

**MANYETİK POLİ(ETİLEN GLİKOL  
DİMETAKRİLAT-N-VİNİLKAPROLAKTAM)  
PARTİKÜLLERİN SALİSİLİK ASİT  
ADSORPSYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

**MADİNA ORAZOVA**



T.C  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MANYETİK POLİ (EGDMA-N-VİNİLKAPROLAKTAM) PARTİKÜLLERİN  
SALİSİLİK ASİT ADSORPSYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

Madina ORAZOVA  
0000-0003-0251-6388

Prof. Dr. Ali KARA  
0000-0003-2457-6314  
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS  
BİYOMALZEMELER ANABİLİM DALI

BURSA-2022  
**Her Hakkı Saklıdır**

## TEZ ONAYI

MADİNA ORAZOVA tarafından hazırlanan “MANYETİK POLİ(ETİLEN GLİKOL DİMETAKRİLAT-N-VİNİLKAPROLAKTAM) PARTİKÜLLERİN SALİSİLİK ASİT ADSORPSYONUNUN ARAŞTIRILMASI” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomalzemeler Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

**Danışman:** Prof. Dr. Ali KARA

- |                 |   |      |
|-----------------|---|------|
| <b>Başkan :</b> | Prof. Dr. Ali KARA<br>0000-0003-2457-6314<br>Bursa Uludağ Üniversitesi,<br>Fen-Edebiyat Fakültesi,<br>Fizikokimya Anabilim Dalı     | İmza |
| <b>Üye :</b>    | Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY<br>0000-0001-6261-4233<br>Bursa Uludağ Üniversitesi,<br>Tıp Fakültesi,<br>Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı | İmza |
| <b>Üye :</b>    | Prof. Dr. Özkan DEMİRBAŞ<br>0000-0001-9548-0227<br>Balıkesir Üniversitesi,<br>Fen-Edebiyat Fakültesi,<br>Fizikokimya Anabilim Dalı  | İmza |

**Yukarıdaki sonucu onaylarım**

**Prof. Dr. Hüseyin Aksel EREN**  
**Enstitü Müdürü**

.././.....

**B.U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;**

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

**beyan ederim.**

.../.../.....  
**Madina ORAZOVA**

**TEZ YAYINLANMA**  
**FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI**

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezin/raporun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma izni Bursa Uludağ Üniversitesi'ne aittir. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet hakları ile tezin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları tarafımıza ait olacaktır. Tezde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığını ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederiz.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında, yönerge tarafından belirtilen kısıtlamalar olmadığı takdirde tezin YÖK Ulusal Tez Merkezi / B.U.Ü. Kütüphanesi Açık Erişim Sistemi ve üye olunan diğer veri tabanlarının (Proquest veri tabanı gibi) erişimine açılması uygundur.

Danışman Adı-Soyadı  
Tarih

Öğrencinin Adı-Soyadı  
Tarih

İmza

Bu bölüme kişinin kendi el yazısı ile okudum  
anladım yazmalı ve imzalanmalıdır.

İmza

Bu bölüme kişinin kendi el yazısı ile okudum  
anladım yazmalı ve imzalanmalıdır.

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### MANYETİK POLİ (EGDMA-N-VİNİLKAPROLAKTAM) PARTİKÜLLERİN SALİSİLİK ASİT ADSORPSİYONUNUN ARAŞTIRILMASI

**Madina ORAZOVA**

Bursa Uludağ Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Biyomalzemeler Anabilim Dalı

**Danışman:** Prof. Dr. Ali KARA

Aspirinin etken maddesi asetilsalisilik asit'tir ve steroid olmayan ağrı kesiciler grubuna ait bir ilaçtır. Ağrı kesici, ateş düşürücü ve kan sulandırıcı özellikleri vardır. Aspirinin ham maddesi olan salisilik asit ve türevleri söğüt gibi bazı bitkilerin yaprak ve kabuklarında bulunur. Salisilik asit antiseptiktir ve bazı gıdalara koruyucu olarak ta katılır. Bu çalışmada, süspansiyon polimerizasyon tekniği ile manyetik polimerik mikropartiküller sentezlenmiştir. Polimerizasyonda kullanılan manyetik malzeme, süperparamanyetik ve biyouyumlu özelliklerinden dolayı demir (II, III) oksit ( $Fe_3O_4$ ) olarak seçilmiştir. Bu polimerizasyon yöntemi iki fazda gerçekleşti. Dispersiyon fazı stabilizörün saf suda çözünmesiyle hazırlanıp, organik fazda gözenek oluşturuca özelliği nedeniyle toluen tercih edilmiştir. Bu fazda başlatıcı, çapraz bağlayıcı ve monomer karıştırılarak homojen bir karışım elde edilmiştir. İki faz da kapalı bir polimerizasyon reaktöründe manyetik karıştırıcı kullanılarak karıştırılacak ve polimerizasyon reaksiyonu gerçekleştirildi. Salisilik asit, adsorpsiyon yöntemi ile sentezlenmiş manyetik polimerik partiküllere yüklendi. Salisilik asit adsorpsiyonu üzerine, konsantrasyon, sıcaklık ve zaman parametrelerinin etkileri araştırıldı. Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM), gözlemleri parçacıkların partikül olduğunu gösterdi. Bu partiküller üzerine salisik asit adsorpsiyonu başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Geliştirilmiş manyetik polimerik partiküller, ilaç salınımı için potansiyel bir aday olup, inflamasyonun bulunduğu bölgeye ilaç salınımı için salisilik asit taşıyıcısı olarak kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Adsorpsiyon, salisilik asit, manyetik polimer  
**2022, viii + 85 sayfa.**

## **ABSTRACT**

MScThesis

### **INVESTIGATION OF SALICYLIC ACID ADSORPTION OF MAGNETIC POLYETHYLENE GLYCOL DIMETACRYLATE-N-VINYL CAPROLACTAM PARTICLES**

**Madina ORAZOVA**

Bursa Uludağ University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Biomaterials

**Supervisor:** Prof. Dr. Ali KARA

The active ingredient of aspirin is acetylsalicylic acid, and it is a drug belonging to the group of non-steroidal pain relievers. It has analgesic, antipyretic and blood thinning properties. Salicylic acid, which is the raw material of aspirin, and its derivatives are found in the leaves and bark of some plants such as willow. Salicylic acid is an antiseptic and is added to some foods as a preservative. In this study, magnetic polymeric microparticles were synthesized by suspension polymerization technique. The magnetic material used in the polymerization was chosen as iron (II, III) oxide ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) due to its superparamagnetic and biocompatible properties. This polymerization method took place in two phases. The dispersion phase is prepared by dissolving the stabilizer in pure water, and toluene is preferred because of its pore-forming feature in the organic phase. In this phase, a homogeneous mixture was obtained by mixing the initiator, crosslinker and monomer. The two phases will be mixed using a magnetic stirrer in a closed polymerization reactor and the polymerization reaction is carried out. Salicylic acid was loaded onto magnetic polymeric particles synthesized by adsorption method. The effects of concentration, temperature and time parameters on salicylic acid adsorption were investigated. Scanning Electron Microscopy (SEM), observations showed that the particles were particles. Salicylic acid adsorption on these particles was successfully performed. Developed magnetic polymeric particles are a potential candidate for drug delivery and can be used as a salicylic acid carrier for drug delivery to the site of inflammation.

**Key words:** Adsorption, salicylic acid, magnetic polymer.

**2022, viii + 85 pages.**

## TEŞEKKÜR

Tezin hazırlanma sürecinde danışmanım Prof. Dr. ALI KARA'ya en derin şükranlarımı sunarım. Pedagojik bilimsel yaklaşımı ve konuyla ilgili mükemmel bilgisi konu seçiminden çalışmayı tamamlamaya kadar her zaman bana destek ve katkılarda bulunduğu için teşekkür ederim.

Ayrıca polimer araştırma laboratuvarı üyeleri Merve Torpil, Şeyma Yalçın, Aslı Panduru ekibine manevi destekleri için ve başarılarıma olan samimi duyguları için teşekkür etmek istiyorum.

Ayrıca bana her zaman inanan ve hayallerimi gerçekleştirmemde yardımcı olan Raushan Alimbayeva anneme ve Sagdat Orazov babama destekleri için şükran ve sevgilerimi sunarım.

Madina ORAZOVA

.../.../.....



## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
Sayfa .....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	viii
Sayfa .....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER .....	2
2.1. Biyomalzemeler .....	2
2.2. Biyomalzemelerin geçmisten günümüze kadar tarihçesi .....	3
2.3. Biyomalzemelerin uygulamaları.....	5
2.4. Biyomalzemelerden Beklenen Temel Özellikler .....	6
2.5. Biyoyumluluk .....	6
2.6. Biyoaktivite .....	8
2.7. Biyomalzemelerin Tasarımı .....	9
2.8. Biyomalzemelerin Sınıflandırılması .....	10
2.8.1. Metalik yapıli biyomalzemeler .....	10
2.8.2. Seramik yapıli biyomalzemeler .....	12
2.8.3. Kompozit yapıli biyomalzemeler .....	14
2.8.4. Polimer yapıli biyomalzemeler .....	15
2.9. Polimerler .....	21
2.9.1. Polimerizasyon reaksiyon türleri .....	22
2.9.2. Polimerizasyon sistemleri.....	23
2.9.3. Polimerik adsorbanlar.....	26
2.9.4. Polimer kompozitler .....	27
2.9.5. Manyetik polimerler .....	28
2.9.6. Sentetik polimer mikro ve nanoküreler .....	30
2.10. Adsorpsiyon.....	32
2.10.1. Adsorpsiyon prosesinin uygulama alanları.....	33
2.10.2. Adsorpsiyon türleri.....	35
2.10.3. Adsorpsiyon İzotermleri .....	39
2.10.4. Adsorpsiyon kinetiği .....	43
2.11. Kontrollü Salım Sistemleri ve Kullanım Alanları .....	45
2.12. Polimerik kontrollü ilaç salınım sistemler .....	47
2.13. İlaçların polimer sistemlerinden salınım mekanizmaları .....	48
2.13.1. Ozmotik etkiler .....	50
2.13.2. Polimer erozyonu .....	51
2.14. Aspirin .....	52
2.14.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri.....	53
2.14.2. Hammadesi .....	54
2.14.3. Aspirinin tedavi alanındaki kullanımı .....	55
2.14.4. Aspirinin kozmetik endüstrideki yeri .....	57
2.14.5. Aspirinin enflamasyon üzerindeki etkisi .....	58

3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	60
3.1. Materyal.....	60
3.2. Yöntem .....	60
3.2.1. Manyetik poli(etilen glikol dimetakrilat-N-vinilkaprolaktam) [m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ] partiküllerinin sentezi.....	60
3.2.2. m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> partiküllerinin karakterizasyonu .....	61
3.2.3. m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> partiküllerinin salisilik asit üzerinde adsorpsiyonunun incelenmesi.....	63
4. BULGULAR VE TARTIŞMA .....	67
4.1.m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Partikülleri .....	67
4.2. m-poli(EGDMA-N-VCLam) Partiküllerinin Karakterizasyonu.....	69
4.2.1. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüleri .....	69
4.2.2. Elemental analiz .....	69
4.2.3. Fourier Transform Infrared Spektrumları (FTIR).....	70
4.2.4. Manyetik özellik analizi (Elektron Spin Rezonans Spektrometresi (ESR)).....	71
4.2.5. Brunauer-Emmett-Teller (BET) analizi .....	72
4.3. m-poli(EGDMA-N-VCLam) Partiküllerinin Salisilik Asit Adsorpsiyonun İncelenmesi.....	72
4.3.1. Salisilik asit adsorpsiyonuna sıcaklık etkisinin araştırılması.....	72
4.3.2. Salisilik asit adsorpsiyonuna başlangıç konsantrasyonu etkisinin araştırılması ...	73
4.3.3. Salisilik asit adsorpsiyonuna zaman etkisinin araştırılması .....	73
4.4. Adsorpsiyon İzotermleri.....	74
4.5. Adsorpsiyon Kinetiği .....	75
5. SONUÇ .....	77
KAYNAKLAR.....	79
ÖZGEÇMİŞ.....	86

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

### Simgeler

Simgeler	Açıklama
Ce	Denge derişimi (mg/L)
Co	Başlangıç derişimi (mg/L)
Eg	Bant boşluğu enerjisi
Kdif	Partikül içi difüzyon katsayısı ((mg/g) dk <sup>1/2</sup> )
K <sub>F</sub>	Freundlich izoterm sabiti (mg/g) (L/mg) <sup>1/n</sup>
K <sub>L</sub>	Langmuir izoterm sabiti (mL/mg)
k <sub>1</sub>	Yalancı birinci derece adsorpsiyon hız sabiti (1/dk)
k <sub>2</sub>	Yalancı ikinci derece adsorpsiyon hız sabiti ((g/mg)/dk)
n	Heterojenlik faktörü
rpm	Devir / Dakika
R <sup>2</sup>	Regresyon katsayısı
t	Zaman (dk)
λ	Dalga boyu

### Kısaltmalar

Kısaltmalar	Açıklama
EG	Etilenglikoldimetakrilat
ESR	Elektron Spin Rezonans Spektrometresi
FE <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Magnetit (Demir 2-3 oksit)
PVA	Poli(vinil alkol)
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
UV-vis	UV-görünür bölge spektrofotometresi
N-VCL	N-Vinilkaprolaktam
SA	Salisilik asit

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 2.1. Endo Plus (İngiltere) tarafından kalça eklemine endoprotezinin detayları.....	17
Şekil 2.2. Consensus diz eklemi endoprotezi detayları Hayes Tıp (ABD) .....	17
Şekil 3.1. Süspansiyon polimerizasyonu yöntemiyle partikül üretim prosesi.....	61
Şekil 3.2. Kullanılan çözeltilerin hazırlanması aşamasında pH belirlenmesi .....	64
Şekil 3.3. Kalibrasyon çözeltileri.....	64
Şekil 3.4. Sıcaklık deneyinin prosesi .....	65
Şekil 4.1. m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> partiküllerinin fotoğrafı .....	67
Şekil 4.2. m-poli(EGDMA n-vinilkaprolaktam polimerinin kimyasal yapısı .....	68
Şekil 4.3. m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> partiküllerine ait görüntü .....	69
Şekil 4.4. m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> partiküllerine ait IR spektrumları .....	69
Şekil 4.5. m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> partiküllere ait ESR spektrumu.....	71
Şekil 4.6. Salisilik asit adsorpsiyonuna sıcaklık etkisi.....	73
Şekil 4.7. Salisilik asit adsorpsiyonuna başlangıç konsantrasyonu etkisi .....	74
Şekil 4.8. Salisilik asit adsorpsiyonuna zaman etkisi.....	74

## ÇİZELGELER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Çizelge 2.1. Doku mühendisliğinde kullanılan başlıca metalik biyomalzemeler..	11
Çizelge 2.2. Doku mühendisliğinde kullanılan başlıca seramik ürünler.....	16
Çizelge 2.3. Doku mühendisliğinde kullanılan başlıca yapay polimerler.....	20
Çizelge 2.4. $R_L$ (dağılma) değerlerive izoterm çeşitleri.....	41
Çizelge 4.1. m-poli(EGDMA-N-VCL)- $Fe_3O_4$ partiküllerinin yapısındaki C, N ve O oranları .....	70
Çizelge 4.2. m-poli(EGDMA-N-VCL)- $Fe_3O_4$ partiküllerinin fiziksel özellikleri .	72
Çizelge 4.3. m-poli(EGDMA-N-VCL)- $Fe_3O_4$ partikülerinin salisilik asit adsorpsiyonunda Langmuir ve Freundlich izoterm parametreleri....	75
Çizelge 4.4. m-poli(EGDMA-N-VCL)- $Fe_3O_4$ partiküllerin salisilik asit adsorpsiyonunun kinetik parametreleri.....	76

## 1. GİRİŞ

Biyomalzemelerin geliştirilmesinin ve kullanımının fizyolojik yönleri, insan yaşamının kalitesini ve süresini iyileştirmede önemli bir rol oynamaktadır. Biyomalzemelerin geliştirilmesi ve kullanımı, biyoloji, biyofizik, genetik mühendisliği, yoğun madde fiziği, malzeme bilimi, malzeme teknolojisi, biyoteknoloji ve neredeyse tüm tıp dallarında en son başarıları biriktiren dinamik olarak gelişen bir sosyal üretim dalıdır. Şu anda, dünyada ilaçların insan vücuduna ulaştırılması için yeni sistemlerin geliştirilmesine yönelik gereksinimler artmaktadır. Bugün biyomalzeme biliminin gelişiminin ilkelerinden biri, ilaç dağıtım sisteminde daha fazla kullanımları ile polimerik malzemelerin modellenmesi olarak düşünülebilir. Modern ilaç uygulama yöntemleri, öncelikle ilacın terapötik aktivitesini arttırmak ve yan etkilerini en aza indirmek için geliştirilmiştir. Son yıllarda, hastaların tedavisinde birçok sorunun çözümüne katkıda bulunan modern yenilikçi yöntemler olarak nanoteknolojilerin geliştirilmesine büyük önem verilmektedir. Bu tür sistemlerin temeli, canlı bir organizma ile uyumlu modern yapay malzeme sınıflarıdır. Bu tür biyomalzemelerin yaratılmasındaki amaç, mevcut ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamiğini iyileştirmek, toksisitelerini önlemek, terapötik etkinliğini arttırmak, kullanım kolaylığı sağlamak, ilacı hedef organa hedeflemek, satın alma fiyatını artırarak ilaç üretim maliyetini azaltmaktır.

## 2. KURAMSAL TEMELLER

### 2.1. Biyomalzemeler

Biyomalzemeler (tıbbi ve biyolojik amaçlı malzemeler), tıpta, biyoteknolojide, tarımda, kozmetolojide kullanılan insanların, hayvanların, bitkilerin, mikroorganizmaların yaşamını sağlamak ve optimize etmek için kullanılan ürün, cihaz ve müstahzarların oluşturulmasına yönelik doğal ve sentetik malzemelerdir. Biyomalzemeler, canlı dokular ve hücrel nesnelere doğrudan temas halinde işlev görür.

Yeni milenyumun temel özelliği, insan yaşamının kalitesini ve süresini artırmaya yönelik artan ilgidir. Bu amaca ulaşmak, özellikle yapay organlar ve dokular için materyallerin geliştirilmesi gerekmektedir. Son 30 yılda, deri, kas dokusu, kan damarları, sinir lifleri, kemik dahil olmak üzere insan vücudunun 40'tan fazla farklı bölümünü tedavi etmek, eski haline getirmek ve değiştirmek için 40'tan fazla farklı malzeme (seramik, metal, polimer) kullanılmıştır (Sevastyanov, 2018).

Prof. L. Hencha, insanlığın gelişiminde devrim niteliğinde bir aşama: "Binlerce yıl önce, ateşin şekilsiz kili seramik kaplara dönüştürebileceğinin keşfi, bir tarım medeniyetinin ortaya çıkmasına neden oldu ve yaşam kalitesini ve süresini kökten kolaylaştırdı. Seramiklerin tıbbi amaçlı kullanım alanında günümüzde bir başka devrim daha gerçekleşti. Bu, hastalıklı veya hasarlı vücut parçalarını değiştirmek ve tedavi etmek için özel olarak tasarlanmış seramik malzemelerin yenilikçi bir uygulamasıdır.

" Modern malzeme biliminin bu alanına biyoseramik denir, travmatoloji ve ortopedide endoprotez malzemeleri, diş hekimliğinde dolgu malzemeleri, çene cerrahisinde implantlar, tıbbi ve kozmetik ürünleri kapsar. Şu anda biyoseramik pazarı ~2,3 milyar dolar kapasiteye sahip, öngörülen yıllık büyüme %7-12, gerekli malzeme hacimlerinin onlarca ton seviyesinde olduğu tahmin ediliyor. Kemik bütünlüğünü geri kazandırmak için ameliyat olması gereken hasta sayısı oldukça fazladır: Amerika Birleşik Devletleri için bu rakam yılda 1 milyon veya daha fazladır (300 binden fazlası protez kalça ve diz eklemidir, diş implantları). Biyomalzeme pazarına bir fikri tanıtmanın dinamikleri, uzun

testlerin ve sertifikaların geçişi ile ilgili birtakım özelliklere sahiptir, bu durum nedeniyle, belirtilen materyallerden sadece birkaçının kullanılması tavsiye edilebilir. İmplant pazarının mevcut durumu, yeni fikirlerin ve malzemelerin büyük bir istilası beklentisi olarak görülebilir (Movshovic ve Vilenskii, 1978).

Biyomalzemelerin incelenmesiyle ilgilenen bilim alan, fiziksel ve biyolojik çalışmaları ile evre ile etkileşimlerini içerir. şu anda, biyomalzemelerin sentezi, niteliklerinin optimizasyonu, canlı bir organizma ile etkileşimlerinin test edilmesi ve incelenmesi gibi araştırma alanları en yoğun gelişmeyi almaktadır.

Çoğu biyomateryal, standart, spesifik olmayan bir biyolojik tepki ortaya çıkarır. Devam eden araştırmaların önemli bir kısmı, belirli bir malzemenin amacına bağlı olarak, proteinler ve hücreler ile daha hızlı ve daha doğru etkileşim için biyomateryallerin yüzeyini optimize etmeye odaklanmıştır (Shtilman ve Sivashinsky 2006).

## **2.2. Biyomalzemelerin gemisten günümüze kadar tarihçesi**

Protezlerin tarihi ve biyomalzemelerin kullanım tarihi çok eski zamanlara dayanmaktadır. Biyomalzemelerin gelişiminin başlangıcı, dolaşım sisteminde hasarlı damarları kapatmak ve kanamayı durdurmak için kullanmlarıyla ilişkilidir. Doğal ve sentetik iplikler ve lifler hala yaraları onarmak için kullanılmaktadır. Ancak eski zamanlardan beri, diğer birçok malzeme bu kadar uzun bir süre boyunca test edilmiş olmasına rağmen, sadece katgt gibi kolajen malzemeleri zamanımızda emilebilir sütürler olarak geniş bir dağılım bulmuştur. Hintli bir cerrah olan Sushruta, M 600'de hayvan damarlarından elde edilen emilebilir sütürleri tanımladı. 1759'da, İngiltere'deki Newcastle'dan cerrah Richard Lambert, damarları kapatma yöntemi için meslektaşı Samuel Hallowell'a önerisini yazdı; Hallowell, brakial arteri onarmak için tahta bir pim ve ligatr kullanarak işlemi başarıyla gerçekleştirdi. 1880'lerde fildişi tokalar ve ipek ipler de bu amaçla kullanılmıştır (Shumakov, 1990).

İlk emilebilir sentetik malzeme olan poli(glikolik asit), 1960'larda Amerikan şirketi Cyanamid tarafından geliştirildi; bu materyal hala bir sütür materyali olarak ve doku



mühendisliği için matrislerin imalatında kullanılmaktadır. Polimerler 100 yıllık süredir diş hekimliğinde biyomateryal olarak kullanılmaktadır.

Vulkanize kauçuk ilk olarak 1854'te, 1868'de selüloit (nitroselülozdan yapılmış plastik) kullanıldı ve 1930'dan beri protez, dolgu malzemesi olarak poli (metil metakrilat) kullanıldı. 1930'larda poliamid, polyesterler ve polietilen dahil olmak üzere birçok yeni polimer ortaya çıktı. 1947'de, implante edilen ilk sentetik polimerik biyomateryal, kalça protezi olarak kullanılan poli(metil metakrilat) idi. Polietilen ve diğer polimerler, 1950'lerin başlarında orta kulak implantları olarak iyi başlangıç sonuçlarıyla kullanıldı, ancak lokal inflamasyon bunların kullanımını sınırladı. Ayrıca, kateterlerin imalatında polimerik malzemeler kullanılmıştır (Chu ve Liu, 2008).

Fritz Bleichroeder kateterizasyon yapan ilk kişiydi, kendi femoral arterine bir kateter yerleştirdi. 1929'da ilk kalp kateterizasyonunu gerçekleştiren genç bir doktor, 23 yaşında bir üroloji öğrencisi olarak kübital venden kalbe bir üretral kateter yerleştiren Werner Forssmann'dı. Forssmann bu kateterle röntgen odasına çıkarak kendisine Nobel Ödülü kazandıran bu deneyi belgeledi (Bauer ve Muschler, 2000).

Biyomalzemeler öncelikle tıbbi ürünlerin imalatı için kullanılsa da, örneğin moleküler biyolojide biyoçiplerin oluşturulmasında veya veterinerlik tıbbında sığırların doğum kontrolü için de kullanılırlar. İmplant edilebilir bir cihazın olumlu davranışı, hem yapıldığı malzemedен hem de cihazın tasarımından etkilenir. Ek olarak, biyomateryal her zaman nihai olarak üretilmiş, sterilize edilmiş formda düşünülmelidir. Örneğin, bir poliüretan elastomer kalp kapağı implantı bir çözültiden kalıplandığında, vücutta enjeksiyon kalıplama ile yapıldığından farklı bir tepkiye neden olabilir. Yaklaşık 30 yıl önce verilen, ancak bu alandaki uzmanlar tarafından hala kullanılan "biyomalzeme" tanımı:

*“Bir biyomateryal, biyolojik sistemlerle etkileşime girmek üzere tasarlanmış bir tıbbi cihazda kullanılan, cansız bir malzemedir”* (Williams, 1999).

### 2.3. Biyomalzemelerin uygulamaları

Biyomalzemeler alanı, kimya, fizik, tıp, biyoteknoloji, metalurji ve elektroniğin başarılarının kullanıldığı belirgin bir disiplinlerarası alandır. Şu anda, dünya çapında 250'den fazla üniversitede (çoğunlukla ABD'de) lisans ve yüksek lisans programları bulunmaktadır.

Farklı endüstrilerde kullanılan birçok malzeme vardır, örneğin: Biyolojik olarak parçalanabilen ve kardiyovasküler, kemik cerrahisi, oftalmoloji, diş teknolojisi, yumuşak doku replasmanında, yara ve yanık tedavisinde kullanılanlar da dahil olmak üzere implant ve endoprotez oluşturmak için kullanılan malzemeler.

Biyolojik, özellikle tıbbi aktiviteye sahip sistemlerin oluşturulmasında kullanılan malzemeler;

- Biyomühendislik teknolojilerinde (hücre, doku ve gen) taşıyıcı olarak kullanılan ve yeni canlı dokuyu büyütürken hücreye genetik materyali taşıyan materyaller;
- Biyomedikal alanlarda, örneğin hemodiyaliz ve hemosorpsiyon cihazlarında kullanılan, elektro-duyarlı bir kaplamaya sahip olanlar dahil, ayırma oluşturmak için kullanılan malzemeler (genellikle sorpsiyon ve membran sistemleri);
- Biyokimyasal analizler ve sentez için uygulanan malzemeler. Örneğin: mikroçiplerin, polipeptit ve polinükleotit sentezi için taşıyıcıların oluşturulmasında yer alan malzemeler;
- Enzimatik aktiviteye sahip sistemler elde etmek için kullanılan malzemeler, özellikle immobilize enzimler, organeller ve hücreler içerenler;
- Ürünler oluşturmak için kullanılan malzemeler
- Kontakt lensler ve harici osteosentez cihazları gibi kullanım sırasında kan ve lenf ile doğrudan temas halinde olan malzemeler;
- Biyolojik olarak parçalanabilen genel amaçlı malzemeler,
- Mikroorganizmalar tarafından kullanıldıktan sonra yok edilebilen malzemeler dahil (Vermeulen, (1953).

## 2.4. Biyomalzemelerden Beklenen Temel Özellikler

Biyomatraillerden beklenen bazı genel özellikler vardır. Bu özellikleri biyolojik açıdan ele alırsak, aşağıdaki gibi görünürler:

- Biyomateryal lokal inflamasyona neden olmamalıdır.
- Reaksiyonlar sistemik patolojik süreçlere neden olmamalıdır.
- Ürünün neden olduğu komplikasyonlara yol açmamalı (alçaltmamalı).
- Hizmet ömrü boyunca beyan edilen özellikleri muhafaza etmelidir.
- Toksik, mutajenik, kanserojenik, alerjik özellikleri barındırmamalıdır.

Diğer oldukça önemli bir husus, biyomalzemeler hem tasarım açıdan hem ticari yönden elverişli uygun ekonomik harcamaları bulundurmasıdır.

Dokunun tüm anatomik, fizyolojik ve biyomekanik özelliklerine tekabül eden, vücutla tam uyumlu ideal bir materyal yoktur. Çeşitli klinik durumlar için ideal bir implant söz konusu olamaz.

Biyoyumluluğun bazı yönleri, ürünün kullanım amacına bağlı olarak değişebilir. Örneğin: kardiyoloji (kalp kapakçıkları) için biyoinert ürünlere ihtiyaç vardır, pürüzsüzdür, kanla etkileşime girmez (biyomateryal - karbon). Ortopedi için - aksine (biyomalzeme-kalsiyum fosfatlar). Her iki malzeme de biyoyumludur, bu tür malzemelerden yapılan ürünler için ortak bir model yüksek mukavemettir (Park ve Lakes, 1992).

## 2.5. Biyoyumluluk

Eski zamanlardan beri insanlar, bir balta yapmak için hangi malzemenin en iyisi ve bir ev inşa etmek için hangisinin en iyi olduğu seçimi ile karşı karşıya kaldılar. Bu aynı zamanda tıpla ilgili konular için de geçerliydi, örneğin çeşitli protezler. En eski protezlerden biri, deri parçalarıyla kaplanmış bir tahta parçası olan Eski Mısır'dan bir parmak protezidir. Daha sonra metal protez uzuvlar ve dişler ortaya çıkmaya başladı.

Bununla birlikte, yüzyıldan yüzyıla, insanlar sadece dayanıklılık veya vücuda uygunluk açısından değil, aynı zamanda biyouyumluluk açısından da hangi malzemenin optimal olduğu seçimi ile karşı karşıya kalmıştır. Ampirik olarak, bir kişi vücutta iyi hissedecek ve vücudun kendisinin normal şekilde tedavi edeceği materyallerin olduğu sonucuna varmıştır (Williams, 1976).

Örneğin, bazı titanyum alaşımları vücuda konabilir durumda yabancı bir malzeme olmasına rağmen, vücut çok fazla karşı tepkiler göstermeyecek. Bu malzeme parçası için "implant gettosu" gibi bir bölge inşa ederek: onun bir bağ dokusu duvarının arkasında yaşamasına izin vererek malzemenin bulunduğu lifli bir kapsül oluşturulur. Bu nedenle vücudumuzla temas eden tüm materyaller biyouyumlu olmalıdır.

Biyoyumluluk ile çeşitli biyokimyasal, biyomekanik ve diğer parametreleri kastedilmektedir. Bir materyalin inceleme sırasında hücrelerle iyi etkileşime girdiği tespit edildiğinde, biyouyumlu olduğu sonucuna varmak için henüz çok erken olabilir. Genel biyouyumluluk hakkında ancak fareler veya sıçanlar gibi laboratuvar hayvanları üzerinde test ettikten sonra söz konusu olabilir sebebi durumun birçok farklı parametre malzemenin biyouyumluluğunu etkilemektedir.

Belirli dokularla etkileşime girdiğimizde nasıl vücudun tepkileriyle karşılaşabileceğimizi bilmemiz gerekir. Kan söz konusu olduğunda, kan damarları için polimer protezlerin veya yüzeyleri kanla temas halinde olan kalp kapakçıklarının imalatında önemli olan hemouyumluluktur (Shumakov 1990).

Biyoyumluluk, malzemelerin, ürünlerin ve cihazların işlevlerini yerine getirme ve vücutta önemli olumsuz reaksiyonlara neden olmama yeteneğidir.

Biyoyumlu malzemeler, canlı bir vücutta bulunduğu ciddi hastalıklara veya komplikasyonlara neden olmadan uyumlu ve tutarlı bir şekilde hareket eder ve işlev görür.

İmmünolojik uyumluluk esas olarak antijen uyumlu doku, biyomühendislik yapılara bağlıdır. Biyomekanik uyumluluk ise mekanik, hidrodinamik ve diğer yüklere dayanma yeteneği (Langer ve Vacanti, 1993).

## **2.6. Biyoaktivite**

Biyolojik bir ortamla çevrili biyotolerant ve biyoinert malzemeler, kan plazma proteinlerini ve fibrin liflerini yüzeylerinde daha fazla veya daha az aktivite ile adsorbe eder ve daha sonra uygun kalınlıkta bir lifli doku tabakası oluşturur. Bu katman, malzemenin yüzeyinde oluşan yumuşak veya sert biyodoku yapılarının yoğunluğunu sınırlar ve ürünün biyoçevrede yüksek stabilitesini sağlamaz. Bu koşullar titanyum, tantal, zirkonyum, paslanmaz çelikler, kobalt-krom alaşımları, korundum ve karbon seramikleri, polietilen, polietilen tereftalat, polimetil metakrilat, politetrafloroetilen gibi malzemelerin kullanımını engeller. Malzemelerin biyoaktivitesi, biyoçevre ile etkileşimleri üzerinde en olumlu etkiye sahiptir. Bu tür malzemelerin yüzeyine, malzeme ile ortam arasındaki fizikokimyasal bağın sağlandığı ince bir amorf protein yapısı tabakası adsorbe edilir. Bu koşullar altında biyoaktif maddenin atomlarının iyonlaşması ve oluşan iyonların amorf tabaka ve biyoortama difüzyonu gerçekleşir. Biyoelektrokimyasal reaksiyonların akışı nedeniyle, malzemenin tahribatı gelişir ve ortamın biyoyapıları ortaya çıkan süreksizliklere dönüşür, böylece sonuç olarak biyoteknik bir sistem "ürün - biyoçevre" oluşur. Bu ürünün pozisyonunun yüksek stabilitesini ve vücuttaki işleyişinin verimliliğini sağlar. Biyoaktivitenin belirli nitelikleri, bazı biyoinert organik polimerler, kalsiyum fosfat bileşikler, biyocamlar, biyositaller, karbon malzemeleri de dahil olmak üzere malzemelerle gösterilir. Kardiyovasküler, diş ve ortopedik cerrahide kullanılan uzun süreli implantların üretimi ve kullanımında malzemelerin biyoaktivitesi özellikle önemlidir. Bu nedenle, yapay kalp kapakçıklarının, kan damarlarının, diş implantlarının, endoprotezlerin aşılınması ve işleyişi büyük ölçüde implant yarasının normal iyileşmesine ve implantın biyolojik ortamla temas bölgesindeki diğer işlemlerin seyrine bağlıdır. Bu koşullarda önemli bir rol, trombositlerin pıhtılaşması, fibrin oluşumu ve bir kan pıhtısı ile protein reaksiyonlarının temsil eden kan pıhtılaşması fenomeni tarafından oynanır. Bu süreçler

hızlı yaranın iyileşmesine neden olur, ancak implantın sonraki işleyişini olumsuz etkileyebilir (Popkov, Kononovich, Gorbach, ve Tverdokhlebov, 2015).

## **2.7. Biyomalzemelerin Tasarımı**

Biyomalzemelerin tüm fiziksel, mekanik ve anatomik özelliklerini, biyoyumluluğunu korurken, vücut için maksimum konfor ve destek yaratan tasarım önemli noktalardan biridir. Modern teknolojilerin gelişmesi sayesinde, biyomalzemelerin tasarımı ve geliştirilmesi yeni bir ivme kazanıyor.

Biyoyumlu implantlar oluşturulurken, biyomalzemenin nano düzeyde organizasyonu büyük önem taşımaktadır, yani çeşitli nanometre boyutundaki inklüzyonların veya boşlukların varlığı biyoyumlulukta radikal bir iyileşmeye yol açmaktadır. Örneğin, yapay bir kalp kapakçığı imalatında nano gözenekli bir polimerin kullanılması, organizmanın yabancı bir cisme adaptasyonunun 3-4 kat hızlandırılmasını mümkün kılar ve aort kateter yüzeyinin nanotekstürü, kalp kapakçığının azaltılmasını mümkün kılar. Bazen biyomalzemelerin yüzey modifikasyonu, implantasyondan sonra enflamatuar süreçleri önlemek için nanokristal halde az miktarda bir antiseptik ile gerçekleştirilir. Genetik mühendisliği ve hücre kültürü operasyonlarındaki en son gelişmelerin kullanılmasıyla tamamen yeni ufuklar açılıyor. İmplant edilen biyomateryali hücrelerle "doldurmak" (örneğin, oldukça gözenekli bir malzeme olan bir kemiği değiştirirken), malzeme vücudun çevresinde yavaş yavaş çözülür ve hücreler, temelinde doğal biyolojik kemik dokusu oluşturur. Sonuç olarak biyomineralizasyon meydana gelir (Wise, 2000).

Herhangi bir hasarlı dokuyu potansiyel olarak onarabilen kök hücrelere özel bir rol verilir. Bu durumda, malzemenin nano düzeyde organizasyonu da son derece önemlidir, bu da malzemenin bir yandan kök hücreye oldukça "dost" olmasına ve diğer yandan vücutta hızla çözünmesine izin verir. Biyomalzeme tasarımı alanındaki başarı, insan ömrünü uzatmanın yolunu açar, nanoteknolojiler, son zamanlarda gelişen biyonanoteknolojiler sayesinde çok önemli bir rolü almaktadır.

## **2.8. Biyomalzemelerin Sınıflandırılması**

Biyomalzemeler dört ana sınıfa ayrılabilir:

Polimerik malzemeler, metaller, seramikler (karbon fiber, cam seramikler ve cam dahil) ve doğal malzemeler (bitkisel ve hayvansal kaynaklı). Bazen iki farklı malzeme sınıfı, polilaktik asitle güçlendirilmiş silikon kauçuk veya karbon fiber gibi bir kompozit malzemede birleştirilir. Bu tür kompozitler, biyomalzemelerin beşinci sınıfını oluşturur. Son zamanlarda, canlı hücrelerle birlikte doğal dokuların ve polimerlerin kullanımına biyomalzeme bilimi alanında artan bir ilgi vardır. Bu durum özellikle doku ve organların onarımına veya onarımına odaklanan doku mühendisliği alanında fark edilir.

### **2.8.1. Metalik yapılı biyomalzemeler**

Metalik malzemeler, saf element olarak nadiren kullanılan, diğer elementlerle karışarak alaşım oluşturan inorganik maddelerdir. Genellikle bunlar, karbon, nitrojen ve oksijen gibi küçük miktarlarda metalik olmayan elementler içerebilen demir, titanyum, alüminyum, altın gibi metalik elementlerin kombinasyonlarıdır. Ortopedide yaygın olarak kullanılan üç metal sınıfı vardır: paslanmaz çelik, kobalt-krom (Co-Cr) alaşımları ve titanyum alaşımları. 316L paslanmaz çelik, yüksek krom içeriği (ağırlıkça %17-20) ve düşük karbon içeriği (%0,03'ten az) nedeniyle tuz açısından zengin vücut sıvılarında korozyona karşı dayanıklıdır. Alaşıma molibden (Mo) eklenmesi, çukur korozyonuna karşı direnci artırır (metalde yüzeyinden başlayarak çukurların, boşlukların oluşmasına yol açar); (Wise 2000).

Demirin östenitik fazını oda sıcaklığında stabilize etmek ve korozyon direncini arttırmak için nikel eklenir. 316L'nin mekanik özellikleri, büyük ölçüde tavlama veya soğuk işlemeye bağlıdır. Soğuk işlenmiş (dövülmüş) metal çok daha güçlüdür. Daha ucuz metaller mevcut olmasına rağmen, bir kırığı sabitlemek için kullanılan bir plakanın vidalarının altında meydana geldiği gibi, stres konsantrasyonlarının ve oksijen tükenmesinin meydana geldiği lokal korozyona karşı duyarlılıkları nedeniyle paslanmazçelikler genellikle geçici implantlar için kullanılır. Ortopedide iki tip kobalt-

krom alaşımı kullanılır: döküm yoluyla ürünlerin üretimi için bir alaşım (CoCr-Mo: F75) ve dövme cihazları için başka bir alaşım (Co-Cr-W-Ni: F90).

Biyomalzeme olarak metal ve alaşım seçimini üç faktör belirler: fiziksel ve mekanik özellikler, malzeme yaşlanması, biyouyumluluktur (Langer ve Vacanti, 1993).

**Çizelge 2.1.** Doku mühendisliğinde kullanılan başlıca metalik biyomalzemeler

Malzeme	Özellikleri	Uygulama
Paslanmaz çelik	Düşük üretim maliyeti	Cerrahi tel, firkete, plak, vidalar, intramedüller çiviler
Kobalt-krom alaşımları	Yüksek maliyet, yüksek yoğunluk ve modül, üretimi zor	Cerrahi tel, intramedüller çiviler
Titanyum alaşımları	Yüksek maliyet, düşük yoğunluk ve modül, iyi kemik entegrasyonu	Cerrahi tel, firkete, plak, vidalar, intramedüller çiviler

Metal biyomalzemeler, mükemmel mekanik mukavemetleri ve stabiliteleri nedeniyle ağır yüklü implantlar ve dahili fiksasyon cihazları olarak yaygın olarak kullanılmaktadır, örneğin: ortopedik, diş implantları ve hattavasküler ve ektravasküler stentler. İyi ağırlık taşıyan metal implantların araştırılması ve geliştirilmesindeki ilerlemeye rağmen, canlı bir organizmada implantların sabitlenmesi bir sorun olmaya devam etmektedir. İmplant malzemesinin elastisite modülü ile kemik arasındaki uyumsuzluk, malzemenin düşük biyolojik aktivitesi, genellikle implant ve biyolojik dokular arasında zayıf yüzey temasına yol açar.

Bu nedenle, gerekli arayüzey etkileşimini ve canlı dokuların normal tepkisini sağlamak için metal yüzeyin kendisini ve belirli biyomoleküllerin implantın metal yüzeyine bağlanmasını optimize etmeyi amaçlayan araştırmalar giderek artan bir ilgi görmektedir. Metal implantların elastisite modülü, akma mukavemeti veya yorulma mukavemeti gibi içsel malzeme özelliklerinin bir implantın performansını ve başarısını belirleyen tek faktör olmadığına dikkat edilmelidir. Tabii ki, malzeme özelliklerine yeterince dikkat edilmemesi arızaya yol açabilir. Bununla birlikte, en iyi malzemeyle bile, implantın



yanlış kullanımı, cerrahi hata veya hassas implant tasarımı eksikliği nedeniyle cihaz düzgün çalışmayabilir.

Metaller nadiren tek kristaller olarak kullanılırlar, çoğunlukla polikristaldirler ve ayrıca iki veya daha fazla farklı fazın karışımları olabilir. Her fazın fiziksel ve kimyasal bir farkı vardır. Farklı bir kristal yapıya veya farklı bir bileşime sahip olabilir. Kristallerin ve çeşitli fazların kombinasyonu, malzemenin mikro yapısını oluşturur. Mikroyapı genellikle bir optik mikroskopla gözlemlenebilir. Herhangi bir malzemenin mikro yapısı, birçok mekanik ve bazı fiziksel özellikleri etkilediği için büyük önem taşımaktadır.

Çoğu metal implant insan vücudunda kalıcı olarak kalır. Stentler için kullanılan yaygın metal biyolojik olarak parçalanamaz ve damarda neredeyse kalıcı olarak kalır. Bazen plakalar, vidalar ve çiviler gibi sabitleme için kullanılan malzemeleri yerleştirildikten sonra biyolojik olarak bozunmaya ihtiyaç duyulur. Şu anda, magnezyum alaşımları, saf demir ve çinko alaşımları, biyolojik olarak emilebilir malzemeler oluşturmak için adaylardır (Park ve Lakes, 1992).

### **2.8.2. Seramik yapıli biyomalzemeler**

Seramikler, inorganik, metalik olmayan maddelerden oluşan katı malzemelerdir. Tüm seramik malzemelerin ortak bir özelliği, üretimleri veya kullanımları sırasında yüksek sıcaklık işleme ( $>500^{\circ}\text{C}$ ) maruz kalmalarıdır. Tipik olarak bir seramik, bir metal oksit, borür, karbür veya nitrür, bu tür malzemelerin bir karışımı veya kombinasyonudur ve atomik yapıları ve özelliklerinde önemli bir rol oynayan anyonları içerir. Seramiklerin temel özellikleri, yüksek sertliği, ısı ve elektriğin yalıtım özellikleri, ısıya ve korozyona karşı direncinin yanı sıra deformasyonsuz kırılmalık ve kırılmalıklıdır.

Seramikte en yaygın kristal yapılar şunlardır:

- basit kübik, örneğin CsCl, CsBr, CsI;
- yoğun şekilde paketlenmiş altıgen,

Cam seramik özel bir seramik sınıfıdır. Bunlar, bir cam kristal kafes içinde küçük seramik kristallere (genellikle  $< 1 \mu\text{m}$  boyutunda) sahip polikristal malzemelerdir. Uygun ısı işlem yardımı ile camın kontrollü kristalizasyonu ile üretilirler. Kristallerin yeri (taneler) ve çeşitli fazlar malzemenin mikro yapısını temsil eder. Kural olarak, seramik mikro yapılar, sınır tabakaları ve gazla doldurulmuş gözeneklerle ayrılmış ayrı kristallerden (taneler) oluşur. Genellikle 1–1000  $\mu\text{m}$  aralığında çok çeşitli tane boyutları gözlenir (Hench, 1998).

İmplantlar için ve vücudun hastalıklı veya hasarlı bölgelerinin yenilenmesinde kullanılan seramiklere biyoseramik denir. Biyoseramikler biyo inert, biyoaktif ve vücutta çözünür (emilebilir) olarak sınıflandırılabilir. Biyomalzeme olarak seramik ve camın seçimini üç faktör etkiler:

- 1) fiziksel ve mekanik özellikler
- 2) malzemenin vücuttaki bozulması
- 3) biyouyumluluk.

Emilebilir biyoseramik malzemeler, yavaş yavaş çürümek ve konukçu organizmanın doğal dokusu ile değiştirilmek üzere tasarlanmıştır. Bununla birlikte, emilebilir seramik malzemelerin geliştirilmesi, esas olarak, emilim hızının doğal konakçı doku ile yer değiştirme hızı ile eşleşmesindeki ve çürüme sırasında eklemlerin sağlamlığının ve stabilitesinin korunmasındaki problemlerden dolayı zorluklar ortaya çıkarmaktadır. Farklı hastalarda doku büyüme hızı farklıdır ve doku tipine bağlıdır. Kalıcı implantlar olarak vücutta seramik kullanmanın temel sorunu, eski, çürüyen kemiğin hastanın hayatının geri kalanında işlev görebilecek bir malzemeyle değiştirilmesidir. Biyoseramik malzemenin hayatta kalması, canlılarla istikrarlı bir temasın oluşmasını gerektirir.

Toz halindeki hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat (TCP) klinikte kemik dolgu maddesi olarak başarıyla kullanılmaktadır. Sentetik hidroksiapatit, kemik materyaline benzer bir bileşime, yapıya ve Young modülüne sahip olduğu için en düzenli olarak kullanılır.  $\beta$ -TCP, her ikisi de kalsiyum fosfat bazlı seramik materyal olmaları bakımından kemik

materyaline benzer, ancak  $\beta$ -TCP emilebilirdir. Gözenekli formda, hidroksiapatit ve  $\beta$ -TCP seramik malzemeleri kemik dokusu tarafından kolonize edilebilir. Gözeneklerin seramiğe girmesiyle ilgili sorun, malzemenin basınç dayanımının önemli ölçüde azalmasıdır (Thomas, Cook, Haddad, Jarcho,1989).

Doğal olarak oluşan gözenekli yapılar, bunlardan hidroksiapatit çerçevelerin üretimi için düşünülür. Yaygın olarak kullanılan bir yapı mercandır. Organik bileşenin çıkarılmasından sonra, örneğin sodyum hidroklorite daldırma yoluyla doğal mercanı hidroksiapatite dönüştürmek için hidrotermal ve solüsyon-termal yöntemler kullanılır. Biyoseramiklerin mekanik özellikleri, özellikle düşük kırılma tokluğu, yük taşıyan uygulamalarda kemik ikamesi olarak doğrudan kullanım için bir dezavantajdır. Genellikle, biyoseramikler polimerler ve metallerle birleştirilir ve kemiğin elastik sabitlerine karşılık gelen gelişmiş mekanik özelliklere ve elastik sabitlere sahip kompozit malzemeleri etkili bir şekilde oluşturur. Çizelge 2.2, doku mühendisliğinde kullanılan ana seramik malzemeleri listeler.

### **2.8.3. Kompozit yapılı biyomalzemeler**

Kompozit malzemeler, atomik ölçekten daha büyük bir ölçekte iki veya daha fazla farklı bileşen malzeme veya faz içeren katılardır. "Kompozit" terimi genellikle, farklı fazların atomik boyuttan daha büyük bir ölçekte ayrıldığı ve elastik modül gibi özelliklerin homojen bir malzemeninkilerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde değiştiği malzemeler için ayrılmıştır. Buna göre, cam elyafı gibi güçlendirilmiş plastiklerin yanı sıra kemik gibi doğal malzemeler kompozit malzemeler olarak görülür. Doğal biyolojik malzemeler kompozit olma eğilimindedir. Doğal kompozitler arasında kemik, ahşap, dentin, kıkırdak ve deri bulunur. Doğal kompozitler genellikle farklı mikro ölçeklerde parçacıklı, gözenekli ve lifli yapısal özelliklerin görüldüğü hiyerarşik yapılar sergiler.. Kompozit malzemeler, homojen malzemelere kıyasla çeşitli avantajlar sunar. Bunlar, bilim adamı veya mühendisin malzeme özellikleri üzerinde önemli ölçüde kontrol uygulayabilme yeteneğini içerir. Sert, güçlü, hafif malzemelerin yanı sıra son derece esnek ve uyumlu malzemeler için potansiyel vardır. Biyomalzemelerde, kompozitin her bir bileşeninin biyouyumlu olması önemlidir. Ayrıca, bileşenler arasındaki arayüz vücut

ortamı tarafından bozulmamalıdır. Biyomalzeme uygulamalarında kompozitlerin bazı uygulamaları, (1) diş dolgu kompozitleri, (2) güçlendirilmiş metil metakrilat kemik çimentosu ve ultra yüksek moleküler ağırlıklı polietilen ve (3) gözenekli yüzeylere sahip ortopedik implantlardır (Tverdokhlebov, 2012).

#### **2.8.4. Polimer yapılı biyomalzemeler**

Polimerik malzemeler, vücuda cerrahi yöntemlerle yerleşerek canlı dokularla tam veya kısmi ortam koşullarında etkiye giren birçok implantın temelini oluşturur.

Artan hemouyumluluğu olan polimerler arasında, iyi moleküller arası etkileşim sağlayan esnek bloklar, polieterler ve polyesterler, polikarbonatlar, polisiloksanlar içeren “segmentli” poliüretanlar ve ayrıca polietilen tereftalat, flor içeren karbo zincir polimerleri, polisiloksanlar, karbon içeren kompozitler pratik uygulama bulmuştur. Kemik implantlarının oluşturulmasında kullanılan polimerler ya biyolojik bozunmaya karşı oldukça dirençli olmalı ya da yavaş yavaş canlı doku ile değiştirilmesi gereken ürünlerin oluşturulması sırasında ayrışmalıdır. Kemik implantları oluşturmak için kullanılan biyolojik olarak parçalanamayan polimerlerden ultra yüksek moleküler ağırlıklı polietilen, polisülfonlar ve poliformaldehit not edilebilir. Biyolojik olarak parçalanabilen implantların oluşturulmasında, vücut dokularında zararsız metabolize olabilen fragmanların oluşumuyla ayrışan hidroksikarboksilik asitlerin polyesterleri giderek daha önemli hale geliyor (Movshovich ve Vilenskii, 1978).

**Çizelge 2.2.** Doku mühendisliğinde kullanılan başlıca seramik ürünler (Saska, 2015)

<b>Malzeme</b>	<b>Uygulama</b>	<b>Sonuçlar</b>
Kalsiyum sülfat	Sinüs Kaldırma	kan damarları ile yeni kemik dokusu oluşumunu destekler
		yüksek emilim (1 ay)
Hidroksiapatit	Kemik implantı	yeni kemik dokusunun oluşumunu teşvik eder
	Sinüs Kaldırma	kan pıhtılarının oluşumunu azaltır
		8 hafta sonra kemik hacmini artırır. geniş bir alanda kemik ve implantın birleştiği yerde mineralizasyonu destekler
$\beta$ -TCP	Kemik rejenerasyonu	iltihaplanmaya neden olmaz
	Sinüs Kaldırma	Osteokondüktif etki
	Kemik implantı	makrofajlar ve osteoklastlar tarafından parçalanır
Bioglass®	kemik implantı	kemik hacmini artırır
	Sinüs Kaldırma	yüksek aktivite. yeni kemik dokusunun oluşumunu teşvik eder
BONITmatrix®	kemik implantı	IGF-1 gen ekspresyonunu uyarır
		Coll-1 ekspresyonunu artırır
Biocoral®	kemik implantı	vasküler fibröz doku oluşumuna katkıda bulunur.
	Sinüs Kaldırma	Yeni kemik mineralizasyonunda %39 artış
Fisiograft®	Sinüs Kaldırma	kemik hacminde %33 artış yüksek emilim
OSSANOVA®	kemik implantı	IGF-1 gen ekspresyonunu uyarır

Şekil 2.1. ve Şekil 2.2.'de kalça ve diz protezlerinin örneklerini gösterilmektedir.



**Şekil 2.1.** Endo Plus (İngiltere) tarafından kalça ekleminin endoprotezinin detayları



**Şekil 2.2.** Consensus diz eklemi endoprotezi detayları Hayes Tıp (ABD)

Diş hekimliğinde polimer implantların kullanımı, polimer dolgu malzemelerinin oluşturulmasını içerebilir. En çok ilgi çekenler, çeşitli kürlenebilir düşük moleküler ağırlıklı ve doymamış (met)akrilat grupları ve geçiş metali polikarboksilat kompleksleri içeren oligomerik sistemlerdir. Aynı zamanda şu anda yaygın olarak kullanılan diş etlerine implante edilen dental endoprotezlerin metallere ve inorganik biyomalzemelerden yapıldığına dikkat edilmelidir.

Oftalmolojide polimer implantlar önemli bir yer almaktadır. Lens implantları yaygın olarak kullanılmaktadır: polimetil metakrilat ve akrilat kopolimerlerinden, organosilikon malzemelerden yapılmış monofokal ve multifokal intraoküler lensler; polimetil metakrilattan, kolajen ve akrilatların kopolimerlerinden yapılmış implante edilebilir kontakt lensler ve kornea içi segmentler); göz içi basıncını azaltan cihazlar -

poliolefinler, polimetil metakrilat, çapraz bağlı silikonların kullanıldığı şantlar (organosilikon tüpler) ve valfler (Shtilman, 2015).

- **Doğal polimer biyomalzemeler**

Doğal polimerler, makromoleküler maddelerle aynı olma avantajına sahiptir, biyolojik çevre onları tanıyabilir ve metabolizma sürecinde etkileşime girebilir. Bu nedenle, çoğu zaman birçok sentetik polimerin neden olduğu toksisite, kronik inflamatuvar yanıt ve zayıf hücre tanıma ile bağlantılı problemlerden kaçınılabılır. Ek olarak, doğal maddelere benzerlik, moleküler düzeyde biyomalzemeler tasarlamak için ilginç bir olasılık sunar. Öte yandan, doğal polimerler genellikle yüksek oranda immünojeniktirler, yapısal olarak çoğu sentetik polimerden çok daha karmaşıktırlar ve bunlarla gerçekleştirilen çeşitli teknolojik manipülasyonlar çok daha karmaşıktır (Shumakov, 1990). Bununla birlikte, bu faktörler, doğal polimerlerin veya kimyasal olarak değiştirilmiş versiyonlarının kullanımının optimal olduğu önemli sayıda uygulamaya yol açar. Doğal polimerlerin ilginç bir özelliği, implantın fizyolojik mekanizmaların etkisi altında bozulmasını garanti eden doğal enzimler tarafından parçalanabilmeleridir. Bu özellik, implantın düşük mukavemetinin bir göstergesi olduğu için ilk bakışta dezavantaj gibi görünebilir. Ancak bu, kullanımdan sonra kısa bir süre için kullanım istendiğinde bu tür biyomalzemelerin bir avantajıdır. Ek olarak, kimyasal çapraz bağlama veya diğer modifikasyonlar kullanılarak bozulma oranını, polimer implantın hizmet ömrünü kontrol etmek mümkündür. Proteinler biyomateryal olarak kullanıldığında ortaya çıkan potansiyel bir problem, tam olarak doğal dokulara benzerliklerinden kaynaklanan immünojenisiteridir. Konakçı organizmanın immünolojik reaksiyonu, protein molekülündeki tek tek bölgelere yöneliktir. Bu reaksiyona belirli vücut sıvıları molekülleri - immüoglobulinler neden olabilir. Böyle bir molekül, bir veya daha fazla antijenik belirleyiciye bağlanır. İmmünolojik tepkiye, bağışıklık hücrelerinin (lenfositler) yüzeyinde bulunan moleküller de aracılık edebilir. Biyomalzemeler olarak doğal polimerlerin kullanımıyla ilgili bir başka potansiyel sorun, bu polimerlerin tipik olarak erime noktalarının altındaki sıcaklıklarda bozunması veya pirolitik modifikasyona uğraması, bu da yüksek sıcaklıkta işleme yöntemlerinin kullanımını

sınırlandırmasıdır. Bununla birlikte, ekstrüzyon işlemleri oda sıcaklığında bu polimerler geliştirilmiştir (Shtilman ve Sivashinsky, 1990).

Günümüzde biyomalzeme olarak kullanılan doğal polimerlerin çoğu, bağ dokusu, bağlar, cilt, kan damarları ve kemiğin hücre dışı matrisinde (ECM) bulunur. Biyomalzeme endüstrisinde kullanılan çeşitli hücre dışı matris bileşenlerinden kolajen en yaygın olanlardan biridir. Doğal olarak oluşan diğer önemli polimerler, proteoglikanlar ve elastandır.

- **Sentetik polimer biyomalzemeler**

Sentetik polimerler, kontrollü koşullar altında üretilebilir ve bu nedenle, çekme mukavemeti, modülü ve bozunma hızı gibi genel olarak tahmin edilebilir ve tekrarlanabilir mekanik ve fiziksel özelliklere sahiptir. Bu polimerlerin bir başka avantajı da safsızlıkların kontrolüdür. İyi çalışılmış basit monomerik birimlerden oluşan saf sentetik polimerler kullanıldığında, toksisite, immünojenisite ve enfeksiyon oluşturma olasılığı gibi potansiyel riskler daha az yaygındır. Bazı sentetik polimerleri ve bunların fiziksel özelliklerini listeler. Doku mühendisliğinde 3D matrislerin üretimi için en yaygın olarak kullanılan sentetik malzemeler, polilaktik asit (PLA) ve poliglikolik asit (PGA) gibi doymuş polyesterlerin yanı sıra bunların kopolimerleridir (PLGA). Bu polimerlerin kimyasal özellikleri hidrolitik bozunmaya neden olur ve bozunmadan sonra her polimerin monomerik bileşenleri doğal olarak uzaklaştırılır. Vücudumuz, laktik ve glikolik asitlerin monomerlerinin tamamen çıkarılması için özel mekanizmalar içerir (Seitz, 2005).

PGA diğer mekanizmalar tarafından metabolize edilir veya elimine edilir, PLA trikarboksilik asit döngüsü sırasında parçalanır. Bu özelliklerinden dolayı biyolojik olarak parçalanabilen dikişler gibi ürünlerde PLA ve PGA kullanılmaktadır. PLA ve PGA'nın işlenmesi kolaydır ve bozunma oranları, fiziksel ve mekanik özellikleri, farklı moleküler ağırlıklar ve kopolimerler seçilerek geniş bir aralıkta ayarlanabilir. Bununla birlikte, bu polimerler toplu bir erozyon sürecinden geçerler, bu nedenle biyomühendislik yapı iskelelerinin erken arızalanmasına yol açabilirler. Ek olarak,



onlardan asidik bozunma ürünlerinin ani salınımı, güçlü bir inflamatuvar yanıtı neden olabilir. Polyesterin biyolojik bozunması, suyun emilmesi ve ardından ester bağlarının hidrolizi nedeniyle meydana gelir (Nord ve Lyklema, 1991). Bozunma kinetiğini çeşitli faktörler etkiler: kimyasal bileşim, konfigürasyon, moleküler ağırlık, polidispersite, çevresel koşullar, stres ve gerginlik, kristallik, ürün boyutu, morfoloji, matris içindeki reaktif bileşiklerin dağılımı, katkı maddeleri ve diğerleri. Bu polimerlerin toplu numunelerinde, aşağıdaki nedenlerden kaynaklanabilecek heterojen bozunma meydana gelebilir.

- 1) Çözünebilir oligomerlerin yüzeyden dış ortama difüzyonu içeriden daha kolaydır.
- 2) Yüzeyde bulunan terminal karboksilik gruplar, harici bir tampon solüsyonu (in vitro veya in vitro) ile nötralize edilir. Bu fenomenler, yüzeye yakın asitlikte bir azalmaya katkıda bulunurken, yığılma, son karbon gruplarının otokatalizinden dolayı ayrışma hızı artar. Polyesterin başlangıçtaki kristallik derecesi, hidrolitik bozunma oranını etkiler, çünkü kristalin bölümler amorf olanlardan kimyasal olarak daha karardır ve bunlar matrise suyun nüfuzunu azaltır. Doku mühendisliğinde özellikle önemli olan, çevre dokuların yan reaksiyonlarına neden olan yan ürünlerin ve özellikle PLA, PGA, PCL ve bunların kopolimerlerinin asidik bozunma ürünlerinin kalıntıları ve kristalliğidir. Bazı malzemeler, pH'ı stabilize etmek ve bozulmayı kontrol etmek için özel olarak bazı parçalar içerir. Bunun için biyolojik olarak aktif cam ve kalsiyum fosfat kullanılır (Movshovich ve Vilenskii, 1978).

**Çizelge 2.3.** Doku mühendisliğinde kullanılan başlıca yapay polimerler (Rezwan, 2006)

Polimer	Erime noktası °C	Kristalleşme sıcaklığı	Biyolojik bozunma süresi (ay)	Elastisite modülü (GPa)
PDLLA	Amorf	55-60	12-16	Zar 1.9- 2.4
PLLA	173-178	60-65	>24	Zar 1.2- 3.0 İp 10-16
PGA	225-230	35-40	6-12	7-14
PLGA	Amorf	45-55	1-12	1.4 – 2.8
PCL	58	-72	>24	
PHA	120-177	-2- +4		

- **Polimer yapılı biyomalzemelerin biyoyumluluk özellikleri**

Biyomalzemeler için seçilen polimerlerin sahip olması gereken temel kalite, kullanım boyunca toksisite olmaması ve etkin işleyişi ile karakterize edilen biyoyumluluktur. Toksisite, in vivo olarak meydana gelen, aralarında doğrudan hücre hasarı (antikanser ilaçlarının sitotoksik etkisi) ve fizyolojik etkiler (inflamatuvar ve alerjik reaksiyonlar, vb.) bulunan bir fenomen kompleksidir. Bu özellikleri sistemde incelemek oldukça zordur, bu nedenle çoğu araştırmacı hücre kültürlerini örnek olarak kullanarak toksisite belirlemesini gerçekleştirir. Çeşitli materyallerin sitotoksitesinin incelenmesi, hayatta kalma ve hücre büyümesi gibi hücre kültürü parametrelerinin analizine indirgenir: metabolik aktivitenin veya hücrelerin ve hücre kütlelerinin rejeneratif potansiyelinin belirlenmesi. Bunu yapmak için, yapısı her özel durumda ayrı olan test malzemesi veya maddesinin varlığında hücre kültürünün büyüme eğrisine odaklanmak gerekir (Langer ve Vacanti, 1993).

## **2.9. Polimerler**

"Polimer" kelimesi kelimenin tam anlamıyla - birçok segment (Yunanca polus birçok ve teros parçalarından, segmentlerden) anlamına gelir.

Bu terim, molekülleri birçok element veya birimden oluşan tüm maddeleri kapsar. Bu elementler hem bireysel atomları hem de (daha sıklıkla) kimyasal bağlarla birbirine bağlanan küçük atom gruplarını içerir. Temel atomlardan oluşan elementlere sahip bir polimer örneği, "plastik kükürt" olarak adlandırılır. Erimiş kükürtün (uygun sıcaklıkta) soğuk suya dökülmesiyle elde edilir. Polimerik kükürtün yapısı, kimyasal bağlarla birbirine bağlı bir atom zinciri olarak temsil edilebilir (Dawes ve Senior, 1972).

Çoğu polimer için yapının tekrar eden elemanı, belirli bir şekilde bağlanmış küçük bir atom grubudur. Kimyasal yapı bakımından en basit polimerlerden biri olan polietilen, tekrarlayan bir element olarak CH<sub>2</sub> grubuna sahiptir. Polimerin oluşturulduğu ilk moleküle monomer birimi denir (Yunanca monos - single'dan). Bu örneğin gösterdiği

gibi, bir monomerik birim her zaman tekrar eden bir zincir elemanı değildir. Ancak zincir halkaları her zaman aynı değildir. Birçok polimer, iki farklı monomerik birim veya kimyasal bileşimin etkileşimi ile oluşturulur ( Chan ve Li, 2005).

### 2.9.1. Polimerizasyon reaksiyon türleri

Monomerlerin tekrar tekrar birleşerek dev bir molekül oluşturduğu sürece polimerizasyon denir. Monomer, polimerizasyonu sağlamak için en az iki aktif kimyasal bağ oluşturabilen çok işlevli olmalıdır.

Sentetik polimerleri oluşturan kimyasal reaksiyonlar iki tiptir: katılma polimerizasyon ve kondenzasyon polimerizasyonu (veya polikondenzasyon). (Vasilets, Kuznetsov ve Sevastianov, 2006).

- **Katılma polimerizasyonu**

Ekleme polimerizasyonu bir zincir reaksiyonudur, bu nedenle herhangi bir sayıda monomer bir polimer oluşturmak üzere birleşebilir. Zincirleme reaksiyon üç aşamadan oluşur: Başlatma Dağıtım Sonlandırma.

Örnek olarak, çöp torbaları, gıda ambalajları, kavanozlar vb. ürünlerin imalatında kullanılan bir katkı polimeri olan polietilenin sentezini alalım. Polietilenin monomeri etendir ( $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ ). Tekrar eden birimi  $-\text{CH}_2-$ 'dir. Başlatma aşamasında, bir peroksit radikali oluşur. Bu radikal monomere saldırır, onu aktive eder ve monomerik bir radikal oluşturur. Yayılma aşamasında zincir büyür. Aktive monomer, diğer çift bağ monomerine saldırır ve birleşir. İki radikal birleşip güçlü bir bağ oluşturduğunda reaksiyon sonunda durur. Kimyagerler, istenen polimeri üretmek için polimer zincir uzunluğunu, reaksiyon süresini ve diğer faktörleri kontrol edebilir (Vasilets, Kuznetsov ve Sevastianov, 2006).

- **Kondenzasyon polimerizasyonu**

Polimer oluşumuyla sonuçlanan herhangi bir yoğunlaştırma işlemine yoğunlaştırma polimerizasyonu denir. Su veya  $HC_1$  gibi küçük bir molekül, yoğunlaşma polimerizasyonu sırasında yan ürün olarak salınır. Monomerin uçlarında polimerizasyonu sürdürmek için birbiriyle etkileşime girebilecek fonksiyonel gruplar olması gerekir. Örneğin, iki molekülün bağlantı uçlarında bir  $-OH$  grubu ve bir  $-COOH$  grubu varsa, su molekülü salınacak ve bir ester bağı oluşacaktır. Polyester, bir yoğunlaşma polimerinin bir örneğidir. Nükleik asit polipeptitlerinin veya polisakkaritlerin sentezinde biyolojik sistemlerde kondenzasyon polimerizasyonu meydana gelir.

Ekleme ve yoğunlaştırma polimerizasyonu, bir polimer bileşiği elde etmek için iki ana işlemdir. Bu iki süreç arasında birçok fark vardır. Ekleme ve yoğunlaşma polimerizasyonu arasındaki fark, ekleme polimerizasyonu için monomerin doymamış bir molekül olması gerekirken, yoğunlaşma polimerizasyonu için monomerlerin doymuş moleküller olmasıdır.

### **2.9.2. Polimerizasyon sistemleri**

Polimerizasyon yöntemlerinin her birinin kendi avantajları ve dezavantajları vardır. Yöntem seçimi, polimere daha sonraki işleme ve uygulama koşullarının yanı sıra ekonomik ve çevresel hususlar tarafından dayatılan gerekliliklerle belirlenir.

- **Kütle polimerizasyonu**

Dökme polimerizasyon, reaktör polimerizatörlerinde veya özel formlarda gerçekleştirilir. Ortaya çıkan polimer, ilk monomerde çözünmezse, o zaman bir toz veya gözenekli parçacıklar şeklinde oluşturulur; monomerde çözünürse, o zaman karışık bir polimerize malzeme kütlesi veya bloğu oluşturulur. Toplu polimerizasyon, polimetil metakrilat (pleksiglas) polistiren polivinil klorür üretir. İşlem, periyodik veya sürekli şemalara göre gerçekleştirilebilir. Polimerizasyonu başlatmak için malzeme başlatıcılar kullanılır. Polistiren üretiminde termal başlatma (ısıtma) kullanılır. Bu yöntemin ana

dezavantajı, polimerizasyon sırasında açığa çıkan ısının uzaklaştırılmasındaki zorluktur. Polimer eriyikleri zayıf termal iletkenliğe sahiptir (Jendrossek, 1998). Ortamın yüksek viskozitesi nedeniyle, polimerin lokal olarak aşırı ısınması meydana gelir, bu da zincirin polimere aktarılması sürecinin aktivasyonuna ve dallı makromoleküllerin oluşmasına yol açar. Sonuçta ortaya çıkan polimer ayrıca geniş bir moleküler ağırlık dağılımına sahiptir ve bozular. Kısmen, bu dezavantaj, teknolojik işlemin kademeli bir dizi reaktörde sürekli bir şemada gerçekleştirilmesiyle önlenabilir. Toplu polimerizasyonun avantajı, organik cam olarak ve elektrik yalıtımı için yaygın olarak kullanılan malzemenin saflığı ve şeffaflığı, artan dielektrik ve optik özellikleridir.

- **Çözelti polimerizasyonu**

Çözelti polimerizasyonu homojen veya heterojen yöntemlerle gerçekleştirilir. İlk durumda, hem monomer hem de polimer bir çözücü içinde çözülür ve nihai ürün bir polimer çözeltilisidir. Bu nedenle, bu tür polimerizasyona cila denir. Yöntem, polimerin çözülmüş halde daha fazla kimyasal dönüşüme tabi tutulması gerektiğinde veya elde edilen polimer verniği kaplama yapıştırıcıları yapmak için kullanıldığında faydalıdır. İkinci durumda, monomer çözücü içinde çözünürken polimer çözünmez. Oluşurken, polimer çökelir. Bu tür polimerizasyona çökeltici polimerizasyon denir. Teknolojide yaygın olarak kullanılır. Çözelti polimerizasyonu, ısıtma ceketleri ve karıştırıcılar ile donatılmış reaktörlerde gerçekleştirilir. Çözücü, reaksiyon karışımının viskozitesini azaltır, bu da fazla ısının karıştırılmasını ve uzaklaştırılmasını kolaylaştırır. Çözeltide sentezlenen polimerin moleküler ağırlığı genellikle daha düşüktür ve polidispersite, yığın halinde elde edilen polimerinkinden daha yüksektir. Polimerin moleküler parametreleri, çözeltinin konsantrasyonu ve çözücünün doğası değiştirilerek değiştirilebilir (Khorasani ve Mirzadeh, 2004). Çözelti polimerizasyonu, radikal ve iyonik reaksiyonlarla elde edilen birçok büyük ve orta boy polimer için endüstriyel bir yöntemdir. Radikal mekanizmaya göre PVA ve bazı poliakrilatlar, iyonik ve iyon koordinasyon mekanizmasına göre polietilen polipropilen ve bunların kopolimerleri elde edilir. Bu yöntemin dezavantajları, üretim maliyetini karmaşıklaştıran ve artıran çözücüyü yeniden üretme ihtiyacının yanı sıra yanıcı çözücüler kullanıldığında üretimin patlama ve yangın tehlikesidir. Ayrıca, toksik maddelerle çalışmak zorunda

olduklarından, çevre üzerinde belirli bir çevresel yük ve personel için olumsuz çalışma koşulları oluşturan polimerin katalizör ve solventten temizlenmesi gerekmektedir (Rosa, Spinelli, Garcia ve Amauri, 2005).

- **Emülsiyon polimerizasyonu**

Monomerin önceden suda dağıldığı, pratik olarak ne monomeri ne de polimeri çözmediği ve monomerin bir emülsiyonunun elde edildiği en yaygın endüstriyel yöntemdir. Monomer damlacık boyutu 1 ila 1000 um arasındadır. Emülsiyona stabilite kazandırmak için bir yüzey aktif madde emülsiyonlaştırıcı (oleatlar, alkali metal loratlar, yağlı aromatik sülfonik asitlerin sodyum tuzları ve diğerleri) eklenir. Emülgatör molekülleri hem monomer hem de su için bir afiniteye sahiptir. Bir damla monomer suyunun ara yüzeyinde adsorbe edilerek yüzey gerilimini azaltır ve monomer damlacıklarının birbirine yapışmasını önleyen yoğun bir koruyucu tabaka oluştururlar. Yüksek emülgatör konsantrasyonlarında, reaksiyon ortamında emülgatör miseller oluşur. Monomer, misellerde kısmen çözünür ve kısmen, emülgatör tarafından stabilize edilen büyük damlacıklar şeklinde sistemde kalır. Sistemdeki misel sayısı, monomer damlacıklarının sayısından 10 kat fazladır. Polimerizasyon genellikle suda çözünür düşük sıcaklık redoks başlatıcıları ile başlatılır. Polimerizasyon, yaklaşık 10 um boyutunda misellerde başlar ve kısa sürede 0.1 um kalınlığında bir emülgatör tabakası ile çevrili polimer parçacıklarına lateks parçacıklarına dönüşür. Prosesin ilk aşamasında, lateks partiküllerinin sayısı ve boyutu artar ve emülgatörün tükenmesinden sonra, monomerin damlacıklardan difüzyonu nedeniyle sadece lateks partiküllerinin boyutu artar. Monomer damlacıkları tükendikten sonra polimerizasyon tamamlanır. Ortaya çıkan kolloidal sisteme lateks denir ve 10<sup>-3</sup>-10<sup>-4</sup> mm büyüklüğünde polimer parçacıklarının su içinde dağılmasıdır (Wendler, 1997). Avantajlar: çok yüksek işlem hızı ve yüksek derecede polimerizasyon ve polimer verimi. Aynı zamanda, büyük miktarda suyun mevcudiyeti ve kütlelerin yoğun şekilde karıştırılması, tüm süreç boyunca iyi bir ısı dağılımı sağlar. Bu, reaksiyonun sonunda ortamın karıştırılmasında ve ortamın yüksek viskozitesinden dolayı ısının uzaklaştırılmasında zorluklar olduğunda, yığın ve çözelti polimerizasyonlarına göre emülsiyon polimerizasyonunun teknik değerini ve avantajını belirler.

Emülsiyon polimerizasyonu ile elde edilen polimerler, doğrudan lateks formunda veya elektrolitler (tuzlar veya asitler) ile pıhtılaşma yoluyla lateksten ekstrakte edilen bir toz formunda kullanılır. Bu yöntemle PVA, PVC, bazı kauçuk türleri üretilir. Latekslerden emülsiyon boyalar, suni deri, yapıştırıcılar ve emprenye edici bileşikler üretilir.

Dezavantajları: Emülgatör bir elektrolit olduğu için polimer her zaman emülgatör kalıntıları ile kirlenir, polimer içindeki varlığı polimerin dielektrik özelliklerini kötüleştirir.

- **Süspansiyon polimerizasyonu**

Teknolojik tasarım açısından emülsiyon polimerizasyonuna benzer, ancak bunun aksine polimer oluşumu misellerde değil, saf monomer damlalarında gerçekleşir. Süspansiyon polimerizasyonu, polimerin su ile yoğun bir şekilde karıştırılmasıyla gerçekleştirilir ve bir dispersiyon elde edilir. Monomer damlacık çapı 10-500  $\mu\text{m}$ 'dir. Damlacık birleşmesini önlemek için suda çözünür dispersiyon stabilizatörleri eklenir: polivinil alkol. Stabilizatör miktarı, doğası ve karıştırma hızı, monomer damlacıklarının o kadar büyüklüğünü belirler ki, her bir damla, polimerizasyonun gerçekleştiği bir mini blok olarak kabul edilebilir. Süspansiyon polimerizasyonunda monomerde çözünen ve suda çözünmeyen başlatıcılar kullanılır. Polimerler, bir pıhtılaştırıcı eklenmeden karıştırma durdurulduğunda kolayca çöken küresel parçacıklar biçiminde oluşturulur. Süspansiyon polimerizasyonuna boncuk polimerizasyonu denir.

Süspansiyonda sentezlenen polimerler, emülsiyonda sentezlenen polimerlerden daha iyi dielektrik özelliklere sahiptir ve ürünleri daha şeffaftır (Behraves ve Yasko, 1999).

### **2.9.3. Polimerik adsorbanlar**

Sentetik polimer adsorbanları, birkaç yüz  $\text{m}^2/\text{g}$  arasında değişen belirli bir gözenek yüzey alanına sahip gelişmiş bir gözenekliliğe sahip polimerlerdir. Bu göstergelere göre, bazı adsorbanlar aktif karbondan üstündür. Polimerik adsorbanlar, büyük oranlarda

çapraz bağlama maddesi içeren bir polistiren veya akrilat bazında ve ayrıca agaroz gibi doğal malzemelerden yapılır. Makro-, mezo- ve mikro gözeneklerin oranı geniş bir aralıkta değişebilir. Ayrıca hidrofobiklik derecesi adsorbanın kimyasal yapısına bağlı olarak değişebilir. Bazı adsorbanlar, kimyasal olarak aşılınmış iyon değişimi fonksiyonel katyon veya anyon değişimi gruplarına sahiptir. Bu nedenle, polimerik adsorbanların sorpsiyon özelliklerinin kompleksinde büyük bir değişkenlik vardır. Özel görevler için belirli adsorbanlar seçebilirsiniz (Burg, Porter ve Kellam, 2000).

#### **2.9.4. Polimer kompozitler**

Üretim teknolojilerinin daha da geliştirilmesi ve müteakip uygulama açısından en umut verici olanı, sayısı karşılaştırılabilir olması ve gerekli yapıların oluşumuna yol açması gereken iki veya daha fazla bileşenden oluşan malzemeleri içeren kompozit malzemeler veya kompozitlerdir. Bu durumda, matris veya bağlayıcı adı verilen bileşenlerden biri, dolgu adı verilen diğer bileşenlerin dağıtıldığı malzemede sürekli bir faz oluşturur. Son zamanlarda, polimer kompozit malzemeler, saf haliyle bir polimerin veya bir polimer bağlayıcının bir matris görevi gördüğü daha yaygın hale geldi ve geliştirildi. Bir polimer bağlayıcı, plastikleştiriciler, stabilizatörler, çözücüler gibi çeşitli katkı maddelerinin eklenmesiyle bir polimere dayanan bir bileşimdir. Bu dağılım, çok çeşitli polimer türleri ve bunların elde edilen kompozit malzemelere aktardıkları özelliklerin yanı sıra nispeten basit bir işleme teknolojisi ve iyi bağlanma yeteneği ile açıklanmaktadır. Kompozit malzemeler için polimer matris, ürünlerin çalışma koşulları dikkate alınarak seçilir (Hora, 2018). Kompozitin mukavemet, ısı ve nem direnci, agresif ortamlara karşı direnç gibi özellikleri ve ürünü elde etme yöntemi önemli ölçüde matris malzemesine bağlıdır. Polimerler ya saf halde (tozlar, granüller, tabakalar, filmler) ya da bağlayıcılar şeklinde bir matris olarak kullanılır. Bağlayıcı, sentetik bir polimer ve sertleştiricilerden, başlatıcılardan veya kütleme hızlandırıcı katalizörlerden oluşan iki veya çok bileşenli bir sistemdir. Gerekli teknolojik ve operasyonel özellikleri kazandırmak için bağlayıcıya çözücüler, boyalar, plastikleştiriciler, stabilizatörler ve diğer bileşenler eklenebilir (Takele, 2006).



### 2.9.5. Manyetik polimerler

Son on yılda, manyetik polimer malzemelerin gelişimi, çeşitli mikroelektronik çevresel ve biyomedikal alanlarda potansiyel uygulamalarla yeni fenomenlerin keşif kaynağı haline geldi. Manyetik nanopartiküller çekici olduğu içindöner valfler, manyetik olarak geri kazanılabilir katalizörler, ilaç taşıyıcı maddeler, kanser önleyici tedavi, manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddeler. Bu nanomalzeme sınıfı, metal bimetalik ve metal oksit nanoparçacıklarını içerir (Zaporojtchenko, Behnke, Strunskus ve Faupel 2000). Manyetik polimer nanokompozitler, en az bir boyutta inorganik manyetik parçacıklar, lifler veya nanometre boyutlarına (1-100 nm) sahip katmanlı parçacıklar içeren bir polimer matrisine dayalı malzemelerdir. Bu tür nanokompozitleri yaratmanın temel amacı, birkaç bileşeni kendi özel özelliklerine sahip tek bir malzemede birleştirmektir. Organik ve inorganik bileşenlerinin sinerjik etkisi nedeniyle, manyetik polimer nanokompozitler, yalnızca organik veya yalnızca inorganik malzemelerde elde edilemeyen benzersiz özelliklere sahiptir. Manyetik bileşenin parçacıkları nanometre boyutundadır, bu nedenle özellikleri temel malzemeden niteliksel olarak farklıdır ve parçacık boyutuna bağlıdır. Polimer bağlayıcı, bu malzemelerin iyi işlenebilirliğinin yanı sıra iyi mekanik, optik ve elektriksel özellikler sağlar. Polimerin manyetik dolgu ile arayüzey etkileşimleri, malzemeye benzersiz manyetik özellikler sağlar ve polimerin yapı oluşturma yeteneği, dolgu parçacıkları arasındaki manyetik etkileşimleri kontrol etmenizi sağlar. Bu nedenle, manyetik polimer nanokompozitler, manyetik özelliklerin hedeflenen kontrolü, benzersiz özelliklere sahip malzemelerin üretimi için çok işlevli malzemelerin oluşturulması için çok umut verici malzemelerdir. Bu tür malzemeleri oluşturmak için, nanometre düzeyinde fiziksel süreçlerin daha derin bir çalışması, özellikleri incelemek için yöntemlerin ve düşük maliyetli malzemeler elde etmek için yöntemlerin geliştirilmesi gereklidir (Biederman, 1997). Manyetik polimer nanokompozitlerin özellikleri, partikül boyutunun kontrolüne ve boyutlarının dağılımına, arayüzey etkileşimlerinin formuna ve manyetik bileşenlerin uzaysal oryantasyonunun dağılımına büyük ölçüde bağlı olduğundan, malzemelerin maliyetini azaltmak günümüzde en temel sorunların birisidir. Manyetik malzemeler nispeten yakın zamanda ortaya çıktı. Sadece 1990'lardan bu yana, nanoteknolojiler birçok ülkede kamu finansmanının ve endüstri araştırmalarının en öncelikli alanlarından biri haline geldi.

Aynı zamanda, çalışmaların yaklaşık dörtte biri manyetik nanomalzemelere ayrılmıştır. Böyle hızlı bir büyüme, taramalı prob mikroskopisi, küçük açılı X-ışını saçılması, elektron enerji kaybı spektroskopisi, yüksek çözünürlüklü transmisyon elektron mikrofrafisi, taramalı transmisyon elektron mikroskobu, X- gibi nano ölçekte araçsal araştırma yöntemlerinin geliştirilmesinin sonucudur (Choukourov, 2006).

Manyetik nanokompozitlerde, bir polimer birkaç işlevi yerine getirebilir:

- Manyetik parçacıkların boyutunu, şeklini ve dağılımını kontrol etmek için matrisler;
- Çevresel etkilere karşı koruyucu bir kaplama, yalıtkan, ayırıcı veya kompaktlığı artıran bir bağlayıcı;
- Manyetik malzemeye mekanik özellikler ve talaşlı imalata uygunluk kazandırmak;
- Manyetik bileşenin özelliklerini artıran veya manyetik bileşenle etkileşimler sonucunda yeni özellikler oluşturan optik, elektriksel veya kimyasal özelliklerinden dolayı işlevsel bir bileşen (Biederman, 2000). Ek olarak, polimerlerin varlığı inorganik manyetik malzemelerin dökümüne, kalıplanmasına ve yapılandırılmasına izin verir. Bu nedenle, manyetik nanokompozitlerin uygulama alanı, nanomanyetizma ile ilgili birçok alanı kapsamaktadır. Yapılandırılmış depolama ortamı manyeto dirençli rastgele erişimli bellek ve manyetik sensörler, polimerler kullanılarak üretilir (hem ara adımlarda hem de nihai üründe). Manyetik nanokompozitler, yapılandırılmış ultra yüksek yoğunluklu bilgi taşıyıcılarının üretimi için ana adaylardan biridir. Biyotıpta, araştırma sonuçlarının en aktif uygulaması gözlemlenmekte ve pratikte manyetik nanokompozit malzemelere yönelik beklentiler doğrulanmaktadır. Başlangıçta, biyotıpta, manyetik rezonans görüntüleme kullanılmak üzere kontrast maddeleri yapmak için manyetik nanokompozitler kullanıldı. Bu, örneğin lenfatik metastaz için teşhis etkinliğinin% 60'tan% 94'e (nanopartiküllerin kullanımı sayesinde) artırılmasını mümkün kıldı. Manyetik ferroakışkanların diğer uygulamaları, manyetik mürekkep, döner mekanizma millerinin manyetik contalarını, mikrofonları, sıvı enerji emme sistemlerini ve

manyetik sensörleri sızdırmaz hale getirir. Ek olarak, polimer nanokompozitler, yapılandırılmış manyetik bilgi taşıyıcılar, mezogözenekli manyetik seramik malzemeler ve manyetik içi boş küreler gibi nanoyapılı inorganik manyetik malzemelerin üretimi için ara malzemeler olarak kullanılır. Buna ek olarak, manyetik polimer nanokompozitler, manyetizma ve Dünya'daki yaşamın kökeni ve gelişimi, gezegenin kozmik ve jeolojik tarihi gibi diğer bilimsel alanların incelenmesi açısından ilgi çekicidir. Demir oksitler genellikle doğada nanoparçacıklar halinde bulunur. Manyetik özelliklerinin incelenmesi, jeolojik evrimi incelemek için önemli bir araçtır. Manyetik polimer nanokompozitler, nihai malzemenin özelliklerine bağlı olarak çeşitli formlarda bulunabilir (Hynek, 2004).

#### **2.9.6. Sentetik polimer mikro ve nanoküreler**

Mikroküreler, çapları 1-1000 µm arasında farklılık gösteren küçük küresel parçacıklar olup bazen mikropartiküller olarak da adlandırılırlar. Çeşitli doğal ve sentetik polimerik malzemelerden amaçlanan uygulamaya göre solid veya gözenekli olarak üretilirler. İlacın istenilen bölgeye hedeflenmesini, uzun süreli ilaç salınımını, stabil olmayan veya pH'a duyarlı ilaçların korunması amacıyla kullanılan yapılardır (Joshi, 2019).

Mikrokürenin üretileceği polimer farmasötik bileşiğin fizikokimyasal özelliklerine, yükleme gerekliliklerine, salımın hızına ve süresine bağlı olarak seçilmelidir. En sık kullanılan sentetik polimerler polimetil metakrilat, glisidil-epoksi metakrilat, laktik asit ve glikolik asit polimerleri ve bunların kopolimerleridir. Polimer tercih edilirken toksikolojik özellikleri, fiziksel ve mekanik özellikleri, farmasötik bileşiğin suda çözünürlüğü ve polimerle uyumluluğu gibi özellikler dikkate alınması gerekir.

Mikrokürelerin tarasımında dikkat edilmesi gereken hususlardan: bir farmasötik bileşiği, gerekli terapötik dozu kadar konsantrasyonda tutabilmesidir, klinik olarak uygun bir yarı ömre sahip olmalı, biyouyumlu ve biyobozunur olmalı, tercihen sulu taşıyıcılarda dağılabilir olmalı (Kawaguchi, 2000).

**Bioadhesive Mikroküreler:** Bu tür mikroküreler mukoadhezif özellik gösterirler. İlaç, hedeflenen organa yapışabilmesi için polimerin yüzeyine kaplanmıştır. Terapötik ajanların hastalıklı bölgede uzun süre salınımını sağlar.

**Radyoaktif Mikroküreler:** Radyoaktif parçacıklar (10-30  $\mu\text{m}$ ), tedavi amacıyla direkt olarak istenen organ veya dokuya bağlı bir damara enjekte edilirler. Bu radyoaktif parçacıklar 3 farklı dalga yayarlar. Bunlar  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  emitörlerdir. Bu mikroküreleri hazırlamak için farklı yöntemler vardır ve hazırlama yöntemi mikrokürenin boyutuna, uygulama yoluna, ilacın çapraz bağlanma süresine, ilacın salınım süresine vb. etkenlere bağlıdır. **Manyetik Mikroküreler:** Bu mikroküreler manyetik parçacıklar içerirler. Teşhis veya ilaç salınımının hedeflenmesinde kullanılabilirler. Enkapsülasyon veya kaplama ile ilaç, dış manyetik kaynaklarla istenen bölgeye hedeflenebilir.

**Yüzen Mikroküreler:** Bu mikroküreler gastrik içerikte ilacın salınımında kullanılırlar. İlaçla yüklenmiş mikrokürenin bulk yoğunluğu, gastrik sıvının yoğunluğundan düşük olmalıdır. Bu şekilde yüzeyde yüzebilirler (Szwarc, 1947).

Mikrokürelerin sahip olduğu özellikler genel olarak, polimer molekülleri 10.000 Da'dan daha yüksek bir moleküler ağırlıktadır. Bu yüzden bir parçacık, tek bir polimer molekülünden oluşsa bile parçacığın boyutunun 5 nm'den az olmaması gerekir. Ancak bir polimerik mikroküre, 10.000 moleküler ağırlıklı 1000 molekülden oluşuyorsa, yaklaşık 30 nm'lik bir çapa sahiptir. Küçük hacimleri, tüm parçacık gövdesinin uyarılara hızlı tepki vermesini sağlar. 0.1 mm çapındaki 1 g mikrokürenin toplam yüzey alanı yaklaşık 60 m<sup>2</sup>'dir. Toplam yüzey alanı ile çap ters orantılıdır. Bu geniş yüzey alanı adsorpsiyon, desorpsiyon, kimyasal reaksiyonlar, ışık saçılımı vb. olaylar için kullanışlı olmalarını sağlar. **Polimer Kolloid:** Birkaç mikrona kadar çapa sahip polimerik mikrokürelerin süspansiyonu veya dispersiyonu. Dispersiyon ortamı genellikle sudur. Polimer kolloidler, aynı miktarda katı içeren çözeltilere kıyasla düşük viskoziteye ve yüksek akışkanlığa sahiptir. Bazı polimer kolloidlerde mikrokürelerin hacim oranı pH, sıcaklık vb. çevresel etkenler ile değiştirilebilir (Kubono ve Okui, 1994).

Nanoküreler çapları 10-200 nm arasında değişen, küre şeklinde polimerik matrislerdir. Mikrokürelerden ayıran ana özellikleri boyutlarındaki farklılıklardır. Parçacık boyutlarının küçük olması sebebiyle oral, lokal veya sistemik olarak uygulanabilirler. Çoğu nanoküreler biyobozunur, biyouyumlu sentetik polimerlerden hazırlanır. Genellikle PLA, PLGA, PCA gibi polimerlerden hazırlanırlar. Emülsifikasyon polimerizasyonu, çözücü buharlaştırma, çözücü yer değiştirme tekniği ve faz inversiyon sıcaklığı metodu yöntemlerle hazırlanabilirler (Heilmann, 2013).

## 2.10. Adsorpsiyon

Bir katı veya sıvının ara yüzeyindeki gaz veya çözünen maddenin kendiliğinden konsantrasyonuna adsorpsiyon denir. Adsorpsiyon, farklı doğadaki adsorpsiyon kuvvetlerinin varlığından kaynaklanmaktadır. Genellikle, moleküller arası (van der Waals) kuvvetler ve kimyasal kuvvetler, yüzeyde bulunan atomlar ve moleküller arasında ayırt edilir. Yüzeyindeki başka bir maddeyi emebilen bir maddeye adsorban denir. Adsorplanan maddeye adsorban denir. Adsorpsiyon çalışması oldukça uzun bir geçmişe sahiptir. Fountain'ın 1777'de yayınlanan kömürün adsorpsiyon davranışı üzerine çalışması, adsorpsiyon üzerine ilk makale olarak kabul edilir. 1814'te N. T. Saussure, odun kömürü üzerinde adsorpsiyon üzerine birçok deney yaptı. Şimdi onun adsorpsiyon aparatı İngiltere'deki Ulusal Tarih Müzesi'nde sergileniyor (Fomkin, 2005). Modern adsorpsiyon teknolojisi, endüstriyel işlemlerde (örneğin gazların ve buharların ayrılması) ve ince malzemelerin karakterizasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Adsorpsiyonun absorpsiyonla pek çok ortak yanı vardır ve burada ve orada hedef bileşen gazdan emilir. Ancak absorpsiyonda, absorpsiyon için bir sıvı ve adsorpsiyonda katı bir madde kullanılır. Ancak önemli farklılıklar vardır, adsorpsiyon işlemi periyodiktir ve absorpsiyon işlemi süreklidir. Absorpsiyon sırasında, maddenin önemli bir kısmı çıkarılabilir, ancak tamamı değil ve adsorpsiyon sırasında madde neredeyse tamamen çıkarılabilir. Adsorpsiyon bir dizi özellik ile karakterize edilir:

Adsorpsiyon katmanlarındaki partiküller katı bir şekilde sabitlenmezler, adsorbanın yüzeyine yaklaşırken veya ondan uzaklaşırken salınım hareketleri yaparlar. Bazıları adsorbanın çekim kuvvetlerinin etkisinin ötesine geçebilir. Bu durumda, ters

desorpsiyon işlemi, yani adsorbe edilen moleküllerin veya iyonların ayrılması gözlemlenir.

Adsorbanın yüzeyinden maddeler ve daha fazla çevreleyen alana kaçarlar. Adsorpsiyon seçicidir, örneğin aktif karbon kloru iyi emer ancak karbon monoksiti adsorbe etmez. Bu nedenle, yangın bölgesinde çok fazla karbon monoksit bulunması nedeniyle yangınları söndürürken sıradan gaz maskeleri kullanmak mümkün değildir. Adsorpsiyon işlemi, ekzotermik ( $\Delta H < 0$ ) ısı salınımı ile devam eder. Le Chatelier ilkesine göre, artan sıcaklıkla adsorpsiyon azalır, yani denge desorpsiyon işlemine doğru kayar. Adsorpsiyon dengesi iki işlemle belirlenir.

Moleküller arası kuvvetlerin etkisi altında moleküllerin bir yüzeye çekilmesi.

Eşitliği yeniden sağlamaya çalışan termal hareket yüzey tabakasındaki konsantrasyonlar ve fazın hacmidir (Schwertmann, 2003).

### **2.10.1. Adsorpsiyon prosesinin uygulama alanları**

Adsorpsiyon işleminin kapsamı oldukça geniştir. Adsorpsiyon, maddenin karışımdan neredeyse tamamen ekstraksiyonunun sağlanması gerektiğinde, emilen maddenin düşük konsantrasyonlarında kullanılır. Radyokimyada iyon değiştirme işlemlerinin pratik uygulama olanaklarını büyük ölçüde genişleten organik iyon değiştiricilerin sentezinden sonra adsorpsiyon araştırmaları, özellikle geniş bir kapsam kazandı. Katı adsorbanlar ayrıca gazları veya solüsyonları istenmeyen safsızlıklardan veya kirleticilerden temizlemek için çeşitli işlemlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar, özellikle, binlerce insanın hayatını kurtaran N. D. Zelinsky'nin çalışması sayesinde tanıtılan gaz maskeleri için aktif karbon kullanımını içerir. Bu aynı zamanda çeşitli gazların endüstriyel koşullar altında saflaştırılması ve kurutulması işlemlerini ve son olarak şeker, glikoz, bazı farmasötiklerin petrol ürünleri vb. üretiminde çözeltilerin berraklaştırılması ve renklerinin giderilmesi işlemlerini de içerir (Essington, 2004).

Adsorpsiyon prosesleri, katı bir katalizör ile heterojen katalizde önemli bir rol oynar. Adsorpsiyonun endüstriyel gaz ayırımı için kullanılması, yüksek üretkenlik ve

mümkünse sürecin sürekliliğini gerektirir. Bu amaçla adsorban (özellikle aktif karbon) akışkan bir madde haline getirilir. Bu tür işlemlerin çeşitli varyantları geliştirilmiştir. Bunların en basiti hipersorpsiyonda tabakayı hareket ettirme yöntemi olarak adlandırılır.

Buharları veya gaz halindeki maddeleri emmek için adsorpsiyon kullanımı en sık hava temizleme işlemi için kullanılır. Aynı zamanda, sıvı fazdan adsorpsiyon için bulunan aynı modeller, özellikle adsorpsiyon derecesi ile dielektrik sabiti arasındaki ilişki açısından önemlerini korur. Böylece polar adsorban tarafından emilen maddeler su buharı veya alkol ile kolayca yer değiştirebilir (Gaines ve Thomas,1953). Adsorpsiyonun uygulama alanları sürekli genişlemekte, adsorpsiyona dayalı yeni teknolojik işlemler ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda, daha gelişmiş cihaz ekipmanların geliştirilmesi ve sorbentlerin kalitesinin iyileştirilmesi sonucunda, yüksek oktanlı motor yakıtları elde etmek için benzin fraksiyonlarının iyileştirilmesi için adsorpsiyon tesisleri oluşturulmuştur. Bu üniteler, sadece ekonomik faktörler açısından değil, aynı zamanda birçok önemli açıdan da adsorpsiyon ve distilasyon tesislerinden üstündür. Adsorpsiyonun etkinliği öncelikle uzaklaştırılacak organik maddelerin sulu çözeltilerden ne kadar iyi adsorbe edildiğine ve istenen etkiyi elde etmek için çözeltilerin birim hacmi başına adsorbanın spesifik tüketiminin ne kadar büyük olduğuna bağlıdır. Ana görev, çözeltilerin bir karışımını ticari olarak saf ayrı ürünlere ayırmak ise, bu durumda, işlem verimliliğinin temel bir özelliği, yalnızca adsorpsiyon yoluyla bu tür bir ayırmanın temel olasılığı değil, aynı zamanda gerekli olan ardışık adsorpsiyon-desorpsiyon aşamalarının sayısıdır. Adsorpsiyonun önemli uygulamalarından biri, çözücülerin hava ile karışımlardan geri kazanılmasıdır. Kromatografinin ilkesi, test malzemesinin bir çözeltilisini bir adsorban kolonundan geçirerek dinamikte adsorpsiyon (veya başka bir ayırma yöntemi) uygulamaktır. Yağ ürünlerinin adsorpsiyon yöntemi kullanılarak saflaştırılması, adsorbanların, saflaştırılan ürünün kalitesini azaltan ve bu üründe bulunan doymamış hidrokarbonların polimerizasyon ve yoğunlaşması fenomenini destekleyen yüzey kirliliklerini tutma kabiliyetine dayanır. Adsorpsiyon ayrıca, araba boyasına yapışkan bileşimler uygularken solvent buharlarını yakalamak ve nükleer santral havalandırma emisyonlarından (radon ve iyot) radyoaktif maddeleri yakalamak için barut üretimi için de kullanılır (Parks, 1990).

### 2.10.2. Adsorpsiyon türleri

Adsorpsiyon, van der Waals kuvvetleri, hidrojen bağları, elektrostatik kuvvetler nedeniyle bir adsorbat (gaz veya çözünen) moleküllerinin veya iyonlarının adsorban yüzeyi ile etkileşiminden oluşan bir yüzey işlemidir. İki tip adsorpsiyon vardır: katı bir yüzey üzerinde adsorpsiyon ve bir sıvının yüzey tabakasında adsorpsiyon (bir sıvının yüzeyinde gazın adsorpsiyonu). Katıların yüzeyi, sıvılar gibi aşırı Gibbs enerjisine sahiptir. Fazla yüzey Gibbs enerjisindeki azalmaya yönelik eğilim, katılarda gaz veya çözünen molekülleri yüzeyde tutma yeteneğinde kendini gösterir (Pigna ve Violante, 2003).

- **Kimyasal adsorpsiyon**

Kimyasal bileşiklerin oluşumu ile birlikte, sıvı veya katı bir madde gövdesinin yüzeyi tarafından çevreden emilim sürecidir. Kemisorpsiyon sırasında önemli miktarda ısı açığa çıkar. Kemisorpsiyon ısıları genellikle 80-125 kJ/mol aralığındadır. Oksijenin metallerle etkileşimi (oksidasyon), 400 kJ/mol'e ulaşan çok daha yüksek ısı değerleri verir. Kimyasal adsorpsiyon işlemi, bir kimyasal bağın (genellikle kovalent) oluşumunun bir sonucu olarak ilerler. Adsorban – adsorbat bağ enerjisi oldukça yüksektir ve yaklaşık olarak kimyasal bileşiklerin oluşum entalpisine eşittir (80....8000kJ/mol). Kemisorpsiyon, yüksek özgülük ile karakterize edilir (adsorban ve adsorbat doğasına bağlı olarak). Kimyasal reaksiyonlar gibi, kemisorpsiyon da devam etmek için önemli bir aktivasyon enerjisi gerektirir. Bu nedenle, sıcaklık arttıkça kimyasal adsorpsiyon süreci hızlanır (Sparks 1999). Kemisorpsiyon, seçici süreçlere atıfta bulunur ve sıcaklıkla birlikte reaksiyon hızını belirleyen emici ve adsorbatların kimyasal afinitesine bağlıdır. Örneğin, gazlar saf metallerle veya metal benzeri yüzeylerle etkileşime girdiğinde, yüzey atomlarının bağlarla zayıf bir doyumluğu ile ilişkili olan olağanüstü hızlı kimyasal soğurma gözlenir. Katı yüzeylerde kimyasal adsorpsiyon, tanelerin kristalografik yönüne, çeşitli kusurların varlığına vb. bağlıdır. Kimyasal adsorpsiyon, yüzeyin en aktif kısımlarında başlar. Genel olarak, kemisorpsiyonun, tüm yüzey monomoleküler bir adsorbat tabakası ile kaplanana kadar gerçekleştiği kabul edilir. Fiziksel adsorpsiyon ile karşılaştırıldığında, kimyasal



adsorpsiyon ortam basıncına duyarlıdır. Yüzeyde kimyasal olarak soğurulmuş filmlerin varlığı, yüzey atomlarının telafi edilmemiş sarkan bağlarını büyük ölçüde dengeler. Bu durumda yüzey enerjisi, kaplama için yüzeyler hazırlanırken dikkate alınması gereken minimum değerlere ulaşır. Kimyasal olarak emilmiş yüzey bileşiklerini (kirleticileri) çıkarmak için önemli enerji etkileri gereklidir. Kimyasal adsorpsiyon ve fiziksel adsorpsiyon arasındaki temel fark, daha güçlü bağların oluşumunun bir sonucu olarak, kimyasal olarak adsorbe edilen maddenin adsorbanın yüzeyinden neredeyse hiç ayrılmaması ve desorpsiyona kimyasal dönüşümlerin eşlik edebilmesidir. Örneğin, oksijenin kömür yüzeyinde adsorpsiyonu sırasında, o kadar güçlü bir bağ oluşur ki, desorpsiyon sırasında CO ve CO<sub>2</sub> oksitleri gaz fazına salınır (Sposito, 1989).

Aktivasyon enerjisi sıfır ise, o zaman kemisorpsiyon aktif olmayan olarak adlandırılır. Bir aktivasyon enerji bariyerinin varlığında, kimyasal emilim aktif olarak adlandırılır (örneğin, safsızlıklarla kirlenmiş bir metal yüzey üzerinde). Kemisorpsiyon, kemisorpsiyon proseslerini de içeren karmaşık, çok aşamalı bir mekanizmaya sahip olan heterojen reaksiyonların seyrinde önemli bir rol oynar.

- **Fiziksel adsorpsiyon**

Bir maddenin yüzeydeki veya iki faz arasındaki sınırdaki konsantrasyonundaki artıştır. Çoğu zaman, fiziksel adsorpsiyon teorisinde, tüm maddeler için gerçekleşen van der Waals'ın dipol-dipol etkileşimini dikkate almak gelenekseldir. Adsorpsiyona katılan molekül ve adsorpsiyon yüzeyi birbirini polarize eder ve bu indüklenmiş dipoller arasındaki etkileşimler adsorpsiyon ısısını üretir. Bu gibi durumlarda adsorpsiyon ısısı genellikle 5 kcal/mol mertebesindedir. Fiziksel adsorpsiyona katılan moleküller asla ayrışmazlar.

Fiziksel adsorpsiyon ısısı, düşük kaynama ısısına sahip gazlar için biraz daha fazla olsa da, adsorbe edilen gazın yoğuşma ısısına çok yakındır. Bununla birlikte, adsorpsiyon ısısı, yüzey kaplama derecesine bağlı olarak değişir (Stumm ve Morgan, 1981).

Bu olay yoğuşma ısıları için gözlenmez, ancak çözünme için gerçekleşir. Bu nedenle, adsorpsiyonun diferansiyel ısılarını çözeltiler için olduğu gibi dikkate almak gerekir. Fiziksel adsorpsiyon ve desorpsiyon oranı, eğer yüzey erişilebilir ise ve bu işlemler kolayca tersine çevrilebilirse yüksektir. Fiziksel olarak adsorbe edilen bir molekülün ömrü çok kısadır. Adsorban ve adsorbat molekülleri arasındaki etkileşim farklı bir karaktere sahip olabilir. Adsorpsiyon sırasında gerçek gazların özelliklerinin ideal yasalardan sapmasına neden olan moleküler kuvvetler de etki eder. Bunlar esas olarak, yaklaşan moleküllerdeki elektronların koordineli hareketinin neden olduğu sözde dağılma kuvvetleridir. Elektronların hareketinden dolayı, simetrik (ortalama olarak) elektron yoğunluğu dağılımına sahip bir molekül bile, bu yoğunluğun ortalamadan dalgalı (yönlerde titreşen) bir sapmasına, yani dört kutuplu dalgalanan dipollere vb. sahiptir (Teo, 1986). Moleküller birbirine yaklaştığında, farklı moleküllerin bu dalgalı dipollerinin, dört kutuplarının vb. hareketi bağımsız olmaktan çıkar ve bu da çekime neden olur. Bu kuvvetlere dağıtıcı denir, çünkü dalgalanan dipoller ışığın dağılması olgusuna neden olur. Kalıcı elektrostatik yükler (iyonlar, dipoller) taşıyan polar moleküllerin yüzeyinde adsorpsiyon sırasında ortaya çıkan elektrostatik kuvvetler ve iki tip indüksiyon kuvveti büyük önem taşır: yüzey yükü tarafından indüklenen dipol momentleri veya adsorpsiyon dipolleri tarafından indüklenen dipol momentleri. Bütün bu kuvvetler zayıf çekimlerdir ve adsorbat molekülleri adsorban moleküllere yaklaştıklarında kısa mesafelerde hızla artan itme kuvvetleriyle dengelenirler. Adsorpsiyon etkileşimlerinin bir özelliği, adsorplanan molekülün adsorbanın yüzeyindeki bir merkezle değil, birçok komşu merkezle etkileşime girmesidir. Fiziksel adsorpsiyon, yoğuşma gibi, bir aktivasyon enerjisi gerektirmez; bu nedenle hızı, yalnızca adsorbanın yüzeyi ile moleküllerin çarpışmalarının sayısına bağlıdır. Ek olarak, yüzey olaylarının önemi, oldukça gelişmiş bir yüzeye sahip maddelerin doğada çok yaygın olması ve heterojen kataliz, ayırma, saflaştırma veya gazların ve sıvıların analizi gibi önemli kimya endüstrisi süreçlerinde yaygın olarak kullanılması gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Fiziksel adsorpsiyon çok spesifik değildir: yeterince büyük  $P / P_g$  değerlerinde, tüm gazlar ve buharlar tüm yüzeylerde adsorbe edilir. Ancak bu, belirli bir  $P/P_g$  için adsorpsiyon miktarının adsorbat ve adsorbanın doğasına bağlı olmadığı anlamına gelmez (Pigna ve Violante, 2003).

- **İyonik Adsorpsiyon**

İyon adsorpsiyonu, kristal kafesi iyonlardan veya polar moleküllerden, yani polar adsorbanlardan oluşan katı maddelerin yüzeyindeki elektrolit çözeltilerinden iyonların adsorpsiyonundan oluşur. Adsorbanın yüzeyinde iyon adsorpsiyonu sırasında, potansiyel belirleyici olarak adlandırılan iyonların adsorpsiyonu nedeniyle, zıt yüklü iyonları - çözeltilerden karşı iyonları çeken belirli bir yük ortaya çıkar; sonuç olarak, faz sınırında bir çift elektrik katmanı belirir. Çözünmüş iyonların difüzyon hızı moleküllerin difüzyon hızından daha az olduğundan iyon adsorpsiyon hızı moleküler adsorpsiyon hızından daha düşüktür. İyon adsorpsiyonu her zaman tersine çevrilemez, çünkü buna zayıf çözünür bir maddenin oluşumuna yol açan kemisorpsiyon eşlik edebilir. İyonik adsorpsiyon, moleküler adsorpsiyona kıyasla daha karmaşık bir işlemdir, çünkü çözeltilerde halihazırda en az 3 tip partikül bulunur: katyonlar, çözünen maddenin anyonları ve çözücü molekülleri (Anderson, 1961).

İyon adsorpsiyonunun birçok özelliği vardır.

- Yüklü parçacıklar (iyonlar) adsorbe edilir, moleküller değil;
- Adsorpsiyon sadece polar adsorbanlarda meydana gelir, genellikle buna - polar adsorpsiyon denir;
- Adsorpsiyona bir çift elektrik katmanının oluşumu eşlik eder;
- Adsorpsiyon seçicidir, yani katyonlar ve anyonlar belirli bir adsorban üzerinde farklı şekilde adsorbe edilir.
- Kimyasal kuvvetler iyon adsorpsiyonunun temelinde yer alır ve çoğunlukla kinetik olarak tersinmezdir.
- İyon adsorpsiyonu, değişim adsorpsiyonu fenomeni ile karakterize edilir (T. Kato, K. Ohtomi 1989).

İyon adsorpsiyonu bir dizi faktörden etkilenir.

- Adsorbanın kimyasal yapısı

Adsorban ne kadar polar olursa, sulu çözeltilerden iyonları o kadar iyi adsorbe eder. Anyonlar, pozitif yük taşıyan aktif merkezlerde adsorbe edilirken, katyonlar negatif olanlarda adsorbe edilir.

-İyonların kimyasal yapısı

İyonların adsorpsiyonu, iyon yarıçapının değerinden büyük ölçüde etkilenir. Aynı yüke sahip bir iyonun kristal yarıçapı ne kadar büyük olursa, o kadar iyi adsorbe edilir, çünkü bir iyonun kristal yarıçapındaki bir artışla polarize edilebilirliği artar, dolayısıyla üzerinde adsorbe edilecek polar yüzeye çekilme yeteneği artar.

### **2.10.3. Adsorpsiyon İzotermi**

Adsorpsiyon izotermi, sabit sıcaklıkta basınç ile adsorpsiyon miktarı arasındaki ilişkidir. Yatay eksen, denge basıncının doyma basıncına bölümü olan bağıl basınçtır ( $P/P_0$ ). Göreceli basınç 0 ila 1 arasında olabilir ve  $P / P_0 \approx 1$ , adsorbanın numune hücresinde yoğunlaşmakta olduğu anlamına gelir. Bu nedenle, adsorpsiyon izotermi, adsorpsiyon basıncının altındaki katı yüzey atomları arasındaki etkileşim nedeniyle yığın (gaz) fazının yoğunluğundan daha yüksek olan adsorpsiyon yoğunluğunun bir ölçümüdür. Dikey eksenindeki adsorpsiyon miktarı genellikle standart gaz hacmi (0 oC ve 1 atm'de) olarak ifade edilen V/ml (STP)g-1 olarak ifade edilir. Adsorpsiyon izotermi tipi, gözenek boyutu ve malzeme yüzeyinin doğası ile belirlenir. Adsorpsiyon izotermi biçimleri çeşitlidir. S. Brunauer çok sayıda gerçek adsorpsiyon izotermi analiz etti ve sınıflandırmalarını önerdi. Bu sınıflandırmaya göre, beş ana tip adsorpsiyon izotermi ayırt edilebilir (Freundlich, 1906). Tip I izoterm, tek bir adsorbat molekül tabakasının oluşumuyla sınırlı monomoleküler adsorpsiyon yansıtır. Tip II-IV izotermi genellikle adsorpsiyon sırasında polimoleküler adsorpsiyon ile birçok tabakanın oluşumu ile ilişkilidir. Bu izotermi arasındaki farklar, adsorbat-adsorban ve adsorbat-adsorbatın etkileşim enerjisinin farklı oranlarından kaynaklanmaktadır. Tip II ve IV izotermi, yüksek adsorban-adsorbat etkileşimi enerjisine sahip sistemlerin karakteristiğidir, tip III ve V izotermi ise daha yoğun adsorbat-adsorbat etkileşimi ile ilişkilidir (Redlich, 1959).

Tip II ve III izotermi, ilk iki adsorpsiyonda buhar basıncı doyma basıncına yaklaştıkça süresiz olarak artarken, IV ve V durumlarında doyma basıncında sonlu bir adsorpsiyon olması bakımından IV ve V tipi izotermi farklıdır. Tip II ve III izotermi genellikle gözeneksiz adsorbanlarda adsorpsiyonun karakteristiğidir, IV ve V tipi ise gözenekli katılarda adsorpsiyonun karakteristiğidir. Adsorpsiyon kromatografisinde en önemlileri Langmuir monomoleküler adsorpsiyon izotermi ve Freundlich polimoleküler adsorpsiyon izotermidir. Bu izotermi, çeşitli mekanizmalarla ilerleyen adsorpsiyon işlemlerini tanımlar (Namasivayam ve Yamuna, 1995).

- **Langmuir İzotermi**

Adsorbanın yüzeyinde sadece bir molekül tabakası adsorbe edilebiliyorsa, çözünmüş maddenin konsantrasyonundaki bir artışla yüzey adsorban molekülleri ile doyurulur. Bu monomoleküler adsorpsiyon teorisi, Amerikalı kimyager Irving Langmuir tarafından önerildi. Geliştirdiği teoride, adsorbat molekülünün bir katı yüzeyinde bulunan belirli serbest adsorpsiyon merkezlerinde adsorbe edilebileceği varsayılmaktadır (Kosarev, 2014). Bu durumda, aşağıdaki varsayımlar karşılanmalıdır:

- Bir merkezde yalnızca bir molekül adsorbe edilebilir, yani adsorpsiyon monomolekülerdir;
- Adsorplanan moleküller yüzey üzerinde hareket etmezler adsorpsiyon lokalizedir;
- Adsorbat molekülünün adsorpsiyon merkezi ile etkileşim enerjisi aynıdır, yani adsorbanın yüzeyi eş potansiyellidir;
- Adsorplanan moleküller arasında yanıl etkileşim eksikliği;

Langmuir adsorpsiyon izoterm denkleminin (kinetik, termodinamik, istatistiksel) türetilmesine yönelik çeşitli yaklaşımlar vardır. Langmuir, adsorpsiyon dengesinin başlangıcında oranların eşitliğini varsayarak, adsorpsiyon ve desorpsiyon oranlarının yüzey doldurma derecesine bağımlılığını göz önünde bulundurarak türetmede kinetik yaklaşımı kullandı (Sevcik, 1948).

Langmuir izoterminin matematiksel karşılığı aşağıdaki gibidir:

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{Q_L K_L} + \frac{C_e}{Q_L} \quad (2.1)$$

$C_e$ : Adsorpsiyon olayından sonar çözültide kalan madde konsantrasyonu (mg/L).

$q_e$  : Birim adsorban ağırlığı başına adsorbe edilen madde miktarı (mg/g).

$K_L$  : Bağlanma bölgelerinin afinitesini belirleyen Langmuir sabiti (L/mg).

$Q_L$ : Tek tabakalı adsorpsiyona gerekli maksimum adsorpsiyon seviyesi(mg/g).

Denklemdaki  $C_e/Q_e$  değerlerinin  $C_e$  değerlerine karşı grafiği çizilirse, grafiğin kesim noktası  $1/Q_L K_L$  'yi, eğim ise  $1/Q_L$  değerini vermektedir.

Langmuir izoterminde  $K_L$  Langmuir sabitini ifade ederek adsorpsiyon olayın elverişliliğini tespit etmek üzere boyutsuz dağılma parametresine dayanmaktadır. Bu sabitin 0-1 arasında değerler bulunması adsorpsiyonun elverişliliği ile ilgili bilgi verir.

$$R_L = \frac{1}{1 + K_L C_e} \quad (2.2)$$

**Çizelge 2.4.**  $R_L$  (dağılma) Değerlerive İzoterm Çeşitleri (Srinivasan, ve Gileadi, 1966)

$R_L$ Değerleri İzoterm Türü	
$0 < R_L < 1$	Elverişli
$R_L = 0$	Lineer
$R_L > 1$	Elverişli değil
$R_L = 1$	Tersinmez

- **Freundlich İzotermi**

Ele alınan tüm denklemler, enerjik olarak homojen adsorpsiyon merkezlerine sahip bir adsorban üzerinde meydana gelen monomoleküler adsorpsiyon için geçerlidir.

Langmuir adsorpsiyon izoterm denklemleri homojen yüzeyler için uygundur, ancak Langmuir teorisinin aşağıda belirtilen dezavantajları vardır:

- gerçek koşullarda, bir monomoleküler tabaka sadece düşük basınç ve sıcaklıklarda kimyasal adsorpsiyonla, bazen de solüsyonlardan adsorpsiyonla oluşturulur.
- monomoleküler adsorpsiyon tabakası, yüzey enerjisini tam olarak telafi etmez; kritik yüzey kuvvetlerinin altındaki sıcaklıklarda 2., 3. ve sonraki adsorpsiyon katmanlarını etkiler.

Böylece, gaz yoğunlaşmasının polimoleküler adsorpsiyonu, yüzey kuvvetlerinin etkisi altında gerçekleşir. Katıların gerçek yüzeyleri enerjik olarak homojen adsorpsiyon merkezlerine sahip değildir. Gerçek koşullara yaklaşmak için adsorpsiyon merkezlerinin olası enerji dağılımlarını göz önünde bulundurmak uygundur (Bard ve Faulkner, 2001). Freundlich adsorpsiyon izotermi, belirli bir sıcaklıkta sistemdeki basınç değişikliği ile katı bir adsorbantın birim kütlesi tarafından adsorbe edilen gaz miktarındaki değişimin bir ölçümüdür. Bu durumda değişkenler gaz miktarı ve basınç iken katı adsorbantın kütlesi ve sıcaklık sabit kalır. Freundlich denklemi, mühendislik hesaplamaları da dahil olmak üzere deneysel adsorpsiyon verilerinin işlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Freundlich adsorpsiyon izoterminin matematiksel ifadesi aşağıdaki gibidir:

$$q_e = K_F C_e^{\frac{1}{n}} \quad (2.3)$$

Eşitliğin her iki tarafının logaritması alındığı durumda;

$$\log Q_e = \log K_F + \frac{1}{n} C_e \quad (2.4)$$

$C_e$ : Denge seviyesinde (adsorpsiyon sonrası) çözültide kalan madde konsantrasyonu (mg/L)

$Q_e$ : Adsorbantın birim yüzeyinde adsorplanan madde miktarı (mg/g)

$K_F$ : Freundlich sabiti (adsorbantın adsorbata karşı ilişkisini belirleyen bir sabittir)

$n$  : Adsorpsiyon yoğunluğunu belirleyen bir değerdir.

$\frac{1}{n}$  : Heterojenite faktörüdür (Ravi, 1996).

Bu değer in sıfıra yaklaşması yüzeyin o derece heterojen olduğunu belirterek heterojen adsorpsiyonlarda Langmuir'e bakıldığında daha doğru sonuçlar ortaya çıkarır.  $\log Q_e$ 'nin  $\log C_e$ 'ye karşı grafiği çizildiğinde doğrunun y eksenini kestiği seviye  $\log K_F$ 'yi eğim ise  $1/n$ 'yi belirtir.

Freundlich ve Langmuir adsorpsiyon izotermi arasındaki temel fark, Freundlich adsorpsiyon izotermi ampirik, Langmuir adsorpsiyon izotermi ise teorik olmasıdır. Ayrıca birincisi grafiksel bir temsil, ikincisi ise denklem şeklinde matematiksel bir ifadedir (Norman, 1995).

#### **2.10.4. Adsorpsiyon kinetiği**

Adsorpsiyon işleminin hızı, adsorbe edilen maddenin ve yüzeyin taşınma koşullarına (dış transfer) ve adsorban taneleri içindeki transferine (iç transfer) bağlıdır. Dış transfer hızı, işlemin hidrodinamik koşulları ve adsorbanın iç yapısı ve sistemin fizikokimyasal özellikleri ile belirlenir. Hidrodinamik durum proses koşullarına bağlıdır. Adsorpsiyon işlemleri, yoğun ve akışkanlaştırılmış adsorban yataklarda esas olarak iki şekilde gerçekleştirilir. İlk durumda, parçacıklar arasındaki boşluktaki akış, yapı olarak piston hareket modeline, ikinci durumda ise ideal karışım modeline yaklaşır (Keltsev, 1984). Adsorbatın adsorban tarafından adsorplanmasında dört temel basamak vardır.

Film tabakası difüzyonu: Çevredeki adsorbat, adsorbanı kapsayan film tabakası sınırına yönelik difüzyon olur. Bu aşamada karıştırma olayına benzer etmenler bulunursa bu adım ihmal edilebilir.

Sınır tabakası difüzyonu: Film tabakası sınırında olan adsorbat molekülleri adsorbanın gözeneklerine yakın yaklaşır.

Parçacık içi difüzyonu: Adsorbat adsorbanın gözenekli boşluklarında ilerleyerek adsorpsiyonun gerçekleşeceği bölgeye doğru gider.



Sorpsiyon: Adsorbat, adsorbanın gözenek yüzeyine yapışır (Ravi, 1996). Hareketsiz faz adsorban olduğu süreç boyunca ilk aşama en yavaş adımdır ve adsorpsiyon hızını ortaya çıkarabilir. Böylece akışkan faz hareket halinde ise, yüzey tabakasının kalınlığı düşerek bağlı olarak adsorpsiyon hızında yükseliş beklenir. Genel olarak adsorpsiyon hızını ikinci ve üçüncü aşamalar tespit eder. Sebebi son basamak ölçülemeyecek kadar hız gücünü barındırırken ilk basamakta da olumlu bir karıştırma olduğu tahmin edildiğinde adsorpsiyon hızına etkileri ihmal edilebilecek seviyededir. Adsorpsiyona gerekli çeşitli kinetik modeller önerilmiştir (Nilchan,1998).

- **Yalancı (Pseudo) Birinci Derece Hız Eşitliği (Lagergren Eşitliği)**

$$\log(Q_e - Q_t) = \log Q_e - k_1 t / 2,303 \quad (2.5)$$

$k_1$  : Lagergren yalancı birinci dereceden adsorpsiyon hız sabiti .

t : Zaman (dk).

$Q_e$  : Dengedeki adsorplanan madde miktarı (mg/g).

$Q_t$ : Herhangi bir t anındaki adsorplanan madde miktarı (mg/g)

$\log(Q_e - Q_t)$ 'nin t'ye yönelik grafik oluşturursa eğim  $k_1/2,303$ 'ü belirler. y eksenini kestiği nokta ise;  $\log Q_e$ 'i vermektedir (Kausser, J.C 1986).

- **Yalancı (Pseudo) İkinci Derece Hız Eşitliği (Ho Eşitliği):**

$$\frac{t}{Q_t} = \frac{1}{k_2 Q_e^2} + \frac{1}{Q_e} t \quad (2.6)$$

$Q_e$  : Dengedeki adsorplanan madde miktarı (mg/g).

$Q_t$ : Herhangi bir t bölgedeki adsorplanan madde miktarı (mg/g).

$k_2$  : Ho yalancı ikinci dereceden adsorpsiyon hız sabiti (g/mg.dk)

$t/Q_t$ 'ye yönelik t değerleri grafiğe geçirilirse eğim ( $1/Q_e$ ) ve kesim noktasından  $k_2$  değeri hesaplanabilmektedir (Vermeulen, 1664).

- **Partikül İçi Difüzyon Modeli:**

$$Q_t = k_{dif} t^{1/2} + C \quad (2.7)$$

C: adsorpsiyon zamanında sınır tabakasının kalınlığıyla ilgili bilgi vermektedir.

$Q_t$  : Herhangi bir t anındaki adsorplanan madde miktarı (mg/g).

$k_{dif}$  : Partikül içi difüzyon hız sabiti (mg/g.dk<sup>1/2</sup>).

$t^{1/2}$ : Yarı zaman (dk<sup>1/2</sup>)

Adsorpsiyon olayında hız belirleyici aşaması olan partikül içi difüzyon işlemi ile adsorbat molekülleri çözelti çevresinde adsorbana taşınırlar. Bu modelin geçerli olması durumunda  $Q_t$ 'nin  $t^{1/2}$ 'ye karşı grafiği lineer olmalıdır (Ruthven, 1994).

## 2.11. Kontrollü Salım Sistemleri ve Kullanım Alanları

Modern farmakolojinin umut verici ve hızla gelişen alanlarından biri, ilaçların hedefe yönelik veya hedefe yönelik dağıtımıdır. Bir takım hastalıkların tedavisinde tıptaki gelişmelere rağmen, birçok ilacın sağlam vücut dokuları üzerindeki olumsuz etkileriyle ilişkili ciddi yan etkileri vardır. İlaçların taşıyıcılara ve aslında çeşitli yapıdaki nanopartiküllere bağlanması, hedef organa hedeflenen teslimatı sağlar. Bu mekanizma, çözünürlüğü artırarak ve çeşitli engellerin aşılmasını sağlayarak dozaj formunun biyoyararlanımını artırmaya yardımcı olur, bu da hasarlı bölgeye kasıtlı olarak etki ederek bir bütün olarak vücut üzerindeki etkiyi azaltır. Önemli bir ek avantaj, uzun süreli etki ile ilaçlar oluşturma olasılığıdır (Liu ve Kende, 2005).

İlaç taşıma sistemleri, ilaçların vücuda girmesini ve ihtiyaç duyulan bölgeye ulaşmasını sağlamak için kullanılan yöntemlerdir. Hem inorganik hem de organik nanopartiküller ilaç taşıyıcıları olarak kullanılabilir. İnorganik nanotaşıyıcılar olarak altın, gümüş, demir oksitler, silikon, fullerenler, nanotüpler ve diğerlerinin parçacıkları hareket edebilir. Organik taşıyıcılar daha çeşitlidir ve tüm organik polimerler, proteinler, lipozomlar, dendrimerler ve hatta virüs sınıflarını içerir. Bir ilaç verildiğinde, vücudun ilacı kullanmasına izin vermek için dozaj dikkatli bir şekilde hesaplanmalıdır, bu da doğru dozlamaya izin veren bir ilaç dağıtım sistemi gerektirir. İlaç dağıtım sistemleri, ilacın vücut tarafından nasıl emildiğini de dikkate almalıdır. Örneğin, bazı ilaçlar bağırsakta parçalanır, yani vücuda bu şekilde giremezler (Caruthers, 2007). Diğerleri büyük miktarlarda tehlikeli olabilir, bu nedenle hasta güvenliği için ilacı vermek üzere bir zaman salma yöntemi kullanılmalıdır. Topikal ilaç verme sistemleri, ilacın emilebilen bir ilaç olarak bir vücut yüzeyine uygulanmasını içerir. Deri yamaları, topikal ilaç dağıtım sistemlerine bir örnektir. Diğer sistemler arasında burun spreyleri, solunan aerosoller, göz damlaları veya cilde sürülebilen kremler bulunur. Bu sistemler genellikle çok kullanıcı dostudur ve bu da onları çekici kılar. Enteral ilaç verme sistemleri, bir ilacın klasik olarak ağız veya rektum yoluyla sindirim sistemine verilmesine dayanır. Mide tüplerinden doğrudan infüzyon, ilaçların sindirim sistemine girmesinin başka bir yoludur. Perenteral sistemler, bir bileşiğin bir organizmaya enjeksiyonunu veya infüzyonunu içerir. Örneğin, güvenilir uygulama için vücuda enjekte edilen kemoterapide kullanılan ilaçlar gibi birçok aşı çok katmanlı sistemler aracılığıyla verilir. Kronik rahatsızlıkları olan hastalara ilaç vermek için implantlar ve infüzyon pompaları kullanılabilir. Her durumda, bir ilaç dağıtım sisteminin amacı, doğru yerde doğru dozu almaktır. Hastalar genellikle ağrısız ve kolay yöntemleri tercih ederler, bu nedenle birçok ilaç ağızdan alınabilen veya doğrudan cilde uygulanabilen topikal ve enteral yöntemler şeklinde gelir (Kazakov, 2006). Klinik ortamlarda enteral yollar, özellikle kontrollü maddeler için daha yaygın olabilir, çünkü bu yöntemler ilaçların nasıl ve ne zaman kullanıldığının daha iyi kontrol edilmesini sağlar. Bu nedenle, nanotaşıyıcılar üzerinde hareketsiz hale getirilen ilaçlar, çeşitli fokal patolojik süreçlerin etkili tedavisi için yeni umutlar açar: örneğin, kanserli tümörler, koroner kalp hastalığı dahil kalp patolojisi, enflamatuar süreçler, vb. İlaç taşıyıcıları olarak çok sayıda organik ve inorganik nanoparçacık test edilmiştir. Toksikite, vücuttan atılma yeteneği ve ayrıca

dağıtım etkisi gibi önemli özellikler araştırılmıştır. Mikro ve nano teknolojilere dayalı ilaç dağıtım sistemlerinin yoğun gelişimi, yalnızca uluslararası ilaç pazarında bilinen ilaçların ömrünün uzamasına değil, aynı zamanda ilaç sınırlarını önemli ölçüde genişleten gelişmiş farmakolojik ve farmakokinetik özelliklere sahip ilaçların ortaya çıkmasına da yol açmaktadır. Yenilikçi dozaj formlarının geliştirilmesi büyük yatırımlar gerektirmez ve elde edilen etkiler sağlık ve ekonomi için çok önemlidir. Bu bağlamda, geliştirilmiş dozaj formlarının geliştiricilerine ve üreticilerine verilen destek, ilaç endüstrisinin ve teknolojinin, bilimin, tıbbın ve bir bütün olarak inovasyon ekonomisinin gelişimi için son derece umut verici bir kaynaktır (Ebbesen, 2006).

## **2.12. Polimerik kontrollü ilaç salınım sistemler**

Polimer dağıtım sistemleri öncelikle ilaç dağıtımının zamansal veya uzamsal kontrolünü sağlamak için kullanılır. Esasen, polimerik araçlar, ilaçların uzun bir süre boyunca ve yerel bir etki alanına iletilmesine izin verir. İlaç güvenliğini ve etkinliğini artırmak ve hastanın vücuduyla uyumluluğunu artırmak için tasarlanmıştır. Polimerlerin kullanımı, terapötik ilaç seviyelerini korumak, yan etki oranlarını azaltmak, ilaç moleküllerinin sayısını ve dozlama sıklığını azaltmak ve in vivo yarı ömürleri kısa olan ilaçların verilmesini kolaylaştırmak için tasarlanmıştır. İlaç dağıtım sistemlerinin yönlendirilebilir salıverme işlevi, ilaç moleküllerinin polimerik araçların özelliklerini yönlendirmek için doğuştan gelen kinetik özellikleri kullanmasını sağlar. Kontrollü salım cihazları, kısa yarı ömürlü potansiyel ilaçların, uzun bir süre boyunca minimum dalgalanma ile ve potansiyel olarak daha düşük toksisite seviyeleri ile uygulanmasına izin verir. Nihayetinde, uzun etkili ilaç dozaj formları terapötik olarak iyileştirilir, bu da ilacın katı halde tek tip bir plazma konsantrasyonu ile garanti edilir. Fonksiyonel polimerler, dozaj formlarının farmasötik fonksiyonunu değiştirmek ve aktif bileşenlerin salınımını kontrol etmek için tasarlanmıştır. Çoğu kontrollü salım dozaj formu, bir matris rezervuarı veya bir ozmotik sistem olarak kategorize edilebilir. Matris sistemlerde ilaç polimer matris içine gömülür ve matristeki ilacın ayrılarak istenilen ortama bırakılmasıyla salınım gerçekleşir (Qiu ve Park, 2001). Tıbbi özelliklerin taşıyıcıları olarak polimerleri seçerken, salım hızının bağlı olduğu fiziksel özelliklerine güvenirlir. Bu nedenle, hızlı temizlenmesini sağlayan küçük suda çözünür moleküllere bozulan hidrofobik polimerlerin kullanılması tercih edilir. Hidrofilik biyobozunur

polimerler kullanıldığında, suya olan yüksek afiniteleri nedeniyle, kimyasal bağlar kırıldığında, çevreye oldukça büyük moleküller geçer, bu da metabolizmaya katılımlarını zorlaştırır. Bina teslim sistemleri için platform olarak kullanılan en yaygın polimerler polyesterlerdir. Biyolojik olarak parçalanabilirler, biyolojik olarak uyumludurlar ve ester bağının hidrolizi nedeniyle kolayca yok edilirler. Tipik olarak, poliglikolik ve polilaktik asitler, laktik ve glikolik asitlerin kopolimerleridir. Sentetik polimerler, olası doğal özellikleri üzerindeki hassas kontrol nedeniyle ilaç dağıtım sistemlerinde yaygın olarak kullanılır. Metakrilatın ester kopolimerleri, fizyolojik pH aralığının tamamında çözünmedikleri için sıklıkla kullanılır. Ancak şişebilir ve su ve çözünen maddeler için geçirgen hale gelebilirler; bu nedenle genellikle difüzyon ilkesine dayalı modifiye salım sistemlerinde kullanılırlar. Çözünür selüloz eterler gibi hidrofilik malzemelere ek olarak daha yüksek çözünürlüğe sahip polimerler kullanılabilir, böylece ilacın salım profili kontrol edilebilir. Doğal polimerler, mükemmel biyoyumluluğa sahip oldukları için ilaç dağıtım sistemlerinde de kullanılmıştır; bununla birlikte, doğal olarak türetilen polimerler genellikle gruplar arası değişkenlikten muzdariptir. Hidroksipropilselüloz, iyonik olmayan, suda çözünür bir selüloz esteridir. Hidroksipropilselülozda moleküler ikame kurulmuştur: ancak moleküler ağırlık, selüloz omurgasının polimerizasyon derecesine bağlı olarak değişir. Polimerizasyon derecesi arttıkça polimerin viskozitesi de artar (Jeong, 2002).

Bu değişiklik, hidroksipropil selülozun, sürekli salım için bir bağlayıcı matris olarak ve ayrıca bir film kaplama olarak kullanım dahil olmak üzere çeşitli amaçlar için kullanılmasına izin verir.

### **2.13. İlaçların polimer sistemlerinden salınım mekanizmaları**

Kontrollü salım cihazının en önemli özelliği, sabit bir ilaç verme hızı sağlama yeteneğidir. Süre ayrıca fizyolojik sınırlamalar ve kontrollü yol ile uyumlu olmalıdır. İstenen ilaç salım oranını elde etmek için çeşitli etki mekanizmaları aracılığıyla işlev gören çok sayıda verme cihazı da geliştirilmiştir. Aşağıda özetlenen difüzyon, ozmotik etkiler ve erozyon olmak üzere üç genel etki mekanizması vardır.

Difüzyon. Sulu çözeltilerin gastrointestinal sistemden tablet çekirdeğine nüfuz etmesine izin veren bir difüzyon mekanizması kullanan polimer filmler. Sonuç olarak, ilaç, polimer membrandan insan vücuduna difüzyonla birlikte çözülür. İlaç difüzyonunun değerlendirilmesi, ilacın fizikokimyasal özellikleri ve zarın kendisi ile belirlenebilir. Polimer membranın özellikleri, polimer polimer moleküler ağırlığının seçimine ve plastikleştiricilerin inklüzyonlarına bağlı olarak değişebilir. Bu faktörlerin tümü, filmin yapısını değiştirebilir ve ilaç, zar içindeki gözenekler ve kanallar ağı yoluyla difüze olabilir, böylece salım sürecini büyük ölçüde kolaylaştırır ( Moore ve Peppas, 2009). Seçilen polimerik membran hidrofilik ise sıvı alım hızı çok yüksektir ve dozaj artırılır. Bu nedenle, dozaj formundaki bir artışla, ilgili yayılma indeksi artar, bu da ilacın salım oranını artırır. Aksine polimer hidrofobik ise ve absorpsiyon hızı düşükse ilacın polimer matrisinden yayılması çok daha yavaş olur. Yayılma güdümlü cihazlar iki ana tipe ayrılır: monolitik cihazlar ve rezervuar tipi cihazlar. Monolitik cihazlar, ya polimer içinde bir dispersiyon yoluyla ya da aktif farmasötik bileşenin polimer içinde çözünmesi yoluyla hız kontrol eden polimer ile kuvvetli bir şekilde karıştırılmış aktif farmasötik bileşenden oluşur. Monolitik bir cihazdan salıverme tipik olarak sıfır dereceli kinetiği takip etmese de, bu, sürekli salımı elde etmek için en basit ve en uygun yöntemlerden biridir. Bu mekanizmanın bir örneği, transdermal terapötik sistemler (TTS) durumunda kullanılır. TTC, ilacı sistematik olarak deri yoluyla hastanın dolaşım sistemine iletir. İlaç dağıtım hızı, sistem ve cilt arasındaki dağılım gradyanı tarafından kontrol edilir. İlaç, polimer matrisi içinde eşit olarak dağılır ve TTC cilt yüzeyine yerleştirildiği anda cilde nüfuz etmeye başlar. Böylece kanser ağrısını azaltmak için hastalara TTS yoluyla fentanil verilir. İlaç dağıtım mekanizmasının ek bir kullanımı rezervuar tipi cihazlardadır. Rezervuarlar, hız kontrol eden bir zarla çevrelenen bir çekirdekte bulunan aktif farmasötik bir bileşenden oluşur. Çekirdekte taşınan aktif farmasötik bileşenin, çevreleyen polimer film boyunca taşınması, film yüzeyinin çözülmesiyle gerçekleşir. Sınır filminin özellikleri, serbest bırakma mekanizmasını değiştirmek için kullanılabilir. Belirli koşullar altında, mikro gözenekli hidrofobik yapıya sahip yoğun bir zarın kullanılması arzu edilir. Gözenekler zarın iki tarafını birbirine bağlar ve sıvı kapsüllerin gözenekli kanallardan yayılmasını sağlar. Bununla birlikte, aktif farmasötik bileşenin suda çözünürlüğü düşükse, difüzyon yavaşlayacak ve hatta tamamen durabilecektir. Tersine, geçirgenliği bilinen bir zar kullanılırsa ve sonsuz akış koşulları sağlanırsa, aktif

salınım ölçęęi sabit olacak ve sıfır dereceli kinetik koşullar elde edilebilecektir. Başarılı bir rezervuar verme sisteminin bir örneği, bir etilen-vinil asetat kopolimeri ile çevrili bir çekirdekte steroidal progesteron içeren Alza Progestasert®'dir. Bu, birkaç yıl boyunca nispeten sabit bir progesteron salınımı oranını başarılı bir şekilde korur. Tank tipi sistemlerin bir dezavantajı, dozları boşaltma eğilimleridir. Doz boşaltma, nispeten büyük miktarda aktif farmasötik bileşenin hızla salındığı ve vücudun dolaşım sistemlerindeki ilaç seviyelerini potansiyel olarak tehlikeli hale getirdiğı bir olgudur. Aktif farmasötik bileşen, depolama sırasında çekirdeği çevreleyen zarı doydurduğunda yıkıcı etkiler meydana gelebilir. Cihaz sulu bir ortama yerleştirildiğinde, aktif bileşen, bir patlama etkisine ve hızlı doz boşaltmaya neden olarak zardan hızla ayrılacaktır. "Patlamanın" büyüklüğü, aktif maddenin zardaki difüzyon katsayısı, zarın kalınlığı ve saklama süresinin uzunluğu ile belirlenir (Brinker, 1990).

### **2.13.1. Ozmotik etkiler**

Oral kullanım için tipik olarak uygun ozmotik ilaç verme sistemleri, yarı geçirgen bir zar kaplama ile kaplanmış sıkıştırılmış bir tablet çekirdeğinden oluşur. Çoğu ozmotik cihaz, selüloz polimerleri, özellikle selüloz asetat gibi nispeten geçirgen malzemeler kullanır. Selüloz asetat filmlerinin geçirgenliği, asetilasyon derecesi değiştirilerek yapay olarak ayarlanabilir: asetil içeriği arttıkça geçirgenlik azalır. Etilselüloz ayrıca oral ozmotik sistemler için bir zar olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Sulu bir ortama daldırıldığında, yarı geçirgen zardan suyun seçici girişi nedeniyle tabletteki hidrostatik basınç artacaktır. Kaplamanın dağıtım cihazı içindeki basınca dayanabilmesini sağlamak için membran kalınlığı tipik olarak 200 ile 300 um arasında değişir. Membran genişlemez ve su absorpsiyonunun neden olduğu hacim artışı hidrostatik basıncı yükseltir. İlacın çözünmesi, gastrointestinal sistem ortamından izole olarak gerçekleşir. Basınç, çözeltinin dağıtım cihazından küçük açıklıktan kuvvetli akışıyla düşürülür. Dahili ozmotik basınç yeterince yükseldiğinde, ilaç solüsyonu veya süspansiyonu, dağıtım portu yoluyla önceden belirlenmiş bir oranda uzaklaştırılır, proses, katı ilacın tamamı uzaklaştırılana ve solüsyonla dolu bir kabuk kalana kadar devam eder. Başlangıçta, ilacın %60-80'i sıfır dereceli bir ölçekte salınır (Pileni ve Fendler, 1998). Artık çözünmüş ilaç verilmeye devam eder, ancak tabletin içindeki ve dışındaki ozmotik basınçlar eşit olana kadar tükenen oranda. Uygulama cihazına su çekmek için uyaran,

dış ortamın ozmotik basınçları ile ilaç çözeltisi arasındaki farktır. Vücut hücrelerinin ozmotik basıncının üstesinden gelmek için ilaç çözeltisinin ozmotik basıncı nispeten yüksek olmalıdır. Bu nedenle, aktif farmasötik bileşen her zaman salma cihazı mekanizmasını çalıştırmak için yeterli ozmotik basınç uygulayabilecek ölçüde suda çözünür olmayabilir çünkü sistem genellikle çekirdek içinde şeker veya tuzlar gibi ek ozmotik olarak aktif malzemeler içerir. İlaç formülasyonu ayrıca, ilacın salınmasına ve emilmesine yardımcı olan mikro ortamın pH'ını koruyarak ilacı çözünür hale getiren çözündürücüler içerebilir. Ozmotik ilaç dağıtım sistemleri, ilacı pH'a ve solvent ortamının hidrodinamiğine bağlı bir hızda salmaktadır. Sistem aynı zamanda çok çeşitli suda çözünürlüğe sahip ilaçların verilmesi için de uygulanabilir. Bu nedenle, ilaç ya bir çözelti olarak ya da bir süspansiyon halinde salınabilir. Bununla birlikte, ilaç bir süspansiyon halinde salınırsa, sistemik olarak kullanılabilir hale gelmeden önce in vivo çözünür olmalıdır (Pileni ve Fendler, 1998).

### **2.13.2. Polimer erozyonu**

Biyobozunur polimerler, biyobozunur olmayan taşıyıcı matrisleri çıkarmak için gereken ek cerrahi ihtiyacını azaltmak için kullanılır. Biyobozunma, moleküler ağırlık kaybına yol açan polimer zincirinin parçalanma sürecini tanımlar. Bozunma, kütle kaybıyla belirlenen malzemenin daha sonra aşınmasına neden olur. Polimerler için biyolojik bozunma iki ana mekanizma yoluyla gerçekleşir: yüzey veya kütle erozyonu. Yüzey veya heterojen erozyon, erozyon hızı, polimer yığınının su penetrasyon hızını aştığında meydana gelir. Su molekülleri polimerin içine erozyondan çok daha hızlı girdiğinde büyük veya homojen erozyon meydana gelir. Biyobozunur polimerlerden ilaç salımı üç ana mekanizma ile gerçekleşebilir. İlk mekanizma, polimer çekirdeğe kovalent olarak bağlı bir ajanın aktivasyonunu gerektirir, genellikle bir asılı zincir sistemi olarak adlandırılır. Baz parçalandıkça, aktif farmasötik bileşenin kontrollü bir oranda eşzamanlı salınımı olur. İkinci mekanizma, aktif farmasötik bileşen, biyolojik olarak bozunabilir malzemedan bir kabuk ile çevrelenmiş bir çekirdek içinde yer aldığı anda meydana gelir. Polimerik kabuğun bozunma hızı, ilacın salınma hızını kontrol eder ve sonunda tamamen yok olur, bu nedenle uygulama cihazının cerrahi olarak çıkarılması gereksizdir. Nihai mekanizmada, ilaç polimer içinde homojen bir şekilde yeniden



süspanse edilir ve ilaç salımı, difüzyon, bir difüzyon ve erozyon kombinasyonu veya tek başına erozyon ile kontrol edilir.

Hücrelere ve enzimlere ilaç vermek için çok sayıda biyolojik olarak parçalanabilen polimer sentezlenmiştir. Bu polimerlerin özellikleri, çekirdeklerine ester anhidrit ve üretan gibi çeşitli kararsız gruplar dahil edilerek değiştirilebilir. Polyester bazlı polimerler, kısmen polilaktik asit (LAA) poli-glikolik asit (PGA) ve bunların polilaktik-koglikolik asit (PLGA) kopolimerinin en yaygın ve kullanılan sistemlerinden biridir. Biyobozunmanın kinetiği, kopolimerdeki PLA ve PGA oranını ayarlayarak ve polimerin moleküler ağırlığını değiştirerek değiştirilebilir. PLGA mikroküreleri için, düşük moleküler ağırlık ve yüksek glikolik asit içeriği, hızlı bir salım ile sonuçlanır. Bununla birlikte, PLGA, degradasyon sırasında duyarlılaşmaya neden olabilen ve protein ilaçlarının stabilitesine zarar verebilen lokal aktivitede bir artıştan muzdardır. Oral doz hızı, polimer matrisinin bozunmasına bağlı olarak oluşturulur ve ayrıca doz formunun gastrointestinal sistemden geçiş süresine de bağlıdır. Yemek yedikten sonra mide, sıvıların ve sindirilen malzemenin hızla boşaltıldığı bir sindirim durumuna girer. Bu itibarla, yavaş bozunma dozaj formunun mide ömrü, midenin boş veya gıda maddesiyle dolu olma durumuna bağlı olarak büyük ölçüde değişebilir ve dozaj formu az veya çok bozunabilir. Ek olarak, midenin pH'ındaki değişiklik, büyük ölçüde doluluk derecesine bağlıdır ve bu aynı zamanda polimer matrisinin bozunma hızını da etkileyebilir (Alivisatos ve Larabell, 2005).

#### **2.14. Aspirin**

1899 yılından itibaren "Aspirin" ticari adı altında asetilsalisilik asit (ASA) tıbbi uygulamada kullanılmaya başlanmış ve 110 yılı aşkın kullanım süresi klinik önemini kaybetmekle kalmamış, klinik kullanım olanaklarını da genişletmiş ve genişletmeye devam etmektedir. Bugüne kadar ASA, bir anti-inflamatuar ve antipiretik ilaç olarak konumunu korumuştur. Yeni antiplatelet ilaçların geliştirilmesine rağmen, bugüne kadar trombozun önlenmesi için en yaygın kullanılan ilaç olmaya devam etmektedir. Ayrıca, neoplazmaların önlenmesi için ASA'nın kullanılması olasılığı son zamanlarda aktif olarak tartışılmaktadır. Asetilsalisilik asit (ASA) 19. yüzyılın sonunda sentezlendi. Şu

anda kullanılan ilaçlar arasında en eskilerinden biri. Birçok yüksek bitkide bulunan salisilik asit ve esterlerinin analjezik ve antipiretik özellikleri, çocuklarda ağrıyı gidermek için söğüt yapraklarının kaynatılmasını öneren Hipokrat zamanından beri bilinmektedir (Grosser, 2003). Söğüt kabuğu kaynatma, 17. yüzyıldan beri İngiltere'de ateş için bir çare olarak kullanılmıştır. "Salisilik asit" adı, Latince Salix alba söğütünden gelir. Rönesans'ta bile, başka bir çayır tatlısı bitkinin analjezik ve ısı azaltıcı özellikleri biliniyordu. ASA, 1897'de Alman kimyager Felix Hoffman tarafından sentezlendi. ASA'nın kimyasal sentezinin uygulanması, sadece modern farmakolojik endüstrinin ortaya çıkışına işaret etmekle kalmadı, aynı zamanda ateş iltihabı ağrısının mekanizmalarının araştırılmasında önemli bir adımdı. Geçen yüzyılda ASA, soğuk algınlığı ve ateş tedavisinde kullanılan bir ilaçtan, kalp ve kan damarlarının hastalıklarının tedavisinde merkezi bir yer tutan bir ilaca dönüşmüştür. ASA'nın uygulama kapsamının genişletilmesi, inflamasyonda trombüs oluşumunun pıhtılaşma süreçleri ve bunların vasküler patolojideki rolü ile ilgili temel çalışmalarla ilişkilidir (Calonge, 2009).

#### **2.14.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri**

Asetilsalisilik asit, renksiz monoklinik polihedra veya hafif ekşi tat veren iğneler oluşturmak üzere kristalleşir. Kuru havada stabildirler, ancak nemli bir ortamda yavaş yavaş salisilik asit ve asetik aside hidrolize olurlar. Saf madde, neredeyse hiç kokusu olmayan beyaz kristal bir tozdur. Asetik asit kokusu, maddenin hidrolize olmaya başladığını gösterir. Asetilsalisilik asit, alkali bikarbonatların alkali hidroksitlerinin etkisi altında ve ayrıca kaynar suda esterleşmeye uğrar. Sulu bir çözelti içinde sodyum hidroksit (NaOH) ile ısıtıldığında, asetilsalisilik asit sodyum salisilat ve sodyum asetata hidrolize olur. Ortam asitleştirildiğinde salisilik asit çöker ve erime noktası (156-1600C) ile tanımlanabilir. Hidroliz sırasında oluşan salisilik asidi tanımlamanın bir başka yöntemi, demir (III) klorür eklendiğinde çözeltisinin koyu mor renkte renklendirilmesidir (Ridker 2005). Filtratta bulunan asetik asit, etanol ve sülfürik asit ile ısıtılarak karakteristik bir kokuya sahip etoksietanole dönüştürülür. Asetilsalisilik asit, çeşitli kromatografik yöntemler kullanılarak da tanımlanabilir. Asetilsalisilik asit suda az çözünür, eter ve kloroformda kolayca çözünür ve %96 etanolde kolayca çözünür.

Asetilsalisilik asidin su ve sulu ortamdaki çözünürlüğü yüksek oranda pH seviyesine bağlıdır. pH=2'de sudaki çözünürlüğü 60 µl/l'yi geçmez, ancak artan ayrışma nedeniyle pH değeri arttıkça (alkaliniteyedeki artış) hızla artar. Aspirinin erime noktası 136°C (277°F) ve kaynama noktası 140°C'dir (284°F). Maddenin asit ayrışma sabiti (pKa) 25 °C'dir (77 °F). Salisilik asit, küçük konsantrasyonlarda bile maya ve küflerin yanı sıra bazı bakterilerin büyümesini engeller (Raderick ve Wilkes, 1993).

### 2.14.2. Hammadesi

Salisilik asit 2-hidroksibenzoik veya fenolik asit  $C_6H_4(OH)COOH$  etanol, dietil eter ve diğer polar organik çözücülerde yüksek oranda çözünür; suda az çözünür (20 °C'de 1.8 g/l). İtalyan kimyager Rafael Piria tarafından söğüt kabuğundan izole edilmiş ve daha sonra kendisi tarafından sentezlenmiştir. Doğada, bitkilerde türevler şeklinde, esas olarak bir metil ester glikozit formunda bulunur. Serbest salisilik asit, salisilik aldehit ile birlikte, bazı spirea türlerinin çiçeklerinden izole edilen uçucu yağda küçük miktarlarda bulunur. (*Spiraea ulmaria* *Spiraea digitata*). Salisilik asit, söğüt kabuğunun etken maddesidir. 19. yüzyılda romatizma ve ürik asit diyatezisini tedavi etmek için kullanıldı ve bugün bu madde birçok ilacın üretimi için temel görevi gördüğü için büyük miktarlarda sentezleniyor. Salisilik asit zayıf antiseptik, tahriş edici ve keratolitik (yüksek konsantrasyonlarda) özelliklere sahiptir ve haricen tıpta cilt hastalıklarının tedavisinde merhem ve solüsyonlarda kullanılır. Eczane zincirinde, harici kullanım için alkollü bir çözelti (% 1 veya % 2 salisilik asit içeriği ile) ve bir merhem (yüzde 2, 3, 5 ve 10) ile aynı dozaj formlarında satılmaktadır (Kelly JP, Kaufman 1996.) Salisilik asit türevleri tıpta da kullanılır (sodyum salisilat), amidi (salisilamid) ve asetilsalisilik asit (aspirin) ateş düşürücü, romatizmal, iltihap önleyici ve analjezik ilaçlar olarak kullanılır; bu nedenle metabolik olarak onunla rekabet eder) spesifik olarak. anti-tüberküloz ajanı. Terapötik etkinlik, cilt üzerinde birkaç etki ilkesine sahip olması gerçeğinde yatmaktadır:

Uygulama yerinde derin penetrasyon. Ter ve yağ bezlerinin aktivitesinin baskılanması. Enflamatuvar sürecin ortadan kaldırılması. Cildin dış tabakasının yumuşaması ve kademeli olarak renk değişimi, cilt yüzeyinden kolay ayrılmaya yol açar.

Yaraları pürülan salgılardan temizlemek ve patojenik bakterilerin yayılmasını durdurmak. Cildin bu bölgesine kan akışını artırarak iyileşme sürecinin hızlanması. Salisilik asit aşağıdaki özelliklere sahiptir:

- Antimikrobiyal,
- Ağrı kesici.

Salisilik asidi kullanmanın birkaç yolu olduğundan, farklı aktif madde konsantrasyonlarına sahip farklı formlarda mevcuttur: çözelti (su ve alkol) - %1 ve %2; merhem - %1, %2, %5, %10; toz (toz); (Garcia Rodriguez 2001).

### **2.14.3. Aspirinin tedavi alanındaki kullanımı**

Aspirin antiinflamatuvar, ateş düşürücü ve analjezik etkiye sahiptir, bu nedenle ateşli baş ağrıları, nevralsi ve romatizmada yaygın olarak kullanılır. Aspirin vücutta yavaş yavaş hidrolize olur, bu nedenle etkisi birkaç dakika sonra başlar. Hafif ve orta şiddette ağrılarda etkilidir. Aspirin, tek başına veya kombinasyon formülleri halinde, bazı baş ağrılarının tedavisinde etkilidir. Aspirin, ikincil baş ağrıların (diğer hastalıklar veya yaralanmaların neden olduğu) tedavisinde etkili olmayabilir. Baş ağrılarıyla ilişkili hastalıkların uluslararası sınıflandırması, gerilim baş ağrılarını (en yaygın baş ağrı türü), migren ve küme baş ağrılarını birincil baş ağrıları arasında ayırmaktadır. Gerilim baş ağrıları aspirin veya diğer reçetesiz analjeziklerle tedavi edilir. Aspirin, özellikle asetaminofen/aspirin/ (Excedrin Migren) formülünün bir bileşeni olarak, migren için etkili bir birinci basamak tedavi olarak kabul edilir ve etkinlik açısından düşük doz sumatriptanla karşılaştırılabilir. İlaç, migrenin başlangıcında durdurmak için en etkilidir. (Lepakhin, 2009). Aspirin tromboflebit için faydalıdır, kanın pıhtılaşmasını önler ve ameliyat sonrası kan pıhtılarının oluşumunu koroner kalp hastalığında anjina ataklarını hafifletir.

Ancak aspirinin de kontrendikasyonları vardır, mide ülseri ve mide-bağırsak kanaması olan on iki parmak bağırsağı ülseri için alınmamalıdır, çünkü aspirinin suyla etkileşimi

sırasında oluşturduğu asidik ortam hastalıkların seyrini ağırlaştırabilir. Oxford Üniversitesi'nden bilim adamları, dört yıl boyunca düzenli olarak aspirin alan 25.570 hasta üzerinde çalıştı. Bu insanların tüm hastalıklarının bir analizi, uzmanların, 75 mg asetilsalisilik asit içenler için tüm nedenlerden ölüm riskinin ortalama %10 daha düşük olduğu sonucuna varmasına yol açtı. Sansasyonel çalışmanın sonuçları yetkili tıbbi yayın Lancet'te yayınlandı (Lancet, 1988). Aspirin "her şey" için gerçekten eşsiz bir tedavi olabilir.

Araştırmanın baş yazarı ve lideri Profesör Peter Rothwell, ucuz hapların tehlikeli hastalıklara yakalanma riskini önemli ölçüde azaltabileceğini, bazı kanser türleri için aspirinin "büyülü" etkisinin daha da belirgin olabileceğinden emin olduğunu söyledi. Küçük dozlarda aspirin kalp fonksiyonunu iyileştiriyor, bu sonuca Alman uzmanlar tarafından yapılan bir çalışma sırasında varıldı. Ve son zamanlarda, bilim adamları bu ilacın başka bir yararlı özelliğini keşfettiler. Küçük dozlarda aspirinin kadınlarda kalp hastalığı riskini %25 oranında azalttığını hatırlayın. Daha da şaşırtıcı bir şekilde, bu ilaç gastrointestinal sistem üzerinde etkilidir - yılda 1 aspirin tableti mide kanserine yakalanma riskini %36 oranında azaltabilir.

Salisilik asit, akne ile mücadelede küçük bir şampiyon olarak adlandırılabilir, bu nedenle tıbbi kozmetikte kullanım alanı çok geniştir. Bazı siğil gidericiler ayrıca aktif bileşen salisilik asit içerir. Salisilik asit, bir siğil oluşturan kalınlaşmış cildi yok eder, ardından bir tırnak törpüsü veya zımpara kağıdı ile çıkarılabilirler (Lancet, 1990).

Salisilik peeling, kimyasal peeling türlerinden biridir ve plastik cerrahiye başvurmadan cilt gençleştirmenizi ve görünümünü iyileştirmenizi sağlar. Aspirin, diş ağrısı, migren, nevroz ve iltihaplanma, ağrı, yüksek ateşin eşlik ettiği diğer patolojik durumların eşlik ettiği romatizmal hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

- **Aspirinin olumsuz etkileri**

Baltimore'daki Maryland Üniversitesi'ndeki diş hekimleri, aspirinin diş sağlığı üzerinde zararlı bir etkisi olduğu sonucuna varmışlardır. Uzun süreli ağrı kesici kullanımının diş

çürümesine yol açtığı ortaya çıktı. Asetil salisilik asit sakız mukozasında yanıklara neden olabilir. Bilim adamları, aspirinin başka bir yan etkisini tespit edebildiler. Bu ilacın serebral mikro kanama riskini önemli ölçüde arttırdığı ortaya çıktı. Birçok doktor, kalp hastalığını tedavi etmek veya önlemek için yaşlı insanlara aspirin reçete eder. Ancak hem hastalar hem de doktorlar bu ilacın beklenmedik sonuçlara yol açabileceğini bilmelidir. Bilim adamları, sınırlı miktarlarda, aspirinin vücutta parçalanmasının sonucu olan salisilik asidin kan proteinlerine bağlandığını, ancak aspirinin yüksek dozlarda uzun süre kullanılmasıyla kısmen serbest durumda olduğunu ve vücudun zehirlenmesine neden olabileceğini belirtiyorlar (Med, 1983).

#### **2.14.4. Aspirinin kozmetik endüstrideki yeri**

Yaşlılık lekeleriyle mücadelede insanlar çeşitli pahalı kozmetikler kullanırlar, ancak çok az insan sıradan aspirinin onlarla baş edebileceğini bilir. Bu popüler farmasötik ilaç, baş ağrılarını ortadan kaldırmak için tasarlanmıştır, ancak ev kozmetolojisinde uzun süredir popülerlik kazanmıştır. Aspirin, epidermisin keratinize partiküllerini etkili bir şekilde eksfoliye etme ve hücre yapısının restorasyonu ve yenilenmesi süreçlerini aktive etme yeteneğine sahiptir (Lancet, 2001). Asetilsalisilik asit bileşenleri, cildin derinliklerine nüfuz etme ve epidermise rengini veren melanin pigmentinin üretiminden sorumlu hücrelerin melanositleri üzerinde hareket etme yeteneğine sahiptir. Deri altı hücrelerde aşırı melanin konsantrasyonu ile, epidermisin tonunun düzensizliği ve üzerinde karartılmış alanlar belirir. Aspirin boyalara etki eder ve onları daha hafif yapar, bu da epidermideki yaşlılık lekelerini rahatlatır. Asetilsalisilik asidin kozmetolojideki yüksek faydalarına rağmen, bu maddenin alerjik reaksiyonlar şeklinde zararlı olabileceği akılda tutulmalıdır. Oluşumlarını önlemek için ürünü küçük bir cilt parçası üzerinde test etmeniz önerilir. Salisilik asit, akne (akne, siyah nokta, komedonlar), kızarıklıklar, sorunlu cilt ve genç cilt iltihabı, kuru cilt egzaması tedavisi için yağlı karma cildin özelliklerini düzeltmek için çok uygundur. Salisilik asit, tıbbi ve kozmetik ürünlerin bileşiminde monoaktif bir bileşen olarak ve diğer maddelerle kombinasyon halinde mevcut olabilir. Genellikle salisilik asidin sebum düzenleyici etkisi çinko etkisini artırır ve aynı zamanda sebum üretimini normalleştirmeyi amaçlar (Jaszewski, 1990).

#### 2.14.5. Aspirinin enflamasyon üzerindeki etkisi

Enflamasyon, bağışıklık sisteminin enfeksiyona veya yaralanmaya (travma) tepkisidir ve artrit, kanser, felç, nörodejeneratif, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların tetikleyicisidir. Enfeksiyona bağlı inflamasyon sinyal yolları, enfeksiyon ile konağın bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimleri içeren çok faktörlü süreçleri içerir. Akut inflamasyon, vücudun yaralanmaya karşı savunma tepkisidir ve genellikle birkaç gün içinde düzelir. Ancak bazı hastalıklarda bağışıklık sistemi yanlışlıkla vücudun kendi hücreleriyle savaşarak kronik iltihabi hastalıklara neden olur. Bunlar, örneğin, romatoid artrit, sedef hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığını içerir. Bu hastalıklar yıllarca hatta bir ömür boyu sürebilir. Bağışıklık sisteminin reaksiyonu, vücudun bütünlüğünü korumayı amaçlar ve beyin hücreleri, özellikle mikroglia ve astrositler tarafından düzenlenir (Kelly, Kaufman ve Jurgelon, 1996). Bağışıklık sistemi tarafından, T-lenfositler ve makrofajlar gibi periferik bağışıklık hücreleri, nöronların ve glia'nın proinflamatuvar sitokinler interlökin 1 ve 6 (IL-1, IL-6) seviyesine duyarlılığını düzenleyen aktif bir rol oynar. tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve ayrıca prostaglandinler (PG) gibi diğer araçlar. Hücresel düzeyde, inflamasyonun akut fazı, artan kan granülositleri, genellikle nötrofiller, ardından sürece hemen katılan monositler, inflamatuvar makrofajlara yeniden profillenme, çoğalma ve yerleşik doku makrofajlarının işlevlerini değiştirme ile karakterize edilir. Bu sürece karakteristik klinik belirtiler eşlik eder. Asetilsalisilik asit, bir asetilleyici ajan olarak görev yapar ve siklooksijenaz aktif bölgesindeki bir serin tortusuna bir asetil grubu ekler. Bu, onu geri dönüşümlü inhibitörler olan diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan (özellikle diklofenak ve ibuprofen) ayırır (Muller, Dammann ve Simon, 1985).

Asetilsalisilik asit ve diğer salisilatların anti-inflamatuvar etkisi, inflamasyon odağında meydana gelen süreçler üzerindeki etkileri ile açıklanmaktadır. Hiyalüronidazın aktivitesini düşürerek kılcal geçirgenliğin azalmasına katkıda buldukları için, ATP oluşumunu engelleyerek inflamatuvar sürecin enerji arzını sınırlandırır. Anti-inflamatuvar etki mekanizmasında prostaglandin biyosentezinin inhibisyonu önemlidir. Analjezik etki, ağrı duyarlılığı merkezleri üzerindeki etkiden kaynaklanmaktadır. Salisilatların almozjenik etkiyi azaltma yeteneği önemlidir. Asetilsalisilik asidin etkisi,

baş ağrılarında ve diğer enflamatuar sũreçlerde basıncı azaltmak için kullanılmasına izin verir (Linnoila ve Lehtola, 1977).



### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Materyal

Etilenglikoldimetakrilat (EGDMA)	Merck
Poli vinil alkol (PVA; MA: 72.000, %98 hidrolize edilmiş)	Merck
Manyetit (Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> , 20-30 nm boyutunda)	Merck
Toluen (C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> )	Merck
Etil Alkol (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)	Merck
Monomer N-VCLam	Merck
Saf su	

#### 3.2. Yöntem

##### 3.2.1. Manyetik poli(etilen glikol dimetakrilat-N-vinilkaprolaktam) [m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>] partiküllerinin sentezi

m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partikülleri, süspansiyon polimerizasyonu yöntemiyle sentezlenerek, bu yönteme özgün iki farklı dispersiyon ve organik faz hazırlanır. Dispersiyon fazının hazırlanması için 0,2 g PVA'nın (stabilizör) 50 ml saf suda, ısıtıcılı manyetik karıştırıcı üzerinde çözünmesi sağlanmıştır. Organik faz için ise 0,1 gr AIBN (başlatıcı) ve 15 ml toluen (gözenek oluşturucu) karıştırılarak çözülmüştür. Sonraki adımda 2,85 ml EGDMA (çapraz bağlayıcı) ve 2,85 gr N-VCLam (monomer) eklenerek böylece homojen faz elde edilmiştir.

Pyrex camdan üretilmiş, kapalı ve silindirik polimerizasyon reaktörüne (reaktör hacmi: 100 ml) ilk olarak dispersiyon fazı, ardından 0,1 gr demir (II, III) nanotozu ve son olarak da organik faz eklenerek manyetik karıştırıcı üzerinde 900 rpm'de karıştırılmıştır. Polimerizasyon reaksiyonu bir saat kadar 70 °C'de yürütülmüş, daha sonra 80°C'ye ısıtılıp iki saat daha devam ettirilmiştir.

Reaksiyonun tamamlanmasının ardından dispersiyon fazının dekante edilerek uzaklaştırılması sağlanmıştır. Elde edilen manyetik polimerik partiküller etil alkol ve saf sudan oluşan yıkama çözeltilisinde 24 saat bekletilmiştir. Daha sonraki aşamada bu yıkama çözeltilisi dekante edilip elde edilen partiküller yine yıkama çözeltilisiyle yıkanmış olup böylece reaksiyona girmeyen monomerlerin ve çözücünün uzaklaştırılması sağlanmıştır. Yıkama işleminin ardından kalan partiküller 50°C'ye ayarlanmış vakum etüvde iki gün boyunca kurutulmuştur. Yapılan çalışmalarda m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküllerinin sentezi başarıyla gerçekleştirilmiştir.



**Şekil 3.1.** Süspansiyon polimerizasyonu yöntemiyle partikül üretim prosesi

### 3.2.2. m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküllerinin karakterizasyonu

- **Manyetik Özellik Analizi (Elektron Spin Rezonans Spektrometresi (ESR))**

Elektron spin rezonans, sabit bir manyetik alana yerleştirilmiş paramanyetik bir madde tarafından elektromanyetik radyasyonun rezonant absorpsiyon olgusudur. Paramanyetik atomların ve iyonların manyetik alt seviyeleri arasındaki kuantum geçişlerinden kaynaklanır. ESR spektrumları esas olarak mikrodalga frekans aralığında gözlenir. Elektron spin rezonans yöntemi, yerel manyetik alanların varlığından dolayı spektrumlarında görünen etkilerin değerlendirilmesini mümkün kılar. Buna karşılık,

yerel manyetik alanlar, incelenen sistemdeki manyetik etkileşimlerin modelini yansıtır. Böylece, spektroskopi yöntemi hem paramanyetik parçacıkların yapısını hem de paramanyetik parçacıkların çevre ile etkileşimini incelemeyi mümkün kılar. m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküllerinin manyetizma analizi elektron spin rezonans tekniği ile gerçekleştirilmiştir. Bruker ELEXSYS E580 marka cihazı yardımıyla yüksek manyetik alan içinde bulunan m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partikülleri mikrodalga frekansı ile uyarılarak manyetik alana bağlı bulunan elektronların spin momentleri rezonansa gelir ve dışarıdan verilen mikrodalga frekansı üzerinde oluşturduğu değişiklik gözlemlenerek ESR spekturumu oluşturulur. Aynı zamanda bu yöntem yardımıyla polimer partiküllerin içerisinde bulunan bozukluklar da tespit edilebilmesi mümkündür.

- **Yüzey Morfolojisi Analizi**

Taramalı elektron mikroskobu (SEM), numune yüzeyini tarayan odaklanmış bir elektron ışını kullanarak büyük numunelerin yüzeyinin mikromorfolojisini ve ince yapısını incelemeyi mümkün kılar. Elektronların ışıktan daha kısa dalga boyuna sahip olması nedeniyle, taramalı elektron mikroskobu, en gelişmiş ışık-optik mikroskobunun çözünürlüğünden on bin kat daha yüksek bir çözünürlüğe sahip örnekleri incelemeyi mümkün kılar. Bu nedenle, SEM yardımıyla nanometre boyutlarındaki nesnelere incelemek mümkündür. m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküllerinin yüzey morfolojilerini araştırmak amacıyla yüksek oranda büyütme özelliğine sahip taramalı elektron mikroskobu (SEM) (Carl Zeiss Evo 40, Cambridge, İngiltere) ile çalışılmıştır. İlk aşamada partiküller, iletken bir yapılandırıcı eşliğinde SEM plakası üzerine konarak, metalik altın ile kaplanarak iletken hale getirilmiş ve nümune yuvasına yerleştirilerek fotoğrafları alınmıştır.

- **Fourier Transform Infrared Spektrofotometre Analizi (FT-IR)**

Fourier transform kızılötesi spektroskopisi (FTIR), tek tek moleküllerin yapısını ve moleküler karışımların bileşimini incelemek için endüstriyel ve bilimsel laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılan bir analiz yöntemidir. Numuneyi IR-Fourier spektroskopisinde incelemek için orta kızılötesi aralıkta modüle edilmiş radyasyon

kullanılır. Kızılötesi radyasyon, bir moleküldeki atomlar arası bağların titreşimlerinin enerjisiyle doğrudan ilgili belirli frekanslarda emilir. Bağı titreşim enerjisi orta IR bölgesindeki enerjiye eşitse bağ bu enerjiyi emebilir. Bir moleküldeki farklı bağlar farklı enerjilerle titreşir ve bu nedenle kızılötesi radyasyonun farklı dalga boylarını emer. Bu bireysel absorpsiyon bantlarının konumu ve yoğunluğu, genel spektrumu etkiler ve onu belirli bir maddenin molekülüne özgü kılar.

- **Boyut Dağılımı, Spesifik Yüzey Alanı ve Gözenek Hacmi Analizi**

Spesifik yüzeyin BET yöntemi (Brunauer-Emmett-Teller) ile belirlenmesi en yaygın yöntemdir. Adsorbanın yüzeyini kullanır, homojen adsorban-adsorbat etkileşimi, adsorbat-adsorbat etkileşiminden daha güçlüdür, adsorbe edilen moleküllerin etkileşimi sadece yüzeye dik yönde dikkate alınır ve yoğunlaşma olarak kabul edilir. Adsorbanın yüzey alanını hesaplamak için monomoleküler tabakaya göre gaz hacmi ve adsorbe edilen gaz molekülünün kesit alanı belirlenir. BET yönteminin, bağıl basınç  $p/p_0$  0.05-0.35 aralığında %5-10 doğrulukla yüzey alanını ölçmek için kullanılabileceği genel olarak kabul edilmektedir. m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküllerinin spesifik yüzey alanı, kuru halde iken çok nokta Brunauer-Emmett-Teller (BET) yöntemiyle belirlenmiştir.

### **3.2.3. m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküllerinin salisilik asit üzerinde adsorpsiyonunun incelenmesi**

- **Kullanılan çözeltilerin hazırlanması**

Salisilik asit 1000 ppm'lik stok çözeltisi (pH=7,4) hazırlanarak 4 °C'de muhafaza edildi. UV-vis analizleri ile araştırma için gerekli en uygun konsantrasyon aralığı belirlendi. Stok çözeltilerden seyreltilerek konsantrasyonları 10, 15, 20, 25, ve 30 ppm olan çözeltiler hazırlandı, kalibrasyon grafikleri çizildi ve regresyon değerleri hesaplandı. Seyreltmelerin tümü pH'ı 7,4'e ayarlanmış olup saf su kullanılarak yapıldı. Çözeltilerin pH'ının ayarlanabilmesi için seyreltik HCl ve NaOH çözeltileri kullanıldı. Çözeltilerin pH değerleri pH metre (HANNA HI2002-02 Edge, ABD) kullanılarak

belirlendi. UV-vis spektrometresiyle yapılan dalgaboyu taraması sonucunda maksimum dalgaboyu ( $\lambda_{max}$ ) 292 nm olarak belirlendi ve tüm çalışmalar bu dalga boyunda gerçekleştirildi.



Şekil 3.2. Kullanılan çözeltilerin hazırlanması aşamasında ph belirlenmesi

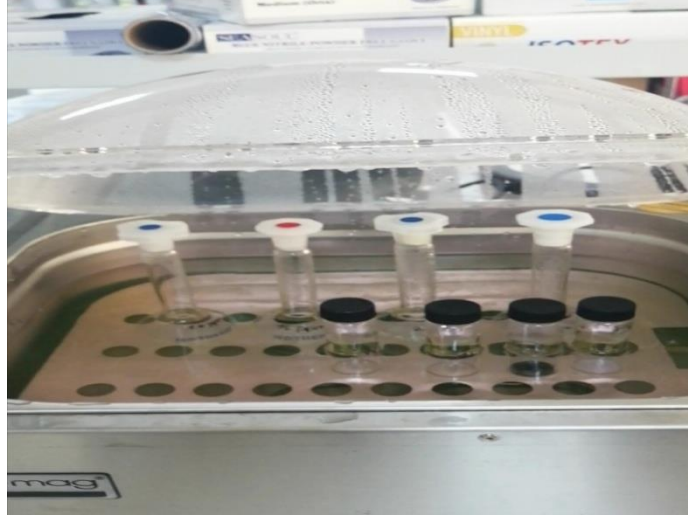


Şekil 3.3. Kalibrasyon çözeltileri

- **Salisilik asit adsorpsiyonuna sıcaklık etkisinin araştırılması**

22 ml'lik viallere 20 ml 50 ppm'lik salisilik asit çözeltisi ve 10 mg polimer partüül eklenerek adsorpsiyonun gerçekleşmesi için 24 saat boyunca sıcaklığı ayarlanmış su banyosunda (Elektro-mag M 48K, Türkiye) bırakıldı. Sıcaklık etkisi 25, 30, 37, 42°C'de çalışıldı. 24 saatin sonunda por 4 süzgeçlerle süzülerek partiküllerin çözeltilerden uzaklaştırılması sağlandı. Süzülen çözeltilerin absorbansları UV-vis spektrofotometresi

ile ölçüldü. m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküllerine salisilik asit adsorpsiyonunun uyduğu kinetik modelin belirlenmesi için yalancı birinciden, yalancı ikinci dereceden ve partikül içi difüzyon kinetik modelleri kullanıldı.



**Şekil 3.4.** Sıcaklık deneyinin prosesi

- **Salisilik asit adsorpsiyonuna başlangıç konsantrasyonu etkisinin araştırılması**

Stok çözülden seyreltilerek 50, 100, 250, 500, 750, 1000, 2000, 3000, 4000 ppm'lik salisilik asit çözeltileri hazırlandı. 22 ml'lik viallere 20 ml farklı konsantrasyonlardaki çözeltiler ve 10 mg partikül eklenerek adsorpsiyonun gerçekleşmesi için 24 saat boyunca oda sıcaklığında bırakılacaktır. 24 saatin sonunda por 4 süzgeçlerle süzülerek partiküllerin çözeltilerden uzaklaştırılması sağlanacaktır. Süzülen çözeltilerin absorbansları UV-vis spektrofotometresi (Shimadzu-2100, Japonya) ile ölçülecektir. Kullanılan partikül miktarının tutabildiği maksimum ilaç miktarı belirlenecektir.

- **Salisilik asit adsorpsiyonuna zaman etkisinin araştırılması**

Zaman etkisi çalışmaları 25 °C'de gerçekleştirildi. 22 ml'lik viallere 20 ml 50 ppm'lik salisilik asit çözeltisi ve 10 mg partikül eklenerek 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360 dakikalarda ve 24 saatin sonunda UV-vis spektrofotometresi ile

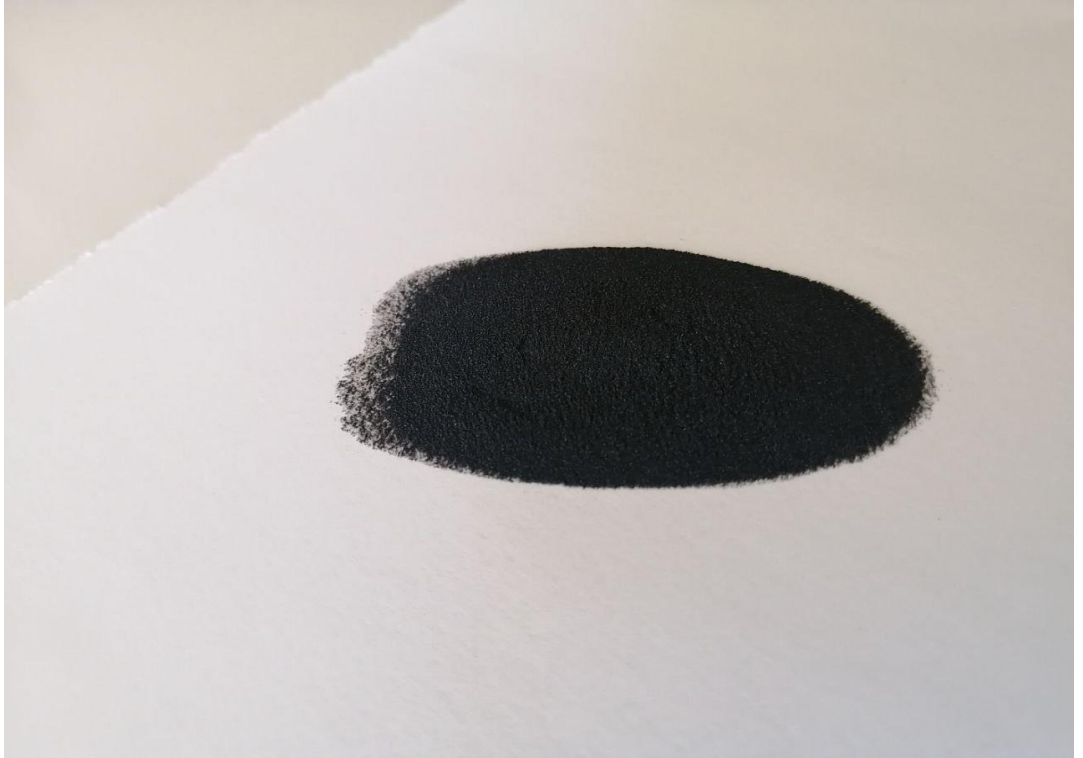
absorbansları ölçümleri alındı. Elde edilen verilere dayanarak adsorpsiyonun tamamlanma süresi tespit edilir.

## 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

### 4.1. m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Partikülleri

m-poli(EGDMA-N-VCLam) partiküller fotoğrafı şekil 4.1’de görülmektedir.

Polimer partiküllerin koyu gri siyah renkte görülmeleri içindeki magnetit ve Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküllerinden kaynaklanmaktadır. Polimerik partiküllere manyetik özellik kazandırması amacıyla demir (II, III) oksit nanopartikülleri kullanıldığından dolayı elde etmiş olduğumuz partiküller, mükemmel biyouyumluluk ve stabiliteye sahiptir. Manyetitin manyetik duyarlılığı, nikel ve kobalt gibi diğer metallere göre daha yüksektir, ayrıca klinik etkinliği ve güvenliği birçok klinik çalışma ile kanıtlanmıştır. Sentezlenen ilaç taşıyıcısının manyetik olarak hedeflenebilmesi beklenmektedir. Manyetik olarak hedeflenebilecek bu partiküllerin, başka ilaçlar ile de çalışabilecek bir potansiyel ilaç taşıyıcısı olması beklenmektedir.



**Şekil 4. 1.** m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküllerinin fotoğrafı

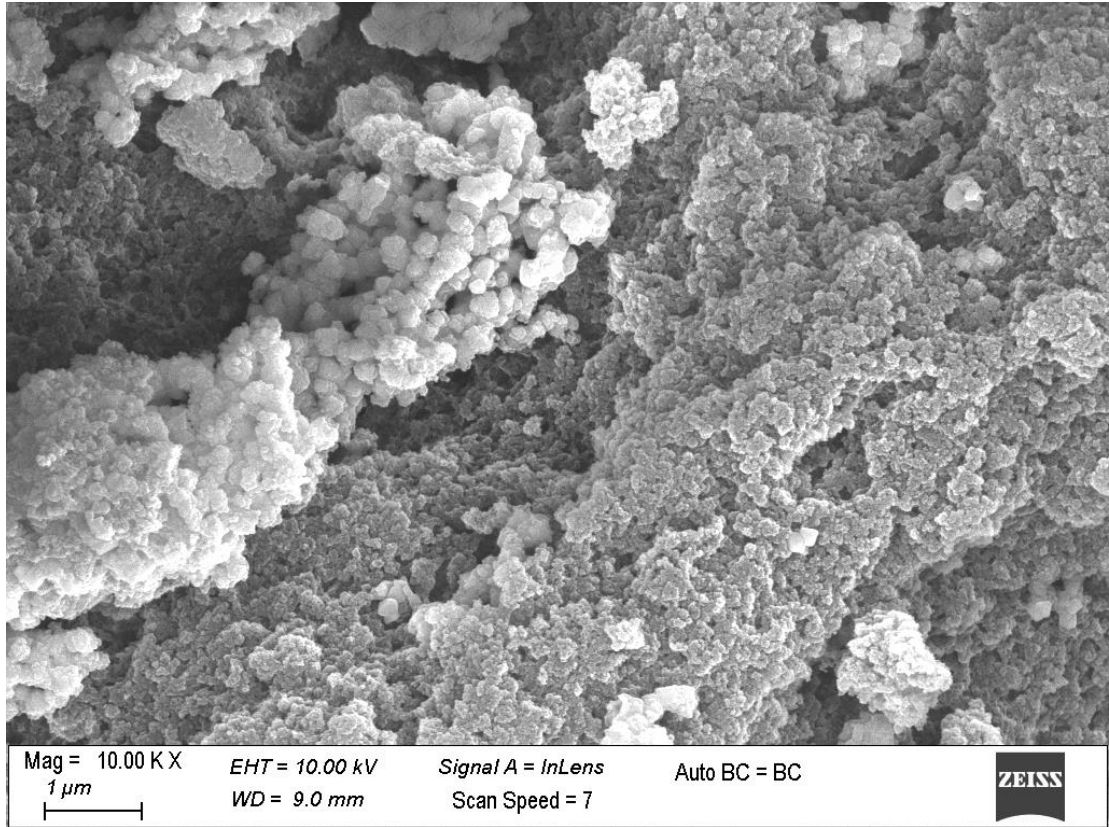




## 4.2. m-poli(EGDMA-N-VCLam) Partiküllerinin Karakterizasyonu

### 4.2.1. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüleri

Manyetik özelliğe sahip olan m-poli(EGDMA-N-VCLam)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> polimer partiküllerin yüzey fotoğrafları, taramalı elektron mikroskobu (SEM) yardımıyla alındı. Sentezlenen m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküllere ait görüntüler Şekil 4.3'te verilmiştir.



Şekil 4.3. m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküllerine ait görüntü

### 4.2.2. Elemental analiz

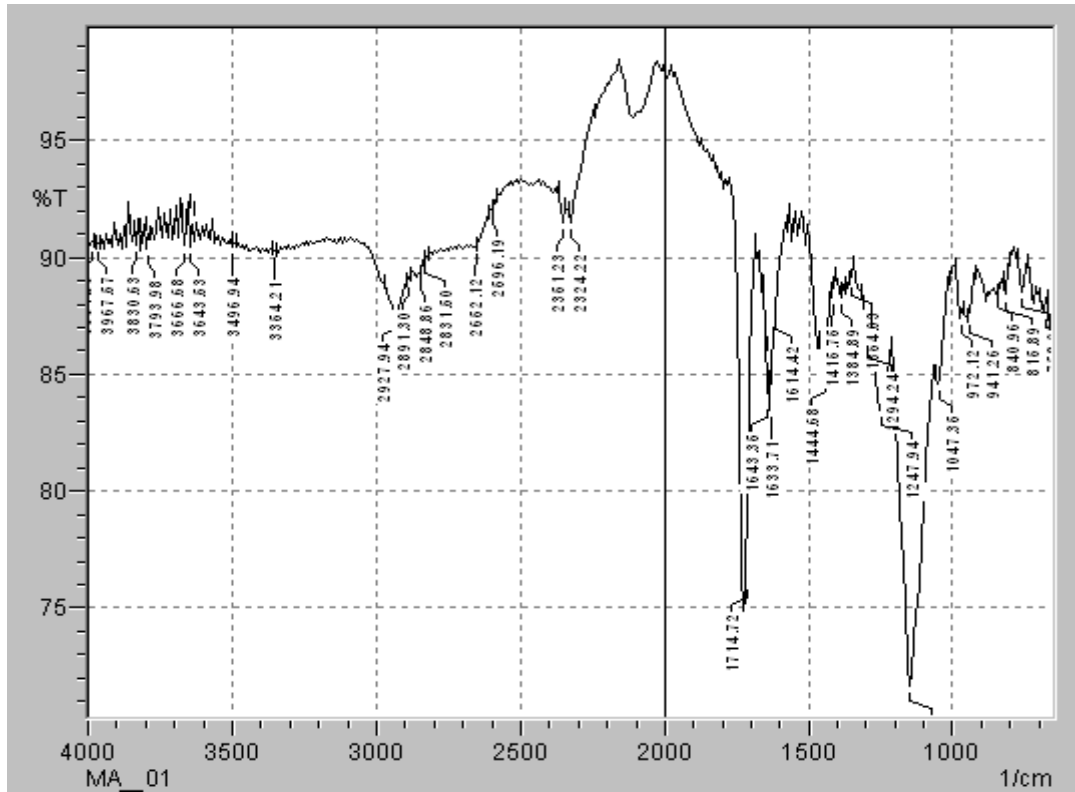
m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküllerinin karbon (C), azot (N) ve oksijen (O) oranları Çizelge 4.1'de verilmiştir. Partiküllerin yapısındaki azot N-VCL monomerinden kaynaklanmaktadır. Bu durum N-VCL'in partiküllerin yapısına katıldığını gösterir.

**Çizelge 4.1.** m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküllerinin yapısındaki C, N ve O oranları

Element	%
C	77,23
N	4,55
O	13,52

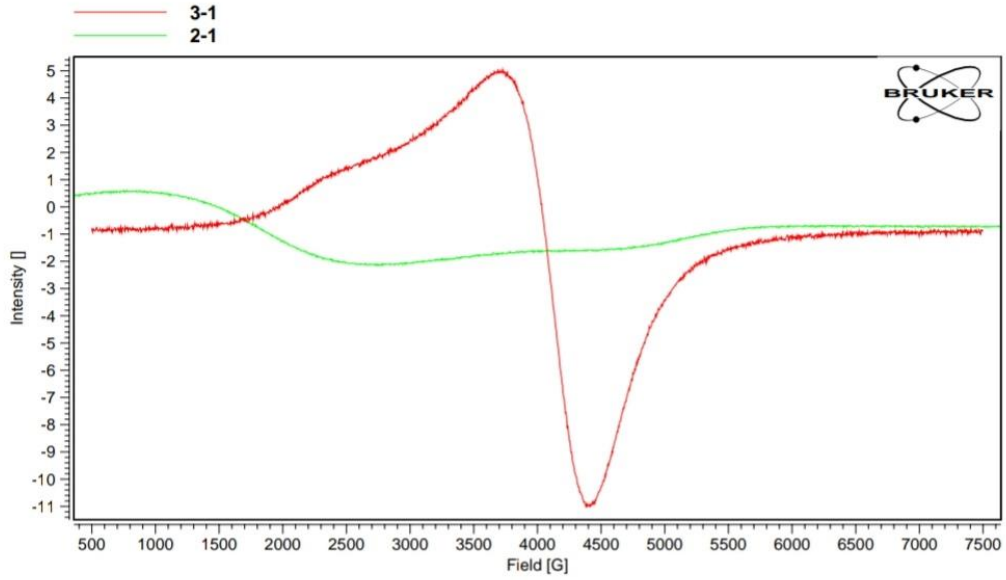
#### 4.2.3. Fourier Transform Infrared Spektrumları (FTIR)

Fourier transform kızılötesi spektroskopisi (FTIR) analizi sonucunda Etilenglikoldimetakrilattan (EGDMA) gelen karakteristik pikler C=O, C-O bağlar mevcuttur. Bu karakteristik piklerin bulunması etilenglikoldimetakrilattaki ester grubun olmasından kaynaklı bir durumdur. Görüntülen 1714,72 cm<sup>-1</sup>deki aralığında ester grubundan kaynaklanan karbonil pikini ifade eder. Kaprolaktamdan gelen karbonil piki yaklaşık 1633 civarındadır. C-N piki 1444 aralığında olup, C-H gerilmelerini ifade eden aralıklar ise 2927 civarındadır.



**Şekil 4.4.** m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküllerine ait IR spektrumları

#### 4.2.4. Manyetik özellik analizi (Elektron Spin Rezonans Spektrometresi (ESR))



**Şekil 4.5.** m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküllere ait ESR spektrumu

Elektron spin rezonans (ESR) spektrometresi (EL 9, Varian, ABD) ile m-poli(EGDMA-N-VCL) partiküllerin manyetizma ölçümleri yapıldı. Karakteristik bir özellik olan manyetik alana (Gauss) karşı manyetik pik yoğunluğu grafiği, manyetik malzemelerin dış manyetik alan varlığındaki değişimlere karşı duyarlılık özelliğini göstermektedir. Manyetik özelliği bulunmayan materyaller ise manyetik alan karşısında mıknatıslanma özelliği bulunmaz.  $g$  faktörü, ortaklanmamış elektronları bulunan moleküllerin nicel özelliğinin belirlenmesinde kullanılır.

$$g = hv/\beta Hr$$

Denklemdaki  $h$  Planck sabitini ( $6.626 \times 10^{-27}$  erg/s);  $\nu$  frekansı ( $9.707 \times 10^9$  Hz);  $\beta$  evrensel sabiti ( $9.274 \times 10^{-21}$  erg/G) ve  $Hr$  manyetik alan rezonansını belirler. Fe<sup>3+</sup> için literatürde verilen  $g$  faktörü, düşük spin komplekslerinde 1,4–3; yüksek spin kompleksleride 2,0–9,7 aralığındadır (Kara ve ark. 2017). m-poli(EGDMA-N-VCL) partikülleri için  $g$  faktörü 1,75 olarak belirlenmiştir. Bu değer sentezlenen m-poli(EGDMA-N-VCL) polimerin manyetik özelliğe sahip olduğunu göstermektedir.

$$\frac{6,626 \times 10^{-27} \times 9,74 \times 10^9}{9,274 \times 10^{-21} \times 4032,48} = 1,75$$

#### 4.2.5. Brunauer-Emmett-Teller (BET) analizi

Manyetik özelliğini içeren m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküller spesifik yüzey alanı BET yöntemiyle 145,8 m<sup>2</sup>/g olarak belirlenmiştir. Toplam gözenek hacmi ve gözenek çapı sırasıyla 0,465 cm<sup>3</sup>/g ve 3,789 nm aralıklarında bulunmuştur.

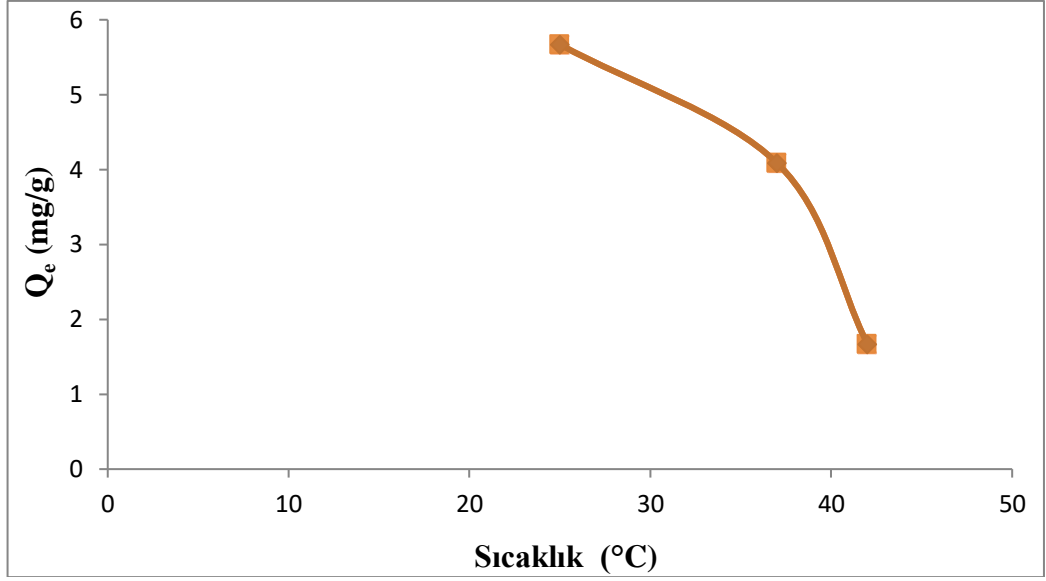
**Çizelge 4.2.** m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküllerinin fiziksel özellikleri

m-poli(EG-VPO) partikülleri		
Spesifik Yüzey Alanı (m <sup>2</sup> /g)	Toplam Gözenek Hacmi (cm <sup>3</sup> /g)	BJH Gözenek Çapı (nm)
145,8	0,465	3,789

#### 4.3. m-poli(EGDMA-N-VCLam) Partiküllerinin Salisilik Asit Adsorpsiyonun İncelenmesi

##### 4.3.1. Salisilik asit adsorpsiyonuna sıcaklık etkisinin araştırılması

Adsorpsiyon üzerine sıcaklık etkisi incelendiğinde maksimum adsorpsiyon kapasitesine 25 °C'de ulaşıldığı görüldü ve optimum çalışma sıcaklığı 25 °C olarak belirlendi. Sıcaklık artışının adsorpsiyon kapasitesinde düşüşe sebep olduğu gözlemlendi.



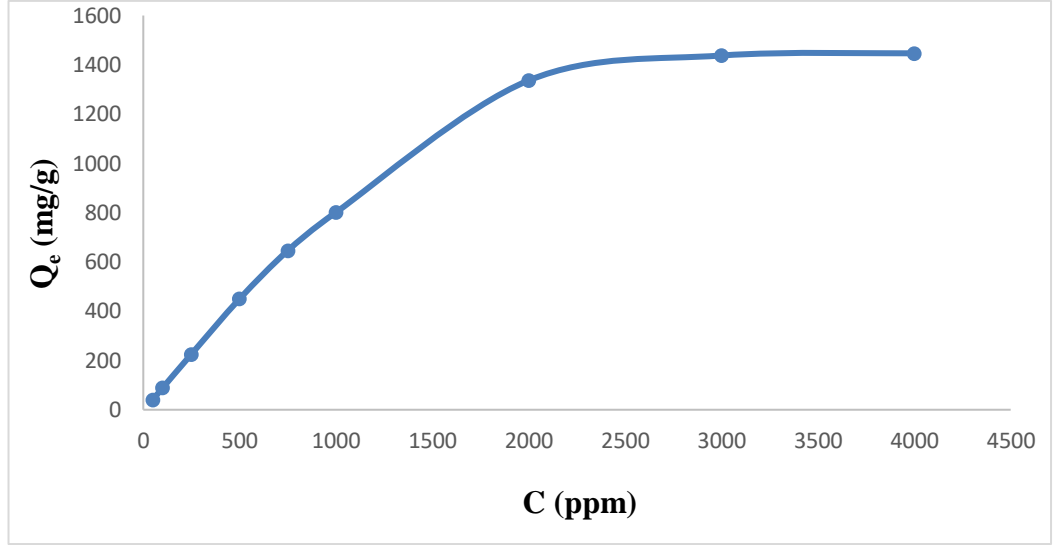
**Şekil 4.6.** Salisilik asit adsorpsiyonuna sıcaklık etkisi

#### **4.3.2. Salisilik asit adsorpsiyonuna başlangıç konsantrasyonu etkisinin araştırılması**

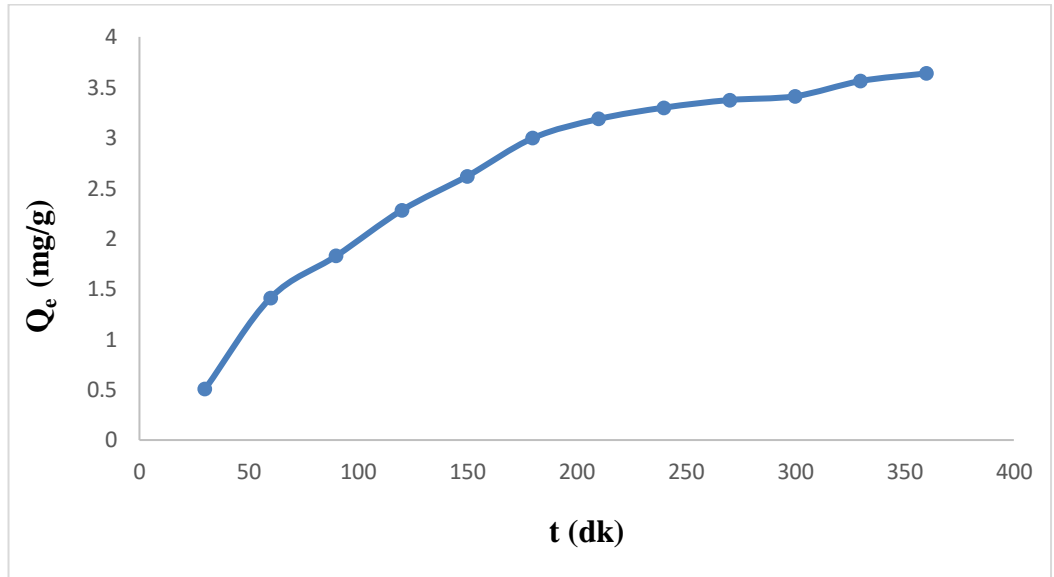
Belirlenen optimum parametrelerde salisilik asit konsantrasyonunun adsorpsiyon üzerine etkisine bakıldığında, yaklaşık 2000 ppm’de doyumluğa ulaştığı görülmektedir. Şekil 4.7’de görüldüğü gibi başlangıç konsantrasyonu artışına bağlı olarak yaklaşık 2000 ppm’e kadar adsorpsiyonun önce hızla arttığı, daha sonra dengeye geldiği için adsorpsiyonun tamamlandığı görülmektedir.

#### **4.3.3. Salisilik asit adsorpsiyonuna zaman etkisinin araştırılması**

Adsorpsiyon üzerine zaman etkisi incelendiğinde, ilk 180 dakikada adsorpsiyonda hızlı bir artış olduğu fakat zamanla adsorpsiyonun yavaşlayarak dengeye ulaştığı ve 330. dakikada en yüksek seviyeye gelerek sabit kaldığı gözlenmektedir (Şekil 4.8).



Şekil 4.7. Salisilik asit adsorpsiyonuna başlangıç konsantrasyonu etkisi



Şekil 4.8. Salisilik asit adsorpsiyonuna zaman etkisi

#### 4.4. Adsorpsiyon İzotermi

Adsorpsiyon işleminin pratik uygulaması için, adsorbanın belirli bir adsorbantı emme yeteneği, yani adsorpsiyon kapasitesi, belirleyici bir öneme sahiptir. Bu nedenle, sabit bir sıcaklıkta denge adsorpsiyon kapasitesi, denge konsantrasyonunun ve buna bağlı olarak kısmi basıncın bir fonksiyonu olarak deneysel olarak belirlenir. Bu bağımlılığın grafik gösterimi adsorpsiyon izotermi olarak adlandırılır. Manyetik özelliği sahip olan

m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> polimer partiküllerinin adsorpsiyon kapasitelerini tespit edilmesi için deney sonrasında elde ettiğimiz verilerle Langmuir ve Freundlich izoterm eğrileri oluşturularak izoterm sabitleri hesaplandı. Bu sabitler sırasıyla Çizelge 4.3'te görülmektedir.

**Çizelge 4.3.** m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partikülerinin salisilik asit adsorpsiyonunda Langmuir ve Freundlich izoterm parametreleri

<b>Langmuir izoterm sabitleri</b>				
<b>Sıcaklık (K)</b>	<b>K<sub>L</sub> x 10<sup>3</sup> (L/mg)</b>	<b>Q<sub>L</sub> (mg/g)</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sub>L</sub></b>
298	0,0053	1666,67	0,998	0,94-0,068
<b>Freundlich izoterm sabitleri</b>				
<b>Sıcaklık (K)</b>	<b>K<sub>F</sub> (mg/g)(L/mg)<sup>1/n</sup></b>	<b>n</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	
298	27,86	1,75	0,856	

Çizelge 4.3'te görüldüğü üzere m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> salisilik asit adsorpsiyonunda Langmuir izotermine R<sup>2</sup> değerinin daha yüksek olduğundan dolayı adsorpsiyon prosesinin Langmuir izoterm eğrisine uygun olduğunu belirlenmiştir.

#### 4.5. Adsorpsiyon Kinetiği

Adsorpsiyon kinetiğinin tespit edilebilmesi için deneylerden elde edilen verilere, yalancı birinci dereceden kinetik modeli, yalancı ikinci dereceden kinetik modeli ve parçacık içi difüzyon modeli uygulanmıştır. R<sup>2</sup> değeri 1'e en yakın olan model, adsorpsiyon sürecinin uyduğu model olarak belirlenmiştir. Yapılan deney sonucunda R<sup>2</sup> değeri en yüksek seviyede olan model yalancı birinci dereceden kinetik modelidir.



**Çizelge 4.4.** m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküllerin salisilik asit adsorpsiyonunun kinetik parametreleri

<b>Yalancı (Pseudo) Birinci Dereceden Kinetik Modeli</b>				
<b>Sıcaklık (K)</b>	<b>DeneySEL Q<sub>e</sub> (mg/g)</b>	<b>k<sub>1</sub> x 10<sup>3</sup> (1/dk)</b>	<b>q<sub>e</sub> (mg/g)</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
298	3,41	0,0101	4,315	0,9927
<b>Yalancı (Pseudo) İkinci Dereceden Kinetik Modeli</b>				
<b>Sıcaklık (K)</b>	<b>k<sub>2</sub> x 10<sup>3</sup> (1/dk)</b>		<b>q<sub>e</sub> (mg/g)</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
298	<b>0,00342</b>		<b>7,278</b>	<b>0,785</b>
<b>Partikül İçi Difüzyon Modeli</b>				
<b>Sıcaklık (K)</b>	<b>DeneySEL Q<sub>e</sub> (mg/g)</b>	<b>K<sub>i</sub> ((mg/g)/dk<sup>1/2</sup>)x10<sup>2</sup></b>		<b>r<sup>2</sup></b>
298	<b>3,41</b>	<b>177,35</b>		<b>0,4299</b>

Adsorpsiyon prosesinin hangi kinetik modele uygun olduğunu belirlemek için regresyon katsayısı ve hesaplanan q<sub>e</sub> değerlerinden görmek mümkün. R<sup>2</sup> değeri 0.99'dan büyük oranda olup hesaplanan q<sub>e</sub> değerleri deneysel verilere yaklaşıma durumunda kinetik modelin uygun olduğu gösterir. Çizelge 4.4'e göre adsorpsiyon kinetiği yalancı birinci modele uygun olduğu görülmektedir.

## 5. SONUÇ

Manyetik özelliğini içeren m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküller; etilen glikol dimetakrilat (EGDMA), vinil kaprolaktam (VCL), başlatıcı görevinde benzoil peroksit ve stabilizör olarak poli vinil alkolün (PVA) polimerizasyon yöntemiyle sentezlenmiştir.

Polimerik partiküllere manyetik özellik kazandırması amacıyla demir (II, III) oksit nanopartikülleri kullanılmıştır. Bu nanopartiküller, mükemmel biyoyumluluk ve stabiliteye sahiptir.

Sentezlenen partiküllere ilacın yüklenmesi adsorpsiyon yöntemiyle gerçekleştirilmiş ve model ilaç olarak salisilik asit kullanılmıştır.

Salisilik asitin manyetik polimerik ilaç taşıyıcılara yüklenmesinin ardından, sıcaklık, zaman ve konsantrasyon parametrelerinin, ilaç yüklenmesi üzerindeki etkileri araştırılarak, adsorpsiyon sürecinin uyduğu izoterm ve kinetik model belirlenmiştir.

Elde edilen manyetik polimerik partiküller karakterize edilmiştir. Karakterizasyon aşamasında partiküller üzerinde Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi, taramalı elektron mikroskopisi, elektron spin rezonans spektroskopisi, titreşimli örnek manyetometresi ve Brauner-Emmett-Teller yöntemi çalışılmıştır.

Manyetik özelliğini içeren m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküller spesifik yüzey alanı BET yöntemiyle 145,8 m<sup>2</sup> /g olarak belirlenmiştir. Toplam gözenek hacmi ve gözenek çapı sırasıyla 0,465cm<sup>3</sup> /g ve 3,789 nm aralıklarında bulunmuştur.

Manyetik özelliğini içeren m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküllerin FT-IR analiz sonuçlarına göre Kaprolaktamdan gelen karbonil piki yaklaşık 1633 civarındadır. C-N piki 1444 aralığında olup, C-H gerilmelerini ifade eden aralıklar ise 2927 civarındadır.

Polimer partiküllerin yapısında içeren manyetit nanopartiküllerin (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) barındırılması ESR tekniğiyle belirlenmiştir. Manyetil özelliğe sahip olan m-poli(EGDMA-N-VCL)-

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> polimer partiküllerin taramalı elektron mikroskobu (SEM) yardımıyla alınarak SEM gözlemleri parçacıkların partikül olduğunu kanıtlamıştır.

m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküller salisilik adsorpsiyonunun araştırılması için sıcaklık, zaman ve konsantrasyon parametreleri incelenirken tüm deneyler pH=7,4'te gerçekleştirilmiştir. m-poli(EGDMA-N-VCL)-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> partiküllerine salisilik asitin adsorpsiyonunun gerçekleştirilmesiyle elde edilen veriler, adsorpsiyon sürecinin değerlendirilmesi için Langmuir ve Freundlich izotermi uygulanarak sürecin uyduğu izoterm belirlenmiştir.

Adsorpsiyon kinetiğinin belirlenmesi için yalancı birinci dereceden, yalancı ikinci dereceden ve partikül içi difüzyon kinetik modelleri uygulanmıştır. Bu çalışma için geliştirilmiş olan biyouyumlu manyetik polimerik partiküller, literatürde ilk kez sentezlenerek ve ilaç taşıyıcısı olarak kullanılmıştır. Manyetik olarak hedeflenebilecek bu partiküllerin, farklı ilaçlar ile de çalışabilecek bir potansiyel ilaç taşıyıcısı olması beklenmektedir.

## KAYNAKLAR

- Alivisatos, A. P., Gu, W. ve Larabell, C. (2005). Quantum dots as cellular probes. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 7, 55-76. doi: 10.1146/annurev.bioeng.7.060804.100432
- Anderson, P. W. (1961). Localized Magnetic States in Metals. *Physical Review*, 124 (1), 41-53. doi:10.1103/physrev.124.41
- Bard, A. J. ve Faulkner, L. R. (2001). *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications* (2nd Edition). New Jersey: Wiley. (Bard ve Faulkner, 2001)
- Bauer, T. W. ve Muschler, G. F. (2000). Bone Graft Materials: An Overview of the Basic Science. *Clinical orthopaedics and related research*, 371, 10-27. Erişim adresi: <https://journals.lww.com/clinorthop/pages/default.aspx>
- Behravesh E., Yasko A. W., Engel P. S. ve Mikos, A. G. (1999). Synthetic biodegradable polymers for orthopaedic applications. *Clinical orthopaedics and related research*, 367, 118-129. Erişim adresi: <https://journals.lww.com/clinorthop/pages/default.aspx>
- Bhosale, Sheshanath V. (2014). Cover Picture: Yoctowell Cavities on Magnetic Silica Nanoparticles for pH Stimuli-Responsive Controlled Release of Drug Molecules. *Chemistry A European Journal*, 20, 5169. doi: 10.1002/chem.201490071
- Biederman H., Bilkova, P., Jezek, J., Hlidek, P. ve Slavinska, D. (1997). RF magnetron sputtering of polymers. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 218, 44-49. doi: 10.1016/S0022-3093(97)00196-8
- Biederman, H. (2000). RF sputtering of polymers and its potential application. *Vacuum*, 59, 594-599. doi: 10.1016/S0042-207X(00)00321-3
- Brantley, S. L., White, A. F. ve Hodson, M. E. (1999). Surface Area of Primary Silicate Minerals. In *Growth, Dissolution and Pattern Formation in Geosystems*, 291-326. doi:10.1007/978-94-015-9179-9\_14
- Brinker, C. J. ve Scherer, G. (1990). *Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing*. The Netherlands: Elsevier.
- Burg, K. J. L., Porter, S. ve Kellam, J. F. (2000). Biomaterials development for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 21, 2347-2359. doi: 10.1016/s0142-9612(00)00102-2
- Calonge, N., Petitti, DB. ve Dewitt, T. G. (2009). Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease. *Ann Intern Med*, 150, 396-404. doi: 10.7326/0003-4819-150-6-200903170-00008

- Caruthers, S. D., Wickline, S. A. ve Lanza, G. M. (2007). Nanotechnological applications in medicine. *Current Opinion in Biotechnology*, 18, 26-30. doi: 10.1016/j.copbio.2007.01.006
- Chan, C. M. ve Li, L. (2005). Direct Observation of the Growth of Lamellae and Spherulites by AFM. *Advances in Polymer Science*, 188, 1-41. doi: 10.1007/b136971
- Chiang, N., Bermudez, E. A., Ridker, P. M., Hurwitz, S. ve Serhan, C. N. (2004). Aspirin triggers antiinflammatory 15-epi-lipoxin A4 and inhibits thromboxane in a randomized human trial. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101 (42), 15178-15183. doi:10.1073/pnas.0405445101
- Choukourov, A. (2006). Plasma polymer films from sputtered polyimide. *Vacuum*, 81, 517–526. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vacuum.2006.07.010>
- Chu, P. K. ve Liu, X. (Ed.). (2008). *Biomaterials Fabrication and Processing Handbook*. Florida, ABD: CRC Press.
- Dawes, E. A. ve Senior, P. J. (1972). The role and regulation of energy reserve polymers in microorganisms. *Advances in microbial physiology*, 10, 135-266. doi: 10.1016/s0065-2911(08)60088-0
- Ebbesen, M. ve Jensen, T. G. (2006). Nanomedicine: techniques, potentials, and ethical implications. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 6, 1–11. doi: 10.1155/JBB/2006/51516
- Essington, M. E. (2004). *Soil and Water Chemistry (2nd Edition)*. Boca Raton: CRC Press.
- Fomkin, A. A. (2005). Adsorption of Gases, Vapors and Liquids by Microporous Adsorbents. *Adsorption*, 11, 425. doi: 10.1007/s10450-005-5636-x
- Freundlich, H.M.F. (1906). Over the Adsorption in Solution. *The Journal of Physical Chemistry*, A57, 385.
- Gaetano, G. (2001). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet*, 357, 89–95. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03539-x
- Gaines, G. L. ve Thomas H.C. (1953). Adsorption studies on clay minerals. II. A formulation of the thermodynamics of exchange adsorption. *The Journal of Chemical Physics*, 21, 714-718. doi: 10.1063/1.1698996
- Garcia Rodriguez, L. A., Hernandez-Diaz, S. ve Abajo, F. J. (2001). Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol*, 52, 563- 571. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01476.x

- Grosser, N. ve Schroder, H. (2003). Aspirin Protects Endothelial Cells From Oxidant Damage Via the Nitric Oxide-cGMP Pathway. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23, 1345-1348. doi: 10.1161/01.ATV.0000083296.57581.AE
- Hastings, Ian M., Hodel, Eva Maria, Kay, Katherine. (2016). Quantifying the pharmacology of antimalarial drug combination therapy. *Scientific Reports*, 6. doi:10.1038/srep32762
- Hench, L. L. (1998). Bioceramics. *Journal of the American Ceramic Society*, 81, 1705-1728. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.1998.tb02540.x>
- Hynek, B. (2004). Plasma Polymer Films. London: Imperial Colledge Press.
- Jahia, L. (2000). Shape Memory Implants. New York: Springer-Verlag.
- Jaszewski, R. (1990). Frequency of gastroduodenal lesions in asymptomatic patients on chronic aspirin or nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *J Clin Gastroenterol*, 12, 10–13. doi: 10.1097/00004836-199002000-00004
- Jendrossek, D. (1998). Microbial degradation of polyesters: a review on extracellular poly (hydroxyalkanoic acid) depolymerases. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, 59, 317-325. doi: 10.1007/3-540-40021-4\_10
- Joshi, B. ve Joshi, A. (2019). Ultrasound-based drug delivery systems. Bioelectronics and medical devices: From materials to devices - fabrication, applications and reliability. *Elsevier*, 241-260. doi: 10.1016/B978-0-08-102420-1.00014-5
- Kauser, J. C. ve Knaebel, K. S. (1986). Pressure swing adsorption: Experimental Study of equilibrium theory. *Chemical Engineering Science*, 41, 2931-2360. doi: [https://doi.org/10.1016/0009-2509\(89\)85226-1](https://doi.org/10.1016/0009-2509(89)85226-1)
- Kawaguchi, H. (2000). Functional polymer microspheres. *Progress in Polymer Science*, 25, 1171-1210. doi: 10.1016/S0079-6700(00)00024-1
- Kazakov, S. ve Levon, K. (2006). Liposome-nanogel structures for future pharmaceutical applications. *Current Pharmaceutical Design*, 36, 4713-4728. doi: 10.2174/138161206779026281
- Kelly, J. P., Kaufman, D.W. ve Jurgelon, J. M. (1996). Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*, 348, 1413–1416. doi: 10.1016/S0140-6736(96)01254-8
- Keltsev, N. V. (1984). Fundamentals of Adsorption Technology. Moscow: Chemistry.
- Khorasani, M. T. ve Mirzadeh, H. (2004). BHK cells behaviour on laser treated polydimethylsiloxane surface. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 35, 67–71. doi: 10.1016/j.colsurfb.2004.01.011

Kosarev, A.V., Stoudentsov, V. N. ve Budyak, D. K. (2014). Adsorption efficiency for adsorption of a series of oligomer resins on reinforcing yarns. *Fibre Chemistry*, 45, 372–375. doi: <https://doi.org/10.1007/s10692-014-9544-2>

Kubono, A. ve Okui, N. (1994). Polymer thin films prepared by vapor deposition. *Progress in Polymer Science*, 19, 389–438. doi: 10.1016/0079-6700(94)90001

Kumar, R. (1996). Vacuum Swing Adsorption Process for Oxygen Production – A Historical Perspective. *Separation science and technology*, 31(7), 877 – 893. doi: <https://doi.org/10.1080/01496399608002493>

Langer, R. ve Vacanti, J.P. (1993). Tissue engineering. *Science*, 260, 920-926. doi: 10.1126/science.8493529

Linnoila, M. ve Lehtola, J. (1977). Absorption, and effect on gastric mucosa, of buffered and non-buffered tablets of acetylsalicylic acid. *International journal of clinical pharmacology and biopharmacy*, Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/885664/>

Movshovich, I. A. ve Vilenskii, V.Ya. (1978). Polimery v travmatologii i ortopedii. Moscow: Meditsina

Müller, P., Dammann, H. G. ve Simon, B. (1985). Protective effect of two antacids in acute acetylsalicylic acid-induced injuries to the human gastric mucosa. *Arzneimittelforschung (Master of Science)*, 35(12), 1862-4. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3913424/>

Namasivayam, C. ve Yamuna, R. T. (1995). Adsorption of Direct red 12 B by Biogas Residual Slurry: Equilibrium and Rate Processes. *Environmental Pollution*, 89, 1–7. doi: [https://doi.org/10.1016/0269-7491\(94\)00056-J](https://doi.org/10.1016/0269-7491(94)00056-J)

Norde, W. ve Lyklema, J. (1991). Why proteins prefer interfaces . *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2, 183-202. doi: <https://doi.org/10.1080/09205063.1991.9756659>

Park, J. B. ve Lakes, R. S. (1992). Biomaterials: an introduction. New York: Plenum Press.

Pigna, M. ve Violante, A. (2003). Adsorption of Sulfate and Phosphate on Andisols. *Communications in Soil Science and Plant Nutrition*, 16, 2099-2013. doi:10.1081/css-120024051

Pigna, M. ve Violante, A. (2003). Adsorption of Sulfate and Phosphate on Andisols. *Communications in Soil Science and Plant Nutrition*, 34, 2099-2013. doi: <https://doi.org/10.1081/CSS-120024051>

Pileni, M. ve J.H. Fendler, J. H. (1998). Nanocrystals Forming Mesoscopic Structures. New York: Wiley-VCH.

Popkov, Arnold V., Popkov, Dmitriy A., Kononovich, Natalya A., Gorbach, Elena N. ve Tverdokhlebov, Sergei I. (2015). Stimulation of Bone Tissue Reparative Regeneration by Implants with Bioactive Coating for Diaphyseal Fractures. *Advanced Materials Research*, 1084, 587-592. doi:10.4028/www.scientific.net/amr.1084.587

Prestin., Michael., Shtilman. ve Leonid (1995). A parallel Navier-Stokes solver: The Meiko implementation. *The Journal of Supercomputing*, 9 (4), 347-364. doi:10.1007/bf01206272

Raderick, P. J., Wilkes, H. C. ve Meade, T. W. (1993). The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*, 35, 219-226. doi: 10.1111/j.1365-2125.1993.tb05689.x

Redlich, O., Peterson, D L. (1959). A Useful Adsorption Isotherm. *The Journal of Physical Chemistry*, 63 (6), 1024 doi:10.1021/j150576a611

Rosa, Daniel M., Spinelli, José E., Garcia, ve Amauri. (2006). Tertiary dendrite arm spacing during downward transient solidification of Al–Cu and Al–Si alloys. *Materials Letters*, 60, 1871-1874. doi:10.1016/j.matlet.2005.12.040

Ruthven, D.M. ve Farooq, S. (1994). Concentration of a trace component by pressure swing adsorption. *Chemical Engineering Science*, 49 (1), 51-60. doi: 10.1016/0009-2509(94)85033-x

Seitz, H. (2005). Three-dimensional printing of porous ceramic scaffolds for bone tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2, 782-788. doi: 10.1002/jbm.b.30291

Sevastyanov, G. M. ve Sevastyanov, A. M. (2019). Filtration and heat processes in lateral extrusion of plastically compressible materials. *Journal of Physics: Conference Series*, 1203, 12022. doi:10.1088/1742-6596/1203/1/012022

Sevastyanov, V. G., Simonenko, E. P., Sevastyanov, D. V., Simonenko, N. P., Stolyarova, V. L., Lopatin, S. I. ve Kuznetsov, N. T. (2013). Synthesis, vaporization, and thermodynamics of ultrafine powders. *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 58 (1), 1-8. doi:10.1134/s0036023613010178

Ševčík, A. (1948). Oscillographic polarography with periodical triangular voltage. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 13, 349-377. doi:10.1135/cccc19480349

Shtilman, L., Sivashinsky, G. (1990). On the hexagonal structure of cellular flames. *Canadian Journal of Physics*, 68, 768-771. doi:10.1139/p90-111

Shumakov, V. I. (1990). *Iskusstvennyye organy*. Moscow: Meditsina.



Shumakov, V.I., Zimin, N.K., Itkin, G.P. ve Osadchii, L.I.(1988). *Iskusstvennoe serdtse*. Leningrad: Nauka.

Simonenko, E. P., Simonenko, N. P., Sevastyanov, V. G. ve Kuznetsov, N. T. (2018). Ultra-High-Temperature Ceramic Materials Modified by Carbon Components. *The Review. Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 63 (14), 1772-1795. doi:10.1134/s003602361814005x

Sparks, D. L. (1999). *Soil Physical Chemistry*. (2nd Edition). Boca Raton: CRC Press.  
Sposito, G.(1989). *The Chemistry of Soils*. New York: Oxford University Press.

Srinivasan, S. ve Gileadi, E. (1966). The potential-sweep method: A theoretical analysis. *Electrochimica Acta*, 11, 321-335. doi:10.1016/0013-4686(66)87043-3

Stumm, W. ve Morgan J.J. (1981). *Aquatic Chemistry*. (2nd Edition). New York: John Wiley & Sons, Inc.

Szwarc, M. (1947). Some remarks on the para-xylylene molecule. *Discuss Faraday Soc.*, 2, 46-49. Erişim adresi: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/1947/df/df9470200046>

Takele, H., Kulkarni, A., Jebril, S., Chakravadhanula, VS. K., Hanisch, C., Strunskus, T., Zaporojtchenko, V. ve Faupel, F. (2008). Plasmonic properties of vapour-deposited polymer composites containing Ag nanoparticles and their changes upon annealing. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 41, 125409. doi:10.1088/0022-3727/41/12/125409

Teo, B.K. (1986). EXAFS: Basic Principles and Data Analysis. *Inorganic Chemistry Concepts*, 9, 349. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-50031-2>

Thomas, K. A., Cook, S. D., Haddad, J. R., Kay, J. F. ve Jarcho, M. (1989). Biologic response to hydroxylapatite-coated titanium hips. A preliminary study in dogs. *The Journal of arthroplasty*, 4, 43-53. doi: 10.1016/s0883-5403(89)80053-1

Tomohiko., Kato., Ken-Ichi., Ohtomi., Masatoshi. ve Nakayama. (1989). Coverage dependence of density of states and work function of a random adsorbate-surface system: Application to alkali-metal/Si(001) $2 \times 1$  surface. *Surface Science*, 209 (1), 131-150. doi:10.1016/0039-6028(89)90063-0

Tverdokhlebov, S. I., Ignatov, P., I. Stepanov, I. B., Sivin, D. O. ve Petlin, D. G. (2012). Hybrid method for the formation of biocomposites on the surface of stainless steel implants. *Engineering*, 4, 613-618. doi: 10.4236/eng.2012.410078

Vaeth, Kathleen M. ve DiCillo, J. (2003). High-efficiency doped polymeric organic light-emitting diodes. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 41 (21), 2715-2725. doi:10.1002/polb.10657

Vasilets, V.N., Kuznetsov, A.V. ve Sevastianov V.I. (2006). Regulation of the biological properties of medical polymer materials with use of a gas-discharge plasma and vacuum ultraviolet radiation. *High Energy Chemistry*, 40 (2), 79–85. doi: 10.1134/S0018143906020032

Vermeulen, T. (1953). Theory for Irreversible and Constant-Pattern Solid Diffusion. *Industrial & Engineering Chemistry*, 45, 1664–1670. doi:10.1021/ie50524a025

Viville, P., Beauvois, S., Lambin, G., Lazzaroni, R., Brédas, J.L., Kolev, K. ve Laude, L. (1996). Excimer laser-induced surface modifications of biocompatible polymer blends. *Applied Surface Science*, 96, 558-562. doi: 10.1016/0169-4332(95)00530-7

Viville, P., Thoelen, O., Beauvois, S., Lazzaroni, R., Lambin, G., Brédas, J.L., Kolev, K. ve Laude, L. (1995). Thin films of polymer blends: surface treatment and theoretical modeling. *Applied Surface Science*, 86, 411-416. doi: 10.1016/0169-4332(94)00425-0

Wendler, Elke. (1997). Damage Production in Ion Implanted III-V Compounds: A Comparative Study. *Materials Science Forum*, 248. 261-266. doi: 10.4028/www.scientific.net/msf.248-249.261

Williams, D.F. (1976). Corrosion of Implant Materials. *Annual Review of Materials Science*, 6, 237-266. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.ms.06.080176.001321>

Wise, D.L. (2000). *The Biomaterials and Bioengineering Handbook*. New York: Marcel Dekker.

Zaporojtchenko, V., Behnke, K., Strunskus, T. ve Faupel, F. (2000). Determination of condensation coefficients of metals on polymer surfaces. *Surface Science*, 454, 412-416. doi:10.1016/s0039-6028(00)00234-x

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Madina ORAZOVA  
Doğum Yeri ve Tarihi : Almatı / 20.03.1998  
Yabancı Dil : Rusça, Türkçe, İngilizce

### Eğitim Durumu

Lise : Almaty Genel Lise No 125, 2004-2015  
Lisans : Uşak Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi,  
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, 2016-2020  
Yüksek Lisans : Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,  
Biyomalzemeler Anabilim Dalı, 2020-2022

Yayımları : Kara, A., ve Orazova, M. (2021). Salicylic acid adsorption onto magnetic polymeric particles. Ahmed, A.A ve Khadhraoui Ontunc, S (Ed), *4th International African Conference on Current Studies* (s.342-346) içinde. Ankara: IKSAD Publishing.