kökenli Doğal Adsorbanlarla Kontrollü İlaç Salımını", İstanbul Teknik Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Bayraktar D., ve Taş C., (1999), “Biomimetic Preparation of HA Powers at 37<sup>0</sup>C in Urea and Enzyme Urease-Containing Synthetic Body Fluids”, Tübitak, 30(2000) 235-245.
- Berkman, K., Dedeoğlu, A., Oktay, Ş., Onat, F. ve Toker, F., (1992), Sağlık Meslek Yüksekokulları için Farmakoloji, Marmara Üniversitesi Yayınları, 526, İstanbul.
- Çapan, Y., (2002), “Kontrollü Salım Sistemlerinin Salım Mekanizmaları ve Kullanılış Yolları”, Kontrollü Salım Sistemleri, Ed: A. Gürsoy, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayınları, No:1, İstanbul.
- Dökmeci İ., ve diğerleri, (1996), İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
- Dökmeci İ., (2000), Farmakoloji Temel Kavramlar, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
- Dökmeci İ., (2007), Farmakoloji İlaçlar ve Etkileri, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
- Dökmeci, İ., (1992), İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
- Eskici, A., (2001), Bilim ve Teknik Dergisi, Haziran 2001.
- Ersun M. (2004), "Hidroksiapatit Üretimi ve Kullanım Alanları", Yıldız Teknik Üniversitesi Lisans Tezi, İstanbul.
- Gomez-Morales, J., Torrent-Burgues, J., Boix, T., Fraile, J. ve Rodriguez-Clemente, R., (2001), “Precipitation of Stoichiometric Hydroxyapatite by a Continuous Method”, Cryst. Res. Technol., 36(1): 15-26.
- Gürsoy, A., (2002), “Giriş” , Kontrollü Salım Sistemleri, Ed: A. Gürsoy, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayınları, No:1, İstanbul.
- İmren D., Gümüşderelioğlu M., (2001), “Kontrollü İlaç Salımı”, Bilim Teknik Dergisi Tübitak Yayınları, 403, Ankara.
- Kaş, H. S. ve Eldem, T., (2002) “Kontrollü Salım Sistemlerinin Hedeflendirilmesi” Kontrollü Salım Sistemleri, Ed: A. Gürsoy, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayınları, No:1, İstanbul.
- Kehoe, S., Ardhaoui, M. ve Stokes, J., (2006), "Critical Analysis of the Production of Hydroxyapatite (HA) Powder Applied onto Orthopaedic Implants", Bioengineering

Conference, 27-28 January, 2006, Ireland.

Matsumotoa, T., Okazakib, M., Inouec, M., Yamaguchic, S., Kusunosec, T., Toyonagaa, T., Hamadaa, Y. ve Takahashi, J., (2003), "Hydroxyapatite Particles as a Controlled Release Carrier of Protein", Science Direct Biomaterials, 25:3807-3812.

Murugan, R. ve Rao, K. P., (2002), "Controlled Release of Antibiotic from Surface Modified Coralline Hydroxyapatite", Trends in Biomaterials and Artificial Organs,16: 43-45.

Öner, F., (2002), "Biyomalzemeler, Biyoetkin Moleküller ve Kontrollü Salım" Biyomalzemeler, Bilim ve Teknik Dergisi, Temmuz 2002. (Öner(a), 2002)

Öner, F., (2002), "Kontrollü Salım Sistemlerinin Biyoteknoloji Alanında Uygulamaları", Kontrollü Salım Sistemleri, Ed: A. Gürsoy, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayınları, No:1, İstanbul. (Öner(b), 2002)

Öner, L., (2002) "Kontrollü Salım Sistemlerinin Biyoyararlanımı", Kontrollü Salım Sistemleri, Ed: A. Gürsoy, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayınları, No:1, İstanbul. (Öner, 2002)

Palazzo, B., Sidotia, M. C., Roveria, N., Tampierib, A., Sandrib, M., Bertolazzic, L., Galbuserac F., Dubinic G., Venac, P. ve Controc R., (2005), " Controlled Drug Delivery from Porous Hydroxyapatite Grafts:An Experimental and Theoretical Approach, Science Direct Materials Science and Engineering, C25:207-213.

Paul, W., Nesamony, J. ve Sharma, C. P., (2001), "Delivery of Insulin from Hydroxyapatite Ceramic Microspheres: Preliminary in Vivo Studies", Wiley Interscience, 61:660-662.

Reyhan, A., (2007), "Kontrollü İlaç Salımı ve Uygulama Alanları", Yıldız Teknik Üniversitesi Lisans Tezi, İstanbul.

Sarıkaya, Y., (2004), Fizikokimya, Gazi Kitabevi, Ankara.

Yetiz, E., (2007), "Kontrollü İlaç Salımını", Yıldız Teknik Üniversitesi Lisans Tezi, İstanbul.

## **İNTERNET KAYNAKLARI**

[1] [www.devicelink.com](http://www.devicelink.com)

[2] [www.scientec-research.com](http://www.scientec-research.com)

[3] [www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com)

[4] [www.azom.com](http://www.azom.com)

[5] [www.ctf.istanbul.edu.tr/farma/genelfarma.pdf](http://www.ctf.istanbul.edu.tr/farma/genelfarma.pdf)

[6] <http://vizyon2023.tubitak.gov.tr/teknolojiongorusu/paneller/saglikveilac/raporlar/son>

[7] [www.scs.uiuc.edu](http://www.scs.uiuc.edu)

[8] [www.ogu.edu.tr/~vbutun/VBpapers/Bitirme/KONTROL.pdf](http://www.ogu.edu.tr/~vbutun/VBpapers/Bitirme/KONTROL.pdf)

[9] [www.ualberta.ca](http://www.ualberta.ca)

[10] [www.chem.qmul.ac.uk/surfaces/scc/scat2\\_6.htm](http://www.chem.qmul.ac.uk/surfaces/scc/scat2_6.htm)

[11] [www.people.cornell.edu](http://www.people.cornell.edu)

[12] <http://tr.wikipedia.org/wiki/>

[13] [www.scribd.com](http://www.scribd.com)

**ÖZGEÇMİŞ**

Doğum tarihi 15.06.1984

Doğum yeri Edirne

Lise 1995-2002 Edirne Anadolu Lisesi

Lisans 2002-2006 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
Kimya Mühendisliği Bölümü

Yüksek Lisans 2007-2009 Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Müh. Anabilim Dalı

**Çalıştığı kurum(lar)**

2007-Devam ediyor Intertek Test Hizmetleri