



**T.C.
YALOVA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
KİMYA VE SÜREÇ MÜHENDİSLİĞİ BİLİM DALI**

**ZİRKONYUM ESASLI METAL-ORGANİK KAFES YAPISINA SAHİP KOMPOZİT
SENTEZİ VE İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNDE KULLANIMI**

DOKTORA TEZİ

NERGİZ ZEYNEP KANMAZ KELEŞOĞLU

DANIŞMAN: Doç. Dr. Pelin BARAN

**YALOVA
AĞUSTOS 2024**



T.C.
YALOVA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
KİMYA VE SÜREÇ MÜHENDİSLİĞİ BİLİM DALI

ZİRKONYUM ESASLI METAL-ORGANİK KAFES YAPISINA SAHİP KOMPOZİT
SENTEZİ VE İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNDE KULLANIMI

DOKTORA TEZİ

NERGİZ ZEYNEP KANMAZ KELEŞOĞLU
195307002

DANIŞMAN: Doç. Dr. Pelin BARAN

YALOVA
AĞUSTOS 2024

ETİK BEYAN

Yalova Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez/Proje Yazım Kuralları'na uygun olarak hazırladığım “ZİRKONYUM ESASLI METAL-ORGANİK KAFES YAPISINA SAHİP KOMPOZİT SENTEZİ ve İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNDE KULLANIMI” başlıklı bu tez çalışmasında; tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksinin tespiti halinde doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi taahhüt ve beyan ederim.

İmza

Nergiz Zeynep KANMAZ KELEŞOĞLU





ÖNSÖZ

Tez çalışmalarım boyunca benden kıymetli tecrübelerini esirgemeyen, akademik anlamda bana her daim kaliteli projelerin içerisinde bulunmam adına destek olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Pelin BARAN'a sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Birlikte birçok projede çalışma imkânı bulduğum, akademik ve sosyal anlamda hiçbir desteğini esirgemeyen kıymetli hocam Doç. Dr. Mehmet BUĞDAYCI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımındaki ve akademik ilerleyişimdeki kıymetli desteklerinden dolayı değerli hocalarım Doç. Dr. Özlem TUNA ve Dr. Öğr. Üyesi Şeyda KORKMAZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez ilerleme aşamalarımındaki değerli fikir ve görüşleri ile tez çalışmama sağladığı katkılarla desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Gülhayat NASÜN SAYGILI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma azmi ve değerli idealleri ile beni heveslendirerek her daim desteklemiş rahmetli annem Hatice KANMAZ'a ve huzur veren sevgisi ile her zaman yanımda olan biricik babam Ahmet Zeki KANMAZ'a üzerimdeki emeklerinden dolayı sonsuz teşekkür ederim. Üniversite hayatım boyunca bana yoldaş olan ve fikirleri ile durumları farklı açılardan değerlendirmemi sağlayan kıymetli dayım Rıfat DİLSİZ'e teşekkür ederim. Ayrıca, varlığı ile hayatımı anlamlandıran sevgili kardeşim Nilüfer Satenay KANMAZ'a teşekkür ederim. Sevgi dolu emekleriyle her daim destekçim olan değerli eşim Alper KELEŞOĞLU'na sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasının desteklenmesine olanak sağlayan Yalova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimine (Proje No: 2023/DR/0001) teşekkür ederim.

Ağustos – 2024

Nergiz Zeynep KANMAZ KELEŞOĞLU



İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	i
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	xv
ABSTRACT	xvii
1. GİRİŞ	1
2. ADSORPSİYON	3
2.1. Adsorpsiyon Kinetik Modelleri	4
2.1.1. Yalancı birinci derece kinetik model	5
2.1.2. Yalancı ikinci derece kinetik model	5
2.1.3. Elovich model	6
2.1.4. Partikül içi difüzyon modeli	7
2.2. Adsorpsiyon İzoterm Modelleri.....	7
2.2.1. Langmuir izoterm modeli	8
2.2.2. Freundlich izoterm modeli.....	9
2.2.3. Temkin izoterm modeli.....	9
2.2.4. Dubinin-Redushkevich izoterm modeli	10
2.3. Adsorpsiyon Termodinamiği.....	11
3. İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ	13
3.1. İlaç Salım Kinetiği.....	14
3.1.1. Sıfırıncı dereceden kinetik model	15
3.1.2. Birinci dereceden kinetik model	15
3.1.3. Higuchi kinetik model	15
3.1.4. Korsmeyer-Peppas kinetik model.....	16
3.2. İlaç Salım Sistem Çeşitleri	17
3.2.1. Difüzyon kontrollü sistemler	17
3.2.2. Kimyasal kontrollü sistemler	19
3.2.3. Çözücünün harekete geçirdiği sistemler	21
4. ANTİBİYOTİKLER	25
4.1. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması	26
4.1.1. Etki mekanizmalarına göre	26

4.1.2. Kimyasal yapılarına göre	27
4.1.3. Etki spektrumlarına göre.....	27
4.2. Tetrasiklin Antibiyotiği	28
4.2.1. Tetrasiklinin fiziksel ve kimyasal özellikleri.....	28
4.2.2. Kontrollü salım sistemlerinde tetrasiklin	31
5. HİDROKSİAPATİT.....	33
5.1. Hidroksiapatit Özellikleri	33
5.1.1. Yapısal özellikleri	33
5.1.2. Fiziksel, termal ve mekanik özellikleri.....	34
5.1.3. Biyolojik özellikleri	35
5.2. Hidroksiapatitin Uygulama Alanları.....	35
5.2.1. İlaç taşıyıcı	35
5.2.2. Biyogörüntüleme	36
5.2.3. Ticari ürünler	36
5.3. Hidroksiapatit Sentez Yöntemleri.....	36
5.3.1. Hidrotermal sentez	37
5.3.2. Sol-jel tekniği ile sentez.....	37
5.3.3. Birlikte çöktürme tekniği ile sentez	38
6. METAL-ORGANİK KAFESLER	39
6.1. MOF'ların Yapısal Özellikleri	40
6.2. MOF'ların Sentez Teknikleri.....	42
6.2.1. Yavaş buharlaştırma metodu	43
6.2.2. Hidrotermal/solvotermal metot.....	44
6.2.3. Mikrodalga destekli sentez metodu	45
6.2.4. Sonokimyasal sentez metodu.....	45
6.2.5. Mekanokimyasal sentez metodu	46
6.3. Zirkonyum esaslı metal-organik kafesler	46
7. ALJİNATLAR	49
7.1. Aljinatların Özellikleri.....	49
7.1.1. Molekül ağırlığı	50
7.1.2. Biyouyumluluk	50
7.1.3. Çözünürlük.....	51
7.1.4. Jelleşme.....	51
7.1.5. Toksisite.....	52
7.2. Aljinatların Uygulama Alanları	53

7.2.1. Gıda endüstrisi	53
7.2.2. Kozmetik endüstrisi	53
7.2.3. Tekstil endüstrisi.....	54
7.2.4. Hayvan yemi endüstrisi	54
7.2.5. İlaç endüstrisi	54
8. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI.....	57
8.1. TC Adsorpsiyon Çalışmaları	57
8.1.1. Hidroksiapatit ile ilgili TC adsorpsiyon çalışmaları	57
8.1.2. Zr-MOF türevi yapılar ile ilgili TC adsorpsiyon çalışmaları.....	58
8.2. TC Salım Çalışmaları	60
8.2.1. Hidroksiapatit ile TC salım çalışmaları	60
8.2.2. MOF temelli yapılar ile TC salım çalışmaları	62
8.2.3. SA ile TC salım çalışmaları	64
9. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	67
9.1. Malzemeler	67
9.2. İlaç Taşıyıcı Sistem Sentezi.....	67
9.2.1. Hidroksiapatit sentezi	67
9.2.2. Zirkonyum metal-organik kafes katkılı HAp sentezi	67
9.3. İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Karakterizasyon Analizleri	68
9.4. Adsorpsiyon Denemeleri	69
9.4.1. İzoterm ve adsorban miktarı etkisi.....	69
9.4.2. Süre etkisi ve adsorpsiyon kinetiği	69
9.4.3. pH etkisi	69
9.4.4. Sıcaklık etkisi.....	70
9.5. İlaç Salım Denemeleri	70
9.5.1. TC@30Zr-MOF/HAp ilaç sisteminin hazırlanması	70
9.5.2. SA-TC@30Zr-MOF/HAp ilaç sisteminin hazırlanması	70
9.5.3. In-vitro salım denemeleri	71
10. TARTIŞMA ve SONUÇLAR	73
10.1. Karakterizasyon Sonuçları.....	73
10.1.1. SEM analizi.....	73
10.1.2. BET spesifik yüzey alanı analizi	74
10.1.3. XRD analizi	75
10.1.4. FT-IR analizi.....	76
10.2. Adsorpsiyon Sonuçları	78

10.2.1. Adsorpsiyon izotermi.....	78
10.2.2. Adsorban miktarı etkisi.....	80
10.2.3. Adsorpsiyon kinetiği.....	80
10.2.4. pH etkisi.....	82
10.2.5. Adsorpsiyon Termodinamiği.....	83
10.3. TC Salım Kinetiği Sonuçları	84
10.3.1. Mide ortamı salım sonuçları	84
10.3.2. Bağırsak ortamı salım sonuçları	86
11. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	89
KAYNAKLAR.....	93
ÖZGEÇMİŞ	117



SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

SİMGELER

ΔH°	: Entalpi Değişimi
ΔG°	: Gibbs Serbest Enerji Değişimi
ΔS°	: Entropi Değişimi

KISALTMALAR

BET	: Brunauer Emmett ve Teller
FAO	: Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
HAp	: Hidroksiapatit
MOF	: Metal-Organik Kafes
SA	: Sodyum Aljinat
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
TC	: Tetrasiklin
XRD	: X-Işını Difraktometresi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
Zr-MOF	: Zirkonyum Esaslı Metal-Organik Kafes

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 3.1. Korsmeyer-Peppas denkleminin salım üssü (n) ve farklı geometriye sahip polimerik kontrollü salım sistemlerinden ilaç salım mekanizması	16
Tablo 4.1. TC kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilecek yan etkiler	30
Tablo 9.1. Zr-MOF katkılı HAp sentezinde kullanılan $ZrCl_4$ ve H_2BDC miktarları	67
Tablo 9.2. SA-TC@30Zr-MOF/HAp ilaç bileşimleri.....	71
Tablo 10.1. Malzemelerin BET spesifik yüzey alanı	75
Tablo 10.2. İzoterm modellerinden elde edilen parametreler.	79
Tablo 10.3. 30Zr-MOF/HAp için non-lineer ve lineer kinetik model parametreleri.	82
Tablo 10.4. TC adsorpsiyonuna ait termodinamik parametreler.....	83





ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Metal-organik kafes yapısı.....	2
Şekil 2.1. Adsorpsiyon kütle transfer aşamaları	4
Şekil 3.1. İlaç plazma seviyeleri ve salım profilleri.....	14
Şekil 3.2. Difüzyon kontrollü salım sistemlerinin şematik gösterimi.....	18
Şekil 3.3. Yığın ve yüzey erozyonu ile ilaç salım profillerinin şematik gösterimi	20
Şekil 3.4. Polimer-ilaç konjugat sistemleri	20
Şekil 3.6. Ozmotik basınç kontrollü ilaç dağıtım sistemi şeması	22
Şekil 3.7. Şişme kontrollü ilaç salım sistemlerinden ilaç salım mekanizmasının şeması.....	23
Şekil 5.1. Hidroksiapatit birim hücrenin şematik gösterimi.....	33
Şekil 6.1. Metal-organik kafes yapıları	39
Şekil 6.2. MOF'ların hazırlanması için kullanılan bağlayıcı organik moleküller	41
Şekil 6.3. Farklı metal düğümleri ve köprü ligandlarından meydana gelen MOF yapılar	42
Şekil 6.4. MOF oluşumunu etkileyen çeşitli parametreler.....	43
Şekil 6.5. Hidrotermal/solvotermal metotla MOF sentezinin şematik diyagramı.....	45
Şekil 6. 6. Çeşitli Zr-MOF yapılar, a) Zr ₆ kümesini kimyasal yapısı, b) Zr-MOF'ların sentezi için iki-dört benzoik asit grubunun organik ligandları, c) Zr-MOF'ların kristal yapılarının şematik gösterimi: UiO-66, UiO-67, MOF-808, NU-1200, NU-1000 ve MOF-525.....	47
Şekil 7.1. L-Guluronik asit (G) ve D-Mannuronik asit (M) arasında 1, 4 bağlantılı aljinik asitlerin yapısı.....	49
Şekil 7.2. Kalsiyum aljinat jelleşmesi için yumurta kutusu modeli	52
Şekil 9.1. HAp ve Zr-MOF/HAp kompozit adsorban sentez adımları.....	68
Şekil 10.1. (a) HAp, (b) 10Zr-MOF/HAp, (c) 30Zr-MOF/HAp, (d) 50Zr-MOF/HAp x5000 büyütme oranındaki SEM görüntüleri, (e) 30Zr-MOF/HAp ve (f) TC yüklü 30Zr-MOF/HAp'ın x10000 büyütme oranındaki SEM görüntüleri.....	74
Şekil 10.2. Zr-MOF, HAp, 10Zr-MOF/HAp, 30Zr-MOF/HAp ve 50Zr-MOF/HAp'a ait XRD kırınım desenleri.....	76
Şekil 10.3. FT-IR analiz spektrumları.....	77
Şekil 10.4. TC adsorpsiyonunda HAp, 10Zr-MOF/HAp, 30Zr-MOF/HAp ve 50Zr-MOF/HAp'a ait izoterm eğrileri.....	78
Şekil 10.7. Çözelti pH'ının TC adsorpsiyonuna etkisi.....	83
Şekil 10.8. Hazırlanan numunelerin yapay mide ortamında kümülatif TC salım performansları.....	85
Şekil 10.9. Hazırlanan numunelerin yapay bağırsak ortamında kümülatif TC salım performansları.....	87



ZİRKONYUM ESASLI METAL-ORGANİK KAFES YAPISINA SAHİP KOMPOZİT SENTEZİ VE İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNDE KULLANIMI

ÖZET

Kontrollü ilaç salım sistemleri, bir organik veya inorganik malzeme ve bir ilaç etken maddenin tasarlanmış matrisinden beklenen profilde salınmasını sağlayacak şekilde birleştirilmesiyle meydana gelmektedir. Salım kinetiğinin geciktirilmesi adına ilaç yüklenmiş taşıyıcı sistemi kaplama materyalleri kullanılarak geliştirilebilmektedir. Tetrasiklin (TC), çeşitli bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan protein sentezi inhibitörü ve geniş spektrumlu bir antibiyotik olarak sınıflandırılmaktadır. Sık alımın sebep olduğu kanda toksik seviyelerde bulunmasının önüne geçmek üzere biyouyumlu malzemelerden yararlanılarak kontrollü salımı sıklıkla çalışılan bir alandır.

Hidroksiapatit (HAp) medikal amaçlı yaygın olarak kullanılan diş yapısında da bulunan biyoseramik bir malzemedir. Kalsiyum fosfatın hidroksil formu olan HAp, adsorpsiyon proseslerinde birçok fonksiyonel yapı barındırabilmesinden kaynaklı yer almaktadır. Çeşitli ileri malzeme türevleri ile modifiye edilerek, ilaç yükleme aşamasında sorban malzeme gibi değerlendirilerek ilaç taşıyıcı bir bileşen olarak ilaç salımında rol almaktadır.

Metal-organik kafesler (MOF'lar) geniş yüzey alanına, üstün gözenekli forma ve pek çok bileşenden kaynaklı fonksiyonel yapıya sahip olmasından kaynaklı, günümüzde pek çok alanda tercih edilen bir malzeme sınıfıdır. Biyouyumlu metaller içeren MOF'lar, ilaç salım sistemlerinde de sıklıkla yer bulmaktadır. Zirkonyum esaslı metal-organik kafesler (Zr-MOF'lar) düşük toksisite ve mükemmel biyouyumluluğuyla ilaç taşıyıcı sistemlerde tercih edilmektedir. Bu yapılar hidrojel sistemlerle kaplanarak taşıdıkları ilacı hedef gölgeye çok daha yavaş bir kinetik ile kontrollü olarak ulaştırabilmektedir. Aljinatların jel oluşturma özelliğinden, ilaç dağıtımı da dahil olmak üzere farklı biyomedikal uygulamalar için birçok yararlı hidrojel sistemi geliştirmek amacıyla yaygın olarak yararlanılmıştır. Sodyum aljinat (SA) tanecikleri şişerek, ilaç moleküllerinin geçişini yavaşlatan bir difüzyon bariyeri oluşturmaktadır.

Bu tez çalışmasında, HAp yüzeyine farklı kütle oranlarında (%10, %30 ve %50) Zr-MOF yapıları katkılanarak, TC adsorpsiyonu için dört farklı kompozit hazırlanmıştır. En üstün adsorpsiyon performansını 30Zr-MOF/HAp kompoziti göstermiş ve maksimum tek tabaka adsorpsiyon kapasitesi 188,68 mg g⁻¹ olarak bulunmuştur. Adsorbanların denge deney sonuçları Langmuir izoterm modeline uyumlu olduklarını vermiştir. Sonraki adımlarda, 30Zr-MOF/HAp kompozit adsorbanının TC adsorpsiyonundaki süre etkisi, pH etkisi ve sıcaklık etkisi araştırılmıştır. Dengeye gelme süresi 300 dk ve uyumlu olduğu model yalancı ikinci dereceden kinetik model olarak belirlenmiştir. pH: 3,0'un altında belirgin düşüş gösteren TC adsorpsiyon performansı yüzey ve TC moleküllerinin elektrostatik itmesine atfedilmiştir. Adsorpsiyon termodinamiği açısından endotermik ve kendiliğinden gerçekleşen bir proses olduğu sonucuna varılmıştır. Optimize edilen TC yükleme prosedürünün doğrultusunda 30Zr-MOF/HAp kompozitleri topluca yüklenmiştir. Sonrasında kütlece %10, %30 ve %50 oranda SA ile kaplanmış ve tablet haline getirilmiştir. Hazırlanan tabletlerinin yapay mide ve bağırsak ortamı çözeltilerinde salım performansı analiz edilmiştir. En uzun salım profilini mide ve bağırsak ortamında sırasıyla 78 ve 63 saat ile 30SA-TC@30Zr-MOF/HAp sergilemiştir. Mide ortamında Korsmayer-Peppas kinetik modeli uyumlu iken, bağırsak ortamında sıfırıncı derece kinetik model uyum göstermiştir. Hazırlanan adsorban ve tabletlerin çeşitli karakterizasyon analizleri ile yapıları araştırılmış ve sonuçlar fizikokimyasal verilerle desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İlaç salım sistemi, Zirkonyum metal-organik kafes, Tetrasiklin



ZIRCONIUM-BASED METAL-ORGANIC FRAMEWORK COMPOSITE SYNTHESIS AND USE IN DRUG RELEASE SYSTEMS

ABSTRACT

Controlled drug release systems are constructed by combining an organic or inorganic material and a drug active ingredient in such a way that it is released from its designed matrix in the expected profile. In order to delay the release kinetics, the drug loaded carrier system can be improved by using coating materials. Tetracycline (TC) is classified as a protein synthesis inhibitor and broad spectrum antibiotic used to treat various bacterial infections. Controlled release by utilizing biocompatible materials to prevent toxic levels in the blood caused by frequent intake is a frequently studied area.

Hydroxyapatite (HAp) is a bioceramic material that is also found in the tooth structure, which is widely used for medical purposes. HAp, which is the hydroxyl form of calcium phosphate, is involved in adsorption processes due to its ability to contain many functional structures. By being modified with various advanced material derivatives, it is evaluated as a sorbent material in the drug loading stage and plays a role in drug release as a drug carrier component.

Metal-organic frameworks (MOFs) are a material class preferred in many fields today due to their large surface area, superior porous form and functional structure due to many components. MOFs containing biocompatible metals are frequently used in drug delivery systems. Zirconium-based metal-organic cages (Zr-MOFs) are preferred in drug delivery systems due to their low toxicity and excellent biocompatibility. These structures can be coated with hydrogel systems and can deliver the drug they carry to the target shadow in a controlled manner with a much slower kinetics. The gel-forming property of alginates has been widely utilised to develop many useful hydrogel systems for different biomedical applications, including drug delivery. Sodium alginate (SA) particles swell to form a diffusion barrier that slows the passage of drug molecules.

In this thesis, four different composites were prepared for TC adsorption by doping Zr-MOF structures at different mass ratios (10%, 30% and 50%) on the HAp surface. The 30Zr-MOF/HAp composite showed the most superior adsorption performance and the maximum monolayer adsorption capacity was 188.68 mg g^{-1} . The equilibrium experimental results of the adsorbents were in accordance with the Langmuir isotherm model. In the next steps, time effect, pH effect and temperature effect on TC adsorption of 30Zr-MOF/HAp composite adsorbent were investigated. The time to equilibrium was 300 min and the fitting model was determined as a pseudo-second order kinetic model. The TC adsorption performance, which showed a significant decrease below pH: 3.0, was attributed to the electrostatic repulsion of the surface and TC molecules. In terms of adsorption thermodynamics, it is concluded that it is an endothermic and spontaneous process. In accordance with the optimised TC loading procedure, 30Zr-MOF/HAp composites were bulk loaded. Then, they were coated with SA at 10%, 30% and 50% by mass and formed into tablets. The release performance of the prepared tablets was analysed in artificial gastric and intestinal media solutions. 30SA-TC@30Zr-MOF/HAp exhibited the longest release profile with 78 and 63 hours in gastric and intestinal media, respectively. While the Korsmeyer-Peppas kinetic model was consistent in the gastric environment, the zeroth order kinetic model was consistent in the intestinal environment. The structures of the prepared adsorbents and tablets were investigated by various characterisation analyses and the results were supported by physicochemical data.

Keywords: Drug release system, Zirconium metal-organic framework, Tetracycline

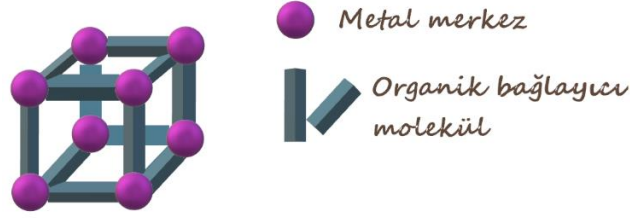


1. GİRİŞ

Kontrollü ilaç salım kabiliyetine sahip yeni ilaç salım sistemleri tasarlamak için yeni yöntemlerin geliştirilmesine yönelik ilgi artmaktadır [1]. Geleneksel ilaç taşıyıcı sistemlerde kandaki ilaç dozu da hızla artıp, hızla düşmektedir [2], [3]. İlacın plazmadaki düzeyi yüksek olursa toksik, düşük olursa etkisiz olarak tanımlanmaktadır [4]. İdeal bir ilaç dağıtım sistemi, diğer dokular güvende tutulurken, hedef bölgelere uygun bir ilaç konsantrasyonu iletmelidir [5]. Bu nedenle, ana zorluklardan biri, bu hedefe ulaşmak için uygun bir taşıyıcı bulmaktır. Kontrollü ilaç salım sistemleri, özellikle ilaçlar suda az çözünür olduğunda, ilaçların iletilmesini önemli ölçüde kolaylaştırabilir ve yan etkilerini azaltabilmektedir. Antibiyotik türevi ilaçlar için mükemmel bir ilaç taşıyıcı, hedef için uzun dolaşım süresi almalı ve ilaçları sitoplazmaya iyi bir şekilde iletme ve salma yeteneğine sahip olmalıdır.

Kemiklerin ana inorganik mineral bileşeni olan hidroksiapatit (HAp), üstün biyouyumluluk ve biyoaktiviteye sahiptir; bu da HAp'ı ilaç taşıyıcı bileşen olarak tercih edilmesine uygun kılmaktadır [6]. Mezogözenekli yapılara sahip HAp partikülleri, etkin spesifik yüzey alanları ve geniş iç boşlukları nedeniyle ilaç salımı için özellikle ilgi çekici yapılardır [7], [8]. HAp partiküllerinin fizikokimyasal özellikleri geliştirilerek, optimize edilmiş ilaç yükleme kapasitesi ve iyileştirilmiş ilaç salım kinetiği desteklenebilmektedir [9], [10].

Son zamanlarda, iç metal kümelerinin veya iyonlarının dış organik köprü ligandları üzerinden koordinasyonu ile inşa edilen inorganik-organik hibrit gözenekli malzemelerin yeni bir sınıfı olan metal organik kafesler (MOF), büyük spesifik yüzey alanları, bol miktarda aktif bölgeleri, yapısal çeşitlilikleri ve ayarlanabilir özelliklere sahiptir. Bu yönleriyle suda çözünebilen formdaki farklı bileşenlerin adsorpsiyonu için üstün performanslar sergileyebilme potansiyeli taşımaktadırlar. Metal-organik kafesler (MOF'lar), biyomedikal uygulamalar için de umut verici gözenekli nano malzemeler sınıfındandır. Şekil 1.1'de genel yapısı verilen MOF'lar, organik ligandın ve metal merkez atomun ayarlanabilir yapısıyla değişime ve işlevselliğe yardımcı olan tasarlanabilir ileri malzemelerden olmasıyla kıymetli bir potansiyel taşımaktadır. Geniş yüzey alanları ve yüksek gözeneklilikleri de ilaç dağıtımında kullanım için yüksek yükleme kapasitesi sunmaktadır [11], [12]. Son yıllarda pek çok farklı formda tasarlanan MOF yapılar, folik asit [13], ibuprofen [14], antikanser ilaçlar [15], [16], antibiyotikler [17], [18], doksorubisin [19] ve adriamisin [20] ilaç iletiminde nano taşıyıcı olarak kullanılmıştır.



Şekil 1.1. Metal-organik kafes yapısı.

Doğal bir polimer olan sodyum aljinat (SA), biyouyumluluğu ve jel oluşturma kolaylığı nedeniyle biyotıp ve doku mühendisliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır [21]. Ayrıca, SA hidrojelleri sıklıkla ilaç dağıtımı için nanoparçacıklar veya mikroküreler formunda sürekli salım sistemlerinde tercih edilmektedir [22], [23]. İlaç salımı, farklı pH koşulları altında sodyum aljinatın deprotonasyonu veya protonlanmasıyla kontrol edilebilmektedir. Sistem, ilaç salımının alkali koşullar altında daha hızlı, asidik koşullar altında daha yavaş olduğunu göstermektedir [24].

Tetrasiklin (TC), bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarla savaşan bir antibiyotiktir. Tetrasiklinler, protein sentezi inhibitörü antibiyotikler olarak sınıflandırılır ve geniş spektrumlu oldukları kabul edilmektedir. TC cilt, bağırsak, solunum yolu, idrar yolu, cinsel organlar, lenf düğümleri ve diğer vücut sistemlerindeki birçok farklı bakteriyel enfeksiyonu tedavi etmek için kullanılmaktadır [25]. Bu aktivitede bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde değerli bir ajan olarak tetrasiklinlerin endikasyonları, etkisi ve kontrendikasyonları gözden geçirilmektedir [26].

Bu tez çalışması iki ana kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısımda çeşitli kütle oranlarında zirkonyum esaslı metal-organik kafes (Zr-MOF) yapının solvotermal teknikle HAp yüzeyine katkılanması ve sonrasında TC antibiyotiğinin hazırlanan çeşitli Zr-MOF oranlarındaki HAp kompozitleri yüzeyine etkin adsorpsiyonu gerçekleştirilmiştir. En üstün TC adsorpsiyon performansını sergileyen Zr-MOF/HAp kompoziti belirlendikten sonra yığın halde hazırlanan TC yüklü Zr-MOF/HAp yapıları tez çalışmasının ikinci aşamasında farklı kütle oranlarında SA ile kaplanmıştır. SA ile kaplanmamış ve kaplanmış TC yüklü ilaç sistemleri tablet haline getirilip, vücut ısısı ortamında yapay mide ve bağırsak ortamı çözeltilerindeki salım kinetiği incelenmiştir. Hazırlanan ilaç taşıyıcı sistemlerin SEM analizi ile morfolojik özellikleri, FT-IR analizi ile fonksiyonel grup potansiyeli, BET analizi ile yüzey alanları, XRD analizi ile de kristal yapı özellikleri aydınlatılmıştır.

2. ADSORPSİYON

Adsorpsiyon, bir maddenin (adsorbat) bir katının (adsorban) yüzeyinde biriktirildiği bir işlem olarak bilinmektedir. Adsorbat bileşen, gaz veya sıvı fazda olabilmektedir. Adsorpsiyon süreci için itici güç, katı yüzeyde adsorbatla bağ oluşturabilen doymamış kuvvetlerdir. Bu kuvvetler tipik olarak elektrostatik veya Van der Waals etkileşimleri (tersinir) olarak bilinmektedir. Daha güçlü etkileşimler, adsorbat ve adsorban arasında doğrudan elektron transfer mekanizmalarını içermektedir (tersinmez).

Adsorpsiyon prosesi, fiziksel, kimyasal ve iyonik adsorpsiyon olarak üçe ayrılmaktadır. Bu sınıflandırma adsorbat molekülleri ve adsorban malzeme arasındaki çekim kuvvetleri ve enerjileri ile birbirinden ayrılmaktadırlar.

İlk olarak fiziksel adsorpsiyon, moleküller arası çekim gücünün düşük enerjili olmasından ve/veya Van der Waals kuvvetleri üzerinden ilerlemektedir. Düşük sıcaklıklarda gerçekleştiği kabulü yapılmaktadır. Adsorbat molekülleri katı adsorban yüzeyinde belirli bir mevkiye bağlanmamıştır, yüzey üzerinde bulunan aktif gruplar arasında hareketli bir durumdadır. Öte yandan, adsorbat molekülleri adsorban yüzeyinde birikip, gevşek bir katman oluşturmaktadır. Fiziksel adsorpsiyon genellikle tersinir özelliktedir.

Kimyasal adsorpsiyonda ise, çözelti fazındaki adsorbat moleküllerinin adsorban yüzeyi üzerindeki aktif gruplar ile kimyasal etkileşime girdiği kabulü yapılmaktadır. Yüksek sıcaklıklarda meydana gelmektedir. Genellikle adsorban yüzeyinde bir adsorbat molekül kalınlığında bir katman oluşturduğu ve moleküllerin yüzey üzerindeki aktif gruplar arasında hareket etmediği kabul edilmektedir. Adsorban yüzeyinin tamamı bu tek katmanlı moleküler tabaka ile kaplandığında, adsorbanın adsorplama kapasitesi bitmiş olmaktadır. Bu tür adsorpsiyon prosesi üzerinden ilerleyen sistem tersinmez olarak gerçekleşmektedir. Yüzeye tutunan adsorbat maddenin desorpsiyonu için (rejenerasyon) adsorbanın yüksek sıcaklıklara kadar ısıtılması gerekebilmektedir.

İyonik adsorpsiyonda adsorbat molekülleri ile yüzey arasında elektriksel etkileşimler gerçekleşmektedir. Zıt elektrik yüklerine sahip adsorbat molekülleri ve adsorban yüzeyinin birbirlerini çekmesi ile katı yüzeye çözelti fazından molekül transferi olmaktadır. Elektrik yükü fazla olan iyonlar ve küçük çaplı iyonlar sorban yüzeyine daha iyi adsorbe olurmaktadırlar. Yüzeye tutunmuş iyonlara eş yüklü başka iyonların aynı anda yüzeyi terk etmesi durumunda ise iyon değişimi gerçekleşmektedir. Bu üç adsorpsiyon çeşidi birbirinden belirgin bir şekilde

ayrılmasına rağmen, bir adsorpsiyon prosesini tek bir adsorpsiyon çeşidi ile açıklamak yetersiz kalacaktır.

2.1. Adsorpsiyon Kinetik Modelleri

Adsorpsiyon kinetiğinin analizi, adsorpsiyon prosesinde gerekli denge temas süresinin belirlenmesinde oldukça önemli rol oynayan bir aşama olarak ele alınmaktadır. Adsorpsiyon kinetiği, zaman değişiminin bir fonksiyonu olarak adsorbe edilen adsorbat miktarının incelenmesi ile değerlendirilmektedir. Adsorpsiyon kinetiğinin incelenmesiyle adsorpsiyon prosesindeki hız adımları analiz edilebilmektedir. Tüm adsorpsiyon sürecinin mekanizmasının araştırılması ve adsorban performansının değerlendirilmesi ayırma süreçlerinin doğru modellenmesi için faydalıdır [27].

Adsorpsiyon kinetiği, proses sırasında adsorban yüzeyine kütle transferi, difüzyon ve reaksiyonu içeren reaksiyon hızı ve sorpsiyon mekanizması hakkında bilgi sağlamaktadır. Adsorbat moleküllerin sulu çözeltilerden adsorban yüzeyine transfer işlemi, birkaç aşamadan oluşmaktadır: sıvı faz ile adsorbanın dış yüzeyi arasındaki sınır tabakası veya difüzyon filmi üzerinden harici kütle transferi [28]; adsorban parçacıklarında meydana gelen ve böylece adsorbat çözeltisinin adsorban gözeneklerine girdiği difüzyon [29]; adsorbanın gözeneklerindeki aktif merkezlerde adsorbatın fiziksel veya kimyasal bağlarının oluşumu [30]. Kütle transfer adımları Şekil 2.1’de şematize edilmiştir.



Şekil 2.1. Adsorpsiyon kütle transfer aşamaları [31].

Tipik kinetik profilde, proses başlangıcında adsorpsiyon kapasitesinde hızlı bir artış gözlemlenmektedir; ardından kademeli bir artış ve son adımlarda ise dengeye ulaşılmaktadır. Başlangıçtaki hızlı kütle transferi, çok sayıda boş aktif bölgeye atfedilmektedir. Zaman ilerledikçe mevcut aktif bölgeler adsorbat molekülleri ile doymaktadır ve son adımlarda adsorpsiyon oranı daha da fazla artış göstermemektedir.

Prosesin ilerleyiş mekanizmasını belirlemek ve kütle transfer adımlarını analiz etmek için incelenen en yaygın kinetik model denklemleri yalancı birinci dereceden, yalancı ikinci dereceden, Elovich ve partikül içi difüzyon kinetik modellerinden oluşmaktadır.

2.1.1. Yalancı birinci derece kinetik model

Yalancı birinci derece kinetik model yaklaşımında, ikinci derece bir reaksiyonun analiz karmaşasını önlemek için yüksek konsantrasyona sahip bileşen tek kabul edilerek, söz konusu reaksiyon yalancı birinci derece olarak kabul edilmektedir.

$$r=k[X][Y] \quad (2.1)$$

Reaktanlardan birisinin, örneğin X'in konsantrasyonu, Y'ye kıyasla çok yüksek olduğundan, [Y]'nin sabit olduğunu varsayılmaktadır. Dolayısıyla, eşitlik;

$$r=k'[X] \quad (2.2)$$

formuna indirgenmektedir. Lagergren [32], adsorban materyal yüzeyine adsorbat moleküllerinin adsorpsiyon hızının adsorpsiyon kapasitesine dayandığını ve modelleme hesaplamalarında reaksiyon hız sabitini (k) tahmin etmek için sıklıkla kullanılan yalancı birinci dereceden denklemi takip ettiğini ifade etmiştir. Lineer yalancı birinci dereceden kinetik model eşitliği şu şekilde verilir:

$$\log(q_e - q_t) = \log q_e - \left(\frac{k_1}{2,303} \right) \cdot t \quad (2.3)$$

k_1 , yalancı birinci derece hız sabiti (dk^{-1}); q_e , dengede birim adsorban yüzeyine adsorbe olan madde miktarı ($mg\ g^{-1}$); q_t , t zamanda adsorbe olan madde miktarı ($mg\ g^{-1}$) olarak ifade edilmektedir. $\log(q_e - q_t)$ değerlerinin zamana (t) karşı grafiği çizilmesiyle eğimden k_1 değeri bulunmaktadır.

2.1.2. Yalancı ikinci derece kinetik model

1999 yılında Ho, iki değerlikli metal iyonlarının turba üzerine adsorpsiyonunun kinetik sürecini incelemiştir [33]. Adsorban yüzeyi ve adsorbat iyonları arasındaki elektron alışverişi veya

paylaşımı yoluyla birleşme kapasitesine sahip kuvvetleri içeren kimyasal adsorpsiyonun hız belirleyici adım olabileceğini ifade etmiştir. Yalancı ikinci derece reaksiyon, adsorbanın yüzeyindeki ve dengede adsorbe olan madde miktarından büyük ölçüde etkilenmektedir. Adsorpsiyon hızı, aktif yüzey bölgelerinin sayısı ile doğru orantılı olmasından dolayı Langmuir izoterm modelini desteklemektedir [34]. Lineer yalancı ikinci derece kinetik model eşitliği Eşitlik 2.4'te sunulduğu gibidir:

$$\frac{t}{q_t} = \left[\frac{1}{k_2 q_e^2} \right] + \left(\frac{1}{q_e} \right) \cdot t \quad (2.4)$$

k_2 , yalancı ikinci derece hız sabiti ($\text{g mg}^{-1} \text{dk}^{-1}$); q_e , dengede birim adsorban yüzeyine adsorbe olan madde miktarı (mg g^{-1}); q_t , t zamanda adsorbe olan madde miktarıdır (mg g^{-1}). t/q_t 'nin zamana (t) karşı grafiğinin çizilmesiyle k_2 değeri bulunabilmektedir.

2.1.3. Elovich model

Ampirik bir model olan Elovich kinetik modelinin temel iki varsayımı bulunmaktadır. Bunlardan ilki adsorpsiyon süresi arttıkça aktivasyon enerjisinin artması, ikincisi ise adsorban yüzeyinin heterojen olduğu kabulüdür. Kimyasal adsorpsiyonun kinetik denklemi Zeldovich [35] tarafından geliştirilmiştir. Adsorbe edilen gaz moleküllerinin miktarındaki artış, üssel olarak azalan adsorpsiyon kapasitesini tanımlamak için kullanılmıştır. Desorpsiyon gerçekleşmeksizin katı sorban yüzeyi üzerinde adsorbatın kimyasal adsorpsiyon içeren reaksiyonlarda, yüzey kaplandıkça adsorpsiyon hızı da zamanla azalmaktadır. Lineer olmayan (Eşitlik 2.5) ve lineer (Eşitlik 2.6) Elovich denklemleri aşağıdaki gibidir:

$$\frac{dq_t}{dt} = \alpha \cdot e^{-\beta q_t} \quad (2.5)$$

$$q_t = \left(\frac{1}{\beta} \right) \ln(\alpha \cdot \beta) + \left(\frac{1}{\beta} \right) \ln t \quad (2.6)$$

q_t , t zamanda adsorplanan madde miktarı, α , başlangıçtaki adsorpsiyon oranı (mg (g dk)^{-1}) ve β , yüzeye ait aktivasyon enerjisi (E_a) ile ilişkili desorpsiyon sabitidir (g mg^{-1}). Eşitlik 2.6'da Eşitlik 2.5'teki ifadenin basitleştirilmiş formu bulunmaktadır. Aktivasyon enerjisinin (E_a) düşük olması difüzyon kontrollü fiziksel adsorpsiyonu, yüksek olması ise kimyasal reaksiyon adımlarını içeren adsorpsiyon prosesini ifade etmektedir.

2.1.4. Partikül içi difüzyon modeli

Partikül içi difüzyon modeli, adsorpsiyon sırasında hız sınırlayıcı adımı incelemek için yaygın olarak uygulanmıştır. Bir çözeltide çözünen maddenin adsorpsiyonu, adsorbatın kütle transferini (film difüzyonu), yüzey difüzyonunu ve gözenek difüzyonunu içermektedir. Film difüzyonu bağımsız bir adımdır, öte yandan yüzey ve gözenek difüzyonu aynı anda meydana gelebilmektedir. Adsorpsiyon prosesindeki mekanizmayı tanımlamak için zamana karşı adsorplanan miktarı veren q_t -t grafiği ve partikül içi difüzyon (q_t - $t^{1/2}$) grafiği kullanılmaktadır. Weber ve Morris'e göre, bir partikül içi difüzyon katsayısı k_{int} Eşitlik 2.7 ile elde edilmektedir:

$$q_t = k_{int} \cdot t^{1/2} + c \quad (2.7)$$

burada k_{int} , partikül içi difüzyon hızı sabitidir ($mg \cdot g^{-1} \cdot dk^{-1/2}$). Farklı başlangıç çözelti konsantrasyonlarında q_t 'ye karşı $t^{1/2}$ 'in grafiği, partikül içi difüzyon modeli hız sabitini (k_{int}) değerini vermektedir. Adsorpsiyon sürecinde gerçekleşen iki veya daha fazla adımı ifade eden çoklu doğrusallık analizini sunabilmektedir. Birinci doğrusal adım, dış yüzey adsorpsiyonu veya anlık adsorpsiyon aşamasını tanımlamaktadır. İkinci doğrusal adım, partikül içi difüzyon hızının kontrol edildiği kademeli adsorpsiyon aşamasıdır. Üçüncü doğrusal adım, çözeltideki aşırı düşük çözünen konsantrasyonu nedeniyle partikül içi difüzyonun yavaşlamaya başladığı son denge aşamasıdır. Partikül içi difüzyon hızı, hafif eğimli kısmın eğiminden belirlenmektedir [36].

2.2. Adsorpsiyon İzoterm Modelleri

Adsorpsiyon mekanizmalarını anlamak için adsorpsiyon izotermi olarak bilinen denge verilerinin elde edilmesi önem arz etmektedir. Adsorpsiyon izotermi, adsorbat moleküllerinin veya iyonlarının yüzey adsorpsiyon bölgeleriyle nasıl etkileşime girdiğini açıklamak adına değerlendirilmektedir. Bu nedenle, denge verilerinin teorik veya ampirik bir denklem kullanılarak korelasyonu, adsorpsiyonun yorumlanması ve tahmin edilmesi için gereklidir. Adsorpsiyon izotermi, adsorban tarafından adsorbe edilen çözünen madde miktarı ile sıvı fazdaki adsorbat madde konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi ifade etmektedir.

Sabit sıcaklık ortamında, adsorbe olan molekül miktarı ile adsorbat çözeltisinin denge konsantrasyonunun fonksiyonunu ifade eden eğriler adsorpsiyon izotermelerini vermektedir. Belirli bir pH değeri ve sıcaklıkta sabit çözelti konsantrasyonunda adsorban miktarının değişmesi veya değişen konsantrasyonlardaki adsorbat çözeltisiyle sabit kütlede adsorbanın temasa getirilmesi ile yapılan deney sonuçlarından elde edilmiş adsorbatın denge konsantrasyonlarına

(C_e) karşı adsorbanın birim kütlesinde adsorplanan madde miktarı (q_e) arasında bir eğri elde edilmektedir. Adsorban ve adsorbatın yapısal özelliklerine, çözelti konsantrasyonuna ve çalışılan sıcaklığa bağlı olarak adsorplanan madde miktarı da değişim göstermektedir.

Adsorpsiyon süreçlerinde deneysel sonuçların değerlendirmesinde uygulanan en yaygın izoterm model denklemlerinden birkaçı Langmuir, Freundlich Temkin ve Dubinin-Raduskevich izotermidir. Bu modeller, adsorbat mükülün adsorbanla nasıl etkileşime girdiğini tanımlamaya yardımcı olarak, bir adsorpsiyon sürecinin tasarımında kritik önem taşımaktadırlar.

2.2.1. Langmuir izoterm modeli

Langmuir izotermi, maksimum adsorpsiyonun, adsorbanın yüzeyindeki adsorbat iyon veya moleküllerinin tekli doygun bir katmanına karşılık geldiğini, adsorpsiyon enerjisinin sabit olduğunu ve adsorbat iyon veya moleküllerinin adsorban yüzeyinde doygun bir tabaka oluşturması ile adsorpsiyonun tamamlandığını varsaymaktadır. Tüm adsorpsiyon mevkiilerinin adsorbat molekülleri için eşit afinite ve enerjiye sahip olduğu kabul edilmektedir [37].

Langmuir izoterm modeline ait denklemler Eşitlik 2.8 ve 2.9 'da ifade edilmektedir:

$$q_e = \frac{(q_{\max}\alpha_L C_e)}{(1 + \alpha_L C_e)} \quad (2.8)$$

$$q_e = \frac{(K_L\alpha_L C_e)}{(1 + \alpha_L C_e)} \quad (2.9)$$

Yukarıdaki denklemlerde, C_e , adsorpsiyon prosesi sonrası denge adsorbant çözelti konsantrasyonunu (mg L^{-1}); q_e , birim adsorbanın adsorpladığı denge adsorbat mükülü miktarını (mg g^{-1}); K_L , adsorbat bileşinin adsorpsiyon kapasitesine bağlı Langmuir sabitini (L g^{-1}), α_L , adsorpsiyon enerjisine bağlı sabiti, (L mg^{-1}); $q_{\max}$, adsorbanın maksimum tek tabaka adsorpsiyon kapasitesini (mg g^{-1}) ifade etmektedir.

Langmuir izoterm modelin lineerleştirilmiş hali ise Eşitlik 2.10'daki gibidir:

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{K_L} + \left(\frac{\alpha_L}{K_L}\right) \cdot C_e \quad (2.10)$$

2.2.2. Freundlich izoterm modeli

Çok tabakalı adsorpsiyon yaklaşımına dayanan Freundlich izoterm modeli, çözeltinin konsantrasyonundaki artış ile adsorpsiyon kapasitesinde de üssel bir artış gerçekleştiğini öngörmektedir. Langmuir izoterm modelinde kabul edildiği gibi yüzey doygunluğuna ulaşmaktan ve sabit yüzey enerjisinden bahsedilememektedir. Bu sebeple, maksimum tek tabaka adsorpsiyon kapasitesi yani $q_{\max}$ terimi denklemin bir parametresi değildir. Çözeltiyle temastaki adsorbanın heterojen yüzeyinde önce adsorbata afinitesi yüksek olan aktif mevkiilerde adsorpsiyon gerçekleşirken, diğer kısımlara adsorpsiyon daha sonra gerçekleşmektedir. Freundlich izoterm modelinde adsorpsiyon kademeli süreçlerle gerçekleşirken, işlem esnasında farklı etkin mevkiiler ortaya çıkmaktadır [38]. Eşitlik 2.11’de Freundlich izoterm denkliği verilmiştir:

$$q_e = K_F \cdot C_e^{1/n} \quad (2.11)$$

q_e , birim adsorbanın adsorpladığı denge adsorbat molekülü miktarını (mg g^{-1}); C_e , adsorpsiyon prosesi sonrası denge adsorbant çözelti konsantrasyonunu (mg L^{-1}); K_F , ve n adsorban ve adsorbat için sıcaklığa bağlı Freundlich model sabitlerini belirtmektedir. ‘ $1/n$ ’ yüzeyin heterojenlik faktörüdür ve 0-1 aralığında değer almaktadır. Sıfıra yakın $1/n$ değeri yüzeyin heterojen olduğunu ifade etmektedir.

Freundlich izoterm denkleminin lineerleştirilmiş formu Eşitlik 2.12’deki gibidir:

$$\log q_e = \log K_F + \left(\frac{1}{n}\right) \cdot \log C_e \quad (2.12)$$

2.2.3. Temkin izoterm modeli

Temkin izoterm modeli, yüzeydeki alanlar adsorbat molekülleri ile doldukça adsorpsiyon ısısında doğrusal bir azalma olduğunu varsaymaktadır. Temkin izoterm modeli ampirik denklemi Eşitlik 2.13’te belirtilmiştir

$$q_e = \frac{RT}{b_T} \ln(K_T C_e) \quad (2.13)$$

q_e , gram adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g^{-1}), b_T , Temkin sabiti, K_T , maksimum bağlanma enerjisine karşılık gelen denge bağlanma sabiti (L g^{-1}), C_e , çözelti denge konsantrasyonu (mg L^{-1}), R , ideal gaz sabiti (J (mol K)^{-1}), T , mutlak sıcaklık (K).

Yukarıda verilen eşitliğin matematiksel olarak lineerleştirilmiş hali Eşitlik 2.14'de gösterilmektedir.

$$q_e = \frac{RT}{b_T} \ln K_T + \frac{RT}{b_T} \ln C_e \quad (2.14)$$

2.2.4. Dubinin-Redushkevich izoterm modeli

Dubinin-Radushkevich modeli, adsorpsiyonun Gauss enerji dağıtım mekanizması tarafından heterojen bir sorbent yüzeyinde gerçekleştiğini belirlemek için kullanılmaktadır. Dubinin-Redushkevich izoterm modeli, Freundlich adsorpsiyon izotermine bir alternatif olarak gösterilmektedir. Adsorbatın karakteristik porozitesi ve adsorpsiyonun görünür serbest enerjisiyle alakalı izoterm modelidir. Bu izoterm modeline denklem Eşitlik 2.15'te belirtilmiştir

$$q_e = q_m e^{-B\epsilon^2} \quad (2.15)$$

q_e , gram adsorbanın adsorpladığı madde miktarı (mg g^{-1}), q_m , gram adsorbanın adsorplayabileceği maksimum madde miktarı (mg g^{-1}), B , adsorpsiyonun ortalama serbest enerjisi ile ilgili sabit bir değer ($\text{mol}^2 \text{J}^{-2}$), ϵ , polanyi potansiyeli (J mmol^{-1}).

Eşitlik lineerleştirilerek Eşitlik 2.16 elde edilmiştir.

$$\ln q_e = \ln q_{\max} - \beta \epsilon^2 \quad (2.16)$$

Eşitlik 2.16'ya göre ϵ^2 'ye karşılık $\ln q_e$ verileri grafiğe geçildiğinde q_m ve B değerleri hesaplanmaktadır.

$$\epsilon = RT \ln(1 + C_e) \quad (2.17)$$

B değeri, her bir adsorbat molekülünün çözüldüden katı yüzeyine geçişinde adsorpsiyon ortalama serbest enerjisini (E , [J mol^{-1}]) ifade eden bir sabittir.

$$B = \frac{RT}{b_T} \quad (2.18)$$

Ortalama serbest enerji Eşitlik 2.19'de görüldüğü gibi hesaplanmaktadır.

$$E = \frac{1}{\sqrt{2B}} \quad (2.19)$$

2.3. Adsorpsiyon Termodinamiği

Sıcaklık etkisinin incelenmesiyle Gibbs serbest enerji değişimi (ΔG°), entalpi değişimi (ΔH°), entropi değişimi (ΔS°) gibi termodinamik parametreler değerlendirilmektedir. Bir kimyasal prosesin gerçekleşebilirliğini ve kendiliğinden meydana gelme eğilimlerini ifade etmektedir. Adsorpsiyon prosesinin endotermik ya da ekzotermik ilerleyişi ile ilgili bilgiler de vermektedir. ΔG° parametresi negatif değerde hesaplandığında, söz konusu reaksiyonun kendiliğinden gerçekleştiği belirtilebilmektedir. Ek olarak, ΔH° değeri pozitif iken reaksiyon endotermik, negatif iken ekzotermik olmaktadır. ΔS° parametresinin negatif değerde olması adsorban-adsorbat ara yüzeyinde entropinin azalacağını göstermektedir [39]. Termodinamik parametreler aşağıdaki eşitlikler ile hesaplanabilmektedir (Eşitlik. 2.20-2.22):

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_d \quad (2.20)$$

$$\ln \frac{C_2}{C_1} = -\frac{\Delta H^\circ}{R} - \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right) \quad (2.21)$$

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ \quad (2.22)$$

R ideal gaz sabiti ($8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), T sıcaklık (K), C_1 ve C_2 , T_1 ve T_2 sıcaklıklarında elde edilen denge konsantrasyonu (mg L^{-1}), K_d (L g^{-1}) denge anındaki konsantrasyonun adsorpsiyon kapasitesine oranını ($K_d = \frac{q_e}{C_e}$) ifade etmektedir [40].

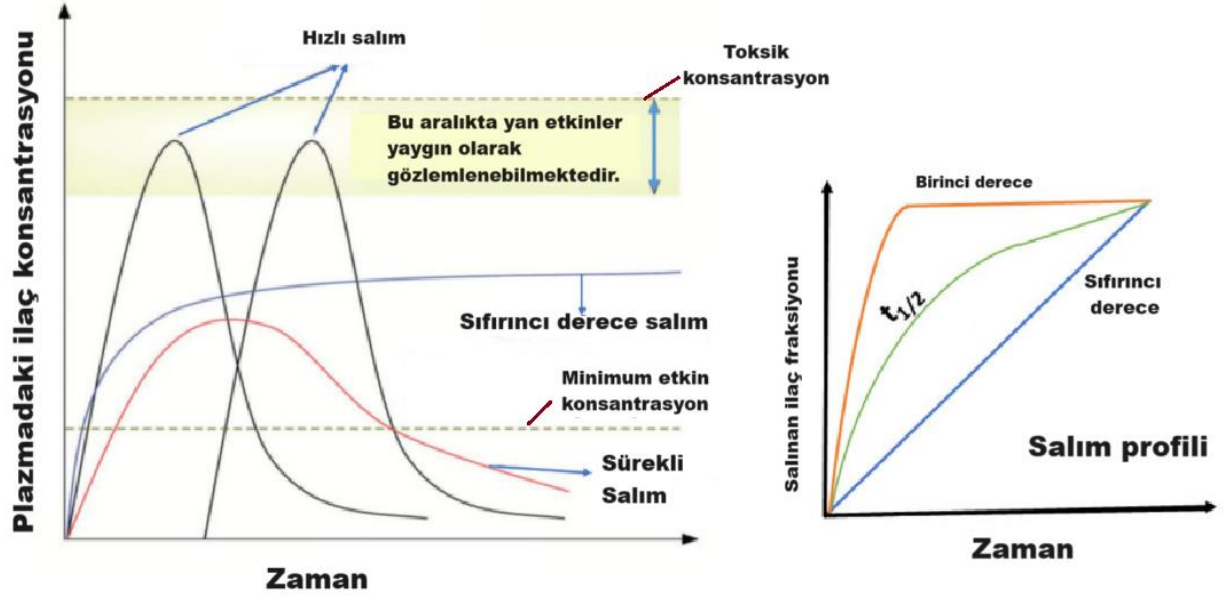


3. İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ

İlaç salımı, insanlarda veya hayvanlarda terapötik bir etki elde etmek adına farmasötik bileşiğin uygulanmasına yönelik işlem olarak bilinmektedir. En yaygın salım yöntemleri, tercih edilen invazif olmayan peroral (ağız yoluyla), topikal (deri), transmukozal (burun, bukkal, dil altı, vajinal, oküler ve rektal) ve inhalasyon yollarını içermektedir. Peptit ve protein, antikor, aşı ve gen bazlı ilaçlar, enzimatik bozunmaya duyarlı olabilmektedirler. Bu ilaçlar, moleküler boyut ve yük sorunları nedeniyle sistemik dolaşımda verimli bir şekilde absorbe edilemeyeceğinden, genel olarak bu yollar kullanılarak uygulanamamaktadır [41].

Kontrollü ilaç salım sistemleri, farmasötik bir bileşiğin arzu edilen terapötik etkilerini güvenli bir şekilde elde etmek için gerektiği şekilde vücutta taşınmasına yönelik yaklaşımları, formülasyonları, teknolojileri ve sistemleri ifade etmektedir. Vücut içinde bilimsel alan hedeflemeyi veya sistemik farmakokinetiği kolaylaştırmayı içerebilmektedir. Her durumda, tipik olarak ilacın varlığının hem miktarı hem de salım süresi önem arz etmektedir [42].

Geleneksel dozaj formları ilacın anında salınmasını sağlamaktadır ve dozaj formuna bağlı olarak kandaki ilaç seviyesinin dalgalanmasına neden olmaktadır. Bu nedenle ilaç konsantrasyonunu terapötik açıdan etkili aralıkta tutmak için kontrollü ilaç salım sistemlerine ihtiyaç vardır. Kontrollü ilaç dağıtımına genellikle ilacın kimyasal formülasyonu bazında yaklaşılmaktadır, ancak aynı zamanda tıbbi cihazları veya ilaç-cihaz kombinasyon ürünlerini de bir arada içerebilmektedir. İlaç dağıtımı, dozaj formu ve uygulama yolu ile büyük ölçüde bütünleşik bir kavram olarak ele alınmaktadır. Kontrollü salım sistemleri, sürekli bir terapötik etki sağlamak için ilaç salımını kontrol eden, daha fazla güvenlik sağlayan ve ilacı spesifik olarak istenen dokuya hedefleyen gelişmiş bir sistemler olarak öne çıkmaktadır.



Şekil 3.1. İlaç plazma seviyeleri ve salım profilleri [43].

İlaç salım profili genellikle plazma ilaç konsantrasyonunun zamana karşı grafiği olarak ifade edilmektedir. Şekil 3.1'de sunulan soldaki grafikte iki önemli konsantrasyon seviyesi gösterilmektedir: daha düşük dozajlarında ilacın etkisiz olduğu minimum etkin konsantrasyon ve daha yüksek dozajlarında istenmeyen yan etkilerin ortaya çıktığı toksik konsantrasyon [43]. Minimum etkin konsantrasyon ile minimum toksik konsantrasyon arasındaki herhangi bir durumda ilaç konsantrasyonunun korunması, güvenlik ve terapötik etkinlik açısından kritik öneme sahiptir. Birim zamanda sabit miktarda ilaç elimine edildiğinde, ancak hız ilacın konsantrasyonundan bağımsız olduğunda, ilaç salım kinetiğinin sıfır dereceli kinetiğe sahip olduğu bilinmektedir. Sıfır dereceli ilaç salım sistemi, ilacı sabit bir hızda salarak, hızlı salımlı ve birinci dereceden salım sistemlerinin sebep olabileceği potansiyel sorunların üstesinden gelebilmektedir ve böylelikle ilaç konsantrasyonları terapötik aralık içinde uzun bir süre kontrollü salınarak korunabilmektedir [44], [45].

3.1. İlaç Salım Kinetiği

Farmakokinetik çalışmalar, ilaç taşıyıcı sistemden hedef bölgeye ilacın salımını zamana bağlı değerlendirmelerle incelemektedir. Salım kinetiği üzerine geliştirilen model denklemler aracılığıyla hazırlanan ilaç sisteminin salım performansları analiz edilebilmektedir. İlaç moleküllerinin kütle transfer mekanizması Eşitlik 3.1'de gösterilen Fick difüzyon yasasına dayanmaktadır [46].

$$J_A = -D_{AB} \frac{dC_A}{dx} \quad (3.1)$$

Denklemden J_A ; ilaç etken maddenin azalan konsantrasyon boyunca taşıyıcı sistemden salınımı ($\text{g cm}^{-2} \text{s}^{-1}$), D_{AB} ; difüzyon katsayısını ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$), dC_A/dx ; membran içindeki ilaç konsantrasyonunun x uzaklığındaki değişimini ifade etmektedir.

İlaç salınım kinetiği, yapının şişmesi, matris içinde ilaç dağılımı, ilaç/katkı maddesi oranı gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilmektedir [47].

3.1.1. Sıfırıncı dereceden kinetik model

Dağılmayan ve ilacı yavaş yavaş serbest bırakan dozaj formlarından ilacın çözünmesi sıfırıncı dereceden kinetik modele ait denklemlerle ifade edilmektedir. Bu modele ait denklem Eşitlik 3.2’de belirtilmektedir [48];

$$M_t = M_o + K_o \times t \quad (3.2)$$

M_t ; t anındaki salınan kümülatif ilaç miktarı, M_o ; başlangıçtaki ilaç miktarı, K_o ; sıfırıncı dereceden hız sabiti, t ; zaman (saat). Salım kinetiğini incelemek için, in-vitro ilaç salınım çalışmalarından elde edilen veriler zamana karşı salınan kümülatif ilaç miktarı olarak grafiğe geçirilmektedir. Sıfırıncı derece kinetik modelde, ilaç salım kinetiği, sistemdeki ilaç konsantrasyonundan bağımsız olarak gerçekleşmektedir.

3.1.2. Birinci dereceden kinetik model

İnert, çözünmez, şişmeyen gözenekli matrislerden yüksek oranda suda çözünen ilaçların salım mekanizmasını açıklamak için birinci dereceden kinetik model kullanılmaktadır. Bu modele ait empirik denklem Eşitlik 3.3’te belirtilmektedir [49];

$$\log M_t = \log M_o + (K_1 \times t) \quad (3.3)$$

M_t ; t anında salınan kümülatif ilaç miktarı, M_o ; başlangıç anındaki kümülatif ilaç miktarı, K_1 ; birinci dereceden hız sabiti, t ; zaman (saat). Birinci derece kinetik modelde, ilaç salımı konsantrasyon ifadesini içermektedir.

3.1.3. Higuchi kinetik model

Higuchi kinetik modelinde çeşitli kabuller yer almaktadır.

- İlaç sistemindeki başlangıç ilaç konsantrasyonu ilaç çözünürlüğünden daha yüksektir.

- İlacın sistem içerisinde difüzyonu tek boyutta gerçekleşmektedir ve ilaç bileşeninin difüzyon katsayısı sabittir.
- İlaç sisteminin sıvı ortamdan kaynaklı şişmesi ve dissolüsyonu ihmal edilebilmektedir.
- Salım ortamında mükemmel çökme koşullarına ulaşılabilir.

Higuchi kinetik modeline ait denklem Eşitlik 3.4'te sunulmuştur [50];

$$M_t = M_o + K_H \times t^{1/2} \quad (3.4)$$

M_t ; t anında salınan kümülatif ilaç miktarı, M_o ; başlangıç anındaki kümülatif ilaç miktarı, K_H ; Higuchi dissolüsyon sabiti, t; zaman (saat). Higuchi modelinde ilaç salımının Fick difüzyon yasasına göre ilerlediği kabulü vardır.

3.1.4. Korsmeyer-Peppas kinetik model

Korsmeyer-Peppas kinetik modeli, ilaç salım eksponansiyelini içermektedir. Korsmeyer-Peppas kinetik modele ait ampirik denklem Eşitlik 3.5'te gösterilmektedir [51];

$$\log \frac{M_t}{M_\infty} = \log K_{KP} + n \log t \quad (3.5)$$

M_t/M_∞ ; t zamanında ilaç salım fraksiyonu, K_{KP} ; salınım hız sabiti, n; salım eksponansiyeli, t; zaman (saat). Bu modelde, n değeri, Çizelge 3.1'de ifade edildiği gibi ilacın serbest bırakılma mekanizmasını karakterize etmektedir.

Tablo 3.1. Korsmeyer-Peppas denkleminin salım üssü (n) ve farklı geometriye sahip polimerik kontrollü salım sistemlerinden ilaç salım mekanizması [52].

Salım/difüzyon üssü (n)			Salım mekanizması
İnce film	Küre	Silindir	
$n \leq 0,5$	$n \leq 0,45$	$n \leq 0,43$	Fick difüzyonu
$0,5 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Fick kuralına uymayan difüzyon
$n \geq 1,0$	$n \geq 0,85$	$n \geq 0,85$	Durum-2 veya süper durum taşınımı-2

Fick difüzyon salımı, kimyasal potansiyel gradienti nedeniyle aktif maddenin moleküler difüzyonu ile kontrol edilmektedir. Fick kuralına uymayan difüzyon, çeşitli durumların örtüşmesini ifade etmektedir. Hem difüzyon hem de erozyon kontrollü salım veya şişme

oranının birleşimi örnek olarak verilebilmektedir. Durum-2 veya süper durum taşınımı-2, su veya biyolojik sıvılarda polimerin şişmesini ve zincir gevşemesini ifade etmektedir. Bu terim aynı zamanda polimerin çözülmesini ve erozyonu da içermektedir [53], [54].

3.2. İlaç Salım Sistem Çeşitleri

Çeşitli faktörlere bağlı olarak, bir aktif maddenin kontrollü salımında bir veya daha fazla farklı mekanizma yer alabilmektedir. Bu mekanizmalar:

yüzeyin ıslanması ve suyun gözenekler ve/veya polimerik ağlar vasıtasıyla polimerik sisteme taşınması),

polimerlerin faz geçişleri ,

çözünme,

bozunma,

şişme,

aktif maddelerin ve/veya katkı maddelerinin difüzyonu,

mikro çevre koşullarına bağlı olarak ilaç ve/veya polimer çözünürlüğündeki değişimler,

fiziksel-aktif madde- yardımcı madde (polimer) etkileşimi (iyonik etkileşimler, Van der Waals kuvvetleri),

aktif madde ile yardımcı madde (polimer) ve/veya su arasındaki kimyasal reaksiyonlarıdır [52].

Literatürde ilaç aktifin taşıyıcı sistemden serbestleşme mekanizmasına göre kontrollü salım sistemleri yaygın olarak,

Difüzyon Kontrollü Sistemler,

Kimyasal Kontrollü Sistemler,

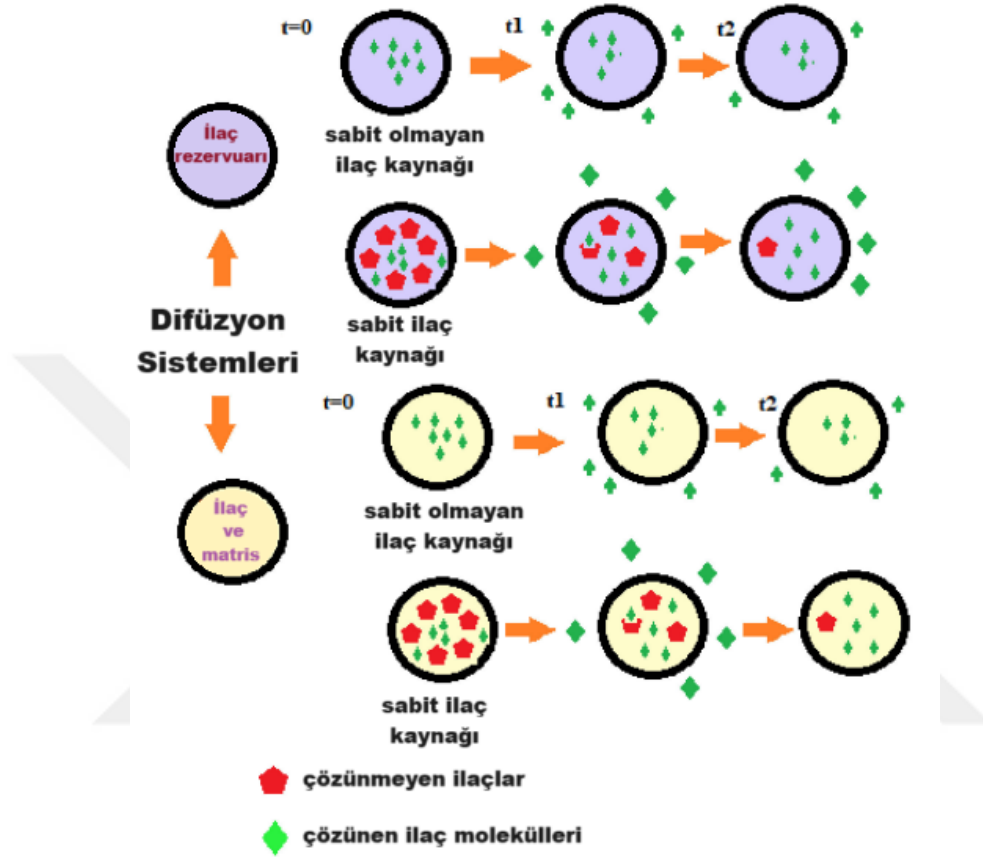
Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler diye sınıflandırılmaktadır.

3.2.1. Difüzyon kontrollü sistemler

Difüzyon, moleküllerin bir konsantrasyon gradiyenti altında taşınmasını ifade etmektedir.

Taşıyıcı bir ortamdan difüze olabilmek için ilaç moleküllerinin çözülmüş (hareketli) durumda olması gerekmektedir. İlaç yayılımı Fick yasası ile değerlendirilmektedir. Daha da önemlisi, Fick yasası yalnızca zaman, mekân ve konsantrasyonun yayılmadan bağımsız olduğu basit şekilli dağıtım sistemlerine uygulanmaktadır [55].

Difüzyon kontrollü ilaç salım sistemleri, rezervuar sistemleri ve matris sistemleri olmak üzere iki ana türe ayrılabilir. Her ikisi de geciktirilmiş ilaç dağıtımında önemli bir rol oynamaktadır. Şekil 3.2’de difüzyon kontrollü sistemlerin şematik salım gösterimi sunulmuştur [43].



Şekil 3.2. Difüzyon kontrollü salım sistemlerinin şematik gösterimi [43].

Fick'in birinci difüzyon yasası (Eşitlik 3.1), difüzyondan kaynaklanan molar akının (J), konsantrasyon gradyanı (dC/dx) ile orantılı olduğunu belirtmektedir. Fick'in ikinci yasası (Eşitlik 3.6) uzayın bir noktasındaki çözeltinin konsantrasyonundaki değişim oranının, konsantrasyonun uzaydaki ikinci türeviyle orantılı olduğunu ifade etmektedir. Herhangi bir mesafede zamanla konsantrasyon gradiyentindeki değişikliklerle ilgili bilgiler vermektedir. Fick yasasına uyan ilaç salımına Fickian difüzyon denmektedir, uymayanlar ise Fickian olmayan veya anormal difüzyon olarak kabul edilmektedir [56].

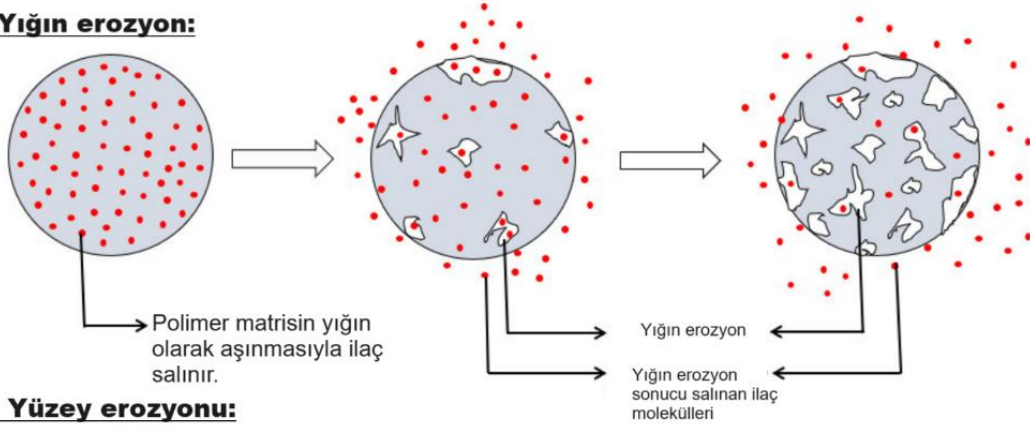
$$\frac{dC_A}{dt} = D_{AB} \frac{d^2 C_A}{dx^2} \quad (3.6)$$

Denkleimde D_{AB} ; difüzyon katsayısını ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$), dC_A membran içindeki ilaç konsantrasyonunun değişimini (g cm^{-3}), dt zaman değişimi (s) ve dx mesafe değişimini (cm) ifade etmektedir.

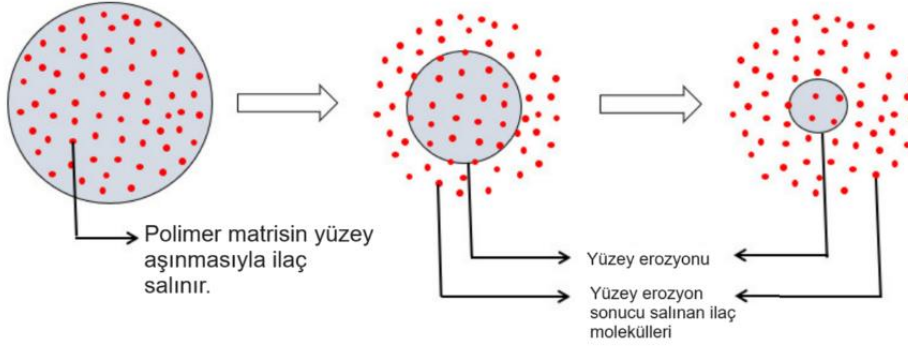
3.2.2. Kimyasal kontrollü sistemler

Kimyasal kontrollü ilaç salım sistemleri biyolojik ortama maruz kaldıklarında kimyasal yapılarında değişimler meydana gelmektedir. Bu yapılar, doğal biyolojik süreçlerin bir sonucu olarak vücutta bozulan, biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerden yapılmıştır ve aktif bir maddenin sistemden ilgili ortama iletilmesinden sonra salım sisteminin uzaklaştırılması ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır. Bu sistemler, polimer-ilâç dispersiyon sistemi ve polimer-ilâç konjugat sistemleri olarak iki türe ayrılmaktadır. Polimer-ilâç dispersiyon sistemlerinde ilâç, biyolojik olarak parçalanabilen bir polimer içerisinde eşit şekilde dağılır veya çözünür ve fizyolojik koşullar altında polimerlerin parçalanması yoluyla salınır. Polimerlerin yığın halinde parçalanması yoluyla oluşan yığın erozyon ve polimerlerin yüzeyden parçalanması veya polimerlerin yüzeyden çözünmesi nedeniyle oluşan yüzey erozyonu olarak iki tür biyolojik bozunma rapor edilmiştir [43]. Şekil 3.3'te ilâcın yığın erozyon ve yüzey erozyonu ile taşıyıcı sistemden salım profilleri şematik olarak gösterilmiştir. Bozunmayı etkileyen çeşitli faktörler (biyolojik erozyon ve yığın erozyon), kimyasal yapı ve kompozisyonu, beklenmeyen birimlerin veya zincir kusurlarının varlığını, konfigürasyonu ve moleküler ağırlığı içermektedir [57].

a) Yığın erozyon:

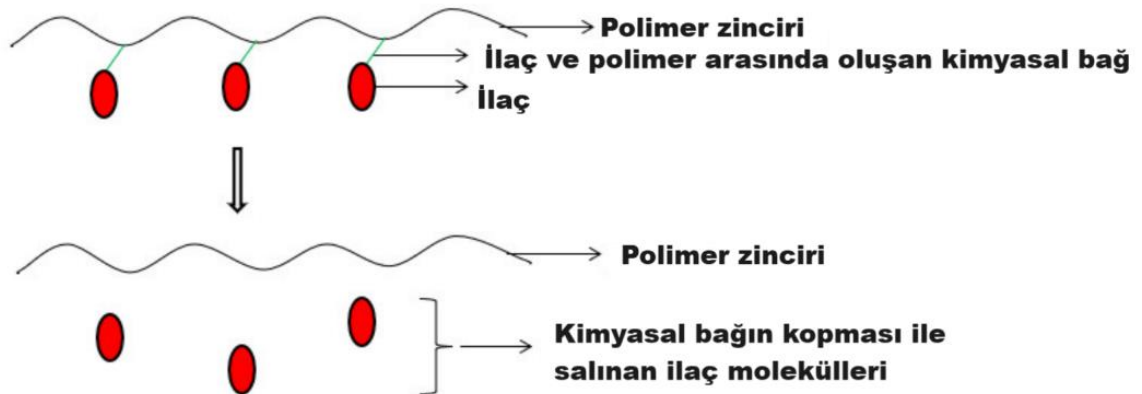


b) Yüzey erozyonu:



Şekil 3.3. Yığın ve yüzey erozyonu ile ilaç salım profillerinin şematik gösterimi [43].

Polimer-ilâç konjugat sistemlerinde ilâç, polimere kovalent bağlanma veya polimerin zincirine aşılama yoluyla kimyasal olarak konjuge edilmektedir. İlâç, fizyolojik koşullar altında polimer-ilâç bağlarının parçalanmasıyla iletim ortamına salınmaktadır. Şekil 3.4'te polimer-ilâç konjugat sistemleri şematize edilmiştir [43].



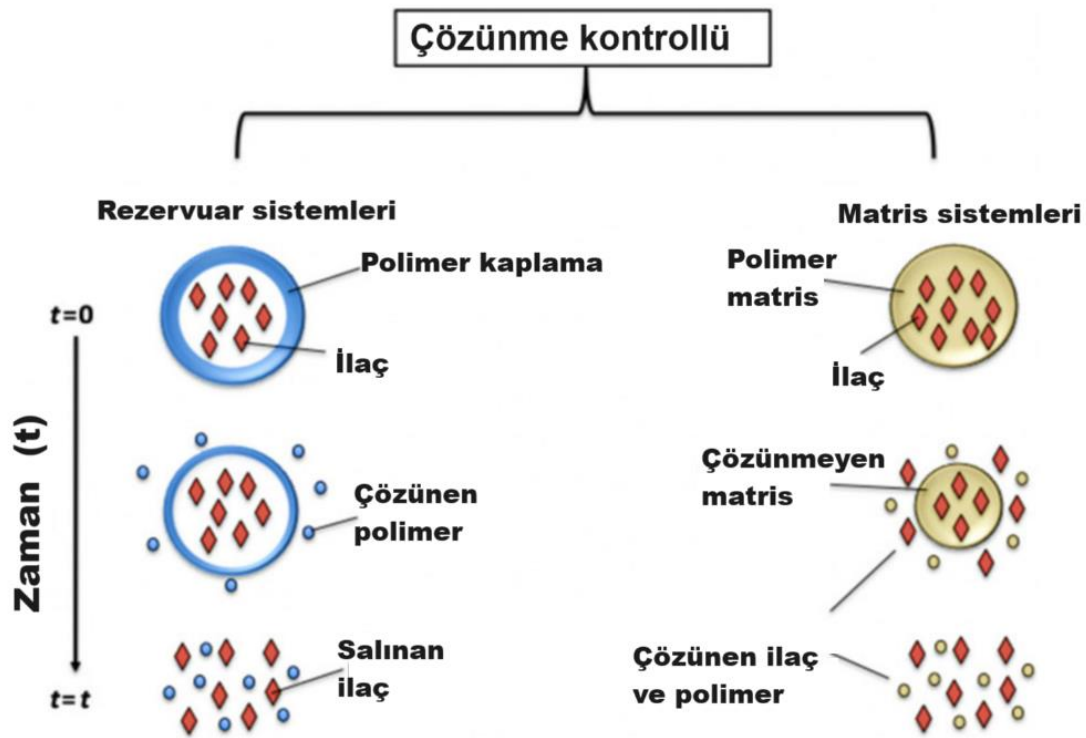
Şekil 3.4. Polimer-ilâç konjugat sistemleri [43].

3.2.3. Çözünme kontrollü ilaç salım sistemleri

Çözünme kontrollü ilaç salım sistemleri; çözünme kontrollü ve su penetrasyon kontrollü sistemler olarak ikiye ayrılmaktadır. Su penetrasyon kontrollü ilaç salım sistemleri de ozmotik basınç kontrollü ve şişme kontrollü sistemler olarak ikiye ayrılmaktadır.

Çözünme kontrollü ilaç salım sistemleri

Çözünme kontrollü salım sistemlerinde ilaç aktif molekülleri, yavaş çözünen polimerik membranlar (rezervuar sistemleri) veya matrisler (monolitik sistemler) ile kaplanır veya bu yapıların içinde kapsüllenmektedir. Rezervuar sistemlerinde ilaç, çözünürlüğü düşük polimerik membranlar içerisinde korunmaktadır. Geleneksel çabuk salınan tabletlerin, hapların ve efervesan tabletlerin çoğu, hız sınırlayıcı adımın çözünme olduğu çözünme kontrollü sistemlerdir [58]. Çözünme kontrollü ilaç salım profillerinin ilaç dağıtım mekanizması Şekil 3.5'te şematize edilmiştir [43].



Şekil 3.5. Çözünme kontrollü ilaç salım sistemleri [43].

Su penetrasyon kontrollü ilaç salım sistemleri

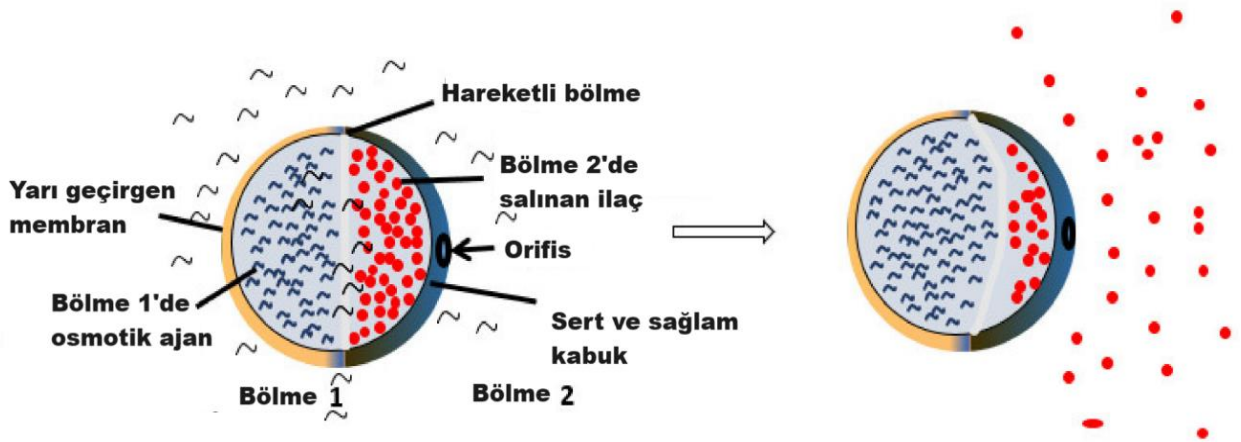
Su penetrasyon kontrollü ilaç salım sistemleri, ozmotik basınç kontrollü ilaç salım sistemleri ve şişme kontrollü ilaç salım sistemleri olarak sınıflandırılmaktadır. Bu başlık altında

değerlendirilen ilaç dağıtım profilinde hız gradiyenti, taşıyıcı sisteme su nüfuz etmesine bağlı olarak ilerlemektedir.

Ozmotik kontrollü ilaç salım sistemleri

Ozmotik basınç kontrollü ilaç dağıtımında, osmojenler kullanılarak ilaçların kontrollü dağıtımı için ozmotik basınç hareketlendirilmektedir. Osmoz, çözücünün yarı geçirgen zar boyunca daha düşük çözünen madde konsantrasyonundan daha yüksek bir çözünen madde konsantrasyonuna doğru hareket etme sürecini ifade etmektedir. Ozmotik basınç, farklı konsantrasyonlarda çözünmüş madde içeren iki çözeltiyi ayıran yarı geçirgen bir zardan suyun akışının uyguladığı basınçtır [59].

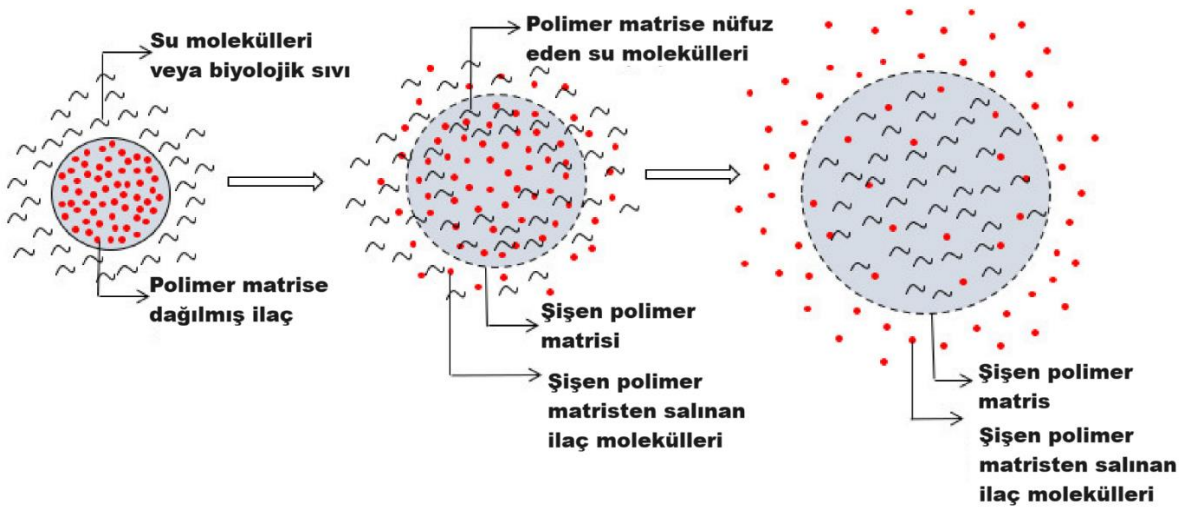
Ozmotik ilaç salım sistemlerinin temel bileşenleri, kendisi osmojen olarak hareket edebilen ilacı içermektedir; aksi takdirde formülasyona osmojenik tuz bileşenlerinde eklenebilir. Yeterli ıslak mukavemete ve su geçirgenliğine sahip, biyouyumlu ve basınca dayanabilecek sertlikte yarı geçirgen bir membrana ihtiyaç vardır. Bunların dışında, suya karşı geçirgen ancak çözünen maddeye karşı geçirgen olmayan bir dış kaplama malzemesi tercih edilmektedir. Selüloz asetat, selüloz triasetat ve etil selüloz gibi polimerler ozmotik ilaç dağıtım sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ozmotik kontrollü salım sistemlerinin avantajları arasında ilacın etkinliğinin artması, kontrollü ilaç salımı ve dozlama sıklığının azalması yer almaktadır. Basit bir ozmotik kontrollü salım sistemi, Şekil 3.6'da gösterildiği gibi hareketli bir bölme ile ayrılmış iki kısımdan oluşan bir pompadır. Birinci bölme yarı geçirgen bir membranla kaplı ozmotik bir ajanla doludur. İkinci bölme ise, bir iletim deliğine sahip sağlam ve sert bir kabukla kaplıdır [60].



Şekil 3.6. Ozmotik basınç kontrollü ilaç dağıtım sistemi şeması [43].

Şişme kontrollü ilaç salım sistemleri

Teknik olarak, şişme kontrollü ilaç dağıtım sistemleri, hapsedilmiş ilacın hareketli olmadığı ve dolayısıyla yüksek düzeyde dolaşık matris boyunca dağılamadığı sistemleri ifade etmektedir. Suyula temas üzerine su difüzyonu, makromoleküler hareketliliğin artmasına ve sistem hacminin de artmasına neden olmaktadır. Yoğun ilaç taşıyıcı ağı gevşeterek ilacın çözünmesine ve difüzyonuna izin vermektedir. Su difüzyonu, polimer zincirinin gevşemesi, ilacın çözünmesi ve difüzyonu olmak üzere üç ana adım sırayla meydana gelmektedir. Üç adımdan hangisinin baskın olduğu, hangisinin en yavaş olduğuna bağlıdır [61]. Hız sınırlayıcı adım su difüzyonu veya ilacın çözünmesi ve difüzyonu ise, ilaç salım mekanizması Fickian difüzyondur [62]. Aksine, eğer polimer zincirinin gevşemesi süreci baskınsa, o zaman ilaç salım mekanizması öncelikle polimerin şişmesine bağlıdır. Bu durumda suyun difüzyonu hızlıdır ve bu nedenle polimer gevşemesinin koşulu sistemdeki her pozisyonda zamandan bağımsızdır. Sonuç olarak şişme bölgesi sabit bir hızla çekirdeğe doğru hareket eder. Sistemdeki ilaç, çevresindeki polimer zincirleri gevşeyene kadar yayılmaz. İlacın çözünmesi ve difüzyon aşaması hızlı olduğundan ilacın salım hızı da şişme hareketine uygun olarak hemen hemen sabit olabilmektedir [63]. Şekil 3.7’de şişme kontrollü sistemler için genel proses mekanizması sunulmuştur [43].



Şekil 3.7. Şişme kontrollü ilaç salım sistemlerinden ilaç salım mekanizmasının şeması [43].



4. ANTİBİYOTİKLER

Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Antibiyotikler, bakterilerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde devrim yaratmış ve modern tıbbın vazgeçilmez bileşenlerinden biri olmuştur. İlk antibiyotik olan penisilin, 1928 yılında Alexander Fleming tarafından keşfedilmiş ve 1940'lı yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu keşif, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde yeni bir dönemin başlangıcını işaret etmiştir.

Antibiyotikler, bakteriyel hücrelerin büyümesini durdurmak veya onları öldürmek suretiyle etkinlik göstermektedir. Bu etkilerini, bakteriyel hücre duvarı sentezini engelleyerek, protein veya nükleik asit sentezini bozarak ya da hücre zarı fonksiyonlarını tahrip ederek gerçekleştirmektedirler. Farklı antibiyotikler, farklı bakteri türlerine karşı etkilidir ve bu nedenle doğru antibiyotik seçimi, enfeksiyonun etkili bir şekilde tedavi edilmesi için kritik öneme sahiptir.

Ancak, antibiyotiklerin yanlış veya aşırı kullanımı, antibiyotik direnci olarak bilinen ciddi bir sorunla sonuçlanabilmektedir. Antibiyotik direnci, bakterilerin bu ilaçlara karşı bağışıklık geliştirmesi anlamına gelmektedir ve bu da tedavi edilemez enfeksiyonların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, antibiyotiklerin bilinçli ve dikkatli bir şekilde kullanılması büyük önem taşımaktadır.

Antibiyotiklerin doğru kullanımı, yalnızca bireysel sağlığı korumakla kalmaz, aynı zamanda toplum sağlığını da güvence altına almaktadır. Antibiyotiklerin nasıl bir mekanizma ile çalıştığını, hangi durumlarda kullanıldığını ve yanlış kullanımın neden olabileceği sorunları anlamak, bu güçlü ilaçların etkinliğini korumak için hayati önem taşımaktadır.

Mikroorganizmalara karşı belirgin ve seçici biyolojik aktivitelerinin yanı sıra düşük toksisiteleri, bazı antibiyotiklerin mikropları in-vivo yok etmek için kullanılmasını mümkün kılmaktadır. Bu özellikleri nedeniyle birçok antibiyotik, tüberküloz, frengi, gastrointestinal enfeksiyonlar ve çocukluk çağıının bulaşıcı hastalıkları gibi sosyal ve epidemiyolojik açıdan önemli olanlar da dahil olmak üzere bulaşıcı hastalıklarla mücadelede hızla pratik uygulama alanı bulmuştur. Antibiyotiklerin incelenmesinin esas olarak mikrobiyolojik ve biyokimyasal yöntemlere dayanması, onları kimyasal sentezle elde edilen benzer bileşiklerden ayırmaktadır. Bununla birlikte, iki grup bileşik arasındaki farklar, antibiyotiklerin kimyasal yapıları ve sentetik üretim olanakları hakkındaki bilgilerin artmasıyla birlikte azalmaktadır. Bugüne kadar

biyosentetik olarak üretilen 800'den fazla antibiyotikten sadece birkaç örnekte kimyasal sentez başarılı olmuştur.

4.1. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması

Antibiyotikler, çeşitli kriterlere göre sınıflandırılabilir. Literatürde yaygın olarak bu sınıflandırma, antibiyotiklerin etki mekanizmalarına, kimyasal yapılarına ve etki spektrumlarına göre yapılmaktadır.

4.1.1. Etki mekanizmalarına göre

Hücre duvarı sentezini engelleyenler:

Penisilinler: Penisilinler, hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterilerin çoğalmasını engellemektedir. Penisilin G ve V, ampisilin ve amoksisilin bu gruba örnek olarak verilebilmektedir.

Sefalosporinler: Sefalosporinler, benzer şekilde hücre duvarı sentezini inhibe etmektedir. Birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü nesil sefalosporinler olarak alt gruplara ayrılmaktadırlar (örneğin, sefazolin, sefuroksim, seftriakson, sefepim).

Karbapenemler: Bu geniş spektrumlu antibiyotikler de hücre duvarı sentezini inhibe etmektedir. Örnekler arasında imipenem ve meropenem bulunmaktadır.

Monobaktamlar: Aztreonam gibi monobaktamlar, yalnızca Gram-negatif bakterilere karşı etkinlik göstermektedirler [64].

Protein sentezini engelleyenler:

Aminoglikozidler: Streptomisin, gentamisin ve tobramisin gibi aminoglikozidler, bakteriyel ribozomlara bağlanarak protein sentezini durdurmaktadır.

Tetrasiklinler: Tetrasiklin, doksisisiklin ve minosiklin gibi tetrasiklinler, protein sentezini inhibe etmektedir [65].

Makrolidler: Eritromisin, klaritromisin ve azitromisin gibi makrolidler, protein sentezini engellemektedir.

Klindamisin: Bu antibiyotik de protein sentezini inhibe eder ve özellikle anaerobik bakterilere karşı etkilidirler.

Kloramfenikol: Geniş spektrumlu bir antibiyotik olup protein sentezini inhibe etmektedir [66].

Nükleik asit sentezini engelleyenler:

Kinolonlar: Siprofloksasin ve levofloksasin gibi kinolonlar, DNA giraz enzimini inhibe ederek DNA replikasyonunu durdurmaktadır [67].

Rifamisinler: Rifampisin, RNA polimeraz enzimini inhibe ederek RNA sentezini durdurmaktadır [66].

Hücre zarı fonksiyonunu bozanlar:

Polimiksinler: Polimiksin B ve kolistin, hücre zarını tahrip ederek bakteriyel özellikteki hücreyi öldürme mekanizmasına sahiptirler.

Daptomisin: Gram-pozitif bakterilere karşı etkilidir ve hücre zarının yapısını bozarak etki göstermektedir [68].

4.1.2. Kimyasal yapılarına göre

Antibiyotiklerin moleküler yapılarının benzerliklerine dayanmaktadır ve her bir sınıf, belirli kimyasal özellikler ve etki mekanizmasına sahiptir.

Beta-laktam antibiyotikler: Penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, monobaktamlar.

Makrolidler: Eritromisin, klaritromisin, azitromisin.

Tetrasiklinler: Tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin.

Aminoglikozidler: Streptomisin, gentamisin, tobramisin.

Kinolonlar: Siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin.

Diğerleri: Kloramfenikol, rifampisin, linezolid, metronidazol.

4.1.3. Etki spektrumlarına göre

Dar spektrumlu antibiyotikler:

Penisilin G: Özellikle gram-pozitif bakterilere karşı etkilidir.

Vankomisin: Gram-pozitif bakterilere karşı etkilidir.

Geniş spektrumlu antibiyotikler:

Tetrasiklinler: Hem Gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilere karşı etkilidirler [65].

Sefalosporinler (özellikle üçüncü ve dördüncü nesil): Geniş bir bakteriyel etki spektrumuna sahiptir.

Çok geniş spektrumlu antibiyotikler:

Karbapenemler: Çok geniş bir bakteriyel spektruma sahiptirler ve hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilere karşı etkilidirler [69].

4.2. Tetrasiklin Antibiyotiği

4.2.1. Tetrasiklinin fiziksel ve kimyasal özellikleri

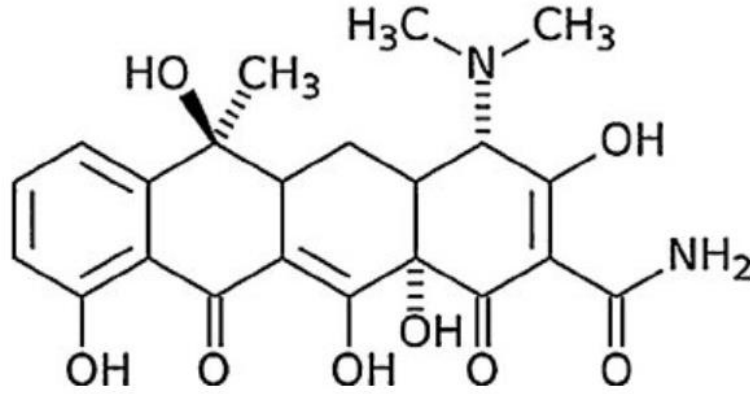
Moleküler formülü $C_{22}H_{24}N_2O_8$, moleküler ağırlığı $444,43 \text{ g mol}^{-1}$, sarı kristal toz görünümüne sahip tetrasiklin antibiyotiğinin erime noktası $170-190^\circ\text{C}$ 'dir. Suda düşük konsantrasyonlarda çözünürlük göstermektedir. Sulu çözeltilerinde genel pH aralığı 2,00-6,00'dır. Oda sıcaklığında kararlı olmasına rağmen, ışık, nem ve sıcaklık maruziyetinde yapısında bozulma gerçekleşmektedir [70].

TC'nin pH'a bağlı etkileşimleri, ilacın biyoyararlanımını, etkinliğini ve stabilitesini etkilemektedir. Farklı pH koşullarında TC'nin farklı protonasyon durumları ve metal iyonları ile kompleks oluşturma eğilimleri, klinik kullanım sırasında dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir [71]. Bu nedenle, TC'nin uygun pH aralığında kullanılması, ilacın maksimum etkinliğini sağlamak için kritik öneme sahiptir.

TC antibiyotiğinin pH'a bağlı etkileşimi, molekülün kimyasal yapısındaki çeşitli asidik ve bazik gruplar nedeniyle önemlidir. TC, amfoterik bir bileşiktir, yani hem asidik hem de bazik karakterler gösterebilmektedir. Bu özellik, farklı pH aralıklarında farklı protonasyon ve deprotonasyon durumlarına sahip olmasına neden olmaktadır. TC'nin pK_a değerleri bu etkileşimleri anlamak için kritik öneme sahiptir [72].

Tetrasiklinin üç ana pK_a değeri vardır; $pK_{a1}=3,3$ (C_1 karboksil grubu), $pK_{a2}=7,7$ (C_3 fenolik -OH grubu), $pK_{a3}=9,7$ (C_4 dimetilamino grubu). Bu pK_a değerleri, tetrasiklinin pH'a bağlı olarak nasıl davranacağını ve hangi formda bulunacağını belirlemektedir [73]. $pH < pK_{a1}$ iken TC'nin karboksil grubu (C_1) protonlanmış halde ($-\text{COOH}$) bulunmaktadır. Molekülün genel yükü pozitif olmaktadır. Bu durumda TC'nin çözünürlüğü düşük olabilmektedir ve mide gibi asidik ortamlarda farklı biyoyararlanım gösterebilmektedir. $pH \approx pK_{a2}$ iken fenolik -OH grubu (C_3) ve karboksil grubu (C_1) arasında bir denge mevcuttur. Bu pH aralığında TC molekülü, hem protonlanmış hem de deprotonlanmış formlar arasında bir denge halinde bulunmaktadır. Bu pH aralığı, kan plazması gibi nötral ortamları temsil etmektedir ve TC'nin optimal çözünürlük ve biyoyararlanım gösterdiği pH aralığı olarak değerlendirilmektedir. $pH > pK_{a3}$ iken dimetilamino grubu (C_4) deprotonlanmış ($-\text{NH}_2$) halde bulunmaktadır. Molekülün genel yükü

negatif olup, bu pH aralığında TC'nin, çözünürlüğü artış gösterebilmektedir [74], [75]. Ancak TC'nin bu formda metal iyonları ile kompleks oluşturma eğilimi artabilmektedir. Bu eğilim de TC'nin biyoyararlanımını ve aktivitesini etkileyebilmektedir.



Şekil 4.1. Tetrasiklin molekül yapısı [76].

Şekil 4.1'de tetrasiklin antibiyotikinin moleküler yapısı gösterilmiştir [76]. Tetrasiklin molekülü üzerinde çeşitli pozisyonlarda hidroksil grupları bulunur (örneğin, C₅, C₆, C_{12a}), bu da kimyasal reaktivitesinde büyük rol oynamaktadır. C₄ pozisyonunda dimetilamino grubu bulunur, bu grup molekülün antibakteriyel aktivitesine katkıda bulunmaktadır [77].

Molekülün yapısında geniş bir konjugasyon sistemi bulunur, bu da UV/vis spektroskopisinde belirgin absorpsiyon bantları (~360 nm) sağlamaktadır. TC, metal iyonları (örneğin, Ca²⁺, Mg²⁺) ile kompleks oluşturabilir, bu da biyoyararlanımını ve etkinliğini geliştirebilmektedir [78].

Farmasötik açıdan, oral yoldan alındığında mide ve bağırsak ortamında orta düzeyde emilim gerçekleşir ve gıda ve süt ürünleri emilimi azaltabilmektedir [77]. Vücut dokularında, özellikle karaciğer, böbrekler, prostat ve akciğerde yüksek konsantrasyonlara ulaşarak dağıtılabilmektedir. Karaciğerde sınırlı oranda metabolize edilebilmektedir. Metabolize olmayan TC, hem böbrekler yoluyla idrarla hem de safra yoluyla dışkı ile atılabilmektedir. Yarı ömrü genellikle 6-11 saat arasında değişim göstermektedir.

Tetrasiklin antibiyotigi, kimyasal yapısının ve fiziksel özelliklerinin bir sonucu olarak geniş bir etki spektrumuna sahiptir ve çeşitli enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, cilt enfeksiyonları, Lyme hastalığı,

akne vulgaris ve bazı cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar gibi çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır [79]. Gastrointestinal rahatsızlıklar, fotosensitivite, dişlerde ve kemiklerde renk değişikliği, böbrek toksisitesi ve nadiren hepatotoksiste gibi endikasyonlara sebebiyet verebilmektedir [80]. TC'nin yaygın yan etkileri Tablo 4.1'de listelenmiştir.

Tablo 4.1. TC kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilecek yan etkiler [25], [79], [80].

	Yan etkiler	Açıklama
Gastrointestinal Yan Etkiler	Bulantı ve Kusma	Mide rahatsızlığına neden olabilir, bu da bulantı ve kusma ile sonuçlanabilmektedir.
	Diyare	Bağırsak florasını etkileyerek diyareye yol açabilmektedir
	Mide Ağrısı ve Kramplar	Özellikle yüksek dozlarda mide ağrısı ve kramp görülebilmektedir.
	Dispepsi	Sindirim sistemi rahatsızlıkları, hazımsızlık ve mide yanması gibi belirtiler görülebilmektedir.
Cilt ve Fototoksiste	Fotosensitivite	Cildin güneş ışığına duyarlılığını artırabilir, bu da kolayca güneş yanığına neden olabilmektedir.
	Cilt Döküntüleri ve Kaşıntı	Alerjik reaksiyonlar cilt döküntülerine, kaşıntıya ve kurdeşene yol açabilmektedir.
	Diş Renklenmesi	Çocuklarda kullanımı, dişlerde kalıcı sarı veya kahverengi renklenmelere yol açabilmektedir. Bu nedenle, genellikle 8 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamaktadır.
Diş ve Kemik Yan Etkileri	Kemik Gelişimi Üzerinde Etkiler	Çocuklarda uzun süreli kullanım, kemik gelişimi üzerinde olumsuz etkiler yaratabilmektedir.
	Karaciğer Toksisitesi	Özellikle yüksek dozlarda veya uzun süreli kullanımlarda karaciğer hasarı riski artmaktadır.
	Böbrek Toksisitesi	Böbrek fonksiyonlarında bozulma, özellikle böbrek hastalığı olan kişilerde önemli bir risk faktörüdür.
Hepatotoksiste ve Nefrotoksiste	Candida Enfeksiyonları	Vajinal veya oral kandidiyazis gibi mantar enfeksiyonlarına yol açabilmektedir.
	Hematolojik Etkiler	Nadiren, kan hücreleri üzerinde olumsuz etkilere neden olabilmektedir; anemi veya trombositopeni gibi.
	Alerjik Reaksiyonlar	Kurdeşen, anjiyoödem ve anafilaksi gibi ciddi alerjik reaksiyonlar nadir de olsa görülebilmektedir.
	Kulak Çınlaması ve Baş Dönmesi	Ototoksisteye bağlı olarak kulak çınlaması (tinnitus) ve baş dönmesi (vertigo) gibi belirtiler ortaya çıkabilmektedir.
Diğer Yan Etkiler		

4.2.2. Kontrollü salım sistemlerinde tetrasiklin

Tetrasiklinin kontrollü salım sistemleri, antibiyotiğin etkinliğini artırmak ve yan etkilerini azaltmak için büyük bir potansiyele sahiptir. Kontrollü salım sistemleri, ilacın belirli bir süre boyunca sabit bir hızla salınmasını sağlamaktadır, bu da ilacın kan seviyelerindeki dalgalanmaları minimize eder ve etkinliğini arttırmaktadır [81]. Tetrasiklinin kontrollü salım sistemlerindeki gelişmeler, terapötik kullanımını optimize etmek ve daha etkili tedavi yöntemleri geliştirmek için laboratuvar ve klinik çalışmalarda yoğun olarak incelenmektedir. Özellikle biyobozunur polimerler, nano-taşıyıcı sistemler ve hidrojeller üzerine yapılan çalışmalar, bu antibiyotiğin salım profilini optimize etmek için önemli ilerlemeler sağlamıştır [82], [83]. Bu alandaki araştırmalar, tetrasiklinin etkinliğini ve güvenliğini artırmayı hedeflemektedir.

Mikro- ve Nano-taşıyıcı Sistemler:

Mikrokapsüller ve mikropartiküller: Tetrasiklin, biyobozunur polimerlerle kaplanarak mikrokapsül veya mikropartikül formunda hazırlanmaktadır. Bu sistemler, ilacın kontrollü ve yavaş salımını sağlamaktadır. Polimerler arasında polilaktik asit (PLA) [84], poliglikolik asit (PGA) ve bunların kopolimerleri (PLGA) [85] yaygın olarak tercih edilmektedir.

Nanopartiküller: Tetrasiklin, nano boyutlu partiküller içine yüklenebilmektedir. Nanopartiküller, yüksek yüzey alanı ve yüzey modifikasyon imkânı ile ilacın hedef bölgelere yönlendirilmesini sağlamaktadır. Bu da antibiyotiğin etkinliğini arttırmaktadır ve yan etkilerini azaltmaktadır [86].

Hidrojeller:

Termojeller: Tetrasiklin türevi antibiyotikler, termal duyarlı polimerlerden oluşan hidrojeller içine yüklenebilmektedir [87]. Bu hidrojel yapıya katılanmış antibiyotik sistemi, vücut sıcaklığında jelleşerek ilacın yavaş ve kontrollü salımını desteklemektedir.

pH duyarlı hidrojeller: Bu hidrojeller, çevresel pH değişikliklerine duyarlıdır ve özellikle mide-bağırsak sisteminde belirli pH seviyelerinde tetrasiklinin salımını kontrol etmektedir [88].

Lipozomlar ve Niosomlar:

Lipozomlar: Bu sistemde TC, fosfolipid çift tabaka içine kapsüllenmektedir. Lipozomlar, ilacın biyoyararlanımını artırır ve hedefe yönelik ilaç taşıma kapasitesini iyileştirmektedir [89].

Niosomlar: Non-iyonik yüzey aktif maddelerden oluşan vesiküller, tetrasiklinin salımını kontrol etmek için kullanılmaktadır [90].

İmplant edilebilir sistemler:

Polimerik implantlar: Tetrasiklin, biyobozunur polimerlerden yapılan implantlara yüklenebilmektedir. Bu implantlar, belirli bir süre boyunca sabit hızla ilaç salımı sağlamaktadır [91].

Mikroçip tabanlı sistemler: Gelişen teknolojilerle birlikte, mikroçip tabanlı sistemler tetrasiklinin kontrollü salımını sağlamak için kullanılmaktadır. Bu sistemler, elektronik olarak kontrol edilen mikro rezervuarlar içermektedir [92].



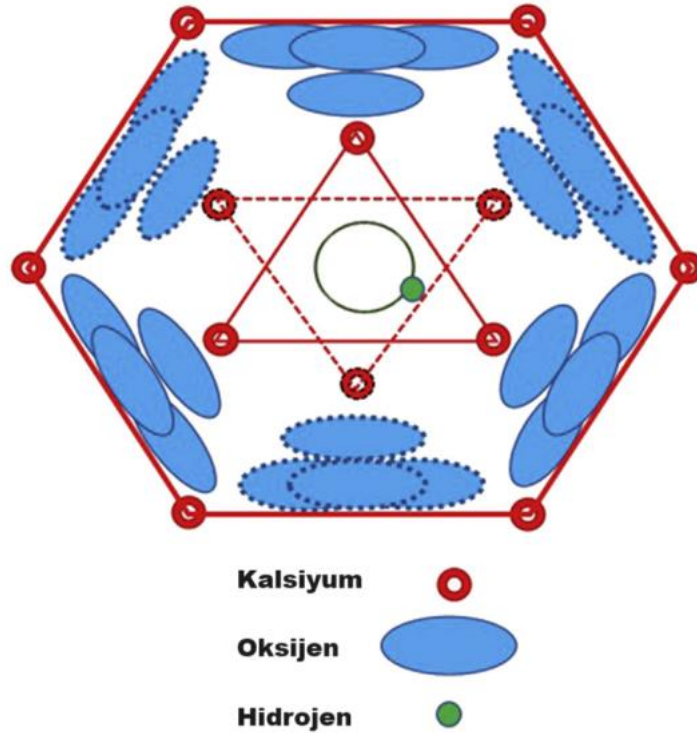
5. HİDROKSİAPATİT

5.1. Hidroksiapatit Özellikleri

Hidroksiapatit (HAp), kemik ağırlığının yaklaşık %50'sini oluşturan kalsiyum apatitin doğal olarak oluşan bir mineral formudur [93], [94]. Tıpta ve diş hekimliğinde biyoseramik olarak kullanılan en yaygın apatitlerden biri, in vivo biyoaktivite ve osteokondüktif özelliklerinden dolayı hidroksiapatittir. Hidroksiapatit (HAp, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), kemik ve diş kütlelerinin yaklaşık %70'ini oluşturan bir kalsiyum hidroksi-fosfattır ve biyomedikal uygulamalar için öne çıkan bir malzemedir [95].

5.1.1. Yapısal özellikleri

Stokiyometrik bir HAp, P21/b uzay grubuna sahip monoklinik geometriye sahiptir [96] ve P63/m uzay grubundan altıgen sisteme sahip HAp, stokiyometriden çok az sapma göstermektedir. Sentetik sentez yöntemlerin çoğu hafif stokiyometri dışı ve dolayısıyla altıgen bir yapı oluşturmaktadır. Şekil 5.1, altıgen HAp'nın birim hücrenin taslağını temsil etmektedir. Kalsiyum iyonlarının iki farklı pozisyonundan bahsedilmektedir, bunlar Ca(I) ve Ca(II) pozisyonlarını ifade etmektedir. Fosfor atomları, oksijen atomlarının kapladığı alan tarafından gizlendikleri için şekilde gösterilmemiştir.



Şekil 5.1. Hidroksiapatit birim hücrenin şematik gösterimi [97].

Genel olarak, altıgen yapıyı oluşturmak için 18 iyon birbirine yakın şekilde paketlenmiştir. Her altıgen köşede, bir kalsiyum iyonu 3 altıgenle çevrelenmiştir. 3 altıgenle paylaşılan 12 kalsiyum iyonu = altıgen başına 4 kalsiyum iyonu şeklindedir. Her birim hücrenin merkezinde bir hidroksil iyonu bulunmaktadır, bu da birim hücre başına iki hidroksil yapmaktadır. Merkezdeki hidroksil grubu, bir halka oluşturan altıgen başına üç kalsiyum iyonu (yani altı kalsiyum iyonu) ile çevrilidir. HAp'ın birçok özelliğinden sorumlu olan bu halkalar nedeniyle yapı boyunca bir çapraz bağ oluşmaktadır. İki altıgen arasındaki boşluklar, birim hücre başına üç fosfat tetrahedra ile dolmuştur. HAp'taki iyonlar, bu kristal yapının doğal çok yönlülüğü nedeniyle biyolojik olarak faydalı iyonlarla ikame edilebilmektedir. İkameler, kalsiyum, fosfat ve/veya hidroksil iyonlarının ikamelerine bağlı olarak hem katyonik hem de anyonik olabilmektedir [98].

5.1.2. Fiziksel, termal ve mekanik özellikleri

HAp'ın fiziksel özellikleri, sentezlendiği yöntemin kaynağına büyük ölçüde bağlıdır. Laboratuarda sentezlenen HAp, düşük kristallik ve yüksek yüzey alanı gösterir ve kullanılan işleme yöntemine bağlı olarak yüksek gözenekliliğe sahip olabilmektedir. Doğal HAp genellikle kemiklerin daha yüksek sıcaklıklarda (yaklaşık 800 °C) ısıtılmasıyla elde edilir ve bu da yüksek oranda kristalli HAp eldesi sağlamaktadır [99]. HAp'ın gözenekliliği ve ıslanabilirliği, onu ilaç yükleme prosesleri için uygun hale getirmektedir. En kararlı kalsiyum fosfat tuzu Ca:P molar oranı 1,67 iken elde edilmektedir ve bu sistem pH:10 veya üzerinde çökme göstermektedir. Ancak biyolojik ve sentetik apatit, ikameler nedeniyle ideal stokiometrik orandan farklı olabilmektedir.

HAp genellikle granüller veya gözenekli yapılar şeklinde yerleştirilmektedir. Ancak, kullanımını sınırlayan mekanik özellikleri nedeniyle yük taşıyan bir yapı olarak kullanılmamaktadır [100]. HAp kılcal liflerinin veya fiberlerinin biyoyumluluktan ödün vermeden iyi mekanik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir [101], ancak HAp kılcal lifleri sinterlemeden sonra kaybolduğu için termal stabiliteye sahip değildir. HAp'ın mekanik özelliklerini geliştirmenin başka bir etkili yolu da nano boyutlu HAp'ın üretimidir. Nano boyutlu seramikler, mikro boyutlu seramiklerle karşılaştırıldığında görünüşte daha yüksek mekanik özelliklere sahiptir [102]. HAp'ın mekanik özelliklerini geliştirmenin bir başka yolu, polimer ve çapraz bağlama maddeleri ile kompozitler yapmaktır. İkbal ve diğ. dondurarak kurutma tekniği kullanarak kitosan/HAp sünger benzeri yapılar sentezledi ve çapraz bağlayıcı olarak hidroksi propil metil selüloz kullanmışlardır [103]. Sentezlenen sünger kompozitler, iyi

hücre desteği ve olumlu bozunabilirlik dahil olmak üzere daha iyi sıkıştırma mukavemeti ve elastikiyet sergilemişlerdir. Gözenekli matrisin mimarisi de mukavemetinin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır [104], [105]. Mukavemet, özellikle yük taşıyan kemiğin değiştirilmesi için kullanılan iskeleler için çok önemli bir özelliktir. Bu nedenle iskelelerin dikkatli bir şekilde tasarlanması önemlidir [106], [107].

5.1.3. Biyolojik özellikleri

Kemik büyümesini uyarma ve geçici kemik yapısı olarak hareket etme yeteneğine sahip sentetik kemik greftine klinik bir ihtiyaç vardır. Fizyolojik dokular, implantın canlı sistemdeki kaderini belirleyen implante edilmiş materyallerle etkileşime girmektedir. Kemik-implant arayüzü gevşerse bir implant başarısız olabilmektedir. Aksine, kemik ve implantın yakın teması ve implantın çevredeki kemikle kimyasal etkileşimi, başarılı bir implantasyon için umut verici olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, herhangi bir biyomateryalin canlı organizma veya doku kültüründeki performansı açısından değerlendirilmesi, gelecekte biyomateryalin herhangi bir yanlış davranışının önlenmesi açısından önemlidir [108]. HAp hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda iyi tolere edilen bir materyal olarak değerlendirilmektedir.

5.2. Hidroksiapatitin Uygulama Alanları

5.2.1. İlaç taşıyıcı

HAp, klinik uygulamalar için uygun dağıtım malzemesi olarak araştırmalarda değerlendirilmiştir. HAp, iyi performans sergileyen yığın malzemenin birbirine bağlanan gözenekliliği, iyi biyouyumluluk, mekanik kuvvete karşı direnç ve sürekli salım kapasitesi gibi özellikleri nedeniyle özellikle ilgi çeken bir malzeme olarak öne çıkmaktadır. Araştırmacılar, immünoadjüvan tedavi, ilaç dağıtımı ve gen/siRNA taşınması gibi farklı klinik uygulamalar için HAp partiküllerini araştırmaktadır. HAp'ın terapötik ilaç/antijen/protein taşıyıcı olarak kullanılması, yavaş salım hızı ile birlikte aktif maddenin bozulmadan korunmasını sağlamaktadır [109]–[113]. Barroug ve Glimcher sisplatinin in vitro adsorpsiyon ve desorpsiyon kinetiğini bildirmişlerdir. HAp partikülleri, ortam koşullarında 40 saat boyunca sisplatinin ile yüklenmiştir. 102 saat sonunda toplam adsorbe edilen sisplatinin yalnızca %33'ü salınmıştır. Genişletilmiş çalışmalar ile 14 gün sonunda ilacın %58'inin salınabildiği raporlanmıştır [113].

5.2.2. Biyogörüntüleme

Biyogörüntüleme, biyolojik sistemlerin gerçek zamanlı görselleştirme yoluyla invazif olmayan bir şekilde izlendiği bir süreçtir. Floresan boyalar ve diğer organik bileşikler biyogörüntüleme için kullanılmaktadır. Daha iyi bir performans için, örneğin biyogörüntüleme malzemesinin bir boya ile kapsüllenmesi önemlidir [114]. Kapsülasyon sistemi, boyayı in vitro olarak hedefine ulaşana kadar koruyabilir. HAp ilaç taşıma özelliğinin yanı sıra biyogörüntüleme moleküllerini taşımak için de kullanılmaktadır. Tipik sentez koşulları altında amorf HAp'ın oluşumu, organik floroforlar veya diğer düşük molekül ağırlıklı moleküller gibi bileşenlerin yapıya dahil edilmesine izin vermektedir [1], [115].

Morgan ve diğ. nanoHAp'ın (20-30 nm tanecik boyutuna sahip) sentezlenebileceğini ve bir dizi floresan boyayla yüklenebileceğini bildirmiştir. Çalışmada, nano HAp yapısına kapsüllemek üzere Cascade Blue, Cy3 Amidite, Rhodamine WT, fluorescein sodyum tuzu ve 10-(3-sülfopropil) akridinyum betain (SAB) kullanılmıştır. Serbest ve kapsüllenmiş boyalar için floresans kuantum verimliliğinde sırasıyla 0,045'ten 0,202'ye yaklaşık olarak dört kat artış gözlemlendiği raporlanmıştır [114]. Biyogörüntüleme amaçlı nano HAp'tan yararlanmanın bir diğer önemli yolu da radyoizotopların nano HAp ile konjugasyonudur. Etilen diamin tetrametilen fosfat, ¹⁵³Sm'ye ve kemik veya HAp'a yüksek ilgi göstermiştir ve bu nedenle hem biyogörüntüleme hem de radyoterapi işlemleri için etilen-diamintetrametilen fosfonat ligandları ile radyoizotoplarla konjuge edilmiş nano HAp'ın geliştirilmesi için potansiyel oluşturmuştur [116].

5.2.3. Ticari ürünler

Ortopedi ve diş hekimliği uygulamaları için farklı ticari isimler altında çok sayıda biyoseramik ve kalsiyum fosfat bazlı biyomalzeme mevcuttur [117]. Örneğin, diş değiştirme, çene kemiği güçlendirme ve çene-yüz rekonstrüksiyonu için yoğun ve gözenekli formda yığın malzemeler bulunmaktadır [118]. Diğer uygulamalar arasında kemik kusurlarının onarımı [119], [120], omurga füzyonu [121], [122], orbital implantlar [123]–[126] yer almaktadır.

5.3. Hidroksiapatit Sentez Yöntemleri

Günümüzde araştırmalar, gelişmiş biyoyumluluk ve çevre dostu metodlar ile yüksek kalitede HAp'ın geliştirilmesine odaklanmaktadır [127], [128]. HAp üretimi için farklı yöntemler kullanılmaktadır, örneğin hidrotermal [129], [130], kimyasal çöktürme [131]–[133], sol-jel

[134] gibi. Kimyasal çöktürme uygun maliyetli, daha az yan ürün oluşturan, kolay uygulanması ve kontrol edilebilir parçacık boyutuna sahip olmasıyla öne çıkmaktadır.

5.3.1. Hidrotermal sentez

Standart kimyasal reaksiyonlarda, reaktörün sıcaklığı en fazla çözücünün kaynama noktasına kadar yükseltilebilir ve bu noktada reaksiyon sistemi reflüks ile ayarlanabilmektedir. Ancak iç basınç artırılırsa, çözücünün sıcaklığı tıpkı düdüklü tencere gibi kapalı bir kapta kaynama noktasının üzerine çıkarılabilmektedir [135], [136]. Seramik solleri, genellikle bir asit veya alkali varlığında, yüksek basınç ve sıcaklık altında toplu bir termal işlem sırasında kimyasal reaksiyonla elde edilmektedir. Bununla birlikte, kimyasal reaksiyon üzerinde katalitik etkiye sahip olmalarına rağmen asit veya alkaliye her zaman ihtiyaç duyulmamaktadır [135], [137]. Hidrotermal proses, metal oksitler, fosfatlar ve HAp gibi farklı ürünlerin sentezi için kullanılmıştır [138]–[140]. Guo ve Xiao, toplu hidrotermal prosesi kullanarak HAp sentezini bildirmişlerdir [140]. Kalsiyum nitrat, kalsiyum hidroksit veya kalsiyum karbonat, kalsiyum kaynağı olarak kullanılabilirken fosfat, fosforik asit, amonyum hidrojen fosfat, sodyum dihidrojen fosfat veya kalsiyum hidrojen fosfattan elde edilebilmektedir. Kalsiyum ve fosfat kaynağı çözeltileri karıştırılarak kapalı bir kaba konulmuştur. İyi tanımlanmış, kristal yapılı ve saf HAp, hidrotermal işlemle elde edilebilmektedir, ancak HAp parçacıklarının kristallliği ve morfolojisi, bu tip sentez sırasında pH'a, basınca, sıcaklığa ve proses süresine bağlıdır. Proses sıcaklığı 90-150 °C arasında rapor edilirken, proses süresi 2-24 saat arasında rapor edilmiştir [141]–[144].

5.3.2. Sol-jel tekniği ile sentez

Sol-jel, bir reaktantın veya reaktanlar karışımının hidrolize edildiği ve nihai ürüne dönüşmeden önce sırasıyla bir çözelti halinden ve bir jel halinden geçirildiği bir tekniktir. Bu teknik, metal oksitlerin, camın ve seramiklerin sentezlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Sol jel işlemi bir dizi ayrı adımla açıklanabilmektedir. İlk aşamada, alkoksit veya metal öncülünün kararlı çözeltisinden sol oluşturulmaktadır. İkinci aşamada, polikondensasyon veya polyesterleştirme yoluyla oksit veya alkol köprüsü ağı nedeniyle çözeltinin viskozitesini artıran bir jel oluşturulmaktadır. Üçüncü adım reaktanların katılaşmasını sağlamaktadır; bu adıma aynı zamanda yaşlanma (aging) da denmektedir. Yaşlandırmanın ardından kurutma ve dehidrasyon gerçekleştirilir. Son aşamada ürün yüksek sıcaklıkta işlenmektedir (>800 °C) [135]. Sol-jel aynı zamanda doğal HAp'ı taklit edecek şekilde implantlar üzerinde kaplama şeklinde düzensiz yüzeyler üretmek için de uygun bir yöntemdir. HAp parçacıkları da bu yöntem kullanılarak

üretilebilmektedir. Sol-jel reaksiyonu sırasında hidroliz, yoğunlaşma ve agregasyon eş zamanlı olarak gerçekleşmektedir, bu da sol jelin kimyasını çok karmaşık hale getirir, bu nedenle tekrarlanabilirlik ve parçacık morfolojisi üzerinde kontrol zordur. Ayrıca amorf ürünün ısı işlemleri parçacık morfolojisini değiştirir, kristallliği değiştirir ve topaklaşmaya neden olmaktadır [145].

5.3.3. Birlikte çöktürme tekniği ile sentez

Birlikte çöktürme, iki veya ikiden fazla bileşiğin bir çözücü içinde aynı anda çöktürüldüğü bir süreçtir. Birlikte çöktürme genellikle bir çözeltideki partiküllerin çekirdeklenmesi, büyümesi ve topaklanmasını içeren aşırı doyumluğun bir sonucudur. Birlikte çöktürmenin en önemli kısmı, Ostwald olgunlaşması ve agregasyon gibi ikincil süreçlerin başlamasından sonra partikül oluşumunun başlangıcı olan çekirdeklenmedir.

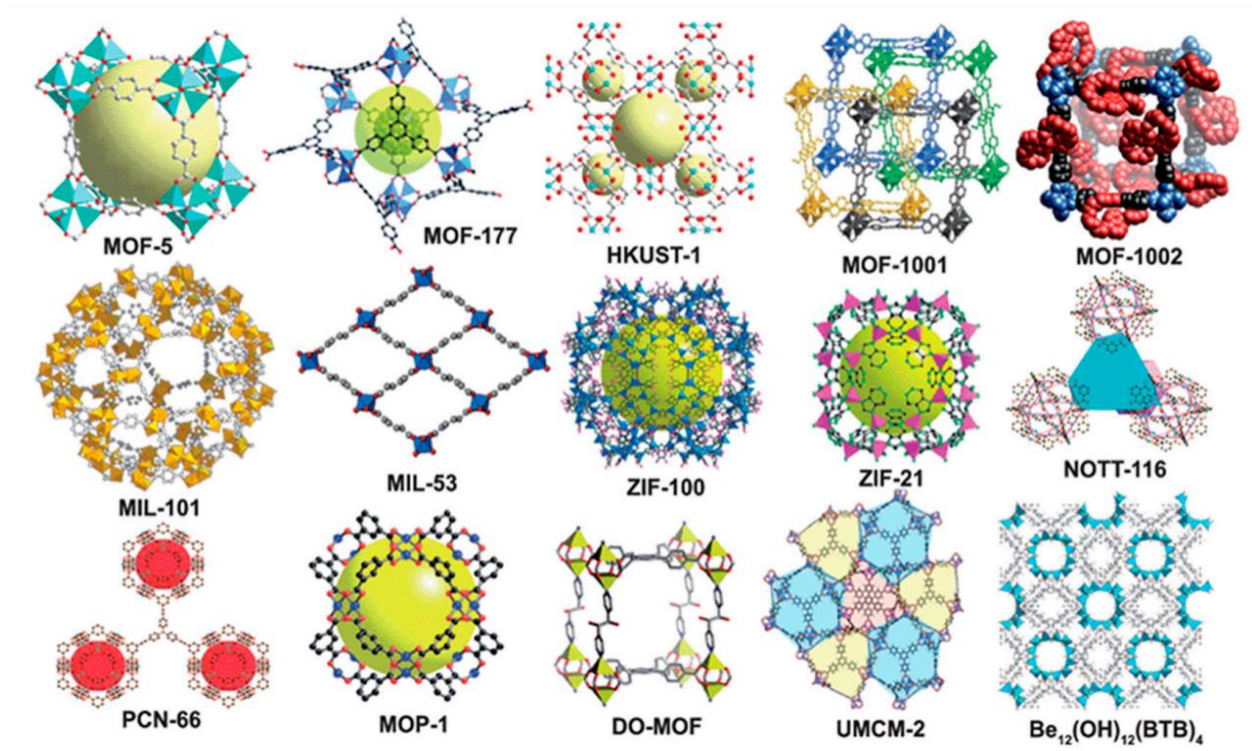
Bu ikincil süreçler partiküllerin boyut morfolojisinin belirlenmesinden sorumludur. Partikül boyutu dağılımı, morfolojisi ve partikül boyutları, reaktan ekleme hızı ve karıştırma gibi reaksiyon koşullarına bağlıdır. Çekirdeklenme oranı partikül boyutuyla ters orantılıdır. Genellikle, çözünebilir kalsiyum ve fosfor tuzları, stokiometrik orana ulaşmak için uygun yaşlandırmaya ihtiyaç duyan zayıf kristalli HA ile sonuçlanmak üzere bir baz ilavesiyle birlikte çöktürülmektedir [135].

Genel olarak kalsiyum iyonlarının kaynakları kalsiyum nitrat, kalsiyum hidroksit ve kalsiyum klorürdür. Fosfat iyonları için genellikle diamonyum hidrojen fosfat, fosforik asit, potasyum hidrojen fosfat ve diamonyum hidrojen fosfat kullanılmaktadır [146]–[149].

Amorf çökelti, kalsiyum ve fosfat iyonlarının ani reaksiyonuyla üretilmektedir. Normalde tuzlar, pH'ları 10-11 arasında tutularak 2 saat boyunca birlikte karıştırılmaktadır. Reaksiyon sisteminin pH'ının, Ca:P molar oranıyla karşılaştırıldığında elde edilen kalsiyum fosfatın stokiometrisi ve termal stabilitesinin belirlenmesinde daha baskın olduğu sıklıkla gözlemlenmiştir. Başlangıçtaki çökelti süspansiyonu daha sonra uygun stokiometrik kalsiyum ve fosfat oranına ulaşmak için bir güne kadar yaşlandırma prosesine tabii tutulmaktadır. Sıcaklık 95°C'ye çıkarılarak süreç hızlandırılabilir [150]–[153]. Birlikte çöktürme sentezi sırasında topaklaşma, homojen ilerlememe sorunları, hızlı karıştırma ve kontrollü reaktan ekleme prosedürleri ile önlenmektedir. Ayrıca reaksiyon ortamının pH'ı HAp'ın stokiometrisinin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. pH'ın sıkı kontrolü önem arz etmektedir, çünkü stokiometrik HAp yalnızca pH:10'un üzerinde elde edilmektedir [150].

6. METAL-ORGANİK KAFESLER

Son 50 yılda, zeolitlerden koordinasyon polimerlerine ve metal organik kafeslere (MOF'lar) kadar gözenekli malzemeler büyük ilgi görmüştür. Yaghi ve arkadaşları tarafından tanımlanan MOF'lar, metal iyonları ile organik bağlayıcılar veya köprü ligandlar arasındaki koordinatif bağlardan oluşan gözenekli yapılardır [154]. MOF'lar veya koordinasyon ağları, kendiliğinden birleşen organik ligandlar/bağlayıcılar ve metal merkez noktaları tarafından oluşturulan yeni nesil hibrit malzeme sınıfı olarak bilinmektedir. Literatürde yaygın olarak bulunan çeşitli MOF yapılar Şekil 6.1'de sunulmuştur [155].



Şekil 6.1. Metal-organik kafes yapıları [155].

MOF sistemler, yinelenen bir yapıyı sentezlemek için bağlayıcının kollarına bağlanan kafes şeklindeki düğümler gibi davranan metal iyonlarını içermektedir. MOF'lar içi boş doğaları nedeniyle devasa bir iç yüzey alanına sahiptirler [156], [157]. Amorf, kübik ve altıgen küresel gibi çeşitli şekilli MOF yapılar hakkında çok sayıda çalışma raporlanmıştır [158], [159].

MOF'lar içi boş yapılarından dolayı oldukça geniş iç yüzey alanına sahiptir. Son yıllarda adsorban malzemeler, zeolitler ve MOF'lar, enerji, sensör, ilaç depolama ve gaz depolama dahil olmak üzere çeşitli uygulamalar için kimya bilimlerinde önemli ölçüde dikkate alınmıştır [160]. MOF'ların, alıcı parçacıkların bir kütle yapısı içinde dağılmasına izin veren gözenekliliği üstün

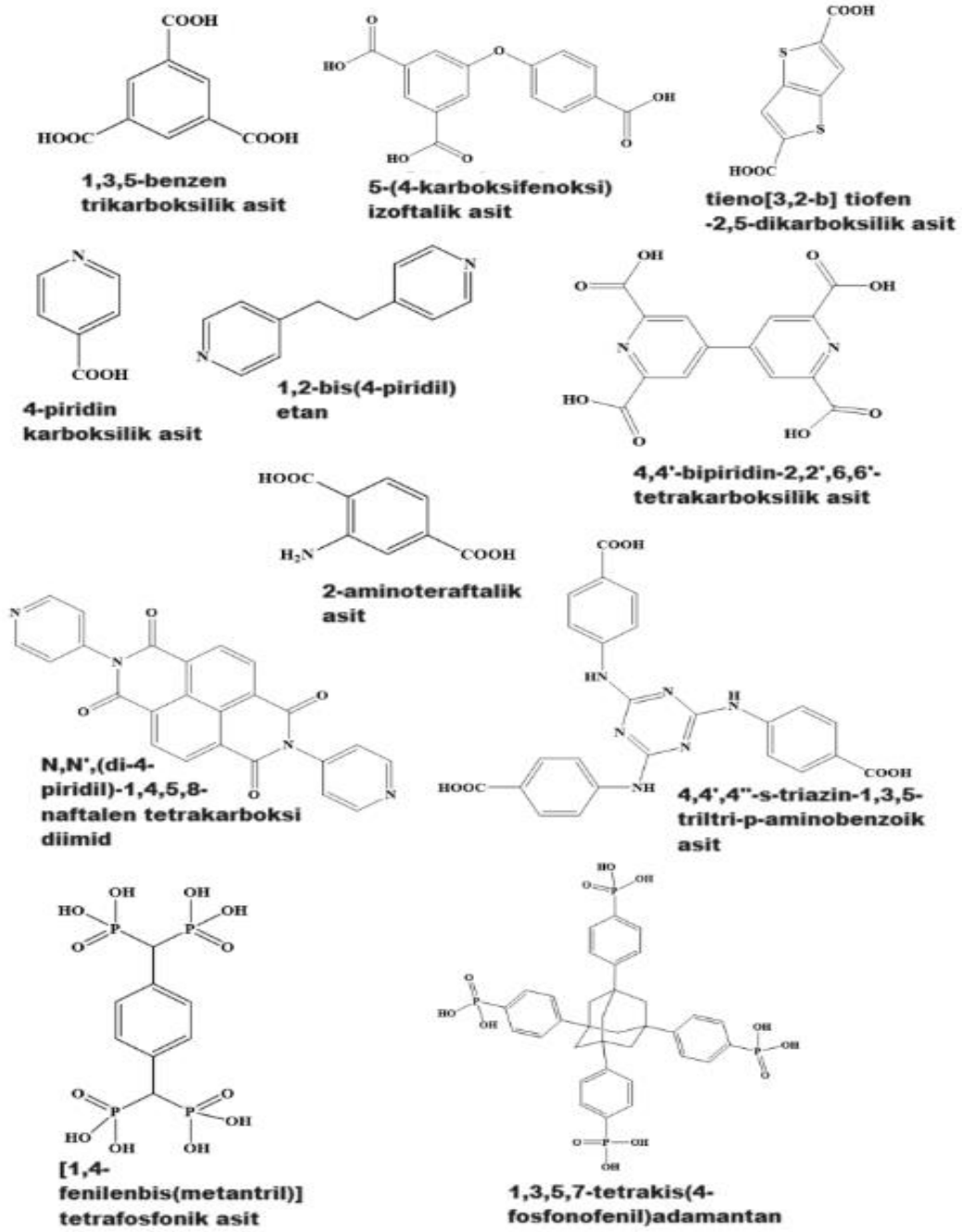
özelliklere sahip bir yönüdür. MOF üretim adımları, spesifik özelliklere sahip malzemeler oluşturmak için geniş yapısal çeşitlilik sunan esnek bir tasarıma sahiptir [161].

6.1. MOF'ların Yapısal Özellikleri

MOF'lar, bir metal iyonunun koordinasyonu ile organik bağlayıcılarla sağlamlaştırılması yoluyla inşa edilmektedir. Yüksek gözenekliliğin baskın özellikte olduğu kafes yapısı, büyük bir gözenek hacmi ve geniş yüzey alanı sunan katlanmamış kafesler oluşturmaya olanak sağlamaktadır. Geçirgenlik, muazzam bir depolama alanı ve sayısız adsorpsiyon mevkisi sunan genişletilmiş organik birimlerden meydana gelmektedir. Ayrıca MOF'lar, gözenek yapılarını yöntemsel olarak çeşitlendirme ve işlevselleştirme potansiyeli de taşımaktadır [162].

MOF'lar hem organik hem de inorganik bileşenlerden oluşan hibrit yapılardır. Organik bileşenler (köprü ligandları/bağlayıcılar), Şekil 6.2'de gösterildiği gibi bir karboksilik asidin eşlenik bazını veya organofosfor bileşikler, sülfonik asit tuzları ve heterosiklik bileşikler gibi anyonları içermektedir [157]. İnorganik elementler, ikincil yapı birimleri (SBU'lar) olarak adlandırılan metal iyonları veya kümelerdir.

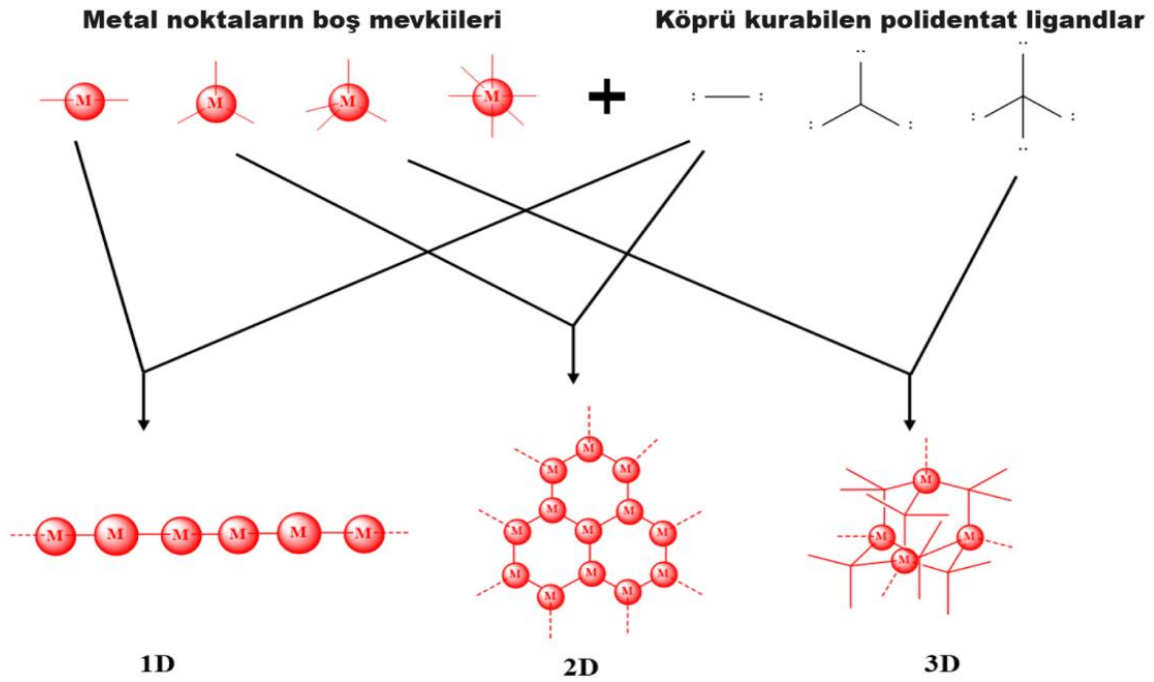
Ayrıca benzen veya trifenilen türevli ligandlarla tasarlanan ve N, O veya S donör atomlarından oluşan MOF'lar, çerçevelerdeki metallere bağlanabilmektedir [163]. Oluşturulan çerçeveler, aktif ve genişlemiş yüzey alanına sahip π -konjuge yapılar oluşturmaktadır. Ek olarak, yüksek konjugasyon ve delokalize π -bağı, MOF'ların elektrokimyasal tespit özelliklerini geliştiren elektron taşınmasına yardımcı olmaktadır [164].



Şekil 6.2. MOF'ların hazırlanması için kullanılan bağlayıcı organik moleküller [157].

MOF'ların geometrisi, inorganik bileşenlerin (metal iyonları) analitik geometrisi ve organik fonksiyonel grup karakterinin spesifik bağlanması aracılığıyla gerçekleşmektedir. MOF'ların Şekil 6.3'te gösterildiği gibi üç noktalı üçgenler, dört noktalı kare çarklar, altı noktalı trigonal prizmalar ve altı noktalı oktahedronlar dahil olmak üzere çeşitli şekiller içerdiği gösterilmiştir. Temel düzeyde, organik bağlayıcı (ditopik, tritopik, tetratopik veya multitopik ligandlar) metal

iyonuna birden fazla kararsız veya boş pozisyon aracılığıyla yanıt verir. Nihai kafes sistemi hem metal iyonu hem de birincil yapı birimi (PBU) aracılığıyla yönetilerek oluşmaktadır [165].



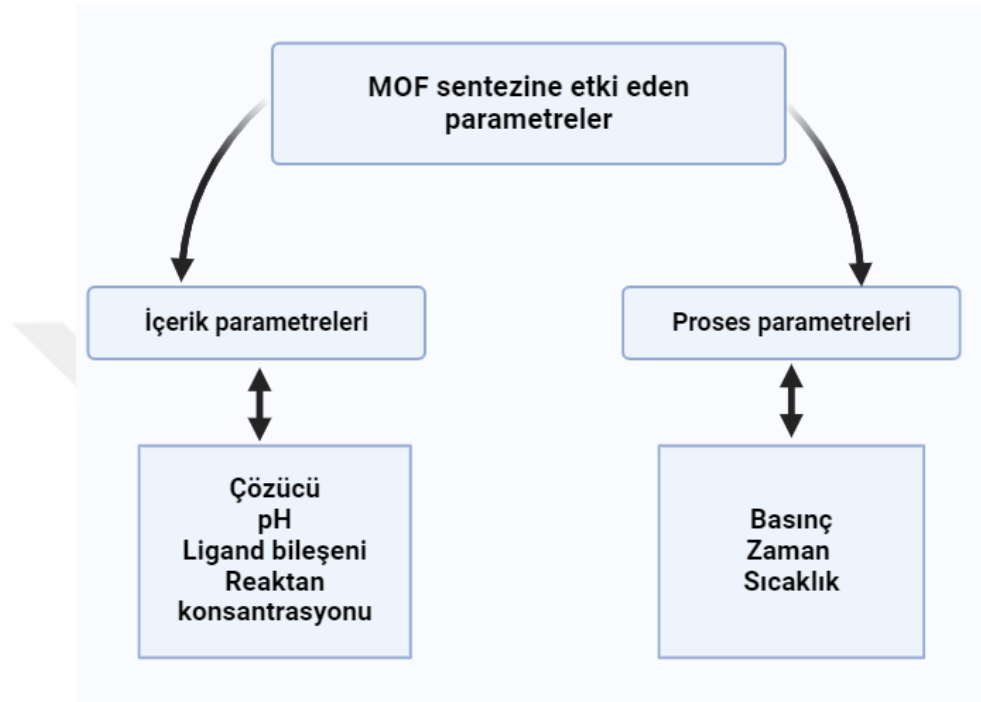
Şekil 6.3. Farklı metal düğümleri ve köprü ligandlarından meydana gelen MOF yapılar [165].

Ek olarak, biyouyumluluk, biyobozunurluk, stabilite, yüksek ilaç yüklemesi ve kontrol edilebilir ilaç salım kinetiği, bu gözenekli malzemelere ilaç dağıtımı için potansiyel bir platform olarak kullanılma konusunda benzersiz bir yetenek kazandıran diğer öne çıkan özelliklerdir [166]. MOF'ların geniş bir aralığının mikro gözenekli olduğu (gözenek çapı <2 nm) ve küçük gözenek ve boşluk boyutunun, ilaç yükleme ve salımı için bu nanomateriyallerin seçimini kısıtladığı belirtilmelidir [167]. Bununla birlikte, mezo-gözenekli malzemeler (gözenek çapları 2 ila 50 nm arasında) daha kullanışlıdır ve büyük ilaç moleküllerinin kapsüllenmesi için uyumludur [168], [169].

6.2. MOF'ların Sentez Teknikleri

MOF'lar koordinasyon bileşikleri olarak organik ligandlar ve metal tuzları kullanılarak tasarlanmaktadır. MOF'ların tasarımı ligand, metal iyonları, köprüleme birimleri ve sentetik yöntemlerin seçiminden etkilenebilmektedir. MOF'ların kristalizasyonu, yapısı ve morfolojisinin sadece modül yapı bloklarına bağlı olmadığı bilinmektedir. Öte yandan kristalizasyonu etkileyen diğer parametreler içerisinde solvent tipi [170], reaksiyon karışımının pH değeri, sıcaklık [171], reaktif konsantrasyonu, zaman [172], başlangıç malzemelerinin

oranı, karşı iyonların varlığı ve basınç gibi birçok dış koşul yer almaktadır [173]. İlgili parametreler içerik ve proses parametreleri olarak Şekil 6.4'te gösterildiği üzere ikiye ayrılmaktadır. Bu parametreler, ligandların yapısal kimyası ve metal merkezli ligandların birleşme süreci üzerinde derin bir etki yaparak farklı yapılara sahip ürünlerin oluşmasını sağlamaktadır [174].



Şekil 6.4. MOF oluşumunu etkileyen çeşitli parametreler.

MOF'lar bileşenlerin bulunduğu hale göre sıvı faz ve katı faz sentezi olarak iki kimyasal yaklaşımla hazırlanmaktadır [175]. MOF sentezinin doğru kontrolünün daha da işlevselleştirilmiş, stabilize edilmiş ve kompleks yapıda ileri malzemelerin geliştirilmesine yol açması beklenmektedir. Sıvı faz sentezinde yavaş buharlaştırma [176], hidrotermal/solvotermal [72], [177], elektrokimyasal, sono-kimyasal [178], mikrodalga [179], püskürterek kurutma [180] metodları yer almaktadır. Ayrıca katı faz sentezi, bağlı ara maddeyi hedef moleküle dönüştüren kimyasal işlevselliğe sahip katı destek üzerindeki substratın heterojen bir reaksiyonudur. Katı faz sentezine dayanan solventsiz öğütme [181] ve sıvı destekli öğütme tekniği [182] solvent kullanımını en aza indirerek, çevre dostu, tehlikesiz ve 'Yeşil Kimya' ilkesini takip etmektedir.

6.2.1. Yavaş buharlaştırma metodu

Yavaş buharlaştırma metodu, bir reaksiyon sistemindeki çözücülerin yavaş buharlaşmasının veya çözücünün/çözeltinin yavaş difüzyonunun herhangi bir harici enerji kaynağı olmadan oda

sıcaklığında meydana geldiği MOF sentezi için yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Metal tuzları ve organik bağlayıcılar sıvı fazda ek yardımcı moleküllerin yardımıyla veya yardımı olmadan karıştırılmaktadır [183]. Yavaş buharlaştırmayla konsantre edilen bu yöntemde genellikle çözünürlüğü yüksek öncüller kullanılır. Bu yöntemin en büyük dezavantajı diğer geleneksel sentez yöntemlerine göre üretim süreçlerinin uzun sürmesidir. Düşük kaynama noktasına sahip solventler tercih edilerek bu dezavantajın üstesinden gelinebilmektedir [184].

6.2.2. Hidrotermal/solvotermal metot

Hidrotermal/solvotermal sıvı faz sentez yöntemlerinde reaksiyon, kapalı kaplar yardımıyla birkaç saat veya gün boyunca yüksek sıcaklıklarda (100 °C'den daha yüksek sıcaklık) ve basınç altında gerçekleştirilmektedir. Genellikle dimetilformamid, dietilformamid, dimetilsülfoksit, su, aseton, asetonitril, alkoller gibi yüksek kaynama noktalı polar çözücüler tercih edilmektedir. Sentez karışımı teflon astar kaplı hidrotermal reaktörlere alınarak belirli sıcaklık ve basınç altında tutulmaktadır. Çözücü bileşen su olduğunda yöntemin adı hidrotermal [185], su dışında başka bir bileşen kullanıldığında solvotermal [186] yöntem olarak isimlendirilmektedir. Metal tuzu ve organik ligand bileşenlerinin çözünürlüğü farklı olduğunda bu bileşenler ayrı kaplarda çözündürülerek daha sonra bir araya da getirilerek hazırlanabilmektedir [187]. Çözelti polaritesi de ayarlanır ve böylece kristal büyümesinin yoğunlaşması sağlanabilir. Bu yöntemin en önemli avantajı, öncüllerin yüksek çözünürlüğü ve yapısal karakterizasyon için uygun iyi kalitede MOF kristallerinin oluşumu sağlanmasıdır [188].

Hidrotermal veya solvotermal yöntemi, metal iyonlarının, organik ligandların, düzenleyicilerin, reaksiyon solventlerinin ve diğer malzemelerin bir politetrafloroetilen astar içinde belirli bir oranda karıştırılması ve daha sonra reaksiyonun belirli bir basınç altında başlatılması için yüksek sıcaklıktaki bir reaktöre yerleştirilmesiyle gerçekleştirilmektedir. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra, reaktör oda sıcaklığına soğutulur ve safsızlıkların giderilmesi için ürün birkaç kez deiyonize çözeltilerle (su, dimetilformamid, etanol gibi) yıkanmaktadır. Vakumda veya atmosferik ortamda kurutulduktan sonra saf MOF toz ürünleri elde edilmektedir. Hidrotermal/solvotermal metot ile MOF sentezi için şematik diyagram Şekil 6.5'te gösterilmektedir [189].



Şekil 6.5. Hidrotermal/solvotermal metotla MOF sentezinin şematik diyagramı [189].

6.2.3. Mikrodalga destekli sentez metodu

Mikrodalga destekli sentez, enerji açısından oldukça verimli bir ısıtma yöntemidir ve daha yüksek çekirdeklenme hızı nedeniyle hızlı kristalleşme elde etmeyi desteklemektedir. Mikrodalga destekli yöntem, yüksek saflıkta, aynı morfolojide ve çok düzgün dağılıma sahip nano ölçekli MOF'lar elde etmek için yaygın olarak tercih edilmektedir [190]. Bu yöntemde mikrodalga formundaki enerji yaklaşık bir saatlik bir süre boyunca uygulanmaktadır. Elektromanyetik enerjinin termal enerjiye dönüşümü gerçekleşmektedir, yani mikrodalgalar uygulandığında, bir teflon kaptaki öncüllerin dipol momenti, bu alanla hizalanmak üzere dönmektedir. Sık sık hizalanmanın bir sonucu olarak moleküller arasında çarpışma meydana gelir ve bu da numunede kinetik enerjinin artmasına veya ısınmaya neden olmaktadır. Bu tekniğin potansiyel avantajlarından biri ayarlanabilir güç çıkışları, basınç ve geniş sıcaklık aralığıdır [191].

6.2.4. Sonokimyasal sentez metodu

Sonokimyasal sentez ultrases uygulamasıyla kristalleşme süresini kısa ve etkin bir şekilde ayarlayabilmek için uygun bir yöntemdir [192]. Ultrases, kavitasyon işlemiyle sıvı bir ortamdaki kimyasal veya fiziksel değişiklikleri artırmaktadır. Bu süreçte, sonikasyondan sonra sıvı boyunca kabarcıkların büyümesi ve ardından yok edilmesi meydana gelmektedir. Kabarcıkların çökmesi, yaklaşık 4000 K sıcaklıkta ve 1000 atmosferin üzerinde basınçta hızlı bir enerji salımına neden olmaktadır [193]. Bu da ultrases ve moleküller arasında doğrudan bir etkileşim olmadığından homojen çekirdeklenme merkezleri oluşturmaya yönelik enerji açısından verimli, çevre dostu bir yöntem olmasını desteklemektedir [194].

6.2.5. Mekanokimyasal sentez metodu

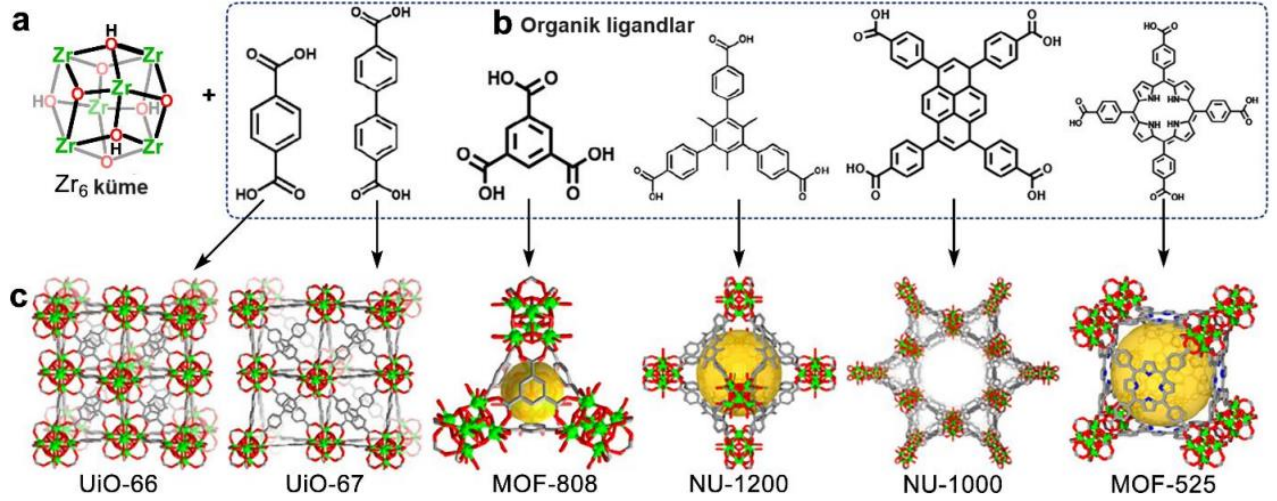
Solventsiz bir sentez olan mekanokimyasal metot, diğer sıvı faz sentezlerine göre en basit, ekonomik ve en çevre dostu yöntemdir. Günümüzde bu yöntem MOF malzemelerinin büyük ölçekli sentezi için kullanılmaktadır [195]. Bu sistemde, metal tuzları ve organik bağlayıcılardan oluşan karışımın mekanik bir bilyeli öğütücüde birlikte öğütülmesi için mekanik kuvvet uygulanmaktadır. Bunun sonucunda molekül içi bağların mekanik olarak kırılması ve yeni bağların oluşması meydana gelir. Bazen mekanokimyasal reaksiyonların hızlandırılması için sıvı destekli öğütme de mevcut süreçleri de tercih edilebilmektedir [196]. Bu yöntemin başlıca avantajları arasında, organik çözücülerden kaçınılması, oda sıcaklığının yeterli olması, oluşan yan ürünlerin zararsız olması ve MOF yapıların kısa reaksiyon süresinde elde edilebilmesidir [197].

6.3. Zirkonyum esaslı metal-organik kafesler

Zirkonyum metal-organik kafesler (Zr-MOF'lar), inorganik zirkonyum kümeleri ve organik karboksilat ligandlarından oluşan bir kristal gözenekli malzeme sınıfının bir üyesi olarak bilinmektedir [198]. Zr-MOF'lar, UiO-66 olarak adlandırılan ilk Zr-MOF'un 2008 yılında Oslo Üniversitesi (UiO) tarafından organik ligand olarak benzen-1,4-dikarboksilik asit (BDC) kullanılarak rapor edilmesinden bu yana büyük ilgi görmüştür (Şekil 6.6) [199]. Organik ligandların seçimi ve düzenlenmesindeki çeşitlilik, ayarlanabilir gözenek yapıları ve işlevselliği ile çeşitli Zr-MOF türlerinin tasarlanmasına olanak tanımaktadır (Şekil 6.6 (b ve c)). Zr^{4+} katyonu ile karboksilat ligandı arasındaki güçlü koordinasyon bağı, Zr-MOF'ları birçok uygulama için önem taşıyan olağanüstü kimyasal, hidrotermal ve termal stabiliteye sahip olağanüstü bir aile haline getirmektedir [200]. Son on yılda Zr-MOF'lar, gaz depolama ve ayırma [201], heterojen kataliz [202], ilaç dağıtımı [203], su hasadı [204] ve tuzdan arındırma [205] ve iyon adsorpsiyonu [206] dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere çok sayıda potansiyel uygulama için araştırılmıştır.

Zr-MOF'ların, çeşitli pH değerlerinde ve sıcaklık aralıklarında, çeşitli bileşenler için çok yönlü adsorbanlar olduğu kanıtlanmıştır. Zr bazlı MOF'ların su ortamındaki stabilitesi için hidrojen bağı, elektrostatik etkileşim, π - π etkileşimi ve sıfır noktası yükü (pH_{pzc}) dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar önerilmiştir [207]. Adsorpsiyon kapasitesinden çoğunlukla ağır metaller ve toksik organik bağlayıcılar ile hidrojen bağları ve elektrostatik etkileşimler yoluyla kolayca değiştirilebilen iyonlar içeren koordineli organik bağlayıcı moleküller sorumludur. Bu organik

tip bağlayıcıların varlığı sayesinde Zr-MOF yapılar geniş sıcaklık ve pH aralığında oldukça stabildir [208].



Şekil 6. 6. Çeşitli Zr-MOF yapılar, a) Zr₆ kümesini kimyasal yapısı, b) Zr-MOF'ların sentezi için iki-dört benzoik asit grubunun organik ligandları, c) Zr-MOF'ların kristal yapılarının şematik gösterimi: UiO-66, UiO-67, MOF-808, NU-1200, NU-1000 ve MOF-525.



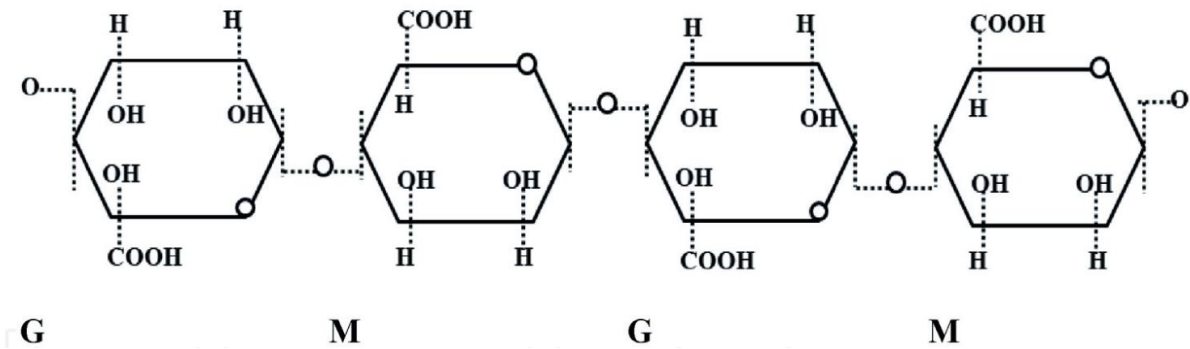
7. ALJİNATLAR

Aljınatlar ilk kez 1883 yılında Edward Stanford adlı bir araştırmacı tarafından kullanılmıştır ve ticari gelişimi ise 1927 yılında başlamıştır. Aljınatların üretimi günümüzde yılda yaklaşık 40.000 tona yükselmiştir [209]. Aljınatlar gıda, ilaç, kozmetik ve diş endüstrilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda tıp ve ilaç endüstrileri biyopolimerler, özellikle de aljınatlar konusunda inanılmaz derecede etkili hale gelmiştir.

Aljınatlar, doğal parçalanma, jel oluşumu, toksik olmama ve biyouyumluluk gibi özelliklerinden dolayı özellikle farmasötik endüstrisinde kontrollü ilaç salımı [210], yara iyileşmesi [211], dermatoloji [212] ve yapı iskeleleri [213] uygulamalarıyla bilinmektedir. Aljınatlar, hidrojel oluşturmaları, ucuz olmaları ve kolayca erişilebilmeleri nedeniyle sentetik polimerlere göre avantajlı olan doğal bir zamktır. Aljınat jelleri aynı zamanda minimal invaziv bir şekilde vücuda ağız yoluyla da uygulanarak çok çeşitli farmasötik uygulamalara olanak sağlamaktadır. Aljınat jelleri, organ veya dokuları kaybı yaşayan hastalarda organların yerini alabilecek doku mühendisliği ve hücre nakli için umut verici biyomateryallerdir [214], [215].

7.1. Aljınatların Özellikleri

Laminaria hyperborea, Laminaria digitalata, Laminaria japonica, Ascophyllum nodosum ve Macrocystis pyrifera gibi deniz yosunlarından elde edilen kahverengi algler ticari olarak temin edilebilen aljınatların yapımında kullanılmaktadır [216]. Genel olarak aljınatlar çözünmeyen bileşiklerdir. Aljınatlar, yıkanıp, kurutulup, toz haline getirilip ve bazık bir çözelti, özellikle NaOH veya KOH, ile muamele edildikten sonra aljinik asidin suda çözünebilen sodyum/potasyum tuzu elde edilmektedir [217].



Şekil 7.1. L-Guluronik asit (G) ve D-Mannuronik asit (M) arasında 1, 4 bağlantılı aljinik asitlerin yapısı [217].

Aljinatlar genellikle piyasada aljinik asit, sodyum tuzu veya sodyum aljinat olarak mevcuttur [218]. Aljinatların asidik doğası onları biyomedikal uygulamalarda tercih edilen biyolojik olarak parçalanabilir biyopolimerik bir ürün haline getirmektedir. Aljinatlar, yüksek asit içeriği ve yapısında Guluronik asit (G) monomerinin bulunması nedeniyle özellikle Ca^{2+} iyonlarının varlığında kısa sürede jel oluşturmaktadır. Jelleşme özelliği, aljinatın çeşitli parçaların çok düşük yan etkilerle kapsüllenmesi gibi uygulamalara dahil olmasına olanak tanımaktadır [219]. Aljinalardaki karboksilik gruplar ihtiyaca göre değiştirilebilir özellikler sağlamasından kaynaklı çok etkilidir [220].

Pseudomonas ve Azotobacter gibi bakteriler, bir ekzopolisakkarit olarak bakteriyel aljinat geliştirebilmektedir. Bu bakteriyel aljinat üreticileri, belirli monomer formülasyonları ile genetik ve protein mühendisliğini kullanarak özel formda bakteriyel aljinalar üretebilmektedir [221].

7.1.1. Molekül ağırlığı

Deniz yatağındaki farklı konumlardan elde edilen aljinaların farklı molekül ağırlıkları 50.000 ile 500.000 arasında değişmektedir [222]. Aljinat çözeltisinin viskozitesi pH'a duyarlıdır ve aljinat yapısında bulunan Guluronik asitteki karboksilat gruplarının protonlanıp hidrojen bağları oluşturması nedeniyle pH'ın azalmasıyla (pH ~ 3,5 olduğunda) viskozitenin arttığı bildirilmektedir [223]. Aljinalar, jel öncesi çözelti viskozitesini veya jelleşme sonrası güç dağılımını ayrı ayrı izlemeleri gerekip gerekmediğine bağlı olarak farklı moleküler ağırlıklara sahip olabilmektedir. Çözeltinin viskozitesini ayarlamak için yüksek ve düşük molekül ağırlıklı aljinat polimerlerinin bir karışımı kullanılmaktadır [24].

7.1.2. Biyouyumluluk

Aljinatın biyouyumluluğu ve gücü, aljinik asidin miktarı ve kalitesine göre belirlenmektedir. Biyouyumluluk, değişen saflık seviyelerinde in-vitro ve in-vivo olarak kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Yüksek M monomerleri içeren aljinatın daha immünojenik olduğu ve aljinalardaki G monomeriyle karşılaştırıldığında sitokin sentezini teşvik etmede 10 kat daha etkili olduğu rapor edilmiştir [218], ancak diğerleri aljinat implantlarında çok az yanıt veya hiç bağışıklık yanıtı bildirilmemiştir [224]. Aljinalardaki ağır metaller, endotoksinler, proteinler ve polifenolik bileşikler gibi safsızlıklar enjeksiyon veya implantasyon bölgelerinde değişken reaksiyonlara neden olabilir. Ancak ticari olarak temin edilebilen veya sertifikalı veya markalı şirketlerden elde edilen aljinalarda çok fazla ciddi inflamatuvar sonuç bildirilmemiştir [225].

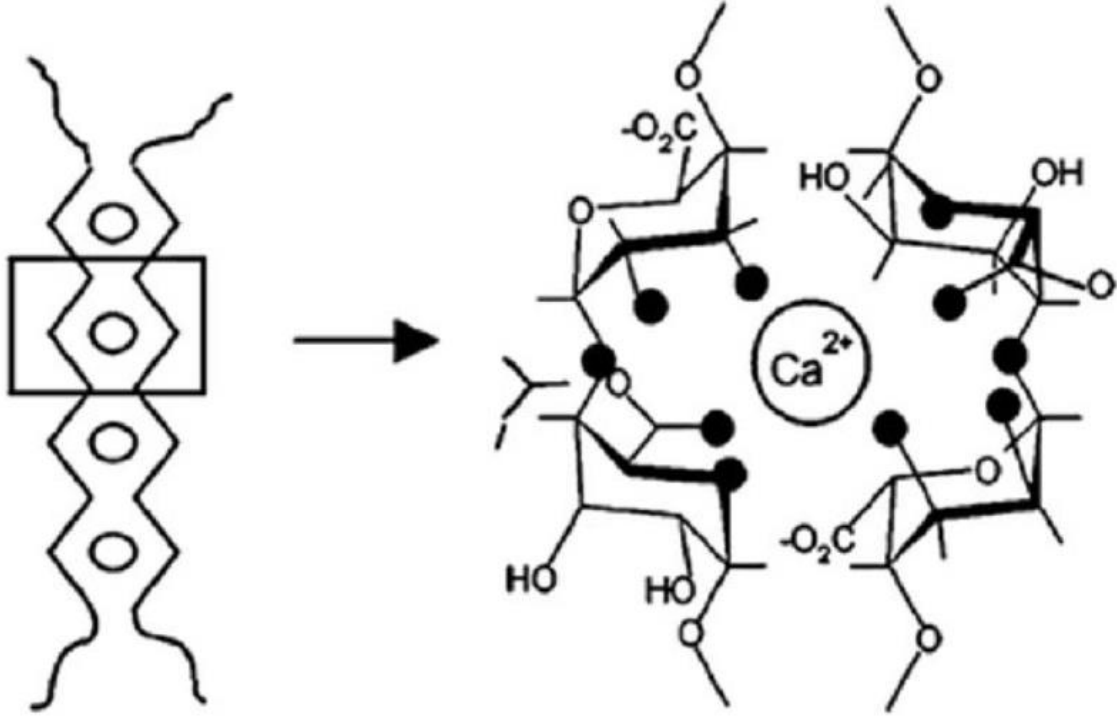
Sıçan gibi hayvanların böbrek kısımlarına biyouyumluluk çalışmaları için kalsiyum aljinat enjekte edilmiş ve elde edilen sonuçlar oldukça umut verici olmuştur [226]. Aljinatlar memeliler üzerinde de denenmiş ve polimer zincirlerini kırabilen 'Alginaz' enziminden yoksun oldukları için sindiremedikleri gözlemlenmiştir. İyonik olarak çapraz bağlı aljinat jeller ise, iki değerlikli çapraz bağlı jelin tek değerlikli katyonlarla çevreleyen ortamda yer değiştirmesiyle çözünmeye uğrar. Aljinatlar vücutta çözünse bile, yüksek moleküler ağırlıkları nedeniyle vücuttan atılamazlar, çünkü renal klirensleri daha yüksektir [227]. Aljinatların Arjantin kıyılarında istilacı kahverengi bir deniz yosunu olan *Undaria pinnatifida*'dan elde edildiği ve toksik olduğu, ancak ticari teknikler kullanılarak saflaştırılmasının biyouyumluluğunu artırdığı ve kemik doku mühendisliği için bir aljinat matriksinde sitotoksiteyi ortadan kaldırdığı bildirilmiştir [228].

7.1.3. Çözünürlük

İki değerlikli veya üç değerlikli katyonlara sahip aljinatlar suda çözünmez çünkü aljinatlar bir terminal karboksilik iyonu (-COO-) içermektedir, dolayısıyla mevcut katyonlar bu karboksilik grubuna bağlanmaktadır ve çözünmeyen bir ürün meydana getirmektedir. Ağırlıklarının 200-300 katı kadar suyu su içine çekmesi ve böylece macun benzeri kıvamda bir hidrojel halinde şişmesi mümkündür. Ancak tek değerlikli katyonlara (Na^+ , K^+ ve NH_4^+) sahip aljinatlar sıcak ve soğuk suda çözünmektedir. Aljinatlar, farklı molekül ağırlıkları nedeniyle geniş bir çözünürlük aralığına sahiptir. Örneğin, *Ascophyllum*'dan türetilen aljinatların suda çözünürlüğü ağırlıkça yüzde 22-30 aralığındayken, *Laminaria* grubunun iki ayrı tür ağırlıkça yüzde 17-33 ve ağırlıkça yüzde 25-44 civarındadır [229], [230].

7.1.4. Jelleşme

Sulu aljinat çözeltilerinin iki değerli iyonlar (Ca^{2+} , Sr^{2+} ve Ba^{2+}) veya üç değerli iyonlar (Fe^{3+} ve Al^{3+}) ile jel oluşturma kabiliyeti, terapötik ajanların sürekli veya kontrollü salımı için kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Jel oluşturma yetkinliğinin kaynağı, polimer matrisi üzerindeki karboksilik asit grupları ve Şekil 7.1'de gösterildiği gibi mevcut katyonlar arasında var olan molekül içi bağlanma ve iyonik etkileşimlerdir [231], [232].



Şekil 7.2. Kalsiyum aljinat jelleşmesi için yumurta kutusu modeli [233].

Kalsiyum veya diğer iki veya üç değerlikli iyonlar, başka bir molekülle çapraz bağ oluşturmak için aljinat yapısında bulunan G monomeriyle etkileşime girecektir ve yapı yumurta kutusu modeliyle aynı olarak değerlendirilmektedir (Şekil 7. 2) [234]. EDTA-sodyum sitrat [235] veya tek değerlikli katyonlar, Ca^{2+} iyonlarına yüksek afiniteye sahip kompleks anyonlar (fosfat ve sitrat) gibi kompleks oluşturunca bileşenler, kalsiyum aljinat jellerini kolayca bozabilmektedir. Yüksek konsantrasyonlarda jelleşmeyen iyonların (Na^+ ve Mg^{2+}) varlığı da kararsızlığa sebep olmaktadır. Jelleşmenin gücü ve homojenliği büyük ölçüde çapraz bağlanma türüne ve sıcaklığa bağlıdır [236].

Foto çapraz bağlama, doğrudan veya dolaylı güneş ışığı altında veya uygun başlatıcıların varlığında hafif koşullar altında aljinat yapılarında çapraz bağlama için kullanılmaktadır. Lu ve diğerlerinin aljinat ve fenoksisinnamiliden-asetillenmiş poli(allilamin) ile hücre kapsüllemesi çalışmasında polialilamin ve aljinatın mekanik özellikleri foto-duyarlı modifikasyon tekniğiyle önemli ölçüde iyileştirilmiştir [237].

7.1.5. Toksisite

Aljinatların, özellikle çapraz bağlı sodyum/kalsiyum aljinatların hücreler için toksik olmadığı, hatta gözlerde ve ciltte herhangi bir tahrişe neden olmadığı pek çok çalışma rapor edilmiştir

[234]. Toksik olmaması nedeniyle ilaç dağıtımı, kozmetik ve gıda endüstrilerinde çeşitli uygulamalar bulmaktadırlar.

7.2. Aljinatların Uygulama Alanları

Aljinatlar okyanuslarda bol miktarda bulunur ve önceki başlıklarda da belirtildiği üzere biyolojik olarak parçalanma, biyouyumluluk, jelleşme, toksik olmama vb. gibi çeşitli özelliklerinden dolayı; gıda endüstrisi, ilaç, kozmetik, tekstil endüstrisi ve hayvan yemi vb. alanlarda çok sayıda uygulamaları mevcuttur.

7.2.1. Gıda endüstrisi

FAO/WHO, gıda uygulamalarındaki benzersiz özellikleri nedeniyle aljinatların en güvenli gıda katkı maddelerinde birisi olduğunu onaylamaktadır [238]. Aljinatlar, koyulaştırma, jelleşme, emülsifikasyon, stabilizasyon, doku işlevselliği gibi benzersiz özellikleri nedeniyle dondurma sosları, meyve reçelleri, jöle, süt ürünleri, gıda ambalajları, hazır erişte, bira vb. gibi çeşitli gıda maddelerinde kullanılmıştır.

7.2.2. Kozmetik endüstrisi

Bilim insanları, cilde fayda sağlayan yüksek kaliteli kozmetik ürünler üretmek adına aljinatları araştırmaktadır. Deniz bitkileri olan aljinatların UV ışınlarını emdiği, güneşin zararlı etkilerini onardığı, epidermisi nemlendirdiği, cildi pürüzsüzleştirdiği ve küçük hücrelerin yenilenmesini sağladığı bilinmektedir [239]. Aljinatlar, genel olarak, jel oluşumu, yoğunlaştırılabilir ve nemi koruyabilir özellikleriyle çeşitli kozmetiklerde katkı bileşeni kullanılmaktadır. Aljinat, bir jel ağı oluşturarak ruj renginin dudaklarda ve yüz kremlerinin ve vücut losyonu nemlendiricilerinin de deri üzerinde tutunmasına yardımcı olmaktadır. Çok yönlü stabil losyonlar yapmak için, doğal bir kıvam arttırıcı olan aljinat ayçiçeği balmumuna katkılanarak kullanılmaktadır. Hazır soğuk emisyon ürünlerinde bir emülgatör olarak Polisorbit-80 ile birleştirildiğinde kremi bir losyon elde edilebilmektedir [240]. Aljinatlar, çok yüksek viskoziteye sahip olan ve su absorpsiyonu için güçlü bir potansiyele sahip doğal bir polisakkarittir. Belki de aljinatın viskozitesi, maksimum viskoziteyi sağlamak için optimize edilebilmektedir. Aljinatlar, yaşlanma sürecini yavaşlatan, kırışıklıkları gideren ve cildi gerginleştiren yaşlanma karşıtı maskeler ve yüz maskeleri formülasyonları geliştirmek için de araştırılmaktadır. Ayrıca, aljinatlar, çıkarılabilir yedek diş ve diş eti dokusu seti olan protezlerin üretimi için de çeşitli araştırmalarda yer bulmaktadır [241].

7.2.3. Tekstil endüstrisi

Renkli macun substratları, baskılı kumaşlar, şallar, havlular ve benzeri türevdeki ürünlerde yer alan desenlerin uygulanmasında tekstil kalitesinde aljinatlar kullanılarak hazırlanmaktadır. Aljinatlar, tekstil baskısında birçok başka sınıftan substrata kıyasla daha temizdir ve substratı ayırıştırması daha kolaydır. Pamuk, jüt ve suni ipek baskılarında aljinat uygulaması, atık suyun daha kolay bertaraf edilmesini sağlamaktadır. Sodyum aljinatlar, tekstil baskısında boya macununu koyulaştırmak için kullanılan koyulaştırıcılardır. Macunların kumaşa uygulanması için serigrafi veya rulo baskı cihazları kullanılabilir. Reaktif boyaların keşfiyle aljinatlar yaygın koyulaştırıcılar haline gelmiştir. Kumaşın içindeki selüloz bu maddelerle kimyasal reaksiyona girmektedir. Nişasta gibi birçok popüler koyulaştırıcı, reaktif boyalarla reaksiyona girerek daha düşük renk verimine ve bazen de yıkanması zor yan ürünlere neden olmaktadır. Aljinatlar reaktif boyalar için en güçlü koyulaştırıcılardır çünkü boyalarla reaksiyona girmezler ve bitmiş tekstilden hızla yıkanmaktadırlar [242]. Eski serigrafi baskılarda orta ila yüksek viskoziteli aljinatlar kullanılırken, modern yüksek hızlı silindirli yazıcılarda düşük viskoziteli aljinatlar dahi çok üstün kalitede baskılar sağlamaktadır [234].

7.2.4. Hayvan yemi endüstrisi

Potasyum aljinat ise kedi ve köpek mamalarında 40 g/kg yemde kullanılmaktadır. Balık yemlerinde aljinat kullanımı ile tüketimde de herhangi bir zararlı etki bulunmamaktadır. Aljinatların gözleri hafifçe tahriş ettiği ancak cildi tahriş etmediği bilinmektedir. Bu bileşenlerin balık yemlerinde kullanılması ile su ortamına herhangi bir tehdit oluşturmamaktadır [243].

Jel tipi bir hayvan yemi karışımı, yem besin maddeleri, su, aljinat ve kalsiyum içeriğinin karıştırılmasıyla oluşturulmaktadır. Yem karışımı oluşturulduktan sonra kalsiyum bileşeni çözünür hale getirilmektedir ve yem besin bileşenlerini içeren jel formda yem ürünü elde edilmektedir. Çiftlik hayvanları jel yemle beslenebilmektedir [244].

7.2.5. İlaç endüstrisi

Günümüzde tıp alanında, hastalara uygulanan birçok ilaç çok sayıda yan etkiye neden olmaktadır. Bu nedenle, özellikle gastrointestinal sistemde ve insan vücudunun dış kısmında in-vitro veya in-vivo ilaç kalma süresini artıran, güvenli ve toksik olmayan ilaç taşıyıcıları için dünya üzerinde pek çok çalışma grubu araştırmalar gerçekleştirmektedir. Aljinatlar ve aljinat

türevlerindeki gelişmeler, kontrollü ilaç salımı, sürekli ilaç salımı ve hedefli ilaç salımı vb. konularında değerlendirilmektedir.

Kontrollü ilaç salımı

Genel olarak, aljinat jellerin yapısı, gözenekli forma (~5 nm) sahiptir. Bu gözenekli yapı fiziksel veya kimyasal bağlanma yoluyla küçük molekül ağırlıklı ilaçların matrisi doldurulmasına yardımcı olmaktadır. İlaç etken bileşenin yüklü olduğu taşıyıcı sistem sulu bir ortamla temas ettiğinde, ilaç salımı kontrol edilebilmektedir. Ayrıca, ilaç yüklü taşıyıcılar suda çözünür ve sulu bir ortamda bozunmaya uğrayabilir, bu nedenle aljinatların iki veya üç değerlikli katyon ile çapraz bağlanması jellerin veya filmlerin stabilitesini artıracaktır. Bu özellikler ilaç salım kinetiğinin kontrollü takibini mümkün kılmaktadır. Sodyum aljinat ve polietilen oksit karışımları, bir anti-HIV ilacı olarak valgansiklovir hidroklorürün in-vitro kontrollü salımı için araştırılmıştır [245]. Sodyum aljinat ve Çin yer elması nişastasından yapılan modifiye yüzen mikro boncuklar metformin hidroklorür ilacının kontrollü salımı için araştırılmıştır [246]. Bir anti-kanser ilacı olan paklitaksel yüklenmiş ve değişken pH ortamı, zaman ve ilaç konsantrasyonlarında in-vitro salımı için araştırılmıştır. Çinko asetat yüklü ranitidin hidroklorik asit ile çapraz bağlanmış sodyum aljinat ve ksantam gam karışımlarının in-vitro salımı simüle edilmiş bağırsak sıvısında (pH 7,5) ve simüle edilmiş mide sıvısında (pH 1,2) incelenmiştir [247]. Tripolifosfat ile çapraz bağlanmış kitosan, sodyum aljinat ve pektinden oluşan kompozit mikropartiküller kullanılarak sıgır serum albümini için protein ilacının oral yoldan alımı incelenmiştir [248]. Diklofenak sodyumun kontrollü salımı için pH'a duyarlı bir demirhindi tohumu polisakkariti ve aljinat karışımları çalışılmıştır. Farklı pH ortamlarında şişme ve bozunma özellikleri de çalışılmıştır [249].

Bir anti-enflamatuar ilaç olan nifedipinin kontrollü salımı çapraz bağlama maddesi olarak glutaraldehit kullanılarak sodyum aljinat ve metilselülozdan yapılan mikro küreler için araştırılmıştır [250].

Sodyum aljinat, akrilamid ve poli(vinil alkol) içeren boncuklar UV ışınlamasıyla ve glutaraldehit ile çapraz bağlanmıştır. Şanlı ve diğerlerinin ürettiği çapraz bağlı boncuklar diklofenak sodyum ilacının kontrollü salımını incelemek için kullanmışlardır [251]. Sodyum karboksimetilselüloz, Carbopol-934 ve polivinil pirolidon ile sodyum aljinat karışımı ve destek membranı olarak etil selüloz ve plastikleştirici olarak gliserol, metotreksat ilacının kontrollü salımı için umut verici sonuçlar vermiştir [252].



8. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

8.1. TC Adsorpsiyon Çalışmaları

8.1.1. Hidroksiapatit ile ilgili TC adsorpsiyon çalışmaları

Abukhadra ve diğ. [253] magnezyum iyonları ile zenginleştirilmiş hidroksiapatit nanopartikülleri sentezlemişlerdir, ayrıca bu yapıları β -siklodekstrin ile hibrit kompozitler halinde geliştirip tetrasiklin gideriminde adsorban olarak değerlendirmişlerdir. Her iki sorban için de adsorpsiyonun denge süresini 220 dk olduğunu, tek başına magnezyum katkılı hidroksiapatitin maksimum deneysel adsorpsiyon kapasitesinin $106,2 \text{ mg g}^{-1}$, β -siklodekstrin hibrit kompozitininse $265,4 \text{ mg g}^{-1}$ olarak hesaplandığını raporlamışlardır. Çalışmada hidroksiapatit matrisinin çeşitli modifikasyon tekniklerinde entegrasyona uygun olduğu vurgulanmıştır.

Oliveira ve diğ. [254] 2021 yılında raporladıkları çalışmada mikrodalga destekli birlikte çöktürme/hidrotermal yöntemi kullanarak çinko oksit (ZnO) modifiye-hidroksiapatit sentezlemişlerdir. Üretilen malzemelerin tetrasiklin gideriminde adsorptif özellikleri araştırılmıştır. ZnO katkılı numuneler, 20 dakika içinde dengeye ulaşmış ve maksimum tetrasiklin giderimi $168,5 \text{ mg L}^{-1}$ belirlenerek etkin bir verimlilik elde edildiği bildirilmiştir. Numunelerin adsorpsiyon kapasitesi verilerinin tek tabakalı Langmuir modeline iyi uyum gösterdiği belirlenmiştir.

Martinez ve diğ. [255] hidroksiapatit yüzeyi ile antibiyotik etkileşimlerini anlamak için, kalsifiye dokulardaki inflamatuvar süreçleri tedavi etmek için etkili antibiyotik salım sistemlerinin tasarlanması açısından çok önemli olduğunu bildirmişlerdir. Gerçekleştirdikleri çalışmada, transmisyon elektron mikroskobu kullanılarak hidroksiapatit yüzeyi üzerinde doksisisiklin ve tetrasiklin antibiyotiklerinin kovalent olmayan etkileşimleri ve adsorpsiyon mekanizmalarını araştırmışlardır. İğne şeklindeki hidroksiapatit nanopartikülleri, PO_4 açısından zengin ve PO_4 açısından yetersiz hidroksil bölgelerden oluştuğu belirlenmiştir. Her iki antibiyotik molekülünün de PO_4 açısından zengin grupları ile kararlı konfigürasyonlarda etkileşime girmeyi tercih ettiği raporlanmıştır.

Khanday ve Hameed [256] hidrotermal teknikle mezapor zeolit-hidroksiapatit ile aktive edilen palmye yağı külü kompoziti sentezlemişler ve tetrasiklin adsorpsiyonunda kullanmışlardır. Numuneler, alkali koşullar altında farklı oranlarda palm yağı külü ve elektrik ark ocağı çelik çürufu sentezlenmiştir. Denge verilerinin en iyi uymu çok katmanlı Freundlich izoterm

modeliyle elde edilmiştir. Farklı sıcaklıklarda gerçekleştirilen deneyler sonrasında, 30°C, 40°C ve 50°C'de tetrasiklin için maksimum tek katmanlı adsorpsiyon kapasitesi sırasıyla 186,09 mg g⁻¹, 212,56 mg g⁻¹ ve 244,63 mg g⁻¹ bulunmuştur.

Li ve diğ. [257] farklı demir içeriklerine sahip demir katkılı hidroksiapatit hazırlamış ve tetrasiklin adsorpsiyon performansını araştırmıştır. Sonuçlar, demir katkılı hidroksiapatitin, işlenmemiş hidroksiapatit ile karşılaştırıldığında tetrasiklin için daha yüksek adsorpsiyon yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. Tetrasiklin adsorpsiyonunun artan sıcaklıkla arttığı ancak artan pH değeriyle azaldığı raporlanmıştır. Çalışmada tetrasiklin adsorpsiyonu için önerilen Fe(III) katkılı hidroksiapatit kompozitinin, pH: 5,0 ve 313 K sıcaklık ortamında 1 g L⁻¹ adsorban dosajıyla çalışıldığında 6 saatte dengeye ulaştığı ve maksimum adsorpsiyon kapasitesinin de 45, 39 mg g⁻¹ olduğu bildirilmiştir.

8.1.2. Zr-MOF türevi yapılar ile ilgili TC adsorpsiyon çalışmaları

Xia ve diğ. [258] farklı gözenek boyutu ve topolojisine sahip üç farklı zirkonyum bazlı metal-organik kafes malzeme kullanarak sulu çözeltiden tetrasiklin giderimi çalışmışlardır. Farklı zirkonyum tuzu kaynağı ve organik ligand kullanılarak, farklı sıcaklık ve sürelerde sentezlenen Zr-MOF yapılarının karakterizasyon analiz sonuçları da birbirinden farklılık göstermiştir. En yüksek yüzey alanına sahip olan MOF-525 (2224 m² g⁻¹) ile 807 mg g⁻¹ adsorpsiyon kapasitesine ulaşılırken, UiO-66 (1249 m² g⁻¹) ve NU-1000 (1487 m² g⁻¹) için TC adsorpsiyon kapasiteleri sırasıyla 145 mg g⁻¹ ve 356 mg g⁻¹ olarak hesaplanmıştır. Çalışmada farklı türevdeki bileşenlerle oluşturulan yüzey yapısının, TC afinitesini destekleyen farklı aktif adsorpsiyon bölgelerinin varlığıyla sonuçlandığı, bununla bağlantılı olarak da farklı TC adsorpsiyon performansı sergiledikleri bildirilmiştir.

Zhang ve diğ. [259] çalışmalarında, suya dayanıklı zirkonyum metal organik kafesi (UiO-66), yerinde (in-situ) solvothermal yöntemle elektrospinning zirkonya nanofiber membrana yüklemiştir. Hazırlanan kompozit membranın TC ve As(III) için adsorpsiyon performansları araştırılmıştır. TC için maksimum adsorpsiyon kapasitesi 59,27 mg g⁻¹ olarak hesaplanmış ve izoterm eğrisi Langmuir modele uyum göstermiştir. Süre denemelerinden 360 dk'da adsorpsiyonun dengeye ulaştığı ve yalancı ikinci derece kinetik modele uyum gösterdiği sonucuna varılmıştır. Çözelti pH değerlerinin elektrostatik etkileşim kuvvetleri üzerinde güçlü etkileri olduğu, dolayısıyla pH'ın TC adsorpsiyon verimliliğini önemli ölçüde etkilediği bildirilmiştir.

Abumelha ve diğ. [260] TC gideriminde kullanılmak üzere Fe_3O_4 katkılı zirkonyum MOF nanosorban sentezlemişlerdir. Solvotermal teknikle sentezlenen Fe_3O_4 daha sonrasında metanol içerisinde dispers edilerek 2-metil imidazol aracılığıyla Zr-MOF yapılara tutunmuştur. $886 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ yüzey alanına sahip kompozit sorbanın deneysel adsorpsiyon kapasitesi $2,13 \text{ mmol g}^{-1}$ olarak ve Langmuir izoterm modeline uyumlu olduğu belirlenmiştir. Kinetik incelemeler yalancı ikinci dereceden model ile tutarlıyken, en etkin giderim pH: 4,0 seviyelerinde elde edilmiştir.

Wei ve diğ. [261] solvotermal metotla zirkonyum-demir metal-organik çerçeve (Zr/Fe-MOF) ve grafen oksit katkılı Zr/Fe-MOF (Zr/Fe-MOF/GO) sentezlemiş ve TC adsorpsiyonunda yalancı birinci derece kinetik model ve Freundlich izoterm modeline uyum gösterdiği bildirilmiştir. Sonuçlar kompozitlerin heterojen adsorpsiyon yüzeylerine TC'nin çok katmanlı adsorpsiyon mekanizması üzerinden ilerlediğini göstermiştir. GO katkılı kompozitin hesaplanan maksimum tek tabaka adsorpsiyon kapasitesi 760 mg g^{-1} iken, GO katkısız MOF sorbanınki 681 mg g^{-1} bulunmuştur.

Kim ve diğ. [262] çalışmalarında zirkonyum-bazlı metal organik kafes UiO-66 ve NH_2 ile işlevselleştirilmiş türdeş maddesi UiO-66- NH_2 'nin fiziksel ve kimyasal özellikleri, NH_2 katkısının TC giderimi üzerindeki etkisini belirlemek için kesikli adsorpsiyon deneyleri ile birlikte araştırmışlardır. TC giderimi pH: 3,0'te en yüksek seviyede olduğu ve artan pH ile azaldığı belirlenmiştir. Adsorpsiyon karakterini belirlemek için başvuru modellerden yalancı ikinci dereceden kinetik modelin ve Langmuir izoterm modelinin daha uygun olduğu görülmüştür. UiO-66 ve UiO-66- NH_2 için maksimum adsorpsiyon kapasiteleri sırasıyla 93,6 ve $76,5 \text{ mg g}^{-1}$ olarak ölçülmüştür ve UiO-66- NH_2 'nin TC adsorpsiyon kapasitesinin UiO-66'ninkinden daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Yoğunluk fonksiyonel teorisi hesaplamaları, gözenek yapılarının TC adsorpsiyonunu desteklemediğini ve $-\text{NH}_2$ fonksiyonel grubunun, UiO-66- NH_2 'nin yapısal sağlamlığını zayıflatarak TC adsorpsiyon kapasitesinde bir azalmaya neden olabileceğini ortaya çıkarmıştır.

Zhong ve diğ. [263] mezapor yapıları Zr-MOF sentezinde çözücü olarak suyun, dimetilasetalamidin ve her ikisinin tercih edildiğindeki etkisini incelemişlerdir. Karışım olarak kullanılan çözücü içerisindeki su ve dimetilasetalamidin oranı üretilen Zr-MOF'ların mezapor yapısını etkilemiştir. %20'lik (v/v) su fraksiyonu ile elde edilen Zr-MOF, tetrasikline (TC) karşı en yüksek adsorpsiyon kapasitesini ($337,0 \text{ mg g}^{-1}$) sergilemiştir. Adsorpsiyon kinetiği yalancı ikinci dereceden kinetiğe ve izotermi de Freundlich modeline iyi uyum göstermiştir. Adsorpsiyon mekanizması incelemelerinde, koordinasyon kusurlarından kaynaklanan bol miktardaki Zr-OH gruplarının TC adsorpsiyonundan esas olarak sorumlu olduğu tespit

edilmiştir. TC ile Zr-MOF arasındaki hidrojen bağı etkileşimlerinin ve oluşturulan mezo gözeneklerin elde edilen yüksek adsorpsiyon kapasitesine katkıda bulunduğu vurgulanmıştır.

Yang ve diğ. [264] solvotermal metodla kübik morfolojiye sahip Mn katkılı UiO-66 (MnUiO-66) üretmişler ve adsorpsiyon performansını incelemek için TC ve Cr(VI) giderimi çalışmışlardır. TC ve Cr(VI) için maksimum adsorpsiyon kapasiteleri sırasıyla 184,493 mg g⁻¹ ve 32,773 mg g⁻¹ olarak bulunmuştur; MnUiO-66 için bulunan bu değerlerin saf UiO-66'dan 4,9 ve 3,1 kat daha yüksek olduğu raporlanmıştır. MnUiO-66'nın TC ve Cr(VI) adsorpsiyon süreci, yalancı ikinci dereceden ve Langmuir modelleriyle uyumlu olmuştur; bu sonuç adsorpsiyon reaksiyonunda kemisorpsiyonun baskın olduğunu ve MnUiO-66 adsorbanının adsorpsiyon için homojen bir yüzeye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Termodinamik çalışmaları, adsorpsiyon sürecinin kendiliğinden ve ekzotermik olduğunu; rejenerasyon çalışmaları da adsorbanın tekrar tekrar kullanılabilceğini kanıtlamıştır.

Li ve diğ. [265] 2021 yılında raporladıkları çalışmada Eu katkılı zirkonyum esaslı metal-organik kafes sentezleyerek TC adsorpsiyon performansını ve TC tayinini hedeflemişlerdir. Eu katkılı Zr-MOF hidrotermal teknikle sentezlenmiştir. Sulu ortamda, Eu³⁺ TC molekülleri ile koordine olup; bu moleküller de Eu³⁺'nin karakteristik floresansını arttırmak üzere UV-Vis absorbansı için bir anten görevi görmüştür. Zr-O merkezlerinin doymamış mevkiilerinden yararlanarak ilerleyen TC kütle transferi sonucu, kompozit sorban 289 mg g⁻¹ TC adsorpsiyon kapasitesine sahiptir. TC'nin gıdalardan ve çevreden hızlı tespiti ve etkili bir şekilde uzaklaştırılmasının tek seferde gerçekleştirildiği bildirilmiştir.

8.2. TC Salım Çalışmaları

8.2.1. Hidroksiapatit ile TC salım çalışmaları

Wang ve diğ. [266] çalışmalarında yüksek yüzey alanına, mükemmel biyouyumluluğa, yüksek mekanik dayanıklılığa ve güçlü adsorpsiyon kapasitesine sahip olmasıyla vurguladıkları nano-hidroksiapatiti (n-HAP), antimikrobiyal tedavi için kontrollü salım sistemi amaçlı geliştirmişlerdir. n-HAP, tetrasiklin hidroklorür ile yüklendikten sonra, tipik bir çekirdek-kabuk geometrisine sahip kitosan/jelatin polielektrolit kompleks nanofiberlerinin içine kapsüllenmiştir. Kitosan/jelatin kaplanmamış TC yüklü numuneler için ikinci günün sonunda %90 üzerinde salıma ulaşılmışken, kapsüllenmiş ilaçların 14 günlük kümülatif TC salım miktarı %67'ye ulaşabilmiştir.

Medvecký ve diğ. [267] gözenekli kalsiyum fosfat seramiklerinin sentezini nanokristalin apatitik kalsiyum fosfat ve lifli doğal pamuk selüloz karışımlarının 1150 °C ve 1250 °C sıcaklıklarda preslendikten sonra sinterlenmesiyle hazırlamışlardır. Seramik numunelerin mikro yapılarında mikro ve makro gözenekler elde edildiği ve gözenekli seramiklerin mikro yapılarının kemik dokularda gözlenenlere benzer olduğu analiz edilmiştir. Polihidroksibütirat (PHB) biyopolimer katmanları, gözenekli numune yüzeyinde homojen bir şekilde dağıtılmıştır. Tetrasiklin salım hızı, seramik numunelerindeki PHB içeriğiyle azalma göstermiştir; bu sonuç seramik gözeneklerinde yer değiştiren biyopolimer miktarındaki artışa atfedilmiştir. Fosfat tampon çözeltisindeki TC konsantrasyonu, kütlece %2,4 PHB içeren kalsiyum fosfat seramik numunelerinin salınmasının başlangıcından itibaren ilk yedi saatten sonra zamanla neredeyse sabit olarak ilerlediği bildirilmiştir.

Rusu ve diğ. [268] çalışmalarında TC yüklü kolajen-karboksimetilselüloz/hidroksiapatit üçlü kompozit malzemesini kontrollü salım sistemleri için önermişlerdir. Uzun süreli TC salımı sağlayan antimikrobiyal kemik benzeri sistem, hidroksiapatitin karboksimetilselüloz-kollajen jel varlığında birlikte çökeltilmesi ve ardından TC ile yüklenmesi yoluyla elde edilmiştir. Üretilen sistem yalnızca enfekte kemik defektlerinde kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Tetrasiklinin lokal dağıtımının, antibiyotik kullanımıyla ilişkili sistemik yan etkileri azaltmak için gerekli olduğu ifade edilmiştir. Salım çalışmalarında, tetrasiklinin 6 gün antiseptik özellik sağlayacak şekilde uzun süreli salındığı belirlenmiştir.

Rabiee [269] 2013 yılında sunduğu çalışmada, hidroksiapatiti, sıvı faz olarak trikalsiyum fosfat, kalsiyum karbonat ve dikalsiyum fosfat susuz ile sodyum hidrojen fosfat kullanılarak sentezlemiştir. İlaç olarak tetrasiklin hidroklorürün mikro yapıya, sentez davranışına ve basınç dayanımına etkisi incelenmiştir. İlaç salınmadan önce ve sonra basınç dayanımında belirgin farklılıklar gözlemlenmiştir. Numunelerin tümü, simüle edilmiş vücut sıvısı çözeltisinde 7 gün bekletildikten sonra en yüksek dayanıklılığa ulaştığı ve bu sürenin ardından dayanıklılığın giderek azaldığı belirlenmiştir. Çeşitli miktarlarda ilaç içeren tetrasiklin-hidroksiapatit sistemlerinin XRD kırınım desenlerinde belirgin bir farklılık tespit edilmemiştir. İlaç konsantrasyonunun artırılmasıyla ilaç taşıyıcı malzemenin mekanik dayanımı azalmış ve sentez süresi uzamıştır. Bu çalışmanın sonuçları, HA çimentosunun ilaç dağıtımı için taşıyıcı olarak kullanılma potansiyelini göstermektedir.

Sebastian ve diğ. [270] çalışmalarında sistemik olarak uygulanan tetrasiklinin önceden implante edilmiş hidroksiapatit parçacıklarına bağlanıp bağlanamayacağını ve lokal olarak antibakteriyel etki sağlayıp sağlayamayacağını değerlendirmeyi amaçlamışlardır. In-vitro çalışmalar, TC'nin

nano ve mikro boyutlu hidroksapatit parçacıklarına bağlanmasının hızlı olduğunu ve 1 saatte sabitlendiğini göstermiştir. In-vivo ortamda, sistemik olarak uygulanan TC'nin, sırasıyla sıçanlarda ve farelerde kas ve deri altı keselere önceden implante edilmiş HAp partiküllerini aradığı ve HAp partiküllerinin S. aureus tarafından kolonize edilmesini önlediği doğrulanmıştır. Elde edilen sonuçlarla, HAp biyomateryalinin bakteriyel kolonizasyonu önleyebilecek ve kemik enfeksiyonunda nüksetmeyi azaltabilecek bir ilaç dağıtım sistemi olduğu raporlanmıştır.

Visan ve diğ. [271] incelemelerinde bulaşıcı ajanlara karşı savaşabilen, aynı zamanda belirli bir süre boyunca aktivitesini koruyabilen amorf kalsiyum fosfat-kitosan-tetrasiklin inorganik/organik kompozit karışımı ile yüzeylerin lazerle kaplanmasını araştırmışlardır. Tetrasiklin içeren kompozit ilaç sisteminin simüle edilmiş vücut sıvılarında uzun süreli salımı, kütle kaybı ve UV-VIS analizleri ile gösterilmiştir. TC salım konsantrasyonları, 6 saat sonunda $44,5 \mu\text{g mL}^{-1}$, 12. saatte $67,8 \mu\text{g mL}^{-1}$, 24. saatte $96 \mu\text{g mL}^{-1}$, 48. saatte $120,47 \mu\text{g mL}^{-1}$, 72 saat sonunda ise $128,66 \mu\text{g mL}^{-1}$ olarak bulunmuştur. Kompozit kaplamalarında ilaç salım profilinin ilk saatlerde gerçekleşen hızlı salım, ardından sonraki 72 saat boyunca aktif olan daha yavaş bir salım olarak iki aşamada gerçekleştiği raporlanmıştır.

8.2.2. MOF temelli yapılar ile TC salım çalışmaları

Javanbakht ve diğ. [272] mekanik ve antibiyotik salım performanslarını iyileştirmek için UiO-66'yı polimerik karboksimetil selüloz (CMC) hidrojeline entegre ederek esnek polimerik hidrojel filmler hazırlamışlardır. UiO-66'yı sentezlemek için solvotermal yöntem uygulanmış ve ardından hazırlanan MOF taşıyıcılar tetrasiklin çözeltisine daldırılarak yüklenmiştir. Sitrik asit ile çapraz bağlanan ve gliserol ile plastikleştirilen polimerik CMC matrisine (CMC/TC@UiO-66) TC yüklü UiO-66'nın farklı konsantrasyonlarını (TC@UiO-66, %5-%15) entegre etmek için döküm tekniği kullanmışlardır. Yapay ter ve simüle edilmiş yara eksudası (PBS, pH 7,4) ortamında 72 saatin üzerinde kontrollü bir salımla düşük bir başlangıç salım performansı göstermiştir. İn-vitro sitotoksitesite ve antibakteriyel aktivite sonuçları, insan derisi fibroblast (HFF-1) hücrelerine karşı iyi bir sitouyumluluk ve sırasıyla 1,3 ve 1,7 cm inhibisyon bölgesi ile hem E. coli hem de S. aureus'a karşı önemli bir antibakteriyel aktivite sergilemiştir.

Senaei-Rad ve diğ. [273] tetrasiklin dağıtımı için $\text{ZnFe}_2\text{O}_4/\text{IRMOF-3}/\text{GO}$ sentezlemişlerdir. İlaç yükleme çalışmalarında 100 mg tetrasiklin kullanmışlar ve bu miktarın %87'sinin $\text{ZnFe}_2\text{O}_4/\text{IRMOF-3}/\text{GO}$ üzerine yüklendiğini ölçmüşlerdir. Salım çalışmalarında, fosfat tamponlu (pH: 7,4) ve asetat tamponlu (pH: 5) salin çözeltilerde 72 saat içinde sırasıyla %88 ve %75 salım gözlemlenmiştir. Saf tetrasiklinin, $\text{ZnFe}_2\text{O}_4/\text{IRMOF-3}/\text{GO}$ 'nun ve

ZnFe₂O₄/IRMOF-3/GO/TC'nin *S. aureus* ve *P. aeruginosa* bakterilerine karşı antibakteriyel aktivitelerini değerlendirmek amacıyla agar kuyusu difüzyon yöntemini uygulanmış ve sonuç olarak ZnFe₂O₄/IRMOF-3/GO/TC, saf TC ile karşılaştırıldığında daha güçlü bir antibakteriyel özellik sergilemiştir.

Vadivelmurugan ve diğ. [274] çalışmalarında Ca–Sr–MOF oluşturmak üzere bağlayıcı olarak 1,3,5-trikarboksilik benzen (H₃BTC) organik ligandını kullanılarak birlikte çöktürme yöntemiyle sulu bir çözelti içerisinde sentez gerçekleştirmişlerdir. Ca–Sr–MOF, aminomalononitril (AMN) ile kaplanmıştır, bu kaplama H₃BTC ve AMN arasındaki elektrostatik etkileşimler yoluyla tutunmuştur. Ca–Sr–AMN–MOF ile sulu ortamlarda AMN polimerizasyon reaksiyonları oluşabildiği ve MOF yüzeyinde orta derecede hidrofiliğe sahip bir polimer tabakası gözlemlendiği ifade edilmiştir. İlaç yükleme verimliliğini, salım profilini ve antibiyotik aktivitesini ölçmek için model ilaç olarak tetrasiklini seçmişlerdir. Ca–Sr–MOF ve Ca–Sr–AMN–MOF'dan TC'nin 24 saat sonunda kümülatif ilaç salım yüzdesi sırasıyla %55,15 ve %9,1 olarak belirlenmiştir. MTT analizi gerçekleştirilmiş ve hem yalnız MOF hem de TC yüklü MOF'un önemli bir sitotoksitesi olmadığı tespit edilmiştir. TC yüklü MOF'un gram-negatif *Escherichia coli* bakterisine karşı antibakteriyel etkinliği değerlendirilerek, TC–Ca–Sr–AMN–MOF'un 44,5±0,5 mm bulunduğunu ve bu sonucun dikkat çekici bir antimikrobiyal performansı olduğunu belirtmişlerdir

Abbasian ve Khayyat-alimohammadi [275] biyopolimerik nişastayı (St) manyetit ve MIL-88(Fe) ile modifiye ederek bir ilaç taşıyıcı sentezlemiş ve tetrasiklin salımında kullanmayı amaçlamışlardır. Manyetik polisakkarit yapısında (St/Fe₃O₄), MIL-88(Fe) çerçevesini (St/Fe₃O₄/MIL-88(Fe)) oluşturmak için yerinde (in-situ) ultrases destekli bir yöntemin uygulandığını belirtmişlerdir. Üretilen nanokompozitlerin TC çözeltisine daldırılması ile yüksek konsantrasyonlarda tetrasiklin ile yüklenmesinin ardından hazırlanan ilaç sistemlerinin salım profilleri ve antibakteriyel özellikleri incelenmiştir. TC yüklü St/Fe₃O₄/MIL-88(Fe)'nin pH 7,4'te simüle edilmiş fizyolojik ortamdaki salım profili, nispeten düşük bir başlangıç salımı (12 saat sonra yaklaşık %26) ve ardından kontrollü ve sürekli bir salım (168 saate kadar yaklaşık %73) göstermiştir. İn-vitro sitotoksite analizleri sonucu, insan derisi fibroblast (HFF-1) hücrelerine karşı iyi derecede sito uyumluluk gösterdiği bulunmuştur. TC yüklü St/Fe₃O₄/MIL-88(Fe), sırasıyla 64 ve 128 3 µg mL⁻¹ MIC değeriyle hem *S. aureus* hem de *E. coli*'ye karşı daha yüksek antibakteriyel aktivite göstermiştir.

Akbari ve diğ. [276] tetrasiklin salımı için TiO₂@Chitosan@ZIF-8 olarak isimlendirdikleri çinko metal organik kafes temelli bir çekirdek-kabuk yapıları nanotaşıyıcı sentezlemişlerdir. 100

mg TC'nin hazırlanan ilaç taşıyıcı sistemi %90 oranında kapladığı hesaplanmıştır. İlaç salım testleriyle pH: 5 ve pH: 7,4'te gerçekleştirilen deneylerde TC'nin %73 ve %67'sinin üç gün sonunda ortama salındığı belirlenmiştir. E. coli ve S. Aureus bakterileriyle gerçekleştirilen antimikrobiyal test denemeleri sonucu saf TC için sırasıyla 26 ve 23 mm bulunurken, TiO₂@ Chitosan@ ZIF-8@TC için 33 ve 32 mm bulunmuştur.

8.2.3. SA ile TC salım çalışmaları

Saadatidizaji ve diğ. [277] tarafından antibakteriyel ve şişme özelliklerine sahip tetrasiklin hidroklorür yüklü aljinat nanokompozit bazlı hidrojel boncukları, yara iyileştirme uygulamalarında potansiyel ilaç salım sistemleri için bir ilaç taşıyıcısı olarak üretilmiştir. pH ve sıcaklığa bağlı sürekli ilaç salım taşıyıcıları olarak potansiyel verimlilikleri açısından in vitro olarak incelenmiştir. Boncuklar, alkali koşullar altında (pH = 8) ve 39 °C sıcaklıkta Weibull kinetik modeline uygun en yüksek seviyelerde ilaç salımı gerçekleştirmiştir. Disk difüzyon deneyi, sentezlenen boncukların güçlü antibakteriyel aktivitesini göstermiştir ve enfekte yaraların tedavisine uygun ve ekonomik maliyetli bir yara pansuman malzemesi önerilmiştir.

Lu ve diğ. [278] hidrofilik tetrasiklin hidroklorürü içeren aljinat/polietilen oksit mikron altı fiberleri santrifüjle döndürme yoluyla hazırlamışlardır. Kalsiyum klorür çözeltisi ile çapraz bağlanma işleminden önce etanol ile ön işlem uygulanarak, mikron altı liflerin yapısının korunması amaçlanmıştır. Sentezlenen çapraz bağlı mikron altı fiberler, fosfat tamponunu 8 saat boyunca sürekli olarak absorplamıştır ve ticari aljinat pansumanlarından (Kaltostat ve Algisite M) daha fazla fosfat tamponu absorpladığı belirlenmiştir. İn-vitro ilaç salım testleri ile yüklenen ilacın %70'inden fazlasının 24 saat içinde liflerden sürekli olarak salınabildiği raporlanmıştır. Üretilen ilaç yüklü aljinat mikron altı fiberlerin, eksudalı yaralar için yara pansumanında uygulanabilir olduğu önerilmiştir.

Amiri ve diğ. [279] yara iyileşmesini desteklemek için kitosan nanopartikülleri (CS NP'ler) ve sodyum aljinat (SA) kullanarak tetrasiklin içeren iyonik jelasyon metoduyla hazırlanmış polimerik nanokompozit pansumanlar üretmişlerdir. İlaç yüklü CS NP'lerin düzgün dağılımı, SA'nın matris olarak ve uygun miktarda laurik asidin yüzey aktivatörü olarak kullanılmasıyla elde edilmiştir. İlaç yüklü CS NP'lerin ortalama çapının atomik kuvvet mikroskobu ile yaklaşık 90 nm olduğu bulunmuştur. Tetrasiklinin bu sistemden salım profili 132 saat boyunca izlenmiştir. Higuchi ve Korsmeyer-Peppas modellerinin ilaç salımının kinetik davranışını değerlendirmede en uygun modeller olduğunu bildirmişlerdir.

Chen ve diğ. [280] ilaç dağıtımı ve yara iyileşmesi için mikrokürelere entegre edilmiş antibakteriyel ve biyolojik olarak parçalanabilen kompozit hidrojel pansuman geliştirmişlerdir. Jelleşme mekanizması, aldehit ile oksitlenmiş aljinatın (OAlg) ve karboksimetil kitosanın (CMCS) amino grupları arasındaki Schiff-bazı reaksiyonuna atfedilmiştir. Antibakteriyel ve mekanik özellikleri geliştirmek için tetrasiklin hidroklorür (TH) yüklü jelatin mikroküreler (GM'ler), bir emülsiyon çapraz bağlama yöntemiyle üretildikten sonra kompozit bir jel pansuman üretmek için OAlg-CMCS hidrojeline entegre edilmiştir. In-vitro ilaç salım sonuçları, yüklenen TH'nin, saf hidrojeller ve mikrokürelerin aksine, kompozit jel sargıdan sürekli salım sağlayabileceğini göstermiştir. 30 mg mL⁻¹ kompozit jelin, mikrokürelerin ve hidrojellerin ikili kombinasyon engeli nedeniyle iyi gecikmeli salım özelliklerine sahip, kontrollü ilaç salımı yapabildiğini raporlamışlardır.

Liu ve diğ. [281] periodontal paket lokal uygulama için çift emülsiyon çözücü buharlaştırma tekniği ile üretilen tetrasiklin (Tc) yüklü poli (D,L-lakti-ko-glikolik asit) (PLGA) mikroküreler üzerine aljinat kaplamanın etkilerini araştırmışlardır. Aljinat kaplı PLGA mikroküreler, kaplanmamış olanlarla karşılaştırıldığında daha pürüzsüz bir yüzey göstermesine rağmen parçacık boyutları büyümüştür. Ayrıca aljinat kaplı mikroküreler, Tc kapsülleme verimliliğini kaplanmamış olanlara göre $11,5 \pm 0,5$ 'ten $17,9 \pm 0,5$ 'e yükseltmiştir. Farklı koşullarda üretilmiş kaplanmış PLGA mikrokürelerin tümü, kaplanmamış olanlarla karşılaştırıldığında kümülatif Tc salımını 9-12 gün uzatarak %50 veya daha yüksek olacak şekilde iyileştirmiştir. Aljinat kaplı veya kaplanmamış PLGA mikrokürelerin şişme oranları ölçülerek, kaplanmış olanlar için Tc salımını arttırmanın olası mekanizmalarından biri olduğu belirtilmiştir. Hidrasyonun erken aşamasında, kaplanmış mikroküreler için şişme oranının %20 veya daha yüksek olmasının, kaplanmamış olanlarla karşılaştırıldığında artan tetrasiklin salımıyla sonuçlanabileceğini göstermiştir.

Basu ve diğ. [282] tetrasiklin yüklü mikroküreleri, sodyum aljinat ve hidroksipropil metilselüloz (HPMC) polimer kompleksi kullanılarak hazırlamış ve ilacın 5 saatlik süre boyunca sürekli salım modeli gösterdiği sonucuna varmışlardır. Mikrokürelerin boyutu, ilaç içeriği ve polimer konsantrasyonları ilacın hızını ve salım modelini etkilediği sonucuna varılmıştır. İki polimerin birden kullanılmasıyla mikrokürelerden ilaç salım hızının giderek arttığı görülmüştür. İlaç salım kinetik modellerine olan korelasyon incelendiğinde, en uyumlu modelin Korsmayer-Peppas kinetik model olduğu belirlenmiştir.

Kurdtabar ve Bardajee [283] çalışmalarında demir oksit nanokompozit hidrojel, süperparamanyetik demir oksit nanopartiküllerinin eş zamanlı oluşturulması ve sodyum aljinat

polisakarit üzerine aşılanmış poli(akrilik asit)'in çapraz bağlanma tekniği ile hazırlamışlardır. Bu hidrojel sistem kontrollü bir ilaç dağıtım sistemi olarak doksorubisin ve tetrasiklin salımında incelenmiştir. Doksorubisin ve tetrasiklin salımı farklı pH'larda, farklı sıcaklıklarda ve manyetik alanda araştırılmıştır. Salım eğrilerinin Korsmeyer-Peppas modeliyle iyi bir şekilde uyumlu olduğu ve salımın polimer gevşeme süreci tarafından kontrol edildiği bildirilmiştir.



9. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

9.1. Malzemeler

Tetrasiklin antibiyotiği Alfa-Aesar markasından, kalsiyum nitrat, diamonyum fosfat, zirkonyum tetraklorür, teraftalik asit, sodyum aljinat Sigma Aldrich markasından, HCl (%37), amonyum hidroksit (%25), sodyum hidroksit (NaOH), potasyum klorür (KCl), potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4), dimetil formamid (DMF), etil alkol (%100) Merck markasından temin edilmiştir.

9.2. İlaç Taşıyıcı Sistem Sentezi

9.2.1. Hidroksiapatit sentezi

50 mL 1 M kalsiyum nitrat ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) çözeltisi üzerine 50°C sıcaklıkta manyetik karıştırıcılı ısıtıcıda 500 rpm'de karıştırırken 50 mL 0,6 M diamonyum fosfat ($(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$) çözeltisi damla damla eklenir. Sonrasında pH:10,5'e ulaşana kadar karışıma %25'lik amonyum hidroksit ($\text{NH}_4(\text{OH})$) eklenir. Bu pH değerinde apatit yapısı hidroksil formunda çökmüş olarak elde edilir. Elde edilen süspansiyon 24 saat 500 rpm'de oda sıcaklığında karışmaya bırakılır. Süre sonunda vakum filtrasyon yoluyla, 2-4 µm gözenek çapında mavi banttı süzülür, yıkanır ve 105 °C'de 2 saat tutularak kurutulur. Kurumuş hidroksiapatit (HAp) tozları bir kroze alınılarak, 600 °C'de 6 saat kalsine edilir.

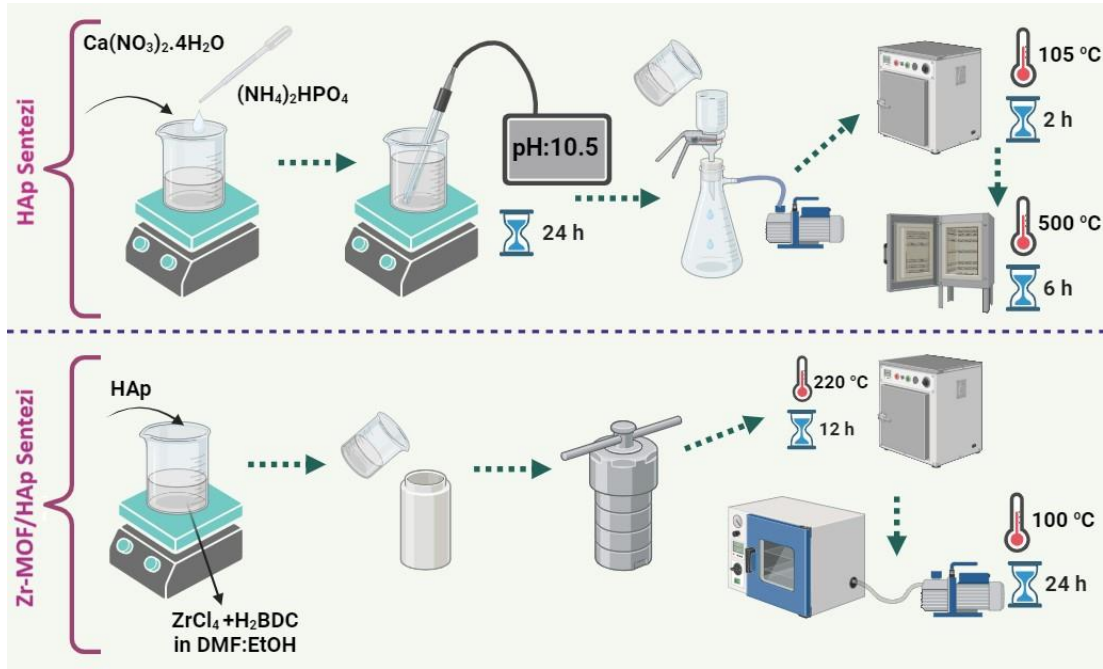
9.2.2. Zirkonyum metal-organik kafes katkılı HAp sentezi

1 g HAp yüzeyine kütlece %10, %30 ve %50 zirkonyum katkılama oranında zirkonyum metal-organik kafes (Zr-MOF) yüklenmiştir. Sentezlenen bu kompozitler 10Zr-MOF/HAp, 30Zr-MOF/HAp ve 50Zr-MOF/HAp olarak isimlendirilmiştir. Tablo 9.1'de her bir kompozitin hazırlanışında 1 g HAp ile kompozit oluşturmak için gerekli zirkonyum tetraklorür (ZrCl_4) ve teraftalik asit (H_2BDC) tartımları verilmiştir.

Tablo 9.1. Zr-MOF katkılı HAp sentezinde kullanılan ZrCl_4 ve H_2BDC miktarları.

Kompozitler	ZrCl_4 (g)	H_2BDC (g)
10Zr-MOF/HAp	0,255	0,163
30Zr-MOF/HAp	0,765	0,491
50Zr-MOF/HAp	1,275	0,818

Tablo 9.1’de belirtilen ZrCl_4 ve H_2BDC tartımları bir erlene yapılır, üzerine 50 mL dimetilformamid (DMF) eklenir ve şiddetli bir şekilde manyetik karıştırıcıda tamamen çözünene kadar karıştırılır. Çözünme tamamlandıktan sonra üzerine 1 g HAp tartılarak bu karışıma aktarılır, 2 saat karıştırılır, sonrasında teflon kaba aktarılır, hidrotermal reaktöre yerleştirilerek 220°C ’de 12 saat tutulur. Solvothermal metodla sentezlenen Zr-MOF katkılı HAp kompoziti senteze katılmamış malzemeleri uzaklaştırmak için 3 kere DMF ile yıkanır, vakum etüvünde 100°C ’de 24 saat tutularak kurutulur. Şekil 9.1’de HAp ve Zr-MOF/HAp kompozitlerinin sentez aşamaları resmedilmiştir.



Şekil 9.1. HAp ve Zr-MOF/HAp kompozit adsorban sentez adımları.

9.3. İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Karakterizasyon Analizleri

İlaç taşıyıcı sistemlerin yüzey morfolojileri taramalı elektron mikroskop (SEM) analizi (Carl Zeiss) ile incelenmiştir. Adsorbanların yüzey yapılarını aydınlatmak için malzeme yüzeyi bir elektron ışını ile taranarak SEM görüntüleri elde edilmiştir. Elektronlar numune atomları ile etkileşir ve numune yüzeyinin topografisi hakkında bilgi içeren farklı sinyaller üretmektedir. HAp ve Zr-MOF kompozit ilaç taşıyıcı malzemelerin BET/ N_2 spesifik yüzey alanı ölçümleri Quantachrome-Nova Touch LX⁴ ile yapılmıştır. Metal-organik kafes katkılarının malzemenin kristal yapısındaki faz yoğunluğuna etkisinin belirlenmesi için X-ray difraktometri-XRD (Thermo Scientific ARL X'TRA) analizleri yapılmıştır. Yine ilaç taşıyıcı materyallerin yüzey fonksiyonel grupları, FT-IR spektroskopisi (Thermo Scientific NICOLET iS10) ile tanımlanmıştır.

9.4. Adsorpsiyon Denemeleri

9.4.1. İzoterm ve adsorban miktarı etkisi

İzoterm çalışmaları, başlangıç konsantrasyonu sabit tutularak adsorban kütlelerinin değişimi ile gerçekleştirilmiştir. Başlangıç konsantrasyonu 100 mg L⁻¹ olan tetrasiklin (TC) çözeltisi kullanılarak farklı miktarlardaki HAp ve Zr-MOF/HAp kompozitleri ile çalışılmıştır. Aynı zamanda, optimum katı-sıvı oranını belirlemek için 10 mL 100 mg L⁻¹ TC çözeltisi 0,002-0,12 g adsorban üzerine eklenerek 24 saat boyunca rotatörde 15 rpm’de çalkalanmıştır. Süre sonunda süspansiyonlar, 0,45 µm gözenek çaplı şırınga filtreler ile süzölmüş, örneklerin TC konsantrasyonlarını tayin etmek üzere 360 nm’de spektrofotometrik olarak ölçümler gerçekleştirilmiştir. Ölçümler sonrasında adsorbanın adsorpsiyon kapasitesi Eşitlik 9.1 ve adsorpsiyon yüzdesi ise Eşitlik 9.2 kullanılarak belirlenmiştir.

$$q_e = \frac{(C_o - C_e) \times V}{m} \quad (9.1)$$

$$\text{Adsorpsiyon\%} = \frac{(C_o - C_e)}{C_o} \times 100 \quad (9.2)$$

Denklemden q_e denge anındaki adsorpsiyon kapasitesini (mg g⁻¹), C_o başlangıç TC konsantrasyonunu (mg L⁻¹), C_e denge anındaki TC konsantrasyonunu (mg L⁻¹), V TC çözelti hacmini (L) ve m adsorban kütlesini ifade etmektedir.

9.4.2. Süre etkisi ve adsorpsiyon kinetiği

Adsorpsiyon deneylerinin gerçekleştirileceği uygun proses süresinin bulunması ve adsorpsiyon kinetiğinin incelenmesi için 10 mL, 100 mg L⁻¹ konsantrasyondaki TC çözeltisi ile 0,05 g 10Zr-MOF/HAp kompoziti 15 mL’lik falkon tüp içerisine eklenmiştir. 15 rpm’de rotatörde çalkalanmıştır. 30-360 dk aralığındaki sürelerde çalkalanan tüpler, süre sonunda alınarak gözenek boyutu 0,45 µm olan şırınga filtreden süzölmüştür. Süzölen numunelerin TC konsantrasyonu, UV-Vis spektrofotometre kullanılarak, 360 nm dalga boyunda yapılmıştır.

9.4.3. pH etkisi

TC adsorpsiyonundaki baskın türü, adsorban yüzey davranışlarını ve pH’ın adsorpsiyona etkisini aydınlatmak üzere, 10 mL, 100 mg L⁻¹ TC çözeltisi ile 0,05 g 10Zr-MOF/HAp kompoziti 15 mL’lik falkon tüp içerisine eklenmiştir. Çözelti pH’ı 2-10 aralığına ayarlanmıştır. Çözeltiler 300 dk süreyle 15 rpm’de rotatörde çalkalanmıştır. İşlem sonunda süspansiyonlar

gözenek boyutu 0,45 μm olan şırınga filtreden süzölmüştür. Süzölen numunelerin TC konsantrasyonu, UV-Vis spektrofotometre kullanılarak, 360 nm dalga boyunda yapılmıştır.

9.4.4. Sıcaklık etkisi

Adsorpsiyonun termodinamik açıdan değeriendirilmesi amacıyla, 25°C, 35°C, 45 °C ve 55°C sıcaklıklarda, 10 mL 100 mg L⁻¹ TC çözeltisi ile 0,05 g 30Zr-MOF/HAp kompoziti 15 mL'lik falkon tüp içerisine eklenmiştir. Çözeltiiler 300 dk süreyle, 100 rpm'de sıcaklık kontrollü çalkalamalı su banyosunda çalkalanmıştır. Süre sonunda karışım gözenek boyutu 0,45 μm olan şırınga filtreden süzölmüştür. Süzölen numunelerin TC konsantrasyonu, UV-Vis spektrofotometre kullanılarak, 360 nm dalga boyunda yapılmıştır.

9.5. İlaç Salım Denemeleri

9.5.1. TC@30Zr-MOF/HAp ilaç sisteminin hazırlanması

Adsorpsiyon deney sonuçları doğrultusunda en yüksek adsorpsiyon kapasitesine sahip 30Zr-MOF/HAp kompozit adsorbanı ile ilaç yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Adsorban miktarı deneylerindeki denge oranı korunarak 20 mL 100 mg L⁻¹ TC çözeltisi 0,1 g 30Zr-MOF/HAp ile 300 dk çalkalanmış ve süre sonunda TC yüklü ilaç sistemi, gözenek boyutu 0,45 μm olan filtre kağıdından süzölerek oda sıcaklığında kurutulmuştur. Kuruyan tozlar mengene yardımıyla salım testlerine hazır olması adına tablet haline getirilmiştir.

9.5.2. SA-TC@30Zr-MOF/HAp ilaç sisteminin hazırlanması

Sodyum aljinat (SA) kaplı ilaç sistemi hazırlığında da ilk adım olarak, 40 mL hacimde 100 mg L⁻¹ TC çözeltisi 0,2 g 30Zr-MOF/HAp kompoziti ile 300 dk çalkalanmış ve süre sonunda karışım gözenek boyutu 0,45 μm olan filtre kağıdından süzölerek TC yüklü numune oda sıcaklığında kurutulmuştur. Kuruyan numunelerin kütlece %10, %30 ve %50'si oranında SA 10 mL distile su içerisinde çözdüröldükten sonra TC@30Zr-MOF/HAp toz halinde SA karışımına katılarak homojen bir yapı elde etmek için 5 saat karıştırılmıştır. Farklı miktarlardaki SA kaplı tablet bileşimleri Tablo 9.2'de sunulmuştur. Süre sonunda numuneler oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır. Kuruyan SA-TC@30Zr-MOF/HAp sistemi mengene yardımıyla tablet haline getirilmiştir.

Tablo 9.2. SA-TC@30Zr-MOF/HAp ilaç bileşimleri.

Numuneler	TC@30Zr-MOF/HAp (g)	SA (g)
10SA-TC@30Zr-MOF/HAp	0,2	0,02
30SA-TC@30Zr-MOF/HAp	0,2	0,06
50SA-TC@30Zr-MOF/HAp	0,2	0,10

9.5.3. In-vitro salım denemeleri

Hazırlanan TC@30Zr-MOF/HAp ve SA-TC@30Zr-MOF/HAp tabletlerinin in-vitro salım kinetiğinin incelenmesi için $37,5 \pm 5$ °C’de yapay mide ve bağırsak ortamında deneyler gerçekleştirilmiştir. Yapay mide ortamı için pH 1,3 ((2 g NaCl+70 g L⁻¹ HCl)/1000 mL distile su), bağırsak ortamı için de pH 6,8 ((68,05 g KH₂PO₄+8,96 g NaOH)/1000 mL distile su) tampon çözeltisi hazırlanmıştır [284]. Hazırlanan yapay vücut ortamı çözeltisine tablet eklendikten sonra her saat başı sistemden 4 mL numune çekilerek 0,45 µm gözenek çaplı şırınga filtre ile süzölmüştür. Sistemin çözelti hacmini sabit tutmak adına, hemen akabinde 4 mL taze çözelti eklenmiştir. Vücut ortamına salınan TC konsantrasyonunu tayin etmek üzere saat başı alınan numuneler 360 nm’de UV-Vis spektrofotometrede ölçölmüştür. Salım kinetiğinin incelenmesi için kullanılan denklemler Eşitlik 9.3-9.5’te sunulmuştur.

$$\%Kümülatif\ Salım = \sum_{t=1}^{t=n} \%Salım \quad (9.3)$$

$$\%Salım = \frac{m}{C_o V} \times 100 \quad (9.4)$$

$$m = C_t \times V \times D \quad (9.5)$$

Denklemlerde yer alan parametreler ve birimleri şu şekildedir; C_o, başlangıç antibiyotik çözelti konsantrasyonu (mg L⁻¹), C_t, t anında alınan numunedeki TC konsantrasyonu (mg L⁻¹), t; zaman (saat), n; toplam salımın %100’e ulaştığı zaman (saat), m; t anındaki salınan kütleli TC miktarı (mg), D; seyreltme faktörü.



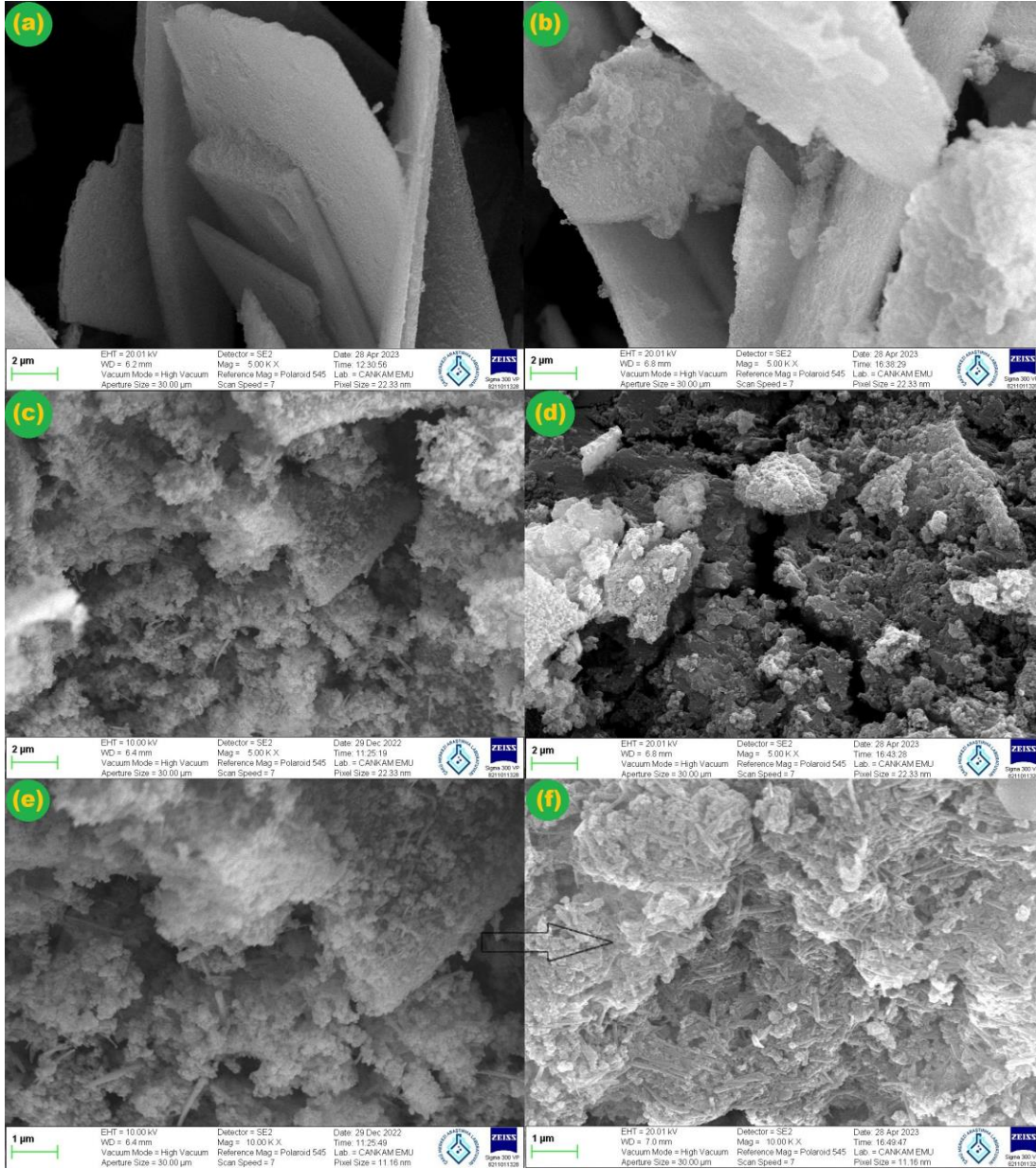
10. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

10.1. Karakterizasyon Sonuçları

10.1.1. SEM analizi

SEM analizi katı malzemelerin yüzey morfolojisini değerlendirmeye olanak sağlayan bir karakterizasyon metodudur. Sentezlenen HAp, 10Zr-MOF/HAp, 30Zr-MOF/HAp, ve 50Zr-MOF/HAp'ın yüzey yapılarını ve birbirlerinden farklılaşan oluşumları incelemek için malzemelere SEM analizi yapılmış, sonuçlar Şekil 10.1.'de sunulmuştur.

Şekil 10.1 (a) HAp'ın katmanlardan oluşan SEM görüntüsünü sunmaktadır. Literatürde hidroksiapatit farklı fiziksel formlarda elde edilmek üzere kalsiyum kaynağı, sentez metodu ve kalsinasyon koşulları değiştirilerek çeşitli metotlarla hazırlanmıştır. SEM görüntüsünde katmanları net bir şekilde gözlemlenen HAp'a kütlece %10 oranında Zr-MOF katkılı olduğunda HAp yüzeyinde az miktarda biriken küçük tanecikler Şekil 10.1 (b)'de açıkça görülmektedir. %30 katkılama oranındaki kompozite ait SEM görüntüsü incelendiğinde, Zr-MOF taneciklerinin yoğun olarak HAp yüzeyinde birikmiş olduğu ve bu taneciklerin yüzeyde çok fazla miktarda girintili çıkıntılı bölgeler oluşturduğu gözlemlenmektedir (Şekil 10.1 (c)). Şekil 10.1 (d)'de, Zr-MOF yapılar HAp yüzeyine kütlece %50 oranında katkılı olduğunda ise HAp'a ait katmanlı matrisin tamamen MOF taneciklerle kaplanıp, kapandığı tespit edilmiştir. Bu durum gözenekliliğe ve yüzey alanı azalmasına sebep olabilecek sonuçlar oluşturabilme potansiyeli taşımaktadır. Şekil 10.1(e ve f)'de sırasıyla x10000 büyütme oranında 30Zr-MOF/HAp ve tetrasiklin yüklü 30Zr-MOF/HAp'ın yüzey morfolojisi sunulmuştur. Kompozit yüzeyine tutunan tetrasiklin moleküllerinin, yüzeydeki bütün gözenekleri doldurduğu ifade edilebilir.



Şekil 10.1. (a) HAp, (b) 10Zr-MOF/HAp, (c) 30Zr-MOF/HAp, (d) 50Zr-MOF/HAp x5000 büyütme oranındaki SEM görüntüleri, (e) 30Zr-MOF/HAp ve (f) TC yüklü 30Zr-MOF/HAp'ın x10000 büyütme oranındaki SEM görüntüleri.

10.1.2. BET spesifik yüzey alanı analizi

Adsorpsiyon proseslerinde seçilen adsorbanın yüzey alanı adsorpsiyon potansiyelini etkileyen önemli bir faktördür. Çalışma kapsamında HAp ana matris olarak seçilmiş ve yüzeyin fonksiyonel özelliklerini iyileştirmek için zirkonyum esaslı metal-organik kafes katkılanmıştır. Katkılama oranın adsorbanın yüzey alanına olan etkisini değerlendirmek için BET analizi gerçekleştirilmiş ve sonuçlar Tablo 10.1'de sunulmuştur. Sentezlenen HAp, 10Zr-MOF/HAp, 30Zr-MOF/HAp, ve 50Zr-MOF/HAp malzemelerinin spesifik yüzey alanları sırasıyla $48,84 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$, $112,71 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$, $160,96 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$, $53,02 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ olarak bulunmuştur. Ana başlangıç malzemesi

olan HAp yüzeyi Zr-MOF yapılarla yüklenmiştir. Yüzeydeki bu modifikasyon, sentezlenen malzemenin yüzey alanını %30 Zr-MOF katkılama oranına kadar arttırırken, daha yüksek katkılama oranına çıkıldığında (%50 Zr-MOF) yüzey alanında keskin bir düşüş gözlemlenmiştir. BET analizinden elde edilen bu düşüş SEM görüntüsündeki 50Zr-MOF/HAp kompozitinin gözenekliliğinin açıkça azalmasını da desteklemektedir.

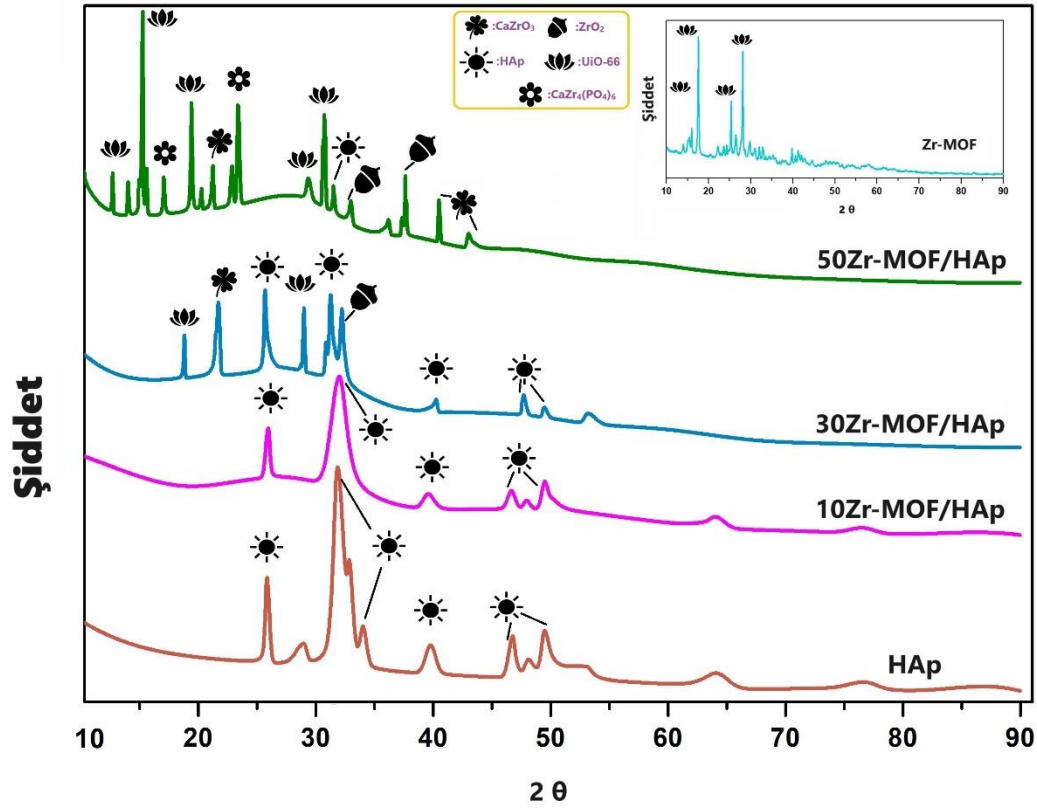
Sentezlenen HAp'ın spesifik yüzey alanı literatürle uyumlu ve etkin bir değerdedir. Fadila ve diğ. [285] atık midye kabuğunu kalsiyum kaynağı olarak kullanmış ve sentezledikleri hidroksiapatitin yüzey alanını $9,7305 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ olarak rapor etmişlerdir. Yenti ve diğ. [286] farklı proses koşullarının sentezledikleri hidroksiapatit yüzey alanına etkisini incelemişlerdir. En yüksek yüzey alanını 30 dk 200 rpm karıştırma hızında ve 12 saat yaşlandırma koşulunda $48,729 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ olarak elde etmişlerdir. Alsaiari ve diğ. [287] yumurta kabuğu kullanarak hazırladıkları hidroksiapatitin kalsinasyon sıcaklığının yüzey alanına etkisini araştırmış ve en yüksek yüzey alanını $19,6 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ olarak bulmuşlardır.

Tablo 10.1. Malzemelerin BET spesifik yüzey alanı.

Malzeme	BET Alanı ($\text{m}^2 \text{ g}^{-1}$)	Yüzey
HAp	48,84	
10Zr-MOF /HAp	112,71	
30Zr-MOF /HAp	160,96	
50Zr-MOF /HAp	53,02	

10.1.3. XRD analizi

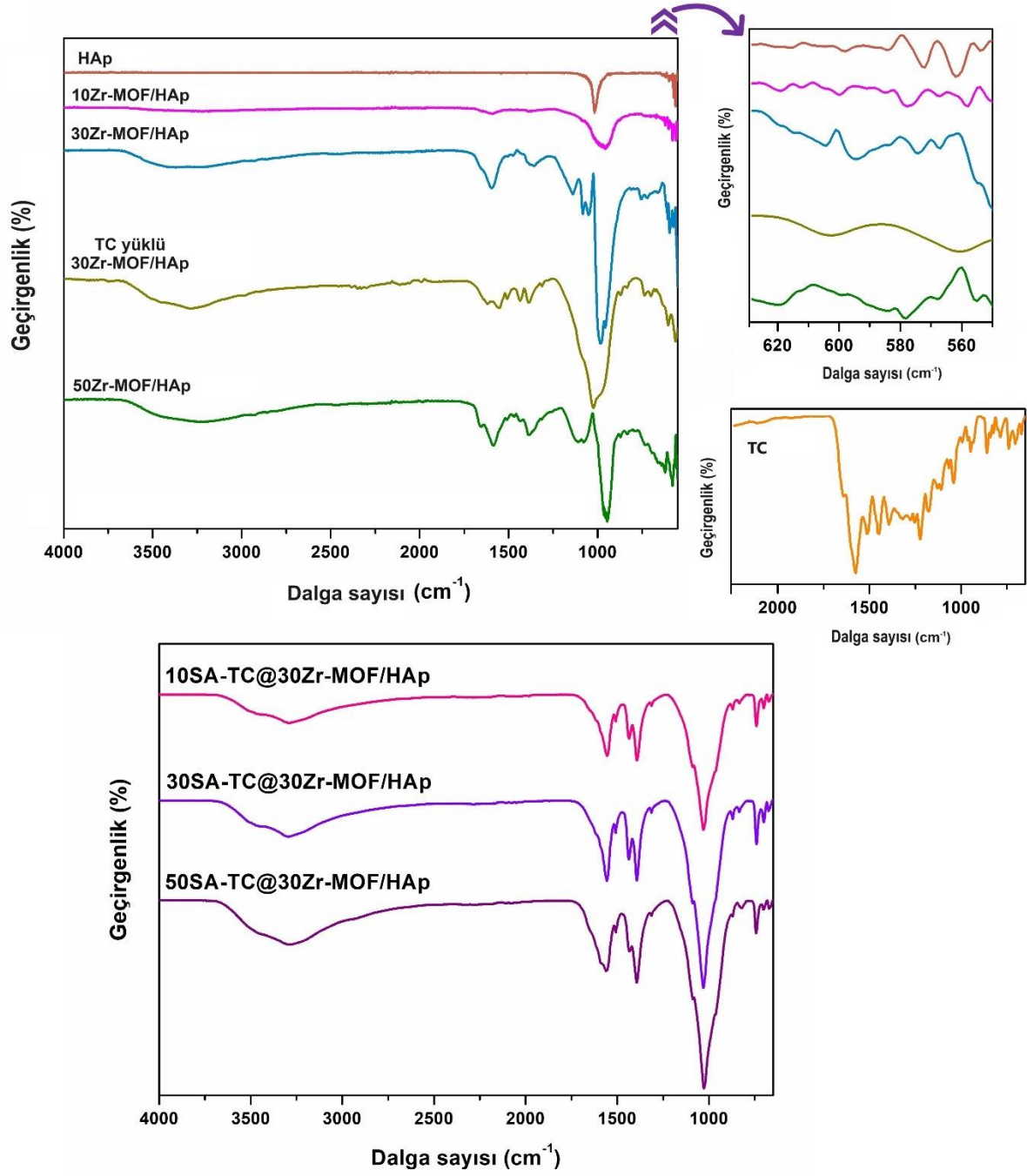
Şekil 10.2, Zr-MOF, HAp ve Zr-MOF/HAp kompozitleri için kaydedilen XRD modellerini göstermektedir. HAp pikleri ICDD PDF 1-89-6440 standart modeline uyumlu olarak tespit edilmiştir ve belirgin bir safsızlık fazı gözlemlenmemiştir [95]. Kırınım piklerinin keskinliği ve piklerin konumları, sentezlenen numunelerin yüksek kristalliğini yansıtmaktadır. 10Zr-MOF/HAp numunesinin tepe konumları, HAp için kaydedilen kırınım modellerinde gözlemlenen tepe konumlarına benzer elde edilmiştir. Bu nedenle Zr-MOF'un HAp yüzeyine başarılı bir şekilde dahil edildiği sonucuna varılmıştır. Ancak kompozit matristeki Zr-MOF bileşimi daha da arttıkça HAp'ın belirgin piklerinin kaybolduğu gözlenmektedir. Ayrıca 30Zr-MOF/HAp ve 50Zr-MOF/HAp kompozitlerinde ZrO_2 , CaZrO_3 ve $\text{CaZr}_4(\text{PO}_4)_6$ fazları da tanımlanmıştır [288], [289]. Pikler, 50Zr-MOF/HAp'nin XRD modelinde sırasıyla 37.62° , 30.74° , 21.24° , 19.42° , 15.26° ve 10.01° 'da görünmektedir [290].



Şekil 10.2. Zr-MOF, HAp, 10Zr-MOF/HAp, 30Zr-MOF/HAp ve 50Zr-MOF/HAp'a ait XRD kırınım desenleri.

10.1.4. FT-IR analizi

Şekil 10.3, HAp, 10Zr-MOF/HAp, 30Zr-MOF/HAp ve 50Zr-MOF/HAp, TC yüklü 30Zr-MOF/HAp ve TC tozlarının FT-IR spektrumlarını içermektedir. HAp yapısından kaynaklanan fosfat grubunun spesifik bantları $550\text{-}580\text{ cm}^{-1}$ ve $1000\text{-}1110\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlemlenmiştir [291]. Yaklaşık 650 cm^{-1} 'de ortaya çıkan Zr-O germe bandı ve $1600\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$ 'de tereftalik asidin C-O germe titreşimi zirkonyum esaslı MOF oluşumunu doğrulamıştır. TC'nin FT-IR spektrumunda 1449 cm^{-1} , 1581 cm^{-1} ve 1630 cm^{-1} bantları aromatik halka germe titreşimlerini temsil etmektedir [292]. 1355 cm^{-1} civarındaki bant C-O germe, simetrik CH_3 bükülmesi veya terminal dimetil bükme titreşimine atfedilirken, 1222 cm^{-1} ve 1268 cm^{-1} civarındaki bantlar C-N gerilmesi ve C-C gerilmesi olarak belirlenmiştir [293]. TC adsorpsiyonundan sonra 30Zr-MOF/HAp kompozit spektrumunda, $1250\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$ aralığında ve 550 cm^{-1} 'de eklerin olduğu açıkça görülmektedir. Böylelikle, TC moleküllerinin MOF yapılarından organik bağlayıcıdaki π bağlarına ve HAp'deki fosfat gruplarına afinitesi olduğu sonucuna varılabilmektedir.



Şekil 10.3. FT-IR analiz spektrumları.

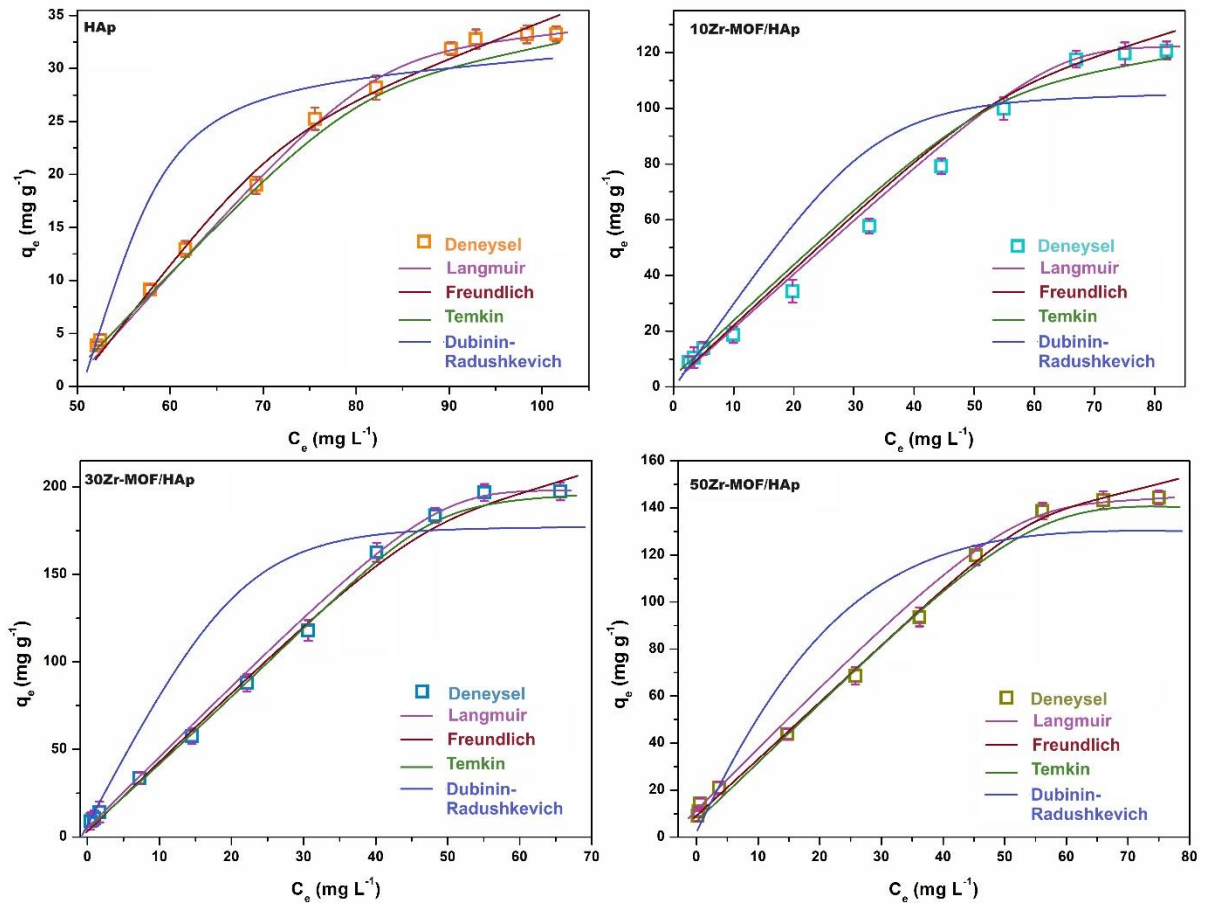
Sodyum aljinat ile kütlece %10, %30 ve %50 oranında katkılanarak hazırlanan ilaç yüklü kompozitler için elde edilen FT-IR spektrumları da şekilde yer almaktadır. Öncesinde yığın halde TC ile yüklenen 30Zr-MOF/HAp kompozit tozları üzerine katkılanan sodyum aljinat biyopolimerinin kütlece oranı arttıkça 1030 cm^{-1} civarında elde edilen C-O gruplarının sebep olduğu uzamada belirgin artış gözlemlenmiştir. Aynı şekilde 1437 cm^{-1} dolaylarındaki -COO gruplarından kaynaklanan simetrik gerilim titreşimleri de sodyum aljinat katkılama oranıyla

doğru orantılı şekilde şiddetlenmiştir. 1557 cm^{-1} 'deki pikler ise yine $-\text{COO}$ gruplarının asimetrik gerilmesinden kaynaklı oluşmuştur [294]. 3296 cm^{-1} 'deki pikler ise hidroksil gruplarına atfedilmektedir. Öte yandan zirkonyum MOF, hidroksiapatit ve tetrasiklinden kaynaklı karakteristik pikler aljinat yüklü numunelerdeki varlığını korumuşlardır.

10.2. Adsorpsiyon Sonuçları

10.2.1. Adsorpsiyon izotermi

Farklı adsorban tartımları ile $10\text{ mL } 100\text{ mg L}^{-1}$ TC çözeltileri 24 saat boyunca karışmış, süre sonunda süspansiyonların konsantrasyonları tayin edilerek kullanılan adsorbanların TC adsorpsiyon kapasitesi belirlenmiştir.



Şekil 10.4. TC adsorpsiyonunda HAp, 10Zr-MOF/HAp, 30Zr-MOF/HAp ve 50Zr-MOF/HAp'a ait izoterm eğrileri

Şekil 10.4'te HAp, 10Zr-MOF/HAp, 30Zr-MOF/HAp ve 50Zr-MOF/HAp ile gerçekleştirilen denemelerde elde edilen izoterm eğrileri sunulmuştur. Her bir adsorban için eğrilerin Langmuir modele uyumlu olduğu ifade edilebilir. HAp için kompozitlerle kıyaslandığında deneysel

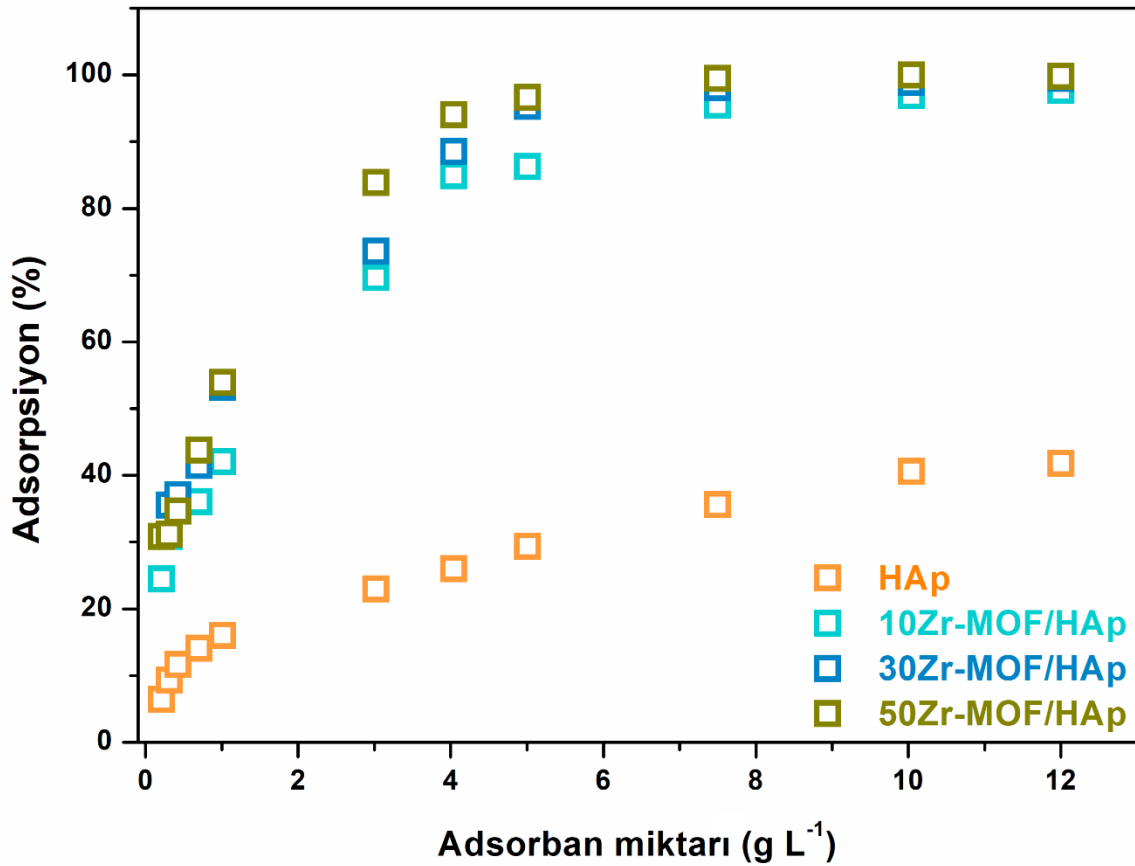
olarak daha düşük q_e değerleri elde edildiği, 30Zr-MOF/HAp için en yüksek q_e değerlerine ulaşılabildiği görülmektedir. Tablo 8.2’de deneysel sonuçlara uygulanan Langmuir, Freundlich, Temkin ve Dubinin Radushkevich denklemlerinden elde edilen parametreler sunulmuştur. Korelasyon katsayıları kıyaslandığında bütün adsorbanlar için TC adsorpsiyonunun Langmuir karakterde olduğu belirtilebilir. Tek tabaka adsorpsiyon kapasiteleri incelendiğinde HAp için 39,06 mg g⁻¹, 10Zr-MOF/HAp için 131,58 mg g⁻¹, 30Zr-MOF/HAp için 188,68 mg g⁻¹ ve 50Zr-MOF/HAp için 153,85 mg g⁻¹ elde edilmiştir. En yüksek adsorpsiyon kapasitesine 30Zr-MOF/HAp kompozitinin ulaştığı görülmektedir. Bu sonuç 30Zr-MOF/HAp kompozitinin diğer numunelerden daha yüksek BET spesifik yüzey alanına sahip olmasıyla örtüşmektedir. Yüzeyde adsorpsiyona uygun daha çok sayıda aktif mevkii bulabilen TC molekülleri, çözelti ortamından daha fazla miktarda yüzeye transfer olmuştur. Freundlich izoterm parametresi olan 1/n değeri, yüzey heterojenliğini gösterir ve sıfıra yakın olması adsorpsiyona uygunluğunu gösterir. SEM görüntülerinin de desteklediği üzere HAp düzgün katmanlı yapılardan oluşmaktadır, bu yüzey yapısı da TC adsorpsiyonu için düşük bir potansiyel sergilemesi ile sonuçlanmıştır. 1/n değeri kompozitler için 1’in altında elde edilmiştir. Adsorban ve adsorbat arasındaki etkileşim Temkin izoterm modeli ile değerlendirilmiş ve TC'nin HAp ve kompozit tozlarına adsorpsiyonu için elde edilen adsorpsiyon enerjileri (b_T) 524,7-5829,58 J mol⁻¹ olmuştur. Dubinin-Radushkevich izoterm modelinden elde edilen E değerlerinin 8 kJ mol⁻¹’den düşük olduğu hesaplanmış ve sonuçlar adsorpsiyonun fizisorpsiyon ile ilişkili olabileceğine işaret etmiştir.

Tablo 10.2. İzoterm modellerinden elde edilen parametreler.

İzoterm Modelleri	Parametreler	HAp	10Zr-MOF /HAp	30Zr-MOF /HAp	50Zr-MOF /HAp
Langmuir	$q_{maks} (mg g^{-1})$	39,06	131,58	188,68	153,85
İzotermi	$K_L (L m g^{-1})$	0,0093	0,026	0,049	0,029
	R^2	0,981	0,992	0,999	0,946
Freundlich	$K_F (L g^{-1})$	6,29	3,82	8,94	15,24
İzotermi	N	0,211	1,407	1,737	2,353
	R^2	0,914	0,92	0,869	0,914
Temkin	$K_T (L mol^{-1})$	49,18	6,6	46,61	607,13
İzotermi	$b_T (J mol^{-1})$	524,7	3489,54	4346,62	5829,58
	R^2	0,92	0,91	0,87	0,91
Dubinin	$q_{maks} (mg g^{-1})$	38,81	49,87	55,96	52,24
Radushkevich	$E (J mol^{-1})$	$2,3 \times 10^{-3}$	3×10^{-6}	4×10^{-7}	1×10^{-7}
İzotermi	$\beta (mol^2 J^2)$	14,74	408,25	1118,03	2236,07
	R^2	0,85	0,54	0,41	0,55

10.2.2. Adsorban miktarı etkisi

Adsorpsiyon için en etkin katı-sıvı oranını belirlemek için çalışılan her bir farklı katı-sıvı oranı için hesaplanan adsorpsiyon yüzdesine karşılık çizilen grafik Şekil 10.5'te verilmiştir. Şekilde görüldüğü üzere çalışılan en yüksek katı-sıvı oranı olan 12 g L^{-1} ile HAp için %42,75 TC giderimi elde edilmiştir. 10Zr-MOF/HAp, 30Zr-MOF/HAp ve 50Zr-MOF/HAp kompozitleri için $7,5 \text{ g L}^{-1}$ katı-sıvı oranında sırasıyla %95,44, %98,11 ve %99,48 TC giderimine ulaşılmıştır. Bu sebeple, $7,5 \text{ g L}^{-1}$ katı-sıvı oranıyla çalışılacaktır.



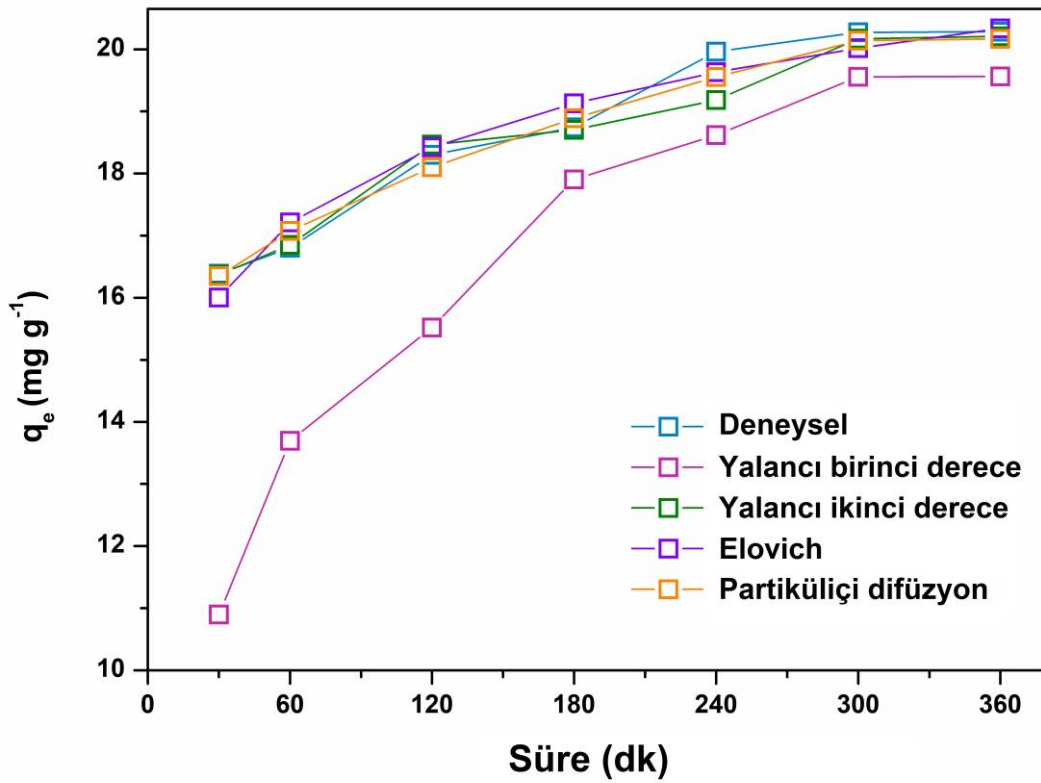
Şekil 10.5. Katı-sıvı oranının adsorpsiyon yüzdesine etkisi.

10.2.3. Adsorpsiyon kinetiği

Adsorpsiyon su ortamında iyonize olmuş moleküller ve adsorban aktif mevkiileri arasında birtakım etkileşimlerin yürütücü gücü ile gerçekleşen bir prosestir. Adsorpsiyon işleminde zaman, çözelti fazındaki moleküllerin kütle transfer mekanizmasını aydınlatmak için incelenmesi gereken bir parametredir. Gerçekleşen madde transferi, reaksiyon kinetiğine açıklık getirir. Adsorpsiyon kinetiğini açıklamak üzere süre etkisinin çalışıldığı deney

sonuçlarına kinetik model denklemleri uygulanmıştır. Literatürde en çok yalancı birinci dereceden, yalancı ikinci dereceden, Elovich ve partikül içi difüzyon model denklemleri adsorpsiyon mekanizmasının belirlenmesi için kullanılmaktadır.

Şekil 10.6’te zamana karşı, deneysel ve kinetik model denklemlerinden elde edilen adsorpsiyon kapasiteleri sunulmuştur. Deney sonuçlarında ilk 30 dk sonunda TC moleküllerinin %75,81’i adsorbe olmuştur, 30. dk’daki q_t değeri $16,38 \text{ mg g}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır. 30 dk sonrasında TC adsorpsiyonu kademeli bir şekilde daha yavaş ilerleyen bir prosesle 300. dk’da dengeye ulaşmıştır. 300. dk’da $20,27 \text{ mg g}^{-1}$ olan adsorpsiyon kapasitesi 360 dk sonunda $20,28 \text{ mg g}^{-1}$ olarak elde edilmiştir. Model denklemlerinin eğrileri de birbirine uyum göstermiştir.



Şekil 10.6. Zamana bağlı adsorpsiyon kapasitesi değişimi ve kinetik model eğrileri.

Tablo 10.3, TC adsorpsiyonu için kinetik model parametrelerini temsil eder. Karşılaştırma, kinetik model grafiklerinin determinasyon katsayılarına göre yapılmış ve en yüksek uyumluluk yalancı ikinci dereceden kinetik model ($R^2=0,99$) ile elde edilmiştir. Yalancı ikinci dereceden modelin denkleminde hesaplanan q_e değeri, deneysel olarak elde edilen denge q_e ile örtüşmektedir. Yalancı ikinci dereceden model ile uyumluluk, 30Zr-MOF/HAp yüzeyine gerçekleşen TC adsorpsiyonunun kinetik olarak kimyasal adsorpsiyonu desteklediğini ifade etmektedir. Elovich kinetik modelinden adsorpsiyon hız sabiti (α) ve desorpsiyon hız sabiti (β)

terimleri belirlenmektedir. Kimyasal adsorpsiyon mekanizması bu parametreler yardımıyla açıklanabilir. Her üç adsorban için adsorpsiyon hız sabiti, desorpsiyon hız sabitinden yaklaşık olarak 8,3 kat daha fazladır, bu da TC antibiyotiğinin 30Zr-MOF/HAp kompozitine yüksek adsorpsiyon afinitesine işaret etmektedir. Partikül içi difüzyonun hız belirleyici adım olmadığı, fakat sorpsiyon mekanizmasında TC moleküllerinin adsorban gözeneklerine de ilerleyişinin ve por difüzyonunun gerçekleştiği ifade edilebilir.

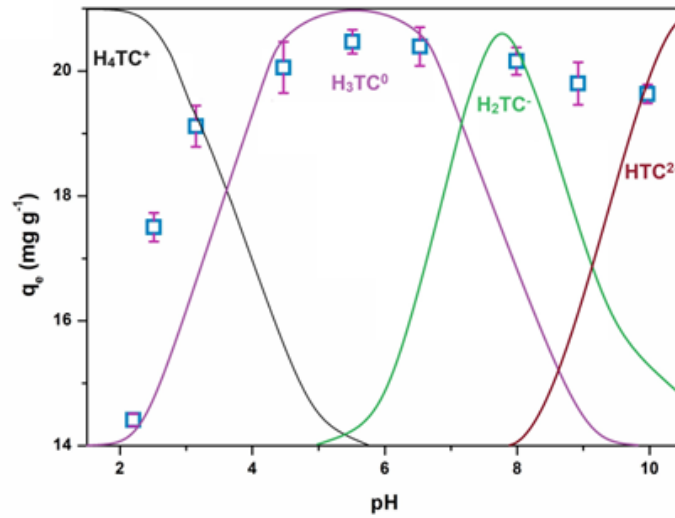
Tablo 10.3. 30Zr-MOF/HAp için non-lineer ve lineer kinetik model parameterleri.

Kinetik Modeller	Parameterler	Non-lineer	Lineer
Yalancı birinci derece	$k_1 (L dk^{-1})$	0,05	0,02
	$q_e (mg g^{-1})$	19,19	15,77
	R^2	0,34	0,87
Yalancı ikinci derece	$k_2 (g (mg dk)^{-1})$	$4,8 \times 10^{-3}$	$3,2 \times 10^{-3}$
	$q_e (mg g^{-1})$	20,38	21,05
	R^2	0,80	0,99
Elovich	$\alpha (g (mg dk)^{-1})$	392,86	563,02
	$\beta (mg g^{-1})$	0,55	0,57
	R^2	0,96	0,96
Partikül içi difüzyon	$k_{i,1} (g mg^{-1} dk^{1/2})$		0,32
	R^2		0,97
	$k_{i,2} (g mg^{-1} dk^{1/2})$		0,09
	R^2		0,98

10.2.4. pH etkisi

Metal-organik kafes türevi adsorban yüzeyler ile hidrofilik ilaçlar arasındaki etkileşimler büyük ölçüde tür dağılımına ve pH'a bağlıdır. Çözelti pH'ının TC adsorpsiyon kapasitesi üzerindeki etkisi Şekil 10.7'de görülmektedir. Antibiyotik bileşiklerinde protonlanabilir grupların varlığı, ortam pH'ına göre farklı türler üretir. Bu nedenle, sulu çözeltideki TC türleri pH'a bağlıdır ve aynı zamanda adsorban yüzeylerle etkileşimlerini de etkiler. TC antibiyotiği, sulu çözeltilerinde dört olası türün varlığını gösteren bir pK_a değerine sahiptir. Katyonik TC türleri (TCH_3^+) düşük pH değerlerinde bulunur ve yüzde pH 2,0'dan 3,3'e (pK_{a1}) düşer. pH:3,3-7,7 aralığında (pK_{a2}) zwitterion formunun ($TCH_2^\pm$) baskın olduğu üç TC türü vardır. Çözelti pH'ı arttıkça, TC anyonik formlarına dönüşür, TCH^- (7,7 ve 9,7 pH değerleri arasında) ve TC^{2-} (pH değerleri 9,7'den büyük). En düşük adsorpsiyon etkinliği pH 2 civarında elde edilmiştir. pH:2,2'de TC adsorpsiyonu %66,42 olarak elde edilmiştir, ortam pH değeri 3,06 olduğunda ise %91,80'e ulaşmıştır. Yüzeydeki Zr-MOF yapıları pH:3,0 altında yüksek asidik ortamda parçalanmış ve Zr metali MOF yapıda stabilitesini sergileyememiştir, çözelti fazına Zr^{4+} formunda iyonize olmuştur. Çözelti fazında pH:3,0 altında bulunan Zr^{4+} iyonu, TCH_3^+ türüyle

HAp yüzeyine yarışmalı adsorpsiyon sergilemiştir. pH:3,0 üzerinde sistem stabilitesini sağlamış ve korumuştur, böylelikle TC adsorpsiyonu %95 ve üzeri oranlarda gerçekleşmiştir.



Şekil 10.7. Çözelti pH'ının TC adsorpsiyonuna etkisi.

10.2.5. Adsorpsiyon Termodinamiği

TC adsorpsiyonuna sıcaklığın etkisi 298, 308, 318 ve 328 K'de gerçekleştirilen denemelerle araştırılmıştır. Termodinamik parametreler, Gibbs serbest enerji değişimi (ΔG°), entalpi değişimi (ΔH°) ve entropi değişimi (ΔS°) hesaplanmış ve sonuçlar Tablo 10.4'te verilmiştir. Negatif ΔG° değerleri, TC'nin 30Zr-MOF/HAp yüzeyine adsorpsiyonunun uyumlu ve kendiliğinden gerçekleşen bir proses olduğunu göstermektedir. Ayrıca, ΔG° değerleri 15 kJ mol⁻¹'den düşüktür, bu da TC adsorpsiyon prosesinin fizisorpsiyon olduğunu göstermektedir. Entalpi değişiminin pozitif değeri TC adsorpsiyonunun endotermik olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, pozitif ΔS° değeri, adsorpsiyon işlemi sırasında 30Zr-MOF/HAp kompoziti ve TC çözeltisi arayüzünde artan rastgeleliği doğrulamaktadır. Termodinamik açıdan, TC adsorpsiyon işlemi için önerilen 30Zr-MOF/HAp kompoziti ile gerçekleştirilen proses uygulanabilir.

Tablo 10.4. TC adsorpsiyonuna ait termodinamik parametreler.

T (K)	K _d	ΔH° (kJ mol ⁻¹)	ΔG° (kJ mol ⁻¹)	ΔS° (J mol ⁻¹ K ⁻¹)
298	3,98	19,31	-3,42	76,31
308	6,59		-4,83	78,39
318	7,19		-5,22	77,15
328	8,38		-5,80	76,56

10.3. TC Salım Kinetiği Sonuçları

TC'nin zirkonyum esaslı metal-organik kafes katkılı hidroksiapatit kompozitinden salımının geciktirilmesi için ilaç yüklü kompozit sistemi sodyum aljinat ile kaplanmıştır. En uygun miktardaki sodyum aljinat kaplamasının belirlenmesi için TC yüklü 30Zr-MOF/HAp kompozitleri kütlece %10, %30 ve %50 oranında sodyum aljinat ile kaplanmıştır. Böylelikle, aljinatla kaplanmamış TC@30Zr-MOF/HAp, %10 sodyum aljinat kaplı 10SA-TC@Zr-MOF/HAp, %30 sodyum aljinat kaplı 30SA-TC@Zr-MOF/HAp ve %50 sodyum aljinat kaplı 50SA-TC@Zr-MOF/HAp olmak üzere dört farklı tablet ilaç hazırlanmıştır.

Hazırlanan ilaç sistemlerinin simüle edilmiş mide ve bağırsak ortamı tuz çözeltilerinde zamana bağlı salım kinetikleri incelenmiştir. Çalışma sisteminin sıcaklığı 37 ± 5 °C'de sabit tutulmuştur. Sonuçlara sıfırıncı dereceden, birinci dereceden, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas salım kinetik modelleri uygulanarak salım mekanizmaları incelenmiştir.

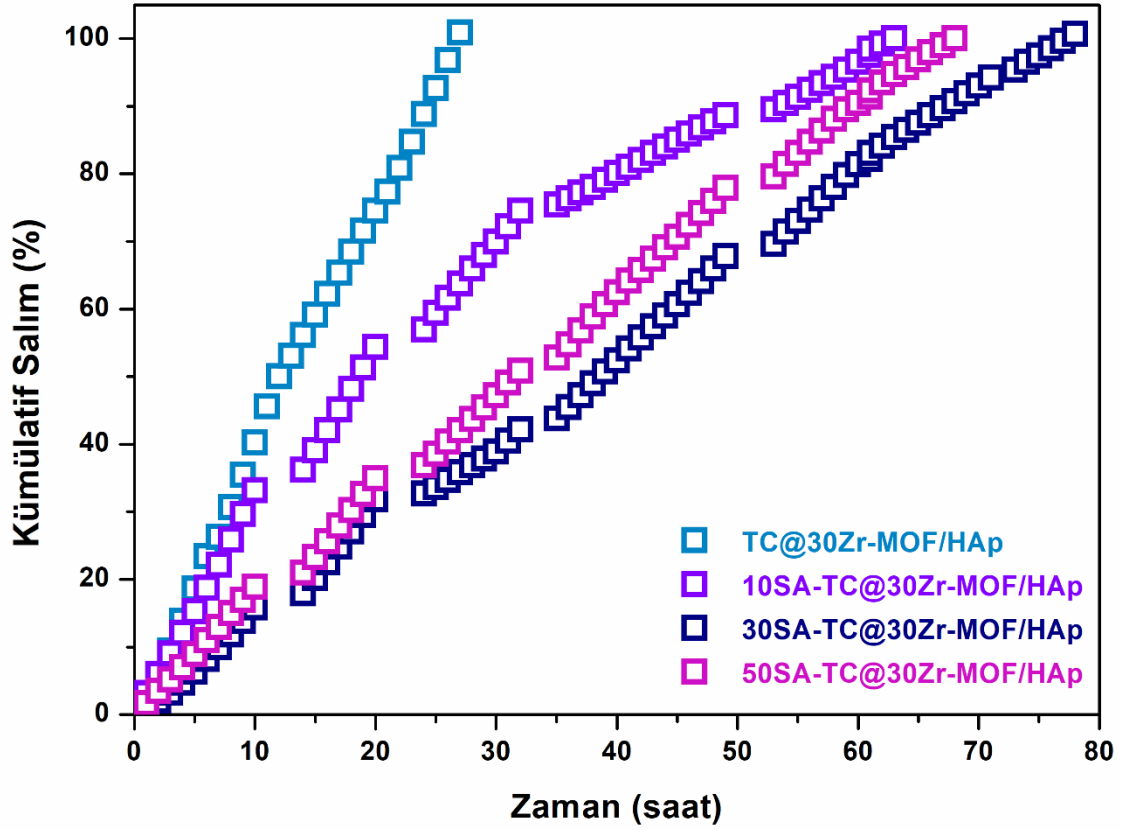
10.3.1. Mide ortamı salım sonuçları

Tetrasiklin adsorpsiyon deney sonuçlarına göre, en etkin TC adsorpsiyon performansı gösteren kompozitin 30Zr-MOF/HAp olduğu belirlenmiştir. Sodyum aljinatın kümülatif TC salımına etkisini araştırmak adına önceden hazırlanan tabletler mide ortamı çözeltisine atılarak mekanik karıştırma sistemi ile karıştırılmıştır. Şekil 10.8'de tablet numunelerin pH:1,3 mide ortamı çözeltisindeki zamana bağlı TC salım performansı sunulmuştur.

Polimer kaplaması gerçekleştirilmemiş ilacın %100 salıma ulaşma süresi 27 saat iken, %10 SA kaplı numunenin 63 saat, %30 SA kaplı numunenin 78 saat ve %50 SA kaplı numunenin ise 68 saat olarak belirlenmiştir. İlaç taşıyıcı sisteme, SA eklenmesi belirgin şekilde TC salım süresini uzatmıştır. SA su ile şişme gösterdiği için şişme kontrollü ilerleyen proseste tabletler sulu çözelti ortamına atıldığında ilk olarak şişme gösterip salım çalışmasının ilk saatlerinde daha düşük bir eğim ile salım profili sergilemiştir. Onuncu saatteki salım yüzdeleri incelendiğinde TC@30Zr-MOF/HAp için %40,25, 10SA-TC@30Zr-MOF/HAp için %33,15, 30SA-TC@30Zr-MOF/HAp için %15,83 ve 50SA-TC@30Zr-MOF/HAp için %18,94 sonuçları elde edilmiştir. Artan SA miktarının etkisiyle ilk 10 saat içindeki TC salım yüzdeleri keskin şekilde azalmıştır. Gerçekleştirilen deney sonuçlarına göre, yapay mide ortamında en yavaş salım profili elde edilen kompozit olarak 30SA-TC@30Zr-MOF/HAp formülasyonu seçilmiştir.

Sodyum aljinat miktarı %30 iken TC yüklü zirkonyum MOF/HAp kompozitlerinin etkin bir şekilde kaplandığı ve optimum miktar olduğu ifade edilebilir. Öte yandan, bu miktarın üzerindeki aljinat eklemesi, aljinat jelinin bir kısmının tablet hazırlığı aşamasında TC@30Zr-

MOF/HAp kompozitinden bağımsız olarak kümeleştiği gözlemlenmiştir. Bu sebeple, 50SA-TC@30Zr-MOF/HAp formülasyonunda 30SA-TC@30Zr-MOF/HAp'a kıyasla %100 TC salım süresi 10 saat kadar azalmıştır.



Şekil 10.8. Hazırlanan numunelerin yapay mide ortamında kümülatif TC salım performansları.

Mide ortamı için gerçekleştirilen TC salım deneyleri sonucu elde edilen verilere ilaç salım kinetik model denklemleri uygulanmıştır. Kinetik model denklemleri ile belirlenen model parametreleri Tablo 10. 5'te sunulmuştur. Korelasyon katsayıları incelendiğinde bütün tabletler için de en uyumlu modelin Korsmayer-Peppas kinetik model ($R^2=0,99$) olduğu saptanmıştır. n katsayısı incelendiğinde ise yine her numune için $>0,85$ sonucu elde edildiğinden, TC salım mekanizmasının durum-2 veya süper durum taşıyımı-2 ile açıklanabileceği sonucuna varılmıştır.

Tablo 10.5. Mide ortamı için ilaç salım kinetik model sonuçları.

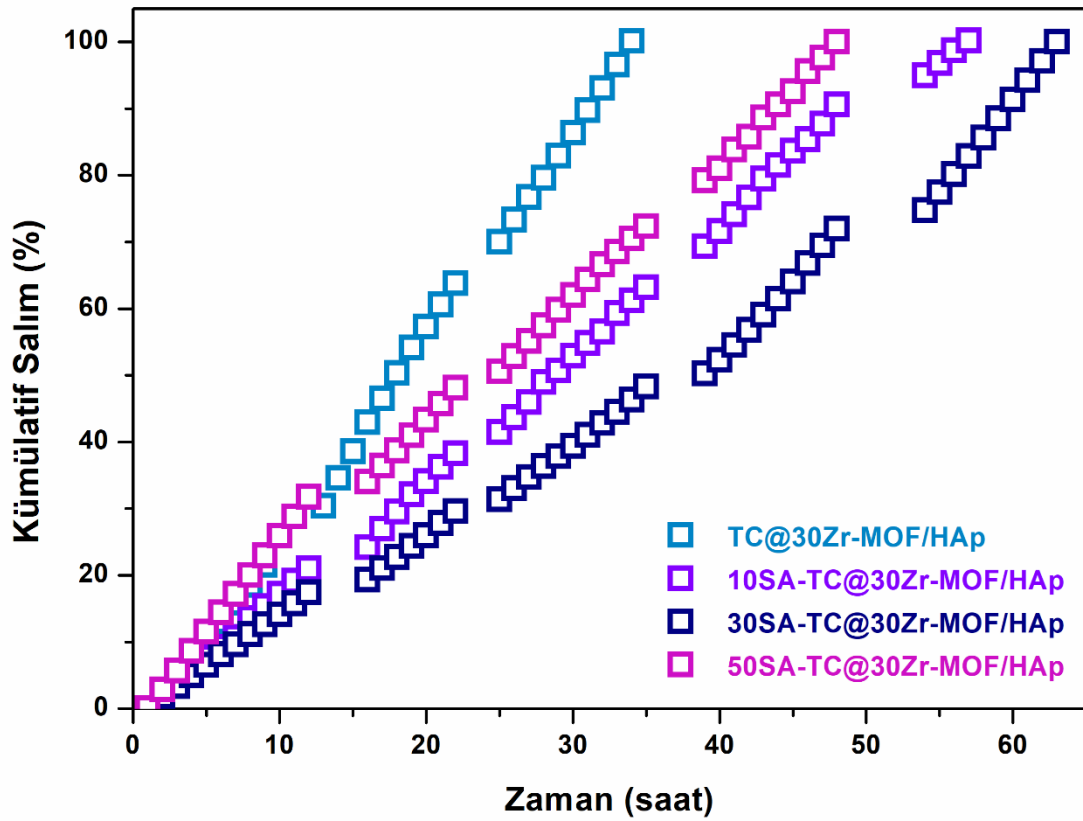
	Parametreler	TC@30Zr-MOF/HAp	10SA-TC@30Zr-MOF/HAp	30SA-TC@30Zr-MOF/HAp	50SA-TC@30Zr-MOF/HAp
Sıfırıncı dereceden kinetik model	K_0 (h^{-1})	3,74	1,44	1,31	1,43
	M_0	-2,95	17,30	0,85	2,58
	R^2	0,98	0,94	0,98	0,98
Birinci dereceden kinetik model	K_1 (h^{-1})	$4,5 \times 10^{-2}$	$1,4 \times 10^{-2}$	$1,6 \times 10^{-2}$	$1,7 \times 10^{-2}$
	$\log M_0$	0,97	1,25	0,94	1,01
	R^2	0,78	0,70	0,77	0,80
Higuchi kinetik model	K_H ($h^{-1/2}$)	24,58	14,64	14,09	14,87
	M_0	-34,20	-14,25	-30,48	-28,58
	R^2	0,98	0,98	0,96	0,97
Korsmeyer-Peppas kinetik model	n	1,10	0,88	1,02	0,94
	K_{kp} (h^{-n})	2,88	4,40	1,22	1,92
	R^2	0,99	0,99	0,99	0,99

10.3.2. Bağırsak ortamı salım sonuçları

Hazırlanan tabletlerin yapay bağırsak ortamında kümülatif TC salım profilleri incelenmiştir. Şekil 10.9’da tablet numunelerin pH:6,8 bağırsak ortamı çözeltisindeki zamana bağlı TC salım performansı sunulmuştur.

SA kaplanmamış ilaç tabletin %100 salıma ulaşma süresi 34 saat iken, %10 SA kaplı numunenin 57 saat, %30 SA kaplı numunenin 63 saat ve %50 SA kaplı numunenin ise 48 saat olarak belirlenmiştir. İlaç sistemine, SA eklenmesi ile TC salım süresi uzamıştır. Yine bağırsak ortamında da sulu bir çözelti ile çalışıldığı ve SA su ile şişme gösterdiği için şişme kontrollü ilerleyen bir mekanizma söz konusudur. Öte yandan aljinatın ilaç yapısına eklenmesiyle şişme potansiyeli destekli bir uzatılmış salım gözlemlense de mide ortamına kıyasla aljinatlı numunelerin salım süresi oldukça azalmıştır. Bu sonuç, çözelti pH’ının artış göstermesine atfedilmektedir. %50 SA katkılı polimer kompozitin salım süresi %10 SA katkılı ilaç

numunesinden daha yavaş elde edilmiştir. Literatürde aljinat yapıların düşük pH ortamında daha az şişme, yüksek pH ortamında ise üstün şişme özellikleri sergilediği sonuçları mevcuttur [295], [296]. Bununla bağlantılı olarak, yüksek pH etkisiyle sodyum aljinat kaplaması mide ortamına kıyasla daha hızlı şişme gösterip hızla yapıdaki TC moleküllerinin salımını desteklemektedir. Bundan dolayı da bağırsak ortamında ilaç salım süreleri azalmıştır. Gerçekleştirilen deney sonuçlarına göre, yapay bağırsak ortamında en yavaş salım profilini yine 30SA-TC@30Zr-MOF/HAp formülasyonu gerçekleştirmiştir.



Şekil 10.9. Hazırlanan numunelerin yapay bağırsak ortamında kümülatif TC salım performansları.

Tablo 10.6. Bağırsak ortamı için ilaç salım kinetik model sonuçları.

	Parametreler	TC@30Zr-MOF/HAp	10SA-TC@30Zr-MOF/HAp	30SA-TC@30Zr-MOF/HAp	50SA-TC@30Zr-MOF/HAp
Sıfırıncı dereceden kinetik model	K_0 (h^{-1})	3,05	1,86	1,51	1,41
	M_0	-2,95	-2,15	-3,37	-1,48
	R^2	0,99	0,99	0,99	0,99
Birinci dereceden kinetik model	K_1 (h^{-1})	$5,1 \times 10^{-2}$	$2,8 \times 10^{-2}$	$2,4 \times 10^{-2}$	$3,1 \times 10^{-2}$
	$\log M_0$	0,55	0,74	0,71	0,58
	R^2	0,60	0,67	0,63	0,60
Higuchi kinetik model	K_H ($h^{-1/2}$)	21,96	16,61	14,36	11,89
	M_0	-38,19	-33,29	-31,46	-22,25
	R^2	0,96	0,96	0,93	0,94
Korsmeyer-Peppas kinetik model	n	1,63	1,34	1,29	1,33
	K_{kp} (h^{-n})	0,42	0,56	0,50	0,45
	R^2	0,87	0,91	0,90	0,88

Yapay bağırsak ortamında gerçekleştirilen TC salım deneyleri sonucu elde edilen verilere de kinetik model denklemleri uygulanmıştır. Bağırsak ortamı sistemi için kinetik model denklemlerinden yararlanarak hesaplanan model parametreleri Tablo 10. 6'da verilmiştir. Korelasyon katsayıları incelendiğinde bütün tabletler için de en uyumlu modelin sıfırıncı dereceden kinetik model ($R^2=0,99$) olduğu belirlenmiştir. Sıfırıncı dereceden kinetik modele uyum gösteren sistemlerin konsantrasyondan bağımsız bir salım mekanizması sergilediği bilinmektedir. Aljinat kaplama ajanının alkali özellikteki yapay vücut ortamının pH'ından belirgin ölçüde etkilenmesi, elde edilen sonuçların sıfırıncı derece kinetik modele uyumunu desteklemektedir.

11. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Günümüzde metal-organik kafes ve kompozitleri sahip oldukları büyük yüzey alanı ve gözenek yapısıyla ilaç tasarım sistemlerinde taşıyıcı bileşen olarak çokça tercih edilmektedir. Zirkonyum esaslı metal-organik kafes yapılar da ayarlanabilir, geliştirilebilir, biyouyumlu, kolay üretilebilir özellikleri ilaç salım sistemlerinde geniş yer bulmasında önemli rol oynamaktadır. Hidroksiapatit, kemik ve diş yapısında bulunan ve biyomalzeme türevi pek çok yapay vücut implantında kullanılan bir biyoseramik malzemedir. Bu özellikleri ile hidroksiapatit ve kompozit ürünleri ilaç taşıyıcı materyallerde kullanılabilir. Yapılan literatür araştırmaları doğrultusunda, zirkonyum esaslı metal-organik kafes ve hidroksiapatit yapılarının bir arada yer aldığı herhangi bir çalışma yer almamaktadır.

Bu tez çalışmasıyla, tetrasiklinin kontrollü salım kinetiğinin araştırılması adına hidroksiapatit ve metal-organik kafes destekli bir ilaç taşıyıcı sistem geliştirilmesi ve aljinat ile kaplanarak ilaç salım süresinin geciktirilmesi amaçlanmıştır. Bunun için farklı oranlarda zirkonyum metal-organik kafes hidroksiapatit yüzeyine katkılандı ve sonrasında sodyum aljinat ile kapsüllenerek geliştirildi. Çalışma çıktıları başlıca öne çıkan noktaları açıklanarak sırasıyla aşağıda özetlenmiştir:

Hidroksiapatit çöktürme tekniği ile kalsiyum nitrat ve diamonyum fosfat bileşenlerinden başlanıp, pH:10,5'te çökmesi sağlanarak hazırlanmıştır. Sentezlenen hidroksiapatit tozları defalarca yıkanarak nötral pH'a ulaşıldıktan sonra kurutularak sorban amaçlı kullanıma hazır hale getirilmiştir.

Zirkonyum metal-organik kafes katkılı hidroksiapatit kompozitleri, in-situ teknik doğrultusunda, zirkonyum oranı hidroksiapatitin kütleye %10, %30 ve %50'si olacak şekilde hazırlanarak solvotermal metotla sentezlenmiştir. Hazırlanan kompozitler sentez sonrasında reaksiyona katılmamış organik bağlayıcı moleküllerin uzaklaştırılması için çözücü bileşen olan dimetilformamidle defalarca yıkanmıştır. Vakum ortamında düşük sıcaklıkta kurutulmuştur. Bu adımda üç farklı zirkonyum MOF oranına sahip üç ayrı kompozit sorban elde edilmiştir.

Üretilen HAp ve kompozitlerin SEM, BET, XRD ve FT-IR analizleri gerçekleştirilmiştir. SEM analizi ile HAp'ın katmanlı taneciklerden oluşan bir formda olduğu ve Zr-MOF yapıların HAp yüzeyine tutunduğu açıkça görülmektedir. TC adsorpsiyonu sonrasında toplanan SEM görüntülerinde yüzeye adsorplanan TC moleküllerinin toplanarak Zr-MOF ve HAp yapılarının arasında yüzeyde yer aldığı gözlemlenmiştir. BET yüzey alanları kıyaslandığında en yüksek BET yüzey alanı $160,96 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ ile 30Zr-MOF/HAp için elde edilmiştir. Bu sonuç

yüzeye tutunan Zr-MOF miktarının artmasıyla 30Zr-MOF/HAp yüzeyinde bulunan pek çok gözenek ve girinti çıkıntılı heterojen dokunun dolduğunu ve spesifik yüzey alanında da azalmaya sebep olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca 50Zr-MOF/HAp'a ait SEM görüntülerindeki gözenekliliğin, 30Zr-MOF/HAp'inkine kıyasla daha az oranda olduğu belirlenmiştir. SEM görüntülerindeki bu değişim BET yüzey alanı analiz sonuçlarını da bu yönüyle desteklemektedir. XRD analizi Zr-MOF, HAp ve Zr-MOF/HAp kompozitleri için uygulanmıştır ve HAp ile 10Zr-MOF/HAp için belirgin HAp pikleri elde edilmiştir. Kütlece %10'luk Zr-MOF katkısı kristal yapıda Zr veya türevi bileşenlerin oluşumundan ziyade mevcut HAp piklerinin şiddetini azaltmayı desteklemiştir. Öte yandan %30 ve %50 katkılama oranındaki kompozitlerde Zr-MOF piklerinin yanı sıra kalsiyum ve zirkonyum bileşiklerine ve zirkonyum oksit bileşiğine atfedilen pikler tespit edilmiştir. Son olarak FT-IR analizi ile HAp, kompozitler, adsorpsiyon sonrasındaki 30Zr-MOF/HAp ve farklı oranlarda SA kaplı TC@30 Zr-MOF/HAp kompozitlerinin fonksiyonel yapıları aydınlatılmıştır. FT-IR sonuçlarında HAp'tan kaynaklı fosfat grupları, organik bağlayıcıdan kaynaklı C-O, C-N gerilmeleri ve simetrik CH₃ bükülmesi, Zr-MOF'tan kaynaklı Zr-O gerilmeleri ve aljinattan kaynaklı -COO gerilmeleri tespit edilmiştir. Adsorpsiyon sonrası 30Zr-MOF/HAp için alınan spektrumdan, TC moleküllerinin MOF yapılarından organik bağlayıcıdaki π bağlarına ve HAp'taki fosfat gruplarına afinitesi olduğu sonucuna varılmıştır.

Hidroksiapatit, 10Zr-MOF/HAp, 30Zr-MOF/HAp ve 50Zr-MOF/HAp ile tetrasiklin antibiyotiğinin adsorpsiyon kapasitesi karşılaştırılmıştır ve sırasıyla 39,06 mg g⁻¹, 131,58 mg g⁻¹, 188,68 mg g⁻¹ ve 153,85 mg g⁻¹ olarak elde edilmiştir. Denge deneylerine izoterm model denklemleri uygulanmış ve tek tabakalı bir model olan Langmuir modelinin en iyi uyumu sergilediği belirlenmiştir.

En üstün TC adsorpsiyon performansını gösteren 30Zr-MOF/HAp ile prosesin çeşitli parametreleri kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. 100 mg L⁻¹ konsantrasyondaki TC çözeltisi sabit tutularak optimum adsorban miktarı, pH etkisi, süre etkisi ve sıcaklık etkisi araştırılmıştır. Farklı katı-sıvı oranlarında çalışılarak en uygun adsorban miktarı araştırılmıştır. 7,5 g L⁻¹ ile %98,11 giderim elde edilmiştir, 7,5 g L⁻¹ üzerinde TC adsorpsiyon yüzdesinde değişim gözlemlenmemiştir. Bu sebeple optimum adsorban dozajı 7,5 g L⁻¹ olarak belirlenmiştir.

Adsorban miktarının optimize edilmesinin ardından farklı çalkalama sürelerinde gerçekleştirilen deneyler sonucunda 300. dk'da 20,27 mg g⁻¹ olan adsorpsiyon kapasitesi, 360 dk sonunda 20,28 mg g⁻¹ olarak elde edilmiştir. Bu sebeple, adsorpsiyonun dengeye gelme süresinin 300 dk olduğuna karar verilmiştir. Deney sonuçlarına kinetik model denklemleri

uygulanmış ve en uygun modelin yalancı ikinci dereceden kinetik model olduğu sonucuna varılmıştır. Yalancı ikinci derece kinetik model üzerinden hesaplanan teorik q_e değeri de 20,38 mg g⁻¹ bulunmuştur, bu değer deneysel denge adsorpsiyon kapasitesiyle çok yakın olmasıyla model uyumunu da desteklemektedir.

TC çözeltilerinin pH değeri TC'nin baskın türünü değiştirebilme yetkinliğine sahiptir, bu da yüzeye transfer olup tutunabilecek TC moleküllerinin performansını etkilemektedir. Yapılan adsorpsiyon deneylerinde TC adsorpsiyonunun pH'tan belirgin bir şekilde etkilendiği gözlemlenmiştir. pH: 3,0'ün altında TC protonlanmış türü ile çözeltide yer almaktadır. Mevcut asidik süspansiyon ortamında adsorban yüzeyi de pozitif yüklü olmasından kaynaklı TC adsorpsiyon oranı keskin bir şekilde düşüş göstermiştir.

Sıcaklık etkisi, adsorpsiyon proseslerinde prosesin ilerleyişini termodinamik açıdan yorumlamak adına çalışılmaktadır. Çalışılan her sıcaklık için hesaplanan negatif ΔG° değerlerinin TC'nin 30Zr-MOF/HAp yüzeyine adsorpsiyonunun uyumlu ve kendiliğinden gerçekleşen bir proses olduğunu ve 15 kJ mol⁻¹'den düşük olması prosesinin fizisorpsiyon olduğunu göstermektedir. Pozitif ΔH° değeri TC adsorpsiyonunun endotermik olduğunu ifade etmektedir. Pozitif ΔS° değeri, adsorpsiyon işlemi sırasında 30Zr-MOF/HAp kompoziti ve TC çözeltisi arayüzünde artan rastgeleliği belirtmektedir. Termodinamik açıdan 30Zr-MOF/HAp kompoziti ile TC adsorpsiyon prosesinin uygulanabilir olduğu sonucuna varılmıştır.

Kapsamlı olarak TC'nin 30Zr-MOF/HAp sorbanı üzerine adsorpsiyonu araştırılmış ve optimize edilmiş adımlar sonrasında yığın halde daha büyük oranlarda çalışılarak TC yüklü 30Zr-MOF/HAp hazırlanmıştır. Sonrasında kütlece %10, %30 ve %50 oranlarında sodyum aljinat ile TC@30Zr-MOF/HAp tozları kaplanmıştır. Hazırlanan jeller kurutulduktan sonra tablet haline getirilmiştir. Bu adımda TC@30Zr-MOF/HAp, 10SA-TC@30Zr-MOF/HAp, 30SA-TC@30Zr-MOF/HAp ve 50SA-TC@30Zr-MOF/HAp olmak üzere dört farklı TC yüklü tablet ilaç hazırlanmıştır. Sodyum aljinat kaplama oranının salım kinetiğine olan etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

TC yüklü tabletlerin salım kinetiği, vücut ısını simüle etmek üzere 37±5 °C'de yapay mide ve bağırsak ortamı tuz çözeltilerindeki zamana bağlı konsantrasyonları ölçülerek araştırılmıştır. Saat başı alınan numunelerden ilaç matrisinde bulunan TC'nin kümülatif salım miktarı hesaplanmıştır. Mide ortamında, %100 salıma ulaşma süreleri TC@30Zr-MOF/HAp, 10SA-TC@30Zr-MOF/HAp, 30SA-TC@30Zr-MOF/HAp ve 50SA-TC@30Zr-MOF/HAp için sırasıyla 27 sa, 63 sa, 78 sa ve 68 sa olarak bulunmuştur. Deneysel verilere ilaç salımının kabul

görmüş kinetik modelleri uygulanmış ve sonucunda mide ortamında gerçekleşen salım profilinin Korsmeyer-Peppas kinetik modeliyle uyumlu olduğu belirlenmiştir. Numunelerin bağırsak ortamındaki %100 salıma ulaşma süreleri de SA kaplanmamış tablet için 34 sa iken, %10 SA kaplı numunenin 57 sa, %30 SA kaplı numunenin 63 sa ve %50 SA kaplı numunenin ise 48 sa olarak bulunmuştur. Bağırsak ortamındaki deneysel verilere uygulanan model denklemler içerisinde sıfırdan kinetik model en iyi korelasyonu sağlamıştır. Son olarak, mide ortamı için de bağırsak ortamı için de en uzun süren salım performansını 30SA-TC@Zr-MOF/HAp göstermiştir. Bunun sebebi olarak en etkin kaplamayı sağlayan miktarın %30 SA oranı olması görülmektedir. Kütlece %30'dan daha fazla miktarda SA kullanımı SA'ların kendi arasında kümeleşmesine ve ilaç yüklü kompozit tozların kaplanmasında yeterince rol almamasına işaret etmektedir.

Bu çalışma, tetrasiklin antibiyotikinin adsorpsiyon prosesi ile biyouyumlu MOF ve biyoseramik malzemelerden oluşan ilaç taşıyıcı sisteme yüklenmesi üzerine ve biyobozunur hidrojel malzemelerle kaplanarak kontrollü ve geciktirilmiş salım üzerine gerçekleştirilen pek çok yeni araştırmaya öncülük sağlayabilecek detaylı analizlerin yapıldığı, tutarlı ve iyi performansların elde edildiği bir tez projesidir.

KAYNAKLAR

- [1] J. Panyam and V. Labhasetwar, "Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 64, pp. 61–71, 2012, doi: 10.1016/j.addr.2012.09.023.
- [2] Y. Ma *et al.*, "Microencapsulation of bacteriophage *phi* 01 into chitosan-alginate microspheres for oral delivery," *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 74, no. 15, pp. 4799–4805, 2008, doi: 10.1128/AEM.00246-08.
- [3] J. Trygg, E. Yildir, R. Kolakovic, N. Sandler, and P. Fardim, "Anionic cellulose beads for drug encapsulation and release," *Cellulose*, vol. 21, no. 3, pp. 1945–1955, 2014, doi: 10.1007/s10570-014-0253-z.
- [4] H. Bao *et al.*, "Chitosan-functionalized graphene oxide as a nanocarrier for drug and gene delivery," *Small*, vol. 7, no. 11, pp. 1569–1578, 2011, doi: 10.1002/sml.201100191.
- [5] H. H. P. Duong and L. Y. L. Yung, "Synergistic co-delivery of doxorubicin and paclitaxel using multi-functional micelles for cancer treatment," *Int. J. Pharm.*, vol. 454, no. 1, pp. 486–495, 2013, doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.06.017.
- [6] Z. Kuang *et al.*, "Osteogenic and antibacterial dual functions of a novel levofloxacin loaded mesoporous silica microspheres/nano-hydroxyapatite/polyurethane composite scaffold," *Genes Dis.*, vol. 8, no. 2, pp. 193–202, 2021, doi: 10.1016/j.gendis.2019.09.014.
- [7] M. P. Ferraz, A. Y. Mateus, J. C. Sousa, and F. J. Monteiro, "Nanohydroxyapatite microspheres as delivery system for antibiotics: Release kinetics, antimicrobial activity, and interaction with osteoblasts," *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, vol. 79, no. 4, pp. 994–1004, 2007, doi: 10.1002/jbm.a.31151.
- [8] J. Le Jiang *et al.*, "Vancomycin-loaded nano-hydroxyapatite pellets to treat MRSA-induced chronic osteomyelitis with bone defect in rabbits," *Inflamm. Res.*, vol. 61, no. 3, pp. 207–215, 2012, doi: 10.1007/s00011-011-0402-x.
- [9] W. Li, F. Han, H. Liu, X. Niu, and L. Shi, "The synthesis of sulfate doped hydroxyapatite for enhanced drug loading and chemotherapeutic drug delivery towards lung cancer treatment," *Ceram. Int.*, vol. 46, no. 18, pp. 28578–28584, 2020, doi: 10.1016/j.ceramint.2020.08.015.
- [10] Y. Cao, J. Shi, Z. Wu, J. Li, and S. Cao, "Gold nanorods/polydopamine-capped hollow hydroxyapatite microcapsules as remotely controllable multifunctional drug delivery platform," *Powder Technol.*, vol. 372, pp. 486–496, 2020, doi: 10.1016/j.powtec.2020.06.011.
- [11] T. Zhou, J. Li, and P. Liu, "Ionically crosslinked alginate-based nanohydrogels for tumor-specific intracellular triggered release: Effect of chemical modification," *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, vol. 553, no. February, pp. 180–186, 2018, doi: 10.1016/j.colsurfa.2018.05.061.

- [12] S. Sanaei-Rad, M. A. Ghasemzadeh, and S. S. Aghaei, "Synthesis and structure elucidation of $\text{ZnFe}_2\text{O}_4/\text{IRMOF-3}/\text{GO}$ for the drug delivery of tetracycline and evaluation of their antibacterial activities," *J. Organomet. Chem.*, vol. 960, 2022, doi: 10.1016/j.jorganchem.2021.122221.
- [13] H. Dong *et al.*, "Folic acid functionalized zirconium-based metal-organic frameworks as drug carriers for active tumor-targeted drug delivery," *Chem. - A Eur. J.*, vol. 24, no. 64, pp. 17148–17154, 2018, doi: 10.1002/chem.201804153.
- [14] S. Javanbakht, P. Nezhad-Mokhtari, A. Shaabani, N. Arsalani, and M. Ghorbani, "Incorporating Cu-based metal-organic framework/drug nanohybrids into gelatin microsphere for ibuprofen oral delivery," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 96, no. November 2018, pp. 302–309, 2019, doi: 10.1016/j.msec.2018.11.028.
- [15] W. Guo *et al.*, "L-Cysteine decorated nanoscale metal-organic frameworks delivering valproic acid/cisplatin for drug-resistant lung cancer therapy," *Chem. Commun.*, vol. 56, no. 27, pp. 3919–3922, 2020, doi: 10.1039/c9cc09712k.
- [16] M. X. Wu and Y. W. Yang, "Metal-organic framework (MOF)-based drug/cargo delivery and cancer therapy," *Adv. Mater.*, vol. 29, no. 23, pp. 1–20, 2017, doi: 10.1002/adma.201606134.
- [17] X. Fang *et al.*, "Nanocomposites of Zr(IV)-based metal-organic frameworks and reduced graphene oxide for electrochemically sensing ciprofloxacin in water," *ACS Appl. Nano Mater.*, vol. 2, no. 4, pp. 2367–2376, 2019, doi: 10.1021/acsanm.9b00243.
- [18] M. Nasrabadi, M. A. Ghasemzadeh, and M. R. Z. Monfared, "The preparation and characterization of UiO-66 metal-organic frameworks for the delivery of the drug ciprofloxacin and an evaluation of their antibacterial activities," *New J. Chem.*, vol. 43, no. 40, pp. 16033–16040, 2019, doi: 10.1039/c9nj03216a.
- [19] W. Montha, W. Maneepprakorn, N. Buatong, I. M. Tang, and W. Pon-On, "Synthesis of doxorubicin-PLGA loaded chitosan stabilized (Mn, Zn) Fe_2O_4 nanoparticles: Biological activity and pH-responsive drug release," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 59, pp. 235–240, 2016, doi: 10.1016/j.msec.2015.09.098.
- [20] H. Wang *et al.*, "Thermo-sensitive graphene oxide-polymer nanoparticle hybrids: Synthesis, characterization, biocompatibility and drug delivery," *J. Mater. Chem. B*, vol. 2, no. 10, pp. 1362–1370, 2014, doi: 10.1039/c3tb21538e.
- [21] A. Hurtado, A. A. A. Aljabali, V. Mishra, M. M. Tambuwala, and Á. Serrano-Aroca, "Alginate: Enhancement strategies for advanced applications," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 9, 2022, doi: 10.3390/ijms23094486.
- [22] H. Motasadizadeh *et al.*, "Dual drug delivery system of teicoplanin and phenamil based on pH-sensitive silk fibroin/sodium alginate hydrogel scaffold for treating chronic bone infection," *Biomater. Adv.*, vol. 139, no. July, p. 213032, 2022, doi: 10.1016/j.bioadv.2022.213032.
- [23] J. Yan *et al.*, "Injectable alginate/hydroxyapatite gel scaffold combined with gelatin microspheres for drug delivery and bone tissue engineering," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 63, pp. 274–284, 2016, doi: 10.1016/j.msec.2016.02.071.

- [24] Z. Zou *et al.*, “A sodium alginate-based sustained-release IPN hydrogel and its applications,” *RSC Adv.*, vol. 10, no. 65, pp. 39722–39730, 2020, doi: 10.1039/d0ra04316h.
- [25] A. N. Sapadin and R. Fleischmajer, “Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 54, no. 2, pp. 258–265, 2006, doi: 10.1016/j.jaad.2005.10.004.
- [26] I. Chopra and M. Roberts, “Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance,” *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, vol. 65, no. 2, pp. 232–260, 2001, doi: 10.1128/mmbr.65.2.232-260.2001.
- [27] A. M. Aljeboree, A. N. Alshirifi, and A. F. Alkaim, “Kinetics and equilibrium study for the adsorption of textile dyes on coconut shell activated carbon,” *Arab. J. Chem.*, vol. 10, pp. S3381–S3393, 2017, doi: 10.1016/j.arabjc.2014.01.020.
- [28] V. J. Inglezakis, M. Balsamo, and F. Montagnaro, “Liquid-solid mass transfer in adsorption systems-An overlooked resistance?,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 59, pp. 22007–22016, 2020, doi: 10.1021/acs.iecr.0c05032.
- [29] E. Eren, “Investigation of a basic dye removal from aqueous solution onto chemically modified Unye bentonite,” *J. Hazard. Mater.*, vol. 166, no. 1, pp. 88–93, 2009, doi: 10.1016/j.jhazmat.2008.11.011.
- [30] E. Worch, “Adsorption kinetics,” in *Adsorption Technology in Water Treatment*, De Gruyter, 2012, pp. 123–168.
- [31] N. Kanmaz, “Review on uranium(VI) adsorption capacities from aqueous solutions of hydrogel-based biocomposite adsorbents,” *J. Inst. Sci. Technol.*, vol. 12, no. 3, pp. 1436–1455, 2022, doi: 10.21597/jist.1079143.
- [32] V. K. Singh and P. N. Tiwari, “Removal and recovery of chromium (VI) from industrial waste water,” *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, vol. 69, no. 3, pp. 376–382, 1997, doi: 10.1002/(SICI)1097-4660(199707)69:3<376::AID-JCTB714>3.0.CO;2-F.
- [33] Y. S. Ho and G. McKay, “The sorption of lead(II) ions on peat,” *Water Res.*, vol. 33, no. 2, pp. 578–584, 1999, doi: 10.1016/S0043-1354(98)00207-3.
- [34] Y. S. Ho and G. McKay, “Pseudo-second order model for sorption processes,” *Process Biochem.*, vol. 34, pp. 451–465, 1999, doi: 10.1021/acs.oprd.7b00090.
- [35] Y. B. Zeldovich, “The oxidation of nitrogen in combustion and explosions,” *Sel. Work. Yakov Borisovich Zeldovich, Vol. I*, vol. 216, pp. 364–403, 2015, doi: 10.1515/9781400862979.364.
- [36] L. P. Ding, S. K. Bhatia, and F. Liu, “Kinetics of adsorption on activated carbon: Application of heterogeneous vacancy solution theory,” *Chem. Eng. Sci.*, vol. 57, no. 18, pp. 3909–3928, 2002, doi: 10.1016/S0009-2509(02)00306-8.
- [37] M. S. Sivakami, T. Gomathi, J. Venkatesan, H. S. Jeong, S. K. Kim, and P. N. Sudha, “Preparation and characterization of nano chitosan for treatment wastewaters,” *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 57, pp. 204–212, 2013, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2013.03.005.

- [38] C. Bai *et al.*, “Three novel triazine-based materials with different O/S/N set of donor atoms: One-step preparation and comparison of their capability in selective separation of uranium,” *J. Hazard. Mater.*, vol. 300, pp. 368–377, 2015, doi: 10.1016/j.jhazmat.2015.07.020.
- [39] F. xiong Chen, C. rong Zhou, G. peng Li, and F. fei Peng, “Thermodynamics and kinetics of glyphosate adsorption on resin D301,” *Arab. J. Chem.*, vol. 9, pp. S1665–S1669, 2016, doi: 10.1016/j.arabjc.2012.04.014.
- [40] H. Karaer and I. Kaya, “Synthesis, characterization of magnetic chitosan/active charcoal composite and using at the adsorption of methylene blue and reactive blue4,” *Microporous Mesoporous Mater.*, vol. 232, pp. 26–38, 2016, doi: 10.1016/j.micromeso.2016.06.006.
- [41] K. K. Jain, “An overview of drug delivery systems,” in *Methods in Molecular Biology*, vol. 437, 2008, pp. 1–54.
- [42] A. Raval, J. Parikh, and C. Engineer, “Mechanism of controlled release kinetics from medical devices,” *Brazilian J. Chem. Eng.*, vol. 27, no. 2, pp. 211–225, 2010, doi: 10.1590/S0104-66322010000200001.
- [43] S. Adepu and S. Ramakrishna, “Controlled drug delivery systems : Current status and future directions,” *Molecules*, vol. 26, p. 5905, 2021.
- [44] M. P. Paarakh, P. A. N. I. Jose, C. M. Setty, and G. V Peter, “Release kinetics – concepts and applications,” *Int. J. Pharm. Res. Technol.*, vol. 8, no. 1, 2019, doi: 10.31838/ijprt/08.01.02.
- [45] A. Hardenia, N. Maheshwari, S. S. Hardenia, S. K. Dwivedi, R. Maheshwari, and R. K. Tekade, “Scientific rationale for designing controlled drug delivery systems,” in *Basic Fundamentals of Drug Delivery*, Elsevier Inc., 2018, pp. 1–28.
- [46] J. Sukonthachat, T. Bubpamala, R. P. Poo-arporn, and P. Pholpabu, “Validation of electrochemical device setup for detection of dual antibiotic drug release from hydrogel,” *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 245, no. April, p. 116165, 2024, doi: 10.1016/j.jpba.2024.116165.
- [47] P. Colombo, R. Bettini, P. L. Catellani, P. Santi, and N. A. Peppas, “Drug volume fraction profile in the gel phase and drug release kinetics in hydroxypropylmethyl cellulose matrices containing a soluble drug,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 9, no. 1, pp. 33–40, 1999, doi: 10.1016/S0928-0987(99)00039-1.
- [48] S. Dash, P. N. Murthy, L. Nath, and P. Chowdhury, “Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems,” *Acta Pol. Pharm. - Drug Res.*, vol. 67, no. 3, pp. 217–223, 2010.
- [49] D. W. A. Bourne, “Pharmacokinetics,” in *Modern Pharmaceutics*, 2002, pp. 78–81.
- [50] N. Patel, N. Chotai, J. Patel, T. Soni, J. Desai, and R. Patel, “Comparison of in vitro dissolution profiles of oxcarbazepine-HP β -CD tablet formulations with marketed oxcarbazepine tablets,” *Dissolution Technol.*, vol. 15, no. 4, pp. 28–34, 2008, doi: 10.14227/DT150408P28.

- [51] Magdalena Gierszewska-Drużyńska and J. Ostrowska-Czubenko, "Mechanism of water diffusion into noncrosslinked and ionically crosslinked chitosan membranes," *Prog. Chem. Appl. Chitin its Deriv.*, pp. 59–66, 2012.
- [52] J. Siepmann, N. Faisant, J. Akiki, J. Richard, and J. P. Benoit, "Effect of the size of biodegradable microparticles on drug release: Experiment and theory," *J. Control. Release*, vol. 96, no. 1, pp. 123–134, 2004, doi: 10.1016/j.jconrel.2004.01.011.
- [53] S. Kumar, A. K. Singh, S. K. Prajapati, and V. K. Singh, "Formulation and Evaluation of once daily sustained release matrix tablets of Aceclofenac using natural gums," *J. Drug Deliv. Ther.*, vol. 2, no. 1, pp. 16–24, 2012, doi: 10.22270/jddt.v2i1.57.
- [54] R. W. Korsmeyer, R. Gurny, E. Doelker, P. Buri, and N. A. Peppas, "Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers," *Int. J. Pharm.*, vol. 15, no. 1, pp. 25–35, 1983, doi: 10.1016/0378-5173(83)90064-9.
- [55] Ö. Aydın and İ. Ünlüel, "Enkapsülasyon teknikleri ve kontrollü salım," *Eur. J. Sci. Technol.*, no. 32, pp. 640–648, 2021, doi: 10.31590/ejosat.1039736.
- [56] J. Siepmann, R. A. Siegel, and M. J. Rathbone, "Fundamentals and applications of controlled release drug delivery," *Fundam. Appl. Control. Release Drug Deliv.*, pp. 1–594, 2012, doi: 10.1007/978-1-4614-0881-9.
- [57] J. Kopeček, "Polymer-drug conjugates: Origins, progress to date and future directions," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 65, no. 1, pp. 49–59, 2013, doi: 10.1016/j.addr.2012.10.014.
- [58] Z. Wang and R. A. Shmeis, "Dissolution controlled drug delivery systems," in *Design of controlled release drug delivery systems*, 2006, pp. 139–172.
- [59] M. Sanopoulou and K. G. Papadokostaki, "Controlled drug release systems: Mechanisms and kinetics," *Biomed. Membr. (Bio)artificial Organs*, pp. 1–33, 2017, doi: 10.1142/9789813223974_0001.
- [60] P. B. Patil, K. B. Uphade, and R. B. Saudagar, "A review: OSmotic drug delivery system," *Pharma Sci. Monit.*, vol. 9, no. 2, pp. 283–300, 2018.
- [61] R. Bettini, P. Colombo, and N. A. Peppas, "Solubility effects on drug transport through pH-sensitive, swelling-controlled release systems: Transport of theophylline and metoclopramide monohydrochloride," *J. Control. Release*, vol. 37, no. 1–2, pp. 105–111, 1995, doi: 10.1016/0168-3659(95)00069-K.
- [62] J. Sen Lin and Y. L. Peng, "Swelling controlled release of drug in spherical polymer-penetrant systems," *Int. J. Heat Mass Transf.*, vol. 48, no. 6, pp. 1186–1194, 2005, doi: 10.1016/j.ijheatmasstransfer.2004.08.031.
- [63] S. Wang, R. Liu, Y. Fu, and W. J. Kao, "Release mechanisms and applications of drug delivery systems for extended-release," *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 0, no. 0, 2020, doi: 10.1080/17425247.2020.1788541.
- [64] P. Sarkar, V. Yarlagadda, C. Ghosh, and J. Haldar, "A review on cell wall synthesis inhibitors with an emphasis on glycopeptide antibiotics," *Medchemcomm*, vol. 8, no. 3, pp. 516–533, 2017, doi: 10.1039/c6md00585c.

- [65] E. Küng, U. Fürnkranz, and J. Walochnik, *Chemotherapeutic options for the treatment of human trichomoniasis*, vol. 53, no. 2. 2019.
- [66] S. Kadam, *Mechanism-based screens in the discovery of chemotherapeutic antibacterials.*, vol. 26. Butterworth-Heinemann, 1994.
- [67] L. Cottet, C. A. P. Almeida, N. Naidek, M. F. Viante, M. C. Lopes, and N. A. Debacher, "Adsorption characteristics of montmorillonite clay modified with iron oxide with respect to methylene blue in aqueous media," *Appl. Clay Sci.*, vol. 95, pp. 25–31, 2014, doi: 10.1016/j.clay.2014.03.023.
- [68] R. M. Epand, C. Walker, R. F. Epand, and N. A. Magarvey, "Molecular mechanisms of membrane targeting antibiotics," *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.*, vol. 1858, no. 5, pp. 980–987, 2016, doi: 10.1016/j.bbamem.2015.10.018.
- [69] D. F. Pancu *et al.*, "Antibiotics: Conventional therapy and natural compounds with antibacterial activity-a pharmaco-toxicological screening," *Antibiotics*, vol. 10, no. 4, pp. 1–37, 2021, doi: 10.3390/antibiotics10040401.
- [70] M. Levine and A. D. O'Connor, "Obstetric toxicology: Teratogens," *Emerg. Med. Clin. North Am.*, vol. 30, no. 4, pp. 977–990, 2012, doi: 10.1016/j.emc.2012.08.008.
- [71] Y. Zhao, J. Geng, X. Wang, X. Gu, and S. Gao, "Tetracycline adsorption on kaolinite: pH, metal cations and humic acid effects," *Ecotoxicology*, vol. 20, no. 5, pp. 1141–1147, 2011, doi: 10.1007/s10646-011-0665-6.
- [72] N. Kanmaz and P. Demircivi, "Adsorption of tetracycline using one-pot synthesis zirconium metal-organic framework (UiO-66) decorated hydroxyapatite," *J. Mol. Liq.*, vol. 397, no. January, p. 124171, 2024, doi: 10.1016/j.molliq.2024.124171.
- [73] N. Kanmaz, M. Buğdaycı, and P. Demirçivi, "Investigation on structural and adsorptive features of BaO modified zeolite powders prepared by ball milling technique: Removal of tetracycline and various organic contaminants," *Microporous Mesoporous Mater.*, vol. 354, no. January, 2023, doi: 10.1016/j.micromeso.2023.112566.
- [74] N. Kanmaz, M. Buğdaycı, and P. Demirçivi, "Solvent-free mechanochemical synthesis of TiO₂-ethyl cellulose biocomposite for adsorption of tetracycline and organic dyes," *J. Mol. Liq.*, vol. 378, 2023, doi: 10.1016/j.molliq.2023.121643.
- [75] Z. Li, H. Jiang, X. Wang, C. Wang, and X. Wei, "Effect of pH on adsorption of tetracycline antibiotics on graphene oxide," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 20, no. 3, 2023, doi: 10.3390/ijerph20032448.
- [76] S. Tariq, S. F. A. Rizvi, and U. Anwar, "Tetracycline: Classification, structure activity relationship and mechanism of action as a theranostic agent for infectious lesions-A mini review," *Biomed. J. Sci. Tech. Res.*, vol. 7, no. 2, pp. 5787–5796, 2018, doi: 10.26717/bjstr.2018.07.001475.
- [77] M. L. Nelson and S. B. Levy, *Tetracyclines and tetracycline derivatives*, Second Edi., vol. 3. Elsevier B.V., 2011.
- [78] P. G. Welling, H. Huang, P. A. Koch, W. A. Craig, and P. O. Madsen, "Bioavailability

- of ampicillin and amoxicillin in fasted and nonfasted subjects,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 66, no. 4, pp. 549–552, 1977, doi: 10.1002/jps.2600660423.
- [79] E. M. Graber, “Treating acne with the tetracycline class of antibiotics: A review,” *Dermatological Rev.*, vol. 2, no. 6, pp. 321–330, 2021, doi: 10.1002/der2.49.
- [80] A. R. Sánchez, R. S. Rogers, and P. J. Sheridan, “Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity,” *Int. J. Dermatol.*, vol. 43, no. 10, pp. 709–715, 2004, doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02108.x.
- [81] W. Shao *et al.*, “Controlled release and antibacterial activity of tetracycline hydrochloride-loaded bacterial cellulose composite membranes,” *Carbohydr. Polym.*, vol. 145, pp. 114–120, 2016, doi: 10.1016/j.carbpol.2016.02.065.
- [82] C. Ulker Turan, A. Metin, and Y. Guvenilir, “Controlled release of tetracycline hydrochloride from poly(ω -pentadecalactone-co- ϵ -caprolactone)/gelatin nanofibers,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 162, no. February, pp. 59–69, 2021, doi: 10.1016/j.ejpb.2021.02.009.
- [83] M. Panwar and S. H. Gupta, “Local drug delivery with tetracycline fiber: An alternative to surgical periodontal therapy,” *Med. J. Armed Forces India*, vol. 65, no. 3, pp. 244–246, 2009, doi: 10.1016/S0377-1237(09)80014-2.
- [84] S. Jiang, J. Lv, M. Ding, Y. Li, H. Wang, and S. Jiang, “Release behavior of tetracycline hydrochloride loaded chitosan/poly(lactic acid) antimicrobial nanofibrous membranes,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 59, pp. 86–91, 2016, doi: 10.1016/j.msec.2015.10.005.
- [85] H. Wang *et al.*, “Tetracycline-grafted PLGA nanoparticles as bone-targeting drug delivery system,” *Int. J. Nanomedicine*, vol. 10, pp. 5671–5685, 2015, doi: 10.2147/IJN.S88798.
- [86] P. Karuppuswamy, J. Reddy Venugopal, B. Navaneethan, A. Luwang Laiva, and S. Ramakrishna, “Polycaprolactone nanofibers for the controlled release of tetracycline hydrochloride,” *Mater. Lett.*, vol. 141, pp. 180–186, 2015, doi: 10.1016/j.matlet.2014.11.044.
- [87] S. Giovagnoli, T. Tsai, and P. P. Deluca, “Formulation and release behavior of doxycycline-alginate hydrogel microparticles embedded into pluronic F127 thermogels as a potential new vehicle for doxycycline intradermal sustained delivery,” *AAPS PharmSciTech*, vol. 11, no. 1, pp. 212–220, 2010, doi: 10.1208/s12249-009-9361-8.
- [88] L. Xu *et al.*, “Biodegradable pH-responsive hydrogels for controlled dual-drug release,” *J. Mater. Chem. B*, vol. 6, no. 3, pp. 510–517, 2018, doi: 10.1039/c7tb01851g.
- [89] M. W. Shafaa, L. H. El Shazly, A. H. El Shazly, A. A. El Gohary, and G. G. El Hossary, “Efficacy of topically applied liposome-bound tetracycline in the treatment of dry eye model,” *Vet. Ophthalmol.*, vol. 14, no. 1, pp. 18–25, 2011, doi: 10.1111/j.1463-5224.2010.00834.x.
- [90] G. Duman *et al.*, “Kinetic assessment of iontophoretic delivery efficiency of niosomal tetracycline hydrochloride incorporated in electroconductive gel,” *Drug Deliv. Transl. Res.*, vol. 14, no. 5, pp. 1206–1217, 2024, doi: 10.1007/s13346-023-01452-2.

- [91] M. C. Bottino *et al.*, “Tetracycline-incorporated polymer nanofibers as a potential dental implant surface modifier,” *J. Biomed. Mater. Res. - Part B Appl. Biomater.*, vol. 105, no. 7, pp. 2085–2092, 2017, doi: 10.1002/jbm.b.33743.
- [92] D. O. Fesenko, T. V. Nasedkina, D. V. Prokopenko, and A. D. Mirzabekov, “Biosensing and monitoring of cell populations using the hydrogel bacterial microchip,” *Biosens. Bioelectron.*, vol. 20, no. 9, pp. 1860–1865, 2005, doi: 10.1016/j.bios.2004.06.005.
- [93] R. A. Bhatt and T. D. Rozental, “Bone graft substitutes,” *Hand Clin.*, vol. 28, no. 4, pp. 457–468, 2012, doi: 10.1016/j.hcl.2012.08.001.
- [94] W. Wang and K. W. K. Yeung, “Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review,” *Bioact. Mater.*, vol. 2, no. 4, pp. 224–247, 2017, doi: 10.1016/j.bioactmat.2017.05.007.
- [95] H. Brasil *et al.*, “Synthesis modification of hydroxyapatite surface for ethanol conversion: The role of the acidic/basic sites ratio,” *J. Catal.*, vol. 404, pp. 802–813, 2021, doi: 10.1016/j.jcat.2021.08.050.
- [96] H. Morgan, R. M. Wilson, J. C. Elliott, S. E. P. Dowker, and P. Anderson, “Preparation and characterisation of monoclinic hydroxyapatite and its precipitated carbonate apatite intermediate,” *Biomaterials*, vol. 21, no. 6, pp. 617–627, 2000, doi: 10.1016/S0142-9612(99)00225-2.
- [97] S. Sarig, “Aspartic acid nucleates the apatite crystallites of bone: A hypothesis,” *Bone*, vol. 35, no. 1, pp. 108–113, 2004, doi: 10.1016/j.bone.2004.02.020.
- [98] H. Khalid and A. A. Chaudhry, *Basics of hydroxyapatite-structure, synthesis, properties, and clinical applications*. Elsevier Ltd, 2019.
- [99] A. Sobczak-Kupiec, D. Malina, R. Kijkowska, and Z. Wzorek, “Comparative study of hydroxyapatite prepared by the authors with selected commercially available ceramics,” *Dig. J. Nanomater. Biostructures*, vol. 7, no. 1, pp. 385–391, 2012.
- [100] K. Lin, L. Chen, and J. Chang, “Fabrication of dense hydroxyapatite nanobioceramics with enhanced mechanical properties via two-step sintering process,” *Int. J. Appl. Ceram. Technol.*, vol. 9, no. 3, pp. 479–485, 2012, doi: 10.1111/j.1744-7402.2011.02654.x.
- [101] S. Bose, A. Banerjee, S. Dasgupta, and A. Bandyopadhyay, “Synthesis, processing, mechanical, and biological property characterization of hydroxyapatite whisker-reinforced hydroxyapatite composites,” *J. Am. Ceram. Soc.*, vol. 92, no. 2, pp. 323–330, 2009, doi: 10.1111/j.1551-2916.2008.02881.x.
- [102] J. Wang and L. L. Shaw, “Nanocrystalline hydroxyapatite with simultaneous enhancements in hardness and toughness,” *Biomaterials*, vol. 30, no. 34, pp. 6565–6572, 2009, doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.08.048.
- [103] H. Iqbal *et al.*, “Chitosan/hydroxyapatite (HA)/hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) spongy scaffolds-synthesis and evaluation as potential alveolar bone substitutes,” *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 160, pp. 553–563, 2017, doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.09.059.

- [104] A. Bignon *et al.*, “Effect of micro- and macroporosity of bone substitutes on their mechanical properties and cellular response,” *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, vol. 14, no. 12, pp. 1089–1097, 2003, doi: 10.1023/B:JMSM.0000004006.90399.b4.
- [105] S. J. Kalita, S. Bose, H. L. Hosick, and A. Bandyopadhyay, “Development of controlled porosity polymer-ceramic composite scaffolds via fused deposition modeling,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 23, no. 5, pp. 611–620, 2003, doi: 10.1016/S0928-4931(03)00052-3.
- [106] S. J. Hollister, R. D. Maddox, and J. M. Taboas, “Optimal design and fabrication of scaffolds to mimic tissue properties,” *Biomaterials*, vol. 23, pp. 4095–4103, 2002.
- [107] C. Y. Lin, N. Kikuchi, and S. J. Hollister, “A novel method for biomaterial scaffold internal architecture design to match bone elastic properties with desired porosity,” *J. Biomech.*, vol. 37, no. 5, pp. 623–636, 2004, doi: 10.1016/j.jbiomech.2003.09.029.
- [108] R. Bizios, “Mini-review : Osteoblasts : An in vitro model of bone-implant interactions,” vol. 43, pp. 582–585, 1994.
- [109] Y. Shinto, “Used as system for ceramic antibiotics,” *Surgery*, pp. 600–604, 1992, [Online]. Available: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.74B4.1320622>.
- [110] D. J. A. Netz *et al.*, “Potential use of gelcasting hydroxyapatite porous ceramic as an implantable drug delivery system,” *Int. J. Pharm.*, vol. 213, no. 1–2, pp. 117–125, 2001, doi: 10.1016/S0378-5173(00)00659-1.
- [111] V. S. Komlev, S. M. Barinov, and E. V. Koplik, “A method to fabricate porous spherical hydroxyapatite granules intended for time-controlled drug release,” *Biomaterials*, vol. 23, no. 16, pp. 3449–3454, 2002, doi: 10.1016/S0142-9612(02)00049-2.
- [112] S. R. Bhattarai *et al.*, “Carbon nanotube-hydroxyapatite nanocomposite for DNA complexation,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 28, no. 1, pp. 64–69, 2008, doi: 10.1016/j.msec.2006.11.008.
- [113] A. Barroug and M. J. Glimcher, “Hydroxyapatite crystals as a local delivery system for cisplatin: Adsorption and release of cisplatin in vitro,” *J. Orthop. Res.*, vol. 20, no. 2, pp. 274–280, 2002, doi: 10.1016/S0736-0266(01)00105-X.
- [114] T. T. Morgan *et al.*, “Encapsulation of organic molecules in calcium phosphate nanocomposite particles for intracellular imaging and drug delivery,” *Nano Lett.*, vol. 8, no. 12, pp. 4108–4115, 2008, doi: 10.1021/nl8019888.
- [115] Ming S. Tung, “Calcium phosphates: Structure, composition, solubility and stability,” in *Calcium phosphates in biological and industrial systems*, 1998, pp. 3–15.
- [116] S. C. J. Loo, T. Moore, B. Banik, and F. Alexis, “Biomedical applications of hydroxyapatite nanocomposites,” *Curr. Pharm. Biotechnol.*, vol. 11, pp. 333–342, 2010, doi: 10.1007/978-3-030-04741-2_6.
- [117] S. V. Dorozhkin, “Calcium orthophosphate-based bioceramics,” *Materials (Basel)*, vol. 6, no. 9, pp. 3840–3942, 2013, doi: 10.3390/ma6093840.
- [118] S. V. Dorozhkin, “Calcium orthophosphates in dentistry,” *J. Mater. Sci. Mater. Med.*,

vol. 24, no. 6, pp. 1335–1363, 2013, doi: 10.1007/s10856-013-4898-1.

- [119] R. V. Silva, J. A. Camilli, C. A. Bertran, and N. H. Moreira, “The use of hydroxyapatite and autogenous cancellous bone grafts to repair bone defects in rats,” *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 34, no. 2, pp. 178–184, 2005, doi: 10.1016/j.ijom.2004.06.005.
- [120] T. A. Damron, “Use of 3D β -tricalcium phosphate (Vitoss®) scaffolds in repairing bone defects,” *Nanomedicine*, vol. 2, no. 6, pp. 763–775, 2007, doi: 10.2217/17435889.2.6.763.
- [121] J. S. Thalgott, K. Fritts, J. M. Giuffre, and M. Timlin, “Anterior interbody fusion of the cervical spine with coralline hydroxyapatite,” *Spine*, vol. 24, no. 13, pp. 1295–1299, 1999, doi: 10.1097/00007632-199907010-00005.
- [122] A. Minamide *et al.*, “The use of cultured bone marrow cells in type I collagen gel and porous hydroxyapatite for posterolateral lumbar spine fusion,” *Spine (Phila. Pa. 1976)*, vol. 30, no. 10, pp. 1134–1138, 2005, doi: 10.1097/01.brs.0000162394.75425.04.
- [123] D. R. Jordan, S. Gilberg, and A. Bawazeer, “Coralline hydroxyapatite orbital implant (Bio-Eye): Experience with 158 patients,” *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 20, no. 1, pp. 69–74, 2004, doi: 10.1097/01.IOP.0000105566.71251.D9.
- [124] J. S. Yoon, H. Lew, S. J. Kim, and S. Y. Lee, “Exposure rate of hydroxyapatite orbital implants. A 15-year experience of 802 cases,” *Ophthalmology*, vol. 115, no. 3, 2008, doi: 10.1016/j.opthta.2007.06.014.
- [125] Z. Tabatabaee *et al.*, “Comparison of the exposure rate of wrapped hydroxyapatite (Bio-Eye) Versus unwrapped porous polyethylene (Medpor) orbital implants in enucleated patients,” *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 27, no. 2, pp. 114–118, 2011, doi: 10.1097/IOP.0b013e3181e9790d.
- [126] B. Kundu, D. Sanyal, and D. Basu, “Physiological and elastic properties of highly porous hydroxyapatite potential for integrated eye implants: Effects of SIRC and L-929 cell lines,” *Ceram. Int.*, vol. 39, no. 3, pp. 2651–2664, 2013, doi: 10.1016/j.ceramint.2012.09.031.
- [127] Y. C. Huang, P. C. Hsiao, and H. J. Chai, “Hydroxyapatite extracted from fish scale: Effects on MG63 osteoblast-like cells,” *Ceram. Int.*, vol. 37, no. 6, pp. 1825–1831, 2011, doi: 10.1016/j.ceramint.2011.01.018.
- [128] M. Sadat-Shojai, M. T. Khorasani, E. Dinpanah-Khoshdargi, and A. Jamshidi, “Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures,” *Acta Biomater.*, vol. 9, no. 8, pp. 7591–7621, 2013, doi: 10.1016/j.actbio.2013.04.012.
- [129] G. Zhang, J. Chen, S. Yang, Q. Yu, Z. Wang, and Q. Zhang, “Preparation of amino-acid-regulated hydroxyapatite particles by hydrothermal method,” *Mater. Lett.*, vol. 65, no. 3, pp. 572–574, 2011, doi: 10.1016/j.matlet.2010.10.078.
- [130] B. Jokić, M. Mitrić, V. Radmilović, S. Drmanić, R. Petrović, and D. Janačković, “Synthesis and characterization of monetite and hydroxyapatite whiskers obtained by a hydrothermal method,” *Ceram. Int.*, vol. 37, no. 1, pp. 167–173, 2011, doi: 10.1016/j.ceramint.2010.08.032.

- [131] L. Stipniece, K. Salma-Ancane, N. Borodajenko, M. Sokolova, D. Jakovlevs, and L. Berzina-Cimdina, "Characterization of Mg-substituted hydroxyapatite synthesized by wet chemical method," *Ceram. Int.*, vol. 40, no. 2, pp. 3261–3267, 2014, doi: 10.1016/j.ceramint.2013.09.110.
- [132] D. W. Kim *et al.*, "Simple large-scale synthesis of hydroxyapatite nanoparticles: In situ observation of crystallization process," *Langmuir*, vol. 26, no. 1, pp. 384–388, 2010, doi: 10.1021/la902157z.
- [133] V. Dhand, K. Y. Rhee, and S. J. Park, "The facile and low temperature synthesis of nanophase hydroxyapatite crystals using wet chemistry," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 36, no. 1, pp. 152–159, 2014, doi: 10.1016/j.msec.2013.11.049.
- [134] S. S. Rahavi, O. Ghaderi, A. Monshi, and M. H. Fathi, "A comparative study on physicochemical properties of hydroxyapatite powders derived from natural and synthetic sources," *Russ. J. Non-Ferrous Met.*, vol. 58, no. 3, pp. 276–286, 2017, doi: 10.3103/S1067821217030178.
- [135] B. L. Cushing, V. L. Kolesnichenko, and C. J. O'Connor, "Recent advances in the liquid-phase syntheses of inorganic nanoparticles," *Chem. Rev.*, vol. 104, no. 9, pp. 3893–3946, 2004, doi: 10.1021/cr030027b.
- [136] K. Byrappa and T. Adschiri, "Hydrothermal technology for nanotechnology," *Prog. Cryst. Growth Charact. Mater.*, vol. 53, no. 2, pp. 117–166, 2007, doi: 10.1016/j.pcrysgrow.2007.04.001.
- [137] C. Kaya, J. Y. He, X. Gu, and E. G. Butler, "Nanostructured ceramic powders by hydrothermal synthesis and their applications," *Microporous Mesoporous Mater.*, vol. 54, no. 1–2, pp. 37–49, 2002, doi: 10.1016/S1387-1811(02)00334-7.
- [138] W. A. Daoud, J. H. Xin, and G. K. H. Pang, "Microstructural evolution of titania nanocrystallites by a hydrothermal treatment: A HRTEM study," *J. Am. Ceram. Soc.*, vol. 88, no. 2, pp. 443–446, 2005, doi: 10.1111/j.1551-2916.2005.00046.x.
- [139] S. Takami, T. Sato, T. Mousavand, S. Ohara, M. Umetsu, and T. Adschiri, "Hydrothermal synthesis of surface-modified iron oxide nanoparticles," *Mater. Lett.*, vol. 61, no. 26, pp. 4769–4772, 2007, doi: 10.1016/j.matlet.2007.03.024.
- [140] X. Guo and P. Xiao, "Effects of solvents on properties of nanocrystalline hydroxyapatite produced from hydrothermal process," *J. Eur. Ceram. Soc.*, vol. 26, no. 15, pp. 3383–3391, 2006, doi: 10.1016/j.jeurceramsoc.2005.09.111.
- [141] J. Liu, X. Ye, H. Wang, M. Zhu, B. Wang, and H. Yan, "The influence of pH and temperature on the morphology of hydroxyapatite synthesized by hydrothermal method," *Ceram. Int.*, vol. 29, no. 6, pp. 629–633, 2003, doi: 10.1016/S0272-8842(02)00210-9.
- [142] H. Arce, M. L. Montero, A. Sáenz, and V. M. Castaño, "Effect of pH and temperature on the formation of hydroxyapatite at low temperatures by decomposition of a Ca-EDTA complex," *Polyhedron*, vol. 23, no. 11, pp. 1897–1901, 2004, doi: 10.1016/j.poly.2004.04.021.

- [143] H. S. Liu *et al.*, “Hydroxyapatite synthesized by a simplified hydrothermal method,” *Ceram. Int.*, vol. 23, no. 1, pp. 19–25, 1997, doi: 10.1016/0272-8842(95)00135-2.
- [144] R. Wang, X. Wu, X. Yan, G. He, and Z. Hu, “Proton conductivity enhancement of SPEEK membrane through n-BuOH assisted self-organization,” *J. Memb. Sci.*, vol. 479, pp. 46–54, 2015, doi: 10.1016/j.memsci.2014.12.054.
- [145] M. Niederberger, “Nonaqueous sol-gel routes to metal oxide nanoparticles,” *Acc. Chem. Res.*, vol. 40, no. 9, pp. 793–800, 2007, doi: 10.1021/ar600035e.
- [146] K. Donadel, M. C. M. Laranjeira, V. L. Gonçalves, V. T. Fávere, J. C. De Lima, and L. H. M. Prates, “Hydroxyapatites produced by wet-chemical methods,” *J. Am. Ceram. Soc.*, vol. 88, no. 8, pp. 2230–2235, 2005, doi: 10.1111/j.1551-2916.2005.00433.x.
- [147] A. López-Macipe *et al.*, “Wet chemical synthesis of hydroxyapatite particles from nonstoichiometric solutions,” *J. Mater. Synth. Process.*, vol. 6, no. 1, pp. 21–26, 1998, doi: 10.1023/A:1022603024806.
- [148] A. Ślósarczyk, C. Paluszkiwicz, M. Gawlicki, and Z. Paszkiewicz, “The FTIR spectroscopy and QXRD studies of calcium phosphate based materials produced from the powder precursors with different Ca/P ratios,” *Ceram. Int.*, vol. 23, no. 4, pp. 297–304, 1997, doi: 10.1016/S0272-8842(96)00016-8.
- [149] A. C. Tas and F. Aldinger, “Formation of apatitic calcium phosphates in a Na-K-phosphate solution of pH 7.4,” *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, vol. 16, no. 2, pp. 167–174, 2005, doi: 10.1007/s10856-005-5919-5.
- [150] A. Afshar, M. Ghorbani, N. Ehsani, M. R. Saeri, and C. C. Sorrell, “Some important factors in the wet precipitation process of hydroxyapatite,” *Mater. Des.*, vol. 24, no. 3, pp. 197–202, 2003, doi: 10.1016/S0261-3069(03)00003-7.
- [151] S. Lazić, “Microcrystalline hydroxyapatite formation from alkaline solutions,” *J. Cryst. Growth*, vol. 147, no. 1–2, pp. 147–154, 1995, doi: 10.1016/0022-0248(94)00587-7.
- [152] Y. X. Pang and X. Bao, “Influence of temperature, ripening time and calcination on the morphology and crystallinity of hydroxyapatite nanoparticles,” *J. Eur. Ceram. Soc.*, vol. 23, pp. 1697–1704, 2003, doi: 10.2109/jcersj.114.760.
- [153] M. J. Phillips, J. A. Darr, Z. B. Luklinska, and I. Rehman, “Synthesis and characterization of nano-biomaterials with potential osteological applications,” *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, vol. 14, no. 10, pp. 875–882, 2003, doi: 10.1023/A:1025682626383.
- [154] S. L. James, “Metal-organic frameworks,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 32, no. 5, pp. 276–288, 2003, doi: 10.1039/b200393g.
- [155] Z. C. Kampouraki, D. A. Giannakoudakis, V. Nair, A. Hosseini-Bandegharai, J. C. Colmenares, and E. A. Deliyanni, “Metal organic frameworks as desulfurization adsorbents of DBT and 4,6-DMDBT from fuels,” *Molecules*, vol. 24, no. 24, 2019, doi: 10.3390/molecules24244525.
- [156] S. R. Rai *et al.*, “Photometric study of the interaction of zinc(II) complexes of schiff bases with cetyltrimethyl ammonium bromide,” *Macromol. Symp.*, vol. 388, no. 1, pp.

- 1–7, 2019, doi: 10.1002/masy.201900030.
- [157] V. F. Yusuf, N. I. Malek, and S. K. Kailasa, “Review on metal-organic framework classification, synthetic approaches, and influencing factors: applications in energy, drug delivery, and wastewater treatment,” *ACS Omega*, vol. 7, no. 49, pp. 44507–44531, 2022, doi: 10.1021/acsomega.2c05310.
- [158] K. Sumida *et al.*, “Carbon dioxide capture in metal-organic frameworks,” *Chem. Rev.*, vol. 112, no. 2, pp. 724–781, 2012, doi: 10.1021/cr2003272.
- [159] M. Eddaoudi *et al.*, “Systematic design of pore size and functionality in isorecticular MOFs and their application in methane storage,” *Science (80-.)*, vol. 295, no. 5554, pp. 469–472, 2002, doi: 10.1126/science.1067208.
- [160] H. C. Zhou, J. R. Long, and O. M. Yaghi, “Introduction to metal – organic frameworks,” *Chem. Rev.*, pp. 673–674, 2012.
- [161] V. V Butova, M. A. Soldatov, A. A. Guda, K. A. Lomachenko, and C. Lamberti, “Metal-organic frameworks: structure, properties, methods of synthesis and characterization,” *Russ. Chem. Rev.*, vol. 85, no. 3, pp. 280–307, 2016, doi: 10.1070/rcr4554.
- [162] W. Lu *et al.*, “Tuning the structure and function of metal-organic frameworks via linker design,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 43, no. 16, pp. 5561–5593, 2014, doi: 10.1039/c4cs00003j.
- [163] F. Liu, S. Kumar, S. Li, H. You, P. Ren, and L. Zhao, “Bifunctional design of stable metal-organic framework bearing triazole–carboxylate mixed ligand: Highly efficient heterogeneous catalyst for knoevenagel condensation reaction under mild conditions,” *Catal. Commun.*, vol. 142, no. April, p. 106032, 2020, doi: 10.1016/j.catcom.2020.106032.
- [164] Y. Kim, G. Yun, S. Cho, M. Nam, Y. Kang, and S. Lee, “New strategy to synthesis of hierarchical porous ZIF-8 for enhanced mass transport inside the pore,” *J. Nanoparticle Res.*, vol. 25, no. 4, pp. 1–11, 2023, doi: 10.1007/s11051-023-05707-4.
- [165] E. Sharmin and F. Zafar, “Introductory chapter: Metal organic frameworks (MOFs),” in *Metal-Organic Frameworks*, 2016, pp. 3–16.
- [166] C. Y. Sun, C. Qin, X. L. Wang, and Z. M. Su, “Metal-organic frameworks as potential drug delivery systems,” *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 10, no. 1, pp. 89–101, 2013, doi: 10.1517/17425247.2013.741583.
- [167] P. Horcajada, C. Serre, M. Vallet-Regí, M. Sebban, F. Taulelle, and G. Férey, “Metal-organic frameworks as efficient materials for drug delivery,” *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 45, no. 36, pp. 5974–5978, 2006, doi: 10.1002/anie.200601878.
- [168] H. Furukawa, K. E. Cordova, M. O’Keeffe, and O. M. Yaghi, “The chemistry and applications of metal-organic frameworks,” *Science (80-.)*, vol. 341, no. 6149, 2013, doi: 10.1126/science.1230444.
- [169] K. Ariga, A. Vinu, Y. Yamauchi, Q. Ji, and J. P. Hill, “Nanoarchitectonics for mesoporous materials,” *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, vol. 85, no. 1, pp. 1–32, 2012, doi:

10.1246/bcsj.20110162.

- [170] F. Sun and G. Zhu, "Solvent-directed synthesis of chiral and non-centrosymmetric metal-organic frameworks based on pyridine-3,5-dicarboxylate," *Inorg. Chem. Commun.*, vol. 38, pp. 115–118, 2013, doi: 10.1016/j.inoche.2013.10.018.
- [171] P. J. Calderone, D. Banerjee, A. M. Plonka, S. J. Kim, and J. B. Parise, "Temperature dependent structure formation and photoluminescence studies of a series of magnesium-based coordination networks," *Inorganica Chim. Acta*, vol. 394, pp. 452–458, 2013, doi: 10.1016/j.ica.2012.08.033.
- [172] A. D. Burrows *et al.*, "The effect of reaction conditions on the nature of cadmium 1,3,5-benzenetricarboxylate metal-organic frameworks," *Inorganica Chim. Acta*, vol. 366, no. 1, pp. 303–309, 2011, doi: 10.1016/j.ica.2010.11.025.
- [173] S. C. McKellar, A. J. Graham, D. R. Allan, M. I. H. Mohideen, R. E. Morris, and S. A. Moggach, "The effect of pressure on the post-synthetic modification of a nanoporous metal-organic framework," *Nanoscale*, vol. 6, no. 8, pp. 4163–4173, 2014, doi: 10.1039/c3nr04161a.
- [174] R. Seetharaj, P. V. Vandana, P. Arya, and S. Mathew, "Dependence of solvents, pH, molar ratio and temperature in tuning metal organic framework architecture," *Arab. J. Chem.*, vol. 12, no. 3, pp. 295–315, 2019, doi: 10.1016/j.arabjc.2016.01.003.
- [175] N. Al Amery, H. R. Abid, S. Al-Saadi, S. Wang, and S. Liu, "Facile directions for synthesis, modification and activation of MOFs," *Mater. Today Chem.*, vol. 17, p. 100343, 2020, doi: 10.1016/j.mtchem.2020.100343.
- [176] P. Li *et al.*, "A homochiral microporous hydrogen-bonded organic framework for highly enantioselective separation of secondary alcohols," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 136, no. 2, pp. 547–549, 2014, doi: 10.1021/ja4129795.
- [177] S. Rojas-Buzo *et al.*, "Tailoring Lewis/Brønsted acid properties of MOF nodes via hydrothermal and solvothermal synthesis: simple approach with exceptional catalytic implications," *Chem. Sci.*, vol. 12, no. 29, pp. 10106–10115, 2021, doi: 10.1039/d1sc02833b.
- [178] M. Bigdeli and A. Morsali, "Sonochemical synthesis of a nano-structured zinc(II) amidic pillar metal-organic framework," *Ultrason. Sonochem.*, vol. 27, pp. 416–422, 2015, doi: 10.1016/j.ultsonch.2015.05.034.
- [179] W. Dong, X. Liu, W. Shi, and Y. Huang, "Metal-organic framework MIL-53(Fe): Facile microwave-assisted synthesis and use as a highly active peroxidase mimetic for glucose biosensing," *RSC Adv.*, vol. 5, pp. 17451–17457, 2015, doi: 10.1039/c4xx00000x.
- [180] J. Troyano *et al.*, "Spray-drying synthesis of MOFs, COFs, and related composites," *Acc. Chem. Res.*, vol. 53, no. 6, pp. 1206–1217, 2020, doi: 10.1021/acs.accounts.0c00133.
- [181] B. Yardımcı, N. Kanmaz, M. Buğdaycı, and P. Demirçivi, "Synthesis of CuBDC metal-organic framework supported zinc oxide via ball-milling technique for enhanced adsorption of Orange-II," *Surfaces and Interfaces*, vol. 46, p. 104122, 2024, doi: 10.1016/j.surfin.2024.104122.

- [182] Y. Chen, H. Wu, Z. Liu, X. Sun, Q. Xia, and Z. Li, "Liquid-assisted mechanochemical synthesis of copper based MOF-505 for the separation of CO₂ over CH₄ or N₂," *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 57, no. 2, pp. 703–709, 2018, doi: 10.1021/acs.iecr.7b03712.
- [183] G. H. Wang, Z. G. Li, H. Q. Jia, N. H. Hu, and J. W. Xu, "Metal-organic frameworks based on the pyridine-2,3-dicarboxylate and a flexible bipyridyl ligand: Syntheses, structures, and photoluminescence," *CrystEngComm*, vol. 11, no. 2, pp. 292–297, 2009, doi: 10.1039/b809557d.
- [184] K. J. Kim, J. T. Culp, P. R. Ohodnicki, P. K. Thallapally, and J. Tao, "Synthesis of high-quality Mg-MOF-74 thin films via vapor-assisted crystallization," *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 13, no. 29, pp. 35223–35231, 2021, doi: 10.1021/acsami.1c12000.
- [185] Q. B. Bo, J. J. Pang, H. Y. Wang, C. H. Fan, and Z. W. Zhang, "Hydrothermal synthesis, characterization and photoluminescent properties of the microporous metal organic frameworks with 1,3-propanediaminetetraacetate ligand and its auxiliary ligand," *Inorganica Chim. Acta*, vol. 428, no. 2015, pp. 170–175, 2015, doi: 10.1016/j.ica.2014.12.036.
- [186] X. Hu *et al.*, "Application of a novel adsorbent UiO-66 modified by Ce to tetracycline removal in water bodies," *J. Environ. Chem. Eng.*, vol. 11, no. 5, p. 110478, 2023, doi: 10.1016/j.jece.2023.110478.
- [187] N. Kanmaz and P. Demircivi, "Construction of novel HKUST-1 supported vermiculite composite for excellent enhancing of malachite green adsorption," *Dye. Pigment.*, vol. 226, no. March, p. 112153, 2024, doi: 10.1016/j.dyepig.2024.112153.
- [188] S. Hermes *et al.*, "Trapping metal-organic framework nanocrystals: An in-situ time-resolved light scattering study on the crystal growth of MOF-5 in solution," *JACS*, vol. 129, no. 17, pp. 5324–5325, 2007, [Online]. Available: papers://c438f4a5-b4d4-4968-bf1f-63e00e5cec7c/Paper/p4615.
- [189] Y. Bian, N. Xiong, and G. Zhu, "Technology for the remediation of water pollution: A review on the fabrication of metal organic frameworks," *Processes*, vol. 6, no. 8, 2018, doi: 10.3390/pr6080122.
- [190] J. Klinowski, F. A. Almeida Paz, P. Silva, and J. Rocha, "Microwave-assisted synthesis of metal-organic frameworks," *Dalt. Trans.*, vol. 40, no. 2, pp. 321–330, 2011, doi: 10.1039/c0dt00708k.
- [191] W. Liang and D. M. D'alessandro, "Microwave-assisted solvothermal synthesis of zirconium oxide based metal-organic frameworks," *Chem. Commun.*, vol. 49, no. 35, pp. 3706–3708, 2013, doi: 10.1039/c3cc40368h.
- [192] A. Mehrani, A. Morsali, Y. Hanifehpour, and S. W. Joo, "Sonochemical temperature controlled synthesis of pellet-, laminate- and rice grain-like morphologies of a Cu(II) porous metal-organic framework nano-structures," *Ultrason. Sonochem.*, vol. 21, no. 4, pp. 1430–1434, 2014, doi: 10.1016/j.ultsonch.2014.01.011.
- [193] F. Z. Karizi, V. Safarifard, S. K. Khani, and A. Morsali, "Ultrasound-assisted synthesis of nano-structured 3D zinc(II) metal-organic polymer: Precursor for the fabrication of ZnO nano-structure," *Ultrason. Sonochem.*, vol. 23, pp. 238–245, 2015, doi:

10.1016/j.ultsonch.2014.09.005.

- [194] S. M. Hu *et al.*, “Facile synthesis of highly luminescent nanowires of a terbium-based metal-organic framework by an ultrasonic-assisted method and their application as a luminescent probe for selective sensing of organoamines,” *Inorg. Chem. Commun.*, vol. 17, pp. 147–150, 2012, doi: 10.1016/j.inoche.2011.12.037.
- [195] N. K. Singh, M. Hardi, and V. P. Balema, “Mechanochemical synthesis of an yttrium based metal–organic framework,” *ChemComm*, vol. 49, p. 972, 2012.
- [196] M. Pilloni *et al.*, “Liquid-assisted mechanochemical synthesis of an iron carboxylate metal organic framework and its evaluation in diesel fuel desulfurization,” *Microporous Mesoporous Mater.*, vol. 213, pp. 14–21, 2015, doi: 10.1016/j.micromeso.2015.04.005.
- [197] D. Chen, J. Zhao, P. Zhang, and S. Dai, “Mechanochemical synthesis of metal–organic frameworks,” *Polyhedron*, vol. 162, pp. 59–64, 2019, doi: 10.1016/j.poly.2019.01.024.
- [198] Z. Chen, S. L. Hanna, L. R. Redfern, D. Alezi, T. Islamoglu, and O. K. Farha, “Reticular chemistry in the rational synthesis of functional zirconium cluster-based MOFs,” *Coord. Chem. Rev.*, vol. 386, pp. 32–49, 2019, doi: 10.1016/j.ccr.2019.01.017.
- [199] J. H. Cavka *et al.*, “A new zirconium inorganic building brick forming metal organic frameworks with exceptional stability,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 130, no. 42, pp. 13850–13851, 2008, doi: 10.1021/ja8057953.
- [200] C. Wang, X. Liu, N. Keser Demir, J. P. Chen, and K. Li, “Applications of water stable metal-organic frameworks,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 45, no. 18, pp. 5107–5134, 2016, doi: 10.1039/c6cs00362a.
- [201] X. Zhao, Y. Wang, D. S. Li, X. Bu, and P. Feng, “Metal–organic frameworks for separation,” *Adv. Mater.*, vol. 30, no. 37, pp. 1–34, 2018, doi: 10.1002/adma.201705189.
- [202] T. Zhang and W. Lin, “Metal-organic frameworks for artificial photosynthesis and photocatalysis,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 43, no. 16, pp. 5982–5993, 2014, doi: 10.1039/c4cs00103f.
- [203] S. Javanbakht, M. Pooresmaeil, and H. Namazi, “Green one-pot synthesis of carboxymethylcellulose/Zn-based metal-organic framework/graphene oxide bio-nanocomposite as a nanocarrier for drug delivery system,” *Carbohydr. Polym.*, vol. 208, no. November 2018, pp. 294–301, 2019, doi: 10.1016/j.carbpol.2018.12.066.
- [204] H. Kim *et al.*, “Water harvesting from air with metal-organic frameworks powered by natural sunlight,” *Science (80-.)*, vol. 358, no. 6367, pp. 1–10, 2017, doi: 10.1126/science.aao0791.
- [205] X. Liu, N. K. Demir, Z. Wu, and K. Li, “Highly water-stable zirconium metal-organic framework UiO-66 membranes supported on alumina hollow fibers for desalination,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 137, no. 22, pp. 6999–7002, 2015, doi: 10.1021/jacs.5b02276.
- [206] X. Wang *et al.*, “Improving water-treatment performance of zirconium metal-organic framework membranes by postsynthetic defect healing,” *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 9, no. 43, pp. 37848–37855, 2017, doi: 10.1021/acsami.7b12750.

- [207] K. Ahmad *et al.*, “Engineering of zirconium based metal-organic frameworks (Zr-MOFs) as efficient adsorbents,” *Mater. Sci. Eng. B*, vol. 262, no. August, p. 114766, 2020, doi: 10.1016/j.mseb.2020.114766.
- [208] K. Chattopadhyay, M. Mandal, and D. K. Maiti, “A review on zirconium-based metal-organic frameworks: synthetic approaches and biomedical applications,” *Mater. Adv.*, vol. 5, no. 1, pp. 51–67, 2023, doi: 10.1039/d3ma00735a.
- [209] H. Ertesvåg and S. Valla, “Biosynthesis and applications of alginates,” *Polym. Degrad. Stab.*, vol. 59, no. 1–3, pp. 85–91, 1998, doi: 10.1016/s0141-3910(97)00179-1.
- [210] H. H. Tønnesen and J. Karlsen, “Alginate in drug delivery systems,” *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 28, no. 6, pp. 621–630, 2002, doi: 10.1081/DDC-120003853.
- [211] G. Solanki and R. Solanki, “Alginate Dressings – an overview,” *Int. J. Biomed. Res.*, vol. 3, no. 1, 2012, doi: 10.7439/ijbr.v3i1.322.
- [212] M. Bahadoran, A. Shamloo, and Y. D. Nokoorani, “Development of a polyvinyl alcohol/sodium alginate hydrogel-based scaffold incorporating bFGF-encapsulated microspheres for accelerated wound healing,” *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, pp. 7–9, 2020, doi: 10.1038/s41598-020-64480-9.
- [213] M. Farokhi, F. Jonidi Shariatzadeh, A. Solouk, and H. Mirzadeh, “Alginate based scaffolds for cartilage tissue engineering: A review,” *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.*, vol. 69, no. 4, pp. 230–247, 2020, doi: 10.1080/00914037.2018.1562924.
- [214] R. Langer and J. P. Vacanti, “Tissue engineering,” *Science (80-.)*, vol. 260, pp. 920–926, 1993, doi: 10.1080/00131725009342110.
- [215] J. L. Drury and D. J. Mooney, “Hydrogels for tissue engineering: Scaffold design variables and applications,” *Biomaterials*, vol. 24, no. 24, pp. 4337–4351, 2003, doi: 10.1016/S0142-9612(03)00340-5.
- [216] O. Smidsrod and G. Skjak-Braek, “Alginate as immobilization matrix for cells,” *Trends Biotechnol.*, vol. 8, pp. 71–78, 1990, doi: 10.1007/s13164-012-0093-4.
- [217] J. P. Soares, J. E. Santos, G. O. Chierice, and E. T. G. Cavaleiro, “Thermal behavior of alginic acid and its sodium salt,” *Eclet. Quim.*, vol. 29, no. 2, pp. 57–63, 2004, doi: 10.1590/s0100-46702004000200009.
- [218] K. Y. Lee and D. J. Mooney, “Alginate: Properties and biomedical applications,” *Prog. Polym. Sci.*, vol. 37, no. 1, pp. 106–126, 2012, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003.
- [219] G. Klöck *et al.*, “Biocompatibility of mannuronic acid-rich alginates,” *Biomaterials*, vol. 18, no. 10, pp. 707–713, 1997, doi: 10.1016/S0142-9612(96)00204-9.
- [220] L. Szabó, S. Gerber-Lemaire, and C. Wandrey, “Strategies to functionalize the anionic biopolymer na-alginate without restricting its polyelectrolyte properties,” *Polymers (Basel)*, vol. 12, no. 4, 2020, doi: 10.3390/POLYM12040919.
- [221] I. D. Hay, Z. U. Rehman, A. Ghafoor, and B. H. A. Rehm, “Bacterial biosynthesis of alginates,” *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, vol. 85, no. 6, pp. 752–759, 2010, doi:

10.1002/jctb.2372.

- [222] L. S. Nair and C. T. Laurencin, "Biodegradable polymers as biomaterials," *Prog. Polym. Sci.*, vol. 32, no. 8–9, pp. 762–798, 2007, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017.
- [223] M. Rinaudo, "On the abnormal exponents a_v and a_D in Mark Houwink type equations for wormlike chain polysaccharides," *Polym. Bull.*, vol. 27, no. 5, pp. 585–589, 1992, doi: 10.1007/BF00300608.
- [224] U. Zimmermann *et al.*, "Production of mitogen-contamination free alginates with variable ratios of mannuronic acid to guluronic acid by free flow electrophoresis," *Electrophoresis*, vol. 13, pp. 269–274, 1992.
- [225] J. Lee and K. Y. Lee, "Local and sustained vascular endothelial growth factor delivery for angiogenesis using an injectable system," *Pharm. Res.*, vol. 26, no. 7, pp. 1739–1744, 2009, doi: 10.1007/s11095-009-9884-4.
- [226] T. A. Becker, D. R. Kipke, and T. Brandon, "Calcium alginate gel: A biocompatible and mechanically stable polymer for endovascular embolization," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 54, no. 1, pp. 76–86, 2001, doi: 10.1002/1097-4636(200101)54:1<76::AID-JBM9>3.0.CO;2-V.
- [227] A. Al-Shamkhani and R. Duncan, "Radioiodination of alginate via covalently-bound tyrosinamide allows monitoring of its fate in vivo," *J. Bioact. Compat. Polym.*, vol. 10, pp. 1–13, 1995.
- [228] M. L. Torres, J. M. Fernandez, F. G. Dellatorre, A. M. Cortizo, and T. G. Oberti, "Purification of alginate improves its biocompatibility and eliminates cytotoxicity in matrix for bone tissue engineering," *Algal Res.*, vol. 40, no. October 2018, p. 101499, 2019, doi: 10.1016/j.algal.2019.101499.
- [229] M. K. Des and P. C. Senapati, "Furosemide-loaded alginate microspheres prepared by ionic cross-linking technique: Morphology and release characteristics," *Indian J. Pharm. Sci.*, pp. 77–84, 2008.
- [230] T. L. da Silva, J. M. M. Vidart, M. G. C. da Silva, M. L. Gimenes, and M. G. A. Vieira, "Alginate and sericin: Environmental and pharmaceutical applications," *Biol. Act. Appl. Mar. Polysaccharides*, 2017, doi: 10.5772/65257.
- [231] S. Miyazaki, W. Kubo, and D. Attwood, "Oral sustained drug delivery of theophylline using in situ gelation of sodium alginate," *J. Control. Release*, vol. 67, no. 3, pp. 275–280, 2000.
- [232] A. Katchalsky, R. E. Cooper, J. Upadhyay, and A. Wassermann, "Counter-ion fixation in alginates," *J. Chem. Soc.*, pp. 5198–5204, 1961.
- [233] P. M. Bedê, M. H. P. Da Silva, A. B. H. Da Silva Figueiredo, and P. V. Finotelli, "Nanostructured magnetic alginate composites for biomedical applications," *Polimeros*, vol. 27, no. 4, pp. 267–272, 2017, doi: 10.1590/0104-1428.2267.
- [234] S. G. Reddy, "Properties and applications of alginates," in *Alginates - A Seaweed Product: Its Properties and Applications*, 2016, pp. 1–18.

- [235] K. A. Smeds and M. W. Grinstaff, "Photocrosslinkable polysaccharides for in situ hydrogel formation," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 54, no. 1, pp. 115–121, 2001, doi: 10.1002/1097-4636(200101)54:1<115::AID-JBM14>3.0.CO;2-Q.
- [236] C. K. Kuo and P. X. Ma, "Ionically crosslinked alginate hydrogels as scaffolds for tissue engineering: Part 1. Structure, gelation rate and mechanical properties," *Biomaterials*, vol. 22, no. 6, pp. 511–521, 2001, doi: 10.1016/S0142-9612(00)00201-5.
- [237] M. Z. Lu, H. L. Lan, F. F. Wang, S. J. Chang, and Y. J. Wang, "Cell encapsulation with alginate and α -phenoxycinnamylidene-acetylated poly(allylamine)," *Biotechnol. Bioeng.*, vol. 70, no. 5, pp. 479–483, 2000, doi: 10.1002/1097-0290(20001205)70:5<479::AID-BIT1>3.0.CO;2-E.
- [238] A. Shilpa, S. S. Agrawal, and A. R. Ray, "Controlled delivery of drugs from alginate matrix," *J. Macromol. Sci. - Polym. Rev.*, vol. 43, no. 2, pp. 187–221, 2003, doi: 10.1081/MC-120020160.
- [239] A. Łętocha, M. Miastkowska, and E. Sikora, "Preparation and characteristics of alginate microparticles for food, pharmaceutical and cosmetic applications," *Polymers (Basel)*, vol. 14, no. 18, 2022, doi: 10.3390/polym14183834.
- [240] J. Baranauskaite, M. A. Ockun, B. Uner, C. Tas, and L. Ivanauskas, "Effect of the amount of polysorbate 80 and oregano essential oil on the emulsion stability and characterization properties of sodium alginate microcapsules," *Molecules*, vol. 26, no. 20, 2021, doi: 10.3390/molecules26206304.
- [241] C. Hulme *et al.*, "Cost-effectiveness of silicone and alginate impressions for complete dentures," *J. Dent.*, vol. 42, no. 8, pp. 902–907, 2014, doi: 10.1016/j.jdent.2014.03.001.
- [242] J. Li, J. He, and Y. Huang, "Role of alginate in antibacterial finishing of textiles," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 94, pp. 466–473, 2017, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.10.054.
- [243] G. Rychen *et al.*, "Safety and efficacy of sodium and potassium alginate for pets, other non food-producing animals and fish," *EFSA J.*, vol. 15, no. 7, pp. 5–7, 2017, doi: 10.2903/j.efsa.2017.4945.
- [244] O. Olatunji, *Aquatic Biopolymers*. 2020.
- [245] B. Mallikarjuna, K. Madhusudana Rao, S. Siraj, A. Chandra Babu, K. Chowdoji Rao, and M. C. S. Subha, "Sodium alginate/poly (ethylene oxide) blend hydrogel membranes for controlled release of valganciclovir hydrochloride," *Des. Monomers Polym.*, vol. 16, no. 2, pp. 151–159, 2013, doi: 10.1080/15685551.2012.705503.
- [246] A. Okunlola, R. P. Patel, and O. A. Odeku, "Evaluation of freeze-dried pregelatinized Chinese yam (*Dioscorea oppositifolia*) starch as a polymer in floating gastroretentive metformin microbeads," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 20, no. 6, pp. 457–465, 2010, doi: 10.1016/S1773-2247(10)50079-0.
- [247] W. M. Zeng, "Oral controlled release formulation for highly water-soluble drugs: Drug-sodium alginate-xanthan gum-zinc acetate matrix," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 30, no. 5, pp. 491–495, 2004, doi: 10.1081/DDC-120037479.

- [248] C. Y. Yu, B. C. Yin, W. Zhang, S. X. Cheng, X. Z. Zhang, and R. X. Zhuo, "Composite microparticle drug delivery systems based on chitosan, alginate and pectin with improved pH-sensitive drug release property," *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 68, no. 2, pp. 245–249, 2009, doi: 10.1016/j.colsurfb.2008.10.013.
- [249] A. K. Nayak and D. Pal, "Development of pH-sensitive tamarind seed polysaccharide-alginate composite beads for controlled diclofenac sodium delivery using response surface methodology," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 49, no. 4, pp. 784–793, 2011, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2011.07.013.
- [250] V. Ramesh Babu, M. Sairam, K. M. Hosamani, and T. M. Aminabhavi, "Preparation of sodium alginate-methylcellulose blend microspheres for controlled release of nifedipine," *Carbohydr. Polym.*, vol. 69, no. 2, pp. 241–250, 2007, doi: 10.1016/j.carbpol.2006.09.027.
- [251] O. Şanlı, N. Ay, and N. Işıklan, "Release characteristics of diclofenac sodium from poly(vinyl alcohol)/sodium alginate and poly(vinyl alcohol)-grafted-poly(acrylamide)/sodium alginate blend beads," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 65, no. 2, pp. 204–214, 2007, doi: 10.1016/j.ejpb.2006.08.004.
- [252] I. C. G. Rohit Chaudhary, Md. Shamim Qureshi, Jitendra Patel, Uttam Prasad Panigrahi, "Formulation, development and in-vitro evaluation of mucoadhesive buccal patches of methotrexate," *Int. J. Pharma Sci. Res.*, vol. 1, no. 9, pp. 357–365, 2010.
- [253] M. R. Abukhadra, X. Sun, N. Talha, M. A. Rafea, and A. M. Ahmed, "Advanced equilibrium studies on the integration impact of β -cyclodextrin on the effectiveness of magnesium rich hydroxyapatite as adsorbent for tetracycline residuals: Steric and energetic studies," *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, vol. 687, no. December 2023, p. 133470, 2024, doi: 10.1016/j.colsurfa.2024.133470.
- [254] C. Oliveira *et al.*, "Zinc (II) modified hydroxyapatites for tetracycline removal: Zn (II) doping or ZnO deposition and their influence in the adsorption," *Polyhedron*, vol. 194, p. 114879, 2021, doi: 10.1016/j.poly.2020.114879.
- [255] R. Soria-Martínez, M. Longuinho, and A. M. Rossi, "Non-covalent interactions and adsorption affinities of doxycycline and tetracycline with the (010) and (001) surfaces of hydroxyapatite. A DFT and experimental study," *Surfaces and Interfaces*, vol. 46, no. December 2023, p. 104010, 2024, doi: 10.1016/j.surfin.2024.104010.
- [256] W. A. Khanday and B. H. Hameed, "Zeolite-hydroxyapatite-activated oil palm ash composite for antibiotic tetracycline adsorption," *Fuel*, vol. 215, no. November 2017, pp. 499–505, 2018, doi: 10.1016/j.fuel.2017.11.068.
- [257] Y. Li, S. Wang, Y. Zhang, R. Han, and W. Wei, "Enhanced tetracycline adsorption onto hydroxyapatite by Fe(III) incorporation," *J. Mol. Liq.*, vol. 247, pp. 171–181, 2017, doi: 10.1016/j.molliq.2017.09.110.
- [258] J. Xia, Y. Gao, and G. Yu, "Tetracycline removal from aqueous solution using zirconium-based metal-organic frameworks (Zr-MOFs) with different pore size and topology: Adsorption isotherm, kinetic and mechanism studies," *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 590, pp. 495–505, 2021, doi: 10.1016/j.jcis.2021.01.046.

- [259] X. Zhang *et al.*, “Water-stable metal–organic framework (UiO-66) supported on zirconia nanofibers membrane for the dynamic removal of tetracycline and arsenic from water,” *Appl. Surf. Sci.*, vol. 596, no. May, p. 153559, 2022, doi: 10.1016/j.apsusc.2022.153559.
- [260] H. M. Abumelha *et al.*, “Evaluation of tetracycline removal by magnetic metal organic framework from aqueous solutions: Adsorption isotherm, kinetics, thermodynamics, and Box-Behnken design optimization,” *J. Saudi Chem. Soc.*, vol. 27, no. 5, p. 101706, 2023, doi: 10.1016/j.jscs.2023.101706.
- [261] F. Wei *et al.*, “Removal of tetracycline hydrochloride from wastewater by Zr/Fe-MOFs/GO composites,” *RSC Adv.*, vol. 11, no. 17, pp. 9977–9984, 2021, doi: 10.1039/d1ra01027a.
- [262] H. G. Kim, K. Choi, K. Lee, S. Lee, K. W. Jung, and J. W. Choi, “Controlling the structural robustness of zirconium-based metal organic frameworks for efficient adsorption on tetracycline antibiotics,” *Water*, vol. 13, no. 13, 2021, doi: 10.3390/w13131869.
- [263] J. Zhong, X. Yuan, J. Xiong, X. Wu, and W. Lou, “Solvent-dependent strategy to construct mesoporous Zr-based metal-organic frameworks for high-efficient adsorption of tetracycline,” *Environ. Res.*, vol. 226, no. March, p. 115633, 2023, doi: 10.1016/j.envres.2023.115633.
- [264] Z. hui Yang *et al.*, “Mn-doped zirconium metal-organic framework as an effective adsorbent for removal of tetracycline and Cr(VI) from aqueous solution,” *Microporous Mesoporous Mater.*, vol. 277, no. August 2018, pp. 277–285, 2019, doi: 10.1016/j.micromeso.2018.11.014.
- [265] Y. Li, J. Wang, Z. Huang, C. Qian, Y. Tian, and Y. Duan, “An Eu-doped Zr-metal-organic framework for simultaneous detection and removal of antibiotic tetracycline,” *J. Environ. Chem. Eng.*, vol. 9, no. 5, p. 106012, 2021, doi: 10.1016/j.jece.2021.106012.
- [266] J. Wang *et al.*, “Antimicrobial hydroxyapatite reinforced-polyelectrolyte complex nanofibers with long-term controlled release activity for potential wound dressing application,” *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, vol. 624, no. April, p. 126722, 2021, doi: 10.1016/j.colsurfa.2021.126722.
- [267] L. Medvecký, R. Štulajterová, and J. Briančin, “Study of controlled tetracycline release from porous calcium phosphate/polyhydroxybutyrate composites,” *Chem. Pap.*, vol. 61, no. 6, pp. 477–484, 2007, doi: 10.2478/s11696-007-0065-9.
- [268] L. C. Rusu *et al.*, “Tetracycline loaded collagen/hydroxyapatite composite materials for biomedical applications,” *J. Nanomater.*, vol. 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/361969.
- [269] S. M. Rabiee, “Development of hydroxyapatite bone cement for controlled drug release via tetracycline hydrochloride,” *Bull. Mater. Sci.*, vol. 36, no. 1, pp. 171–174, 2013, doi: 10.1007/s12034-013-0424-9.
- [270] S. Sebastian *et al.*, “Hydroxyapatite: An antibiotic recruiting moiety for local treatment and prevention of bone infections,” *J. Orthop. Res.*, vol. 42, no. 1, pp. 212–222, 2024, doi: 10.1002/jor.25650.

- [271] A. I. Visan *et al.*, “Composite drug delivery system based on amorphous calcium phosphate–chitosan: An efficient antimicrobial platform for extended release of tetracycline,” *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 10, 2021, doi: 10.3390/pharmaceutics13101659.
- [272] S. Javanbakht, M. Nabi, M. Shadi, M. M. Amini, and A. Shaabani, “Carboxymethyl cellulose/tetracycline@UiO-66 nanocomposite hydrogel films as a potential antibacterial wound dressing,” *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 188, no. August, pp. 811–819, 2021, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.08.061.
- [273] S. Sanaei-Rad, M. A. Ghasemzadeh, and S. S. Aghaei, “Synthesis and structure elucidation of ZnFe₂O₄/IRMOF-3/GO for the drug delivery of tetracycline and evaluation of their antibacterial activities,” *J. Organomet. Chem.*, vol. 960, p. 122221, 2022, doi: 10.1016/j.jorganchem.2021.122221.
- [274] A. Vadivelmurugan, R. Sharmila, W. L. Pan, and S. W. Tsai, “Preparation and evaluation of aminomalononitrile-coated Ca-Sr metal-organic frameworks as drug delivery carriers for antibacterial applications,” *ACS Omega*, vol. 8, no. 44, pp. 41909–41917, 2023, doi: 10.1021/acsomega.3c06991.
- [275] M. Abbasian and M. Khayyat-alimohammadi, “Ultrasound-assisted synthesis of MIL-88(Fe) conjugated starch-Fe₃O₄ nanocomposite: A safe antibacterial carrier for controlled release of tetracycline,” *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 234, no. January, p. 123665, 2023, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123665.
- [276] M. Akbari, M. E. Sadeghi, and M. A. Ghasemzadeh, “Controlled delivery of tetracycline with TiO₂@Chitosan@ZIF-8 nanocomposite and evaluation of their antimicrobial activities,” *Res. Chem. Intermed.*, vol. 48, no. 9, pp. 3971–3985, 2022, doi: 10.1007/s11164-022-04782-x.
- [277] Z. Saadatidizaji, N. Sohrabi, R. Mohammadi, and M. S. Amini-Fazl, “Tetracycline hydrochloride loaded-alginate based nanoparticle-hydrogel beads for potential wound healing applications: In vitro drug delivery, release kinetics, and antibacterial activity,” *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 264, no. P2, p. 130653, 2024, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.130653.
- [278] Y. Lu, X. Li, T. Hou, and B. Yang, “Controlled release of tetracycline hydrochloride loaded highly absorbent alginate submicron fibers from centrifugally spinning,” *Fibers Polym.*, vol. 23, no. 1, pp. 28–36, 2022, doi: 10.1007/s12221-021-0029-7.
- [279] S. Amiri, F. Ghasemvand, G. Dini, and S. Vaezifar, “Fabrication and evaluation of chitosan nanoparticles/sodium alginate composite dressings for controlled drug delivery of tetracycline in wound healing,” *Emergent Mater.*, 2024, doi: 10.1007/s42247-024-00765-3.
- [280] H. Chen *et al.*, “Covalently antibacterial alginate-chitosan hydrogel dressing integrated gelatin microspheres containing tetracycline hydrochloride for wound healing,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 70, no. Part 2, pp. 287–295, 2017, doi: 10.1016/j.msec.2016.08.086.
- [281] D. Z. Liu, W. P. Chen, C. P. Lee, S. L. Wu, Y. C. Wang, and T. W. Chung, “Effects of alginate coated on PLGA microspheres for delivery tetracycline hydrochloride to periodontal pockets,” *J. Microencapsul.*, vol. 21, no. 6, pp. 643–652, 2004, doi:

10.1080/02652040400000512.

- [282] S. Das, B. Ghosh, S. Basu, B. Ghosh, and S. Nag, "Design, development and evaluation of tetracycline controlled release microspheres," *Asian J. Pharm. Res. Dev.*, vol. 11, no. 6, pp. 13–18, 2023, doi: 10.22270/ajprd.v11i6.1326.
- [283] M. Kurdtabar and G. Rezanejade Bardajee, "Drug release and swelling behavior of magnetic iron oxide nanocomposite hydrogels based on poly(acrylic acid) grafted onto sodium alginate," *Polym. Bull.*, vol. 77, no. 6, pp. 3001–3015, 2020, doi: 10.1007/s00289-019-02894-w.
- [284] M. Al-Ali, P. R. Selvakannan, and R. Parthasarathy, "Influences of novel microwave drying on dissolution of new formulated naproxen sodium," *RSC Adv.*, vol. 8, no. 29, pp. 16214–16222, 2018, doi: 10.1039/c8ra02106f.
- [285] C. R. Fadila *et al.*, "Characterization and properties of hydroxyapatite with KOH modification for lead (II) removal," *Mater. Today Proc.*, 2023, doi: 10.1016/j.matpr.2023.02.023.
- [286] S. Reni Yenti *et al.*, "Synthesis of hydroxyapatite powder using natural latex particles as pore-creating agent," *Mater. Today Proc.*, no. xxxx, 2023, doi: 10.1016/j.matpr.2023.03.282.
- [287] R. A. Alsaiari, E. M. Musa, H. Alqahtani, and M. A. Rizk, "Biodiesel production from date seed oil via CaO-derived catalyst from waste eggshell," *Heliyon*, vol. 9, no. 5, p. e15606, 2023, doi: 10.1080/17597269.2023.2172769.
- [288] M. M. S. Wahsh, A. A. Gaber, and A. G. M. Othman, "Sintering behavior and technological properties of nano-cubic zirconia/calcium zirconate ceramic composites," *J. Korean Ceram. Soc.*, vol. 57, no. 2, pp. 161–166, 2020, doi: 10.1007/s43207-019-00013-z.
- [289] M. Kumar, S. Vasanthavel, M. I. K. Khan, A. Dhayalan, and S. Kannan, "Investigation on the structural, mechanical and in vitro biocompatibility features of $\text{CaZr}_4(\text{PO}_4)_6$ influenced by Zn^{2+} substitutions," *J. Biomed. Mater. Res. - Part B Appl. Biomater.*, vol. 108, no. 4, pp. 1546–1558, 2020, doi: 10.1002/jbm.b.34502.
- [290] A. Naeem *et al.*, "Chitosan decorated zirconium metal-organic framework for collaborative adsorption and photocatalytic degradation of methylene blue and methyl orange," *Process Saf. Environ. Prot.*, vol. 176, no. April, pp. 115–130, 2023, doi: 10.1016/j.psep.2023.06.012.
- [291] H. H. El-maghrabi, A. A. Younes, A. R. Salem, and K. Rabie, "Magnetically modified hydroxyapatite nanoparticles for the removal of uranium (VI): Preparation , characterization and adsorption optimization," *J. Hazard. Mater.*, vol. 378, no. May, p. 120703, 2019, doi: 10.1016/j.jhazmat.2019.05.096.
- [292] D. Predoi, S. L. Iconaru, M. V. Predoi, and N. Buton, "Development of novel tetracycline and ciprofloxacin loaded silver doped hydroxyapatite suspensions for biomedical applications," *Antibiotics*, vol. 12, no. 1, 2023, doi: 10.3390/antibiotics12010074.
- [293] N. Kanmaz, M. Buğdaycı, and P. Demirçivi, "Solvent-free mechanochemical synthesis

- of TiO₂-ethyl cellulose biocomposite for adsorption of tetracycline and organic dyes,” *J. Mol. Liq.*, vol. 378, p. 121643, 2023, doi: 10.1016/j.molliq.2023.121643.
- [294] R. Pereira, A. Tojeira, D. C. Vaz, A. Mendes, and P. Bártolo, “Preparation and characterization of films based on alginate and aloe vera,” *Int. J. Polym. Anal. Charact.*, vol. 16, no. 7, pp. 449–464, 2011, doi: 10.1080/1023666X.2011.599923.
- [295] Jingxin Guo and G. Kaletunç, “Dissolution kinetics of pH responsive alginate-pectin hydrogel particles,” *Food Res. Int.*, vol. 88, pp. 129–139, 2016.
- [296] J. J. Chuang *et al.*, “Effects of pH on the shape of alginate particles and its release behavior,” *Int. J. Polym. Sci.*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/3902704.



ÖZGEÇMİŞ

Nergiz Zeynep KANMAZ KELEŞOĞLU, 2017 yılında Yalova Üniversitesi Kimya ve Süreç Mühendisliği Bölümü'nden mezun olmuştur. 2019 yılında Yalova Üniversitesi Kimya ve Süreç Mühendisliği Anabilim dalında yüksek lisansını tamamlamış ve yine aynı anabilim dalında doktora eğitimine başlamıştır; 2024 yılında doktora derecesini almıştır.

TEZDEN TÜRETİLEN YAYIN ve ESERLER

1. Nergiz Kanmaz, Pelin Demirçivi, 2024: Adsorption of tetracycline using one-pot synthesis zirconium metal-organic framework (UiO-66) decorated hydroxyapatite, Journal of Molecular Liquids, 397, 124171.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.124171>

DİĞER YAYIN ve ESERLER

1. Şeyda Karadirek, Nergis Kanmaz, Zeynep Balta, Pelin Demirçivi, Ayşem Arda, Jülide Hizal, Reşat Apak, 2016: Determination of total antioxidant capacity of humic acids using CUPRAC, Folin-Ciocalteu, noble metal nanoparticle- and solid-liquid extraction- based methods, Talanta, Volume:153, pp. 120-129.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.03.006>.

2. Nergiz Kanmaz, Didem Saloglu, Julide Hizal, 2018: Humic acid embedded chitosan/poly (vinyl alcohol) pH-sensitive hydrogel: Synthesis, characterization, swelling kinetic and diffusion coefficient, Chemical Engineering Communications, 206, p.1168-1180.

Doi: <https://doi.org/10.1080/00986445.2018.1550396>.

3. Nergiz Kanmaz, Ayşem Arda, Jülide Hizal, Reşat Apak, 2020: Determination of total antioxidant capacity of Cynara Scolymus L. (globe artichoke) by using novel nanoparticle-based ferricyanide/prussian blue assay, Talanta, 216, p.120960.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.120960>.

4. Nergiz Kanmaz, Mehmet Acar, Mesut Yılmazoğlu, Julide Hizal, 2020: Rhodamine B and murexide retention onto sulfonated poly (ether ether ketone) (sPEEK), Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 605, p.125341.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.125341>.

5. Julide Hizal, Nergiz Kanmaz, Mesut Yılmazoğlu, 2021: Adsorption efficiency of sulfonated poly (ether ether ketone)(sPEEK) as a novel low-cost polymeric adsorbent for cationic organic dyes removal from aqueous solution, Molecular Liquids, 322, p.114761.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114761>.

6. Ferdi Ozan, Nergiz Kanmaz, Osman Koçal, Jülide Hızal, 2021: Modeling water quality parameters in the surface waters of Samanlı and Safran Rivers, Turkey, *Journal of Innovative Engineering and Natural Science*, 1(1), p.61-84.
Doi: <https://doi.org/10.29228/JIENS.52018>.
7. Erol Erçağ, Nergiz Kanmaz, Mehmet Buğdaycı, Jülide Hızal, 2022: Cr(VI) adsorption on binary and ternary composites of raw cocoa shell with magnetic nanoparticle and Prussian blue, *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management*, 17, p. 100625.
Doi: <https://doi.org/10.1016/j.enmm.2021.100625>.
8. Jülide Hızal, Mesut Yılmazoğlu, Nergiz Kanmaz, Erol Erçağ, 2022: Efficient removal of indigo dye by using Sulfonated poly (ether ether ketone) (sPEEK), montmorillonite (MMT) and sPEEK-MMT composites as novel adsorbent, *Chemical Physics Letters*, 794, p. 139482.
Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2022.139482>.
9. Büşra Kavurucu, Erdem Ekmen, Ömer Yaman, Serkan Yılmaz Yazan, Nergiz Kanmaz, Ümit Ünver, 2022: Türkiye’de endüstriyel su tüketimi ve arıtımı, *İleri Mühendislik Çalışmaları ve Teknolojileri Dergisi*, 3(1), p.19-33.
10. Alper Keleşoğlu, Nergiz Kanmaz, 2022: Experimental investigation of double aging heat treatment of Inconel 718 monoblock gas turbine disc in a salt bath, *Adıyaman Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 9(17), p. 263 – 272.
Doi: <https://doi.org/10.54365/adyumbd.1008369>
11. Alper Keleşoğlu, Nergiz Kanmaz, H. Murat Ünver, Ümit Ünver, 2022: A review on the evolution of induction fluid heaters, *Energy Sources, Part A: Recovery, Utilization, and Environmental Effects*, 44(3), p. 7949-7966.
Doi: <https://doi.org/10.1080/15567036.2022.2118906>
12. Nergiz Kanmaz, 2022: Hidrojel bazlı biyokompozit adsorbanların sulu çözeltilerden uranyum(VI) adsorpsiyon kapasiteleri üzerine derleme, *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 12(3), p. 1436 – 1455.
Doi: <https://doi.org/10.21597/jist.1079143>
13. Jülide Hızal, Nergiz Kanmaz, Mesut Yılmazoğlu, 2023: Evaluation of humic acid embedded Chitosan/PVA composite performance in the removal of uranyl ions, *Materials Chemistry and Physics*, 299, p. 127483.
Doi: <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2023.127483>
14. Nergiz Kanmaz, Mehmet Buğdaycı, Pelin Demirçivi, 2023: Solvent-free mechanochemical synthesis of TiO₂-ethyl cellulose biocomposite for adsorption of tetracycline and organic dyes, *Journal of Molecular Liquids*, 378, p. 121643.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.121643>

15. Nergiz Kanmaz, Mehmet Buğdaycı, Pelin Demirçivi, 2023: Investigation on structural and adsorptive features of BaO modified zeolite powders prepared by ball milling technique: Removal of tetracycline and various organic contaminants, Microporous and Mesoporous Materials, 354, p. 112566.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2023.112566>

16. Mesut Yılmazoğlu, Nergiz Kanmaz, Jülide Hizal, 2023: Highly efficient sulfonated poly (ether ether ketone)(sPEEK) adsorbent for removal of uranium(VI) from aqueous solution, Process Safety and Environmental Protection, 174, p. 848-855.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.psep.2023.04.054>

17. Batuhan Yardımcı, Nergiz Kanmaz, 2023: An effective-green strategy of methylene blue adsorption: sustainable and low-cost waste cinnamon bark biomass enhanced via MnO₂, Journal of Environmental Chemical Engineering, 11, p. 110254.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jece.2023.110254>

18. Nergiz Kanmaz, Pelin Demirçivi, 2023: Superstable cellulose-supported clay-based methylene blue hybrid pigment encapsulated with porous TiO₂: Processing by adsorption strategy, Dyes and Pigments, 220, p. 111764.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2023.111764>

19. Nergiz Kanmaz, Mehmet Buğdaycı, 2024: Promoting photo-fenton catalytic performance of novel NiZrO₃-type perovskite: Optimization with response surface methodology, Journal of Molecular Structure, 1295, p. 136718.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136718>

20. Zülal Eryaman, Julide Hizal, Mesut Yılmazoğlu, Uğur Daban, Hande Mert, Nergiz Kanmaz, 2024: The performance of hypochlorous acid modified Ag nanoparticle-based assay in the determination of total antioxidant capacity of Boswellia Serrata and Aronia, Talanta, 267, p. 125218.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2023.125218>

21. Nergiz Kanmaz, Pelin Demirçivi, 2024: Adsorption of tetracycline using one-pot synthesis zirconium metal-organic framework (UiO-66) decorated hydroxyapatite, Journal of Molecular Liquids, 397, 124171.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.124171>

22. Batuhan Yardımcı, Nergiz Kanmaz, Mehmet Buğdaycı, Pelin Demirçivi, 2024: Synthesis of CuBDC metal-organic framework supported zinc oxide via ball-milling technique for enhanced adsorption of Orange-II, Surfaces and Interfaces, 46, p. 104122.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.surfin.2024.104122>

23. Ümit Ünver, Nergiz Kanmaz, Agis M. Papadopoulos, Petr Hajek, 2024: Introduction of a modular passive rainwater harvest system for existing buildings, Urban Water Journal, 21(5), p. 626-637.

Doi: <https://doi.org/10.1080/1573062X.2024.2331173>

24. Nergiz Kanmaz, Pelin Demirçivi, 2024: Construction of novel HKUST-1 supported vermiculite composite for excellent enhancing of malachite green adsorption, Dyes and Pigments, 226, p. 112153.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2024.112153>

25. Mesut Yılmazoğlu, Nergiz Kanmaz, Pelin Demirçivi, 2024: Constructing the synergistic effects of chitosan and ionic liquid on SPEEK polymer for efficient adsorption of crystal violet dye, International Journal of Biological Macromolecules, 271(2), p. 132638.

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.132638>

PROJELER

1. Pelin Baran, Nergiz Kanmaz, “Zirkonyum Esaslı Metal-Organik Kafes Yapısına Sahip Kompozit Sentezi ve İlaç Salım Sistemlerinde Kullanımı” isimli Yalova Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Geliştirme Destekleme Birimi (BAP) projesi, proje no: 2023/DR/0001-Araştırmacı, 2023.
2. Aysun Ekinci, Nergiz Kanmaz, “Demir-Titanyum Bimetalik Metal-Organik Kafes Yapısına Sahip Biyokompozit Malzemelerin Atıksu Arıtım Uygulamalarında Adsorban Olarak Kullanımının İncelenmesi” isimli Yalova Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Geliştirme Destekleme Birimi (BAP) projesi, proje no: 2023/AP/0012-Araştırmacı, 2023.
3. Mehmet Buğdaycı, Pelin Baran, Nergiz Kanmaz, Şeyda Korkmaz, “Endüstriyel Ve Laboratuvar Bazlı Atıkların Sürdürülebilir Bir Kompozit Olarak Atık Su Arıtım Prosesinde Adsorban Olarak Değerlendirilmesi” isimli Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) projesi, proje no: 124Y027-Araştırmacı, 2024.
4. Pelin Baran, Mehmet Buğdaycı, Nergiz Kanmaz, “Mekanik Alaşımlama Yöntemi İle B4C/Kitosan Kompozitinin Sentezlenmesi Ve Tetrasiklin Giderimindeki Etkisinin Belirlenmesi” isimli Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) projesi, proje no: 124Y028-Araştırmacı, 2024.
5. Esil Mülazımoğlu, Nergiz Kanmaz, “Demir esaslı metal-organik kafes ve kitosan ile geliştirilmiş atık tarçın kabuğu kompozitlerinin adsorpsiyon performanslarının değerlendirilmesi” isimli Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) projesi, 2209-A-Danışman, 2024.