

**İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ORGANİK KÖKENLİ DOĞAL ADSORBANLARLA  
KONTROLLÜ İLAÇ SALINIMI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Kimyager H. Merve BAŞAR**

**Anabilim Dalı : KİMYA MÜHENDİSLİĞİ**

**Programı : KİMYA MÜHENDİSLİĞİ**

**HAZİRAN 2006**

**ORGANİK KÖKENLİ DOĞAL ADSORBANLARLA  
KONTROLLÜ İLAÇ SALINIMI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Kimyager H. Merve BAŞAR  
(506031015)**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 8 Mayıs 2006  
Tezin Savunulduğu Tarih : 14 Haziran 2006**

**Tez Danışmanı : Prof. Dr. A. Nursen İPEKOĞLU  
Diğer Jüri Üyeleri Prof. Dr. Mualla ÖNER (Y.T.Ü.)  
Doç. Dr. Reha YAVUZ (İ.T.Ü.)**

**HAZİRAN 2006**

## ÖNSÖZ

Uzun yıllar ilaç alanındaki çalışmaların başlıca amaçlarından birisi, çeşitli hastalıkları tedavi edici yeni bir molekül geliştirmek olmuştur, ancak bu araştırmaların uzun zaman alması, ekonomik yükü ve her zaman beklenen sonucu vermemesi ilaç sanayinin karşılaştığı en önemli sorunlar haline gelmiş ve yeni arayışları beraberinde getirmiştir. Bu arayışlardaki amaç, hastanın tedavisinin yanı sıra yaşam kalitesini arttırmak olmuştur. Son yıllarda önem kazanan ilaç dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, yan ve zararlı etkilerden arındırma, hatta ilacı hedef bölgeye gönderme çalışmaları bu amaca yöneliktir. Bu beklentilere en iyi yanıt veren uygulama şekli, kontrollü salım sistemleridir.

Hastanın tedavisi ve yaşam kalitesinin artırılması açısından bu kadar önemli olan kontrollü salım sistemlerinde, doğal bir adsorban olarak düşünülen kalsiyum hidroksiapatitin kullanılabilirliğini araştırmak amacıyla gerçekleştirilen bu çalışma sırasında yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm Sevgili Hocam Sayın Prof. Dr. A. Nursen İPEKOĞLU' na teşekkür ederim. Deneysel çalışmalarımın devam edebilmesi için gösterdiği iyi niyetlerden dolayı Boğaziçi Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Makine Mühendisliği Bölümü Malzeme Laboratuvarı' nda kendi çalışmalarında hayvan kemiği ve yumurta kabuklarından elde ettikleri doğal hidroksiapatit ve Ca esaslı adsorbanları temin eden öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Sabri ALTUNTAŞ ve Araştırma Görevlisi Makine Yüksek Mühendisi Mehmet İPEKOĞLU' na, İTÜ Kimya Mühendisliği Bölümü Araştırma Görevlileri Dr. Volkan ARINCI ve Dr. Sibel Başakçılardan KABAKÇI' ya; İTÜ Kimya Mühendisliği ve Metalurji-Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve eğitimimde katkısı olan tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan, daima destek veren ve yaşamım boyunca bana tüm imkanları sağlayan çok Değerli Aileme; eşsiz dostluklarını benden esirgemeyen Arkadaşlarım Emre Özgen KUZU, Halit BALOĞLU, Neslihan ALEMDAR ve Berrin BAY' a sonsuz teşekkürler...

**Haziran, 2006**

**Hatice Merve BAŞAR**

## İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR</b>	<b>ix</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>xiv</b>
<b>SEMBOL LİSTESİ</b>	<b>xvii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>xviii</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>xix</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
1.1. Çalışmanın Anlam ve Önemi	1
1.2. Çalışmanın Amacı ve Kapsamı	6
<b>2. İLAÇ VE KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI</b>	<b>8</b>
2.1. İlacın Tanımı	8
2.1.1. İlaçların Kaynakları	9
2.2. İlaçların Genel Olarak Sınıflandırılması	10
2.2.1. Farmasötik Şekillere Göre İlaçların Sınıflandırılması	10
2.2.2. Tedavi Gruplarına Göre İlaçların Sınıflandırılması	13
2.3. İlaçların Farmakolojik Olarak Sınıflandırılması	15
2.4. Kontrollü Salım Sistemlerinin Tanımı	16
2.5. Kontrollü İlaç Salımı	17
2.5.1. İlaçların Polimer/Lipit Sistemlerinden Salım Mekanizmaları	18
2.5.1.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler	19
2.5.1.2. Su-Geçiş Kontrollü Sistemler	19
2.5.1.3. Kimyasal Kontrollü Sistemler	20
2.5.1.4. Ayarlanabilen Sistemler	21
2.5.2. Kontrollü Salım Sistemlerinin Hedeflendirilmesi	22
2.5.2.1. Hedeflendirilen İlaç Taşıyıcı Sistemlerin İdeal Özellikleri	23
2.6. İlaç Salım Yolları	23
2.6.1. Transdermal Yolla Salım	23
2.6.2. Oral Yolla Salım	24
2.6.3. Akciğerlere Salım	25
2.6.4. Diğer Yollardan Salım	25
2.7. Kontrollü Salım Sistemlerinin Tıp Alanındaki Uygulamalarının İlaç Şekillerine Üstünlükleri	26
2.8. Kontrollü Salım Sistemlerinin Sakıncaları ve Yararları	27
2.9. Kontrollü Salım Sistemlerinin Diğer Kullanım Alanları	28
2.10. Kontrollü İlaç Salım Teknolojisinin Geleceği	29
2.11. Kontrollü İlaç Salımına İlişkin Örnek Çalışmalar	30
<b>3. BİYOMALZEMELER</b>	<b>33</b>
3.1. Biyomalzemelerin Tanımı ve Tarihi	33
3.2. Biyomalzemelerin Sınıflandırılması	35

3.2.1. Metaller ve Metal Alaşımları	35
3.2.2. Biyopolimerler	36
3.2.3. Kompozitler	38
3.2.4. Biyoseramikler	39
3.2.5. Doğal Malzemeler	40
3.3. Biyomalzemelerden Beklenen Temel Özellikler	41
<b>4. ADSORPSİYON YÖNTEMİ</b>	<b>43</b>
4.1. Adsorpsiyon Yöntemi Hakkında Genel Bilgi	43
4.2. Adsorbent Türleri ve Genel Özellikleri	45
4.2.1. Aktif Karbon	46
4.2.2. Aktif Alümina	47
4.2.3. Silikajel	48
4.2.4. Bentonit	48
4.2.5. Zeolit	49
4.2.6. Hidroksiapatit	50
4.3. Rejenerasyon	51
4.4. Adsorpsiyon Türleri	51
4.5. Adsorpsiyonun Endüstriyel Uygulamaları	52
<b>5. KULLANILAN İLAÇ AKTİF MADDELERİ VE METİLEN MAVİSİ</b>	<b>54</b>
5.1. Steroid Yapısında Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar	54
5.1.1. Aspirin	55
5.1.1.1. Aspirinin Farmakolojik Özellikleri	57
5.1.1.2. Aspirinin Endikasyonları	57
5.1.2. İbuprofen	57
5.1.2.1. İbuprofenin Farmakolojik Özellikleri	58
5.1.2.2. İbuprofenin Endikasyonları	59
5.2. Antibiyotikler	59
5.2.1. Kloramfenikol Süksinik Asit	61
5.2.1.1. Kloramfenikol Süksinik Asidin Farmakolojik Özellikleri	61
5.2.1.2. Kloramfenikol Süksinik Asidin Endikasyonları	61
5.2.2. Ampisilin Na/Sulbaktam Na (Sultamisilin)	62
5.2.2.1. Ampisilin Sulbaktamın Farmakolojik Özellikleri	64
5.2.2.2. Ampisilin Sulbaktamın Endikasyonları	65
5.3. Metilen Mavisi	66
<b>6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR</b>	<b>67</b>
6.1. Materyal ve Yöntem	67
6.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	67
6.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	67
6.1.3. Kullanılan Adsorbentler	68
6.1.4. Kullanılan Çözeltiler	69
6.2. Yapılan Deneyler	71
6.2.1. Metilen Mavisi İçin Adsorpsiyon Spektrumu ve Maksimum Adsorpsiyon Yapan Dalga Boyunun Tespiti	71
6.2.2. Metilen Mavisi Çözeltisi İçin Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi	72
6.2.3. Aspirin İçin Adsorpsiyon Spektrumu ve Maksimum Adsorpsiyon Yapan Dalga Boyunun Tespiti	73
6.2.4. Aspirin Çözeltisi İçin Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi	75

6.2.5. Kloramfenikol Süksinik Asit İçin Adsorpsiyon Spektrumu ve Maksimum Adsorpsiyon Yapan Dalga Boyunun Tespiti	75
6.2.6. Kloramfenikol Süksinik Asit Çözeltisi İçin Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi	76
6.2.7. İbuprofen İçin Adsorpsiyon Spektrumu ve Maksimum Adsorpsiyon Yapan Dalga Boyunun Tespiti	77
6.2.8. İbuprofen Çözeltisi İçin Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi	78
6.2.9. Ampisilin Na/Sulbaktam Na İçin Adsorpsiyon Spektrumu ve Maksimum Adsorpsiyon Yapan Dalga Boyunun Tespiti	79
6.2.10. Ampisilin Na/Sulbaktam Na (Sultamisilin) İçin Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi	79
<b>7. SONUÇLAR VE TARTIŞMA</b>	<b>81</b>
7.1. Metilen Mavisi Çözeltisi ile Yapılan Adsorpsiyon Deneyleri	81
7.1.1. Metilen Mavisi Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonu	81
7.1.1.1. Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Kalsiyum Esaslı Malzemenin Hazırlanması	81
7.1.1.2. Metilen Mavisi Stok Çözeltisinin Hazırlanması	81
7.1.1.3. Adsorpsiyon Deneyi için İşlem Adımları	81
7.1.1.4. Metilen Mavisi Çözeltisi Konsantrasyonlarının Belirlenmesi	82
7.1.1.5. Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorplanan Metilen Mavisi Miktarının Hesaplanması	82
7.1.2. Metilen Mavisi Çözeltisinin Sentetik Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonu	83
7.1.2.1. Sentetik Hidroksiapatitin Hazırlanması	83
7.1.2.2. Adsorpsiyon Deneyi için İşlem Adımları	84
7.1.2.3. Metilen Mavisi Çözeltisi Konsantrasyonlarının Belirlenmesi	84
7.1.2.4. Sentetik Hidroksiapatit Üzerine Adsorplanan Metilen Mavisi Miktarının Hesaplanması	84
7.1.3. Metilen Mavisi Çözeltisinin Yumurta Kabuğundan Elde Edilen Kalsiyum Esaslı Adsorbent Üzerine Adsorpsiyonu	86
7.1.3.1. Yumurta Kabuğundan Elde Edilen Kalsiyum Esaslı Adsorbentin Hazırlanması	86
7.1.3.2. Adsorpsiyon Deneyi için İşlem Adımları	86
7.1.3.3. Metilen Mavisi Çözeltisi Konsantrasyonlarının Belirlenmesi	86
7.1.3.4. Yumurta Kabuğundan Elde Edilen Ca Esaslı Adsorbent Üzerine Adsorplanan Metilen Mavisi Miktarının Hesaplanması	86
7.1.4. Metilen Mavisi Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Miktarının Etkisi	88
7.2. Metilen Mavisi Çözeltisi ile Yapılan Desorpsiyon Deneyleri	89
7.2.1. Metilen Mavisi Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatitten Desorpsiyonu	89
7.2.2. Metilen Mavisi Çözeltisinin Desorpsiyonunda Kullanılan	

Adsorbent Türünün Etkisi	91
7.2.3. Metilen Mavisi Çözeltilisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatitten Desorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Miktarının Etkisi	92
7.3. Aspirin (ASA) Çözeltilisi ile Yapılan Adsorpsiyon Deneyleri	94
7.3.1. Aspirin (ASA) Çözeltilisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonu	94
7.3.1.1. Aspirin (ASA) Stok Çözeltilisinin Hazırlanması	94
7.3.1.2. Adsorpsiyon Deneyi için İşlem Adımları	94
7.3.1.3. Aspirin Çözeltilisi Konsantrasyonlarının Belirlenmesi	94
7.3.1.4. Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorplanan Aspirin Miktarının Hesaplanması	95
7.3.2. Aspirin (ASA) Çözeltilisi için Freundlich Adsorpsiyon İzoterminin Çizilmesi	96
7.3.3. Aspirin (ASA) Çözeltilisi için Langmuir Adsorpsiyon İzoterminin Çizilmesi	98
7.3.4. Aspirin (ASA) Çözeltilisinin Adsorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Türünün Etkisi	100
7.3.5. Aspirin (ASA) Çözeltilisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Miktarının Etkisi	102
7.3.6. Aspirin (ASA) Çözeltilisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Başlangıç Çözelti Konsantrasyonunun Etkisi	104
7.3.7. Aspirin (ASA) Çözeltilisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Sıcaklığın Etkisi	106
7.3.8. Aspirin (ASA) Çözeltilisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Çözelti pH' ının Etkisi	108
7.4. Aspirin (ASA) Çözeltilisi ile Yapılan Desorpsiyon Deneyleri	110
7.4.1. Aspirin (ASA) Çözeltilisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatitten Desorpsiyonu	110
7.4.2. Aspirin (ASA) Çözeltilisinin Desorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Türünün Etkisi	111
7.4.3. Aspirin (ASA) Çözeltilisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatitten Desorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Miktarının Etkisi	112
7.5. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Çözeltilisi ile Yapılan Adsorpsiyon Deneyleri	114
7.5.1. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Çözeltilisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonu	114
7.5.1.1. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Stok Çözeltilisinin Hazırlanması	114
7.5.1.2. Adsorpsiyon Deneyi için İşlem Adımları	114
7.5.1.3. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Çözeltilisi Konsantrasyonlarının Belirlenmesi	114
7.5.1.4. Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorplanan Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Miktarının Hesaplanması	115

7.5.2. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Çözeltisinin Adsorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Türünün Etkisi	116
7.5.3. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Miktarının Etkisi	118
7.5.4. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Başlangıç Çözelti Konsantrasyonunun Etkisi	120
7.6. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Çözeltisi için Yapılan Desorpsiyon Deneyleri	122
7.6.1. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatitten Desorpsiyonu	122
7.6.2. Kloramfenikol Süksinik asit (CAP) Çözeltisinin Desorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Türünün Etkisi	123
7.6.3. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatitten Desorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Miktarının Etkisi	124
7.7. İbuprofen (IBU) Çözeltisi ile Yapılan Adsorpsiyon Deneyleri	126
7.7.1. İbuprofen Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonu	126
7.7.1.1. İbuprofen (IBU) Stok Çözeltisinin Hazırlanması	126
7.7.1.2. Adsorpsiyon Deneyi için İşlem Adımları	126
7.7.1.3. İbuprofen Çözeltisi Konsantrasyonlarının Belirlenmesi	127
7.7.1.4. Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorplanan İbuprofen Miktarının Hesaplanması	127
7.7.2. İbuprofen Çözeltisinin Adsorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Türünün Etkisi	128
7.7.3. İbuprofen Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Miktarının Etkisi	130
7.7.4. İbuprofen Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Başlangıç Çözelti Konsantrasyonunun Etkisi	132
7.8. İbuprofen (IBU) Çözeltisi ile Yapılan Desorpsiyon Deneyleri	134
7.8.1. İbuprofen Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatitten Desorpsiyonu	134
7.8.2. İbuprofen Çözeltisinin Desorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Türünün Etkisi	135
7.8.3. İbuprofen (IBU) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatitten Desorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Miktarının Etkisi	136
7.9. Sultamisilin (SULT) Çözeltisi ile Yapılan Adsorpsiyon Deneyleri	138
7.9.1. Sultamisilin Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonu	138
7.9.1.1. Sultamisilin (SULT) Stok Çözeltisinin Hazırlanması	138
7.9.1.2. Adsorpsiyon Deneyi için İşlem Adımları	138
7.9.1.3. Sultamisilin Çözeltisi Konsantrasyonlarının Belirlenmesi	138
7.9.1.4. Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorplanan Sultamisilin Miktarının Hesaplanması	139



7.9.2. Sultamisilin Çözeltilisinin Adsorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Türünün Etkisi	140
7.9.3. Sultamisilin Çözeltilisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Miktarının Etkisi	142
7.9.4. Sultamisilin Çözeltilisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Başlangıç Çözelti Konsantrasyonunun Etkisi	144
7.10. Sultamisilin (SULT) Çözeltisi ile Yapılan Desorpsiyon Çalışmaları	146
7.10.1. Sultamisilin Çözeltilisinin Doğal Hidroksiapatitten Desorpsiyonu	146
7.10.2. Sultamisilin Çözeltilisinin Desorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Türünün Etkisi	147
7.10.3. Sultamisilin Çözeltilisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatitten Desorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Miktarının Etkisi	148
<b>8. VARGILAR VE ÖNERİLER</b>	<b>150</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>154</b>
<b>EKLER</b>	<b>158</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>171</b>

## KISALTMALAR

<b>AAS</b>	: Atomik Absorpsiyon Spektrumu
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ADA</b>	: Adenozin Deaminaz
<b>AR-GE</b>	: Araştırma ve Geliştirme
<b>ASA</b>	: Asetil Salisilik Asit
<b>BCA</b>	: Bicinchoninic Acid
<b>BET</b>	: Brunauer, Emmett ve Teller İzotermi
<b>CAP</b>	: Kloramfenikol Süksinik Asit
<b>CDDP</b>	: Cis-diamindikloroplatin (II)
<b>CFC</b>	: Kloroflorokarbon
<b>CHA</b>	: Coralline Hydroxyapatite
<b>GR-HA</b>	: Glass-Reinforced Hydroxyapatite
<b>HA</b>	: Hidroksiapatit
<b>IBU</b>	: İbuprofen
<b>IOX</b>	: İyodometilsulbaktam
<b>IR</b>	: Infra Red Spektrumu
<b>MB, MM</b>	: Methylene Blue (Metilen Mavisi)
<b>SCHA</b>	: Surface Modified CHA
<b>SULT</b>	: Sultamisilin
<b>PB</b>	: Phosphate Buffer
<b>PBS</b>	: Phosphate Buffer Saline
<b>TB</b>	: Tris Buffer
<b>UCHA</b>	: Unmodified Coralline Hydroxyapatite
<b>UV/Vis</b>	: Ultraviole Visible Spektrumu
<b>XPS</b>	: X-Ray Photoeletron Spectroscopy

## TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 1.1</b> : Türkiye' de türlerine göre hayvan sayısı .....	1
<b>Tablo 1.2</b> : Türkiye' de kesilen hayvan sayısı .....	2
<b>Tablo 1.3</b> : Türkiye' de kümes hayvancılığı verileri .....	2
<b>Tablo 1.4</b> : Türkiye' de su ürünleri avlanma miktarı .....	3
<b>Tablo 2.1</b> : Hedeflendirilen ilaç taşıyıcı sistemlerin ideal özellikleri .....	23
<b>Tablo 3.1</b> : İmplant cihazlarda kullanılan doğal ve sentetik biyomalzemeler	35
<b>Tablo 3.2</b> : Bazı biyopolimerlerin kullanım alanları .....	37
<b>Tablo 5.1</b> : Aspirinin özellikleri .....	56
<b>Tablo 5.2</b> : İbuprofenin özellikleri .....	58
<b>Tablo 5.3</b> : Kloramfenikol süksinik asidin özellikleri .....	62
<b>Tablo 5.4</b> : Sultamisilin özellikleri .....	64
<b>Tablo 5.5</b> : Metilen mavisinin özellikleri .....	66
<b>Tablo 7.1</b> : Hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi .....	83
<b>Tablo 7.2</b> : 1 g sentetik hidroksiapatit tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi .....	85
<b>Tablo 7.3</b> : Yumurta kabuğundan elde edilen 1 g Ca esaslı adsorbent tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi .....	87
<b>Tablo 7.4</b> : Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarlarının ve % adsorpsiyon miktarlarının zamanla değişimi	89
<b>Tablo 7.5</b> : Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi ..	90
<b>Tablo 7.6</b> : Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi .....	93
<b>Tablo 7.7</b> : Hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Aspirin miktarlarının zamanla değişimi .	95
<b>Tablo 7.8</b> : Aspirin (ASA) için Freundlich Adsorpsiyon İzotermi değerleri .	97
<b>Tablo 7.9</b> : Aspirin (ASA) için Langmuir Adsorpsiyon İzotermi değerleri ..	99
<b>Tablo 7.10</b> : Üç farklı adsorbent türü için t anında ölçülen Aspirin çözeltisi absorbans değerleri ve hesaplanan konsantrasyon değerleri .....	100
<b>Tablo 7.11</b> : Üç farklı adsorbent türü için t anında 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Aspirin miktarları ve hesaplanan % adsorpsiyon değerleri .....	101
<b>Tablo 7.12</b> : Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Aspirin miktarlarının ve % adsorpsiyon miktarlarının zamanla değişimi	103
<b>Tablo 7.13</b> : Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki Aspirin çözeltileri için t anında ölçülen absorbans ve hesaplanan konsantrasyon	

	değerleri .....	104
<b>Tablo 7.14</b>	: Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki Aspirin çözeltileri için t anında hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Aspirin miktarları .....	105
<b>Tablo 7.15</b>	: Farklı sıcaklıklardaki Aspirin çözeltileri için t anında ölçülen absorbands ve hesaplanan konsantrasyon değerleri .....	106
<b>Tablo 7.16</b>	: Farklı sıcaklıklardaki Aspirin çözeltileri için t anında hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Aspirin miktarları .....	107
<b>Tablo 7.17</b>	: Farklı pH' lardaki Aspirin çözeltileri için t anında ölçülen absorbands ve hesaplanan konsantrasyon değerleri .....	108
<b>Tablo 7.18</b>	: Farklı pH' lardaki Aspirin çözeltileri için t anında hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Aspirin miktarları .....	109
<b>Tablo 7.19</b>	: Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % Aspirin miktarlarının zamanla değişimi .....	110
<b>Tablo 7.20</b>	: Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan Aspirin miktarlarının zamanla değişimi .....	113
<b>Tablo 7.21</b>	: Hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit miktarlarının zamanla değişimi .....	115
<b>Tablo 7.22</b>	: Üç farklı adsorbent türü için t anında ölçülen Kloramfenikol süksinik asit (CAP) çözeltisi absorbands değerleri ve hesaplanan konsantrasyon değerleri .....	117
<b>Tablo 7.23</b>	: Üç farklı adsorbent türü için t anında 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit (CAP) miktarları ve hesaplanan % adsorpsiyon değerleri .....	117
<b>Tablo 7.24</b>	: Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit (CAP) miktarlarının zamanla değişimi .....	119
<b>Tablo 7.25</b>	: Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki Kloramfenikol süksinik asit (CAP) çözeltileri için t anında ölçülen absorbands ve hesaplanan konsantrasyon değerleri .....	120
<b>Tablo 7.26</b>	: Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki Kloramfenikol süksinik asit (CAP) çözeltileri için t anında hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit (CAP) miktarları .....	121
<b>Tablo 7.27</b>	: Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % Kloramfenikol süksinik asit (CAP) miktarlarının zamanla değişimi .....	123
<b>Tablo 7.28</b>	: Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan Kloramfenikol süksinik asit miktarlarının zamanla değişimi .....	125
<b>Tablo 7.29</b>	: Hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi .....	127
<b>Tablo 7.30</b>	: Üç farklı adsorbent türü için t anında ölçülen İbuprofen (IBU) çözeltisi absorbands değerleri ve hesaplanan konsantrasyon değerleri .....	129

<b>Tablo 7.31</b>	: Üç farklı adsorbent türü için t anında 1 g adsorbent tarafından adsorplanan İbuprofen (İBU) miktarları ve hesaplanan % adsorpsiyon değerleri .....	129
<b>Tablo 7.32</b>	: Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan İbuprofen miktarlarının ve % adsorpsiyon miktarlarının zamanla değişimi .....	131
<b>Tablo 7.33</b>	: Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki İbuprofen (IBU) çözeltileri için t anında ölçülen absorbans ve hesaplanan konsantrasyon değerleri .....	132
<b>Tablo 7.34</b>	: Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki İbuprofen (IBU) çözeltileri için t anında hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan İbuprofen (IBU) miktarları .....	133
<b>Tablo 7.35</b>	: Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % İbuprofen (IBU) miktarlarının zamanla değişimi .....	134
<b>Tablo 7.36</b>	: Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi .....	137
<b>Tablo 7.37</b>	: Hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi .....	139
<b>Tablo 7.38</b>	: Üç farklı adsorbent türü için t anında ölçülen Sultamisilin (SULT) çözeltisi absorbans değerleri ve hesaplanan konsantrasyon değerleri .....	141
<b>Tablo 7.39</b>	: Üç farklı adsorbent türü için t anında 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Sultamisilin (SULT) miktarları ve hesaplanan % adsorpsiyon değerleri .....	141
<b>Tablo 7.40</b>	: Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Sultamisilin miktarlarının ve % adsorpsiyon miktarlarının zamanla değişimi .....	143
<b>Tablo 7.41</b>	: Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki Sultamisilin (SULT) çözeltileri için t anında ölçülen absorbans ve hesaplanan konsantrasyon değerleri .....	144
<b>Tablo 7.42</b>	: Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki Sultamisilin (SULT) çözeltileri için t anında hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Sultamisilin miktarları .....	145
<b>Tablo 7.43</b>	: Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % Sultamisilin (SULT) miktarlarının zamanla değişimi .....	146
<b>Tablo 7.44</b>	: Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi .....	149
<b>Tablo 8.1</b>	: Deneylelerden elde edilen sonuçlar .....	151
<b>Tablo A.1</b>	: Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit için X-Ray spektrumu .....	159
<b>Tablo A.2</b>	: Yumurta kabuğundan elde edilen kalsiyum esaslı adsorbent için X-Ray spektrumu .....	160
<b>Tablo A.3</b>	: Sentetik hidroksiapatit için X-Ray spektrumu .....	161

<b>Tablo B.1</b>	: Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatite ait sayısal veriler .....	162
<b>Tablo B.2</b>	: Yumurta kabuğundan elde edilen kalsiyum esaslı adsorbente ait sayısal veriler .....	163
<b>Tablo B.3</b>	: Sentetik hidroksiapatite ait sayısal veriler .....	164

## ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1	: Kandaki ilaç derişiminin zamanla değişiminin kontrollü salım sistemleri ve alışılmış dozaj şekilleri için karşılaştırılması ..... 18
Şekil 5.1	: Kloramfenikol süksinik asit ve Kloramfenikolün yapıları ..... 62
Şekil 5.2	: Ampisilin Na ve Sulbaktam Na yapıları ..... 63
Şekil 5.3	: Sultamisilinin yapısı ..... 63
Şekil 5.4	: Metilen mavisinin moleküler yapısı ..... 66
Şekil 6.1	: Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit ve sentetik hidroksiapatit için X-Ray Grafiği ..... 68
Şekil 6.2	: Yumurta kabuğundan elde edilen kalsiyum esaslı adsorbent için X-Ray grafiği ..... 69
Şekil 6.3	: 0-10 mg/L konsantrasyon aralığındaki metilen mavisi çözeltilerinin absorpsiyon spektrumu ..... 72
Şekil 6.4	: Metilen mavisi için kalibrasyon grafiği ( $\lambda=666$ nm) ..... 73
Şekil 6.5	: 40-400 mg/L konsantrasyon aralığındaki Aspirin (ASA) çözeltilerinin absorpsiyon spektrumu ..... 74
Şekil 6.6	: Aspirin (ASA) çözeltisi için kalibrasyon grafiği ( $\lambda=276$ nm) ... 75
Şekil 6.7	: 40-160 mg/L konsantrasyon aralığındaki Kloramfenikol Süksinik Asit çözeltilerinin absorpsiyon spektrumu ..... 76
Şekil 6.8	: Kloramfenikol Süksinik Asit çözeltisi için kalibrasyon grafiği ( $\lambda=278$ nm) ..... 77
Şekil 6.9	: 200-1000 mg/L konsantrasyon aralığındaki İbuprofen çözeltilerinin absorpsiyon spektrumu ..... 78
Şekil 6.10	: İbuprofen çözeltisi için kalibrasyon grafiği ( $\lambda=264$ nm) ..... 79
Şekil 6.11	: Sultamisilin çözeltisi için kalibrasyon grafiği ( $\lambda=215$ nm) ..... 80
Şekil 7.1	: Hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi ..... 83
Şekil 7.2	: 1 g sentetik hidroksiapatit tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi ..... 85
Şekil 7.3	: Yumurta kabuğundan elde edilen 1 g Ca esaslı adsorbent tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi ..... 87
Şekil 7.4	: Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan % metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi ..... 89
Şekil 7.5	: Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi ..... 91
Şekil 7.6	: Metilen mavisinin desorpsiyonunda kullanılan adsorbent türünün etkisi ..... 92
Şekil 7.7	: Metilen mavisinin hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorpsiyonunda kullanılan adsorbent miktarının etkisi ..... 93

<b>Şekil 7.8</b>	: Hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Aspirin miktarlarının zamanla değişimi .	96
<b>Şekil 7.9</b>	: Aspirin (ASA) için Freundlich Adsorpsiyon İzotermi .....	97
<b>Şekil 7.10</b>	: Aspirin (ASA) için Langmuir Adsorpsiyon İzotermi .....	99
<b>Şekil 7.11</b>	: Farklı adsorbent türleri için 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Aspirin miktarlarının zamanla değişimi .....	101
<b>Şekil 7.12</b>	: Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan % Aspirin miktarlarının zamanla değişimi .....	103
<b>Şekil 7.13</b>	: Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki Aspirin çözeltileri için hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Aspirin miktarlarının zamanla değişimi .	105
<b>Şekil 7.14</b>	: Farklı sıcaklıklardaki Aspirin çözeltileri için hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Aspirin miktarlarının zamanla değişimi .....	107
<b>Şekil 7.15</b>	: Farklı pH' lardaki Aspirin çözeltileri için hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Aspirin miktarlarının zamanla değişimi .....	109
<b>Şekil 7.16</b>	: Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan Aspirin miktarlarının zamanla değişimi .....	111
<b>Şekil 7.17</b>	: Aspirin çözeltisinin desorpsiyonunda kullanılan adsorbent türünün etkisi .....	112
<b>Şekil 7.18</b>	: Aspirin çözeltisinin hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorpsiyonunda kullanılan adsorbent miktarının etkisi .....	113
<b>Şekil 7.19</b>	: Hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit miktarlarının zamanla değişimi .....	116
<b>Şekil 7.20</b>	: Farklı adsorbent türleri için 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit (CAP) miktarlarının zamanla değişimi .....	118
<b>Şekil 7.21</b>	: Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan % Kloramfenikol süksinik asit miktarlarının zamanla değişimi .....	119
<b>Şekil 7.22</b>	: Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki Kloramfenikol süksinik asit (CAP) çözeltileri için 1 g hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit (CAP) miktarlarının zamanla değişimi .....	121
<b>Şekil 7.23</b>	: Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan Kloramfenikol süksinik asit (CAP) miktarlarının zamanla değişimi .....	123
<b>Şekil 7.24</b>	: Kloramfenikol süksinik asit (CAP) çözeltisinin desorpsiyonunda kullanılan adsorbent türünün etkisi .....	124
<b>Şekil 7.25</b>	: Kloramfenikol süksinik asit çözeltisinin hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorpsiyonunda kullanılan adsorbent miktarının etkisi .....	126
<b>Şekil 7.26</b>	: Hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi .....	128



<b>Şekil 7.27</b>	: Farklı adsorbent türleri için 1 g adsorbent tarafından adsorplanan İbuprofen (IBU) miktarlarının zamanla değişimi ...	130
<b>Şekil 7.28</b>	: Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan % İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi .....	131
<b>Şekil 7.29</b>	: Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki İbuprofen (IBU) çözeltileri için hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi .....	133
<b>Şekil 7.30</b>	: Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit üzerinden t anında desorplanan İbuprofen (IBU) miktarlarının zamanla değişimi .....	135
<b>Şekil 7.31</b>	: İbuprofen (IBU) çözeltisinin desorpsiyonunda kullanılan adsorbent türünün etkisi .....	136
<b>Şekil 7.32</b>	: İbuprofen çözeltisinin hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorpsiyonunda kullanılan adsorbent miktarının etkisi .....	137
<b>Şekil 7.33</b>	: Hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi .....	140
<b>Şekil 7.34</b>	: Farklı adsorbent türleri için 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Sultamisilin (SULT) miktarlarının zamanla değişimi .....	142
<b>Şekil 7.35</b>	: Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan % Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi .....	143
<b>Şekil 7.36</b>	: Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki Sultamisilin (SULT) çözeltileri için hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi .....	145
<b>Şekil 7.37</b>	: Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan Sultamisilin (SULT) miktarlarının zamanla değişimi .....	147
<b>Şekil 7.38</b>	: Sultamisilin (SULT) çözeltisinin desorpsiyonunda kullanılan adsorbent türünün etkisi .....	148
<b>Şekil 7.39</b>	: Sultamisilin çözeltisinin hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorpsiyonunda kullanılan adsorbent miktarının etkisi .....	149

## SEMBOL LİSTESİ

$C_0$	: Başlangıç anındaki çözelti konsantrasyonu (mg/L)
$C_e$	: Denge anındaki çözelti konsantrasyonu (mg/L)
$C_t$	: t anındaki çözelti konsantrasyonu (mg/L)
$V$	: Çözelti hacmi (L)
$W$	: Kuru haldeki adsorbentın ağırlığı (g)
$q_t$	: t anında adsorbent tarafından adsorplanan miktarı (mg/g)
$\epsilon$	: Ölçülen dalga boyunda çözünen maddenin molar ekstinksiyon katsayısı (L/mol.cm)
$C$	: Çözünen maddenin konsantrasyonu (mol/L)
$d$	: Optik yol uzunluğu (cm)
$\lambda$	: Dalga boyu (nm)
$R$	: Korelasyon sabiti
$k$	: Adsorpsiyon affinite sabiti (ml/g)
$m$	: Kapasite sabiti
$q_{max}$	: Maksimum adsorpsiyon kapasitesi (mg/g)
$K_L$	: Adsorbatın adsorptivitesine bağlı sabit (L/g)
$a_L$	: Adsorpsiyon enerjisine bağlı sabit (L/mg)
$C_{desorp}$	: t anında desorplanan çözelti konsantrasyonu (mg/L)
$C_{ads, denge}$	: denge anında adsorplanan çözelti konsantrasyonu (mg/L)

## ORGANİK KÖKENLİ DOĞAL ADSORBANLARLA KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI

### ÖZET

Uzun yıllar ilaç alanındaki çalışmaların başlıca amaçlarından birisi, çeşitli hastalıkları tedavi edici yeni bir molekül geliştirmek olmuştur, ancak bu araştırmaların uzun zaman alması, ekonomik yükü ve her zaman beklenen sonucu vermemesi ilaç sanayinin karşılaştığı en önemli sorunlar haline gelmiş ve yeni arayışları beraberinde getirmiştir. Bu arayışlardaki amaç, hastanın tedavisinin yanı sıra yaşam kalitesini arttırmaktır. Son yıllarda önem kazanan ilaç dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, vücudu yan ve zararlı etkilerden arındırma hatta ilacı hedef bölgeye gönderme çalışmaları bu amaca yöneliktir. Bu beklentilere en iyi yanıt veren uygulama şekli kontrollü salım sistemleridir. Günümüzde kontrollü salım sistemleri tıbbın yanı sıra kozmetik, tarım, gıda, veterinerlik, temizlik ürünleri gibi başka alanlarda da kullanılmaktadır.

Kontrollü salım sistemleri, ilaç taşıyan ve taşıdıkları ilacı istenilen hız ve sürede salabilen dozajlama şekilleridir. Bu uygulama şekilleri veya bu amaç için kullanılan sistemler ilacın etken maddesini; etken maddeyi hemen salan ve halen yaygın olarak kullanılan uygulama şekillerine göre (immediate release) daha uzun sürede ve kontrollü olarak salarlar, böylece vücut tarafından emilim, salınan doza bağlı olarak yavaş yavaş gerçekleşir ve etken maddenin biyolojik etkisi de daha uzatılmış olur.

Dünyada bugün kullanılan veya henüz hayvan denemeleri aşamasında olan kontrollü salım sistemlerinde genellikle çeşitli kimyasal maddelerle, özellikle de doğal veya yapay polimerlerle kaplanmış adsorbanlar kullanılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan adsorbanlardan birisi de yapay kalsiyum hidroksiapatittir. Kalsiyum hidroksiapatitin tıpta, özellikle ortopedik (osteomyelitis) problemlerinde kemik yapısına benzerliği, vücudun kabullenebildiği bir dolgu maddesi olması nedeniyle özel bir önemi vardır. Kaynaklarda rastlanan pek çok çalışmada, kimyasal sentez yolu ile elde edilen kalsiyum hidroksiapatitin çeşitli kimyasallar (polimerik filmler, kitin, kitosan) ile desteklendiği ve kontrollü salımı sağlayan karmaşık sistemlerin oluşturulduğu görülmektedir.

Bu çalışmada, beslenmenin temel öğelerinin başında gelen proteinin kaynağı olan büyükbaş, küçükbaş ve kümes hayvanları ile balık ve yumurtanın, çeşitli işleme tesislerinden geçirilmesiyle önemli bir endüstriyel atık olarak açığa çıkan kemik, kılçık ve kabukların farklı amaçlarla değerlendirilmesine çalışılmıştır. Elde edilen atıklara basit fiziksel ve kimyasal işlemler uygulanmasıyla ele geçen kalsiyum esaslı maddelerin adsorplama kabiliyetleri araştırılmış ve canlıların yapılarında bulunmaları nedeniyle özellikle kontrollü ilaç salımında kullanılmalarının mümkün olup olmadığı araştırılmaya çalışılmıştır.

## **CONTROLLED DRUG RELEASE WITH ORGANIC BASED NATURAL ADSORBENTS**

### **SUMMARY**

One of the purposes of the studies in the medicine sector for many years would be the development of new molecule to treat the diseases, but, taking of long terms of these studies, economical hardships and failures in giving the expecting results are the main problems that the drug sector have faced and thus, new searchings have been started. The aim of these searchings is to increase the life quality of the patient in addition to treating the patient. Studies that gain importance in the last years such as to decrease the drug dosage, to prolong the dosaging interval, to purify the body from the by- and harmful impacts, even, to send the drug to the targetted region are devoted to this purpose. An application way that satisfies the best answer to these expectations is the Controlled Release Systems. Nowadays, in addition to medicine sector, Controlled Release Systems are used in very different areas such as cosmetics, agriculture, food, veterinary and cleaning products besides medicine.

Controlled Release Systems are the dosaging ways that can carry and release drug in the expecting speed and time. These application ways or systems used for this purpose can release the active substance of the drug in a much controlled manner and use much more time than the Immediate Release Systems that release the active substance quickly and used commonly at present. So, absorption by the body that depends on the amount of dosage released occurs slowly and the biological effect of the active substance is prolonged.

Adsorbents especially coated with natural or synthetic polymers are used in Controlled Release Systems that are nowadays used in the animal experimental stages. One of the adsorbents that is widely used is the synthetic calcium hydroxyapatite. Calcium hydroxyapatite has a special importance in medicine, especially in the treating of orthopaedics (osteomyelitis) problems because of similarity of its structure to the bone structure, which causes the human body to accept this filling substance. In many articles it' s realized that calcium hydroxyapatite synthesized by the chemical methods is supported with several chemicals (polymeric films, chitine, chitosane) and complex systems are produced that can provide the controlled release.

In this project, it is tried to investigate bones, fish bones and egg shells which are important industrial wastes formed in various establishments for different purposes. Cattle, sheep, goat, fish and egg which are the sources of protein, the main nutrient in daily life, are processed in these establishments. There have been applied some physical and chemical operations to these industrial wastes. The adsorption abilities of calcium based materials are investigated and due to the fact these materials exist in living beings, the possibility of the use of these materials especially in Contolled Release Systems is investigated.

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Çalışmanın Anlam ve Önemi

Gelişen ve değişen dünyada insanoğlunun geçmişte var olan, bugün yaşanan ve gelecekte de hissedilecek önemli ve değişmez ihtiyaçlarının başında yeterli ve dengeli beslenme gelmektedir. Bu olgu söz konusu olduğunda, hayvansal ürünler taşıdıkları biyolojik özellikleri nedenleriyle vazgeçilmez ve diğer besin maddeleri ile ikame edilemez bir konumdadırlar [1].

Türkiye, tarım ve hayvancılık bakımından bölge ülkeleri arasında önemli bir konuma sahiptir. Türkiye' de hayvancılık üretiminin toplam tarım üretimi içindeki payı % 25 civarındadır. "Tarımda Yeniden Yapılanma Programı" çerçevesinde bu oranın, orta vadede % 70' lere çıkarılması hedeflenmektedir. 2004 yılında ülkenin büyükbaş hayvan mevcudu yaklaşık 10 milyon, küçükbaş hayvan mevcudu da 32 milyon civarındadır. Yıllara göre Türkiye' deki mevcut ve kesilen büyükbaş ve küçükbaş hayvan sayısı Tablo 1.1. ve Tablo 1.2' de görülmektedir [1, 2].

**Tablo 1.1.** Türkiye' de türlerine göre hayvan sayısı [2]

<b>Türlerine göre hayvanlar (10<sup>3</sup> baş)</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>
Sığır	11.054	10.761	10.548	9.804	9.789
Manda	165	146	138	121	113
Koyun	30.256	28.492	26.972	25.174	25.431
Kıl keçisi	7.284	6.828	6.676	6.519	6.516
Tiftik keçisi	490	373	346	261	256

**Tablo 1.2.** Türkiye’ de kesilen hayvan sayısı [2]

<b>Kesilen hayvan (10<sup>3</sup> baş)</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>
Sığır	1119	1123	1030	754	929
Dana	888	979	813	1020	662
Manda	22	18	11	5	8
Manda yavrusu	6	6	2	5	2
Koyun	3891	2871	2090	1750	1236
Kuzu	3214	3240	2658	2186	2318
Keçi ve oğlağı	1309	1166	879	757	607

Türkiye’de kümes hayvancılığı ve balıkçılık alt sektörlerinde de, gelişmiş ülkeler düzeyine ulaşılmıştır. 2004 yılında et ve yumurta tavuğu sayısı 280 milyon civarında olup, beyaz et üretimi 872 bin tona ve yumurta üretimi ise 684 bin tona ulaşmıştır. Balıkçılık sektöründe de 2004 yılında avlanan deniz balıkları miktarı 416 bin ton, tatlısu ürünleri miktarı da 45 bin ton olarak kaydedilmiştir. Yıllara göre Türkiye’deki kümes hayvancılığı ve su ürünleri avlanma verileri Tablo 1.3. ve Tablo 1.4’ te görülmektedir [1, 2].

**Tablo 1.3.** Türkiye’deki kümes hayvancılığı verileri [2]

(10 <sup>3</sup> baş)	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>
Tavuk	239.748	258.168	217.575	245.776	277.533
Et tavuğu	167.863	193.459	161.899	188.637	217.133
Yumurta tavuğu	71.885	64.709	55.676	57.139	60.400
Hindi	3.763	3.682	3.254	3.092	3.994
Ördek	1.295	1.104	914	832	811
Kaz	1.671	1.497	1.398	1.400	1.337
Tavuk eti (10 <sup>3</sup> ton)	597	643	615	696	872
Tavuk kemiği (10 <sup>3</sup> ton)	398	429	410	464	582
Tavuk yumurtası	14.090.023	13.508.588	10.575.046	11.554.910	12.666.782

**Tablo 1.4.** Türkiye’ de su ürünleri avlanma miktarı [2]

(ton)	2000	2001	2002	2003	2004
Avlanan deniz balıkları	510.000	441.690	465.180	493.446	416.126
Hamsi	350.000	280.000	320.000	373.000	295.000
İstavrit	13.220	22.200	26.180	26.482	28.000
Kefal	26.000	27.000	22.000	12.000	11.000
Lüfer	2.995	4.250	13.060	25.000	22.000
Sardalya	22.000	16.500	10.000	8.684	12.000
Mezgit	14.110	18.000	10.000	8.808	8.000
Diğer deniz balıkları	81.675	73.740	63.940	39.472	40.126
Avlanan tatlısu ürünleri	50.190	42.824	43.323	43.938	44.698
İnci kefali	20.000	15.654	15.848	14.930	14.215
Sazan	17.396	14.137	12.265	12.965	13.820
Levrek	1.906	1.633	1.644	1.850	1.751
Gümüş	1.455	1.583	1.685	1.733	1.826
Kerevit	1.372	1.681	1.634	1.894	2.183
Diğer tatlısu ürünleri	8.061	8.136	10.247	10.566	10.903

Türkiye’ de hayvancılık sektöründeki bu veriler göz önüne alındığında ve gıda sektörüne sağlanan hammaddeler düşünüldüğünde, açığa çıkacak olan hayvansal atıkların miktarının da ne kadar fazla olabileceği kolaylıkla anlaşılmaktadır. Ülkemizde 1000 adedi belediyeye, 200 adedi özel sektöre (et entegre tesisleri vb.) ait kombina ve mezbaha ile Et ve Balık Ürünleri A.Ş.’ ye ait 13 adet kombinada günlük kesim kapasitesi düşünülürse ve mezbaha ile kombinaların yılda 250 gün çalıştığı, büyükbaş kesimlerde ortalama 180 kg, küçükbaş kesimlerde de 20 kg karkas ortalaması kabul edilirse, bir yılda açığa çıkacak olan mezbaha kalıntıları miktarının çok ciddi boyutlara ulaştığı açıkça görülmektedir. Aynı şekilde, kesilen kümes hayvanlarından geriye kalan kemiklerin, avlanan deniz hayvanlarından arta kalan kılıçıkların ve gıda sanayinde kullanılan yumurta kabuklarının da çevresel açıdan atık olarak ortaya çıkacağı bilinen bir gerçektir.

Kesilen bir hayvanın baş, bacaklar, deri, kuyruk ve bütün iç organları (böbrek ve yağları hariç) çıktıktan sonra kalan kısmına karkas denilmektedir. Bir büyükbaş hayvanda karkastaki kemik oranı % 20, küçükbaş hayvanda % 30, kümes

hayvanlarında % 40' tır ve balıklardaki kılçık oranı da yaklaşık % 10' dur. Bir yılda kesilen hayvan sayısı ve avlanan balık miktarı ile bu oranlar çarpıldığında, elde edilen atık kemik ve kılçık miktarlarının ve sanayiide atık olarak düşünölen yumurta kabuklarının geri dönüşüm yapılarak ekonomiye kazandırılması, kaçınılmaz bir yol halini almıştır. Bu ürünlerin gereken şekilde değeriendirilememesi, et sanayii ve öлке ekonomisi için büyük bir kayıptır. Bu nedenle, hayvancılık sektöründe önemli bir endüstriyel atık olarak ortaya çıkan büyükbaş, küçükbaş hayvan ve tavuk kemikleri ile balık kılçıkları ve yumurta kabukları, çeşitli geri dönüşüm tesislerinde gıda maddeleri tüzüğüne uygun pişirme-presleme-kırma-öğütme gibi işlemlerden geçirilerek kemik unu, et-kemik unu ve balık unu haline getirilmekte, yem sanayiinde ve gübre sanayiinde önemli girdiler olarak kullanılmaktadırlar.

Mezbaha, kombina ve et tesislerinden çıkan kemikler, kılçıklar (özellikle hamsi ve istavrit kılçıkları) ve diğer hayvansal atıklardan (yumurta kabukları) elde edilen kemik unu, et-kemik unu ve balık unu, yem sanayinde büyükbaş ve küçükbaş hayvanlar ile kümes hayvanlarının beslenmesinde hayvan yemi olarak kullanılmaktadır. Yem Kanunu' na göre yem; madde ve enerji bakımından hayvanın yaşama ve verim ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla ve belli sınır ve şartlarda yedirildiği zaman hayvan sağlığına zararlı olmayan organik ve inorganik maddeler veya bunların karışımlarıdır. Hayvan yemindeki ihtiyaç maddeleri sırasıyla tahıllar (arpa, buğday, çavdar, mısır, yulaf), yağlı tohum küspeleri (ayçiçek küspesi, fındık küspesi, soya küspesi), hayvansal kökenli proteinler (kemik unu, et-kemik unu, balık unu), değirmen artıkları (buğday kırığı, razmol, kepek), bakliyat (mercimek, bakla vb. kırıkları) ve katkı maddeleri (vitaminler, mineraller, tuz, mermer tozu, kireç taşı) dir. Etsiz bir sığır kemiği; ortalama % 36 su, % 29 protein ve % 13 mineral madde (fosfor, azot, potasyum) içermektedir. Hayvan yemlerine % 2 oranında kemik unu ile % 3 oranında balık unu katılarak, hayvanların günlük protein ihtiyacı karşılanmaktadır. Yenilmeyecek kalitede olan kemikler ise kemik ununun yanında zank hammaddesi olarak da işlenebilmektedir.

Kemik unu ve balık unu, içerdiği azot, fosfor ve potasyum elementleri sebebiyle toprak iyileştirici gübre olarak tercih edilmekte ve bu sebeple, günümüzde kemik unlarının organik gübrelerdeki kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Kemiğin biyokimyasal ayrışması çok güç ve yavaş olduğu için, un haline getirilerek, organik



gübre olarak değerlendirilmesi ve organik tarımda kullanılması çalışmaları yürütülmektedir. Çevre dostu bir üretim tarzı olan organik tarım, çevre kirliliğinin önlenmesini, kaynakların geri dönüşümle kazanımını, temiz ve kaliteli gıda üretimini olanaklı ve sürekli kılmaktadır. Çeşitli bitki ve hayvan atıklarından oluşan organik gübreler, topraktaki, dolayısıyla yiyeceklerdeki besin maddesi ihtiyacını karşılamakta ve besin maddelerinin değerini attırmaktadır. Ekolojik tarımda, ekonomik değeri olan, besin zincirini tamamlayıcı, toprağı doyurma değeri yüksek olan bitki ve hayvan atıklarından oluşan gübreler kullanılmaktadır. Toprağı besin maddeleri takviyesi yapmaktan çok, toprak yapısının, su ve hava içeriğinin düzeltilmesini amaçlayan organik gübreleme, toprağın mikrobiyolojik aktivitesini arttırmakta ve tarımsal üretimde kullanılan kimyasalların (ilaç, hormon, kimyasal gübre vb.) insan ve hayvan sağlığı üzerindeki zararlarını ortadan kaldırmaktadır [3].

Çağımızda teknolojinin hızla gelişmesi, çeşitli sanayilerde pek çok yeniliklerin ve yeni üretim modellerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu gelişmelerin ilaç sanayiindeki başlıca yansımalarından biri, kontrollü ilaç salım sistemleri alanındadır. Alışıl gelmiş ilaç şekillerinin ortaya çıkardığı bazı sorunları çözümlenmek ve yetersizliklerini gidermek amacıyla yapılan araştırmaların ürünü olan bu sistemler, yaklaşık 20 yıllık bir geçmişe sahiptir. Bugüne kadar birçok üretim patenti alınmış olmasına karşın, kontrollü ilaç salım sistemleri alanındaki çalışmalar henüz gelişme sürecini tamamlamış değildir ve halen ilaç teknolojisiyle ilgili ileriye yönelik birçok beklentiye yanıt verebilecek potansiyel bir umut kaynağıdır.

Uzun yıllardan beri yeni biyolojik etkilere sahip ilaçların sentezi veya keşfedilmesi, ilaç ile ilgili araştırmaların odak noktası olmuştur. Bu araştırma alanı önemini korumaya devam etmesine karşın, dikkatler giderek daha fazla bu ilaçların verilmiş şekline yönelmiştir. Uzun zamandır, ilacı vücudun belirli bölgelerine bırakabilen ya da uzun süreli ilaç salım hızını kontrol edebilen salım sistemlerinin düşü kurulmasına karşın, ancak son yıllarda bu tür sistemlerin geliştirilebilmesi mümkün olmuştur. Klasik ilaç kullanım şekillerinde ortaya çıkan sorunlar göz önüne alınırsa, salım sistemlerine olan ilginin son zamanlarda önemli ölçüde artmasının nedeni kolayca anlaşılabilir. Halen, etken maddenin verilmesinde kullanılan klasik yöntemlerin çoğunda sık ve tekrarlanan dozlar gerekmektedir.

İlaç alanındaki çalışmaların asıl hedefi; ilaç dozunu minimuma indirmek, dozlama aralığını uzatmak, hastanın yan ve zararlı etkilerden etkilenmemesini sağlayarak yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu beklentilere en iyi yanıt veren sistemler “*kontrollü salım sistemleri*” dir. Kısa zaman içerisinde bu yeni ilaç salım sistemleri; kardiyoloji, oftalmoloji, endokrinoloji, onkoloji ve immünoloji dahil olmak üzere tıbbın hemen hemen her dalında etkili olmuştur. Bundan dolayı bu çalışmada, çeşitli ticari ilaçların, elde edilen Ca esaslı adsorbent üzerindeki adsorpsiyon ve desorpsiyon özellikleri ile vücut sıvısındaki kontrollü salım parametreleri incelenecektir [4].

## **1.2. Çalışmanın Amacı ve Kapsamı**

Bu çalışmanın amacı, doğal bir adsorbent olarak düşünülen hayvan kemiğinden elde edilen kalsiyum hidroksiapatitin ve yumurta kabuğundan elde edilen Ca esaslı adsorbentin adsorpsiyon kabiliyetinin tespit edilmesi ve kontrollü ilaç salımında kullanılabilirliğinin araştırılması, önemli bir endüstriyel atık olarak karşımıza çıkan büyükbaş hayvan kemiklerinin ve yumurta kabuklarının değerlendirilmesi ve farklı alanlarda kullanılacak yeni ve doğal bir adsorbent eldesinin araştırılmasıdır. Adsorpsiyon ön deneyleri için bir boya maddesi olan metilen mavisinin ve daha sonra da ilaç fabrikalarından temin edilen çeşitli ilaç aktif maddelerinin bu doğal malzemeler üzerindeki adsorpsiyonu ve desorpsiyonu UV-Görünür Alan Spektrofotometresi ile incelenmiştir.

Yukarıdaki amaç doğrultusunda aşağıdaki çalışmalar yapılmıştır:

2. kısımda; ilacın tanımı, ilaçların genel ve farmakolojik olarak sınıflandırılması, kontrollü salım sistemleri, kontrollü ilaç salımı, ilaç salım yolları, kontrollü salım sistemlerinin tıp alanındaki uygulamalarının ilaç şekillerine üstünlükleri, bu sistemlerin sakıncaları ve yararları, diğer kullanım alanları, kontrollü ilaç salım teknolojisinin geleceği ve konuyla ilgili literatür çalışmaları hakkında genel bilgi verilmiştir.

3. kısımda; biyomalzemelerin tanımı ve tarihçesi, sınıflandırılması ve biyomalzemelerden beklenen temel özellikler hakkında genel bilgi verilmiştir.

4. kısımda; adsorpsiyon yöntemi, adsorbent türleri ve genel özellikleri, rejenerasyon, adsorpsiyon türleri ve adsorpsiyonun endüstriyel uygulamaları hakkında bilgi verilmiştir.

5. kısımda; deneylerde kullanılan ilaç aktif maddeleri ve metilen mavisi hakkında genel bilgi verilmiştir.

6. kısımda deneysel çalışmalar, 7. kısımda sonuçlar ve tartışma, 8. kısımda ise vargılar ve öneriler verilmiştir.

## 2. İLAÇ VE KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI

### 2.1. İLACIN TANIMI

Kimyasal bileşikler, yaşayan organizmanın bünyesini teşkil eden yapı elemanlarını oluşturmak ve ona enerji sağlamakla kalmaz, biyolojik ve fizyolojik fonksiyonlarını da düzenler. Bu amaçla kullanılan kimyasal bileşiklere *ilaç (drug)* ve bunların organizmada meydana getirdiği aksiyona da *ilacın etkisi (drug effects)* denilmektedir. Daha geniş bir ifadeyle *ilaç (tbbi farmasötik ürün)*; canlılarda hastalıklardan korunma, tanı, tedavi veya bir fonksiyonun düzeltilmesi ya da canlı yararına değiştirilmesi için kullanılan genellikle bir veya birden fazla yardımcı madde ile formüle edilmiş etkin madde veya maddeleri içeren bitmiş dozaj şeklidir.

İlaçların canlı hücre üzerindeki etkilerini inceleyen bilim dalına *Farmakoloji* denir. Farmakoloji, isminden de anlaşılacağı gibi eski Yunanca ilaç (*pharmacōn*) ve bilgi (*logos*) kelimelerinden meydana gelir ve *ilaçların bilimi* olarak tanımlanabilir. Tıp bilimlerinin en yenilerinden olan Farmakoloji, tarihi gelişme içinde yavaş da olsa ilaçların, sihirbaz ve büyücülerin ellerinden alınarak, insanlara faydalı bir şekilde kullanılmasına yardım etmiştir.

İlaç kelimesi ile eş anlamda kullanılan drug' ların incelenmesi değişik yönlerden yapılır. Bitkisel ilaçların elde edildiği bitkilerin karakterlerini, yapılarını, içerdikleri tesirli maddelerini makroskobik ve mikroskobik özellikleri ile araştıran bölümüne *Farmakognosi*, bu ilaçların hastaya verilecek şekilde hazırlanmasını ve yeni sentetik ilaçların yapılmasını öğreten bölümüne *Farmasi (Pharmacy)*, ilaçların canlı organizmadaki fizyolojik etkilerini ve tesir tarzlarını hayvan deneyleriyle araştıran bölümüne *Farmakodinami* adı verilmektedir. İlaçların organizmada, yaptığı kötü tesirleri inceleyen, onların antidotlarını bulmaya çalışan bölümü Toksikoloji ise artık adli tıbbı yardımcı bir bilim haline gelmiştir [5, 6].

Sağlık hizmetinin ayrılmaz çok önemli parçalarından biri olan ilaç sanayi ise; beşeri ve veteriner hekimlikte tedavi edici, koruyucu ve besleyici olarak kullanılan sentetik, bitkisel, hayvansal ve biyolojik kaynaklı kimyasal maddeleri farmasötik teknolojiye uygun olarak, bilimsel standartlara göre belirli dozlarda basit veya bileşik farmasötik şekiller haline getiren ve seri olarak üreterek tedaviye sunan bir sanayi dalıdır [7].

### **2.1.1. İlaçların Kaynakları**

Yakın zamanlara kadar ilaçların önemli bir kısmı doğal kaynaklardan elde edilirdi. Bugün ise kullanılan ilaçların bir çoğunu sentetik bileşikler oluşturmaktadır.

#### **2.1.1.1. Doğal Kaynaklardan Elde Edilen İlaçlar**

Bu tür ilaçlar bitkisel, hayvansal veya mineral kaynaklı olabilir.

- **Bitkilerden Elde Edilen İlaçlar:** Bitkiler farmakolojik tesirlere sahip çeşitli etken maddeler içerirler. Bunların en önemlilerini alkaloidler ve glikozidler teşkil ederler; bellodon ve afyon alkaloidleri, dijitalis glikozidleri vs. Bitkilerde ayrıca enzim, selüloz, reçine, zamk, yağ, esans ve tanen gibi değişik yapıda maddeler de vardır. Bitkisel kaynaklı ilaçlar bitkilerin kök, yaprak, rizom, kabuk, çiçek, meyve gibi çeşitli kısımlarından elde edilirler. Ayrıca bakteri ve mantarlardan elde edilen antibiyotikler de bu gruba alınabilir.
- **Hayvanlardan Elde Edilen İlaçlar:** Bunların büyük bir kısmını hormonlar, enzimler, serumlar ve organlardan hazırlanan preparatlar teşkil eder: Pankreas hormonu insülin, diastaz, lipaz vb. çeşitli sindirim sistemi enzimleri; difteri veya tetanozun tedavi ve profilaksisinde kullanılan serumlar; pernisiyöz anemide kullanılan karaciğer ekstresi; hipotiroide kullanılan tiroid tozu gibi.
- **Mineral Kaynaklı İlaçlar:** Kükürt, iyot, demir vb. elementler; alüminyum hidroksit (antasid), magnezyum sülfat (müshil), amonyum klorür (diüretik) vb. tuzlar ile radyoaktif ışınlar yayan elementler gibi mineral kaynaklı ilaçlar da yine doğal kaynaklardan elde edilen ilaçlardandır [8].

### 2.1.1.2. Sentetik İlaçlar

Bugün kullanılan ilaçların en önemli kaynağı, laboratuvardır. Bu laboratuvarlarda sentezlenen ilaçların sayısı gün geçtikçe büyük bir hızla artmaktadır. Hatta doğal kaynaklardan elde edilen ilaçların çoğunun laboratuvarlarda sentezi de mümkün olmuştur. Ayrıca teknik ve mali avantajlar sebebiyle de sentetik ilaçlar çok defa doğal kaynaklı olanlara tercih edilmektedir [8].

## 2.2. İLAÇLARIN GENEL OLARAK SINIFLANDIRILMASI [6, 9]

İlaçlar genel olarak;

1. Farmasötik şekillerine göre
2. Tedavi edici niteliklerine göre olmak üzere iki şekilde sınıflandırılabilir.

### 2.2.1. Farmasötik Şekillere Göre İlaçların Sınıflandırılması

İlaçların hasta tarafından kullanılabilmesi için çeşitli şekillerde hazırlanması gerekir. Hastanın kullanabileceği şekilde hazırlanmış ilaçlara *galenik preparatlar* adı verilir. Sentetik ilaçları, doğrudan doğruya istenilen galenik preparat şeklinde hazırlamak mümkün iken, bitkisel veya hayvansal droglar gibi doğal kaynaklardan elde edilen yaprak, kök, kabuk, veya organ şeklindeki yaş veya kurutulmuş droglara belirli bir galenik şekil vermek mümkün değildir. Üstelik bu doğal drogların yapıları sabit olmadığı gibi, birden fazla aktif madde de içerebilirler. Dolayısıyla doğal drogları belirli yöntemlerle sabitleştirdikten sonra veya yapılarındaki aktif maddeleri ayırmak amacıyla çeşitli çözücülerle ekstraksiyona tabi tuttukten sonra elde edilen daha sabit karışımdaki preparatlar, galenik preparatların hazırlanmasında kullanılır.

Hastaya verilecek ilaçlar, içerdikleri etken maddelerin özellikleri, veriliş yolu, alacak hastanın durumu gibi birtakım faktörlere bağlı olarak çeşitli şekillerde hazırlanır. Bir galenik preparat içinde bir veya birkaç etkin madde bulunabilir. İlaçlar aşağıda belirtilen galenik şekillerde hazırlanabilir:

### **2.2.1.1. Katı İlaç Şekilleri**

1. Toz (Powder)
2. Granül (Granule)
3. Mikropellet
4. Mikropartikül
5. Pastil (Troches, Pastille)
6. Tablet (Comprime)
7. Draje (Dragee)
8. Kapsül (Capsule)

### **2.2.1.2. Sıvı İlaç Şekilleri**

1. Çözeltiler
  - a. Aromatik Su (Solusyon)
  - b. Şurup (Syrup)
  - c. Posyon (Potion)

### **2.2.1.3. İki Fazlı Sistemler**

1. Süspansiyon (Suspension)
2. Emülsiyon (Emulsion)
3. Gliserol
4. Liniment
5. Musilaj

### **2.2.1.4. Yarı Katı İlaç Şekilleri**

1. Merhem (Pomad)
2. Suppozituar
3. Krem (Creme)
4. Ovul
5. Jel

### **2.2.1.5. Aerosoller**

1. Çözelti
2. Süspansiyon
3. Emülsiyon

### **2.2.1.6. Parenteral Preparatlar**

1. Enjeksiyon yolu ile verilenler
  - a. Çözeltiler (tek doz, çok doz, büyük hacim)
  - b. Süspansiyon
  - c. Emülsiyon
  - d. Kuru toz (yeniden yapılandırılmak için)
2. İmplantlar, pelletler

### **2.2.1.7. Radyofarmasötikler**

### **2.2.1.8. Kontrollü Salım Sistemleri**

1. Nano ve mikropartiküller
2. Lipozomlar
3. Transdermal sistemler
4. Vajinal sistemler
5. Tabletler (Matriks, Şişme kontrollü, Mukozaya yapışan)
6. Mini pompalar
7. Oküler sistemler
8. Nasal sistemler
9. Bukkal sistemler
10. Rektal sistemler

### **2.2.1.9. Diğer Preparatlar**

1. Göz ve kulak preparatları
2. Burun preparatları



### **2.2.1.10. Pansuman ve Cerrahi Malzemeler**

1. Flasterler
  - a. Etkin madde içeren flasterler
  - b. Etkin madde içermeyen flasterler
  - c. Yakılar
2. Pansuman ve Cerrahi Malzemeler

### **2.2.2. Tedavi Gruplarına Göre İlaçların Sınıflandırılması**

#### **2.2.2.1. Antibiyotikler ve Diğer Kemoterapötikler**

1. Beta-laktam antibiyotikler: penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, monobaktamlar
2. Makrolid ve linkozamid antibiyotikler
3. Tetrasiklinler
4. Amfenikoller
5. Aminoglikozidler
6. Antistafilokokal ilaçlar
7. Antianaerobik ilaçlar
8. Polipeptid yapılı antibiyotikler
9. Sülfonamidler, ko-trimoksazol ve trimetoprim
10. Fluorokinolonlar
11. Antifungaller
12. Antitüberküloz ilaçlar
13. Lepraya karşı kullanılan ilaçlar
14. Üriner infeksiyon tedavisine özgü ilaçlar
15. Antiamibik ve diğer antiprotozoal ilaçlar
16. Antimalaryal ilaçlar
17. Antihelmintik ilaçlar
18. Ektoparazitlere karşı kullanılan ilaçlar
19. Antiviral ilaçlar
20. Antiseptikler ve dezenfektanlar
21. Antineoplastik ilaçlar

#### **2.2.2.2. Kalp-damar Sistemi İlaçları**

1. Antihipertansif ilaçlar
2. Periferik vazodilatörler
3. Antianjinal ilaçlar
4. Antiaritmik ilaçlar
5. Kalp yetmezliğine karşı kullanılan ilaçlar
6. Hipolipidemik ilaçlar
7. Antitrombotik ilaçlar: antikoagülan ilaçlar, antitrombotik ilaçlar, trombolitik ilaçlar
8. Hemostatik ilaçlar ve replasman için kullanılan hemostatik kan ürünleri
9. Plazma hacmini genişleten solüsyonlar, kan ve plazma ürünleri

#### **2.2.2.3. Solunum Sistemi İlaçları**

1. Antitusif ilaçlar
2. Ekspektoran ilaçlar
3. Sürfaktanlar
4. Bronkodilatör ilaçlar ve diğer antiastmatik ilaçlar
5. Oksijen ve diğer tedavi gazları

#### **2.2.2.4. Santral Sinir Sistemini Etkileyen İlaçlar**

1. Genel anestezikler
2. Lokal anestezikler
3. Nöromüsküler bloke edici ilaçlar
4. Santral etkili kas gevşeticiler
5. Hipnosedatifler
6. Nöroleptik ilaçlar
7. Antidepresan ve antimanik ilaçlar
8. Narkotik analjezikler
9. Narkotik olmayan analjezikler (nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar)
10. Antiepileptik ilaçlar

### **2.2.2.5. Endokrin Sistemi Etkileyen İlaçlar**

1. İnsülin, oral antidiyabetik ilaçlar ve diğerleri
2. Kortikosteroidler, kortikosteroid antagonistleri ve ACTH
3. Tiroid ilaçları: tiroid hormonları, antitiroid ilaçlar, tirotropin ve protirelin
4. Kalsiyotropik ilaçlar: paratiroid hormonu, D vitamini, kalsitonin, bifosfonatlar ve diğerleri
5. Androjenler, anabolik steroidler ve antiandrojenik ilaçlar
6. Estrojenler, projestinler ve antagonistleri ve hormonal kontraseptifler
7. Hipofiz ve hipotalamus hormonları

### **2.2.2.7. Vitaminler, Mineraller ve Kombinasyonları**

### **2.2.2.8. Sindirim Sistemi İlaçları**

1. Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar
2. Laksatif ve pürgatifler
3. Antidiyareik ilaçlar
4. Antiemetik ilaçlar
5. Dijestanlar
6. Koleretik ve kolagog ilaçlar
7. Antispazmodikler
8. Antikolinesterazlar

### **2.3. İlaçların Farmakolojik Olarak Sınıflandırılması [6]**

1. Sindirim sistemi ilaçları, antasitler, antispazmodik ve antiemetikler vs.
2. Karaciğer ve safra yolları ilaçları
3. Barsak antiseptikleri, antiparazit ilaçları, laksatifler
4. Antidiyabetikler
5. Antihistaminikler
6. Vitaminler, antianemikler, tonikler, iştah açıcılar, anabolizanlar, mineraller
7. Kanla ilgili ilaçlar (antikoagülanlar), kanamaya karşı ilaçlar
8. Kalp ve damar hastalıkları ilaçları

9. Antihipertansifler ve diüretikler
10. Dermatolojik ilaçlar
11. G.Ü. sistem ilaçları, hormonlar
12. Antibiyotikler, sulfonamidler
13. Tüberküloz ilaçları
14. Antiromatizmal, miyorelaksan ilaçlar
15. Analjezikler, Anestezikler
16. Antiepileptikler
17. Antiparkinson ilaçlar
18. Trankilizanlar, uyku ilaçları ve diğer sinir sistemi ilaçları
19. Astım ilaçları
20. Soğuk algınlığı ve öksürük ilaçları
21. Kulak, burun ve göz ilaçları
22. Kanser ilaçları
23. Parantral solüsyonlar (LVP) olmak üzere 23 gruba ayrılmıştır.

#### **2.4. KONTROLLÜ SALIM SİSTEMLERİNİN TANIMI**

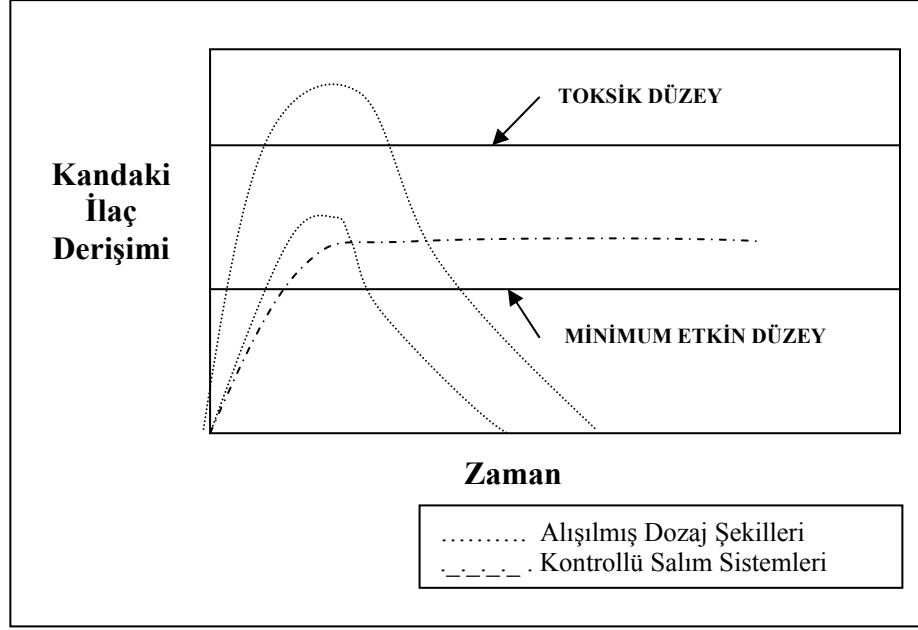
Uzun zamandır, ilacı vücudun belirli bölgelerine bırakabilen ya da uzun süreli ilaç salım hızını kontrol edebilen salım sistemlerinin düşü kurulmasına karşın, ancak son yıllarda bu tür sistemlerin geliştirilebilmesi mümkün olmuştur. Klasik ilaç kullanım şekillerinde ortaya çıkan sorunlar göz önüne alınırsa, salım sistemlerine olan ilginin son yıllarda önemli ölçüde artmasının nedeni kolayca anlaşılabilir. Halen, etken maddenin verilmesinde kullanılan klasik yöntemlerin çoğunda sık ve tekrarlanan dozlar gerekmektedir.

İlaç alanındaki çalışmaların asıl hedefi; ilaç dozunu minimuma indirmek, dozlama aralığını uzatmak, hastanın yan ve zararlı etkilerden etkilenmemesini sağlayarak yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu beklentilere en iyi yanıt veren sistemler “*kontrollü salım sistemleri*” dir. Kısa zaman içerisinde bu yeni ilaç salım sistemleri; kardiyoloji, oftalmoloji, endokrinoloji, onkoloji ve immünoloji dahil olmak üzere tıbbın hemen her dalında etkili olmuştur.

Organizma için gerekli olan etkin maddenin salım hızını kontrol ederek hedef hücreye bulaştıran sistemlere “*kontrollü salım sistemler*” adı verilir. Bir başka deyişle, kontrollü salım sistemleri ilacı taşıyan ve taşıdıkları ilacı istenilen hız ve sürede salabilen uygulama şekilleridir. Son yıllarda kontrollü salım sistemlerinin büyük bir hızla gelişimi, yalnızca sundukları avantajlara bağlanmamalıdır. Yeni bir ilacın geliştirilmesi ve patentinin alınması 10 yıldan daha uzun süren araştırma ve geliştirme faaliyetlerini gerektirir. Bu nedenle ilaç firmaları araştırmalarını, yeni ilaç geliştirmek yerine var olan ilaçların kullanım ömrünü ve etkinliğini uzatmaya yöneltirler. Bunun için kontrollü salım formülasyonları geliştirmektedirler. Bu alanda üretilen ilk ticari ürün, Spansules® olarak adlandırılmıştır. 1950’ li yılların başında geliştirilen bu ürün, oral yolla alınan ilaçların etki süresini uzatmak için tasarlanmış olup çözünebilir kaplama materyaline sahip küçük kürelerden oluşur. Çeşitli kalınlıklarda kaplamalar kullanılarak ilacın çözünme süresi değiştirilebilir. Böyle formülasyonlar “*geciktirilmiş salım ürünler*” olarak adlandırılır [10].

## **2.5. KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI**

İlaç alımında sıklıkla kullanılan klasik yöntemler, tablet/kapsüllerin ağızdan alımı ya da enjeksiyon şeklindedir. Bu tip alışılmış dozaj şekillerinde ilacın plazma düzeyini etkili dozda tutabilmek için ilacın sık ve tekrarlanan dozlarda alınması gerekmektedir. Kandaki ilaç düzeyinin zamana karşı değişimini gösteren Şekil 2.1 incelendiğinde ilaç alımını takiben, başlangıçta kandaki ilaç derişiminin bir süre arttığı daha sonra çok kısa bir süre sabit kalarak hızla azaldığı görülmektedir. Alışılmış dozaj şekillerinde ilaç alındıktan bir süre sonra konsantrasyon düşer ve yeni bir doz uygulanarak etkin madde-plazma düzeyi etkili alanda tutulmaya çalışılır, tedavi ancak bu işlemin birçok defa tekrarlanmasıyla sağlanabilir. Derişimin düşme süresi, ilacın metabolize edilme, parçalanma ya da etki alanından uzaklaşma gibi nedenlerle vücuda yararsız hale gelme hızına bağlıdır, bu nedenlerden dolayı ilacın kan plazmasındaki derişimi etkin düzeyin altına düşebilir veya güvenilir düzeyin (toksik bölge) üzerine çıkabilir.



**Şekil 2.1:** Kandaki ilaç derişiminin zamanla değişiminin kontrollü salım sistemleri ve alışılmış dozaj Şekilleri için karşılaştırılması

Etkin düzeyin altındaki ve toksik düzeydeki bölgeler yararlanılmamış ilaç miktarını ifade eder ve bu durum, hastada istenmeyen yan etkilere neden olur. Oysa kontrollü salım sistemlerinde belirli bir doz alındıktan sonra etkin madde plazma düzeyi istenilen sürede (10-12 saat, bir gün, bir hafta veya bir yıl) sabit kalır ve böylece hasta sık sık ilaç almaktan kurtulur, plazmanın etkin madde düzeyi değişmediği için de tedavi düşük dozda ve aynı seviyedeki aktif madde ile sağlanmış olur [10].

### 2.5.1. İlaçların Polimer/Lipit Sistemlerinden Salım Mekanizmaları

Kontrollü salım sistemleri membran veya matriks sistem olarak hazırlanır. *Membran sistemde* ilaç; toz veya çözeltili halinde veya bir sıvıda dispers edilmiş olarak membranla çevrilmiştir. İlacın kontrollü salımı bu membran tarafından denetlenir. *Matriks sistemlerde* ilaç; polimer bir yapı içinde dağıtılmış veya çözündürülmüştür ve ilacın salım hızı polimer matriks tarafından denetlenir.

İlaç, bir polimere ya da bir lipide (yağa) bağlandığı ya da kapsül Şekline getirildiğinde, ilaç güvenliği ve ilacın istenilen etkinliği sağlayabilme yeteneği büyük oranda arttırılabilir ve yeni tedaviler mümkün olur.

İlaçların polimer ya da lipit sistemlerinden salımı için dört genel mekanizma bulunmaktadır:

1. İlaçların sistemden difüzyonu,
2. Bir kimyasal ya da enzimatik reaksiyonla sistemin bozunmasını takiben ilaç salımı ya da ilaç molekülünün sistemden kopması,
3. Sistemin şişmesi ya da ozmoz yoluyla çözücü hareketlenmesi,
4. Fizyolojik bir gereksinime cevap olarak salımının gerçekleşmesidir.

Ayrıca bu mekanizmaların kombinasyonu da mümkündür [10].

#### **2.5.1.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler**

Rezervuar ya da zar kontrollü olarak adlandırılan ilaç salım cihazları ilacın ince bir polimerik zar (membran) ile çevrelendiği bir çekirdek görünümündedir. İlaç salımı zardan difüzyonla gerçekleşir. Bu sistemlerin çok sayıda ticari ürünü piyasada mevcuttur. Ocusert® adıyla bilinen ürün glokom hastalığının (körlüğe neden olan bir göz hastalığı) tedavisinde kullanılmak üzere pilokorpin isimli bir ilacı salan rezervuar sistemden ibarettir. Gözün alt boşluğuna yerleştirilerek kullanılan Ocusert® uzun süreli olarak sabit hızda pilokorpin salar. Rezervuar sistemler vücut içerisine yerleştirilerek kullanılmalarının yanı sıra deri üzerine yapıştırılarak da kullanılmaktadırlar.

İkinci kullanım “transdermal (deri geçişli) sistem” olarak adlandırılır ve bu tür cihazlarda, ilaç deri boyunca salınarak dolaşım sistemine karışır [10].

#### **2.5.1.2. Su-Geçiş Kontrollü Sistemler**

İlaç salım hızının suyun cihaz içerisine girişi ile kontrol edildiği sistemler “su geçiş-kontrollü sistemler” olarak adlandırılır. Bu tür cihazlar, ozmotik ya da şişebilen sistemler şeklinde tasarlanabilir. Ozmotik cihazda, ilaç, lazerle açılmış bir delikten dışarıya pompalanır. Sistemi çevreleyen yarı-geçirgen zar suyun içeri girişine izin verir, ancak ilacın dışarı çıkmasını engeller. Su, ilacın yarattığı ozmoz nedeniyle

sisteme taşınır ve sistem içerisindeki hacim artışının oluşturduğu basınç ilacı dışarı pompalar.

Şişebilen cihazlardaysa ilaç, kuru haldeyken camsı görünümüne sahip, hidrofilik (suyu seven) bir polimer içerisinde dağıtılır. Camsı kalıptan ilaç moleküllerinin difüzyonu son derece yavaş olduğu için salım gerçekleşmez. Ancak, böyle bir sistem sulu ortama yerleştirildiğinde, su matrisi şişirir ve böylelikle ilaç kolaylıkla polimerden dışarı atılır.

Şu ana kadar piyasaya sürülmüş iki tip ozmotik cihaz mevcuttur. Bunlardan ilki Osmet® olarak bilinen, yaklaşık 2,5 cm uzunluğunda ve 0,6 cm çapında bir kapsül şeklinde olup, hayvan dokusuna yerleştirilerek, seçilen bir ilacı kontrollü hızlarda salar. Oros® olarak adlandırılan ikinci tip cihaz ise ağızdan kullanımlar için düşünülmüştür. Cihaz, ilacı bir tablet içerisine sıkıştırıp, yarı-geçirgen bir zarla kaplayarak ve lazerle bir çıkış deliği açarak hazırlanmıştır.

Çok sayıda şişebilen sistem geliştirilmesine karşın, yalnızca Geomatrix® adıyla bilinen ürün piyasaya sürülmüştür. Bu cihazda ilaç, şişebilen bir polimerde dağıtılmış ve tablet haline sıkıştırılmış durumdadır. Cihazın iki kenarıysa suyu-geçirmeyen bir polimerle kaplanmıştır. Bu kaplama, matrisin şişmesini azaltarak salım hızını düzenlemektedir [10].

### **2.5.1.3. Kimyasal Kontrollü Sistemler**

Kimyasal-kontrollü ilaç salım sistemlerinin bir türünde; ilaç, polimer zincirine kovalent yolla bağlanmıştır. Bu cihaz, deri altına yerleştirilerek ya da damar içine enjeksiyonla vücudun belirli bölgesine hedeflenerek kullanılır. İlaç salımı, kovalent bağların kimyasal ya da enzimatik yolla kopması sonucu gerçekleşir. İlaçların suda çözünebilen polimerlere kimyasal olarak bağlanması, ilaçlara “dokuya hedefleme” ve “bağışıklık eksikliğinin azaltılması” gibi yeni özellikler sağlar. Örneğin, adenzin deaminaz (ADA) ve asparajinaz gibi yüksek molekül ağırlıklı proteinler poli(etilen glikol)’ e bağlanarak hem biyolojik yarı ömürleri uzatılmış, hem de bağışıklık eksiklikleri azaltılmıştır. Bu cihazlar akut lösemi ve ADA eksikliği ile ilgili bağışıklık sistemi hastalıkları için yeni tedaviler sunar. Polimerik ilaç



konjugantlarının herhangi bir hastalıklı dokuya (örneğin tümör) hedeflendiği uygulamalarda, ilaçlar böbrek tarafından parçalanıp yok edilebilen suda çözünebilir, biyouyumlu polimerlere kimyasal olarak bağlanır ve hedefe ulaşıldığında zincirden kopar. Bu yaklaşım çok sayıda kanser kemoterapisinde kullanılmakta ve “pasif hedefleme” olarak adlandırılmaktadır. İlaçların belirli dokulara aktif olarak hedeflenmesi, polimerik ilaç konjugantının dokudaki hücre-yüzey almaçları tarafından tanınacak bir molekülle (antikor, karbonhidrat gibi) birleştirilmesiyle sağlanır. Klinik çalışmaları sürdürülen bu yaklaşımın zorluğu, spesifik hedefleme moleküllerinin bulunmasındadır.

Vücut içerisinde bozunarak zararsız, küçük moleküllere dönüşebilen polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı “biyobozunan sistemler”, rezervuar ya da monolitik sistemlere benzer olarak tasarlanabilirler; en büyük fark ilacı çevreleyen zarın ya da ilacın dağıldığı kalıbın biyobozunur olmasıdır. Bu tür sistemlerde polimer bozundukça salım gerçekleşir, ya da salım bittikten sonra polimer bozunarak vücuttan uzaklaşır. Biyobozunur sistemlerin en önemli avantajı, uygulama sonrası vücuttan uzaklaştırılmaları için cerrahi bir müdahalenin gerekli olmayışıdır.

İlacın biyobozunur polimer zarla çevrildiği sistemler gebeliği önleyici hormonların salımında kullanılmaktadır. Capronor olarak bilinen en gelişmiş cihaz, biyobozunur poli( $\epsilon$ -kaprolakton) kapsül içerisinde levonorgestrel kontraseptik (gebelik önleyici) steroidini içermektedir. Cihaz, sabit hızlarda bir yıl süreyle levonorgestrel salımını sağlamak için tasarlanmıştır ve üç yılda tamamiyle bozunmaktadır [10].

#### **2.5.1.4. Ayarlanabilen Sistemler**

Ayarlanmış sistemler, dışarıdan ayarlanan ve kendi kendine ayarlanabilen sistemler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Mekanik pompalar dışarıdan ayarlanan sistemlerin en gelişmiş olanlarıdır. Bu pompalar rezervuar bir sistemden (depodan) bir sonda yardımıyla ilacı vücuda dağıtırlar. Pompalar vücut dışında taşınabilir ya da vücudun uygun bir bölgesine yerleştirilebilir. Şeker hastalarında, kandaki glikoz seviyesine göre insülin salımını kontrol eden sistemler en önemli uygulamadır. Dışarıda ayarlama, manyetik alan ya da ultrason ile de yapılabilir. Polimer matris içerisine ilacın yanısıra küçük manyetik küreler yerleştirilerek hazırlanan sisteme dışarıdan

manyetik alan uygulandığında ilaç difüzyonla salınır. Ultrason, biyobozunabilir polimerlere uygulanmış, bozunma hızının ve ilaç salımının belirgin bir biçimde arttığı görülmüştür.

Kendi kendine ayarlanabilen sistemlerse “substrat-duyarlı” ya da “çevre-duyarlı” olarak tasarlanabilirler. Substrat-duyarlı sistemler, belirli bir dış moleküle karşı cevap olarak bir ilacın salımını başlatabilen salım sistemleridir. Bu sistemin bir örneği uyuşturucu bağımlılığının tedavisi için geliştirilmiştir ve normalde ilaç salmayan, ancak morfine maruz kaldığında bir narkotik madde olan naltrexone’ u salan, vücuda yerleştirilebilen bir sistemdir.

Çevre-duyarlı sistemler, sıcaklık, pH gibi dış ortam koşulları değiştirildiğinde cevap olarak ilaç salımını gerçekleştirirler. Sistem tasarımı “akıllı polimerler” olarak adlandırılan polimerlerin kullanımını gerektirir. Poli(N-izopropil akrilamit) bazlı sıcaklık-duyarlı sentezlenerek ilaç salım sistemlerindeki kullanılabilirlikleri araştırılmıştır, sıcaklığın tersinir olarak değiştirilmesiyle salım hızlarının ayarlanabileceği gösterilmiştir. pH-duyarlı polimerlerse mide için zararlı ilaçların bağırsakta salınması amacıyla kullanılmaktadır. Mide pH’ ında ( $pH < 2,0$ ) büzüşen jeller, bağırsaklarda ( $pH > 7,0$ ) şişerek ilacı salarlar. Bunun tersi bir uygulamadaysa, düşük pH’ ta şişebilen polimerlerden kötü tatlı ilaçların salımı gerçekleştirilmektedir. Ağızın nötral pH’ ında ( $pH = 7,0$ ) polimer düşük şişme derecesine sahiptir ve içerisindeki ilaç salınmaz, midenin asidik ortamında ise pH düşer ve ilaç salınır [10].

### **2.5.2. Kontrollü Salım Sistemlerinin Hedeflendirilmesi**

Kontrollü salım sistemlerinde hedeflendirmenin amacı, konvansiyonel tedavide gözlenen olumsuzlukları elimine etmek ya da en aza indirmek, hücresel düzeylere taşınmayı arttırmak, ilaçların dolaşımında ya da diğer biyolojik sıvılardaki konsantrasyonunu ve salım kinetiklerini optimize etmek, ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştirmek, düşük ya da yüksek dozlarda etkin ve güvenli tedavi sağlamak, toksik özellikleri gidermek veya en aza indirmek, ilaçların stabilitesini arttırmak ve vücudun diğer bölgelerinde herhangi bir istenmeyen etkileşmeye neden olmadan hedef bölgede istenilen düzeyde farmakolojik yanıt elde etmektir [11].

### 2.5.2.1. Hedeflendirilen İlaç Taşıyıcı Sistemlerin İdeal Özellikleri [11]

Hedeflendirilen sistemlerin özellikleri, biyolojik, ilaca ve taşıyıcıya ilişkin özellikler olmak üzere üç grupta toplanmış ve Tablo 2.1’ de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1:** Hedeflendirilen ilaç taşıyıcı sistemlerin ideal özellikleri [11]

<b>Biyolojik Faktörler</b>	<b>İlaca İlişkin Faktörler</b>	<b>Taşıyıcıya İlişkin Faktörler</b>
Hedefe vasküler taşıma	Kontrollü salım frekansı	Biyolojik olarak geçimli olması
Hedefe yerleşme	Hedefe ulaşmadan salımın olmaması	Biyoparçalanır olması
Endotele geçiş	İlacın istenen düzeyde olması	Maliyetin etkin olması
Hedefe ilaç dağılımı		Dozaj şeklinde fiziksel ve kimyasal olarak dayanıklı olması
Salımın kontrolü		

## 2.6. İLAÇ SALIM YOLLARI

İlacın salım yolu, terapötik sonucu doğrudan etkiler. Kontrollü salım sistemleri için en fazla kullanılan ilaç verilme yolları oral ve parantral yollar olup son zamanlarda transdermal yol da her geçen gün önem kazanmaktadır. Son zamanlarda biyoteknoloji ürünü pek çok terapötik peptit ve proteinin biyofiziksel ve biyokimyasal özellikleri verilme yolu ve ilaç tasarımında göz önünde tutulmaktadır.

Aşağıda ilaç salım yolları ile ilgili ticari olarak piyasada mevcut kontrollü salım sistemlerinden örnekler verilmiştir [10].

### 2.6.1. Transdermal Yolla Salım

Deri, çoğu ilaçlar için geçirgen değildir. Ancak küçük lipofilik (yağ dostu) ilaçlar düşük hızlarda deriden geçebilirler. Transdermal uygulama, özellikle ağız yoluyla

alındığında karaciğer tarafından yok edilen ilaçların salımına olanak sağlar. Sigara bağımlılığının tedavisinde kullanılan nikotin salın transdermal sistemlerin 12 haftalık kullanım süresi sonunda kişilerin sigarayı bırakmasında etkili olduğu görülmüştür. Transdermal ilaç taşıma sistemleri, tedavi etkisinin fazla oluşu, güvenlik ve hastaların uyumu açısından diğer sistemlere göre avantajlıdır. Bu yüzden kontrollü ilaç salım sistemleri ile ilgili piyasaya sürülen ilaçların çoğu transdermal ilaç taşıma sistemleridir [10].

### **2.6.2. Oral Yolla Salım**

Küçük moleküllerin oral yolla verilmesi, ilaç salımı için en sık kullanılan yöntemdir. Mide pH' ında çözünmeyen, ancak ince bağırsağın daha yüksek pH' ında çözünen emülsiyonlar, süspansiyonlar ya da kaplamalar gibi ilaç katkı kompleksleri geliştirilmiş bulunmaktadır. Ancak, protein ve peptit ilaçlar gibi büyük molekül yapılarının ağız yoluyla salımı henüz çözülememiş bir problemdir. Bu tür ilaçlar genelde enjeksiyon şeklinde kullanılırlar. Ağızdan kullanımın daha cazip ve uygun bir yol olacağına bilinmesine karşın çeşitli güçlükler söz konusudur. En önemli sorun, proteinlerin midedeki gastrik enzimler ve incebağırsaktaki pankreatik enzimler tarafından sindirilmesidir. Uygun çözüme, ilaçların mide ve incebağırsaktaki sindirimini engelleyecek ve sindirim enzimlerinin çok az olduğu kalın bağırsakta (kolon) salımını sağlayacak taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesidir. Bu tür taşıyıcı sistemlerin yalnızca pH-duyarlı hidrojellerden hazırlanması yeterli değildir; çünkü ince ve kalın bağırsağın pH' ları yaklaşık aynı (ince bağırsak için pH=4,8-8,2; kalın bağırsak için pH=7-8). Önerilen yöntem, yalnızca kalın bağırsakta mevcut mikrobiyal enzimler yardımıyla parçalanarak ilacı salacak polimerik taşıyıcıların hazırlanmasıdır. Bu çözüm, yalnızca protein ve peptit ilaçlar için değil, ülseratif kolit gibi kalın bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılan düşük molekül ağırlıklı ilaçların salımı için de yararlı ve "kolon-spesifik ilaç salımı" olarak adlandırılmaktadır. Başta dekstran olmak üzere çeşitli doğal polimerler ve bazı sentetik polimerlerle hazırlanan bu tür sistemlerin kullanılabilirliği halen araştırılmaktadır.

Ayrıca, etkin ilaç salımı için ilacın mide-bağırsak sisteminde kalış süresini uzatmak üzere bağırsak mukozasına yapışmasını sağlayacak “yapıştırıcı polimerlerin” kullanıldığı sistemler de geliştirilmektedir [10].

### **2.6.3. Akciğerlere Salım**

Astım gibi solunumla ilgili hastalıkların tedavisinde akciğere yerel salım gerçekleştirilmektedir. Akciğerlerin alveol içeren kısmı, geniş yüzey alanı, ince doku tabakası ve sınırlı miktarda proteolitik (protein parçalayıcı) enzim içermesi gibi avantajları nedeniyle ilaç salımı için son derece uygun bir bölgedir. Günümüzde kullanılan akciğer salım sistemlerinin çoğu ilacı sıvı formda salar ve çevresel açıdan tehlikeli kloroflorokarbon (CFC) taşıyıcılarla birlikte kullanılır. Ayrıca, tekrarlanabilir şekilde ve etkili salım sağlayamazlar. Genelde ilacın % 10'undan azı akciğere ulaşır ve ilaçların birkaç saatte bir alınması gereklidir. Bu problemleri çözmeye yönelik olarak geliştirilen yeni ilaç salım sistemleri CFC taşıyıcılar içermez ve önceden programlanmış nefes alma hız ve hacim değerine uygun olarak sıvı ilaç formülasyonlarını çok küçük deliklerden (2,5 mikron çapında) kontrollü biçimde salarlar [10].

### **2.6.4. Diğer Yollardan Salım**

Gebelikten korunma için vajinal yolla ilaç salan sistemler geliştirilmiştir. Genelde bu sistemler altı ay kullanılır ve bir haftalık dönemlerle çıkartılır. Son yıllarda vajinaya dolaysız olarak antikor salan polimerik salım cihazları tasarlanmıştır ve bu cihazlar hamileliğin yanı sıra, cinsel yolla iletilen hastalıklara karşı da koruma sağlamış bulunmaktadır.

Göz de sürekli salım için uygun bir bölgedir. Bunun bir örneği, glokom tedavisi için bir hafta süreyle yavaş bir şekilde pilocarpine adlı ilacı salan etilenvinil asetat kopolimerinden oluşan Ocusert® isimli kontrollü salım cihazıdır.

Burun, büyük moleküllerin salımı için önemlidir. Biyoadeziv kitosan mikroküreler kullanılarak çeşitli ilaçların burunda kalış süreleri uzatılmıştır. Buna ilk olarak pozitif yüklü kitosan, burun epitel hücreleri ile etkileşip burun mukozasındaki sıkı bağları

geçici bir süre için zayıflatarak ilaç geçirgenliğini arttırmaktadır. Bu yaklaşım insülin salımı için klinik deneme sürecindedir.

Beyne ilaç salımı, sıkı bağlantılarla biraraya gelen endotel hücrelerin oluşturduğu “kan beyin bariyeri” nedeni ile oldukça zordur. Bu bariyeri geçebilen birkaç peptit ve besin dışında yalnızca düşük molekül ağırlıklı, yağda çözünebilen ilaçların salımı gerçekleşebilir [10].

## **2.7. Kontrollü Salım Sistemlerinin Tıp Alanındaki Uygulamalarının İlaç Şekillerine Üstünlükleri**

### **2.7.1. Etkin Maddenin Plazma Düzeyinin Belirlenen Süre Sabit Kalması**

Alışılmış dozaj şekillerinde, ilacı plazma düzeyinde etkili dozda tutabilmek için ilacın sıklıkla alınması gerekmektedir. Örneğin alışılmış dozaj şekli alındıktan bir süre sonra, etkin maddenin plazma konsantrasyonu yükselmeye başlar ve kısa bir süre sonra konsantrasyon düşer ve yeni bir doz alınması gerekir. Kontrollü salım sistemlerinde ise belirli bir doz alındıktan sonra, etkin madde plazma düzeyi istenilen süre sabit kalır ve hasta sık sık ilaç almaktan kurtulur.

### **2.7.2. In Vivo Yarılanma Ömrü Kısa Olan Etkin Maddelerin Parçalanmasının Önlenmesi ve Yarılanma Ömrünün Uzaması**

Kontrollü salım sistemi ile verilen etkin madde kapalı bir sistem içinde olduğu için, bulunduğu ortam koşullarından etkilenmez. Kontrollü salım sistemleri, bir bilgisayar gibi önceden programlanan hız ve düzeyde salım yaparlar ve ortam şartlarından etkilenmezler. Bu durum, hastalar arası farklılıkları en aza indirir. Oysa alışılmış dozaj şekilleri ortam şartlarından etkilenir.

### **2.7.3. Kontrollü Salım Sistemlerinin Hedeflendirilebilmesi**

Etkin madde, tedavisi istenilen bölgeye, organa, dokuya veya hücreye gönderilebilmektedir. Bugün henüz hedeflemede istenilen noktaya gelinememiş olsa da başarılı sonuçlar alınmıştır.

#### **2.7.4. Hastaların Yaşam Kalitesini Arttırması**

Tedavi sırasında etkin maddenin yan ve toksik etkilerinin görülmemesi, sık sık ilaç alımına gereksinim duyulmaması, hastaya ve hasta bakımı yapan kişilere büyük kolaylık sağlamaktadır [4].

#### **2.8. Kontrollü Salım Sistemlerinin Sakıncaları ve Yararları**

Kontrollü salım sistemleri bugün birçok hastalığın tedavisinde başarılı olarak kullanılmaktadır. Ancak bu sistemlerin yararları yanı sıra bazı sakıncaları da vardır:

- Kontrollü salım sistemlerinden birçoğunun yapı taşı polimerlerdir ve ilaç salım hız ve süreleri polimerlerle ayarlanır, amacına ve ilacın özelliklerine göre bir veya birkaç polimer kullanarak sistem hazırlanır. Bazen polimerlerin sorun çıkarma olasılığı vardır.
- Üretim sırasında veya sonrasında oluşabilecek çatlaklar nedeniyle sistemin güvenilirliği de garanti edilemez. Bu çatlaklar, ilaç vücuda verildikten sonra istenilen anda salımın istenilen anda durdurulamamasına sebep olurlar.
- Her ilacın kontrollü salım sistemi hazırlanamayacağı gibi, her ilaca uygun tek bir hazırlama yöntemi de yoktur. Kullanılan etkin maddenin yapısına ve özelliklerine göre hazırlama yöntemi belirlenir. Örneğin, dozu fazla olan etkin maddelerin (sülfonamidler vb.) kontrollü salım sistemi hazırlanamaz.
- Yarılanma ömrü çok kısa olan ilaçlar için uygun bir dozlama şekli değildir. Yarılanma ömrü çok uzun olan ilaçların da zaten kontrollü salım şeklini hazırlamaya gerek yoktur. Yarılanma ömrü 4 saat civarında olan ilaçlar bu sistem için en uygun ilaçlardır.

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin yararları ise şunlardır:

- Kontrollü salım sistemlerinde belirli bir doz alındıktan sonra tedavi edici oranda ilacın plazma düzeyi, istenilen süre (10-12 saat, bir gün, bir hafta veya bir yıl) sabit kalır ve böylece hasta sık sık ilaç almaktan kurtulur ve tedavi oldukça düşük dozlarla sağlanabilir.

- Düşük dozlarla tedavi sağlanabildiği için ilacın yan ve toksik etkileri azalır veya tamamen ortadan kalkar. Antikanser ilaçlarda bu durum çok belirgindir.
- Kontrollü salım sistemleri hedef bölgeye yönlendirilebilir. Bu sistemlerle etkin madde, tedavisi istenen bölgeye, organa, dokuya veya hücreye ulaştırılabilir ve böylece zararlı etkiler azaltılabilir.
- Hastaların yaşam kalitesi artar ve hasta bakımı kolaylaşır. Tedavi sırasında ilacın yan ve toksik etkilerinin görülmemesi, sık sık ilaç alınmaması hastaya rahatlık ve hasta bakımı yapan kişilere kolaylık sağlar.
- Hastaya uygulanacak ilaç rejimine hastanın uyumunu sağlayacak şekilde gerekli dozaj miktarı ayarlanabilir.
- Kontrollü salım sistemi ile uygulanmakta olan etkin madde kapalı bir sistemde bulunduğu için ortam koşullarından etkilenmez.

Ancak, yine de bu tür sistemler geliştirilirken ilacı taşıyan malzemelerin ya da bozunma ürünlerinin toksisitesi, hızlı ilaç salımı gibi diğer güvenlik hususları, sistemin kendisinden ya da vücuda yerleşiminden kaynaklanan rahatsızlık, ilaç taşıyıcı malzemeler ya da üretim süreci nedeniyle sistem maliyetinin artışı gibi noktalar göz önünde bulundurulmalıdır [12].

## **2.9. Kontrollü Salım Sistemlerinin Diğer Kullanım Alanları**

Bugün kontrollü salım sistemleri birçok alanda kullanılmakta ve başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

Nükleer tıpta radyoaktif işaretlenmiş ilaç taşıyıcı sistemler teşhis, tedavi ve araştırma amacıyla kullanılmaktadır.

Kontrollü salım sistemleri kozmetikte deri yolu ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanılan başlıca sistemler emülsiyonlar (klasik, çoklu ve mikroemülsiyonlar), lipozomlar, mikro ve nano katı lipit partiküller ve mikrosüngerlerdir.

Veteriner tedavide kullanılan kontrollü salım sistemler temelde insanlarda kullanılanlarla benzerlik gösterir. Ancak hayvanın ağırlığı ve fizyolojik özellikleri



farklı olduğu için salım sistemlerinde de farklılıklar vardır. Bu sistemler oral, oküler, vajinal, transdermal, implant ve enjeksiyonluk dozaj şekilleridir [12].

## **2.10. Kontrollü Salım Sistemleri Teknolojisinin Geleceği**

Kontrollü salım sistemlerinin geleceği, protein kimyasının ve hücre biyolojisinin prensiplerinin yeterli derecede aydınlatılması yanı sıra değişik fonksiyonları olan polimerlerin geliştirilmesine de bağlıdır.

İlaç salımı disiplinlerarası bir alandır. Malzeme bilimcileri, mühendisler, biyologlar ve eczacılar konuyla ilgili kavramları geliştirip, bunları klinik uygulamaya dönüştürmektedirler. Önümüzdeki yıllarda mevcut eğilim hızlanarak sürecek ve ilaçları daha etkili şekilde kullanmaya olanak verecek farmasötik formların (kontrollü salın tablet ve kapsüller başta olmak üzere) geliştirilmesi ve üzerinde halen yoğun araştırma yapılan “yönlendirilmiş ilaçların” uygulamaya girmesi artacaktır. Henüz araştırma geliştirme safhasında olan şekil ve yöntemlerin de gelecek 20 yılda pazara ulaşımı beklenilmektedir.

Bugün ilaç araştırmalarında geline nokta, 21. yüzyılda hücre ve moleküler biyoloji alanlarındaki yeni gelişmelerin, protein ve peptit yapıların ve genlerin tedavide kullanımını önemli derecede arttıracaktır ve hatta bu moleküllerin biyolojik aktivitesini bozmadan yapılacak küçük değişimlerle, doğrudan vücutta tedavisine gereksinim duyulan yere gönderilebileceklerinin ip uçlarını taşımaktadır.

İmmünoloji ve insan genomuyla ilgili ilerlemeler, belirli bölgelere ilaç salımını gerçekleştirebilecek hedefleme moleküllerinin türlerini aydınlatacaktır. Bileşim kimyasındaki ilerlemeler yeni biyomateryallerin geliştirilmesinde kullanılacaktır. Mikroelektronik ve nanoteknolojideki ilerlemeler, kan dolaşımına karışıp kimyasal ve fiziksel işlevleri gerçekleştirecek çok küçük robotların yapılmasını sağlayacaktır. Bağırsak, akciğer ve deri gibi vücudun farklı girişlerinden iletim mekanizmalarının anlaşılması, yeni ilaç salım stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır [10, 11].

## 2.11. KONTROLLÜ İLAÇ SALIMINA İLİŞKİN ÖRNEK ÇALIŞMALAR

Literatürde “Kontrollü İlaç Salımı” na ilişkin pek çok çalışma bulunmaktadır. Yapılan kaynak tarama çalışması sonunda derlenen bilgilerden seçilen araştırma sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

Palazzo ve arkadaşları 2005’ te yaptıkları çalışmada, farklı gözenek derecelerindeki (%40 ve %60) sentetik hidroksiapatit parçacıklarının kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılabilirliğini araştırmışlardır. Parçacık gözeneklerinin etkisi, ilacın sterik olarak engellenmesi ve ilacın başlangıç konsantrasyon miktarı gibi durumların ilaç salımındaki rolünü İbuprofen-lysine ve Hidrokortizon Na-süksinat gibi antiinflamatuvar ilaçlar kullanarak incelemiştir. Seramik parçacıklarına, hazırladıkları ilaç çözeltilerini (2 mg/ml ve 20 mg/ml) iyice emdirdikten sonra ilaç yüklü bu parçacıkları 37 °C’ de 48 saat kurutup 0,1 M fosfat tampon çözeltisinde 37 °C ve pH 7,4’ te bekleterek ve belli zaman aralıklarında numuneler çekerek kontrollü salımları ölçmüşlerdir. Deneysel olarak elde ettikleri sonuçları Sonlu Elemanlar Metodu (FEM) ile buldukları teorik sonuçlarla karşılaştırarak benzer veriler bulduklarını görmüşlerdir. Deneysel olarak kantitatif analiz için UV Görünür Alan Spektrofotometresi kullanmışlardır. Elde edilen sonuçlara göre; daha az gözeneye sahip hidroksiapatit parçacıklarının (%40) daha az yüzey alanına sahip olmasından dolayı, ilacın HA iç yapısına ulaşmadan yüzeyde tutunmasını göz önüne alarak salımın daha fazla olduğunu görmüşlerdir. Ayrıca sterik olarak İbuprofen-lysine’ e göre daha engelli olan Hidrokortizon Na-süksinatın salımının daha az olduğunu ve başlangıç ilaç konsantrasyonu arttıkça başlangıçtaki salımın da buna paralel olarak arttığını bulmuşlardır [13].

Barroug ve Glimcher 2002’ de yaptıkları çalışmada anti-tümör ilacı Cisplatin (CDDP)’ in sulu ortamda sentetik hidroksiapatit partiküllerine bağlanma ve salınma karakteristiklerini incelemiştir. Adsorpsiyon deneylerini üç farklı tampon çözeltide PH=7.4, T=24 °C ve 10 mM konsantrasyonda gerçekleştirmişler, çözeltilerin içine 10 mg HA atarak PB ve TB’ de 16-19 saat, % 0,9 NaCl içeren PBS’ de 40 saat beklettikten sonra santrifüj ederek adsorplanan cisplatin miktarlarını hesaplamışlardır. Yine üç tampon çözeltide adsorpsiyon deneylerini gerçekleştirerek denge konsantrasyonunu hesapladıktan sonra Freundlich izotermelerini elde

etmişlerdir. HA kristallerinden cisplatinin desorpsiyonu için ilaç yüklenmiş HA' ları üç ayrı tampon çözeltisinde 46 saat bekletmişler ve zamana karşı salınan Pt miktarlarını AAS ile ölçmüşlerdir. Barroug ve Glimcher yürüttükleri bu deneyler sonucunda cisplatinin adsorpsiyon ve desorpsiyonunun sulu ortamın iyonik bileşimine bağlı olduğunu, adsorpsiyonun PB ve TB' de, desorpsiyonun ise PBS' de daha hızlı ve fazla olduğunu, Cl<sup>-</sup> iyonları varlığının adsorpsiyonu azalttığını, bununla beraber desorpsiyonu arttırdığını tespit etmişlerdir [14].

Barroug ve arkadaşları 2004' te yaptıkları çalışmada adsorbanın kristal yapısındaki farklılığın ve çözelti sıcaklığının adsorpsiyon ve desorpsiyon üzerine etkilerini incelemişlerdir. Bu amaçla adsorban olarak üç farklı kristal yapıdaki sentetik HA parçacıklarını (zayıf kristal yapılı, iyi kristal yapılı, karbonatlı HA), ilaç olarak anti-tümör ilacı Cisplatin' i, adsorpsiyon deneyleri için PB ve desorpsiyon deneyleri için % 0,9 NaCl içeren PBS çözeltilerini, çözelti sıcaklığı olarak da 24 ve 37 °C' yi kullanmışlar ve Pt konsantrasyonlarını Alevli Atomik Adsorpsiyon Spektrumunda ölçmüşlerdir. Yürüttükleri deneyler sonucunda sıcaklık arttıkça ve adsorban yapısındaki kristallik azaldıkça adsorpsiyonun arttığını, desorpsiyonun ise sıcaklık arttıkça çok az değiştiğini, en az kristal yapıda olan HA' dan salımın en yavaş şekilde gerçekleştiğini tespit etmişlerdir [15].

Queiroz ve arkadaşları 2001' de yaptıkları çalışmada bir β-laktam antibiyotiği olan Na-ampisilinin sentetik HA ve GR-HA kompozitleri (HA-2,5G ve HA-7,5G) üzerine adsorpsiyonunu incelemişlerdir. Adsorpsiyon deneylerini 37 °C' de 7 saat süreyle sürekli karıştırarak gerçekleştirmişler ve kantitatif analiz için UV Görünür Alan Spektrofotometresini kullanmışlardır (λ=230 nm). Çözelti başlangıç konsantrasyonunun adsorpsiyona etkisini de araştırmışlar, bu amaçla üç farklı konsantrasyonda Na-ampisilin çözeltisi hazırlamışlardır (1, 5, 10 mg/ml). İlaç salımı için, rezervuardan pompayla çözeltilerin çekilip akış içine bırakıldığı ve fraksiyonlar halinde toplandığı bir sistem kullanmışlardır. Yürüttükleri deneyler sonucunda; HA' nın GR-HA' dan daha iyi adsorban olduğunu, bunun nedeni olarak da HA yapısında bulunan OH<sup>-</sup> gruplarının Na-ampisilindeki NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> gibi iyonlarla köprü oluşturduğu halde, HA-GR kompozitinin mikroyapısında bulunan β-TCP (trikalsiyum fosfat)' in OH<sup>-</sup> içermemesinden dolayı bunu gerçekleştiremediğini belirtmişlerdir. Ayrıca çözelti başlangıç konsantrasyonu arttıkça adsorpsiyonun

arttığını, bununla beraber GR-HA' nın ilacı daha iyi saldıgını, ancak her iki HA' nın da adsorplanan ilacın tamamını salabildiğini ve XPS analizi ile yüzeyde hiç Nampisilin kalmadığını tespit etmişlerdir [16].

Matsumoto ve arkadaşları 2004' te yaptıkları çalışmada sentetik HA parçacıklarının, proteinin kontrollü salımında kullanılma olasılığını incelemişlerdir. Model protein olarak cytochrome c kullanmışlar ve HA parçacıkları üzerine adsorpsiyonunu araştırmışlardır. Bu amaçla farklı sıcaklıklarda (T=40 °C, 60 °C, 80 °C) sentetik HA sentezlemişler, düşük sıcaklıkta sentezlenen HA parçacıklarının daha düşük kristallik gösterdiğini, daha fazla yüzey alanına sahip olduğunu ve bunun da adsorplanan protein miktarını etkilediğini bulmuşlardır. Adsorpsiyon deneylerini 37 °C' de 4 saat süreyle sürekli karıştırarak gerçekleştirmişler ve kantitatif analiz için BCA Protein Assay cihazı kullanmışlardır ( $\lambda=562$  nm). Protein salımı için ise farklı pH' larda (pH=4 ve 7) asetik tampon çözeltiler kullanmışlar, pH' ı az olan çözeltide, HA üzerinde adsorplanan proteinin daha fazla salındığını, ayrıca farklı sıcaklıklarda sentezlenen HA' lardan salınan miktarların da her bir durumda farklılık gösterdiğini keşfetmişlerdir [17].

Murugan ve Panduranga 2002' de yaptıkları çalışmada CHA' nın ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılmasını arttırmak için uygun bir metod geliştirmişlerdir. CHA' nın yüzeyini redoks başlatıcıları kullanılarak glisidilmetakrilate ile kaplayarak modifiye etmişlerdir. Bir antibiyotik olan Gentamisin' in, yüzeyi değiştirilmiş ve değiştirilmemiş CHA (UCHA ve SCHA) üzerine adsorpsiyonunu incelemişler ve sonuçları karşılaştırmışlardır. Adsorpsiyon deneylerini PBS' de pH=7,4 ve T=37 °C' de 12 saat süreyle gerçekleştirmişler ve adsorplanan ilaç miktarlarını UV Görünür Alan Spektrofotometre' de  $\lambda=257$  nm' de ölçüm olarak hesaplamışlardır. İlaç yüklü CHA' ları çözeltiden süzüp bir gece oda sıcaklığında beklettikten sonra salımını yine PBS' de pH=7,4 ve T=37 °C' de SCHA için 12 gün, UCHA için 9 gün süreyle ölçmüşlerdir. Yaptıkları deneyler sonucunda yüzeyi değiştirilmiş olan CHA' nın (SCHA) adsorpsiyon kabiliyetinin daha fazla olduğunu, SCHA' nın Gentamisin' in amino ve epoksi grupları ile etkileşiminin daha fazla olmasından dolayı ilacın SCHA' dan salımının daha uzun sürede gerçekleştiğini keşfetmişlerdir [18].

### 3. BİYOMALZEMELER

#### 3.1. Biyomalzemelerin Tanımı ve Tarihçesi

Günümüzde büyük ilerlemelerin kaydedildiği bilim dallarından biri olan “biyomalzeme bilimi” nde, biyolojik sistemlerle etkileştiğinde uyum sağlayabilecek yeni malzemelerin geliştirilmesi için yoğun çaba harcanmaktadır. *Biyomalzemeler*, insan vücudundaki canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek ya da desteklemek amacıyla kullanılan doğal ya da sentetik malzemeler olup, sürekli olarak veya belli aralıklarla vücut akışkanlarıyla (örneğin kan) temas etmektedirler [19].

Bilimsel anlamda yeni bir alan olmasına karşın, uygulama açısından biyomalzeme kullanımı tarihin çok eski zamanlarına kadar uzanmaktadır. Mısır mumyalarında bulunan yapay göz, burun ve dişler bunun en güzel kanıtlarıdır. Altının diş hekimliğinde kullanımı, 2000 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. Bronz ve bakır kemik implantlarının kullanımı ise, Milat’ tan önceye kadar gitmektedir. Bakır iyonunun vücudu zehirleyici etkisine karşın 19. yüzyıl ortalarına kadar daha uygun malzeme bulunamadığından, bu implantların kullanımı devam etmiştir. 19. yüzyıl ortasından itibaren yabancı malzemelerin vücut içerisinde kullanımına yönelik ciddi ilerlemeler kaydedilmiştir. Örneğin 1880’ de fildişi protezler vücuda yerleştirilmiş, ilk metal protez ise, vityum alaşımından 1938’ de üretilmiştir. 1960’ lara kadar kullanılan bu protezler, metal korozyona uğradığında ciddi tehlikeler yaratması nedeniyle 1972’ de alumina ve zirkonya isimli iki seramik yapı, herhangi bir biyolojik olumsuzluk yaratmaksızın kullanılmaya başlanmıştır, ancak inert yapıdaki bu seramikler dokuya bağlanamadıklarından dolayı çok çabuk zayıflamışlardır. Aynı yıllarda Hench tarafından geliştirilen biyoaktif seramikler (örneğin biyocam ve hidroksiapatit) ile bu problem çözülmüştür [19].

İlk başarılı sentetik implantlar, iskeletteki kırıkların tedavisinde kullanılan kemik plakalarıdır. Bunu 1950’ lerde kan damarlarının değişimi ve yapay kalp vanalarının geliştirilmesi, 1960’ larda da kalça protezleri izlemiştir. Kalp ile ilgili cihazlarda

esnek yapılı sentetik bir polimer olan poliüretan kullanılırken, kalça protezlerinde paslanmaz çelik öne geçmiştir. Bunun yanı sıra, ilk olarak 1937’ de diş hekimliğinde kullanılmaya başlanan poli(metilmetakrilat) (diş akriliği olarak da bilinir) ve yüksek molekül ağırlıklı polietilen de kalça protezi olarak kullanılmıştır. II. Dünya Savaşı’ ndan sonra, paraflüt bezi (Vinyon N adıyla bilinen poliamid) damar protezlerinde kullanılmıştır. 1970’ lerde ilk sentetik, bozunur yapıdaki ameliyat ipliği, poli(glikolikasit)’ den üretilmiştir. Kısacası, son 30 yılda 40’ ı aşkın metal, seramik ve polimer, vücudun 40’ dan fazla değişik parçasının onarımı ve yenilenmesi için kullanılmıştır. Biyomalzemeler, yalnızca implant olarak değil, ekstrakorporeal cihazlarda (vücut dışına yerleştirilen ama vücutla etkileşim halindeki cihazlar), çeşitli eczacılık ürünlerinde ve teşhis kitlerinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde, yüzlerce firma tarafından çok sayıda biyomalzeme üretilmektedir. 2700’ ü aşkın çeşitte tıbbi cihaz, 2500 kadar farklı teşhis ürünü ve yaklaşık 39.000 civarında değişik eczacılık ürünü, bu teknolojinin en büyük pazarını oluşturmaktadır. Ancak, halen biyomalzemedeki kaynaklanan aşılammamış sorunlar da bulunmaktadır. Bunların çözümünde doku mühendisliği ve gen tedavisi alternatif yaklaşımlar sunmaktadırlar. Özellikle nanoteknoloji, bilişim teknolojileri ve fabrikasyon yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak daha mükemmel biyomalzemelerin geliştirilmesi hedeflenmektedir [19].

Biyomalzemeler temel olarak tıbbi uygulamalarda kullanılmalarına karşın, biyoteknolojik alandaki kullanımları da göz ardı edilmemelidir. Bunlar arasında hücre teknolojisinde hücre ve hücresel ürün üretiminde destek malzeme olarak, atık su arıtımında adsorban malzeme olarak, biyosensörlerde, biyoayırma işlemlerinde, enzim, doku, hücre gibi biyoaktif maddelerin immobilizasyonunda ve biyoçiplerdeki kullanımları sayılabilmektedir. Tablo 3.1’ de implant cihazlarda kullanılan doğal ve sentetik biyomalzemeler görülmektedir [19].

**Tablo 3.1.** İmplant cihazlarda kullanılan doğal ve sentetik biyomalzemeler

<b>UYGULAMA ALANI</b>	<b>MALZEME TÜRÜ</b>
<b>İskelet Sistemi</b> Eklemler Kırık kemik uçlarını tespit için kullanılan ince metal levhalar Kemik dolgu maddesi Kemikte oluşan şekil bozukluklarının tedavisinde Yapay tendon ve bağlar Diş implantları	Titanyum, Titanyum-Alüminyum-Vanadyum alaşımları Paslanmaz çelik, kobalt-krom alaşımları Poli (metil metakrilat) PMMA Hidroksiapatit Teflon, poli (etilen teraftalat) Titanyum, alümina, kalsiyum fosfat
<b>Kalp-Damar Sistemi</b> Kan damarı protezleri Kalp kapakçıkları Kataterler	Poli (etilen teraftalat), teflon, poliüretan Paslanmaz çelik, karbon Silikon kauçuk, teflon, poliüretan
<b>Organlar</b> Yapay kalp	Poliüretan
<b>Duyu Organları</b> İç kulak kanalında Göz içi lensler Kontakt lensler Kornea bandajı	Platin elektrotlar PMMA, silikon kauçuk, hidrojel Silikon-akrilat, hidrojel Kolajen, hidrojel

### 3.2. Biyomalzemelerin Sınıflandırılması

Biyomalzemeler; metaller ve metal alaşımları, biyopolimerler, kompozitler, biyoseramikler ve doğal malzemeler olmak üzere beş gruba ayrılmaktadır.

#### 3.2.1. Metaller ve Metal Alaşımları

Kristal yapıları ve sahip oldukları güçlü metalik bağlar nedeniyle üstün mekanik özellikler taşıyan ve yüklere karşı yüksek mukavemet gösteren metal ve metal

alaşımlarının biyomalzeme alanındaki payı oldukça büyüktür. Bir yandan ortopedik uygulamalarda eklem protezi ve kemik yenileme malzemesi olarak kullanılırken, diğer yandan yüz ve çene cerrahisinde, örneğin diş implantı gibi, ya da kalp-damar cerrahisinde yapay kalp parçaları, vana, kalp kapakçığı olarak da kullanılmaktadırlar. Metallerin biyomalzeme pazarındaki en büyük payını ise teşhis ve tedavi amaçlı aygıtların metalik aksamaları oluşturmaktadır.

İnsan vücudunda kullanılmak üzere geliştirilen ilk metal, “Sherman-Vanadyum Çeliği” dir. Günümüzde biyomalzeme üretiminde kullanılan başlıca metaller ve metal alaşımları demir, bakır, krom, kobalt, nikel, titanyum, düşük karbonlu paslanmaz çelik, altın, kobalt-krom alaşımları ve titanyum-alüminyum-vanadyum alaşımlarıdır ve az miktarda kullanılmak koşuluyla canlı vücuduna uygunluk göstermektedirler. Metaller, sağlamlıkları, şekillendirilebilir olmaları ve yıpranmaya karşı dirençli olmaları nedeniyle biyomalzeme olarak uygulamalarda tercih edilmektedirler. Metallerin olumsuz yanlarıysa, korozyona uğramaları, dokulara göre çok sert olmaları, yüksek yoğunlukları ve alerjik doku reaksiyonlarına neden olabilecek metal iyonu salımına sebep olmalarıdır. Metallerin biyolojik ortama uygunluğu, vücut içerisinde korozyona uğramalarıyla ilgilidir. Korozyon, metallerin çevreleriyle istenmeyen bir kimyasal reaksiyona girerek oksijen, hidroksit ve diğer başka bileşikler oluşturarak bozunmasıdır. İnsan vücudundaki akışkan; su, çözünmüş oksijen, klorür ve hidroksit gibi çeşitli iyonlar içermektedir. Bu nedenle, insan vücudu biyomalzeme olarak kullanılan metaller için oldukça korozif bir ortamdır. Malzeme, korozyon sonucunda zayıflamakta, daha da önemlisi korozyon ürünleri doku içerisine girerek hücrelere zarar vermektedir [19, 20].

### **3.2.2. Biyopolimerler**

Vücudun büyük bir yüzdesinin su olması ve dokuların oldukça esnek bir yapıda bulunması, buna karşılık metal ve seramiklerin esnek olmaması, aksine sert yapıda olması ve özellikle yoğunluklarının suya göre çok yüksek olması hatırlanırsa, polimerlerin biyomalzeme olarak kullanımının iyi bir seçenek olduğu açıkça görülmektedir. Polimerlerin yoğunluklarının dokuların yoğunluk değerlerine çok yakın olmaları yanında çok değişik bileşimlerde ve şekillerde (lif, film, jel, boncuk, nanopartikül) hazırlanabilmeleri, bu malzemelerin biyomalzeme olarak geniş



kullanım alanına sahip olmalarını sağlamaktadır. Polietilen (PE), poliüretan (PU), politetrafloroetilen (PTFE), poliasetal (PA), polimetilmetakrilat (PMMA), polietilenteraftalat (PET), silikon kauçuk (SR), polisülfon (PS), polilaktik asit (PLA) ve poliglikolik asit (PGA) gibi çok sayıda polimer, tıbbi uygulamalarda kullanılmaktadırlar ve her malzemenin kendine özgü uygulama alanı mevcuttur. Esneklik ve kararlılıklarından dolayı kontakt lenslerde, kontrollü ilaç salım sistemlerinde, parmak eklemleri, kan damarı, kalp kapakçıkları, göğüs implantları, dış kulak, çene ve burun implantları protezlerinde yaygın olarak tercih edilmektedirler. Ne var ki, bazı uygulamalar için-örneğin, ortopedik alanda-mekanik dayanımları zayıftır. Ayrıca, sıvıları yapısına alarak şişebilmekte ya da istenmeyen zehirli ürünler (monomerler, antioksidanlar gibi) salgılayabilmektedirler. Tablo 3.2’ de bazı biyopolimerlerin kullanım alanları görülmektedir [19, 20].

**Tablo 3.2.** Bazı biyopolimerlerin kullanım alanları

<b>Polimer tipi</b>	<b>Kullanım alanları</b>
Silikonlar	Yumuşak doku (göğüs, yanak vb.), kan ve sıvı boruları, kalp destek cihazları, implant kaplamaları, yarı geçirgen ve yumuşak kontakt lensler, kontrollü ilaç salımı
Polietilen (PE)	Eklemler
Polimetil metakrilat	Sert kontakt lensler, intraoküler lensler, diş dolguları, kemik yapıştırıcıları
Polivinil klorür (PVC)	Tıbbi borular, sıvı ve kan torbaları
Polietilen teraftalat (PET)	Kan damarları, kalp kapakçık halkası örtüsü
Poliüretan (PU)	Kalp destek cihazları, kanla temas yüzeyleri
Polihidroksietil metakrilat	Yumuşak kontakt lensler, yanık örtüleri, biyoelektrodlar, kontrollü ilaç salımı
Polivinil piroolidon	Kan hacmini arttırıcı, yumuşak kontakt lensler
Polisiyano akrilatlar	Yumuşak ve sert doku yapıştırıcıları

### 3.2.3. Kompozitler

Dokular genel olarak sert ve yumuşak dokular olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Sert dokulara örnek olarak kemik ve diş, yumuşak dokulara örnek olarak kan damarları, deri ve bağlar verilebilir. Yapısal uyumluluk düşünüldüğünde, metaller ya da seramikler sert doku uygulamaları için, polimerlerse yumuşak doku uygulamaları için seçilebilmektedir. Metaller ve seramiklerin “elastik modül” ile tanımlanan sertlik dereceleri, insan vücudundaki sert dokulara oranla 10-20 kat daha fazla olmaktadır. Ortopedik cerrahide karşılaşılan en önemli problemlerden biri, kemikle metal ya da seramik implantın sertlik derecesinin birbirini tutmamasıdır. Kemik ve implanta binen yükün paylaşılması, doğrudan bu malzemelerin sertliğiyle ilgilidir. İmplantın sertlik derecesinin, temasta olduğu dokularla aynı olacak şekilde ayarlanması, kemikte oluşacak deformasyonları engellemektedir. Kullanımdaki tüm bu olumsuzlukları ortadan kaldırmak amacıyla, liflerle güçlendirilmiş polimerik malzemeler, yani polimer kompozitler alternatif olarak sunulmaktadır. “Kompozit”, farklı kimyasal yapıdaki iki ya da daha fazla sayıda malzemenin, sınırlarını ve özelliklerini koruyarak oluşturduğu çok fazlı malzeme olarak tanımlanmaktadır. Dolayısıyla kompozit malzeme, kendisini oluşturan bileşenlerden birinin tek başına sahip olamadığı özelliklere sahip olmaktadır. Kompozit malzeme, “matris” olarak adlandırılan bir malzeme içerisine çeşitli güçlendirici malzemelerin katılmasıyla hazırlanmaktadır. Matris olarak çeşitli polimerler, güçlendirici olaraksa çoğunlukla cam, karbon ya da polimer lifler, bazen de mika ve çeşitli toz seramikler kullanılmaktadır. Kompozitler, yüksek dayanıma ve düşük elastik modülüne sahip olduklarından, özellikle ortopedik uygulamalar için öngörülmektedir. Ayrıca, kompozit malzemenin bileşimi değiştirilerek, implantın vücuttaki kullanım alanlarına göre mekanik ve fizyolojik şartlara uyum sağlaması kolaylaştırılabilmektedir. Açıkça görülüyor ki, kompozit malzemeler, homojen malzemelere oranla, yapısal uyumluluğun sağlanması açısından daha avantajlıdır. Polimer kompozitlerin sağlayabileceği diğer üstünlükler, korozyona direnç, metal yorgunluğunun ve metal iyonları iyonlarının salımının görülmemesi ve kırılabilirliğin azalmasıdır. Metal iyonları örneğin nikel ve krom salımı, implantı zayıflatmaktan başka, alerjik reaksiyonlara da neden olmaktadır. Kompozitler, ortopedi ve diş hekimliği uygulamaları dışında, yumuşak doku implantı olarak da kullanılmaktadırlar. En yaygın olarak kullanılan kompozitler, karbon-karbon kompozitlerdir [19].

### 3.2.4. Biyoseramikler

Milyonlarca yıl öncesinde ateşin keşfiyle, kilin seramik çanak çömleğe dönüştürülmesi, insan topluluklarının göçebe avcılıktan yerleşik tarımsal yaşama geçişinde en büyük faktör olmuştur. Seramiklerin insan yaşamında yarattığı bir diğer büyük devrimse, geçtiğimiz 40 yılda vücudun zarar gören veya işlevini kaybeden parçalarının tamiri, yeniden yapılandırılması ya da yerini alması için özel tasarımı seramiklerin geliştirilmesi ve kullanımıyla gerçekleşmiştir. Bu amaçla kullanılan seramikler, “biyoseramikler” olarak adlandırılmaktadır. Bu tür biyomalzemeler, biyoinert ve biyoaktif olmak üzere iki grupta incelenmektedir.

Biyoinert seramikler, buldukları fizyolojik ortamda kimyasal açıdan oldukça karardır ve bu malzemelerle bunları çevreleyen doku arasında hiçbir bağlanma oluşmamaktadır. Doku, bu inert biyoseramiğin etrafında çok ince bir lifsi membran oluşturarak implant malzemeyi sarmaktadır. Bu sınıf malzeme için alumina ( $Al_2O_3$ ) ve zirkonya ( $ZrO_2$ ) gibi oksit seramikler ve karbon (C) örnek verilebilir. Alümina ve zirkonya, mükemmel korozyon dirençleri, biyolojik uyumlulukları ve gösterdikleri yüksek mukavemet nedeniyle kalça protezlerinde ve diş implantlarında kullanılmaktadırlar. Karbon ise kimyasal ve mekanik yapısı nedeniyle kemik, kırıldak, tendon, bağ ve kan damarı gibi hasar görmüş biyolojik yapıların yenilenmesinde kısmen veya bütün olarak kullanılmaktadır.

Biyoaktif seramikler ise, doku ve implant arasında kimyasal bağ oluşumuna izin veren seramiklerdir. Kalsiyum-fosfat seramikleri ile cam ve cam-seramikler biyoaktif seramiklere örnektir. *Kalsiyum-fosfat seramikleri*; kalsiyum ve fosfat atomlarının çoklu oksitleri şeklindeki yapılardır ve hidroksiapatit,  $Ca_5(PO_4)_3OH$ , trikalsiyum fosfat,  $Ca_3(PO_4)_2$  (emilebilir) ve oktakalsiyum fosfat  $Ca_8(PO_4)_6(OH)_2$  bu yapılara örnek verilebilir. Kalsiyum fosfat bazlı biyoseramikler tıpta ve dişçilikte 20 yıldan beri kullanılmaktadır. Bu malzemeler, ortopedik kaplamalar ve diş implantlarında, yüz kemiklerinde, kulak kemiklerinde, kalça ve diz protezlerinde “kemik tozu” olarak kullanılmaktadırlar. Kalsiyum fosfat seramiklerin sinterlenmesi genellikle 1000-1500 °C’ de gerçekleşmekte ve bunu istenilen şekle sıkıştırma izlemektedir. Tüm kalsiyum fosfat seramikleri değişen hızlarda biyolojik olarak bozunmaktadırlar. Kalsiyum fosfat seramikleri, gözenekli yapıda da hazırlanabilmektedir. Bu gözenekli

seramik implantların en büyük avantajı; kemik, seramik malzemenin gözenekleri içerisinde büyüdüğünde, oluşan ara yüzeyin mekanik açıdan yüksek kararlılığa sahip olmasıdır. Gözenekli implantlar kemik oluşumu için yapı iskelesi olarak kullanılmaktadırlar. Kemik kırıklarını doldurmak için gözenekli sentetik kalsiyum fosfat seramikler kullanılırken, diş implantlarında kaplama olarak gözenekli hidroksiapatit malzeme tercih edilmektedir. *Cam ve cam-seramikler* ise silika ( $\text{SiO}_2$ ) temelli seramiklerdir. Cam seramikler Lityum/Alüminyum veya Magnezyum/Alüminyum kristalleri içeren camlardır. Biyocamdaysa silika gruplarının bazıları kalsiyum, fosfor veya sodyum ile yer değiştirmiştir ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{CaO}$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ). Böylece doku ve implant arasında kimyasal bağlanma gerçekleşir [19, 20].

### 3.2.5. Doğal Malzemeler

Hayvan veya bitkilerden elde edilen birçok malzeme de günümüzde biyomalzeme olarak kullanılmaktadır. İmplant malzeme olarak doğal malzeme kullanımının en büyük avantajı, vücut ortamında biyolojik olarak mükemmel uyum göstermeleridir. Sentetik malzemelerle karşılaştırıldığında, doğal malzemeler genellikle zehirlilik problemi göstermemektedirler. Ayrıca dokudaki iyileşme ve onarıma yardımcı olabilecek özel proteinleri ve diğer kimyasal sinyalleri taşıyabilmektedirler.

Vücutta en yaygın olarak kullanılan doğal malzeme kollajendir. Genellikle lifsi yapıda bulunan kollajen karakteristik bir üçlü yapıya sahiptir ve memeli canlılarda bulunan en yaygın proteindir. Kemik, tendonlar, bağlar vb. gibi bağlayıcı dokuları oluşturan en önemli bileşenlerden biridir. Vücut içine implante edilen kollajen, kollajenaz olarak bilinen enzimler yardımıyla veya bulunduğu doku içinde şeklini değiştirerek ayrışmaktadır. Yeni dokuların gelişiminde yapı iskeleti olarak görev yapmaktadır. Vücutta kullanılan diğer doğal malzemeler ise jelatin, keratin, fibrinojen, elastin ve dekstrandır [20].

### **3.3. Biyomalzemelerden Beklenen Temel Özellikler**

#### **3.3.1. Biyouyumluluk**

Biyomalzemeler, insan vücudunun çok değişken koşullara sahip olan ortamında kullanılmaktadırlar. Araştırmacılar, “biyomalzeme” ve “biyouyumluluk” terimlerini, malzemelerin biyolojik performanslarını belirtmek için kullanmışlardır. Biyouyumlu olan malzemeler, biyomalzeme olarak adlandırılmış ve biyouyumluluk; uygulama sırasında malzemenin vücut sistemine uygun cevap verebilme yeteneği olarak tanımlanmıştır. Biyouyumluluk, bir biyomalzemenin en önemli özelliğidir. Biyouyumlu, yani ‘vücutla uyuşabilir’ bir biyomalzeme, kendisini çevreleyen dokuların normal değişimlerine engel olmayan ve dokuda istenmeyen tepkiler (iltihaplanma, pıhtı oluşumu, vb) meydana getirmeyen malzemedir. Tanım biraz daha genişletilerek, biyomalzemenin yapısal ve yüzey uyumluluğu ayrı ayrı ifade edilmiştir. Yüzey uyumluluğu, bir biyomalzemenin vücut dokularına fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak uygun olmasıdır. Yapısal uyumluluk ise, malzemenin vücut dokularının mekanik davranışlarına sağladığı optimum uyumdur. Biyouyumluluğu yüksek olan malzemeler, bedene yerleştirilebilir cihazların hazırlanmasında kullanılmaktadırlar. Ancak halen mükemmel biyouyumluluğa sahip bir malzeme sentezi gerçekleştirilebilmiş değildir [19].

#### **3.3.2. Kemiğe Yakın Elastik ve Mekanik Özellikler**

Cerrahi implantların tasarımı için biyouyumluluktan sonra en önemli özelliklerden birisi de kemik ile özelliklerin uyuşması gereğidir. Elastik modülü ancak bir kat büyük nakil malzemeleri bile gerilimle karşılandığında, görülecek elastik cevabın uyuşmamasına neden olur [20].

#### **3.3.3. Korozyon Dayanımı**

Cerrahi nakillerde dikkat edilmesi gereken en önemli konulardan birisi korozyondur. Yüksek döngülü gerilimler ve korozivitesi yüksek sıvılar, biyomalzemeleri etkilemektedir. Vücut ortamı, metaller için yüksek korozyon koşulları oluşturacak dinamik bir ortamdır. Metaller korozyona uğradığında oluşacak ürünler, bünye için

alerjik ve kanserojenik tehlike oluşturmaktadırlar. Uygulanan cerrahi nakil malzemelerin mümkün olduğunca korozyon vermeyecek şekilde uygulanması büyük zorunluluktur [20].

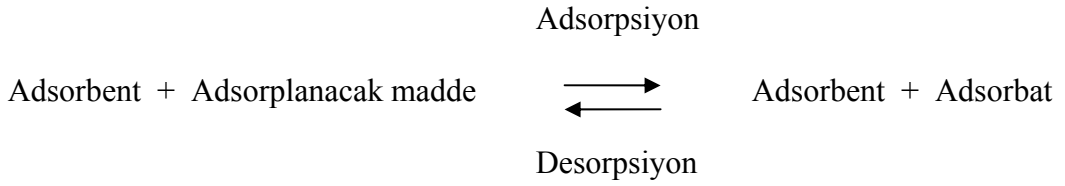
#### **3.3.4. Uygun Dizayn**

Bütün bu özelliklere sahip mükemmel bir biyomalzeme bile doğru tasarlanmadığı takdirde umulmadık hasarlara neden olabilmektedir. Bu nedenle kullanılacak olan biyomalzemenin vücutla uyuşacak optimum tasarımı oldukça önemlidir [20].

## 4. ADSORPSİYON YÖNTEMİ

### 4.1. Adsorpsiyon Yöntemi Hakkında Genel Bilgi

Bir katı-sıvı sınır yüzeyindeki konsantrasyonun değişmesi olayına *adsorpsiyon* denir. Konsantrasyonun artışı halinde *pozitif adsorpsiyon*, azalışı halinde *negatif adsorpsiyon* denir. Yüzeyde konsantrasyonu artmış olan bileşiğe *adsorplanmış madde (adsorbat)*, adsorplayan maddeye de *adsorbent (adsorban)* ya da *adsorplayıcı madde* adı verilir. *Desorpsiyon* ise adsorpsiyon işleminin tersi olup, adsorbatın adsorbent yüzeyinden sıvı faza geçmesi olarak tanımlanmaktadır ve adsorbentlerin geri kazanımı ile tekrar kullanımını sağlamaktadır. Adsorpsiyon ve desorpsiyon tanımı aşağıdaki eşitlikle basit bir şekilde gösterilmektedir:



Adsorbentlerin başlangıçtaki performanslarının kaybolması deaktivasyon olarak isimlendirilmektedir. Desorpsiyon sonrası adsorbent üzerinde kalan adsorbentlerin gaz veya CO<sub>2</sub> ile (900 °C' de) tekrar aktif hale getirilmesine *reaktivasyon* denilmektedir.

Adsorpsiyon olayı maddenin sınır yüzeyinde moleküller arasındaki kuvvetlerin denkleşmemiş olmasından ileri gelir. Adsorpsiyon olayı ile absorpsiyon olayını birbirine karıştırmamak gerekir. Absorpsiyon olayında, absorplanan madde absorplayıcı maddenin içine doğru yayılır. Örneğin suyun bir sünger tarafından, su buharının kalsiyum klorür tarafından soğurulması absorpsiyon olaylarıdır. Absorpsiyonda madde cismin içine doğru yayılır, adsorpsiyonda ise sınır yüzeyinde bir birikme olur. Sorpsiyon terimi ise hem adsorpsiyon hem de absorpsiyon için kullanılmaktadır [21].

Bir çözeltilde bulunan adsorbatın adsorbent tarafından adsorplanması işlemi başlıca 4 aşamada gerçekleşmektedir:

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

Adsorpsiyon kendiliğinden olan bir olay olduğundan, serbest enerji değişimi negatiftir. ( $\Delta G < 0$ ). Bu olayda moleküller katı yüzeyinde, gaz içindeki veya çözülmüş haldeki durumlarına göre daha düzenli bir biçimlenmeye sahip olduklarından, aynı zamanda serbestlik derecesi de azaldığından entropi değişimi de negatiftir. ( $\Delta S < 0$ ). Bu durumda aşağıdaki termodinamik bağıntıya göre sabit sıcaklıkta (T), entalpi değişimi ( $\Delta H$ ) her zaman negatiftir.

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$$

Böylece adsorpsiyon her zaman ısı veren (ekzotermik), adsorpsiyonun tersi olan desorpsiyon ise ısı alan (endotermik) bir olaydır. Adsorpsiyon ısısı, adsorbent ile adsorplanan madde arasındaki etkileşimi meydana getiren kuvvetlerin büyüklüğünün bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Bir adsorbent bir karışım ile temas ettirildiğinde, karışımı meydana getiren değişik türdeki moleküllerin adsorpsiyon enerjilerine bağlı olarak, adsorbent üzerindeki derişimleri farklı olur. Bu özellikten yararlanarak gazların gazlardan, sıvıların sıvılardan ve çözünenlerin çözeltilerden ayrılması sağlanabilir. Ancak, adsorpsiyonla iki komponentin birbirinden mutlak olarak ayrılması, adsorpsiyon bir denge olayı şeklinde gerçekleştiğinden ve her iki komponent de adsorplandığı için, olanaksızdır. Aynı durum ekstraksiyon ve rektifikasyon için de geçerlidir. Pratikte ise, sözü edilen diğer yöntemlerle karşılaştırılırsa, adsorplama ile normal çalışma şartlarında tatmin edici bir ayırma yapmak mümkün olur [21].



Adsorpsiyonu etkileyen bazı faktörler şunlardır:

- i. **pH:** Hidronyum ve hidroksil iyonları kuvvetle adsorbe olduklarından, diğer iyonların adsorpsiyonu çözelti pH' ından etkilenir. Ayrıca asidik veya bazik bileşiklerin iyonizasyon derecesi de adsorpsiyonu etkiler.
- ii. **Sıcaklık:** Adsorpsiyon işlemi genellikle ısı veren bir tepkime biçiminde gerçekleşir. Bu nedenle azalan sıcaklık ile adsorpsiyon büyüklüğü artar. Açığa çıkan ısının genellikle fiziksel adsorpsiyonda yoğunlaşma veya kristalizasyon ısıları mertebesinde, kimyasal adsorpsiyonda ise kimyasal reaksiyon ısıları mertebesinde olduğu bilinmektedir.
- iii. **Yüzey alanı:** Adsorpsiyon bir yüzey işlemi olduğundan, spesifik yüzey alanı ile orantılıdır. Adsorplayıcının partikül boyutunun küçük, yüzey alanının geniş ve gözenekli yapıda olması adsorpsiyonu artırır [22].

#### 4.2. Adsorbent Türleri ve Genel Özellikleri [21]

Hemen her katı bir adsorbent olarak kabul edilebilirse de, endüstriyel olarak kullanılan adsorbentlerin sayısı kısıtlıdır. *Bir adsorbentin endüstriyel amaçla kullanılabilmesi için;*

- Büyük miktarlarda bulunabilmesi,
- Ucuz olması,
- Fiziksel olarak sağlam olması,
- Kimyasal tepkimelere girmemesi,
- Rejenere edilerek tekrar kullanılabilmesi,
- Adsorplaması düşünülen bileşiklere karşı yüksek adsorplama kapasitesinin olması,
- Bir karışımdan ayrılması istenen madde veya maddelere karşı seçicilik göstermesi gerekir.

Bugün birçok adsorptif saflaştırma ve ayırma işlemi, özel olarak geliştirilmiş adsorbentler ile yapılmaktadır. Endüstriyel olarak kullanılan başlıca adsorbentler şunlardır:

- Aktif karbon
- Aktif alümina
- Silikajel
- Bentonit
- Zeolitler (moleküler elek)

Katı yüzünde toplanan madde miktarı, adsorpsiyon olayının meydana geldiği alan ile doğru orantılı olduğundan, endüstriyel adsorbentler gözenekli yapıdadır ve özgül yüzey alanları büyüktür. Adsorplanan maddenin büyük bir kısmı, gözeneklerin meydana getirdiği iç yüzey arasında adsorplanır. Adsorbentlerin dış yüzeyine adsorplanan madde, toplam maddenin ancak %1' i kadardır. Adsorbentler, saflaştırma ve ayırma proseslerinde genellikle sabit yataklar şeklinde kullanılmaktadır. Bu uygulamalarda basınç düşmesinin az olabilmesi için adsorbentlerin granül, boncuk veya silindirik parçalar halinde olması gerekmektedir.

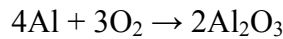
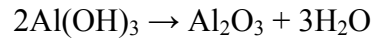
#### **4.2.1. Aktif Karbon**

Aktif karbon, büyük kristal formu ve oldukça geniş iç gözenek yapısı ile karbonlu adsorbanlar ailesini tanımlamada kullanılan genel bir terimdir. İnsan sağlığına zararsız, kullanışlı ürünler olup, kömürümsü, oldukça yüksek bir gözenekliliğe ve iç yüzey alanına sahiptirler. Aktif karbon; odun, turba, linyit, pirinç kabuğu, fındık kabuğu, hindistan cevizi kabuğu, kemik, meyve kabukları, kömür vb. gibi karbon içeren çeşitli maddelerden elde edilmektedir. Genellikle bu maddelerin 600-700 °C' ye ısıtılarak karbonize edilmesi, daha sonra buhar, karbondioksit veya hava ile kontrollü olarak oksitlenerek, bir gözenek sistemi oluşturulması sonucunda üretilmektedir. Aktif karbonun iç yüzeyi (aktifleştirilmiş yüzey) çoğunlukla BET yüzeyi olarak ( $m^2/g$ ) ifade edilmekte ve yüzey alanı  $N_2$  gazı kullanılarak ölçülmektedir. Su arıtımında kullanılan aktif karbon taneciklerinin iç yüzey alanının yaklaşık 1000-1500  $m^2/g$  olması istenmektedir. Kirlilik oluşturan maddeler, aktif karbonun yüzeyinde tutulacağından, yüzey alanının büyüklüğü kirliliklerin giderilmesinde oldukça etkili bir faktördür. Prensip olarak, yüzey alanı ne kadar büyükse, adsorpsiyon merkezlerinin sayısının da o kadar büyük olduğu düşünülmektedir [23].

Aktif karbonun en yaygın uygulama alanı, suyun içinde bulunan ve suyun özelliklerini bozan bileşenlerin (organik madde, renk, koku, tat vb.) giderimine yöneliktir. Aktif karbon ayrıca gıda endüstrisinde (glikoz, nişasta, şeker şurupları, yağlarda vb.) renk ve koku veren bileşenlerin gideriminde, ilaç endüstrisinde saflaştırmada, baca gazlarından ağır metallerin uzaklaştırılmasında, solunum aygıtlarında (maskeler) kimyasal gazlardan korunmada kullanılır [24].

#### 4.2.2. Aktif Alümina

Aktif alümina ( $Al_2O_3$ ), yarı kristal yapıda, granüler, yüksek poroziteli, kurutucu olarak ticari amaçlı kullanılan inorganik bir adsorbenttir. Ticari adıyla aktif alümina olarak bilinir ve doğada boksit minerali halinde bulunur. Aktif alümina metodu, malzeme olarak geri dönüşümlüdür. Alüminyum hidroksitinin ısıtılarak nemin uzaklaştırılmasından veya alüminyum metalinin havada yakılmasından elde edilir.



Alümina, dünyada en çok kullanılan oksit maddeleri arasındadır. Dünya alümina üretiminin % 90' dan fazlası yüksek saflıkta son ürün temin eden Bayer teknolojisi ile yapılmaktadır. Su buharlarının kurutulması amacıyla ve desikant olarak kullanılmaktadırlar. Molekül eleği zeolitlerden daha yüksek kapasiteye sahiptirler, ancak gazlardaki eser miktardaki suların uzaklaştırılmasında zeolit kadar etkili değildir. Yüzey alanları  $80-100 \text{ m}^2/\text{g}$ ' dir. Aktif alümina, sulardan florür iyonu giderimi amacıyla, uzun yıllardan beri "contact beds" olarak adlandırılan, aktif alümina temas yatakları ve temas kolonları şeklinde kullanılmaktadır, çünkü florür iyonu, yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu sulu ortam canlı hayatına ve içme sularında standart değerinin üzerinde bulunması ile de konsantrasyona bağlı olarak, dişlerde kalıcı lekeler, iskelet sisteminde florosis hastalığına ve ileri boyutta toksik etkilere sebep olmaktadır. Aktif alüminanın rejenerasyonu genellikle kostik, sülfürik asit, hidroklorik asit ile yapılmaktadır. Genel uygulamada kostik ile rejenerasyon tercih edilmektedir. Kostik ile rejenerasyon sonrasında, yatak, sülfürik asit ile nötralize edilmektedir [9].

#### 4.2.3. Silikajel

Sert granüler yapıda, oldukça gözenekli, hidrofilik bir adsorbenttir. SiO<sub>2</sub>' nin amorf halidir. Sodyum silikat çözeltisinin asitle muamele edilerek jel şeklinde çöktürülmesiyle sentetik olarak elde edilmektedir. Yüksek adsorplama kapasitesine ve iyi bir yüzey alanına (800 m<sup>2</sup>/g) sahiptir. Hava ve diğer gazların kurutulmasında ve hidrokarbonların fraksiyonlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Kendi ağırlığının % 40' ı kadar su adsorplama kabiliyetine sahiptir, desikant olarak işlev görmektedir. Rejenerasyon sonucunda tekrar tekrar kullanılabilir [25].

#### 4.2.4. Bentonit

Bentonit, smektit grubu kil minerallerinden olup % 80' den fazla montmorillonit içermektedir ve üç tabakalı kristal yapıya sahip olup şişme özelliği bulunmaktadır. Smektit grubundaki killerin teorik formülü [Al<sub>4</sub>Si<sub>8</sub>O<sub>20</sub>(OH)<sub>4</sub>].nH<sub>2</sub>O. Volkanik kül veya tuf gibi camsı volkanik malzemenin kimyasal ayrışması ve bozuşması ile ortaya çıkan yaklaşık 2 mikron gibi oldukça küçük kristaller halindeki kil minerallerinden (başlıca montmorillonit) oluşan ve büyük oranda koloidal silisten meydana gelen bentonit; yumuşak, şekillenebilir, gözenekli ve açık renkli bir kildir. BET yüzey alanı 800 m<sup>2</sup>/g' dır. Birim tabakalar arasındaki bağların zayıf olması nedeniyle tabaka aralarına değişik iyonlar, organik moleküller ve su girerek bentonitlere adsorpsiyon ve absorpsiyon özelliği kazandırmaktadır [26].

Bentonitler, kimyasal özelliklerinden çok fiziksel özelliklerinden dolayı gıda, ilaç, seramik, kağıt, sabun, yağ, boya gibi pek çok sanayi dalında yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar. Sanayide bu denli tercih edilmelerinin sebebi; su ile karıştırılınca koloidal yapı göstermeleri, partiküllerin elektrik yüklü olmaları, gelişmiş sıvı emme yetenekleri, suda çok fazla şişebilmeleri, boyutlarının küçük yüzey alanlarının büyük olması, yüksek plastisite ile adsorpsiyon yeteneğine sahip olmalarıdır. Kullanım alanlarının başında seramik sanayii gelmektedir. Bağlayıcı ve ince taneli olmalarından dolayı döküm ve paketleme sanayinde kum taneciklerini bağlayıcı olarak kullanılmaktadırlar. Adsorbe edebilme özelliklerinden dolayı boya, mürekkep, emaye sanayinde; bulanıklık veren maddeleri floküle edebilmelerinden dolayı şarap, bira ve meyve suyu yapımında tercih edilmektedirler. Bitkisel yemeklik

yağ üretimi sırasında alkali arıtma prosesinden çıkan yağ içinde bulunan karoten, ksantofil, likopen, klorofil gibi renkli organik pigmentlerin ağartma ile uzaklaştırılmasında kullanılmaktadırlar. Dolgu maddesi olarak ilaç sanayinde, diş macunu ve bazı kozmetik ürünlerde; katyon değiştirebilme özelliklerinden dolayı gübre yapımında ve inşaat sektöründe oldukça çok tüketilmektedirler [27].

#### 4.2.5. Zeolit

Zeolit, doğal ya da yapay, kristal yapılı, mikro gözenekli, sulu alümino silikat bileşenlerine verilen genel isim olup, ilk olarak 1756 yılında İsveçli minerolog Fredrick Cronstedt tarafından bulunmuştur. Zeolit sözcüğü; bu kristallerin yapısında bulunan suyun, ısıtma sırasında neden olduğu köpürmeden dolayı Yunanca “kaynayan taş” (“zein” ve “lithos” kelimelerinden) anlamına gelmektedir. BET yüzey alanı  $900 \text{ m}^2/\text{g}$ ’dır.

Zeolitler alkali ve toprak alkali metal katyonu içeren kristal yapıya sahip sulu alümina silikatlarıdır. Genel olarak yapısal formülleri  $M_{x/n}Al_2O_3 \cdot xSiO_2 \cdot yH_2O$  şeklindedir. Burada M;  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Ba^{++}$ ,  $Mg^{++}$  gibi n değerlikli bir katyondur.

Zeolitlerin başlıca fiziksel ve kimyasal özellikleri olan; iyon değişikliği yapabilme, adsorpsiyon ve buna bağlı moleküler elek yapısı, silis içeriği, ayrıca tortul zeolitlerde açık renkli olma, hafiflik ve küçük kristallerin gözenek yapısı, bunların çok çeşitli endüstriyel alanlarda kullanılmalarına imkan sağlamaktadır. Adsorplayıcı, yani gaz veya buharı tutan katı denilince akla ilk gelen minerallerin başında doğal zeolitler gelmektedir. Zeolitlerin adsorbent olarak yüksek kapasiteli olmaları, toplam hacimlerinin % 50’ sine varan boşluk hacimleri ve toplam yüzey alanlarının % 90’ına yaklaşan geniş iç yüzey alanları ile açıklanabilmektedir. Bunun yanısıra diğer adsorbentlere nazaran zeolitlerin avantajlı yanları, kristal yapılarındaki, dolayısıyla da gözenek ve kanallarındaki belirlilik ve düzenliliğidir. Doğal zeolitlerin en önemli adsorpsiyon uygulama alanları kurutma, doğal gazın saflaştırılması, havadan azot ve oksijen elde edilmesi, biyogazın saflaştırılması, güneş enerjisini depolama-soğutma olarak sayılabilmektedir. Ayrıca, doğal zeolitlerin çeşitli ağır metallere karşı yüksek seçicilik gösterdiği ve endüstriyel atık sularından Cd, Cu, Pb, Zn gibi metallerin uzaklaştırılmasında kullanıldığı bilinmektedir.

Zeolitlerin alüminosilikat çatısında tutunan katyonların, temasta olduğu çözeltilerdeki iyonlarla yer değişimi özelliği ise bunların NH<sub>4</sub> giderme, metal ayırmaları, su temizlenmesi, radyoizotop temizlenmesi, deterjanların katkılanması, değiştirici gübre yapımı ve hayvan besiciliğinde kullanılmasına olanak sağlamaktadır [28, 29].

#### 4.2.6. Hidroksiapatit

Apatitler; genel formülü Ca<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>(OH, F, Cl) olan fosfat mineralleri grubuna dahildirler. En genel apatit mineralleri floroapatit (Ca<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>F), kloroapatit (Ca<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>Cl), ve hidroksiapatit (Ca<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>OH) olarak bilinmektedir. Hidroksiapatit, genel formülü Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub> olan kemiğin temel bileşenidir, insan kemik ve dişlerinin inorganik fazını oluşturmaktadır. Biyoseramik, adsorbent ve katalizör olarak kullanılmaktadır. Kalsiyum apatitler bilim adamları arasında özel bir ilgiye sahiptirler çünkü bunlar hem doğadaki inorganik fosforun en önemli kaynağıdır hem de insanoğlunun kemik ve dişleri biyolojik apatitten oluşmaktadır [30].

HA yapısal ve kimyasal olarak az çözünen kalsiyum fosfat tuzları ailesine aittir ve kemiklerle dişlerin temel mineral bileşeni olarak yapısal prototiptir, yani ilk örnektir. İyi tanımlanmış HA, mükemmel biyoyumluluğa sahiptir ve biyomedikal malzeme olarak geniş bir şekilde kullanılmaktadır. HA, en çok yüksek biyoyumluluğu ve kemik iletkenliği ile bilinir ve yaygın olarak kemiği temsil eden malzeme olarak kullanılır. Mekanik kuvvetlere karşı koyabilir ve boşlukları doldurmada etkilidir. Ayrıca HA, kemik rejenerasyonu için büyüme faktörlerinin yapı iskeleti olarak da araştırılmıştır [17, 30].

Son 10 yılda kalsiyum fosfat kristalleri; fiziksel ve kimyasal özellikleri, yüksek yüzey etkileşim özellikleri ve biyoyumlulukları nedeniyle ilaç taşıyıcıları ve ilaç taşınım sistemleri olarak oldukça dikkat çekmektedirler. Pek çok durumda HA' nın yüzey özellikleri, özellikle de vücut sıvısı ile temasta iken önemli bir rol oynamaktadır. Son zamanlarda hidroksiapatit veya trikalsiyum fosfat seramiklerini kullanan çalışmalara oldukça önem verilmiştir. Seramik malzemelerin ilaç salımında taşıyıcılar olarak kullanılması, literatürde pek çok biyomedikal uygulamada geniş olarak anlatılmıştır. Örneğin büyüme hormonları, kemik rejenerasyon prosesini arttırmak için HA yüzeyine önce adsorblanmış daha sonra da desorplanmıştır. Bu tür

kompleksler steroidlerin, antibiyotiklerin, aspirinin, komadinin, proteinlerin, hormonların, antikanser ilaçlarının, antikoagulantların ve azidotimidinin taşınması için kullanılabilir. İlaçları kapsül halinde taşımak için tanecik, membran veya gözenekli yapı formlarında doğal veya sentetik bozunabilir polimerler ve biyoaktif seramikler gibi çeşitli taşıyıcılar geliştirilmiştir. Bunların arasında, seramik bazlı sistemlerin bileşenlerinden hidroksiapatit, biyouyumlulukları nedeniyle ilaç taşıyıcı sistem olarak en büyük ilgiyi görmektedir. Belirli kimyasal bileşiklerin hücre dışında bağlanmasını ve salınmasını düzenleyen faktörler hakkında pek az şey bilinmektedir. Hidroksiapatit kristallerinin; kimyasal bileşim, yapı, gözenekli oluş, tanecik boyutu ve yüzey alanı ile birlikte denge çözeltisinin iyonik bileşimi (pH, iyonik şiddet, iyon bileşenlerinin konsantrasyonu) ve kristallerin formulasyonu gibi kimyasal ve fiziksel karakteristiklerin hepsinin, HA kristallerinin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin korunduğu şartlar altında belirli kimyasal bileşenlerin kalsiyum fosfattan (CaP) bağlanma ve salınmasında önemli bir rol oynadığı görülmüştür. Bu hassasiyet kontrollü ilaç salım aracı için ideal bir platform oluşturmaktadır [14, 16, 31].

### **4.3. Rejenerasyon**

Adsorbentler belirli bir süre sonra başlangıçtaki performansını kaybederler. Bu olay deaktivasyon olarak adlandırılır. Adsorbentin performansındaki azalma, adsorpsiyon kapasitesindeki kayıp ve/veya kütle transfer direncindeki artıştan dolayı olmaktadır. Kapasite kaybı, adsorbent yüzeyinde ve gözeneklerde birikim olması anlamına gelmektedir. Bir adsorpsiyon sisteminin sürekli çalışmasını sağlamak için sistemde adsorpsiyondan desorpsiyona giden bir çevrim olmalıdır. Bir sonraki adsorpsiyon kademesi için adsorbentin hazırlanmasında, adsorbentte birikmiş olan adsorbatın uzaklaştırılması işlemine rejenerasyon denir. Adsorbent gözeneklerinin tıkanması durumunda ise reaktivasyon işlemi uygulanmaktadır [21].

### **4.4. Adsorpsiyon Türleri [21]**

Gazların katılar tarafından adsorplanmasının incelenmesi sonucunda, başlıca üç tür adsorpsiyonun varlığı saptanmıştır: *Fiziksel Adsorpsiyon*, *Kimyasal Adsorpsiyon* ve *Değişim Adsorpsiyonu*.

- **Fiziksel Adsorpsiyonda**, adsorplanmış molekülleri adsorban yüzeyine bağlı tutan kuvvetler, gaz molekülleri arasında var olan Van der Waals kuvvetleri cinsindedir. Az seçimseldir, katının bütün yüzeyini ilgilendirir. Fiziksel adsorpsiyon ısı düşük olup çoğu gazlarda sıvılaştırma ısı mertebesindedir ve adsorplanmış mol başına 100.000 kal kadardır. Adsorpsiyon dengesi iki yönlüdür ve çabuktur. Bu tür adsorpsiyonda, adsorplanmış tabaka birden fazla molekül kalınlığındadır.
- **Kimyasal Adsorpsiyon (Kemisorpsiyon)**, adsorplanan moleküllerle adsorbanın yüzey molekülleri ya da atomları arasındaki gerçek bir reaksiyondan ileri gelir. Adsorpsiyon aktivasyon enerjisi bir kimyasal reaksiyonunkinin mertebesinde olup 20-100 kkal/mol mertebesindedir. O halde kimyasal adsorpsiyon hızı sıcaklıkla artar. Bu halde adsorplanmış tabaka monomoleküler bir tabakadır. Ayrıca, birçok hallerde, kimyasal adsorpsiyon katının bütün yüzeyinde değil aktif merkez denilen ve teorisi Taylor tarafından yapılmış olan bazı merkezlerde kendini gösterir.
- **Değişim (Elektrostatik) Adsorpsiyonu**, adsorbat ile adsorban yüzeyi arasındaki elektriksel çekim ile olmaktadır. İyon değişimi bu sınıfa dahil edilir. Burada, zıt elektrik yüklerine sahip olan adsorbat ile adsorban yüzeyinin birbirlerini çekmesi önem kazanmaktadır. Elektrik yükü fazla olan iyonlar ve küçük çaplı iyonlar daha iyi adsorbe olmaktadır.

#### 4.5. Adsorpsiyonun Endüstriyel Uygulamaları [21]

*Sıvı adsorpsiyonu uygulamalarına;*

1. Koku giderme, kurutma veya petrol fraksiyonlarından reçine vb. istenmeyen maddelerin giderilmesi,
2. İçme sularından çözünmüş organik maddelerin uzaklaştırılması,
3. İçme sularından suya koku, tat ve renk veren maddelerin uzaklaştırılması,
4. Ham şeker şurubunun renginin giderilmesi,
5. Bitkisel yağlardan renk giderme,
6. Atıksu veya endüstriyel atıkların saflaştırılması,



7. Parafinlerin ve izoparafinlerin ayrılması,

*Gaz adsorpsiyonu uygulamalarına;*

1. Organik çözücü buharlarının geri kazanılması,
2. Gazlardan nem giderme,
3. Havada bulunan koku verici bileşiklerin ve zehirli bileşenlerin uzaklaştırılması,
4. Havada bulunan organik bileşiklerin uzaklaştırılması,
5. Doğalgazdan karbondioksit ve kükürtlü bileşiklerin uzaklaştırılması
6. İzoparafin aromatiklerinden normal parafinin ayrılması
7. Gaz maskeleri örnekleri verilebilir.

## **5. KULLANILAN İLAÇ AKTİF MADDELERİ VE METİLEN MAVİSİ**

Bu bölümde, deneysel çalışmada kullanılan ilaç aktif maddeleri ve çözeltiler hakkında genel bilgi verilmiştir. Laboratuvar deneylerinde Aspirin ve İbuprofen olmak üzere iki adet steroid yapısında olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAİ) ile Kloramfenikol Süksinik Asit ve Sultamisilin isimli iki adet antibiyotik ilaç ve boya çözeltisi olarak da Metilen Mavisi kullanılmıştır.

### **5.1. Non-steroidal Anti-inflammatory drugs, NSAIDs (Steroid yapısında olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, NSAİ)**

Steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ); analjezik (ağrı kesici) ve antipiretik (ateş düşürücü) etkili ilaçlardır. Başlıca etkileri ağrıyı kesmek olan ilaçlara analjezikler denir. Bu ilaçların etki mekanizmaları henüz kesin olarak tespit edilememekle birlikte, ağrının, ağrı merkezleri tarafından algılanmasını veya merkezi sinir sisteminde orta beyin seviyesinde bir noktada ağrının beyne ulaşmasının önlenmesi suretiyle etki gösterdikleri bilinmektedir. Bu ilaçlar alışkanlık yapmayan, baş, diş, adale ve mafsal ağrıları gibi somatik ağrılara karşı kullanılan ilaçlardır. Aynı zamanda analjezik (ateş düşürücü) olarak da kullanılırlar. Ateş düşürücü etkilerini, ancak vücut sıcaklığı yükseldiğinde ortaya çıkarırlar, normal düzeydeki vücut ısısını, normalin altına düşürmezler.

Salisilatlar (aspirin, sodyum salisilat, salisilik asit, metil salisilat, fenilsalisilat, mesalazin ve diflunisal), Para-aminofenol türevleri (asetaminofen [parasetamol]), pirazolon türevleri(propifenazon ve metamizol sodyum [dipiron]), profenler (fenilpropiyonik asit türevleri; ibuprofen, naproksen, fenbufen, tiaprofenik asit, ketoprofen, fenoprofen kalsiyum, flurbiprofen, indoprofen ve zomepirak), fenilasetik asit türevleri (diklofenak sodyum, fenklofenak ve nabumeton), indolasetik asit türevleri (indometasin, asemetasin, tolmetin, ketorolak trometamol ve sulindak), fenamik asit türevleri (mefenamik asit, flufenamik asit ve etonfenamat), oksikamlar (piroksikam, tenoksikam, prokuazon, azopropazon ve metotrimoprazin),

siklooksijenaz-2 inhibitörleri (meloksikam, nimesulit, etodolak, selekoksib ve rofekoksib) ve nitrik oksit salıveren steroid yapısında olmayan antiinflamatuvar ilaçlar bu grupta yer alır [32, 33].

### 5.1.1. Aspirin (Asetilsalisilik asit, ASA)

Çoğu kişi, ağrının oluşumu hakkında çok az bilgiye sahiptir. Ağrı, kan hücrelerine ve serbest sinir uçlarıyla beyin yüzeyindeki küçük bağlantı dokularına yayılır. Ağrıya karşı etkili olan en tanınmış aktif madde *asetilsalisilik asit*dir. Aspirindeki aktif madde olan asetilsalisilik asit, vücut içerisinde ağrı ve ateşe neden olan farklı kimyasal özellikteki doğal fizyolojik prosesleri önleyerek kendisini göstermektedir. Etkisi, yanma ve ağrılara sebep olan çeşitli faktörlerle karşılıklı etkileşime dayanmaktadır.

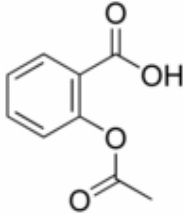
Aspirin veya asetilsalisilik asit (ASA), salisilatlar ailesinden bir ilaçtır ve Aril karboksilik asit grubunun meşhur ve en eski ilacıdır. Standart aspirin, tadı ekşi, beyaz, toz ve tablet halinde bulunur. Genellikle analjezik (önemsiz ağrı ve sızılara karşı), antipiretik (ateşe karşı) ve antiinflamatuvar olarak kullanılır. Aynı zamanda antikoagulant (kan inceltici) etkisi vardır ve kalp krizini önlemek için uzun dönemli olarak düşük dozda kullanılır. Hafif antiseptik özelliklerinden dolayı da, ağız yoluyla gargara şeklinde kullanılabilirler. Mide ve bağırsaklardan kolay ve çabuk emilirler, bilhassa asit şekilleri tuzlarından daha irritandır, organizmada salisilata çevrilir. Kanda sodyum tuzu halinde ve proteinlere bağlanmış olarak bulunurlar. Alınan dozun 2/3' ü böbrekler yolu ile vücuttan dışarı verilir. İdrarla atılan kısım serbest salisilat bileşiği olup, geri kalan kısmı karaciğerde glisin ile birleşerek salisilürik asit verir [34].

Asetilsalisilik asit; ağrı dindirici, anti-inflamatuvar, anti-piretik ve anti-trombotik olarak etki eder. Ateş, yanma, ağrı ve sızılara karşı etkilidir. Baş ağrısı, migren, diş ağrısı, kas ve eklem rahatsızlıkları, soğuk algınlığına bağlı ateş ve adet rahatsızlıklarında sıkça kullanılır. Bilindiği gibi soğuk algınlığı, toplumumuzda en sık rastlanan ve yılda 2-6 kez karşılaşılan şiddetli hastalıklardandır. Çoğunlukla virüsler sebep olur ve bulaşıcıdır. Bu tür bakteri veya virüs orijinli bulaşıcı rahatsızlıklara karşı asetilsalisilik asit, vücut ısısını düşürücü rol oynar. Ağrı dindirici

özelliği ve anti-inflamatuvar olması da asetilsalisilik asidin diğer uygulama alanlarıdır [35].

Aspirin, *prostaglandin* denilen kimyasalların üretimini önleyerek kimyasal proses zincirine karşı vücudun cevabını azaltıp ağrıya hükmederek işlevini göstermektedir. Ancak, sadece ağrıyı hafifletmek için etkili değildir, doktor koruması altında kullanıldığı zaman ateş düşürücü ve yaralanmalardaki kabarıklıkları ve eklem rahatsızlıklarını azaltıcı olarak da ek fayda sağlamaktadır. *Prostaglandin* ayrıca kabarık dokularda da aktiftir. Aspirin *prostaglandin* üretimini bloke ettiğinden beri dokulardaki yanma azaltılmıştır ve kabarıklıklar dindirilmiştir. *Prostaglandinler*, kısa ömürlü, bölgesel olarak etki eden ve ağrıya neden olan hormonlardır, yanma ve ateş hissinin başlatıcısıdır. Tablo 5.1' de Aspirinin özellikleri verilmiştir [34, 36].

**Tablo 5.1:** Aspirinin özellikleri [34]

Aspirin	
	
Kimyasal adı	2-(asetiloksi)benzoik asit
Kimyasal formülü	$C_9H_8O_4$ $C_6H_4(OCOCH_3)COOH$
Eş anlamlıları	2-asetoksibenzoik asit, asetilsalisilat asetilsalisilik asit O-asetilsalisilik asit
Molekül ağırlığı	180,57 g/mol
Yoğunluğu	1,40 g/cm <sup>3</sup>
Erime noktası	136 °C (277 °F)
Kaynama noktası	140 °C (284 °F)
Çözünürlük	1 g asetilsalisilik asit/300 ml su (25 °C' de)
Optimum dalgaboyu	<b>276 nm</b>

### 5.1.1.1. Aspirinin Farmakolojik Özellikleri

Asetilsalisilik asit analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar ve antiagregan etkilere sahiptir. Asetilsalisilik asit bu etkilerini, siklooksijenaz enzimini dönüşümsüz asetilasyon ile inhibe ederek gerçekleştirir. Siklooksijenaz (prostaglandin sentetaz) enziminin inhibisyonu ağrı, ateş, enflamasyon ve agregasyondan sorumlu prostaglandinlerin sentezini önlemektedir. Asetilsalisilik asit oral uygulamadan sonra hızlı ve hemen tamamen emilir. Maksimum plazma salisilat düzeylerine 1-2 saat sonra erişilir. Bununla birlikte plazmada etkin konsantrasyon 20-30 dakika içinde sağlanır, yarılanma ömrü 20 dakikadır. Plazma proteinlerine % 80-90 oranında bağlanan asetilsalisilik asidin % 20' si kanda, % 80' i ise karaciğer ve böbreklerde hidrolize olur. Asetilsalisilik asit böbrekler yoluyla salisilik asit ve metabolitleri şeklinde atılır. Aspirinin üç boyutlu görünümü Şekil 5.4' te verilmiştir [35].

### 5.1.1.2. Aspirinin Endikasyonları

Aspirin;

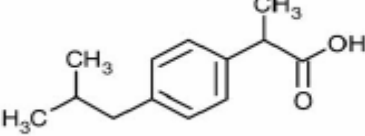
- İltihabi durumlarda : örn. akut ve kronik romatizmal hastalıklarda
- Ağrılarda; örn. baş ve diş ağrısı, bel ağrısı (lumbago), nevralji, siyatik, migren
- Soğuk algınlığı, grip ve hafif enfeksiyonlarda görülen ağrı ve ateş durumlarında kullanılır [35].

### 5.1.2. İbuprofen

İbuprofen, Propiyonatlar grubundan bir ilaçtır ve Pirofen adlı ilacın aktif maddesidir. Non steroid antiinflamatuvar ilaçlardandır ve piyasada 400 mg, 600 mg, 800 mg lık tabletler halinde bulunur. Ticari ismi Advil, Motrin, and Nuprin olarak geçmektedir. Aspirin kadar tesirli ve daha az mide irritasyonu yapar. Yarılanma süresi 2-3 saattir. Prostaglandin sentezini inhibe eder. Analjezik (ağrı giderici), antipiretik (ateşe düşürücü) ve antiinflamatuvar olarak kullanılır. Genelde ağızdan kullanılmak üzere tablet formundadır, ancak enflamatuvar romatizmal hastalıklar ve spor kazalarında, burkulmalarda lokal olarak kullanılmak üzere krem formu da yapılmıştır. İbuprofen

beyaz toz halde bulunur, suda çok az çözünür (<1 mg/ml), ancak metanol, etanol ve aseton gibi organik çözücülerde kolay çözünür. Vücutta etkisini gösterdikten sonra böbrekler yoluyla atılır. İbuprofenin özellikleri ise Tablo 5.2' de verilmiştir [37].

**Tablo 5.2:** İbuprofenin özellikleri [37]

<b>İbuprofen</b>	
	
Kimyasal adı	2-(p-izobutilfenil)propiyonik asit
Kimyasal formülü	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> )COOH
Eş anlamlıları	α-Metil-4-(2-metilpropil)benzenasetik asit p-Izobutilhidratropik asit 4-Izobutil-α-metilfenilasetik asit
Çözünürlük	21 mg İbuprofen/L su (25 °C' de)
Buhar Basıncı	1,86.10 <sup>-4</sup> mmHg (25 °C' de)
Erime Noktası	74-77 °C
Molekül ağırlığı	206,3 g/mol
Optimum dalgaboyu	<b>264 nm</b>
Yarılanma ömrü	1.5-2 saat

### 5.1.2.1. İbuprofenin Farmakolojik Özellikleri

İbuprofen, analjezik ve antipiretik etkiye sahip Non-steroid antiinflamatuvar bir maddedir. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen etkisini diğer Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlarda olduğu gibi siklooksijenaz enzimini ve prostaglandin sentezini inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir. İbuprofen ağızdan uygulandığında hızla ve yaklaşık % 80 oranında emilir. Aç karnına alındığında 0,5-1,5 saat içinde plazmada maksimum konsantrasyona erişir. Plazma yarı ömrü 1,8-2,6

saattir. Yemeklerden sonra alındığında plazma pik yüzeyi 30 dakika kadar gecikir ve % 30 daha düşük serum seviyeleri elde edilir [37].

% 99 oranında plazma proteinlerine bağlanan İbuprofen hidroksilasyon, karboksilasyon ve konjugasyon sonucu metabolize olur ve hemen tamamen inaktif metabolitler halinde idrarla atılır. İbuprofen vücuttan son dozu takiben 24 saat sonunda hemen tamamen elimine edilir [37].

### 5.1.2.2. İbuprofenin Endikasyonları

İbuprofen;

- Enflamatuar ağrıların giderilmesinde kullanılır.
- Baş ağrıları, soğuk algınlığı ve gribe bağlı ağrılar, romatizmal ağrılar, adale ağrıları, sırt ağrıları, migren, adet sancıları ve nevroz tedavisinde etkilidir.
- Gribal enfeksiyonlarda görülen ağrı ve ateşin dindirilmesinde kullanılır [37].

## 5.2. Antibiyotikler

Günümüzde antibiyotikler, pek çok infeksiyon hastalığını tedavi etmek ya da bunlardan korunmak için yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Antibiyotik, herhangi bir mikroorganizma tarafından, başka bir mikroorganizmayı öldürmek veya çoğalmasını durdurmak için üretilen maddedir. Antibiyotik üretimi, onu üreten mikroorganizma için selektif bir avantaj sağlar. Örnek olarak, *Penicillium* tarafından üretilen antibiyotikler, doğada rekabet halinde olduğu diğer mikroorganizmaların büyümesini önleyerek *Penicillium*' a doğal ayıklanma sürecinde bir avantaj sağlar.

Antibiyotiklerin iki çeşidi vardır; *biyosidal*, mikroorganizmaları öldüren antibiyotikler ve *biyostatik*, mikroorganizmaların büyümesini ve çoğalmasını (üremesini) önleyen antibiyotikler. Her ne kadar "sadece" mikroorganizmaların (çoğunlukla bakteri ve bazı fungi) ürettiklerine "antibiyotik" tanımı verilebilse de, bugün "antibiyotik" terimi patojenlere zarar veren her türlü kimyasal için kullanılmaya başlanmıştır. Bu yüzden, mikroorganizmalar, hayvanlar ve bitkiler tarafından doğal olarak üretilen bu tür kimyasallara "antibiyotik" demektediriz. Aynı zamanda, doğal olarak üretilen bir çok antibiyotik madde suni yollardan daha etkili

olmaları için modifiye edilmektedir. Örnek vermek gerekirse, doğal olarak üretilen penisilinler bugün kimyasal olarak modifiye edilerek daha etkili olmaları sağlanmaktadır. Bir başka örnek de, Kloramfenikol isimli antibiyotiktir. Eskiden tamamiyle doğal yollardan elde edilen bu antibiyotik bugün tamamiyle sentetiktir.

Antibiyotikler etkili oldukları mikropların metabolik işlemlerine müdahale ederek çalışırlar. Antibiyotikler müdahale ettikleri metabolik işlemlere göre spesifiktir. Bu metabolik işlemlere örnek olarak; protein sentezi, hücre çeperi sentezi, nükleik asit sentezi veya hücre zarı fonksiyonlarını verebiliriz.

Penisilin, vankomisin ve sefalosporin gibi antibiyotikler bugün en çok kullanılan antibiyotiklerdendir. Bu antibiyotiklerin hepsi, bakterilerin hücre çeperlerini zayıflatırlar. Bakterilerin hücre çeperleri uzun peptidoglikan zincirlerinden oluşur. Antibiyotikler bu molekülleri bir arada tutan peptit bağlantılarının sentezini önlerler. Böylece hücre çeperleri zayıflar ve bakteri patlar (lisis). Peptidoglikandan oluşan hücre çeperleri sadece bakterilerde bulunur, hayvan hücre çeperi bulunmazken bitki hücrelerinde selülozdan oluşan hücre çeperleri bulunur. Böylece, antibiyotikler sadece bakterilere zarar verirler.

Streptomisin, eritromisin, tetrasiklin ve kloramfenikol gibi antibiyotikler ise ya protein sentezini önlerler ya da anormal proteinlerin sentezlenmesine yol açarlar. Antibiyotikler bunları bakterilerin ribozomlarına bağlanarak yaparlar. Bakteri ribozomları ökaryotik ribozomlardan (insan ribozomları gibi) daha küçük oldukları için, bu tür antibiyotikler sadece bakterileri etkiler. Böylece bakterilerin saldırdığı canlıya zarar vermezler.

Rifampisin ve antrasiklin gibi antibiyotikler ise nükleik asit sentezine müdahale ederler. Antrasiklinler bunu DNA replikasyonunu önleyerek yaparken, rifampisin transkripsiyonu önler.

Bazı antibiyotikler ise patojenleri hücre zarlarına müdahale ederek yok ederler. Hücre zarına yapılan müdahaleler, hücre zarının yapısını değiştirerek onun bir çok özelliğini de kaybetmesine yol açar. Bu hücre sitoplazmasının hücre dışına akması gibi hücrenin yıkımıyla sonuçlanacak olaylara yol açabilir [38].



### **5.2.1. Kloramfenikol Süksinik Asit**

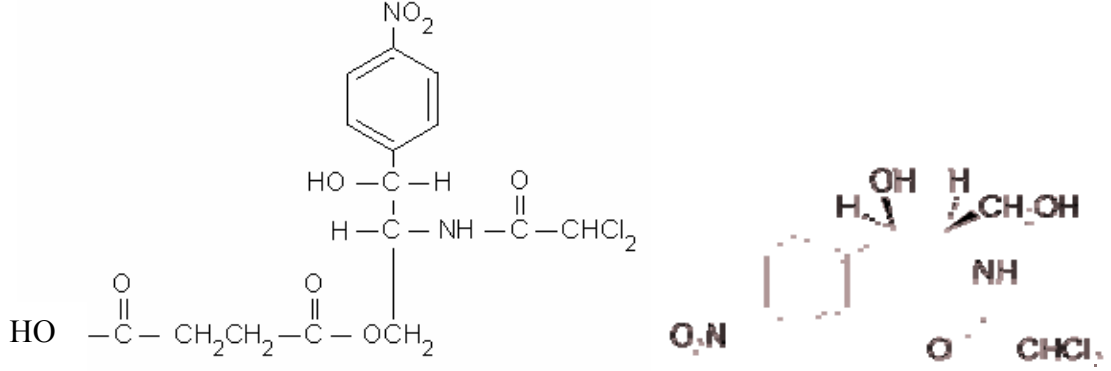
Kemicetine Süksinat adlı ilacın etkin maddesi olan kloramfenikol süksinik asit, in-vitro olarak birçok gram negatif ve gram pozitif bakteri üzerinde bakteriyostatik tesire sahip geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. *Streptomyces venezualae* tarafından üretilen bir antibiyotik olup bakterilerde, çözünür ribonükleik asidin ribozoma dönüşümünü önlemek koşuluyla protein sentezini inhibe ederek etki gösterir. Bu sayede bakteri hücrelerinin gelişmesi ve üremesi durdurulmuş olunur, bakteriler vücudun savunma sistemleri tarafından yok edilir [39].

#### **5.2.1.1. Kloramfenikol Süksinik Asidin Farmakolojik Özellikleri**

Kloramfenikol, in vitro olarak rickottsiae, lymphogranuloma-psittacosis grubu ve Vibrio cholera'ya karşı etkilidir. Özellikle Salmonella typhi ve Hemophilus influenza'ya karşı aktiftir. Tesirini sağlam hücrelerde ve hücre içermeyen sistemlerde protein sentezini etkileyerek veya inhibe ederek gösterir. Antibiyotiğin % 8-12' si serbest kloramfenikol, kalan bölümü glukuronik asitle konjugasyona uğramış inaktif metabolitler şeklinde itrah edilir. Glukonitler süratle itrah edildiğinden, kanda saptanan kloramfenikol'ün büyük bir kısmı aktif ve serbest formdadır. Kloramfenikol süratle difuzyona uğrar ancak dağılımı uniform değildir. Karaciğer ve böbreklerde yüksek konsantrasyonlara, beyin ve serebrospinal sıvıda ise düşük konsantrasyonlara ulaşır. Meningeal enflamasyon mevcut olmasa da serebrospinal sıvıya geçer ancak ulaştığı konsantrasyon, kandakinin yarısı kadardır. Kloramfenikol ve Kloramfenikol süksinik asidin kimyasal yapıları Şekil 5.1' de, özellikleri ise Tablo 5.3' te görülmektedir [39].

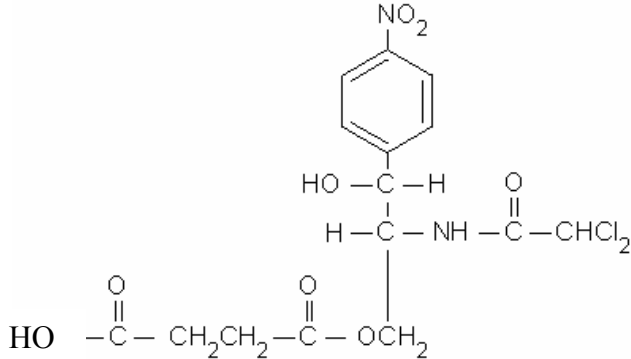
#### **5.2.1.2. Kloramfenikol Süksinik Asidin Endikasyonları**

Kloramfenikol, adı geçen mikroorganizmaların sebep olduğu ağır enfeksiyonlarda tercih edilmelidir: Salmonella, H. enfluenza (özellikle menenjit enfeksiyonları) riketsia hastalıkları (tifüs, Akdeniz humması vb.) lenfogramuloma inguinale, psitakoz grubu (bakteriyemi, menenjit) veya gram negatif bakterilerin sebep oldukları ağır enfeksiyonlarla bütün diğer antibakteriyel ajanlara karşı rezistans gösteren mikroorganizmalarla meydana gelmiş enfeksiyonlar ve sistik fibrozis [39].



Şekil 5.1: Kloramfenikol süksinik asit ve Kloramfinekolün yapıları

Tablo 5.3: Kloramfenikol süksinik asidin özellikleri [40]

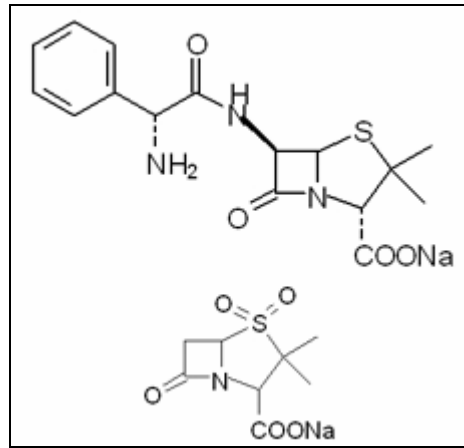
Kloramfenikol süksinik asit	
	
Kimyasal adı	2-(asetiloksi)benzoik asit
Kimyasal formülü	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>
Optimum dalgaboyu	278 nm

### 5.2.2. Ampisilin Na/Sulbaktam Na (Sultamisilin)

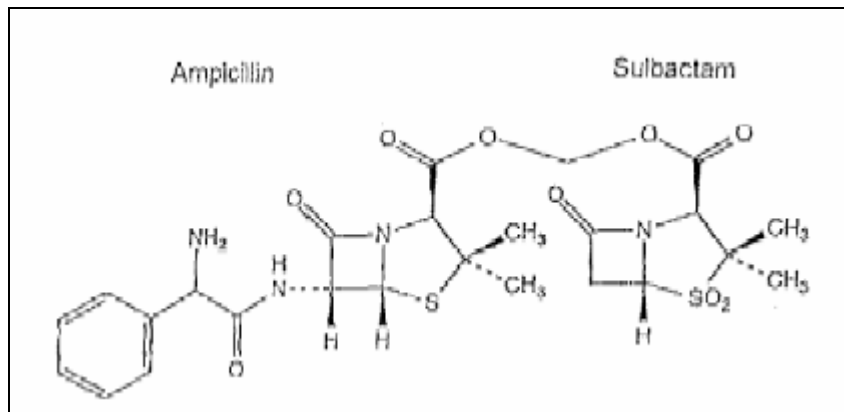
Günümüzde antibiyotikler, pek çok enfeksiyon hastalığını tedavi etmek ya da bunlardan korunmak için yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Aralarında  $\beta$ -laktamların da bulunduğu pek çok antibiyotiğin immün sistemini uyarabildiğini ya da baskılayabildiğini gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Sultamisilin,  $\beta$ -laktam ve  $\beta$ -laktamaz inhibitörü içeren katkılı bir penisilindir. Penisilinler ilk defa 1929' da A. Fleming tarafından *Penicillium Notatum* isimli bir mantardan elde edilen antibiotiktir. Kimyasal yapısı bakımından bir halka ( $\beta$ -laktam)

içerdiklerinden  $\beta$ -laktam antibiotikler olarak da adlandırılır. Sultamisilin, Sulbaktamın Ampisilinle birleştirilmiş ester formudur ya da Ampisilin  $\beta$ -laktamaz inhibitörü Sulbaktam ile 2/1 oranındaki kombinasyonuna verilen bir isimdir. Geniş spektrumludur. Formülündeki Ampisilin aracılığıyla bakterilerin hücre duvarı mükopeptid biyosentezini inhibe ederek bakterisid etki gösterir. Formülündeki sulbaktam aracılığıyla ise  $\beta$ -laktamazları irreversibl olarak inhibe eder. Oral olarak uygulandıktan sonra, sindirim kanalında Ampisilin ve Sulbaktama hidrolize olur. Kan proteinlerine reversibl olarak; ampisilin % 28, sulbaktam % 38 oranında bağlanır. Vücut doku ve sıvılarına kısa sürede yeterli oranda yayılır. Yüksek oranda idrarla atılır. Şekil 5.2' de Ampisilin Na ve Sulbaktam Na' nın, Şekil 5.3' te ise Sultamisilin'in kimyasal yapıları görülmektedir [41].

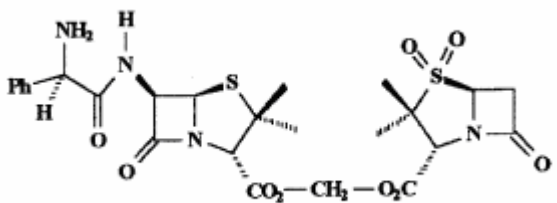


Şekil 5.2: Ampisilin Na ve Sulbaktam Na yapıları



Şekil 5.3: Sultamisilin'in yapısı

**Tablo 5.4.** Sultamisilin özellikleri

Sultamisilin	
	
Kimyasal adı	Ampisilin Na/Sulbaktam Na
Kimyasal formülü	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub> S <sub>2</sub> veya (C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> NaO <sub>4</sub> S ve C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> NNaO <sub>5</sub> S)
Eş anlamlıları	(2S, 5R)-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat 4,4-dioksit Hidroksimetil (+)-(2S, 5R, 6R)-6-[(R)-(2-amino-2-fenilasetamido)]- 3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo [3.2.0]heptan-2-karboksilat
Çözünürlük	Diklorometan, aseton ve seyreltik asit ve bazda kolaylıkla çözünür.
Molekül ağırlığı	594,65 g/mol
Optimum dalgaboyu	<b>215 nm</b>

### 5.2.2.1. Ampisilin Sulbaktam (Sultamisilin)' in Farmakolojik Özellikleri

Sultamisilin, Ampisilin ile Sulbaktamın basit bir kombinasyonu olmayıp kimyasal bir modifikasyonla elde edilmiş bir ön ilaçtır (prodrug). Bu ön ilaç,  $\beta$ -laktam antibiyotığı Ampisilin ve  $\beta$ -laktamaz inhibitörü Sulbaktamın metilen grubu vasıtasıyla bağlandığı bir çifte esterdir. Kimyasal olarak Sultamisilin, Ampisilinin oksimetilpenisilat sülfon esteridir ve molekül ağırlığı 594,7' dir. Ampisilin, bir çok gram-pozitif ve gram-negatif, aerobik ve anaerobik mikroorganizmaya karşı geniş spektrumlu bakterisid aktivite gösterir. Sulbaktam ise penisiline dirençli mikroorganizmalarda oluşan çok önemli  $\beta$ -laktamazların geri dönüşsüz inhibitörüdür.

İnsanlarda Sultamisilin, oral uygulamadan sonra absorpsiyon sırasında hidrolize olur ve sistemik dolaşımında 1:1 molar oranda sulbaktam ve ampisilin sağlar. Oral dozun biyoyararlılığı, Sulbaktam ve Ampisilin'in aynı miktardaki intravenöz dozunun % 80' i dir. Gıdalardan sonra alınması Sultamisilin'in sistemik bio-yararlılığını etkilemez. Sultamisilin alınmasını müteakip Ampisilin doruk serum seviyeleri, eşit dozdaki oral Ampisilin'in takriben iki katıdır. Sağlıklı gönüllülerde Sulbaktam ve Ampisilin'in eliminasyon yarı ömürleri, sırayla yaklaşık 0,75 ve 1 saattir ve her iki bileşiğin de % 50-75' i idrarla değişmeden itrah olur. Renal disfonksiyonu olan hastalar ve yaşlılarda eliminasyon yarı ömürleri uzar. Hücreden arındırılmış bakteriyel sistemlerle yapılan biokimyasal çalışmalarda sulbaktamın, penisiline dirençli organizmalarda oluşan çok önemli  $\beta$ -laktamazların irreversibl inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Sulbaktam sadece Neisseriaceae, Acinetobacter calcoaceticus, Bacteroides türleri, Moraxella catarrhalis ve Pseudomonas cepacia'ya karşı antibakteriyel aktivite gösterir. Sulbaktam sodyumun dirençli organizmalar tarafından penisilinlerin ve sefalosporinlerin tahrib edilmesini önleyici gücü, dirençli suşlar kullanılarak, bütünlüğünü koruyan organizmalardaki çalışmalarla kanıtlanmıştır ki bu çalışmalarda Sulbaktam sodyum penisilinlerle ve sefalosporinlerle beraber verildiğinde belirgin sinerjik etki göstermiştir. Sulbaktam, aynı zamanda bazı penisilin bağlayıcı proteinlere bağlandığından, bazı hassas suşlar, tek başına beta laktam antibiyotiğe göre kombinasyona daha duyarlı kılınmışlardır. Bu kombinasyondaki bakterisid eleman Ampisilin' dir ki, benzil penisilin gibi, hücre duvarı mükopeptidi biosentezini inhibe ederek aktif çoğalma döneminde bulunan duyarlı organizmalara karşı etkili olur [41].

#### **5.2.2.2. Ampisilin Sulbaktam (Sultamisilin)' in Endikasyonları**

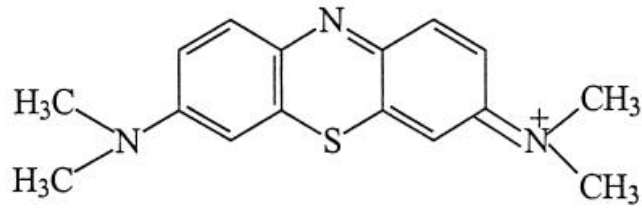
Sultamisilin, duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda endikedir. Sinuzit, otitis media, tonsilit dahil olmak üzere üst solunum yolu enfeksiyonları; bakteriyel pnömoni, bronşit dahil olmak üzere alt solunum yolu enfeksiyonları; üriner sistem enfeksiyonları ve piyelonefrit; deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve gonokok enfeksiyonları tipik endikasyonlardır [41].

### 5.3. Metilen Mavisi

Metilen Mavisi, kimyasal adı tetrametiltiyoninklorür olan katyonik bir tiyazin boyasıdır. Yükseltgenmiş durumda karakteristik mavi renge sahiptir, indirgenmiş durumda ise lekometilen mavisi (LMB) adını alır ve renksizdir. En basit olarak mavi ve renksiz çözeltiler arasındaki değişim, metilen mavisinin iki formu arasındaki redoks çemberinden kaynaklanmaktadır. Tablo 5.5’ te metilen mavisinin özellikleri, Şekil 5.4’ te ise moleküler yapısı verilmiştir [42].

**Tablo 5.5.** Metilen mavisinin özellikleri

Eş anlamlıları	* Bazik mavi 9, * Trihidrat, * Metilen mavisi trihidrat; * 3,7-Bis(dimetilamino)fenazatiyonumklorür trihidrat
Kimyasal formülü	$C_{16}H_{18}ClN_3S \cdot 3H_2O$
Molekül ağırlığı ( $M_w$ )	373.91 gr/mol
Sudaki çözünürlük ( $25^0C$ ’ de)	50 gr/L
$\lambda_{max}$	<b>666 nm</b>



**Şekil 5.4:** Metilen mavisinin moleküler yapısı

## **6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR**

### **6.1. MATERYAL VE YÖNTEM**

Bu çalışmada, önemli bir endüstriyel atık olarak karşımıza çıkan büyükbaş hayvan kemiklerinden ve yumurta kabuklarından elde edilen doğal adsorbentlerin değerlendirilerek, kontrollü ilaç salımında kullanılabilirliği araştırılmıştır. Adsorpsiyon ön deneyleri için bir boya maddesi olan metilen mavisinin ve daha sonra da ilaç fabrikalarından temin edilen çeşitli ilaç aktif maddelerinin bu doğal malzemeler üzerindeki adsorpsiyonu ve desorpsiyonu incelenmiş, aynı deneyler, sentetik olarak üretilen hidroksiapatit ile tekrarlanmıştır. Ölçümlerde UV-Görünür Alan Spektrofotometresi kullanılmıştır. Bu bölümde, deneyde kullanılan kimyasal madde ve cihazlar ile deneylerde izlenen yöntem açıklanmıştır.

#### **6.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler**

Metilen mavisi, Aspirin, Kloramfenikol Süksinik Asit, İbuprofen, Sultamisilin, NaCl, NaHCO<sub>3</sub>, KCl, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, MgCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O, CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, tris-base, HCl, NaOH, Hekzan, Metanol

#### **6.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler**

Spektrofotometre: UV 1601 Shimadzu UV/VIS

Küvet: QS marka kuvarz küvet

Karıştırıcı: Edmund Bühler Tübingen

Analitik Terazisi: PRECISA XB 220A

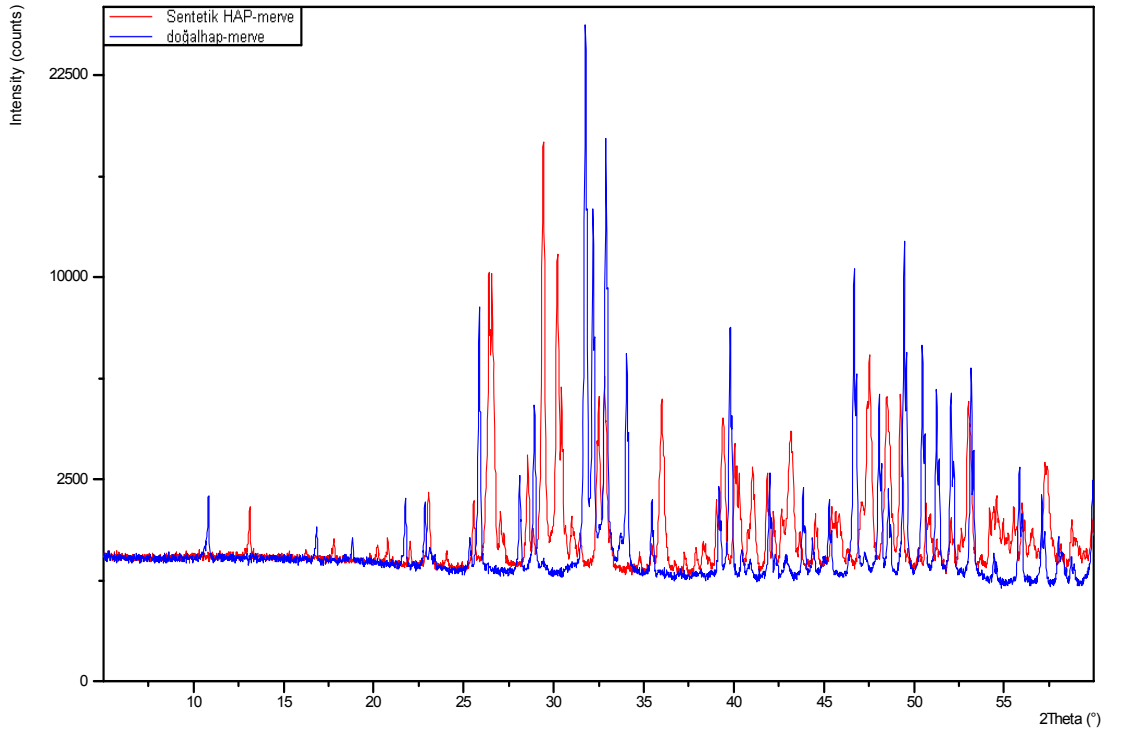
Etüv: Heraeus D-6450 Hanau

Santrifüj Cihazı: Heraeus Christ GmbH Osterode/Harz

pH Metre: InoLab WTW Series pH 720

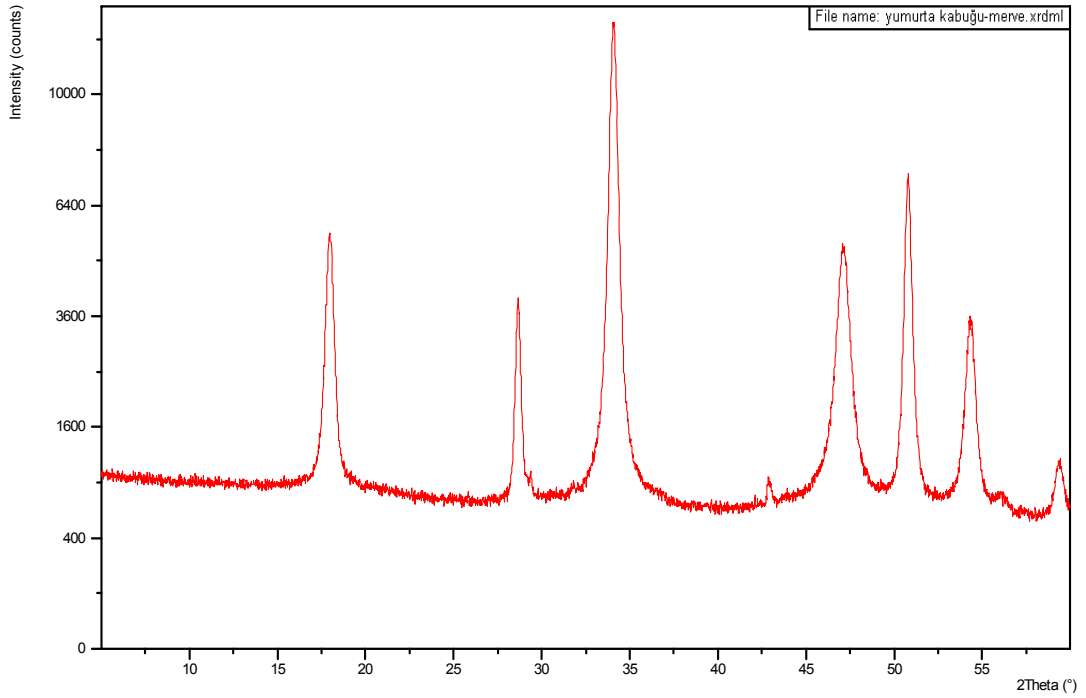
### 6.1.3. Kullanılan Adsorbentler

Bu çalışmada hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit, sentetik hidroksiapatit ve yumurta kabuğundan elde edilen kalsiyum esaslı adsorbent kullanılmıştır. Bu adsorbentlerin çekilen X-Ray spektrumları Şekil 6.1 ve 6.2’ de görülmektedir.



**Şekil 6.1:** Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit ve sentetik hidroksiapatit için X-Ray Spektrumu





**Şekil 6.2:** Yumurta kabuğundan elde edilen kalsiyum esaslı adsorbent için X-Ray Spektrumu

#### **6.1.4. Kullanılan Çözeltiler**

##### **6.1.4.1. Metilen Mavisi**

10 mg olarak tartılan toz haldeki metilen mavisi 1 L' lik balon jode az miktardaki saf su ile çalkalanarak çözüldükten sonra yavaş yavaş su ilavesi ile hacmine tamamlanmıştır. Deneylerde taze hazırlanmış metilen mavisi çözeltisi kullanılmıştır.

##### **6.1.4.2. Aspirin (ASA) Çözeltisi**

2 g olarak tartılan toz haldeki Aspirin Hammaddesi Asetilsalisilik asit (ASA) 1 L' lik balon joyeye aktarıldıktan sonra saf su ile hacmine tamamlanıp karıştırıcıda 1 saat karıştırılarak çözülmüş, 0,45 mm gözenek boyutuna sahip membran filtreden süzölmüştür. Hazırlanan stok çözelti, Asetilsalisilik asidin Salisilik aside bozunmaması için 4 °C sıcaklığında depolanmıştır. Deneylerde stok çözelti kullanılmıştır.

#### **6.1.4.3. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Çözeltisi**

1 g olarak tartılan toz haldeki Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) 1 L' lik balon jodede az miktardaki metanol ile çalkalanarak çözüldükten sonra metanol ilavesi ile hacmine tamamlanmıştır. Hazırlanan stok çözelti 4 °C sıcaklığında depolanmıştır. Deneyleerde stok çözelti kullanılmıştır.

#### **6.1.4.4. İbuprofen (IBU) Çözeltisi**

10 g olarak tartılan toz haldeki İbuprofen 1 L' lik balon jodede az miktardaki hekzan ile çalkalanarak çözüldükten sonra hekzan ilavesi ile hacmine tamamlanmıştır. Deneyleerde stok çözelti kullanılmıştır.

#### **6.1.4.5. Sultamisilin (SULT) Çözeltisi**

200 mg olarak tartılan toz haldeki Ampisilin Na/Sulbaktam Na (Sultamisilin) 1 L' lik balon jodeye aktarıldıktan sonra saf su ile hacmine tamamlanıp karıştırıcıda 15 dakika karıştırılarak çözülmüş, 0,45 mm gözenek boyutuna sahip membran filtreden süzölmüşür. Deneyleerde stok çözelti kullanılmıştır.

#### **6.1.4.6. Sentetik Vücut Sıvısı (Simulated Body Fluid, SBF)**

7,996 g NaCl, 0,35 g NaHCO<sub>3</sub>, 0,224 g KCl, 0,171 g K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,305 g MgCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O, 0,368 g CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O, 0,07098 g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ve 6,051 g tris-base tartılarak ayrı ayrı 50 ml saf suda iyice çözülererek 1 L' lik balon jodeye aktarılmışlardır. 1 M HCl çözeltisi ile titre edilerek pH ayarlaması yapılmışır ve saf su ilavesi ile hacmine tamamlanmıştır. HCl sarfiyatı 45 ml olup çözelti pH' ı 7,25 olarak belirlenmiştir [43].

#### **6.1.4.7. 1 M NaCl Çözeltisi**

29,221 g katı NaCl tartılıp 500 ml' lik balon jodede saf su ile hacmine tamamlanmıştır.

#### **6.1.4.8. 1 M NaOH Çözeltisi**

40 g katı NaOH tartılıp 1 L' lik balon jodede saf su ile hacmine tamamlanmıştır.

#### **6.1.4.9. 1 M HCl Çözeltisi**

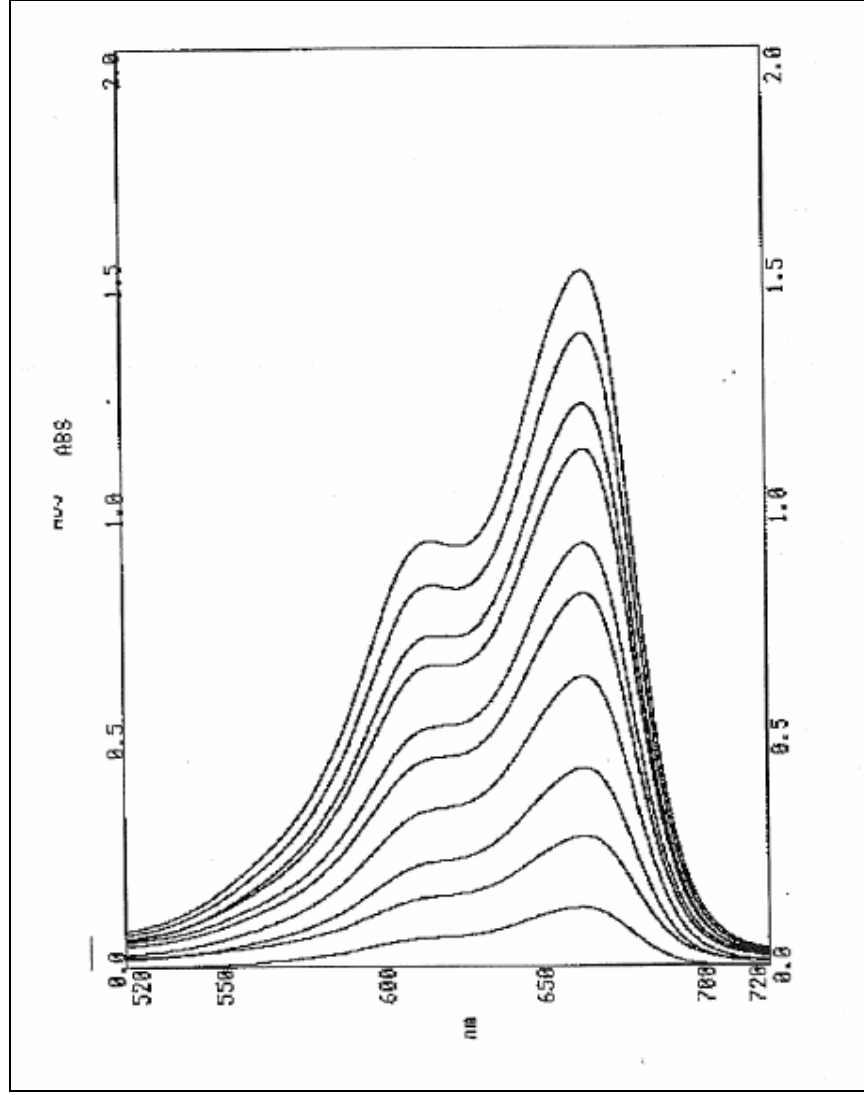
Yoğunluğu  $\rho=1,19$  g/ml olan % 37' lik HCl çözeltisinden 500 ml 1 M HCl çözeltisi hazırlanmıştır.

### **6.2. YAPILAN DENEYLER**

Adsorpsiyon ön deneyleri için bir boya maddesi olan metilen mavisinin ve daha sonra da ilaç fabrikalarından temin edilen çeşitli ilaç aktif maddelerinin hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit, sentetik hidroksiapatit ve yumurta kabuğundan elde edilen kalsiyum esaslı adsorbent üzerindeki adsorpsiyonu ve desorpsiyonu UV-Görünür Alan Spektrofotometresi ile incelenmiştir.

#### **6.2.1. Metilen Mavisi İçin Adsorpsiyon Spektrumu ve Maksimum Adsorpsiyon Yapan Dalga Boyunun Tespiti**

Boya çözeltisi olarak kullanılan metilen mavisinin sudaki çözeltisinin maksimum adsorpsiyon yaptığı dalga boyunu saptamak amacıyla 20 mg/L' lik metilen mavisi çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan çözeltiden 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 4,5; 5,0 ml alınarak 20 ml' lik deney tüplerine sıra ile konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 ml' ye tamamlanmıştır. Hazırlanan çözeltilerin, referans olarak su kullanılmak üzere 400-700 nm dalga boyları arasında adsorpsiyon spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlarda 612 nm' de bir omuz ve 666 nm' de bir pik gözlenmiştir. Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen adsorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 6.3' te görülmektedir [44].



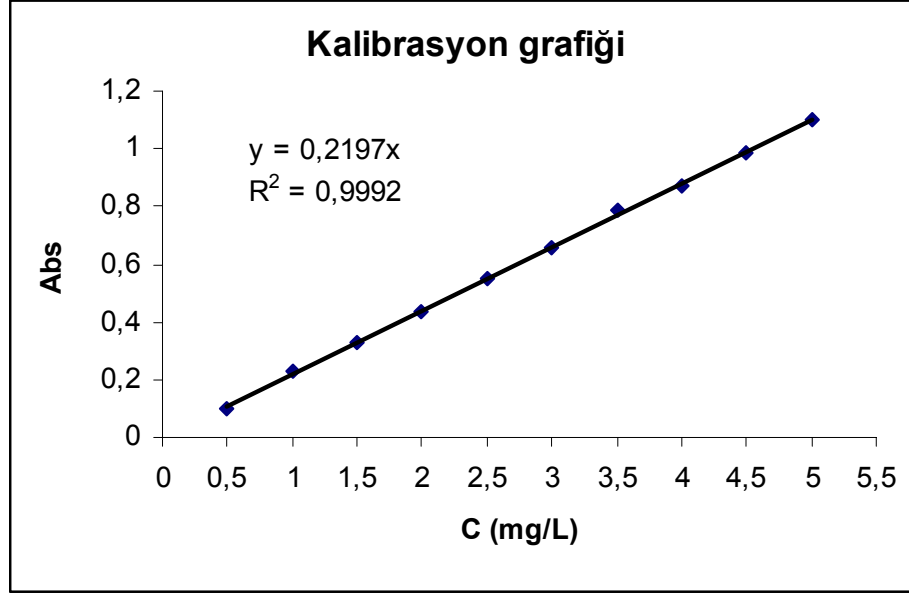
**Şekil 6.3:** 0-10 mg/L konsantrasyon aralığındaki metilen mavisi çözeltilerinin absorpsiyon spektrumu

### 6.2.2. Metilen Mavisi Çözeltileri İçin Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi

Bu amaçla 10 ml' lik deney tüplerine sıra ile 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5 ml 10 mg/L metilen mavisi çözeltisi konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 ml' ye tamamlanmıştır. Referans olarak saf su kullanılarak 666 nm sabit dalga boyunda absorbanslar okunmuş, metilen mavisi konsantrasyonları ile bunlara karşı ölçülen absorbans değerleri arasında kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Şekil 6.4' te görüldüğü gibi elde edilen eğri 0,5-5 mg/L derişimleri arasında doğru olup, denklemi aşağıda verilmiştir:

$$A_{666}=0,2197 \cdot C_{MB} \quad (R^2=0,9992) \quad (6.1)$$

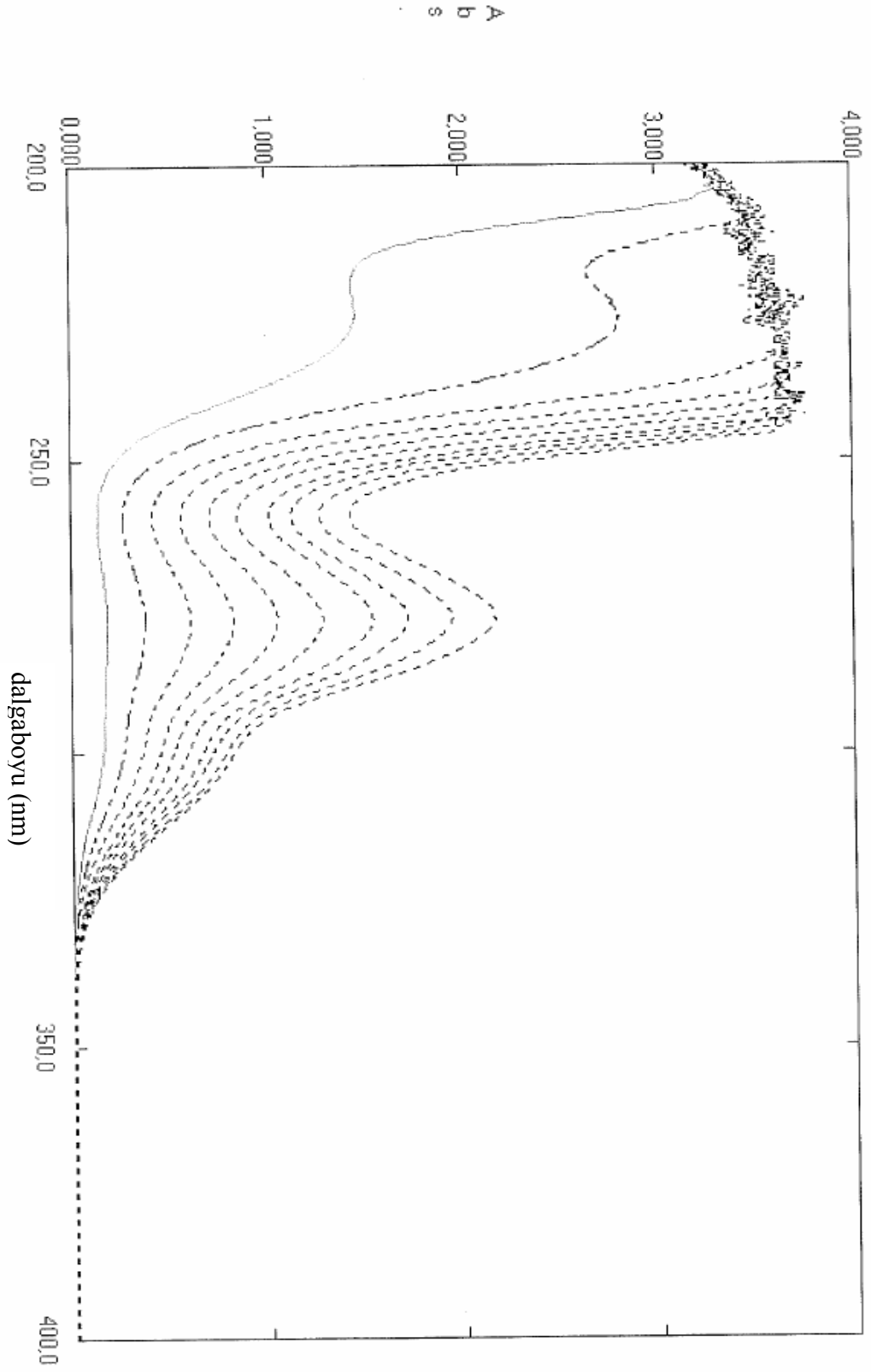
Bu doğrunun eğiminden molar absorpsiyon katsayısı  $0,2197 \text{ L.mg}^{-1}.\text{cm}^{-1}$  olarak bulunmuştur.



Şekil 6.4: Metilen mavisi için kalibrasyon grafiği ( $\lambda=666 \text{ nm}$ )

### 6.2.3. Aspirin (ASA) İçin Absorpsiyon Spektrumu ve Maksimum Absorpsiyon Yapan Dalga Boyunun Tespiti

İlaç çözeltisi olarak kullanılan Aspirin (ASA)' in sudaki çözeltisinin maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyunu saptamak amacıyla  $2 \text{ g/L}$ ' lik Aspirin çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan bu çözeltiden 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10 ml alınarak ( $40\text{-}400 \text{ mg/L}$  konsantrasyon aralığı)  $50 \text{ ml}$ ' lik balon jodelere sıra ile konulmuştur. Her balon joje saf su ile  $50 \text{ ml}$ ' ye tamamlanmıştır. Hazırlanan çözeltilerin, referans olarak su kullanılmak üzere  $200\text{-}400 \text{ nm}$  dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlarda  $225 \text{ nm}$  ve  $276 \text{ nm}$ ' de iki pik gözlenmiştir. Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 6.5' te görülmektedir [45].



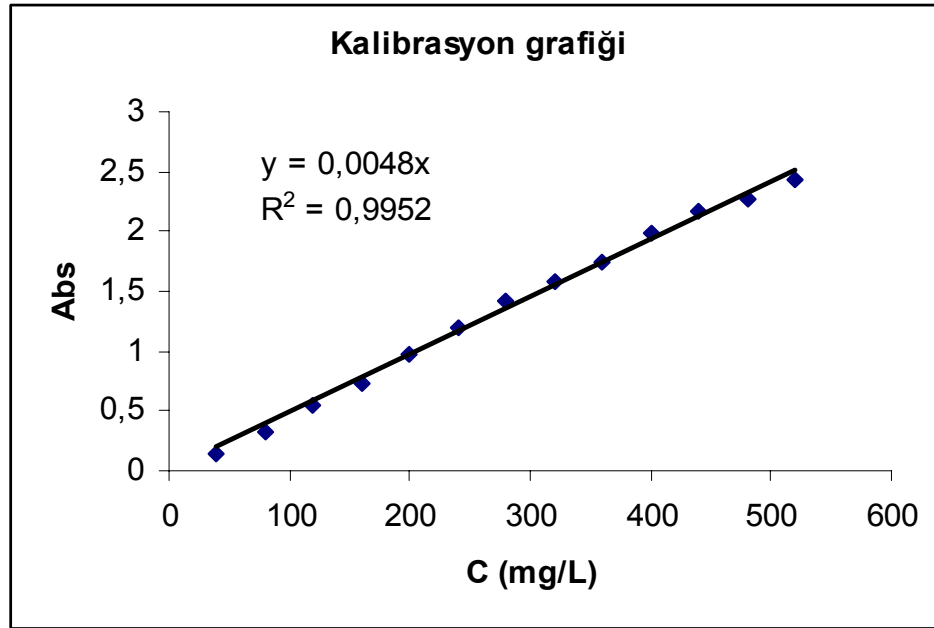
Şekil 6.5: 40-400 mg/L konsantrasyon aralığındaki Aspirin (ASA) çözeltilerinin absorpsiyon spektrumu

#### 6.2.4. Aspirin (ASA) Çözeltisi İçin Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi

Bu amaçla 50 ml' lik balon jodelere sıra ile 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ml 2 g/L Aspirin (ASA) çözeltisi konulmuştur. Her balon joje saf su ile 50 ml' ye tamamlanmıştır. Referans olarak saf su kullanılarak 276 nm sabit dalga boyunda absorbanslar okunmuş, asetilsalisilik asit konsantrasyonları ile bunlara karşı ölçülen absorbans değerleri arasında kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Şekil 6.6' da görüldüğü gibi elde edilen eğri 40-520 mg/L derişimleri arasında doğru olup, denklemini aşağıda verilmiştir:

$$A_{276}=0,0048 \cdot C_{ASA} \quad (R^2=0,9952) \quad (6.2)$$

Bu doğrunun eğiminden molar absorpsiyon katsayısı  $0,0048 \text{ L} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  olarak bulunmuştur.

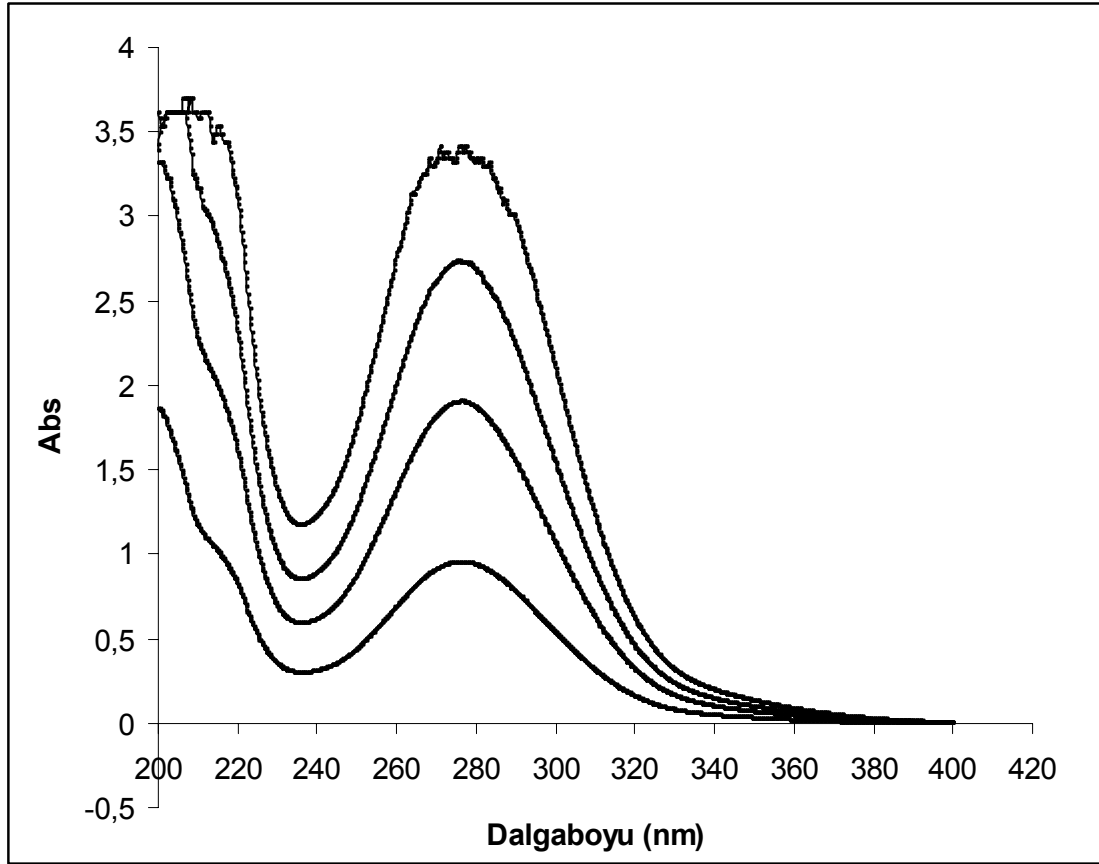


Şekil 6.6: Aspirin (ASA) çözeltisi için kalibrasyon grafiği ( $\lambda=276 \text{ nm}$ )

#### 6.2.5. Kloramfenikol Süksinik Asit İçin Absorpsiyon Spektrumu ve Maksimum Absorpsiyon Yapan Dalga Boyunun Bulunması

İlaç çözeltisi olarak kullanılan Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP)' in metanoldeki çözeltisinin maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyunu saptamak amacıyla 1 g/L' lik Kloramfenikol Süksinik Asit çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan bu çözeltiden 2;

4; 6; 8 ml alınarak (40-160 mg/L konsantrasyon aralığı) 50 ml' lik balon jodelere sıra ile konulmuştur. Her balon joje saf su ile 50 ml' ye tamamlanmıştır. Hazırlanan çözeltilerin, referans olarak su kullanılmak üzere 200-400 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlarda 278 nm' de bir pik gözlenmiştir. Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 6.7' de görülmektedir [46].



**Şekil 6.7:** 40-160 mg/L konsantrasyon aralığındaki Kloramfenikol Süksinik Asit çözeltilerinin absorpsiyon spektrumu

#### **6.2.6. Kloramfenikol Süksinik Asit Çözeltisi İçin Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi**

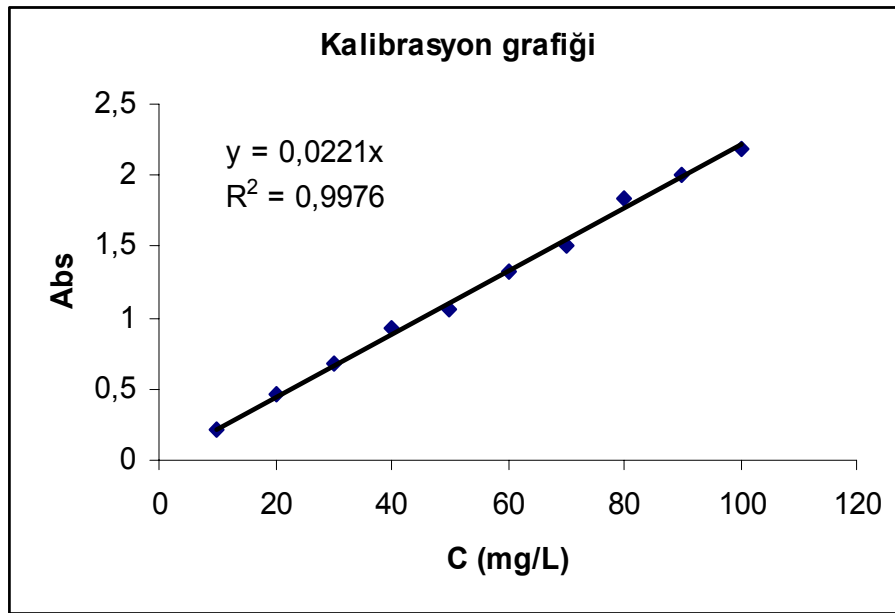
Bu amaçla 50 ml' lik balon jodelere sıra ile 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5 ml 1 g/L Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) çözeltisi konulmuştur. Her balon joje saf su ile 50 ml' ye tamamlanmıştır. Referans olarak saf su kullanılarak 278 nm sabit dalga



boyunda absorbanlar okunmuş, Kloramfenikol Süksinik Asit konsantrasyonları ile bunlara karşı ölçülen absorban değerleri arasında kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Şekil 6.8’ de görüldüğü gibi, elde edilen eğri 10-100 mg/L derişimleri arasında doğru olup, denklemini aşağıda verilmiştir:

$$A_{278}=0,0221 \cdot C_{CAP} \quad (R^2=0,9976) \quad (6.3)$$

Bu doğrunun eğiminden molar absorpsiyon katsayısı  $0,0221 \text{ L} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  olarak bulunmuştur.

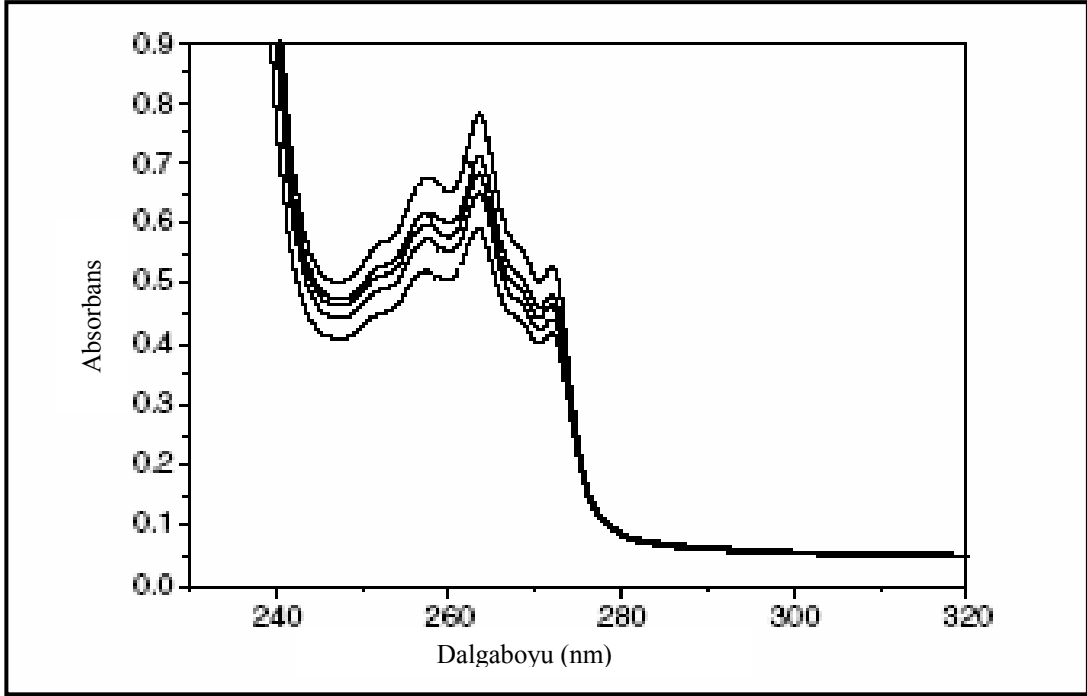


Şekil 6.8: Kloramfenikol Süksinik Asit çözeltisi için kalibrasyon grafiği ( $\lambda=278 \text{ nm}$ )

### 6.2.7. İbuprofen İçin Absorpsiyon Spektrumu ve Maksimum Absorpsiyon Yapan Dalga Boyunun Tespiti

İlaç çözeltisi olarak kullanılan İbuprofen’ in heksandaki çözeltisinin maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyunu saptamak amacıyla 10 g/L’ lik İbuprofen çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan bu çözeltiden 1; 2; 3; 4; 5 ml alınarak (200-1000 mg/L konsantrasyon aralığı) 50 ml’ lik balon jodelere sıra ile konulmuştur. Her balon joje heksan ile 50 ml’ ye tamamlanmıştır. Hazırlanan çözeltilerin, referans olarak su kullanılmak üzere 200-400 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlarda 264 nm’ de bir pik, 258 nm ve 273 nm’ lerede birer omuz gözlenmiştir. Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen

absorpsiyon spektrumlarından maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 6.9’ da görülmektedir [47].



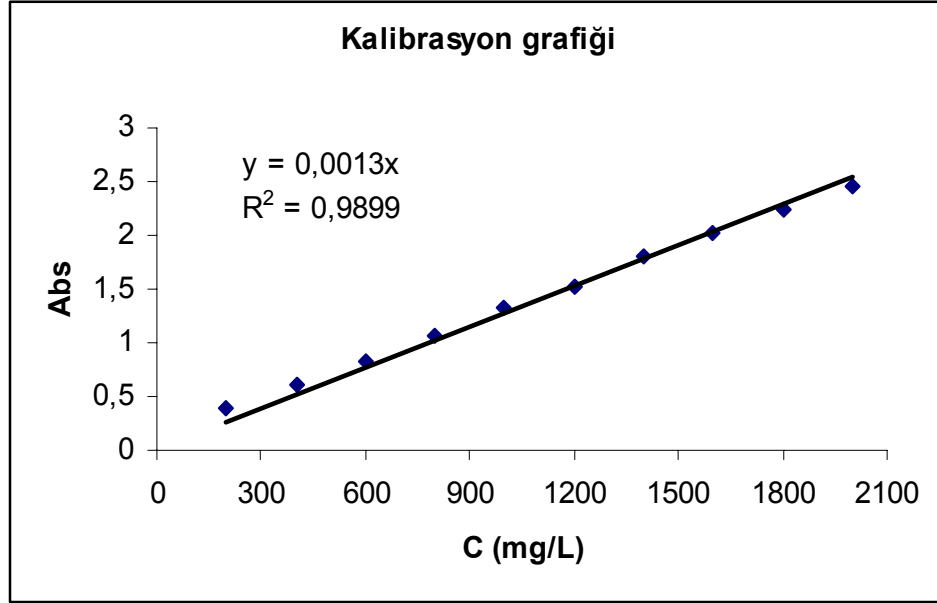
**Şekil 6.9:** 200-1000 mg/L konsantrasyon aralığındaki İbuprofen çözeltilerinin absorpsiyon spektrumu

#### 6.2.8. İbuprofen Çözeltisi İçin Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi

Bu amaçla 25 ml’ lik balon jodelere sıra ile 2,5; 2,75; 3; 3,25; 3,5; 3,75; 4; 4,25; 4,5; 4,75; 5 ml 10 g/L İbuprofen çözeltisi konulmuştur. Her balon joje hekzan ile 25 ml’ ye tamamlanmıştır. Referans olarak saf su kullanılarak 264 nm sabit dalga boyunda absorbanslar okunmuş, İbuprofen konsantrasyonları ile bunlara karşı ölçülen absorbans değerleri arasında kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Şekil 6.10’ da görüldüğü gibi elde edilen eğri 200-2000 mg/L derişimleri arasında doğru olup, denklemi aşağıda verilmiştir:

$$A_{264}=0,0013 \cdot C_{IBU} \quad (R^2=0,9899) \quad (6.4)$$

Bu doğrunun eğiminden molar absorpsiyon katsayısı  $0,0013 \text{ L} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  olarak bulunmuştur.



Şekil 6.10: İbuprofen çözeltisi için kalibrasyon grafiği ( $\lambda=264$  nm)

#### 6.2.9. Ampisilin Na/Sulbaktam Na (Sultamisilin) İçin Absorpsiyon Spektrumu ve Maksimum Absorpsiyon Yapan Dalga Boyunun Tespiti

İlaç çözeltisi olarak kullanılan Sultamisilin' in sudaki çözeltisinin maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyunu saptamak amacıyla 200 mg/L' lik Sultamisilin çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan bu çözeltiden 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10 ml alınarak (10-100 mg/L konsantrasyon aralığı) 50 ml' lik balon jodelere sıra ile konulmuştur. Her balon joje saf su ile 50 ml' ye tamamlanmıştır. Hazırlanan çözeltilerin, referans olarak su kullanılmak üzere 200-400 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlarda herhangi bir pik görülememiştir. Bu nedenle literatürde bulunan değer temel alınarak maksimum absorbans veren dalga boyu 215 nm olarak kabul edilmiştir [48].

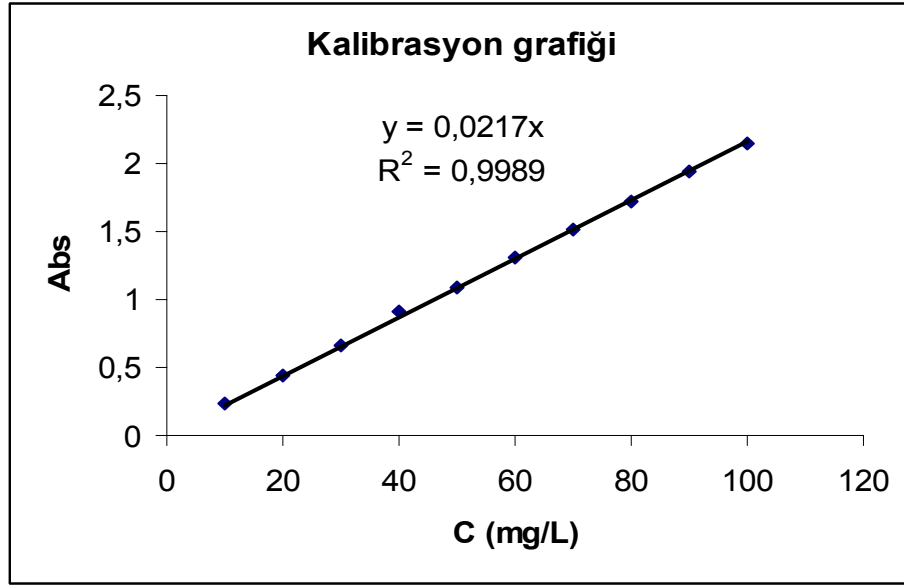
#### 6.2.10. Ampisilin Na/Sulbaktam Na (Sultamisilin) Çözeltisi İçin Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi

Bu amaçla 50 ml' lik balon jodelere sıra ile 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10 ml 200 mg/L Sultamisilin çözeltisi konulmuştur. Her balon joje saf su ile 20 ml' ye tamamlanmıştır. Referans olarak saf su kullanılarak 215 nm sabit dalga boyunda absorbanslar okunmuş, Sultamisilin konsantrasyonları ile bunlara karşı ölçülen

absorbans değerleri arasında kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Şekil 6.11' de görüldüğü gibi elde edilen eğri 10-100 mg/L deşişimleri arasında doğru olup, denklemini aşağıda verilmiştir:

$$A_{215}=0,0217 \cdot C_{SULT} \quad (R^2=0,9989) \quad (6.5)$$

Bu doğrunun eğiminden molar absorpsiyon katsayısı  $0,0217 \text{ L}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$  olarak bulunmuştur.



Şekil 6.11: Sultamisilin zeltisi için kalibrasyon grafiği ( $\lambda=215 \text{ nm}$ )

## **7. SONUÇLAR VE TARTIŞMA**

### **7.1. Metilen Mavisi Çözeltisi ile Yapılan Adsorpsiyon Deneyleri**

#### **7.1.1. Metilen Mavisi Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonu**

##### **7.1.1.1. Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Kalsiyum Esaslı Malzemenin Hazırlanması**

Hayvan kemiğinden doğal hidroksiapatit elde edilirken, kemiklerin eterle yağı alınmış, NaOH çözeltisinde proteinlerinden arındırılmış ve 850 °C' de 8 saat süreyle kalsine edilmiştir. Kalsinasyon sonrası ele geçen kütle, havanda öğütülmüş ve 300 µm' lik elekten geçirilmiştir. Hazırlanan bu doğal hidroksiapatitin B.E.T. toplam yüzey alanı 76,92 m<sup>2</sup>/g olarak bulunmuştur (Quantachrome Instruments Nova 2200e) [49].

##### **7.1.1.2. Metilen Mavisi Stok Çözeltisinin Hazırlanması**

Bu çalışmada, boya çözeltisi olarak metilen mavisi kullanılmıştır. Metilen mavisinin kimyasal yapısı Şekil 5.4' te görülmektedir. Metilen mavisi stok çözeltisi, 10 mg olarak tartılan metilen mavisinin 1 L' lik balon jöjeye aktarıldıktan sonra, hacmine tamamlanmasıyla hazırlanmıştır. Deney çözeltileri, stok çözeltinin istenen başlangıç konsantrasyonuna göre seyreltilmesiyle elde edilmiştir. Adsorpsiyon deneyleri oda sıcaklığında (T=20 °C) ve pH= 6,5' ta gerçekleştirilmiştir.

##### **7.1.1.3. Adsorpsiyon Deneyi için İşlem Adımları**

10 mg/L konsantrasyondaki metilen mavisi stok çözeltisinden 40 ml alınarak 200 ml' ye seyreltilmiş ve 2 mg/L başlangıç konsantrasyonunda deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu boya çözeltisinin içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden

elde edilen 0,4 g doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözülden 10 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözümler dekante edildikten sonra konsantrasyonları belirlenmiştir.

#### **7.1.1.4. Metilen Mavisi Çözeltisi Konsantrasyonlarının Belirlenmesi**

Metilen mavisi çözeltisi konsantrasyonları, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 666 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=666$  nm) çözelti absorpsiyonu ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir.

#### **7.1.1.5. Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorplanan Metilen Mavisi Miktarının Hesaplanması**

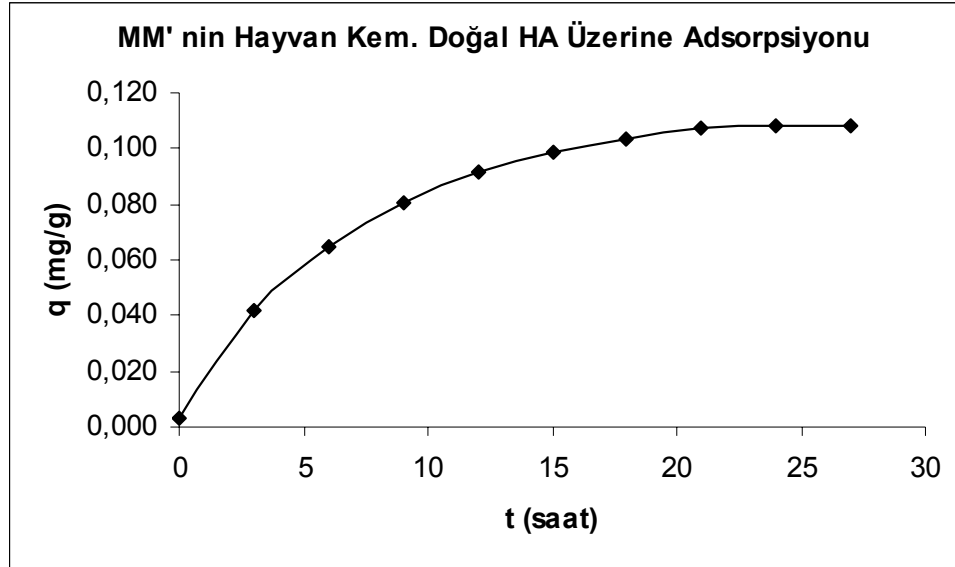
Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit üzerine t anında adsorplanan metilen mavisi miktarını hesaplamak için aşağıdaki eşitlik kullanılmıştır:

$$q_t = \frac{(C_0 - C_t) * V}{W} \quad (7.1)$$

(7.1) no' lu eşitlikte  $C_0$ , başlangıç anındaki çözelti konsantrasyonunu (mg/L),  $C_t$ , t anındaki çözelti konsantrasyonunu (mg/L), V, çözelti hacmini (L), W, kuru haldeki adsorbentın ağırlığını (g),  $q_t$ , t anında 1 g adsorbent tarafından adsorplanan miktarını (mg/g) ifade etmektedir. 2 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 0.2 L çözelti hacmi ve adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0.4 g doğal hidroksiapatit kullanılarak; yapılan deneylerde 1 g adsorbent tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarları Tablo 7.1' de verilmiş, bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği ise Şekil 7.1' de gösterilmiştir.

**Tablo 7.1.** Hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi

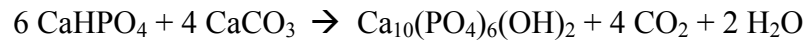
t (saat)	Abs (λ=666 nm)	C (mg/L)	Adsorplanan miktar q (mg/g)	% Ads.
0	0,438	1,994	0,003	0,000
3	0,421	1,916	0,042	3,880
6	0,411	1,871	0,065	6,163
9	0,404	1,839	0,081	7,761
12	0,399	1,816	0,092	8,903
15	0,396	1,802	0,099	9,588
18	0,394	1,793	0,103	10,044
21	0,393	1,786	0,107	10,413
24	0,392	1,784	0,108	10,501
27	0,392	1,784	0,108	10,501



**Şekil 7.1:** Hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi

## 7.1.2. Metilen Mavisi Çözeltisinin Sentetik Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonu

### 7.1.2.1. Sentetik Hidroksiapatitin Hazırlanması



8,163 g CaHPO<sub>4</sub> (M<sub>w</sub>= 136,058 g/mol) ve 4 g CaCO<sub>3</sub> (M<sub>w</sub>=100,09 g/mol) 100 ml saf suya eklenmiş ve 90 °C’ de karıştırıcıda devamlı karıştırılarak 5 saat reaksiyona tabi tutulmuştur. Daha sonra elde edilen karışım, nuçe erleni vasıtasıyla filtre edilmiş ve bir gece etüvde bırakılarak kurutulmuştur. Hazırlanan bu sentetik hidroksiapatitin B.E.T. toplam yüzey alanı 4,77 m<sup>2</sup>/g olarak bulunmuştur (Quantachrome Instruments Nova 2200e) [50].

#### **7.1.2.2. Adsorpsiyon Deneyi için İşlem Adımları**

Bu çalışmada, Bölüm 7.1.1.2’ de anlatıldığı gibi stok çözelti olarak 10 mg/L konsantrasyondaki metilen mavisi çözeltisi kullanılmıştır. Bu stok çözeltden 40 ml alınarak 200 ml’ ye seyreltilmiş ve 2 mg/L başlangıç konsantrasyonunda deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu metilen mavisi çözeltisi içerisine adsorbent olarak 0,4 g sentetik hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltden 10 ml’ lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonları belirlenmiştir.

#### **7.1.2.3. Metilen Mavisi Çözeltisi Konsantrasyonlarının Belirlenmesi**

Metilen mavisi çözeltisi konsantrasyonları, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 666 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=666$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir.

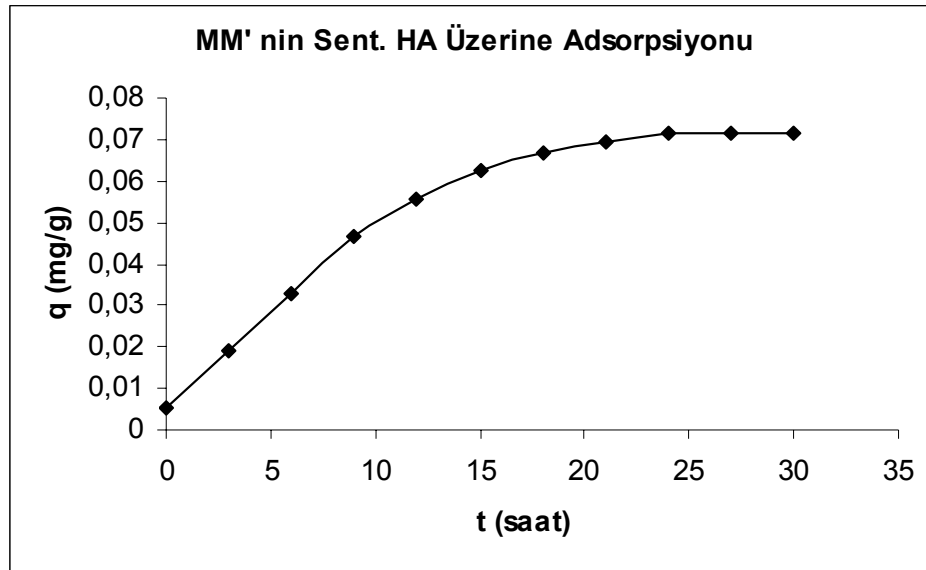
#### **7.1.2.4. Sentetik Hidroksiapatit Üzerine Adsorplanan Metilen Mavisi Miktarının Hesaplanması**

Adsorbent olarak kullanılan sentetik hidroksiapatit üzerine t anında adsorplanan metilen mavisi miktarını hesaplamak için (7.1) no’ lu eşitlik kullanılmıştır. 2 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 0,2 L çözelti hacmi ve 0,4 g sentetik hidroksiapatit kullanılarak; yapılan deneylerde 1 g adsorbent tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarları Tablo 7.2’ de verilmiş, bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği ise Şekil 7.2’ de gösterilmiştir.



**Tablo 7.2.** 1 g sentetik hidroksiapatit tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi

t (saat)	Abs ( $\lambda=666$ nm)	C (mg/L)	Adsorplanan miktar q (mg/g)	% Ads.
0	0,437	1,989	0,005	0,000
3	0,431	1,962	0,019	1,369
6	0,425	1,934	0,033	2,742
9	0,419	1,907	0,046	4,115
12	0,415	1,889	0,056	5,030
15	0,412	1,875	0,062	5,717
18	0,410	1,866	0,067	6,175
21	0,409	1,862	0,069	6,404
24	0,408	1,857	0,071	6,633
27	0,408	1,857	0,071	6,633
30	0,408	1,857	0,071	6,633



**şekil 7.2:** 1 g sentetik hidroksiapatit tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi

### **7.1.3. Metilen Mavisi Çözeltisinin Yumurta Kabuğundan Elde Edilen Kalsiyum Esaslı Adsorbent Üzerine Adsorpsiyonu**

#### **7.1.3.1. Yumurta Kabuğundan Elde Edilen Kalsiyum Esaslı Adsorbentin Hazırlanması**

Yumurta kabuğu 900 °C’ de 2 saat kalsine edilerek proteinlerinden arındırılmış, diamonyum fosfat ile karıştırılarak 3 saat süre ile kaynatılmış, süzölmüş, yıkanmış ve kurutulmuştur. Hazırlanan kalsiyum esaslı bu adsorbentin B.E.T. toplam yüzey alanı 4,38 m<sup>2</sup>/g olarak bulunmuştur (Quantachrome Instruments Nova 2200e) [51].

#### **7.1.3.2. Adsorpsiyon Deneyi için İşlem Adımları**

Bu çalışmada, Bölüm 7.1.1.2’ de anlatıldığı gibi stok çözelti olarak 10 mg/L konsantrasyondaki metilen mavisi çözeltisi kullanılmıştır. Bu stok çözeltiden 40 ml alınarak 200 ml’ ye seyreltilmiş ve 2 mg/L başlangıç konsantrasyonunda deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu metilen mavisi çözeltisi içerisine adsorbent olarak yumurta kabuğundan elde edilen 0,4 g Ca esaslı adsorbent konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltiden 10 ml’ lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonları belirlenmiştir.

#### **7.1.3.3. Metilen Mavisi Çözeltisi Konsantrasyonlarının Belirlenmesi**

Metilen mavisi çözeltisi konsantrasyonları, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 666 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=666$  nm) çözelti absorpsiyonu ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir.

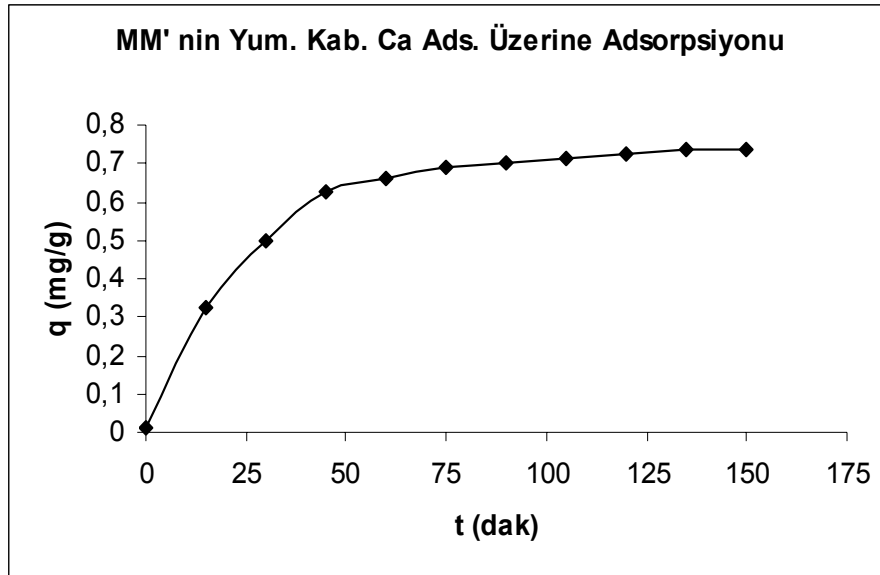
#### **7.1.3.4. Yumurta Kabuğundan Elde Edilen Ca Esaslı Adsorbent Üzerine Adsorplanan Metilen Mavisi Miktarının Hesaplanması**

Adsorbent olarak kullanılan yumurta kabuğundan elde edilen Ca esaslı malzeme üzerine t anında adsorplanan metilen mavisi miktarını hesaplamak için (7.1) no’ lu eşitlik kullanılmıştır. 2 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 0.2 L çözelti hacmi

ve yumurta kabuğundan elde edilen 0,4 g Ca esaslı adsorbent kullanılarak; yapılan deneylerde 1 g adsorbent tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarları Tablo 7.3' te verilmiş, bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği ise Şekil 7.3' te gösterilmiştir.

**Tablo 7.3.** Yumurta kabuğundan elde edilen 1 g Ca esaslı adsorbent tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi

t (dak)	Abs	C (mg/L)	Adsorplanan miktar	
	( $\lambda=666$ nm)		q (mg/g)	% Ads
0	0,435	1,980	0,010	0,000
15	0,298	1,356	0,322	31,492
30	0,220	1,001	0,499	49,423
45	0,164	0,746	0,627	62,297
60	0,148	0,674	0,663	65,976
75	0,137	0,624	0,688	68,505
90	0,131	0,596	0,702	69,884
105	0,127	0,578	0,711	70,804
120	0,120	0,546	0,727	72,413
135	0,117	0,533	0,734	73,102
150	0,117	0,533	0,734	73,102



**Şekil 7.3:** Yumurta kabuğundan elde edilen 1 g Ca esaslı adsorbent tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi

#### 7.1.4. Metilen Mavisi Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Miktarının Etkisi

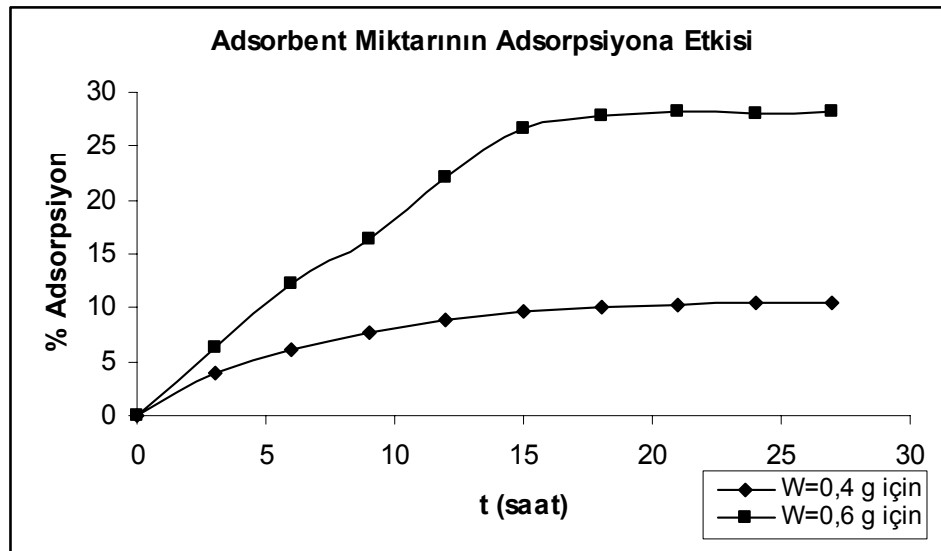
10 mg/L konsantrasyondaki metilen mavisi stok çözeltisinden 200 ml hacimli 2 mg/L başlangıç konsantrasyonlarında iki farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu metilen mavisi çözeltileri içerisine adsorbent olarak 0,4 g ve 0,6 g olmak üzere iki farklı miktarda hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 10 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 666 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=666$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit üzerine t anında adsorplanan metilen mavisi miktarlarını hesaplamak için (7.1) no' lu eşitlik, t anında adsorbent yüzeyindeki % adsorpsiyon miktarlarını hesaplamak için ise (7.2) no' lu eşitlik kullanılmıştır.

$$\% \text{ Adsorpsiyon} = \frac{(C_0 - C_t)}{C_0} * 100 \quad (7.2)$$

(7.2) no' lu eşitlikte  $C_0$ , başlangıç anındaki çözelti konsantrasyonunu (mg/L),  $C_t$ , t anındaki çözelti konsantrasyonunu (mg/L), % adsorpsiyon ise adsorbent tarafından adsorplanan % adsorbat miktarını ifade etmektedir. 2 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 200 ml çözelti hacmi ve farklı miktarlardaki hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit (0,4 g ve 0,6 g) kullanılarak; yapılan deneylerde 1 g adsorbent tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarları ve % adsorpsiyon miktarları Tablo 7.4' te verilmiş, bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği Şekil 7.4' te gösterilmiştir.

**Tablo 7.4.** Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan metilen mavisi miktarlarının ve % adsorpsiyon miktarlarının zamanla değişimi

t (saat)	W=0,4 g			W=0,6 g		
	Abs	q (mg/g)	% Ads	Abs	q (mg/g)	% Ads
0	0,438	0,003	0,000	0,439	0,000	0,000
3	0,421	0,042	3,881	0,411	0,043	6,378
6	0,411	0,065	6,164	0,385	0,082	12,301
9	0,404	0,080	7,762	0,367	0,110	16,401
12	0,399	0,092	8,904	0,342	0,148	22,096
15	0,396	0,098	9,589	0,322	0,178	26,651
18	0,394	0,103	10,045	0,317	0,186	27,790
21	0,393	0,105	10,273	0,315	0,189	28,246
24	0,392	0,108	10,502	0,316	0,187	28,018
27	0,392	0,108	10,502	0,315	0,189	28,246



**Şekil 7.4:** Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan % metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi

## 7.2. Metilen Mavisi Çözeltisi ile Yapılan Desorpsiyon Deneyleri

### 7.2.1. Metilen Mavisi Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatitten Desorpsiyonu

10 mg/L konsantrasyondaki metilen mavisi stok çözeltisinden 200 ml hacimli 2 mg/L başlangıç konsantrasyonunda deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltinin içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0,4 g doğal hidroksiapatit konularak

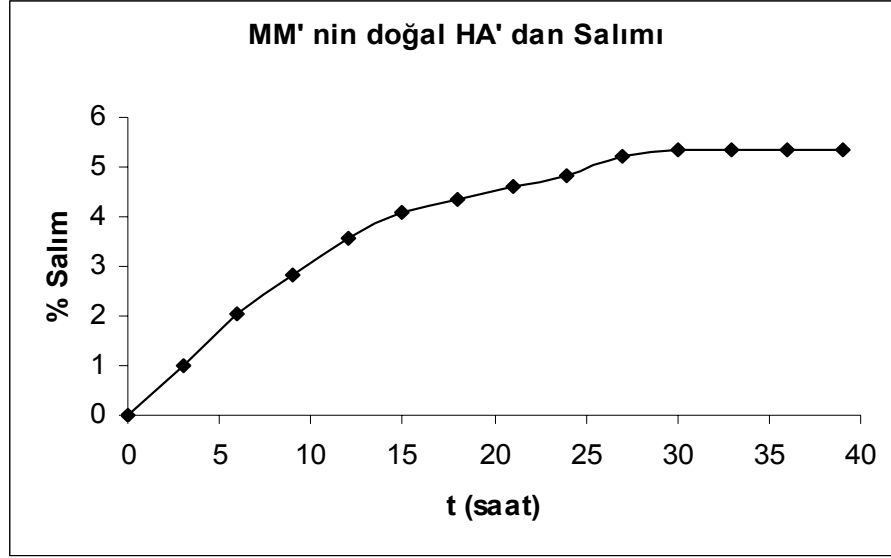
oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla bir hafta süreyle karıştırılmıştır. Çözelti nuçe erleni vasıtasıyla filtre kağıdından süzöldükten sonra elde edilen metilen mavisi yüklü hidroksiapatit parçacıkları, etüvde kurutulmak üzere bir gece bekletilmiştir. Kurutulan bu parçacıklar, taze hazırlanmış 100 ml 1 M NaCl çözeltisine konulmuştur. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltiden 5 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 666 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=666$  nm) çözelti absorbansı ölçölerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % metilen mavisi miktarını hesaplamak için (7.3) no' lu eşitlik kullanılmıştır.

$$\% Sa \text{ lim} = \frac{C_{desorp}}{C_{ads, denge}} * 100 \quad (7.3)$$

(7.3) no' lu eşitlikte  $C_{desorp}$ , t anında desorplanan çözelti konsantrasyonunu (mg/L),  $C_{ads, denge}$  ise denge anında adsorplanan çözelti konsantrasyonunu (mg/L), % salım ise t anında desorplanan % çözelti miktarını ifade etmektedir. Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % metilen mavisi miktarları Tablo 7.5' te verilmiş, bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği Şekil 7.5' te gösterilmiştir.

**Tablo 7.5.** Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi

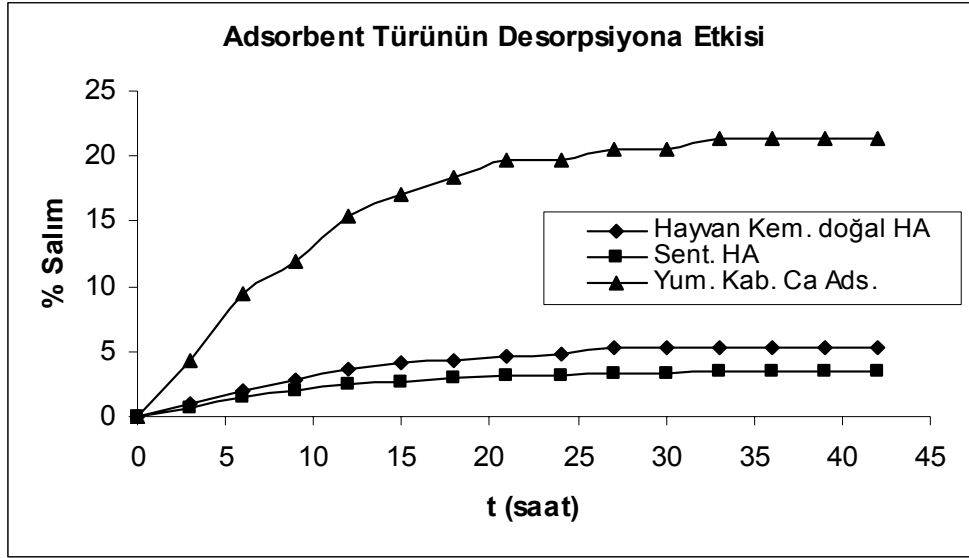
t (saat)	Abs	C (mg/L)	% Salım
0	0,000	0,000	0,000
3	0,004	0,018	1,020
6	0,008	0,036	2,041
9	0,011	0,050	2,806
12	0,014	0,064	3,571
15	0,016	0,073	4,082
18	0,017	0,077	4,337
21	0,018	0,082	4,592
24	0,019	0,086	4,847
27	0,020	0,093	5,230
30	0,021	0,096	5,357
33	0,021	0,096	5,357
36	0,021	0,096	5,357
39	0,021	0,096	5,357



**Şekil 7.5:** Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi

### 7.2.2. Metilen Mavisi Çözeltilerinin Desorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Türünün Etkisi

10 mg/L konsantrasyondaki metilen mavisi stok çözeltisinden 200 ml hacimli 2 mg/L başlangıç konsantrasyonunda üç farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine adsorbent olarak sırasıyla 0,4 g hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit, yumurta kabuğundan elde edilen Ca esaslı adsorbent ve sentetik hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla bir hafta süreyle karıştırılmıştır. Çözeltiler nuçe erleni vasıtasıyla filtre kağıdından süzildükten sonra elde edilen metilen mavisi yüklü hidroksiapatit parçacıkları, etüvde kurutulmak üzere bir gece bekletilmiştir. Kurutulan bu parçacıklar, taze hazırlanmış 100 ml hacimli 1 M NaCl çözeltileri içine konulmuştur. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 5 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 666 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=666$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbentlerden desorplanan % metilen mavisi miktarları (7.3) no' lu eşitlik yardımıyla hesaplanmış ve zamana karşı çizilen grafik Şekil 7.6' da gösterilmiştir.



Şekil 7.6: Metilen mavisinin desorpsiyonunda kullanılan adsorbent türünün etkisi

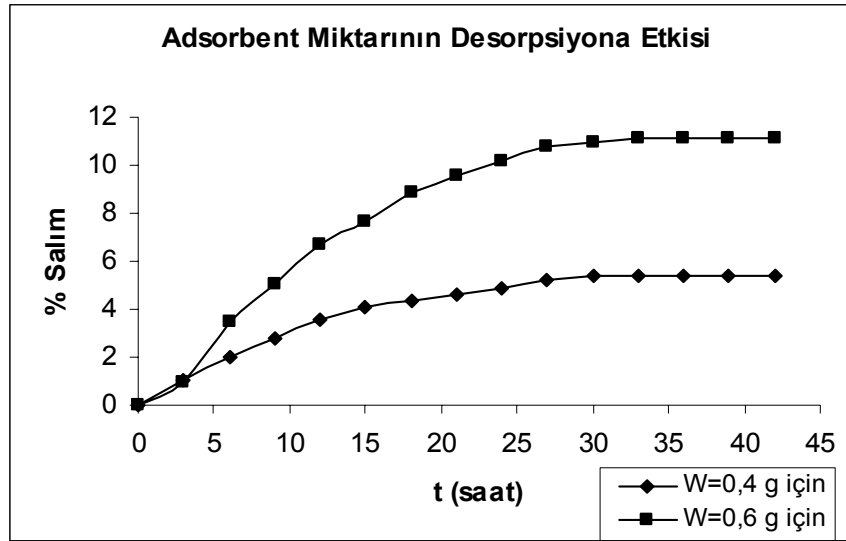
### 7.2.3. Metilen Mavisi Çözeltilisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatitten Desorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Miktarının Etkisi

10 mg/L konsantrasyondaki metilen mavisi stok çözeltisinden 200 ml hacimli 2 mg/L başlangıç konsantrasyonunda iki farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0,4 g ve 0,6 g doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda  $250 \text{ dak}^{-1}$  hızla bir hafta süreyle karıştırılmıştır. Çözeltiler nuçe erleni vasıtasıyla filtre kağıdından süzildükten sonra elde edilen metilen mavisi yüklü hidroksiapatit parçacıkları, etüvde kurutulmak üzere bir gece bekletilmiştir. Kurutulan bu parçacıklar, taze hazırlanmış 100 ml hacimli 1 M NaCl çözeltilerine konulmuştur. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 5 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 666 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=666 \text{ nm}$ ) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % metilen mavisi miktarları (7.3) no' lu eşitlik yardımıyla hesaplanarak Tablo 7.6' da verilmiş ve daha sonra bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği Şekil 7.7' de gösterilmiştir.



**Tablo 7.6.** Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan metilen mavisi miktarlarının zamanla değişimi

t (saat)	W=0,4 g			W=0,6 g		
	Abs	C (mg/L)	% Salım	Abs	C (mg/L)	% Salım
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
3	0,004	0,018	1,020	0,003	0,014	0,952
6	0,008	0,036	2,040	0,011	0,050	3,492
9	0,011	0,050	2,806	0,016	0,073	5,079
12	0,014	0,064	3,571	0,021	0,096	6,666
15	0,016	0,073	4,081	0,024	0,109	7,619
18	0,017	0,077	4,336	0,028	0,127	8,888
21	0,018	0,082	4,592	0,030	0,136	9,524
24	0,019	0,086	4,846	0,032	0,146	10,158
27	0,020	0,093	5,229	0,034	0,155	10,793
30	0,021	0,095	5,357	0,034	0,157	10,952
33	0,021	0,095	5,357	0,035	0,159	11,111
36	0,021	0,095	5,357	0,035	0,159	11,111
39	0,021	0,095	5,357	0,035	0,159	11,111
42	0,021	0,095	5,357	0,035	0,159	11,111



**Şekil 7.7:** Metilen mavisinin hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorpsiyonunda kullanılan adsorbent miktarının etkisi

### **7.3. Aspirin (ASA) Çözeltisi ile Yapılan Adsorpsiyon Deneyleri**

#### **7.3.1. Aspirin (ASA) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonu**

##### **7.3.1.1. Aspirin (ASA) Stok Çözeltisinin Hazırlanması**

Bu çalışmada, ilaç çözeltisi olarak Asetilsalisilik asit (Aspirin, ASA) kullanılmıştır. Aspirinin kimyasal yapısı Tablo 5.1' de görülmektedir. Aspirin stok çözeltisi, 2 g olarak tartılan toz haldeki Aspirin Hammaddesi Asetilsalisilik asit (ASA) 1 L' lik balon jøjeye aktarıldıktan sonra saf su ile hacmine tamamlanıp karıştırıcıda 1 saat karıştırılarak çözüldükten sonra, 0,45 mm gözenek boyutuna sahip membran filtreden süzülerek hazırlanmıştır. Deney çözeltileri, stok çözeltinin istenen başlangıç konsantrasyonuna göre seyreltilmesiyle elde edilmiştir. Adsorpsiyon deneyleri oda sıcaklığında ( $T=20^{\circ}\text{C}$ ) ve  $\text{pH}=3,2$ ' de gerçekleştirilmiştir.

##### **7.3.1.2. Adsorpsiyon Deneyi için İşlem Adımları**

2 g/L konsantrasyondaki Aspirin stok çözeltisinden 50 ml alınarak 200 ml' ye seyreltilmiş ve 500 mg/L başlangıç konsantrasyonunda deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu Aspirin çözeltisinin içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0,3 g doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250  $\text{dak}^{-1}$  hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 10 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonları belirlenmiştir.

##### **7.3.1.3. Aspirin Çözeltisi Konsantrasyonlarının Belirlenmesi**

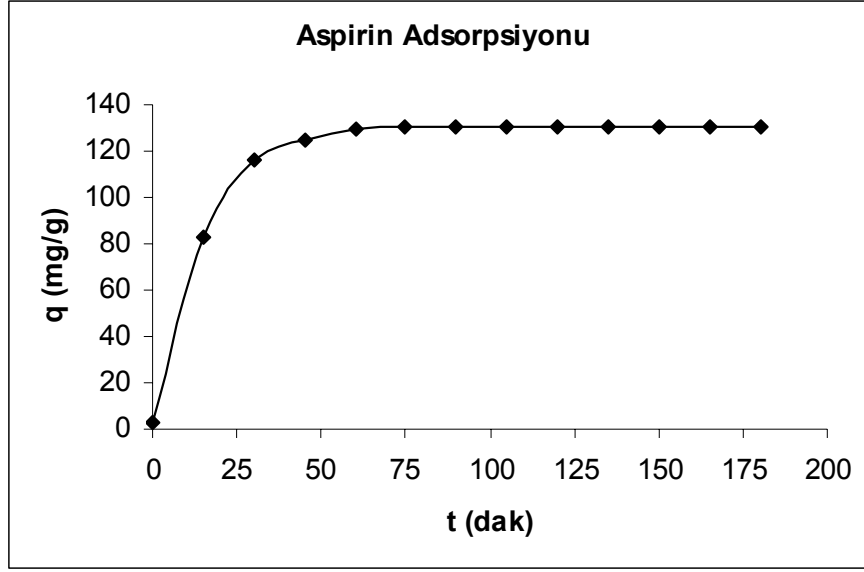
Aspirin çözeltisi konsantrasyonları, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 276 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=276$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir.

#### 7.3.1.4. Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorplanan Aspirin Miktarının Hesaplanması

Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit üzerine t anında adsorplanan Aspirin miktarını hesaplamak için (7.1) no' lu eşitlik kullanılmıştır. 500 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 0,2 L çözelti hacmi ve hayvan kemiğinden elde edilen 0,3 g doğal hidroksiapatit kullanılarak; yapılan deneylerde 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Aspirin miktarları Tablo 7.7' de verilmiş ve bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği Şekil 7.8' de gösterilmiştir.

**Tablo 7.7.** Hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Aspirin miktarlarının zamanla değişimi

t (dak)	Abs ( $\lambda=276$ nm)	C (mg/L)	Adsorplanan miktar q (mg/g)	% Ads.
0	2,380	495,833	2,778	0,000
15	1,801	375,208	83,194	24,327
30	1,565	326,042	115,972	34,244
45	1,504	313,333	124,444	36,807
60	1,468	305,833	129,444	38,320
75	1,463	304,792	130,139	38,529
90	1,461	304,375	130,417	38,613
105	1,459	303,958	130,694	38,697
120	1,461	304,375	130,417	38,613
135	1,462	304,583	130,278	38,571
150	1,462	304,583	130,278	38,571
165	1,461	304,375	130,417	38,613
180	1,462	304,583	130,278	38,571



**Şekil 7.8:** Hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Aspirin miktarlarının zamanla değişimi

### 7.3.2. Aspirin (ASA) Çözeltisi için Freundlich Adsorpsiyon İzoterminin Çizilmesi

2 g/L konsantrasyondaki Aspirin stok çözeltisinden 50 ml hacimli 100-800 mg/L konsantrasyon aralığında 8 farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0,2 g doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla üç saat karıştırılmıştır. Çözeltilerin dengeye ulaştığı bu süre sonunda çözeltilerden 10 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 276 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=276$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak denge konsantrasyonları belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit üzerinde denge anında adsorplanan Aspirin miktarını hesaplamak için (7.1) no' lu eşitlik kullanılmıştır. Freundlich Adsorpsiyon İzoterminin ise (7.4) no' lu eşitlik yardımıyla çizilmiştir:

$$q_e = k * C_e^m \quad (7.4)$$

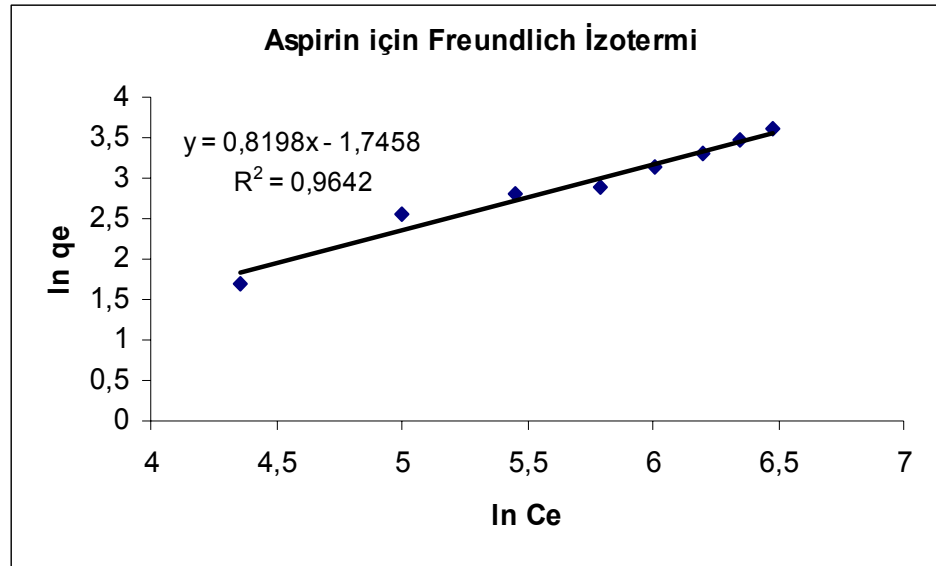
(7.4) no' lu eşitliğin doğal logaritması alınarak (7.5) no' lu eşitlik elde edilmiştir:

$$\ln q_e = \ln k + m * \ln C_e \quad (7.5)$$

(7.5) no' lu eşitlikte  $C_e$ , denge anındaki çözelti konsantrasyonunu (mg/L);  $q_e$ , denge anında 1 g adsorbent tarafından adsorplanan miktarı (mg/g);  $k$ , adsorpsiyon affinite sabitini (ml/g) ve  $m$ , kapasite sabitini ifade etmektedir. Başlangıç ve denge konsantrasyonları, 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Aspirin miktarları ve logaritmik değerler Tablo 7.8' de verilmiş, Aspirin için elde edilen Freundlich Adsorpsiyon İzotermi ise Şekil 7.9' da gösterilmiştir.

**Tablo 7.8.** Aspirin (ASA) için Freundlich Adsorpsiyon İzotermi değerleri

$C_0$ (mg/L)	$C_e$ (mg/L)	$q_e$ (mg/g)	$\ln C_e$	$\ln q_e$
100	78,250	5,437	4,360	1,693
200	148,170	12,957	4,999	2,561
300	233,125	16,719	5,452	2,816
400	328,750	17,812	5,795	2,880
500	408,708	22,823	6,013	3,128
600	492,290	26,927	6,199	3,293
700	570,625	32,344	6,347	3,476
800	653,125	36,719	6,481	3,603



**Şekil 7.9:** Aspirin (ASA) için Freundlich Adsorpsiyon İzotermi

Şekil 7.9' da görüldüğü gibi elde edilen eğri bir doğru olup, denklemi aşağıda verilmiştir:

$$\ln q = 0,8198 * C_e - 1,7458 \quad (7.6)$$

Bu doğrunun eğiminden kapasite sabiti  $m=0,8198$  ve kayımından adsorpsiyon affinite sabiti  $k=0,1745$  ml/g olarak bulunmuştur.

### 7.3.3. Aspirin (ASA) Çözeltisi için Langmuir Adsorpsiyon İzoterminin Çizilmesi

Langmuir Adsorpsiyon İzotermini ise (7.7) no' lu eşitlik yardımıyla çizilmiştir:

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{K_L} + \left(\frac{a_L}{K_L}\right) * C_e \quad (7.7)$$

(7.7) no' lu eşitliğin her iki tarafı  $C_e$ ' ye bölünerek  $\frac{K_L}{a_L} = q_{\max}$  yazılırsa (7.8) no' lu

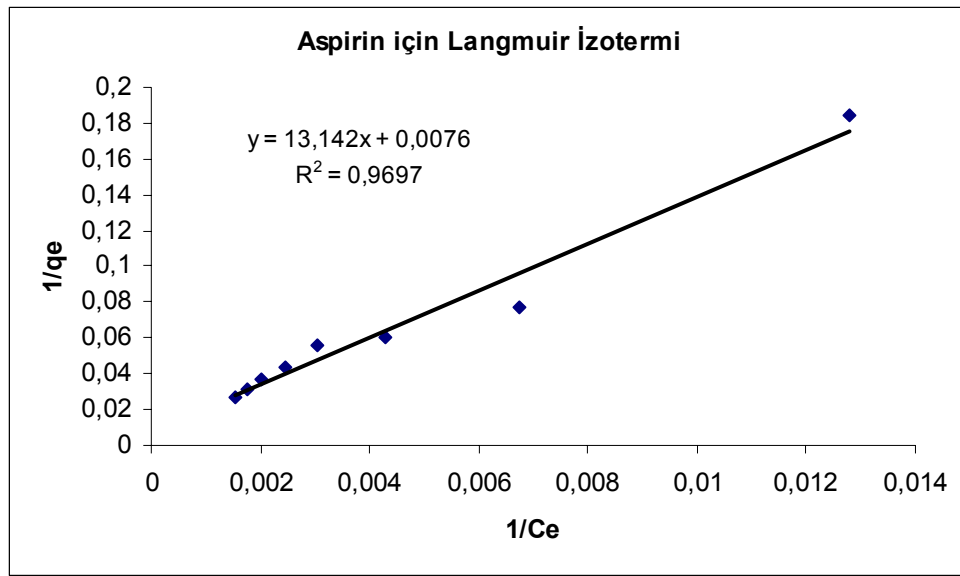
eşitlik elde edilir:

$$\frac{1}{q_e} = \frac{1}{q_{\max} * a_L} * \left(\frac{1}{C_e}\right) + \frac{1}{q_{\max}} \quad (7.8)$$

(7.8) no' lu eşitlikte  $C_e$ , denge anındaki çözelti konsantrasyonunu (mg/L);  $q_e$ , denge anında 1 g adsorbent tarafından adsorplanan miktarı (mg/g);  $K_L$ , adsorbatın adsorptivitesine bağlı sabiti (L/g);  $a_L$ , adsorpsiyon enerjisine bağlı sabiti (L/mg);  $q_{\max}$  ise maksimum adsorpsiyon kapasitesini (mg/g) ifade etmektedir. Freundlich Adsorpsiyon İzoterminin çizilmesi için kullanılan başlangıç ve denge konsantrasyonları, 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Aspirin miktarları ve bu ifadelerin ters çevrilmiş değerleri Tablo 7.9' da verilmiş, Aspirin için elde edilen Langmuir Adsorpsiyon İzotermini ise Şekil 7.10' da gösterilmiştir.

**Tablo 7.9.** Aspirin (ASA) için Langmuir Adsorpsiyon İzotermi değerleri

Co (mg/L)	Ce (mg/L)	qe (mg/g)	1/Ce	1/qe
100	78,250	5,437	0,0123	0,184
200	148,170	12,957	0,0071	0,077
300	233,125	16,718	0,0040	0,059
400	328,750	17,812	0,0032	0,056
500	408,708	22,823	0,0024	0,044
600	492,290	26,927	0,0020	0,037
700	570,625	32,344	0,0017	0,031
800	653,125	36,718	0,0015	0,027



**Şekil 7.10:** Aspirin (ASA) için Langmuir Adsorpsiyon İzotermi

Şekil 7.10’ da görüldüğü gibi elde edilen eğri bir doğru olup, denklemi aşağıda verilmiştir:

$$\frac{1}{q_e} = 13,142 * \left( \frac{1}{C_e} \right) + 0,0076 \quad (7.9)$$

Bu doğrunun kayımından maksimum adsorpsiyon kapasitesi  $q_{\max}=131,58$  mg/g ve eğiminden sabitler  $K_L=0,076$  L/g  $a_L= 0,000578$  L/mg olarak bulunmuştur.

### 7.3.4. Aspirin (ASA) Çözeltisinin Adsorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Türünün Etkisi

2 g/L konsantrasyondaki Aspirin stok çözeltisinden 200 ml hacimli 500 mg/L başlangıç konsantrasyonunda üç farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine adsorbent olarak sırasıyla 0,3 g yumurta kabuğundan elde edilen Ca esaslı adsorbent, hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit ve sentetik hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 10 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 276 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=276$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Üç farklı adsorbent üzerine t anında adsorplanan Aspirin miktarını hesaplamak için (7.1) no' lu eşitlik kullanılmıştır. Farklı adsorbent türleri için t anında ölçülen absorbans değerleri ve hesaplanan konsantrasyonları Tablo 7.10' da, 500 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 0,2 L çözelti hacmi ve 0,3 g adsorbent kullanılarak; yapılan deneylerde 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Aspirin miktarları ise Tablo 7.11' de verilmiştir. Farklı adsorbent türleri için adsorplanan miktarların zamana karşı değişimi grafiği ise Şekil 7.11' de gösterilmiştir.

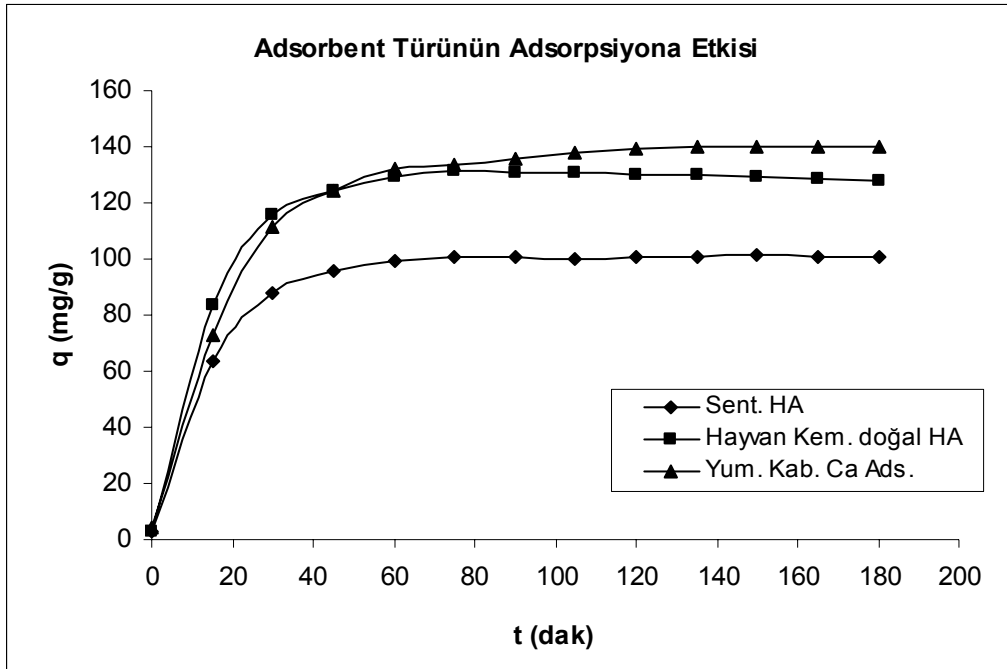
**Tablo 7.10.** Üç farklı adsorbent türü için t anında ölçülen Aspirin çözeltisi absorbans değerleri ve hesaplanan konsantrasyon değerleri

t (dak)	Doğal HA		Sent. HA		Yum. Kab.	
	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)
0	2,380	495,833	2,380	495,833	2,370	493,750
15	1,801	375,208	1,941	404,375	1,873	390,208
30	1,565	326,042	1,765	367,708	1,601	333,542
45	1,504	313,333	1,711	356,458	1,503	313,125
60	1,468	305,833	1,685	351,042	1,450	302,083
75	1,463	304,792	1,673	348,542	1,436	299,167
90	1,461	304,375	1,677	349,375	1,423	296,458
105	1,459	303,958	1,679	349,792	1,406	292,917
120	1,461	304,375	1,674	348,750	1,395	290,625
135	1,462	304,583	1,675	348,958	1,393	290,208
150	1,462	304,583	1,675	348,958	1,394	290,417
165	1,461	304,375	1,674	348,750	1,393	290,208
180	1,462	304,583	1,675	348,958	1,395	290,625



**Tablo 7.11.** Üç farklı adsorbent türü için t anında 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Aspirin miktarları ve hesaplanan % adsorpsiyon değerleri

t (dak)	Doğal HA		Sen. HA		Yum. Kab.	
	q (mg/g)	% Ads	q (mg/g)	% Ads	q (mg/g)	% Ads
0	2,778	0,000	2,778	0,000	4,167	0,000
15	83,194	24,327	63,750	18,445	73,194	20,970
30	115,972	34,244	88,194	25,840	110,972	32,447
45	124,444	36,807	95,694	28,109	124,583	36,582
60	129,444	38,320	99,305	29,202	131,944	38,818
75	130,139	38,529	100,972	29,706	133,889	39,409
90	130,417	38,613	100,417	29,538	135,694	39,958
105	130,694	38,697	100,139	29,454	138,056	40,675
120	130,417	38,613	100,833	29,664	139,583	41,139
135	130,278	38,571	100,694	29,622	139,861	41,224
150	130,278	38,571	100,694	29,622	139,722	41,181
165	130,417	38,613	100,833	29,664	139,861	41,224
180	130,278	38,571	100,694	29,622	139,583	41,139



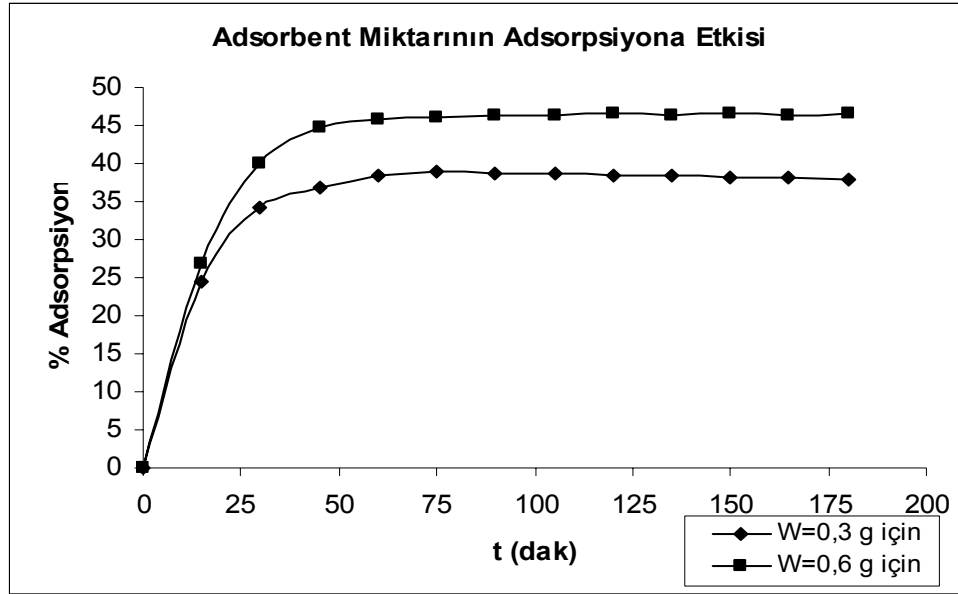
**Şekil 7.11:** Farklı adsorbent türleri için 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Aspirin miktarlarının zamanla değişimi

### **7.3.5. Aspirin (ASA) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Miktarının Etkisi**

2 g/L konsantrasyondaki Aspirin stok çözeltisinden 200 ml hacimli 500 mg/L başlangıç konsantrasyonlarında iki farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu Aspirin çözeltileri içerisine adsorbent olarak 0,3 g ve 0,6 g olmak üzere iki farklı miktarda hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 10 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 276 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=276$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit üzerine t anında adsorplanan Aspirin miktarlarını hesaplamak için (7.1) no' lu eşitlik, t anında adsorbent yüzeyindeki % adsorpsiyon miktarlarını hesaplamak için ise (7.2) no' lu eşitlik kullanılmıştır. 500 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 200 ml çözelti hacmi ve farklı miktarlardaki hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit (0,3 g ve 0,6 g) kullanılarak; yapılan deneylerde 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Aspirin miktarları ve % adsorpsiyon miktarları Tablo 7.12' de verilmiş, bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği ise Şekil 7.12' de gösterilmiştir.

**Tablo 7.12.** Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Aspirin miktarlarının ve % adsorpsiyon miktarlarının zamanla değişimi

t (dak)	W=0,3 g			W=0,6 g		
	Abs	q (mg/g)	% Ads	Abs	q (mg/g)	% Ads
0	2,380	2,778	0,000	2,324	5,278	0,000
15	1,801	83,194	24,327	1,698	48,750	26,936
30	1,565	115,972	34,244	1,395	69,792	39,974
45	1,504	124,444	36,807	1,285	77,431	44,707
60	1,468	129,444	38,320	1,262	79,028	45,697
75	1,463	130,139	38,529	1,255	79,514	45,998
90	1,461	130,417	38,613	1,249	79,931	46,256
105	1,459	130,694	38,697	1,250	79,861	46,213
120	1,461	130,417	38,613	1,240	80,556	46,643
135	1,462	130,278	38,571	1,245	80,208	46,428
150	1,462	130,278	38,571	1,243	80,347	46,515
165	1,461	130,417	38,613	1,243	80,347	46,515
180	1,462	130,278	38,571	1,244	80,214	46,408



**Şekil 7.12:** Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan % Aspirin miktarlarının zamanla değişimi

### 7.3.6. Aspirin (ASA) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Başlangıç Çözelti Konsantrasyonunun Etkisi

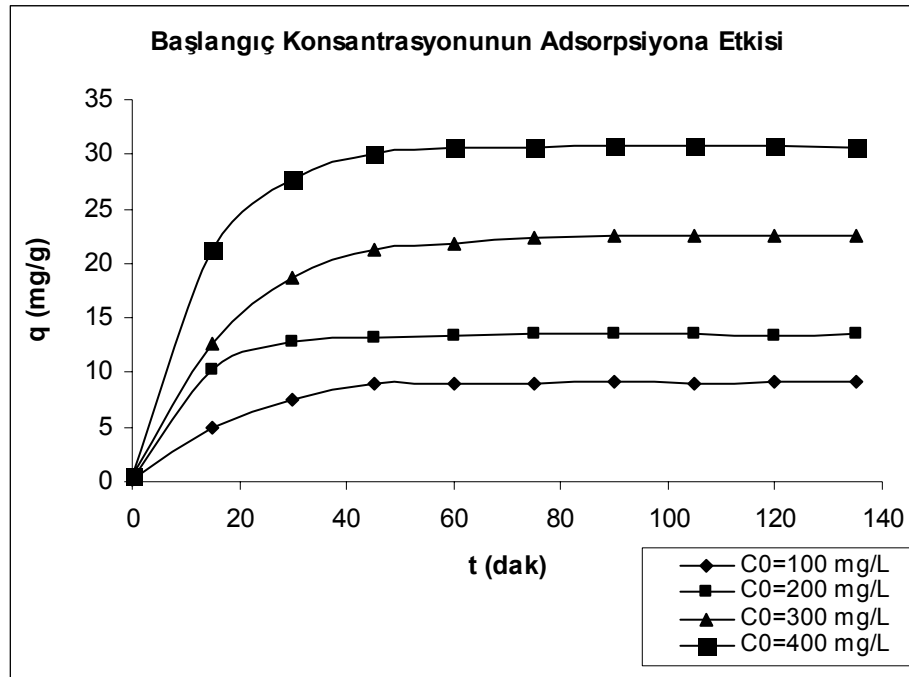
2 g/L konsantrasyondaki Aspirin stok çözeltisinden 50 ml hacimli 100-400 mg/L konsantrasyon aralığında 4 farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0,2 g doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 5 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 276 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=276$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit üzerine t anında adsorplanan Aspirin miktarını hesaplamak için (7.1) no' lu eşitlik kullanılmıştır. t anında ölçülen absorbans değerleri ve hesaplanan konsantrasyonlar ile başlangıç çözelti konsantrasyonları (100-400 mg/L), 50 ml çözelti hacmi ve hayvan kemiğinden elde edilen 0,2 g doğal hidroksiapatit kullanılarak; yapılan deneylerde 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Aspirin miktarları Tablo 7.13 ve Tablo 7.14' te verilmiş, bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği ise Şekil 7.13' te gösterilmiştir.

**Tablo 7.13.** Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki Aspirin çözeltileri için t anında ölçülen absorbans ve hesaplanan konsantrasyon değerleri

t (dak)	C <sub>0</sub> =100 mg/L		C <sub>0</sub> =200 mg/L		C <sub>0</sub> =300 mg/L		C <sub>0</sub> =400 mg/L	
	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)
0	0,476	99,167	0,956	199,167	1,430	297,917	1,910	397,917
15	0,386	80,417	0,762	158,750	1,197	249,375	1,512	315,000
30	0,334	69,583	0,715	148,958	1,082	225,417	1,389	289,375
45	0,307	63,958	0,708	147,500	1,032	215,000	1,342	279,583
60	0,306	63,750	0,704	146,667	1,020	212,500	1,331	277,292
75	0,308	64,167	0,701	146,042	1,011	210,625	1,332	277,500
90	0,305	63,542	0,701	146,042	1,008	210,000	1,330	277,083
105	0,307	63,958	0,700	145,833	1,009	210,2083	1,329	276,875
120	0,304	63,333	0,702	146,250	1,009	210,2083	1,330	277,083
135	0,304	63,333	0,701	146,042	1,008	210,000	1,332	277,500

**Tablo 7.14.** Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki Aspirin çözeltileri için t anında hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Aspirin miktarları

t (dak)	q (mg/g)			
	C <sub>0</sub> =100 mg/L için	C <sub>0</sub> =200 mg/L için	C <sub>0</sub> =300 mg/L için	C <sub>0</sub> =400 mg/L için
0	0,208	0,208	0,521	0,521
15	4,896	10,312	12,656	21,250
30	7,604	12,760	18,646	27,656
45	9,010	13,125	21,250	30,104
60	9,062	13,333	21,875	30,677
75	8,958	13,490	22,344	30,625
90	9,115	13,490	22,500	30,729
105	9,010	13,542	22,448	30,781
120	9,167	13,437	22,448	30,729
135	9,167	13,489	22,500	30,625



**Şekil 7.13:** Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki Aspirin çözeltileri için hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Aspirin miktarlarının zamanla değişimi

### 7.3.7. Aspirin (ASA) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Sıcaklığın Etkisi

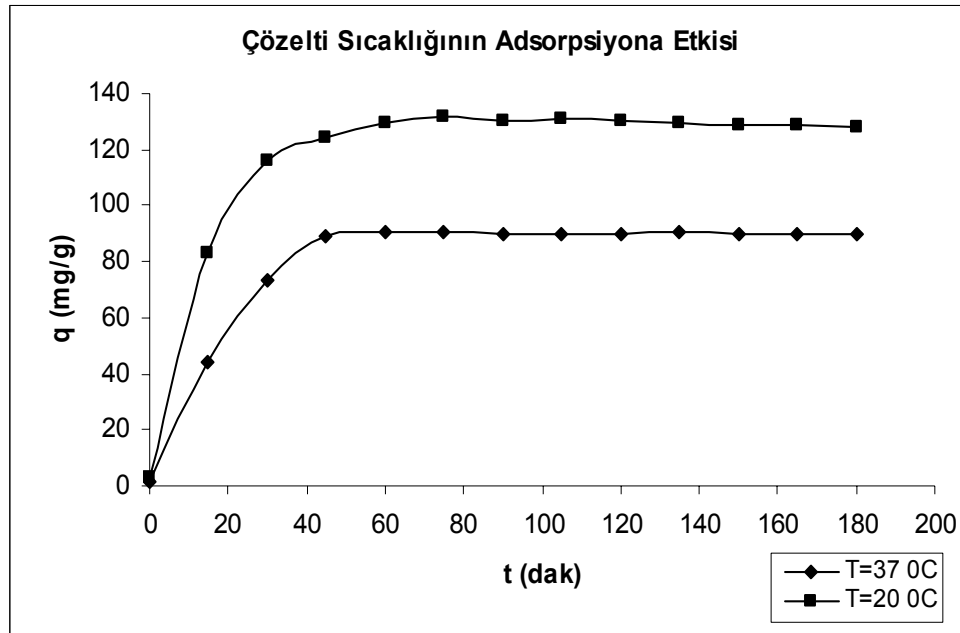
2 g/L konsantrasyondaki Aspirin stok çözeltisinden 200 ml hacimli 500 mg/L başlangıç konsantrasyonunda iki farklı sıcaklıkta ( $T=20\text{ }^{\circ}\text{C}$  ve  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) deney çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0,3 g doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda  $250\text{ dak}^{-1}$  hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 10 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 276 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=276\text{ nm}$ ) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit üzerine t anında adsorplanan Aspirin miktarını hesaplamak için (7.1) no' lu eşitlik kullanılmıştır. Farklı çözelti sıcaklıkları için t anında ölçülen absorbans değerleri ve hesaplanan konsantrasyonlar ile 500 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 200 ml çözelti hacmi ve hayvan kemiğinden elde edilen 0,3 g doğal hidroksiapatit kullanılarak; yapılan deneylerde 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Aspirin miktarları Tablo 7.15 ve Tablo 7.16' da verilmiş, bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği ise Şekil 7.14' te gösterilmiştir.

**Tablo 7.15.** Farklı sıcaklıklardaki Aspirin çözeltileri için t anında ölçülen absorbans ve hesaplanan konsantrasyon değerleri

t (dak)	T=20 °C		T=37 °C	
	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)
0	2,380	495,833	2,390	497,917
15	1,801	375,208	2,083	433,958
30	1,565	326,042	1,872	390,000
45	1,504	313,333	1,757	366,042
60	1,468	305,833	1,747	363,958
75	1,463	304,792	1,749	364,375
90	1,461	304,375	1,754	365,417
105	1,459	303,958	1,752	365,000
120	1,461	304,375	1,755	365,625
135	1,462	304,583	1,751	364,792
150	1,462	304,583	1,751	364,792
165	1,461	304,375	1,752	365,000
180	1,462	304,583	1,751	364,792

**Tablo 7.16.** Farklı sıcaklıklardaki Aspirin çözeltileri için t anında hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Aspirin miktarları

t (dak)	T=20 °C		T=37 °C	
	q (mg/g)	% Ads	q (mg/g)	% Ads
0	2,778	0,000	1,389	0,417
15	83,194	24,327	44,028	13,208
30	115,972	34,244	73,333	22,000
45	124,444	36,807	89,305	26,792
60	129,444	38,320	90,694	27,208
75	130,139	38,529	90,417	27,125
90	130,417	38,613	89,722	26,917
105	130,694	38,697	90,000	27,000
120	130,417	38,613	89,583	26,875
135	130,278	38,571	90,139	27,125
150	130,278	38,571	90,139	27,0417
165	130,417	38,613	90,000	26,958
180	130,278	38,571	90,139	27,000



**Şekil 7.14:** Farklı sıcaklıklardaki Aspirin çözeltileri için hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Aspirin miktarlarının zamanla değişimi

### 7.3.8. Aspirin (ASA) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Çözelti pH' ının Etkisi

2 g/L konsantrasyondaki Aspirin stok çözeltisinden 200 ml hacimli 500 mg/L başlangıç konsantrasyonunda iki farklı pH' ta (pH=3,2 ve 4,5) deney çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0,3 g doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 10 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 276 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=276$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit üzerine t anında adsorplanan Aspirin miktarını hesaplamak için (7.1) no' lu eşitlik kullanılmıştır. Farklı çözelti pH' ları için t anında ölçülen absorbans değerleri ve hesaplanan konsantrasyonlar ile 500 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 200 ml çözelti hacmi ve 0,3 g doğal hidroksiapatit kullanılarak; yapılan deneylerde 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Aspirin miktarları Tablo 7.17 ve Tablo 7.18' de verilmiş, bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği ise Şekil 7.15' te gösterilmiştir.

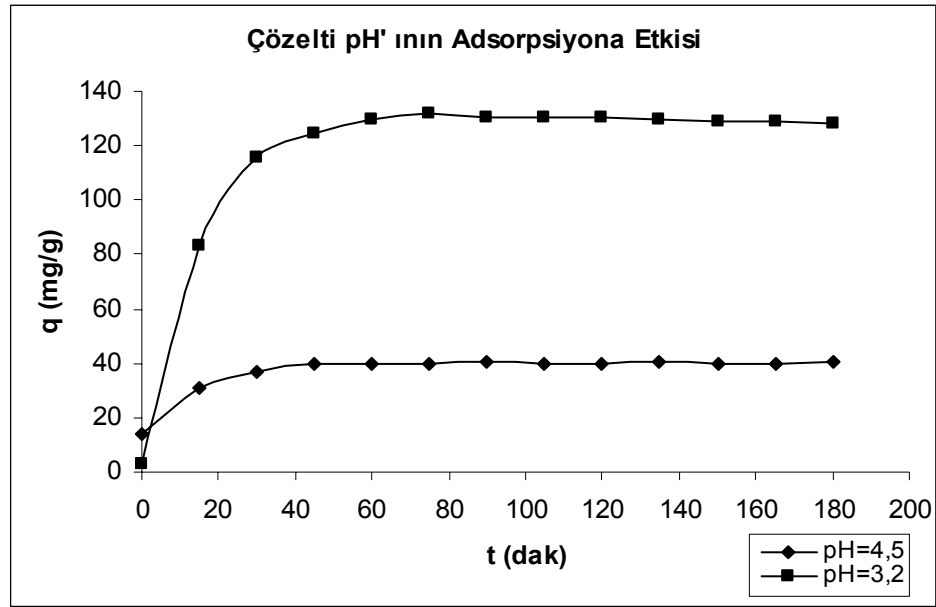
**Tablo 7.17.** Farklı pH' lardaki Aspirin çözeltileri için t anında ölçülen absorbans ve hesaplanan konsantrasyon değerleri

t (dak)	pH=3,2		pH=4,5	
	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)
0	2,380	495,833	2,297	478,542
15	1,801	375,208	2,175	453,125
30	1,565	326,042	2,137	445,208
45	1,504	313,333	2,112	440,000
60	1,468	305,833	2,111	439,792
75	1,463	304,792	2,112	440,000
90	1,461	304,375	2,110	439,583
105	1,459	303,958	2,115	440,625
120	1,461	304,375	2,111	439,792
135	1,462	304,583	2,110	439,583
150	1,462	304,583	2,112	440,000
165	1,461	304,375	2,113	440,208
180	1,462	304,583	2,110	439,583



**Tablo 7.18.** Farklı pH' lardaki Aspirin çözeltileri için t anında hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Aspirin miktarları

t (dak)	pH=3,2		pH=4,5	
	q (mg/g)	% Ads	q (mg/g)	% Ads
0	2,778	0,000	14,305	0,000
15	83,194	24,327	31,250	5,311
30	115,972	34,244	36,528	6,965
45	124,444	36,807	40,000	8,054
60	129,444	38,320	40,139	8,097
75	130,139	38,529	40,000	8,054
90	130,417	38,613	40,278	8,141
105	130,694	38,697	39,583	7,923
120	130,417	38,613	40,139	8,097
135	130,278	38,571	40,278	8,141
150	130,278	38,571	40,000	8,054
165	130,417	38,613	39,861	8,010
180	130,278	38,571	40,278	8,141



**Şekil 7.15:** Farklı pH' lardaki Aspirin çözeltileri için hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Aspirin miktarlarının zamanla değişimi

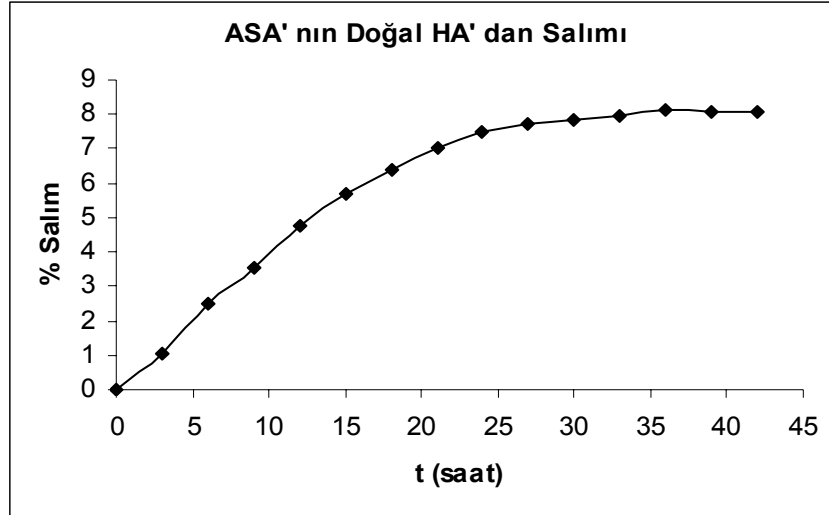
## 7.4. Aspirin (ASA) Çözeltisi ile Yapılan Desorpsiyon Deneyleri

### 7.4.1. Aspirin (ASA) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatitten Desorpsiyonu

2 g/L konsantrasyondaki Aspirin stok çözeltisinden 200 ml hacimli 500 mg/L başlangıç konsantrasyonunda deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltinin içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0,6 g doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla bir gün süreyle karıştırılmıştır. Çözelti nuçe erleni vasıtasıyla filtre kağıdından süzöldükten sonra elde edilen aspirin yüklü hidroksiapatit parçacıkları, etüvde kurutulmak üzere bir gece bekletilmiştir. Kurutulan bu parçacıklar, pH' ı 7,25 olarak ayarlanmış 100 ml sentetik vücut sıvısı (SBF) içine konulmuştur. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltiden 5 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 276 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=276$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % Aspirin miktarları (7.3) no' lu eşitlik yardımıyla hesaplanarak Tablo 7.19' da verilmiş ve daha sonra bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği Şekil 7.16' da gösterilmiştir.

**Tablo 7.19.** Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % Aspirin miktarlarının zamanla değişimi

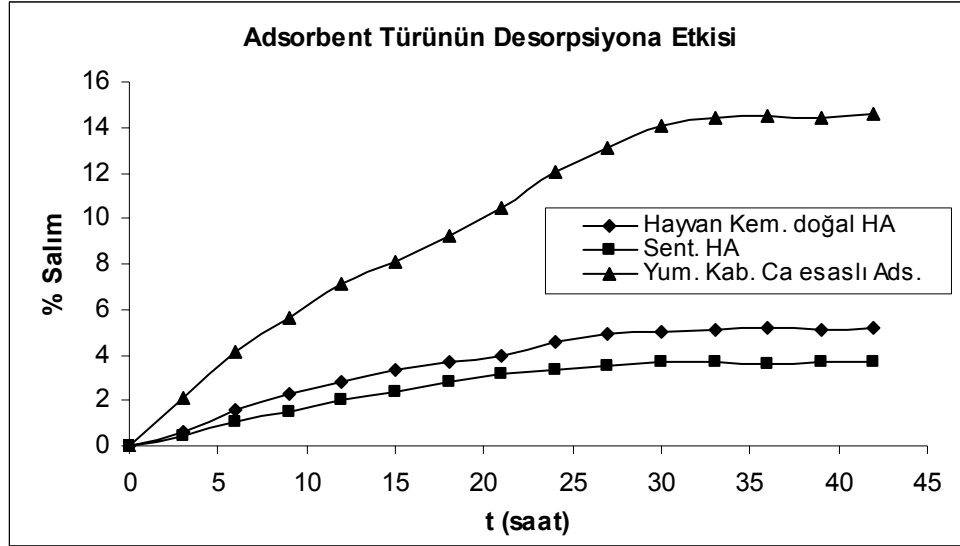
t (saat)	Abs	C (mg/L)	% Salım
0	0,000	0,000	0,000
3	0,013	2,708	1,047
6	0,031	6,458	2,496
9	0,044	9,167	3,543
12	0,059	12,292	4,750
15	0,071	14,792	5,717
18	0,079	16,458	6,361
21	0,087	18,125	7,005
24	0,093	19,375	7,488
27	0,096	20,000	7,729
30	0,097	20,208	7,810
33	0,099	20,625	7,971
36	0,101	21,042	8,132
39	0,100	20,833	8,051
42	0,100	20,833	8,051



**Şekil 7.16:** Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % Aspirin miktarlarının zamanla değişimi

#### 7.4.2. Aspirin (ASA) Çözeltisinin Desorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Türünün Etkisi

2 g/L konsantrasyondaki Aspirin stok çözeltisinden 200 ml hacimli 500 mg/L başlangıç konsantrasyonunda üç farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine adsorbent olarak sırasıyla 0,3 g hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit, yumurta kabuğundan elde edilen Ca esaslı adsorbent ve sentetik hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda  $250 \text{ dak}^{-1}$  hızla bir gün süreyle karıştırılmıştır. Çözeltiler nuçe erleni vasıtasıyla filtre kağıdından süzildükten sonra elde edilen Aspirin yüklü adsorban parçacıkları, etüvde kurutulmak üzere bir gece bekletilmiştir. Kurutulan bu parçacıklar, pH' ı 7,25 olarak ayarlanmış 100 ml' lik üç farklı sentetik vücut sıvısı (SBF) içine konulmuştur. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 5 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 276 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=276 \text{ nm}$ ) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbentlerden desorplanan % Aspirin miktarları (7.3) no' lu eşitlik yardımıyla hesaplanmış ve zamana karşı çizilen grafik Şekil 7.17' de gösterilmiştir.



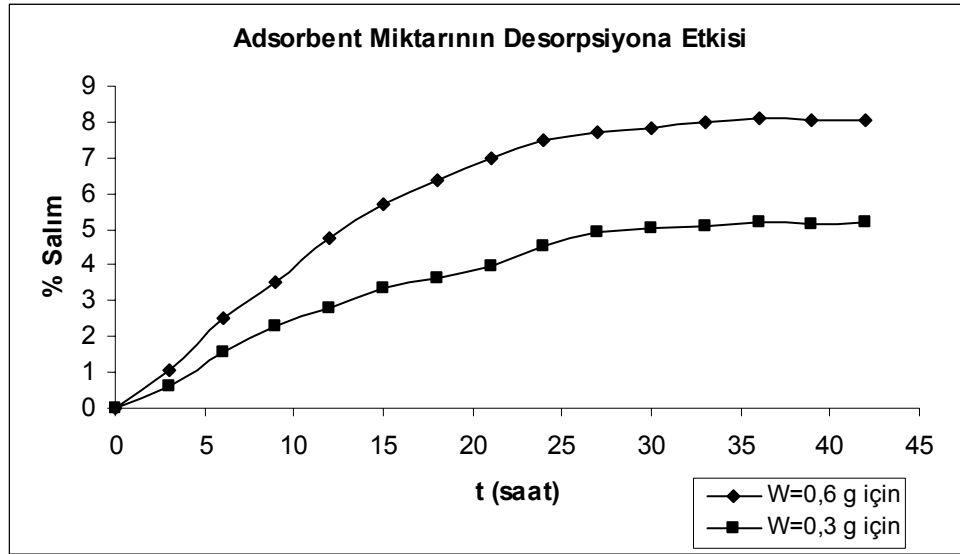
Şekil 7.17: Aspirin çözeltisinin desorpsiyonunda kullanılan adsorbent türünün etkisi

#### 7.4.3. Aspirin (ASA) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatitten Desorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Miktarının Etkisi

2 g/L konsantrasyondaki Aspirin stok çözeltisinden 200 ml hacimli 500 mg/L başlangıç konsantrasyonunda iki farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0,3 g ve 0,6 g doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda  $250 \text{ dak}^{-1}$  hızla bir gün süreyle karıştırılmıştır. Çözeltiler nuçe erleni vasıtasıyla filtre kağıdından süzöldükten sonra elde edilen Aspirin yüklü hidroksiapatit parçacıkları, etüvde kurutulmak üzere bir gece bekletilmiştir. Kurutulan bu parçacıklar, pH' ı 7,25 olarak ayarlanmış 100 ml' lik üç farklı sentetik vücut sıvısı (SBF) içine konulmuştur. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 5 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 276 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=276 \text{ nm}$ ) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % Aspirin miktarları (7.3) no' lu eşitlik yardımıyla hesaplanarak Tablo 7.20' de verilmiş ve daha sonra bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği Şekil 7.18' de gösterilmiştir.

**Tablo 7.20.** Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan Aspirin miktarlarının zamanla değişimi

t (saat)	W=0,6 g			W=0,3 g		
	Abs	C (mg/L)	% Salım	Abs	C (mg/L)	% Salım
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0
3	0,013	2,708	1,047	0,009	1,875	0,608
6	0,031	6,458	2,496	0,023	4,792	1,555
9	0,044	9,167	3,543	0,034	7,083	2,299
12	0,059	12,292	4,750	0,041	8,542	2,77
15	0,071	14,792	5,716	0,050	10,417	3,380
18	0,079	16,458	6,361	0,054	11,250	3,651
21	0,087	18,125	7,005	0,059	12,292	3,989
24	0,093	19,375	7,488	0,067	13,958	4,530
27	0,096	20,000	7,729	0,073	15,208	4,936
30	0,097	20,208	7,810	0,074	15,417	5,003
33	0,099	20,625	7,971	0,075	15,625	5,071
36	0,101	21,042	8,132	0,077	16,042	5,206
39	0,100	20,833	8,051	0,076	15,833	5,139
42	0,100	20,833	8,051	0,077	16,042	5,206



**Şekil 7.18:** Aspirin çözeltisinin hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorpsiyonunda kullanılan adsorbent miktarının etkisi

## **7.5. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Çözeltisi ile Yapılan Adsorpsiyon Deneyleri**

### **7.5.1. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonu**

#### **7.5.1.1. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Stok Çözeltisinin Hazırlanması**

Bu çalışmada, ilaç çözeltisi olarak Kloramfenikol süksinik asit (CAP) kullanılmıştır. Kloramfenikol süksinik asidin kimyasal yapısı Şekil 5.1' de görülmektedir. Kloramfenikol süksinik asit stok çözeltisi, 1 g olarak tartılan Kloramfenikol süksinik asidin 1 L' lik balon jöjeye aktarıldıktan sonra, metanol ilavesi ile hacmine tamamlanmasıyla hazırlanmıştır. Deneysel çözeltileri, stok çözeltinin istenen başlangıç konsantrasyonuna göre seyreltilmesiyle elde edilmiştir. Adsorpsiyon deneyleri oda sıcaklığında ( $T=20^{\circ}\text{C}$ ) ve  $\text{pH}=3,35$ ' te gerçekleştirilmiştir.

#### **7.5.1.2. Adsorpsiyon Deneyi için İşlem Adımları**

1 g/L konsantrasyondaki Kloramfenikol süksinik asit stok çözeltisinden 20 ml alınarak 200 ml' ye seyreltilmiş ve 100 mg/L başlangıç konsantrasyonunda deneysel çözeltisi hazırlanmıştır. Bu Kloramfenikol süksinik asit çözeltisinin içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0,4 g doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda  $250\text{ dak}^{-1}$  hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltiden 10 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonları belirlenmiştir.

#### **7.5.1.3. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Çözeltisi Konsantrasyonlarının Belirlenmesi**

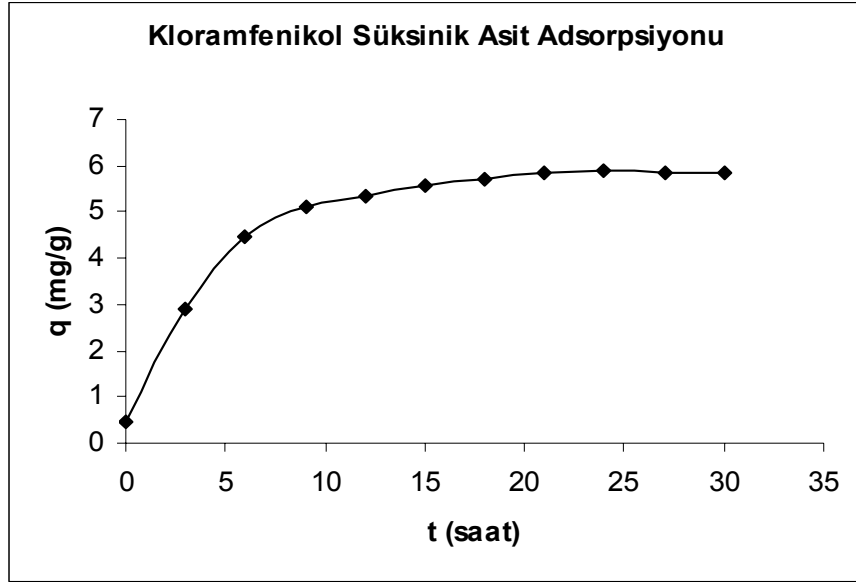
Kloramfenikol süksinik asit çözeltisi konsantrasyonları, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 278 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=278\text{ nm}$ ) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir.

#### 7.5.1.4. Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorplanan Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Miktarının Hesaplanması

Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit üzerine t anında adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit miktarını hesaplamak için (7.1) no' lu eşitlik kullanılmıştır. 100 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 0.2 L çözelti hacmi ve hayvan kemiğinden elde edilen 0,4 g doğal hidroksiapatit kullanılarak; yapılan deneylerde 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit miktarları Tablo 7.21' de verilmiş ve bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği Şekil 7.19' da gösterilmiştir.

**Tablo 7.21.** Hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit miktarlarının zamanla değişimi

t (saat)	Abs	C (mg/L)	Adsorplanan miktar	
	( $\lambda=278$ nm)		q (mg/g)	% Ads.
0	2,190	99,095	0,452	0,000
3	2,082	94,208	2,896	4,931
6	2,013	91,086	4,457	8,082
9	1,985	89,819	5,090	9,361
12	1,974	89,321	5,339	9,863
15	1,963	88,823	5,588	10,365
18	1,958	88,597	5,701	10,594
21	1,951	88,281	5,859	10,913
24	1,949	88,190	5,905	11,004
27	1,951	88,281	5,860	10,913
30	1,951	88,280	5,859	10,913



**Şekil 7.19:** Hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit miktarlarının zamanla değişimi

#### 7.5.2. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Çözeltisinin Adsorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Türünün Etkisi

1 g/L konsantrasyondaki Kloramfenikol süksinik asit (CAP) stok çözeltisinden 200 ml hacimli 100 mg/L başlangıç konsantrasyonunda üç farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine adsorbent olarak sırasıyla 0,4 g yumurta kabuğundan elde edilen Ca esaslı adsorbent, hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit ve sentetik hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 10 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 278 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=278$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Üç farklı adsorbent üzerine t anında adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit (CAP) miktarını hesaplamak için (7.1) no' lu eşitlik kullanılmıştır. Farklı adsorbent türleri için t anında ölçülen absorbans değerleri ve hesaplanan konsantrasyonları Tablo 7.22' de, 100 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 200 ml çözelti hacmi ve 0,4 g adsorbent kullanılarak; 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit (CAP) miktarları ise Tablo 7.23' te



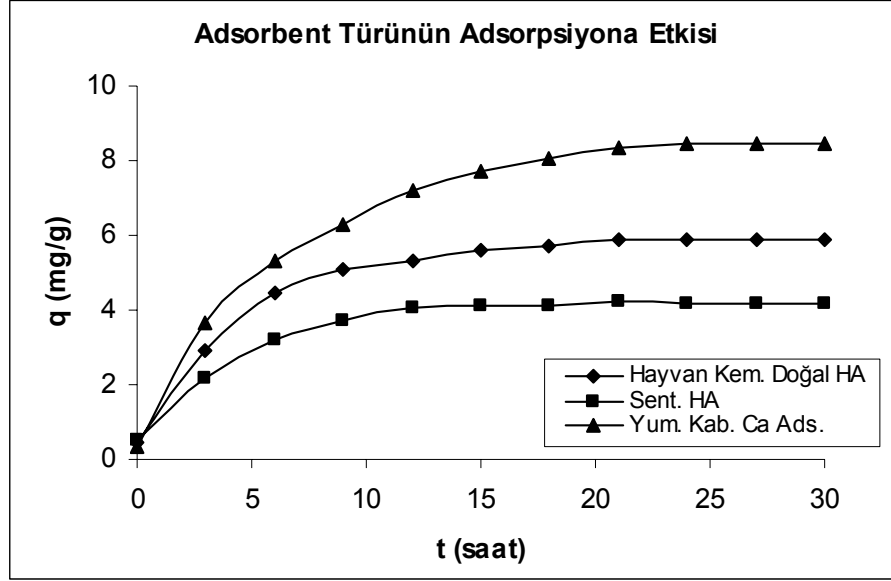
verilmiştir. Farklı adsorbent türleri için adsorplanan miktarların zamana karşı değişimi grafiği ise Şekil 7.20' de gösterilmiştir.

**Tablo 7.22.** Üç farklı adsorbent türü için t anında ölçülen Kloramfenikol süksinik asit (CAP) çözeltisi absorbans değerleri ve hesaplanan konsantrasyon değerleri

t (saat)	Doğal HA		Sent. HA		Yum. Kab.	
	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)
0	2,190	99,095	2,187	98,959	2,195	99,321
3	2,082	94,208	2,115	95,701	2,048	92,670
6	2,013	91,086	2,068	93,575	1,974	89,321
9	1,985	89,819	2,047	92,624	1,931	87,375
12	1,974	89,321	2,031	91,900	1,892	85,611
15	1,963	88,823	2,029	91,810	1,869	84,570
18	1,958	88,597	2,028	91,765	1,854	83,891
21	1,951	88,281	2,024	91,584	1,840	83,258
24	1,949	88,190	2,025	91,629	1,835	83,032
27	1,951	88,280	2,026	91,674	1,836	83,077
30	1,951	88,280	2,025	91,629	1,835	83,032

**Tablo 7.23.** Üç farklı adsorbent türü için t anında 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit (CAP) miktarları ve hesaplanan % adsorpsiyon değerleri

t (saat)	Doğal HA		Sen. HA		Yum. Kab.	
	q (mg/g)	% Ads	q (mg/g)	% Ads	q (mg/g)	% Ads
0	0,452	0,000	0,521	0,000	0,339	0,000
3	2,896	4,931	2,149	2,982	3,665	6,909
6	4,457	8,082	3,213	5,138	5,339	10,273
9	5,090	9,361	3,688	6,101	6,312	12,227
12	5,339	9,863	4,050	6,835	7,194	14,000
15	5,588	10,365	4,095	6,927	7,715	15,045
18	5,701	10,593	4,117	6,972	8,054	15,727
21	5,860	10,913	4,208	7,156	8,371	16,363
24	5,905	11,004	4,185	7,111	8,484	16,591
27	5,860	10,913	4,163	7,064	8,461	16,545
30	5,860	10,913	4,185	7,111	8,484	16,591



**Şekil 7.20:** Farklı adsorbent türleri için 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit (CAP) miktarlarının zamanla değişimi

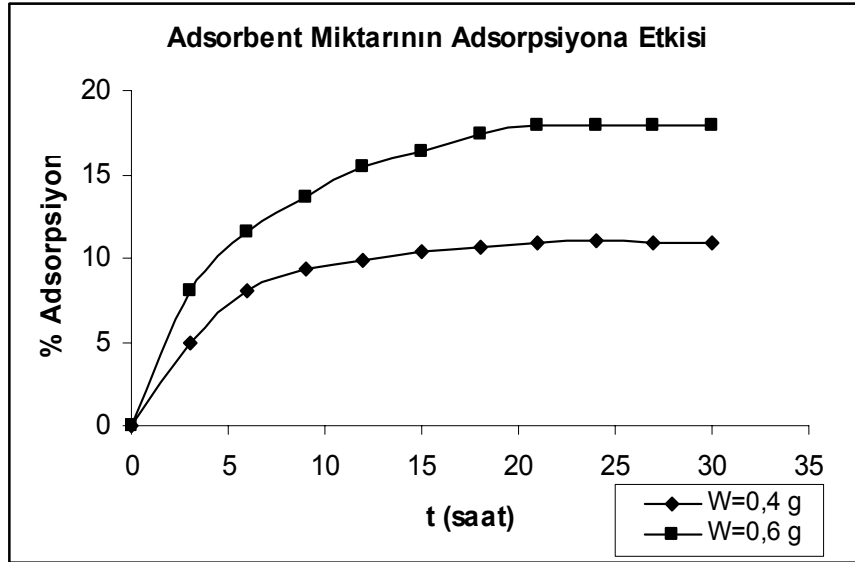
### 7.5.3. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Miktarının Etkisi

1 g/L konsantrasyondaki Kloramfenikol süksinik asit (CAP) stok çözeltisinden 200 ml hacimli 100 mg/L başlangıç konsantrasyonlarında iki farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu Kloramfenikol süksinik asit çözeltileri içerisine adsorbent olarak 0,4 g ve 0,6 g olmak üzere iki farklı miktarda hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 10 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 278 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=278$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit üzerine adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit miktarlarını hesaplamak için (7.1) no' lu eşitlik, t anında adsorbent yüzeyindeki % adsorpsiyon miktarlarını hesaplamak için ise (7.2) no' lu eşitlik kullanılmıştır. 100 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 200 ml çözelti hacmi ve farklı miktarlardaki hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit (0,4 g ve 0,6 g) kullanılarak; yapılan deneylerde 1 g adsorbent tarafından

adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit miktarları ve % adsorpsiyon miktarları Tablo 7.24' te verilmiş, bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği ise Şekil 7.21' de gösterilmiştir.

**Tablo 7.24.** Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit (CAP) miktarlarının zamanla değişimi

t (saat)	W=0,4 g			W=0,6 g		
	Abs	q (mg/g)	% Ads	Abs	q (mg/g)	% Ads
0	2,190	0,452	0,000	2,195	0,226	0,000
3	2,082	2,896	4,931	2,018	2,896	8,063
6	2,013	4,457	8,082	1,942	4,042	11,526
9	1,985	5,090	9,361	1,895	4,751	13,667
12	1,974	5,339	9,863	1,856	5,339	15,444
15	1,963	5,588	10,365	1,837	5,626	16,310
18	1,958	5,701	10,593	1,813	5,988	17,403
21	1,951	5,860	10,913	1,801	6,169	17,950
24	1,949	5,905	11,004	1,802	6,154	17,904
27	1,951	5,860	10,913	1,801	6,169	17,950
30	1,951	5,860	10,913	1,803	6,139	17,859



**Şekil 7.21:** Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan % Kloramfenikol süksinik asit miktarlarının zamanla değişimi

#### 7.5.4. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Başlangıç Çözelti Konsantrasyonunun Etkisi

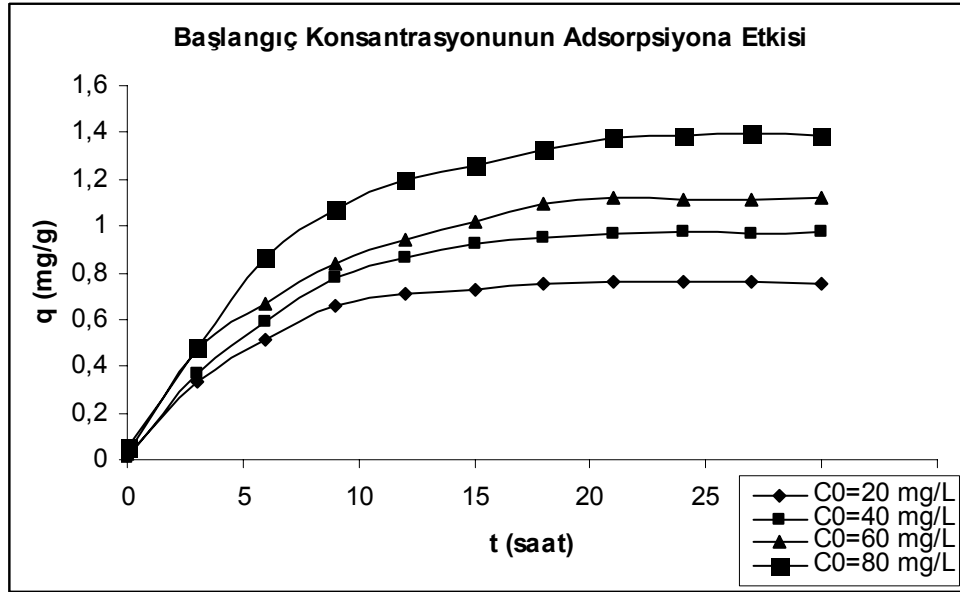
1 g/L konsantrasyondaki Kloramfenikol süksinik asit (CAP) stok çözeltisinden 50 ml hacimli 20-80 mg/L konsantrasyon aralığında 4 farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0,3 g doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 5 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 278 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=278$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit üzerine t anında adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit (CAP) miktarını hesaplamak için (7.1) no' lu eşitlik kullanılmıştır. t anında ölçülen absorbans değerleri ve hesaplanan konsantrasyonlar ile başlangıç çözelti konsantrasyonları (20-80 mg/L), 50 ml çözelti hacmi ve hayvan kemiğinden elde edilen 0,3 g doğal hidroksiapatit kullanılarak; yapılan deneylerde 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit (CAP) miktarları Tablo 7.25 ve Tablo 7.26' da verilmiş, bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği ise Şekil 7.22' de gösterilmiştir.

**Tablo 7.25.** Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki Kloramfenikol süksinik asit (CAP) çözeltileri için t anında ölçülen absorbans ve hesaplanan konsantrasyon değerleri

t (saat)	C <sub>0</sub> =20 mg/L		C <sub>0</sub> =40 mg/L		C <sub>0</sub> =60 mg/L		C <sub>0</sub> =80 mg/L	
	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)
0	0,440	19,909	0,883	39,955	1,323	59,864	1,761	79,683
3	0,398	18,009	0,835	37,783	1,264	57,195	1,705	77,149
6	0,374	16,923	0,806	36,471	1,237	55,973	1,653	74,796
9	0,355	16,063	0,781	35,340	1,215	54,977	1,626	73,575
12	0,348	15,747	0,769	34,797	1,201	54,344	1,609	72,805
15	0,345	15,611	0,761	34,434	1,191	53,891	1,601	72,443
18	0,342	15,475	0,758	34,299	1,181	53,439	1,592	72,036
21	0,341	15,430	0,756	34,208	1,177	53,258	1,585	71,719
24	0,341	15,430	0,755	34,163	1,178	53,303	1,584	71,674
27	0,341	15,430	0,756	34,208	1,179	53,348	1,583	71,629
30	0,342	15,475	0,755	34,163	1,177	53,258	1,584	71,674

**Tablo 7.26.** Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki Kloramfenikol süksinik asit (CAP) çözeltileri için t anında hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit (CAP) miktarları

t (saat)	q (mg/g)			
	C <sub>0</sub> =20 mg/L için	C <sub>0</sub> =40 mg/L için	C <sub>0</sub> =60 mg/L için	C <sub>0</sub> =80 mg/L için
0	0,015	0,008	0,023	0,053
3	0,332	0,369	0,468	0,475
6	0,513	0,588	0,672	0,867
9	0,656	0,777	0,837	1,071
12	0,709	0,867	0,943	1,199
15	0,732	0,928	1,018	1,259
18	0,754	0,950	1,094	1,327
21	0,762	0,965	1,124	1,380
24	0,762	0,973	1,116	1,388
27	0,762	0,965	1,109	1,395
30	0,754	0,973	1,124	1,388



**Şekil 7.22:** Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki Kloramfenikol süksinik asit (CAP) çözeltileri için hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Kloramfenikol süksinik asit (CAP) miktarlarının zamanla değişimi

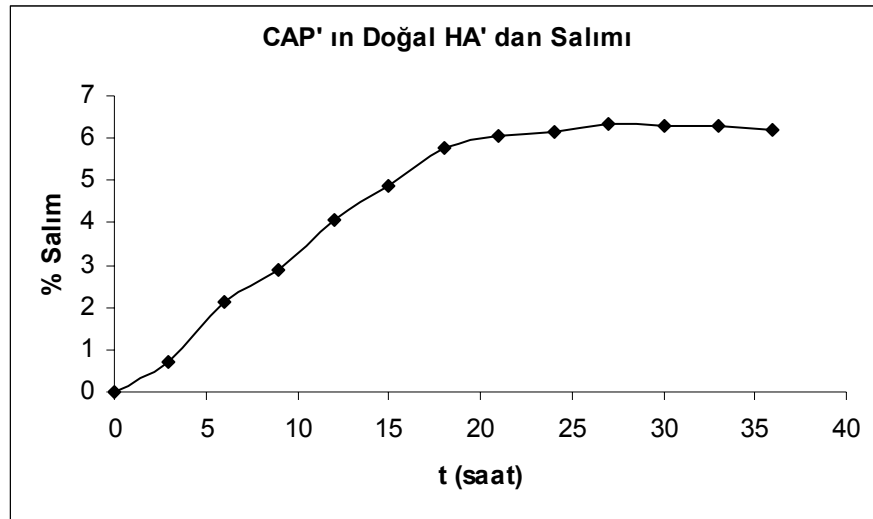
## **7.6. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Çözeltisi ile Yapılan Desorpsiyon Deneyleri**

### **7.6.1. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatitten Desorpsiyonu**

1 g/L konsantrasyondaki Kloramfenikol süksinik asit (CAP) stok çözeltisinden 200 ml hacimli 100 mg/L başlangıç konsantrasyonunda deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltinin içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0,6 g doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda  $250 \text{ dak}^{-1}$  hızla bir hafta süreyle karıştırılmıştır. Çözelti nuçe erleni vasıtasıyla filtre kağıdından süzöldükten sonra elde edilen Kloramfenikol süksinik asit (CAP) yüklü hidroksiapatit parçacıkları, etüvde kurutulmak üzere bir gece bekletilmiştir. Kurutulan bu parçacıklar, pH' ı 7,25 olarak ayarlanmış 100 ml sentetik vücut sıvısı (SBF) içine konulmuştur. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltiden 5 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 278 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=278 \text{ nm}$ ) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % Kloramfenikol süksinik asit (CAP) miktarları (7.3) no' lu eşitlik yardımıyla hesaplanarak Tablo 7.27' de verilmiş, bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği Şekil 7.23' te gösterilmiştir.

**Tablo 7.27.** Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % Kloramfenikol süksinik asit (CAP) miktarlarının zamanla değişimi

t (saat)	Abs	C (mg/L)	% Salım
0	0,000	0,000	0,000
3	0,013	0,588	0,721
6	0,038	1,719	2,109
9	0,052	2,353	2,886
12	0,073	3,303	4,051
15	0,088	3,982	4,883
18	0,104	4,706	5,771
21	0,109	4,932	6,049
24	0,111	5,023	6,160
27	0,114	5,158	6,326
30	0,113	5,113	6,271
33	0,113	5,113	6,271
36	0,112	5,068	6,215

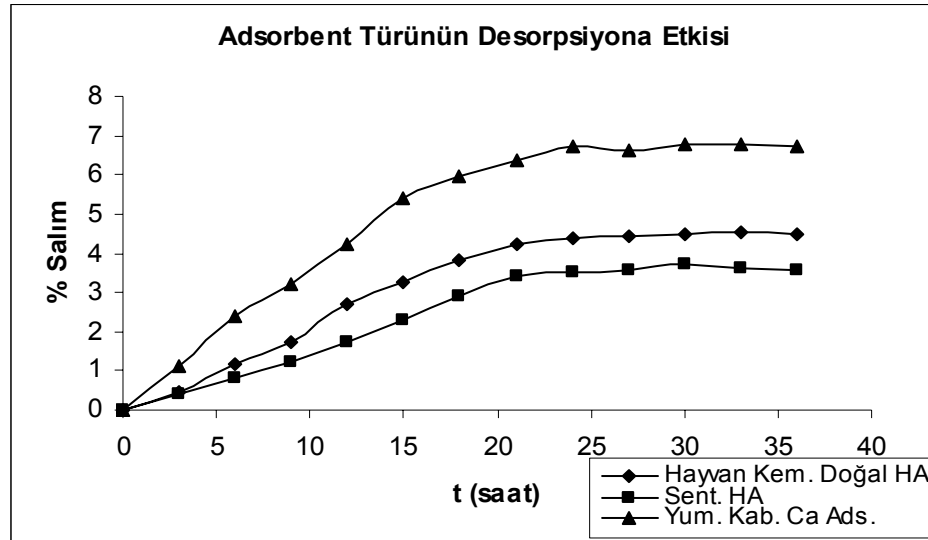


**Şekil 7.23:** Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan Kloramfenikol süksinik asit (CAP) miktarlarının zamanla değişimi

#### 7.6.2. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Çözeltisinin Desorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Türünün Etkisi

1 g/L konsantrasyondaki Kloramfenikol süksinik asit (CAP) stok çözeltisinden 200 ml hacimli 100 mg/L başlangıç konsantrasyonunda üç farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine adsorbent olarak sırasıyla 0,4 g hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit, yumurta kabuğundan elde edilen Ca esaslı adsorbent ve sentetik hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda

250 dak<sup>-1</sup> hızla bir hafta süreyle karıştırılmıştır. Çözeltiler nuçe erleni vasıtasıyla filtre kağıdından süzöldükten sonra elde edilen Kloramfenikol süksinik asit (CAP) yüklü adsorban parçacıkları, etüvde kurutulmak üzere bir gece bekletilmiştir. Kurutulan bu parçacıklar, pH' ı 7,25 olarak ayarlanmış 100 ml' lik üç farklı sentetik vücut sıvısı (SBF) içine konulmuştur. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 5 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 278 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=278$  nm) çözelti absorpsansı ölçölerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbentlerden desorplanan % Kloramfenikol süksinik asit (CAP) miktarları (7.3) no' lu eşitlik yardımıyla hesaplanarak zamana karşı grafiği Şekil 7.24' te gösterilmiştir.



**Şekil 7.24:** Kloramfenikol süksinik asit (CAP) çözeltisinin desorpsiyonunda kullanılan adsorbent türünün etkisi

### 7.6.3. Kloramfenikol Süksinik Asit (CAP) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatitten Desorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Miktarının Etkisi

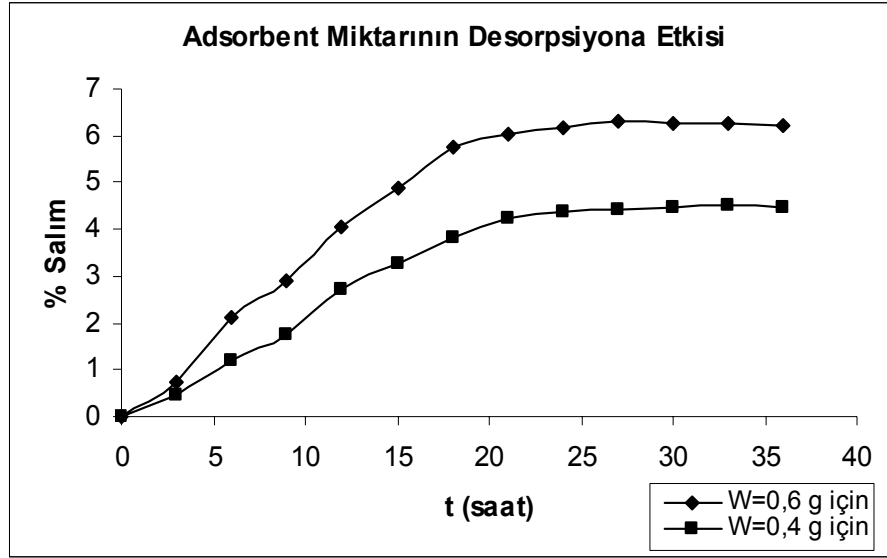
1 g/L konsantrasyondaki Kloramfenikol süksinik asit (CAP) stok çözeltisinden 200 ml hacimli 100 mg/L başlangıç konsantrasyonunda iki farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0,4 g ve 0,6 g doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250



$\text{dak}^{-1}$  hızla bir hafta süreyle karıştırılmıştır. Çözeltiler nuçe erleni vasıtasıyla filtre kağıdından süzöldükten sonra elde edilen Kloramfenikol süksinik asit yüklü hidroksiapatit parçacıkları, etüvde kurutulmak üzere bir gece bekletilmiştir. Kurutulan bu parçacıklar, pH' ı 7,25 olarak ayarlanmış 100 ml' lik üç farklı sentetik vücut sıvısı (SBF) içine konulmuştur. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 5 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 278 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=278$  nm) çözelti absorpsansı ölçölerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % Kloramfenikol süksinik asit miktarları (7.3) no' lu eşitlik yardımıyla hesaplanarak Tablo 7.28' de verilmiş ve daha sonra bu değlerlerin zamana karşı değışimi grafiği Şekil 7.25' te gösterilmiştir.

**Tablo 7.28.** Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan Kloramfenikol süksinik asit miktarlarının zamanla değışimi

t (saat)	W=0,6 g			W=0,4 g		
	Abs	C (mg/L)	% Salım	Abs	C (mg/L)	% Salım
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
3	0,013	0,588	0,721	0,009	0,407	0,461
6	0,038	1,719	2,109	0,023	1,041	1,179
9	0,052	2,352	2,886	0,034	1,538	1,743
12	0,073	3,303	4,051	0,053	2,398	2,716
15	0,088	3,982	4,883	0,064	2,896	3,280
18	0,104	4,706	5,771	0,075	3,394	3,844
21	0,109	4,932	6,048	0,083	3,756	4,254
24	0,111	5,023	6,160	0,085	3,846	4,357
27	0,114	5,159	6,326	0,086	3,891	4,408
30	0,113	5,113	6,271	0,087	3,937	4,459
33	0,113	5,113	6,271	0,088	3,982	4,510
36	0,112	5,068	6,215	0,087	3,937	4,459



**Şekil 7.25:** Kloramfenikol süksinik asit çözeltisinin hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorpsiyonunda kullanılan adsorbent miktarının etkisi

## 7.7. İbuprofen (IBU) Çözeltisi ile Yapılan Adsorpsiyon Deneyleri

### 7.7.1. İbuprofen (IBU) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonu

#### 7.7.1.1. İbuprofen (IBU) Stok Çözeltisinin Hazırlanması

Bu çalışmada, ilaç çözeltisi olarak İbuprofen (IBU) kullanılmıştır. İbuprofenin (IBU) kimyasal yapısı Tablo 5.2' de görülmektedir. İbuprofen stok çözeltisi, 10 g olarak tartılan İbuprofenin 1 L' lik balon jøjeye aktarıldıktan sonra, hekzan ilavesi ile hacmine tamamlanmasıyla hazırlanmıştır. Deney çözeltileri, stok çözeltinin istenen başlangıç konsantrasyonuna göre seyreltilmesiyle elde edilmiştir. Adsorpsiyon deneyleri oda sıcaklığında ( $T=20^{\circ}\text{C}$ ) ve  $\text{pH}=3,35$ ' te gerçekleştirilmiştir.

#### 7.7.1.2. Adsorpsiyon Deneyi için İşlem Adımları

10 g/L konsantrasyondaki İbuprofen stok çözeltisinden 40 ml alınarak 200 ml' ye seyreltilmiş ve 2000 mg/L başlangıç konsantrasyonunda deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu İbuprofen çözeltisi içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0,4 g doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250

$\text{dak}^{-1}$  hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 10 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonları belirlenmiştir.

### 7.7.1.3. İbuprofen (IBU) Çözeltisi Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

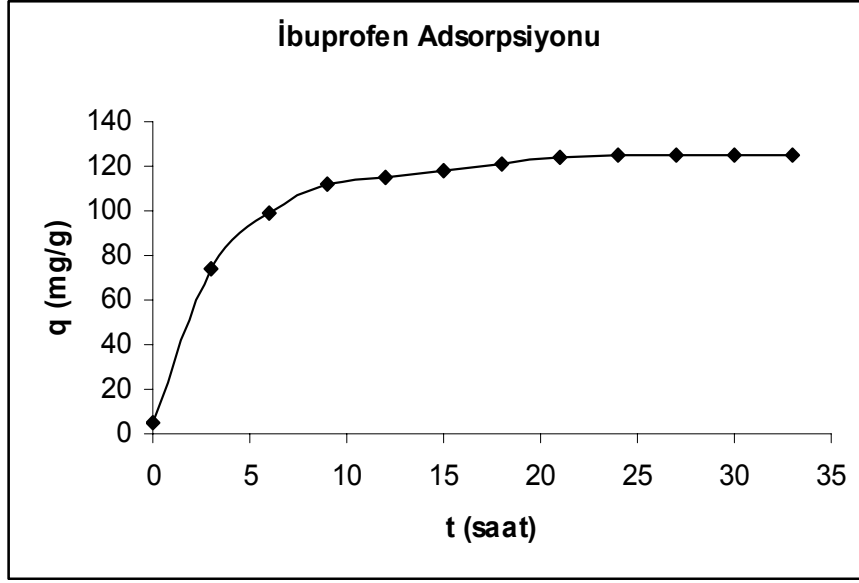
İbuprofen çözeltisi konsantrasyonları, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 264 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=264$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir.

### 7.7.1.4. Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorplanan İbuprofen (IBU) Miktarının Hesaplanması

Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit üzerine t anında adsorplanan İbuprofen miktarını hesaplamak için (7.1) no' lu eşitlik kullanılmıştır. 2000 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 0.2 L çözelti hacmi ve hayvan kemiğinden elde edilen 0,4 g doğal hidroksiapatit kullanılarak; 1 g adsorbent tarafından adsorplanan İbuprofen miktarları Tablo 7.29' da verilmiş ve bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği Şekil 7.26' da gösterilmiştir.

**Tablo 7.29.** Hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

t (saat)	Abs	Adsorplanan miktar		
	( $\lambda=264$ nm)	C (mg/L)	q (mg/g)	% Ads.
0	2,587	1990,000	5,000	0,000
3	2,407	1851,538	74,231	6,958
6	2,342	1801,538	99,231	9,470
9	2,310	1776,923	111,538	10,707
12	2,302	1770,769	114,615	11,017
15	2,292	1763,077	118,461	11,403
18	2,285	1757,692	121,154	11,674
21	2,277	1751,538	124,231	11,983
24	2,274	1749,231	125,385	12,099
27	2,276	1750,769	124,615	12,022
30	2,274	1749,231	125,385	12,099
33	2,275	1750,000	125,000	12,060



**Şekil 7.26:** Hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

### 7.7.2. İbuprofen (IBU) Çözeltisinin Adsorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Türünün Etkisi

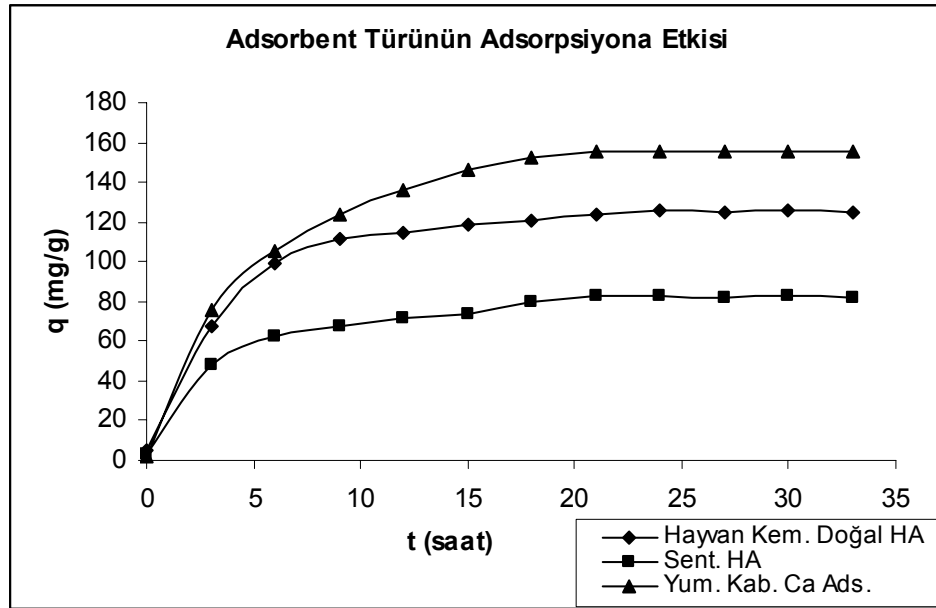
10 g/L konsantrasyondaki İbuprofen (IBU) stok çözeltisinden 200 ml hacimli 2000 mg/L başlangıç konsantrasyonunda üç farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine adsorbent olarak sırasıyla 0,4 g yumurta kabuğundan elde edilen Ca esaslı adsorbent, hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit ve sentetik hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda  $250 \text{ dak}^{-1}$  hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 10 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 264 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=264 \text{ nm}$ ) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Üç farklı adsorbent üzerine t anında adsorplanan İbuprofen (IBU) miktarını hesaplamak için (7.1) no' lu eşitlik kullanılmıştır. Farklı adsorbent türleri için t anında ölçülen absorbans değerleri ve hesaplanan konsantrasyonları Tablo 7.30' da, 2000 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 200 ml çözelti hacmi ve 0,4 g adsorbent kullanılarak; yapılan deneylerde 1 g adsorbent tarafından adsorplanan İbuprofen (IBU) miktarları ise Tablo 7.31' de verilmiştir. Farklı adsorbent türleri için adsorplanan miktarların zamana karşı değişimi grafiği ise Şekil 7.27' de gösterilmiştir.

**Tablo 7.30.** Üç farklı adsorbent türü için t anında ölçülen İbuprofen (IBU) çözeltisi absorpsiyon değerleri ve hesaplanan konsantrasyon değerleri

t (saat)	Doğal HA		Sent. HA		Yum. Kab.	
	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)
0	2,587	1990,000	2,592	1993,846	2,595	1996,154
3	2,425	1865,3846	2,476	1904,615	2,403	1848,462
6	2,342	1801,5385	2,437	1874,615	2,326	1789,231
9	2,310	1776,9231	2,425	1865,385	2,279	1753,077
12	2,302	1770,7692	2,413	1856,154	2,246	1727,692
15	2,292	1763,0769	2,408	1852,308	2,221	1708,462
18	2,285	1757,6923	2,393	1840,769	2,203	1694,615
21	2,277	1751,5385	2,385	1834,615	2,195	1688,462
24	2,274	1749,2308	2,384	1833,846	2,197	1690,000
27	2,276	1750,7692	2,386	1835,385	2,196	1689,231
30	2,274	1749,2308	2,385	1834,615	2,195	1688,462
33	2,275	1750,000	2,386	1835,385	2,195	1688,462

**Tablo 7.31.** Üç farklı adsorbent türü için t anında 1 g adsorbent tarafından adsorplanan İbuprofen (İBU) miktarları ve hesaplanan % adsorpsiyon değerleri

t (saat)	Doğal HA		Sen. HA		Yum. Kab.	
	q (mg/g)	% Ads	q (mg/g)	% Ads	q (mg/g)	% Ads
0	5,000	0,000	3,077	0,000	1,923	0,000
3	67,308	6,262	47,692	4,475	75,769	7,398
6	99,231	9,470	62,692	5,980	105,384	10,366
9	111,538	10,707	67,308	6,443	123,461	12,177
12	114,615	11,017	71,923	6,906	136,154	13,449
15	118,461	11,403	73,846	7,099	145,769	14,412
18	121,154	11,674	79,615	7,677	152,692	15,106
21	124,231	11,983	82,692	7,986	155,769	15,414
24	125,385	12,099	83,077	8,024	155,000	15,337
27	124,615	12,022	82,308	7,947	155,385	15,376
30	125,385	12,099	82,692	7,986	155,769	15,414
33	125,000	12,060	82,308	7,947	155,769	15,414



**Şekil 7.27:** Farklı adsorbent türleri için 1 g adsorbent tarafından adsorplanan İbuprofen (IBU) miktarlarının zamanla değişimi

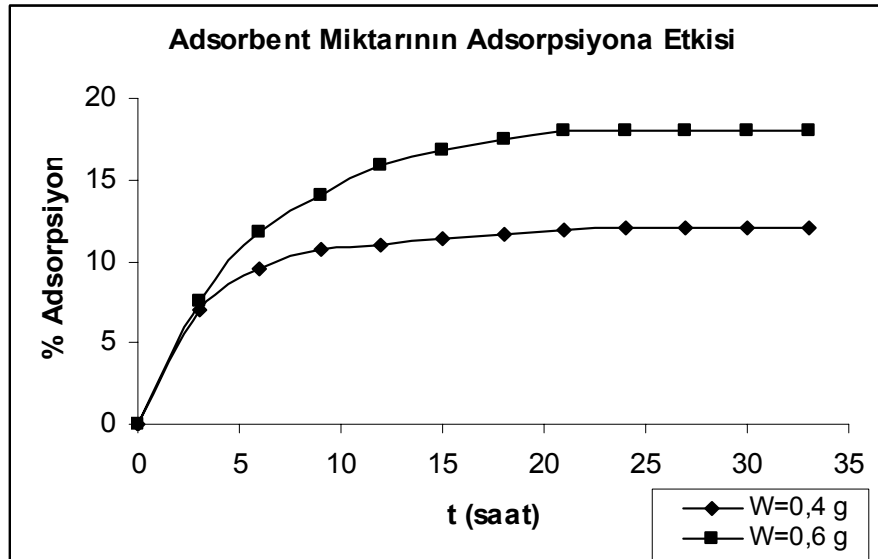
### 7.7.3. İbuprofen (IBU) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Miktarının Etkisi

10 g/L konsantrasyondaki İbuprofen stok çözeltisinden 200 ml hacimli 2000 mg/L başlangıç konsantrasyonlarında iki farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu İbuprofen çözeltileri içerisine adsorbent olarak 0,4 g ve 0,6 g olmak üzere iki farklı miktarda hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 10 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 264 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=264$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit üzerine t anında adsorplanan İbuprofen miktarlarını hesaplamak için (7.1) no' lu eşitlik, t anında adsorbent yüzeyindeki % adsorpsiyon miktarlarını hesaplamak için ise (7.2) no' lu eşitlik kullanılmıştır. 2000 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 200 ml çözelti hacmi ve farklı miktarlardaki hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit (0,4 g ve 0,6 g) kullanılarak; yapılan deneylerde 1 g adsorbent tarafından adsorplanan İbuprofen miktarları ve %

adsorpsiyon miktarları Tablo 7.32’ de verilmiş, bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği ise Şekil 7.28’ de gösterilmiştir.

**Tablo 7.32.** Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan İbuprofen miktarlarının ve % adsorpsiyon miktarlarının zamanla değişimi

t (saat)	W=0,4 g			W=0,6 g		
	Abs	q (mg/g)	% Ads	Abs	q (mg/g)	% Ads
0	2,587	5,000	0,000	2,590	2,564	0,000
3	2,407	74,231	6,958	2,396	52,308	7,490
6	2,342	99,231	9,470	2,285	80,769	11,776
9	2,310	111,538	10,707	2,227	95,641	14,015
12	2,302	114,615	11,016	2,179	107,949	15,869
15	2,292	118,461	11,403	2,154	114,359	16,834
18	2,285	121,154	11,674	2,138	118,461	17,452
21	2,277	124,231	11,983	2,124	122,051	17,992
24	2,274	125,384	12,099	2,123	122,308	18,031
27	2,276	124,615	12,022	2,122	122,564	18,069
30	2,274	125,384	12,099	2,125	121,795	17,954
33	2,275	125,000	12,060	2,124	122,051	17,992



**Şekil 7.28:** Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan % İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

#### 7.7.4. İbuprofen (IBU) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Başlangıç Çözelti Konsantrasyonunun Etkisi

10 g/L konsantrasyondaki İbuprofen (IBU) stok çözeltisinden 50 ml hacimli 400-1600 mg/L konsantrasyon aralığında 4 farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0,3 g doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 5 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 264 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=264$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit üzerine t anında adsorplanan İbuprofen (IBU) miktarını hesaplamak için (7.1) no' lu eşitlik kullanılmıştır. t anında ölçülen absorbans değerleri ve hesaplanan konsantrasyonlar ile başlangıç çözelti konsantrasyonları (400-1600 mg/L), 50 ml çözelti hacmi ve hayvan kemiğinden elde edilen 0,3 g doğal hidroksiapatit kullanılarak; yapılan deneylerde 1 g adsorbent tarafından adsorplanan İbuprofen (IBU) miktarları Tablo 7.33 ve Tablo 7.34' te verilmiş, bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği ise Şekil 7.29' da gösterilmiştir.

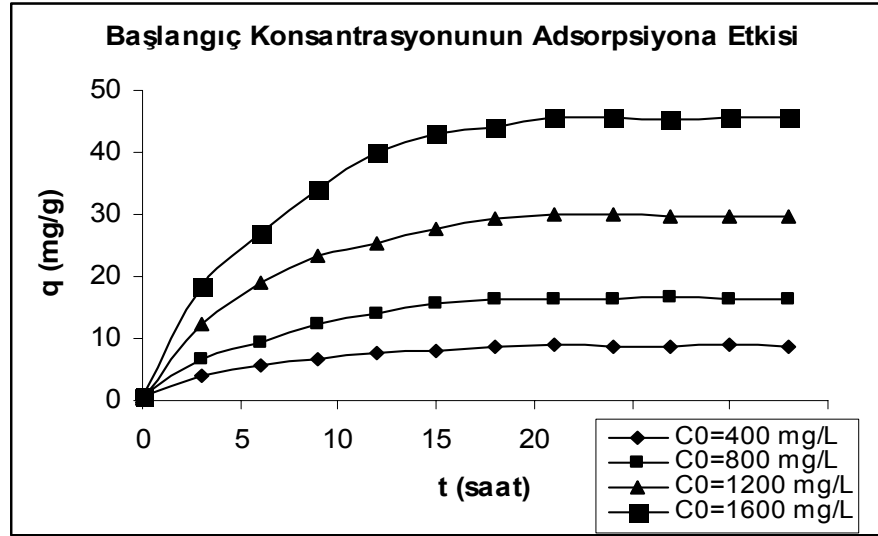
**Tablo 7.33.** Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki İbuprofen (IBU) çözeltileri için t anında ölçülen absorbans ve hesaplanan konsantrasyon değerleri

t (saat)	C <sub>0</sub> =400 mg/L		C <sub>0</sub> =800 mg/L		C <sub>0</sub> =1200 mg/L		C <sub>0</sub> =1600 mg/L	
	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)
0	0,514	395,385	1,035	796,154	1,557	1197,692	2,076	1596,923
3	0,488	375,385	0,988	760,000	1,463	1125,385	1,936	1489,231
6	0,475	365,385	0,967	743,846	1,411	1085,385	1,869	1437,692
9	0,467	359,231	0,945	726,923	1,378	1060,000	1,815	1396,154
12	0,461	354,615	0,931	716,154	1,362	1047,692	1,767	1359,231
15	0,457	351,539	0,918	706,154	1,345	1034,615	1,745	1342,308
18	0,453	348,461	0,912	701,539	1,332	1024,615	1,736	1335,385
21	0,451	346,923	0,912	701,539	1,326	1020,000	1,725	1326,923
24	0,452	347,692	0,913	702,308	1,327	1020,769	1,724	1326,154
27	0,452	347,692	0,911	700,769	1,329	1022,308	1,726	1327,692
30	0,451	346,923	0,912	701,538	1,329	1022,308	1,725	1326,923
33	0,452	347,692	0,912	701,538	1,328	1021,538	1,725	1326,923



**Tablo 7.34.** Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki İbuprofen (IBU) çözeltileri için t anında hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan İbuprofen (IBU) miktarları

t (saat)	q (mg/g)			
	C <sub>0</sub> =400 mg/L için	C <sub>0</sub> =800 mg/L için	C <sub>0</sub> =1200 mg/L için	C <sub>0</sub> =1600 mg/L için
0	0,769	0,641	0,385	0,512
3	4,102	6,666	12,436	18,461
6	5,769	9,359	19,102	27,051
9	6,795	12,179	23,333	33,974
12	7,564	13,974	25,385	40,128
15	8,077	15,641	27,564	42,950
18	8,590	16,410	29,231	44,102
21	8,846	16,410	30,000	45,513
24	8,718	16,282	29,872	45,641
27	8,718	16,538	29,615	45,385
30	8,846	16,410	29,615	45,513
33	8,718	16,410	29,744	45,513



**Şekil 7.29:** Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki İbuprofen (IBU) çözeltileri için hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

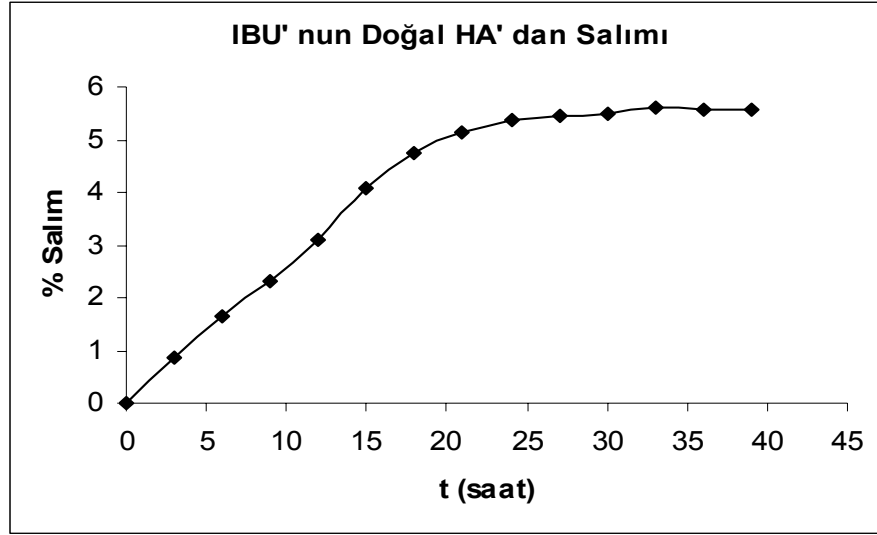
## 7.8. İbuprofen (IBU) Çözeltisi ile Yapılan Desorpsiyon Deneyleri

### 7.8.1. İbuprofen (IBU) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatitten Desorpsiyonu

10 g/L konsantrasyondaki İbuprofen (IBU) stok çözeltisinden 200 ml hacimli 2000 mg/L başlangıç konsantrasyonunda deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltinin içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0,6 g doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla bir hafta süreyle karıştırılmıştır. Çözelti nuçe erleni vasıtasıyla filtre kağıdından süzöldükten sonra elde edilen İbuprofen (IBU) yüklü hidroksiapatit parçacıkları, etüvde kurutulmak üzere bir gece bekletilmiştir. Kurutulan bu parçacıklar, pH' ı 7,25 olarak ayarlanmış 100 ml sentetik vücut sıvısı (SBF) içine konulmuştur. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltiden 5 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 264 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=264$  nm) çözelti absorbansı ölçölerek ve kalibrasyon grafiğı kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % İbuprofen (IBU) miktarları (7.3) no' lu eşitlik yardımıyla hesaplanarak Tablo 7.35' te verilmiş, bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiğı Şekil 7.30' da gösterilmiştir.

**Tablo 7.35.** Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % İbuprofen (IBU) miktarlarının zamanla değişimi

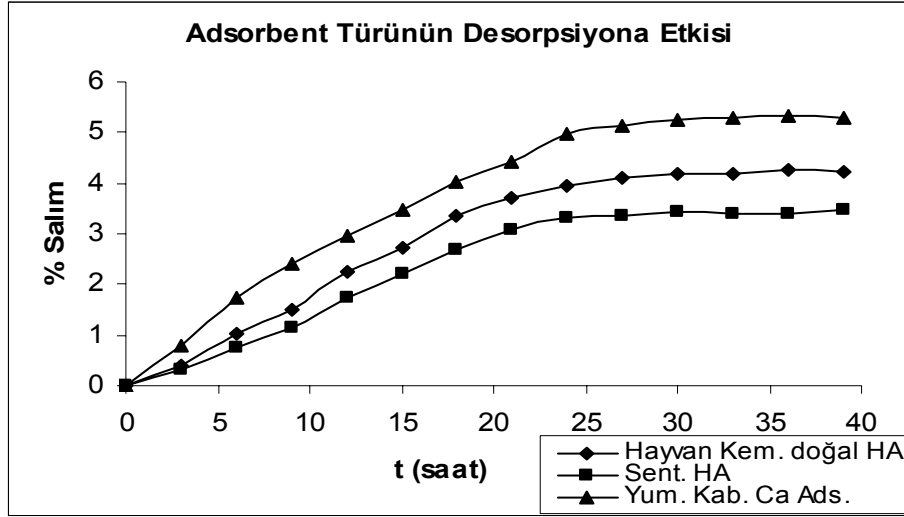
t (saat)	Abs	C (mg/L)	% Salım
0	0,000	0,000	0,000
3	0,018	13,846	0,847
6	0,035	26,923	1,648
9	0,049	37,692	2,307
12	0,066	50,769	3,107
15	0,087	66,923	4,096
18	0,101	77,692	4,755
21	0,109	83,846	5,132
24	0,114	87,692	5,367
27	0,116	89,231	5,461
30	0,117	90,000	5,508
33	0,119	91,538	5,603
36	0,118	90,769	5,556
39	0,118	90,769	5,556



**Şekil 7.30:** Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan İbuprofen (IBU) miktarlarının zamanla değişimi

### 7.8.2. İbuprofen (IBU) Çözeltisinin Desorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Türünün Etkisi

10 g/L konsantrasyondaki İbuprofen (IBU) stok çözeltisinden 200 ml hacimli 2000 mg/L başlangıç konsantrasyonunda üç farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine adsorbent olarak sırasıyla 0,4 g hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit, yumurta kabuğundan elde edilen Ca esaslı adsorbent ve sentetik hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda  $250 \text{ dak}^{-1}$  hızla bir hafta süreyle karıştırılmıştır. Çözeltiler nuçe erleni vasıtasıyla filtre kağıdından süzöldükten sonra elde edilen İbuprofen (IBU) yüklü adsorban parçacıkları, etüvde kurutulmak üzere bir gece bekletilmiştir. Kurutulan bu parçacıklar, pH' ı 7,25 olarak ayarlanmış 100 ml' lik üç farklı sentetik vücut sıvısı (SBF) içine konulmuştur. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 5 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 264 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=264 \text{ nm}$ ) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbentlerden desorplanan % İbuprofen (IBU) miktarları (7.3) no' lu eşitlik yardımıyla hesaplanarak zamana karşı grafiği Şekil 7.31' de gösterilmiştir.



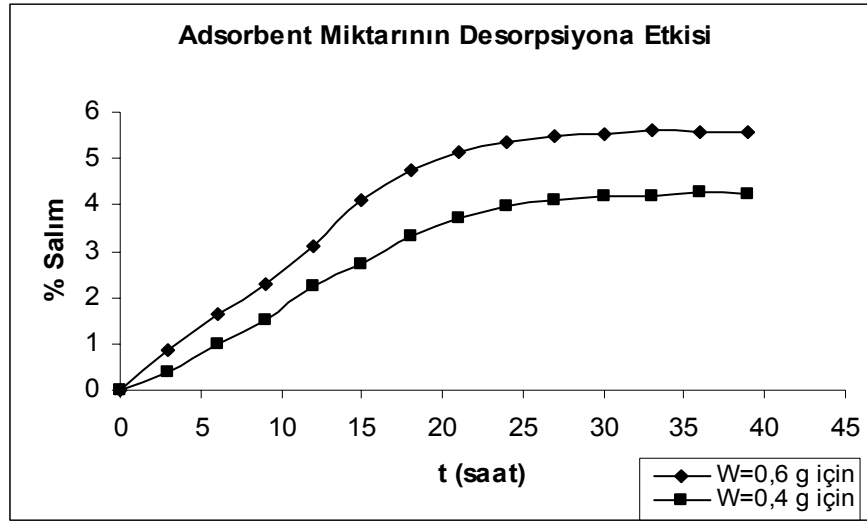
**Şekil 7.31:** İbuprofen (IBU) çözeltisinin desorpsiyonunda kullanılan adsorbent türünün etkisi

### 7.8.3. İbuprofen (IBU) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatitten Desorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Miktarının Etkisi

10 g/L konsantrasyondaki İbuprofen stok çözeltisinden 200 ml hacimli 2000 mg/L başlangıç konsantrasyonunda iki farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0,4 g ve 0,6 g doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla bir hafta süreyle karıştırılmıştır. Çözeltiler nuçe erleni vasıtasıyla filtre kağıdından süzildükten sonra elde edilen İbuprofen yüklü hidroksiapatit parçacıkları, etüvde kurutulmak üzere bir gece bekletilmiştir. Kurutulan bu parçacıklar, pH' ı 7,25 olarak ayarlanmış 100 ml' lik üç farklı sentetik vücut sıvısı (SBF) içine konulmuştur. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 5 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 264 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=264$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % İbuprofen miktarları (7.3) no' lu eşitlik yardımıyla hesaplanarak Tablo 7.36' da verilmiş ve daha sonra bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği Şekil 7.32' de gösterilmiştir.

**Tablo 7.36.** Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan İbuprofen miktarlarının zamanla değişimi

t (saat)	W=0,6 g			W=0,4 g		
	Abs	C (mg/L)	% Salım	Abs	C (mg/L)	% Salım
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
3	0,018	13,846	0,847	0,009	6,923	0,396
6	0,035	26,923	1,648	0,023	17,692	1,011
9	0,049	37,692	2,307	0,034	26,154	1,494
12	0,066	50,769	3,107	0,051	39,231	2,242
15	0,087	66,923	4,096	0,062	47,692	2,725
18	0,101	77,692	4,755	0,076	58,461	3,341
21	0,109	83,846	5,132	0,084	64,615	3,692
24	0,114	87,692	5,367	0,090	69,231	3,956
27	0,116	89,231	5,461	0,093	71,538	4,088
30	0,117	90,000	5,508	0,095	73,077	4,176
33	0,119	91,538	5,603	0,095	73,077	4,176
36	0,118	90,769	5,555	0,097	74,615	4,264
39	0,118	90,769	5,555	0,096	73,846	4,220



**Şekil 7.32:** İbuprofen çözeltisinin hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorpsiyonunda kullanılan adsorbent miktarının etkisi

## **7.9. Sultamisilin (SULT) Çözeltisi ile Yapılan Adsorpsiyon Deneyleri**

### **7.9.1. Sultamisilin (SULT) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonu**

#### **7.9.1.1. Sultamisilin (SULT) Stok Çözeltisinin Hazırlanması**

Bu çalışmada, ilaç çözeltisi olarak Sultamisilin (Ampisilin Na/Sulbaktam Na) kullanılmıştır. Sultamisilin kimyasal yapısı Şekil 5.3' te görülmektedir. Sultamisilin stok çözeltisi, 200 mg olarak tartılan toz haldeki Sultamisilin'in 1 L' lik balon jöjeye aktarıldıktan sonra saf su ile hacmine tamamlanıp karıştırıcıda 15 dakika karıştırılarak çözüldükten sonra, 0,45 mm gözenek boyutuna sahip membran filtreden süzülerek hazırlanmıştır. Deneysel çözeltileri, stok çözeltinin istenen başlangıç konsantrasyonuna göre seyreltilmesiyle elde edilmiştir. Adsorpsiyon deneyleri oda sıcaklığında ( $T=20^{\circ}\text{C}$ ) ve  $\text{pH}=3,38$  de gerçekleştirilmiştir.

#### **7.9.1.2. Adsorpsiyon Deneyi için İşlem Adımları**

200 mg/L konsantrasyondaki Sultamisilin stok çözeltisinden 100 ml alınarak 200 ml' ye seyreltilmiş ve 100 mg/L başlangıç konsantrasyonunda deneysel çözeltisi hazırlanmıştır. Bu Sultamisilin çözeltisinin içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0,4 g doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda  $250\text{ dak}^{-1}$  hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 10 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonları belirlenmiştir.

#### **7.9.1.3. Sultamisilin (SULT) Çözeltisi Konsantrasyonlarının Belirlenmesi**

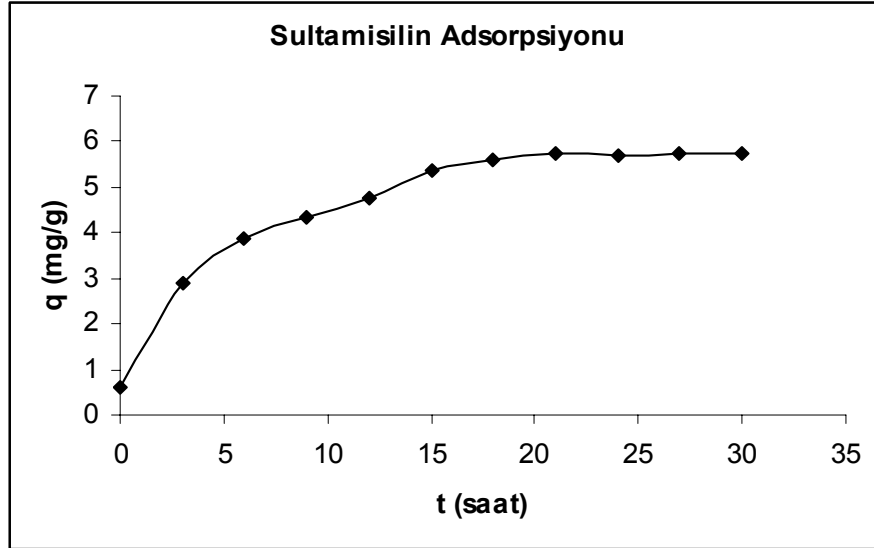
Sultamisilin çözeltisi konsantrasyonları, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 215 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=215\text{ nm}$ ) çözelti absorpsiyonu ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir.

#### 7.9.1.4. Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorplanan Sultamisilin (SULT) Miktarının Hesaplanması

Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit üzerine t anında adsorplanan Sultamisilin miktarını hesaplamak için (7.1) no' lu eşitlik kullanılmıştır. 100 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 0,2 L çözelti hacmi ve hayvan kemiğinden elde edilen 0,4 g doğal hidroksiapatit kullanılarak; yapılan deneylerde 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Sultamisilin miktarları Tablo 7.37' de verilmiş ve bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği Şekil 7.33' te gösterilmiştir.

**Tablo 7.37.** Hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi

t (saat)	Abs	C (mg/L)	Adsorplanan miktar	
	( $\lambda=215$ nm)		q (mg/g)	% Ads
0	2,144	98,802	0,599	0,000
3	2,045	94,240	2,880	4,617
6	2,002	92,258	3,871	6,623
9	1,981	91,290	4,355	7,603
12	1,963	90,461	4,769	8,442
15	1,938	89,309	5,346	9,608
18	1,927	88,802	5,599	10,121
21	1,921	88,525	5,737	10,401
24	1,922	88,571	5,714	10,354
27	1,920	88,479	5,760	10,448
30	1,921	88,525	5,737	10,401



**Şekil 7.33:** Hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi

### 7.9.2. Sultamisilin (SULT) Çözeltisinin Adsorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Türünün Etkisi

200 mg/L konsantrasyondaki Sultamisilin (SULT) stok çözeltisinden 200 ml hacimli 100 mg/L başlangıç konsantrasyonunda üç farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine adsorbent olarak sırasıyla 0,4 g yumurta kabuğundan elde edilen Ca esaslı adsorbent, hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit ve sentetik hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda  $250 \text{ dak}^{-1}$  hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 10 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 215 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=215 \text{ nm}$ ) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Üç farklı adsorbent üzerine t anında adsorplanan Sultamisilin (SULT) miktarını hesaplamak için (7.1) no' lu eşitlik kullanılmıştır. Farklı adsorbent türleri için t anında ölçülen absorbans değerleri ve hesaplanan konsantrasyonları Tablo 7.38' de, 100 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 200 ml çözelti hacmi ve 0,4 g adsorbent kullanılarak; yapılan deneylerde 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Sultamisilin (SULT) miktarları ise Tablo 7.39' da verilmiştir. Farklı adsorbent türleri için adsorplanan miktarların zamana karşı değişimi grafiği ise Şekil 7.34' te gösterilmiştir.

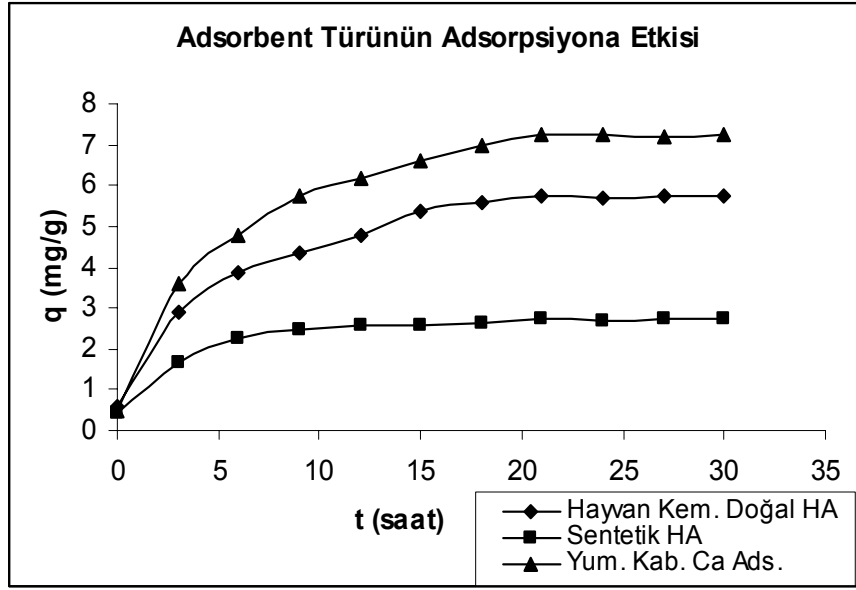


**Tablo 7.38.** Üç farklı adsorbent türü için t anında ölçülen Sultamisilin (SULT) çözeltisi absorban değerleri ve hesaplanan konsantrasyon değerleri

t (saat)	Doğal HA		Sent. HA		Yum. Kab.	
	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)
0	2,144	98,802	2,151	99,124	2,149	99,032
3	2,045	94,240	2,097	96,636	2,015	92,857
6	2,002	92,258	2,072	95,484	1,963	90,461
9	1,981	91,290	2,063	95,069	1,921	88,525
12	1,963	90,461	2,059	94,885	1,903	87,696
15	1,938	89,309	2,057	94,793	1,884	86,820
18	1,927	88,802	2,056	94,747	1,868	86,083
21	1,921	88,525	2,052	94,562	1,856	85,530
24	1,922	88,571	2,053	94,608	1,856	85,530
27	1,920	88,479	2,051	94,516	1,857	85,576
30	1,921	88,525	2,052	94,562	1,856	85,523

**Tablo 7.39.** Üç farklı adsorbent türü için t anında 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Sultamisilin (SULT) miktarları ve hesaplanan % adsorpsiyon değerleri

t (saat)	Doğal HA		Sen. HA		Yum. Kab.	
	q (mg/g)	% Ads	q (mg/g)	% Ads	q (mg/g)	% Ads
0	0,599	0,000	0,438	0,000	0,484	0,000
3	2,880	4,617	1,682	2,510	3,571	6,235
6	3,871	6,623	2,258	3,673	4,769	8,655
9	4,355	7,603	2,465	4,091	5,737	10,609
12	4,769	8,442	2,558	4,278	6,152	11,447
15	5,346	9,608	2,604	4,370	6,590	12,331
18	5,599	10,121	2,627	4,416	6,958	13,076
21	5,737	10,401	2,719	4,602	7,235	13,634
24	5,714	10,354	2,696	4,556	7,235	13,634
27	5,760	10,448	2,742	4,649	7,212	13,588
30	5,737	10,401	2,719	4,602	7,235	13,634



**Şekil 7.34:** Farklı adsorbent türleri için 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Sultamisilin (SULT) miktarlarının zamanla değişimi

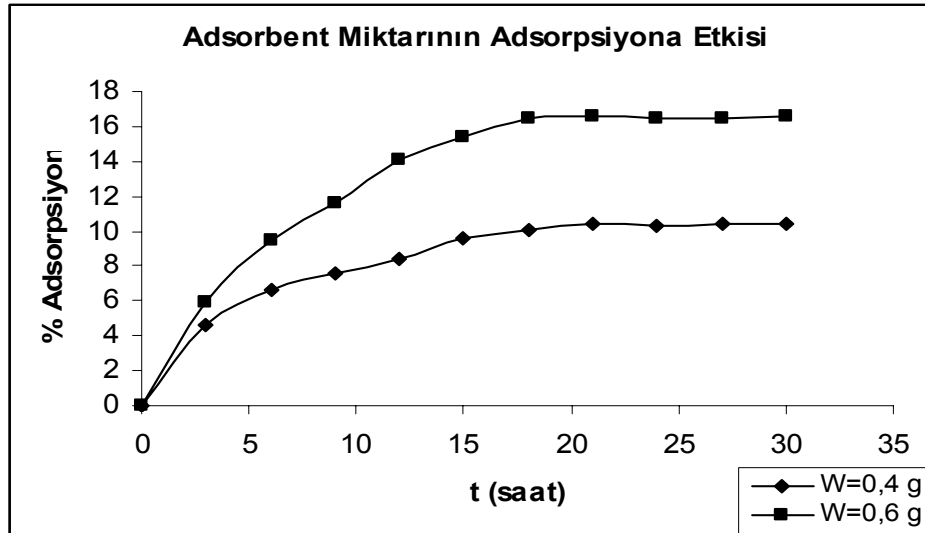
### 7.9.3. Sultamisilin (SULT) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Miktarının Etkisi

200 mg/L konsantrasyondaki Sultamisilin stok çözeltisinden 200 ml hacimli 100 mg/L başlangıç konsantrasyonlarında iki farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu Sultamisilin çözeltileri içerisine adsorbent olarak 0,4 g ve 0,6 g olmak üzere iki farklı miktarda hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda  $250 \text{ dak}^{-1}$  hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 10 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 215 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=215 \text{ nm}$ ) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit üzerine t anında adsorplanan Sultamisilin miktarlarını hesaplamak için (7.1) no' lu eşitlik, t anında adsorbent yüzeyindeki % adsorpsiyon miktarlarını hesaplamak için ise (7.2) no' lu eşitlik kullanılmıştır. 100 mg/L başlangıç çözelti konsantrasyonu, 200 ml çözelti hacmi ve farklı miktarlardaki hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit (0,4 g ve 0,6 g) kullanılarak; yapılan deneylerde 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Sultamisilin miktarları ve

% adsorpsiyon miktarları Tablo 7.40' ta verilmiş, bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği ise Şekil 7.35' te gösterilmiştir.

**Tablo 7.40.** Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Sultamisilin miktarlarının ve % adsorpsiyon miktarlarının zamanla değişimi

t (saat)	W=0,4 g			W=0,6 g		
	Abs	q (mg/g)	% Ads	Abs	q (mg/g)	% Ads
0	2,144	0,599	0,000	2,151	0,292	0,000
3	2,045	2,880	4,617	2,023	2,258	5,951
6	2,002	3,871	6,623	1,947	3,425	9,484
9	1,981	4,355	7,603	1,902	4,117	11,576
12	1,963	4,769	8,442	1,848	4,946	14,086
15	1,938	5,345	9,608	1,821	5,361	15,342
18	1,927	5,599	10,121	1,796	5,745	16,504
21	1,921	5,737	10,401	1,795	5,760	16,550
24	1,922	5,714	10,354	1,796	5,745	16,504
27	1,920	5,760	10,447	1,797	5,730	16,457
30	1,921	5,737	10,401	1,795	5,760	16,550



**Şekil 7.35:** Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan % Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi

#### 7.9.4. Sultamisilin (SULT) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatit Üzerine Adsorpsiyonunda Başlangıç Çözelti Konsantrasyonunun Etkisi

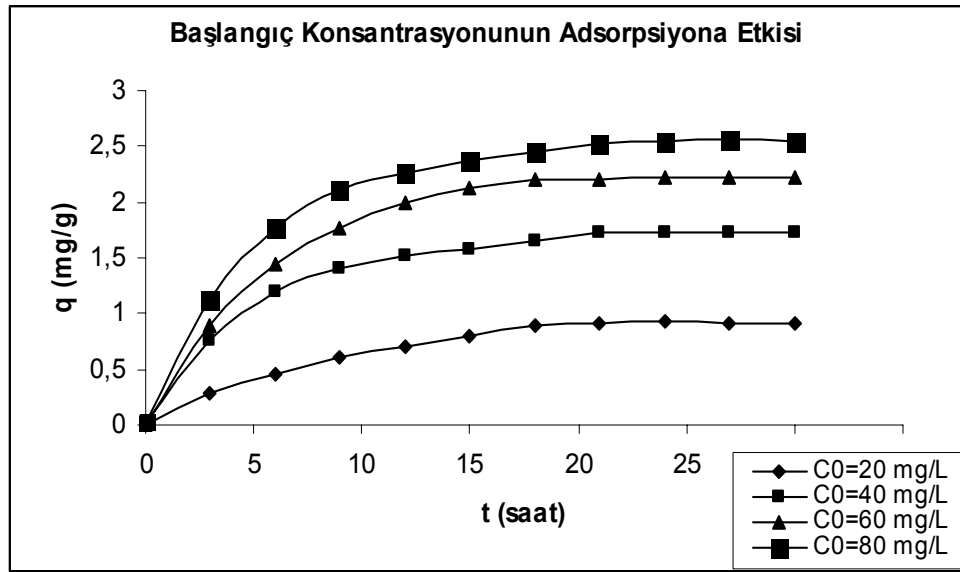
200 mg/L konsantrasyondaki Sultamisilin (SULT) stok çözeltisinden 50 ml hacimli 20-80 mg/L konsantrasyon aralığında 4 farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0,3 g doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 5 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 215 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=215$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit üzerine t anında adsorplanan Sultamisilin (SULT) miktarını hesaplamak için (7.1) no' lu eşitlik kullanılmıştır. t anında ölçülen absorbans değerleri ve hesaplanan konsantrasyonlar ile başlangıç çözelti konsantrasyonları (20-80 mg/L), 50 ml çözelti hacmi ve hayvan kemiğinden elde edilen 0,3 g doğal hidroksiapatit kullanılarak; yapılan deneylerde 1 g adsorbent tarafından adsorplanan Sultamisilin (SULT) miktarları Tablo 7.41 ve Tablo 7.42' de verilmiş, bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği ise Şekil 7.36' da gösterilmiştir.

**Tablo 7.41.** Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki Sultamisilin (SULT) çözeltileri için t anında ölçülen absorbans ve hesaplanan konsantrasyon değerleri

t (saat)	C <sub>0</sub> =20 mg/L		C <sub>0</sub> =40 mg/L		C <sub>0</sub> =60 mg/L		C <sub>0</sub> =80 mg/L	
	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)	Abs	C (mg/L)
0	0,433	19,954	0,865	39,862	1,301	59,954	1,734	79,908
3	0,398	18,341	0,768	35,392	1,187	54,700	1,591	73,318
6	0,375	17,281	0,712	32,811	1,115	51,382	1,507	69,447
9	0,356	16,405	0,685	31,567	1,073	49,447	1,461	67,327
12	0,342	15,760	0,671	30,922	1,042	48,018	1,443	66,498
15	0,331	15,253	0,663	30,553	1,026	47,281	1,427	65,760
18	0,319	14,700	0,654	30,138	1,015	46,774	1,417	65,299
21	0,316	14,562	0,643	29,631	1,014	46,728	1,406	64,793
24	0,314	14,470	0,644	29,677	1,013	46,682	1,404	64,700
27	0,315	14,516	0,642	29,585	1,013	46,682	1,403	64,654
30	0,315	14,516	0,643	29,631	1,012	46,636	1,405	64,746

**Tablo 7.42.** Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki Sultamisilin (SULT) çözeltileri için t anında hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Sultamisilin miktarları

t (saat)	q (mg/g)			
	C <sub>0</sub> =20 mg/L için	C <sub>0</sub> =40 mg/L için	C <sub>0</sub> =60 mg/L için	C <sub>0</sub> =80 mg/L için
0	0,008	0,023	0,007	0,015
3	0,276	0,768	0,883	1,114
6	0,453	1,198	1,436	1,759
9	0,599	1,405	1,759	2,112
12	0,707	1,513	1,997	2,250
15	0,791	1,574	2,120	2,373
18	0,883	1,644	2,204	2,450
21	0,906	1,728	2,212	2,534
24	0,922	1,720	2,220	2,550
27	0,914	1,736	2,220	2,558
30	0,914	1,728	2,227	2,542



**Şekil 7.36:** Farklı başlangıç konsantrasyonlarındaki Sultamisilin (SULT) çözeltileri için hayvan kemiğinden elde edilen 1 g doğal hidroksiapatit tarafından adsorplanan Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi

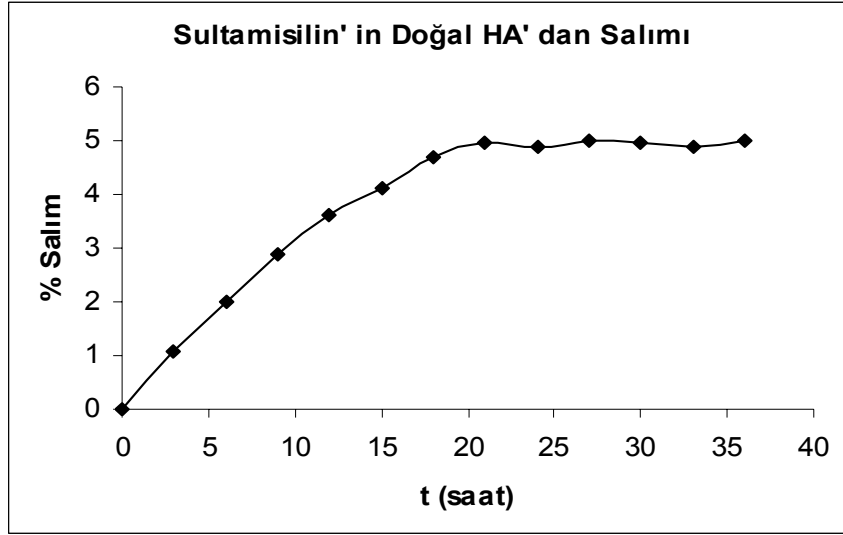
## 7.10. Sultamisilin (SULT) Çözeltisi ile Yapılan Desorpsiyon Deneyleri

### 7.10.1. Sultamisilin (SULT) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatitten Desorpsiyonu

200 mg/L konsantrasyondaki Sultamisilin (SULT) stok çözeltisinden 200 ml hacimli 100 mg/L başlangıç konsantrasyonunda deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltinin içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0,6 g doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla bir hafta süreyle karıştırılmıştır. Çözelti nuçe erleni vasıtasıyla filtre kağıdından süzülükten sonra elde edilen Sultamisilin (SULT) yüklü hidroksiapatit parçacıkları, etüvde kurutulmak üzere bir gece bekletilmiştir. Kurutulan bu parçacıklar, pH' ı 7,25 olarak ayarlanmış 100 ml sentetik vücut sıvısı (SBF) içine konulmuştur. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltiden 5 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 215 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=215$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % Sultamisilin (SULT) miktarları (7.3) no' lu eşitlik yardımıyla hesaplanarak Tablo 7.43' te verilmiş, bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği Şekil 7.37' de gösterilmiştir.

**Tablo 7.43.** Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % Sultamisilin (SULT) miktarlarının zamanla değişimi

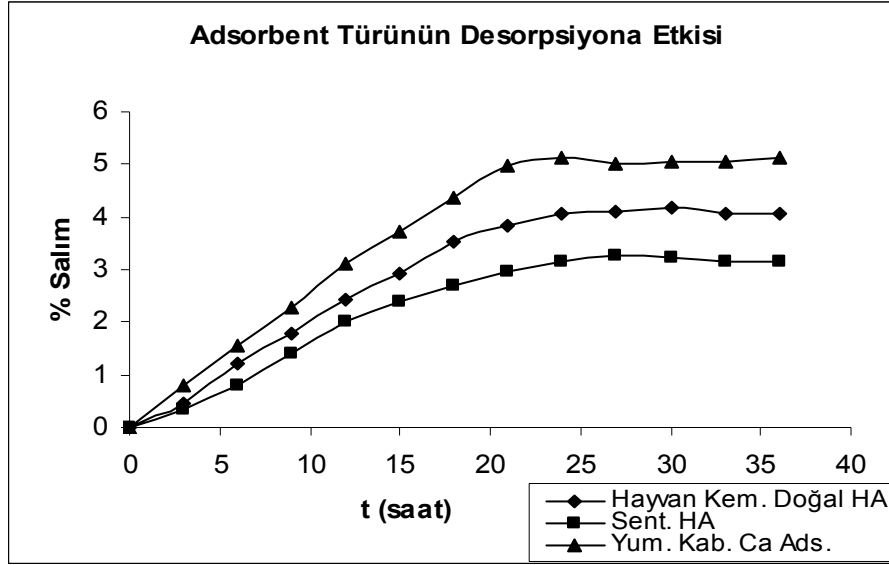
t (saat)	Abs	C (mg/L)	% Salım
0	0,000	0,000	0,000
3	0,019	0,875	1,058
6	0,036	1,659	2,005
9	0,052	2,396	2,897
12	0,065	2,995	3,621
15	0,074	3,410	4,122
18	0,084	3,871	4,680
21	0,089	4,101	4,958
24	0,088	4,055	4,902
27	0,090	4,147	5,014
30	0,089	4,101	4,958
33	0,088	4,055	4,902
36	0,090	4,147	5,014



**Şekil 7.37:** Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan Sultamisilin (SULT) miktarlarının zamanla değişimi

#### 7.10.2. Sultamisilin (SULT) Çözeltisinin Desorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Türünün Etkisi

200 mg/L konsantrasyondaki Sultamisilin (SULT) stok çözeltisinden 200 ml hacimli 100 mg/L başlangıç konsantrasyonunda üç farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine adsorbent olarak sırasıyla 0,4 g hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit, yumurta kabuğundan elde edilen Ca esaslı adsorbent ve sentetik hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda  $250 \text{ dak}^{-1}$  hızla bir hafta süreyle karıştırılmıştır. Çözeltiler nuçe erleni vasıtasıyla filtre kağıdından süzöldükten sonra elde edilen Sultamisilin (SULT) yüklü adsorban parçacıkları, etüvde kurutulmak üzere bir gece bekletilmiştir. Kurutulan bu parçacıklar, pH' ı 7,25 olarak ayarlanmış 100 ml' lik üç farklı sentetik vücut sıvısı (SBF) içine konulmuştur. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 5 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 215 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=215 \text{ nm}$ ) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbentlerden desorplanan % Sultamisilin (SULT) miktarları (7.3) no' lu eşitlik yardımıyla hesaplanarak zamana karşı grafiği Şekil 7.38' de gösterilmiştir.



**Şekil 7.38:** Sultamisilin (SULT) çözeltisinin desorpsiyonunda kullanılan adsorbent türünün etkisi

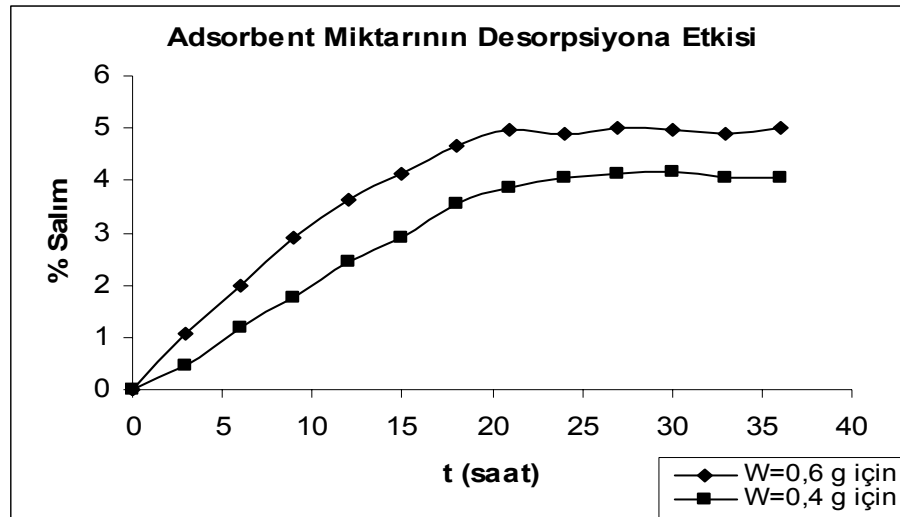
### 7.10.3. Sultamisilin (SULT) Çözeltisinin Hayvan Kemiğinden Elde Edilen Doğal Hidroksiapatitten Desorpsiyonunda Kullanılan Adsorbent Miktarının Etkisi

200 mg/L konsantrasyondaki Sultamisilin stok çözeltisinden 200 ml hacimli 100 mg/L başlangıç konsantrasyonunda iki farklı deney çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin içerisine adsorbent olarak hayvan kemiğinden elde edilen 0,4 g ve 0,6 g doğal hidroksiapatit konularak oda sıcaklığında karıştırıcıda 250 dak<sup>-1</sup> hızla bir hafta süreyle karıştırılmıştır. Çözeltiler nuçe erleni vasıtasıyla filtre kağıdından süzildükten sonra elde edilen Sultamisilin yüklü hidroksiapatit parçacıkları, etüvde kurutulmak üzere bir gece bekletilmiştir. Kurutulan bu parçacıklar, pH' ı 7,25 olarak ayarlanmış 100 ml' lik üç farklı sentetik vücut sıvısı (SBF) içine konulmuştur. Belirli zaman aralıklarında bu çözeltilerden 5 ml' lik miktarlar alınarak santrifüj edilmiş ve çözeltiler dekante edildikten sonra konsantrasyonlar, UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde 215 nm sabit dalga boyunda ( $\lambda=215$  nm) çözelti absorbansı ölçülerek ve kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlenmiştir. Adsorbent olarak kullanılan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan % Sultamisilin miktarları (7.3) no' lu eşitlik yardımıyla hesaplanarak Tablo 7.44' te verilmiş ve daha sonra bu değerlerin zamana karşı değişimi grafiği Şekil 7.39' da gösterilmiştir.



**Tablo 7.44.** Farklı adsorbent miktarları için hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorplanan Sultamisilin miktarlarının zamanla değişimi

t (saat)	W=0,6 g			W=0,4 g		
	Abs	C (mg/L)	% Salım	Abs	C (mg/L)	% Salım
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
3	0,019	0,875	1,058	0,009	0,415	0,468
6	0,036	1,659	2,005	0,023	1,060	1,197
9	0,052	2,396	2,897	0,034	1,567	1,770
12	0,065	2,995	3,621	0,047	2,166	2,447
15	0,074	3,410	4,123	0,056	2,581	2,915
18	0,084	3,871	4,679	0,068	3,134	3,539
21	0,089	4,101	4,958	0,074	3,410	3,852
24	0,088	4,055	4,902	0,078	3,594	4,060
27	0,090	4,147	5,014	0,079	3,641	4,112
30	0,089	4,101	4,958	0,080	3,687	4,164
33	0,088	4,055	4,902	0,078	3,594	4,060
36	0,090	4,147	5,014	0,078	3,594	4,060



**Şekil 7.39:** Sultamisilin çözeltisinin hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitten desorpsiyonunda kullanılan adsorbent miktarının etkisi

## 8. VARGILAR VE ÖNERİLER

Dünyada bugün kullanılan veya bazı ilaçlar için henüz hayvan denemeleri aşamasında olan kontrollü salım sistemlerinde genellikle çeşitli kimyasal maddelerle, özellikle de doğal veya yapay polimerlerle kaplanmış adsorbanlar kullanılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan adsorbanlardan birisi de yapay kalsiyum hidroksiapatittir. Kalsiyum hidroksiapatitin tıpta, özellikle ortopedik (osteomyelitis) problemlerinde kemik yapısına benzerliği, vücudun kabullenebildiği bir dolgu maddesi olması nedeniyle özel bir önemi vardır. Kaynaklarda rastlanan pek çok çalışmada, kimyasal sentez yolu ile elde edilen kalsiyum hidroksiapatitin çeşitli kimyasallar (polimerik filmler, kitin, kitosan) ile desteklendiği ve kontrollü salımı sağlayan karmaşık sistemlerin oluşturulduğu görülmektedir.

Gerçekleştirilen bu çalışmada; doğal bir adsorban olarak düşünülen hayvan kemiğinden elde edilen kalsiyum hidroksiapatitin ve yumurta kabuğundan elde edilen kalsiyum esaslı adsorbentin, adsorpsiyon ve desorpsiyon kabiliyetleri tespit edilerek, kontrollü ilaç salımında kullanılabilirliği, dört farklı ilaç aktif maddesi için araştırılmıştır.

Kullanılan ilaç aktif maddelerinden, Aspirin aktif maddesi olan Asetilsalisilik asidin kontrollü salımına ilişkin kaynaklarda herhangi bir çalışmaya rastlanmamış, ancak aşırı dozda alınmasının mide kanamasına yol açtığı bilindiğinden, kontrollü salımla kullanılabilmesi düşünülmüştür. Bunun yanı sıra, kaynaklarda sentetik hidroksiapatit ile çalışılan Kloramfenikol Süksinik Asit, İbuprofen ve Sultamisilinin kontrollü salımı, hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit ve yumurta kabuğundan elde edilen Ca esaslı adsorban kullanılarak denenmiştir. Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur.

**Tablo 8.1.** Deneylerden elde edilen sonuçlar

<b>Çözelti ismi</b>	<b>Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit</b>			<b>Sentetik hidroksiapatit</b>			<b>Yumurta kabuğundan elde edilen kalsiyum esaslı adsorbent</b>		
	<b>q (mg/g)</b>	<b>% Adsorpsiyon</b>	<b>% Salm</b>	<b>q (mg/g)</b>	<b>% Adsorpsiyon</b>	<b>% Salm</b>	<b>q (mg/g)</b>	<b>% Adsorpsiyon</b>	<b>% Salm</b>
<b>Metilen mavisi</b>	0,108	10,5	5,357	0,071	6,633	3,43	0,734	73,102	21,36
<b>Aspirin</b>	130,417	38,613	5,21	100,694	29,622	3,7	139,861	41,224	14,604
<b>Kloramfenikol Süksinik Asit</b>	5,86	10,913	4,46	4,185	7,111	3,55	8,484	16,591	6,7
<b>İbuprofen</b>	125	12,060	4,22	82,308	7,947	3,48	155,769	15,414	5,28
<b>Sultamisilin</b>	5,737	10,401	4,06	2,719	4,602	3,167	7,235	13,634	5,12

Deneylerde kullanılan adsorbanlardan, B.E.T. toplam yüzey alanı daha düşük olmasına rağmen en iyi adsorplama kabiliyetine yumurta kabuğundan elde edilen Ca esaslı doğal adsorbanın, daha sonra hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitin sahip olduğu görülmüştür. Laboratuvarda sentezlenen sentetik hidroksiapatitin ise adsorplama kabiliyetinin, B.E.T. toplam yüzey alanı yumurta kabuğundan daha fazla olmasına rağmen daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Adsorpsiyonu etkileyen parametreler incelendiğinde, başlangıç çözelti konsantrasyonu ve adsorban miktarı arttıkça adsorpsiyonun arttığı, pH ve sıcaklık arttıkça ise adsorpsiyonun azaldığı gözlenmiştir.

İlaç çözeltilerinden, Aspirin çözeltisinin en kolay adsorplandığı, kullanılan diğer ilaç çözeltilerinin ise muhtemelen Aspirine kıyasla daha büyük olan moleküllerinden dolayı kolay adsorplanamadığı görülmüştür.

Desorpsiyonda ise, en iyi desorplama kabiliyetine yumurta kabuğundan elde edilen Ca esaslı hidroksiapatitin, daha sonra hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatitin sahip olduğu bulunmuştur. Laboratuvarda sentezlenen sentetik hidroksiapatitin ise desorplama kabiliyetinin, adsorplama kabiliyeti ile paralel olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca adsorbent miktarı arttıkça desorpsiyonun da arttığı gözlenmiştir.

Literatürde yapılan çalışmalarda, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-CaO camı, PVB (polivinilbutil), jelatin, GMA (glisidilmetakrilat) gibi maddelerle yüzeyi desteklenerek kompozit hale getirilen sentetik hidroksiapatit kullanılarak, ilaç aktif maddeleri için yaklaşık % 80 mertebesinde salım gerçekleştirilmesine karşın, bu çalışmada yapılan deneylerde destekleme olmaksızın hazırlanan hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit ile yaklaşık % 15 civarında salım gerçekleştirilmiştir. Hayvan kemiğinden 850 °C' de kalsine edilerek ve öğütülüp 300 µm' lik elekten geçirilerek elde edilen doğal hidroksiapatitin kalsinasyon koşulları değiştirilerek, tanecik boyutlarının istenilen düzeyde ayarlanabileceği düşünülmektedir.

Yapılan bu çalışmada, hayvan kabuğundan elde edilen doğal hidroksiapatit, tek bir koşul göz önüne alınarak üretilmek yerine, amaca uygun por çapı ve tanecik boyutu

esas alınarak üretildiğinde adsorpsiyon kabiliyetinin ve buna bağı olarak da desorpsiyon kabiliyetinin artacağı düşünölmektedir.

Bundan sonraki çalışmalarda, ilaç yüklü hidroksiapatit parçacıkları çeşitli kimyasallar veya polimer maddelerle kuvvetlendirilerek, salım süresinin uygun zaman aralığına yayılması sağlanabilir. Ayrıca; ilaçların kullanım açısından maksimum boyutları düşünöldüğünde, tablet halinde kullanılacak olan ilaç aktif madde+adsorban miktarının tespiti de araştırılabilir.

## KAYNAKLAR:

- [1] **Sapan, V. ve Etiler, D.**, 2005. *Türkiye' de Hayvancılık Sektörü Değerlendirme Raporu*, Tarım şubesi, Ankara.
- [2] **Türkiye İstatistik Yıllığı**, 2004. T.C. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü, Ankara.
- [3] <http://www.bugday.org/article.php?ID=29>
- [4] **Gürsoy, A., Pişkin, E., Dortunç, B. and Peppas, N.**, 1989. Kontrollü İlaç Serbestleştirilen Sistemler, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, İstanbul.
- [5] **Canay, O.**, 1996. İlaç Sözlüğü-İlaç İndeksi, 8. Baskı, İstanbul.
- [6] **Sekizinci Beş Yıllık Kalkınma Planı**, 2001. *İlaç Sanayii Özel İhtisas Komisyonu Raporu*, DPT, Ankara.
- [7] **Tübitak**, 2003. Vizyon 2023 Teknoloji Öngörü Projesi, *Sağlık ve İlaç Paneli Ön Rapor*, Ankara.
- [8] **Talınlı, N.**, 2002. İlaç kimyası ders notları, İstanbul.
- [9] **Beyhan, M.**, 2003. Atık çamurlar ve doğal malzemeler ile sulardan florür iyonu gideriminin araştırılması, *Doktora Tezi*, Y.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [10] Kontrollü ilaç salımı., <http://www.gençbilim.com/>
- [11] **Gürsoy, A. Z.**, 2002. Kontrollü Salım Sistemleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayınları, İstanbul.
- [12] **Gürsoy, A. Z.**, 2004. Farmasötik Teknoloji, Temel Konular ve Dozaj Şekilleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayınları, İstanbul.
- [13] **Palazzo, B., Sidoti, M.C., Roveri, N. Tampieri, A., Sandri, M., Bertolazzi, L., Galbusera, F., Dubini, G., Vena, P. and Contro, R.**, 2005. Controlled drug delivery from porous hydroxyapatite grafts: An experimental And theoretical approach, *Materials Science and Engineering*, **25**, 207-213.

- [14] **Barroug, A. and Glimcher, M.J.**, 2002. Hydroxyapatite crystals as a local delivery system for Cisplatin: Adsorption and release of Cisplatin in vitro, *Journal of Orthopaedic Research*, **20**, 274–280.
- [15] **Barroug, A., Kuhn, L.T., Gerstenfeld, L.C. and Glimcher, M.J.**, 2004. Interactions of Cisplatin with calcium phosphate nanoparticles: In vitro controlled adsorption and release, *Journal of Orthopaedic Research*, **22**, 703-708.
- [16] **Queiroz, A.C., Santos, J.D., Monteiro, F.J., Gibson, I.R. and Knowles, J.C.**, 2001. Adsorption and release studies of Sodium Ampicillin from hydroxyapatite and glass-reinforced hydroxyapatite composites, *Biomaterials*, **22**, 1393-1400.
- [17] **Matsumoto, T., Okazaki, M., Inouec, M., Yamaguchi, S., Kusunose, T., Toyonaga, T., Hamada, Y. and Takahashi, J.**, 2004. Hydroxyapatite particles as a controlled release carrier of protein, *Biomaterials*, **25**, 3807–3812.
- [18] **Murugan, R. and Panduranga K.R.**, 2002. Controlled release of antibiotic from surface modified coralline hydroxyapatite, *Trends Biomater. Artif. Organs*, **16 (1)**, 43-45.
- [19] **Gümüşderelioğlu, M.**, 2002. Yeni Ufuklar: Biyomalzemeler, *Bilim ve Teknik Dergisi*, Özel ek. Ankara.
- [20] **Göller, G.**, 2005. Biyomalzemeler ders notları, İstanbul.
- [21] **Berkem, A.R. ve Baykut, S.**, 1975. Fizikokimya-Adsorpsiyon, İstanbul Üniversitesi Kimya Fakültesi, İstanbul.
- [22] **Karaosmanoğlu, F.**, 2002. Endüstriyel kimya laboratuvarı deney kitabı, İTÜ Kimya Mühendisliği Bölümü, İstanbul.
- [23] Aktif karbon, <http://www.kimyaevi.org/merak/aktif.asp>
- [24] Aktif karbonun kullanım alanları.  
<http://www.aktifkarbon.com/kullanım/>
- [25] <http://www.geejaychemicals.co.uk/silicagel.htm>
- [26] **Çinku, K. ve Bilge, Y.**, 2001. Bentonit ve aktivasyon yöntemleri, *10. Ulusal Kil Sempozyumu*, Selçuk Üniversitesi, Konya, 19-22 Eylül, s. 2-5.
- [27] **İşçi, S.**, 2002. Bentonit dispersiyonlarına organik ve inorganik katkıların adsorbsiyonun reolojik özellikleri üzerine etkisi, *Yüksek Lisans Tezi*, İ.T.Ü Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

- [28] **Dikmen, S. ve Yörükoğulları, E.**, 2001. Bigadiç (Balıkesir) yöresi doğal zeolit ve modifiye formlarının N<sub>2</sub> adsorpsiyonu, *10. Ulusal Kil Sempozyumu*, Selçuk Üniversitesi, Konya, 19-22 Eylül, s. 159-161.
- [29] **Tokay, B.**, 2001. Beta zeoliti ile MTBE sentezi, *Yüksek Lisans Tezi*, İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [30] Hydroxy apatite for Biochromatography.  
[http://www.chromatography.co.uk/Techniqs/Bio/bio\\_011.htm](http://www.chromatography.co.uk/Techniqs/Bio/bio_011.htm).
- [31] **Kima, H., Knowlesa, J.C. and Kimb, H.**, 2004. Hydroxyapatite/poly( $\epsilon$ -caprolactone) composite coatings on hydroxyapatite porous bone scaffold for drug delivery, *Biomaterials*, **25**, 1279-1287.
- [32] Türkçe Tıp Terimleri Sözlüğü.  
[www.tipterimleri.com](http://www.tipterimleri.com)
- [33] **Talınlı, N.**, 2002. İlaç kimyası ders notları, İstanbul.
- [34] <http://en.wikipedia.org/wiki/Aspirin>
- [35] [http://www.pain.bayer.com/treatment/asa\\_work\\_en.html](http://www.pain.bayer.com/treatment/asa_work_en.html)
- [36] [http://www.bayeraspirin.com/pain/asp\\_pain.htm](http://www.bayeraspirin.com/pain/asp_pain.htm)
- [37] <http://en.wikipedia.org/wiki/Ibuprofen>
- [38] <http://tr.wikipedia.org/wiki/Antibiyotik>
- [39] Kemicetine Süksinat.  
<http://www.deva.com.tr/urunler.asp?UID=288>
- [40] <http://en.wikipedia.org/wiki/Chloramphenicol>
- [41] [http://www.pfizer.com.tr/uploads/documents\\_d/20060215111049.pdf](http://www.pfizer.com.tr/uploads/documents_d/20060215111049.pdf)
- [42] <http://www.woodrow.org/teachers/chemistry/institutes/1988/system.html>
- [43] **Barba, I.I., Martinez, A., Doadrio, A.L., Pariente, J.P. and Regi, M.V.**, 2005. Release evaluation of drugs from ordered three-dimensional silica structures, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **26**, 365-373.
- [44] **Rozada, F., Otero, M., Para, J.B., Moran, A. and Garcia, A.I.**, 2005. Producing adsorbents from sewage sludge and discarded tyres characterization and utilization for the removal of pollutants from water, *Chemical Engineering Journal*, **114**, 161-169.
- [45] **Franeta, J.T., Agbaba, D., Eric, S., Pavkov, S., Aleksic, M. and Vladimirov, S.**, 2002. HPLC assay of acetyl salicylic acid,



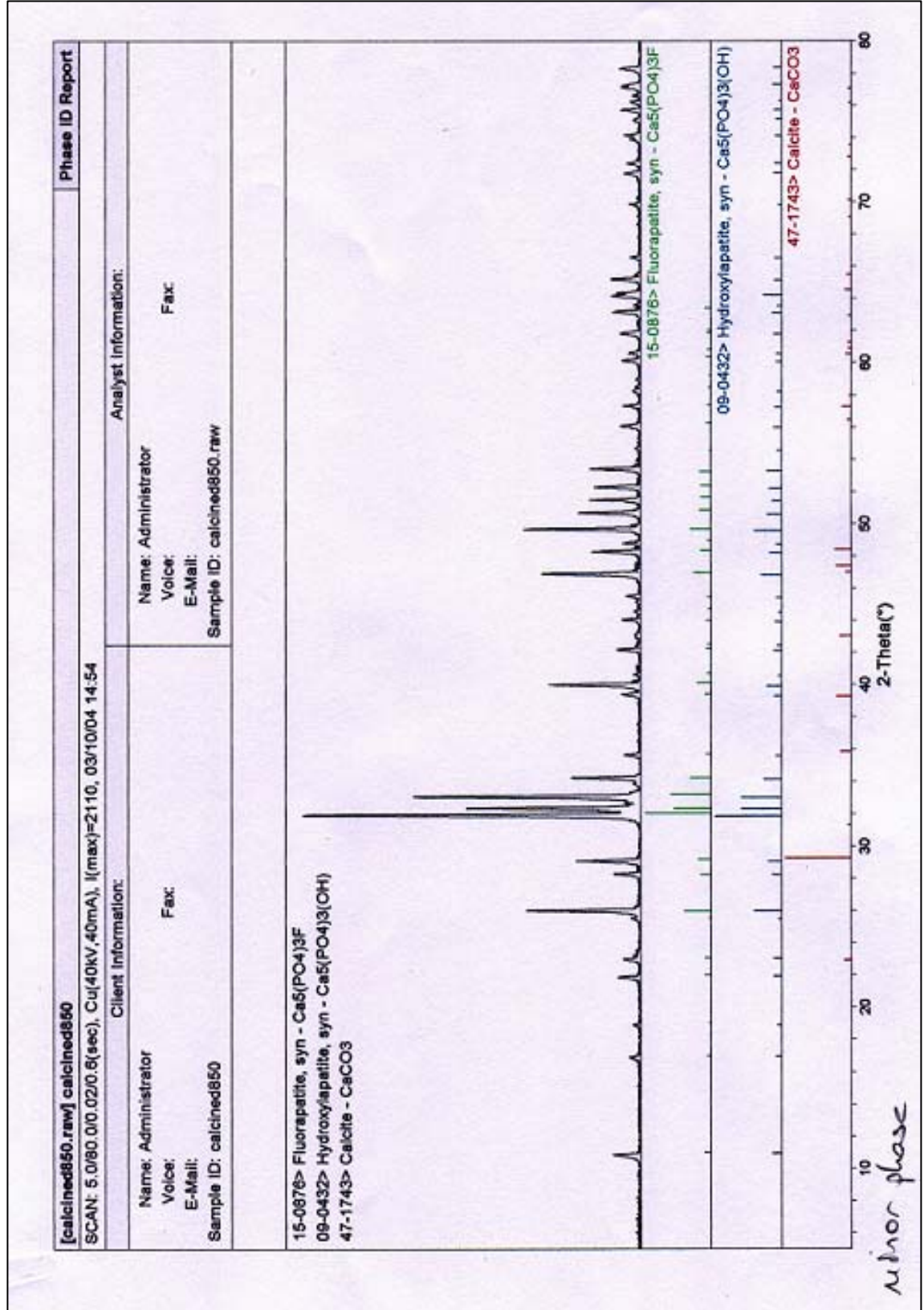
paracetamol, caffeine and phenobarbital in tablets, *Il Farmaco*, **57**, 709-713.

- [46] **Vinas, P., Balsalobre, N. and Cordoba, M.**, 2006. Determination of chloramphenicol residues in animal feeds by liquid chromatography with photo-diode array detection, *Analytica Chimica Acta*, **558**, 11-15.
- [47] **Palazzo, B., Sidoti, M.C., Roveri, N. Tampieri, A., Sandri, M., Bertolazzi, L., Galbusera, F., Dubini, G., Vena, P. and Contro, R.**, 2005. Controlled drug delivery from porous hydroxyapatite grafts: An experimental And theoretical approach, *Materials Science and Engineering*, **25**, 207-213.
- [48] **Pajchel, G. and Tyski, S.**, 2002. Application of micellar electrokinetic chromatography to the determination of Sultamicilin in oral pharmaceutical preparations, *Journal of Chromatography*, **979**, 315-321.
- [49] **İpekoğlu, M.**, 2004. Effects of particle size and sintering parameters on the mechanical properties of hydroxyapatite, *Doktora Tezi*, Boğaziçi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [50] **Shikinami, Y. and Okuno, M.**, 1999. Bioresorbable devices made of forged composites of hydroxyapatite (HA) particles and poly-L-lactide (PLLA): Part I. Basic characteristics, *Biomaterials*, **20**, 859-877
- [51] **İpekoğlu, M., Gören, Ş., İpek, M., Gümüşpala, S. ve Altuntaş, S.**, 2003. Hidroksiapatit üretiminde farklı yöntemlerin karşılaştırılması, Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı, BİYOMUT, Boğaziçi Üniversitesi, İstanbul, 27-29 Mayıs.
- [52] **Ommaty, R.**, 2006. Vademecum Modern İlaç Rehberi+ATC Index, 29. Baskı, Ankara.

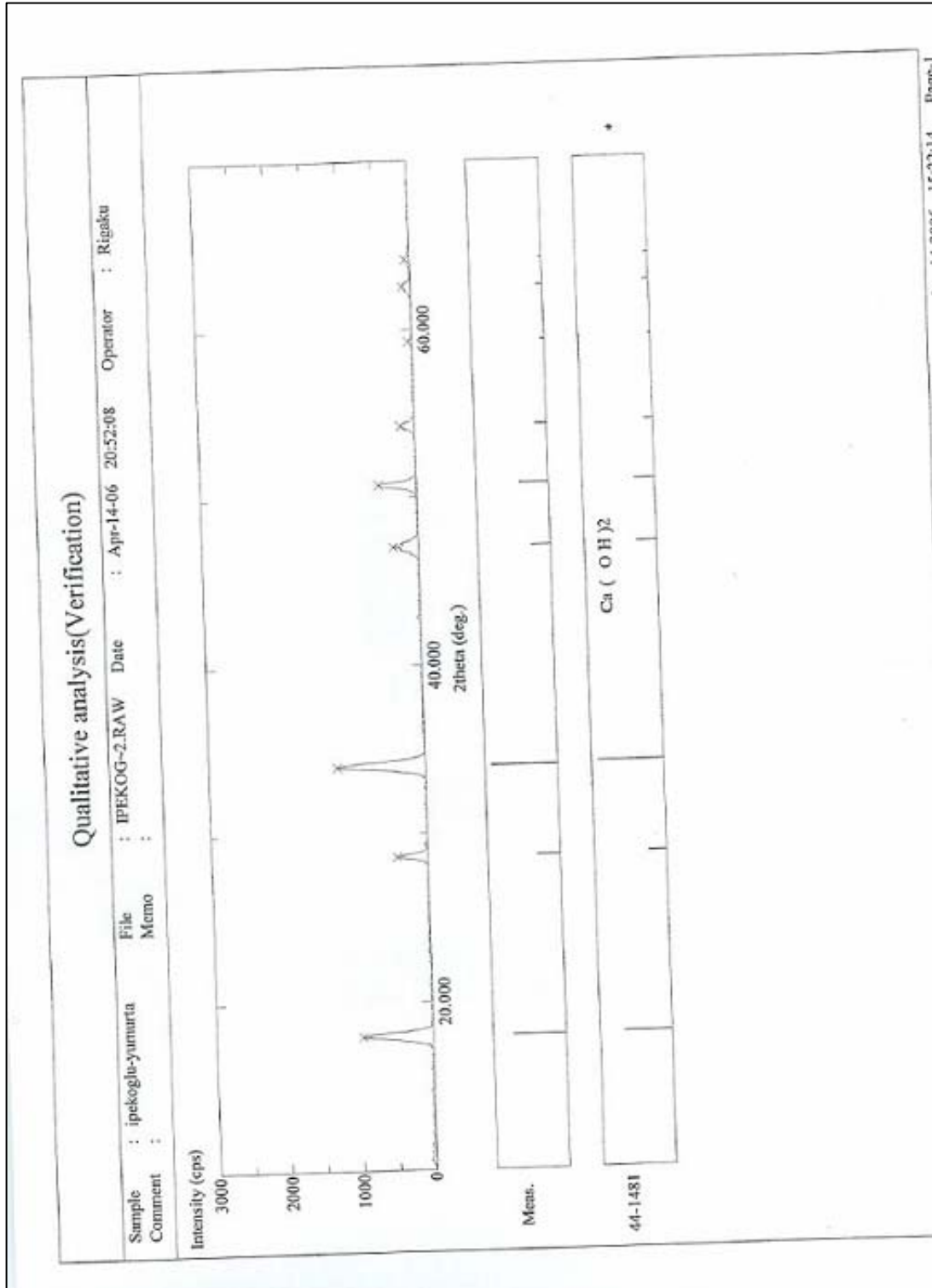
# **EKLER**

## EK A. Deneylerde kullanılan adsorbentler için X-Ray Spektrumları

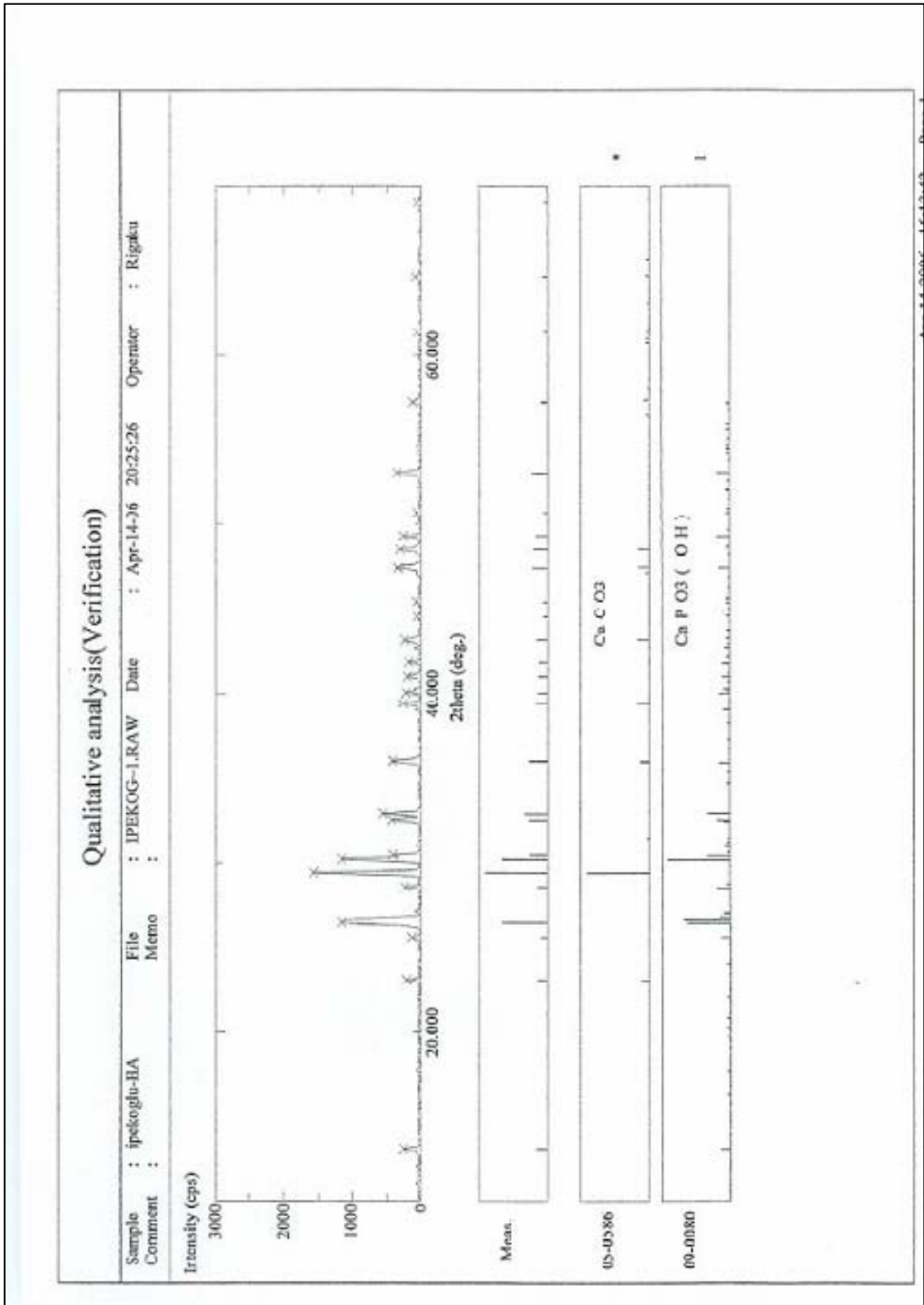
**Tablo A.1.** Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatit için X-Ray Spektrumu



**Tablo A.2.** Yumurta kabuğundan elde edilen kalsiyum esaslı adsorbent için X-Ray Spektrumu



**Tablo A.3.** Sentetik hidroksiapatit için X-Ray Spektrumu



**EK B.** Deneyleerde kullanılan adsorbentlere ait sayısal veriler**Tablo B.1.** Hayvan kemiğinden elde edilen doğal hidroksiapatite ait sayısal veriler

Multipoint BET, pore volume and pore size data prior and after 6 hours of grinding

	Prior to Grinding	After 6 Hours of Grinding
Surface Area (m <sup>2</sup> /g)		
Multipoint BET	3.451	66.920
BJH method cum. ads.	2.995	76.920
BJH method cum. des.	3.216	80.210
DH method cum. ads.	3.057	78.500
DH method cum. des.	3.284	81.860
t-method	3.451	66.920
Pore Volume (cc/g)		
BJH method cum. ads.	0.005131	0.131700
BJH method cum. des.	0.005195	0.138500
DH method cum. ads.	0.005041	0.129400
DH method cum. des.	0.005107	0.136100
HK method cum.	0.002624	0.330200
SF method cum.	0.002698	0.349100
Pore Size ( $\text{\AA}$ )		
BJH method cum. ads.	16.130	16.280
BJH method cum. des.	18.010	18.220
DH method cum. ads.	16.130	16.280
DH method cum. des.	18.010	18.220
DA method cum.	9.100	9.600
HK method cum.	8.981	9.012
SF method cum.	15.730	15.780

**Tablo B.2.** Yumurta kabuğundan elde edilen kalsiyum esaslı adsorbente ait sayısal veriler

for HOVA instruments ©1994-2003, Quantachrome Instruments version 2.1	
<b>Adsorbate</b>	
<b>Thermal Transpiration:</b> off	<b>Eff. mol. diameter (D):</b> 3.5400 μ
<b>Nitrogen</b>	<b>Temperature</b> 77.350K
<b>Molecular Wt.:</b> 28.013 g/mol	<b>Cross Section:</b> 16.200 Å <sup>2</sup> /mol
	<b>Liquid Density:</b> 0.806 g/cc
<b>Relative Pressure</b> P/Po	<b>Volume @STP</b> cc/g
4.51830e-02	0.8416
7.16770e-02	0.9249
9.82080e-02	0.9831
1.48134e-01	1.0846
1.97853e-01	1.1871
2.47816e-01	1.2893
2.97685e-01	1.3921
	<b>1 / [ W((Po,P) - 1) ]</b>
	4.4987e+01
	6.6795e+01
	8.8637e+01
	1.2828e+02
	1.6624e+02
	2.0446e+02
	2.4362e+02
	<b>BET summary</b>
	<b>Slope =</b> 783.458
	<b>Intercept =</b> 1.087e+01
	<b>Correlation coefficient, r =</b> 0.999825
	<b>C constant =</b> 73.1
	<b>Surface Area =</b> 4.38 m <sup>2</sup> /g

**Tablo B.3.** Sentetik hidroksiapatite ait sayısal veriler

Quantachrome NovaWin2 - Data Acquisition and Reduction for NOVA instruments ©1994-2003, Quantachrome Instruments version 2.1			
<b>Adsorbate</b>	Thermal Transpiration: off	Eff. mol. diameter (D): 3.5400 Å	Eff. cell stem diam. (d): 4.0000 mm
	Nitrogen	Temperature 77.350K	Liquid Density: 0.808 g/cc
	Molecular Wt.: 28.013 g/mol	Cross Section: 16.200 Å/mol	
	<b>Relative Pressure</b>	<b>Volume@STP</b>	<b>1 / [ W/(P<sub>o</sub>P) - 1 ]</b>
	P/P <sub>o</sub>	cc/g	
	4.77810e-02	0.5805	6.9164e+01
	7.20750e-02	0.6586	9.4367e+01
	9.64270e-02	0.7405	1.1530e+02
	1.48639e-01	0.9130	1.5300e+02
	1.99491e-01	1.0772	1.8510e+02
	2.50030e-01	1.2392	2.1526e+02
	2.95236e-01	1.3833	2.4230e+02
<b>BET summary</b>			
	Slope =	684.980	
	Intercept =	4.491e+01	
	Correlation coefficient, r =	0.996627	
	C constant =	16.3	
	Surface Area =	4.77 m <sup>2</sup> /g	



## EK C. Deneylerde kullanılan ilaç aktif maddelerine ait bilgiler

Antineoplastiklerle birlikte kullanımı, renal toksisite, bronkospazm ve hipotansiyonu artırabilir. Siklosporin A ile artan nefrotoksisite görülebilir. Dijital glikozitleriyle hipokalemi ve dijital toksisitesi görülebilir. Flusitazimle birlikte kullanıldığında, flusitazimin toksisitesi artabilir. Ketokonazol, mikonazol, klotrimazol ve flukonazol gibi imidazollerle antagonizma rapor edilmiştir. Lökosit transfüzyonu ile birlikte uygulanmamalıdır. Renal toksisite özelliği taşıyan diğer preparatlara birlikte kullanılmamalıdır. Kesin gerekli görülmedikçe gebelerde ve süt veren annelerde kullanılmamalıdır. Enfüzyon için sadece şekerli çözeltilerden yararlanılmalıdır. SF solüsyonları, diğer ilaçlar ve elektrolitlerle karıştırılmamalıdır. Preparat 2-8°C'de saklanmalıdır. Titreme, ateş, serum kreatininde artış, bulantı, hipotansiyon, solunum yetersizliği, kusma, sepsis, baş ağrısı, hipertansiyon, hipokalemi, renal yetersizlik, anemi, trombositopeni, kızamık ve göğüs ağrısı gibi yan etkiler görülebilir.

T.Ş. Ampicilil flakon: 1 flakonluk ambalajlarda.

Ait. **Abelcet** (100 mg/1 flakon); **Ambisome** (50 mg/1 flakon); **Fungizone** (50 mg/1 flakon);

Not: Bu ilaçlar, her ne kadar kimyasal yapı bakımından benzer iseler de endikasyon, farmakokinetik, molekül yapısı ve üretim teknoloji bakımından birbirinden farklılık göstermektedirler.

**AMPİSİD Film tablet 375 mg** (Mustafa Nevzat)  
**AMPİSİD Film tablet 750 mg**  
**AMPİSİD Süspansiyon**  
**AMPİSİD-İM Enjektabl 0.25 g**  
**AMPİSİD-İM Enjektabl 0.5 g**  
**AMPİSİD-İM Enjektabl 1 g**  
**AMPİSİD-İM/İV Enjektabl 0.25 g**  
**AMPİSİD-İM/İV Enjektabl 0.5 g**  
**AMPİSİD-İM/İV Enjektabl 1 g**

	süsp.	tablet	flakon
Sodyum sulbactam.....	---	---	125-250-500mg
Sodyum ampisilin.....	---	---	250-500-1000mg
Lidocaine.....	---	---	%0.5
Sultamicilin.....	250mg/5ml	375-750mg	---

End. Antibakteriyel etkilidir. Duyarlı bakterilerin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile gonore, bakteriyel septisemi ve menenjitte etkilidir. Operatif kontaminasyonlarda profilaksi amacıyla da kullanılabilir.

Doz. Günlük doz oral yolla erişkinlerde 2x1-2 tablet, çocuklarda 25-50 mg/kg ve İV veya İM yolla erişkinlerde 3-4x1.5-3 g ve çocuklarda 150 mg/kg (50 mg sulbactam ve 100 mg ampisilin)'dir. Ayakta tedavi gören hafif ve orta dereceli enfeksiyonu hastalarda günlük doz 12 saat aralı ile uygulanabilir. Perioperatif profilakside, anestezi başlangıcında 1.5-3 g uygulanır. Preparatın lidokainli İM formu sadece ağrıya zerk edilebilir. Damar içine uygulanmamalıdır.

Dik. Penisilin ve sefalosporinlere hipersensitivitesi olanlarda kontrendikedir. Tedavi sırasında alerjik reaksiyon oluşması tedavinin durdurulmasını gerektirir. Kesin gerekli görülmedikçe gebelerde ve emzirenlerde kullanılmamalıdır. Süperenfeksiyona karşı dikkatli olunmalıdır. Uzun süreli tedavilerde renal, hepatic ve hematopoetik sistemler dahil olmak üzere organ sistem disfonksiyonu yönünden periyodik kontroller yapılmalıdır. Akut ektim romatizması veya glomerulonefriti önlemek amacıyla hemolitik streptokoklara bağlı enfeksiyonların tedavisine en az 10 gün devam ettirilmelidir. İV uygulamalarda en az 3 dakika ve daha büyük infüzyonlarda 15-30 dakika süreli enfüzyon yapılmalıdır. Yeni doğanlarda doz 12 saat aralı uygulan-

malıdır. Diyare, bulantı, karın ağrısı, epigastrik rahatsızlık, kusma, deri döküntüsü, kaşıntı, sedasyon ve halsizlik gibi yan etkiler görülebilir.

T.Ş. **Ampisid 375 mg tablet**: 10 tabletlik ambalajlarda. 15,88 YTL (15/07/2005) 8699541092203 **Ampisid 750 mg tablet**: 10 tabletlik ambalajlarda. 27,10 YTL (15/07/2005) 8699541091909 **Ampisid 250 mg süspansiyon**: 40 ml'lik şişelerde. 8,53 YTL (15/07/2005) 8699541280815 **Ampisid 250 mg süspansiyon**: 70 ml'lik şişelerde. 14,96 YTL (15/07/2005) 8699541280808 **Ampisid-İM 250 mg flakon**: 1 flakonluk ambalajlarda. 2,50 YTL (15/07/2005) 8699541272018 **Ampisid-İM/İV 250 mg flakon**: 1 flakonluk ambalajlarda. 2,50 YTL (15/07/2005) 8699541272001 **Ampisid-İM 500 mg flakon**: 1 flakonluk ambalajlarda. 3,41 YTL (15/07/2005) 8699541272117 **Ampisid-İM/İV 500 mg flakon**: 1 flakonluk ambalajlarda. 3,41 YTL (15/07/2005) 8699541272100 **Ampisid-İM 1 g flakon**: 1 flakonluk ambalajlarda. 5,67 YTL (15/07/2005) 8699541272216 **Ampisid-İM/İV 1g flakon**: 1 flakonluk ambalajlarda. 5,67 YTL (15/07/2005) 8699541272209

Eğd. **Ampisid film tablet 375 mg**: Alfacid; Combicid; Duobac; Duobaktam; Duodid; Sulcid; Sultamat; Sultibac; Sultasid. **Ampisid film tablet 750 mg**: Alfacid; Combicid; Duobaktam; Sultasid; Sulcid; Sultamat. **Ampisid süspansiyon 250 mg/40 ml**: Alfacid; Combicid; Duodid; Duobac; Duobaktam; Sulcid; Sultasid; Sultibac; Sultamat. **Ampisid süspansiyon 250 mg/70 ml**: Alfacid; Combicid; Duodid; Duobac; Duobaktam; Sulcid; Sultasid; Sultibac; Sultamat. **Ampisid İM flakon 0.25 g**: Alfacid; Combicid; Duodid; Duobac; Duobaktam; Sulcid; Sultibac; Subaksit. **Ampisid İM flakon 0.5 g**: Alfacid; Combicid; Duodid; Duobac; Duobaktam; Sulcid; Sultibac; Subaksit. **Ampisid İM flakon 1 g**: Alfacid; Combicid; Duodid; Duobac; Duobaktam; Sulcid; Sultibac; Sultasid; Sultibac; Subaksit. **Ampisid İM/İV flakon 0.25 g**: Alfacid; Combicid; Duodid; Duobac; Duobaktam; Sulcid; Sultibac; Subaksit. **Ampisid İM/İV flakon 0.5 g**: Alfacid; Combicid; Duodid; Duobac; Duobaktam; Sulcid; Duobac; Sultibac; Subaksit. **Ampisid İM/İV flakon 1 g**: Alfacid; Combicid; Duodid; Duobac; Duobaktam; Sulcid; Duobac; Sultibac; Subaksit.

**AMPİSİNA Tablet 1 g** (Mustafa Nevzat)  
**AMPİSİNA Kapsül 250 mg**  
**AMPİSİNA Kapsül 500 mg**  
**AMPİSİNA Flakon 250 mg**  
**AMPİSİNA Flakon 500 mg**  
**AMPİSİNA Flakon 1000 mg**  
**AMPİSİNA Süspansiyon 125 mg**  
**AMPİSİNA Süspansiyon 250 mg**

	tablet	flakon	kapsül	süspansiyon
Ampicilin.....	1 g	0.25-0.5-1 g	250-500 mg	125-250 mg/5ml

End. Antibakteriyel etkilidir. Duyarlı bakterilerin neden olduğu bronşit, pnömöni, septik anjri, farejit, tonsillit, larenjit, orta kulak iltihabı, enterit, basill dizanteri, piyelonefrit, prostatit, sistit, orzipel, sellülit, lenfadenit, piyodermi ve yara enfeksiyonlarında etkilidir.

Doz. Erişkinlerde günlük doz 4x1000 mg'dir. Bakteriyel menenjit ve endokardit gibi şiddetli vakalarda günlük doz 8-16 g'a kadar çıkarılabilir. Çocuklarda günlük doz 100-200 mg/kg hesabıyla 4 eşit kısımda uygulanır.

Dik. Penisiline karşı aşırı duyarlı kişilerde kullanılmamalıdır. Aşırı doz kullanımında böbrek, karaciğer ve hematopoetik sistemler kontrol edilmelidir. Penisilnaz salgılayan patojenlere karşı etkilidir. Süper enfeksiyona karşı dikkatli olunmalıdır. Gıbet, stomatit, bulantı, kusma, enterokolit, diyare, dilt kızamığı ve dermatit gibi yan etkiler görülebilir. Gebelerde kullanılmaması önerilmektedir.

T.Ş. **Ampisina kapsül 250 mg**: 16 kapsüllük ambalajlarda. 3.280.000 TL (15/07/2005) 86995411150200 **Ampisina kapsül 500 mg**: 16 kapsüllük ambalaj-

**Doz. Film tablet:** Erişkinlerde önerilen günlük doz 2x1-2 tablettir. 30 kg'dan ağır çocuklarda erişkin dozu kullanılır. Tedavi süresi normalde 5-14 gündür. Tedavi, ateş düştükten ve diğer belirtiler kaybolduktan 48 saat sonra kadar devam edilmelidir. Komplikasyonsuz gonorede tek doz halinde 6 tablet (2,25 g) 1g probenesisid ile birlikte uygulanır. **Süspansiyon:** Erişkinlerde önerilen doz günde 2 defa 375-750 mg'dır. 30kg'dan hafif çocuklarda enfeksiyonun ciddiyetine göre günde 2 defada kullanılmak üzere 25-50 mg/kg/gün uygulanır. 30 kg'ın üzerindeki çocuklarda erişkin dozu kullanılır. Tedavi süresi normalde 5-14 gündür. Tedaviye ateş düştükten ve diğer belirtiler kaybolduktan 48 saat sonra kadar devam edilmelidir. Akut eklem romatizması ve glomerulonefriti önlemek amacıyla hemolitik streptokoklara bağlı enfeksiyonlarda tedavi en az 10 gün sürdürülmelidir. **Flakon:** Renal fonksiyonu normal olan erişkinlerde günlük doz 1,5 g (1000 mg ampisilin+500 mg sulbaktam) ile 12g (8 g ampisilin+4 g sulbaktam) arasındadır. Sulbaktamın max. günlük dozu 4 g'dır. Günlük dozlar genellikle 6-8 saatlik aralıklarla uygulanır. Şiddetli olmayan enfeksiyonlarda 12 saatte bir uygulanır. Günlük doz, hafif enfeksiyonlarda 1,5-3 g; orta dereceli enfeksiyonlarda 6 g'a kadar ve şiddetli enfeksiyonlarda 12 g'a kadardır. Çocuklarda ve bebeklerde 150mg/kg/gün (100 mg ampisilin+ 50 mg sulbaktam) uygulanır. Renal yalmazlığı olanlarda uygulanacak doz kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır. Profilaktik amaçla anestezinin başlangıcında 1,5-3 g uygulanır.

**Dik.** Penisilinlere alerjisi olanlarda kontrendikedir. Oluşabilecek aşırı duyarlılık reaksiyonlarına karşı dikkatli olunmalıdır. Uzun süreli tedavilerde mantarlar dahil duyarlı olmayan mikroorganizmanın aşırı üremesi söz konusu olabilir. Uzun süreli tedavilerde, renal, hepatik ve hematopoetik sistemler periyodik aralıklarla kontrol edilmelidir. Kesin gerekli görülmedikçe gebelerde ve süt veren annelerde kullanılmamalıdır. Oluşabilecek psödomembranöz kolite karşı dikkatli olunmalıdır. Allopurinol ile birlikte kullanıldığında deri döküntüsü insidansı artabilir. Antikoagülanlarla etkileşebilir. Kloramfenikol, eritromisin, sulfonamid ve tetrakisiklin gibi bakteriyostatik ilaçlarla etkileşebilir. Oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir. Probenesisid, ampisilin ve sulbaktamın renal tübül sekresiyonunu azaltır. Aminoglikozidlerle aynı enjektörde uygulanmamalıdır. Metotreksatin toksisitesini artırabilir. Diyare, bulantı, kusma, epigastrik rahatsızlık, alerjik belirtiler, karaciğer transaminazlarında yükselme, anemi ve trombositopeni gibi yan etkiler görülebilir.

**T.Ş. Duocid tablet 375 mg:** 10 tabletlik ambalajlarda. 14,69 YTL (7/11/2005) 8699532090744 **Duocid pediatrik oral süspansiyon:** 40 ml'lik ambalajlarda. 7,74 YTL (7/11/2005) 8699532281265 **Duocid oral süspansiyon:** 70 ml'lik şişelerde. 13,54 YTL (7/11/2005) 8699532280985 **Duocid-IM flakon 0,25 g:** 1 flakonluk ambalajlarda. 2,85 YTL (7/11/2005) 8699532270351 **Duocid-IM flakon 0,5 g:** 1 flakonluk ambalajlarda. 3,89 YTL (7/11/2005) 8699532270368 **Duocid-IM flakon 1 g:** 1 flakonluk ambalajlarda. 6,47 YTL (7/11/2005) 8699532270375 **Duocid-IM/IV flakon 0,25 g:** 1 flakonluk ambalajlarda. 2,85 YTL (7/11/2005) 8699532270801 **Duocid-IM/IV flakon 0,5 g:** 1 flakonluk ambalajlarda. 3,89 YTL (7/11/2005) 8699532270818 **Duocid-IM/IV flakon 1 g:** 1 flakonluk ambalajlarda. 6,47 YTL (7/11/2005) 8699532270825

**Eşd. Duocid tablet 375 mg:** Alfasiid; Ampisid; Combicid; Duobak; Duobaktam; Nobecid; Sulcid; Sultamat; Sultibac; Sultasid. **Duocid pediatrik süspansiyon 40 ml:** Alfasiid; Ampisid; Combicid; Nobecid; Duobak; Duobaktam; Sulcid; Sultamat; Sultibac; Sultasid. **Duocid süspansiyon 70 ml:** Alfasiid; Ampisid; Combicid; Duobak; Duobaktam; Nobecid; Sulcid; Sultamat; Sultibac; Sultasid. **Duocid-IM flakon 250 mg:** Alfasiid; Ampisid; Combicid; Duobak; Duobaktam; Nobecid; Sulbaksit; Sulcid; Sultasid; Sultibac. **Duocid-IM flakon 500 mg:** Alfasiid; Ampisid; Combicid; Duobak; Duobaktam; Nobecid; Sulbaksit; Sulcid; Sultasid; Sultibac. **Duocid-IM/IV flakon 250 mg:** Alfasiid; Ampisid; Combicid; Duobak; Duobaktam; Nobecid; Sulbaksit; Sulcid; Sultasid; Sultibac. **Duocid-IM/IV flakon 500 mg:** Alfasiid; Ampisid; Combicid; Duobak;

Duobaktam; Nobecid; Sulbaksit; Sulcid; Sultasid; Sultibac. **Duocid-IM/IV flakon 1 g:** Alfasiid; Ampisid; Combicid; Duobak; Duobaktam; Nobecid; Sulbaksit; Sulcid; Sultasid; Sultibac.

## DUODERM Solüsyon

(Orva)

Salicylic acid..... 167 mg/g  
Lactic acid..... 167 mg/g

**End.** Nasır ve siğil tedavisinde kullanılır.

**Doz.** Uygulama öncesi nasırlı veya siğilli bölge 5 dakika süreyle sıcak suda tutulur. Temiz havlu ile kurutulur. Çevredeki normal deri ile temas ettirmeden ince bir tabaka halinde uygulanır. Nasır tedavisinde günde 2 kez, siğil tedavisinde günde 1 kez kullanılır. Uygulama alanı istenirse flaster ile kapatılabilir. Tedavi süresi genellikle 6-12 haftadır.

**Dik.** Beniere ve tıyü siğillere uygulanmamalıdır. Dolaşım bozukluğu olanlarda ve şeker hastalarında kullanılmamalıdır. Göz ve mukoza ile temas ettirilmemelidir. Aşırı irritasyon görülürse kullanıma ara verilmelidir.

**T.Ş. Duoderm solüsyon:** 15 g'lık cam şişelerde. 4,02 YTL (7/11/2005) 8699561650025

## DUOVEL Film tablet 20 mg

(Sanovel)

## DUOVEL Film tablet 40 mg

Famotidine..... 20-40 mg

**End.** H<sub>2</sub> reseptör antagonistidir. Duodenal ülser, benign gastrik ülser, Zollinger-Ellison sendromu, hiperasidite ve nöks eden duodenal ülerde endikedir.

**Doz.** Duodenal ülser tedavisinde başlangıçta gece yatmadan önce 40 mg'lık tablet 4-8 hafta ve daha sonra 20 mg'lık tablet 6 ay süreyle kullanılır. Benign mide ülserinde günlük doz gece yatmadan önce 4-6 hafta kullanılan 40 mg'dır. Zollinger-Ellison sendromunda başlangıçta 4x20 mg ve daha sonra artırılan dozlar kullanılır.

**Dik.** Etkin maddeye duyarlılık durumunda kontrendikedir. Tedavi öncesi ülserin malign olup olmadığı araştırılmalıdır. Baş ağrısı, baş dönmesi, diyare, bulantı, iştahsızlık ve flatulans gibi yan etkiler görülebilir.

**T.Ş. Duovel film tablet 20 mg:** 60 tabletlik ambalajlarda. 5,38 YTL (7/11/2005) 8699536090023 **Duovel film tablet 40 mg:** 30 tabletlik ambalajlarda. 5,38 YTL (7/11/2005) 8699536090030 **Duovel film tablet 40 mg:** 60 tabletlik ambalajlarda. 9,96 YTL (7/11/2005) 8699536090047

**Eşd. Duovel 20 mg/60 tablet:** Famec; Fagastri; Famodin; Famogast; Famoser; Famotsan; Gastrolam; Nevolam. **Duovel 40 mg/30 tablet:** Famec; Famo; Famodin; Famogast; Famoser; Famotap; Famotsan; Gasterol; Gastifam; Gastover; Gastrolam; Gastrosidin; Neotap; Nevolam; Notidin; Pepdif; Peptifam. **Duovel 40 mg/60 tablet:** Famodin; Famolep; Famotsan; Gastifam; Gastover.

## DUOVİSC Viskoelastik Sistem

(Alcon)

**Duovisc:** Provisc (%1 sodyum hyaluronat) ve Viscoat (%4 sodyum kondroitin sülfat + %3 sodyum hyaluronat) kombinasyonundan oluşan bir preparattır.

**End.** Katarakt operasyonu sırasında 2 ayın viskoelastik materyalin özel görev oluşturması için ayrı ayrı veya ardışık olarak kullanılabileceği farklı fizikokimyasal özellik vermek için tasarlanmıştır. Viscoat'ın doku koruyucu özelliği nedeniyle ön segment cerrahisinin ilk fazlarında yararlanır Provisc ise ön segment cerrahisinin daha sonraki fazlarında kullanılır.

**Uygulama:** Viscoat, kapsülotomiden önce ön kamara içine uygulanır. Lens yerleştirilmeden önce Viscoat verimesi kornea endotelinde ek bir koruma sağlar. Ek

(Coombs testi, idrarla glükoz vb.) Böbrek yetmezliği olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. Beta tedavisinde tedavi süresi en az 10 gündür. Süperenfeksiyona karşı dikkatli olunmalıdır.

T.Ş. **Kefsid kapsül 250 mg:** 16 kapsüllük blister ambalajlarda. 16,82 YTL (7/11/2005) 8699517150111 **Kefsid kapsül 500 mg:** 12 kapsüllük blister ambalajlarda. 22,13 YTL (7/11/2005) 8699517150128 **Kefsid süspansiyon 125 mg:** 100 ml'lik şişelerde. 13,64 YTL (7/11/2005) 8699517280719 **Kefsid süspansiyon 250 mg:** 100 ml'lik şişelerde. 22,29 YTL (7/11/2005) 8699517280726

Eşd: **Kefsid kapsül 250 mg:** Losetar. **Kefsid kapsül 500 mg:** Losetar. **Kefsid süspansiyon 125 mg:** Ceclor; Losetar. **Kefsid süspansiyon 250 mg:** Ceclor; Losetar.

Alt. Ceclor-MR (375-750 mg/10 kapsül).

## KEMİCETİNE Ovül (Carlo Erba)

### KEMİCETİNE Kapsül

### KEMİCETİNE Göz pomadı

### KEMİCETİNE Süspansiyon

### KEMİCETİNE-Süksinat Flakon

	kapsül-ovül	flakon	süsp.	göz pom.
Chloramphenicol	250 mg	1 g	125 mg/5ml	%1

End. Antibakteriyel etkilidir. Preparat formuna uygun olarak tifo, enterokolit, menenjit, kolera, sepsisemi, lenfoglolanoma inguinale, postoperatif enfeksiyonlar, pnömöni, bronkopnömoni, safra yolları ve kesesi iltihapları, piyogen dermatitler, folikülit, fonkül, panaris, entrişel, intertrigo, impetigo, vajinit, vulvo vajinit, serviko vajinit, korjonktivit, keratit, keratokorjonktivit, indoskit, episklerit, trahom, blefarit, blefarokorjonktivit, hor deolum, dakriosistit, enfekte yaralar ve Herpes tedavisinde etkilidir.

Doz. Pomad: Günde 1-2 defa hasta bölgeye uygulanır. Ovül: Her gün veya gün aşırı bir adet gece yatarken uygulanır. Uygulamalara 10 gün devam edilir. Diğer preparat şekillerinde günlük doz 50 mg/kg'dır. Bu doz 4 eşit kısımda uygulanır. Gereğinde 100 mg/kg uygulanabilir, ancak bu süre kısa tutulmalıdır. Yeni doğan çocuklarda 25mg/kg ve 15 günlükten daha büyük olan çocuklarda 50mg/kg hesabıyla uygulanır.

Dik. Uzun süre ve aşırı dozda kullanılmamalıdır. Aplastik anemiye neden olabilir. Etkin maddeye aşırı duyarlı kişilerde, kemik iliği fonksiyonunu bozabilecek ilaçlarla birlikte renal veya hepatic fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, gebelerde ve süt çocuklarında kullanılmamalıdır. Normal soğuk algınlığında ve profilaktik amaçla kullanılmaması önerilmektedir. Tedavi sırasında gerekli kan kontrolleri yapılmalıdır.

T.Ş. **Kemicetine ovül:** 6 ovüllük ambalajlarda. 5,47 YTL (7/11/2005) 8699524900129 **Kemicetine göz pomadı:** 5 g'lık tüplerde. 2,38 YTL (7/11/2005) 8699524440113 **Kemicetine kapsül:** 24 kapsüllük blister ambalajlarda. 5,57 YTL (7/11/2005) 8699524150043 **Kemicetine süspansiyon:** 100 ml'lik şişelerde. 4,63 YTL (7/11/2005) 8699524700095 **Kemicetine flakon:** 1 flakonluk ambalajlarda. 3,91 YTL (7/11/2005) 8699524790058

Eşd. **Kemicetine flakon:** Klorasüksinat.

## KEMOPRİM Tablet (İ.E Ulagay)

### KEMOPRİM Fort Tablet

### KEMOPRİM Süspansiyon

	süspansiyon	tablet	fort tablet
Trimethoprim	40 mg	80 mg	160 mg
Sulfamethoxazole	200 mg/5 ml	400 mg	800 mg

End. Antibakteriyel etkilidir. Duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu akut ve

kronik bronşit, tonsillit, sinüzit, farenjit, Pneumocystis carinii pnömöni ve otitis media gibi solunum yolu enfeksiyonları; sistit, piyelit, piyelonefrit, üretrit ve prostatit gibi ürogenital sistem enfeksiyonları; piyodermi, fonkül, enfekte yara ve abses gibi deri ve yumuşak doku enfeksiyonları; tifo, paratif, basill dizanteri ve kolera gibi gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının tedavisinde etkilidir.

Doz. **Tablet:** Günlük doz erişkinlerde ve 12 yaşından büyük çocuklarda 12 saat arayla olmak üzere 2x2 tablettir. Tedavi süresi idrar yolu enfeksiyonlarında 10-14 gün, kronik bronşitte 14 gün ve şişelozda 5 gündür. Pneumocystis carinii pnömöniğinde 14 gün süreyle 20 mg/kg trimetoprim ve 100 mg/kg sülfametoksazol her 6 saate bir olmak üzere 4 eşit doza bölünerek kullanılır. Renal yetmezliği olanlarda uygulanacak doz azaltılmalıdır. Tabletler yemeklerden sonra bol suya uygulanmalıdır. Tabletler yemeklerden sonra bol suya kullanılmamalıdır. **Süspansiyon:** Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarında 10 gün ve şişelozda 5 gün süreyle 8 mg/kg trimetoprim ve 40 mg/kg sülfametoksazol 12 saate bir olmak üzere 2 eşit doza bölünerek kullanılır. **Fort tablet:** Günlük doz erişkinlerde ve 12 yaşından büyük çocuklarda 12 saat arayla olmak üzere 2x1 fort tablettir. Tedavi süresi idrar yolu enfeksiyonlarında 10-14 gün, kronik bronşitte 14 gün ve şişelozda 5 gündür. Pneumocystis carinii pnömöniğinde 14 gün süreyle 20 mg/kg trimetoprim ve 100 mg/kg sülfametoksazol her 6 saate bir olmak üzere 4 eşit doza bölünerek kullanılır. Renal yetmezliği olanlarda uygulanacak doz azaltılmalıdır. Tabletler yemeklerden sonra bol suya kullanılmamalıdır. **Süspansiyon:** Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarında 10 gün ve şişelozda 5 gün süreyle 8 mg/kg trimetoprim ve 40 mg/kg sülfametoksazol 12 saate bir olmak üzere 2 eşit doza bölünerek kullanılır. Renal yetmezliği olanlarda uygulanacak doz azaltılmalıdır. 2 ayıktan küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

Dik. Folat yetersizliğine bağlı megaloblastik anemisi olanlarda kontrendikedir. Streptokokal farenjit tedavisinde kullanılmamalıdır. Sülfonamid kullanan hastalarda aşırı duyarlılığa bağlı Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, agranülositoz, ani hepatic nekroz, aplastik anemi ve diğer kan bozuklukları görülebilir. Cilt reaksiyonları ortaya çıktığında ilaç kesilmelidir. Renal ve hepatic fonksiyon bozukluğu olanlarda ve asımlı olanlarda dikkatle kullanılmamalıdır. Glükoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda hemoliz görülebilir. Yaşlılarda, özellikle komplike durumlar söz konusu olduğunda yan etki insidansı artar. Tedavi sırasında hastanın bu şikâyeti önerilmelidir. Gebelik kategorisi C'dir. Plasentayı geçtiğinden ve anne sütüne salgılandığından gebelerde ve emziren annelerde kullanılmamalıdır. Başta tiiazidler olmak üzere diüretik kullanan hastalarda purpura ile birlikte trombositopeni riski artabilir. Kalp yetmezliği olanlarda diüretiklerle beraber kullanılmamalıdır. Varfarin alan hastalarda protrombin zamanını uzatabilir. Fenitoinin karaciğerde metabolize olmasını engelleyebilir. Sülfonamidler, metotreksat plazma proteinlerine bağlanma yerlerinden ayrılabilir. Antidiyabetik ajanlarla beraber kullanıldığında hiperglisemi riski artmaktadır. Siklosporin ile birlikte kullanıldığında renal fonksiyon bozukluğu görülebilir. Agranülositoz, anemi, aşırı duyarlılık reaksiyonları, trombositopeni, lökopeni, eozinofili, methemoglobinemi, hepsit, serum transaminazlarda ve bilirubinde artma, psödomembranoz kolik, stomatit, bulantı, kusma, diyare, kanı ağrısı, iştahsızlık, aseptik menenjit, konvülsiyon, ataksi, baş dönmesi, kulak çınlaması, antrajli ve miyalji gibi yan etkiler görülebilir.

T.Ş. **Kemoprım tablet:** 30 tabletlük blister ambalajlarda. 6,37 YTL (7/11/2005) 8699508010073 **Kemoprım Fort tablet:** 20 tabletlük blister ambalajlarda. 7,55 YTL (7/11/2005) 8699508010080 **Kemoprım süspansiyon:** 100 ml'lik şişelerde. 3,48 YTL (7/11/2005) 8699508700028

Eşd. **Kemoprım tablet:** Bactrim; Bakton; Cotriver; Metoprım; Seprin; Trimoks. **Kemoprım Fort tablet:** Bactrim; Bakton; Bibakrim; Cotriver; Metoprım; Seprin; Trifen; Trimoks. **Kemoprım süspansiyon:** Bactrim; Bakton; Bibakrim; Cotriver; Metoprım; Seprin; Trifen; Trimoks.

**NOBATEKS Supozituar**  
**NOBATEKS Film tablet**

(Nobel)

Tenoicam..... 20 mg

End. Analjezik, antipiretik ve antienflamatuar etkilidir. Romatoid artrit, osteoartrit, artroz, ankilozan spondilit, akut gut, tendinit, bursit, omuz periartriti, kalça periartriti, burkulma ve incinmelerde endikedir.

Doz. Günlük doz tek doz halinde 1 tablettir. Akut gutta ilk iki gün 2 tablet veya supozituar ve daha sonra 5 gün süreyle günde 1 tablet veya supozituardır.

Dik. Gastrit, gastrik ve duodenal ülser, renal yetmezlik, anestezi ve kanama riski yüksek olan hastalarda kontrendikedir. Salsilatlar, nonsteroid olmayan antienflamatuarlar, antioksidan ve antidiyabetikler ile birlikte kullanılmamalıdır. Gebelerde kullanılmamalıdır. Baş ağrısı, gastrajri, yanma, bulantı, diyare, konstipasyon, BUN ve kreatin artışı, kaşıntı ve karaciğer fonksiyon testleri sonuçlarını etkileme gibi yan etkiler görülebilir.

T.Ş. *Nobateks film tablet*: 10 film tabletlük blister ambalajlarda. 3,20 YTL (7/11/2005) 8699540091702 *Nobateks film tablet*: 30 film tabletlük blister ambalajlarda. 8,46 YTL (7/11/2005) 8699540091719 *Nobateks supozituar*: 10 supozituarlık ambalajlarda. 7,33 YTL (7/11/2005) 8699540890800

Eşd. *Nobateks 10 film tablet*: Antroksin; Oksamen; Romikam; Tenart; Tenoksan; Tenoktil; Tenox; Tilcofil; Tilko; Vienoks; Zikaral. *Nobateks 30 film tablet*: Oksamen; Romikam; Tenart; Tenoksan; Tenox; Tilko; Tilcofil; Vienoks; Zikaral. *Nobateks supozituar*: Tilcofil.

**NOBECİD Film tablet 375 mg**

(Nobel)

**NOBECİD Film tablet 750 mg**

**NOBECİD Süspansiyon 250 mg/5 ml**

**NOBECİD-İM Flakon 0.25 g**

**NOBECİD-İM Flakon 0.5 g**

**NOBECİD-İM Flakon 1 g**

**NOBECİD-İM/IV Flakon 0.25 g**

**NOBECİD-İM/IV Flakon 0.5 g**

**NOBECİD-İM/IV Flakon 1 g**

	ped. süsp.-süsp	tablet	flakon
Sodium subacetat.....	—	—	125-250-500 mg
Sodium ampisilin.....	—	—	250-500-1000 mg
Sultamisilin.....	250 mg/5 ml	—	—
Sultamisilin tosilat.....	—	375-750 mg	—

End. Antibakteriyel etkilidir. Duyarlı mikroorganizmaları neden olduğu solunum yolu, üriner sistem, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile gonore, bakteriyel septisemi, menenjit ve operatif kontaminasyonlarda da endikedir. Ayrıca periferik profilaksi amacıyla da kullanılabilir.

Doz. Günlük doz oral yolla erişkinlerde 2x1-2 tablet ve çocuklarda 25-50 mg/kg'dır. IV veya IM yolla erişkinlerde 3-4x1,5-3 g ve çocuklarda 150 mg/kg/gün (50 mg subkutan ve 100 mg ampisilin) uygulanır. Ayakta tedavi gören hafif ve orta dereceli enfeksiyonlu hastalarda günlük doz enjeksiyon yolu ile 2x0,75-1,5 g'dır (0,25-0,5 g subkutan ve 0,5-1 g ampisilin). Peri-operatif profilakside, anestezi başlangıcında 1,5-3 g uygulanır. Preparatın lidokainli i.m formu sadece adaleye zerk edilebilir. Damar içine uygulanmamalıdır.

Dik. Penisilin ve sefalosporinlere hipersensitivitesi olanlarda kontrendikedir. Tedavi sırasında allejik reaksiyon düşmesi tedavinin durdurulmasını gerektirir. Süperenfeksiyona karşı dikkatli olunmalıdır. Kesin gerekli görülmedikçe gebelerde

936

Vademecum

ve emzirenlerde kullanılmamalıdır. Uzun süreli tedavilerde renal, hepatic ve hematopoetik sistemler dahil olmak üzere organ sistem disfonksiyonu yönünden periyodik kontroller yapılmalıdır. Akut eklem romatizması veya glomerulonefriti önlemek amacıyla hemolitik streptokoklara bağlı enfeksiyonların tedavisine en az 10 gün devam edilmelidir. IV uygulamalarda en az 3 dakika ve daha büyük diüzyonlarda 15-30 dakika süreli enfüzyon yapılmalıdır. Yeni doğanlarda doz 12 saat arayla uygulanmalıdır. Diyare, bulantı, kanı ağrısı, epigastrik rahatsızlıklar, kusma, deri döküntüsü, kaşıntı ve halsizlik gibi yan etkiler görülebilir.

T.Ş. *Nobecid tablet 375 mg*: 10 tabletlük ambalajlarda. 14,58 YTL (7/11/2005) 8699540091603 *Nobecid tablet 375 mg*: 20 tabletlük ambalajlarda. 27,11 YTL (7/11/2005) 8699540091627 *Nobecid tablet 750 mg*: 10 tabletlük ambalajlarda. 27,11 YTL (7/11/2005) 8699540091610 *Nobecid ped. süspansiyon*: 40 ml'lik ambalajlarda. 8,60 YTL (7/11/2005) 8699540280304 *Nobecid süspansiyon*: 70 ml'lik şişelerde. 13,48 YTL (7/11/2005) 8699540280311 *Nobecid-İM flakon 0.25 g*: 1 flakonluk ambalajlarda. 2,27 YTL (7/11/2005) 8699540270312 *Nobecid-İM flakon 0.5 g*: 1 flakonluk ambalajlarda. 3,10 YTL (7/11/2005) 8699540270336 *Nobecid-İM flakon 1 g*: 1 flakonluk ambalajlarda. 5,16 YTL (7/11/2005) 8699540270350 *Nobecid-İM/IV flakon 0.25 g*: 1 flakonluk ambalajlarda. 2,27 YTL (7/11/2005) 8699540270305 *Nobecid-İM/IV flakon 0.5 g*: 1 flakonluk ambalajlarda. 3,10 YTL (7/11/2005) 8699540270329 *Nobecid-İM/IV flakon 1 g*: 1 flakonluk ambalajlarda. 5,16 YTL (7/11/2005) 8699540270343

Eşd. *Nobecid 375 mg/10 film tablet*: Alfasiid; Ampisid; Combicid; Duobak; Duobaktam; Duocid; Sulbaksit; Sulcid; Sultamat; Sulfibac; Sultasid. *Nobecid 750 mg/10 film tablet*: Alfasiid; Ampisid; Combicid; Duobaktam; Sulcid; Sultamat; Sultasid. *Nobecid süspansiyon 70 ml*: Alfasiid; Ampisid; Combicid; Duobak; Duobaktam; Duocid; Subaksit; Sulcid; Sultamat; Sulfibac; Sultasid. *Nobecid ped. süspansiyon 40 ml*: Alfasiid; Ampisid; Combicid; Duobak; Duobaktam; Duocid; Sulbaksit; Sulcid; Sultamat; Sulfibac; Sultasid. *Nobecid-İM flakon 0.25 g*: Alfasiid; Ampisid; Combicid; Duobak; Duobaktam; Duocid; Subaksit; Sulcid; Sulfibac; Sultasid. *Nobecid-İM flakon 0.5 g*: Alfasiid; Ampisid; Combicid; Duobak; Duobaktam; Duocid; Sulbaksit; Sulcid; Sulfibac; Sultasid. *Nobecid-İM flakon 1 g*: Alfasiid; Ampisid; Combicid; Duobak; Duobaktam; Duocid; Subaksit; Sulcid; Sulfibac; Sultasid. *Nobecid-İM/IV flakon 0.25 g*: Alfasiid; Ampisid; Combicid; Duobak; Duobaktam; Duocid; Sulbaksit; Sulcid; Sulfibac; Sultasid. *Nobecid-İM/IV flakon 0.5 g*: Alfasiid; Ampisid; Combicid; Duobak; Duobaktam; Duocid; Subaksit; Sulcid; Sulfibac; Sultasid. *Nobecid-İM/IV flakon 1 g*: Alfasiid; Ampisid; Combicid; Duobak; Duobaktam; Duocid; Sulbaksit; Sulcid; Sulfibac; Sultasid.

**NOGESİC Tablet 500 mg**

(Koçak)

**NOGESİC Ampul 1 g/2 ml**

	tablet	ampul
Methamizole sodium.....	500 mg	1 g/2ml

End. Analjezik, antipiretik ve anöromatizmal etkilidir. Romatizmal ağrılar, baş ve diş ağrıları, post-operatif ağrılar, kaza yaralanmalarına bağlı ağrılar, mide-barsak kanalına, safra yollarına, böbrek ve alt idrar yollarına ait ağrıların giderilmesinde endikedir. Nogesic tablet ayrıca, başka yöntemlerle düşürülmeyen (örneğin soğuk ve nemli kompres) yüksek ateşte endikedir. Nogesic ampul, oral veya rektal yolla uygulamaların uygun olmadığı durumlarda kullanılmalıdır. Hafif ağrı durumlarda ve uzun süreli tedavilerde önerilmez.

Doz. *Tablet*: Erişkinlerde ve 15 yaşından büyük çocuklarda günde 1-2 tablet kullanılır. İnatçı ağrı ve ateşli durumlarda max. 4x2 tablete kadar kullanılabilir. *Ampul*: Erişkin ve 15 yaşından büyük çocuklarda iv ve im yolla bir defalık doz 2-5 m'dir. Bir defalık dozlar günlük max. 10 m'ye (5 g) kadar artırılabilir. Yaklaşık 30 kg ağırlığında olan çocuklarda 0,4-1 ml kullanılır. Bebeklerde (5-8 kg) sadece im yolla kullanılmak üzere bir defalık doz 0,1-0,2 m'dir. Bir defalık dozlar, günlük doz olan 0,4 g'a kadar artırılabilir. 3 aylıktan (5 kg) küçük çocuklarda önerilmez.

Vademecum

937

**Doz.** Erişkinlerde günlük doz 3x1-3 tablet ve çocuklarda 3x1/2-1 tablettir. Akut romatizma tedavisinde günde 12-16 tablete kadar uygulanabilir. Preparat tok karına kullanılmaktadır.

**Dik.** Aselli salisilik asit lövrevlerine karşı aşırı duyarlı kişilerde gastrit, ülser ve kanamalı durumlarda kullanılmamalıdır. Alkol, spirinolakton, kortizon, melotraksol, antasit, antiödyabetikler ve fenitoinle birlikte kullanılmamalıdır. Aşırı dozda mide mukozası tahrişi, bulantı, kusma ve allerjik reaksiyonlar gibi yan etkiler görülebilir.

**T.Ş.** *Nötrens tablet:* 20 tabletlük ambalajlarda. 1,31 YTL (7/11/2005) 8699510011808

**Alt.** *Aspirin* (500 mg/20 tablet); *Ataspın* (500 mg/20 tablet); *Opon* (500 mg/4 tablet); *Aspinal* (500 mg/20 tablet); *Ecopirin* (300 mg/20 film tablet); *İşaspın* (500 mg/10 tablet).

### NURİTREX B<sub>12</sub> Depot Ampul (Organon)

*Vitamin B<sub>1</sub>* 40 mg; *Vitamin B<sub>2</sub>* 14 mg; *Vitamin B<sub>3</sub>* 10 mg; *Vitamin B<sub>12</sub>* 0,6 mg; *Nicotinamide* 80 mg/lyofilize ampul ve *Dexpanthenol* 10 mg; *Vitamin B<sub>12</sub>* 1000 mg/eritici ampul içerir.

**End.** B vitamini gereksiniminde kullanılır. Biermer, gebelik, megalositler, tropikal spru anemileri, gastrikomiden sonra görülen anemiler gibi makrositer hipokrom anemilerde, spesifik olmayan nevrit ve nevraljiler, virütik hepatit, karaciğer sirozu ve dokulann tamir edici aktiviteleminin ve hücre çoğalmasının artmış olduğu durumlarda endikedir.

**Doz.** Her iki ampul aynı enjektöre çekilerek derin i.m. şekilde başlangıçta günde 1 ampul ve daha sonra haftada 1-2 ampul olarak uygulanır.

**Dik.** Etken maddeye aşırı duyarlılık durumunda kullanılmamalıdır. Megaloblastik anemi teşhisini ve medulla spinalisin subakut dejenerasyon semptomlarını maskelleyebileceğinden bu durumların teşhisinden önce kullanılmamalıdır. Levodopa ile birlikte kullanılmamalıdır. Hipersensivite reaksiyonlarına neden olabilir.

**T.Ş.** *Nuritrex B<sub>12</sub> depot ampul:* 3 lyofilize ampul ve 3 eritici ampul içeren ambalajlarda. 1,99 YTL (7/11/2005) 8699513780015

### NUROFEN Draje (Abdi İbrahim)

	tablet	draje
İbuprofen	200 mg	200 mg
Pseudoephedrine HCl	30 mg	—

**End.** Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkidir. Preparatın draje formu, özellikle öğünlerin giderilmesi ve ateşin düşürülmesinde ve Cold & Flu formu grip, soğuk algınlığı veya sinüzit gibi hastalıklarda görülen semptomların giderilmesinde endikedir.

**Doz.** *Draje:* Günlük doz 4-6x1-2 drajedir. Maksimum günlük doz 1.200 mg'dır. Kural olarak etkili olabilecek en düşük doz kullanılmaktadır. *Cold & Flu tablet:* Yetişkinlerde ve 12 yaşından büyük çocuklarda başlangıç dozu olarak 2 tablet ve daha sonra her 4-6 saatte bir 1-2 tablet kullanılır. Maksimum günlük doz 6 tablettir. 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

**Dik.** Preparat yemeklerle birlikte kullanılmaktadır. Aspirin veya diğer nonspesifik antiinflamatuvarlara karşı bronkospazm, anjiodem ve burun polipi sendromu şeklinde reaksiyon gösterenlerde kontrendikedir. Aspirine duyarlı kişilerde kullanılmamalıdır. Gebelerde ve süt veren annelerde kullanılmaması önerilir. Kumarin tipi antikoagülanlarla birlikte kullanılmamalıdır. Tedavi sırasında görme bozukluğu, bulanıklık, skotomata ve renk belirlemesinde kanışıklık görüldüğünde tedaviye ara verilmelidir. Hipertansiyon, kanama meyli, kalp dekompanyasyonu, renal ve hepetik yetmezlik ve peptik ülserde dikkatle kullanılmaktadır. Gastrointestinal kana-

956

Vademecum

ma, peptik ülser, kaşıntı, baş dönmesi, deri döküntüsü, görme bozukluğu ve uykusuzluk gibi yan etkiler görülebilir.

**T.Ş.** *Nurofen draje:* 30 drajelik blister ambalajlarda. 2,44 YTL (7/11/2005) 8699704121535 *Nurofen Cold & Flu tablet:* 24 tabletlük blister ambalajlarda. 6,63 YTL (7/11/2005) 8699704010709

**Alt.** *Nurofen draje:* *Artiril* (400 mg/30 draje ve 600 mg/30 film tablet); *Biophen* (400 mg/30 ve 100 draje); *Brufen* (400 mg/30 draje ve 600 mg/30 film tablet); *Dolorin* (200 mg/10 ve 20 tablet); *Gerofen* (200 mg/20 film tablet); *Profen* (300 mg/10-20 ve 30 tablet ve 400-600mg/100 tablet); *Advil* (200 mg/20 kapsül ve 200 mg/40 kapsül); *Rofen* (400 mg/30 tablet); *Seskafen* (200 mg/20 tablet); *Siyafen* (400 mg/30 ve 100 tablet); *Suprafen* (400 mg/30, 50 ve 100 draje); *Temsafen* (200 mg/20 draje); *Upren* (400 mg/30 tablet). *Nurofen Cold & Flu tablet:* *Dolorin Cold.*

### NUTRA-PLUS Krem %10 (Liba)

**NUTRA-PLUS Losyon %10**  
Urea..... %10

**End.** Derinin nem oranını kontrol altında tutar. İhtiyosis, kserozdermi, hiperkeratoz, kuru ve pullanan deri tedavisinde kullanılır. Kortikoterapi ile birlikte de kullanılabilir.

**Doz.** Hastalıklı bölge temizlendikten sonra günde 2 kez uygulanır ve hafifçe masaj yapılır.

**Dik.** Gözlere temas ettirilmemelidir. Lokal irritasyona neden olabilir.

**T.Ş.** *Nutra-plus krem:* 60 g'lık ambalajlarda. 4,70 YTL (7/11/2005) 8699510350105 *Nutra-plus losyon:* 200 ml'lik ambalajlarda. 6,19 YTL (7/11/2005) 8699510480017

**Alt.** *Ürederm* (%20-30 g krem; %10-200 g lipo ve hydro emülsiyon); *Excipial* (%4 lipo ve %2 hydro emülsiyon 200 ml).

### NUTRA-TAT Tablet (Atabay)

Aspartame..... 20 mg

**End.** Naturel tatlandırıcıdır. Diyabet, zayıflama, şeker kullanılması sakıncalı ve aınan kalori miktarının azaltılması gerekli olan durumlarda endikedir.

**Doz.** Günlük doz 40 mg/kg'ı aşmamalıdır.

**Dik.** Fenilketonüri bulunan hastalarla, bebeklerde ve gebelerde kontrendikedir. Diyetlerinde gram ile ölçülen miktarda sodyum glutamat alan çocukların besinlerinde kullanılmamalıdır. Uzun süreli kaynatmalarda preparatın tatlandırıcı özelliği kaybolur. Dışkı kıvamında değişme ve adet periyodunda farklılık gibi yan etkiler görülebilir.

**T.Ş.** *Nutra-tat tablet:* 100 tabletlük ambalajlarda. 1,61 YTL (7/11/2005) 8699580010325

**Eşd.** Aspartil; Sanpa.

**Alt.** *Sanpa* (10 mg/100-300-500 tablet; 20mg/300 tablet); *Candereil* (18mg/100 ve 300 tablet); *Demi Candereil* (10 mg/100 ve 300 tablet); *Diyet Tat* (18 mg/100-150 ve 400 tablet).

### NUTRENA Solüsyon (Abbott)

**NUTRENA-Nephro Solüsyon**

*Protein, karbonhidrat, lipid, amino asit, vitamin ve mineral içerir.*

**End.** Vanilya yapay aromalı Nutrena, elektrolit ve sıvı kısıtlaması gereken böbrek hastalarına yönelik özel beslenme solüsyonudur. Yüksek kalori, orta derecede

Vademecum

957

T.Ş. **Superheks gargara:** 200 ml'lik ambalajlarda, 4,53 YTL (7/11/2005) 8699502640016 **Superheks oral sprey:** 30 ml'lik ambalajlarda, 8,61 YTL (7/11/2005) 8699502510012

Eşd. **Superheks oral sprey:** Cloder, Gargarex; Klorhex; Oroheks. **Superheks gargara:** Cloder; Klorheksol; Klorhex; Oroheks.

### SUPLENA Solüsyon (Abbott)

Protein, lipid, karbonhidrat, aminoasit, vitamin ve mineral içerir.

End. Böbrek hastalarına yönelik özel beslenme solüsyonudur. Protein, elektrolit ve sıvı kısıtlaması gereken hastalarda yüksek kalori, düşük protein derecesi ve düşük elektrolitli solüsyondur. Üremik hastaların diyet tedavisinde, azotlu atık ürünlerin ve elektrolitlerin birikimini min. seviyede tutarak hastanın besinsel pozisyonunun sağlanmasında yardımcı olur.

Dikk. Açmadan önce iyice çalkalanmalıdır. Açılan preparat 48 saat içinde kullanılmaktadır.

T.Ş. **Suplena solüsyon:** 237 ml'lik ambalajlarda, 7,04 YTL (15/07/2005) 8699548990441

### SUPPORTAN Solüsyon (Fresenius Kabi)

Protein; Lipid; Mineral; Karbonhidrat; Esas element; Vitamin ve diğer besin maddelerini içerir.

End. Enteral beslenmenin gerekli olduğu durumlarda kullanılır. Kronik malnütrisyon veya kaşeksi hastalarının diyet tedavisi için kullanılır.

Doz. Ek besin olarak günde 2-3 şişe ve temel besin olarak 7-8 şişe kullanılır.

Dikk. Açmadan önce çalkalanmalıdır. Küçük porsiyonlarda, soğularak yavaş yavaş içilir. Bir yaşından küçük çocuklar için uygun değildir.

T.Ş. **Supportan solüsyon:** 200 ml'lik şişelerde, 6,49 YTL (15/07/2005) 8699630990069

### SUPRADYN Draje (Bayer)

#### SUPRADYN Pronatal Lak Tablet

#### SUPRADYN Junior Çiğneme Tableti

**Supradyn Pronatal lak tablet:** Vitamin A 4.000 IU; Vitamin B<sub>1</sub> 1,6 mg; Vitamin B<sub>2</sub> 1,8 mg; Nicotinamide 19 mg; Vitamin B<sub>6</sub> 2,8 mg; Calcium pantothenate 10 mg; Biotin (H vitamini) 0,2 mg; Vitamin B<sub>12</sub> 4 mcg; Vitamin C 100 mg; Vitamin D<sub>3</sub> 500 IU; Vitamin E 15 IU; Folic acid 0,8 mg; Calcium 125 mg; Ferrus 60 mg; Magnesium 100mg; Manganese 1mg; Phosphorus 125mg; Cupri 1mg; Zinc 7,5mg. **Supradyn draje:** Vitamin A 3.333IU, Vitamin B<sub>1</sub> 20mg, Vitamin B<sub>2</sub> 5mg, Nicotinamide 50mg, Vitamin B<sub>6</sub> 10mg, Calcium pantothenate 11,8mg, Biotin (H vitamini) 0,25mg, Vitamin B<sub>12</sub> 5mg, Vitamin C 150mg, Vitamin D<sub>3</sub> 500 IU, Vitamin E 10 IU, Folic acid 1mg, Calcium 51,3mg, Ferrous 10mg, Magnesium 21,2g, Manganese 0,5 mg, Phosphorus 23,8 mg, Cupri 1 mg, Zinc 0,5mg, Molybdanum 0,1 mg. **Supradyn Junior çiğneme tableti:** Vitamin A 1667 IU, Vitamin B<sub>1</sub> 0,9 mg, Vitamin B<sub>2</sub> 1,1 mg, Vitamin B<sub>6</sub> 1,1 mg, Vitamin B<sub>12</sub> 1 mcg, Vitamin C 45 mg, Vitamin D<sub>3</sub> 400 IU, Vitamin E 10,43 IU, Nicotinamide 12 mg, Pantothenic acide 3,5 mg, D-Biotin (H vitamini) 0,025 mg, Folic acid 0,075 mg, Calcium 31,25 mg, Ferrous 2,25 mg, Magnesium 25 mg, Manganese 0,18 mg, Phosphorus 31,25 mg, Cupri 0,25 mg, Zinc 1,88 mg.

End. **Supradyn draje:** Önemli bir cerrahi müdahale öncesi ve sonrası, ağır yarıklar, uzun süreli hastalıklar ve nekahat dönemleri, gastrointestinal bozukluklara bağlı absorpsiyon sorunları ile kronik alkolizm gibi vücut direncinin azaldığı ve vitamin ihtiyacının arttığı durumlarda endikedir. **Supradyn Junior çiğneme tableti:** 4 yaş ve üzeri çocukların günlük vitamin gereksinimini karşılamak amacıyla beslenmeye destek olarak kullanılır. **Supradyn Pronatal lak tablet:** Gebelik ve em-

zirme döneminde artan gereksinim ve yetersiz alım sonucunda ortaya çıkabilen genel vitamin ve mineral eksikliklerinin önlenmesi ve tedavisi ile nöral tüp defektleri ve doğumsal anomilerin profilaksisinde ve gebelik anemisine karşı artan demir ve folik asit ihtiyacının karşılanmasında kullanılır.

Doz. **Supradyn draje:** Erişkinlerde günlük doz 1 drajedir. **Supradyn Junior çiğneme tableti:** 4 yaş ve üzerindeki çocuklarda terchen sabahları kullanılmak üzere günde 1 çiğneme tableti kullanılır. **Supradyn Pronatal lak tablet:** Günlük doz kahvaltılı ile birlikte kullanılan 1x1 tablettir. Hastanın sabahları hiperemезisi varsa, tabletler öğle veya akşam alınabilir.

Dikk. A ve D hipervitaminozu, renal fonksiyon bozukluğu, demir birikimi veya demir kullanım bozukluğu, hiperkalsemi ile hiperkalsemiye kontrendikedir. Yüksek dozlarda hipervitaminoz oluşabilir. Demir preparatları ve tetrasiklinlerle aynı anda kullanılmamalıdır.

T.Ş. **Supradyn draje:** 30 drajelik blister ambalajlarda, 5,39 YTL (7/11/2005) 8699505121192 **Supradyn Junior çiğneme tableti:** 30 çiğneme tabletlük şişelerde, 4.680.000 TL (01/08/2004) 8699505061502 **Supradyn Pronatal lak tablet:** 30 lak tabletlük blister ambalajlarda, 5,76 YTL (7/11/2005) 8699505093086

Eşd. **Supradyn Junior çiğneme tableti:** Megady. **Supradyn Pronatal lak tablet:** Megady pronatal.

### SUPRAFEN Draje (Atabay)

Ibuprofen ..... 400 mg

End. Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilidir. Soğuk algınlığına bağlı ağrı ve sıızların giderilmesi, baş ağrısı, diş ağrısı, kas ve eklem ağrıları, epizyotomi ağrıları, adet sancıları, kramp, postoperatif ağrılar, romatoid artrit ve osteoartrit gibi hafif ve orta dereceli ağrıların giderilmesinde endikedir.

Doz. Günlük doz 3-4x1 drajedir. Max. günlük doz 2,4 g'dır.

Dikk. Preparat lok kanna kullanılmamalıdır. Bu ilaca karşı daha önceden aşırı duyarlılığı olan ve aspirin veya diğer nonspesifik antiinflamatuvar bronkospastik, anjio-ödem ve burun polipi sendromu şeklinde reaksiyon gösterenlerde kontrendikedir. Gebelerde ve süt veren annelerde kullanılmamalıdır. Kümarin tüpi antikoagülanlarla birlikte kullanılmamalıdır. Görme bozukluğu ve renk belirlemesinde karışıklık görüldüğünde tedaviye ara verilmelidir. Hipertansiyon, kalp dekomansasyonu, kanama eğilimi, renal ve hepatic yetmezlik ve peptik ülerde dikkatle kullanılmamalıdır. Gastrointestinal kanama, peptik ülser, baş dönmesi, sinirli, deri döküntüsü, kaşıntı, görme bozukluğu ve uykusuzluk gibi yan etkiler görülebilir.

T.Ş. **Suprafen draje:** 30 drajelik blister ambalajlarda, 3,07 YTL (7/11/2005) 8699717120013 **Suprafen draje:** 100 drajelik blister ambalajlarda, 9,83 YTL (7/11/2005) 8699717120020

Eşd. **Suprafen 30 draje:** Artil; Biophen; Brufen; Rofen; Siyafen; Upen. **Suprafen 100 draje:** Biophen; Profen; Siyafen.

Alt. **Artil** (600mg/30 draje); **Brufen** (600mg/30 film tablet); **Dolorin** (200mg/10 ve 20 tablet); **Gerofen** (200 mg/20 film tablet); **Nurofen** (200mg/30 draje); **Profen** (300mg/10-20-30 tablet ve 600 mg/100 tablet); **Advil** (200 mg/20 kapsül ve 200 mg/40 kapsül); **Seskafen** (200 mg/10 tablet); **Temsofen** (200 mg/20 draje).

### SUPRANE Volatil Solüsyon (Eczacıbaşı-Baxter)

Desflurane ..... 240 ml

End. İnhalasyon anestezijidir. Erişkinlerde yatarak ve gününbirlik cerrahide indüksiyon ve/veya idame anestezisi, diğer anesteziklerle indüksiyon ve trakeal entübasyon sonrası bebek ve çocuklarda idame anestezisinde kullanılır. Üst solunum yollarında yüksek oranda görülen istenmeyen etkileri nedeniyle pedyatrikte indüksiyon anestezisinde kullanılması önerilmez.

1196

Vademecum

Vademecum

1197

## **ÖZGEÇMİŞ**

Hatice Merve BAŞAR 1981 yılında İstanbul' da dünyaya geldi. Orta ve lise öğrenimini İstanbul' da Vefa Anadolu Lisesi' nde tamamladı. 1999 öğrenim yılında girdiği İstanbul Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimyagerlik bölümünden 2003 yılında mezun oldu. Halen, aynı yıl girdiği İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Programında yüksek lisans eğitimini sürdürmektedir.