

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İLAÇ TAŞIYICISI OLARAK GÖZENEKLİ HİDROKSİAPATİT
(HAP) KULLANIMININ İNCELENMESİ**

HACER MERVE ÖZKUT

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. EMEL AKYOL**

İSTANBUL, 2012

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İLAÇ TAŞIYICISI OLARAK GÖZENEKLİ HİDROKSİAPATİT
(HAP) KULLANIMININ İNCELENMESİ**

Hacer Merve ÖZKUT tarafından hazırlanan tez çalışması 01.06.2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Emel AKYOL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Eş Danışman

Prof. Dr. Mualla ÖNER
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Yrd. Doç. Dr. Emel AKYOL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Mualla ÖNER
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Zuhâl TURGUT
Yıldız Teknik Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Özlem DOĞAN
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Fatma KARACA ALBAYRAK
Marmara Üniversitesi

ÖNSÖZ

Bu çalışmada farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki ibuprofen-sikloheksan çözeltisinin gözenekli hidroksiapatit tablet üzerindeki adsorpsiyonu ve ampisilin sodyum ilaç etken maddesinin salımında hidroksiapatit gözenekliliğinin etkileri incelenmiştir.

Çalışmalarım sırasında görüş ve önerileriyle bana yön veren, güleryüzüyle motivasyonuma büyük katkı sağlayan saygı değer tez danışmanım, Sn. Yrd. Doç. Dr. Emel AKYOL'a katkılarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Tüm yoğunluğuna rağmen bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, destek ve önerileriyle çalışmamı disipline eden ve uygun çalışma ortamını sağlayan eş danışmanım, Kimya Mühendisliği Bölüm Başkanı Sn. Prof. Dr. Mualla ÖNER'e en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans deneyimim boyunca hiçbir sorumu karşılıksız bırakmayan değerli hocam Sn. Yrd. Doç. Dr. Özlem DOĞAN'a, laboratuvar çalışmalarım esnasında titiz çalışmasını örnek aldığım Sn. Arş. Gör. Bora AKIN'a, deneysel ekipman konusunda beni aydınlatan Kimya Yüksek Mühendisi Esin AY'a, yardımlarından dolayı Sn. Arş. Gör. Umut UYSAL, ve Sn. Uzm. Semra Kırboğa OKUMUŞ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez yazım aşamasındaki maddi manevi desteklerinden dolayı yol arkadaşım, Kimya Yüksek Mühendisi İlker SONER'e ve tez çalışmam esnasında bana moral veren, yardımlarını hiç esirgemeyen değerli arkadaşlarım Büşra BODUR ve Kerim ONGUN'a teşekkür ederim.

Son olarak eğitim hayatım boyunca sevgi ve desteklerini esirgemeyen, çalışmalarımın her aşamasında benim yanımda olan sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Haziran, 2012

Hacer Merve ÖZKUT

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ.....	viii
KISALTMA LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÇİZELGE LİSTESİ	xii
ÖZET	xiv
ABSTRACT.....	xv
BÖLÜM 1	
GİRİŞ.....	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	1
1.3 Orijinal Katkı.....	2
BÖLÜM 2	
İLACI	3
2.1 İlacın Tanımı	3
2.2 Bazı Sistemik İlaçlar	4
2.2.1 Solunum Sistemi İlaçları.....	4
2.2.1.1 Bronkodilatatörler	4
2.2.1.2 Antitussif Ve Ekspektoranlar	5
2.2.2 Analjezik Ve Anestezik Etkili İlaçlar	5
2.2.2.1 Narkotik Olmayan Analjezikler	5
2.2.2.2 Narkotik Analjezikler	5
2.2.3 Sinir Sistemine Etkili İlaçlar	6
2.2.4 Kemoterapötik İlaçlar	7
2.2.4.1 Antibiyotikler	7
2.3 İlacın Emilimi	8
BÖLÜM 3	
KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI.....	10
3.1 Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Sistemler	11
3.1.1 Kimyasal Kontrollü Sistemler	12
3.1.2 Difüzyon Kontrollü Sistemler	13
3.1.3 Su-Geçiş Kontrollü Sistemler	14

3.1.4 Ayarlanabilen Sistemler	15
3.2 Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan İlaç Taşıyıcı Partiküler Sistemler	16
3.2.1 Mikrokapsüller	17
3.2.2 Mikroküreler	17
3.2.3 Nanopartiküller	17
3.2.4 Mikrosüngerler	18
3.3 Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Polimerler	18
3.4 Kontrollü İlaç Salımıyla İlgili Literatür Çalışmaları	19
BÖLÜM 4	
HİDROKSİAPATİT	23
4.1 Hidroksiapatitin Yapısı	23
4.2 Hidroksiapatit Sentez Yöntemleri	26
4.2.1 Yaş Kimyasal Çöktürme Yöntemi İle Hidroksiapatit Sentezi	27
4.2.2 Katı Hal Reaksiyon Yöntemi İle Hidroksiapatit Sentezi	27
4.2.3 Hidrotermal Tepkimelere Dayalı Hidroksiapatit Sentezi	27
4.2.4 Sol-Jel Yöntemi İle Hidroksiapatit Sentezi	28
4.3 Hidroksiapatitin Kullanım Alanı	28
4.4 Hidroksiapatit İle İlgili Literatür Çalışmaları	29
BÖLÜM 5	
ADSORPSİYON VE DESORPSİYON.....	35
5.1 Adsorpsiyon Çeşitleri	36
5.1.1 Fiziksel Adsorpsiyon	36
5.1.2 Kimyasal Adsorpsiyon	36
5.1.3 Biyolojik Adsorpsiyon	36
5.2 Adsorpsiyona Etki Eden Faktörler	36
5.2.1 pH	36
5.2.2 Sıcaklık	37
5.2.3 Dozaj Miktarı Ve Yüzey Alanı	37
5.2.4 Çözünen Maddenin Cinsi Ve Özellikleri	37
5.2.5 Karıştırma Hızı	38
BÖLÜM 6	
İBUPROFEN İLE ADSORPSİYON DENEYLERİ.....	39
6.1 Kullanılan Kimyasallar	39
6.1.1 İbuprofen.....	39
6.2 Kullanılan Cihazlar	40
6.3 Deneysel Yöntem	41
6.3.1 İbuprofen Stok Çözeltisinin Hazırlanması	41
6.3.2 Sentetik Hidroksiapatit Üretimi	41
6.3.3 Tablet Hazırlama	43
6.3.3.1 Saf HAP Ve Polimer Katkılı HAP Tablet Hazırlama	43
6.3.3.2 Sinterleme	43
6.3.4 Adsorpsiyon Süreci	43
6.3.5 Sikloheksan İbuprofen Çözeltisi İçin Kalibrasyon Grafiği	43

BÖLÜM 7

AMPİSİLİN SODYUM İLE DESORPSİYON DENEYLERİ.....	46
7.1 Kullanılan Kimyasallar	46
7.1.1 Ampisilin Sodyum	46
7.1.2 Sentetik Vücut Sıvısı	47
7.2 Kullanılan Cihazlar	48
7.3 Deneysel Yöntem	48
7.3.1 Sentetik Vücut Sıvısının Hazırlanması	48
7.3.2 Tabletlere İlaç Yüklenmesi	49
7.3.3 Desorpsiyon Süreci	49
7.3.4 SBF - Ampisilin Sodyum Çözeltisi İçin Kalibrasyon Grafiği	50
7.3.5 Sentetik Hidroksiapatit Tabletlerin Karakterizasyonu	52
7.3.5.1 FT-IR Spektrumları	52
7.3.5.2 Kalitatif Faz (mineralojik) Analizi (XRD)	52
7.3.5.3 Elektron Tarama Mikroskobu (SEM)	52
7.3.5.4 Gözeneklilik Ölçümü	52

BÖLÜM 8

BULGULAR.....	53
8.1 Sentetik Hidroksiapatit Tabletlerin Karakterizasyonu	53
8.1.1 FT-IR Analizi	53
8.1.1.1 Adsorpsiyon Deneyleri İçin FT-IR Analizi	53
8.1.1.2 Desorpsiyon Deneyleri İçin FT-IR Analizi	56
8.1.2 XRD Analizi	58
8.1.3 SEM Analizi	58
8.1.4 Gözeneklilik Analizi.....	59
8.2 Adsorpsiyon Deneyleri	59
8.2.1 10 g/L Sikloheksan-İbuprofen Çözeltisinde 15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tablete Adsorpsiyon İşlemi	61
8.2.2 20 g/L Sikloheksan-İbuprofen Çözeltisinde 15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tablete Adsorpsiyon İşlemi	63
8.2.3 30 g/L Sikloheksan-İbuprofen Çözeltisinde 15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tablete Adsorpsiyon İşlemi	65
8.2.4 40 g/L Sikloheksan-İbuprofen Çözeltisinde 15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tablete Adsorpsiyon İşlemi	67
8.2.5 50 g/L Sikloheksan-İbuprofen Çözeltisinde 15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tablete Adsorpsiyon İşlemi	69
8.2.6 İbuprofen - Sikloheksan Başlangıç Çözelti Konsantrasyonunun Adsorpsiyona Etkisi.....	71
8.3 Desorpsiyon Deneyleri	72
8.3.1 Saf HAP Tabletten Ampisilin Sodyum Salımı	72
8.3.2 1000ppm LS katkılı HAP Tabletten Ampisilin Sodyum Salımı	74
8.3.3 2000ppm LS katkılı HAP Tabletten Ampisilin Sodyum Salımı	76
8.3.4 5000ppm LS katkılı HAP Tabletten Ampisilin Sodyum Salımı	78
8.3.5 7500ppm LS katkılı HAP Tabletten Ampisilin Sodyum Salımı	80
8.3.6 10000ppm LS katkılı HAP Tabletten Ampisilin Sodyum Salımı	82
8.3.7 15000ppm LS katkılı HAP Tabletten Ampisilin Sodyum Salımı	84
8.3.8 Hidroksiapatit Gözenekliliğinin Ampisilin Sodyum Salımına Etkisi	86

BÖLÜM 9

SONUÇ VE ÖNERİLER..... 89

KAYNAKLAR 92

EK-A

İBUPROFEN MALZEME GÜVENLİK BİLGİ FORMU 96

EK-B

AMPİSİLİN SODYUM MALZEME GÜVENLİK BİLGİ FORMU 97

ÖZGEÇMİŞ 98

SİMGE LİSTESİ

A_{264}	264 nm’de ki absorbans değerleri
C	İlaç konsantrasyonu
C_{AMP}	Ampisilin sodyum konsantrasyonu
C_{IBU}	İbuprofen konsantrasyonu
C_0	Adsorplanan maddenin başlangıç konsantrasyonu
C_t	t anındaki çözelti konsantrasyonu
H	Tabletin yüksekliği
K	Görünen hız sabiti
M	Adsorban miktarı
M_{∞}	$t=\infty$ ’daki kümülatif ilaç salımı
M_t	$t=t$ ’deki kümülatif ilaç salımı
Q	Adsorplanan madde miktarı
R	Silindirik tabletin çapı
r	Düzeltilme faktörü
S	Standart sapma
T	Temas süresi
λ	Dalga boyu

KISALTMA LİSTESİ

AMP	Ampisilin Sodyum
BET	Branuer, Emmet ve Teller İzotermi
B-TCP	Trikalsiyum fosfat
FT-IR	Fourier transform infrared spectroscopy
HAP	Hidroksiapatit
IBU	İbuprofen
LS	Endüstriyel polimer
PBS	Fosfat tampon çözeltisi
PEVA	Polietilen vinil asetat kopolimeri
PGA	Poli glikolik asit
PLGA	Poli-laktik-ko-glikolik asit
PLA	Poli-laktik asit
PCL	Poly(ϵ -caprolactone)
PS/PAAc	Polistiren-Poliakrilik asit kopolimeri
SBF	Sentetik vücut sıvısı
SEM	Elektron tarama mikroskobu (Scanning Electron Microscopy)
UV	Görünür alan spektrofotometresi
XRD	X-Işını analizi (X-Ray Diffraction)

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 3. 1	Kandaki ilaç derişiminin zamanla değişiminin kontrollü salım sistemleri ve alışılmış dozaj şekilleri için karşılaştırılması	11
Şekil 3. 2	Biyobozunur sistemlerin şematik görünümü	12
Şekil 3. 3	Rezervuar difüzyon kontrollü sistemlerden ilaç salımı	13
Şekil 3. 4	Difüzyon kontrollü matriks sistemden ilaç salımı	14
Şekil 3. 5	Farklı PCL içerikli TiO ₂ hibritlerinden zamana bağlı ampisilin salımı	20
Şekil 3. 6	Zamana karşı ibuprofen salım grafiği	21
Şekil 4. 1	HAP'in atomik yapısı	
Şekil 4. 2	Sol-Jel işleminin temel adımları	28
Şekil 4. 3	Mikrogözenekli ve yoğun HAP'ların antibiyotik adsorpsiyonları	31
Şekil 4. 4	Zamana karşı metilen mavisi konsantrasyonundaki değişim	33
Şekil 6. 1	İbuprofenin kimyasal yapısı	40
Şekil 6. 2	Hidroksiapatit kristalleri üretim düzeneği	42
Şekil 6. 3	Sikloheksan İbuprofen kalibrasyon grafiği	45
Şekil 7. 1	Ampisilin Sodyumun kimyasal yapısı	47
Şekil 7. 2	Ampisilin sodyumun dalgaboyu tayini	50
Şekil 7. 3	Sentetik Vücut sıvısı - Ampisilin Sodyum Kalibrasyon Grafiği	51
Şekil 8. 1	İbuprofen ilaç etken maddesinin FT-IR spektrumu	54
Şekil 8. 2	Saf hidroksiapatit tablete ait FT-IR spektrumu	54
Şekil 8. 3	(a) 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet (b) Adsorpsiyon sonrası 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet FT-IR spektrumları	55
Şekil 8. 4	Ampisilin Sodyum ilaç etken maddesinin FT-IR spektrumu	56
Şekil 8. 5	(a) LS katkılı 15000 ppm tablet (b) Desorpsiyon sonrası LS katkılı 15000 ppm tablet FT-IR spektrumları	57
Şekil 8. 6	700°C'de sinterlenmiş (a) saf hidroksiapatit kristalleri (b) LS katkılı hidroksiapatit kristalleri X-ışınları difraktometre diyagramı	58
Şekil 8. 7	(a) 5000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet (b) 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet SEM fotoğrafları	58
Şekil 8. 8	İbuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi (10g/L'lik ibuprofen çözeltisinde)	62
Şekil 8. 9	1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (10g/L'lik ibuprofen çözeltisinde)	62
Şekil 8.10	İbuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi (20g/L'lik ibuprofen çözeltisinde)	64
Şekil 8.11	1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (20g/L'lik ibuprofen çözeltisinde)	64

Şekil 8.12	İbuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi (30g/L'lik ibuprofen çözeltisinde).....	66
Şekil 8.13	1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (30g/L'lik ibuprofen çözeltisinde).....	66
Şekil 8.14	İbuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi (40g/L'lik ibuprofen çözeltisinde).....	68
Şekil 8.15	1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (40g/L'lik ibuprofen çözeltisinde).....	68
Şekil 8.16	İbuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi (50g/L'lik ibuprofen çözeltisinde).....	70
Şekil 8.17	1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (50g/L'lik ibuprofen çözeltisinde).....	70
Şekil 8.18	Çözelti başlangıç konsantrasyonlarına bağlı olarak 1 g adsorbanın adsorpladığı maksimum ibuprofen miktarları.....	71
Şekil 8.19	Saf HAP tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi.....	74
Şekil 8.20	1000 ppm LS Katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi	76
Şekil 8.21	2000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi	78
Şekil 8.22	5000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi	80
Şekil 8.23	7500ppm LS Katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi	82
Şekil 8.24	10000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi	84
Şekil 8.25	15000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi	86
Şekil 8.26	Saf ve LS katkılı hidroksiapatit tabletlerin ilaç salım oranlarının zamana bağlı karşılaştırılması.....	87
Şekil 8.27	Saf ve LS katkılı hidroksiapatit tabletlerden salınan ampisilin sodyum miktarlarının zamana bağlı karşılaştırılması.....	88

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 2. 1	Çeşitli Yollardan Alınan İlaçların Emilim Hızları 9
Çizelge 3. 1	Hazırlanan numunelerin kompozisyonu (ağırlıkça %) 21
Çizelge 4. 1	Hidroksiapatitin fizikokimyasal, mekanik ve biyolojik özellikleri 25
Çizelge 6. 2	İbuprofenin özellikleri 40
Çizelge 6. 2	Sikloheksan-İbuprofen çözeltisi için konsantrasyon değerleri ve buna karşılık gelen absorbans değerleri 44
Çizelge 7. 1	Ampisilin Sodyumun özellikleri 47
Çizelge 7. 2	Sentetik Vücut Sıvısının hazırlanması için gereken kimyasallar 49
Çizelge 7. 3	Sentetik vücut sıvısı-Ampisilin sodyum çözeltisi için konsantrasyon değerleri ve buna karşılık gelen absorbans değerleri 51
Çizelge 8. 1	Gözeneklilik analizi sonucu elde edilen veriler 59
Çizelge 8. 2	LS 26 15000 ppm katkılı hidroksiapatit tabletlerin sinter öncesi ve sonrası özellikleri 60
Çizelge 8. 3	1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (C:10g/L çözeltide) 61
Çizelge 8. 4	1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (C:20g/L çözeltide) 63
Çizelge 8. 5	1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (C:30g/L çözeltide) 65
Çizelge 8. 6	1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (C:40g/L çözeltide) 67
Çizelge 8. 7	1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (C:50g/L çözeltide) 69
Çizelge 8. 8	Adsorpsiyon işlemi öncesi ve sonrasında deney verileri 71
Çizelge 8. 9	Saf HAP tableten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi 73
Çizelge 8. 10	1000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tableten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi 75
Çizelge 8. 11	2000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tableten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi 77
Çizelge 8. 12	5000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tableten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi 79
Çizelge 8. 13	7500ppm LS Katkılı hidroksiapatit tableten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi 81
Çizelge 8. 14	10000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tableten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi 83

Çizelge 8. 15	15000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi	85
Çizelge 8. 16	Polimer katkısına bağlı olarak hidroksiapatit tabletlerden belirli zamanlarda yapılan salım yüzdeleri.....	87
Çizelge 8. 17	Saf ve LS katkılı hidroksiapatit tabletlerden salınan ilacın %10, %20 ve %30'unun salımı için geçen süreler.....	88

İLAÇ TAŞIYICISI OLARAK GÖZENEKLİ HİDROKSİAPATİT (HAP) KULLANIMININ İNCELENMESİ

Hacer Merve ÖZKUT

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Emel AKYOL

Eş Danışman: Prof. Dr. Mualla ÖNER

Kontrollü ilaç salımı, ilacı daha az dozda, seyrek aralıklarla, yan ve zararlı etkilerden arındırarak hedef bölgeye gönderme çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda ilaç taşıyıcı sistemin biyouyumluluğu büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle yüksek biyouyumluluğu sayesinde hidroksiapatit biyoseramiği öne çıkmaktadır. Kontrollü ilaç salımında istenen uzun dozlama aralığı ve kontrollü salım hızı, hidroksiapatit biyoseramiği üzerinde farklı çalışmaların geliştirilmesine yol açmıştır.

Bu çalışmada farklı çözelti başlangıç konsantrasyonlarındaki ibuprofen ilaç etken maddesinin gözenekli hidroksiapatit tabletler üzerine adsorpsiyon davranışları incelenmiştir. Ayrıca farklı gözeneklilikteki hidroksiapatit tabletlere yüzeyden damlatma yöntemiyle adsorbe edilen ampisilin sodyum ilaç etken maddesinin, hidroksiapatit tabletlerden salım kinetikleri gözlemlenerek, gözenekliliğin ilaç salımına olan etkileri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler : Hidroksiapatit, ampisilin sodyum, ibuprofen, adsorpsiyon

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE USAGE OF POROUS HYDROXYAPATITE (HAP) AS A DRUG CARRIER

Hacer Merve ÖZKUT

Department of Chemical Engineering

MSc. Thesis

Advisor: Assist. Prof. Dr. Emel AKYOL

Co-Advisor: Prof. Dr. Mualla ÖNER

Controlled drug release is the study of sending the drug to target zone in less dose, infrequent range and without the adverse and harmful effects. In these studies, the drug carrier system's biocompatibility is very important. Therefore with high biocompatibility, hydroxyapatite bioceramics gain importance. The desired long dose range and controlled release rate in controlled drug release, cause different studies to develop on hydroxyapatite bioceramics.

In this study the adsorption behavior of ibuprofen was examined above the porous hydroxyapatite tablets. Also from the different porous hydroxyapatite tablets, the release kinetics of ampicillin sodium antibiotic, which adsorbed from surface with dropping, was observed and the effect of porosity to drug release was examined.

Key words : Hydroxyapatite, ampicillin sodium, ibuprofen, adsorption

YILDIZ TECHNICAL UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE

1.1 Literatür Özeti

İlacın vücuttaki hedeflendirilmesi yapılırken dikkate alınması gereken bazı durumlar vardır. Bunlar dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, yan ve zararlı etkilerden arındırma hatta ilacı hedef bölgeye gönderme çalışmalarıdır. Bu beklentilere en iyi yanıt veren kontrollü salım sistemleridir. Bunların yanısıra kontrollü salım sisteminin biyoyumluluğu da büyük önem taşır. Kemik yapısına benzerliği ve yüksek biyoyumluluğu nedeniyle hidroksiapatit biyoseramiği bu sistemlerde son yıllarda giderek daha fazla tercih edilir olmuştur. Araştırmalar hidroksiapatit üzerine ilaç yüklenmesi ve bu ilacın hidroksiapatitten vücuda güvenli şekilde ve kontrollü olarak salınması üzerine yoğunlaşmıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda hidroksiapatitin endüstriyel polimerler vasıtasıyla yapısı bozulmadan gözenekli hale getirilebildiği ve böylece daha çok miktarda ilacı absorplayabildiğini göstermiştir. [1], [2]

Yine literatür araştırmalarına göre adsorpsiyon amacıyla kullanılan çözeltinin başlangıç konsantrasyonu arttıkça, ilaç adsorpsiyonunda da artış meydana gelmektedir. [3]

Hidroksiapatitten ilaç salım çalışmalarında ise gözenekli hidroksiapatitin daha uzun sürede daha fazla ilaç salabildiğini göstermektedir. Bu durum da kontrollü ilaç salımında arzu edilen bir sonuçtur. [4], [5]

1.2 Tezin Amacı

Uzun yıllar ilaç alanındaki çalışmaların başlıca amacı, çeşitli hastalıkları tedavi edici yeni bir molekül geliştirmek olmuştur. Ancak bu araştırmaların uzun zaman alması,

ekonomik yükü ve her zaman beklenen sonucu vermemesi alternatif arayışları başlatmıştır. Bu arayışlardaki amaç, hastanın tedavisi yanı sıra yaşam kalitesini arttırmaktır. İlaç dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, yan ve zararlı etkilerden arındırma hatta ilacı hedef bölgeye gönderme çalışmaları bu amaca yöneliktir ve bu sayede kontrollü salım sistemleri geliştirilmiştir.

Bu çalışmadaki amaç kontrollü ilaç sistemlerinde sıkça kullanılan hidroksiapatit kristallerinin farklı bir polimerle, farklı çaplarda gözeneklendirildikten sonraki adsorpsiyon ve desorpsiyon davranışlarını farklı ilaç etken maddeleri yardımıyla gözlemlemektir.

1.3 Orjinal Katkı

Bu çalışmada hidroksiapatit, LS (polistiren-poliakrilik asit kopolimeri) endüstriyel polimeri kullanılarak gözenekli hale getirilmiş ve gözenekli hidroksiapatite farklı başlangıç konsantrasyonlardaki ibuprofen etken maddesinin çözeltileriyle adsorpsiyon özellikleri incelenmiştir. Ayrıca adsorpsiyon dışında bir yükleme yöntemi (yüzeyden damlatmayla) denenerek farklı gözenekteki hidroksiapatit tabletlere ampisilin sodyum adsorbe edilmiş ve daha sonra ampisilin sodyumun sentetik vücut sıvısında salım kinetikleri gözlemlenerek gözenekli yapının ilaç salımı üzerindeki etkileri incelenmiştir.

BÖLÜM 2

İLAÇ

2.1 İlacın Tanımı

İlaç, canlı hücre üzerinde meydana getirdiği tesir ile bir hastalığın teşhisini, iyileştirilmesi veya semptomlarının azaltılması amacıyla tedavisini veya bu hastalıktan korunmayı mümkün kılan, canlılara değişik uygulama yöntemleri ile verilen doğal, yarı sentetik veya sentetik kimyasal preparatlardır. İlaçlar, ağrıları ya da başka rahatsız edici durumları dindirmek, zihin ve bedenin normal dışı durumlarını düzeltmek ve denetim altında tutmak için kullanılırlar. İlaçlar vücudun belirli bölgelerine etki ederek biyolojik süreci etkileyen moleküllerdir [6].

İlaçları dört ana kaynaktan elde edebiliriz : hayvansal, bitkisel, mineral, sentetik.

Örneğin diyabetikler tarafından kullanılan insülin ilacı, genellikle hayvan pankreasından hazırlanır (domuz, sığır). Kökler, yapraklar, çiçekler ve tohumların karışımı ilaçların bitkisel kaynağını oluştururlar; kalp yetersizliğinin tedavisinde kullanılan digitalis, mor foxglove adı verilen yabani çiçeğin kurutulmuş yaprağından hazırlanan bitki kökenli bir ilaçtır. Kalsiyum, demir ve magnezyum gibi mineraller, değişik tıbbi sorunların iyileştirilmesinde kullanılırlar [7].

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 [8]. İlaçların canlı hücre üzerindeki etkilerini inceleyen bilim dalına “Farmakoloji”, bitkisel

ilaçların elde edildiği bitkilerin karakterlerini, yapılarını, içerdikleri tesirli maddeleri makroskopik ve mikroskopik 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 tıbbaya yardımcı bir bilim haline gelmiştir [9].

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 [10].

İlaçlar etkilerini lokal veya sistematik olarak ya da her iki durumda gösterebilirler. İlacın doğrudan dokuya uygulanmasına “Lokal etki” (Ör: antialerjik losyonların, kaşıntıyı gidermek üzere deriye uygulanması); ilacın herhangi bir yolla vücuda alındıktan sonra kana geçerek etki edeceği yere ulaşmasına “Sistematik etki” denir. Sistematik etkide birçok organ etkilenir, üstelik bir organa olan etkisi diğer organa göre daha fazla olabilir. sistematik etki esasına göre alınan ilaçlara “sistemik ilaçlar” denir.

2.2 Bazı Sistemik İlaçlar

2.2.1 Solunum Sistemi İlaçları

2.2.1.1 Bronkodilatatörler

Bronşların düz kas liflerini gevşeterek bronş çapını artıran ilaçlardır. Bazı akciğer hastalıklarında (astım, kronik bronşit) meydana gelen bronş spazmlarına karşı kullanılırlar.

- **Beta-2 reseptör uyarıcılar:** salbutamol, terbutalin, fenoterol ve orsiprenalin.
- **Teofilin :** Çay, kahve ve çikolata içinde bulunan dimetilksantin' dir. Kafeine benzer yapıda olmasına rağmen çok güçlü bronkodilatatördür. Teofilin, Astım tedavisinde kullanılmaktadır. [11]

2.2.1.2 Antitussif (Öksürük) Ve Ekspektoranlar (Balgam Sökücüler)

- **Kodein ve Efedrin İçerenler:** Arkodin, Becodin, Codeinal, Kodibeksin, Latusin, Pektoral, Syrocol
- **Difenhidramin İçerenler:** Bebeko, Benylin Expectorant, Gayaben, Neo Jucodine
- **Dekstrometorfan İçerenler:** Benical, Defeks, Dorfan, Preveral, Efetal, Tusipan

2.2.2 Analjezik Ve Anestezi Etkili İlaçlar

2.2.2.1 Narkotik Olmayan Analjezikler (Ağrı Kesiciler)

Bağımlılık yapma özellikleri olmayan bu grup analjezikler orta şiddetli künt ağrılarda, romatizmal hastalıklarda ve artritlerde (eklem ağrılarında) yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Ağrı kesici etkilerinin yanı sıra genellikle antipiretik (ateş düşürücü) ve antiinflamatuvar (iltihaplanmayı önleyici) etkileri de vardır. Bunlardan en çok bilinenleri şunlardır;

- **Etken maddesi, Asetilsalisilik asit olanlar:** Alca – C, Alcacyl, Analgol, Aspirin, Ataspin, Babyprin, Devasko, Dispril, Dolviran, Fulpen, Nötras, Paranox-A, Sasiptin
- **Etken maddesi, parasetamol olanlar:** Algopan, Algopirin, Gripin, Kalmet, Kataljin, Kataprin, Malon, Panadol, Panalgine, Paracetamol, Para-nox, Parol, Pirofen, Sedalon, Seskafleks, Seskamol, Setol, Tempo, Tamol Tezpirin, Vermidon, Volpan
- **Soğuk Algınlığı Ve Gribal Enfeksiyonlarda Kullanılan Kompleks Yapılı İlaçlar:** A-Ferin, Anelsedin, Arbitus, Cinnar, Corsal, Coryban-D, Degest, Dorfan CF, Femidol, Gripanol, Peditus, Theraflu, Triaminic, Benical, Minoset, Dolven

2.2.2.2 Narkotik Analjezikler (Opioidler)

Merkezi sinir sisteminde depresif ve analjezik etki yapan, bağımlılık oluşturan bu grup ilaçlar genellikle şiddetli ağrılara karşı kullanılmaktadır. Ağrının oluşturduğu

anksieteyi(endişe/korku) yok eder ve öfori(kendini aşırı zinde hissetmekten doğan belirgin haz) oluştururlar. Morfin ve türevleri bu gruba girmektedir;

Morphine hydrochloride , Dolantin (et.md.: MeperidinHCl), Neospazm (et. md.: PapaverinHCl.), Darval, Doloksen, Küratin, Migrifen (etken madde: Dekstropropoksifen HCl)

2.2.3 Sinir Sistemine Etkili İlaçlar

- **Hipnotik İlaçlar:** Uyku bozukluğu, uykusuzluk durumlarında uykuya benzer etki yapan ilaçlardır. Örnek olarak; Nembutal, Luminal, Phenobarbital, İpnomez, Rohypnol,Noludar, Tricloryl, Unisom.

- **Trankilizan (Anksiyolitik) İlaçlar:** Anksiyete (korku, endişe), aşırı heyecanlanma gibi durumların düzeltilmesinde kullanılırlar. Equanil, Meprool, Trankilin, Dia-Pam, Diazem(etken madde: diazepam), Lizan, Nervium, Valibrin, Zepam, Librium, librax, Nobraksin, Tranxilene, Ativan, Atarax, Kardol, Validol, Passiflora, Bellergal-Retard, Bellaginal

- **Nöroleptik (Majör Trankilizan) İlaçlar:** Şizofreni ve bazı psikotik hastalıkların tedavisinin dışında saldırganlık, ajitasyon, delirium, anksiyete gibi nörolojik durumlarda kullanılır. Largactil, Fleksin, Sparin, Melleril, Moditen, Lidanil, Norodol, Akineton, Nörofren, Benadyrl.

- **Antidepresan İlaçlar:** Fiziksel ve mental yavaşlama, ruhsal ajitasyon (aşırı huzursuzluk hali), bitkinlik, konulara yoğunlaşamama, aşağılık duygusu gibi depresyon ile, manik depresif olarak adlandırılan aşırı neşe, öfori, düzensiz konuşma ve davranma, kendine aşırı güven, uykusuzluk gibi hastalıklarda kullanılırlar. Tofranil, Anafranil, İnsidon, Laroxyl, Triptilin, Merital, Ludiomil, Suxil, Tolvon, Betaserc

- **Merkezi Sinir Sistemine Etkili Kas Gevşetici İlaçlar:** İki grup hastalığın tedavisinde kullanılırlar:

1- Kas – iskelet sistemi kaynaklı kasılmalarda (kireçlenme, travma-yaralanma-, inflamasyon-iltihabi durumlar- ve diğer nedenlerden oluşan bel ağrılarında)

2 – Çeşitli hastalığa bağlı felçlerde.

Dorsiflex, Dorsilon, Paraflex, Parafon, Gamakuil, Kuilil, Cabral

- **Antiepileptik İlaçlar** : Epilepsi (ya da halk arasında sara olarak bilinir) hastalığında nöbetlerin şiddetini ve sıklığını azaltan ya da yok eden ilaçlardır. Antisacer, Epdantoin Composee, Eptandoin Simple, Rivotril, Tegretol, Maliasin, Depakin.
- **Merkezi Sinir Sistemi Uyarıcıları:** İnsanda psişik uyarı, öfori, fiziksel performans artması, uykusuzluk, konulara konsantre olma yeteneğinin artması gibi etkiler oluştururlar. Yüksek dozda alındıklarında sara (=epilepsi) nöbetlerinde görülen nöbetler oluşmasına neden olurlar. Yine bağımlılığa neden olma zehirleyici (toksik) etki nedeniyle bu gruba giren amfetamin grubu ilaçlar Türkiye dahil birçok ülkede yasaklanmıştır. Coramin, Koral Efedrin (et.md.: Nikotinamid); Ansefal (Piritinol); Biocetam, Nootropil, Nörotrop (et. md.: Piracetam); Encephabol (Pritioksin); Lucidril (Sentrofenoksin).
- **Kasılmayı Çözen (Spazmolitik veya Kolinerjik Ve Antikolinerjik) İlaçlar:** Özellikle sindirim sistemine bağlı organlarda oluşan ağrılı kasılmaların (spazmların) giderilmesinde kullanılır. Antrenyl, Avacan, Atropa, Atropin sülfate, Buscotek, Buskas, Pankopan Skopan, Aspasmil, Butopan, Epidosin, Palerol, Dolo-Adamon .
- **Migrene Karşı Kullanılan Spesiyatiler:** Avamigran, Cafergot, Ergafein, Ergosanol, Dihydergot, Sandomigran, Toterjin, Axeen.
- **Antialerjik (Antihistaminik) İlaçlar:** Alergin, Benadryl, Systral, Antistine, Calistin, Soventol, Longifene, Avil, Aviletten, Disophrol-Repetabs, Praktin, Sipraktin, Tavegyl, Tarpan, İncidal, Sandimmun, Fenistil.

2.2.4 Kemoterapötik (Tedavi Edici) İlaçlar

2.2.4.1 Antibiyotikler

Herhangi bir organın iltihaplanması”enfeksiyonu” durumunda kullanılan ilaçlardır.

- **Penisilin Türevleri:** Antipen, Histapen, Celpillina, Alfasilin, Ampisilin, Ampisina, Duocid, Negopen, Seskasilin, Alfoksil, Geopen, Longatren, Pipril, Augmentin, Azactam
- **Sefalosporinler** : Mantardan elde edilen yarı sentetik antibiyotiktir. Genellikle ilaçların etken maddesi incelendiğinde Sefaleksil, Sefradin, Sefalozin gibi

Sefalosporinin kısaltılması ile türetilmiş isimler vardır. Maksipor, Efradin, Sefril, Sefazol, Cefobid, Rocephin, Zinacef, Ceclor

- **Aminoglikozit Antibiyotikler:** Streptomycine, Kanamycine, Nebcin, Mikasin, Garamycin, Genta, Gentasillin, Gentamisin, Netromycine
- **Makrolit ve Linkozamin Grubu Antibiyotikler:** Emisin, Erimicin, Erythrocin, TAO, Tekmisin, Lincocin, Linconobel, Linkomisin- İE, Cleosin,
- **Tetrasiklinler :** Azo-Tetralet, Devacyclin, Heksasiklin, Misteklin, Tetra, Panter, Uropol, Terramycin,
- **Amfenikoller:** Colimycin, Fenicomycin, Kemicetine, Klorimisin, Levosetin, Urfamycin
- **Antimikrobik İlaçlar:** Rifal, Rifocin, Metraljil, Biteral, VancocinCP
- **Antitüberküloz İlaçlar:** İsozide, Nydrazid (etken madde: İsoniazid). Embutol, Ethambutol, Miambutol, Tüberol (etken madde: Etambutol). Rifadin, Rifal, Rifcap, Rifinah (etken madde: Rifampisin). Pirdina, Pirazinid, Morfozid, Promid, T-Bascyl, Tebesco, İnazon
- **Sülfonamidler:** Sülfadiazin, Ultradiazin, Gantrisin, Azo-Gantrisin, Amidin, Fanasil, Bactrim, Kemoprim, Mikrosid, Septrim, Sülfaprim, Codiazin
- **Üriner Antiseptik İlaçlar :** Piyeloseptil, Uriseptin, Fureks, Naligram, Negram, Helpa, Litizin, Panurin, Purinol
- **Antifungal İlaçlar:** Mikostatin, Misteklin (etken madde: Nistatin). Gefulvin Forte, Grifulvin Forte, Grisovin (etken madde: Griseofulvin). Fungoral (etken madde : Ketokonazol) [12].

2.3 İlacın Emilimi

İlaçların emilim hızı ilacın veriliş yöntemiyle ilgilidir. Damar içine ilaç uygulandığında ilacın kana karışması çok hızlıdır. Endotrakeal tüpten verildiğinde solunum mukozasından emilim damar yoluna yakın bir hızdadır. Rektum gibi mukoza yüzeylerinden de emilim çok hızlıdır. Kas içine ilaç verildiğinde emilim daha yavaştır. Aynı şekilde deri altına (subcutaneous) ilaç uygulandığında da ilacın kana karışması zaman aldığından emilim de yavaştır. Oral ilaç alımında ise ilacın kana karışması diğer

yöntemlere göre daha yavaştır. İlacın kana karışımının en yavaş olduğu yol deri yoludur [12].

Çizelge 2.1 Çeşitli Yollardan Alınan İlaçların Emilim Hızları [12]

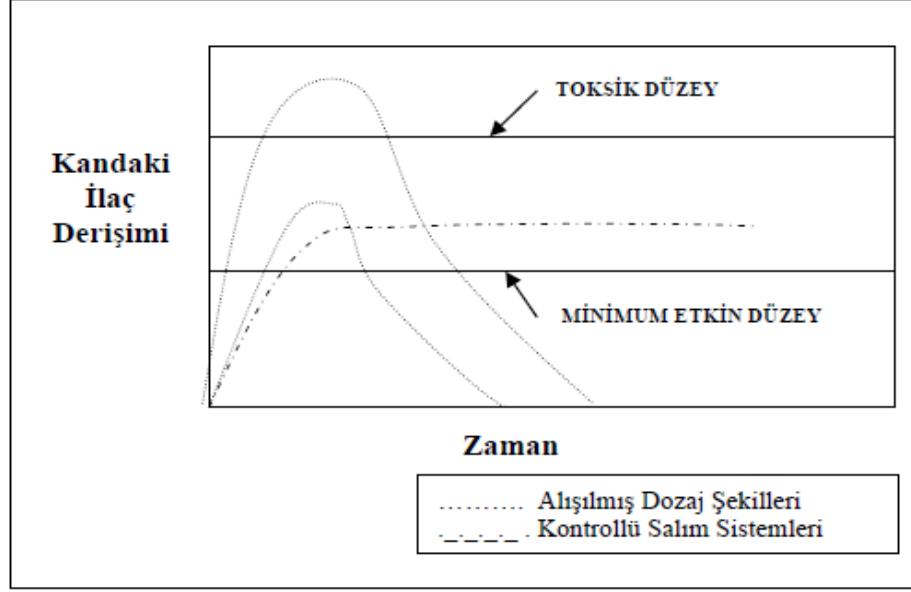
Alındığı Yol	Etkinliğine Kadar Geçen Süre
Deriden	Değişken
Ağızdan	30 - 90 Dakika
Rektal	5 - 30 Dakika
Cilt Altı	15 - 30 Dakika
Kasıçı	10 - 20 Dakika
Dilaltı –Tablet	3 - 5 Dakika
Dilaltı – Enjeksiyon	3 Dakika
İnhalasyon – Solunum	3 Dakika
Endotrakeal	3 Dakika
Damar Yolu	30-60 Saniye
Kalp İçine	15 Saniye

BÖLÜM 3

KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI

Organizma için gerekli olan etkin maddenin salım hızını kontrol ederek hedef hücreye ulaştıran sistemlere kontrollü salım sistemleri adı verilir [9]. Kontrollü salım, etkin maddenin sistem içerisinde istenilen sürede, belirlenmiş bir hızla ve gereken miktarda çıkacak şekilde tasarımının yapıldığı bir yöntemdir [13].

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 [9].



Şekil 3.1 Kandaki ilaç derişiminin zamanla değişiminin kontrollü salım sistemleri ve alışılmış dozaj şekilleri için karşılaştırılması [9]

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 [9].

3.1 Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan Sistemler

İlaç kutularının üzerinde salım özelliklerini belirtmek üzere "SR, MR, XL, CR vb." gibi ifadeler yer alır. Bu ifadelerin anlamları şu şekildedir;

- **CR** (**C**ontrolled **R**elease Drug Delivery System = Kontrollü ilaç salımı yapan sistemler):

Adından da anlaşılacağı gibi ilacın etken maddesini bir anda değil de zaman içinde salın sistemlerdir. Bilinen metodlarla yapılan ilaçların günde bir kaç defa alınması gerektiği halde bu teknikle hazırlanan ilaçlar günde bir defa alınmakta ve buna rağmen etkileri gün boyu sürmektedir. Bu, ilaçtan maksimum verim alınmasını sağlamanın yanında, hastaya kullanım kolaylığı getirir ve hastanın vücuduna gereksiz yere fazla ilaç girmesini önlemiş olur. Bu ilaçların bol suyla yutulması gerekmektedir. İlacın çiğnenmesi, kırılarak yutulması ya da suyla eritilip içilmesi sonucunda ciddi yan etkiler

görülebilmektedir. İlacın kandaki miktarı istenmeyen seviyelere çıkabilir. Bunlar kadar önemli olmamakla beraber ilacın uzun süreli etkisi de ortadan kalkmış olacaktır.

- **SR** (**S**ustained **R**elease Drug Delivery Systems = Sürekli salım yapan sistemler) Birden fazla sayıda doz uygulanarak elde edilen etkiye benzer etki sağlamak amacıyla ilaç kullanıldığı andan başlayarak belli bir süre içindeki etken maddeyi sürekli salınan sistemlerdir. Bu açıdan "CR" ifadesiyle benzerlik taşıdığı söylenebilir. Her iki ilacın da günde 1 defa kullanılması yeterli olmaktadır.

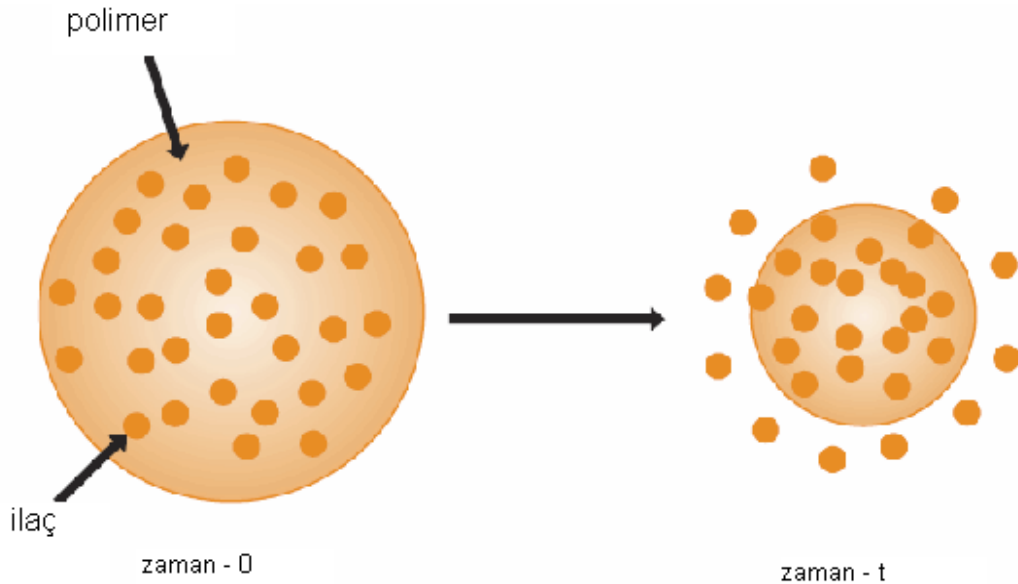
- **MR** (**M**oderately **R**elease drug delivery systems) : Bu sistem de kontrollü salım yapan bir sistemdir. Yine az miktarda ama devamlı etken madde salınımını anlatmaktadır.

- **XL** (Extended Release) : **CR** ve **MR** de olduğu gibi günde bir defa kullanımı yeterlidir, tüm gün gerekli etken maddeyi belirli miktarlarda salmaktadır [14].

Bu adlandırmaların yanısıra kullanılan bazı sistemler mevcuttur.

3.1.1 Kimyasal Kontrollü Sistemler

Vücut içerisinde bozunarak zararsız, küçük moleküllere dönüşebilen polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı sistemlere "biyobozunan sistemler" adı verilir [9].

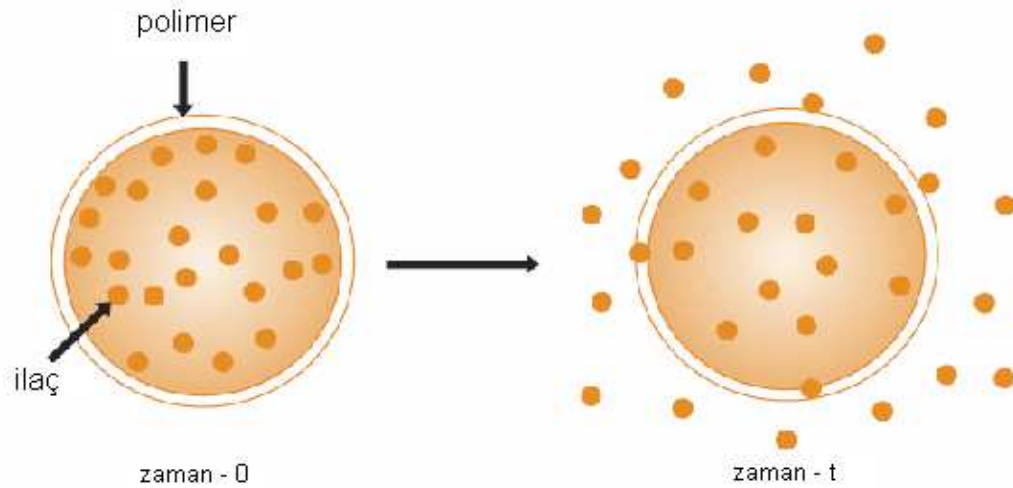


Şekil 3.2 Biyobozunan sistemlerin şematik görünümü [8]

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 bozularak 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 [15].

3.1.2 Difüzyon Kontrollü Sistemler

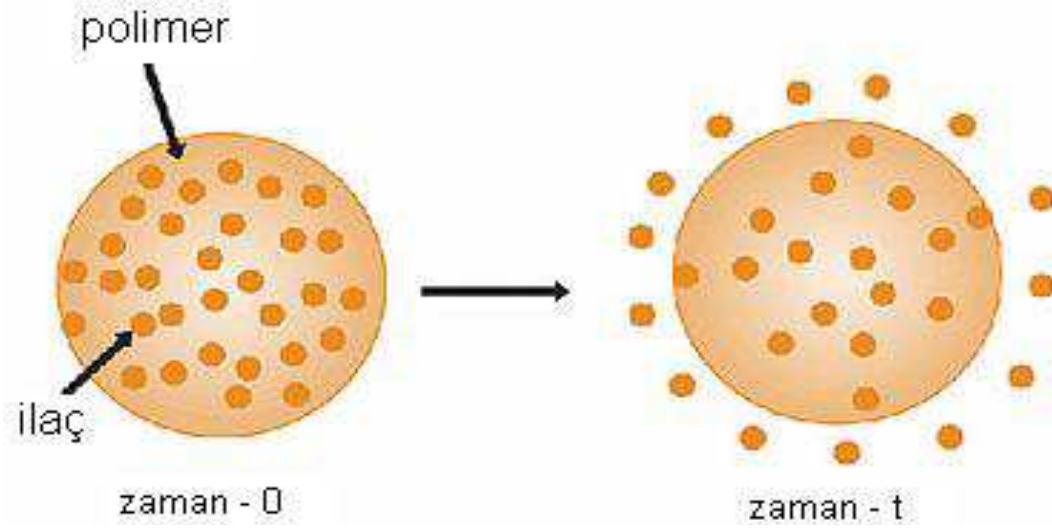
Bu sistemlerde etkin maddenin salım hızı, etkin maddenin suda çözünmeyen bir polimerden veya kontrollü ilaç salım sisteminden difüzyonu ile kontrol edilir. Etkin maddeyi içeren çekirdek, suda çözünmeyen bir membranla kaplanmıştır. Etkin madde, membranın içinde dağılır. Sonra membrandan sistemi çevreleyen ortama difüze olur. Bu sistemlere rezervuardan difüzyonla salım hızını kontrol eden sistemler denir. Şekil 3.3'de rezervuar difüzyon kontrollü sistemlerin şematik gösterimi görülmektedir.



Şekil 3.3 Rezervuar difüzyon kontrollü sistemlerden ilaç salımı [16]

Eğer etkin madde inert polimerik bir matristen çözündürülmüş veya dağıtılmışsa, bu sistemlerde salım hızı matristen difüzyonla kontrol edilir. Şekil 3.4'de matriks sistemden ilaç salımı görülmektedir. Matriks sistemlerde katı ilacın öncelikle yüzey

tabakada çözüldüğü kabul edilir. Bu tabaka yorulduğunda bir sonraki tükenmeye başlar [17].



Şekil 3.4 Difüzyon kontrollü matriks sistemden ilaç salımı [18]

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. Salım hızı, salımın %60'ı tamamlandıktan sonra azalmaya başlar, çünkü matriks içindeki etkin madde konsantrasyonu doygunluk konsantrasyonunun altına düşmektedir [8].

Etkin maddenin salımı Fick'in birinci yasasına göre gerçekleşir;

$$J = -D_m \frac{dC_m}{dx} \quad (3.1)$$

Eşitlikte J ; etkin maddenin azalan konsantrasyon yönünde membrandan akımını ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}/\text{s}$) (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 [19].

3.1.3 Su-Geçiş Kontrollü Sistemler

Bu sistemler ilaç salım hızının, suyun cihaz içerisine girişi ile kontrol edildiği sistemlerdir. Bu 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 [20].

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 akrilamit) 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 ($pH < 2,0$) büzüşen jeller, bağırsaklarda ($pH > 7,0$) şişerek ilacı salarlar. Bunun tersi bir uygulamadaysa, düşük pH'ta şişebilen polimerlerden kötü tatlı ilaçların salımı gerçekleştirilmektedir. Ağızın nötral pH'ında ($pH = 7,0$) polimer düşük şişme derecesine sahiptir ve içerisindeki ilaç salınmaz, midenin asidik ortamında ise pH düşer ve ilaç salınır [15].

3.2 Kontrollü İlaç Salımında Kullanılan İlaç Taşıyıcı Partiküler Sistemler

Sürekli etkili dozaj formları ile yapılan tedavilerde amaç; konvansiyonel dozaj formlarının günde üç ya da daha fazla alınması ile elde edilen etkinin günde bir veya iki defa alınmasının sağlanması ile gerçekleştirilmesidir [20]. Modifiye salım yapan sistemlerde, alınan doz sayısının azaltılmasının yanı sıra salımın yeri ve/veya hızının da değişimi söz konusudur [22]. Temel amaç, hastanın tedavisinin yanı sıra yaşam kalitesini ve hasta uyuncunu artırarak, minimum dozla başarılı etkiyi sağlamaktır [23].

Bu amaçla ilaç taşıyıcı partiküler sistemlerden yararlanılır. İlaç taşıyıcı partiküler sistemlerden mikroküreler; etkin maddeyi kontrollü veya modifiye bir şekilde salması, etkin maddenin yapı ve aktivitesini değiştirmemesi, etkin maddenin lokal irritasyon riskini azaltması, *in vitro* ve *in vivo* koşullarda dayanıklı olması, düşük dozda ilaç kullanımına olanak sağlaması ve düşük doza bağlı olarak toksisiteyi azaltması, biyolojik sistemle uyumlu olması, biyolojik olarak parçalanabilmesi ve parçalanma ürünlerinin toksik olmaması ile diğer partiküler sistemlerden ayrılmaktadır [24].

Mikroküre, mikropellet, mikrokapsül, mikrosünger gibi partiküler ilaç taşıyıcı sistemlerin tablet formunda dizayn edilmesi ve geliştirilmesi, sert jelatin kapsüller içinde verilmelerine oranla; mikropartiküler sistemlerden etkin madde çıkışının kontrol edilebilmesinin yanı sıra etkin madde salımının uzatılabilmesi ve oral uygulamayı takiben daha uzun bir süreçte alt ünitelere ayrılan bir kompakt yapının oluşmasına bağlı

olarak etkin maddenin vücutta daha uniform (tekdüze) konsantrasyonlara ulaşmasının sağlanabilmesi nedeniyle giderek önem kazanmıştır [25].

3.2.1 Mikroapsüller

Mikroapsüller, bir çekirdeğin çeperle kaplanması sonucu oluşan dozaj şeklidir. Mikroapsülleme ise katı, sıvı ve gazın inert, polimerik bir madde ile bir film halinde kaplanması işlemidir. Etkin madde çekirdek, kaplama maddesi de çeper adını alır.[19]

Mikroapsüller, 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 apsüllerdir. İki tipin karışımı antibiyotik tedavilerinde sıklıkla kullanılmaktadır [26].

3.2.2 Mikroüreler

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

Mikroürelerin hazırlanmasında sentetik ve doğal polimerler kullanılır. Farmasötik uygulamalarının yanı sıra dolaşım sistemi fonksiyonlarının incelenmesinde, damar çaplarının ölçülmesinde, kromatografi kolonlarında dolgu maddesi olarak da kullanılabilirler. Anti-kanserojen ilaçlar, proteinler ve aşılarda mikroüre halinde vücuda verilen sistemlerdendir [19].

3.2.3 Nanopartiküller

Nanopartiküller, büyüklükleri 10-1000 nm arasında değişen, çözülmüş, 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 yararlanır [27].

3.2.4 Mikrosüngerler

Mikrosüngerlerin büyüklükleri 5-300 µm arasındadır. Yaklaşık 25 µm 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 [19].

3.3 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 [28].

Kontrollü ilaç salımda 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 [26]. Biyobozunur özelliğe sahip bazı polimerler; poli laktik asit (PLA), poli glikolik asit (PGA), poli laktit-ko-glikolik asit (PLGA), poli anhidrit ve poli ortoesterdir.

Polimerler ile ilgili olarak karşılaşılan en önemli sorunlar biyoyoum, uzun vadede biyolojik sisteme vereceği etkinin kesin olarak bilinmemesi, polimerik malzemenin toksitesini ve polimerik malzemenin sistemden uzaklaştırılması için cerrahi müdahalenin gerekli olma ihtimalidir [29].

3.4 Kontrollü İlaç Salımıyla İlgili Literatür Çalışmaları

Catauro ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada, sol-gel metoduyla sentezlenen titanyum dioksit (TiO₂) – policaprolakton (PCL) hibrit malzemesinden ampisilin salım kinetiklerini incelemişlerdir.

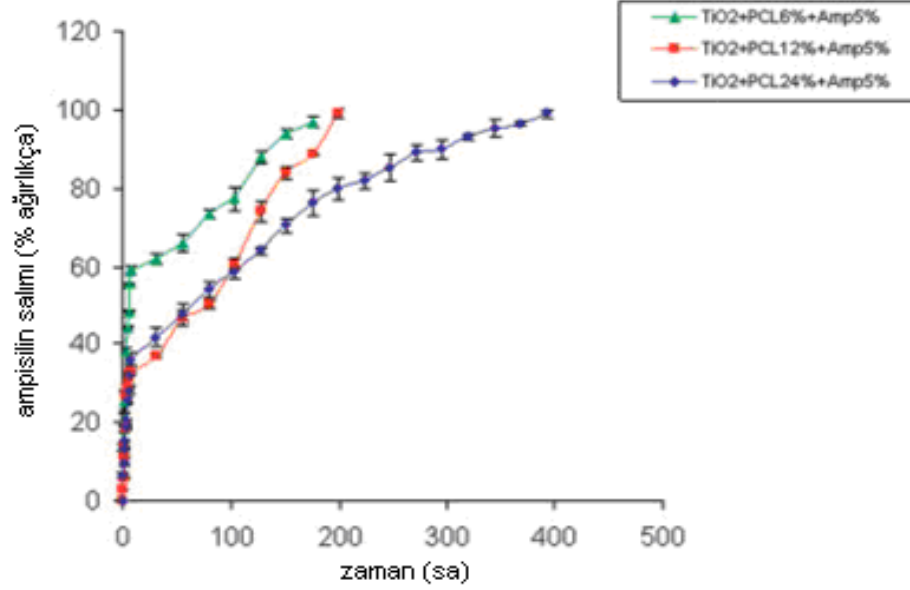
TiO₂ / PCL hibrit malzemesinin sentezi için sırasıyla ağırlıkça %6, %12 ve %24 PCL kullanılmıştır. TBT (titanyum bütoksit)'li kloroform-PCL çözeltisi, TBT'li etanol-su çözeltisiyle karıştırılmış, buradan TBT-asetik asit karışımı elde edilmiştir. Daha sonra bu karışıma %5'lik ampisilin-su çözeltisi eklenmiş, 5°C'de homojen bir karışıma ulaşılması için karıştırılmıştır. Elde edilen homojen karışım 10 dakika bekletilerek jel halini almıştır. Malzemeler (%6, %12 ve %24 ağırlıkça PCL içerikli) 3 ton basınca maruz bırakılarak 63 - 125µm partikül boyutlarına sahip diskler oluşturulmuştur.

Ampisilin yüklü TiO₂ / PCL hibrit malzemesi 15 ml sentetik vücut sıvısında 37°C'de 150 rpm hızdaki karıştırıcı banyoda bekletilmiş, ve 197 nm'de absorbanları okunmuştur.

İlk 6 saatte %6 PCL içeren diskten ampisilin salımı %60 olurken; %12 ve %24 PCL içeren diskten ampisilin salımı sırasıyla %35 ve %40 olmuştur. Ampisilin salımının tamamlanma süreleri ise şu şekilde gerçekleşmiştir:

- TiO₂+PCL(%6)+AMP(%5): 7gün (180sa),
- TiO₂+PCL(%12)+AMP(%5): 8gün (200sa),
- TiO₂+PCL(%24)+AMP(%5):14gün

Şekil 3.5'te zamana bağlı ampisilin salımı görülmektedir.



Şekil 3.5 Farklı PCL İçerikli TiO₂ Hibrit Malzemelerinden Zamana Bağlı Ampisilin Salımı [4]

İlk bakışta %6'lık PCL içeren disk, %12'lik PCL içeren diskten daha hızlı salım yapmış gibi gözükse de, ampisilin salımının tamamlanma sürelerine bakıldığında en uzun ve kontrollü salımın TiO₂+PCL(%24)+AMP(%5) 'den gerçekleştiği görülmüştür. Bu çalışma sonunda kullanılan polimerin (PCL) karışım içindeki karboksil ve hidroksil grupları arasında hidrojen bağları oluşumuna yardımcı olduğu saptanmış, ve bunun ince bir HAP filmi oluşturduğu analizler sonucu gözlenmiştir. Polimer içeriğinin artması daha uzun ve kontrollü bir salımın sağlanabilirliğini göstermiştir [4].

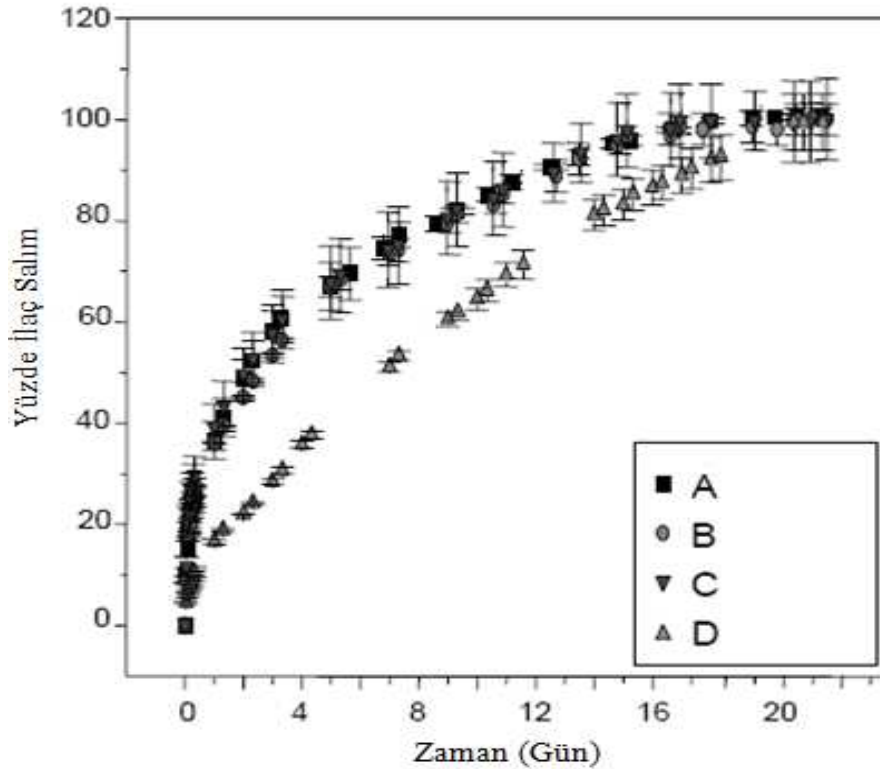
Fernandez ve arkadaşları 2002 yılında yaptıkları çalışmalarda biyoaktif cam ve polimer birleşiminden oluşan malzemelerden ilaç salımını incelemişlerdir. Yapılan çalışmada ilaç etkin maddesi olarak ibuprofen (IBU) kullanılmaktadır. Biyoaktif cam olarak SiO₂-CaO-P₂O₅, polimerik malzeme olarak, poli-L-laktik asit (PLA) ve polimetilmetakrilat (PMMA) kullanılmıştır. Yaptıkları çalışmalarda, biyoaktif malzeme kullanımı ile bu tip malzemeler ile canlı doku ile bağ oluşturması ve dokunun bu malzemelerde herhangi bir yabancılik çekmeden çoğalabilmesi hedeflenmektedir. Bu şekilde implant malzeme olarak kullanılacak malzemenin implant işlemi sonrasında dokuda oluşabilecek sorunların biyoaktif implant malzeme ile önüne geçmeyi amaçlamaktadırlar. Deneylerde kullanılan polimerik malzemelerden PLA biyobozunur ve biyolojik olarak kararlıdır. Fernandez ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda 4 tip numune hazırlamışlardır. A-C serilerinde her üç bileşen mevcutken (Biyoaktif cam, PLA ve

PMMA), D numunesinde biyobozunur PLA mevcut değildir. Numunelerin bileşimleri ile ilgili veriler Çizelge 3.1’de mevcuttur .

Çizelge 3.1 Hazırlanan numunelerin kompozisyonu (ağırlıkça %) [30]

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

İlaç salım deneyleri 10 ml yapay vücut sıvısında gerçekleştirilmiştir ve her ölçümden sonra bu 10 ml’lik miktar yenilenmiştir. İlk gün ölçümler 15 dakika aralıklar ile gerçekleşmiş ilerleyen günlerde ise 12 saatte bir ölçüm alınmıştır. İlaç salım miktarı UV-VIS spektrofotometresinde 264 nm dalga boyundaki absorbans değerinden tespit edilmiştir. Yapılan salım deneyleri ile ilgili verilerden oluşan grafik Şekil 3.6’da görülmektedir.



Şekil 3.6 Zamana karşı ibuprofen salım grafiği [30]

Yapılan bu çalışmalarda sonuç olarak, biyoaktif cam/polimer/ibuprofenden oluşan biyomalzemeden kontrollü ilaç salımını incelemişlerdir. Üretilen malzemelerin,

biyoaktif camın özelliğini engellemediğini ve malzeme üzerinde kemik büyümesine yardımcı olduğunu tespit edilmiştir. Değişik IBU/cam oranlarının ibuprofen salımını etkilemediği, PLA varlığının ibuprofende amorf yapı oluşumuna katkıda bulunduğunu ve dolayısı ile ibuprofen salımını azalttığını saptanmıştır [30].

BÖLÜM 4

HİDROKSİAPATİT

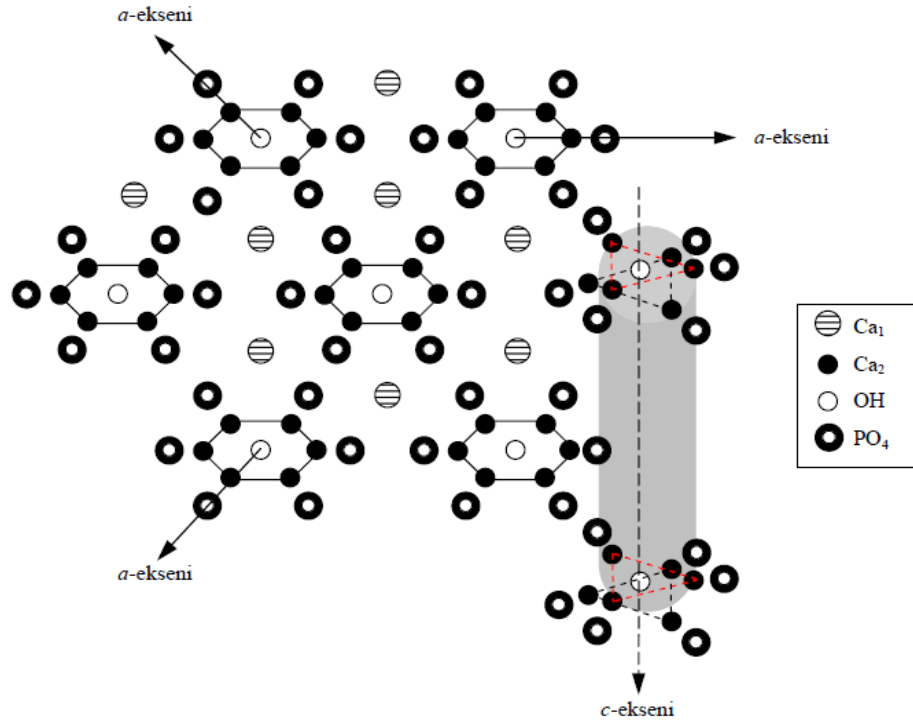
Hidroksiapatit, kalsiyum fosfat grubunun termodinamik olarak en stabil fazıdır ve çok önemli biyouyumlu bir malzemedir [31]. Biyoseramiklerin apatit grubunun bir üyesidir. Apatit terimi Yunanca'da "apatê" kelimesinden türetilmiş olup, yanıltıcı veya aldatıcı anlamına gelmektedir. Bu isimlendirme apatitlerin biçim ve renk farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Kalsiyum fosfat apatitleri $Ca_5(PO_4)_3X$ formüllü bileşiklerdir. Formüldeki X; F⁻ iyonu olursa fluoroapatit, Cl⁻ iyonu olursa kloroapatit ve OH⁻ iyonu olursa da hidroksiapatit olarak isimlendirilir [32].

Hidroksiapatitin kısa gösteriminin HA, HAP, HAp veya OHAp şeklinde yapıldığı ve $Ca_5(PO_4)_3OH$ veya daha yaygın kullanımı olan $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ kimyasal formülü ile gösterildiği belirlenmiştir.

4.1 Hidroksiapatitin Yapısı

HAP, kristal yapı olarak hekzagonal örgüye sahiptir ve uzay grubu $P6_3/m$ 'dir. HAP'in atomik düzenlenmesi ise; birbirleriyle aralarında 120° bulunan 3 adet *a*-ekseni ve bu eksenlere dik olan bir *c*-ekseni ile karakterize edilir. En küçük yapı birimi olarak tanımlanan birim hücre, HAP kristali için Şekil 4.1'deki belirtildiği gibi hekzagonal (altıgen) dizilime sahip birbirine yakın paketlenmiş Ca^{+2} , PO_4^{-3} ve OH^- gruplarından meydana gelmektedir. Birim hücre içerisindeki konumuna göre 10 kalsiyum (Ca) atomu Ca_1 ve Ca_2 olmak üzere iki türde sınıflandırılır. Dört kalsiyum atomu hekzagonal düzenlenmenin içerisinde oktahedral (sekizyüzlü) mevkide Ca_1 konumunu işgal eder ve hekzagonal sütunun köşelerine yerleşen ve hidroksil (OH^-) iyonlarını kuşatan altı kalsiyum atomu ise Ca_2 konumunda bulunur. Ancak Ca_2 atomları aynı düzlemde

değildir, bir üçlü $z = 0,25$ ve diğer üçlü ise $z = 0,75$ 'de üçgen konumlarında yerleşir. Altı Ca_2 atomuna benzer şekilde altı fosfat (PO_4^{-3}) ise $z = 0,25$ 'den $z = 0,75$ 'e sarmal ve tetrahedral (dört adet üçgen yüzü) olarak düzenlenir. Fosfat grupları, HAP için yapısal kararlılığı sağlayan bir iskelet çatı yapısal ağı meydana getirirler [33].



Şekil 4.1 HAP'in atomik yapısı [33]

Vücuttaki biyolojik HAP stokiyometrik, bileşim, fiziksel özellikler ve mekanik özellikler bakımından saf HAP'ten farklıdır. Bu ise HAP'in iyon yer değiştirmelerine yatkın oluşundan kaynaklanır. Biyolojik HAP'te genelde kalsiyum eksikliği mevcuttur. Ca/P molar oranı, saf HAP'in stokiyometrik oranı olan 1,67 değerinden çok küçüktür. (İdeal bir HAP için Ca/P oranı 10/6 veya 1,67'dir.) İdeal bir hidroksiapatitin özellikleri çizelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1 Hidroksiapatitin fizikokimyasal, mekanik ve biyolojik özellikleri [5]

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
Bağlı 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
Biyouygunluk	Yüksek
Biyobozunma	Düşük
Hücreyel uygunluk	Yüksek
Kemik iletkenliği	Yüksek

Mekanik özelliklerin değeri büyük ölçüde ölçüm tekniklerine ve HAP numunelerinin gözenekliliğine, tane büyüklüğüne ve safsızlığına bağlıdır. HAP'in en tipik özelliği kırılma bir seramik malzeme olmasıdır. HAP'in mekanik dayanımı ve kırılma tokluğunun düşük oluşu, yük mukavemeti gerektiren uygulama alanlarındaki kullanımı için bir engel teşkil eder.

HAP alkali çözeltide çözünmezken asidik çözeltide çözünür ve saf suda ise çok az çözünür. Ayrıca, HAP'in çözünürlüğü amino asitler, proteinler, enzimler ve diğer organik bileşiklerin varlığıyla değişir. Bu çözünürlük özellikleri HAP'in biyouyumluluğu ve diğer bileşiklerle yaptığı kimyasal reaksiyonlar ile yakından alakalıdır. Bununla birlikte çözünme hızı; şekil, gözeneklilik, kristal büyüklüğü ve kristalleşmesindeki farklılıklara bağlıdır. Sinterlenmiş HAP'in çözünürlüğü çok düşüktür ve derialtı dokusundaki çözünme hızı 0,1 mg/yıl'dır. HAP proteinler, yağlar ve diğer inorganik ve organik türler ile aktif olarak tepkimeye girer [33].

HAP'in termal kararlılığı ise düşük olup, 1200 °C'den daha yüksek sıcaklıklarda trikalsiyum fosfata ayrışır [34], [35].

HAP saf olarak veya kompozit karışımlarda kullanılabilir. Saf HAP seramikler; ilaç salımında ve implant olarak kullanılmaya uygun değildirler. Bu nedenle değişik üretim metotlarıyla yoğun ya da gözenekli HAP haline getirilerek kullanılırlar

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 [8].

4.2 Hidroksiapatit Sentez Yöntemleri

HAP'in hazırlanması kuru metot ve yaş metot olmak üzere iki ana yöntem altında incelenir.

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 stokiyometrik ve iyi kristalize edilmiş ürün elde edilir [16].

Yaş metot ise Hidroksiapatitin Ca/P oranının 1,67'den düşük olduğu durumlarda kullanılır. Çöktürme reaksiyonuna dayalı yaş metot, uygulama kolaylığı nedeniyle en çok tercih edilen yöntemdir. Yaş metotta; özel ekipmana, yüksek sıcaklık fırınlarına ihtiyaç yoktur [36].

Literatürde HAP kristali hazırlamak için katı-hal reaksiyonları, hidrotermal koşullarda kristalbüyütme ve sol-jel kristalizasyonu gibi farklı pek çok metoda rastlanmaktadır [37]. Yaygın olarak kullanılan; yaş kimyasal çöktürme yöntemi, katı hal reaksiyon yöntemi, hidrotermal yöntem, sol-jel yöntemi gibi yöntemlerin yanısıra, emülsiyon ve kıyı mercanlarının dönüştürülmesi gibi farklı yöntemler de kullanılmaktadır.

4.2.1 Yaş Kimyasal Çöktürme Yöntemi İle Hidroksiapatit Sentezi

Bu yöntemde kalsiyum fosfatın sulu çözeltisi hazırlanarak çöktürme yapılır. Çöktürme sonucunda oluşan ilk çökeltinin hidratlanmış bir apatite hidroliz olan dikalsiyum fosfat ile amorf kalsiyum fosfatın bir karışımı olduğu bulunmuştur. Ayrıca çökeltme sonucu oluşan dikalsiyum fosfat dihidrat ise bir eksik Ca atomuyla $[Ca_9(HPO_4)_x(PO_4)_{3-x}(OH)_x]$ ürün oluşturmaktadır [16].

4.2.2 Katı Hal Reaksiyon Yöntemi İle Hidroksiapatit Sentezi

700 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda gerçekleştirilen katı hal reaksiyonlarında; kompozisyonları sadece uçucu olmayan bileşenlerin oranlarına, sıcaklığa ve toplam basınca bağlı olan bir ya da daha fazla kalsiyum fosfat içeren karışımlar meydana gelir. $Ca/P < 1$ olan kalsiyum fosfatlar kolay çözünüp, çok çabuk hidrolize olabildiklerinden implantasyon için uygun değildirler. $Ca/P > 1$ olan durumlarda kalsiyum pirofosfat fazlası, trikalsiyum fosfat ve tetrakalsiyum fosfat olduğu bilinmektedir. Sıcaklığın bir fonksiyonu olarak ilk iki faz farklı bir kristal formda oluşur. Tetrakalsiyum fosfat 1420°C'nin altındaki hava akımında kararlı değildir ancak su buharıyla reaksiyona girerek hidroksiapatiti oluşturur [36].

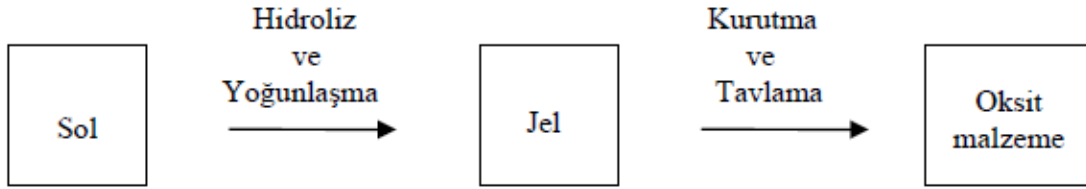
4.2.3 Hidrotermal Tepkimelere Dayalı Hidroksiapatit Sentezi

$CaHPO_4$ ile $Ca(OH)_2$, $Ca_3(PO_4)_2$ ile $Ca(OH)_2$ reaktifleri 12,000 psi buhar basıncında 275°C'de hidrotermal olarak HAP'ye dönüşebilmektedirler. Buna ek olarak $Ca_3(PO_4)_2$ ve $Ca_4P_2O_9$ veya $Ca_4(PO_4)_2O$ söz konusu şartlar altında kolaylıkla hidrotermal olarak

HAP'ye dönüştürülebilmektedir. CaCO_3 , CaHPO_4 veya $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 'ün uygun miktarları kullanılarak HAP'ye dönüşümün sağlanabildiği ifade edilmektedir [38].

4.2.4 Sol-Jel Yöntemi İle Hidroksiapatit Sentezi

Sol, koloidal parçacıkların veya moleküllerin bir sıvı ya da bir çözelti içerisinde askıda kalması sonucunda oluşur. Jel oluşumu için sol, üç boyutlu sürekli bir ağ oluşumuna neden olacak başka bir sıvı ile karıştırılır. Sol-jel işleminin üç temel adımı Şekil 4.2'de açık bir şekilde verilmiştir. Hidroliz ve yoğunlaşma reaksiyonları ile sol, bir jele dönüştürülür. Daha sonra elde edilen bu jel, kurutma ve tavlama aşamalarından geçirilip oksit haline dönüştürülür [39].



Şekil 4.2 Sol-Jel işleminin temel adımları [39]

Bu yöntemin en belirgin avantajı, klasik yöntemlere kıyasla daha düşük sıcaklıklarda hazırlanabilen çok homojen oksit tozlarının elde edilmesidir. Dezavantajları ise çözeltiyi jel oluşumu esnasında sabit viskozitede tutma zorlukları, jel içerisinde kalan gözenek ve hidroksil iyonlarının bazı özel amaçlı seramiklerde hataya sebep olabilmeleridir [39].

4.3 Hidroksiapatitin Kullanım Alanı

Hidroksiapatit çok farklı alanlarda büyük ilgi gören bir bileşendir. Kemik mineraline kimyasal benzerliği ve yapısı ile özellikle biyomalzeme alanında çok önemlidir. Zehirsiz olması ve sert ve yumuşak dokulara yüksek uyumluluğu hidroksiapatiti biyomalzeme olarak üstün kılan özellikleridir. Düşük Ca/P oranına sahip hidroksiapatit yüksek sıcaklıklarda elektriğe duyarlıdır. Ayrıca küçük partikül boyutu ve yapışkan olmadan suyu adsorbe edebilme yeteneği ile toz halindeki katıların kekleşmesini önleme ve katıların akışında düzenleyici olarak önemli ticari uygulamalara sahiptir [40], [41].

HAP kimyasal olarak kemiğin ve memelilerdeki diğer sert dokuların (dişler ve kemiğin) mineral bileşenleri ile benzer yapıya sahiptir. Ayrıca doğal kemiğin yaklaşık olarak ağırlıkça %70 ve hacimce % 50'si HAP'tir. Bunlara ilave olarak doğrudan kemiğe bağlanma özelliği ile beraber osteokondüktifliği (kemik içine yerleştirildiğinde kemikte var olan hücrelerin malzeme içindeki boşluklara ilerlemesi özelliği), yüksek biyoaktifliği ve biyouyumluluğu nedeniyle ortopedi ve dişçilikte; yapay kemik olarak çeşitli protezlerin yapımında, çatlak ve kırık kemiklerin onarılmasında ve metalik biyomalzemelerin kaplanmasında yaygın olarak kullanılmaktadırlar [42]. HAP yüksek biyouyumluluk ve üstün mekanik özellikler göstermesine rağmen halen tam olarak kemik yerine kullanılamamaktadır. Genellikle yüke maruz kalmayan implantlarda (orta kulak ve belkemiği cerrahisi) veya kaplama olarak kullanılır [36].

Ayrıca HAP metalik malzemeler üzerine kaplandığı zaman, metalin çevresindeki biyolojik ortamdan etkilenecek aşınmasını ve bu aşınmanın sonucunda da zehirli metal iyonları salmasını engelleyen etkin bir bariyer vazifesi görmektedir [42].

HAP ayrıca kontrollü ilaç salımında adsorban olarak kullanılmaktadır. 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 [43].

4.4 Hidroksiapatit İle İlgili Literatür Çalışmaları

Kundu ve arkadaşları 2010 yılında gözenekli hidroksiapatit'e sefriakson-sulbaktam kompozit ilaç emdirilmesine dayalı yeni bölgesel ilaç dağıtım sisteminin geliştirilmesi üzerine çalışmalar yapmışlardır.

Yaş kimyasal yöntem ile laboratuarda HAP sentezlenerek, farklı gözenekli yapılar üretilmiştir. HAP tozları 800°C'de kalsine edilmiştir. Öncelikle, 800°C' de kalsine edilen toz, elek sallayıcı cihazdan tekrar tekrar elenerek uygun miktarda naftalin tozu ile iyice karıştırılmıştır. Bu çalışmada, naftalin iki farklı yapı formülasyonu yüzdesine (%50 ve %60) eklenmiştir. Sonrasında toz karışımı, 150 MPa basınçta (40s) silindirik şekilli yeşil numuneleri oluşturmak için soğuk izostatik presleme ile sıkıştırılmıştır. Yeşil örneklerin çatlamasını önlemek için 80°C' ye ısıtılarak, itina ile naftalin

örneklerden uzaklaştırılmıştır. Son olarak yeşil ve artık kırılğan olan örnekler 1250 °C’de 2 saat sinterlenmiştir. (ısıtma hızı 3 ° C / dak ve hava atmosferi).

İlaç etken maddesi olarak 2:1 oranında sefriakson-sulbaktam kullanılmıştır. Numuneler 500 mg/mL konsantrasyonda CFS (sefriakson-sulbactam sulu çözeltisi) çözeltisinde 30 dakika süreyle bekletilerek daha sonra kurutulmuş ve analiz edilmişlerdir. %50 naftalin eklenecek gözenekli hale getirilen numunenin adsorpsiyon verimi yaklaşık %48 iken; %60 naftalinle gözenekli hale getirilen numunenin adsorpsiyon verimi %82 olarak ölçülmüştür.

Daha sonra bu örnekler hem fosfat tampon çözeltisi (PBS) hem de sentetik vücut sıvısında (SBF) salım deneylerine tabi tutulmuştur. PBS içinde %50 ve %60 naftalinle gözeneklendirilmiş HAP numunelerinin salım hızı sırasıyla: %90.8 ve %98.9 olurken; SBF içindeki salım hızları sırasıyla: %79.4 ve %93.6 olmuştur.

Bu çalışmayla artan gözenekliliğin ilaç adsorpsiyonu üzerindeki pozitif etkisi görülmüş ve ilaç yüklü gözenekli yapılara dayalı HAP ve tasarlanan gözenekliliğin bölgesel ideal bir dağıtım sistemi olabileceği tespit edilmiştir [1].

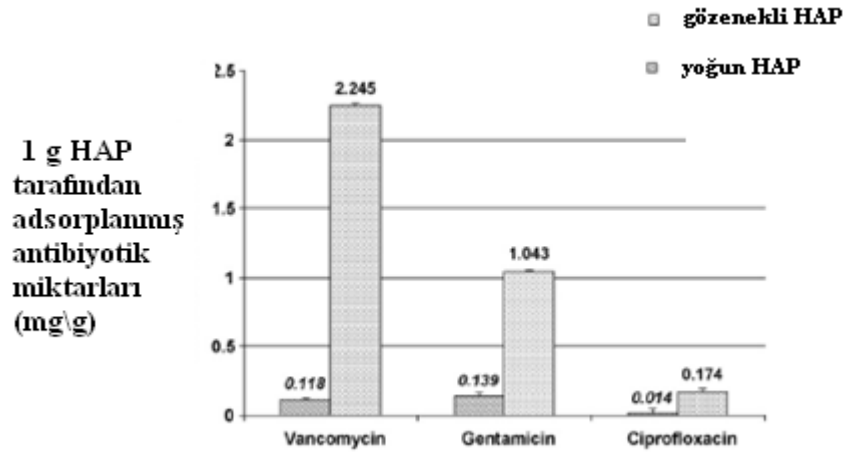
Queiroz ve arkadaşları 2001 yılında yaptıkları çalışmada bir β -laktam antibiyotiği olan ampisilin sodyumun sentetik HAP ve GR-HAP kompozitleri (HAP-2,5G ve HAP-7,5G) üzerine adsorpsiyonunu incelemişlerdir. Adsorpsiyon deneylerini 37°C’de 7 saat süreyle sürekli karıştırarak gerçekleştirmişler ve kantitatif analiz için UV Görünür Alan Spektrofotometresini kullanmışlardır ($\lambda=230$ nm). Çözelti başlangıç konsantrasyonunun adsorpsiyona etkisini de araştırmışlar, bu amaçla üç farklı konsantrasyonda ampisilin sodyum 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 ampisilin sodyumdaki 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 ampisilin sodyum kalmadığını tespit etmişlerdir [3].

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

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 incelemişlerdir.

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, Ciprofloxacion 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 [2].



Şekil 4.3 Mikrogözenekli ve yoğun HAP'ların antibiyotik adsorpsiyonları [2]

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 sitozaandan oluşan mebran, ikincisi ise sitozaan-hidroksiapatit kompozitidir.

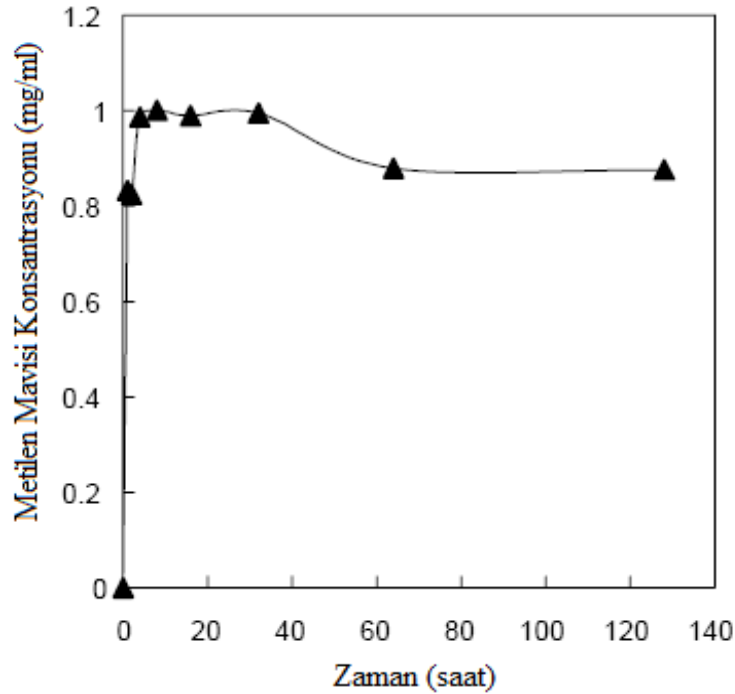
Numunelere iki farklı tipte sterilizasyon uygulanmıştır. Birinci tip sterilizasyon işleminde, numuneler 60°C'de 4 saat formaldehit çözeltisinde tutulmuş ve ardında toksik formaldehitin ortamdan uzaklaştırılması gerçekleştirilmiştir. İkinci tip sterilizasyon otoklavda 134-138°C arasında 15-20 dakikada 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 absorban değerleri ilaç konsantrasyonunun belirlenmesinde kullanılmıştır. Sitozaan 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 değiştirmediğini bulmuşlardır [44].

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

UCHA ve SCHA üzerine bir antibiyotik olan gentamisinin PBS'de (fosfat tampon çözeltisi) pH=7,4 ve T=37°C'de 12 saat süreyle adsorpsiyonu incelenmiş ve ardından ilaç yüklü UCHA ve SCHA'nın yine PBS'de pH=7,4 ve T=37°C'de, SCHA ve UCHA için salımı incelenmiştir. Araştırma sonunda SCHA'nın yüzey özelliklerinde gerçekleşen değişime bağlı olarak antibiyotik adsorpsiyon miktarının UCHA'ya göre daha fazla olduğu görülmüştür. In-vitro salımlara bakıldığında ise yüzey özellikleri değiştirilmiş HAP (SCHA)'dan Gentamisin'in % 50'sinin 6 günde, tamamının toplam 12 günde salındığı; yüzey özellikleri değiştirilmemiş HAP (UCHA)'dan ise Gentamisinin tamamının 9 günde salındığı görülmüştür. Sonuç olarak, SCHA tipi numunelerin daha yüksek ilaç yüklemesi yapabildiği ve ilaç salımını da daha uzun sürede tamamladığı tespit edilmiştir. Bu tip malzemelerin kemik tedavisinde kullanılması hedeflenmektedir [5].

Komlev ve arkadaşları 2002 yılında küresel gözenekli hidroksiapatit parçacıklarına ilaç yüklemişler ve laboratuvar fareleri üzerinde salım deneyleri yapmışlardır. Yapılan çalışmada ilaç etkin maddesi olarak metilen mavisi kullanılmıştır. Gözenekli hidroksiapatit kürelerinin hazırlanmasında, ağırlıkça % 10'luk jelatin çözeltisine hidroksiapatit tozları atılarak bir süspansiyon oluşturulmuş ve ardından hidroksiapatit ve jelatinden oluşan bu karışım yağ içerisinde disperse edilerek ayrılmıştır. Ayrılan hidroksiapatit ve jelatin aseton ve etanol ile yıkanarak filtre edilmiştir. Ardından 1000-1200°C'de sinterleme işlemine tabi tutulmuşlardır ve gözenekli hidroksiapatit küreleri elde etmişlerdir. Komlev ve arkadaşları 2000 µm çapta ve hacimce %30-35 açık gözenekliliğe sahip küreleri seçerek, ilaç salım deneylerinde kullanmışlardır. Komlev ve arkadaşları vakum varlığında hidroksiapatit küreleri 1mg/ml distile su konsantrasyonunda metilen mavisi çözeltine karıştırarak metilen mavisi yüklemesi yapmışlardır. Komlev ve arkadaşları ilaç salım deneylerini laboratuvar farelerine hidroksiapatit kürelerini implante ederek gerçekleştirmişlerdir. 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 ve 128. saatlerde laboratuvar farelerinin kanlarından numune alarak Beckman BU-7 spektrofotometresi ile ölçüm gerçekleştirilmiştir. Zamana karşı metilen mavisinin konsantrasyon değişimi şekil 4.4'de görülmektedir



Şekil 4.4 Zamana karşı metilen mavisi konsantrasyonundaki değişim [45]

Komlev ve arkadaşları yaptıkları çalışmalar sonucunda metilen mavisi salımının ilk 2 saat içerisinde en yüksek değerine ulaştığını belirlemişlerdir. 2 ile 40^{ıncı} saat arasında metilen mavisi konsantrasyonunun 0,89 mg/ml olarak değişmeden kaldığı, 110^{üncü} saatten sonra ise düşük miktarda azalma eğilimine girdiği belirlenmiştir. Komlev ve arkadaşları yaptıkları çalışmaların geliştirilerek kemik cerrahisi ve hasarlı kemik yenilenmesi gibi alanlarda kullanılabileceğini düşünmektedirler [45].

ADSORPSİYON VE DESORPSİYON

Atom, iyon yada moleküllerin bir katı yüzeyinde tutulmasına adsorpsiyon, tutunan taneciklerin yüzeyden ayrılmasına desorpsiyon, katıya adsorplayıcı (adsorbent), katı yüzeyinde tutunan maddeye ise adsorplanan (adsorben) adı verilir.

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 katılar kömürler, killer, zeolitler ve çeşitli metal filizleri yapay katılar ise aktif kömür, moleküler elekler (yapay zeolitler), silikajeller, metal oksitleri katalizörler ve bazı özel seramikler şeklinde sıralanabilir [46].

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 [47].

5.1 Adsorpsiyon Çeşitleri

5.1.1 Fiziksel Adsorpsiyon

Fiziksel adsorpsiyon, yeni kimyasal bağların oluşumundan daha çok Van Der Waals bağları veya ikincil Valens kuvvetlerini içermektedir. Bu nedenle fiziksel adsorpsiyona “Van Der Waals Adsorpsiyonu” da denmektedir. Fiziksel adsorpsiyon tersinirdir, ancak fiziksel adsorpsiyonda, adsorplanan moleküllerin adsorban yüzeyinde hareket etmesi için belirli bir potansiyel engelini aşması gerekmektedir [48].

5.1.2 Kimyasal Adsorpsiyon

Kimyasal adsorpsiyon, adsorban ile adsorbat arasındaki elektron aktarımıyla oluşan, aralarında kimyasal bağların olduğu adsorpsiyondur [49].

Kimyasal adsorpsiyon spesifiktir ve fiziksel adsorpsiyondakinden daha güçlü kuvvetler tarafından gerçekleşmektedir. Kimyasal adsorpsiyon işlemleri belirli bir aktivasyon enerjisi ile karakterize edilmekte; bu yüzden ancak belirli bir minimum sıcaklık üzerindeki sıcaklıklarda reaksiyon hızlı gerçekleşmektedir [50].

5.1.3 Biyolojik Adsorpsiyon

Bir taşıyıcı üzerindeki mikroorganizmalar tarafından çözültideki anyon ve katyonların alınması ve biyolojik degradasyonunun gerçekleşmesi biyolojik adsorpsiyon olarak tanımlanmaktadır. Biyolojik adsorpsiyonda, bir inert madde üzerinde mikroorganizmaların taşınmasına bağlı olarak fiziksel adsorpsiyon ve biyolojik degradasyon birlikte gerçekleşmektedir. Sıcaklık sınırı ve adsorpsiyon ısısı biyolojik adsorpsiyonu etkilemektedir. Bu yöntem de mikroorganizma türüne göre değişmektedir [48].

5.2 Adsorpsiyona Etki Eden Faktörler

5.2.1 pH

Adsorpsiyonu etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Hidranyum ve hidroksil iyonları kuvvetle adsorbe olduklarından, diğer iyonların adsorpsiyonunda çözelti pH'ı etkilidir. Ayrıca asidik ve bazik bileşiklerin iyonizasyon derecesi de adsorpsiyonu etkiler [51].

Ortamin pH değeri adsorbatın oksidasyon halini belirlediği ve yzney ile ilişkisini etkilediği için belirli bir nokta ya da aralık değerinde etkin sonuç elde edilebilir.

5.2.2 Sıcaklık

Sıcaklık adsorpsiyonda önemli bir etkindir. 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 [52].

5.2.3 Dozaj miktarı ve yzney alanı

Adsorpsiyon olayında adsorbent tarafından tutulan madde miktarının, adsorbentin kütlesiyle doğru orantılı olduğu gözlenmiştir. Kütle ise yzney alanı ile doğru orantılı olduğuna göre madde miktarı aynı zamanda yzney alanıyla da doğru orantılıdır. Adsorpsiyon bir yzney işlemi olduğundan, adsorpsiyon büyüklüğü spesifik yzney alanı ile orantılıdır. Adsorplayıcının partikül boyutunun küçük, yzney alanının geniş ve gözenekli yapıda olması adsorpsiyonu arttırır [46].

5.2.4 znen maddenin cinsi ve özellikleri

znen maddenin znrlğ, adsorpsiyon dengesi için kontrol edici bir faktördür. Genel olarak, znen maddenin adsorpsiyon hızı ile, sıvı fazdaki znrlğ arasında ters bir ilişki vardır. Bu ‘‘Lundelius’’ kuralıdır. znrlk arttıa üzücü-znen bağı kuvvetlenir, adsorpsiyon derecesi azalır. Çoğu zaman, herhangi bir organik bileşiğin zincir uzunluğu arttıa suda znrlğ azalır. Çünkü, karbon sayısı arttıa, bileşik hidrokarbona daha fazla benzer. Bu, znen cinsi ve adsorpsiyon arasındaki bağıntıyı belirten ikinci temel ifadedir (Traube Kuralı).

Hidrokarbon yapı ağır bastıkça da znenin hidrofob özelliği artar. Hidrofob maddeler tercihli olarak adsorplanır. İyonlaşma arttıa, adsorpsiyon azalır. Yüklü türler için adsorpsiyon minimum, nötral olanlar için maksimumdur [51].

5.2.5 Karıştırma hızı

Film ve gözenek difüzyonu tarafından kontrol edilen adsorpsiyon hızı, karıştırma hızına bağlıdır. Düşük karıştırma hızı, film difüzyonunun baskın olduğu durumda adsorban etrafında dolaşan yüzey film kalınlığını artıracak, bu da difüzyona karşı direnci arttırır (sürekli sisitem). İyi karıştırma, gözenek difüzyonunu tetikler (kesikli sistem) [53].

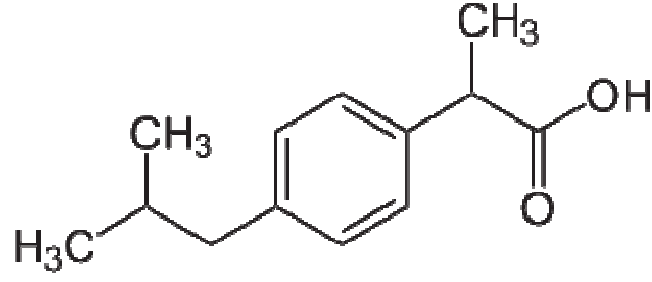
İBUPROFEN İLE ADSORPSİYON DENEYLERİ

6.1 Kullanılan Kimyasallar

Sikloheksan (C₆H₁₂) (Merck); İbuprofen (Atabay İlaç Firmasından temin edilmiştir.); Endüstriyel polimer (katı madde içeriği = %46) (LS 26)

6.1.1 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 [9]. 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 [8]. Şekil 6.1'de İbuprofenin yapısı, Çizelge 6.1'de ise İbuprofenin özellikleri görülmektedir.



Şekil 6.1 İbuprofenin kimyasal yapısı [54]

Çizelge 6.1 İbuprofenin özellikleri [Ek A]

Kimyasal Adı	2-(4-izobütilfenil)propiyonik asit
Formül	C ₁₃ H ₁₈ O ₂
Mol kütlesi	206.29 g
Erime noktası	75°C
Biyoyumluluk	%49-73
Protein bağlayıcılığı	%99
Yarı ömrü	1,8-2 saat
Dalga Boyu	264 nm
Çözünürlük	Suda çok az; metanol, etanol, aseton ve sikloheksan gibi organik çözücülerde iyi çözünür.

6.2 Kullanılan Cihazlar

Hidroksiapatit üretiminde, adsorpsiyon 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

Santrifüj: Sigma Santrifüj

Peristaltik pompa: Masterflex L/S model 7512-00

Hidrolik pres: Graseby Specac

6.3 Deneysel Yöntem

6.3.1 İbuprofen Stok Çözeltisinin Hazırlanması

Yapılan deneylerde, tabletlere ilaç yüklemesi amacıyla kullanılmak üzere İbuprofen stok çözeltisi hazırlanmıştır;

- 10g/L'lik ibuprofen çözeltisi için, 2.5042g ibuprofen tartılarak 250 mL'lik jodede sikloheksana tamamlanmış ve çözelti 5 kat seyreltilerek UV cihazında okutulmuştur.
- 20g/L'lik ibuprofen çözeltisi için, 5.0023g ibuprofen tartılarak 250 mL'lik jodede sikloheksana tamamlanmış ve çözelti 10 kat seyreltilerek UV cihazında okutulmuştur.
- 30g/L'lik ibuprofen çözeltisi için, 7.5042g ibuprofen tartılarak 250 mL'lik jodede sikloheksana tamamlanmış ve çözelti 25 kat seyreltilerek UV cihazında okutulmuştur.
- 40g/L'lik ibuprofen çözeltisi için, 4.0043g ibuprofen tartılarak 100 mL'lik jodede sikloheksana tamamlanmış ve çözelti 20 kat seyreltilerek UV cihazında okutulmuştur.
- 50g/L'lik ibuprofen çözeltisi için, 12.4973g ibuprofen tartılarak 250 mL'lik jodede sikloheksana tamamlanmış ve çözelti 25 kat seyreltilerek UV cihazında okutulmuştur.

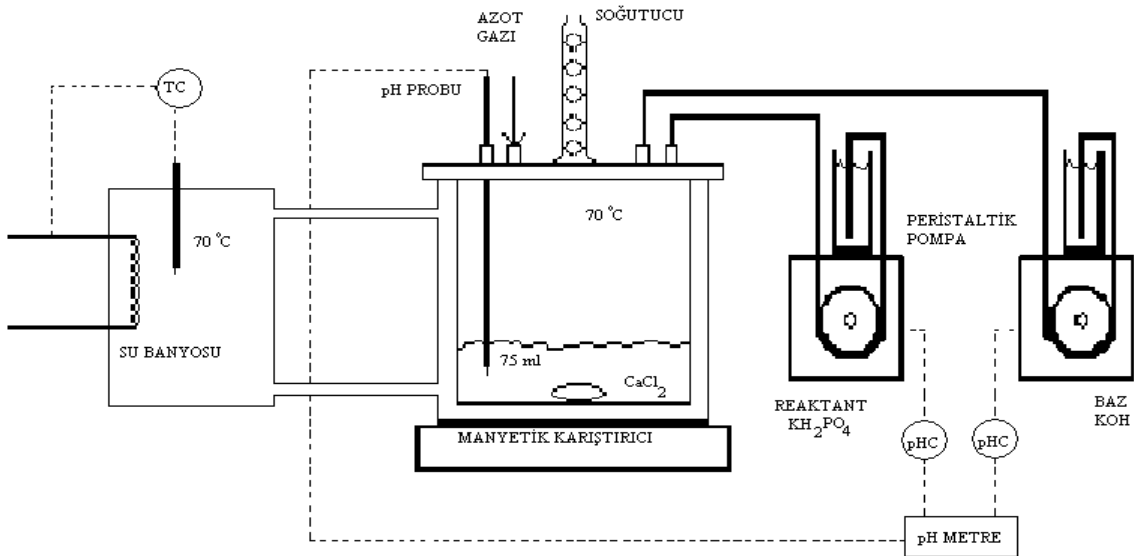
6.3.2 Sentetik Hidroksiapatit Üretimi

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 süzülmüştür. Elde edilen kristaller deiyonize su ile yıkanmış ve vakum pompası yardımı ile etüvde (Nüve EV018) kurutulmuştur. Şekil 6.2'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. Bu çalışmada kullanılan polimer, endüstriyel adı lateks olarak da bilinen polistiren-poliakrilik asit kopolimeri (PS/PAAc)'dir.



Şekil 6.2 Hidroksiapatit kristalleri üretim düzeneği [27]

6.3.3 Tablet Hazırlama

6.3.3.1 Saf Hidroksiapatit ve Polimer Katkılı Hidroksiapatit Tablet Hazırlama

Sentetik olarak üretilmiş saf ya da polimer katkılı (1000, 2000, 5000, 7500, 10000, 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 tabii tutulmuştur. Tablet kalıbından çıkarılan tabletin ağırlık ve boyut ölçümleri alınmıştır. Tablet yüksekliği yaklaşık 3 mm, çapı ise 13 mm olarak belirlenmiştir.

6.3.3.2 Sinterleme

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

6.3.4 Adsorpsiyon Süreci

Bölüm 6.3 'te hazırlanışı anlatılan çözeltilerden (10, 20, 30, 40, 50 g/L) 200 mL alınarak 600 ml'lik bir behere konulmuş; numaralandırılan tabletler, bu çözeltilere sırasıyla atılmıştır. Çözeltiler 24 saat boyunca 25°C'lik su banyosunda bekletilmiş, belirli zamanlarda çözeltiden 1 ml çekilmiş ve sikloheksanın UV küvetinde bulanıklaşmaya sebep olmaması için bölüm 6.3 'te anlatıldığı şekilde seyreltilerek UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde ölçüm alınmıştır. Sikloheksan-ibuprofen çözeltisi konsantrasyonlarını belirlemek için Şekil 6.3'teki kalibrasyon grafiği kullanılmıştır.

6.3.5 Sikloheksan İbuprofen Çözeltisi İçin Kalibrasyon Grafiği

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

çözeltilisinin 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 6.2'de standart çözeltili konsantrasyonlarına karşılık gelen 264 nm'deki absorbans değerleri verilmiştir.

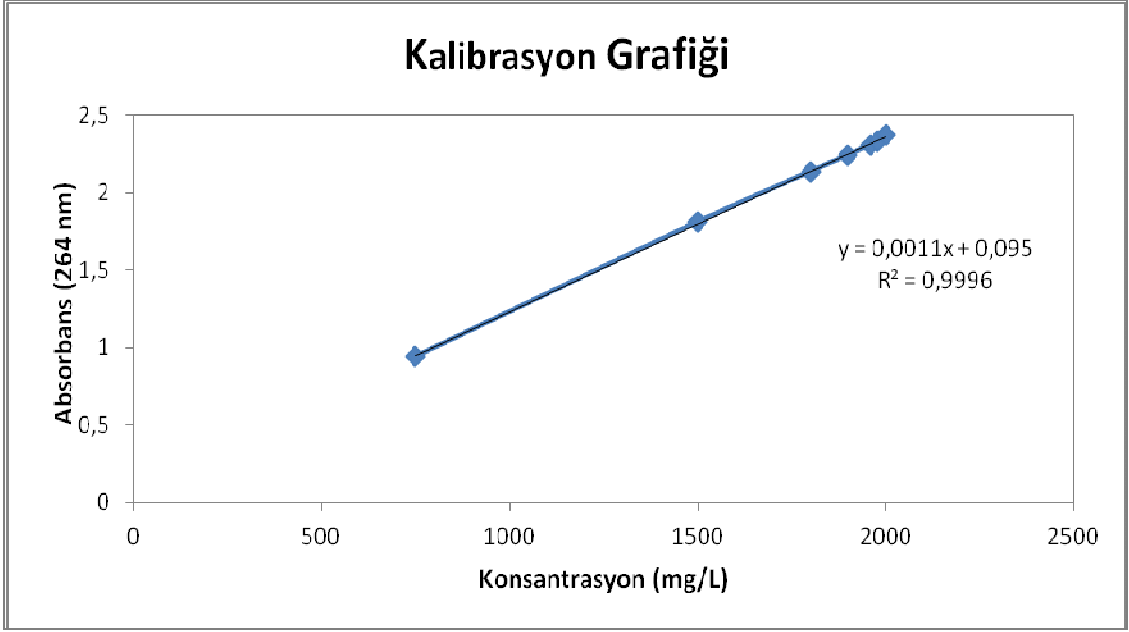
Çizelge 6.2 Sikloheksan-İbuprofen çözeltisi için konsantrasyon değerleri ve buna karşılık gelen absorbans değerleri

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 çözeltili konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile oluşturulan kalibrasyon grafiği Şekil 6.3'te gösterilmiştir. Absorbans değerlerinin konsantrasyon ile ilişkisini gösteren eşitlik aşağıda verilmiştir.

$$A_{264} = (0,0011 \times C_{IBU}) + 0,0950 \quad (R^2 = 0,9996) \quad (6.1)$$

Eşitlik 6.1'de A_{264} ; 264 nm'de ki absorbans değerlerini, C_{IBU} ; ibuprofen konsantrasyonunu göstermektedir.



Şekil 6.3 Sikloheksan İbuprofen kalibrasyon grafiği

AMPİSİLİN SODYUM İLE DESORPSİYON DENEYLERİ

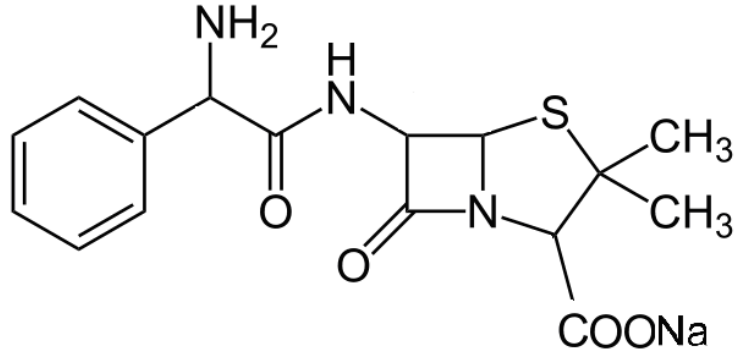
7.1 Kullanılan Kimyasallar

Ampisilin sodyum (Mustafa Nevzat ilaç firmasından temin edilmiştir.); 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); Endüstriyel polimer (katı madde içeriği = %46) (LS).

7.1.1 Ampisilin Sodyum

Penisiline direnç kazanmış olan bakterilerle savaşabilmek amacıyla penisilin çekirdeği olan 6-aminopenisilanik asitten bazı kimyasal işlemler sonucu geliştirilmiş bir antibiyotiktir. İnsan bağırsaklarında bulunan bir ortakçı olan Escherichia coli adlı bakteriye ve diğer birçok mikroplara karşı etkindir. Kimyasal olarak, D (-) - α - aminobenzil penisilin sodyum tuzudur. Hücre duvarı mükopeptidi biyosentezini inhibe ederek, aktif çoğalma döneminde bulunan duyarlı organizmalara karşı etkili olur.

Ağız yoluyla kapsül, şurup ya da tablet halinde alınır; şırınga edilebilir sıvılar halinde de bulunur. İdrar yolu, safra kesesi ve solunum yolları hastalıklarında yararlı olan ampisilin bugün oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır [55].



Şekil 7.1 Ampisilin Sodyumun kimyasal yapısı [56]

Çizelge 7.1 Ampisilin Sodyumun özellikleri [Ek B]

Sistemik IUPAC ismi	4-Thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid
Formül	C ₁₆ H ₁₈ N ₃ NaO ₄ S
Mol kütlesi	371.39 g
Erime noktası	205°C
Biyoyumluluk	%40
Protein bağlayıcılığı	%15-25
Yarı ömrü	~1 saat
Dalga Boyu	197 nm
Çözünürlük	Su ve izotonik soyum klorürde iyi;asetonda az çözünür.

7.1.2 Sentetik Vücut Sıvısı

Sentetik vücut sıvısı (SBF), biyomimetik bilimi sayesinde kan plazma yapısına en yakın sıvı olarak geliştirilmiştir. pH değeri 7.4 civarındadır. [57]İçerisinde NaCl (%98), NaHCO₃ (%99,7), KCl (%99), Na₂HPO₄.2H₂O (%99,5), MgCl₂.6H₂O (%98), CaCl₂.2H₂O (%99), Na₂SO₄ (%99), (CH₂OH)₃CNH₃ kimyasalları bulunur.

7.2. Kullanılan Cihazlar

Desorpsiyon deneylerinde aşağıdaki 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 - İmolab pH 730

Vakum pompası: KNF Lab Laboport

Hidrolik pres: Graseby specac

7.3. Deneysel Yöntem

7.3.1 Sentetik Vücut Sıvısının Hazırlanması

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 jöjeye 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 [57]

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

7.3.2 Tabletlere İlaç Yüklenmesi

Sentetik olarak üretilmiş saf ya da polimer katkı (1000, 2000, 5000, 7500, 10000, 15000 ppm) hidroksiapatit tabletler bölüm 6.3.3’de anlatıldığı gibi hazırlanmış sadece sinterleme işlemi, hava ortamında ve 800°C’de gerçekleştirilmiştir. 5mg ampisilin sodyum terazide tartılarak 1ml saf su ile çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözelti bir enjektör yardımıyla sinterlenmiş tabletin üzerine damla damla eklenerek tablete emdirilmesi sağlanmıştır. Daha sonra tablet bünyesindeki suyun uçurulması amacıyla 40°C vakum etüvde 12 saat bekletilmiştir.

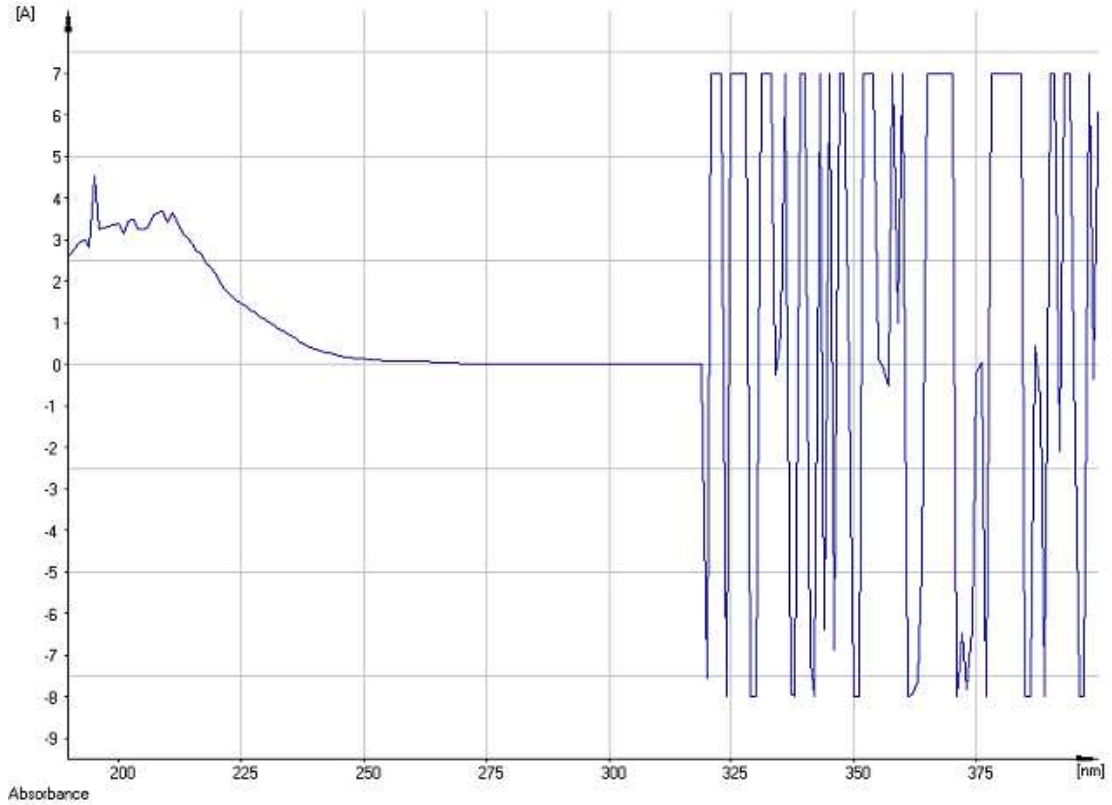
7.3.3 Desorpsiyon Süreci

Bölüm 7.3.1’de hazırlanışı anlatılan sentetik vücut sıvısından 200 ml alınarak bir behere konulmuş, daha sonra hazırlanmış ampisilin yüklü hidroksiapatit tablet bu behere atılmıştır. Beher 37 °C karıştırmalı su banyosunda tutulmuştur. İlk 8 saat boyunca saatte bir ardından 24. saatte olmak üzere, çözeltiden bir miktar çekilip santrifüj edildikten sonra UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde ölçüm alınmıştır. Sentetik vücut sıvısı-ampisilin sodyum çözeltisi konsantrasyonlarını belirlemek için bölüm 7.3.4’deki kalibrasyon grafiği kullanılmıştır.

7.3.4 Sentetik Vücut sıvısı - Ampisilin Sodyum Çözeltisi İçin Kalibrasyon Grafiği

İlaç etkin maddesi olarak kullanılan ampisilin sodyumun sentetik vücut sıvısındaki konsantrasyonuna göre kalibrasyon grafiği UV-Görünür Alan Spektrofotometre cihazı için oluşturulmuştur.

Ampisilin sodyumun 100 ppm'lik çözeltisi hazırlanmış, çözelti UV-Görünür Alan Spektrofotometre cihazında taratılmıştır. Literatüre göre ampisilin sodyumun dalga boyu 197 nm'dir [4]. Ancak hazırlanan çözelti karakteristik pikini 198 nm'de vermektedir. (Şekil 7.2)



Şekil 7.2 Ampisilin sodyumun dalgaboyu tayini

Bu dalga boyunda elde edilen değerler ile kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur. Sentetik vücut sıvısında ampisilin sodyum çözeltisinin kalibrasyon grafiğinin çizilmesi için; 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 mg/L konsantrasyonlarında standart çözeltiler hazırlanmış ve UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde referans olarak sentetik vücut sıvısının okutulması ile her bir konsantrasyon için 198 nm'deki absorbans değerleri belirlenmiştir. Çizelge 7.3'te standart çözelti konsantrasyonlarına karşılık gelen 198 nm'deki absorbans değerleri verilmiştir.

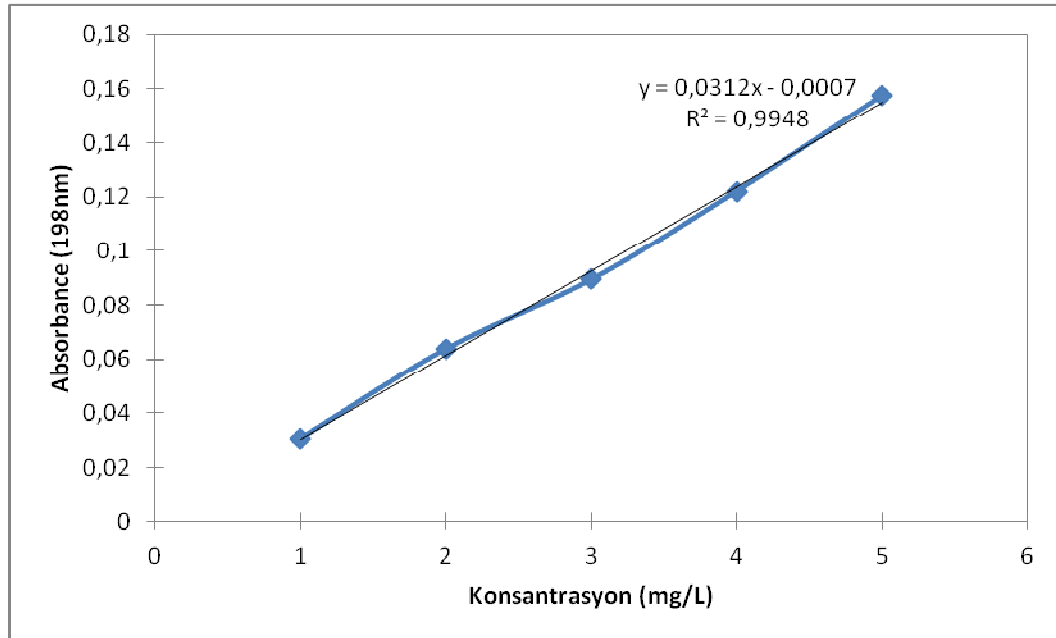
Çizelge 7.3 Sentetik vücut sıvısı-Ampisilin sodyum çözeltisi için konsantrasyon değerleri ve buna karşılık gelen absorbans değerleri

Konsantrasyon (mg/L)	Absorbans Değerleri (198 nm)
1	0.0308
2	0.0640
3	0.0895
4	0.1222
5	0.1575
6	0.0308

Standart çözelti konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile oluşturulan kalibrasyon grafiği Şekil 7.2'te gösterilmiştir. Absorbans değerlerinin konsantrasyon ile ilişkisini gösteren eşitlik aşağıda verilmiştir.

$$A_{198} = (0,0311 \times C_{AMP}) - 0,0007 \quad (R^2 = 0,9948) \quad (7.1)$$

Eşitlik 7.1'de A_{198} ; 198 nm'de ki absorbans değerlerini, C_{AMP} ; ampisilin sodyum konsantrasyonunu göstermektedir.



Şekil 7.3 Sentetik Vücut sıvısı - Ampisilin Sodyum Kalibrasyon Grafiği

7.3.5 Sentetik Hidroksiapatit Tabletlerin Karakterizasyonu

Polimerik katkı maddesi varlığında ve katkı maddesi olmaksızın gerçekleştirilen kristalizasyon deneylerinde elde edilen hidroksiapatit kristaller karakterizasyon işlemleri için desikatörde saklanmıştır.

7.3.5.1 FT-IR Spektrumları

Analizlerde, Bruker alpha-p 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.

7.3.5.2 Kalitatif Faz (mineralojik) Analizi (XRD)

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

7.3.5.3 Elektron Tarama Mikroskobu (SEM)

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

7.3.5.4 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.

BÖLÜM 8

BULGULAR

8.1 Sentetik Hidroksiapatit Tabletlerin Karakterizasyonu

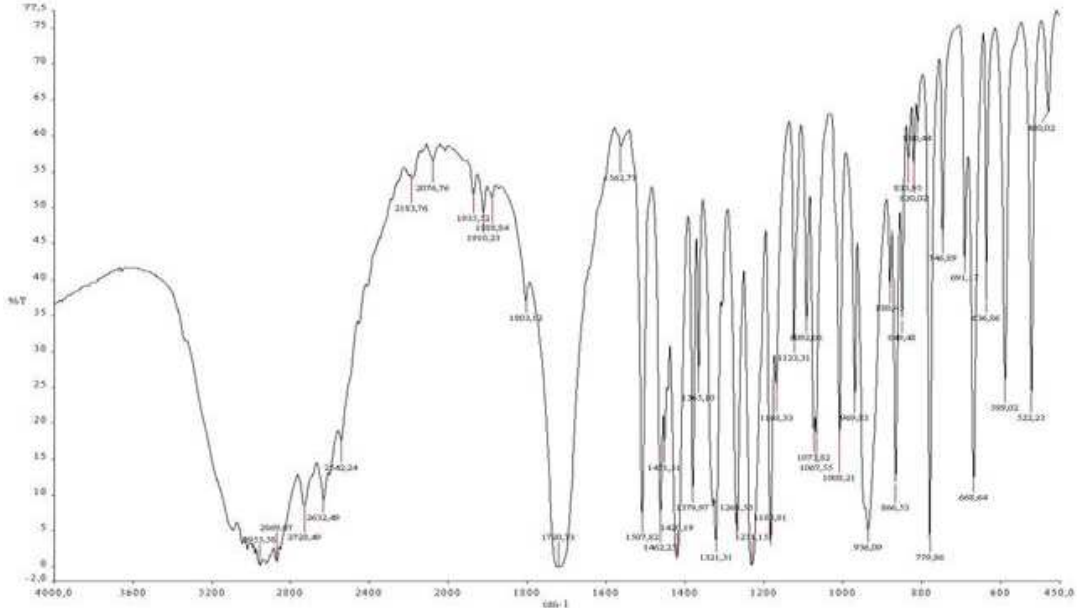
Sentetik hidroksiapatit tabletlerin FT-IR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy), XRD (X-Ray Diffraction), SEM (Scanning Electron Microscope) ve gözeneklilik analizleri yapılmıştır.

8.1.1 FT-IR Analizi

8.1.1.1 Adsorpsiyon DeneYleri İçin FT-IR Analizi

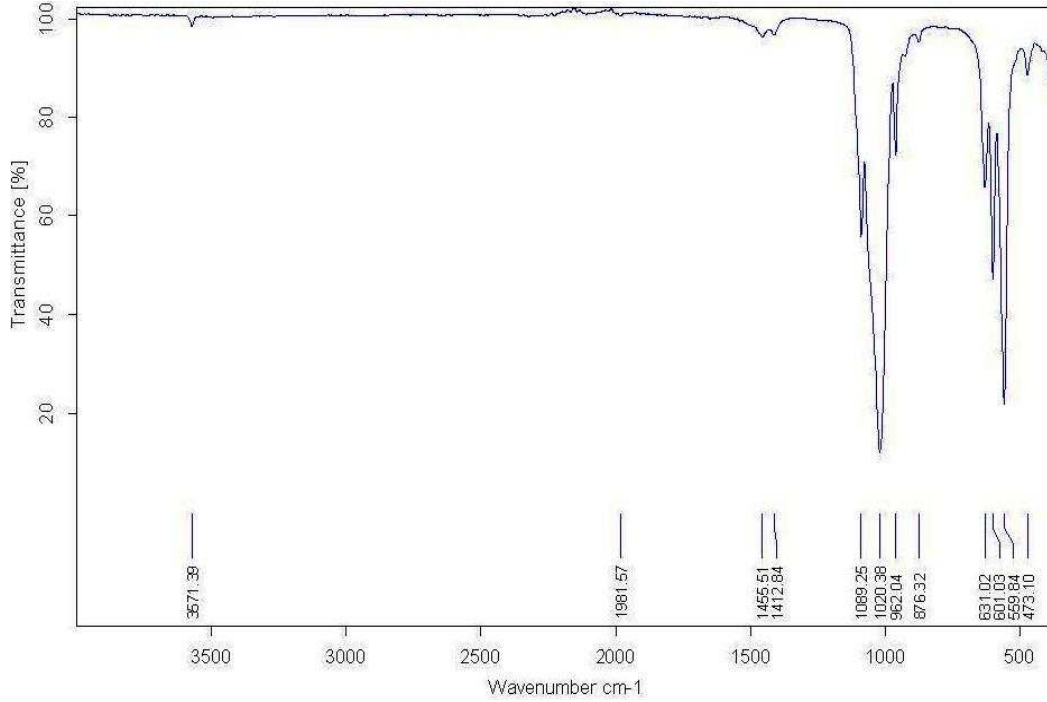
Adsorpsiyon deneYlerinde kullanılan ilaç aktif maddesi ibuprofen, saf HAP tablet, adsorpsiyon öncesi ve sonrasında 15000ppm LS katkılı HAP tabletin FT-IR spektrumları çekilmiştir.

İlaç aktif maddesi ibuprofenin şekil 8.1' de yer alan FT-IR spektrumunda, C=O gruplarındaki gerilim nedeniyle oluşan karakteristik piki 1720 cm^{-1} 'de görülmektedir [59].



Şekil 8.1 İbuprofen ilaç etken maddesinin FT-IR spektrumu [26]

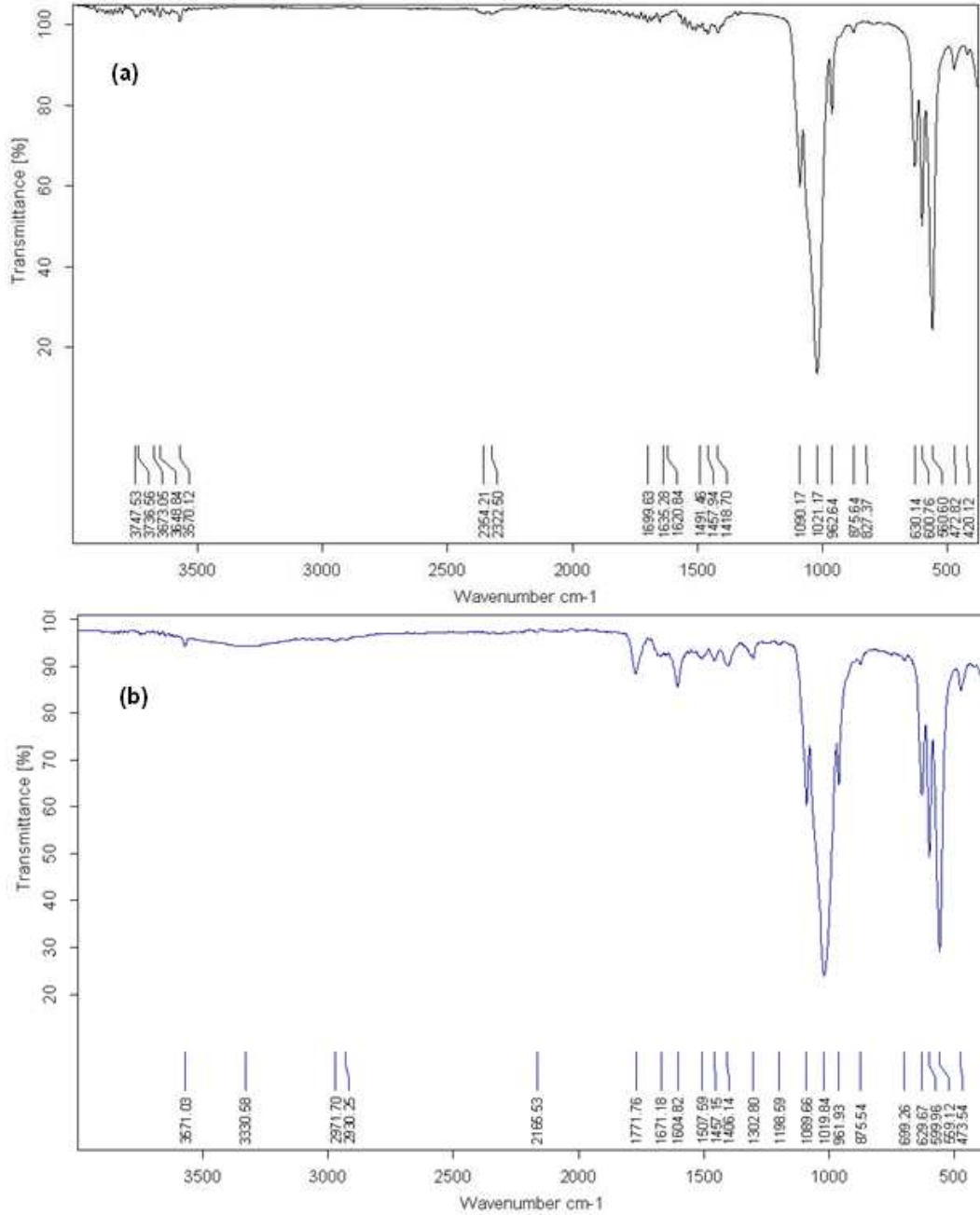
700°C'de sinterlenmiş saf hidroksiapatit tabletin FT-IR spektrumu şekil 8.2'deki gibidir.



Şekil 8.2 Saf hidroksiapatit tablete ait FT-IR spektrumu

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 [60].



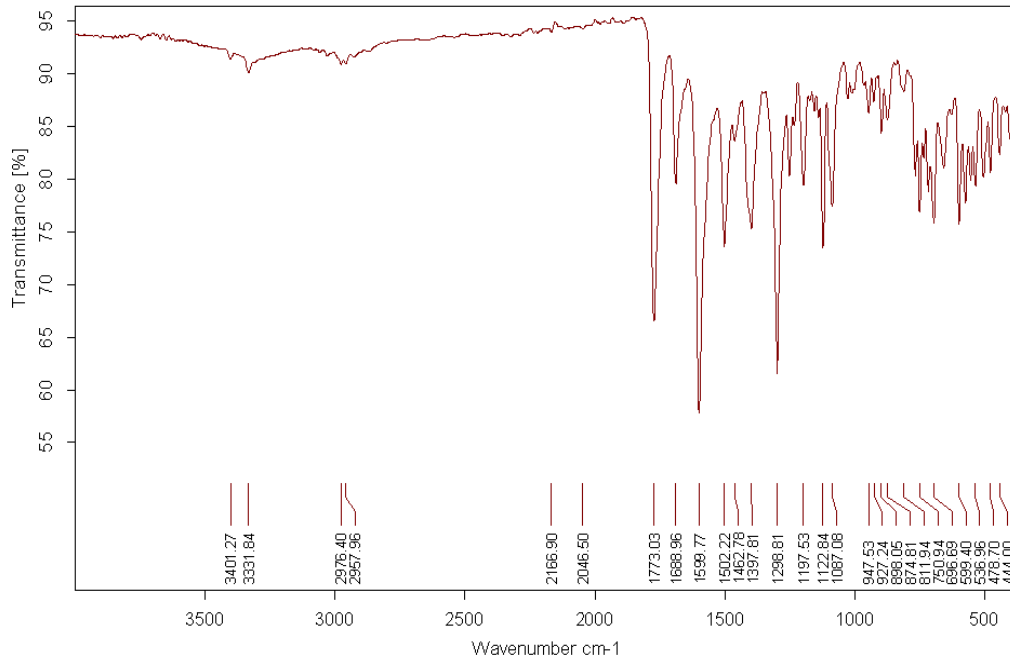
Şekil 8.3 (a)15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet (b) Adsorpsiyon sonrası 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tablet FT-IR spektrumları

Şekil 8.3 (a)'da ise 15000 ppm LS katkısıyla üretilmiş hidroksiapatit tabletlerin sinterlenmiş olarak görüntülenmiş FT-IR spektrumu yer almaktadır. Spektrum incelendiğinde, saf hidroksiapatit kristallerinin karakteristik piklerinin yer aldığı görülmektedir. Sinterleme işlemi sayesinde endüstriyel polimerin yapıdan tamamen uzaklaştığı anlaşılmaktadır

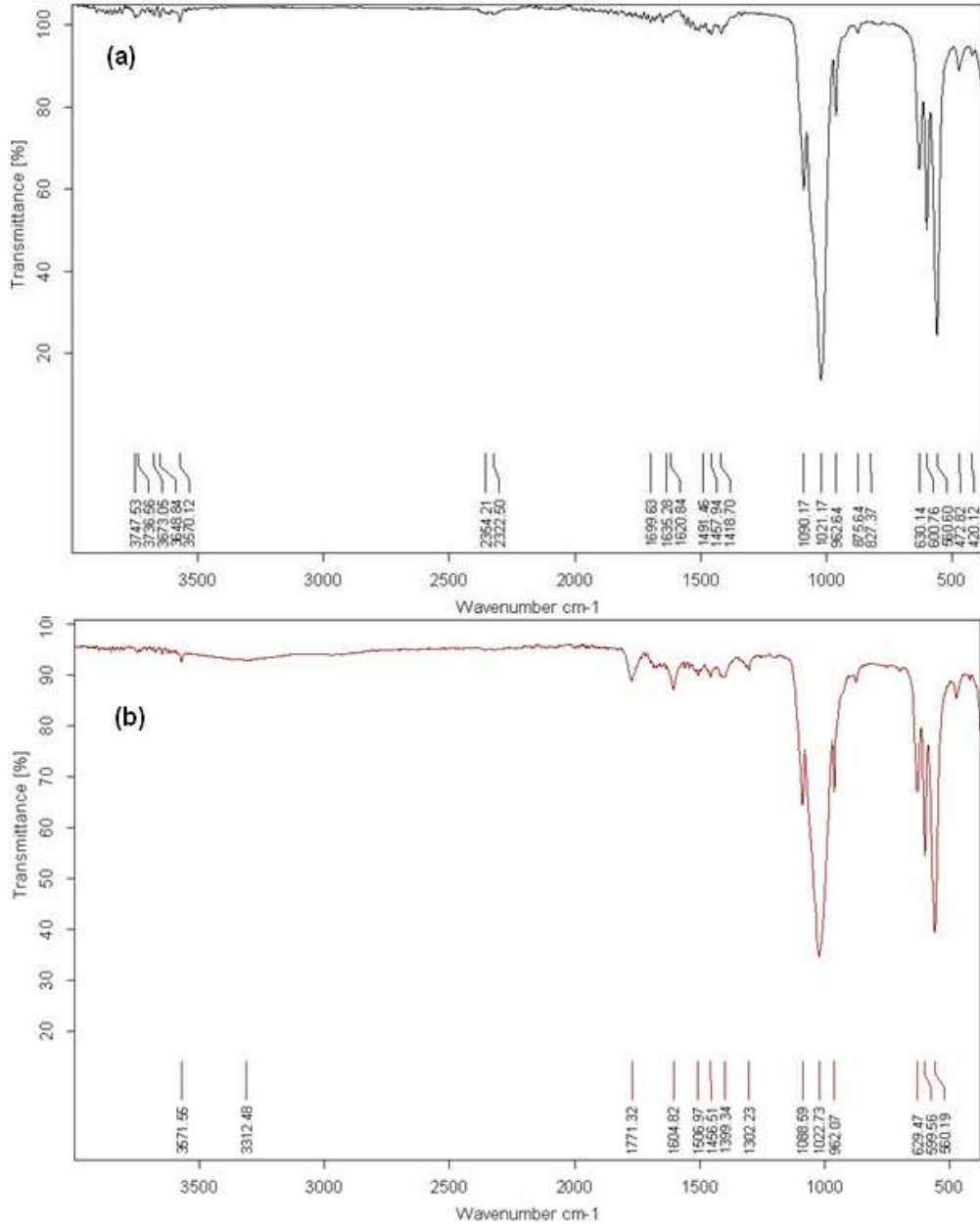
Şekil 8.3 (b) Adsorpsiyon işlemi sonrasında LS 15000 ppm katkılı hidroksiapatit tabletin FT-IR spektrumunu göstermektedir. Adsorpsiyon öncesiyle karşılaştırıldığında spektrumda 1700 cm^{-1} civarında ibuprofen karakteristik piklerinin varlığı gözlemlenmiştir.

8.1.1.2 Desorpsiyon Deneyleri İçin FT-IR Analizi

Desorpsiyon deneylerinde kullanılan ilaç etken maddesi ampisilin sodyumun ve 800°C 'de sinterlenmiş 15000 ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletlerin (desorpsiyon öncesi ve sonrası) FT-IR spektrumları alınmıştır.



Şekil 8.4 Ampisilin Sodyum ilaç etken maddesinin FT-IR spektrumu

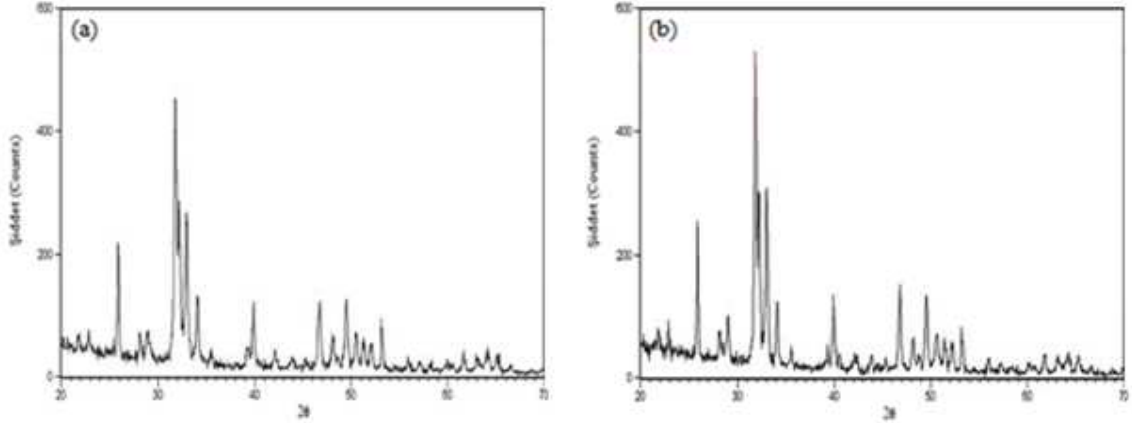


Şekil 8.5 (a) LS katkılı 15000 ppm tablet (b) Desorpsiyon sonrası LS katkılı 15000 ppm tablet FT-IR spektrumları

Şekil 8.5 (a) ve (b) incelendiğinde hidroksiapatitin karakteristik piki olan O-H grubunda (3571 and 632 cm⁻¹) ampicilin sodyumdan dolayı herhangi bir değişim gözlemlenmemiştir. Ayrıca fosfat grubu (1090 , 1043 , 962 , 602 , 570 and 473 cm⁻¹) piklerinde de yine bir değişim gözlemlenmediğinden, ampicilin sodyumun hidroksiapatit ile kompleks oluşturmadığı sonucuna varılmıştır.

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.

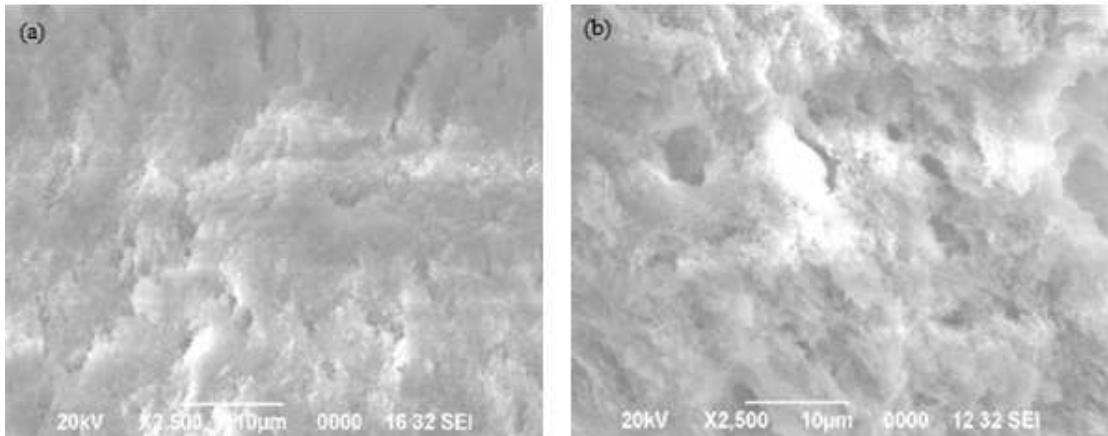


Şekil 8.6 700°C’de sinterlenmiş (a) saf hidroksiapatit kristalleri (b) LS katkıli hidroksiapatit kristalleri X-ışınları difraktometre diyagramı [26]

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

8.1.3 SEM Analizi

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



Şekil 8.7 (a) 5000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tablet (b) 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tablet SEM fotoğrafları [26]

5000 ve 15000 ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletlere her ikisinde de gözenekli yapı oluşmuştur. Elde edilen verilere göre 5000 ppm LS katkıli 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 [26].

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.

Çizelge 8.1 Gözeneklilik analizi sonucu elde edilen veriler [27]

HAP Örneği	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

8.2 Adsorpsiyon Deneyleri

Deneylerde adsorban olarak, bölüm 6.3.3’de anlatıldığı gibi hazırlanmış ve 700°C’de sinterlenmiş, saf, 1000, 2000, 5000, 7500, 10000 ve 15000 ppm endüstriyel polimer (LS) katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılmıştır. Başlangıç çözelti miktarı 200 ml, sıcaklık oda sıcaklığı, karıştırma hızı 300 rpm ve temas süresi 24 saat olarak belirlenen deneyler bölüm 6.3.4’te anlatıldığı gibi yapılmıştır. Tablet hazırlama ve sinterleme işleminde oluşan kayıplar, çizelge 8.2’de görüldüğü gibidir. Tabletler sırasıyla 10, 20, 30, 40 ve 50 g/L’lik ibuprofen-sikloheksan çözeltilisine atılmışlardır.

Çizelge 8.2 LS 26 15000 ppm katkılı hidroksiapatit tabletlerin sinter öncesi ve sonrası özellikleri

	Toz tartım (g)	Tablet (sinter öncesi) tartım (g)	Tablet (sinter sonrası) tartım (g)	Kayıp (%)
Tablet 1	0,5050	0,5017	0,3345	33.3
Tablet 2	0,5058	0,5053	0,3385	33.01
Tablet 4	0,5055	0,5048	0,3342	33.79
Tablet 5	0,5030	0,5025	0,3393	32.48
Tablet 6	0,5046	0,4968	0,3363	32.30

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)

Adsorplanan gerçek miktarın hesaplanması için ise yukarıdaki denklemden hesaplanan sonuç, bölüm 6.3.1’de kullanılan seyreltme faktörlerine bölünmüştür.

Konsantrasyon-zaman grafiklerinde veriler CurveExpert 1.3 programı kullanarak modellenmiş ve en uygun model olan, “Logistic Model” denklemi verilmiştir;

$$y = \frac{a}{1 + (b \times e^{-cx})} \quad (8.2)$$

1g adsorbanın zamana karşı adsorpladığı ilaç miktarı verileri CurveExpert 1.3 programı kullanarak modellenmiş ve en uygun model olan, “Exponential Association” denklemi verilmiştir;

$$y = a \times (1 - e^{-bx})$$

(8.3)

8.2.1 10 g/L Sikloheksan-İbuprofen Çözeltisinde 15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tablete Adsorpsiyon İşlemi

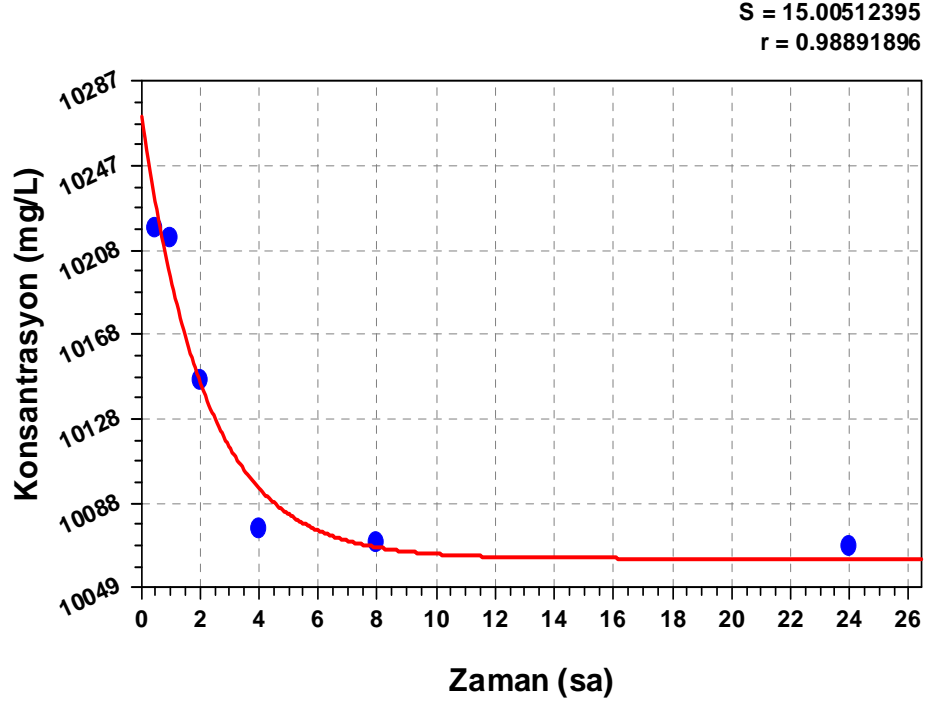
Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %33,3 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

10 g/l sikloheksan-ibuprofen çözeltisi kullanılarak yapılan deneylerde elde edilen sonuçlar Çizelge 8.3'te verilmiştir. Çözeltideki ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi Şekil 8.8'de, 1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi ise Şekil 8.9'da gösterilmiştir.

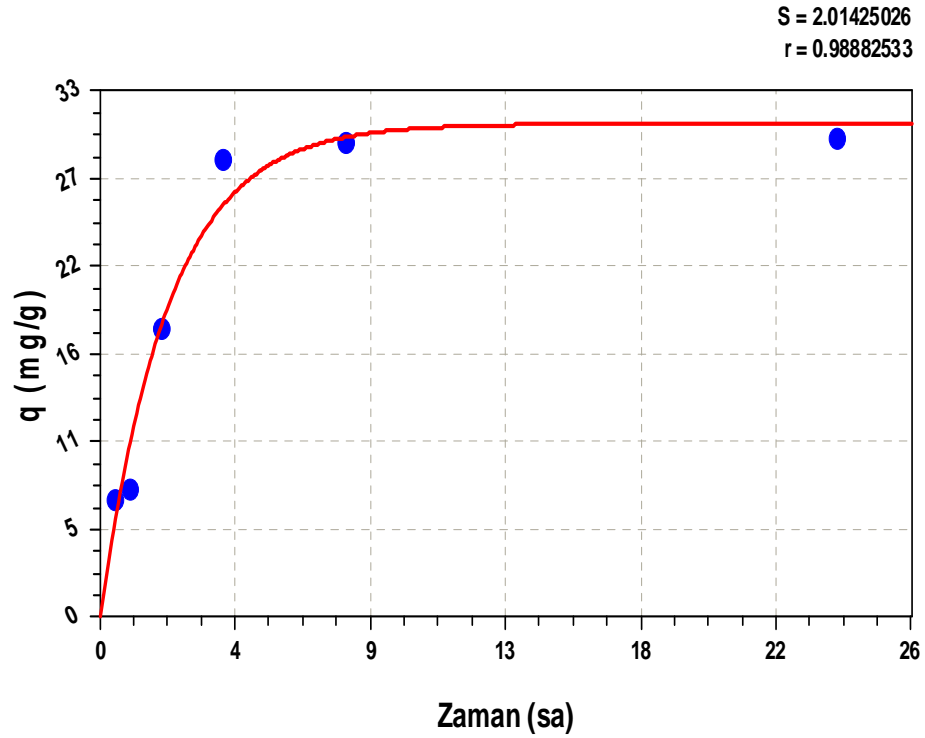
Çizelge 8.3 1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi
(adsorban: LS-15000)(C:10g/L çözeltide)

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	q (mg/g adsorban)
0	2,3538	10267,27	0
0,5	2,3431	10218,41	7,304
1	2,3421	10213,91	7,976
2	2,3274	10147,05	17,971
4	2,3119	10077,00	28,441
8	2,3104	10070,11	29,470
24	2,3101	10068,52	29,708

Eşitlik 8.1 kullanılarak 24 saat sonunda 1 g adsorbanın adsorpladığı ibuprofen miktarı 29,708 mg, 0,3345 g adsorbanın adsorpladığı ibuprofen miktarı ise 9,94 mg olarak bulunmuştur.



Şekil 8.8 İbuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi (10g/L'lik ibuprofen çözeltisinde)



Şekil 8.9 1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (10g/L'lik ibuprofen çözeltisinde)

8.2.2 20 g/L Sikloheksan-İbuprofen Çözeltisinde 15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tablete Adsorpsiyon İşlemi

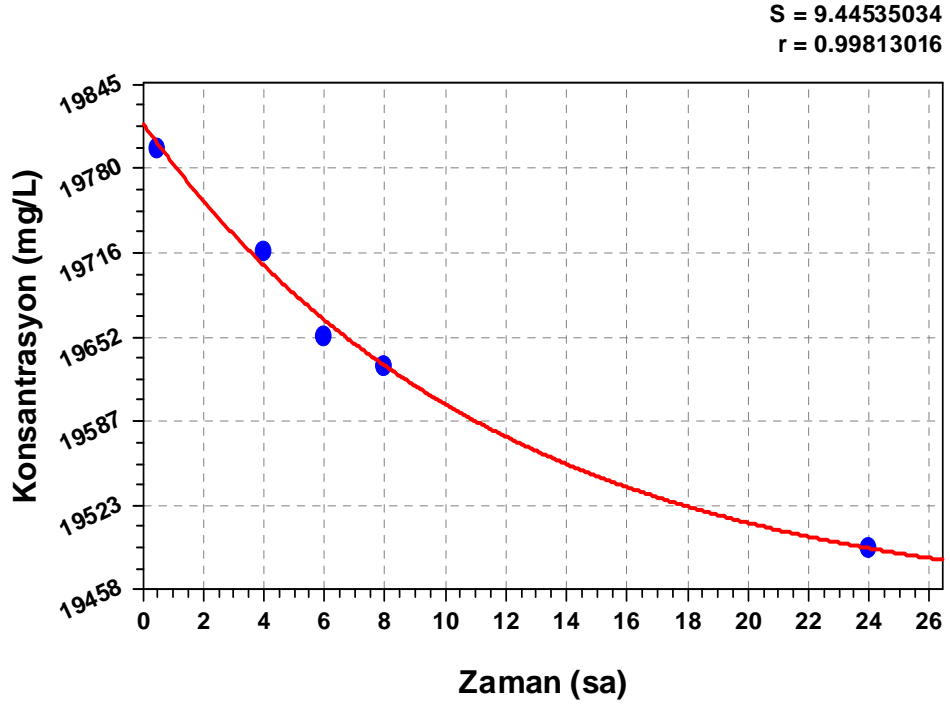
Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %33,01 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

20 g/l sikloheksan-ibuprofen çözeltisi kullanılarak yapılan deneylerde elde edilen sonuçlar Çizelge 8.3'te verilmiştir. Çözeltideki ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi Şekil 8.10 da, 1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi ise Şekil 8.11'de gösterilmiştir.

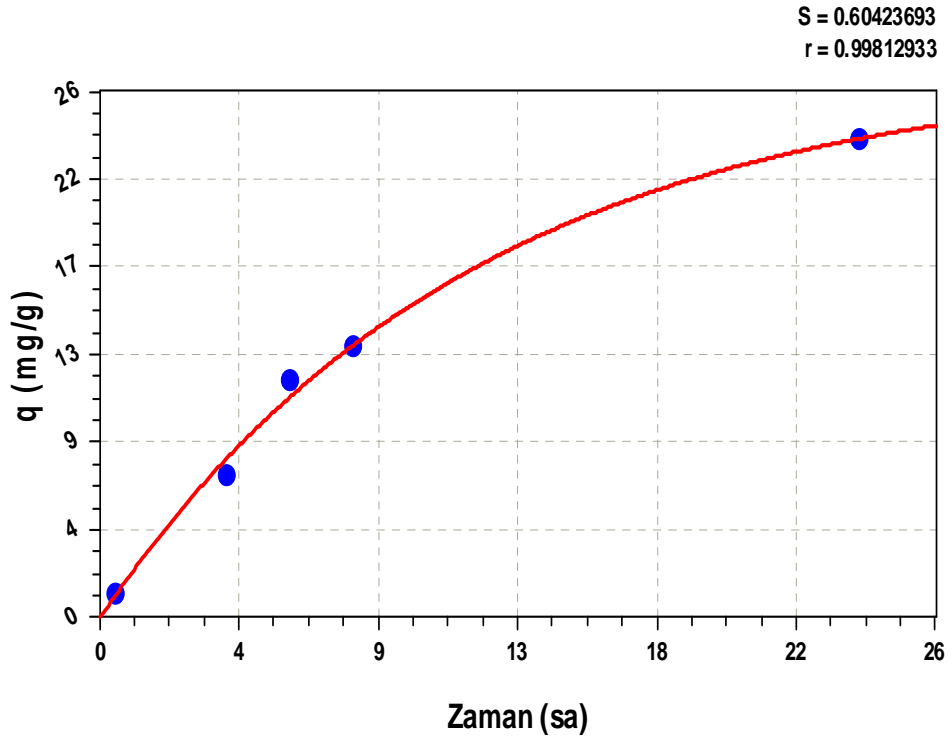
Çizelge 8.4 1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (adsorban: LS-15000)(C:20g/L çözeltide)

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	q (mg/g adsorban)
0	2,2744	19812,73	0
0,5	2,2726	19796,36	1,209
4	2,2639	19717,27	7,050
6	2,2568	19652,88	11,806
8	2,2543	19630,30	13,473
24	2,2389	19490,40	23,805

Eşitlik 8.1 kullanılarak 24 saat sonunda 1 g adsorbanın adsorpladığı ibuprofen miktarı 23,805 mg, 0,3385 g adsorbanın adsorpladığı ibuprofen miktarı ise 8,058 mg olarak bulunmuştur.



Şekil 8.10 İbuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi (20g/L'lik ibuprofen çözeltisinde)



Şekil 8.11 1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (20g/L'lik ibuprofen çözeltisinde)

8.2.3 30 g/L Sikloheksan-İbuprofen Çözeltisinde 15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tablete Adsorpsiyon İşlemi

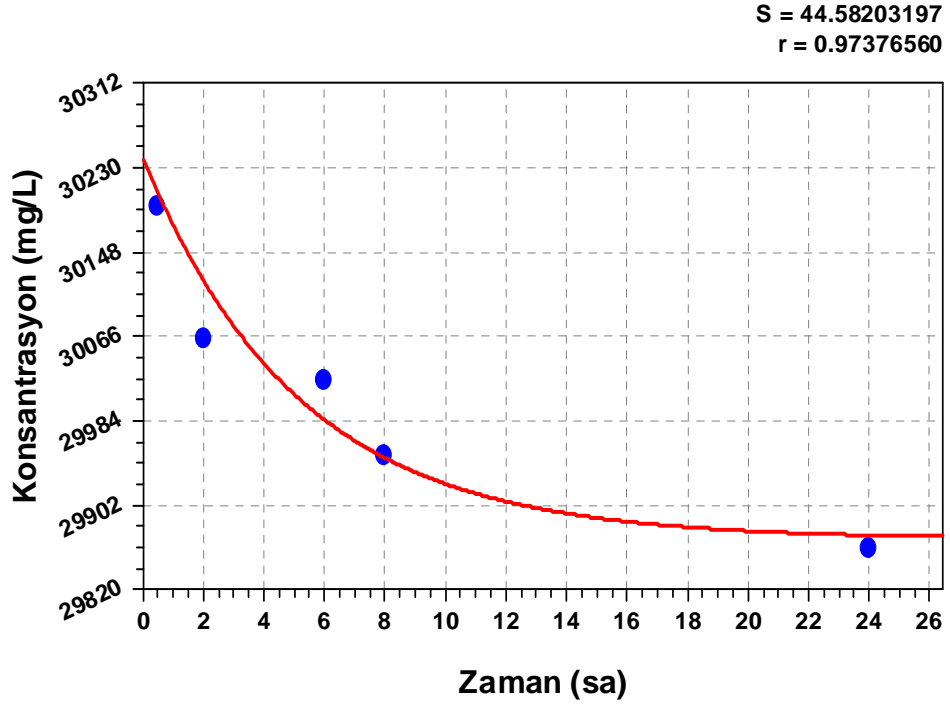
Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %33,79 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

30 g/l sikloheksan-ibuprofen çözeltisi kullanılarak yapılan deneylerde elde edilen sonuçlar Çizelge 8.5’de verilmiştir. Çözeltideki ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi Şekil 8.12’de, 1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi ise Şekil 8.13’de gösterilmiştir.

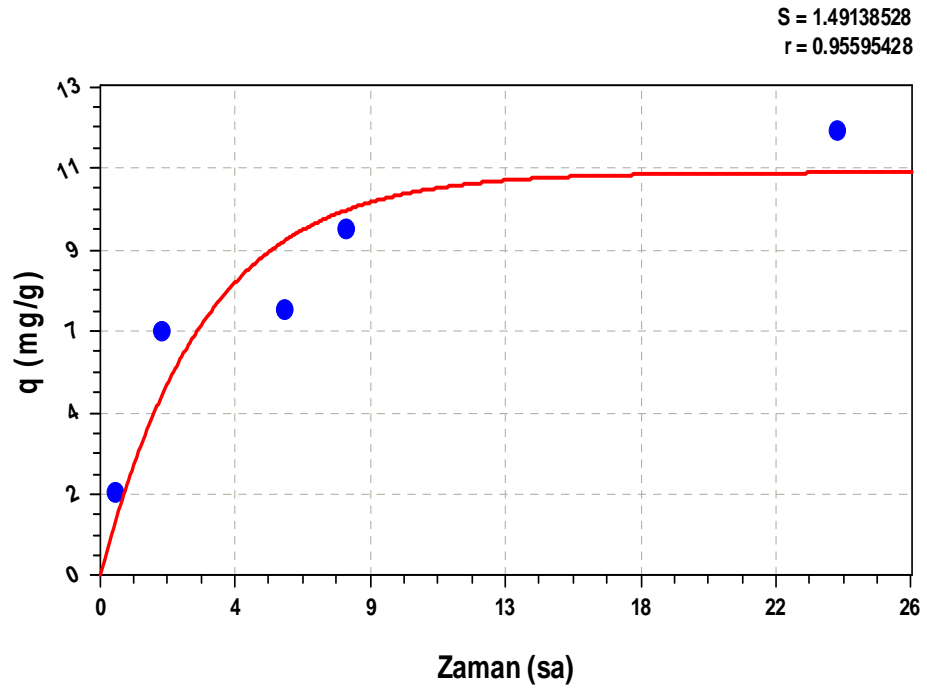
Çizelge 8.5 1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi
(adsorban: LS-15000)(C:30g/L çözeltide)

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	q (mg/g adsorban)
0	1,4269	30271,36	0
0,5	1,4236	30195,00	2,285
2	1,4179	30065,00	6,175
6	1,4161	30025,45	7,358
8	1,4129	29952,27	9,548
24	1,4089	29861,36	12,268

Eşitlik 8.1 kullanılarak 24 saat sonunda 1 g adsorbanın adsorpladığı ibuprofen miktarı 12,268 mg, 0,3342 g adsorbanın adsorpladığı ibuprofen miktarı ise 4,09 mg olarak bulunmuştur.



Şekil 8.12 İbuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi (30g/L'lik ibuprofen çözeltisinde)



Şekil 8.13 1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (30g/L'lik ibuprofen çözeltisinde)

8.2.4 40 g/L Sikloheksan-İbuprofen Çözeltisinde 15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tablete Adsorpsiyon İşlemi

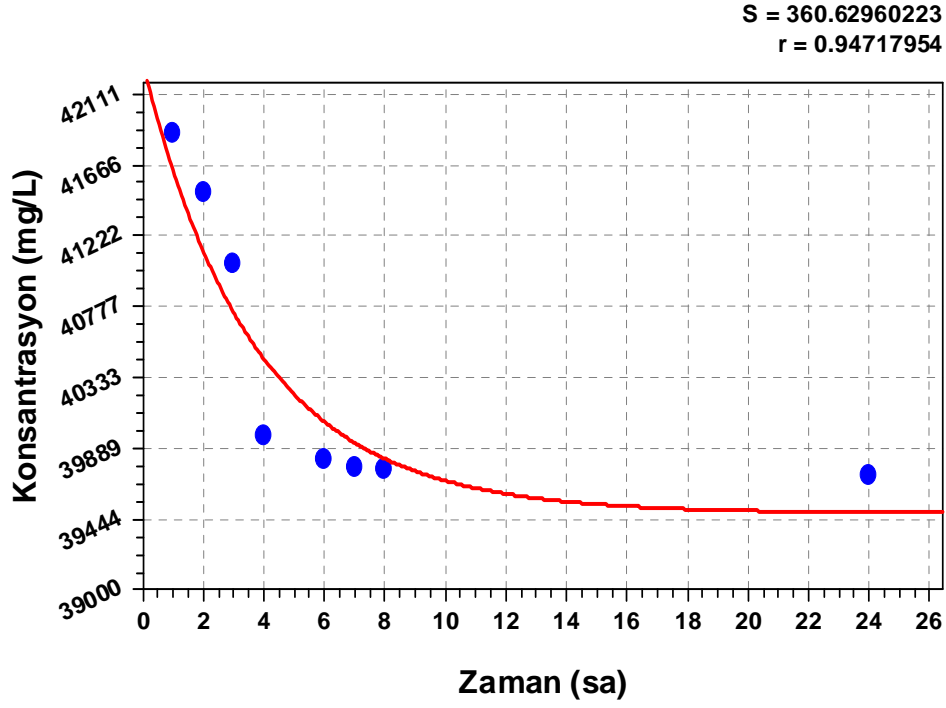
Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %32,48 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

40 g/l sikloheksan-ibuprofen çözeltisi kullanılarak yapılan deneylerde elde edilen sonuçlar Çizelge 8.6'de verilmiştir. Çözeltideki ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi Şekil 8.14'de, 1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi ise Şekil 8.15'de gösterilmiştir.

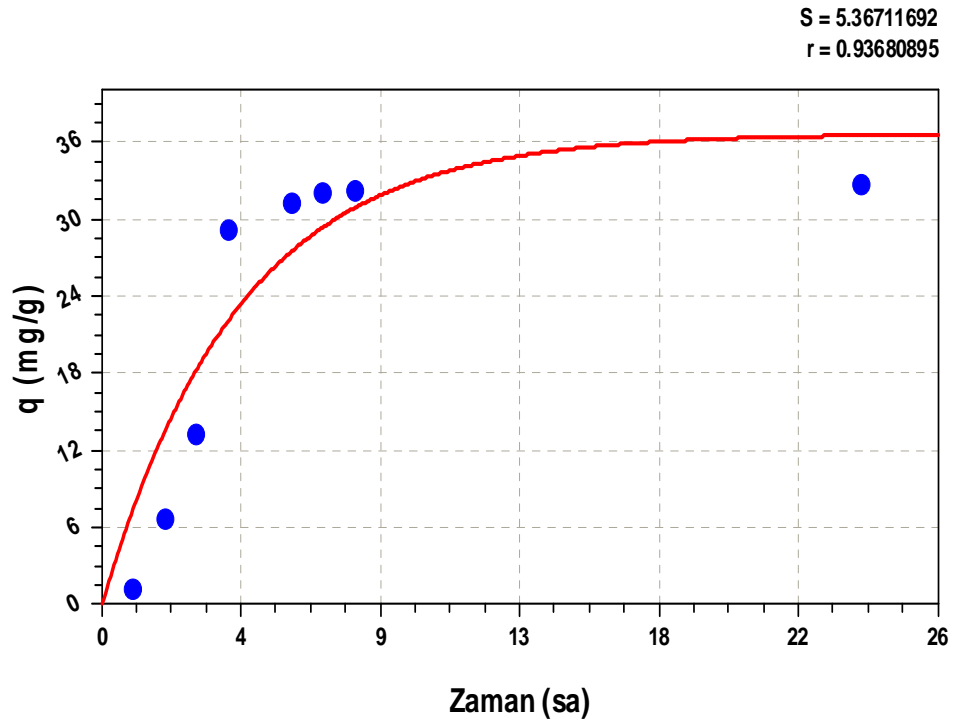
Çizelge 8.6 1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (adsorban: LS-15000)(C:40g/L çözeltide)

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	q (mg/g adsorban)
0	2,4024	41952,73	0
0,5	2,3982	41876,36	1,125
2	2,3777	41502,73	6,631
4	2,2938	39978,18	13,256
6	2,2856	39829,09	29,097
8	2,2821	39765,45	31,294
24	2,2802	39730,91	32,045

Eşitlik 8.1 kullanılarak 24 saat sonunda 1 g adsorbanın adsorpladığı ibuprofen miktarı 32,045 mg, 0,3393g adsorbanın adsorpladığı ibuprofen miktarı ise 10,87 mg olarak bulunmuştur.



Şekil 8.14 İbuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi (40g/L'lik ibuprofen çözeltisinde)



Şekil 8.15 1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (40g/L'lik ibuprofen çözeltisinde)

8.2.5 50 g/L Sikloheksan-İbuprofen Çözeltisinde 15000 ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tablete Adsorpsiyon İşlemi

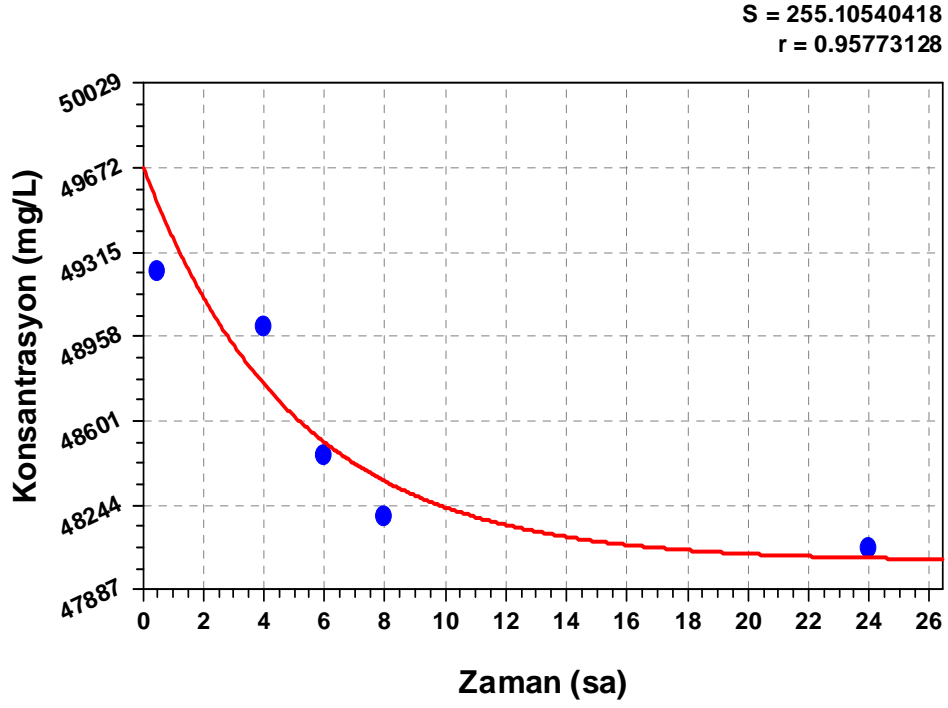
Polimerik malzemenin yanarak uzaklaşması ve nemin giderilmesi sonucu %32,30 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

50 g/l sikloheksan-ibuprofen çözeltisi kullanılarak yapılan deneylerde elde edilen sonuçlar Çizelge 8.7’de verilmiştir. Çözeltideki ibuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi Şekil 8.16’da, 1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi ise Şekil 8.17’de gösterilmiştir.

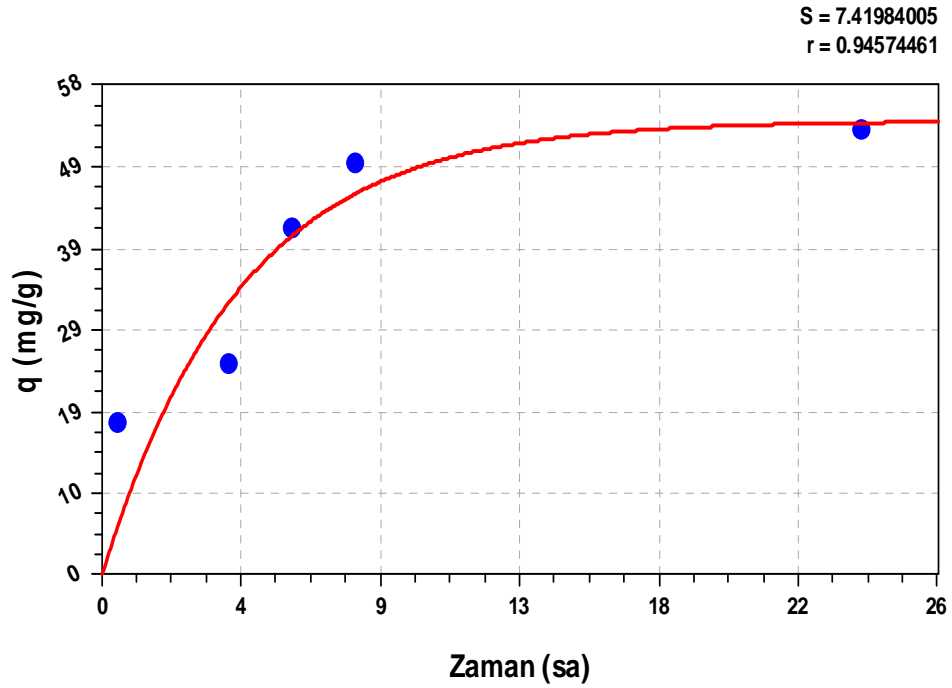
Çizelge 8.7 1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi
(adsorban: LS-15000)(C:50g/L çözeltide)

Zaman(saat)	Absorbans (264 nm)	Konsantrasyon (mg/L)	q (mg/g adsorban)
0	2,2884	49850,38	0
0,5	2,2615	49239,55	18,163
4	2,2512	49004,04	25,166
6	2,2271	48456,06	41,461
8	2,2157	48197,27	49,156
24	2,2099	48065,45	53,075

Eşitlik 8.1 kullanılarak 24 saat sonunda 1 g adsorbanın adsorpladığı ibuprofen miktarı 53,075 mg, 0,3363g adsorbanın adsorpladığı ibuprofen miktarı ise 17,85 mg olarak bulunmuştur.



Şekil 8.16 İbuprofen konsantrasyonunun zamanla değişimi (50g/L'lik ibuprofen çözeltisinde)



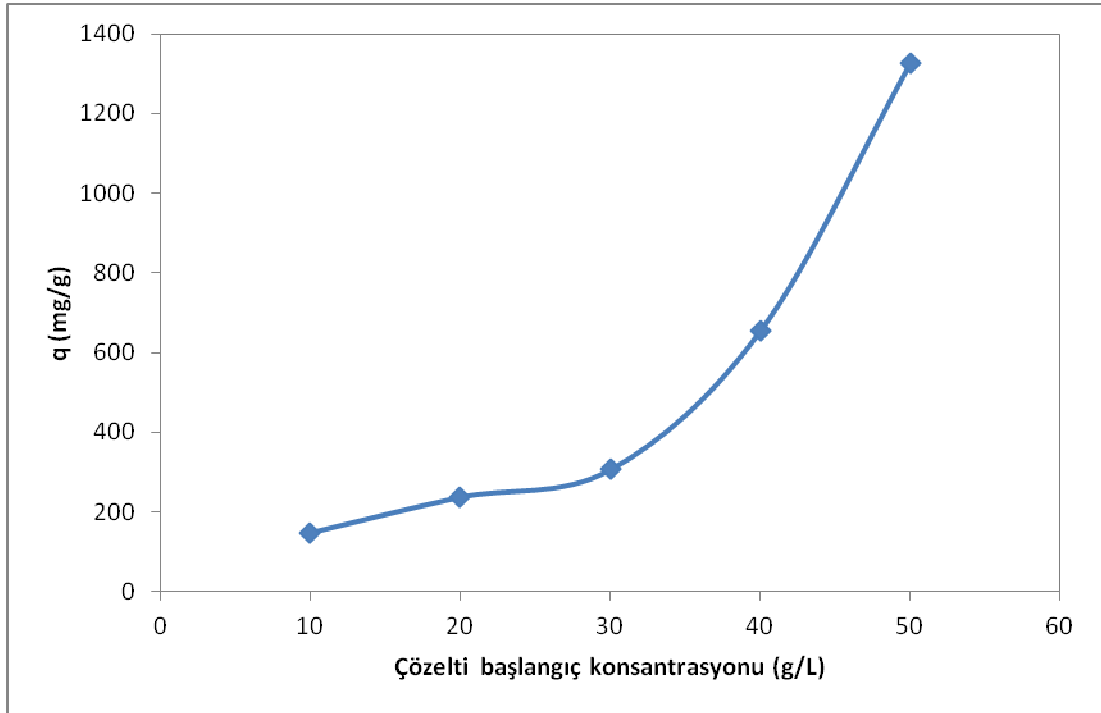
Şekil 8.17 1 g adsorbanın adsorbladığı ibuprofen miktarının zamanla değişimi (50g/L'lik ibuprofen çözeltisinde)

8.2.6 İbuprofen - Sikloheksan Başlangıç Çözelti Konsantrasyonunun Adsorpsiyona Etkisi

Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki ibuprofen-sikloheksan çözeltilerine atılan tabletlerin 1 gramının adsorpladığı ibuprofen miktarları seyreltme faktörlerinden bağımsız olarak karşılaştırılmıştır.(Şekil 8.18)

Çizelge 8.8 Adsorpsiyon işlemi öncesi ve sonrasında deney verileri

Çözeltinin ilk konsantrasyonu (mg/L)	Çözeltinin 24 saat sonunda konsantrasyonu (mg/L)	q_{max} (mg/g)
10267,27	10068,52	148,5406
19812,73	19490,4	238,0546
30271,36	29492,27	306,699
41952,73	39730,91	654,8249
49850,38	48065,45	1326,885



Şekil 8.18 Çözelti başlangıç konsantrasyonlarına bağlı olarak 1 g adsorbanın adsorpladığı maksimum ibuprofen miktarları (24 saat sonunda)

Şekil 8.18 incelendiğinde en yüksek ilaç yüklemesinin 50g/L 'lik ibuprofen-sikloheksan çözeltisi içine atılmış 15000 ppm LS katkılı tablette olduğu görülmüştür. Çözelti başlangıç konsantrasyonu arttıkça, daha fazla ilacın hidroksiapatit tablete adsorplandığı anlaşılmaktadır.

8.3 Desorpsiyon Deneyleri

Deneylerde adsorban olarak, 800°C'de sinterlenmiş saf hidroksiapatit tablet ile 1000, 2000, 5000, 7500, 10000 ve 15000 ppm endüstriyel polimer (LS) katkılı hidroksiapatit tabletler kullanılmıştır. Saf ve polimer katkılı hidroksiapatit tabletler bölüm 6.3.3'te anlatılan şekilde hazırlanmış ve hava ortamında 800°C'de sinterlenmiştir. Başlangıç çözelti miktarı 200 ml, sıcaklık 37°C olarak belirlenen deneyler bölüm 7.3.3'te anlatıldığı gibi yapılmıştır.

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

$$\% \text{Salım} = \left(\frac{C_t}{C} \right) \times 100 \quad (8.4)$$

C_t : t anında çözelti konsantrasyonu (mg/L)

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

Zamana karşı salınan ilaç miktarı verileri CurveExpert 1.3 programı kullanarak modellenmiş ve en uygun model olan, "MMF Model" denklemi verilmiştir;

$$y = (ab + cx^d) \div (b + x^d) \quad (8.5)$$

8.3.1 Saf Hidroksiapatit Tabletten Ampisilin Sodyum Salımı

Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu saf hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,4975 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında tablet ağırlığı 0,4741 grama inmiştir. Tablet bünyesinde bulunan nemin giderilmesi sonucu %4,7 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

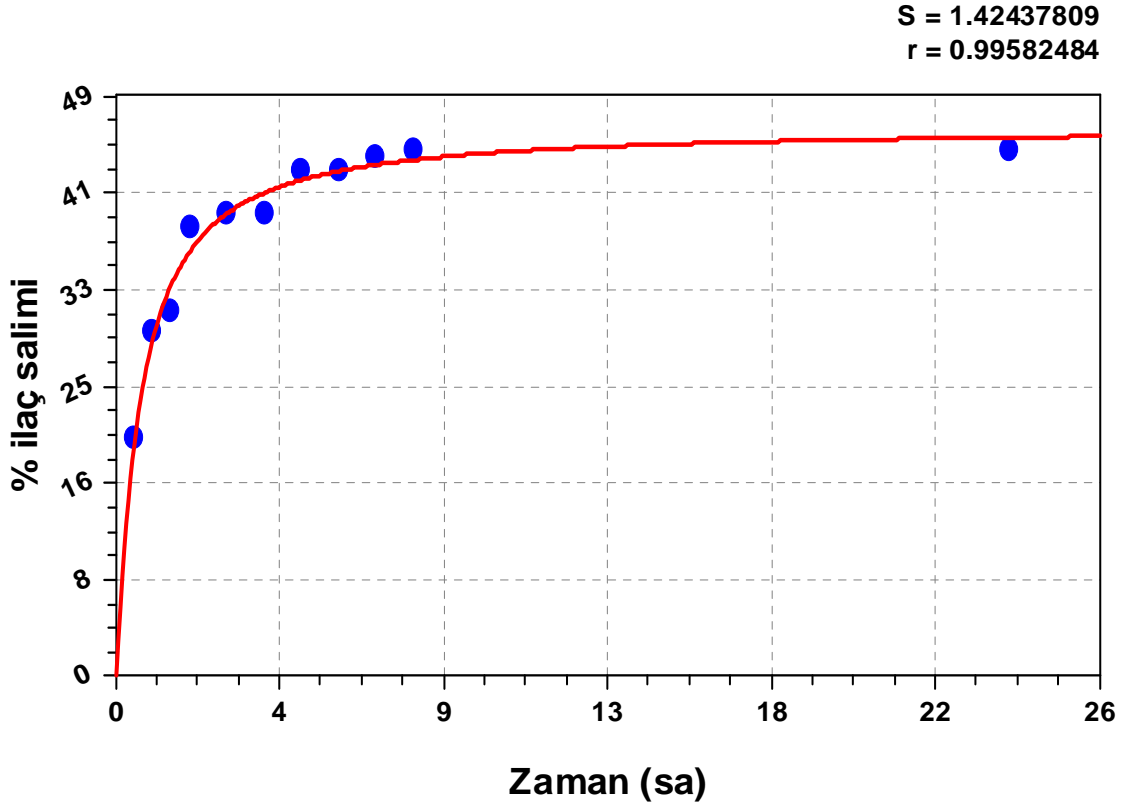
Saf hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.9'da verilmiştir. Saf hidroksiapatit tabletin 24 saat boyunca salabileceği maksimum ampisilin sodyum miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda saf

hidroksiapatit tabletin 2,25 mg/ml konsantrasyonunda ampisilin sodyum saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.9 Saf hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (198 nm)	Konsantrasyon (mg/ml)	% Salım
0	0	0,0000	0,00
0,5	0,1582	1,0219	20,44
1	0,2284	1,4733	29,47
1,5	0,2416	1,5582	31,16
2	0,2975	1,9177	38,35
3	0,3045	1,9627	39,25
4	0,3058	1,9711	39,42
5	0,3346	2,1563	43,13
6	0,3347	2,1569	43,14
7	0,3433	2,2122	44,24
8	0,3486	2,2463	44,93
24	0,3488	2,2476	44,95

Saf hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımı gösteren eğri şekil 8.19'da gösterilmiştir.



Şekil 8.19 Saf hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi

8.3.2 1000ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten Ampisilin Sodyum Salımı

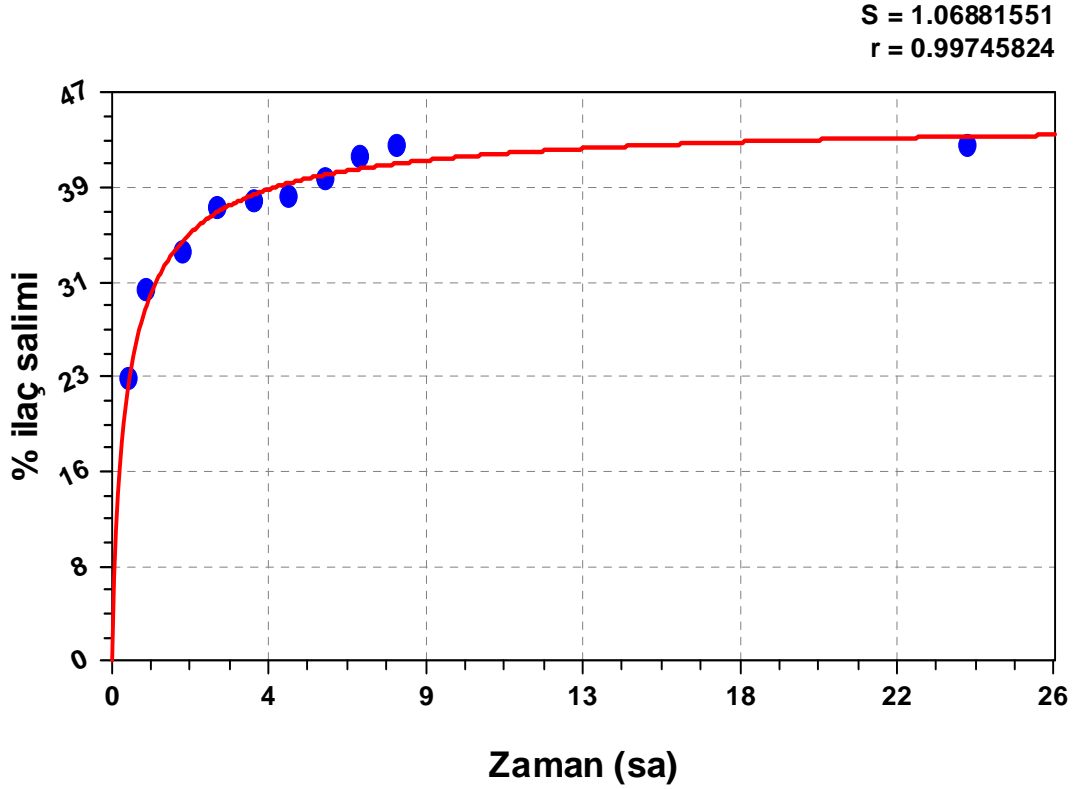
Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu saf hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,5003 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında tablet ağırlığı 0,4644 grama inmiştir. Tablet bünyesinde bulunan nemin giderilmesi sonucu %7,18 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

1000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.10'da verilmiştir. 1000ppm LS Katkılı tabletin 24 saat boyunca salabileceği maksimum ampisilin sodyum miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda tabletin 2,135 mg/L konsantrasyonunda ampisilin sodyum saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.10 1000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (198 nm)	Konsantrasyon (mg/ml)	% Salım
0	0,0000	0,0000	0,00
0,5	0,1806	1,1660	23,32
1	0,2388	1,5400	30,80
2	0,2618	1,6880	33,76
3	0,2917	1,8803	37,61
4	0,2952	1,9030	38,06
5	0,2988	1,9260	38,52
6	0,3095	1,9947	39,89
7	0,3246	2,0917	41,83
8	0,3311	2,1335	42,67
24	0,3313	2,1348	42,70

1000ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımı gösteren eğri Şekil 8.20'de gösterilmiştir.



Şekil 8.20 1000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi

8.3.3 2000ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten Ampisilin Sodyum Salımı

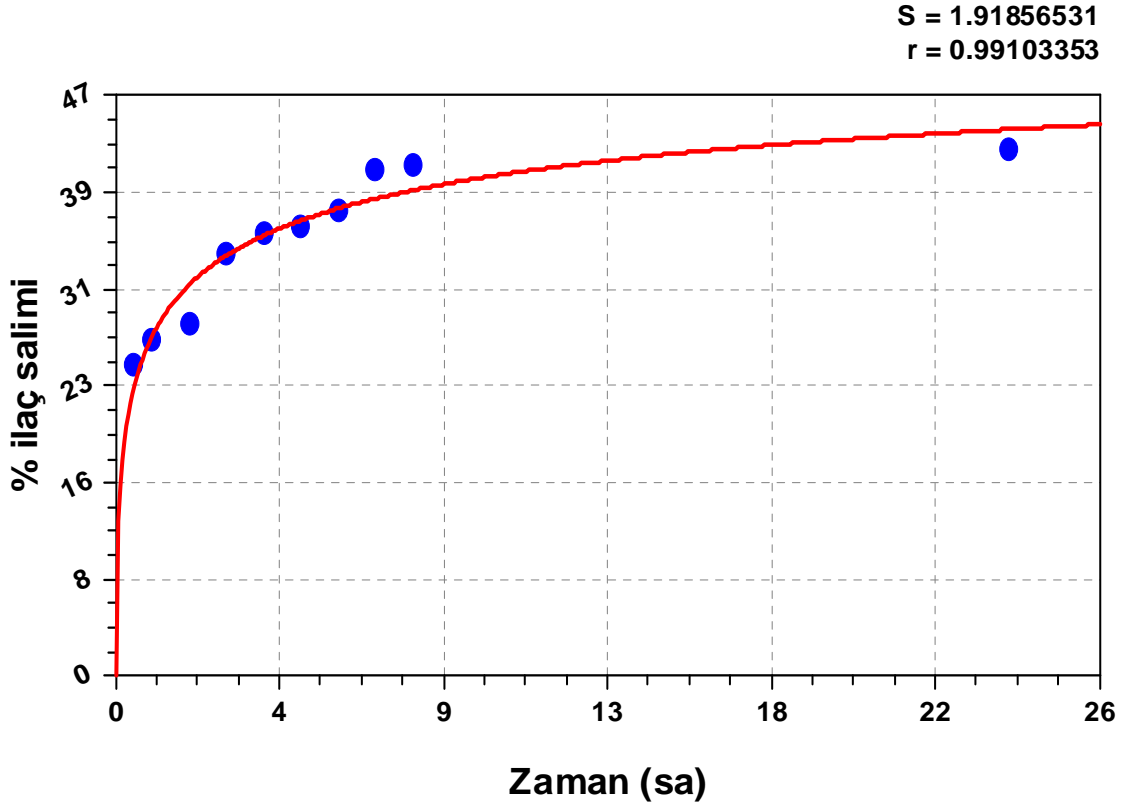
Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu saf hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,5015 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında tablet ağırlığı 0,4338 grama inmiştir. Tablet bünyesinde bulunan nemin giderilmesi sonucu %13,5 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

2000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.11’de verilmiştir. 2000ppm LS Katkılı tabletin 24 saat boyunca salabileceği maksimum ampisilin sodyum miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda tabletin 2,123 mg/L konsantrasyonunda ampisilin sodyum saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.11 2000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (198 nm)	Konsantrasyon (mg/ml)	% Salım
0	0,0000	0,0000	0,00
0,5	0,1949	1,2580	25,16
1	0,2095	1,3520	27,04
2	0,2204	1,4220	28,44
3	0,2638	1,7012	34,02
4	0,2767	1,7840	35,68
5	0,2803	1,8071	36,14
6	0,2904	1,8720	37,44
7	0,3166	2,0405	40,81
8	0,3198	2,0612	41,22
24	0,3294	2,1230	42,46

2000ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımı gösteren eğri Şekil 8.21'de gösterilmiştir.



Şekil 8.21 2000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi

8.3.4 5000ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten Ampisilin Sodyum Salımı

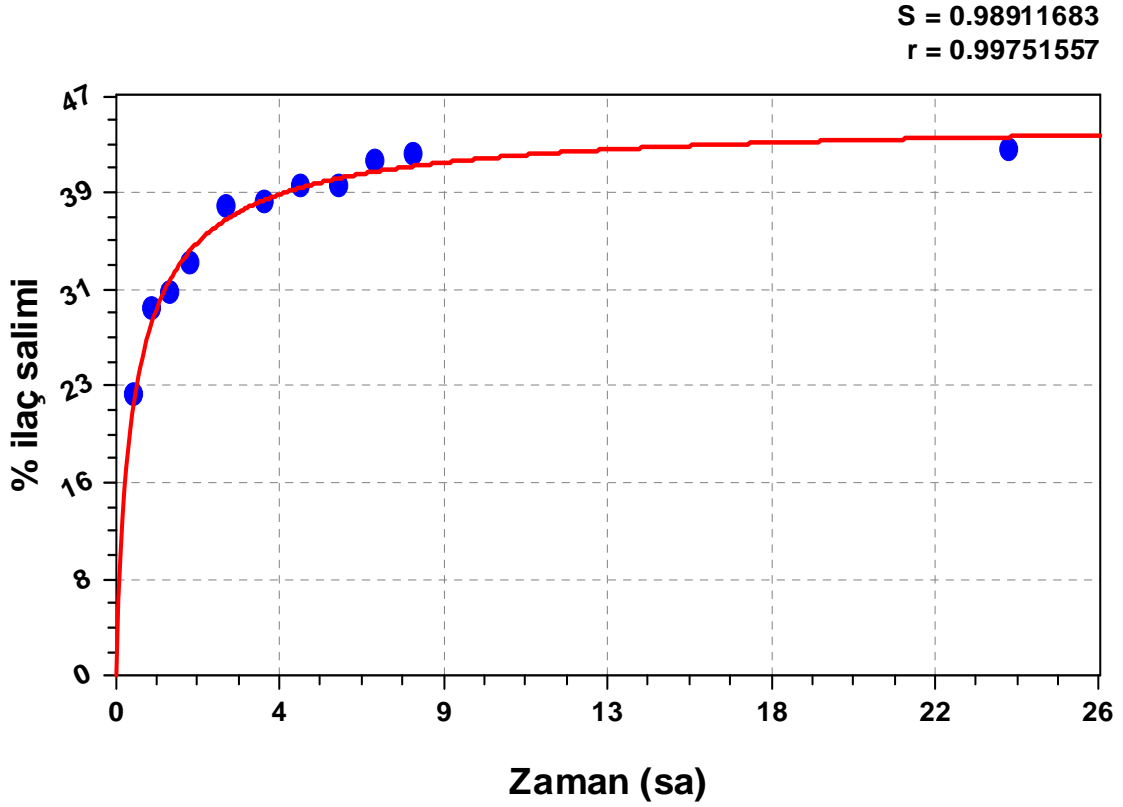
Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu saf hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,5005 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında tablet ağırlığı 0,4087 grama inmiştir. Tablet bünyesinde bulunan nemin giderilmesi sonucu %18,34 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

5000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.12’de verilmiştir. 5000ppm LS Katkılı tabletin 24 saat boyunca salabileceği maksimum ampisilin sodyum miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda tabletin 2,115 mg/L konsantrasyonunda ampisilin sodyum saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.12 5000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (198 nm)	Konsantrasyon (mg/ml)	% Salım
0	0,0000	0,0000	0,00
0,5	0,1758	1,1352	22,70
1	0,2294	1,4800	29,60
1,5	0,2381	1,5360	30,72
2	0,2568	1,6560	33,12
3	0,2930	1,8888	37,78
4	0,2959	1,9076	38,15
5	0,3049	1,9652	39,30
6	0,3056	1,9700	39,40
7	0,3207	2,0668	41,34
8	0,3251	2,0950	41,90
24	0,3282	2,1148	42,30

5000ppm LS katkıli hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımı gösteren eğri Şekil 8.22'de gösterilmiştir.



Şekil 8.22 5000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi

8.3.5 7500ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten Ampisilin Sodyum Salımı

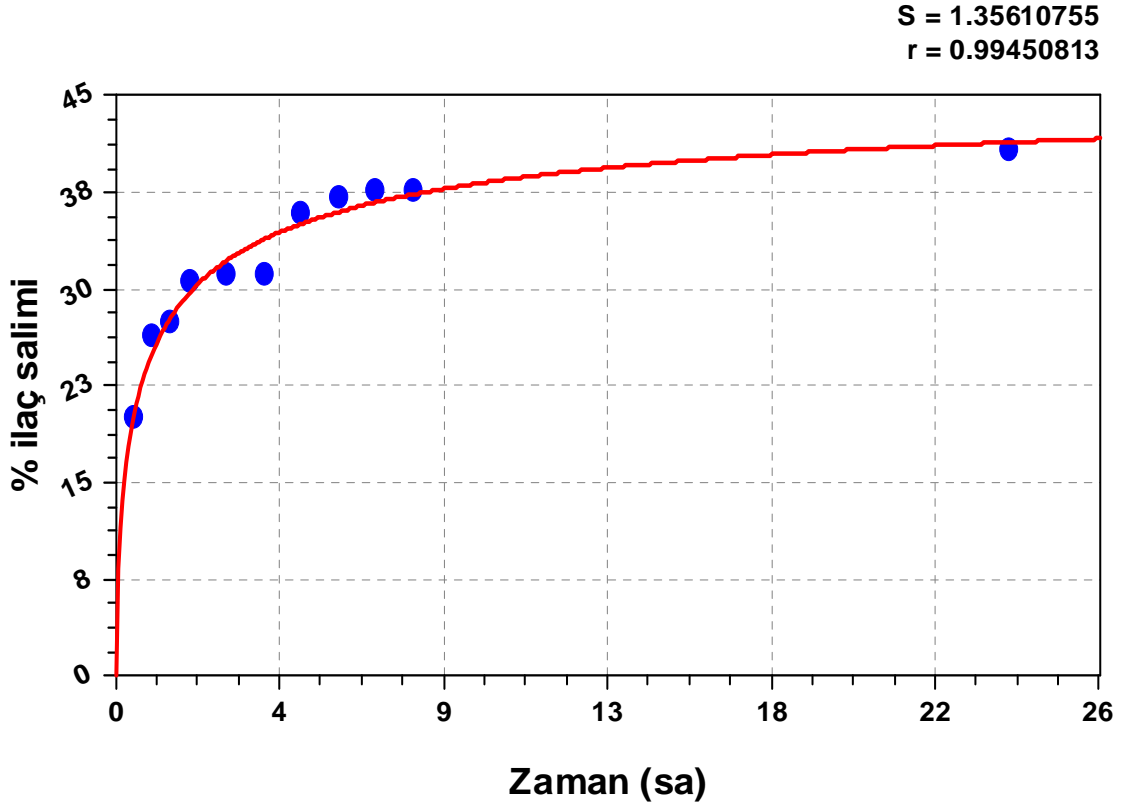
Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu saf hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,5021 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında tablet ağırlığı 0,3810 grama inmiştir. Tablet bünyesinde bulunan nemin giderilmesi sonucu %24,12 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

7500ppm LS Katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.13’de verilmiştir. 7500ppm LS Katkılı tabletin 24 saat boyunca salabileceği maksimum ampisilin sodyum miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda tabletin 2,047 mg/L konsantrasyonunda ampisilin sodyum saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.13 7500ppm LS Katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (198 nm)	Konsantrasyon (mg/ml)	% Salım
0	0,0000	0,0000	0,00
0,5	0,1564	1,0100	20,20
1	0,2057	1,3275	26,55
1,5	0,2133	1,3760	27,52
2	0,2380	1,5353	30,71
3	0,2414	1,5568	31,14
4	0,2420	1,5608	31,22
5	0,2790	1,7984	35,97
6	0,2878	1,8553	37,11
7	0,2929	1,8884	37,77
8	0,2930	1,8890	37,78
24	0,3175	2,0465	40,93

7500ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımı gösteren eğri Şekil 8.23'de gösterilmiştir.



Şekil 8.23 7500ppm LS Katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi

8.3.6 10000ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten Ampisilin Sodyum Salımı

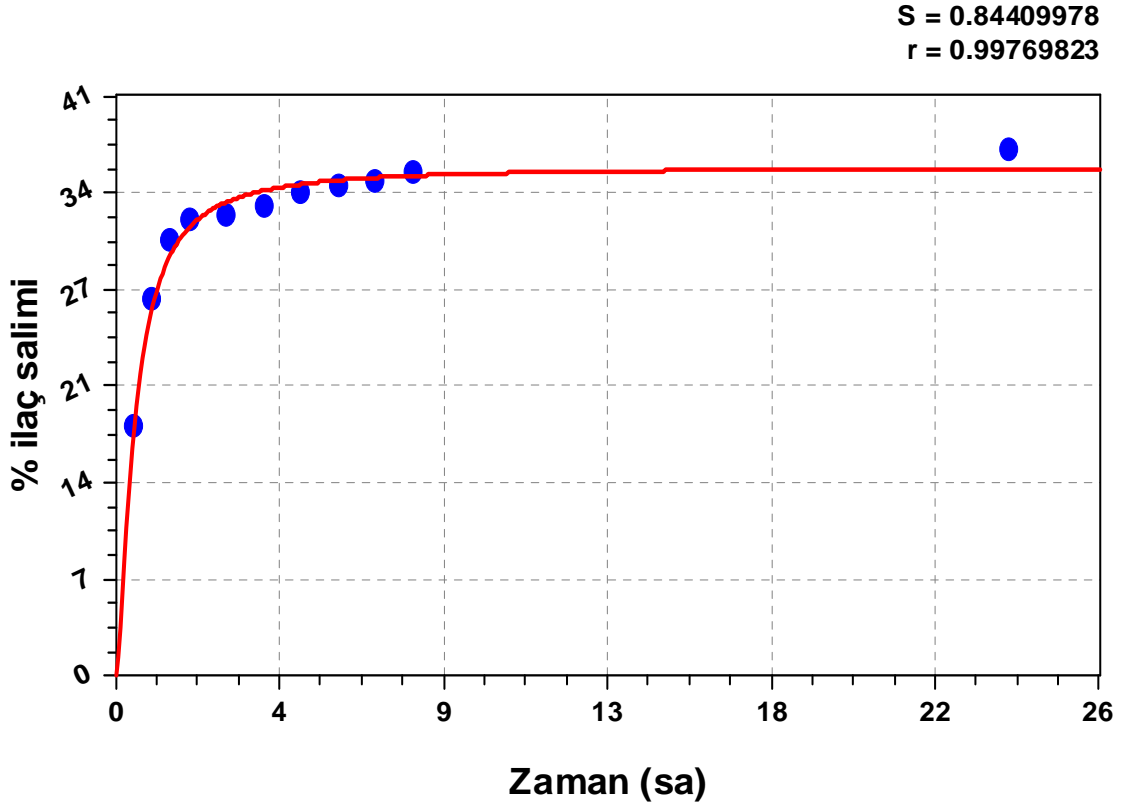
Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu saf hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,5009 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında tablet ağırlığı 0,3583 grama inmiştir. Tablet bünyesinde bulunan nemin giderilmesi sonucu %26,47 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

10000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.14'de verilmiştir. 10000ppm LS Katkılı tabletin 24 saat boyunca salabileceği maksimum ampisilin sodyum miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda tabletin 1,87 mg/L konsantrasyonunda ampisilin sodyum saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.14 10000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (198 nm)	Konsantrasyon (mg/ml)	% Salım
0	0,0000	0,0000	0,00
0,5	0,1371	0,8864	17,73
1	0,2079	1,3415	26,83
1,5	0,2403	1,5500	31,00
2	0,2509	1,6180	32,36
3	0,2543	1,6400	32,80
4	0,2591	1,6710	33,42
5	0,2665	1,7184	34,37
6	0,2700	1,7408	34,82
7	0,2730	1,7604	35,21
8	0,2779	1,7915	35,83
24	0,2903	1,8712	37,42
48	0,3239	2,0872	41,74
72	0,3428	2,2088	44,18

10000ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımı gösteren eğri Şekil 8.24'de gösterilmiştir.



Şekil 8.24 10000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi

8.3.7 15000ppm LS Katkılı Hidroksiapatit Tabletten Ampisilin Sodyum Salımı

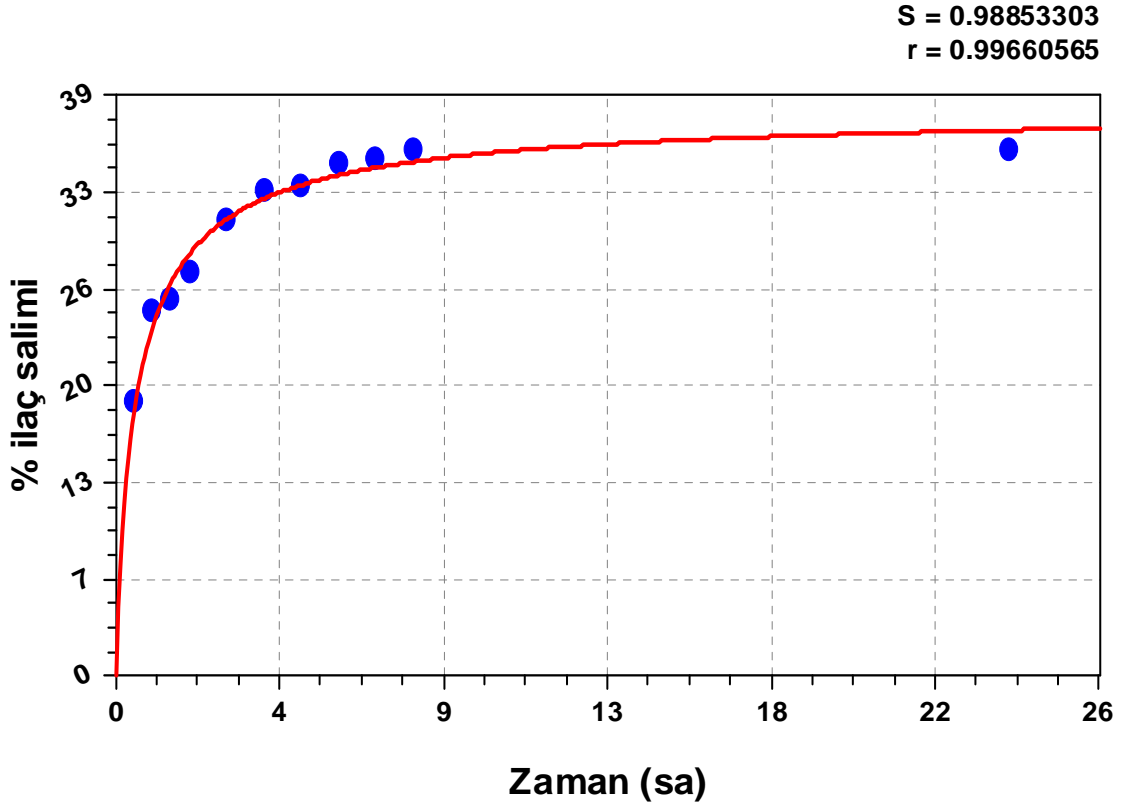
Tablet hazırlama işleminden sonra alınan tartım sonucu saf hidroksiapatit tablet ağırlığı 0,4991 g olarak belirlenmiştir. Sinterleme işlemi sonrasında tablet ağırlığı 0,3279 grama inmiştir. Tablet bünyesinde bulunan nemin giderilmesi sonucu %34,42 oranında ağırlık kaybı meydana gelmiştir.

15000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tablet kullanılarak yapılan deney sonucu elde edilen veriler Çizelge 8.15’de verilmiştir. 15000ppm LS Katkılı tabletin 24 saat boyunca salabileceği maksimum ampisilin sodyum miktarı (M_{∞}) bu süre sonunda tespit edilmiştir. Deney sonunda tabletin 1,778 mg/L konsantrasyonunda ampisilin sodyum saldığı belirlenmiştir.

Çizelge 8.15 15000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi

Zaman(saat)	Absorbans (198 nm)	Konsantrasyon (mg/ml)	% Salım
0	0,0000	0,0000	0,00
0,5	0,1431	0,9248	18,50
1	0,1910	1,2330	24,66
1,5	0,1969	1,2710	25,42
2	0,2116	1,3650	27,30
3	0,2389	1,5410	30,82
4	0,2543	1,6396	32,79
5	0,2565	1,6540	33,08
6	0,2690	1,7347	34,69
7	0,2703	1,7427	34,85
8	0,2752	1,7740	35,48
24	0,2759	1,7787	35,57
48	0,3342	2,1535	43,07
72	0,3533	2,2767	45,53

15000ppm LS katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımı gösteren eğri Şekil 8.25'te gösterilmiştir.



Şekil 8.25 15000ppm LS Katkılı hidroksiapatit tabletten ampisilin sodyum salımının zamanla değişimi

8.3.8 Hidroksiapatit Gözenekliliğinin Ampisilin Sodyum Salımına Etkisi

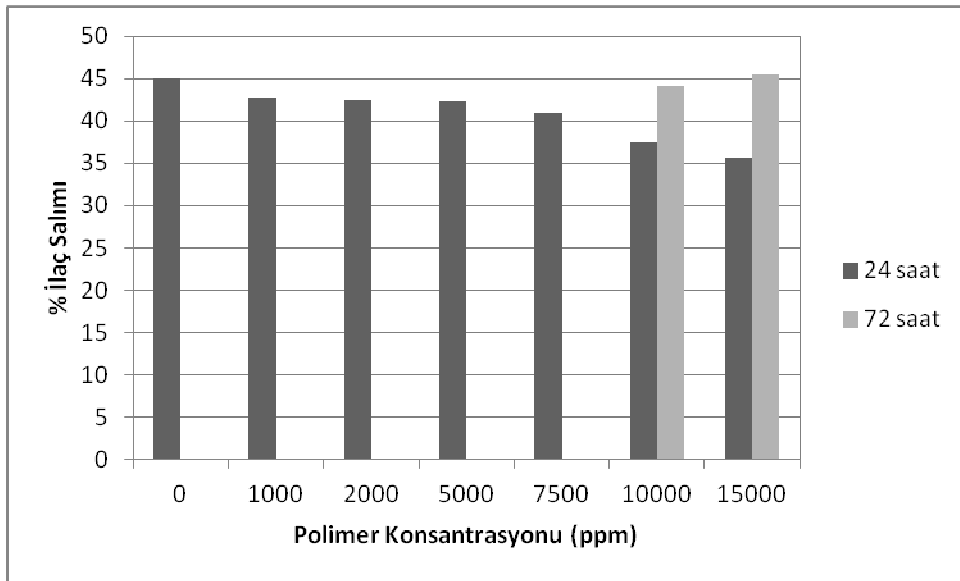
Farklı polimer katkı oranlarındaki hidroksiapatit tabletlerden gözlenen ilaç salım yüzdeleri çizelge 8.16'da görülmektedir.

En yüksek ampisilin sodyum salımının saf HAP tabletten gerçekleştiği görülmüştür. (Şekil 8.26). Bunun sebebinin ampisilin sodyumun yükleme şekli olduğu düşünülmektedir. Ampisilin sodyum-saf su çözeltisi enjektör yardımıyla yüzeye damlatılarak yüklenmiş ve saf su vakum etüvde uçurulmuştur. Bu nedenle gözeneğe sahip olmayan saf HAP, ilaç etken maddesi ampisilin sodyumun yüzeyde kalması ve buradan hızla salınmasıyla en hızlı salıma sahip olmuştur. Buna karşılık 15000 ppm LS katkılı HAP tablet gözenekli yapısı sayesinde ilacı daha uzun sürede ve yavaş salmıştır, hatta saf HAP tabletin 24 saatte ulaştığı salım yüzdesine 15000 ppm LS katkılı HAP tabletin neredeyse 72 saatte ulaştığı gözlemlenmiştir (Çizelge 8.16)

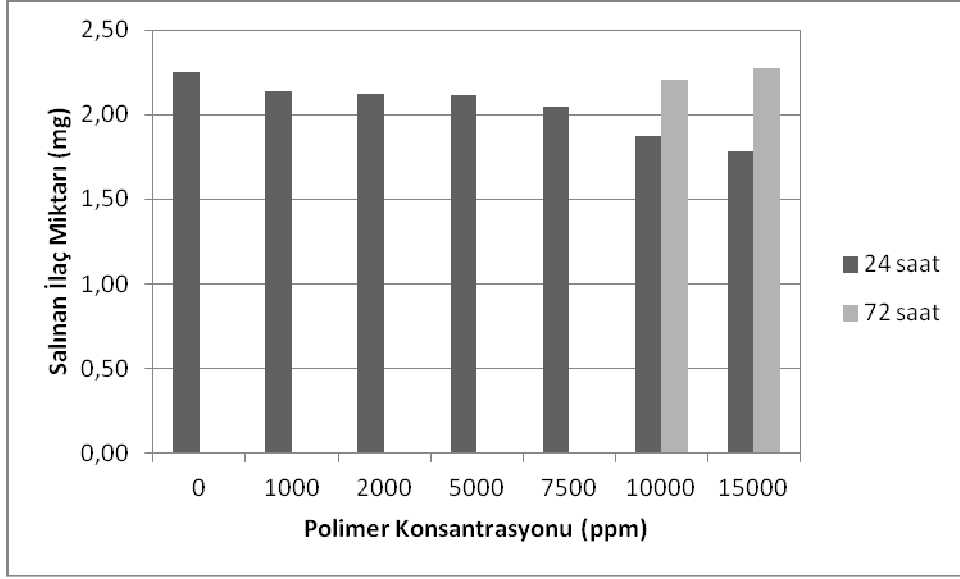
Çizelge 8.16 Polimer katkısına bağlı olarak hidroksiapatit tabletlerden belirli zamanlarda yapılan salım yüzdeleri

Polimer katkısı (ppm)	İlaç Salımı (%)					
	1 saatte	2 saatte	8 saatte	24 saatte	48 saatte	72 saatte
0	29,47	38,35	44,93	44,95	-	-
1000	30,80	33,76	42,67	42,70	-	-
2000	27,04	28,44	41,22	42,46	-	-
5000	29,60	33,12	41,90	42,30	-	-
7500	26,55	30,71	37,78	40,93	-	-
10000	26,83	32,36	35,83	37,42	41,74	44,18
15000	24,66	27,30	35,48	35,57	43,07	45,53

Yapılan salım deneylerinde hidroksiapatit tabletlere 5mg ampisilin sodyum yüklenmiştir. 24 saatlik deney sonunda hiçbir tabletin 5mg ilacın tamamını salamadığı görülmüş, bu nedenle 10000 ve 15000 ppm LS katkılı tabletler 72.saate kadar sentetik vücut sıvısında gözlenmeye devam edilmiştir. 72 saat sonunda ilaç salımı en fazla % 45.53 (2.2767 mg) olarak ölçülmüştür.



Şekil 8.26 Saf ve LS katkılı hidroksiapatit tabletlerin ilaç salım oranlarının zamana bağlı karşılaştırılması



Şekil 8.27 Saf ve LS katkılı hidroksiapatit tabletlerden salınan ampisilin sodyum miktarlarının zamana bağlı karşılaştırılması

Daha sonra buradan yola çıkılarak ilacın %10, %20 ve %30'unun salımı için geçen süreler model denklemine (Eşitlik 8.5) göre hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır. (Çizelge 8.17)

Çizelge 8.17 Saf ve LS katkılı hidroksiapatit tabletlerden salınan ilacın %10, %20 ve %30'unun salımı için geçen süreler

Polimer Katkısı (ppm)	İlacın 10%'unun salımı için geçen süre (sa)	İlacın 20%'inin salımı için geçen süre (sa)	İlacın 30%'unun salımı için geçen süre (sa)
0	0,195	0,491	1,091
1000	0,095	0,336	1,033
2000	0,028	0,263	1,506
5000	0,111	0,384	1,154
7500	0,079	0,455	2,046
10000	0,258	0,577	1,476
15000	0,165	0,625	2,545

BÖLÜM 9

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kontrollü ilaç salımı, ilacın daha az dozda, seyrek aralıklarla, yan ve zararlı etkilerden arındırılarak istenilen bölgeye gönderme çalışmalarıdır. Burada ilaç taşıyıcı sistemin biyoyumluluğu hayati öneme sahiptir. Bu nedenle yüksek biyoyumluluğu sayesinde hidroksiapatit biyoseramiği öne çıkmaktadır. Kontrollü ilaç salımında istenen uzun dozlama aralığı ve kontrollü salım hızı, hidroksiapatit biyoseramiği üzerinde farklı çalışmaların geliştirilmesine yol açmıştır. Bu çalışmalardan en yaygın olanı hidroksiapatitin gözeneklendirilerek ilaç taşıma ajanı olarak kullanılmasıdır. Gözeneklendirme işlemi genellikle hidroksiapatit-polimer kompozitleri yardımıyla yapılmaktadır.

Bu çalışmada farklı çözelti başlangıç konsantrasyonlarındaki ibuprofen ilaç etken maddesinin gözenekli hidroksiapatit tabletler üzerine adsorpsiyon davranışları incelenmiştir. Ayrıca farklı gözeneklilikteki hidroksiapatit tabletlere yüzeyden damlatma yöntemiyle adsorbe edilen ampisilin sodyum ilaç etken maddesinin, hidroksiapatit tabletlerden salım kinetikleri gözlemlenerek, gözenekliliğin ilaç salımına olan etkileri incelenmiştir.

Çizelge 8.8'de adsorpsiyon işlemi öncesinde ve sonrasındaki veriler gösterilmiştir. Bu veriler incelendiğinde, 10, 20, 30, 40 ve 50 g/L'lik ibuprofen-sikloheksan çözeltilerine atılan tabletlerin 1 gramının adsorpladığı ilaç miktarları sırasıyla; 29.708, 23.805, 12.268, 32.741 ve 53.075 olmuştur. En iyi adsorpsiyon performansını gösteren 50g/L'lik çözeltiye atılan tablet olmuştur. Böylece ibuprofenin LS katkılı 15000 ppm hidroksiapatit tabletlere adsorpsiyonunda başlangıç çözelti konsantrasyonu arttıkça adsorbanın (HAP) daha çok etken madde adsorpladığı görülmektedir (Şekil 8.18). Daha

önce farklı etken maddeyle yapılan HAP üzerine adsorpsiyon çalışmaları da bu sonucu desteklemektedir [3].

HAP kristalleri farklı miktarlarda endüstriyel polimer katkıları eklendikten sonra sinterlenmiş böylece uçurulan polimer geride gözenekli bir yapı ortaya çıkarmıştır. Yapılan karakterizasyon çalışmaları (FT-IR, SEM,XRD) sonucunda, polimerin hidroksiapatit yapısını değiştirmediği, tablete ilaç yüklemesinin yapılabildiği, ilaç salımı sonrası tablette ilaç kalmadığı ve eklenen polimer konsantrasyonu arttıka, elde edilen gözenek hacminin de arttığı görölmüştür.

Çizelge 8.16'da polimer katkısına bağlı olarak % ilaç salımına ait veriler bulunmaktadır. Bu verilere bakılarak polimer eklenmemiş (saf) HAP tabletin ilk 24 saatte polimer eklenerek gözenekli hale getirilmiş tabletlere göre daha hızlı salım yaptığı görölmektedir (~% 45). Diğer yandan 1000, 2000, 5000, 7500, 10000 ve 15000 ppm endüstriyel polimer katkısı ile gözenekli hale getirilmiş HAP tabletler de görölen ilaç salım sonuçları ise sırasıyla şu şekilde olmuştur; ~%42.7, %42.46, ~%42.3, %40.93, %37.42 ve % 35.57. Gözenek yapısı arttıka, ilk 24 saatte salınan ilaç oranı düşüş göstermiştir. Yapılan salım deneylerinde hidroksiapatit tabletlere 5mg ampisilin sodyum yüklenmiştir. 24 saatlik deney sonunda hiçbir tabletin 5mg ilacın tamamını salamadığı görölmüş, bu nedenle 10000 ve 15000 ppm LS katkılı tabletler 72.saate kadar sentetik vücut sıvısında gözlenmeye devam edilmiştir. 72 saat sonunda ilaç salımı en fazla 15000 ppm LS katkılı tableten % 45.53 (2.2767 mg) olarak ölçölmüştür. Buradan yola çıkılarak ilacın %10, %20 ve %30'unun salımı için geçen süreler model denklemlere göre hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır. (Çizelge 8.17). %30'luk ilaç salımına bakıldığında en yavaş ilaç salımı 15000ppm LS katkılı HAP tableten olmuştur (2.54 saat). 15000ppm LS katkılı hidroksiapatit tablete yüklenen ilacın yarısının salınması için ise neredeyse 72 saat geçmiştir. Bu sonuçlar irdelendiğinde en yüksek gözenekli 15000ppm LS katkılı HAP tabletin ilk 24 saatte daha az salım yaptığı görölmektedir. Bunun sebebinin ampisilin sodyumun yükleme şekli olduğu düşünölmektedir. Ampisilin sodyum-saf su çözeltisi enjektör yardımıyla yüzeye damlatılarak yüklenmiş ve saf su vakum etüvde uçurulmuştur. Bu nedenle gözeneğe sahip olmayan saf HAP, ilaç etken maddesi ampisilin sodyumun yüzeyde kalması ve buradan hızla salınmasıyla en hızlı salıma sahip olmuştur. Buna karşılık 15000 ppm LS katkılı HAP tablet gözenekli yapısı sayesinde ilacı daha uzun sürede ve yavaş salmıştır. Çizelge 8.15'de 15000ppm LS katkılı HAP tableten 48. ve 72. Saatte salınan ampisilin sodyum

miktarlarının % 43.07 ve % 45.53 olduğu gör÷lmektedir. Bu durum saf HAP tabletin 24 saatte ulaştığı salım yüzdesine (~% 45), 15000 ppm LS katkılı HAP tabletin neredeyse 72 saatte ulaştığını göstermektedir. (şekil 8.26). Gözenekli yapı ampisilin sodyumu, saf HAP tabletin aksine daha içeriye adsorplayabilmiş, böylelikle aynı miktar ilacı daha uzun sürede salmayı başarmıştır. Bu sonuç uzun dozlama aralığı gerektiren kontrollü ilaç salım sistemlerinde arzu edilen bir sonuçtur.

Bundan sonraki çalışmalarda, farklı ilaç etken maddeleri ya da farklı adsorban formları kullanılarak, ilaç salım profilleri incelenebilir. Etken maddeyi doğrudan HAP-polimer kompozitine toz halde ekleyerek ilaç yüklemesi yapılabilir ve böylece kayıplar daha aza indirgenebilir. Vücut tarafından kabul edilebilirliği yüksek, vücuda alındığında zararlı hiçbir kimyasal madde bırakmayacak olan hidroksiapatitin, ilaç etken maddesi adsorpsiyon özelliği, farklı sentez yöntemleri ile arttırılarak kontrollü ilaç salımı için idealize edilebilir.

KAYNAKLAR

- [1] Kundu, B., Soundrapandian, C., Nandi, S.K., Mukherjee, P., Dandapat, N., Roy, S., Datta, B.K., Mandal, T.K., Basu, D. and Bhattacharya R.N., (2010). "Development of New Localized Drug Delivery System Based on Ceftriaxone-Sulbactam Composite Drug Impregnated Porous Hydroxyapatite: A Systematic Approach for In Vitro and In Vivo Animal Trial", *Pharm Res*, 27:1659–1676.
- [2] 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 Biomoleculer Engineering*, 24: 510-514.
- [3] 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.
- [4] Catauro, M., Raucci, M.G., DE Marco, D. ve Ambrosio, L., (2006). "Release kinetics of ampicillin, characterization and bioactivity of TiO₂/PCL hybrid materials synthesized by sol– gel processing", *Wiley interscience*, DOI: 10.1002/jbm.a.30617.
- [5] Murugan, R. ve Rao, K. P., (2002), "Controlled Release of Antibiotic from Surface Modified Coralline Hydroxyapatite", *Trends in Biomaterials and Artificial Organs*,16: 43-45.
- [6] Tosun, M. (2007). *Farmakolojiye Giriş Ders Notları*, Ege Üniversitesi, İzmir.
- [7] İlaç bilgisi, <http://www.acilveilkoyardim.com/acilbakim/ilacbilgisi.htm#top> , 08 Ocak 2012.
- [8] Ekmen, M., (2009). *Hidroksiapatit Kristallerinin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı*, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [9] Başar, H. M., (2006). *Organik Kökenli Doğal Adsorbanlarla Kontrollü İlaç Salınımı*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [10] Cingi, İ. ve Erol, K., (1996). *Farmakoloji*, Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi Yayınları No:223, Eskişehir.
- [11] Dökmeci, İ., (1995). *Farmakoloji*, Saray Kitabevi, İstanbul, s:111-112.

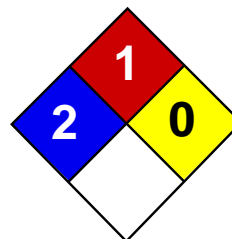
- [12] Dökmeci, İ., (1988). Türkiye İlaç Rehberi , Başkent Ofset, İstanbul.
- [13] Öner, F., (2002). “Biyomalzemeler, Biyoetkin Moleküller ve Kontrollü Salım”, Yeni Ufuklar: Biyomalzemeler, Bilim ve Teknik Dergisi, 416, Özel ek, Ankara.
- [14] İlaçpedia, <http://www.ilacpedia.com/makale/bid-cr-for-te-mr-kisaltmalari-hangi-anlama-geliyor> , 5 Nisan 2012.
- [15] İmren, D. ve Gümüşderelioğlu, M., (2001). “Kontrollü İlaç Salımı, Bilim ve Teknik Dergisi”, Tübitak Yayınları, 403, Ankara.
- [16] Arslandağ İ. (2006). Hidroksiapatitin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı, Yıldız Teknik Üniversitesi Lisans Tezi, İstanbul.
- [17] Reyhan, A., (2007). Kontrollü İlaç Salımı Ve Uygulama Alanları, Yıldız Teknik Üniversitesi Lisans Tezi, İstanbul.
- [18] Aşkın, A. ,(1994). Mezogözenekli Katılarda Boyar Madde Absorbsiyonu, Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir 18-57.
- [19] Gürsoy, A. Z., (2002). Kontrollü Salım Sistemleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını, İstanbul.
- [20] Talınlı, N., (2002). İlaç Kimyası Ders Notları, İstanbul.
- [21] Özdemir, N., Ağabeyoğlu, İ. (1987). “Sürekli Etkili Preparatlarda Doz Tasarımı”, *I. Fabad J. Pharm. Sci.*,12: 115-125.
- [22] Gennaro, A. R., (2000). Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed. Philadelphia, Chapter 35.
- [23] Takeuchi, H., Tetsurou, H. and Kawashima, Y. (1989). “Controlled Release Theophylline Tablet With Acrylic Polymers Prepared By Spray-Drying Technique In Aqueous System”, *Drug Dev. Ind. Pharm.*,15: 1999-2016.
- [24] Bhalerao, S. S., Lalla, J. K., and Rane, M. S. (2001). “Study Of Processing Parameters Influencing The Properties Of Diltiazem Hydrochloride Microspheres”.,*J. Microencapsulation*,18: 299-307.
- [25] Shaikh, N. H., Yanes, S. E., Shukla, A. J., Block, L. H., Collins, C. C. and Price, J. C., (1991). “Effect Of Different Binders On Release Characteristics Of Theophylline From Compressed Microspheres”, *Drug Dev. Ind. Pharm.*,17: 793-804.
- [26] Yetiz, E., (2009). Gözenekli Hidroksiapatitten İlaç Salımının İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [27] Ay, E., (2010). Katkı Maddeleri Yardımıyla Gözenekli Hidroksiapatit Üretimi Ve İlaç Salım Özelliğinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [28] 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.
- [29] Brannon-Peppas, L., (1997). Polymers in Controlled Drug Delivery, Medical Plastics and Biomaterials, MPB.

- [30] Fernandez, S., Ragel, C. and Vallet-Regi, M., (2002). "Bioactive Glass Polymer Materials for Controlled Release of Ibuprofen", *Biomaterials* 24 (2003) 4037–4043.
- [31] Doğan Ö., Akyol E., Öner M.,(2007). "The Formation Of Nano Hydroxyapatite By Using Polymeric Additives", *Acta Cryst.* (2007). A63, S249.
- [32] Kaygılı, Ö., (2011). Sol Jel Metodu İle Üretilen Hidroksiapatit Esaslı Biyoseramik Malzemelerin Mikroyapı Ve Fiziksel Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi
- [33] Shi, D., (2006). "Introduction to Biomaterials", Tsinghua University Press and World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd, Beijing.
- [34] Oktar, F.N., (2007), "Microstructure and mechanical properties of sintered enamel hydroxyapatite", *Ceram. Int.*,33, 1309-1314.
- [35] Erkmen, E.Z., (1999), "The Effect Of Heat Treatment On The Morphology Of D-Gun Sprayed Hydroxyapatite Coatings", *J. Biomed. Mater. Res. A*, 48, 861–868.
- [36] Ersun M. (2004), Hidroksiapatit Üretimi ve Kullanım Alanları, Yıldız Teknik Üniversitesi Lisans Tezi, İstanbul.
- [37] Lazic, S., Katanic-Popovic, S., Zec, S. ve Miljevic, N., (1996), "Properties of Hydroxyapatite Crystallized from High Temperature Alkaline Solutions", *Journal of Crystal Growth*, 165:124-128.
- [38] Hench, L.L. and Wilson, J., (1993), "An Introduction to Bioceramics", World Scientific Publishing Co., Singapore, 65-73.
- [39] Carter, C.B. and Norton, M.G.,(2007), "Ceramic Materials: Science and Engineering", Springer, New York.
- [40] Doğan Ö.,(2005). Nano Boyutlu Hidroksiapatit Kristalizasyonunun Polielektrolitlerle Kontrolü, Doktora Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul.
- [41] Öner M., Doğan Ö., (2005). "Inhibitory Effect Of Polyelectrolytes On Crystallization Kinetics Of Hydroxyapatite", *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*, Volume 50, Issues 1–3, 2005, Pages 39–51.
- [42] Simon, V., Lazăr, D., Turcu, L.V.F., Mocuta, H., Magyari, K., Prinz, M., Neumann, M. and Simon, S., (2009). "Atomic environment in sol-gel derived nanocrystalline hydroxyapatite", *Mat. Sci. Eng. B*, 165, 247-251.
- [43] 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.
- [44] Larena, A., Caceresa, D., Vicariob, C. ve Fuentes, A., (2004). "Release of a Chitosan Hydroxyapatite Composite Loaded With Ibuprofen and Acetylsalicylic Acid Submitted To Different Sterilization Treatments", *Applied Surface Science* 238 :518–522.
- [45] Komlev, V., Barinov, S. ve Koplik, E., (2002). "A Method To Fabricate Porous Spherical Hydroxyapatite Granules Intended For Time-Controlled Drug Release", *Biomaterials* 23 (2002) 3449–3454.

- [46] Fırat, B., (2007). Atık Sulardan Kurşun (II) ve Bakır (II) İyonlarının Yumurta Kabuğu ile Uzaklaştırılması ve Optimum Koşulların Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [47] Sarıkaya, Y., (2004). “Fizikokimya”, Gazi Büro Basımevi, Ankara.
- [48] Toprak R., (1997). Deri Sanayi Atıksularından Kromun Doğal Zeolit Yardımıyla Adsorpsiyon Yöntemi Kullanılarak Giderimi, Yüksek Mühendislik Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 97s.
- [49] Yörükoğulları E., (1997). Doğal Zeolitlerde Fiziksel Adsorpsiyon Uygulamaları, Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları, 58s
- [50] Pınar A., (2002). Çöp Deponi Alanlarında Olusan Sızıntı Sularında Bulunan Amonyumun Doğal Zeolitle Arıtımının Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri, Ankara, 82s.
- [51] Gregg, S. J. ve Sing, K. S. W., (1982). “Adsorption, Surface Area and Porosity”, *Academic Press Inc.*, 25-36.
- [52] 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.
- [53] Önal, Ö., (2005). Aktif Karbon ve Çekirdek Kabuğuna Ağır Metal Adsorpsiyonu, Yüksek Mühendislik Tezi, *Gazi Üniversitesi*, Ankara, 24-26.
- [54] Wikipedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Ibuprofen>, 25 Aralık 2011.
- [55] Sağlık kitabı, <http://www.saglikkitabi.org/ampisilin>, 25 Aralık 2011.
- [56] Wikipedia, http://en.wikipedia.org/wiki/File:Ampicillin_Structural_Formulae_V.1.svg, 21 Şubat 2012.
- [57] Müller L. ve Müller FA.,(2006). “Preparation of SBF with different HCO_3 content and its influence on the composition of biomimetic apatites”, *Acta Biomater* 2006; 2: 181-9.
- [58] Bayraktar, D. ve Tas, A. C., (1999). "Chemical Preparation of Carbonated Calcium Hydroxyapatite Powders at 37°C in Urea-containing Synthetic Body Fluids," *Journal of The European Ceramic Society*, 19 (13-14), 2573-2579.
- [59] Matkovic, S.R., Valle, G.M. and Briand L.E., (2005). “Quantitative Analysis of Ibuprofen in Pharmaceutical Formulations Through FTIR Spectroscopy”, *Latin American Applied Research* 35:189-195.
- [60] Gomez-Morales,J., Torrent-Burgues, J., Boix, T., Fraile, J. Ve Rodriguez-Clemente, R., (2001). “Precipitation Of Stoichiometric Hydroxyapatite By A Continuous Method”, *Cryst. Rs. Technol.*,36(1):15-26.

EK-A

İBUPROFEN MALZEME GÜVENLİK FORMU



Health	2
Fire	1
Reactivity	0
Personal Protection	E

Material Safety Data Sheet Ibuprofen MSDS

Section 1: Chemical Product and Company Identification

Product Name: Ibuprofen

Catalog Codes: SLI1942

CAS#: 15687-27-1

RTECS: MU6640000

TSCA: TSCA 8(b) inventory: Ibuprofen

CI#: Not available.

Synonym: 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid

Chemical Name: Not available.

Chemical Formula: C₁₃H₁₈O₂

Contact Information:

Sciencelab.com, Inc.

14025 Smith Rd.

Houston, Texas 77396

US Sales: **1-800-901-7247**

International Sales: **1-281-441-4400**

Order Online: ScienceLab.com

CHEMTREC (24HR Emergency Telephone), call:

1-800-424-9300

International CHEMTREC, call: 1-703-527-3887

For non-emergency assistance, call: 1-281-441-4400

Section 2: Composition and Information on Ingredients

Composition:

Name	CAS #	% by Weight
Ibuprofen	15687-27-1	100

Toxicological Data on Ingredients: Ibuprofen: ORAL (LD50): Acute: 636 mg/kg [Rat]. 740 mg/kg [Mouse]. 495 mg/kg [Guinea pig].

Section 3: Hazards Identification

Potential Acute Health Effects:

Very hazardous in case of ingestion, of inhalation. Hazardous in case of skin contact (irritant), of eye contact (irritant). Slightly hazardous in case of skin contact (permeator).

Potential Chronic Health Effects:

CARCINOGENIC EFFECTS: Not available. MUTAGENIC EFFECTS: Not available. TERATOGENIC EFFECTS: Not available. DEVELOPMENTAL TOXICITY: Not available. The substance is toxic to blood, lungs, the nervous system, mucous membranes. Repeated or prolonged exposure to the substance can produce target organs damage.

Section 4: First Aid Measures

Eye Contact: Check for and remove any contact lenses. Do not use an eye ointment. Seek medical attention.

Skin Contact:

After contact with skin, wash immediately with plenty of water. Gently and thoroughly wash the contaminated skin with running water and non-abrasive soap. Be particularly careful to clean folds, crevices, creases and groin. Cover the irritated skin with an emollient. If irritation persists, seek medical attention. Wash contaminated clothing before reusing.

Serious Skin Contact:

Wash with a disinfectant soap and cover the contaminated skin with an anti-bacterial cream. Seek immediate medical attention.

Inhalation: Allow the victim to rest in a well ventilated area. Seek immediate medical attention.

Serious Inhalation: Not available.

Ingestion:

Do not induce vomiting. Examine the lips and mouth to ascertain whether the tissues are damaged, a possible indication that the toxic material was ingested; the absence of such signs, however, is not conclusive. Loosen tight clothing such as a collar, tie, belt or waistband. If the victim is not breathing, perform mouth-to-mouth resuscitation. Seek immediate medical attention.

Serious Ingestion: Not available.

Section 5: Fire and Explosion Data

Flammability of the Product: May be combustible at high temperature.

Auto-Ignition Temperature: Not available.

Flash Points: Not available.

Flammable Limits: Not available.

Products of Combustion: These products are carbon oxides (CO, CO₂).

Fire Hazards in Presence of Various Substances: Not available.

Explosion Hazards in Presence of Various Substances:

Risks of explosion of the product in presence of mechanical impact: Not available. Risks of explosion of the product in presence of static discharge: Not available.

Fire Fighting Media and Instructions:

SMALL FIRE: Use DRY chemical powder. LARGE FIRE: Use water spray, fog or foam. Do not use water jet.

Special Remarks on Fire Hazards: Not available.

Special Remarks on Explosion Hazards: Not available.

Section 6: Accidental Release Measures

Small Spill:

Use appropriate tools to put the spilled solid in a convenient waste disposal container. Finish cleaning by spreading water on the contaminated surface and dispose of according to local and regional authority requirements.

Large Spill:

Use a shovel to put the material into a convenient waste disposal container. Finish cleaning by spreading water on the contaminated surface and allow to evacuate through the sanitary system.

Section 7: Handling and Storage

Precautions:

Keep away from heat. Keep away from sources of ignition. Empty containers pose a fire risk, evaporate the residue under a fume hood. Ground all equipment containing material. Do not ingest. Do not breathe dust. Wear suitable protective clothing In

case of insufficient ventilation, wear suitable respiratory equipment. If ingested, seek medical advice immediately and show the container or the label. Avoid contact with skin and eyes.

Storage:

Keep container dry. Keep in a cool place. Ground all equipment containing material. Keep container tightly closed. Keep in a cool, well-ventilated place. Combustible materials should be stored away from extreme heat and away from strong oxidizing agents.

Section 8: Exposure Controls/Personal Protection

Engineering Controls:

Use process enclosures, local exhaust ventilation, or other engineering controls to keep airborne levels below recommended exposure limits. If user operations generate dust, fume or mist, use ventilation to keep exposure to airborne contaminants below the exposure limit.

Personal Protection:

Splash goggles. Lab coat. Dust respirator. Be sure to use an approved/certified respirator or equivalent. Gloves.

Personal Protection in Case of a Large Spill:

Splash goggles. Full suit. Dust respirator. Boots. Gloves. A self contained breathing apparatus should be used to avoid inhalation of the product. Suggested protective clothing might not be sufficient; consult a specialist BEFORE handling this product.

Exposure Limits: Not available.

Section 9: Physical and Chemical Properties

Physical state and appearance: Solid. (Crystalline solid.)

Odor: Slight.

Taste: Not available.

Molecular Weight: 206.29 g/mole

Color: White.

pH (1% soln/water): Not applicable.

Boiling Point: Not available.

Melting Point: 75°C (167°F)

Critical Temperature: Not available.

Specific Gravity: Not available.

Vapor Pressure: Not applicable.

Vapor Density: 7.1 (Air = 1)

Volatility: Not available.

Odor Threshold: Not available.

Water/Oil Dist. Coeff.: Not available.

Ionicity (in Water): Not available.

Dispersion Properties: Not available.

Solubility: Insoluble in cold water.

Section 10: Stability and Reactivity Data

Stability: The product is stable.

Instability Temperature: Not available.

Conditions of Instability: Not available.

Incompatibility with various substances: Not available.

Corrosivity: Non-corrosive in presence of glass.

Special Remarks on Reactivity: Not available.

Special Remarks on Corrosivity: Not available.

Polymerization: No.

Section 11: Toxicological Information

Routes of Entry: Eye contact. Inhalation. Ingestion.

Toxicity to Animals: Acute oral toxicity (LD50): 495 mg/kg [Guinea pig].

Chronic Effects on Humans: The substance is toxic to blood, lungs, the nervous system, mucous membranes.

Other Toxic Effects on Humans:

Very hazardous in case of ingestion, of inhalation. Hazardous in case of skin contact (irritant). Slightly hazardous in case of skin contact (permeator).

Special Remarks on Toxicity to Animals: Not available.

Special Remarks on Chronic Effects on Humans: Not available.

Special Remarks on other Toxic Effects on Humans: Nuisance dust.

Section 12: Ecological Information

Ecotoxicity: Not available.

BOD5 and COD: Not available.

Products of Biodegradation:

Possibly hazardous short term degradation products are not likely. However, long term degradation products may arise.

Toxicity of the Products of Biodegradation: The products of degradation are more toxic.

Special Remarks on the Products of Biodegradation: Not available.

Section 13: Disposal Considerations

Waste Disposal:

Section 14: Transport Information

DOT Classification: Not a DOT controlled material (United States).

Identification: Not applicable.

Special Provisions for Transport: Not applicable.

Section 15: Other Regulatory Information

Federal and State Regulations: TSCA 8(b) inventory: Ibuprofen

Other Regulations: OSHA: Hazardous by definition of Hazard Communication Standard (29 CFR 1910.1200).

Other Classifications:

WHMIS (Canada):

CLASS D-1B: Material causing immediate and serious toxic effects (TOXIC). CLASS D-2A: Material causing other toxic effects (VERY TOXIC).

DSCL (EEC):

R36/38- Irritating to eyes and skin. R48/22- Harmful: danger of serious damage to health by prolonged exposure if swallowed.

HMIS (U.S.A.):

Health Hazard: 2

Fire Hazard: 1

Reactivity: 0

Personal Protection: E

National Fire Protection Association (U.S.A.):

Health: 2

Flammability: 1

Reactivity: 0

Specific hazard:

Protective Equipment:

Gloves. Lab coat. Dust respirator. Be sure to use an approved/certified respirator or equivalent. Wear appropriate respirator when ventilation is inadequate. Splash goggles.

Section 16: Other Information

References: Not available.

Other Special Considerations: Not available.

Created: 10/09/2005 05:48 PM

Last Updated: 11/01/2010 12:00 PM

The information above is believed to be accurate and represents the best information currently available to us. However, we make no warranty of merchantability or any other warranty, express or implied, with respect to such information, and we assume no liability resulting from its use. Users should make their own investigations to determine the suitability of the information for their particular purposes. In no event shall ScienceLab.com be liable for any claims, losses, or damages of any third party or for lost profits or any special, indirect, incidental, consequential or exemplary damages, howsoever arising, even if ScienceLab.com has been advised of the possibility of such damages.

EK-B

AMPİSİLİN SODYUM MALZEME GÜVENLİK FORMU



AMPICILLIN FOR INJECTION SAFETY DATA SHEET

according to Regulation (EC) No 1907/2006

SECTION 1 - PRODUCT AND COMPANY IDENTIFICATION

Product Name: Ampicillin for Injection USP, 250 mg, 500 mg, 1 g and 2 g

Common name: Ampicillin sodium

Manufacturer: ANTIBIOTICE S.A.
1, Valea Lupului, Iasi 707410, Romania
Fax: +40 232 209 633
Phone: +40 232 209 000; +40 372 065 000
E-mail: lavinia.dimitriu@antibiotice.ro

Emergency: In case of emergency, please contact:
Quality Unit Director, Lavinia Dimitriu
Phone: +40 232 209 527
Hours: 8.00 AM to 5.00 PM, Romania time (GMT + 2 h), Monday to Friday

Product Category: Anti-Infective

SECTION 2 - HAZARD INFORMATION

EMERGENCY OVERVIEW - Irritant. Allergen.

Route of entry: Inhalation, eye/skin contact, or ingestion

Chemical Listing as Carcinogen:

NTP: No
IARC: No
OSHA: No

Adverse Effects: As with other penicillins, it may be expected that untoward reactions will be essentially limited to sensitivity phenomena. They are more likely to occur in individuals who have previously demonstrated hypersensitivity to penicillins.

Adverse effects may include diarrhea, nausea or vomiting, sore mouth or tongue, skin rash, headaches. Allergic reactions are less common, but can be fatal; effects may include hives, itching, joint pain, sore throat, fever, fast or irregular breathing, swelling of face, shortness of breath, severe drop in blood pressure, red scaly skin.

Overdose effect: Overdose may cause nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, electrolyte abnormalities, and kidney failure.

Medical condition aggravated by exposure: Hypersensitivity to penicillin, history of allergies, bleeding disorders, gastrointestinal disease, infectious mononucleosis or other viral diseases, heart disease, and impaired kidney function.

Cross-sensitivity: Individuals sensitive to other penicillins or cephalosporins, cephamycins, griseofulvin, or penicillamine may be sensitive to this material also.

Target organs: Not found.

For additional information on toxicity see **Section 11**.

SECTION 3 - COMPOSITION/INFORMATION ON INGREDIENTS

Composition: Each vial closed with rubber stopper and sealed with aluminum-plastic flip-off cap contains Ampicillin sodium, sterile powder (equivalent to 250 mg *or* 500 mg *or* 1 g *or* 2 g of ampicillin per vial).

Common name: Ampicillin sodium

Molecular Formula: C₁₆H₁₈N₃NaO₄S

Molecular Weight: 371.39

Chemical formula: 4-Thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid, [6-(aminophenylacetyl) amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-, monosodium salt, [2*S* -[2 α ,5 α ,6 β (*S**)]]-;

Monosodium *D*-(*-*)-6-(2-amino-2-phenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate

CAS: 69-52-3

RTEC number: XH8400000

Chemical family: Aminopenicillanic acid derivative

Therapeutic Group: antibacterial

SECTION 4 - FIRST AID MEASURES

Inhalation: Remove to fresh air. If breathing becomes difficult, call a physician immediately. If breathing has stopped, start basic life support and seek immediate medical attention.

Skin Contact: Flush with plenty of water. Remove contaminated clothing and shoes. Wash the contaminated skin with running water and mild soap. Wash contaminated clothing before reusing.

Eyes Contact: Check for and remove any contact lenses. Immediately flush eyes with running water for at least 15 minutes, keeping eyelids open. Do not use an eye ointment. Seek medical attention.

Ingestion: Wash out mouth with water immediately. Seek medical attention.

SECTION 5 - FIRE FIGHTING MEASURES

Extinguisher Media: Water spray, carbon dioxide, dry chemical powder, or foam as appropriate for surrounding fire and materials.

Fire and explosion hazards: This material is assumed to be combustible. As with all dry powders it is advisable to ground mechanical equipment in contact with dry material to dissipate the potential buildup of static electricity.

Fire and explosion data:

Lower explosion limit: Not applicable.

Upper explosion limit: Not applicable.

General hazard: When heated to decomposition, toxic fumes may be emitted.

Special Fire Fighting Procedures: As with all fires, evacuate personnel to safe areas. Do not inhale combustion gases. Wear self-contained breathing equipment and protective clothing.

SECTION 6 - ACCIDENTAL RELEASE MEASURES

If the vials are opened accidentally, minimize direct contact with skin or eyes and prevent inhalation of dust. Avoid raising dust. Wear protective equipment.

Use appropriate tools to put the material in a convenient waste disposal container. Finish cleaning by spreading water on the contaminated surface and dispose of according to local and regional authority requirements.

SECTION 7 - HANDLING AND STORAGE

Handling: All vials should be handled carefully, as they are fragile.

Other Precautions: If the vials are opened accidentally, avoid contact with eyes, skin or clothing. Avoid breathing the dust. Wear suitable protective clothing. Wash thoroughly after handling.

Safety Statements: Do not open the sterile vial and breathe the powder. Avoid contact with skin and eyes.

Irritant symbol: Not applicable.

Air contamination limits: Not applicable.

Protection against Explosions and Fires: No special measures required.

Storage: Store in the original container at 20° to 25°C (68° to 77°F) [See USP controlled room temperature]. Keep tightly closed.

SECTION 8 - EXPOSURE CONTROLS/PERSONAL PROTECTION

Respiratory Protection: None normally required with satisfactory ventilation. Normal precautions should be observed as for handling all chemical powders. Use protective mask such as NIOSH approved respirator as necessary.

Hand Protection: Protective chemically compatible gloves recommended.

Eye Protection: Safety goggles recommended.

General protective and hygienic measures: Utilize personal protection equipment as required. Observe good personal hygiene practices and recommended procedures.

Components with limit values that require monitoring at the workplace: Not required.

SECTION 9 - PHYSICAL AND CHEMICALS PROPERTIES

Appearance: Vials containing white to off-white powder. The powder is hygroscopic, and practically odorless.

Solubility: Very soluble in water, in isotonic sodium chloride, and in dextrose solutions. Sparingly soluble in acetone.

Molecular weight: 371.39

pH (1% solution): 8.0 to 10.0

Melting range: 205°C (Decomposition)

Flash Point: NF

Flammability: NF

Boiling point/range: NF

Vapor pressure: NF

Vapor density: NF

Specific gravity: NF

Evaporation rate: NF

Note: NF = not found

SECTION 10 - STABILITY AND REACTIVITY

Conditions to avoid: Avoid exposure to heat and moisture.

Incompatibilities: Oxidizing agents

Decomposition products: when heated to decomposition, the material emits very toxic fumes of NO_x, Na₂O, and SO_x. Emits toxic fumes under fire conditions.

Hazardous Polymerization: No

Stable: Yes

SECTION 11 - TOXICOLOGICAL INFORMATION

Oral rat: LD50 > 5314 mg/kg

Oral mouse: LD50 > 5314 mg/kg

Other toxicity data: n/f

Irritancy data: n/f

Corrosivity: n/f

Other carcinogenicity data: Ampicillin is not classifiable as to its carcinogenicity in humans.

Mutagenicity data:

Ampicillin induced chromosomal aberrations in human lymphocytes but not in human fibroblasts *in vitro*. It did not increase the incidence of birth defects in infants of 309 and 409 women who received Ampicillin during their first trimester of pregnancy. Other studies of 284 and 1060 pregnancies exposed to ampicillin and amoxicillin saw no increased frequency of birth defects.

In animal studies, rats given oral doses of ampicillin up to 250 mg/kg had no increase in the incidence of birth defects, but fetuses were smaller than the controls, and pregnancies were prolonged.

SECTION 12 - ECOLOGICAL INFORMATION

Penicillins are easily biodegradable and chemically unstable in water.
Observe local environmental regulations.

SECTION 13 - DISPOSAL CONSIDERATIONS

Dispose of waste in accordance with all applicable and local environmental regulations.

SECTION 14 - TRANSPORT INFORMATION

Special Provisions for Transport: Not classified.
This substance is considered to be non-hazardous for transport.
UN/NA Number: NA
US DOT Hazard Class: NA
Proper Shipping Name: NA
Shipping label: NA

SECTION 15 - REGULATORY INFORMATION

International Regulatory Information: EINECS # 200-708-1
Hazard codes: Xn
Risk phrases: R42/43, R36/37/38
Canada: WHMIS Classification D2

SECTION 16 - OTHER INFORMATION

References:

United States Pharmacopoeia 33 (USP)
USP MSDS of Ampicillin Sodium, reference standard, 2008
European Pharmacopoeia 6.8 (Ph. Eur.)
USP-DI Drug Information for the Health Care Professional, Vol. I, 25th Ed., Thomson Micromedex, 2005
Martindale – The Extra Pharmacopoeia, 13th Ed., Pharmaceutical Press, London

Reason for update: Not applicable

Revision Date: Not applicable

The information contained in this Safety Data Sheet has been compiled from reliable sources and is believed to be correct as of the date issued. It is the responsibility of the user to determine the appropriateness and applicability to their situation. We disclaim any expressed or implied warranty as to the accuracy of the above information and shall not be held liable for any direct, incidental, or consequential damages from use or reliance on the above information.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Hacer Merve ÖZKUT
Doğum Tarihi ve Yeri : 01. 06. 1986
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : merveozkut@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Kimya Mühendisliği	Yıldız Teknik Üniversitesi	-
Lisans	Kimya Mühendisliği	Gazi Üniversitesi	2009
Lise	Fen Bilimleri	Karamürsel Anadolu Lisesi	2004