

**YÜZEYİ MODİFİYE EDİLMİŞ HİDROKSİAPATİTLERİN İLAÇ TAŞIYICI
SİSTEMİ OLARAK İNCELENMESİ**

Dilay SEZER

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Temel İşlemler ve Termodinamik Bilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Emir Zafer HOŞGÜN

Eskişehir

Eskişehir Teknik Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Eylül 2021

ÖZET

YÜZEYİ MODİFİYE EDİLMİŞ HİDROKSİAPATİTLERİN İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMİ OLARAK İNCELENMESİ

Dilay SEZER

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Temel İşlemler ve Termodinamik Bilim Dalı

Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Eylül 2021

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Emir Zafer HOŞGÜN

Bu çalışmada, farklı şablonlar kullanılarak (setrimonyum bromür, Pluronic® P123, Pluronic® F127) yüzeyi değiştirilmiş biyouyumlu HAP'ların asetilsalisilik asit adsorpsiyon/desorpsiyon kapasiteleri incelenmiş ve ilaç taşıyıcı olarak en uygun yüzey malzemesi belirlenmiştir. Uygun sentez koşulları belirlendikten sonra hazırlanan HAP malzemelerinin yüzeyleri CTAB, Polietilen glikol (PEG), Sodyum dodesil sülfat (SDS), Triton X-100 (TX-100), (3-Aminopropil) Trietoksisisilan (APTES), (3-Aminopropil) Trimetoksisisilan (APTMS) ve (3-Merkaptopropil) Trimetoksisisilan (MPTMS) gibi farklı yüzey aktif maddeler kullanılarak modifiye edilmiştir. Hazırlanan HAP malzemelerine asetilsalisilik asit (ASA) yüklemesi yapılmış ve ASA yüklü malzemelerin fosfat tampon çözeltisi (PBS, pH=7,4) ve simüle edilmiş mide sıvısındaki (SMS, pH=1,2) kontrollü salımları incelenmiştir. Sentezlenen HAP'lar, X-ışını kırınımı difraktometresi (XRD), Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR), Termogravimetrik analiz (TGA), Brunauer, Emmett ve Teller (BET) ve Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizleri ile karakterize edilmiştir. Hazırlanan tüm HAP'ların ASA adsorpsiyonu ve salımı için uygun bir taşıyıcı malzeme olduğu gözlenmiş olmasına rağmen CTAB ile hazırlanan HAP'ın ASA yükleme kapasitesinin en fazla olduğu belirlenmiş ve bu malzemenin sentez koşulları farklı sıcaklık, zaman ve CTAB miktarında incelenmiştir. Adsorpsiyon kinetiği, adsorpsiyon izotermi ve termodinamiği farklı modeller ile incelenmiş, salım mekanizması Korsmeyer-Peppas eşitliği kullanılarak belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Hidroksiapatit, Asetilsalisilik asit, Kontrollü ilaç salımı, Yüzey modifikasyonu

ABSTRACT

INVESTIGATION OF SURFACE MODIFIED HYDROXYAPATITES AS DRUG DELIVERY SYSTEM

Dilay SEZER

Department of Chemical Engineering

Programme in Program in Unit Operations and Thermodynamics

Eskişehir Technical University, Institute of Graduate Programs, September 2021

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Emir Zafer HOŞGÜN

In this study, acetylsalicylic acid adsorption/desorption capacities of surface modified biocompatible HAPs using different templates (cetrimonium bromide, Pluronic® P123, Pluronic® F127) were investigated and the most suitable surface material as drug carrier was determined. After determining the appropriate synthesis conditions, the surfaces of the HAP materials prepared are CTAB, Polyethylene glycol (PEG), Sodium dodecyl sulfate (SDS), Triton X-100 (TX-100), (3-Aminopropyl) Triethoxysilane (APTES), (3-Aminopropyl) Trimethoxysilane (APTMS) and (3-Mercaptopropyl) Trimethoxysilane (MPTMS) using different surfactants. The prepared HAP materials were loaded with acetylsalicylic acid (ASA) and the controlled releases of the ASA loaded materials in phosphate buffer solution (PBS, pH=7.4) and simulated gastric juice (SMS, pH=1.2) were investigated. The synthesized HAPs were characterized by X-ray diffraction diffractometry (XRD), Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), Thermogravimetric analysis (TGA), Brunauer, Emmett and Teller (BET) and Scanning electron microscope (SEM) analyses. Although it was observed that all prepared HAPs were a suitable carrier material for ASA adsorption and release, it was determined that HAP prepared with cetrimonium bromide (CTAB) had the highest ASA loading capacity and the synthesis conditions of this material were investigated at different temperatures, time and CTAB amount. In addition, adsorption kinetics, adsorption isotherms and thermodynamics were investigated with different models, and the release mechanism was determined using the Korsmeyer-Peppas equation.

Keywords: Hydroxyapatite, Acetylsalicylic acid, Controlled drug release, Surface modification

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca değerli bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, yardımlarını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, gösterdiği ilgi ve sabır ile her zaman yanımda olan saygıdeğer danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Emir Zafer HOŞGÜN’e,

Bilgileriyle beni aydınlatan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Berrin BOZAN’a,

TGA ve FT-IR analizlerindeki yardımları için Araş. Gör. Murat TAMER’e,

Yaşamım boyunca bana her konuda en büyük desteği ve her türlü imkânı veren, her zaman yanımda olup sonsuz sevgi ve ilgilerini sunan anneme ve babama sevgilerimi sunar çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamı 2210-C Yurt İçi Öncelikli Alanlar Yüksek Lisans Burs Programı kapsamına kabul eden TÜBİTAK BİDEB’e sağladıkları maddi destekten dolayı çok teşekkür ederim.

Dilay SEZER

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Eskişehir Teknik Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Dilay SEZER

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK TARAMASI	2
2.1. İlaç Taşıyıcı Sistemler	2
2.2. Kontrollü İlaç Salımı	2
2.3. İlaç Taşıyıcısı	4
3. HİDROKSİAPATİT	5
3.1. Hidroksiapatit Sentez Yöntemleri	6
3.2. Hidroksiapatitin Kullanım Alanları.....	7
3.3. Hidroksiapatitin İlaç Taşıyıcısı Olarak Kullanımı	8
3.4. Hidroksiapatitin İlaç Taşıyıcısı Olarak Kullanıldığı Literatür Çalışmaları.....	8
4. YÜZEY AKTİF MADDELERİN İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERDE KULLANIMI	10
4.1. Setrimonyum Bromür (CTAB).....	10
4.2. Pluronic® P123 (P123)	11
4.3. Pluronic® F127 (F127)	12

4.4. Polietilen Glikol (PEG)	12
4.5. Triton X-100 (TX-100)	12
4.6. Sodyum Dodesil Sülfat (SDS)	12
4.7. (3-Aminopropil) Trietoksisilan (APTES)	13
4.8. (3-Aminopropil) Trimetoksisilan (APTMS)	13
4.9. (3-Merkaptopropil) Trimetoksisilan (MPTMS)	13
5. ASETİLSALİSİLİK ASİT (ASA)	14
5.1. Asetilsalisilik Asit Adsorpsiyonu/Desorpsiyonu ile İlgili Literatür Çalışmaları	15
6. MATERYAL VE YÖNTEM	17
6.1. Kullanılan Kimyasal Malzemeler	17
6.2. Hidroksiapatit Sentezi	17
6.3. Yüzey-Modifikasyon Çalışmaları	19
6.3.1. Polietilen glikol (PEG) ile modifikasyon	19
6.3.2. Anyonik katyonik ve non-iyonik yüzey aktif maddeler ile modifikasyon	19
6.3.3. Silan bazlı yüzey aktif maddeler ile modifikasyon	19
6.4. Sentezlenen HAP'ların Karakterizasyonu	20
6.5. Asetilsalisilik Asit Yükleme Çalışmaları	21
6.6. Kinetik ve Termodinamik Modelleme	22
6.7. <i>In Vitro</i> Asetilsalisilik Asit Salınım Çalışmaları	23
6.7.1. SU-ASA, PBS-ASA ve SMS-ASA çözeltileri için kalibrasyon grafiğinin oluşturulması	24
6.8. İstatistiksel Analiz	26
7. SONUÇLAR	27
7.1. HAP Karakterizasyonu	27
7.1.2. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR)	29
7.1.3. Termogravimetrik analiz (TGA)	35
7.1.4. Brunauer-Emmett-Teller (BET) yüzey alanı ve gözenek boyutu analizi	37
7.1.5. Taramalı elektron mikroskobu (SEM)	40

7.2. Asetilsalisilik Asit Yükleme Çalışmaları.....	41
7.2.1. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP ile yapılan çalışmalar	41
7.2.1.1. <i>ASA'nın HAP numunelerinde kinetik adsorpsiyon davranışının değerlendirilmesi</i>	45
7.2.2. Farklı miktarda CTAB ile, farklı sıcaklık ve sürelerde modifiye edilen HAP ile yapılan çalışmalar	48
7.2.3. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP ile yapılan çalışmalar	50
7.3. HAP Numunelerinden ASA'nın <i>In Vitro</i> Salımı.....	52
7.4. ASA Salım Kinetiği ve Mekanizması	61
8. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER.....	66
KAYNAKÇA.....	77
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa

Tablo 3.1. Hidroksiapatitin fiziksel ve kimyasal özellikleri	5
Tablo 6.1. Sentezlenen HAP'lara ait parametreler.....	18
Tablo 6.2. Yüzey modifikasyonu yapılan HAP'lara ait parametreler.....	20
Tablo 6.3. Su-ASA, PBS-ASA ve SMS-ASA çözeltisi için konsantrasyon – adsorbans kalibrasyon doğruları	24
Tablo 7.1. HAP'ların yüzey alanı ve gözeneklilik analizi verileri.....	38
Tablo 7.2. Farklı HAP örneklerine ASA adsorpsiyonu için kinetik parametreler ve istatistiksel veriler	46
Tablo 7.3. Farklı HAP örneklerine ASA adsorpsiyonu için izoterm parametreleri ve istatistiksel veriler	47
Tablo 7.4. Farklı HAP örneklerine ASA adsorpsiyonu için termodinamik parametreler ve istatistiksel veriler	48
Tablo 7.5. HAP-0, HAP-1, HAP-2ve HAP-3 için ASA salım kinetik modelleri ve parametreleri	63
Tablo 7.6. CTAB modifiyeli HAP'lar için ASA salım kinetik modelleri ve parametreleri	64
Tablo 7.7. Yüzey modifiyeli HAP'lar için ASA salım kinetik modelleri ve parametreleri	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Klasik ve kontrollü ilaç salımında kandaki ilaç seviyesinin zamanla değişimi.....	3
Şekil 4.1. CTAB'ın yapı formülü	10
Şekil 4.2. Pluronic P123'ün yapısı	11
Şekil 5.1. Asetilsalisilik asitin kimyasal yapı formülü	14
Şekil 6.1. CTAB ile modifiye edilmiş HAP'ın sentez aşamaları	18
Şekil 6.2. İlaç etken madde (ASA) yüklemesi aşamaları	21
Şekil 6.3. İlaç etken maddenin PBS ve SMS ortamlarında salımının aşamaları	23
Şekil 6.4. Su-Asetilsalisilik asit (ASA) konsantrasyon-absorpsiyon kalibrasyon doğrusu.....	24
Şekil 6.5. Fosfat tampon çözeltisi (PBS) - Asetilsalisilik asit (ASA) konsantrasyon-absorpsiyon kalibrasyon doğrusu	25
Şekil 6.6. Simüle edilmiş mide sıvısı (SMS) - Asetilsalisilik asit (ASA) konsantrasyon-absorpsiyon kalibrasyon doğrusu	25
Şekil 7.1. Hidroksiapatitlerin XRD desenleri	27
Şekil 7.2. HAP-7, HAP-PEG, HAP-SDS, HAP-TX ve HAP-CTAB'ın XRD desenleri	28
Şekil 7.3. HAP-7, HAP-APTES, HAP-APTMS ve HAP-MPTMS'nin XRD desenleri	29
Şekil 7.4. Hidroksiapatitlerin FT-IR spektrumları.....	30
Şekil 7.5. ASA-HAP FT-IR spektrumları	31
Şekil 7.6. CTAB modifiyeli HAP'ların FT-IR spektrumları.....	32
Şekil 7.7. HAP-7, HAP-PEG, HAP-SDS, HAP-TX ve HAP-CTAB'ın FT-IR spektrumları	32
Şekil 7.8. HAP-7, HAP-APTES, HAP-APTMS ve HAP-MPTMS'nin FT-IR spektrumları	34
Şekil 7.9. HAP-0 (a), HAP-1 (b), HAP-2 (c) ve HAP-3 (d)'nin TGA profili	35
Şekil 7.10. HAP-7 (e), HAP-PEG (f), HAP-SDS (g), HAP-TX (h) ve HAP-CTAB (j)'in TGA profili	36
Şekil 7.11. HAP-MPTMS (k), HAP-APTMS (l) ve HAP-APTES (m)'in TGA profili.....	37

Şekil 7.12. HAP-0, HAP-1, HAP-2 ve HAP-3'ün N ₂ adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi	38
Şekil 7.13. HAP-4, HAP-5, HAP-6 ve HAP-7'nin N ₂ adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi	39
Şekil 7.14. HAP-0, HAP-1, HAP-7, HAP-APTMS, HAP-APTES ve HAP-MPTMS'nin SEM görüntüleri	40
Şekil 7.15. Adsorban miktarının ASA'nın adsorpsiyon kapasitesi üzerindeki etkisi (25°C, 60 dk, 0,2 mg/mL ASA)	42
Şekil 7.16. Çözelti konsantrasyonuna bağlı olarak adsorpsiyon kapasitesi değişimi (25°C, 60 dk, 3 mg HAP)	43
Şekil 7.17. ASA-HAP-0 (a), ASA-HAP-1 (b), ASA-HAP-2 (c), ASA-HAP-3 (d) 'nin farklı sıcaklıklarda (°C) zamana (dk) karşı adsorpsiyon kapasitesi (q_e)	44
Şekil 7.18. CTAB miktarının ASA adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi	48
Şekil 7.19. Sıcaklığın ASA adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi	49
Şekil 7.20. Zamanın ASA adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi	50
Şekil 7.21. Farklı yüzey aktif maddelerin ASA'nın adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi (HAP-PEG, HAP-CTAB, HAP-SDS ve HAP-TX)	51
Şekil 7.22. Farklı yüzey aktif maddelerin ASA'nın adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi (HAP-7, HAP-APTMS, HAP-MPTMS ve HAP-APTES)	52
Şekil 7.23. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-0, HAP-1, HAP-2 ve HAP-3) adsorplanmış ASA'ların PBS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı	53
Şekil 7.24. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-0, HAP-1, HAP-2 ve HAP-3) adsorplanmış ASA'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı	54
Şekil 7.25. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-0, HAP-1, HAP-4 ve HAP-5) adsorplanmış ASA'ların PBS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı	54
Şekil 7.26. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-0, HAP-1, HAP-4 ve HAP-5) adsorplanmış ASA'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı	55

Şekil 7.27. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-4, HAP-6, HAP-7 ve HAP-8) adsorplanmış ASA'ların PBS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı	56
Şekil 7.28. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-4, HAP-6, HAP-7 ve HAP-8) adsorplanmış ASA'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı	57
Şekil 7.29. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-10, HAP-7 ve HAP-9) adsorplanmış ASA'ların PBS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı	57
Şekil 7.30. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-10, HAP-7 ve HAP-9) adsorplanmış ASA'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı	58
Şekil 7.31. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-7, HAP-PEG, HAP-CTAB, HAP-SDS ve HAP-TX) adsorplanmış ASA'ların PBS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı	59
Şekil 7.32. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-7, HAP-PEG, HAP-CTAB, HAP-SDS ve HAP-TX) adsorplanmış ASA'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı	60
Şekil 7.33. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-7, HAP- APTMS, HAP- MPTMS ve HAP-APTES) adsorplanmış ASA'ların PBS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı	60
Şekil 7.34. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-7, HAP- APTMS, HAP- MPTMS ve HAP-APTES) adsorplanmış ASA'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı	61
Şekil 7.35. HAP-0'ın 1. mertebeden kinetik modeli	63
Şekil 7.36. HAP-0'ın Higuchi kinetik modeli	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Şekil 7.37. HAP-0'ın Korsmeyer-Peppas kinetik modeli.....	65

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

APTES	: (3-Aminopropil) trietoksi silan
APTMS	: (3-Aminopropil) trimetoksi silan
ASA	: Asetilsalisilik Asit
BET	: Brunauer, Emmett ve Teller
CTAB	: Setrimonyum Bromür
dk	: Dakika
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
g	: Gram
HAP	: Hidroksiapatit
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
MPTMS	: (3-Merkaptopropil) trimetoksi silan
PBS	: Fosfat Tampon Çözeltili
PEG	: Polietilen Glikol
sa	: Saat
SDS	: Sodyum Dodesil Sülfat
SEM	: Taramalı Elektron Spektroskopisi
SMS	: Simüle Edilmiş Mide Sıvısı
T	: Sıcaklık
TGA	: Termogravimetrik Analiz
TX-100	: Triton X-100
XRD	: X-Işını Kırınımı Difraktometresi

1. GİRİŞ

Günümüzde klasik ilaç kullanımı sık ve tekrarlanan dozlarda gerçekleşmektedir. Vücuda salınan doz miktarının gerekenin altına düşmesi ya da toksik seviyenin üzerine çıkması sırasında istenmeyen durumlar meydana gelebilir. Böyle durumlarla karşılaşmamak için etken maddenin dozunu azaltan, dozlama aralığını uzatan, yan ve toksik etkilerden arındıran, etken maddeyi doğrudan hedef bölgeye ulaştıran ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir [1].

Asetilsalisilik asit (Aspirin) ağrı kesici, ateş düşürücü ve kan sulandırıcı etkileri olan bir ilaçtır. Aspirinin gösterdiği bu etkiler kullanılan doza bağlı olarak değişebilir. Damar tıkanıklığını önlemeye yönelik tedavileri de mevcuttur. Aynı zamanda inflamasyon azaltıcı etkisi de olan aspirin, günlük yaşamda hafif ve orta dereceli ağrıların geçirilmesi ve ateşin düşürülmesinde sıklıkla kullanılan bir ilaçtır [2].

Etken madde salım kinetiklerinin tasarımında toksik etki oluşturabilen ani salım gibi ciddi bir sonuçtan kaçınmak için dikkatli olunması gerekmektedir. Son yıllarda biyoaktif seramikler ve biyobozunur polimerler, umut vaat eden ilaç etken madde taşıyıcı sistemleri olarak tercih edilmektedir [3]. Hidroksiapatit (HAP) de, biyouyumlu ve biyoaktif bir biyomalzemedir [4]. Mevcut fizikokimyasal ve biyolojik açıdan önemli özellikleri nedeniyle, ilaç taşıyıcı sistemi olarak kullanılmaktadır [5]. HAP destekli ilaç taşıyıcı sistemleri, ilacın sabit, sürekli ve en az miktarda yan etki oluşturacak şekilde salınmasını sağlamaktadır [4].

Bu çalışmada, ilaç taşıyıcısı olarak kontrollü salım sistemlerinde yaygın olarak tercih edilen HAP kullanılmış ve HAP yüzeyi çeşitli yüzey aktif maddeler ile modifiye edilerek HAP'ın ASA yükleme kapasitesini arttırmak ve kontrollü bir salım sistemi amaçlanmıştır. Yüzeyi modifiye edilmiş HAP'ların ASA yüklemesi ve ASA yüklü malzemelerin PBS (pH=7,4) ile SMS (pH=1,2) ortamlarındaki salımları incelenmiştir. Ayrıca, adsorpsiyon kinetiği, adsorpsiyon izotermi ve adsorpsiyon termodinamiği de farklı modeller ile incelenerek salım mekanizması Korsmeyer-Peppas eşitliği kullanılarak belirlenmiştir.

2. KAYNAK TARAMASI

2.1. İlaç Taşıyıcı Sistemler

İlaç taşıyıcı sistemler, terapötik maddenin vücuda girmesini sağlayan ve vücuttaki salım yerini, zamanını ve miktarını kontrol ederek maddenin vücuttaki güvenliğini ve etkinliğini artıran formülasyonlardır [6]. Bu işlem, terapötik ilacın salınması, aktif bileşenin ürün tarafından salınması ve aktif bileşenin biyolojik membran sisteminden istenen aktif bölgeye taşınması gibi adımların birleşiminden oluşur.

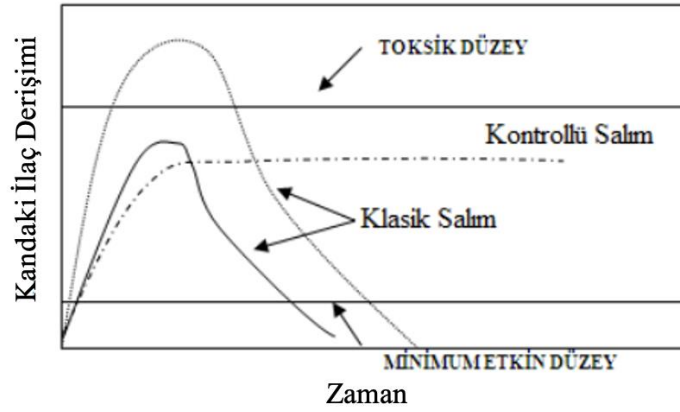
İlaç taşıma sistemleri ilacın dozunu en aza indirmeyi, doz zaman aralığını uzatmayı, hastanın ilacın yan etkilerini azaltmayı sağlamayı ve yaşam kalitesini artırmayı amaçlar. Ayrıca günümüz ilaçlarına göre daha etkin ve pratik bir şekilde hedefe ulaştırılmasını sağlar [7].

İlacın, etki göstereceği bölgeye taşınması biyolojik olarak ana problemlerden birisidir. Bu sebeple ilaç taşıyıcı sistemler daima araştırmacıların ilgi odağı olmuştur. Yapılan araştırmalar sayesinde özgül ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiş ve hedeflendirilmiş ilaç taşıma sistemleri elde edilmiştir. Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler ilaçların daha etkili olmasını ve günümüzdeki ilaçlara göre daha pratik olarak hedeflenen bölgeye taşınmasını sağlar [7].

İlaç taşıyıcı sistemler sayesinde ilacın sadece hastalıklı bölgeye etki etmesi, tek uygulamada ilacın kanda etkin ve uzun süre kalması, ilacın belirli bir hızda (kontrollü) ve yeterli miktarda salımı gerçekleşmiş olur [7].

2.2. Kontrollü İlaç Salımı

Kontrollü salım sistemleri, etken maddenin bölgesel olarak önceden belirlenmiş oranlarda ve belirli zaman aralıklarında salım yapmasını sağlar. Temel hedefi, kan plazma konsantrasyonundaki etken madde miktarını sabit tutmaktır [8].



Şekil 2.1. Klasik ve kontrollü ilaç salımında kandaki ilaç seviyesinin zamanla değişimi [9]

Kontrollü ilaç salımının avantajları:

- İlaç düzeyinin sürekli korunması (tedavi edici miktarda),
- Sadece hedeflenen bölgeye taşındığından zararlı etkilerin azaltılması,
- Gerekli ilaç miktarının azaltılabilmesi ve bu sayede hasta memnuniyetinin artırılması,
- Yarılanma ömrü kısa olan ilaçlar (proteinler ve peptid ilaçlar gibi) için ilaç yönetiminin kolaylaştırılmasıdır [8].

Ayrıca, bu yöntemle kişi başına düşen ilaç miktarının ve ilacın yan etkilerinin azaltılmasıyla tedavinin toplam maliyetinin klasik yöntemlere göre daha az olması sağlanmaktadır.

Kontrollü ilaç salımının dezavantajları:

- Bazı kontrollü salım sistemlerinde inert maddeler ve pahalı özel malzemelerin gerekliliği üretimin maliyetli olmasına neden olmaktadır.
- Kontrollü salım sisteminin uygulanmasından sonra tedaviye müdahale edilememektedir [10].

- Kontrollü salım sistemleri yarılanma ömrü ~4 sa olan ilaçlar için uygundur. Biyolojik etkileri uzun süre devam eden ve yarılanma ömürleri 12 san uzun olan ilaçlar için uygun değildir. [11].

2.3. İlaç Taşıyıcısı

İlaç taşıyıcısı, ilaç taşınım sürecinde kullanılan ilacın seçiciliğini, etkinliğini ve güvenliğini geliştirmeye yarayan herhangi bir malzeme olarak tanımlanır ve bir ilacın sistemik dolaşımdaki salımını kontrol etmek için kullanılır. Sık kullanılan ilaç taşıyıcı türlerinden bazıları; lipozomlar, polimerik miseller, nanopartiküller ve biyoseramiklerdir [12].

Biyoaktif seramikler, yaygın olarak ilaç taşıyıcı sistemleri olarak tercih edilmektedir [3]. Hidroksiapatit, biyouyumlu ve biyoaktif bir biyomalzemedir [4]. Mevcut fizikokimyasal ve biyolojik açıdan önemli özellikleri nedeniyle, ilaç taşıyıcı sistemi olarak görülmektedir [5]. HAP destekli ilaç taşıyıcı sistemleri, ilacın sabit, sürekli ve en az miktarda yan etki oluşturacak şekilde salınmasını sağlamaktadır [4].

3. HİDROKSİAPATİT

Hidroksiapatit (HAP), kemik yerine kullanılabilen bir kalsiyum fosfat ürünü olarak bilinmektedir. Doğal yollarla ya da sentetik olarak üretilmektedir. Diş minesinde, dentin tabakasında ve kemikte bulunur. Oksijen ile tepkime vermez, bu sebeple yanmaz. HAP, elmastan sonra bilinen en sert molekül olarak bilinmektedir ve yalnızca elmas ile aşındırılabilir. Neredeyse tamamen kırılğan, kokusuz ve tatsızdır. Asit çözücüler hariç inorganik çözücülerde ve organik çözücülerde çözünmez. [13].

HAP'ın, hekzagonal kristal bir yapısı vardır, kimyasal formülü $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ve Ca/P mol oranı 1,67'dir. Biyoaktif ve biyouyumlu olmasından dolayı biyomedikal uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalar, HAP'ın birçok ağır metali ve çok çeşitli ilaç etken maddeleri, boyarmaddeleri, enzimleri, proteinleri etkin bir şekilde adsorpladığını ortaya koymuştur. Biyouyumlu olması, kimyasal inertliği ve korozyon direnci; vücut içerisinde adsorban malzeme olarak kontrollü salım, zararlı malzemelerin uzaklaştırılması gibi işlemlerde kullanılabileceğini göstermektedir [14]. Hidroksiapatite ait fiziksel ve kimyasal özellikler Tablo 3.1'de verilmiştir

Tablo 3.1. Hidroksiapatitin fiziksel ve kimyasal özellikleri [15]

Özellik	Değer
Molekül formülü	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
Ca/P mol oranı	1,67
Kristal yapı	Hekzagonal
Baskı dayanımı (MPa)	400-900
Gerilme dayanımı (MPa)	115-200
Yoğunluk (g/m^3)	3,16
Bozunma sıcaklığı ($^{\circ}\text{C}$)	>1000
Erime sıcaklığı ($^{\circ}\text{C}$)	1614
Dielektrik sabiti	7,40-10,47
Isıl iletkenlik ($\text{W}/\text{cm.K}$)	0,013
Biyoaktiflik	Yüksek
Biyouygunluk	Yüksek
Biyobozunma	Düşük

3.1. Hidroksiapatit Sentez Yöntemleri

Hidroksiapatit kuru yöntemler ve yaş yöntemler olarak iki ana yöntem altında sentezlenir. Kuru yöntemler, uzun ısıtma işlem süresinde ve yüksek sıcaklıkta gerçekleşir ve stokiometrik, iyi kristalize edilmiş ürün elde edilir. Ancak bu yöntemlerde, homojen kompozisyonlara ulaşmak yaş yöntemlere göre daha zordur [16]. Yaş yöntemler ise çöktürme reaksiyonuna dayalıdır ve en çok tercih edilen yöntemlerdir ve bu yöntemlerde özel ekipmanlara, yüksek sıcaklık etüvlerine gerek yoktur [16].

Literatürde HAP sentezi için çeşitli yöntemler mevcuttur (kimyasal çöktürme, emülsiyon, hidrotermal sentez, sol-jel). Bunlar içerisinde; işlem adımlarının basitliği, düşük sıcaklık, ürün kalitesi ve verim açısından kimyasal çöktürme yöntemi daha sık tercih edilmektedir [16].

HAP sentezinde çoğunlukla kalsiyum kaynağı olarak; CaCl_2 , $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Ca}$, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CaCO_3 , fosfat kaynağı olarak; H_3PO_4 , $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$, K_3PO_4 ve Na_3PO_4 ve pH düzenleyici olarak NH_4OH ya da NaOH çözeltileri kullanılmaktadır [14].

Kimyasal çöktürme yönteminde, kalsiyum fosfatın sulu çözeltisi hazırlanarak çöktürme yapılır. Oluşan ilk çökelek, dikalsiyum fosfat ile kalsiyum fosfatın bir karışımıdır. Ayrıca çökeltme sonucu oluşan dikalsiyum fosfat dihidrat ise bir eksik Ca atomuyla $[\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{-x}(\text{OH})_x]$ ürün oluşturmaktadır [16].

Sol-jel yöntemi, HAP sentezi için kullanılan yaygın yöntemlerden birisidir. Diğer tekniklerle kombine edilen sol-jel yöntemi (mikrodalga ısıtma, ultrasonikasyon, spin-kaplama, daldırma kaplama, laminar akış kaplama, güçlü saha indüksiyonu vb.) farklı morfolojilerde manyetik, elektronik ve yapısal parçacıklar, içi boş küreler, fiberler, nanokablolar ve filmlerle çeşitli türde materyaller kullanılarak çeşitli gelişmiş malzemeler hazırlamak için kullanılmaktadır. Sol-jel yönteminin diğer yöntemlere göre avantajları; yüksek saflık, homojen kompozisyon ve düşük sentez sıcaklığı, kompozisyonun hassas olarak kontrol edilebilmesi, düşük işlem sıcaklığı ve daha iyi homojenlikte ürün elde edilebilmesidir. Bu yöntemden elde edilen nano yapılı malzemelerin gerekli kalsinasyon sıcaklığı düşüktür ve bu da faz değişikliklerini önlemektedir [17]. Dezavantajları ise çözeltiyi jel oluşumu esnasında sabit viskozitede

tutma zorlukları, jel içerisinde kalan gözenek ve hidroksil iyonlarının bazı özel amaçlı seramiklerde hataya sebep olabilmektedir.

Hidrotermal proses, su, organik çözücü veya bir su/organik çözücü karışımı (su: hidrotermal, organik çözücü: solvotermal, su/organik çözücü: solvo-hidrotermal) varlığında kalsiyum ve fosfat kaynağı arasındaki bir reaksiyonu tanımlamak için kullanılan genel terimdir. İşlem, otoklav veya basınçlı kap içinde, yüksek bir sıcaklık ve basınç ile sınırlı bir ortamda gerçekleşir; ortam, basınca ve sıcaklığa bağlı olarak subkritik veya süperkritik olabilir. Yoğunlaşma ve reaktivitenin artmasıyla ve basınç ve sıcaklığın değerine bağlı olarak, hidrotermal yöntem kimyasal bağlar oluşturur ve HAP'ın nispeten stokiyometrik ve yüksek kristalli yapıda olan bir sentezini sağlar. Bu işlemde kullanılan yüksek basıncın, HAP'ın kontrollü yapı ve gözenekliliğe sahip olacak şekilde ayarlanmasına dikkat edilmelidir [18].

3.2. Hidroksiapatitin Kullanım Alanları

Hidroksiapatit;

- İlaç taşıyıcı sistemlerde,
- Diş minesinin onarımında,
- Kemik dokusu cerrahisinde,
- Ortopedik ve diş ameliyatlarında boşlukların doldurulmasında,
- Diş macununda,
- Dental implantlar için bir kaplama olarak kullanılır [13].

İlaçları taşımak için gözenekli yapı formlarında doğal ya da sentetik biyoaktif seramikler gibi çeşitli taşıyıcılar geliştirilmiştir. Seramik bazlı sistemlerin bileşenlerinden olan HAP, biyoyumlu olmasından dolayı ilaç taşıyıcı sistem olarak sıklıkla tercih edilmektedir [19].

3.3. Hidroksiapatitin İlaç Taşıyıcısı Olarak Kullanımı

HAP, ilaç etken maddelerin yüklenmesi için uygun gözenekliliğe sahip ve biyouyumlu bir malzeme olduğundan, mükemmel bir ilaç taşıyıcısı adayı olarak görülmektedir. Diğer ilaç taşıyıcılarla karşılaştırıldığında HAP, daha yüksek biyo-bozunabilirliğe ve biyouyumluluğa sahiptir. HAP'ın bozunma ürünü, silika, kuantum noktaları, karbon nanotüpleri veya manyetik parçacıklardan daha az toksiktir. Ayrıca HAP, farklı kimyasal türleri yüzeylerine adsorbe edebilir ve çözünürlüğü nedeniyle ilaçlar, belirli hedeflenmiş alanlarda salınabilir.

HAP'ın çözünürlüğü, karbonat, klorür veya florür gibi farklı tipteki iyonların yer değiştirmesiyle kontrol edilebilir. Tipik olarak kanserli hücrelerde bulunan düşük pH'lı ortamlarda çözünme oranı arttığından, bu, ilaçların belirli hedeflenmiş kanserli bölgelere verilmesini sağlar. HAP ile gözenek boyutları, ilaçların salım oranını düzenlemek için kontrol edilebilir. İlâveten, HAP'a herhangi bir antibiyotik yüklenebilir, çünkü ilacın özellikleri yükleme ve salım işlemi sırasında değişmez. HAP'ın hazırlanması karmaşık bir işlem değildir ve düşük bir üretim maliyetine sahiptir. Ayrıca, öncülerin (Ca ve P kaynakları) çoğu piyasada kolayca ve yaygın olarak bulunur [20].

3.4. Hidroksiapatitin İlaç Taşıyıcısı Olarak Kullanıldığı Literatür Çalışmaları

Moslemi ve ark., sol-jel yöntemi ile HAP sentezlemişlerdir. Kalsiyum kaynağı olarak $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, fosfor kaynağı olarak $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ kullanmışlar ve yüzey aktif madde olarak 3-Aminopropil trimetoksisilan (APTMS) kullanıp hidroksiapatit nanoparçacığını modifiye etmişlerdir. APTMS ile modifiye edilmiş HAP (HAP-APTMS), modifiye edilmemiş HAP ile karşılaştırıldığında sülfasalazin etken maddesinin salım hızının nispeten daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bunun sebebi olarak HAP-APTMS'te ve sülfasalazinde bulunan amino grupları arasındaki güçlü iyonik etkileşim gösterilmiştir. Öte yandan APTMS ile modifiye edilmiş HAP üzerine saf HAP'a göre daha fazla ilaç yüklenmiştir [21].

Gu ve arkadaşları, gaz-sıvı çöktürme yöntemi ile hidroksiapatit sentezlemişlerdir. Kalsiyum kaynağı olarak $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ve fosfor kaynağı olarak $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ve HAP'ın ilaç adsorpsiyonunu ve salım davranışını araştırmak için doksorubisin (DOX) kullanmışlardır. *In vitro* pH'a duyarlı (pH= 7,4 ve 5,8) kontrollü salım araştırması

sonucu DOX yüklü HAP'ın yavaş, uzun süreli ve sabit salım oranı verdiğini, pH=5,8'deki salım oranının, pH=7,4'tekinden daha büyük olduğunu gözlemişlerdir [16].

Wang ve arkadaşları, hidrotermal yöntem kullanarak mezo gözenekli hidroksiapatit nanoparçacıkları sentezlenmişlerdir. Yüzey aktif madde olarak F127 ve CTAB, kalsiyum kaynağı ve fosfor kaynağı olarak sırasıyla $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ve $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ kullanmışlardır. Elde edilen mezo gözenekli HAP, karvedilol (CAR)'ın ilaç depolama ve salım özelliklerini araştırmak için bir ilaç taşıyıcısı olarak kullanılmış, *in vitro* ilaç salımı çalışmaları, mezo gözenekli HAP'ın, mide sıvısı (pH 1,2) ve bağırsak sıvısında (pH 6,8) ham ilaca kıyasla yüksek ilaç yükü verimliliğine (%24,87) sahip olduğunu ve CAR'ın hızla salınmasını sağladığını göstermiştir [22].

4. YÜZEY AKTİF MADDELERİN İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERDE KULLANIMI

Yüzey aktif maddeler, farklı ilaç taşınım sistemlerinin hazırlanmasında önemli rol oynamaktadır. Sulu bir ortamda tamamen çözünmeyen bileşiklerin hazırlanmasında, çözünürlüğü arttırmak için genellikle farmasötik olarak tolere edilebilir yüzey aktif maddeler ya da yardımcı çözücüler kullanılır. Yüzey aktif maddelerin tıbbi alanda kullanılması üzerine kapsamlı araştırmalar yapılmış, kullanım potansiyelinin çok çeşitli olduğu belirlenmiştir [23].

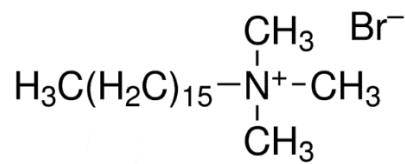
Yüzey aktif madde, yüzey gerilimini azaltmada önemli etkiler sağlar. Örneğin, akciğer epitelyumu atmosferle sürekli temas halindedir ve yüzey aktif madde patojenlerin eliminasyonunu iyileştirerek, iltihaplı hücrenin yanıtını değiştirerek ve akciğerin biyofiziksel etkisini artırarak enfeksiyona karşı korur.

Yüzey aktif maddeler, ilacın sindirim sisteminden emilimini etkiler. Membranın fonksiyonu ve güvenilirliği yüzey aktif maddelerin monomerleri tarafından varsayımsal olarak kesilebilir. Membranın bu bozucu etkisi, ilacın penetrasyonunu ve sindirim bariyerine tutulmasını sağlar. Yüzey aktif madde misellerine tutundurulan bir ilaç, emilimin önlenmesine neden olabilir. Yüzey aktif madde kullanılmadığında sindirim sıvısında genellikle çözülebilen ilaçlar, misel yüzey aktif madde konsantrasyonlarının varlığında ilaç emiliminin önlendiği görülür [23].

4.1. Setrimonyum Bromür (CTAB)

Bir kuaterner amonyum yüzey aktif maddesidir. Setrimonyum katyonu, bakteri ve mantarlara karşı etkili bir antiseptik ajandır. Aynı zamanda DNA ekstraksiyonu için bazı tamponların ana bileşenlerinden biridir.

Şekil 4.1’de CTAB’ın yapısal formülü gösterilmiştir.



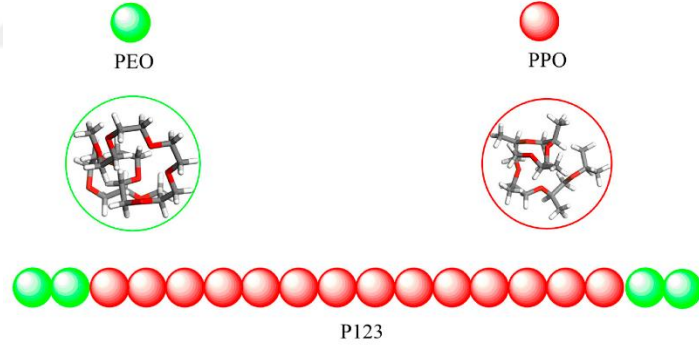
Şekil 4.1. CTAB’ın yapı formülü [24]

Mezo gözenekli silika nano partiküllerinin (örn. MCM-41) ve saç bakım ürünlerinin sentezinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çoğu yüzey aktif maddede olduğu gibi, CTAB sulu çözeltilerde miseller oluşturur. CTAB, yüzey aktif madde olarak mezo gözenekli (~ 20-500 Å gözenek çaplarına sahip) malzemelerin sentezinde kullanılır [25].

4.2. Pluronik® P123 (P123)

PEO₂₀-PPO₆₈-PEO₂₀'den oluşan pluronik polimerlerin en yaygın formlarından biridir. İyonik olmayan bir yüzey aktif maddedir. P123; misel, karışık misel, *in situ* jel, tablet, emülsiyon ve benzeri gibi ilaç taşıyıcılar olarak farklı şekillerde kullanılmaktadır.

Polietilen oksit (PEO) ve poli propilen oksit (PPO) 'in triblok kopolimerleri (PEO-PPO-PEO yapısı ile), pluronik olarak bilinmektedir. Çeşitli farmakolojik özelliklere rağmen, bazı terapötik maddelerin tıbbi tedavide uygulanması, sulu çözeltilerde düşük çözünürlük ve fizyolojik pH'da hızlı bozulma nedeniyle engellenmiştir. Şekil 4.2'de P123'ün yapısı gösterilmiştir [26].



Şekil 4.2. Pluronik P123'ün yapısı [27]

Polimerler, kimyasal olarak birbirine bağlı tekrarlanan kimyasal birimlerin oluşturduğu büyük moleküllerdir. Terapötik maddeler polimere kapsüllenir ve daha sonra çözünürlüğünü ve yarı ömrünü arttırabilen hedef bölgesine verilir. Polimer temelli taşıma tekniklerinin, proteinlerin ve peptitlerin biyolojik yarı ömrünü arttırdığı bilinmektedir. Yapısal çalışmalar, pluronik kopolimerin, hidrofilik bir dış kabuk olarak etilen oksit (EO) ve hidrofobik bir iç çekirdek olarak propilen oksit (PO) ile inşa edilen küresel misel içine kendiliğinden birleşebileceğini göstermiştir. Polimerik miseller için

kabuk oluşturan bir malzeme olarak PEO kullanmanın bir diğer önemli avantajı düşük toksisitesidir. PEO, damar yolu ile (parenteral) uygulama için kullanılan FDA onaylı bir polimerdir ve genellikle yabancı maddelerin biyolojik uyumluluğunu arttırmak için kullanılır [26].

4.3. Pluronik® F127 (F127)

Pluronik® F127, bir kopolimer sınıfının hidrofilik iyonik olmayan bir yüzey aktif maddesidir. F127, iki hidrofilik polietilen glikol bloğu (PEG) ile çevrili merkezi bir hidrofobik polipropilen glikol bloğundan oluşan bir triblok kopolimeridir. Kozmetikte sudaki yağlı bileşenlerin çözülmesi için yaygın olarak kullanılır [28].

4.4. Polietilen Glikol (PEG)

Polietilen glikol (PEG) bir polieter bileşiğidir. Endüstriyel üretimde ve ilaç sektöründe sıklıkla kullanılmaktadır. PEG, polietilen oksit (PEO) ya da polioksietilen (POE) olarak (moleküler ağırlığına bağlı) da bilinir. Yapısal olarak $H-(O-CH_2-CH_2)_n-OH$ olarak ifade edilir. PEG'ler akışkanlığı artırabilir ve lipit bileşenlerini çözebilir, ayrıca yüzey aktif madde olarak kullanılabilirler. Biyolojik olarak inert, toksisitesi düşüktür bu nedenle güvenlidir. Farmasötik ürünlerde yardımcı madde olarak kullanımları mevcuttur [29].

4.5. Triton X-100 (TX-100)

$(C_{14}H_{22}O(C_2H_4O)_n)$ hidrofilik bir polietilen oksit zincirine (ortalama olarak 9,5 etilen oksit birimine sahiptir) ve aromatik bir hidrokarbon lipofilik veya hidrofobik gruba sahip iyonik olmayan bir yüzey aktif maddedir. Hidrokarbon grubu bir 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenil grubudur [30].

4.6. Sodyum Dodesil Sülfat (SDS)

Sodyum Dodesil Sülfat (SDS), organik bir bileşiktir $(CH_3(CH_2)_{11}SO_4Na)$. Anyonik bir yüzey aktif maddedir, organosülfat ve tuzdur. Ayrıca SDS, birçok ev temizliği, kozmetik, ilaç ve gıda ürünlerinin ortak bir bileşenidir. Farmasötik alanda,

sıvı dispersiyonlar, solüsyonlar, tabletler, losyonlar ve jeller gibi yarı katılardaki uygulamalar için çözücü olarak kullanılmaktadır [31].

4.7. (3-Aminopropil) Trietoksisilan (APTES)

APTES, yüzeylerin alkoksisisilan molekülleri ile işlevselleştirilmesinde sıklıkla kullanılan bir aminosilandır. Organik filmlerin silika ve titanyum dioksit gibi metal oksitlere kovalent olarak bağlanması için de kullanılabilir [32].

4.8. (3-Aminopropil) Trimetoksisilan (APTMS)

APTMS, esas olarak çeşitli nanomalzemelerin yüzey modifikasyonu için bir silan birleştirme maddesi olarak kullanılan bir aminosilandır. APTMS bazlı filmler, farklı substratlar üzerinde termal olarak kararlı bir tabaka oluşturur. Alkoksisisilan molekülleri ile substratları işlevselleştirir [33].

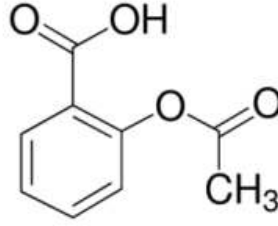
4.9. (3-Merkaptopropil) Trimetoksisilan (MPTMS)

MPTMS, bir tiyol grubuna sahip organosilandır ve silikalar için bir öncü olarak kullanılır.

MPTMS, kentsel atmosferde kuaterner bronz üzerinde korozyona karşı koruma için TiO_2 , CeO_2 ve La_2O_3 ile kaplanabilir. MPTMS, ağır metallerin atık sudan uzaklaştırılması için bir emici olarak kullanılabilen kaolinli kompozitler oluşturur. Flufenazinin elektrokimyasal özelliklerini incelemek için kullanılabilen altın elektrotlar üzerinde çok duvarlı karbon nanotüpler ile bir çift katman oluşturabilir. İlaç taşıma sistemlerinde taşıyıcı malzemelerin yüzey modifikasyonunda, malzeme ile ilaç etken maddesi arasında daha iyi bir uyumluluk sağlamak için silan bazlı malzemelerin kullanımı mevcuttur [34-35].

5. ASETİLSALİSİLİK ASİT (ASA)

Aspirin olarak da bilinen, asetik asitin salisilik esteri olan asetilsalisilik asit (ASA), ağrıyı, ateşi veya iltihabı azaltmak için kullanılan bir ilaçtır. İlk olarak 1897’de Felix Hoffmann tarafından sentezlenmiştir ve 1899’da Berlin’deki patent ofisinde “Aspirin” ismi ile kayıtlara geçmiştir. Klinik kullanıma ilk kez 1899 yılında girmiştir. Şekil 5.1’de ASA’nın kimyasal yapı yapısı verilmiştir.



Şekil 5.1. Asetilsalisilik asitin kimyasal yapı formülü [36]

Asetilsalisilik asit, söğüt ağacından elde edilir, kristal halinde ya da beyaz toz halinde bulunabilir. Asetilsalisilik asit etanol ve alkali bazlarında iyi çözünür ancak, benzol ve soğuk suda iyi çözünmez. Çözünmesini kolaylaştırmak için yapısına magnezyum ve kalsiyum tuzları ilave edilmektedir [37].

Aspirinin ağrı kesici ve ateş düşürücü etkisi vardır. Ayrıca yüksek risk altındaki kişilerde kalp krizi, felç ve kan pıhtılarını önlemeye yardımcı olmak için uzun vadede kullanılmaktadır. Belirli kanser türlerinin, özellikle de kolorektal kanserin riskini azaltabilir. Aspirin, steroid olmayan anti-enflamatuar (NSAID) bir ilaçtır ve diğer NSAID’lere benzer şekilde çalışır. Aspirin zayıf bir organik asit olup, siklooksijenazı geriye dönüşümsüz olarak işlevsiz hale getirdiği için diğer steroid olmayan anti-enflamatuarlardan farklıdır.

Yapılan bilimsel araştırmalara göre, bazı durumlarda düzenli aspirin kullanımı, kanseri önleyici etkilere sahip olduğu belirlenmiştir. Ancak doktor tavsiyesi dışında düzenli ve yaygın aspirin kullanımı tehlikeli sonuçlara neden olabilir [38].

5.1. Asetilsalisilik Asit Adsorpsiyonu/Desorpsiyonu ile İlgili Literatür Çalışmaları

Hoppen ve arkadaşları [31], yaptıkları çalışmada ASA'nın babassu hindistan cevizi mezokarpının aktif karbonuna (ACB) ilaç yükleme (adsorpsiyon) ve salımına (desorpsiyon) etkisini incelemişlerdir. Adsorpsiyon ile ilgili olarak, dengede adsorbe edilen ASA miktarı (q_e) 89,873 mg g⁻¹ olarak açıklamışlar ve ACB üzerine ASA adsorpsiyon kapasitesinin yaklaşık %80'ini temsil ettiğini belirlemişlerdir. Desorpsiyon aşamasında q_e değeri 15,07 mg g⁻¹ olarak açıklamışlar ve ACB üzerindeki ASA, desorpsiyon kapasitesinin yaklaşık %25'ini temsil ettiği belirlenmiştir. Yapılan çalışmalardan sonra adsorpsiyon kapasitesi %53,36 ve desorpsiyon kapasitesi ise %32,71 arttığı gözlemlenmiştir. ACB'ye adsorbe edilen ASA miktarı %84,66 artmış ve bu da döngüler boyunca desorpsiyon etkinliğinin azalmasına neden olmuştur ve elde edilen sonuç beklentiyi tam olarak karşılamamıştır [39].

Wang Kuan ve arkadaşları [40], nano-hidroksiapatit/poli (stiren-divinilbenzen) [nano-HAP/P(St-DVB)] kompozit mikro kürelerden nano-HAP [Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂] aşılmasıyla aspirin (ASA) taşınımı için yeni bir araç hazırlamışlar, her biri farklı nano-HAP içeriklerine sahip dört tip gözenekli kompozit mikro küre üretmişlerdir. %10 ve %15 nano-HAP (kütle oranı) ile hazırlanan ASA yüklü kompozit mikroküreler, simüle edilmiş mide sıvısında (SMS) nispeten kısa anlık salım süresi (10 dk içinde) ve uzun süreli salım süresi (12 sa) ile iyi bir salım sergilemiş, ancak bunlar arasında, %30 HAP ile hazırlanan kompozitin ve hiç HAP içermeyen kompozitin mide sıvısının pH'ını korumak için zayıf tamponlama kapasitesine sahip olduğunu gözlemişlerdir. Bu nedenle bu iki kompozit ilaç taşıyıcıları olarak kullanım için uygun bulunmamıştır [40].

Bir başka çalışmada, Eliška Vyskočilová ve arkadaşları [41] asetilsalisilik asit için bir ilaç taşınım sistemi olarak modifiye edilmiş MCM-41 kullanmışlardır. Yükleme aşamasında en yüksek asetilsalisilik asit miktarı, çözücü olarak metil-tert-bütül eter kullanılarak ve modifikasyon yapmadan t=1 sa süresinde (desteğin 1 g'ı başına 0,35 g) MCM-41 ve 5 sa sonra amino grubu tarafından modifiye edilmiş MCM (desteğin 1 g'ı başına 0,37 g) kullanıldığında saptanmıştır. Amino ile modifiye edilmiş MCM kullanılarak, asetilsalisilik asit ile daha uzun muamele dengeye ulaşılmış olduğu ve 24 sa sonunda, desteğin 1 g başına 0,3 g olduğu gözlenmiştir. Oluşan etkileşimlerin kararlılığını karşılaştıran bir *in vitro* çözünme çalışması gerçekleştirilmiştir. En yavaş

Çözünme, modifiye edilmemiş MCM-41 ve okso ile modifiye edilmiş materyal kullanılarak tespit edilmiştir [41].

Brenda Singco ve arkadaşları [42] serbest aspirinin korumasını, MIL-100 (Fe) gözenekleri içine hapsederek geliştirmiştir. Aspirinin küçük moleküler boyutundan yararlanarak başarılı bir şekilde MOF'a tutulduğunu göstermişler, (MIL-100 (Fe) içine MOF gözenek boyutuna (1,8 ve 2,3 nm) göre aspirin (0,41 nm). MOF'lardan (metal organik çerçeve) aspirinin difüzyonu asidik ortamda daha yavaş ve bazik ortamda daha hızlı olduğunu gözlemlemişlerdir. Aspirinin MOF çerçevesinden yavaş difüzyonu, yüksek miktarlarda ilaç kanda taşınacağından ve dolayısıyla aspirinin terapötik aktivitesinin süresini uzatacağından ve böylece kullanımını geliştireceğinden faydalı olacağını belirlemişlerdir. Ayrıca, serbest aspirinin GI yoluna olan olumsuz etkisi, mide mukozasına yapışmasından kaynaklandığından, bu senaryo ilacın sınırlandırılmasıyla en aza indirileceğini savunmuşlardır [42].

6. MATERYAL VE YÖNTEM

6.1. Kullanılan Kimyasal Malzemeler

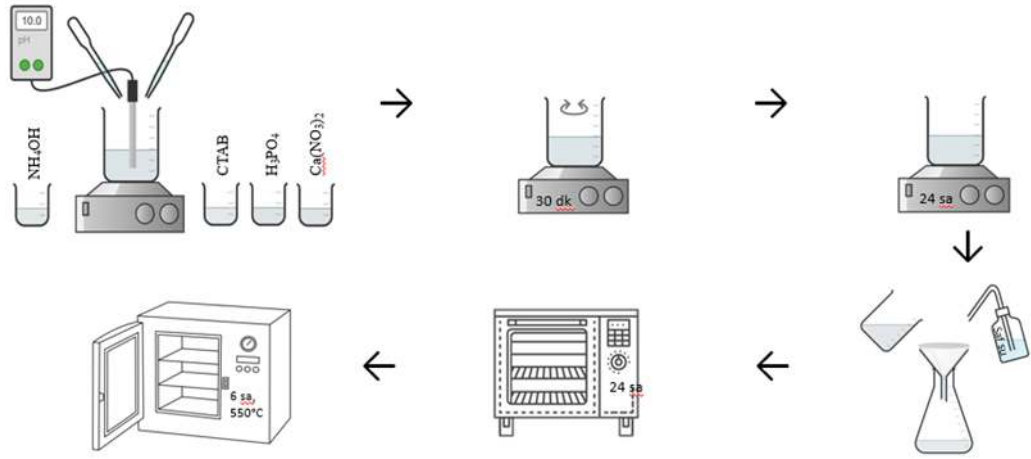
Çalışmada kalsiyum nitrat ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$) (%98, Carlo Erba), fosforik asit (H_3PO_4) (%85, JT Baker), amonyak çözeltisi (NH_4OH) (%25, Merck) ve sodyum klorür (NaCl) (Merck), potasyum fosfat monobazik (KH_2PO_4) ve sodyum fosfat dibazik heptahidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) (Riedel-de Haën), asetilsalisilik asit (ASA) (%99, Alfa Aesar), Setrimonyum bromür (CTAB), Pluronic® P123 (P123), Pluronic® F127 (F127) (Sigma-Aldrich), Polietilen glikol (PEG-6000), Sodyum dodesil sülfat, TRITON® X-100 (Chemsolute), 3- Amino propil trietoksi silan ($\geq$ %98, APTES) 3- Aminopropil trimetoksisilan (%95, APTMS) ve (3- Merkaptopropil)trimetoksisilan (%95, MPTMS) kullanılmıştır.

6.2. Hidroksiapatit Sentezi

Modifiye edilmiş ve edilmemiş HAP numuneleri kimyasal çöktürme yöntemi ile hazırlanmıştır [18]. Kullanılan yüzey aktif maddeler %1 (w/w) teorik HAP veriminde olup distile su içerisinde çözülmüştür. Ca / P oranı 1,67 olarak alınmıştır [18].

0,72 M H_3PO_4 çözeltisi, sürekli karıştırılarak 1,2 M $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ çözeltisine damla damla ilave edilmiştir ve pH değeri NH_4OH ile 10'da sabit tutulmuştur. (Çözelti bu aşamada sütsü görünümüne gelmiştir). HAP numunelerinin yüzey modifikasyonu için çözeltiye ayrı ayrı 0,1 mM CTAB, P123 ve F127 solüsyonları eklenerek her çözeltinin oda sıcaklığında 30 dk karışması sağlanmış, ardından oda sıcaklığında 24 sa yaşlandırılmıştır. Süzgeç kağıdından süzildükten sonra modifiye HAP numuneleri distile su ile yıkanmış, 24 sa 60°C'de kurutulmuştur ve ardından 2°C / dk ısıtma hızıyla 550°C'de kalsine edilmiştir. Örnekler HAP-0 (modifiye edilmemiş), HAP-1, HAP-2, HAP-3 (sırasıyla CTAB, P123, F127 ile modifiye edilmiş) olarak etiketlenmiştir.

Sentezlenen bu malzemeler karşılaştırıldığında en yüksek yükleme ve en yavaş (kontrollü) salım oranını veren malzeme HAP-1 (CTAB) olarak belirlenmiştir ve sonraki deneyler bu malzeme sentezi sırasında farklı kombinasyonlar uygulanarak gerçekleştirilmiştir. CTAB ile modifiye edilmiş HAP'ın sentez aşamaları Şekil 6.1'de gösterilmiştir.



Şekil 6.1. CTAB ile modifiye edilmiş HAP'ın sentez aşamaları

Sentez koşullarının incelenmesi amacıyla kütlece farklı miktarı (%0 - 0,5 – 1,5 – 2,5), sentez sıcaklığı (75,125 ve 200°C) ve sentez süresi (12,24 ve 48sa) kullanılarak HAP malzemeleri sentezlenmiş ve Tablo 6.1' de hazırlanan tüm numunelerin koşulları verilmiştir.

Tablo 6.1. Sentezlenen HAP'lara ait parametreler

Numune Kodu	Yüzey Aktif Madde Miktarı (%)	Sentez Sıcaklığı (°C)	Yaşlandırma Süresi (sa)
HAP-0	%0	25	24
HAP-1	%0,5 CTAB	25	24
HAP-2	%0,5 P123	25	24
HAP-3	%0,5 F127	25	24
HAP-4	%1,5 CTAB	25	24
HAP-5	%2,5 CTAB	25	24
HAP-6	%1,5 CTAB	75	24
HAP-7	%1,5 CTAB	125	24
HAP-8	%1,5 CTAB	200	24
HAP-9	%1,5 CTAB	125	48
HAP-10	%1,5 CTAB	125	12

6.3. Yüzey-Modifikasyon Çalışmaları

Yüzey modifikasyon işlemleri HAP-7 numunesine uygulanmış ve her bir işlem Bölüm 6.3.1-6.3.3'te detaylı olarak verilmiştir.

6.3.1. Polietilen glikol (PEG) ile modifikasyon

Bu yöntemde PEG-6000 ile HAP yüzeylerinin kaplaması amaçlanmıştır. Kullanılan HAP miktarının kütlece %1'i kadar PEG-6000 ile 24 sa oda sıcaklığında karıştırılarak kaplanmıştır. Kaplama sonrası santrifüj ile katı madde ayrılarak ve 60°C'de etüvde 24 sa boyunca kurutularak ilaç etken maddesi yükleme-salım çalışmaları için hazır hale getirilmiştir [43].

6.3.2. Anyonik katyonik ve non-iyonik yüzey aktif maddeler ile modifikasyon

Bu yöntemde sodyum dodesil sülfat (SDS), setrimonyum bromür (CTAB) ve Triton X-100 sırasıyla anyonik, katyonik ve non-iyonik yüzey aktif madde olarak kullanılmıştır. HAP miktarının kütlece %10'u kadar yüzey aktif madde 24 sa oda sıcaklığında karıştırılarak modifiye edilmiştir. Modifikasyon sonrası santrifüj ile katı madde ayrılarak ve 60°C'de etüvde 24 sa kurutularak ilaç etken maddesi yükleme-salım çalışmaları için hazır hale getirilmiştir [44].

6.3.3. Silan bazlı yüzey aktif maddeler ile modifikasyon

Bu yöntemde (3-Aminopropil) trietoksisilan (APTES), (3-Merkaptopropil) trimetoksisilan (MPTS) ve (3-Aminopropil) trimetoksisilan (APTMS) kullanılmıştır. 1 g HAP üzerine 0,05 mL silan bazlı çözelti ve 25 mL etanol ilave edilerek ve 30 dk oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ardından teflon otoklava alınarak 120°C'de 24 sa etüve konulmuştur. Sonrasında santrifüj ile katı madde ayrılarak ve 60°C'de etüvde 24 sa kurutularak ilaç etken madde yükleme-salım çalışmaları için hazır hale getirilmiştir [45].

Tablo 6.2.Yüzey modifikasyonu yapılan HAP'lara ait parametreler

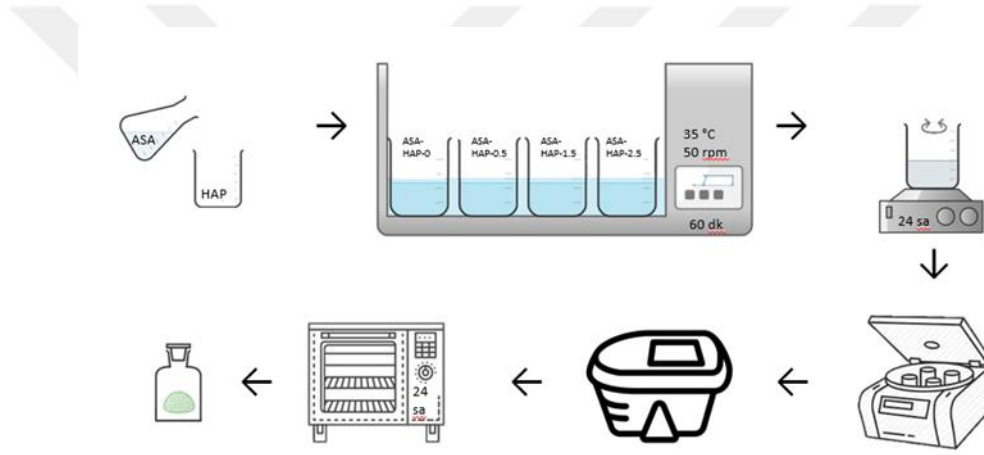
Numune Kodu	Yüzey Aktif Madde Miktarı (%)	Modifikasyon Sıcaklığı (°C)	Modifikasyon Süresi (sa)
HAP-CTAB	%10 CTAB	25	24
HAP-PEG	%1 PEG	25	24
HAP-SDS	%10 SDS	25	24
HAP-TX	%10 TX-100	25	24
HAP-APTES	%5 APTES	120	24
HAP-APTMS	%5 APTMS	120	24
HAP-MPTMS	%5 MPTMS	120	24

6.4. Sentezlenen HAP'ların Karakterizasyonu

Numunelerin kristallliği, 2°/dk tarama hızında, 5-80° aralığında, CuK α radyasyonlu Rigaku Miniflex XRD kullanılarak analiz edilmiştir. Spektrumu analiz etmek için kullanılan yazılım, Uluslararası Kırınım Verileri Merkezi'nden (ICDD 00-024-0033) dir. FT-IR analizi, evrensel bir ATR örnekleme aksesuarı ile donatılmış bir Thermoscientific Nicolet IS10 FT-IR kullanılarak gerçekleştirilmiştir. ATR- FT-IR spektrumları 4000-650 cm⁻¹ spektral aralıkta 4 cm⁻¹ çözünürlükte 64 tarama için kaydedilmiştir. Hazırlanan örneklerin termogravimetrik analizi, nitrojen (N₂) atmosferi altında 10° C dk⁻¹ ısıtma hızında 40° C ila 800° C arasında bir TGA cihazında (TGA 4000, Perkin Elmer) gerçekleştirilmiştir. Katalizörlerin yapısal özellikleri, -196° C'de Micromeritics Tristar 3020 kullanılarak N₂ adsorpsiyon / desorpsiyon yöntemi ile belirlenmiştir. Tüm numunelerin gazı önce 90° C'de 1 sa ve sonra 300° C'de 24 sa süreyle vakum altında ölçümden önce alınmıştır. Numunelerin yüzey alanı 0,05 – 0,3 P / P° aralığında BET eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır. Numunelerin gözenek boyutu dağılımları, adsorpsiyon izotermelerinden Barrett-Joyner-Halenda (BJH) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Numunelerin yüzey morfolojileri SEM-Banethop Taramalı Elektron Mikroskobu sistemi ile 15 kV işlem koşulunda, 5k ve 10k büyütme ile incelenmiştir.

6.5. Asetilsalisilik Asit Yükleme Çalışmaları

Asetilsalisilik Asit (ASA)'nın HAP 'lar üzerindeki adsorpsiyon kapasitesini araştırmak için, farklı miktarlarda HAP numuneleri (1-3-5-10-15 mg), çalkalamalı su banyosunda 1 sa boyunca 25°C'de 5 mL ASA çözeltisine (0,2 mg / mL) konmuştur. Adsorpsiyon işleminden sonra sıvı faz süzgeç kağıdından süzölmüş ve çözeltide kalan ASA konsantrasyonu 275 nm'de ölçülen absorbans değeri üzerinden belirlenmiştir. Çalışmada, ilk ASA konsantrasyonunun (0,05-0,1-0,2-0,3-0,5-1 mg / mL), zamanın (15-30-60-90-120-150-180 dk) ve sıcaklığın (25-30-35°C) ASA'nın HAP örneklerine adsorpsiyonu üzerine etkileri incelenmiştir.



Şekil 6.2. İlaç etken madde (ASA) yükleme aşamaları

HAP numunelerinin ASA adsorpsiyon kapasitesi (q_e) aşağıda verilen eşitlik ile hesaplanmıştır:

$$q_e = (C_o - C_t) V/m \quad (6.1)$$

C_o ve C_t , sırasıyla ASA çözeltisinin (mg/L) ilk ve son konsantrasyonudur. V çözeltinin toplam hacmi (L) m adsorbanın (g) kütlesidir.

6.6. Kinetik ve Termodinamik Modelleme

Deneysel veriler, sırasıyla eşitlik (6.2) ve (6.3)'te gösterildiği gibi sözde birinci ve sözde ikinci derece kinetik modellerle analiz edilmiştir. Eşitliklerde q_t ve q_e sırasıyla t zamanındaki ve denge zamanındaki adsorpsiyon kapasitesini temsil eder. Ayrıca k_1 (min^{-1}) ve k_2 ($\text{g mg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) birinci ve ikinci dereceden reaksiyon hız sabitleridir.

$$q_t = q_e(1 - \exp(-k_1 t)) \quad (6.2)$$

$$q_t = q_e^2 k_2 t / (1 + k_2 q_e t) \quad (6.3)$$

Sıcaklığın adsorpsiyona etkisi 25-30-35°C'de yapılan termodinamik deneylerle araştırılmıştır. Maksimum adsorbe edilen miktar eşitlik (6.4) ile hesaplanmıştır. Gibbs serbest enerjisi (ΔG° , kJ mol^{-1}), entalpi (ΔH° , kJ mol^{-1}) ve entropi değişiklikleri (ΔS° , $\text{J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) (6.6–9) eşitlikleri kullanılarak hesaplanmıştır. Eşitliklerde (6.4-5) gösterildiği gibi denge verilerine Langmuir ve Freundlich modelleri kullanılmıştır.

Eşitlik 4'te q_{max} , maksimum adsorpsiyon kapasitesi miktarıdır (mg g^{-1}), eşitlik (4)'teki k_L , Langmuir sabitidir (L mg^{-1}), eşitlik (6.5)'teki k_F , Freundlich sabitidir ($\text{mg}^{1-(1/n)} \text{ L}^{-1/n}$, g^{-1}), n_F , adsorpsiyon yoğunluğudur. R , 8,314 gaz sabiti ($\text{J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), T sıcaklık (K) ve k_D denge sabitidir.

$$q_e = \frac{q_{\text{max}} \cdot k_L \cdot C_t}{(1 + k_L C_t)} \quad (6.4)$$

$$q_e = k_F C_t \cdot \exp\left(\frac{1}{n_F}\right) \quad (6.5)$$

$$\Delta G^\circ = -RT \ln(k_D) \quad (6.6)$$

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ \quad (6.7)$$

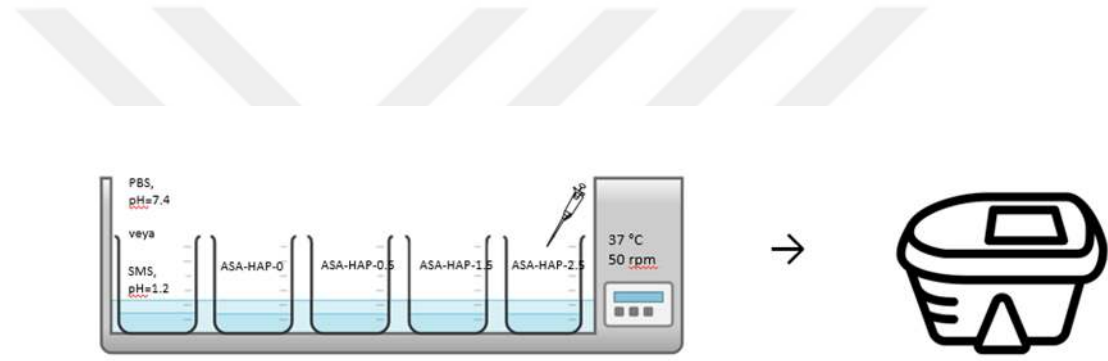
$$k_D = q_e / C_e \quad (6.8)$$

$$\ln k_D = -\Delta G^\circ / RT = \Delta S^\circ / R = \Delta H^\circ / RT \quad (6.9)$$

6.7. In Vitro Asetilsalisilik Asit Salım Çalışmaları

In vitro salım çalışmalarında ortam olarak fosfat tampon çözeltisi (PBS, pH=7,4) ve simüle edilmiş mide sıvısı (SMS, pH=1,2) kullanılmıştır.

ASA salımını araştırmak için yaklaşık 20 mg ASA yüklü HAP numuneleri 10 mL PBS çözeltisine (pH = 7,4) eklenmiştir. PBS çözeltisi, 1 L damıtılmış su içinde KH_2PO_4 (0,26 g), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2,9 g), NaCl (8,71 g) ilave edilerek hazırlanmıştır. Deneyler çalkalamalı su banyosunda (Julabo SW23) 50 rpm’de, 37°C’de gerçekleştirilmiştir. Önceden belirlenen zaman aralığında 1 mL PBS çözeltisi alınmış ve 275 nm’de absorbansı ölçülmüştür. Ardından sabit hacmi korumak için sisteme taze PBS eklenmiştir ve 48 sa boyunca PBS’ye salınan toplam ASA miktarları hesaplanmıştır.



Şekil 6.3. İlaç etken maddenin PBS ve SMS ortamlarında salımının aşamaları

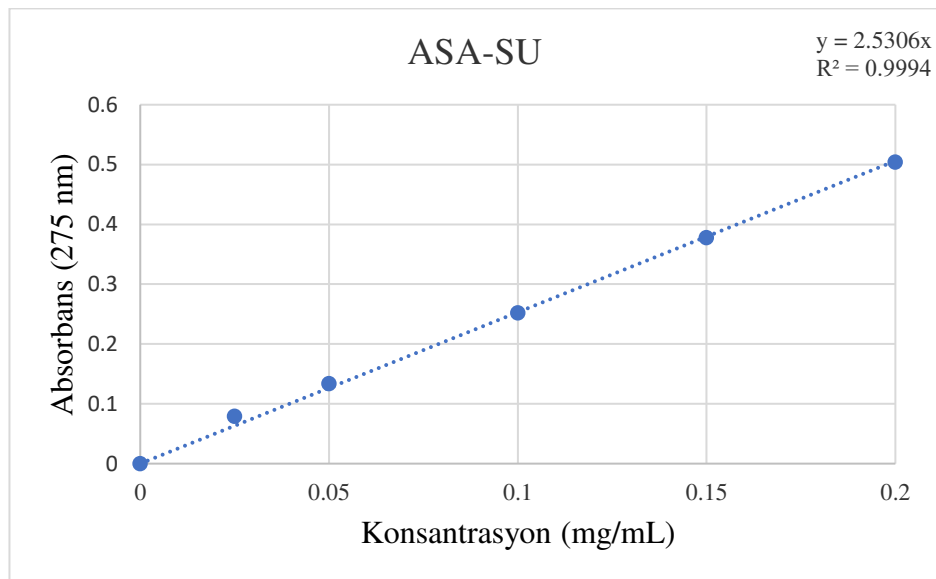
Aynı deneyler SMS ortamında da gerçekleştirilmiştir. SMS çözeltisi, 500 mL damıtılmış su içinde 1 N HCl (80 mL), NaCl (2,0 g) ilave edilerek hazırlanmıştır [46]. Deneyler çalkalamalı su banyosunda (Julabo SW23) 50 rpm’de, 37°C’de gerçekleştirilmiştir. Önceden belirlenen zaman aralığında 1 mL SMS çözeltisi alınmış ve 275 nm’de absorbansı ölçülmüştür. Ardından sabit hacmi korumak için sisteme taze SMS eklenmiştir ve 48 sa boyunca SMS’ye salınan toplam ASA miktarları hesaplanmıştır.

6.7.1. SU-ASA, PBS-ASA ve SMS-ASA çözeltileri için kalibrasyon grafiğinin oluşturulması

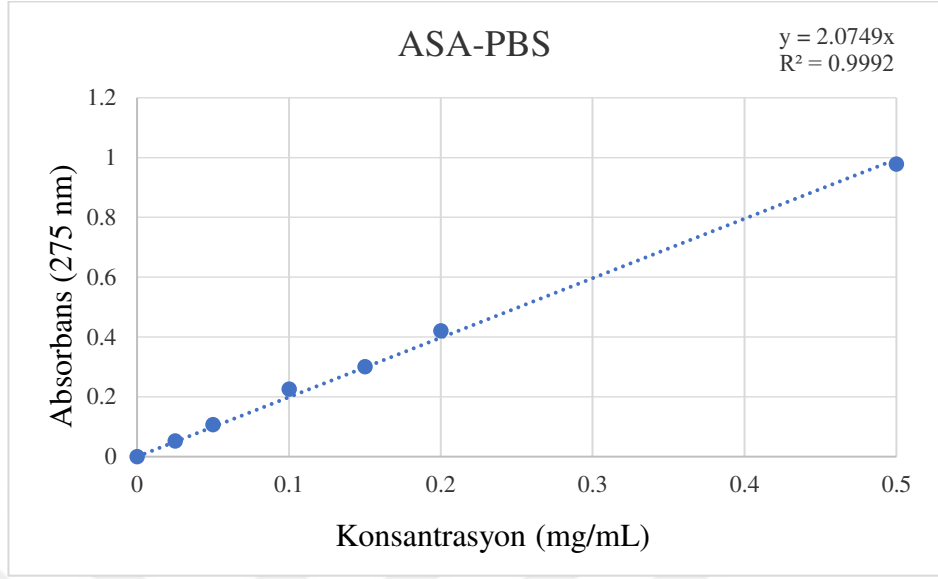
İlaç etken maddesi olarak kullanılan ASA'nın 275 nm'de su, PBS ve SMS çözeltilerindeki konsantrasyon-absorbans verileri Tablo 6.3 ve kalibrasyon doğruları Şekil 6.4-6.6' da verilmiştir.

Tablo 6.3. Su-ASA, PBS-ASA ve SMS-ASA çözeltisi için konsantrasyon – adsorbans kalibrasyon doğruları

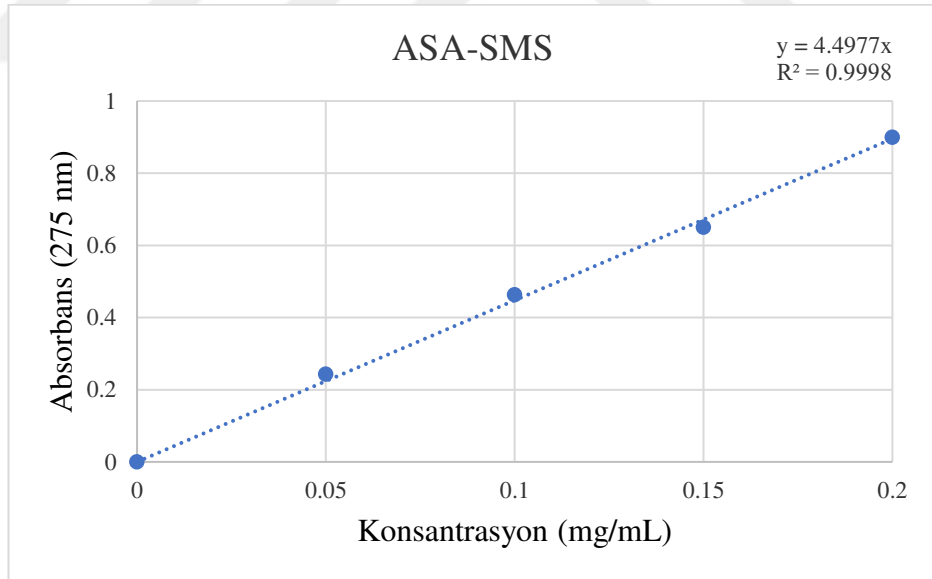
Konsantrasyon (mg/mL)	Absorbans Değerleri (275 nm)		
	Su-ASA	PBS-ASA	SMS-ASA
0	0	0	0
0,025	0.079	0,052	0,102
0,05	0.134	0,107	0,225
0,1	0.252	0,226	0,45
0,15	0.378	0,301	0,65
0,2	0.504	0,421	0,902
0,5	-	0,978	-



Şekil 6.4. Su-Asetilsalisilik asit (ASA) konsantrasyon-absorpsiyon kalibrasyon doğrusu



Şekil 6.5. Fosfat tampon çözeltisi (PBS) - Asetilsalisilik asit (ASA) konsantrasyon-absorpsiyon kalibrasyon doğrusu



Şekil 6.6. Simüle edilmiş mide sıvısı (SMS) - Asetilsalisilik asit (ASA) konsantrasyon-absorpsiyon kalibrasyon doğrusu

Absorbans değerlerinin konsantrasyon ile ilişkisini gösteren eşitlik aşağıda verilmiştir. (C: konsantrasyon)

$$\text{Su için: } A_{275} = (2,5306 \times C) \quad (R^2 = 0,9994) \quad (6.10)$$

$$\text{PBS için: } A_{275} = (2,0749 \times C) \quad (R^2 = 0,9992) \quad (6.11)$$

$$\text{SMS için: } A_{275} = (4,4977 \times C) \quad (R^2 = 0,9998) \quad (6.12)$$

6.8. İstatistiksel Analiz

Tüm deneyler üç kez yapılmış ve tüm değerler ortalama değer $\pm$ standart sapma (SS) olarak verilmiştir. STATGRAPHICS 3.1 istatistik programı kullanılarak tek yönlü ANOVA testi yapılmış ve gruplar arasındaki farklılıkların anlamlılık testleri, $\alpha=0,95$ güven aralığında en küçük anlamlı fark (Least Significant Differences) testi uygulanarak gerçekleştirilmiştir.

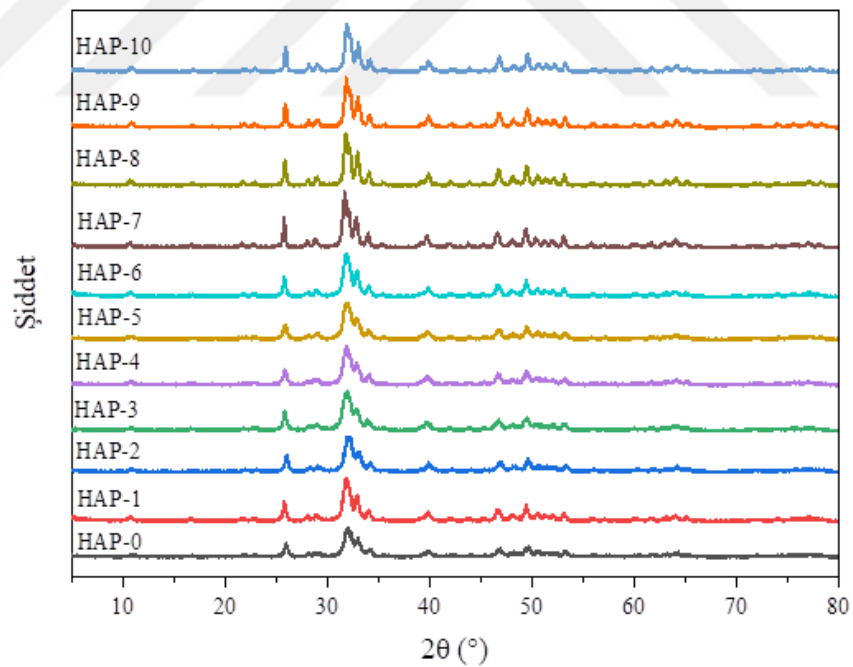
7. SONUÇLAR

7.1. HAP Karakterizasyonu

Sentezlenen modifiye edilmemiş/edilmiş HAP örnekleri X-Işını Kırınımı Difraktometresi (XRD), Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR), Termogravimetrik Analiz (TGA), Brunauer - Emmett - Teller (BET) Yüzey Alanı ve Gözenek Boyutu Analizi (BET) ve Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) analiz teknikleri kullanılarak karakterize edilmiştir.

7.1.1. X-Işını kırınımı difraktometresi (XRD)

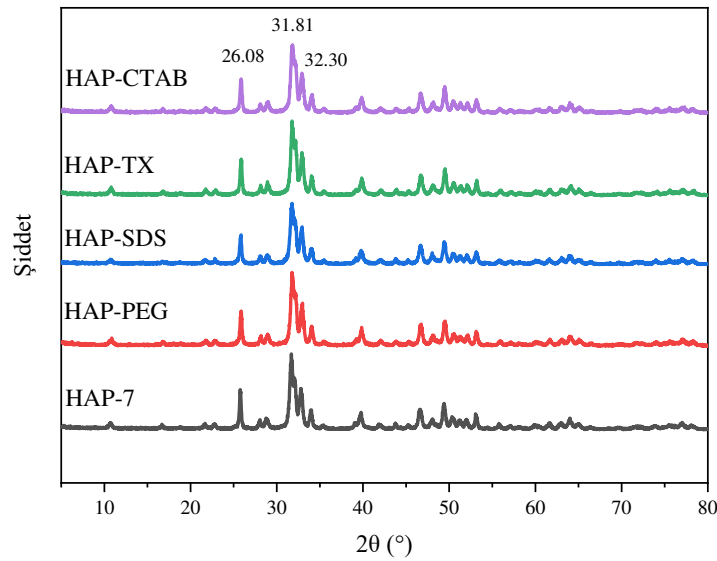
HAP-0 ile HAP-10 arası malzemelerin XRD desenleri Şekil 7.1’de gösterilmektedir.



Şekil 7.1. Hidroksiapatitlerin XRD desenleri

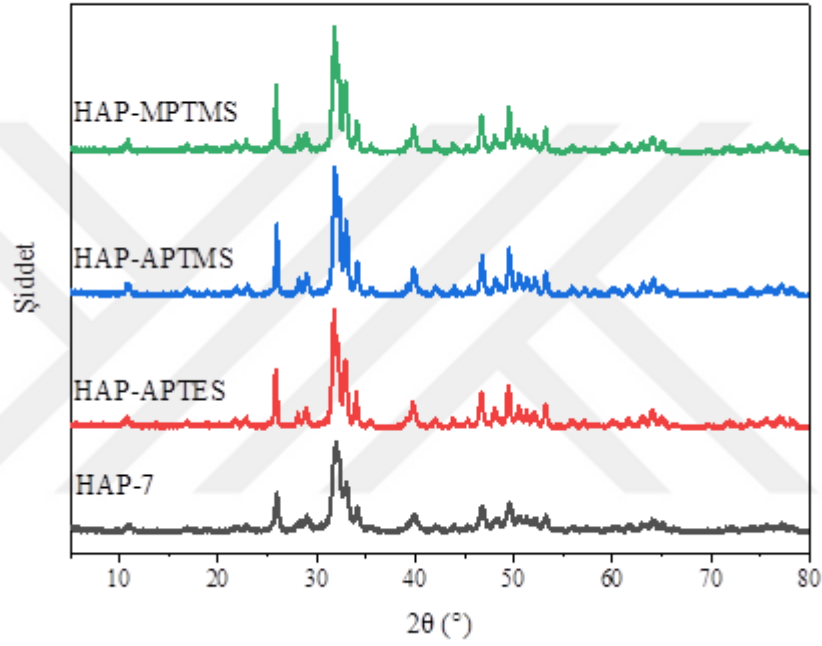
Kimyasal çöktürme yöntemi ile ana maddenin (HAP-0) yapısına belirli miktarlarda yüzey aktif madde eklenmiş, sentez farklı sıcaklık ve sürelerde gerçekleştirilmiştir. HAP-0 numunesine yüzey aktif maddeler ilave edildikten sonra tüm numunelerin yapısının korunduğu görülmektedir. Şekil 7.1. XRD'nin en yüksek pikleri (2θ) için numunenin sonucunu göstermektedir. Literatürde hidroksiapatitin üç karakteristik piki 32,20; 31,73; ve 26,12 olarak yer almaktadır [47,48]. Analiz sonucunda numunelerin karakteristik pikleri, $2\theta = 32,30$; 31,81 ve 26,08 olarak belirlenmiş ve literatürle uyumlu olduğu görülmüştür [47,48]. Pikler, HAP-0 formunun karakteristik pikleridir ve literatür sonuçlarıyla uyumluluğu, malzemelerin başarıyla sentezlendiğini göstermiştir [49, 50].

HAP-7 numunesinin yüzeyi PEG-6000, SDS, TX-100 ve CTAB yüzey aktif maddeleriyle modifiye edilmiştir. Modifikasyon sonrasında HAP'ın yapısında değişiklik olmadığı, malzemelerin başarıyla sentezlendiği gözlenmiştir. Şekil 7.2 'de modifiye edilmiş ve edilmemiş HAP numunelerinin pikleri görülmektedir. Tüm numunelerin HAP'ın karakteristik piklerini sağladığı görülmektedir.



Şekil 7.2. HAP-7, HAP-PEG, HAP-SDS, HAP-TX ve HAP-CTAB'ın XRD desenleri

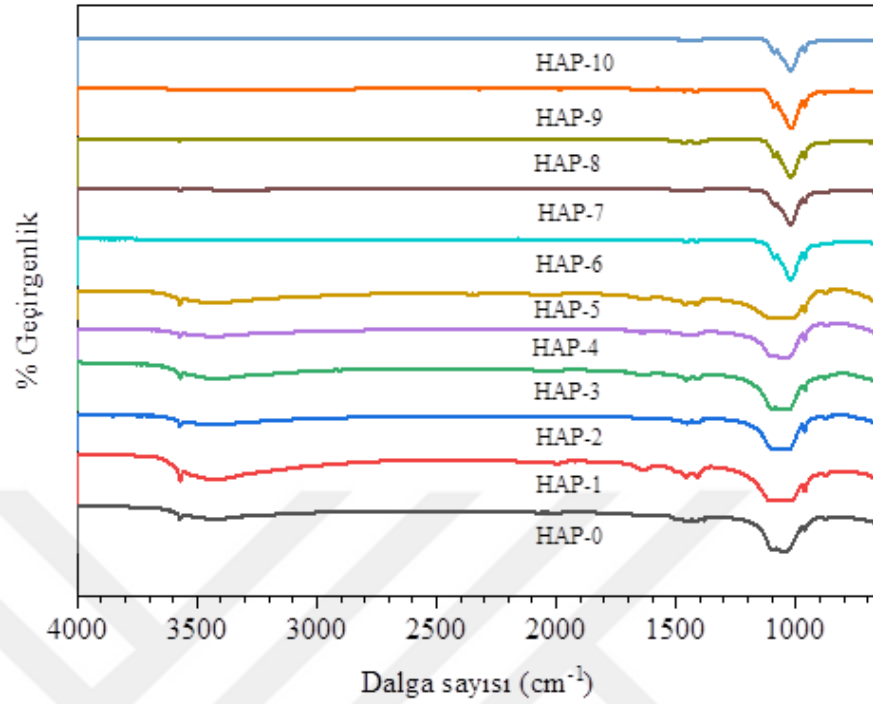
HAP-7 numunesinin yüzeyi APTES, APTMS ve MPTMS silan bazlı yüzey aktif maddelerle modifiye edilmiştir. Modifikasyon sonrasında HAP'ın yapısında değişiklik gözlenmemiş, malzemelerin başarıyla sentezlendiği gözlenmiştir. Şekil 7.3'te modifiye edilmiş ve edilmemiş HAP numunelerinin pikleri görülmektedir. Tüm numuneler HAP'ın karakteristik piklerini sağlamıştır.



Şekil 7.3. HAP-7, HAP-APTES, HAP-APTMS ve HAP-MPTMS'nin XRD desenleri

7.1.2. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR)

HAP örneklerinin fonksiyonel gruplarını belirlemek için FT-IR analizi yapılmıştır. HAP-0 ile HAP-10 arası malzemelerin FT-IR spektrumları Şekil 7.4'te gösterilmektedir.

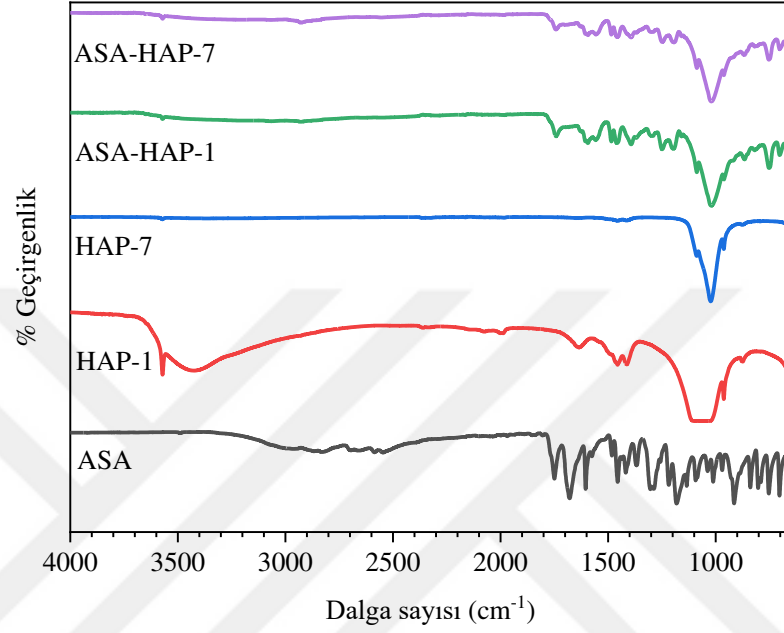


Şekil 7.4. Hidroksiapatitlerin FT-IR spektrumları

HAP-0, sırasıyla OH⁻ grubunun karakteristik germe titreşim modlarına karşılık gelen 3570 ve 603 cm⁻¹ bölgelerindeki bantları gösterir (Şekil 7.4). 3433 ve 1642 cm⁻¹'deki bantlar, atmosferik karbondioksit ile reaksiyona giren HAP tozunda bulunan OH⁻ grupları olabilen adsorbe edilmiş suya aittir [51]. 3658 cm⁻¹'de güçlü bir bant belirir ve bu (PO₄)³⁻ iyonlarının varlığını gösterir. 1380 ve 874 cm⁻¹'de bantların varlığı, OH⁻ bölgelerine CO₃'ın dahil edilmesinden kaynaklanmaktadır. 1096, 1040 ve 962 cm⁻¹'deki bantlar fosfat gerilme titreşiminin karakteristiğidir ve 603, 568 ve 471 cm⁻¹'de gözlenen bantlar fosfat eğilme titreşiminden kaynaklanmaktadır.

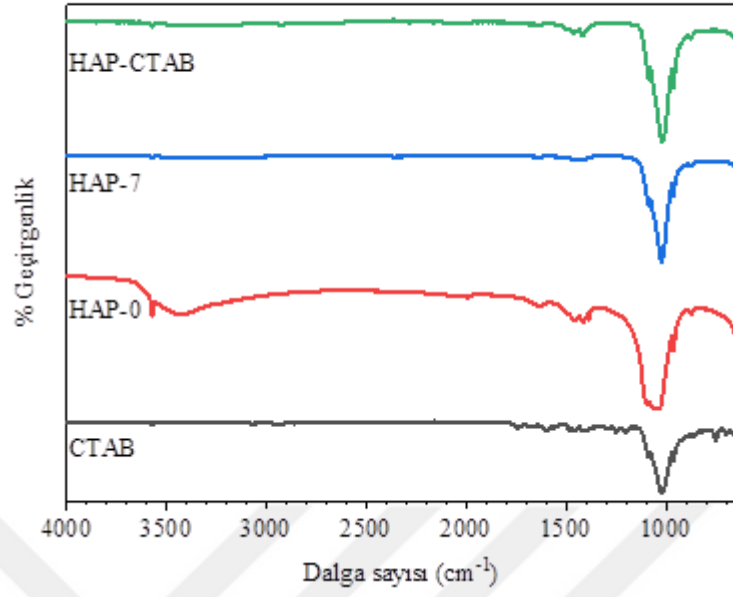
CTAB, P123 ve F127 ile modifikasyondan sonra, Şekil 7.4'te gösterildiği gibi gerilim titreşimi olarak 1457 ve 1413 cm⁻¹ bölgesinde -CH₂ gruplarının varlığı nedeniyle yüzey değişmiştir. 1410 cm⁻¹'de beliren bant, HAP üzerinde yüzey aktif maddenin varlığını doğrular. Buna ek olarak, yüzey aktif madde yüklü HAP için bazı tipik karakteristik tepe noktaları ((PO₄)³⁻) 1033, 960, 605 ve 474 cm⁻¹'de ortaya çıkmaktadır [52, 53].

Şekil 7.5'te saf ASA, HAP-1, HAP-7, ASA-HAP-1 ve ASA-HAP-7'ye ait FT-IR spektrumları verilmiştir ve ASA'nın HAP üzerine yüklendiği açıkça görülmektedir.



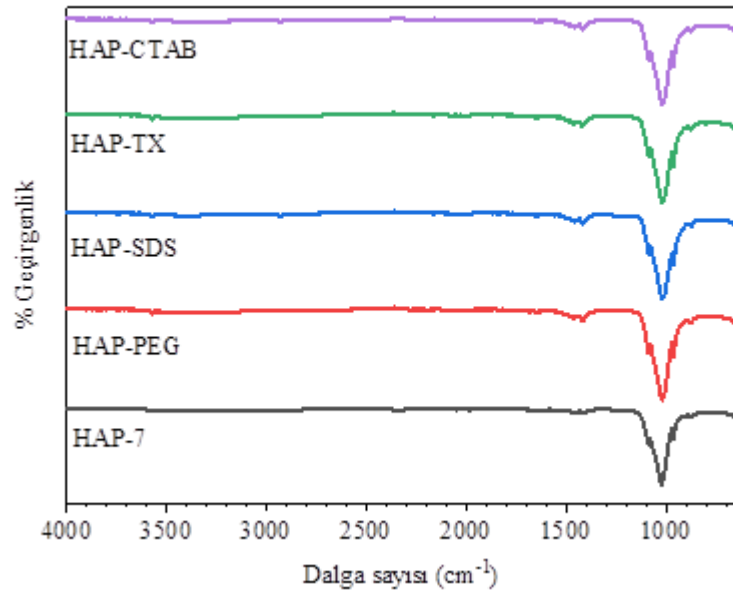
Şekil 7.5. ASA-HAP FT-IR spektrumları

Şekil 7.6'da saf CTAB, HAP-0, HAP-7 ve HAP-CTAB'a ait FT-IR spektrumları verilmiştir. HAP-7 numunesi CTAB'la modifiye edilirken kalsinasyon işlemine nedeniyle HAP-7 spektrumunda CTAB pikleri görülmemektedir ve HAP-0 ile uyum içerisindedir. Ancak yüzey modifikasyon işlemiyle modifiye edilen HAP-CTAB numunesinin, CTAB karakteristik piklerini bulundurduğu gözlenmiştir.



Şekil 7.6. CTAB modifiyeli HAP'ların FT-IR spektrumları

HAP yüzeyinde PEG, SDS, TX-100 ve CTAB modifikasyonunu doğrulamak için FT-IR spektroskopisi gerçekleştirilmiştir (Şekil 7.7). FT-IR spektrum modeli, modifiye edilmiş HAP'ların modifiye edilmemiş HAP'a karşılık geldiğini gösterir.



Şekil 7.7. HAP-7, HAP-PEG, HAP-SDS, HAP-TX ve HAP-CTAB'ın FT-IR spektrumları

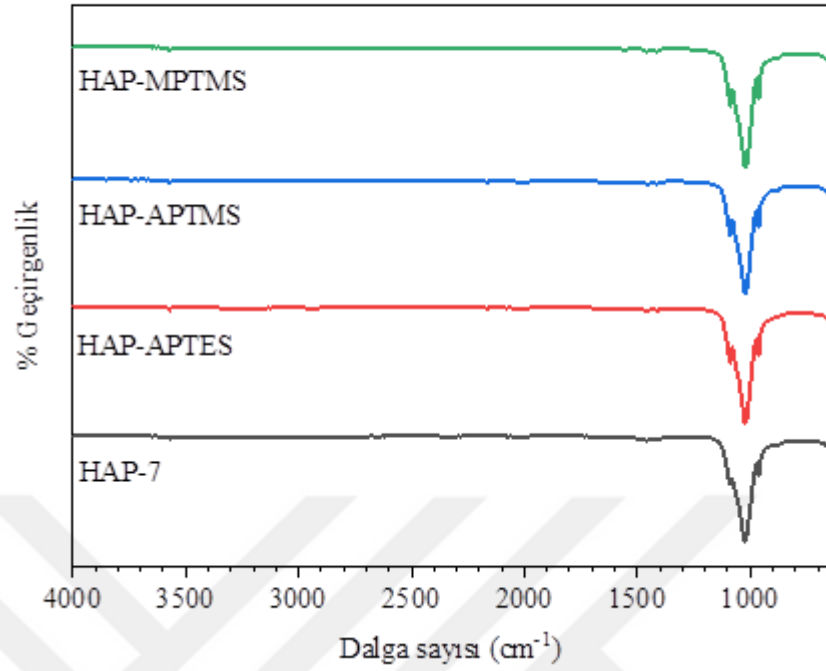
HAP-PEG'de 1110 cm^{-1} 'deki absorpsiyon piki, PEG yapısında tekrarlanan $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ birimlerinin C-O-C germe titreşiminin karakteristik pikidir. C-O-C (antisimetrik germe, 1342 cm^{-1}) ve $-\text{CH}$ (düzlem dışı bükülme, 955 cm^{-1}) gibi PEG'in karakteristik absorpsiyon piklerinin görünümü PEG'in HAP'ta bulunduğunu göstermiştir. 1641 cm^{-1} 'deki karakteristik absorpsiyon piki, C-O gerilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. C-O gerilmesi, bazı PEG moleküllerinin hidrolizinin ardından oksidasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. 2888 cm^{-1} civarındaki bant, tek bağ CH_2 gerilme titreşimlerine karşılık gelir. 1466 cm^{-1} civarındaki absorpsiyon, tek bağ CH_2 'nin bağlanma titreşiminden kaynaklanmaktadır. Bu tepe noktası saf PEG'in karakteristiğidir ve bu, PEG moleküllerinin HAP yüzeyinde varlığını desteklemiştir [54].

HAP-SDS'de hidroksil grubunun gerilme ve titreşimleri yaklaşık olarak 3575 cm^{-1} 'de görülmektedir. SDS ile modifiye edilen HAP spektrumlarındaki hidroksil (OH^-) grubunun gerilme modunun yoğunluğu çok zayıftır. Bu mod, 3575 cm^{-1} tepe noktası, 3415 cm^{-1} 'de meydana gelen geniş H_2O bandı ile kuvvetli bir şekilde örtüştüğünden, numunenin spektrumlarında görülemez [55].

$-\text{CH}_3$ ve $-\text{CH}_2$ gruplarının C-H gerilmesinin 2928 ve 2856 cm^{-1} 'lik bantları, HAP-TX numunesinde tekrarlanan yıkamadan sonra bile FT-IR spektrumlarında gözlenmiştir ve bu durum Triton X-100'ün varlığını kanıtlar. Etkileşimin, HAP 'ın yüzey hidroksil grupları ile Triton X-100'ün hidrofilik yan zincirinin oksijen atomu arasında olduğu düşünülmektedir [56].

CTAB ile modifikasyondan sonra HAP yüzeyinde 2920 , 1465 ve 1383 cm^{-1} bölgesindeki $-\text{CH}_2$ gruplarının olduğu görülmektedir. Ayrıca, tepenin yoğunluğu 1380 cm^{-1} bölgesinde azalması, HAP üzerinde katyonik yüzey aktif maddenin (CTAB) varlığını doğrular. HAP-CTAB için bazı tipik karakteristik pikler, 1035 , 962 , 602 ve 471 cm^{-1} 'de (PO_4^{3-} pikleri) görülmektedir [57].

HAP yüzeyinde APTES, APTMS ve MPTMS modifikasyonunu doğrulamak için FT-IR spektroskopisi gerçekleştirilmiştir (Şekil 7.8). 1088 , 1024 ve 962 cm^{-1} 'de gözlenen güçlü absorpsiyon bantları, hidroksiapatitteki fosfat gruplarının gerilme ve eğilme titreşimlerine karşılık gelmektedir [58].



Şekil 7.8. HAP-7, HAP-APTES, HAP-APTMS ve HAP-MPTMS'nin FT-IR spektrumları

HAP-APTMS için 824 ve 781 cm^{-1} 'de absorpsiyon bantları gözlenmiştir ve bu, HAP ile APTMS arasında etkileşim kurulduğunun göstergesidir. Ayrıca, HAP – APTMS için 1015 ve 1310 cm^{-1} 'de ayırt edici PO_4^{3-} bantları gözlenmiştir. 3420 cm^{-1} 'de OH⁻ yoğunluğu zayıftır, bunun sebebi NH_2 grubunun HAP'ın OH grubu ile etkileşimidir.

HAP-APTES'te, karakteristik HAP piklerinin yanı sıra 1386 cm^{-1} 'de (C–N gerilmesi), 1472 cm^{-1} 'de (hidrojen bağlı NH_2 deformasyonu) ve 2849'da cm^{-1} ve 2929 cm^{-1} (C–H esneme pikleri görülmektedir. HAP, HAP-APTES'te bulunan tüm bu pikler, HAP-APTES oluşumunu kanıtlar [59].

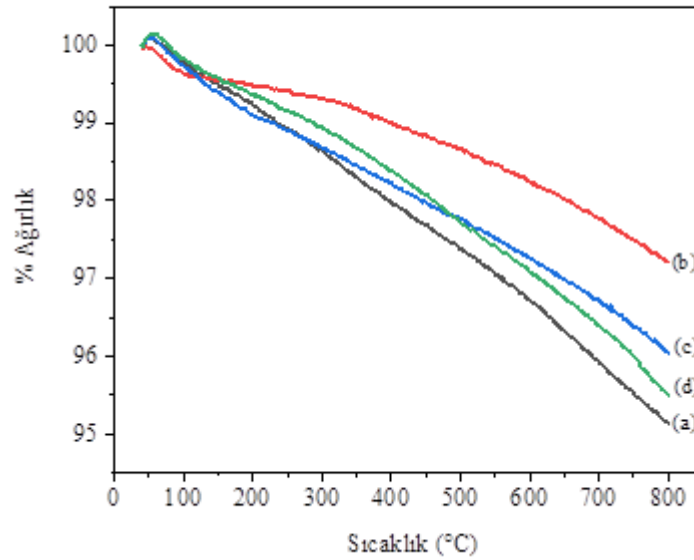
HAP-MPTMS'de HAP'ın fosfat (PO_4^{3-}) titreşimleri 1088, 1024 ve 962 cm^{-1} 'de görünürken, inorganik Ca-P bileşeni için P–O–H'nin bükülme titreşimleri 875 cm^{-1} 'de ortaya çıktı. Si – O kovalent bağlarının gerilmesi, yaklaşık olarak 1200 ve 1100 cm^{-1} arasındaki bölgede bulunan bantların varlığı ile doğrulanmıştır, bu HAP-MPTMS oluşumunu gösterir. Karbonat (CO_3^{2-}), hem HAP hem de HAP-MPTMS'de 1491 ve 1410 cm^{-1} arasında bulunan asimetrik gerilme tepeleri şeklinde görülmektedir. Bu

karbonatlar, HAP-MPTMS hazırlama aşaması sırasında çözünen CO₂ ortamında sentezlendiği için oluşmuştur [60].

7.1.3. Termogravimetrik analiz (TGA)

Numunelerin termogravimetrik analizleri, bir Perkin Elmer STA6000 TGA cihazı kullanılarak yapılmıştır. Sıcaklık aralığı, N₂ akışı altında 10°C/dk ısıtma hızı ile 40 ile 800°C arasında belirlenmiştir. HAP-0 (a), HAP-1 (b), HAP-2 (c) ve HAP-3 (d) 'nin termogravimetrik profili Şekil 7.9'da, HAP-7 (e), HAP-PEG (f), HAP-SDS (g), HAP-TX (h) ve HAP-CTAB (j)'nin termogravimetrik profili Şekil 7.10'da ve HAP-MPTMS (k), HAP-APTMS (l) ve HAP-APTES (m)'in termogravimetrik profili Şekil 7.11'de verilmiştir.

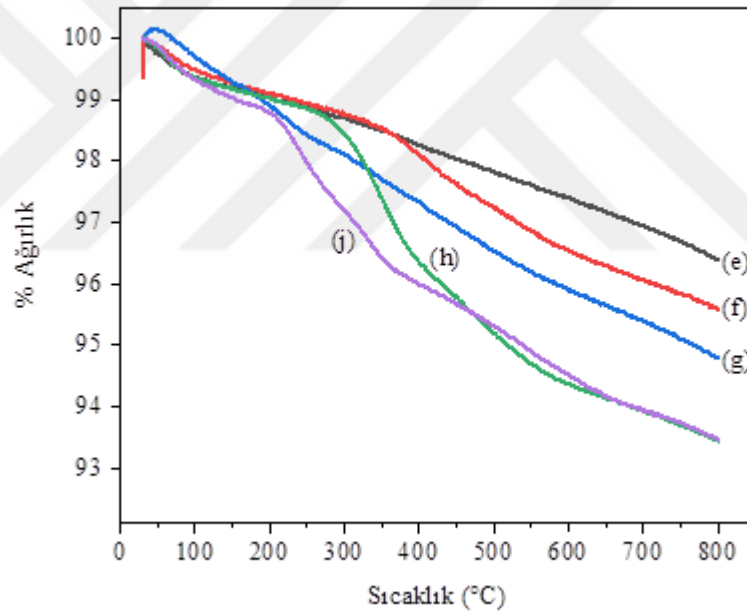
HAP numunelerinde daha yüksek sıcaklıkta önemli bir ağırlık kaybı olmadığı Şekil 7.9'da görülmektedir. HAP numunelerinin ağırlık kayıpları HAP-0, HAP-1, HAP-2 ve HAP-3 için sırasıyla %4,87, %2,80, %3,96, %4,50 olarak elde edilmiştir. Bu sonuç, hazırlanan tüm HAP numunelerinin termal olarak kararlı olduğunu göstermektedir.



Şekil 7.9. HAP-0 (a), HAP-1 (b), HAP-2 (c) ve HAP-3 (d) 'nin TGA profili

Yüzeyi PEG, SDS, TX-100 ve CTAB ile modifiye edilmiş HAP'ların TGA profili Şekil 7.10'da görülmektedir.

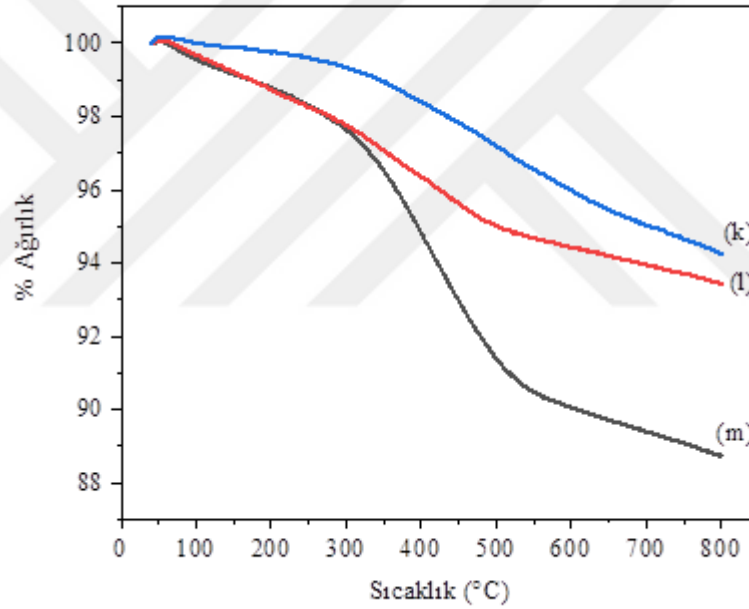
100°C'ye kadar tüm eğrilerde hafif bir ağırlık kaybı görülmektedir. Bu kayıp, adsorbe edilen suyun serbest kalmasından kaynaklanmaktadır. Toplam ağırlık kayıpları HAP için %3,61, HAP-PEG için %4,04, HAP-SDS için %5,2, HAP-TX için %6,55 ve HAP-CTAB için %6,52'dir. PEG, SDS, TX-100 ve CTAB'ın termal olarak bozunmasına bağlı olarak 300 – 450°C arasında ağırlık kaybı meydana gelmiştir. Bu kaybın nedeni, yüzey aktif maddeleri HAP'tan ayırtırmak için gereken daha yüksek enerjidir.



Şekil 7.10. HAP-7 (e), HAP-PEG (f), HAP-SDS (g), HAP-TX (h) ve HAP-CTAB (j)'in TGA profili

Yüzeyi MPTMS, APTMS ve APTES ile modifiye edilmiş HAP'ların TGA profili Şekil 7.11'de görülmektedir.

100°C'ye kadar tüm eğrilerde hafif bir ağırlık kaybı görülmektedir. Bu kayıp, adsorbe edilen suyun serbest kalmasından kaynaklanmaktadır. Toplam ağırlık kayıpları HAP-MPTMS için %5,75, HAP-APTMS için %6,57 ve HAP-APTES için %11,27'dir. Yüzey aktif malzemelerin termal olarak bozunmasına bağlı olarak 300 – 500°C arasında ağırlık kaybı meydana gelmiştir. Bu kaybın nedeni, yüzey aktif maddeleri HAP'tan ayırıştırmak için gereken daha yüksek enerjidir.



Şekil 7.11. HAP-MPTMS (k), HAP-APTMS (l) ve HAP-APTES (m)'in TGA profili

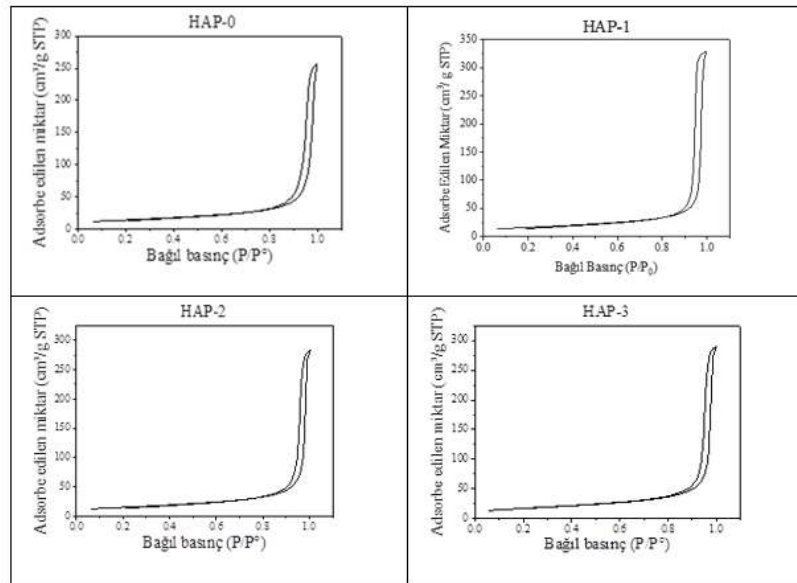
7.1.4. Brunauer-Emmett-Teller (BET) yüzey alanı ve gözenek boyutu analizi

HAP'ların yüzey alanı ve gözenekliliği BET analizi ile belirlenmiştir. Analiz verileri Tablo 7.1'de verilmiştir. Bu veriler Barrett-Joyner-Halenda (BJH) eşitliği ile hesaplanmıştır. HAP'ların özgül yüzey alanı ve gözenek boyutu, Brunauer-Emmett-Teller (BET) yüzey alanı ile karakterize edilmiştir. Bağlı basınca bağlı adsorbe edilen miktar grafikleri Şekil 7.12 ve 7.13'te verilmiştir. Analiz sonucuna göre, HAP'ların

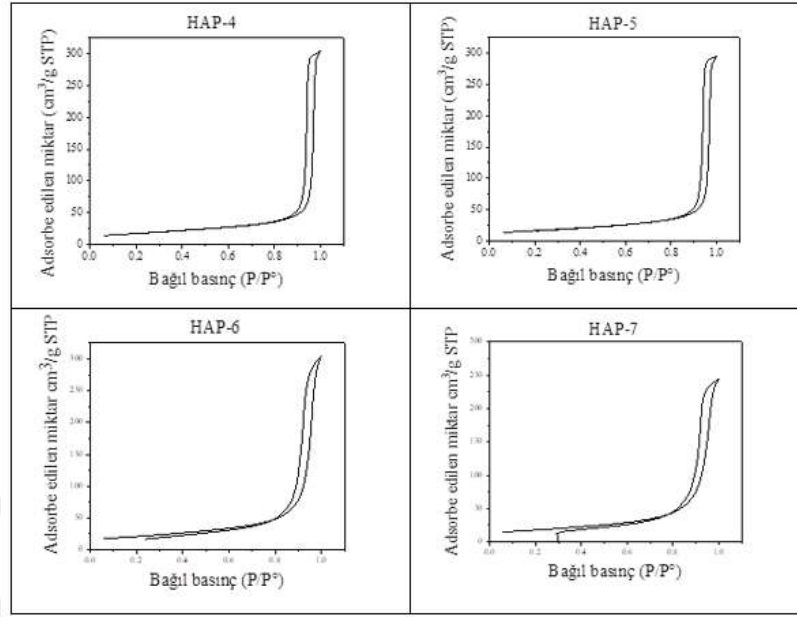
mezogözenek özelliklerini gösteren histerezis döngüsü tipik bir Tip-IV adsorpsiyon-desorpsiyon izoterm eğrisini yansıtmaktadır. Bu tür bir eğri, numunedeki mezo gözeneklerin varlığını gösterir [61].

Tablo 7.1. HAP'ların yüzey alanı ve gözeneklilik analizi verileri

Numune Kodu	BET Yüzey Alanı (m ² /g)	Gözenek Hacmi (cm ³ /g)	Ortalama Gözenek Boyutu (Å)
HAP-0	48,9263	0,381810	375,029
HAP-1	55,8409	0,500636	453,954
HAP-2	53,3255	0,412525	378,990
HAP-3	59,1918	0,449546	371,859
HAP-4	60,5485	0,549438	472,786
HAP-5	58,2252	0,435381	368,740
HAP-6	61,7880	0,383683	254,663
HAP-7	73,0600	0,470302	282,904



Şekil 7.12. HAP-0, HAP-1, HAP-2 ve HAP-3'ün N₂ adsorpsiyon-desorpsiyon izotermeleri



Şekil 7.13. HAP-4, HAP-5, HAP-6 ve HAP-7'nin N_2 adsorpsiyon-desorpsiyon izotermeleri

BET analizi, HAP'ların spesifik yüzey alanları sırasıyla; 48,9263; 55,8409; 53,3255; 59,1918 m^2/g , BJH kümülatif gözenek hacimleri sırasıyla; 0,381810; 0,500636; 0,412525; 0,449546 cm^3/g ve BJH ortalama gözenek çapları sırasıyla; 375,029; 453,954; 378,990; 371,859 Å olarak bulunmuştur.

Hesaplanan sonuçlar, yüzeyi modifiye edilmiş HAP'ların, modifiye edilmemiş HAP'a (HAP-0) göre daha yüksek yüzey alanına, gözenek hacmine ve gözenek boyutuna sahip olduğunu doğrulamaktadır. CTAB ile modifiye edilen HAP-1'in modifiye edilmiş HAP'lar arasında en iyi sonucu verdiği görülmüştür.

İçerdiği CTAB miktarına bağlı olarak HAP-0, HAP-1, HAP-4 ve HAP-5 karşılaştırıldığında (sırasıyla %0-0,5-1,5-2,5), HAP'ların spesifik yüzey alanları; sırasıyla 48,9263; 55,8409; 60,5485; 58,2252 m^2/g , BJH kümülatif gözenek hacimleri sırasıyla; 0,381810; 0,500636; 0,549438; 0,435381 cm^3/g ve BJH ortalama gözenek çapları sırasıyla; 375,029; 453,954; 472,786; 368,740 Å olarak bulunmuştur.

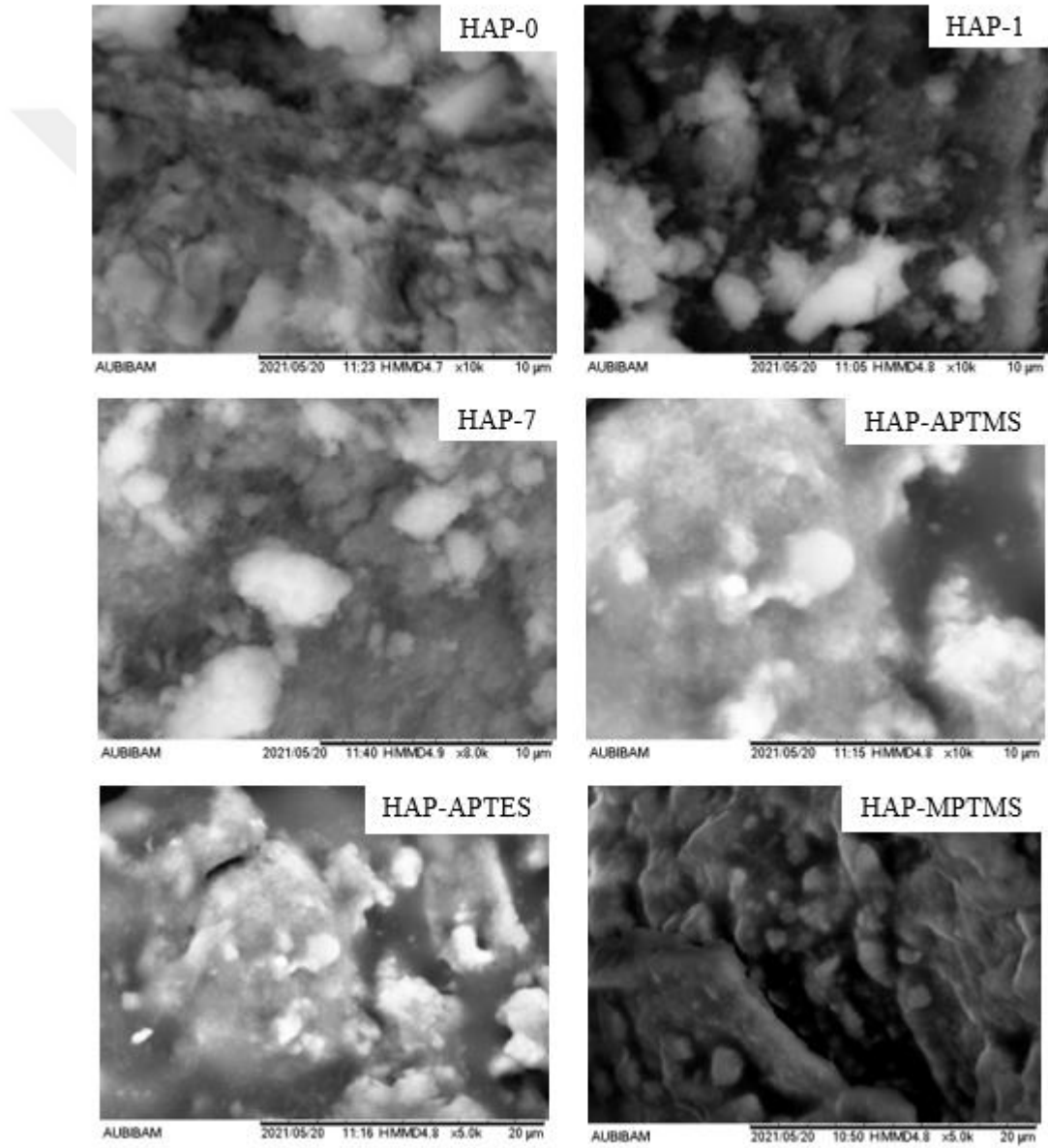
Sonuçlara göre CTAB miktarı arttırıldığında BET yüzey alanının kütlece %1,5 CTAB'a kadar artış gösterdiği, ancak miktarın %2,5 CTAB'a arttırıldığında biraz

azaldığı görülmektedir. Bu ciddi bir azalış olmamakla birlikte, sebebi CTAB'ın belirli bir orandan sonra etki etmemesi olarak açıklanabilir.

Tüm HAP numunelerinin BET analizi incelendiğinde en yüksek yüzey alanına sahip numunenin HAP-7 olduğu görülmektedir.

7.1.5. Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

HAP-0, HAP-1, HAP-7, HAP-APTMS, HAP-APTES ve HAP-MPTMS numunelerinin SEM görüntüleri Şekil 7.14'te gösterilmiştir.



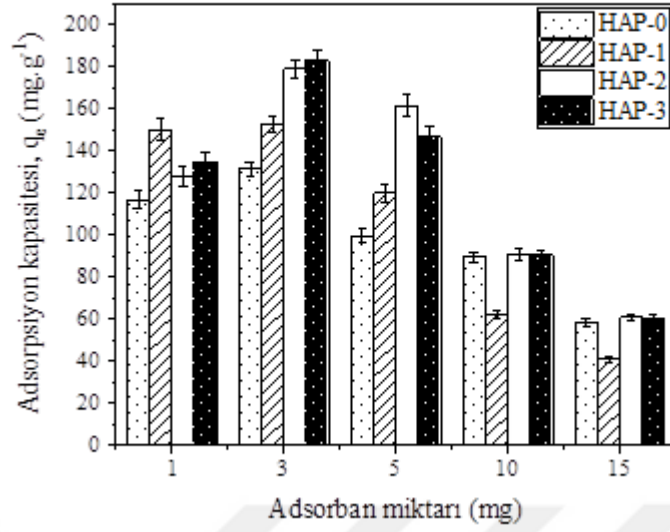
Şekil 7.14. HAP-0, HAP-1, HAP-7, HAP-APTMS, HAP-APTES ve HAP-MPTMS'nin SEM görüntüleri

HAP-1 ve HAP-7'nin morfolojilerinin yüzey modifikasyonu sonrası değişmediği ve HAP-0'la uyumlu olduğu gözlenmiştir. HAP-7'nin silan bazlı yüzey aktif maddeler olan APTMS, APTES ve MPTMS ile yüzey modifikasyon işlemi sonrasında ise morfolojinin değiştiği görülmektedir.

7.2. Asetilsalisilik Asit Yükleme Çalışmaları

7.2.1. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP ile yapılan çalışmalar

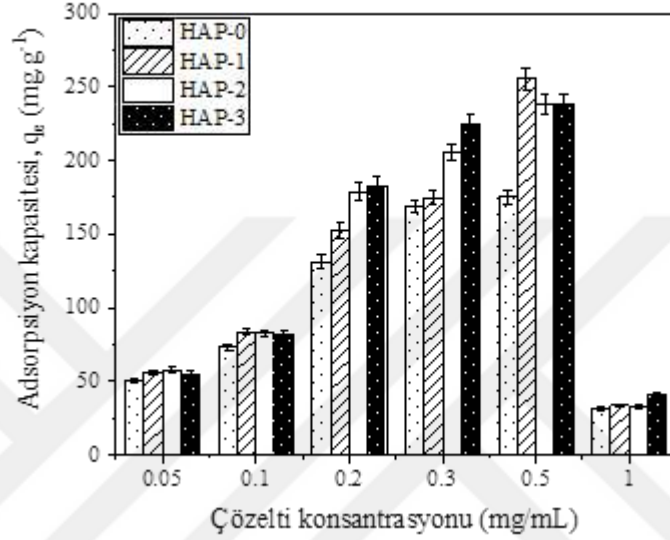
Farklı miktarlarda HAP-0, HAP-1, HAP-2 ve HAP-3 numunelerinin ASA'nın adsorpsiyon kapasitesine etkisi 0,2 mg/mL ASA konsantrasyonunda 60 dk, 25°C'de çalışılmıştır. Şekil 7.14, adsorban miktarının adsorpsiyon kapasitesi üzerindeki etkisini göstermektedir. Adsorban miktarı 1 mg olduğunda, modifiye edilmemiş hidroksiapatit (HAP-0) en düşük adsorpsiyon kapasitesine sahiptir ve sentez sırasında yüzey aktif madde kullanımı ASA adsorpsiyonunu arttırmıştır. CTAB ile modifiye edilmiş hidroksiapatit (HAP-1); P123; F127 ile modifiye edilmiş hidroksiapatitlerden (HAP-2 ve HAP-3) daha fazla ASA yüklenmiştir. Adsorban miktarı 1 mg olduğunda, modifiye edilmemiş hidroksiapatit (HAP-0) en düşük adsorpsiyon kapasitesine sahiptir, sentez sırasında yüzey aktif cismi kullanımı ASA adsorpsiyonunu arttırmıştır. CTAB ile modifiye edilmiş hidroksiapatit (HAP-1), P123 ve F127 ile modifiye edilmiş hidroksiapatitlerden daha fazla ASA ile yüklenmiştir. Maksimum adsorpsiyon kapasitesi (q_e), CTAB modifiye HAP ile 255,62 mg g⁻¹ olarak bulunmuştur. Bu nedenle, 1 mg'a kadar diğer yüzey aktif CTAB yüzey aktif cisminden daha etkili olduğu görülmektedir. Adsorban miktarı 3 mg'a çıkarıldığında, ASA yükleme miktarı aynı eğilimi izlemiştir. Maksimum q_e miktarı adsorban miktarı testinde F127 ile modifiye edilmiş HAP-3 ile elde edilmiştir [62-63].



Şekil 7.15. Adsorbant miktarının ASA'nın adsorpsiyon kapasitesi üzerindeki etkisi (25°C, 60 dk, 0,2 mg/mL ASA)

Çözelti konsantrasyonunun etkisini araştırmak için adsorbant miktarı 3 mg'da sabit tutulmuş ve farklı çözelti konsantrasyonlarının (0,05; 0,1; 0,2; 0,3; 0,5; 1 mg/mL) adsorpsiyon kapasitesi (q_e) 60 dk boyunca incelenmiştir. Şekil 7.15, ASA yüklemesi sırasında çözelti konsantrasyonunun HAP-0, HAP-1, HAP-2 ve HAP-3 maddelerinin adsorpsiyon kapasitesi üzerindeki etkisini göstermektedir. Çözelti konsantrasyonu 0,05 mg/mL olduğunda, modifiye edilmemiş hidroksiapatitin (HAP-0) en düşük adsorpsiyon kapasitesine sahip olduğu görülmüştür. HAP, CTAB ile modifiye edildiğinde; P123; F127 ile modifiye edilen HAP'a göre (sırasıyla HAP-1; HAP-2; HAP-3) daha fazla ASA adsorbe ettiği görülmektedir. Maksimum adsorpsiyon kapasitesi (q_e), P123 ile modifiye edilmiş HAP-2'de 57,62 mg /mL olarak elde edilmiştir. P123'ün 0,05 mg /mL çözücü konsantrasyonunda diğer yüzey aktif maddelerden daha etkili olduğu görülmektedir. HAP-0, çözelti konsantrasyonu 0,1 mg/mL'ye artırıldığında en düşük adsorpsiyon kapasitesine sahip olduğu görülmüştür, HAP-1; HAP-2; HAP-3 daha fazla ASA adsorbe etmiştir. Maksimum q_e miktarı, CTAB modifiye edilen HAP-1'de 83,52 mg /mL olarak elde edilmiştir. CTAB'ın diğer yüzey aktif maddelerden daha fazla etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.

Çözelti konsantrasyonu 0,2 mg /mL olduğunda, modifiye edilmiş HAP 'ların daha fazla ASA adsorbe ettiği ve HAP-0'ın en düşük adsorpsiyon kapasitesine sahip olduğu belirlenmiştir. Maksimum q_e miktarı, F127 ile modifiye edilmiş HAP-3'te 182,86 mg /mL olarak belirlenmiştir. 0,2 mg / mL'lik bir çözelti konsantrasyonu için, F127 diğer yüzey aktif maddelerden daha fazla etkiye sahip olduğu belirlenmiştir [62-63].



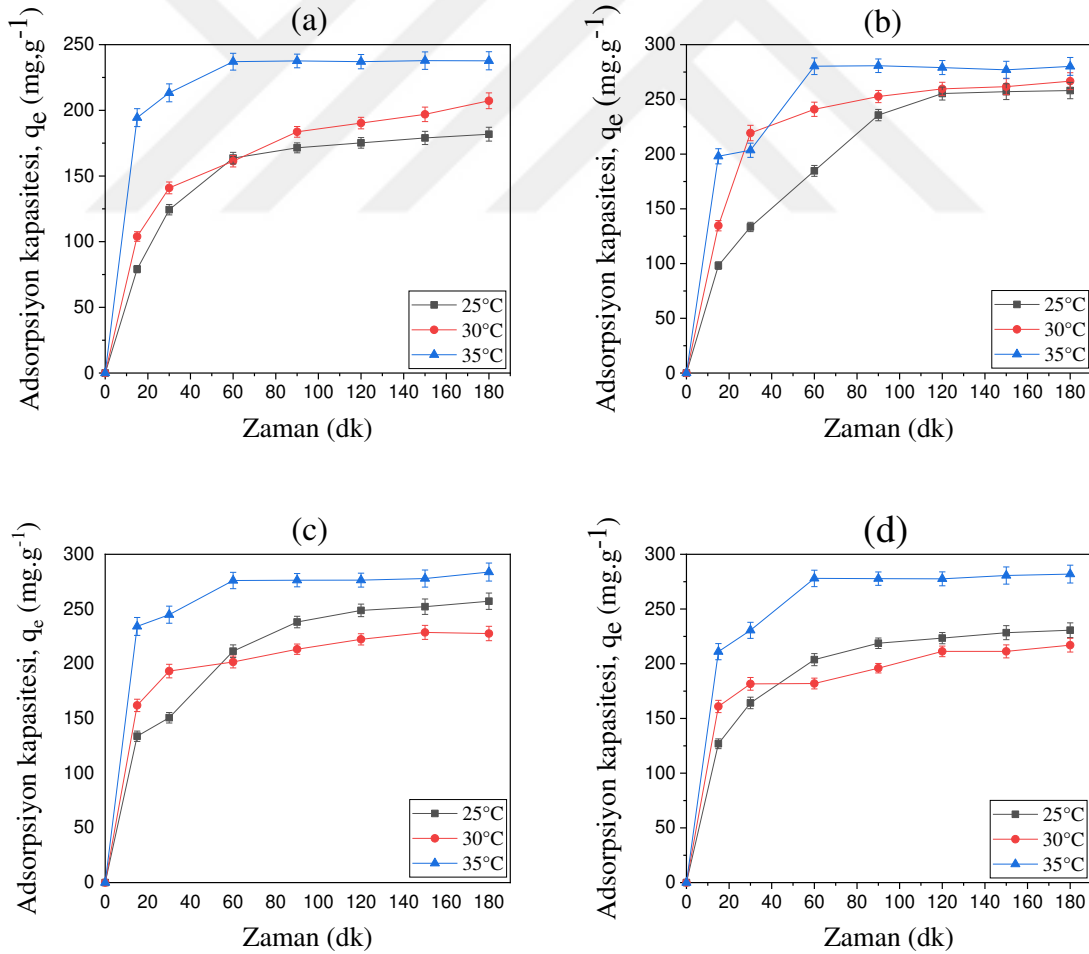
Şekil 7.16. Çözelti konsantrasyonuna bağlı olarak adsorpsiyon kapasitesi değişimi (25°C, 60 dk, 3 mg HAP)

Çözelti konsantrasyonunun 0,3 mg / mL'ye artırılmasıyla da benzer bir eğilim elde edilmiştir. Maksimum q_e , F127 ile modifiye edilmiş HAP-3'te 224,84 mg / mL olarak belirlenmiştir. F127, 0,3 mg /mL çözelti konsantrasyonu için diğer yüzey aktif maddelerden daha büyük bir etkiye sahiptir. HAP-0, çözelti konsantrasyonu 0,5 mg /mL olduğunda en düşük adsorpsiyon kapasitesine sahiptir. Bu durumda, en yüksek q_e olan 255,62 mg / mL, CTAB ile modifiye edilmiş HAP-1'e aittir.

Bu konsantrasyonda CTAB, ASA adsorpsiyonu üzerinde diğer yüzey aktif maddelerden daha olumlu bir etkiye sahip olduğu görülmektedir. Çözelti konsantrasyonunun 1 mg /mL artmasıyla q_e miktarları azalmıştır. Maksimum q_e , F127 ile modifiye edilmiş HAP-3'te 41,38 mg / mL olarak belirlenmiştir (Şekil 7.16).

Minimum adsorpsiyon kapasitesi, tüm konsantrasyonlarda modifiye edilmemiş HAP ile elde edilmiştir ve ASA konsantrasyonu 0,05'ten 0,5 mg/mL'ye arttırıldığında adsorpsiyon kapasitesinin arttığı gözlenmiştir. Ancak konsantrasyon 1 mg/mL'ye arttırıldığında adsorpsiyon kapasitesinde ani bir düşüş görülmüştür. Çözelti konsantrasyonunun değerlendirilmesinde en yüksek adsorpsiyon kapasitesini veren konsantrasyon 0,5 mg/mL'dir. Bu konsantrasyonda, 255,62 mg/mL ile en yüksek adsorpsiyon kapasitesi, CTAB ile modifiye edilmiş HAP-1'de elde edilmiştir [62-63].

HAP-0, HAP-1, HAP-2 ve HAP-3 üzerine adsorbe edilen ASA için adsorban miktarı 3 mg ve çözelti konsantrasyonu 0,5 mg /mL ASA ve farklı sıcaklıkların (25, 30 ve 35°C) adsorpsiyon kapasitesi (q_e) üzerindeki etkileri incelenmiş, grafikleri Şekil 7.17'de gösterilmiştir.



Şekil 7.17. ASA-HAP-0 (a), ASA-HAP-1 (b), ASA-HAP-2 (c), ASA-HAP-3 (d) 'nin farklı sıcaklıklarda ($^{\circ}\text{C}$) zamana (dk) karşı adsorpsiyon kapasitesi (q_e)

Tüm numuneler için 1 g adsorban başına adsorbe edilen ASA miktarının sıcaklıkla arttığı belirlenmiştir. Bu sonuç, adsorpsiyonun endotermik olduğunu göstermektedir. Sıcaklık artışı ASA moleküllerinin çözeltilerden adsorban yüzeye difüzyon hızının artmasına neden olmaktadır [64].

Şekil 7.17'deki verilere göre, 35°C'de ve 60 dk'de maksimum adsorpsiyon kapasitesine (HAP-0 için 237,02 mg g⁻¹; HAP-1 için 280,27 mg g⁻¹; HAP-2 için 276,04 mg g⁻¹; HAP-3 için 277,99 mg g⁻¹) ulaşıldığı görülmüştür. HAP'ların yüzey aktif madde ile modifikasyonu, ASA yüklemesini anlamlı olarak arttırmıştır (p <0,05).

Maksimum ASA yüklemesi için koşullar 0,5 mg /mL ASA çözeltisi ve 3 mg adsorban miktarı, 35°C sıcaklık ve 60 dk olarak belirlenmiştir.

7.2.1.1. ASA'nın HAP numunelerinde kinetik adsorpsiyon davranışının değerlendirilmesi

Sözde ikinci dereceden model, tüm HAP numuneleri için ASA adsorpsiyonuna en iyi şekilde uymaktadır (Tablo 7.2). HAP-1 örneği için deneysel verilerle HAP numuneleri arasında en yüksek R² (0,999), en düşük Δq_e (%2,04) ve adsorbe edilen ASA miktarı 285,71 mg g⁻¹ olarak belirlenmiştir. Bu modelin etkililiğinin nedeni, ASA molekülleri ve HAP yüzeyi arasındaki elektronların paylaşımından kaynaklanan değerlik kuvvetlerinin kimyasal bağlarıyla ilgili olabilir [39].

Tablo 7.2. Farklı HAP örneklerine ASA adsorpsiyonu için kinetik parametreler ve istatistiksel veriler

Numune	T (°C)	Sözde-Birinci Mertebe				Sözde- İkinci Mertebe			
		q_t (mg g ⁻¹)	k_1 (min ⁻¹)	Δq_e (%)	R^2	q_t (mg g ⁻¹)	k_2 (g mg ⁻¹ min ⁻¹)	Δq_e (%)	R^2
HAP-0	25	160,28	0,00738	32,36	0,788	204,0816	0,00026	13,89	0,998
	30	197,24	0,01799	16,77	0,869	227,2727	0,000218	4,10	0,998
	35	224,65	0,08859	5,21	0,981	243,9024	0,001218	2,91	0,999
HAP-1	25	226,15	0,01523	19,31	0,941	322,5806	0,00008	15,21	0,992
	30	147,64	0,01523	47,32	0,863	285,71	0,00028	2,04	0,999
	35	230,83	0,04337	17,64	0,790	294,1176	0,000422	5,04	0,995
HAP-2	25	189,63	0,01338	31,29	0,926	285,7143	0,000164	3,52	0,998
	30	202,26	0,01915	26,72	0,718	238,0952	0,000498	13,73	0,998
	35	210,23	0,06667	23,83	0,956	285,7143	0,001021	3,52	0,999
HAP-3	25	172,98	0,00854	27,01	0,809	250	0,000278	10,07	0,999
	30	199,02	0,01523	16,02	0,598	227,2727	0,000465	18,25	0,997
	35	303,46	0,08005	28,04	0,964	294,1176	0,000584	5,80	0,999

Adsorpsiyon izotermi, adsorpsiyon mekanizmasını ve adsorban ile yüklenen madde arasında meydana gelen etkileşimleri anlamak için kullanılır. Bu nedenle adsorpsiyon izotermi iki model kullanılarak incelenmiştir. Langmuir izotermi, adsorbanın homojen bir yüzey üzerinde tek bir tabakada adsorpsiyonunu temsil ederken; Freundlich izotermi, yüzeylerinin heterojen olması nedeniyle adsorpsiyonun birden fazla katmanda meydana gelebileceğini öngörmektedir [65].

HAP örnekleri için deneysel verilere ($R^2= 0,992-0,999$) en iyi uyan model Langmuir modeli olarak bulunmuştur. HAP-1 için 30°C’de maksimum ASA miktarı (q_e) 333,33 mg g⁻¹ olarak belirlenmiştir.

25, 30 ve 35°C’de elde edilen farklı HAP numunelerinde ASA adsorpsiyon işlemi ile Gibbs serbest enerjisi (ΔG°), entalpi değişimi (ΔH°) ve entropi değişimi (ΔS°) eşitlik 9 ile hesaplanmıştır. Elde edilen R^2 katsayılarının 0,995’ten yüksek olduğunu, hesaplanan ΔH° ve ΔS° değerlerinin uygun olduğunu göstermektedir. ΔH° değerinin

pozitif değeri, ASA adsorpsiyonunun HAP numunelerine endotermik yapısını gösterir. Bu, adsorpsiyon sıcaklığının artırılmasıyla adsorpsiyon kapasitesinin artırıldığı anlamına gelir.

Pozitif bir ΔS° ($69,04 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), ASA ve HAP arasındaki etkileşimi gösterir. Ayrıca, HAP örnekleri ve ASA arasında difüzyonla ilişkili serbestlik derecelerinde artan bir eğilim göstermektedir. ΔS 'nin pozitif olması, HAP numunelerinin yüzeyine ASA moleküllerinin yüklenmesi ile katı-sıvı arayüzü arasındaki rastgele etkileşimin arttığını kanıtlanırlı niteliktedir. Gibbs serbest enerjisinin negatif değerleri (ΔG°) adsorpsiyon işleminin tüm sıcaklıklarda kendiliğinden gerçekleştiğini gösterir. G değerleri, 0 ile -20 kJ mol^{-1} arasındaki fiziksel adsorpsiyonun baskın olduğunu göstermektedir [39].

HAP örneklerine ASA adsorpsiyonu için izoterm parametreleri Tablo 7.3'te, termodinamik parametreleri ise Tablo 7.4'te verilmiştir.

Tablo 7.3. Farklı HAP örneklerine ASA adsorpsiyonu için izoterm parametreleri ve istatistiksel veriler

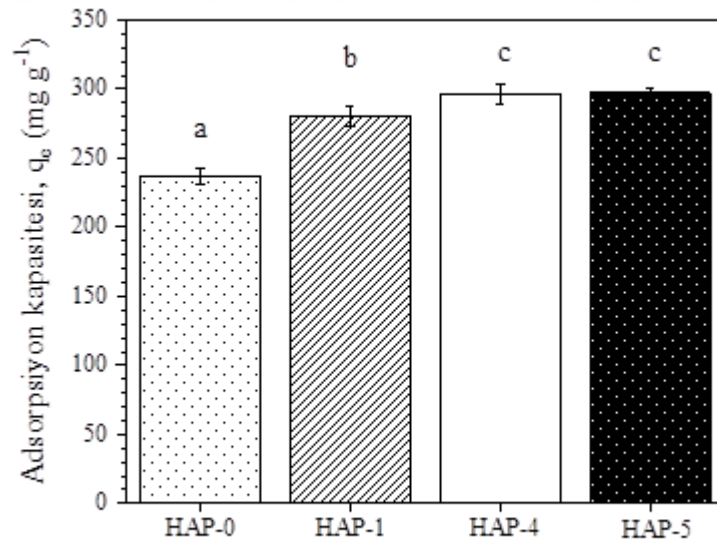
Numune	T (°C)	Langmuir			Freundlich		
		q_0	kL	R^2	K_f	n	R^2
HAP-0	25	156,25	9,14	0,999	210,86	2,007	0,963
	30	277,78	12	0,986	360,08	2,096	0,960
	35	256,41	19,5	0,973	321,22	3,133	0,996
HAP-1	25	312,5	10,67	0,996	359,01	3,312	0,969
	30	333,33	15	0,997	367,37	3,536	0,956
	35	322,58	31	0,996	374,71	4,577	0,980
HAP-2	25	277,78	60	0,999	444,43	3,081	0,867
	30	285,71	70	0,999	452,17	3,229	0,810
	35	285,71	87,5	0,999	454,99	3,422	0,812
HAP-3	25	256,41	43,33	0,998	408,41	2,959	0,852
	30	285,71	70	0,994	380,01	4,065	0,881
	35	277,78	180	0,993	370,60	4,789	0,861

Tablo 7.4. Farklı HAP örneklerine ASA adsorpsiyonu için termodinamik parametreler ve istatistiksel veriler

Termodinamik özellik	Sıcaklık (°C)	HAP-0	HAP-1	HAP-2	HAP-3
ΔG° (kJ/mol)	25	-5,42	-5,71	-10,12	-9,15
	30	-6,26	-7,17	-10,77	-11,12
	35	-7,11	-8,62	-11,42	-13,09
ΔS° (J/mol K)		211,76	291,75	130,45	394,67
ΔH° (kJ/mol)		57,70	81,24	28,76	108,46

7.2.2. Farklı miktarda CTAB ile, farklı sıcaklık ve sürelerde modifiye edilen HAP ile yapılan çalışmalar

Farklı miktarlarda (%0-0,5-1,5-2,5) CTAB ile modifiye edilen HAP'a ait ASA adsorpsiyon kapasiteleri verileri Şekil 7.18'de gösterilmiştir.

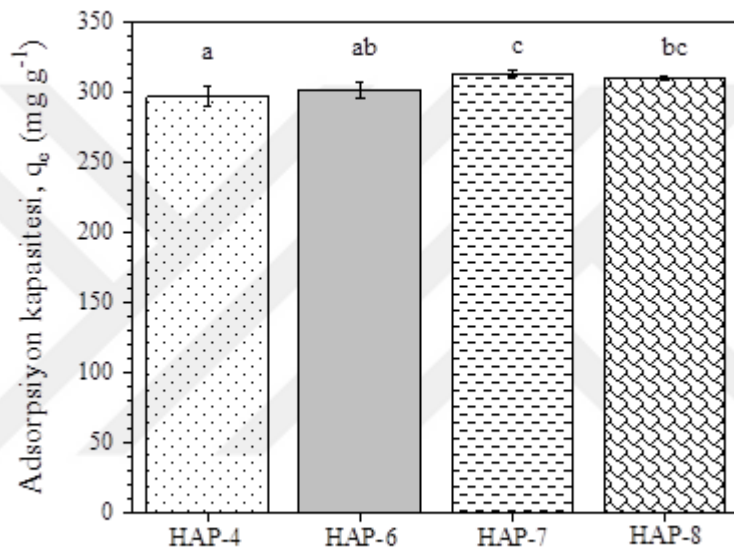


Şekil 7.18. CTAB miktarının ASA adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi

Adsorpsiyon kapasitelerine bakıldığında modifiye edilmeyen HAP'ın (HAP-0) 237,02 mg g⁻¹, kütlece %0,5 CTAB ile modifiye edilen HAP-1'in 280,27 mg g⁻¹, kütlece %1,5 CTAB ile modifiye edilen HAP-4'ün 296,81 mg g⁻¹ ve kütlece %2,5

CTAB ile modifiye edilen HAP-5'in 297,19 mg g⁻¹ adsorplama kapasitesine sahip olduğu görülmektedir. CTAB miktarı arttırıldıkça adsorplama kapasitesi anlamlı bir şekilde artmıştır (%1,5'a kadar). Ancak CTAB miktarı kütlece %2,5'a arttırıldığında bu anlamlı artış görülmemektedir. Bunun sebebi olarak CTAB miktarının belli bir miktardan sonra adsorpsiyona etkisinin olmadığı gösterilebilir.

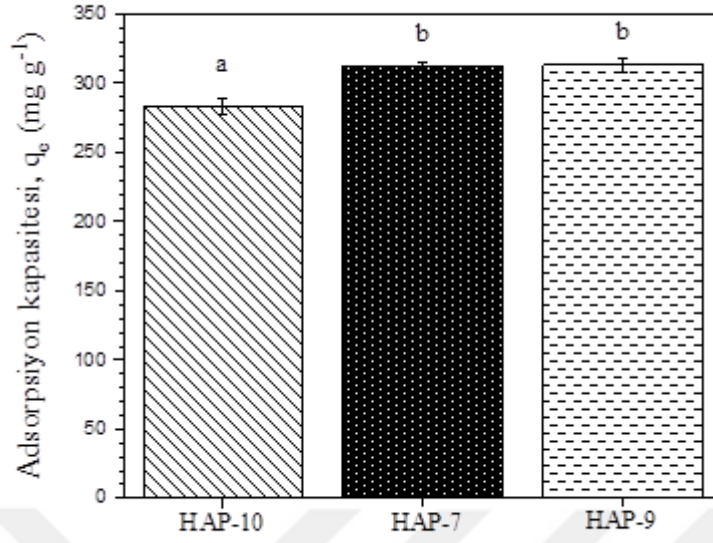
Farklı sıcaklıklarda (25-75-125-200°C) sentezlenen HAP'a ait ASA adsorpsiyon kapasiteleri verileri Şekil 7.19'da gösterilmiştir.



Şekil 7.19. Sıcaklığın ASA adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi

25°C'de sentezlenen HAP-4'ün adsorpsiyon kapasitesinin 296,81 mg g⁻¹, 75°C'de sentezlenen HAP-6'nın 301,4 mg g⁻¹, 125°C'de sentezlenen HAP-7'nin 312,73 mg g⁻¹, ve 200°C'de sentezlenen HAP-8'in 309,87 mg g⁻¹ olduğu Şekil 7.19'da gösterilmektedir. Sıcaklık arttırıldıkça adsorplama kapasitesi anlamlı bir şekilde artmıştır (125°C'ye kadar). Ancak sıcaklık 200°C'ye arttırıldığında bu anlamlı artış görülmemektedir.

Farklı sürelerde (12-24-48 sa) sentezlenen HAP'a ait ASA adsorpsiyon kapasiteleri verileri Şekil 7.20'de gösterilmiştir.

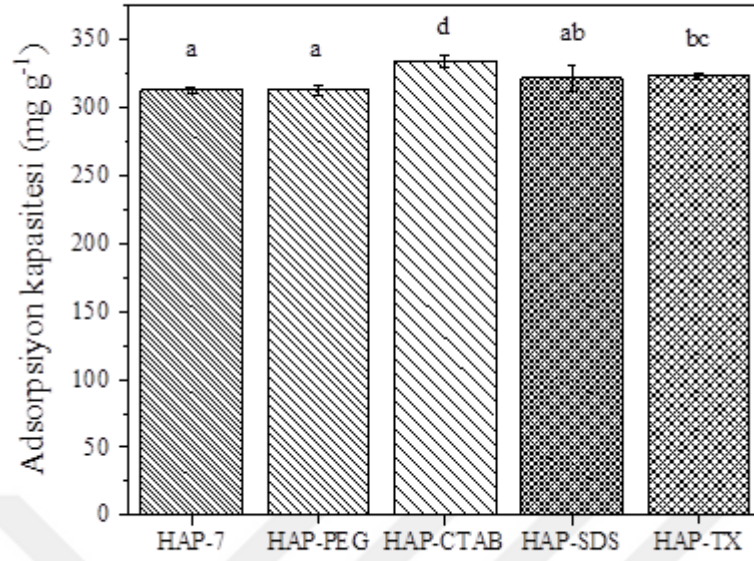


Şekil 7.20. Zamanın ASA adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi

12 sa yaşlandırılan HAP-10'un adsorpsiyon kapasitesinin 283,39 mg g⁻¹, 24 sa yaşlandırılan HAP-7'nin 312,73 mg g⁻¹ ve 48 sa yaşlandırılan HAP-9'un 313,25 mg g⁻¹ olduğu Şekil 7.20'de gösterilmektedir. HAP yaşlandırma süresi arttırıldıkça adsorplama kapasitesi anlamlı bir şekilde artmıştır (24 sa'e kadar). Ancak yaşlandırma süresi 48 sa'e arttırıldığında bu anlamlı artış görülmemektedir.

7.2.3. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP ile yapılan çalışmalar

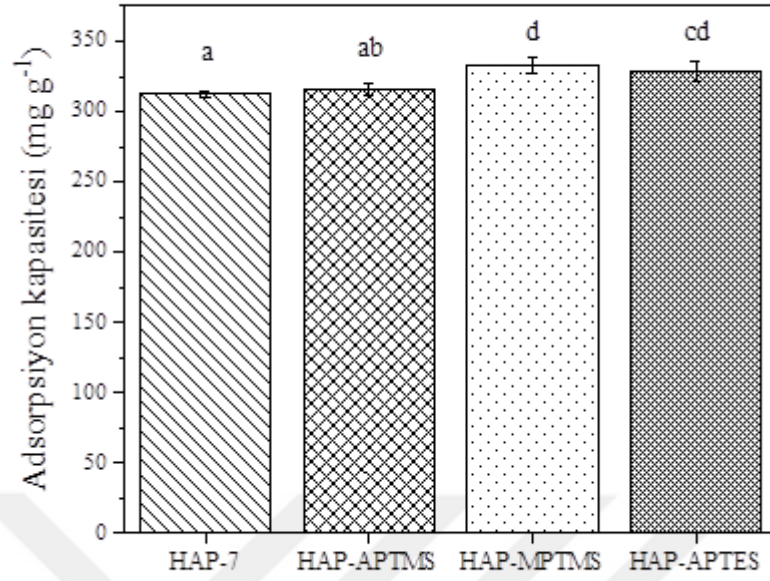
Yüzeyi PEG, CTAB, SDS ve TX-100 ile modifiye edilen HAP'lara ait ASA adsorpsiyon kapasiteleri verileri Şekil 7.21'de gösterilmiştir.



Şekil 7.21. Farklı yüzey aktif maddelerin ASA'nın adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi (HAP-PEG, HAP-CTAB, HAP-SDS ve HAP-TX)

HAP-7'nin adsorpsiyon kapasitesinin $312,73 \text{ mg g}^{-1}$, HAP-PEG'in $312,87 \text{ mg g}^{-1}$, HAP-CTAB'ın $334,04 \text{ mg g}^{-1}$, HAP-SDS'nin $321,31 \text{ mg g}^{-1}$ ve HAP-TX'in $323,15 \text{ mg g}^{-1}$ olduğu Şekil 7.21'de görülmektedir. Hidroksiapatitin modifikasyonu sonrasında adsorpsiyon kapasitelerinde anlamlı bir artış meydana gelmiştir. En yüksek adsorplama kapasitesine sahip HAP, CTAB ile modifiye edilmiş olandır.

Şekil 7.22'ye göre HAP-7'nin adsorpsiyon kapasitesi $312,73 \text{ mg g}^{-1}$, HAP-APTMS'nin $316,03 \text{ mg g}^{-1}$, HAP-MPTMS'nin $332,87 \text{ mg g}^{-1}$ ve HAP-APTES'in $328,36 \text{ mg g}^{-1}$ dir. Hidroksiapatitin silan bazlı yüzey aktif maddelerle modifikasyonu sonrasında adsorpsiyon kapasitelerinde anlamlı bir artış meydana gelmiştir. En yüksek adsorplama kapasitesine sahip HAP, MPTMS ile modifiye edilmiş olandır.

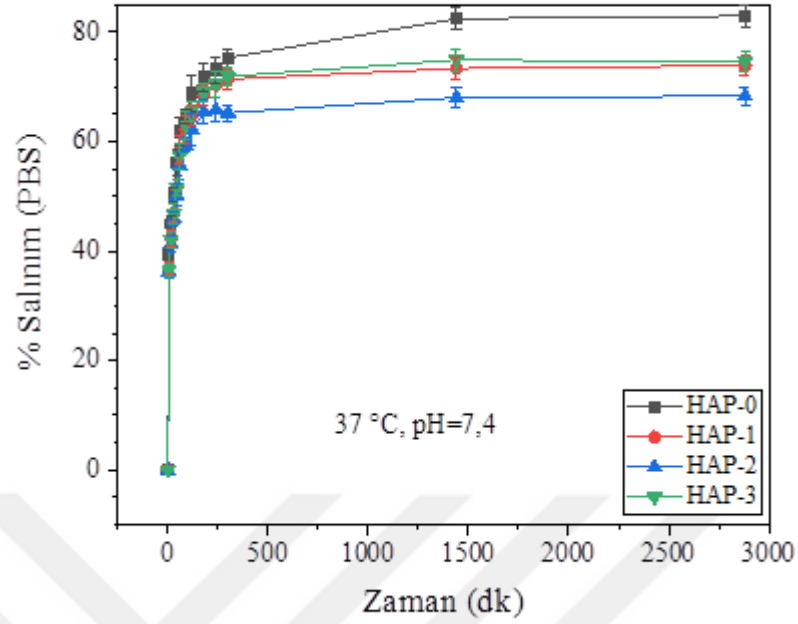


Şekil 7.22. Farklı yüzey aktif maddelerin ASA'nın adsorpsiyon kapasitesi üzerine etkisi (HAP-7, HAP-APTMS, HAP-MPTMS ve HAP-APTES)

7.3. HAP Numunelerinden ASA'nın *In Vitro* Salımı

Farklı yüzey aktif maddelerin HAP örneklerinin modifikasyonu üzerindeki etkisini görmek için ASA salım hız profilleri karşılaştırılmıştır. ASA yüklü HAP numuneleri, salım çalışmaları için, Bölüm 7.2'de derinlemesine değerlendirilen maksimum ASA yükleme koşullarına uygun olarak seçilmiştir. Başlangıçta (5 dk sonunda) HAP-0'da ASA'nın %39,44'ü salınmıştır ve bu değer 48 sa sonunda %82,99'a ulaşmıştır. Ayrıca, modifikasyondan sonra başlangıçta %36,84, %36,23 ve %36,41 (HAP-1, HAP-2 ve HAP-3 için sırasıyla) olan salımlar 48 sa sonra %73,91, %68,35 ve %74,65'e yükselmiş ve kontrollü salım profili elde edilmiştir. Bu durumun nedeni ASA molekülleri ile, modifiye edilmiş HAP örnekleri arasındaki daha fazla etkileşim olması olabilir [66].

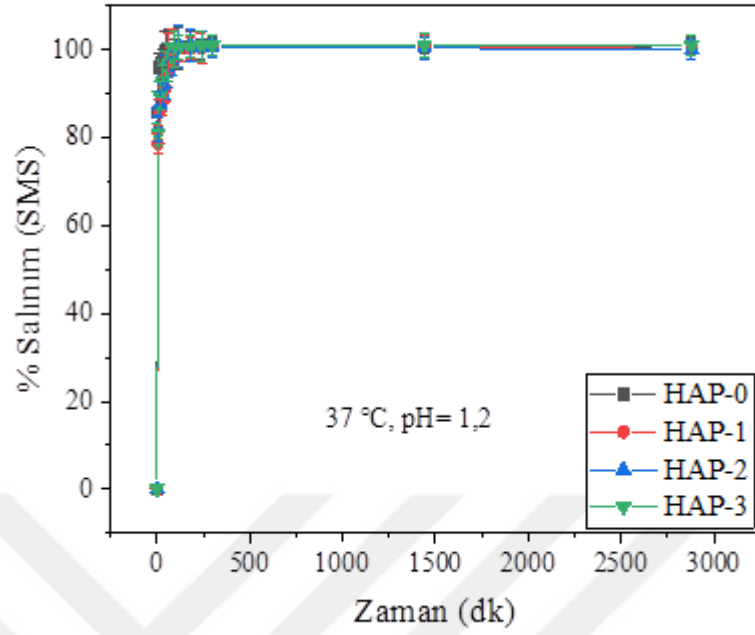
ASA-HAP-0, ASA-HAP-1, ASA-HAP-2 ve ASA-HAP-3' ün PBS ve SMS ortamlarında salımı incelenmiş ve Şekil 7.23 ve 7.24'te görüldüğü üzere HAP'ın yüzeyi modifiye edildiğinde kontrollü salım gerçekleştiği gözlenmiştir.



Şekil 7.23. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-0, HAP-1, HAP-2 ve HAP-3) adsorplanmış ASA'ların PBS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı

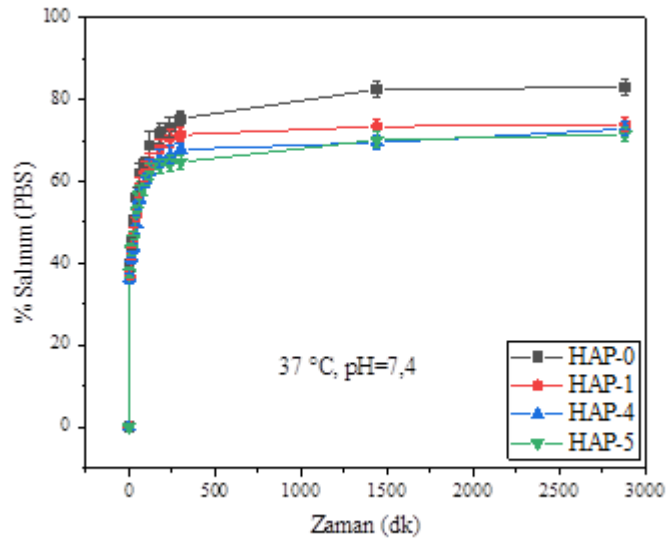
ASA-HAP-0, ASA-HAP-1, ASA-HAP-2 ve ASA-HAP-3'ün PBS ve SMS ortamlarında salımı incelenmiş ve Şekil 7.23 ve 7.24'te görüldüğü üzere HAP'ın yüzeyi modifiye edildiğinde kontrollü salım gerçekleştiği gözlenmiştir.

Modifiye edilmeyen HAP, PBS ortamında başlangıçta %39,44 oranında ASA salımı gerçekleştirirken, modifiye edildikten sonra 48 sa sonunda bu oran %82,98'e ulaşmıştır. SMS ortamındaki salımları incelendiğinde (Şekil 7.21), %100 ASA salımın 45 dk'den 240 dk'ye uzatıldığı gözlenmiştir.



Şekil 7.24. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-0, HAP-1, HAP-2 ve HAP-3) adsorplanmış ASA'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı

ASA-HAP-0, ASA-HAP-1, ASA-HAP-4 ve ASA-HAP-5 örneklerinin PBS ve SMS ortamında *in vitro* salım profili Şekil 7.25 ve 7.26'da gösterilmiştir.

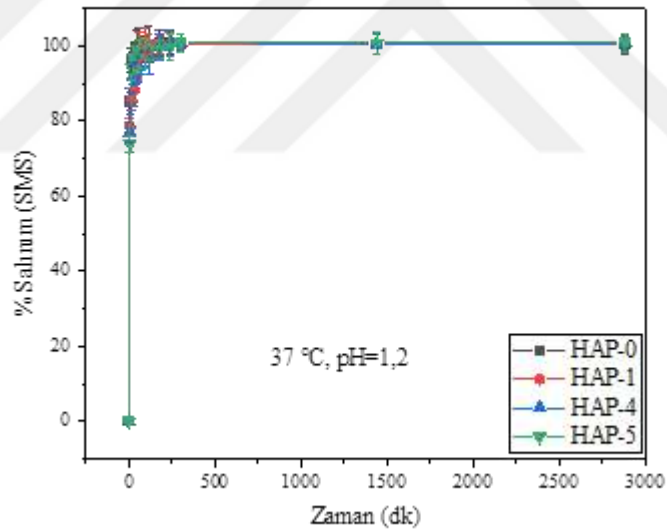


Şekil 7.25. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-0, HAP-1, HAP-4 ve HAP-5) adsorplanmış ASA'ların PBS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı

ASA-HAP-0, ASA-HAP-1, ASA-HAP-4 ve ASA-HAP-5'in PBS ve SMS ortamlarında salımı incelenmiş ve Şekil 7.25 ve 7.26'da görüldüğü üzere HAP'ın yüzeyi modifiye edildiğinde kontrollü salım gerçekleştiği göstermektedir.

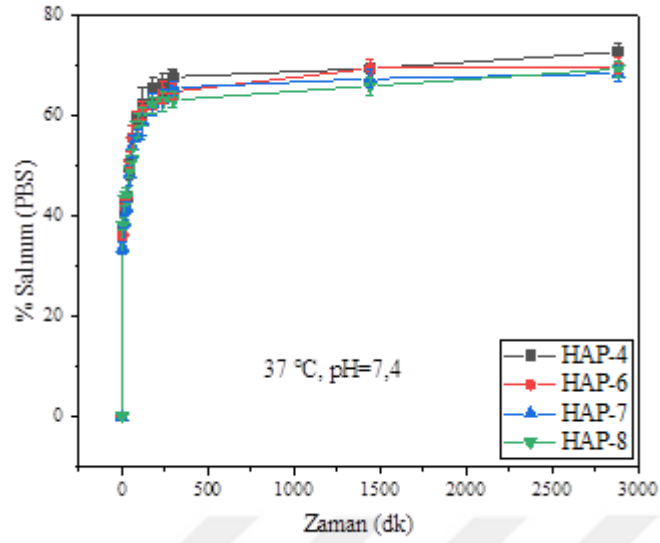
Modifiye edilmeyen HAP (HAP-0), PBS (pH=7,4) ortamında başlangıçta %39,44 oranında ASA salımı gerçekleştirirken, modifiye edildikten sonra 48 sa sonunda bu oran %82,98'e ulaşmıştır. Kütlece %0,5 CTAB ile modifiye edilen HAP-1'de bu oran %73,91, %1,5 CTAB ile modifiye edilen HAP-4'te %72,76, %2,5 CTAB ile modifiye edilen HAP-5'te %71,43 olsa da HAP-0'a göre daha kontrollü salım gerçekleştiği görülmektedir (Şekil 7.25).

SMS (pH=1,2) ortamındaki salımları incelendiğinde (Şekil 7.26), modifiye edilmeyen HAP (HAP-0) için %100 ASA salımın 45 dk'den 240 dk'ye (HAP-4) uzatıldığı gözlenmiştir.



Şekil 7.26. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-0, HAP-1, HAP-4 ve HAP-5) adsorplanmış ASA'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı

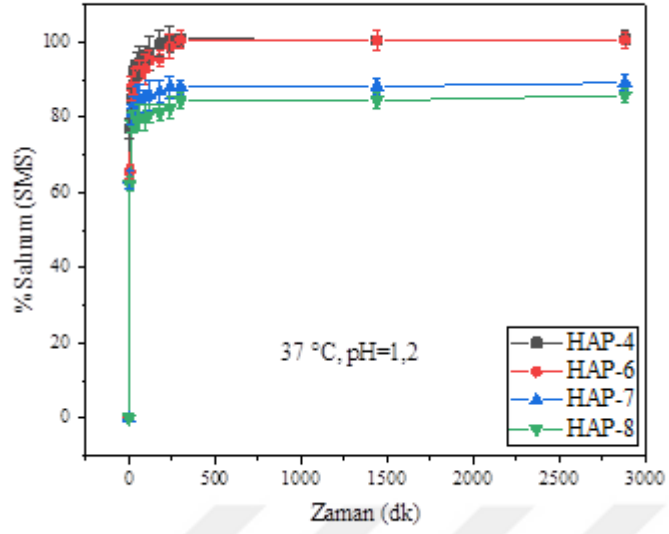
ASA-HAP-4, ASA-HAP-6, ASA-HAP-7 ve ASA-HAP-8 örneklerinin PBS ve SMS ortamında *in vitro* salım profili Şekil 7.27 ve 7.28'de gösterilmiştir.



Şekil 7.27. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-4, HAP-6, HAP-7 ve HAP-8) adsorplanmış ASA'ların PBS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı

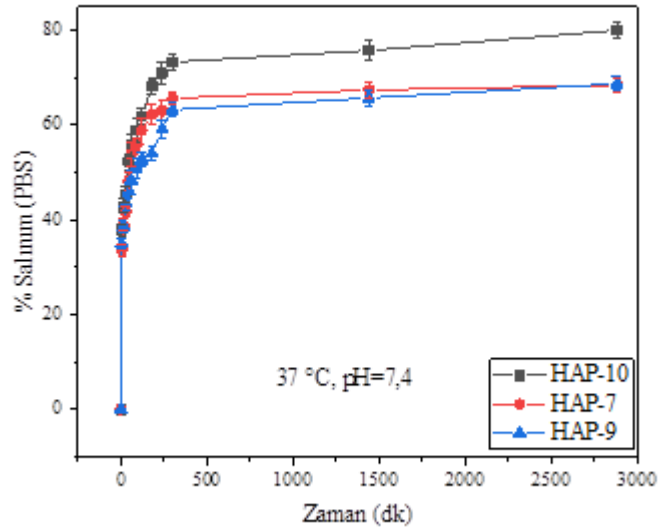
ASA-HAP-4, ASA-HAP-6, ASA-HAP-7 ve ASA-HAP-8'in PBS ve SMS ortamlarında salımı incelenmiş ve Şekil 7.27 ve 7.28'de görüldüğü üzere HAP'ın yüzeyi modifiye edildiğinde kontrollü salım gerçekleştiği kanıtlanmıştır.

PBS ortamında; 25°C'de yaşlandırılan HAP -4, başlangıçta %36,33 ASA salımına sahipken 48 sa sonunda %72,76 salım oranına ulaşmıştır. 75°C'de yaşlandırılan HAP-6'nın ise, 48 sa'da %69,94 ASA salımına ulaştığı görülmektedir. 200°C'de yaşlandırılan HAP-8, %69,36 ASA salımına sahipken, 125°C'de yaşlandırılan HAP-7'nin ASA salımı 48 sa sonunda %68,44'e ulaşmıştır. 25°C'de yaşlandırılan HAP -4, SMS ortamında başlangıçta %77,02 oranında ASA salımı gerçekleştirirken, 48 sa sonunda bu oran %100'e ulaşmıştır. 75°C'de yaşlandırılan HAP-6'nın, %100 ASA salımına 300 dk'de ulaştığı görülmektedir. 200°C'de yaşlandırılan HAP-8, %85,89 ASA salımına sahipken, 125°C'de yaşlandırılan HAP-7'nin ASA salımı 48 sa sonunda %89,23'e ulaşmakla birlikte, en kontrollü salıma sahip malzeme HAP-7 olmuştur (Şekil 7.28).



Şekil 7.28. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-4, HAP-6, HAP-7 ve HAP-8) adsorplanmış ASA'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı

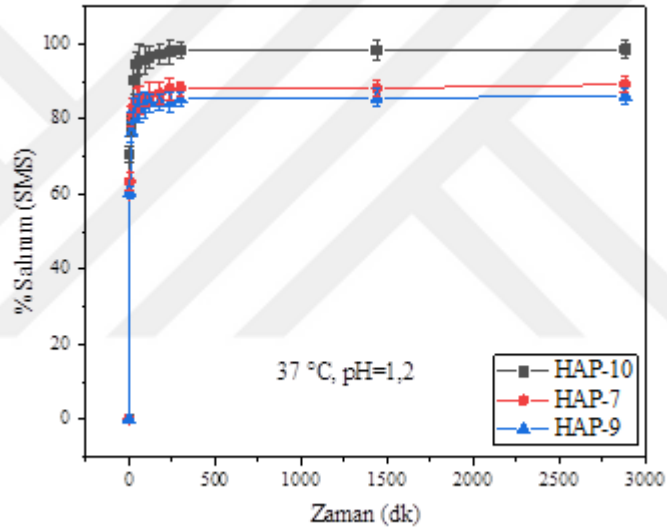
ASA-HAP-10, ASA-HAP-7 ve ASA-HAP-9' un PBS ve SMS ortamlarında salımı incelenmiş ve Şekil 7.29 ve 7.30'da görüldüğü üzere HAP'ın yüzeyi modifiye edildiğinde kontrollü salım gerçekleşmiştir.



Şekil 7.29. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-10, HAP-7 ve HAP-9) adsorplanmış ASA'ların PBS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı

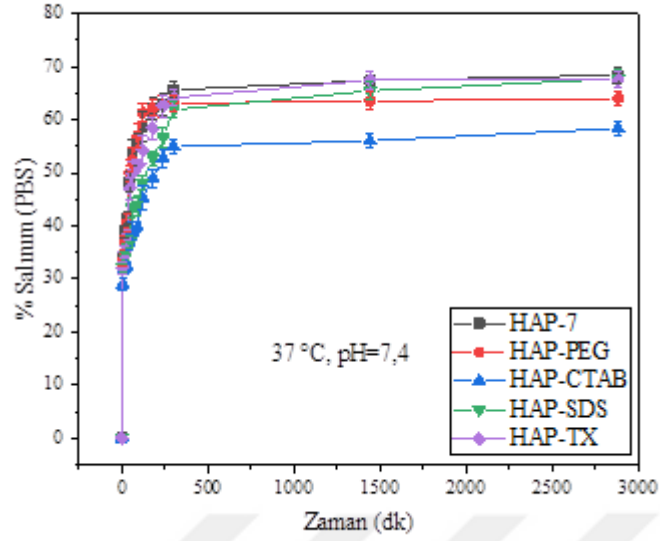
PBS ortamında; 12 sa yaşlandırılan HAP-10, başlangıçta %37,83 ASA salımına sahipken 48 sa sonunda %79,98 salım oranına ulaşmıştır. 24 sa yaşlandırılan HAP-7'nin ise, 48 sa'da %68,44 ASA salımına ulaştığı görülmektedir. 48 sa yaşlandırılan HAP-9'un ASA salımı 48 sa sonunda %68,74'e ulaşmıştır.

12 sa yaşlandırılan HAP-10, SMS ortamında başlangıçta %70,69 ASA salımına sahipken 48 sa sonunda %98,66 salım oranına ulaşmıştır. 24 sa yaşlandırılan HAP-7'nin ise, 48 sa'de %89,23 ASA salımına ulaştığı görülmektedir. 48 sa yaşlandırılan HAP-9'un ASA salımı 48 sa sonunda %86'ya ulaşmıştır. En kontrollü salım her iki ortamda da HAP-7 ile sağlanmıştır.



Şekil 7.30. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-10, HAP-7 ve HAP-9) adsorplanmış ASA'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı

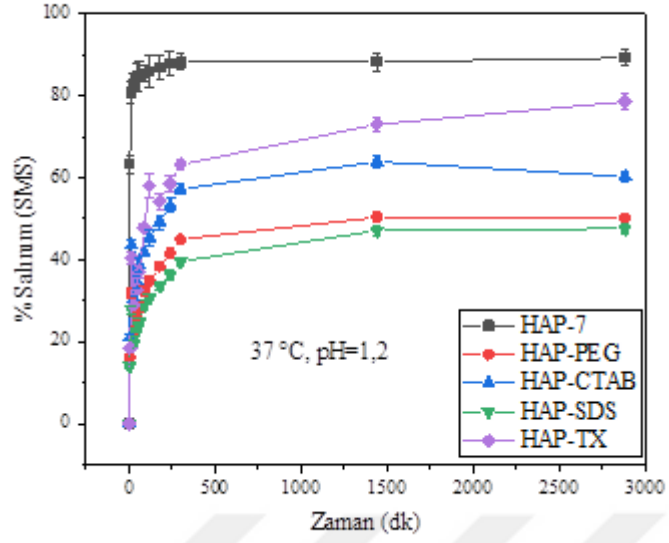
ASA-HAP-7, ASA-HAP-PEG, ASA-HAP-CTAB, ASA-HAP-SDS ve ASA-HAP-TX' in PBS ve SMS ortamlarında salımı incelenmiş ve Şekil 7.31 ve 7.32'de görüldüğü üzere HAP'ın yüzeyi modifiye edildiğinde kontrollü salım gerçekleşmiştir.



Şekil 7.31. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-7, HAP-PEG, HAP-CTAB, HAP-SDS ve HAP-TX) adsorplanmış ASA'ların PBS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı

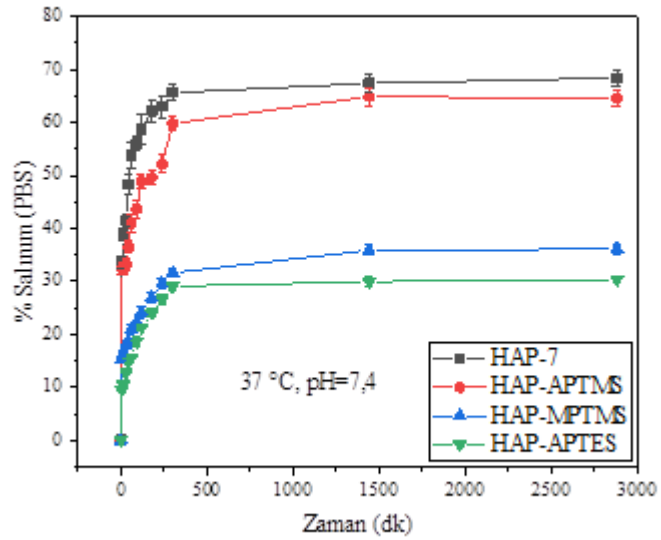
PBS ortamında; yüzeyi modifiye edilmemiş HAP-7, 48 sa sonunda %68,44 ASA salımına ulaşmıştır. Bu oran HAP'ın yüzeyi PEG ile modifiye edildiğinde %64,06, CTAB ile modifiye edildiğinde %58,38, SDS ile modifiye edildiğinde %67,78, TX-100 ile modifiye edildiğinde %67,48'e düşmüştür.

HAP-7 SMS ortamında, 48 sa sonunda %89,23 ASA salımına ulaşmıştır. Bu oran HAP'ın yüzeyi PEG ile modifiye edildiğinde %50,22, CTAB ile modifiye edildiğinde %60,24, SDS ile modifiye edildiğinde %47,58, TX-100 ile modifiye edildiğinde %78,58 olarak hesaplanmıştır. En kontrollü salım her iki ortamda da HAP-CTAB ile elde edilmiştir.



Şekil 7.32. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-7, HAP-PEG, HAP-CTAB, HAP-SDS ve HAP-TX) adsorplanmış ASA'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı

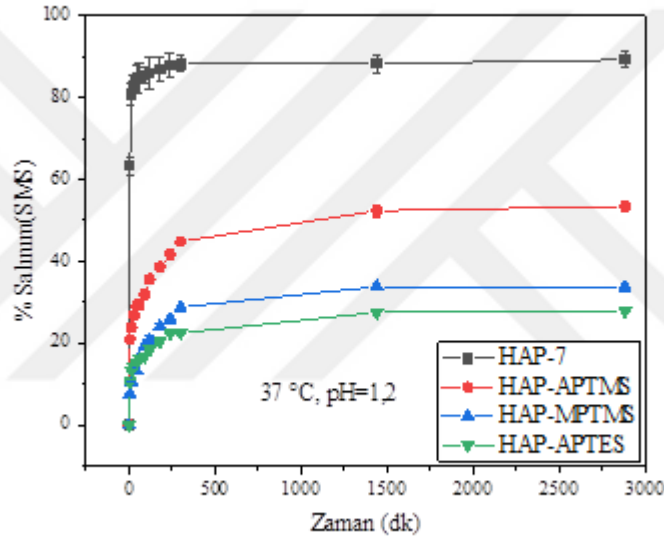
ASA-HAP-7, ASA-HAP-APTMS, ASA-HAP-MPTMS ve ASA-HAP-APTES' in PBS ve SMS ortamlarında salımı incelenmiş ve Şekil 7.33 ve 7.34'te görüldüğü üzere HAP'ın yüzeyi modifiye edildiğinde kontrollü salım gerçekleşmiştir.



Şekil 7.33. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-7, HAP- APTMS, HAP-MPTMS ve HAP-APTES) adsorplanmış ASA'ların PBS (pH=7,4) ortamında kontrollü salımı

PBS ortamında; yüzeyi modifiye edilmemiş HAP-7, 48 sa sonunda %68,44 ASA salımına ulaşmıştır. Bu oran HAP'ın yüzeyi APTMS ile modifiye edildiğinde %64,58, MPTMS ile modifiye edildiğinde %36,1, APTES ile modifiye edildiğinde %30,33 olarak hesaplanmıştır.

HAP-7 SMS ortamında, 48 sa sonunda %89,23 ASA salımına ulaşmıştır. Bu oran HAP'ın yüzeyi APTMS ile modifiye edildiğinde %53,43, MPTMS ile modifiye edildiğinde %33,63, APTES ile modifiye edildiğinde %27,82 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 7.34. Farklı yüzey aktif maddelerle modifiye edilen HAP'lara (HAP-7, HAP- APTMS, HAP-MPTMS ve HAP-APTES) adsorplanmış ASA'ların SMS (pH=1,2) ortamında kontrollü salımı

7.4. ASA Salım Kinetiği ve Mekanizması

ASA salım kinetiğini ve mekanizmasını araştırmak için, modifiye edilmiş ve edilmemiş HAP numunelerinin salım verileri, birinci mertebe (eşitlik 7.1) salım kinetik modeli, Higuchi modeli (eşitlik 7.2) ve Korsmeyer-Peppas modeli (eşitlik 7.3) ile incelenmiştir.

$$\ln \left(1 - \frac{Mt}{M_{\infty}} \right) = -k_1 t \quad (7.1)$$

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = k_2 t^{1/2} \quad (7.2)$$

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = k_3 t^n \quad (7.3)$$

ASA-HAP numunelerinden ASA'nın desorpsiyonunu incelemek için birinci mertebe salım kinetik modeli kullanılmıştır. Bu modele göre, salım hızı konsantrasyona bağlıdır. ASA-HAP numunelerinin birinci dereceden salım kinetik modeli için, M_t/M_{∞} verilerinin logaritmasının zamana karşı grafiği çizilmiş ve elde edilen doğrunun eğiminden k_1 hız sabiti hesaplanmıştır (Şekil 7.35).

Higuchi modeli, Fickian difüzyonuna dayalı olarak zamana bağlı sürecin kareköküne karşı yüzde salımını açıklar. Bu modele göre ilaç salım mekanizması, PBS ve SMS'nin gözeneklere eş zamanlı olarak nüfuz etmesini, ilaç molekülünün çözünmesini ve bu moleküllerin gözeneklerden difüzyonunu içermektedir. ASA-HAP numunelerinin Higuchi kinetik modeli için, yüzde salımın karekök zamana karşı grafiği çizilmiş ve elde edilen doğrunun eğiminden k_H hız sabiti hesaplanmıştır (Şekil 7.36).

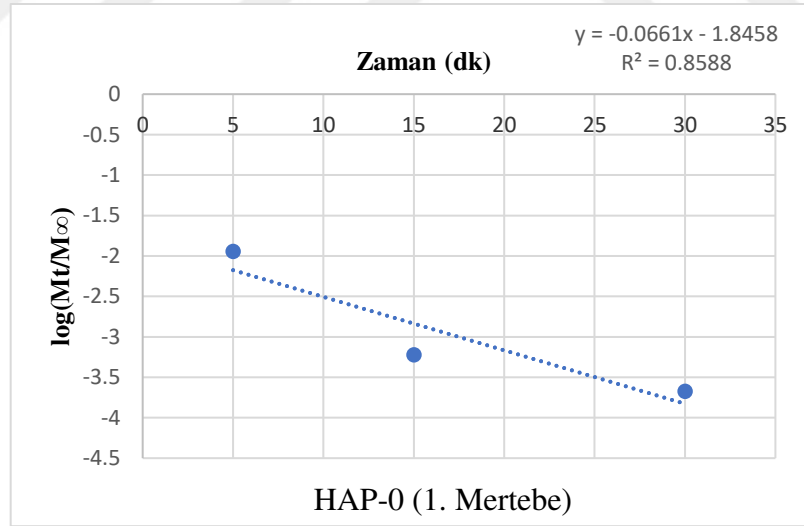
Korsmeyer-Peppas, ASA'nın hem Fickian hem de Fickian olmayan salımını analiz etmek için ampirik bir eşitlik geliştirmiştir. $M_t/M_{\infty} = kt^n$ 'n, salım mekanizmasını gösteren deneysel eşitlik olmakla birlikte, burada $n = 1,0$ ve $0,5$ sırasıyla birinci mertebeyi ve Higuchi modelini gösterir [66]. ASA-HAP numunelerinin Korsmeyer-Peppas kinetik modeli için, M_t/M_{∞} verilerinin logaritmasının zamanın logaritmasına karşı grafiği çizilmiş ve elde edilen doğrunun eğiminden n değeri hesaplanmış, grafiğin kesim noktasından ise k_{KP} hız sabiti hesaplanmıştır (Şekil 7.37).

Kinetik modeller incelenmiş ve hesaplanan sabitler Tablo 7.5-7.7'de verilmiştir.

Bu çalışmada, Korsmeyer-Peppas modelinin, daha yüksek doğrusallık ve korelasyon ile ASA-HAP örneklerinin salım kinetiğine en iyi şekilde uyumlu olduğu belirlenmiş ve PBS'deki salım için R^2 değeri 0,8682 ile 0,9816 arasında, SMS'deki salım için R^2 değeri 0,6812 ile 0,9892 arasında değişmektedir.

Tablo 7.5. HAP-0, HAP-1, HAP-2ve HAP-3 için ASA salım kinetik modelleri ve parametreleri

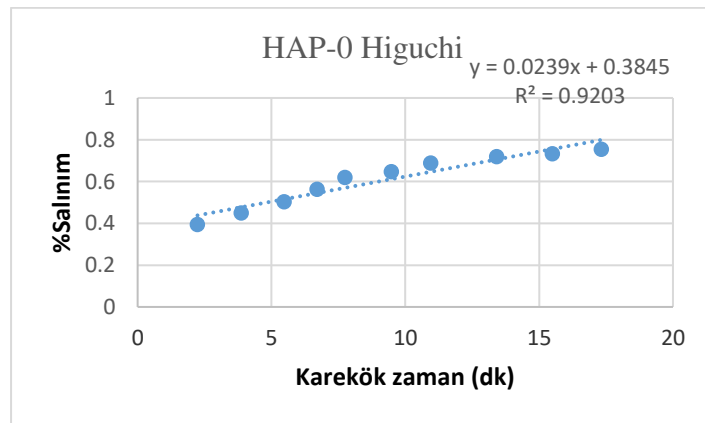
Numune	pH	1.Mertebe		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
		k_1	R^2	k_H	R^2	n	k_{KP}	R^2
HAP-0	7,4	0,0029	0,8578	0,0239	0,9203	0,17	0,2944	0,9801
	1,2	0,0661	0,8588	0,0066	0,4812	0,0336	0,8548	0,7315
HAP-1	7,4	0,0026	0,8497	0,0236	0,9215	0,1767	0,2705	0,9766
	1,2	0,0516	0,7626	0,0136	0,7176	0,0646	0,7216	0,8922
HAP-2	7,4	0,002	0,7767	0,0203	0,8887	0,1615	0,2756	0,9695
	1,2	0,0192	0,9025	0,0118	0,811	0,0534	0,7596	0,9471
HAP-3	7,4	0,0029	0,8578	0,0243	0,9239	0,1813	0,2655	0,9788
	1,2	0,0349	0,9484	0,011	0,6959	0,0531	0,7699	0,9004



Şekil 7.35. HAP-0'ın 1. mertebeden kinetik modeli

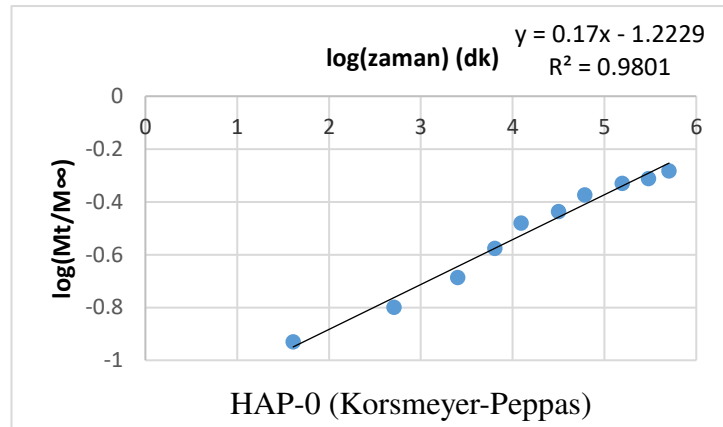
Tablo 7.6. CTAB modifiyeli HAP'lar için ASA salım kinetik modelleri ve parametreleri

Numune	pH	1.Mertebe		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
		k ₁	R ²	k _H	R ²	n	k _{KP}	R ²
HAP-0	7,4	0,0029	0,8578	0,0239	0,9203	0,17	0,2944	0,9801
	1,2	0,0661	0,8588	0,0066	0,4812	0,0336	0,8548	0,7315
HAP-1	7,4	0,0026	0,8497	0,0236	0,9215	0,1767	0,2705	0,9766
	1,2	0,0516	0,7626	0,0136	0,7176	0,0646	0,7216	0,8922
HAP-4	7,4	0,0023	0,8304	0,0218	0,9148	0,1688	0,2675	0,9638
	1,2	0,0208	0,9445	0,0135	0,7848	0,0643	0,7165	0,9419
HAP-5	7,4	0,0018	0,7442	0,0181	0,8638	0,1442	0,2989	0,9592
	1,2	0,0152	0,8675	0,0107	0,4723	0,058	0,7489	0,6812
HAP-6	7,4	0,0024	0,8216	0,0194	0,8857	0,1558	0,2792	0,9629
	1,2	0,0093	0,7255	0,0157	0,6537	0,0829	0,6411	0,7999
HAP-7	7,4	0,0021	0,8399	0,0213	0,9189	0,1748	0,2480	0,972
	1,2	0,0023	0,5042	0,0105	0,5197	0,0643	0,6347	0,7263
HAP-8	7,4	0,0017	0,8062	0,0176	0,9084	0,1367	0,2986	0,9542
	1,2	0,0017	0,5014	0,0088	0,5176	0,0553	0,6253	0,6982
HAP-9	7,4	0,0017	0,9303	0,0172	0,9708	0,1409	0,2706	0,9816
	1,2	0,0018	0,3766	0,0102	0,4645	0,0674	0,6083	0,6977
HAP-10	7,4	0,0028	0,9389	0,0241	0,9738	0,172	0,2728	0,9789
	1,2	0,0082	0,7367	0,015	0,6277	0,0796	0,6556	0,8418

**Şekil 7.36.** HAP-0'ın Higuchi kinetik modeli

Tablo 7.7. Yüzey modifiyeli HAP'lar için ASA salım kinetik modelleri ve parametreleri

Numune	pH	1.Mertebe		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
		k ₁	R ²	k _H	R ²	n	k _{KP}	R ²
HAP-7	7,4	0,0021	0,8399	0,0213	0,9189	0,1748	0,2480	0,972
	1,2	0,0023	0,5042	0,0105	0,5197	0,0643	0,6347	0,7263
HAP-PEG	7,4	0,002	0,7454	0,0211	0,862	0,1786	0,2424	0,9398
	1,2	0,0012	0,8496	0,016	0,845	0,2104	0,1283	0,8037
HAP-CTAB	7,4	0,0015	0,9665	0,018	0,9863	0,1652	0,2032	0,9318
	1,2	0,0016	0,8117	0,0193	0,7913	0,2009	0,1746	0,7693
HAP-SDS	7,4	0,0019	0,9823	0,0201	0,9821	0,166	0,2197	0,9071
	1,2	0,001	0,8401	0,0143	0,843	0,2162	0,1089	0,8014
HAP-TX	7,4	0,0021	0,8991	0,0219	0,9496	0,1842	0,2249	0,9631
	1,2	0,0024	0,8098	0,027	0,8323	0,2744	0,1330	0,8267
HAP-APTES	7,4	0,0008	0,966	0,0136	0,9947	0,294	0,0508	0,9593
	1,2	0,0005	0,9205	0,0078	0,9828	0,1855	0,0766	0,9813
HAP-APTMS	7,4	0,0017	0,9488	0,0186	0,9562	0,159	0,2179	0,8682
	1,2	0,0011	0,9655	0,0156	0,9955	0,1878	0,1445	0,9688
HAP-MPTMS	7,4	0,0007	0,981	0,0111	0,9918	0,1831	0,1023	0,9218
	1,2	0,0008	0,94	0,0139	0,99	0,3312	0,0422	0,9892



Şekil 7.37. HAP-0'ın Korsmeyer-Peppas kinetik modeli

8. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, hidroksiapatit (HAP) malzemeler çeşitli yüzey aktif maddeler ile modifiye edilerek XRD, FT-IR, TGA, BET ve SEM analizleri ile karakterize edilmiştir. Bu malzemelerin kontrollü ilaç taşınım sistemlerinde, ilaç etken madde (ASA) taşıyıcısı olarak kullanımı incelenmiş, PBS (pH=7,4) ve SMS (pH=1,2) ortamlarında kontrollü salımı gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın ilk aşamasında HAP malzemesi kimyasal çöktürme yöntemiyle modifiye etmeden sentezlenmiş, ardından aynı yöntem ile CTAB, Pluronic® P123 (P123) ve Pluronic® F127 (F127) yüzey aktif maddeleriyle yüzeyi modifiye edilmiştir (sırasıyla HAP-1, HAP-2, HAP-3). Bu malzemeler XRD, FT-IR, TGA, BET ve SEM ile karakterize edilmiştir. Ardından HAP'lara 35°C, 60 dk koşullarında Asetilsalisilik asit (ASA) etken maddesi yüklemesi gerçekleştirilmiş, maksimum adsorpsiyon kapasiteleri HAP-0 için 237,02 mg g⁻¹; HAP-1 için 280,27 mg g⁻¹; HAP-2 için 276,04 mg g⁻¹; HAP-3 için 277,99 mg g⁻¹ olarak hesaplanmıştır. Salım deneyleri, vücut sıcaklığı olan 37°C'de gerçekleştirilmiş, ortam olarak fosfat tampon çözeltisi (PBS, pH= 7,4) ve simüle edilmiş mide sıvısında (SMS, pH= 1,2) gerçekleştirilmiştir. Salım 5-15-30-45-60-90-120-180-240-300-1440-2880 dk'lerde ölçümler alınarak takip edilmiştir. 48 sa sonunda, PBS ortamında salım oranları HAP-0 için %82,98; HAP-1 için %73,91; HAP-2 için %68,35 ve HAP-3 için %74,65, SMS ortamında salım oranları her bir HAP için %100 olarak hesaplanmıştır. Burada en yüksek adsorplama kapasitesine ve en kontrollü salım oranına CTAB ile modifiye edilen HAP-1 malzemesinde ulaşılmış, deneylere CTAB yüzey aktif maddesiyle devam edilmiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında HAP malzemeleri, kütlece farklı miktarlarda (%0-0,5-1,5-2,5) CTAB ile; farklı yaşlandırma sıcaklıklarında (25-75-125-200°C); farklı yaşlandırma sürelerinde (12-24-48 sa) sentezlenerek bu malzemelerin ASA yükleme oranları ve PBS ve SMS ortamında kontrollü salımı incelenmiştir.

Kütlece %0-0,5-1,5-2,5 CTAB ile modifiye edilen HAP'lar sırasıyla HAP-0, HAP-1, HAP-4, HAP-5 olarak isimlendirilmiştir. Maksimum adsorpsiyon kapasiteleri HAP-0 için 237 mg g⁻¹; HAP-1 için 280,27 mg g⁻¹; HAP-4 için 296,81 mg g⁻¹; HAP-5 için 297,19 mg g⁻¹ olarak hesaplanmıştır. 48 sa sonunda, PBS ortamında salım oranları HAP-0 için %82,98; HAP-1 için %73,91; HAP-4 için %72,76 ve HAP-5 için %71,43, SMS ortamında salım oranları her bir HAP için %100 olarak hesaplanmıştır. Burada en

yüksek adsorplama kapasitesine ve en kontrollü salım oranına kütlece %1,5 CTAB ile modifiye edilen HAP-4 malzemesinde ulaşılmıştır.

25-75-125-200°C’de yaşlandırılan HAP’lar sırasıyla HAP-4, HAP-6, HAP-7 ve HAP-8 olarak isimlendirilmiştir. Maksimum adsorpsiyon kapasiteleri HAP-4 için 296,81 mg g⁻¹; HAP-6 için 301,4 mg g⁻¹; HAP-7 için 312,73 mg g⁻¹; HAP-8 için 309,87 mg g⁻¹ olarak hesaplanmıştır. 48 sa sonunda, PBS ortamında salım oranları HAP-4 için %72,76; HAP-6 için %69,94; HAP-7 için %68,44 ve HAP-8 için %69,36, SMS ortamında salım oranları sırasıyla %100, %100, %89,23 ve %85,89 olarak hesaplanmıştır. Burada en yüksek adsorplama kapasitesine ve en kontrollü salım oranına 125°C’de yaşlandırılan HAP-7 malzemesinde ulaşılmıştır.

12-24-48 sa yaşlandırılan HAP’lar sırasıyla HAP-10, HAP-7 ve HAP-9 olarak isimlendirilmiştir. Maksimum adsorpsiyon kapasiteleri HAP-10 için 283,39 mg g⁻¹; HAP-7 için 312,73 mg g⁻¹; HAP-9 için 313,25 mg g⁻¹ olarak hesaplanmıştır. 48 sa sonunda, PBS ortamında salım oranları HAP-10 için %79,98; HAP-7 için %68,44 ve HAP-9 için %68,74, SMS ortamında salım oranları sırasıyla %98,66, %89,23 ve %86,07 olarak hesaplanmıştır. Burada en yüksek adsorplama kapasitesine ve en kontrollü salım oranına 24 sa yaşlandırılan HAP-7 malzemesinde ulaşılmıştır.

Çalışmanın üçüncü aşamasında, en yüksek adsorpsiyon kapasitesine sahip ve en kontrollü salıma sahip HAP-7 malzemesine Yüzey-Modifikasyon işlemleri uygulanmış, HAP-7’nin yüzeyi PEG, CTAB, SDS, TX-100 ve silan bazlı yüzey aktif maddeler olan APTES, APTMS ve MPTMS ile modifiye edilerek bu malzemelerin ASA yükleme oranları ve PBS ve SMS ortamında kontrollü salımı incelenmiştir. Malzemeler sırasıyla HAP-PEG, HAP-CTAB, HAP-SDS, HAP-TX, HAP-APTES, HAP-APTMS ve HAP-MPTMS olarak isimlendirilmiştir. Maksimum adsorpsiyon kapasiteleri HAP-PEG için 312,87 mg g⁻¹; HAP-CTAB için 334,04 mg g⁻¹; HAP-SDS için 321,31 mg g⁻¹; HAP-TX için 323,15 mg g⁻¹; HAP-APTES için 328,36 mg g⁻¹; HAP-APTMS için 316,03 mg g⁻¹ ve HAP-MPTMS için 332,87 mg g⁻¹ olarak hesaplanmıştır.

48 sa sonunda, PBS ortamında salım oranları HAP-PEG için %64,06; HAP-CTAB için %58,38; HAP-SDS için %67,78; HAP-TX için %67,48; HAP-APTES için %30,33; HAP-APTMS için %64,57 ve HAP-MPTMS için %36,1 olarak hesaplanmıştır.

SMS ortamında salım oranları sırasıyla %50,22, %60,25, %47,58, %78,58, %27,81, %53,43 ve %33,63 olarak hesaplanmıştır.

Bu çalışmada, yüzeyi modifiye edilen HAP'lar etkin bir şekilde sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. HAP'a adsorplanan ilaç etken madde miktarının arttırılması sağlanmış ve kontrollü salım elde edilmiştir. Etken madde yükleme miktarı (HAP-0) 237,02 mg g⁻¹'den 334,04 mg g⁻¹'e (HAP-CTAB) arttırılmıştır. Hem PBS hem SMS ortamında en yüksek ASA yükleme oranına ve en kontrollü salıma sahip HAP numunesi HAP-CTAB olarak belirlenmiştir. ASA salım kinetiğini ve mekanizmasını araştırmak için, modifiye edilmiş ve edilmemiş HAP numunelerinin salım verileri, birinci mertebe salım kinetik modeli, Higuchi modeli ve Korsmeyer-Peppas modeli ile incelenmiş ve Korsmeyer-Peppas modelinin, daha yüksek doğrusallık ve korelasyon ile ASA-HAP örneklerinin salım kinetiğine en iyi şekilde uyumlu olduğu belirlenmiştir. En yüksek korelasyon katsayısı PBS ortamında 0,9816 (HAP-9), SMS ortamında ise 0,9892 (HAP-MPTMS) olarak belirlenmiştir.

Çalışmanın devamında HAP numuneleri ile kompozit malzemeler oluşturularak ASA yükleme kapasitesi arttırılabilir veya farklı ilaç etken maddeler kullanılarak HAP'ın ilaç taşıyıcı özellikleri incelenebilir.

KAYNAKÇA

- [1] Danckwerts, M. ve Fassihi A. (1991). Implantable controlled release drug delivery systems: A review, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 17 (11), 1465-1502.
- [2] Ahmed F. E. (2005). Effect of Diet, Life Style & Other Environmental/ Chemopreventive Factors on Colorectal Cancer Development, and Assessment of the Risks, *J Environ Sci Health C*.
- [3] Vukomanovic, M., Skapin, S. D., Poljansek, I., Zagar, E., Kralj, B., Ignjatovic, N. ve Uskokovic, D. (2011). Poly(D,L-lactide-co-glycolide)/Hydroxyapatite Core–Shell Nanosphere. Part 2: Simultaneous Release of a Drug and a Prodrug (Clindamycin and Clindamycin Phosphate), *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, 82, 414–421.
- [4] Loca, D., Locs, J., Salma, K., Gulbis, J., Salma, I. ve Berzina-Cimdina, L. (2011). Porous Hydroxyapatite Bioceramic Scaffolds for Drug Delivery and Bone Regeneration, *Mater. Sci. Eng.*, 18, 1-4.
- [5] Sivakumar, M. ve Rao, K. P. (2002). Preparation, Characterization and in vitro Release of Gentamicin from Coralline Hydroxyapatite–Gelatin Composite Microspheres, *Biomaterials*, 23, 3175-3181.
- [6] John, W., Richard, A. ve Kennethet, W. (2000). Hydroxylapatite Handbook of Mineralogy. US: MSA, 351.
- [7] Tüylek, Z. (2017). İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Nanoteknolojik Etkileşim Drug Delivery Systems and Nanotechnological Interaction, *Bozok Tıp Dergisi*, 7(3), 89-98.
- [8] Patel, K. (2008). Design of diffusion controlled drug delivery systems. Rensselaer Polytechnic Institute, *Proquest Dissertations Publishing*.
- [9] Basan, H., İmren Koç, D., ve Gümüşderelioğlu, M. (2001). pH ya Duyarlı Hidrojeller Ve Kontrollü İlaç Salım Sistemleri, *FABAD Pharm. Sci.*
- [10] Ummadi, S., Shravani, N., Rao, N. G. R., Reddy, M. S. ve Nayak, B. S. (2013). Overview on Controlled Release Dosage Form, *Int. J. Pharm. Sci.*, 3(4), 258-269,
- [11] Bhowmik, D., Gopinath, H., Kumar, B. P., Duraivel, S. ve Kumar, K. P. S. (2012). Controlled Release Drug Delivery Systems, *J. Pharm. Innov.*, 1(10): 24-32.

- [12] Svenson, S. (2004). Carrier-Based Drug Delivery, Washington, D.C.: *J. Am. Chem. Soc.*, 4.
- [13] Kalita, S.J., Bhardwaj, A. ve Bhatt H.A. (2007). Nanocrystalline calcium phosphate ceramics in biomedical engineering, *Mater. Sci. Eng. C*, 27(3), p. 441.
- [14] Orlovskii, V. P., Komlev, V. S., ve Barinov, S. M. (2002). Hydroxyapatite and hydroxyapatite-based ceramics, *Inorg. Mater.*, 38(10), 973-984.
- [15] Murugan, R. ve Ramakrishna, S. (2005). Development of nanocomposites for bone grafting, *Compos. Sci. Technol*, 65 (15-16), 2385-2406.
- [16] Gu, L., He, X. ve Wu, Z. (2014). Mesoporous hydroxyapatite: Preparation, drug adsorption, and release properties, *Mater. Chem. Phys.*, 148 (1-2), 153-158.
- [17] Carter, C.B. ve Norton, M.G. (2007), *Ceramic Materials: Science and Engineering*, Springer, New York.
- [18] Zhu K., Yanagisawa, K., Onda, A., Kajiyoshi K. ve Qiu, J. (2009). Morphology variation of cadmium hydroxyapatite synthesized by high temperature mixing method under hydrothermal conditions, *Mater. Chem. Phys.*, 113: 239-243.
- [19] Barroug, A. ve Glimcher, M.J. (2002). Hydroxyapatite Crystals as a Local Delivery System for Cisplatin: Adsorption and Release of Cisplatin in Vitro, *J Orthop Res*, 20:274–280.
- [20] Mohammad, N. F., Othman, R., ve Yeoh, F. Y. (2014). Nanoporous hydroxyapatite preparation methods for drug delivery applications, *Rev. Adv. Mater. Sci*, 38, 138-214.
- [21] Moslemi, D., Mortazavi, D. S. ve Ghoreishi, M. (2015). Synthesis of Nano Hydroxyapatite: Application in Drug Delivery of Sulfasalazine, *J Nanostruct*, 5(4), 361-366.
- [22] Zhao, Q., Wang, T., Wang, J., Zheng, L., Jiang, T., Cheng, G. ve Wang, S. (2011). Template-directed hydrothermal synthesis of hydroxyapatite as a drug delivery system for the poorly water-soluble drug carvedilol, *Appl. Surf. Sci.*, 257(23), 10126-10133.
- [23] Suhail, M., Janakiraman, A. K., Khan, A., Naeem, A. ve Badshah, S. F. (2019). Surfactants and their role in pharmaceutical product development: an overview, *J. Pharm. Pharm*, 6, 72-82.

- [24] **http-1:** https://www.sigmaaldrich.com/deepweb/content/dam/sigma-aldrich/structure6/156/mfcd00011772.eps/_jcr_content/renditions/mfcd00011772-medium.png (Eriřim Tarihi: 15.08.2021)
- [25] Clarke, J. D. (2009). Cetyltrimethyl ammonium bromide (CTAB) DNA miniprep for plant DNA isolation, *Cold Spring Harb. Protoc.*, (3), pdb-prot5177.
- [26] Zhao, L. Y. ve Zhang, W. M. (2017). Recent progress in drug delivery of pluronic P123: pharmaceutical perspectives, *J Drug Target*, 25(6), 471-484.
- [27] Zhao, Y., Ma, S. M., Li, B., De Nicola, A., Yu, N. S. ve Dong, B. (2019). Micellization of Pluronic P123 in Water/Ethanol/Turpentine Oil Mixed Solvents: Hybrid Particle–Field Molecular Dynamic Simulation, *Polymers*, 11 (11), 1806.
- [28] Wang, R., Hughes, T., Beck, S., Vakil, S., Li, S., Pantano, P., ve Draper, R. K. (2012). Generation of toxic degradation products by sonication of Pluronic® dispersants: implications for nanotoxicity testing, *Nanotoxicology*, 7 (7), 1272-1281.
- [29] Casiraghi, A., Selmin, F., Minghetti, P., Cilurzo, F. ve Montanari, L. (2015). Nonionic surfactants: polyethylene glycol (PEG) ethers and fatty acid esters as penetration enhancers. In *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement* (pp. 251-271). Springer, Berlin, Heidelberg.
- [30] **http-2:** Sigma Product Information Sheet: Triton X-100. <https://www.snowpure.com/docs/triton-x-100-sigma.pdf> Sigma-Aldrich (Eriřim Tarihi: 07.07.2021)
- [31] Choudhary, N., Hande, V. R., Roy, S., Chakrabarty, S., ve Kumar, R. (2018). Effect of sodium dodecyl sulfate surfactant on methane hydrate formation: a molecular dynamics study. *J. Phys. Chem. B*, 122(25), 6536-6542.
- [32] Gunda, N. S. K., Singh, M., Norman, L., Kaur, K., ve Mitra, S. K. (2014). Optimization and characterization of biomolecule immobilization on silicon substrates using (3-aminopropyl) triethoxysilane (APTES) and glutaraldehyde linker, *Appl. Surf.*, 305, 522-530.
- [33] **http-3:** <https://www.sigmaaldrich.com/TR/en/product/aldrich/281778> (Eriřim Tarihi: 15.08.2021)

- [34] Wang, S., Wen, S., Shen, M., Guo, R., Cao, X., Wang, J. ve Shi, X. (2011). Aminopropyltriethoxysilane-mediated surface functionalization of hydroxyapatite nanoparticles: synthesis, characterization, and in vitro toxicity assay, *Int. J. Nanomed*, 6, 3449.
- [35] Rehman, S., Khan, K., Mujahid, M. ve Nosheen, S. (2016). Synthesis of nano-hydroxyapatite and its rapid mediated surface functionalization by silane coupling agent, *Mater. Sci. Eng. C*, 58, 675-681.
- [36] **http-4:** <https://www.sigmaaldrich.com/TR/en/product/sigma/a5376> (Eriřim Tarihi: 05.06.2021)
- [37] **http-5:** <https://www.drugs.com/monograph/aspirin.html> (Eriřim Tarihi: 01.08.2021)
- [38] **http-6:** <https://www.nhs.uk/medicines/aspirin-for-pain-relief/> (Eriřim Tarihi: 18.08.2021)
- [39] Hoppen, M. I., Carvalho, K. Q., Ferreira, R. C., Passig, F. H., Pereira, I. C., Rizzo-Domingues, R. C. P., ... ve Bottini, R. C. R. (2019). Adsorption and desorption of acetylsalicylic acid onto activated carbon of babassu coconut mesocarp, *J. Environ. Chem. Eng*, 7(1), 102862.
- [40] Li, S., Wang, K., Chang, K. C. A., Zong, M., Wang, J., Cao, Y., ... ve Zhang, Z. (2012). Preparation and evaluation of nano-hydroxyapatite/poly (styrene-divinylbenzene) porous microsphere for aspirin carrier, *Sci. China Chem*, 55 (6), 1134-1139.
- [41] Vyskočilová, E., Luřtická, I., Paterová, I., Machová, L. ve Āervený, L. (2014). Modified MCM-41 as a drug delivery system for acetylsalicylic acid, *Solid State Sci.*, 38, 85-89.
- [42] Singco, B., Liu, L. H., Chen, Y. T., Shih, Y. H., Huang, H. Y. ve Lin, C. H. (2016). Approaches to drug delivery: Confinement of aspirin in MIL-100 (Fe) and aspirin in the de novo synthesis of metal–organic frameworks, *Microporous Mesoporous Mater.*, 223, 254-260.
- [43] Chen, X. Y., Ha, W., Jin, X. J. ve Shi, Y. P. (2020). PEGylated NALC-functionalized gold nanoparticles for colorimetric discrimination of chiral tyrosine, *Analyst*, 145(22), 7397-7405.

- [44] Putro, J. N., Ismadji, S., Gunarto, C., Soetaredjo, F. E. ve Ju, Y. H. (2020). A study of anionic, cationic, and nonionic surfactants modified starch nanoparticles for hydrophobic drug loading and release, *J. Mol. Liq*, 298, 112034.
- [45] Sevimli, F. ve Yılmaz, A. (2012). Surface functionalization of SBA-15 particles for amoxicillin delivery, *Microporous Mesoporous Mater.*, 158, 281-291.
- [46] Rey, C., Combes, C., Drouet, C., Grossin, D., Bertrand, G. ve Soulié, J. (2017). Bioactive Calcium Phosphate Compounds: Physical Chemistry, *Comprehensive biomaterials II*, 244.
- [47] Cahyanto, A., Kosasih, E., Aripin, D. ve Hasratiningsih, Z. (2017). Fabrication of hydroxyapatite from fish bones waste using reflux method. *In IOP Conference Series: Mater. Sci. Eng.* (Vol. 172, No. 1, p. 012006), IOP Publishing.
- [48] Wu, X., Song, X., Li, D., Liu, J., Zhang, P. ve Chen, X. (2012). Preparation of mesoporous nano-hydroxyapatite using a surfactant template method for protein delivery, *J. Bionic Eng*, 9 (2), 224-233.
- [49] Popa, C. L., Albu, M., Bartha, C., Costescu, A., Luculescu, C., Trusca, R. ve Antohe, S. (2016). Structural characterization and optical properties of hydroxyapatite/collagen matrix, *Rom. Rep. Phys*, 68 (3), 1149-1158.
- [50] Ooi, C. H., Ling, Y. P., Pung, S. Y., ve Yeoh, F. Y. (2019). Mesoporous hydroxyapatite derived from surfactant-templating system for p-Cresol adsorption: Physicochemical properties, formation process and adsorption performance, *J. Powder Technol*, 342, 725-734.
- [51] Cheng, Z. H., Yasukawa, A., Kandori, K. ve Ishikawa, T. (1998). FTIR study of adsorption of CO₂ on nonstoichiometric calcium hydroxyapatite, *Langmuir*, 14 (23), 6681-6686.
- [52] Rehman, I. ve Bonfield, W. (1997). Characterization of hydroxyapatite and carbonated apatite by photo acoustic FTIR spectroscopy, *J. Mater. Sci.: Mater. Med*, 8(1), 1-4.
- [53] Prabhu, S. M. ve Meenakshi, S. (2014). Synthesis of surface coated hydroxyapatite powders for fluoride removal from aqueous solution, *J. Powder Technol*, 268, 306-315.
- [54] Venkatasubbu, G. D., Ramasamy, S., Avadhani, G. S., Ramakrishnan, V. ve Kumar, J. (2013). Surface modification and paclitaxel drug delivery of folic acid

- modified polyethylene glycol functionalized hydroxyapatite nanoparticles, *J. Powder Technol*, 235, 437-442.
- [55] Pon-On, W., Meejoo, S., ve Tang, I. M. (2008). Formation of hydroxyapatite crystallites using organic template of polyvinyl alcohol (PVA) and sodium dodecyl sulfate (SDS), *Mater. Chem. Phys.*, 112 (2), 453-460.
- [56] Iyyappan, E. ve Wilson, P. (2013). Synthesis of nanoscale hydroxyapatite particles using Triton X-100 as an organic modifier, *Ceram. Int*, 39 (1), 771-777.
- [57] Prabhu, S. M. ve Meenakshi, S. (2014). Synthesis of surface coated hydroxyapatite powders for fluoride removal from aqueous solution, *J. Powder Technol*, 268, 306-315.
- [58] Nikpour, M. R., Rabiee, S. M., ve Jahanshahi, M. (2012). Synthesis and characterization of hydroxyapatite/chitosan nanocomposite materials for medical engineering applications, *Compos. B. Eng.*, 43 (4), 1881-1886.
- [59] Wang, S., Wen, S., Shen, M., Guo, R., Cao, X., Wang, J. ve Shi, X. (2011). Aminopropyltriethoxysilane-mediated surface functionalization of hydroxyapatite nanoparticles: synthesis, characterization, and in vitro toxicity assay, *Int. J. Nanomed*, 6, 3449.
- [60] Berzina-Cimdina, L. ve Borodajenko, N. (2012). Research of calcium phosphates using Fourier transform infrared spectroscopy. *Infrared spectroscopy-materials science, engineering and technology*, 12 (7), 251-263.
- [61] Dou, Y., Cai, S., Ye, X., Xu, G., Hu, H. ve Ye, X. (2012). Preparation of mesoporous hydroxyapatite films used as biomaterials via sol–gel technology, *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, 61(1), 126-132.
- [62] Wong, S., Lee, Y., Ngadi, N., Inuwa, I. M. ve Mohamed, N. B. (2018). Synthesis of activated carbon from spent tea leaves for aspirin removal, *Chin. J. Chem. Eng*, 26(5), 1003-1011.
- [63] Azman, A., Ngadi, N., Khairunnisa, D., Zaini, A., Jusoh, M. ve Arsad, A. (2019). Effect of adsorption parameter on the removal of aspirin using tyre waste adsorbent, *Chem. Eng*, 72.
- [64] Cheah, W., Hosseini, S., Khan, M. A., Chuah, T. G. ve Choong, T. S. (2013). Acid modified carbon coated monolith for methyl orange adsorption, *Chem. Eng. J.*, 215, 747-754.

- [65] Rosset, M., Sfreddo, L. W., Perez-Lopez, O. W. ve Feris, L. A. (2020). Effect of concentration in the equilibrium and kinetics of adsorption of acetylsalicylic acid on ZnAl layered double hydroxide, *J. Environ. Chem. Eng.*, 8(4), 103991.
- [66] Solanki, P. ve Patel, A. (2019). Encapsulation of Aspirin into parent and functionalized MCM-41, in vitro release as well as kinetics, *J. Porous Mater.*, 26(5), 1523-1532.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Dilay SEZER

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

- 2021, Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Bölümü, Temel İşlemler ve Termodinamik Anabilim Dalı
- 2019, Eskişehir Teknik Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği

Yayınları ve/veya Bilimsel/Sanatsal Faaliyetleri:

- 2021, Kongre, 14. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi (UKMK 2020), Konya