

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KATKI MADDELERİ YARDIMIYLA GÖZENEKLİ
HİDROKSİAPATİT ÜRETİMİ VE İLAÇ SALIM
ÖZELLİĞİNİN İNCELENMESİ**

Kimya Mühendisi Esin AY

FBE Kimya Mühendisliği Anabilim Dalında Hazırlanan

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mualla ÖNER (Y.T.Ü.)

İSTANBUL, 2010

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KATKI MADDELERİ YARDIMIYLA GÖZENEKLİ
HİDROKSİAPATİT ÜRETİMİ VE İLAÇ SALIM
ÖZELLİĞİNİN İNCELENMESİ

Kimya Mühendisi Esin AY

FBE Kimya Mühendisliği Anabilim Dalında Hazırlanan

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mualla ÖNER (Y.T.Ü.)

Prof. Dr. Zehal Turgut (YTÜ)

Yrd. Doc. Dr. Özlem Doğan (YTÜ)

İSTANBUL, 2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ	vi
KISALTMA LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÇİZELGE LİSTESİ	xii
ÖNSÖZ.....	xv
ÖZET.....	xvi
ABSTRACT	xvii
1. GİRİŞ.....	1
2. İLAÇ	2
2.1 İlaçların Elde Edildiği Kaynaklar.....	3
2.1.1 Doğal Kaynaklardan Elde Edilen İlaçlar.....	3
2.1.2 Sentetik İlaçlar.....	3
3. KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI.....	4
3.1 Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Sistemler	6
3.1.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler	6
3.1.2 Kimyasal Kontrollü Sistemler	8
3.1.3 Su-Geçiş Kontrollü Sistemler.....	9
3.1.4 Ayarlanabilen Sistemler	10
3.2 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Sakıncaları ve Yararları.....	11
3.3 Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan İlaç Taşıyıcı Partiküler Sistemler.....	12
3.3.1 Mikrokapsüller	12
3.3.2 Mikroküreler.....	13
3.3.3 Nanopartiküller.....	13
3.3.4 Mikrosüngerler	14
3.4 Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Polimerler	14
4. BİYOMALZEMELER.....	15
4.1 Biyoseramikler	16
4.1.1 Kalsiyum-Fosfat (Ca-P) Seramikler.....	16
5. HİDROKSİAPATİT	17
5.1 Hidroksiapatitlerin Sınıflandırılması.....	18

5.1.1	Saf Hidroksiapatit Seramikler	18
5.1.2	Kompozit Halindeki Hidroksiapatitler	19
5.2	Hidroksiapatit Hazırlama Yöntemleri	20
5.2.1	Kuru Metot	21
5.2.2	Yaş Metot	21
5.3	Hidroksiapatitin İlaç Salımında Kullanımına İlişkin Literatür Örnekleri	21
5.3.1	İnvivo Çalışmalarına Hazırlık Olarak; Seramik Hidroksiapatit Mikrokürelerden İnsülin Salımı.....	21
5.3.2	Farklı Gözenekliliğe Sahip Hidroksiapatitlerin Farklı Antibiyotiklerle Antibakteriyal Aktivasyonu.....	22
5.3.3	Gözenekli Hidroksiapatit Tabletlerinin Düşük Dozlu İlaç Taşıyıcısı Olarak Kullanımı	23
5.3.4	Sitozan-Hidroksiapatit Kompozitlerinden İbuprofen ve Salisilik Asit Salımı	25
5.3.5	Hidroksiapatit ve Cam Katkılı Hidroksiapatit Kompozitine Sodyum Ampisilin Adsorpsiyonu ve Salım Çalışmaları	25
5.3.6	Hidroksiapatit: Anyonik Kolajen Kompozitlerinden Kontrollü Antibiyotik Salımı.....	26
6.	ADSORPSİYON VE DESORPSİYON	27
6.1	Adsorpsiyonu Etkileyen Faktörler.....	28
6.1.1	Adsorbat Yapısının Etkisi	28
6.1.2	Adsorban Yapısının Etkisi.....	28
6.1.3	pH'ın Etkisi	28
6.1.4	Sıcaklığın Etkisi	29
6.1.5	Temas Süresinin Etkisi	29
6.2	Adsorpsiyon Kinetikleri	29
7.	DENEYSEL ÇALIŞMALAR	31
7.1	Kullanılan Kimyasallar.....	31
7.1.1	İbuprofen	31
7.2	Kullanılan Çözeltiler	32
7.2.1	İbuprofen Stok Çözeltisi.....	32
7.2.2	Sentetik Vücut Sıvısı	32
7.3	Kullanılan Cihazlar.....	33
7.4	Deneysel Yöntem	34
7.4.1	Sentetik Hidroksiapatit Üretimi.....	34
7.4.2	Tablet Hazırlama	35
7.4.2.1	Saf Hidroksiapatit ve Polimer Katkılı Hidroksiapatit Tablet Hazırlama	35

7.4.2.2	Harici Polimer Katkılı Hidroksiapatit Tablet Hazırlama	35
7.4.3	Sinterleme.....	35
7.4.4	Adsorpsiyon Deneylei.....	35
7.4.4.1	Sikloheksan İbuprofen Çözeltisi İçin Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi	36
7.4.5	Desorpsiyon Deneylei	37
7.4.5.1	Sentetik Vücut Sıvısı İbuprofen Çözeltisi İçin Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi ..	38
7.5	Sentetik Hidroksiapatit Tabletlerin Karakterizasyonu	39
7.5.1	FT-IR Spektrumları	39
7.5.2	Kalitatif Faz (mineralojik) Analizi (XRD).....	39
7.5.3	Elektron Tarama Mikroskopu (SEM).....	39
7.5.4	Gözeneklilik Ölçümü	40
7.6	Model Denklem.....	40
8.	SONUÇLAR.....	41
8.1	Sentetik Hidroksiapatit Tabletlerin Karakterizasyonu	41
8.1.1	FT-IR Analizi	41
8.1.2	XRD Analizi.....	43
8.1.3	SEM Analizi	43
8.1.4	Gözeneklilik Analizi.....	44
8.2	Adsorpsiyon Deneylei.....	48
8.2.1	5000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tablete İbuprofen Adsorpsiyonu	49
8.2.2	15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tablete İbuprofen Adsorpsiyonu	52
8.2.3	5000 ve 15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletlere İbuprofen Adsorpsiyonunun Karşılaştırılması	55
8.3	Desorpsiyon Deneylei	56
8.3.1	Saf Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı	56
8.3.2	Endüstriyel Polimer (LS) Katkılı Hidroksiapatit Tabletlerden İbuprofen Salımı	58
8.3.2.1	1000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı	58
8.3.2.2	2000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı.....	60
8.3.2.3	5000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı.....	62
8.3.2.4	15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı.....	64
8.3.2.5	Sinterleme Sıcaklığının LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletlerden İbuprofen Salımına Etkisi.....	66
8.3.2.5.1	800°C’de Sinterlenmiş 15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı.....	66
8.3.2.5.2	1000°C’de Sinterlenmiş 15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı.....	68

8.3.2.6	Çözelti Sıcaklığının LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletlerden İbuprofen Salımına Etkisi.....	70
8.3.2.6.1	5000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı (30°C).....	70
8.3.2.6.2	15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı (30°C).....	72
8.3.2.7	Endüstriyel Polimer (LS) Katkılı Hidroksiapatit Tabletlerin Karşılaştırılması.....	74
8.3.3	Harici Endüstriyel Polimer (LS) Katkılı Hidroksiapatit Tabletlerden İbuprofen Salımı.....	85
8.3.3.1	%10 Harici LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı.....	85
8.3.3.2	%20 Harici LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı.....	87
8.3.3.3	%33 Harici LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı.....	89
8.3.3.4	%50 Harici LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı.....	91
8.3.3.5	%20 Harici LS Katkılı 5000 ppm Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı.....	93
8.3.3.6	%33 Harici LS Katkılı 5000 ppm Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı	95
8.3.3.7	Harici Endüstriyel Polimer (LS) Katkılı Hidroksiapatit Tabletlerin Karşılaştırılması.....	97
8.3.4	Endüstriyel Polimer Katkılı ve Harici Endüstriyel Polimer Katkılı Hidroksiapatit Tabletlerin Karşılaştırılması	104
8.3.5	Biyopolimer (CM) Katkılı Hidroksiapatit Tabletlerden İbuprofen Salımı	105
8.3.5.1	500 ppm CM Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı	105
8.3.5.2	2000 ppm CM Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı	107
8.3.5.3	5000 ppm CM Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı	109
8.3.5.4	7500 ppm CM Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı	111
8.3.5.5	Biyopolimer (CM) Katkılı Hidroksiapatit Tabletlerin Karşılaştırılması.....	113
9.	SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	117
	KAYNAKLAR.....	119
	EKLER	122
	Ek 1 İbuprofenin Özellikleri.....	123
	ÖZGEÇMİŞ.....	124

SİMGE LİSTESİ

A_{264}	264 nm'de ki absorbans değerleri
c	İlaç konsantrasyonu
C	Maksimum temas süresi sonunda çözelti konsantrasyonu
C_{IBU}	İbuprofen konsantrasyonu
C_o	Adsorplanan maddenin başlangıç konsantrasyonu
C_t	t anındaki çözelti konsantrasyonu
D	Gözenekli tablet içerisindeki ilacın difüzyon katsayısı
D_m	Membrandan etkin maddenin difüzyon katsayısı
dC_m/dx	Membran içindeki ilaç konsantrasyonunun x uzaklığındaki değişimi
H	Tabletin yüksekliği
J	Etkin maddenin azalan konsantrasyon yönünde membrandan akımı
K	Görünen hız sabiti
k_1	Adsorpsiyon için hız sabiti
k_2	Adsorpsiyon için ikinci derece reaksiyon hız sabiti
M	Adsorban miktarı
m	Kuo- Lotse sabiti
M_{∞}	$t=\infty$ 'daki kümülatif ilaç salımı
M_t	$t=t$ 'deki kümülatif ilaç salımı
q	Adsorplanan madde miktarı
q_e	Denge halinde adsorbe edilen madde miktarı
q_n	Sıfırıncı tip Bessel fonksiyonunun pozitif kökleri
r, z	Radyal ve eksenel koordinatlar
R	Silindirik tabletin çapı
R^2	Korelasyon katsayısı
t	Temas süresi
θ	r-z düzlemine dikey olan açı
λ	Dalga boyu

KISALTIMA LİSTESİ

CM	Biyopolimer
IBU	İbuprofen
LS	Endüstriyel polimer
PBS	Fosfat tampon çözeltisi
SEM	Elektron tarama mikroskobu (Scanning Electron Microscopy)
XRD	X-Işını analizi (X-Ray Diffraction)
UV	Görünür alan spektrofotometresi
SBF	Sentetik vücut sıvısı
PEVAc	Polietilen vinil asetat kopolimeri
HAP	Hidroksiapatit
PGA	Poli glikolik asit
PLGA	Poli-laktik-ko-glikolik asit
PLA	Poli-laktik asit
FT-IR	Fourier transform infrared spectroscopy
B-TCP	Trikalsiyum fosfat

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 3.1	Kandaki ilaç derişiminin zamanla değişiminin kontrollü salım sistemleri ve alışılmış dozaj şekilleri için karşılaştırılması.....	5
Şekil 3.2	Rezervuar difüzyon kontrollü sistemlerden ilaç salımı. a) implante edilebilen ya da oral sistemler, b) transdermal (deri geçişli) sistemler	6
Şekil 3.3	a) Ocusert'in şematik görünümü b) İlacın polimer zardan difüzlendiği rezervuar sistem.	7
Şekil 3.4	Difüzyon kontrollü matriks sistemden ilaç salımı.....	7
Şekil 3.5	Zincire Takılı Sistemlerin Şematik Görünümü	8
Şekil 3.6	Biyobozunur sistemlerin şematik görünümü.....	9
Şekil 3.7	a) Oros'un şematik görünümü b) Lazerle açılmış bir delikten ilacın dışarı verildiği ozmotik sistem.	10
Şekil 3.8	Mikrosüngerlerin mikroskopik görünüşü.....	14
Şekil 5.1	Mikrogözenekli ve yoğun HAP'ların antibiyotik adsorpsiyonları.....	23
Şekil 5.2	% 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 (■)	24
Şekil 5.3	Hidroksiapatit:anyonik kolajen kompozitten antibiyotik salım profili	26
Şekil 7.1	İbuprofenin kimyasal yapısı	32
Şekil 7.2	Hidroksiapatit kristalleri üretim düzeneği	34
Şekil 7.3	Sikloheksan İbuprofen kalibrasyon grafiği	37
Şekil 7.4	Sentetik vücut sıvısı İbuprofen kalibrasyon grafiği	39
Şekil 8.1	(a) Saf hidroksiapatit tablet (b) ibuprofen (c) adsorpsiyon sonrası 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet (d) desorpsiyon sonrası 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet FT-IR spektrumları	41
Şekil 8.2	(a) 800°C'de sinterlenmiş (b) 1000°C'de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet FT-IR spektrumları	42
Şekil 8.3	700°C'de sinterlenmiş (a) saf hidroksiapatit kristalleri (b) LS katkılı hidroksiapatit kristalleri X-ışınları difraktometre diyagramı.....	43
Şekil 8.4	(a) 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet (b) 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet SEM fotoğrafları	43
Şekil 8.5	Saf hidroksiapatit tabletin gözenek çapı dağılımları	45
Şekil 8.6	1000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletin gözenek çapı dağılımları	45
Şekil 8.7	2000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletin gözenek çapı dağılımları	46
Şekil 8.8	5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletin gözenek çapı dağılımları	46
Şekil 8.9	15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletin gözenek çapı dağılımları	47
Şekil 8.10	2000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletin gözenek çapı dağılımları.....	47
Şekil 8.11	5000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletin gözenek çapı dağılımları.....	48
Şekil 8.12	7500 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletin gözenek çapı dağılımları.....	48
Şekil 8.13	İbuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi (adsorban: LS-5000).....	50

Şekil 8.14	1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (adsorban: LS-5000).....	50
Şekil 8.15	İbuprofen adsorbsiyonun yalancı birinci derece kinetik modeline uygunluğu (adsorban: LS-5000).....	51
Şekil 8.16	İbuprofen adsorbsiyonun geliştirilmiş freundlich kinetik modeline uygunluğu (adsorban: LS-5000).....	51
Şekil 8.17	İbuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi (adsorban: LS-15000).....	53
Şekil 8.18	1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (adsorban: LS-15000).....	53
Şekil 8.19	İbuprofen adsorbsiyonun yalancı birinci derece kinetik modeline uygunluğu (adsorban: LS-15000).....	54
Şekil 8.20	İbuprofen adsorbsiyonun geliştirilmiş freundlich kinetik modeline uygunluğu (adsorban:LS-15000).....	54
Şekil 8.21	5000 ve 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deneylerde 1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi .	55
Şekil 8.22	Saf hidroksiapatit tablettten ibuprofen salımının zamanla değişimi	58
Şekil 8.23	1000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablettten ibuprofen salımının zamanla değişimi	60
Şekil 8.24	2000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablettten ibuprofen salımının zamanla değişimi	62
Şekil 8.25	5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablettten ibuprofen salımının zamanla değişimi	64
Şekil 8.26	15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablettten ibuprofen salımının zamanla değişimi	66
Şekil 8.27	800°C’de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablettten ibuprofen salımının zamanla değişimi	68
Şekil 8.28	1000°C’de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablettten ibuprofen salımının zamanla değişimi	70
Şekil 8.29	5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablettten ibuprofen salımının zamanla değişimi (30°C).....	72
Şekil 8.30	15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablettten ibuprofen salımının zamanla değişimi (30°C)	74
Şekil 8.31	LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi	76
Şekil 8.32	LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen salımının zamanla değişimi	76
Şekil 8.33	LS katkılı hidroksiapatit tabletlerin difüzyon katsayılarının karşılaştırılması	77
Şekil 8.34	LS katkılı hidroksiapatit tabletlerden salınan ibuprofen miktarlarının karşılaştırılması.....	77
Şekil 8.35	Farklı sıcaklıklarda sinterlenen 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi	78

Şekil 8.36	Farklı sıcaklıklarda sinterlenen 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen salımının zamanla değişimi	79
Şekil 8.37	Farklı sıcaklıklarda sinterlenen 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletlerin difüzyon katsayılarının karşılaştırılması.....	80
Şekil 8.38	Farklı sıcaklıklarda sinterlenen 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletlerden salınan ibuprofen miktarlarının karşılaştırılması.....	80
Şekil 8.39	5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak farklı çözelti sıcaklıklarında yapılan deneylerde ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi	81
Şekil 8.40	5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak farklı çözelti sıcaklıklarında yapılan deneylerde ibuprofen salımının zamanla değişimi.....	82
Şekil 8.41	Farklı çözelti sıcaklıklarında 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi	83
Şekil 8.42	Farklı çözelti sıcaklıklarında 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen salımının zamanla değişimi	84
Şekil 8.43	Farklı çözelti sıcaklıklarında 5000 ve 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletlerin difüzyon katsayılarının karşılaştırılması	84
Şekil 8.44	Farklı çözelti sıcaklıklarında 5000 ve 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletlerden salınan ibuprofen miktarlarının karşılaştırılması.....	85
Şekil 8.45	%10 harici LS katkılı hidroksiapatit tableten ibuprofen salımının zamanla değişimi	87
Şekil 8.46	%20 harici LS katkılı hidroksiapatit tableten ibuprofen salımının zamanla değişimi	89
Şekil 8.47	%33 harici LS katkılı hidroksiapatit tableten ibuprofen salımının zamanla değişimi	91
Şekil 8.48	%50 harici LS katkılı hidroksiapatit tableten ibuprofen salımının zamanla değişimi	93
Şekil 8.49	%20 harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tableten ibuprofen salımının zamanla değişimi	95
Şekil 8.50	%33 harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tableten ibuprofen salımının zamanla değişimi	97
Şekil 8.51	Harici LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi	99
Şekil 8.52	Harici LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen salımının zamanla değişimi.....	99
Şekil 8.53	Harici LS katkılı hidroksiapatit tabletlerin difüzyon katsayılarının karşılaştırılması.....	100
Şekil 8.54	Harici LS katkılı hidroksiapatit tabletlerden salınan ibuprofen miktarlarının karşılaştırılması.....	100
Şekil 8.55	Harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi.....	102

Şekil 8.56	Harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen salımının zamanla değişimi	102
Şekil 8.57	Harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletlerin difüzyon katsayılarının karşılaştırılması.....	103
Şekil 8.58	Harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletlerden salınan ibuprofen miktarlarının karşılaştırılması.....	103
Şekil 8.59	LS katkılı ve harici LS katkılı hidroksiapatit tabletlerin difüzyon katsayılarının karşılaştırılması.....	104
Şekil 8.60	LS katkılı ve harici LS katkılı hidroksiapatit tabletlerden salınan ibuprofen miktarlarının karşılaştırılması.....	105
Şekil 8.61	500 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi	107
Şekil 8.62	2000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi	109
Şekil 8.63	5000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi	111
Şekil 8.64	7500 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi	113
Şekil 8.65	CM katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi.....	114
Şekil 8.66	CM katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen salımının zamanla değişimi	115
Şekil 8.67	CM katkılı hidroksiapatit tabletlerin difüzyon katsayılarının karşılaştırılması...	116
Şekil 8.68	CM katkılı hidroksiapatit tabletlerden salınan ibuprofen miktarlarının karşılaştırılması.....	116

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 5.1	Hidroksiapatitin fizikokimyasal, mekanik ve biyolojik özellikleri 18
Çizelge 7.1	İbuprofenin özellikleri 32
Çizelge 7.2	Sentetik Vücut Sıvısının hazırlanması için gereken kimyasallar 33
Çizelge 7.3	Sikloheksan-İbuprofen çözeltisi için konsantrasyon değerleri ve buna karşılık gelen absorban değerleri 36
Çizelge 7.4	Sentetik vücut sıvısı-İbuprofen çözeltisi için konsantrasyon değerleri ve buna karşılık gelen absorban değerleri 38
Çizelge 8.1	Gözeneklilik analizi sonucu elde edilen veriler 44
Çizelge 8.2	1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (adsorban: LS-5000) 49
Çizelge 8.3	İbuprofen adsorbsiyonunun kinetik parametreleri (adsorban: LS-5000). 52
Çizelge 8.4	1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (adsorban: LS-15000) 52
Çizelge 8.5	İbuprofen adsorbsiyonunun kinetik parametreleri (adsorban: LS-15000). 55
Çizelge 8.6	Saf hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi 57
Çizelge 8.7	1000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi 59
Çizelge 8.8	2000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi 61
Çizelge 8.9	5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi 63
Çizelge 8.10	15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi 65
Çizelge 8.11	800°C’de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi 67
Çizelge 8.12	1000°C’de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi 69
Çizelge 8.13	5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi (30°C) 71
Çizelge 8.14	15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi (30°C) 73
Çizelge 8.15	LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler 74
Çizelge 8.16	LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen % ilaç miktarı-geçen süre değerleri 75
Çizelge 8.17	LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak 20°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler 75
Çizelge 8.18	Farklı sıcaklıklarda sinterlenen 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler 78

Çizelge 8.19	Farklı sıcaklıklarda sinterlenen 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneyler sonucu elde edilen % ilaç miktarı-geçen süre değerleri	78
Çizelge 8.20	5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak farklı çözelti sıcaklıklarında yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler	81
Çizelge 8.21	5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak farklı çözelti sıcaklıklarında yapılan deneyler sonucu elde edilen % ilaç miktarı-geçen süre değerleri	81
Çizelge 8.22	15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak farklı çözelti sıcaklıklarında yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler	82
Çizelge 8.23	15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak farklı çözelti sıcaklıklarında yapılan deneyler sonucu elde edilen % ilaç miktarı-geçen süre değerleri	83
Çizelge 8.24	% 10 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi	86
Çizelge 8.25	% 20 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi	88
Çizelge 8.26	% 33 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi	90
Çizelge 8.27	% 50 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi	92
Çizelge 8.28	% 20 harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi	94
Çizelge 8.29	% 33 harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi	96
Çizelge 8.30	Harici LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler	97
Çizelge 8.31	Harici LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen % ilaç miktarı-geçen süre değerleri.....	98
Çizelge 8.32	Harici LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak 20°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler	98
Çizelge 8.33	Harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletler kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler	101
Çizelge 8.34	Harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletler kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen % ilaç miktarı-geçen süre değerleri	101
Çizelge 8.35	Harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletler kullanılarak 20°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler	101
Çizelge 8.36	500 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi	106
Çizelge 8.37	2000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi	108

Çizelge 8.38	5000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi	110
Çizelge 8.39	7500 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi	112
Çizelge 8.40	CM katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler	113
Çizelge 8.41	CM katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen % ilaç miktarı-geçen süre değerleri.....	114

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezimi hazırlamamda danışmanlığımı üstlenerek, çalışmalarına yön veren, tez çalışmamın gerçekleşmesi için gerekli çalışma ortamını sağlayan, değerli bilgi ve görüşlerini benimle paylaşan, maddi ve manevi hiçbir destekten kaçınmayan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mualla ÖNER'e,

Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyerek, görüş ve önerileriyle çalışmalarına katkıda bulunan değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Özlem DOĞAN'a,

Çalışmamın her aşamasında bilgilerini benimle paylaşan, yardım ve desteğini gördüğüm Arş. Gör. Umut UYSAL'a,

Çalışmalarımda bana yardımcı olmaya çalışan, iyi niyet ve anlayışıyla her zaman bana destek olan Arş. Gör. Semra KIRBOĞA OKUMUŞ'a,

Üniversite hayatım boyunca yanımda olan ve maddi ve manevi hiçbir destekten kaçınmayan değerli arkadaşım Serhan GALİP'e,

Tüm hayatım boyunca olduğu gibi tez çalışmam sırasında da beni destekleyen, maddi ve manevi her türlü fedakârlığı yapan aileme sonsuz ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

Temmuz, 2010

Esin AY

ÖZET

Bu çalışmada gözenekli hidroksiapatit ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, HAP) tabletlerden ilaç salım profilleri incelenmiştir. HAP tozları sentetik olarak hazırlanmış ve gözenekli yapı endüstriyel polimer ve biyopolimer 700°C 'de sinterlendikten sonra elde edilmiştir. İbuprofen ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$), model ilaç olarak kullanılmıştır.

İlaç salımı üzerine, sinterleme sıcaklığı, hidroksiapatit tabletin polimer içeriği ve çözelti sıcaklığının etkisi incelenmiştir. İlaç etkin maddesi olarak ibuprofen kullanılmıştır. Yapılan ilaç salım deneyleri sonucu, katkı maddesi olarak kullanılan endüstriyel polimerin, gözenekli tablet üretiminde biyopolimerden daha etkili olduğu görülmüştür. Hidroksiapatit tablet içerisindeki polimer miktarı ve çözelti sıcaklığı arttıkça model denklem ile hesaplanan difüzyon katsayısının ve tablet tarafından salınan ibuprofen miktarının arttığı ancak sinterleme sıcaklığı arttıkça model denklem ile hesaplanan difüzyon katsayısı artarken tablet tarafından salınan ibuprofen miktarının azaldığı belirlenmiştir.

İbuprofen adsorpsiyonu geliştirilmiş Freundlich, yalancı birinci derece ve yalancı ikinci derece adsorpsiyon kinetik modelleri ile açıklanmıştır. Deneysel sonuçlar; adsorpsiyon kinetiğinin açıklanmasında, yalancı birinci derece kinetik modelin en uygun model olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Hidroksiapatit, ilaç salımı, ibuprofen.

ABSTRACT

The present study investigated drug release profiles from porous hydroxyapatite ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, HAP) tablets. HAP powders prepared synthetically and porous structure was generated via microemulsion and biopolymer after sintering at 700°C . Ibuprofen ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$) was used as model drug.

The effects of sintering temperature, polymer content of hydroxyapatite tablets and solution temperature on drug release were investigated. Ibuprofen was used as the drug active ingredient. As a result of drug release tests, industrial polymer used as additive was found to be more effective to produce porous tablets than the biopolymer. It was found that as the solution temperature and polymer content of hydroxyapatite tablet increase, the diffusion coefficient calculated by the model equation and the amount of ibuprofen released from tablet also increase however it was found that with increasing sintering temperature the diffusion coefficient calculated by the model equation increases but the amount of ibuprofen released from tablet decreases.

The modified Freundlich, pseudo-first-order and pseudo-second-order adsorption kinetic models were used to explain ibuprofen adsorption. Evaluation of the data showed that the pseudo-first-order kinetic model is the most convenient model to represent the adsorption kinetic.

Keywords: Hydroxyapatite, drug release, ibuprofen.

1. GİRİŞ

İlaçlar, canlı hücre üzerinde meydana getirdiği tesir ile bir hastalığın teşhisini, tedavisini veya bu hastalıktan korunmayı mümkün kılan, vücuda değişik uygulama yöntemleri ile verilen doğal, yarı sentetik veya sentetik kimyasal preparatlardır. İlaç alımında sıklıkla kullanılan klasik yöntemler, tablet/kapsüllerin ağızdan alımı ya da enjeksiyon şeklindedir. Bu tip alışılmış dozaj şekillerinde ilacın plazma düzeyini etkili dozda tutabilmek için, ilacın sık ve tekrarlanan dozlarda alınması gerekmektedir.

İlaç alanındaki çalışmaların asıl hedefi; ilaç dozunu minimuma indirmek, dozlama aralığını uzatmak, hastanın yan ve zararlı etkilerden etkilenmemesini sağlayarak yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu beklentilere en iyi yanıt veren sistemler kontrollü salım sistemleridir. Organizma için gerekli olan etkin maddenin salım hızını kontrol ederek hedef hücreye ulaştıran sistemlere kontrollü salım sistemleri adı verilir. Kontrollü salım ile etkin maddenin sistem içerisinde istenilen sürede, belirlenmiş bir hızla ve gereken miktarda çıkacak şekilde tasarımı yapılabilir. Kontrollü salım sistemlerinde genellikle çeşitli kimyasal maddelerle, özellikle de doğal veya yapay polimerlerle kaplanmış adsorbanlar kullanılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan adsorbanlardan birisi de yapay kalsiyum hidroksiapatittir.

Son yıllarda kalsiyum fosfat seramikleri; fiziksel, kimyasal ve yüksek yüzey etkileşim özellikleri ve biyouyumlulukları nedeniyle ilaç taşıyıcı olarak oldukça dikkat çekmektedirler. Kalsiyum fosfat seramiklerinden hidroksiapatitin, gözenekli yapısı, yüksek doku uyumluluğu, yüksek adsorpsiyon özellikleri nedeniyle kontrollü ilaç salımında kullanıma uygun olduğu görülmüştür. Vücut tarafından kabul edilebilirliği yüksek, vücuda alındığında zararlı hiçbir kimyasal madde bırakmayacak olan hidroksiapatitin, ilaç aktif maddesi adsorpsiyon özelliği, farklı sentez yöntemleri ile arttırılarak kontrollü ilaç salımı için ideal hale getirilebilir.

Bu çalışmada, katkı maddeleri yardımıyla sentetik olarak üretilen gözenekli hidroksiapatit tabletlerin ilaç salım özellikleri incelenmiştir. İlaç salımı üzerine, sinterleme sıcaklığı, çözelti sıcaklığı ve hidroksiapatit tabletlerin polimer içeriğinin etkisi incelenmiştir.

2. İLAÇ

İlaç; canlılarda hastalıklardan korunma, tanı, tedavi veya bir fonksiyonun düzeltilmesi ya da canlı yararına değiştirilmesi için kullanılan genellikle bir veya birden fazla yardımcı madde ile formüle edilmiş etkin madde veya maddeleri içeren bitmiş dozaj şeklidir (Başar, 2006).

Aktif maddeler, etkin olmayan yardımcı maddelerle karıştırılarak kapsül, tablet, şurup, merhem gibi insana kolayca uygulanabilen özel şekillere sokulur (Cingi ve Erol, 1996).

İlaçlar vücuda uygulandıkları yerden emilir, dolaşıma katılır, etki yerine ulaşır, etkisini gösterir, vücutta bazı kimyasal değişikliklere uğrar ve en sonunda vücuttan uzaklaştırılır. Ancak bütün bu olaylar değişik faktörlerden etkilenir ve ilacın etki şiddeti de değişebilir. İlacın verilme yolu, verilme zamanı, vücut ağırlığı, yaş, eliminasyon organlarının hastalığı, cinsiyet, genetik faktörler, diğer ilaçların vücutta bulunması gibi nedenler ilaçların etkisini değiştirirler (Cingi ve Erol, 1996).

İlaçların sahip olması gereken bazı genel özellikler bulunmaktadır. İlaç; seçici olmalı, etkisi geçici olmalı ve etkisinin türü ile şiddeti dozla değişebilmelidir (Banlı ve Ünal, 1988). İlaç, hastalıkla ilişkisi olmayan yerlere dokunmamalı, istenen yere etkimelidir. Seçicilik azaldıkça yan etki artar. Doz artarsa etkinlik artar ama belli bir yerden sonra ise etkinlik artmaz sadece yan etki artar (Banlı ve Ünal, 1989).

Organizmaya uygulanan ilaçların sistemik etki oluşturabilmeleri için önce kan dolaşımına karışmaları, kanla etki yerine ulaşmaları, daha sonra da vücuttan uzaklaştırılmaları gerekir. Bu olaylara tıpta farmakokinetik olaylar adı verilir (Ekmen, 2009). İlaçların canlı hücre üzerindeki etkilerini inceleyen bilim dalına Farmakoloji, bitkisel ilaçların elde edildiği bitkilerin karakterlerini, yapılarını, içerdikleri tesirli maddeleri makroskobik ve mikroskobik özellikleri ile araştıran bölümüne Farmakognosi, bu ilaçların hastaya verilecek şekilde hazırlanmasını ve yeni sentetik ilaçların yapılmasını öğreten bölümüne Farmasi, ilaçların canlı organizmadaki fizyolojik etkilerini ve tesir tarzlarını hayvan deneyleriyle araştıran bölümüne Farmakodinami adı verilmektedir. İlaçların organizmada, yaptığı kötü tesirleri inceleyen, onların antidotlarını bulmaya çalışan bölümü Toksikoloji ise artık adli tıba yardımcı bir bilim haline gelmiştir (Başar, 2006).

2.1 İlaçların Elde Edildiği Kaynaklar

2.1.1 Doğal Kaynaklardan Elde Edilen İlaçlar

- **Bitkilerden Elde Edilen İlaçlar:** Bitkisel kaynaklı ilaçlar bitkilerin kök, yaprak, kabuk, çiçek, meyve gibi çeşitli kısımlarından elde edilirler. Bitkiler farmakolojik tesirlere sahip çeşitli etken maddeler içerirler. Bunların en önemlilerini alkaloidler ve glikozidler teşkil ederler; bellodon ve afyon alkaloidleri, dijitalis glikozidleri vs. Ayrıca bakteri ve mantarlardan elde edilen antibiyotikler de bu gruba alınabilir (Başar, 2006). Bitkilerden kanser tedavisinde kullanılan bazı antineoplastik ilaçlar da dahil, oldukça fazla sayıda ilaç elde edilmektedir (Cingi ve Erol, 1996).
- **Hayvanlardan Elde Edilen İlaçlar:** Bunların büyük bir kısmını hormonlar, enzimler, serumlar ve organlardan hazırlanan preparatlar teşkil eder; pankreas hormonu insülin, diastaz, lipaz vb. çeşitli sindirim sistemi enzimleri; difteri veya tetanozun tedavi ve profilaksisinde kullanılan serumlar; pernisiyöz anemide kullanılan karaciğer ekstresi gibi (Başar, 2006).
- **Mineral Kaynaklı İlaçlar:** Kükürt, iyot, demir vb. elementler; alüminyum hidroksit (antasid), magnezyum sülfat (müshil), amonyum klorür (diüretik) vb. tuzlar ile radyoaktif ışınlar yayan elementler gibi mineral kaynaklı ilaçlar da yine doğal kaynaklardan elde edilen ilaçlardandır (Başar, 2006).

2.1.2 Sentetik İlaçlar

Tıpta kullanılan ilk sentetik ilaçlar, genel anesteziplerden eter ve azot protoksit olmuştur. Kimya bilimindeki ilerlemeler sayesinde doğal kaynaklardan elde edilen ilaçların pek çoğunu da sentez suretiyle elde etmek mümkün olmuştur (Cingi ve Erol, 1996). Teknik ve mali avantajlar sebebiyle de sentetik ilaçlar çok defa doğal kaynaklı olanlara tercih edilmektedir (Başar, 2006).

Doğal yolla elde edilen ilaçların kimyasal yapılarında bazı yapay değişikliklere gidilerek semisentetik (yarisentetik) ilaç şekilleri de oluşturulmaktadır. Antibiyotiklerin semisentetik türevleri oldukça fazladır. Özellikle, penisilin gibi mide asidine dayanıksız ve yan etkileri olan bazı antibiyotiklerin, bu etkilerden arınmış çok sayıda semisentetik preparatları yapılmıştır (Dökmeci, 1992).

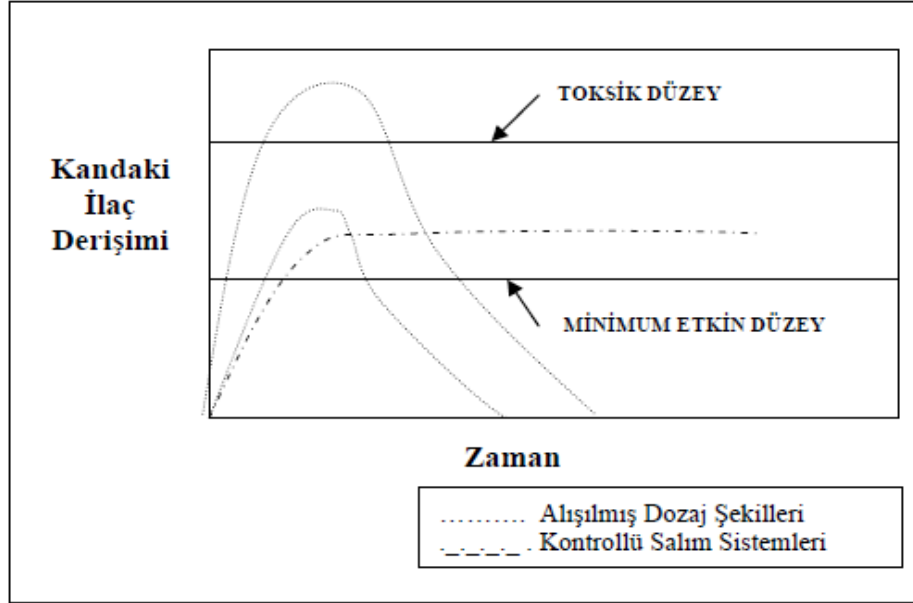
3. KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI

Kontrollü salım, etkin maddenin sistem içerisinde istenilen sürede, belirlenmiş bir hızla ve gereken miktarda çıkacak şekilde tasarımının yapıldığı bir yöntemdir (Öner, 2002). Organizma için gerekli olan etkin maddenin salım hızını kontrol ederek hedef hücreye ulaştıran sistemlere kontrollü salım sistemleri adı verilir (Başar, 2006).

Uzun zamandır, ilacı vücudun belirli bölgelerine bırakabilen ya da uzun süreli ilaç salım hızını kontrol edebilen salım sistemlerinin düşü kurulmasına karşın, ancak son yıllarda bu tür sistemlerin geliştirilebilmesi mümkün olmuştur. Klasik ilaç kullanım şekillerinde ortaya çıkan sorunlar göz önüne alınırsa, salım sistemlerine olan ilginin son yıllarda önemli ölçüde artmasının nedeni kolayca anlaşılabilir. Halen, etken maddenin verilmesinde kullanılan klasik yöntemlerin çoğunda sık ve tekrarlanan dozlar gerekmektedir (Başar, 2006).

İlaç alanındaki çalışmaların asıl hedefi; ilaç dozunu minimuma indirmek, dozlama aralığını uzatmak, hastanın yan ve zararlı etkilerden etkilenmemesini sağlayarak yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu beklentilere en iyi yanıt veren sistemler kontrollü salım sistemleridir. Kısa zaman içerisinde bu yeni ilaç salım sistemleri; kardiyoloji, oftalmoloji, endokrinoloji, onkoloji ve immünoloji dahil olmak üzere tıbbın hemen her dalında etkili olmuştur (Başar, 2006).

İlaç alımında sıklıkla kullanılan klasik yöntemler, tablet/kapsüllerin ağızdan alımı ya da enjeksiyon şeklindedir. Bu tip alışılmış dozaj şekillerinde ilacın plazma düzeyini etkili dozda tutabilmek için ilacın sık ve tekrarlanan dozlarda alınması gerekmektedir. Kandaki ilaç düzeyinin zamana karşı değişimini gösteren Şekil 3.1 incelendiğinde ilaç alımını takiben, başlangıçta, kandaki ilaç derişiminin bir süre arttığı daha sonra çok kısa bir süre sabit kalarak hızla azaldığı görülmektedir. Alışılmış dozaj şekillerinde ilaç alındıktan bir süre sonra konsantrasyon düşer ve yeni bir doz uygulanarak etkin madde-plazma düzeyi etkili alanda tutulmaya çalışılır, tedavi ancak bu işlemin birçok defa tekrarlanmasıyla sağlanabilir. Derişimin düşme süresi, ilacın metabolize edilme, parçalanma ya da etki alanından uzaklaşma gibi nedenlerle vücuda yararsız hale gelme hızına bağlıdır, bu nedenlerden dolayı ilacın kan plazmasındaki derişimi etkin düzeyin altına düşebilir veya güvenilir düzeyin (toksik bölge) üzerine çıkabilir (Başar, 2006).



Şekil 3.1 Kandaki ilaç derişiminin zamanla değişiminin kontrollü salım sistemleri ve alışılmış dozaj Şekilleri için karşılaştırılması (Başar, 2006).

Etkin düzeyin altındaki ve toksik düzeydeki bölgeler yararlanılmamış ilaç miktarını ifade eder ve bu durum, hastada istenmeyen yan etkilere neden olur. Oysa kontrollü salım sistemlerinde, belirli bir doz alındıktan sonra etkin madde plazma düzeyi istenilen sürede (10-12 saat, bir gün, bir hafta veya bir yıl) sabit kalır ve böylece hasta sık sık ilaç almaktan kurtulur. Plazmanın etkin madde düzeyi değişmediği için de tedavi düşük dozda ve aynı seviyedeki aktif madde ile sağlanmış olur (Başar, 2006).

İlaçların polimer ya da lipit sistemlerinden salımı için dört genel mekanizma bulunmaktadır:

1. İlaçların sistemden difüzyonu,
2. Bir kimyasal ya da enzimatik reaksiyonla sistemin bozunmasını takiben ilaç salımı ya da ilaç molekülünün sistemden kopması,
3. Sistemin şişmesi ya da ozmoz yoluyla çözücü hareketlenmesi,
4. Fizyolojik bir gereksinime cevap olarak salımın gerçekteşmesidir.

Ayrıca bu mekanizmaların kombinasyonu da mümkündür (İmren ve Gümüşderelioğlu, 2001).

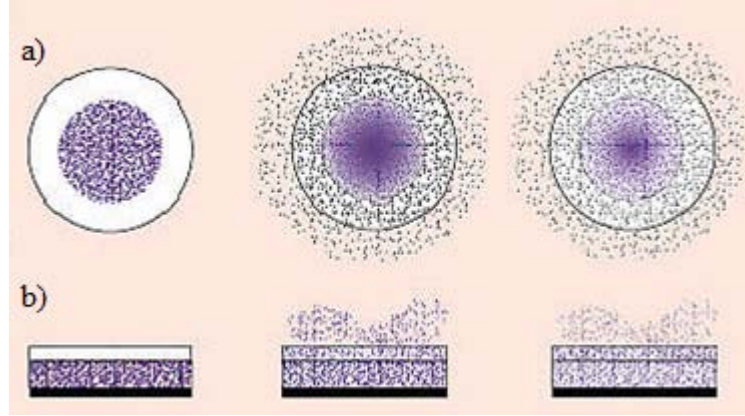
3.1 Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Sistemler

3.1.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler

Bu sistemlerde etkin maddenin salım hızı, etkin maddenin suda çözünmeyen bir polimerden veya kontrollü ilaç salım sisteminden difüzyonu ile kontrol edilir. Etkin maddeyi içeren çekirdek, suda çözünmeyen bir membranla kaplanmıştır. Etkin madde, membranın içinde dağılır. Sonra membrandan sistemi çevreleyen ortama difüze olur. Bu sistemlere rezervuardan difüzyonla salım hızını kontrol eden sistemler denir. Şekil 3.2’de rezervuar difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi görülmektedir. Eğer etkin madde inert polimerik bir matristen çözündürülmüş veya dağıtılmışsa, bu sistemlerde salım hızı matristen difüzyonla kontrol edilir. Etkin maddenin salımı Fick’in birinci yasasına göre gerçekleşir (Gürsoy, 2002).

$$J = -D_m dC_m/dx \quad (3.1)$$

Eşitlikte J ; etkin maddenin azalan konsantrasyon yönünde membrandan akımını ($\text{g.cm}^{-2}/\text{s}$) (miktar/yüzey.zaman), D_m ; membrandan etkin maddenin difüzyon katsayısını (cm^2/s) (alan/zaman) ve dC_m/dx ise membran içindeki ilaç konsantrasyonunun x uzaklığındaki değişimini göstermektedir (Gürsoy, 2002).

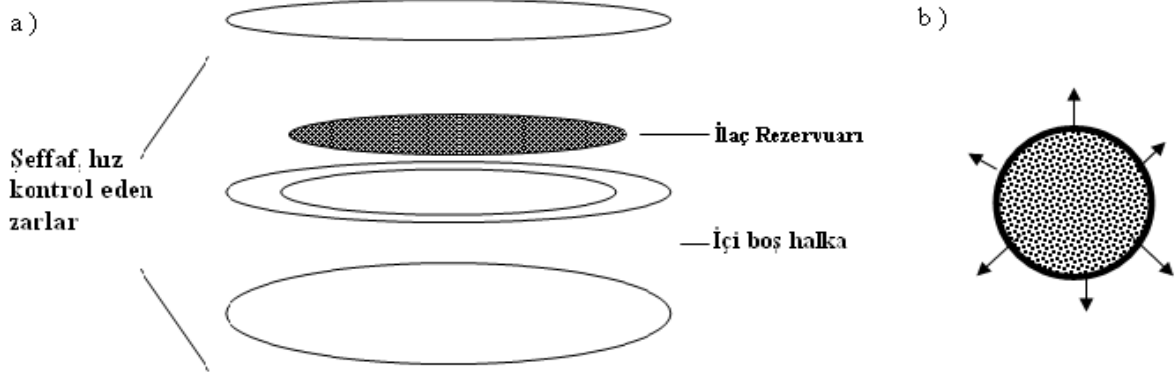


Şekil 3.2 Rezervuar difüzyon kontrollü sistemlerden ilaç salımı. a) implante edilebilen ya da oral sistemler, b) transdermal (deri geçişli) sistemler (Arslan, 2006).

Kontrollü salım sağlayan membrandan difüzyonla etkin madde salımının kontrol edildiği bu sistemlerde, etkin maddenin dağılım ve difüzyon katsayıları, membranın kalınlığı saptanarak salım hızı önceden belirlenebilir (Gürsoy, 2002).

Difüzyon kontrollü sistemlerin çok sayıda ticari ürünü piyasada mevcuttur. Ocusert adıyla bilinen ürün, körlüğe neden olan glokom hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere pilokarpin isimli bir ilacı salan rezervuar sistemden ibarettir. Gözün alt boşluğuna

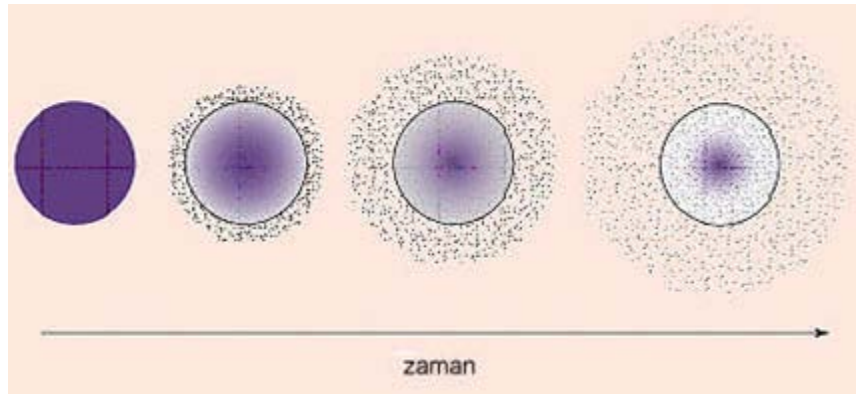
yerleştirilerek kullanılan Ocusert, uzun süreli olarak sabit hızda pilokarpin (etkin madde) salar. Şekil 3.3 a'da Ocusert'in şematik görünümü, Şekil 3.3 b'de ise ilacın polimer zardan difüzyon ile salındığı sistem görülmektedir (İmren ve Gümüşderelioğlu, 2001).



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

Matriks sistemlerde katı ilacın öncelikle yüzey tabakada çözündüğü kabul edilir. Bu tabaka yorulduğunda bir sonraki tükenmeye başlar (Reyhan, 2007).

Matriksten difüzyon kontrollü sistemlerde, matriks maddesi hidrofilik, mumsu veya inert yapıda olması gibi kimyasal özelliklere sahip olmalıdır. Bu sistemde etkin madde kristal yüzeyden tekdüze matriksin içine geçer ve buradan difüze edilir. Matriksi çevreleyen sıvı, porlardan ve granüller arası boşluklardan geçerek, matriksteki ilacı çözer. Çözünen ilaç difüzyonla dışarı çıkar. Şekil 3.4'te matriks sistemden ilaç salımı gösterilmektedir. Salım hızı, salımın %60'ı tamamlandıktan sonra azalmaya başlar, çünkü matriks içindeki etkin madde konsantrasyonu doygunluk konsantrasyonunun altına düşmektedir (Ekmen, 2009).

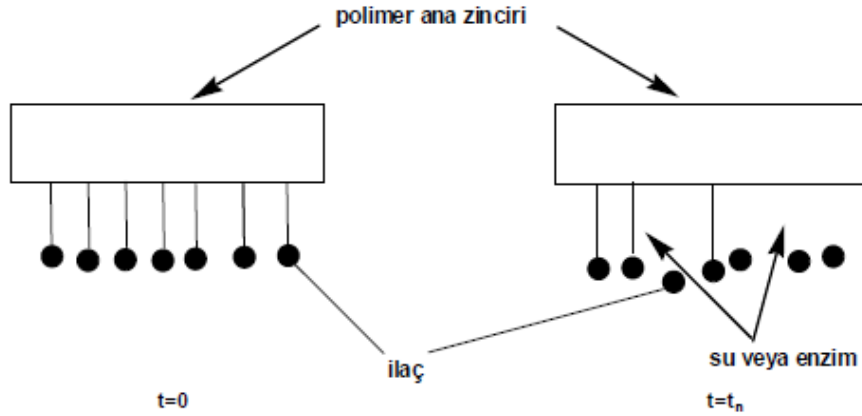


Şekil 3.4 Difüzyon kontrollü matriks sistemden ilaç salımı (Arslan, 2006).

3.1.2 Kimyasal Kontrollü Sistemler

Kimyasal kontrollü ilaç salım sistemlerinin bir türünde; ilaç, polimer zincirine kovalent yolla bağlanmıştır. Bu cihaz, deri altına yerleştirilerek ya da damar içine enjeksiyonla vücudun belirli bölgesine hedeflenerek kullanılır. İlaç salımı, kovalent bağların kimyasal ya da enzimatik yolla kopması sonucu gerçekleşir (Başar, 2006).

Zincire takılı sistemlerin en basit şeklinde ilaç bir polimer zincire takılır. Polimer çözünen veya çözünmeyen tipte olabilir. Zincire takılı sistemlerin diğer kontrollü salım sistemlerine göre bir üstünlüğü, sistemin ağırlıkça %80'inin ilaç olmasıdır. Geleneksel birçok taşıyıcı sistemde yapının ağırlıkça %70-90'ının polimer faz olduğu göz önünde tutulursa, bunun ekonomik yönden önemli bir üstünlük olduğu söylenebilir. Zincire takılı sistemlerin şematik görünümü Şekil 3.5'te verilmiştir (Arslan, 2006).

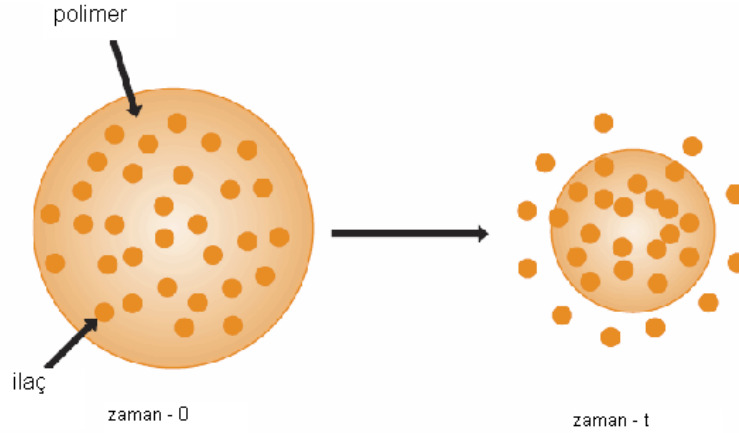


Şekil 3.5 Zincire Takılı Sistemlerin Şematik Görünümü (Arslan, 2006).

Vücut içerisinde bozunarak zararsız, küçük moleküllere dönüşebilen polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı “biyobozunan sistemler”, rezervuar ya da monolitik sistemlere benzer olarak tasarlanabilirler; en büyük fark ilacı çevreleyen zarın ya da ilacın dağıldığı kalıbın biyobozunur olmasıdır (Başar, 2006).

Biyobozunumlu ilaç salım sistemlerinde kullanılan polimerler, kimyasallar (su) ya da biyolojik maddeler (enzimler) ile karşılaştıklarında yıpranır ya da bozunurlar. Bu tür sistemlerde polimer bozundukça salım gerçekleşir ya da salım bittikten sonra polimer bozunarak vücuttan uzaklaşır. Biyobozunur sistemlerin en önemli avantajı, uygulama sonrası vücuttan uzaklaştırılmaları için cerrahi bir müdahalenin gerekli olmayışıdır. Ancak tedavide bir değişiklik yapılmak istenirse, örneğin tedaviye ara verilmek istenirse vücuttaki polimerin uzaklaştırılması güçtür. İlaç salım sistemi olarak kullanılan en önemli dört biyobozunumlu

polimer; polilaktik asit, polilaktik glikolik asit, polianhidrit, poliortoester ve polifosfoester'dir (İmren ve Gümüşderelioğlu, 2001).



Şekil 3.6 Biyobozunur sistemlerin şematik görünümü (Ekmen, 2009).

İlacın biyobozunur polimer zarla çevrildiği sistemler, gebeliği önleyici hormonların salımında kullanılmaktadır. Capronor olarak bilinen en gelişmiş cihaz, biyobozunur polimer (polikaprolakton) kapsül içerisinde levonorgestrel kontraseptik (gebelik önleyici) steroidini içermektedir. Cihaz, sabit hızlarda bir yıl süreyle levonorgestrel salımını sağlamak için tasarlanmıştır ve üç yılda tamamiyle bozunmaktadır (Başar, 2006).

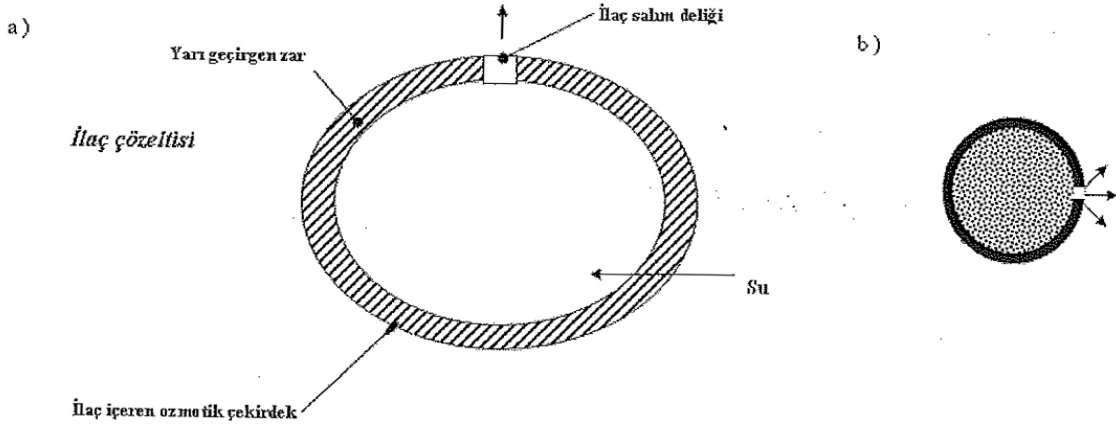
3.1.3 Su-Geçiş Kontrollü Sistemler

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

Şişebilen cihazlardaysa ilaç, kuru haldeyken camsı görünüme sahip, hidrofilik 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.

Şu ana kadar piyasaya sürülmüş iki tip ozmotik cihaz mevcuttur. Bunlardan ilki Osmet olarak bilinen, yaklaşık 2,5 cm uzunluğunda ve 0,6 cm çapında bir kapsül şeklinde olup, hayvan dokusuna yerleştirilerek, seçilen bir ilacı kontrollü hızlarda salar. Oros olarak adlandırılan ikinci tip cihaz ise ağızdan kullanımlar için düşünülmüştür. Cihaz, ilacı bir tablet içerisine

sıkıştırıp, yarı-geçirgen bir zarla kaplayarak ve lazerle bir çıkış deliği açarak hazırlanmıştır (Başar, 2006).



Şekil 3.7 a) Oros'un şematik görünümü b) Lazerle açılmış bir delikten ilacın dışarı verildiği ozmotik sistem (İmren ve Gümüşderelioğlu,2001).

3.1.4 Ayarlanabilen Sistemler

Ayarlanabilen 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 insülin salımını kontrol eden sistemler en önemli uygulamalarıdır. Dışarıda ayarlama, manyetik alan ya da ultrason ile de yapılabilir. Polimer matris içerisine ilacın yanısıra küçük manyetik küreler yerleştirilerek hazırlanan sisteme dışarıdan manyetik alan uygulandığında ilaç difüzyonla salınır. Ultrason, biyobozunabilir polimerlere uygulanmış, bozunma hızının ve ilaç salımının belirgin bir biçimde arttığı görülmüştür.

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 madde olan naltrexone' u 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 akrilamid) bazlı sıcaklık-duyarlı polimerler sentezlenerek ilaç salım sistemlerindeki kullanılabilirlikleri araştırılmış, sıcaklığın tersinir olarak değiştirilmesiyle salım hızlarının ayarlanabileceği gösterilmiştir. 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'ta şişebilen polimerlerden kötü tatlı ilaçların salımı gerçekleştirilmektedir. Ağızın nötral pH'ında ($\text{pH} = 7,0$) polimer düşük şişme derecesine sahiptir ve içerisindeki ilaç salınmaz, midenin asidik ortamında ise pH düşer ve ilaç salınır (Yetiz, 2009).

3.2 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinin Sakıncaları ve Yararları

Kontrollü salım sistemleri bugün birçok hastalığın tedavisinde başarılı olarak uygulanmaktadır. Ancak bu sistemlerin yararları yanı sıra bazı sakıncaları da vardır:

- Kontrollü salım sistemlerinin birçoğunun yapı taşı polimerlerdir ve ilaç salım hız ve süreleri polimerlerle ayarlanır, amacına ve ilacın özelliklerine göre bir veya birkaç polimer kullanılarak sistem hazırlanır. Her ne kadar sistemler hazırlanmadan önce polimerlerle ilgili gerekli kontroller yapılsa da bazen polimerlerin sorun çıkarma olasılığı vardır.
- Üretim sırasında veya sonrasında oluşabilecek çatlaklar nedeniyle sistemin güvenilirliği de garanti edilemez. Bu çatlaklar, ilaç vücuda verildikten sonra salımın istenilen anda durdurulamamasına sebep olurlar.
- Her ilacın kontrollü salım sistemi hazırlanamayacağı gibi, her ilaca uygun tek bir hazırlama yöntemi de yoktur. Kullanılan etkin maddenin yapısına ve özelliklerine göre hazırlama yöntemi belirlenir. Örneğin, dozu fazla olan etkin maddelerin (sülfonamidler vb.) 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 bu sistem için en uygun ilaçlardır. Ayrıca biyolojik etkileri uzun süren, yani yarılanma ömürleri kısa ama etkileri uzun süre devam eden ilaçlar için de ideal sistem değildirler.

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin yararları ise şunlardır:

- Kontrollü salım sistemlerinde belirli bir doz alındıktan sonra tedavi edici oranda ilacın plazma düzeyi, istenilen süre (10-12 saat, bir gün, bir hafta veya bir yıl) sabit kalır ve böylece hasta sık sık ilaç almaktan kurtulur ve tedavi oldukça düşük dozlarla sağlanabilir.
- Düşük dozlarla tedavi sağlanabildiği için ilacın yan ve toksik etkileri azalır veya tamamen ortadan kalkar. Antikanser ilaçlarda bu durum çok belirgindir.

- Kontrollü salım sistemleri hedeflendirilebilir. Etkin madde, tedavisi istenen bölgeye, organa, dokuya veya hücreye gönderilebilmektedir. Bugün henüz hedeflemede istenilen noktaya gelinememiş olsa da başarılı sonuçlar alınmıştır.
- Kontrollü salım sistemi ile uygulanmakta olan etkin madde kapalı bir sistemde bulunduğu için ortam koşullarından etkilenmez ve bir bilgisayar gibi önceden programlanan hız ve düzeyde salım yaparlar. Bu durum hastalar arası farklılıkları en aza indirir.

Ancak, yinede bu tür sistemler geliştirilirken ilacı taşıyan malzemelerin ya da bozunma ürünlerinin toksisitesi, 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 (Gürsoy, 2004).

3.3 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, mikropartiküler (hareketli sistemler) ve vücudun belirli bölgelerine yerleştirilen polimerik sistemler (statik sistemler) olarak sınıflandırılırlar (Gürsoy, 2002).

3.3.1 Mikrokapsüller

Mikrokapsüller, bir çekirdeğin çeperle kaplanması sonucu oluşan dozaj şeklidir. Mikrokapsülleme ise katı, sıvı ve gazın inert, polimerik bir madde ile bir film halinde kaplanması işlemidir. Etkin madde çekirdek, kaplama maddesi de çeper adını alır (Gürsoy, 2002).

Mikrokapsüller, genellikle vücuda şırınga edilebilecek kadar küçük (yaklaşık 50 mikron çapında) olurlar. Genellikle iki tiptirler. Birincisi, vücuda bir ilaç patlaması başka bir değişle ani salım yapan, ikincisi ise kontrollü olarak ilaç salımı gerçekleştiren mikro kapsüllerdir. İki tipin karışımı antibiyotik tedavilerinde sıklıkla kullanılmaktadır (Yetiz, 2009).

Mikrokapsülleme işleminin amacı, sıvıları kolay taşınmasını sağlamak için katı hale getirmek, uçucu maddelerin buharlaşma kaybını azaltmak, istenmeyen tat ve kokuyu gizlemek, atmosfer koşullarından korumak, etki süresini uzatmak ve kontrollü salın sistemler üretmektir (Gürsoy, 2002).

3.3.2 Mikroküreler

Çapları birkaçµm'den birkaç yüzµm'ye kadar değişebilen, monolitik yapıda, mikro taşıyıcılarıdır. Mikrokürelerden beklenen başlıca özellikler; etkin maddeyi kontrollü şekilde salması, etkin maddeyi hedef hücre veya dokuya taşıması, hedefe ulaşana kadar etkin maddeyi sızdırmaması, biyolojik sistemle uyumlu olması, biyolojik olarak parçalanabilmesi ve parçalanma ürünlerinin toksik olmamasıdır.

Mikrokürelerin hazırlanmasında sentetik ve doğal polimerler kullanılır. Doğal polimerler arasında lipitler, proteinler, karbonhidratlar; sentetik polimerler arasında da biyolojik parçalanmayan ve parçalanmayan polimerler sayılabilir.

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

3.3.3 Nanopartiküller

Nanopartiküller, büyüklükleri 10-1000 nm arasında değişen, çözünmüş, hapsedilmiş veya adsorbe olan etkin maddeyi kontrollü olarak salan katı 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 arasında ilacı kontrollü olarak salması, etki etmeleri istenen bölgede toplanması, taşıyıcının fizyolojik ortamda parçalanması ve parçalanma ürünlerinin toksik olmaması gibi özellikler sıralanabilir.

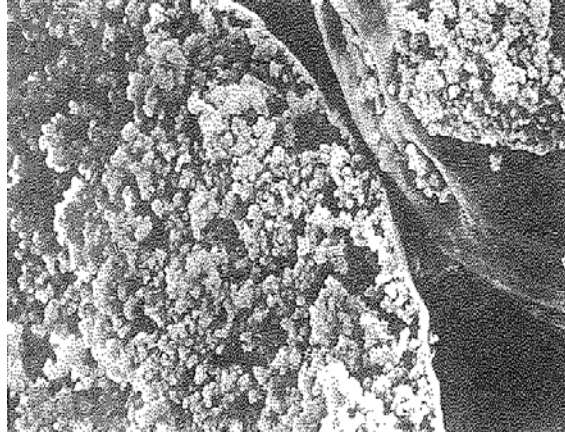
Nanopartiküllerin hazırlanmasında, doğal ve sentetik polimerler kullanılır. Doğal polimerler proteinler (albümin, jelatin gibi) ve polisakkaritler (aljinat, kitozan, dekstrin gibi) olmak üzere iki gruptur. Sentetik polimerler arasında da önceden sentezlenen poli-anhidrit, poli-laktik asit (PLA), poli-laktik-ko-glikolik asit (PLGA) veya hazırlama sırasında sentezlenen polimerlerden yararlanılır.

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

3.3.4 Mikrosüngerler

Mikrosüngerlerin büyüklükleri 5-300 µm arasındadır. Yaklaşık 25µm büyüklüğündeki bir mikrosüngerde 25000 gözenek vardır. Bir gram mikrosüngerin etkin madde kapsülleme kapasitesi ise % 50-60 arasındadır. Mikrosüngerler; ilacın toksisitesini ve yan etkilerini azaltır, ilacın etkinliğini uzatır, kontrollü salım sağlayarak sık dozlama yapma zorunluluğunu ortadan kaldırır.

Biyolojik olarak inert, yağ absorblama kapasitesi yüksek, biyolojik olarak parçalanmayan maddelerdir. Akne tedavisinde kullanılan salisilik asit ve benzoil peroksit içeren mikrosüngerler oldukça yaygındır (Gürsoy, 2002).



Şekil 3.8 Mikrosüngerlerin mikroskopik görünüşü (Gürsoy, 2002).

3.4 Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Polimerler

Kontrollü salım formüllerinde başarılı bir şekilde kullanılacak olan madde, kimyasal olarak inert ve tamamen saf olmalıdır. Aynı zamanda en az düzeyde aşınma göstermeli ve kolayca işlenebilir olmalıdır (Özdemir, 2006).

Kontrollü ilaç salımında kullanılan bazı polimerler; poli(2-hidroksi etil metakrilat), poli(N-vinil piroolidon), poli(metil metakrilat), poli(vinil alkol), poli(akrilik asit) poliakrilamid, poli(etilen-co-vinil asetat), poli(etilen glikol), poli(metakrilik asit), polilaktidler, poliglikolidler, poliortoesterler, polianhidritler'dir (Özdemir, 2006). Biyobozunur özelliğe sahip bazı polimerler; poli laktik asit (PLA), poli glikolik asit (PGA), poli laktit-ko-glikolik asit (PLGA), poli anhidrit ve poli ortoesterdir (Brannon, 1997).

Polimerler ile ilgili olarak karşılaşılan en önemli sorunlar biyoyuyum, uzun vadede biyolojik sisteme vereceği etkinin kesin olarak bilinmemesi, polimerik malzemenin toksitesini ve polimerik malzemenin sistemden uzaklaştırılması için cerrahi müdahalenin gerekli olma ihtimalidir (Brannon, 1997).

4. BİYOMALZEMELER

Biyomalzemeler, insan vücudundaki canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek ya da desteklemek amacıyla kullanılan doğal ya da sentetik malzemeler olup, sürekli olarak ya da belli aralıklarla vücut akışkanlarıyla temas ederler. İnsan vücudunun çok değişken koşullara sahip olan ortamlarında kullanılırlar. Biyomalzemelerin tüm bu zor koşullara dayanıklı olması gerekir. Son 30 yıl içinde biyomalzeme-doku etkileşimlerinin anlaşılması konusunda önemli bilgiler elde edilmiştir. Biyouyumlu olan malzemeler, biyomalzeme olarak adlandırılmış ve biyouyumluluk; uygulama sırasında malzemenin vücut sistemine uygun cevap verebilme yeteneği olarak tanımlanmıştır (Cengiz, 2007).

Bilimsel anlamda yeni bir alan olmasına karşın, uygulama açısından biyomalzeme kullanımı tarihin çok eski zamanlarına kadar uzanmaktadır. Mısır mumyalarında bulunan yapay göz, burun ve dişler bunun en güzel kanıtlarıdır. Altının diş hekimliğinde kullanımı, 2000 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. Bronz ve bakır kemik implantlarının kullanımı ise, Milat'tan önceye kadar gitmektedir. Bakır iyonunun vücutu zehirleyici etkisine karşın 19. yüzyıl ortalarına kadar daha uygun malzeme bulunamadığından, bu implantların kullanımı devam etmiştir. 19. yüzyıl ortasından itibaren yabancı malzemelerin vücut içerisinde kullanımına yönelik ciddi ilerlemeler kaydedilmiştir. Örneğin 1880'de fildişi protezler vücuda yerleştirilmiş, ilk metal protez ise, vitalyum alaşımından 1938'de üretilmiştir. 1960'lara kadar kullanılan bu protezler, metal korozyona uğradığında ciddi tehlikeler yaratması nedeniyle 1972'de alumina ve zirkonya isimli iki seramik yapı, herhangi bir biyolojik olumsuzluk yaratmaksızın kullanılmaya başlanmıştır ancak inert yapıdaki bu seramikler dokuya bağlanamadıklarından dolayı çok çabuk zayıflamışlardır. Aynı yıllarda Hench tarafından geliştirilen biyoaktif seramikler (örneğin biyocam ve hidroksiapatit) ile bu problem çözülmüştür (Ayhan, 2002).

Biyomalzemeler temel olarak tıbbi uygulamalarda kullanılmalarına karşın, biyoteknolojik alandaki kullanımları da göz ardı edilmemelidir. Bunlar arasında hücre teknolojisinde hücre ve hücrel ürün üretiminde destek malzeme olarak, atık su arıtımında adsorban malzeme olarak, biyosensörlerde, biyoayırma işlemlerinde, enzim, doku, hücre gibi biyoaktif maddelerin immobilizasyonunda ve biyoçiplerdeki kullanımları sayılabilmektedir (Ayhan, 2002).

4.1 Biyoseramikler

Biyoseramikler, kimyasal reaktifliklerine göre biyoinert (oksit seramikleri), biyoaktif (kalsiyum seramikleri) ve biyobozunur (cam seramikleri) olmak üzere üç grupta incelenebilmektedir. Biyoinert seramikler doku ile mekanik bağ oluştururken biyoaktif seramikler doku ve implant arasında kimyasal bağ yaparak etkileşirler. Biyobozunur seramikler ise doku ile yer değiştirmektedirler (Cengiz, 2007).

Biyoinert seramikler alüminyum oksit ve zirkonyum oksiti içerir. Alüminyum oksit ve zirkonyum oksit seramikleri vücutta korozyona uğramadığı için iskelet kısımlarının onarımında kullanılırlar. Al_2O_3 seramiği kalça protezinde ve diş implantlarında kullanılır. Alüminyum oksit kalça protezi kimyasal inertliği, yüksek dayanımı, yıpranmaya yüksek direnci, düşük sürtünme katsayısı, mükemmel korozyon dayanımı ve yara oluşumu az olduğundan tercih edilir (Geçer, 2002).

Biyoaktif seramikler ise, doku ve implant arasında kimyasal bağ oluşumuna izin veren seramiklerdir. Kalsiyum-fosfat seramikleri ile cam ve cam-seramikler biyoaktif seramiklere örnektir. Kalsiyum fosfat bazlı biyoseramikler tıpta ve dişçilikte 20 yıldan beri kullanılmaktadır. Bu malzemeler, ortopedik kaplamalar ve diş implantlarında, yüz kemiklerinde, kulak kemiklerinde, kalça ve diz protezlerinde kemik tozu olarak kullanılmaktadırlar. Cam ve cam-seramikler ise silika (SiO_2) temelli seramiklerdir. Cam seramikler Lityum/Alüminyum veya Magnezyum/Alüminyum kristalleri içeren camlardır (Gümüşderelioğlu, 2002).

Biyobozunur, biyogeriemilebilir ve biyoabsorblanabilir terimleri değişerek ve ayırım gözetmeden kullanılabilir. Biyobozunur madde biyolojik olarak parçalanabilir. Trikalsiyum fosfat biyobozunur bir seramiktir (Cengiz, 2007).

4.1.1 Kalsiyum-Fosfat (Ca-P) Seramikler

Kalsiyum ve fosfat atomlarının çoklu oksitleri şeklindeki yapılardır. Hidroksiapatit ($Ca_{10}(PO_4)_6OH_2$), Trikalsiyum fosfat ($Ca_3(PO_4)_2$) ve Oktakalsiyum fosfat ($Ca_8(PO_4)_6(OH)_2$) bu yapılara örnek verilebilir. Kalsiyum fosfat bazlı biyoseramikler, tıpta ve dişçilikte 20 yıldan beri kullanılmaktadır. Bu malzemeler, ortopedik kaplamalar ve diş implantlarında, yüz kemiklerinde, kulak kemiklerinde, kalça ve diz protezlerinde “kemik tozu” olarak kullanılmaktadır. Kalsiyum fosfat seramiklerin sinterlenmesi, genellikle $1000-1500^{\circ}C$ 'de gerçekleşir ve bunu istenilen geometride sıkıştırılması izler. Tüm kalsiyum fosfat seramikleri, değişen hızlarda biyolojik olarak bozunurlar (Ayhan, 2002).

5. HİDROKSİAPATİT

Apatitler genel formülü $Ca_{10}(PO_4)_6X_2$ olan fosfat mineralleri grubundandırlar. En çok bilinen apatit mineralleri hidroksiapatit ($Ca_{10}(PO_4)_6OH_2$), floroapatit ($Ca_5(PO_4)_3F$) ve kloroapatit ($Ca_5(PO_4)_3Cl$) tir. Bu minerallerden hidroksiapatit, kemiğin temel bileşenidir. Hidroksiapatit genel olarak hekzagonal kristal yapıda bulunur. Doğal kemik ve dişle aynı elementer kimyasal bileşime ve sert doku ile yüksek çekmeye sahip, kırılğan ve düşük dayanım özeliğinde bir maddedir (Yetiz, 2009).

Hidroksiapatit yapısal ve kimyasal olarak az çözünen kalsiyum fosfat tuzları ailesine aittir ve kemiklerle dişlerin temel mineral bileşeni olarak yapısal prototiptir, yani ilk örnektir. İyi tanımlanmış hidroksiapatit, mükemmel biyouyumluluğa sahiptir ve biyomedikal malzeme olarak geniş bir şekilde kullanılmaktadır. Hidroksiapatit, en çok yüksek biyouyumluluğu ve kemik iletkenliği ile bilinir ve yaygın olarak kemiği temsil eden malzeme olarak kullanılır. Mekanik kuvvetlere karşı koyabilir ve boşlukları doldurmada etkilidir (Matsumoto vd., 2004).

Son 10 yılda kalsiyum fosfat kristalleri; fiziksel ve kimyasal özellikleri, yüksek yüzey etkileşim özellikleri ve biyouyumlulukları nedeniyle ilaç taşıyıcıları ve ilaç taşınım sistemleri olarak oldukça dikkat çekmektedirler. Pek çok durumda hidroksiapatitin yüzey özellikleri, özellikle de vücut sıvısı ile temasta iken önemli bir rol oynamaktadır. Son zamanlarda hidroksiapatit veya trikalsiyum fosfat seramiklerini kullanan çalışmalara oldukça önem verilmiştir. Seramik malzemelerin ilaç salımında taşıyıcı olarak kullanılması, literatürde pek çok biyomedikal uygulamada geniş olarak anlatılmıştır. Örneğin büyüme hormonları, kemik rejenerasyon prosesini arttırmak için hidroksiapatit yüzeyine önce adsorblanmış daha sonra da desorplanmıştır. Bu tür kompleksler steroidlerin, antibiyotiklerin, aspirinin, komadinin, proteinlerin, hormonların, antikanser ilaçlarının taşınması için kullanılabilir. İlaçları kapsül halinde taşımak için tanecik, membran veya gözenekli yapı formlarında doğal veya sentetik bozunabilir polimerler ve biyoaktif seramikler gibi çeşitli taşıyıcılar geliştirilmiştir. Bunların arasında, seramik bazlı sistemlerin bileşenlerinden hidroksiapatit, biyouyumlulukları nedeniyle ilaç taşıyıcı sistem olarak en büyük ilgiyi görmektedir (Queiroz vd., 2001; Barroug vd., 2002; Kima vd., 2004).

Hidroksiapatitler kemik implant malzemesi olarak bir biyoseramik, kontrollü ilaç salımında kullanımıyla bir adsorban işlevi görür (Yang vd., 2008).

Çizelge 5.1 Hidroksiapatitin fizikokimyasal, mekanik ve biyolojik özellikleri
(Murugan vd., 2005)

Özellik	Değer
Molekül formülü	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
Ca/P oranı	1,67
Kristal yapı	Hegzagonal
Young modülü (GPa)	80-110
Elastiklik modülü (GPa)	114
Baskı dayanımı (MPa)	400-900
Gerilme dayanımı (MPa)	115-200
Yoğunluk (g/m^3)	3,16
Bağıl yoğunluk (%)	95-99,5
Kırılma dayanımı ($\text{MPa m}^{1/2}$)	0,7-1,2
Sertlik (HV)	600
Bozunma sıcaklığı ($^{\circ}\text{C}$)	>1000
Erime noktası ($^{\circ}\text{C}$)	1614
Dielektrik sabiti	7.40
Isıl iletkenlik (W/cmK)	0.013
Biyoaktiflik	Yüksek
Biyoygunluk	Yüksek
Biyobozunma	Düşük
Hücresel uygunluk	Yüksek
Kemik iletkenliği	Yüksek

5.1 Hidroksiapatitlerin Sınıflandırılması

5.1.1 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 (Ekmen, 2009).

Yoğun HAP seramiklerini üretmek için kullanılan tozların Ca/P oranının 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 dP ve -trikalsiyum fosfat ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) bileşikleri meydana gelir. Bu şekilde meydana gelen bozunmalar, HAP seramiklerinin yoğunlaşması üzerinde negatif etki yapar. (Yetiz, 2009).

Yoğun HAP mekanik yüklere karşı dayanımı yüksek implant üretiminde kullanılmaktadır. Yapı olarak çok küçük taneciklerden oluşur. Seramiğin yoğunluğu teorik olarak $3,16 \text{ g/cm}^3$ 'e yaklaşmalıdır. Gözeneklilik arttıkça kırılma direnci ve çekme direnci azalır (Ersun, 2004).

Yoğun hidroksiapatitlerde mukavemet, gözenekliliğin artmasıyla eksponensiyel olarak artar. Kemik ile implant arasında bağlanma çok iyi olmasına rağmen, diş implantlarının çoğu implantasyondan en fazla bir yıl içerisinde zayıf mekanik özellikleri nedeniyle kırılmışlardır. Bu nedenle yoğun HAP'lar dişçilikte yalnızca yüke maruz kalmayan uygulamalarda örneğin, diş boşluklarını doldurucu madde olarak ve kemik kusurlarının iyileştirilmesinde kullanılırlar. Ayrıca diyaliz makinalarında, kan şekerinin ve basıncının ayarlanmasında, vücut içinin optik olarak görüntülenmesinde de kullanılırlar (Ekmen, 2009).

Gözenekli hidroksiapatitler incelendiğinde, birçok çalışmada gözenekleri olan hidroksiapatitlerin daha etkili sonuçlar verdiği görülmüştür. Gözenekli HAP seramiklerin en önemli uygulama alanı kontrollü ilaç salımıdır. İmplant malzemesi olarak kullanımında ise, kemik dokusu nakillerinde gözenekli seramiklerin kullanımının olumlu sonuçlar verdiği görülmüştür (Ekmen, 2009).

HAP seramiklerinin kontrollü ilaç salımında kullanımı ile ilgili ilk çalışmalar 1930'lu yıllarda yapılmıştır, son zamanlarda ise bu konuda yapılan çalışmalar artmıştır. Gözenekli HAP parçacıklarının kontrollü ilaç salımında kullanımı ile ilaçların salım süresi ve kandaki miktarı istenen düzeyde tutulabilmektedir. Bu özellik HAP yapısındaki çok sayıdaki küçük gözeneklerin varlığı ile sağlanmaktadır. Seramiklerde gözenekli yapı genellikle organik gözenek oluşturucuların yakılmasıyla ya da hidrojen peroksit kullanılarak köpük oluşumuyla sağlanır. Gözenekli hidroksiapatit üretiminin klasik yolu, yapıya düşük sıcaklıklarda buharlaşan boşluk yaratıcı ilavelerle (parafin, naftalin, hidrojen peroksit gibi) sinterleme yapılmasıdır. Gözenekli HAP'ın üretiminde birçok düşük sıcaklık metodu kullanılır. HAP'ın $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$, CaHPO_4 , $\text{Ca}_5\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, α -trikalsiyum fosfat gibi çeşitli fosfat tozlarının karıştırılıp 37°C 'de birkaç dakika bekletilmesiyle üretimi bu metotlardan birisidir (Ersun, 2004).

5.1.2 Kompozit Halindeki Hidroksiapatitler

HAP; mekanik özelliklerinin geliştirilmesi 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 katılmasıyla hazırlanmaktadır.

HAP-biyoaktif cam kompozitler ise HAP'ın biyolojik bozunmaya uğramadan mekanik özelliklerinin geliştirilmesi için üretilmişlerdir. HAP yüksek biyoyumluluk ve üstün mekanik özellikler göstermesine rağmen halen kemik yerine kullanılamamaktadır. Genellikle yüke maruz kalmayan implantlarda (orta kulak ve belkemiği cerrahisi) veya kaplama olarak kullanılır (Ersun, 2004).

HAP seramiklerinin mekanik özelliklerinin geliştirilmesinde bir başka yol da HAP-polimer kompozitlerinin üretimidir. Bu konuda ilk yapılan çalışmalarda HAP- polietilen kompozitleri geliştirilmiştir. Elastiklik modülü kemiğinkine oldukça yakındır fakat bu kompozitlerde biyolojik bozunma meydana gelmemektedir ve yapısındaki inert polietilenin varlığı implantın kemiğe bağlanma özelliğini azaltmaktadır (Orlovskii vd., 2002).

Bir diğer kompozit sistemi HAP-kolajen kompozitleridir. Yeterli mekanik özelliklere sahip olmamasına rağmen tek başına hap veya kolajenden daha iyi kemik yapabilme özelliğine sahip olması nedeniyle büyük kemik hatalarının doldurulmasında kullanılır ve biyolojik bozunurluğu kontrol edilebilir (Ersun, 2004).

HAP-polimer kompozitlerinde kullanılan diğer bir polimer ise sentetik hidrojellerdir. Polivinil alkol gibi suda şişen ancak çözünmeyen çapraz bağlı hidrofilik polimerlerle hazırlanan kompozitler yüksek kimyasal kararlılık göstermesi, kolay elde edilebilirliği, düşük maliyetli oluşu ve biyoyumluluğu gibi olumlu özellikleri sebebiyle büyük potansiyel oluşturmaktadır. Bu malzeme konusunda aşılması gereken en büyük problem ise, üzerinde bulunduğu kemiğe hızla ve sıkı bir şekilde yapışmasıdır (Wu vd., 2007).

5.2 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 (Yetiz, 2009).

5.2.1 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 edilir (Yetiz, 2009).

5.2.2 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 asitliği, reaksiyon sıcaklığı ve zaman gibi faktörlere bağlıdır. Hidroksiapatit sentez yöntemleri 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).

5.3 Hidroksiapatitin İlaç Salımında Kullanımına İlişkin Literatür Örnekleri

Yapılan literatür çalışması sonunda hidroksiapatitin ilaç salımında kullanımına ilişkin bazı örneklerin özetlerine yer verilmiştir.

5.3.1 İnvivo Çalışmalarına Hazırlık Olarak; Seramik Hidroksiapatit Mikrokürelerden İnsülin Salımı

Paul ve arkadaşları, 2001 yılında yaptıkları çalışmada, HAP seramik mikrokürelerine insülin enjekte ederek, bu mikrokürelerin salım sistemi olarak kullanımını incelemişlerdir. İnsülin, devamlı salım için çevresi polietilen vinil asetat kopolimerle kaplı geçirgen HAP mikrokürelerine koyulmuştur.

İnsülin vücuttaki kan şekeri seviyesini düzenleyen bir hormondur. İnsülin hormonunun fazla salgılanmasıyla vücudun bu salgıya cevap oluşturamaması sonunda ortaya şeker hastalığı

çıkar. Geleneksel insülin enjeksiyon yöntemleri acı verici olduğundan bu konuda HAP ile insülinin salımı alternatif bir metot olarak görülmüştür.

Boş HAP mikroküreleri insülin çözeltisi içerisine yerleştirilmiş ve vakum altında 2-8°C sıcaklıkta bir gece bekletilmiştir. Ardından yine vakum altında 2-8°C'de kurutulmuştur. İnsülin yüklemesi gerçekleşen hidroksiapatit mikroküreleri polietilen vinil asetat kopolimeri (PEVAc) ile kaplanarak kontrollü ilaç salımı yapılması hedeflenmiştir.

Mikrokürelerden insülin salımı pH 7,4 ve 37°C'de vücut sıvısına benzer bir yapay ortamda (SBF) gerçekleştirilmiştir. 100 mg insülin yüklü mikroküreler 10 ml'lik SBF ile karıştırılmış ardından küçük ilaç tüplerine doldurularak hazırlanmıştır. Belirli zaman aralıklarında 1 ml'lik insülin içeriği çekilerek UV Spektrofotometresi yardımıyla konsantrasyon ölçümü gerçekleştirilmiştir ve hacmin sabit kalmasını sağlamak için de alınan miktar kadar SBF eklenmiştir. Deney sonucunda ilaç salımının başlangıçta hızlı daha sonra ise azalan bir şekilde sürekli arttığı görülmüştür (Paul vd., 2001).

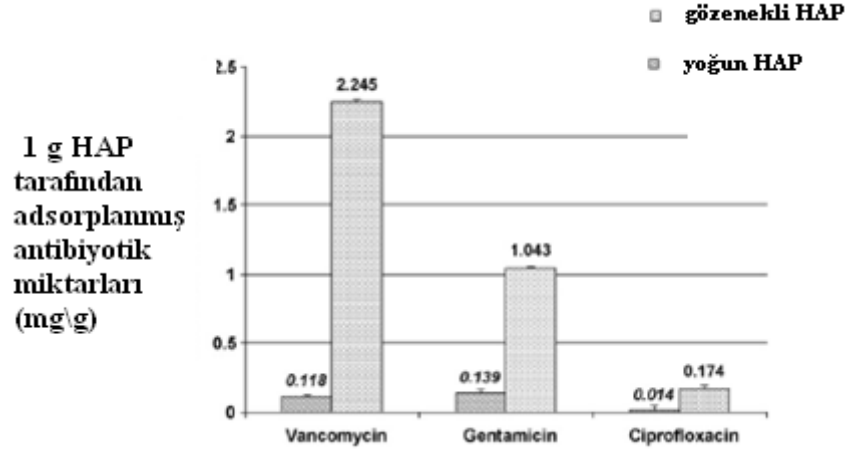
5.3.2 Farklı Gözenekliliğe Sahip Hidroksiapatitlerin Farklı Antibiyotiklerle Antibakteriyal Aktivasyonu

2007 yılında Chai ve arkadaşları, antibiyotiklerle yüklenmiş biyoseramiklerin kimyasal karakteristiğine bağlı olarak antibiyotik salımlarının değişimini incelemiştir. HAP yüzeyinde çeşitli modifikasyon işlemleri yaparak, HAP biyoseramikleri ile daha iyi bir ilaç adsorpsiyonu ve salımını sağlayabilmeyi hedeflemiştir.

Chai ve arkadaşları, yüksek saflıktaki HAP parçacıklarını farklı sinterleme sıcaklıkları kullanarak ve soğuk plazma yöntemi adı verilen bir yöntemle yüzey özelliklerini değiştirerek farklı gözenekli yapıda üretmişler ve bu farklı gözenek yapısındaki ilaçların antibiyotik adsorpsiyon ve salımını incelemiştir.

Yüksek saflıktaki HAP'lar için sinterleme sıcaklıkları 1200°C ve 1250°C seçilmiştir ve mikrogözenek (1-5 µm), mezogözenek (15-20 µm) ve gözeneksiz, yoğun yapıda HAP üretilmiştir. Bu HAP örneklerine kemik iltihabının tedavisinde kullanılan üç farklı antibiyotik Vancomycin, Ciprofloksacin ve Gentamicin yüklenmiştir. Adsorpsiyon işlemi, 7,5, 15, 60 dakika ve 24 saat olmak üzere değişen sürelerde yapılmıştır.

Mikrogözenekli HAP örneklerinin, gözeneksiz HAP örneklerinden daha fazla antibiyotik adsorpladığı Şekil 5.1'de görülmektedir. Ayrıca, yüksek konsantrasyondaki Vancomycin çözeltisine bırakılan mikrogözenekli HAP örneği diğerlerinden daha fazla ilaç adsorbe etmiştir (Chai vd., 2007).



Şekil 5.1 Mikrogözenekli ve yoğun HAP'ların antibiyotik adsorpsiyonları (Chai vd., 2007)

5.3.3 Gözenekli Hidroksiapatit Tabletlerinin Düşük Dozlu İlaç Taşıyıcısı Olarak Kullanımı

2007 yılında Cosijns ve arkadaşları tarafından 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 incelenmiştir.

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 etmişlerdir. Daha sonra elde edilen tabletlere 800, 1000 ve 1250°C'de 1, 3 ve 5 saat için sinterleme işlemi uygulanmıştır.

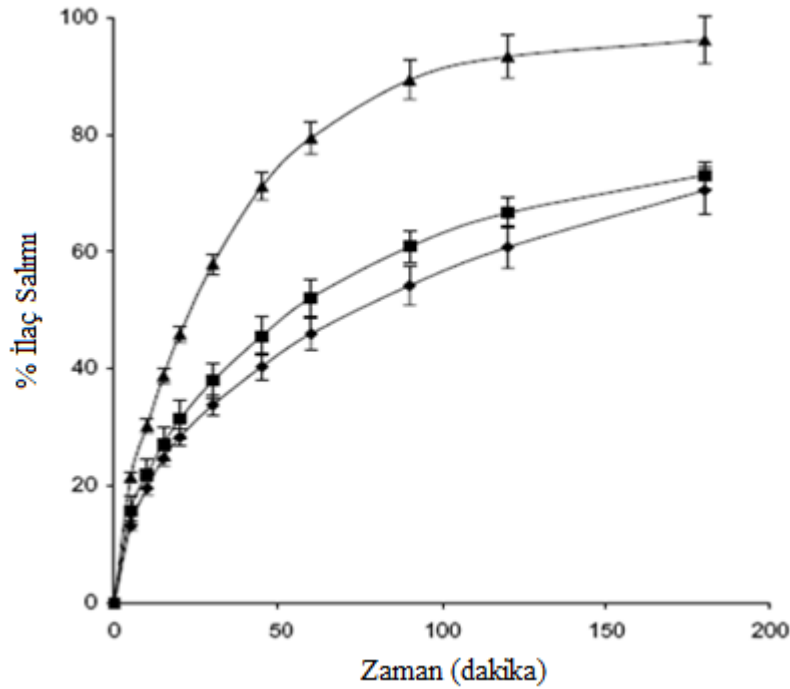
Riboflavine sodyum fosfat ve metoprolol tartarat birleştirilerek yüksek su çözünürlüklü ilaç etkin maddesi olarak tabletlerde kullanılmıştır. Akıcı ilaç çözeltileri (100, 150 ve 200 µL) Riboflavine sodyum fosfat (%3,7) ya da metoprolol tartarat (%1,5, 4, 14) tabletin bir yüzüne delme işlemi ile aktarılmıştır. Tablet içindeki gözenekli yapıya uygulanan bu adsorpsiyon 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 yapılmıştır. 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) ölçüm alınmıştır.

Cosijns ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, Fick'in ikinci difüzyon yasasını eksenel ve radyal kütle aktarımını göz önüne alarak silindirik sistem için ilaç salım profilinin belirlenmesinde kullanmışlardır.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{1}{r} \times \left\{ \frac{\partial}{\partial r} \left(r \times D \times \frac{\delta c}{\delta r} \right) + \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\frac{D}{r} \times \frac{\partial c}{\partial \theta} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(r \times D \times \frac{\partial c}{\partial z} \right) \right\} \quad (5.1)$$

Burada c; ilaç konsantrasyonunu, t; zamanı, r ve z; radyal ve eksenel koordinatları, θ ; r-z düzlemine dikey olan açığı, D; gözenekli tablet içerisindeki ilacın difüzyon katsayısını göstermektedir (Cosijns vd, 2007). Şekil 5.2'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 5.2 % 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, tabletlere ilaç yüklemesinin gözenek boyutu, birbirine bağlı olan gözeneklerin durumu ve ilaç konsantrasyonları ile ilgili olduğunu ve birçok durumda tabletlerden ilaç salımının difüzyon kontrollü olarak gerçekleştiğini tespit etmişlerdir (Cosijns vd, 2007).

5.3.4 Sitozan-Hidroksiapatit Kompozitlerinden İbuprofen ve Salisilik Asit Salımı

2004 yılında Larena ve arkadaşları, 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. Birincisi sadece sitozandan oluşan membran, ikincisi 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 Spektrofotometresinde ölçülmüştür. İbuprofen için 221 nm, asetisalisilik asit için ise 294 nm dalga boyundaki absorpsiyon değerleri ilaç konsantrasyonunun belirlenmesinde kullanılmıştır. Sitozan membranlarda salisilik 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).

5.3.5 Hidroksiapatit ve Cam Katkılı Hidroksiapatit Kompozitine Sodyum Ampisilin Adsorpsiyonu ve Salım Çalışmaları

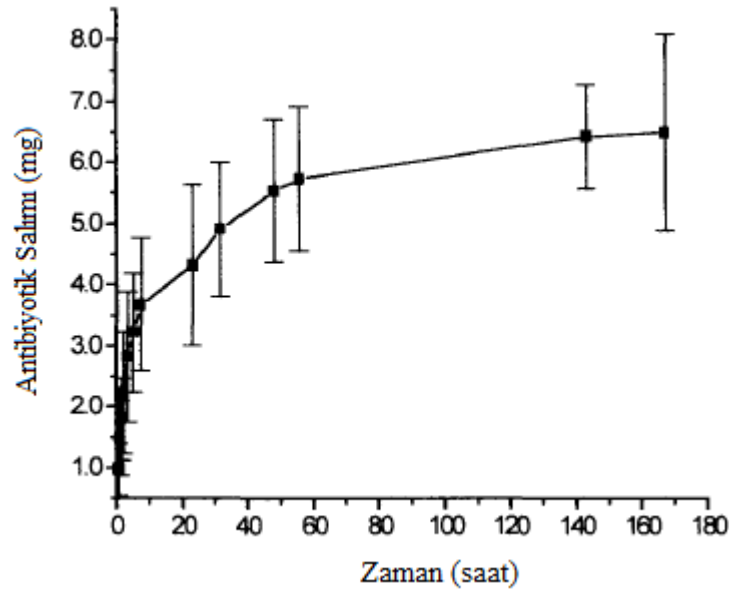
Queiroz ve arkadaşları 2001 yılında yaptıkları çalışmada birβ -laktam antibiyotiği olan Na-ampisilin sentetik HAP ve GR-HAP kompozitleri (HAP-2,5G ve HAP-7,5G) üzerine adsorpsiyonunu incelemişlerdir. Adsorpsiyon deneylerini 37°C'de 7 saat süreyle sürekli karıştırarak gerçekleştirmişler ve kantitatif analiz için UV Görünür Alan Spektrofotometresini kullanmışlardır (λ=230 nm). Çözelti başlangıç konsantrasyonunun adsorpsiyon etkisini de araştırmışlar, bu amaçla üç farklı konsantrasyonda Na-ampisilin çözeltisi hazırlamışlardır (1, 5, 10 mg/ml). İlaç salımı için, rezervuardan pompayla çözeltilerin çekilip akış içine bırakıldığı ve fraksiyonlar halinde toplandığı bir sistem kullanmışlardır. Yapılan deneyler sonucu; HAP'ın GR-HAP'dan daha iyi adsorban olduğunu, bunun nedeni olarak da HAP yapısında bulunan OH⁻ gruplarının Na-ampisilindeki NH₃⁺, Na⁺ gibi iyonlarla köprü oluşturduğu halde, HAP-GR

kompozitinin mikroyapısında bulunan β -TCP (trikalsiyum fosfat)'in OH⁻ içermemesinden dolayı bunu gerçekleştiremediğini belirtmişlerdir. Ayrıca çözelti başlangıç konsantrasyonu arttıkça adsorpsiyonun arttığını, bununla beraber GR-HAP'ın ilacı daha iyi saldırdığını, ancak her iki HAP'ın da adsorplanan ilacın tamamını salabildiğini ve yapılan analizler ile yüzeyde hiç Naampisilin kalmadığını tespit etmişlerdir (Queiroz vd., 2001).

5.3.6 Hidroksiapatit: Anyonik Kolajen Kompozitlerinden Kontrollü Antibiyotik Salımı

Kemik iliği iltihabı tedavisindeki büyük sorunlar iskelet dokusundaki sınırlı kan dolaşımı nedeniyle enfeksiyon yerindeki zayıf antibiyotik dağılımı ile ilişkilidir. İlaç dağıtım sistemlerinde geliştirilmiş tedavi yöntemleri biyoseramikler ile doğal ve sentetik polimerlerin kullanımını içermektedir. Bu çalışmada da sürekli antibiyotik salımı için anyonik kolajen:hidroksiapatit kompoziti incelenmiştir.

Salım çalışmaları 15x3 mm hidroksiapatit:anyonik kolajen kompozit pelletleri hazırlanarak yapılmıştır. Bütün deneyler 37°C±1°C'de 100 ml PBS çözeltisinde gerçekleştirilmiştir. 170 saat boyunca belirli aralıklarla 1 ml örnek alınarak 270,6 nm de UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde antibiyotik konsantrasyonu belirlenmiştir.



Şekil 5.3 Hidroksiapatit:anyonik kolajen kompozitten antibiyotik salım profili (Martins vd., 1998).

Sonuç olarak; hidroksiapatit: anyonik kolajen kompozitinin kemik iliği iltihabı tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Kompozit, kemik dokusuyla yüksek biyouyumluluk gösterdiğinden, tedavi süresince kontrollü antibiyotik salımı gerçekleştirilebilir (Martins vd., 1998).

6. ADSORPSİYON VE DESORPSİYON

Atom, iyon ya da moleküllerin bir katı yüzeyinde tutunmasına adsorpsiyon, tutunan taneciklerin yüzeyden ayrılmasına desorpsiyon, katıya adsorban, katı yüzeyinde tutunan maddeye ise adsorbat adı verilir (Öğünç, 1999).

Fiziksel adsorpsiyon sırasında atom, molekül ya da iyon şeklinde olabilen adsorplanan tanecikler ile katı yüzeyi arasında uzun mesafeli fakat zayıf olan van der waals çekim kuvvetleri etkindir. Kimyasal adsorpsiyon sırasında ise tanecikler ile yüzey arasında bir kimyasal bağ ve genellikle de kovalent bağ oluşmaktadır. Diğer taraftan çoğu fiziksel adsorpsiyonlar tersinir olarak yürütülebildiği halde kimyasal adsorpsiyonlar tersinmezdir (Sarıkaya, 2004).

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

1. Gaz ya da sıvı fazda bulunan adsorbat, adsorbanı kapsayan bir film tabakası sınırına doğru difüze olur.
2. Film tabakasına gelen adsorbat buradaki durgun kısımdan geçerek adsorbanın gözeneklerine doğru ilerler.
3. Adsorbat adsorbanın gözenek boşluklarında hareket ederek adsorpsiyonun meydana geleceği yüzeye doğru ilerler.
4. En son olarak da adsorbatın adsorbanın gözenek yüzeyine tutunması meydana gelir (McKay, 1996).

Metaller ve plastikler de dahil olmak üzere bir kristal yapıya sahip olsun ya da olmasın tüm katılar az veya çok adsorplama gücüne sahiptirler. Adsorplama gücü yüksek olan bazı doğal katıları kömürler, killer, zeolitler ve çeşitli metal filizleri şeklinde; yapay katıları ise aktif kömürler, moleküler elekler, silikajeller, metal oksitleri, katalizörler ve bazı özel seramikler şeklinde sıralayabiliriz (Sarıkaya, 2004).

Adsorplama gücü yüksek olan katılar deniz süngerini andıran bir gözenekli yapıya sahiptir. Katıların içinde ve görünen yüzeyinde bulunan boşluk, oyuk, kanal ve çatlaklara genel olarak gözenek adı verilir. Doğadaki gözeneklerin boyutu bir mağara ile bir atom büyüklüğü arasında değişmektedir. Genişliği 2 nm'den küçük olanlara mikrogözenek, 2 nm ile 50 nm arasında olanlara mezogözenek, 50 nm'den büyük olanlara ise makrogözenek adı verilmiştir. Katının bir gramında bulunan gözeneklerin toplam hacmine özgül gözenek hacmi, bu gözeneklerin sahip olduğu duvarların toplam yüzeyine ise özgül yüzey alanı denir.

Gözenekler küçüldükçe duvar sayısı artacağından özgül yüzey alanı da artacaktır. Bir katının adsorplama gücü bu katının doğası yanında özgül yüzey alanı, özgül gözenek hacmi ve gözenek boyut dağılımına bağlı olarak değişmektedir (Sarıkaya, 2004).

6.1 Adsorpsiyonu Etkileyen Faktörler

6.1.1 Adsorbat Yapısının Etkisi

Adsorpsiyon olayında en önemli etkenlerden biri adsorpsiyon dengesini kontrol eden adsorbatın çözünürlüğüdür. Maddenin adsorpsiyonun gerçekleştiği ortamdaki çözünürlüğü ile maddenin adsorpsiyonu arasında ters bir ilişki vardır. Adsorpsiyon, adsorbat-çözücü arasındaki bağların kırılmasına bağlı olarak gerçekleşir. Yani; çözünürlük ne kadar büyükse adsorbat-çözelti arasındaki bağ o kadar kuvvetli olur, adsorpsiyon miktarı azalır. Adsorbatın molekül büyüklüğü de adsorpsiyonu etkiler. Adsorbat moleküllerinin, adsorban gözeneklerine göre büyük olması gözeneklerin tıkanmasına ve bu gözeneklerdeki aktif merkezlerin işlev görememesine neden olabilir. Bu durumda adsorpsiyon azalır. Adsorbatın polaritesi de adsorpsiyon üzerinde etkilidir. Polar bir adsorban, polar olmayan bir çözelti içerisindeki polar bir maddeyi daha kuvvetli şekilde adsorplar (Şencan, 2006).

6.1.2 Adsorban Yapısının Etkisi

Adsorpsiyon bir yüzey olayı olduğu için adsorbanın en önemli özelliği yüzey alanıdır. Her katı madde adsorban olabilir; ancak adsorbanın yüzey yapısı adsorpsiyon kapasitesini değiştirmektedir. Uygun adsorban, yüzey alanı geniş ve boşluklu yapıya sahip maddedir. Gözeneklilik arttıkça adsorpsiyon da artış gösterir. Adsorbanın yüzey alanını tahmin etmek kolay olmadığından adsorbanın birim ağırlığı başına adsorplanan madde miktarı alınır. Adsorpsiyona etki eden diğer önemli bir özellik de adsorbanın parçacık boyutudur. Birçok çalışma parçacık boyutunun azalması ile adsorpsiyon kapasitesinin arttığını göstermektedir (Şencan, 2006).

6.1.3 pH'ın Etkisi

Birbiri ile temas eden iki fazdan sıvı olanın asidik, bazik veya nötral olması adsorpsiyonu etkileyen faktörlerden biridir. Çözünmüş maddenin pH'ı iyonlaşma derecesini ve iyon yüklerini etkiler; dolayısıyla adsorban yüzeyinde elektriksel çekim kuvvetinin değişmesine neden olur. Her iyonun maksimum adsorplandığı pH değeri ya da değerler aralığı vardır.

Katyonik metal iyonlarının adsorplanması ancak spesifik pH değerlerinde olurken, anyonik iyonların adsorpsiyonu genelde düşük pH değerlerinde gerçekleşir (Şencan, 2006).

6.1.4 Sıcaklığın Etkisi

Sıcaklık adsorpsiyonda önemli bir etkidir. Genellikle adsorpsiyon reaksiyonları ekzotermik reaksiyonlardır. Adsorpsiyon miktarı genellikle azalan sıcaklıkla artış gösterir. Sıcaklıktaki küçük değişimler adsorpsiyon olayını çok etkilemez. Normal sıcaklık değişimleri ise su ve atıksu arıtımında adsorpsiyon işleminde çok küçük etkilere yol açar (Şencan, 2006).

6.1.5 Temas Süresinin Etkisi

Adsorban ile çözeltinin temas süresi önemlidir. Adsorban, etrafını çevreleyen sıvı filmdeki maddeyi hızla adsorplar. İlk temas anında adsorpsiyon hızı yüksektir. Süre ilerledikçe adsorpsiyon hızında azalma görülür. Adsorpsiyon proseslerinde adsorban ve adsorbata ait optimum sürenin bulunması, özellikle bu adsorbat karakterine sahip endüstriyel atıksuyun arıtılmasında önemlidir (Şencan, 2006).

6.2 Adsorpsiyon Kinetikleri

Bir olayın mekanizmasının aydınlatılabilmesinde deneysel verilerin yorumlanması oldukça önemlidir. Bunun için olayın hız belirleme basamağının bulunması gereklidir. Kinetik çalışma adsorpsiyon hızına etki eden adsorpsiyon basamaklarının anlaşılması için önemlidir. Adsorpsiyon kinetiğinin anlaşılması ile etkin adsorban-adsorbat temas süresi yani alıkoyma süresi bulunur (Ateş, 2006).

Geliştirilmiş freundlich (The modified freundlich), yalancı birinci (The pseudo-first-order) ve yalancı ikinci derece (The pseudo-second-order) reaksiyon hız modelleri denge süresine kadar gerçekleşen adsorpsiyon hızını açıklamada kullanılabilir.

Geliştirilmiş Freundlich denklemi Kuo ve Lotse tarafından geliştirilmiştir ve aşağıda Eşitlik 6.1 ile verilmiştir.

$$q = C_0 K t^m \quad (6.1)$$

Burada;

q : adsorplanan madde miktarı, (mg/g).

C_0 : adsorplanan maddenin başlangıç konsantrasyonu (mg/L),

t : Temas süresi (dk),

K : görünen hız sabiti (L/g.dk),

m : Kuo- Lotse sabiti'dir (Weng vd, 2006).

Yalancı birinci derece reaksiyon hızı temel alınarak adsorpsiyon kinetiği için bir model geliştirilmiştir. Bu model Eşitlik 6.2 ile verilmiştir.

$$\frac{dq_t}{dt} = k_1(q_e - q_t) \quad (6.2)$$

Eşitlik 6.2, $t=0$ ile t aralığında ve $q_t=0$, $q_t=q_t$ sınırları dahilinde integrali alınırsa Eşitlik 6.3 elde edilir.

$$\log\left(1 - \frac{q}{q_e}\right) = \left(\frac{k_1}{2,3}\right) t \quad (6.3)$$

Eşitlik 6.3 doğrusal ve doğrusal olmayan durumlar için yeniden düzenlenebilir. Eşitlik 6.3, doğrusal olmayan durumlar için Eşitlik 6.4 ve doğrusal durumlar için Eşitlik 6.5 şeklini alır.

$$q = q_e - q_e \exp(-k_1 t) \quad (6.4)$$

$$\log(q_e - q) = \log(q_e) - \left(\frac{k_1}{2,3}\right) t \quad (6.5)$$

Burada;

k_1 : Adsorpsiyon için hız sabiti, (dk⁻¹),

q_e : Denge halinde adsorbe edilen madde miktarı, (mg/g),

q : adsorplanan madde miktarı, (mg/g).

t : Temas süresi (dk)'dır (Weng vd, 2006).

Yalancı ikinci derece reaksiyon hız eşitliği denklemi Eşitlik 6.6 ile verilmiştir.

$$\frac{dq}{dt} = k_2(q_e - q)^2 \quad (6.6)$$

Eşitlik 6.6 integrasyon ile Eşitlik 6.7 halini alır.

$$q = \frac{(k_2 \cdot q_e^2 \cdot t)}{(1 + k_2 \cdot q_e \cdot t)} \quad (6.7)$$

Burada;

k_2 : Adsorpsiyon için ikinci derece reaksiyon hız sabiti, (g/mg.dk).

q_e : Denge de adsorplanan madde miktarı, (mg/g).

q : adsorplanan madde miktarı, (mg/g).

t : Temas süresi (dk)'dır (Weng vd., 2006).

7. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

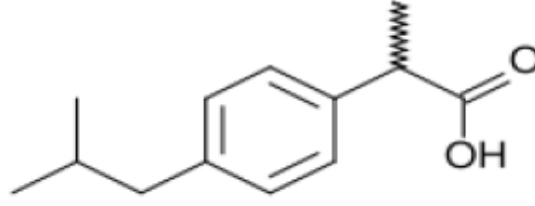
Bu çalışmada, yüksek biyouyumluluğu nedeniyle ilaç taşıyıcı sistem olarak büyük ilgi gören hidroksiapatit, katkı maddeleri yardımıyla sentetik olarak üretilmiş ve ilaç etkin maddesi olarak kullanılan ibuprofenin hidroksiapatit üzerindeki adsorpsiyonu ve desorpsiyonu incelenmiştir. Bu bölümde deneylerde kullanılan kimyasal maddeler, çözeltiler, cihazlar ve deneysel yöntemle ilişkin bilgiler yer almaktadır.

7.1 Kullanılan Kimyasallar

Sodyum klorür (NaCl) (Sigma-Aldrich); Sodyum bikarbonat (NaHCO₃) (Merck); Potasyum klorür (KCl) (Sigma-Aldrich); Sodyum hidrojen fosfat dihidrat (Na₂HPO₄.2H₂O) (Merck); Magnezyum klorür heksahidrat (MgCl₂.6H₂O) (Merck); Kalsiyum klorür dihidrat (CaCl₂.2H₂O) (J.T. Baker); Sodyum sülfat (Na₂SO₄) (Sigma-Aldrich); Tris hidroksimetil aminometan ((CH₂OH)₃CNH₃) (Merck); Hidroklorik asit (HCl) (Merck); Sikloheksan (C₆H₁₂) (Merck); İbuprofen (Atabay İlaç Firmasından temin edilmiştir.); Endüstriyel polimer (katı madde içeriği = %46) (LS); Biyopolimer (karboksimetil inülin) (CM).

7.1.1 İbuprofen

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. Prostaglandin sentezini inhibe eder. Analjezik (ağrı giderici), antipiretik (ateş düşürücü) ve antiinflamatuvar (iltihap azaltıcı) olarak kullanılır. Genelde ağızdan kullanılmak üzere tablet formundadır ancak enflamatuvar romatizmal hastalıklar ve spor kazalarında, burkulmalarda lokal olarak kullanılmak üzere krem formu da yapılmıştır. İbuprofen beyaz toz halde bulunur, suda çok az çözünürken (<1 mg/mL), metanol, etanol ve aseton gibi organik çözücülerde kolay çözünür. Etkisini gösterdikten sonra böbrekler yoluyla vücuttan 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 (Ekmen, 2009). Şekil 7.1'de İbuprofenin yapısı, Çizelge 7.1'de ise İbuprofenin özellikleri görülmektedir.



Şekil 7.1 İbuprofenin kimyasal yapısı (Ekmen, 2009).

Çizelge 7.1 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
Biyouyumluluk	%49-73
Protein bağlayıcılığı	%99
Yarı ömrü	1,8-2 saat

7.2 Kullanılan Çözeltiler

7.2.1 İbuprofen Stok Çözeltisi

Yapılan deneylerde, tabletlere ilaç yüklemesi amacıyla kullanılmak üzere İbuprofen 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.

7.2.2 Sentetik Vücut Sıvısı

Sentetik vücut sıvısının hazırlanmasında NaCl (%98), NaHCO₃ (%99,7), KCl (%99), Na₂HPO₄.2H₂O (%99,5), MgCl₂.6H₂O (%98), CaCl₂.2H₂O (%99), Na₂SO₄ (%99), (CH₂OH)₃CNH₃ kimyasalları ve çözeltinin pH ayarı için toplam 45 mL 1M %37'lik HCl kullanılmıştır. Kimyasalların ilk beşi Çizelge 7.2'de verilen sırayla 1 L'lik balon jodeye aktarılmış ve hacim saf su ile 700 ml'ye tamamlanmıştır. Üzerine 15 mL 1M %37'lik HCl eklenmiştir. Kalan üç kimyasalda Çizelge 7.2'de verilen sırayla eklendikten sonra 30 ml daha 1M %37'lik HCl ilave edilmiştir. Çözelti çok iyi karıştırılmış ve çözelti sıcaklığı 37°C'ye çıkarılmıştır. Çözelti 1M %37'lik HCl ile titre edilmiş, pH değeri 7,42 olarak ayarlanmış ve toplam hacim saf su ile 1L'ye tamamlanmıştır.

Çizelge 7.2 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

7.3 Kullanılan Cihazlar

Hidroksiapatit üretiminde, adsorpsiyon-desorpsiyon deneylerinde aşağıda sıralanan cihazlar kullanılmıştır.

Spektrofotometre: Specord 50 Analytik Jena UVS

Etüv: Nüve (EV 018) - Binder

Manyetik karıştırıcı: Heidolph MR Hei-Standard

Analitik terazi: Ohaus Pioneer

Fırın: Lenton

Su banyosu: Polyscience - GFL 1083

Ultrasonik: Bandelin Sonorex

Santrifüj: Sigma Santrifüj

Peristaltik pompa: Masterflex L/S model 7512-00

pH control ünitesi: Alpha pH 800 - Inolab pH 730

Vakum pompası: KNF Lab Laboport

Hidrolik pres

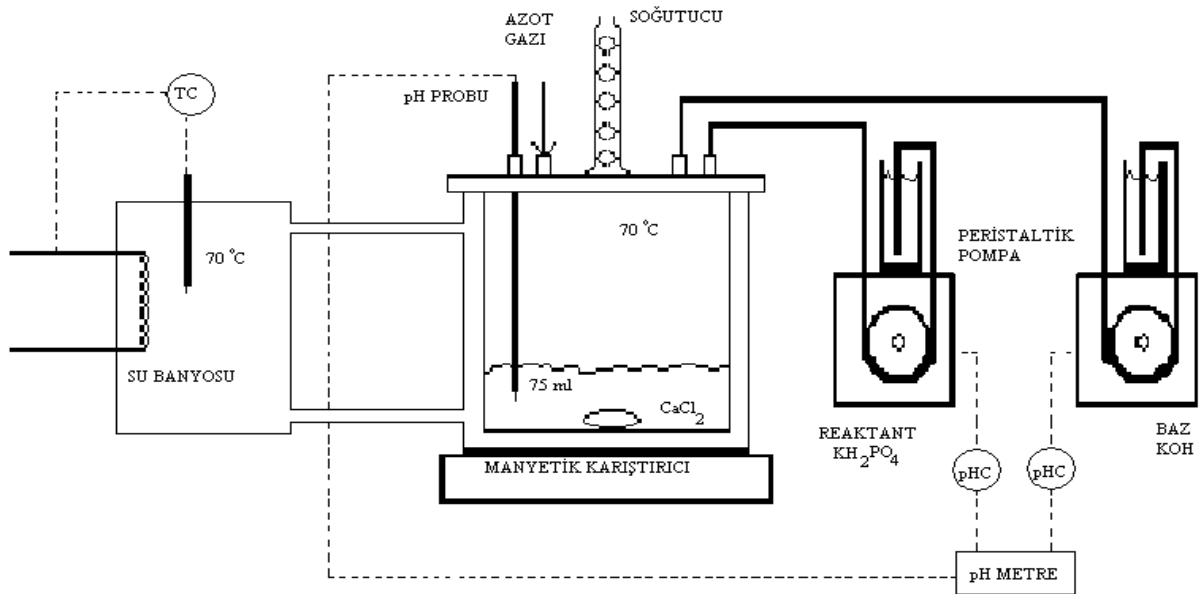
7.4 Deneysel Yöntem

7.4.1 Sentetik Hidroksiapatit Üretimi

Toz halindeki saf hap kristalleri eşit hacimde 0,5 mol/L kalsiyum klorür (CaCl_2) ve 0,3 mol/L potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4) çözeltilerinin karıştırılmasıyla elde edilmiştir. Sabit sıcaklıkta, reaktördeki CaCl_2 çözeltisine, KH_2PO_4 çözeltisinin bir peristaltik pompa (Masterflex L/S) yardımı ile yavaş yavaş damlatıldığı reaksiyon boyunca, pH 9-9,5 aralığında sabit tutulmuştur. Reaksiyon sıcaklığı $70 \pm 0,2^\circ\text{C}$ 'de sirkülasyonlu su banyosu (Polyscience) yardımı ile sabit tutulmuştur. Çözeltide sabit pH değeri, pH kontrol ünitesine (Alpha-pH800) bağlı bir peristaltik pompa ile ana çözeltiliye eklenen 0,1 mol/L potasyum hidroksit (KOH) ile sağlanmıştır. Ortamdaki CO_2 'yi uzaklaştırmak için sistemden sürekli azot gazı geçirilmiştir. Çözelti bir karıştırıcı (Heidolph MR Hei-Standard) ile 500 rpm'de sürekli olarak karıştırılmıştır.

İşlem tamamlandıktan sonra çözelti mavi bantlı süzgeç kağıdından geçirilerek vakum pompası (KNF Laboport) yardımı ile süzölmüştür. Elde edilen kristaller deiyonize su ile yıkanmış ve vakum pompası yardımı ile etüvde (Nüve EV018) kurutulmuştur. Şekil 7.2'de hidroksiapatit kristallerinin üretiminin gerçekleştirildiği deney sistemi görülmektedir.

Ayrıca reaksiyon başlamadan kalsiyum klorür (CaCl_2) çözeltine belirli oranda polimer çözeltisi eklenmiş ve saf hap kristallerini elde etmek için uygulanan yol izlenerek polimer katkılı hidroksiapatit kristallerinin üretimi de gerçekleştirilmiştir.



Şekil 7.2 Hidroksiapatit kristalleri üretim düzeneği

7.4.2 Tablet Hazırlama

7.4.2.1 Saf Hidroksiapatit ve Polimer Katkılı Hidroksiapatit Tablet Hazırlama

Sentetik olarak üretilmiş saf ya da polimer katkı (500, 1000, 2000, 5000, 7500, 15000 ppm) hidroksiapatit kristallerinden yaklaşık 0,5 g tartılmış ve havanda iyice öğütülmüştür. Ardından öğütülen kristaller 15 ton kapasiteli hidrolik presle 10 saniye boyunca 3,5 ton basınca tabi tutulmuştur. Tablet kalıbından çıkarılan tabletin ağırlık ve boyut ölçümleri alınmıştır. Tablet yüksekliği yaklaşık 3 mm, çapı ise 13 mm olarak belirlenmiştir.

7.4.2.2 Harici Polimer Katkılı Hidroksiapatit Tablet Hazırlama

Sentetik olarak üretilmiş saf ya da polimer katkı hidroksiapatit kristalleri (5000 ppm) ile polimerin belirli oranda (%10, %20, %33, %50) karıştırılmasıyla harici polimer katkı hidroksiapatit tabletler elde edilmiştir. Kullanılacak hidroksiapatit kristalleri ile polimer miktarının hesabı oluşabilecek kayıplara karşı 0,6 g üzerinden yapılmıştır. Sentetik olarak üretilmiş saf ya da polimer katkı hidroksiapatit kristalleri, 25 ml saf suda çözülmüş polimer üzerine eklenmiştir. Çözelti 5 dakika süreyle ultrasonikte karıştırılmış ve vakum etüvünde 50°C'de 24 saat boyunca kurumaya bırakılmıştır. Kuruduktan sonra havanda iyice öğütülmüştür. Ardından öğütülen kristaller 15 ton kapasiteli hidrolik presle 10 saniye boyunca 3,5 ton basınca tabi tutulmuştur. Tablet kalıbından çıkarılan tabletin ağırlık ve boyut ölçümleri alınmıştır. Tablet yüksekliği yaklaşık 3 mm, çapı ise 13 mm olarak belirlenmiştir.

7.4.3 Sinterleme

Ağırlık ve boyut ölçümleri alınan tablet, 10°C/dk artış ile belirlenen sıcaklıkta (700, 800, 1000°C) 3 saat boyunca sinterlenmek üzere kül fırınına konulmuştur. Sinterleme işlemi ile tablet bünyesinde bulunan nem ve polimer ortamdan uzaklaşmış ve gözenekli bir yapı oluşmuştur. Sinterleme işleminden sonrada meydana gelen ağırlık kaybını belirlemek amacıyla tekrar tartım alınmıştır.

7.4.4 Adsorpsiyon Deneyleri

Tablete ilaç yüklemesi için bölüm 7.2.1'de hazırlanışı anlatılan ibuprofen stok çözeltisi kullanılmıştır. Bu çözeltiden 200 ml alınarak 600 ml hacimli behere aktarılmış ve manyetik karıştırıcıda 300 rpm hızında oda sıcaklığında karıştırma işlemi uygulanmıştır. Ardından, sinterlenmiş tablet beherin içerisine bırakılmıştır. 24 saat boyunca belirli zamanlarda çözeltiden 1,25 ml çekilmiş ve sikloheksan ile 25 ml ye seyreltildikten sonra UV-Görünür

Alan Spektrofotometresinde ölçüm alınmıştır. Sikloheksan-ibuprofen çözeltisi konsantrasyonlarını belirlemek için bölüm 7.4.4.1'deki kalibrasyon grafiği kullanılmıştır.

24 saat sonunda sikloheksan-ibuprofen çözeltisi dökülmüş ve tablet 50°C'lik etüvde kurutularak karakterizasyon işlemleri için saklanmıştır.

7.4.4.1 Sikloheksan İbuprofen Çözeltisi İçin Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi

İlaç etkin maddesi olarak kullanılan ibuprofenin sikloheksandaki konsantrasyonuna göre kalibrasyon grafiği UV-Görünür Alan Spektrofotometre cihazı için oluşturulmuştur.

İbuprofen çözeltisi karakteristik pikini 264 nm'de vermektedir ve bu dalga boyunda elde edilen değerler ile kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur. Sikloheksan ibuprofen çözeltisinin kalibrasyon grafiğinin çizilmesi için, 750, 1500, 1800, 1900, 1960, 1980 ve 2000 mg/L konsantrasyonlarında standart çözeltiler hazırlanmış ve UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde referans olarak sikloheksanın okutulması ile her bir konsantrasyon için 264 nm'deki absorbans değerleri belirlenmiştir. Çizelge 7.3'te standart çözelti konsantrasyonlarına karşılık gelen 264 nm'deki absorbans değerleri verilmiştir.

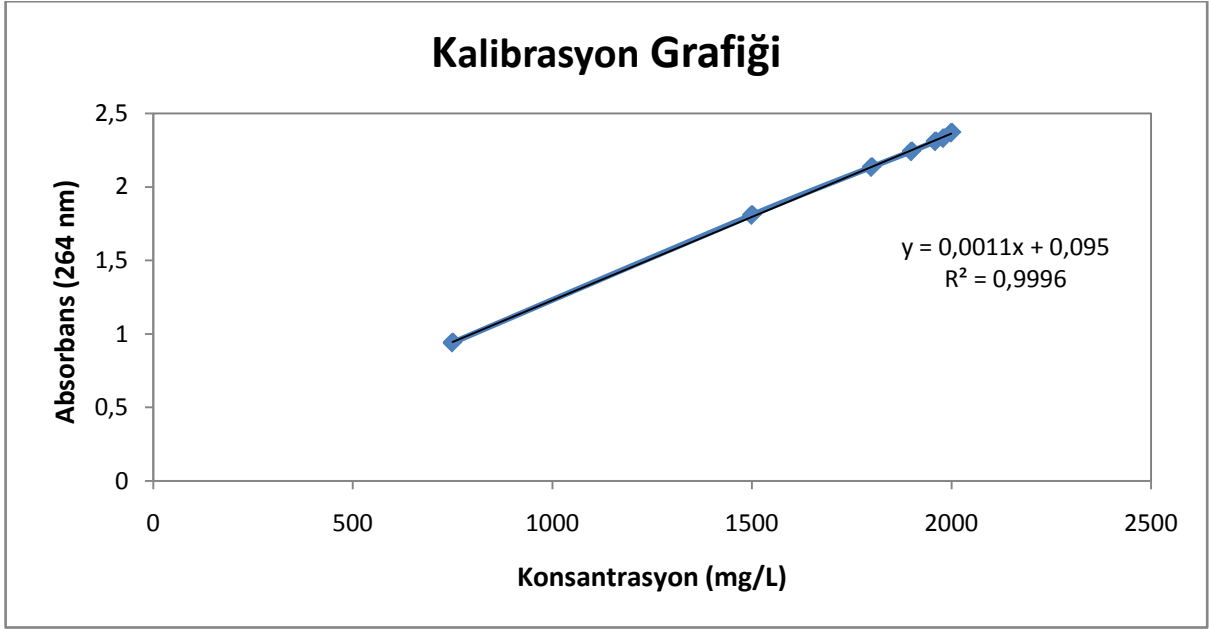
Çizelge 7.3 Sikloheksan-İbuprofen çözeltisi için konsantrasyon değerleri ve buna karşılık gelen absorbans değerleri

Konsantrasyon (mg/L)	Absorbans Değerleri (264 nm)
750	0,9398
1500	1,8086
1800	2,1350
1900	2,2417
1960	2,3103
1980	2,3318
2000	2,3693

Standart çözelti konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile oluşturulan kalibrasyon grafiği Şekil 7.3'te gösterilmiştir. Absorbans değerlerinin konsantrasyon ile ilişkisini gösteren eşitlik aşağıda verilmiştir.

$$A_{264} = (0,0011 \times C_{IBU}) + 0,0950 \quad (R^2 = 0,9996) \quad (7.1)$$

Eşitlik 7.1'de A_{264} ; 264 nm'de ki absorbans değerlerini, C_{IBU} ; ibuprofen konsantrasyonunu göstermektedir.



Şekil 7.3 Sikloheksan İbuprofen kalibrasyon grafiği

7.4.5 Desorpsiyon Deneyleri

Tablet hazırlama ve sinterleme işlemlerinden sonra tablete ilaç yüklenmesi amacıyla bölüm 7.2.1’de hazırlanışı anlatılan ibuprofen stok çözeltisi kullanılmıştır. Bu çözeltiden 25 ml alınarak 50 ml hacimli behere aktarılmış ve ardından tablet bu behere bırakılmıştır. 24 saat boyunca tablet çözelti içerisinde bekletilmiştir. Ardından tablet çözeltiden alınmış ve bünyesinden sikloheksanın uzaklaştırılması için 50°C’lik etüvde 24 saat boyunca kurumaya bırakılmıştır.

İlaç salımı için bölüm 7.2.2’de hazırlanışı anlatılan sentetik vücut sıvısı kullanılmıştır. Bu çözeltiden, 100 ml alınmış ve 600 ml hacimli bir behere aktarılmıştır. Beher karıştırıcı su banyosuna yerleştirilmiş, hem karıştırma işlemi uygulanmış hem de çözelti sıcaklığı 37°C’ye getirilmiştir. Ardından, ibuprofen yüklü tablet beher içerisinde bırakılmıştır. İlk 9 saat boyunca yarım saatte bir ardından 12. ve 24. saatlerde olmak üzere, çözeltiden bir miktar çekilip santrifüj edildikten sonra UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde ölçüm alınmıştır. Sentetik vücut sıvısı-ibuprofen çözeltisi konsantrasyonlarını belirlemek için bölüm 7.4.5.1’deki kalibrasyon grafiği kullanılmıştır.

İlaç salımı tamamlandıktan sonra sentetik vücut sıvısı-ibuprofen çözeltisi dökülmüş ve tablet 50°C’lik etüvde kurutularak karakterizasyon işlemleri için saklanmıştır.

7.4.5.1 Sentetik Vücut Sıvısı İbuprofen Çözeltisi İçin Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi

İlaç etkin maddesi olarak kullanılan ibuprofenin sentetik vücut sıvısındaki konsantrasyonuna göre kalibrasyon grafiği UV-Görünür Alan Spektrofotometre 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; 20, 40, 50, 100, 150, 200, 250 ve 500 mg/L konsantrasyonlarında standart çözeltiler hazırlanmış ve UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde referans olarak sentetik vücut sıvısının okutulması ile her bir konsantrasyon için 264 nm’deki absorbans değerleri belirlenmiştir. Çizelge 7.4’te standart çözelti konsantrasyonlarına karşılık gelen 264 nm’deki absorbans değerleri verilmiştir.

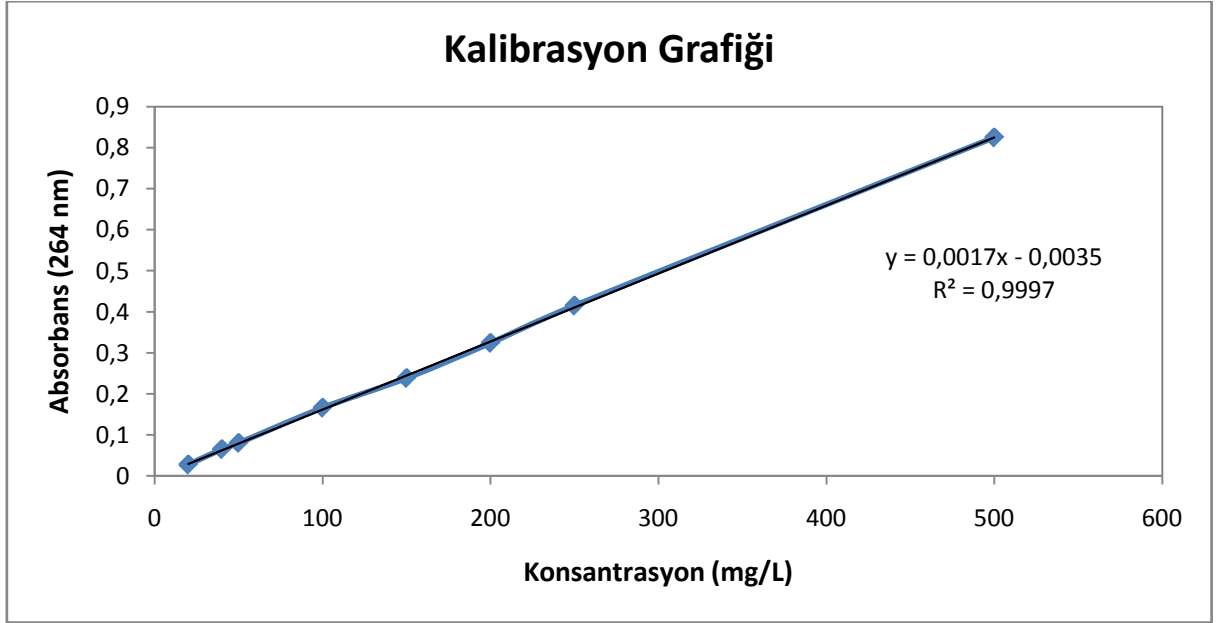
Çizelge 7.4 Sentetik vücut sıvısı-İbuprofen çözeltisi için konsantrasyon değerleri ve buna karşılık gelen absorbans değerleri

Konsantrasyon (mg/L)	Absorbans Değerleri (264 nm)
20	0,0277
40	0,0652
50	0,0803
100	0,1662
150	0,2386
200	0,3242
250	0,4152
500	0,8252

Standart çözelti konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile oluşturulan kalibrasyon grafiği Şekil 7.4’te gösterilmiştir. Absorbans değerlerinin konsantrasyon ile ilişkisini gösteren eşitlik aşağıda verilmiştir.

$$A_{264} = (0,0017 \times C_{IBU}) - 0,0035 \quad (R^2 = 0,9997) \quad (7.2)$$

Eşitlik 7.2’de A_{264} ; 264 nm’de ki absorbans değerlerini, C_{IBU} ; ibuprofen konsantrasyonunu göstermektedir.



Şekil 7.4 Sentetik vücut sıvısı İbuprofen kalibrasyon grafiği

7.5 Sentetik Hidroksiapatit Tabletlerin Karakterizasyonu

Polimerik katkı maddesi varlığında ve katkı maddesi olmaksızın gerçekleştirilen kristalizasyon deneylerinde elde edilen hidroksiapatit kristaller ile adsorpsiyon ve desorpsiyon deneylerinde kullanılan hidroksiapatit tabletler etüvde kurutularak karakterizasyon işlemleri için desikatörde saklanmıştır.

7.5.1 FT-IR Spektrumları

Analizlerde, PerkinElmer Spectrum One FT-IR Spektrometre cihazı kullanılmış ve elde edilen veriler mevcut yazılım programı kullanılarak grafik hale dönüştürülüp değerlendirilmiştir. Ölçümler için nemi giderilmiş KBr ile ölçümü yapılacak numune belirli oranda karıştırılarak peletler hazırlanmıştır. Hazırlanan peletlerin 450-4000 cm^{-1} aralığında yapılarındaki fonksiyonel grupların adsorbans değerleri belirlenmiş ve değerlendirme yapılmıştır.

7.5.2 Kalitatif Faz (mineralojik) Analizi (XRD)

Hidroksiapatit kristallerinin Phillips Panalytical X'Pert Pro cihazı ile yapılan analizleri sonucunda elde edilen kristallerin hidroksiapatit olduğu doğrulanmıştır.

7.5.3 Elektron Tarama Mikroskobu (SEM)

Kullanılan polimerik katkı maddelerinin tablet üzerindeki etkilerini gözlemek amacıyla tarama elektron mikroskobu (JEOL-JSM) kullanılmıştır.

7.5.4 Gözeneklilik Ölçümü

Farklı miktarlarda polimerik katkı maddesi içeren hidroksiapatit tabletlerin, civalı porozimetre cihazı (Autopore IV 9500) ile yapılan analizleri sonucu ortalama gözenek çapları ve (%) gözeneklilik miktarları belirlenmiştir.

7.6 Model Denklem

Tablet haline getirilen silindirik sistemlerden ilaç salım profilinin belirlenmesi için Fick'in ikinci difüzyon yasasının çözümünden elde edilen model denklem kullanılmıştır. Eşitlik 7.3'te Fick'in ikinci difüzyon yasası görülmektedir.

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = D_{ip} \frac{\partial^2 c_i}{\partial x^2} \quad (7.3)$$

Eşitlik 7.3'te görülen Fick'in ikinci difüzyon yasası eksenel ve radyal kütle aktarımını göz önüne alarak silindirik sistem için çözülerek Eşitlik 7.4 haline getirilmiştir.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{1}{r} \times \left\{ \frac{\partial}{\partial r} \left(r \times D \times \frac{\delta c}{\delta r} \right) + \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\frac{D}{r} \times \frac{\partial c}{\partial \theta} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(r \times D \times \frac{\partial c}{\partial z} \right) \right\} \quad (7.4)$$

Burada c; ilaç konsantrasyonunu, t; zamanı, r ve z; radyal ve eksenel koordinatları, θ ; r-z düzlemine dikey olan açığı, 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 Eşitlik 7.5 elde edilir.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{32}{\pi^2} \cdot \sum_{n=1}^{\infty} \left[\frac{1}{(q_n)^2} \cdot \exp \left[-\frac{(q_n)^2}{r^2} \cdot D \cdot t \right] \right] \cdot \sum_{p=0}^{\infty} \left[\frac{1}{(2p+1)^2} \cdot \exp \left[D \cdot t \cdot \frac{-(2p+1)^2 \cdot \pi^2}{H^2} \right] \right] \quad (7.5)$$

M_∞ ; $t=\infty$ 'daki kümülatif 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).

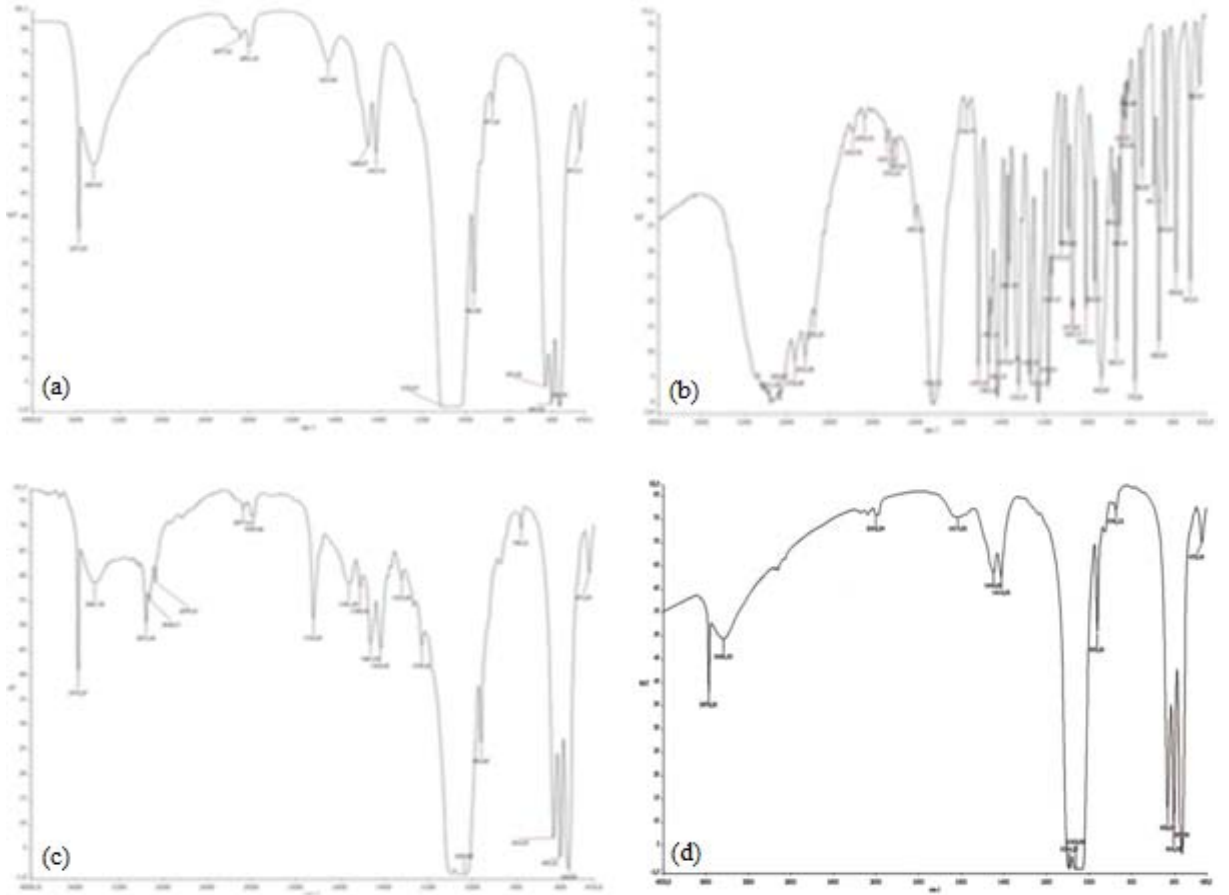
8. SONUÇLAR

8.1 Sentetik Hidroksiapatit Tabletlerin Karakterizasyonu

Sentetik hidroksiapatit tabletlerin FT-IR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy), XRD (X-Ray Diffraction), SEM (Scanning Electron Microscope) ve gözeneklilik analizleri yapılmıştır.

8.1.1 FT-IR Analizi

700°C'de sinterlenmiş saf hidroksiapatit tablet, adsorpsiyon ve desorpsiyon sonrası 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet ile ilaç aktif maddesi ibuprofenin FT-IR spektrumları Şekil 8.1'de gösterilmiştir.



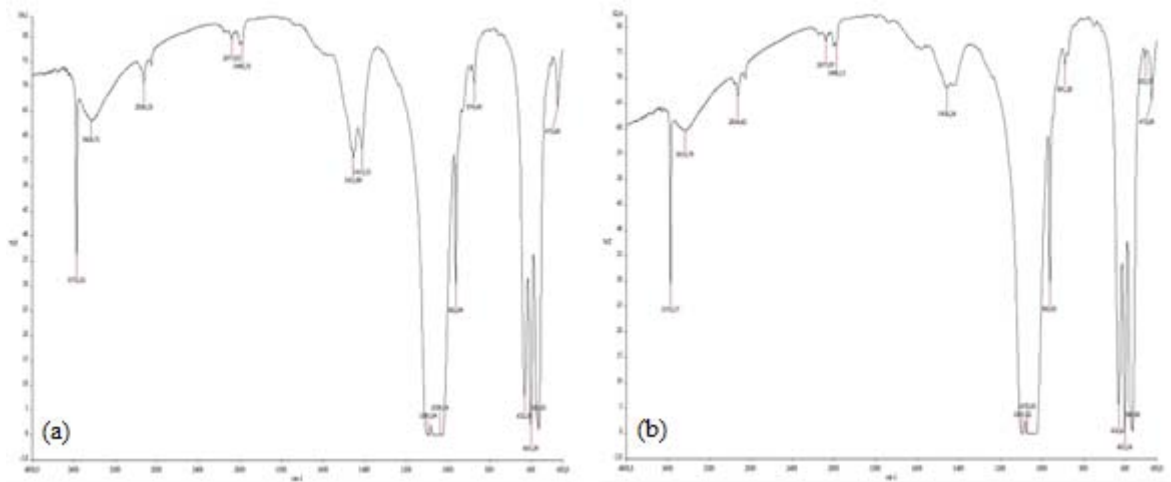
Şekil 8.1 (a) Saf hidroksiapatit tablet (b) ibuprofen (c) adsorpsiyon sonrası 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet (Yetiz, 2009) (d) desorpsiyon sonrası 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet FT-IR spektrumları

Saf hidroksiapatit tabletin FT-IR spektrumuna bakıldığında 3400 cm^{-1} civarında su moleküllerinden kaynaklanan geniş bir pik görülmektedir. Yaklaşık 3570 cm^{-1} civarındaki pik ise hidroksiapatit tabletteki O-H grubunu göstermektedir. 1090 cm^{-1} - 1030 cm^{-1} arasında PO_4^{3-}

grubunun titreşimi ve 600 cm^{-1} - 560 cm^{-1} arasında ise orta şiddette O-P-O bağının üçlü bir deformasyon titreşimi görülmektedir. 961 cm^{-1} ve 875 cm^{-1} civarındaki pikler HPO_4^{2-} grubunu belirtmektedir. 630 cm^{-1} civarında görülen pik, OH^- grubuna ait titreşimdir. 1600 cm^{-1} ve 1452 cm^{-1} - 1410 cm^{-1} civarında görülen zayıf titreşim CO_3^{2-} gruplarının varlığını gösterir. Bu durum ortamdaki CO_2^{2-} 'nin tam olarak uzaklaşmadığını göstermektedir (Ekmen, 2009).

İlaç aktif maddesi ibuprofenin, C=O gruplarındaki gerilim nedeniyle oluşan karakteristik piki 1720 cm^{-1} 'de görülmektedir (Matkovic vd., 2005). Adsorpsiyon sonrası 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletin FT-IR spektrumunda ibuprofen karakteristik pikide görülmektedir. Bu durum, tablete ibuprofen yüklenebildiğinin göstergesidir. Desorpsiyon sonrası 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet FT-IR spektrumunda ise ibuprofen karakteristik piki görülmemektedir. Bu durum, desorpsiyon sonrası tablette ibuprofen kalmadığını göstermektedir. Saf hidroksiapatit tablet ile desorpsiyon sonrası 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet FT-IR spektrumları karşılaştırıldığında sinterleme sonrası tablette polimer kalmadığı da söylenebilir.

800°C ve 1000°C 'de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletlerin FT-IR spektrumları Şekil 8.2'de gösterilmiştir.

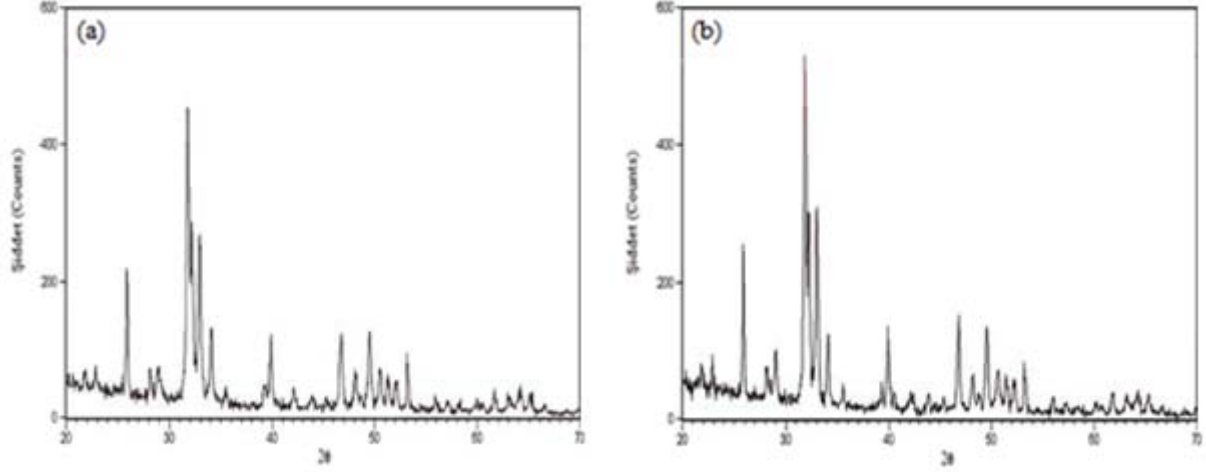


Şekil 8.2 (a) 800°C 'de sinterlenmiş (b) 1000°C 'de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet FT-IR spektrumları

Şekil 8.2 incelendiğinde, sinterleme sıcaklığının hidroksiapatit tablet üzerinde yapısal bir değişiklik meydana getirmediği görülmektedir.

8.1.2 XRD Analizi

700°C’de sinterlenmiş saf hidroksiapatit kristalleri ile LS katkıli hidroksiapatit kristalleri X-ışınları difraktometre diyagramları Şekil 8.3’de gösterilmiştir.

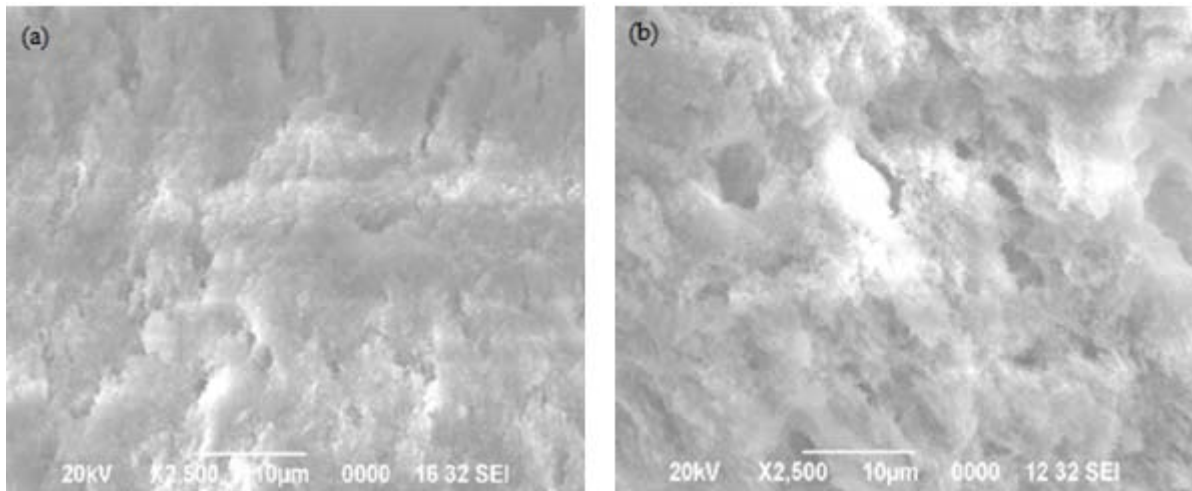


Şekil 8.3 700°C’de sinterlenmiş (a) saf hidroksiapatit kristalleri (b) LS katkıli hidroksiapatit kristalleri X-ışınları difraktometre diyagramı

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde, endüstriyel polimer olan LS’nin hidroksiapatit kristalleri üzerinde yapısal bir değişiklik meydana getirmediği görülmektedir.

8.1.3 SEM Analizi

5000 ve 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletlere ait SEM fotoğrafları Şekil 8.4’de gösterilmiştir.



Şekil 8.4 (a) 5000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tablet (b) 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tablet SEM fotoğrafları (Yetiz, 2009)

5000 ve 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletlerin her ikisinde de gözenekli yapı oluşmuştur. Elde edilen verilere göre 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletin ortalama gözenek çapı 0,81 μ m, 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletin ortalama gözenek çapı ise 1,44 μ m olarak belirlenmiştir. Polimer konsantrasyonunun artışına bağlı olarak gözenekliliğin de arttığı söylenebilir (Yetiz, 2009).

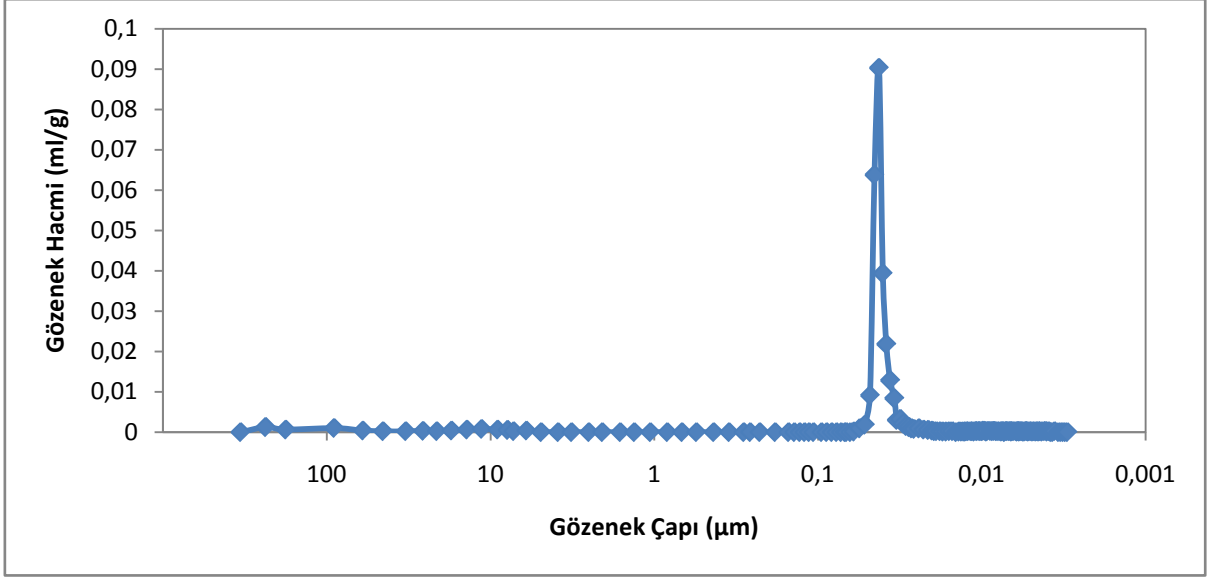
8.1.4 Gözeneklilik Analizi

Farklı miktarlarda polimerik katkı maddesi içeren hidroksiapatit tabletlerin gözeneklilik analizleri sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.1’de verilmiştir. Çizelge 8.1’den saf, 1000 ppm LS katkılı ve 2000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletlerin ortalama gözenek çapı ve (%) gözeneklilik değerlerinin birbirine yakın olduğu görülmektedir. 5000 ve 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletlerin ise ortalama gözenek çapı ve (%) gözeneklilik değerlerinde belirgin bir artış vardır. LS katkılı hidroksiapatit tabletlerde polimer miktarı artışının tableti daha gözenekli hale getirdiği söylenebilir. CM katkılı hidroksiapatit tabletlerde ise, polimer miktarının artışına bağlı olarak tabletin (%) gözenekliliği azalmaktadır. En yüksek (%) gözenekliliğe sahip olan tablet 2000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tablettir. Genel olarak hidroksiapatit tableti gözenekli hale getirmede LS’in CM’den daha etkili olduğu görülmüştür.

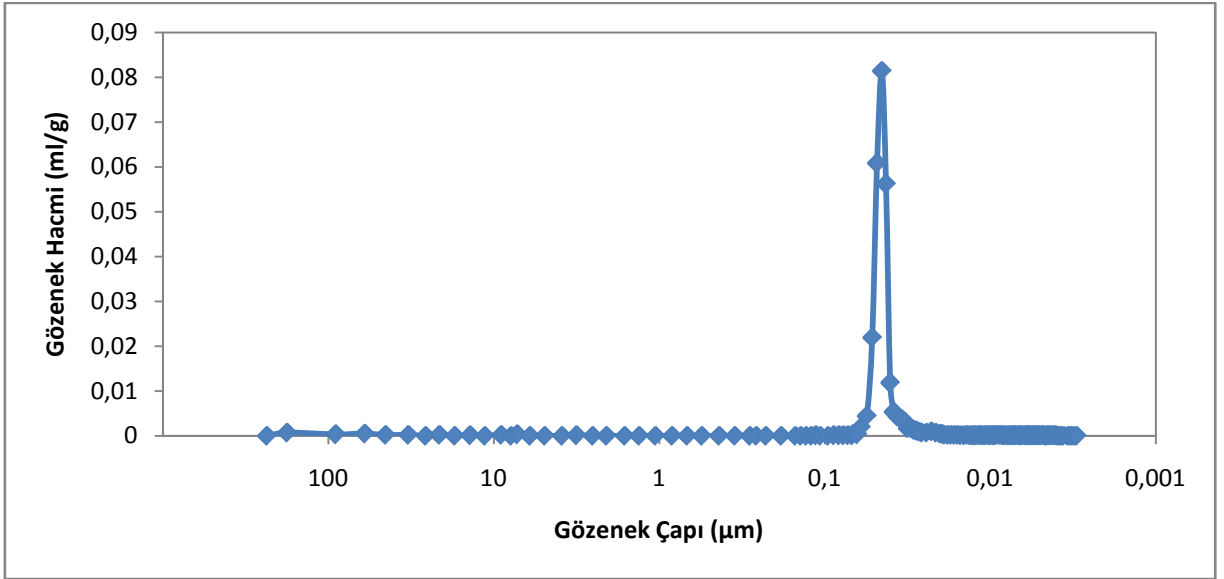
Çizelge 8.1 Gözeneklilik analizi sonucu elde edilen veriler

	Ortalama Gözenek Çapı (μ m)	Gözeneklilik (%)
Saf hap	0,0352	46,3901
LS 1000 ppm	0,0427	44,9677
LS 2000 ppm	0,0354	47,2843
LS 5000 ppm	0,0601	54,7115
LS 15000 ppm	0,1464	64,5817
CM 2000 ppm	0,0445	47,6842
CM 5000 ppm	0,0832	26,5370
CM 7500 ppm	0,0188	15,0564

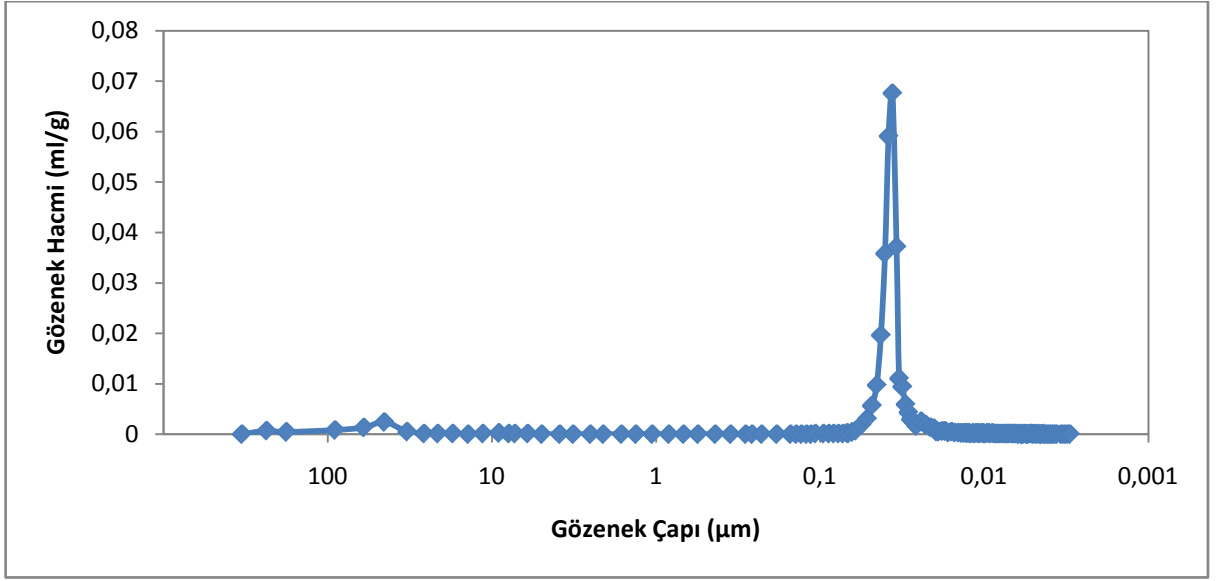
Saf hidroksiapatit tabletin gözenek çapı dağılımı Şekil 8.5’de gösterilmiştir. 1000 ppm, 2000 ppm, 5000 ppm ve 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletlerin gözenek çapı dağılımları ise sırasıyla Şekil 8.6, Şekil 8.7, Şekil 8.8 ve Şekil 8.9’da gösterilmiştir.



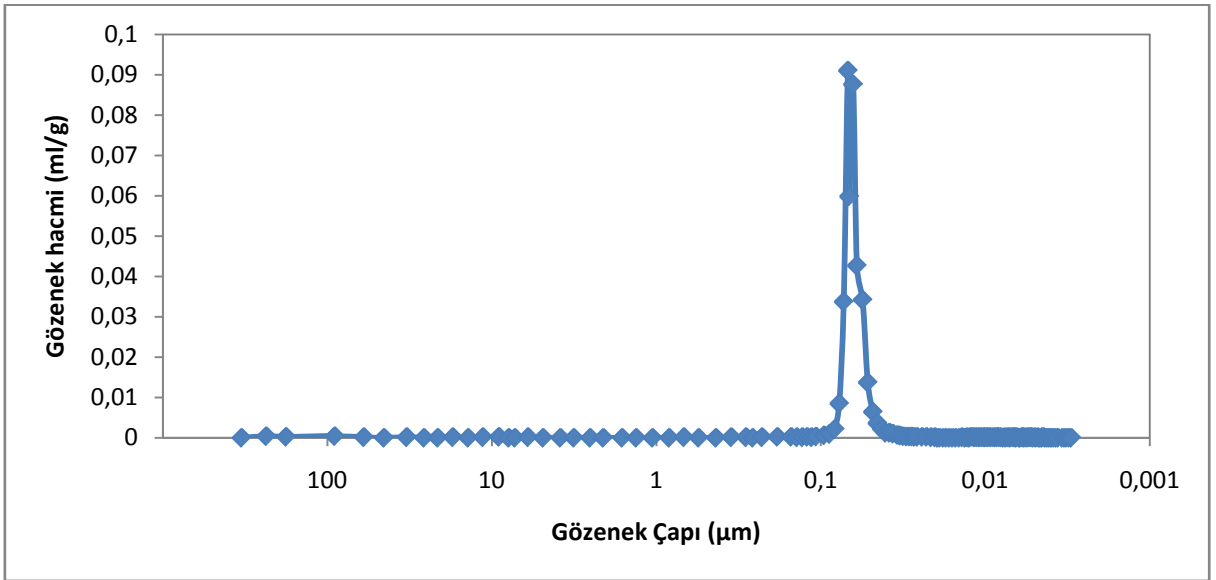
Şekil 8.5 Saf hidroksiapatit tabletin gözenek çapı dağılımları



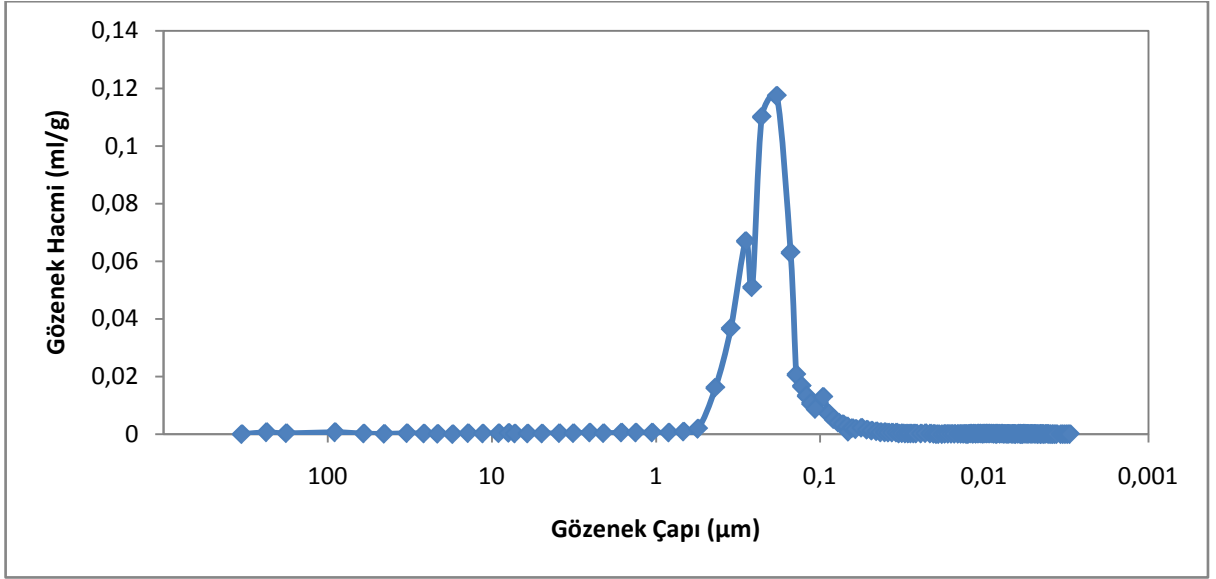
Şekil 8.6 1000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletin gözenek çapı dağılımları



Şekil 8.7 2000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletin gözenek çapı dağılımları

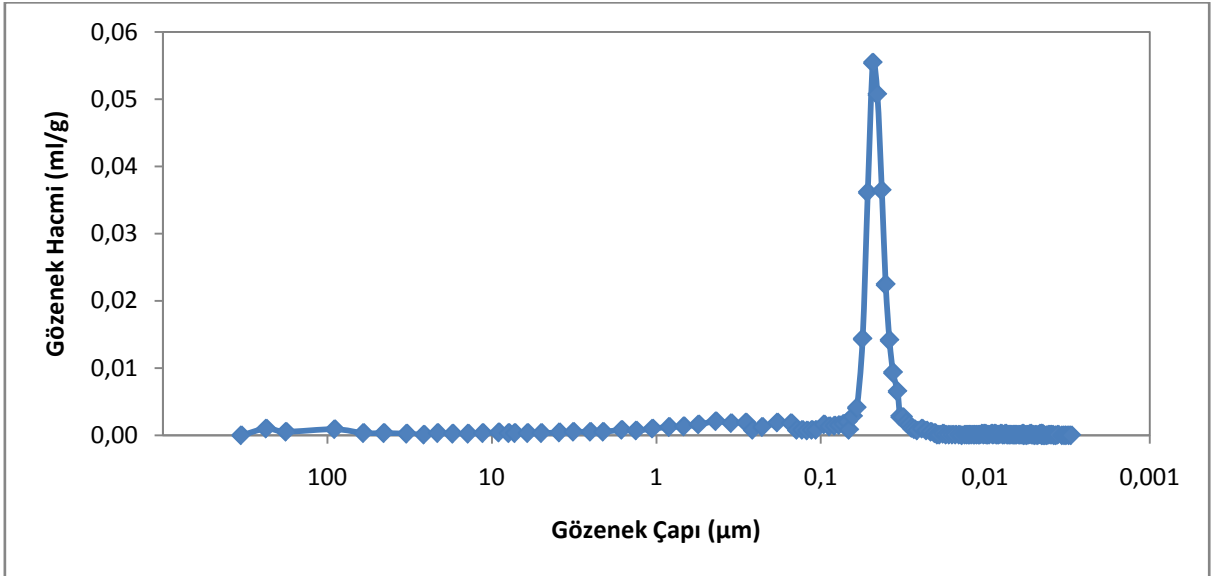


Şekil 8.8 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletin gözenek çapı dağılımları

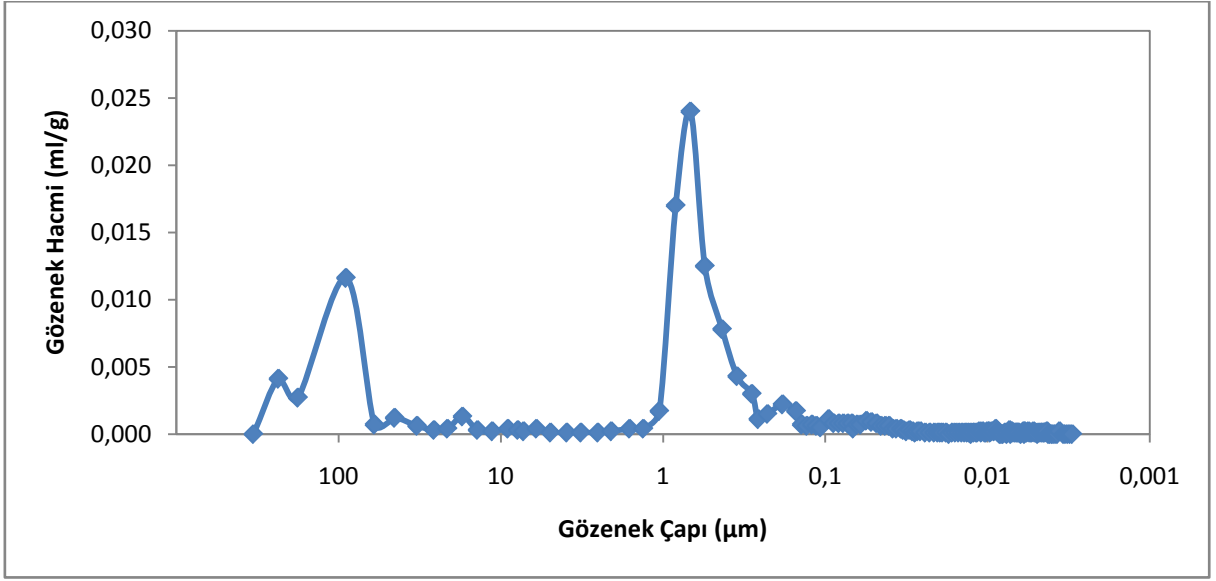


Şekil 8.9 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletin gözenek çapı dağılımları

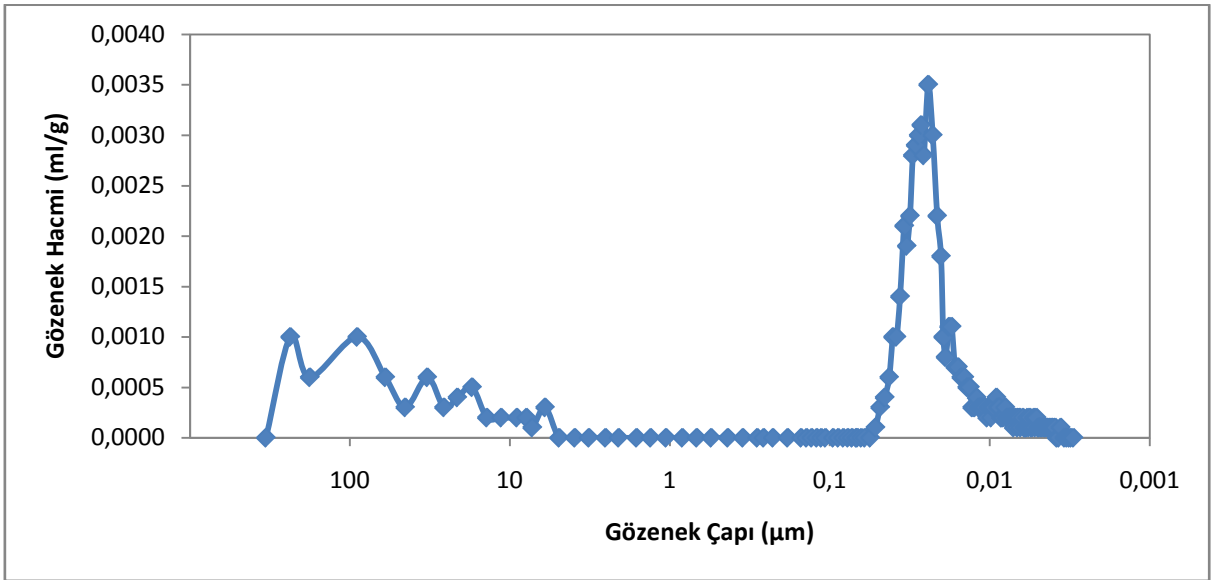
CM katkılı hidroksiapatit tabletlerin gözenek çapı dağılımları sırasıyla Şekil 8.10, Şekil 8.11 ve Şekil 8.12'de gösterilmiştir.



Şekil 8.10 2000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletin gözenek çapı dağılımları



Şekil 8.11 5000 ppm CM katkıli hidroksiapatit tabletin gözenek çapı dağılımları



Şekil 8.12 7500 ppm CM katkıli hidroksiapatit tabletin gözenek çapı dağılımları

8.2 Adsorpsiyon Deneyleri

Deneylerde adsorban olarak, bölüm 7.4.2.1’de anlatıldığı gibi hazırlanmış ve 700°C’de sinterlenmiş, 5000 ve 15000 ppm endüstriyel polimer (LS) katkıli hidroksiapatit tabletler kullanılmıştır. Başlangıç çözelti miktarı 200 ml, sıcaklık oda sıcaklığı, karıştırma hızı 300 rpm ve temas süresi 24 saat olarak belirlenen deneyler bölüm 7.4.4’te anlatıldığı gibi yapılmıştır.

Temas süresinde (t) adsorplanan ibuprofen miktarı; q (mg/g) aşağıdaki gibi hesaplanmıştır.

$$q = \frac{C_0 - C_t}{M} \quad (8.1)$$

C_0 : Başlangıç çözelti konsantrasyonu (mg/L)

(Adsorplanan maddenin başlangıç konsantrasyonu)

C_t : t anındaki çözelti konsantrasyonu (mg/L)

M : İlave edilen adsorban miktarı (g/L)

8.2.1 5000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tablete İbuprofen Adsorpsiyonu

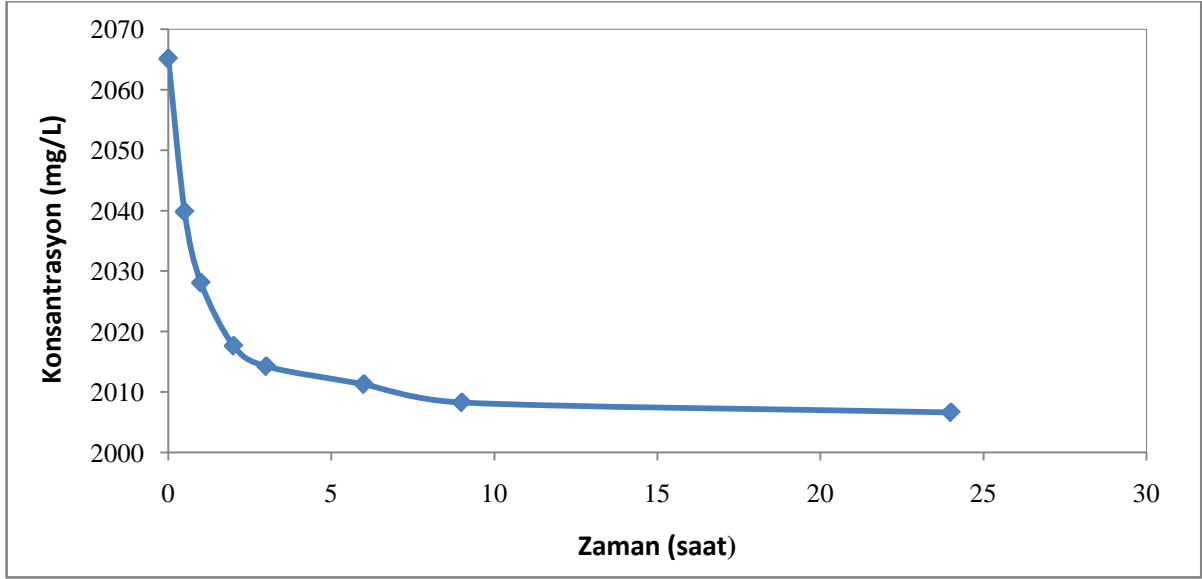
Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,5003 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında polimerik malzeme ve nem uzaklaşmış, tablet ağırlığı 0,4075 grama inmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %18,55 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

Adsorban olarak 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deneylerde elde edilen sonuçlar Çizelge 8.2’de verilmiştir. Çözeltideki ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi Şekil 8.13’te, 1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi ise Şekil 8.14’te gösterilmiştir.

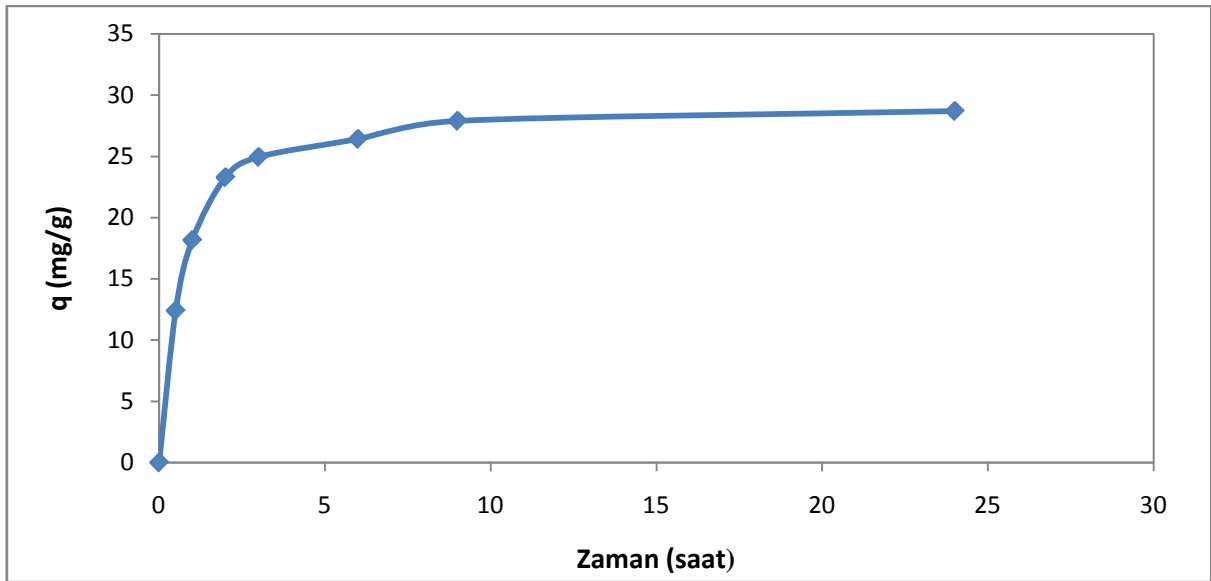
Çizelge 8.2 1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi
(adsorban: LS-5000)

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	q (mg/g adsorban)
0	2,3666	2065,09	0,00
0,5	2,3388	2039,82	12,40
1	2,3259	2028,09	18,16
2	2,3144	2017,64	23,29
3	2,3107	2014,27	24,94
6	2,3074	2011,27	26,41
9	2,3041	2008,27	27,89
24	2,3023	2006,64	28,69

Eşitlik 8.1 kullanılarak 24 saat sonunda 1 g adsorbanın adsorpladığı ibuprofen miktarı 28,69 mg, 0,4075 g adsorbanın adsorpladığı ibuprofen miktarı ise 11,69 mg olarak bulunmuştur.



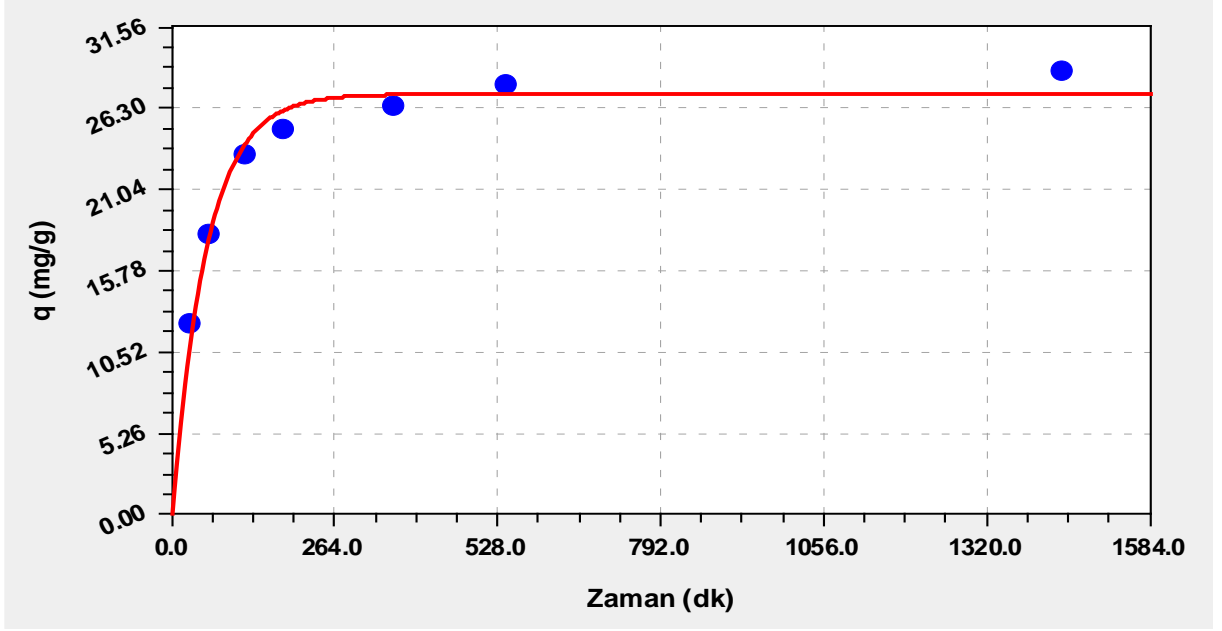
Şekil 8.13 İbuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi (adsorban: LS-5000)



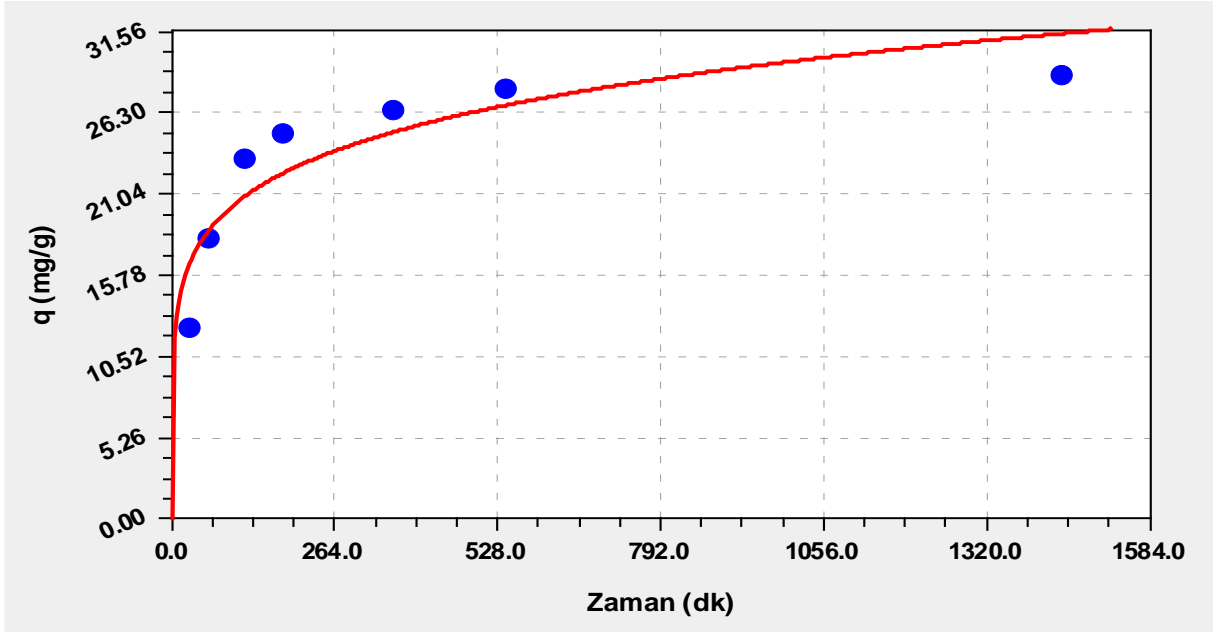
Şekil 8.14 1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (adsorban: LS-5000)

5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deneylerin adsorpsiyon kinetiği; yalancı birinci derece, yalancı ikinci derece ve geliştirilmiş freundlich adsorpsiyon kinetik model denklemleri kullanılarak incelenmiştir. İbuprofen adsorpsiyonunun; yalancı ikinci derece kinetik modeline uygun olmadığı belirlenmiştir. Yalancı birinci derece ve geliştirilmiş Freundlich kinetik modellerine uygunluğu Şekil 8.15 ve Şekil 8.16'da gösterilmiştir. Her iki kinetik model denkleminde dayanılarak hesaplanan q (mg/g adsorban), K (L/g.dk), k_1 (dk⁻¹), korelasyon katsayısı (R^2) ve standart sapma (s) değerleri Çizelge 8.3'te

verilmiştir. Elde edilen korelasyon katsayıları karşılaştırıldığında ibuprofen adsorpsiyonunun, yalancı birinci derece kinetik modeline daha uygun olduğu görülmüştür ($R^2_{\text{yalancı birinci derece}} = 0,9952$).



Şekil 8.15 İbuprofen adsorpsiyonunun yalancı birinci derece kinetik modeline uygunluğu (adsorban: LS-5000)



Şekil 8.16 İbuprofen adsorpsiyonunun geliştirilmiş Freundlich kinetik modeline uygunluğu (adsorban: LS-5000)

Çizelge 8.3 İbuprofen adsorbsiyonunun kinetik parametreleri (adsorban: LS-5000)

Yalancı Birinci Derece		Geliştirilmiş Freundlich	
qe (mg/g adsorban)	27,2113	m	0,1626
k ₁ (dk ⁻¹)	0,0181	K (L/g.dk)	0,0047
R ²	0,9952	R ²	0,9688
s	0,0103	s	0,0262

8.2.2 15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tablete İbuprofen Adsorpsiyonu

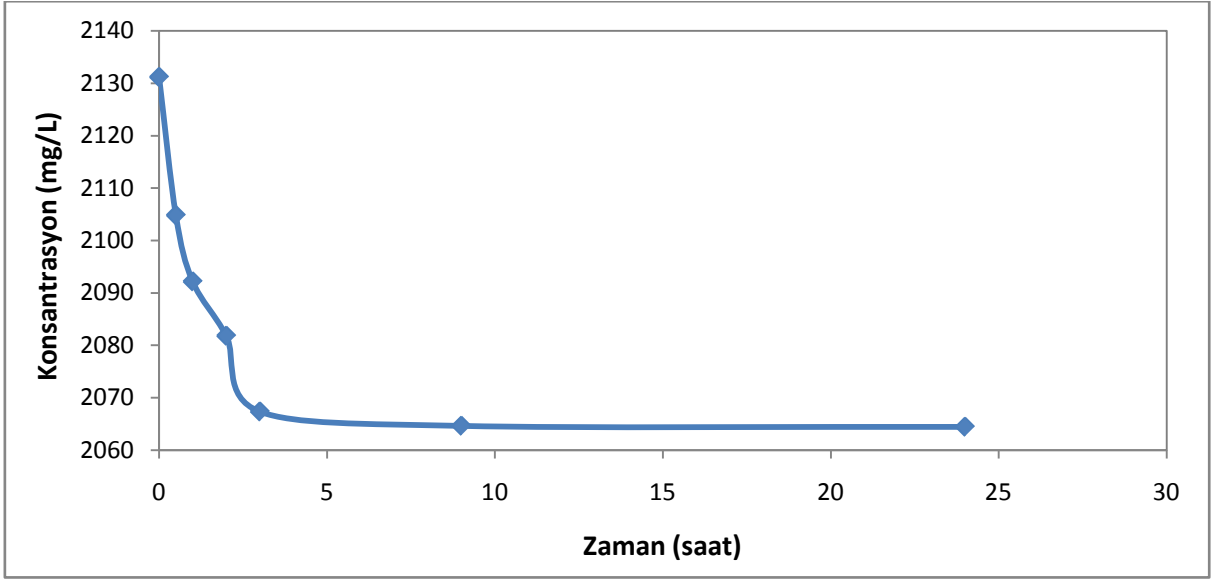
Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,5039 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında polimerik malzeme ve nem uzaklaşmış, tablet ağırlığı 0,3350 grama inmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %33,52 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

Adsorban olarak 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deneylerde elde edilen sonuçlar Çizelge 8.4'te verilmiştir. Çözeltideki ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi Şekil 8.17'de, 1 g adsorbanın adsorpladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi ise Şekil 8.18'de gösterilmiştir.

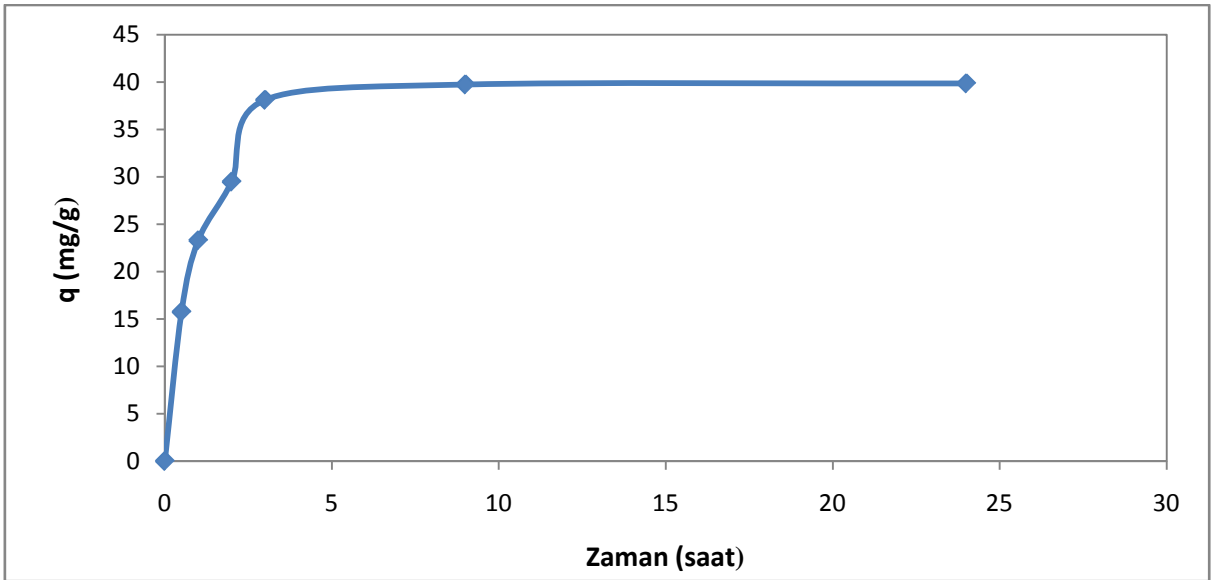
Çizelge 8.4 1 g adsorbanın adsorpladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi
(adsorban: LS-15000)

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	q (mg/g adsorban)
0	2,4393	2131,18	0,00
0,5	2,4172	2104,82	15,74
1	2,3964	2092,18	23,28
2	2,3850	2081,82	29,47
3	2,3691	2067,36	38,10
9	2,3661	2064,64	39,73
24	2,3659	2064,45	39,84

Eşitlik 8.1 kullanılarak 24 saat sonunda 1 g adsorbanın adsorpladığı ibuprofen miktarı 39,84 mg, 0,3350 g adsorbanın adsorpladığı ibuprofen miktarı ise 13,35 mg olarak bulunmuştur.



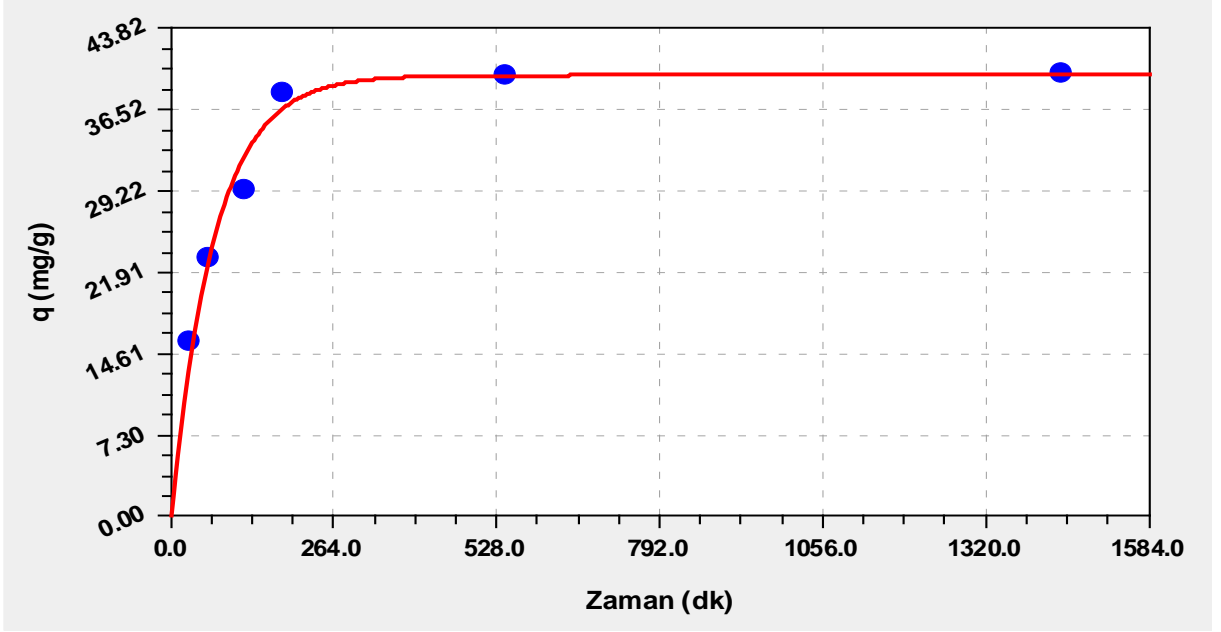
Şekil 8.17 İbuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi (adsorban: LS-15000)



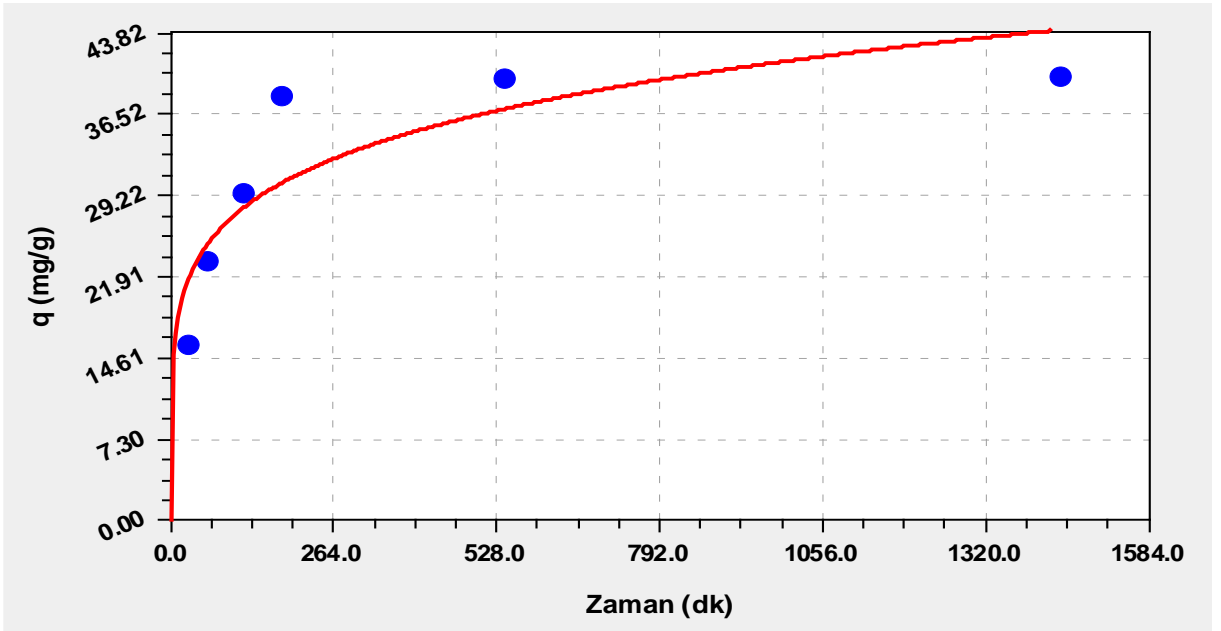
Şekil 8.18 1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (adsorban: LS-15000)

15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deneylerin adsorpsiyon kinetiği; yalancı birinci derece, yalancı ikinci derece ve geliştirilmiş freundlich adsorpsiyon kinetik model denklemleri kullanılarak incelenmiştir. İbuprofen adsorpsiyonunun; yalancı ikinci derece kinetik modeline uygun olmadığı belirlenmiştir. Yalancı birinci derece ve geliştirilmiş Freundlich kinetik modellerine uygunluğu Şekil 8.19 ve Şekil 8.20'de gösterilmiştir. Her iki kinetik model denkleminde dayanılarak hesaplanan q (mg/g adsorban), K (L/g.dk), k_1 (dk⁻¹), korelasyon katsayısı (R^2) ve standart sapma (s) değerleri Çizelge 8.5'te verilmiştir. Elde edilen korelasyon katsayıları karşılaştırıldığında ibuprofen adsorpsiyonunun,

yalancı birinci derece kinetik modeline daha uygun olduğu görülmüştür ($R^2_{\text{yalancı birinci derece}} = 0,9941$).



Şekil 8.19 İbuprofen adsorbsiyonunun yalancı birinci derece kinetik modeline uygunluğu (adsorban: LS-15000)



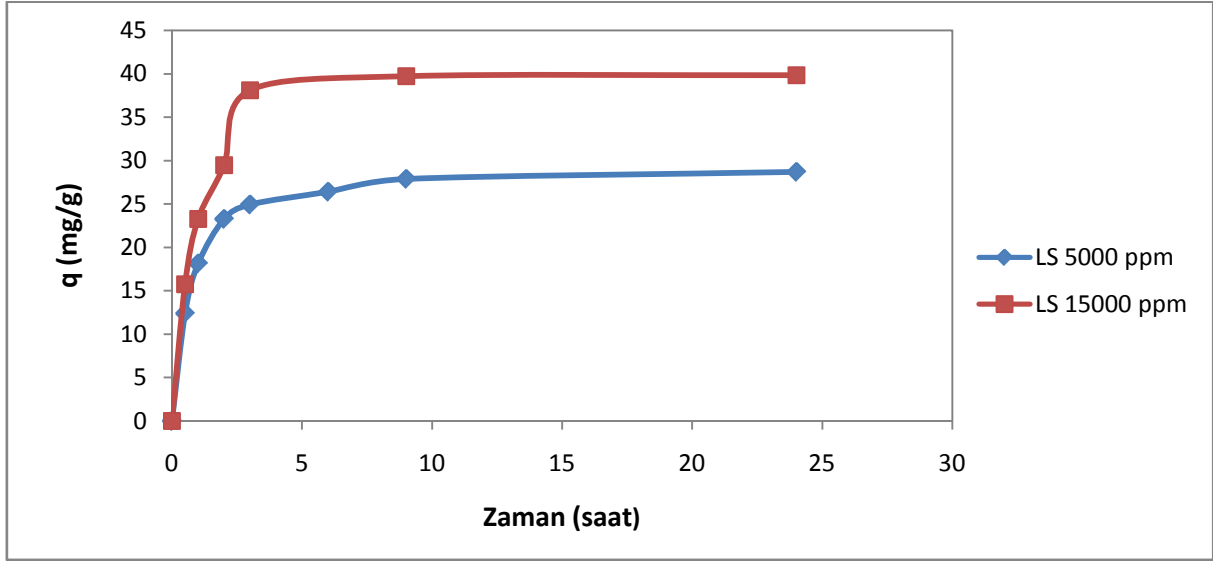
Şekil 8.20 İbuprofen adsorbsiyonunun geliştirilmiş Freundlich kinetik modeline uygunluğu (adsorban:LS-15000)

Çizelge 8.5 İbuprofen adsorpsiyonunun kinetik parametreleri (adsorban: LS-15000)

Yalancı Birinci Derece		Geliştirilmiş Freundlich	
q _e (mg/g adsorban)	39,6374	m	0,1792
k ₁ (dk ⁻¹)	0,0143	K (L/g.dk)	0,0056
R ²	0,9941	R ²	0,9499
s	0,0175	s	0,0508

8.2.3 5000 ve 15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletler İbuprofen Adsorpsiyonunun Karşılaştırılması

5000 ve 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deneylerde polimer konsantrasyonunun ibuprofen adsorpsiyonuna etkisi Şekil 8.21’de gösterilmiştir. Adsorpsiyonun yaklaşık 10. saatte dengeye ulaştığı ve polimer konsantrasyonu arttıkça adsorpsiyon kapasitesinin arttığı gözlenmiştir. Polimer konsantrasyonu 5000 ppm’den 15000 ppm’e arttırıldığında adsorpsiyon kapasitesi yaklaşık %39 artmıştır.



Şekil 8.21 5000 ve 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deneylerde 1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi

Qu ve arkadaşları yaptıkları çalışmalar sonucu tabletlere yüklenebilecek ilaç miktarının, yüzey alanı, gözenek boyutu, gözenek yapısı ve morfoloji ile ilgili olduğunu belirlemişlerdir (Qu vd., 2006). Chai ve arkadaşları, yüksek saflıktaki HAP parçacıklarını farklı gözenekli yapıda üretmişler ve bu farklı gözenek yapısının antibiyotik adsorpsiyonuna etkisini incelemişlerdir. Gözenekli HAP örneklerinin, gözeneksiz HAP örneklerinden daha fazla antibiyotik adsorpladığını belirlemişlerdir (Chai vd., 2007).

8.3 Desorpsiyon Deneyleri

Deneylerde adsorban olarak, 700°C'de sinterlenmiş saf hidroksiapatit tablet ile 1000, 2000, 5000, 15000 ppm endüstriyel polimer (LS) katkılı hidroksiapatit tabletler, %10, %20, %33, %50 harici endüstriyel polimer (LS) katkılı hidroksiapatit tabletler ve 500, 2000, 5000, 7500 ppm biyopolimer (CM) katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılmıştır. Saf ve polimer katkılı hidroksiapatit tabletler bölüm 7.4.2.1, harici polimer katkılı hidroksiapatit tabletler ise bölüm 7.4.2.2'de anlatılan şekilde hazırlanmıştır. Başlangıç çözelti miktarı 100 ml, sıcaklık 37°C olarak belirlenen deneyler bölüm 7.4.5'te anlatıldığı gibi yapılmıştır.

Temas süresinde (t) salınan ibuprofen miktarı (%) aşağıdaki gibi hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Salım} = \frac{C_t}{C} \times 100 \quad (8.2)$$

C_t : t anında çözelti konsantrasyonu (mg/L)

C : maksimum temas süresi sonunda çözelti konsantrasyonu (mg/L)

8.3.1 Saf Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı

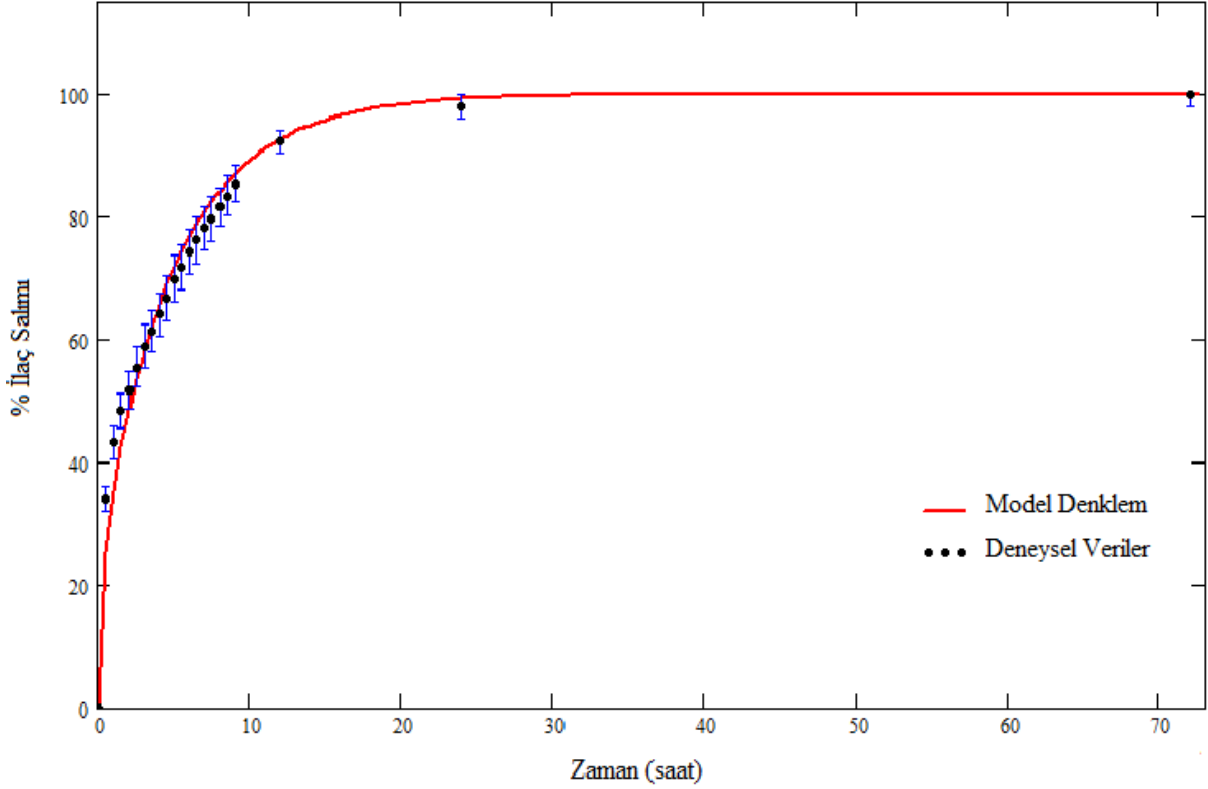
Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu saf hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,4998 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında tablet ağırlığı 0,4792 grama inmiştir. Tablet bünyesinde bulunan nemin giderilmesi sonucu %4,12 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

Saf hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.6'da verilmiştir. Saf hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı 72 saat sonra son bulmuş ve tabletin salabileceği maksimum ibuprofen miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda saf hidroksiapatit tabletin 105,88 mg/L konsantrasyonunda ibuprofen saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.6 Saf hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,0576	35,94	33,94
1	0,0742	45,71	43,17
1,5	0,0835	51,18	48,33
2	0,0897	54,82	51,78
2,5	0,0963	58,71	55,44
3	0,1024	62,29	58,83
3,5	0,1069	64,94	61,33
4	0,1118	67,82	64,06
4,5	0,1164	70,53	66,61
5	0,1222	73,94	69,83
5,5	0,1257	76,00	71,78
6	0,1301	78,59	74,22
6,5	0,1335	80,59	76,11
7	0,1372	82,76	78,17
7,5	0,1399	84,35	79,67
8	0,1434	86,41	81,61
8,5	0,1465	88,24	83,33
9	0,1502	90,41	85,39
12	0,1625	97,65	92,22
24	0,1728	103,71	97,94
72	0,1765	105,88	100

Deney sonunda elde edilen veriler kullanılarak Eşitlik 7.5, Mathcad programı ile çözülmüş ve difüzyon katsayısı $D = 1,62 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır. Saf hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı ve model denklem ile oluşturulan eğri Şekil 8.22'de gösterilmiştir.



Şekil 8.22 Saf hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

8.3.2 Endüstriyel Polimer (LS) Katkılı Hidroksiapatit Tabletlerden İbuprofen Salımı

8.3.2.1 1000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı

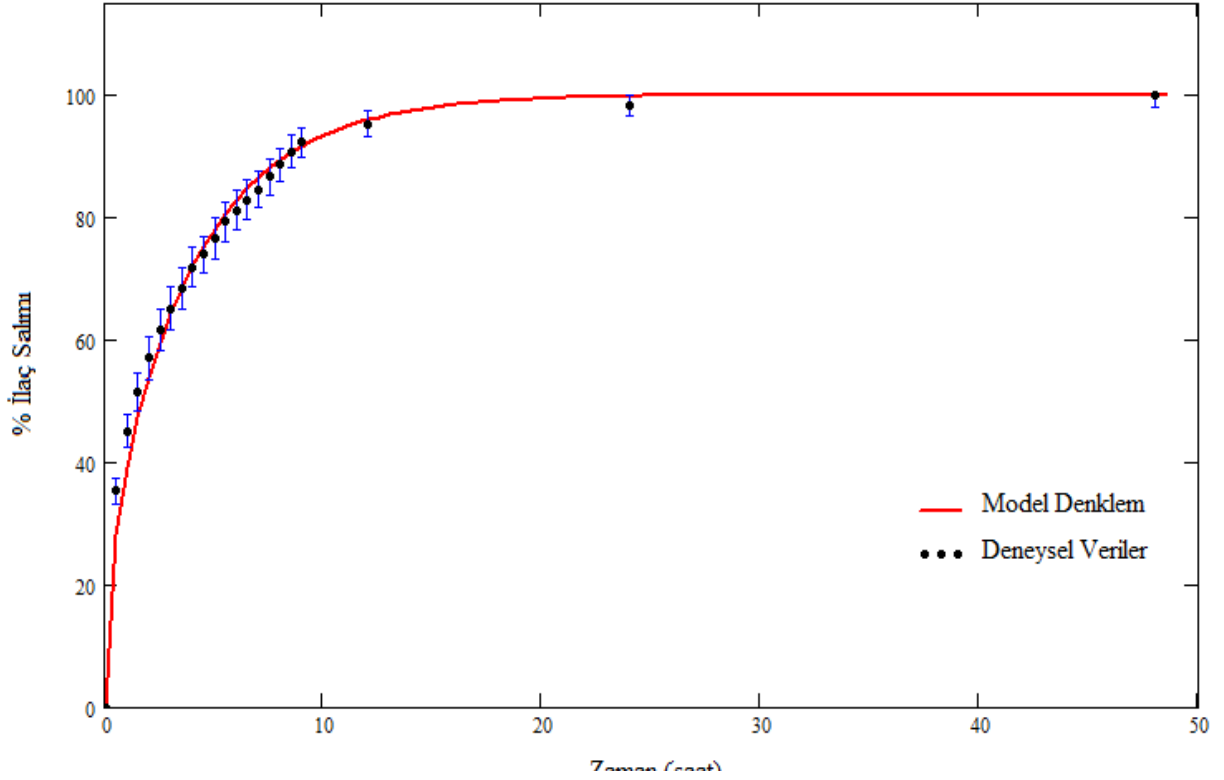
Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu 1000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,5080 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında polimerik malzeme ve nem uzaklaşmış, tablet ağırlığı 0,4739 grama inmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %6,71 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

1000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.7’de verilmiştir. 1000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı 48 saat sonra son bulmuş ve tabletin salabileceği maksimum ibuprofen miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda 1000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletin 108,41 mg/L konsantrasyonunda ibuprofen saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.7 1000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,0615	38,24	35,27
1	0,0795	48,82	45,03
1,5	0,0912	55,71	51,38
2	0,1015	61,76	56,97
2,5	0,1098	66,65	61,48
3	0,1165	70,59	65,11
3,5	0,1225	74,12	68,37
4	0,1288	77,82	71,79
4,5	0,1327	80,12	73,90
5	0,1375	82,94	76,51
5,5	0,1425	85,88	79,22
6	0,1460	87,94	81,12
6,5	0,1492	89,82	82,85
7	0,1522	91,59	84,48
7,5	0,1561	93,88	86,60
8	0,1597	96,00	88,55
8,5	0,1636	98,29	90,67
9	0,1664	99,94	92,19
12	0,1720	103,24	95,23
24	0,1775	106,47	98,21
48	0,1808	108,41	100

Deney sonunda elde edilen veriler kullanılarak Eşitlik 7.5, Mathcad programı ile çözülmüş ve difüzyon katsayısı $D = 2,04 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır. 1000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı ve model denklem ile oluşturulan eğri Şekil 8.23'te gösterilmiştir.



Şekil 8.23 1000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

8.3.2.2 2000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı

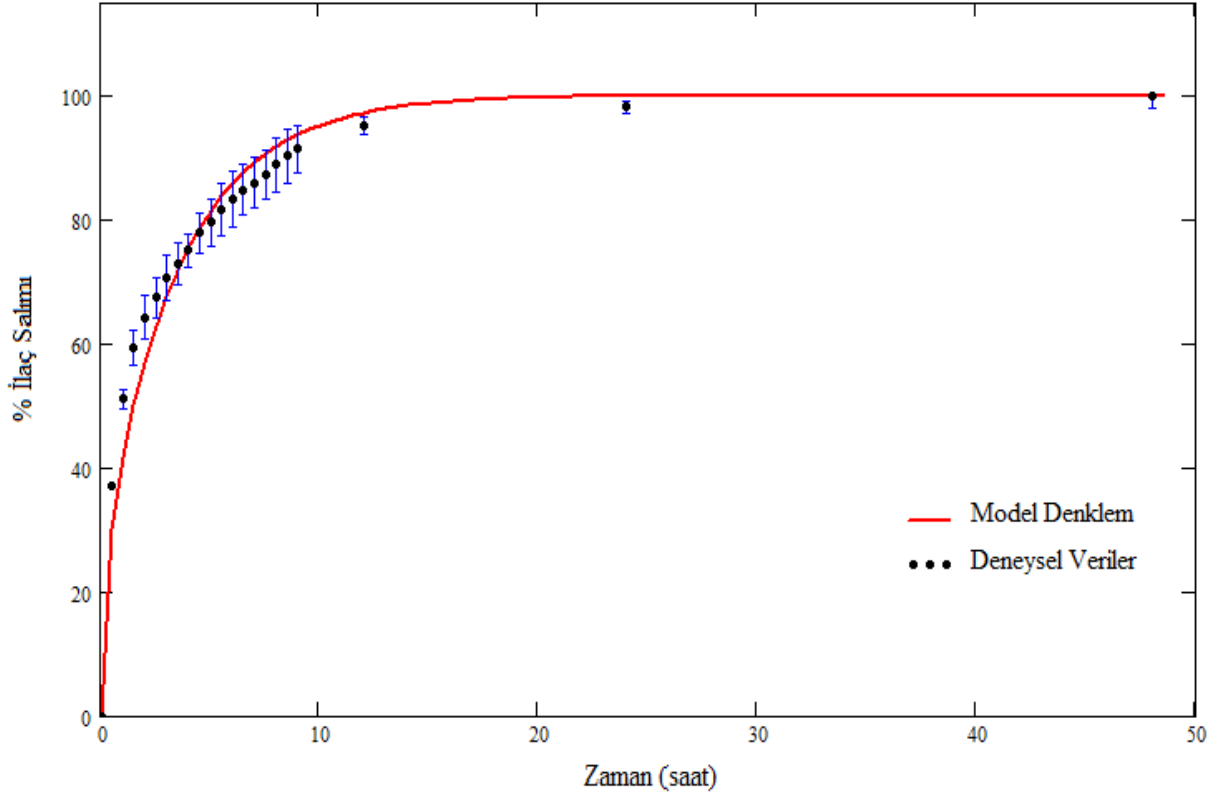
Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu 2000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,4883 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında polimerik malzeme ve nem uzaklaşmış, tablet ağırlığı 0,4289 grama inmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %12,16 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

2000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.8'de verilmiştir. 2000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı 48 saat sonra son bulmuş ve tabletin salabileceği maksimum ibuprofen miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda 2000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletin 114,12 mg/L konsantrasyonunda ibuprofen saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.8 2000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,0685	42,35	37,11
1	0,0955	58,24	51,03
1,5	0,1115	67,65	59,28
2	0,1211	73,29	64,23
2,5	0,1272	76,88	67,37
3	0,1333	80,47	70,52
3,5	0,1379	83,18	72,89
4	0,1421	85,65	75,05
4,5	0,1475	88,82	77,84
5	0,1508	90,76	79,53
5,5	0,1548	93,12	81,60
6	0,1581	95,06	83,30
6,5	0,1610	96,76	84,79
7	0,1632	98,06	85,93
7,5	0,1658	99,59	87,27
8	0,1688	101,35	88,81
8,5	0,1715	102,94	90,21
9	0,1738	104,29	91,39
12	0,1812	108,65	95,21
24	0,1870	112,06	98,19
48	0,1905	114,12	100

Deney sonunda elde edilen veriler kullanılarak Eşitlik 7.5, Mathcad programı ile çözülmüş ve difüzyon katsayısı $D = 2,32 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır. 2000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı ve model denklem ile oluşturulan eğri Şekil 8.24'te gösterilmiştir.



Şekil 8.24 2000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

8.3.2.3 5000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı

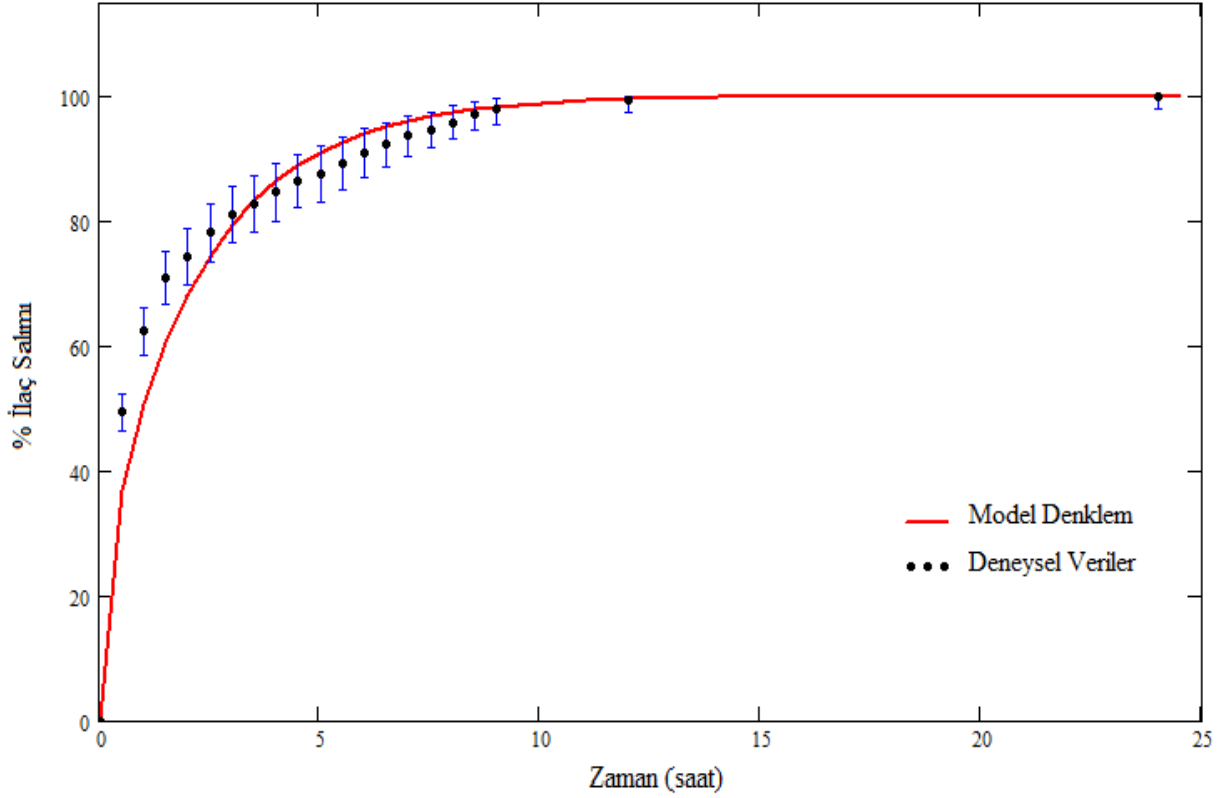
Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,5013 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında polimerik malzeme ve nem uzaklaşmış, tablet ağırlığı 0,4089 grama inmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %18,43 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.9’da verilmiştir. 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı 24 saat sonra son bulmuş ve tabletin salabileceği maksimum ibuprofen miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletin 116,47 mg/L konsantrasyonunda ibuprofen saldığı belirlenmiştir. Bölüm 8.2.1’de 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablete yüklenen ibuprofen miktarı 11,69 mg olarak belirtilmiştir. Yapılan salım deneyi sonrası, 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletin bünyesinde bulunan ibuprofenin tamamına yakını saldığı söylenebilir.

Çizelge 8.9 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,0942	57,47	49,34
1	0,1199	72,59	62,32
1,5	0,1370	82,65	70,96
2	0,1437	86,59	74,34
2,5	0,1512	91,00	78,13
3	0,1568	94,29	80,96
3,5	0,1602	96,29	82,67
4	0,1641	98,59	84,65
4,5	0,1675	100,59	86,36
5	0,1698	101,94	87,53
5,5	0,1732	103,94	89,24
6	0,1765	105,88	90,91
6,5	0,1792	107,47	92,27
7	0,1822	109,24	93,79
7,5	0,1838	110,18	94,60
8	0,1862	111,59	95,81
8,5	0,1885	112,94	96,97
9	0,1905	114,12	97,98
12	0,1932	115,71	99,35
24	0,1945	116,47	100

Deney sonunda elde edilen veriler kullanılarak Eşitlik 7.5, Mathcad programı ile çözülmüş ve difüzyon katsayısı $D = 3,56 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır. 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı ve model denklem ile oluşturulan eğri Şekil 8.25'te gösterilmiştir.



Şekil 8.25 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

8.3.2.4 15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı

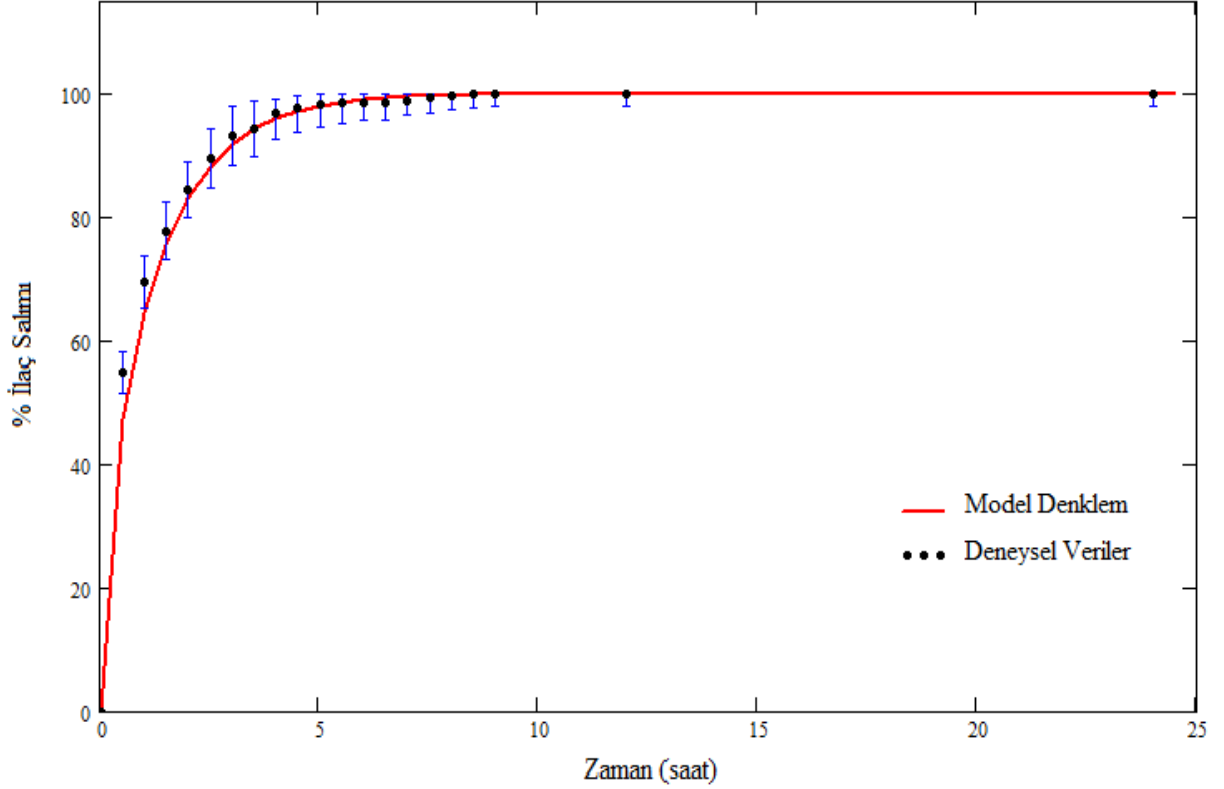
Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,5037 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında polimerik malzeme ve nem uzaklaşmış, tablet ağırlığı 0,3368 grama inmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %33,13 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.10'da verilmiştir. 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı 24 saat sonra son bulmuş ve tabletin salabileceği maksimum ibuprofen miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletin 133,24 mg/L konsantrasyonunda ibuprofen saldığı belirlenmiştir. Bölüm 8.2.2'de 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablete yüklenen ibuprofen miktarı 13,35 mg olarak belirtilmiştir. Yapılan salım deneyi sonrası, 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletin bünyesinde bulunan ibuprofenin tamamına yakını saldığı söylenebilir.

Çizelge 8.10 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,1207	73,06	54,83
1	0,1540	92,65	69,54
1,5	0,1725	103,53	77,70
2	0,1877	112,47	84,41
2,5	0,1992	119,24	89,49
3	0,2075	124,12	93,16
3,5	0,2102	125,71	94,35
4	0,2158	129,00	96,82
4,5	0,2179	130,24	97,75
5	0,2192	131,00	98,32
5,5	0,2195	131,18	98,45
6	0,2197	131,29	98,54
6,5	0,2198	131,35	98,59
7	0,2205	131,76	98,90
7,5	0,2216	132,41	99,38
8	0,2222	132,76	99,65
8,5	0,2225	132,94	99,78
9	0,2228	133,12	99,91
12	0,2230	133,24	100
24	0,2230	133,24	100

Deney sonunda elde edilen veriler kullanılarak Eşitlik 7.5, Mathcad programı ile çözülmüş ve difüzyon katsayısı $D = 6,19 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır. 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı ve model denklem ile oluşturulan eğri Şekil 8.26'da gösterilmiştir.



Şekil 8.26 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

8.3.2.5 Sinterleme Sıcaklığının LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletlerden İbuprofen Salımına Etkisi

Sinterleme sıcaklığının LS katkılı hidroksiapatit tabletlerden ibuprofen salımına etkisini görebilmek amacıyla yapılan deneylerde, 800°C ve 1000°C’de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılmıştır.

8.3.2.5.1 800°C’de Sinterlenmiş 15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı

Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu 800°C’de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,4838 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında polimerik malzeme ve nem uzaklaşmış, tablet ağırlığı 0,3079 grama inmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %36,36 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

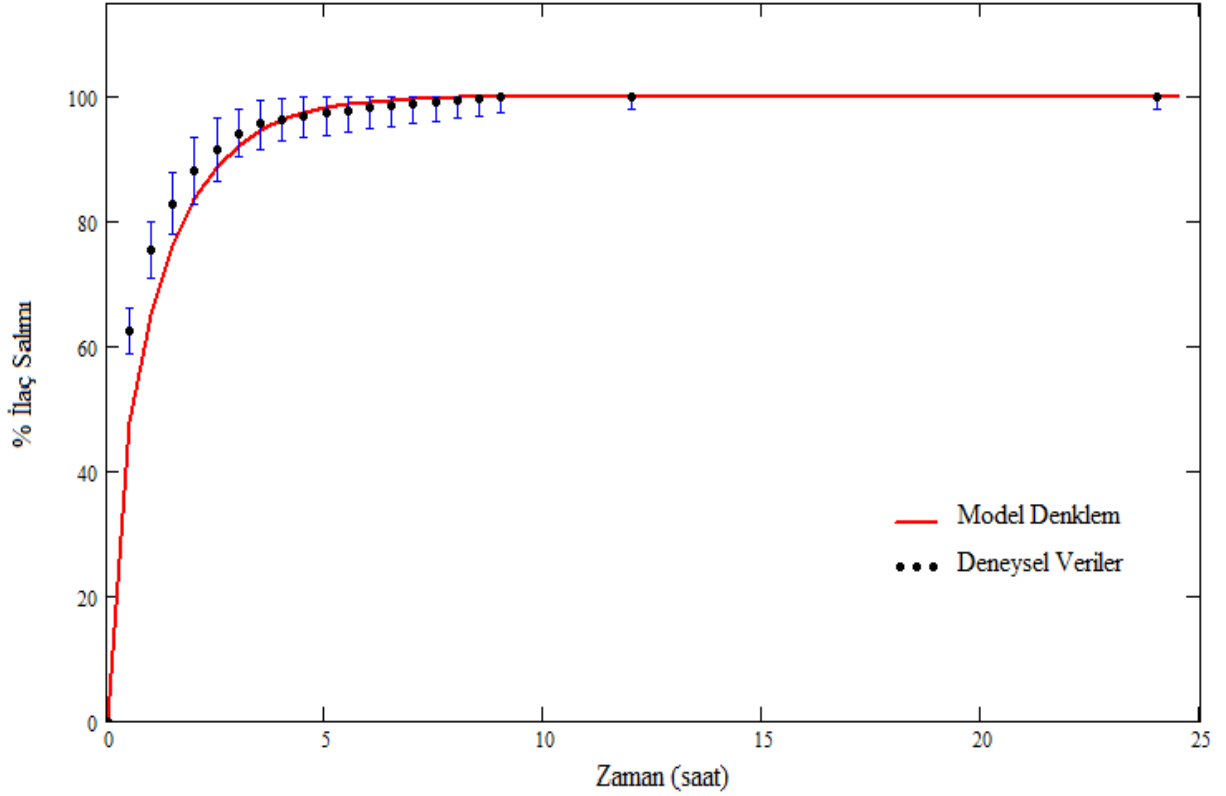
800°C’de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.11’de verilmiştir. 800°C’de sinterlenmiş 15000 ppm LS

katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı 24 saat sonra son bulmuş ve tabletin salabileceği maksimum ibuprofen miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda 800°C’de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletin 122,47 mg/L konsantrasyonunda ibuprofen saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.11 800°C’de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,1265	76,47	62,44
1	0,1535	92,35	75,41
1,5	0,1690	101,47	82,85
2	0,1799	107,88	88,09
2,5	0,1871	112,12	91,55
3	0,1925	115,29	94,14
3,5	0,1957	117,18	95,68
4	0,1968	117,82	96,21
4,5	0,1979	118,47	96,73
5	0,1990	119,12	97,26
5,5	0,2000	119,71	97,74
6	0,2009	120,23	98,17
6,5	0,2015	120,59	98,46
7	0,2021	120,94	98,75
7,5	0,2028	121,35	99,09
8	0,2036	121,82	99,47
8,5	0,2042	122,18	99,76
9	0,2045	122,35	99,90
12	0,2047	122,47	100
24	0,2047	122,47	100

Deney sonunda elde edilen veriler kullanılarak Eşitlik 7.5, Mathcad programı ile çözülmüş ve difüzyon katsayısı $D = 6,31 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır. 800°C’de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı ve model denklem ile oluşturulan eğri Şekil 8.27’de gösterilmiştir.



Şekil 8.27 800°C’de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

8.3.2.5.2 1000°C’de Sinterlenmiş 15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı

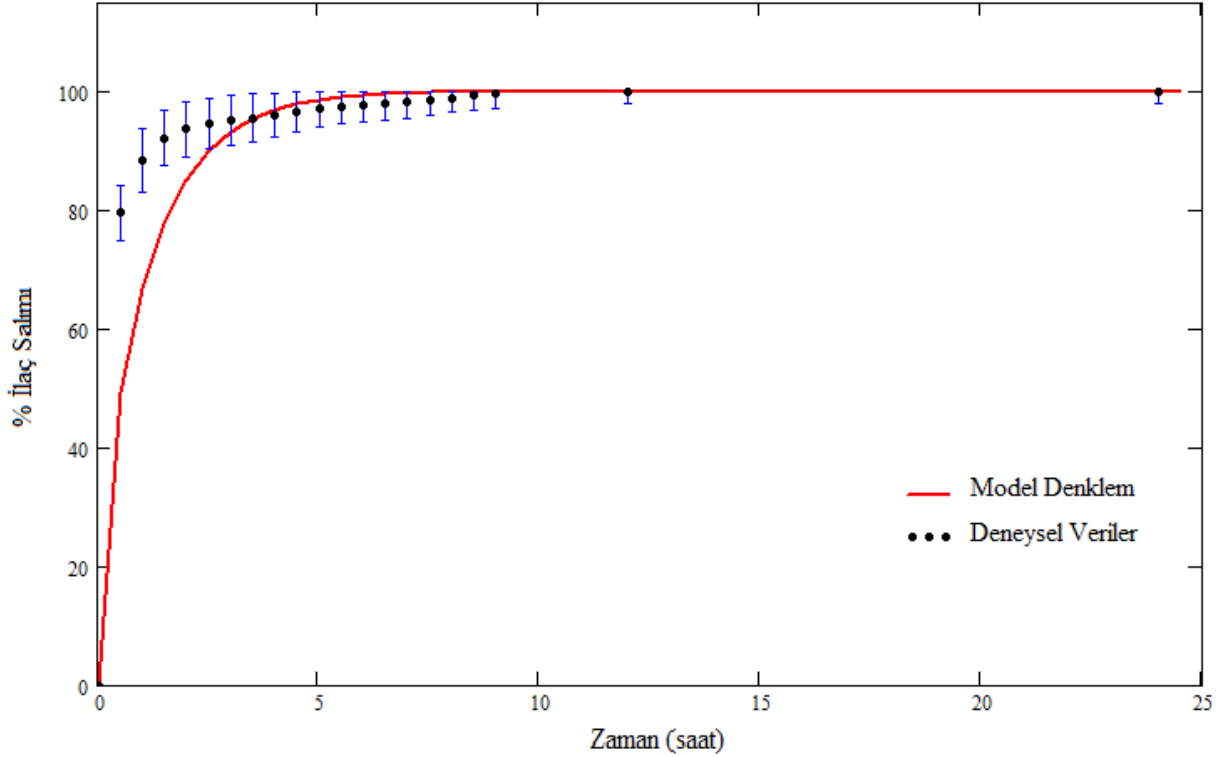
Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu 1000°C’de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,4959 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında polimerik malzeme ve nem uzaklaşmış, tablet ağırlığı 0,3221 grama inmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %35,05 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

1000°C’de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.12’de verilmiştir. 1000°C’de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı 24 saat sonra son bulmuş ve tabletin salabileceği maksimum ibuprofen miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda 1000°C’de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletin 100,94 mg/L konsantrasyonunda ibuprofen saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.12 1000°C’de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,1329	80,24	79,49
1	0,1480	89,12	88,29
1,5	0,1545	92,94	92,07
2	0,1572	94,53	93,65
2,5	0,1588	95,47	94,58
3	0,1596	95,94	95,05
3,5	0,1604	96,41	95,51
4	0,1612	96,88	95,98
4,5	0,1621	97,41	96,50
5	0,1629	97,88	96,97
5,5	0,1634	98,18	97,26
6	0,1639	98,47	97,55
6,5	0,1644	98,76	97,84
7	0,1649	99,06	98,14
7,5	0,1655	99,41	98,48
8	0,1662	99,82	98,89
8,5	0,1669	100,24	99,30
9	0,1675	100,59	99,65
12	0,1679	100,82	99,88
24	0,1681	100,94	100

Deney sonunda elde edilen veriler kullanılarak Eşitlik 7.5, Mathcad programı ile çözülmüş ve difüzyon katsayısı $D = 6,73 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır. 1000°C’de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı ve model denklem ile oluşturulan eğri Şekil 8.28’de gösterilmiştir.



Şekil 8.28 1000°C’de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

8.3.2.6 Çözelti Sıcaklığının LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletlerden İbuprofen Salımına Etkisi

Çözelti sıcaklığının LS katkılı hidroksiapatit tabletlerden ibuprofen salımına etkisini görebilmek amacıyla 700°C’de sinterlenmiş 5000 ve 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneyler 30°C’de gerçekleştirilmiştir.

8.3.2.6.1 5000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı (30°C)

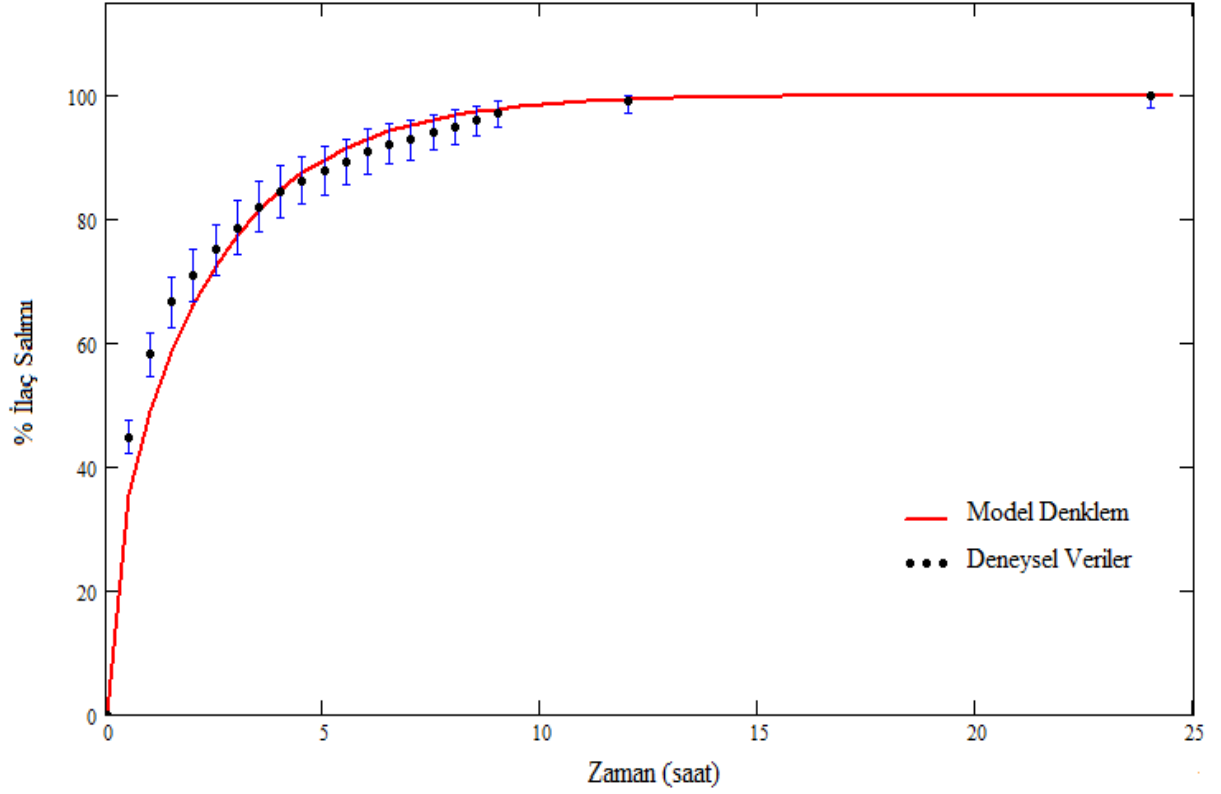
Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,4990 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında polimerik malzeme ve nem uzaklaşmış, tablet ağırlığı 0,4076 grama inmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %18,32 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.13’te verilmiştir. 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı 24 saat sonra son bulmuş ve tabletin salabileceği maksimum ibuprofen miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletin 115,82 mg/L konsantrasyonunda ibuprofen saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.13 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi (30°C)

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,0845	51,76	44,69
1	0,1110	67,35	58,15
1,5	0,1275	77,06	66,53
2	0,1362	82,18	70,95
2,5	0,1443	86,94	75,06
3	0,1512	91,00	78,57
3,5	0,1578	94,88	81,92
4	0,1625	97,65	84,31
4,5	0,1662	99,82	86,19
5	0,1695	101,76	87,86
5,5	0,1722	103,35	89,24
6	0,1754	105,24	90,86
6,5	0,1778	106,65	92,08
7	0,1792	107,47	92,79
7,5	0,1815	108,82	93,96
8	0,1832	109,82	94,82
8,5	0,1853	111,06	95,89
9	0,1875	112,35	97,00
12	0,1915	114,71	99,04
24	0,1934	115,82	100

Deney sonunda elde edilen veriler kullanılarak Eşitlik 7.5, Mathcad programı ile çözülmüş ve difüzyon katsayısı $D = 3,31 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır. 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı ve model denklem ile oluşturulan eğri Şekil 8.29'da gösterilmiştir.



Şekil 8.29 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi (30°C)

8.3.2.6.2 15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı (30°C)

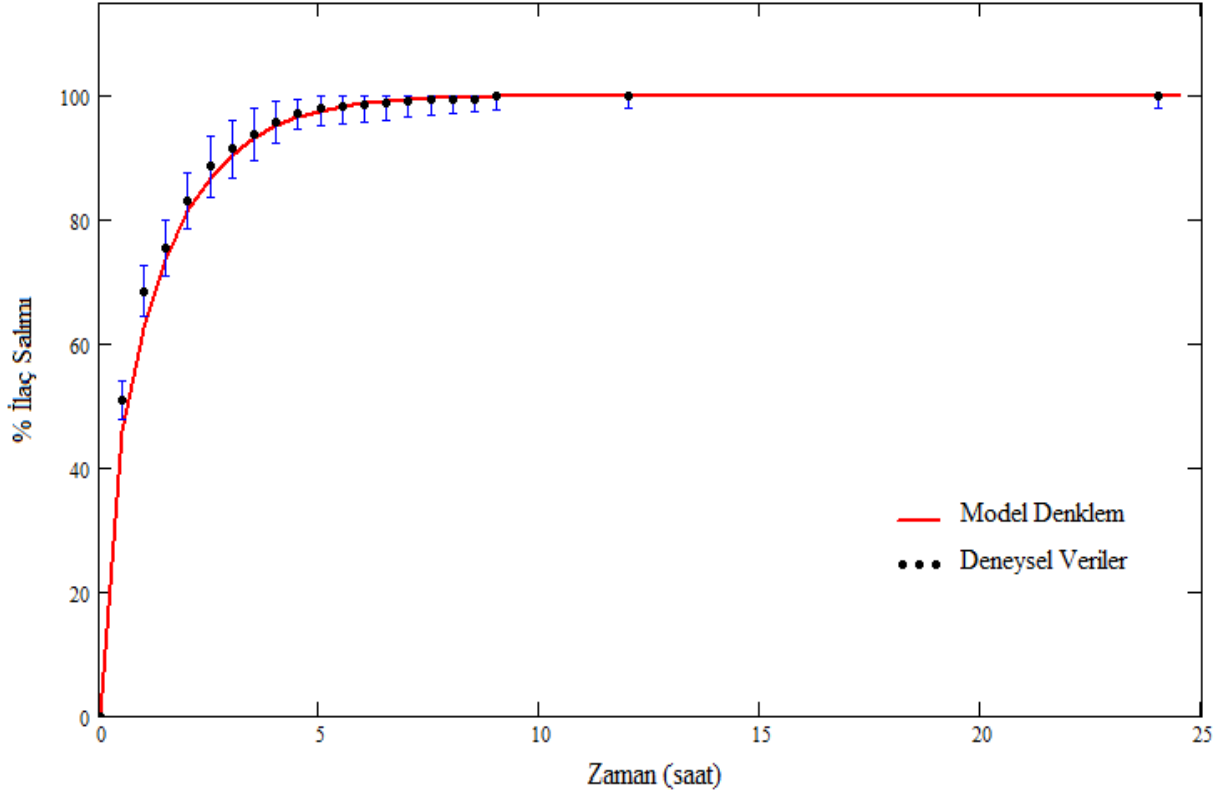
Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,5012 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında polimerik malzeme ve nem uzaklaşmış, tablet ağırlığı 0,3266 grama inmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %34,84 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.14'te verilmiştir. 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı 24 saat sonra son bulmuş ve tabletin salabileceği maksimum ibuprofen miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletin 132,65 mg/L konsantrasyonunda ibuprofen saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.14 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi (30°C)

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,1111	67,41	50,82
1	0,1509	90,82	68,47
1,5	0,1664	99,94	75,34
2	0,1838	110,18	83,06
2,5	0,1961	117,41	88,51
3	0,2025	121,18	91,35
3,5	0,2079	124,35	93,75
4	0,2121	126,82	95,61
4,5	0,2152	128,65	96,98
5	0,2175	130,00	98,00
5,5	0,2180	130,29	98,23
6	0,2184	130,53	98,40
6,5	0,2192	131,00	98,76
7	0,2196	131,24	98,94
7,5	0,2203	131,65	99,25
8	0,2205	131,76	99,33
8,5	0,2208	131,94	99,47
9	0,2215	132,35	99,78
12	0,2219	132,59	99,96
24	0,2220	132,65	100

Deney sonunda elde edilen veriler kullanılarak Eşitlik 7.5, Mathcad programı ile çözülmüş ve difüzyon katsayısı $D = 5,76 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır. 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı ve model denklem ile oluşturulan eğri Şekil 8.30'da gösterilmiştir.



Şekil 8.30 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi (30°C)

8.3.2.7 Endüstriyel Polimer (LS) Katkılı Hidroksiapatit Tabletlerin Karşılaştırılması

LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.15, Çizelge 8.16 ve Çizelge 8.17’de verilmiştir.

Çizelge 8.15 LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler

Polimer Konsantrasyonu (ppm)	Difüzyon Katsayısı ($\times 10^7 \text{m}^2/\text{saat}$)	İlaç Konsantrasyonu (mg/L)	Korelasyon Katsayısı (R^2)
Saf hap	1,62	105,88	0,993
1000	2,04	108,41	0,997
2000	2,32	114,12	0,990
5000	3,56	116,47	0,984
15000	6,19	133,24	0,997

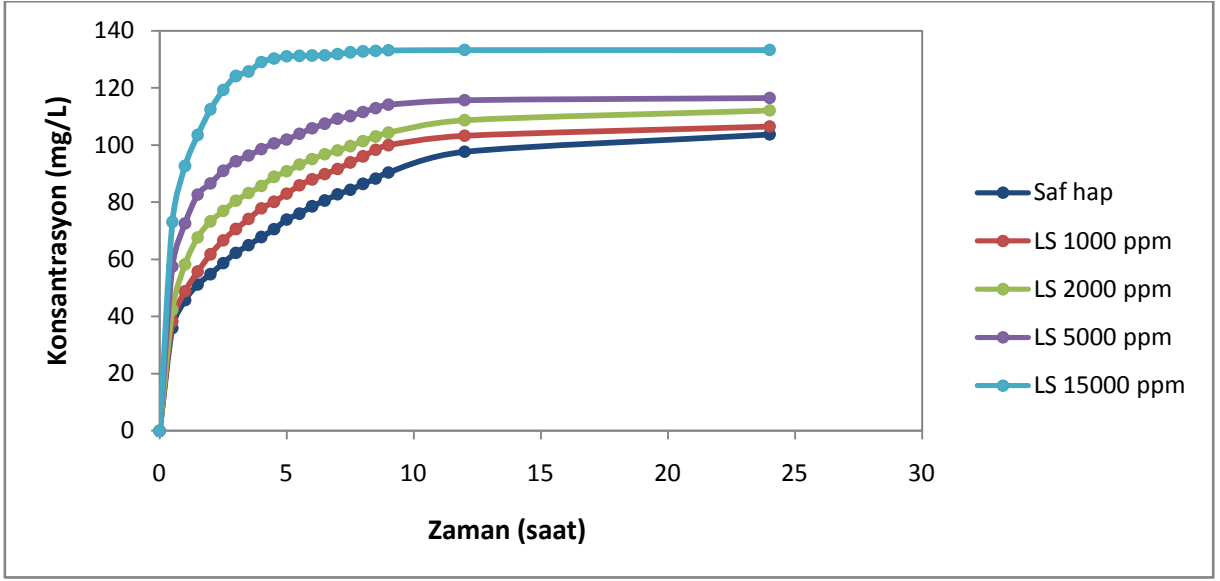
Çizelge 8.16 LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen % ilaç miktarı-geçen süre değerleri

Polimer Konsantrasyonu (ppm)	İlk bir saatte salınan ilaç miktarı (%)	İlacın %50'sinin salımı için geçen süre (dk)	İlacın %100'ünün salımı için geçen süre (saat)
Saf hap	43,17	104,50	72
1000	45,03	83,43	48
2000	51,03	57,76	48
5000	62,32	31,52	24
15000	69,54	27,35	24

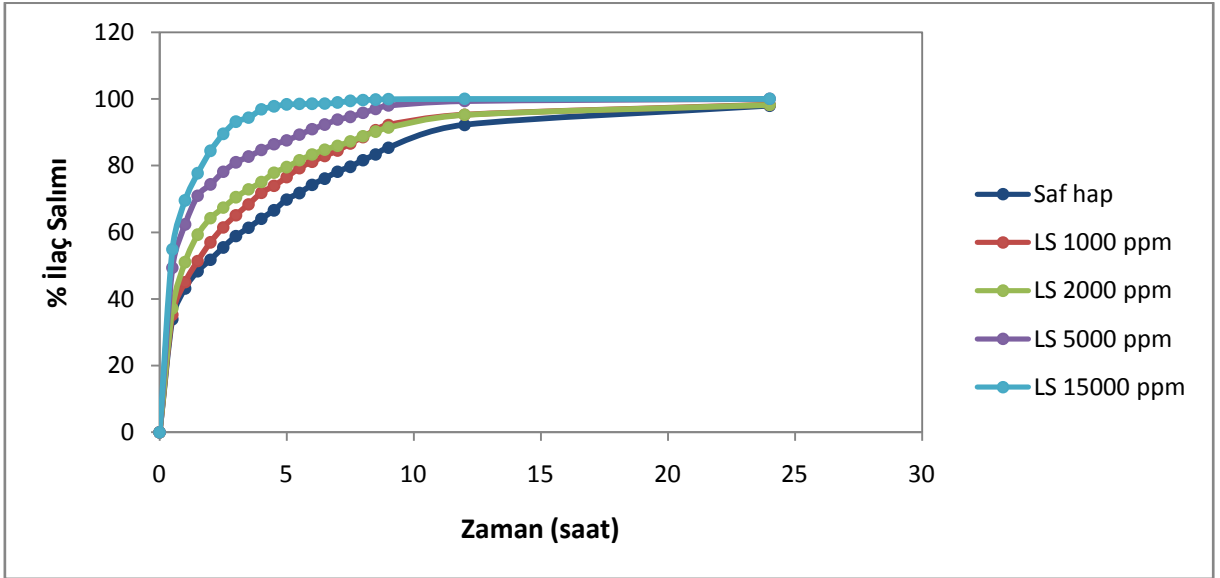
Çizelge 8.17 LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak 20°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler (Yetiz, 2009)

Polimer Konsantrasyonu (ppm)	Difüzyon Katsayısı ($\times 10^7 \text{m}^2/\text{saat}$)	İlaç Konsantrasyonu (mg/L)	Korelasyon Katsayısı (R^2)
Saf hap	0,34	84,91	0,995
1000	1,02	86,94	0,988
2000	0,98	111,00	0,992
5000	2,55	114,05	0,999
15000	5,35	121,17	0,998

LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deneylerde ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi Şekil 8.31'de, ibuprofen salımının zamanla değişimi ise Şekil 8.32'de gösterilmiştir. İlaç salımının başlangıçta hızlı daha sonra ise azalan bir şekilde sürekli arttığı görülmüştür (Paul vd., 2001). Bu durum, ilaç moleküllerinin mikrogözenek yapıdaki hareketinin makrogözenek yapıdaki hareketine göre daha fazla engellendiğinden kaynaklanır ve salım hızı düşmeye başlar (Palazzo vd., 2005). Ayrıca polimer miktarı arttıkça gözenek artışına bağlı olarak tabletlerin başlangıç salımlarında artış olduğu belirlenmiştir (Rauschmann vd., 2004).



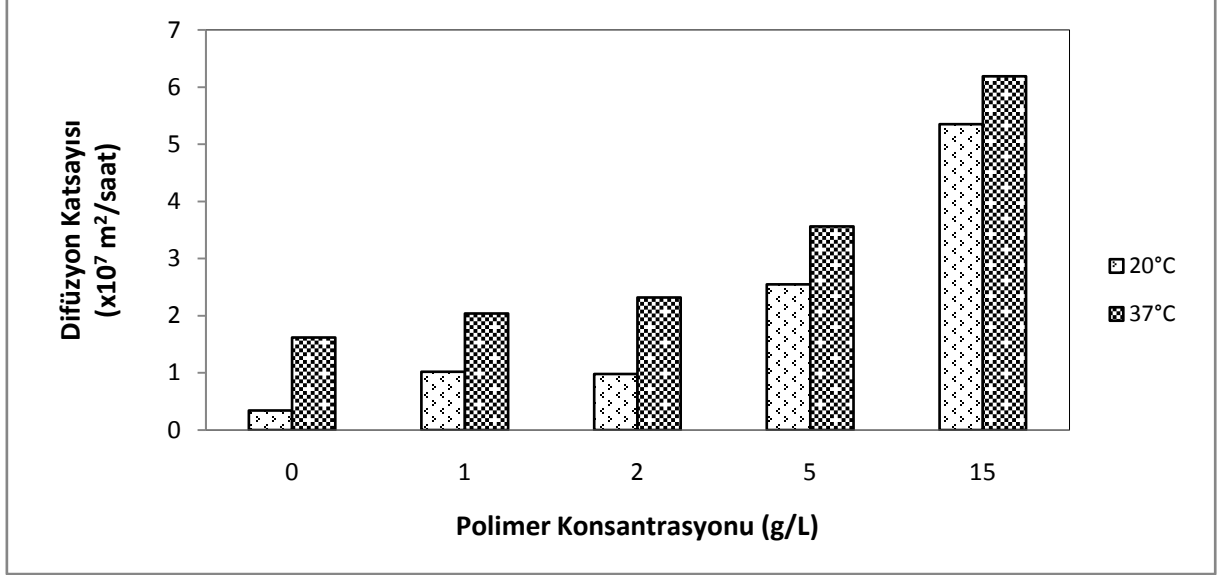
Şekil 8.31 LS katkıli hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi



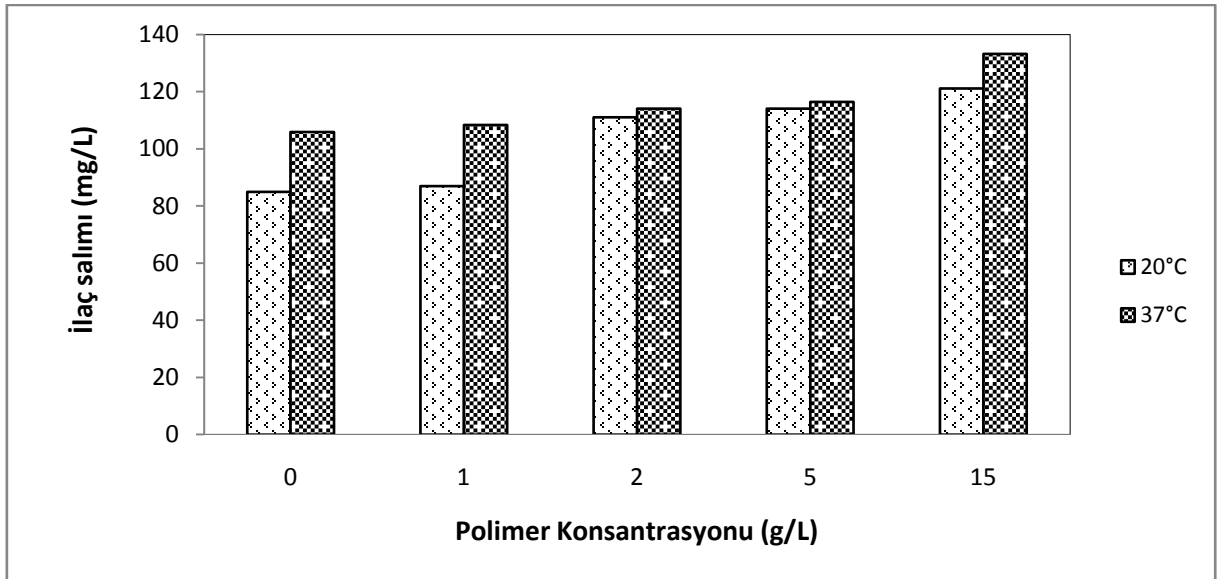
Şekil 8.32 LS katkıli hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen salımının zamanla değişimi

Şekil 8.31'de polimer konsantrasyonu arttıkça 24 saat sonunda LS katkıli hidroksiapatit tabletlerden salınan ibuprofen miktarının arttığı görülmektedir. En yüksek ibuprofen salımını gerçekleştiren tablet 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tablettir ve 24 saat sonunda salınan ibuprofen miktarı 133,24 mg/L'dir. Şekil 8.32'de polimer konsantrasyonu arttıkça LS katkıli hidroksiapatit tabletlerden ibuprofen salımının daha hızlı gerçekleştiği görülmektedir. En hızlı ibuprofen salımını gerçekleştiren tablet 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tablettir.

LS katkılı hidroksiapatit tabletlerin 20°C ve 37°C çözelti sıcaklıklarında gerçekleştirilen deneyler sonucu elde edilen difüzyon katsayıları Şekil 8.33'te, tablet tarafından salınan maksimum ilaç miktarları ise Şekil 8.34'te karşılaştırılmıştır.



Şekil 8.33 LS katkılı hidroksiapatit tabletlerin difüzyon katsayılarının karşılaştırılması



Şekil 8.34 LS katkılı hidroksiapatit tabletlerden salınan ibuprofen miktarlarının karşılaştırılması

Şekil 8.33 ve Şekil 8.34'ten her iki çözelti sıcaklık değeri için de polimer konsantrasyonu arttıkça tabletlerin difüzyon katsayı değerleri ile tabletler tarafından salınan ilaç miktarının arttığı görülmüştür. Bu durum polimer miktarının artışı sonucunda tabletin daha gözenekli hale geldiğini göstermektedir.

Farklı sıcaklıklarda sinterlenen 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletler kullanılarak 37°C çözeltili sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.18 ve Çizelge 8.19'da verilmiştir.

Çizelge 8.18 Farklı sıcaklıklarda sinterlenen 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler

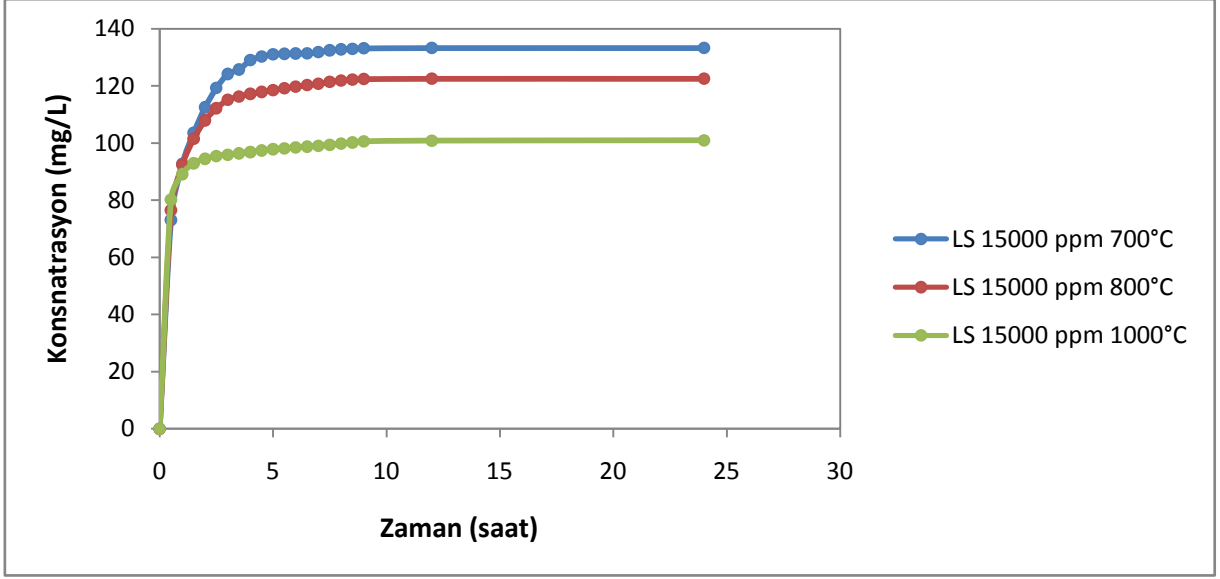
Sinterleme Sıcaklığı (°C)	Difüzyon Katsayısı ($\times 10^7 \text{m}^2/\text{saat}$)	İlaç Konsantrasyonu (mg/L)	Korelasyon Katsayısı (R^2)
700	6,19	133,24	0,998
800	6,31	122,47	0,986
1000	6,73	100,94	0,934

Çizelge 8.19 Farklı sıcaklıklarda sinterlenen 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneyler sonucu elde edilen % ilaç miktarı-geçen süre değerleri

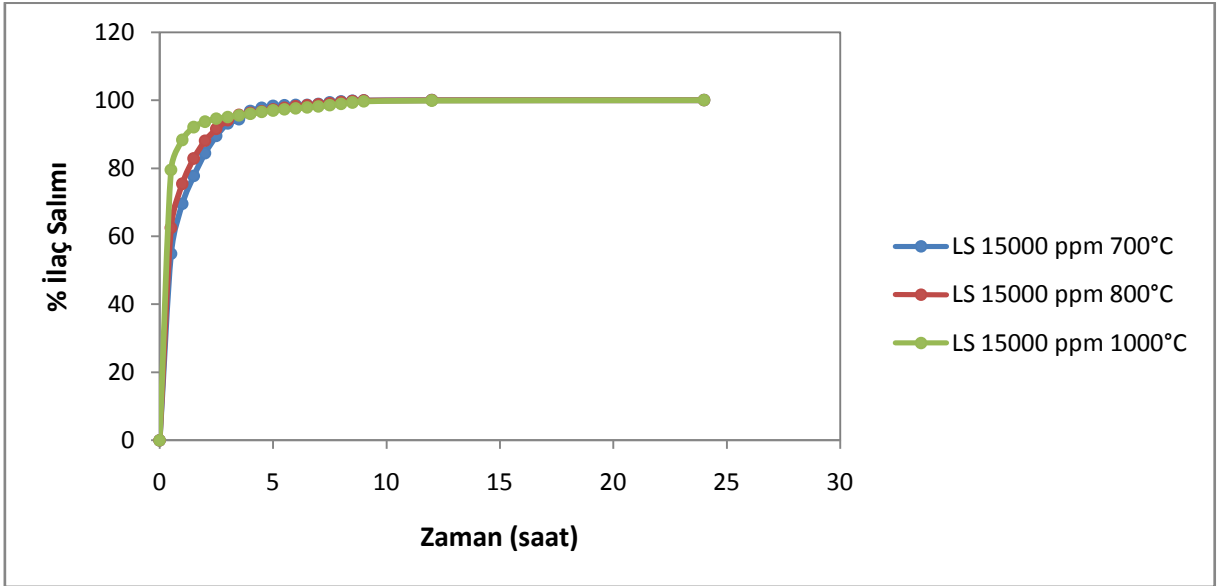
Sinterleme Sıcaklığı (°C)	İlk bir saatte salınan ilaç miktarı (%)	İlacın %50'sinin salımı için geçen süre (dk)	İlacın %100'ünün salımı için geçen süre (saat)
700	69,54	27,35	24
800	75,41	24,02	24
1000	88,29	18,87	24

Sinterleme sıcaklığının 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletlerden ibuprofen konsantrasyonuna etkisi Şekil 8.35'te, yüzde ibuprofen salımına etkisi ise Şekil 8.36'da gösterilmiştir.

Şekil 8.35'te sinterleme sıcaklığı arttıkça 24 saat sonunda LS katkıli hidroksiapatit tabletlerden salınan ibuprofen miktarının azaldığı görülmektedir. En yüksek ibuprofen salımını gerçekleştiren tablet 700°C'de sinterlenen 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tablettir ve 24 saat sonunda salınan ibuprofen miktarı 133,24 mg/L'dir. Şekil 8.36'da ise 1000°C'de sinterlenen 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tablettten ibuprofen salımının 700°C ve 800°C'de sinterlenen 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletlere göre ilk 3 saatte daha hızlı gerçekleştiği görülmektedir.

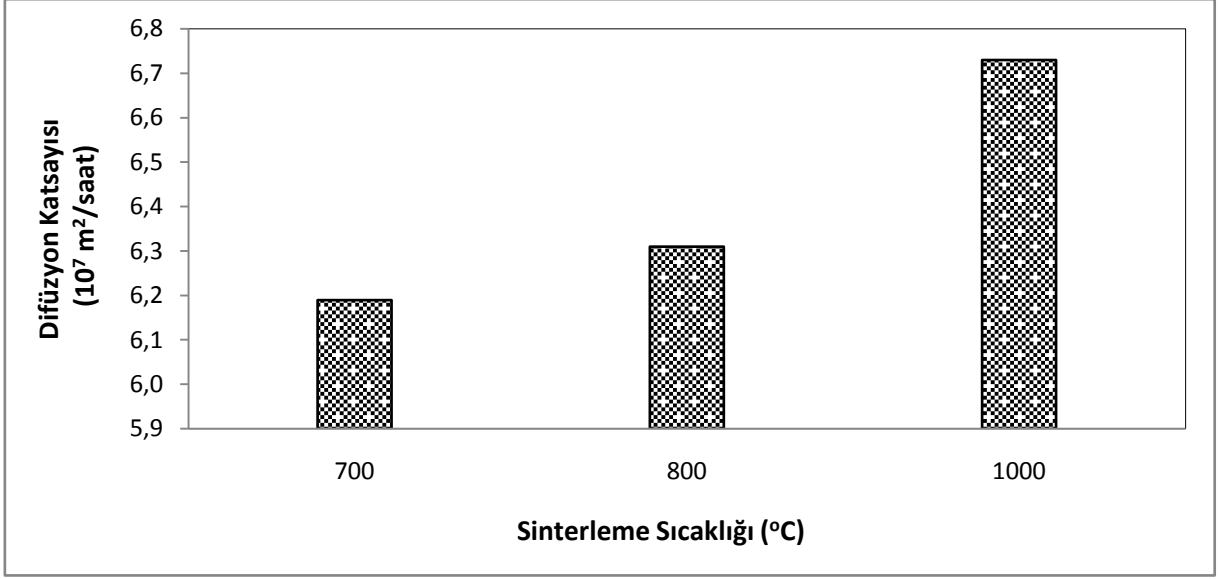


Şekil 8.35 Farklı sıcaklıklarda sinterlenen 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi

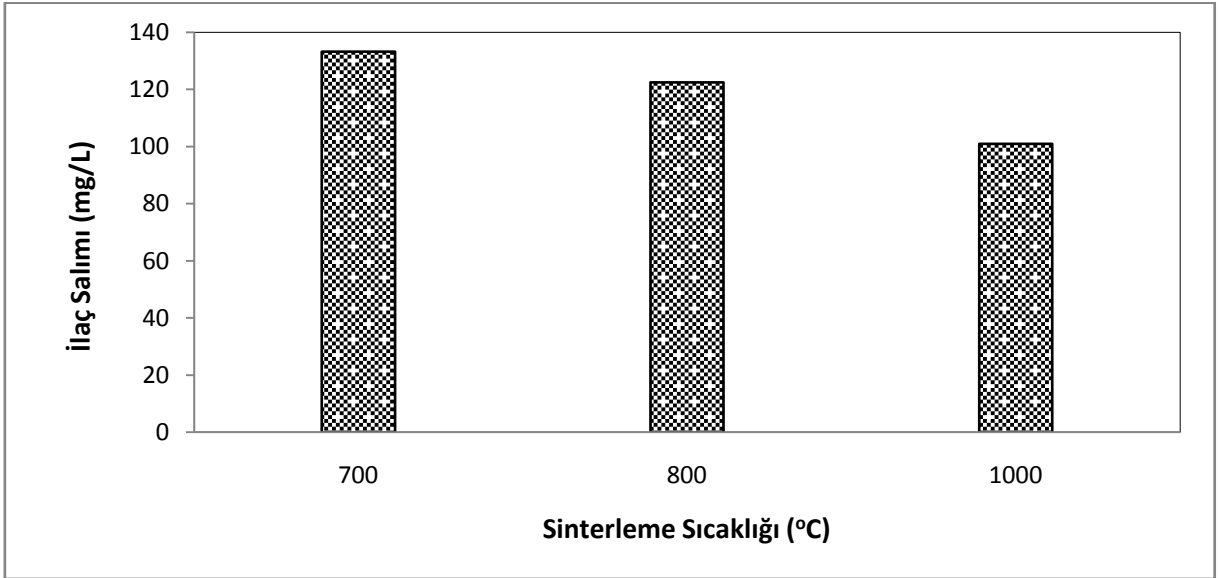


Şekil 8.36 Farklı sıcaklıklarda sinterlenen 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen salımının zamanla değişimi

Farklı sıcaklıklarda sinterlenen 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletlerin difüzyon katsayıları Şekil 8.37'de, tabletler tarafından salınan maksimum ilaç miktarları ise Şekil 8.38'de karşılaştırılmıştır. Sinterleme sıcaklığı arttıkça tabletlerin difüzyon katsayı değerlerinin arttığı ancak tabletler tarafından salınan ilaç miktarının azaldığı görülmektedir.



Şekil 8.37 Farklı sıcaklıklarda sinterlenen 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletlerin difüzyon katsayılarının karşılaştırılması



Şekil 8.38 Farklı sıcaklıklarda sinterlenen 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletlerden salınan ibuprofen miktarlarının karşılaştırılması

5000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletler kullanılarak farklı çözelti sıcaklıklarında yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.20 ve Çizelge 8.21’de verilmiştir.

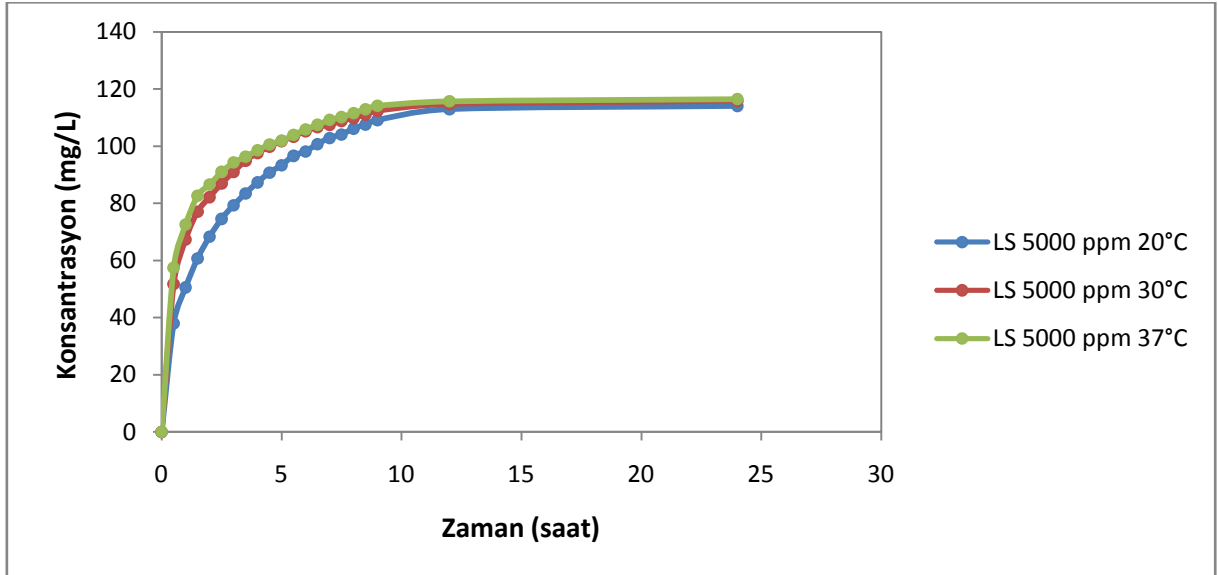
Çizelge 8.20 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak farklı çözelti sıcaklıklarında yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler

Çözelti Sıcaklığı (°C)	Difüzyon Katsayısı ($\times 10^7 \text{m}^2/\text{saat}$)	İlaç Konsantrasyonu (mg/L)	Korelasyon Katsayısı (R^2)
20	2,55	114,05	0,999
30	3,31	115,82	0,992
37	3,56	116,47	0,984

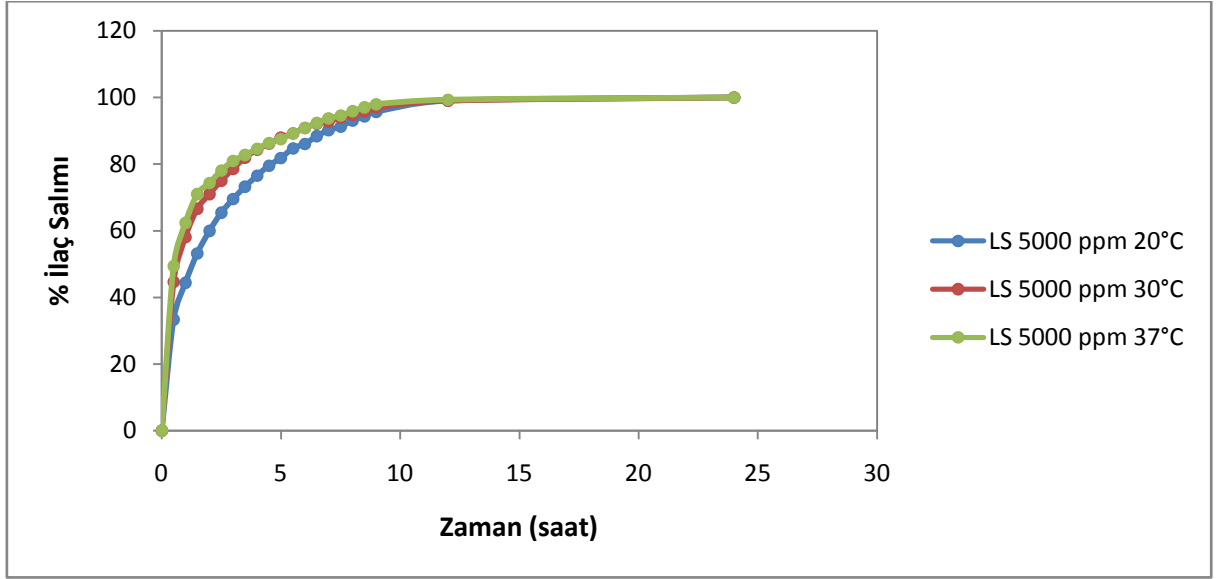
Çizelge 8.21 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak farklı çözelti sıcaklıklarında yapılan deneyler sonucu elde edilen % ilaç miktarı-geçen süre değerleri

Çözelti Sıcaklığı (°C)	İlk bir saatte salınan ilaç miktarı (%)	İlacın %50'sinin salımı için geçen süre (dk)	İlacın %100'ünün salımı için geçen süre (saat)
20	44,35	79,00	24
30	58,15	41,83	24
37	62,32	31,52	24

Çözelti sıcaklığının 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletlerden ibuprofen konsantrasyonuna etkisi Şekil 8.39'da, yüzde ibuprofen salımına etkisi ise Şekil 8.40'da gösterilmiştir.



Şekil 8.39 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak farklı çözelti sıcaklıklarında yapılan deneylerde ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi



Şekil 8.40 5000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletler kullanılarak farklı çözelti sıcaklıklarında yapılan deneylerde ibuprofen salımının zamanla değişimi

Şekil 8.39'da çözelti sıcaklığı arttıkça 24 saat sonunda 5000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletlerden salınan ibuprofen miktarında çok az artış olduğu görülmektedir. En yüksek ibuprofen salımı 5000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tablet kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deney sonucu elde edilmiştir ve 24 saat sonunda salınan ibuprofen miktarı 116,47 mg/L'dir. Şekil 8.40'da ise çözelti sıcaklığı arttıkça 5000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının daha hızlı gerçekleştiği ancak 30°C ile 37°C'de gerçekleştirilen deneyler sonucu yüzde ibuprofen salımları arasında pek fark olmadığı görülmektedir.

15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletler kullanılarak farklı çözelti sıcaklıklarında yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.22 ve Çizelge 8.23'de verilmiştir.

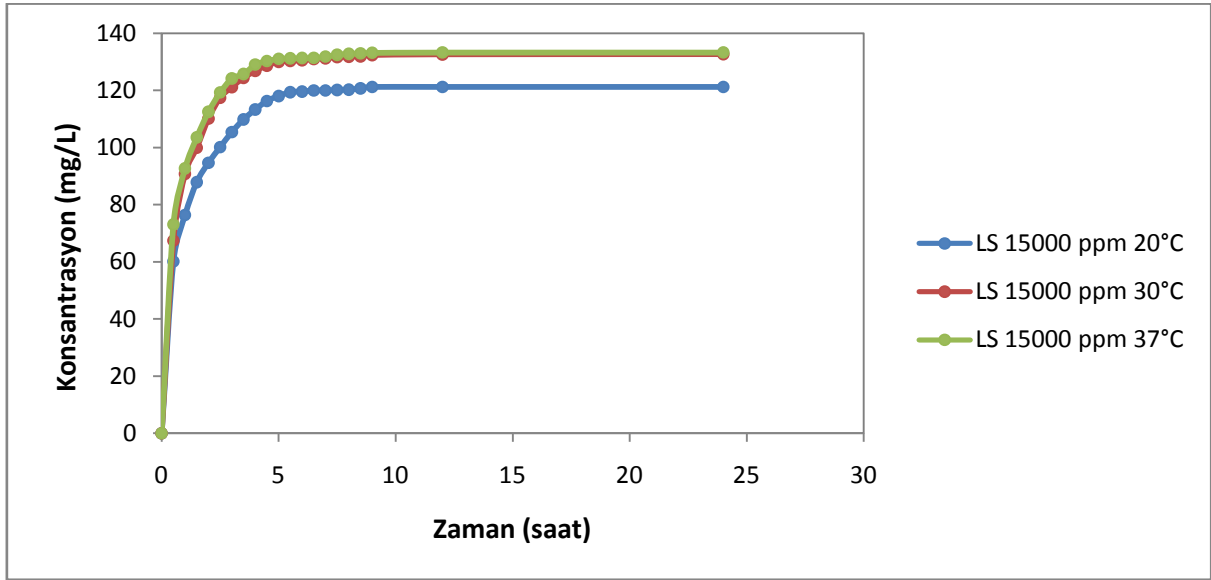
Çizelge 8.22 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletler kullanılarak farklı çözelti sıcaklıklarında yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler

Çözelti Sıcaklığı (°C)	Difüzyon Katsayısı ($\times 10^7 \text{ m}^2/\text{saat}$)	İlaç Konsantrasyonu (mg/L)	Korelasyon Katsayısı (R^2)
20	5,35	121,17	0,998
30	5,76	132,65	0,998
37	6,19	133,24	0,997

Çizelge 8.23 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak farklı çözelti sıcaklıklarında yapılan deneyler sonucu elde edilen % ilaç miktarı-geçen süre değerleri

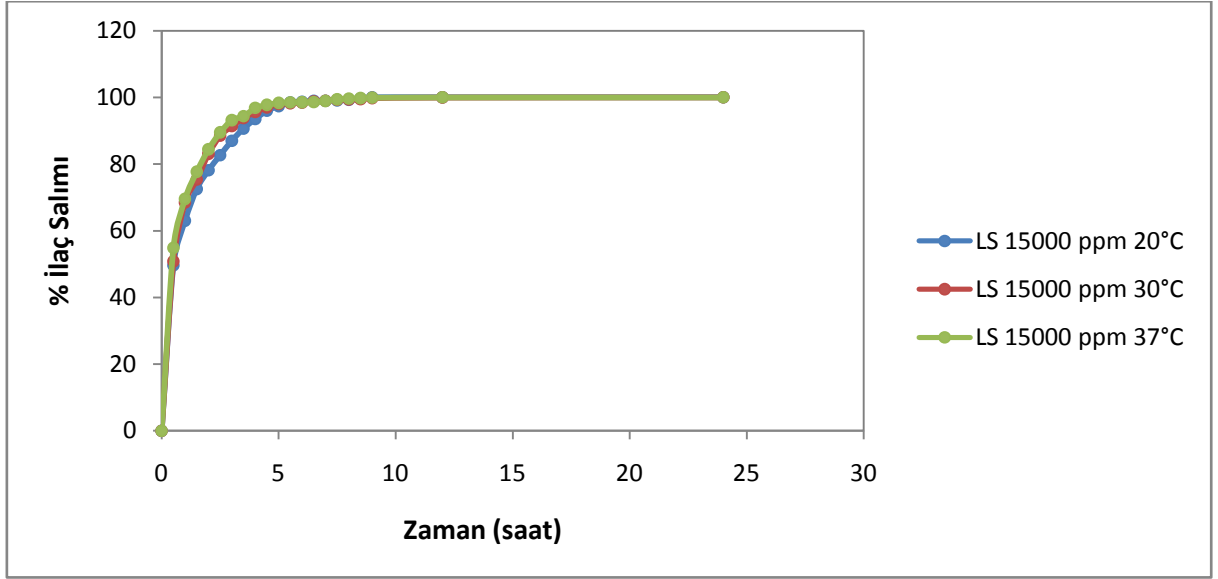
Çözelti Sıcaklığı (°C)	İlk bir saatte salınan ilaç miktarı (%)	İlacın %50'sinin salımı için geçen süre (dk)	İlacın %100'ünün salımı için geçen süre (saat)
20	63,00	30,87	24
30	68,47	29,52	24
37	69,54	27,35	24

Çözelti sıcaklığının 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletlerden ibuprofen konsantrasyonuna etkisi Şekil 8.41'de, yüzde ibuprofen salımına etkisi ise Şekil 8.42'de gösterilmiştir.



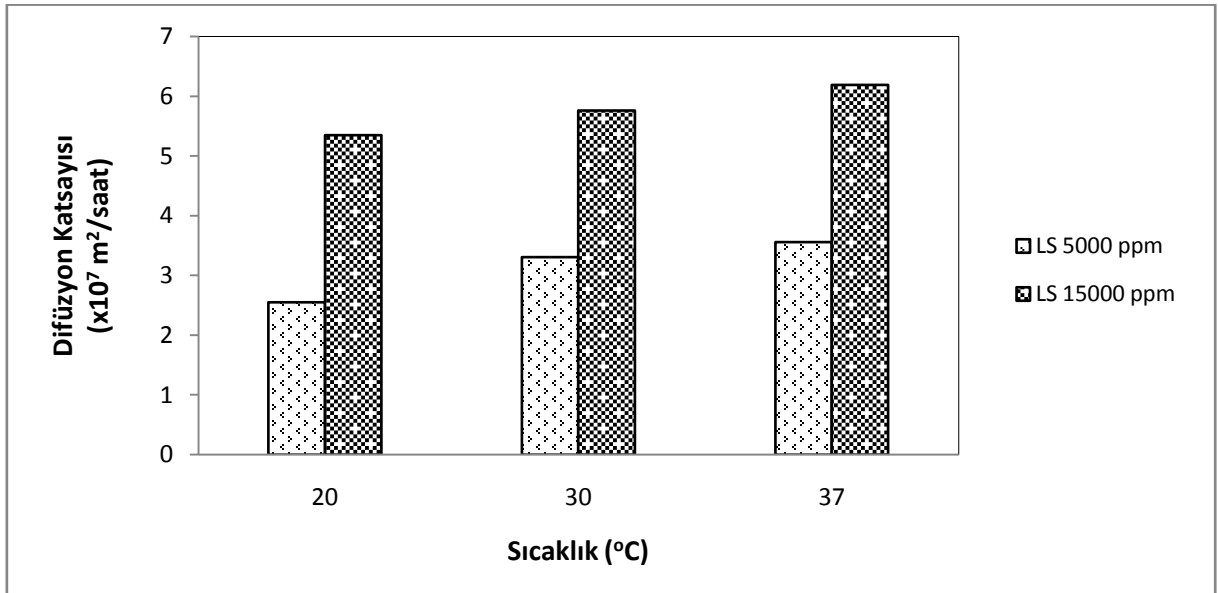
Şekil 8.41 Farklı çözelti sıcaklıklarında 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi

Şekil 8.41 çözelti sıcaklığı arttıkça 24 saat sonunda 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletlerden salınan ibuprofen miktarının arttığını göstermektedir. 20°C ile 30°C çözelti sıcaklıklarında gerçekleştirilen deneylerde tabletlerden salınan ibuprofen miktarları arasında belirgin bir artış varken 30°C ile 37°C çözelti sıcaklıklarında gerçekleştirilen deneylerde tabletlerden salınan ibuprofen miktarları arasında çok az artış olduğu görülmektedir. En yüksek ibuprofen salımı 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deney sonucu elde edilmiştir ve 24 saat sonunda salınan ibuprofen miktarı 133,24 mg/L'dir. Şekil 8.42'de ise çözelti sıcaklığı arttıkça yüzde ibuprofen salımının pek değişmediği görülmektedir.

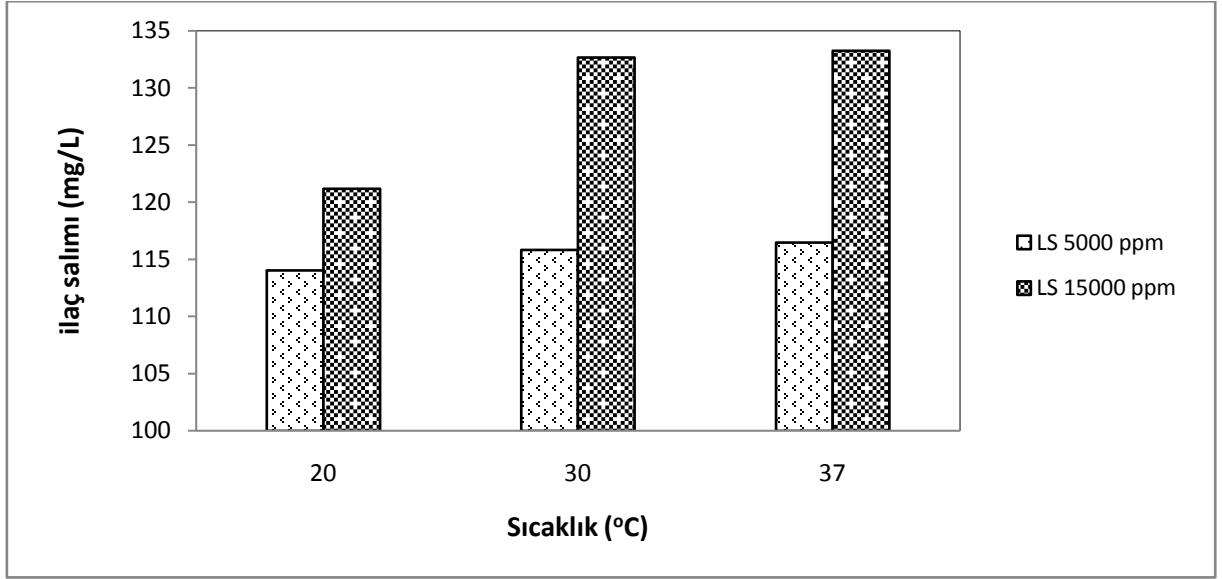


Şekil 8.42 Farklı çözelti sıcaklıklarında 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen salımının zamanla değişimi

5000 ve 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletlerin 20°C, 30°C ve 37°C çözelti sıcaklıklarında gerçekleştirilen deneyler sonucu elde edilen difüzyon katsayıları Şekil 8.43'te, tablet tarafından salınan maksimum ilaç miktarları ise Şekil 8.44'de karşılaştırılmıştır. Çözelti sıcaklığı arttıkça tabletlerin difüzyon katsayı değerlerinin arttığı görülmektedir. Ayrıca sıcaklık arttıkça tablettten salınan ilaç miktarının arttığı görülmüştür (Barroug vd., 2004).



Şekil 8.43 Farklı çözelti sıcaklıklarında 5000 ve 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletlerin difüzyon katsayılarının karşılaştırılması



Şekil 8.44 Farklı çözelti sıcaklıklarında 5000 ve 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletlerden salınan ibuprofen miktarlarının karşılaştırılması

8.3.3 Harici Endüstriyel Polimer (LS) Katkıli Hidroksiapatit Tabletlerden İbuprofen Salımı

8.3.3.1 %10 Harici LS Katkıli Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı

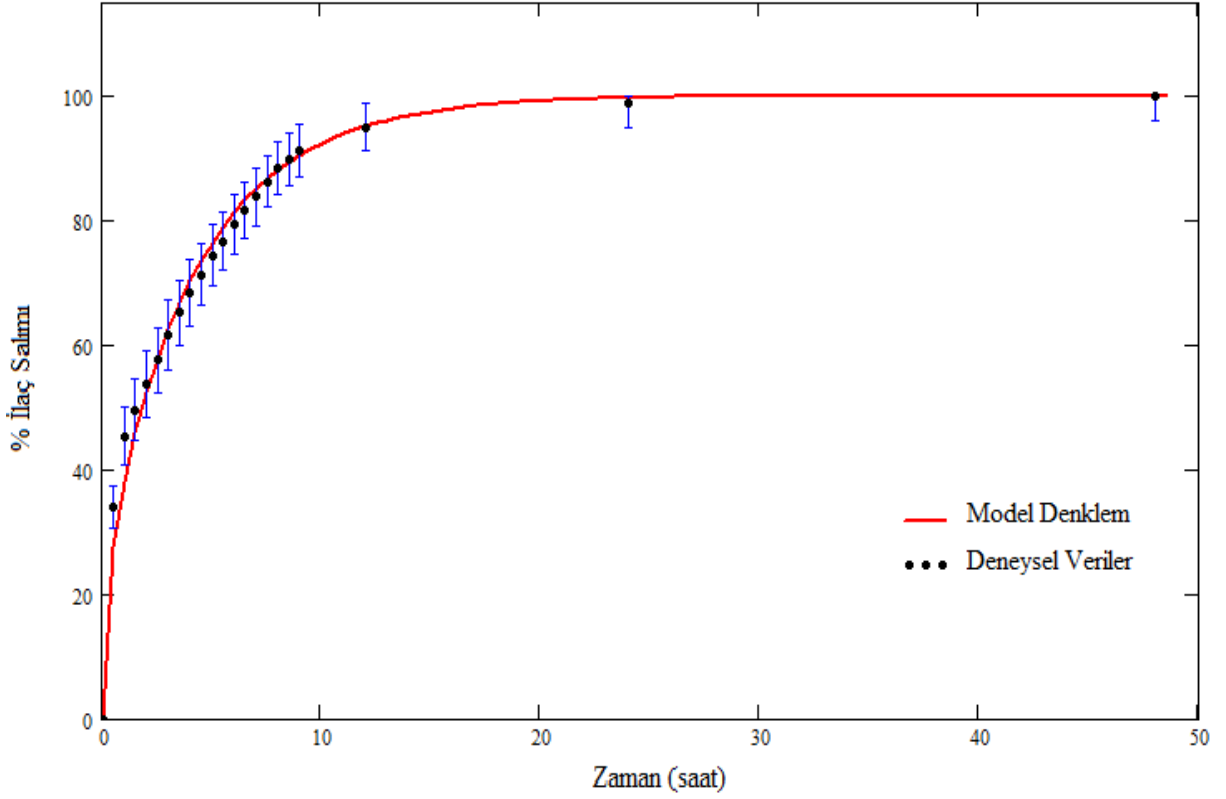
%10 harici LS katkıli hidroksiapatit tablet hazırlanırken, 0,54 g saf hidroksiapatit kristalleri ile 0,06 g polimer (polimer %46 kuru madde ağırlığına sahip çözelti halinde bulunduğundan yapılan hesaplamalar sonucu kullanılacak polimer miktarı 0,1304 g olarak belirlenmiştir.) kullanılmıştır. Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu %10 harici LS katkıli hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,5276 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında polimerik malzeme ve nem uzaklaşmış, tablet ağırlığı 0,4617 grama inmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %12,49 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

%10 harici LS katkıli hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.24'te verilmiştir. %10 harici LS katkıli hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı 48 saat sonra son bulmuş ve tabletin salabileceği maksimum ibuprofen miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda %10 harici LS katkıli hidroksiapatit tabletin 120,59 mg/L konsantrasyonunda ibuprofen saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.24 %10 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,0662	41,00	34,00
1	0,0895	54,71	45,37
1,5	0,0981	59,76	49,56
2	0,1068	64,88	53,80
2,5	0,1144	69,35	57,51
3	0,1228	74,29	61,61
3,5	0,1302	78,65	65,22
4	0,1366	82,41	68,34
4,5	0,1426	85,94	71,27
5	0,1490	89,71	74,39
5,5	0,1535	92,35	76,59
6	0,1592	95,71	79,37
6,5	0,1638	98,41	81,61
7	0,1683	101,06	83,80
7,5	0,1733	104,00	86,24
8	0,1775	106,47	88,29
8,5	0,1804	108,18	89,71
9	0,1835	110,00	91,22
12	0,1912	114,53	94,98
24	0,1993	119,29	98,93
48	0,2015	120,59	100

Deney sonunda elde edilen veriler kullanılarak Eşitlik 7.5, Mathcad programı ile çözülmüş ve difüzyon katsayısı $D = 1,92 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır. %10 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı ve model denklem ile oluşturulan eğri Şekil 8.45'te gösterilmiştir.



Şekil 8.45 %10 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

8.3.3.2 %20 Harici LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı

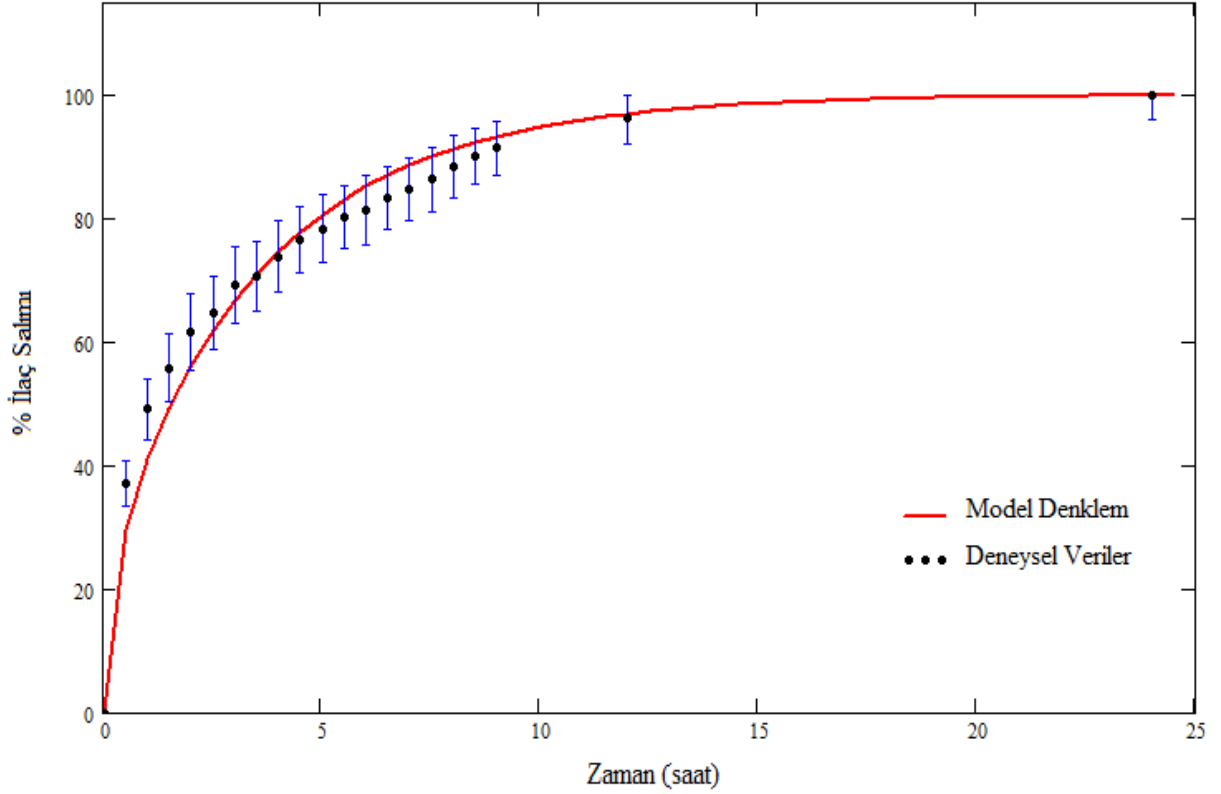
%20 harici LS katkılı hidroksiapatit tablet hazırlanırken, 0,48 g saf hidroksiapatit kristalleri ile 0,12 g polimer (polimer %46 kuru madde ağırlığına sahip çözelti halinde bulunduğundan yapılan hesaplamalar sonucu kullanılacak polimer miktarı 0,2608 g olarak belirlenmiştir.) kullanılmıştır. Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu %20 harici LS katkılı hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,5654 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında polimerik malzeme ve nem uzaklaşmış, tablet ağırlığı 0,4425 grama inmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %21,74 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

%20 harici LS katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.25'te verilmiştir. %20 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı 24 saat sonra son bulmuş ve tabletin salabileceği maksimum ibuprofen miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda %20 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletin 123,23 mg/L konsantrasyonunda ibuprofen saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.25 %20 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,0742	45,71	37,09
1	0,0995	60,59	49,16
1,5	0,1134	68,76	55,80
2	0,1255	75,88	61,57
2,5	0,1320	79,71	64,68
3	0,1414	85,23	69,16
3,5	0,1446	87,12	70,69
4	0,1512	91,00	73,84
4,5	0,1567	94,23	76,47
5	0,1605	96,47	78,28
5,5	0,1645	98,82	80,19
6	0,1668	100,18	81,29
6,5	0,1710	102,65	83,29
7	0,1738	104,29	84,63
7,5	0,1773	106,35	86,30
8	0,1816	108,88	88,35
8,5	0,1852	110,00	90,07
9	0,1880	112,65	91,41
12	0,1981	118,59	96,23
24	0,2060	123,23	100

Deney sonunda elde edilen veriler kullanılarak Eşitlik 7.5, Mathcad programı ile çözülmüş ve difüzyon katsayısı $D = 2,25 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır. %20 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı ve model denklem ile oluşturulan eğri Şekil 8.46'da gösterilmiştir.



Şekil 8.46 %20 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

8.3.3.3 %33 Harici LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı

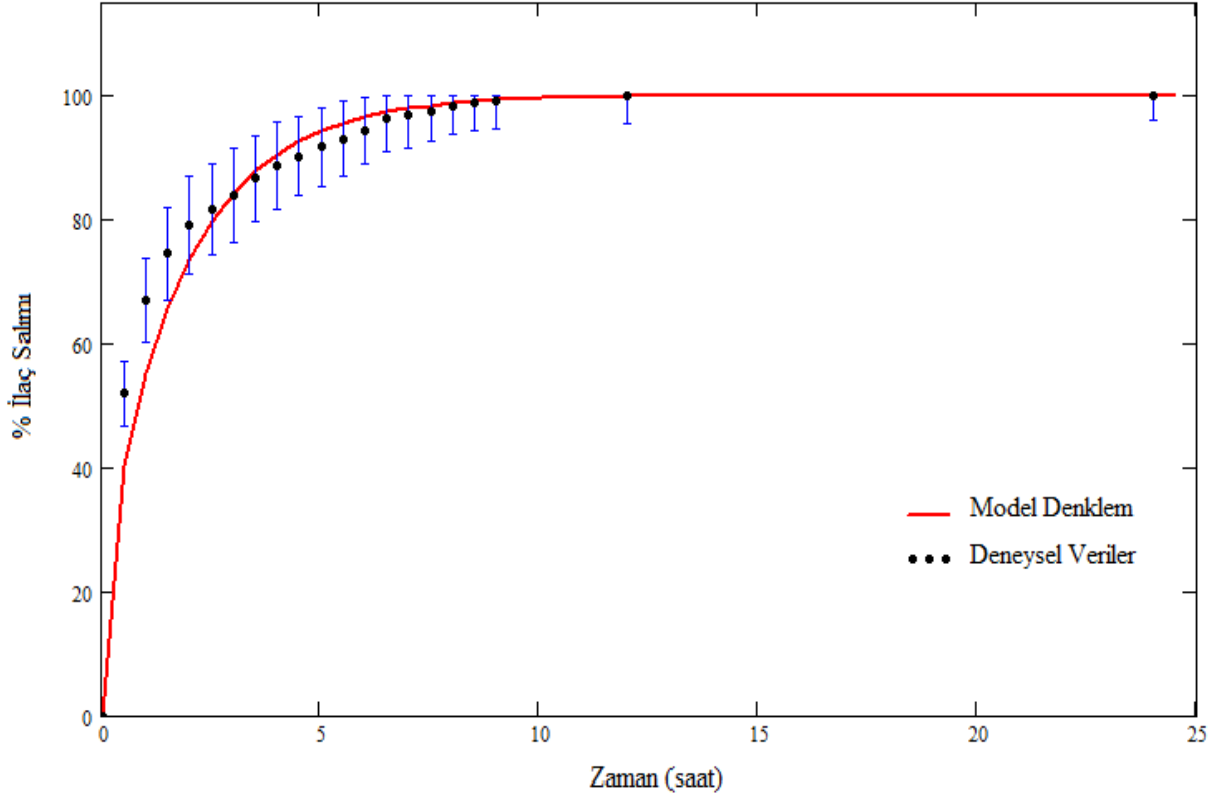
%33 harici LS katkılı hidroksiapatit tablet hazırlanırken, 0,4 g saf hidroksiapatit kristalleri ile 0,2 g polimer (polimer %46 kuru madde ağırlığına sahip çözelti halinde bulunduğu) yapılan hesaplamalar sonucu kullanılacak polimer miktarı 0,4348 g olarak belirlenmiştir.) kullanılmıştır. Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu %33 harici LS katkılı hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,5435 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında polimerik malzeme ve nem uzaklaşmış, tablet ağırlığı 0,3528 grama inmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %35,09 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

%33 harici LS katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.26'da verilmiştir. %33 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı 24 saat sonra son bulmuş ve tabletin salabileceği maksimum ibuprofen miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda %33 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletin 136,18 mg/L konsantrasyonunda ibuprofen saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.26 %33 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,1167	70,71	51,92
1	0,1514	91,12	66,91
1,5	0,1688	101,35	74,43
2	0,1797	107,76	79,14
2,5	0,1855	111,18	81,64
3	0,1906	114,18	83,84
3,5	0,1970	117,94	86,61
4	0,2015	120,59	88,55
4,5	0,2051	122,71	90,11
5	0,2087	124,82	91,66
5,5	0,2116	126,53	92,92
6	0,2149	128,47	94,34
6,5	0,2193	131,06	96,24
7	0,2208	131,94	96,89
7,5	0,2222	132,76	97,49
8	0,2241	133,88	98,31
8,5	0,2250	134,41	98,70
9	0,2258	134,88	99,05
12	0,2275	135,88	99,78
24	0,2280	136,18	100

Deney sonunda elde edilen veriler kullanılarak Eşitlik 7.5, Mathcad programı ile çözülmüş ve difüzyon katsayısı $D = 4,32 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır. %33 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı ve model denklem ile oluşturulan eğri Şekil 8.47'de gösterilmiştir.



Şekil 8.47 %33 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

8.3.3.4 %50 Harici LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı

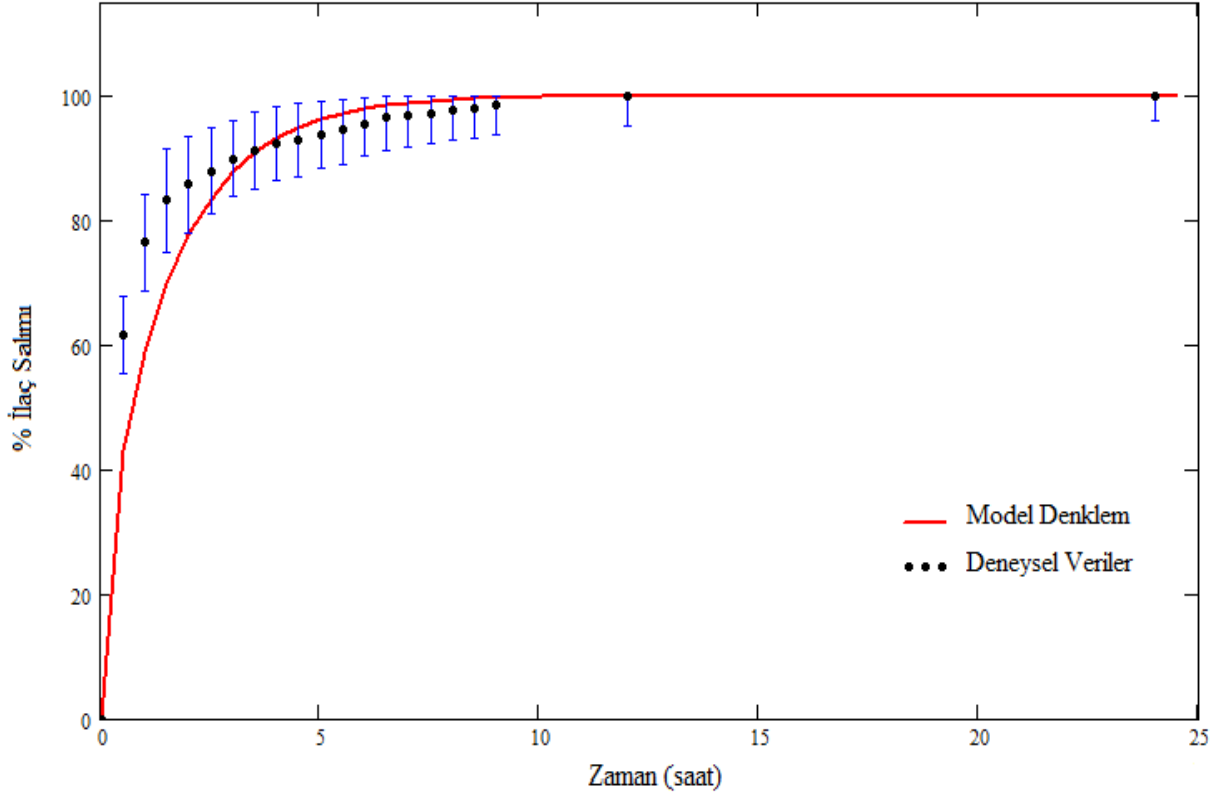
%50 harici LS katkılı hidroksiapatit tablet hazırlanırken, 0,3 g saf hidroksiapatit kristalleri ile 0,3 g polimer (polimer %46 kuru madde ağırlığına sahip çözelti halinde bulunduğundan yapılan hesaplamalar sonucu kullanılacak polimer miktarı 0,6521 g olarak belirlenmiştir.) kullanılmıştır. Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu %50 harici LS katkılı hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,5544 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında polimerik malzeme ve nem uzaklaşmış, tablet ağırlığı 0,2670 grama inmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %51,84 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

%50 harici LS katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.27’de verilmiştir. %50 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı 24 saat sonra son bulmuş ve tabletin salabileceği maksimum ibuprofen miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda %50 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletin 141,76 mg/L konsantrasyonunda ibuprofen saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.27 %50 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,1450	87,35	61,62
1	0,1806	108,29	76,39
1,5	0,1971	118,00	83,24
2	0,2032	121,59	85,77
2,5	0,2083	124,59	87,88
3	0,2131	127,41	89,88
3,5	0,2162	129,24	91,16
4	0,2190	130,88	92,32
4,5	0,2204	131,71	92,90
5	0,2225	132,94	93,78
5,5	0,2242	133,94	94,48
6	0,2261	135,06	95,27
6,5	0,2289	136,71	96,43
7	0,2299	137,29	96,85
7,5	0,2307	137,76	97,18
8	0,2319	138,47	97,68
8,5	0,2328	139,00	98,05
9	0,2342	139,82	98,63
12	0,2375	141,76	100
24	0,2375	141,76	100

Deney sonunda elde edilen veriler kullanılarak Eşitlik 7.5, Mathcad programı ile çözülmüş ve difüzyon katsayısı $D = 5,03 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır. %50 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı ve model denklem ile oluşturulan eğri Şekil 8.48'de gösterilmiştir.



Şekil 8.48 %50 harici LS katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

8.3.3.5 %20 Harici LS Katkılı 5000 ppm Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı

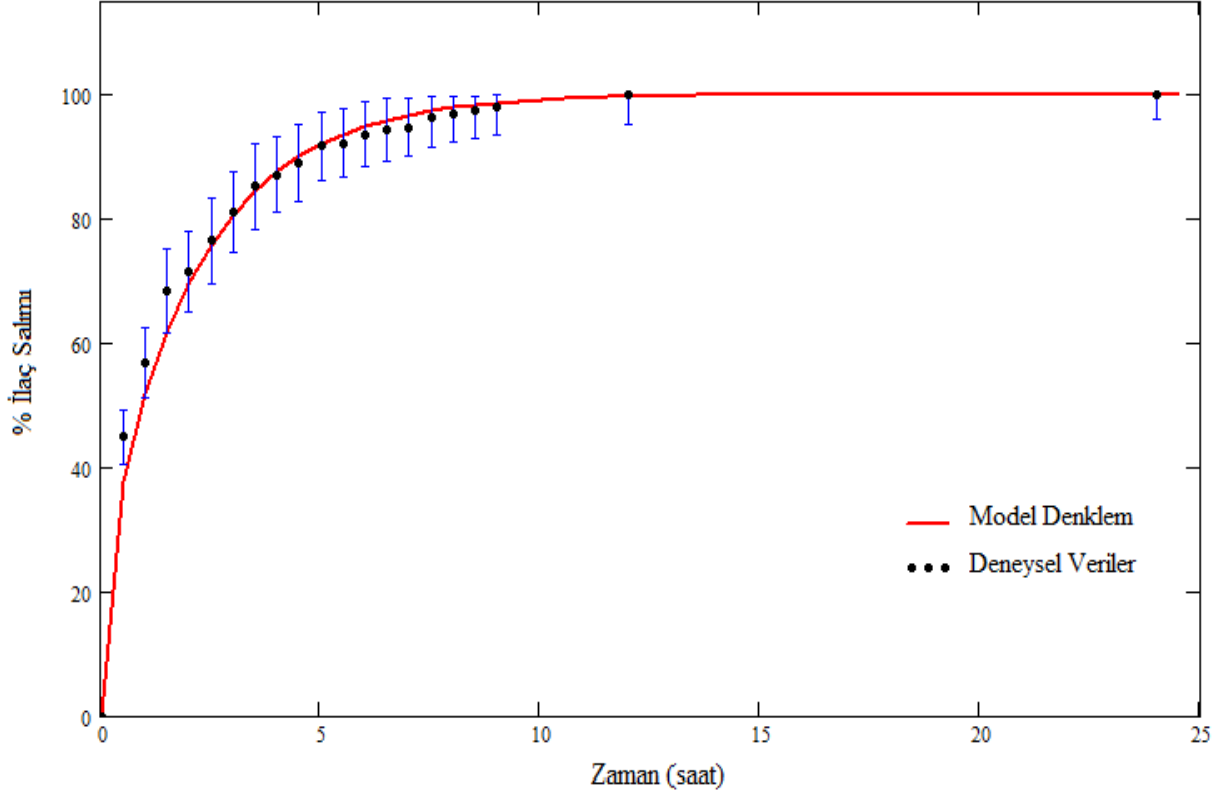
%20 harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tablet hazırlanırken, 0,48 g 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit kristalleri ile 0,12 g polimer (polimer %46 kuru madde ağırlığına sahip çözelti halinde bulunduğundan yapılan hesaplamalar sonucu kullanılacak polimer miktarı 0,2608 g olarak belirlenmiştir.) kullanılmıştır. Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu %20 harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,5332 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında polimerik malzeme ve nem uzaklaşmış, tablet ağırlığı 0,3537 grama inmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %33,66 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

%20 harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.28’de verilmiştir. %20 harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı 24 saat sonra son bulmuş ve tabletin salabileceği maksimum ibuprofen miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda %20 harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletin 128,82 mg/L konsantrasyonunda ibuprofen saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.28 %20 harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,0947	57,76	44,84
1	0,1209	73,18	56,80
1,5	0,1463	88,12	68,40
2	0,1530	92,06	71,46
2,5	0,1640	98,53	76,48
3	0,1738	104,29	80,96
3,5	0,1830	109,71	85,16
4	0,1872	112,18	87,08
4,5	0,1910	114,41	88,81
5	0,1974	118,18	91,73
5,5	0,1983	118,71	92,15
6	0,2014	120,53	93,56
6,5	0,2030	121,47	94,29
7	0,2038	121,94	94,66
7,5	0,2074	124,06	96,30
8	0,2085	124,71	96,80
8,5	0,2097	125,41	97,35
9	0,2112	126,29	98,04
12	0,2152	128,65	99,86
24	0,2155	128,82	100

Deney sonunda elde edilen veriler kullanılarak Eşitlik 7.5, Mathcad programı ile çözülmüş ve difüzyon katsayısı $D = 3,74 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır. %20 harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı ve model denklem ile oluşturulan eğri Şekil 8.49'da gösterilmiştir.



Şekil 8.49 %20 harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

8.3.3.6 %33 Harici LS Katkılı 5000 ppm Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı

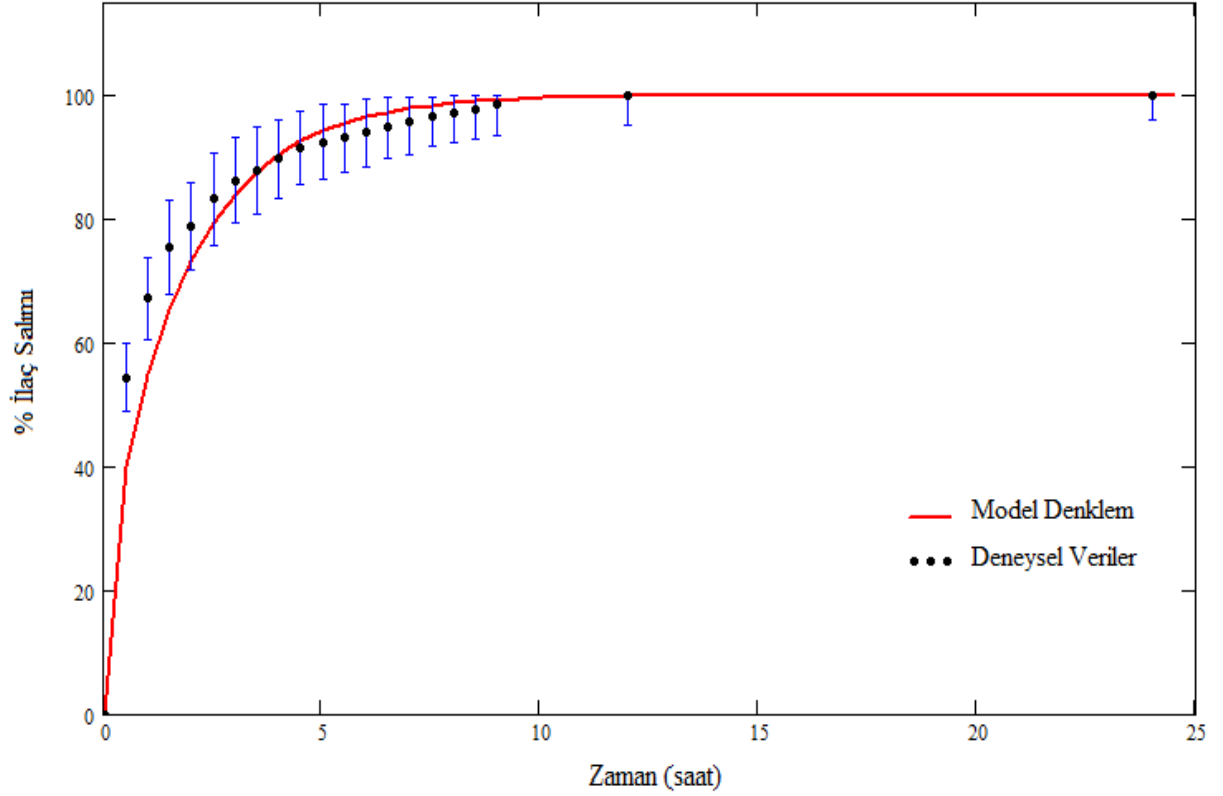
%33 harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tablet hazırlanırken, 0,4 g 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit kristalleri ile 0,2 g polimer (polimer %46 kuru madde ağırlığına sahip çözelti halinde bulunduğundan yapılan hesaplamalar sonucu kullanılacak polimer miktarı 0,4348 g olarak belirlenmiştir.) kullanılmıştır. Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu %33 harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,4840 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında polimerik malzeme ve nem uzaklaşmış, tablet ağırlığı 0,2645 grama inmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %45,35 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

%33 harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.29’da verilmiştir. %33 harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı 24 saat sonra son bulmuş ve tabletin salabileceği maksimum ibuprofen miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda %33 harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletin 132,06 mg/L konsantrasyonunda ibuprofen saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.29 %33 harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,1186	71,82	54,39
1	0,1472	88,65	67,13
1,5	0,1657	99,53	75,37
2	0,1732	103,94	78,71
2,5	0,1833	109,88	83,21
3	0,1899	113,76	86,15
3,5	0,1935	115,88	87,75
4	0,1978	118,41	89,67
4,5	0,2019	120,82	91,49
5	0,2040	122,06	92,43
5,5	0,2054	122,88	93,05
6	0,2076	124,18	94,03
6,5	0,2095	125,29	94,88
7	0,2113	126,35	95,68
7,5	0,2130	127,35	96,44
8	0,2145	128,23	97,10
8,5	0,2158	129,00	97,68
9	0,2176	130,06	98,49
12	0,2208	131,94	99,91
24	0,2210	132,06	100

Deney sonunda elde edilen veriler kullanılarak Eşitlik 7.5, Mathcad programı ile çözülmüş ve difüzyon katsayısı $D = 4,29 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır. %33 harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı ve model denklem ile oluşturulan eğri Şekil 8.50'de gösterilmiştir.



Şekil 8.50 %33 harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

8.3.3.7 Harici Endüstriyel Polimer (LS) Katkılı Hidroksiapatit Tabletlerin Karşılaştırılması

Harici LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.30, Çizelge 8.31 ve Çizelge 8.32’de verilmiştir.

Çizelge 8.30 Harici LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler

Polimer Oranı	Difüzyon Katsayısı ($\times 10^7 \text{ m}^2/\text{saat}$)	İlaç Konsantrasyonu (mg/L)	Korelasyon Katsayısı (R^2)
Saf hap	1,62	105,88	0,993
%10	1,92	120,59	0,996
%20	2,25	123,23	0,992
%33	4,32	136,18	0,986
%50	5,03	141,76	0,967

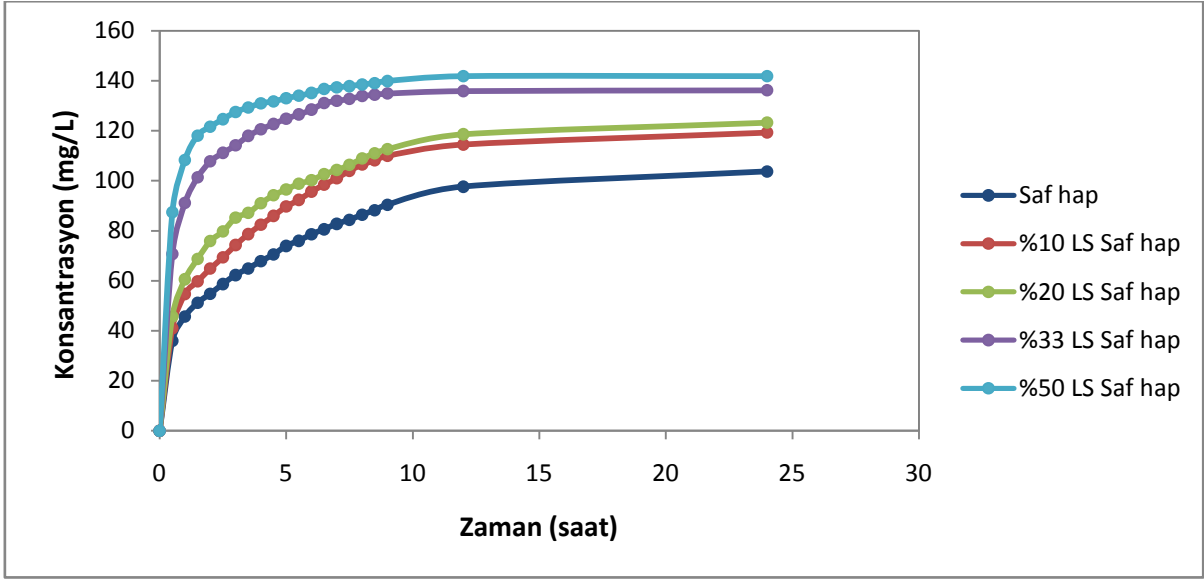
Çizelge 8.31 Harici LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen % ilaç miktarı-geçen süre değerleri

Polimer Oranı	İlk bir saatte salınan ilaç miktarı (%)	İlacın %50'sinin salımı için geçen süre (dk)	İlacın %100'ünün salımı için geçen süre (saat)
Saf hap	43,17	104,50	72
%10	45,37	93,07	48
%20	49,16	63,80	24
%33	66,91	28,89	24
%50	76,39	24,34	24

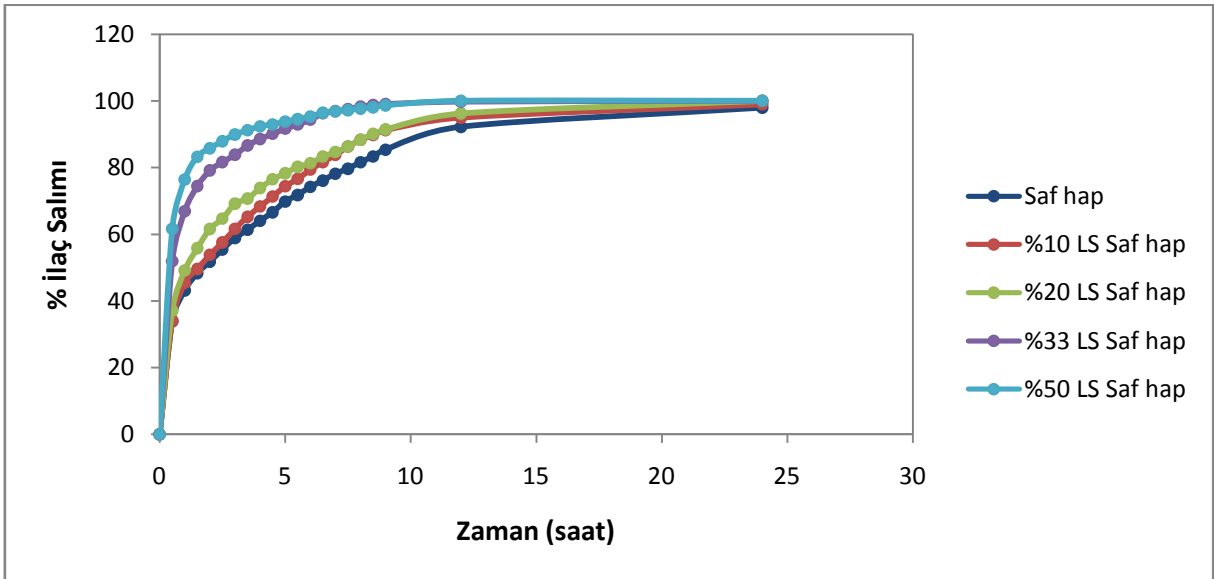
Çizelge 8.32 Harici LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak 20°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler (Yetiz, 2009)

Polimer Oranı	Difüzyon Katsayısı ($\times 10^7 \text{ m}^2/\text{saat}$)	İlaç Konsantrasyonu (mg/L)	Korelasyon Katsayısı (R^2)
Saf hap	0,34	84,91	0,995
%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

Harici LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deneylerde ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi Şekil 8.51'de, ibuprofen salımının zamanla değişimi ise Şekil 8.52'de gösterilmiştir. İlaç salımının başlangıçta hızlı daha sonra ise azalan bir şekilde sürekli arttığı görülmüştür (Paul vd., 2001). Bu durum, ilaç moleküllerinin mikrogözenek yapıdaki hareketinin makrogözenek yapıdaki hareketine göre daha fazla engellendiğinden kaynaklanır ve salım hızı düşmeye başlar (Palazzo vd., 2005). Ayrıca polimer miktarı arttıkça gözenek artışına bağlı olarak tabletlerin başlangıç salımlarında artış olduğu belirlenmiştir (Rauschmann vd., 2004).



Şekil 8.51 Harici LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi

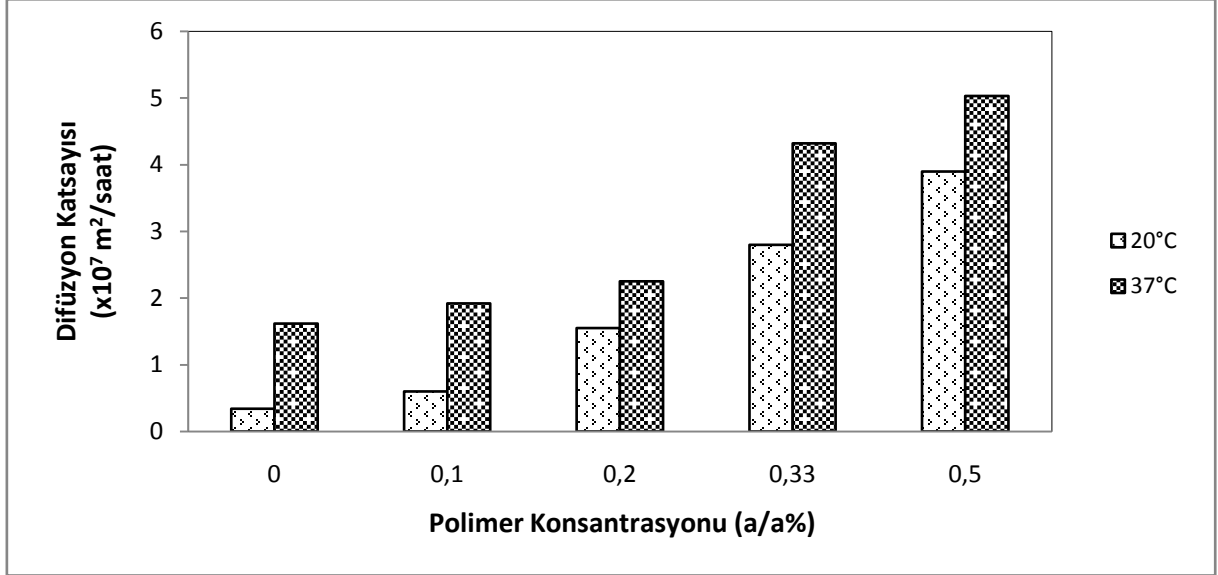


Şekil 8.52 Harici LS katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen salımının zamanla değişimi

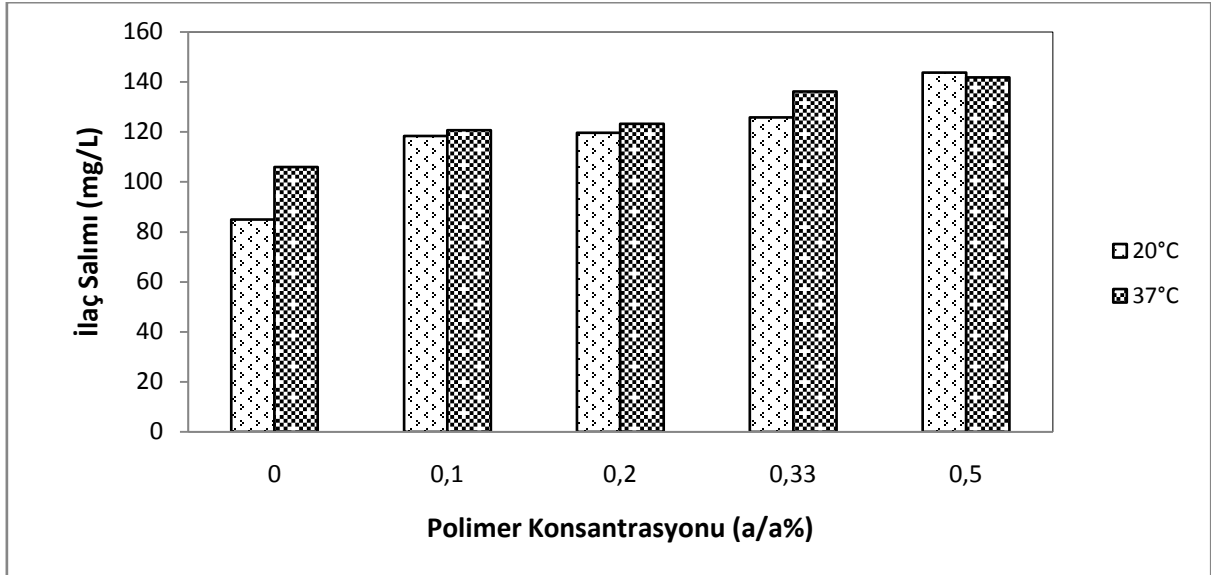
Şekil 8.51’de saf hidroksiapatit tablete eklenen polimer yüzdesi arttıkça 24 saat sonunda harici LS katkılı hidroksiapatit tabletlerden salınan ibuprofen miktarının arttığı görülmektedir. En yüksek ibuprofen salımını gerçekleştiren tablet %50 harici LS katkılı hidroksiapatit tablettir ve 24 saat sonunda salınan ibuprofen miktarı 141,76 mg/L’dir. Şekil 8.52’de saf hidroksiapatit tablete eklenen polimer yüzdesi arttıkça ibuprofen salımının daha hızlı

gerçekleştiği görülmektedir. En hızlı ibuprofen salımını gerçekleştiren tablet %50 harici LS katkıli saf hidroksiapatit tablettir.

Harici LS katkıli hidroksiapatit tabletlerin 20°C ve 37°C çözelti sıcaklıklarında gerçekleştirilen deneyler sonucu elde edilen difüzyon katsayıları Şekil 8.53'te, tablet tarafından salınan maksimum ilaç miktarları ise Şekil 8.54'te karşılaştırılmıştır.



Şekil 8.53 Harici LS katkıli hidroksiapatit tabletlerin difüzyon katsayılarının karşılaştırılması



Şekil 8.54 Harici LS katkıli hidroksiapatit tabletlerden salınan ibuprofen miktarlarının karşılaştırılması

Şekil 8.53 ve Şekil 8.54'ten her iki çözelti sıcaklık değeri için de saf hidroksiapatit tablete eklenen polimer yüzdesi arttıkça tabletlerin difüzyon katsayı değeri ile tabletler tarafından

salınan ilaç miktarının arttığı görülmüştür. Bu durum polimer yüzdesinin artışı sonucunda tabletin daha gözenekli hale geldiğini göstermektedir.

Harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.33, Çizelge 8.34 ve Çizelge 8.35'te verilmiştir.

Çizelge 8.33 Harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletler kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler

Polimer Oranı	Difüzyon Katsayısı ($\times 10^7 \text{ m}^2/\text{saat}$)	İlaç Konsantrasyonu (mg/L)	Korelasyon Katsayısı (R^2)
5000 ppm	3,56	116,47	0,984
%20 5000 ppm	3,74	128,82	0.996
%33 5000 ppm	4,29	132,06	0.983

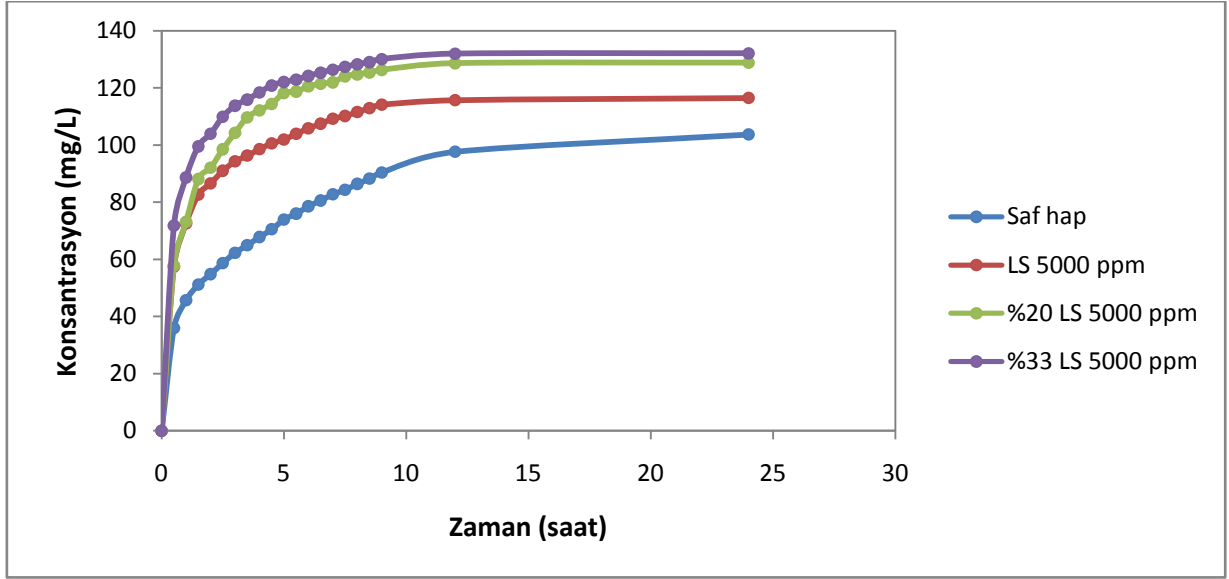
Çizelge 8.34 Harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletler kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen % ilaç miktarı-geçen süre değerleri

Polimer Oranı	İlk bir saatte salınan ilaç miktarı (%)	İlacın %50'sinin salımı için geçen süre (dk)	İlacın %100'ünün salımı için geçen süre (saat)
5000 ppm	62,32	31,52	24
%20 5000 ppm	56,80	42,92	24
%33 5000 ppm	67,13	27,58	24

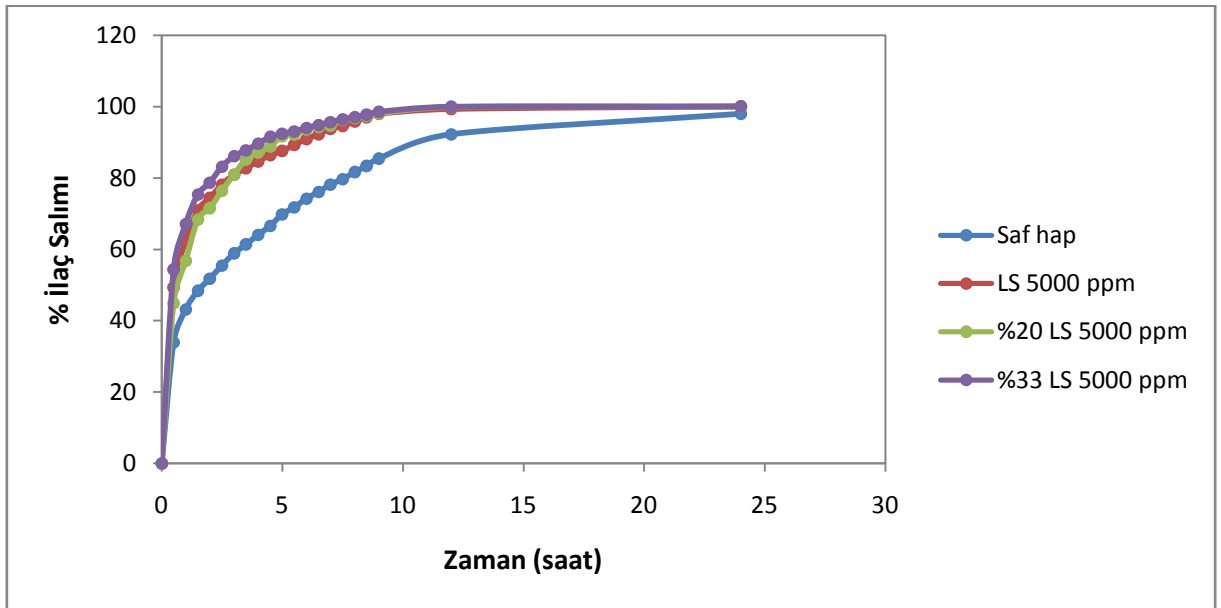
Çizelge 8.35 Harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletler kullanılarak 20°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler (Yetiz, 2009)

Polimer Oranı	Difüzyon Katsayısı ($\times 10^7 \text{ m}^2/\text{saat}$)	İlaç Konsantrasyonu (mg/L)	Korelasyon Katsayısı (R^2)
5000 ppm	2,55	114,05	0,999
%20 5000 ppm	2,65	119,52	0,996
%33 5000 ppm	3,45	127,11	0,997

Harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletler kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deneylerde ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi Şekil 8.55'te, yüzde ibuprofen salımının zamanla değişimi ise Şekil 8.56'da gösterilmiştir. İlaç salımının başlangıçta hızlı daha sonra ise azalan bir şekilde sürekli arttığı görülmüştür (Paul vd., 2001).



Şekil 8.55 Harici LS katkıli 5000 ppm hidroksiapatit tabletler kullanilarak yapilan deneylerde ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi

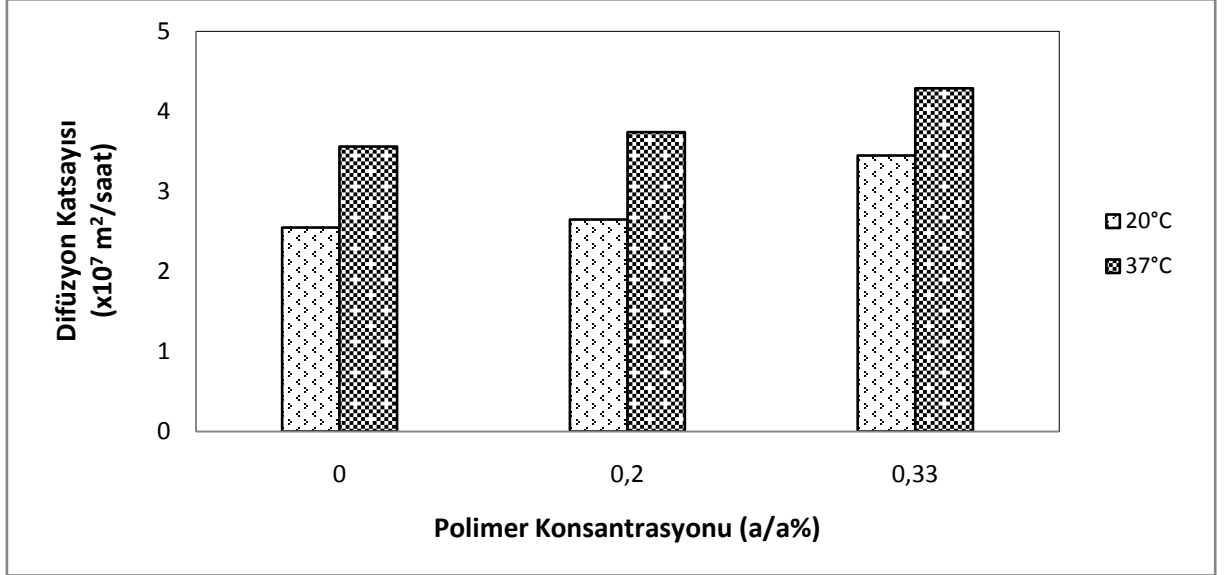


Şekil 8.56 Harici LS katkıli 5000 ppm hidroksiapatit tabletler kullanilarak yapilan deneylerde ibuprofen salımının zamanla değişimi

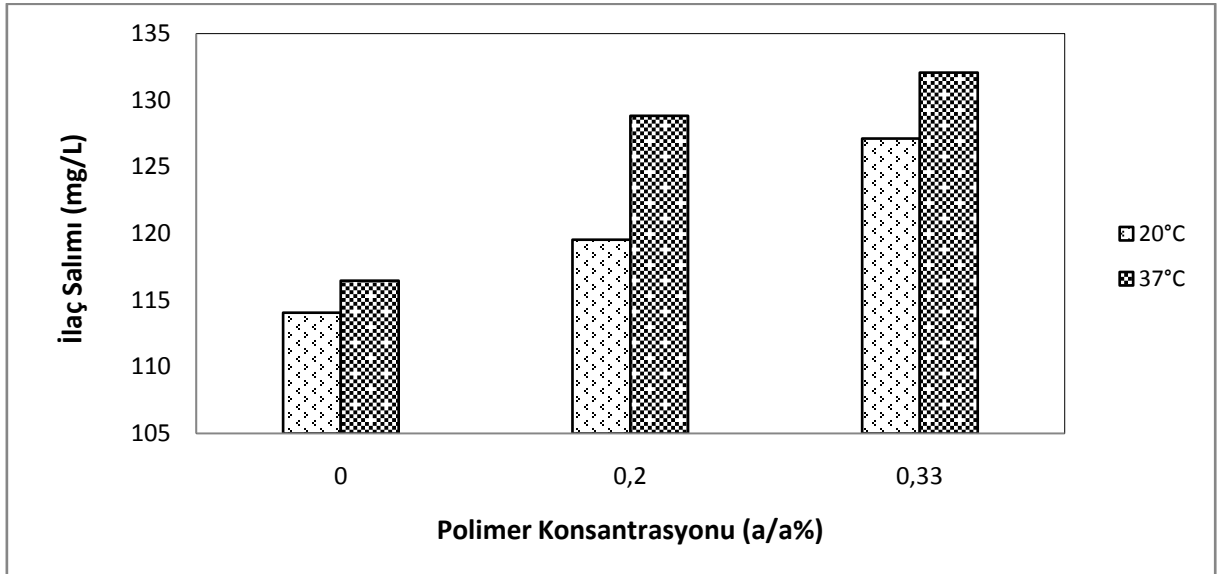
Şekil 8.55'te 5000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tablete eklenen polimer yüzdesi arttıkça 24 saat sonunda tablettten salınan ibuprofen miktarının arttığı görülmektedir. En yüksek ibuprofen salımını gerçekleştiren tablet %33 harici LS katkıli 5000 ppm hidroksiapatit tablettir ve 24 saat sonunda salınan ibuprofen miktarı 132,06 mg/L'dir. Şekil 8.56'da 5000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tablete eklenen polimer yüzdesi arttıkça yüzde ibuprofen

salımının arttığı görülmektedir. En hızlı ibuprofen salımını gerçekleştiren tablet %33 harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tablettir.

Harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletlerin 20°C ve 37°C çözelti sıcaklıklarında gerçekleştirilen deneyler sonucu elde edilen difüzyon katsayıları Şekil 8.57'de, tablet tarafından salınan maksimum ilaç miktarları ise Şekil 8.58'de karşılaştırılmıştır.



Şekil 8.57 Harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletlerin difüzyon katsayılarının karşılaştırılması

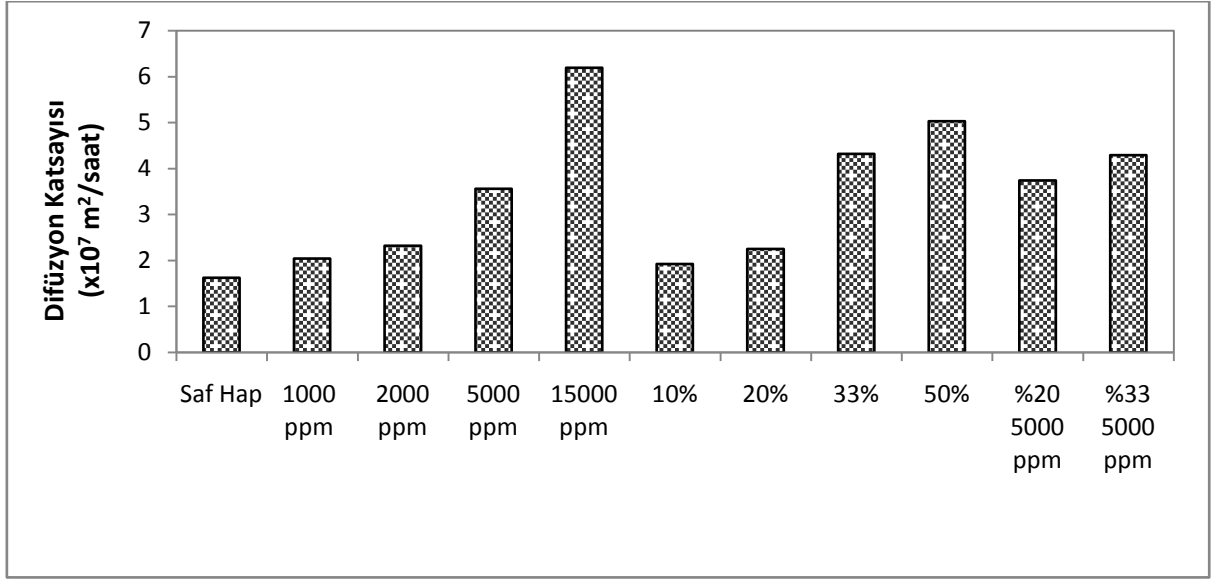


Şekil 8.58 Harici LS katkılı 5000 ppm hidroksiapatit tabletlerden salınan ibuprofen miktarlarının karşılaştırılması

Şekil 8.57 ve Şekil 8.58'den her iki çözelti sıcaklık değeri için de 5000 ppm hidroksiapatit tablete eklenen polimer yüzdesi arttıkça tabletlerin difüzyon katsayı değerleri ile tabletler tarafından salınan ilaç miktarının arttığı görülmüştür. Bu durum polimer yüzdesinin artışı sonucunda tabletin daha gözenekli hale geldiğini göstermektedir.

8.3.4 Endüstriyel Polimer Katkılı ve Harici Endüstriyel Polimer Katkılı Hidroksiapatit Tabletlerin Karşılaştırılması

LS katkı ve harici LS katkı hidroksiapatit tabletlerin 37°C çözelti sıcaklığında gerçekleştirilen deneyler sonucu elde edilen difüzyon katsayıları Şekil 8.59'da, tabletler tarafından salınan maksimum ilaç miktarları ise Şekil 8.60'da karşılaştırılmıştır.



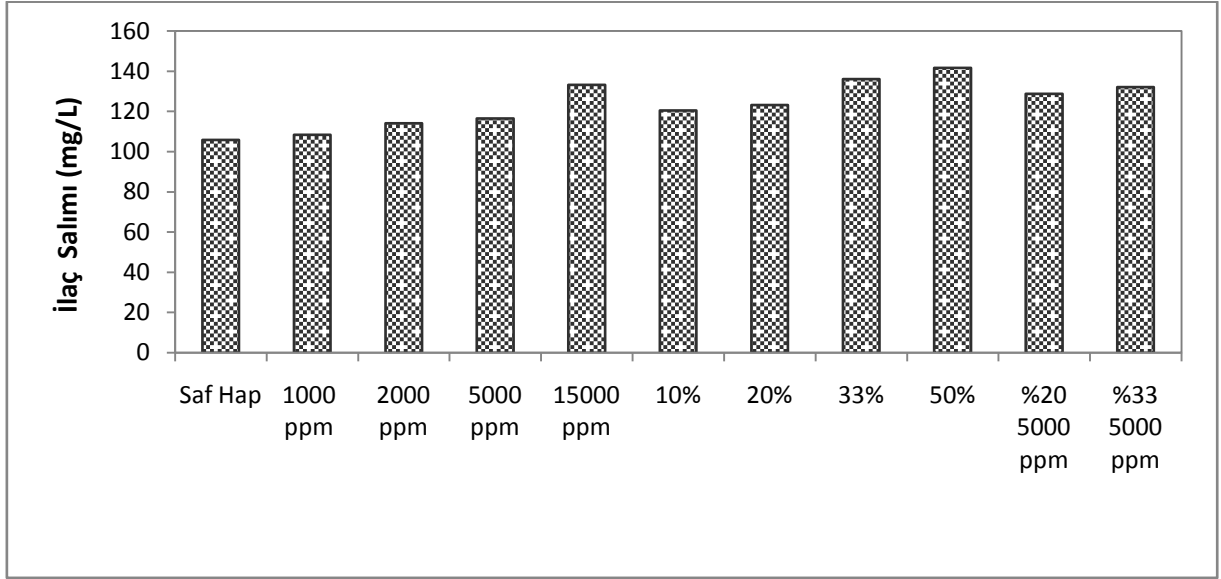
Şekil 8.59 LS katkı ve harici LS katkı hidroksiapatit tabletlerin difüzyon katsayılarının karşılaştırılması

En yüksek difüzyon katsayısı değerine sahip olan tablet 15000 ppm LS katkı hidroksiapatit tablettir ve difüzyon katsayısı değeri $6,19 \times 10^7$ m²/saat'tir.

En yüksek ibuprofen salımını gerçekleştiren tablet %50 harici LS katkı hidroksiapatit tablettir ve 24 saat sonunda salınan ibuprofen miktarı 141,76 mg/L'dir.

Polimer miktarının artışına bağlı olarak difüzyon katsayısı ve ilaç salım değerlerinin arttığı görülmektedir. 20°C ve 37°C çözelti sıcaklıklarında gerçekleştirilen deneylerde benzer sonuçlar elde edilmiştir ve çözelti sıcaklığının artışıyla difüzyon katsayısı ile ilaç salım değerlerinin arttığı görülmüştür. 20°C çözelti sıcaklığında gerçekleştirilen deneylerde, 37°C çözelti sıcaklığında gerçekleştirilen deneylerde olduğu gibi en yüksek difüzyon katsayısı

değerine sahip olan tablet 15000 ppm LS katkı, en yüksek ibuprofen salımını gerçekleştiren tablet ise %50 harici LS katkıli hidroksiapatit tablet olarak bulunmuştur.



Şekil 8.60 LS katkıli ve harici LS katkıli hidroksiapatit tabletlerden salınan ibuprofen miktarlarının karşılaştırılması

8.3.5 Biyopolimer (CM) Katkıli Hidroksiapatit Tabletlerden İbuprofen Salımı

8.3.5.1 500 ppm CM Katkıli Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı

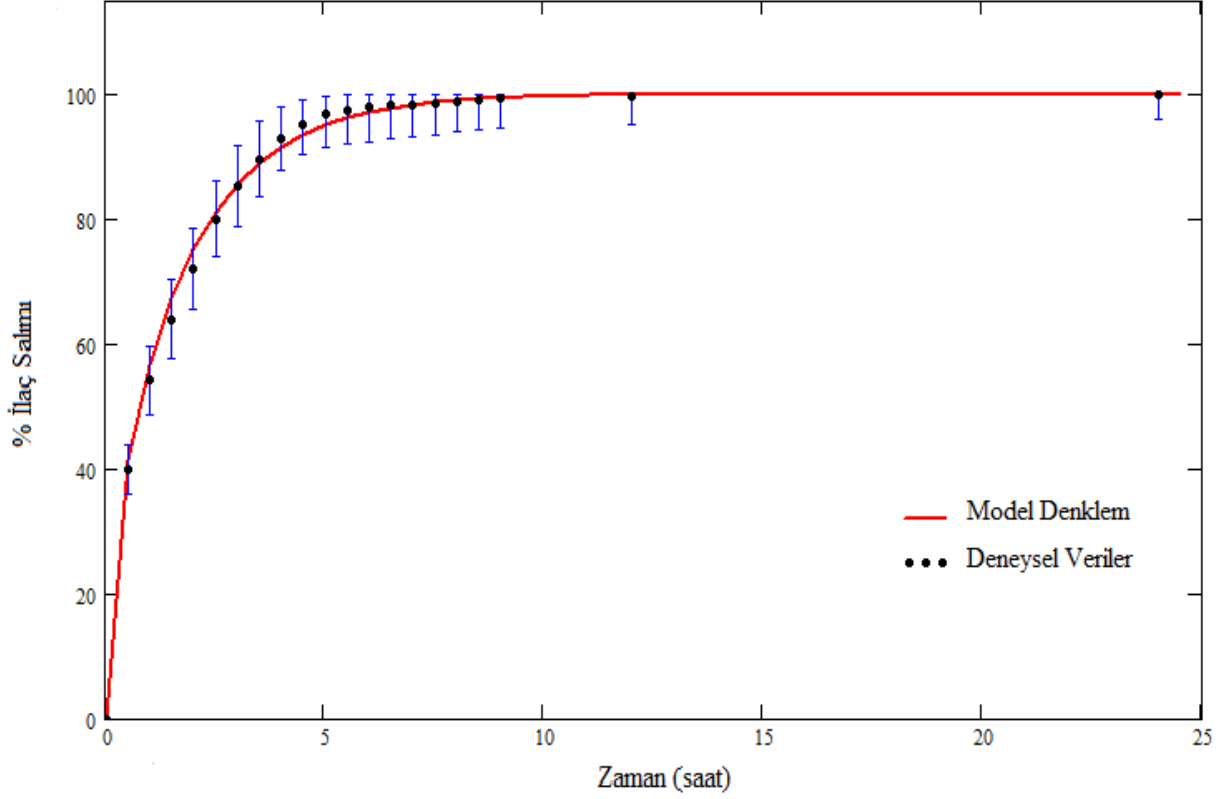
Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu 500 ppm CM katkıli hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,4920 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında polimerik malzeme ve nem uzaklaşmış, tablet ağırlığı 0,4592 grama inmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %6,67 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

500 ppm CM katkıli hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.36'da verilmiştir. 500 ppm CM katkıli hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı 24 saat sonra son bulmuş ve tabletin salabileceği maksimum ibuprofen miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda 500 ppm CM katkıli hidroksiapatit tabletin 116,71 mg/L konsantrasyonunda ibuprofen saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.36 500 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,0755	46,47	39,82
1	0,1039	63,18	54,13
1,5	0,1233	74,59	63,91
2	0,1392	83,94	71,92
2,5	0,1552	93,35	79,99
3	0,1656	99,47	85,23
3,5	0,1742	104,53	89,57
4	0,1808	108,41	92,89
4,5	0,1854	111,12	95,21
5	0,1885	112,94	96,77
5,5	0,1898	113,71	97,43
6	0,1908	114,29	97,93
6,5	0,1912	114,53	98,13
7	0,1915	114,71	98,29
7,5	0,1920	115,00	98,54
8	0,1927	115,41	98,89
8,5	0,1932	115,71	99,14
9	0,1934	115,82	99,24
12	0,1943	116,35	99,70
24	0,1949	116,71	100

Deney sonunda elde edilen veriler kullanılarak Eşitlik 7.5, Mathcad programı ile çözülmüş ve difüzyon katsayısı $D = 4,59 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır. 500 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı ve model denklem ile oluşturulan eğri Şekil 8.61'de gösterilmiştir.



Şekil 8.61 500 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

8.3.5.2 2000 ppm CM Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı

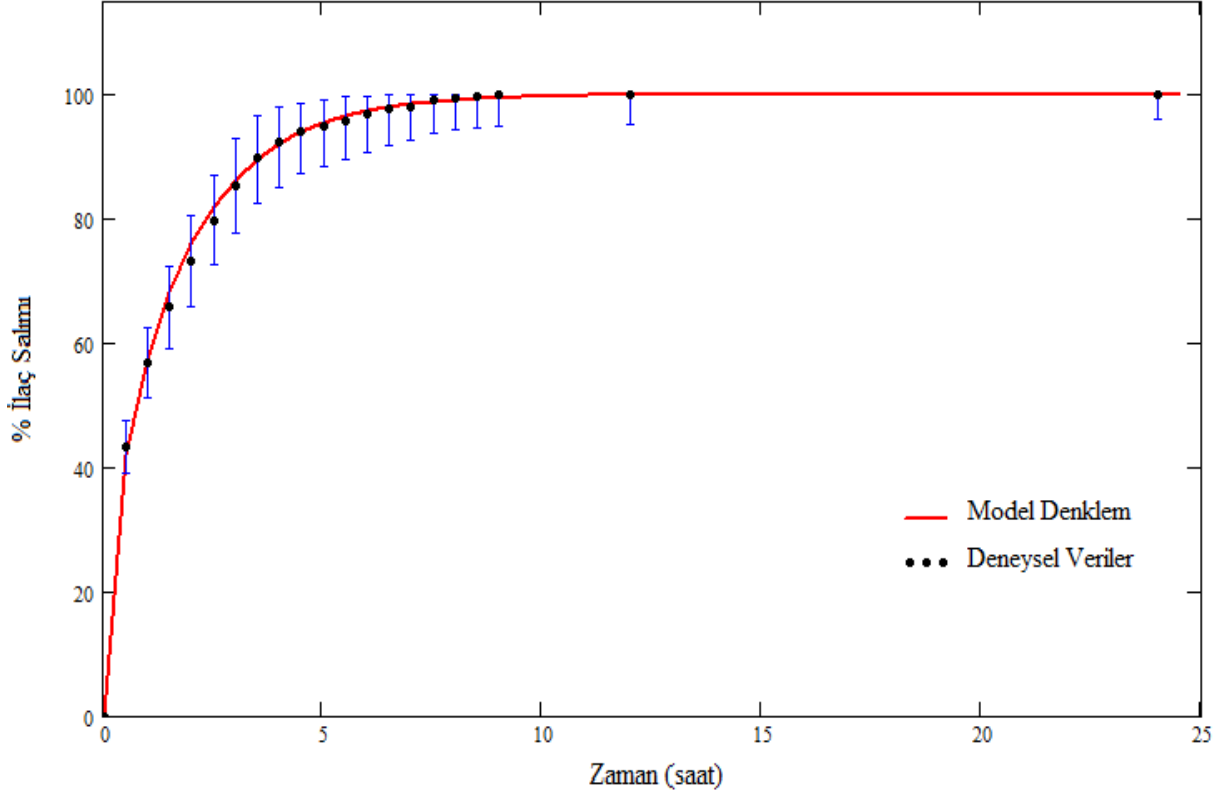
Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu 2000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,5030 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında polimerik malzeme ve nem uzaklaşmış, tablet ağırlığı 0,4408 grama inmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %12,37 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

2000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.37’de verilmiştir. 2000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı 24 saat sonra son bulmuş ve tabletin salabileceği maksimum ibuprofen miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda 2000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletin 127,29 mg/L konsantrasyonunda ibuprofen saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.37 2000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,0901	55,06	43,25
1	0,1192	72,18	56,70
1,5	0,1388	83,71	65,76
2	0,1549	93,18	73,20
2,5	0,1690	101,47	79,71
3	0,1811	108,59	85,30
3,5	0,1906	114,18	89,69
4	0,1963	117,53	92,33
4,5	0,1997	119,53	93,90
5	0,2019	120,82	94,92
5,5	0,2036	121,82	95,70
6	0,2062	123,35	96,90
6,5	0,2077	124,23	97,60
7	0,2084	124,65	97,92
7,5	0,2107	126,00	98,98
8	0,2114	126,41	99,31
8,5	0,2122	126,88	99,68
9	0,2125	127,06	99,81
12	0,2128	127,23	99,95
24	0,2129	127,29	100

Deney sonunda elde edilen veriler kullanılarak Eşitlik 7.5, Mathcad programı ile çözülmüş ve difüzyon katsayısı $D = 4,72 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır. 2000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı ve model denklem ile oluşturulan eğri Şekil 8.62’de gösterilmiştir.



Şekil 8.62 2000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

8.3.5.3 5000 ppm CM Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı

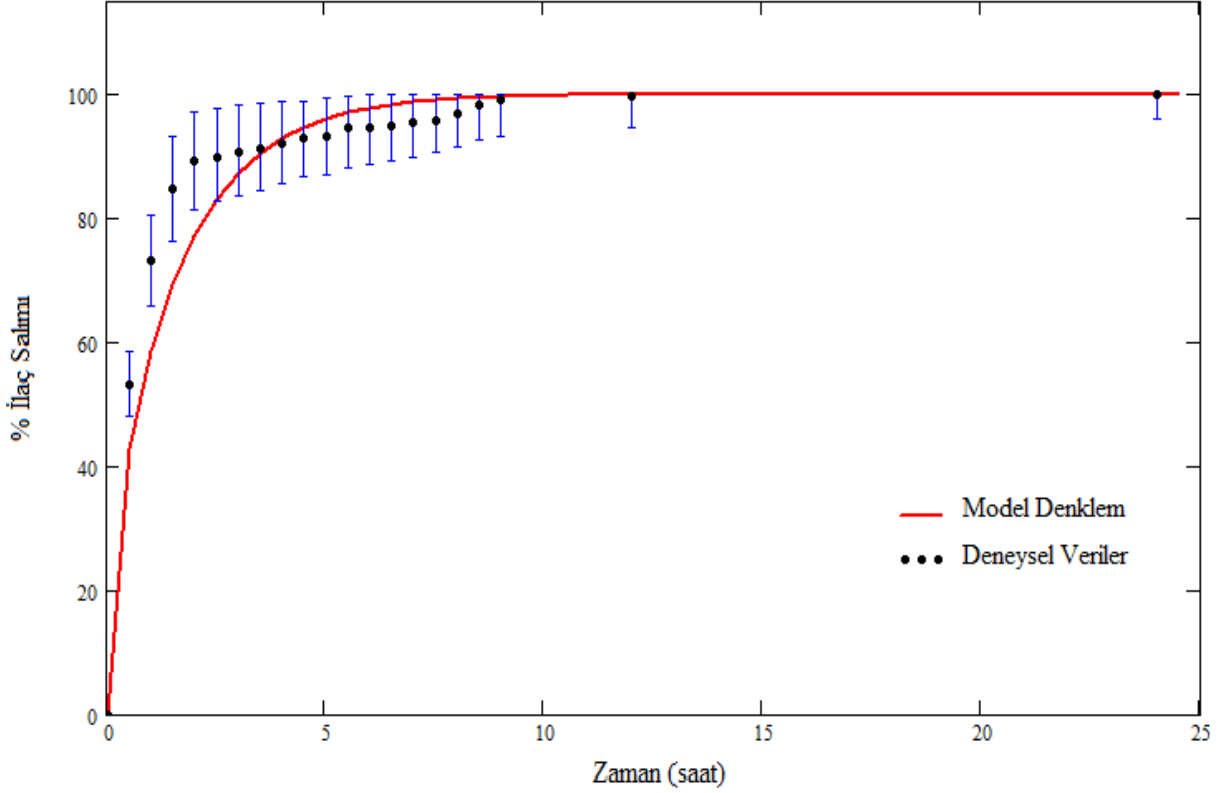
Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu 5000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,5396 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında polimerik malzeme ve nem uzaklaşmış, tablet ağırlığı 0,4279 grama inmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %20,70 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

5000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.38’de verilmiştir. 5000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı 24 saat sonra son bulmuş ve tabletin salabileceği maksimum ibuprofen miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda 5000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletin 51,75 mg/L konsantrasyonunda ibuprofen saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.38 5000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,0441	27,56	53,26
1	0,0605	37,81	73,07
1,5	0,0701	43,81	84,66
2	0,0739	46,19	89,25
2,5	0,0744	46,50	89,86
3	0,0751	46,94	90,70
3,5	0,0755	47,19	91,18
4	0,0762	47,63	92,03
4,5	0,0768	48,00	92,75
5	0,0771	48,19	93,12
5,5	0,0783	48,94	94,56
6	0,0784	49,00	94,67
6,5	0,0786	49,12	94,93
7	0,0790	49,38	95,41
7,5	0,0793	49,56	95,77
8	0,0802	50,12	96,86
8,5	0,0813	50,81	98,19
9	0,0820	51,25	99,03
12	0,0825	51,56	99,64
24	0,0828	51,75	100

Deney sonunda elde edilen veriler kullanılarak Eşitlik 7.5, Mathcad programı ile çözülmüş ve difüzyon katsayısı $D = 4,94 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır. 5000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı ve model denklem ile oluşturulan eğri Şekil 8.63'de gösterilmiştir.



Şekil 8.63 5000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

8.3.5.4 7500 ppm CM Katkılı Hidroksiapatit Tabletten İbuprofen Salımı

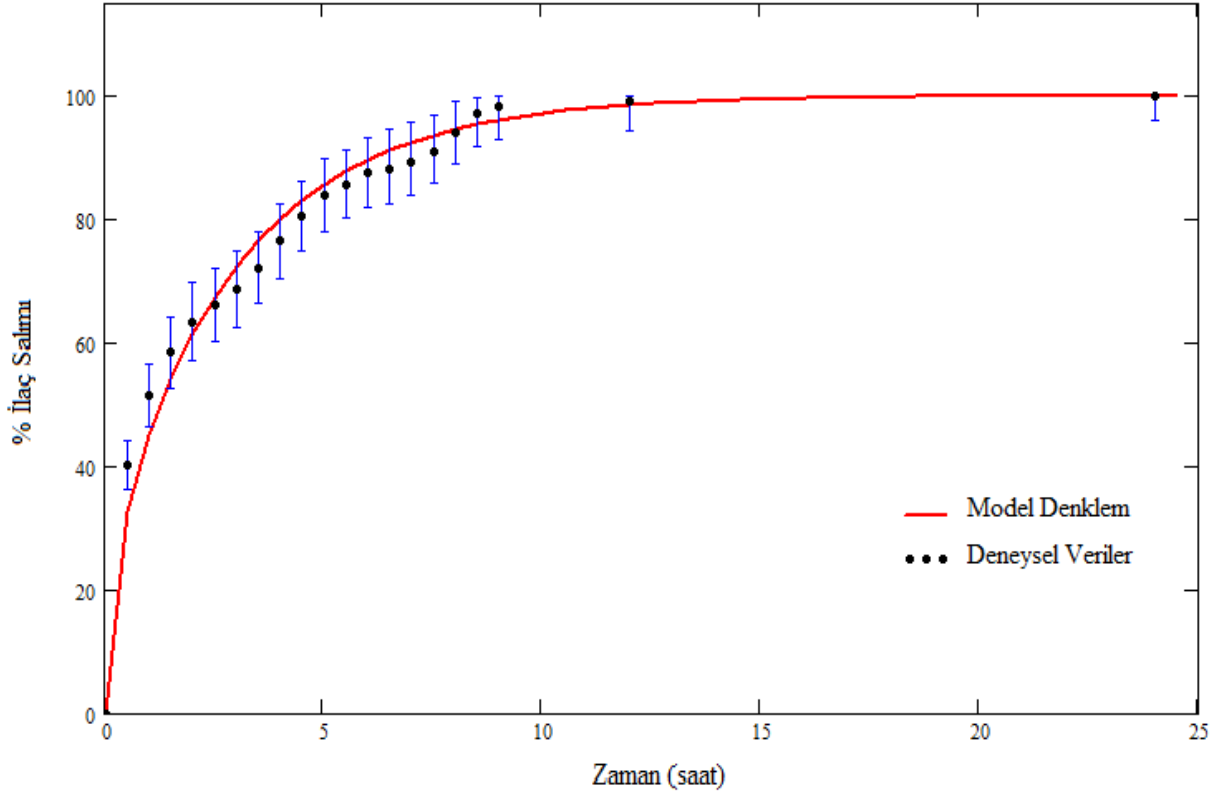
Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu 7500 ppm CM katkılı hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,5351 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında polimerik malzeme ve nem uzaklaşmış, tablet ağırlığı 0,4100 grama inmiştir. Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %23,38 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

7500 ppm CM katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.39'da verilmiştir. 7500 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı 24 saat sonra son bulmuş ve tabletin salabileceği maksimum ibuprofen miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda 7500 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletin 29,12 mg/L konsantrasyonunda ibuprofen saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.39 7500 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	% Salım
0	0	0	0
0,5	0,0187	11,69	40,13
1	0,0240	15,00	51,50
1,5	0,0272	17,00	58,37
2	0,0295	18,44	63,30
2,5	0,0308	19,25	66,09
3	0,0320	20,00	68,67
3,5	0,0336	21,00	72,10
4	0,0356	22,25	76,39
4,5	0,0375	23,44	80,47
5	0,0391	24,44	83,90
5,5	0,0399	24,94	85,62
6	0,0408	25,50	87,55
6,5	0,0410	25,62	87,98
7	0,0416	26,00	89,27
7,5	0,0423	26,44	90,77
8	0,0438	27,37	93,99
8,5	0,0452	28,25	96,99
9	0,0458	28,62	98,28
12	0,0462	28,87	99,14
24	0,0466	29,12	100

Deney sonunda elde edilen veriler kullanılarak Eşitlik 7.5, Mathcad programı ile çözülmüş ve difüzyon katsayısı $D = 2,75 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplanmıştır. 7500 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımı ve model denklem ile oluşturulan eğri Şekil 8.64'te gösterilmiştir.



Şekil 8.64 7500 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletten ibuprofen salımının zamanla değişimi

8.3.5.5 Biyopolimer (CM) Katkılı Hidroksiapatit Tabletlerin Karşılaştırılması

CM katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.40 ve Çizelge 8.41’de verilmiştir.

Çizelge 8.40 CM katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen veriler

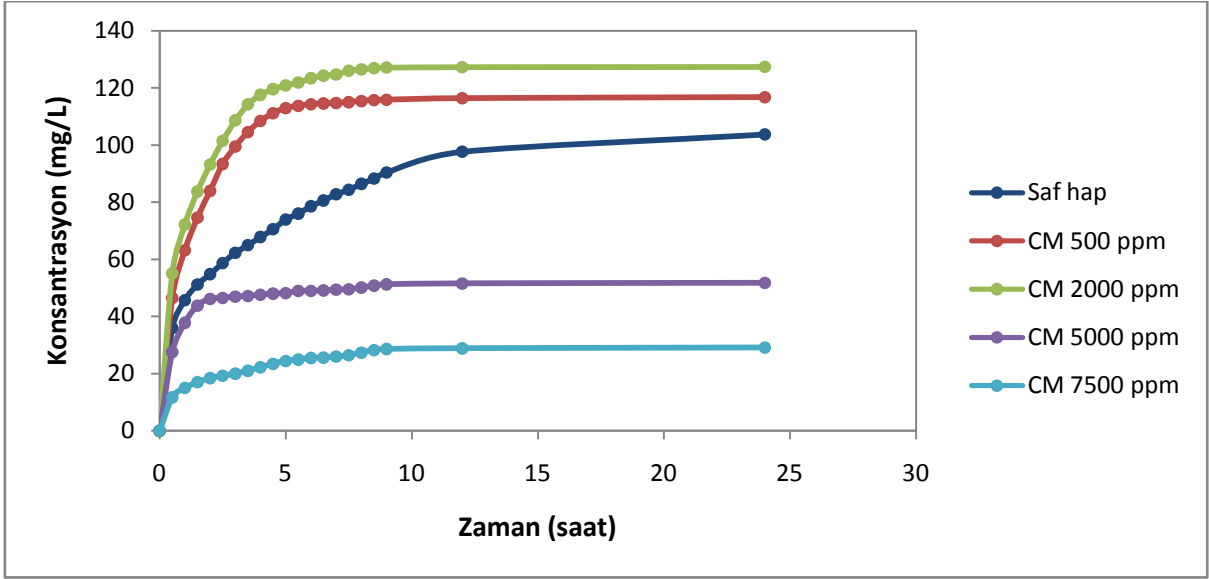
Polimer Konsantrasyonu (ppm)	Difüzyon Katsayısı ($\times 10^7 \text{m}^2/\text{saat}$)	İlaç Konsantrasyonu (mg/L)	Korelasyon Katsayısı (R^2)
Saf hap	1,62	105,88	0,993
500	4,59	116,71	0,999
2000	4,72	127,29	0,999
5000	4,94	51,75	0,970
7500	2,75	29,12	0,992

Çizelge 8.41 CM katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deneyler sonucu elde edilen % ilaç miktarı-geçen süre değerleri

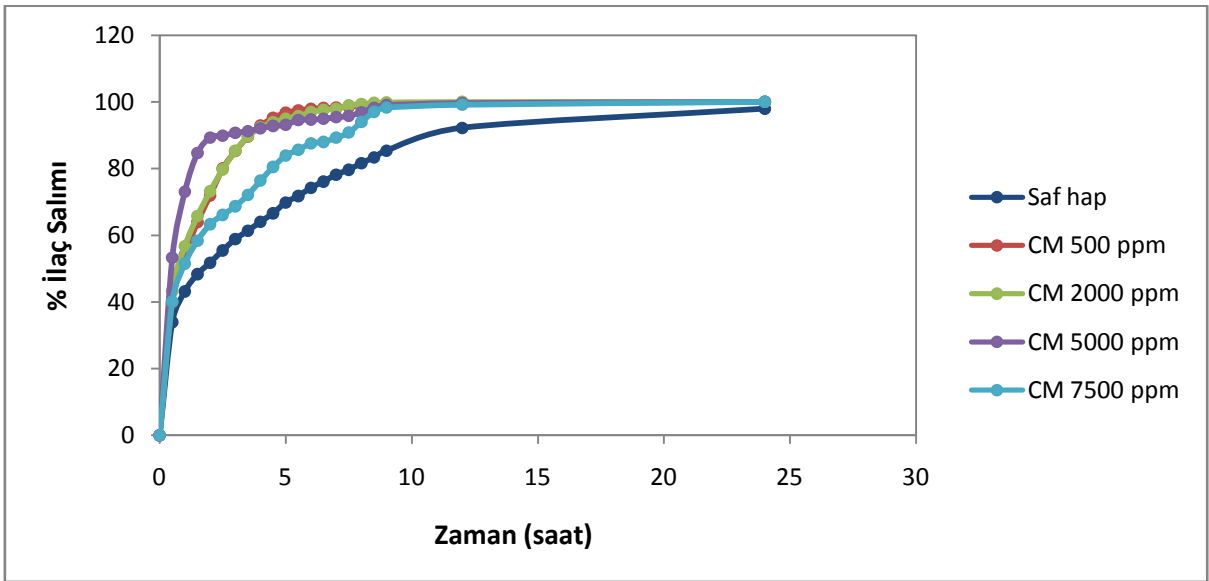
Polimer Konsantrasyonu (ppm)	İlk bir saatte salınan ilaç miktarı (%)	İlacın %50'sinin salımı için geçen süre (dk)	İlacın %100'ünün salımı için geçen süre (saat)
Saf hap	43,17	104,50	72
500	54,13	51,34	24
2000	56,70	45,05	24
5000	73,07	28,16	24
7500	40,13	56,02	24

CM katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılarak 37°C çözelti sıcaklığında yapılan deneylerde ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi Şekil 8.65'te, ibuprofen salımının zamanla değişimi ise Şekil 8.66'da gösterilmiştir. İlaç salımının başlangıçta hızlı daha sonra ise azalan bir şekilde sürekli arttığı görülmüştür (Paul vd., 2001). Bu durum, ilaç moleküllerinin mikrogözenek yapıdaki hareketinin makrogözenek yapıdaki hareketine göre daha fazla engellendiğinden kaynaklanır ve salım hızı düşmeye başlar (Palazzo vd., 2005).

Şekil 8.65'te polimer konsantrasyonu 500 ppm'den 2000 ppm'e çıkartıldığında 24 saat sonunda tabletten salınan ibuprofen miktarının arttığı, 5000 ve 7500 ppm'e çıkartıldığında ise 24 saat sonunda tabletten salınan ibuprofen miktarının giderek azaldığı görülmektedir. En yüksek ibuprofen salımını gerçekleştiren tablet 2000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tablettir ve 24 saat sonunda salınan ibuprofen miktarı 127,29 mg/L'dir. Şekil 8.66'da polimer konsantrasyonu 500 ppm'den 2000 ppm'e çıkartıldığında yüzde ibuprofen salımının pek değişmediği görülmektedir. 5000 ve 7500 ppm CM katkılı hidroksiapatit tabletler karşılaştırıldığında ise ibuprofen salımının, ilk 3 saatte 5000 ppm CM katkılı hidroksiapatit tablette daha hızlı gerçekleştiği görülmektedir.

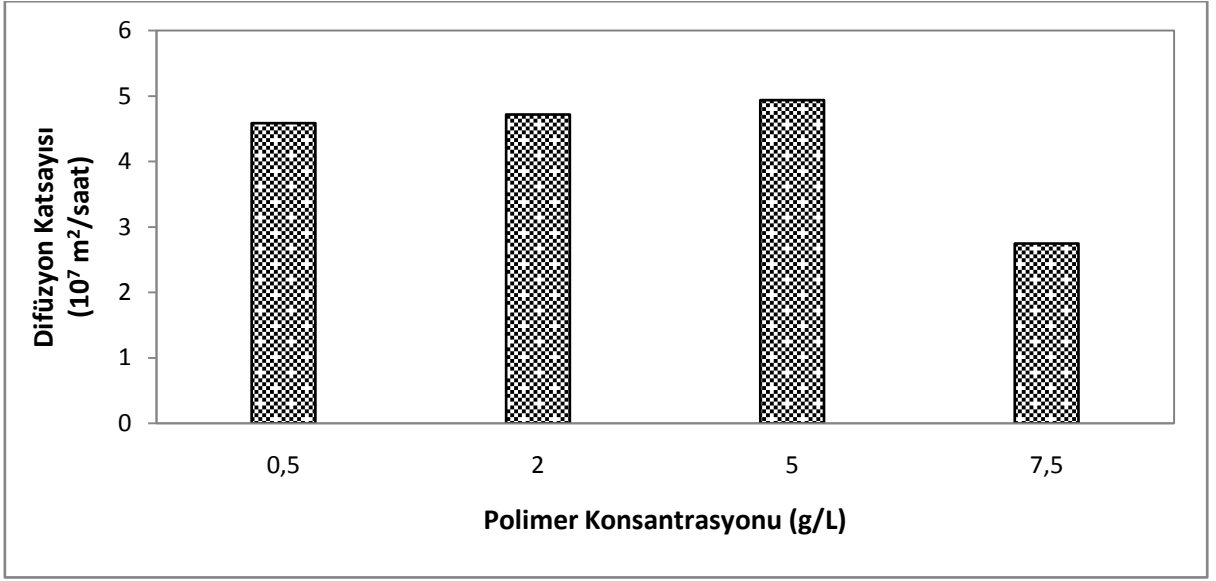


Şekil 8.65 CM katkıli hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi

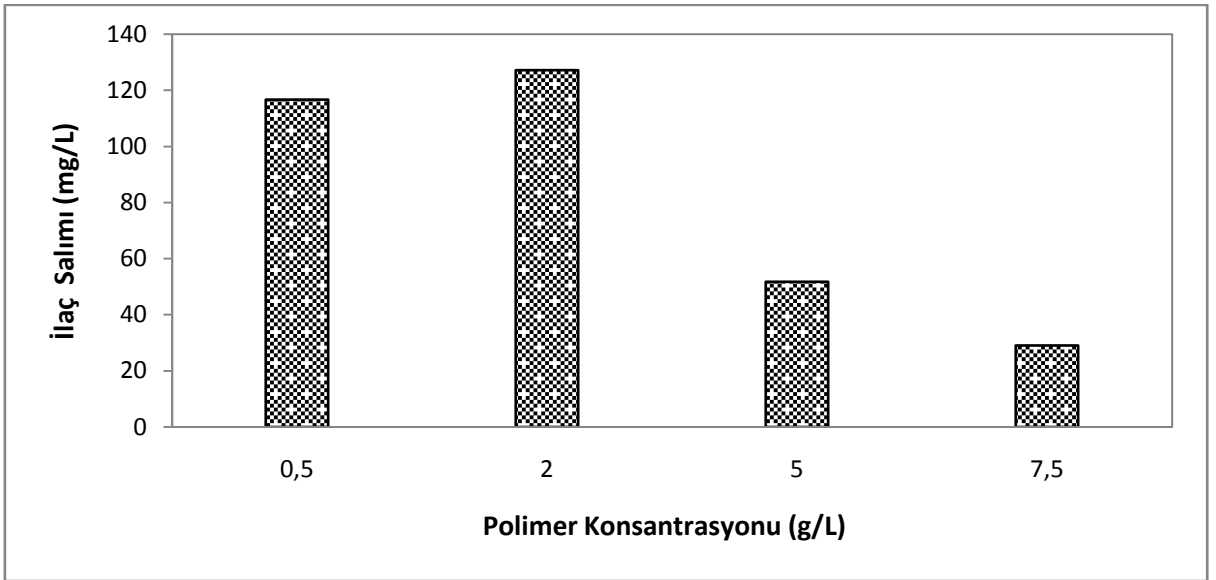


Şekil 8.66 CM katkıli hidroksiapatit tabletler kullanılarak yapılan deneylerde ibuprofen salımının zamanla değişimi

CM katkıli hidroksiapatit tabletlerin deneyler sonucu elde edilen difüzyon katsayıları Şekil 8.67'de, tabletler tarafından salınan maksimum ilaç miktarları ise Şekil 8.68'de karşılaştırılmıştır.



Şekil 8.67 CM katkıli hidroksiapatit tabletlerin difüzyon katsayılarının karşılaştırılması



Şekil 8.68 CM katkıli hidroksiapatit tabletlerden salınan ibuprofen miktarlarının karşılaştırılması

Şekil 8.67 ve Şekil 8.68'den polimer konsantrasyonu 500 ppm'den 2000 ppm'e çıkartıldığında, tabletlerin difüzyon katsayı değerleri ile tabletler tarafından salınan ilaç miktarının arttığı ancak polimer konsantrasyonu 5000 ppm'den 7500 ppm'e çıkartıldığında ise difüzyon katsayı değerleri ile tabletler tarafından salınan ilaç miktarının azaldığı görülmüştür.

9. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

İlaç alanındaki çalışmaların hedefi; ilaç dozunu minimuma indiren, dozlama aralığını uzatan, hastanın yan ve zararlı etkilerden etkilenmemesini sağlayarak yaşam kalitesini arttıran salım sistemleri geliştirmektir. İlaç salım sistemlerinde genellikle doğal ya da yapay polimerik malzemeler kullanılmaktadır. Son yıllarda kalsiyum fosfat seramiklerinden hidroksiapatit, yüksek biyouyumluluğu, gözenekli yapısı, toksik olmaması ve yüksek adsorpsiyon özellikleri nedeniyle ilaç taşıyıcısı olarak ilgi çekmektedir.

Bu çalışmada, katkı maddeleri yardımıyla sentetik olarak üretilen gözenekli hidroksiapatit tabletlerin ilaç salım özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. İlaç salımı üzerine, sinterleme sıcaklığı, çözelti sıcaklığı ve hidroksiapatit tabletin polimer içeriğinin etkisi incelenmiştir. İlaç etkin maddesi olarak ibuprofen kullanılmış ve tüm ölçümler UV-Görünür Alan Spektrofotometresiyle yapılmıştır. Fick'in ikinci yasası temel alınarak silindirik sistemler için türetilen model denklem kullanılarak tabletlerin difüzyon katsayıları hesaplanmıştır.

Yapılan karakterizasyon çalışmaları sonucunda, polimerin hidroksiapatit yapısını değiştirmedeği, tablete ilaç yüklemesinin yapılabildiği, ilaç salımı sonrası tablette ilaç kalmadığı ve polimer miktarı arttıkça tabletin daha gözenekli hale geldiği görülmüştür.

Adsorpsiyon prosesine ait örneklerde adsorpsiyonun yaklaşık 10.saatte dengeye ulaştığı ve polimer konsantrasyonu arttıkça adsorpsiyon kapasitesinin arttığı gözlenmiştir. Polimer konsantrasyonu 5000 ppm'den 15000 ppm'e artırıldığında adsorpsiyon kapasitesi yaklaşık %39 artmıştır. Elde edilen deney sonuçlarının adsorpsiyon kinetik modelleri ile açıklanması çalışmalarında, ibuprofen adsorpsiyon kinetiğinin yalancı birinci derece adsorpsiyon kinetiğine daha uygun olduğu görülmüştür.

Endüstriyel polimer varlığında üretilen hidroksiapatit tabletlerin kullanıldığı deneylerde, biyopolimer varlığında üretilen hidroksiapatit tabletlerin kullanıldığı deneylere göre daha uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Yapılan ilaç salım deneyleri sonucu, hidroksiapatit tablet içerisindeki polimer miktarı ve çözelti sıcaklığı arttıkça model denklem ile hesaplanan difüzyon katsayısının ve tablet tarafından salınan ibuprofen miktarının arttığı ancak sinterleme sıcaklığı arttıkça model denklem ile hesaplanan difüzyon katsayısı artarken tablet tarafından salınan ibuprofen miktarının azaldığı belirlenmiştir.

İlaç salımının başlangıçta hızlı daha sonra ise azalan bir şekilde sürekli arttığı görülmüştür. 24 saat sonunda en fazla ilaç salımını 700°C'de sinterlenmiş %50 harici LS katkılı hidroksiapatit

tablet gerçekleştirmiştir. Ayrıca polimer miktarı arttıkça gözenek artışına bağlı olarak tabletlerin başlangıç salımlarında artış olduğu belirlenmiştir. İlk bir saat içinde en fazla ilaç salan tablet 1000°C’de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablettir. En yüksek difüzyon katsayısı değerine sahip olan tablet ise 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablettir.

Harici polimer katkılı hidroksiapatit tabletlerde polimerin tablet içerisindeki dağılımının homojen olmadığı düşünülmektedir. Polimer katkılı hidroksiapatit tabletlerde ise polimerik malzemenin dağılımı homojendir ve yapılacak olan çalışmaların bu tabletler üzerinden devam ettirilmesi önerilmektedir.

Bundan sonraki çalışmalarda, farklı ilaç etken maddeleri kullanılarak, ilaç salım profilleri incelenebilir. Vücut tarafından kabul edilebilirliği yüksek, vücuda alındığında zararlı hiçbir kimyasal madde bırakmayacak olan hidroksiapatitin, ilaç etken maddesi adsorpsiyon özelliği, farklı sentez yöntemleri ile artırılarak kontrollü ilaç salımı için ideal hale getirilebilir.

KAYNAKLAR

- Akan, A., (2008), Hidroksiapatit Kristallerinin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı, Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul.
- Arslan, A., (2006), Akriyatların Fotopolimerizasyonu ile Hidrojellerin Üretimi ve Kontrollü İlaç Sistemleri Olarak Kullanımları, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Ateş, A., (2006), Otomotiv Endüstrisi Atıksularındaki Ağır Metallerin Klinoptilolit Kullanılarak Adsorpsiyonla Giderilmesi, Doktora Tezi, Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.
- Ayhan, H., (2002), Biyoseramikler, Yeni Ufuklar: Biyomalzemeler, Bilim ve Teknik Dergisi, 416, Özel ek, Ankara.
- Banlı, O. ve Ünal, A., (1988), Hacettepe Farmakoloji Ders Notları, Metay Yayınları, Ankara.
- Banlı, O. ve Ünal, A., (1989), Hacettepe Farmakoloji Ders Notları, Taş Kitapçılık, Ankara.
- Barroug, A. ve Glimcher, M.J., (2002), "Hydroxyapatite Crystals as a Local Delivery System for Cisplatin: Adsorption and Release of Cisplatin in Vitro", Journal of Orthopaedic Research, 20:274–280.
- Başar, H. M., (2006), Organik Kökenli Doğal Adsorbanlarla Kontrollü İlaç Salınımı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Brannon-Peppas, L., (1997), "Polymers in Controlled Drug Delivery", Medical Plastics and Biomaterials, MPB-November 1997.
- Cengiz, B., (2007), Hidroksiapatit Nanoparçacıklarının Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Chai, F., Hornez, J. C., Blancemain, N., Neut, C., Descamps, M. ve Hildebrand, H.F., (2007), "Antibacterial Activation of Hydroxyapatite (HA) with Controlled Porosity by Different Antibiotics", Science Direct Biomolecular Engineering, 24: 510-514.
- Cingi, İ. ve Erol, K., (1996), Farmakoloji, Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi Yayınları No:223, Eskişehir.
- Cosijns, A., Vervaet, C., Luyten, J., Mullens, S., Siepmann, F., Hoorebeke, L., Masschaele, B., Cnudde, V. Ve Remon, J., (2007), "Porous Hydroxyapatite Tablets As Carriers for Low-Dosed Drugs", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 67: 498–506.
- Dökmeci, İ., (1992), Farmakoloji İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
- Ekmen, M., (2009), Hidroksiapatit Kristallerinin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Ersun, M., (2004), Hidroksiapatit Üretimi ve Kullanım Alanları, Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul.
- Geçer, A., (2002), Kitin Kalsiyum Fosfat Biyoseramik Kompozitinin Hazırlanması, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Gümüşderelioğlu, M., (2002), Yeni Ufuklar: Biyomalzemeler, Bilim ve Teknik Dergisi, Özel ek, Ankara.
- Gürsoy, A. Z., (2002), Kontrollü Salım Sistemleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını, İstanbul.

- Gürsoy, A. Z., (2004), *Farmasötik Teknoloji, Temel Konular ve Dozaj Şekilleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını, İstanbul.*
- İmren, D. ve Gümüşderelioğlu, M., (2001), *Kontrollü İlaç Salımı, Bilim ve Teknik Dergisi, Tübitak Yayınları, 403, Ankara.*
- Kima, H., Knowlesa, J.C. ve Kimb, H., (2004), “Hydroxyapatite/poly(e-caprolactone) Composite Coatings on Hydroxyapatite Porous Bone Scaffold for Drug Delivery”, *Biomaterials, 25:1279-1287.*
- Larena, A., Caceresa, D., Vicariob, C. ve 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 :518–522.*
- Martins, V. C. A., Goissis, G., Ribeiro, A. C. ve Bet, M. R., (1998), “The Controlled Release of Antibiotic by Hydroxy apatite: Anionic Collagen Composites”, *Artificial Organs, 22 (3): 215-221.*
- 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.*
- Matsumoto, T., Okazaki, M., Inouec, M., Yamaguchi, S., Kusunose, T., Toyonaga, T., Hamada, Y. ve Takahashi, J., (2004), “Hydroxyapatite Particles as a Controlled Release Carrier of Protein”, *Biomaterials, 25:3807–3812.*
- McKay, G., (1996), “Use of Adsorbents for the Removal of Pollutants from Wastewaters”, *CRC Press, USA.*
- Murugan, R. ve Ramakrishna, S., (2005), “Development of Nanocomposites for Bone Grafting”, *Composites Science and Technology, 65: 2385-2406.*
- Orlovskii, V. P., Komlev, V. S., ve Barinov S. M., (2002), *Hydroxyapatite and Hydroxyapatite-Based Ceramics, Inorganic Materials, 38(10): 973–984.*
- Öğünç, T. S., (1999), *Çeşitli Yeni Adsorban Maddeler Üzerinde Bazı Organik Maddelerin Adsorpsiyon Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya.*
- Öner, F., (2002), *Biyomalzemeler, Biyoetkin Moleküller ve Kontrollü Salım, Yeni Ufuklar: Biyomalzemeler, Bilim ve Teknik Dergisi, 416, Özel ek, Ankara.*
- Özdemir, E., (2006), *Biyobozunur ve Enjekte Edilebilir Polimerik İlaç Salım Sistemlerinin Dizaynı ve Sol-jel Geçiş Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.*
- Palazzo B., Sidoti M.C., Roveri N., Tampieri A., Sandri M., Bertolazzi L., Galbusera F., Dubini G., Vena P. ve 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. ve Qiu, S., (2006), “A Controlled Release of Ibuprofen by Systematically Tailoring The Morphology of Mesoporous Silica Materials”, *Journal of Solid State Chemistry, 179: 2027–2035.*

- Queiroz, A.C., Santos, J.D., Monteiro, F.J., Gibson, I.R. ve Knowles, J.C., (2001), "Adsorption and Release Studies of Sodium Ampicillin from Hydroxyapatite and Glass-reinforced Hydroxyapatite Composites", *Biomaterials*, 22:1393-1400.
- Rauschmann, M., Wichelhaus, T., Stinal, V., Dingeldein, E., Zichner, L., Schnettler, L. ve Alt, V., (2004), "Nanocrystalline Hydroxyapatite and Calcium Sulphate As Biodegradable Composite Carrier Material For Local Delivery Of Antibiotics In Bone Infections", *Biomaterials* 26 : 2677–2684.
- Sarıkaya, Y., (2004), *Fizikokimya*, Gazi Büro Basımevi, Ankara.
- Şencan, A., (2006), *Sulu Çözelti ve Deri Atıksuyundan Cr⁺⁶ İyonunun Aktif Çamur Biyokütlesi ile Biyosorpsiyonu*, Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta.
- Weng, C., Tsai, C., Chu S. ve Sharma, Y. C., (2006), "Adsorption Characteristics of Copper(II) onto Spent Activated Clay", *Separation and Purification Technology* 54 :187–19.
- Wu, G., Su, B., Zhang, W. ve Wang, C., (2007), "In Vitro Behaviors of Hydroxyapatite Reinforced Polyvinly Alcohol Hydrogel Composite", *Materials Chemistry and Physics* 107: 364–369.
- Yang, P., Quan, Z., Li, C., Kang, X., Lian, H. ve Lin, J., (2008), "Bioactive, Luminescent and Mesoporous Europium-doped Hydroxyapatite as a Drug Carrier", *Biomaterials*, 29: 4341–4347.
- Yetiz, E., (2009), *Gözenekli Hidroksiapatitten İlaç Salımının İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

EKLER

Ek 1 İbuprofenin Özellikleri

Ek 1 İbuprofenin Özellikleri

USP Requirements (current edition)	Units	Minimum	Maximum	Results
Identification				
Infrared Spectral Match		Pass		Pass
Ph.Eur Melting Point Match		75	78	76
Assay Retention Time Match		Pass		Pass
Water	wt. %		1.0	0.0
Residue on Ignition	wt. %		0.5	0.0
Heavy Metals	%		0.002	<0.001
Chromatographic Purity				
Total Impurities	wt%		1.0	0.1
Largest Single Impurity	wt%		0.3	0.1
Other Impurities	wt%			0.0
Total Impurities: USP + All Others	wt%		1.0	0.1
Assay (Chromatographic)	wt. %	97.0	103.0	100.0
Ibuprofen Related Compound C	wt. %		0.1	0.0
Organic Volatile Impurities				Meets requirements
Residual Solvent Hexanes	ppm		290	49
Ph.Eur Requirements (current edition)	Units	Minimum	Maximum	Results
Identification				
A) Melting Point	° Celsius	75	78	76
C) Infrared Spectral Match		Pass		Pass
Appearance of Solution				
Clarity		Pass		Pass
Color		Pass		Pass
Optical Rotation	Degrees	-0.05	0.05	0.00
Related Substances				
Impurities A, J, or N	wt%		0.15	0.05
Unspecified impurities	wt%		0.05	0.00
Total	wt%		0.2	0.1
Impurity F	wt%		0.1	0.0
Heavy Metals	ppm		10	<10
Loss on Drying	wt. %		0.5	0.0
Sulfated Ash	wt. %		0.1	0.0
Assay (Titration)	wt. %	98.5	101.0	99.7
CEP Requirements	Units	Minimum	Maximum	Results
Residual Solvent: Hexane	ppm		100	49
Other Requirements	Units	Minimum	Maximum	Results
Appearance		White to off white crystalline powder or colorless crystals		Pass
Bulk Density, Before pack	g/mL	0.25	0.45	0.33
Bulk Density, After pack	g/mL	0.50	0.65	0.54
Particle Size, median	microns	30	50	40
Particle Size, 85 th percentile	microns	16		26
Particle Size, 15 th percentile	microns		87	59

İbuprofen (ilaç etkin maddesi) Atabay İlaç Firmasından temin edilmiştir.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi 20.02.1986

Doğum yeri İstanbul

Lise 1999-2003 Kenan Evren Anadolu Lisesi

Lisans 2003-2008 Anadolu Üniversitesi
Kimya Mühendisliği Bölümü

Yüksek Lisans 2008-2010 Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Müh. Anabilim Dalı