

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI**



İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER İÇİN BİYOMALZEME TASARIMI

Yüksek Lisans Tezi

Sedef YÜKSEL YILMAZ

Danışman

Prof. Dr. Feza GEYİKÇİ

Bu tez çalışması PYO.MUH.1901.18.003 nolu Bilimsel Araştırma Projesi olarak Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından desteklenmiştir.

SAMSUN
2021

TEZ KABUL VE ONAYI

Sedef YÜKSEL YILMAZ tarafından, Prof. Dr. Feza GEYİKÇİ danışmanlığında hazırlanan “İlaç Taşıyıcı Sistemler İçin Biyomalzeme Tasarımı” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 4.8.2021 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	İmza	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. Gülten GÜRDAĞ İstanbul Üniversitesi Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
Üye (Danışman)	Prof. Dr. Feza GEYİKÇİ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Dr. Öğr. Üyesi İsa DEĞİRMENCİ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

ONAY

... / ... / ...

Prof. Dr. Ali BOLAT
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Dönem Projesi tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

İmza

... / ... / 20...

Sedef YÜKSEL YILMAZ

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı : İlaç taşıyıcı sistemler için biyomalzeme tasarımı

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 25/06/2021 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 19

Tek kaynak oranı : % 3 çıkmıştır.

İmza

... / ... / 20...

Prof. Dr. Feza GEYİKÇİ

ÖZET

İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER İÇİN BİYOMALZEME TASARIMI

Sedef YÜKSEL YILMAZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Mühendisliği Ana Bilim Dalı

Yüksek Lisans, Ağustos/2021

Danışman: Prof. Dr Feza GEYİKÇİ

Biyoteknolojideki gelişmeler sayesinde ilaç taşıyıcı sistemlerde son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmektedir. İlaç etken maddesinin hedef doku ve organa taşınması, ilacın sadece belirlenen bölgede yoğun etki göstermesi sebebiyle ilaç hedef çalışmaları dikkati çekmektedir. Biyouyumluluk özelliği yüksek olan, yapay kemik uygulamalarında etkinliği kanıtlanan hidroksiapatit ve biyocam biyoaktifliği nedeniyle ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılmaktadır. Tez çalışmasında, ilaç taşıyıcı sistem tasarlamak amacıyla, hidroksiapatit (HA) ve biyocam (BG) ile en yaygın biyouyumlu polimer olan poli(laktik asit) ile kompozitler oluşturulmuştur. İlaç taşıyıcı sistemlerin tasarımı için öncelikle hidroksiapatit ve biyocam sol-jel yöntemiyle sentezlenmiş ve poli(laktik asit) bazlı kompozitler oluşturulmuştur. PLA bazlı kompozitler, polietilen glikol (PEG) katkılanarak çözelti döküm yöntemi ile hazırlanmıştır. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozitlerin su tutma yüzdeleri ve hazırlanan kompozitler farklı pH değerlerinde belirli zaman aralıklarında yapısal kararlılıkları tayin edilmiştir. İlaç etken maddesi olarak parasetamol kullanılmıştır. Sentezlenen PLA/PEG/HA kompozitlere ilaç yüklenmesi yapılmadan önce gaz geçirgenlikleri (CO_2 , O_2) analizleri yapılmıştır. Adsorpsiyon analizleri başlangıç konsantrasyonu 500 mg/L parasetamol içeren çözelti kullanılarak, polimer kompozit filmlerin uygun boyutları ve adsorpsiyon kapasiteleri belirlenmiştir. Adsorpsiyon kinetik ve izoterm modellerini belirleyebilmek için, farklı süre ve parasetamol konsantrasyonlarında deneyler gerçekleştirilmiştir. UV-Vis spektrofotometrede 243 nm dalga boyunda konsantrasyon ölçümleri yapılmış, Langmuir, Freundlich ve Temkin izoterm modelleri ile Sıfırıncı derece, Birinci derece ve Higuchi kinetik modelleri çıkarılmıştır. Adsorpsiyon kapasiteleri Langmuir, Freundlich ve Temkin izoterm modelleri için sırasıyla; PLA/PEG/HA kompozitleri için 139,52 mg/g; 139,58 mg/g; 131,59 mg/g, PLA/PEG/BG kompozitleri için 118,18 mg/g; 121,24 mg/g; 110,71 mg/g olarak bulunmuştur. Sentezlenen PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozitlerin ve parasetamol yüklenmiş kompozit filmlerin karakterizasyon analizleri, yüzey infrared spektroskopisi (FT-IR), X ışını kırınımı (XRD), taramalı elektron mikroskobu (SEM), termal gravimetrik analizi (TGA), diferansiyel tarama kalorimetre (DSC) teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar hazırlanan kompozitlerin kararlı, yüksek oranda parasetamol adsorplayan kompozitler olduğunu ve ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Biyokompozitler, Poli(laktik asit), Hidroksiapatit, Biyocam, Parasetamol

ABSTRACT

BIOMATERIALS DESIGN FOR THE DRUG DELIVERY SYSTEMS

Sedef YÜKSEL YILMAZ

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Department of Chemical Engineering

Master, August/2021

Supervisor: Prof. Dr. Feza GEYİKÇİ

Drug delivery studies has been attracted attention in recent years due to the fact that the active substance have transported to the target tissue and organ, and the drug has an intense effect only in the determined area, thanks to the developments in biotechnology. Hydroxyapatite and bioglass, which have high biocompatibility and proven effectiveness in artificial bone applications, are used in drug delivery systems due to their bioactivity. In the thesis study, composites were formed with hydroxyapatite (HA) and bioglass (BG) and polylactic acid (PLA), the most common biocompatible polymer, to design a drug delivery system. For the design of drug delivery systems, firstly hydroxyapatite and bioglass were synthesized by sol gel method and polylactic acid-based composites were prepared. PLA- based composites were prepared by solution casting method by adding polyethylene glycol (PEG).

The water retention percentages of PLA/PEG/HA and PLA/PEG/BG composites and structural stability of the prepared composites at different pH values at certain time intervals were determined. Paracetamol was used as drug active ingredient. Gas permeability (CO_2 , O_2) analyzes were performed before the drug loading was applied to the synthesized PLA/PEG/HA composites. Appropriate dimensions and adsorption capacities of polymer composite film were determined by using a solution containing 500 mg/L paracetamol for adsorption analysis. In order to determine the adsorption kinetic and isotherm patterns, experiments were carried out at different times and at different paracetamol concentrations. Concentration measurements were made with a UV-Vis spectrophotometer at a wavelength of 243 nm. Langmuir, Freundlich and Temkin isotherm models and Zeroth order, First order and Higuchi kinetic models were obtained. Adsorption capacities of the PLA/PEG/HA and PLA/PEG/BG for Langmuir, Freundlich and Temkin isotherm models, respectively; PLA/PEG/HA composites were found to be 139,52 mg/g; 139,58 mg/g; 131,59 mg/g, PLA/PEG/BG composites were found to be 118,18 mg/g; 121,24 mg/g; 110,71 mg/g. Characterization analyzes of synthesized PLA/PEG/HA and PLA/PEG/BG composites and paracetamol loaded composite films, surface infrared spectroscopy (FT-IR), X-ray diffraction (XRD), scanning electron microscope (SEM), thermal gravimetric analysis (TGA) and differential scanning calorimetry (DSC) performed using techniques. The obtained results show that the prepared composites are stable, highly adsorbing paracetamol composites and can be used in drug delivery systems.

Keywords: Biocomposites, Polylactic acid, Hydroxyapatite, Bioglass, Paracetamol

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması PYO.MUH.1901.18.003 nolu Bilimsel Araştırma Projesi olarak Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından desteklenmiştir.

Yüksek Lisans tez çalışmalarım boyunca engin bilgi ve birikimini esirgemeyen, tecrübeleriyle bana yol gösteren çalışmalarımı yönlendiren, destekleyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Feza GEYİKÇİ' ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımın yürütülmesi ve analizleri sırasında yardımlarını, bilgilerini ve güler yüzlerini benden esirgemeyen hocalarım Araş. Gör. Dr. Hülya AYKAÇ ÖZEN' e, Dr. Öğr. Üyesi Gediz UĞUZ' a, Araş. Gör. Buğçe AYDIN' a ve Araş. Gör. Gülce ÇAKMAN' a, Araş. Gör. ESRA BAKKALOĞLU' na, Araş. Gör. Handan AKÜLKER' e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tüm yaşamım boyunca her zaman yanımda olan sevgisini ve desteğini esirgemeyen başta babam Hayrettin YÜKSEL, annem Meliha YÜKSEL, ablam Gamze YÜKSEL ve kardeşim Bilge YÜKSEL' e

Hayat arkadaşım, sevgili eşim Necat Fatih YILMAZ ve ailesine, en kıymetlim, canım kızım Asya Derin YILMAZ' a
Sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Sedef YÜKSEL YILMAZ

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ	2
2.1. Biyomalzemelerin Tanımı ve Tarihçesi	2
2.2. Biyoyumluluk.....	4
2.3. Biyomalzemelerin Sınıflandırılması	4
2.4. Hidroksiapatit Özellikleri ve Üretimi	7
2.4.1. Hidroksiapatit Üretim Yöntemleri.....	10
2.4.2. Sol-Jel Yöntemiyle HA Üretimi	11
2.5. Biyocam Özellikleri ve Üretimi	11
2.6. Polimerler ve Polimerlerin Sınıflandırılması	13
2.7. Biyobozunur Polimerler	15
2.7.1. Poli(Laktik Asit) ve Özellikleri	15
2.7.2. PEG (Poli etilen glikol) ve Özellikleri.....	16
2.8. İlaç.....	17
2.8.1. İlaçların Elde Edildiği Kaynaklar	18
2.8.2. İlaçların Farmasötik Şekilleri	18
2.9. Kontrollü İlaç Sistemleri	19
2.9.1. Kontrollü İlaç Salınım Mekanizmaları	21
2.9.2. Kontrollü İlaç Salınım Sistemlerinin Avantaj ve Dezavantajları	24
2.10. Parasetamolün Yapısı ve Kimyasal Özellikleri.....	25
2.11. Adsorpsiyon	26
3. MATERYAL VE YÖNTEM	28
3.1. Kullanılan Malzemeler.....	28
3.2. Sol-jel yöntemi ile hidroksiapatit (HA) sentezi	29

3.3. Sol-jel yöntemi ile biyocam (BG) sentezi.....	30
3.4. HA ve BG katkılı PLA kompozit filmlerin hazırlanması (PLA/PEG/HA – PLAPEG/BG).....	32
3.5. Fourier Transform İnfrared Spektrofotometresi (FT-IR).....	34
3.6. Termogravimetrik Analiz (TGA).....	34
3.7. Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC)	34
3.8. Su Tutma Yüzdesi (%).....	35
3.9. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM-EDS)	35
3.10. Kompozit Filmler İle Parasetamol Adsorpsiyonun İçin İzoterm Çalışmaları...	36
3.11. Kompozit Filmler İle Parasetamol Adsorpsiyonun İçin Kinetik Çalışmaları ...	37
3.12. PLA/PEG/HA Kompozit Filmlerin Gaz Geçirgenlikleri ve Seçicilikleri	39
3.13. X Işını Kırınımı (XRD).....	41
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	42
4.1. Adsorpsiyon Çalışması	42
4.1.1. Doz Çalışması.....	42
4.1.2. Süre Çalışması	44
4.1.3. Adsorpsiyon İzoterm Modelleri.....	45
4.1.4. Adsorpsiyon Kinetik Modelleri	48
4.2. Gaz Geçirgenliği Çalışması.....	52
4.3. Su Tutma Yüzdesi (%).....	53
4.4. Fourier Transform İnfrared Spektrofotometresi (FT-IR).....	55
4.5. Termogravimetrik Analiz (TGA).....	62
4.6. Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC)	63
4.7. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)	66
4.8. X Işını Kırınımı (XRD).....	69
5. SONUÇLAR.....	71
6. KAYNAKLAR.....	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

$^{\circ}\text{C}$	Santigrat
dk	Dakika
g	Gram
K	Kelvin
L	Litre
mg	Miligram
mL	Mililitre
m^2	Metrekare
rpm	Dakikadaki devir sayısı
μm	Mikrometre
%	Yüzde
T_c	Kristallizasyon Sıcaklığı
T_g	Camsı Geçiş Sıcaklığı
T_m	Erime Sıcaklığı
X_c	Kristalizasyon Yüzdesi
ΔH_c	Kristalizasyon Entalpisi
ΔH_m	Erime Entalpisi
PEG	Polietilen Glikol
PLA	Poli (Laktik Asit)
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
TGA	Termogravimetrik Analiz
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi
HA	Hidroksiapatit
BG	Biyocam

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. İnsan vücudunda kullanılan biyomalzemeler	3
Şekil 2.2. Biyomalzemelerin sahip olması beklenen özellikleri	3
Şekil 2.3. Sentetik biyomalzemelerin sınıflandırılması	5
Şekil 2.4. Hidroksiapatit kimyasal ve kısa yazım gösterimi	8
Şekil 2.5. HA Kristal yapısı	9
Şekil 2.6. HA üretimi için kullanılan başlıca yöntemler	10
Şekil 2.7. Sol-jel yöntemiyle biyocam üretimi sıcaklık-zaman grafiği.....	12
Şekil 2.8. Polimerlerin sınıflandırılması	15
Şekil 2.9. Poli (laktik asit) kimyasal yapısı	16
Şekil 2.10. PEG kimyasal yapısı	17
Şekil 2.11. İlaçların elde edildiği kaynaklar.....	18
Şekil 2.12. İlaçların farmasötik şekilleri	19
Şekil 2.13. İlaç alımının ardından kandaki ilaç düzeyinin değişimi	20
Şekil 2.14. Kandaki ilaç seviyesi a) Geleneksel salım sistemi b) Kontrollü salım sistemi	21
Şekil 2.15. Membran sisteminden ilaç salımının şematik gösterimi.....	22
Şekil 2.16. Biyobozunur sistemden ilaç salınımı	22
Şekil 2.17. Biyobozunur mikrokürenin kütsel aşınması ile ilaç salımı.....	23
Şekil 2.18. Parasetamolün açık kimyasal formülü	25
Şekil 2.19. Parasetamolün sentez yolağı	26
Şekil 2.20. Adsorpsiyonun temel kavramları	27
Şekil 3.1. Sol-jel yöntemi ile hidroksiapatit (HA) üretim akım şeması.....	29
Şekil 3.2. Kalsinasyon işlemi sonrasında elde edilen hidroksiapatit	30
Şekil 3.3. Kalsinasyon işlemi sonrasında elde edilen biyocam.....	31
Şekil 3.4. Sol-jel yöntemi ile biyocam üretim akım şeması.....	31
Şekil 3.5. Petri kaplarına dökülen PLA/PEG/HA biyokompozitleri ve PLA/PEG/HA biyokompozit malzeme	32
Şekil 3.6. Petri kaplarına dökülen PLA/PEG/BG biyokompozitleri ve PLA/PEG/BG biyokompozit filmler.....	33
Şekil 3.7. Gaz geçirgenlik cihazı.....	40
Şekil 4.1. Kalibrasyon Grafiği	42
Şekil 4.2. PLA/PEG/HA kompozit için doz çalışması.....	43
Şekil 4.3. PLA/PEG/BG kompozit için doz çalışması.....	43
Şekil 4.4. PLA/PEG/HA kompozit konsatrasyon-zaman grafiği.....	44
Şekil 4.5. PLA/PEG/BG kompozit konsatrasyon-zaman grafiği.....	45
Şekil 4.6. PLA/PEG/HA Langmuir izoterm grafiği.....	46
Şekil 4.7. PLA/PEG/HA Freundlich izoterm grafiği	47
Şekil 4.8. PLA/PEG/HA Temkin izoterm grafiği	47
Şekil 4.9. PLA/PEG/BG Langmuir izoterm grafiği	47
Şekil 4.10. PLA/PEG/BG Freundlich izoterm grafiği	48
Şekil 4.11. PLA/PEG/BG Temkin izoterm grafiği	48
Şekil 4.12. PLA/PEG/HA Sıfırıncı derece kinetik modeli.....	49
Şekil 4.13. PLA/PEG/HA Birinci derece kinetik modeli.....	49
Şekil 4.14. PLA/PEG/HA Higuchi kinetik modeli	50
Şekil 4.15. PLA/PEG/HA İkinci derece kinetik modeli	50
Şekil 4.16. PLA/PEG/BG Sıfırıncı derece kinetik modeli.....	50
Şekil 4.17. PLA/PEG/BG Birinci derece kinetik modeli.....	51
Şekil 4.18. PLA/PEG/BG Higuchi kinetik modeli	51
Şekil 4.19. PLA/PEG/BG İkinci derece kinetik modeli.....	51

Şekil 4.20. PLA/PEG/HA Su tutma % testi sonuçları	54
Şekil 4.21. PLA/PEG/BG Su tutma % testi sonuçları.....	54
Şekil 4.22. PLA/PEG/HA Deiyonize Su için 1, 2, 3 günlük değişim FT-IR analiz sonuçları	55
Şekil 4.23. PLA/PEG/HA pH 4’de 1, 2, 3 günlük değişim FT-IR analiz sonuçları .	56
Şekil 4.24. PLA/PEG/HA pH 7’de 1, 2, 3 günlük değişim FT-IR analiz sonuçları ..	56
Şekil 4.25. PLA/PEG/HA pH 10’de 1, 2, 3 günlük değişim FT-IR analiz sonuçları	57
Şekil 4.26. PLA/PEG/BG Deiyonize su için 1, 2, 3 günlük değişim FT-IR analiz sonuçları	57
Şekil 4.27. PLA/PEG/BG pH 4’de 1, 2, 3 günlük değişim FT-IR analiz sonuçları...	58
Şekil 4.28. PLA/PEG/BG pH 7’de 1, 2, 3 günlük değişim FT-IR analiz sonuçları...	58
Şekil 4.29. PLA/PEG/BG pH 10’da 1, 2, 3 günlük değişim FT-IR analiz sonuçları.	59
Şekil 4.30. HA, PLA/PEG , PLA/PEG/HA, PLA/PEG/HA/Parasetamol ile hazırlanan kompozitlerin FT-IR spektrumları	60
Şekil 4.31. BG, PLA/PEG, PLA/PEG/BG ve PLA/PEG/BG/Parasetamol kompozitlerin FT-IR spektrumları	61
Şekil 4.32. PLA/PEG/HA TGA Grafiği.....	62
Şekil 4.33. PLA/PEG/BG TGA Grafiği.....	63
Şekil 4.34. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG Termogravimetrik analiz sonuçları	63
Şekil 4.35. PLA/PEG/HA DSC Grafiği	65
Şekil 4.36. PLA/PEG/BG DSC Grafiği	65
Şekil 4.37. Hidroksiapatit SEM Görüntüsü	66
Şekil 4.38. Biyocam SEM Görüntüsü	66
Şekil 4.39. PLA/PEG/HA SEM Görüntüsü	67
Şekil 4.40. PLA/PEG/BG SEM Görüntüsü	67
Şekil 4.41. PLA/PEG/HA/Parasetamol SEM Görüntüsü.....	68
Şekil 4.42. PLA/PEG/BG/Parasetamol SEM Görüntüsü.....	68
Şekil 4.43. 800 °C ve 900 °C’de kalsinasyon sıcaklıklarında sol-jel yöntemiyle üretilen HA’in XRD grafiği	69

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Biyomalzemelerin ilgili vücut sistemlerine göre sınıflandırılması.....	2
Tablo 2.2. Biyomalzemelerin ilgili doku ve organlara göre sınıflandırılması	2
Tablo 2.3. Çeşitli biyomalzemelerin güçlü, zayıf yönleri ve uygulama alanları	4
Tablo 2.4. Diş minesi, kemik ve hidroksiapatitin kimyasal kristalografik ve mekanik özellikleri.....	9
Tablo 2.5. HA, Kemik ve diş aıt mekanik özellikleri.....	10
Tablo 2.6. Kontrollü ilaç salınım mekanizmaları	21
Tablo 2.7. Parasetamolün kimyasal ve fiziksel özellikleri.....	25
Tablo 3.1. Tez çalışmasında kullanılan malzemeler	28
Tablo 3.2. Deneysel süreçte kullanılan cihazlar.....	28
Tablo 3.3. HA ve BG ve Parasetamol katkılı PLA kompozit filmlerin ağırlıkça yüzdeleri.....	33
Tablo 3.4. HA, BG ve Parasetamol katkılı PLA bazlı kompozit filmlerin kalınlık ölçümleri	33
Tablo 3.5. İlaç salım eğrilerini tanımlamak için kullanılan matematiksel modeller..	39
Tablo 4.1. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozitler doz çalışması sonucu elde edilen veriler.....	43
Tablo 4.2. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozit süre çalışması sonuçları	44
Tablo 4.3. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG izoterm verileri	45
Tablo 4.4. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG izoterm sabitleri.....	46
Tablo 4.5. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kinetik verileri	49
Tablo 4.6. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kinetik modelleri ve sabitleri	52
Tablo 4.7. PLA/PEG/HA Gaz geçirgenlik ve seçicilik sonuçları	52
Tablo 4.8. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG Su tutma % sonuçları	54
Tablo 4.9. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG pH 4, pH 7, pH 10, deiyonize su da 1, 2 ve 3 günlük yapısal değişimi.....	59
Tablo 4.10. PLA/PEG , HA, PLA/PEG/HA, PLA/PEG/HA/Parasetamol kompozitlerin FT-IR spektrumlarından elde edilen pikler.....	60
Tablo 4.11. BG, PLA/PEG, PLA/PEG/BG ve PLA/PEG/BG/Parasetamol kompozitlerin FT-IR spektrumlarından elde edilen pikler.....	61
Tablo 4.12. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG TGA Sonuçları	62
Tablo 4.13. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG TGA Sonuçları	64
Tablo 4.14. 800 °C ve 900 °C’de kalsinasyon sıcaklıklarında HA’ın XRD verileri	70

1. GİRİŞ

Biyomalzemeler biyoteknolojinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Biyomalzemeler vücudumuzdaki canlı dokuların görevlerini yerine getirmek amacıyla kullanılan doğal ya da sentetik malzemeler olup, insan vücudunun yapısındaki hastalıklı, hasarlı dokuların onarılması veya biyomalzemenin hasarlı kısımların yerlerine kullanılması için (ameliyat ipliği, vidalar teller, diyaliz, protezler) zarar gören bölgeleri fonksiyonlarına geri döndürebilmek için (kontakt lens, kalp pili, işitme cihazı) araştırmalar sonucu elde edilen malzemelerdir (Zümrüt, 2009). Kozmetik hasarları onarmak (diş teli, deri implantasyonu, silikon), biyoteknolojik ve farmasötik aparatlar, işlevsel problemleri düzeltmek (omurga sabitleyiciler), diş dolguları, teşhise yardımcı olmak (katater, drenaj, biyosensörler, endoskopi, enjektör), doku iskeleleri, ilaç taşıyıcı sistemler gibi alanlarda kullanılmaktadır (Zümrüt, 2009). Biyomalzemelerin biyouyumluluk göstermesi dikkat çeken en önemli özelliğidir. Biyomalzemelerin yeterli sertlikte olması, zehirli ve kanserojen olmaması, kimyasal açıdan inert ve stabil olması, istenilen ağırlık ve yoğunlukta olması, kolay işlenebilmesi ve üretilme olanak sağlaması, ekonomik olması tercih edilme sebebidir. Bu çalışmada ilaç taşıyıcı sistemler için biyomateriyal tasarımı hedeflenmektedir.

Yapılan çalışmada hidroksiapatit ve biyocam sol jel yöntemiyle sentezlenmiştir ve poli(laktik asit) bazlı kompozitler oluşturuldu. Oluşturulan kompozitlerin karakterizasyon analizleri yapılmıştır ve ilaç etken maddesi olan parasetamol tutma kapasitesi adsorpsiyon yöntemiyle tayin edilmiştir. İlaç yüklemesi yapılacak PLA kompozitler adsorbent dozunun belirlenebilmesi için doz çalışması yapılarak adsorbentlerin uygun boyutları belirlenmiştir. Adsorpsiyon izotermi ve kinetik modellerinin tayin edilebilmesi için adsorpsiyon çalışmaları yapılmıştır. Kompozit filmlerin gaz geçirgenlik (O_2 , CO_2 gazları için) analizleri yapılarak seçicilik ve geçirgenlik değerleri hesaplanmıştır. Kompozit filmlerin su tutma yüzdeleri belirli zaman aralıklarında analizleri yapılarak hesaplanmıştır.

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Biyomalzemelerin Tanımı ve Tarihçesi

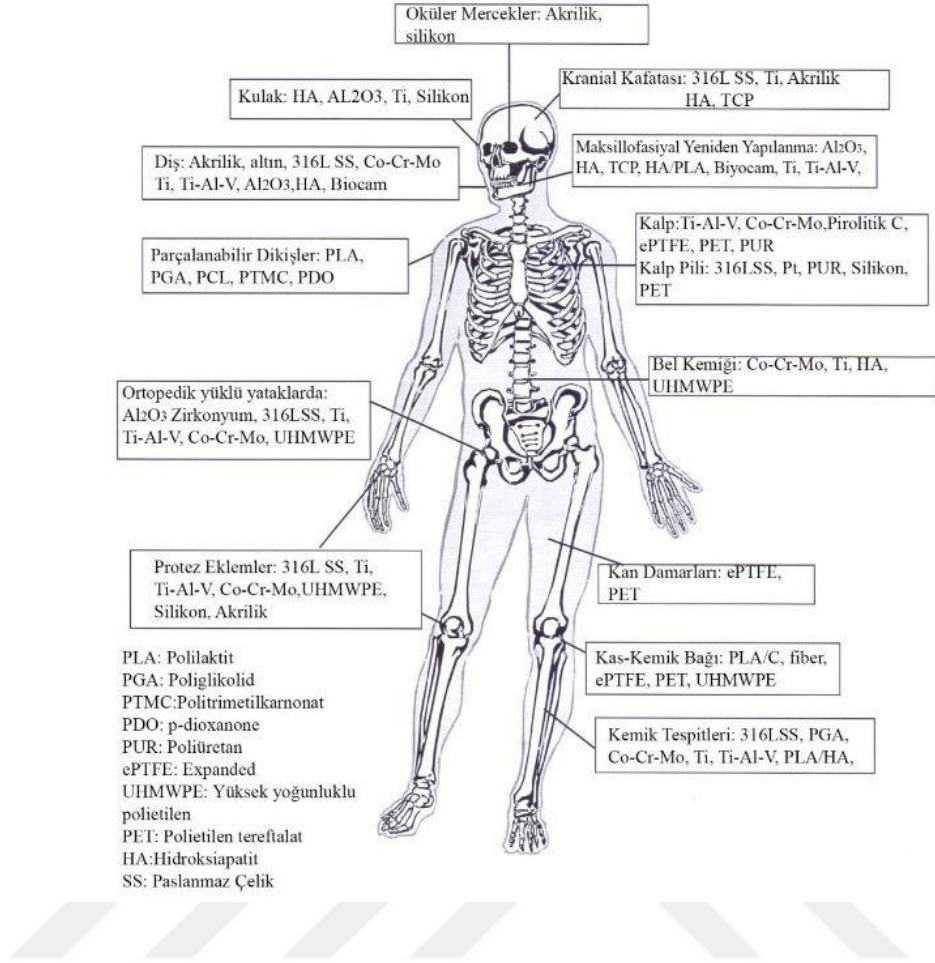
Biyomalzemeler genel olarak vücudun bir parçasını oluşturan ya da bir görevini yerine getiren sağlam, güvenilir, ekonomik ve fizyolojik açıdan uygun aygıtlar üretmek için kullanılır (Güven, 2014). Hastalık veya yaralanmaların tedavisinde dikiş ipli, iğne, kateter, protez, diş dolgusu gibi çok sayıda farklı aygıt ve malzeme kullanılmaktadır (Güven, 2014). Bir biyomalzeme canlı bir sistemin bir parçasının yerini almak ya da dokuyla direkt temas halindeki bölgelerdeki bir takım görevlerini yerini getirmek amacıyla kullanılabilir. Şekil 2.1’de insan vücudunda kullanılan biyomalzemeler gösterilmiştir. Tablo 2.1’ de biyomalzemelerin ilgili vücut sistemlerine göre sınıflandırması verilmiştir. Tablo 2.2’ de biyomalzemeler ilgili doku ve organlara göre sınıflandırılmıştır. İnsan vücudunda kullanılan biyomalzemelerin sahip olması gereken özellikler de gösterilmiştir. (Güven, 2014; Köseoğlu, 2009)

Tablo 2.1. Biyomalzemelerin ilgili vücut sistemlerine göre sınıflandırılması

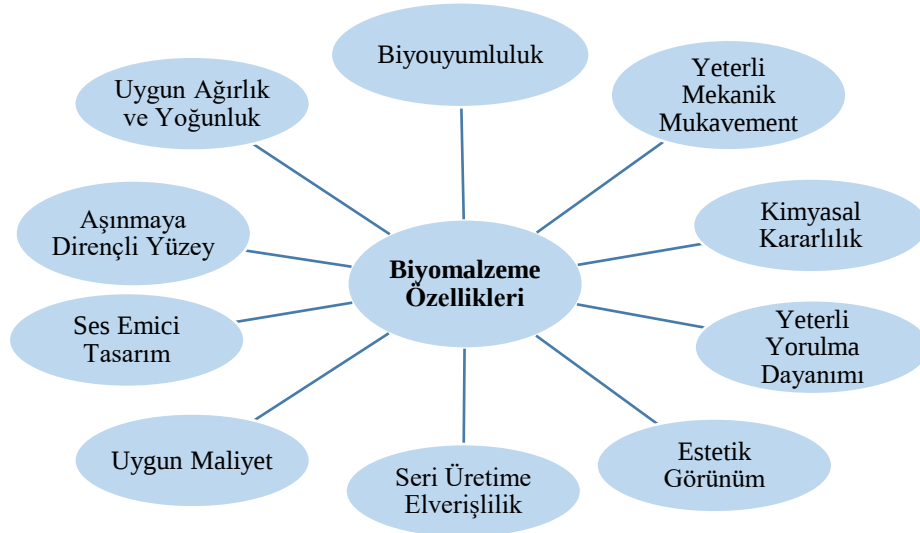
SİSTEM	ÖRNEK
İskelet	Kemik protezleri, komple eklem implantları
Kas	Dikiş ipleri, kas uyarıcılar
Dolaşım	Yapay kalp kapakçığı, kan damarları
Solunum	Yapay solunum cihazı
Cilt	Dikiş ipleri, yapay deri
Üriner	Kateter, stent, böbrek diyaliz cihazı
Sinir	Hidrocefali drenesi, sinir uyarıcı
Endokrin	Pankreatik hücre adacıkları mikrokapsülü
Üreme	Göğüs büyütme ve diğer kozmetik uygulamalar

Tablo 2.2. Biyomalzemelerin ilgili doku ve organlara göre sınıflandırılması

ORGAN	ÖRNEK
Kalp	Kalp pili, kalp kapakçığı, yapay kalp
Akciğer	Yapay solunum cihazı
Göz	Kontakt lens, göz içi lens
Kulak	Yapay üzengi, salyangoz implant
Kemik	Kemik protezleri, kemik iliği çubuğu
Böbrek	Böbrek diyaliz cihazı
Mesane	Kateter ve stent



Şekil 2.1. İnsan vücudunda kullanılan biyomalzemeler



Şekil 2.2. Biyomalzemelerin sahip olması beklenen özellikleri

2.2. Biyouyumluluk

Biyoyumluluk, bir biyomalzemenin en önemli özelliğidir. Biyoyumlu, yani vücutla uyumlu, istenmeyen kimyasal reaksiyonlara sebep olmayan malzemelerdir. Wintermantel ve Mayer bu terimi biraz genişleterek biyomalzemenin yapısal ve yüzey uyumluluğunu ayrı ayrı tanımlamışlardır (Sezer, 2011). Yüzey uyumluluğu, bir biyomalzemenin vücut dokularına fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak uygun olmasıdır. Yapısal uyumluluk ise, malzemenin vücut dokularını mekanik davranışına sağladığı optimum uyumdur. Biyoyumluluğu yüksek olan malzemeler, vücuda monte edilmesinde, biyoyumlu cihazların hazırlanmasında kullanılırlar (Sezer, 2011).

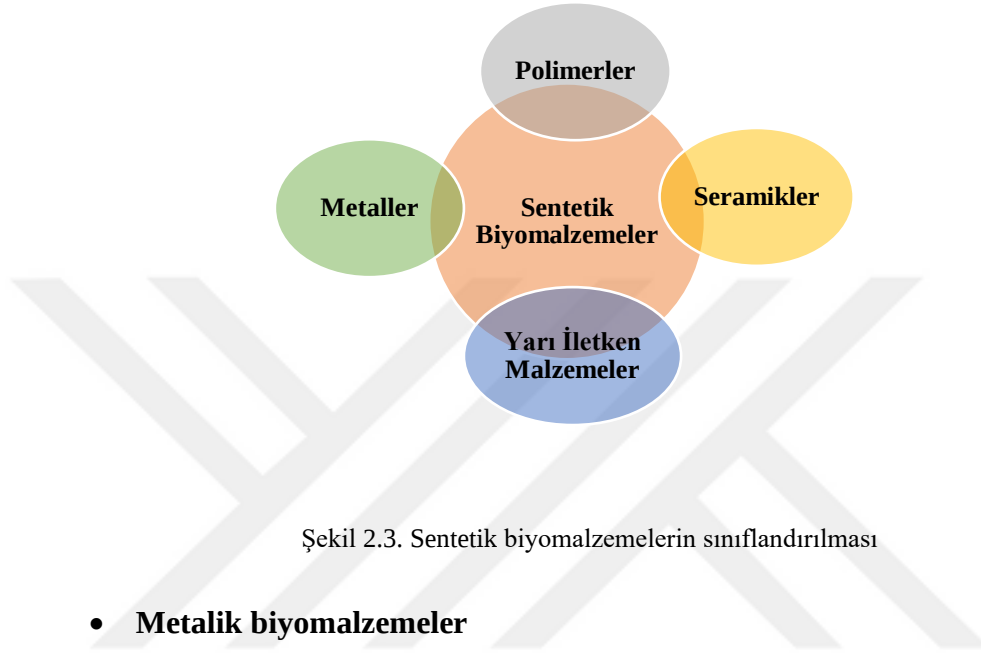
2.3. Biyomalzemelerin Sınıflandırılması

Biyomalzemeler üretildikleri malzeme türüne göre kompozitler, metaller, polimerler ve seramiklerdir (Aytekin, 2018). Tablo 2.3’ de çeşitli biyomalzemelerin güçlü ve zayıf yönleri ve uygulama alanları görülmektedir. Sentetik biyomalzemelerin kendi aralarında sınıflandırılması Şekil 2.3’ de verilmiştir (Aytekin, 2018).

Tablo 2.3. Çeşitli biyomalzemelerin güçlü, zayıf yönleri ve uygulama alanları

Malzeme türü	Güçlü yönleri	Zayıf yönler	Uygulamalar
<u>Seramik</u>			
Hidroksiapatit	Bioinert	Yoğunluk	Diş Kaplamalar
Trikalsiyum fosfat	Biouyumluluk	Esneklik	Kalça protezleri
Aluminyumoksit	Korozyon direnci	Güvenilirlik	Transkutanöz
Zirkonyum oksit	Basınç dayanımı	Gevreklik	cihazlar
		Üretim	
<u>Metaller</u>			
Titanyum	Yumuşaklık	Yoğunluk	Çiviler
Titanyum alaşımlar	Dayanıklılık	Biouyumluluk	Teller
Paslanmaz çelik	Aşınma direnci	Korozyon direnci	Tabaklar
Co-Cr alaşımları	Gerilme direnci	Mekanik uyumsuzluk	Vidalar
Altın			Köklü implantlar
			Eklemler implantları
<u>Polimerler</u>			
Silikon	Yoğunluk	Kuvvet	Kulak
Dacron	Esneklik	Deformasyon	Burun
Naylon	Üretim	Bozulma	Tendon
Teflon			Dikişler

<u>Kompozitler</u>			
Karbon-polimer	Gerilme direnci	Üretim	Kalp kapakçığı
Karbon-karbon	Biyouyumluluk		Diz implantları
	Korozyon direnci		



- **Metalik biyomalzemeler**

Canlı vücudunda kullanılan ilk metalik biyomalzeme “Sherman -Vanadyum Çeliği” olmasına rağmen zaman içerisinde diğer metalik biyomalzemelerin kullanımı da yaygınlaşmıştır (Özkan, vd., 2016). Metalik biyomalzemelere örnek olarak titanyum ve titanyum temelli alaşımlar, paslanmaz çelikler, dişçilik metalleri (Amalgam (AgSnCuZnHg), altın, Ni-Ti alaşımları) ve kobalt kökenli alaşımları, paslanmaz çelik sıralanabilir. Tedavi ve teşhis amacıyla ve implant malzemesi olarak metalik biyomalzemeler kullanılmaktadır. (Özkan, vd., 2016; Zümrüt, 2009).

Biyomalzeme yapımında kullanılan metaller ve metal alaşımları demir, bakır, krom, kobalt, nikel, titanyum, düşük karbonlu paslanmaz çelik, altın, kobalt-krom alaşımları ve titanyum-aliminyum-vanadyum alaşımlarıdır (Başar, 2006). Metal biyomalzemeler dayanıklılıkları, kolay şekillendirilebilmelerinden dolayı tercih edilmektedir (Başar, 2006). Biyouyumluluklarının düşük olması, korozyon dayanımının düşük olması, yüksek yoğunlukları ve alerjik doku reaksiyonlarına neden olabilecek metal iyonu salımı gibi dezavantajlara sahiptir. Metalin biyouyumluluğu vücut içerisinde korozyona uğramasıyla ilişkilidir. Metaller zamanla korozyondan

kaynaklı vücutdaki dokularla kimyasal tepkimeler gerçekleşebilir. İnsanların vücutundaki vücut sıvısı içerisinde , çözülmüş oksijen, klorür ve hidroksit gibi çeşitli iyonlar bulunmaktadır. İnsan vücudu metalik biyomalzemeler için korozyon bir ortama sahiptir. Metalik biyomalzemelerin korozyondan dolayı yapısı bozulmakta en önemlisi korozyondan kaynaklı ortaya çıkan ürünler doku içerisinde hücrelere zarar vermektedir. (Başar, 2006).

- **Kompozit biyomalzemeler**

Kompozit, farklı kimyasal yapıdaki iki ya da daha fazla sayıda malzemenin istenilen özelliklere sahip olması için bir araya getirilerek oluşturulan çok fazlı malzemelerdir (Bulut, 2014). Kompozit malzemeler bileşenlerin etkili özelliklerinin birleştirilmesi ile kullanım amacına göre daha etkin malzeme elde edilmesi, belirli periyotlarda oluşturulan özelliklerin test edilebilmesi, bileşenlerde olmayan özelliklerin elde edilebilmesi gibi avantajlara sahiptir. Kompozit malzemelerle bileşenin yorulma, elektrik iletkenliği, aşınma, mukavemet, sıcaklık özellikleri, korozyon dayanımları, kırılma tokluğu, ısı iletkenlik, uygun maliyet ve estetik gibi özelliklerinde iyileştirmeler yapılabilir (Bulut, 2014).

- **Polimerik biyomalzemeler**

Polimerler, birbirini tekrarlayan ve uzun zincirler halinde birbirine bağlı küçük birimlerden meydana gelmiştir (Köseoğlu, 2009). Polimerik biyomalzemeler çok uzun zincir moleküllerinden meydana gelmektedir. Mekanik özelliklerinin gelişmesinin sebebi kovalent bağ yapmış olmasıdır. Kovalent bağlar sayesinde malzemelerin yoğunluğunu artırarak mukavemetlerini, sertliklerini artırırken genelde esneklik özelliğini kaybederek gevrekleşirler (Köseoğlu, 2009).

Polimer biyomalzemelerin sahip olması beklenen özellikler diğer biyomalzemeler gibi biyoyuumluluk, sterillik, elverişli mekanik ve fiziksel özellikler ve üretilebilirliktir.

Sentetik polimer malzemeler, protezler, diş ile ilgili malzemeler, tek kullanımlık tıbbi gereçler, implantlar, kaplamalar, ilaç kapsülleri üretiminde etkin olarak kullanılmaktadır. Polimerler kolay üretilebilirliği, düşük maliyetler ve istenilen fiziksel ve mekanik özelliklerde, ikinci defa işlenebilmesi bakımından metal ve seramiklere göre daha çok tercih edilmektedir (Köseoğlu, 2009).

- **Seramik biyomalzemeler**

1970' lerde Hench tarafından keşfedilen çeşitli seramikler cam seramikler ve camlar kemik yedek biyomalzemesi olarak kullanılmıştır. Bu malzemeler “Biyomalzemeler” olarak sınıflandırılmıştır. Bu malzemelerin kemik kaplama, kemik yapıştırma kemik dokusuna girme gibi özelliklerinden dolayı klinik denemeleri olmuştur. Sert doku implantı olarak iskeletteki sert bağ dokusunun tamiri ve yenilenmesinde ve dişçilikte dolgu malzemesi olarak da yaygın bir biçimde kullanılıp “diş seramikleri” olarak tanımlanmıştır (Özkan, vd., 2016).

Biyoseramik malzemelerin biyoyumluluklarının fazla olması, toksik etkisinin olmaması, alerjik ve kanserojen olmamaları, kararlı kimyasal yapıya sahip olması nedeniyle paslanma risklerinin olmaması, aşınmaya karşı dirençli ve çok hafif olmalarından sebebiyle tıp teknolojisinde kullanımı çoğalmıştır (Özkan, vd., 2016). Biyoseramikler, biyoinert ve biyoaktif olarak kullanılırlar (Özkan, vd., 2016). Biyoinert seramikler, bulundukları çevre koşullarında kimyasal olarak kararlı yapıda olduklarından ve bu malzemelerle bunların etrafındaki doku arasında hiçbir reaksiyon olmamasından tercih edilmektedir.

Canlı vücudunda biyoaktif seramikler, dokular arasında kimyasal bağ oluşumuna sebep olurlar. Kalsiyum ve fosfat atomlarının çoklu oksitleri şeklindeki yapılardır. Kalsiyum-fosfat seramikleri ile cam seramikler biyoaktif seramiklere örnektir. Örnek olarak hidroksiapatit, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, trikalsiyum fosfat, $\text{Ca}(\text{PO}_4)_3.2\text{OH}$ verilebilir (Başar, 2006).

2.4. Hidroksiapatit Özellikleri ve Üretimi

Vücudumuzda sahip olduğumuz kemikler; hücreler ve kandan oluşan canlı dokulardır. Vücudumuzdaki kemik yapıları hayatımız boyunca hiç yara izi bırakmaması, kendini sürekli yenilemesi ve yeniden şekillendirmesi gibi özelliklere sahiptirler. Bu özelliği kemik dokusunun dinamik oluşunun kanıtıdır. Mekanik dayanımının yüksek olmasının yanı sıra kemikler kalsiyum ve fosfat miktarı bakımından oldukça zengindir. Şekil 2.4' de hidroksiapatitin kimyasal yapısı ve kısa gösterimi verilmiştir.

Apatit terimi $\text{M}_{10}(\text{XO}_4)_6\text{Y}_2$ şeklindedir.

M : Mg^{+2} , P^{+2} Ca^{+2} ,

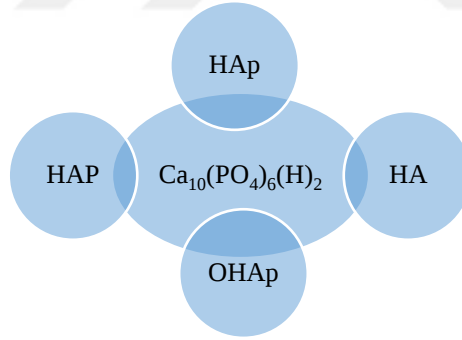
X : P, As, Si, Ge, S , Cr atomlarını,

Y : OH, F, Cl, Br, CO_3 gibi atom ve molekülleri temsil etmektedir.

OH^- , F^- , ve Cl^- iyonlarını içeren sırasıyla hidroksiapatit, florapatit, klorapatit olarak bilinen apatit ailesi fosfat ve kalsiyum bakımından oldukça zengindir. Hidroksiapatit, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ formülü ile gösterilir ve apatit ailesindendir. İçerisinde bulunan kalsiyum fosfat oranının (Ca/P) doğal kemik ve dişe yakınlığından dolayı biyoaktif olan hidroksiapatit klinik uygulamalarda implant malzemesi olarak sıkça kullanılmaktadır. Şekil 2.4’ de hidroksiapatit kimyasal ve kısa yazımı gösterilmiştir. (Bulut,2014).

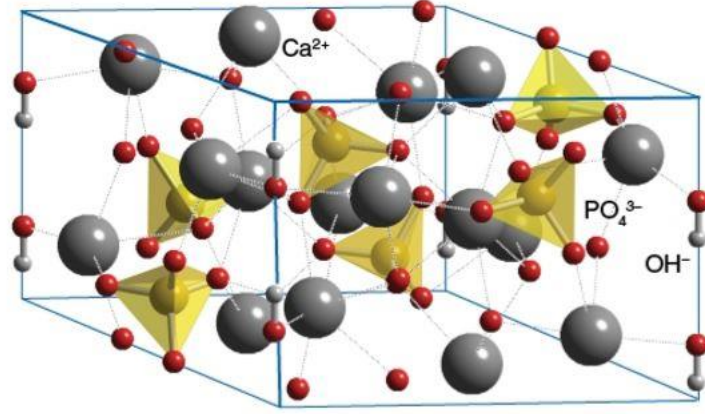
Hidroksiapatit kalsiyum fosfat esaslı bir seramik olup, vücuttaki sert dokuların başlıca inorganik yapısını oluşturan biyoyumluluğu ve biyoaktifliği nedeniyle çok fazla kullanım alanına sahiptir.

Hidroksiapatitin klinik uygulama alanları oldukça geniştir. Örneğin kafatası onarımında, çeşitli protezlerde, kulak burun boğaz implantlarında, diş implantlarında, deri altında kullanılan cihazlarda, yapay kalp kapakçığı üretiminde bel kemiği cerrahisinde, yapay kemik uygulamalarında, kemik tümörlerinde, yapay organ üretiminde ilaç taşıyıcı sistemler gibi pek çok alanda kullanılmaktadır (Yetiz, 2009; Bulut, 2014).



Şekil 2.4. Hidroksiapatit kimyasal ve kısa yazım gösterimi

Hidroksiapatit yapısal ve kimyasal olarak az çözünen kalsiyum fosfat tuzları ailesine aittir. Alkali çözeltilerde çözünmezken suda eser miktarda çözünür ve asidik çözeltilerde çözünür. Şekil 2.5’ de hidroksiapatitin kristal yapısı gösterilmiştir. Yüksek biyoyumluluğu, kemik iletkenliği nedenleriyle biyomedikal malzemeler çeşitli alanlarda kullanılırlar. Fiziksel ve kimyasal özellikleri, biyoyumluluğu, yüksek yüzey etkileşim özellikleri, ilaç taşıyıcı ve ilaç taşınım sistemleri olarak kullanımına yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Yetiz, 2009; Bulut, 2014).



Şekil 2.5. HA Kristal yapısı

Tablo 2.4’ de hidroksiapatitin kemik ve diş minesine yapısal benzerliği gösterilmiştir. Tablo 2.5’ de hidroksiapatit, kemik ve diş ağız mekanik özellikleri verilmiştir. Hidroksiapatit kristal yapısı hegzagonal yapıdadır. Hidroksiapatit hem sert dokularda hem de deri kas dokularıyla uyumludur. Malzeme değişiminin, esnekliğinin ve bozunma hızının kontrol edilme özelliğine de sahiptir. Termal ve elektrik iletkenliği düşüktür. (Köseoğlu, 2009; Zümrüt, 2009).

Tablo 2.4. Diş minesi, kemik ve hidroksiapatitin kimyasal kristalografik ve mekanik özellikleri

Bileşenler(%ağırlık)	Diş minesi	Kemik(kortikal)	Hidroksiapatit
Kalsiyum, Ca^{2+}	36	24,5	39,6
Fosfor P	17,7	11,5	18,5
Ca/P (Molar)	1,62	1,65	1,67
Sodyum, Na^+	0,5	0,7	Eser miktarda
Potasyum, K^+	0,08	0,03	Eser miktarda
Magnezyum Mg^{2+}	0,44	0,55	Eser miktarda
Karbonat CO_3^{2-}	3,2	5,8	-
Flor, F^-	0,01	0,02	-
Klor Cl^-	0,3	0,1	-
Toplam organik	1,0	25	-
Su emme	1,5	9,7	-
Kristalografik özellikler			
Kafes parametreleri(+/- 0.003 Å) a eksen	9,441	9,419	9,422
c eksen	6,882	6,880	6,880

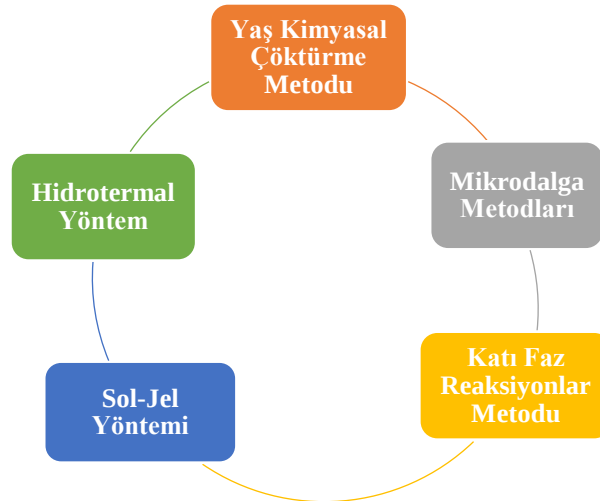
Kristallik endeksi	70-75	33-37	100
Kristalit boyutu $^{\circ}\text{A}$	1300x300	250x25-50	
Sinterleme sonrası ürünler (950 $^{\circ}\text{C}$)	HA-TPC	HA-CaO	HA
Mekanik özellikler			
Elastik Modülüs 10^6 MPa	0,014	0,020	0,010
Çekme Mukavemeti MPa	70	150	100

Tablo 2.5. HA, Kemik ve diş ağı mekanik özellikleri

Mekanik özellik	HA	Kemik	Diş
Eğme mukavemeti(MPa)	90-120	50-160	245-268
Kırılma tokluğu(MPa.m ^{1/2})	≤1	2-12	
Basma mukavemeti (MPa)	917		295, diş minesini-384

2.4.1. Hidroksiapatit Üretim Yöntemleri

Hidroksiapatit seramiklerinin farklı üretim yöntemleriyle istenilen fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip HA üretmek mümkündür (Fathi ve Hanifi, 2007; Kahraman, 2016).



Şekil 2.6. HA üretimi için kullanılan başlıca yöntemler

Sol-jel sentezi, yüksek ürün saflığı, homojen bileşim ve düşük sentez sıcaklığı gibi birçok avantajı nedeniyle son zamanlarda tercih edilmektedir.

2.4.2. Sol-Jel Yöntemiyle HA Üretimi

Sol-jel metodu üç aşamadan meydana gelir. Bunlar ön başlatıcılar, çözücüler ve katalizörlerdir (Toygun, vd., 2013).

- **Ön başlatıcılar:** Bütün çözünebilen ön başlatıcılar kullanılabilir.

Metal Tuzları: Genel formülü M_mX_n şeklindedir. M metal, X bir anyonik grup, m ve n de stokiyometrik sabitlerdir. Örnek olarak $AlCl_3$ verilebilir.

Metal Alkoksitler: Metal alkoksitlerin genel gösterimi $M(OR)_n$ şeklindedir. M metal, R alkol grubu, n stokiyometrik sabittir. Metal alkoksitlere alüminyum etoksit ($Al(OC_2H_5)_3$) örnek verilebilir.

- **Çözücüler:** Metal tuzları ve metal alkoksitlerin kimyasal yapılarındaki farklılıklardan dolayı ön başlatıcının türüne göre çözücü seçilmektedir. Çözücü su veya organik çözücüdür. Metal tuzları için çözücü olarak su, metal alkoksitler için çözücü olarak alkoller kullanılmaktadır. CH_3OH (metanol), C_2H_5OH (etanol), C_3H_7OH (propanol), C_4H_9OH (butanol) gibi alkoller çözücü olarak sol-jel yönteminde kullanılmakta ve metal oksitlerle reaksiyon vermektedir.

Su sol-jel prosesinde önemli bir faktördür ve alkollerden farklı değerlendirilir. Su moleküler yapıyı oluşturan ve kimyasal tepkimelere birebir dahil olan bileşendir. Stokiyometrik olarak yeterli miktarda su ilave edilerek reaksiyon hızını azaltması suyun sol-jel prosesindeki önemini göstermektedir.

- **Katalizörler:** Sol- jel metodunda asit ve baz olmak üzere iki çeşit katalizör kullanılır. En yaygın kullanılan katalizörler, asetik asit, nitrik asit, hidroklorik asit, hidroflorik asit ve amonyum hidroksitdir (Toygun, vd., 2013).

2.5. Biyocam Özellikleri ve Üretimi

Biyocamlar yüzeyinde kemik ve dişin doğal biyolojik apatite benzeyen doğala eşdeğer bir hidroksi- karbonat-apatit tabakası geliştirebilirler. Yüzey aktivitesi çok yüksek olduğundan kemik ile komşu dokular arasında bulunan doğal arayüz kalınlığına eş kalınlıkta arayüz üretebilirler. Daha önce yapılan çalışmalarda biyocamın bulunduğu dokularda bakteri büyümesini önlediği tespit edilmiştir (Yazıcı, 2003).

Biyocamları diğer seramiklerden ayıran en önemli özellik kimyasal özelliklerinin ve dokulara bağlanmasının kontrol edilebilir olmasıdır. Bu durum

herhangi bir tıbbi uygulama için biyocam tasarımına olanak sağlar ve biyocamın kullanım alanının çoğalmasına neden olur (Yazıcı, 2003).

Biyocamlar, SiO_2 , Na_2O , CaO ve P_2O_5 içerir. Bu camlar geleneksel soda-kireç-silika camlarından farklı olarak, ağırlıkça % 60'dan az SiO_2 , yüksek oranlarda Na_2O ve CaO ve yüksek $\text{CaO}/\text{P}_2\text{O}_5$ oranı içerirler. Bileşimdeki oransal farklılıklar, özellikle vücut sıvıları gibi sulu ortamlarda yüzeyi oldukça aktif hale getirir. Camda çok fazla miktarda P_2O_5 bulunursa kemiğe bağlanma olmayabilir. (Yazıcı, 2003).

Biyoaktif camların dokulara kolay bağlanmasına olanak tanıyan yüksek yüzey reaksiyon hızı, elastik modülüs değerlerinin kortikal kemiğinkine yakın olması en büyük avantajıdır. İki boyutlu amorf cam yapısından kaynaklanan, mekanik zayıflık ve düşük kırılma tokluğu ise önemli dezavantajıdır.

Toz şeklindeki biyocamlar genellikle diş ve diş eti hastalıklarının ve ses tellerinin tedavisinde kullanılır. Bu formdaki biyocamlar aynı zamanda hastanın kendisinden alınan kemikle karıştırılarak çene ve yüz bölgesinde de kullanılabilir. Özellikle çenenin yeniden yapılmasını gerektiren durumlarda, biyoaktif cam tozu hastadan alınan kemikle karıştırılarak kullanılmaktadır. Biyoaktif cam üretimi yöntemlerinden birisi de sol-jel yöntemidir. Şekil 2.7' de verilmiştir. (Köseoğlu,2009).



Şekil 2.7. Sol-jel yöntemiyle biyocam üretimi sıcaklık-zaman grafiği

Sol-jel metodu 6 aşamada meydana gelmektedir (Çelebican, 2009).

1. Karıştırma: Başlatıcılar karıştırılarak düşük viskoziteli, homojen yapı “sol” meydana gelir . Kısmi hidrolizin başlangıç metal alkoksitlerinden reaktif monomerleri oluşturduğu kimyasal reaksiyonlar meydana gelmektedir. Su molekülü ile alkoksit reaksiyon vermekte ve alkol molekülü ortaya çıkmaktadır.

2. Döküm aşaması: Monomerlerin polikondenzasyonu ile oligomerler oluşmaktadır.

3. Jel aşaması: Polimerizasyonun tamamlanması ile beraber üç boyutlu, çapraz bağlı yapı oluşur. Viskozitesi hızlı bir şekilde artmaktadır. Üç boyutlu jel yapısındaki gözenekler sıvıyla doludur.

4. Yaşlandırma: 298 - 353 K' de yapılan yaşlandırma aşamasında vizkozitesi azalarak tanecik sınırlarının sertleşmesine neden olur.

5. Kurutma: 393-453 K sıcaklıklarında yapılır ve uçucular ortamdan uzaklaştırılmaktadır.

6. Stabilizasyon/Kalsinasyon: 773-1173 K' de gerçekleşir ve sol-jel malzemelerin kalsinasyon işlemi sağlanır, yapı kararlı hale getirilir (Çelebican, 2009).

2.6. Polimerler ve Polimerlerin Sınıflandırılması

Polimerler, genellikle yapılarında karbon ve hidrojen bulunduran küçük moleküllerin birbirine bağlanması ile elde edilen makro moleküllerdir. Polimerlerin yaygın olarak kullanılmasını sağlayan özellikler:

- ✓ Ağır olmamaları,
- ✓ Kolay şekil almaları ve tasarlanmaları,
- ✓ Kimyasal reaksiyonlara karşı dirençlidir.
- ✓ Atmosferik koşullara ve korozyona karşı dayanıklıdır.
- ✓ Mekanik dirençleri fazladır.

Kontak lens, yapay damar ve özellikle eczacılık alanında ilaç taşıyıcı sistemler (nano ve mikro boyutlarda küre veya kapsül) olarak hazırlanabilmekte ve uygulanmaktadırlar (Karademir, 2015).

Polimerler, moleküllerinde yer alan farklı tiplerde ve çok sayıdaki atom sebebiyle sayısız şekillerde bulunabilirler. Polimerler farklı kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip olup, mekanik davranışları ve termal karakteristikleri de çok çeşitlidir. Şekil 2.9' da polimerlerin sınıflandırılması gösterilmektedir (Karademir, 2015).

Doğada meydana gelişlerine göre polimerler

- Doğal Polimerler : Bu polimerler biyopolimerler olarak da bilinmektedir. Doğal kauçuk, doğal ipek, selüloz, nişasta, proteinler gibi doğada meydana gelen polimerlerdir.

- Yarı Sentetik Polimerler : Bu polimerler kimyasal olarak modifiye edilmiş doğal polimerlerdir. Hidrojene edilmiş doğal kauçuk, selüloz nitrat, metil selüloz gibi polimerler örnek olarak verilebilir.
- Sentetik Polimerler : Bu polimerler, laboratuvar ortamında sentezlenmiş polimerlerdir. Polivinil alkol, polietilen, polistiren, polisülfon vs.

Yapısına göre

Yapısındaki diziliş göz önünde bulundurulduğunda polimerler üç şekilde sınıflandırılırlar

- Düz Zincirli Polimerler (Lineer polimerler) : Monomer birimlerinin lineer olarak dizildiği yapılardır. Aynı monomer birimlerinden oluştuğu gibi, farklı yapıdaki monomerlerin dizilmesinden de oluşurlar
- Dallanmış Polimerler: Monomer birimlerinin dallanmış olarak dizildiği polimerlerdir. Aynı ya da farklı monomerlerden oluşurlar.
- Çapraz Bağlı Polimerler: Çapraz bağlı bir polimer, kovalent bağlardan oluşan bir ağ ile birbirine bağlanmış zincirlere sahip bir polimerdir. Monomer birimlerinin zincir şeklinde biraraya geldiği polimer yapısıdır (Karademir, 2015).

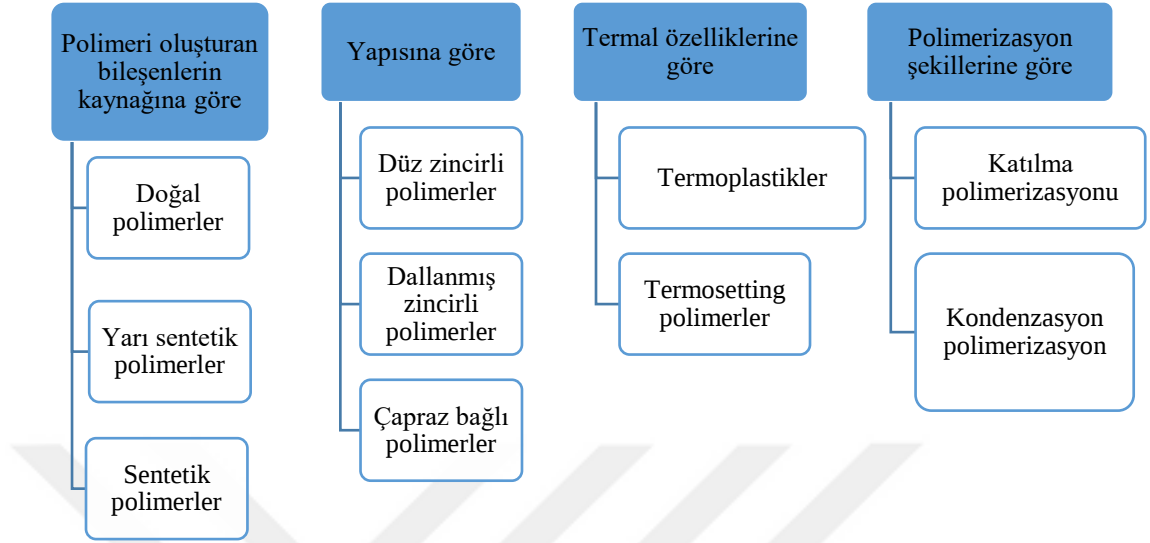
Termal özelliklerine göre

- Termoplastik Polimerler: Bu polimerler, termal enerji uygulanarak, özelliklerinde çok fazla değişim meydana gelmeksizin tekrar tekrar yumuşatılabilir ve geri dönüştürülebilir.
- Termoset Polimerler: Isıtıldıklarında kimyasal değişime uğrayan ve eritemeyen kütleler haline dönüşen polimerlerdir. Sertleştirme süreci daha büyük ve çapraz bağlı polimer zincir moleküllerinin oluşumuna sebep olur (Karademir, 2015).

Polimerizasyon Şekline Göre

- Katılma Polimerleri : Monomer moleküllerinin zincir mekanizması ile birbirine basit ve hızlı bir şekilde bağlanması ile elde edilen polimerlerdir. Olefinik, diolefinik, vinil ve ilgili monomerlerden oluşturulmaktadır.
- Kondenzasyon Polimerleri: Basamaklı polimerizasyon olarak da bilinmektedir. Bir monomer türünden daha fazlasını içermektedir ve genellikle reaksiyon sonucunda H₂O, HCl gibi küçük molekül ağırlıklı ürünler ayrılmaktadır. Bunlar -OH, -COOH, -NH₂, -NCO, vb. gibi reaktif fonksiyonel gruplar içeren

bifonksiyonel ve polifonksiyonel monomer moleküller arası reaksiyon sonucunda oluşmaktadır (Karademir, 2015).



Şekil 2.8. Polimerlerin sınıflandırılması

2.7. Biyobozunur Polimerler

Biyobozunur polimerler kendi aralarında doğal ve sentetik olmak üzere ikiye ayrılırlar. Doğal polimerler, biyolojik olarak üretilen ve benzersiz işlevsel özelliklere sahip olan polimerlerdir. Doğal polimerler özellikle spesifik uygulamalarda ihtiyaç duyulan boşlukları doldurmaktadırlar ancak bazı sentetik polimerlerin düşük maliyetle üretilmesinden dolayı doğal polimerlerin kullanımını etkilemektedir. Doğal polimerler, biyomalzeme uygulamaları için çok önemlidir. Biyolojik ortamdaki moleküllerle uyumlu olduklarından, canlı vücudunda toksik etkisi, iltihaplanma gibi istenmeyen reaksiyonlar ortaya çıkmaz. Fakat, elde ediliş kaynağından dolayı bileşimlerinin değişmesi, yüksek sıcaklıklarda faz değişimleri ve bu nedenle şekillendirilmelerindeki zorluk önemli dezavantajlarıdır. Biyobozunur olmalarıysa önemli avantajlarındandır. Uygun enzimle karşılaştığında parçalanırlar (Sezer, 2011).

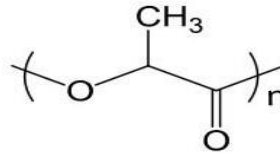
2.7.1. Poli(Laktik Asit) ve Özellikleri

Poli(laktik asit) (PLA) son yıllarda biyobozunur olması, termoplastiklik, yüksek mukavemet, kolay işlenebilme gibi özelliklerinden dolayı birçok alanda çok yaygın kullanılmaktadır. Mısır, şeker pancarı, buğday ve nişastaca zengin ürünler gibi

100 % yenilenebilir kaynaklardan üretilen biyobozunur ve biyouyumlu bir polyesterdir. PLA, tekstil ve medikal endüstrilerinde özellikle paketlenme endüstrisinde geniş uygulama alanına sahip çok yönlü bir termoplastik polimerdir (Akarsu, 2011).

PLA genellikle D- veya L- laktik asidin polikondenzasyonu veya laktik asidin halkalı dimeri olan laktidin halka açılması polimerizasyonu ile elde edilen bir polimerdir. (Akarsu, 2011). Bu polimerin D-Laktid veya L-Laktid olarak iki izomeri bulunur. Doğal izomer L-laktid, sentetik karışım ise DL-laktiddir. PLA'nın biyobozunurluğu veya fiziksel özellikleri üzerinde değişiklik yapmak için monomerin hidroksi asit miktarını veya D ve L izomerlerinin rasemik karışımlarının oranlarını değiştirmek gerekir. Şekil 2.9.' da PLA kimyasal yapısı gösterilmiştir.

Polimere uygulanan ısı işlemlere, polimerin stereo-kimyasına ve polimerin molekül ağırlığına göre PLA tamamen amorf olabileceği gibi kristal bir yapıya da sahip olabilir. PLA'nın yenilenebilir kaynaklardan üretilen kısmını L-izomeri oluşturur çünkü doğadan gelen biyolojik kaynaklardan elde edilen laktik asit, L-laktik asit formunda bulunur. (Akarsu, 2011; Kekevi, 2015). Poli (L-laktik asit) PLLA, biyobozunur, biyouyumlu ve mekanik özelliklerinin kombinasyonu sayesinde giderek dikkat çekmektedir. Kemik, iskelet yapılarında, doku mühendisliğinde ve kontrollü ilaç salınımı gibi biyomedikal alanlarda geniş bir uygulama alanına sahiptir. PLA'nın özellikleri kristalin kalınlıkları, kristallik, sferulit boyutu, morfoloji ve zincir yönlenme derecesi gibi moleküler karakteristiklere bağlıdır. Fiziksel özellikleri ise laktik asit stereoko polimerlerinin enantiyomerik saflığına ve rasemik karışımlarının oranına göre değişir (Akarsu, 2011; Kekevi, 2015).



Şekil 2.9. Poli (laktik asit) kimyasal yapısı

PLA çevre dostu olması ve kendiliğinden bozulabilmesinden dolayı son yıllarda kullanımı çok yaygınlaşmıştır. Pek çok sektörde kullanılmaktadır.

2.7.2. PEG (Poli etilen glikol) ve Özellikleri

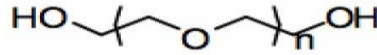
Polietilen glikol (PEG), polimer-protein konjugatların hazırlanmasında kullanılan alternatif polimerdir (Sezer, 2011). Tekrarlayan etilen oksit monomerleri

içerirler ve birkaç türde bu monomerler birleştirilebilir. PEG küçük veya büyük bir PEG molekülü olarak veya 2 PEG molekülü olarak tek bir noktaya veya çok sayıda küçük zincirler olarak ilişkili proteinin yapısına bağlanabilir. Şekil 2.10' de PEG kimyasal yapısı verilmiştir (Sezer, 2011).

PEG'in avantajları; Yüksüz, çözünür, nontoksik, nonimmunojenik özelliklere sahiptir ve bu özelliklerinden dolayı aktif biyomolekülleri korumak için ideal bir malzemedir (Sezer, 2011).

Pegilasyon işlemi: Polietilen glikol (PEG) ile pegilasyon işlemi ilk kez 1970'lerde uygulanmaya başlanmıştır (Sezer, 2011). Pegilasyon işleminde, PEG molekülündeki hidroksil kaybı ile beraber elektrofilik fonksiyonel bir grup eklenir ve bu yapı amid-üraten bağları ile protein molekülü içindeki lizin, histidin yapılarına veya N terminal bölgesine bağlanır.

Dallı zincirli PEG molekülünün termal ve pH stabilitesi daha yüksek olup, lineer PEG yapılarına göre dallı zincirli PEG molekülü proteolitik degradasyona daha dirençlidir. pegilasyonla, fizikokimyasal, farmokinetik ve farmodinamik özellikleri farklı olan ama biyolojik aktivitesini kaybetmemiş yeni bir molekül oluşturmak mümkündür (Sezer, 2011).



Şekil 2.10. PEG kimyasal yapısı

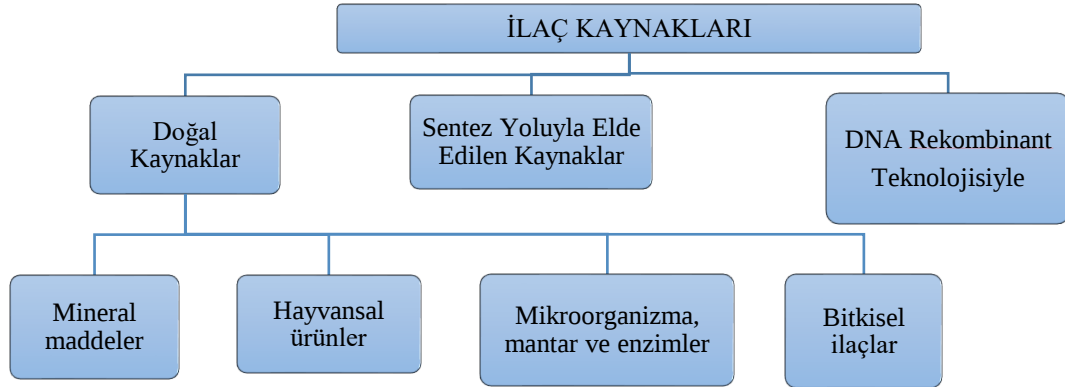
2.8. İlaç

İlaç, kimyasal karakteristikleri ortaya konmuş ve hedef dokularda farmakolojik etki oluşturabilen sentetik, yarı sentetik ya da doğal bir moleküldür. İlaç moleküllerinin canlı organizmayı ve organizmanın da ilaç moleküllerini nasıl etkilediğini inceleyen ve biyoloji ile tedavi arasında köprü görevi gören bilim dalına farmakoloji denir (Ekmen, 2009; Sezer, 2011). İnsanlar tarafından ilaç kullanımının tarihi, prehistorik devirlere dayanır. İnsanlar hastalıklarını gidermek için doğadaki bitkisel, hayvansal ve mineral maddeleri kendi üzerlerinde denemeler yapmıştır. Asırlar boyu çok sayıda doğal madde hastalıklara karşı kullanılmıştır. M.Ö 3000' li yıllarda Çin imparatoru Shen Nung'un yılın her günü Ephedra bitkisinden yapılan şurubu içtiği ve değişik amaçlarda afyon kullandığı Çin tarihinde yazılıdır (Ekmen, 2009). Aynı şekilde M.Ö 2300 yıllarında Sümerlerin farmasotik bazı formülleri

hastalarda kullandıkları, kazılarda bulunan Sümerlere ait tabletlerde yazmaktadır. Mısırlıların Ebers papirüslerinde, daha o çağlarda bile insanların hastalıklarını tedavi etmede, bazı doğal maddelerden yararlandıkları yazılıdır. İlaçlarla ilgili ilk eser, eski Yunanlı Dioskorides'in "Peri Hyeles İatrikes" adlı ilaçları anlatan eseridir (Ekmen, 2009; Sezer, 2011).

2.8.1. İlaçların Elde Edildiği Kaynaklar

Doğal ilaçların pek çoğu, sentez yolu ile elde edilebilmektedir. Fakat doğal kaynaklardan elde edilen ilaçların sentez yolu ile elde edilmeleri fazla maliyetli olmasından doğal preparatların kullanılması tercih edilmemektedir (Ekmen, 2009). Günümüzde tedavide kullanılan ilaçların çoğunluğu, sentez yoluyla elde edilmektedir. Sentez yoluyla ilaç eldesi, doğal yolla elde ilaç üretiminden az daha maliyetli olmasından dolayı tercih edilmektedir. Doğal yolla elde edilen ilaçların kimyasal yapılarında bazı yapay değişikliklere gidilerek semisentetik (yarisentetik) ilaç şekilleri oluşturulmaktadır. Antibiyotiklerin semisentetik türleri oldukça fazladır. Özellikle, penisilin gibi mide asidine dayanıksız ve yan etkileri olan bazı antibiyotiklerin, bu etkilerden arınmış çok sayıda semisentetik preparatları yapılmıştır (Ekmen, 2009). Şekil 2.11' de ilaçların elde edildiği kaynaklar verilmiştir.



Şekil 2.11. İlaçların elde edildiği kaynaklar

2.8.2. İlaçların Farmasötik Şekilleri

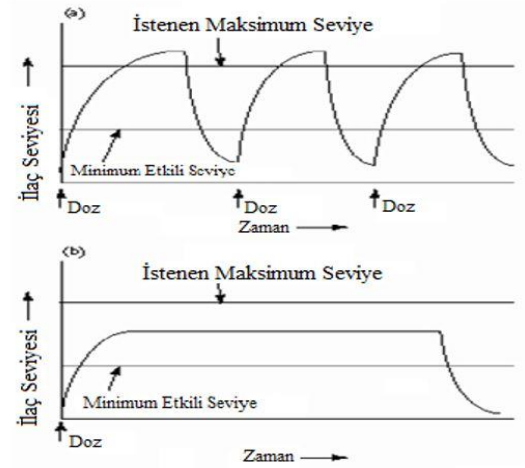
Günümüzde ilaçlar pek çok farmasötik şekillerde kullanılmaktadır. Şekil 2.12' de ilaçların kullanıldığı farmasötik şekiller verilmiştir (Ekmen, 2009).

KATI	YARI KATI	SIVI
• Toz • Kaşe • Kapsül • Tablet • Draje • Pilül • Süpozituar • Sabunlar	• Pomad-Merhem • Pat • Macun • Liniment • Lapalar • Yakılar • Transdermal terapötik sistem TTS	• Solüsyon • Tendür • Ekstre • Şurup • Posyon • İksir-eliksir • Süspansiyon • Lavman • Gargara • Losyon • İnfüzyon • Aerosol • Sprey • Emülsiyon • Kollutuar • Kolir

Şekil 2.12. İlaçların farmasötik şekilleri

2.9. Kontrollü İlaç Sistemleri

Kontrollü salım, etkin maddenin sistem içerisinde istenilen sürede, belirlenmiş bir hızla ve gereken miktarda çıkacak şekilde tasarımının yapıldığı bir yöntemdir. Farklı uygulama yollarından verilmek üzere veya etki yerine hedeflendirilmek üzere hazırlanan taşıyıcı sistemler de kontrollü salım sistemleri arasındadır (Ekmen ve Doğan, 2009). Kontrollü salımın başlıca uygulama alanı, ilaç taşınmasıdır. Kontrollü ilaç taşıma sistemlerinin çalışmaların asıl amacı vücuda alınan ilaç miktarını minimize etmek ilaç alım sıklığını azaltmak, hastanın ilaçların yan ve zararlı etkilerden daha az etkilenmesini sağlayarak hastanın daha iyi yaşamasını hedeflemektedir (Ekmen ve Doğan, 2009). İlaç alımında sıklıkla kullanılan klasik yöntemler, tablet ya da kapsüllerin ağızdan alımı ya da enjeksiyon şeklinde gerçekleşmektedir ve bu yöntemler sık ve tekrarlanan dozlarda ilaç alımını gerektirmektedirler. İlaç alımını takiben kandaki ilaç derişiminin başlangıçta bir süre arttığı, daha sonra çok kısa bir süre için sabit kalarak hızla azaldığı dikkati çekmektedir. Derişimin düşme süresi, ilacın metabolize edilme, parçalanma ya da etki alanından uzaklaşma gibi yollarla sisteme yararsız hale gelme hızına bağlıdır. İlacın kan plazmasındaki derişimi, etkin düzeyin altına düşebilir ya da toksik bölgeye çıkabilir. Etkin düzeyin altındaki ve toksik düzeydeki bölgeler boşa harcanmış ilaç miktarlarını ifade eder. Ayrıca, ilaç derişiminin etkin düzeyin altına düşmesi ya da toksik düzeyin üzerine çıkması hastada



Şekil 2.14. Kandaki ilaç seviyesi a) Geleneksel salım sistemi b) Kontrollü salım sistemi

2.9.1. Kontrollü İlaç Salınım Mekanizmaları

Kontrollü ilaç salım mekanizmaları Tablo 2.6’ da verilmiştir (Ay, 2010).

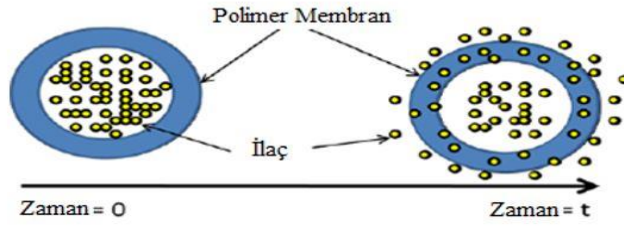
Tablo 2.6. Kontrollü ilaç salınım mekanizmaları

1. Difüzyon Kontrollü Sistemler	2. Kimyasal Kontrollü Sistemler	3.Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler	4.Ayarlanabilen Sistemler
- Membran Sistemler (rezervuar)	- Biyobozunur Sistemler	- Şişme Kontrollü Sistemler	- Dışarıdan Ayarlanan Sistemler
- Matriks Sistemler (monolitik)	- Polimer Zincire Takılı Sistemler	- Ozmotik Kontrollü Sistemler	- Kendi Kendine Ayarlanabilen Sistemler

Difüzyon Kontrollü Sistemler

Difüzyon kontrollü sistemlerde etken maddenin spesifik salım hız profili önceden programlanmıştır. Bu sistemler de ilaç salımı suda çözünmeyen polimerden difüzyon yolu ile sağlanmaktadır. Difüzyon polimer matriksin gözeneklerinde ve polimer zincirleri arasındaki geçişlerde olmaktadır.

- Membran kontrollü sistemler: Şekil 2.16’ da verildiği gibi bu sistemlerde ilaç polimerik bir membran ile kaplanmıştır ve salım hızı etken maddenin dağılma ve difüzyon katsayıları ile membranın kalınlığı belirlenerek tahmin edilmektedir. Şekil 2.15.’ de gösterilmiştir.



Şekil 2.15. Membran sisteminden ilaç salımının şematik gösterimi

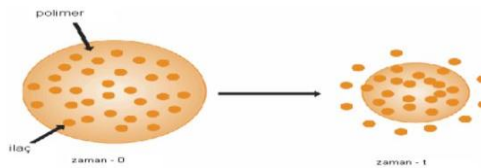
- **Matriks sistemler:** Etken madde polimer matriks içerisinde homojen olarak dağıtılmış veya çözündürülmüş ise bu sistemlere matriksten salım sistemleri denilmektedir. Matriks (monolit) cihazı, rezervuar cihazından daha yüksek başlangıç salım hızı vermekte ve hemen hemen sabit bir hızda salım yapabilmektedir. (Ulu, 2015; Ay, 2010)

Kimyasal Kontrollü Sistemler

Kimyasal kontrollü ilaç salım sistemleri, sulu bir ortamda aşağıdaki mekanizmaların bir veya birden fazlası tarafından gerçekleşmektedir:

- i) Polimer sistem içeren bir ilacın kademeli olarak biyobozunması
- ii) Polimer sistemine bağlanmış ilacın içindeki kararsız bağların biyobozunması
- iii) Enjekte edilebilen ve biyolojik olarak bozunabilen mikrotaneciklerden ilacın difüzyonu

Biyobozunur Sistemler: Biyolojik olarak bozunabilen sistemler, vücutta küçük parçalar halinde bozunarak ilacı kontrollü bir biçimde salabilen polimerlerden oluşmaktadır Şekil 2.16' da biyobozunan sistemden ilaç salınımı verilmiştir. Bu sistemler de polimerler taşıyıcı olarak kullanılmaktadır ve membran veya matriks sistemlere benzemektedirler. Ancak ilacın çevrelendiği zarın veya ilacın dağıtıldığı matriksin biyobozunur yapıda olması, bu sistemlerin en büyük farkıdır (Ay, 2010; Özkut, 2012; Ulu, 2015).



Şekil 2.16. Biyobozunur sistemden ilaç salınımı



Şekil 2.17. Biyobozunur mikrokürenin kütleli aşınması ile ilaç salımı

Polimer Zincire Takılı Sistemler: Bu sistemler de polimerlerin hidrolize edilebilir taşıyıcılar olarak etkili olabilmesi için asılı aktif bölgelere sahiptir. Asılı aktif bölgelere karboksil, hidroksil, amino, sülfat ve fosfat gibi fonksiyonel gruplar hidroliz edilebilir bağ oluşturmak üzere biyoaktif bileşiğin fonksiyonel gruplarıyla reaksiyona girebilmektedir.

Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler

Bu sistemler, şişme kontrollü sistemler ve ozmotik kontrollü sistemler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

Ozmotik Sistemlerden İlaç Salımı : Bozulma, bölünme veya difüzyon temelli sistemlere alternatif olarak, ozmotik basınç ve membranın geçirgenliği ile sıfırıncı dereceden salımın sağlandığı sistemlerdir. Etkin maddenin etrafı yarı geçirgen bir membran ile kaplıdır. Bu membrana su girişi ile ilaç çözeltisi veya tanecikler membranda var olan küçük delikten dışarıya pompalanmaktadır. İlaç konsantrasyonu doygunluk konsantrasyonunun altına düşene kadar sabit hızla salım sağlanmaktadır. İlk ve son fazlar hariç ilaç salım hızı sabittir.

Şişme Kontrollü Sistemler : Şişme kontrollü salım sistemleri genel anlamda oda sıcaklığında ve vücut sıcaklığında camsı polimerlerdir. Cam tarafından su girişi başlangıçta engellenir ancak daha sonra su yüzeydeki boş hacimlere girmektedir. Camsı polimer su ile daha uyumlu bir yapı oluşturarak, şişmektedir. Suyun daha da ilerlemesine izin verildiği zaman içteki kuru tabaka ve şişmiş bir dış tabaka ayrımı gözlenmektedir. Sıklıkla şişme camdan plastikleşmeye doğru olmaktadır. Eğer ilaç cam içinde sıkışmış ise polimer şiştiği zaman salınabilir ve eğer ilaç yumuşamış matrikste suyun girişinden daha hızlı yayılıyor ise salım şişme ile kontrol edilmektedir. Bu şartlar altında, şişme, polimer zincirlerin bozulması ve ilaç salımı eş zamanlı olarak gerçekleşmektedir (Ay, 2010; Özkut, 2012; Ulu, 2015).

Ayarlanabilen Sistemler

Cevap veren polimerik taşıyıcı sistemler açık ve kapalı çevrim sistemleri olarak sınıflandırılırlar. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde, açık çevrim sistemleri darbe veya dışarıdan ayarlanabilen; kapalı sistem kendiliğinden ayarlanabilen sistemler olarak bilinmektedir. Dıştan kontrollü cihazlar da örneğin magnetik, ultrasonik, termal ve elektrik gibi dışarıdan bir başlatıcıya başvurulmaktadır. Kendiliğinden ayarlanabilen sistemlerde ise dışarıdan bir müdahaleye gerek duyulmadan geri besleme ile salım hızı kontrol edilmektedir (Ay, 2010; Özkut, 2012; Ulu,2015).

2.9.2. Kontrollü İlaç Salınım Sistemlerinin Avantaj ve Dezavantajları

✓ Kontrollü Salım Sisteminin Avantajları

- Uygulama bakımından damar içi enjeksiyon ile uygulamaya benzer ve daha ideal halidir. İlacın plazmada dalgalanmalar yaratmadan sabit bir hızda uzun bir süre boyunca salımın yapılmasını sağlayarak terapötik ilaç konsantrasyonunun daha kontrollü olmasını sağlamaktadır.
- Kandaki ilaç konsantrasyon seviyeleri terapötik çerçevenin içinde kalmaktadır. Salım sırasında olası zararlı etkilerin olması engellenmektedir.
- Dozlama sıklığı azaltılarak hasta memnuniyeti artırılmaktadır.
- Kişi başına düşen ilaç miktarını ve yan etkileri azaltması tedavinin toplam maliyetinin geleneksel yöntemlere göre daha az olmasını sağlamaktadır.

Gece ilaç alma gereksinimi olan hastalar için oldukça elverişli bir yöntemdir.

Kontrollü salım sisteminin dezavantajları

- Bazı kontrollü salım sistemlerinde inert maddeler ve pahalı özel malzemelerin gerekliliği üretimin maliyetli olmasına neden olmaktadır.
- Birçok durumda, dozajdaki ilaç miktarı geleneksel yöntem ilaçların tek dozajından fazladır. Eğer ilacın formülasyonu zarar görürse, ilaç konsantrasyonu doğrudan toksik seviyeye yükselebilmektedir. Bu nedenle, dozaj boşaltma miktarı dikkate alınması gerekmektedir.
- Kontrollü salım sisteminin uygulanmasından sonra tedaviye müdahale edilememesi ve üretim sırasında veya sonrasında oluşmuş çatlaklardan dolayı sistem güvenilirliğinin garanti edilememesi en önemli sorunlardandır.
- Tek dozu 1 mg'dan aşan terapötik maddelerin teknik olarak hazırlanması çok zor ve bazen de imkansızdır.

- İlk geçiş metaboliz olasılığı daha fazladır ve midede kalma süresine daha çok bağımlıdır.

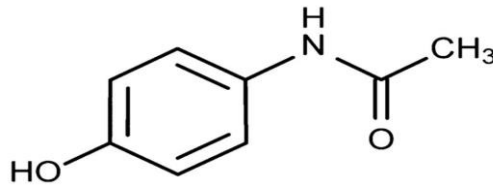
Biyolojik etkileri uzun süre devam eden ve yarılanma ömürleri (<12 saat) uzun olan ilaçlar için ideal sistemler değildirler. Yaklaşık 4 saat yarılanma ömrü olan ilaçlar için uygun sistemlerdir (Ulu, 2015).

2.10. Parasetamolün Yapısı ve Kimyasal Özellikleri

Kimyasal olarak N-asetil-para-aminofenol olarak adlandırılan parasetamol (veya N- (4-hidroksifenil) etanamid ve N- (4-hidroksifenil) asetamid analjezik ve ateş düşürücü bir ilaçtır (Aksakallı Mağden, 2020; Din, vd., 2020). Şekil 2.18' de parasetamolün açık kimyasal formülü verilmiştir. Parasetamol ve asetaminofen sırasıyla Avrupa ve ABD'de aynı ilaç molekülü için kullanılan iki farklı isimdir. Ağrı, soğuk algınlığı ve ateş tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Parasetamolün etki mekanizması tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, parasetamolün prostaglandin sentezinin inhibisyonunda aktif rol oynadığı ve merkezi sinir sisteminde siklooksijenaz enzimleri için oldukça seçici olduğu bilinmektedir. Tablo 2.7' de parasetamolün kimyasal ve fiziksel özellikleri verilmiştir. Parasetamol, zayıf asit özelliğine sahip bir ilaç bileşimidir. (Aksakallı Mağden, 2020; Din, vd., 2020).

Tablo 2.7. Parasetamolün kimyasal ve fiziksel özellikleri

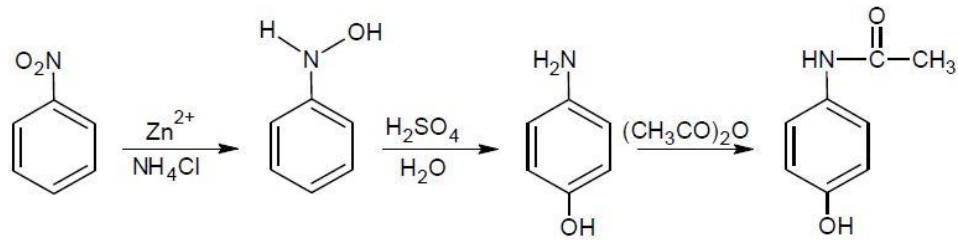
Moleküler formülü	C ₈ H ₉ NO ₂
Molekül ağırlığı	151 g/mol
Erime noktası	169 C°
Sudaki çözünürlüğü	1,4 g/100 ml'(20 °C)
Yoğunluđu	1,263 g/cm ³
Çözücöleri	Su ve Alkol
Yapısı	Kristalize
Renk	Beyaz



Şekil 2.18. Parasetamolün açık kimyasal formülü

Parasetamol'ün Sentezi

Parasetamol sentez yolağı Şekil 2.19' daki gibi parasetamol nitrobenzenin amonyum klorür ile çinko katalizörlüğü eşliğinde tepkimeye sokulduktan sonra sülfürik asitle ve daha sonra asetik asit anhidriti ile tepkimeye sokulmasıyla elde edilmiştir. (Pirol,2009).



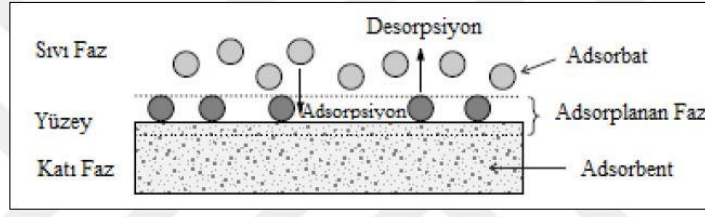
Şekil 2.19. Parasetamolün sentez yolağı

2.11. Adsorpsiyon

Çeşitli moleküllerin temas halinde bulunduğu yüzeydeki çekme kuvvetlerine bağlı olarak yüzeye tutunmasına *adsorpsiyon*, bu işlemde kullanılan tutucu maddeye *adsorban*, tutunan taneciklerin yüzeyden uzaklaşmasına da *desorpsiyon* adı verilmektedir. Adsorpsiyon olayı yüzeyde gerçekleştiği için, bir katı veya bir sıvının yüzeyindeki derişim değişmesi olarak da bilinmektedir. Konsantrasyonun artışı halinde *pozitif adsorpsiyon*, azalışı halinde *negatif adsorpsiyon* denir. Adsorpsiyonu etkileyen en önemli parametreler sıcaklık, pH, iyon etkisi, modifikasyon, nem, yüzey alanı, çalkalama hızı, çalkalama süresidir. Şekil 2.20'de adsorpsiyon olayı şematik olarak gösterilmektedir (Yiğit, 2017).

Bir çözeltide bulunan adsorbatın adsorbent tarafından adsorplanması işlemi başlıca 4 aşamada gerçekleşmektedir: (Yiğit, 2017).

- Gaz ya da sıvı fazda bulunan adsorbat, adsorbanı kapsayan bir film tabakası sınırına doğru difüze olur (*bulk solution transport*).
- Film tabakasına gelen adsorbat buradaki durgun kısımdan geçerek adsorbanın gözeneklerine doğru ilerler (*film mass transfer/ boundary layer diffusion*).
- Adsorbanın gözenek boşluklarında hareket ederek adsorpsiyonun meydana geleceği yüzeye doğru ilerler (*intraparticle diffusion*).
- En son olarak da adsorbatın adsorbanın gözenek yüzeyine tutunması meydana gelir (*sorpsiyon*).



Şekil 2.20. Adsorpsiyonun temel kavramları

Adsorpsiyon kendiliğinden olan bir olay olduğundan, serbest enerji değişimi negatiftir ($\Delta G < 0$). Bu olayda moleküller katı yüzeyinde, gaz içindeki veya çözünmüş haldeki durumlarına göre daha düzenli bir biçimlenmeye sahip olduklarından, aynı zamanda serbestlik derecesi de azaldığından entropi değişimi de negatiftir. ($\Delta S < 0$). Bu durumda aşağıdaki termodinamik bağıntıya göre sabit sıcaklıkta (T), entalpi değişimi (ΔH) her zaman negatiftir. Adsorpsiyon her zaman ısı veren (ekzotermik), adsorpsiyonun tersi olan desorpsiyon ise ısı alan (endotermik) bir olaydır (Başar, 2016).

Bir çok etkenlere bağlı olan adsorpsiyon olaylarındaki davranışlar, adsorpsiyon izotermi olarak adlandırılan bağıntılarla ifade edilmektedir. Sabit sıcaklıkta adsorban tarafından adsorplanan madde miktarı ile denge basıncı veya konsantrasyonu arasındaki bağıntıya adsorpsiyon izotermi adı verilir. Adsorbentin birim kütlesi başına adsorpladığı madde miktarı (mg/g) adsorbentin adsorpsiyon kapasitesi olarak tanımlanır ve q_e değeri ile gösterilir.

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

C_0 : Başlangıç konsantrasyonu, (mg/L)

C_e : Adsorplanan maddenin derişimi, (mg/L)

V : Hacim (L)

m : Adsorbent dozu (g)

q_e : m kütlesinin adsorpladığı madde miktarı (mg/g)

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Malzemeler

Tez çalışmasında kullanılan malzemeler ve tedarik edildikleri firmalar Tablo 3.1’ de verilmiştir.

Tablo 3.1. Tez çalışmasında kullanılan malzemeler

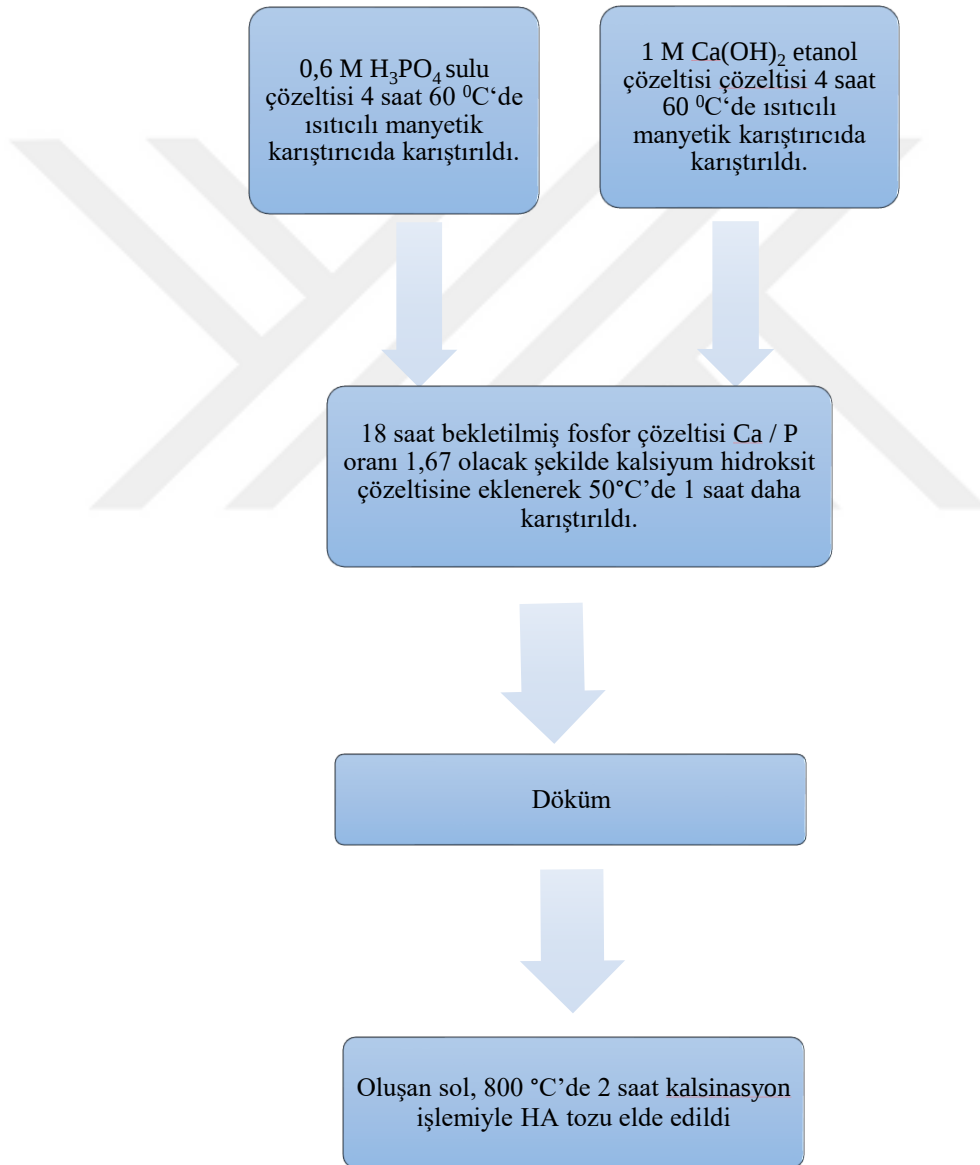
MALZEME	TEDARİK EDİLEN FİRMA
PLA2003D	Nature Works Ingeo
Kloroform	Carlo Erba Reagents S.A.S.
PEG	Aldrich Chemistry
Tetraetil ortosilikat (TEOS)	Merck % 99,0
Trietil fosfat (TEP)	Merck
Sodyum nitrat (NaNO_3)	Merck
Nitrik asit (HNO_3)	Aldrich Chemistry
Kalsiyum nitrat tetrahidrat ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$)	Tekkim % 98,0
Deiyonize su	
Fosforik asit (H_3PO_4)	Sigma-Aldrich % 87,0
Kalsiyum hidroksit ($\text{Ca}(\text{OH})_2$)	Tekkim % 98,0
Sodyum klorür (NaCl)	Tekkim
Hidroklorik asit (HCl)	Sigma-Aldrich % 36,5-38
Parasetamol	Bilim İlaç

Tablo 3.2. Deneysel süreçte kullanılan cihazlar

CİHAZLAR	MARKA
Manyetik karıştırıcı	Wisestir
Isıtıcı manyetik karıştırıcı	Wisestir
Analitik terazi	BEL
Etüv	Memmert
Ph metre	Hannah instruments
Kül fırın	Protech
UV-vis spektrofotometre	Agilent Technologies Carry60
FTIR	Perkin Elmer
Mikrometre	Outside Dijital

3.2. Sol-jel yöntemi ile hidroksiapatit (HA) sentezi

100 mL 0,6 M H_3PO_4 sulu çözeltisi ve 100 mL 1 M $Ca(OH)_2$ etanol çözeltisi 4 saat $60\text{ }^{\circ}C$ 'de ısıtıcılı manyetik karıştırıcı ile kuvvetli karıştırıldı. Karıştırılan çözeltiler 18 saat bekletildi ve fosfor çözeltisi Ca / P oranı 1,67 olacak şekilde kalsiyum hidroksit çözeltisine eklenerek $50\text{ }^{\circ}C$ 'de 1 saat daha karıştırıldı. Oluşan sol, $800\text{ }^{\circ}C$ 'de 2 saat kalsine edilerek HA tozu elde edildi. Şekil 3.1' de Sol-jel yöntemiyle hidroksiapatit üretimi akış şemasında verilmiştir. Elde edilen hidroksiapatit Şekil 3.2'de gösterilmiştir.



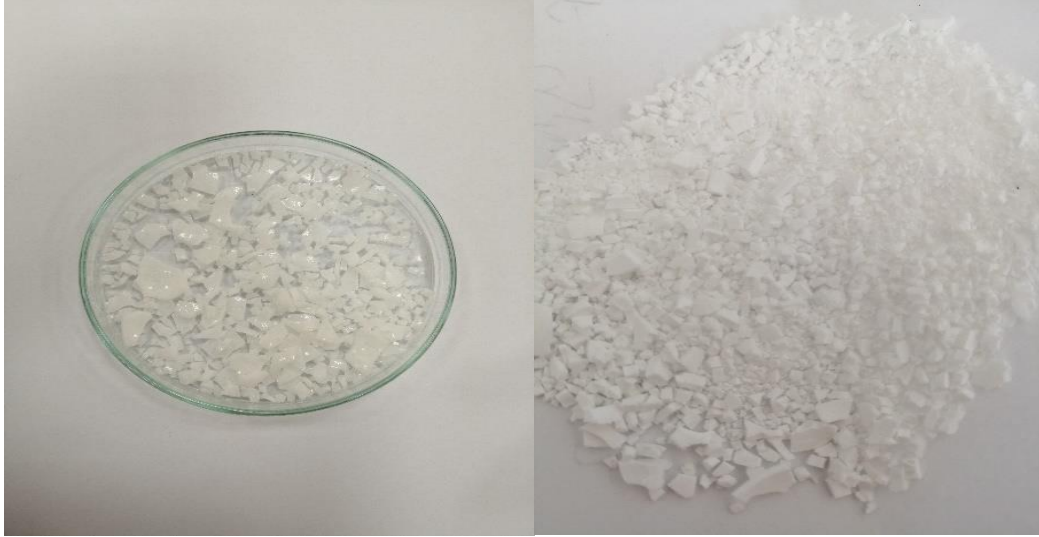
Şekil 3.1. Sol-jel yöntemi ile hidroksiapatit (HA) üretim akım şeması



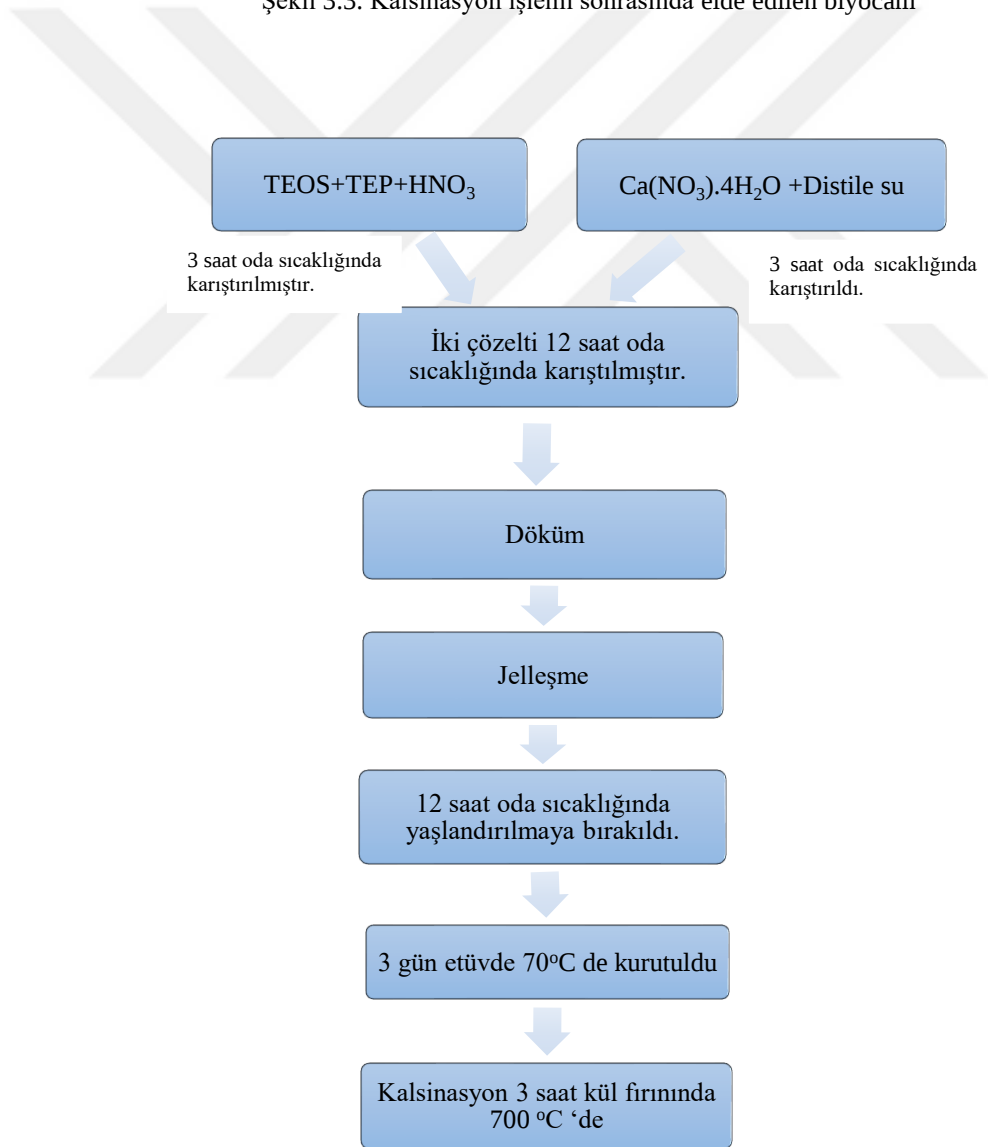
Şekil 3.2. Kalsinasyon işlemi sonrasında elde edilen hidroksiapatit

3.3. Sol-jel yöntemi ile biyocam (BG) sentezi

Toz haldeki Kalsiyum nitrat tetra hidrat ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) distile suda çözünmesi için 3 saat boyunca oda sıcaklığında 100 rpm de manyetik karıştırıcı yardımıyla gerçekleştirildi. 0,1 M (%67) HNO_3 çözeltisine (%99) TEOS damla damla ilave edilerek manyetik karıştırıcıda homojenlik sağlanana kadar karıştırıldı ardından çözeltideki bulanıklık giderilene kadar TEP çözeltisi damla damla ilave edildi. Karıştırma işlemi, 3 saat boyunca oda sıcaklığında, manyetik karıştırıcıda 100 rpm de karıştırıldı. İki ayrı çözelti 3 saat sonunda birleştirilerek homojen bir karışım elde edilmesi için 12 saat daha karıştırıldı. Elde edilen jel karışımı 12 saat oda sıcaklığında yaşlandırılmaya bırakıldı. Ardından 2 ayrı petri kabına döküldü. 3 gün etüvde 70 °C' de kurutulmaya bırakıldı. Kalsinasyon işlemi için 3 saat kül fırınında 700 °C' de bekletildi. Biyocam üretiminde sol jel prosesinin adımları Şekil 3.3' de verilmiştir. Şekil 3.4' de elde edilen biyocam kristalleri ve denemelerde kullanılmak üzere öğütülmüş hali verilmiştir.



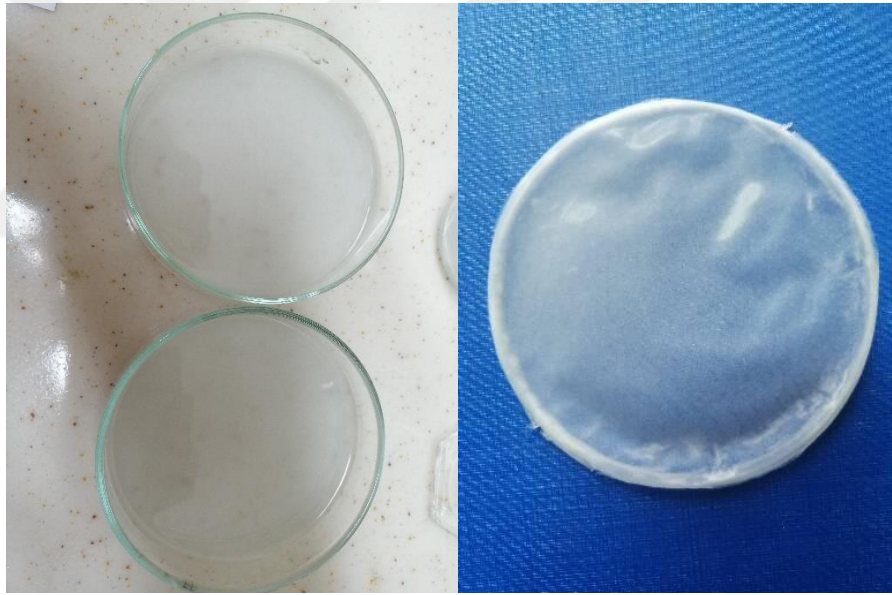
Şekil 3.3. Kalsinasyon işlemi sonrasında elde edilen biyocam



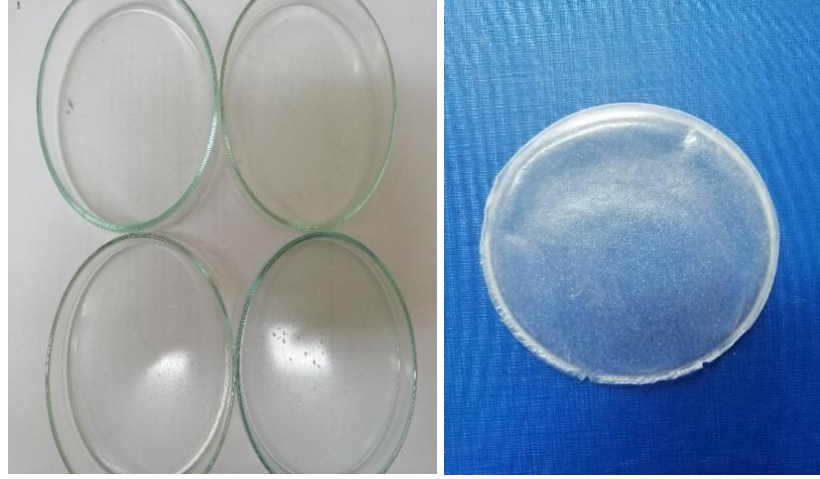
Şekil 3.4. Sol-jel yöntemi ile biyocam üretim akım şeması

3.4. HA ve BG katkılı PLA kompozit filmlerin hazırlanması (PLA/PEG/HA – PLAPEG/BG)

Polilaktik asit (PLA) içeren biyokompozitler çözücü döküm tekniği kullanılarak hazırlandı. Bu teknikte, PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozitleri Tablo 3.3’ de belirlenen (W%) oranlarda karışımlar hazırlanarak 120 rpm’ de 24 saat boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. PLA/PEG/HA - PLA/PEG /BG çözeltisini hazırlamak için çözücü olarak kloroform kullanıldı. Elde edilen karışımdan 10’ar ml alınıp cam yüzeye (petri kaplarına) döküldü. Petri kaplarına dökülen biyokompozitler 3 gün boyunca oda sıcaklığında kurutuldu. Kurutulmuş PLA/PEG/HA - PLA/PEG /BG kompozit filmler yavaşça cam yüzeyden çıkarıldı. Şekil 3.5 ve Şekil 3.6’ de biyokompozit filmlerin petri kabına dökülmüş ve çıkarılmış halleri görülmektedir. Tablo 3.4’de elde edilen kompozit filmlerin kalınlık ölçümleri (mm) verilmiştir.



Şekil 3.5. Petri kaplarına dökülen PLA/PEG/HA biyokompozitleri ve PLA/PEG/HA biyokompozit malzeme



Şekil 3.6. Petri kaplarına dökülen PLA/PEG/BG biyokompozitleri ve PLA/PEG/BG biyokompozit filmler

Tablo 3.3. HA ve BG ve Parasetamol katkılı PLA kompozit filmlerin ağırlıkça yüzdeleri

KOMPOZİT FİMLER	BİLEŞENLERİN AĞIRLIK YÜZDELERİ (W %)				
	PLA	PEG	HA	BG	Parasetamol
PLA/PEG	89,45	10,55	-	-	-
PLA/PEG/HA	86,96	10,87	2,17	-	-
PLA/PEG/BG	86,96	10,87	-	2,17	-
PLA/PEG/HA/Parasetamol	79,62	9,95	2,47	-	7,96
PLA/PEG/BG/Parasetamol	79,62	9,95	-	2,47	7,96

Tablo 3.4. HA, BG ve Parasetamol katkılı PLA bazlı kompozit filmlerin kalınlık ölçümleri

KOMPOZİT FİMLER	KALINLIK ÖLÇÜMLERİ (mm)
PLA/PEG	0,130
PLA/PEG/HA	0,131
PLA/PEG/BG	0,142
PLA/PEG/HA/Parasetamol	0,207
PLA/PEG/BG/Parasetamol	0,190

3.5. Fourier Transform İnfrared Spektrofotometresi (FT-IR)

Hazırlanan kompozitler Perkin Elmer, Spectrum Two, ABD marka FT-IR/ATR cihazı kullanılarak filmlerdeki organik bileşiklerin yapılarındaki fonksiyonel grupların ve moleküldeki bağların belirlenmesi amaçlanmıştır. Analiz için filmlerden 400-4000 cm^{-1} dalga boyu aralığında ölçüm alınmıştır.

3.6. Termogravimetrik Analiz (TGA)

Termogravimetrik analiz ile genellikle bir polimerin kaç basamaklı bir bozunma tepkimesi verdiği, bu basamakların başlangıç ve bitiş sıcaklıkları ile hızları hakkında önemli bilgiler elde edilir. Polimerlerin termal bozunma sıcaklıkları, bozunmanın başladığı ilk sıcaklık (T_d), tepkime hızının maksimum olduğu sıcaklık, (T_f) tepkimenin sona erdiği sıcaklıktır. TGA eğrisinden elde edilen bu bilgiler, polimerlerin termal kararlılıklarının karşılaştırılmasında kullanılan en önemli kriterlerdir.

Kompozit filmlerin termal analizi (TGA) verileri Ondokuzmayıs Üniversitesi'nde bulunan Karadeniz İleri Teknolojiler Araştırma Merkezinde (KİTAM) TA-SDTQ600 cihazıyla yapılmıştır. Hazırlanan kompozit filmlerin ısıl kararlılığı ve termal davranışlarının belirlenmesi için film örneği, alümina kaplanarak N_2 ortamında $10^\circ\text{C}/\text{dk}$ ısıtma hızında 500°C 'ye kadar ısıtılarak ölçüm alınmıştır.

3.7. Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC)

Tüm numunelerin termal analizi (DSC) verileri Ondokuzmayıs Üniversitesi'nde bulunan Karadeniz İleri Teknolojiler Araştırma Merkezinde (KİTAM) (DSCQ2000), cihazıyla yapılmıştır.

Bütün polimer maddeler için polimer zincirlerinde hareketliliğin hemen hemen dondurulduğu ve böylece polimer zincirinin hareketsiz hale geldiği bir sıcaklık bulunmaktadır. Bu sıcaklığa camsı geçiş sıcaklığı (T_g) denilmektedir. Bu sıcaklığın üstünde, malzemede, polimer zincirlerinin bölgesel ve ondülamsı katlanma hareketlerine olanak sağlayacak yeterli termal enerji bulunmaktadır. Amorf polimerlerde, bu hareketler sayesinde malzeme plastik veya elastik özellik gösterebilmektedir. T_g 'nin altında, polimer zincirinin bütününe kapsayan hareketler durduğundan, aynı malzeme, esnemez, sert ve genellikle kırılğan hale gelmektedir. Polimer maddeler ısıtılıp, belirli bir sıcaklığa gelindiğinde, malzemenin kristal yapı

elemanlarının tümü, ergimiş kısımla denge haline ulaşır. Diğer bir deyişle kristal bölgelerde katı kristal ile ergimiş polimer denge halindedir (Akarsu, 2011).

Düşük molekül ağırlıklı diğer kristal yapıları maddelerin aksine, polimer maddelerde, keskin bir ergime sıcaklığı yerine, ergime sıcaklığı aralığı gözlenmektedir. Bunun nedeni, kristal yapıları bölgelerde yapıların tam ve mükemmel bir biçimde birbirinin aynı olmamasıdır. Gözlenen bu sıcaklığa kristal ergime noktası (T_m) denilmektedir. Polimer maddelerde kristallenmenin oranı arttıkça, T_m yükselmekte, ergime sıcaklık aralığı daralmaktadır (Akarsu, 2011).

Diferansiyel tarama kalorimetresi (DSC), kompozitlerin camsı geçiş sıcaklığı (T_g), erime noktası sıcaklığı (T_m), erime entalpisi (ΔH_m) gibi termal özelliklerini belirlemek amacı ile -30 °C ile 300 °C aralığında 10 °C/dk ısıtma hızı altında analizleri yapılmıştır. Film örnekleri, 10 °C/dk ısıtma hızı altında önce 25 °C ‘den 300 °C’ye kadar ısıtılmış, aynı ısıtma hızında -30 °C’ye soğutulmuş ve sonra 300 °C’ye tekrar ısıtılmıştır.

3.8. Su Tutma Yüzdesi (%)

Hazırlanan PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozitlerden 1 cm² kesilen filmlerin ilk tartımları alınmıştır. Saf su içerisinde belirli sürelerle bekletilerek bu sürelerin sonunda numunede meydana gelen kütle farkı belirlenerek, malzemenin absorpsiyon kapasitesi, Eşitlik 3.3 kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\% Su Tutma = \frac{[W_1 - W_0]}{W_0} \times 100 \quad (3.3)$$

3.9. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM-EDS)

Kompozit filmlerin ve katkı malzemelerinin yüzey karakterizasyonlarını belirlemek amacıyla, film örnekleri altın ile kaplanarak yüzey görüntüleri belirlenmiştir. Tüm numunelerin taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntülemeleri Ondokuzmayıs Üniversitesi’nde bulunan Karadeniz İleri Teknolojiler Araştırma Merkezinde (KİTAM) Jeol JSM-7001F elektron mikroskobu vasıtasıyla yapılmıştır.

3.10. Kompozit Filmler İle Parasetamol Adsorpsiyonun İçin İzoterm Çalışmaları

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü Araştırma laboratuvarında bulunan Agilent Technologies Carry 60 UV-Vis cihazın kullanılarak analiz sonuçları ölçülmüştür.

Langmuir izotermi

Adsorban ile dengede bulunan adsorplanan madde miktarını, çözelti denge derişimine ya da basıncına bağlayan grafiğe adsorpsiyon izotermi denir. Bir adsorpsiyon en iyi izoterm verilerinden yorumlanabilir. Bir adsorbanın yüzey alanı ve gözenekliliğini adsorpsiyon izotermelerinden yararlanarak anlayabiliriz. Adsorban tarafından tutulan maddenin miktarı, derişimin ve sıcaklığın bir fonksiyonudur. Tutulan maddenin büyüklüğü sabit bir sıcaklıkta derişimin bir fonksiyonu olarak belirlenir ve sonuç adsorpsiyon izotermi olarak adlandırılır (Tasmakıran, 2010).

Langmuir denklemi aşağıdaki gibi verilebilir;

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{Q_{max}K_L} + \frac{C_e}{Q_{max}} \quad (3.1)$$

Burada,

C_e : Adsorpsiyon sonunda çözeltide bulunan maddenin derişimi (mg/L)

q_e : Adsorbanın birim miktarı üzerine adsorplanan madde miktarı (mg/g)

Q_{max} : Maksimum adsorpsiyon kapasitesi (mg/g)

K_L : Langmuir sabiti (L/mol veya L/mg)

Freundlich izotermi

Çoğu sistem, Langmuir denkleminden sapmalar gösterir. Bunun sebebi çoğunlukla yüzeylerin homojen olmaması ve adsorplanmış moleküller arasında etkileşmelerin meydana gelmesidir. Bu izoterm belli miktarda adsorban tarafından adsorplanan madde miktarının önce hızla artacağı, daha sonra ise, yüzeyin adsorplanan moleküller ile dolgunlaşması sebebiyle adsorplanma hızının azalacağı temeline dayanmaktadır. Freundlich modeli heterojen bir adsorpsiyon yüzeyi üzerinde elde edilir (Tasmakıran, 2010).

Freundlich izotermi olarak denklem 3.2' de, lineerleştirilmiş hali ise denklem 3.3' de verilmiştir.

$$q_e = K_f C_e^{1/n} \quad (3.2)$$

$$\ln(q_e) = \ln(K_f) + 1/n \cdot C_e \quad (3.3)$$

q_e : Birim adsorban başına adsorplanan madde miktarı (mg/g)

K_f : Deneysel yolla belirlenen adsorpsiyonun kapasitesini belirten sabit
((mg/g)(L/mg)^{1/n})

n : Adsorpsiyon şiddetini ifade eden sabit (Freundlich izoterm sabiti)

C_e : Denge halinde bulunan çözeltideki adsorbat konsantrasyonu (mg/L veya mol/L)

Temkin izotermi

Bu izotermde, absorbe olan maddeler arasındaki etkileşimler göz önüne alınmaktadır. Çözelti içindeki tüm moleküllerin adsorpsiyon entalpisi dikkate alınarak geliştirilmiştir. Temkin izotermi ifade eden eşitlik aşağıda verilmiştir.

$$q_e = B \ln A_T + B \ln C_e \quad (3.4)$$

b : değeri adsorpsiyon ısısı ile ilgili sabittir (J.mol⁻¹) ve **$B=RT/b_T$** şeklinde ifade edilir.

b_T : Temkin izoterm sabitidir. (kJ/mol)

A_T : Denge bağlanma sabitidir (L mg⁻¹).

T : Mutlak sıcaklıktır(K).

R : İdeal gaz sabitidir. (J.mol⁻¹ K).B

A_T değerleri sırasıyla q_e ye karşı $\ln C_e$ çizilen lineer grafiğin eğim ve kesim noktasından hesaplanır.

3.11. Kompozit Filmler İle Parasetamol Adsorpsiyonun İçin Kinetik Çalışmaları

Sıfır derece kinetik model: Belirli dozlarda ilacın çözünerek yavaşça salımı denklem 3.5 ile ifade edilebilmektedir.

$$Q_0 - Q_t = K_0 t \quad (3.5)$$

Denklem 3.5'in düzenlenmesi ile Denklem 3.6 elde edilmektedir.

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (3.6)$$

Q_t : t zamanında çözünen ilaç miktarı

Q_0 : Başlangıçta çözeltide bulunan ilaç miktarı (genellikle, $Q_0=0$)

K_0 : Sıfır derece salım katsayısı (konsantrasyon/zaman) (mg/L.t)

Elde edilen birikimli ilaç miktarlarının zamana karşı grafiğinin çizilmesi ile salım profili oluşturulmaktadır.

Birinci derece kinetik model: Birinci derece salım kinetiğine sahip ilaç salımı verilen Denklem 3.7 ile ifade edilebilmektedir. (Kahraman,2016)

$$\log C = \log C_0 - \frac{Kt}{2,303} \quad (3.7)$$

C_0 : ilacın başlangıçtaki konsantrasyonu,

K : birinci derece oran sabitidir

t : zaman şeklinde ifade edilir.

Elde edilen veriler, $- K / 2,303$ eğimine sahip düz bir eğri verecek olup, zamana karşı ilacın log kümülatif yüzdesi olarak işaretlenir.

Higuchi kinetik modeli: Bir matris sisteminden gerçekleşen ilaç salımını tanımlamayı amaçlayan ilk matematik model, 1961 yılında Higuchi tarafından ileri sürülmüştür. Başlangıçta düzlemsel sistemler için tasarlanmış olsa da, ilerleyen zamanlarda farklı geometrik ve gözenekli sistemlere de uygulanmıştır. Model eşitliği denklem 3.8’de verilmiştir.

$$f_t = Q = A\sqrt{D(2C - C_s)}C_s t \quad (3.8)$$

Q : t zamanında birim yüzey alanından salınan ilaç miktarı

A : İlaç taşıyıcı yüzey alanı

D : Matris içerisindeki ilaç difüzyon katsayısı

C_s : Matris içerisindeki ilaç çözünürlüğü

C : Matris içerisindeki başlangıç ilaç konsantrasyonu

Higuchi modeli; matris içerisindeki başlangıç ilaç konsantrasyonunun ilaç çözünürlüğünden çok yüksek olması, ilaç difüzyonunun tek boyutta gerçekleşmesi, ilaç parçacıklarının sistemin kalınlığından küçük olması, matris şişmesi ve bozunmasının ihmal edilebilir olması, ilaç yayılma katsayısının sabit olması, salım ortamı içerisine tam batırılmanın gerçekleşmiş olması hipotezlerine dayanmaktadır. Higuchi modeli genellikle denklem 3.9’de verilen basitleştirilmiş hali ile kullanılmaktadır. K_H , Higuchi çözünme katsayısını ifade etmektedir. Elde edilen veriler, birikimli % ilaç salım miktarına karşı zamanın karekökü olarak grafik haline getirilmektedir (Kahraman, 2016).

$$f_t = Q = K_H \sqrt{t} \quad (3.9)$$

İkinci derece kinetik modeli:

Adsorpsiyon prosesi için Ho ve Mckay tarafından geliştirilen denklem şu şekildedir: (Orbak, 2009).

$$\frac{t}{Q_t} = \left(\frac{1}{k_2 Q_e^2}\right) + \left(\frac{1}{Q_e} x t\right) \quad (3.10)$$

Q_t : t zamanında birim yüzey alanından salınan ilaç miktarı

Q_e : Dengede adsorbentin birim kütlesi başına adsorpladığı madde miktarı

k_2 : 2. Derece mertebeden adsorpsiyon hız sabiti

Tablo 3.5. İlaç salım eğrilerini tanımlamak için kullanılan matematiksel modeller

Sıfıncı Derece	$Q_t = Q_0 + K_0 t$
Birinci Derece	$\ln Q_t = \ln Q_0 + K_1 t$
İkinci Derece	$\frac{t}{Q_t} = \left(\frac{1}{k_2 Q_e^2}\right) + \left(\frac{1}{Q_e} x t\right)$
Hixson-Crowell	$Q_0^{1/3} - Q_1^{1/3} = K_t t$
Weilbull	$\log\left(-\ln\left(1 - \left(\frac{Q_t}{Q_\infty}\right)\right)\right) = b \times \log t - \log a$
Higuchi	$Q_t = K_H \sqrt{t}$
Baker- Lonsdale	$\left(\frac{3}{2}\right) \left[1 - \left(-1 \left(\frac{Q_t}{Q_\infty}\right)^{2/3}\right)\right] - \frac{Q_t}{Q_\infty} = K_t$
Korsmeyer- Peppas	$\left(\frac{Q_t}{Q_\infty}\right) = K_k t^n$
Quadratic	$Q_t = 100(K_1 t^2 + K_2 t)$
Logistic	$Q_t = A/[1 + e^{-K(t-y)}]$
Gompertz	$Q_t = A e^{-e^{-K(t-y)}}$

3.12. PLA/PEG/HA Kompozit Filmlerin Gaz Geçirgenlikleri ve Seçicilikleri

PLA/PEG/HA kompozitler için gaz geçirgenlik deneyleri Şekil 3.7' de gösterilen gaz geçirgenlik cihazı kullanılarak yapıldı.

2 gün ve 3 gün oda sıcaklığında kurutulan PLA/PEG/HA biyokompozitler oda sıcaklığında farklı basınçlarda (1 bar ve 4 bar), sabit hacim uygulanarak gerçekleştirildi. O₂ ve CO₂ gazlarının geçirgenlik ve seçicilik değerleri tespit edildi. Geçirgenlik değerleri Eşitlik (3.11) kullanılarak hesaplandı.

$$P = \left(\frac{dp}{dt}\right) \frac{V T_0}{A \Delta P} x \frac{L}{T P_0} \quad (3.11)$$

P: Geçirgenlik, barrer (1 barrer = $1 \times 10^{-10} \text{ cm}^3 \text{ cm/cm}^2 \text{ s cmHg}$)

dp/dt : Geçirgenlik deneyinde elde edilen doğrunun eğimi

V: Alt hacim, cm^3

ΔP : Membran yüzeyleri arasındaki basınç farkı, cmHg

A: Membran alanı, cm^2

L: Membran kalınlığı, cm

T: Oda sıcaklığı, K

T_0 : Standart sıcaklık, K

P_0 : Standart basınç, cmHg

Gazların geçirgenlikleri birbirine oranlanarak (Eşitlik 3.12) membranın gaz seçiciliği belirlendi.

$$\alpha_{AB} = P_A/P_B \quad (3.12)$$

Etkili membran alanı 49.2 cm^2 alt hacim 30.2 mL olarak tespit edilmiştir. dp/dt olarak ifade edilen ve geçirgenlik deneyinde elde edilen doğrunun eğimi, bilgisayara bağlı basınç transdüseri ile basınç değişimleri okunarak elde edildi. Doğrunun eğimi hesaplanmış eşitlik 3.11'deki formülde yerine koyularak geçirgenlik değerleri barrer cinsinden bulundu.



Şekil 3.7. Gaz geçirgenlik cihazı

3.13. X Işını Kırınımı (XRD)

Sol-jel yöntemiyle sentezlenen hidroksiapatit numunesinin X-ışını analizleri Ondokuzmayıs Üniversitesi'nde bulunan Karadeniz İleri Teknolojiler Araştırma Merkezinde (KİTAM) Rigaku Smartlab X-ışını kırınım ölçer ile Cu K α radyasyon kullanılarak $2\Theta = 20^\circ - 50^\circ$ açısal aralıkda, $1^\circ / \text{dk}$ hızla gerçekleştirilmiştir.

X-ışını kırınımı sonuçları kullanılarak numunelerin ortalama kristal boyutu (D), aşağıdaki Scherrer denklemi yardımıyla hesaplanabilir (Bağcı, 2017; Çetin, 2011).

$$D = \frac{K\lambda}{\beta \cos \theta} \quad (3.13)$$

K: Şekil faktörü ($\sim 0,9$)

D: Kristal çapı (nm)

2Θ : Pik pozisyonu (2Θ)

λ : Dalga boyu (Å), (1,54178 Å)

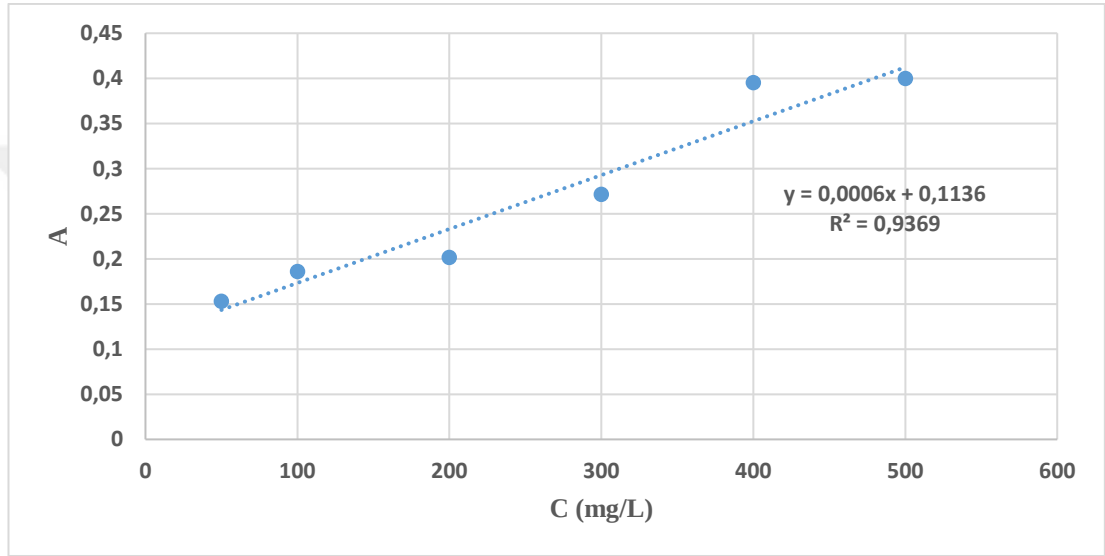
Θ : Bragg derecesi

β : maksimum pikin yarı yükseklikteki genişliğidir. (rad)

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Adsorpsiyon Çalışması

İlk olarak parasetamolün 50, 100, 200, 300, 500 mg/ L konsantrasyonlardaki çözeltileri hazırlanmış ve boş çözeltiye (deiyonize su) karşı UV spektrofotometrede 243 nm’ de adsorbans değerleri ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar ile parasetamol konsantrasyonuna karşı adsorbans değerleri grafiğe geçirilerek kalibrasyon eğrisi şekil 4.1’deki gibi elde edilmiştir.



Şekil 4.1. Kalibrasyon Grafiği

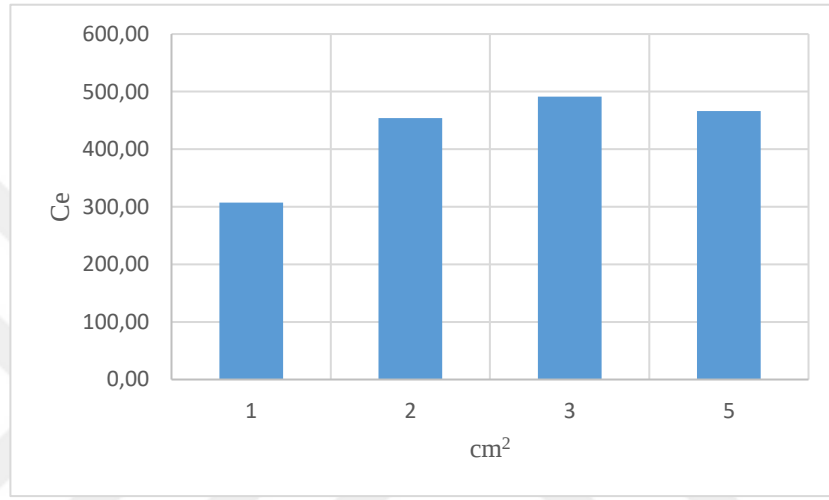
Şekil 4.1’ de elde edilen grafiğin denklemi adsorpsiyon izoterm ve kinetik çalışmalarında derişim hesaplamalarında kullanılmıştır.

4.1.1. Doz Çalışması

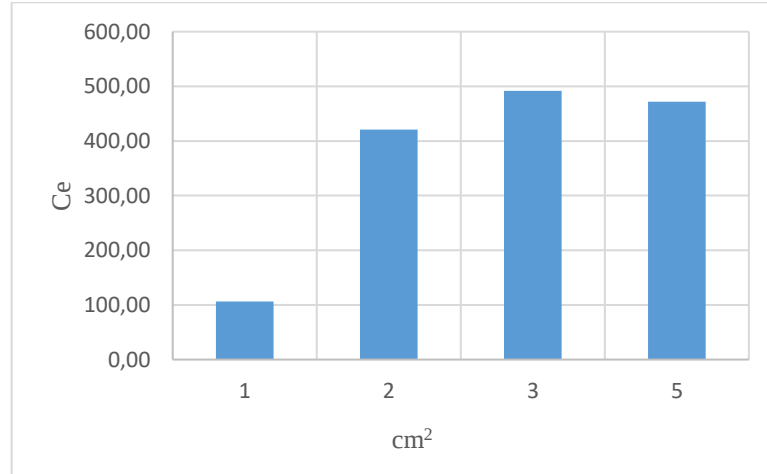
PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozitlerinden 1, 2, 3, 5 cm² kesildi ve tartımları yapılarak ağırlık değerleri bulundu. Kesilen parçalar, birer erlene yerleştirildi ve üzerine konsantrasyonu 500 mg/L olan parasetamol çözeltisinden 50 mL ilave edildi. Hazırlanan karışımlar ısı kontrollü çalkalayıcıda 25 °C’de, 150 rpm’ de 1 saat karıştırıldı ve parasetamol yüklenmiş kompozit filmler çözeltiden alındı. Kalan çözeltiler, Uv-Vis spektrofotometrede 243 nm’ de ölçüldü. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG Tablo 4.1’de doz çalışması sonuçları verilmiştir. Şekil 4.2 ve Şekil 4.3’de sırasıyla PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozitler için doz çalışması grafiği verilmiştir.

Tablo 4.1. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozitler doz çalışması sonucu elde edilen veriler

	PLA/PEG/HA	PLA/PEG/BG
cm ²	Parasetamol Yükleme Oranı (%)	Parasetamol Yükleme Oranı (%)
1	61,40	21,20
2	90,83	84,13
3	98,27	98,33
5	93,20	94,40



Şekil 4.2. PLA/PEG/HA kompozit için doz çalışması



Şekil 4.3. PLA/PEG/BG kompozit için doz çalışması

PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozitlere uygulanan doz çalışması sonucu elde edilen verilere göre 3 cm² hazırlanan PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozit filmlerde parasetamol yükleme yüzdesi 98,27 % ve 98,33 % olarak bulundu. 5 cm² PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozit filmlerin parasetamol yükleme yüzdesi, 3

cm² kompozit filmlerin parasetamol yükleme yüzdesine yakın değerler bulunmuştur. En yüksek PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozit filmlerin parasetamol yükleme yüzdesi 3 cm² bulunmuştur.

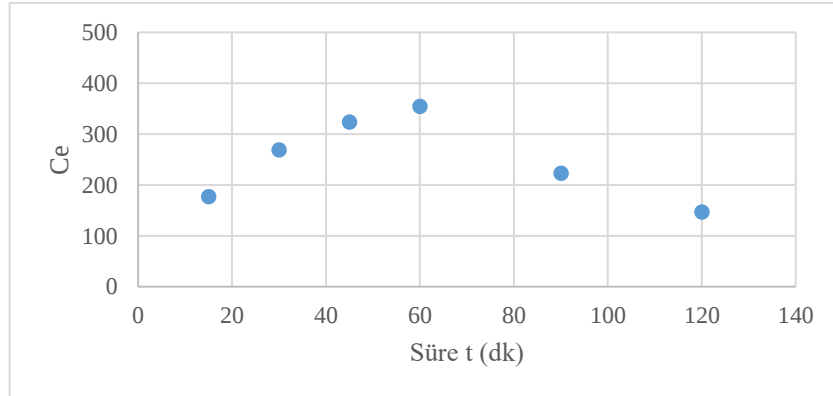
En uygun adsorbent miktarını belirlemek için yapılan çalışmada, PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozit filmlerin alanları 3 cm² olarak belirlenmiştir

4.1.2. Süre Çalışması

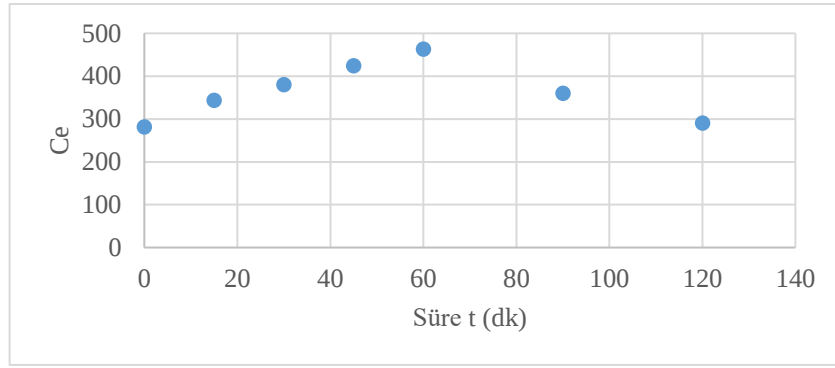
Parasetamol başlangıç konsantrasyonu C₀=500 mg/L olacak şekilde hazırlandı. Doz çalışması ile belirlenen 3 cm² boyutlarında kesilmiş PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozit filmler, 500 mg/L parasetamol çözeltisinden 50 mL alınarak hazırlanarak erlenlere ayrı ayrı yerleştirildi. Farklı süreler boyunca (15, 30, 45, 60, 90 ve 120 dk) ısı kontrollü çalkalayıcıda, 25 °C’ de ve 150 rpm’ de karıştırıldı. Boş çözeltiye karşı 243 nm’ de UV-vis spektrofotometrede ölçümleri yapıldı.

Tablo 4.2. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozit süre çalışması sonuçları

Süre	PLA/PEG/HA	PLA/PEG/BG
t dk	C _e	C _e
15	177,00	344,00
30	269,33	380,33
45	324,00	424,50
60	354,83	463,67
90	223,00	360,00
120	147,33	290,50



Şekil 4.4. PLA/PEG/HA kompozit konsantrasyon-zaman grafiği



Şekil 4.5. PLA/PEG/BG kompozit konsantrasyon-zaman grafiği

PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozit filmlerin analiz sonuçları Tablo 4.2’de ve Şekil 4.4. ve Şekil 4.5.’de konsantrasyon zaman grafiğinde de verildiği gibi en yüksek adsorplama kapasitesinin 60 dakikada olduğu, 60 dakikadan sonra kompozit filmlerin salım yapmaya başladığı görülmektedir.

4.1.3. Adsorpsiyon İzoterm Modelleri

50, 75, 100, 250 ve 500 mg/ L konsantrasyonlarında hazırlanan parasetamol çözeltilerinden bir erlene 50 mL alınarak, 3 cm² boyutlarında kesilmiş PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozit filmler, 60 dk boyunca ısıtıcılı çalkalayıcıda 25 °C’ de ve 150 rpm’de karıştırıldı. Süre tamamlandığında kompozit filmler çıkarıldı ve boş çözeltiye karşı 243 nm’ de UV spektrofotometrede absorpsanları ölçüldü ve konsantrasyonları hesaplandı. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.3’ de verilmiştir. Tablo 4.4’ de elde edilen izoterm sabitleri gösterilmiştir.

Tablo 4.3. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG izoterm verileri

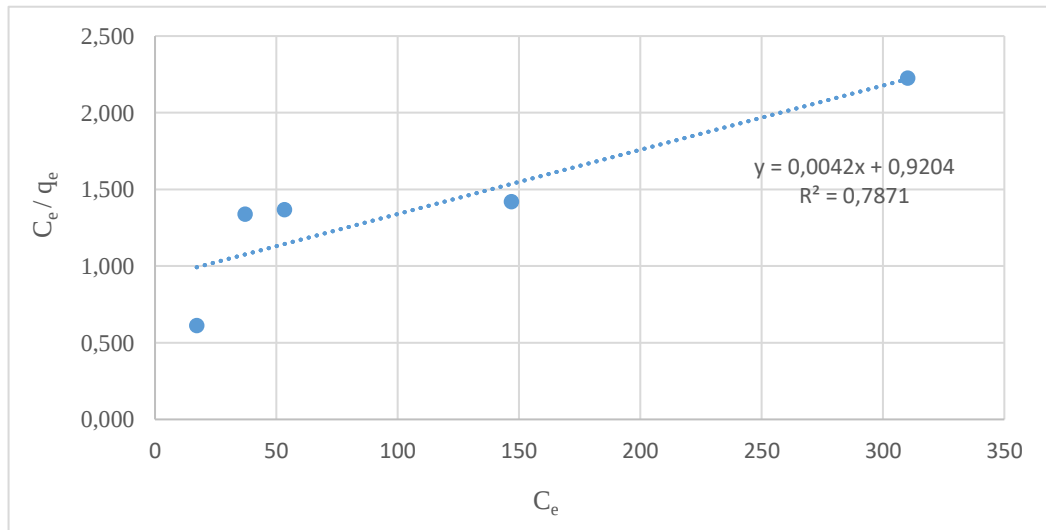
C ₀	PLA/PEG/HA				PLA/PEG/BG			
	C _e	q _e	ln(c _e)	ln(q _e)	C _e	q _e	ln(c _e)	ln(q _e)
50	17,17	28,01	3,31	2,95	27,50	19,20	3,31	2,95
75	37,00	27,62	3,84	3,03	46,50	20,71	3,84	3,03
100	53,33	38,95	4,05	3,57	57,50	35,48	4,05	3,57
250	146,83	103,37	4,69	4,95	174,33	75,82	5,16	4,33
500	310,17	139,38	5,06	5,53	337,67	119,19	5,82	4,78

Tablo 4.4. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG izoterm sabitleri

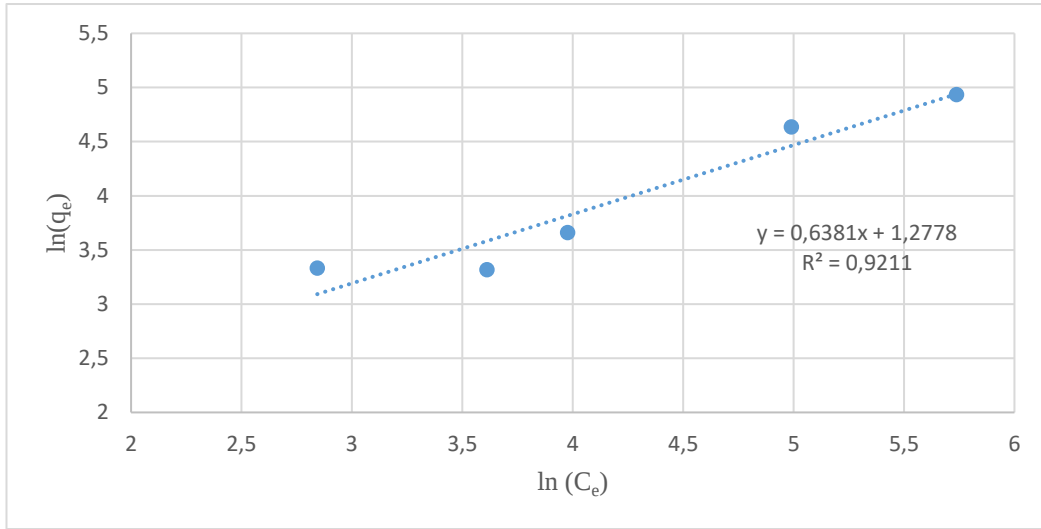
İZOTERM	SABİTLER	PLA/PEG/HA	PLA/PEG/BG
Langmuir	K_L	0,0046	0,0023
	q_m	1.086	270,27
	R^2	0,7871	0,7361
	q_e	139,52	118,18
Freundlich	K_f	3,589	1,373
	n	1,567	1,3
	R^2	0,921	0,967
	q_e	139,58	121,24
Temkin	$B \ln A$	-112,72	-127,48
	B	42,585	40,912
	R^2	0,9085	0,9535
	q_e	131,59	110,71

PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozit filmleri için Langmuir, Freundlich, Temkin izoterm modelleri çıkarıldı. Tablo 4.3.' deki verilerde başlangıç konsantrasyonu(C_0) arttıkça denge konsantrasyonu(C_e) değerinde ve birim kütle başına adsorplanan madde miktarında (q_e) artış olmaktadır. Bu da hazırlanan kompozit filmlere ilaç yüklemesi yapılabileceğini göstermektedir.

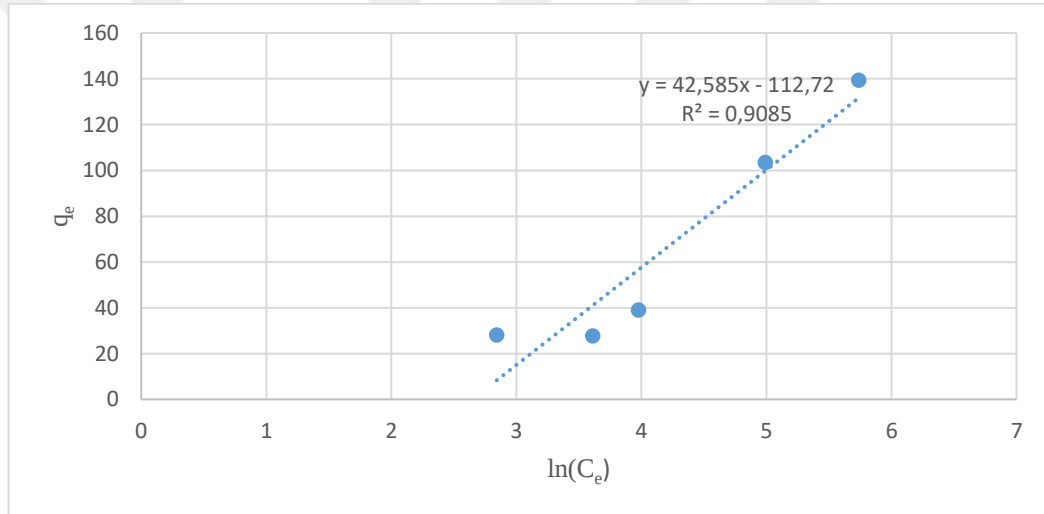
PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozit filmlerin Tablo 4.4.' deki izoterm modellerinin sabitlerine bakıldığında PLA/PEG/HA için en yüksek R^2 değerinin 0,921 ve PLA/PEG/BG için 0,967 bulunmuştur. İki kompozit film için en uygun izoterm modelleri freundlich izoterm modeli bulunmuştur.



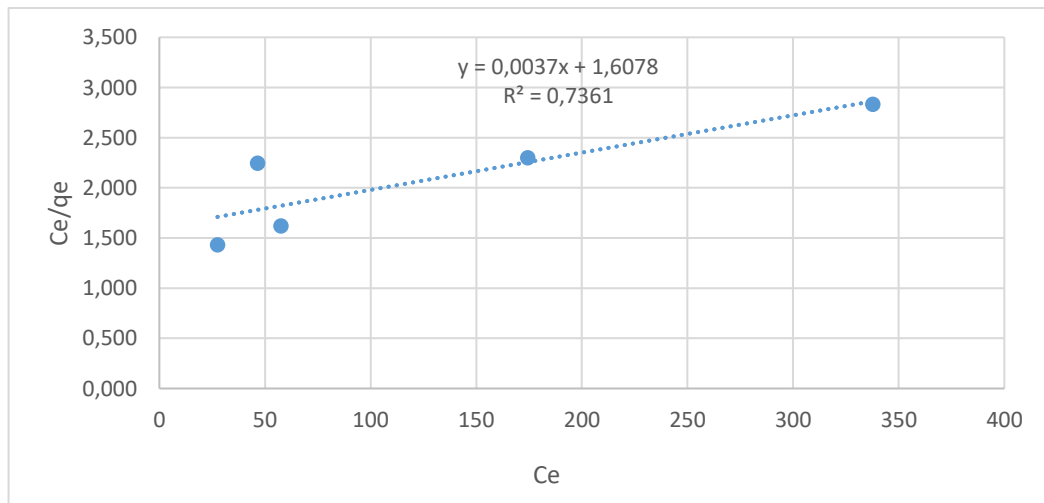
Şekil.4.6. PLA/PEG/HA Langmuir izoterm grafiği



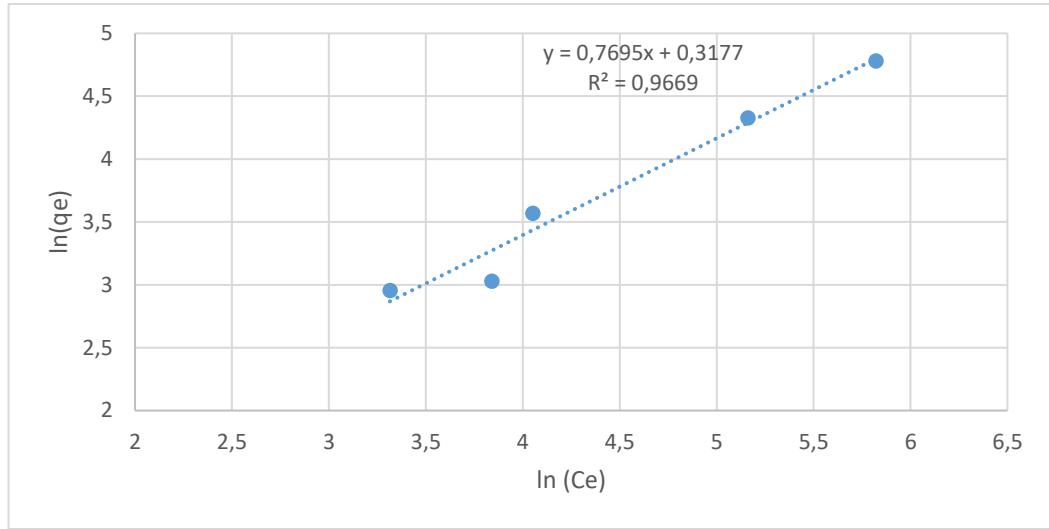
Şekil 4.7. PLA/PEG/HA Freundlich izoterm grafiği



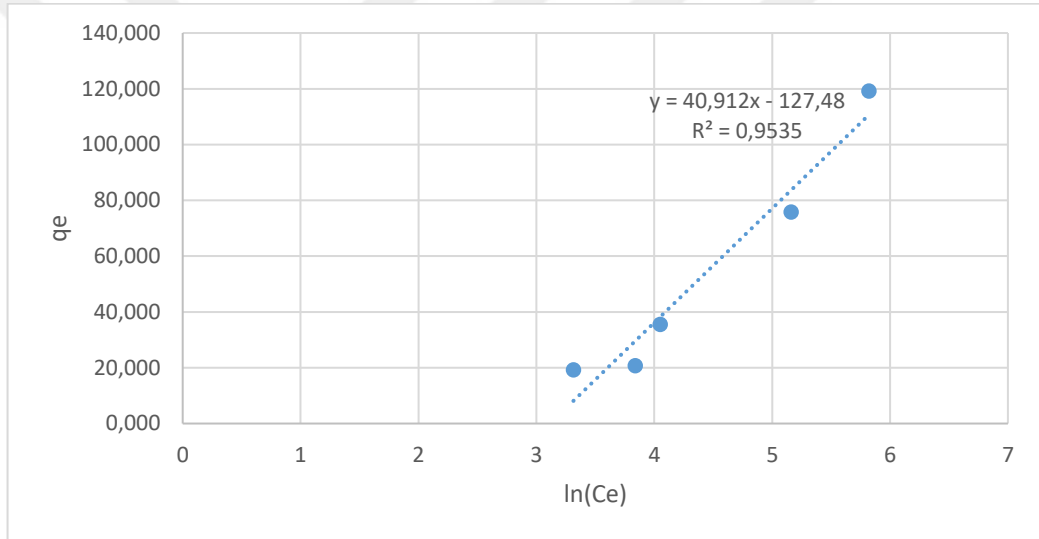
Şekil 4.8. PLA/PEG/HA Temkin izoterm grafiği



Şekil 4.9. PLA/PEG/BG Langmuir izoterm grafiği



Şekil 4.10. PLA/PEG/BG Freundlich izoterm grafiği



Şekil 4.11. PLA/PEG/BG Temkin izoterm grafiği

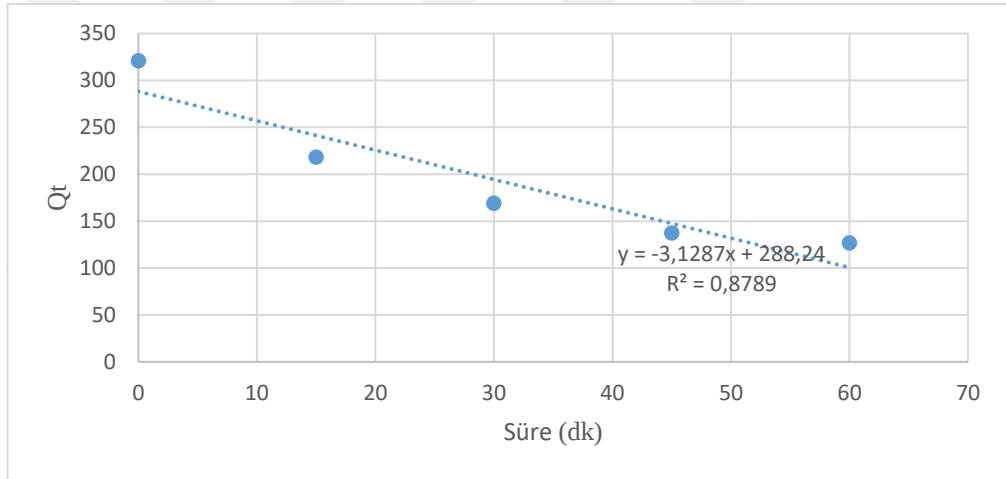
4.1.4. Adsorpsiyon Kinetik Modelleri

500 mg/ L konsantrasyonlarında hazırlanan parasetamol çözeltilerinden bir erlene 50 mL alınarak, 3 cm² boyutlarında kesilmiş PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozit filmler 0, 15, 30, 45, 60 dakika boyunca ısıtıcılı çalkalayıcıda 25 °C' de ve 150 rpm'de karıştırıldı. Süre tamamlandığında kompozit filmler çıkarıldı ve boş çözeltiliye karşı 243 nm' de UV spektrofotometrede absorpsanları ölçüldü ve hesaplamalar yapılarak kinetik modelleri çıkarıldı. Tablo 4.5.' de kinetik verileri sonuçları , Tablo 4.6' da kinetik modeller ve sabitleri verilmiştir. PLA/PEG/HA kompozit film için Şekil 4.12'de sıfırıncı derece kinetik model , Şekil 4.13'de birinci

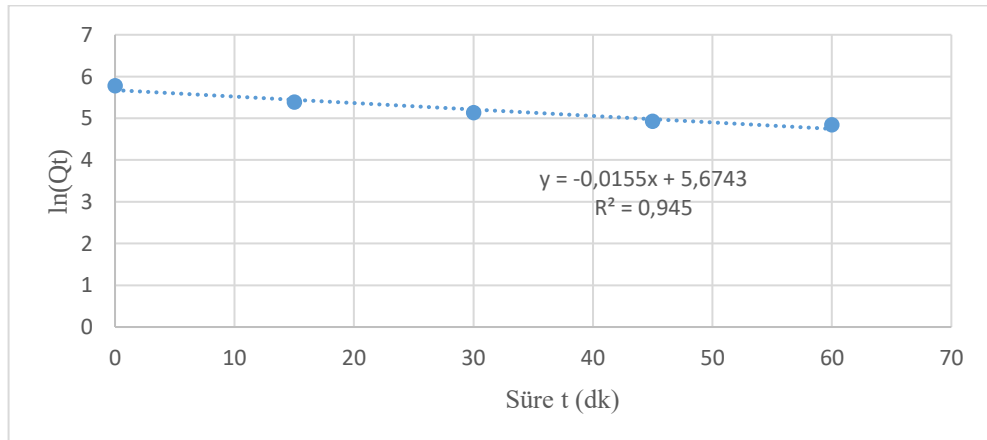
derece kinetik model, Şekil 4.14’de higuchi kinetik modeli, Şekil 4.15’de ikinci kinetik modeli grafikleri verilmiştir. PLA/PEG/BG kompozit film için Şekil 4.16’de sıfırıncı derece kinetik model , Şekil 4.17’de birinci derece kinetik model, Şekil 4.18’de higuchi kinetik modeli,Şekil 4.19’da ikinci derece kinetik model grafikleri verilmiştir.

Tablo 4.5. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kinetik verileri

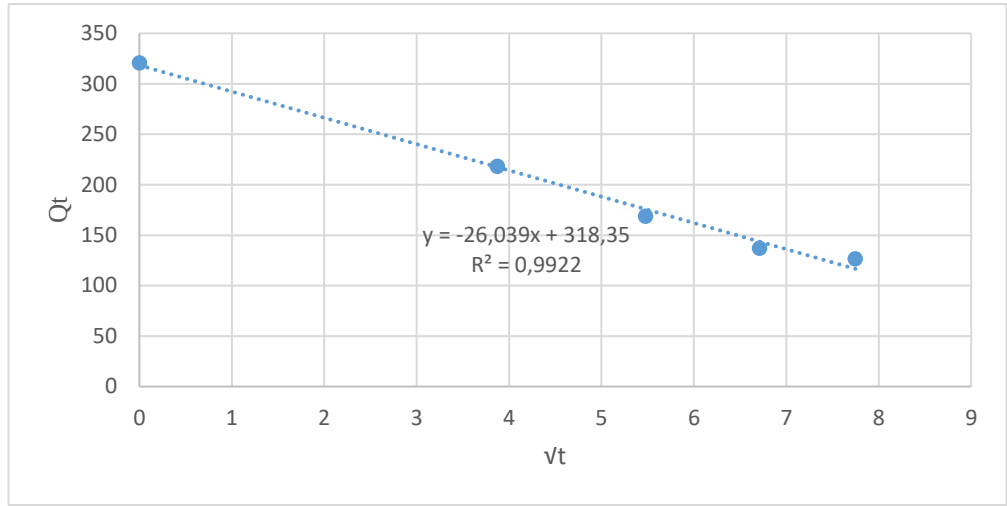
Süre	PLA/PEG/HA			PLA/PEG/BG		
t (dk)	Q _t	lnQ _t	√t	Q _t	lnQ _t	√t
0	320,85	5,77	0,00	177,52	5,18	0,00
15	218,24	5,39	3,87	127,04	4,84	3,87
30	168,86	5,13	5,48	87,60	4,47	5,48
45	137,29	4,92	6,71	58,89	4,08	6,71
60	126,67	4,84	7,75	31,70	3,46	7,75



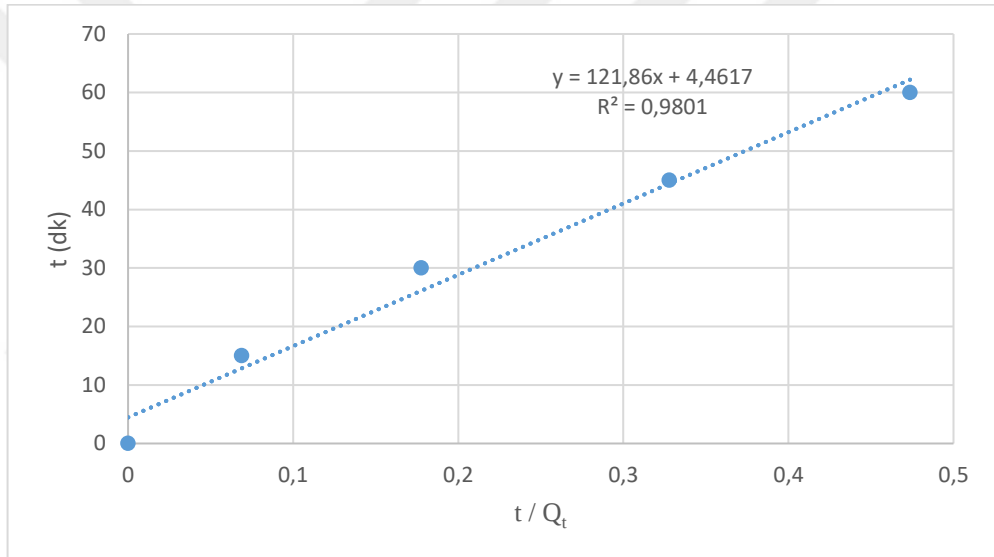
Şekil 4.12. PLA/PEG/HA Sıfırıncı derece kinetik modeli



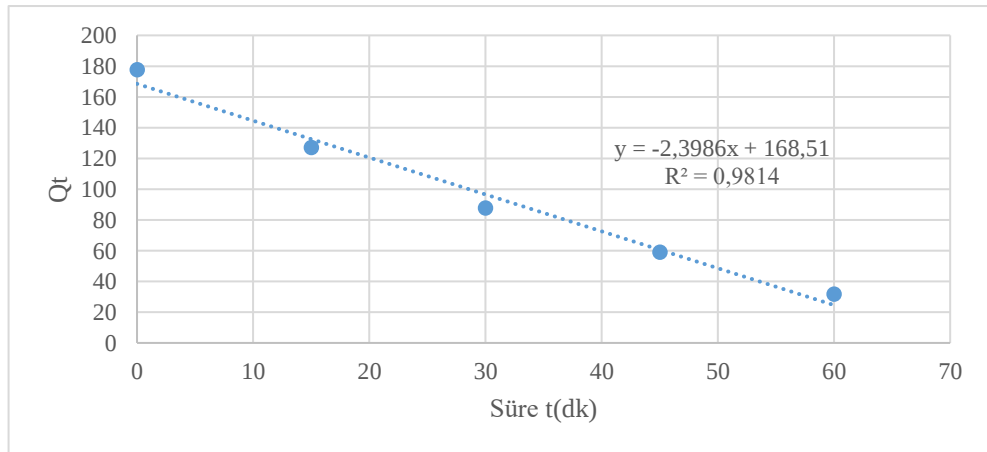
Şekil 4.13. PLA/PEG/HA Birinci derece kinetik modeli



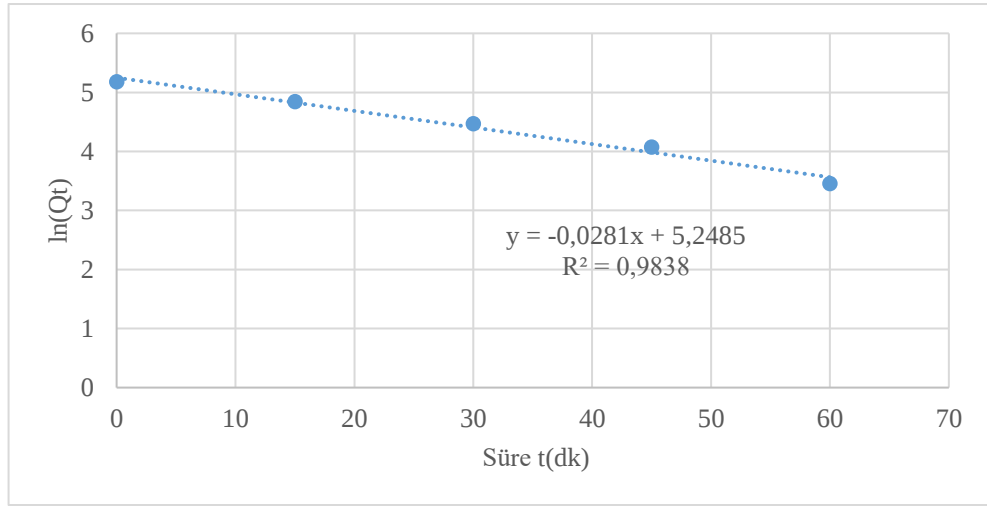
Şekil 4.14. PLA/PEG/HA Higuchi kinetik modeli



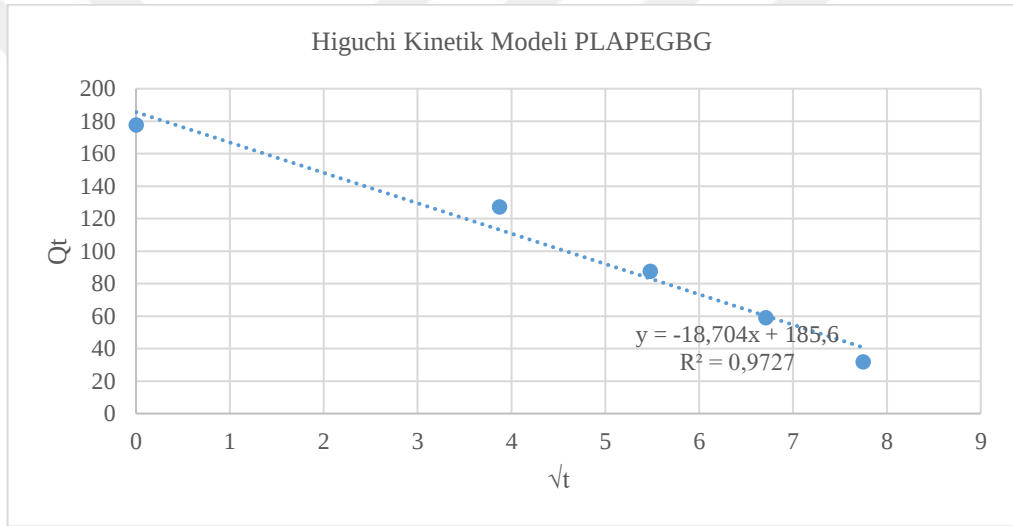
Şekil 4.15. PLA/PEG/HA İkinci derece kinetik modeli



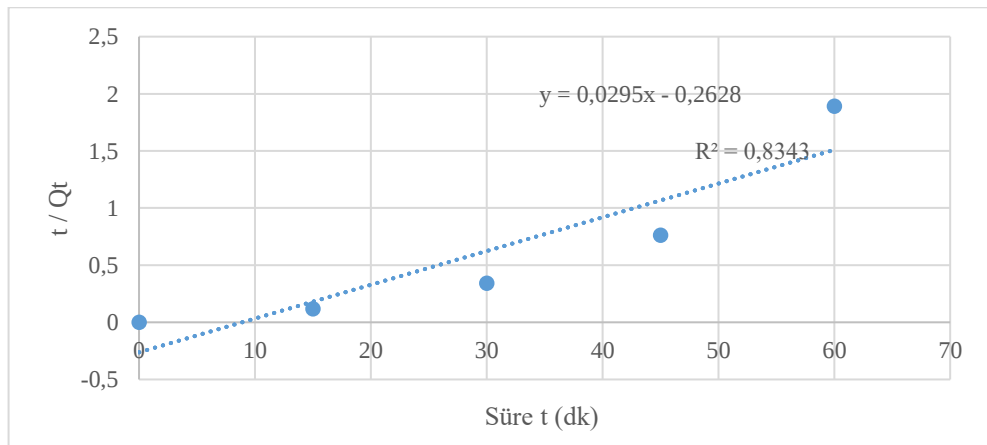
Şekil 4.16. PLA/PEG/BG Sıfırıncı derece kinetik modeli



Şekil 4.17. PLA/PEG/BG Birinci derece kinetik modeli



Şekil 4.18. PLA/PEG/BG Higuchi kinetik modeli



Şekil 4.19. PLA/PEG/BG İkinci derece kinetik modeli

Tablo 4.6. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kinetik modelleri ve sabitleri

	Sabitler	PLA/PEG/HA	PLA/PEG/BG
Sıfır Derece	Q_0	288,24	168,51
	K_0	-3,129	-2,399
	R^2	0,879	0,981
Birinci Derece	$\ln Q_0$	5,674	5,249
	K_L	-0,016	-0,028
	R^2	0,945	0,984
Higuchi	K_H	-26,039	-18,704
	R^2	0,992	0,973
İkinci Derece	K_2	3,328	-0,0033
	R^3	0,980	0,834

Kinetik modellerin belirlenmesi amacıyla, PLA/PEG/HA için yapılan analizlerde elde edilen PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozit filmlerin kinetik modellerinin verileri Tablo 4.6’da verilmiştir. Higuchi kinetik modeli ($R^2=0,992$) ve PLA/PEG/BG için yapılan analizlerde Birinci derece kinetik modeli ($R^2= 0,984$) uygun çıkmıştır.

4.2. Gaz Geçirgenliği Çalışması

PLA/PEG/HA kompozitler için gaz geçirgenlik deneyleri, 2 gün ve 3 gün oda sıcaklığında kurutulan PLA/PEG/HA biyokompozitlerin oda sıcaklığında 1 bar ve 4 bar basınç altında sabit hacim ve değişken basınç yöntemi uygulanarak gerçekleştirilmiştir. O₂ ve CO₂ gazlarının geçirgenlik ve seçicilik değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 4.7. PLA/PEG/HA Gaz geçirgenlik ve seçicilik sonuçları

PLA/PEG/HA				
		GEÇİRGENLİK , P *(Barrer)		SEÇİCİLİK , α
Kurutma Süresi	Basınç(kPa)	P _{O2}	P _{CO2}	$\alpha_{O2/CO2}$
2 gün	100	0,280	2,488	0,113
	400	0,317	2,164	0,146
3 gün	100	0,416	2,148	0,194
	400	0,418	1,522	0,275

Tablo 4.7’ deki sonuçlara göre O₂ geçirgenliğinin, basınç arttıkça arttığı, 3 günde kurutulan PLA/PEG/HA numunenin O₂ geçirgenliği 2 gün kurutulandan daha yüksek

çıkıştır. PLA/PEG/HA numunesindeki uçucuların 3 gün kurutulunca daha fazla yapıdan uzaklaşmasından kaynaklanmaktadır.

CO₂ kinetik çapı 3.30 Å ve O₂ kinetik çapı 3.46 Å olarak verilmiştir (Atalay Oral, 2003).

PLA/PEG/HA numunesinde 2 ve 3 gün kurutulan numunelerde, 1 bar ve 4 bar basınçlarda gaz geçirgenlik değerlerine bakıldığında CO₂ molekülünün kinetik çapı O₂ kinetik çapından küçük olduğundan CO₂ gaz geçirgenliğinin O₂' den daha büyük olduğu ($P_{CO_2} > P_{O_2}$) gözlemlenmiştir. Bu da α_{O_2/CO_2} seçicilik değerinin küçülmesine neden olmaktadır.

PLA/PEG/HA numunesinde 2 ve 3 gün kurutulan numunelerde gaz geçirgenlik değerlerine bakıldığında CO₂ geçirgenliğinin, basınç arttıkça azaldığı gözlemlenmiştir. Bu durum, polimer kompozitlerin basınç artışından CO₂ gazının etkisi ile plastikleşmesinden kaynaklanmaktadır. Plastikleşme özellikle camsı polimerde görülen bir olaydır (Atalay Oral, 2003; Keser, 2012). Camsı polimerlerden CO₂ geçirgenlik çalışmaları artan basınç etkisiyle serbest hacmin azaldığını göstermiştir. Bu durumda Tg'nin altındaki sıcaklıklarda çalışılsa bile polimerin camsı durumdan kauçuksu duruma geçişmesine yol açmaktadır. CO₂ gaz-polimer sistemi içeren birçok sorpsiyon / desorpsiyon deneylerinde plastikleşme etkileri bulunmaktadır (Okşak, 2013). PLA/PEG/HA kompozit filminden CO₂ gazı geçmesi sırasında, polimer matrisinin şişmekte ve segmentlerin hareketliliğinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu şekilde yüksek çözünürlüğe sahip, kolay yoğunlaşabilen moleküllerin varlığı ile zincir hareketliliğinin artması olayına polimerin plastize olması denir (Atalay Oral, 2003). Çok yüksek basınçlarda plastize etkisinin daha da arttığı hatta CO₂ gazının bir çözücü gibi polimeri çözdüğü görülmektedir. Basınç artışına bağlı olarak daha yüksek basınçlardaki geçirgenliklerde daha büyük azalışlara neden olabilmektedir (Atalay Oral, 2003).

PLA/PEG/HA numunensinde 2 ve 3 günlük kurutma süreleri gaz geçirgenlik sonuçlarını çok fazla etkilememiştir. Seçicilik değerleri basınç arttıkça artmıştır.

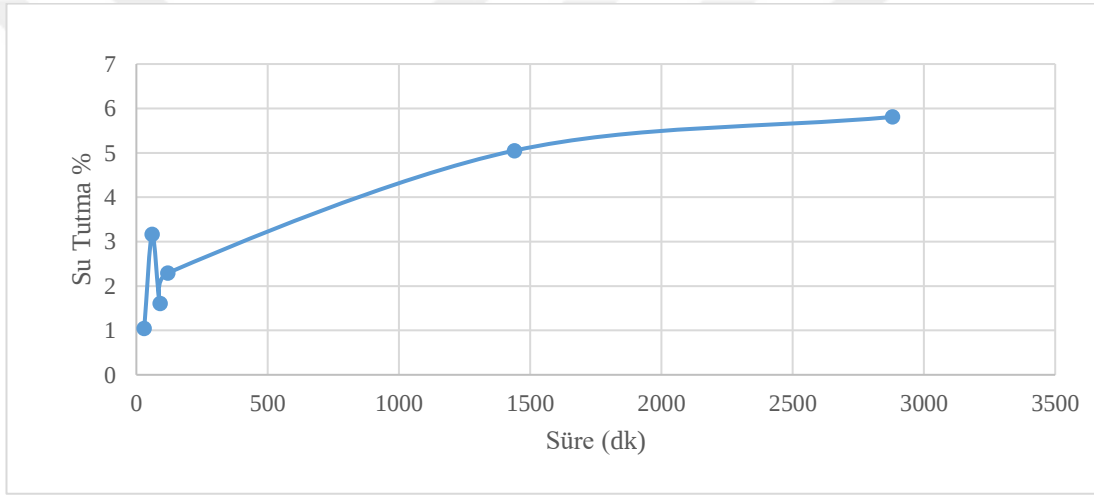
4.3. Su Tutma Yüzdesi (%)

PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozitlerden 1 cm² numunelerin ilk tartımları alındı. Saf su içerisinde belirli sürelerle bekletildi ve bu sürelerin sonunda tartım değerleri alınarak su tutma % sonuçları hesaplandı. Tablo 4.8'de PLA kompozitler için hesaplanan su tutma % değerleri verilmiştir.

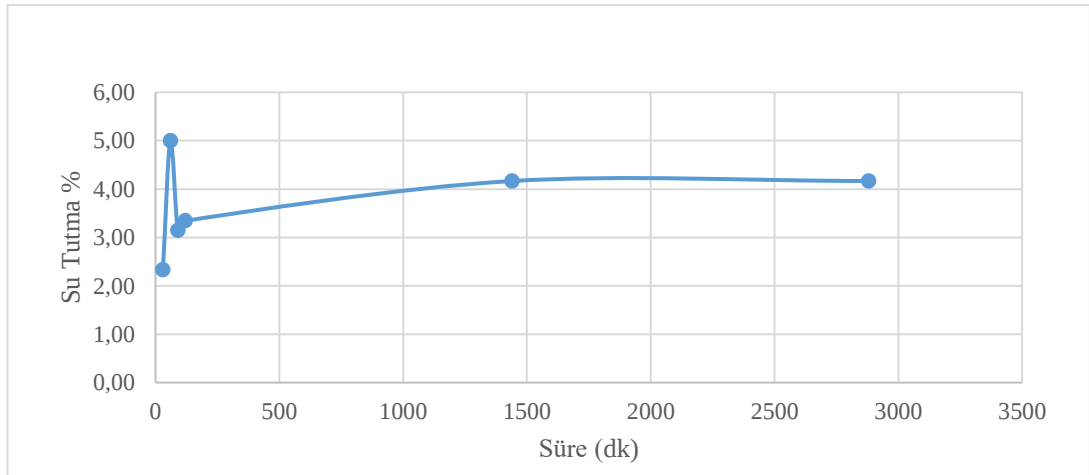
$$\%Su\ Tutma = \frac{W1 - W0}{W0} \times 100$$

Tablo 4.8. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG Su tutma % sonuçları

Süre	PLA/PEG/BG	PLA/PEG/HA
t(dk)	Su tutma %	Su tutma %
30	2,34	1,05
60	5,00	3,17
90	3,15	1,61
120	3,35	2,29
1440	4,17	5,05
2880	4,17	5,81



Şekil 4.20. PLA/PEG/HA Su tutma % testi sonuçları

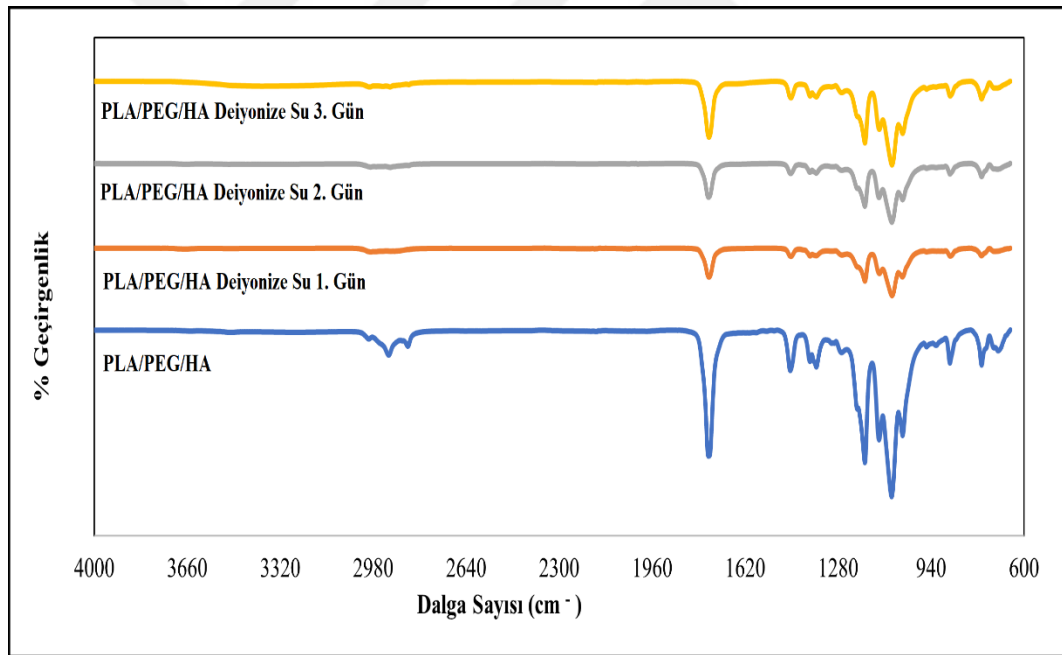


Şekil 4.21. PLA/PEG/BG Su tutma % testi sonuçları

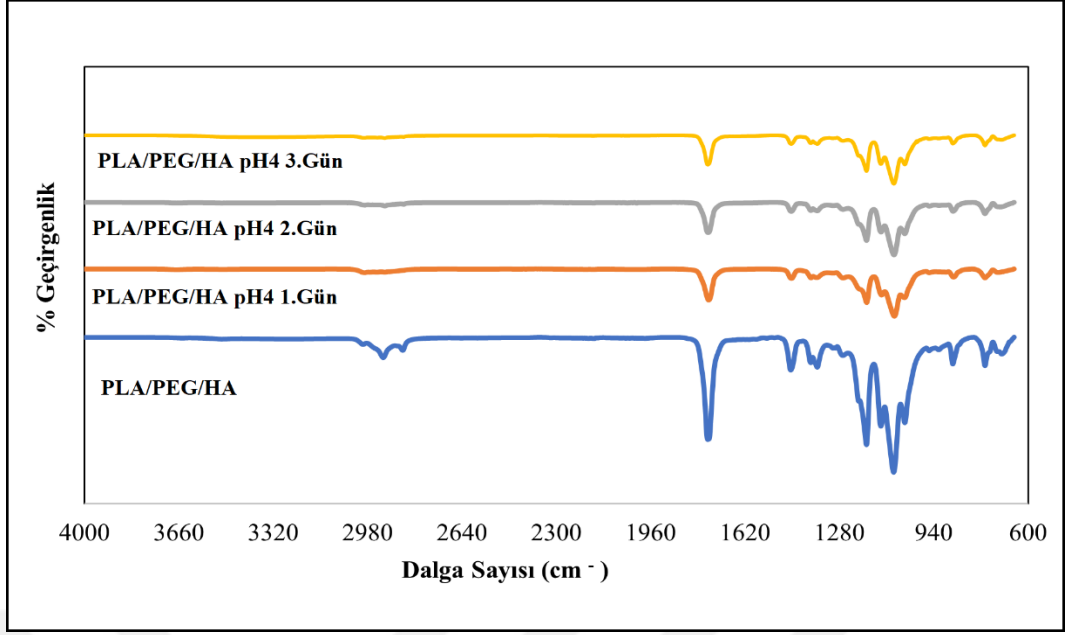
Şekil 4.20 ve Şekil 4.21’ de görüldüğü üzere PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG polimer kompozit filmlerin su tutma testleri, deiyonize suda 30 dk, 60 dk, 120 dk, 24 h, 48 h aralıklar ile alınan ölçümlerin sonucunda ilk 60 dakikada en yüksek su tutma oranına ulaşılmıştır. Devam eden ölçümler sonucunda su tutma oranının azaldığı gözlemlenmiştir. Son artışın ardından, 24 saatten sonra sabitlenmeye başlamıştır. Bu durum hazırlanmış olduğumuz iki kompozitinde gözenekli yapısından kaynaklanmaktadır. Sonuçlar film gözeneklerinin 60 dakikaya kadar fazla miktarda su tuttuğunu ve daha sonra ani salınım yaptığını göstermektedir. Bu durum ilaç taşıyıcı bir sistem için etken maddenin istenilen salınımı yapabileceğini göstermiştir.

4.4. Fourier Transform İnfrared Spektrofotometresi (FT-IR)

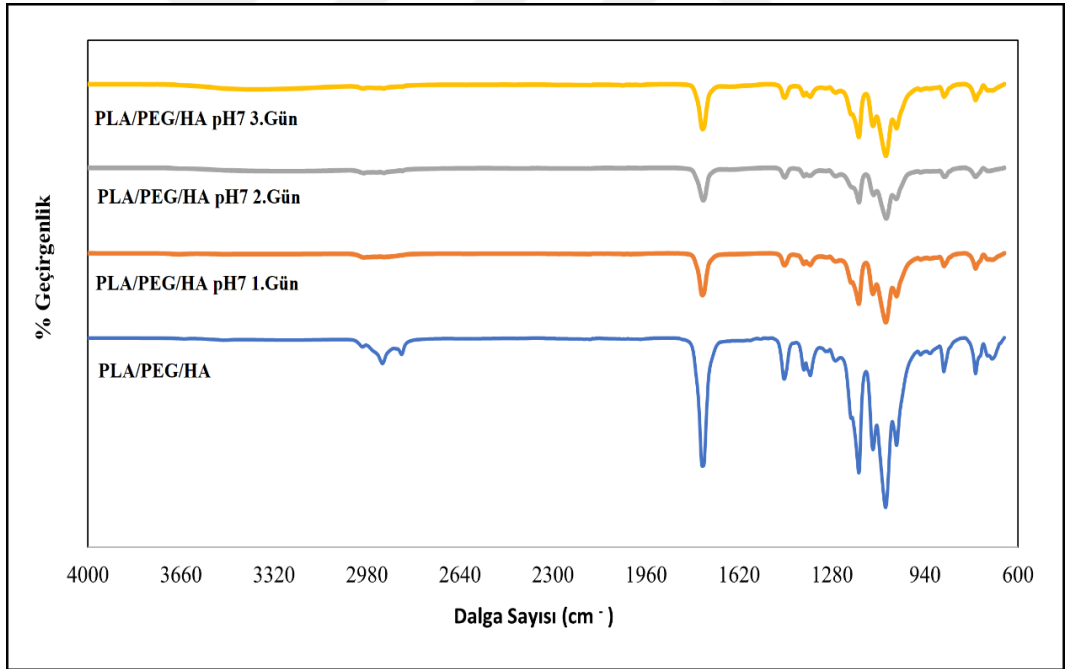
PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozitler pH 4, pH 7, pH 10, deiyonize su da 1, 2, 3 gün aralıklarla numuneler alınıp yapısal değişiklik olup olmadığını gözlemlemek için analizleri gerçekleştirildi.



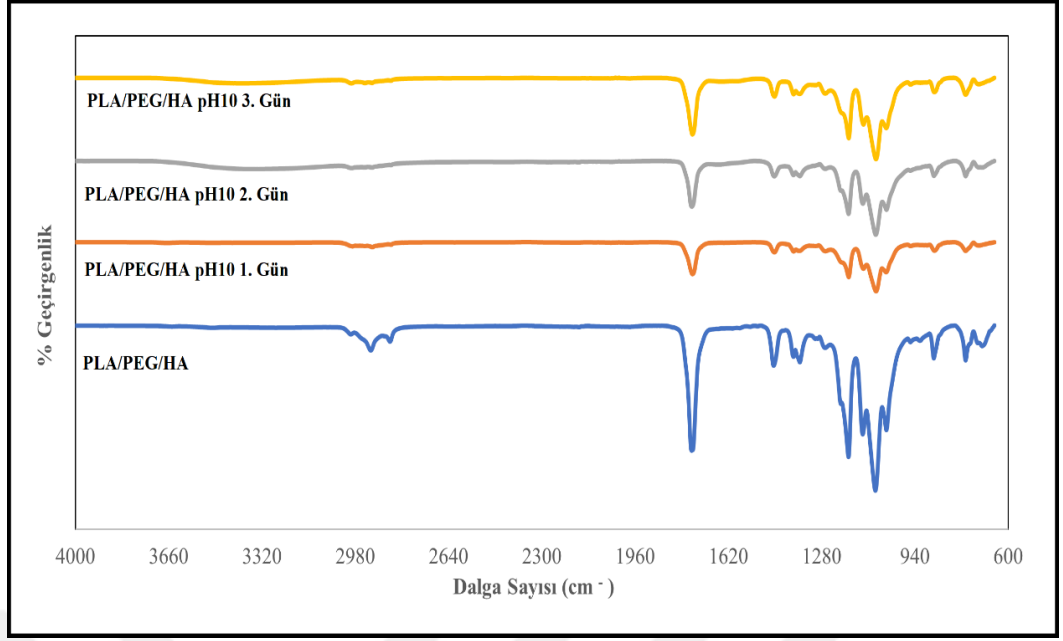
Şekil 4.22. PLA/PEG/HA Deiyonize Su için 1, 2, 3 günlük değişim FT-IR analiz sonuçları



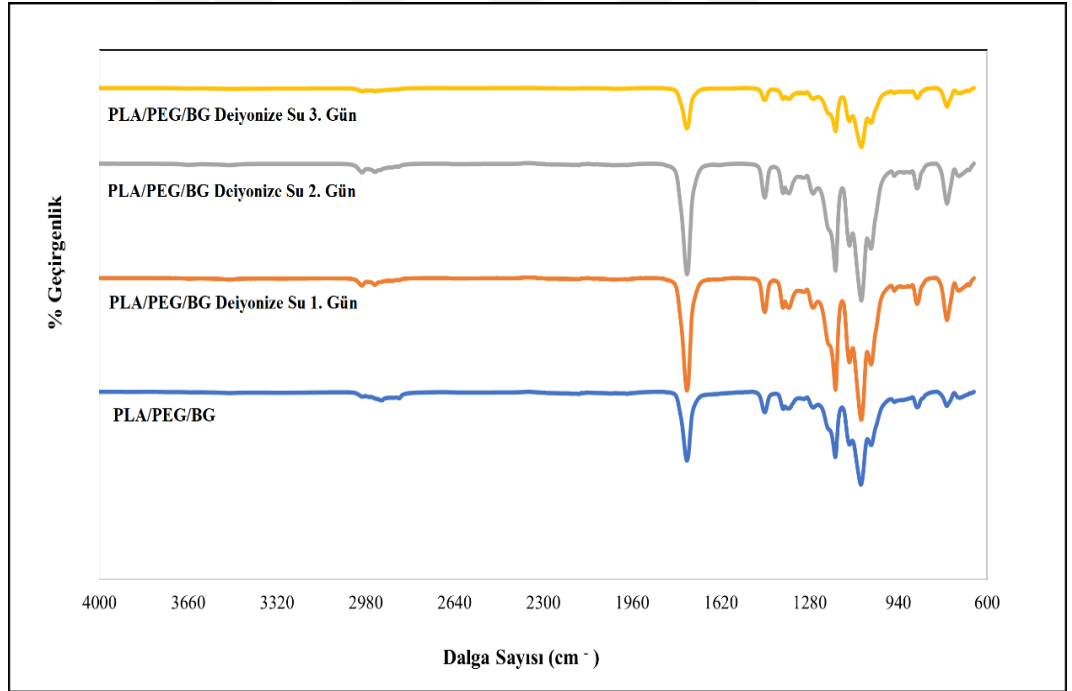
Şekil 4.23. PLA/PEG/HA pH 4’de 1, 2, 3 günlük değişim FT-IR analiz sonuçları



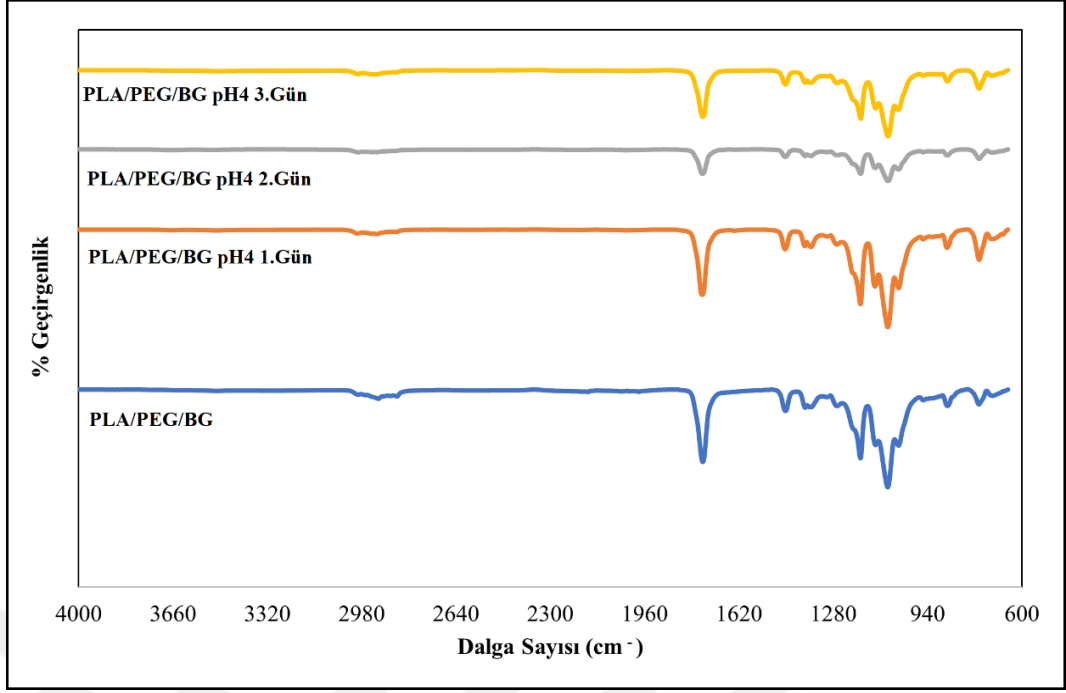
Şekil 4.24. PLA/PEG/HA pH 7’de 1, 2, 3 günlük değişim FT-IR analiz sonuçları



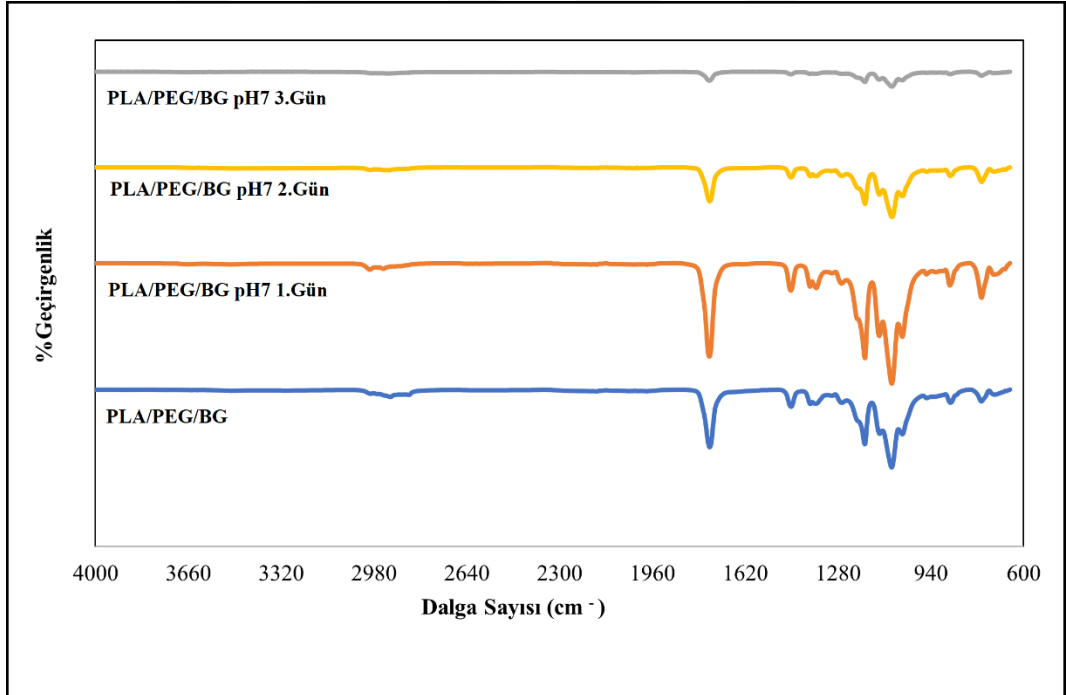
Şekil 4.25. PLA/PEG/HA pH 10'de 1, 2, 3 günlük değişim FT-IR analiz sonuçları



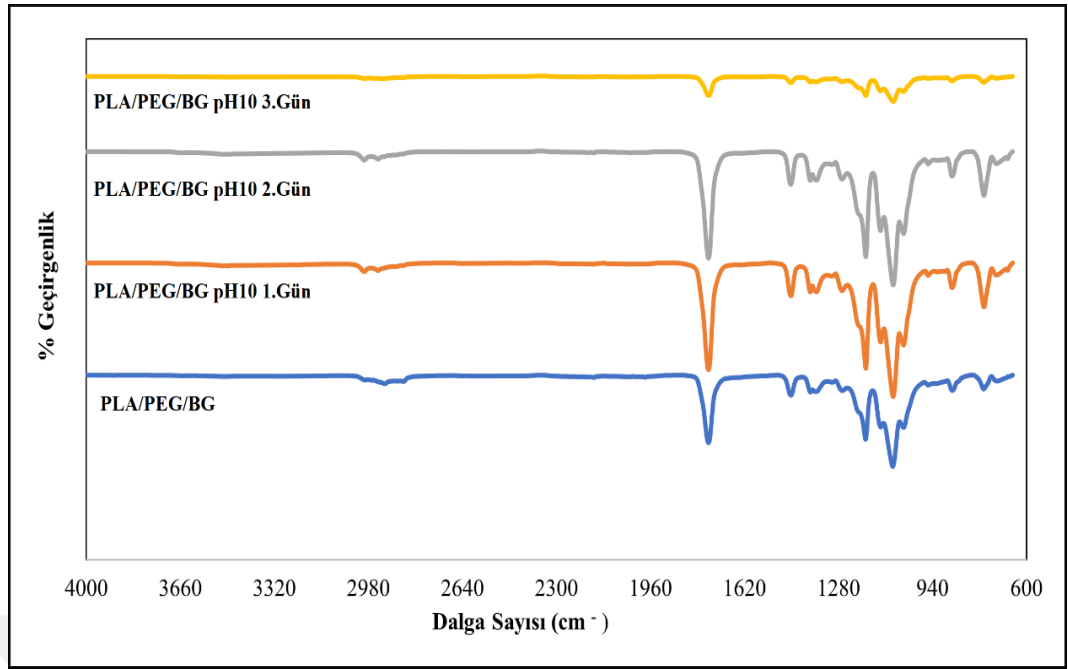
Şekil 4.26. PLA/PEG/BG Deiyonize su için 1, 2, 3 günlük değişim FT-IR analiz sonuçları



Şekil 4.27. PLA/PEG/BG pH 4’de 1, 2, 3 günlük değişim FT-IR analiz sonuçları



Şekil 4.28. PLA/PEG/BG pH 7’de 1, 2, 3 günlük değişim FT-IR analiz sonuçları



Şekil 4.29. PLA/PEG/BG pH 10'da 1, 2, 3 günlük değişim FT-IR analiz sonuçları

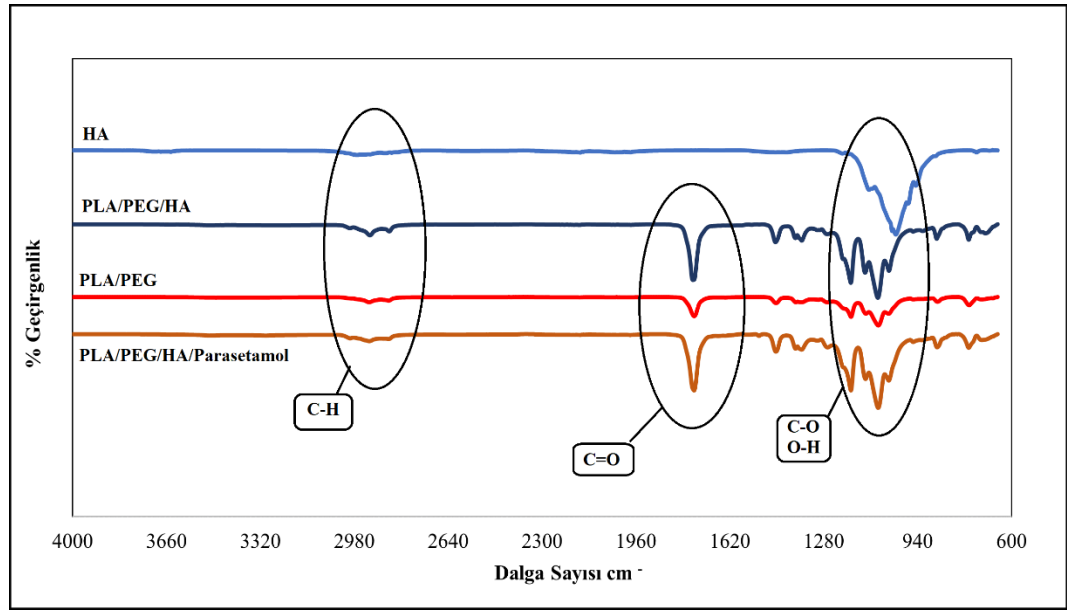
Tablo 4.9. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG pH 4, pH 7, pH 10, deiyonize su da 1, 2 ve 3 günlük yapısal değişimi

	PLA/PEG/HA			PLA/PEG/BG		
	1.gün	2.gün	3.gün	1.gün	2.gün	3.gün
pH 4	+	-	-	+	-	-
pH 7	+	+	+	+	+	-
pH 10	+	+	+	+	+	-
Deiyonize Su	+	+	+	+	+	-
Şahit numuneyle uyuşan pikler (+) uyuşmayanlar (-)						

Tablo 4.9' da PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG pH 4, pH 7, pH 10, deiyonize su da 1-2-3 günlük yapısal değişimi karşılaştırılmıştır.

PLA/PEG/HA için pH 4' de 2. günden sonra yapısal değişimler gözlenmiştir. pH 7 ve pH 10 ve deiyonize suda yapısal değişimler gözlemlenmemiştir

PLA/PEG/BG pH 4'de 2.günden sonra yapısal değişimler görülmüştür. pH7, pH 10 ve deiyonize suda ise 3. gün sonunda yapısal değişime rastlanmıştır.



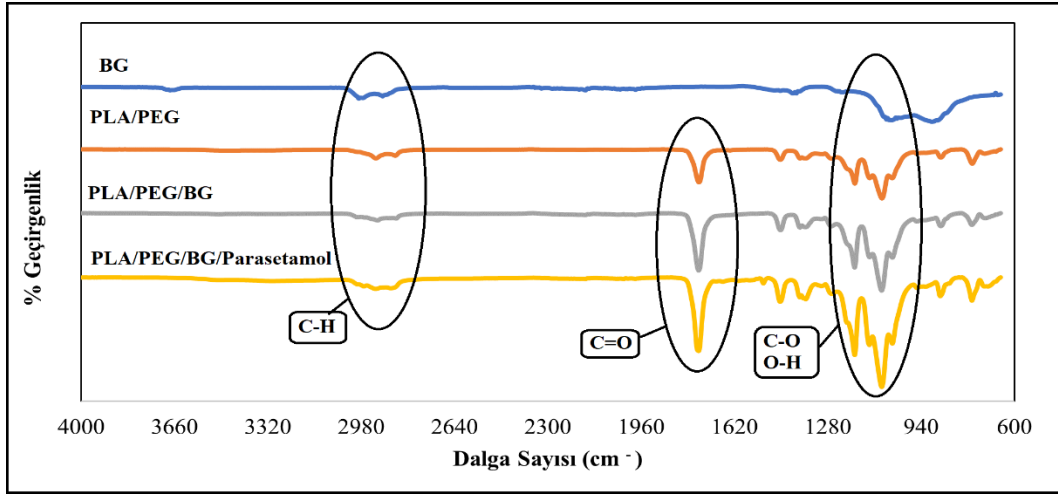
Şekil 4.30. HA, PLA/PEG , PLA/PEG/HA, PLA/PEG/HA/Parasetamol ile hazırlanan kompozitlerin FT-IR spektrumları

Tablo 4.10. PLA/PEG , HA, PLA/PEG/HA, PLA/PEG/HA/Parasetamol kompozitlerin FT-IR spektrumlarından elde edilen pikler

İŞARETLEME	PİK POZİSYONU (cm ⁻¹)			
	PLA/PEG	HA	PLA/PEG/HA	PLA/PEG/HA/Parasetamol
O-H gerilmesi	3545	3725	3665	3546
C-H gerilmesi	2919	2951	2937	2919
C=O karbonil gerilmesi	1749		1748	1740
CH ₃ bükülmesi	1447	1433	1448	1458
C-H asimetrik ve simetrik deformasyon bükülmesi	1388		1352	1362
C=O bükülmesi	1181		1185	1181
C-O gerilmesi	1088	1025	1080	1087
O-H bükülmesi	859	715	859	868
C-C gerilmesi	750		702	753

PLA/PEG , HA, PLA/PEG/HA, PLA/PEG/HA/Parasetamol kompozitlerin FT-IR spektrumlarından elde edilen pikleri Tablo 4.10’da verilmiştir. PLA/PEG kompozit filmine HA yüklenmesiyle O-H, C-H gerilmesinde, pik şiddetinde bir artış gözlenmektedir. C-O, C-C gerilmesinde azalış gözlemlenmiştir. PLA/PEG/HA

kompozit filmine parasetamol yüklemesiyle O-H, C-H, C=O gerilmesinde düşüş gözlenmiştir.



Şekil 4.31. BG, PLA/PEG, PLA/PEG/BG ve PLA/PEG/BG/Parasetamol kompozitlerin FT-IR spektrumları

Tablo 4.11. BG, PLA/PEG, PLA/PEG/BG ve PLA/PEG/BG/Parasetamol kompozitlerin FT-IR spektrumlarından elde edilen pikler

İŞARETLEME	PİK POZİSYONU (cm ⁻¹)			
	PLA/PEG	BG	PLA/PEG/BG	PLA/PEG/BG/Parasetamol
O-H gerilmesi	3535	3664	3344	3508
C-H gerilmesi	2931	2898	2905	2891
C=O karbonil gerilmesi	1753	1995	1746	1746
CH ₃ bükülmesi	1458	1415	1459	1447
C-H asimetric ve simetric deformasyon bükülmesi	1376	1391	1386	1387
C=O bükülmesi	1272	1068	1211	1263
C-O gerilmesi	1183		1186	1186
O-H bükülmesi	1086	1047	1080	1080
O-H titreşimi	866	879	861	866
C-C gerilmesi	750		761	752

PLA/PEG , BG, PLA/PEG/BG, PLA/PEG/BG/Parasetamol kompozitlerin FT-IR spektrumlarından elde edilen pikleri Tablo 4.11’de verilmiştir. PLA/PEG kompozit filmine BG yüklenmesiyle O-H, C-H gerilmesinde, pik şiddetinde bir azalış gözlenmektedir. C-O, C-C gerilmesinde azalış gözlemlenmiştir. PLA/PEG/BG

kompozit filmine parasetamol yüklemesiyle O-H gerilmesinde artış, C-C gerilmesinde azalış olmaktadır.

4.5. Termogravimetrik Analiz (TGA)

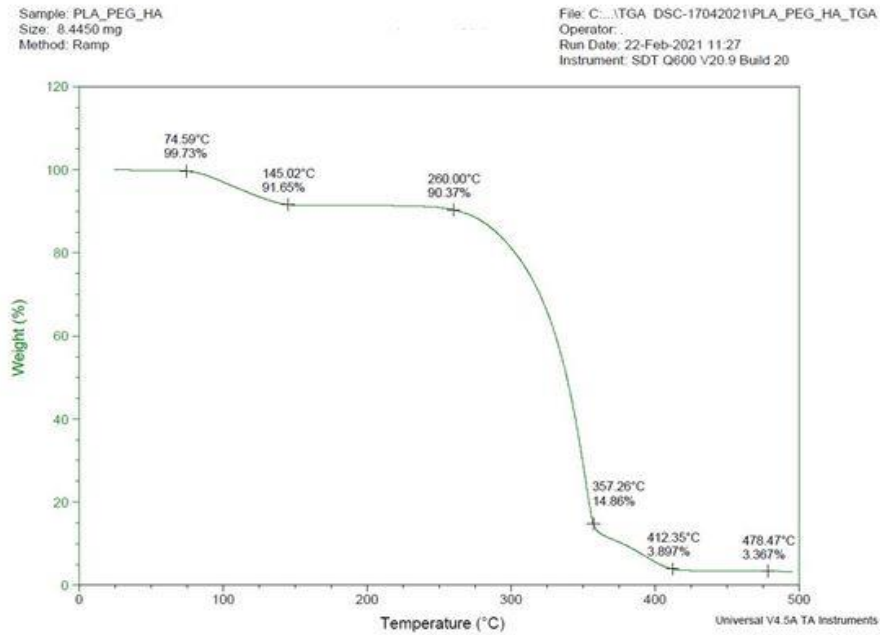
Başlangıçtaki örnek kütlesinin %11, %95'inin kaybolduğu sıcaklıklar sırasıyla $T_{%11}$, $T_{%95}$, belirlenebilir. Tüm bu değerler polimerin termogram eğrisi üzerinden saptanabilir.

Tablo 4.12. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG TGA Sonuçları

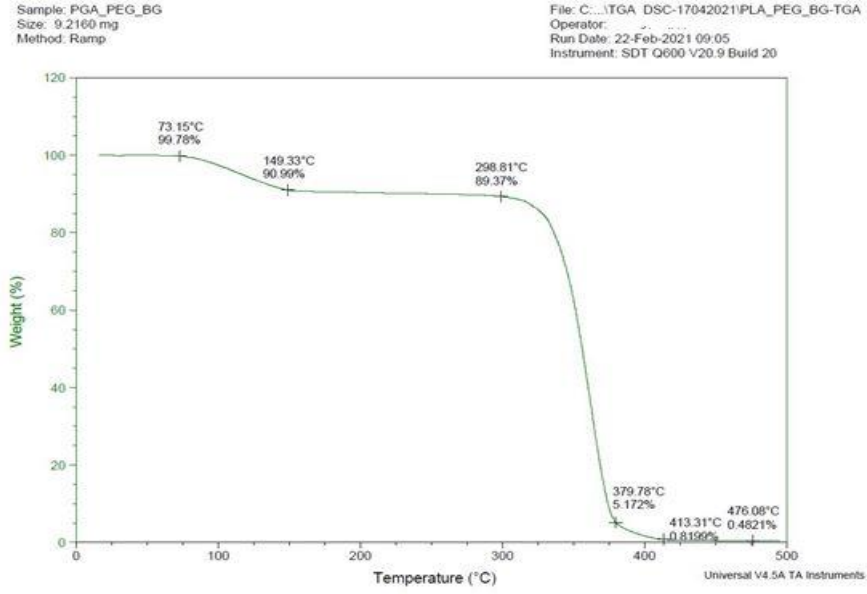
Kompozit Filmler	T_d	$T_{%11}$	$T_{%95}$	T_f
PLA/PEG/HA	74,59	260	412,3	490
PLA/PEG/BG	73,15	298,81	379,78	476,08

PLA/PEG/HA bozulması 74,59 °C de başlamış ve 490 °C de sonlanmıştır. Başlangıçtaki örnek kütlesinin %11, %95'inin kaybolduğu sıcaklıklar sırasıyla $T_{%11}$, $T_{%95}$, sırasıyla 260 °C, 412,3 °C belirlenmiştir.

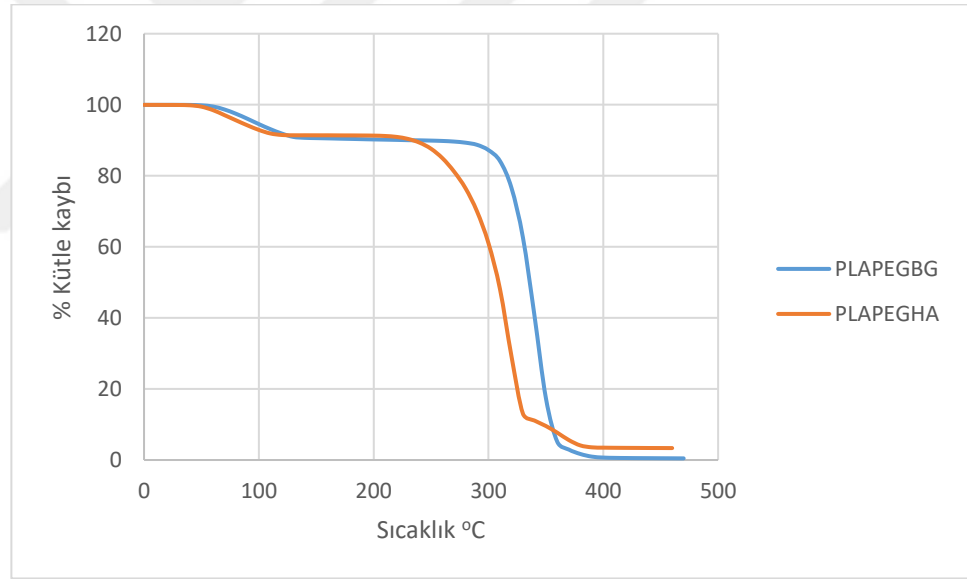
PLA/PEG/BG bozulması 73,15 °C de başlamış ve 476,08 °C de sonlanmıştır. Başlangıçtaki örnek kütlesinin %11, %95'inin kaybolduğu sıcaklıklar sırasıyla $T_{%11}$, $T_{%95}$, sırasıyla 298,81 - 379,78 °C belirlenmiştir . 74,50°C ve 145,02 °C aralığında meydana gelen ilk ağırlık kayıpları hazırlanan kompozit filmlerde bulunan nemden kaynaklanmaktadır.



Şekil 4.32. PLA/PEG/HA TGA Grafiği



Şekil 4.33. PLA/PEG/BG TGA Grafiği



Şekil 4.34. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG Termogravimetrik analiz sonuçları

4.6. Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC)

Filmlerin camısı geçiş sıcaklığı (T_g), kristalizasyon sıcaklığı (T_c), erime noktası sıcaklığı (T_m), kristalizasyon entalpisi (ΔH_c), erime entalpisi (ΔH_m) ve kristalizasyon yüzdesi (X_c) gibi termal özellikleri diferansiyel tarama kalorimetresi analizi sayesinde elde edilen bilgiler ile hesaplanmıştır.

Kristalizasyon yüzdesi :

$$\%X_c = \frac{\Delta H_m}{f \times \Delta H_{m0}} \times 100 \quad (4.1)$$

ΔH_m = Erime entalpisi (J/g)

$\Delta H_{m0} = 93,7$ J/g,

%100 kristal PLA'nın erime entalpisi (Zhang vd, 2017)

f = PLA'nın karışımdaki kütle kesri

Tablo 4.13. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG TGA Sonuçları

	T _g (°C)	T _c (°C)	T _m (°C)	ΔH_m (J/g)	ΔH_c (J/g)	X _c
PLA	59,4	123,56	149,48	16,27	16,75	17,38
PLA/PEG/HA	56,16	90,35	152,8	27,86	1,735	34,18
PLA/PEG/BG	55,32	103,01	149,29	15,15	3,215	18,58

Tablo 4.13 de görüldüğü gibi PLA/PEG/HA camsı geçiş sıcaklığı (T_g), 59,16°C olarak PLA'ya PEG ve HA ilavesiyle camsı geçiş sıcaklığında 3 - 4 °C azalma görülmüştür. Erime noktası sıcaklığı (T_m) 152,8 °C olarak bulunmuştur. Erime noktası sıcaklığında 3-4 °C artış görülmüştür. PLA' ya PEG ve HA ilavesi ile kristalizasyon sıcaklığı T_c, 123,5 °C den 90,35 °C'ye düşmüştür.

DSC analizi ile PLA/PEG/BG camsı geçiş sıcaklığı (T_g), 55,32 °C olarak bulunmuş, PLA' ya PEG HA ilavesiyle camsı geçiş sıcaklığında 3-4 °C azalma görülmüştür. Erime noktası sıcaklığı (T_m) 149,29 °C olarak bulunmuştur. PLA' ya PEG ve HA ilavesi ile kristalizasyon sıcaklığı T_c, 123,5 °C den 103,01 °C'ye düşmüştür.

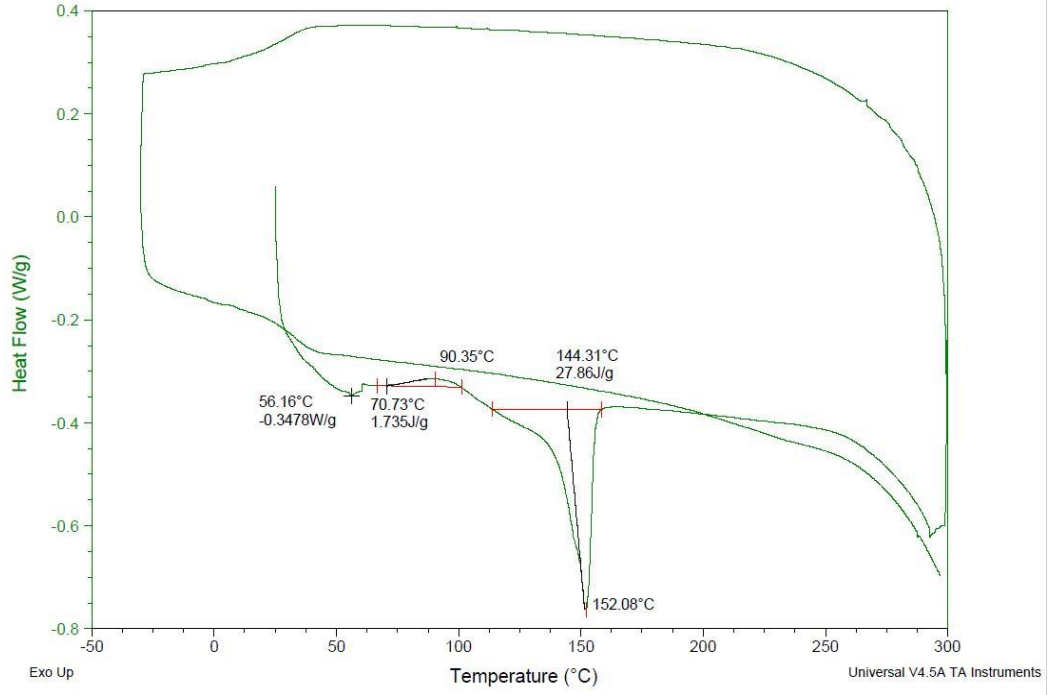
DSC analizi ile PLA/PEG/HA kompozitlerinde kristalizasyon yüzdesi 17,38'den 34,18'e artmıştır. Bu da PLA' nın HA varlığı ile polimerlerde kristal yapının artışı ile polimer zincirindeki hareketliliğin azaldığını göstermektedir.

DSC analizi ile PLA/PEG/BG kompozitlerinde kristalizasyon yüzdesi 17,38'den 18,58'e artmıştır. Bu durum PLA' nın BG varlığı ile polimer zincirinin hareketliliğinin azaldığını göstermiştir. Biyocam ile hazırlanan kompozit filmler diğer kompozit filmlere göre daha fazla elastik özellik göstermiştir. Bunun nedeni hidroksiapatitin kristal yapıya sahip olması, biyocamın ise amorf yapıya sahip olmasından kaynaklanmaktadır.

Sample: PLA_PEG_HA
Size: 8.2000 mg

DSC

File: C:\dsc-tga\DSC\PLA_PEG_HA-DSC
Operator: Nalan T. K-Aysun K. Y.
Run Date: 22-Feb-2021 14:29
Instrument: DSC Q2000 V24.11 Build 124

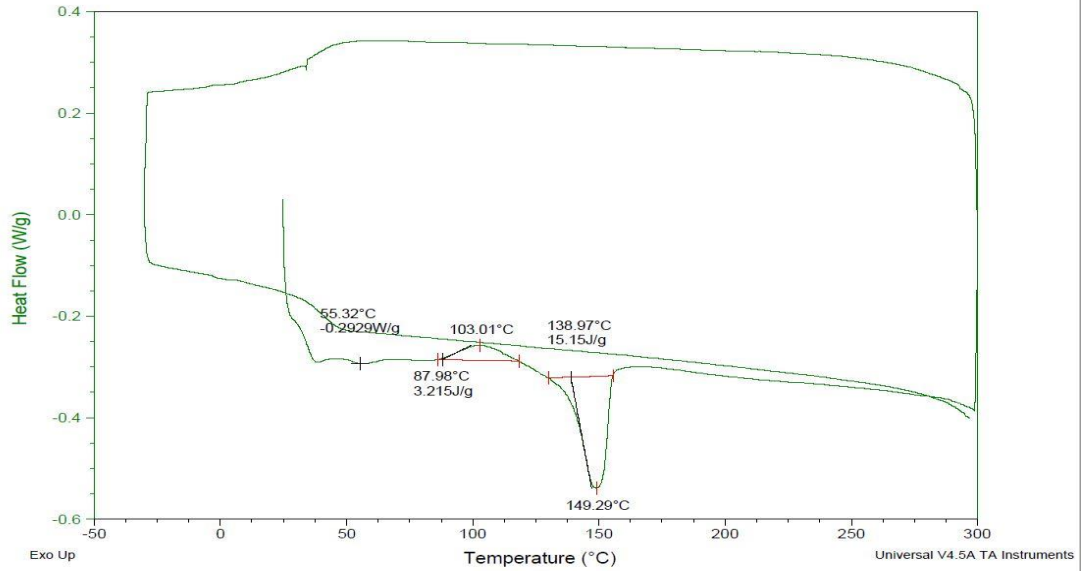


Şekil 4.35. PLA/PEG/HA DSC Grafiği

Sample: PLA_PEG_BG
Size: 7.7000 mg

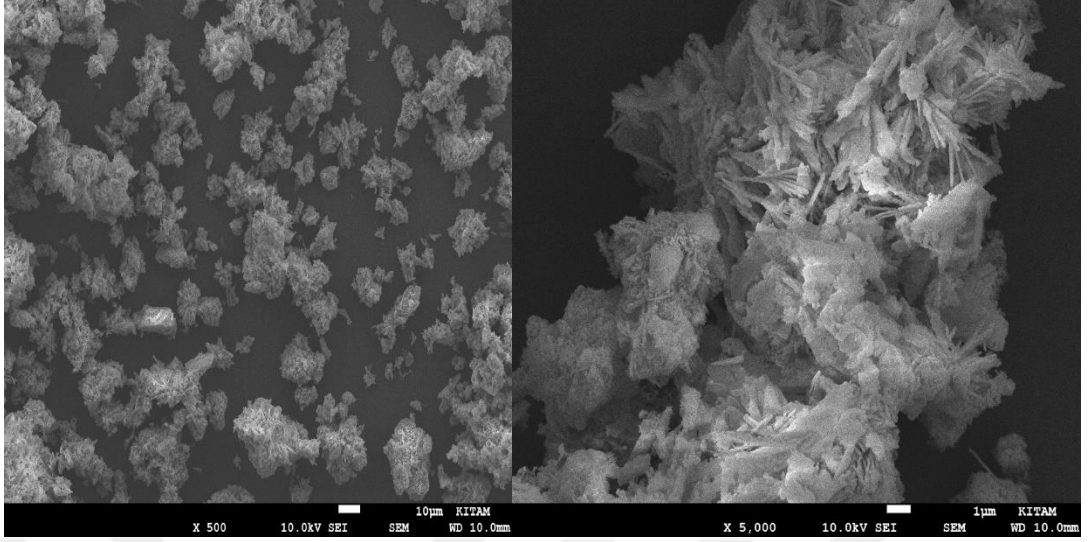
DSC

File: C:\dsc-tga\DSC\PLA_PEG_BG-DSC
Operator: Nalan T. K-Aysun K. Y.
Run Date: 22-Feb-2021 12:07
Instrument: DSC Q2000 V24.11 Build 124

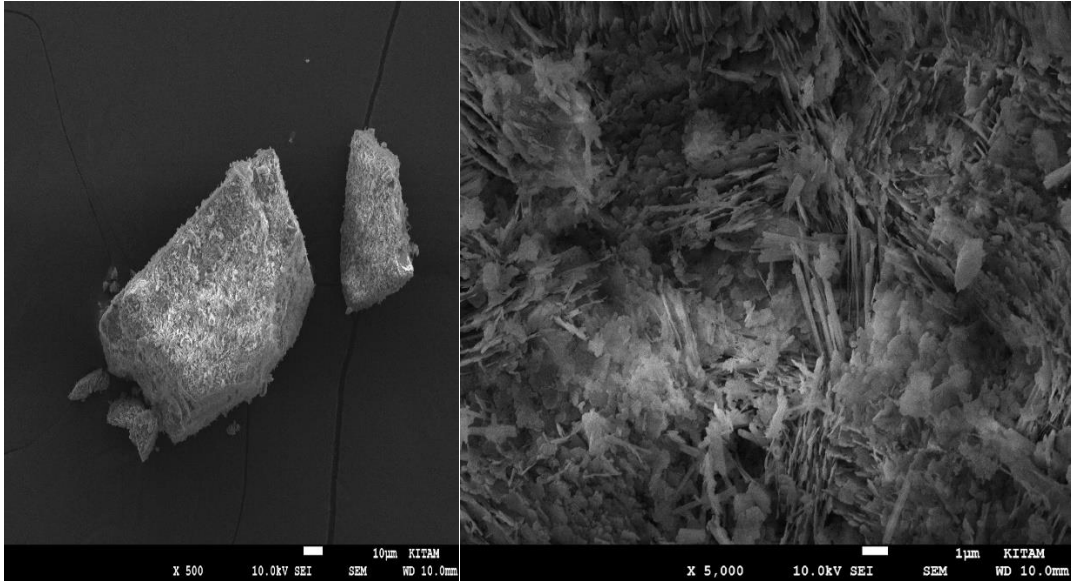


Şekil 4.36. PLA/PEG/BG DSC Grafiği

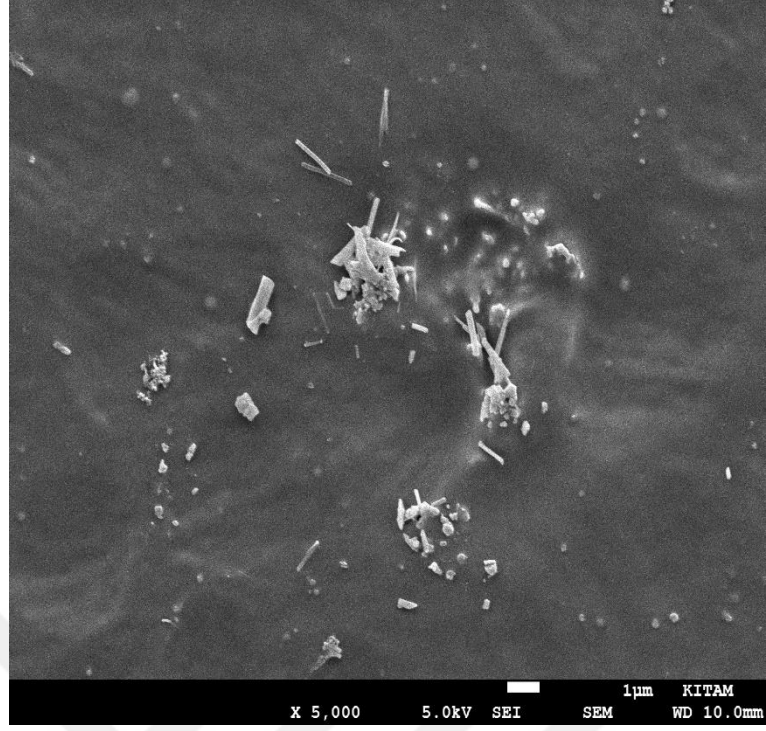
4.7. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)



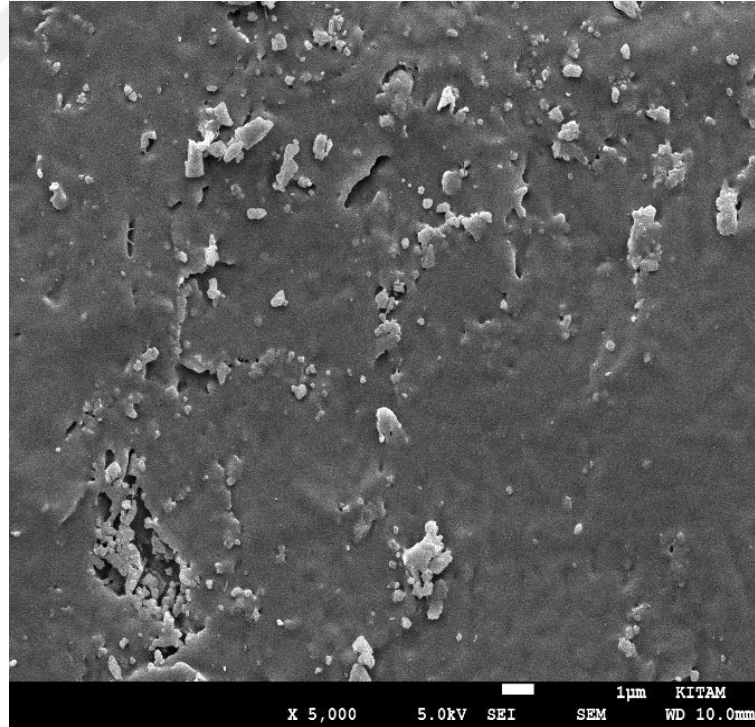
Şekil 4.37. Hidroksiapatit SEM Görüntüsü



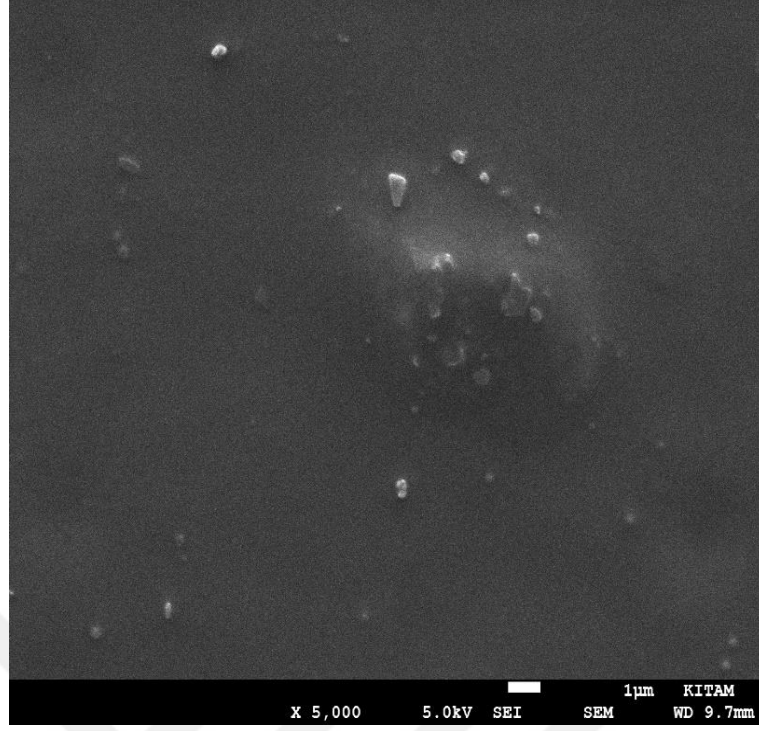
Şekil 4.38. Biyocam SEM Görüntüsü



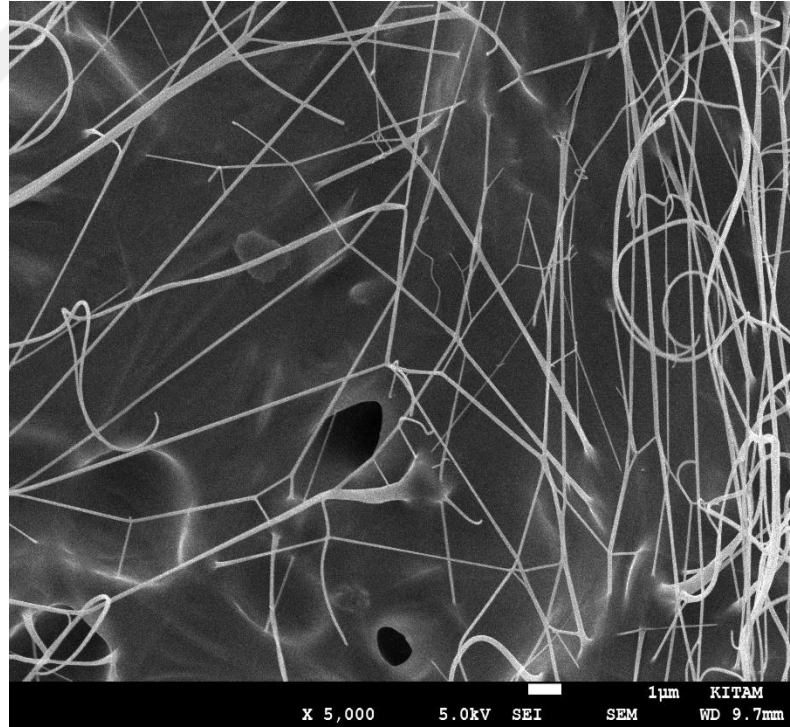
Şekil 4.39. PLA/PEG/HA SEM Görüntüsü



Şekil 4.40. PLA/PEG/BG SEM Görüntüsü



Şekil 4.41. PLA/PEG/HA/Parasetamol SEM Görüntüsü



Şekil 4.42. PLA/PEG/BG/Parasetamol SEM Görüntüsü

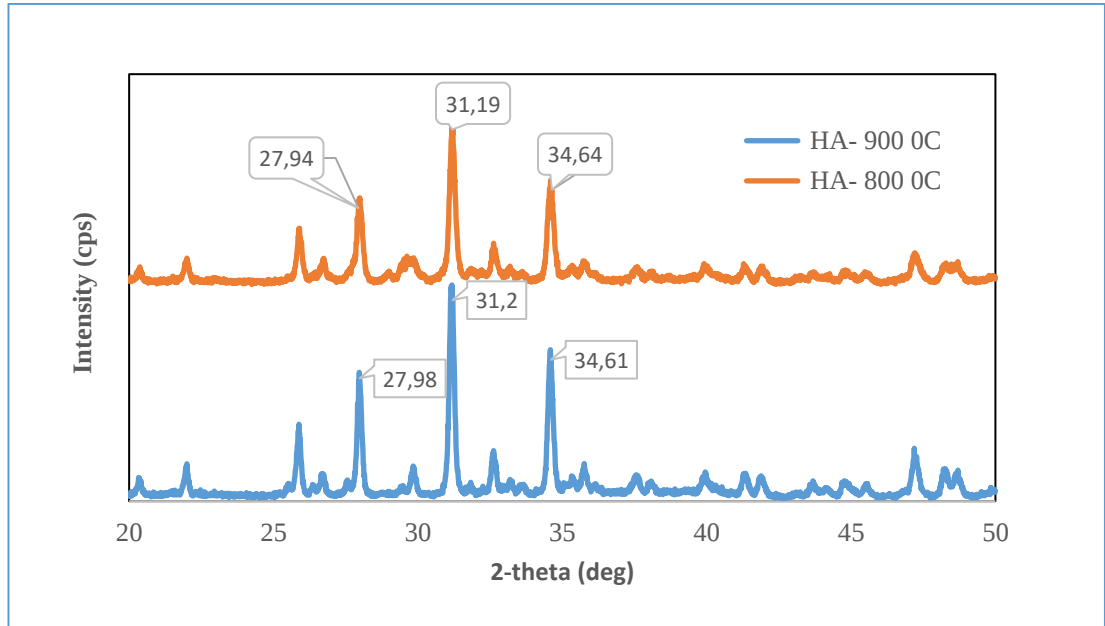
Hidroksiapatit (HA) SEM görüntülerinde çiçeksi ve gözenekli bir yapıya sahip olduğu, Biyocamin SEM görüntülerinde daha yapraksı ve daha az gözenekli bir yapıda olduğu görülmektedir.

PLA/PEG/HA kompozit filmlerin SEM görüntülerinde kompozitdeki HA tanecikleri net bir şekilde görülmüş olup, PLA/PEG/BG kompozit filmlerin SEM görüntülerinde kompozit film üzerindeki BG dağılımının nasıl olduğu da gözlemlenmiştir.

Çözelti döküm yöntemiyle hazırlanan parasetamol yüklü PLA/PEG/HA/Parasetamol kompozit filmlerinde homojen bir yapı görülmüştür. PLA/PEG/BG/Parasetamol kompozit filmlerinin SEM görüntüsünde ipliksi bir yapı gözlemlenmiştir.

4.8. X Işını Kırınımı (XRD)

800 °C ve 900 °C kalsinasyon sıcaklıklarında sol-jel yöntemiyle sentezlenmiş hidroksiapatit numunelerine X ışını kırınımı (XRD) analizi Cu K α radyasyon kullanılarak $2\theta = 20^\circ - 50^\circ$ açısal aralıkta, $1^\circ / \text{dk}$ hızla gerçekleştirilmiştir. Tablo 4.14. 'de 800 °C ve 900 °C'de kalsinasyon sıcaklıklarında HA'nın Şekil 4.43' deki en yüksek üç pik değerlerinden faydalanılarak kristal çapları Scherrer denklemi (3.13) kullanılarak hesaplamalar yapılmıştır.



Şekil 4.43. 800 °C ve 900 °C'de kalsinasyon sıcaklıklarında sol-jel yöntemiyle üretilen HA'nın XRD grafiği

Tablo 4.14. 800 °C ve 900 °C’de kalsinasyon sıcaklıklarında HA’in XRD verileri

Kalsinasyon Sıcaklığı (°C)	2θ (°)	FWHM B _{size} (°)	Dp (nm)
800 °C	27,94	0,22	39,80
	31,19	0,21	41,44
	34,64	0,23	37,14
900 °C	27,98	0,14	61,40
	31,20	0,18	48,43
	34,61	0,18	49,13

XRD analizi sonucunda hidroksiapatit üretiminde kalsinasyon sıcaklığının önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Kalsinasyon sıcaklığı arttıkça daha keskin pikler görülmektedir. Bu da kalsinasyon sıcaklığı 800°C’den 900 °C’ ye arttıkça kristalinite derecesinin arttığını ve daha kararlı bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir.

5. SONUÇLAR

Tez çalışması kapsamında, biyouyumluluğu yüksek bir polimer olan PLA ile ilaç taşıyıcı sistemler için polimer kompozit yapılar hazırlanmıştır. Biyouyumlu kompozit yapının en önemli bileşenleri olan hidroksiapatit (HA) ve biyocam (BG) sol-jel yöntemiyle sentezlenmiştir. İlaç taşıyıcı sistemler için en yaygın biyouyumlu polimer olan poli (laktik asit), (PLA) ile esneklik ve plastikleştirici özelliğinin geliştirilmesi amacıyla polimer yapı ile uyumlu bileşen olan PEG kullanılarak taşıyıcı polimer yapı sentezlenmiştir. Plastikleştirici ilavesi ile azalan termal dayanımı ve yapısal özelliklerini iyileştirmek için PEG için gerekli miktar belirlenmiştir. İlaç taşıyıcı sistemlerin tasarımı için yine biyouyumlu kemik yapısındaki ana bileşen olan hidroksiapatit ile PLA/PEG/HA ve yine aynı özellikte olan biyocam ile PLA/PEG/BG biyokompozitler hazırlanmıştır. Poli(laktik asit) bazlı kompozitlerin sentezinde çözelti döküm yöntemi kullanılmıştır. PLA/PEG/HA kompozitleri ile birlikte PLA/PEG/BG kompozitlerin karakterizasyon analizleri yüzey infrared spektroskopisi (FT-IR), taramalı elektron mikroskobu (SEM), X ışını kırınımı (XRD), termal gravimetrik analizi (TGA), diferansiyel tarama kalorimetre (DSC) teknikleri kullanılmıştır.

PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozitleri film halinde, parasetamol adsorpsiyonu için hazırlanmıştır. Ağrı kesici ve ateş düşürücü bir ilaç etken maddesi olan parasetamolün kompozit filmlere yüklenme çalışmasında uygulanan adsorpsiyon işlemi için uygun film büyüklüğü belirlenmiştir. En uygun adsorbent miktarını belirlemek için yapılan çalışmada, filmlerin alanları 3 cm² olduğu belirlenmiştir. Parasetamol konsantrasyonu, UV-Vis spektrofotometrede 243 nm dalga boyunda ölçülmüştür.

Langmuir, Freundlich ve Temkin izoterm modelleri ile Sıfırıncı derece, Birinci derece ve Higuchi kinetik modelleri çıkarılmıştır. Süre çalışması sonucunda 60 dakikada dengeye ulaşılmıştır. Adsorpsiyon kapasiteleri Langmuir, Freundlich ve Temkin izoterm modelleri için (60 dk, 500 mg/L parasetamol çözeltisi) sırasıyla; PLA/PEG/HA kompozitleri için 139,52 mg/g; 139,58 mg/g; 131,59 mg/g, PLA/PEG/BG kompozitleri için 118,18 mg/g; 121,24 mg/g; 110,71 mg/g olarak bulunmuştur.

Parasetamolün PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG filmlere adsorpsiyonunda en uygun adsorpsiyon izotermi her iki film içinde en uygun model Freundlich izotermi

olup, R^2 değerleri sırasıyla 0,921 ve 0,967 olarak bulunmuştur. Freundlich izotermeleri fonksiyonel grupları spesifik olmayan, enerji bakımından homojen olmayan heterojen yüzeylerdeki çok tabakalı adsorpsiyonu açıklamaktadır.

Kinetik modellerin belirlenmesi amacıyla, PLA/PEG/HA için yapılan analizlerde Higuchi kinetik modeli ($R^2=0,992$) ve PLA/PEG/BG için yapılan analizlerde Birinci derece kinetik modeli ($R^2= 0,984$) uygun çıkmıştır.

PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG polimer kompozit filmlerin, farklı pH değerlerine maruz kalmaları durumunda, yapısal değişiklikleri gözlemlemek amacıyla pH 4 , pH 7, pH 10 ve deiyonize suda 3 gün bekletilmiş ve yapısal değişimleri bu polimer kompozit filmlerin FT-IR spektrumları karşılaştırılarak yorumlanmıştır.

PLA/PEG/HA için pH 4' de 2. günden sonra yapısal değişimler gözlenmiştir. pH 7 ve pH 10 ve deiyonize suda yapısal değişimler gözlemlenmemiştir.

PLA/PEG/BG pH 4'de 2.günden sonra yapısal değişimler görülmüştür. pH7, pH 10 ve deiyonize suda ise 3. gün sonunda yapısal değişime rastlanmıştır.

PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG polimer kompozit filmlerin su tutma testleri, deiyonize suda 30 dk, 60 dk, 120 dk, 24 h, 48 h aralıklar ile alınan ölçümlerin sonucunda ilk 60 dakikada en yüksek su tutma oranına ulaşılmıştır. Devam eden ölçümler sonucunda su tutma oranının azaldığı gözlemlenmiştir. Son artışın ardından, 24 saatten sonra sabitlenmeye başlamıştır. Bu durum hazırlanmış olduğumuz iki kompozitinde gözenekli yapısından kaynaklanmaktadır. Sonuçlar, film gözeneklerinin 60 dakikaya kadar fazla miktarda su tuttuğunu ve daha sonra anlık salınım yaptığını göstermektedir. Bu durum ilaç taşıyıcı bir sistem için etken maddenin beklenen salınımı yapabileceğini göstermiştir.

PLA/PEG/HA kompozit için gaz geçirgenlik ve seçicilik özellikleri CO_2 , O_2 gazları kullanılarak 2 gün ve 3 gün kurutulan kompozit filmler, 1 bar ve 4 bar basınç altında tayin edilmiştir. PLA/PEG/HA numunesinde, CO_2 molekülünün kinetik çapı ($3.30 \text{ \AA}$), O_2 kinetik çapından ($3.46 \text{ \AA}$) küçük olduğundan CO_2 gaz geçirgenliğinin O_2 ' den daha büyük olduğu ($P_{CO_2} > P_{O_2}$) gözlemlenmiştir. Bu da α_{O_2/CO_2} seçicilik değerinin küçülmesine neden olmaktadır.

PLA/PEG/HA numunesinde 2 ve 3 gün kurutulan numunelerde gaz geçirgenlik değerlerine bakıldığında CO_2 geçirgenliğinin, basınç arttıkça azaldığı gözlemlenmiştir. Bu durum, polimer kompozitlerin basınç artışından CO_2 gazının etkisi ile hazırlanan filmlerin plastikleşmesinden kaynaklanmaktadır. Seçicilik değerleri basınç arttıkça artmıştır.

PLA/PEG/HA numunensinde 2 ve 3 günlük kurutma süreleri gaz geçirgenlik sonuçlarını çok fazla etkilememiştir.

TGA analizi ile PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG filmlerin bozunmanın başladığı ilk sıcaklık (T_d) değerleri sırasıyla 74,59 °C ve 73,15 °C; PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG filmleri için tepkimenin sona erdiği sıcaklık (T_f) değerleri sırasıyla 490,00 °C ve 476,08 °C olarak bulunmuştur.

DSC analizi ile PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG filmlerin camsı geçiş sıcaklığı (T_g) sırasıyla, 56,16 °C ; 55,33 °C olarak bulunmuştur. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG filmlerin erime noktası sıcaklığı (T_m) sırasıyla 152,8 °C; 149,28 °C, bulunmuştur. PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG filmlerin kristalizasyon yüzdesi sırasıyla %34,18 ve % 18,58 hesaplanmıştır. PLA/PEG/HA kompozit filminin kristallik yüzdesinin daha yüksek çıkması hidroksiapatitin kristal yapıda olmasından kaynaklanmaktadır.

XRD analizi sonucunda hidroksiapatit üretiminde kalsinasyon sıcaklığının önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Kalsinasyon sıcaklığı arttıkça daha keskin pikler görülmektedir. Bu da kalsinasyon sıcaklığı 800°C'den 900 °C' ye arttıkça kristalinite derecesinin arttığını ve daha kararlı bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir.

Hidroksiapatit (HA) SEM görüntülerinde çiçeksi ve gözenekli bir yapıya sahip olduğu, biyocamin SEM görüntülerinde daha yapraksı ve daha az gözenekli bir yapıda olduğu görülmektedir.

PLA/PEG/HA kompozit filmlerin SEM görüntülerinde kompozitdeki HA parçaları net bir şekilde görülürken, PLA/PEG/BG kompozit filmlerin SEM görüntülerinde kompozit film üzerindeki BG dağılımının nasıl olduğu gözlemlenmiştir.

Çözelti döküm yöntemiyle hazırlanan parasetamol yüklü PLA/PEG/HA/Parasetamol homojen bir yapı görülmüştür. PLA/PEG/BG/Parasetamol kompozit filmlerinin SEM görüntüsünde ipliksi bir yapı gözlemlenmiştir.

PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozit filmlerin SEM görüntülerinde gözlemlenen gözenekli yapının, parasetamolün yüklenmesinde etkili olduğu, bu sonucunda başka ilaç etken maddeleri için de taşıyıcı olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Tez çalışmasının sonuçları; termal dayanıklılığı, su tutma kapasitesi, farklı pH değerlerine maruz kaldığındaki yapısal kararlılığını devam ettirmesi, SEM görüntülerindeki gözenekli bir yapıya sahip olmaları, adsorbent özelliği göstermesi,

O₂ gazını CO₂ gazına göre daha yüksek değerlerde geçirme özellikleri açısından PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG kompozit filmlerin ilaç taşıyıcı sistemler için nerilebilme potansiyeline sahip olup, ileride yapılacak çalışmalar için olumlu olduğunu göstermektedir.

neriler:

Bu çalışmayı esas alarak:

- Farklı ilaç etken maddeleri için denemeler yapılabilir.
- PLA/PEG/BG için gaz geçirgenlik analizleri yapılabilir.
- PLA/PEG/HA ve PLA/PEG/BG için mikrobiyolojik (toksikolojik) testler yapılabilir.
- Hazırlanan kompozit malzemeler ilaç taşıyıcı materyal olarak hayvan deneyleri tamamlandıktan sonra kırık tedavilerinde, deri üzerinde ve deri altı uygulamalarda, organların onarımı ve tedavisi gibi pek çok alanda kullanılabilir.

6. KAYNAKLAR

- Aksakallı Mağden, Z.B. (2020). Farelerde parasetamolle indüklenen akut karaciğer hasarına karşı omapatrilatin etkisinin araştırılması. Doktora tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Farmakolojisi Anabilim Dalı, Erzurum.
- Akarsu, U. (2011). Biyobozunur polimer nanokompozit geliştirilmesi. Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 103, Ankara.
- Atalay Oral, Ç.(2003).Zeolit katkılı polimerik gaz ayırma membranlarında taşınım mekanizmalarının incelenmesi. Doktora tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, İstanbul.
- Ay, E. (2010). Katkı maddeleri yardımıyla gözenekli hidroksiapatit üretimi ve ilaç salım özelliğinin incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, İstanbul.
- Aytekin, G. (2018). Akıllı ilaç uygulamaları için sol-jel ve yaş çöktürme yöntemleri ile hidroksiapatit sentezi ve karakterizasyonu. Yüksek lisans tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,Kimya Mühendisliği Anabilim dalı, Samsun.
- Bağcı S. (2017). Hidroksiapatit esaslı seramik malzemelerin kristal yapı ve mikroyapılarının incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Başar, H. (2006). Organik kökenli doğal adsorbanlarla kontrollü ilaç salınımı. Yüksek lisans tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Bulut, B. (2014). Ticari inert cam katkılı hidroksiapatit - alümina ve hidroksiapatit - zirkonya kompozitlerin üretimi ve karakterizasyonu. Yüksek lisans tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim dalı, İstanbul.
- Brune, K., Renner, B., Tiegs, G.(2014). Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *European Journal of Pain*, doi:10.1002/ejp.621.
- Çelebican, Ö. (2009). Sol-jel yöntemiyle biyoaktif cam malzemelerin üretimi. Yüksek lisans tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, İstanbul.
- Çetin, E.Ç. (2011). Mikrodalga ışınlaması ile çeşitli metal-kükürt yarı iletken nanoparçacıkların sentezi ve karakterizasyonu
- Dinç,E., Ertekin, Z.C., Ünal, N. (2020). Three-way analysis of pH-UV absorbance dataset for the determination of paracetamol and its pKa value in presence of excipients. *Science Direct, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 230, 118049.
- Ekmen, M. (2009). Hidroksiapatit kristallerinin kontrollü ilaç salımında kullanım. Yüksek lisans tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, İstanbul.
- Espinosa Bosch, M., Ruiz Sanchez, A.J., Sanchez Rojas, F., Bosch Ojeda, C. (2006). Determination of paracetamol: Historical evolution. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 42, 291–321.
- Fathi, M.H., Hanifi, A., (2007). Evaluation and characterization of nanostructure hydroxyapatite powder prepared by simple sol–gel method. *Science Direct*, 61, 3978-3983.
- Güven, Ş.Y. (2014). Biyouyumluluk ve biyomalzemelerin seçimi. Suleyman Demirel University *Journal of Engineering Sciences and Design*. 2(3). 303-311.

- Kahraman, E. (2016). SBF Ortamında üretilen hidroksiapatit- jelatin kompozit malzemelerin ilaç salım performansının incelenmesi. Yüksek lisans tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, İstanbul.
- Karabacak, B. (2020). Çocuk acil polikliniğine başvuran parasetamol intoksikasyonu olgularının incelenmesi. Tıpta uzmanlık tezi, T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara şehir hastaneleri çocuk hastanesi, Ankara.
- Karademir, S. (2015). Polimer ilaç taşıyıcı sistemlerin hazırlanması, karakterizasyonu ve ilaç salım kinetiğinin incelenmesi. Yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, İstanbul.
- Kekevi, B. (2015). Polietilen biyopolimerlerle blendlerinin hazırlanması ve biyobozunur özelliklerinin incelenmesi. Doktora tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, İstanbul.
- Keser, N. (2012). Polimer /MOF ve polimer/MOF/uyumlaştırıcıdan oluşan ikili ve üçlü karışık matrisli membranların gaz ayırım performansları. Tübitak Projesi, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Ankara.
- Köseoğlu, C. (2009). Hidroksiapatit/Biyoaktif cam ince filmlerinin üretilmesi ve in vitro davranışlarının incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Malzeme Bilimi ve Mühendisliği, Gebze.
- Kükürtçü, B. (2008). Biyoaktif cam ve cam-seramik malzemelerin üretimi ve yapay vücut sıvısı içerisindeki davranışlarının incelenmesi. Yüksek lisans tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, İstanbul.
- Meredith, T. J., Goulding, R. (1980). Paracetamol. *Postgraduate Medical Journal*, 56, 459-473.
- Orbak, İ., (2009). Aktif karbonla çevre kirleticisi bazı unsurların giderilmesi. Doktora tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim dalı, İstanbul.
- Özkan, A., Şişik, N., Öztürk, U. (2016). Kompozit malzemelerin ağız, yüz, çene, cerrahisinde kullanımı ve malzeme uygunluklarının belirlenmesi. *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 4, 227-242.
- Özkut, H.M. (2012). İlaç taşıyıcısı olarak gözenekli hidroksiapatit (HAP) kullanımının incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, İstanbul.
- Pirol, O. (2009). Parasetamol, oksolamin sitrat, fenilefrin hidroklorür ve klorfeniramin maleatin YPSK yöntemi ile eş zamanlı miktar tayini. Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik kimya anabilim dalı, Ankara.
- Prescott, L. F., (1980). Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. University Department of Therapeutics and Clinical Pharmacology, The Royal Infirmary, Edinburgh, UK, *Br. J. clin. Pharmacol.* 10, 291S-298S.
- Sezer, S. (2011). PEG ile stabilize edilmiş kollajen-kitosan hidrojelilerin biyomalzeme olarak geliştirilmesi. Yüksek lisans tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, 79, İstanbul.
- Tasmakıran, A. F., (2010). Zirai yan ürünlerin modifiye edilerek yeni adsorbanların hazırlanması ve boyaların adsorpsiyonu. Yüksek lisans tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim dalı, Konya.
- Toygun, Ş., Köneçoğlu, G., Kalpaklı, Y. (2013). General principles of sol – gel. *Journal of Engineering and Natural Sciences Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi Sigma* 31, 456-476.

- Ulu, Ö. (2015). Hidroksiapatit tabletlerden kontrollü ilaç salımının incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, İstanbul.
- Yazıcı, T. (2003). Plazma sprej yöntemiyle üretilmiş biyocam kaplamaların karakterizasyonu. Yüksek lisans tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı, İstanbul.
- Yetiz, E. (2009). Gözenekli hidroksiapatitten ilaç salımının incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, İstanbul.
- Yiğit, H. (2017). Ayçiçeği küspesinden hidrotermal karbonizasyon ve NaOH Aktivasyonu ile aktif karbon üretimi ve adsorpsiyon özelliklerinin incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim dalı, Samsun.
- Okşak, S. (2013). Katkılı matris polimerik membranların hazırlanması ve gaz transfer özelliklerinin incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, İstanbul.
- Zümrüt, Z. (2009). Tam faktöriyel deney tasarımı tekniği ile hidroksiapatit kaplı titanyum implant malzemelerin mekanik özellikleri üzerine parametrelerinin etkisi. Yüksek lisans tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

ÖZ GEÇMİŞ

Sedef YÜKSEL YILMAZ Ondokuz Mayıs Lisesi’ni bitirdikten sonra Atatürk Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği bölümü’nden 2010 yılında mezun oldu. Mezuniyetinden bu yana kimya mühendisi olarak görev yapan Sedef YÜKSEL YILMAZ iyi derecede İngilizce bilmektedir. Temel ilgi alanları, Entegre Yönetim Sistemleri, kalite yönetim sistemleri, ilaç üretim sanayi ve yalın üretimdir. (24.08.2021).

İletişim Bilgileri

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0582-4466>.

Yayınlanmış Çalışmalar:

1. Yüksel Yılmaz, S., Aykaç Özen, H., Geyikçi, F., Polilaktik Asit/ Hidroksiapatit Biyokompozitlerin Tasarımı ve Gaz Geçirgenliklerinin İncelenmesi, Kimya Sanayinde Proses İyileştirme ve Yenilikçi Yaklaşımlar Sempozyumu ve Sergisi Kitabı, 2020.