

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GÖZENEKLİ HİDROKSİAPATİTEN İLAÇ
SALIMININ İNCELENMESİ**

Kimya Mühendisi Erman YETİZ

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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı :Prof. Dr. Mualla ÖNER (Yıldız Teknik Üniversitesi)

İSTANBUL, 2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ	v
KISALTMA LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÇİZELGE LİSTESİ	ix
ÖNSÖZ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI	2
2.1 Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Sistemler	3
2.1.1 Difüzyon kontrollü sistemler	4
2.1.2 Çözünme kontrollü sistemler	6
2.1.3 Su-Geçiş kontrollü sistemler	7
2.1.4 Ayarlanabilir sistemler	7
2.1.5 Biyobozunur sistemler	8
2.2 Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan İlaç Taşıyıcı Partiküler Sistemler	9
2.2.1 Mikroküreler	9
2.2.2 Mikrokapsüller	10
2.2.3 Nanopartiküller	11
2.2.4 Mikrosüngerler	12
2.3 Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Polimerler	12
2.4 Kontrollü İlaç Salımına İlişkin Literatür Çalışmaları	14
2.4.1 Sistematik olarak morfoloji değişimi ile kontrol edilen mezogözenekli silis malzemelerden ibuprofen salımı	14
2.4.2 Kontrollü ibuprofen salımında biyoaktif cam-polimer malzemeler	16
2.4.3 Sitozan-g-laktik asit ve montmorilonit temelli nanohibrit malzeme hücre üremesi ve kontrollü ilaç salımı çalışmaları	17
2.5 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Avantaj ve Dezavantajları	19
3. KONTROLLÜ İLAÇ SALIM KİNETİKLERİ VE VERİ YORUMLANMASI ..	21
3.1 İlaç Salım Sistemlerinde Difüzyon	21
3.2 Difüzyon Kontrollü Sistemlerde Veri Yorumlanması	23
3.2.1 Membran (rezervuar) sistemler	27
3.2.2 Matriks (tekparça) sistemler	30
3.2.2.1 Gözeneksiz sistemlerde çözünmüş ilaç durumu	31
3.2.2.2 Gözeneksiz sistemlerde disperse (dağılmış) olmuş ilaç durumu	36
3.2.2.3 Gözenekli matriks sistemler	39

3.3	Şişme Kontrollü Sistemler	41
3.4	Kimyasal Kontrollü Sistemler	43
3.5	Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Farklı Tip Sistemler	45
3.5.1	Osmotik sistemler	45
3.5.2	Çözünme kontrollü sistemler	47
4.	HİDROKSİAPATİT	48
4.1	Hidroksiapatitlerin Sınıflandırılması	48
4.1.1	Saf hidroksiapatit seramikler	48
4.1.2	Kompozit halindeki hidroksiapatitler	49
4.2	Hidroksiapatit Hazırlama Yöntemleri.....	50
4.2.1	Kuru metot	50
4.2.2	Yaş metot	51
4.2.2.1	Çöktürme yöntemiyle nano boyutta HAP üretimi	51
4.2.2.2	Kalsiyum fosfatın sulu çözeltilerinden çöktürülerek HAP oluşumu	52
4.2.2.3	Kalsiyum fosfatın katı hal reaksiyonuyla HAP oluşumu	52
4.2.3	Sol-jel metoduyla HAP kaplama üretimi.....	52
4.3	Hidroksiapatitin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımına İlişkin Literatür Çalışmaları.....	52
4.3.1	Gözenekli hidroksiapatitten kontrollü ilaç salımı.....	53
4.3.2	Gözenekli hidroksiapatit tabletlerinin düşük dozlu ilaç taşıyıcısı olarak kullanımı	56
4.3.3	Biyoaktif, ışıldayan ve mezo gözenekli eropiyum emdirilmiş hidroksiapatitin ilaç taşıyıcısı olarak kullanımı.....	57
4.3.4	Yüzey modifiyeli hidroksiapatitten kontrollü antibiyotik salımı	59
4.3.5	Farklı sterilizasyon uygulamalarında sitoan-hidroksiapatit kompozitlerinden ibuprofen ve salisilik asit salımı	60
4.3.6	Hidroksiapatit mikro kürelerinden kontrollü protein salımı.....	60
4.3.7	Seramik hidroksiapatit mikro kürelerden insulin salımı.....	62
4.3.8	Gözenekli küresel hidroksiapatit kürelerinin kontrollü ilaç salımında kullanımı .	63
4.3.9	Kemik enfeksiyonlarında bölgesel antibiyotik salımı için kullanılan biyobozunur nanokristalin hidroksiapatit ve kalsiyum sülfat kompozit malzemeleri	64
4.4	Kontrollü İlaç Salımında Hidroksiapatitin Avantaj ve Dezavantajları.....	65
5.	DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	67
5.1	Materyal ve Yöntem	67
5.1.1	İbuprofen.....	67
5.1.2	Sentetik vücut sıvısı (Simulated Body Fluid, SBF).....	68
5.1.3	İbuprofen (IBU) stok çözeltisi	69
5.1.4	Endüstriyel polimer	69
5.1.5	Sentetik hidroksiapatit üretimi.....	69
5.1.6	Tablet üretimi ve ilaç yüklemesi.....	70
5.1.7	Kullanılan cihazlar	71
5.2	Sentetik Vücut Sıvısında İbuprofen Çözeltisinin Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi	71
5.3	Model Denklem	73
6.	SONUÇLAR.....	75
6.1	Saf Hidroksiapatitten İbuprofen Salımı	75
6.2	Polimer Katkılı Hidroksiapatit Tabletlerden İbuprofen Salımı	77

6.2.1	15000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı	77
6.2.2	5000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı	79
6.2.3	2000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı	81
6.2.4	1000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı	83
6.2.5	Polimer katkılı hidroksiapatit tabletlerin karşılaştırılması.....	85
6.3	Harici Polimer Katkılı Hidroksiapatit Tabletlerden İbuprofen Salımı	87
6.3.1	% 50 endüstriyel polimer katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı	87
6.3.2	% 33 endüstriyel polimer katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı	89
6.3.3	% 20 endüstriyel polimer katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı	91
6.3.4	% 10 endüstriyel polimer katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı	93
6.3.5	% 33 polimer katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı	95
6.3.6	% 20 endüstriyel polimer katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı.....	97
6.3.7	Harici polimer katkılı hidroksiapatit tablet deneylerinin karşılaştırılması	99
6.4	Numunelerin Karakterizasyonu	101
6.4.1	Numunelerin FTIR analizleri.....	101
6.4.2	Numunelerin SEM analizleri	104
6.4.3	Numunelerin BET analizleri	106
7.	SONUÇLAR ve TARTIŞMA	107
KAYNAKLAR.....		110
EKLER		112
Ek 1 Üretilen hidroksiapatite (polimer katkısız) ait XRD grafikleri		113
Ek 2 5000 ppm polimer katkılı üretilen hidroksiapatit kristallerinin sinterleme sonrası SEM fotoğrafı		114
Ek 3 15000 ppm polimer katkılı üretilen hidroksiapatit kristallerinin sinterleme sonrası SEM fotoğrafı		115
Ek 4 1000 ppm polimer katkılı HAP numunesine ait BET grafiği ait mikrogözenek analiz raporu.....		116
Ek 5 2000 ppm polimer katkılı HAP numunesine ait BET grafiği ait mikrogözenek analiz raporu.....		117
Ek 6 5000 ppm polimer katkılı HAP numunesine ait BET grafiği ait mikrogözenek analiz raporu.....		118
Ek 7 15000 ppm polimer katkılı HAP numunesine ait BET grafiği ait mikrogözenek analiz raporu.....		119
ÖZGEÇMİŞ.....		120

SİMGE LİSTESİ

J	Azalan konsantrasyon yönünde membrandan ilaç akışı
D	Difüzyon katsayısı
C_m	Membran içindeki ilaç konsantrasyonu
K	Dağılma katsayısı
D_{ip}	Polimerik malzemede ilacın difüzyon katsayısı
j_i	Akı
c_i	Konsantrasyon
c_o	Referans konsantrasyon
δ	Tabaka kalınlığı
t	Zaman
M_t	t zamanında salınan ilaç miktarı
M_∞	Sonsuz zamanda salınmış ilaç miktarı
A	Alan
λ	Salım sistemi boyunca difüzyonel sıçrama uzunluğu
ν	Difüzyonel sıçrama frekansı
v_f	Serbest hacim
D_{eff}	Efektif difüzyon katsayısı
ε	Gözeneklilik
τ	Dolambaçlılık (Tortuosity)
D_b	Yığın çözelti içindeki difüzyon katsayısı
c_w	Su konsantrasyonu
D_{do}	Çözeltideki ilaç difüzyon katsayısı
r	Yarıçap
V	Hacim
α_n	Sıfırıncı tip Bessel fonksiyonlarının pozitif kökü
c_{is}	Polimer içinde ilacın çözünebilirliği
x^*	Çözünen ilacın çözeltideki pozisyonu
S_w	Şişme interfaz sayısı
L_i	Onsager sabitleri ($i=p,D,D_p,D$)

KISALTMA LİSTESİ

BET	Branuer, Emmet ve Teller İzotermi
BSA	Sığırdan serumundan üretilen albümin (Bovine serum albumin)
CS-g-LA	Sitozan-g-laktik asit
EVAc	Etilen vinil asetat
FTIR	Fourier transform infrared Spectroscopy
HAP	Hidroksiapatit
IBU	İbuprofen
MMT	Montmorilonit
PBS	Fosfat tampon çözeltisi
PEVAc	Polietilen vinil asetat ko polimer
PGA	Poli-glikolik asit
PLA	Poli-laktik asit
PLGA	Poli-laktik-ko-glikolik asit
PMMA	Poli-metilmetakrilat
SBF	Sentetik vücut sıvısı (Simulated Body Fluid)
SEM	Taramalı elektron mikroskobu (Scanning Electron Microscope)

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1	İlaç alımının ardından kandaki ilaç düzeyinin değişimi	2
Şekil 2.2	Rezervuar difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi	4
Şekil 2.3	a) Ocusert'in şematik görünümü b) İlacın polimer zardan difüzlendiği rezervuar sistem	5
Şekil 2.4	Matriks difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi	6
Şekil 2.5	Poli-(3-hidroksibutrat)'tan elde edilen mikroküre	9
Şekil 2.6	10 µm çapındaki mikrokapsülün kesit görünüşü	11
Şekil 2.7	Tavşana yerleştirilmiş biyobozunur polimer poli ortoester a) 9 hafta sonra b) 16 hafta sonra	13
Şekil 2.8	Yapay vücut sıvısından ibuprofen salımı	15
Şekil 2.9	Zamana karşı ibuprofen salım grafiği	17
Şekil 4.9	Hazırlanan numunelerden ibuprofen salımı	19
Şekil 3.1	Zamanın fonksiyonu olarak ilaç salım hızının şematik gösterimi	23
Şekil 3.2	Kloramfenikol ve hidrokortizon alkolün membran sistemden salımı	28
Şekil 3.3	Küre, silindir ve tabaka tipi sistemlerden zamanın fonksiyonu olarak fraksiyonel ilaç salımı ve salım hızı grafiği	34
Şekil 3.4	EVAc Kürelerinden Albümin salımı, dairecikler deneysel veriyi ifade etmekte, doğru ise matematiksel modeli ifade etmektedir	39
Şekil 3.5	Değişik matriks yapılardan zamana bağlı ilaç salımı	45
Şekil 4.1	İbuprofen-lysine ve Hydrocortisone Na-succinate yapıları	54
Şekil 4.2	Aynı ilaç miktarına sahip aynı gözeneklilikteki hidroksiapatitten ilaç salım ..	55
Şekil 4.3	Farklı gözeneklilikte aynı ilaç miktarına sahip hidroksiapatitten ilaç salımı	55
Şekil 4.4	% 50 (ağ) Avicel PH 200 varlığında elde edilen 1250 °C'de 3 saat sinterlenen 30 mg metoprolol tartarat içeren tabletlerden ilaç salımı	57
Şekil 4.5	IBU-Eu:HAP ve IBU-HAP'dan İbuprofen salım grafiği	58
Şekil 4.6	İbuprofen salımı ile ışınım yoğunluğunun değişimi	59
Şekil 4.8	PLGA ile kapsüllenmiş hidroksiapatit mikro kürelerinden BSA salım profili ..	62
Şekil 4.9	Zamana karşı metilen mavisi konsantrasyonundaki değişim	64
Şekil 5.1	İbuprofenin kimyasal yapısı	67
Şekil 5.2	Hidroksiapatit üretim düzeneği	70
Şekil 5.3	İbuprofen kalibrasyon grafiği	73
Şekil 6.1	Saf hidroksiapatit tablettten zamana karşı ibuprofen salımı	77

Şekil 6.2	15000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit tabletten zamana karşı ibuprofen salımı.....	79
Şekil 6.3	5000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit tabletten zamana karşı ibuprofen salımı.....	81
Şekil 6.4	2000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit tabletten zamana karşı ibuprofen salımı.....	83
Şekil 6.5	1000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit tabletten zamana karşı ibuprofen salımı.....	85
Şekil 6.6	Polimer katkılı hidroksiapatit tabletlerden ilaç salımının toplu karşılaştırılması.....	86
Şekil 6.7	Polimer katkılı hidroksiapatit tabletlerden ilaç salım yüzdelerinin toplu karşılaştırılması.....	87
Şekil 6.8	% 50 polimer katkılı hidroksiapatit tabletten zamana karşı ibuprofen salımı ..	89
Şekil 6.10	% 20 polimer katkılı hidroksiapatit tabletten zamana karşı ibuprofen salımı ..	93
Şekil 6.11	% 10 polimer katkılı hidroksiapatit tabletten zamana karşı ibuprofen salımı ..	95
Şekil 6.12	% 33 polimer katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletten zamana karşı ibuprofen salımı.....	97
Şekil 6.13	% 20 polimer katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletten zamana karşı ibuprofen salımı.....	99
Şekil6.14	Harici polimer katkılı hidroksiapatit tabletlerden ilaç salımının toplu karşılaştırılması.....	100
Şekil 6.15	Harici polimer katkılı hidroksiapatit tabletlerden yüzde ilaç salımının toplu karşılaştırılması.....	101
Şekil 6.16	700 °C’de sinterlenmiş saf hidroksiapatit.....	102
Şekil 6.17	700 °C’de sinterlenmiş 15000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit.....	102
Şekil 6.18	İbuprofenin FTIR analizi	103
Şekil 6.19	İlaç yüklü 15000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit tablet.....	104
Şekil 6.20	5000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit tablet.....	105
Şekil 6.21	15000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit tablet.....	105
Şekil 7.2	24 saatte tabletlerden salınan ilaç konsantrasyonları.....	108
Şekil 7.3	Tabletlerin difüzyon katsayıları	108

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 2.1	Mezogözenekli silis malzemeler ve ilaç yüklü numunelerin yapısal özellikleri	15
Çizelge 2.2	Hazırlanan numunelerin kompozisyonu	16
Çizelge 2.3	Sitozan-g-laktik asit ve sodyum montmorilonitten oluşan ilaç yüklü nanohibrit malzemelerin formülasyonları	18
Çizelge 5.1	İbuprofenin özellikleri	68
Çizelge 5.2	Sentetik Vücut Sıvısının hazırlanması için gereken kimyasallar	68
Çizelge 5.3	İbuprofen çözeltisi için konsantrasyon değerleri ve buna karşılık gelen absorbans değerleri	72
Çizelge 6.1	Saf hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi	76
Çizelge 6.2	15000 ppm polimer katkılı hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi	78
Çizelge 6.3	5000 ppm polimer katkılı hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi	80
Çizelge 6.4	2000 ppm polimer katkılı hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi	82
Çizelge 6.5	1000 ppm polimer katkılı hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi	84
Çizelge 6.6	Polimer katkılı hidroksiapatit tabletlerin difüzyon katsayıları	86
Çizelge 6.7	% 50 polimer katkılı hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi	88
Çizelge 6.8	% 33 polimer katkılı hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi	90
Çizelge 6.9	% 20 polimer katkılı hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi	92
Çizelge 6.10	% 10 polimer katkılı hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi	94
Çizelge 6.11	% 33 polimer katkılı 5000 ppm hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi	96
Çizelge 6.12	% 20 polimer katkılı 5000 ppm hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi	98
Çizelge 6.13	Harici polimer katkılı hidroksiapatit tabletlerin toplu karşılaştırılması	100
Çizelge 6.14	Numunelerin BET analiz sonuçları	106
Çizelge 7.1	Deneilerin toplu karşılaştırılması	107

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması boyunca ve yüksek lisans eğitimim boyunca çalışmalarına yön veren, yakın ilgi ve desteğini gördüğüm değerli tez yöneticim Sayın Prof. Dr. Mualla ÖNER'e, yaptığım çalışmalar boyunca desteğini esirgemeyen Sayın Ar. Gör. Umut UYSAL'a, yüksek lisans eğitimimde sağlamış olduğu desteklerden ötürü TÜBİTAK-BİDEB'e ve tüm yaşamım boyunca beni koşulsuz destekleyen aileme teşekkür ederim.

Erman YETİZ

ÖZET

İlaç sanayisinde yeni bir ilaç etkin maddesinin geliştirilmesi ve patentinin alınması on yılı aşkın bir süre gerektirmektedir. Bu çalışmaların uzun zaman alması, ekonomik yükü ve her zaman beklenen sonucu vermemesi, gelişmekte olan ilaç sanayisini yeni bir etken madde üretmek yerine, etkin maddenin vücuda salım yollarını incelemeye sevk etmiştir. Yapılan bu çalışmaların sonucunda, çoğunluğunu sentetik polimerlerin oluşturduğu kontrollü ilaç salım sistemleri geliştirilmiştir. Ancak çoğu polimerin biyouyumlu ya da biyobozunur olmayışı ilaç sanayisini bu polimerlerin yerini alabilecek biyouyumlu malzemelerin arayışına yönlendirmiştir. Bu aşamada yüksek biyouyumluluğu ve gözenekli yapısı ile araştırmacıların ilgisini hidroksiapatit çekmektedir.

Bu çalışmada sentetik yolla elde edilen gözenekli hidroksiapatitlerden ibuprofen salımının incelenmesi gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler : İlaç, gözenekli hidroksiapatit, kontrollü ilaç salımı, ibuprofen

ABSTRACT

In pharmaceutical industry, developing and patenting a new active ingredient takes more than ten years. Obviously, these studies take a long time period, have an economic burden and mostly do not give expected results. So, developing pharmaceutical industry tended to investigate release mechanism of a drug rather than developing new active substance. 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. At this stage researchers pay attention to hydroxyapatite which has high biocompatible properties and porous structure.

In this study, ibuprofen release from synthetically produced porous hydroxyapatite was examined.

Key Words: Drug, porous hydroxyapatite, controlled drug release, ibuprofen

1. GİRİŞ

İnsanlığın yaşamını sürdürebilmesinde önemli bir yere sahip olan ilaçların tarihi prehistorik dönemlere dayanmaktadır. O dönemlerde insanlar hastalıkları tedavi amacı ile doğadaki bitkisel karışımları kendi üzerlerinde denemişlerdir. Bu denemeler sonucunda insanlar hastalıklara bitkilerin içerisindeki bazı maddelerin tedavi edici özelliğe sahip olduğunu keşfetmiştir ve bu etkin maddelerin bitkilerden ayrılmasını hedefleyen ilaç bilimciler modern ilaçlara ait ilk adımı atmışlardır. Oldukça yavaş ilerleyen bu deneme yanılma süreci ve etkin maddelerin keşfi sonunda günümüzdeki ilaç sanayi oluşmuştur.

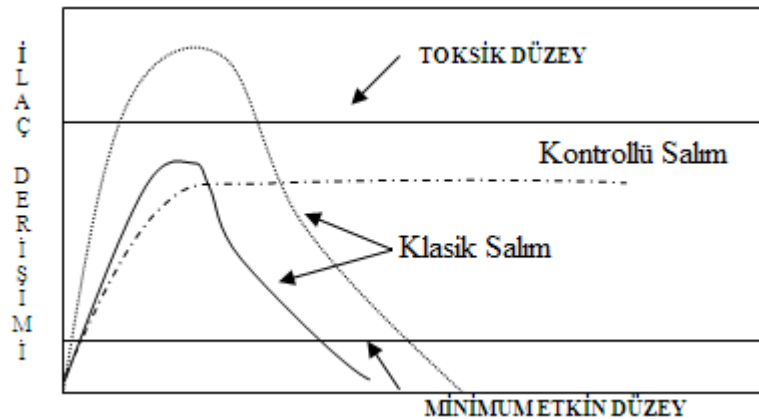
Gelişmeye devam eden ilaç sanayi günümüzde yeni bir etken madde üretmek yerine, bu etkin maddenin vücuda salım yollarını incelemektedir. Bu durumun en önemli sebepleri, yeni bir etkin maddenin üretiminin çok uzun zaman alması, ağır ekonomik yük ve sıklıkla istenen sonucu vermemesi olarak gösterilmektedir. Etkin maddelerin vücuda salım yollarının incelenmesi sırasında yapılan çalışmalarda çoğunluğunu sentetik polimerlerin oluşturduğu kontrollü ilaç salım sistemleri öne çıkmaktadır. Ancak çoğu polimerlerin biyoyumlu veya biyobozunur olmayışı ilaç sanayini bu sentetik polimer malzemelerin yerini alacak biyoyumlu ya da biyobozunur malzeme arayışına sevk etmiştir. Bu aşamada yüksek biyoyumluluğu ve gözenekli yapısı ile hidroksiapatit çekmektedir.

Bu çalışmada sentetik yolla üretilen hidroksiapatitler ile tablet üretimi ve bu tabletlere ilaç etkin maddesi yüklenerek, salım profilleri incelenmiştir.

2. KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI

Kontrollü salım, etkin bir maddenin belirli bir sistem içerisinde istenen miktarda, istenen sürede ve istenen hızda çıkmasının tasarımı yapıldığı bir yöntemdir. Bu tip sistemler çoğunlukla tıbbi alanlarda kullanılmaktadır ve bu alanda kontrollü ilaç salım sistemleri adını almaktadır. İlaç salım sistemleri, ilaç salımını sağlayan ve birbirinden farklı kinetiklere sahip olan sistemlerdir. Bu sistemlere; uzatılmış salım sistemleri, yavaşlatılmış salım sistemleri, tekrarlanan doz içeren ve geciktirilmiş salım sistemleri gibi sistemler örnek olarak gösterilebilir. Kontrollü ilaç salım sistemleri, ilaç dozunu minimuma indirmek, dozlama aralığını uzatmak, hastanın yan ve zararlı etkilerden etkilenmemesini sağlayarak yaşam kalitesini arttırmak gibi beklentilere en iyi cevap veren sistemlerdir.

İlaç alımında sıklıkla kullanılan klasik yöntemler, tablet veya 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 2.1) 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 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 2.1 İlaç alımının ardından kandaki ilaç düzeyinin değişimi (İmren ve Gümüşderelioğlu, 2001).

İlaçların polimer ya da lipit sistemlerinden salımı için dört genel mekanizma bulunmaktadır. Bunlar;

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. Fizyolojik bir gereksinime cevap olarak salım gerçekleştiren sistemler (Ekmen, 2009).

2.1 Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Sistemler

Ticari olarak piyasada bulunan ve geliştirilmekte olan kontrollü salım sağlayan sistemler, salım hızı önceden programlanan ilaç taşıyıcı sistemler, aktivasyon sonucu kontrollü salım sağlayan ilaç taşıyıcı sistemler olarak iki ana grupta toplanmaktadır (Koç ve Kocaman, 2002).

Salımı önceden programlanan ilaç taşıyıcı sistemlerde etkin maddenin spesifik salım hızı ve hız profili önceden programlanmıştır. Bu salım hız profilinin önceden programlanmasında söz konusu olan, etkin madde moleküllerinin bir membran veya matristen Fick Yasasına göre difüzyonu ile gerçekleşir. Diğer bir mekanizma ise çözünmeyle salım hızının önceden programlanmasıdır.

Aktivasyon sonucu kontrollü salım sağlayan sistemlerde etkin madde salımı, fiziksel, kimyasal, biyokimyasal işlemlerle veya ilaç taşıyıcı sisteme dışarıdan enerji verilerek gerçekleştirilen aktivasyonla sağlanır. Salım hızı, uygulanan işlemin veya verilen enerjinin ayarlanmasıyla kontrol edilir. Fiziksel aktivasyonla salım hızı kontrol edilen kontrollü salım sistemleri, osmotik basınç, hidrodinamik basınç, buhar basıncı, mekanik, manyetik, sonoforez, iyontoforez veya hidrasyonla aktivasyonu sağlanan sistemlerdir. Kimyasal aktivasyonla salım hızı kontrol edilen sistemler arasında ise pH ile aktive edilen ve iyonizasyonla aktive edilen sistemler yer alır. Biyokimyasal aktivasyonla salım hızı kontrol edilen sistemler arasında ise, enzimle ve biyokimyasal yöntemle aktive olan sistemler yer almaktadır (Koç ve Kocaman, 2002).

2.1.1 Difüzyon kontrollü sistemler

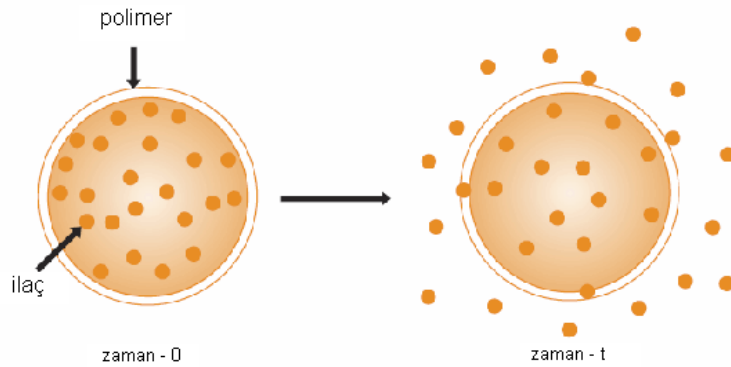
Bu sistemlerde etkin maddenin salım hızı, etkin maddenin suda çözünmeyen bir polimerden veya kontrollü ilaç salım sisteminden difüzyonu ile kontrol edilir. Bu sistemin iki çeşidi bulunmaktadır, rezervuar sistemi ve matris sistemidir. Etkin maddeyi içeren çekirdek, suda çözünmeyen bir membranla kaplanmıştır. 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 2.2’de Rezervuar difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi görülmektedir. Etkin maddenin salımı Fick’in birinci yasasına göre gerçekleşir.

$$J = - D \frac{dC_m}{dx} \quad (2.1)$$

Eşitlikte J, etkin maddenin azalan konsantrasyon yönünde membrandan akımını $g.cm^{-2}/s$ (miktar/alan.zaman); D, membrandan etkin maddenin difüzyon katsayısını cm^2/s (alan/zaman) ve dC_m / dx ise membran içindeki ilaç konsantrasyonunun x uzaklığındaki değişimini göstermektedir. Membranın her iki yanında etkin maddenin dengede olduğu varsayıldığında; dağılma katsayısı (K) ile membranın iç yüzeyindeki ve x mesafesindeki etkin madde konsantrasyonları arasındaki ilişkiler şu şekilde ifade edilir.

$$x = 0 \text{ için } K = C_{m0} / C_0 \quad (2.2)$$

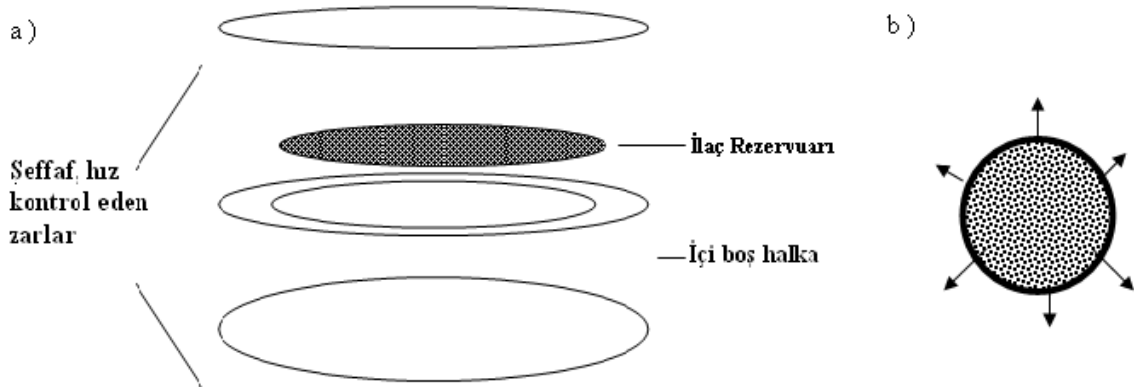
$$x = 1 \text{ için } K = C_{m1} / C_1 \quad (2.3)$$



Şekil 2.2 Rezervuar difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi (Ekmen 2009).

Kontrollü salım sağlayan membrandan difüzyonla etkin madde salımının kontrol edildiği bu sistemlerde, etkin maddenin dağılıma ve difüzyon katsayıları, membranın kalınlığı saptanarak salım hızı önceden belirlenebilir. Membrandan difüzyonla salımı kontrol eden sistemler sıfırcı dereceden salım sağladıkları düşünülür. Fakat sıfırcı derece salımdan sapma vardır ve bu sapmanın iki nedeni vardır. Birinci neden, etkin maddenin membran yüzeyinde birikmesidir. Etkin maddenin membran yüzeyinden uzaklaştırılması yavaş olup, etkin madde konsantrasyonu zamanla membran yüzeyinde artar. Suda çözünürlüğü sınırlı olan etkin maddeler membran yüzeyinde doymuluk konsantrasyonuna ulaşarak bu noktada difüzyonu durdururlar. Difüzyonun durduğu andan itibaren etkin madde salımı, çözünme ortamının membran yüzeyinden etkin maddeyi uzaklaştırma hızı tarafından kontrol edilir. İkinci neden ise, ani salımdır. Etkin madde, membranı doymuluk konsantrasyonuna yaklaştığında, farmasötik dozaj şekli veya aygıt aniden çözünme ortamına konulduğunda, etkin madde membrandan hızla çözünme ortamına geçer. Bu olaya ani ilaç salımı denir. Ani salımın büyüklüğü etkin maddenin membran içindeki konsantrasyon artışı, membranın kalınlığı ve membrandaki birikme süresine bağlıdır (Koç ve Kocaman, 2002).

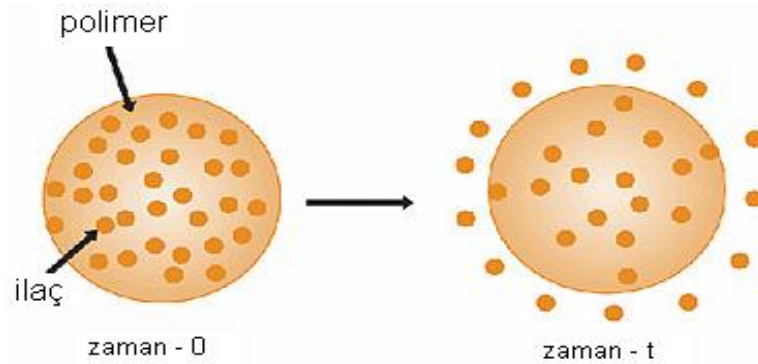
Difüzyon kontrollü sistemlerin (zar-kontrollü veya rezervuar-kontrollü) çok sayıda ticari ürünü piyasada mevcuttur. Ocusert® adıyla bilinen ürün, glokom hastalığının (körlüğe neden olan bir göz hastalığı) tedavisinde kullanılmak üzere pilokarpin isimli bir ilacı salan rezervuar sistemden ibarettir. Gözün alt boşluğuna yerleştirilerek kullanılan Ocusert, uzun süreli olarak sabit hızda pilokarpin (etkin madde) salar (İmren ve Gümüşderelioğlu , 2001). Şekil 2.3 a'da Ocusert'in şematik görünümü, Şekil 2.3 b'de ise ilacın polimer zardan difüzyon ile salındığı sistem görülmektedir.



Şekil 2.3 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. Monolitik cihazlardaysa ilaç, polimer kalıp içerisinde dağıtılmış ya da çözülmüştür ve salım yine difüzyonla gerçekleşir. Transdermal sistemler, monolitik cihaz formunda da hazırlanabilir.

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 2.4’de matriks sistemden ilaç salımı gösterilmektedir. Salım hızı, salımın %60’ı tamamlandıktan sonra azalmaya başlar, çünkü matriks içindeki etkin madde konsantrasyonu doygunluk konsantrasyonunun altına düşmektedir (Ekmen, 2009).



Şekil 2.4 Matriks difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi (Ekmen, 2009).

2.1.2 Çözünme kontrollü sistemler

Yavaş çözünme hızına sahip etkin maddeler, kendiliğinden kontrollü salım sistemleri gibi davranış gösterirler. Prensipte suda yüksek oranda çözünen maddelerin, çözünme hızını azaltarak kontrollü salım sistemlerinin hazırlanması olası değildir. Bu durumda etkin maddenin suda daha az çözünen bir tuzu veya türevi hazırlanabilir, etkin madde suda daha az çözünen bir madde ile kaplanabilir. Son bir olasılıkta etkin maddeyi, suda az çözünen tablet eksipiyanları kullanarak tabletini basmaktır. İdealde sabit salım hızı elde edilebilmesi için, çözünme yüzey alanının sabit kalması gerekir. Çözünme işlemi difüzyon-tabaka kontrollü bir işlemdir. Etkin maddenin çözünme hızı katı yüzey ile çözünme ortamı arasında oluşan sıvı film tabakası tarafından kontrol edilir.

Kapsüllenmiş çözünme sistemleri; etkin maddenin partikül veya granülleri yavaş çözünen polimerlerle farklı kalınlıklarda kaplanarak veya mikrokapsülasyonla hazırlanır. Mikrokapsülasyonda en fazla kullanılan yöntem koaservasyon yöntemi olup, koloidal dağılıma hidrofilik özellikte madde eklenmesi ile gerçekleştirilir. Hidrofilik madde kaplama materyali olarak görev yapar. Kaplama materyalinin çözünmesi ile etkin maddenin tümü açığa çıkarak absorbe olur. Kaplamanın kalınlığı ve çözünme hızı kontrol edilerek etkin madde salımı kontrol edilebilir. Kaplama kalınlığı 1-200 µm arasında değişebilir. Etkin madde genelde 3-4 farklı kalınlıkta kaplanarak farklı salım özelliği sağlanır. Kaplanmış partiküller tablet haline getirilebilir veya bir kapsül içine yerleştirilebilir. Matristen çözünmeyle kontrol yöntemiyle hazırlamada, etkin madde yavaş çözünen bir polimerle tablet haline getirilir. İlaç-polimer kompleksi hazırlarken, dondurma ve sulu ortamda Dispersiyon yöntemleri kullanılır. Dondurma yönteminde etkin madde ile polimer veya mumsu maddeler karıştırılır, soğutulur, elenir. Sulu ortamda dispersiyon da ise ilaç-polimer su içine püskürtülür, daha sonra partiküller toplanır (Koç ve Kocaman, 2002).

2.1.3 Su-Geçiş kontrollü sistemler

İlaç salım hızının suyun cihaz içerisine girişi ile kontrol edildiği sistemler “su geçiş-kontrollü sistemler” olarak adlandırılır. Bu tür cihazlar, osmotik ya da şişebilen sistemler şeklinde tasarlanabilirler. osmotik 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.

2.1.4 Ayarlanabilir sistemler

Ayarlanmış sistemler, dışarıdan ayarlanan ve kendi kendine ayarlanabilen sistemler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Mekanik pompalar dışarıdan ayarlanan sistemlerin en gelişmiş olanlarıdır. Bu pompalar rezervuar 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 insulin salımını kontrol

eden sistemler en önemli uygulamadır. Dışarıda ayarlama, manyetik alan ya da ultrason ile de yapılabilir. Polimer matris içerisine ilacın yanı sıra küçük manyetik küreler yerleştirilerek hazırlanan sisteme dışarıdan manyetik alan uygulandığında ilaç difüzyonla salınır. Ultrason, biyobozunur polimerlere uygulanmış, bozunma hızının ve ilaç salımının belirgin bir biçimde arttığı görülmüştür (İmren ve Gümüşderelioğlu, 2001).

Kendi kendine ayarlanabilen sistemlerse “substrat-duyarlı” ya da “çevre-duyarlı” olarak tasarlanabilirler. Substrat-duyarlı sistemler, belirli bir dış moleküle karşı cevap olarak bir ilacın salımını başlatabilen salım sistemleridir. Bu sistemin bir örneği uyuşturucu bağımlılığının tedavisi için geliştirilmiştir ve normalde ilaç salmayan, ancak morfine maruz kaldığında bir narkotik ajan olan naltrexone salan, vücuda yerleştirilebilen bir sistemdir.

Çevre-duyarlı sistemler, sıcaklık, pH gibi dış ortam koşulları değiştirildiğinde cevap olarak ilaç salımını gerçekleştirirler. Sistem tasarımı “akıllı polimerler” olarak adlandırılan polimerlerin kullanımını gerektirir. Poli(N-izopropil akrilamit) bazlı sıcaklık-duyarlı sentezlenerek ilaç salım sistemlerindeki kullanılabilirlikleri araştırılmıştır. Sıcaklığın tersinir olarak değiştirilmesiyle salım hızlarının ayarlanabileceği tespit edilmiştir. 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).

2.1.5 Biyobozunur sistemler

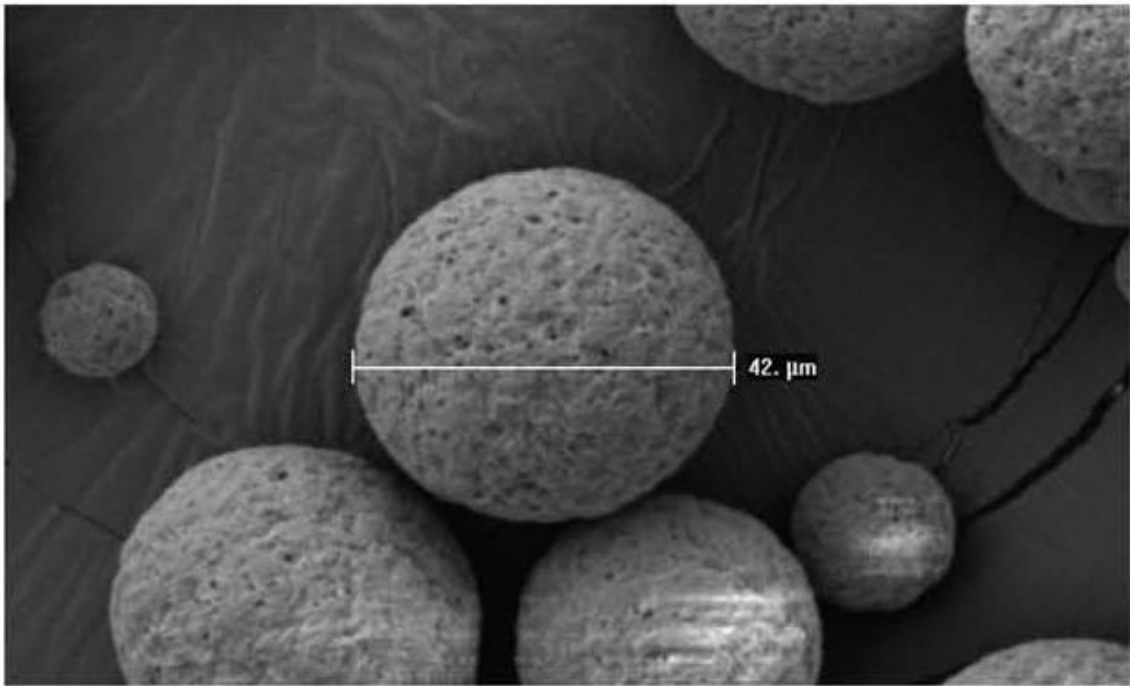
Vücut içerisinde bozularak zararsız, küçük moleküllere dönüşebilen polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı “biyobozunur sistemler”, rezervuar ya da monolitik sistemlere benzer olarak tasarlanabilirler; en büyük fark ilacı çevreleyen zarın ya da ilacın dağıldığı kalıbın biyobozunur olmasıdır. Bu tür sistemlerde polimer bozundukça salım gerçekleşir, ya da salım bittikten sonra polimer bozularak vücuttan uzaklaşır. Biyobozunur sistemlerin en önemli avantajı, uygulama sonrası vücuttan uzaklaştırılmaları için cerrahi bir müdahalenin gerekli olmayışıdır. İlaç salım sistemi olarak kullanılan en önemli dört biyobozunur polimer; poli(laktik asit), poli(laktik glikolik asit), poli anhidrit, poli(ortoester) ve poli(fosfoester)’dir (İmren ve Gümüşderelioğlu, 2001).

2.2 Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan İlaç Taşıyıcı Partiküler Sistemler

Bir bileşenin; bir başka kimyasalla ya da bir ilaç uygulama aygıtıyla salım hızını, dokulara salımını ya da her ikisini de kontrol eden sistemlere ilaç taşıyıcı sistemler denir. Bu sistemler genel olarak, hareketli sistemler ve vücudun belirli bölgesine yerleştirilen statik sistemler olarak sınıflandırılırlar (Gürsoy, 2002).

2.2.1 Mikroküreler

Çapları birkaç μm 'den birkaç yüz μm 'ye kadar değişebilen, monolitik yapıda taşıyıcılardır. Mikrokürelerin etkin maddeyi hücre veya dokuya taşınması, etkin maddeyi kontrollü şekilde salması, hedefe ulaşana kadar etkin maddeyi sızdırmaması, biyolojik olarak parçalanabilmesi ve parçalanma ürünlerinin toksik olmaması gerekir. Şekil 2.5'te Poli-(3-hidroksibutrat)'tan (P(3HB)) elde edilen mikrokürenin elektron mikroskobu (SEM) fotoğrafı görülmektedir.



Şekil 2.5 Poli-(3-hidroksibutrat)'tan elde edilen mikroküre (Bidone vd., 2008).

Mikrokürelerin hazırlanmasında sentetik ve doğal polimerler kullanılır. Doğal polimerler arasında lipitler, amino polisakkaritler, proteinler, karbonhidratlar yer alır. Sentetik polimer olarak ise biyolojik parçalanmayan ve parçalanmayan polimerler kullanılır. Biyolojik olarak parçalanabilmeleri, metabolize edilebilmeleri, stabiliteyi, suda çözünen ilaçlar için yüksek yükleme kapasitesi vermeleri nedeniyle mikroküre hazırlamada doğal polimerler daha fazla tercih edilir. Sentetik polimerlerin de spesifikasyonlara göre sentezlenebilmeleri, hazırlama

süresince dayanıklı olmaları, fazla miktarda ve yüksek saflıkta üretilebilmeleri gibi özellikleri vardır (Koç ve Kocaman, 2002).

Mikroküreler farmasötik uygulamalarının yanı sıra dolaşım sistemi fonksiyonlarının incelenmesinde, damar çaplarının ölçülmesinde, kromatografi kolonlarında dolgu maddesi olarak da kullanılabilir. Anti-kanserojen ilaçlar, proteinler ve aşular mikroküre halinde vücuda verilen sistemlerdendir (Gürsoy, 2002).

Kanser kemoterapisinde manyetik olarak seçici hedeflendirilebilen mikroküreler kullanılmaktadır. Albümin ve polipeptit gibi biyopolimer halkalarıyla oluşturulmuş mikrokürelerden ilaç salımı enzimatik hidroliz sonucu gerçekleşir. Enzim aktiviteli olarak mikro küreler ilaç salımında kullanılmaktadır (Hollinger, 2004).

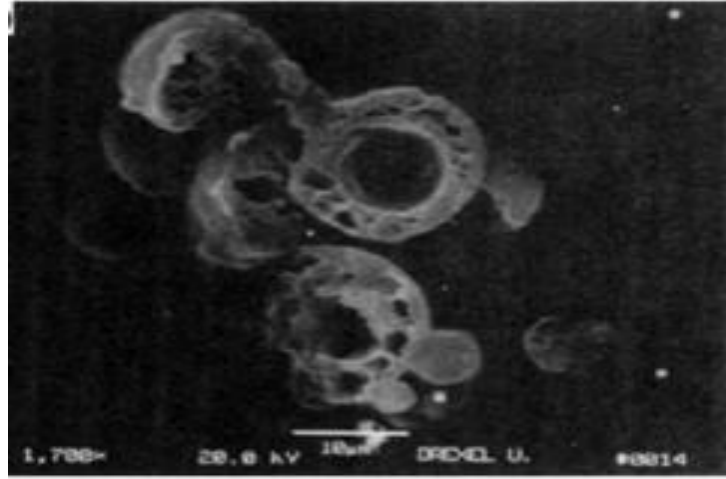
2.2.2 Mikrokapsüller

Mikropartiküle sistemlerin ilki mikrokapsüllerdir. Mikrokapsüller, bir çekirdeğin çeperle kaplanması sonucu oluşan dozaj şeklidir. Katı, sıvı ve gazın inert bir polimerim madde ile film halinde kaplanması işlemine ise mikrokapsülleme adı verilir. Etkin maddeye çekirdek, kaplama maddesine de çeper adı verilir (Koç ve Kocaman, 2002).

Mikrokapsüller, genellikle vücuda şırınga edilebilecek kadar küçük (yaklaşık 50 mikron çapında) olurlar. Genellikle iki tip oluşturulurlar. Birincisi, vücuda bir ilaç patlaması başka bir deyişle ani salım yapan, ikincisi ise kontrollü olarak ilaç salımı gerçekleştiren mikro kapsüllerdir. İki tipin karışımı antibiyotik tedavilerinde sıklıkla kullanılmaktadır (Hollinger, 2004).

Mikrokapsüllerde, çekirdek maddeler, katı, sıvı, gaz, emülsiyon ve süspansiyon şeklinde olabilmektedir. Örneğin; antibiyotikler, analjezikler, vitaminler, kardiyovasküler ilaçlar, proteinler, hormonlar, enzimler, antikorlar, poli elektrolitler ile kapsül yapılabilmektedir. Çeper maddeleri doğal ve sentetik, hidrofobik ve hidrofilik özellikteki polimerler olabilir. Genellikle çeper maddesi olarak endüstride sentetik çeper maddeleri tercih edilmektedir (Koç ve Kocaman, 2002). Şekil 2.6'da 10 µm çapındaki mikrokapsülün elektron mikroskopundaki kesit görüntüsü verilmektedir.

Mikrokapsülleme işlemiyle etkin maddenin kontrollü salımı sağlanabilir. Dolayısıyla kontrollü salım sistemlerinde önemli rol oynar. Bundan başka çekirdek\çeper kalınlığı değiştirilerek salım profili değiştirilebilir.



Şekil 2.6 10 µm çapındaki mikrokapsülün kesit görünüşü (Mathiowitz, 1999).

2.2.3 Nanopartiküller

Nanopartiküller, büyüklükleri 10-1000 nm arasında değişen, çözülmüş, hapsedilmiş veya adsorbe olan etkin maddeyi kontrollü olarak salan katı, kolloidal partiküllerdir. Nanopartiküller, nanoküre ve nanokapsül olarak da isimlendirilebilir. Nanokürede etkin madde matris sistem içinde homojen olarak dağılmıştır. Nanokapsülde ise etkin madde bir polimer membranla çevrilidir. Nanopartiküllerden istenen özellikler, ilacı kontrollü olarak salması, taşıyıcının fizyolojik ortamda parçalanması ve parçalanma ürünlerinin toksik olmaması gibi özellikler sıralanabilir.

Nanopartiküllerin hazırlanmasında, doğal ve sentetik polimerler kullanılır. Nanopartikül hazırlanmasında kullanılan doğal polimerler proteinler (albümin, jelatin gibi) ve polisakkaritler (aljinat, kitozan, dekstrin gibi) olmak üzere iki gruptur. Sentetik polimerler arasında da önceden sentezlenen poli-anhidrit, poli-laktik asit (PLA), poli-laktik-ko-glikolik asit (PLGA) veya hazırlama sırasında sentezlenen polimerlerden yararlanır. Yakın zamanda peptit, protein ve nükleik asitlerin nanopartiküller ile taşınmasında polisakkaritler kullanılmaktadır (Koç ve Kocaman, 2002).

Nanopartiküller; tıp ve tıp dışı alanlarda kullanılırlar. Tıp alanında anti-kanserojen, antiparaziter, antienflamatuar ilaçlarda, insulin ve pilokarpin gibi ilaçların taşınmasında kullanılırlar. Tıp dışında ise, göl ve su birikintilerinin dezenfeksiyonunda ve veteriner hekimlikte uygulanırlar (Gürsoy, 2002).

2.2.4 Mikrosüngerler

Mikrosüngerler; mikroskopik boyutta, polimer esaslı, genelde topikal olarak uygulanan gözenekli mikropartiküler taşıyıcılardır. Mikrosüngerlerin büyüklükleri 5-300 µm arasındadır. Yaklaşık 25 µm büyüklüğündeki bir mikrosüngerde 25000 gözenek vardır. Etkin madde kapsülleme kapasitesi ise % 50-60 arasındadır. Mikrosüngerler; İlacın toksisitesini ve yan etkilerini azaltır, ilacın etkinliğini uzatır, kontrollü salını sağlayarak sık dozlama yapma zorunluluğunu ortadan kaldırırlar. Biyolojik olarak inert, yağ absorblama kapasitesi yüksek, biyolojik olarak parçalanmayan maddelerdir (Gürsoy, 2002).

Süspansiyon polimerizasyonu ile elde edilirler. Öncelikle monomerlerin çözeltisi hazırlanır, etkin madde eklenir ve son olarak da yüzey aktif madde ilave edilir. Oluşan katı partiküller yıkanır ve kurutulur.

Mikrosüngerlerden salınan ilaçlar arasında antifungal ilaçlar, kepeğe ve akneye karşı ilaçlar, yumuşatıcılar ve yağlar sayılabilir. Akne tedavisinde kullanılan salisilik asit ve benzoil peroksit içeren mikrosüngerler oldukça yaygındır (Gürsoy, 2002).

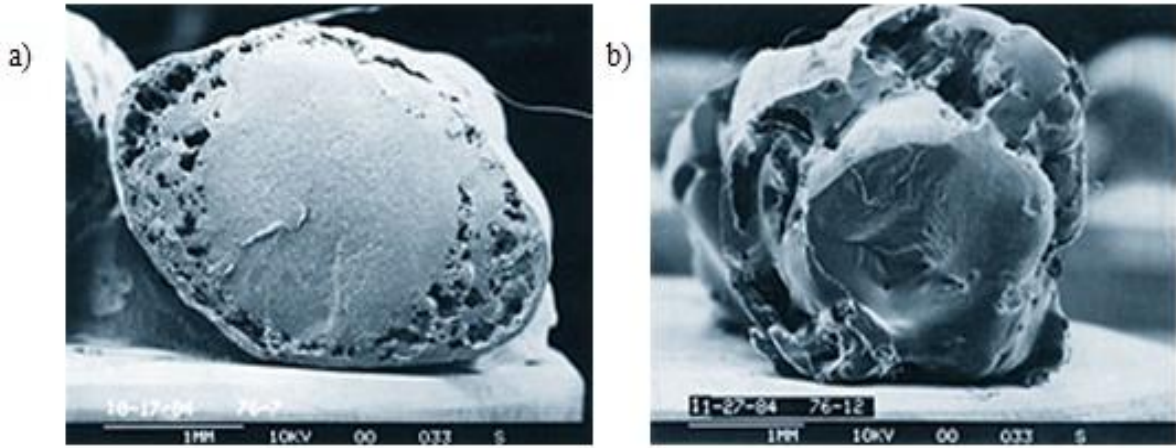
2.3 Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Polimerler

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde sıklıkla taşıyıcı sistemleri oluşturmak için polimerler ve polimerik kompozit malzemeler kullanılmaktadır. Kontrollü ilaç salımında kullanılmaya başlanan ilk polimerler biyolojik uygulamalar için geliştirilmemiştir. Bu polimerler fiziksel kararlılıkları ve özelliklerinden ötürü bu alanda kullanılmışlardır. Bu polimerlere örnek olarak; poliüretan elastiklik özelliğinden dolayı polisiloksanlar ya da silikonlar yalıtıcı özelliğinden dolayı, polimetilmekrilat fiziksel dayanım ve geçirgenlik özelliğinden dolayı, polivinil alkol hidrofilik özellik ve dayanımından dolayı, polietilen dayanım ve şişmeme özelliğinden dolayı ve polivinil pirolidon ise süspansiyon özelliklerinden dolayı kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılmışlardır (Brannon, 1997).

Yukarıda anlatılan polimerler kontrollü salım sistemlerinde sadece fiziksel özellikleri göz önünde tutularak kullanılmışlardır, ancak bu polimerlerin etkin maddelerle kimyasal etkileşimi göz önünde bulundurulmamıştır. Kontrollü salım sistemlerinde olumlu sonuç alabilmek için kullanılan malzemelerin (taşıyıcı sistemler) kimyasal olarak inert davranış göstermesi gerekmektedir. Kimyasal inertlik özelliğinin yanında bu tip polimerlerin fiziksel özelliklerinin kullanım koşullarına uygunluğu, kolay işlenebilirliği ve minimum düzeyde istenmeyen bozunmaya sahip olması gerekmektedir. Bu özelliklere sahip bazı polimerler; poli

2-hidroksi etil mekrilat, poli N-vinil pirolidon, polimetilmekrilat, polivinil alkol, poli akrilik asit, poli akrilamit, poli etilen-ko-vinil asetat, polietilen glikol, poli metakrilik asittir.

Kontrollü ilaç salımında kullanılan polimerlerde sadece kimyasal kararlılığın yeterli olmadığı durumlarda devreye biyobozunur polimerler girmektedir. Bu tip polimerler kimyasal polimerlere oranla vücuda daha az veya hiç zarar vermektedir. Yukarıda anlatılan kimyasal inert polimerlerin çoğu vücutta parçalanmaz ve bir şekilde dışarıdan müdahale ile vücuttan çıkarılması gerekmektedir. Ancak biyobozunur polimerik malzemeler vücut içerisinde zamanla parçalanarak dağılacaktır. Şekil 2.7’de tavşana implante edilmiş poli ortoester biyobozunur polimerinin 9 ve 16’ncı haftadaki durumu görülmektedir. Biyobozunur özelliğe sahip bazı polimerler; poli laktik asit (PLA), poli glikolik asit (PGA), poli laktit-ko-glikolik asit (PLGA), poli anhidrit ve poli ortoesterdir.



Şekil 2.7 Tavşana yerleştirilmiş biyobozunur polimer poli ortoester a) 9 hafta sonra b) 16 hafta sonra (Brannon, 1997).

Normalde PLA ve PGA biyobozunur polimerleri absorblanabilir birleştirici (kesikler ve büyük yaralar için) malzeme olarak kullanılmaktadır. Bu durum bu polimerlerin kontrollü ilaç salımında kullanımını gündeme getirmiştir. Bu polimerlerin en büyük avantajı zamanla biyolojik olarak kabul edilebilen küçük moleküllere ayrışması ve normal biyolojik yollardan sistemden uzaklaşmasıdır. Yinede bu alanda kullanılan bazı polimerler parçalandıktan sonra sistemde kalmakta veya ters reaksiyonlara az da olsa sebebiyet vermektedir.

Bu tip malzemelerin geliştirilmesi ile kontrollü ilaç salımı, yapay organ yapımı ve biyolojik sistemlerin taklit edilmesi gerçekleştirilebilecektir (Brannon, 1997). Ancak polimerler ile ilgili olarak karşılaşılan en önemli sorunlar biyoyum, uzun vadede biyolojik sisteme vereceği etkin kesin olarak bilinmemesi, polimerik malzemenin toksitesi ve polimerik malzemenin

sistemden uzaklaştırılması için cerrahi müdahalenin gerekli olma ihtimalidir.

2.4 Kontrollü İlaç Salımına İlişkin Literatür Çalışmaları

Bu bölümde polimerler ile ve bu tezde ilaç etkin maddesi olarak kullanılan ibuprofen ile ilgili yapılan literatür çalışmalarının özetine yer verilmiştir.

2.4.1 Sistematik olarak morfoloji değişimi ile kontrol edilen mezogözenekli silis malzemelerden ibuprofen salımı

Qu ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada, değişik gözenek geometrilerine ve değişik morfolojilere sahip silis malzemelerden ilaç salımı incelenmiştir. Qu ve arkadaşları silis malzemelerin morfolojisini değiştirerek ilaç salımını kontrol etmeyi hedeflemişlerdir. Qu ve arkadaşları yaptıkları deneylerde ilaç etkin maddesi olarak ibuprofeni kullanmışlardır (Qu vd, 2006).

Çizelge 2.1’de karakteristik özellikleri görülen MCM-41 ve MCM-48 numuneleri ile yapılan salım deneylerinde mezogözenekli silis malzeme olarak kullanılmıştır. Qu ve arkadaşları değişik sentez yöntemleri ile bu malzemelerin morfolojisini istedikleri yönde düzenlemişlerdir. Üretilen bu malzemelerin karakterizasyonunda XRD (X-Ray Diffraction) cihazı kullanılmıştır.

Elde edilen farklı morfolojideki silis malzemelere ibuprofen yüklemesi gerçekleştirilmiştir. İlaç yüklemesi sırasında 10 ml hekzan içinde çözünmüş 0.1 molar ibuprofen çözeltisi kullanılmıştır. Silis malzemeler bu çözelti içerisinde iki saat bekletilmiş ve vakum filtrasyonu ile çözücünden ayrılmışlardır.

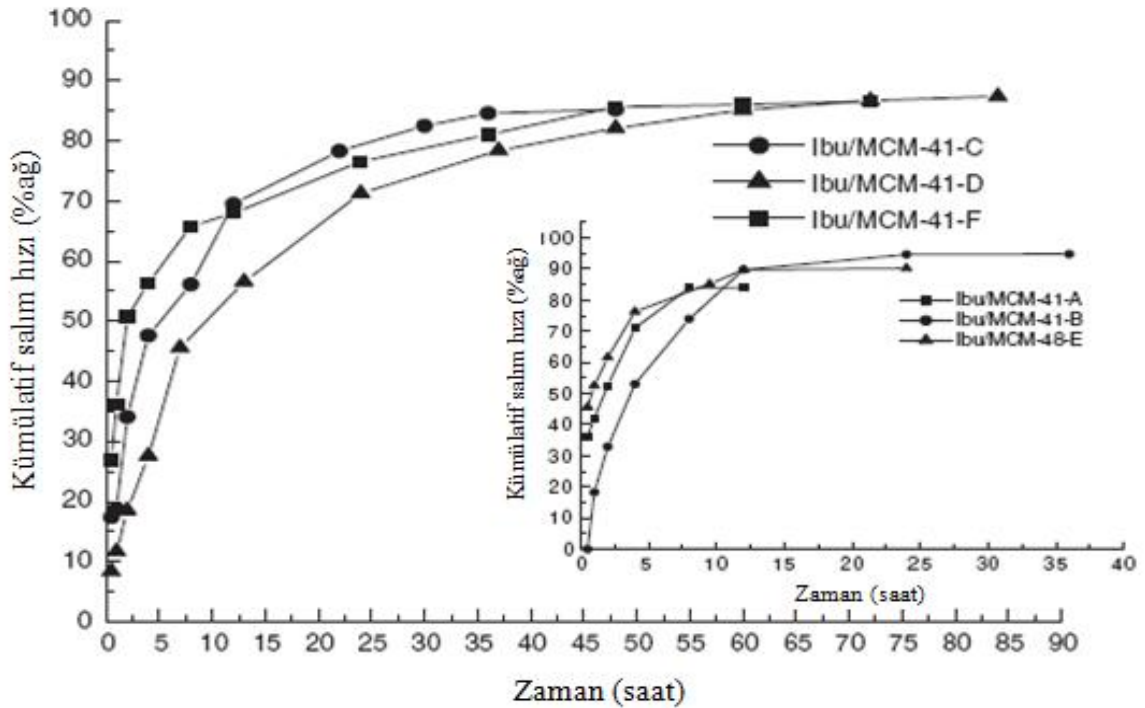
Ardından ilaç yüklü silis malzemeler oda sıcaklığında kurumaya bırakılmışlardır. Ardından ilaç yüklü numuneler 10 mm çap ve 0,5 mm yüksekliğe sahip tabletler haline getirilmişlerdir. İlaç salımı ise 500 ml yapay vücut sıvısında (pH 6.8 tampon çözeltisi) 310 K’de gerçekleştirilmiştir. İlaç salımı 222 nm dalga boyunda UV-VIS spektrofotometresi ile ölçülmüştür (Qu vd, 2006).

Qu ve arkadaşları yaptıkları çalışmalar sonucunda, numunelere yüklenebilecek ilaç miktarının, BET tekniği ile ölçülen yüzey alanı, gözenek boyutu, gözenek yapısı ve morfoloji ile doğrudan ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Yüksek BET yüzey alanına sahip ve Hekzagonal yapılu mezogözenekli silis malzemelerin en fazla ilacı absorbladığı görülmüştür.

Çizelge 2.1 Mezogözenekli silis malzemeler ve ilaç yüklü numunelerin yapısal özellikleri (Qu vd, 2006).

Örnekler	Kafes yapısı	Morfolojisi	Gözenek Boyutu	d_{100} (nm)	Gözenek Çapı (nm)	S_{BET} (m^2/g)	V (cm^3/g)	IBU (%ağ)
MCM-41-A	Hekzagonal	Küre	150 nm	3.87	2.0	1580	0.97	
Ibu/MCM-41-A				3.91	1.57	1055	0.90	46.54 ± 2.12
MCM-41-B	Hekzagonal	Küre	500 nm	3.29	1.96	1064	0.69	
Ibu/MCM-41-B				3.29	1.41	771	0.28	26.70 ± 1.53
MCM-41-C	Hekzagonal	Küre	1.25 μm	2.94	2.05	1246	0.89	
Ibu/MCM-41-C				2.98	1.34	824	0.53	39.54 ± 2.44
MCM-41-D	Hekzagonal	Küre	5 μm	4.16	2.45	1138	0.58	
Ibu/MCM-41-D				4.24	1.94	793	0.46	34.32 ± 1.62
MCM-48-E	Kübik	Küre	500 nm	3.39	2.10	1283	1.51	
Ibu/MCM-48-E				3.29	1.93	717	0.51	45.74 ± 2.01
MCM-41-F	Hekzagonal	Karmaşık	5-10 μm	4.09	2.25	631	0.76	
Ibu/MCM-41-F				4.16	1.97	470	0.46	35.67 ± 1.57

Yapılan ilaç salım deneylerinden elde edilen verilere dayanılarak Qu ve arkadaşları ilaç salım hızının üretilen malzemelerin morfolojisinin değiştirilerek kontrol edilebileceği sonucuna varmışlardır. Yapılan ilaç salım deneylerine ait veriler Şekil 2.8’de görülmektedir (Qu vd, 2006).



Şekil 2.8 Yapay vücut sıvısından ibuprofen salımı (Qu vd, 2006).

2.4.2 Kontrollü ibuprofen salımında biyoaktif cam-polimer malzemeler

Fernandez ve arkadaşları 2002 yılında yaptıkları çalışmalarda biyoaktif cam ve polimer birleşiminden oluşan malzemelerden ilaç salımını incelemişlerdir. Yapılan çalışmada ilaç etkin maddesi olarak ibuprofen (IBU) kullanılmaktadır (Fernandez vd, 2002).

Fernandez ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda biyoaktif cam olarak $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$, polimerik malzeme olarak, poli-L-laktik asit (PLA) ve polimetilmetakrilat (PMMA) kullanmışlardır. Yaptıkları çalışmalarda, biyoaktif malzeme kullanımı ile bu tip malzemeler ile canlı doku ile bağ oluşturması ve dokunun bu malzemelerde herhangi bir yabancılık çekmeden çoğalabilmesi hedeflenmektedir. Bu şekilde implant malzeme olarak kullanılacak malzemenin implant işlemi sonrasında dokuda oluşabilecek sorunların biyoaktif implant malzeme ile önüne geçmeyi amaçlamaktadırlar.

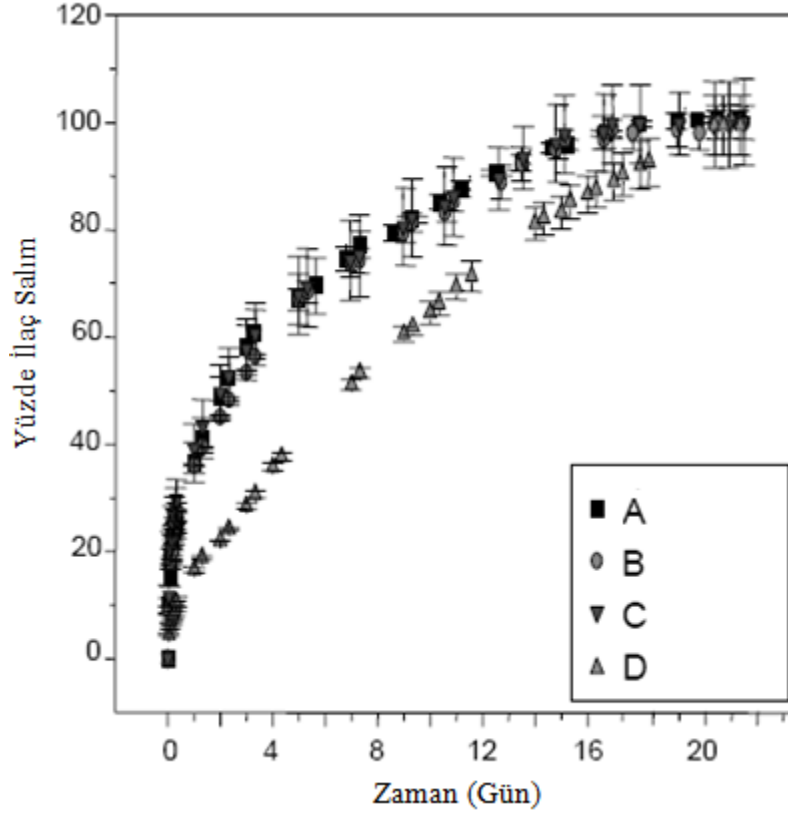
Deneyleerde kullanılan polimerik malzemelerden PLA biyobozunur ve biyolojik olarak kararlıdır. Fernandez ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda 4 tip numune hazırlamışlardır. A-C serilerinde her üç bileşen mevcutken (Biyoaktif cam, PLA ve PMMA), D numunesinde biyobozunur PLA mevcut değildir. Numunelerin bileşimleri ile ilgili veriler Çizelge 2.2'de mevcuttur (Fernandez vd, 2002).

Çizelge 2.2 Hazırlanan numunelerin kompozisyonu (ağ%) (Fernandez vd, 2002).

Numuneler	Cam	PMMA	PLA	IBU
A	25	29	29	17
B	27	32	32	9
C	33	25	25	17
D	25	58	—	17

İlaç salım deneyleri 10 ml yapay vücut sıvısında gerçekleştirilmiştir ve her ölçümden sonra bu 10 ml'lik miktar yenilenmiştir. İlk gün ölçümler 15 dakika aralıklar ile gerçekleşmiş ilerleyen günlerde ise 12 saatte bir ölçüm alınmıştır.

İlaç salım miktarı UV-VIS spektrofotometresinde 264 nm dalga boyundaki absorbans değerinden tespit edilmiştir. Yapılan salım deneyleri ile ilgili verilerden oluşan grafik Şekil 2.9'da görülmektedir.



Şekil 2.9 Zamana karşı ibuprofen salım grafiği (Fernandez vd, 2002).

Fernandez ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda sonuç olarak, biyoaktif cam/polimer/ibuprofenden oluşan biyo malzemeden kontrollü ilaç salımını incelemişlerdir. Ürettikleri malzemelerin, biyoaktif camın özelliğini engellemediğini ve malzeme üzerinde kemik büyümesine yardımcı olduğunu tespit etmişlerdir.

Değişik IBU/cam oranlarının ibuprofen salımını etkilemediği, PLA varlığının ibuprofende amorf yapı oluşumuna katkıda bulunduğunu ve dolayısı ile ibuprofen salımını azalttığını tespit etmişlerdir (Fernandez vd, 2002).

2.4.3 Sitozan-g-laktik asit ve montmorilonit temelli nanohibrit malzemerde hücre üremesi ve kontrollü ilaç salımı çalışmaları

Depan ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yapılan çalışmalarda sitozan-g-laktik asit (CS-g_LA) ve sodyum montmorilonitten (MMT) elde edilen hibrit malzemelerin kontrollü ilaç salımında ve doku mühendisliği uygulamalarında kullanımını incelenmiştir. Depan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda ilaç etkin maddesi olarak sodyum ibuprofen kullanılmıştır.

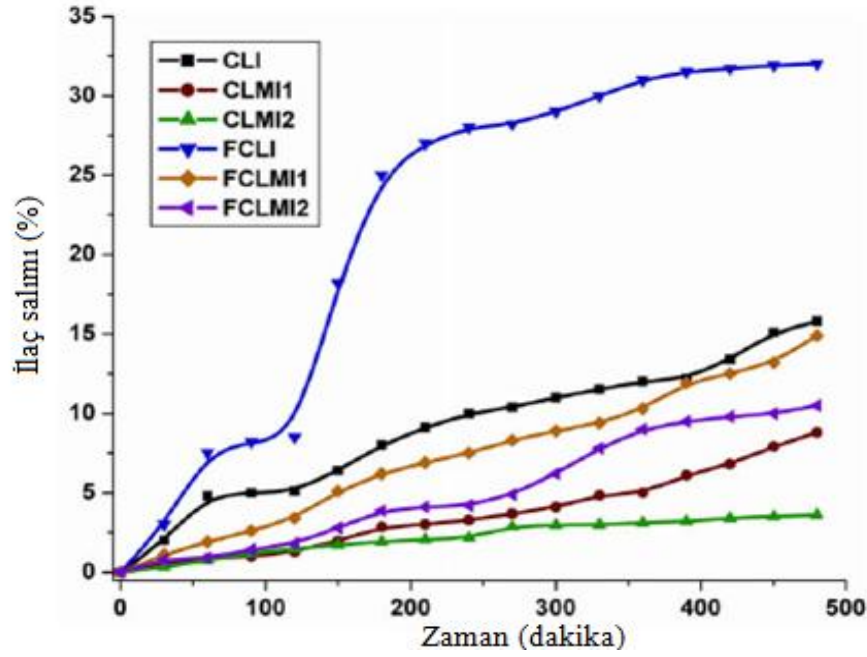
Gözenekli yapılar aşılı polimer çözeltisinin dondurarak kurutulması ile hazırlanmış ve bu yapılara ibuprofen çözeltisi dökülmüş ve sonrasında dondurarak kurutma ile ilaç yüklü yapılar elde edilmiştir. Elde edilen gözenekli yapılar 20x20mm boyutlarına sahip silindirik yapılardır. Nanohibrit filmler ise aşılı polimer çözeltisinin 60 °C’de vakumda kurutulması ile hazırlanmış ve bu yapılara ibuprofen çözeltisi dökülmüş ve tekrar vakumda kurutularak ilaç yüklü film yapılar elde edilmiştir. Üretilen bu yapıların bileşim oranları ve kurutma işlemleri aşağıda Çizelge 2.3’te görülmektedir (Depan vd, 2008).

Numunelere yapılan ilaç yüklemesi ve laktik asidin yapıya aşılması FTIR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy) spektrofotometresi ile karakterize edilmiştir. Elde edilen nanohibrit malzemenin ortamın pH’ından etkilenmediği tespit edilmiştir. Ayrıca üretilen bu nanohibrit malzemeler üzerinde gerçekleşen hücre üreme profilleri Depan ve arkadaşları tarafından üretilen malzemenin biyouyumlu olduğunu göstermektedir.

Depan ve arkadaşları tarafından yapılan ilaç salım deneylerinde, ilaç salım ortamı olarak 37°C’de 40ml 0.1 M pH 7.4 sodyum fosfat tampon çözeltisi kullanılmıştır. İbuprofen salım miktarları 292nm’de UV-VIS spektrofotometresi ile tespit edilmiştir. Şekil 4.9’da zamana karşı farklı numunelerden ilaç salımı görülmektedir (Depan vd, 2008).

Çizelge 2.3 Sitozan-g-laktik asit ve sodyum montmorilonitten oluşan ilaç yüklü nanohibrit malzemelerin formülasyonları (Depan vd, 2008).

Numune Kodu	Numune Tipi	Sitozan (g)	Laktik Asit (ml)	MMT (g)	IBU (%)	Kurutma İşlemi
CLI	Film	1	1		10	Vakum
CLMI-1	Film	1	1	0,05	10	Vakum
CLMI-2	Film	1	1	0,1	10	Vakum
FCLI	Gözenekli Yapı	1	1		10	Dondurarak
FCLMI-1	Gözenekli Yapı	1	1	0,05	10	Dondurarak
FCLMI-2	Gözenekli Yapı	1	1	0,1	10	Dondurarak



Şekil 4.9 Hazırlanan numunelerden ibuprofen salımı (Depan vd, 2008).

Depan ve arkadaşları yaptıkları bu çalışmada gözenekli yapılardan ve düzgün film yapılardan ilaç salımını incelemişlerdir. Grafikten de görüldüğü gibi gözenekli yapıların daha hızlı ve yüksek oranda ilaç saldıgı anlaşılmaktadır. MMT ilavesi ile başlangıçtaki ilaç salım hızının kontrol edildiği tespit edilmiştir. Depan ve arkadaşları yaptıkları bu çalışma ile biyobozunur polimerlerin ve kil malzemelerin kombinasyonları ile istenen kontrollü ilaç salım, mekanik dayanım gibi özelliklere sahip olan medikal kullanıma uygun malzemelerin elde edilebileceği sonucuna varmışlardır (Depan vd, 2008).

2.5 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Avantaj ve Dezavantajları

Alışılmış dozaj şekillerinde ilacı plazmada etkili dozda tutabilmek için ilacın sıklıkla alınması gerekmektedir. Örneğin alışılmış dozaj şekli alındıktan bir süre sonra etkin maddenin ortamdaki konsantrasyonu yükselmeye başlar, 3-4 saat gibi kısa bir süre sonra konsantrasyon düşer ve yeni bir doz alınması gerekir. Fakat bütün bu tedavi sırasında ilacın ortamdaki düzeyi toksik alana çıkabilir veya etkisiz alana düşebilir. Kontrollü salım sistemlerinde ise belirli bir doz alındıktan sonra etkin madde düzeyi istenilen sürede sabit kalır ve hasta sık sık ilaç almaktan kurtulur. Plazmadaki etkin madde düzeyi değişmediği için başarılı bir tedavi oldukça düşük dozla sağlanabilir.

Kontrollü salım sistemiyle verilen etkin madde kapalı bir sistem içinde olduğu için, bulunduğu ortam koşullarından etkilenmez. Kontrollü salım sistemleri bir bilgisayar gibi

önceden programlanan hız ve düzeyde salım yaparlar ve ortam şartlarından etkilenmezler. Bu durum hastalar arası farklılıkları en aza indirir. Oysa alışılmış dozaj şekilleri ortam şartlarından etkilenir.

Etkin madde, tedavisi istenilen bölgeye, organa, dokuya veya hücreye gönderilebilmektedir. Henüz hedefleme de istenilen noktaya gelinebilmiş olsa da başarılı sonuçlar alınmıştır.

Tedavi sırasında etkin maddenin yan ve toksik etkilerinin görülmemesi, sık sık ilaç alımına gereksinim duyulmaması hastaya ve hasta bakımı yapan kişilere büyük kolaylık sağlar (Gürsoy, 2002).

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin yukarıda sayılan avantajlarının yanı sıra dezavantajları da mevcuttur. Kontrollü salım sistemlerinden birçoğunun yapı taşı polimerlerdir ve ilaç salım hız ve süreleri polimerlerle ayarlanır. Kullanılış yoluna, amacına ve ilacın özelliklerine göre bir veya birkaç polimer kullanarak sistem hazırlanır. Bazen polimerlerin sorun çıkarma ihtimali vardır. İmalat sırasında veya sonra oluşmuş çatlaklar dolayısıyla sistemin güvenilirliği de garanti edilemez. Bu çatlaklar sistem vücuda verildikten sonra istenilen anda salımın durdurulamamasına neden olurlar.

Her ilacın kontrollü salım sistemi hazırlanamayacağı gibi, her ilaca uygun tek bir hazırlama yönteminde yoktur. Kullanılan etkin maddenin yapısına ve özelliklerine göre hazırlama yöntemi belirlenir. Örneğin, dozu fazla olan etkin maddelerin (sülfonamidler) kontrollü salım sistemi hazırlanamaz. Yarılanma ömrü çok kısa olan ilaçlar için uygun bir dozlama şekli değildir. Yarılanma ömrü çok uzun olan ilaçların da zaten kontrollü salım şeklini hazırlamaya gerek yoktur. Yarılanma ömrü 4 saat civarında olan ilaçlar en uygun olanlarıdır (Gürsoy, 2002).

Bu tür sistemler geliştirilirken ilacı taşıyan malzemelerin ya da bozunma ürünlerinin toksitesisi, hızlı ilaç salımı gibi diğer güvenlik hususları, sistemin kendisinden ya da vücuda yerleşiminden kaynaklanan rahatsızlık, ilaç taşıyıcı malzemeler ya da üretim süreci nedeniyle sistem maliyetinin artışı gibi noktalar göz önünde bulundurulmalıdır.

3. KONTROLLÜ İLAÇ SALIM KİNETİKLERİ VE VERİ YORUMLANMASI

İlaçların, proteinlerin ve diğer biyoaktif ajanların kontrollü salımları polimerlerin içerisinde bulunan bu maddelerin disperse veya dağılmış formları tarafından gerçekleştirilir. Bunun gibi sistemlerin salım kinetiklerinin tanımlanması için basit ve ileri düzey matematik modeller geliştirilebilir. Geliştirilen bu modellerin çoğu kütle aktarım eşitliklerine dayandırılmaktadır ve bu tip eşitlikler ile zamana bağımlı ilaç salım davranışı tanımlanmaktadır (Mathiowitz, 1999).

İlaç salımının fiziksel işleyişine göre kontrollü ilaç salım sistemlerini sınıflara ayırmak mümkündür. Kütle aktarım mekanizmasına göre bu sistemler dört ana başlık altında toplanabilir. Bunlar; difüzyon kontrollü sistemler, şişme kontrollü sistemler, osmotik sistemler ve kimyasal kontrollü sistemlerdir.

Matematiksel modelleri yapılan kontrollü salım sistemleri aşağıda belirtilen amaçlar için kullanılabilir ;

1. Polimerler veya diğer ilaç salım sistemlerinden ilaçların salım hızlarının ve difüzyon davranışlarının önceden tahmini ve bu sayede aşırı denemeleri engelleme
2. İlaç salımının fiziksel mekanizmasının elde edilen salım verilerine göre matematiksel modeller ile açıklanması

Bu kısımda kontrollü ilaç salımı için kullanılacak matematiksel modellerin önemli bir özeti bulunmaktadır. Bu kısım dahilinde yalnızca yukarıda belirtilen kontrollü salım sistemlerini yüksek bir hassasiyetle ifade eden modeller anlatılmıştır. Ancak eczacılık literatüründe ise yarı ampirik, uygunsuzca basitleştirilmiş ve pseudo kararlı hal (pseudo-steady-state) ile yapılmış birçok model bulunmaktadır. Bu tip modellerin geçerliliği sorgulanabilir. Ayrıca ilaç salım verilerini analiz etmek için kullanılması şüphelidir.

İlaç salım sistemleri ile ilgili kesin matematiksel modellerin yapılabilmesi için ilaç salım sistemlerinin yapıldığı materyallerin (genellikle polimerler) karakteristik özelliklerinin incelenmesi gerekmektedir (Mathiowitz, 1999).

3.1 İlaç Salım Sistemlerinde Difüzyon

Şişme kontrollü salım sistemleri dışında birçok ilaç salım sistemi Fick'in kütle aktarımı kanununa uymaktadır. Tek boyut için yazılan eşitlikler aşağıda görülmektedir.

$$j_i = D_{ip} \frac{dc_i}{dx} \quad (3.1)$$

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = D_{ip} \frac{\partial^2 c_i}{\partial x^2} \quad (3.2)$$

Eşitliklerde c_i ve j_i sırasıyla ilaç için konsantrasyon ve akıyı (kütle), x ve t konum ve zamanı D_{ip} ise polimerik malzeme boyunca ilacın difüzyon sabitini göstermektedir.

3.1 ve 3.2 numaralı denklemler ile birçok sistemden ilaç salımı ile ilgili modelleme yapılmaktadır. İlk olarak yukarıdaki denklemler düzlemsel ilaç salım sistemleri için tek boyutlu olarak uygulanabilirler, bu eşitlikleri kalın tabakalar ya da silindirik sistemlere uygulamak yanlıştır. İkincisi bu eşitlikler ile birlikte ilaç için difüzyon katsayısı D_{ip} 'nin ilaç konsantrasyonundan bağımsız olduğu kabul edilmektedir. Son olarak, ilaç akısının sistemdeki ortalama kütle hızı “ v ” ile ilgili olduğu kabul edilmektedir (Mathiowitz, 1999).

Başlangıç ve sınır koşulları belirlendiğinde Fick tarafından geliştirilen difüzyon eşitlikleri ilaç salımı sistemleri için standart matematik teknikleri ile çözülebilir.

3.1 ya da 3.2 numaralı denklemlerin çözümleri ilaç salımı içi aşağıdaki bilgileri sağlamaktadır;

1. Konsantrasyon profili ile ilgili bilgi sağlanır, sağlanan veri normalize ilaç konsantrasyonuna c/c_0 'a karşı boyutsuz pozisyonun (x/δ) Fourier serisine $(D_{ip} \cdot t/\delta^2)$ göre bir fonksiyonudur. Burada c_0 ilacın referans konsantrasyonunu, δ ise tabaka kalınlığını göstermektedir.
2. İlaç salım hızı, dM_t/Adt önceki ifadenin pozisyon ve çözücü ortam ara yüzeyinin türevinin alınması ile elde edilebilir. Burada A difüzyonel kesit alanını ifade etmektedir.

$$\frac{dM_t}{Adt} = \left[D_{ip} \frac{\partial c_i}{\partial x} \right]_{x=y \text{ yüzey}} \quad (3.3)$$

3. 3.3 numaralı eşitliğin zamana göre entegrali alınarak birim kesit alan başına salınan toplam ilaç miktarı elde edilir.

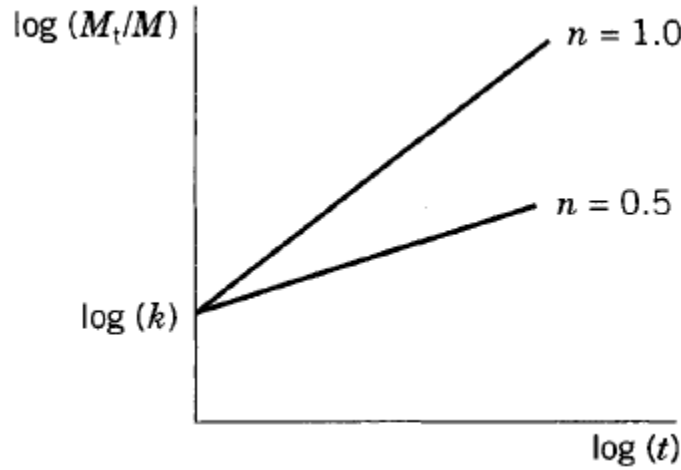
$$\frac{M_t}{A} = \int_0^t \frac{dM_t}{Adt} dt = \int_0^t \left[D_{ip} \frac{\partial c_i}{\partial x} \right]_{x=y \text{ yüzey}} dt \quad (3.4)$$

3.3 ve 3.4 numaralı eşitliklerin ilaç salımı için elde edilen verilere uygulanması aşağıda belirtilen 3.5 ve 3.6 numaralı yarı amprik denklemler ile yapılmaktadır. Bu denklemler yardımı ile fraksiyonel salım M_t/M_∞ ve salım akısı dM_t/Adt , zamanın fonksiyonu olarak tespit edilebilmektedir. Burada M_∞ , $t=\infty$ 'da salınmış ilaç miktarını ifade etmektedir, bu miktar kontrollü salım sisteminin içinde bulunan ilaca eşit ya da eşit olmayabilir (Mathiowitz, 1999).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (3.5)$$

$$\frac{dM_t}{Adt} = nkt^{n-1} \quad (3.6)$$

$n = 0.5$ için 3.5 numaralı denklem 3.2 numaralı Fick denkleminin matematiksel çözümünü vermektedir. Şekil 3.1'de 3.5 numaralı denklemin çözümünden elde edilen bir grafik mevcuttur. Sonuç olarak salım hızı $t^{-1/2}$ ile orantılı olarak değişmektedir.



Şekil 3.1 Zamanın fonksiyonu olarak ilaç salım hızının şematik gösterimi (Mathiowitz, 1999)

Membran temelli difüzyon kontrollü ilaç salım sistemleri için 3.5 ve 3.6 numaralı denklemlerde $n = 1$ alınmaktadır. Bu durum bazı matriks sistemlerin bazı şekilleri (yarım küreler gibi) yada şişme kontrollü sistemler için de geçerlidir. Bu tip salım kinetikleri çoğunlukla sıfırıncı dereceden salım kinetikleri olarak bilinirler ve sabit bir ilaç salım hızı olduğunu kabul ederler (Mathiowitz, 1999).

3.2 Difüzyon Kontrollü Sistemlerde Veri Yorumlanması

Difüzyon kontrollü sistemlerde polimer yapı (yada başka materyallerden oluşturulmuş yapı)

boyunca gerçekleşen ilaç difüzyonu konsantrasyon farkından dolayı oluşan moleküler difüzyona bağlanabilir. İlaç salım sisteminin moleküler yapısı uyarınca bu sistemler gözenekli ya da gözeneksiz olarak ayrılabilirler. Gözenekli sistemler, yapılarında ilaç moleküllerinin çözücü (genellikle su veya vücut sıvısı) tarafından taşınmasına izin verebilecek kadar büyük gözeneklere sahip olan sistemlerdir. Bu tip gözenekler genellikle 200-500 Å'dan büyüktürler.

Gözeneksiz sistemler ilaç moleküllerinden oluşan ağlardan meydana gelmektedir. Moleküler difüzyon bütün polimer veya sistem boyunca vuku bulur ve ilaç difüzyon katsayısı polimerik faz ile ilişkilidir. Bazı polimer parametreleri difüzyon sabitini etkilemektedir. Bu parametreler kristallik derecesi, kristal boyutu, çapraz bağ derecesi, şişme eğilimi ve polimerin molekül ağırlığıdır. Çoğu şişen gözenekli polimerik sistemler, gözenekli yapının getirdiği temel karakteristik özellikleri geride bırakıp gözeneksiz bir yapı gibi davranırlar.

Kontrollü salım çalışmaları aynı zamanda difüzyonun gerçekleştiği ortamdaki difüzyon çalışmalarını da gerektirmektedir. Normal bir difüzyon olayında birkaç tane kütle aktarım mekanizması gerçekleşir. Konsantrasyon farkı ile oluşan difüzyon, bu sadece, ilaç salımının gerçekleşmesi için gerekli olan farklardan bir tanesidir. Aslında bu durum konsantrasyon farkından ziyade kimyasal potansiyel farkı olarak adlandırılmalıdır. Normalde salım olayı, ideal olmayan davranışları da içeren ilaç yada çözücü ortamda oluşan hareketlilik farkından (gradient of activity) ileri gelmektedir. Bu ideal olmayan davranışlar aktivasyon katsayısı olarak nitelendirilir ve mol fraksiyonu ile çarpılarak ortamlar arasındaki farkı oluşturan hareketlilik (activity) hesaplanır. Bu kütle aktarım mekanizmasına, geniş gözeneklerden ilaç moleküllerinin taşınması konveksiyonu da eklenebilir. Bu durumda ilaç çözücü tarafından çözünme olmadan sistemden dışarı taşınır (Mathiowitz, 1999).

Bir diğer kütle aktarım şekli ise kolaylaştırılmış taşıma (facilitated transport) veya taşıyıcı ile kütle aktarımı (carrier-mediated transport) olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tip sistemlerde bir veya birden fazla kimyasal ajan etkin madde ile reaksiyona girerek veya kompleks oluşturarak etkin maddenin difüzyonu hızlandırır. Difüzyon kontrollü sistemleri için yukarıda anlatılan durumlar temel difüzyon mekanizmalarıdır.

Fick'in kütle aktarım kanunu bir taşıyıcıdan ilaç salımını ifade eden klasik bir denklemdir. Fick'in birinci yasası ilaç salımını, tek yönlü konsantrasyon farkının bir fonksiyonu olarak ifade eder. Bu basit eşitlik üç boyutlu ya da değişik koordinat sistemleri için yeniden düzenlenebilir. Aynı şekilde bu eşitlik konsantrasyon kesri yerine kimyasal potansiyel kesri ile modifiye edilebilir. Bu eşitliklerde konsantrasyon birimi mol/cm³, akı birimi ise

mol/(cm².s) olarak kullanılır.

İnce bir film yada tablettten gerçekleşen salımda, akı alt ve üst yüzeyler olmak üzere iki alanı kapsamaktadır. Bu kısımda anlatılan denklemlerde difüzyon katsayısının sabit olduğu varsayılmaktadır. Bu konuda birçok varsayım yapılmıştır. İlki, içerisinde yüksek konsantrasyonda ya da düşük konsantrasyonda ilaç bulunduran her hangi bir tip kontrollü salım sistemi içinden ilacın salımın sabit olduğudur. Bu durum ilaç salımında difüzyon katsayısının ilaç konsantrasyonundan bağımsız olduğunu öne sürmektedir. Ancak önemli bir hipotez ise bu kabulün yanlış olduğunu belirtmektedir. Ama ilaç salım alanında geleneksel olarak difüzyon katsayısının çok yönlü teoriler ile açıklanması güçtür. Sonuçta difüzyon katsayısının konsantrasyona bağlı olarak sabit kalmadığı söylenebilir. Polimerik sistemler için bazı difüzyon katsayıları ; plastik polimerler 10⁻⁶-10⁻⁷ cm²/s, camsı polimerler 10⁻¹⁰-10⁻¹² cm²/s arasında değişmektedir.

Eyring analizine göre, difüzyon katsayısı aşağıdaki şekilde hesaplanabilir;

$$D = \lambda^2 v / 6 \quad (3.7)$$

Bu denklemde λ ile salım sistemi boyunca difüzyonel sıçrama uzunluğu, v ile difüzyonel sıçramanın frekansı belirtilmektedir. Böylece Eyring'in teorisinden difüzyonun sürekli bir olgu olmadığını aksine kesikli bir şekilde gerçekleştiğini anlamaktayız (Mathiowitz, 1999).

Bunun gibi durumların matematiksel modellenmesi fizikokimyanın temel problemlerinden birisidir. Öyle ki, bu konuyla ilgili olarak 40 yılı aşkın bir süredir birçok araştırmacı araştırma yapmaktadır. Bu konuda yapılan en eski çalışma Ongston tarafından, kürelerin türel ağlardan taşınması üzerine yapılmıştır (Mathiowitz, 1999).

1961 yılında geliştirilen bir model ile serbest hacim fikri ortaya atılmıştır. Difüzyon katsayısının serbest hacim (v_f) ile üssel değişimi olduğunu ortaya konulmuştur. Difüzyon katsayısı ile ilgili geliştirdiği denklem aşağıda görülmektedir;

$$D = D_0 \exp\left(-\frac{k}{v_f}\right) \quad (3.8)$$

Bu teori altmışlı yılların sonlarına doğru geliştirilmiştir. Geliştirilen bu yeni teori, polimerik sistemler için geliştirilen ilk gerçekçi serbest hacim teorisi olmuştur. Bu yaklaşım kontrollü ilaç salım sisteminde difüzyonu moleküler seviyede incelemiştir. Maalesef bu alan birçok

yanlış tanımlama ve hatalı ifadeler ile kirlenmiştir.

Klasik olarak difüzyon katsayısını tanımlamak için efektif difüzyon katsayısına ihtiyaç vardır. Aşağıdaki denklemde difüzyon katsayısı (D_{iw}) ve efektif difüzyon (D_{eff}) katsayısı arasındaki bağlantı görülmektedir.

$$D_{eff} = D_{iw} \varepsilon / \tau \quad (3.9)$$

Gerçekte, ilaç salım sisteminde bulunan gözenekler çözücü tarafından değil, ilaç çözeltisi tarafından doldurulur. Salımın gerçekleşmesi ile daha fazla ilaç çözülür ve gözeneklerdeki çözelti giderek seyrelir. Gözeneklilik, sistemdeki açık gözeneklerin (başka bir deyişle birbirine bağlı ve dışarıya açık) toplam gözeneklere oranı olarak tanımlanır ($0 < \varepsilon < 1$). τ ise dolambaçlılık (tortuosity) olarak tanımlanır. Dolambaçlılık, gözenekli ağ yapısı boyunca ilaç molekülünün izlediği yol olarak tanımlanabilir. Örneğin, düzgün bir silindirik gözenek yapısı için difüzyon yolunun da düzgün olması sebebiyle bu değer 1'dir. Eğer gözenekler 45 derece eğime sahipse bu değer $\sqrt{2}$ olacaktır. Yoldaki dolambaçlılık arttıkça bu değer 3-5 arasında değişebilir. Basitçe, geniş gözenekli kontrollü ilaç salım sistemlerinden ilaç salımı bu şekilde anlatılabilir.

Gözenekli ortam boyunca kürelerin dağılımı için aşağıdaki eşitlik önerilmektedir;

$$\frac{D}{D_b} = (1 - \lambda)^2 (1 + \alpha\lambda + \beta\lambda^3 + \gamma\lambda^5) \quad (3.10)$$

Bu denklemde, λ , ilaç yarıçapının (r_s) ortalama gözenek yarıçapına (r_p) oranıdır. Denklemde kullanılan difüzyon katsayısı D , yığın çözelti içindeki difüzyon katsayısı D_b ile ilişkilidir. Bu tip gözenekli sistemlerde difüzyon, gözenek ve ilaç boyutlarına bağlıdır.

Şişme mekanizmalı sistemler, polimerik malzemenin şişmesi için suya ihtiyaçları vardır. Bu tip sistemlerde difüzyon katsayısı sistem içerisinde (çözelti sistemi) bulunan su oranına bağlıdır. Ayrıca difüzyon işlemi bu sistemlerde tabaka yapılarında (ince disk ya da tablet) etkin biçimde gerçekleşmektedir. İnce disk ya da tablet gibi tabaka yapılarında şişme tabakanın yüzeyinde gerçekleşirken tabakanın ortası katı halde bulunmaktadır. Aşağıdaki denklem ile bu tip sistemler açıklanabilmektedir;

$$D_{ilaç} = D_{do} \exp[-\alpha(\beta - c_w)] \quad (3.11)$$

Denklemden ilaç difüzyon katsayısı, su konsantrasyonu (c_w), polimerik sisteme ait karakteristik özellikleri (α, β) ve çözeltideki ilaç difüzyon katsayısı (D_{do})'ya üssel olarak bağımlıdır. Bu denklemde su konsantrasyonu arttıkça ilaç difüzyon katsayısının arttığı görülmektedir. α ve β Duda-Ventas serbest hacim teorisinden hesaplanabilir (Mathiowitz, 1999).

3.2.1 Membran (rezervuar) sistemler

Membran sistemlerde, biyoaktif madde yüksek konsantrasyonlarda yarı geçirgen iki membran tarafından çevrelenir ve çözünme ortamı (su veya biyolojik sıvı) ile temas ettirilir. biyoaktif madde konsantrasyona çözelti yada saf halde bulunabilir.

3.1 numaralı denklem membran sistemlerden ilaç difüzyonunu modellemek için kullanılabilir. Yalnız c_i ile ifade edilen konsantrasyon, membran içinde bulunan aktif maddenin konsantrasyonu olarak alınır. c_i , dağılım katsayısı (K) ile ilişkilidir.

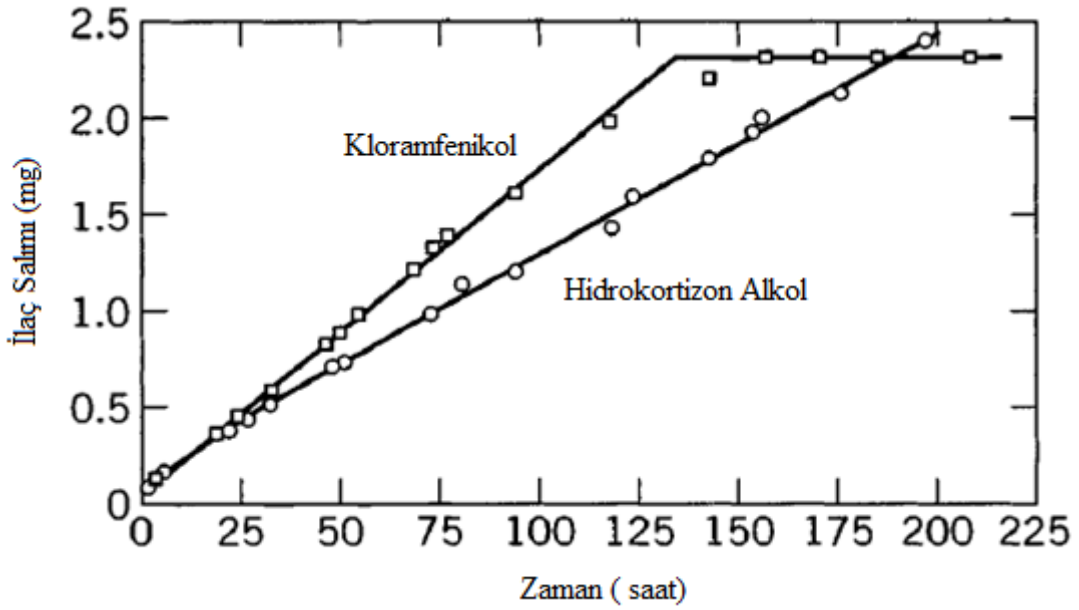
Dağılım katsayısı, ilaç/polimer/çözücü sisteminin yapısal karakteristiklerinden ziyade termodinamik olarak ifade edilir. Şişmiş bir polimerdeki ilaç çözünürlüğünün ölçümü ile deneysel olarak hesaplanabilir.

İyi bir karıştırma ve çözeltiden ilacın uzaklaştırılması koşulları sağlandığında (başka bir deyişle çözelti ortamında sabit ve düşük konsantrasyonda ilaç varlığında) 1 numaralı denklem membranın kalınlığına (δ) göre entegre edilerek 3.12 ve 3.13 numaralı denklemler elde edilir. Bu denklemlerde c_{i1} ve c_{i2} membranın iç ve dış tarafındaki ilaç konsantrasyonlarını ifade etmektedir.

$$\frac{dM_t}{A dt} = \frac{D_{ip} K}{\delta} (c_{i2} - c_{i1}) \quad (3.12)$$

$$M_t = \frac{D_{ip} K A (c_{i2} - c_{i1})}{\delta} t \quad (3.13)$$

Bu sistemlerden ilaç salımı sıfırıncı derecedendir ve zamandan bağımsızlardır. Şekil 3.2'de iki farklı ilaç etkin maddesinin zamana bağlı salımı görülmektedir.



Şekil 3.2 Kloramfenikol ve hidrokortizon alkolün membran sistemden salımı (Mathiowitz, 1999).

Silindirik sistemler için bu eşitlikler;

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{D_{ip} KA}{\ln(r_e/r_i)} (c_{i2} - c_{i1}) \quad (3.14)$$

$$M_t = \frac{D_{ip} KA(c_{i2} - c_{i1})}{\ln(r_e/r_i)} t \quad (3.15)$$

Şeklini alır. Bu denklemde r_i ve r_e silindirin iç ve dış yarıçaplarını ifade etmektedir. A silindirin uzunluğudur. Tabaka ya da silindirik sistemler için yapılan modellemelerde tek boyutlu difüzyonun gerçekleştiği varsayılmıştır. Yapılan bu varsayımın göre elde edilen bu denklemler, ince membranlardan ya da uzun silindirlerden ilaç salımının incelenmesinde kullanılabilir. Kalın membranlar için tek boyutlu difüzyon kabulü ile oluşturulmuş denklemlerin düzeltilmesi mevcuttur fakat bu denklemlerin üç boyutlu modellenmesi daha iyi ve tutarlı sonuçlar verecektir.

Küresel sistemler için oluşturulan model;

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{4\pi D_{ip} K}{(r_e - r_i)/r_e r_i} (c_{i2} - c_{i1}) \quad (3.16)$$

$$M_t = \frac{4\pi D_{ip} K (c_{i2} - c_{i1})}{(r_e - r_i) / r_e r_i} t \quad (3.17)$$

Şeklindedir.

Geleneksel membran sistemlerden ilaç salımı zamandan bağımsızdır. Bu sistemler konsantrasyon farkına, sistemin geometrisine, sistemin termodinamik özelliklerine (dağılıma katsayısı K) ve polimerin yapısına (difüzyon katsayısı D_{ip}) bağlıdır.

Bu denklemler ile düşük başlangıç konsantrasyonuna sahip membran sistemlerinden ya da sonlu hacme sahip deneysel koşullarda elde edilen veriler modellenemezler. Bu sistemlerden ilaç salımının modellenmesi için 3.18 numaralı denklem geliştirilmiştir.

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{M_\infty D_{ip} KA}{V_1 \delta} \exp \left[\frac{-D_{ip} KA (V_1 + V_2)}{\delta V_1 V_2} t \right] \quad (3.18)$$

Bu denklemde V_1 ve V_2 sırası ile küresel membran sisteminin ve deneyin gerçekleştirildiği kabın hacmidir. M_∞ başlangıçta membran sistemine yüklenen ilaç miktarını göstermektedir. Bu denklemde salım hızı salım zamanının üssel bir fonksiyonudur.

Ani salım (burst effect) ve zaman arası gibi özel durumları içeren problemler de mevcuttur. Bu etkiler membran sisteminin zamansal geçmişi ile ilişkilidirler.

Zaman arası (time lag) ve ani salım, membran sistemlerden başlangıçta ilaç salımı için beklenen kararlı hal davranışını etkilemektedir. Bu etki ilacın bir anda salınması (ani salım) ya da ilaç salımı için indüksiyon periyodu (zaman arası) şeklinde olmaktadır.

Membran sistemler için zaman arası etkisini içine alan model aşağıda verilmektedir.

$$M_t = \frac{AD_{ip} c_{i1}}{\delta} \left[t - \frac{\delta^2}{6D_{ip}} \right] \quad (3.19)$$

Denklemde c_{i1} başlangıç ilaç konsantrasyonunu ifade etmektedir. Ani salımı da içine alan matematiksel model eşitlik 3.20'de verilmektedir.

$$M_t = \frac{AD_{ip} c_{i1}}{\delta} \left[t + \frac{\delta^2}{3D_{ip}} \right] \quad (3.20)$$

3.19 ve 3.20'inci denklemlerde parantez içerisindeki ikinci terimler karakteristik zaman arası ve ani salım etkisi olarak tanımlanır. Bu terimler basit deneyler vasıtası ile membran sistemlerde ilaç difüzyon katsayısının belirlenmesinde oldukça kullanışlıdır.

3.9 ve 3.11 numaralı denklemlerde difüzyon katsayısı yerine efektif difüzyon (D^1_{eff}) katsayısı eklenerek hidrofobik polimerlerden oluşan gözenekli membran sistemlerinden ilaç salımı modellenilebilir. Efektif difüzyon katsayısı ilacın çözücü ortamdaki difüzyon katsayısı (D_{wi}), gözeneklilik (ϵ) ve dolambaçlılık (τ) ile ilişkilidir. 3.21 numaralı denklem bu ilişkiyi göstermektedir;

$$D^1_{eff} = D_{iw} \frac{\epsilon}{\tau} \quad (3.21)$$

Bazı durumlarda bu denkleme, sistemin gözenek duvarlarına ilaçların adsorpsiyonu ihtimaline karşın bölünme (partition) katsayısını (K_p) ve difüzyonun engellenmesine karşın sınırlama katsayısını (K_r) eklemek gerekebilir. λ ilaç yarı çapının (r_s) ortalama gözenek yarıçapına (r_p) oranı olmak üzere 3.22 numaralı denklem anlatılan durumun matematiksel ifadesini oluşturmaktadır.

$$K_r = (1 - \lambda)^2 \quad \lambda = r_s/r_p \quad (3.22)$$

Efektif difüzyon katsayısı için yeni denklem aşağıdaki şekilde yazılabilir;

$$D_{eff} = D_{iw} K_p K_r \frac{\epsilon}{\tau} \quad (3.23)$$

Gözenekli membran sistemlerden gerçekleşen difüzyon çoğu zaman osmotik etkileşimleri de bünyesinde barındırır. Buna bağlı olarak çoğu zaman 3.9-3.11 ve 3.21-3.23 numaralı denklemler gözenekli membran sistemlerden gerçekleşen difüzyonun modellenmesinde yeterli olmaz (Mathiowitz, 1999).

3.2.2 Matriks (tekparça) sistemler

Matriks sistemlerde biyoaktif malzeme polimerik fazda çözünmüş ya da disperse olmuş halde bulunmaktadır. Bu durumda ilacın polimerdeki çözünürlüğü matematiksel modellemelerde kontrol edici faktör olarak karşımıza çıkar. Sistemde, başlangıç ilaç yüklemesi çözünürlük

limitinin altında ise, salım polimerik sistemden dışarı doğru basit moleküler difüzyon olarak gerçekleşir. Ancak ilaç yüklemesi çözünürlük limitinin üzerinde ise, salım prosesini ilacın polimerdeki çözünürlüğü limitler.

Literatürde yayınlanan birçok matematiksel model, ilaç salım sisteminde ilaç konsantrasyonunun sabit olduğu sınır koşulları varsayımına dayanılarak türetilmişlerdir.

Bu bölümde kontrollü salım sistemlerde sıkça kullanılan 3.2 numaralı difüzyon denkleminin farklı sınır koşullarına göre matematiksel çözümlerine yer verilmiştir. Bu modellerde ilaç konsantrasyonunun bundan önce anlatılan modellerde olduğu gibi sabit ya da sıfır olma zorunluluğu yoktur. Ancak önceki bölümlerde açıklanan transfer katsayısı bu modellerde kullanılmaktadır. Ancak bu difüzyon katsayısı, salım deneyinin akış karakteristikleri bilindiğinde standart kütle aktarım monogramlarından elde edilebilir (Mathiowitz, 1999).

3.2.2.1 Gözeneksiz sistemlerde çözülmüş ilaç durumu

Bu tip sistemlerde ilaç üniform olarak başlangıçta sisteme c_{i0} konsantrasyonunda yüklenir. Yassı matriks sistemler için değişik sınır koşullarında birkaç farklı model geliştirilebilir.

İlaç salım sisteminin yüzey konsantrasyonu (c_i) çözünme ortamında sabit olarak kabul edildiğinde aşağıdaki denklem elde edilebilir.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \sum_{n=0}^{\infty} \frac{8}{(2n+1)^2 \pi^2} \exp \left[\frac{-D_{ip} (2n+1)^2 \pi^2}{\delta^2} t \right] \quad (3.24)$$

3.24 numaralı denklem uzun salım zamanları için ($M_t/M_\infty > 0.6$) aşağıdaki şekilde kısaltılabilir.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \exp \left[-\frac{D_{ip} \pi^2}{\delta^2} t \right] \quad (3.25)$$

Kısa salım zamanları için ($M_t/M_\infty < 0.6$) 3.2 numaralı denklem aşağıdaki şekilde yazılır.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left[\frac{D_{ip} t}{\delta^2} \right]^{1/2} \left[\frac{1}{\sqrt{\pi}} + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \operatorname{ierfc} \frac{n\delta}{\sqrt{D_{ip} t}} \right] \quad (3.26)$$

3.26 numaralı denklem kısaltıldığında aşağıdaki denklem elde edilir.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left[\frac{D_{ip} t}{\pi \delta^2} \right]^{1/2} \quad (3.27)$$

Denklemlerden de görüldüğü gibi, ilaç salım sisteminin (kalın tabaka halindeki) dış yüzeyindeki ilaç konsantrasyonu sabit tutulduğunda, fraksiyonel salım, salım zamanının kökü ile orantılıdır. 3.27 numaralı denklem yalnızca salım deneyinin başlangıç kısmı için geçerlidir, ileriki safhalarda yanlış sonuçlar verecektir. Bu denklemin türevi alınırsa;

$$\frac{dM_t}{dt} = 2M_\infty \left[\frac{D_{ip}}{\pi \delta^2 t} \right]^{1/2} \quad (3.28)$$

3.27 numaralı denklem ilaç salım hızının salım deneyi boyunca azaldığını ve $t^{-1/2}$ ile orantılı olduğunu göstermektedir. Matriks tipi ilaç salım sistemlerinde ilaç salım hızı sabit değildir ve elde edilen 3.28 numaralı denklem ile bu durum modellenmektedir.

Çoğu deneysel çalışmada yüzeydeki ilaç konsantrasyonu, c_i sabit olmaz. Bu nedenle yüzeyden uzak bir noktadaki ilaç konsantrasyonu, c_o sabit olarak kabul edilir. Bu bağlamda 3.2 numaralı eşitlik aşağıdaki şekilde yeniden düzenlenebilir.

$$\left[-D \frac{\partial c}{\partial x} \right]_{surf} = k(c_o - c_i) \quad (3.29)$$

Denklemden k kütle aktarım katsayısını ifade etmektedir. Denklem aşağıdaki şekilde çözümlenirse;

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\frac{1}{2} \left[\frac{\delta k}{D_{ip}} \right] \exp \left[\frac{-4\beta_n^2 D_{ip} t}{\delta^2} \right]}{\beta_n^2 \left[\beta_n^2 + \left[\frac{\delta k}{2D_{ip}} \right]^2 + \frac{\delta k}{2D_{ip}} \right]} \quad (3.30)$$

Burada β_n 3.31 numaralı denklemin pozitif köklerini ifade etmektedir.

$$\beta_n \tan \beta_n = \delta k / 2D_{ip} \quad (3.31)$$

Yapılan deneylerde denklemler yüzey konsantrasyonuna (c_i) göre de modellenebilir. Bu durumda elde edilen denklem;

$$c_i = k^1 t \quad (3.32)$$

Şeklinde olacaktır. İlaç salımının yerini tutan ifade ise;

$$\frac{M_t}{A} = k^1 \delta t - \frac{k^1 \delta^3}{12 D_{ip}} + \frac{8 k^1 \delta^3}{\pi^4 D_{ip}} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\exp \left[\frac{-D_{ip} (2n+1)^2 \pi^2}{\delta^2} \right]}{(2n+1)^4} \quad (3.33)$$

Şeklinde olacaktır. Yüzey konsantrasyonun artmasının ifadesi ise eşitlik 3.34'de gösterilmektedir.

$$c_i^1 = c_i [1 - \exp(-\gamma t)] \quad (3.34)$$

Bu etki ile birlikte ilaç salımını ifade eden denklem aşağıdaki gibi olacaktır.

$$\frac{M_t}{A} = \delta c_i - \exp(-\gamma t) \left[\frac{4 D_{ip}}{\gamma \delta^2} \right]^{\frac{1}{2}} \tan \left[\frac{\gamma \delta^2}{4 D_{ip}} \right]^{\frac{1}{2}} - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\exp \left[\frac{-(2n+1)^2 \pi^2 D_{ip}}{\delta^2} \right]}{(2n+1)^2 \left[1 - \frac{(2n+1)^2 D_{ip} \pi^2}{\gamma \delta^2} \right]} \quad (3.35)$$

Silindirik yada küresel koordinatlar için 3.2 numaralı denklem türetilerek yeni modeller oluşturulabilir.

Örneğin, sabit yüzey konsantrasyonuna (c_i) ve r yarıçapına sahip olan bir silindirik sistemden ilaç salımı;

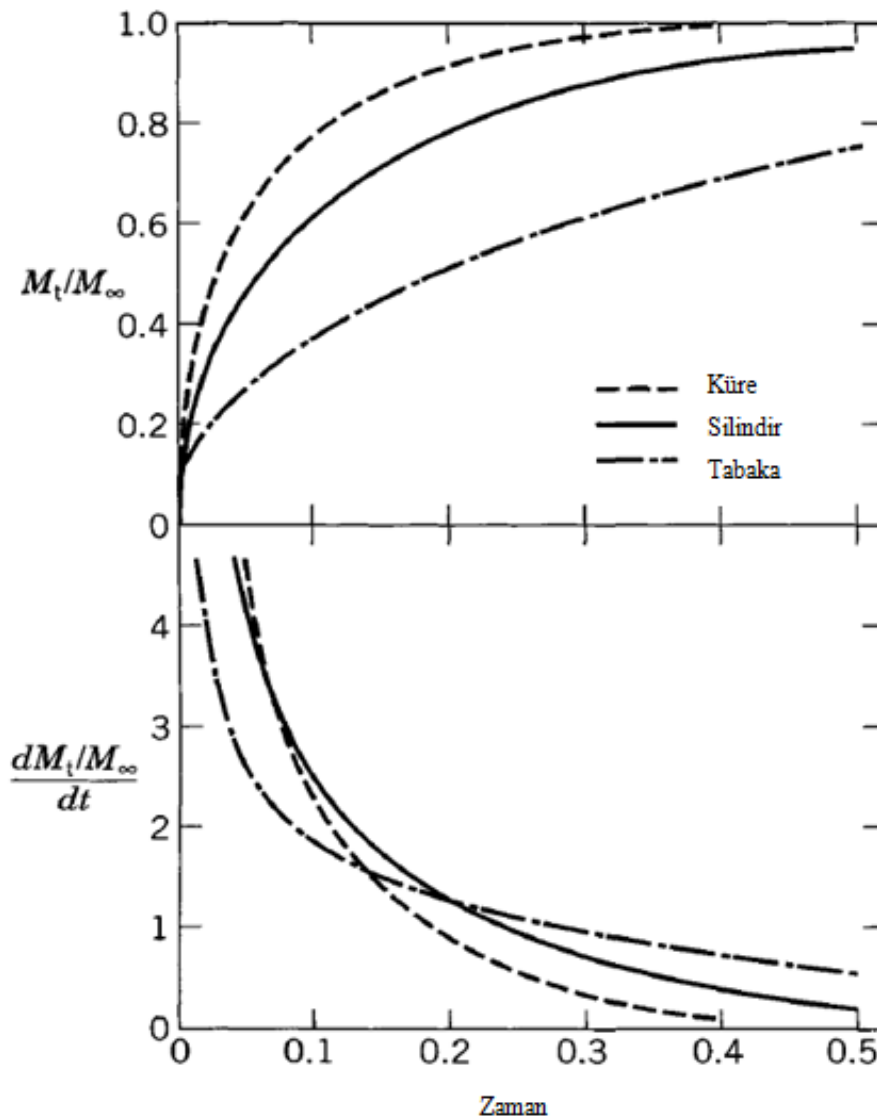
$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 1 - 4 \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\exp(-D_{ip} \alpha_n^2 t)}{r^2 \alpha_n^2} \quad (3.36)$$

Denklemden α_n sıfırıncı derece birinci tip Bessel fonksiyonunun pozitif köklerini ifade etmektedir. Kısa salım zamanları için 3.36 numaralı denklem aşağıdaki şekilde yeniden düzenlenebilir.

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 4 \left[\frac{D_{ip} t}{\pi r^2} \right]^{1/2} - \left[\frac{D_{ip} t}{r^2} \right] - \frac{1}{3} \left[\frac{D_{ip} t}{\pi^{1/3} r^2} \right]^{3/2} \quad (3.37)$$

$M_t/M_{\infty} < 0.4$ için küresel sistemlerde de denklem aynı şekilde olacaktır. Şekil 3.3'te tabaka,

silindir ve küre sistemleri için ilaç salım hızının zamana göre karşılaştırılmalı grafiği görülmektedir. Mikropartiküler sistemler için bu denklem kullanışlıdır. Yalnız bu denklem sadece tek bir partikül için yazılmıştır. Denklemde ilaç salım hızı zamana bağlı olarak ifade edilmektedir ve salım hızı zamana bağlı olarak düşmektedir. Bu zamana bağlı azalmanın önüne geçmek için araştırmacılar farklı partikül boyutuna sahip parçacıkları sisteme dahil etmeyi düşünmüşlerdir. Bu sayede bir partikül çözünme ortamı ile temasta olan parçacık ilaç salımı yaparken ilk aşamada daha küçük olan parçacık çözünme ortamı ile temasta olmaz. İlerleyen zamanda çözünme ortamı ile temasa geçen parçacık ilaç salımını gerçekleştirir ve bu sayede zamandan bağımsız bir ilaç salım davranışı gözlemlenir.



Şekil 3.3 Küre, silindir ve tabaka tipi sistemlerden zamanın fonksiyonu olarak fraksiyonel ilaç salımı ve salım hızı grafiği (Mathiowitz, 1999).

3.29 numaralı denklemde açıklanan sınır koşulları silindirik sistemler için uygulandığında,

aşağıdaki denklem türetilir.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{4 \left[\frac{kr}{D_{ip}} \right]^2 \exp \left[\frac{-\beta_n^2 D_{ip} t}{r^2} \right]}{\beta_n^2 \left[\beta_n^2 + \left[\frac{kr}{D_{ip}} \right]^2 \right]} \quad (3.38)$$

Bu denklemde β_n 3.39 numaralı denklemin kökleridir.

$$\beta D_{ip} J_1(\beta) - kr J_0(\beta) = 0 \quad (3.39)$$

Denklemde yer alan $J_1(\beta)$ ve $J_0(\beta)$ sırası ile birinci ve sıfıncı derece Bessel fonksiyonunu ifade etmektedir.

Kısa zamanlar için 3.38 numaralı bu denklem aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \left[\frac{2kt}{r} \right] - \left[\frac{8k^2 t^{3/2}}{3D_{ip}^{1/2} \pi^{1/2} r} \right] - k^2 \left[\frac{1}{2} - \frac{kr}{D_{ip}} \right] t^2 \quad (3.40)$$

Küresel matris sistemler için 3.2 numaralı denklem küresel koordinatlar ile ve sabit yüzey konsantrasyonu kabulü ile çözülmüşse aşağıdaki 3.41 numaralı denklem elde edilir.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp \left[\frac{-D_{ip} n^2 \pi^2 t}{r^2} \right] \quad (3.41)$$

Kısa sürelerdeki salım ($M_t/M_\infty < 0.6$) için 3.41 numaralı denklem aşağıdaki şekli alır.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 6 \left[\frac{D_{ip} t}{\pi r^2} \right]^{1/2} - 3 \frac{D_{ip} t}{r^2} + 12 \left[\frac{D_{ip} t}{r^2} \right]^{1/2} \sum_{n=1}^{\infty} ierfc \frac{nr}{\sqrt{D_{ip} t}} \quad (3.42)$$

$M_t/M_\infty < 0.4$ durumu için denklemin sağ tarafındaki son iki terim ihmal edilebilir.

3.29 numaralı denklemdeki sınır koşullarına göre küresel matris sistem modellenirse 3.43 numaralı denklem elde edilir.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{6 \left[\frac{kr}{D_{ip}} \right]^2 \exp \left[\frac{-\beta_n^2 D_{ip} t}{r} \right]}{\beta_n^2 \left[\beta_n^2 + \frac{kr}{D_{ip}} \left[\frac{kr}{D_{ip}} - 1 \right] \right]} \quad (3.43)$$

Denkleme yer alan β_n terimi 3.44 numaralı denklemin kökleridir.

$$\beta_n D_{ip} \cot \beta_n + kr - D_{ip} = 0 \quad (3.44)$$

Geliştirilen uygun modeller temel alınarak, matriks tipi ilaç salım sistemleri için değişik sınır koşulları ve değişik geometrik yapılar için modeller tanımlanmıştır. Bu sayede gereksiz kabullerden ve basitleştirilmelerden olabildiğince sakınılmıştır.

3.2.2.2 Gözeneksiz sistemlerde disperse (dağılmış) olmuş ilaç durumu

Bazı matriks sistemler üniform olarak dağılmış c_{i0} konsantrasyonunda ilacı, polimer içerisindeki çözünabilirlik (c_{is}) limitinden daha fazla miktarda ihtiva edebilir. Bu tip sistemlerde ilacın çözünmesi ilaç salım hızını etkileyebilmektedir. Bu durumu açıklamak için çeşitli modeller önerilmiştir.

Basit pseudo (sahte) kararlı hal modeli bu alanda çalışan araştırmacılar tarafından kullanılmaktadır. Bu model 3.1'inci denklemdaki Fick kanunu temel alınarak türetilmiştir. Kontrollü salım sisteminin yüzeyindeki ilaç konsantrasyonunun sıfır olduğu kabul edilerek bu tip sistemler için 3.45 ve 3.46 numaralı denklemler türetilmiştir.

$$M_t = A [D_{ip} c_{is} (2c_{i0} - c_{is}) t]^{1/2} \quad (3.45)$$

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{A}{2} [D_{ip} c_{is} (2c_{i0} - c_{is})]^{1/2} t^{-1/2} \quad (3.46)$$

Silindirik ve küresel sistemler için benzer eşitlikler geliştirilebilir. Örneğin silindirik sistem için $c_{i0} \gg c_{is}$ durumunda geliştirilen model;

$$\frac{M_t}{M_\infty} + \left[1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right] \left[\ln \left[1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right] \right] = \frac{4D_{ip} c_{is}}{r^2 c_{i0}} t \quad (3.47)$$

Şeklinde. Küresel sistem için geliştirilen model ise aşağıda görülmektedir.

$$\frac{3}{2} + \left[1 - \left[1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right]^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = \frac{43c_{is}}{r^2 c_{io}} t \quad (3.48)$$

3.44 numaralı denklemin koşulları ile birlikte $c_i=0$ için 3.45 denkleminin çözümünden elde edilen denklem aşağıda gösterilmektedir.

$$M_t = A \left[c_{io} - \frac{c_{is}}{2} \right] \left\{ \left[\left[\frac{D_{ip}}{k} \right]^2 + \frac{2D_{ip} c_{is} t}{\left[c_{io} - \frac{c_{is}}{2} \right]} \right]^{1/2} - \frac{D_{ip}}{k} \right\} + \frac{Ac_{is}}{2} \left\{ \frac{\left[\frac{D_{ip}}{k} \right]^2}{\left[\left[\frac{D_{ip}}{k} \right]^2 + \frac{2D_{ip} c_{is} t}{\left[c_{io} - \frac{c_{is}}{2} \right]} \right]^{1/2}} - \frac{D_{ip}}{k} \right\} \quad (3.49)$$

Herhangi bir kütle aktarım sınırlaması olmadığında bu denklem 45 numaralı model denkleme indirgenebilir. İlaç salımı alanında çalışan birçok araştırmacı tarafından 3.45 ve 3.46 model denklemleri kabul görmüştür.

Toplam ilaç salımı 3.50 ve 3.51 numaralı denklemin çözümü ile ya da Crank tarafından geliştirilen monogramdan hesaplanabilir. Denklemden x^* çözünen ilacın çözeltideki pozisyonunu ifade eder.

$$\frac{M_t}{A} = \frac{2c_{is}}{\operatorname{erf} \left[\frac{x^*}{2\sqrt{D_{ip} t}} \right]} \left[\frac{D_{ip} t}{\pi} \right]^{1/2} \quad (3.50)$$

$$x^* \left[\frac{\pi}{D_{ip} t} \right]^{1/2} \exp \left[\frac{x^{*2}}{4D_{ip} t} \right] \operatorname{erf} \left[\frac{x^*}{2\sqrt{D_{ip} t}} \right] = \frac{c_{is}}{c_{io} - c_{is}} \quad (3.51)$$

3.50 numaralı denklem, 3.45 numaralı plaka tipi tabakalar için geliştirilmiş denklem ile bağlantılıdır. 3.29 numaralı denklemden kütle aktarım sınırlamaları denkleme ilave edilirse asimptotik bir çözüm olarak aşağıdaki ifade elde edilir.

$$\frac{M_t}{A} = \frac{2c_{is}}{\operatorname{erf} \left[\frac{x^*}{2\sqrt{D_{ip} t}} \right]} \left[\frac{D_{ip} t}{\pi} \right]^{1/2} - \frac{D_{ip} c_{io}}{k} \quad (3.52)$$

İlacın polimerdeki çözünürlüğünden daha fazla ilaç yüklemesi yapılan bu sistemlerin modellenmesinin karşılaşılan en büyük problem sınırların hareketidir. Bu durumun oluşmasının sebebi polimerde çözünen ilaç sisteme salındıkça polimerik yapıda çözünmemiş halde bulunan ilaç polimer içerisinde çözünecektir.

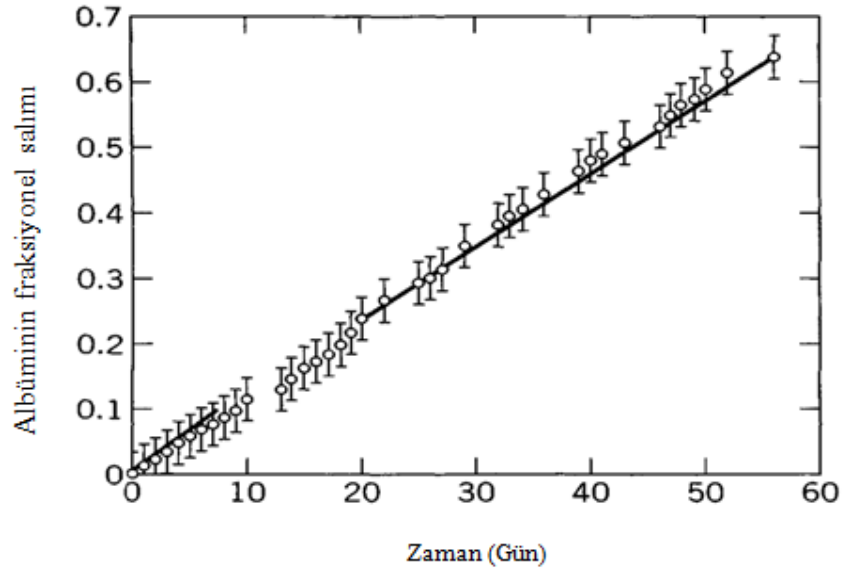
Bu problemler Stefan ya da Stefan- Neumann problemleri olarak bilinir. Bu probleme önerilen alternatif çözüm ise matematiksel çözümlerde koordinat sistemlerinin analog olarak hareket ettirilmesidir. Bazı problemler nümerik ya da yaklaşık çözümlere ihtiyaç duymaktadır.

Bazı araştırmacılar sıfıncı derece (zamandan bağımsız sabit bir ilaç salım hızı) kontrollü salım sistemi olan yarım küre şeklinde polimerik kaplamalı ve yüzeyinin ortasında küçük bir ağız (orifis) bulunduran salım sisteminde ani salımın etkisini incelemişlerdir. Önerdikleri modeldeki asimptotik çözümlere göre ani salımın ilacın çözünme ortamındaki çözünürlüğü ve ilacın difüzyon katsayısı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ani salım anında ($t=0$) ve kararlı haldeki ($t=\infty$) ilaç salım hızını oranlayarak bir bağıntı elde etmişlerdir. Bu bağıntı aşağıda görülmektedir.

$$\frac{[dM/dt]_{t \rightarrow 0}}{[dM/dt]_{t \rightarrow \infty}} = \frac{16}{B(6+B)} \quad (3.53)$$

Denklemden B salım ortamında ilaç çözünürlüğünün (c_s) başlangıç ilaç yüklemesine (c_o) oranı olarak ifade edilmektedir. 3.53 numaralı denklemden de anlaşıldığı gibi, $B \approx 0$ olan sistemler için ani salım oldukça önemlidir. Ayrıca bu denklem ilaç çözünürlüğünün artması ile ilaç salımının artacağını da göstermektedir.

Ani salım etkisi, kontrollü salım sistemine farklı başlangıç ilaç konsantrasyonlarının düzenlenmesi ile manipüle edilebilir. Bu model kullanılarak ani salım etkisi maksimize ya da minimize edilebilir. Şekil 3.4'te sığırdan elde edilen albümin serumunun etilen vinil asetat (EVAc) içerisinde salımı görülmektedir. Salım ve ani salım periyodu sıfıncı derecedendir (Mathiowitz, 1999).



Şekil 3.4 EVAc Kürelerinden Albümin salımı, dairecikler deneysel veriyi ifade etmekte, doğru ise matematiksel modeli ifade etmektedir (Mathiowitz, 1999).

3.2.2.3 Gözenekli matris sistemler

Son yıllarda kayda değer gelişmeler olsa da, gözenekli matris sistemlerden ilaç salım kinetiklerinin modellenmesi halen emekleme aşamasındadır. Var olan modellerin anlatımına geçmeden önce bu difüzyon olgusunun fiziksel özellikleri incelenmelidir. Bu sistemlerin modellenmesinin ya yapılan bazı kabuller aşağıdaki gibidir.

1. Eğer polimerik faz hidrofobik ve şişme ihmal edilebilir düzeyde ise, problem sabit hacimli difüzyon problemi olarak kabul edilir. Ancak polimerik faz hidrofilik ise iki modellenmiş yol tartışılmalıdır.
2. Eğer sistemin gözenekleri 150 \AA 'dan büyükse, difüzyon bu gözeneklerin içerisinde gerçekleşir ve 3.21 numaralı denklemdeki efektif difüzyon katsayısı kullanılmalıdır. Ancak gözenekler 100 \AA 'dan küçükse, difüzyon katsayısı (D_{ip}) herhangi bir düzeltmeye ihtiyaç olmadan kullanılabilir.
3. Gözenek duvarlarında ilaç maddesinin dağılımına karşı 3.23 numaralı eşitlik dahilinde yapılan kabuller bu sistem içinde geçerlidir.
4. Elastik olarak değişen gözenek duvarları ile ilişkili olgu da göz önüne alınmalıdır.

Bu nedenlerden ötürü bazı durumlar dahilinde “Membran sistemler” ve “Gözeneksiz Sistemlerde Çözünmüş İlaç” için üretilen modeller gözenekli matris sistemler için, 100

Å'dan küçük gözenekli hidrofilik sistemlerde D_{ip} ile 100 Å'dan büyük gözenekli hidrofilik sistemlerde yada hidrofobik sistemlerde D_{eff} ile kullanılabilirler. Çözünürlük limitinden daha yüksek oranda ilaç içeren gözenekli matriks sistemlerin modellenmesi oldukça zordur.

Bu sistemler için pseudo (yalancı) kararlı hal durumunda geliştirilen matematiksel model aşağıdaki denklemde görülmektedir. D_{eff} parametresi 3.21 ya da 3.23 numaralı denklemlerden elde edilmiştir.

$$M_t = A[D_{eff} c_{is} (2c_{io} - \varepsilon c_{is}) t]^{1/2} \quad (3.54)$$

Bu modeller sudaki çözünürlük limitinin üzerinde ilaç ile yüklenmiş sistemlerin modellenmesi için uygun değildir.

Deneysel sonuçları açıklamak için iki alternatif model öne sürülmüştür. Birinci modelde, gözeneklerdeki ilacın çözünürlüğünün salımı kontrol ettiği öne sürülmüştür. Bu varsayım ile geliştirilen model aşağıda görülmektedir. $k(c_{is}-c_i)$ çözünmeye bağlı katkı terimi olarak denklemde yerini almaktadır.

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = D_{eff} \frac{\partial^2 c_i}{\partial x^2} + k(c_{is} - c_i) \quad (3.55)$$

Bu model, sahte homojen ve başlangıçta doldurulmamış gözeneklere sahip olan matriks sistem kabulü ile kullanılabilir. Bilindiği üzere tabletler yada kontrollü salım sistemlerinin bazıları katı malzemelerin kompresyonu ile oluşturulmaktadır. Kalınlığı δ olan katmanlardan oluşan ve sıfır yüzey konsantrasyonuna sahip model için oluşturulan denklem aşağıda görülmektedir.

$$\frac{M_t}{A} = \left[c_{is} \sqrt{D_{eff} k} \tanh \left[\frac{\delta}{2} \sqrt{\frac{k}{D_{eff}}} \right] \right] t - \frac{c_{is} D_{eff}}{\delta} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1 - \exp[-D_{eff} \alpha_n^2 + kt]}{(D_{eff} \alpha_n^2 + k)^2} \quad (3.56)$$

$$\alpha_n = \frac{(2n+1)\pi}{\delta} \quad (3.57)$$

Uzun sürelerde ki salım için 3.56 numaralı denklemdeki ikinci ifade çok küçüktür ve sıfırıncı dereceden salım olduğu söylenebilir.

İkinci tip modelde ise katı ilacın gözeneklerin tamamını doldurduğu ve çözünmenin sonrasında gerçekleştiği kabul edilir. Bu olgu, düzensiz hal veya hareketli sınırlar problemi gibi modellenir. Aşağıdaki eşitlikte ilgili durum için önerilen bir eşitlik görülmektedir.

$$\frac{M_t}{A} = \frac{2\varepsilon^{2/3}c_{is}}{\operatorname{erf}\left[\frac{x^*}{2\sqrt{D^1_{iw}t}}\right]} \left[\frac{D^1_{iw}t}{\pi}\right]^{1/2} \quad (3.58)$$

Aşağıdaki denklemden x^* belirlenmektedir.

$$x^* \left[\frac{\pi}{D^1_{iw}}\right]^{1/2} \exp\left[\frac{x^{*2}}{4D^1_{iw}t}\right] \operatorname{erf}\left[\frac{x^*}{2\sqrt{D^1_{iw}t}}\right] = \frac{c_{is}}{\rho_i M_i} \quad (3.59)$$

3.60 numaralı denklem ile difüzyon katsayısı (D^1_{iw}) hesaplanmaktadır. ε gözenekliliği belirtmektedir. ρ ile ilacın yoğunluğunu M ise ilacın molekül ağırlığını belirtmektedir.

$$D^1_{iw} = D_{iw}/\tau \quad (3.60)$$

Yapılan bu varsayımlar ile yoğun, hidrofobik matris sistemlerden ilaç salımının beklenmeyen davranışlarının tanımlanması için model oluşturulabilir.

3.3 Şişme Kontrollü Sistemler

Salım sırasında polimerik yapıda oluşan makromoleküler değişmelerden ötürü şişme kontrollü sistemlerin modellenmesi oldukça zordur. Bu sistemler su içerisinde çözüne bilen ilaçların çözücüsüz camsı polimerik yapı içerisinde disperse edilmesi ile oluşmuşlardır. Eğer polimerik tabaka su ile etkileşime girerse, çözücü (su) ile polimerik yapı arasında termodinamik etkileşime bağlı olarak suyun polimerik yapıya difüzyonu gözlemlenir. Bu dinamik şişme olayı polimerik tabakada önemli bir hacim artışına sebebiyet verir. Polimerik yapının her iki yüzü de şişmeye bağlı olan aşağıdaki davranışları gösterir;

1. Şişmiş yapı ile camsı polimerik yapıyı ayıran şişen yüzey içeriye doğru v hızı ile hareket eder.
2. Su ile şişmiş polimerik kısmı birbirinden ayıran polimerik yüzey dışarıya doğru hareket eder.

Camsı polimerlerin şişmesi makromoleküler gevşeme ile gerçekleşmektedir. Bu gevşeme sayesinde ilaç difüzyonu vuku bulur ve bu aşamada Fick yasaları veya diğer difüzyon denklemleri incelenebilir. Bu sistemlerde ilaç salımı yüzeyden polimere suyun giriş hızı (v) ile kontrol edilmektedir çünkü camsı polimerik malzemeden ilaç salımı ihmal edilebilir düzeydedir.

Bu tip sistemler için geliştirilen matematiksel modeller Stefan, Stefan-Neumann, ya da hareketli-sınır (moving-boundry) modelleri olarak bilinir. Fick'in difüzyon eşitliği (3.2 numaralı denklem) konsantrasyona bağlı yada konsantrasyondan bağımsız ilaç difüzyon katsayısına ve hareketli sınır koşuluna (her iki yüzeyde de) göre çözümlenebilir. Ayrıca Fick kanunlarından bağımsız olarak elde edilen modellerde mevcuttur.

Şişme kontrollü ilaç salım sistemlerinden ilaç difüzyonunun incelenmesinde kullanılan ortak prosedür deneysel verilerin 3.5 numaralı denkleme uydurularak üssün (n) hesaplanması şeklindedir. Daha önce de açıklandığı gibi 3.5 numaralı denklemde ki üs değeri difüzyon davranışına göre karakteristik bir değerdir. Boyutsuz sayıların kullanımı ile şişme kontrollü sistemlerden ilaç salımının sıfıncı dereceden gerçekleştiği koşulların türetilmesi mümkündür. Bu boyutsuz sayılardan bir tanesi şişme interfaz sayısı (S_w) olarak tanımlanabilir.

$$S_w = \frac{v\delta(t)}{D_{iw}} \quad (3.61)$$

$S_w \ll 1$ için sıfıncı dereceden salım gerçekleşir. Ancak $S_w \gg 1$ için Fick kanunları geçerlidir.

Araştırmacılar Fick yasalarının haricinde modeller geliştirmeyi düşünmüşlerdir. Bu denklemler Fick denklemlerine nazaran daha basittirler. Zamana göre fraksiyonel ilaç salımını tanımlayan denklemlerden bir tanesi şişme alan sayısını kullanmaktadır. Bu sayı aşağıdaki denklemde görülmektedir.

$$S_a = \frac{1}{D} \frac{dA}{dt} \quad (3.62)$$

Denklemden A ilaç salımı için mevcut alanı ifade etmektedir. D difüzyon katsayısını, S_a şişme alan sayısını ifade etmektedir. Bu sayı hacim değişimine sahip olan sistemlerin tanımlanmasında kullanılır (Mathiowitz, 1999).

3.4 Kimyasal Kontrollü Sistemler

Kimyasal kontrollü ilaç salım sistemlerinde, ilaç difüzyonu polimerik matriksin çözünmesi ile kontrol edilir. Kimyasal kontrollü sistemleri modellenmesi şişme kontrollü sistemlere benzer, şişme kontrollü sistemlerde faz değişimi gerçekleşirken kimyasala kontrollü sistemlerde polimerik yapıda kütle değişimi gerçekleşmektedir. Bu kategoriye ait sistemlerde genelde bir kimyasal reaksiyon salımı tetiklemektedir. Bu reaksiyonlar hidroliz, biyolojik veya enzimatik reaksiyonlar olabilir.

Biyerozyon (bioerosion) ve biyolojik bozunma (biodegradation) arasındaki fark bozulma olayının farklı kimyasal tepkimeler sonucu meydana gelmesidir. Her iki durumda da polimerik yapı da az molekül ağırlıklı materyallere ayrışacaktır. Bu ayrışma sırasında ilaç polimerik matriks yapıdan serbest kalacak ve ortama dağılacaktır. Biyobozunur (biodegradable) sistemlerde ilaç molekül olarak dağılmaz, mikroskobik ölçekte polimerik yapı içinde dağılımı söz konusudur. Salım prosesi polimerik yapının dağılma reaksiyonu ile kontrol edilir. Zaman geçtikçe polimer bozunur ve ilaç sisteme salımı ancak polimerik yapının geometrik şekli değişmez. Bu nedenle birinci derece biyobozunur sistemler, alanın sabit olduğu düzlemsel ilaç salım sistemleri gibi sıfıncı dereceden ilaç salım davranışı gösterirler.

Biyerozyonda ise taşıyıcı sistemde faz değişimine bağlı olarak bir kayıp meydana gelir. Bu faz değişimi kimyasal reaksiyondan dolayı değil çözünmeden ötürü gerçekleşir. Biyerozyon sistemlerinde çözücü ortam aynı zamanda polimeride bünyesinde çözer. Bu iki tip sistem bu şekilde birbirlerinden ayrılmaktadır.

Çoğu kimyasal kontrollü sistemde, salım sisteminin geometrik şekli salım prosesini etkilemektedir. Bu şekilde oluşan kontrol mekanizmasının, geometrik yapı nedeniyle polimerin çözünmesinin yada reaksiyona girmesinin etkilenmesinden dolayı oluştuğu düşünülmektedir. Gerçekleşen bozunma reaksiyonuna göre bu sistemler kimyasal bozunur (hidroliz gibi) yada biyobozunur (enzimatik yolla) kontrollü salım sistemleri olarak adlandırılırlar.

Çekirdek daralma (Shrinking-core) modelleri bu tip salım davranışlarını etkili biçimde açıklamaktadırlar. Cooney silindirik ve küresel sistemlerden ilaç salımı için basit ifadeler geliştirmiştir.

A_e ilaç salım sisteminin sürekli olarak değişen alanı olmak üzere, geliştirilen model aşağıdaki gibidir.

$$\frac{dM_t}{dt} = k_e A_e \quad (3.63)$$

Çeşitli geometriler için bu denklemin çözümü aşağıdaki gibidir.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k_e t}{c_{i0} l} \right]^n \quad (3.64)$$

Bu denklemde, tabaka kalınlığı $\delta=2l$ olan yapı için $n=1$, silindirik yarıçapı $r=l$ olan yapı için $n=2$, küresel yarı çapı $r=l$ olan sistem için $n=3$ 'tür.

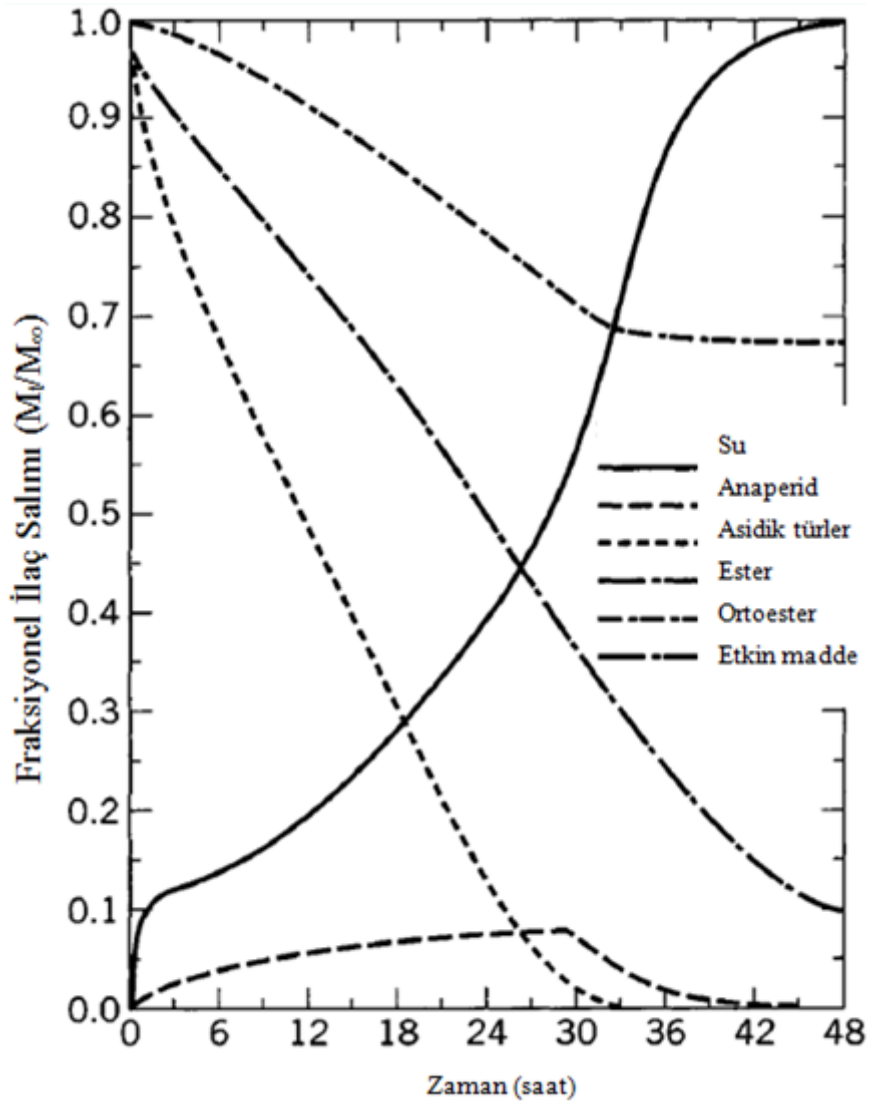
Bu sistemlerde sıfıncı dereceden salımın sağlanabilmesi için yapı içerisinde ilacın dağılımı incelenmelidir. Yapılan incelemeler sonunda sigmoidal tipli bir başlangıç ilaç dağılımına sahip sistemler sıfıncı derece salım davranışı göstermektedir.

Bazı araştırmacılar poli ortoesterlerden ilaç salımı için modeller geliştirmişlerdir. Yaptıkları modellerde 3.29 numaralı eşitlikteki sınır koşullarını kullanmışlardır. Bu yeni modelde k_i i bileşenin reaksiyon sabiti olarak kullanılmaktadır. Denklemin çözümünde kullanılmak üzere reaksiyon-difüzyon oranı için Thiele modülü φ_i , kütle aktarımı difüzyon oranı için ise Biot sayısı B_i tanımlanmıştır. Şekil 3.5 da elde ettikleri sonuçlar görülmektedir.

$$\varphi_i = a \sqrt{\frac{k_i c_i}{D_i}} \quad ve \quad B_i = \frac{k_i a}{D_i} \quad (3.65)$$

Denklemden D difüzyon katsayısını a ise polimerik film kalınlığının yarısını ifade etmektedir.

Biyerozyon tipi sistemlerin modellenmesinde bilgisayar destekli metotlarda kullanılmaktadır. Bu tip yaklaşımlarda polimerik malzemenin bireysel parçalardan oluştuğu ve bu parçaların dağılmasının da rastsal olduğu varsayılmaktadır. Yapılan bu bilgisayar destekli modeller deneysel çalışmalar uyum sağlamaktadırlar. Bu modeller ile parçalanmış monomer miktarı, parçalanmış polimerin gözenekliliği ve matris yapının ağırlığı belirlenebilir (Mathiowitz, 1999).



Şekil 3.5 Değişik matriks yapılarından zamana bağlı ilaç salımı (Mathiowitz, 1999).

3.5 Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Farklı Tip Sistemler

3.5.1 Osmotik sistemler

İlaç salımında osmotik sistemler tersinmez termodinamik yasalarının ve Kedem-Katchalsky analizlerinin uygulanması ile modellenmişlerdir. Toplam hacim akısı J_u ve toplam değişim akısı J_D olmak üzere aşağıdaki eşitlikler elde edilmiştir.

$$J_u = L_p \Delta p + L_{pD} \Delta \pi_s \quad ve \quad J_D = L_{Dp} \Delta p + L_D \pi_s \quad (3.66)$$

Denklemden, L_i ($i=p, pD, Dp, D$) Onsager sabitlerini, Δp hidrostatik basıncı ve $\Delta \pi_s$ çözeltinin osmotik basıncını ifade etmektedir.

Bu sistemler, yansıma katsayısı (σ) ve geçirgenlik sabiti (L_p) ile de tanımlanabilir. Bu şekilde oluşturulan terim aşağıdaki gibi olacaktır.

$$\sigma = \frac{L_{pD}}{L_p} \quad (3.67)$$

Osmotik basıncı ifade eden denklem;

$$\Delta\pi_s = \frac{NRT}{V} = cRT \quad (3.68)$$

Şeklindedir. Denklemde N çözücünün mol sayısını, V çözücü hacmini, T sıcaklığı (Kelvin), R gaz sabitini ve c'de çözücü konsantrasyonunu ifade etmektedir.

Hacim akısı dV/dt , δ kalınlığına ve A kesit alanına sahip membranlar için aşağıdaki şekilde modellenebilir.

$$\frac{dV}{dt} = \frac{A}{\delta} (\sigma\Delta\pi_s - \Delta p) \quad (3.69)$$

$\sigma=0$ kaba bir filtreyi (tamamıyla geçirgen membranı), $\sigma=1$ ise ilaç geçişine izin vermeyen membranı ifade etmektedir. Büyük membran gözenekleri için;

$$\Delta\pi_s \gg \Delta p \quad (3.70)$$

Olacaktır. Bundan dolayı 3.69 numaralı denklem;

$$\frac{dV}{dt} = \frac{A}{\delta} L_p \sigma \Delta\pi_s = \frac{A}{\delta} k \Delta\pi_s \quad (3.71)$$

Şeklini alacaktır. Gerekli düzenlemeler yapılnca ($dM/dt=c dV/dt$) denklem aşağıdaki şeklini alır.

$$\frac{dM}{dt} = \frac{A}{\delta} k c \Delta\pi_s \quad (3.72)$$

Osmotik sistemler için geliştirilen modellerler sıfırıncı derece salım kinetiği şeklinde düzenlenebilirler.

3.5.2 Çözünme kontrollü sistemler

Bu tip sistemlerde ilaç salımı, polimer zincirlerinin ayrılması ve bunun sonucunda çözünmesine bağlı olarak yavaşça gerçekleşmektedir. Bu sistemler şişme kontrollü sistemleri andırmaktadır. Doğal olarak bu mekanizma çapraz bağlı olmayan polimerik taşıyıcılarda gerçekleşir.

Bu tip sistemler için geliştirilen modelde ki bazı parametreler, camsı polimer ve şişmiş faz arasındaki hacim fraksiyonu c^* , ayrılmış polimer zincirleri için polimer hacim fraksiyonu c_d ve çözünme kütle aktarım katsayısı k 'dir. Zamanın fonksiyonu olarak yazılan bu denklem aşağıdaki gibidir.

$$\frac{M_d}{M_{d,\infty}} = \frac{c_b}{ac_{cd}} \left[\sqrt{\frac{2 \left[-D_s(c^* + c_s - c_b - c_d) + D_d(c_s - c_b) + \frac{D_d}{c_b} \right]^2 (1 - c^* - c_s)t}{D_s(2 - c^* - c_s)(c^* + c_s - c_b - c_d) + D_d(c^* + c_s)(c_s - c_b)}} + kc_b t \right] \quad (3.73)$$

Denklemden D_s çözeltilinin polimerdeki difüzyon katsayısını, D_d ise ilacın polimerdeki difüzyon katsayısını ifade etmektedir. C_b yığın içerisindeki ilacın hacim fraksiyonudur. Bu model Fick kanunlarına uyan veya uymayan davranışların açıklanmasında kullanılabilir (Mathiowitz, 1999).

4. HİDROKSİAPATİT

Apatitler genel formülü $Ca_{10}(PO_4)_6X_2$ olan fosfat mineralleri grubundandırlar. En çok bilinen apatit mineralleri hidroksiapatit (HAP) ($Ca_{10}(PO_4)_6OH_2$), 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).

Vücut sıvısı normal fizyolojik koşullar altında hidroksiapatit ile aşırı doygundur. Bu nedenle hidroksiapatit üretimi ve çözülmesi; kemik, böbrek taşı gibi tıbbi alanlarda önemli bir yer almaktadır.

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

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 (Ekmen, 2009).

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 a-trikalsiyum fosfat (kimyasal formülü $Ca_3(PO_4)_2$) bileşikleri meydana gelir. Bu şekilde meydana gelen bozunmalar, HAP seramiklerinin yoğunlaşması üzerinde negatif etki yapar (Ersun, 2004).

Yoğun HAP'larda 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 makinelerinde, kan şekerinin ve basıncının ayarlanmasında, vücut içinin optik olarak görüntülenmesinde de kullanılırlar.

Genellikle kemik tedavisi uygulamalarında kullanılırlar. Yapı içindeki gözenekler malzemenin kemiğe mekanik olarak birleşmesine olanak vererek gözeneklerin içinde kemik dokularının büyümesini sağlar ve HAP implantın mukavemetini artırır. Fakat kan sirkülasyonu ile birlikte kemik çevresinde büyümenin olabilmesi için maksimum gözenek boyutu 100 mikron olmalıdır. Gözenek boyutunun daha büyük olması implant malzemenin mukavemetinde düşüşe neden olur (Arslandağ, 2006).

Üretiminin klasik yolu, yapıya düşük sıcaklıklarda buharlaşan boşluk yaratıcı ilavelerle (parafin, naftalin, hidrojen peroksit gibi) sinterleme yapılmasıdır. Gözenekli HAP'ın üretiminde bir çok düşük sıcaklık metodu kullanılır.

Gözenekli HAP seramikleri; kemik hatalarının doldurulmasında, ilaç salım sistemlerinde ve çene kemiği tedavisinde kullanılır (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.

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 cerrahisi) veya kaplama olarak kullanılır.

HAP seramiklerinin mekanik özelliklerinin geliştirilmesinde bir başka yol da HAP-polimer kompozitlerinin üretimidir. Bunlar; HAP-kolajen ve HAP-polietilen kompozitleridir. HAP-kolajen kompozitlerinin mekanik özellikleri saf HAP'tan 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 (Ekmen, 2009).

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) 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 ve iyi kristalize edilmiş ürün elde edilebilir (Arslandağ, 2006).

4.2.2 Yaş metot

Hidroksiapatitin Ca/P 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. Laboratuvar şartlarında hidroksiapatit eldesinde kalsiyum nitratın potasyum fosfatla karıştırılması en geçerli yöntemdir (Ersun, 2004).

4.2.2.1 Çöktürme yöntemiyle nano boyutta HAP üretimi

Hidroksiapatit tozları genel olarak sulu çözeltilerinden sentezlenmektedirler. Karbonatlanmış hidroksiapatit tozları, 37° C'de ve pH 7,4'te bulunan ve üre (Fb NCONH₃) içeren yapay vücut sıvılarında (SBF); kalsiyum nitrat tetrahidrat ve diamonyum hidrojen fosfat tuzlarının çözünmesiyle bir kimyasal çöktürme tekniği kullanarak oluşturulabilir.

Hidroksiapatit tozu hazırlanmasında iki farklı çöktürme yöntemi uygulanır. Bunlar baştan eklemeli tip ve sürekli eklemeli tip olmak üzere ikiye ayrılır.

Baştan eklemeli tip HAP sentezinde, SBF ve üre çözeltileri bir beher içinde daldırmalı karıştırıcıyla karıştırılır. Belirli bir miktarda (NH₄)₂HPO₄ ve Ca(NO₃)₂.4H₂O tozları tartılır ve tek seferde üre-SBF çözeltisine eklenir. pH'ı 7.4'te tutmak için bir pipet yardımıyla sürekli olarak NH₄OH (%12 hacimce) eklemesi yapılır. Solüsyon bir gece beklemede bırakılır, oluşan çökelti filtrasyon ile ayrılır, deiyonize su ile yıkanır ve 80° C'de kurutulur. Kuruyan tozlar 6-17 saat aralıklarında değişen sürelerde havada kavrularak hazırlanır.

Sürekli eklemeli tipin tek farkı (NH₄)₂HPO₄'ün çözeltiye peristaltik bir pompa yardımıyla damla damla eklenmesidir. Bu çöktürme metotlarıyla kimyasal olarak homojen, tek fazlı kalsiyum hidroksiapatit tozlar üretilebilir (Arslandağ, 2006).

4.2.2.2 Kalsiyum fosfatın sulu çözeltilerinden çöktürülerek HAP oluşumu

Bu yöntemde kalsiyum fosfatın sulu çözeltisi hazırlanarak çöktürme yapılır. Çöktürme sonucunda oluşan ilk çökeltinin hidratlanmış bir apatite hidroliz olan dikalsiyum fosfat ile amorf kalsiyum fosfatın bir karışımı olduğu bulunmuştur. Ayrıca çökeltme sonucu oluşan dikalsiyum fosfat dihidrat ise bir eksik Ca atomuyla $[Ca_9(HPO_4)_x(PO_4)_{3-x}(OH)_x]$ ürün oluşturmaktadır (Arslandağ, 2006).

4.2.2.3 Kalsiyum fosfatın katı hal reaksiyonuyla HAP oluşumu

700 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda gerçekleştirilen katı hal reaksiyonlarında; kompozisyonları sadece uçucu olmayan bileşenlerin oranlarına, sıcaklığa ve toplam basınca bağlı olan bir ya da daha fazla kalsiyum fosfat içeren karışımlar meydana gelir. $Ca/P < 1$ olan kalsiyum fosfatlar kolay çözünüp, çok çabuk hidrolize olabildiklerinden implantasyon için uygun değildirler.

$Ca/P > 1$ olan durumlarda kalsiyum pirofosfat fazlası, trikalsiyum fosfat ve tetrakalsiyum fosfat olduğu bilinmektedir. Sıcaklığın bir fonksiyonu olarak ilk iki faz farklı bir kristal formda oluşur. Tetrakalsiyum fosfat 1420°C'nin altındaki hava akımında kararlı değildir ancak su buharıyla reaksiyona girerek hidroksiapatiti oluşturur (Ersun, 2004).

4.2.3 Sol-jel metoduyla HAP kaplama üretimi

Paslanmaya karşı direnci arttırmak amacıyla implant metaller üzerine seramik kaplanmaktadır. Bu amaçla kullanılan HAP sadece paslanmayı engellemez ayrıca gözeneklerdeki dokunun büyüme hızını da artırır. Zamana karşı implantı korumak için, HAP kaplama ile metal arasında iyi bir bağ olması gerekir. Bu bağı sağlayacak kaplamaların üretiminde en çok kullanılan metod plazma püskürtme metodudur. Ancak üretim iyi kontrol edilemediğinden oluşan HAP'ın kalitesi düşer. Bunu önlemek için sol-jel kaplama yöntemi geliştirilmiştir. Sol-jel'in avantajı; düşük yanma hızı, düzgün parçacıkların üretilmesi ve kaplama tekniklerinde sıkça rastlanan karmaşık şekillere kolaylıkla uygulanabilirliğidir (Ersun, 2004).

4.3 Hidroksiapatitin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımına İlişkin Literatür Çalışmaları

Bu bölümde hidroksiapatit ile literatürde yapılan çalışmaların özetine yer verilmiştir.

4.3.1 Gözenekli hidroksiapatitten kontrollü ilaç salımı

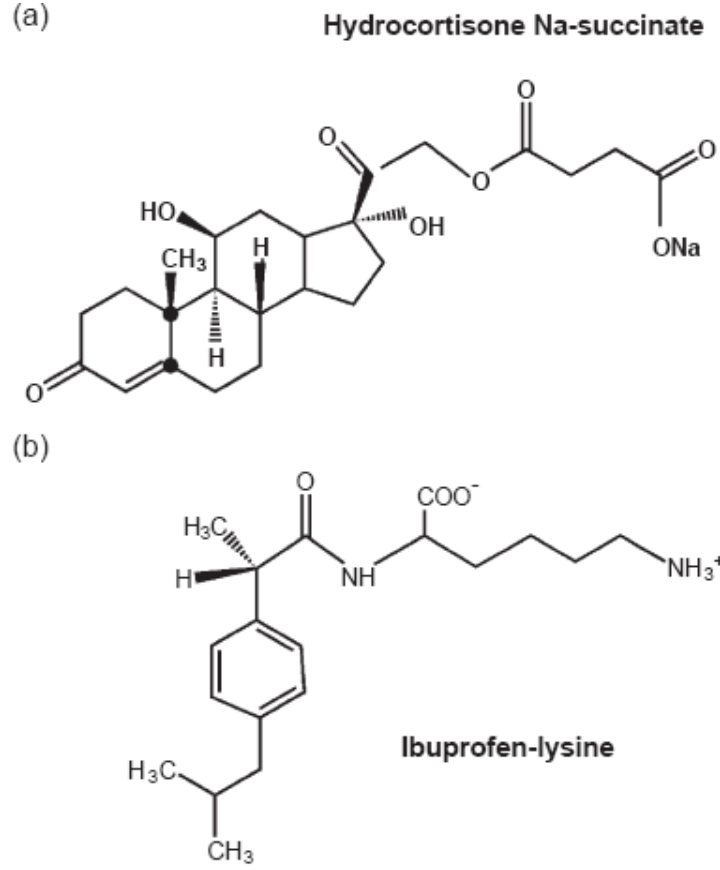
Palazzo ve arkadaşları 2005 yılında silindirik hidroksiapatit aşılarını, iki farklı gözeneklilik derecesinde (%40 ve %60) üretmişlerdir. Bu numunelere ilaç yüklemesi gerçekleştirmişler ve bu numunelerin ilaç salım kinetiklerini, sterik engelleme, ilaç miktarı, gözeneklilik ilişkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada Hidroksiapatit tozlarını, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ve H_3PO_4 '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_2O 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 İbuprofen-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). Şekil 4.1'de ilaç molekülleri görülmektedir.

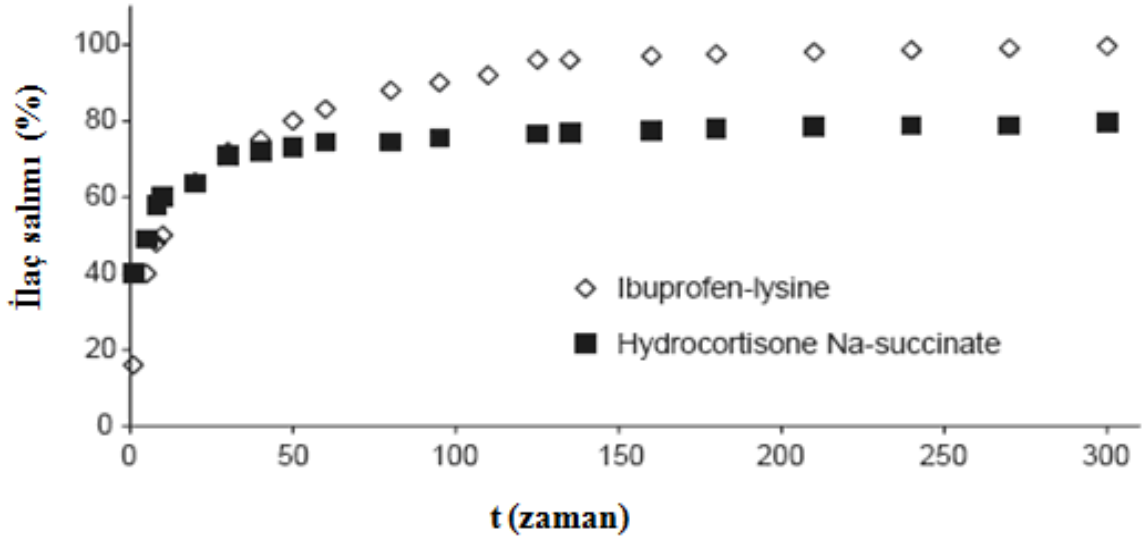
Farklı gözenekli Hidroksiapatitlerden İbuprofen-lysine ve Hydrocortisone Na-succinate salım testleri 0.1 M fosfat tampon çözeltisinde, 37°C ve pH 7.4'de gerçekleştirilmiştir. Her ilaç yüklemesi gözenekli hidroksiapatit numunesi 150 ml'lik çözücü ortamında emdirilerek, polietilen şişede yapılmış ve 150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



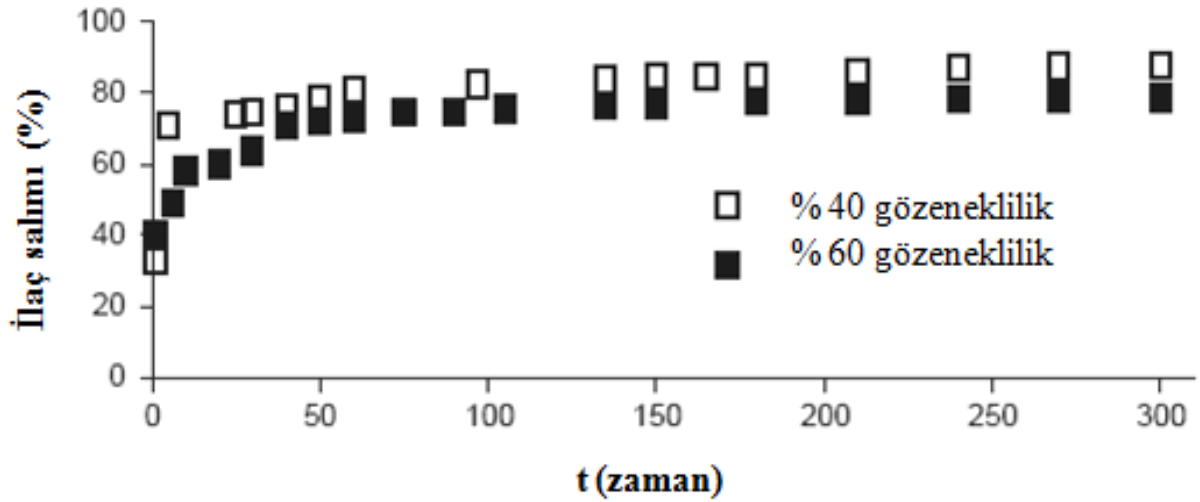
Şekil 4.1 İbuprofen-lysine ve Hydrocortisone Na-succinate yapıları (Palazzo vd., 2005).

Şekil 4.2'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 İbuprofen-lysine'den daha yavaş olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu durumun ilaç moleküllerinin mikrogözenekli yapıdaki hareketini sterik olarak daha fazla engellemesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Gözenekliliğin ilaç salımına etkisi Şekil 4.3'te oluşturdukları eğriden hesaplanabilmektedir. Bu eğride veriler aynı Hydrocortisone Na-succinate'ın farklı gözeneklilikteki aşılarından salımı ile elde edilmiştir.



Şekil 4.2 Aynı ilaç miktarına sahip aynı gözeneklilikteki hidroksiapatitten ilaç salım
(Palazzo vd., 2005).



Şekil 4.3 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 gözeneğe 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).

4.3.2 Gözenekli hidroksiapatit tabletlerinin düşük dozlu ilaç taşıyıcısı olarak kullanımı

Cosijns ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada gözenekli hidroksiapatit tabletler oluşturulmuş ve bu tabletlere ilaç yüklemesi yapılmıştır. İlaç yüklü tabletler farklı ortamlarda desorpsiyon deneylerine tabi tutulmuştur. Yapılan çalışmada gözeneklilik ajanı olarak ağırlıkça % 50 Avicel PH 200/20, %37.5 ve % 50 mısır nişastası, %37.5 sorbitol kullanılmıştır. sinterleme sıcaklığının da desorpsiyon deneylerine etkisi Cosijns ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda incelenmiştir (Cosijns vd, 2007).

Cosijns ve arkadaşları, HAP, gözeneklilik ajanı ve Magnezyum stearate (%2)'den oluşan tabletleri (13,5 mm çapta düz köşeli, 550 mg) eksantrik preste (Korsch type EK0) 14,5 kN kuvvet uygulanarak elde etmiştir. Daha sonra elde edilen tabletlere 800,1000 ve 1250 °C'de 1, 3 ve 5 saat için sinterleme işlemi yapılmıştır (Cosijns vd, 2007).

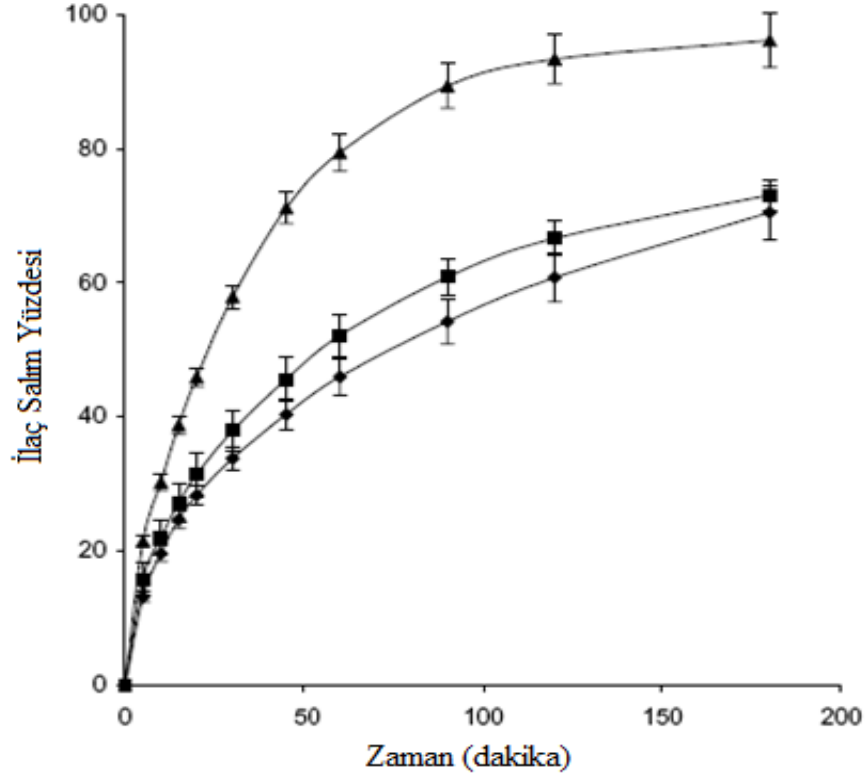
Riboflavine sodyum fosfat ve metoprolo tartarat birleşik olarak yüksek su çözünürlüklü ilaç etkin maddesi olarak tabletlerde kullanılmıştır. Akıcı ilaç çözeltileri (100,150 ve 200 µL) Riboflavine sodyum fosfat (%3.7) yada metoprolo tartarat (%1.5, 4, 14) tabletin bir yüzüne delme işlemi ile aktarılmıştır. Tabletten içindeki gözenekli yapıya uygulanan bu absorpsiyon işleminden sonra tabletler 8 saat boyunca 40 derecede kurutulmuşlardır. Aynı işlem tabletin diğer yüzüne de uygulanmıştır.

Gözenekli tabletlerden ilaç salımı 37.5±0.5 °C, 50 rpm dönüş hızında USP II metoduna (VanKel VK 8000) göre belirlenmiştir. Çözücü ortam olarak demineralize su, fosfat tampon çözeltisi, pH 6.8 ve 0.1N hidroklorik asit kullanılmıştır. Numuneler değişik zaman aralıklarında toplanmış ve UV spektrofotometresinde(Perkin–Elmer) ölçüme tabi tutulmuştur.

Cosijns ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, Fick'in ikinci difüzyon yasası aksenel ve radyal kütle aktarımını göz önüne alarak silindirik sistem için ilaç salım profilinin belirlenmesinde kullanmışlardır (Cosijns vd, 2007).

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{1}{r} \times \left\{ \frac{\partial}{\partial r} \left(r \times D \times \frac{\partial c}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\frac{D}{r} \times \frac{\partial c}{\partial \theta} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(r \times D \times \frac{\partial c}{\partial z} \right) \right\} \quad (4.1)$$

Burada c ilaç konsantrasyonunu, t zamanı, r ve z radyal ve aksenel koordinatları, θ r-z düzlemine dikey olan açığı, D gözenekli tablet içerisindeki ilacın difüzyon katsayısını göstermektedir (Cosijns vd, 2007). Şekil 4.4'de farklı ortamlarda 50% (w/w) Avicel PH 200 varlığında elde edilen 1250 °C'de 3 saat sinterlenen 30 mg metoprolol tartarat içeren tabletlerden ilaç salım grafiği görülmektedir.



Şekil 4.4 % 50 (ağ) Avicel PH 200 varlığında elde edilen 1250 °C’de 3 saat sinterlenen 30 mg metoprolol tartarat içeren tabletlerden ilaç salımı 0.1N HCl ortamı(▲), su(◆), fosfat tamponu pH 6.8(■) (Cosijns vd, 2007).

Cosijns ve arkadaşları yaptıkları çalışmalar sonunda, elde ettikleri tabletlere ilaç yüklemesinin gözenek boyutu, bir birine bağlı olan gözeneklerin durumu ve ilaç konsantrasyonları ile ilgili olduğunu tespit etmişlerdir. Birçok durumda tabletlerden ilaç salımı difüzyon kontrollü olarak gerçekleştiği Cosijns ve arkadaşları tarafından tespit edilmiştir.. Bu yayılma gücü gözenek boyutu ve gözenek ağının birbirine olan bağlantısı ile ilgili olduğu belirtilmektedir (Cosijns vd, 2007).

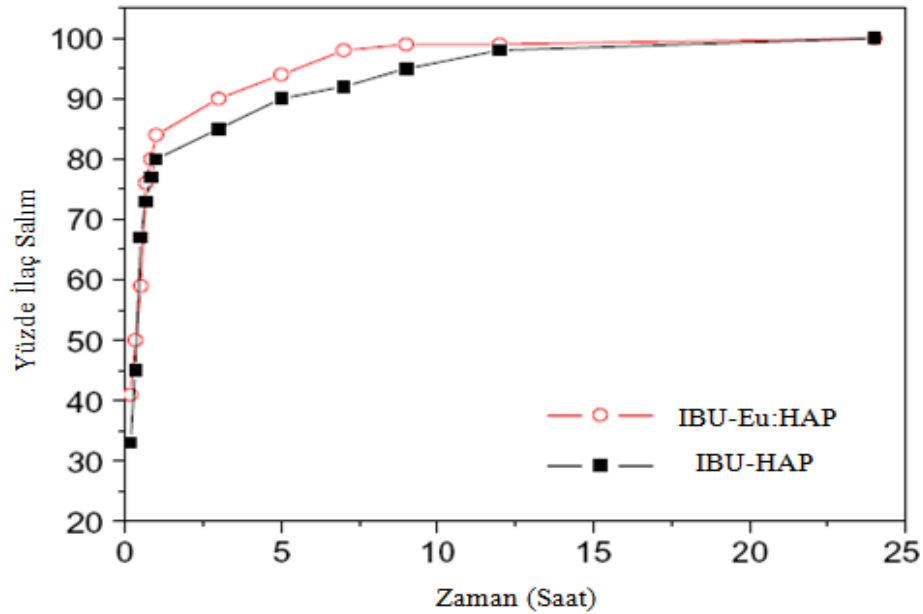
4.3.3 Biyoaktif, ışıldayan ve mezo gözenekli eropiyum emdirilmiş hidroksiapatitin ilaç taşıyıcısı olarak kullanımı

Yang ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yapılan çalışmalarda katyonik kaplama tekniği kullanılarak biyoaktif, ışıldayan mezo gözenekli eropiyum emdirilmiş hidroksiapatitler (Eu:HAP) üretilmiş ve kontrollü ilaç salımında kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda ilaç etkin maddesi olarak ibuprofen (IBU) kullanılmıştır. Eropiyum elementinin hidroksiapatite sentez sırasında bağlanması ile mezogözenekli olarak üretilen hidroksiapatite ışımaya özelliği

kazandırılmıştır (Yang vd, 2008).

Işıma özelliğine sahip ve bu özelliğe sahip olmayan hidroksiapatit numunelerine ilaç yüklemesi gerçekleştirilmiştir. İlaç yüklemesi işleminde 60mg/ml konsantrasyonuna sahip heksanda çözülmüş IBU çözeltisinin 50 mL'sine 0,4 gr Eu:HAP atılmış ve oda sıcaklığında 24 saat bekletilmiştir. Santrifüj ile yarılan ilaç yüklü Eu:HAP malzemesi 12 saat 60 °C'de kurumaya bırakılmıştır. Aynı işlemler saf HAP numunelerine de uygulanmıştır. İlaç yüklemesi sonrasında IBU molekülleri hidroksiapatitlerin yüzeylerine absorblanmışlardır (Yang vd, 2008).

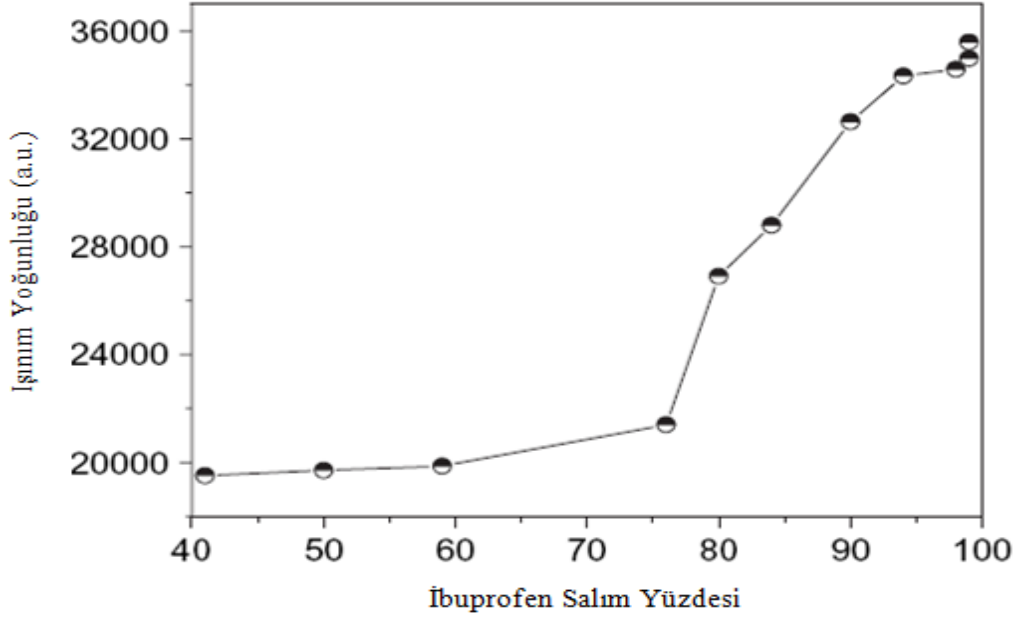
TG (Thermo Gravimetry) analizi ile IBU-HAP ve IBU-Eu:HAP tarafından absorblanan ilaç miktarları sırasıyla %46 ve %46 (ağırlıkça) olarak tespit edilmiştir. Saf HAP ve Eu:HAP'ın benzer yüzey alanına ve gözenekliliğe sahip olması nedeniyle birbirine yakın oranda ilaç yüklemesi gerçekleşmiştir. İlaç salım deneyleri yapay vücut sıvısında gerçekleştirilmiştir. İlaç salım miktarı UV-VIS spektrofotometresinde 220 nm dalga boyunda elde edilen absorbans değerlerinden tespit edilmiştir (Yang vd, 2008). Şekil 4.5'de elde edilen verilerden oluşturulan ilaç salım grafiği görülmektedir.



Şekil 4.5 IBU-Eu:HAP ve IBU-HAP'dan İbuprofen salım grafiği (Yang vd, 2008).

Yang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ışımaya özelliğine sahip hidroksiapatit numuneleri ile saf hidroksiapatit numunelerinden ibuprofen salımında benzerlik olduğunu belirlemişlerdir. IBU-Eu:HAP salım deneyinde ilaç salımı ile artan Eu^{3+} iyonu salınan ilaç miktarı ile paralellik gösterdiği tespit edilmiştir. Şekil 4.6'da yüzde ibuprofen salımına karşın

ışınım yoğunluğu değişimi görülmektedir. Yang ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada Eu^{3+} iyonu ile değişen ışınlama yoğunluğu ile salınan ilaç (IBU) miktarı arasındaki ilişki incelenmiştir. İlaç salımının belirlenmesinde bu yöntemin ileride kullanılabilmesi düşünülmektedir (Yang vd, 2008).



Şekil 4.6 İbuprofen salımı ile ışınlama yoğunluğunun değişimi (Yang vd, 2008).

4.3.4 Yüzey modifiyeli hidroksiapatitten kontrollü antibiyotik salımı

Murugan ve Rao 2002 yılında yaptıkları çalışmada Coralline HAP'ın (mercandan elde edilmiş bir hidroksiapatit) ilaç taşıyıcı olarak kullanımını incelemişlerdir. Yaptıkları bu çalışmada yüzey özellikleri, redoks başlatıcıları kullanılarak glisidil metakrilat ile kaplanarak modifiye edilmiştir. Coralline hidroksiapatit (SCHA) ve yüzey özelliklerinde bir değişiklik yapılmamış Coralline hidroksiapatit (UCHA) kullanılmıştır (Murugan ve Rao, 2002).

UCHA ve SCHA üzerine bir antibiyotik olan gentamisin PBS'de (fosfat tampon 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. 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 Gentamisin'in tamamının 9 günde salındığı görülmüştür. Sonuç olarak,

SCHA tipi numunelerin daha yüksek ilaç yüklemesi yapabildiği ve ilaç salımını da daha uzun sürede tamamladığı tespit edilmiştir. Bu tip malzemelerin kemik tedavisinde kullanılması hedeflenmektedir (Murugan ve Rao, 2002).

4.3.5 Farklı sterilizasyon uygulamalarında sitozan-hidroksiapatit kompozitlerinden ibuprofen ve salisilik asit salımı

Larena ve arkadaşları 2004 yılında sitozan-hidroksiapatit malzemelerden oluşan ilaç taşıyıcısına yapılan farklı sterilizasyon işlemlerinin ibuprofen ve salisilik asit salımına etkilerini incelemişlerdir. Yapılan çalışmada sterilizasyon işlemi sırasında kompozit malzemelerin yüzeylerinde oluşabilecek morfolojik değişimlerin ilaç salımına etkisi araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda kontrol numunelerine karşın sterilizasyon işlemine tabi tutulmuş numunelerin ilaç salım kinetikleri incelenmiştir. Larena ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada iki farklı tipte numune kullanılmıştır. Birinci tip numune sadece sitozandan oluşan mebrandır, ikinci tip numune ise sitozan-hidroksiapatit kompozitidir.

Numunelere iki farklı tipte sterilizasyon uygulanmıştır. Birinci tip sterilizasyon işleminde, numuneler 60°C'de 4 saat formaldehit çözeltisinde tutulmuş ve ardında toksik formaldehitin ortamdaki uzaklaştırılması gerçekleştirilmiştir. İkinci tip sterilizasyon otoklavda 134-138°C arasında 15-20 dakikada gerçekleştirilmiştir.

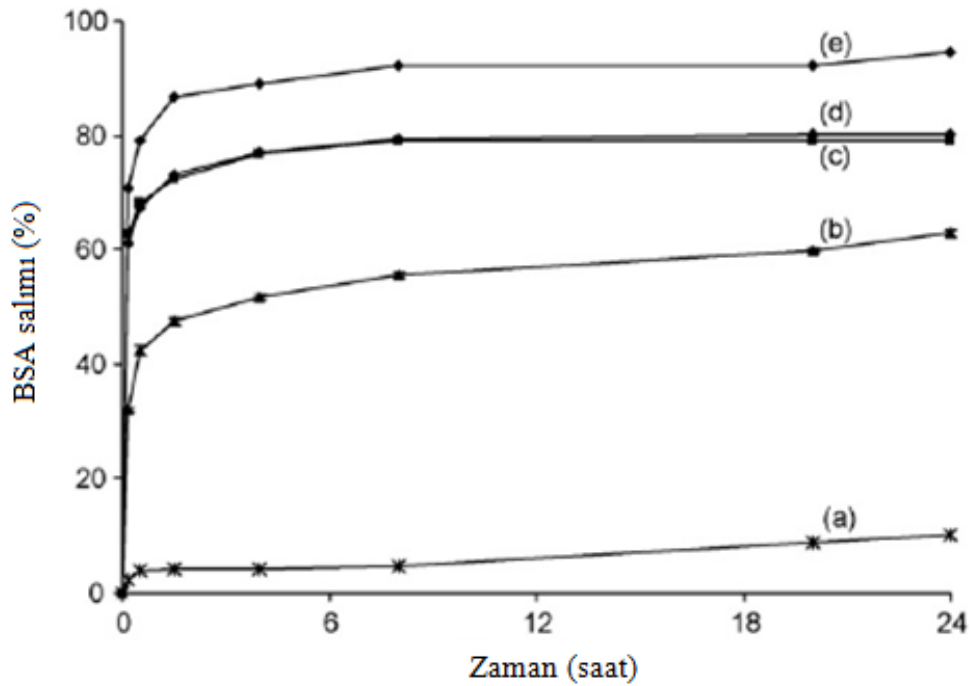
Numunelere ilaç yüklemeleri sentezleme aşamasında yapılmıştır. İlaç salım deneyleri pH 7 deiyonize suda gerçekleştirilmiştir. İlaç salımları UV-VIS spektrofotometresinde ölçülmüştür. İbuprofen için 221 nm, asetisalisilik asit için ise 294 nm dalga boyundaki absorpsiyon değerleri ilaç konsantrasyonunun belirlenmesinde kullanılmıştır. Sitozan membranlarda asetisalisilik aside göre ibuprofen salım hızının daha az olduğu tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışma sonucunda sterilizasyon işleminin kompozit ve membran tipi malzemelerde ilaç salımını değiştirmediyi bulmuşlardır (Larena vd, 2004).

4.3.6 Hidroksiapatit mikro kürelerinden kontrollü protein salımı

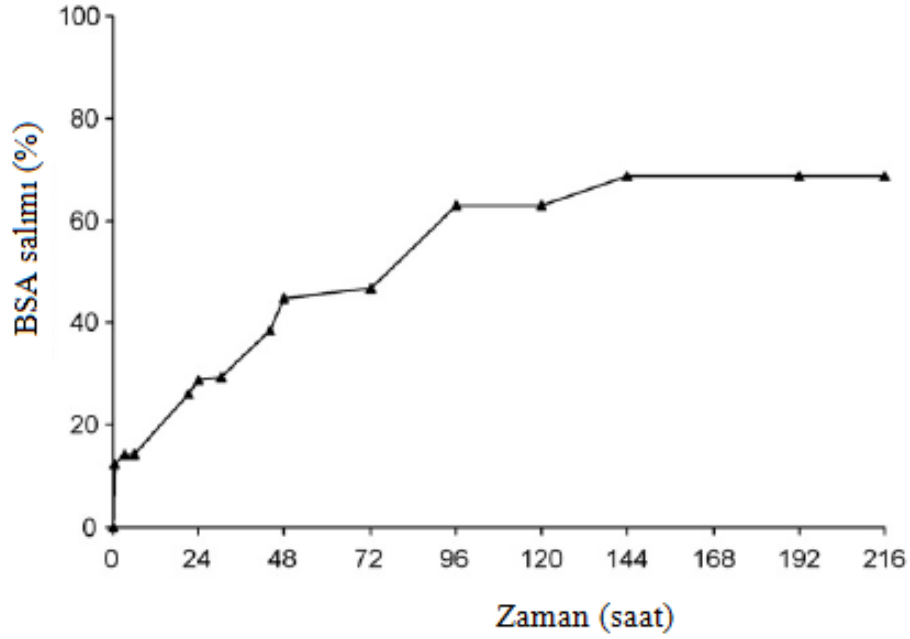
Yaowalak ve arkadaşları 2007 yılında hidroksiapatit mikro kürelerinden kontrollü protein salımını incelemişlerdir. Protein salım deneylerinde sığırdan elde edilen albümin (BSA) kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda kapsüllenmiş ve kapsüllenmemiş hidroksiapatit mikro küreler kullanılmıştır. hidroksiapatit mikro küreleri kapsülleme işleminde poli(laktikasit-co-glikolik asit) (PLGA) kullanılmıştır. kapsülleme işlemi çözücü buharlaştırma yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Salım deneylerinde Taihei Chemical Industrial'dan temin edilen

hidroksiapatit mikro küreler kullanılmıştır. Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan BSA çözeltilerinden (0,2-1,4 mg/ml distile su) 5 ml alınarak içerlerine hidroksiapatit mikro küreleri atılmıştır ve 37 °C'de 24 saat boyunca karıştırılmıştır ve bu sayede mikrokürelere BSA yüklenmiştir. Mikro kürelere yüklenen BSA miktarları yaklaşık ağırlıkça %8'dir. İlaç salım deneyleri 37°C'de distile su, pH'7.4 fizyolojik tampon çözeltisi ve değişik konsantrasyonlarda pH'7.4 fosfat tampon çözeltisinde ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir (Yaowalak vd, 2007).

Yaowalak ve arkadaşlarının yaptığı kapsüllenmemiş hidroksiapatit mikro kürelere ait zamana karşı BSA salımı aşağıdaki şekil 4.7'de gösterilmektedir. Grafikten de anlaşılacağı gibi distile su ortamı haricindeki diğer bütün ortamlarda BSA'nın ani salımı gerçekleşmiştir. Ancak 50 mM fosfat çözeltisinde bu ani salım %80'lere varmaktadır. PLGA ile kapsülleme işlemine tabi tutulan hidroksiapatit mikro kürelere ait BSA salım grafiği şekil 4.8'de gösterilmektedir. Kapsülleme işlemi ile hidroksiapatit kürelerden BSA salım hızında bir azalma olduğu tespit edilmiştir (Yaowalak vd, 2007).



Şekil 4.7 Zamana karşı BSA salımı a) distile su ortamı b) 6 mM fosfat çözeltisi c) 10 mM fosfat çözeltisi d) fizyolojik tampon çözeltisi e) 50 mM fosfat çözeltisi (Yaowalak vd, 2007).



Şekil 4.8 PLGA ile kapsüllenmiş hidroksiapatit mikro kürelerinden BSA salım profili (Yaowalak vd, 2007).

Yaowalak ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda fosfat çözeltisi ve fizyolojik tampon çözeltisi varlığında kapsüllenmemiş hidroksiapatit mikro kürelerden ani salımın yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Fosfat çözeltisinin konsantrasyonunun artırılması ile ani salım miktarının da arttığı görülmüştür. Ancak kapsüllenmemiş kürelerin distile su ortamında ani salım yapmadığı ve salım hızının da diğer ortamlara göre daha yavaş olduğu görülmüştür. Hidroksiapatit mikro kürelerinin PLGA ile kapsüllenmesi sonucunda ani salım miktarında büyük bir düşüşün olduğu ve BSA salım süresinin de dikkat çekecek derecede uzadığı Yaowalak ve arkadaşları tarafından tespit edilmiştir (Yaowalak vd, 2007).

4.3.7 Seramik hidroksiapatit mikro kürelerden insulin salımı

Paul ve arkadaşları 2001 yılında yaptıkları çalışmada hidroksiapatit mikro kürelere insulin yüklemiş ve salım profillerini incelemişlerdir. Paul ve arkadaşları hidroksiapatit mikro küreleri polietilen vinil asetat kopolimeri (PEVAc) ile kaplamışlardır. Bu sayede ilaç salımının kontrolünü sağlamayı hedeflemişlerdir. Yaptıkları çalışmalarda insulin yüklü hidroksiapatit mikro küreleri laboratuvar farelerine implante etmişler ve farelerdeki kan şekerini bastırıldığını tespit etmişlerdir. Bu sayede ürettikleri insulin yüklü mikro kürelerin uygulanabilirliğini kanıtlamışlardır (Paul vd, 2001).

Boş HAP mikrokürelerine insulin çözeltisi yerleştirilmiş ve vakum altında 2-8°C sıcaklıkta

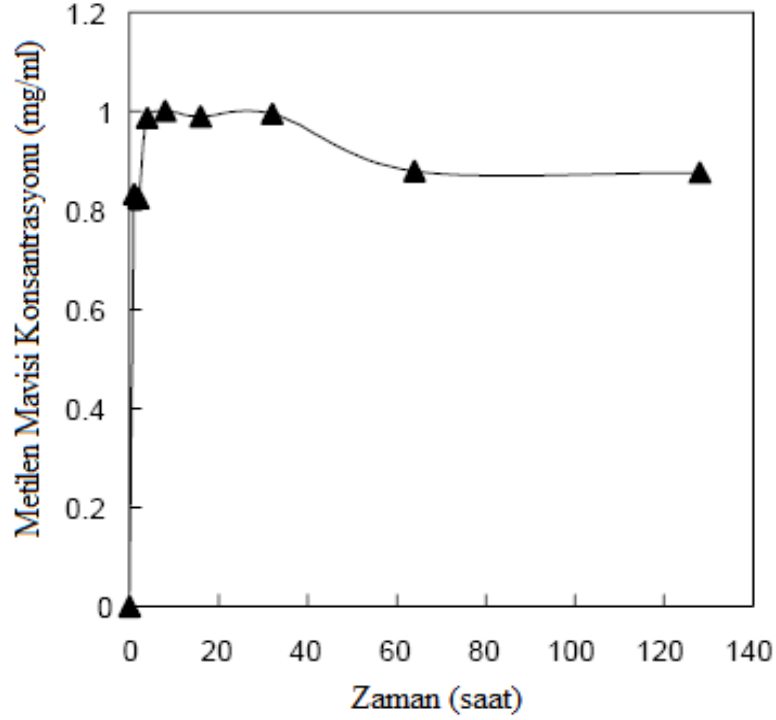
bir gece bekletilmiştir. Ardından yine vakum altında 2-8°C'de kurutulmuştur. Bu sayede hidroksiapatit mikro kürelere insulin yüklemesi gerçekleştirilmiştir. İnsülin yüklenmiş hidroksiapatit mikro küreler PEVAc ile kaplanmıştır (Paul vd, 2001).

Paul ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen salım deneylerinde hidroksiapatit mikro kürelerinden insulin salımı pH 7.4 ve 37°C'de sentetik vücut sıvısında (SBF) gerçekleştirilmiştir. 100 mg insulin yüklü mikro küreler 10 ml'lik SBF ile karıştırılmış ardından küçük ilaç tüplerine doldurularak hazırlanmıştır. Belirli zaman aralıklarında 1 ml'lik insulin içeriği çekilerek UV Spektrofotometresi yardımıyla insulin konsantrasyonunun ölçümü gerçekleştirilmiştir ve hacmin sabit kalmasını sağlamak için de alınan miktar kadar SBF eklenmiştir. Yaptıkları deney sonucunda ani salımın gerçekleştiği görülmüştür. Paul ve arkadaşları başlangıç salım hızının düzenlenmesi ve hidroksiapatit mikro kürelere daha fazla ilaç yüklenmesi ile bu sistemin gelecekte diyabet hastalıkları tedavisinde kullanılabileceğini düşünmektedirler (Paul vd, 2001).

4.3.8 Gözenekli küresel hidroksiapatit kürelerinin kontrollü ilaç salımında kullanımı

Komlev ve arkadaşları 2002 yılında küresel gözenekli hidroksiapatit parçacıklarına ilaç yüklemişler ve laboratuvar fareleri üzerinde salım deneyleri yapmışlardır. Yapılan çalışmada ilaç etkin maddesi olarak metilen mavisi kullanılmıştır. Gözenekli hidroksiapatit kürelerinin hazırlanmasında, ağırlıkça % 10'luk jelatin çözeltisine hidroksiapatit tozları atılarak bir süspansiyon oluşturulmuş ve ardından hidroksiapatit ve jelatinden oluşan bu karışım yağ içerisinde disperse edilerek ayrılmıştır. Ayrılan hidroksiapatit ve jelatin aseton ve etanol ile yıkanarak filtre edilmiştir. Ardından 1000-1200°C'de sinterleme işlemine tabi tutulmuşlardır ve gözenekli hidroksiapatit küreleri elde etmişlerdir. Komlev ve arkadaşları 2000 µm çapta ve hacimce %30-35 açık gözenekliliğe sahip küreleri seçerek, ilaç salım deneylerinde kullanmışlardır. Komlev ve arkadaşları vakum varlığında hidroksiapatit küreleri 1mg/ml distile su konsantrasyonunda metilen mavisi çözeltine karıştırarak metilen mavisi yüklemesi yapmışlardır (Komlev vd, 2002).

Komlev ve arkadaşları ilaç salım deneylerini laboratuvar farelerine hidroksiapatit kürelerini implante ederek gerçekleştirmişlerdir. 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 ve 128. saatlerde laboratuvar farelerinin kanlarından numune alarak Beckman BU-7 spektrofotometresi ile ölçüm gerçekleştirilmiştir. Zamana karşı metilen mavisinin konsantrasyon değişimi şekil 4.9'de görülmektedir (Komlev vd, 2002).



Şekil 4.9 Zamana karşı metilen mavisi konsantrasyonundaki değişim (Komlev vd, 2002).

Komlev ve arkadaşları yaptıkları çalışmalar sonucunda metilen mavisi salımının ilk 2 saat içerisinde en yüksek değerine ulaştığını belirlemişlerdir. 2 ile 40'ıncı saat arasında metilen mavisi konsantrasyonunun 0,89 mg/ml olarak değişmeden kaldığı, 110'üncü saatten sonra ise düşük miktarda azalma eğilimine girdiği belirlenmiştir. Komlev ve arkadaşları yaptıkları çalışmaların geliştirilerek kemik cerrahisi ve hasarlı kemik yenilenmesi gibi alanlarda kullanılabileceğini düşünmektedirler (Komlev vd, 2002).

4.3.9 Kemik enfeksiyonlarında bölgesel antibiyotik salımı için kullanılan biyobozunur nanokristalin hidroksiapatit ve kalsiyum sülfat kompozit malzemeleri

Rauschmann ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan çalışmada biyobozunur nano boyutlu hidroksiapatit ve kalsiyum sulfatan oluşan kompozit malzemelerden antibiyotik salımını ve bu kompozitin biyolojik uyumluluğunu incelemişlerdir. Yapılan çalışmalarda ilaç etkin maddesi olarak gentamisin ve vankomisin kullanılmıştır. Yapılan deneylerde kalsiyum sülfat nedeniyle oluşan sitotoksik etki biyoyumluluk açısından incelenmiştir (Rauschmann vd, 2004).

Rauschmann ve arkadaşları ilaç salım deneylerinde kullanılmak üzere hidroksiapatit ve kalsiyum sülfattan oluşan 5.9 mm boyunda ve 5.9 mm çapında yarıküresel silindirik pelletler

hazırlamışlardır (PerOssal®). 40 mg/ml konsantrasyonuna sahip gentamisin çözeltisine pelletler daldırılarak ilaç yüklemesi gerçekleştirilmiştir. Bu işlem sonunda 50 pellete 160 mg gentamisin yüklenmiştir. Vankomisin yüklemesinde ise 50mg/ml konsantrasyonunda çözelti kullanılmış ve 50 pellete toplam 200 mg ilaç yüklemesi yapılmıştır. Yüklenen ilaç miktarlarının ölçümü 1 adet pelletin 5 ml fosfat tampon çözeltisinde kırılması ve 24 saat 37°C'de bekletilmesi ve ardından salınan antibiyotik miktarının ölçümü ile gerçekleştirilmiştir (Rauschmann vd, 2004).

İlaç salım deneyleri 10 günü aşkın bir süre için, 10 ml fosfat tampon çözeltisi içinde gerçekleştirilmiştir. İlaç salım deneylerinde saf kalsiyum sülfat ve hidroksiapatitli kalsiyum sülfat (PerOssal®) pelletler kullanılmıştır. Gentamisin salımında 10 gün sonunda, saf kalsiyum sülfat ve PerOssal pelletler bir birlerine yakın bir salım yüzdesi göstermişlerdir. Gentamisin için salım yüzdeleri sırası ile % 95,8 ve % 94,7 olarak ölçülmüştür. Vankomisin salımında ise saf kalsiyum sülfat pelletler ile PerOssal pelletler arasında fark gözlemlenmiştir. Salım miktarları sırası ile % 74,8 ve % 96,3 olarak ölçülmüştür (Rauschmann vd, 2004).

Rauschmann ve arkadaşları yaptıkları çalışmalar sonucunda kalsiyum sülfat ve hidroksiapatitten oluşan kompozit pelletlerin tamamen biyoyumlu olduğunu ve hiçbir sitotoksik özellik taşımadığını tespit etmişlerdir. Yüksek gözenekliliğe sahip pelletlerin başlangıç salımının yüksek olduğu yapılan çalışma sonucunda ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak yüksek biyoyumluluğa sahip olan bu ilaç taşıyıcı sistemlerin kemik enfeksiyonlarının tedavisinde yeni bir yöntem olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir (Rauschmann vd, 2004).

4.4 Kontrollü İlaç Salımında Hidroksiapatitin Avantaj ve Dezavantajları

Kontrollü ilaç salımı uygulamalarında sıklıkla yapay ve doğal polimerler kullanılmaktadır. bu tip malzemelerin kullanılmasındaki en büyük neden, istenen fiziksel özelliklerin bu malzemelerce ayarlanabilirliğinin kolaylığıdır. Ancak polimerik malzemelerin istenen biyoyum ve kararlılığa sahip olmaması araştırmacıları farklı malzemelerin geliştirilmesine yönlendirmiştir. Bu aşamada hidroksiapatit yüksek biyoyum ve kararlılığı ile göz önüne çıkmaktadır.

Kalsiyum esaslı hidroksiapatitler, yeterli mekanik özellikleri ve kemik mineraline benzer bileşimi nedeniyle kemik yerine geçen bir madde olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca fiziksel özellikleri değiştirilmiş hidroksiapatitlerin, toksisitesinin olmayışı, yüksek

biyouyumluluğu, kemiksi geçirgenliği ve hücre üremesine izin veren yapısı nedeniyle kontrollü ilaç salımı uygulamalarında kullanımı gündeme gelmiştir. Sahip olduğu bu özellikler hidroksiapatiti biyolojik açıdan mkemmek bir ilaç taşıyıcı sistem olarak sınıflandırmaktadır. Ancak hidroksiapatitin fiziksel özellikleri bazı durumlarda kontrollü salım sistemleri için yetersiz kalmaktadır. Bu durum hidroksiapatitin bu alanda kullanımı önündeki en büyük engeldir. Farklı hazırlama yöntemleri ve kompozit malzemeler ile bu özellik iyileştirilebilmektedir.

5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

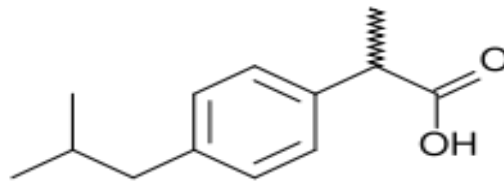
5.1 Materyal ve Yöntem

Yapılan çalışmada yüksek biyouyumluluğu nedeniyle kontrollü ilaç salımı çalışmalarında son zamanlarda sıklıkla incelenen hidroksiapatitin kontrollü ilaç salımında kullanılabilirliği incelenmiştir. Yapılan deneylerde farklı oranlarda polimer katkılı hidroksiapatit numunelerinden tabletler hazırlanmış ve bu tabletlerden ilaç salımı incelenmiş ve model denklem yardımıyla difüzyon katsayıları hesaplanmıştır.

Yapılan çalışmada ilaç etkin maddesi olarak ibuprofen kullanılmıştır. İlaç salım deneyleri Merck standardına göre hazırlanmış sentetik vücut sıvısında oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. İlaç salım deneylerinde ölçümler UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde gerçekleştirilmiştir. Bu bölümde deneylerde kullanılan kimyasal maddeler, çözeltiler ve cihazlara ilişkin bilgiler yer almaktadır.

5.1.1 İbuprofen

İlaç salım deneylerinde etkin madde olarak ibuprofen kullanılmıştır. İbuprofen, Propiyonatlar grubundan bir ilaçtır ve Pirofen adlı ilacın aktif maddesidir. Non steroid antiinflamatuvar ilaçlardandır. 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. 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. Şekil 5.1'de İbuprofenin yapısı, Çizelge 5.1'de ise İbuprofenin özellikleri görülmektedir.



Şekil 5.1 İbuprofenin kimyasal yapısı (Ekmen, 2009).

Çizelge 5.1 İbuprofenin özellikleri (Ekmen, 2009).

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

5.1.2 Sentetik vücut sıvısı (Simulated Body Fluid, SBF)

Sentetik vücut sıvısının hazırlanmasında Merck standartlarında olan NaCl (%98), NaHCO₃ (%99,7), KCl (%99), Na₂HPO₄.2H₂O (%99,5), MgCl₂.6H₂O (%98), CaCl₂.2H₂O (%99), Na₂SO₄, tris base (CH₂OH)₃CNH₃ kimyasalları kullanılmıştır. Kullanılacak olan kimyasallardan ilk beş tanesi çizelgedeki sırasıyla (Çizelge 5.2) eklenmiş ve hacmi deiyonize 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 (CH₂OH)₃CNH₃ ilavesinden sonra çözelti sıcaklığı 37⁰C'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 deiyonize su ile 1L'e tamamlanmıştır.

Çizelge 5.2 Sentetik Vücut Sıvısının hazırlanması için gereken kimyasallar (Ekmen, 2009).

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

5.1.3 İbuprofen (IBU) stok çözeltisi

İlaç salım deneylerinde, tabletlere ilaç yüklemesi amacıyla kullanılmak üzere ibuprofen stok çözeltisi hazırlanmıştır. 40 g olarak tartılan toz haldeki İbuprofen 1 L'lik balon jode bir miktar sikloheksan ile çalkalanarak çözüldükten sonra sikloheksan ilavesi ile hacmine tamamlanmıştır.

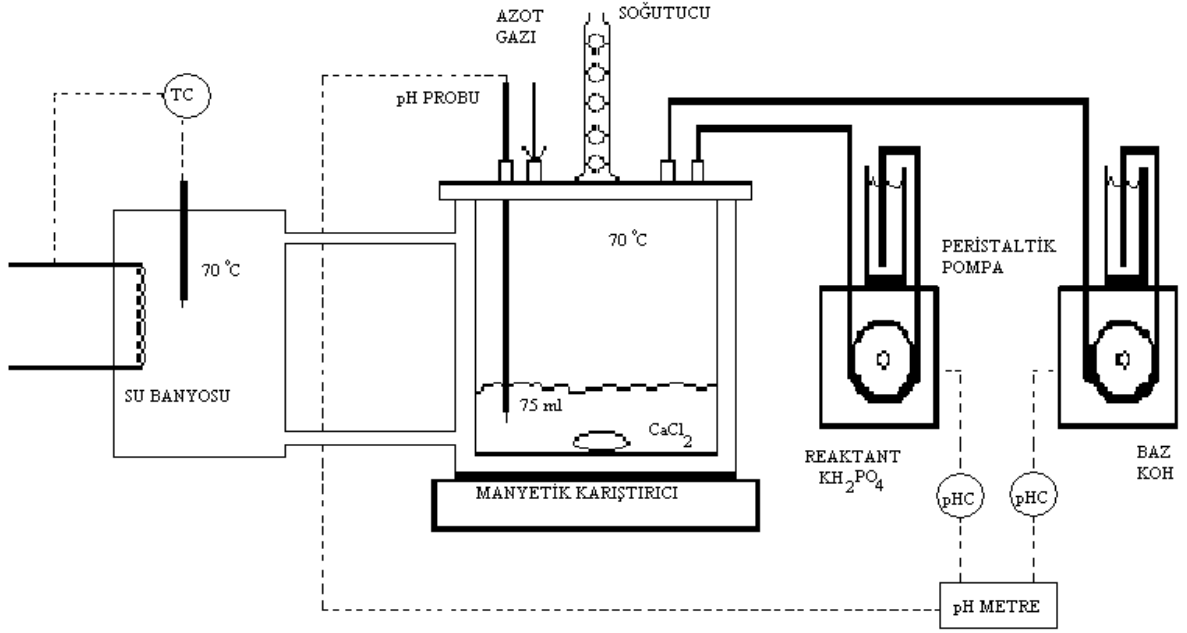
5.1.4 Endüstriyel polimer

Hidroksiapatit üretiminde ve harici katkı maddesi olarak, 1.05 g/cm^3 yoğunluklu ve %46 kuru madde oranına sahip endüstriyel polimer deneylerde kullanılmıştır.

5.1.5 Sentetik hidroksiapatit üretimi

Toz halindeki HAP kristalleri eşit hacimde 0.5 mol/L kalsiyum klorür (CaCl_2) ve 0.3 mol/L potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4) çözeltileri ile birlikte 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 CaCl_2 çözeltisi içine, KH_2PO_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 KH_2PO_4 çözeltisinin, ana çözeltiliye eklenmesi ile sağlanmıştır. Ortamdaki 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 deiyonize su ile yıkanmış ve kendi doymuş çözeltisi ile 24 saat reflaks edilmiştir. Daha sonra $\text{pH}=7$ 'ye ayarlanarak 37°C 'de yaşlanmaya bırakılmıştır. Yaşlanma işleminin tamamlanmasından sonra filtre edilip deiyonize suyla yıkanarak üzerinden doymuş çözelti uzaklaştırılmıştır daha sonra vakum pompası yardımı ile etüvde (Nüve EV018) kurutulmuştur. Şekil 5.2'de Hidroksiapatit kristallerinin üretiminin gerçekleştirildiği deney sistemi görülmektedir. Ayrıca reaksiyon başlamadan kalsiyum klorür çözeltisi ile endüstriyel polimer belirli oranlarda karıştırılarak yukarıda anlatılan yol izlenmek sureti ile polimer katkılı sentetik hidroksiapatit kristallerinin üretimi gerçekleştirilmiştir. Ek 1'de üretilen hidroksiapatitlere ait XRD grafikleri görülmektedir.



Şekil 5.2 Hidroksiapatit üretim düzeneği

5.1.6 Tablet üretimi ve ilaç yüklemesi

Tablet hazırlama işleminde ilk olarak sentetik olarak imal edilmiş saf hidroksiapatit kristallerinden 0,5 gram tartım alınmış ve iyice öğütülmüştür. Ardından öğütülen kristaller 15 ton kapasiteli hidrolik preste 3,5 ton basınca 10 saniye boyunca tabi tutulmuş ve ardından tablet kalıbından çıkarılmıştır.

Her bir tabletin ağırlık ve boyut ölçümleri alınmış ardından 700°C’de sinterlenmek üzere fırına gönderilmiştir. Sinterleme işlemi ile tabletlerin bünyesinde bulunan endüstriyel polimer ortamdan uzaklaşmış ve gözenekli bir yapı meydana getirmiştir.

Tabletlerin üretilmesi ve sinterleme işleminden sonra ilaç yükleme işlemine geçilmiştir. Bu işlemde 5.1.3 bölümünde anlatılan 40 g/L konsantrasyonuna sahip ibuprofen-sikloheksan stok çözeltisi kullanılmıştır. Bu çözeltilerden 25 mL alınarak 50 mL hacimli behere aktarılmış ve ardından tablet bu behere bırakılmıştır. 24 saat boyunca tablet çözelti içerisinde bekletilmiştir. Bu işlemler bütün tabletler için uygulanmıştır. Ardından tabletler bünyesinden sikloheksanın uzaklaştırılması için çözeltilerden alınmış ve 50°C’lik etüvde 24 saat boyunca kurumaya bırakılmıştır.

5.1.7 Kullanılan cihazlar

İlaç salım deneylerinde, hidroksiapatit üretiminde ve numunelerin karakterizasyonunda aşağıda sıralanan cihazlar kullanılmıştır.

Spektrofotometre: Specord 50 Analytik Jena UVS

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 kontrol 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

Hidrolik pres

5.2 Sentetik Vücut Sıvısında İbuprofen Çözeltilisinin Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi

Kontrollü ilaç salım deneylerinde ilaç etkin maddesi olarak kullanılan ibuprofenin sentetik vücut sıvısındaki konsantrasyona göre kalibrasyon grafiği UV-görünür alan spektrofotometresi cihazı için oluşturulmuştur.

İbuprofen çözeltisi karakteristik pikini 264 nm'de vermektedir ve bu dalga boyunda elde edilen değerler ile kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur. Sentetik vücut sıvısında ibuprofen çözeltisinin kalibrasyon grafiğinin çizilmesi için, 0, 20, 40, 50, 100, 150, 200, 250 ve 500 mg/L konsantrasyonlarında referans çözeltiler hazırlanmış ve UV-görünür alan spektrofotometresinde referans olarak sentetik vücut sıvısının okutulması ile her bir konsantrasyon için 264 nm'deki absorpsiyon değerleri okunmuştur.

Çizelge 5.3'te referans çözelti konsantrasyonlarına karşılık gelen 264 nm'deki absorpsiyon değerleri görülmektedir.

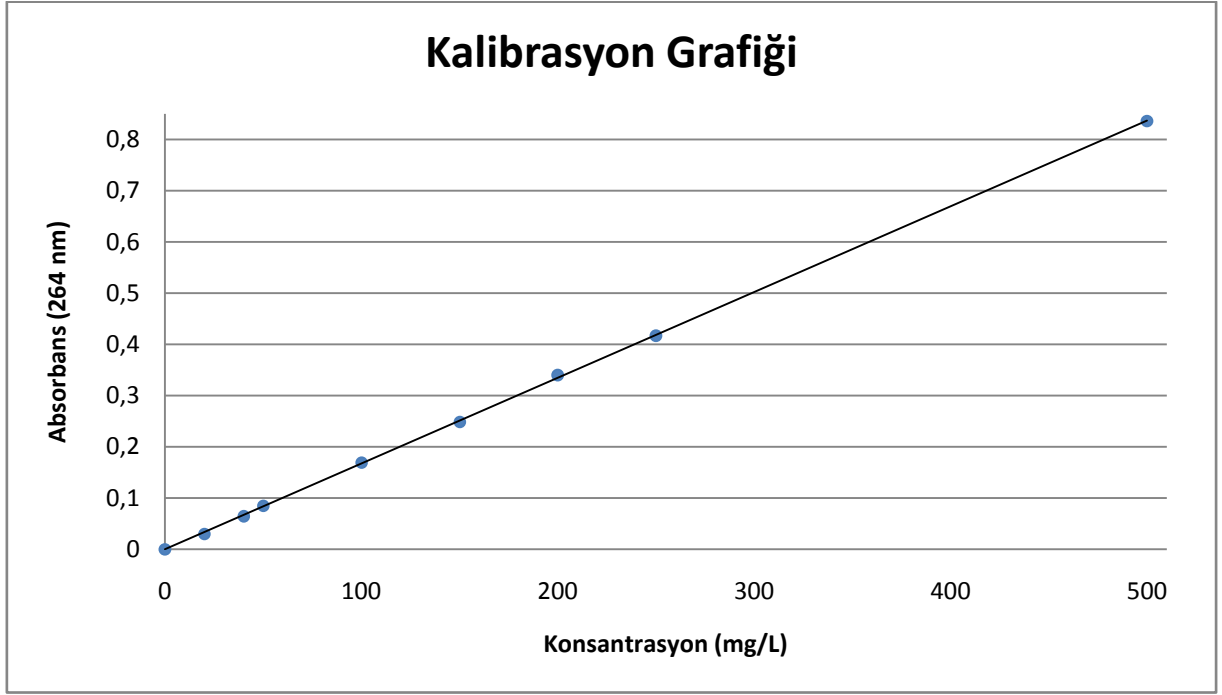
Çizelge 5.3 İbuprofen çözeltisi için konsantrasyon değerleri ve buna karşılık gelen absorbans değerleri

Konsantrasyon (mg/L)	Absorbans Değerleri (264 nm)
0	0
20	0,0301
40	0,064
50	0,085
100	0,1691
150	0,2485
200	0,3395
250	0,4165
500	0,8363

Referans çözelti konsantrasyonlarına karşılık gelen absorpsiyon değerleri ile oluşturulan kalibrasyon grafiği şekil 5.3'te görülmektedir. Absorpsiyon değerlerinin konsantrasyon ile ilişkisini veren denklem aşağıda görülmektedir.

$$A_{264} = 0,00167x C_{IBU} - 6,74x10^{-4} \quad (R^2 = 0,999) \quad (5.1)$$

Denklemden A_{264} 264 nm'de ki absorbans değerlerini, C_{IBU} ibuprofen konsantrasyonunu göstermektedir.



Şekil 5.3 İbuprofen kalibrasyon grafiği ($\lambda = 264 \text{ nm}$)

5.3 Model Denklem

Tablet haline getirilen silindirik sistemlerden ilaç salım profilinin belirlenmesi için Fick'in ikinci difüzyon yasasının çözümünden elde edilen model denklem kullanılmıştır. Aşağıdaki denklemde Fick'in ikinci difüzyon yasası görülmektedir.

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = D_{ip} \frac{\partial^2 c_i}{\partial x^2} \quad (5.2)$$

5.2 denkleminde görülen Fick'n ikinci difüzyon yasası aksel ve radyal kütle aktarımını göz önüne alarak silindirik sistem için çözümlenerek 5.3 denkleme haline getirilmiştir (Cosijns vd, 2007).

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{1}{r} \times \left\{ \frac{\partial}{\partial r} \left(r \times D \times \frac{\partial c}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\frac{D}{r} \times \frac{\partial c}{\partial \theta} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(r \times D \times \frac{\partial c}{\partial z} \right) \right\} \quad (5.3)$$

Burada c ilaç konsantrasyonunu, t zamanı, r ve z radyal ve aksel koordinatları, θ r - z düzlemine dikey olan açıyı, D gözenekli tablet içerisindeki ilacın difüzyon katsayısını göstermektedir.

Bu kısmi diferansiyel denklem, homojen ilaç dağılımı, yüksek ilaç çözünürlüğü ve mükemmel batma koşulları göz önüne alınarak üssel fonksiyonların sonlu serileri kullanılarak çözümlenebilir. Bu durumda denklem;

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{32}{\pi^2} \cdot \sum_{n=1}^{\infty} \left[\frac{1}{(q_n)^2} \cdot \exp \left[-\frac{(q_n)^2}{r^2} \cdot D \cdot t \right] \right] \cdot \sum_{p=0}^{\infty} \left[\frac{1}{(2p+1)^2} \cdot \exp \left[D \cdot t \cdot \frac{-(2p+1)^2 \cdot \pi^2}{H^2} \right] \right] \quad (5.4)$$

Şeklinde olacaktır. M_∞ $t=\infty$ 'daki kümülatif ilaç salımı ilaç salımı, M_t $t=t$ 'deki kümülatif ilaç salımı, R silindirik tabletin çapını, H tabletin yüksekliğini, q_n sıfırıncı tip Bessel fonksiyonunun pozitif köklerini ifade etmektedir (Cosijns vd, 2007).

6. SONUÇLAR

6.1 Saf Hidroksiapatitten İbuprofen Salımı

Yapılan deneyde saf olarak üretilmiş sentetik hidroksiapatit kristallerinden 5.1.6'daki yöntem ile tablet üretilmiş ve bu tablete ilaç yüklemesi yapıldıktan sonra ilaç salım deneyi gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen tablet terazide tartılmış ve 0,4851 gram olarak ağırlığı tespit edilmiştir. Ağırlık kaybı öğütme ve kalıba koyma işlemi sırasında gerçekleşen deneysel kayıplardan kaynaklanmaktadır. Elde edilen tabletin çapı 13 mm ve yüksekliği 3 mm olarak tespit edilmiştir. Bu işlemlerden sonra tablet 700°C'de sinterleme işlemine tabi tutulmuştur. Sinterleme sonrasında tabletin tartımı alınmış ve 0,4675 gram olarak ölçülmüştür. Tablette %3 oranında bir ağırlık kaybı oluşmuştur. Bu ağırlık kaybının tablet bünyesinde bulunan nemden olduğu düşünülmektedir.

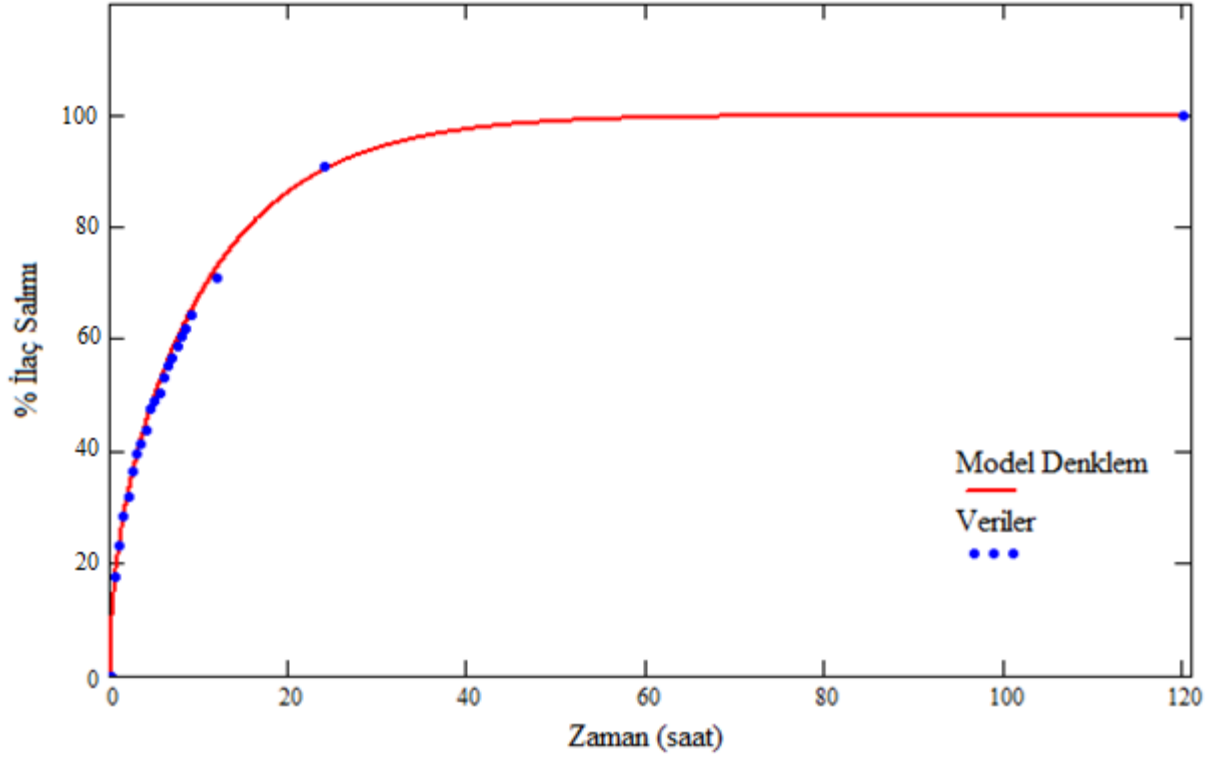
Tabletin hazırlanması ve ilaç yüklemenin tamamlanmasından sonra ilaç salım deneylerine geçilmiştir. Yapılan deney 5.1.2 bölümünde hazırlanışı anlatılan sentetik vücut sıvısı çözeltisinde gerçekleştirilmiştir. İlaç salım deneyinde 600 ml hacimli bir beherin içerisine 100 ml sentetik vücut sıvısı çözeltisi ilave edilmiş ve manyetik karıştırıcıda 250 rpm hızında oda sıcaklığın karıştırma işlemi uygulanmıştır. Ardından düzeneğin içerisine ibuprofen yüklü hidroksiapatit tablet bırakılmış ve ilk 9 saat boyunca yarım saatte bir ölçüm alınmıştır. Ardından 12'inci saatte bir ölçüm alınmış ve 24'üncü saatte de bir ölçüm alınmıştır. Tabletten ilaç salımının durmasına kadar düzeneği çalıştırılmış ve 24 saatte bir ölçüm alınmıştır. Bütün ilaç salım deneylerinde bu yöntem uygulanmıştır.

Saf hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı 120 saat sonrasında son bulmuştur. 120 saat sonunda ölçülen ilaç konsantrasyonu tabletin salabileceği maksimum ilaç konsantrasyonu (M_{∞}) olarak kabul edilmiştir. Deney sonunda saf hidroksiapatit tabletin 84,91 mg/L konsantrasyonunda ilaç saldığı tespit edilmiştir. Çizelge 6.1 saf hidroksiapatit tabletten ilaç salımına ait verileri içermektedir.

Çizelge 6.1 Saf hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman (saat)	Absorbans (264nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,0257	15,14	17,82
1	0,0337	19,82	23,31
1,5	0,0411	24,19	28,48
2	0,0459	27,00	31,78
2,5	0,0525	30,86	36,33
3	0,0572	33,61	39,57
3,5	0,0595	34,99	41,19
4	0,0635	37,32	43,94
4,5	0,0686	40,34	47,49
5	0,0707	41,55	48,92
5,5	0,0730	42,93	50,54
6	0,0768	45,15	53,16
6,5	0,0797	46,90	55,22
7	0,0817	48,07	56,59
7,5	0,0851	50,02	58,89
8	0,0873	51,35	60,45
8,5	0,0895	52,62	61,95
9	0,0932	54,79	64,50
12	0,1027	60,40	71,11
24	0,1314	77,29	90,99
120	0,1444	84,91	100

Elde edilen bu veriler sonucunda 5.4 denkleminin Mathcad programı vasıtası ile çözümü ile difüzyon katsayısı $D_{SAFHAP}=0,34 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır. Şekil 6.1 de saf hidroksiapatit tabletten ilaç salımı ve model denklem vasıtası ile oluşturulan eğri görülmektedir.



Şekil 6.1 Saf hidroksiapatit tabletten zamana karşı ibuprofen salımı

6.2 Polimer Katkılı Hidroksiapatit Tabletlerden İbuprofen Salımı

Yapılan çalışmaların bu kısmında reaksiyon sırasında polimer katkısı ile elde edilmiş hidroksiapatit kristallerinden elde edilen tabletlerden ibuprofen salımı incelenmiştir. 1000 ppm, 2000 ppm, 5000 ppm ve 15000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit kristalleri 5.1.5 bölümünde anlatılan yöntemle üretilmiş ve 5.1.6'da anlatılan yöntemle göre tabletler hazırlanmıştır.

Aşağıdaki bölümde tabletlere ilişkin deneysel veriler ve açıklamalar yer almaktadır.

6.2.1 15000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı

15000 ppm endüstriyel polimer katkılı hidroksiapatit tablet 5.1.6 bölümünde anlatıldığı gibi hazırlanarak ilaç yüklenmiştir. Tablet hazırlama işleminden sonra tabletin ağırlığı 0,4890 gram olarak ölçülmüştür. Sinterleme işleminden sonra tablet ağırlığı 0,3367 grama inmiş ve yapıdaki polimerik malzeme uzaklaşmıştır. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması sonucunda yapıda % 31,14 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

Tabletin yüksekliği 3 mm çapı ise 13 mm olarak tespit edilmiştir. Çizelge 6.2'de 15000 ppm endüstriyel polimer katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımına ait veriler yer

almaktadır.

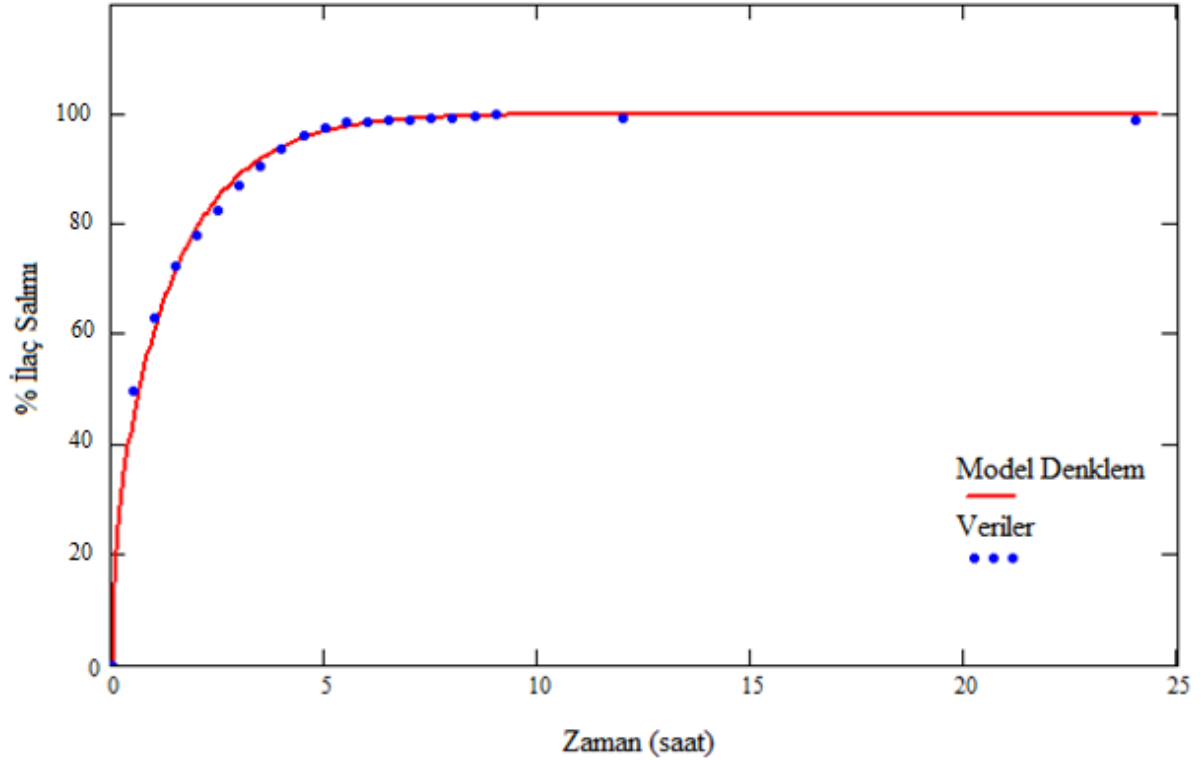
Deneysel çalışma sonucunda elde edilen veriler sonucunda 5.4 denkleminin Mathcad programı vasıtası ile çözümü ile difüzyon katsayısı $D_{15000\text{ppm}}=5,35 \times 10^{-7}$ m²/saat olarak hesaplanmıştır.

Şekil 6.2 de 15000 ppm endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatit tabletten ilaç salımı ve model denklem vasıtası ile oluşturulan eğri görülmektedir.

Çizelge 6.2 15000 ppm polimer katkıli hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman (saat)	Absorbans (264nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,1022	60,11	49,61
1	0,1298	76,35	63,00
1,5	0,1494	87,88	72,52
2	0,1609	94,64	78,10
2,5	0,1702	100,11	82,62
3	0,1792	105,41	86,99
3,5	0,1867	109,82	90,63
4	0,1926	113,29	93,49
4,5	0,1977	116,29	95,97
5	0,2006	118,00	97,37
5,5	0,2029	119,35	98,49
6	0,2033	119,58	98,68
6,5	0,2039	119,94	98,98
7	0,2039	119,94	98,98
7,5	0,2042	120,11	99,12
8	0,2044	120,23	99,22
8,5	0,2052	120,70	99,61
9	0,206	121,17	100
12	0,206	121,17	100
24	0,206	121,17	100

15000 ppm endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatitten gerçekleşen ilaç salımı yaklaşık 6 saat içerisinde sonlanmıştır. Tabletün bünyesinden salabileceği maksimum ilaç miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Ancak deney herhangi bir değişim olma ihtimaline karşılık 24 saat boyunca devam ettirilmiştir. 15000 ppm endüstriyel polimer katkıli tablet ilk yarım saat içerisinde bünyesinde bulundurduğu ibuprofenin %49,61'ini salmıştır. Bu sonucun gözenekli yapı sonucunda oluştuğu açıktır. Deney sonucunda 15000 ppm polimer katkıli hidroksiapatit tabletin 121,17 mg/L konsantrasyonunda ilaç saldığı tespit edilmiştir.



Şekil 6.2 15000 ppm polimer katkıli hidroksiapatit tabletten zamana karşı ibuprofen salımı

6.2.2 5000 ppm polimer katkıli hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı

5000 ppm endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatit tablet 5.1.6 bölümünde anlatıldığı gibi hazırlanarak ilaç yüklenmiştir. Tablet hazırlama işleminden sonra tabletin ağırlığı 0,4868 gram olarak ölçülmüştür. Sinterleme işleminden sonra tablet ağırlığı 0,4036 grama inmiş ve yapıdaki polimerik malzeme uzaklaşmıştır. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması sonucunda yapıda % 17,09 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

Tabletin yüksekliği 3 mm çapı ise 13 mm olarak tespit edilmiştir. Çizelge 6.3'de 5000 ppm endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımına ait veriler yer almaktadır.

Deneysel çalışma sonucunda elde edilen veriler sonucunda 5.4 denkleminin Mathcad programı vasıtası ile çözümü ile difüzyon katsayısı $D_{5000\text{ppm}}=2,55 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır.

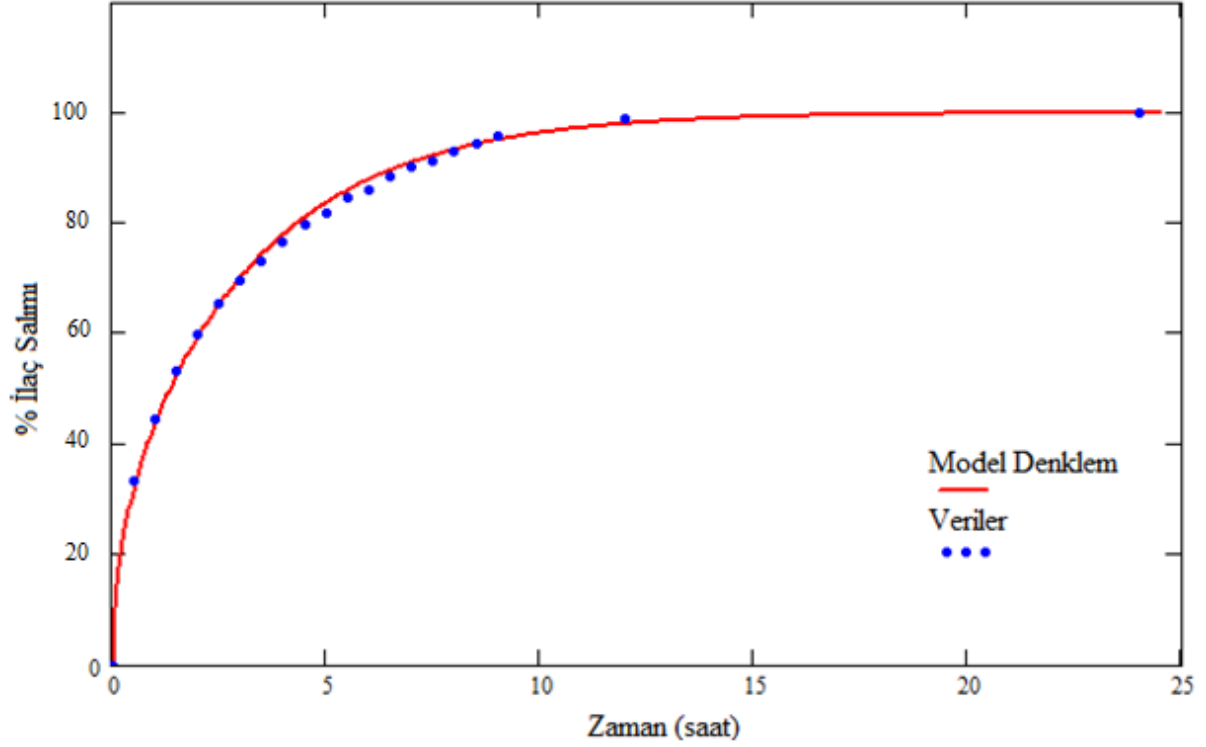
Şekil 6.3 de 5000 ppm endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatit tabletten ilaç salımı ve model denklem vasıtası ile oluşturulan eğri görülmektedir.

Çizelge 6.3 5000 ppm polimer katkıli hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman (saat)	Absorbans (264nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,0646	38,00	33,31
1	0,086	50,58	44,35
1,5	0,1033	60,76	53,27
2	0,1162	68,35	59,92
2,5	0,1268	74,58	65,39
3	0,1349	79,35	69,57
3,5	0,1419	83,47	73,18
4	0,1485	87,35	76,58
4,5	0,1543	90,76	79,57
5	0,1587	93,35	81,84
5,5	0,1643	96,64	84,73
6	0,1669	98,17	86,07
6,5	0,1713	100,76	88,34
7	0,1749	102,88	90,20
7,5	0,177	104,11	91,28
8	0,1805	106,17	93,08
8,5	0,1829	107,58	94,32
9	0,1855	109,11	95,66
12	0,192	112,94	99,02
24	0,1939	114,05	100

5000 ppm endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatitten gerçekleşen ilaç salımı yaklaşık 12 saat içerisinde sonlanmıştır. Tabletten bünyesinden salabileceği maksimum ilaç miktarı (M_{∞})

24 saat sonunda tespit edilmiştir. 5000 ppm endüstriyel polimer katkıli tablet ilk yarım saat içerisinde bünyesinde bulundurduğu ibuprofenin % 33,31'ini salmıştır. Deney sonucunda 5000 ppm polimer katkıli hidroksiapatit tabletin 114,05 mg/L konsantrasyonunda ilaç saldığı tespit edilmiştir.



Şekil 6.3 5000 ppm polimer katkıli hidroksiapatit tabletten zamana karşı ibuprofen salımı

6.2.3 2000 ppm polimer katkıli hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı

2000 ppm endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatit tablet 5.1.6 bölümünde anlatıldığı gibi hazırlanarak ilaç yüklenmiştir. Tablet hazırlama işleminden sonra tabletin ağırlığı 0,4879 gram olarak ölçülmüştür. Sinterleme işleminden sonra tablet ağırlığı 0,4470 grama inmiş ve yapıdaki polimerik malzeme uzaklaşmıştır. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması sonucunda yapıda % 8,03 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

Tabletin yüksekliği 3 mm çapı ise 13 mm olarak tespit edilmiştir. Çizelge 6.4'de 2000 ppm endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımına ait veriler yer almaktadır.

Deneysel çalışma sonucunda elde edilen veriler sonucunda 5.4 denkleminin Mathcad programı vasıtası ile çözümü ile difüzyon katsayısı $D_{2000\text{ppm}}=0,98 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır.

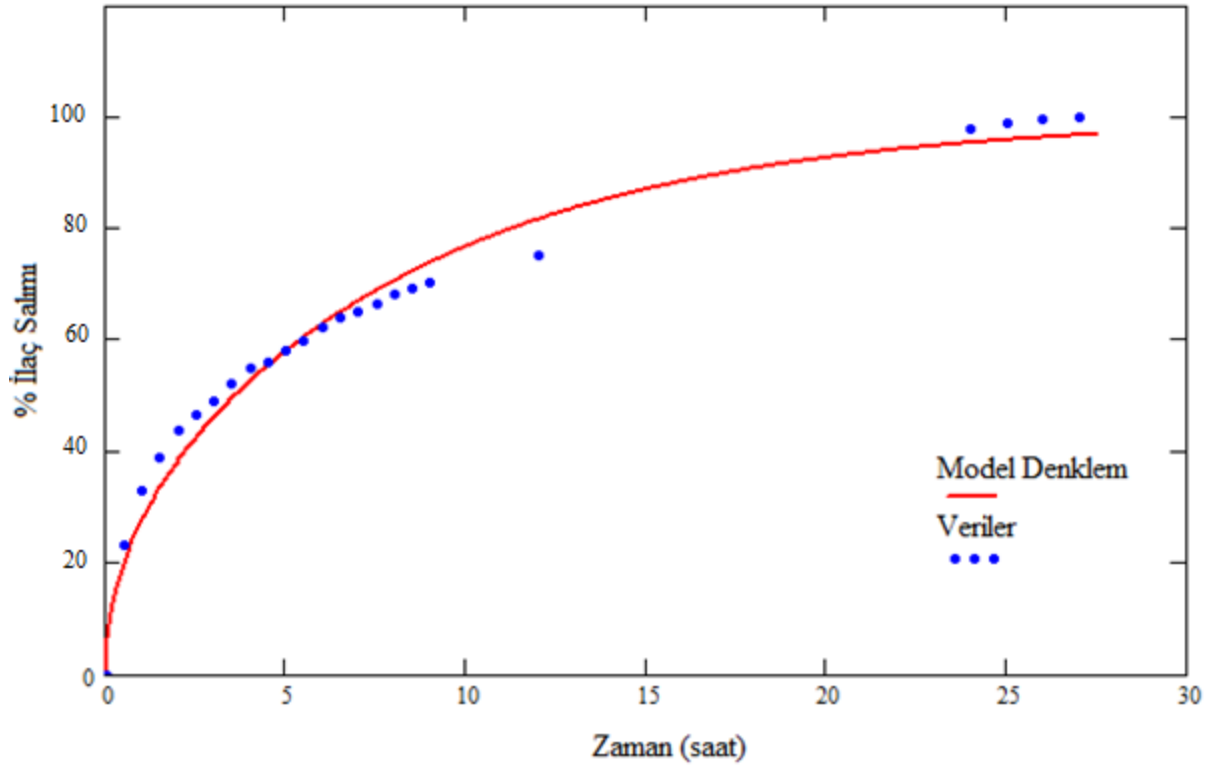
Şekil 6.4 de 2000 ppm endüstriyel polimer katkılı hidroksiapatit tabletten ilaç salımı ve model denklem vasıtası ile oluşturulan eğri görülmektedir.

Çizelge 6.4 2000 ppm polimer katkılı hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman (saat)	Absorbans (264nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,0468	20,35	23,29
1	0,0664	31,88	33,05
1,5	0,0781	38,76	38,87
2	0,088	44,58	43,80
2,5	0,0936	47,88	46,59
3	0,0984	50,70	48,97
3,5	0,1045	54,29	52,01
4	0,1105	57,82	55,00
4,5	0,1124	58,94	55,94
5	0,1166	61,41	58,03
5,5	0,1201	63,47	59,78
6	0,1251	66,41	62,26
6,5	0,1285	68,41	63,96
7	0,1307	69,70	65,05
7,5	0,1336	71,41	66,50
8	0,1369	73,35	68,14
8,5	0,1389	74,52	69,13
9	0,1409	75,70	70,13
12	0,1513	81,82	75,31
24	0,1963	108,29	97,71
25	0,1985	109,58	98,80
26	0,2003	110,64	99,70
27	0,2009	111,00	100

2000 ppm endüstriyel polimer katkılı hidroksiapatitten gerçekleşen ilaç salımı yaklaşık 25 saat içerisinde sonlanmıştır. Tabletün bünyesinden salabileceği maksimum ilaç miktarı (M_{∞}) 27 saat sonunda tespit edilmiştir. 2000 ppm endüstriyel polimer katkılı tablet ilk yarım saat

içerisinden bünyesinde bulundurduğu ibuprofenin %23,29'unu salmıştır. Deney sonucunda 2000 ppm polimer katkıli hidroksiapatit tabletin 111,00 mg/L konsantrasyonunda ilaç saldığı tespit edilmiştir.



Şekil 6.4 2000 ppm polimer katkıli hidroksiapatit tabletten zamana karşı ibuprofen salımı

6.2.4 1000 ppm polimer katkıli hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı

1000 ppm endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatit tablet 5.1.6 bölümünde anlatıldığı gibi hazırlanarak ilaç yüklenmiştir. Tablet hazırlama işleminden sonra tabletin ağırlığı 0,4792 gram olarak ölçülmüştür. Sinterleme işleminden sonra tablet ağırlığı 0,4476 grama inmiş ve yapıdaki polimerik malzeme uzaklaşmıştır. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması sonucunda yapıda % 6,59 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir. Bu oran 2000 ppm endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatit tabletinkine çok yakındır.

Tabletin yüksekliği 3 mm çapı ise 13 mm olarak tespit edilmiştir. Çizelge 6.5'de 1000 ppm endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımına ait veriler yer almaktadır.

Deneysel çalışma sonucunda elde edilen veriler sonucunda 5.4 denkleminin Mathcad programı vasıtası ile çözümü ile difüzyon katsayısı $D_{1000\text{ppm}}=1,02 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır.

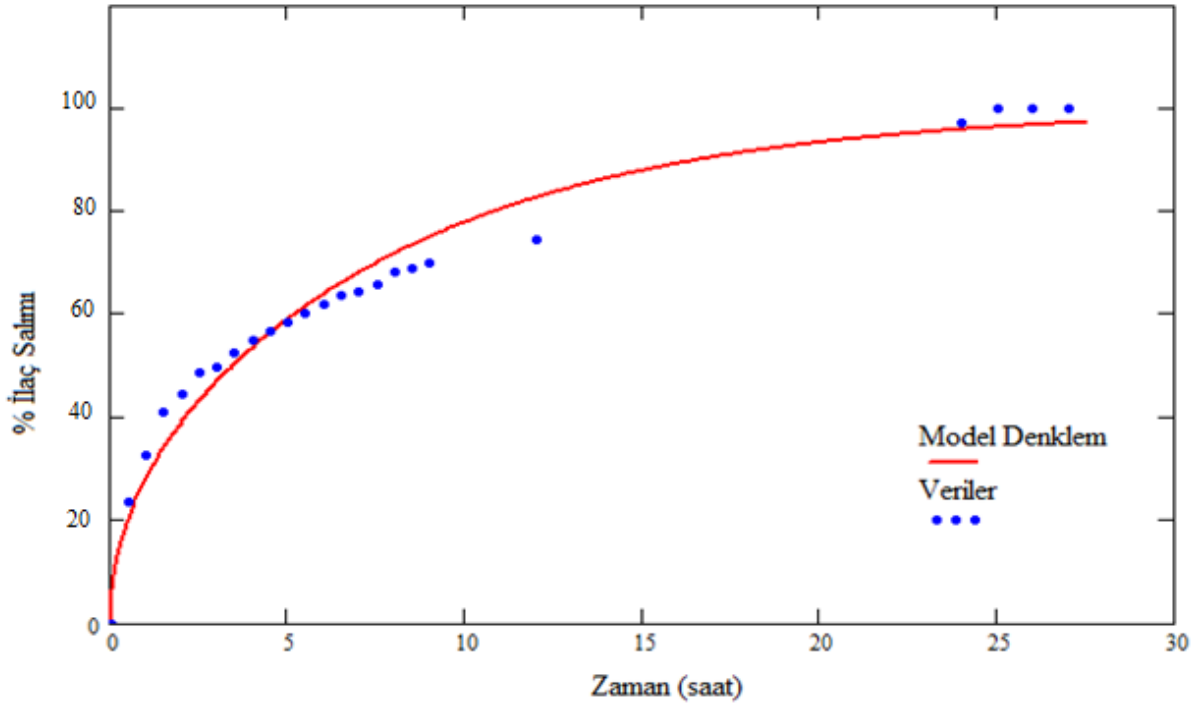
Şekil 6.5 de 1000 ppm endüstriyel polimer katkılı hidroksiapatit tabletten ilaç salımı ve model denklem vasıtası ile oluşturulan eğri görülmektedir.

Çizelge 6.5 1000 ppm polimer katkılı hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman (saat)	Absorbans (264nm)	Konsantrasyon (mg/L)	Salım (%)
0	0	0	0
0,5	0,0349	20,52	23,61
1	0,0481	28,29	32,54
1,5	0,0604	35,52	40,86
2	0,0655	38,52	44,31
2,5	0,0718	42,23	48,57
3	0,0735	43,23	49,72
3,5	0,0775	45,58	52,43
4	0,0811	47,70	54,87
4,5	0,0836	49,17	56,56
5	0,0863	50,76	58,38
5,5	0,089	52,35	60,21
6	0,0913	53,70	61,77
6,5	0,0939	55,23	63,53
7	0,0953	56,05	64,47
7,5	0,097	57,05	65,62
8	0,1007	59,23	68,13
8,5	0,1019	59,94	68,94
9	0,1033	60,76	69,89
12	0,11	64,70	74,42
24	0,1437	84,52	97,22
25	0,1475	86,76	99,79
26	0,1478	86,94	100
27	0,1478	86,94	100

1000 ppm endüstriyel polimer katkılı hidroksiapatitten gerçekleşen ilaç salımı yaklaşık 25 saat içerisinde sonlanmıştır. Tabletün bünyesinden salılabileceği maksimum ilaç miktarı (M_{∞}) 27 saat sonunda tespit edilmiştir. 1000 ppm endüstriyel polimer katkılı tablet ilk yarım

saat içerisinde bünyesinde bulundurduğu ibuprofenin %23,61'ini salmıştır. Deney sonucunda 1000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit tabletin 86,76 mg/L konsantrasyonunda ilaç saldığı tespit edilmiştir. 1000 ppm endüstriyel polimer katkılı hidroksiapatit tabletten ilaç salımı miktarı saf hidroksiapatitten ilaç salım miktarına benzemektedir. Ayrıca ilaç salım profili de 2000 ppm endüstriyel polimer katkılı hidroksiapatitten ilaç salım profili ile örtüşmektedir.



Şekil 6.5 1000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit tabletten zamana karşı ibuprofen salımı

6.2.5 Polimer katkılı hidroksiapatit tabletlerin karşılaştırılması

Bu bölümde 15000, 5000, 2000, 1000 ppm endüstriyel polimer katkılı hidroksiapatit tabletlerden ibuprofen salımının karşılaştırılması yapılmaktadır. Çizelge 6.6'da polimer katkılı hidroksiapatit tabletlerin difüzyon katsayıları görülmektedir.

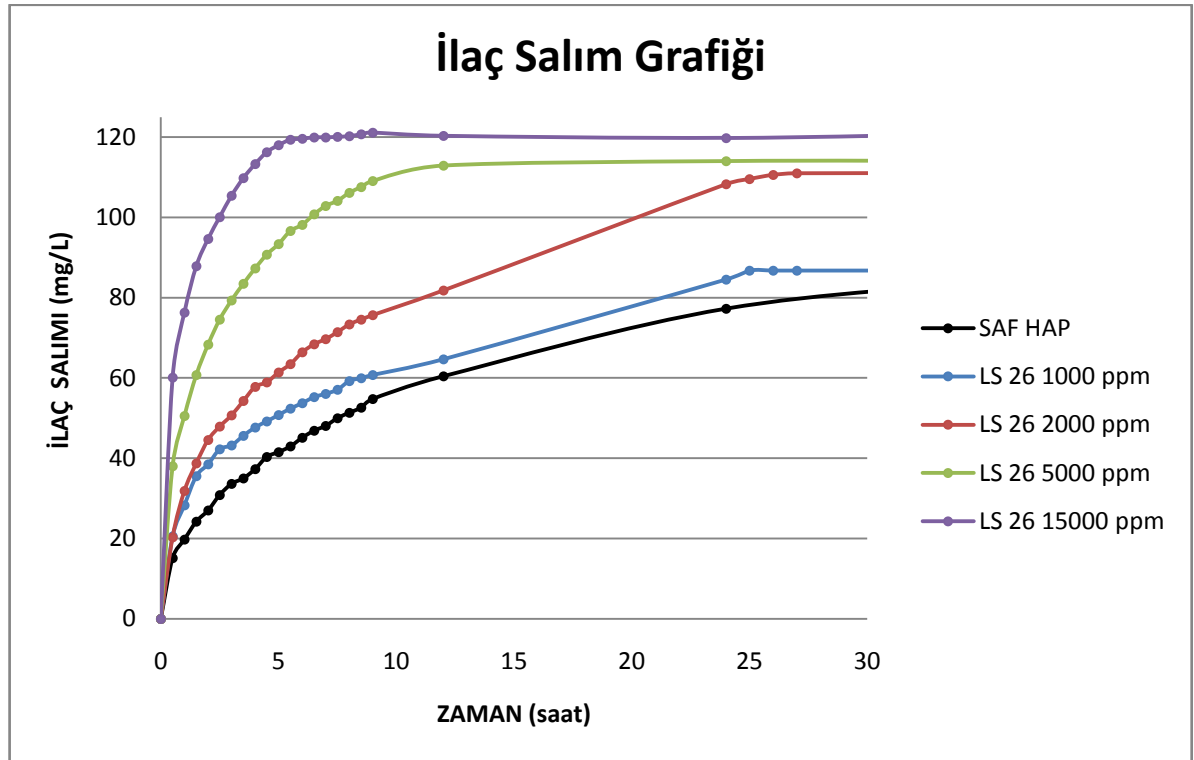
1000 ve 2000 ppm katkılı tabletlerin difüzyon katsayıları birbirlerine yakın çıkmaktadır. Polimer miktarının artışı ile difüzyon katsayısının arttığı çizelgeden anlaşılmaktadır. Bu durum polimer miktarının artışı sonucunda tabletin daha gözenekli hale geldiğini göstermektedir.

Çizelge 6.6 Polimer katkılı hidroksiapatit tabletlerin difüzyon katsayıları

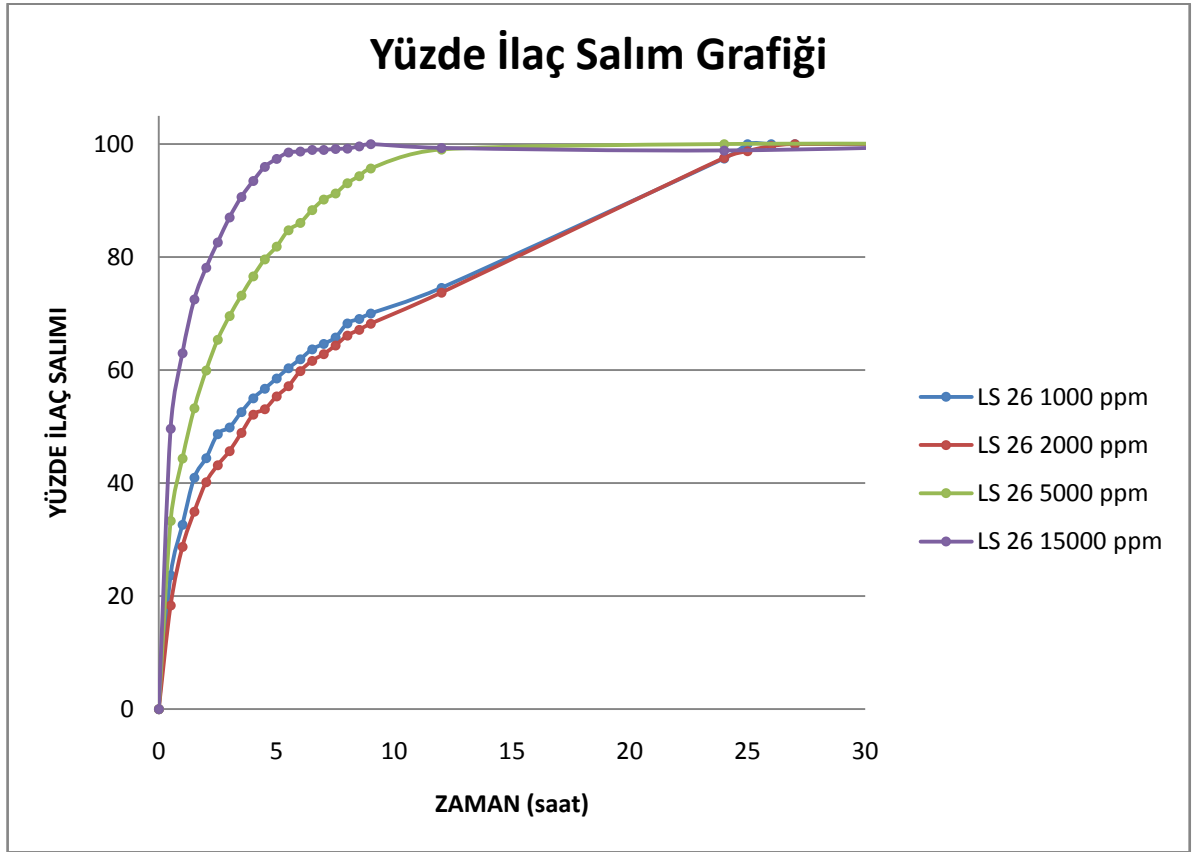
Polimer Konsantrasyonu	Difüzyon Katsayısı ($10^7 \text{ cm}^2/\text{saat}$)	İlaç Konsantrasyonu (mg/L)	Korelasyon Katsayısı (R^2)
1000 ppm	1,02	86,94	0,988
2000 ppm	0,98	111,00	0,992
5000 ppm	2,55	114,05	0,999
15000 ppm	5,35	121,17	0,998

Şekil 6.6'da zaman göre numunelerin ilaç salım grafiği toplu halde görülmektedir. En fazla ilaç salım miktarına 15000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit tablet numunesi sahiptir. Ardından sırası ile 5000, 2000, 1000 ve saf hap gelmektedir. Saf hap ve 1000 ppm polimer numunesinin ilaç salım miktarları birbirlerine yakın olarak görülmektedir.

Şekil 6.7'de zamana göre numunelerin yüzde ilaç salım grafiği yer almaktadır. Bu grafikte 1000 ppm polimer katkılı tablet ile 2000 ppm polimer katkılı tabletin verilerinin birbirleri ile benzer salım profili ortaya koyduğu görülmektedir.



Şekil 6.6 Polimer katkılı hidroksiapatit tabletlerden ilaç salımının toplu karşılaştırılması



Şekil 6.7 Polimer katkılı hidroksiapatit tabletlerden ilaç salım yüzdelerinin toplu karşılaştırılması

6.3 Harici Polimer Katkılı Hidroksiapatit Tabletlerden İbuprofen Salımı

Yapılan çalışmaların bu kısmında, sentetik olarak elde edilmiş saf hidroksiapatit kristallerine ve 5000 ppm polimer endüstriyel polimeri varlığında elde edilmiş hidroksiapatit kristallerine dışarıdan polimer endüstriyel polimeri ilavesi ile elde edilen hidroksiapatit tabletlerden ibuprofen salımı incelenmiştir. Hidroksiapatit kristalleri bölüm 5.1.5'te anlatıldığı gibi üretilmiştir. % 10,20,33 ve 50 polimer katkılı hidroksiapatit tabletler ve % 33,20 polimer katkılı 5000 ppm polimer hidroksiapatit tabletler ile ilaç salım deneyleri yapılmıştır.

6.3.1 % 50 endüstriyel polimer katkılı hidroksiapatit tableten ibuprofen salımı

% 50 polimer katkılı hidroksiapatit tablet hazırlanırken, 0,3 gram saf hidroksiapatit ve 0,3 gram endüstriyel polimer kullanılmıştır. %46'lık kuru madde ağırlığına sahip çözelti halinde bulunan polimer endüstriyel polimerinden 0,6521 gram tartılarak 25 ml distile suda çözülmüş ve 0,3 gram tartılan saf hidroksiapatit çözeltiye ilave edilmiştir. 5 dakika süreyle çözelti sonik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Karıştırma işleminden sonra vakum etüvünde 50°C'de 24 saat

süreyle kurutulmuş ve kuruyan 0,6 gram ağırlığındaki karışım bölüm 5.1.6'da anlatılan adımlar izlenerek tablet haline getirilmiş ve ilaç yüklenmiştir. Sinterleme öncesinde % 50 polimer katkılı tabletin ağırlığı 0,5434 gram olarak tartılmıştır. Sinterleme sonrasında ise bu ağırlık 0,2700 grama inmiş ve yapıdaki polimerik malzeme uzaklaşmıştır. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması sonucunda yapıda % 50,31 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

Tabletin yüksekliği 3 mm çapı ise 13 mm olarak tespit edilmiştir. Çizelge 6.7'de % 50 endüstriyel polimer katkılı hidroksiapatit tableten ibuprofen salımına ait veriler yer almaktadır.

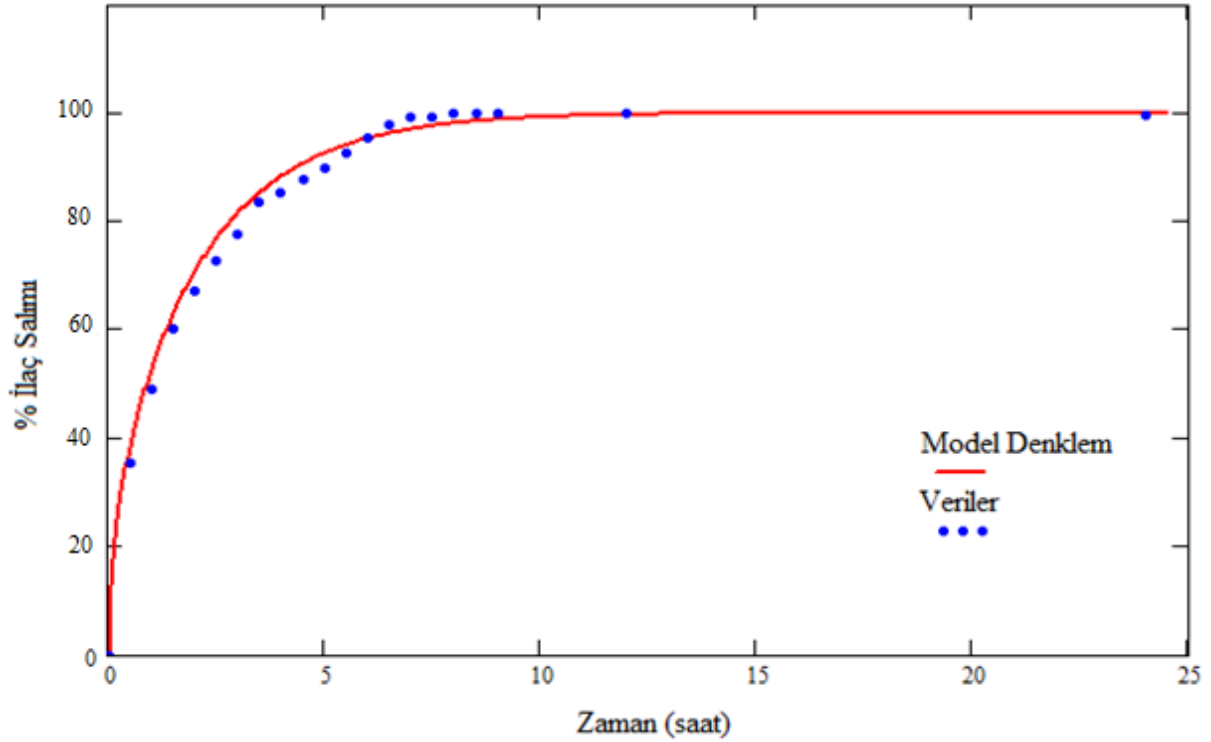
Çizelge 6.7 % 50 polimer katkılı hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman (saat)	Absorbans (264nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,0867	51,00	35,30
1	0,1204	70,82	49,02
1,5	0,1475	86,76	60,05
2	0,1652	97,17	67,26
2,5	0,1787	105,11	72,76
3	0,1906	112,11	77,60
3,5	0,205	120,58	83,46
4	0,2098	123,41	85,42
4,5	0,2151	126,52	87,58
5	0,2203	129,58	89,69
5,5	0,2278	134,00	92,75
6	0,2342	137,76	95,35
6,5	0,2401	141,23	97,76
7	0,2436	143,29	99,18
7,5	0,244	143,52	99,34
8	0,2456	144,47	100
8,5	0,2456	144,47	100
9	0,2456	144,47	100
12	0,2456	144,47	100
24	0,2456	144,47	100

Deneysel çalışma sonucunda elde edilen veriler sonucunda 5.4 denkleminin Mathcad programı vasıtası ile çözümü ile difüzyon katsayısı $D_{\% 50LS26}=3,90 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır.

Şekil 6.8 de % 50 endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatit tabletten ilaç salımı ve model denklem vasıtası ile oluşturulan eğri görülmektedir.

% 50 endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatitten gerçekleşen ilaç salımı yaklaşık 7 saat içerisinde sonlanmıştır. Tabletten bünyesinden salabileceği maksimum ilaç miktarı (M_{∞}) 24 saat sonunda tespit edilmiştir. % 50 endüstriyel polimer katkıli tablet ilk yarım saat içerisinde bünyesinde bulundurduğu ibuprofenin %35,30'unu salmıştır. Deney sonucunda % 50 polimer katkıli hidroksiapatit tabletin 144,47 mg/L konsantrasyonunda ilaç saldığı tespit edilmiştir.



Şekil 6.8 % 50 polimer katkıli hidroksiapatit tabletten zamana karşı ibuprofen salımı

6.3.2 % 33 endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı

% 33 polimer katkıli hidroksiapatit tablet hazırlanırken, 0,4 gram saf hidroksiapatit ve 0,2 gram endüstriyel polimer kullanılmıştır. %46'lık kuru madde ağırlığına sahip çözelti halinde bulunan polimer endüstriyel polimerinden 0,4392 gram tartılarak 25 ml distile suda çözülmüş ve 0,4 gram tartılan saf hidroksiapatit çözeltiye ilave edilmiştir. 5 dakika süreyle çözelti sonik

karıştırıcıda karıştırılmıştır. Karıştırma işleminden sonra vakum etüvünde 50°C’de 24 saat süreyle kurutulmuş ve kuruyan 0,6 gram ağırlığındaki karışım bölüm 5.1.6’da anlatılan adımlar izlenerek tablet haline getirilmiş ve ilaç yüklenmiştir. Sinterleme öncesinde % 33 polimer katkıli tabletin ağırlığı 0,4780 gram olarak tartılmıştır. Sinterleme sonrasında ise bu ağırlık 0,3142 grama inmiş ve yapıdaki polimerik malzeme uzaklaşmıştır. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması sonucunda yapıda % 34,26 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

Tabletin yüksekliği 3 mm çapı ise 13 mm olarak tespit edilmiştir. Çizelge 6.8’de % 33 polimer katkıli hidroksiapatit tableten ibuprofen salımına ait veriler yer almaktadır.

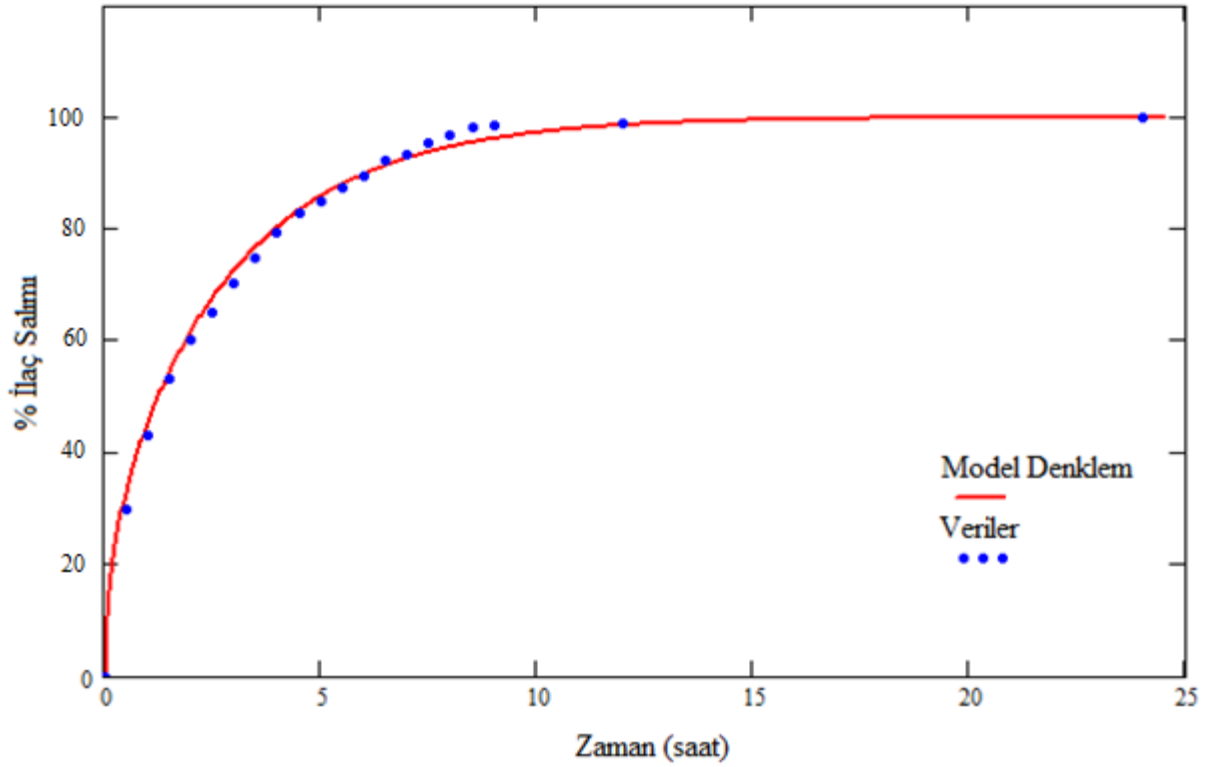
Çizelge 6.8 % 33 polimer katkıli hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman (saat)	Absorbans (264nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,0641	37,70	29,96
1	0,0922	54,23	43,10
1,5	0,1136	66,82	53,10
2	0,1285	75,58	60,07
2,5	0,1393	81,94	65,12
3	0,1502	88,35	70,21
3,5	0,1597	93,94	74,66
4	0,1696	99,76	79,28
4,5	0,177	104,11	82,74
5	0,1815	106,76	84,85
5,5	0,1867	109,82	87,28
6	0,1911	112,41	89,34
6,5	0,1977	116,29	92,42
7	0,1995	117,35	93,26
7,5	0,204	120,00	95,37
8	0,2071	121,82	96,82
8,5	0,2101	123,58	98,22
9	0,2105	123,82	98,41
12	0,2118	124,58	99,01
24	0,2139	125,82	100

Deneysel çalışma sonucunda elde edilen veriler sonucunda 5.4 denkleminin Mathcad programı vasıtası ile çözümü ile difüzyon katsayısı $D_{\% 33LS26}=2,80 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır.

Şekil 6.9 de % 33 endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatit tabletten ilaç salımı ve model denklem vasıtası ile oluşturulan eğri görülmektedir.

% 33 endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatitten gerçekleşen ilaç salımı yaklaşık 12 saat içerisinde sonlanmıştır. Tabletten bünyesinden salabileceği maksimum ilaç miktarı (M_{∞}) 24 saat sonunda, 125,82 mg/L olarak tespit edilmiştir. % 33 endüstriyel polimer katkıli tablet yarım saat içerisinde bünyesinde bulundurduğu ibuprofenin %29,96'sını salmıştır.



Şekil 6.9 % 33 polimer katkıli hidroksiapatit tabletten zamana karşı ibuprofen salımı

6.3.3 % 20 endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı

% 20 polimer katkıli hidroksiapatit tablet hazırlanırken, 0,48 gram saf hidroksiapatit ve 0,12 gram endüstriyel polimer kullanılmıştır. %46'lık kuru madde ağırlığına sahip çözelti halinde bulunan polimer endüstriyel polimerinden 0,2608 gram tartılarak 25 ml distile suda çözülmüş ve 0,4 gram tartılan saf hidroksiapatit çözeltiye ilave edilmiştir. 5 dakika süreyle çözelti sonik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Karıştırma işleminden sonra vakum etüvünde 50°C'de 24 saat süreyle kurutulmuş ve kuruyan 0,6 gram ağırlığındaki karışım bölüm 5.1.6'da anlatılan

adımlar izlenerek tablet haline getirilmiş ve ilaç yüklenmiştir. Sinterleme öncesinde % 20 polimer katkıli tabletin ağırlığı 0,5600 gram olarak tartılmıştır. Sinterleme sonrasında ise bu ağırlık 0,4348 grama inmiş ve yapıdaki polimerik malzeme uzaklaşmıştır. Sinterleme sonrasında yapıda % 21,78 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

Tabletin yüksekliği 3 mm çapı ise 13 mm olarak tespit edilmiştir. Çizelge 6.9'de % 20 endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatit tableten ibuprofen salımına ait veriler yer almaktadır.

Çizelge 6.9 % 20 polimer katkıli hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi

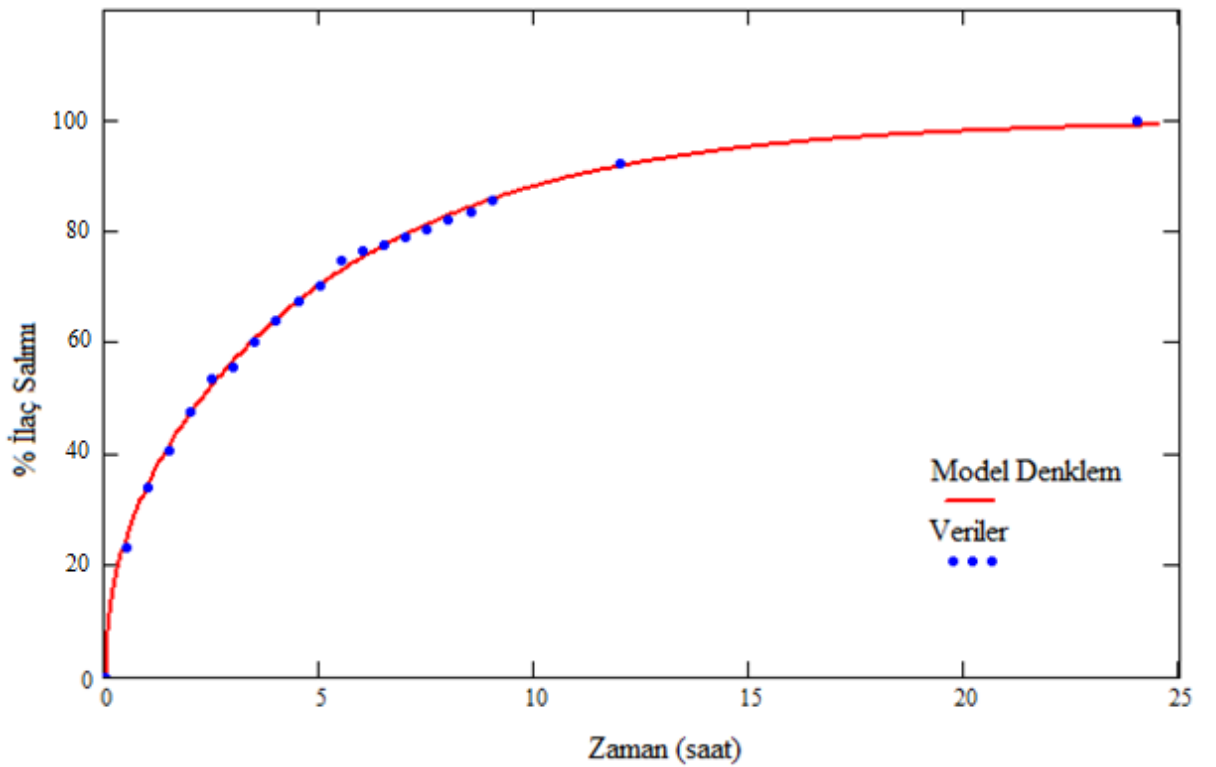
Zaman (saat)	Absorbans (264nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,0475	27,94	23,36
1	0,0689	40,52	33,89
1,5	0,0824	48,47	40,53
2	0,0966	56,82	47,51
2,5	0,1092	64,23	53,71
3	0,1133	66,64	55,73
3,5	0,1225	72,05	60,25
4	0,1302	76,58	64,04
4,5	0,1372	80,70	67,48
5	0,1427	83,94	70,19
5,5	0,1523	89,58	74,91
6	0,1554	91,41	76,43
6,5	0,1577	92,76	77,57
7	0,1608	94,58	79,09
7,5	0,1637	96,29	80,52
8	0,167	98,23	82,14
8,5	0,17	100,00	83,62
9	0,1739	102,29	85,53
12	0,1878	110,47	92,37
24	0,2033	119,58	100

Deneysel çalışma sonucunda elde edilen veriler sonucunda 5.4 denkleminin Mathcad

programı vasıtası ile çözümü ile difüzyon katsayısı $D_{\% 20LS26}=1,55 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır.

Şekil 6.10 de % 20 endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatit tabletten ilaç salımı ve model denklem vasıtası ile oluşturulan eğri görülmektedir.

% 20 endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatitten gerçekleşen ilaç salımı 24 saat içerisinde sonlanmıştır. Tabletten bünyesinden salabileceği maksimum ilaç miktarı (M_{∞}) 24 saat sonunda, 119,58 mg/L olarak tespit edilmiştir. % 20 endüstriyel polimer katkıli tablet yarım saat içerisinde bünyesinde bulundurduğu ibuprofenin %23,36'sını salmıştır.



Şekil 6.10 % 20 polimer katkıli hidroksiapatit tabletten zamana karşı ibuprofen salımı

6.3.4 % 10 endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı

% 10 polimer katkıli hidroksiapatit tablet hazırlanırken, 0,54 gram saf hidroksiapatit ve 0,06 gram endüstriyel polimer kullanılmıştır. %46'lık kuru madde ağırlığına sahip çözelti halinde bulunan polimer endüstriyel polimerinden 0,1304 gram tartılarak 25 ml distile suda çözülmüş ve 0,4 gram tartılan saf hidroksiapatit çözeltiye ilave edilmiştir. 5 dakika süreyle çözelti sonik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Karıştırma işleminden sonra vakum etüvünde 50°C'de 24 saat süreyle kurutulmuş ve kuruyan 0,6 gram ağırlığındaki karışım bölüm 6.2.1'de anlatılan

adımlar izlenerek tablet haline getirilmiş ve ilaç yüklenmiştir. Sinterleme öncesinde % 20 polimer katkıli tabletin ağırlığı 0,5139 gram olarak tartılmıştır. Sinterleme sonrasında ise bu ağırlık 0,4506 grama inmiş ve yapıdaki polimerik malzeme uzaklaşmıştır. Sinterleme sonrasında yapıda % 12,31 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

Tabletin yüksekliği 3 mm çapı ise 13 mm olarak tespit edilmiştir. Çizelge 6.10'de % 10 endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımına ait veriler yer almaktadır.

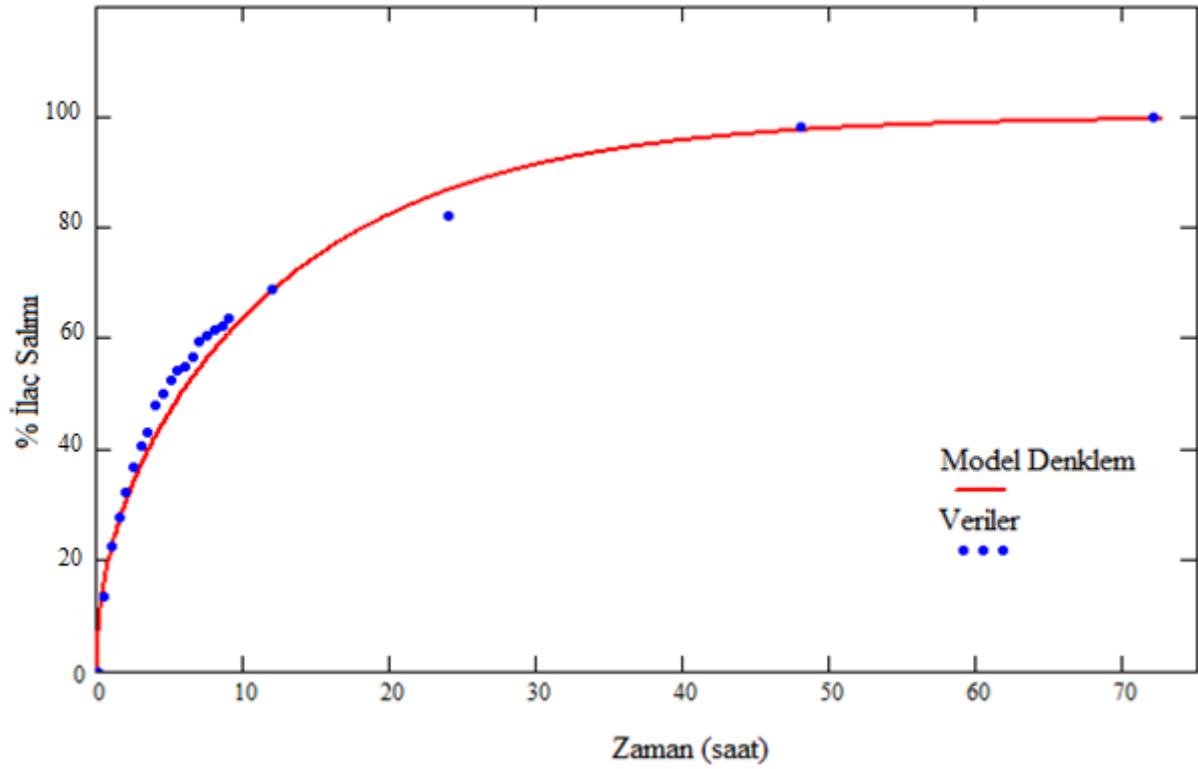
Çizelge 6.10 % 10 polimer katkıli hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman (saat)	Absorbans (264nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,0277	16,29	13,51
1	0,0461	27,11	22,48
1,5	0,0572	33,64	27,90
2	0,0664	39,05	32,39
2,5	0,0754	44,35	36,78
3	0,0835	49,11	40,73
3,5	0,0884	52,00	43,12
4	0,098	57,64	47,80
4,5	0,1029	60,52	50,19
5	0,1074	63,17	52,39
5,5	0,1111	65,35	54,19
6	0,1129	66,41	55,07
6,5	0,1165	68,52	56,82
7	0,1217	71,58	59,36
7,5	0,1243	73,11	60,63
8	0,126	74,11	61,46
8,5	0,1277	75,11	62,29
9	0,1305	76,76	63,65
12	0,1411	83,00	68,82
24	0,1686	99,17	82,24
72	0,2011	120,58	100

Deneysel çalışma sonucunda elde edilen veriler sonucunda 5.4 denkleminin Mathcad programı vasıtası ile çözümü ile difüzyon katsayısı $D_{\%10LS26}=0,60 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır.

Şekil 6.11 de % 10 endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatit tabletten ilaç salımı ve model denklem vasıtası ile oluşturulan eğri görülmektedir.

% 10 endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatitten gerçekleşen ilaç salımı 72 saat içerisinde sonlanmıştır. Tabletten bünyesinden salabileceği maksimum ilaç miktarı (M_{∞}) 72 saat sonunda, 120,58 mg/L olarak tespit edilmiştir. % 10 endüstriyel polimer katkıli tablet yarım saat içerisinde bünyesinde bulundurduğu ibuprofenin %13,51'ini salmıştır.



Şekil 6.11 % 10 polimer katkıli hidroksiapatit tabletten zamana karşı ibuprofen salımı

6.3.5 % 33 polimer katkıli 5000 ppm hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı

Bu deneyde ise saf hidroksiapatit numuneler yerine 5000 ppm polimer katkıli hidroksiapatit numuneler kullanılmıştır. Bölüm 6.3.3'te anlatılan yöntemle tabletler hazırlanmıştır. Sinterleme öncesi tartım 0,4877 gram ve sinterleme sonrası tartım ise 0,2883 gram olarak belirlenmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması sonucunda ağırlık kaybı %40,87 olarak hesaplanmıştır.

Tabletin yüksekliği 3 mm çapı ise 13 mm olarak tespit edilmiştir. Çizelge 6.11’de % 33 polimer katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımına ait veriler yer almaktadır.

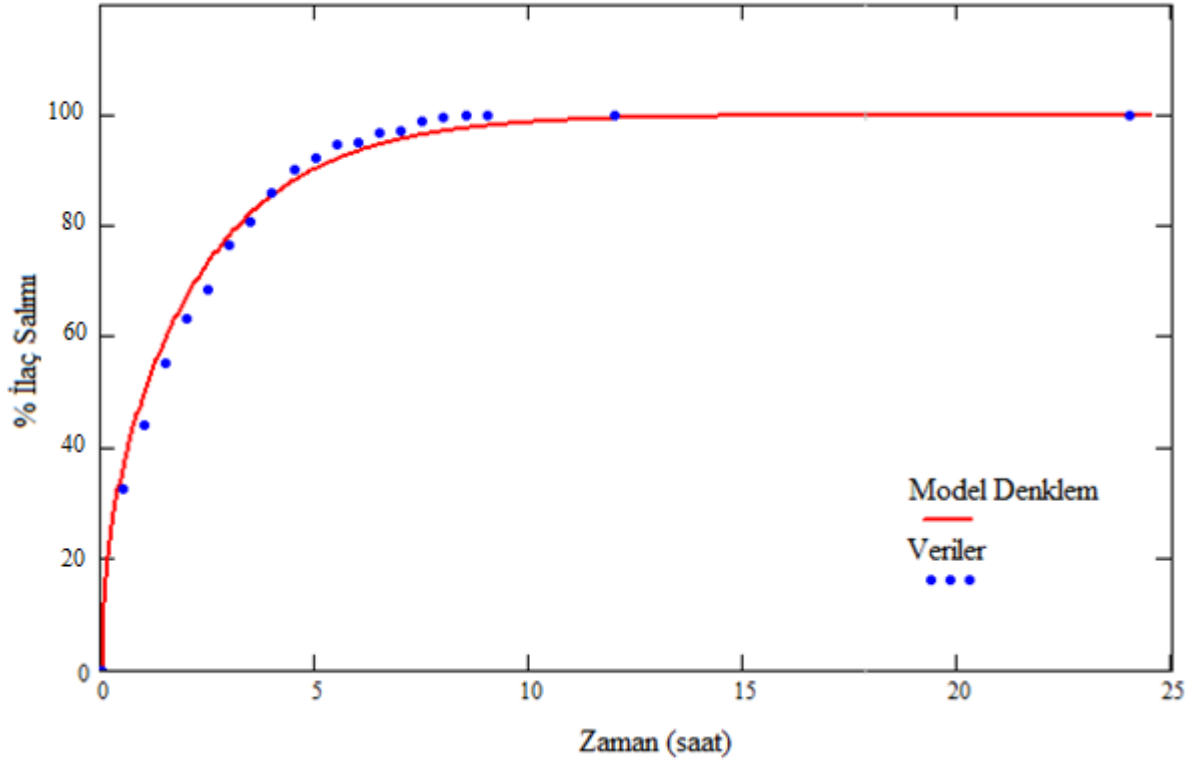
Çizelge 6.11 % 33 polimer katkılı 5000 ppm hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman (saat)	Absorbans (264nm)	Konsantrasyon (mg/L)	%Salım
0	0	0	0
0,5	0,0698	41,04	32,29
1	0,0962	56,58	44,51
1,5	0,1192	70,11	55,15
2	0,1375	80,88	63,62
2,5	0,1482	87,17	68,57
3	0,1662	97,76	76,90
3,5	0,1768	104,00	81,81
4	0,1857	109,23	85,93
4,5	0,1947	114,52	90,09
5	0,2002	117,76	92,64
5,5	0,2035	119,70	94,16
6	0,2066	121,52	95,60
6,5	0,2088	122,82	96,62
7	0,2101	123,58	97,22
7,5	0,212	124,70	98,10
8	0,2153	126,64	99,62
8,5	0,2161	127,11	100
9	0,2161	127,11	100
12	0,2161	127,11	100
24	0,2161	127,11	100

Deneysel alışma sonucunda elde edilen veriler sonucunda 5.4 denkleminin Mathcad programı vasıtası ile çözümü ile difüzyon katsayısı $D_{\% 33LS26 5000ppm}=3,45 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır.

şekil 6.12 de % 33 polimer 5000 ppm endüstriyel polimer katkılı hidroksiapatit tabletten ilaç salımı ve model denklem vasıtası ile oluşturulan eğri görülmektedir.

% 33 polimer 5000 ppm endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatitten gerçekleşen ilaç salımı 8 saat içerisinde sonlanmıştır. Tabletün bünyesinden salabileceği maksimum ilaç miktarı (M_{∞}) 24 saat sonunda, 127,11 mg/L olarak tespit edilmiştir. % 33 polimer 5000 ppm endüstriyel polimer katkıli tablet yarım saat içerisinde bünyesinde bulundurduğu ibuprofenin %32,29'sini salmıştır.



Şekil 6.12 % 33 polimer katkıli 5000 ppm hidroksiapatit tabletten zamana karşı ibuprofen salımı

6.3.6 % 20 endüstriyel polimer katkıli 5000 ppm hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı

Bu deneyde ise saf hidroksiapatit numuneler yerine 5000 ppm polimer katkıli hidroksiapatit numuneler kullanılmıştır. Bölüm 6.3.4'te anlatılan yöntemle tabletler hazırlanmıştır. Sinterleme öncesi tartım 0,4935 gram ve sinterleme sonrası tartım ise 0,3453 gram olarak belirlenmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması sonucunda ağırlık kaybı %30,31 olarak hesaplanmıştır.

Tabletin yüksekliği 3 mm çapı ise 13 mm olarak tespit edilmiştir. Çizelge 6.12'de % 20 polimer 5000 ppm endüstriyel polimer katkıli hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımına ait veriler yer almaktadır.

Çizelge 6.12 % 20 polimer katkılı 5000 ppm hidroksiapatitten ibuprofen salımının zamanla değişimi

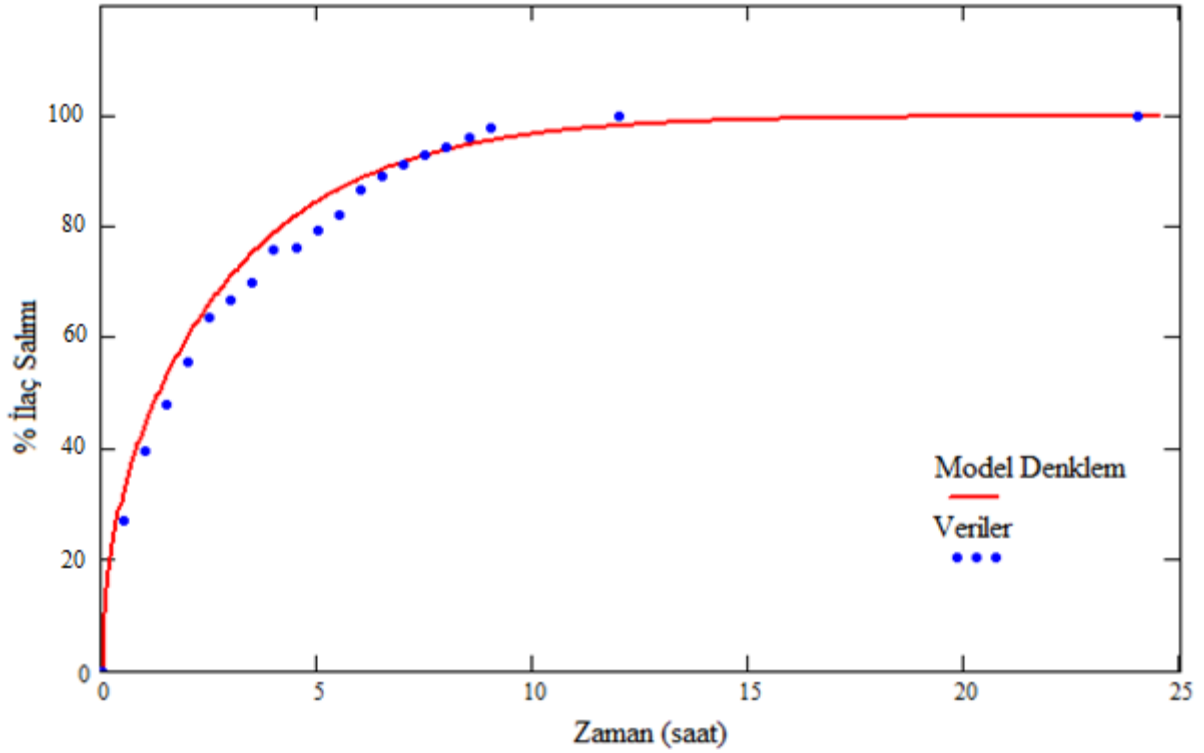
Zaman (saat)	Absorbans (264nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,0551	32,41	27,11
1	0,0803	47,23	39,51
1,5	0,0973	57,23	47,88
2	0,1131	66,52	55,65
2,5	0,1292	76,00	63,58
3	0,136	80,00	66,92
3,5	0,1424	83,76	70,07
4	0,1541	90,64	75,83
4,5	0,1551	91,23	76,32
5	0,161	94,70	79,23
5,5	0,167	98,23	82,18
6	0,1763	103,70	86,76
6,5	0,1813	106,64	89,22
7	0,1854	109,05	91,24
7,5	0,1891	111,23	93,06
8	0,192	112,94	94,48
8,5	0,1955	115,00	96,21
9	0,199	117,05	97,93
12	0,203	119,41	99,90
24	0,2032	119,52	100

Deneysel çalışma sonucunda elde edilen veriler sonucunda 5.4 denkleminin Mathcad programı vasıtası ile çözümü ile difüzyon katsayısı $D_{\% 20LS26 500ppm} = 2,65 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır.

Şekil 6.13 de % 20 polimer katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletten ilaç salımı ve model denklem vasıtası ile oluşturulan eğri görülmektedir.

% 20 polimer katkılı 5000 ppm hidroksiapatitten gerçekleşen ilaç salımı 12 saat içerisinde sonlanmıştır. Tabletten bünyesinden salabileceği maksimum ilaç miktarı (M_{∞}) 24 saat sonunda,

119,52 mg/L olarak tespit edilmiştir. % 20 polimer katkıli 5000 ppm tablet yarım saat içerisinde bünyesinde bulundurduğu ibuprofenin %27,11'ini salmıştır.



Şekil 6.13 % 20 polimer katkıli 5000 ppm hidroksiapatit tabletten zamana karşı ibuprofen salımı

6.3.7 Harici polimer katkıli hidroksiapatit tablet deneylerinin karşılaştırılması

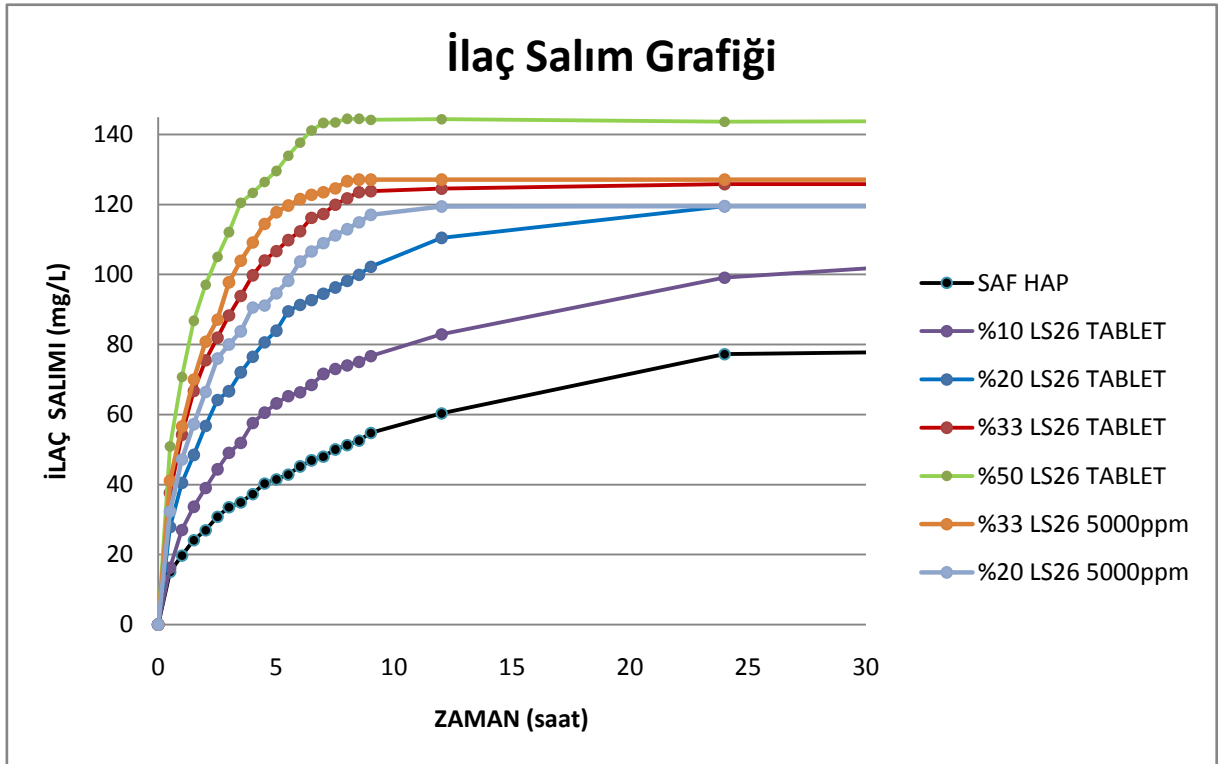
Bu bölümde harici olarak polimer katkıli hidroksiapatit tabletlerinden ibuprofen salımlarına ilişkin toplu karşılaştırmalar yapılmaktadır. Çizelge 6.13'te yapılan deneyler ve deneyler sonucunda elde edilen veriler ile hesaplanan difüzyon katsayıları görülmektedir.

Çizelgede de anlaşıldığı gibi en yüksek difüzyon katsayısını % 50 polimer katkıli hidroksiapatit tablet vermektedir.

Şekil 6.14'te zamana göre numunelerin ilaç salım grafiği toplu halde verilmektedir. En yüksek ilaç salımını 143,70 mg/L konsantrasyonu ile % 50 polimer katkıli hidroksiapatit tablet gerçekleştirmiştir. Ardından % 33 polimer katkıli 5000 ppm hidroksiapatit tablet gelmektedir.

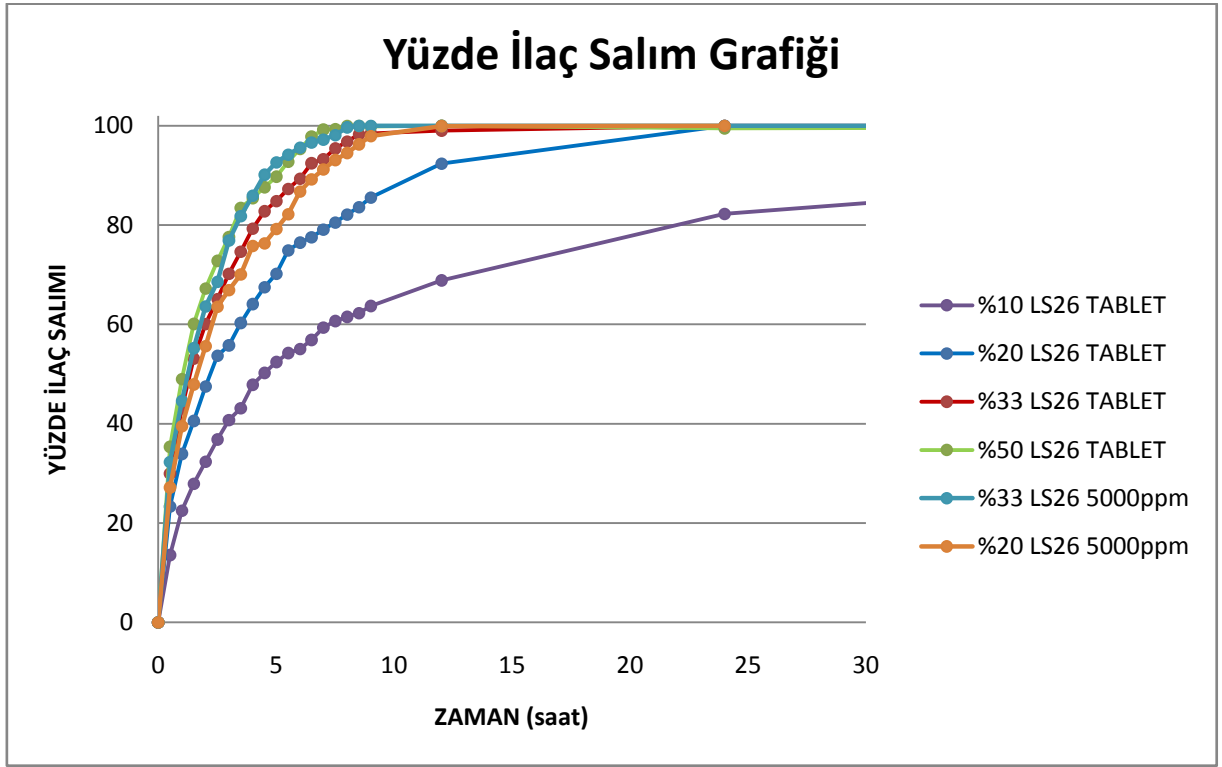
Çizelge 6.13 Harici polimer katkılı hidroksiapatit tabletlerin toplu karşılaştırılması

Polimer Oranı	Difüzyon Katsayısı ($10^7 \text{cm}^2/\text{saat}$)	İlaç Konsantrasyonu (mg/L)	Korelasyon Katsayısı (R^2)
% 10	0,60	118,29	0,995
% 20	1,55	119,58	0,998
% 33	2,80	125,82	0,999
% 50	3,90	143,70	0,997
% 20 5000 ppm	2,65	119,52	0,996
% 33 5000 ppm	3,45	127,11	0,997



Şekil 6.14 Harici polimer katkılı hidroksiapatit tabletlerden ilaç salımının toplu karşılaştırılması

Şekil 6.15'te zamana göre numunelerin ilaç salım yüzdelерinin toplu karşılaştırması vardır. % 50 polimer katkılı hidroksiapatit tablet en hızlı ilaç salımını gerçekleştirmiştir. Ardından % 33 polimer katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tablet gelmektedir.



Şekil 6.15 Harici polimer katkılı hidroksiapatit tabletlerden yüzde ilaç salımının toplu karşılaştırılması

6.4 Numunelerin Karakterizasyonu

Numunelere ait FTIR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy), SEM (Scanning Electron Microscope) ve BET (Brunauer-Emmett-Teller) analizleri gerçekleştirilmiştir.

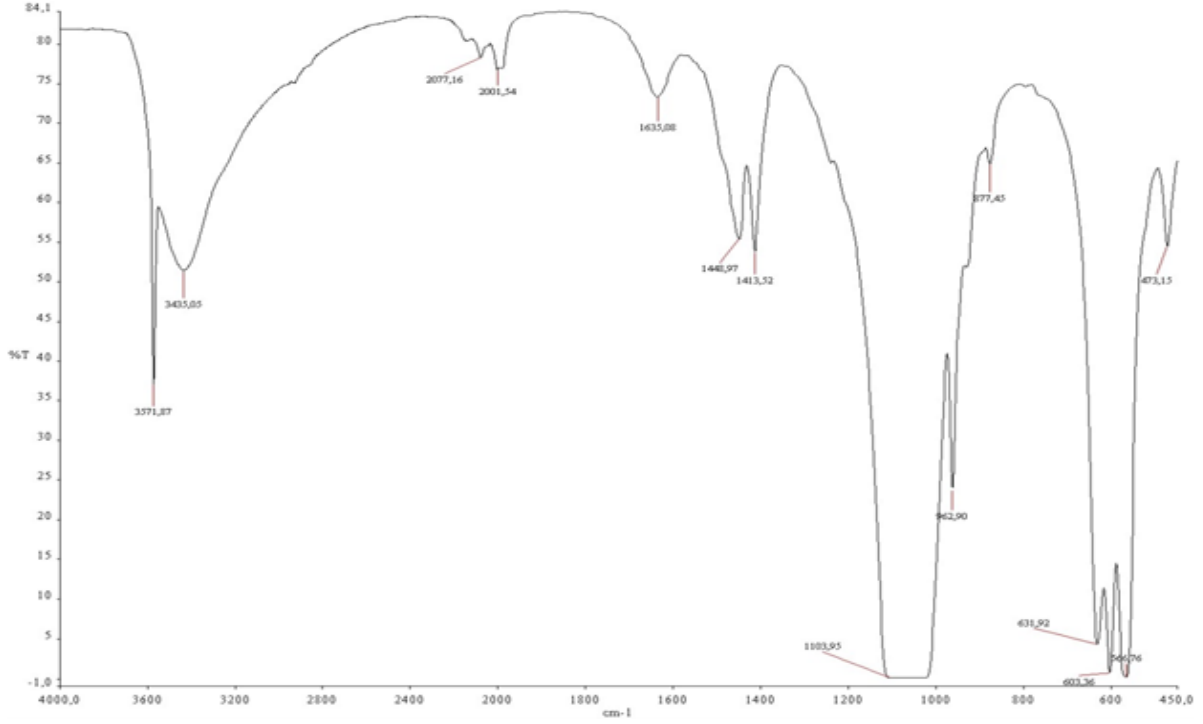
6.4.1 Numunelerin FTIR analizleri

Bu analiz, tablet halinde hazırlanan numunelere mevcut yöntem ile ilaç yüklemesinin yapıp yapılmadığının anlaşılması ve sinterleme işlemi sonrasında numunelerde polimer kalıntısının olup olmadığının tespiti üzerine gerçekleştirilmiştir. Analiz için 15000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit tablet kullanılmıştır.

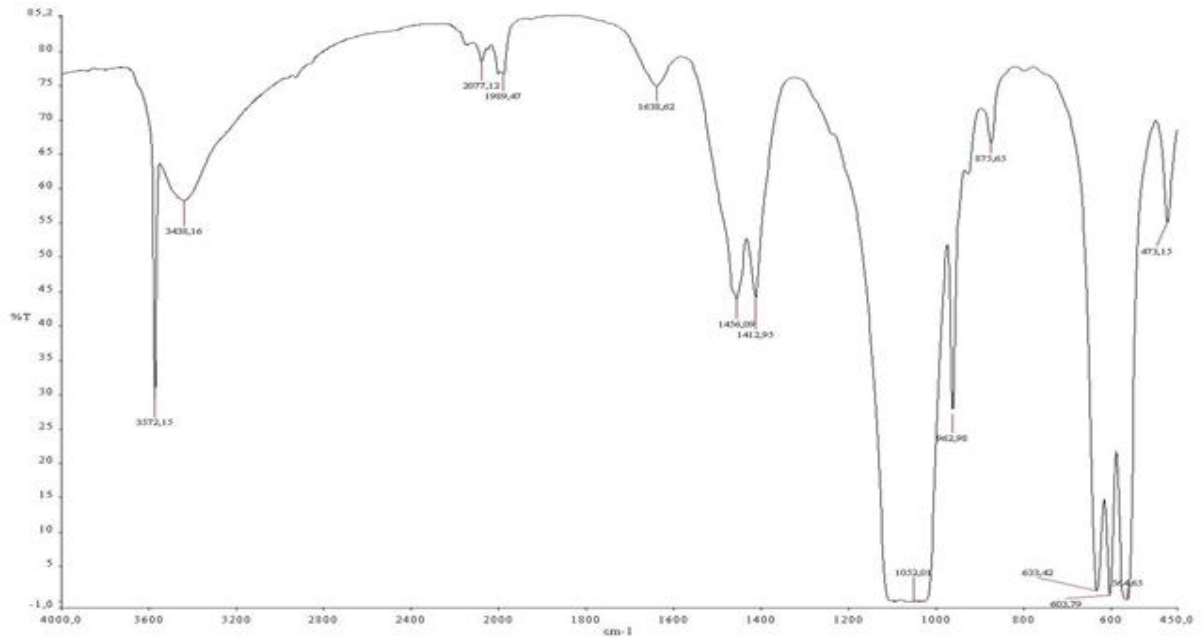
15000 ppm polimer katkılı tablet 6.2.2 bölümünde anlatılan adımlar ile hazırlanmış ve ilaç yüklemesi yapılmıştır. İşlem sonrasında tablet parçalanarak öğütülmüş ve KBr varlığında FTIR analizi için pellet hazırlanmıştır.

Kontrol numunesi olarak 700 °C'de sinterlenmiş saf hidroksiapatitin FTIR analizi de yapılmıştır. Ayrıca sinterlenmemiş 15000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit ve 700 °C'de sinterlenmiş 15000 ppm polimer katkılı hidroksiapatitin de FTIR analizleri yapılmıştır. Ayrıca

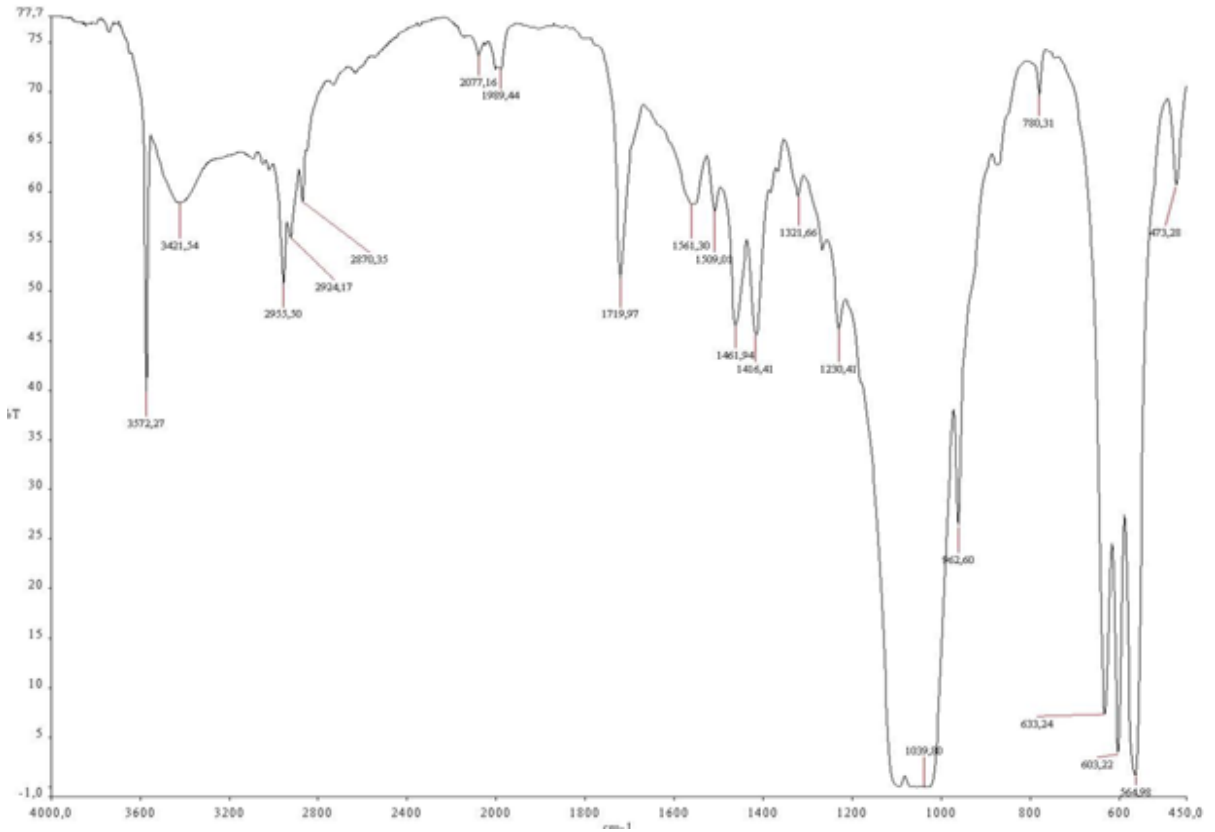
ilaç yüklemesinin gerçekleşip gerçekleşmediğini anlamak amacı ile ibuprofenin de FTIR analizi gerçekleştirilmiştir. Şekil 6.16 700 °C’de sinterlenmiş saf hidroksiapatitin FTIR grafiğini göstermektedir. Şekil6.17’de 700 °C’de sinterlenmiş 15000 ppm polimer katkılı hidroksiapatitin FTIR grafiğini görülmektedir.



Şekil 6.16 700 °C’de sinterlenmiş saf hidroksiapatit



Şekil 6.17 700 °C’de sinterlenmiş 15000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit



Şekil 6.19 İlaç yüklü 15000 ppm polimer katkıli hidroksiapatit tablet

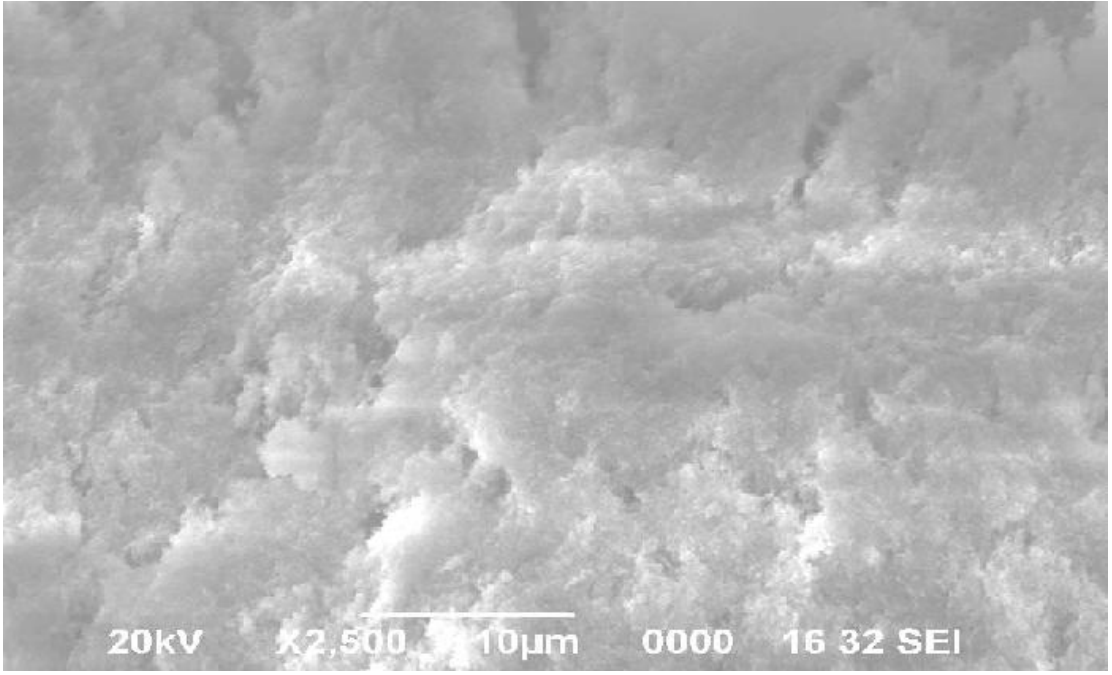
6.4.2 Numunelerin SEM analizleri

Polimer katkıli hidroksiapatit tabletlerin gözenekli yapıda olup olmadığının anlaşılması ve polimer miktarının artırılmasının gözenekli yapıya etkilerinin belirlenmesi için SEM analizi gerçekleştirilmiştir. 15000 ppm ve 5000 ppm polimer katkıli tabletler SEM analizi için seçilmiştir.

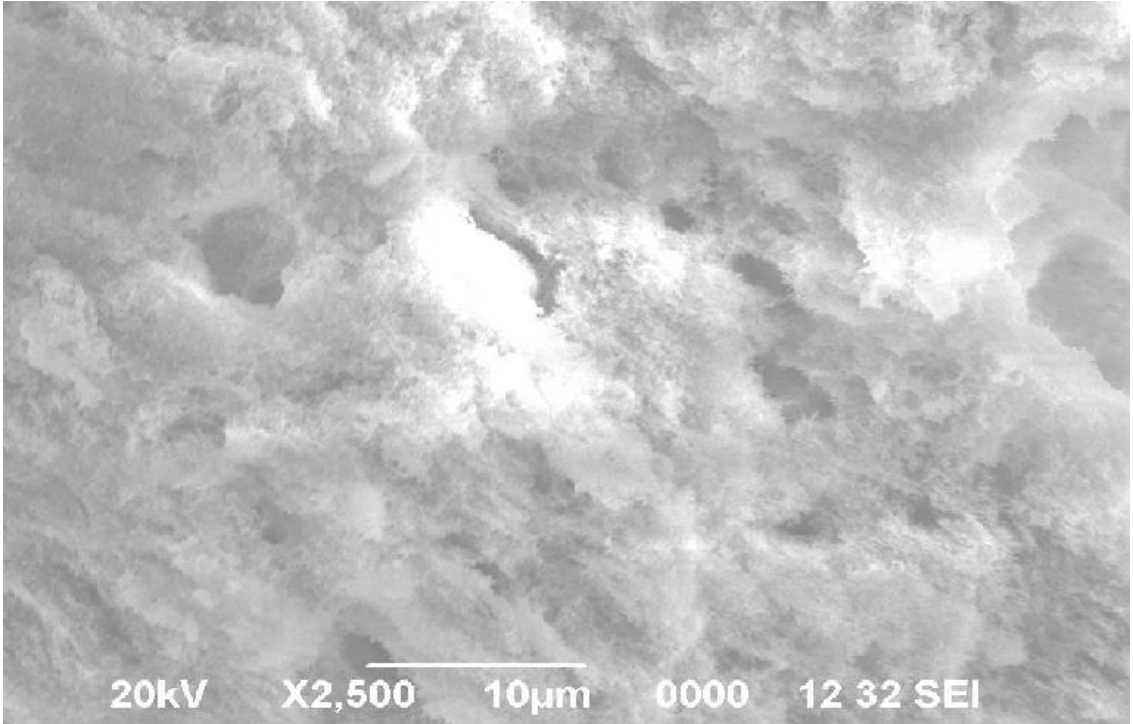
Tabletler bölüm 6.2.1’de anlatıldığı gibi hazırlanmış 700 °C’de sinterlenmiş fakat ilaç yüklemesi yapılmamıştır. Hazırlanan tabletler ikiye kırılmış ve bu ara yüzeylere platin kaplama yapılarak SEM analizine gönderilmiştir.

Şekil 6.20’de 5000 ppm polimer katkıli hidroksiapatit tablet ve Şekil 6.21’de 15000 ppm polimer katkıli hidroksiapatit tablete ait SEM fotoğrafları görülmektedir.

Ek 2 ve Ek 3’te sırasıyla 5000 ppm ve 15000 ppm polimer katkıli olarak üretilen hidroksiapatit kristallerine ait SEM fotoğrafları yer almaktadır.



Şekil 6.20 5000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit tablet



Şekil 6.21 15000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit tablet

Şekil 6.20 ve Şekil 6.21'den de görüldüğü gibi her iki numunede de gözenekli yapı oluşmuştur. Şekil 6.20'den elde edilen veriler ışığında 5000 ppm numunesinin ortalama gözenek çapı 0,81 µm olarak hesaplanmıştır. Şekil 6.21'den elde edilen verilere göre 15000

ppm numunesinin ortalama gözenek çapı 1,44 μm olarak tespit edilmiştir. Polimer miktarının artışına bağlı olarak numunelerde gözenekliliğin arttığı görülmektedir.

6.4.3 Numunelerin BET analizleri

Toz haline getirilmiş numunelerin BET yüzey analizleri gerçekleştirilmiştir. Numunelerin tamamı 700 °C’de sinterlenmiştir. Harici katkılı numuneler tablet haline getirildikten sonra toz haline getirilerek BET analizleri yapılmış, diğer numuneler ise tablet haline getirilmeden sinterlenerek BET analizleri yapılmıştır. Çizelge 6.14’te BET analizlerine ilişkin değerler görülmektedir.

Çizelge 6.14 Numunelerin BET analiz sonuçları

Numune	BET Yüzey Alanı (m^2/g)	Mikrogözenek Hacmi (mm^3/g)
1000 ppm	17,66	1,53
2000 ppm	22,14	1,85
5000 ppm	17,72	1,89
15000 ppm	15,28	2,25
%10	19,60	---
%20	19,32	---
%33	19,43	---
%50	19,85	---
%20 5000 ppm	16,25	---
%33 5000 ppm	16,95	---

Tablet haline getirildikten sonra BET analizi yapılan numunelerin mikrogözenek hacimleri tespit edilememiştir. Bu durumun presleme ile oluşan etkiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Harici eklene polimerin BET yüzey alanlarında bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Polimer varlığında üretilen numunelerde ise 1000 ppm numunesi hariç, polimer miktarının artışına bağlı olarak yüzey alanlarında bir azalma meydana gelmiştir. Ek 4 ve Ek 7 arasında 1000, 2000, 5000 ve 15000 ppm polimer katkılı üretilen hidroksiapatit numunelerinin mikrogözenek analizlerine ait rapor yer almaktadır.

7. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Kontrollü salım sistemlerinin amacı, istenen düzeyde kontrol edilebilir, istikrarlı ve biyoyumlu ilaç salım sistemleri geliştirmektir. Bu amaç doğrultusunda kontrollü salım sistemlerinde sıklıkla doğal veya yapay polimerlerden oluşan veya kompozit halde elde edilen polimerik malzemeler kullanılmaktadır. Bu tip malzemelerde aranacak ilk ve en önemli özellik biyolojik açıdan uygunluğudur. Yüksek biyoyumluluğa ve toksik olmama özelliğine sahip olan hidroksiapatit bu alanda dikkatleri üzerine çekmektedir. Yeterli mekanik özellikleri, kemiksi geçirgen yapısı ve yüksek biyoyumluluğu nedeni ile son yıllarda hidroksiapatit kontrollü salım sistemleri üzerine çalışan araştırmacıların ilgisini çekmektedir.

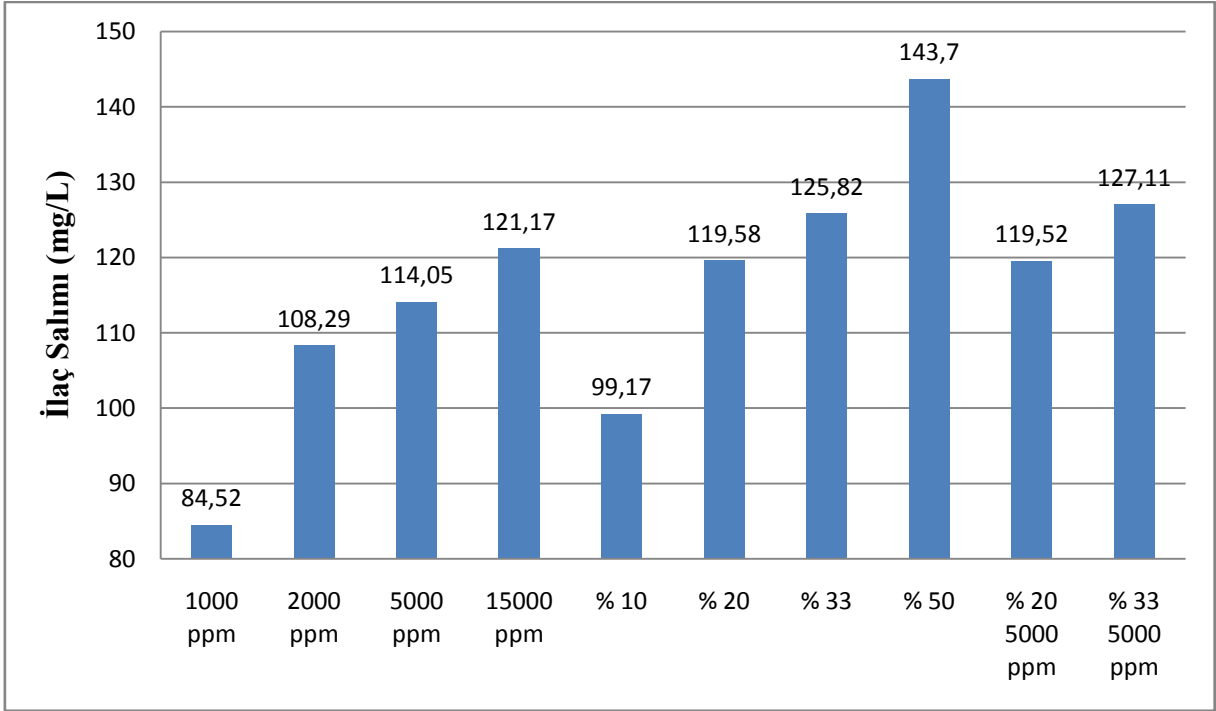
Bu çalışmada, farklı oranlarda polimer katkılı hidroksiapatit numunelerinden tabletler üretilmiş ve bu tabletlere ilaç yüklemesi gerçekleştirilerek ilaç salım profilleri incelenmiştir. Fick'in ikinci yasası temel alınarak silindirik sistemler için türetilen difüzyon denklemi, model denklem olarak kullanılarak tabletlerin ilaç salım deneylerinden elde edilen veriler ile difüzyon katsayıları hesaplanmıştır. Yapılan çalışmalarda ilaç etkin maddesi olarak ibuprofen kullanılmıştır.

700 °C'de sinterlenen tabletlerde polimer kalıntısının olmadığı yapılan FTIR analizi ile anlaşılmıştır. Ayrıca FTIR analizi ile tabletlere ilaç yüklemesi yapıldığı tespit edilmiştir. Tabletlerde polimer miktarının artışına bağlı olarak gözenekliliğin arttığı SEM analizleri sonucunda görülmüştür. Çizelge 7.1'de yapılan deneylere ilişkin verilerin toplu karşılaştırılması görülmektedir.

Çizelge 7.1 Deneylerin toplu karşılaştırılması

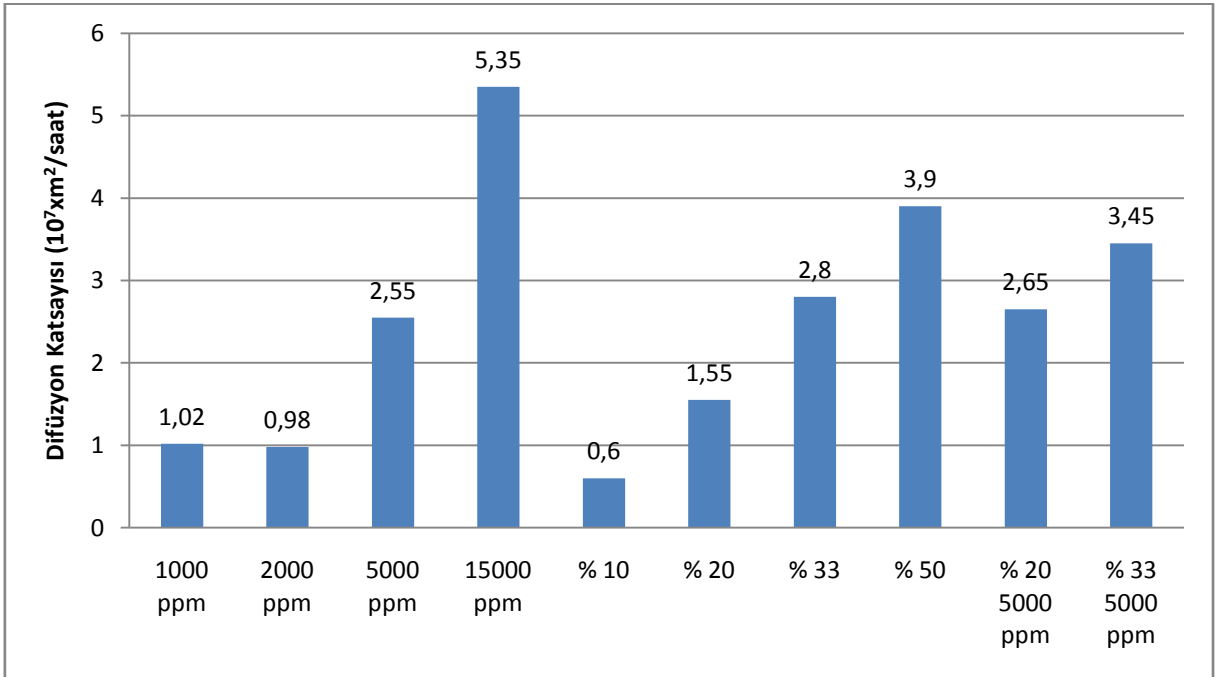
Polimer Oranı	Difüzyon Katsayısı ($10^7 \text{xm}^2/\text{saat}$)	İlaç Konsantrasyonu (mg/L)
1000 ppm	1,02	86,94
2000 ppm	0,98	111,00
5000 ppm	2,55	114,05
15000 ppm	5,35	121,17
% 10	0,60	118,29
% 20	1,55	119,58
% 33	2,80	125,82
% 50	3,90	143,70
% 20 5000 ppm	2,65	119,52
% 33 5000 ppm	3,45	127,11

Şekil 7.2’de polimer katkıli tabletlerin ilk 24 saatte saldığı ilaç konsantrasyonu grafiği görölmektedir.



Şekil 7.2 24 saatte tabletlerden salınan ilaç konsantrasyonları

Şekil 7.3’te tabletlere ilişkin difüzyon katsayılarının değişimi vardır.



Şekil 7.3 Tabletlerin difüzyon katsayıları

Çizelge 7.1 ve Şekil 7.2 ve Şekil 7.3'ten görüldüğü gibi en fazla salımı % 50 polimer katkılı tablet gerçekleştirmiştir. 15000 ppm tablet ise en yüksek difüzyon katsayısına sahiptir. 5000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit tablet ve 15000 ppm polimer katkılı hidroksiapatit tablet için yapılan SEM analiz sonunda 5000 ppm tabletin ortalama gözenek çapı 0,81µm, 15000 ppm tabletin ortalama gözenek çapı ise 1,44 µm olarak tespit edilmiştir. SEM analizi sonucunda tabletlere sinterleme öncesinde eklenen polimer miktarı ile gözenekliliğin arttığı görülmektedir. Şekil 7.2 ve Şekil 7.3'ten görüldüğü gibi tabletlere sinterleme öncesindeki polimer miktarının artışına bağlı olarak difüzyon katsayıları ve gerçekleşen ilaç salım miktarları artış göstermektedir. Şekil 6.7 ve Şekil 6.15 incelendiğinde ilk yarım saatte tabletlere salınan ilaç miktarı, sinterleme öncesinde tabletlere eklenen polimer miktarına bağlı olarak artış göstermiştir.

Yapılan çalışmalar sonucunda 1000 ppm ve bu oranın altındaki tabletlere saf hidroksiapatite benzer salım profili olduğu söylenebilir. 2000 ppm ve üzerindeki tabletlere salım hızlarının polimer artışı ile arttığı tespit edilmiştir. Harici polimer katkılı üretilen tabletlere de polimer artışı ile ilaç salım hızının arttığı tespit edilmiştir. Ancak % 60 polimer oranını üzerine çıkılması halinde sinterleme işleminden sonra tabletlere parçalandığı yapılan deneyler sonucunda tespit edilmiştir. Ayrıca harici polimer katkılı üretilen tabletlere polimerin tablet içerisinde dağılımının, polimerin ve hidroksiapatitin tabletleme işlemi öncesinde yeterince karıştırılmamasından ötürü homojen olmadığı düşünülmektedir. Hidroksiapatit üretimi sırasında polimer eklentisi ile elde edilen tabletlere polimerik malzemenin dağılımı homojendir ve yapılacak olan çalışmaların bu tip tabletlere üzerinden devam ettirilmesi önerilmektedir.

Bundan sonraki çalışmalarda mevcut tabletlere biyouyumlu polimerik malzemeler (glisidil metakrilat, PEVAc gibi) ile kaplanarak yüzey şekilleri ve geçirgenlikleri değiştirilebilir. Kaplama ile oluşturulan yeni sistem için ilaç salım profilleri incelenebilir. Ayrıca farklı etkin maddelerin kullanımı ve değişik geometrik şekildeki hidroksiapatit sistemlerden ilaç salımı incelenerek çalışmalar sürdürülebilir.

KAYNAKLAR

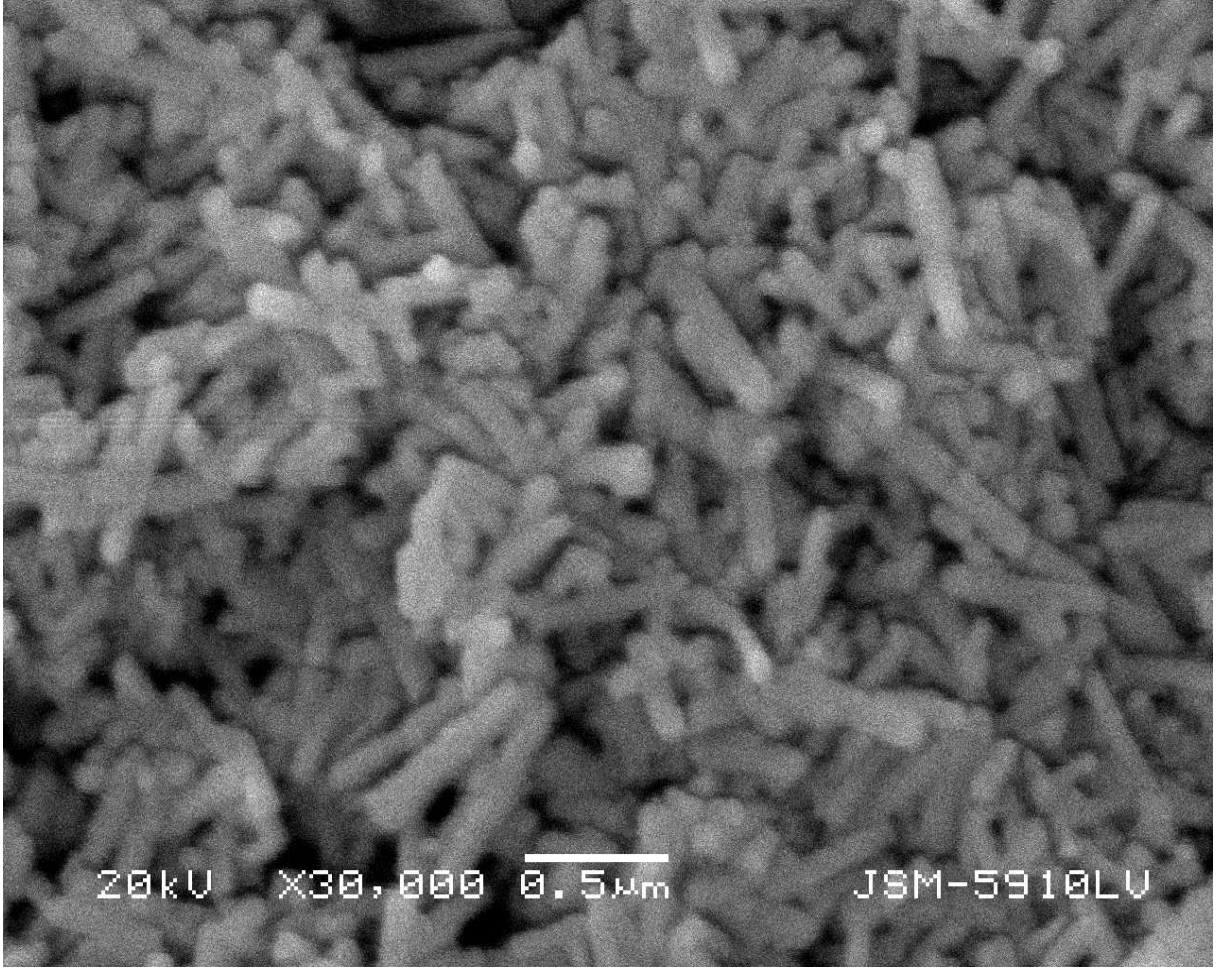
- Arslandağ İ. (2006), “Hidroksiapatitin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı”, Yıldız Teknik Üniversitesi Lisans Tezi, İstanbul.
- Bidone, J., Paula, A., Melo, P., Bazzo, G., Carmignan, F., Soldi, M., Pires, A., Lemos-Senna, E., (2008), “Preparation and Characterization of Ibuprofen Loaded Microspheres Consisting of Poly(3-hydroxybutyrate) and Methoxy Poly(ethylene glycol)-b-poly(D,L-lactide) Blends or Poly(3-hydroxybutyrate) and Gelatin Composites for Controlled Drug Release”, *Materials Science and Engineering*, MSC-02476.
- Brannon-Peppas, L., (1997) “Polymers in Controlled Drug Delivery”, *Medical Plastics and Biomaterials*, MPB-Nov 1997.
- Cosijns, A., Vervaeet, C., Luyten, J., Mullens, S., Siepmann, F., Hoorebeke, L., Masschaele, B., Cnudde, V., Remon, J., (2007), “Porous Hydroxyapatite Tablets As Carriers for Low-Dosed Drugs”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 67 (2007) 498–506.
- Depan, D., Kumar, A., Singh, R., (2008), “Cell Proliferation and Controlled Drug Release Studies of Nanohybrids Based on Chitosan-g-lactic Acid and Montmorillonite”, *Acta Biomaterialia* 5 (2009) 93–100.
- Ekmen M. (2009), “Hidroksiapatit Kristallerinin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı”, Yıldız Teknik Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Ersun M. (2004), "Hidroksiapatit Üretimi ve Kullanım Alanları", Yıldız Teknik Üniversitesi Lisans Tezi, İstanbul.
- Fernandez, S., Ragel, C., Vallet-Regi, M., (2002), “Bioactive Glass-Polymer Materials for Controlled Release of Ibuprofen”, *Biomaterials* 24 (2003) 4037–4043.
- Gürsoy A. (2002), “Kontrollü Salım Sistemleri”, *Kontrollü Salım Sistemleri Derneği*, İstanbul.
- İmren D., Gümüşderelioğlu M., (2001), “Kontrollü İlaç Salımı”, *Bilim Teknik Dergisi Tübitak Yayınları*, 403, Ankara.
- Kocaman S., Koç F. (2002), “Kontrollü Salım Sistemleri ve Bu Sistemlerde Kullanılan Polimerler”, *Osmangazi Üniversitesi Lisans Bitirme Tezi*, Eskişehir.
- Komlev, V., Barinov, S., Koplík, E., (2002), “A Method To Fabricate Porous Spherical Hydroxyapatite Granules Intended For Time-Controlled Drug Release”, *Biomaterials* 23 (2002) 3449–3454.
- Larenaa, A., Caceresa, D., Vicariob, C., Fuentes, A., (2004), “Release of a Chitosan Hydroxyapatite Composite Loaded With Ibuprofen and Acetyl-salicylic Acid Submitted To Different Sterilization Treatments”, *Applied Surface Science* 238 (2004) 518–522.
- Mathiowitz E. (1999), “Controlled Drug Delivery Volumes 1 & 2”, John Wiley & Sons, Inc., Canada.
- Matkovic, S.R., Valle, G.M., Briand L.E., (2005), “Quantitative Analysis Of Ibuprofen In Pharmaceutical Formulations Through FTIR Spectroscopy”, *Latin American Applied Research* 35:189-195.

- 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.
- Palazzo B., Sidoti M.C., Roveri N., Tampieri A., Sandri M., Bertolazzi L., Galbusera F., Dubini G., Vena P., Contro R., (2005), "Controlled Drug Delivery From Porous Hydroxyapatite Grafts:An Experimental and Theoretical Approach ", *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.
- Qu, F., Zhu, G., Lin, H., Zhang, W., Sun, J., Li, S., Qiu, S, (2006), "A Controlled Release of Ibuprofen by Systematically Tailoring The Morphology of Mesoporous Silica Materials", *Journal of Solid State Chemistry*, 179 (2006) 2027–2035.
- Rauschmann, M., Wichelhaus, T., Stirnal, V., Dingeldein, E., Zichner, L., Schnettler, L., Alt, V., (2004), "Nanocrystalline Hydroxyapatite and Calcium Sulphate As Biodegradable Composite Carrier Material For Local Delivery Of Antibiotics In Bone Infections", *Biomaterials* 26 (2005) 2677–2684.
- Yang, P., Quan, Z., Li, C., Kang, X., Lian, H., Lin, J., (2008), "Bioactive, Luminescent and Mesoporous Europium-Doped Hydroxyapatite As a Drug Carrier" *Biomaterials* 29 (2008) 4341–4347.
- Yaowalak, B., Abea, H., Sato, K., Naito, M., Yoshimura, M., Ichikawa, H., Fukumori, Y., (2007), "Controlled Release of Bovine Serum Albumin From Hydroxyapatite Microspheres for Protein Delivery System", *Materials Science and Engineering*, MSB11472 1–4.

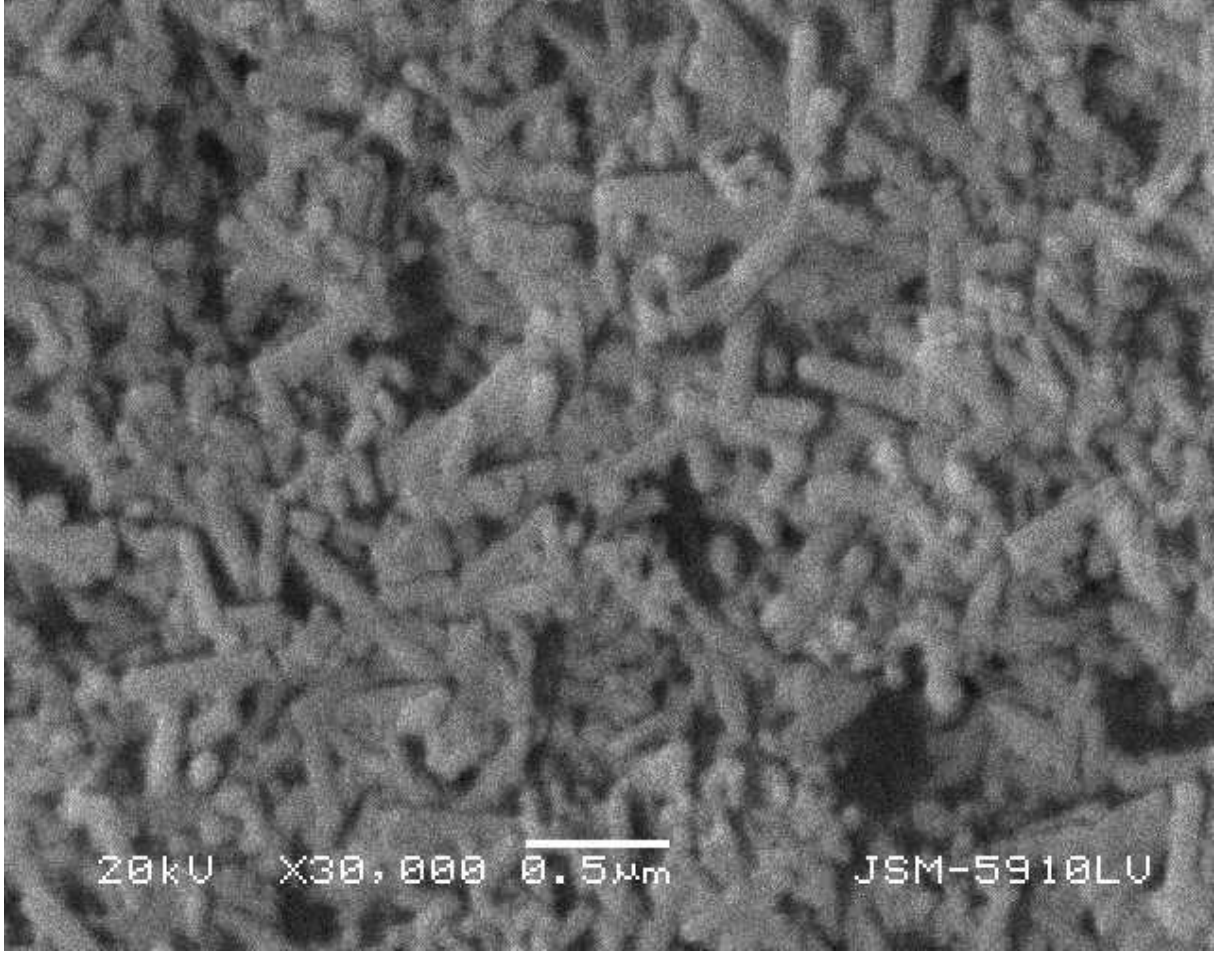
EKLER

- Ek 1 Üretilen hidroksiapatite (polimer katkısız) ait XRD grafikleri
- Ek 2 5000 ppm polimer katkılı üretilen hidroksiapatit kristallerinin sinterleme sonrası SEM fotoğrafı
- Ek 3 15000 ppm polimer katkılı üretilen hidroksiapatit kristallerinin sinterleme sonrası SEM fotoğrafı
- Ek 4 1000 ppm polimer katkılı HAP numunesine ait mikrogözenek analiz raporu
- Ek 5 2000 ppm polimer katkılı HAP numunesine ait mikrogözenek analiz raporu
- Ek 6 5000 ppm polimer katkılı HAP numunesine ait mikrogözenek analiz raporu
- Ek 7 15000 ppm polimer katkılı HAP numunesine ait mikrogözenek analiz raporu

Ek 2 5000 ppm polimer katkılı üretilen hidroksiapatit kristallerinin sinterleme sonrası SEM fotoğrafı



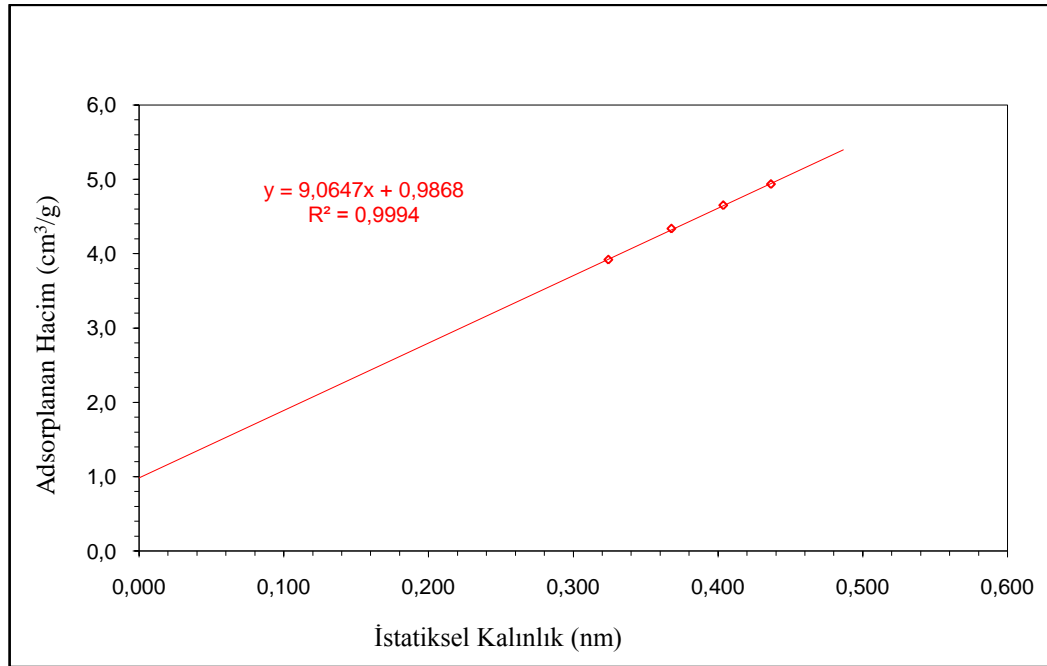
Ek 3 15000 ppm polimer katkılı üretilen hidroksiapatit kristallerinin sinterleme sonrası SEM fotoğrafı



Ek 4 1000 ppm polimer katkılı HAP numunesine ait BET grafiği ait mikrogözenek analiz raporu

Mikrogözenek Hacmi (mm ³ /g)	1,53
Mikrogözenek Alanı (m ² /g)	4,33
Mikrogözeneksiz Yüzey Alanı (m ² /g)	13,33

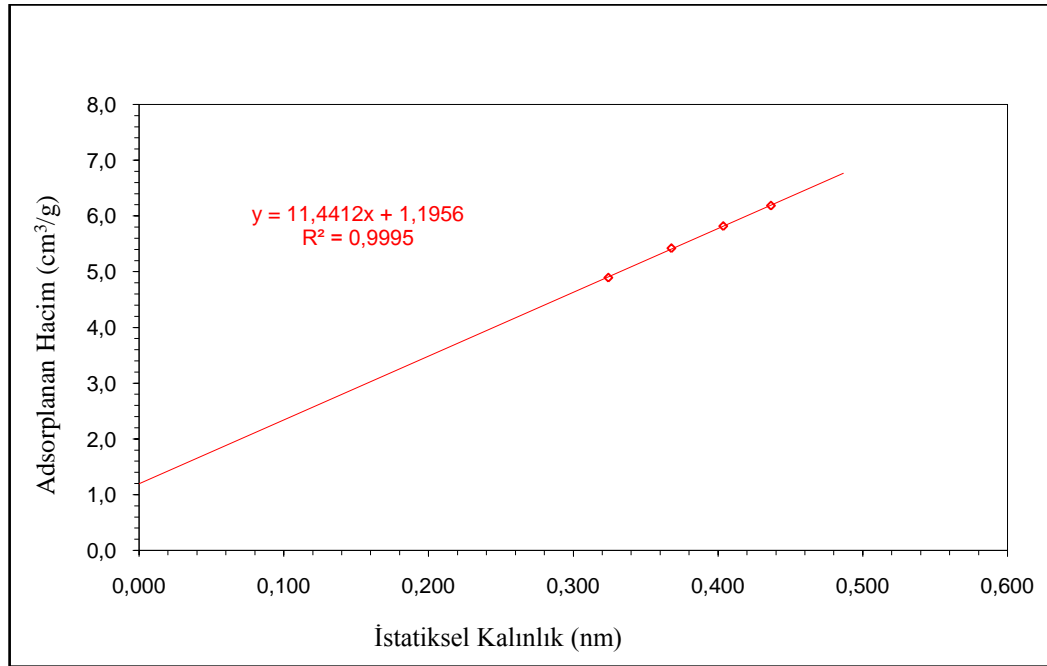
Relatif Basınç (P/P _o)	İstatistiksel Kalınlık t (nm)	Adsorplanan Hacim V _a (cm ³ /g)
0,0505	0,3242	3,916
0,1001	0,3679	4,335
0,1499	0,4038	4,652
0,1995	0,4365	4,935



Ek 5 2000 ppm polimer katkılı HAP numunesine ait BET grafiği ait mikrogözenek analiz raporu

Mikrogözenek Hacmi (mm ³ /g)	1,85
Mikrogözenek Alanı (m ² /g)	5,24
Mikrogözeneksiz Yüzey Alanı (m ² /g)	16,88

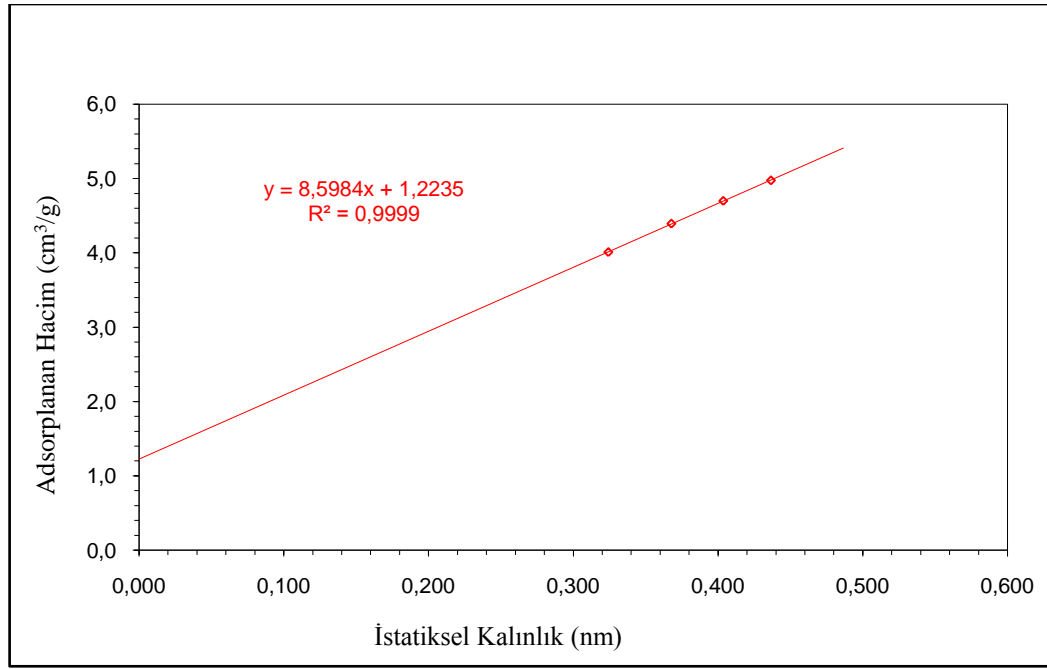
Relatif Basınç (P/P _o)	İstatistiksel Kalınlık t (nm)	Adsorplanan Hacim V _a (cm ³ /g)
0,0504	0,3242	4,894
0,1000	0,3678	5,422
0,1499	0,4038	5,814
0,1996	0,4366	6,185



Ek 6 5000 ppm polimer katkılı HAP numunesine ait BET grafiği ait mikrogözenek analiz raporu

Mikrogözenek Hacmi (mm ³ /g)	1,89
Mikrogözenek Alanı (m ² /g)	5,37
Mikrogözeneksiz Yüzey Alanı (m ² /g)	12,35

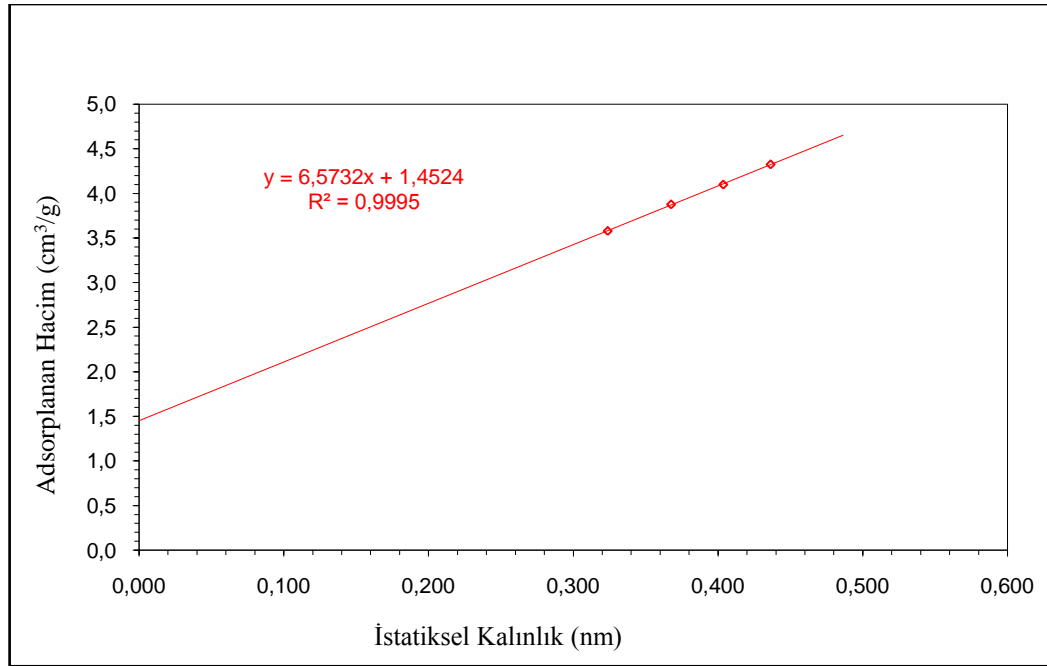
Relatif Basınç (P/P ₀)	İstatistiksel Kalınlık t (nm)	Adsorplanan Hacim V _a (cm ³ /g)
0,0504	0,3242	4,007
0,1001	0,3679	4,391
0,1499	0,4038	4,698
0,1996	0,4367	4,974



Ek 7 15000 ppm polimer katkılı HAP numunesine ait BET grafiği ait mikrogözenek analiz raporu

Mikrogözenek Hacmi (mm ³ /g)	2,25
Mikrogözenek Alanı (m ² /g)	6,37
Mikrogözeneksiz Yüzey Alanı (m ² /g)	8,90

Relatif Basınç (P/P ₀)	İstatistiksel Kalınlık t (nm)	Adsorplanan Hacim V _a (cm ³ /g)
0,0501	0,3238	3,597
0,0998	0,3677	3,876
0,1497	0,4036	4,096
0,1994	0,4365	4,325



ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi	11.03.1984	
Doğum yeri	Adana	
Lise	1999-2002	Kahramanmaraş Süleyman Demirel Fen Lisesi
Lisans	2002-2007	Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya Metalürji Fak. Kimya Mühendisliği Bölümü
	2005-2008	Yıldız Teknik Üniversitesi Makine Fak. Endüstri Mühendisliği Bölümü
Yüksek Lisans	2007-2009	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Müh. Anabilim Dalı