



**T.C.
YALOVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MONTMORİLLONİT KİLİNİN İLAÇ İLETİM SİSTEMİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BUKET GÜLEN
175107003**

Kimya ve Süreç Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimya ve Süreç Mühendisliği Programı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Pelin BARAN

TEMMUZ 2020



**T.C.
YALOVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MONTMORİLLONİT KİLİNİN İLAÇ İLETİM SİSTEMİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BUKET GÜLEN
175107003**

Kimya ve Süreç Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimya ve Süreç Mühendisliği Programı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Pelin BARAN

TEMMUZ 2020

YALOVA Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 175107003 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi **Buket GÜLEN**, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “**MONTMORİLLONİT KİLİNİN İLAÇ İLETİM SİSTEMİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde sunmuş ve oy birliği/oy çokluğu ile başarılı bulunmuştur.

İmza / Kanaati
(Kabul/Red)

Tez Danışmanı :

..... /

Jüri Üyeleri :

..... /

..... /

Teslim Tarihi : 26 Haziran 2020

Savunma Tarihi : 10 Temmuz 2020

ÖNSÖZ

Eğitim hayatım boyunca kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, büyük bir özveriyle ve sabırla destek olan, karşılaştığım her türlü zorlukta fikirlerini benimle paylaşmaktan kaçınmayan değerli danışman hocam Doç. Dr. Pelin BARAN'a sonsuz sevgi ve saygı ile teşekkürlerimi sunarım. 2018/YL/0023 no'lu projeyi destekledikleri için Yalova Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Koşulsuz sevgi ve destekleri ile aman yalnız bırakmayan, her zaman sevgilerini ve fikirlerini bedaima yanımda olarak bana sonsuz güç veren, maddi ve manevi olarak beni hiçbir znimle paylaşan biricik annem Şengül GÜLEN'e, sevgili babam Mustafa GÜLEN'e ve canım kardeşim Birol GÜLEN'e;

Tüm hayatım boyunca bana her zaman şanslı olduğumu hissettiren, koşullar ne olursa olsun maddi ve manevi olarak her zaman yanımda ve arkamda duran, bana bu hayatta sevmenin ve sevilmenin ne demek olduğunu tüm içtenliğiyle öğreten ve gösteren kıymetli dedem Cevdet KARAMAN'a sonsuz sevgi ve saygı ile teşekkürlerimi sunarım.

Temmuz 2020

Buket GÜLEN
Kimya ve Süreç Mühendisi



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	iii
KISALTMALAR.....	xiii
ÇİZELGE LİSTESİ	xv
ŞEKİL LİSTESİ	xvii
ÖZET	xxi
ABSTRACT	xxiii
1. GİRİŞ	1
2. ADSORPSİYON	3
2.1. Adsorpsiyon Türleri	4
2.1.1. Fiziksel Adsorpsiyon.....	4
2.1.2. Kimyasal Adsorpsiyon	4
2.1.3. İyonik Adsorpsiyon.....	5
2.2. Adsorpsiyona Etki Eden Parametreler	5
2.3. Adsorpsiyon İzotermi.....	6
2.4. Adsorpsiyon Kinetiği	14
2.5. Adsorpsiyon Termodinamiği	16
3. İLAÇ İLETİM SİSTEMLERİ	19
3.1. Kontrollü Salınım Sistemleri	19
3.2. Zaman-Kontrollü Modifiye Edilmiş Salınım Sistemleri	21
3.2.1. Uzatılmış Salınım (Extended-Release) Formülasyonları	21
3.2.2. Sürekli Salınım (Sustained-Release) Formülasyonları.....	21
3.2.3. Geciktirilmiş Salınım (Delayed-Release) Formülasyonları	22
3.2.4. Pulsatil Salınım (Pulsatile-Release) Formülasyonları.....	22
3.3. Serbestleşme Mekanizmasına Göre Kontrollü Salınım Sistemleri	22
3.3.1. Difüzyon Kontrollü Salınım Sistemleri.....	22
3.3.1.1. Membran Sistemler	23
3.3.1.2. Matris Sistemler	24



3.3.2. Kimyasal Kontrollü Salınım Sistemleri	25
3.3.2.1. Biyobozunur Sistemler	25
3.3.2.2. Zincire Takılı Sistemler	25
3.3.3. Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler	26
3.3.3.1. Şişme Kontrollü Sistemler	26
3.3.3.2. Osmotik Kontrollü Sistemler	26
3.4. Kontrollü İlaç İletim Sistemleri	27
3.4.1. Oral İlaç İletim Sistemleri	27
3.4.2. Parenteral İlaç İletim Sistemleri.....	27
3.4.3. Transdermal İlaç İletim Sistemleri.....	28
3.4.4. İntranazal İlaç İletim Sistemleri.....	28
3.4.5. Oküler İlaç İletim Sistemleri.....	28
3.4.6. Vajinal İlaç İletim Sistemleri.....	29
3.4.7. İntravezikal İlaç İletim Sistemleri.....	29
3.4.8. Bukkal İlaç İletim Sistemleri	30
3.5. Kontrollü İlaç Salınımında Kil Minerallerinin Önemi.....	30
3.6. Kontrollü İlaç Salınımında Metal Oksitlerin Yeri	31
3.7. Kontrollü İlaç Salınımının Avantajları ve Dezavantajları.....	32
3.8. İlaç Salınım Kinetiği	33
4. KİL MİNERALLERİ ve ÖZELLİKLERİ.....	36
4.1. Montmorillonit.....	39
5. ANTİBİYOTİKLER	47
5.1. Siprofloksasin	49
6. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI	57
6.1. Adsorpsiyon Çalışmaları	57
6.1.1. MMT ile İlgili Adsorpsiyon Çalışmaları.....	57
6.1.2. CPx ile İlgili Adsorpsiyon Çalışmaları	58
6.2. İlaç Salınım Çalışmaları	61
6.2.1 CPx ile İlgili Salınım Çalışmaları	61



6.2.2. MMT ile İlgili Salınım Çalışmaları.....	63
6.2.3. TiO ₂ ile İlgili Salınım Çalışmaları	64
7. DENEYSEL ÇALIŞMA	67
7.1. Materyal ve Yöntem.....	67
7.1.1. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar	68
7.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	69
7.1.3. Kullanılan Çözeltiler	69
7.2. Adsorpsiyon Deneyleri.....	71
7.2.1. MMT Katı Miktarı Belirlenmesi.....	71
7.2.2. MMT-CPx Temas Süresi Etkisi.....	71
7.2.3. MMT-CPx pH Etkisi.....	71
7.2.4. MMT-CPx Sıcaklık Etkisi	71
7.3. İlaç Salınım Deneyleri.....	72
7.3.1. MMT/CPx Nanokompozitlerinin Hazırlanması	72
7.3.2. MMT/CPx/TiO ₂ Nanokompozitlerinin Hazırlanması.....	72
7.3.3. In-vitro Salınım Deneyleri.....	73
8. TARTIŞMA ve SONUÇLAR	75
8.1. Karakterizasyon	75
8.1.1. FTIR Analizi	75
8.1.2. XRD Analizi	76
8.1.3. BET Analizi ve Zeta Potansiyel Ölçümleri	77
8.2. Adsorpsiyon Deney Sonuçları	78
8.2.1. MMT Katı Miktarı Belirlenmesi.....	78
8.2.2. MMT-CPx Temas Süresi Etkisi.....	80
8.2.3. MMT-CPx pH Etkisi	82
8.2.4. MMT-CPx İzoterm Denemesi	84
8.2.5. MMT-CPx İzoterm Modellemesi.....	84
8.2.6. CPx-MMT Adsorpsiyon Kinetiği	88
8.2.7. CPx-MMT Adsorpsiyon Termodinamiği	92

8.2.8. MMT-CPx Adsorpsiyon Mekanizması	94
8.3. In-vitro İlaç Salınım Deney Sonuçları	94
8.3.1. Yapay Mide ve Kan Ortamında İlaç Salınımı	94
8.3.2. pH etkisi.....	97
8.3.3. İlaç Salınım Kinetiği	98
SONUÇLAR.....	105
KAYNAKLAR.....	109
ÖZGEÇMİŞ.....	126



KISALTMALAR

Al	: Alüminyum
BET	: Brunaur-Emmet-Teller
Ca	: Kalsiyum
CF	: Klorfeniramin
CS-MMT	: Kitosan-montmorillonit
CPx	: Siprofloksasin
DSC	: Diferansiyel taramalı kalorimetre
Fe	: Demir
FTIR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi
K	: Potasyum
Li	: Lityum
Mg	: Magnezyum
MIC	: Minimum inhibitör konsantrasyonu
MMT	: Montmorillonit
Na	: Sodyum
NCCLS	: Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Komitesi
Si	: Silisyum
SMZ	: Sülfometoksazolün
TBA-MMT	: Tetrabütilamonyum-montmorillonit
Zn	: Çinko
XPS	: X-ray Fotoelektron Spektroskopisi
XRD	: X-Işını Difraksiyonu



Çizelge 3.1: Difüzyon salınım mekanizmasının yorumlanması [92].	35
Çizelge 4.1: Kil minerallerinin sınıflandırılması [101, 102].	38
Çizelge 4.2: Türkiye’de çıkarılan MMT kilini ait oksitlerin yüzde bileşimi [106].	40
Çizelge 4.3: Kil minerallerine ait katyon değişim kapasiteleri [113].	41
Çizelge 4.4: Bazı kil minerallerine ait kalınlık, çap ve spesifik yüzey alanı [116].	43
Çizelge 4.5: MMT kiline ait fiziksel özellikler [97, 101].	43
Çizelge 5.1: Antibiyotiklerin etki mekanizmasına göre sınıflandırılması [126].	48
Çizelge 5.2: Antibiyotiklerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması [126, 127].	48
Çizelge 5.2: Antibiyotiklerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması (Devam) [126, 127].	49
Çizelge 5.3: CPx’in özellikleri [131].	50
Çizelge 5.4: Bazı patojenik mikroorganizmalara karşı CPx’in MIC [137].	51
Çizelge 5.5: Sağlıklı gönüllüler üzerinde, tek doz olarak oral (PO) ve intravenöz (IV) CPx uygulamasından sonra görülen farmokinetik özellikler [136].	53
Çizelge 5.6: Yetişkinlerde kullanılan dozaj miktarı, kullanım sıklığı ve süresi [143].	54
Çizelge 5.7: CPx yan etkileri [138].	55
Çizelge 7.1: Denemelerde kullanılan kimyasallar ve CAS numaraları.	69
Çizelge 7.2: Denemelerde kullanılan çözeltiler ve hazırlanış şekilleri.	70
Çizelge 7.3: MMT/CPx nanokompozitlerinin bileşimi ve ilaç içeriği.	72
Çizelge 7.4: Farklı miktarlarda TiO ₂ ile kaplanan MMT/CPx nanokompozitlerinin bileşimi.	73
Çizelge 8.1: CPx-MMT için tüm izoterm modellerine ait veriler.	87
Çizelge 8.2: MMT-CPx adsorpsiyonunun kinetik parametreleri.	91
Çizelge 8.3: MMT adsorbanı üzerine farklı sıcaklıklarda CPx adsorpsiyonu.	93
Çizelge 8.4: MMT-CPx adsorpsiyonu için termodinamik parametreler.	93
Çizelge 8.5: MMT/CPx/TiO ₂ (Y ₂) için kinetik modellere ait parametreler.	100



Şekil 2.1: Katı bir yüzeyde adsorpsiyon mekanizması [14].	3
Şekil 2.2: Giles adsorpsiyon izoterm eğrileri [23].	7
Şekil 2.3: Langmuir izoterm modeli [26].	8
Şekil 2.4: Freundlich izoterm modeli [28].	9
Şekil 2.5: BET izoterm modeli [26].	10
Şekil 3.1: Kandaki ilaç değişiminin geleneksel ilaç salınımı ve kontrollü ilaç salınım sistemlerinde karşılaştırılması [50].	20
Şekil 3.2: Difüzyon kontrollü membran sistemlerin şematik gösterimi [61].	24
Şekil 3.3: Difüzyon kontrollü matris sistemlerin şematik gösterimi [61].	24
Şekil 3.4: Kimyasal kontrollü biyobozunur sistemlerin şematik gösterimi [68].	25
Şekil 4.1: a) Tetrahedral yapı. b) Silikat tabakası [100].	37
Şekil 4.2: a) Oktahedral yapı. b) Alümina tabakası [100].	38
Şekil 4.3: MMT kristal yapısı [108].	41
Şekil 5.1: a) CPx kimyasal yapısı [129]. b) CPx moleküler yapısı [130].	49
Şekil 7.1: MMT-CPx adsorpsiyonu blok diyagramı.	67
Şekil 8.1: Numunelerin FTIR spektrumları.	76
Şekil 8.2: Numunelerin XRD diyagramları.	77
Şekil 8.3: Numunelerin Zeta potansiyel ölçümleri.	78
Şekil 8.4: Yüzde adsorpsiyon üzerine MMT katı miktarı etkisi.	79
Şekil 8.5: Adsorpsiyon kapasitesi üzerine MMT katı miktarı etkisi.	79
Şekil 8.6: Adsorpsiyon kapasitesi üzerine temas süresi etkisi.	80
Şekil 8.7: Yüzde adsorpsiyon üzerine temas süresi etkisi.	81
Şekil 8.8: Adsorpsiyon kapasitesi üzerine pH etkisi.	82
Şekil 8.9: Yüzde adsorpsiyon üzerine pH etkisi.	82
Şekil 8.10: CPx türlerinin pH değerlerine bağlı olarak tür diyagramı [181].	83
Şekil 8.11: Adsorpsiyon izoterm grafiği.	84
Şekil 8.12: CPx-MMT için Langmuir İzoterm Modeli Grafiği.	85
Şekil 8.13: CPx-MMT için Freundlich İzoterm Modeli Grafiği.	85



Şekil 8.14: CPx-MMT için Temkin İzoterm Modeli Grafiği.	86
Şekil 8.15: CPx-MMT için Dubinin-Redushkevich İzoterm Modeli Grafiği.	87
Şekil 8.16: MMT-CPx için yalancı birinci dereceden kinetik model.	89
Şekil 8.17: MMT-CPx için yalancı ikinci dereceden kinetik model.	89
Şekil 8.18: MMT-CPx için partikül içi difüzyon kinetik model.	90
Şekil 8.19: MMT-CPx için Elovich kinetik model.	90
Şekil 8.20: MMT-CPx termodinamik grafiği.	92
Şekil 8.21: pH 1,2'de CPx'in kümülatif salınım profili (yapay mide ortamı).	95
Şekil 8.22: pH 7,4'de CPx'in kümülatif salınım profili (yapay kan ortamı).	97
Şekil 8.23: Farklı pH değerlerinde Y ₂ formülasyonundan CPx'in kümülatif salınımı.	98
Şekil 8.24: MMT/CPx/TiO ₂ (Y ₂) için sıfırıncı dereceden kinetik model.	99
Şekil 8.25: MMT/CPx/TiO ₂ (Y ₂) için birinci dereceden kinetik model.	99
Şekil 8.26: MMT/CPx/TiO ₂ (Y ₂) için Higuchi kinetik model.	99
Şekil 8.27: MMT/CPx/TiO ₂ (Y ₂) için Korsmeyer-Peppas kinetik model.	100
Şekil 8.28: Mide ortamı için Korsmeyer-Peppas (K-P) kinetik model uyumu.	102
Şekil 8.29: Kan ortamı için Korsmeyer-Peppas (K-P) kinetik model uyumu.	102
Şekil 8.30: Farklı pH değerleri için Korsmeyer-Peppas (K-P) kinetik model uyumu.	102



MONTMORİLLONİT KİLİNİN İLAÇ İLETİM SİSTEMİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Killer, şekil verilebilme özelliğinin olması nedeniyle özellikle seramik, kağıt, plastik, kauçuk endüstrisinde ve boyar madde üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yenilenen teknolojiyle birlikte kilin tıp alanında kullanımı son yıllarda artış göstermektedir. Kil mineralleri, geniş yüzey alanları, yüksek adsorpsiyon kapasiteleri ve ara yüzey oluşturma gibi özelliklerinden dolayı tıbbi ürünlerde temel bileşen olarak kullanılmaktadır. Kaolinit, halloysit, montmorillonit gibi doğal kil mineralleri sahip olduğu bu özellikler sebebiyle kontrollü ilaç salınım sistemlerinde etkin bir rol oynamaktadır. Montmorillonit (MMT), çözünürlük, çözünme oranı ve adsorpsiyon dahil olmak üzere ilaçların farmasötik özelliklerini kontrol etmek ve geliştirmek için ilaç iletim sistemlerinde yaygın olarak kullanılan smektit grubuna ait kil mineralidir.

Siprofloksasin (CPx), kinolon grubu antibiyotikler sınıfında yer alıp, yaygın olarak üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Temel olarak gastrointestinal sistemin proksimal bölgelerinde emilim gösteren bir antibiyotiktir. Antibakteriyel özelliğe sahip olan siprofloksasinin kaolin, montmorillonit gibi doğal killerin üzerine adsorbe edilmesiyle kontrollü salınımı sağlanmaktadır.

Bu çalışmada, montmorillonit-siprofloksasin nanokompoziti sentezlenerek titanyum dioksit ile kaplanması sağlanacaktır. Elde edilen nanokompozitten, siprofloksasinin kontrollü salınımı incelenecektir. Nanokompozitlerin karakterizasyonu XRD, FTIR, zeta potansiyeli ve BET yüzey alanı analizleri ile incelenecektir. Salınım verilerinin kinetik analizleri için sıfırıncı dereceden kinetik eşitlik, birinci dereceden Higuchi modeli ve Korsmeyer-Peppas eşitliği kullanılacaktır.

Anahtar kelimeler: Montmorillonit; siprofloksasin; adsorpsiyon; kontrollü ilaç salınımı; ilaç iletim sistemleri



INVESTIGATION OF THE EFFECT OF MONTMORILLONITE CLAY ON THE DRUG DELIVERY SYSTEM

ABSTRACT

Clays are widely used especially in the ceramics, paper, plastic, rubber industry and in the production of dyestuffs because of their formability. With the renewed technology, the use of clay in medicine has increased in recent years. Clay minerals are used as a major component in medicinal products due to their large surface areas, high adsorption capacity and interfacial properties. Natural clay minerals such as kaolin, halloysite, montmorillonite play an active role in controlled drug release systems due to these properties. Montmorillonite (MMT) is a clay mineral belonging to the smectite group commonly used in drug delivery systems to control and improve pharmaceutical properties of drugs, including solubility, dissolution rate and adsorption.

Ciprofloxacin (CPx) is taken in the quinolon group of antibiotics and is commonly used in urinary tract infections. It is mainly the antibiotic that shows absorption in the proximal regions of the gastrointestinal tract. Controlled release of ciprofloxacin with antibacterial properties by adsorption on natural clays such as kaolin and montmorillonite is ensured.

In this study, MMT-CPx nanocomposite will be synthesized and coated with titanium dioxide. Controlled release of ciprofloxacin from the obtained nanocomposite will be examined. Characterization of nanocomposites will be examined by analysis of XRD, FTIR, zeta potential and BET surface area. For kinetic analysis of release data, the zero-degree kinetic equation, the first-degree Higuchi model and the Korsmeyer-Peppas equation will be used.

Key Words: Montmorillonite; ciprofloxacin; adsorption; controlled drug release; drug delivery systems

1. GİRİŞ

İlaçlar, canlılar üzerinde oluşabilecek hastalıkları engellemek, tedavi etmek veya tanı koymak için kullanılan, doğal yollarla veya laboratuvarlarda sentez yoluyla elde edilen kimyasal maddeler olarak tanımlanmaktadır [1]. Sağlıkla ilgili fonksiyonel bozuklukların tedavisinde, özellikle ilacın belirli bir konsantrasyona ulaşması ve terapötik doz aralığının bir süre boyunca sabit kalması istenmektedir. Ancak, kullanılan farmasötik ajanların etkisi, bozunmaları, hücrelerle olan etkileşimleri ve kimyasal yapılarından kaynaklı olarak istenilen bölgeye veya dokulara nüfuz etme eğilimleri gibi birçok çeşitli faktörlerle sınırlamalar getirilmiştir [2]. Bu sebeplerden dolayı daha büyük ve geliştirilmiş sistemler elde etmek için yeni formülasyonlar aranmaktadır. Literatürde bulunan çalışmalar, ilaç salınım süresinin uzatılması ve salınımın kontrol edilmesinin oldukça önemli olduğunu göstermektedir. İlaç iletimi, kontrol edilen bir ortam içerisinde lokal olarak seçilen hedef bölgeye veya dokuya ilacın salınımını sağlayan sistemlerdir. Bu sistemler, modifiye edilen ilaçların vücuttaki emilme, dağılma, eliminasyon gibi birçok özelliğini değiştirmek üzere tasarlanmaktadır [3]. İlaçlar, oral, deri, kas, burun, rektal, vajinal gibi farklı yollarla hastalara verilmektedir. Son yıllarda en çok kullanılan ve bilinen ilaç iletim yöntemi oral yolla ilaç alımıdır [4]. İlaç alanında yapılan çalışmaların asıl amacı, ilaç dozunu minimum seviyede tutmak, gerekli doz aralığını uzatarak ilacın etkinliğini arttırmak ve ilacın zararlı ve yan etkilerini azaltarak hastaların yaşam kalitesini arttırmaktır [5].

Yenilenen teknolojiyle birlikte son yıllarda, doğal kil mineralleri sahip olduğu geniş yüzey alanları, yüksek adsorbsiyon kapasiteleri ve ara yüzey oluşturma gibi özelliklerinden dolayı tıbbi ürünlerde temel bileşen olarak kullanılmaktadır. Kaolinit, montmorillonit gibi doğal kil mineralleri kontrollü ilaç iletim sistemlerinde etkin rol oynamaktadır [6]. Killer ve kil mineralleri ilaç endüstrisinde ilaç katkı maddesi veya aktif farmasötik bileşenler olarak kullanılmaktadır [7]. İlaçların, kil mineralleriyle modifiye edilmesi biyofarmasötik, farmakolojik ve kimyasal açıdan önemli ölçüde avantajlar sağlamaktadır [8, 9].

Bu çalışmanın amacı, kinolon grubu antibiyotikler sınıfında bulunan CPx'in doğal kil minerali olan MMT kiline adsorpsiyon yoluyla tutunmasını sağlayarak MMT-CPx nanokompozitini sentezlemek ve sentezlenen bu nanokompozitin titanyum dioksit ile kaplanmasıyla CPx'nin kontrollü salınımını sağlamaktır. Çalışmanın ilk aşamasında,

ilaç salınımında kullanılacak uygun MMT miktarını belirlemek amacıyla CPx'in MMT kiline adsorpsiyonu incelenmiş ve adsorpsiyon mekanizması ortaya konmuştur. Kesikli sistem kullanılarak gerçekleştirilen adsorpsiyon çalışmalarında adsorban miktarı, temas süresi, çözelti pH'ı, sıcaklık gibi parametrelerin adsorpsiyona olan etkileri incelenmiştir. Elde edilen veriler ışığında izoterm modelleri, kinetik modeller ve termodinamik parametreler belirlenmiştir. Çalışmanın ikinci aşamasında ise, adsorpsiyon çalışmaları sonucunda belirlenmiş olan MMT miktarı kullanılarak sentezlenen MMT/CPx nanokompozitine farklı oranlarda titanyum dioksitin kaplanmasıyla mide, kan ve bağırsak ortamında kontrollü ilaç salınımı sağlanmıştır. Salınım verilerinin kinetik analizleri sıfırıncı dereceden, birinci dereceden Higuchi modeli ve Korsmeyer-Peppas eşitliği kullanılarak irdelenmiştir. Ayrıca, sentezlenen nanokompozitlerin karakterizasyonu XRD, FTIR ve BET gibi analizler yapılarak gerçekleştirilmiştir.

1. Tanecik faz difüzyonu olarak da ifade edilebilen adsorplanmış faz difüzyonu
2. Faz sınır tabakalarında meydana gelen tepkime
3. Tanecik içinde bulunan sıvı faz gözenek difüzyonu
4. Sorbent taneciklerinin dış yüzeyleri ve onu saran akışkan faz arasındaki kütle transferi

2.1. Adsorpsiyon Türleri

Adsorpsiyon türleri, moleküllerin etkileşim ve oluşum mekanizmasına göre sınıflandırılabilir. Adsorbat ve adsorban molekülleri arasındaki etkileşim, elektrostatik etkileşim, Van der Waals etkileşimi ya da kimyasal etkileşim olabilmektedir [15].

2.1.1. Fiziksel Adsorpsiyon

Katı yüzey ve adsorplanan madde arasındaki Van der Waals etkileşimlerinin sonucunda oluşan adsorpsiyon türüdür [16]. Bu moleküller arasında elektron alış veriş veya elektronların ortaklaşa kullanımı söz konusu olmamaktadır. Çoğu madde, fiziksel adsorpsiyonu düşük sıcaklıklarda göstermektedir. Sıcaklık artışı gözlemlendiğinde, adsorpsiyon miktarında azalma meydana gelmektedir. Ayrıca bu olay tersinir olduğu için basıncın azalmasıyla desorpsiyon olayı görülmektedir. Bu durum gazın, katı yüzeyinden ayrılıp tekrar gaz faza geçmesi anlamına gelmektedir [15].

Fiziksel adsorpsiyonda katı-katı, sıvı-sıvı, sıvı-gaz, katı-sıvı, katı-gaz olmak üzere beş tip ara yüzey görülmektedir. Ancak bunlardan en önemlileri katı-gaz ve katı-sıvı ara yüzeyleridir. Bunun yanı sıra, polar yüzeylerde ve polar olmayan yüzeylerde de fiziksel adsorpsiyon meydana gelebilmektedir [17].

2.1.2. Kimyasal Adsorpsiyon

Adsorplanan moleküllerle, adsorbanın yüzey molekülleri arasındaki fonksiyonel grupların birbirleri ile olan kimyasal etkileşimine dayanmaktadır. Kemisorpsiyon, yüksek sıcaklıklarda gerçekleşmekte ve buna orantılı olarak adsorpsiyon hızı da artmaktadır. Kimyasal olarak adsorplanmış olan moleküllerin desorpsiyonu oldukça güçtür. Bu durum, desorpsiyonu gerçekleştirmek için, yani adsorplanan molekülleri yüzeyden koparmak için büyük bir enerjiye ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Genel

olarak, adsorbat yüzeyi üzerinde tek tabaka oluşmakta ve moleküller yüzeyde hareket halinde olmamaktadır [15, 18].

2.1.3. İyonik Adsorpsiyon

Adsorbat ile yüzey arasındaki elektriksel çekim kuvvetine dayanmaktadır. Elektriksel yük yoğunluğu fazla olan iyonların ve küçük çap boyutuna sahip iyonların adsorpsiyonu daha iyi olmaktadır. Yüzeye adsorplanan iyonlarla, aynı yüke sahip diğer iyonların aynı anda desorpsiyonu durumunda iyon değişimi gerçekleşmektedir [15, 18, 19].

2.2. Adsorpsiyona Etki Eden Parametreler

Adsorpsiyon işleminin adsorbat ve adsorban molekülleri arasında gerçekleşmesinden dolayı her iki maddenin özellikleri ve aynı zamanda adsorpsiyonun meydana geldiği çözelti ortamının özellikleri de adsorpsiyona etki eden parametreler arasında yer almaktadır. Bu parametreler aşağıdaki gibi gösterilmiştir [15, 20, 21];

Adsorban miktarı

Adsorban miktarının değişmesiyle birlikte adsorpsiyon kapasitesi ve adsorpsiyon hızında da değişim meydana gelmektedir. Farklı katı/sıvı oranlarında, birim hacim başına düşen adsorban miktarı değişeceğinden, buna bağlı olarak adsorplanan adsorbat miktarı da değişecektir. Adsorpsiyon işlemi devam ettikçe, çözeltideki adsorbat miktarı azalacağından adsorpsiyon işleminin yavaşlaması beklenmektedir.

Adsorbanın tanecik boyutu

Adsorbanın tanecik boyutu ne kadar küçük olursa, temas yüzeyi artacağı için adsorpsiyon yüzdesinde artış olmaktadır.

Adsorbanın gözenek boyutu

Adsorbanın gözenek boyutunun fazla olması demek, adsorbat moleküllerinin yüzeye tutanma olasılıklarının artması anlamına gelmektedir ve bu şekilde adsorpsiyon yüzdesinde artış sağlanmaktadır

Adsorbanın spesifik yüzey alanı

Adsorbanın spesifik yüzey alanı, adsorpsiyon yüzdesini etkileyen faktörlerden birisidir. Adsorbanın, adsorpsiyonda kullanılan kısmına spesifik yüzey alanı denir ve spesifik yüzey alanı arttıkça adsorpsiyon yüzdesi de artmaktadır.

Adsorbanın çözünürlüğü

Adsorpsiyon işleminde, adsorbanın çözünürlük özelliğinin olmaması istenmektedir.

Sıcaklık

Adsorpsiyon, genel olarak ekzotermik bir reaksiyon olduğu için azalan sıcaklıkla adsorpsiyon artmaktadır. Eğer, reaksiyon endotermik olarak gerçekleşiyorsa adsorpsiyon sıcaklığın artmasıyla beraber artacaktır.

pH

pH, adsorpsiyonu etkileyen önemli parametrelerden biridir. Ortamın asidik veya bazik olması hem adsorbanın yapısını hem de adsorbatın iyonlaşmasını etkilemektedir.

2.3. Adsorpsiyon İzotermi

Sabit sıcaklık altında çalışılan adsorpsiyon denemelerinde, çözeltide kalan madde miktarının ($C_e [mg L^{-1}]$) elde edilen adsorplanma miktarına ($q_e [mg g^{-1}]$) karşı grafiğe geçirilmesi adsorpsiyon izotermi olarak tanımlanmaktadır [22]. Adsorban yüzeyinde tutunan madde konsantrasyonu ve çözeltide kalan madde konsantrasyonu dengeye geldiği zaman adsorpsiyonun tamamlanmasıyla adsorpsiyon izotermi elde edilmektedir. Adsorpsiyon kapasitesi aşağıda belirtilen eşitlikle hesaplanmaktadır.

$$q_e = \frac{C_0 - C_e}{m} * V \quad (2.1)$$

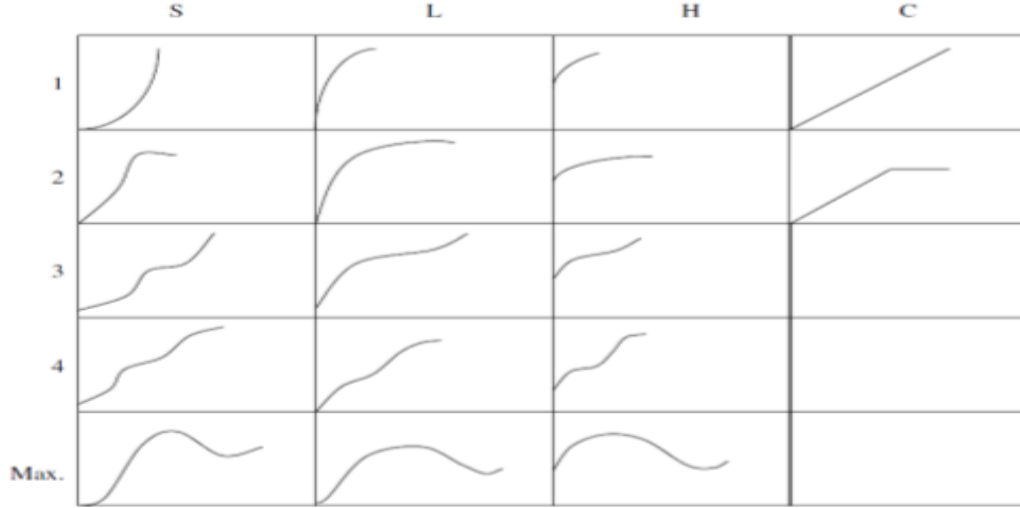
C_0 ; başlangıç çözeltisindeki madde konsantrasyonu ($mg L^{-1}$)

C_e ; denge çözeltideki madde konsantrasyonu ($mg L^{-1}$)

m ; kullanılan adsorban miktarı (g)

V ; çözelti hacmi (L)

Giles ve ark. (1960), adsorpsiyon izoterm eğrilerini incelemiş ve S, L, H ve C olmak üzere dört sınıfa ayırmıştır. Şekil 2.2’de Giles adsorpsiyon izoterm eğrileri görülmektedir [23].



Şekil 2.2: Giles adsorpsiyon izoterm eğrileri [23].

S tipi izoterm, x eksenine konveks olup moleküller arasındaki etkileşim kuvveti fazladır. Çözücü kuvvetli bir şekilde adsorplandığında, adsorplanmış moleküller arasındaki etkileşim fazla olduğunda ve adsorplayıcının monofonksiyonel olduğu durumlarda S tipi izoterm eğrileri elde edilmektedir.

L tipi izoterm, x eksenine konkav olarak uzanmaktadır. Adsorbat moleküllerinin adsorban yüzeyine yüksek afinitesi söz konusudur. Çözeltideki madde konsantrasyonunun başlangıç eğimine bir etkisi yoktur.

H tipi izoterm, düşük konsantrasyonlarda elde edilmektedir. Aşırı seyreltik çözeltide bile adsorban ve adsorbat arasında yüksek afinite mevcuttur ve başlangıç eğimi oldukça büyüktür.

C tipi izoterm, maksimum adsorpsiyona kadar sabit kalmaktadır. Bu durumda C tipi izoterm, orijinden geçen doğru şeklindedir. Eğimin konsantrasyonla bağlantısının olmadığı izoterm, [13, 23].

Giles izoterm eğrilerinde, 1 numaralı grup adsorbatın adsorban yüzeyinde tek tabakasını tamamlamadığı durumlarda elde edilmektedir. 2 ve üzerindeki gruplarda dönüm noktasındaki düzlük, adsorbatın adsorban yüzeyinde tek tabakasını tamamladığını göstermektedir. Bundan sonra görülen artış ikinci adsorbat tabakasının oluştuğunu ifade etmektedir ve 3 numaralı gruba aittir. İkinci tabakadan sonra meydana gelen düzlük bu tabakanın tamamlandığını gösterir ve 4 numaralı grubu ifade etmektedir. Üç ve üzerinde adsorbat tabakalarının oluştuğu durumlarda ise

5 ve 6 numaralı grupların oluştuğunu bilinmekte ancak bu duruma sık rastlanmamaktadır [23].

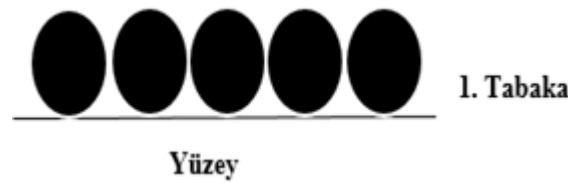
Adsorpsiyon izotermeleri, çeşitli şekillerde adsorpsiyon eşitlikleri ile matematiksel olarak ifade edilmektedir. Langmuir, Freundlich ve Brunaur-Emmet-Teller (BET) yaygın olarak kullanılan izoterm modelleridir. Bunların yanı sıra, Temkin, Dubinin-Redushkevich, Redlich-Peterson, Toth, Sips gibi çeşitli izoterm modelleri bulunmaktadır [24].

Yapılan adsorpsiyon denemelerinin hangi izotermle daha iyi açıklanacağını bulması için denemeler sonunda elde edilen verilerin tüm izoterm denklemlerine uygulanması gerekmektedir. Elde edilen verilerle hangi izoterm modelinde doğrusal bir grafik elde ediliyorsa o izoterm modelinin adsorpsiyon için uygun olduğu sonucuna varılmaktadır.

Langmuir izoterm modeli

Adsorpsiyonda, adsorban yüzeyi tek tabaka halinde kaplanmışsa Langmuir izoterm modeli geçerli olmaktadır. Langmuir izoterm modeli bazı kabullere dayanmaktadır. Bu kabuller aşağıdaki gibidir [25];

1. Yüzeyde gerçekleşen adsorpsiyon enerjisi sabittir,
2. Yüzeyde adsorplanan moleküller arasında etkileşim yoktur,
3. Adsorpsiyon Şekil 2.3'deki gibi yüzeyde tek tabaka halinde gerçekleşmektedir.



Şekil 2.3: Langmuir izoterm modeli [26]

Langmuir izoterm modelinin matematiksel denklemi Eşitlik 2.2'de görüldüğü gibi ifade edilmektedir.

$$q_e = \frac{Q_m b C_e}{1 + b C_e} \quad (2.2)$$

q_e ; bir gram adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g^{-1})

Q_m ; bir gram adsorbanın adsorplayabileceği maksimum madde miktarı (mg g^{-1})

C_e ; çözelti denge konsantrasyonu (mg L^{-1})

b ; Langmuir sabiti (L g^{-1})

Eşitlik 2.2'nin doğrusallaştırılmış şekli Eşitlik 2.3'de gösterilmektedir.

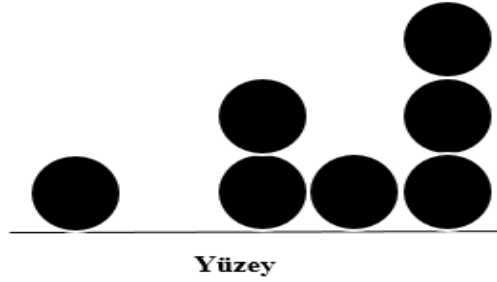
$$\frac{1}{q_e} = \frac{1}{Q_m} + \frac{1}{bQ_m} * \frac{1}{C_e} \quad (2.3)$$

$1/C_e$ 'ye karşılık $1/q_e$ grafiği çizilerek elde edilen denklemden Q_m ve b değerleri bulunmaktadır.

Freundlich izoterm modeli

1926 yılında Freundlich adsorpsiyon işlemini ifade eden ampirik bir denklem geliştirmiştir. Freundlich izoterm eğrisi, Langmuir izoterm eğrisinden esinlenerek, bazı kabuller ve gelişimler yapılarak matematiksel olarak ifade edilmektedir.

Freundlich izotermi, heterojen yüzey üzerinde meydana gelen fiziksel ve tersinir olabilen adsorpsiyonu göstermektedir. Adsorpsiyon çok tabakalı yüzey üzerinde gerçekleşmektedir [27]. Şekil 2.4'de Freundlich izoterm modelinin adsorban yüzeydeki oluşumu gösterilmektedir.



Şekil 2.4: Freundlich izoterm modeli [28].

Freundlich izoterm modeli Eşitlik 2.4'deki gibi tanımlanmaktadır.

$$q_e = K_F * C_e^{1/n} \quad (2.4)$$

K_F ; adsorban yüzeyinde gerçekleşen adsorpsiyon sabiti

C_e ; çözelti denge konsantrasyonu (mg L^{-1})

n ; adsorpsiyon kuvveti ile ilgili sabit

q_e ; bir gram adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g^{-1})

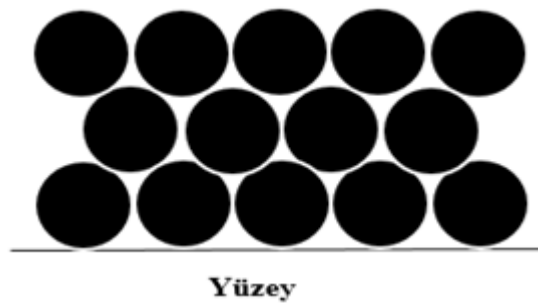
Eşitlik 2.4’de verilen denklem lineerleştirilerek Eşitlik 2.5 elde edilmektedir.

$$\log q_e = \log K_F + \frac{1}{n} \log C_e \quad (2.5)$$

Yukarıda verilen eşitliğe göre, $\log C_e$ ’ye karşılık $\log q_e$ grafiği çizildiği zaman elde edilen denklemde eğim $1/n$, kayma değeri ise $\log K_F$ olarak bulunmaktadır.

Brunaur-Emmet-Teller (BET) izoterm modeli

BET izoterm modeli, çoğu zaman iki adsorpsiyon tabakası olduğunu ve her tabakasında gerçekleşen adsorpsiyon enerjisinin eşit olduğunu kabul etmektedir. BET izoterm modeli çok tabakalı adsorpsiyonu ifade etmektedir [11, 29, 30]. Şekil 2.5, BET izoterm modeli için çok tabakalı adsorpsiyon yüzeyini göstermektedir.



Şekil 2.5: BET izoterm modeli [26].

BET izoterm modeli için geliştirilmiş ampirik denklem Eşitlik 2.6’da gösterilmektedir.

$$q_e = \frac{K_B Q_m C_e}{(C_s - C_e)[1 + (K_B - 1)(\frac{C_e}{C_s})]} \quad (2.6)$$

q_e ; bir gram adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g^{-1})

C_e ; çözelti denge konsantrasyonu (mg L^{-1})

C_s ; çözeltideki adsorbatın doygunluk konsantrasyonu (mg L^{-1})

Q_m ; bir gram adsorbanın adsorplayabileceği maksimum madde miktarı (mg g^{-1})

K_B ; tüm tabaklar için bağlanma kuvveti ile ilgili sabit

Eşitlik 2.6’da gösterilen ampirik denklemin matematiksel olarak lineerleştirilmiş şekli Eşitlik 2.7’de gösterilmektedir.

$$\frac{C_e}{(C_s - C_e)q_e} = \frac{K_B - 1}{K_B Q_m} * \frac{C_e}{C_s} + \frac{1}{K_B Q_m} \quad (2.7)$$

Temkin izoterm modeli

Temkin ve Pyzhev, bazı dolaylı olarak adsorbe olan maddeler arasındaki etkileşimlerin adsorpsiyon izotermine etkilerini göz önüne almışlar ve bu etkileşimlerden ötürü tabakadaki tüm moleküllerin adsorpsiyon ısısının yüzeyin kaplanmasıyla doğrusal olarak azalacağını öne sürmüşlerdir [31].

Temkin izoterm modeli ampirik denklemi Eşitlik 2.8’de ifade edilmektedir.

$$q_e = \frac{RT}{b} \ln(K_t C_e) \quad (2.8)$$

q_e ; bir gram adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g⁻¹)

b ; Temkin sabiti

K_t ; maksimum bağlanma enerjisine karşılık gelen denge bağlanma sabiti (L g⁻¹)

C_e ; çözelti denge konsantrasyonu (mg L⁻¹)

R ; ideal gaz sabiti (J (mol K)⁻¹)

T ; mutlak sıcaklık (K)

Yukarıda verilen eşitliğin matematiksel olarak lineerleştirilmiş hali Eşitlik 2.9’da gösterilmektedir.

$$q_e = \frac{RT}{b} \ln K_t + \frac{RT}{b} \ln C_e \quad (2.9)$$

Eşitlik 2.9’a göre $\ln C_e$ ’ye karşılık q_e grafiği çizildiğinde eğim RT/b , kayma noktası ise $(RT/b)\ln K_t$ olarak bulunmaktadır.

Dubinin-Redushkevich izoterm modeli

Dubinin-Redushkevich izoterm modeli, Freundlich adsorpsiyon izotermine bir alternatif olarak gösterilmektedir. Adsorbatın karakteristik porozitesi ve adsorpsiyonun görünür serbest enerjisiyle alakalı izoterm modelidir.

Bu izoterm modeline ait denklem Eşitlik 2.10’da gösterilmektedir [32].

$$q_e = Q_m \exp(-B\varepsilon^2) \quad (2.10)$$

q_e ; bir gram adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g⁻¹)

Q_m ; bir gram adsorbanın adsorplayabileceği maksimum madde miktarı (mg g⁻¹)

B ; adsorpsiyonun ortalama serbest enerjisi ile ilgili sabit bir değer (mol² J⁻²)

ε ; polanyi potansiyeli (J mmol⁻¹)

Eşitlik 2.10 lineerleştirilerek aşağıdaki Eşitlik 2.11 elde edilmektedir.

$$\ln q_e = \ln Q_m - B\varepsilon^2 \quad (2.11)$$

Eşitlik 2.11'e göre ε^2 'ye karşılık $\ln q_e$ verileri grafiğe geçildiğinde Q_m ve B değerleri hesaplanmaktadır.

$$\varepsilon = RT \ln(1 + \frac{1}{C_e}) \quad (2.12)$$

B değeri, her bir adsorbat molekülünün çözeltiden katı yüzeyine geçişinde adsorpsiyon ortalama serbest enerjisini (E [J mol⁻¹]) ifade eden bir sabittir. Ortalama serbest enerji Eşitlik 2.13'de görüldüğü gibi hesaplanmaktadır.

$$E = \frac{1}{(2B)^{\frac{1}{2}}} \quad (2.13)$$

Redlich-Peterson izoterm modeli

Freundlich ve Langmuir izotermlerinin bir araya getirilmesiyle oluşmuş hibrit bir eşitliktir. Geniş konsantrasyon aralığında adsorpsiyon sağlanmaktadır. Hem heterojen hem de homojen sistemlere uygulanabilen izoterm modelidir [33].

İzoterm modelinin matematiksel olarak ifadesi Eşitlik 2.14'de gösterilmektedir.

$$q_e = \frac{Ac_e}{1 + BC_e^\beta} \quad (2.14)$$

q_e ; bir gram adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g⁻¹)

A ve B ; Redlich-Peterson parametreleri

β ; Redlich-Peterson eksponansiyeli (0< β <1)

C_e ; çözelti denge konsantrasyonu (mg L⁻¹)

Eşitlik 2.14’de gösterilen denklemin lineerleştirilmiş hali Eşitlik 2.15’de gösterilmektedir.

$$\ln \left(\frac{AC_e}{q_e} - 1 \right) = \ln B + \beta \ln C_e \quad (2.15)$$

Toth izoterm modeli

BET izoterm modeli gibi adsorban tabakalarının heterojen yapılı olduğu adsorpsiyon sistemleri için kullanılan izoterm modelidir. Elde edilen adsorpsiyon verileri arasındaki hatayı minimuma indirmek adına Langmuir izoterm modelinin geliştirilmiş halidir [34].

Toth izoterm modelinin matematiksel ifadesi Eşitlik 2.16’da gösterilmektedir.

$$q_e = \frac{K_t C_e}{(a_t + C_e)^{1/t}} \quad (2.16)$$

q_e ; bir gram adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g^{-1})

C_e ; çözelti denge konsantrasyonu (mg L^{-1})

K_t ve a_t ; Toth izoterm sabitleri

$1/t$; Toth izoterm eksponansiyeli

Eşitlik 2.16’nın lineerleştirilmiş şekli aşağıda ifade edilmektedir.

$$\ln \left(\frac{q_e}{K_t} \right) = \ln C_e - 1/t \ln(a_t + C_e) \quad (2.17)$$

Sips izoterm modeli

Langmuir ve Freundlich izoterminin birleşimi olarak bilenen Sips izoterm modeli, bir molekülün iki adsorpsiyon merkezini kapsadığı koşullar için geçerlidir [35].

Sips izoterm eşitliğine ait ampirik denklem aşağıda gösterilmektedir.

$$q_e = \frac{K_s C_e^{\beta_s}}{1 + a_s C_e^{\beta_s}} \quad (2.18)$$

q_e ; bir gram adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g^{-1})

C_e ; çözelti denge konsantrasyonu (mg L^{-1})

K_s ve a_s ; Sips izoterm sabitleri

B_s ; Sips izoterm eksponansiyeli

Eşitlik 2.18’de verilen denklemin lineerleştirilmiş hali Eşitlik 2.19’da gösterilmektedir.

$$q_e \ln C_e = - \ln \left(\frac{K_s}{q_e} \right) + \ln a_s \quad (2.19)$$

2.4. Adsorpsiyon Kinetiği

Adsorpsiyon prosesi, zamana bağımlı olarak gelişen bir işlemdir. Adsorpsiyon işleminin gerçekleşeceği sistemi dizayn etmek için adsorpsiyon mekanizması ve kinetiğinin bilinmesi oldukça önem taşımaktadır. Adsorpsiyon kinetiğine etki eden hız kontrol basamağını ve adsorpsiyon mekanizmasını tanımlamak için birçok kinetik model geliştirilmiştir. Çözelti içinde bulunan adsorbatın adsorbe edilmesi dört temel adımdan oluşmaktadır [15, 36, 37].

1. Sıvı veya gaz fazda adsorbatın film tabakası üzerinden adsorban maddenin yüzeyine taşınımı (film tabakası difüzyonu); bu adım adsorpsiyon sisteminde belirli bir karıştırma olması sebebiyle genelde ihmal edilmektedir.
2. Adsorbatın çözelti içinden adsorban gözeneklerine doğru ilerlemesi (sınır tabaka difüzyonu)
3. Adsorplanan maddenin adsorbanın gözenek boşluklarına ilerlemesiyle birlikte adsorpsiyonun gerçekleşeceği noktaya gelmesi (parçacık içi difüzyon)
4. Adsorbatın, adsorban gözenek yüzeyinde tutularak sorpsiyon olayının meydana gelmesi

Adsorpsiyon, hızı en yavaş olan adıma göre gerçekleşmektedir. Bu durumda, çözelti hareketsiz ise yani karıştırma işlemi yoksa ilk basamak en yavaş hıza sahip olan basamak kabul edilmekte ve adsorpsiyon hızını bu basamak belirlemektedir. Eğer sistemde karıştırma işlemi mevcutsa, yüzey tabakasının kalınlığında artma olacağından bununla doğru orantılı olarak adsorpsiyon hızında da artış olması beklenmektedir. Dolayısıyla, ilk adımda iyi bir karıştırma işlemi olmasından ve son adımda sorpsiyonun çok hızlı gerçekleşmesinden dolayı bu adımlar adsorpsiyon hızını belirleyici adımlar olmamaktadır. Sınır tabaka difüzyonu birkaç dakikada meydana gelen bir işlemdir. Ancak bununla beraber parçacık içi difüzyonun gerçekleşmesi daha

uzun sürede gerçekleşmektedir. Bu sebeple, bu adım adsorpsiyon hızını belirleyen adım olarak kabul edilmektedir [15, 36, 37].

Yalancı birinci dereceden kinetik model

Lagargren tarafından 1898 yılında ortaya konulan bu denklem Eşitlik 2.20’de gösterilmektedir. Lagargren kinetik model, adsorpsiyon sitelerinin doluluk oranının boş sitelerin sayısı ile orantılı olduğunu varsaymaktadır [38].

$$\log(q_e - q_t) = \log q_e - \frac{k_1}{2.303} t \quad (2.20)$$

q_e ; bir gram adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g⁻¹)

q_t ; t zamanında bir gram adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g⁻¹)

k_1 ; birinci dereceden hız sabiti (dk⁻¹)

t ; temas süresi (dk)

Eşitlik 2.20’ye göre zamana (t) karşı $\log (q_e - q_t)$ değerleri grafiğe geçirildiğinde k_1 ve q_e değerleri hesaplanmaktadır.

Yalancı ikinci dereceden kinetik model

Ho ve McKay tarafından geliştirilen kinetik model, hız sınırlayıcı basamağın, adsorban ile çözünen madde arasındaki değerlik elektronların alış-veriş veya ortak olarak kullanılmasıyla oluşan kuvvetleri içeren kemisorpsiyon prensibini temel almaktadır.

Bu modele ait matematiksel ifade Eşitlik 2.21’de gösterilmektedir [39].

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_e^2} + \frac{1}{q_e} t \quad (2.21)$$

q_e ; bir gram adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g⁻¹)

q_t ; t zamanında bir gram adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g⁻¹)

k_2 ; ikinci dereceden denge sabiti (g (mg dk)⁻¹)

t ; temas süresi (dk)

Eşitlik 2.21’e göre zamana (t) karşı t/q_t grafiği çizildiği zaman k_2 ve q_e değerleri hesaplanmaktadır.

Partikül içi difüzyon kinetik modeli

Weber ve Morris tarafından geliştirilmiş olan bu modelin matematiksel olarak ifadesi Eşitlik 2.22’de gösterilmektedir [40].

$$q_t = k_{int}t^{1/2} + c \quad (2.22)$$

q_t ; t zamanında bir gram adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g⁻¹)

k_{int} ; partikül içi difüzyon hız sabitini (mg (g dk^{1/2})⁻¹)

c ; adsorbent ile adsorbat arasında oluşan tabakanın kalınlığı ile ilgili bir sabit

Yukarıda gösterilen eşitliğe göre $t^{1/2}$ ’ye karşı q_t grafiği çizildiğinde k_{int} ve c değerleri bulunmaktadır.

Elovich eşitliği

Elovich eşitliği, aktif kemisorpsiyon kinetiğini tanımlamak için geliştirilmiş bir eşitliktir. Chien ve Clayton tarafından 1980 yılında ortaya konulmuş ve Sparks tarafından 1986 yılında geliştirilmiş olup matematiksel şekli Eşitlik 2.23’de ifade edilmektedir [41].

$$q_t = \beta \ln(\alpha\beta) + \beta \ln t \quad (2.23)$$

q_t ; t zamanında bir gram adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g⁻¹)

α ; adsorpsiyonun başlangıç hızı (g (mg dk)⁻¹),

β ; desorpsiyon sabiti (g mg⁻¹)

t ; temas süresi (dk)

Eşitlik 2.23’e göre $\ln(t)$ ’ye karşı q_t değerleri grafiğe geçirildiği zaman α ve β değerleri bulunmaktadır.

2.5. Adsorpsiyon Termodinamiği

Gibbs serbest enerjisindeki değişim (ΔG°), entalpi değişimi (ΔH°), entropi değişimi (ΔS°) gibi termodinamik parametreler, bir olayın yapılabilirliğini ve kendiliğinden meydana gelme eğilimlerini yansıtmaktadır. Bunun yanında, adsorpsiyonun endotermik ya da ekzotermik olup olmadığı hakkında bilgiler vermektedir. Bir reaksiyonun kendiliğinden meydana gelmesi için ΔG° değerinin negatif olması

gerekmektedir. Bunun yanı sıra, reaksiyonun endotermik olduğu koşullarda ΔH° değerinin pozitif olması beklenirken, ekzotermik olduğu durumlarda ise ΔH° değerinin negatif olması gerekmektedir. ΔS° değerinin negatif olduğu durumlar ise katı-çözelti ara yüzeyinde entropi değerinin azalacağını göstermektedir [42].

ΔG° , ΔH° , ΔS° gibi termodinamik parametreler aşağıda belirtilen eşitlikler kullanılarak hesaplanmaktadır [45].

$$\left(\frac{\partial \ln K}{\partial T}\right)_\circ = -\left(\frac{\partial \ln C_e}{\partial T}\right)_\circ = \frac{\Delta H^\circ}{RT^2} \quad (2.24)$$

$$\ln \left(\frac{C_{e2}}{C_{e1}}\right) = \frac{\Delta H^\circ}{R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}\right) \quad (2.25)$$

$$K = \frac{C_{ads}}{C_e} \quad (2.26)$$

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K \quad (2.27)$$

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ \quad (2.28)$$

K ; denge sabiti

C_{ads} ; denge durumunda adsorbe edilmiş madde konsantrasyonu (mg L^{-1})

C_e ; çözelti denge konsantrasyonu (mg L^{-1})

T ; mutlak sıcaklık (K)

R ; gaz sabiti ($\text{L atm (mol K)}^{-1}$)

Yukarıda verilmiş olan denklemlerden Eşitlik 2.25 kullanılarak ΔH° değeri hesaplanmaktadır. Eşitlik 2.26 kullanılarak K değeri bulunmakta ve bu değer Eşitlik 2.27’de yerine yazıldığında ΔG° değeri elde edilmektedir. ΔS° değerinin hesaplanması için ise Eşitlik 2.28 kullanılmaktadır [43].

3. İLAÇ İLETİM SİSTEMLERİ

İlaç iletimi, etken maddeyi taşıyan özel bir yapıdan oluşmakta ve farmakolojik etken maddenin istenen hedef bölgeye veya adsorpsiyon bölgesine seçici olarak yönlendirilmesini sağlamaktadır. Hedef, lokal bir bölge, doku veya hücrel bir yapı olabilmektedir [44]. İlaç iletimindeki bu yaklaşım, yaklaşık 100 yıl öncesine dayanmaktadır. Paul Ehrlich isimli bir araştırmacı “Sihirli Mermi” denilen “Magic Bullet” kavramını öne sürmüştür. 19. yüzyıl sonlarına gelindiğinde, kullanılan bazı ilaçların belirli organlara veya organların bölümlerine özel bir afinitesi ve seçiciliğinin olduğunu Emil Heubel adlı Estonyalı bir araştırmacı gözlemlemiştir. Bunun üzerine, Paul Ehrlich’in ilaç iletimi konusundaki çalışmaları başlamıştır. Ehrlich, yaptığı ilk çalışmada frengi hastalığında kullanılan ‘Salvarsan’ isimli ilacın hastalık üzerindeki etkisinden esinlenmiş ve sihirli mermiyi geliştirmeyi başarmıştır [45].

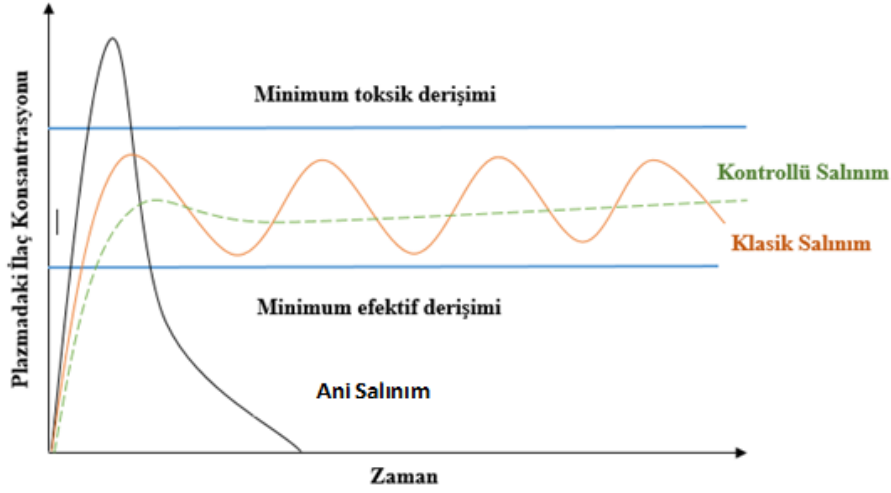
Günümüzde, hücre içi enfeksiyonları (AIDS hastalığı gibi), merkezi sinir sistemi hastalıkları, otoimmün sistem hastalıkları, kanser ve arter hastalıkları gibi pek çok hastalığın tedavisi oldukça zordur. Bu sebeple, etki bölgesinde bulunan ilacın biyolojik olarak bozunumu yüksek dozda ilaç kullanımını gerektirmektedir. Bu da kullanılan ilacın hastalar üzerinde zararlı etkisini arttırmaktadır [46]. Araştırmacılar daha iyi bir farmakolojik cevap bulmak adına minimum doz alımını sağlayacak ve daha az yan etki yaratacak yeni formülasyonlar üzerinde çalışmalara başlamışlardır. Dolayısıyla, ilaç iletim sistemini tasarlamak amacıyla ilaçların farmakolojik aktivitesini geliştirmişler ve farmokinetiklerini arttırmışlardır [47].

3.1. Kontrollü Salınım Sistemleri

Kontrollü ilaç salınımı, hedef bölgeye ilacı taşıyan ve lokal bölgede ilacı istenilen süre ve hızda salabilen sistemlerdir. Klasik ilaç sisteminde görülen eksikliklere en iyi cevap veren sistemler kontrollü ilaç salınım sistemleridir [48]. Geleneksel iletim sistemleri, ilacı birden salan sistemlerdir. Bu sebeple, aniden salınan ilaç kanda çok kısa sürede maksimum seviyelere ulaşmakta ve hemen plazma seviyesine düşmeye başlamaktadır. Bu süre, etken maddenin farmokokinetik özelliklerine bağlıdır. Dolayısıyla geleneksel ilaç iletiminde, ilacın sık aralıklarla uygulanması beklenmektedir. Bütün bu özellikler göz önüne alındığında ve geleneksel ilaç iletimindeki eksikliklere cevap olarak etken maddenin salınımının yavaşlatılması yoluna gidilmiştir [49].

Kontrollü salınımın diğer bir önemli özelliği de, belirli bir süre içinde ilacı yüksek kan seviyesinde ve etkin bir biçimde tutarak bir iletim profili gerçekleştirmektir. Aktif

farmasötikleri geleneksel ve kontrollü salınımına ilişkin kan seviyeleri Şekil 3.1’de gösterilmiştir [50].



Şekil 3.1: Kandaki ilaç değişiminin geleneksel ilaç salınımı ve kontrollü ilaç salınım sistemlerinde karşılaştırılması [50].

Yukarıda grafik incelendiğinde, ilaç alımından hemen sonra kandaki ilaç konsantrasyonunun arttığı ve çok kısa bir süre sabit kalarak ani bir şekilde azaldığı görülmektedir. Geleneksel salınım sistemlerinde, ilaç alındıktan hemen sonra plazmadaki ilaç derişimi artmakta, ancak bir süre sonra derişim düşmekte ve etkin madde-plazma seviyesini belirli aralıkta tutmak için yeni bir doz alımı gerekmektedir. Tedavi ancak tekrarlanabilir doz alımıyla mümkün olmaktadır. İlaç konsantrasyonundaki azalma süresi ilacın farmakokinetik özellikleri nedeniyle hasta vücuduna zararlı hale gelmeye başlayabilmektedir. Dolayısıyla ilacın derişimi etkin bölge altında kalabilmekte veya toksik bölgeye çıkabilmektedir [51].

Etkin düzeyin altında kalan bölgeler veya güvenilirlik seviyesinin üstünde kalan bölgeler (toksik bölge) kullanılmamış ilaç miktarını ifade etmektedir. Bu durum hastada istenmeyen yan etkilere neden olmaktadır [50].

Kontrollü salınım sistemlerinde ilaç alındıktan sonra etkin madde plazma düzeyi istenilen süre zarfında sabit kalmakta ve bu şekilde hastaya verilen doz aralığı da azaltılmış olmaktadır. Etkin madde-plazma seviyesi sabit kaldığı için tedavi düşük dozlarda ve aynı seviyede aktif madde ile sağlanmış olmaktadır [50, 51].

3.2. Zaman-Kontrollü Modifiye Edilmiş Salınım Sistemleri

Zaman kontrollü modifiye edilmiş salınım sistemleri, ilacın adsorbe edileceği bölgeye ilacı ulaştırmak, doz aralığını azaltmak ve ilacın konsantrasyonunu belirli bir zaman aralığında uygun tutmak için geliştirilmiş sistemlerdir [52]. Bununla beraber, ilacın tedavi edici etkisini arttırmak ve yan etkilerini azaltmak için geliştirilmiştir. Modifiye edilmiş ilaçlar karmaşık formülasyonlara sahip olmalarına rağmen, birçok hasta için avantaj sağlamaktadır [53].

3.2.1. Uzatılmış Salınım (Extended-Release) Formülasyonları

Uzatılmış salınım ürünleri, ilaç uygulamasından sonra, uzun bir süre boyunca ilacı kullanılabilir hale getirmek için tasarlanmış formülasyonlardır. İlacı, belirlenmiş bir hızda, normalden daha yavaş salın ve dozaj sıklığını iki kat azaltan sistemler olarak tanımlanabilmektedir [54].

Uzatılmış salınım formülasyonlarının önemli avantajlarından biri hasta üzerinde oluşan yan etkileri minimum seviyeye indirmesidir. Bu sebeple hastayla uyumu oldukça iyidir. Aynı zamanda, yavaş salınım yaparak kan seviyesini belli bir noktada tutmaktadır [55].

3.2.2. Sürekli Salınım (Sustained-Release) Formülasyonları

Sürekli salınım sistemi, ilacın tedavi edici aktivitesini uzatan herhangi bir ilaç veya dozaj formu modifikasyonu olarak ifade edilebilmektedir. Bu sistemler, yavaş salınım sağlamak adına çözünmeye veya difüzyona bağlı sistemlerdir. İdeal olarak, bu formülasyonlar gastrointestinal sistemde toplam dozun önceden belirlenmiş bir kısmını hızla serbest bırakmak için tasarlanmıştır ancak toplam dozun kalan kısmı sabit bir oranda salınım göstermektedir. Bunun yanı sıra geleneksel ilaç salınım sistemleriyle karşılaştırıldığı zaman en az iki kat dozaj sıklığında azalma görülmektedir. Tek doz uygulamadan sonra, uzun süre boyunca tedavi edici etki sağlamaktadır. Uzatılmış salınım sistemleriyle karşılaştırıldığında aralarında önemli bir fark yoktur. İki sistem de vücutta emilmek için tasarlanmıştır ve en az 12-24 saat aralığında salınım süresine sahiptir [56, 57].

3.2.3. Geciktirilmiş Salınım (Delayed-Release) Formülasyonları

Geciktirilmiş salınım sistemlerinde, ilaç uygulandıktan hemen sonra salınım başlamaktadır. Etkin maddenin salınımını geciktirmek için enterik (bağırsak) kaplama veya yumuşak ve sert jelatin kapsüllerin formaldehit ile birleştirilmesi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Geciktirilmiş salınım sistemleri, enterik olarak kaplanmış tabletin mide sıvısı tarafından yok edilmesi veya inaktive edilmesini önlemek ve ilacın mideden geçene kadar salınımını geciktirmek için oluşturulmuş sistemlerdir [58].

3.2.4. Pulsatil Salınım (Pulsatile-Release) Formülasyonları

Pulsatil ilaç salınım formülasyonu, programlanabilir bir süre gecikmesinden sonra aktif madde salınımı için tasarlanan, geleneksel olmayan bir ilaç sistemidir [59]. Bu salınım formülasyonları, aynı anda iki ilacı gastrointestinal alanın farklı bölgelerinde salarak ilacı yönetme yeteneğine sahiptir. Ayrıca, kronoterapötik ilaç salınımı için de kullanılmakta olan bu sistemler pH bağımlı veya bariyer membran kaplama sistemleriyle kaplanması sonucunda elde edilmektedir. Genel olarak bu tür zaman kontrollü sistemler tek bir birim şeklinde (tablet veya kapsül) veya birden fazla birim şeklinde sınıflandırılmaktadır [60].

3.3. Serbestleşme Mekanizmasına Göre Kontrollü Salınım Sistemleri

3.3.1. Difüzyon Kontrollü Salınım Sistemleri

Temel olarak difüzyon işlemi, ilaç moleküllerinin daha yüksek konsantrasyonda olduğu bölgeden, daha düşük konsantrasyondaki bölgeye hareketini ifade etmektedir. Difüzyon, bariyer görevi gören ve reaktif olmayan hareketsiz bir zar boyunca meydana gelmektedir. Difüzyon kontrollü sistemler Fick yasası ile tanımlanmaktadır [61].

$$J = -D \frac{dc}{dx} \quad (3.1)$$

J ; etkin maddenin azalan konsantrasyon boyunca membrandan salınımı ($\text{g cm}^{-2} \text{s}^{-1}$)

D ; difüzyon katsayısını ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$)

dc/dx ; membran içindeki ilaç konsantrasyonunun x uzaklığındaki değişimini ifade etmektedir.

Temel olarak difüzyon kontrollü sistemler iki başlık altında incelenmektedir.

3.3.1.1. Membran Sistemler

Bu tip sistemlerde, etken madde şişme özelliği gösteren veya göstermeyen, çoğu zaman polimer bir filmle çevrili membran içine konulmaktadır [62]. İlaç membran içinde parçalandıktan sonra, parçacık veya tableti çevreleyen ortam ile yer değiştirmektedir.

Bu tür sistemlerde ilaç salınım oranı Eşitlik 3.2 ile gösterilen denklem üzerinden hesaplanmaktadır [63].

$$\frac{dm}{dt} = A * D * K * \frac{\Delta C}{l} \quad (3.2)$$

dm/dt ; ilaç salınım oranı

A ; alan (cm^2)

D ; difüzyon katsayısı ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$)

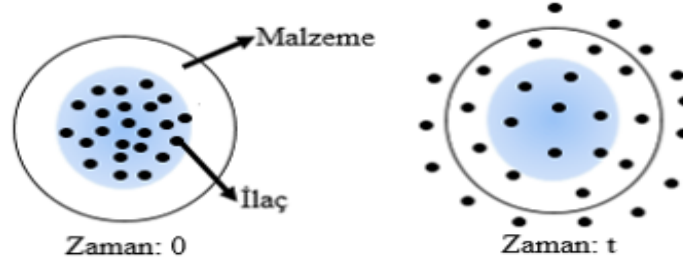
K ; membran ile ilaç arasındaki bölünme katsayısı

L ; difüzyon yolu uzunluğu (cm)

ΔC ; membran arasındaki konsantrasyon farkı

Membran kontrollü sistemlerin bazı özellikleri aşağıda verilmektedir.

- İlacın, farklı salınım oranlarını elde etmek adına, çeşitli polimerik membranlar kullanılmaktadır.
- Salınım, sıfırıncı derece kinetikte gerçekleşmektedir. Yani, serbest salınım hızına çok rahat bir şekilde ulaşmaktadır.
- Kullanılan membran çeşidi değiştirilerek salınım kontrol edilmektedir.
- Bu tür sistemlere, molekül ağırlığı yüksek olan ilaçları eklemek oldukça zordur. Çünkü sistemde membran gözenek boyutu, aktif maddenin miktarını sınırlamaktadır [62].



Şekil 3.2: Difüzyon kontrollü membran sistemlerin şematik gösterimi [61].

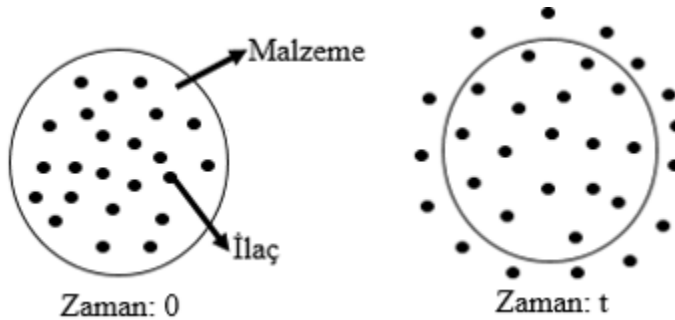
3.3.1.2. Matris Sistemler

Bu tür salınım yapan sistemlerde etken madde, inert olan matris bir yapı içerisinde dağılmış veya çözünmüş durumdadır. Salınım hızını etkileyen basamak, etken maddenin matris içindeki difüzyon adımıdır. Bu sistemler, membran sistemlere göre her ne kadar ucuz ve kolay olsa da ilacın matris içindeki dağılımından dolayı sıfıncı derecede salınım kinetiğine ulaşılması çok zordur [64].

Matris sistemle gerçekleşen difüzyon salınımı aşağıda verilmiş olan parametrelerle kontrol edilmektedir.

- Matris içinde ilacın başlangıç konsantrasyonu
- Membranın gözenek açıklığı
- Matriste kullanılan malzemelerin kombinasyonu
- İlacın çözünürlüğü

Bu sistemler, formülasyon kolaylığı ve yüksek molekül ağırlığına sahip maddelerin de kullanılabilmesi gibi avantajları sağlamaktadır [65].



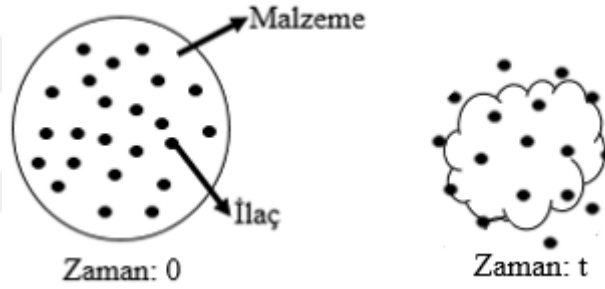
Şekil 3.3: Difüzyon kontrollü matris sistemlerin şematik gösterimi [61].

3.3.2. Kimyasal Kontrollü Salınım Sistemleri

Kimyasal kontrollü salınım sistemleri, biyolojik ortama maruz kalan ilacın kimyasal yapısının değiştiği sistemler olarak tanımlanmaktadır. Genellikle, biyolojik olarak parçalanabilir polimerler, polimer zincirinin hidrolizinin bir sonucu olarak, biyolojik anlamda güvenli ve giderek daha küçük parçalara indirgenmek için tasarlanmıştır [66]. Bu tip sistemler iki başlık altında incelenmektedir.

3.3.2.1. Biyobozunur Sistemler

Bu sistemlerde, matris sistemde olduğu gibi ilaç sistem içinde dağılmış veya çözünmüş halde bulunmaktadır. Sistemde, ilaç salınımı polimer fazın zamanla azalmasıyla gerçekleşmektedir. Yani, polimer aşınmaya uğradıkça salınım meydana gelmektedir. Ancak matris sistemle karşılaştırıldığında polimer fazda azalma söz konusu değildir. Matris sistemde ilaç difüzyonla salınım yapmaktadır [67].



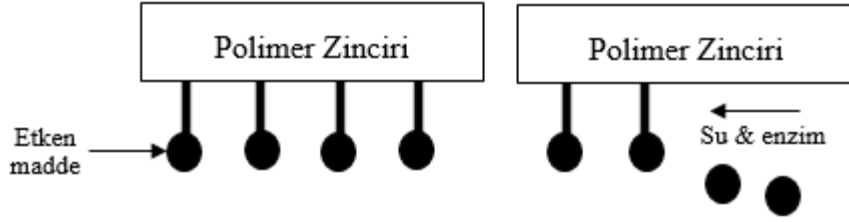
Şekil 3.4: Kimyasal kontrollü biyobozunur sistemlerin şematik gösterimi [68].

Biyobozunur sistemlerde salınım hızı, difüzyon veya aşınmayla kontrol edilmektedir. Bu durumda, eğer polimer fazın aşınması difüzyona göre yavaş oluyorsa, salınım difüzyon kontrollü olmaktadır. Dolayısıyla, difüzyon aşınmaya göre yavaş gerçekleşiyorsa ilaç salınım hızı aşınma kontrollüdür. Aşınmaya uğramayan polimerlerin, transdermal ve benzeri sistemlerde uygulamaları sınırlıdır. Bu sebeple salınım tamamlandıktan sonra sistemin cerrahi işlemle çıkarılması gerekmektedir. Dolayısıyla bu tür uygulamalarda biyobozunur polimerler tercih edilmektedir [67].

3.3.2.2. Zincire Takılı Sistemler

Etken maddenin, polimer zincirine kimyasal olarak bağlanması sonucunda oluşmuş sistemler olarak tanımlanabilmektedir. Bu bağın enzimatik veya hidrolitik olarak kopmasıyla beraber salınım gerçekleşmektedir. Kısa süreli uygulamalarda, toksik

özelliği azaltmak, tedavinin etkinliğini arttırmak ve etken maddeyi belirli bir bölgeye veya organa iletmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu sistemlerin en büyük avantajı ise sistemin %80 etken madde içermesidir [69, 70].



Şekil 3.5: Kimyasal kontrollü zincire takılı sistemlerin şematik gösterimi [70].

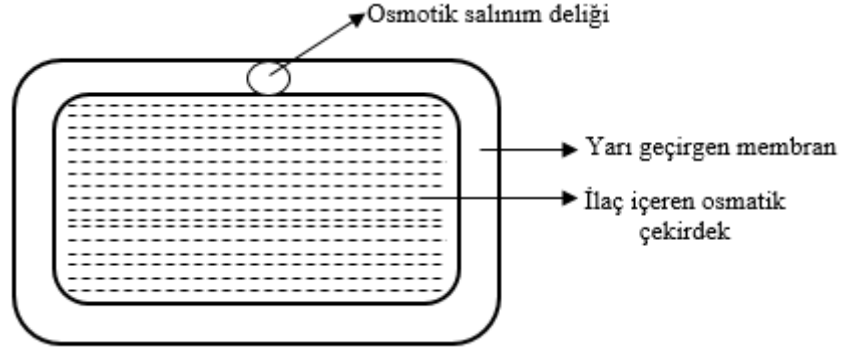
3.3.3. Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

3.3.3.1. Şişme Kontrollü Sistemler

Şişme kontrollü sistemlerde, ilaç başlangıçta kurudur ve vücuda verildiğinde su veya diğer sıvıları emerek şişme özelliği göstermektedir. Şişme, formülasyon içindeki sulu çözücü içeriğini ve polimer ağ boyutunu arttırmakta ve ilacın şişmiş ağ üzerinden dış ortama yayılması sağlanmaktadır. Hidrofilik matrise sahip malzeme biyolojik sıvıyı çekerek kenardan merkeze doğru bir jel tabakası oluşturmaktadır. Bu jel tabakası tarafından etkin madde salınımı kontrol edilebilmektedir. Bu durumda etkin madde salınımı, matrisin şişme hızına bağlılık göstermektedir. Bu tür sistemlerde etkin madde, şişebilen hidrofilik matris yapısına sahip malzeme içerisinde homojen olarak çözünmüş veya dağılmış olarak bulunmaktadır [61, 71].

3.3.3.2. Osmotik Kontrollü Sistemler

Osmotik kontrollü sistemlerde, etkin maddenin kontrollü salınımı osmotik basınç ile aktive edilmektedir. Sıvı veya katı olarak seçilmiş olan etkin maddenin bulunduğu çekirdek kısmı yarı geçirgen bir zarla sarılmaktadır. Sistem, su veya biyolojik ortamda sıvı ile temas ettikten sonra aktif hale gelmektedir. Su veya sıvı, yarı geçirgen membranın gözeneklerinden içeriye nüfus ederek, etkin maddeyi çözmektedir. Çözünmüş olan etkin madde, sistemde lazerle açılmış ve çapı etkin maddenin kontrollü salınım hızına göre ayarlanmış olan delikten dışarı çıkarak salınım meydana gelmektedir [72].



Şekil 3.6: Osmotik kontrollü sistemlerin şematik gösterimi [61].

3.4. Kontrollü İlaç İletim Sistemleri

3.4.1. Oral İlaç İletim Sistemleri

Yüzyıllar boyunca, en uygun ve yaygın olarak kullanılan kontrollü ilaç salınım yöntemi oral yoldan ilaç alımıdır. Piyasada mevcut olan tüm ilaç dozaj formlarının yaklaşık olarak %60 kadarı oral katı dozaj formunda bulunmaktadır. Düşük biyoyararlanım ve yutma zorluğu gibi durumlar hasta ve üreticileri sıvı oral ve parenteral sistemlere yönlendirmektedir. Ancak, şurup ve süspansiyon benzeri sıvı oral iletim sistemleri doğru dozlama problemine sahiptirler [73]. Oral yolla ilaç alımı, hastanın ilacı kolay olarak kendine uygulayabilme rahatlığı, hastayla oldukça uyumlu olması ve doğru dozajlama etkisi sebebiyle birçok avantaja sahiptir. Bunların yanı sıra, sahip olduğu dezavantajlar da bulunmaktadır. Oral yolla alınan ilaç gastrointestinal sistemden geçtiği esnada çok düşük ve yüksek pH değerlerine maruz kalacağı için biyoyararlanımı azalabilmektedir. Oral yolla alınan ilacın salınımı başladıktan sonra terapötik seviyenin üzerine çıkarak toksik etki yaratabilmekte veya terapötik seviyenin altında kalarak etkisiz hale gelebilmektedir [74].

3.4.2. Parenteral İlaç İletim Sistemleri

Parenteral, para ve enteron kelimelerinden türetilmiş olup ve bağırsak dışı anlamında kullanılmakta olan bir terimdir. Parenteral malzemeler aktif maddenin direk olarak kan damarına, organa, dokuya veya lezyona uygulanabilmeleri için sindirim kanalından daha çok cilt veya diğer dış sınır dokusu yoluyla enjeksiyona yönelik preparatlardır. Diğer ilaç iletim sistemleriyle kıyaslandığı zaman daha hızlı bir uygulamaya sahip sistemlerdir. Bu sistemin en büyük avantajlarından biri, bilinç kaybına uğramış hastalara dahi uygulanabilir olmasıdır. Ayrıca, gastrointestinal yolu izlemediği ve doğrudan kana uygulandığı için ilaç çok kısa sürede terapötik seviyeye

ulaşmaktadır. Bu sistemin en büyük dezavantajı ise, hastaya ağrı ve acı verebileceği gibi uygulama sisteminin steril olmaması durumunda istenmeyen yan etkiler ortaya çıkarmasıdır. Bunun yanı sıra, ilaç verildikten sonra yan etki veya toksisite durumunda tedavi sonlandırılmamaktadır [75].

3.4.3. Transdermal İlaç İletim Sistemleri

Transdermal ilaç iletim sistemleri, ilacın etkili bir miktarının, hastanın derisine terapötik olarak uygulanmasını gerçekleştirmek üzere tasarlanmış dozaj formlardır. Transdermal iletim, hasta uyumluluğunu arttırmak ve ilk geçiş metabolizmasından kaçınması sebebiyle, enjeksiyon ve oral yolla kıyaslandığında daha iyi bir uygulamadır. Transdermal iletim, sadece kontrollü salınımı sağlamak ve ilaç uygulamasını sabitlemekle kalmaz bununla birlikte, kısa biyolojik yarı-ömürlü ilaçların girişinin sürdürülmesine de izin vermektedir. Çoğunlukla istenmeyen ve yan etkilere sebep olan, sistemik dolaşım içindeki pulslu girişleri ortadan kaldırmaktadır [76].

3.4.4. İntranazal İlaç İletim Sistemleri

İlaçların geleneksel uygulanış metotlarında etken maddenin gastrointestinal yoldan geçişi sırasında biyoyararlanımı azalmaktadır. Burun mukozası, ilaç emiliminin daha hızlı ve daha yüksek bir seviyeye ulaşması için potansiyel bir uygulama biçimi olarak düşünülmüştür. Nazal ilaç iletimi, düşük dozlarda aktif olan, oral yolla biyoyararlanım göstermeyen ilaçlar için kullanılan faydalı bir uygulama metodudur. Bu tür ilaç iletim sistemlerinin uygulaması kolaydır ve aynı zamanda hastayla uyumludur. Gastrointestinal sisteme girmediği için ilacın biyoyararlanımının azalma problemi bulunmamaktadır. Küçük boyutlarda bulunan ilaç partiküllerinin nazal biyoyararlanımı oldukça iyidir. Oral yolla alınamayan ilaçlar nazal yolla sistemik dolaşıma verilebilmektedir [77].

3.4.5. Oküler İlaç İletim Sistemleri

Oküler ilaç sistemleri gözün ön segmentini negatif yönde etkileyen hastalıkları tedavi etmek için kullanılan en yaygın uygulama yoludur. Piyasaya süren göz damlası gibi dozaj formları oküler formülasyonların %90'ını oluşturmaktadır. Hasta bu yolla ilacı kendisine kolayca uygulayabilmektedir. İlacın etki süresi kısa olmasına rağmen uzun

raf ömrüne sahiptir. Ancak, gözyaşı sebebiyle bu tür ilaçların biyoyararlanımı düşüktür ve gözde tahriş ve bulanıklığa sebep olabilmektedir. Önemli dezavantajlarından biri de, ilaç alımından sonra herhangi acil bir durumda tedavi işleminin durdurulamamasıdır. [78].

3.4.6. Vajinal İlaç İletim Sistemleri

Vajinal ilaç iletimi, geleneksel olarak kontraseptif ve vajinal enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılmaktadır. Bununla birlikte, vajinal duvardaki yoğun damarlaşma ağı nedeniyle sistemik olarak emilecek ilaçlar vajinal yol ile vücuda verilebilmektedir. Vajinal tabletler, krem, halka, jel formülasyonuna sahip ilaçlar bu sistemle uyum sağlamaktadır. Vajina için kullanılan ilk kontrollü ilaç salınım sistemi, medroksi progesteron asetatın vajinal halka formunda kontrasepsiyon için vücuda verilmesiyle başlamıştır. Son yıllarda vajinal biyoadeziv preparatlar, hem lokal hem de sistemik hastalıkların tedavisi için yeni bir kontrollü salım formu olarak geliştirilmiştir. Vajinal sistemin en büyük avantajı, ilacı gündüz ve gece de dahil olmak üzere uzun bir süre vajinada tutmaktır. Bu şekilde, ilaç alımı minimum seviyeye indirgenmektedir. Aynı zamanda, oral yolla ilaç alımında meydana gelebilecek kusma veya mide bulantısı gibi durumlardan bu sistemle kaçınılabilmektedir. Vajinal ilaç iletimiyle, mide ve bağırsakta meydana gelebilecek tahrişte önlenmektedir. İlaç vajinal kanalla vücuda verildiğinde, sindirim sıvısı ile temas etmediği için bazı ilaçların enzimatik bozunması da engellenmektedir. Vajinal kontrollü ilaç iletim sistemi, kontraseptif steroidler ve prostaglandinler gibi terapötik olarak aktif ajanların salınımını sürdürmenin etkili bir yoludur [79, 80].

3.4.7. İntravezikal İlaç İletim Sistemleri

Mesane hastalıklarının tedavisi için kullanılan sentetik ve makromoleküler ilaçlar çok sayıda olmasına rağmen, çoğu oral yoldan uygulanmaktadır. Bu nedenle hastalıklı bölge üzerinde yeterli bir etki sağlanamamaktadır. Bu ilaçların sistemik olarak uygulanması, ilacın büyük dozlarını gerektirmektedir. Ancak, sadece ilacın küçük bir fraksiyonu mesaneye ulaşmakta ve istenmeyen biyolojik dağılım yan etkilerinin artmasına sebep olmaktadır.

İntravezikal ilaç iletimi, ilacın bir kateter yoluyla idrar kesesine doğrudan uygulanmasını içermektedir. İdrar kesesinin anatomisi, bir kateter tarafından nispeten kolay erişim sağlamaktadır. Bu nedenle, lokalize tedavi seçenekleri oldukça iyi bir

potansiyele sahiptir. İlacın doğrudan mesaneye verilmesi, etkilenen mesane astarının terapötik ajana maruz kalmasını büyük ölçüde artırmakta ve bu, ilacın çok daha yüksek dozunu gerektiren ilaca karşı dirençli hedefler için oldukça önemli olmaktadır.

İntravezikal ilaç iletimin de kendine özgü sınırlamaları bulunmaktadır. Mesaneden idrarın periyodik olarak atılması, mesaneye damlatılmış ilaç solüsyonlarını yıkamaktadır. Bu durum dozaj sıklığına neden olmaktadır. Bu şekilde, mesanede ilacın kalma süresi de büyük ölçüde azalmış olmaktadır. Bir başka dezavantajı ise, idrarın mesaneyi doldurması nedeniyle aşıl原因an ilaç formülasyonunun ilerleyici olmamasıdır. Bu sorunun üstesinden gelmek için, ilaç damlatılmadan önce mesaneyi boşaltmak, böbrekler tarafından idrar üretim oranının bastırmak ve ilaç uygulamasından önce ve sonra sıvı alımını düzenlemek gibi stratejiler kullanılmaktadır [81, 82].

3.4.8. Bukkal İlaç İletim Sistemleri

Mide ve ince bağırsakta hepatik (karaciğer) ilk geçiş metabolizmasından ve bozunmadan kaçınarak, bukkal yolla ilaç vermek alternatif bir seçimdir. İdeal bir bukkal iletim sistemi saatlerce ağız boşluğunda kalmalı ve ilacı kontrollü bir şekilde serbest bırakmalıdır. Mukoadhesif özelliğe sahip malzemeler, ilacın ağız boşluğunda kalma süresini uzatmaktadır. Biyoteknolojideki gelişmeler ve ilerlemelerle, proteinler ve peptitler gibi hidrofilik, yüksek moleküler ağırlıklı terapötik ajanlar terapötik kullanım için mevcuttur. Bununla birlikte, bu ajanlar oral yolla uygulandığında bozunma ve zayıf emilim gibi kısıtlamalara sahiptir. Bu kısıtlamaları ortadan kaldırmak adına proteinlerin ve peptitlerin bukkal iletimle vücuda verilmesi oldukça önem kazanmıştır [83].

3.5. Kontrollü İlaç Salınımında Kil Minerallerinin Önemi

Kil mineralleri, organik molekülleri adsorbe ve desorbe etme kabiliyetine sahip oldukları için ilaç endüstrisinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu durum onların, farmasötiklerde ilaç salınımı için yardımcı madde ve aktif madde olarak kullanılmasına neden olmaktadır. Kil-ilac etkileşimi, özellikle asidik mide pH'ında ve kan dolaşımında in-vivo olarak ilaç stabilitesini arttırmaktadır. Bunun yanında, ilaç çözünürlüğü de kontrollü bir şekilde gerçekleşmektedir. Aynı zamanda, yüksek adsorpsiyon kapasitesi, biyouyumluluk ve geniş yüzey alanı gibi özellikler de kil minerallerinin ilaç endüstrisinde kullanımını cazip hale getirmektedir [84, 85].

Kil mineralleri, antasitler, gastrointestinal koruyucular, antidiarrheikler için oral ilaç katkı maddesi olarak kullanılırken, dermatolojik koruyucular, antienflamatuarlar ve lokal anestezipler için lokal ilaç katkı maddesi olarak kullanılabilir. Bunlara ek olarak, farmasötik ürünlerde yağlayıcı, parçalayıcı, seyreltici, bağlayıcı, emülsifiye edici, kalınlaştırıcı ve aktif bileşenlerin taşıyıcıları olarak da kullanımı mümkündür. Bu uygulamalar, kil minerallerinin geniş spesifik yüzey alanı, yüksek adsorpsiyon kapasitesi, iyon değişim kapasitesi, şişme özelliği, kimyasal inertlik ve oral uygulama için düşük toksisite gibi fizikokimyasal özellikleri nedeniyle gerçekleştirilebilmektedir [86].

Killerin inert olduğu düşünülse bile, ilacın kil ile hibridizasyonu, ilacın serbest bırakılma oranı ve kimyasal stabilitesi gibi biyoyararlanımı da etkileyebilmektedir. İlaç ile özellikle MMT gibi killer arasındaki etkileşim ne kadar güçlü olursa, ilacın salınım ve emilim oranları da o kadar bastırılmaktadır. Bunun sonucu olarak, kandaki ilaç konsantrasyonu düşmektedir. Bu özellikler, kanda hızlı terapötik konsantrasyon gerektiren antihistaminikler gibi ilaçlar için istenmemektedir. Bu nedenle, ilaç-kil kompozitlerini katyonik polimerler ile kaplayarak ilacın salınım ve emilim oranlarını kontrol etmek önemli bir yöntem haline gelmiştir. Ek olarak killer, antibiyotikler, antihipertansif ve anti-psikotik ilaçlar için, yavaş ve sürekli salınım özelliklerine sahip taşıyıcı malzeme olarak son derece tavsiye edilmektedir [86].

3.6. Kontrollü İlaç Salınımında Metal Oksitlerin Yeri

Tıbbi uygulamalarda kaplamaların kullanımı, ilacı oksidasyondan ve bozunmadan koruması, ilacın salınım hızının yavaşlatılması, enjeksiyondan oral ilaç kullanımına geçiş gibi ilaç kompozitlerine çeşitli yapısal ve mekanik özellikler eklediğini kanıtlamıştır. Son yıllarda, kullanılan ilaçların kontrollü salınımindaki stratejilerden biri, ilacın organik veya inorganik bir matris içine katkılanmasıdır. İlaç salınımindaki kullanılan en önemli biyoyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilen kaplamalardan bazıları titanyum oksit, silikon oksit, polivinil piroolidon, jelatin filmler, pektin gibi malzemelerdir [87].

İlaçlarda kullanılan metaller, oksitler ve hibrid malzemeler genellikle nano ölçekli seviyede tasarlanmaktadır. Nanogözenekli malzemeler ve kaplamalar, geniş yüzey alanı ve ayarlanabilir gözenek boyutu ile karakterize edilebilmektedir. Titanyum ve TiO_2 malzemelerinin ortopedik implantlar olarak kullanılması 1970'lerden beri bilinmektedir. Titanyum, titanyum bazlı alaşımlar ve TiO_2 , istenilen mekanik

mukavemet, düşük yoğunluk, korozyona karşı mükemmel direnç ve sitotoksik etkilerin olmaması nedeniyle insan vücudunda kullanılan en yaygın malzemeler arasında yer almaktadır. Biyouyumluluğa ek olarak, malzemenin dokusal özellikleri de bir başka önemli konu olarak dikkate alınmaktadır. Geniş yüzey alanine, uygun gözenek hacmine ve gözenek boyutuna sahip bir kaplama, ilacın kontrollü ve yavaş salınımını sağlamaktadır [88].

3.7. Kontrollü İlaç Salınımının Avantajları ve Dezavantajları

Geleneksel ilaç salınımıyla karşılaştırıldığı zaman kontrollü ilaç salınımının bir çok avantajı söz konusudur. Ancak bu avantajların yanı sıra belirli kısıtlamaları da bulunmaktadır. Aşağıda kontrollü ilaç salınımının avantajları belirtilmektedir;

- İlacın plazma düzeyi istenilen süre ve terapötik değerde sabit kaldığı için ilacın terapötik alan içinde dalgalanmaları minimum seviyedir. Belirli bir süre sabit kalabilen terapötik plazma seviyesi nedeniyle ilacın salınımı uzun süreli olmaktadır. Ancak, geleneksel ilaç salınımında ilacın plazma seviyesini sabit tutmak veya terapötik seviyede tutmak zor olduğu için ilaç alımı daha sık hale gelmektedir.
- Tedavi edilmesi gereken bölgeye, dokuya, organa veya hücreye etkin madde iletelebilmektedir. Bu sebeple, doğrudan hedeflendirimeyle tedavinin mümkün olmadığı koşullarda ya da tedavi edilmek istenen bölgeye ulaşmanın zor olduğu durumlarda kontrollü ilaç salınımı ile ulaşmak mümkün hale gelmektedir [89].
- Salınımın yavaş ve kontrollü olarak gerçekleşmesi, tedavi için gereken dozlama sıklığını azaltmaktadır. Bu şekilde hastaların gece ilaç alma problemi ortadan kalkmaktadır.
- İlaç alımı düşük dozda olduğu ve sık sık alım olmadığı için olası yan etkiler azaltılabilmekte veya tamamen elimine edilebilmektedir. Ayrıca ilaç uygulamaları sırasında doğabilecek sorunlar bu şekilde minimize edilmektedir.
- Yarı ömürleri kısa olan ilaçların kontrollü salınım sistemi kullanılarak parçalanmaları daha uzun süre almaktadır. Bu durumda, salınım kontrollü ve yavaş gerçekleşmekte ve bu şekilde ilacın etkisi artmaktadır.

- Etkin madde miktarı ve doz miktarı minimum seviyede tutulduğu için ekonomik açıdan bu sistem avantajlı olmaktadır [89, 90].

Yukarıda belirtilen avantajların yanında sahip olduğu dezavantajlar aşağıda belirtilmektedir;

- İlaç uygulamasından sonra kontrollü ilaç salınımıyla gerçekleşen tedavinin durdurulması mümkün değildir.
- Doz boşaltımı (dose dumping), kontrollü salınım formülasyonunda etkin madde miktarı nispeten yüksek olan ilaçların hızla salındığı gösteren ve ilacın potansiyel olarak toksik miktarını sistemik dolaşıma sokan bir olgudur. Doz boşaltımı, dar terapötik indekse sahip olan güçlü ilaçların alımında ölüme yol açmaktadır.
- Geleneksel dozaj formlarında, doz ayarlamaları tabletin iki fraksiyona ayrılması ile gerçekleştirilebilmektedir. Kontrollü salınım dozaj formlarında ise, bu çok daha karmaşık görünmektedir. Dozaj formu kırıldığında kontrollü salınım özelliği kaybolabilmektedir.
- Terapötik madde gastrointestinal bölgede zayıf bir şekilde emilirse ortaya çıkan etkisiz hareket tehlikeye yol açabilmektedir [89, 90].

3.8. İlaç Salınım Kinetiği

Günümüzde, ilaç endüstrileri ve araştırmacılar ilaç çözünme veya farmakokinetik salınım çalışmalarına odaklanmaktadır. Matematiksel modelleme, ilaç salınım oranlarının tahmin edilebilmesi, salınım mekanizmalarının değerlendirilebilmesi ve diğer formülasyonlarla karşılaştırılabilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Bu modellerin çoğu Eşitlik 3.1’de gösterilen Fick difüzyon yasasına dayanmaktadır. İlaç salınım kinetiği, yapının şişmesi, erozyonu, matris içinde ilaç dağılımı, ilaç/katkı maddesi oranı gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilmektedir [91].

Sıfırıncı dereceden kinetik model

Dağılmayan ve ilacı yavaş yavaş serbest bırakan dozaj formlarından ilacın çözünmesi sıfırıncı dereceden kinetik modele ait denklemle ifade edilmektedir. Bu modele ait denklem Eşitlik 3.3’de belirtilmektedir [92];

$$M_t = M_0 + K_0 * t \quad (3.3)$$

M_t ; t zamanında kümülatif ilaç miktarı

M_0 ; $t=0$ zamanında kümülatif ilaç miktarı

K_0 ; sıfırcı dereceden hız sabiti

t ; zaman (saat)

Salım kinetiğini incelemek için, in-vitro ilaç salınım çalışmalarından elde edilen veriler zamana karşı salınan kümülatif ilaç miktarı olarak grafiğe geçirilmektedir. Eğim K_0 değerini gösterirken, kayım M_0 değerini ifade etmektedir. Sıfırcı derece kinetik modelde, ilaç salınımı konsantrasyondan bağımsız bir şekilde gerçekleşmektedir.

Birinci dereceden kinetik model

İnert, çözünmez, şişmeyen gözenekli matrislerden yüksek oranda suda çözünen ilaçların salınım mekanizmasını açıklamak için birinci dereceden kinetik model kullanılmaktadır. Bu modele ait ampirik denklem Eşitlik 3.4'de belirtilmektedir [93];

$$\log M_t = \log M_0 + (K_1 * t) \quad (3.4)$$

M_t ; t zamanında kümülatif ilaç miktarı

M_0 ; $t=0$ zamanında kümülatif ilaç miktarı

K_1 ; birinci dereceden hız sabiti

t ; zaman (saat)

Salınım kinetiğini incelemek için, in-vitro ilaç salınım çalışmalarından elde edilen veriler zamana karşı $\log M_t$ olarak grafiğe geçirilmektedir. Eğim K_1 değerini gösterirken, kayım $\log M_0$ değerini ifade etmektedir. Birinci derece kinetik modelde, ilaç salınımı konsantrasyona bağlı olarak gerçekleşmektedir.

Higuchi kinetik model

Higuchi kinetik model bazı hipotezlere dayandırılmaktadır. Bu hipotezler aşağıda belirtilmektedir;

- Matrisdeki başlangıç ilaç konsantrasyonu ilaç çözünürlüğünden daha yüksektir.
- İlaç difüzyonu tek boyutta gerçekleşmektedir.
- Matrisin şişmesi ve disolüsyonu ihmal edilebilmektedir.
- İlaç difüzitesi sabittir.
- Salınım ortamında mükemmel çökme koşullarına ulaşılabilir [92].

Bu modele ait denklem Eşitlik 3.5'de gösterilmektedir [92];

$$M_t = M_0 + K_H * t^{1/2} \quad (3.5)$$

M_t ; t zamanında kümülatif ilaç miktarı

M_0 ; $t=0$ zamanında kümülatif ilaç miktarı

K_H ; Higuchi disolüsyon sabiti

t ; zaman (saat)

$t^{1/2}$ 'ye karşı t zamanında kümülatif ilaç miktarı grafiğe geçirildiğinde, eğim K_H değerini ifade ederken, kayım M_0 değerini ifade etmektedir. Higuchi modeline göre ilaç salınımı Fick difüzyon yasasına göre gerçekleşmektedir.

Korsmeyer-Peppas kinetik model

Bu kinetik model ilaç salınım eksponansiyeli ile bağıntılıdır. Korsmeyer-Peppas kinetik modele ait ampirik denklem Eşitlik 3.6'da gösterilmektedir [94];

$$\log \frac{M_t}{M_\infty} = \log K_{kp} + n * \log t \quad (3.6)$$

M_t/M_∞ ; t zamanında ilaç salınım fraksiyonu

K_{kp} ; salınım hız sabiti

n ; salınım eksponansiyeli

t ; zaman (saat)

$\log t$ 'ye karşılık $\log \frac{M_t}{M_\infty}$ grafiğe geçirildiğinde, eğim salınım eksponansiyelini gösterirken, kayım $\log K_{kp}$ değerini göstermektedir.

Bu modelde, n değeri, Çizelge 3.1'de ifade edildiği gibi ilacın serbest bırakılma mekanizmasını karakterize etmektedir.

Çizelge 3.1: Difüzyon salınım mekanizmasının yorumlanması [92].

Salınım eksponansiyeli (n)	İlaç salınım mekanizması
0,45	Fick (Fickian) difüzyonu (Durum I, Case I)
$0,45 < n = 0,89$	Fick kuralına uymayan (non-Fickian) difüzyon
0,89	Durum II (Case II)
$n > 0,89$	Süper Durum II (Super Case II)

Durum I (Case I) veya Fickian difüzyonunda, ilaç salınımı difüzyon ile yönetilmektedir. Çözücü taşıma oranı veya difüzyon, matrisin gevşeme süresinden çok daha büyüktür. Sistemin maruz kaldığı yüzeydeki emilim dengesi hızla gerçekleşmekte ve zamana bağlı koşullara yol açmaktadır.

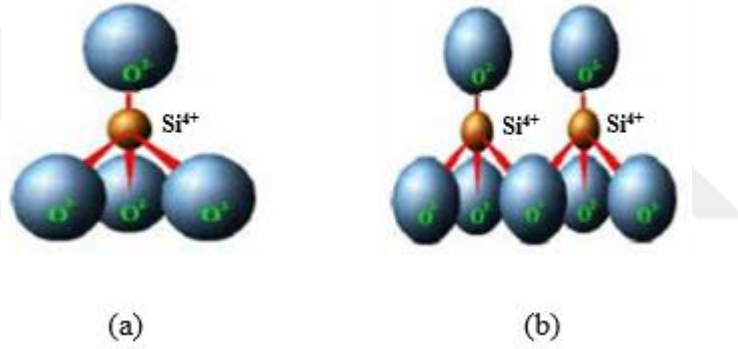
Non-Fickian difüzyonunda (Durum II) ise, ilaç salınım oranı sıfırıncı dereceden salınım kinetiğine karşılık gelmektedir ve ilaç salınımını gerçekleştiren mekanizma sistemin şişmesi, difüzyonu ve aynı zamanda erozyonudur. Çözücünün difüzyonu, matrisin arayüzeyindeki gevşeme süresine göre çok hızlıdır, bu da belirli bir zamanda çözücünün dağılmasının veya nüfuz etmesinin sınırını belirlemektedir. Durum II taşınımında, bazen çözücünün emilim hızında hızlı bir artış gözlemlenebilmekte ve şişme özelliğine sahip malzeme tarafından uygulanan kuvvetlerin artmasına neden olmaktadır. Bu durum Süper Durum II olarak adlandırılmaktadır [95, 96].

4. KİL MİNERALLERİ ve ÖZELLİKLERİ

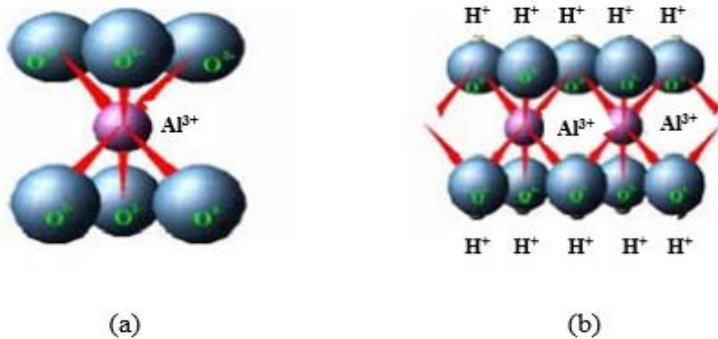
Kil, doğada kayaların parçalanmasıyla oluşan, tanecik boyutu genelde 0,2 µm'den küçük olan, adsorplama, iyon değiştirme ve şişme özelliklerine sahip, yapıları tabaka veya lifli halde bulunan hidratlanmış magnezyum ya da alüminyum silikatlar olarak tanımlanabilmektedir [97]. Kil, ana kil, kil minerali ve az miktarda organik maddelerin

birleşmiş halidir. Kil mineralleri silika, alümina, su, demir, alkali ve toprak alkali metaller içerebilmektedir. Bunların yanı sıra kuvars, kalsit, illit gibi kil minerallerini de içerdiği görülebilmektedir. Killerin rengi, içerdikleri minerallere ve bileşimlerine göre, beyaz, pembe, gri veya yeşil olabilmektedir [98].

Kil mineralleri, T_2O_5 (T: Al, Mg, Si vb.) bileşiminde iki boyutlu tetrahedral tabakalara sahip, filosilikat ailesine aittir. Kil tabakaları, iki tip kristal yapıdan meydana gelmektedir. Bu yapılar, oktahedral ve tetrahedral tabakalardır. Üç tane oksijen ya da hidroksilden meydana gelen iki tabaka arasında paketlenmiş katyon atom modeli oktahedral yapı olarak bilinmektedir. Bu yapıda bulunan katyonlar, alüminyum, demir ya da magnezyum olabilmektedir. Tetrahedral yapı ise, düzgün dört yüzlünün merkezine silisyum atomunu yerleştirilip, köşelerde dört tane oksijen atomunun bulunduğu yapıdır. Kil minerallerinin kristal yapıları bu tabakaların farklı kombinasyonlarının bir araya gelmesiyle oluşmaktadır [99].



Şekil 4.1: a) Tetrahedral yapı. b) Silikat tabakası [100].



Şekil 4.2: a) Oktahedral yapı. b) Alümina tabakası [100].

Kil mineralleri, yapısı, tabaka kalınlığı, dizilişi veya kullanım yerine göre birçok şekilde sınıflandırılabilir. Çizelge 4.1’de kil mineralleri kristal yapılarına göre sınıflandırılmaktadır.

Çizelge 4.1: Kil minerallerinin sınıflandırılması [101, 102].

Tabaka	Grup	Çeşit
1:1 Tabakalı	Kaolinit	Kaolinit
		Dikit
		Holloysit
		Nakrit
	Smektik	Montmorilonit
		Bentonit
		Vermikülit
		Talk
		Bediellit
		İllit
2:1 Tabakalı	İllit	İllit
		Amesit
		Kamosit
2:1:1 Tabakalı	Klorit	Nimit

Kaolinit grubu, kaolinit, holloysit, dikit ve nakrit kil minerallerinden oluşmaktadır. Her kil minerali, $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$ ampirik formülü ile gösterilebilmektedir. Aynı formüle sahip olan bu gruba ait kil minerallerinin yapıları birbirinden farklılık göstermektedir. Bu killer, seramik, boya, kauçuk ve kağıt endüstrisinde dolgu malzemesi olarak kullanılabilir [101].

Montmorillonit, bentonit, vermikülit, talk ve saponit kil mineralleri smektit grubuna ait kil mineralleridir. Bu gruba ait kil mineralleri, $(Ca, Na, H)(Al, Mg, Fe, Zn)_2(Si, Al)_4O_{10}(OH)_2 \cdot xH_2O$ genel formülüyle gösterilmektedir. Bu mineraller, boya ve kauçuk endüstrisinde, plastikleştirici olarak kalıplama kumlarında, sondaj çamurlarında ve elektrik, ısı ve aside dayanıklı porselenlerde dolgu malzemesi olarak kullanılabilir [103].

İllit grubuna ait kil mineralleri smektit grubundan farklı olarak yapılarında potasyum içermektedirler. Bu gruba ait ampirik formül, $(K, H)Al_2(Si, Al)_4O_{10}(OH)_2 \cdot xH_2O$ olarak gösterilmektedir. Bu gruba ait kil mineralleri, sondaj çamurunda ve dolgu malzemesi olarak kullanılabilir [98].

İnce taneli ve yeşil renkte olan klorit grubu kil mineralleri, bol miktarda magnezyum, demir ve alümina içermektedir. Genel formülü $X_{4.6}Y_4O_{10}(OH)_8$ ifade edilmektedir. Formülde bulunan X yerine, Mg, Al, Zn, Fe, Li, Ni gibi katyonlar gelebilirken, Y yerine Al, Si, B, Fe elementleri gelebilir [104].

4.1. Montmorillonit

MMT, Knight tarafından 1874 yıllarında Fransa'nın, Montmorillon şehrinin yakınlarında bulunmuş olup ismini bu şehirden almaktadır [105]. MMT, smektit, Na-MMT, Na-bentonit, şişebilen bentonit gibi birçok isimle tanımlanabilmektedir [97].

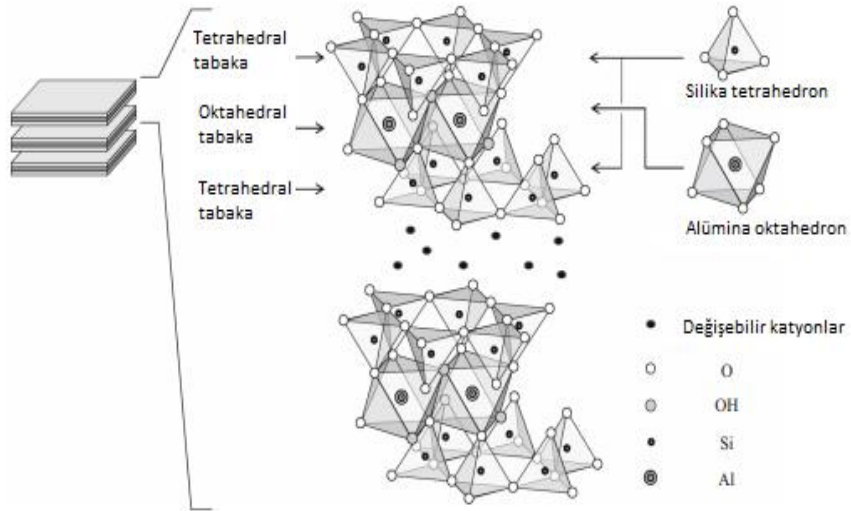
Doğada, MMT mineralinin en önemli kaynağı bentonittir. Bentonit, temel olarak MMT kilinden ve bunun yanında az miktarda plastik killerden oluşan bir kayadır. Volkanik bir kökene sahip olan MMT yatakları, oluşan birçok doğal olay sebebiyle, feldspatların bazik ortamda ayrışmasından meydana gelmektedir [101, 106].

MMT, smektit grubunun bir üyesi olup, kristal yapısı 2:1 tabaka şeklindedir. Bu kil minerali, merkezinde bir oktehdral levha bulundurup, bu levhayı arasına alan iki tetrahedral levhadan oluşmaktadır. MMT parçacıkları, yaklaşık 1 µm ortalama çapa sahip plaka şeklindedirler. Bu kil mineralinin, su sabiti değişkenlik göstermektedir. Suyu adsorbe ettiği zaman, hacminde büyük ölçüde artış görülmektedir. Bu sebeple kimyasal formülü $(Na, Ca)_{0.33}(Al, Mg)_2(Si_4O_{10})(OH) \cdot nH_2O$ ile tanımlanabilmektedir. Ampirik formülünde de görüldüğü gibi, MMT, sodyum, kalsiyum, alüminyum, magnezyum ve silikat içeren bir hidroksittir [107]. Çizelge 4.2'de Türkiye'de çıkarılan

MMT kilini ait oksitlerin bileşimleri verilmektedir. Ayrıca, Şekil 4.3’de MMT kristal yapısı gösterilmektedir.

Çizelge 4.2: Türkiye’de çıkarılan MMT kilini ait oksitlerin yüzde bileşimi [106].

Oksitler	Yüzde (%)
SiO ₂	56,77
Al ₂ O ₃	9,32
Fe ₂ O ₃	2,1
MgO	3,57
CaO	9,39
Na ₂ O	0,55
K ₂ O	1,25
TiO ₂	0,33



Şekil 4.3: MMT kristal yapısı [108].

MMT kil mineraline ait önemli karakteristik özellikler aşağıdaki gibi sıralanabilmektedir.

Kasyon değişim kapasitesi

MMT, kasyon değişim kapasitesi oldukça yüksek olan bir kil mineralidir. Kasyon değişim kapasitesi, belirli bir kil tarafından tutulabilecek herhangi bir kationun maksimum miktarı olarak tanımlanabilmektedir. Bu değer sabittir ve her kile özgüdür. MMT gibi smektit grubuna ait olan killer, 100 g başına 70-130 meq arasında değişen yüksek kasyon değişim kapasitesine sahiptir. Kasyon değişimi %80 oranında yapıda tabakalar arasında meydana gelirken, çok az da olsa %20 oranında yapının uç kısımlarında görülebilmektedir [109]. MMT, negatif yük yoğunluğuna sahip silikat tabakaları arasında değişebilir kationik türleri içeren bir yapıya sahiptir. MMT kilinin, sahip olduğu bu negatif yük, tabakalarında bulunan Si atomunun Al atomuyla ya da Al atomunun Mg atomuyla yer değiştirmesinden kaynaklanmaktadır. Yapıdaki negatif yük, tabakalar arasında bulunan kationik türlerle (Ca^{+2} , Na^{+} vb.) dengelenmektedir [110]. Birim hücrelerde yer alan Si ve Al atomları daha düşük değerlikte bulunan atomlarla yer değiştirebilmektedir. Oktahedral yapı içerisinde bulunan Al^{+3} iyonları yerine, Mg^{+2} , Fe^{+2} ve Li^{+2} iyonları gelebilirken, tetrahedral yapı içerisinde bulunan Si^{+4} iyonları yerine, Fe^{+3} ve Al^{+3} iyonları gelebilmektedir. Meydana gelen kasyon değişimi kristal yapıda farklılıklara neden olabilmektedir. Bu değişim yapıdaki elektrisel yük dengesinin bozulmasına neden olmaktadır ve (+) yük eksikliğinden dolayı yüzeyler negatif yüklenirken yapının kenarları pozitif yüklenebilmektedir [111, 112]. Çizelge 4.3'de kil minerallerine ait kasyon değişim kapasiteleri gösterilmektedir.

Çizelge 4.3: Kil minerallerine ait kasyon değişim kapasiteleri [113].

Kil minerali	Kasyon değişim kapasitesi (meq 100 g ⁻¹)
Kaolinit	3-15
Holloysit	5-50
İllit	10-40
Klorit	10-40

Şişme kabiliyeti

Su ile temas halinde olan MMT şişme özelliği de gösterebilmektedir. Bu durum, katmanlar arasında elektrik yüklerinin dengesiz bir şekilde dağılmasıyla açıklanabilmektedir. Tetrahedral ve oktahedral tabakalar birbirlerine kuvvetli iyonik bağlarla bağlı olmasına rağmen, tetrahedron ve oktahedron yapılar yani birim hücreler birbirlerine zayıf Van Der Walls bağlarıyla bağlıdır. Değiştirilebilir katyonlar, MMT kristalinin etrafında ve aralarında yer almaktadır. Ortamda su bulunması durumunda söz konusu iyonlar hidratlaşma eğilimi gösterebilmektedir. Bunun sonucunda, tetrahedral tabakaları arasına kolayca girebilen su molekülleri, tabakalar arasındaki mesafeyi arttırarak şişmeye neden olabilmektedir. Tabakalar arasındaki mesafenin artması, yapıdaki bağ zayıflıklarını meydana getirebilmekte ve tabakalar bu sayede belirli bir hareket kabiliyeti kazanarak sabit bir yapı gösterememektedir. Değiştirilebilir katyonların çok değerlikli olduğu durumlarda MMT çok fazla şişme özelliği gösterememektedir. Bu durum, katyon ve tetrahedral tabakalar arasındaki çekme kuvvetinin iyon hidrasyonunun itici etkisinden daha baskın olmasından kaynaklanmaktadır [102, 111, 112].

MMT kil mineralinin şişme kapasitesi, kendi hacimlerinin 1-15 kat arasında değişim gösterebilmektedir. Genel olarak, diğer killere benzer şekilde su ilavesiyle şişme gösterebilir bile, bazı MMT türleri moleküler arasındaki boşluk sebebiyle çok daha fazla şişme özelliği gösterebilmektedir. Yapıdaki şişmenin sebep olduğu bu genişleme, değiştirilebilir katyonların türüyle alakalıdır. Baskın bir değişebilir katyon karakterine sahip olan Na^+ iyonu, kilin kendi hacminin birkaç katı şişmesine neden olabilmektedir. Na^+ iyonu bu şekilde bir davranış sergilerken, Ca^{+2} iyonu mineralin daha az şişmesine neden olabilmektedir [114].

Adsorplama özelliği

MMT kil mineralinin sahip olduğu yüzey alanı, diğer killere kıyasla daha geniştir. Yüzey alanının sahip olduğu mikro ve mezo gözenek duvarları sebebiyle adsorpsiyon

kapasitesi oldukça yüksektir [115]. Çizelge 4.4’de bazı kil minerallerine ait kalınlık, çap ve spesifik yüzey alanları gösterilmektedir.

Çizelge 4.4: Bazı kil minerallerine ait kalınlık, çap ve spesifik yüzey alanı [116].

Kil	Kalınlık (nm)	Çap (nm)	Spesifik yüzey alanı (km ² kg ⁻¹)
MMT	3	100-1000	0,800
İllit	30	10000	0,080
Klorit	30	10000	0,080
Kaolinit	50-2000	300-4000	0,015

Tanecik boyutu ve tanecik şekli

Değişebilir katyonların türleri ve kil içindeki miktarları kildeki parçacık boyutunu değiştirebilmektedir. Küçük parçacık boyutuna sahip olan MMT, viskoz karışımlar oluşturduğu için tercih edilebilmektedir. Parçacık boyutunu en çok etkileyen özellik ise ortamdaki dispersiyon derecesidir [117, 118].

Yukarıda belirtilen bu özelliklerin yanı sıra MMT kiline ait fiziksel özellikler Çizelge 4.5’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.5: MMT kiline ait fiziksel özellikler [97, 101].

Özellikler	Gözlenen
Birim hücre molekül ağırlığı (g mol ⁻¹)	540,46
Renk	Beyaz, sarı, kahverengimsi sarı, yeşilimsi sarı
Kırılma	Düzensiz lameller için
Sertlik	1,5-2
Yoğunluk (g mL ⁻¹)	2-2,7

Alan göstergesi	Yumuşak ve sabunsu
Kristal sistem	Monoklinik
Parlaklık	Mat
Işıma	Yok
Geçirgenlik	Yarı saydam

MMT kil minerali sahip olduğu yüksek adsorpsiyon kapasitesi, katyon değişim kapasitesi, şişme kabiliyeti, su ile temas halinde kolayca plastik özellik kazanabilmesi, taneciklerin elektrik yüklü olması, kolloidal yapıları, tanecik boyutunun küçük olması ve yüzey alanlarının geniş olması sebebiyle endüstride birçok alanda yer bulabilmektedir. Özellikle, su sertliğinin giderilmesinde, su geçirmez malzeme üretiminde, boya, ilaç ve kimya endüstrisinin çeşitli dallarında, çimento, sıva, yol, kanal ve baraj yapımında kullanımına oldukça sık rastlanabilmektedir. MMT plastik özelliğinin az olduğu koşullarda, sondaj çamurlarında ve seramiklerde kullanılamazlar. Ancak, aktif hale getirildiklerinde ise, özellikle yağların arıtılmasında ve petrol sondaj borularında kullanımı oldukça fazladır. Şarap, likör gibi alkollü içeceklerde veya meyve suları ve sirke gibi içeceklerde bulanıklığa neden olan maddeler, MMT tanecikleri ile birleşerek çökmekte ve ortamı berraklaştırmaktadır. Ayrıca, ilaç endüstrisinde antibiyotiklerin kararlı hale getirilmesinde, vitaminlerin hazırlanmasında ve saflaştırılmasında kullanılabilmektedir. Yüksek adsorpsiyon kapasitesi nedeniyle, söndürücü etkisi fazladır ve bu sebeple yangın söndürücülerde de kullanılabilmektedir. Bunun yanı sıra, evsel su veya atık sularda bulunan biyolojik ve kimyasal kökenli kirleticileri, aynı zamanda radyoaktif maddeleri adsorplayarak su kalitesini arttırmada da kullanımı söz konusudur [119, 120].



5. ANTİBİYOTİKLER

Antibiyotikler, mikroorganizmaların büyümesini durdurmak ya da öldürmek amacıyla kullanılan biyolojik kaynaklı veya sentetik olarak elde edilebilen oldukça etkili biyoaktif maddeler olarak tanımlanabilmektedirler [121]. Antibiyotik kullanımının temel amacı, mikroorganizmaların hücre duvarını ve protein sentezini bozmak veya mikroorganizmaların beslendiği maddeleri yok etmektir. Ayrıca, sitoplazmik zar geçirgenliğini değiştirmek, nükleik asit sentezini önlemek ve ara metabolizmayı bozarak bakteri hücresinin yapısını değiştirmek gibi etkiler gösterebilmektedir [122, 123].

19. yüzyılın ikinci yarısında, Pasteur ve Joubert adlı bilim adamları, steril idrarda iyi üreyen şarbon basillerinin diğer kirlenmiş idrarda üreyemediklerini ve sonuçta öldüklerini gözlemlemişlerdir. Bu konuda deneyler yapan bilim adamları, enfeksiyonların antibiyotiklerle giderimi gözlemleyerek bu alanda ilk adımı atmışlardır [124].

Alman bakteriyolog Paul Ehrlich, 1909 yılında enfeksiyonları tedavi etmek için arsenik bazlı bir madde bulmuş ve bu maddeye salvarsan adını vermiştir. Pasteur, 19. yüzyılın ortalarında, salvarsan isimli bu maddenin bazı mikroorganizmaları öldürdüğüne dair gözlemlerde bulunmuştur. 1928 yılında, Alexander Fleming bir rastlantı sonucunda kültür ortamına bulaşmış bir küf mantarının etrafında stafilokokların üreyemediklerini, aksine öldüklerini gözlemlemiştir. Bu konuda yapılan deneyler sonucunda, mantara ait kültür filtratlarının birçok bakteriye dirençli olduğunu gözlemlenmiştir. Alexander, üreyen küf mantarlarının Penicillinum türü olmasından esinlenerek, etkili maddeye ‘penicillin’ adını vermiştir. Bu şekilde 1928 yılında ilk antibiyotik olan ‘penicillin’ keşfedilmiştir [124, 125].

Antibiyotikler birçok özellik göz önüne alınarak sınıflandırılabilir. Son yıllarda en yaygın bilimsel sınıflandırma, mekanizmalarına ve kimyasal yapılarına göre yapılabilmektedir [122]. Çizelge 5.1 ve Çizelge 5.2’de antibiyotikler etki mekanizmalarına ve kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmaktadır.

Çizelge 5.1: Antibiyotiklerin etki mekanizmasına göre sınıflandırılması [126].

Etki mekanizması	Antibiyotik türü
Hücre duvarı sentezi	Penisilinler, sefalosporinler, vankomisin, Beta-laktamaz inhibitörleri, karbapenemler, aztreonam, polimisin, bacitracin
Protein Sentez İnhibitörler	Aminoglikozitler, makrolidler, kloramfenikol, klindamisin, linezolid, streptograminler
DNA sentezi inhibitörleri	Florokinolonlar, metronidazoller
RNA sentez inhibitörleri	Rifampin
Mikolik asit sentezi inhibitörleri	İzoniazid
Folik asit sentezi inhibitörleri	Sülfonamidler, trimetoprim

Çizelge 5.2: Antibiyotiklerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması [126, 127].

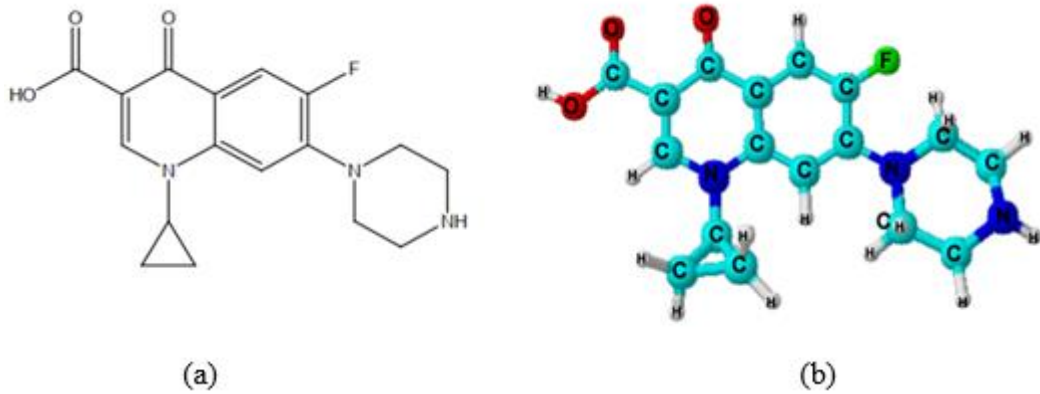
Kimyasal yapısı	Bulunuşu	Antibiyotik türü
	Doğal	Penisilin G, penisilin VK.
Penisilinler	Penisilin Dirençli	Metisilin, nafsillin, oksasilin ve diğerleri
	Aminopenisilin	Ampisilin
	Birinci Kuşak	Sinoksasin, oksolinik asit, nalidiksik asit, piromidik asit ve diğerleri
Florokinolonlar	İkinci Kuşak	Norfloksasin, ofloksasin, siprofloksasin , pefloksasin, levofloksasin ve diğerleri
	Üçüncü Kuşak	Temafloksasin, Sparfloksasin, Pazufloksasin ve diğerleri
	Dördüncü Kuşak	Moksifloksasin, Sitafloksasin, Garenoksasin ve diğerleri

Çizelge 5.2: Antibiyotiklerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması (Devam)
[126, 127].

Kimyasal yapısı	Antibiyotik türü
Aminoglikozitler	Streptomisin, gentamisin, kanamisin, tobramisin, amikasin, sisomisin, netilmisin.
Monobaktam	Aztreonam
Karbapenemler	Imipenem, meropenem, faropenem, doripenem
Makrolidler	Azitromisin, klaritromisin, diritromisin, eritromisin, klindamisin, roksitromisin
Diğerleri	Klindamisin, vankomisin, linezolid, rifamisin, tetrasiklin, trmethoprim / sulfamethoxazole, kloramfenikol ve diğerleri

5.1. Siprofloksasin

CPx, insanlarda ciddi enfeksiyon tedavisinde ve veterinerlik tedavilerinde yaygın olarak kullanılan, florokinolon ailesine ait bir antibiyotiktir. Kimyasal olarak CPx, genişletilmiş aromatik bölgeye ve hidrojen bağıyla bağlı uygun fonksiyonel gruplara sahip, 1-siklopropil-6-floro-4-okso-7-(piperazin-1-yl)-kinolon-3-karboksilik asittir [128]. Şekil 5.1’de CPx’in kimyasal ve moleküler yapısı gösterilmektedir.



Şekil 5.1: a) CPx kimyasal yapısı [129]. b) CPx moleküler yapısı [130].

Birçok karakteristik özelliğe sahip olan CPx, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ moleküler formülü ile gösterilmekte olup molekül ağırlığı $331,347 \text{ g mol}^{-1}$ 'dür [131]. CPx'e ait bazı özellikler Çizelge 5.3'de gösterilmektedir.

Çizelge 5.3: CPx'in özellikleri [131].

Özellik	Değer
Molekül formülü	$C_{17}H_{18}FN_3O_3$
Molekül ağırlığı	$331,347 \text{ g mol}^{-1}$
Renk	Açık sarı
Erime noktası	$255-257 \text{ }^{\circ}\text{C}$
Çözünme	Seyreltik asit
Çözünürlük (20°C suda)	$30,000 \text{ mg L}^{-1}$
Buhar basıncı (25°C)	$2,85 \times 10^{-13} \text{ mmHg}$

CPx, antimikrobiyal aktivite, absorpsiyon, eliminasyon ve dağılım gibi farmokinetik özelliklere sahip bir antibiyotiktir. Bu özellikler aşağıda belirtildiği gibi açıklanabilmektedir.

Antimikrobiyal aktivite

Geniş bir spektruma sahip olan CPx, gram pozitif ve gram negatif bakterilere, aynı zamanda bazı mikroorganizmalara karşı oldukça etkilidir [132]. Gram negatif ve gram pozitif bakteriler, gelişen antibiyotik direnciyle birlikte, tedaviyi güçleştirici etki yaratabilmektedir [133]. CPx'in öncelikli mekanizması, gram negatif bakterilerde DNA giraz (tip II topoizomeras) enzimini inhibe etmektir. Bu şekilde, DNA replikasyonunu yani bakteri çoğalmasını önleyebilmektedir. Aynı zamanda bakterilerin, sitoplazmik membranlarına zarar verebilmektedir [134]. İkincil hedefi ise topoizomeras IV enzimini inhibe etmektir. Bu durum gram pozitif bakteriler için tam tersi etki yaratmaktadır [135, 136].

CPx, özellikle gram negatif bakterilerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde oldukça etkilidir. Özellikle, idrar yolu enfeksiyonları, gonore ve şankroid gibi cinsel yolla

bulaşan hastalıklar, deri ve kemik enfeksiyonları, çok dirençli organizmaların neden olduğu gastrointestinal enfeksiyonlar, kistik fibroz dahil olmak üzere alt solunum yolu enfeksiyonları, ateşli nötropeni, karın içi enfeksiyonlar gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılabilmektedir [136].

CPx, gram negatif bakterilerin çoğuna, diğer kinolonlarla karşılaştırıldığı zaman in vitro olarak çok daha düşük konsantrasyonlarda etkili olabilmektedir. İn vitro aktivite, minimum inhibitör konsantrasyonuna (MIC) dayanmaktadır. Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Komitesine (NCCLS) göre, MIC 1 mg L⁻¹'den küçük veya küçük eşit olduğunda CPx duyarlılık gösterebilmektedir. MIC 2 mg L⁻¹ olduğunda orta duyarlılık ve 4 mg L⁻¹'den büyük veya büyük eşit olduğunda ise in vitro çalışmalarında direnç gösterebilmektedir [135, 136].

Direnç gelişimi, kromozomal genle üzerinde kendiliğinden meydana gelebilmektedir. Geçirilen mutasyon sonucunda DNA giraz enzimi veya bakteriyel membranda geçirgenliğin azalmasıyla CPx'e karşı direnç meydana gelebilmektedir. Direnç sorunu, MIC yüksek olan bakterilerde daha fazla görülebilmektedir [135]. Bazı bakterilere ait MIC değerleri Çizelge 5.4'de gösterilmektedir.

Çizelge 5.4: Bazı patojenik mikroorganizmalara karşı CPx'in MIC [137].

Bakteri	MIC
Staphylococcus aureus	0,015-8
Staphylococcus epidermidis	0,03-1
Corynebacterium spp.	0,05-8
Gardnerella vaginalis	0,5-2
Citrobacter diversus	<0,008-0,05
Enterobacter aerogenes	0,005-4
Escherichia coli	0,002-1
Pseudomonas aeruginosa	0,006-2
Pseudomonas fluorescens	0,05-3,1

Absorpsiyon

CPx, oral olarak 50-1000 mg arasında tek doz alındığı zaman hızlı bir şekilde absorbe olabilmektedir [138]. Biyoyararlanımı yaklaşık %70 oranında olan CPx, 250-750 mg arasında tek doz olarak alındığında, 1-2 saat içinde pik plazma konsantrasyonu 0,8-3,9 mg L⁻¹ değerine ulaşabilmektedir. Ancak, intravenöz olarak 200 mg ve 400 mg dozajlarda tek doz halinde alım gerçekleştiğinde ise, sırasıyla pik plazma konsantrasyonu 2,8 mg L⁻¹'den 3,8 mg L⁻¹ konsantrasyona ve 3,4 mg L⁻¹'den 6,7 mg L⁻¹ konsantrasyona ulaşabilmektedir [136].

Eliminasyon ve dağılım

CPx, oral olarak alındığı zaman iyi absorbe olabilen bir antibiyotiktir. İlaç alınımından yaklaşık 90 dk sonra maksimum konsantrasyona ulaşabilmektedir. Oral dozun %55'i ve intravenöz dozun %75'i idrar yoluyla vücuttan atılabilmektedir. Bu oranların büyük bir kısmı ilk 24 saat içerisinde emilime uğrayabilmektedir [139].

Renal eliminasyon ise glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon yoluyla gerçekleşebilmektedir [139]. Sahip olduğumuz her iki böbrekte toplam iki milyon nefron bulunmaktadır ve bu nefronlar tek başına idrar yapma yeteneğine sahiptirler. Nefronlar temel olarak, sıvının kandan filtre olduğu bir glomerülden ve filtre edilmiş olan bu sıvının idrara dönüştüğü tübülden meydana gelmektedir. Nefronların temel işlevi, vücutta istenmeyen maddeleri böbrek içinden geçtiği süre boyunca plazmadan temizlemektir. Bunun için etkili olan mekanizmalar glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyondur. Glomerüler filtrasyonun temel işlevi, glomerülde bulunan kan plazmasının büyük bir çoğunluğunu glomerüler membran aracılığıyla tübüler sistem içine filtre etmektir. Tübüler sekresyon ise, istenmeyen maddelerin vücuttan idrar yoluyla atılmasını sağlayan mekanizmadır [140, 141].

CPx'in %80'i değişmeden vücuttan atılabilmektedir. Bütün vücut, sıvı ve dokulara terapötik konsantrasyonda nüfuz edebilmektedir. Ancak, vücutta bir birikim meydana gelmemektedir. CPx'in hücre içine nüfuz etmesi, Brucella melitensis, Legionella spp., Chlamydia trachomatis ve Mycoplasma hominis gibi intrasellüler patojenlerin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde önem taşıyabilmektedir [139]. Çizelge 5.5'de gönüllüler üzerinde oral ve intravenöz yolla CPx uygulandıktan sonra görülen farmokinetik özellikler gösterilmektedir.

Çizelge 5.5: Sağlıklı gönüllüler üzerinde, tek doz olarak oral (PO) ve intravenöz (IV) CPx uygulamasından sonra görülen farmokinetik özellikler [136].

Farmokinetik özellik	Değer
t_{max}	1-2
Biyoyararlanım	~%70
C_{max}	
PO	
250 mg	0,8-2,0 (1,4 ^a)
500 mg	1,5-2,9 (2,3-3,5 ^a)
750 mg	2,0-3,9 (3,6 ^a)
IV^b	
200 mg	2,8-3,8
400 mg	3,4-6,7
Vd/F (PO ve IV dozdan sonra)	2,1-5,0
$t_{1/2\beta}$	~3-5
CL/F	~25-86
CL _R /F	~15-30

a: Her 12 saatte bir uygulama, b: 200 mg ve 400 mg dozlar için sırasıyla 30 ve 60 dakika süresince uygulama, t_{max} : C_{max} zamanı (h), C_{max} : pik plazma konsantrasyonu (mg L⁻¹), PO: oral farmokinetik özellik, IV: intravenöz farmokinetik özellik, Vd/F: belirgin dağılım hacmi (L kg⁻¹), $t_{1/2\beta}$: Eliminasyon yarı ömrü (h), CL/F: belirgin klirens (L h⁻¹), CL_R/F: Belirgin renal klirens (L h⁻¹).

Farmokinetik özelliklerin yanı sıra CPx, tablet, göz damlası, infüzyon, çeşitli süspansiyonlar ve merhemler olarak farklı formlarda bulunabilmektedir [142]. Aynı zamanda, enfeksiyon çeşitliliğine ve enfeksiyon derecesine göre farklı etkin madde miktarı kullanılabilir. Çizelge 5.6'da farklı enfeksiyonlar sonucunda yetişkinlerde kullanılan doz miktarları, kullanım sıklığı ve süresi verilmektedir.

Çizelge 5.6: Yetişkinlerde kullanılan dozaj miktarı, kullanım sıklığı ve süresi [143].

Enfeksiyon	Doz	Kullanım sıklığı	Kullanım süresi
Kemik ve eklem	500-750 mg	12 saat	4-8 hafta
Komplike introabdominal	500 mg	12 saat	7-14 gün
Bulaşıcı ishal	500 mg	12 saat	5-7 gün
Tifo ateşi	500 mg	12 saat	10 gün
Komplike olmayan gonore	250 mg	Tek doz	Tek doz
İnhalasyon şarbon	500 mg	12 saat	60 gün
Veba	500-750 mg	12 saat	14 gün
Kronik Bakteriyel Prostatit	500 mg	12 saat	28 gün
Alt solunum yolu	500-750 mg	12 saat	7-14 gün
İdrar yolu	250-500 mg	12 saat	7-14 gün
Komplike olmayan akut sistit	250 mg	12 saat	3 gün
Akut sinüzit	500 mg	12 saat	10 gün
Cilt ve cilt yapısı	500-750 mg	12 saat	7-14 gün

CPx, her ne kadar iyi tolere olabilen bir antibiyotik olsa bile, olası yan etkileri bulunabilmektedir. Kinolon grubunun yapısıyla ilişkilendirilebilen bu yan etkiler, özellikle gastrointestinal sistemlerde %5 oranında görülebilmektedir. İkincil olarak, santral sinir sistemiyle ilişkin baş ağrısı, baş dönmesi, uyku bozukluğu gibi yan etkiler de görülebilmektedir [135]. CPx'in yarattığı olası yan etkilerden birkaçı Çizelge 5.7'de gösterilmektedir.

Çizelge 5.7: CPx yan etkileri [138].

Etki yeri	Yan etkiler
Mide-bağırsak sistemi	Bulant, kusma, ishal, dispepsi, karın ağrısı, anoreksiya, şişkinlik, ağız kuruluğu
Santral sinir sistemi	Baş dönmesi, baş ağrısı, uyku bozukluğu, sinir, gerginlik, depresyon, halüsinasyon
Cilt	Kızarıklık, kaşıntı, lokal ödem, kurdeşen, akne
Solunum	Nefes darlığı, gırtlak ödemi, zatürre, öksürük, hıçkırık
Kardiovasküler	Çarpıntı, damar genişlemesi, hipertansiyon, migren, göğüs ağrısı
İdrar yolu	Akut vajinit, albüminüri, kristalüri, kanlı idrar, idrar zorluğu
Genel	Halsizlik, ateş, nöralji, pamukçuk

6. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

6.1. Adsorpsiyon Çalışmaları

6.1.1. MMT ile İlgili Adsorpsiyon Çalışmaları

Li ve diğ. (2011) yaptıkları çalışmada, adsorban olarak MMT kilini kullanarak klorfeniraminin (CF) atık sulardan giderimini çalışmışlardır. CF, alerji tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. CF'in MMT üzerinde adsorpsiyonunu açıklamak için kesikli adsorpsiyon yöntemi kullanılmıştır. MMT yapı analizleri XRD, FTIR ile incelenmiştir. Çalışmada, adsorpsiyon kinetiği ve pH etkisi de araştırılmıştır. Elde edilmiş olan veriler sonucunda, en yüksek adsorpsiyon kapasitesi Langmuir izoterm modeline göre $0,72 \text{ mmol g}^{-1}$ olarak elde edilmiş ve pH 10'dan sonra CF adsorpsiyonunda azalma gözlemlenmiştir [144].

Akçay ve diğ. (2008) tarafından, tetrabütillamonyum-montmorillonit (TBA-MMT) ve TBA üzerine flurbiprofen adsorpsiyonu çalışılmıştır. Bu çalışmada adsorpsiyon kinetiği, yalancı birinci dereceden kinetik model ve yalancı ikinci dereceden kinetik model kullanılarak yorumlanmıştır. Yapılan kinetik denemeler sonucunda, yalancı ikinci dereceden kinetik modelin en iyi korelasyonu sağladığı gözlenmiştir. Adsorpsiyon izotermi, Freundlich ve Dubinin-Radushkevich izoterm modelleri uygulanarak incelenmiş ve Dubinin-Radushkevich izoterm modelinin deneysel verilere en uygun model olduğu sonucuna varılmıştır. Birinci derece ve ikinci derece katsayılar, sırasıyla, 298 K ve 313 K sıcaklıkta, $K_{1ads} = 2,50$ ve $14,30 \text{ mmol (g min)}^{-1}$, $K_{2ads} = 0,0130$ ve $0,03120 \text{ gmin } \mu\text{mol}^{-1}$ elde edilmiştir. Çalışma sonucunda, adsorpsiyon mekanizmasının fiziksel adsorpsiyona uygun kabul edilebileceği belirlenmiştir. TBA-MMT kompozitinin, TBA'a göre daha etkili bir adsorban olduğu görülmüştür [145].

Ma ve diğ. (2019) tarafından yapılan çalışmada karboksimetil-kitosan yapısına Na-MMT katılarak, tetrasiklin antibiyotığının adsorpsiyonu üzerinde çalışılmıştır. Bu çalışmada, sistemin 2 saatte dengeye geldiği görülmüş olup adsorpsiyon %95 olarak elde edilmiştir. Çözelti pH'ının adsorpsiyona etkisi incelendiğinde, maksimum adsorpsiyon kapasitesi pH 7'de yaklaşık olarak 50 mg g^{-1} 'a ulaşmıştır. Kinetik ve izoterm çalışmaları, yalancı ikinci dereceden kinetik modelin ve Freundlich izoterm modelinin sistemi en iyi şekilde tanımladığını göstermiştir. Temodinamik araştırmalar

sonucunda, sistemin endotermik ve kendiliğinden gerçekleştiği sonucuna ulaşılmıştır [146].

Wu ve diğ. (2013) yaptığı çalışmada MMT ve kaolinit killeri adsorban olarak kullanarak kinolon grubu antibiyotik olan nalidiksik asidin adsorpsiyonunu incelemişlerdir. Bu çalışmada her iki adsorban içinde sistem 24 saatte dengeye ulaşmış olup adsorpsiyon kapasitesi MMT için $1,01 \text{ mg g}^{-1}$ olarak elde edilirken, kaolinit için $0,9 \text{ mg g}^{-1}$ olarak elde edilmiştir. Maksimum adsorpsiyon kapasitesi, pH 3 de MMT için yaklaşık 3 mg g^{-1} olarak bulunurken, kaolinit için $1,2 \text{ mg g}^{-1}$ bulunmuştur. Kinetik çalışmalar, sistemin en iyi Freundlich izoterm modeliyle tanımlandığını göstermiştir [147].

Carazo ve diğ. (2018) tarafından, tüberklozik bir ilaç olan isoniazid, MMT matris içinde birleştirilerek, adsorpsiyon işleminin denge ve termodinamik yönleri araştırılmıştır. Adsorpsiyon deneyleri farklı sıcaklıklarda ve sürelerde gerçekleştirilmiştir. İlaç-kil nanokompozitin sentezlenmesi ile sistemin termodinamik stabilitesinde bir artış elde edilmiş ve sistemin kendiliğinden ve ekzotermik olduğu gözlemlenmiştir. Nanokompozitin yapı analizi, FTIR, TGAS, DSC, XRPD, XEDS ve HRTEM ile incelenmiştir. Temas süresinin adsorpsiyona önemli bir etkisinin olmadığı görülmüştür [148].

Sadri ve diğ. (2018) tarafından yapılan çalışmada, adsorban olarak MMT, kaolinit ve gibbsit killeri kullanılarak, içme suyunda ve mevcut atık sularda sıklıkla karşılaşılan nortriptyline giderimi çalışılmıştır. Killerin adsorpsiyon giderimi, XRD ve ATR-FTIR ile incelenmiştir. Adsorban olarak kullanılan killerin üzerinde nortriptyline gideriminin pH değerlerinden bağımsız olduğu görülmüştür. MMT ve kaolinit adsorbanları, $19,3$ ve $6,4 \text{ } \mu\text{mol m}^{-2}$ ile maksimum adsorpsiyon kapasitesine ulaşarak, gibbsit adsorbanına göre daha iyi sonuç verdiği görülmüştür [149].

6.1.2. CPx ile İlgili Adsorpsiyon Çalışmaları

Wu ve diğ. (2010) tarafından yapılan çalışmada, CPx'nin, sodyum-montmorillonit (Na-MMT) adsorbanı ile etkileşimi ve CPx giderimi çalışılmıştır. Değiştirilebilir katyonların kantitatif desorpsiyonu, CPx'in MMT üzerine adsorpsiyonun katyon değişim mekanizmasıyla gerçekleştiğini ortaya koymuştur. CPx başlangıç konsantrasyonu, adsorpsiyon izotermi için $500\text{-}2500 \text{ mg L}^{-1}$, adsorpsiyon kinetiği

için 4000 mg L⁻¹ olarak belirlenmiştir. pH değeri 3-11 arasında ayarlanmıştır. Aynı zamanda kinetik çalışmalar için temas süresi incelenmiştir. Sonuç olarak, CPx çözeltisinin, pH değerine bağımlı olduğu gözlemlenmiştir. Ortam pH'ı azaldıkça, daha yüksek CPx adsorpsiyonu elde edilmiştir. CPx'in adsorpsiyona olan uyumu sayesinde, CPx'in hem katyonik hem de zwitteryon biçimlerini alabileceği gözlemlenmiştir. pH 7 değerinde yaklaşık 300 mg g⁻¹ adsorpsiyon kapasitesine ulaşılmıştır. 20 saat sonunda yaklaşık 700 mg g⁻¹ adsorpsiyon kapasitesi elde edilmiştir [150].

Wang ve diğ. (2011) yaptıkları çalışmada, MMT, rektör it ve illit gibi kil çeşitleri adsorban olarak kullanılarak CPx giderimi çalışılmışlardır. Yapı analizleri XRD ve FTIR ile incelenmiştir. Bu killerin adsorpsiyon kapasiteleri sırasıyla, 1,19, 0,41 ve 0,1 mmol g⁻¹ olarak bulunmuştur. Eşdeğer miktarda değişebilir katyonların desorpsiyonu, katyon değişiminin MMT ve rektör it üzerindeki CPx adsorpsiyonunda olduğu ileri sürülmüştür. İllit adsorbanının, CPx'i sadece dış yüzeylerde katyon değişimi ve hidrojen bağıyla adsorpladığı gözlemlenmiştir [151].

Yin ve diğ. (2018) tarafından, siyah turmalin, atık sulardan CPx giderimi için etkin bir adsorban olarak kullanılmıştır. Çalışmada, adsorpsiyon kapasitesi, metal iyonunun adsorpsiyon mekanizması ve etkisi araştırılmıştır. Maksimum adsorpsiyon kapasitesinin, pH 5,5 olduğu zaman 8,49 mg g⁻¹ olduğu gözlemlenmiştir. Deneysel verilerin, yalancı ikinci dereceden kinetik modeli ve Freundlich izoterm modeline uygun olduğu bulunmuştur. Entalpi değerinin negatif olması, işlemin ekzotermik olduğunu göstermiştir. Yapısal analizler, XRD, SEM, FTIR, XRF ile incelenmiştir. Sonuç olarak adsorpsiyonun, fiziksel adsorpsiyon şeklinde gerçekleştiği görülmüştür. Desorpsiyon oranının %94 olması, siyah turmalinin etkin bir adsorban olduğunu göstermiştir [152].

Liu ve diğ. (2017) tarafından yapılan çalışmada, hümik asit adsorban olarak kullanılmış ve CPx ve sülfometoksazolün (SMZ) adsorpsiyon davranışları ve mekanizmaları araştırılmıştır. Freundlich izoterm modelinin en uygun izoterm modeli olduğu bulunmuştur. 12 saat temas süresi sonunda adsorpsiyonun dengeye ulaştığı ve bu süre sonunda CPx ve SMZ'nin maksimum adsorpsiyon kapasitelerinin 13,64 mg g⁻¹ ve 7,54 mg g⁻¹ olarak bulunduğu belirtilmiştir. CPx ve SMZ adsorpsiyonun hümik asit yapısına hidrojen bağlarıyla bağlandığı belirtilmiştir [153].

Duan ve diğ. (2013) yaptığı çalışmada, farklı mikro yapılarda turmalin, holloysit ve biotit mineralleri kullanılarak CPx giderimi çalışılmıştır. Minerallerin yapı analizleri, SEM, TEM, XRD, XRF ve BET ile incelenmiştir. CPx giderimi için, pH etkisi (2-10), temas süresi (0-300 dk), başlangıç konsantrasyonu ($0-50 \mu\text{g mL}^{-1}$) ve iyon değişimi (1 mM ve 10 mM NaCl/CaCl₂) gibi parametreler araştırılmıştır. Deney sonuçları holloysit mineralinin, diğer minerallerle karşılaştırıldığında en yüksek adsorpsiyon kapasitesine sahip olduğu görülmüştür. Holloysit mineralinin adsorpsiyon kapasitesi, 60 dakikada denge süresine ulaştığında $21,7 \text{ mg g}^{-1}$ olarak elde edilmiştir. Dört döngüden sonra CPx gideriminin %80'den daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır [154].

Carabineiro ve diğ. (2011) tarafından, adsorban olarak karbonun türevleri olan, aktif karbon, karbon nanotüpler ve karbon xerojel kullanılarak, CPx'in adsorpsiyon kapasitesi araştırılmıştır. Bu adsorbanlar, nitrik asit ile okside edilmiş ve daha sonra farklı sıcaklıklarda ısıtılarak kullanılmışlardır. Adsorpsiyon kapasitesi yaklaşık olarak $60-300 \text{ mg g}^{-1}$ arasında elde edilmiştir. Sonuç olarak, adsorbanların nitrik asit ile işleme sokulmasının zararlı olduğu görülmüştür. Bunun yanında yapılan termal işlemlerin, yüzeyin bazik olmasından dolayı adsorpsiyon kapasitesini arttırdığı gözlemlenmiştir. Elde edilen adsorpsiyon verilerine göre, yalancı ikinci dereceden kinetik model ve Langmuir izoterm modeli adsorpsiyon verilerine en iyi uyumu göstermiştir [130].

Khoshnamvand ve diğ. (2017) tarafından yapılan bu çalışmada, adsorban olarak magnezyumoksit kullanılarak, sulu çözeltilerden CPx giderimi araştırılmıştır. CPx giderimi için, pH etkisi, temas süresi, nanopartikül dozu ve ilaç konsantrasyon değişimi incelenmiştir. pH 6'dan sonra CPx adsorpsiyonunun arttığı görülmüştür. Konsantrasyon 10 mg L^{-1} ve 250 mg L^{-1} arasında değiştirilmiş ve en yüksek adsorpsiyon veriminin 1 saat sürede %85 ile 10 mg L^{-1} başlangıç konsantrasyonunda gerçekleştiği sonucuna varılmıştır. Elde edilmiş olan adsorpsiyon verilerinin, yalancı ikinci dereceden kinetik model ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir [155].

Wang ve diğ. (2017) tarafından, CPx'in sulu çözeltilerde bambu kömürü üzerinde adsorpsiyonu, farklı pH, tuzluluk, metal katyonları ve fosfat etkisi altında araştırılmıştır. Adsorpsiyon kinetiği ve izotermi, yalancı ikinci dereceden kinetik model ve Langmuir izotermi ile iyi bir şekilde açıklanmıştır. Langmuir izoterm

modeline göre, maksimum adsorpsiyon kapasitesi 36,02 mg g⁻¹ olarak elde edilmiştir. pH'ın artmasıyla CPx adsorpsiyonu artmış ve pH 5,5 de maksimum adsorpsiyona ulaşılmıştır. CPx adsorpsiyonunda, metal katyonları etkisinin, pH ve metal katyon türüne bağlı olduğu görülmüştür. Al³⁺ katyonunun, bambu kömürü üzerinde CPx adsorpsiyonunu oldukça arttırdığı sonucuna varılmıştır [156].

Ngeno ve diğ. (2016) tarafından yapılan bu çalışmada, adsorban olarak su sümbülü kullanılarak, sulu çözeltilerden kafein ve CPx giderimi çalışılmıştır. Kesikli adsorpsiyon yöntemi kullanılarak, izotermal davranış, adsorpsiyon kinetiği, mekanizması ve adsorpsiyon termodinamiği incelenmiştir. Langmuir ve Freundlich izoterm modelleriyle denge adsorpsiyonu tanımlanmıştır. Elde edilen kinetik verilerin, yalancı ikinci dereceden kinetik modele uyum sağladığı görülmüştür. Serbest gibbs enerjisi, entalpi ve entropi gibi termodinamik parametreler, adsorpsiyon işleminin kendiliğinden ve ekzotermik olduğunu göstermiştir. Su sümbülü üzerine, CPx ve kafein adsorpsiyonu çalışması sonucunda, her iki adsorbatın da %60 üzerinde sulu çözeltiden uzaklaştırıldığı görülmüştür [129].

Balarak ve diğ. (2017) tarafından, kırmızı çamurun asitle aktive edilmesiyle, sentetik atık sulardan CPx giderimi çalışılmıştır. Bu amaçla, temas süresi, adsorban miktarı ve konsantrasyon değişimi incelenmiştir. Adsorpsiyon, 75 dakika süresinde dengeye ulaşmıştır. Elde edilmiş olan adsorpsiyon verileri, Langmuir, Freundlich, Temkin ve Dubinin-Radushkevich izotermi kullanılarak analiz edilmiştir. Freundlich izotermi, doğrusal ki-kare testinden elde edilmiş olan veriler için en uygun adsorpsiyon izoterm modeli olarak seçilmiştir. Langmuir izoterm modeline göre en yüksek adsorpsiyon kapasitesinin, oda sıcaklığında 19,12 mg g⁻¹ olduğu görülmüştür. Adsorpsiyon kinetiği analizinde, yalancı ikinci dereceden kinetik modelin daha iyi uyum sağladığı görülmüştür. CPx adsorpsiyonu maksimum %96,5'e ulaşmıştır [157].

6.2. İlaç Salınım Çalışmaları

6.2.1 CPx ile İlgili Salınım Çalışmaları

Bezmudez ve diğ. (2008) yaptığı çalışmada, şişme özelliği olan polielektrolit matrislerinin (SDPM) yapısına katılmış 500 mg CPx salınım tabletlerinin geliştirilmesi üzerinde çalışmışlardır. SDPM'yi hazırlamak için karbomer (CB), siprofloksasin ve sodyum kompleksleri, (CB-CPx)₅₀Na_x, 0,5 M oranında CPx/CB asit grupları ve farklı

Na^+ oranlarına sahip matrisler kullanılmıştır. Yapay mide ortamında $(\text{CB-CPx})_{50}\text{Na}_x$ matrislerinin sıvı alım oranları ve CPx salınımı, komplekslere dâhil edilen farklı Na^+ oranlarıyla modüle edilmiştir. Serbest bırakma oranları, $(\text{CB-CPx})_{50}\text{Na}_{10}$ 'de $1,4 \text{ mg dk}^{-1}$ iken, $(\text{CB-CPx})_{50}\text{Na}_{14}$ 'de 25 mg dk^{-1} olduğu görülmüştür. Matrislerden CPx salınımı, yapay mide ortamında 120 dk içinde %90 olarak elde edilmiştir. Kinetik veriler incelendiğinde, Korsmeyer-Peppas kinetik modelin sistemi en iyi şekilde tanımladığı sonucuna ulaşılmıştır [158].

Varshosaz ve diğ. (2006) tarafından yapılan çalışmada CPx antibiyotiğinin salınım süresini uzatmak için efervesan tabletlerin geliştirilmesi için çalışmalar yapılmıştır. Efervesan tabletler sodyum karboksimetil selüloz, hidroksipropil metilselüloz, poliakrilik asit, polimetakrilik asit, sitrik asit ve sodyum bikarbonat kullanılarak hazırlanmıştır. Tabletlerin %10'dan daha uzun gecikme süresine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Polimer türünün, gecikme süresi üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Tüm tabletlerin 23-24 saat salınım yaptığı gözlemlenmiştir. Kinetik veriler ışığında, sistem Higuchi kinetik model ile en iyi şekilde tanımlandığı görülmüştür [159].

Kumar ve diğ. (2016) yaptığı çalışmada enteropatojenik bakterileri hedeflemek için yapay gastrointestinal sistemde ilaç salınımını göstermeye çalışmışlardır. Burada, model ilaç siprofloksasin yüklü genipin çapraz bağlı kitosan/heparin nanopartiküllerini (cipro-GP-CS/HepNPS) iyonik jelatasyon ile sentezlenmiştir. Yapay gastrointestinal pH koşullarında in vitro ilaç salım çalışması, cipro-GP-CS/HepNps'nin sürekli bir salım özelliği sergilediğini göstermiştir. Salınım 10 saat sonunda %100'e ulaşmıştır [160].

Hardenia ve diğ. (2011) tarafından yapılan çalışmada siprofloksasin içeren etilselüloz mikroküreler siprofloksasinin in-vitro performansı için hazırlanmış ve değerlendirilmiştir. Formülasyonlardan ilaç salınımı farklı polimer konsantrasyonlarında ve farklı hız ve sıcaklıkta aynı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. En iyi kümülatif salınım 24 saat sonunda %91,6 olarak elde edilmiştir [161].

Prusty ve diğ. (2019) yaptığı çalışmada, siprofloksasin antibiyotiğinin salınması için in situ polimerizasyon işlemi ile sentezlenen nano gümüşün yapıya katıldığı soya proteini poliakrilamid (Pam-SP@Ag) nanokompozitleri hazırlanmıştır. Hidrojellerin

su tutma ve şişme özelliklerini üzerinde yapılan çalışmalar ışığında siprofloksasin salınımının in vitro olarak 6 saatte %95,3'e ulaştığı sonucuna varılmıştır [162].

6.2.2. MMT ile İlgili Salınım Çalışmaları

Kaur ve diğ. (2014) tarafından yapılan çalışmada, anti-enflamatuar bir ilaç olan diklofenak sodyumun (DS) kontrollü salınımı için montmorillonit kilinin oral ilaç taşıyıcısı olarak etkinliği araştırılmıştır. DS'nin kil üzerine adsorpsiyon davranışı, çözelti pH'ı, temas süresi, ilaç konsantrasyonu ve kil dozajının etkisi incelenmiştir. Sonuç olarak, 4 saat sonunda kil-ilac kompozitine 497 mg g⁻¹ ilaç yüklenmiştir. MMT üzerinde DS adsorpsiyonunun pH'a bağımlı olduğu gözlemlenmiştir. Başlangıç konsantrasyonu 1000 mg L⁻¹ olan ilaç çözeltisinin, 1200 mg L⁻¹ konsantrasyonda %100 adsorpsiyona ulaşıldığı görülmüştür. Mide ve bağırsak ortamında yapılan salınım denemelerinde, bağırsak ortamında kümülatif salınımın 8 saatte %100'e ulaşıldığı sonucuna varılmıştır [163].

Kar ve diğ. (2019) yaptığı çalışmada setil trimetil amonyum bromür ile organik olarak modifiye edilen MMT kilini, kurkumin ve metotreksatın salınımı için taşıyıcı malzeme olarak kullanmışlardır. Elde edilen sonuçlara göre, yapay mide ortamında kurkumin salınımı, 9 saatte yaklaşık %65'e, yapay bağırsak ortamında ise 2 saatte yaklaşık %80'e ulaştığı görülmüştür. Metotreksat salınımı ise, mide ortamında 4 saatte yaklaşık %65 civarındayken, bağırsak ortamında 4 saatte yaklaşık %70 olarak elde edilmiştir. Kil-ilac matrisinden, metotreksat salınımı Higuchi kinetik modelle en iyi şekilde açıklanırken, kurkumin salınımının sıfıncı dereceden ve Hixson-Crowell kinetik modelleriyle uyum sağladığı sonucuna ulaşılmıştır [164].

Meng ve diğ. (2020) tarafından yapılan çalışmada, kuaternize pektin yapısına MMT katılarak elde edilen hibrit yapı, 5-fluorourasil salınımı için taşıyıcı malzeme olarak kullanılmıştır. Salınım sonuçlarına göre, matris içinden ilacın salınımının 12 saat sonunda yapay mide ve bağırsak ortamında yaklaşık %80'e ulaştığı görülmüştür. Kuaternize pektin yapısına MMT katılmadan gerçekleştirilen salınım çalışmalarında ise, her iki ortam içinde ilaç salınımı 2 saatte yaklaşık %80 olarak elde edilmiştir. Bu durum, MMT'in ilaç salınımı üzerinde etkisinin kanıtlandığını göstermiştir [165].

Mallikarjuna ve diğ. (2019) Sodyum aljinat/polietilen oksit/MMT hibrit nanokompozitini iyonotropik jelasyon tekniği ile sentezlemişler ve verapamilin

salınımı için taşıyıcı olarak kullanmışlardır. Elde edilen sonuçlar, verapamil salınımının yapay bağırsak ortamında 12 saatte %80'lere ulaştığını göstermiştir. Aynı zamanda MMT miktarının artmasıyla ilaç salınım süresinin uzadığı sonucuna ulaşılmıştır. Kinetik sonuçlar incelendiğinde ise, Korsmeyer-Peppas kinetik model sisteme uyum sağlamıştır. Salınım me

kanizması bu modele göre non-fickian olarak tanımlanmıştır [166].

6.2.3. TiO₂ ile İlgili Salınım Çalışmaları

Safari ve diğ. (2015) yaptığı çalışmada sol-jel yöntemi kullanarak dopamin (DOP)/kitosan (CIS)/TiO₂ kompozitlerini sentezlemişler ve salınımını incelemeye çalışmışlardır. DOP/CIS (10-40 % ağırl.) kompozitleri, kitosan sulu çözeltisinde DOP çözülerek hazırlanmıştır. Daha sonra DOP/CIS kompozitleri, titanyum tetra n-butoksit kullanılarak farklı miktarlarda TiO₂ (10-50 % ağırl.) ile kaplanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, DOP/CIS kompozitlerine kıyasla, TiO₂ ile kaplanan ilaçların salınımlarının daha yavaş olduğu gözlemlenmiştir. TiO₂ kaplamasız DOP/CIS kompozitleri, pH 7,4 çözeltisinde 10 dakikada %100 salınıma ulaşırken, TiO₂ kaplı kompozitler 16 saat sonra %100 salınıma ulaştığı görülmüştür. Ayrıca, Korsmeyer-Peppas kinetik modelin sistemi iyi şekilde uyum sağladığı sonucuna ulaşılmıştır [167].

Kamari ve diğ. (2017) tarafından yapılan çalışmada asitli deiyonize suda montmorillonit katmanlarına insülin interkalasyonu yapılarak ilaç yüklü montmorillonit nanokompozitler hazırlanmıştır. Hazırlanan nanokompozitlerden insülin salınım süresini uzatmak için, titanyum (IV) bütoksit kullanarak, inorganik gözenekli bir kaplama olan TiO₂ ile kaplama yapılmıştır. Sonuç olarak, TiO₂ ile kaplanan ilaçların yapıyı belirgin bir şekilde sıkıştırdığı ve ilaç salınım süresini uzattığı sonucuna ulaşılmıştır. TiO₂ kaplanmayan ilaç pH 7,4'te 60 dk içinde salınımı tamamlarken, TiO₂ ile kaplanan ilaç 22 saat sonunda salınımını tamamladığı gözlemlenmiştir. Sistem kinetik olarak incelendiğinde, Korsmeyer-Peppas kinetik modelin sisteme en iyi şekilde uyum sağladığı görülmüştür [168].

Kamari ve Ghiaci (2016) yaptığı çalışmada kitosan yapısına metil akrilat ve dietilenetriamin katılarak modifiye edilmiş kitosan (MC) sentezlenmiştir. MC, ibuprofeni (IBU) taşıyıcı sistem olarak kullanılmıştır. IBU/MC kompozitleri hazırlanmış ve kompozitlerin salınım davranışları incelenmiştir. İlacın salınım süresini

uzatmak için kompozitler, titanyum tetra n-butoksit kullanılarak farklı miktarlarda TiO_2 (30-60 % ağırl.) ile kaplanmıştır. TiO_2 ile kaplamanın, ilaç sıkışmasını önemli ölçüde arttırdığı ve ilaç salınımını süresini uzattığı sonucuna varılmıştır. Kaplanmamış ilaç 24 saat salınım yaparken, kaplanan ilacın salınım süre 54 saat olarak uzatıldığı sonucuna ulaşılmıştır [87].

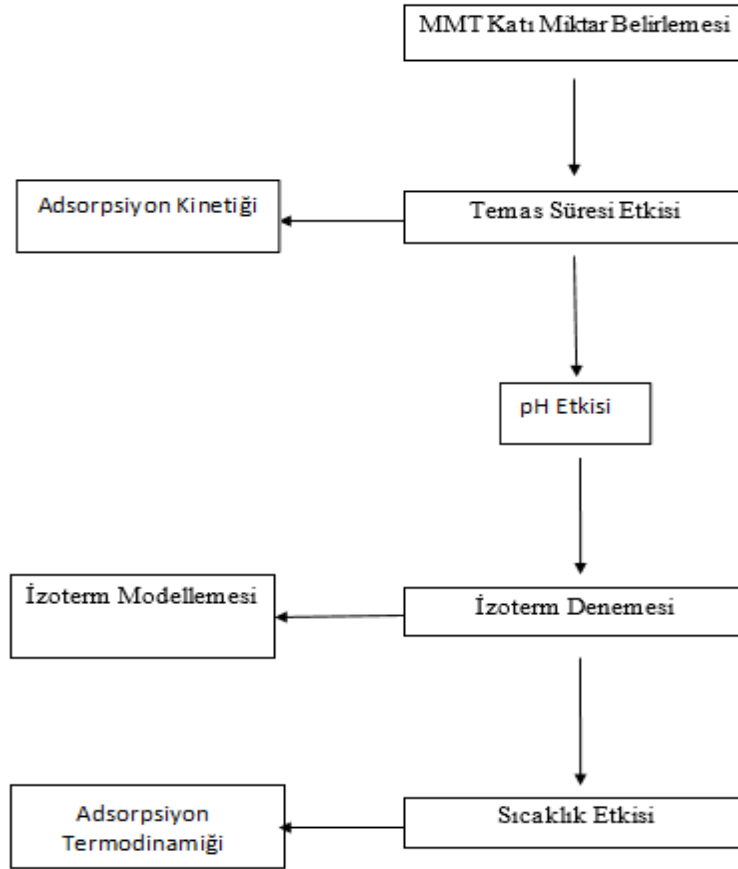


7. DENEYSEL ÇALIŞMA

7.1. Materyal ve Yöntem

Bu çalışmada, MMT/CPx/TiO₂ nanokompozitinden in vitro CPx salınımı çalışılmıştır. Taşıyıcı malzeme olarak kullanılan MMT miktarını araştırmak için kesikli adsorpsiyon sistemi kullanılmıştır. MMT adsorbanı Ayla Mineral Sağlık Eğitim'den alınmıştır. Şekil 7.1'de verilmiş olan blok diyagramında MMT adsorbanından başlayarak yapılmış olan denemeler belirtilmiştir.

Başlangıç konsantrasyonu 250 mg L⁻¹ olan CPx çözeltisinde, MMT adsorban yüzeyine CPx adsorpsiyonu çalışmasında, temas süresi, pH etkisi, izoterm eldesi ve izoterm modellemesi, adsorpsiyon kinetik ve termodinamik çalışmaları gerçekleştirilmiştir.



Şekil 7.1: MMT-CPx adsorpsiyonu blok diyagramı

7.1.1. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar

Adsorpsiyon ve salınım denemeleri sırasında kullanılan cihaz ve ekipmanlar aşağıda belirtilmiştir.

Analitik Terazı

Shimadzu ATX224 serisine ait analitik terazi, maddelerin hassas bir şekilde tartılmasında kullanılmıştır.

Orbital Karıştırıcı

Witeg SHO-2D serisine ait orbital karıştırıcı, çözeltilerin çalkalanması amacıyla kullanılmıştır.

Sıcaklık Kontrollü Çalkalamalı Su Banyosu

Wisd modelli sıcaklık kontrollü su banyosu, adsorpsiyon termodinamiğini araştırmak amacıyla ortam sıcaklığını ayarlamak için kullanılmıştır.

Mekanik Karıştırıcı

Witeg HT-50DX markasına ait mekanik karıştırıcı salınım deneyleri için kullanılmıştır.

pH Metre

Hanna HI2211 serisine ait pH metre, çözeltilerin pH ayarlaması için kullanılmıştır.

Ultrasonik Su Banyosu

Isolab markasına ait ultrasonik su banyosu, hazırlanan çözeltilerin, tam olarak çözünmesi için kullanılmıştır.

Mikropipet

Socorex Acura 825 serisine ait mikropipet, numuların alınmasında kullanılmıştır.

Cam Malzemeler

100 ml'lik erlenmayer, farklı hacimlerde balon joje, pipet, beher ve mezür kullanılmıştır.

7.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Adsorpsiyon ve salınım denemeleri sırasında kullanılan kimyasallar ve CAS numaraları Çizelge 7.1’de verilmiştir.

Çizelge 7.1: Denemelerde kullanılan kimyasallar ve CAS numaraları.

Kimyasallar	CAS Numaraları
Siprofloksasin ($C_{17}H_{18}FN_3O_3$)	85721-33-1
Hidroklorik asit (HCl)	7647-01-0
Sodyum hidroksit (NaOH)	1310-73-02
Titanyum tetra bütoksit	5593-70-4
Potasyum klorür (KCl)	7447-40-7
n-Hekzan	110-54-3
Potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4)	7778-77-0
Sodyum asetat dihidrat ($CH_3COONa \cdot 3H_2O$)	6131-90-4
Asetik asit (CH_3COOH)	64-19-7

7.1.3. Kullanılan Çözeltiler

Adsorpsiyon denemeleri sırasında kullanılan çözeltiler ve hazırlanış şekilleri Çizelge 7.2’de verilmiştir.

Çizelge 7.2: Denemelerde kullanılan çözeltiler ve hazırlanış şekilleri.

Kimyasallar	Hazırlanışı
0,2 M HCl çözeltisi	%37'lik HCl'den 39,45 mL alınarak 2 L'lik balon jodede saf su ile hacmine tamamlanır.
0,2 M KCl çözeltisi	29,82 g KCl tartılarak 2 L'lik balon jodede saf su ile hacmine tamamlanır.
0,1 M KH ₂ PO ₄ çözeltisi	27,21 g KH ₂ PO ₄ tartılarak 2 L'lik balon jodede saf su ile hacmine tamamlanır.
0,1 M NaOH çözeltisi	8 g NaOH tartılarak 2 L'lik balon jodede saf su ile hacmine tamamlanır.
Mide ortamı	250 mL 0,2 M HCl ve 147 mL 0,2 M KCl çözeltileri karıştırılarak mide ortamı hazırlanır.
Kan ortamı	250 mL 0,1 M KH ₂ PO ₄ ve 197,5 mL 0,1 M NaOH çözeltileri karıştırılarak kan ortamı hazırlanır.
Bağırsak ortamı	7,72 g CH ₃ COONa·3H ₂ O ve 0,35 g CH ₃ COOH tartılarak 1 L'lik balon jodede saf su ile hacmine tamamlanır. Çözeltinin pH'ı 5,3'e ayarlanarak 400 mL bağırsak ortamı için kullanılır.
250 mg L ⁻¹ CPx çözeltisi	0,25 g CPx tartılarak 1 L'lik balon jodede 0,2 M HCl ile hacmine tamamlanır.
3 M NaOH çözeltisi	12 g NaOH tartılarak 100 mL'lik balon jodede saf su ile hacmine tamamlanır.
0,2 M NaOH çözeltisi	3 M NaOH çözeltisinden 6,66 mL alınarak 100 mL'lik balon jodede saf su ile hacmine tamamlanır.
1 mg L ⁻¹ CPx çözeltisi	250 mg L ⁻¹ CPx çözeltisinden 0,4 mL alınarak 100 mL'lik balon jodede 0,2 M HCl ile hacmine tamamlanır.
3 mg L ⁻¹ CPx çözeltisi	250 mg L ⁻¹ CPx çözeltisinden 1,2 mL alınarak 100 mL'lik balon jodede 0,2 M HCl ile hacmine tamamlanır.
5 mg L ⁻¹ CPx çözeltisi	250 mg L ⁻¹ CPx çözeltisinden 2 mL alınarak 100 mL'lik balon jodede 0,2 M HCl ile hacmine tamamlanır.

7.2. Adsorpsiyon Deneyleri

7.2.1. MMT Katı Miktarı Belirlenmesi

Gerçekleştirilecek adsorpsiyon denemelerinde kullanılmak üzere MMT katı miktarını belirlemek amacıyla, 0,001-0,300 g arasında tartılan MMT kili ve 50 mL 250 mg L⁻¹ CPx çözeltisi, 100 mL'lik erlen içerisine eklenmiştir. 24 saat süreyle 140 rpm'de orbital karıştırıcıda çalkalanmıştır. Çalkalama sonunda çözeltiler, gözenek boyutu 0,45 µm olan mavi bantlı filtre kağıdıyla süzülmüştür. Süzülen numunelerin CPx miktar analizi, UV-Vis spektrofotometre kullanılarak, 270 nm dalgaboyunda yapılmıştır.

7.2.2. MMT-CPx Temas Süresi Etkisi

Adsorpsiyon denemelerinin gerçekleştirileceği uygun temas süresinin bulunması ve adsorpsiyon kinetiğinin incelenmesi için 50 mL, 250 mg L⁻¹ CPx çözeltisi ile 0,1 g MMT kili 100 mL'lik erlen içerisine eklenmiştir. 10 saat süreyle 140 rpm'de orbital karıştırıcıda çalkalanmıştır. Belirli (5 dk-10 saat) zaman aralıklarında 2 mL numune alınmıştır ve gözenek boyutu 0,45 µm olan mavi bantlı filtre kağıdıyla süzülmüştür. Süzülen numunelerin CPx miktar analizi, UV-Vis spektrofotometre kullanılarak, 270 nm dalgaboyunda yapılmıştır.

7.2.3. MMT-CPx pH Etkisi

Denemelerin gerçekleştirileceği uygun pH'ı bulmak amacıyla, 50 mL, 250 mg L⁻¹ CPx çözeltisi ile 0,1 g MMT kili 100 mL'lik erlen içerisine eklenmiştir. Çözelti pH'ı 2-12 arasında değişecek şekilde ayarlanmıştır. Çözeltiler 60 dk süreyle 140 rpm'de orbital karıştırıcıda çalkalanmıştır. Çalkalama sonunda çözeltiler, gözenek boyutu 0,45 µm olan mavi bantlı filtre kağıdıyla süzülmüştür. Süzülen numunelerin CPx miktar analizi, UV-Vis spektrofotometre kullanılarak 270 nm dalgaboyunda yapılmıştır.

7.2.4. MMT-CPx Sıcaklık Etkisi

Adsorpsiyon termodinamiğinin incelenmesi amacıyla, 25 °C, 35 °C ve 45 °C sıcaklıklarda, 50 mL 250 mg L⁻¹ CPx çözeltisi ile 0,1 g MMT kili 100 mL'lik erlen içerisine eklenmiştir. Çözeltiler 60 dk süreyle, 140 rpm'de sıcaklık kontrollü çalkalamalı su banyosunda çalkalanmıştır. Belirli zaman aralıklarında (5-60 dk) çözeltiden 2 mL numune alınmış ve gözenek boyutu 0,45 µm olan mavi bantlı filtre kağıdıyla süzülmüştür. Süzülen numunelerin CPx miktar analizi, UV-Vis spektrofotometre kullanılarak, 270 nm dalgaboyunda yapılmıştır.

7.3. İlaç Salınım Deneyleri

7.3.1. MMT/CPx Nanokompozitlerinin Hazırlanması

Belirlenen MMT miktarı 50 mL saf suda 24 saat karıştırılarak dispers hale getirilmiştir. Daha sonra MMT çözeltisine 0,25 g CPx (seçilen minimum etken madde miktarı) ilave edilmiştir. 60 dk sürekli karıştırıldıktan sonra hazırlanan süspansiyonlar 0,45 µm mavi bantlı filtre kağıdı ile filtrelenmiştir ve oda sıcaklığında kurutulduktan sonra toz haline getirilmiştir. Hazırlanan MMT/CPx nanokompozitleri, farklı TiO₂ miktarlarıyla kaplanmak için üretilmiştir. MMT/CPx nanokompozitlerinin bileşimleri Çizelge 7.3'de belirtilmektedir.

Çizelge 7.3: MMT/CPx nanokompozitlerinin bileşimi ve ilaç içeriği.

Kısaltma	MMT (g)	CPx (g)
X ₁	0,001	0,25
X ₂	0,010	0,25
X ₃	0,030	0,25
X ₄	0,070	0,25
X ₅	0,100	0,25
X ₆	0,200	0,25
X ₇	0,300	0,25

7.3.2. MMT/CPx/TiO₂ Nanokompozitlerinin Hazırlanması

Bu aşamada, hazırlanan MMT/CPx nanokompozitleri 24 saat 360 rpm'de 50 mL n-hekzan içinde karıştırılarak dispers hale getirilmiştir. Aynı zamanda, hesaplanan titanium tetra bütoksit miktarları (10, 30, 50, 80, 100 % ağırlık) 24 saat 700 rpm'de 5 mL n-hekzan içinde çözölmüştür. Çözölen titanium tetra bütoksit, MMT/CPx çözeltisine damla damla eklenmiş ve 2 saat daha karıştırılmıştır. 2 saat karıştırıldıktan sonra, belirlenen saf su miktarı titanium tetra bütoksitin hidrolize olması için süspansiyona eklenmiş ve 24 saat karıştırılmıştır. Elde edilen süspansiyon, gözenek boyutu 0,45 µm olan mavi bantlı filtre kağıdı ile filtrelendikten sonra birkaç kez yıkanmıştır. Ürünler

ilacın yapısını bozmamak amacıyla oda sıcaklığında kurutulmuştur. Daha sonra mengene kullanılarak tablet haline getirilmiştir. Üretilen nanokompozitlere ait bilgiler Çizelge 7.4’de belirtilmiştir.

Çizelge 7.4: Farklı miktarlarda TiO₂ ile kaplanan MMT/CPx nanokompozitlerinin bileşimi.

Ürün	Kısaltma	MMT/CPx (g)	TiO ₂ (g)
MMT/CPx/TiO ₂ (%10)	Y ₁	0,35	0,035
MMT/CPx/TiO ₂ (%30)	Y ₂	0,35	0,105
MMT/CPx/TiO ₂ (%50)	Y ₃	0,35	0,175
MMT/CPx/TiO ₂ (%80)	Y ₄	0,35	0,28
MMT/CPx/TiO ₂ (%100)	Y ₅	0,35	0,35

7.3.3. In-vitro Salınım Deneyleri

MMT/CPx, MMT/CPx/TiO₂ ve ticari CPx numunelerinin in-vitro ilaç salınım deneyleri 37±5°C’de ve pH 1,2, 5,3 ve 7,4’de gerçekleştirilmiştir. Yapay mide, bağırsak ve kan ortamını hazırlamak için sırasıyla pH 1,2, 5,3 ve 7,4 olacak şekilde tampon çözeltiler kullanılmıştır. Hazırlanan mide ortamı tampon çözeltisi için 0,2 M 250 mL HCl ve 0,2 M 147 mL KCl kullanılmıştır. Kan ortamını hazırlamak için ise 0,1 M 197,5 mL KH₂PO₄ ve 0,1 M 250 mL NaCl kullanılmıştır. Ayrıca, CH₃COOH ve CH₃COONa.3H₂O kullanılarak bağırsak ortamı hazırlanmıştır. Tablet tampon çözeltiye atıldıktan sonra, ilgili çözeltiden her saat başı 5 mL çözelti alınmış ve hacmi sabit tutmak amacıyla ilgili ortama 5 mL taze çözelti eklenmiştir. Çözeltide kalan CPx konsantrasyonlarını belirlemek için, $\lambda_{\max}$ = 270 nm dalga boyunda UV–Vis spektrofotometresinde ölçümler absorbans değerleri ölçülmüştür. Salınım deneylerinde kullanılan formüller Eşitlik 7.1, Eşitlik 7.2 ve Eşitlik 7.3’de gösterilmektedir.

$$\% \text{Kümülatif salınım} = \sum_{t=1}^{t=n} \% \text{salınım} \quad (7.1)$$

$$\% \text{ Salınım} = \frac{m}{C_0 * V} * 100 \quad (7.2)$$

$$m = C_e * V * D \quad (7.3)$$

C_0 ; başlangıç çözeltisindeki madde konsantrasyonu (mg L⁻¹)

C_e ; denge çözeltideki madde konsantrasyonu (mg L⁻¹)

m ; t zamanında salınım miktarı (mg)

V ; çözelti hacmi (L)

t ; zaman (saat)

n ; salınımın %100'e ulaştığı zaman (saat)

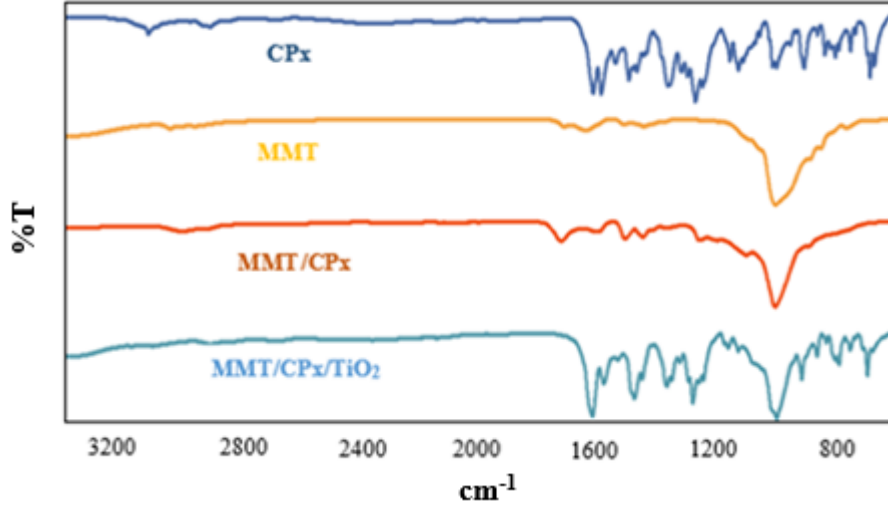
D ; seyreltme faktörü

8. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

8.1. Karakterizasyon

8.1.1. FTIR Analizi

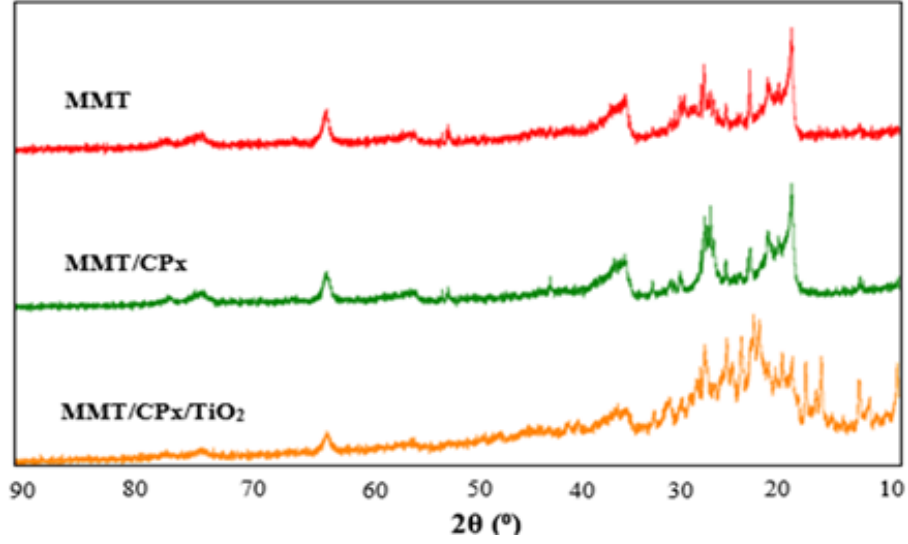
Şekil 8.1'de CPx, MMT, MMT/CPx ve MMT/CPx/TiO₂ yapılarına ait FTIR spektrumları gösterilmiştir. Literatüre göre, 4000-3000 cm⁻¹ aralığındaki bantlar, H₂O molekülüne ait O-H arasındaki gerilme titreşimini ifade etmektedir [169]. 3045 cm⁻¹ bandı, CPx'in FTIR spektrumunda H₂O molekülünün O-H arasındaki titreşim bandına atfetmektedir. MMT spektrumunda 3610-3630 cm⁻¹ arasında bulunan bantlar, asimetrik su molekülleri arasındaki titreşim bantlarına aittir [170]. 1750 ve 1700 cm⁻¹ aralığında ve 1650-1600 cm⁻¹ aralığında yer alan bantlar, sırasıyla karboksil grubundaki C=O yapısının gerilme titreşimine ve N-H yapısının eğilme titreşimlerine aittir. Ayrıca, CH₂ ve CH₃ eğilme titreşimleri 1550-1500 cm⁻¹ bant aralığında gösterilmektedir [171]. MMT/CPx spektrumunda, 1715 cm⁻¹ bandı karboksil grubundaki C=O yapısının gerilme titreşim bandını gösterirken, 1633 cm⁻¹, 1630 cm⁻¹ ve 1615 cm⁻¹ bantları sırasıyla MMT, MMT/CPx, MMT/CPx/TiO₂ spektrumlarındaki N-H yapısının eğilme titreşimlerine atfedilmektedir. 1638 cm⁻¹ ve 1300-1250 cm⁻¹ bant aralığında O-H yapısının eğilme titreşim bandı yer alırken, 1450-1400 cm⁻¹ bant aralığında C-O yapısına ait bant tanımlanmaktadır [171, 172]. Bu nedenle, MMT spektrumunda bulunan 1633 cm⁻¹ ve 1448 cm⁻¹ bantları, O-H ve C-O yapılarının eğilme titreşim bandına aittir. MMT/CPx, CPx ve MMT/CPx/TiO₂ spektrumunda O-H yapısının eğilme titreşimi 1271, 1284 ve 1292 cm⁻¹ bantları ile gösterilmektedir. 1030 cm⁻¹ bandı, Si-O-Si yapısının gerilme titreşim bandına atfetmektedir [173]. MMT, MMT/CPx ve MMT/CPx/TiO₂'ye ait FTIR spektrumlarında, Si-O-Si gerilme titreşim bandı 1023 ve 1027 cm⁻¹ bantlarıyla ifade edilmektedir. 694 cm⁻¹ bulunan bant, Ti-O yapısının gerilme titreşimine aittir [174]. MMT/CPx/TiO₂ spektrumunda, Ti-O gerilme titreşimine ait bant 699 cm⁻¹'de yer alırken, Ti-OH ve Ti-O yapılarına ait eğilme titreşim bantları sırasıyla 1630 ve 1383 cm⁻¹'de bulunmaktadır [175]. Bu nedenle, 1615 ve 1375 cm⁻¹ yer alan bantlar, Ti-OH ve Ti-O yapılarının eğilme titreşimlerine atfedilmektedir.



Şekil 8.1: Numunelerin FTIR spektrumları.

8.1.2. XRD Analizi

Şekil 8.2’de MMT, MMT/CPx ve MMT/CPx/TiO₂ yapılarına ait XRD diyagramları verilmiştir. Literatür çalışmaları incelendiğinde, MMT’e ait pikler $2\theta=19,6^\circ$, $27,92^\circ$, $35,09^\circ$ ve $60,25^\circ$ açılarında elde edilmektedir [176]. $2\theta=61,9^\circ$ açısında elde edilen pik, MMT kilinin dioctahedral yapısını ifade etmektedir [177]. Şekil 4.12’de verilen XRD diyagramı, $2\theta=19,7^\circ$, $27,7^\circ$, $34,8^\circ$ ve $61,8^\circ$ açılarda elde edilen pikler MMT kiline aittir. Aynı zamanda, dioctahedral yapıya ait pik $2\theta=61,8^\circ$ açısında elde edilmiştir. $26,39^\circ$ ’de bulunan 2θ değeri, literatürde CPx’nin karakteristik pikine atfedilmektedir [171]. MMT/CPx XRD spektrumuna göre, CPx’e ait pik $2\theta=27,6^\circ$ açısında görülmüştür. Ayrıca, MMT/CPx XRD diyagramında da görüldüğü gibi, $2\theta=23,5^\circ$ açısında MMT pik yoğunluğunda bir düşüş izlenirken, $2\theta=27,1^\circ$ açısında pikte bir artış gözlemlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlar, ajanların MMT kil yüzeyine tutunduğunu ifade etmektedir. Ayrıca, TiO₂’in karakteristik piki, literatürde $2\theta=25,35^\circ$ açısında görülmektedir [178]. MMT/CPx/TiO₂ XRD diyagramında görüldüğü gibi, $2\theta=25,1^\circ$ açısında TiO₂ yapısına ait pik bulunmuştur.



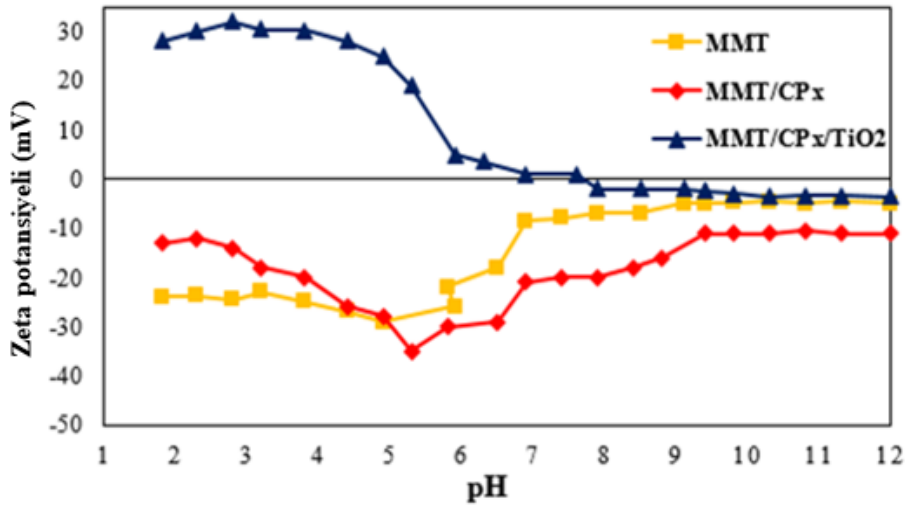
Şekil 8.2: Numunelerin XRD diyagramları.

8.1.3. BET Analizi ve Zeta Potansiyel Ölçümleri

MMT, MMT/CPx ve MMT/CPx/TiO₂ yapısının spesifik yüzey alanını belirlemek için BET analiz yöntemi kullanılmıştır. Analiz sonuçlarına göre, MMT'nin spesifik yüzey alanı 72,2 m² g⁻¹ elde edilirken, CPx, MMT yapısına katıldığında ise spesifik yüzey alanı 22,1 m² g⁻¹ olarak elde edilmiştir. Düşük MMT/CPx spesifik yüzey alanının, MMT ve CPx ara katmanlarında kalan CPx moleküllerinin immobilizasyonuna bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca, TiO₂, MMT/CPx nanokompozitinin yapısına katıldığında, spesifik yüzey alanının 11,63 m² g⁻¹'a düştüğü görülmüştür. Yapıya katılan malzemelerin, N₂ moleküllerinin geçişini engellediği ve nanokompozitte gözeneklerin tıkanmasına neden olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Adsorpsiyon prosesi genel olarak elektrostatik kuvvetler tarafından yönlendirildiği için, zeta potansiyel ölçümleri adsorban ve adsorbat arasındaki etkileşimleri açıklamak için kullanılmaktadır. Zeta potansiyeli pozitif olduğunda, adsorban yüzeyi negatif iyonların adsorpsiyonunu kolaylaştırırken, negatif olduğunda pozitif iyonlar adsorban yüzeyinden etkilenebilmektedir [179]. MMT/CPx/TiO₂ yapısının oluşturulmasında etkili yaklaşımı açıklamak için, pH 1-12 arasında zeta potansiyeli incelenmiştir. Şekil 8.3'de MMT, MMT/CPx ve MMT/CPx/TiO₂ yapısına ait zeta potansiyel değerleri gösterilmiştir. MMT kiline ait zeta potansiyel değerleri, seçilen pH aralığında, hidroksil gruplarının (-OH) neden olduğu negatif yüklü yüzey sebebiyle negatif olarak elde edilmiştir [180]. CPx modifikasyonundan sonra, MMT/CPx ait zeta potansiyel değerleri negatif olarak çıkmıştır. MMT/CPx yapısının zeta potansiyel değerlerine

göre, CPx'in MMT kilinin yüzeyinde bulunabileceği kil ara tabakalarının kısmi çökmesinden dolayı MMT'nin zeta potansiyelinden daha negatif değerler elde edilmiştir [163]. Buna ek olarak, MMT/CPx/TiO₂ ait pH_{zpc} 7,64 olarak bulunmuştur. Bu durumda, MMT/CPx nanokompoziti yapısına TiO₂ katıldığında, MMT/CPx/TiO₂'nin yüzeyi pH 7,64'e kadar pozitif olarak yüklenmiş olup, bu pH değerinden sonra yüzey yükü negatif olmuştur. Bu durumda, TiO₂'nin MMT/CPx yapısına katıldığı kanıtlanmıştır.

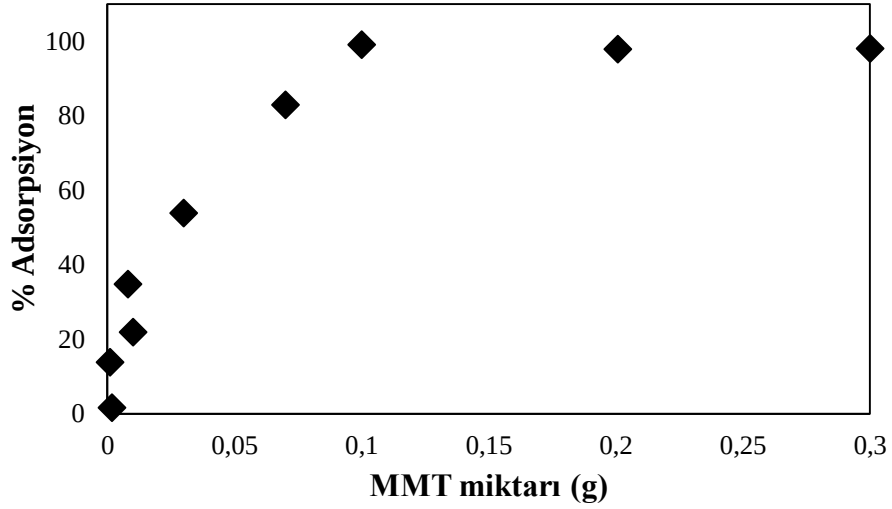


Şekil 8.3: Numunelerin Zeta potansiyel ölçümleri.

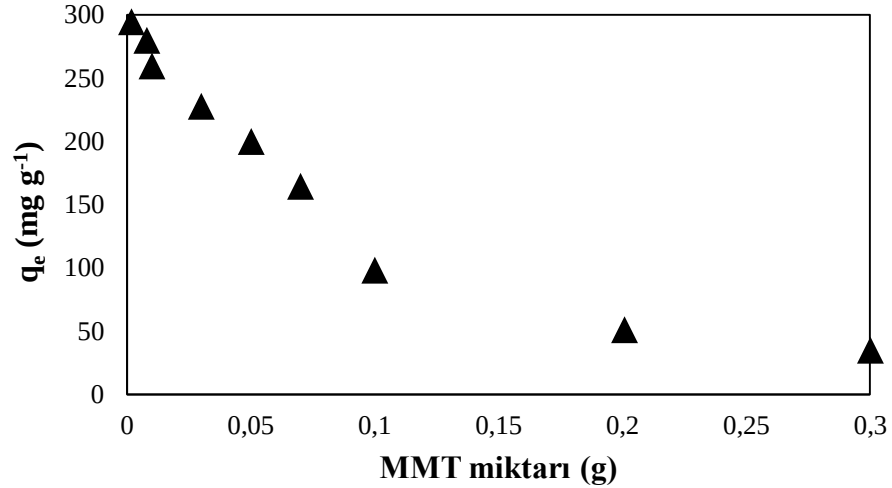
8.2. Adsorpsiyon Deney Sonuçları

8.2.1. MMT Katı Miktarı Belirlenmesi

CPx salınım deneylerinde kullanılacak olan uygun MMT madde miktarını belirlemek amacıyla 7.2.1'de belirtildiği üzere farklı MMT madde miktarlarında, CPx adsorpsiyon denemeleri yapılmıştır. Şekil 8.4 ve Şekil 8.5'de denemeler sonucunda elde edilen MMT miktarına karşılık adsorpsiyon yüzdesi ve adsorpsiyon kapasitesi verilmektedir.



Şekil 8.4: Yüzde adsorpsiyon üzerine MMT katı miktarı etkisi.



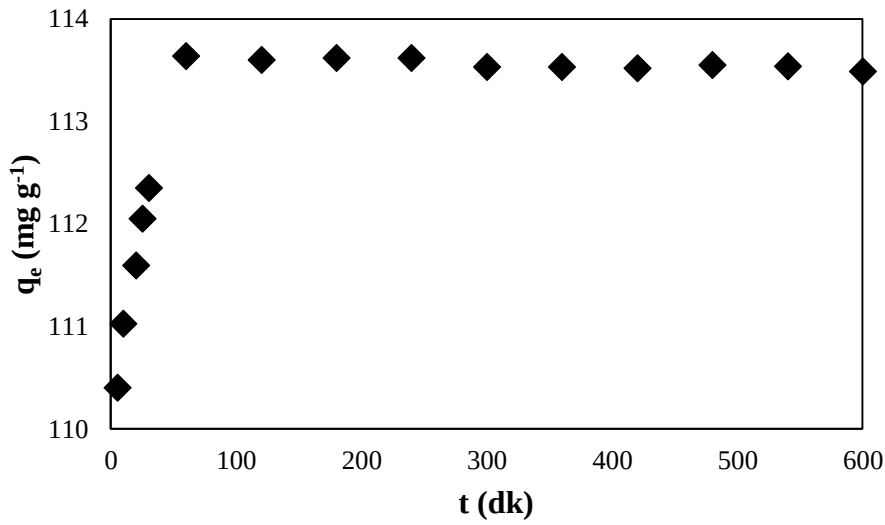
Şekil 8.5: Adsorpsiyon kapasitesi üzerine MMT katı miktarı etkisi.

Şekil 8.4 ve Şekil 8.5’de gösterildiği üzere CPx adsorpsiyonu, MMT katı miktarının artması ile artış göstermiştir. Elde edilen sonuçlara göre, maksimum adsorpsiyon 0,1 g MMT miktarında %99,2 olarak elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre 0,1 g MMT’in CPx adsorpsiyonunun gerçekleşmesi için yeterli miktar olduğu kabul edilmiştir. Daha sonra yapılan denemelerde bu değer sabit tutulmuştur. MMT miktarının artmasıyla adsorpsiyon kapasitesinde azalma görülmüştür. Bu azalmanın nedeni, yüksek adsorban dozlarında, mevcut CPx moleküllerinin adsorban üzerindeki artan adsorpsiyon sitelerini tam olarak kaplayamamasından kaynaklanabilmektedir [181]. Adsorpsiyon kapasitesine ait formül Eşitlik 2.1’de gösterilmektedir. CPx adsorpsiyon denemelerinde başlangıç konsantrasyonu ve hacim sabit tutulmuş ve

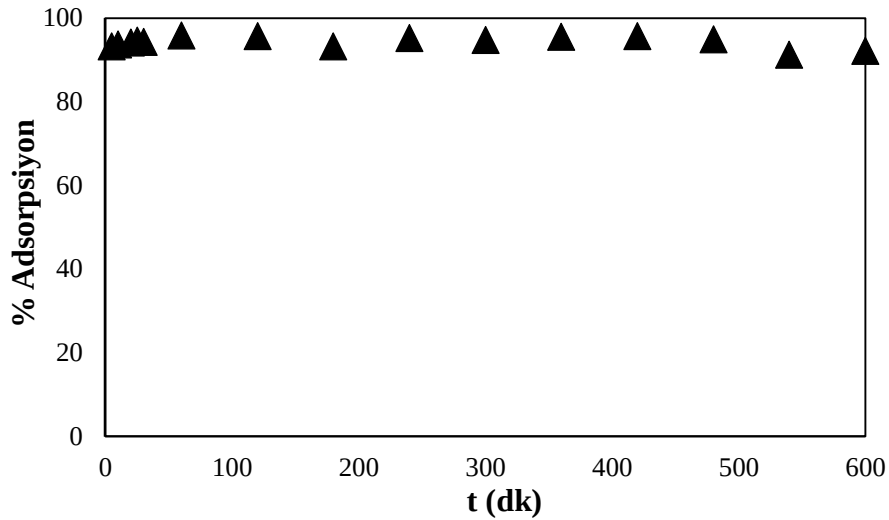
çözeltide kalan CPx madde miktarında artış görülmüştür. Bu durumda, MMT madde miktarının artmasıyla adsorpsiyon kapasitesinde azalma meydana gelmiştir. 0,1 g MMT miktarında adsorpsiyon kapasitesi $98,51 \text{ mg g}^{-1}$ olarak elde edilmiştir.

8.2.2. MMT-CPx Temas Süresi Etkisi

Adsorpsiyon denemelerinin gerçekleştirileceği temas süresinin bulunması için, 7.2.2’de belirtildiği gibi belirli sürelerde adsorpsiyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 8.6 ve 8.7’de zamana karşı 0,1 g adsorbanın tuttuğu CPx miktarı ve adsorpsiyon yüzdesi verilmiştir.



Şekil 8.6: Adsorpsiyon kapasitesi üzerine temas süresi etkisi.



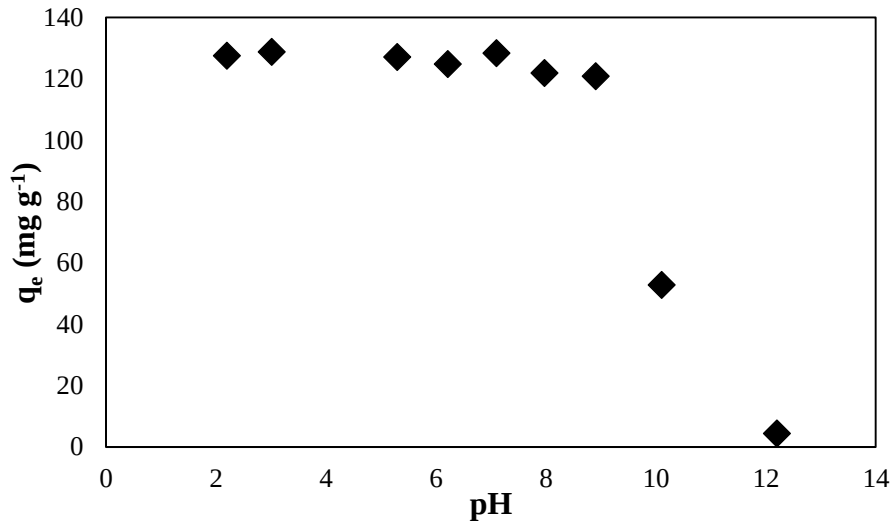
Şekil 8.7: Yüzde adsorpsiyon üzerine temas süresi etkisi.

CPx adsorpsiyon denemelerinde kullanılacak olan uygun temas süresi belirlenirken, adsorpsiyonun tamamlandığı ve adsorbanın daha fazla maddeyi yüzeyinde tutamayıp doygun hale geldiği süre temel alınmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, birim gram adsorbanın tuttuğu madde miktarı 60 dk yaklaşık olarak $113,64 \text{ mg g}^{-1}$ olarak elde edilmiş olup bu saatten sonra adsorbanın CPx tutma kapasitesinde değişim meydana gelmemiştir. MMT kili için 60 dk elde edilen CPx tutma yüzdesi ise yaklaşık %96 olarak elde edilmiştir. Bu sebeple uygun temas süresi 60 dk olarak belirlenmiş ve bu süre yapılan denemelerde sabit tutulmuştur.

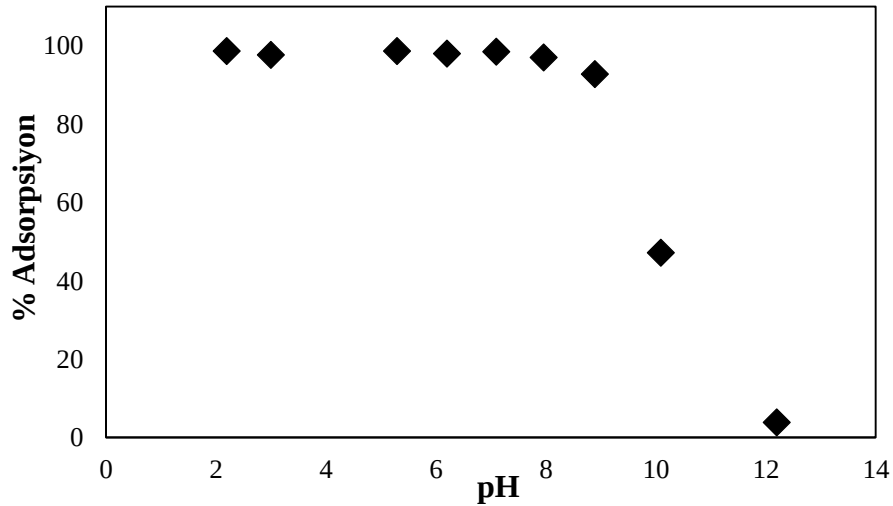
Literatürde yapılmış olan çalışmalara göre, kullanılan adsorbana bağlı olarak CPx giderimi için farklı temas süreleri bulunmuştur. Wu ve diğ. (2010) tarafından yapılan çalışmada, CPx'nin, sodyum-montmorillonit (Na-MMT) adsorbanı ile etkileşimi ve CPx giderimi çalışılmıştır. Çalışma sonucunda, CPx giderimi için uygun temas süresi 20 saat olarak elde edilmiştir [150]. Liu ve diğ. (2017) tarafından yapılan çalışmada, hümkik asit adsorban olarak kullanılmış ve CPx ve sülfometoksazolün (SMZ) adsorpsiyon davranışları ve mekanizmaları araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre, CPx giderimi için uygun temas süresi 12 saat olarak belirlenmiştir [153]. Balarak ve diğ. (2017) tarafından yapılmış olan, kırmızı çamurun asitle aktive edilmesiyle, sentetik atık sulardan CPx giderimi çalışmasında CPx için uygun temas süresi 75 dakika bulunmuştur [157].

8.2.3. MMT-CPx pH Etkisi

CPx adsorpsiyon denemelerinde kullanılacak olan uygun pH değerin bulunması için, 7.2.3’de belirtildiği gibi, 250 mg L⁻¹ CPx çözeltisi, 0,1 g MMT farklı pH değerlerine ayarlanarak 60 dk süreyle çalkalanmıştır. Şekil 8.8 ve Şekil 8.9’da pH değerlerine karşı adsorpsiyon kapasitesi ve yüzde adsorpsiyon grafikleri gösterilmiştir.



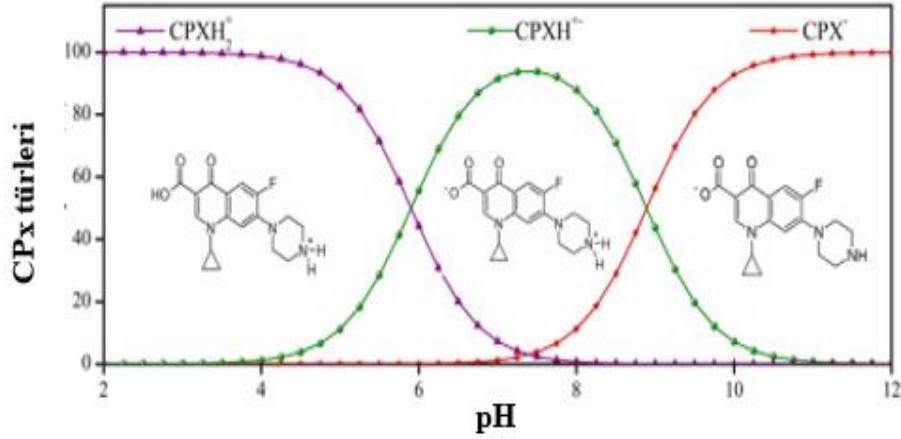
Şekil 8.8: Adsorpsiyon kapasitesi üzerine pH etkisi.



Şekil 8.9: Yüzde adsorpsiyon üzerine pH etkisi.

Elde edilen sonuçlara göre, pH artışının CPx adsorpsiyonunda azalışa neden olduğu görülmüştür. CPx adsorpsiyonu yaklaşık pH 8’e kadar değişim göstermezken, pH 8’den itibaren adsorpsiyonda düşüş gözlenmiştir.

CPx, düşük ve yüksek pH değerlerinde, yüksek çözünürlüğe sahip bir antibiyotiktir. pH değerlerine bağlı olarak CPx'e ait tür dağılım diyagramı Şekil 8.10'da gösterilmektedir.



Şekil 8.10: CPx türlerinin pH değerlerine bağlı olarak tür diyagramı [181].

Şekil 8.10'da gösterilen tür dağılım diyagramına göre, pH 5,9'un altında amin grubunun protonlanmasından dolayı CPx katyonik (CPx⁺) formdadır. pH 8,9'dan büyük olduğu zaman karboksilik asidin iyonizasyonundan dolayı anyonik (CPx⁻) forma gelen CPx, pH 5,9-8,9 aralığında zwitteriyonik özellik göstermektedir.

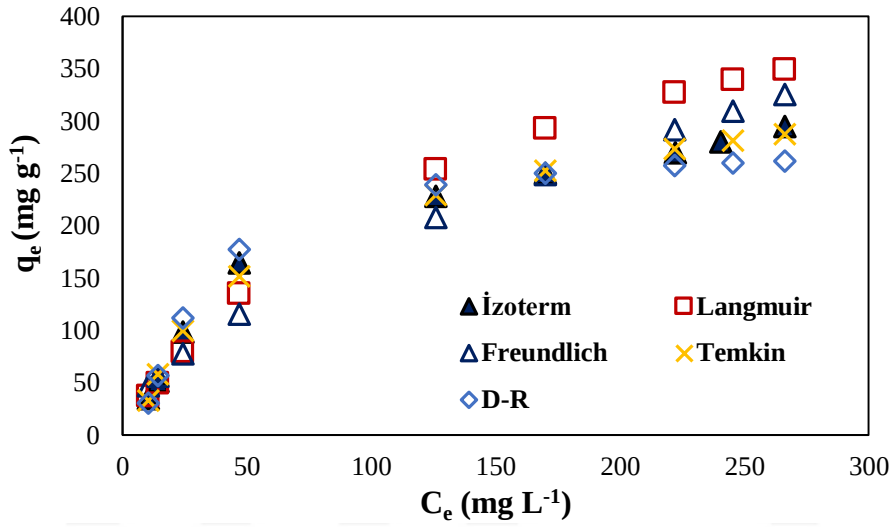
Şekil 8.8 ve Şekil 8.9'da elde edilen sonuçlara göre, düşük pH değerlerinde yüzde adsorpsiyonun yüksek olduğu görülmüş olup pH 8'den itibaren hızlı bir düşüş meydana gelmiştir. Bu davranış, MMT'in yüzey yükü ile CPx toplam yükü arasındaki ilişki ile açıklanabilmektedir. Katyonik formun oluşması (CPx⁺), MMT'in negatif yüklü silanol tabakalarında meydana gelen adsorpsiyonun güçlü olduğunu göstermektedir. pH 8'den itibaren meydana gelen hızlı düşüş, sulu çözeltide CPx'in anyonik formda (CPx⁻) bulunması nedeniyle, negatif yüzey yüküne sahip MMT ile aralarında gerçekleşen itme kuvvetleri bağlı olmaktadır [182]. Buna göre, MMT kilinin CPx adsorpsiyonu için en uygun pH değerinin yaklaşık olarak 2-8 aralığında olduğu belirlenmiştir. MMT adsorbanı üzerinde maksimum CPx tutma yüzdesi pH 7 değerinde %98 civarında iken, maksimum adsorpsiyon kapasitesinin 128 mg g⁻¹ civarında olduğu gözlemlenmiştir.

Literatürde yapılmış olan çalışmalara göre, kullanılan adsorbana bağlı olarak CPx giderimi için uygun farklı pH değerleri bulunmuştur. Wu ve diğ. (2010) tarafından yapılan çalışmada, CPx'nin, sodyum-montmorillonit (Na-MMT) adsorbanı ile

etkileşimi ve CPx giderimi çalışılmış olup, CPx giderimi için en uygun pH değeri 7 olarak elde edilmiştir [150]. Yin ve diğ. (2018) tarafından, siyah turmalin, atık sulardan CPx giderimi çalışmasında en uygun pH değeri 5,5 olarak bulunmuştur [152].

8.2.4. MMT-CPx İzoterm Denemesi

İzoterm denemelerinde farklı miktarlardaki MMT killeri 7.2.1’de belirtildiği gibi kullanılarak denemeler yapılmıştır. Şekil 8.11’de çözeltide kalan CPx miktarına karşılık bir gram adsorbanın adsorpladığı CPx miktarı gösterilmiştir.

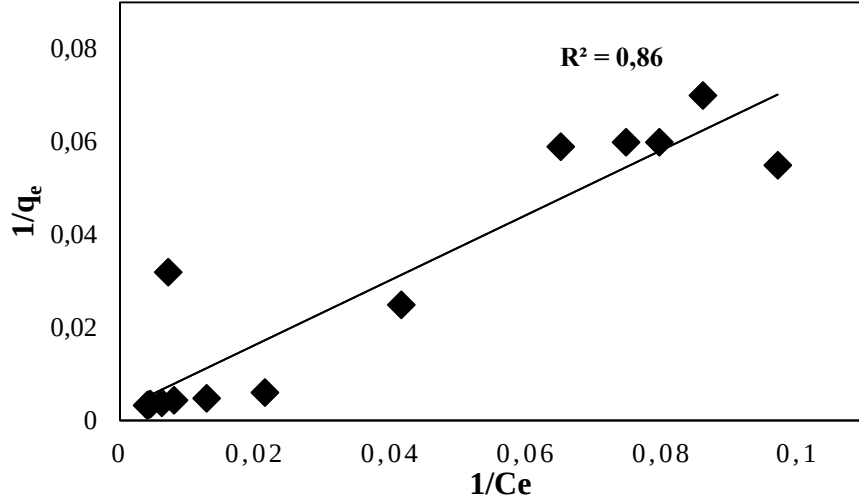


Şekil 8.11: Adsorpsiyon izoterm grafiği.

Şekil 8.11’de görüldüğü gibi, çözeltide kalan CPx miktarları arttıkça bir gram adsorbanın tuttuğu CPx miktarında artış görülmüştür. İzoterm denemesi, adsorbanın daha fazla madde adsorplayamayacağı miktara kadar devam ettirilmiştir. Şekil 8.11’de verilen izoterm grafiğine göre, maksimum adsorpsiyon kapasitesi 266,13 mg g⁻¹ değerine ulaşmıştır.

8.2.5. MMT-CPx İzoterm Modellemesi

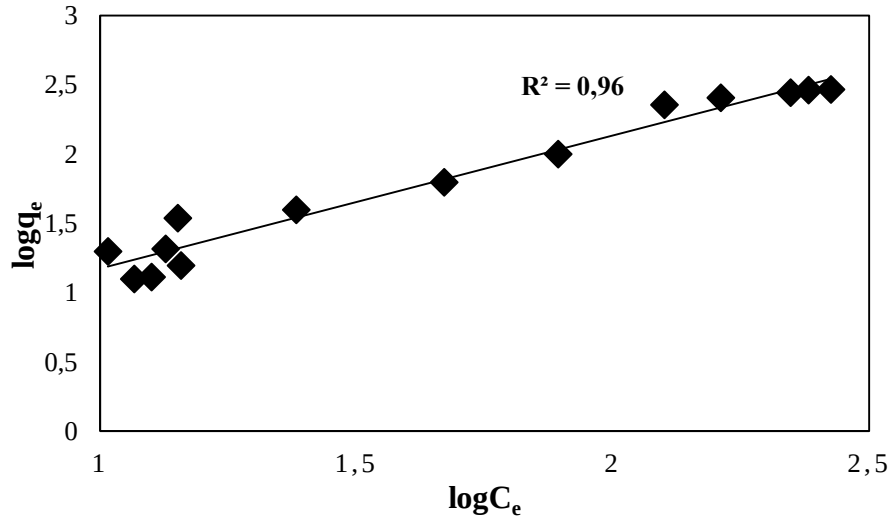
CPx adsorpsiyonunun MMT yüzeyinde gerçekleştiği izoterm modelinin belirlenmesi amacıyla Langmuir, Freundlich, Temkin ve Dubinin-Redushkevich izoterm modelleri kullanılmıştır. 2.3’de belirtildiği gibi Eşitlik 2.3 kullanılarak $1/c_e$ ’ye karşı $1/q_e$ grafiği çizilmiş ve lineerleştirilmiş Langmuir izoterm modelinin bilinmeyenleri olan Q_m ve b değerleri hesaplanmıştır. Şekil 8.12’de Langmuir izoterm modeline ait grafik verilmektedir.



Şekil 8.12: CPx-MMT için Langmuir İzoterm Modeli Grafiği.

Şekil 8.12'ye göre hesaplanmış olan MMT için maksimum CPx tutma kapasitesi olan Q_m değeri $416,66 \text{ mg g}^{-1}$, Langmuir izoterm sabiti olan b ise $0,0034 \text{ L g}^{-1}$ olarak elde edilmiştir.

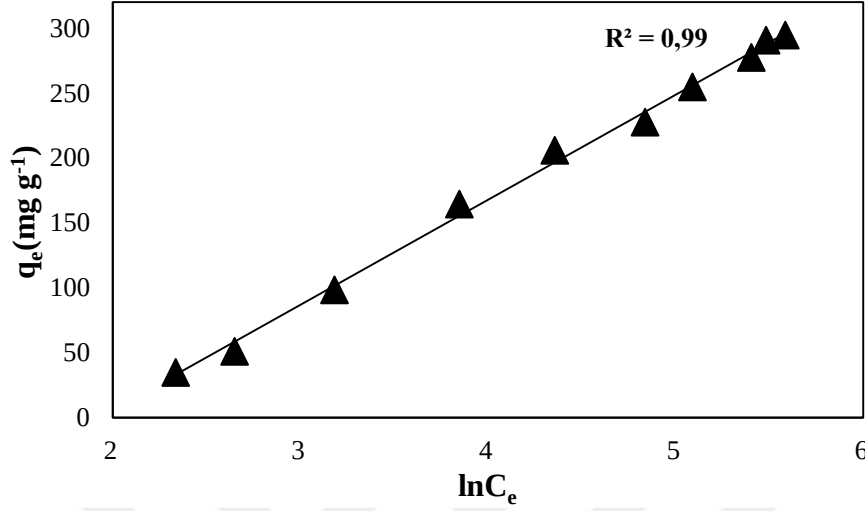
Freundlich izoterm modeli ise, 2.3'de belirtilmiş olan Eşitlik 2.5'e göre $\log c_e$ 'ye karşı $\log q_e$ grafiği çizilerek elde edilmiştir. Şekil 8.13'de Freundlich izoterm model grafiği verilmektedir.



Şekil 8.13: CPx-MMT için Freundlich İzoterm Modeli Grafiği.

Şekil 8.13'e göre hesaplanan n değeri 1,0391 ve MMT için maksimum CPx tutma kapasitesi olan K_F değeri $1,6262 \text{ mg g}^{-1}$ olarak bulunmuştur.

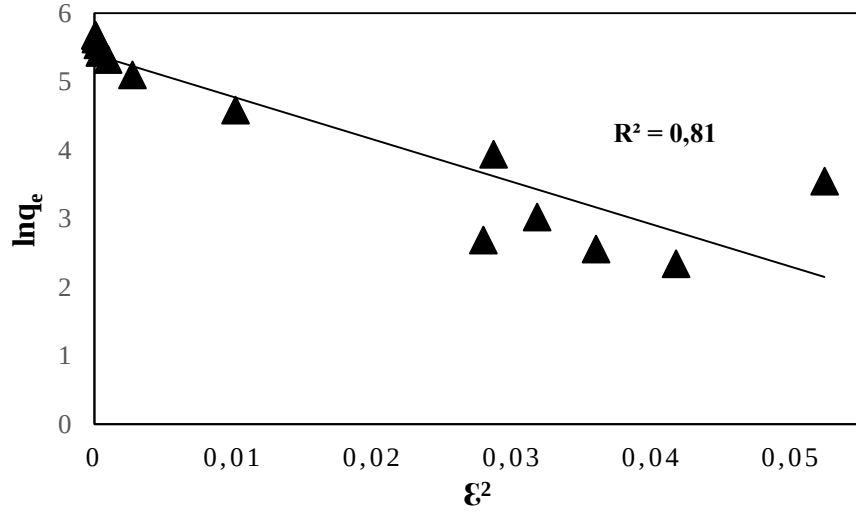
Temkin izoterm modeli, 2.3’de Eşitlik 2.9’da verilmiş olan denkleme göre $\ln C_e$ ’ye karşı q_e grafiği Şekil 8.14’de gösterildiği gibidir. Grafikten elde edilen verilerden eğim ve kayım değerleri kullanılarak b ve K_t sabitleri hesaplanabilmektedir.



Şekil 8.14: CPx-MMT için Temkin İzoterm Modeli Grafiği.

Şekil 8.14’e göre hesaplanan b değeri 0,0306 ve K_t değeri 0,1466 L g⁻¹ olarak hesaplanmıştır.

Dubinin-Redushkevich izoterm modellemesi için 2.3’de açıklandığı gibi Eşitlik 2.11 kullanılmış ve Şekil 8.15’de verilmiş olan Dubinin-Redushkevich izoterm grafiği ε^2 ’ye karşı $\ln q_e$ olarak çizilmiştir. Bu grafiğe göre, eğimden B değeri, kayımdan ise $\ln Q_m$ değeri hesaplanabilmektedir.



Şekil 8.15: CPx-MMT için Dubinin-Redushkevich İzoterm Modeli Grafiği.

Şekil 8.15'e göre hesaplanan B değeri $62,02 \text{ mmol}^2 \text{ kJ}^{-2}$ ve Q_m değeri $221,03 \text{ mg g}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır. Çizelge 8.1'de tüm izoterm modellerine ait denklemler ve değerler verilmektedir.

Çizelge 8.1: CPx-MMT için tüm izoterm modellerine ait veriler.

İzoterm modelleri	Lineer denklem	İzoterm sabitleri
		$Q_m = 416,66$
Langmuir izotermi	$y = 0,6991x + 0,0024$	$b = 0,0034$
		$R^2 = 0,86$
		$K_F = 1,6262$
Freundlich izotermi	$y = 0,9623x + 0,2112$	$n = 1,0391$
		$R^2 = 0,96$
		$b = 0,0306$
Temkin izotermi	$y = 81,006x + 156,19$	$K_t = 0,1466$
		$R^2 = 0,99$
		$B = 62,02$
Dubinin-Redushkevich izotermi	$y = -62,02x + 5,3983$	$Q_m = 221,03$
		$E = 0,0893$
		$R^2 = 0,81$

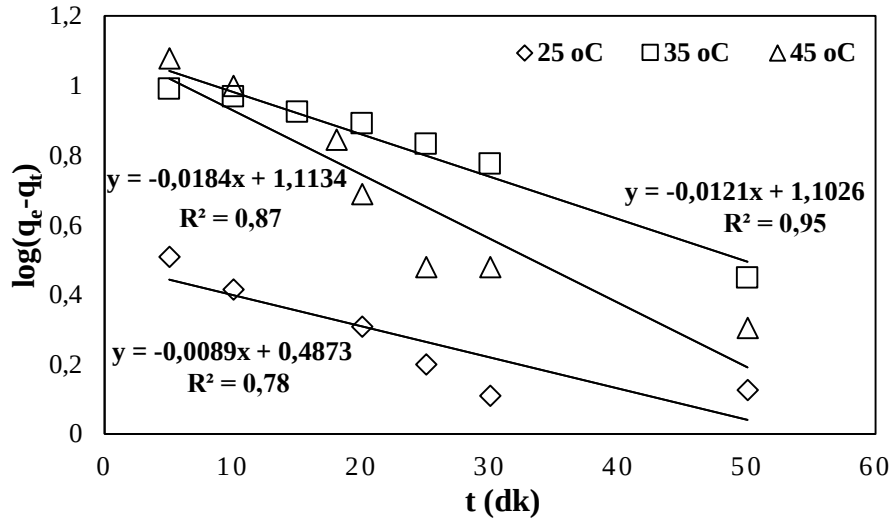
MMT adsorbanı üzerinde CPx adsorpsiyonu için izoterm modelinin uygunluğu korelasyon katsayı değerlerinin (R^2) karşılaştırılması ile belirlenmektedir. Langmuir izoterminin korelasyon katsayısı 0,86 iken, Freundlich izotermi için korelasyon katsayısı 0,96, Temkin izoterm modelinin korelasyon katsayısı 0,99, Dubinin-Redushkevich izoterm modelininki ise 0,81 olarak hesaplanmıştır. Buna göre, Temkin izoterm modelinin CPx adsorpsiyonu için uygun izoterm modeli olduğu kabul edilmektedir. şekil 8.11’de izoterm modellerinden hesaplanmış olan q_e değerlerinin deneysel olarak elde edilen q_e değerleri ile olan uyumu gösterilmektedir. Deneysel q_e değerine en uygun olan izoterm modelinin yine Temkin izoterm modeli olduğu gözlemlenmiştir.

Literatürde yapılan çalışmalarda, adsorbana bağlı olarak uygun izoterm modelleri bulunmuştur. Carabineiro ve diğ. (2011) tarafından, adsorban olarak karbonun türevleri olan, aktif karbon, karbon nanotüpler ve karbon xerojel kullanılarak CPx giderimi sağlanmıştır. Çalışma sonucunda Langmuir izoterm modeli en iyi uyumu sağlamıştır [130]. Yin ve diğ. (2018) tarafından, siyah turmalin adsorbanı kullanılarak atık sulardan CPx giderimi için yapılan çalışmada Freundlich izoterm modeli en uygun korelasyonu sağlamıştır [152]. Liu ve diğ. (2017) tarafından yapılan çalışmada, CPx giderimi için hümik asit adsorban olarak kullanılmış ve en uygun izoterm modelinin Freundlich izoterm modeli olduğu sonucuna varılmıştır [153]. Adekola ve diğ. (2016) tarafından yapılan çalışmada ise adsorban olarak hematit ve hematit-kaolin kompoziti kullanılarak CPx giderimi araştırılmış olup en uygun korelasyonu Temkin izoterm modeli sağlamıştır [181].

8.2.6. CPx-MMT Adsorpsiyon Kinetiği

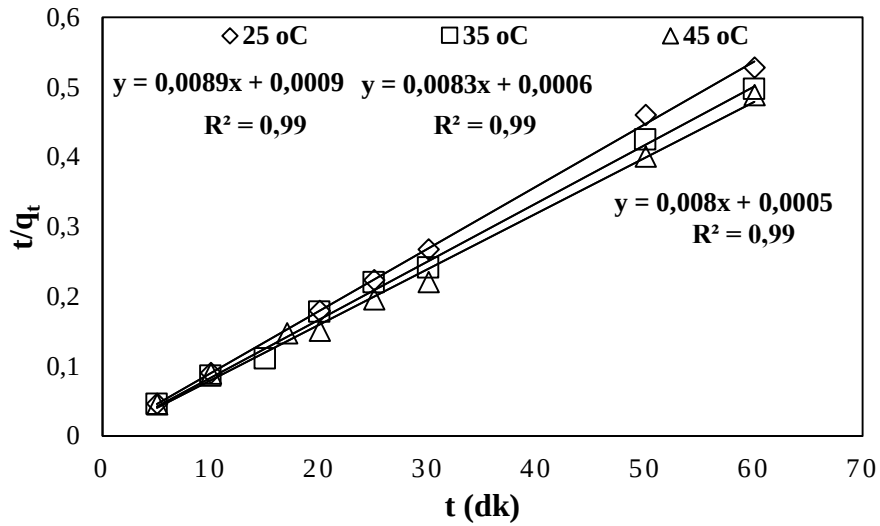
MMT adsorbanı üzerinde CPx adsorpsiyon mekanizmasını daha iyi açıklayabilmek adına adsorpsiyon kinetiği incelenmiştir. Literatürde en çok, birinci ve ikinci dereceden yalancı kinetik model, partikül i difüzyon eşitliği ve Elovich eşitliği adsorpsiyon mekanizmasının belirlenmesi için kullanılmaktadır.

Yalancı birinci dereceden kinetik model için 2.4’de belirtildiği gibi Eşitlik 2.20 kullanılarak t ’ye karşı çizilen $\log(q_e - q_t)$ grafiği farklı sıcaklık değerleri için şekil 8.16’da gösterilmektedir.



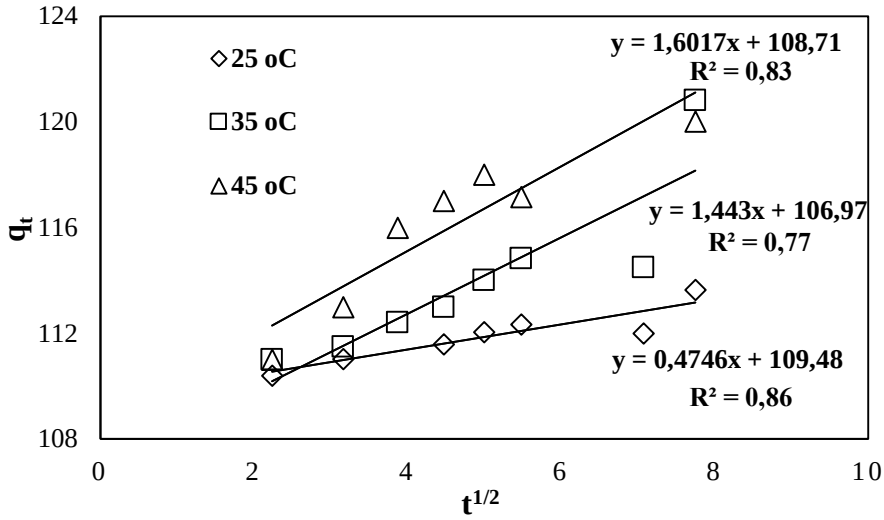
Şekil 8.16: MMT-CPx için yalancı birinci dereceden kinetik model.

Yalancı ikinci dereceden kinetik modeli Eşitlik 2.21’de verilmekte ve t ’ye karşı t/q_t grafiği Şekil 8.17’de gösterilmektedir.



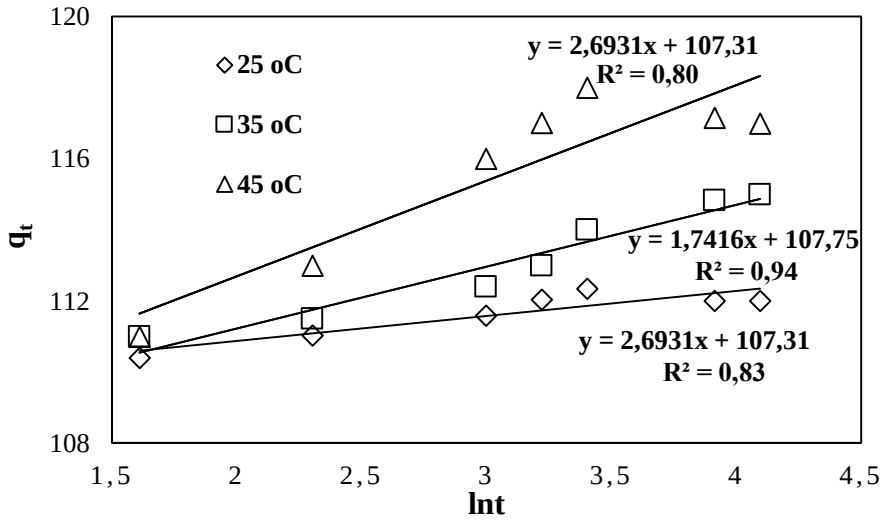
Şekil 8.17: MMT-CPx için yalancı ikinci dereceden kinetik model.

Partikül içi difüzyon modeli ise Eşitlik 2.22’de belirtildiği gibidir ve $t^{1/2}$ ’ye karşı çizilen q_t grafiği Şekil 8.18’de gösterildiği gibidir.



Şekil 8.18: MMT-CPx için partikül içi difüzyon kinetik model.

CPx adsorpsiyonu için son olarak Elovich kinetik modeli incelenmiştir. $\ln t$ değerlerine karşı q_t değerleri grafiğe geçirildiği zaman α ve β değerleri hesaplanabilmektedir. Şekil 8.19’da $\ln t$ ’ye karşılık q_t değerleri gösterilmiştir.



Şekil 8.19: MMT-CPx için Elovich kinetik model.

Şekil 8.16, Şekil 8.17, Şekil 8.18 ve Şekil 8.19’da verilen grafiklere göre hesaplanan k_1 , k_2 , hesaplanan q_e değerleri, k_{int} , β ve α değerleri ve grafiklerin korelasyon katsayıları Çizelge 8.2’de verilmektedir.

Çizelge 8.2: MMT-CPx adsorpsiyonunun kinetik parametreleri.

Sıcaklık (°C)	Yalancı birinci dereceden kinetik model			Yalancı ikinci dereceden kinetik model		
	k_1	$q_{e,hesap.}$	R^2	k_2	$q_{e,hesap.}$	R^2
25	0,0089	3,0710	0,78	0,088	112,36	0,99
35	0,0270	12,664	0,95	0,114	120,48	0,99
45	0,0410	12,980	0,87	0,128	125,00	0,99

	Partikül içi difüzyon kinetik model			Elovich eşitliği		
	k_{int}	c	R^2	α	β	R^2
25	0,464	109,48	0,83	$9,15 \cdot 10^{67}$	0,7012	0,80
35	1,443	106,97	0,77	$4,24 \cdot 10^{16}$	1,7416	0,94
45	1,601	108,71	0,86	$7,49 \cdot 10^{16}$	2,6931	0,83

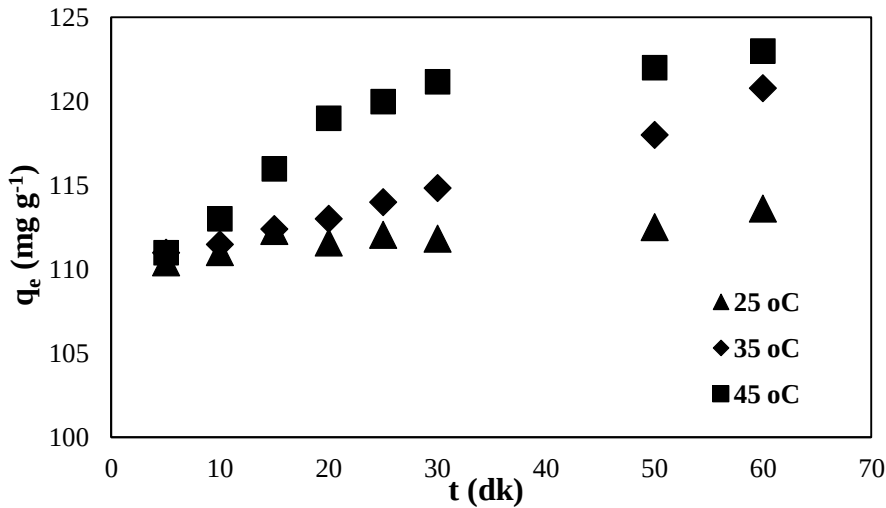
Çizelge 8.2’de de belirtildiği gibi, farklı sıcaklıklardaki kinetik eşitliklerin korelasyon katsayıları karşılaştırıldığında, yalancı ikinci dereceden kinetik model her sıcaklıkta sisteme diğer kinetik modellerden daha iyi uyum sağlamıştır. 25°C, 35°C ve 45°C sıcaklıklarda sırasıyla, yalancı ikinci dereceden kinetik model korelasyon katsayıları 0,99, 0,99 ve 0,99 olarak hesaplanmıştır. Yalancı ikinci dereceden kinetik eşitlikte hesaplanan q_e değeri 25°C sıcaklıkta 112,36 mg g⁻¹ olarak bulunmuş ve deneysel olarak bulunan q_e değeri 113,64 mg g⁻¹ ile uygunluk göstermiştir. MMT varlığında CPx adsorpsiyonu yalancı ikinci dereceden kinetik modele uygunluk göstermesinden dolayı partikül içi difüzyon modelinin hız belirleyici basamak olmadığı, diğer basamakların hız belirleyici basamaklar olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Aynı zamanda sıcaklık değerlerinin artmasıyla hız sabitinde ve adsorpsiyon kapasitesinde artış görülmüştür.

Literatürde farklı adsorbanlar kullanılarak yapılan CPx adsorpsiyon çalışmalarında da yalancı ikinci dereceden kinetik modelin CPx adsorpsiyon mekanizmasına daha iyi

uyum sağladığı belirtilmiş ve yapılan deneysel çalışmanın literatürde bulunan veriler ile uyum gösterdiği gözlemlenmiştir [129, 152, 155-157].

8.2.7. CPx-MMT Adsorpsiyon Termodinamiği

Sıcaklığa bağlı olarak yapılan adsorpsiyon çalışması, adsorpsiyon boyunca gerçekleşen entalpi (ΔH^0), entropi (ΔS^0) ve gibbs serbest enerjisinde (ΔG^0) meydana gelen değişiklikler hakkında bilgi vermektedir. ΔH^0 değeri 2.5’de verilmiş olan Eşitlik 2.25 kullanılarak hesaplanmıştır. ΔG^0 değerini hesaplamak için kullanılacak olan K değeri Eşitlik 2.26 kullanılarak hesaplanmış ve bulunan K değeri Eşitlik 2.27’de yerine yazılarak ΔG^0 değeri elde edilmiştir. ΔS^0 değeri ise Eşitlik 2.25 ve Eşitlik 2.27 kullanılarak hesaplanmış olan ΔH^0 ve ΔG^0 değerlerinin Eşitlik 2.28’de yerlerine konmasıyla elde edilmiştir. ΔH^0 , ΔG^0 ve ΔS^0 değerlerinin hesaplanmasında ideal gaz sabiti (R) $8,314 \times 10^{-3}$ kJ (mol K) $^{-1}$ olarak kullanılmıştır. Kullanılan sıcaklık değerleri (25, 35 ve 45°C), literatürde bulunan CPx adsorpsiyon çalışmaları temel alınarak seçilmiştir [129, 153, 183, 184]. Bu sıcaklıklarda gerçekleştirilen adsorpsiyon denemelerine ait zamana karşı MMT adsorbanının CPx tutma kapasitesi Şekil 8.20’de verilmektedir.



Şekil 8.20: MMT-CPx termodinamik grafiği.

Çizelge 8.3’de 60 dk sonunda bu sıcaklıklarda MMT adsorbanının CPx tutma kapasiteleri verilmektedir.

Çizelge 8.3: MMT adsorbanı üzerine farklı sıcaklıklarda CPx adsorpsiyonu.

Sıcaklık (°C)	q _e (mg g ⁻¹)
25	113,63
35	120,81
45	123,01

Çizelge 8.4’de 25, 35 ve 45°C sıcaklıklarda gerçekleştirilmiş olan denemeler sonucunda Eşitlik 2.25, Eşitlik 2.27 ve Eşitlik 2.28 kullanılarak hesaplanmış olan termodinamik parametreler verilmektedir.

Çizelge 8.4: MMT-CPx adsorpsiyonu için termodinamik parametreler.

T (K)	ΔH° (kJ mol ⁻¹)	ΔG° (kJ mol ⁻¹)	ΔS° (J (mol K) ⁻¹)	K
298		-8,0672		25,94
308	19,3707	-8,8537	0,0919	31,73
318		-9,9117		42,47

MMT adsorbanı kullanılarak CPx adsorpsiyonu, ΔH° değerinin pozitif çıkması sebebi ile adsorpsiyon endotermik olarak gerçekleşmektedir. Bu durum adsorpsiyonun sıcaklık artışı ile artacağını göstergesidir. Literatürde, fiziksel adsorpsiyon için ΔH° değeri 80 kJ mol⁻¹’den daha küçükken, kimyasal adsorpsiyon için ΔH° değeri 80 kJ mol⁻¹’den daha büyüktür [185]. Bu durum, CPx adsorpsiyonunun fiziksel adsorpsiyon işlemine karşılık geldiğinin bir göstergesidir. Aynı zamanda, sıcaklık artışının denge sabiti değerinde de artmaya sebep olması ile desteklenmektedir. ΔG° değerinin negatif çıkması, adsorpsiyonun kendiliğinden gerçekleştiğini göstermektedir. Sıcaklık değeri arttıkça ΔG° değerlerinin azalmasından dolayı adsorpsiyon daha kolay gerçekleşmektedir. ΔS° değerinin pozitif çıkması, çözelti fazıyla karşılaştırıldığı zaman çözelti/adsorban ara yüzeyindeki düzensizliğin arttığını göstermektedir. Literatürde endotermik olarak gerçekleşen CPx adsorpsiyonu çalışmaları bulunmakta ve deneysel verilerin literatür verileriyle uyum sağladığı görülmektedir [183, 186].

8.2.8. MMT-CPx Adsorpsiyon Mekanizması

MMT ve CPx arasındaki adsorpsiyon mekanizması zeta potansiyel ölçümleri ile ilişkilendirilerek açıklanabilmektedir.

Bu çalışmada, çözelti pH'ı, CPx adsorpsiyon kapasitesi üzerinde kuvvetli bir etkiye sahiptir. CPx, pH 5,9'un altında amin grubunun protonlanması nedeniyle katyonik (CPx^+) özelliğe sahiptir. pH 8,9'dan büyük olduğunda, CPx karboksilik asidin iyonizasyonu nedeniyle anyonik (CPx^-) formda bulunmaktadır. Ayrıca, pH 5,9-8,9 arasındaki zwitteriyonik özellikleri göstermektedir [156].

Zeta potansiyel ölçümlerine göre, incelenen pH aralığında, MMT kilinin yüzey yükü negatif olarak elde edilmiştir. Elektrostatik etkileşimler, yüklü adsorban yüzeyi ve adsorbat arasındaki adsorpsiyon işlemi sırasında ortaya çıkmaktadır. Şekil 6.5'e göre, düşük pH değerlerinde, elektrostatik etkileşimlerin CPx'in katyonik formda olması ve MMT kil yüzeyinin negatif yüklü olması nedeniyle oldukça güçlü olduğu görülmüştür. Bu nedenle, MMT'nin negatif yüzeyi ile CPx'in katyonik formu arasındaki elektrostatik etkileşimler, CPx adsorpsiyon kapasitesini düşük pH'larda maksimum değerlerde tutmuştur. Bununla birlikte, CPx pH 8,9'dan sonra anyonik formda olduğundan, MMT'nin negatif yüzeyi tarafından itilmiştir. Bu durumda, bu pH değerinden sonra adsorpsiyon kapasitesinde bir azalma gözlenmiştir.

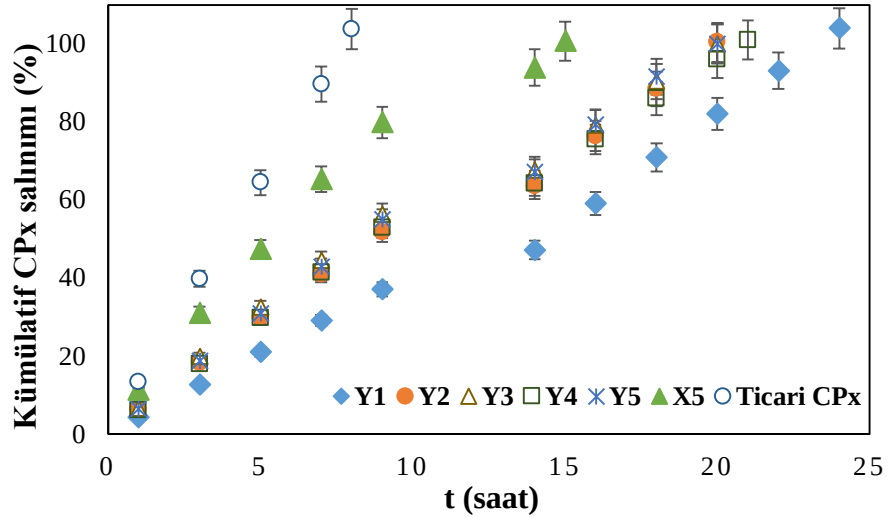
8.3. In-vitro İlaç Salınım Deney Sonuçları

8.3.1. Yapay Mide ve Kan Ortamında İlaç Salınımı

İlk olarak, CPx adsorpsiyon deneyine göre, optimum nanokompozit X₅ formülasyonu olarak seçilmiştir. TiO₂'nin, CPx kümülatif salınım süresi üzerindeki etkisini incelemek için, X₅ olarak seçilen nanokompozit farklı miktarlarda TiO₂ ile kaplanmıştır (Çizelge 7.4). Şekil 8.21 ve Şekil 8.22, yapay mide (pH 1,2) ve kan ortamında (pH 7,4) MMT/CPx/TiO₂ nanokompozitlerinin (Y₁-Y₅), seçilen MMT/CPx nanokompozitinin (X₅) ve 0,25 g ticari CPx antibiyotığının kontrollü ilaç salınım profilini göstermektedir. Şekil 8.21'de görüldüğü gibi, Y₁ formülasyonunun kümülatif CPx salınım süresi, mide ortamındaki diğer ilaç formülasyonlarına göre daha yüksek elde edilmiştir. Y₂, Y₃, Y₄ ve Y₅ formülasyonlarının yaklaşık olarak aynı ilaç salınım profilini sergilediği sonucuna ulaşılmıştır. Y₁'in kümülatif ilaç salınımının 24 saatte %100'e ulaştığı gözlenmiştir. Ayrıca, X₅ formülasyonu ve ticari CPx salınımının

sırasıyla 15 saat ve 8 saat içinde %100'e ulaştığı sonucuna varılmıştır. TiO_2 'in nanokompozit etrafında poroz yapı oluşturduğu ve bu poroz yapı nedeniyle CPx salınımı yavaşlattığı için TiO_2 kaplı nanokompozitlerin salınım süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre, yapay mide ortamında optimum nanokompozit olarak Y_1 formülasyonu seçilmiştir.

Bermúdez ve diğ. (2008) tarafından yapılan çalışmada şişebilen polielektrolit matrislerine dayanan 500 mg CPx'in salınımını araştırmışlardır. Elde edilen sonuçlara göre, yapay mide ortamında CPx salınımı 120 dk içinde %90'a ulaşmıştır [158]. Srinatha ve diğ. (2008) sodyum tripolifosfat ile kitosanı çapraz bağlayarak CPx'i yapıya katmışlardır. CPx salınım profiline göre, salınımın yapay mide ortamında 4 saatte %96'ya ulaştığı görülmüştür [187].

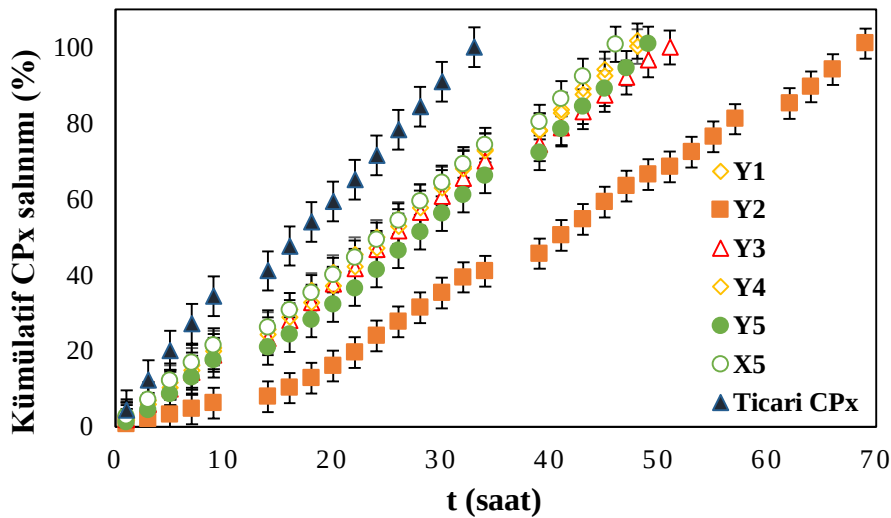


Şekil 8.21: pH 1,2'de CPx'in kümülatif salınım profili (yapay mide ortamı).

Ayrıca, yapay kan ortamında kontrollü CPx salınım profili (pH 7,4) Şekil 8.22'de gösterilmiştir. Sonuç olarak, en iyi MMT/CPx/ TiO_2 kombinasyonu CPx kümülatif salınımı için Y_2 olarak seçilmiştir. Y_1 , Y_3 , Y_4 ve Y_5 nanokompozitleri yaklaşık olarak aynı salınım profilini gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Y_2 formülasyonundan kümülatif CPx salınımı, 69 saatte %100'e ulaşırken, X_5 formülasyonu ve ticari CPx salınımının, yapay kan ortamında sırasıyla 46 saat ve 33 saatte %100'e ulaştığı sonucuna varılmıştır. TiO_2 'e ait sıfır yük noktası literatürde pH 7,50 olarak belirtilmektedir. Çözelti pH değeri 7,50'den düşük olduğunda TiO_2 katyonik formda bulunmakta, pH 7,50'den büyük olduğunda ise anyonik formda bulunmaktadır [188]. Zeta potansiyel ölçümlerine göre, MMT/CPx yüzeyi tüm pH değerlerinde negatif

yüklüyken, yapıya TiO_2 katılmasıyla birlikte MMT/CPx/ TiO_2 yapısının sıfır yük noktası pH 7,64 olarak ölçülmüştür. Bu durumda, MMT/CPx/ TiO_2 yapısı pH 7,64 değerine kadar pozitif yüklü olmaktadır. Kan ortamında (pH 7,40) yapılan salınım deneylerinde, çözelti pH değerinde TiO_2 az da olsa pozitif yük fazlalığına sahip olduğundan zwitter iyonik formda bulunan CPx molekülleri ile arasında itme ve çekme kuvvetleri eşzamanlı olmasına rağmen bir miktar itme kuvvetleri daha fazla oluşmaktadır. Düşük TiO_2 oranında (%10) CPx'in hızlı salınmasının nedeni, yapıdaki CPx molekülü miktarından daha düşük miktarda TiO_2 molekülünün yapı etrafında bulunması ve dolayısıyla zwitter iyonik formdaki CPx'in tamamını çekme kuvvetleri ile tutacak yeterli miktarda TiO_2 'in bulunmamasından kaynaklanmaktadır. Y₃, Y₄ ve Y₅ formlarında daha hızlı CPx salınımı olması ise, artan TiO_2 miktarı ile yapısındaki pozitif yük miktarının da artması dolayısıyla CPx ve TiO_2 arasında itme kuvvetlerinin artması ile açıklanabilmektedir.

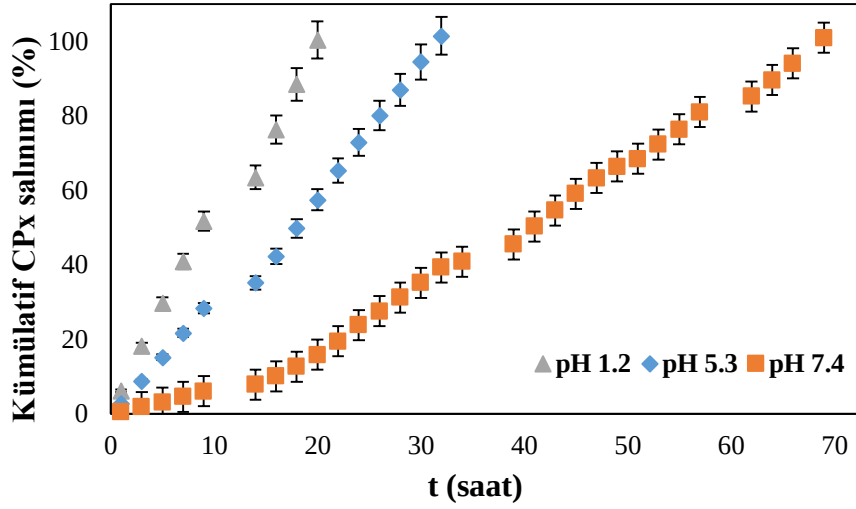
Silva ve diğ. (2018) CPx yüklü polivinil alkol mikropartikülünden CPx salınımını araştırmışlardır. Yapılan salınım deneylerine göre, CPx salınımı yapay kan ortamında 24 saatte yaklaşık %100 olarak elde edilmiştir [189]. Rajesh ve diğ. (2015) tarafından yapılan çalışmada iyon değişim reçineleri taşıyıcı olarak kullanılarak CPx salınımı incelenmiştir. Sonuç olarak, yapay kan ortamında en uzun salınım profilinin 10 saatte %88,4'e ulaştığı görülmüştür [190].



Şekil 8.22: pH 7,4'de CPx'in kümülatif salınım profili (yapay kan ortamı).

8.3.2. pH etkisi

Yapay kan ortamında (Y₂) en iyi nanokompozit seçildikten sonra, salınım davranışı pH 1,2, 5,3 ve 7,4'de incelenmiştir. Şekil 8.23, farklı pH değerlerinde Y₂ formülasyonundan kümülatif CPx salınımını göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre, Y₂'den CPx salınımının pH'a duyarlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Şekil 8.23'de görüldüğü gibi, pH 1,2'de (yapay mide ortamı) CPx salınımı diğer ortamlara göre daha hızlı gerçekleşmiştir. Ayrıca, pH 5,3'de CPx salınım süresinin pH 7,4'den (yapay kan ortamı) daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Sonuçlar, pH 1,2'de H⁺ ve CPx arasında hızlı bir iyon değişimi olduğunu ve asidik koşullar altında TiO₂ yapısının hidrolize olması nedeniyle CPx salınımının daha hızlı gerçekleştiği gözlemlenmiştir. İlaç salınım hızının artması, düşük pH değerlerinde MMT'nin yüksek çözünürlüğe sahip olmasından dolayı CPx'in nanokompozitten daha hızlı salınmasıyla açıklanmaktadır [167, 168]. Aynı zamanda, TiO₂ ve CPx, pH 1,2'de katyonik formda bulunduğu için CPx ve TiO₂ arasında itme kuvvetleri meydana gelmektedir. Asidik ortamda meydana gelen itme kuvvetleri sebebiyle salınım hızı artmaktadır. pH 5,3'de, TiO₂ pozitif yüklüken, CPx üzerinde zwitter iyon formu oluşmaya başlamıştır. Bundan dolayı TiO₂ ve CPx arasında çekme kuvveti az da olsa etkili olmaktadır ve salınım hızı asidik ortama göre yavaşlamaktadır. Bazı ortamda ise, CPx tamamen zwitter iyon özellik gösterdiği için TiO₂ ile aralarında daha kuvvetli çekme kuvveti oluşmaktadır. Bu durumda, TiO₂ ve CPx arasında oluşan çekme kuvvetinden dolayı salınım hızı diğer pH değerlerine göre daha da yavaşlamaktadır. Şekil 8.23'de görüldüğü gibi, CPx salınımı pH 1,2, 5,3 ve 7,4'de sırasıyla 20 saat, 32 saat ve 69 saat olarak elde edilmiştir.

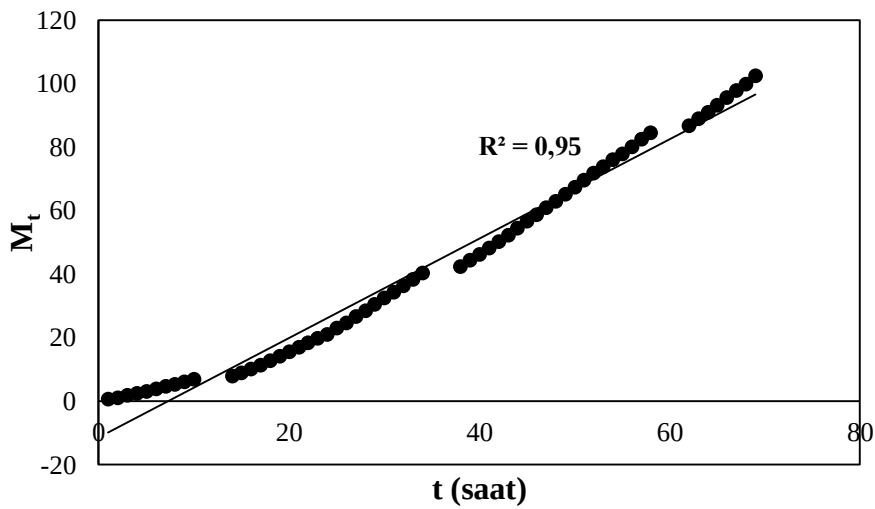


Şekil 8.23: Farklı pH değerlerinde Y₂ formülasyonundan CPx'in kümülatif salınımı.

8.3.3. İlaç Salınım Kinetiği

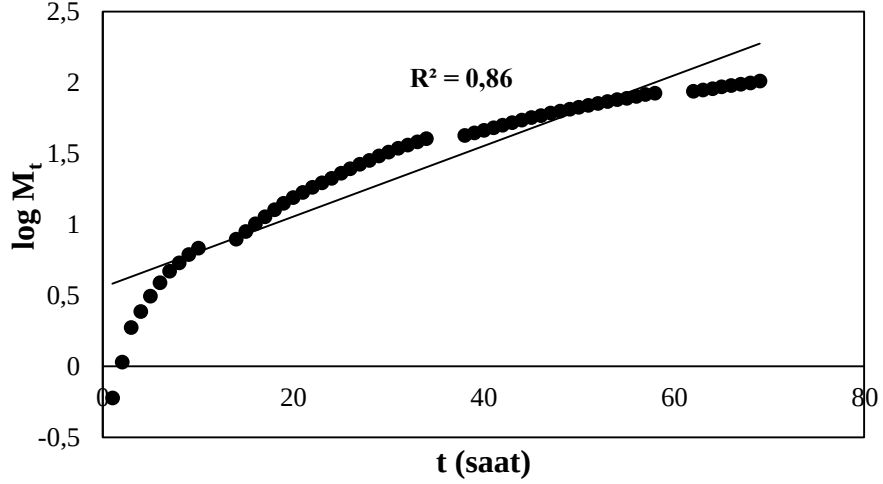
CPx'in ilaç salınım mekanizmasını daha iyi açıklayabilmek için ilaç salınım kinetiği incelenmiştir. Literatürde yaygın olarak, sıfırıncı ve birinci dereceden kinetik model, Higuchi model ve Korsmeyer-Peppas eşitliği ilaç salınım mekanizmasını belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda Y₂ formülasyonu en uzun salınım süresi gösterdiği için kinetik verilerin değerlendirilmesinde kullanılmıştır.

Sıfırıncı dereceden kinetik model için 3.8'de belirtildiği gibi Eşitlik 3.3 kullanılarak t 'ye karşı çizilen M_t grafiği Şekil 8.24'de gösterilmektedir.



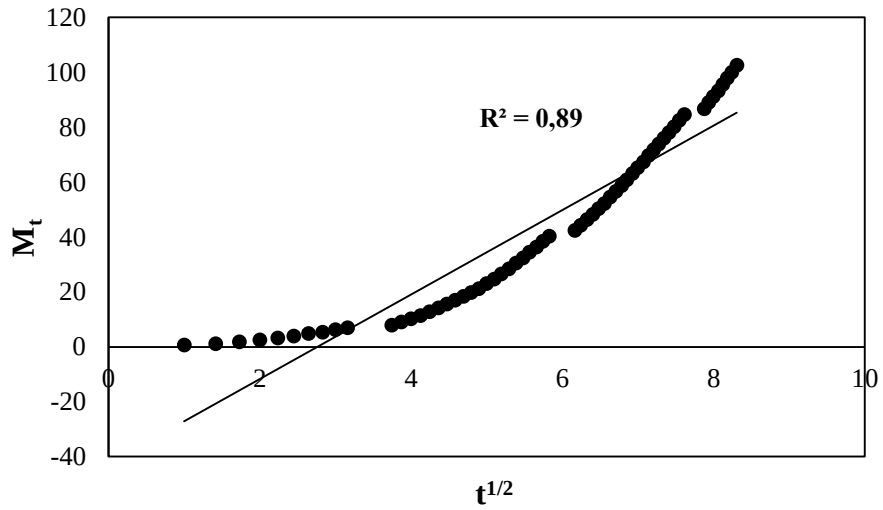
Şekil 8.24: MMT/CPx/TiO₂ (Y₂) için sıfırıncı dereceden kinetik model.

Birinci dereceden kinetik model için 3.8’de belirtildiği gibi Eşitlik 3.4 kullanılarak t ’ye karşı çizilen $\log M_t$ grafiği Şekil 8.25’de gösterilmektedir.



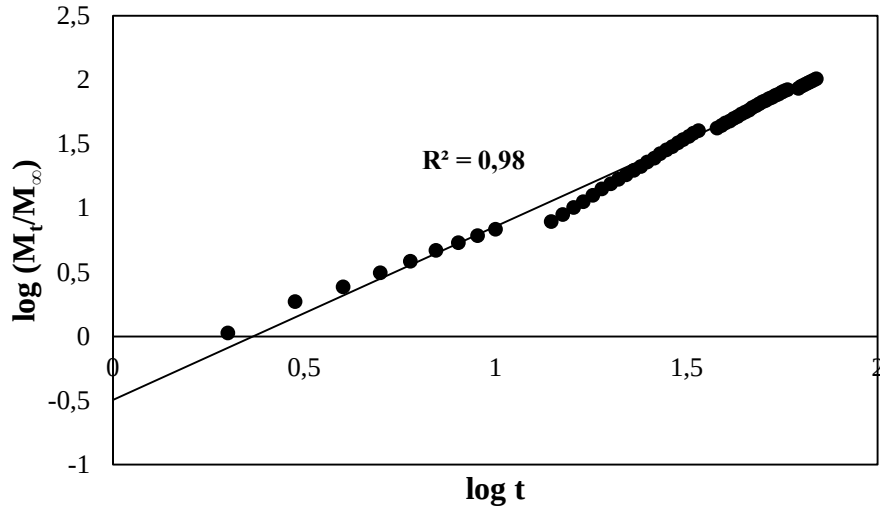
Şekil 8.25: MMT/CPx/TiO₂ (Y₂) için birinci dereceden kinetik model.

Higuchi kinetik model için 3.8’de belirtildiği gibi Eşitlik 3.5 kullanılarak $t^{1/2}$ ’ye karşı çizilen M_t grafiği Şekil 8.26’de gösterilmektedir.



Şekil 8.26: MMT/CPx/TiO₂ (Y₂) için Higuchi kinetik model.

Korsmeyer-Peppas kinetik model için 3.8’de belirtildiği gibi Eşitlik 3.6 kullanılarak $\log t$ ’ye karşı çizilen $\log (M_t/M_\infty)$ grafiği Şekil 8.27’de gösterilmektedir.



Şekil 8.27: MMT/CPx/TiO₂ (Y₂) için Korsmeyer-Peppas kinetik model.

Şekil 8.24, Şekil 8.25, Şekil 8.26 ve Şekil 8.27’de verilen grafiklere göre hesaplanan değerler ve grafiklerin korelasyon katsayıları Çizelge 8.5’de verilmektedir.

Çizelge 8.5: MMT/CPx/TiO₂ (Y₂) için kinetik modellere ait parametreler.

Kinetik modeller	Lineer denklem	Kinetik sabitleri
		$K_0 = 0,6255$
Sıfırıncı dereceden kinetik model	$y = 1,5684x - 11,484$	$M_0 = 7,8446$ $R^2 = 0,95$
		$K_1 = 0,0249$
Birinci dereceden kinetik model	$y = 0,0249x + 0,5557$	$\text{Log } M_0 = 0,5557$ $R^2 = 0,86$
		$K_H = 15,387$
Higuchi kinetik model	$y = 15,387x - 42,588$	$M_0 = -42,588$ $R^2 = 0,89$

$$n = 1,3504$$

Korsmeyer-Peppas
kinetic model

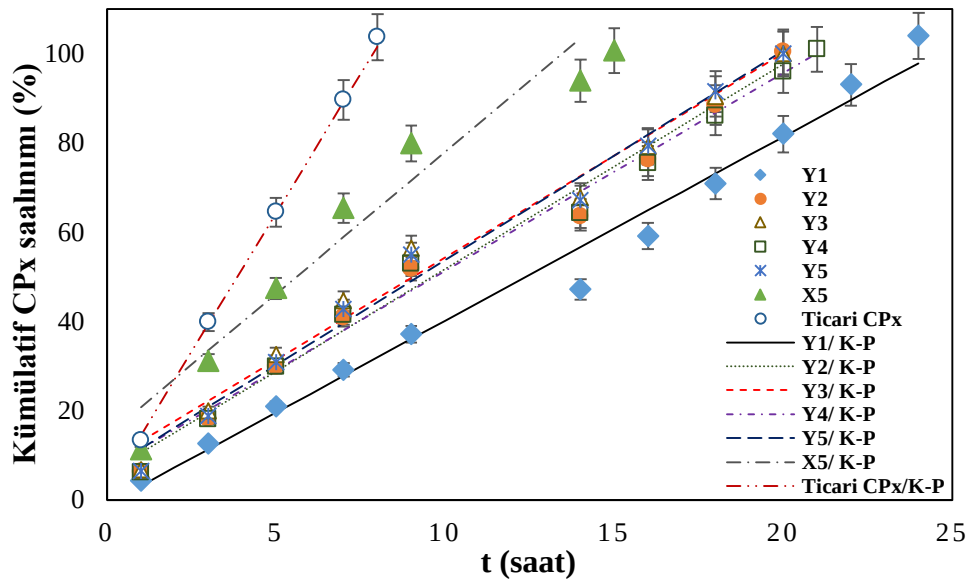
$$y = 1,3504x - 0,4945$$

$$\text{Log } K_{kp} = -0,4945$$

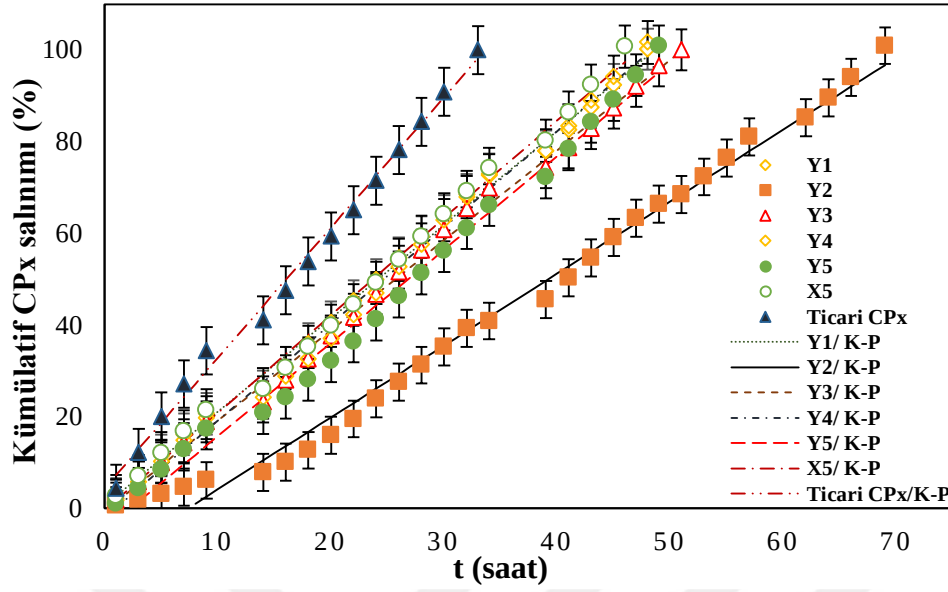
$$R^2 = 0,98$$

Çizelge 8.5’de gösterilen R^2 değerlerine göre, Korsmeyer-Peppas kinetik modelin CPx salınım profilini en iyi şekilde tanımladığı görülmüştür. Korsmeyer-Peppas kinetik model, matris gözenekliliği ve ilaç difüzyon oranlarını tanımlayan basit güç yasası modeli olarak tanımlanabilmektedir. Elde edilen sonuçlara göre, n değeri 0,89’dan büyük olduğu için, ilaç salınımının Süper Durum II mekanizmasıyla açıklanabildiği sonucuna ulaşılmıştır.

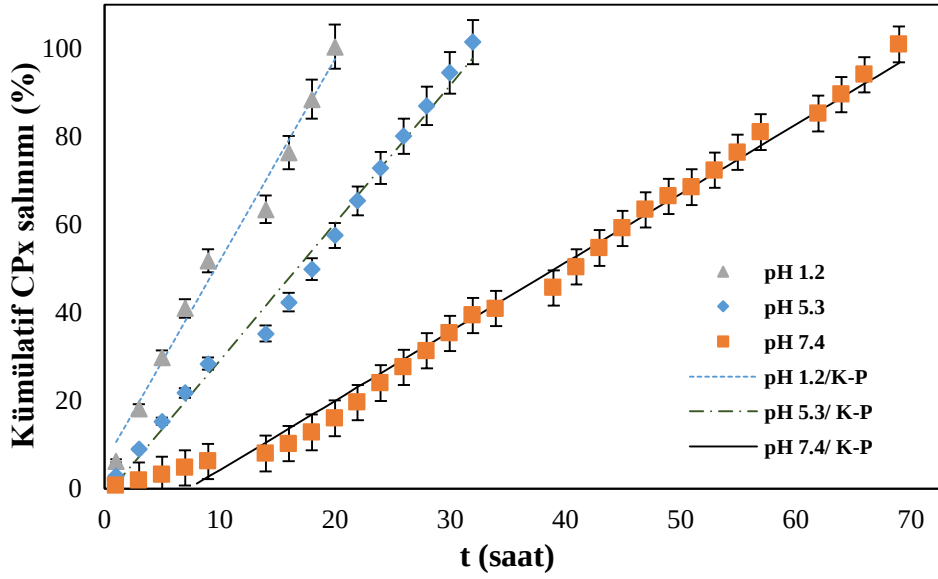
Aynı zamanda her bir formülasyon için Korsmeyer-Peppas kinetik modeli uygulanmış olup Şekil 8.21, Şekil 8.22 ve Şekil 8.23’e eklenmiş halleri sırasıyla Şekil 8.28, Şekil 8.29 ve Şekil 8.30’da gösterilmiştir. Korsmeyer-Peppas kinetik modeli kullanılarak hesaplanmış olan kümülatif salınım değerlerinin deneysel veriler ile uyumluluk gösterdiği sonucuna varılmıştır.



Şekil 8.28: Mide ortamı için Korsmeyer-Peppas (K-P) kinetik model uyumu.



Şekil 8.29: Kan ortamı için Korsmeyer-Peppas (K-P) kinetik model uyumu.



Şekil 8.30: Farklı pH değerleri için Korsmeyer-Peppas (K-P) kinetik model uyumu.



SONUÇLAR

Son yıllarda ilaç iletim sistemlerinde kil minerallerinin ve metallerin kullanılması oldukça yaygın hale gelmiştir. Kil minerallerinin sahip olduğu yüksek adsorpsiyon kapasitesi, şişme özelliği, toksik olmaması ve biyobozunur olması gibi özellikler ilaç iletim sistemlerinde yerinin artmasına yardımcı olmuştur. Bunun yanında, ilaçların metallerle kaplanması salınımın kontrollü ve yavaş olmasını desteklediği için özellikle son yıllarda tercih edilmektedir.

Literatürde, MMT/CPx/TiO₂ yapısından CPx antibiyotiğinin salınımına dair bir çalışma bulunmamaktadır. Bu doğrultuda yapılan çalışma özgün olmakta ve CPx salınımı için alternatif yapılar elde edilmesini sağlamaktadır.

Bu tez çalışması, CPx antibiyotiğinin smektit grubu kil minerali olan MMT'e adsorpsiyon yoluyla tutunmasını sağlayarak MMT/CPx nanokompozitini sentezlemek ve elde edilen bu nanokompozitin TiO₂ ile kaplanması sonucunda oluşturulan gözenekli yapıdan CPx'nin kontrollü salınımını sağlamak amacıyla yapılmıştır. Yapılan çalışmanın ilk aşamasında CPx'in MMT üzerinde adsorpsiyonu incelenmiştir. Kesikli adsorpsiyon olarak gerçekleştirilen çalışmada, adsorban miktarı, temas süresi, çözelti pH'ı, sıcaklık gibi parametrelerin adsorpsiyona olan etkileri araştırılmıştır. Aynı zamanda, elde edilen veriler doğrultusunda izoterm modellemesi, kinetik ve termodinamik çalışmalar yapılmıştır. Çalışmanın diğer kısmında ise belirlenmiş olan MMT miktarına CPx'in minimum etken madde miktarı (0,25 g) yüklenerek bir dizi MMT/CPx nanokompoziti sentezlenmiştir. Belirlenen MMT miktarı yapılan sonraki üretimler ve deneylerde sabit tutulmuştur. Gözenekli bir yapı elde etmek ve bu şekilde CPx salınımının kontrolünü ve yavaşlamasını sağlamak amacıyla MMT/CPx nanokompoziti farklı miktarlarda TiO₂ ile kaplanmıştır. Elde edilen MMT/CPx, MMT/CPx/TiO₂ yapılarının ve ticari CPx'nun mide ve kan ortamında salınımı incelenmiştir. Aynı zamanda pH etkisi üzerinde çalışmalar da sağlanmıştır. Salınım mekanizmasını açıklamak adına, salınım kinetiği sıfırıncı dereceden, birinci dereceden, Higuchi modeli ve Korsmeyer-Peppas modeli kullanılarak incelenmiştir. Ayrıca, sentezlenen nanokompozitlerin karakterizasyonu XRD, FTIR, BET ve zeta potansiyel ölçümü yapılarak gerçekleştirilmiştir.

Yapılan adsorpsiyon çalışmaları sonucunda, MMT miktarı 0,1 g olarak belirlenmiştir. 0,1 g MMT miktarında adsorpsiyon yüzdesi %94 olarak elde edilirken, adsorpsiyon kapasitesi 98,51 mg g⁻¹ olarak elde edilmiştir. Sistemin dengeye gelme süresi 1 saatte

gerçekleşmiştir. Bu sürede adsorpsiyon yüzdesi %96 olarak bulunmuştur. Maksimum adsorpsiyon kapasitesi ise $113,64 \text{ mg g}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır. pH deneyleri sonucunda, CPx'in MMT kili üzerine adsorpsiyonunun pH'a bağımlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. CPx'in maksimum adsorpsiyon yüzdesi pH 7'de %98 iken, adsorpsiyon kapasitesi 128 mg g^{-1} olarak elde edilmiştir.

Yapılan izoterm modellemesi çalışmalarında MMT kili üzerine CPx adsorpsiyonunun Temkin izoterm modeline göre gerçekleştiği görülmüştür. Adsorpsiyon kinetiği çalışmalarında ise her sıcaklık için yalancı ikinci dereceden kinetik model uyum sağlamıştır ve bu modelde hesaplanan adsorpsiyon kapasitesi ($112,36 \text{ mg g}^{-1}$) deney sonucuyla ($113,64 \text{ mg g}^{-1}$) uygunluk göstermiştir. Adsorpsiyon termodinamiği incelendiğinde ise, CPx adsorpsiyonunun endotermik ve kendiliğinden gerçekleşen bir işlem olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Salınım çalışmalarının sonucunda ise, %10 TiO_2 ile kaplanmış (Y_1) formülasyonun yapay mide ortamında kontrollü salınımı 24 saatte %100'e ulaştığı görülmüştür. Aynı zamanda MMT/CPx (X_5) nanokompozitinin salınımı 15 saatte %100'e ulaşırken, ticari CPx'in salınımı 8 saatte %100'e ulaşmıştır. Bu durumda TiO_2 kaplı malzeme daha uzun salınım sergilemiş olup optimum formülasyon olarak seçilmiştir. Yapay kan ortamında yapılan çalışmalara bakıldığında ise, %30 TiO_2 ile kaplanmış (Y_2) formülasyonun kontrollü salınımı 69 saatte %100'e ulaşırken, kaplanmamış MMT/CPx yapısının salınımı 46 saatte %100'e ulaştığı görülmüştür. Ticari CPx'in ise salınımı 33 saatte tamamlamıştır. Bu durumda optimum formülasyon Y_2 olarak seçilmiş olup farklı pH değerlerinde kontrollü salınımı incelenmiştir.

CPx'in kontrollü salınımı üzerine pH etkisi incelendiği zaman, en uzun salınım yapay kan ortamında (pH 7,4) gerçekleşirken, en kısa salınım yapay mide ortamında (pH 1,2) gerçekleşmiştir. Yapay bağırsak ortamında (pH 5,3) gerçekleşen salınımın 32 saatte tamamlandığı görülmüştür.

Yapılan kinetik çalışmalar sonucunda, CPx kontrollü salınım mekanizması Korsmeyer-Peppas kinetik modeli ile en iyi şekilde uyum sağlamıştır. Bu modele göre salınım mekanizması Süper Durum II taşınımı ile açıklanabilmektedir.

Her iki bölüm içinde son olarak FTIR, XRD, BET ve zeta potansiyel ölçümleri gerçekleştirilmiştir. MMT, CPx ve TiO_2 'nin yapılarında meydana gelen değişiklikler incelenmiş ve nanokompozitlerin başarılı şekilde sentezlendiği sonucuna varılmıştır.

Destekleyen Kişi ve Kurum Bilgisi

Bu alışma Yalova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 2018/YL/0023.



KAYNAKLAR

- [1] G. Thomas, Fundamentals of Medicinal Chemistry, John Wiley&Sons, Hoboken, New Jersey, 2003.
- [2] G. Vilara, J. Tulla-Puche, F. Albericio, Polymers and drug delivery systems, Curr. Drug Deliv. 9 (2012) 367-369.
- [3] T.M. Allen, P.R. Cullis, Drug delivery systems: Entering the mainstream, Sci. 303 (2004) 1818-1822.
- [4] H. Wen, K. Park, Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory and Practise, John Wiley&Sons, Hoboken, New Jersey, 2010.
- [5] R. Langer, Drug delivery and targeting, Nature. 30 (1998) 5-10.
- [6] E.C. dos Santos, Z. Rozynek, E.L. Hansen, R. Hartmann-Petersen, R. N. Klitgaard, A. LabnerOlesen, L. Michels, A. Mikkelsen, T. S. Plivelic, H. N. Bordallo, J.O. Fossum, Ciprofloxacin intercalated in fluorohectorite clay: Identical pure drug activity and toxicity with higher adsorption and controlled release rate, RSC Adv. 7 (2017) 26537-26545.
- [7] M.I. Carretero, Clay minerals and their beneficial effects upon human health, Appl. Clay Sci. 21 (2002) 155–163.
- [8] C. Aguzzi, P. Cerezo, C. Viseras, C. Caramella, Use of clays as drug delivery systems: possibilities and limitations, Appl. Clay Sci. 36 (2007) 22–36.
- [9] A.R. Hamilton, G.A. Hutcheon, M. Roberts, E.E. Gaskell, Formulation and antibacterial profiles of clay–ciprofloxacin composites, Appl. Clay Sci. 87 (2014) 129–135.
- [10] W.J. Thomas, B. Crittenden, Adsorption Technology & Design, first ed., Butterworth-Heinemann, 1998.
- [11] J.M. Smith, Chemical Engineering Kinetics, third ed., London, 1981.
- [12] S. Pattersen, H. Murray, Industrial Minerals and Rocks, fifth ed., New York, 1983.
- [13] I.I. Kipling, Adsorption from Solutions of Non – Electdytes, Academic Pres, N. Y., London, 1968.

- [14] R.H. Perry, D. Green, Perry's Chemical Engineer' Handbook, sixth ed., New York, 1984.
- [15] C.N. Sawyer, P.L. McCarty, Chemistry for Environmental Engineering, third ed., Singapore, 1978.
- [16] M.D. Ruthven, Principles of adsorption and adsorption processes, AIChE J. 31 (1984) 523-524.
- [17] K. Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, fourth ed., 2001.
- [18] D.O. Harward, B.M.W. Trapnel, Chemisorption, second ed., USA, 1964.
- [19] M. Oğuz, (1986). Fizikokimyasal arıtım, TMMOB Kimya Mühendisliği Odası Ankara Şubesi Bilgi Dizini, 1986, Ankara, Türkiye.
- [20] L. Manser, N. Adhovan, Modified activated carbon for the removal of the copper, zinc, chromium and cynaide from wastewater, Sep. Purif. Technol. 6 (2002) 137 – 146
- [21] A. Özer, Atıksulardaki ağır metal iyonlarının rhizopus arrhizus ve schizomeris leibleinii kutz'e adsorpsiyonunun farklı reaktör tiplerinde incelenmesi, Doktora Tezi, F.U. Fen Bilimleri Enstitüsü, 1994, Elazığ, Türkiye.
- [22] N. Muhammad, J. Parri, M.D. Smith, A.D. Wheatley, Adsorption of Heavy Metals in Slow Sand Filters, 24th WEDC International Conference on Sanitaion and Water For All, 1998, Islamabad, Pakistan.
- [23] C.H. Giles, T.H. MacEwan, S.N. Nakhwa, D. Smith, Studies in adsorption: Part XI, J. Chem. Soc. 14 (1960) 3973-3993.
- [24] R. Nitzsche, A. Gröngroft, M. Kraume, Separation of lignin from beech wood hydrolysate using polymeric resinsand zeolites–Determination and application of adsorption isotherms, Sep. Purif. Technol. 209 (2019) 491–502.
- [25] C.K. Chang, H. Tun, C.C. Chen, An activity-based formulation for Langmuir adsorption isotherm, Adsorpt. 26 (2019) 375-386.
- [26] W. Yu, K. Spehrnoori, T.W. Patzek, Evolution of gas adsorption in marcellus shale, 2014, Amsterdam, Hollanda.

- [27] R. Ezzatti, Derivation of Pseudo-First-Order, Pseudo-Second-Order and Modified Pseudo-First Order rate equations from Langmuir and Freundlich isotherms for adsorption, (2019) 123705.
- [28] V. Bolis, Fundamentals in Adsorption at the Solid-Gas Interface, Concepts and Thermodynamics, Calorimetry and Thermal Methods in Catalysis, Springer, Berlin, Heidelberg, 2013.
- [29] G. Marban, BET adsorption reaction model based on the pseudo steady-state hypothesis for describing the kinetics of adsorption in liquid phase, J. Colloid Interf. Sci. 467 (2016) 170–179.
- [30] I. Amadou, H.O. Diadie, O.S. Gbadamosi, C.T. Akanbi, Characterization and sorption isotherm of dehydrated beef made in Nigeria, Cogent Food Agric. 5 (2019) 1710440.
- [31] F.T. Kamga, Modeling adsorption mechanism of paraquat onto Ayous (Triplochiton scleroxylon) wood sawdust, Appl. Water Sci. 9 (2019) 1-7.
- [32] Q. Hu, Z. Zhang, Application of Dubinin–Radushkevich isotherm model at the solid/solution interface: A theoretical analysis, J. Mol. Liq. 277 (2019) 646–648.
- [33] M. Basu, A.K. Guha, L. Ray, Adsorption of cadmium on cucumber peel: Kinetics, isotherm and co-ion effect, Indian Chem. Eng. 60 (2017) 179-195.
- [34] A.A. Sharipova, S.B. Aidarova, N.Y. Bekturganova, A. Tleuova, M. Kerimkulova, O. Yessimova, T. Kairaliyeva, O. Lygina, S. Lyubchik, R. Miller, Triclosan adsorption from model system by mineral sorbent diatomite, Colloids Surf. A. 532 (2017) 97–101.
- [35] E. Daneshvar, A. Vazirzadeh, A. Niazi, M. Kousha, M. Naushad, A. Bhatnagar, Desorption of Methylene blue dye from brown macroalga: Effects of operating parameters, isotherm study and kinetic modeling, J. Clean. Prod. 152 (2017) 443-453.
- [36] H.C. Chu, K.M. Chen, Reuse of activated sludge biomass: II. The rate process for the adsorption of basic dyes on biomass, Process Biochem. 37 (2002) 1129-1134.

- [37] O. Keskinan, M.Z.L. Göksu, A. Yücer, M. Başbüyük, C.F. Forster, Heavy metal adsorption characteristic of a submerged aquatic plant (*Myriophyllum spicatum*), *Process Biochem.* 39 (2003) 179-183.
- [38] S. Kaur, S. Rani, R.K. Manajan, Adsorption kinetics for the removal of hazardous dye congo red by biowaste materials as adsorbents, *J. Chem.* (2013) 1-12.
- [39] J.P. Simonin, On the comparison of pseudo-first order and pseudo-second order rate laws in the modeling of adsorption kinetics, *Chem. Eng.* 300 (2016) 254-263.
- [40] G. Annadurai, R.S. Juang, D.J. Lee, Use of cellulose-based wastes for adsorption of dyes from aqueous solutions, *J. Hazard. Mater.* 92 (2002) 263-274.
- [41] R. Farouq, N.S. Yousef, Equilibrium and kinetics studies of adsorption of copper (II) ions on natural biosorbent, *Int. J. Chem. Eng. Appl.* 6 (2015) 319-324.
- [42] F. Chen, C. Zhou, G. Li, F. Peng, Thermodynamics and kinetics of glyphosate adsorption on resin D301, *Arab. J. Chem.* 9 (2012) S1665-S1669.
- [43] Z. Wu, H. Joo, K. Lee, Kinetics and thermodynamics of the organic dye adsorption on the mesoporous hybrid xerogel, *Chem. Eng.* 112 (2005) 227-236.
- [44] S.S. Davis, L. Illum, Colloidal carriers and drug targeting, *Acta Pharm.* 32 (1986) 4-9.
- [45] J.H. Park, G. Saravanakumar, K. Kim, I.C. Kwon, Targeted delivery of low molecular drugs using chitosan and its derivatives, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 62 (2010) 28-41.
- [46] R.L. Juliano, *Targeted Drug Delivery*, first ed., Berlin, Heidelberg, New York, 1991.
- [47] G. Vilar, J. Tulla-Puche, F. Albericio, Polymer and drug delivery systems, *Curr. Drug Deliv.* 9 (2012) 1-28.
- [48] L. Beba, Oral kontrollü salım sistemi olarak hidrojellerin karakterizasyonu, etkin madde yüklü matrislerinin hazırlanması ve in vitro salım çalışmaları, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2007, Ankara, Türkiye.

- [49] Z. Nart, İners-süspansiyon polimerizasyon yöntemiyle hazırlanan mikrokürelerin karakterizasyonu ve ilaç salınımı çalışmaları, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2008, İstanbul, Türkiye.
- [50] B.L. William, R.K. David, V.S. Brandon, N.A. Peppas, Polymers for drug delivery systems, *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* 1 (2010) 149-173.
- [51] M. Shaik, M. Korsapati, D. Panati, Polymers in controlled drug delivery systems, *Int. J. Pharm.* 2 (2012) 112-116.
- [52] C. Nalla, G. Harish, B. Debjit, I. Williamkeri, R. Thirupathi, Modified release dosage forms, *J. Chem. Pharm. Sci.* 6 (2013) 13-21.
- [53] M. Maniruzzaman, A. Nokhodchi, (2017) Advances in pharmaceutical development of modified-release drug formulations and products, *Nurse Prescribing.* 15 (2017) 246-252.
- [54] Niraj, V. K. Srivastava, N. Singh, T. Gupta, U. Mishra, Sustained and controlled drug delivery system – as a part of modified release dosage form, *IJRPNS.* 4 (2015) 347 - 364.
- [55] B. Jayanthi, P.K. Manna, S. Madhusudhan, G.P. Mohanta, R.Manavalan, Per oral extended release products -An overview, *J. Appl. Pharm. Sci.* 01 (2011) 50-55.
- [56] M. Kumar Jha, Modified release formulations to achieve the quality target product profile (QTPP), *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 3 (2012) 2376-2386.
- [57] A. Garg, I. Singhvi, Concepts of sustained release dosage forms, *Int. J. Appl. Biol. Pharm. Technol.* 1 (2016) 22-43.
- [58] M. Marvola, P. Nykanen, S. Rautio, Enteric polymers as binders and coating materials in multiple-unit site specific drug delivery systems, *Eur. J. Pharm. Sci.* 7 (1999) 259-267.
- [59] A. Maroni, L. Zema, M. Cerea, M.E. Sangalli, Oral pulsatile drug delivery systems, *Expert Opin. Drug Deliv.* 2 (2005) 855–871.
- [60] F. Pozzi, P. Furlani, A. Gazzaniga, (1994) The time clock system: A new oral dosage form for fast and complete release of drug after a predetermined lag time, *J. Con. Rel.* 31 (1994) 99-108.

- [61] P. Nidhi, C. Anamika, S. Twinkle, S. Mehul, J. Hitesh, U. Umesh, Controlled drug delivery system: A review, *Indo Am. J. Pharm. Sci.* 3 (2016) 227-233.
- [62] C.L. Stevenson, J.T. Santini, R. Langer R, Reservoir-based drug delivery systems utilizing microtechnology, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64 (2012) 1590-1602.
- [63] R.K. Kar, S. Mohapatra, B.B. Barik, Design and characterization of controlled release matrix tablets of Zidovudine, *Asian J. Pharm. Cli. Res.* 2 (2009) 54-61.
- [64] R.A. Siegel, B.A. Firestone, pH-dependent equilibrium swelling properties of hydrophobic polyelectrolyte gels, *Macromol.* 21 (1988) 3254-3259.
- [65] S.A. Modi, P. Gaikwad, V. Bankar and S. Pawar, Sustained release drug delivery system: a review, *Int. J. Pharm. Res. Dev.* 2 (2011) 147-59.
- [66] M.J. Chauhan, S.A. Patel, A concise review on sustained drug delivery system and its opportunities, *Am. J. Pharm. Tech. Res.* 2 (2012) 227-238.
- [67] A.K. Bajpai, S.K. Shukla, S. Bhanu, S. Kankane, Responsive polymers in controlled drug delivery, *Prog. Polym.* 33 (2008) 1088–1118.
- [68] M.A. Mohammed, J.T.M. Syeda, K.M. Wasan, E.K. Wasan, An overview of chitosan nanoparticles and its application in non-parenteral drug delivery, *Pharmaceutics.* 9 (2017) 1-26.
- [69] A.Gürsoy, B.Dortunç, E. Pişkin, N.A. Peppas, *Kontrollü İlaç Serbestleştiren Sistemler*, M.Ü. Eczacılık Fakültesi Yayınları 469/5, İstanbul, 1989.
- [70] M. Kılıçarslan, Verapamil HCl'in kontrollü salım yapan çok birimli oral ilaç şeklinin hazırlanması, *Doktora Tezi*, Ankara Üniversitesi Sağlık Birimleri Enstitüsü, 1999, Ankara, Türkiye.
- [71] M. Danckwets, A. Fassihi, Implantable controlled release drug delivery systems: A review, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 17 (1991) 1465-1502.
- [72] K.N. Özdemir, Ş. Ordu, Osmotik pompalar: Çalışma prensipleri ve dizayn parametreleri, *Pharmacia.* 29 (1989) 65-73.
- [73] M. Bhattarai, A.K. Gupta, Fast dissolving oral films: A novel trend to oral drug delivery system, *Sunsari Tech. Coll. J.* 2 (2015) 58-68.

- [74] L. Plapied, N. Duhem, A. des Rieux, V. Pr  at, Fate of polymeric nanocarriers for oral drug delivery, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 16 (2011) 228-237.
- [75] K. Malik, I. Singh, M. Nagpal, S. Arora, Atrigel: A potential parenteral controlled drug delivery system, *Der. Pharmacia Sinica.* 1 (2010) 74-81.
- [76] G.M. Shingade, Q. Aamer, P.M. Sabale, N.D. Grampurohit, M.V. Gadhave, S.L. Jadhav, D.D. Gaikwad, Review on: Recent trend on transdermal drug delivery system, *J. Drug Deliv. Ther.* 2 (2012) 66-75.
- [77] M. Alagusundaram, B. Chengaiah, K. Gnanaprakash, S. Ramkanth, C.M. Chetty, D. Dhachinamoorthi, Nasal drug delivery system-an overview, *Int. J. Res. Pharm. Sci.* 1 (2010) 454-465.
- [78] A. Patel, K. Cholkar, V. Agrahari, A.K. Mitra, Ocular drug delivery systems: An overview, *World J. Pharmacol.* 2 (2013) 47-64.
- [79] A. Chatterjee, B.B. Bhowmik, L. Kumar, An overview of intra-vaginal drug delivery, *J. Pharm. Res.* 2 (2009) 698-700.
- [80] S.V. Krishna, V. Ashok, A. Chatterjee, A review on vaginal drug delivery systems, *IJBPAS.* 1 (2012) 152-167.
- [81] P. Tyagi, P.C. Wu, M. Chancellor, N. Yoshimura, L. Huang, Recent advances in intravesical drug/gene delivery, *Mol. Pharm.* 3 (2006) 369-379.
- [82] S. Guhasarkar, R. Banerjee, Intravesical drug delivery: Challenges, current status, opportunities and novel strategies, *J. Controlled Release.* 148 (2010) 147-159.
- [83] S. Verma, M. Kaul, A. Rawat, S. Saini, An overview on buccal drug delivery system, *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2 (2011) 1303-1321.
- [84] M.S. Lakshmi, M. Sriranjani, H.B. Bakrudeen, A.S. Kannan, A.B. Mandal, B.S.R. Reddy, Carvedilol/montmorillonite: Processing, characterization and release studies, *Appl. Clay Sci.* 48 (2010) 589-593.
- [85] M. Rabiei, H. Sabahi, A.H. Rezayan, Gallic acid-loaded montmorillonite nanostructure as a new controlled release system, *Appl. Clay Sci.* 119 (2016) 236-242.

- [86] J.H. Yang, J.H. Lee, H.J. Ryu, A.A. Elzatahry, Z.A. Allothman, J.H. Choy, Drug-clay nanohybrids as sustained delivery systems, *Appl. Clay Sci.* 130 (2016) 20-32.
- [87] Y. Kamari, P. Ghiaci, Preparation and characterization of ibuprofen/modified chitosan/TiO₂ hybrid composite as a controlled drug-delivery system, *Microporous Mesoporous Mater.* 234 (2016) 361-369.
- [88] M. Signoretto, E. Ghedini, V. Nichele, F. Pinna, V. Crocellà, G. Cerrato, Effect of textural properties on the drug delivery behaviour of nanoporous TiO₂ matrices, *Microporous Mesoporous Mater.* 139 (2011) 189-196.
- [89] A.S. Rathore, R.C. Jat, N. Sharma, R. Tiwari, An overview: Matrix tablet as controlled drug delivery system, *Int. J. Res. Dev. Pharm. L. Sci.* 2 (2013) 482-492.
- [90] S. Ummadi, B. Shravani, N.G. Raghavendra Rao, M.S. Reddy, B.S. Nayak, Overview on controlled release dosage form, *Int. J. Pharma. Sci.* 3 (2013) 258-269.
- [91] P. Colombo, N.A. Peppas, R. Bettini, P.L. Catellani, P. Santi, Drug volume fraction profile in the gel phase and drug release kinetics in hydroxy propyl methyl cellulose matrices containing a soluble drug, *Eur. J. Pharm. Sci.* 9 (1999) 33-40.
- [92] S. Dash, P.N. Murthy, L. Nath, P. Chowdhury, Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems, *Acta Pol. Pharm.* 67 (2010) 217-223.
- [93] N.V. Mulye, S.J. Turco, A simple model based on first order kinetics to explain release of highly water soluble drugs from porous dicalcium phosphate dihydrate matrices, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 21 (1995) 943-953.
- [94] P. Costa, J. Manuel, S. Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur. J. Pharm. Sci.* 13 (2001) 123-133.
- [95] S.K. Prajapati, R. Richhaiya, V.K. Singh, A.K. Singh, S. Kumar, R.K. Chaudhary, Formulation and evaluation of once daily sustained release matrix tablet of aceclofenac using natural gums, *J. Drug Deliv. Ther.* 2 (2012) 16-24.

- [96] M. Bruschi, Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems, first ed., Amsterdam, Boston, Cambridge, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Signapore, Sydney, Tokyo, 2015.
- [97] L.A. Utracki, M.R. Kamal, Clay-containing polymeric nanocomposites, Arab. J. Chem. 27 (2002) 43-67.
- [98] W.E. Worrall, Clays and Ceramic Raw Materials, second ed., London, New York, 1986.
- [99] R.S. Varma, Clay and clay-supported reagents in organic synthesis, Tetrahedron. 58 (2002) 1235-1255.
- [100] Y. Biçer, Kil, İnovatif Kimya Dergisi, 2 (2016) 1-12.
- [101] F. Uddin, Clays, nanoclays, and montmorillonite minerals, Metall. Mater. Trans. 39 (2008) 2804- 2814.
- [102] J.M. Moreno-Maroto, J. Alonso-Azcárate, What is clay? A new definition of“clay”based on plasticity and its impact onthe most widespread soil classification systems, Appl. Clay Sci. 161 (2018) 57–63.
- [103] O.T. Özkan, H. Erkalfa, Türkiyede’ki ticari bentonit killerinin özellikleri ve kullanılış alanlarının tespiti, Tübitak Malzeme Araştırma Ünitesi, Proje No: 04-7652-1, 1977, Türkiye.
- [104] D. Penner, G. Lagaly, Influence of organic and inorganic salts on the coagulation of montmorillonite dispersions, Clay Clay Miner. 2 (2000) 246-255.
- [105] J.T. Klopogge, E. Mahmutagic, R.L. Frost, Mid-infrared and infrared emission spectroscopy of Cu-exchanged montmorillonite, J. Colloid. Interf. Sci. 296 (2006) 640–646.
- [106] Y. Akın, M.S. Çelik, Montmorillonit tipi killerin elektrokinetik davranışı, Endüstriyel Hammaddeler Sempozyumu, 1995, İzmir, Türkiye.
- [107] B.A. Fil, C. Özmetin, M. Korkmaz, Characterization and electrokinetic properties of montmorillonite, Bulg. Chem. Commun. 46 (2014) 258-263.

- [108] J. Park, H.Y. Shin, M.H. Kim, J.S. Kim, N. Kang, J.Y. Lee, K.T. Kim, J. Lee, D.D. Kim, Application of montmorillonite in bentonite as a pharmaceutical excipient in drug delivery systems, *Int. J. Pharm. Investig.* 46 (2016) 363–375.
- [109] C.E. Weaver, L.D. Pollard, *The Chemistry of Clay Minerals*, first ed., Amsterdam, 1973.
- [110] J.H. Clark, C.N. Rhodes, Clean synthesis using porous inorganic solid catalysts and supported reagents, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 12067-12067.
- [111] H. He, Y. Ma, J. Zhu, P. Yuan, Y. Qing, Organoclays prepared from montmorillonites with different cation exchange capacity and surfactant configuration, *Appl. Clay Sci.* 48 (2010) 67–72.
- [112] Y. Fukushima, X-Ray Diffraction study of aqueous montmorillonite emulsions, *Clay Clay Miner.* 32 (1984) 320-326.
- [113] A.J. Schwanke, S.B.C. Pergher, Porous heterostructured clays – recent advances and challenges – revisão, *Ceramica.* 59 (2013) 576-587.
- [114] E. Günister, İ.S. İşçi, A. Alemdar, N. Güngör, Effect of the molecular weight of a non-ionic polymer on the rheologic properties of Na-activated bentonitic clay, *Rev. Roum. Chim.* 50 (2005) 831-835.
- [115] N. Yıldız, Süperkritik akışkan ortamında adsorbantların rejenerasyonu. Bilimsel Araştırmalar Projeleri, 2002, Ankara, Türkiye.
- [116] N. Çankaya, Ö. Sökmen, Biyopolimerler ve montmorillonit kil nanokompozitleri. *J. Polytech.* 20 (2017) 663-673.
- [117] B. Velde, *Introduction to The Clay Minerals*, first ed., London, 1992.
- [118] M. Mana, M.S. Ouali, L.C. de Menorval, Removal of basic dyes from aqueous solutions with a treated spent bleaching earth, *J. Colloid. Interf. Sci.* 307 (2007) 9-16.
- [119] Ö. Orhun, Eskişehir yöresi killlerinin elektromagnetik ve adsorpsiyon özelliklerinin incelenmesi, Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi, 2009, Eskişehir, Türkiye.

- [120] G. Zeytinbas, Tekstil boyalarının adsorpsiyonunda killerin kullanılması, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2003, Eskişehir, Türkiye.
- [121] Ş. Saygı, D. Battal, N. Şahin, Çevre ve insan sağlığı yönünden ilaç atıklarının önemi, Marmara Pharma. 16 (2012) 82-90.
- [122] M. Topal, Ş.G. Uslu, E.I. Arslan Topal, E. Öbek, Antibiyotikler ve kullanım alanları, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 31 (2015) 121-127.
- [123] H.A. Akkan, M. Karaca, Veteriner iç hastalıklarında antibiyotiklerin kullanımı, YYÜ Vet. Fak. Derg. 14 (2003) 72-77.
- [124] F.K. Türkoğlu, Pediatri kliniğine başvuran annelerin çocuklarda antibiyotik kullanımı konusundaki bilgi ve tutumların araştırılması, Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi, 2008, İstanbul, Türkiye.
- [125] R.I. Aminov, A brief history of the antibiotic era: Lessons learned and challenges for the future, Front Microbiol. 1 (2010) 1-7.
- [126] F. Khan, Antibiotics classification and visual target sites for bacterial inhibition, Adv. Pharmacol. Clin. Trials. 3 (2018) 2474-9214.
- [127] E. Günal, H. Erdem, Kinolonlar, İç Hastalıkları Dergisi. 21 (2014) 69-85.
- [128] L. Wang, G.G. Chen, G. Owens, J.F. Zhang, Enhanced antibiotic removal by the addition of bamboo charcoal during pig manure composting, RSC Adv. 6 (2016) 27575–27583.
- [129] E.C. Ngeno, F. Orata, L.D. Baraza, V.O. Shikuku, S.J. Kimosop, Adsorption of caffeine and ciprofloxacin onto pyrolytically derived water hyacinth biochar: Isothermal, kinetic and thermodynamic studies, J. Chem. Eng. 10 (2016) 185-194.
- [130] S.A.C. Carabineiro, T. Thavorn-Amornsri, M.F.R. Pereira, J.L. Figueiredo, Adsorption of ciprofloxacin on surface-modified carbon materials, Water Res. 45 (2011) 4583-4591.

- [131] U.S. National Library of Medicine, Natural Central for Biotechnology Information.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ciprofloxacin#section=Top>, 2020.
- [132] G.M. Pacifici, G. Marchini, Clinical pharmacology of ciprofloxacin in neonates: effects and pharmacokinetics, *Int. J. Pediatr.* 5 (2017) 5023-5041.
- [133] B. Eraç, H. Taşlı, Ş. Ermertcan, F. Çilli, M. Hoşgör Limoncu, Dirençli gram-pozitif bakterilerde linezolid/ertapenem kombinasyonunun in vitro aktivitesi, *Mikrobiyol Bul.* 43 (2009) 45-51.
- [134] J. Wolfson, D.C. Hooper, The fluoroquinolones: Structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro, *Antimicrob. Agents Chemother.* 28 (1985) 581-586.
- [135] E. Şenol, Siprofloksasin, *Ankem Dergisi.* 16 (2002) 382-384.
- [136] R. Davis, A. Markham, J.A. Balfour, Ciprofloxacin, an updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability, *Drug Evo.* 51 (1996) 1019-1074.
- [137] K. Vance-Bryan, D.R.P. Guay, J.C. Rotschafer, Clinical pharmacokinetics of ciprofloxacin, *Drug Dispos.* 19 (1990) 434-461.
- [138] D.M. Campoli-Richards, J.P. Monk, A. Price, P. Benfield, P.A. Todd, A. Ward, Ciprofloxacin a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use, *Drug Evo.* 35 (1988) 373-447.
- [139] CİPRO 250 mg film tablet.
<http://www.biofarma.com.tr/Images/dosya/urun-bilgisi/CIPRO-250-mg-FILM-TABLET-Onayli.pdf>, 2019
- [140] R. Müller-Suur, C. Müller-Suur, Glomerular filtration and tubular secretion of MAG-3 in the rat kidney, *J. Nucl. Med.* 30 (1989) 1986-1991.
- [141] M.J. Holechek, Glomerular filtration: An overview, *Nephrol. Nurs. J.* 30 (2003) 285-290.
- [142] M. Vidyavathi, G. Srividya, A review on ciprofloxacin: Dosage form perspective, *Int. J. App. Pharm.* 10 (2018) 6-10.

[143] Medspace, Drugs&Diseases

<https://reference.medscape.com/drug/cipro-xr-ciprofloxacin-342530>, 2019.

[144] Z. Li, C. Po-Hsiang, J. Jiin-Shuh, J. Wei-Teh, H. Hanlie, Mechanism of chlorpheniramine adsorption on Ca-montmorillonite, *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 385 (2011) 213-218.

[145] G. Akçay, E. Kılınç, M. Akçay, The equilibrium and kinetics studies of flurbiprofen adsorption onto tetrabutylammonium montmorillonite (TBAM), *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 335 (2009) 189-193.

[146] J. Ma, Y. Lei, M.A. Khan, F. Wang, Y. Chu, W. Lei, M. Xia, S. Zhu, Adsorption properties, kinetics & thermodynamics of tetracycline on carboxymethyl-chitosan reformed montmorillonite, *Int. J. Biol. Macromol.* 124 (2019) 557–567.

[147] Q. Wu, Z. Li, H. Hong, Adsorption of the quinolone antibiotic nalidixic acid on montmorillonite and kaolinite, *Appl. Clay Sci.* 74 (2013) 66–73.

[148] E. Carazo, A. Borrego-Sánchez, R. Sánchez-Espejo, F. García-Villén, P. Cerezo, C. Aguzzi, C. Viseras, Kinetic and thermodynamic assessment on isoniazid/montmorillonite adsorption, *Appl. Clay Sci.* 165 (2018) 82-90.

[149] S. Sadri, B. Johnson, M. Ruyter-Hooley, M.J. Angove, The adsorption of nortriptyline on montmorillonite, kaolinite and gibbsite, *Appl. Clay Sci.* 165 (2018) 64-70.

[150] Q. Wu, Z. Li, H. Hong, K. Yin, L. Tie, Adsorption and intercalation of ciprofloxacin on montmorillonite, *Appl. Clay Sci.* 50 (2010) 204-211.

[151] C. Wang, Z. Li, W. Jiang, Adsorption of ciprofloxacin on 2:1 dioctahedral clay minerals, *Appl. Clay Sci.* 53 (2011) 723-728.

[152] D. Yin, Z. Xu, J. Shi, L. Shen, Z. He, Adsorption characteristics of ciprofloxacin on the schorl: kinetics, thermodynamics, effect of metal ion and mechanisms, *J. Water Reuse. Desal.* 8 (2018) 350-359.

- [153] X. Liu, S. Lu, Y. Liu, W. Mengab, B. Zhengb, Adsorption of sulfamethoxazole (SMZ) and ciprofloxacin (CIP) by humic acid (HA): characteristics and mechanism, *RSC Adv.* 7 (2017) 50449–50458.
- [154] W. Duan, N. Wang, W. Xiao, Y. Zhao, Y. Zheng, Ciprofloxacin adsorption onto different micro-structured tourmaline, halloysite and biotite, *J. Mol. Liq.* 269 (2018) 874-881.
- [155] N. Khoshnamvand, S. Ahmadi, F.K. Mostafapour, Kinetic and isotherm studies on ciprofloxacin an adsorption using magnesium oxide nanoparticles, *J. Appl. Pharma. Sci.* 7 (2017) 079-083.
- [156] L. Wang, G. Chen, C. Ling, J. Zhang, K. Szerlag, Adsorption of ciprofloxacin on to bamboo charcoal: Effects of pH, salinity, cations, and phosphate, *Environ. Prog. Sustain.* 36 (2017) 1108-1115.
- [157] D. Balarak, F.K. Mostafapour, A. Joghataei, Kinetics and mechanism of red mud in adsorption of ciprofloxacin in aqueous solution, *Biosc. Biotech. Res. Comm.* 10 (2017) 241-248.
- [158] J.M. Bermúdez, A.F. Jimenez-Kairuz, M.E. Olivera, D.A. Allemandi, R.H. Manzo, A ciprofloxacin extended release tablet based on swellable drug polyelectrolyte matrices, *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 9 (2008) 924-930.
- [159] J. Varshosaz, N. Tavakoli, F. Roozbahani, Formulation and in vitro characterization of ciprofloxacin floating and bioadhesive extended-release tablets, *Drug Deliv.* 13 (2006) 277-285.
- [160] G.V. Kumar, C.H. Su, P. Velusamy, Ciprofloxacin loaded genipin cross-linked chitosan/heparin nanoparticles for drug delivery application, *Mater. Lett.* 180 (2016) 119-122.
- [161] S.S. Hardenia, A. Jain, R. Patel, A. Kaushal, Formulation and evaluation of mucoadhesive microspheres of ciprofloxacin, *J. Adv. Pharm. Educ. Res.* 1 (2011) 214-224.
- [162] K. Prusty, A. Biswal, S.B. Biswal, S.K.Swain, Synthesis of soy protein/polyacrylamide nanocomposite hydrogels for delivery of ciprofloxacin drug, *Mater. Chem. Phys.* 234 (2019) 378-389.

- [163] M. Kaur, M. Datta, Diclofenac sodium adsorption onto montmorillonite: Adsorption equilibrium studies and drug release kinetics, *Adsorpt. Sci. Technol.* 32 (2014) 365-387.
- [164] S. Kar, B. Kundu, R.L. Reis, R. Sarkar, P. Nandy, R. Basu, S. Das, Curcumin ameliorates the targeted delivery of methotrexate intercalated montmorillonite clay to cancer cells, *Eur. J. Pharm. Sci.* 135 (2019) 91-102.
- [165] Y. Meng, S. Wang, Z. Guo, M. Cheng, J. Li, D. Li, Design and preparation of quaternized pectin-Montmorillonite hybrid film for sustained drug release, *Int. J. Biol. Macromol.* 154 (2020) 413-420.
- [166] B. Mallikarjuna, O. Sreekanth Reddy, K. Pallavi, M.C.S. Subha, N. Madhavi, Synthesis, characterization and drug delivery of verapamil hydrochloride loaded montmorillonite nanocomposite beads, *J. Drug Deliv. Ther.* 9 (2019) 443-450.
- [167] M. Safari, M. Ghiaci, M. Jafari-Asl, A.A. Ensafi, Nanohybrid organic-inorganic chitosan/dopamine/TiO₂ composites with controlled drug-delivery properties, *Appl. Surf. Sci.* 342 (2015) 26-33.
- [168] Y. Kamari, P. Ghiaci, M. Ghiaci, Study on montmorillonite/insulin/TiO₂ hybrid nanocomposite as a new oral drug-delivery system, *Mater. Sci. Eng.* 75 (2017) 822-828.
- [169] M. Lainé, E. Balan, T. Allard, E. Paineau, P. Jeunesse, M. Mostafavi, J.L. Robert, S. Caër, Supporting information for "Reaction mechanisms in swelling clays under ionizing radiation: influence of the water amount and of the nature of the clay, *RCS Adv.* 7 (2016) 526-534.
- [170] J.L. Bishop, C.M. Pieters, J.O. Edwards, Infrared spectroscopic analyses on the nature of water in montmorillonite, *Clay Clay Miner.* 42 (1994) 702-716.
- [171] S. Sahoo, C.K. Chakraborti, S.C. Mishra, U.N. Nanda, S. Naik, FTIR and XRD investigations of some fluoroquinolones, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 3 (2011) 165-170.
- [172] L.M. Wu, D.S. Tong, L.Z. Zhao, W.H. Yu, C.H. Zhou, H. Wang, Fourier transform infrared spectroscopy analysis for hydrothermal transformation of microcrystalline cellulose on montmorillonite, *Appl. Clay Sci.* 95 (2014) 74-82.

- [173] D. Liu, P. Yuan, H. Liu, J. Cai, D. Tan, H. He, J. Zhu, T. Chen, Quantitative characterization of the solid acidity of montmorillonite using combined FTIR and TPD based on the NH_3 adsorption system, *Appl. Clay Sci.* 80-81 (2013) 407-412.
- [174] J.Y. Lee, W.K. Jo, Control of methyl tertiary-butyl ether via carbon-doped photocatalysis under visible-light irradiation, *Environ. Eng. Res.* 17 (2012) 179-184.
- [175] A. León, P. Reuquen, C. Garín, R. Segura, P. Vargas, P. Zapata, P.A. Orihuela, FTIR and Raman characterization of TiO_2 nanoparticles coated with polyethylene glycol as carrier for 2-methoxyestradiol, *Appl. Sci.* 7 (2017) 2-9.
- [176] M.E. Quardi, M. Laabd, H.A. Oualid, Y. Brahmi, A. Abaamrane, A. Elouahli, A.A. Addi, A. Laknifli, Efficient removal of p-nitrophenol from water using montmorillonite clay: Insights into the adsorption mechanism, process optimization, and regeneration, *Environ. Sci. Pollut.* 26 (2019) 19615–19631.
- [177] S. Yang, X. Ren, G. Zhao, W. Shi, G. Montavon, B. Grambow, X. Wang, Competitive sorption and selective sequence of Cu(II) and Ni(II) on montmorillonite: Batch, modeling, EPR and XAS studies, *Geochim. Cosmochim. Acta.* 166 (2015) 129–145.
- [178] F. Mostaghni, Y. Abed, Structural determination of Co/ TiO_2 nanocomposite: XRD technique and simulation analysis, *Mater. Sci-Poland.* 34 (2016) 534-539.
- [179] L. Cottet, C.A.P. Almeida, N. Naidek, M.F. Viante, M.C. Lopes, N.A. Debacher, Adsorption characteristics of montmorillonite clay modified with iron oxide with respect to methylene blue in aqueous media, *Appl. Clay Sci.* 95 (2014) 25-31.
- [180] Y. Yang, W. Yu, S. He, S. Yu, Y. Chen, L. Lu, Z. Shu, H. Cui, Y. Zhang, H. Jin, Rapid adsorption of cationic dye-methylene blue on the modified montmorillonite/graphene oxide composites. *Appl. Clay Sci.* 168 (2019) 304-311.
- [181] F.A. Adekola, H.I. Adegoke, G.B. Adebayo, I.O. Abdulsalam, batch sorption of ciprofloxacin on kaolinitic clay and n-hematite composite: Equilibrium and thermodynamics studies, *Mor. J. Chem.* 4 (2016) 384-424.

- [182] M.E.R. Jalil, M. Baschini, K. Sapag, Influence of pH and antibiotic solubility on the removal of ciprofloxacin from aqueous media using montmorillonite, *Appl. Clay Sci.* 114 (2015) 69-76.
- [183] W.R.D.N. Sousa, A.R. Oliveira, J.F.C. Filho, T.C.M. Dantas, A.G.D. Santos, V.P.S. Caldeira, E.L. Geraldo, Ciprofloxacin adsorption on ZnO supported on SBA-15, *Water Air Soil Pollut.* 229 (2018) 1-12.
- [184] N. Sharma, N. Dhiman, Kinetic and thermodynamic studies for ciprofloxacin hydrochloride adsorption from aqueous solution on CuO nanoparticles, *Int. J. ChemTech. Res.* Vol. 10 (2017) 98-106.
- [185] J.I. Vassilis, A.Z. Antonis, Heat of adsorption, adsorption energy and activation energy in adsorption and ion exchange systems, *Desalin. Water Treat.* 39 (2012) 149-157.
- [186] M.T. Berhane, J. Levy, M.P.S. Krekeler, N.D. Danielson, Adsorption of bisphenol A and ciprofloxacin by palygorskite-montmorillonite: Effect of granule size, solution chemistry and temperature, *Appl. Clay Sci.* 132-133 (2016) 518-527.
- [187] A. Srinatha, J.K. Pandit, S. Singh, Ionic cross-linked chitosan beads for extended release of ciprofloxacin: In vitro characterization, *Indian J. Pharma. Sci.* 70 (2008) 16-21.
- [188] D.L. Liao, G.S. Wu, B.Q. Liao, Zeta potential of shape-controlled TiO₂ nanoparticles with surfactants, *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 348 (2009) 270-275.
- [189] D.M. Silva, R. Paleco, D. Traini, V. Sencadas, Development of ciprofloxacin-loaded poly(vinyl alcohol) dry powder formulations for lung delivery, *Int. J. Pharm.* 547 (2018) 114-121.
- [190] A.M. Rajesh, S.A. Bhatt, H. Brahmabhatt, P.S. Anand, K.M. Popat, Taste masking of ciprofloxacin by ion-exchange resin and sustain release at gastric-intestinal through interpenetrating polymer network, *Asian J. Pharm.* 10 (2015) 331-340.

ÖZGEÇMİŞ



Ad Soyad: Buket Gülen

Doğum Yeri ve Tarihi: İstanbul, 06/03/1994

E-Posta: glnbuket@hotmail.com

Lisans: Yalova Üniversitesi / Kimya ve Süreç Mühendisliği

Yayın ve Patent Listesi:

P. Demircivi, B. Gulen, E.B. Simsek, D. Berek, Enhanced photocatalytic degradation of tetracycline using hydrothermally synthesized carbon fiber decorated BaTiO₃, Mater. Chem. Phys. 241 (2020) 122236.

B. Gulen, P. Demircivi, Adsorption properties of flouroquinolone type antibiotic ciprofloxacin into 2:1 dioctahedral clay structure: Box-Behnken experimental design, J. Mol. Struct. 1206 (2020) 127659.

B. Gulen, M. Bugdayci, A. Turan, P. Demircivi, Determination of adsorption characteristics of monolayer titanium carbide with fluoroquinolone pollutants in aqueous solution, J. Mol. Liq. 304 (2020) 112643.

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR/SUNUMLAR

B. Gulen, P. Demircivi, Adsorption properties of flouroquinolone type antibiotic ciprofloxacin into 2:1 dioctahedral clay structure: Box-Behnken experimental design, J. Mol. Struct. 1206 (2020) 127659.

B. Gulen, P. Demircivi, Adsorption efficiency of clay mineral for fluoroquinolone type antibiotics, III. International conference on ecology, ecosystems and climate change ecology'19, 2019, İstanbul, Türkiye.

