

**ALJİNAT-HALLOYSİT BİYOKOMPOZİTLERE
CİPROFLOXACİN YÜKLENMESİ, SALIMI VE
ADSORPSİYONUNUN İNCELENMESİ**

**INVESTIGATION OF CIPROFLOXACIN LOADING,
RELEASE AND ADSORPTION ON ALGINATE-
HALLOYSITE BIOCOMPOSITES**

ÖZGE CAN AŞKAR

PROF. DR. YEŞİM SAĞ AÇIKEL
Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
Biyomühendislik Anabilim Dalı için Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2018

Özge Can AŞKAR'ın hazırladığı "Aljinat-Halloysit Biyokompozitlere Ciprofloxacın Yüklmesi, Salımı ve Adsorpsiyonun İncelenmesi" adlı bu çalışma aşığıdaki jüri tarafından BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman Ali TUNCEL

Başkan

Prof. Dr. Yeşim SAĞ AÇIKEL

Danışman

Prof. Dr. Nilüfer CİHANGİR

Üye

Prof. Dr. Sevil ÇETİNKAYA

Üye

Doç.Dr. Macid NURBAŞ

Üye

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Menemşe GÜMÜŞDERELİOĞLU

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanması zorunlu metinlerin yazılı izin alarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.

(Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, tezinin arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir.)


- Tezimin/Raporumun 2020 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı ve ya tamamının fotokopisi alınabilir)

- Tezimin/Raporumun tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum, ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.

- Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi

07/06/2018


(imza)

Öğrencinin Adı Soyadı

Özge Can ASGAR

ETİK

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

07/06/2018

Özge Can Aşkar

ÖZET

ALJİNAT-HALLOYSİT BİYOKOMPOZİTLERE CİPROFLOXACİN YÜKLENMESİ, SALIMI VE ADSORPSİYONUNUN İNCELENMESİ

Özge Can AŞKAR

Yüksek Lisans, Biyomühendislik A.B.D.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yeşim SAĞ AÇIKEL

Haziran 2018, 65 sayfa

Bu tez çalışmasında halloysit (HLT) ve aljinata (ALJ) HLT eklenmesi ile mekanik dayanıklılık kazandırılan biyokompozit HLT-ALJ' a Ciprofloacin (CIP) antibiyotiği yüklenmiştir. HLT nanotübler doğal olarak oluşan kil mineralleridir. HLT tabakalar ve nanotüplerin yüzeyi arasında yerleşmiş iç ve dış hidroksil gruplarına sahiptir. Bu nanomalzemeler hidrofilik karakterdedir ve HLT nanotüplerin dış yüzeyine yerleşmiş olan SiO_2 nedeniyle anyonik özellik gösterir. Antibiyotikler ise çözeltinin pH' ına ve pKa değerlerine göre anyonik, katyonik, yüksüz, çift iyon durumuna geçebilirler. ALJ ise iki değerlikli metal iyonları ile çapraz bağlanarak bir jelle dönüştürülebilir. Burada her iki değerlikli metal iyonu komşu aljinat molekülünün iki karboksil grubuna bağlanır. Böylelikle boyutları kontrol edilebilen jel kürecikler, viskozitenin artışı ile oluşan polimer zincirlerini birleştiren Ca^{+2} ile karboksilat fonksiyonel gruplarını içeren biyopolimer çözeltisi karıştırılarak elde edilir. HLT-ALJ hibrid-jel kürecikleri $CaCl_2$ çözeltisi içine damlatma tekniği ile hazırlanır, bu tez çalışmasında her iki yöntem de kullanılmıştır. ALJ kürecikleri HLT ile kompozit oluşturduğunda, mekanik olarak daha sağlam hale gelir. İçi boş çift tabakalı borulu özel morfolojisi nedeniyle HLT mükemmel bir ilaç taşıyıcı sistem olarak incelenmiştir.

HLT-ALJ hibrid-jel kürecikleri hazırlandıktan sonra, taramalı elektron mikroskopu (SEM) ALJ-HLT hibrid küreciklerin mikroyapıları, morfolojisi, yüzey alanını ve gözenek-boyut dağılımını saptamakta kullanılmıştır. Hazırlanan HLT-ALJ hibrid-jel küreciklerin termal özellikleri TGA ve DSC diyagramları ile değerlendirilmiştir.

Saf ALJ küreciklerine, HLT nanotüplerine ve HLT-ALJ hibrid-jel küreciklerine CIP adsorpsiyonu, ortam pH' ının, başlangıç CIP konsantrasyonunun, partikül

miktarının ve kompozit içerisinde HLT ve ALJ' nin kütle oranlarının bir fonksiyonu olarak incelenmiştir. Buna göre en uygun CIP adsorpsiyon pH' ı 4,5, HLT/ALJ kompozit miktarı 100 ml çalışma hacminde 0,5 g ve HLT' nin ALJ' ye kütle oranı 3/1 olarak bulunmuştur. Bu koşullarda maksimum CIP adsorpsiyon kapasitesi 50 mg/l CIP konsantrasyonunda 6,82 mg/g olarak elde edilmiştir. CIP' in HLT/ALJ hidrojel kürelere de nge adsorpsiyonunun Langmuir modeline uyum sağladığı anlaşılmıştır. CIP' in HLT/ALJ hidrojel kürelere adsorpsiyon kinetiği ise yalancı ikinci dereceden kinetik ile temsil edilmektedir.

Tezin bir sonraki aşamasında ise CIP' in HLT/ALJ hidrojel kürelere enkapsülasyon verimliliği ve ilaç yükleme kapasitesi bulunmuştur. Enkapsülasyon verimliliği saf HLT nanotüpleri için %88,3, saf aljinat küreleri için % 55,1 ve HLT/ALJ hidrojel küreleri için %67,1 olarak bulunmuştur. CIP yüklü HLT/ALJ hidrojel kürelerden, *in vivo* ortama benzetilerek, pH 2,1 HCl tamponu, pH 5,0 PBS tamponu ve pH 7,4 PBS tamponu içerisinde CIP' in salımı incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aljinat-halloysit biyokompozitler, karakterizasyon, ciprofloksacin yüklenmesi, salım, adsorpsiyon.

ABSTRACT

METRONIDAZOLE LOADED CHITOSAN NANOPARTICLES AND CHITOSAN-HALLOYSITE NANOCOMPOSITES; INVESTIGATION OF RELEASE AND ADSORPTION

Özge Can AŞKAR

Master of Science, Bioengineering Division

Supervisor: Prof. Dr. Yesim SAG AÇIKEL

July 2018, 65 pages

In this thesis, biocomposite HLT-ALJ is loaded with ciprofloxacin (CIP) antibiotic by adding halloysite (HLT) and alginate (ALJ) HLT. HLT nanotubes are naturally occurring clay minerals. HLT located between the layers and the surface of the nanotubes has inner and outer hydroxyl groups. These nanomaterials are hydrophilic and exhibit anionic properties due to SiO_2 , which is located on the outer surface of the HLT nanotubes. Antibiotics can pass into the anionic, cationic, uncharged, double ion state according to the pH and pKa values of the solution. ALJ can be converted into a gel by cross-linking with divalent metal ions. Where in each valence metal ion is bonded to two carboxyl groups of the neighboring alginate molecule. Thus, the gel beads, whose size can be controlled, are obtained by mixing the biopolymer solution containing the carboxylate functional groups with Ca^{+2} , which combines the polymer chains formed by the increase in viscosity. HLT-ALJ hybrid-gel beads are prepared by dripping into CaCl_2 solution. Both methods are used in this thesis study. ALJ beads become mechanically more stable when they form composites with HLT. HLT has been studied as an excellent drug delivery system due to the hollow double layered tubular morphology.

After preparing HLT-ALJ hybrid-gel beads, the scanning electron microscope (SEM) was used to detect microstructure, morphology, surface area and pore-size distribution of ALJ-HLT hybrid beads. The thermal properties of the prepared HLT-ALJ hybrid-gel beads were evaluated by TGA and DSC diagrams.

Pure ALJ beads, HLT nanotubes and HLT-ALJ hybrid-gel beads were investigated as a function of CIP adsorption, media pH, initial CIP concentration, particle mass, and mass ratios of HLT and ALJ in the composite. Accordingly, the optimum CIP adsorption pH was found to be 4,5, the HLT / ALJ composite amount was found to be 0,5 g in the working volume of 100 ml and the mass ratio of HLT to ALJ was found to be 3/1. The maximum CIP adsorption capacity in these conditions was 6,82 mg / g at a CIP concentration of 50 mg / l. It is understood that CIP conforms

to the Langmuir model of equilibrium adsorption to HLT / ALJ hybrid-gel beads. The adsorption kinetics of CIP to HLT / ALJ hybrid-gel beads are represented by pseudo second order kinetics.

In the next step of the study, the encapsulation efficiency and drug loading capacity of CIP in HLT / ALJ hybrid-gel spheres were found. Encapsulation efficiency was 88,3% for pure HLT nanotubes, 55,1% for pure alginate beads and 67,1% for HLT / ALJ hybrid-gel beads. The release of CIP in pH 2,1 HCl buffer, pH 5,0 PBS buffer and pH 7.4 PBS buffer was investigated, albeit in vivo, from CIP loaded HLT / ALJ hybrid-gel beads.

Keywords: Alginate-halloysite, biocomposites, characterization, ciprofloxacin loading, release, adsorption.



TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tez çalışmalarım boyunca destekleri, danışmanlığı ve yönlendirmeleri için tez danışmanım saygı değer **Prof.Dr. Yeşim Sağ Açikel'** e,

Tüm hayatım boyunca yardımlarını, fedakarlıklarını ve desteklerini esirgemeyen tüm ailem ve özellikle annem **Hatice AŞKAR**, babam **Osman Aşkar**, anneannem **Ayşe Güler** ve kardeşim **Atahan Aşkar'a**,

Tüm üniversite hayatımda yanımda olan ve bana evlerini açan teyzem **Fatoş Güler**, **Gülüşen Güler Balcı** ve eniştem **Cem Balcı'ya**,

Her zaman yanımda olacağını bildiğim eşim **Onur Taylan Gümüş'e**,

Bu yolculuğa beraber başladığımız her türlü yardımına koşan zorlukları bile güzel yapan laboratuvar arkadaşlarım **Merve Öztekin**, **Ezgi Türkeş**, **Görkem Polat** ve **Burcu Nazlı'ya**,

Karakterizasyon çalışmalarım için analizlerimi yapma imkanı bulduğum **ODTÜ Merkez Laboratuvarı çalışanlarına**,

Bugüne kadar tüm yardımlarını esirgemeyen herkese en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ÇİZELGELER LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ	1
2. İLAÇ TAŞINIM SİSTEMLERİ	1
2.1. İlaç Taşınım Sistemlerinde Kullanılan Mekanizmalar	2
2.1.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler	2
2.1.2. Su Geçişi (Osmoz) Kontrollü Sistemler	3
2.1.3. Kimyasal Kontrollü Sistemler	3
2.1.4. Fizyolojik Etkiye-Tepki Sistemler	4
2.2. İlaç Salım Sistemlerinde Kullanılan Biyomalzemeler	4
2.2.1. Metal Malzemeler	5
2.2.2. Seramik Malzemeler	5
2.2.3. Polimer Malzemeler	5
2.2.4. Kompozit Malzemeler	7
2.3. İlaç Salım Sistemlerinde Kullanılan İlaçlar :Ciprofloxacin	8
3. ADSORPSİYON TEORİSİ	10
3.1. Adsorpsiyon Türleri	10
3.1.1. Fiziksel Adsorpsiyon	10
3.1.2. Kimyasal Adsorpsiyon	10
3.1.3. İyonik Adsorpsiyon	11
3.2. Adsorpsiyona Etki Eden Faktörler	11
3.3. Adsorpsiyon Hesaplamaları	11
3.4. Adsorpsiyon Dengesi ve Adsorpsiyon İzotermi	12
3.4.1. Langmuir Modeli	12
3.4.2. Freundlich Modeli	13
3.5. Adsorpsiyon Kinetik Modelleri	14
3.5.1. Yalancı Birinci Dereceden Kinetik Model	14

3.5.2. Yalancı İkinci Dereceden Kinetik Model.....	14
4. KAYNAK ÖZETİ	14
5. MATERYAL-METOD	16
5.1. Yöntem.....	16
5.1.1. Partiküllerin Hazırlanması-Karakterizasyonu	16
5.1.2. Halloysit-Aljinat Kompozitinin Sentezlenmesi	16
5.1.3. Adsorpsiyon	16
5.1.4. İlaç Yükleme	18
5.1.5. Salım.....	18
6. SONUÇLAR	19
6.1. Halloysit Nanotüp Karakterizasyon Çalışmaları	19
6.1.1. FTIR Analizi Sonuçları	19
6.1.2. SEM Analizi	20
6.1.3. TGA Analizi	20
6.1.4. DSC Analizi.....	21
6.2. Aljinat Partikülü Karakterizasyon Çalışma Sonuçları.....	22
6.2.1. FT-IR Analizi	22
6.2.2. SEM Analizi	23
6.2.1. TGA Analizi	24
6.2.2. DSC Analizi.....	24
6.3. Halloysit / Aljinat Kompozitinin Karakterizasyon Çalışmaları.....	25
6.3.1. FTIR Analizi	25
6.3.2. SEM Analizi	26
6.3.3. TGA Analizi	28
6.3.4. DSC Analizi.....	29
6.4. Aljinat Partikülüne CIP Adsorpsiyonunun İncelenmesi.....	31
6.4.1. pH Etkisi.....	31
6.5. Halloysit Nanotüplere CIP Adsorpsiyonunun İncelenmesi	33
6.5.1. pH Etkisi.....	33
6.6. Halloysit/Aljinat Biyokompozitlerine CIP Adsorpsiyonunun İncelenmesi ...	35
6.6.1. pH Etkisi.....	35
6.6.2. Aljinat/Halloysit Oranının Etkisi	40
6.6.3. Halloysit/Aljinat Miktarının Etkisi	42
6.6.4. Başlangıç CIP Konsantrasyonunun Etkisi.....	46

6.6.5. Langmuir ve Freundlich Adsorpsiyon İzotermi	49
6.6.6. Kinetik Modellere Uyumun İncelenmesi	51
6.7. Halloysit Nanotüplerine CIP'in Enkapsülasyon Verimliliği ve İlaç Yükleme Kapasitesi	53
6.8. Aljinat Partikülüne CIP Enkapsülasyon Verimliliği ve İlaç Yükleme Kapasitesi	54
6.9. Halloysit/Aljinat Biyokompozitlerine CIP Enkapsülasyon Verimliliği ve İlaç Yükleme Kapasitesi	55
6.10. Halloysit, Aljinat ve Halloysit/Aljinat Biyokompozitinden CIP Salımının İncelenmesi	56
6.10.1. pH 2.1 HCl Ortamında	56
6.10.2. pH 5.0 PBS Ortamında	58
6.10.3. pH 7.4 PBS Ortamında	59
7. DEĞERLENDİRME ve ÖNERİLER	60
8. KAYNAKLAR	63
9. ÖZGEÇMİŞ	65

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 2.1 CIP'in kimyasal özellikleri.	8
Çizelge 3.1 Fiziksel ve kimyasal adsorpsiyon karşılaştırılması.....	10
Çizelge 6.1 HLT/ALJ biyokompozitine CIP adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir adsorpsiyon sabitleri (T=25°C, pH=4,5, t=180.dk., mbiyokompozit= 0.5g, 175rpm).	50
Çizelge 6.3 CIP adsorpsiyonunda yalancı birinci derece modele uyum sonuçları.52	
Çizelge 6.4 CIP adsorpsiyonunda yalancı birinci derece modele uyum sonuçları.53	
Çizelge 6.5 CIP' in HLT nanotüplerdeki enkapsülasyon verim değerleri.	54
Çizelge 7.1 Optimum koşullar altında (25°C sıcaklık, çözelti hacmi 100 ml, partikül miktarı 0,5 g ve başlangıç CIP derişimi 0,1mg/l) partiküllerin CIP adsorplama değerleri.	61
Çizelge 7.2 HLT, ALJ ve HLT/ALJ'nin enkapsülasyon verimliliği ve ilaç yükleme kapasitesinin % olarak karşılaştırılması.....	62
Çizelge 7.3 24. Saat sonunda salım yüzdelerine göre en iyi salım ortamı ve salım yüzdesi en çok olan HLT/ALJ partikülüdür.	62

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 CIP'in organik formülü.....	8
Şekil 2.2 CIP'in moleküler yapısı, pKa değerleri ve farklı pH' larda iyonik formları.	8
Şekil 2.1 CIP'in Organik Formülü [14].	8
Şekil 2.2 CIP'in moleküler yapısı, pKa değerleri ve farklı pH' larda iyonik formları.	8
Şekil 5.1 CIP'in farklı derişimlerdeki kalibrasyonu.....	17
Şekil 6.1 Halloysit nanotüplerinin FTIR analizi.....	19
Şekil 6.2 Halloysit nanotüplerin SEM analizi.....	20
Şekil 6.3 Halloysit nanotüplerin TGA analizi.	21
Şekil 6.4 Halloysit nanotüplerin DSC analizi.....	22
Şekil 6.5 Aljinat partikülünün FTIR analizi.	23
Şekil 6.6 Aljinat partikülünün SEM analizi.	23
Şekil 6.7 Aljinat partikülünün TGA analizi.....	24
Şekil 6.8 Aljinat partikülünün DSC analizi.....	25
Şekil 6.9 Halloysit / Aljinat kompozitinin FTIR analizi.	26
Şekil 6.10 a-), b-) Halloysit / Aljinat kompozitinin SEM analizi.....	27
Şekil 6.11 CIP yüklenmiş Halloysit / Aljinat kompozitinin SEM analizi.....	27
Şekil 6.12 Halloysit / Aljinat kompozitinin (3/1) TGA analizi.....	28
Şekil 6.13 CIP yüklü Halloysit / Aljinat kompozitinin (3/1) TGA analizi.	29
Şekil 6.14 Halloysit / Aljinat Kompozitinin DSC Analizi.....	30
Şekil 6.15 CIP Yüklü Halloysit / Aljinat Kompozitinin (3/1) DSC Analizi.....	31
Şekil 6.16 Farklı pH değerlerinin ALJ 'nin başlangıç CIP adsorpsiyonun hızına etkisi.	32
Şekil 6.17 Farklı pH değerlerinde, adsorplanan CIP konsantrasyonunun pH ile değişimi	32
Şekil 6.18 CIP' in HLT nanotüplere başlangıç adsorpsiyon hızının pH ile değişimi.	33
Şekil 6.19 CIP' in HLT nanotüplere 180.dak sonunda adsorplanan konsantrasyonunun pH ile değişimi.....	34
Şekil 6.20 Birim HLT ağırlığı başına adsorplanan CIP miktarının farklı pH değerleri ile değişimi.....	34

Şekil 6.21 HLT nanotüpler üzerine üzerine CIP'in adsorpsiyon verimliliklerinin pH ile değişimi.....	35
Şekil 6.22 Birim HLT/ALJ kompozit ağırlığı başına adsorplanan CIP miktarının farklı pH' larda zamanla değişimi.....	36
Şekil 6.23 Adsorplanan CIP konsantrasyonunun farklı pH' larda zamanla değişimi.	37
Şekil 6.24 Halloysit/Aljinat biyokompozitinin başlangıç CIP adsorpsiyon hızlarının pH a göre değişimi.	38
Şekil 6.25 Birim HLT/ALJ kompozit ağırlığı başına adsorplanan CIP miktarının pH ile değişimi.....	38
Şekil 6.26 Halloysit/Aljinat biyokompozitinin CIP adsorpsiyon verimliliğinin farklı pH' larda zamana göre değişimi.	39
Şekil 6.27 Birim HLT/ALJ kompozit ağırlığı başına adsorplanan CIP miktarının farklı HLT/ALJ oranlarında zamanla değişimi (T=25°C, pH=4.5, m _{biyokompozit} =0,5 g, 175 rpm).	40
Şekil 6.28 CIP başlangıç adsorpsiyon hızının HLT/ALJ kompozit oranına göre değişimi (T=25°C, pH=4.5, m _{biyokompozit} =0,5 g, 175 rpm).	41
Şekil 6.29 HLT' nin ALJ' ye kütlece farklı oranlarında, adsorplanan CIP konsantrasyonunun zamanla değişimi (T=25°C, pH=4.5, m _{biyokompozit} =0,5 g, 175 rpm).	41
Şekil 6.30 HLT' nin ALJ' ye kütlece farklı oranlarında elde edilen CIP adsorpsiyon verimliliklerinin zamanla değişimi (T=25°C, pH=4,5, m _{biyokompozit} =0,5 g, 175 rpm).	42
Şekil 6.31 Farklı HLT/ALJ biyokompozit miktarlarında, birim HLT/ALJ ağırlığı başına adsorplanan CIP miktarının zamanla değişimi. (T=25°C, pH=4,5, 175 rpm).	43
Şekil 6.32 Değişen adsorbent miktarına karşı zamanla adsorplanan CIP konsantrasyonu grafiği (T=25°C, pH=4.5, 175 rpm).	44
Şekil 6.33 CIP' in HLT/ALJ biyokompozitine adsorpsiyonunda kompozit miktarının adsorpsiyon ilk hızına etkisi (T=25°C, pH=4,5, 175 rpm).	44
Şekil 6.34 Farklı HLT/ALJ biyokompozit miktarlarında birim HLT/ALJ ağırlığı başına, kompozite adsorplanan CIP miktarının değişimi. (T=25°C, pH=4,5, 175 rpm).	45
Şekil 6.35 Artan HLT/ALJ biyokompozit miktarlarında CIP adsorpsiyon verimlerinin değişimi. (T=25°C, pH=4,5, 175 rpm).	45

Şekil 6.36 Artan CIP derişimlerinde, birim HLT/ALJ ağırlığı başına, biyokompozite adsorplanan ilaç miktarının zamanla değişimi (T=25°C, pH=4,5, mbiyokompozit= 0.5g, 175 rpm).....	46
Şekil 6.37 Başlangıç CIP konsantrasyonuna karşı başlangıç adsorpsiyon hızı grafiği.	47
Şekil 6.38 Farklı CIP derişimlerinde, HLT/ALJ biyokompozitine adsorplanan CIP derişim değerleri, a-) 7,5-20 mg/l, b-) 30-50 mg/l aralığında (T=25°C, pH=4,5, mbiyokompozit= 0,5g, 175rpm).	48
Şekil 6.39 Farklı CIP derişimlerinde, birim HLT/ALJ ağırlığı başına biyokompozite adsorplanan ilaç miktarları (T=25°C, pH=4,5, mbiyokompozit= 0.5g, 175 rpm). ..	48
Şekil 6.40 Farklı CIP konsantrasyonlarında, HLT/ALJ kompozitinin CIP adsorpsiyon verimliliklerinin değişimi (T=25°C, pH=4,5, mbiyokompozit=0,5 g, 175 rpm).....	49
Şekil 6.41 HLT/ALJ biyokompozitleri yüz erine CIP adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir İzotermi (T=25°C, pH=4,5, t=180.dk., $m_{nanokompozit} = 0.5g$, 175rpm).....	50
Şekil 6.42 HLT/ALJ biyokompozitine CIP adsorpsiyonu için edilen Freundlich izotermi (T=25°C, pH=4,5, t= 180.dk., $m_{nanokompozit} = 0.5g$, 175 rpm).	51
Şekil 6.43 CIP adsorpsiyonunda yalancı birinci derece modele uyumun doğrusallaştırılarak incelenmesi.	52
Şekil 6.44 CIP adsorpsiyonunda yalancı ikinci derece modele uyumun doğrusallaştırılarak incelenmesi.	53
Şekil 6.45 pH 2.1 HCl tamponunda 268 nm' de CIP kalibrasyon grafiği.....	57
Şekil 6.46 HLT, ALJ ve HLT/ALJ hidrojel kürelerden pH 2,1' HCl tamponunda CIP'in zamana bağlı in-vitro salım profilleri.....	57
Şekil 6.47 pH 5.0 PBS tamponunda 283 nm' de CIP kalibrasyon grafiği.....	58
Şekil 6.48 HLT, ALJ ve HLT/ALJ hidrojel kürelerden pH 5.0 PBS tamponunda CIP'in zamana bağlı in-vitro salım profilleri.....	59
Şekil 6.49 pH 5.0 PBS tamponunda 289 nm' de CIP kalibrasyon grafiği.....	60
Şekil 6.50 HLT, ALJ ve HLT/ALJ hidrojel kürelerden pH 7,4 PBS tamponunda CIP'in zamana bağlı <i>in-vitro</i> salım profilleri.	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

°C	Santigrat derece
nm	Nanometre
ml	Mililitre
g	Gram
mg	Miligram

Kisaltmalar

HLT	Halloysit
HLT / ALJ	Halloysit / Aljinat
CIP	Ciprofloxacın
ALJ	Aljinat
FTIR	Fourier Dönüslü Infrared Spektroskopisi
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
TGA	Termogravimetrik Analiz
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Cihazı

1. GİRİŞ

Biyopolimerler ve inorganik malzemelerin sinerjetik etkileri nedeniyle, bionano-kompozitler, doku mühendisliği ve kontrollü ilaç salımı dahil olmak üzere çeşitli alanlarda mükemmel fizikokimyasal özellikler ve potansiyel uygulamalar gösterirler.[1] Kontrollü ilaç salımı belirlenen dozda, terapötik etkiyi artırması özelliğiyle büyük önem taşır. Bu yüzden hedeflenen bölgeye belirli zaman zarfında uygun dozda ilacın iletilmesi amacıyla bu taşıyıcı materyaller geliştirilmektedir.

Tübüler şeklindeki halloysit materyaller, özellikle polimer kompozitlerde, biyomedikal implantlarda ve doku mühendisliği uygulamalarında, artırılmış mukavemet, düşük ağırlık ve fonksiyonel farmasötikler sağlama kapasitesi nedeniyle son yıllarda yaygın olarak çalışılmaktadır.

Aljinat, kitosan ve hidroksi apatit gibi bazı doğal biyopolimer adsorbentler, verimli, ucuz, toksik olmayan, biyolojik olarak parçalanabilen ve çevre dostu oldukları için biyomühendislik alanında tercih sebebi olmuştur . [2]

Kil minerali halloysit ile deniz alglerinden elde edilen aljinatın, fonksiyonel grupları modifiye edilip ilaç salımı ve adsorpsiyon verimliliği artırılan, daha küçük boyutlarda biyokompozitler üretilmesi ilaç salımı açısından önem taşımaktadır.

Bu tez çalışması kapsamında amaç HLT ve ALJ'den HLT/ALJ biyokompozitlerinin sentezlenmesi ile her iki malzemeden daha iyi özelliklere sahip hibrit adsorbent malzeme meydana getirmektir. Ayrıca bu malzemelerin karakterizasyonun incelenmesi, ilaç salım sistemleri ve adsorpsiyondaki verimliliklerini literatür çalışmaları, deneysel yöntem ve sonuçlar yoluyla incelenmiştir.

Bu partiküllerin adsorpsiyon ve ilaç salım sistemlerinde kullanılan CIP antibiyotiği ise geniş Gram Negatif spektrumu olan antibiyotik ailesindedir. Solunum sistemi, tifo, idrar yolu enfeksiyonu gibi sistemik rahatsızlıklarda kullanılmaktadır.[3]

2. İLAÇ TAŞINIM SİSTEMLERİ

Gelişen teknoloji ve bilimsel araştırmaların sonucu olarak tıpta kullanılan yöntemlerden biri de ilaç taşınımıdır. Günümüze kadar kronik ve akut hastalıklarda

kullanılan tabletler, kremler, haplar, şuruplar ve kapsüller de ilaç taşıyıcılarıdır. Fakat artık bugün konveksiyonel ilaç taşınım sistemleri kullanılmaktadır. Bu sistemler; taşıyıcılar, lipid kompozitleri, polimer kompozitleri ve onlarla birlikte çalışan terapötikleri içermektedirler [4]

Kontrollü salım yöntemleri etken maddenin uygun miktarı, bölgesel etki ve belirli zamanlarda salım yapmayı sağlar. Kontrollü salım sistemleri iyon kuvvetleri, pH, hareket hızı ve enzim vb. fizyolojik etmenlere etki eden faktörlerden etkilenmektedir. (Abrahamsson et al. 2004, Singh et al. 1968) Bu yöntemin sağladığı yararlar tedavi edici dozaj ilaç konsantrasyonu, gerekli olan ilaç miktarının azaltılabilmesi ve hedefleme yapılmasıyla ilacın zararlı etkilerinin azaltılabilmesidir. Fakat bunların yanında ilaç taşıyıcı sistemin üretim sürecinin maliyeti oluşu, ilacın yanı sıra ilaç taşıyıcıların ve bunların bozunmasından kaynaklanan toksisite, beklenmeyen hızlı ilaç salımı ve sistemin vücuda yerleşmesinden kaynaklanan rahatsızlık gibi olumsuz yanları da bulunmaktadır.[5]

2.1. İlaç Taşınım Sistemlerinde Kullanılan Mekanizmalar

İlaç taşınım sistemlerinde genel olarak salımı sağlayan mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir:

- İlaçların taşınım sisteminden difüzyon yoluyla,
- Kimyasal ya da enzimatik reaksiyonlar ile bu sistemin bozunmasını takip ederek ilaç salımı ya da ilacın sistemden ayrılması yoluyla ,
- Biyomalzemenin şişmesi ya da osmoz yoluyla çözücünün hareketlenmesiyle,
- Fizyolojik bir etkiye tepki olarak salımın gerçekleşmesidir.[6]

Bu mekanizmalar temelinde kullanılan birtakım yöntemler vardır. Bunlar ise aşağıda anlatılmıştır.

2.1.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler

2.1.1.1. Rezervuar ya da zar-kontrollü

Zar-kontrollü (Rezervuar) sistem adı verilen ilaç salım sistemleri, ilacın membran ile çevreleyebildiği bir çekirdek şeklindedirler. İlaç salımı, bu sistemde membrandan difüzyon (sızma) yoluyla gerçekleşir.

2.1.1.2. Matriks Sistemler

Matriks sistemlerde kullanılacak olan ilaç, katı bir polimer içerisinde çözündürülür. Zar-kontrollü sistemlere göre matriks sistemlerin prosesi daha pratik ve ekonomiktir. Sistemdeki ilaç, ayrılmış halde membranla çevrilmiştir. Polimer yapı içinde çözündürülür ve ilacın salım hızı polimer yapıdaki matriks tarafından kontrol edilir.

2.1.2. Su Geçişi (Osmoz) Kontrollü Sistemler

İlaç salımının hızı suyun mekanizma içine girmesiyle kontrol edilebildiği için bu sistemlere “su geçişi kontrollü sistemler” denir. Bu tür mekanizmalar, ozmotik ya da şişebilen sistemler şeklinde tasarlanırlar. Şişebilen sistemlerde ilaç, kuru haldeyken camsı görünüme sahip, hidrofilik polimer içerisinde dağıtılır. Camsı kalıptan ilaç moleküllerinin difüzyonu son derece yavaş olduğu için salım gerçekleşmez. Ancak, böyle bir sistem sulu ortama yerleştirildiğinde, su matrisi şişirir ve böylelikle ilaç kolaylıkla polimerden dışarı bırakılır.

Ozmotik sistemlerde ise, ilaç bir şekilde açılmış noktadan dışarıya verilir. Sistemi çevrelemiş ve yarı geçirgen olan zar bu suyun içeri girmesine izin verir, ancak ilacın dışarıya çıkışını engeller. Su, ilacın meydana getirdiği osmoz ile sisteme taşınır ve sistem içinde bulunan hacim artışının meydana getirdiği basınç ilacı dışarı bırakılır.

2.1.3. Kimyasal Kontrollü Sistemler

Kimyasal kontrollü olan ilaç salım sistemlerinden ilk sistemde; ilaç, polimer zincirine kovalent bağ yoluyla bağlanır. Bu sistem, deri altına koyularak ya da damar içine enjeksiyonla verilerek vücudun herhangi belli olan bölgesine hedeflenme yoluyla gerçekleştirilir. İlaç salımı, kovalent bağların kimyasal ya da enzimatik yolla kopmasıyla gerçekleşir. İlaçların suda çözünebilen polimerlere kimyasal bağ ile bağlanması, ilaçlara “spesifik bölgeye hedefleme” ve “bağışıklık eksikliğini azaltılması” gibi yeni spesifik özellikler sağlar. [6]

2.1.4. Fizyolojik Etkiye-Tepki Sistemler

Bu sistemler ultrasonik olarak etkilenebilen, manyetik olarak kontrol edilebilen ve ortama duyarlı olan sistemlerdir. Bu sistemler için ultrasonik ses dalgaları, manyetik alan ve ortamın değiştirilebilen parametreleri (pH, sıcaklık, ortam) gereklidir. Bu sayede kontrollü olarak salımı gerçekleştirilebilir.

2.2. İlaç Salım Sistemlerinde Kullanılan Biyomalzemeler

Nanopartiküllere dayalı ilaç salım sistemleri bir sentez işleminin sonunda, ucuz, çok amaçlı, biyo-uyumlu partikül eldesi ve istenilen ilaç salım hızı, istenilen doz gibi avantajlar sağlar. Nanopartiküller geniş yüzey alanları, geniş mikrogözenek hacimleri, kontrol edilebilir gözenek boyut dağılımları, kolay modifiye edilebilir olmaları, uniform yüzey özellikleri ile ilaç taşıyıcısı olarak veya antibiyotiklerin adsorpsiyonu ve kontrollü salımında gelecek vaad etmektedirler. Kontrollü ilaç taşınım/salım sistemlerinde polimer malzemelerin doğal ya da sentetik olan türleri kullanılmaktadır.

Polimer (makromolekül), monomer birimlerinden oluşmuş büyük moleküldür. Küçük ve basit, tekrarlanabilen monomerlerden oluşmaktadır. [7].

Polimerik biyomalzemeler değişik özelliklerde ve yapılarda hazırlanabilmeleri, yüzey özelliklerinin modifiye edilebiliyor olması gibi avantajlara sahiptirler. Polimer malzemelerde karbon zinciri uzadıkça molekül ağırlığı artmaktadır ve bu sebepten polimerik malzemelerin, çekme gerilmelerine, aşınmalara ve burulmalara karşı dayanıklılığı ile elastik yapısı artmaktadır.

Polimer malzemelere bakıldığında vücut içinde diğer metal, seramik gibi sert malzemelere göre avantajlı olmaları, dokulardaki esneklik ve vücuttaki su bulundurma kapasitesiyle paralellik göstermektedir. Ayrıca film, nanopartikül, mikrokürecik, jel gibi farklı formlarda üretilebilir ve kullanılabilir olmalarıdır. Bu da biyomalzeme olarak yaygın kullanım alanları oluşturmaktadır.

İmmun sistemin, immunojenlere karşı oluşturduğu reaksiyonlar göz önüne alındığında ise bu malzemelerin aynı zamanda biyoyumluluk özelliği olması gerekliliği vardır. Araştırmacılar biyoyumlu malzemeleri, biyomalzeme olarak adlandırmaktadır. Yani biyoyumlu malzeme; vücut içerisinde malzemenin immun sisteme uygun cevap verebilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır.

Bu biyomalzemeler dört farklı grupta sınıflandırılmaktadır.

2.2.1. Metal Malzemeler

Metaller; sağlamlıkları, yıpranmaya karşı dirençli olmaları ve şekil verilebilen yapıları nedeniyle biyomalzeme olarak birçok uygulamada tercih edilmektedir. Bunlara örnek olarak, altın, paslanmaz çelik ve titanyum alaşımları gösterilebilir. Bunlar diş protezlerinde, kas- iskelet sisteminde ve kalp kapakçıklarında kullanılmaktadır. Ancak metallerin korozyona uğramaları, bazı dokulara göre çok sert olmaları, biyouyumluluklarının düşük olması olumsuz özellikleri arasında yer alır.

2.2.2. Seramik Malzemeler

Seramikler, alerjik ve kanserojen olmayan, kararlı kimyasal yapıları nedeniyle paslanma riskleri olmayan, oldukça da hafif olan ve korozyona dayanıklı malzemelerdir. Hidroksiapatit (HA) , alümina ve biyoaktif cam bunlara örnek olarak verilebilir. Diş tedavilerinde, kalça protezi ve yüz kemiklerinde kullanılmaktadır. İşlenmesi zor, kırılabilir, mekanik dayanımı düşük olması dezavantajları arasındadır.

2.2.3. Polimer Malzemeler

Polimerler, çok farklı formlarda (jel, küre, nanopartikül) üretilebilmeleri sebebiyle biyomalzeme olarak oldukça geniş bir kullanım alanına sahiptir [8]. Bunlara örnek olarak poliglukolik asit (PGA), polietilen (PE), polikaprolakton (PCL), polimetilmetakrilat (PMMA), poliüretan (PU), polilaktik asit (PLA), poliglukolik asit (PGA) gibi polimerler ise tıp alanındaki uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır.

2.2.3.1. Aljinat

Polisakkarit grupları arasında ALJ ilaç yüklenmesi için yaygın kullanıma sahiptir. Kahverengi-yeşil deniz yosunundan elde edilen ALJ, α -L-guluronik asit ve β -D-mannuronik asitten oluşan lineer bir polisakkarittir. Lineer yapıda olduğu için değişik fonksiyonel gruplar eklenerek kolayca modifiye edilebilir. Ca^{2+} ve Zn^{2+} katyonlarıyla çapraz bağlanma gerçekleştirilerek jel formu oluşturulur, böylelikle

mekanik direnci artırılıp, çözünürlüğü azaltılarak kullanımı daha avantajlı hale getirilir. Bu tip reaksiyonla zincirli yapılar hazırlanırken film veya köpük gibi yapıda nanotüplerin stabilizasyonu kolaylaştırılır. [2]

2.2.3.2. Halloysit

ilaç taşıyıcı sistem ve adsorbent olarak kullanılacak olan HLT nanotüpler, doğal olarak meydana gelen kil minerallerindendir, içi boş boru şeklinde ve 10-15 nm arasında iki katmanlı yapıda alüminyum ve silikon oksitten oluşmaktadır ($Al_2Si_2O_5(OH)_4 \cdot nH_2O$). Ticari amaçlı kullanılan HLT nanotüplerin dış çapı 50-100 nm, iç çapı 10-20 nm ve uzunluğu 0,5-2,0 μm arasındadır [3]. İç kısımdaki oktahedral alümina katman, tetrahedral silika tabakasına silindirik bir yapı oluşturacak şekilde bağlanmıştır. HLT geniş spesifik yüzey alanına sahip olması, boş ve tabakalı yapısı, adsorpsiyon kapasitesini artırmak için kimyasallarla muamele edilerek kolayca modifiye edilebilmesi gibi nedenlerden dolayı tercih edilir. HLT su ile temas ettiğinde şişebilir ve oldukça kararlı kolloidal süspansiyonlar oluşturur. Bu da onun sulu fazdan ayrılmasını çok zorlaştırır [9,10]. HLT' den ilaç salımı dış yüzeylerde aktif ajanın desorpsiyonundan başlar ve nanotüplerin uç kısımlarından ortama salınır, bunu gözeneklerdeki difüzyon kısıtlamaları nedeni ile yüzeye ulaşması geciken ilacın nanotüplerin uç kısımlarından salımı izler. Bu çok özel morfolojik yapı, ilaç salımının gecikmeli olarak meydana gelmesini sağlar ve çok yararlı bazı ilaçların, patlayarak salımını önler.

2.2.3.3. Aljinat-Halloysit Jeller

HLT' in toz olarak kolonlarda kullanımı, sıkıştırılmış HLT yatağın düşük geçirgenliği nedeniyle kısıtlıdır. Belirtilen nedenlerden dolayı HLT bir destekleyici matriks olarak kullanılarak, ALJ, nanotübüler yapı içinde tutuklanmak sureti ile, daha üstün fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip, aynı zamanda daha kararlı bir partikül oluşturma gereği duyulmuştur [11].

Yeni ALJ-HLT malzemeler, elektrostatik olarak çapraz bağlanmış biyopolimer ağ örgüsünden oluşan hidrojel içerisine, HLT nanotüpler sarmalanarak hazırlanmaktadır. Bu malzemeler tüp boşluğunun fonksiyonel moleküllerle uygun bir şekilde yüklendiği adsorpsiyon/kontrollü salım uygulamaları için ümit vericidir. Nanotüpler içine yerleştirilen biyopolimer hem ilaçların adsorpsiyon kapasitesini

arttırır hem de büyük oranda şişmenin önüne geçer. Biyouyumlu ALJ-HLT nanopartiküllerin bir diğer önemli avantajı dolgu kolonda kullanılabilir nanomalzemeler olmalarıdır. Bu iki nanopartikülün avantaj ve dezavantajları karşılaştırıldığında, HLT-ALJ nanokompoziti mekanik olarak daha dayanıklıdır.[2] HLT-ALJ kompozit nanopartiküllerin yüzey yükü anyonik özellik göstermektedir. Antibiyotikler ise çözeltinin pH'ına ve pKa değerlerine bağlı olarak anyonik, kationik, nötral veya çift iyon özelliği gösterirler. Dolayısı ile bu nanopartiküller kullanılarak çok geniş bir pH aralığında antibiyotik yüklemesi yapmak ya da antibiyotik adsorbe etmek mümkün olacaktır.

2.2.4. Kompozit Malzemeler

Kompozitler, tüm yukarıda anlatılan malzemelerin dezavantajlarını ortadan kaldırmak ve avantajlarını etkili kullanabilmek amacıyla geliştirilmiştir [12].

Tıpta kullanılan biyobozunur polimerler doğal ve sentetik biyobozunur polimerler olarak iki kısımda incelenmektedir. Doğal polimerler de kendi aralarında protein tabanlı, polisakkarit esaslı ve mikrobiyal poliesterler olarak üç gruba ayrılırlar.

Protein esaslı polimerler elastomerik davranışları, mükemmel biyouyumlulukları ve oksijen geçirgenliği gibi özelliklere sahiptir. Bu özellikleri sayesinde doku yenilenmesi, biosensörler ve ilaç alım satım sistemlerinde kullanılan birçok materyalde bu polimerlere rastlanır.

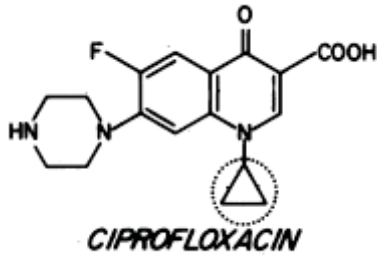
Polisakkarit esaslı polimerler deselüloz, kitin, KTS' dir. Selüloz yanık ve örtü materyali olarak kullanılır. Kitinin heparin ile olan ilişkisi kanın pıhtılaşmasını önleyen bir polimer olarak kullanılmasını sağlamıştır. Ham maddesi kitin olan KTS' da yanık iyileştirmede kullanılmaktadır. Mikrobiyal poliesterlerde kendi aralarında poliortoesterler, polianhidritler, poliesteramidler, poliiminokarbonatlar gibi sınıflandırılabilir. Bu polimerler yapılarındaki ester grupları nedeniyle kolay hidroliz olma özelliğine sahiptirler. Bu özelliklerinden dolayı ameliyat ipliği yapımında en çok tercih edilen polimerler arasındadırlar.

İlaç taşıyıcı sistemler olarak veya ilaç adsorpsiyonunda ilk kullanılmaya başlanan nanomalzemeler arasında karbon nanotüpler yer almaktadır. Ancak karbon nanotüplerin bir kez solunmasının bile solunum sisteminde kalıcı partiküller bıraktığı bununda kansere yol açtığı öne sürülmektedir. Bu nedenle toksik

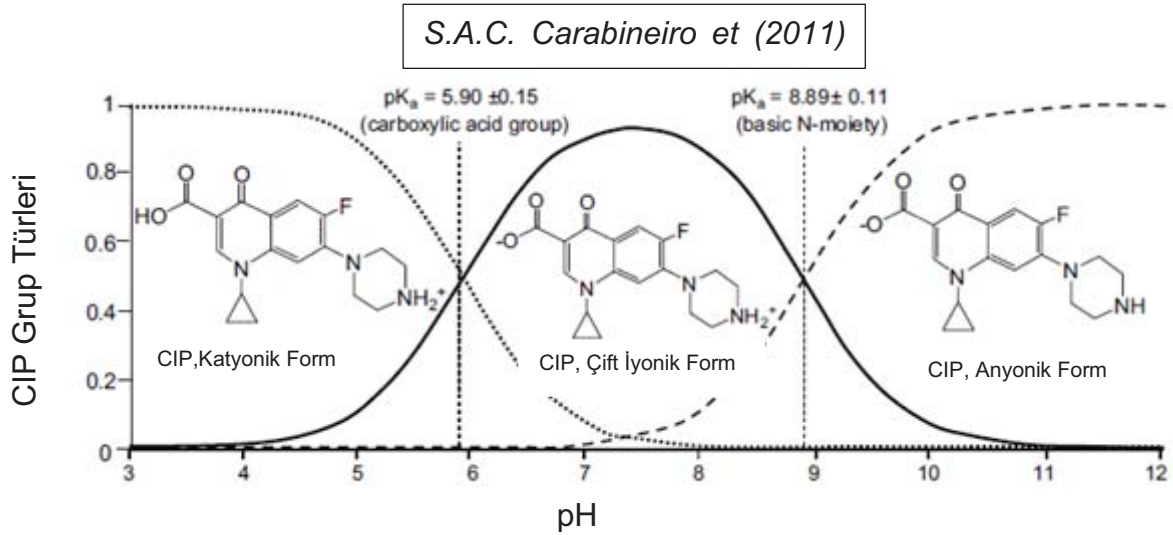
olmayan, biyolojik kaynaklardan elde edilen, biyoyumlu ve biyoçözünür nanopartiküllerin bulunmasına ve geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır [9,13].

2.3. İlaç Salım Sistemlerinde Kullanılan İlaçlar :Ciprofloxacin

Ciprofloxacin, sentetik florlu kinolonlardan olup geniş bir Gram Negatif etki spektrumu vardır. DNA giraz enzimini inhibe ederek DNA replikasyonunu dolayısıyla bakterilerin çoğalmasını önler, aynı zamanda onların sitoplazmik membranlarına zarar verir [14]. Sindirim kanalından çok iyi emilir. Oral yoldan 500 mg verildikten 2 saat sonra kandaki oranı 1-3 mg/L 'dir. Yarılanma ömrü 3-4 saattir.



Şekil 2.1 CIP'in Organik Formülü [14].



Şekil 2.2 CIP'in moleküler yapısı, pKa değerleri ve farklı pH' larda iyonik formları.

Çizelge 2.1 CIP'in kimyasal özellikleri.

Antibiyotik	Doz(mg)	Kmaks (µg/mL)	Biyoyararlanım (%)	Yarılanma Ömrü (saat)	Renal Klerens (mL/DK)	Renal Atılım

CİPROFLOXACİN	500 PO	2.4	70	4	358	40
	400 IV	4.6	-	5-6	300	-

CIP seyreltik asit çözeltilerde çözülebilir ve pKa değerleri 5,61 ile 6,18 arasındadır[8]. Değişebilir ikincil amin gruplarına sahiptir.Suda çözünmeyen, yüksek molekül ağırlıklı bir ilaçtır.

CIP, konjuktivit ve keratit gibi topikal oküler enfeksiyonların tedavisinde tek etken madde olarak kullanılır. Kornea ülserinin tedavisinde de kullanımı kabul görür. Bununla birlikte CIP tifo, idrar yolu enfeksiyonları, kemik, eklem, solunum yolu ve gastrointestinal enfeksiyonlar gibi çeşitli sistemik hastalıklar içinde kullanılabilir [3].

3. ADSORPSİYON TEORİSİ

Bir katı-sıvı ya da katı-gaz gibi maddenin farklı halleri ara yüzeyindeki konsantrasyon değişimine adsorpsiyon denir. Eğer konsantrasyon artıyorsa pozitif adsorpsiyon, azalıyorsa negatif adsorpsiyondur. Ara yüzeyde konsantrasyonu artmış maddeye adsorplanan madde, adsorplamayı gerçekleştiren maddeye ise adsorbent (adsorban) denir. Adsorpsiyon türleri 3'e ayrılır.

3.1. Adsorpsiyon Türleri

3.1.1. Fiziksel Adsorpsiyon

Vander waals kuvvetleriyle yani fiziksel kuvvetlerin etkili olduğu adsorpsiyondur. Adsorplanan madde, adsorbentin içine girmez ve orada çözünmez, yüzeyi kaplayarak işlev görür. Bu adsorpsiyon düşük sıcaklıkta gerçekleşir ve düşük enerjili bir adsorpsiyondur.

3.1.2. Kimyasal Adsorpsiyon

Adsorplanan madde ve adsorbent arasında kimyasal bağ ile gerçekleşir. Kimyasal adsorpsiyon prosesi, yüksek enerjiyi gerektirir. Çünkü adsorplanan madde, adsorbent kuvvetli bağlar oluşturur. Adsorbent ve madde arasındaki bağ, sıcaklığın artmasıyla birlikte daha çok kuvvetlenir.

Çizelge 3.1 Fiziksel ve kimyasal adsorpsiyon karşılaştırılması.

Fiziksel Adsorpsiyon	Kimyasal Adsorpsiyon
Fiziksel kuvvetler etkilidir.	Kimyasal bağların oluşumunu içerir.
Bağ etkileşimi zayıftır.	Bağ etkileşimi kuvvetlidir.
Entalpi değeri 35kJ/mol'den küçüktür.	Entalpi değeri 35kJ/mol'den büyüktür.
Sıcaklık arttıkça adsorpsiyon azalır.	Sıcaklık arttıkça adsorpsiyon hızı artar.

3.1.3. İyonik Adsorpsiyon

Belirlenen iyonun yüzeye tutunmasında elektrostatik kuvvetlerin etkili olması yani adsorbent ile yüzey ilişkili elektriksel çekim ile gerçekleşmektedir. Adsorbent ile adsorplananın iyonik olan kuvvetleri bu adsorpsiyon tipinde önemlidir. Elektrik yükü güçlü olan iyonlar ve küçük çaplı iyonlar daha iyi adsorbe olurlar.

Tüm bu adsorpsiyon çeşitlerine rağmen, bir adsorpsiyon işlemini tek bir adsorpsiyon çeşidi ile açıklamak zordur. Çoğu adsorpsiyon olayında bu üç adsorpsiyon birlikte ya da peşpeşe görülür.

3.2. Adsorpsiyona Etki Eden Faktörler

Ortam pH' ı; birçok neden ile birlikte, adsorpsiyonu etkileyen önemli parametrelerden biridir. Hidroksit ve hidrojen iyonları güçlü bir şekilde adsorplandıklarından, diğer iyonların adsorpsiyonu çözeltinin pH'ından etkilenir.

Sıcaklık; adsorpsiyonu etkileyen faktörlerden biridir. Adsorpsiyon, sıcaklık artışıyla artarken, sıcaklığın düşmesiyle azalır.

Adsorplanan maddenin yapısı; çözülebilir bileşikler, çözücüler için kuvvetli çekime sahiptir. Adsorpsiyona gerçekleşti diyebilmek için madde çözücüsünden ayrılabilmesi ve adsorbent üzerine yapışabilmesidir.

Adsorbentin yapısı: adsorpsiyonun kuvveti, spesifik yüzey alanı ile orantılıdır. Adsorbentin geniş yüzey alanına, belli bir gözenek dağılımına, gözenek hacmine sahip olması ve parçacıklı bir yapıda olması beklenir.

Karıştırma hızı; adsorpsiyon hızı ile sistemin karıştırma hızı ile ilişkili olarak ya por difüzyonu ya da film difüzyonu şeklinde gerçekleşir.

3.3. Adsorpsiyon Hesaplamaları

Adsorpsiyon başlangıç hızı (r), birim adsorbent miktarı başına adsorplanan madde miktarının (q : mg adsorplanan madde/ g sorbent) zamana karşı değişimini gösteren eğrilere $t=0$ anında çizilen teğetlerin eğimlerinden hesaplanır.

Birim adsorplayıcı ağırlığı başına adsorplanan madde miktarı q , adsorplanan madde derişiminin (C_{ads}), adsorpsiyon ortamındaki adsorplayıcı derişimine ($m_{adsorbent}$: g adsorbent/ l çözelti) bölünmesi ile bulunur.

Ayrıca, q_{eq} (mg adsorplanan madde / g sorbent) ise dengedeki birim adsorplayıcı ağırlığı başına adsorplanan madde miktarıdır.

Adsorpsiyon dengeye geldiğindeki adsorplanan madde derişiminin (C_{ads} : mg madde/ litre çözelti), adsorplanan maddenin başlangıç derişimi (C_i)'ne oranlanmasıyla adsorpsiyon verimi ve bu oranın 100 ile çarpılmasıyla Adsorpsiyon Verimliliği (%) bulunur.

3.4. Adsorpsiyon Dengesi ve Adsorpsiyon İzotermi

Çözelti belli miktardaki adsorbent ile karıştırıldığında, çözültide adsorplanan maddenin derişimi, adsorbent yüzeyindekilerle dengede kalana kadar azalır. Adsorpsiyon dengesi kurulduktan sonra, adsorplanan maddenin çözelti fazındaki derişimi sabit kalır. Bu yüzden adsorpsiyon bir denge reaksiyonu gibidir. Bir adsorbent ile tutulabilen, adsorplanan miktarı, adsorplananın derişiminin ve sıcaklığının fonksiyonudur. Genellikle, adsorplanan madde miktarı, sabit sıcaklıkta derişimin bir fonksiyonu olarak saptanır. Sabit sıcaklıkta, denge halinde çözültide kalan çözünen derişimine karşı, birim adsorbent ağırlığında, adsorplanan çözünen miktarı grafiğe geçilerek adsorpsiyon izotermi adı verilen sonuç fonksiyonu elde edilir. Bunlar Freundlich, Langmuir ve BET (Brunauer, Emmett ve Teller) izotermidir. En çok kullanılan izotermi arasında ise Freundlich ve Langmuir izotermi bulunmaktadır.

3.4.1. Langmuir Modeli

Langmuir teorisi, maddenin yüzey üstünde tek tabaka şeklinde adsorplandığı durumlarla gösterilir. Kimyasal adsorpsiyonda ise genellikle tek 4 tabakalı adsorpsiyon gözlenir. Tek tabakalı adsorpsiyon; adsorplanan miktarın, orta derişimlerde bir maksimuma ulaşması (adsorbentin yüzeyi, sadece bir madde kalınlığında tamamen kaplanması) ve derişim arttığında bile bu değerde sabit kalması mantığıyla ayırt edilir. Langmuir modeli aşağıdaki eşitlik ile gösterilir:

$$q_{eq} = \frac{a C_{eq}}{1 + b C_{eq}}$$

Langmuir modelinin doğrusallaştırılması aşağıdaki eşitlik denkleminle hesaplanır:

$$\frac{1}{q_{eq}} = \frac{b}{a} + \frac{1}{a C_{eq}}$$

b/a , y eksenini kesim noktasından, Langmuir sabitleri olan a ise eğimden hesaplanır.

Burada,

C_{eq} : Dengede adsorplanmadan kalan maddenin derişimi (mg/l),

b : Adsorpsiyon entalpisi sabitidir.

q_{eq} : Yüzeyde bütün tabaka oluşturmak için, adsorbentin birim ağırlığı başına adsorplanan madde miktarı (veya adsorbentin maksimum kapasitesi) (mg/g)'dir.

R^2 değerinin 1'den büyük çıkması durumunda adsorpsiyon prosesi elverişsiz, 1'e eşit olması durumunda lineer, 0 ile 1 arasında bir değer olması durumunda istemli (kendiliğinden gerçekleşen) ve 0 olması durumunda ise tersinmez şekilde açıklanmaktadır.

3.4.2. Freundlich Modeli

Freundlich modeli heterojen yüzeyler üzerinde adsorpsiyon uygulanmaktadır. Bu model Langmuir adsorpsiyon eşitliğindeki enerji ile ilgili terimin (a), yüzey örtüsünün (q) bir fonksiyonu şeklinde değiştiği spesifik bir durumu ifade eder ve aşağıdaki eşitlik ile tanımlanır:

$$q_e = K_F C_e^{\frac{1}{n}}$$

K_F : Sıcaklığa, adsorbente ve adsorplanan maddeye bağlı olarak adsorpsiyon kapasitesinin kuvvetini gösteren adsorpsiyon sabiti ($l^{-n} \text{mg}^{1-1/n}/g$),

n : Adsorpsiyon şiddetini gösteren adsorpsiyon derecesidir.

Freundlich modelinin doğrusallaştırılmış şekli aşağıdaki eşitlikteki gibidir:

$$\ln q_e = \ln K_F + (1/n) \ln C_e$$

$\ln q_e$ ' ye karşı $\ln C_e$ grafiğinin eğiminden $1/n$, y ekseninin kesim noktasından $\ln K_F$ bulunur. $\ln K_F$ ve n değerlerinin büyük olması, adsorbentin, adsorpsiyona eğilimi ve adsorplama kapasitesinin yüksek olduğunu kanıtlamaktadır. Langmuir ve Freundlich adsorpsiyon modelleri matematiksel olarak seyreltik çözeltilerdeki adsorpsiyonu gösterdiklerinden, ortalama derişim aralıklarında adsorpsiyon verileri her iki izoterme de uygunluk gösterir [15].

3.5. Adsorpsiyon Kinetik Modelleri

Adsorpsiyon kinetiği parametreleri, Yalancı Birinci dereceden (Pseudo I. Derece) ve Yalancı İkinci dereceden (Pseudo II. Derece) kinetik modelleri kullanılabilir [18].

3.5.1. Yalancı Birinci Dereceden Kinetik Model

Yalancı birinci dereceden kinetik model aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$\log(q_{eq} - q_t) = \log q_{eq} - \frac{k_1}{2,303} t$$

Burada, q_{eq} denge anında adsorbentin gramı başına adsorplanan madde miktarı (mg/g), q_t herhangi bir anda adsorbentin gramı başına adsorplanan madde miktarı (mg/g), k_1 hız sabiti (dk^{-1}), t (dk) ise temas süresidir. Hız sabiti k_1 , $\log(q_e - q_t)$ 'nin t 'ye karşı çizilen grafiğin eğiminden, teorik q_{eq} değeri ise grafiğin kesim noktasından hesaplanır [16].

3.5.2. Yalancı İkinci Dereceden Kinetik Model

Yalancı ikinci dereceden kinetik model ise şu şekilde hesaplanır.

$$\frac{t}{q_t} = \left[\frac{1}{k_2 q_{eq}^2} \right] + \frac{1}{q_{eq}} t$$

Burada, q_{eq} denge anında adsorbentin gramı başına adsorplanan madde miktarı (mg/g), q_t herhangi bir anda adsorbentin gramı başına adsorplanan madde miktarı (mg/g), k_2 ($g/mg \cdot dk$) hız sabitidir. Başlangıç adsorpsiyon hızı ise $h = k_2 \cdot q_e^2$ şeklindedir. Hız sabiti k_2 ve teorik q_e değerleri sırasıyla t/q_t 'nin t 'ye karşı çizilen grafiğinin eğim ve kesim noktasından hesaplanır [17].

4. KAYNAK ÖZETİ

Lin Liu et al.(2011) yaptıkları halloysit nanotüpleri aljinat (ALJ) ile birleştirilerek yeni bir gözenekli küreler hazırlanmış. Adsorpsiyon performansını değerlendirmek için metilen mavisi (MB) boya kullanılmış ve elde edilen sonuçlar, AIJ-HLT hibrid

kürelerinin, boya adsorplama için pratik uygulamada etkili bir adsorbent olabileceğini gösterilmiştir.

Jiaying Tu et al. (2013) çalışmalarında halloysit nanotüp (HLT), oligo (trimetilen karbonat) -oligo (trimetilen karbonat) diakrilat (TPT) ve aljinat sodyum (ALJ) ilaç salım davranışı, model ilaç olarak sığır serum albümini (BSA) kullanılarak incelenmiştir. Bu hidrojellerin sito uyumluluğu MTT analizi ile doğrulanmıştır ve yaygın olarak kullanılan poli (etilen glikol) hidrojel ile karşılaştırılabilir bir sito-uyumluluk göstermiştir.

Ling Fan et al (2013) çalışmalarında Diklofenak sodyum yüklü sodyum aljinat / hidroksiapatit / halloysit nanotüpler (ALJ / HA / HLT – DS) nanokompozit hidrojel küreler, SA / HLT süspansiyonunun sol-gel geçişi sırasında in situ HA nanopartiküllerinin oluşturulmasıyla hazırlanmıştır. HLT'lerin ve in situ-formlu HA nanopartiküllerinin boru biçimli yapısı, geliştirilmiş ilaç yükleme ve salım davranışının ana sebebi olan ALJ polimer zincirlerinin hareketliliğini kısıtlayabileceği sonucuna ulaşmışlardır.

Christine Shu Ching Chie et al. (2014) bu çalışmada HLT / ALJ biyokompozitinin mekanik, kimyasal ve kütle transfer özellikleri incelenmiştir. Halloysite nanotüplerin dahil edilmesinin, aljinat boncuklarının büyüklüğü ve şekli üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Halloysit nanotüplerin Ca-aljinat hidrojel ağlarının katmanları içine gömüldüğünü, ancak bunlar, temalar arasındaki gözeneklerde bulunmadığını göstermektedir.

Bu çalışma, sulu çözeltilerde Pb^{+2} 'nin uzaklaştırılması için HLT / ALJ nanokompozit kürelerin potansiyelini ortaya koymaktadır. Çalışma hem Hal nanotüpler hem de aljinatın, Pb^{2+} 'ya karşı yüksek afiniteyi, güçlü mekanik özellikleri ve muamele edilen çözeltilerden kolay bir şekilde ayrılmasını içeren, ayırt edici özelliklerini içerdiğini ortaya koymuştur.

Abdullahyev Elshad et al. (2011) bu çalışmada halloysit morfolojisi, yapısı ve özellikleri SEM, TEM, XRD, FT-IR spektroskopisi, yüzey elektrokinetik (zeta) potansiyeli ve nitrojen adsorpsiyon izotermi kullanarak karakterize edilmiştir. Halloysit toksikolojik çalışmaları, çevre dostu ve biyo-uyumlu malzeme olduğunu ortaya koymuştur. Kendine özgü boru şeklindeki şekli nedeniyle, ilaç, ilaç, antiseptik, korozyon önleyici, kirlilik önleyici maddeler gibi kimyasal ve biyolojik

olarak aktif maddelerin nanotüplere yüklenmesiyle mekanik mukavemete sahip salım sistemleri geliştirilebileceği gösterilmiştir.

5. MATERİYAL-METOD

5.1. Yöntem

5.1.1. Partiküllerin Hazırlanması-Karakterizasyonu

Mikrokürelerin karakterizasyonları yapı, büyüklük ve morfolojilerini belirlemek için yapılmıştır.

Mikroküreler hazırlandıktan sonra, karakterizasyon için analize götürülmüş ve bu mikrokürelerin TGA, FT-IR ve DSC analizleri yapılmıştır

Sentezlenen mikrokürelerin morfolojileri QUANTA 400F Field Emission model Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) cihazı ile belirlenmiştir.

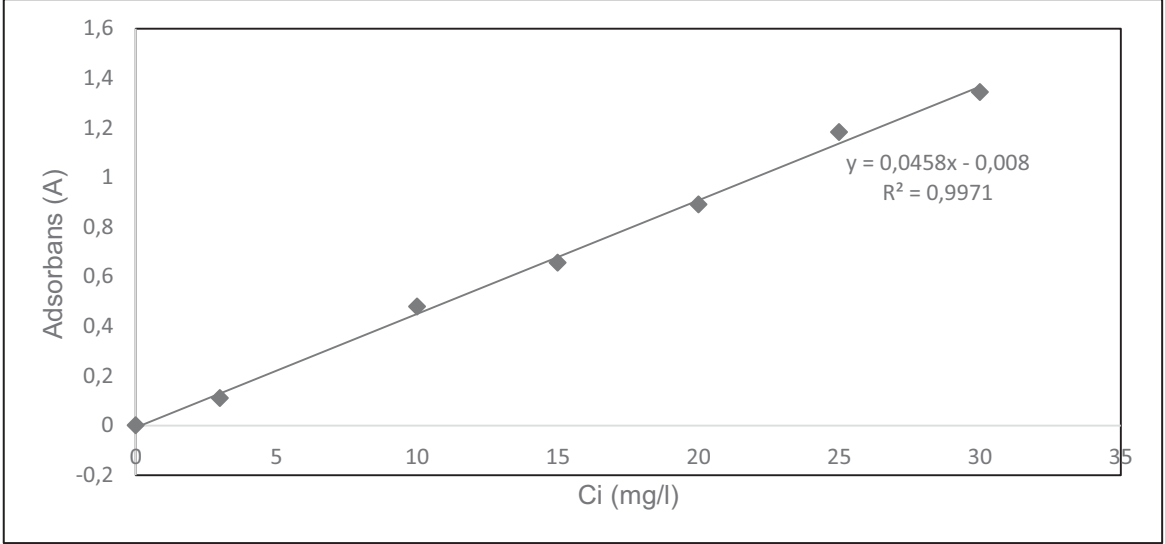
5.1.2. Halloysit-Aljinat Kompozitinin Sentezlenmesi

100 ml damıtık suya 3:1 oranında uygun miktarlarda HNT ve ALG eklenir. 12 –20 saat arası mekanik karıştırıcıda karıştırılır. Daha sonra hazırladığımız HNT-ALG çözeltisi peristaltik pompa aracılığıyla hazırlanan $CaCl_2$ çözeltisine iğne ucuyla damlatılır. Oluşan kürecikler 24 saat boyunca $CaCl_2$ sulu çözeltisinde bekletilir. Daha sonra liyofilizatörde kurutulur.

5.1.3. Adsorpsiyon

Adsorpsiyon deneyleri birçok parametre değiştirilerek yapılmıştır. Bunlar; pH, kompozitteki maddelerin kütle oranı, adsorbent miktarı ve ilaç konsantrasyonu.

İlk olarak CIP çözeltisinin maksimum adsorbans değerine denk gelen dalga boyunun saptanması için HPLC (Ultimate 3000 Thermo Scientific - Dionex) kullanılmıştır. Uygun dalga boyu 289 nm olarak saptanmış olup deneylerde bu data kullanılmıştır. Aşağıdaki şekilde CIP 'in konsantrasyona karşı adsorbans değeri grafiği bulunmaktadır.



Şekil 5.1 CIP'in farklı derişimlerdeki kalibrasyonu.

Sonra ilacın ve kompozitin pH aralıklarındaki iyon yüklerine bakılarak pH 2 ve 12 arasındaki pHlar taranmıştır. Bu tarama 25°C sıcaklıkta; 175 rpm karıştırma hızında 100 ml'lik Asetik Asit (A.A, %2) çözelti hacminde; 1 mg partikül miktarı ile gerçekleştirilmiştir. Çözeltileri, uygun pH'lara ayarlamak için 0.1M ve 1M'lık NaOH ve HCL çözeltileri hazırlanıp kullanılmıştır.

Uygun pHlar belirlendikten sonra kompozitteki HLT/ALG oranları 1:1, 2:1, 3:1 şeklinde değiştirilerek denenmiştir. Daha sonra adsorbent miktarları değiştirilmiş ve tüm uygun parametrelerde son olarak ilaç konsantrasyonları değiştirilerek denenmiştir.

Adsorpsiyon deneyleri şu adımlara göre ilerler. Asetik asitte çözülen CIP çözeltisinden 100 mL alınır ve erlenmayere konulur. Daha sonra pH'ı ayarlanır. T_0 örneği alınıp UV'de ölçüldükten sonra liyofilizatörde kurutulan kompozitler çözeltiye eklenir. 3, 15, 30, 60, 120 ve 180. dakikalarda çözeltiden alınan örnekler Spectrophotometer Genesys 10S UV-Vis spektrofotometre cihazında ölçülür. Kalibrasyonu yapılmış ve eğimi bulunmuş olan ilaç çözeltisinin eğimine bölünerek konsantrasyonları bulunur.

5.1.4. İlaç Yükleme

5.1.4.1. HLT

100 mL (%2 A.A) 'de 100 mg CIP çözdükten sonra 4 gr HLT eklenir ve 30 dakika sonikatörde (100W) karıştırılır. 1 atm basınçta vakum pompasından geçirilir. Bu işlem 3 kez tekrar edilir. Ardından oda sıcaklığında 2 gün boyunca kurumaya bırakılır.

5.1.4.2. ALJ

100 ml (%2'lik A.A) 100 mg 'lik CIP eklenir. Ardından bu çözeltiye 4 gr ALJ eklenir. Karışım 1 gün boyunca karıştırıcıda karıştırılır. Damlatma tekniği ile CaCl₂ 'li distile suya damlatılır.

5.1.4.3. HLT/ALJ Kompozit

50 mL (%2 A.A) 'de 0,5gr CIP çözdükten sonra 3 gr HLT eklenir ve 30 dakika sonikatörde (100W) karıştırılır. İlaç çözeltisi ve HLT eklenmiş karışım 1 atm basınç altında vakum pompasından geçirilir. İşlem çözelti süzülene kadar devam eder ve 3 kez aynı işlem tekrarlanır. Bu işlemin HLT tüplerin içerisindeki hava yerine ilacın geçmesini sağlayarak. Verimi artırdı düşünülmektedir. CIP yüklü HLT partiküller 2 gün boyunca oda sıcaklığında kurutulur. Daha sonra 100 ml suya 1 gr ALT eklenir, kurutulan CIP yüklü HLT partikülü eklenir ve mekanik karıştırıcıda karıştırılır. Ardından karışım CaCl₂ (%2)'lik damıtık su karışımına damlatma tekniği ile damlatılır ve bead elde edilmiş olur. Son olarakta freze dryer'da kurutulur.

5.1.5. Salım

0,1 M 'lık PBS'ten 5 mL alıp 50 mL tamamlandı.

İlk olarak kör çözelti için PBS ayrıldı.

Kurutulan CIP yüklü HLT ,ALJ ve HLT/ALJ biyokompozitler PBS çözeltisine bırakılır.

Ortamdan belirli aralıktaki örnekler alınarak Spectrophotometer Genesys 10S UV-Vis spektrofotometre cihazında ölçüldü ve ortamın CIP açısından yoğunluğuna bakıldı.

6. SONUÇLAR

6.1. Halloisit Nanotüp Karakterizasyon Çalışmaları

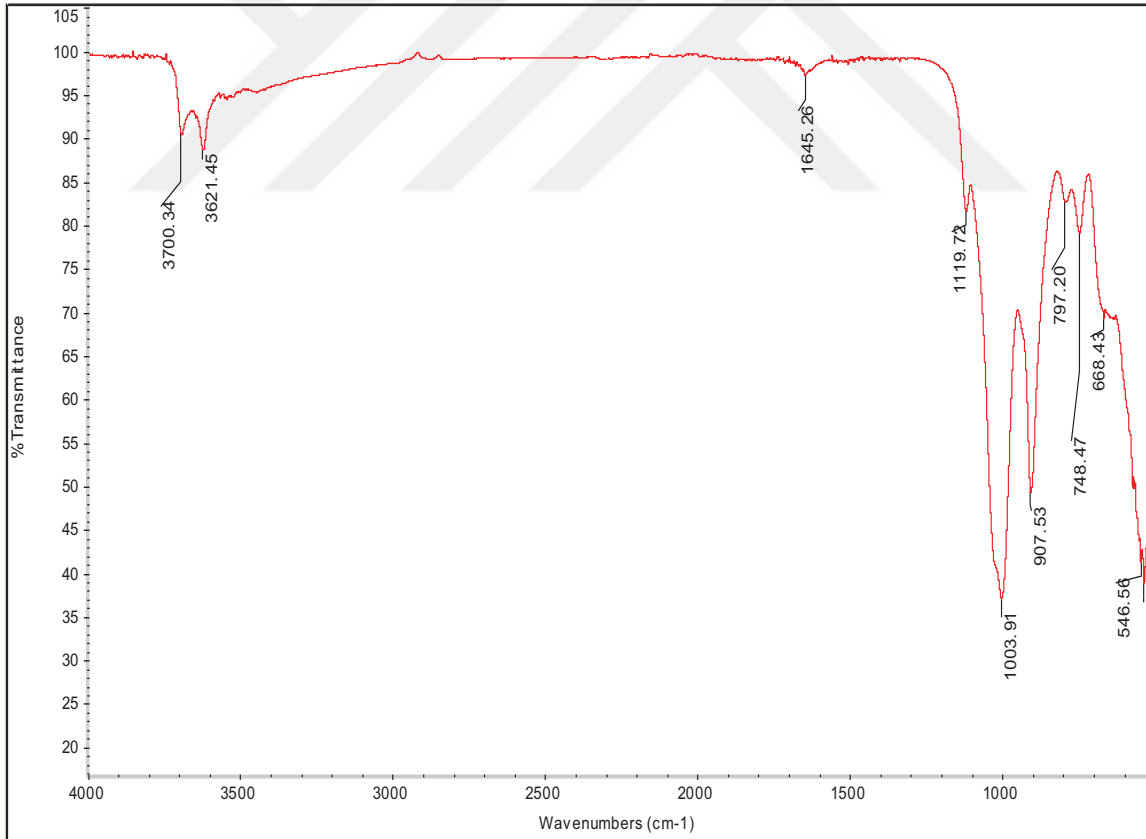
6.1.1. FTIR Analizi Sonuçları

FTIR analizi malzeme yapısında fonksiyonel grupların titreşim ya da gerilme hareketlerinden yola çıkılarak dalga boyundan bu grupların belirlenebilmesi şeklinde bir prensibe sahiptir.

Halloisit nanotüplerin adsorpsiyon bandında; 536 ve 546 cm^{-1} bandının görülmesinin sebebi Al-O-Si ve Si-O-Si deformasyon titreşimidir. 907 cm^{-1} bandında görülen Al-O gerilme titreşiminden kaynaklı bağlanma meydana gelir.

1003 cm^{-1} bandında ve Si-O gerilme titreşiminden kaynaklı bağlanma görülür.

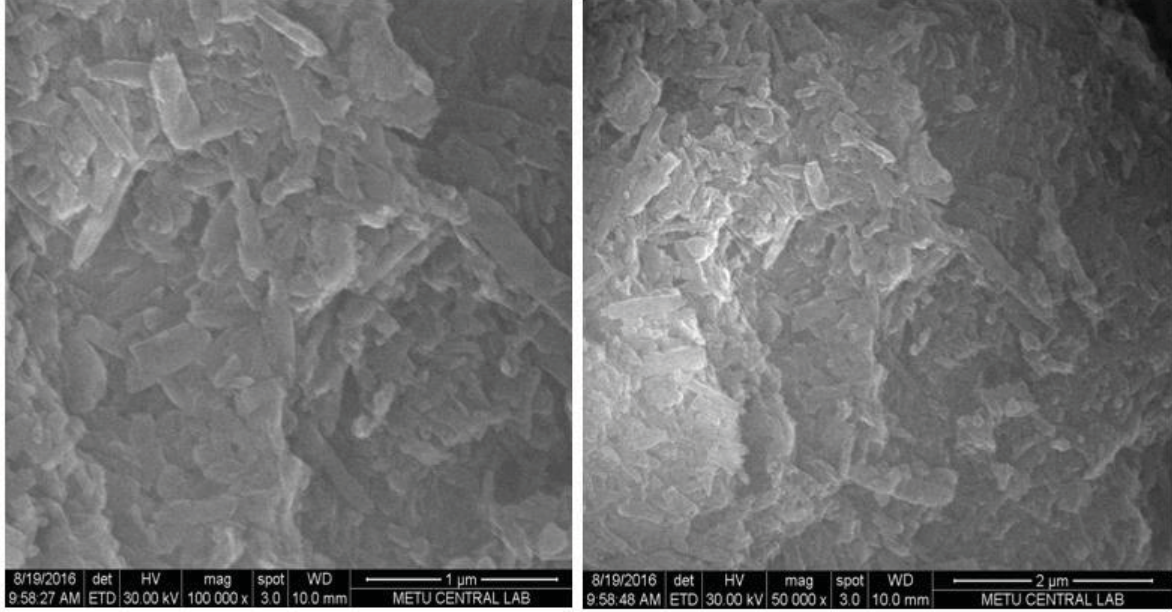
3600 ve 3700 cm^{-1} bandında HLT 'nin iç yüzeyine –OH grupları bağlanır.



Şekil 6.1 Halloisit nanotüplerinin FTIR analizi

6.1.2. SEM Analizi

SEM analizine göre, HLT nanotüpler, HLT' in tübüler şeklindeki yapısı açıkça görülmektedir.

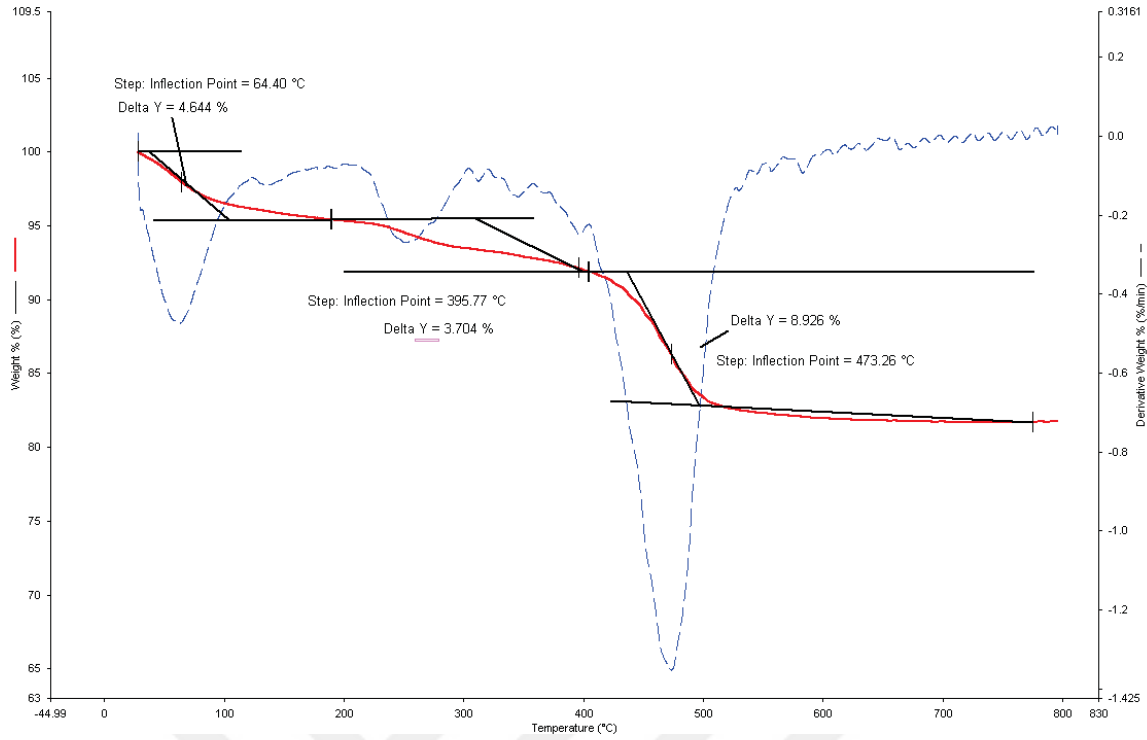


Şekil 6.2 Halloysit nanotüplerin SEM analizi.

6.1.3. TGA Analizi

Termogravimetrik analiz malzemelerde sıcaklığın veya zamanın fonksiyonu olarak meydana gelen kütle kaybı veya artışı belirlenmesinde kullanılmaktadır. HLT nanotüplerin termal kararlılığını ve kütle kayıplarını görebilmek için termogravimetrik analiz yöntemi kullanılmıştır.

Şekil 6.3' de HLT'nin TGA eğrileri görülmektedir. HLT'nin ilk bozunması 64,40°C' de başlamaktadır. Bu bozunma yüzeyde bulunan su moleküllerinin kaybindan kaynaklanır. İkinci görünen bozunma 395,77°C' de tabakalar arası suyun kaybı sonucu oluşmaktadır. HLT'de görünen son kütle kaybı ise HLT'nin yapısında bulunan -OH iyonlarının bozunması sonucu 473,26°C' de görülmüştür.



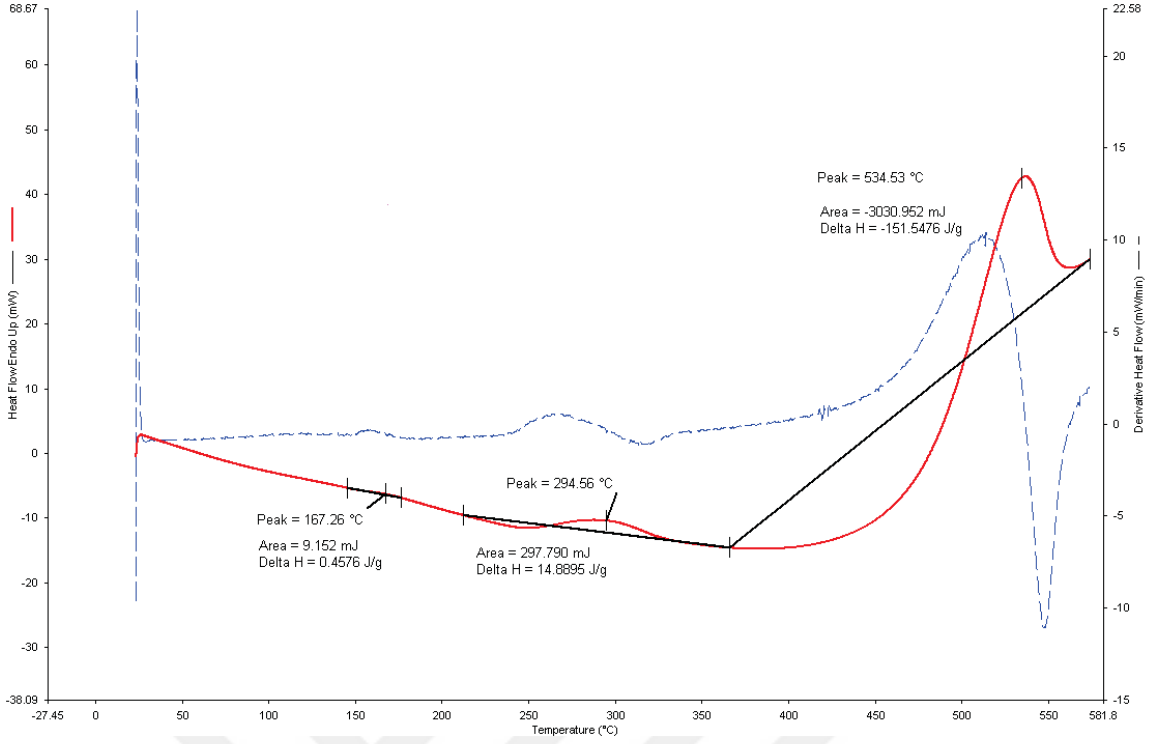
Şekil 6.3 Halloysit nanotüplerin TGA analizi.

6.1.4. DSC Analizi

DSC analizi örnek ısıtılıp, soğutulurken ya da sabit bir sıcaklıkta tutulurken soğurulan ya da salınan enerji miktarını ölçmektedir. Ordinatta sıfır noktasından yukarda olan pikler ekzotermik prosesleri, aşağıda olan pikler ise endotermik prosesleri tanımlamaktadır. Fiziksel veya kimyasal olayların sonucu ısı değişiklikleri meydana gelmektedir.

Endotermik olaylar olarak buharlaşma, adsorbsiyon ve desorbsiyon gösterilebilir. Kimyasal reaksiyonlar ise ekzotermik veya endotermik olan pikler gösterebilir.

DSC analiziyle elde edilen değerler Şekil 6.4' de verilmektedir. HLT, yaklaşık 167,26 °C' de bir endotermik pik göstermektedir. Bu pik, HLT nanotüplerin yüzeyiyle ilişkili su kaybını gösterir. 534,53°C' de görülmekte olan ekzotermik pik ise kil yapının bozunmaya başladığını göstermektedir.

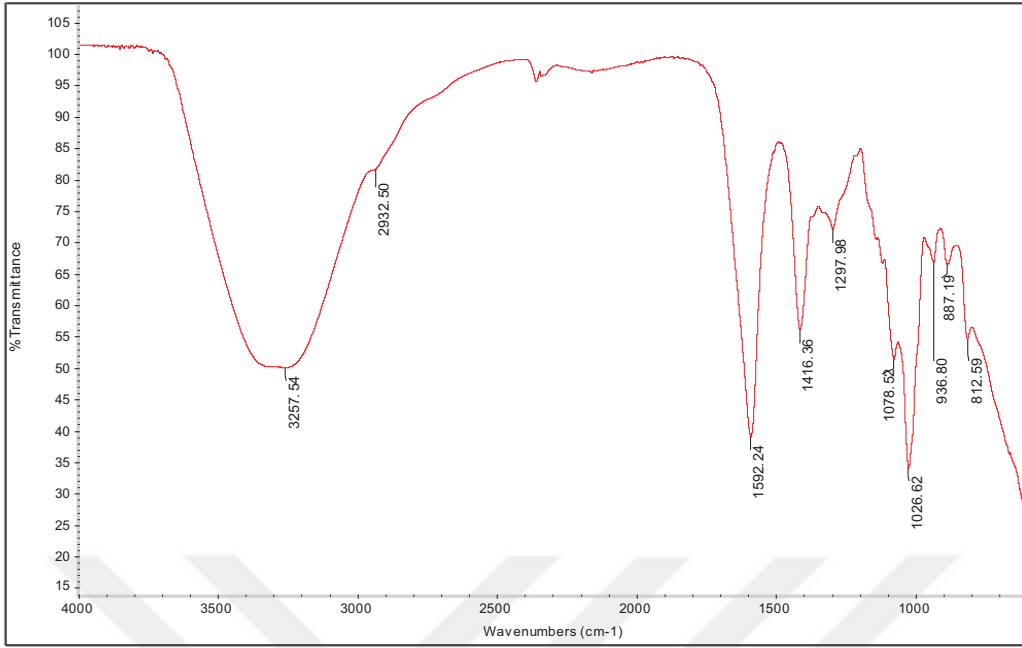


Şekil 6.4 Halloysit nanotüplerin DSC analizi.

6.2. Aljinat Partikülü Karakterizasyon Çalışma Sonuçları

6.2.1. FT-IR Analizi

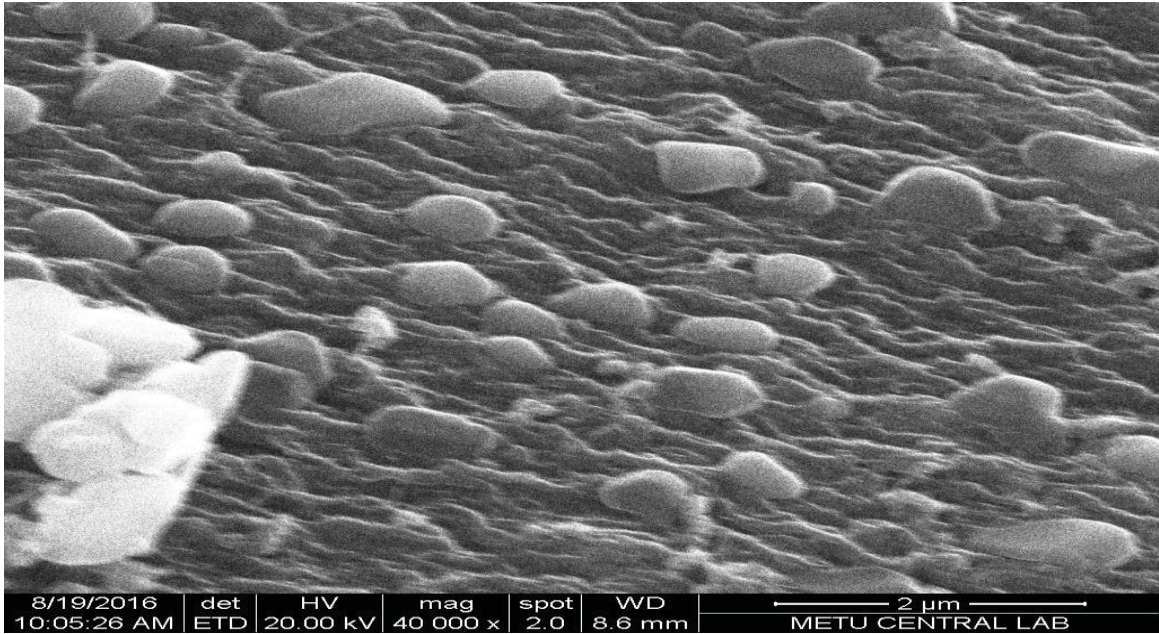
ALJ spektrumunda 3257 cm^{-1} dalga boyunda hidroksil gruplarının (-OH) titreşim geriliminden kaynaklı pik oluşmuştur. 1592 cm^{-1} ve 1416 cm^{-1} dalga boyunda ALJ'nin karboksil gruplarının titreşim gerilimi görülmektedir. Bahsedilen karboksil grupları, 1592 cm^{-1} 'de asimetrik -COO, 1416 cm^{-1} 'de ise simetrik -COO gerilimleridir. 1026 cm^{-1} dalga boyunda ise asimetrik C-O-C gruplarının gerilim titreşimi ortaya çıkmaktadır.



Şekil 6.5 Aljnat partikülünün FTIR analizi.

6.2.2. SEM Analizi

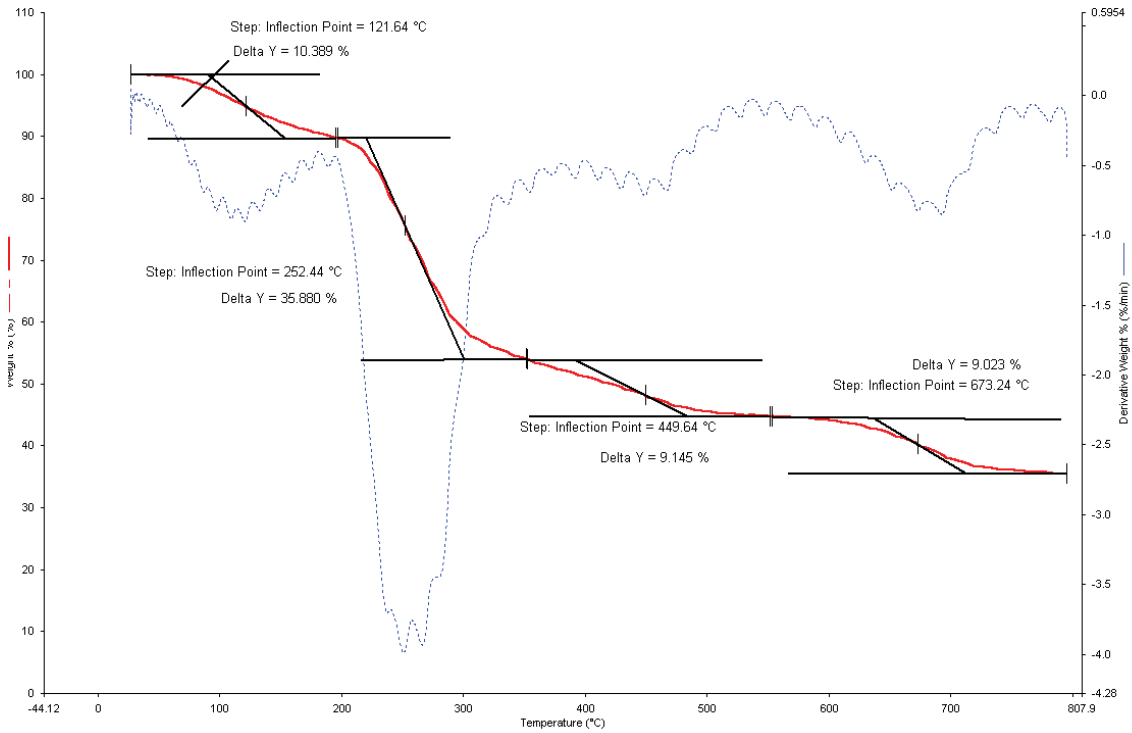
Alj partikülüne ait SEM görüntüsü Şekil 6.6 'da görülmektedir. Şekile göre yüzeyde homojen hidrojel yapı ile birlikte polimerleşmenin olduğu görülmektedir.



Şekil 6.6 Aljnanat partikülünün SEM analizi.

6.2.1. TGA Analizi

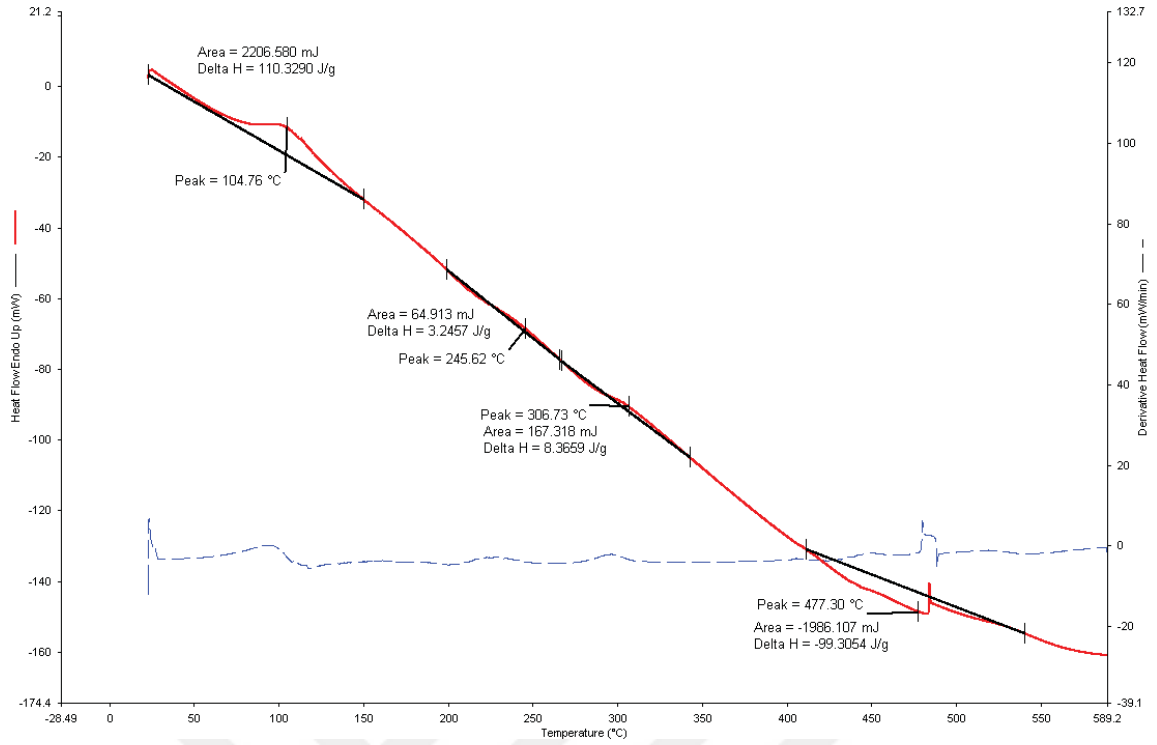
Şekil 6.7' de ALJ'nin TGA analizi görülmektedir. Şekilde görülen ilk kütle kaybı 124,64° C'de % 10,37' lik dehidrasyon ile meydana gelmiştir. 200-300°C' degerçekleşen ikinci bozunma ise en çok kütle kaybının olduğu aralık olup ALJ'nin yapısının bozulduğu ve buna yapısındaki hidroksil gruplarının sebep olduğu bozunmadır. 449,64°C' de % 9,14' lik kütle kaybı ile gözlenen bozunma karboksil gruplarının bozunmasıyla meydana gelmiştir. 700-800°C arasında gerçekleşen son kütle kaybı ise CaCO₃'ün bozunmasını göstermektedir.



Şekil 6.7 Aljinat partikülünün TGA analizi.

6.2.2. DSC Analizi

DSC analizleriyle elde edilen sonuçlar Şekil 6.18' de yer almaktadır. ALJ partikülü, yaklaşık 104,76°C' de bir endotermik pik göstermektedir. Bu pik, polimerin yüzeyindeki hidrofilik kısımlarla alakalı su kaybını gösterir. 477,30°C' de görülen ekzotermik pik ise polimerin bozunduğunu göstermektedir.



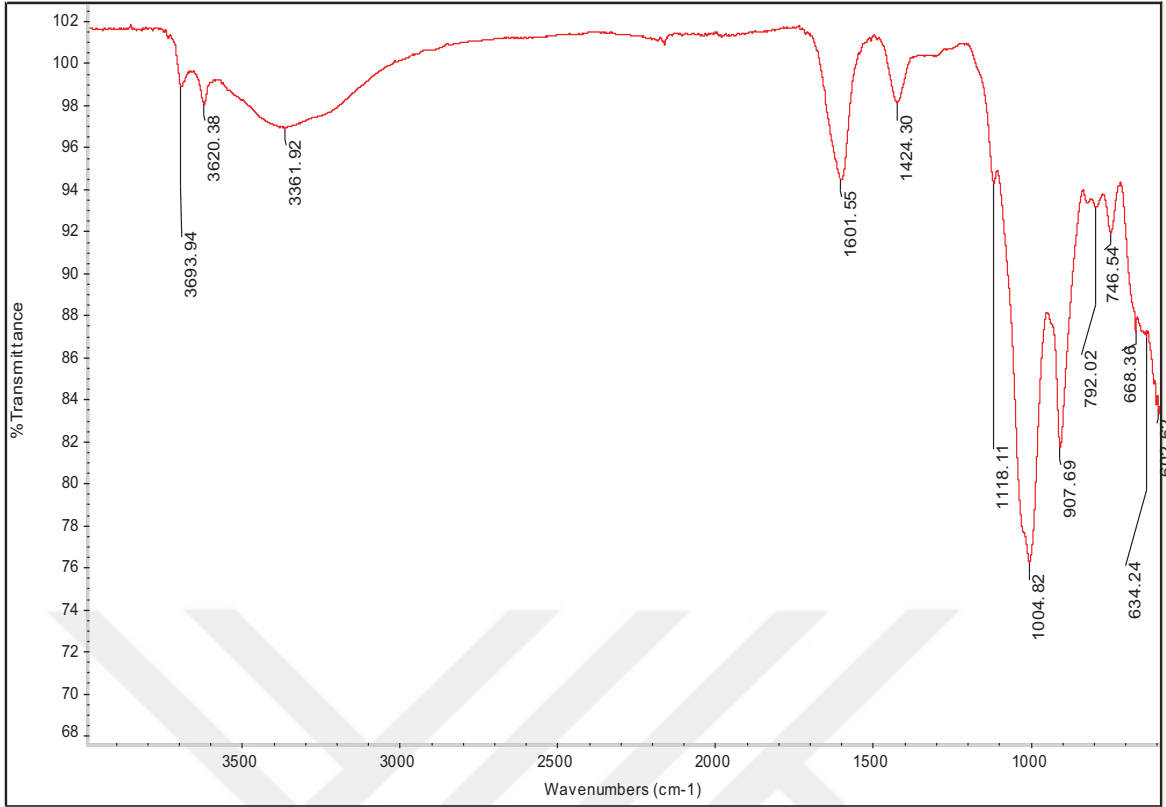
Şekil 6.8 Aljinat partikülünün DSC analizi.

6.3. Halloysit / Aljinat Kompozitinin Karakterizasyon Çalışmaları

6.3.1. FTIR Analizi

3693,94 bandı ve yayvanlık gösteren band, Halloysit'in iç yüzeyindeki Al –OH 'tan kaynaklanan –OH bandını temsil eder. 1004,82 cm^{-1} dalga boyunda görülen pik ise Si-O bağının gerilme titreşimiyle meydana gelmektedir.

ALJ spektrumunda 3361,92 cm^{-1} dalga boyunda hidroksil gruplarının (-OH) geriliminden kaynaklı pik meydana gelmektedir. 1601,56 ve 1424,30 cm^{-1} dalga boyu ise ALJ'ye özgü karboksil gruplarının gerilimlerini göstermektedir. Bu karboksil grupları, 1601,56 bandı C-O asimetrik bandını temsil eder, 1424,30 cm^{-1} 'de ise simetrik C-O gerilimleridir.

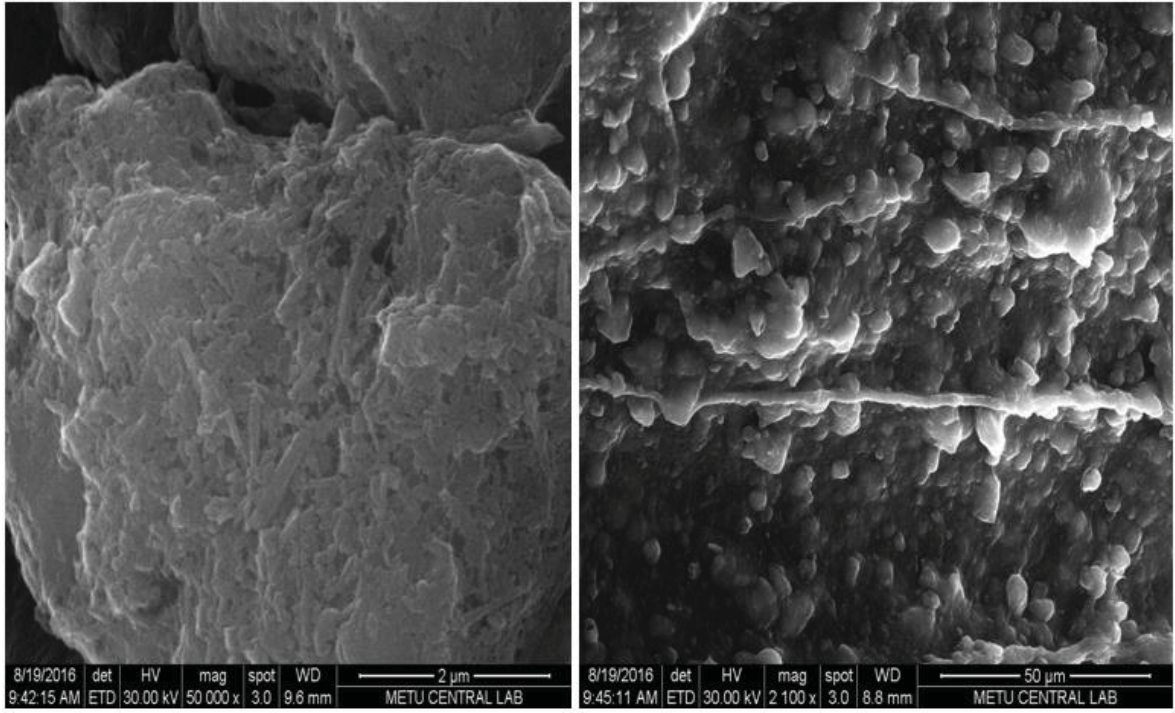


Şekil 6.9 Halloysit / Aljinate kompozitinin FTIR analizi.

6.3.2. SEM Analizi

6.3.2.1. Halloysit/Aljinate Biyokompoziti

SEM görüntüleri incelendiğinde HLT-ALJ kompozit dokusunda, aljinate hidrojel küreler içinde halloysit nanotüplerin homojen olarak dağıldığı ve nanotüpleri içeren tabakalar arası polimerleşmenin olduğu gözlenmektedir. ALJ hidrojeller içerisinde HLT nanotüplerin tübüler yapısı açıkça ayırt edilmektedir. HLT ile kompozit oluşturan ALJ hidrojellerin dış duvarı ve iç kesiti saf ALJ hidrojellere göre pürüzlü bir yapıda gözlemlenir. Yapıya HLT nanotüplerin eklenmesi ile ALJ hidrojellerin gözenekliliği artmaktadır.



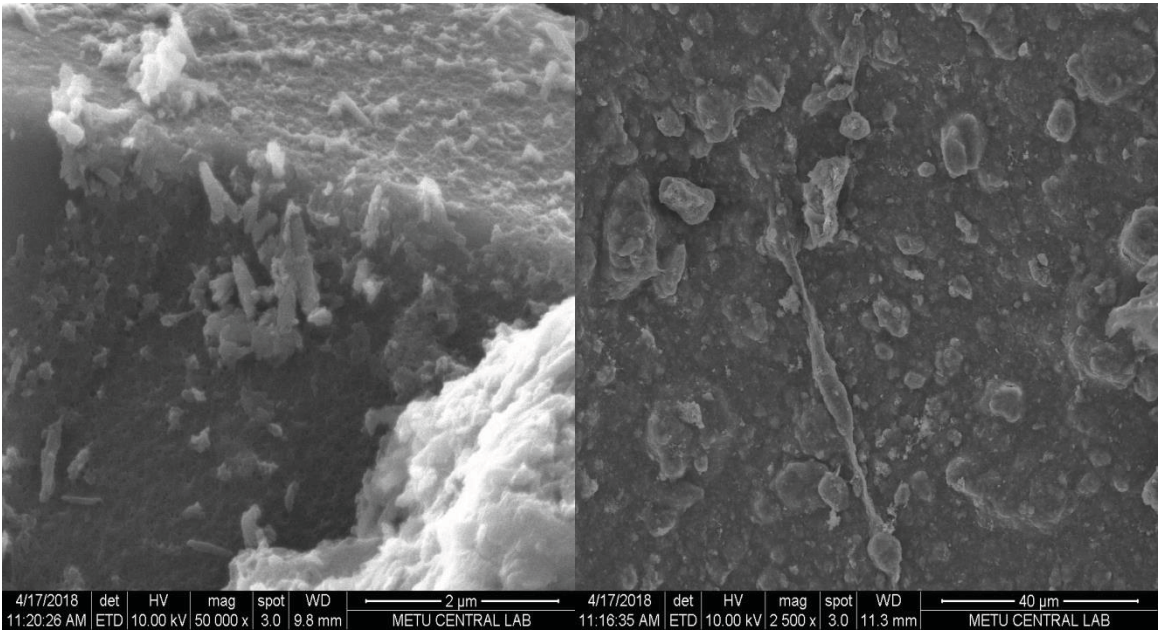
a-)

b-)

Şekil 6.10 a-), b-) Halloysit / Aljinat kompozitinin SEM analizi.

6.3.2.2. CIP Yüklü Halloysit/Aljinat Biyokompoziti

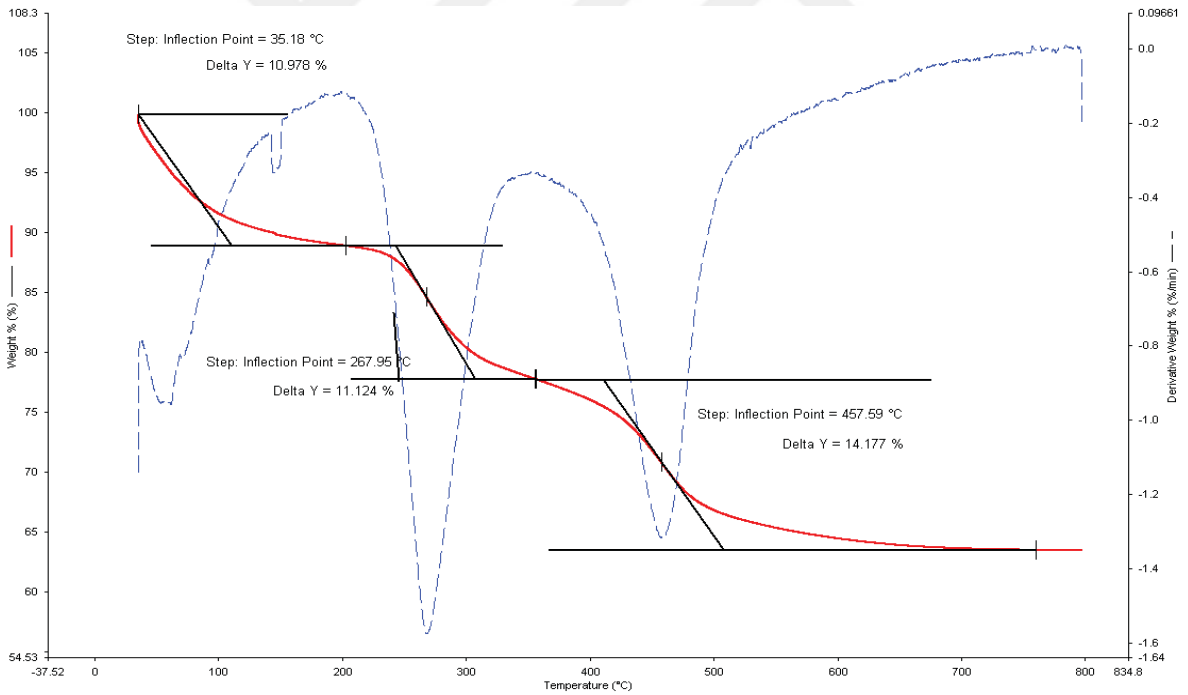
CIP yüklü HLT/ALJ biyokompoziti SEM görüntüleri ilaç yüklü olmayan HLT/ALJ biyokompozitleriyle karşılaştırıldığında, CIP yüklü kompozitin görüntülerinde ilaç görüntüsüne rastlanmamıştır.



Şekil 6.11 CIP yüklenmiş Halloysit / Aljinat kompozitinin SEM analizi.

6.3.3. TGA Analizi

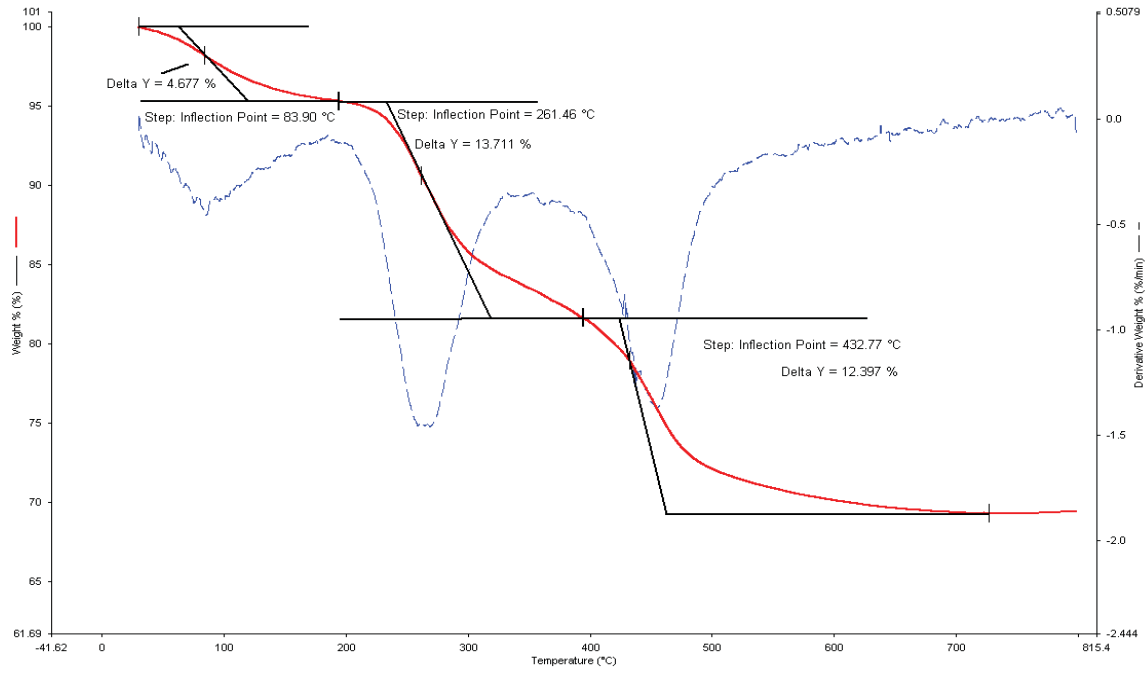
Şekil 6.13' de görülen sıcaklığa bağlı % kütle kaybı grafiğinde, biyokompozitte bozunmanın üç basamakta olduğu görülmektedir. İlk basamakta 35,18°C sıcaklıkta %10,98' lik kütle kaybı, ikinci basamakta ise 267,95°C sıcaklıkta gerçekleşen %11,12' lük kütle kaybı son olarak ise 457,59°C' de %14,18' lik kütle kaybı meydana gelmiştir. Biyokompozit yapısında bulunan HLT nanotüplere ait ilk kütle kaybı 267,95°C' de başlamaktadır. Bu bozunma yüzeyde bulunan su moleküllerinin kayıbından kaynaklanır. En çok kütle kaybının gerçekleştiği 200-300°C'deki bozunma biyokompozit yapısında bulunan ALJ' nin yapısındaki hidroksil gruplarının kütle kaybına sebep olduğu bozunmadır. 457,59°C' de gözlenen % 14,18' lik bozunma ise hem ALJ hem HLT' deki karboksil gruplarının bozunmasıyla meydana gelmiştir.



Şekil 6.12 Halloysit / Aljinat kompozitinin (3/1) TGA analizi.

Şekil 6.14' de görülen sıcaklığa bağlı % kütle kaybı grafiğinde, CIP yüklü biyokompozitte bozunmanın yine üç basamakta olduğu görülmektedir. İlk basamakta 83,90°C sıcaklıkta %4,67' lik kütle kaybı, ikinci basamakta ise 267,95°C sıcaklıkta gerçekleşen %13,71' lik kütle kaybı son olarak ise 457,59°C'

de %12,39' lik kütle kaybı meydana gelmiştir. CIP yüklü biyokompozit yapısında bulunan yine HLT nanotüplere ait ilk kütle kaybı 261,46°C' de başlamaktadır ve bozunma yüzeydeki su moleküllerinin kaybından kaynaklanır. En çok kütle kaybı yine 200-300°C'deki bozunma biyokompozit yapısında bulunan ALJ' nin yapısındaki hidroksil gruplarının kütle kaybına sebep olduğu bozunmadır. 432,77°C' de gözlenen % 12,39' lik bozunma ise CIP, ALJ ve HLT' deki karboksil gruplarının bozunmasıyla meydana gelmiştir.

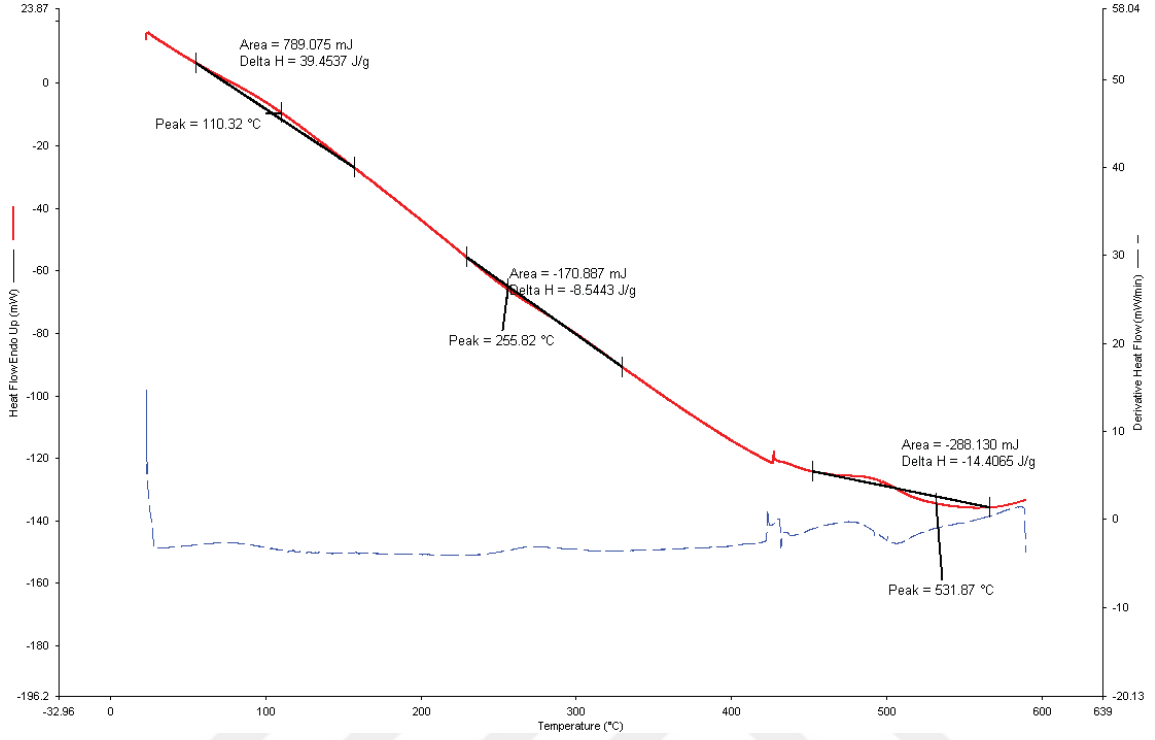


Şekil 6.13 CIP yüklü Halloysit / Aljinat kompozitinin (3/1) TGA analizi.

6.3.4. DSC Analizi

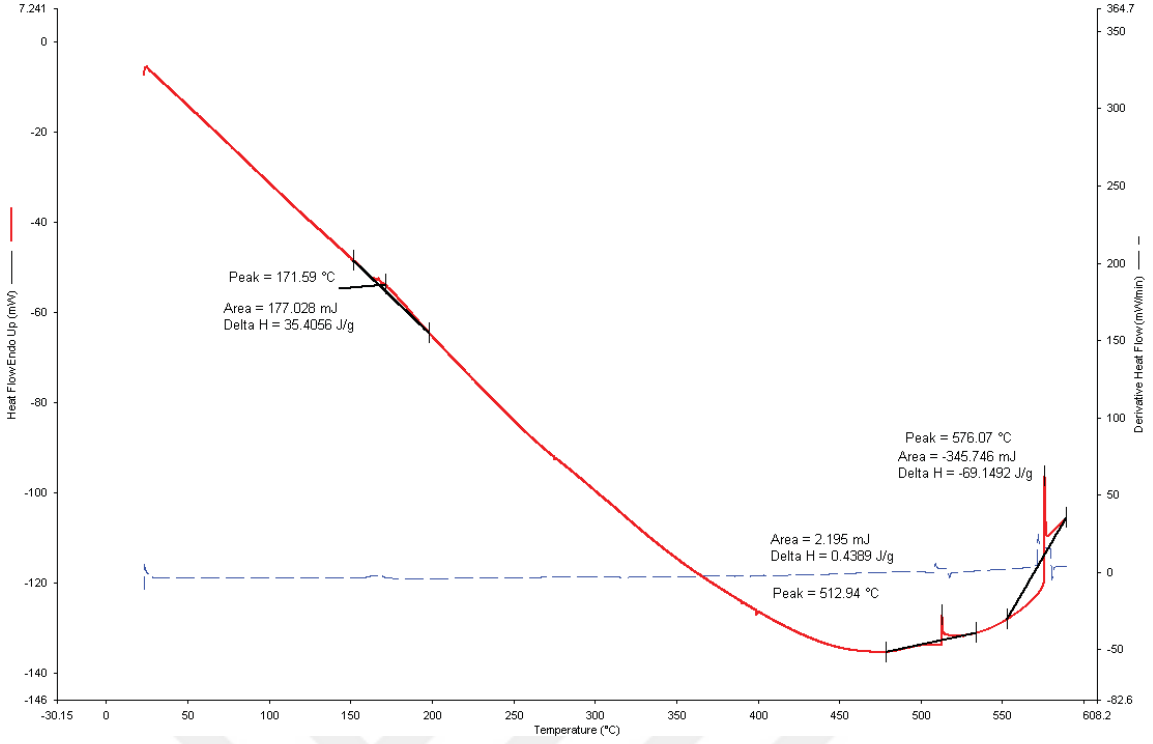
DSC analizleriyle elde edilen değerler Şekil 6.15' de görülmektedir. HLT/ALJ biyokompoziti, yaklaşık 110,32°C' de endotermik bir pik göstermektedir. Bu pik, hem ALJ' nin hem de HLT nanotüplerin hidrofilik gruplarıyla alakalı su kaybını göstermektedir. Yaklaşık 255,82°C' de görülen ekzotermik pik ile biyokompozit yapısında bulunan ALJ' in bozunduğu görülmektedir. Saf ALJ'de 477,30°C' de gözlenen ekzotermik pik ALJ' nin bozunduğunu göstermektedir. Saf HLT' in yapısının bozulmaya başladığını gösteren ekzotermik pik ise 534,53°C' de gözlenmiştir. HLT/ALJ biyokompozitte ise bozunmaya işaret eden ekzotermik pik

531,87°C' de gözlenmektedir.Bu da yapıya HLT eklenmesi ile biyokompozitin bozunma sıcaklığının yükselerek saf HLT' ye yaklaştığını kanıtlamaktadır.



Şekil 6.14 Halloysit / Aljinat Kompozitinin DSC Analizi.

DSC analizinde görülen değerler Şekil 6.16' da verilmiştir. CIP yüklü HLT/ALJ biyokompoziti, yaklaşık 171,59°C' de endotermik bir pik göstermektedir. Bu pik, CIP, ALJ ve HLT nanotüplerin hidrofilik gruplarıyla alakalı su kaybını göstermektedir. Burada kompozitin bozunma sıcaklığının farkı yapıya CIP'in katılmasından kaynaklanmaktadır. Biyokompozitte yaklaşık 255,82°C' de görülen ekzotermik pik ise burada 512,94 °C' de görülmüş ve bu pik biyokompozit yapısında bulunan ALJ' in bozunduğu göstermektedir. 576.07 °C' de bozunan HLT ise ekzotermik pik göstermektedir.



Şekil 6.15 CIP Yüklü Halloysit / Aljinat Kompozitinin (3/1) DSC Analizi.

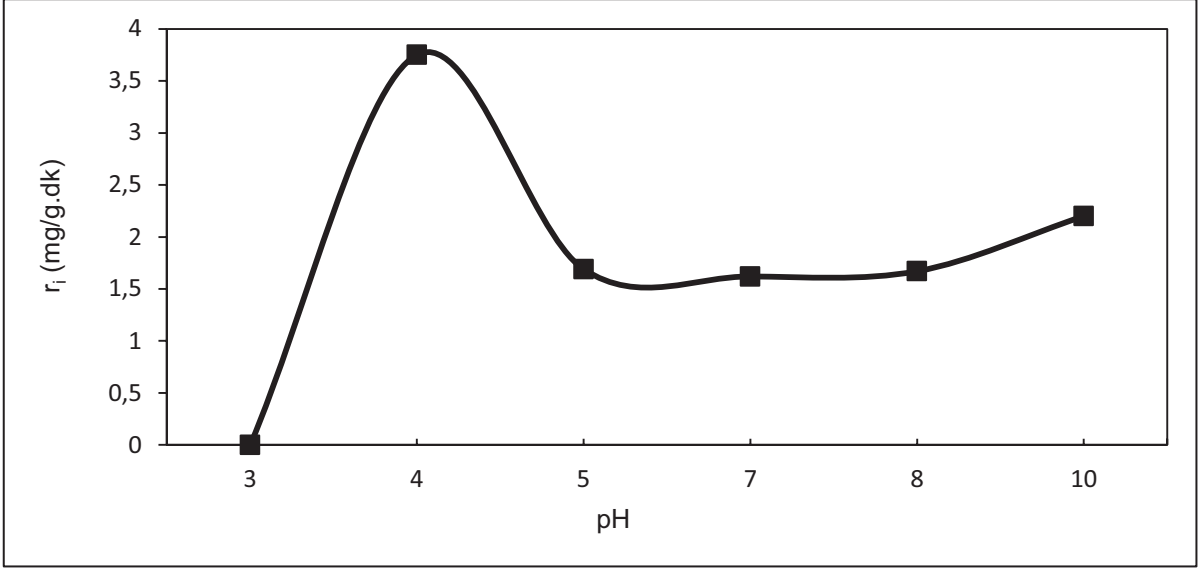
6.4. Aljinat Partikülüne CIP Adsorpsiyonunun İncelenmesi

6.4.1. pH Etkisi

Deneyler 25°C sıcaklıkta, 100 ml çözelti hacminde, farklı pH' larda, ALJ miktarı 2 gr ve başlangıç CIP derişimi 10 mg/l olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

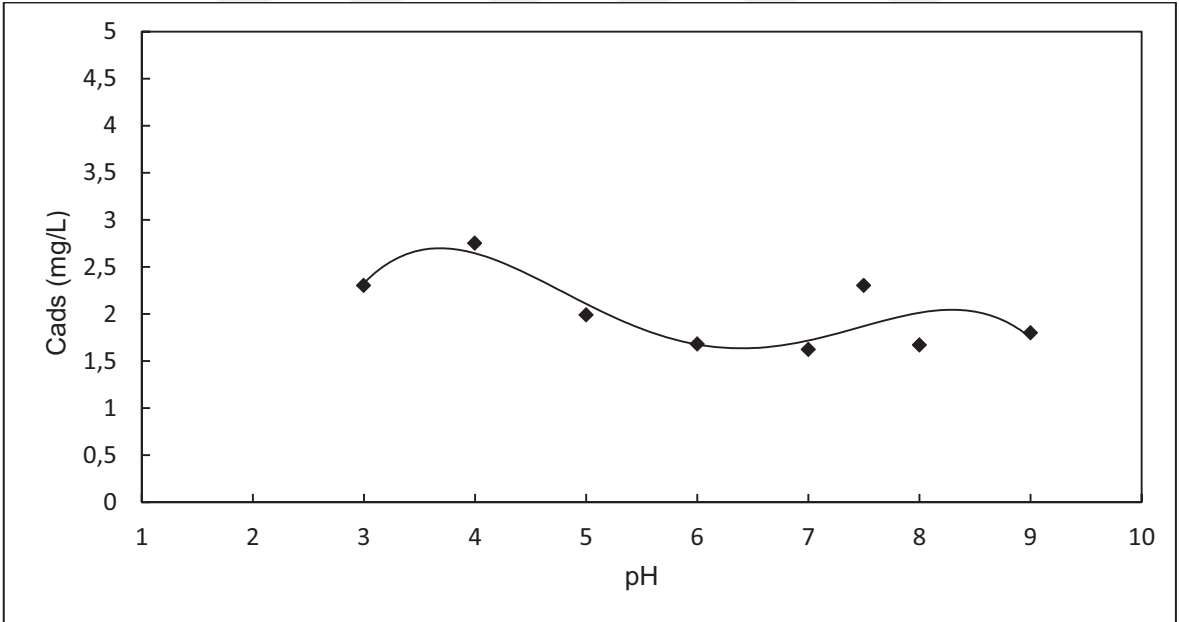
CIP'in ALJ 'a adsorpsiyonunda pH etkisinin bulunabilmesi amacıyla pH 3 ile 11 arasında değiştirilmiştir ve optimum pH değeri 4 olarak bulunmuştur. ALJ düşük pH'larda (pH < 2) pozitif yüklü olabilirken diğer pH'larda ise negatif yüzey yüküne sahiptir. CIP yüzey yükü düşünüldüğünde asidik pH'larda adsorplanankonsantrasyonu artış göstermiştir.

Şekil 6.17' da CIP'in ALJ'a başlangıç adsorpsiyon hızı incelenmiştir. Grafiğe göre pH 3' den itibaren adsorpsiyon hızında artış başlamış pH 4 'de adsorpsiyon hızının maksimum değerinde olduğu bulunmuştur. Daha sonra artan pH ile başlangıç adsorpsiyon hızında azalma gözlenmektedir. En yüksek hız pH 4'te 3,75 mg/g.dk şeklinde ölçülmüştür.



Şekil 6.16 Farklı pH değerlerinin ALJ 'nin başlangıç CIP adsorpsiyonun hızına etkisi.

Şekil 6.18' de farklı pH'larda, 180. dak' da ALJ üzerine adsorplanan CIP' in konsantrasyonu gösterilmiştir. Buna göre ALJ 'nin, pH 4,0 'de CIP' ı en fazla adsorpladığı görülmektedir.



Şekil 6.17 Farklı pH değerlerinde, adsorplanan CIP konsantrasyonunun pH ile değişimi .

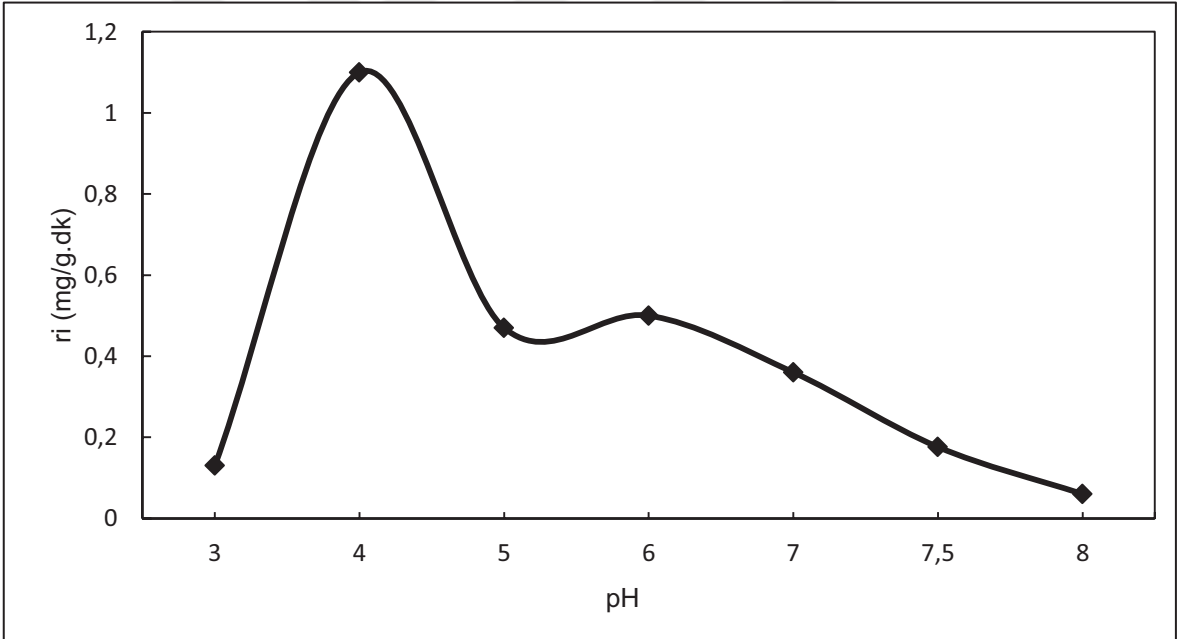
6.5. Halloysit Nanotüplere CIP Adsorpsiyonunun İncelenmesi

6.5.1. pH Etkisi

Deneyler 25°C sıcaklıkta, 100 ml çözelti hacminde, farklı pH' larda, HLT miktarı 2 gr ve başlangıç CIP derişimi 5 mg/l olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

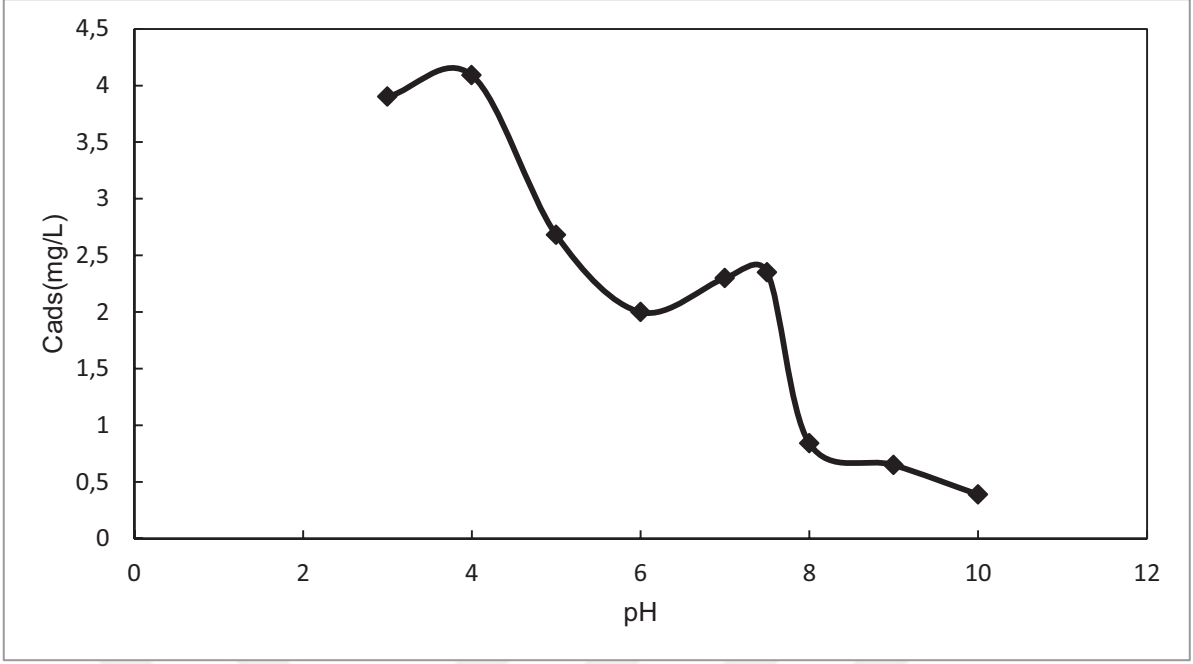
CIP'in HLT'a adsorpsiyonunda pH etkisinin bulunabilmesiamacıyla pH 3 ile 11 arasında değiştirilmiştir ve optimum pH değeri 4 olarak bulunmuştur. HLT nanotüplerin dış yüzeyi pH 2-8 arasında negatif, iç yüzeyi ise pozitif yüklüdür.

CIP'in, HLT nanotüplere adsorpsiyonunda pH değerinin başlangıç adsorpsiyon hızı üzerine etkisine bakıldığında, pH 4' de adsorpsiyon hızının maksimum seviyeye ulaştığı görülmüştür. Bu maksimum hız 1,1 mg/g.dk değeridir.



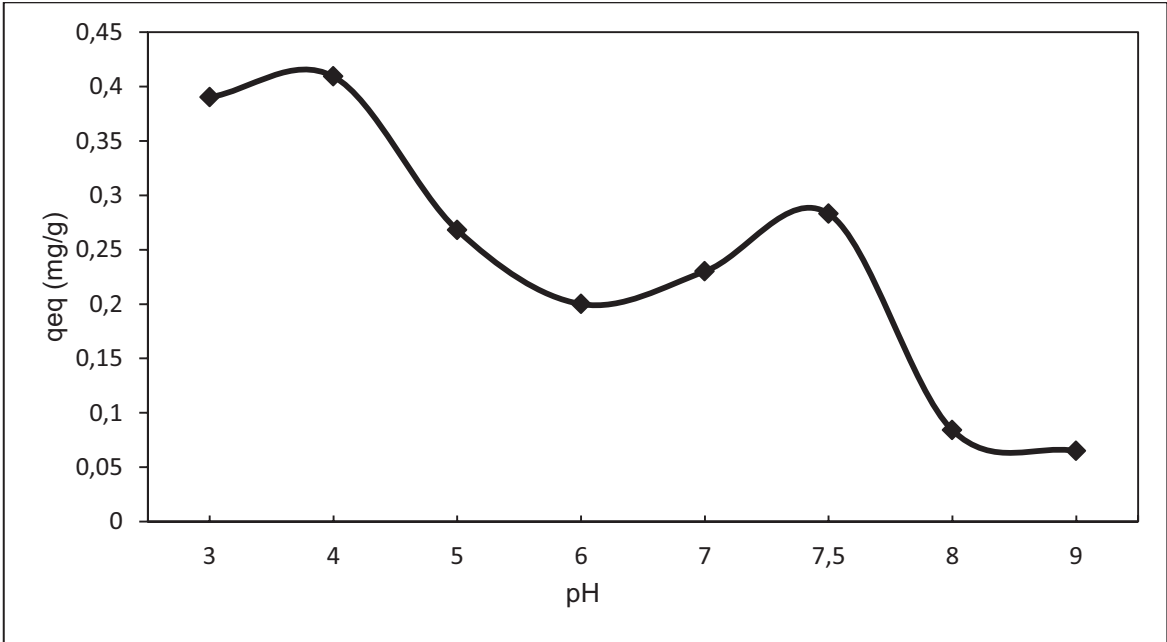
Şekil 6.18 CIP' in HLT nanotüplere başlangıç adsorpsiyon hızının pH ile değışimi.

HLT nanotüplerin adsorpladığı maksimum CIP konsantrasyon değeri pH 4' de 180.dk'nın sonunda 4,09mg/l olarak bulunmuştur. pH 7,5' da adsorplanan CIP konsantrasyonu pH 6,0' ya göre bir artış göstererek 2,35 mg/l olarak bulunmuştur.



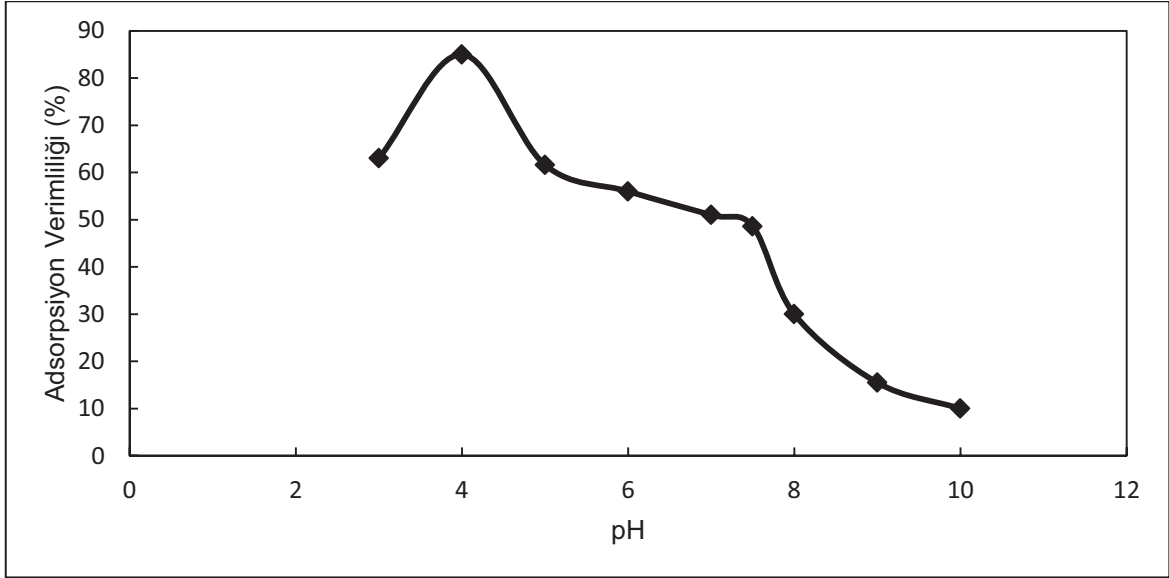
Şekil 6.19 CIP' in HLT nanotüplere 180.dak sonunda adsorplanan konsantrasyonunun pH ile değişimi

Şekil 6.21' de birim HLT ağırlığı başına adsorplanan CIP' in pH' a bağlı değişimi görülmektedir. Birim HLT ağırlığı başına adsorplanan CIP miktarı pH 4' de 0.41 mg/g olarak elde edilmiştir. Birim HLT ağırlığı başına adsorplanan CIP miktarı pH 7,5'da ikinci bir maksimum adsorpsiyon kapasitesi göstermekte olup 0.283 mg/g olarak bulunmuştur.



Şekil 6.20 Birim HLT ağırlığı başına adsorplanan CIP miktarının farklı pH değerleri ile değişimi.

Şekil 6.22' de CIP'in, HLT üzerine farklı pH değerlerinde, adsorpsiyon verimlilikleri görülmektedir. Adsorpsiyonun 180. dak' sı sonunda elde edilen maksimum adsorpsiyon verimliliği değeri pH 4' te % 85 olarak elde edilmiştir.



Şekil 6.21 HLT nanotüpler üzerine CIP'in adsorpsiyon verimliliklerinin pH ile değişimi.

6.6. Halloysit/Aljinat Biyokompozitlerine CIP Adsorpsiyonunun İncelenmesi

Tez çalışmasının bu bölümünde CIP' in HLT/ALJ biyokompozitine adsorpsiyonu kompozit içerisindeki bileşenlerin birbirine oranı, ilaçkonsantrasyonu, pH ve HLT/ALJ hidrojel kürelerin miktarının etkisi incelenerek elde edilmiştir.

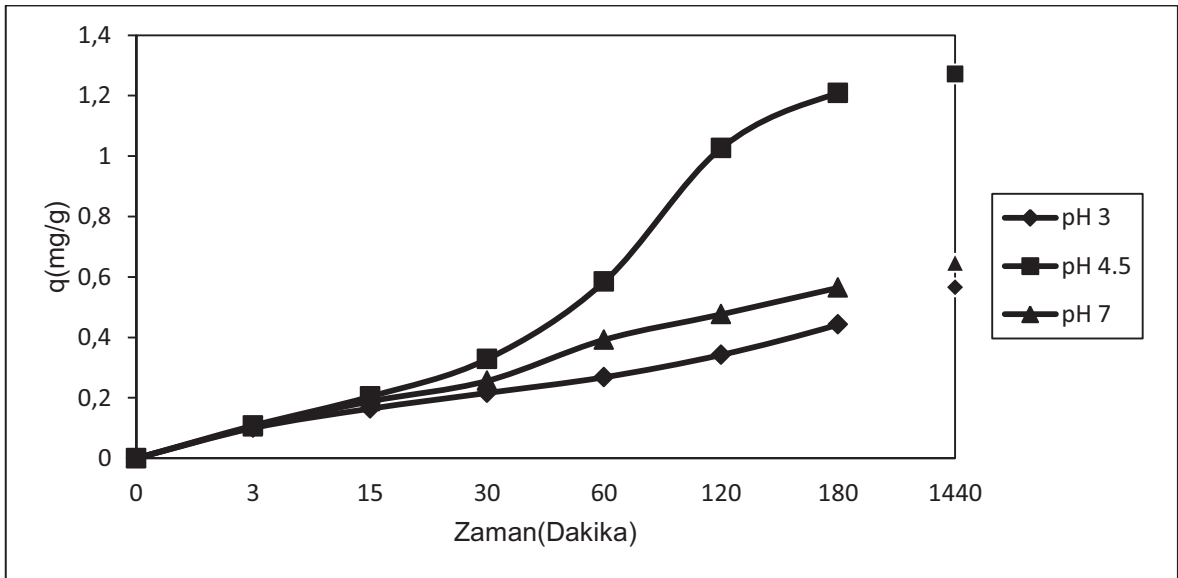
6.6.1. pH Etkisi

Deneyler, 100 ml çözelti hacminde, 25°C sıcaklıkta, partikül miktarı 0.5 g, HLT/ALJ 3/1 oranında, farklı pH' larda ve başlangıç CIP derişimi 10 mg/l olacak şekilde gerçekleştirilmiştir.

CIP'in HLT/ALJ biyokompozitine adsorpsiyonunda pH etkisinin bulunabilmesi amacıyla, hem saf ALJ hidrojel kürelerin hem de saf HLT' nin CIP adsorpsiyonu için vermiş olduğu maksimum değerler, hem de CIP' in pKa değerleri dikkate

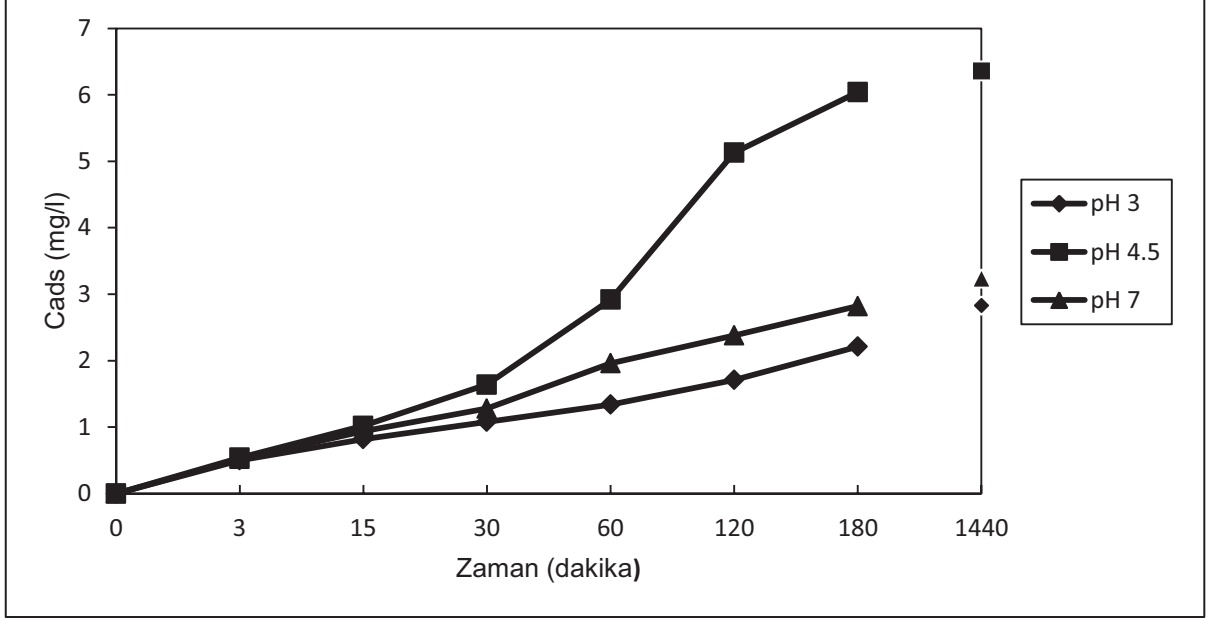
alınarak, pH 3, 4.5 ve 7 'de deneyler yapılmıştır. Şekil 6.22' de birim kompozit ağırlığı başına adsorplanan CIP miktarının zamanla değişimi grafiğinden de görüldüğü üzere, optimum pH değeri pH 4.5 olarak bulunmuş olup, bu değeri pH 7.0 ve 3.0 izlemektedir..

CIP 'in yüzey yükü pKa değerlerine bağlı olarak pH 2 ve pH 6 arasında pozitif, pH 6- 7 arasında çift iyon, pH 7'nin üzerinde ise negatiftir. ALJ, karboksil asit grupları içermesi nedeniyle anyonik özellik göstermektedir. Bu durumda saf ALJ' nın pH 6.0' nın altında CIP' i adsorplaması beklenir. Ortam pH' ı çok düşerse ortamda bulunan H⁺ iyonlarının, pozitif yüklü CIP ile negatif bağlanma merkezlerine adsorplanmak üzere yarışa girmeleri nedeni ile en uygun adsorplanma pH değeri 4.0 olarak bulunmuştu. Buna karşın HLT nanotüplerin, negatif yüklü dış yüzeyi silika tabakadan, pozitif yüklü iç yüzeyi ise alümina tabakadan oluşmaktadır. pH 3.0' ün üzerinde HLT nanotüpler negatif yüklü olduklarından, pH 4.0-4.5 aralığında pozitif yüklü CIP' in HLT nanotüplerin dış yüzeyine maksimum adsorplandığı kayıt edilmişti. HLT nanotüplerin iç lümeni ise pozitif yüklü olduğundan CIP' in negatif yüklendiği pH 7.0' nin üzerinde adsorplanan CIP başlangıç adsorpsiyon hızlarında, kapasite ve verimliliğinde hafif bir artış gözlenmişti. Bu nedenle CIP' in HLT/ALG küresel hidrojellere adsorpsiyonunun pH ile değişimi aynı özellikleri göstermektedir.



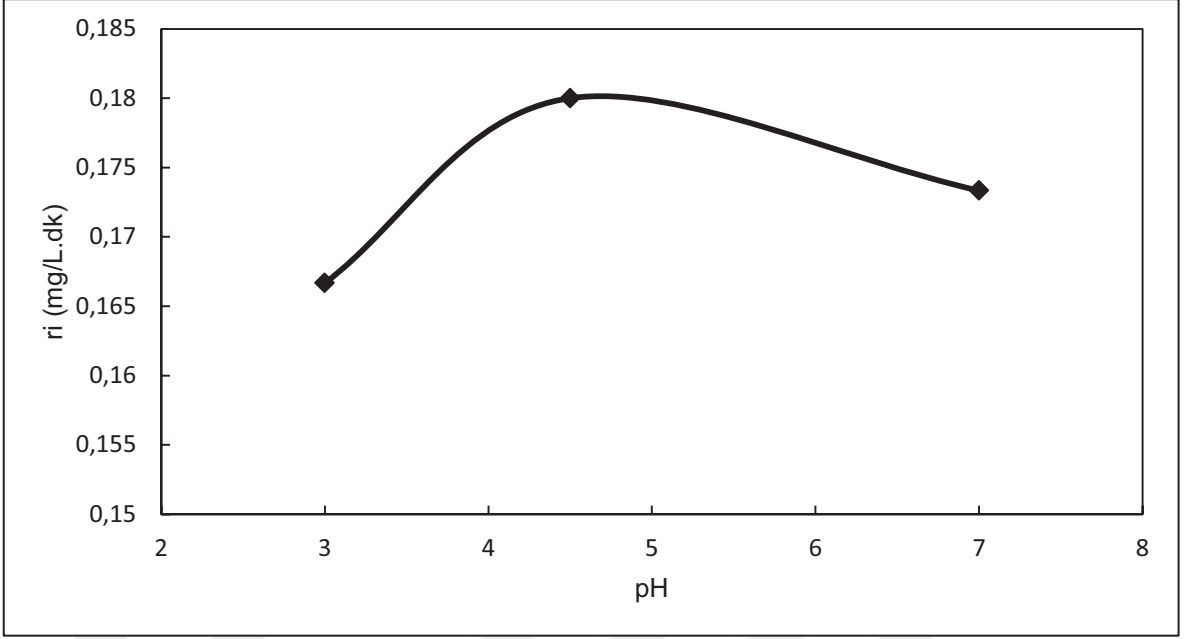
Şekil 6.22 Birim HLT/ALJ kompozit ağırlığı başına adsorplanan CIP miktarının farklı pH' larda zamanla değişimi.

Şekil 6.24' de HLT/ALJ biyokompozitinin adsorpladığı maksimum CIP konsantrasyon değeri, pH 4.5' de 1440dk' nın sonunda 6.36 mg/l olarak bulunmuştur.



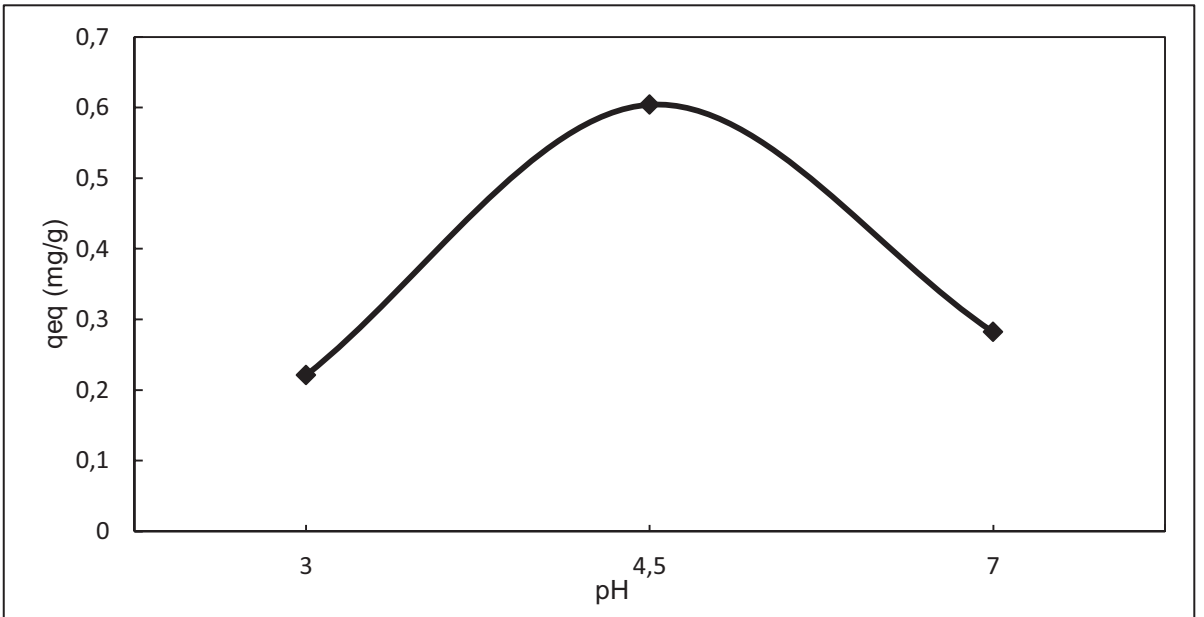
Şekil 6.23 Adsorplanan CIP konsantrasyonunun farklı pH' larda zamanla değişimi.

Şekil 6.25'de CIP'in HLT/ALJ biyokompozitine adsorpsiyonunda farklı pH değerlerinin başlangıç adsorpsiyon hızı üzerine etkisi incelendiğinde, pH 4.5' e kadar adsorpsiyon hızının arttığı gözlenmiştir. En yüksek başlangıç hızına 0.18 mg/g.dk değeri ile pH 4.5' de ulaşılmıştır. Bu değeri pH 7.0' de elde edilen 0.173 mg/g –dk. başlangıç adsorpsiyon hızı değeri izlemektedir.

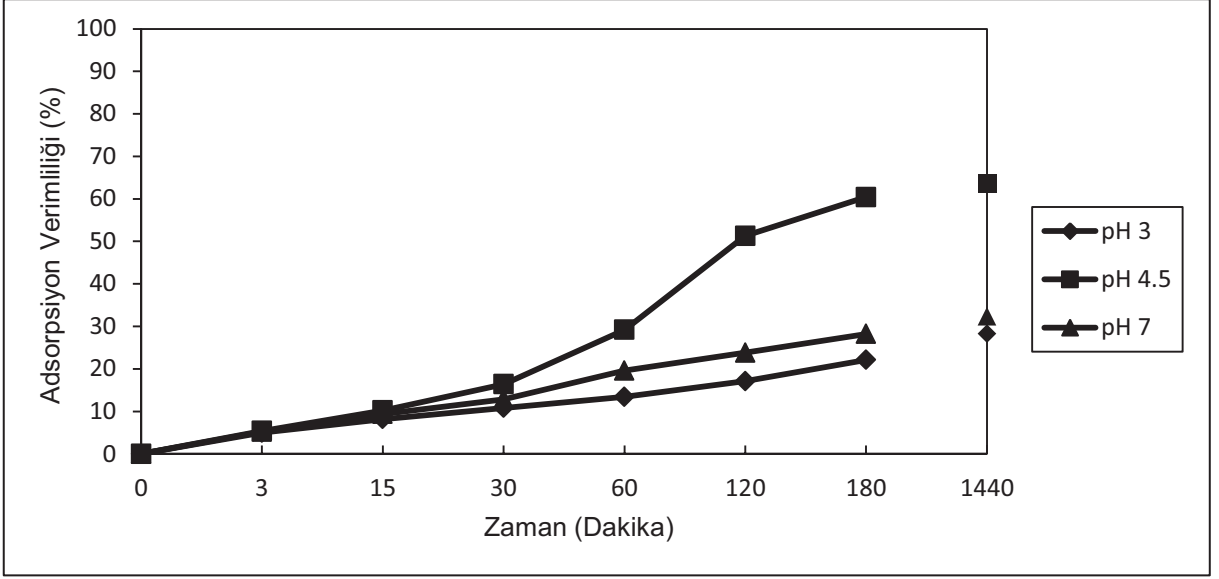


Şekil 6.24 Halloysit/Aljinat biyokompozitinin başlangıç CIP adsorpsiyon hızlarının pH a göre değişimi.

Şekil 6.25’de birim HLT/ALJ kompozit ağırlığı başına adsorplanan CIP miktarının ve Şekil 6.26’ da ise adsorpsiyon verimliliğinin pH ile değişimi verilmektedir. Maksimum q_{eq} ve adsorpsiyon verimliliği değerlerine 1440. dakikada pH 4.5 değerinde ulaşılmış olup, sırasıyla 0.604 mg/g ve %63,6 değerleri elde edilmiştir.



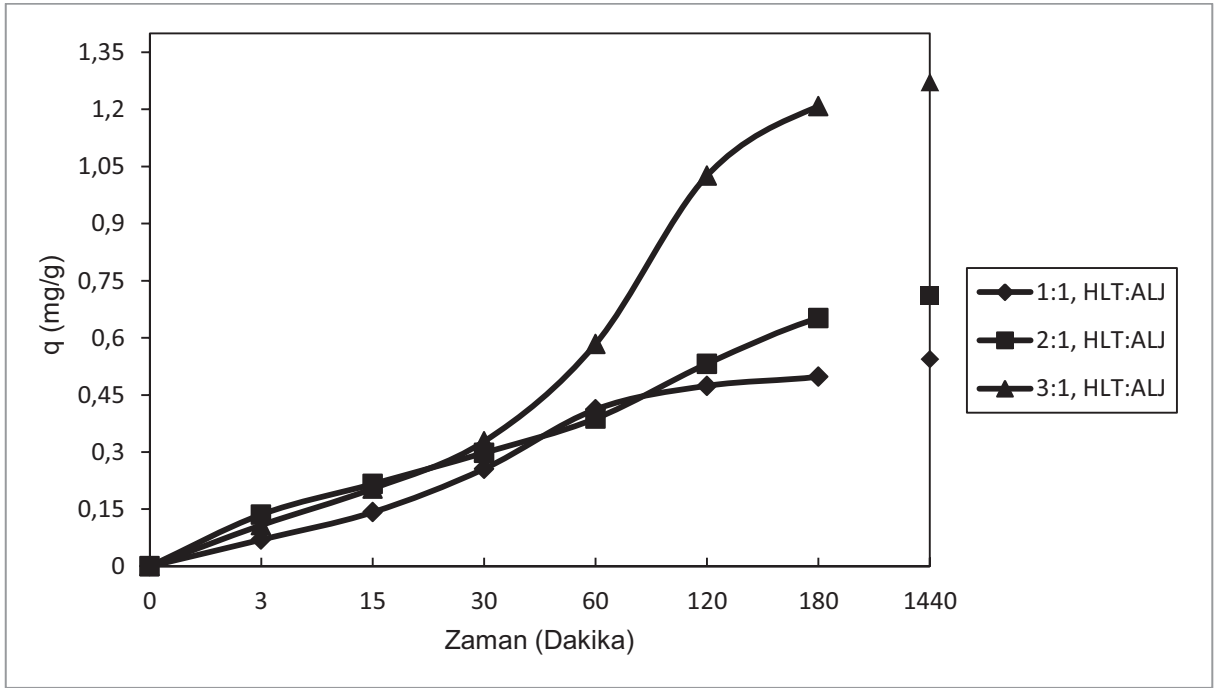
Şekil 6.25 Birim HLT/ALJ kompozit ağırlığı başına adsorplanan CIP miktarının pH ile değişimi.



Şekil 6.26 Halloysit/Aljinat biyokompozitinin CIP adsorpsiyon verimliliğinin farklı pH' larda zamana göre değişimi.

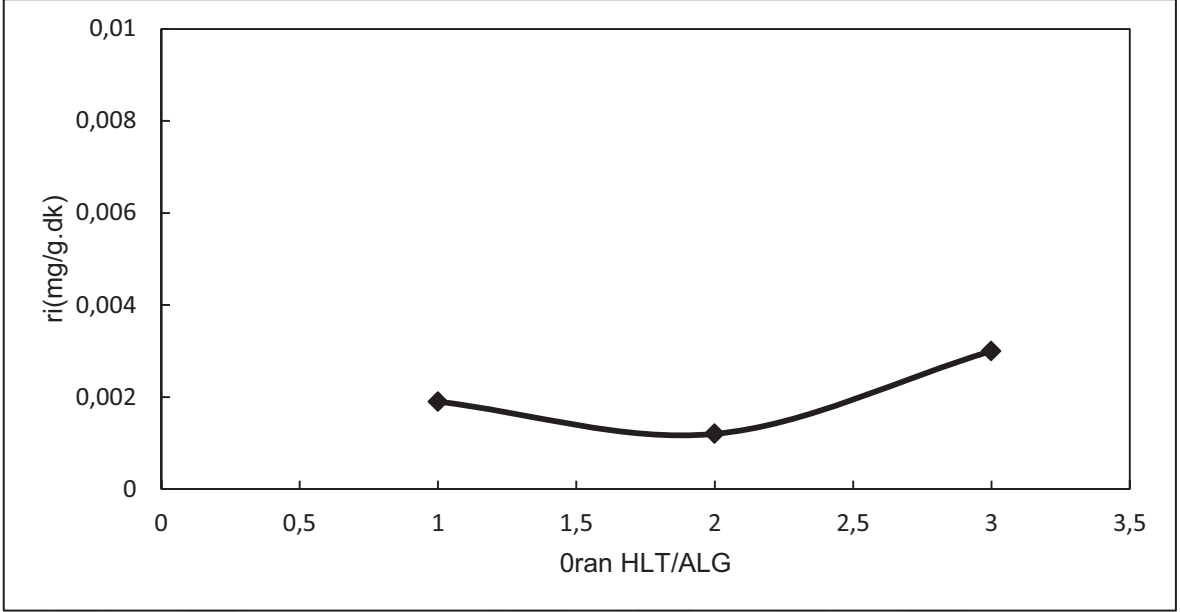
6.6.2. Aljinat/Halloysit Oranının Etkisi

HLT/ALJ hidrojeller içerisinde HLT' nin ALJ' ye kütle oranı 1:1, 2:1 ve 3:1 olacak şekilde arttırılmıştır. Şekil 6.27' dan da görüldüğü gibi birim kompozit ağırlığı başına adsorplanan CIP miktarı, kompozit içerisindeki HLT' nin kütlece oranı arttıkça artmış ve maksimum dengede adsorplanan CIP miktarı 3:1 oranında elde edilmiştir.



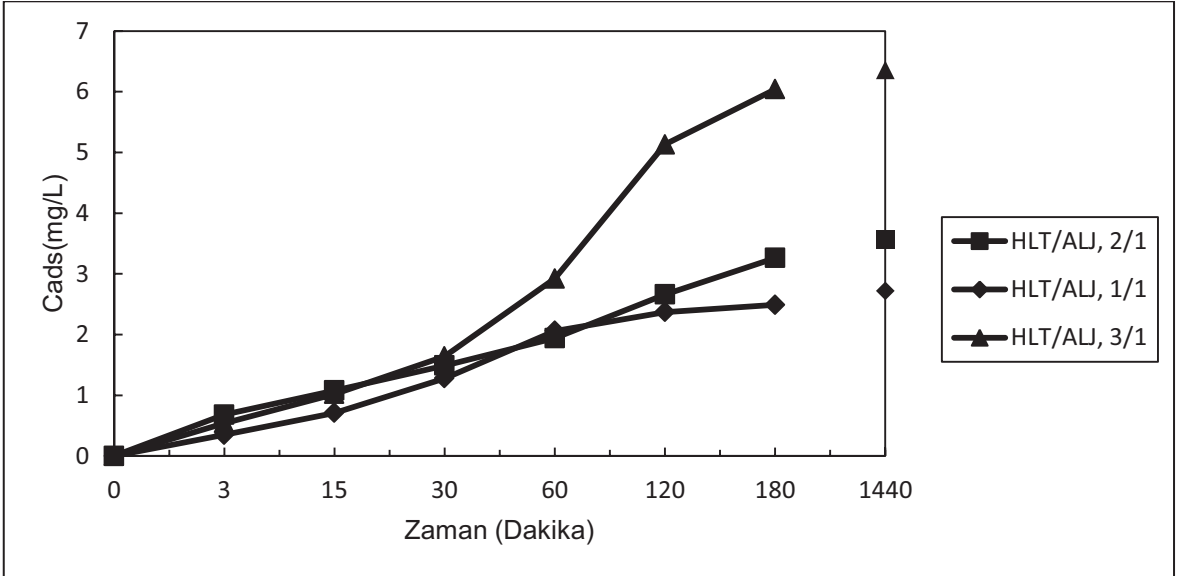
Şekil 6.27 Birim HLT/ALJ kompozit ağırlığı başına adsorplanan CIP miktarının farklı HLT/ALJ oranlarında zamanla değişimi (T=25°C, pH=4.5, mbiyokompozit=0,5 g, 175 rpm).

Şekil 6.29' da görüldüğü gibi HLT/ALJ oranı 3/1 olduğunda başlangıç adsorpsiyon hızı en yüksek olarak bulunmuştur.



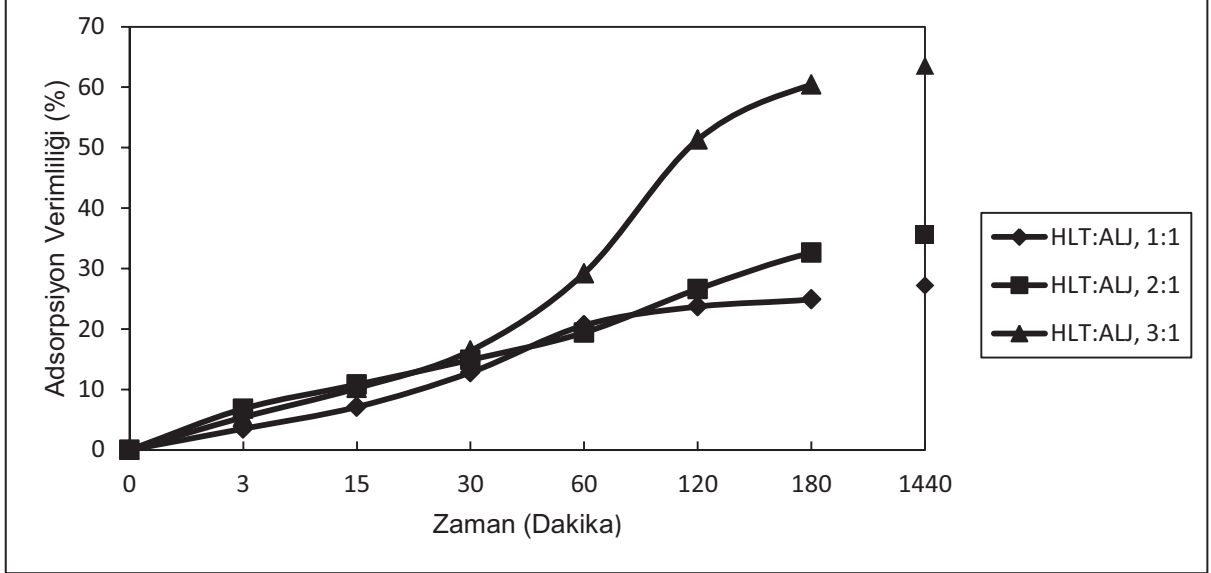
Şekil 6.28 CIP başlangıç adsorpsiyon hızının HLT/ALJ kompozit oranına göre değişimi (T=25°C, pH=4.5, mbiyokompozit=0,5 g, 175 rpm).

Şekil 6.30 'da HLT' nin ALJ' ye kütlece farklı oranlarında, adsorplanan CIP konsantrasyonunun zamanla değişimi verilmektedir. Buna göre HLT/ALJ oranının 3/1 olduğu kompozitte adsorplanan CIP konsantrasyonu 1440. dakikada maksimum değere ulaşmış olup değeri 6,36 mg/L dir.



Şekil 6.29 HLT' nin ALJ' ye kütlece farklı oranlarında, adsorplanan CIP konsantrasyonunun zamanla değişimi (T=25°C, pH=4.5, mbiyokompozit=0,5 g, 175 rpm).

Şekil 6.31' de HLT' nin ALJ' ye kütlece farklı oranlarında elde edilen CIP adsorpsiyon verimliliklerinin zamana göre değişimi verilmiştir. Buna göre HLT/ALJ 3:1 oranında adsorpsiyon verimliliğinin maksimum değeri 1440 dakikada %63,6 olarak bulunmuştur.

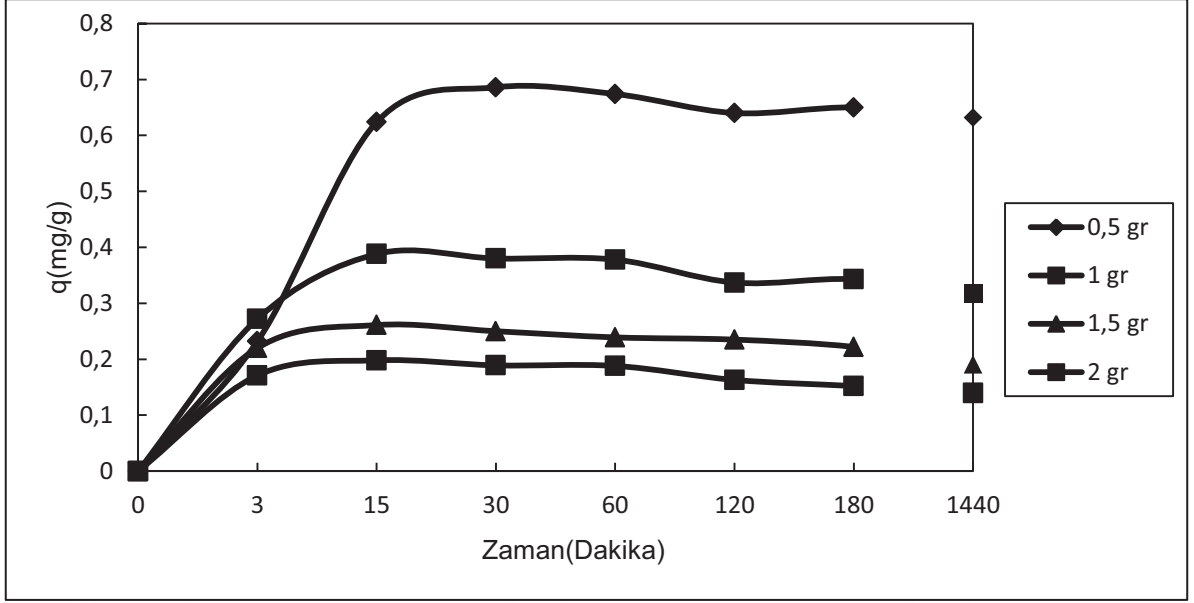


Şekil 6.30 HLT' nin ALJ' ye kütlece farklı oranlarında elde edilen CIP adsorpsiyon verimliliklerinin zamanla değişimi (T=25°C, pH=4,5, $m_{\text{biyokompozit}}=0,5$ g, 175 rpm).

6.6.3. Halloysit/Aljinat Miktarının Etkisi

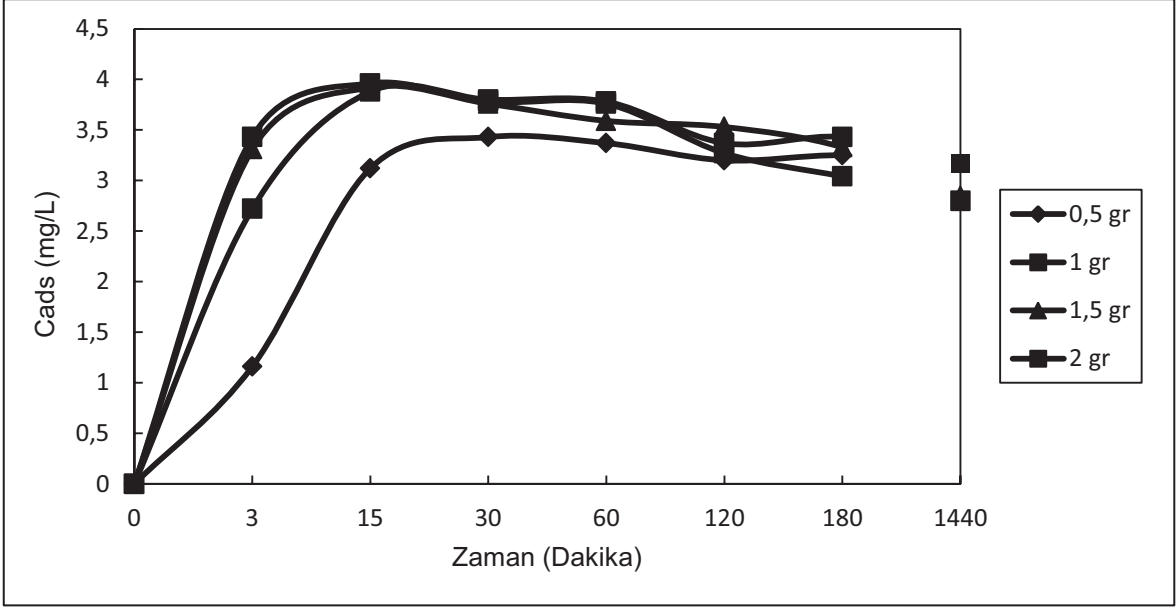
Deneyler, 100 ml çözelti hacminde, 25°C sıcaklıkta, pH 4,5 da, 0,1 mg/l CIP başlangıç derişiminde, HLT/ALJ oranı 3/1 olacak şekilde, HLT/ALJ biyokompozit miktarları değiştirilerek (0,5 g, 1 g, 1,5 g, 2 g) gerçekleştirilmiştir.

Şekil 6.31'den elde edilen değerlere göre optimum HLT/ALJ miktarı 0,5 g olarak seçilmiştir. 0,5 g partikül miktarında birim sorbent ağırlığı başına adsorplanan değer 180. dk' da 0,65 mg/g olup maksimum değerdir.

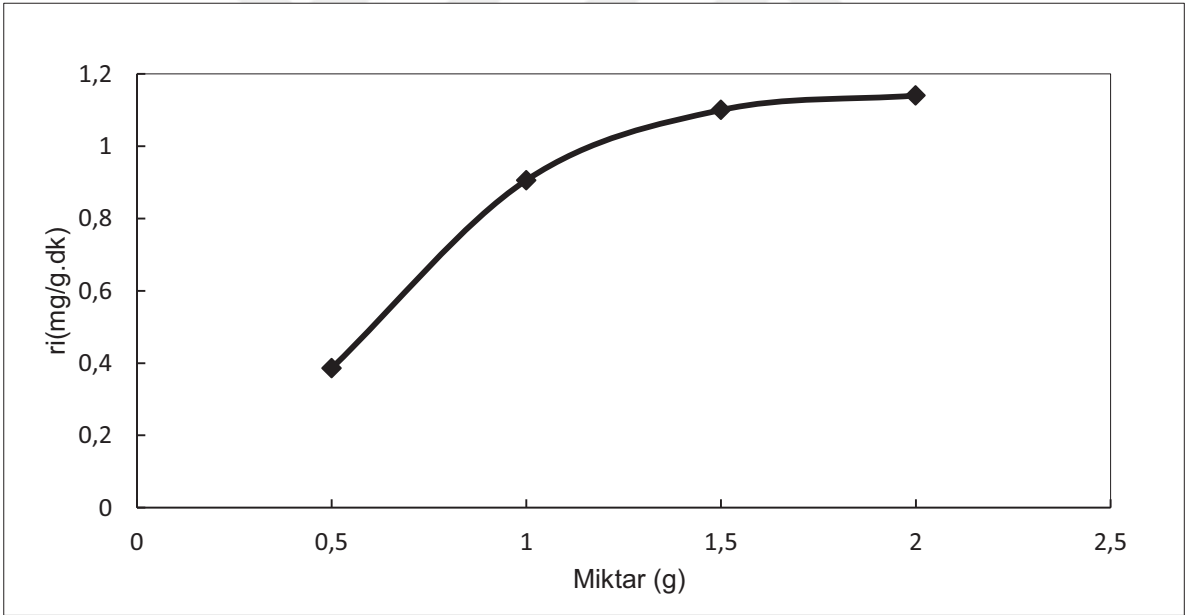


Şekil 6.31 Farklı HLT/ALJ biyokompozit miktarlarında, birim HLT/ALJ ağırlığı başına adsorplanan CIP miktarının zamanla değişimi. (T=25°C, pH=4,5, 175 rpm).

CIP' in HLT/ALJ biyokompozitine başlangıç adsorpsiyon hızlarının biyokompozit miktarı ile değişimi Şekil 6.32'de incelendiğinde, biyokompozit miktarı arttıkça, başlangıç adsorpsiyon hızlarında artış başladığı, 2 g kompozit miktarında da başlangıç adsorpsiyon hızının maksimum değere ulaştığı görülmektedir. Adsorpsiyon ortamına eklenen HLT/ALJ hidrojel kürelerin miktarı arttırıldıkça adsorplanan CIP konsantrasyonu ve başlangıç adsorpsiyon hızları artar. Buna karşın birim hidrojel küre ağırlığı başına adsorplanan CIP miktarı azalır. Buna yüksek hidrojel küre miktarlarında gözlenen topaklaşma-kümeleşme nedeniyle aktif adsorpsiyon yüzey alanının azalması neden olur. Nanokompozit miktarı 2 g' da maksimum başlangıç adsorpsiyon hızı 1,14 mg/g.dk, 1 g' da ise 0,906 mg/g.dk olarak belirlenmiştir.



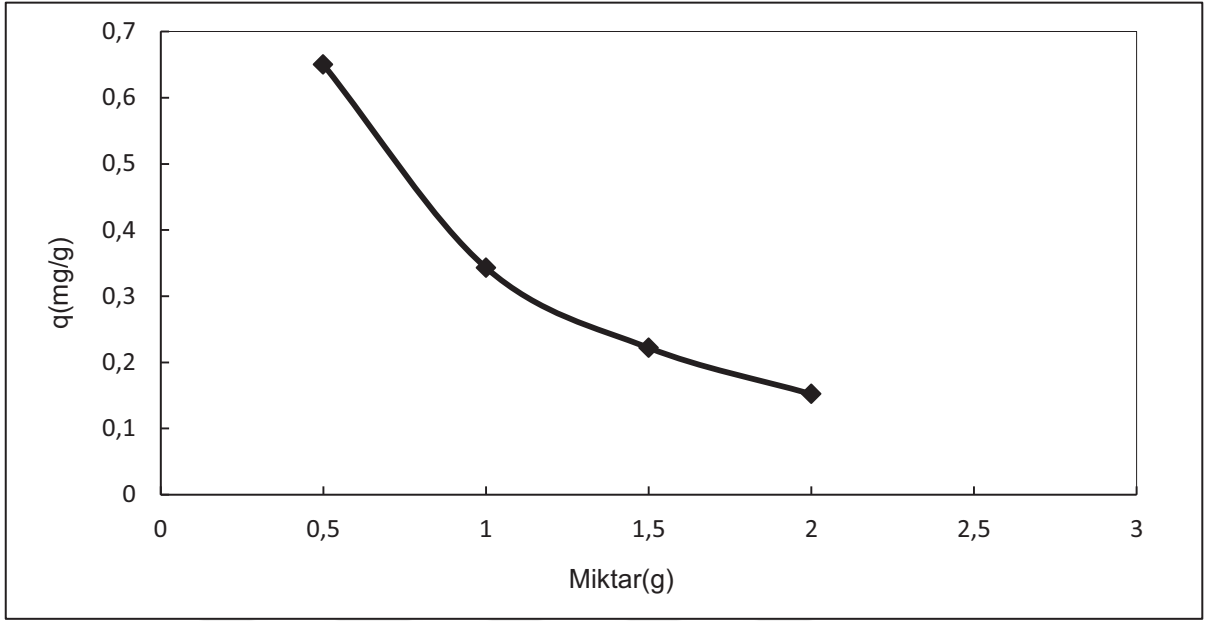
Şekil 6.32 Değişen adsorbent miktarına karşı zamanla adsorplanan CIP konsantrasyonu grafiği (T=25°C, pH=4.5, 175 rpm).



Şekil 6.33 CIP' in HLT/ALJ biyokompozitine adsorpsiyonunda kompozit miktarının adsorpsiyon ilk hızına etkisi (T=25°C, pH=4,5, 175 rpm).

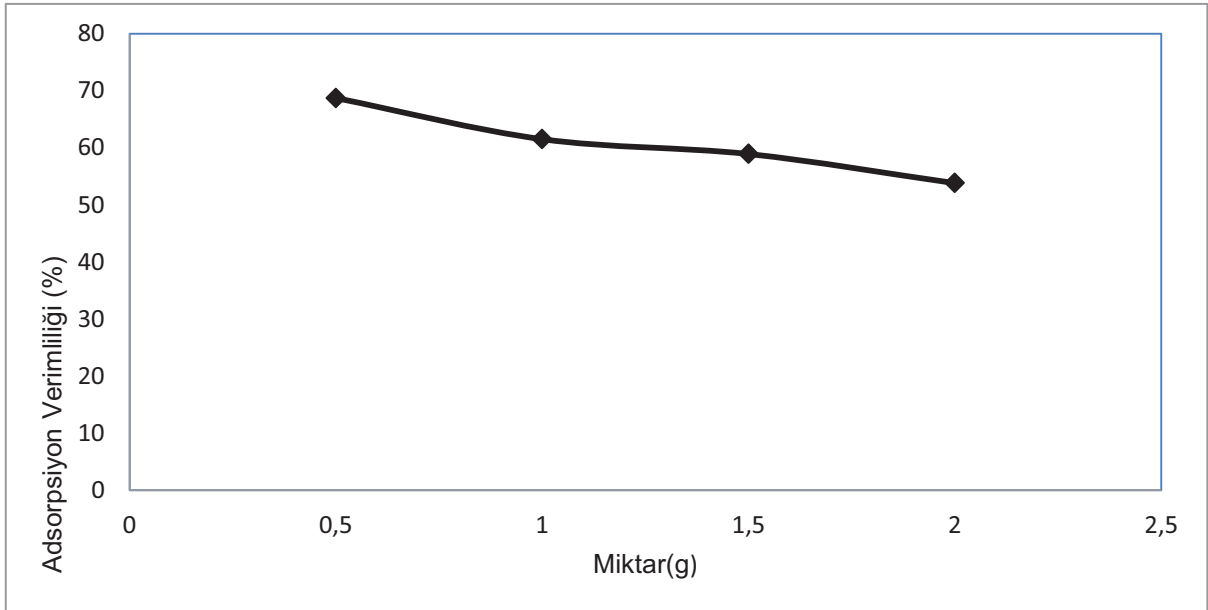
Şekil 6.33'den elde edilen verilere göre HLT/ALJ biyokompozitinin adsorpladığı maksimum konsantrasyon değeri pH 4,5'da, 180 dakikada, 2 g' da 3,96 mg/l CIP konsantrasyonu olarak bulunmuştur. Bunu sırasıyla 1,5 g' da 3,92 mg/l, 1 g' da ise 3,88 mg/l takip etmektedir. 0,5 g biyokompozit miktarında ulaşılan adsorplanan

CIP konsantrasyonu değeri ise 3,25 mg/l' dir. Partikül miktarı arttıkça adsorplanan derişim değeri artmıştır.



Şekil 6.34 Farklı HLT/ALJ biyokompozit miktarlarında birim HLT/ALJ ağırlığı başına, kompozite adsorplanan CIP miktarının değışimi. (T=25°C, pH=4,5, 175 rpm).

Şekil 6.36 incelendiğinde biyokompozit miktarları arttıkça adsorpsiyon verimlerinin düştüğü görülmektedir. 180. dakikada 0,5 g partikül miktarında nanokompozitin adsorpsiyon verimi maksimum olup % 68,7 değerine sahiptir.



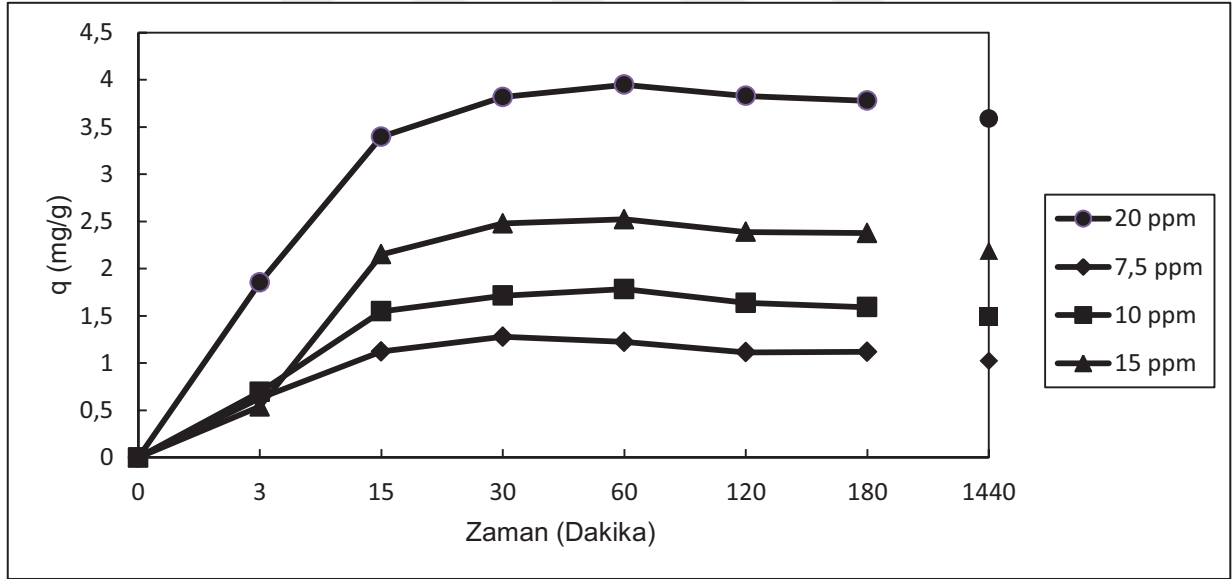
Şekil 6.35 Artan HLT/ALJ biyokompozit miktarlarında CIP adsorpsiyon verimlerinin değışimi. (T=25°C, pH=4,5, 175 rpm).

En uygun biyokompozit miktarı 0,5 g olarak belirlenmiştir. Daha yüksek biyokompozit miktarında başlangıç adsorpsiyon hızı ve adsorplanan CIP konsantrasyonu artmakta ancak birim HLT/ALJ hidrojel küre ağırlığı başına adsorplanan CIP miktarı düşmektedir.

6.6.4. Başlangıç CIP Konsantrasyonunun Etkisi

Deneyler, 100 ml çözelti hacminde, 25°C sıcaklıkta, 0,5 g HLT/ALJ biyokompozit miktarında pH 4,5' de, başlangıç CIP derişimleri değiştirilerek (7,5, 10, 15, 20 mg/l) gerçekleştirilmiştir.

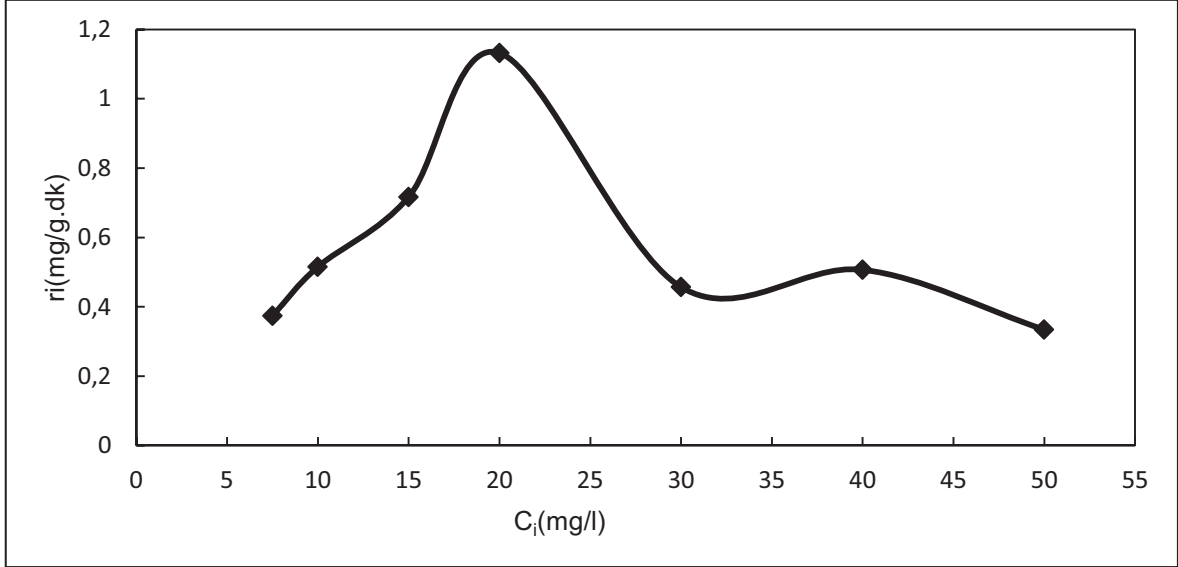
Şekil 6.37 incelendiğinde CIP yüklemesi ile birim HLT/ALJ ağırlığı başına adsorplanan CIP miktarı da artmaktadır. Maksimum değer 20 ppm' de 180. dakikada 3,78 mg/g olarak tespit edilmiştir.



Şekil 6.36 Artan CIP derişimlerinde, birim HLT/ALJ ağırlığı başına, biyokompozite adsorplanan ilaç miktarının zamanla değişimi (T=25°C, pH=4,5, mbiyokompozit=0.5g, 175 rpm).

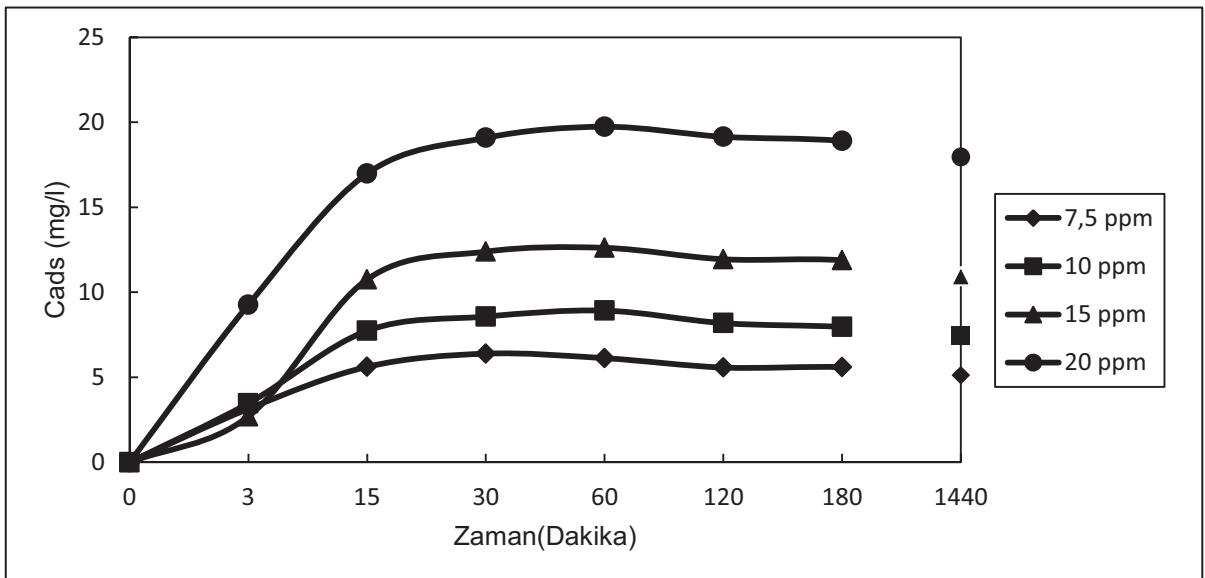
Şekil 6.38'de CIP' in farklı derişimlerinin HLT/ALJ biyokompozitine adsorpsiyon başlangıç hızlarına bakıldığında yüklenen CIP derişimi artarken, başlangıç adsorpsiyon hızı da artmıştır. Buna göre 15 mg/l ve 20mg/l CIP yüklemelerinde ilk hızlar sırasıyla 0,72 ve 1,13 mg/g.dk olarak bulunmuştur. Başlangıç CIP

konsantrasyonu 30-50 mg/l arasında artırıldığında ise başlangıç CIP adsorpsiyon hızlarında azalma gözlenmiştir.

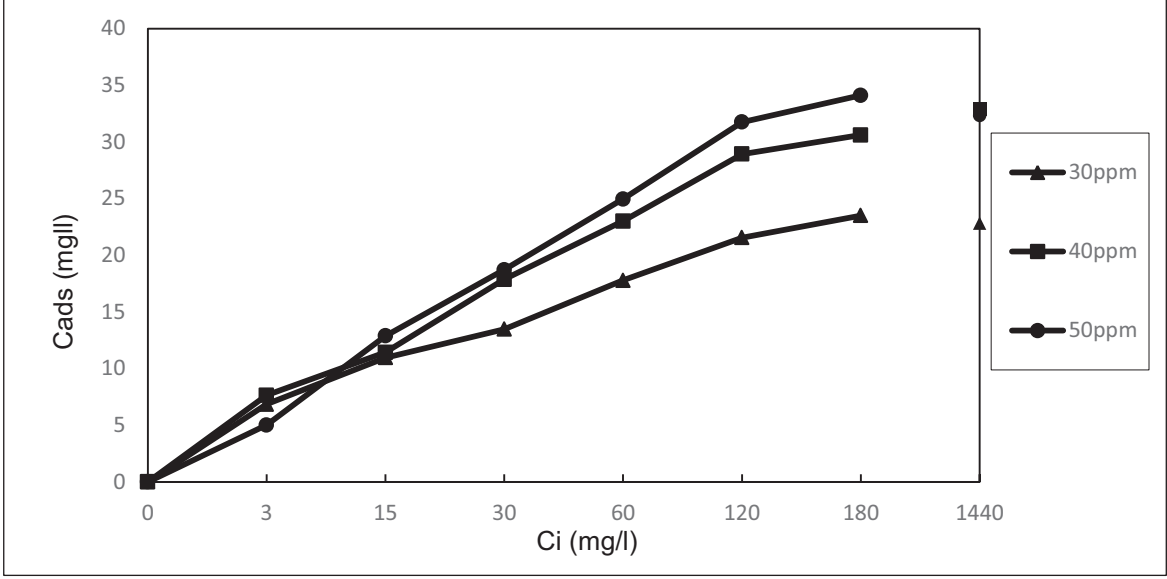


Şekil 6.37 Başlangıç CIP konsantrasyonuna karşı başlangıç adsorpsiyon hızı grafiği.

Şekil 6.39 'da elde edilen değerlere göre CIP yüklemesi arttıkça, adsorplanan CIP konsantrasyonu da artmıştır. 20 mg/l CIP yüklemesinde, adsorplanan konsantrasyon, 180. dakikada 18,9 mg/l iken, maksimum değer, 50 mg/l CIP yüklemesinde 34,11 mg/l değerindedir.



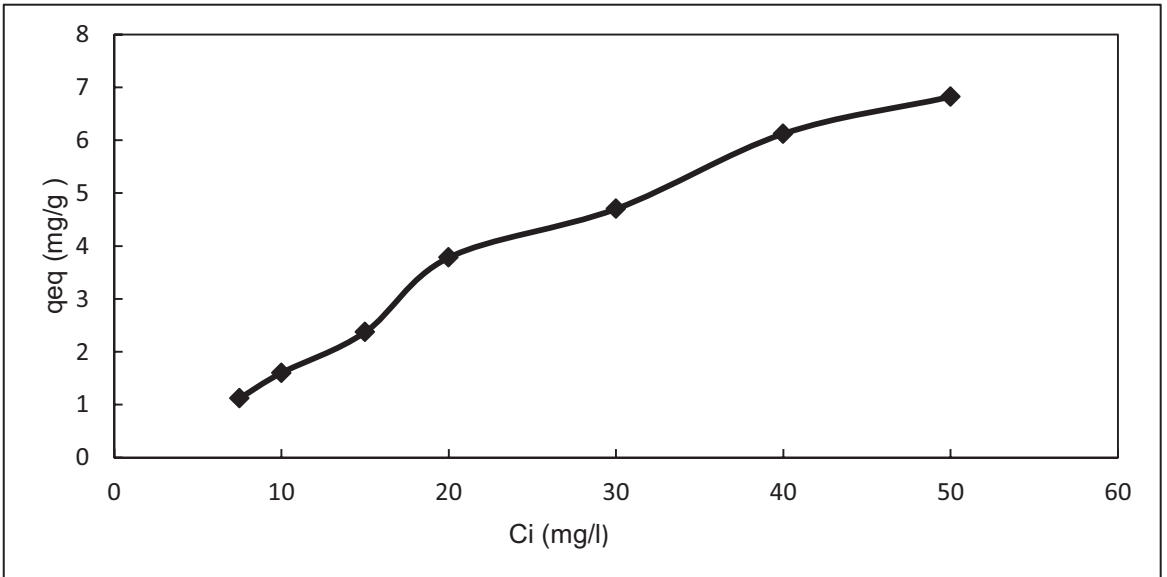
a-)



b-)

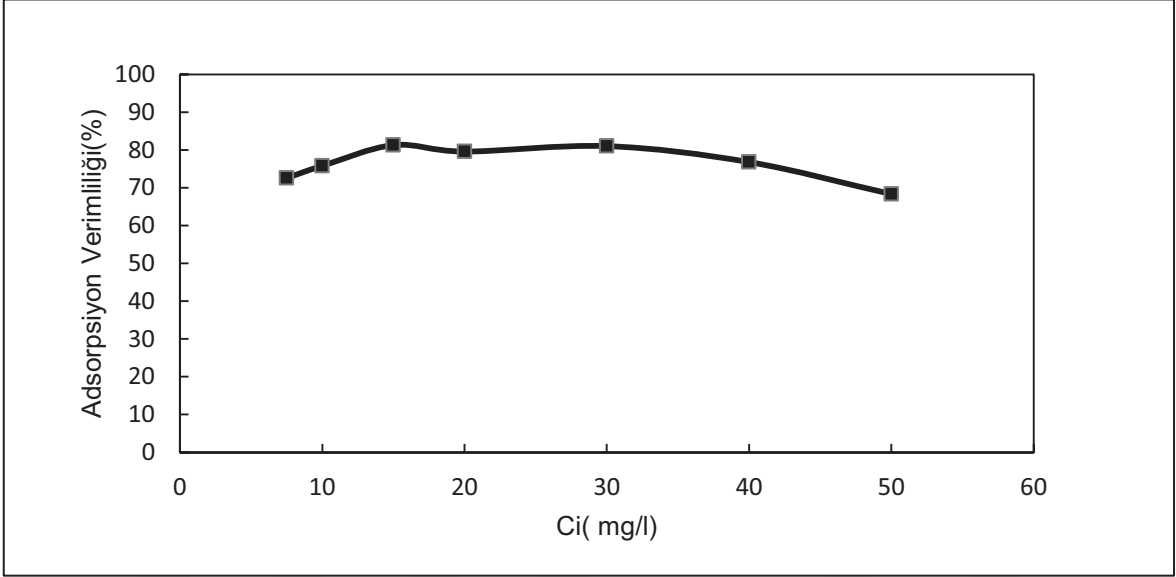
Şekil 6.38 Farklı CIP derişimlerinde, HLT/ALJ biyokompozitine adsorplanan CIP derişim değerleri, a-) 7,5-20 mg/l, b-) 30-50 mg/l aralığında (T=25°C, pH=4,5, mbiyokompozit= 0,5g, 175rpm).

Şekil 6.40' de artan başlangıç CIP konsantrasyonu ile birim HLT/ALJ ağırlığı başına dengede adsorplanan CIP miktarlarının değişimi verilmektedir. Buna göre başlangıç CIP konsantrasyonu arttıka, HLT/ALJ hidrojel kürelerin denge adsorpsiyon kapasitesi artmaktadır. Buna göre maksimum CIP adsorpsiyon kapasitesi 50 mg/l CIP konsantrasyonunda 6,82 mg/g olarak elde edilmiştir.



Şekil 6.39 Farklı CIP derişimlerinde, birim HLT/ALJ ağırlığı başına biyokompozite adsorplanan ilaç miktarları (T=25°C, pH=4,5, mbiyokompozit= 0.5g, 175 rpm).

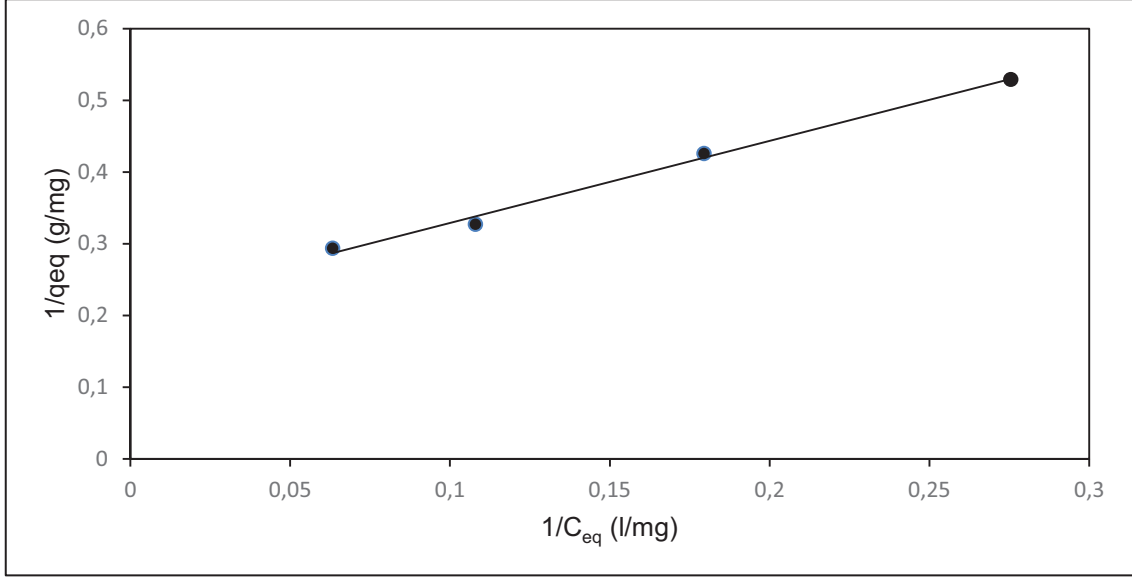
Şekil 6.41 incelendiğinde CIP yüklemesinin 7,5 mg/l' den 20 mg/l' ye arttırılmasının CIP yüklenme verimliliğini çok fazla değiştirmediği görölmektedir. HLT/ALJ partiköllerin CIP' i tutma verimliliğinin, 15 mg/l ve 30 mg/l başlangıç CIP yüklemelerinde yaklaşık %81,3 olduğu gözlenmiştir. 50 mg/l başlangıç CIP yüklemesinde adsorpsiyon verimliliği %68,3' e düşmüştür.



Şekil 6.40 Farklı CIP konsantrasyonlarında, HLT/ALJ kompozitinin CIP adsorpsiyon verimliliklerinin değişimi (T=25°C, pH=4,5, mbiyokompozit=0,5 g, 175 rpm).

6.6.5. Langmuir ve Freundlich Adsorpsiyon İzotermeleri

HLT/ALJ biyokompozitleri kullanılarak CIP adsorpsiyonu için yapılan deneysel çalışmalardan elde edilen denge değerleri Şekil 6.40'da Langmuir izoterm modeline göre doğrusallaştırılmıştır. Grafiğin eğimi ve y eksenini keştiği değerlerden, Langmuir İzoterm sabitleri hesaplanarak Çizelge 6.1' de gösterilmiştir.



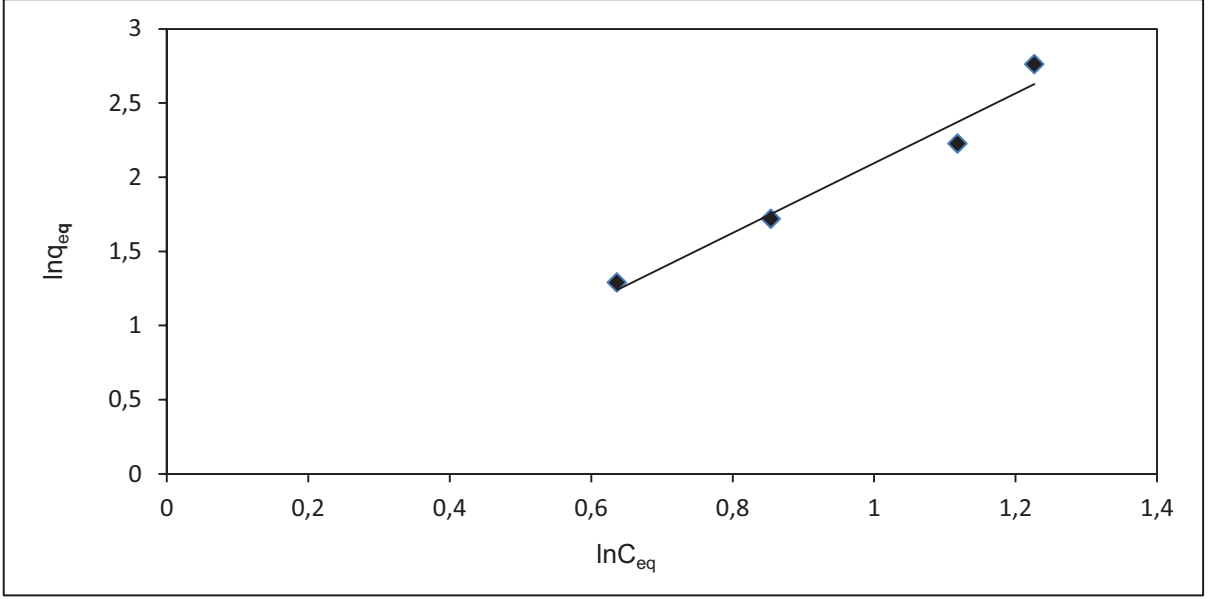
Şekil 6.41 HLT/ALJ biyokompozitleri üzerine CIP adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir İzotermi (T=25°C, pH=4,5, t=180.dk., $m_{nanokompozit}= 0.5g$, 175rpm).

Çizelge 6.1 HLT/ALJ biyokompozitine CIP adsorpsiyonu için elde edilen Langmuir adsorpsiyon sabitleri (T=25°C, pH=4,5, t=180.dk., $m_{biyokompozit}= 0.5g$, 175rpm).

q_m (mg/g)	b (l.mg ⁻¹)	a (l.g ⁻¹)	R^2
4,66	0,245	1,142	0,9941

Çizelge 6.1'de yer alan değerler incelendiğinde HLT/ALJ biyokompoziti ile gerçekleştirilen CIP adsorpsiyonunun R^2 değerinin 1'e yakın olduğu görülmektedir.

HLT/ALJ biyokompoziti üzerine CIP' ün denge adsorpsiyon değerlerinin Freundlich izoterm modeline göre doğrusallaştırılması ile elde edilen adsorpsiyon izotermi Şekil 6.42'de gösterilmiştir. Freundlich modelinden elde edilen adsorpsiyon sabitleri de Çizelge 6.2'de verilmektedir.



Şekil 6.42 HLT/ALJ biyokompozitine CIP adsorpsiyonu için edilen Freundlich izotermi (T=25°C, pH=4,5, t= 180.dk., mnanokompozit= 0.5g, 175 rpm).

Çizelge 6.2 CIP in HLT/ALJ biyokompozite adsorpsiyonu için elde edilen Freundlich adsorpsiyon sabitleri (T=25°C, pH=4,5, t= 180.dk., mnanokompozit= 0.5g, 175 rpm).

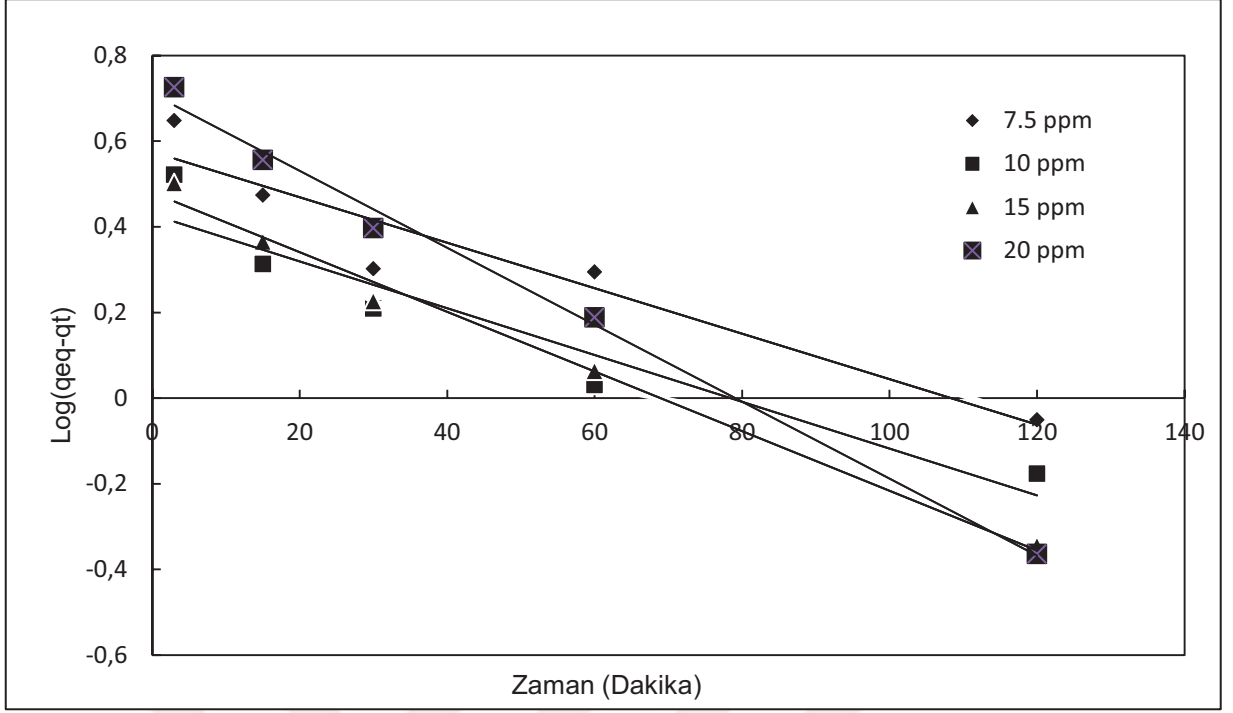
K_F ($\text{mg}^{(1-1/n)} \text{g}^{-1} \text{ l}^n$)	n	R ²
1,14	2,43	0,9647

HLT/ALJ biyokompozitine CIP adsorpsiyonunda uygulanan modellerin karşılaştırılması ve hangi modelin deneysel verilere daha iyi uyum sağladığının anlaşılabilmesi amacıyla deneysel C_{eq}' a karşı deneysel ve modellerden hesaplanan q_{eq} değerleri grafiğe aktarılarak Şekil 6.42' da elde edilmiştir.

HLT/ALJ ile CIP adsorpsiyonu için deneysel izoterme en çok yaklaşımın Langmuir modeli olduğu görülmektedir.

6.6.6. Kinetik Modellere Uyumun İncelenmesi

Farklı derişimlerde CIP' in HLT/ALJ biyokompozitine adsorpsiyonunun deneysel verilerin t'ye karşı log(q_{eq}-q_t)'nin grafiği yalancı birinci dereceden kinetik modele uyumu Şekil 6.44'deki gibi elde edilmiştir. Grafiğin yalancı birinci derece hız parametreleri hesaplanarak Çizelge 6.3'de verilmiştir.

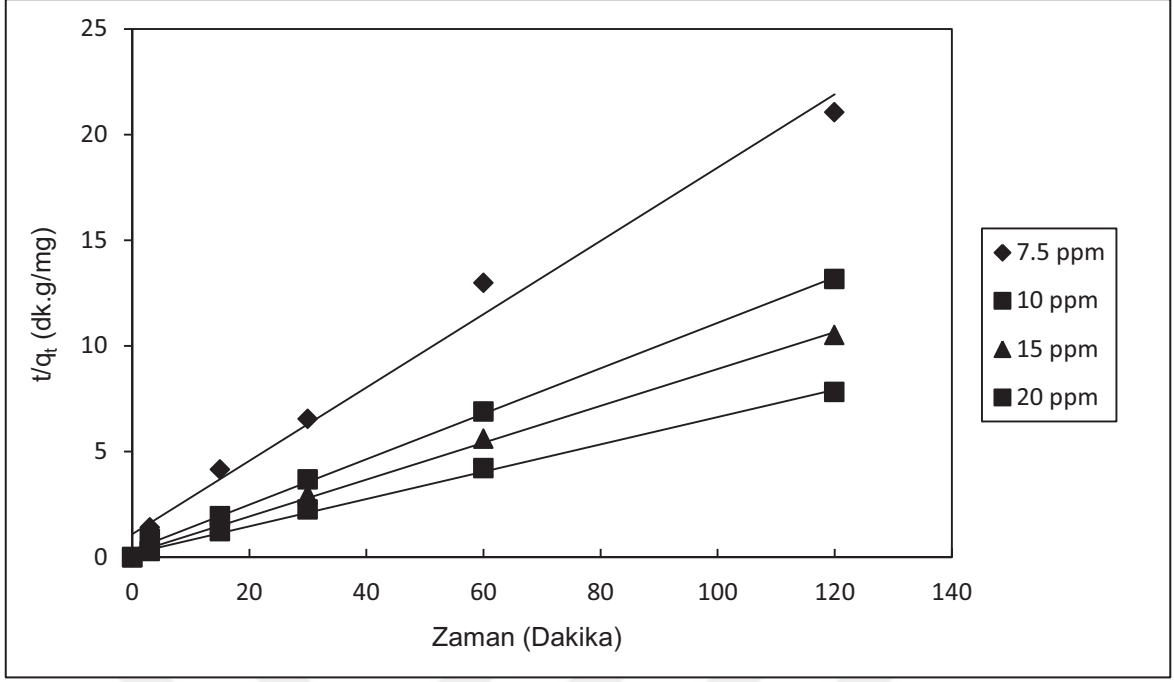


Şekil 6.43 CIP adsorpsiyonunda yalancı birinci derece modele uyumun doğrusallaştırılarak incelenmesi.

Çizelge 6.3 CIP adsorpsiyonunda yalancı birinci derece modele uyum sonuçları.

C_i (mg/l)	$q_{eq}(d)$	%Hata	K_1	R^2
7,5	6,59	12,29	0,0053	0,9148
10	9,79	10,11	0,0055	0,9167
15	11,87	9,01	0,007	0,9904
20	15,8	7,05	0,009	0,9939

Farklı CIP derişimlerinde, HLT/ALJ biyokompozitine adsorpsiyonunun, yalancı ikinci dereceden kinetik modele uyumu deneysel verilerin, t' 'ye karşı t/q_t' nin grafiği Şekil 6.45' de incelenmiştir. Şekildeki doğrunun yalancı ikinci derece hız parametreleri hesaplanarak Çizelge 6.4' de verilen ikinci derece hız sabitleri gösterilmiştir.



Şekil 6.44 CIP adsorpsiyonunda yalancı ikinci derece modele uyumun doğrusallaştırılarak incelenmesi.

Çizelge 6.4 CIP adsorpsiyonunda yalancı birinci derece modele uyum sonuçları.

C_i (mg/l)	q_{eq} (deneysel) (mg/g)	% Hata	k_2 (g/mg.dk)	R^2
7,5	6,59	%2,87	0,1733	0,9861
10	9,79	%1,1	0,1075	0,9985
15	11,87	%1,3	0,0872	0,9984
20	15,8	%2,18	0,064	0,9976

HLT/ALJ üzerine CIP adsorpsiyonu için Çizelge 6.4 incelendiğinde R^2 değerleri 0.9961 ile 0.9985 arasında değişim göstermektedir. Hem R^2 değerleri hem de $q_{eq,teorik}$ $q_{eq,deneysel}$ 'den hesaplanan hata (%) değerleri, yalancı birinci ve ikinci dereceden modeller için karşılaştırıldığında, yalancı ikinci dereceden modele daha iyi bir uyum gözlenmektedir.

6.7. Halloysit Nanotüplerine CIP'in Enkapsülasyon Verimliliği ve İlaç Yükleme Kapasitesi

CIP 'in farklı tamponlardaki kalibrasyon doğrularından yararlanılarak 5 ml ilaç çözücüsü içerisinde serbest halde bulunan ilaç miktarı belirlenmiş, eklenen ilacın

toplam miktarından çıkarılmıştır. Aşağıda verilen eşitlik kullanılarak HLT nanotüpler tarafından enkapsüle edilen ilaç miktarı hesaplanmıştır.

$$\text{Enkapsülasyon Verimi (\%)} = \frac{\text{Eklenen ilacın toplam miktarı} - \text{serbest ilaç}}{\text{toplam ilaç}} \times 100$$

Çizelge 6.5 CIP' in HLT nanotüplerdeki enkapsülasyon verim değerleri.

Enkapsülasyon Verimi (%)	88,3
---------------------------------	------

Çizelge 6.6' da ise birim partikül ağırlığı başına denk gelen ilaç yükleme kapasitesi verilmiştir.

$$\text{İlaç Yükleme Kapasitesi (\%)} = \frac{\text{Eklenen ilaç miktarı} - \text{serbest ilaç miktarı}}{\text{toplam ilaç} + \text{toplam partikül miktarı}} \times 100$$

Çizelge 6.6 HLT nanotüplerin CIP yükleme kapasitesi.

İlaç Yükleme Kapasitesi (%)	17.3
------------------------------------	------

6.8. Aljinat Partikülüne CIP Enkapsülasyon Verimliliği ve İlaç Yükleme Kapasitesi

Aljinat partikülüne yüklenmiş, CIP 'in farklı tamponlardaki kalibrasyon doğrularından yararlanılarak 5 ml ilaç çözücüsü içerisinde serbest halde bulunan ilaç miktarı belirlenmiş, eklenen ilacın toplam miktarından çıkarılmıştır. Aşağıda verilen eşitlik kullanılarak partiküller tarafından enkapsüle edilen ilaç miktarı hesaplanmıştır.

$$\text{Enkapsülasyon Verimi (\%)} = \frac{\text{Eklenen ilacın toplam miktarı} - \text{serbest ilaç}}{\text{toplam ilaç}} \times 100$$

Çizelge 6.7 CIP' in ALJ kürelerdeki enkapsülasyon verim değerleri.

Enkapsülasyon Verimi (%)	55,1
---------------------------------	------

Çizelge 6.8'de ise birim partikül ağırlığı başına verilen ilaç yükleme kapasitesi mevcuttur.

$$\text{İlaç Yükleme Kapasitesi (\%)} = \frac{\text{Eklenen ilaç miktarı} - \text{serbest ilaç miktarı}}{\text{toplam ilaç} + \text{toplam partikül miktarı}} \times 100$$

Çizelge 6.8 ALJ'nin CIP yükleme kapasitesi.

İlaç Yükleme Kapasitesi (%)	10,8
------------------------------------	------

6.9. Halloysit/Aljinat Biyokompozitlerine CIP Enkapsülasyon Verimliliği ve İlaç Yükleme Kapasitesi

Halloysit/Aljinat biyokompozitine CIP yüklenmiş, CIP 'in farklı tamponlardaki kalibrasyon doğrularından yararlanılarak 5 ml ilaç çözücüsü içerisinde serbest halde bulunan ilaç miktarı belirlenmiş, eklenen ilacın toplam miktarından çıkarılmıştır. Aşağıda verilen eşitlik kullanılarak partiküller tarafından enkapsüle edilen ilaç miktarı hesaplanmıştır.

$$\text{Enkapsülasyon Verimi (\%)} = \frac{\text{Eklenen ilacın toplam miktarı} - \text{serbest ilaç}}{\text{toplam ilaç}} \times 100$$

Çizelge 6.9 CIP' in HLT/ALJ biyokompozitteki enkapsülasyon değerleri.

Enkapsülasyon Verimi (%)	67,1
---------------------------------	------

Çizelge 6.9'da ise birim biyokompozit ağırlığı başına denk gelen ilaç yükleme kapasitesi mevcuttur.

$$\text{İlaç Yükleme Kapasitesi (\%)} = \frac{\text{Eklenen ilaç miktarı} - \text{serbest ilaç miktarı}}{\text{toplam ilaç} + \text{toplam partikül miktarı}} \times 100$$

Çizelge 6.6.10 HLT/ALJ biyokompozitinin CIP yükleme kapasitesi.

İlaç Yükleme Kapasitesi (%)	13.1
------------------------------------	------

6.10. Halloysit, Aljinat ve Halloysit/Aljinat Biyokompozitinden CIP Salımının İncelenmesi

HLT, ALJ ve HLT/ALJ hidrojel kürelerden CIP salım profilleri tampon türleri değiştirilerek incelenmiştir. pH 2,1 hidroklorik asit çözeltisi (HCL), pH 5 fosfat-tampon çözeltisi (PBS) ve pH 7,4 0,1 M PBS kullanılmıştır. CIP salım profillerine, farklı pH' lardaki tampon çözeltiler içinde bakılmasının sebebi *in-vivo* ortamlara benzer ortamlar yaratmaktır. Buna göre pH 2,1 midenin asidik pH' ını, pH 5 tükürük pH' ını, pH 7,4 ise kan ya da bağırsak pH' ını temsil etmektedir.

Öncelikle farklı tampon çözeltiler içinde CIP kalibrasyon grafikleri çıkarılmıştır. HCL tamponu içindeki salım profilleri için CIP' in maksimum absorbans gösterdiği UV dalga boyu 268 nm, pH 5 PBS tamponu için 283 nm ve pH 7,4 PBS tamponu için 289 nm olarak bulunmuştur

Sıcaklığı 37°C' ye ayarlanan karıştırıcıda bulunan 100 ml tampon çözeltisi içerisine 0,5 gr ilaç yüklü HLT, ALJ ve HLT/ALJ hidrojel küreler eklenmiştir. İlaç yüklü HLT, ALJ ve HLT/ALJ hidrojel küreler içeren tampon çözeltilerinden, belirli zaman aralıklarında (5, 15, 30, 60, 120, 180, 1440 dk) tüplere alınan örnekler Spectrophotometer Genesys 10S UV-Vis spektrofotometre cihazında ilgili ortam için belirlenen optimum dalga boyunda analiz edilmiştir. CIP' in farklı ortamlarda HLT, ALJ ve HLT/ALJ hidrojel kürelerden salımları aşağıdaki şekilde kullanılarak hesaplanmıştır. Elde edilen salım profilleri Şekil 6.46, 6.48, 6.50'de gösterilmektedir.

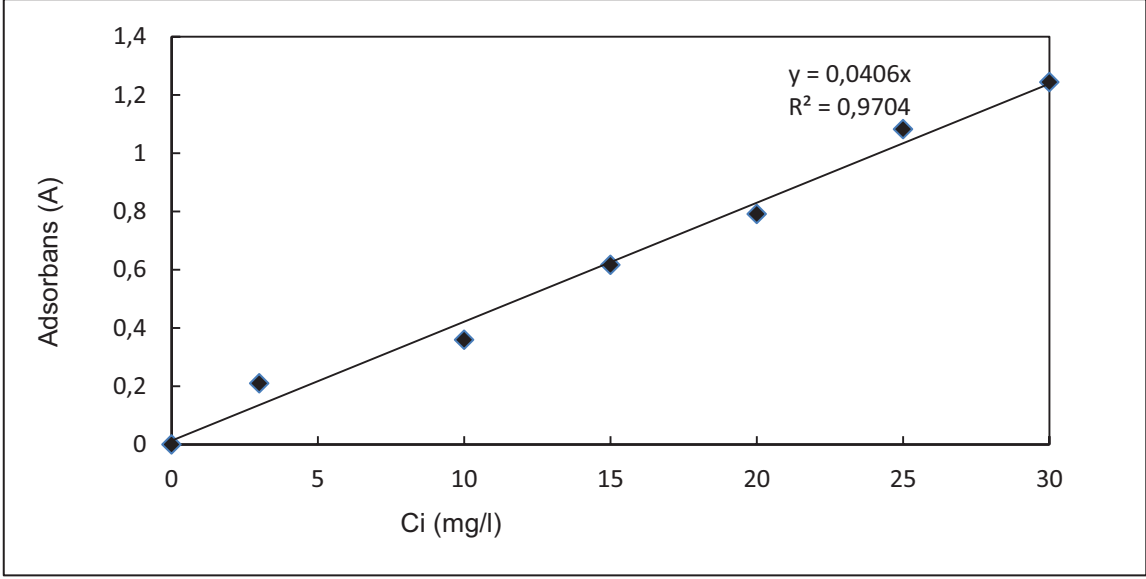
$$\text{İlaç Salımı (\%)} = \frac{R_t}{L} \times 100$$

R_t: t anında salınan kümülatif ilaç miktarı

L: ilacın başlangıçtaki miktarı

6.10.1. pH 2.1 HCl Ortamında

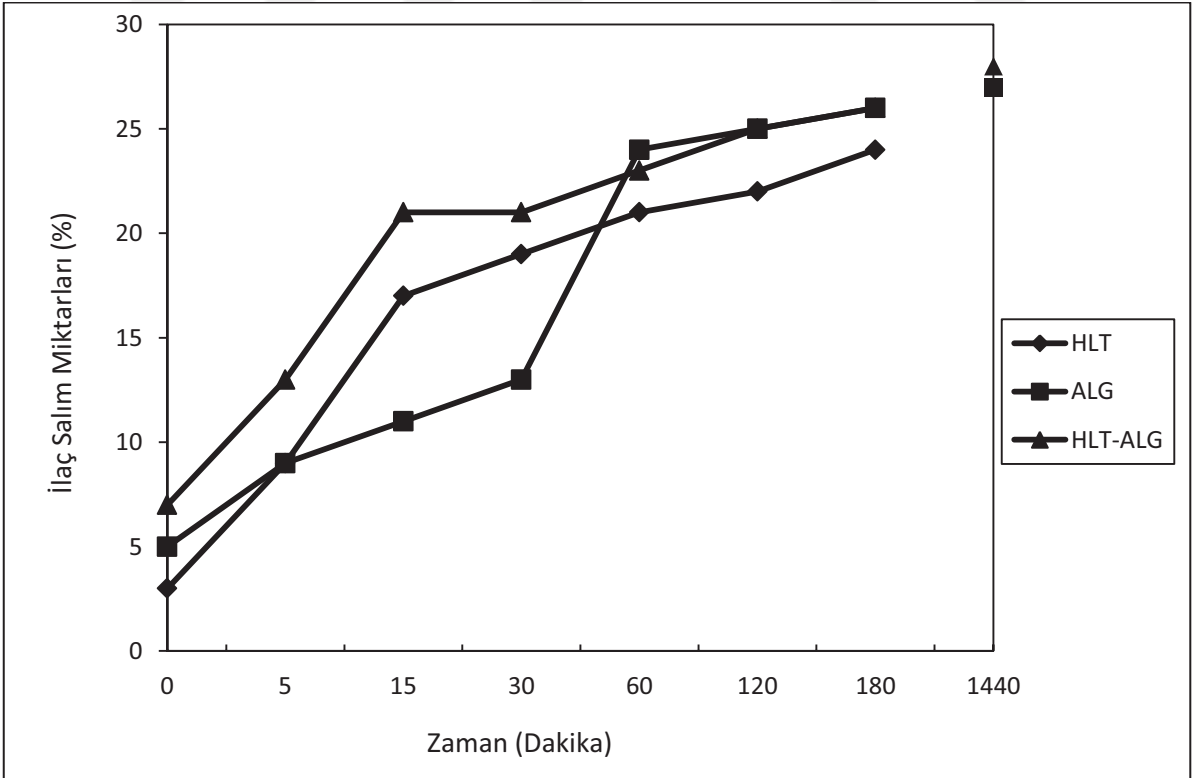
CIP' in konsantrasyonu 5-30 mg/L arasında değiştirilerek, CIP' in pH' ı 2,1 olan HCl tamponu içerisinde maksimum absorbans gösterdiği dalga boyu 268 nm' de standart doğrusu elde edilmiştir (Şekil 6.46).



Şekil 6.45 pH 2.1 HCl tamponunda 268 nm’ de CIP kalibrasyon grafiği.

Sıcaklığı 37°C’ a ayarlanmış olan 100 ml HCL asit çözeltisi içine 0,5 gr HLT, ALJ ve HLT/ALJ hidrojel küreler eklenmiş ve yukarıdaki deney basamakları tekrar edilmiştir.

CIP’in pH’ ı 2,1 olan HCl tampon çözeltisi içinde HLT, ALJ ve HLT/ALJ hidrojel kürelerden salım profilleri Şekil 6.45’ de gösterilmektedir.

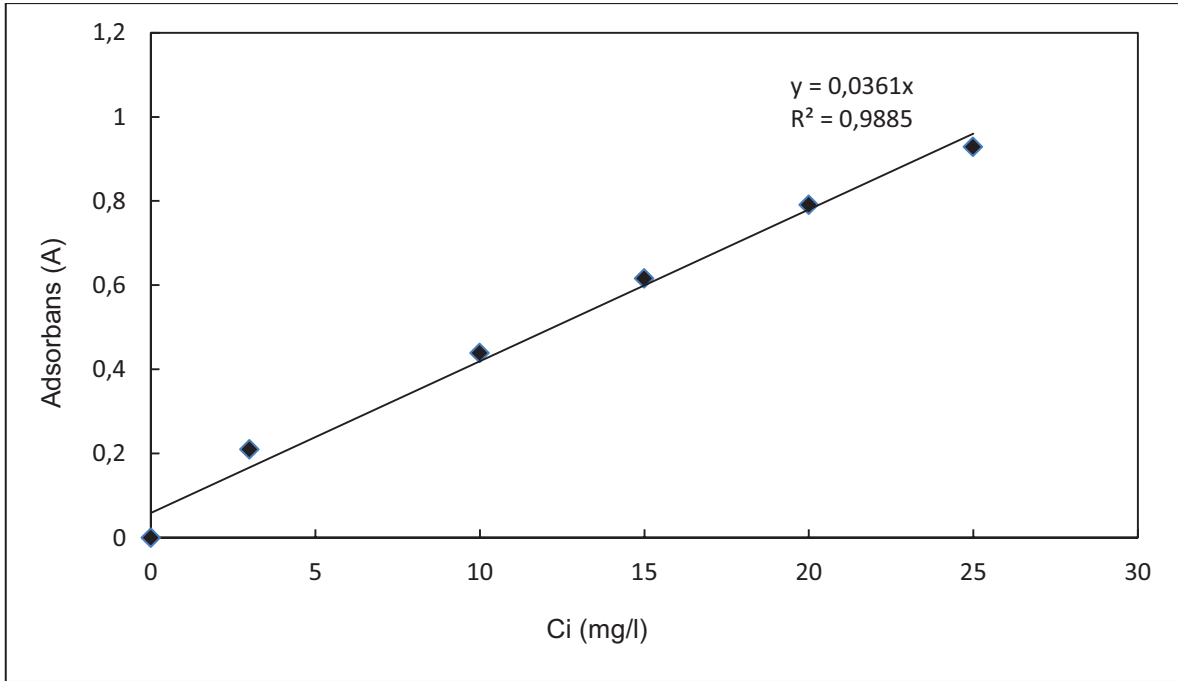


Şekil 6.46 HLT, ALJ ve HLT/ALJ hidrojel kürelerden pH 2,1’ HCl tamponunda CIP’in zamana bağlı in-vitro salım profilleri.

HLT, ALJ ve HLT/ALJ hidrojel kürelerden ilaç salım profillerine göre, CIP yaklaşık 3 saat içinde kontrollü olarak serbest bırakılır. 24. saat sonunda CIP salımı, HLT için %27, ALJ için % 27, HLT/ALJ kompoziti içinse %28 değerlerindedir (Şekil 6.46).

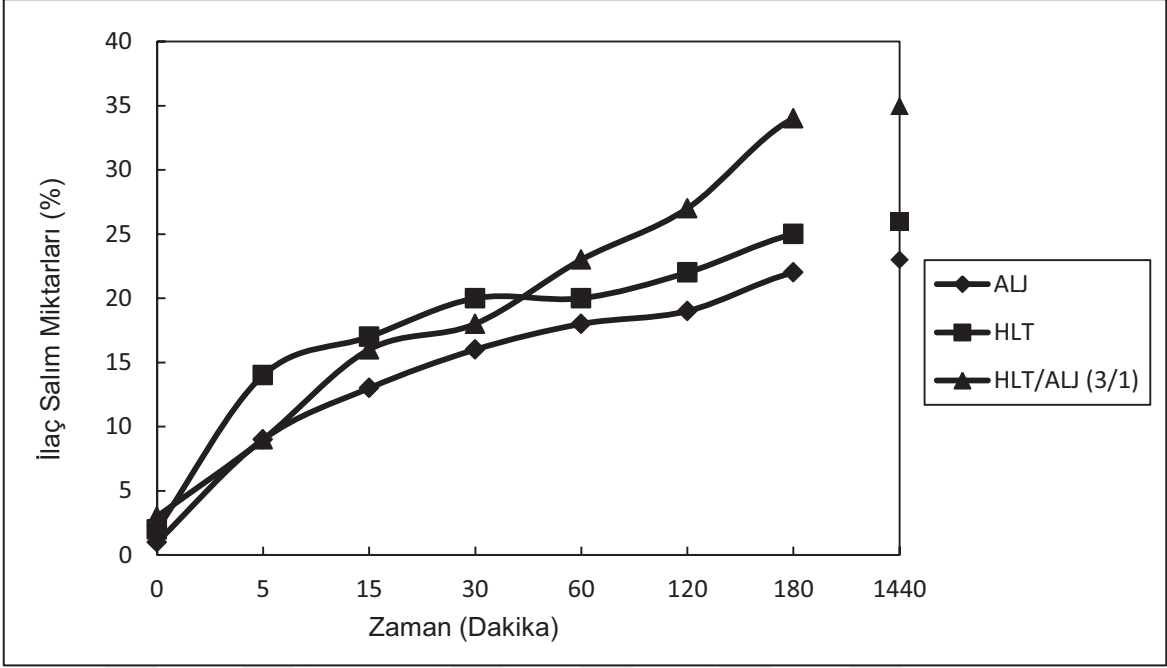
6.10.2. pH 5.0 PBS Ortamında

CIP' in konsantrasyonu 5-25 mg/L arasında değiştirilerek, CIP' in pH' ı 5,0 olan PBS tamponu içerisinde maksimum absorbans gösterdiği dalga boyu 283 nm' de standart doğrusu elde edilmiştir (Şekil 6.48).



Şekil 6.47 pH 5.0 PBS tamponunda 283 nm' de CIP kalibrasyon grafiği.

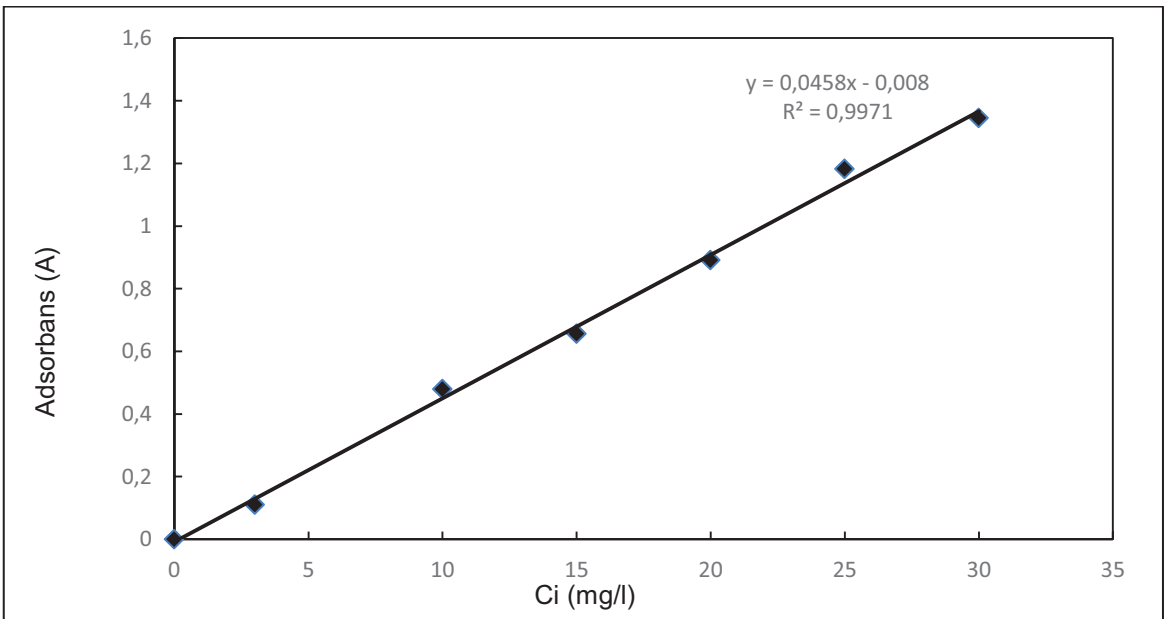
24. saat sonunda CIP salımı, HLT için %26, ALJ için ise % 23, HLT/ALJ kompoziti içinse % 35 değerlerindedir(Şekil 6.49).



Şekil 6.48 HLT, ALJ ve HLT/ALJ hidrojel kürelerden pH 5.0 PBS tamponunda CIP'in zamana bağlı in-vitro salım profilleri.

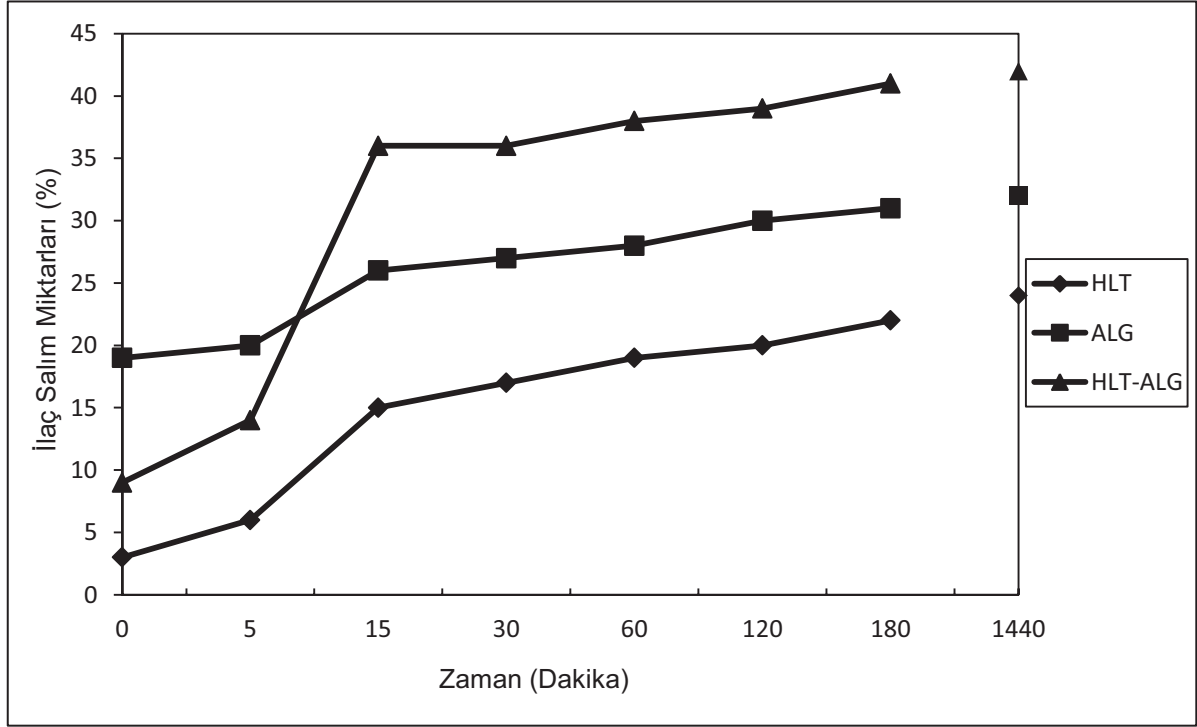
6.10.3. pH 7.4 PBS Ortamında

CIP' in konsantrasyonu 5-30 mg/L arasında değiştirilerek, CIP' in pH' ı 7,4 olan PBS tamponu içerisinde maksimum absorpsiyon gösterdiği dalga boyu 289 nm' de standart doğrusu elde edilmiştir (Şekil 6.50).



Şekil 6.49 pH 5.0 PBS tamponunda 289 nm' de CIP kalibrasyon grafiği.

24. saat sonunda CIP salınımı, HLT için %24, ALJ için ise % 32 , HLT/ALJ kompoziti içinse % 42 değerlerindedir.



Şekil 6.50 HLT, ALJ ve HLT/ALJ hidrojel kürelerden pH 7,4 PBS tamponunda CIP' in zamana bağlı *in-vitro* salım profilleri.

CIP'ın; HLT, ALJ ve HLT/ALJ biyokompozit kürelerden pH 7,4, 5,0 ve 2,1 'de kontrollü salınım davranışı araştırıldığında; pH 2,1 çözeltisinde CIP salınımı pH 5 ve 7,4'e göre en düşük %'ye sahiptir. Bunun sebebi kürelerin pH 2.1 HCL'deki çok düşük şişme oranından kaynaklanmaktadır. CIP'ın pH 5.0 'deki tampondan salınımı hafiftir, çünkü şişmiş tanecikler 3 saat boyunca bozunmamışlardır. pH 2,1 HCL'de aksine, pH 7.4 HCL'de CIP'ın belirgin salınımı gözlenmiştir. Bunun sebebi ise kürelerin bu pH'da diğerlerine göre maksimum oranda şişmesine bağlanabilir.

7. DEĞERLENDİRME VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, öncelikle halloysit nanotüpler ile adsorpsiyon çalışmalarına başlanmış ardından aljinat küreler elde edilmiştir. Aljinat ve Halloysit ile ayrı ayrı

adsorpsiyon pH optimizasyonu yapıldıktan sonra HLT/ALJ biyokompozitler damlatma tekniği ile sentezlenmiştir. HLT/ALJ biyokompozitlerinin adsorpsiyon optimum koşulları incelenmiştir.

Ardından HLT, ALJ, HLT/ALJ partiküllerine florlu kinonlar ailesinden olan CIP antibiyotiği yüklenmiş ve salımı incelenmiştir.

Sonraki aşamada sentezlenen HLT/ALJ biyokompozitlerinin yüzey morfolojilerinin, fonksiyonel gruplarının, yüzey alanlarının, gözenek boyut özelliklerinin incelenebilmesi için karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır.

HLT/ALJ için adsorpsiyon optimum koşulları ortam pH'ı, kompozit oranı, adsorbent miktarı ve başlangıç ilaç derişimi şu şekilde bulunmuştur. 25° C'de 100 mL hacimde pH 4,5 'da, 3/1 HLT/ALJ oranında, 0,5 gr adsorbent miktarı , 10 mg/L başlangıç CIP konsantrasyonu olarak bulunmuştur.

HLT, ALJ'nin Ca⁺² iyonlarıyla çapraz bağ yapmasıyla mikroküreler haline getirilmiş ve her iki malzemenin birbirlerine üstün özellikleri kullanılarak daha etkili ilaç taşıyıcı malzeme elde edilmiştir. HLT/ALJ biyokompozitinde, HLT nanotüpleri yüzey alanını artırarak daha iyi bir adsorbent ve ilaç tutucu olmuştur , aynı zamanda kararlı yapıda bir partikül elde edilmiştir.

HLT/ALJ biyokompoziti ; HLT ve ALJ'ye göre daha iyi bir adsorbent olduğunu göstermiştir.

Çizelge 7.1 Optimum koşullar altında (25°C sıcaklık, çözelti hacmi 100 ml, partikül miktarı 0,5 g ve başlangıç CIP derişimi 0,1mg/l) partiküllerin CIP adsorplama değerleri.

Partiküller	q_{eq} (mg/g)	C_{ads.} (mg/l)	Adsorpsiyon Verimliliği (%)
HLT	0,8	4,09	85
ALJ	0,55	2,75	55
HLT/ALJ	1,208	6,04	60,4

HLT,ALJ ve HLT/ALJ biyokompozitlere yüklenen CIP antibiyotiği Çizelge 7.2 'de karşılaştırılmıştır. Değerlere göre enkapsülasyon verimliliği ve ilaç yükleme kapasitesi en yüksek olan HLT partikülüdür.

Çizelge 7.2 HLT, ALJ ve HLT/ALJ'nin enkapsülasyon verimliliği ve ilaç yükleme kapasitesinin % olarak karşılaştırılması.

Partiküller	Enkapsülasyon Verimliliği (%)	İlaç Yükleme Kapasitesi (%)
HLT	88,3	17,3
ALJ	55,1	10,8
HLT/ALJ	67,1	13,1

HLT, ALJ ve HLT/ALJ salım profilleri pH 2,1, 5 ve 7,4 ortamlarında karşılaştırıldığında salım yüzdesi en yüksek olan partikül HLT/ALJ partikülüdür. Salım yüzdelere bakıldığında ise salım için en uygun ortam ise pH 7.4 PBS ortamıdır. Bunun sebebi ise partiküllerin şişme davranışlarından dolayı gerçekleştiği kanısına varılmıştır.(Çizelge 7.3)

Çizelge 7.3 24. Saat sonunda salım yüzdelere göre en iyi salım ortamı ve salım yüzdesi en çok olan HLT/ALJ partikülüdür.

Partiküller	pH 2.1 HCL Ortamı (%)	pH 5 Ortamı (%)	pH 7.4 PBS Ortamı (%)
HLT	27	23	24
ALJ	27	26	32
HLT/ALJ	28	35	42

HLT/ALJ biyokompozit küreleri, eş zamanlı sol-gel geçişi in situ jenerasyonu ile başarıyla hazırlandı. Maksimum şişme oranına ulaşmak için gereken süre 15 dakikadan 1 saate kadar uzar. Uygun miktarlarda HLT ve ALJ'lerin kullanılması EE'yi% 67.1'e kadar artırabilir. ALJ partikülleri ile birleştirilmiş HLT'lerin tübüler yapısı, geliştirilmiş ilaç yükleme ve kümülatif salım davranışının ana sebebi olan ALJ polimer zincirlerinin hareketliliğini kısıtlayabilir. Bu yöntem, ilaçların kontrollü salımı için diğer yeni sistemlerin hazırlanması için uygulanabilir.

8. KAYNAKLAR

- [1]. Fan,L., Zhang, J., Wang, A., J. Mater., *In situ generation of sodium alginate/hydroxyapatite/halloysite nanotubes nanocomposite hydrogel beads as drug-controlled release matrices*,Chem. B, 1,6261, **2013**.
- [2]. Liua,L., Wana,Y., Xieb,Y., Zhaia,R., Zhanga,B., Liua,J., *The removal of dye from aqueous solution using alginate-halloysite nanotube Beads*, Chemical Engineering Journal 187 210ion u, **2012**
- [3]. Blondeau, J. M., *Fluoroquinolones: Mechanism of Action, Classification, and Development of Resistance*, Survey Of Ophthalmology ,Volume 49 ,Supplement 2 , March **2004**.
- [4]. Allen, T.M., P.R. Cullis, *Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream*. Science, 303(5665): p. 1818-1822, **2004**.
- [5]. Patel, K., *Design of Difussion Controlled Drug Delivery Systems*, Troy, New York: ProQuest, **2008**.
- [6]. Bajpai, A.K., et al., *Responsive polymers in controlled drug delivery*. Progress in Polymer Science, 2008. 33(11): p. 1088-1118, **2008**.
- [7]. Cowie, J.M.G., *Polymers: Chemistry and Physics of Modern Materials*, 2.Baskı, CRC Press, 450, **1991**.
- [8]. Gümüşderelioğlu, M., *Biyomalzemeler*, Bilim ve Teknik, **2002**.
- [9]. Levis,S.R.,Deasy, P.B., *Characterisation of halloysite for use as a microtubular drug delivery system*, International Journal of Pharmaceutics 243,125–134, **2002**.
- [10]. Abdullayev,E., Lvov,Y., *Halloysite clay nanotubes as a ceramic “skeleton” for functional biopolymer composites with sustained drug release*, J. Mater. Chem. B, 1,2894, **2013**.
- [11]. Dai,J., Wei,X., Cao,Z.,Zhou,Z., Yu,P., Pan,J., Zou,T., Li, Yan., *Highly-controllable imprinted polymer nanoshell at the surface of magnetic halloysite nanotubes for selective recognition and rapid adsorption of tetracycline*, RSC Adv., 4, 7967–797,**2014**.
- [12]. Gref, R., *Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres*, **263**, 1600-3, **1994**.
- [13]. Liu,M., Jia,Z., Jia,D., Zhou,D., *Recent advance in research on halloysite nanotubes-polymernanocomposite*, Progress in Polymer Science,28,**2014**.
- [14]. Wolfson,J. S.,Hooper, D. C., *The Fluoroquinolones: Structures, Mechanisms of Action and Resistance, and Spectra of Activity In Vitro*, Antimicrobial Agents And Chemotherapy, p. 581-586, , Oct. **1985**.
- [15]. Sawyer, C.N., McCarty P. L., *Chemistry for environmental engineering*, 3.Baskı, **1978**.
- [16]. Tatlı, İ.A., *Çeşitli tekstil boyarmaddelerin adsorpsiyon /biyosorpsiyonunun karşılaştırılması olarak kesikli sistemde incelenmesi*, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 34-45, 12-15, **2003**.

- [17]. Akkaya. G., *Sulu Çözeltiden Bazı Boyar Madde Ve Ağır Metallerin Adsorpsiyonu İçin Çeşitli Bitkisel Atıklardan Yeni Tür Biyosorplayicilar Hazirlanmasi Ve Karakterize Edilmesi*, Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, **2012**.
- [18]. Ho, Y.S., G. McKay., *Process Biochemistry, Pseudo-second order model for sorption processes*. 34, 451-465, **1999**.
- [19]. Chiew, C. S .C., Poh , P.E., Pasbakhsh ,P .,Tey , B.T.,Yeoh , H. K., Chan , E.S., *Physicochemical characterization of halloysite/alginate bionanocomposite hydrogel*, Applied Clay Science,101 ,444–454, **2014**.
- [20]. Gualtieri, A.F., *Synthesis of sodium zeolites from a natural halloysite*. Physics and Chemistry of Minerals, 28, 719-728, **2001**.
- [21]. Uygun, A., MTA dergisi, *Anadolu'da karbonat kayaları içine yerleşmiş bazı halloysit yataklarının jeolojisi ve oluşumu*, 141-151, **1999**.



ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı : Özge Can Aşkar
Doğum Yeri : Bolu
Medeni Hali : Evli
E-posta : ozgecanaskar@gmail.com
Adresi :Dumlupınar Mah. Pamukkale Cad. No:62/10
Nilüfer/BURSA

Eğitim

Ortaokul : 1997 - 2005 Sakarya İlköğretim Okulu
MERKEZ / BOLU
Lise : 2005 - 2009 Bolu İzzet Baysal Anadolu Lisesi
MERKEZ / BOLU
Lisans : 2009 – 2013 Hacettepe Üniversitesi – Biyoloji
ÇANKAYA / ANKARA

Yabancı Dil ve Düzeyi

İngilizce: İleri Düzey

İş Deneyimi

MediSMART CRO- Saha Koordinatörü 2016- Devam

Deneyim Alanları

Klinik Araştırmalar-Faz Çalışmaları

Tezden Üretilmiş Projeler ve Bütçesi

Halloysit-Aljinat Nanojellerin ve Halloysit-Kitosan Nanopartiküllerin Karakterizasyonu, Fizikokimyasal ve Termal Özelliklerinin Belirlenmesi: BAP Projesi Bütçe: 20.688.26 TL.

Tezden Üretilmiş Yayınlar

-

Tezden Üretilmiş Tebliğ ve/veya Poster Sunumu ile Katıldığı Toplantılar

12. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi: Poster Sunumu



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA

Tarih: 07/06/2018

Tez Başlığı / Konusu: Aljinat-Halloysit Biyokompozitlere Ciprofloxacın Yüklenmesi, Salımı ve Adsorpsiyonunun İncelenmesi


Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler d) Sonuç kısımlarından oluşan toplam 80 sayfalık kısmına ilişkin, 07/06/2018 tarihinde tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 9 'dur.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kaynakça hariç
- 2- Alıntılar hariç
- 3- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Orjinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

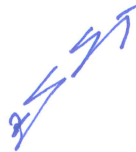
Gereğini saygılarımla arz ederim.


Tarih ve İmza
07/06/2018

Adı Soyadı: Özge Can Aşkar
Öğrenci No: N13122495
Anabilim Dalı: Biyomühendislik
Programı: Biyomühendislik
Statüsü: Y.Lisans Doktora Bütünleşik Dr.

DANIŞMAN ONAYI

UYGUNDUR.



Prof. Dr. Yeşim SAĞ AÇIKEL
(Unvan, Ad Soyad, İmza)