

# Farmasötik Bakış Açısıyla Biyoaktif Camlar: Sistemik Derleme

## Bioactive Glasses from a Pharmaceutical Perspective: Systematic Reviews

<sup>1</sup>Müge KILIÇARSLAN<sup>a</sup>, <sup>2</sup>Cemre Nur GENCEL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

**ÖZET** Biyomateryaller arasında yer alan biyoseramiklerin yüzey reaktif grubunu oluşturan biyoaktif camlar, biyoaktivite özellikleri ve dokularla bağ oluşturma yetenekleri sayesinde başta kemik doku mühendisliği olmak üzere çeşitli uygulamalarda, özellikle doku rejenerasyonu amacıyla ilgi gören bir sistemdir ve piyasada farklı kullanım alanlarına sahip preparatları bulunmaktadır. Farmasötik alanda biyoaktif camlar; etken maddeleri, iyonları, peptid ve proteinleri, hormon ve büyüme faktörleri gibi biyoaktif molekülleri iletmek için taşıyıcı olarak kullanıldıklarında sinerjik etki sağlanabildiği tespit edilmiştir. Biyoaktif camlar, kendine özgü özellikleri sayesinde daha yüksek verimlilik ve daha düşük toksisite sergileyen ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesine imkân tanır. Çeşitli modifikasyonlara uygun olan yapısı, kontrollü salım ve ilaç hedefleme amacıyla kullanımlarını mümkün kılar. Bu amaçla genellikle nano/mikro partiküler yapıda polimerlerle kompozit hâlinde veya mezoporöz ve fiber yapıya sahip biyoaktif camların kullanımı tercih edilir. Etken maddeler, biyoaktif camlara sol-jel prosesi ile camın sentezi sırasında veya immersiyon yoluyla dâhil edilebilir. Bu derlemede, biyoaktif camlara genel bir bakış açısı sunulması, uygulama ve kullanım alanları hakkında bilgi verilmesi ve bugüne kadar yapılan çalışmalarla destekleyerek, farmasötik alandaki uygulamaları ve ilaç taşıyıcı sistem olarak biyoaktif camların kullanımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**ABSTRACT** Bioactive glasses that composes of surface reactive group of which is bioceramics among biomaterials, by the means of their attributes and abilities of tissue bonding they attract a great deal of interest among several applications particularly bone tissue engineering specifically for the purpose of tissue regeneration and they have preparations that have different fields of usage. In the pharmaceutical field it has been observed that when bioactive glasses are used as carriers to transmit bioactive molecules such as active ingredients, ions, peptides and proteins synergic effect can be yielded. Bioactive glasses with their own unique characteristics make possible to develop drug delivery systems which display more efficiency and less toxicity. With their structure which is applicable to various modifications they make possible their fields of usage for the purposes of controlled release and drug targeting. For this reason, it is preferred to usually use bioactive glasses as in forms of mesoporous and fiber structure or composited with polymers in nano/micro particle level. Active ingredients can be incorporated into bioactive glasses at sol-gel process during the synthesis of the glass or with the immersion. In this review, it is intended to offer an overall perspective about bioactive glasses, to inform about their fields of application and usage and to assess their usage in pharmaceutical field and as drug delivery systems with proving studies done so far.

**Anahtar Kelimeler:** Biyoaktif cam; biyoaktivite; biyouyumluluk; rejeneratif tıp; doku mühendisliği; katı-jel faz geçişleri; ilaç taşıyıcı sistemler; kontrollü ilaç salım sistemleri; ilaç hedefleme

**Keywords:** Bioactive glass; bioactivity; biocompatibility; regenerative medicine; tissue engineering; sol-gel phase transition; drug delivery systems; controlled drug delivery systems; drug targeting

Canlı dokuların fonksiyonlarını desteklemek veya dokuların yerini tutmak amacıyla kullanılan doğal ve sentetik malzemeler biyomateryal olarak bilinir. Bu amaçla kullanılan materyalin in vivo ortamda biyouyumluluk, biyo inertlik, biyoaktiflik, biyoyararlılık ve biyoparçalanırlık gibi özelliklere sahip olması gerekmektedir. Biyomateryaller, genel

olarak doğal veya sentetik polimerler, metaller, kompozitler ve biyoseramikler olarak sınıflandırılır.<sup>1</sup> Seramikler, biyomateryallerin büyük bir bölümünü oluşturmakta ve kimyasal yapılarına göre inert ( $Al_2O_3$ ), rezorbe ( $Ca_3PO_4$ ) ve yüzey reaktif seramikler (biyoaktif camlar) olarak ayrılmaktadır (Şekil 1).<sup>2</sup>

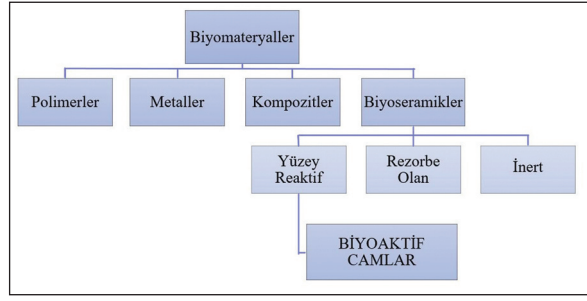
**Correspondence:** Müge KILIÇARSLAN  
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY  
**E-mail:** kilicars@pharmacy.ankara.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

**Received:** 22 Feb 2021 **Accepted:** 17 Mar 2021 **Available online:** 22 Mar 2021

2630-5569 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



ŞEKİL 1: Biyomateryallerin sınıflandırılması.

Biyoaktif camlar, farklı oranlarda sodyum, kalisyum ve fosfor içeren bir silikat ağından oluşan,  $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5$  sistemidir.<sup>3</sup> İlk biyoaktif cam, 1969 yılında Hench ve ark. tarafından geliştirilen ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [U.S. Food and Drug Administration (FDA)] tarafından onaylanan 45S5 Bioglass® idi. Bu nedenle standart biyoaktif cam formülü genel olarak 45S5 olarak bilinir ve ağırlıkça %45  $\text{SiO}_2$ , %24,5  $\text{Na}_2\text{O}$ , %24,5  $\text{CaO}$  ve %6  $\text{P}_2\text{O}_5$  içermektedir. Ancak “Bioglass”ın, 45S5 kompozisyonunun ticarileşmiş adı olması nedeniyle biyoaktif camlar için genel bir terim olarak değil, yalnızca 45S5 bileşimini ifade eden bir terim olarak kullanımı daha doğrudur.<sup>1,3-5</sup> Bioglass®, biyoaktif seramik alanının oluşmasını sağlayan, fizyolojik ortamdaki reaktiflikleri sayesinde hem sert hem de yumuşak dokulara bağlanabilen ve ilgili genler üzerinden biyoaktivite gösterdiği bulunan ilk sentetik materyaldir.<sup>4,6</sup>

Biyoaktif camların en karakteristik özelliği, biyoaktivite olarak adlandırılan canlı doku ve hücrelerle etkileşerek uyumlu bir yapı oluşturma yeteneğidir.<sup>3</sup> Bu durum, biyouyumluluklarının bir göstergesidir, bu nedenle biyouyumlu camlar olarak da bilinir.<sup>7</sup> İn vivo ortamlara yerleştirildiklerinde, biyolojik sıvılarla temas hâlinde biyoaktif cam yüzeyinde hidroksikarbonapatit (HKA) tabakasının oluşması sonucu, yumuşak veya sert çevre dokuyla (genellikle kemik) bütünleşerek güçlü bir kimyasal bağ oluştururlar.<sup>3,8</sup> Biyoaktif camlar, diğer biyoseramiklere kıyasla kemik dokusuna daha hızlı ve sağlam bir şekilde bağlanmaktadır ve iyonik çözünme ürünlerinin, osteoblastik hücrelerin gen ekspresyonunu uyarması ile yeni kemik oluşumunu ve onarımını sağlamaktadır.<sup>4,9</sup> Biyoaktif camların, yeni damarların oluşumunu uyardığı ve hücre büyümesi ve çoğalma-

sını sağladığı da bilinmektedir.<sup>5,8,10</sup> Ayrıca biyoaktif camın, bakterilerde hücre bölünmesini/büyümeyi inhibe ederek antibakteriyel etki, inflammatuar uyarılara yanıt olan sitokinlerin salgılanmasını kontrol ederek antiinflammatuar etki gösteren iyonik çözünme ürünlerine sahip olduğu görülmüştür.<sup>5,11,12</sup>

## ETKEN MADDE İÇERMİYEN BİYOAKTİF CAMLARIN FARKLI UYGULAMA ALANLARI

### KEMİK REJENERASYONU VE DENTAL TEDAVİ

Biyoaktif camlar, biyolojik sıvılarla temasa geçtikten sonra oluşturdukları HKA yüzey tabakası sayesinde canlı kemik dokusuyla stabil bir bağ sağlarlar ve kemik hücrelerini rejenerasyona ve kendi kendini onarıma yönelik olarak uyarıp, doku iyileşme kinetiğini önemli ölçüde hızlandırır. Bu nedenle özellikle kemik ve dental defektlerin onarımı için 45S5 Bioglass®'ın 1985 yılından bu yana yaklaşık 1,5 milyon hastaya implante edildiği tahmin edilmektedir.<sup>13,14</sup> Yüksek yüzey reaktivitesi gösteren biyoaktif camların, sert dokulara bağlanma mekanizmasına benzer şekilde ancak daha kalın bir ara yüzey tabakası oluşturarak, yumuşak dokulara da bağlandığı bilinir.<sup>15</sup> Ancak yumuşak doku mühendisliğindeki uygulamalar, henüz keşif düzeyinde araştırmalardır ve klinik kullanımları için geliştirilmesi gerekmektedir.<sup>16</sup>

Klinik uygulamalar için kullanımı 1985 yılında FDA tarafından onaylanan ilk biyoaktif cam olan ve işitme kaybını tedavi etmek amacıyla kullanılan implant, Bioglass® Ossiküler Rekonstrüksiyon Protezi veya Orta Kulak Protezi (Middle Ear Prosthesis-MEP®) (USBiomaterials, ABD) ticari adıyla bilinmektedir. Enfeksiyon nedeniyle fonksiyonunu kaybeden orta kulak kemiklerinin yerine kullanılan bu implant, hastanın işitme kabiliyetini geri kazanmasını sağlamış, ancak uzun vadeli klinik çalışmalarda, biyolojik ortamda hızlı bir şekilde çözülme ve parçalanma eğilimi göstermiştir. İmplant, kulak zarından kulağın iç yapılarındaki kokleaya ses iletimini sağlamaktadır; bu durum, biyoaktif camın hem sert dokulara (koklea) hem de yumuşak dokulara (kulak zarı) bağlanabilme yeteneği sayesinde gerçekleşir.<sup>13,14,17</sup>

Ancak MEP® gibi sabit forma sahip ürünler, klinikte yaygın bir şekilde kullanılmamaktadır, çünkü cerrahlar genellikle hastanın anatomisine uyacak şe-

kilde kolayca şekillendirilebilen, çok yönlü ve değişken implantları tercih eder. Bu gereksinimi karşılamak için biyoaktif cam partiküllerini veya granüllerini içeren ürünler piyasaya sürülmüştür.<sup>13,14</sup> Bu ürünlerin implantasyon öncesi defekt bölgesindeki kan ile veya dengedeki tuz solüsyonuyla karıştırılması sonucu şekillendirilebilir macun kıvamı elde edilir, böylece defekt bölgesinin şekline ve boyutuna göre preslenerek uygulama sağlanır.<sup>14</sup> Bu amaçla 45S5 Bioglass® partiküllerini içeren, kemik grefti olarak defekt onarımı amacıyla periodontal ve ortopedik alanlarda kullanımları mevcut olan ürünler, sırasıyla PerioGlas® (NovaBone Products, ABD), NovaBone® (NovaBone Products, ABD) ve GlassBone® (Noraker, Fransa) ticari adları altında geliştirilerek piyasaya sürülmüştür.<sup>14,18,19</sup> 45S5 Bioglass®'ın bir varyasyonu olan S53P4 bileşimi olarak bilinen BoneAlive® (Abmin Technologies Ltd./Vivoxid, Finlandiya), ortopedik alanda tümörlü dokunun çıkarılması, travma ve kronik kemik enfeksiyonu gibi durumları takiben sentetik kemik grefti olarak kullanılmaktadır ve FDA tarafından onaylanmıştır.<sup>14,16,19</sup>

Oral bakım amacıyla kullanılan ve NovaMin® (GlaxoSmithKline, İngiltere) olarak adlandırılan çok ince yapılı 45S5 Bioglass® partikülleri, diş macunlarına Sensodyne Repair and Protect (GlaxoSmithKline, İngiltere) eklenerek biyoaktif camların belki de en büyük ticari kullanım alanını oluşturmuştur. Asit, sıcak ve soğuk gibi uyaranlar nedeniyle ortaya çıkan ağrı ve hassasiyeti rahatlatmak amacıyla diş yüzeyinde oluşturduğu HKA tabakası sayesinde dentin tübüllerini tıkayarak, fırçalama esnasında anestetik etki oluşturmakta ve diş yüzeyinin remineralizasyonunu sağlamaktadır. Bu ürün aynı zamanda diş beyazlatma tedavilerinde de kullanılır, NovaMin® kullanımının, sodyum bikarbonata kıyasla dişlere daha beyaz bir görünüm kazandırdığı görülmüştür.<sup>13,14,20</sup>

## YARA İYİLEŞMESİ VE OFTALMİK TEDAVİ

Biyoaktif camlar, iyonik çözünme ürünlerinin hücre büyümesi ve yeni damar oluşumunu uyarması sayesinde yara iyileşmesi ve oftalmik bozukluklarda kullanılmaktadır.<sup>13</sup> Bu amaçla geliştirilen ve ticari adı DermaFuse™/Mirragen™ (Mo-Sci Corporation, ABD) olan, biyoparçalanır yapıda pamuk şeker ben-

zeri borat bazlı biyoaktif cam nanofiberlerin, hem insanlarda hem de hayvanlarda yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir. Bu nanofiberleri içeren RediHeal® (Avalon Medical, ABD) isimli ticari ürünün, veteriner hekimlikte kullanımı mevcuttur.<sup>13,14,19</sup> Yara iyileşmesi amacıyla kullanılan bir başka ürün ise gümüş katkılı fosfat bazlı biyoaktif camlar içeren Arglaes® (Medline Industries, ABD)'tir. Hem yara örtüsü hem de topikal toz olarak kullanılan formları bulunan bu ürün, güçlü bir antibakteriyel ajan olan gümüşün sürekli salımını sağlayarak enfeksiyonu da önlemektedir.<sup>13</sup> Poröz polietilen implantın NovaBone® partikülleriyle kaplanması sonucu elde edilen orbital bir implant olan Medpor®-Plus™ (Porex Surgical, ABD), gözün cerrahi olarak çıkarılmasının ardından uygulanarak oftalmik alanda kullanılır.<sup>13,21</sup>

## KANSER TEDAVİSİ

TheraSphere® (MedCell, İngiltere) adı ile ticarileşmiş olan biyoyumlu radyoaktif cam mikroküreler, 1999 yılında FDA tarafından kanser tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış olup, özellikle hepatokarsinomda kullanımı yaygındır. Geleneksel eksternal radyoterapide maksimum 3.000 rad doz uygulanabilirken, tümörleri besleyen arterlere infüze edilerek uygulanan bu ürün sayesinde tümör hücrelerine 15.000 rad'a kadar lokalize bir doz uygulanabilmektedir.<sup>13,22</sup>

## KOZMETİK UYGULAMALAR

Biyoaktif camların kozmetik alanında da kullanımları mevcuttur. İnce öğütülmüş Bioglass® partikülleri içeren Vitryxx® (Schott AG, Almanya)'in kızarıklık ve kırışıklıkları azaltıcı etkileri olduğu düşünülür ve hyaluronik asit bazlı bir jel olan Visible Youth Healing Complex™ (Visible Youth, Kanada) ürünü içinde kullanılır.<sup>14,23</sup>

Biyoaktif camların herhangi bir etken madde içermeden, hazırlanan taşıyıcı sistemlerle çok farklı tedavi alanlarında uygulanabildiğini gösteren çalışmalara örnekler Tablo 1'de derlenmiştir. Bu taşıyıcı sistemler ile vücuda uygulanan biyoaktif camların, sert ve yumuşak dokularla bağ oluşturma kabiliyeti nedeniyle medikal alanda kullanılabildiği görülmektedir.

**TABLO 1:** Biyoaktif camların etken madde içermeyen medikal uygulamaları.

Biyoaktif cam formu	Taşıyıcı sistem yapısı	Uygulama/kullanım alanı	Kaynak no
Nanopartikül (SiO <sub>2</sub> -CaO)	BC/gellan gum içeren hidrojel skafold	Kemik doku mühendisliği	24
Nanopartikül (SiO <sub>2</sub> -CaO-P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> -Na <sub>2</sub> O)	BC/aljinat/jelatin içeren film	Kemik doku mühendisliği	25
Nanopartikül (SiO <sub>2</sub> -CaO-P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> )	BC/kitosan bazlı hidrojel	Kemik doku mühendisliği	26
Mikropartikül (45S5®)	BC/kollajen içeren köpük yapılı poröz skafold	Omurlar arası disk tedavisi	27
Nanopartikül (SiO <sub>2</sub> -CaO-P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> )	BC/kitosan/hyaluronik asit içeren film	Ortopedik implant için kaplama	28
Nanopartikül (45S5®)	Nanometrik Bioglass tozu içeren bulamaç	Dental uygulamalar	29
Nanopartikül (45S5®)	Bizmut oksit içeren radyoopak disk	Dental uygulamalar	30
Nanopartikül (45S5®)	Nanometrik Bioglass içeren süspansiyon	Dental remineralizasyon	31
Nanopartikül (CaO-SiO <sub>2</sub> -P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> )	BC/aljinat içeren poröz skafold	Periodontal doku mühendisliği	32
Mikropartikül (45S5®)	BC kaplı PGA fiber yapılı skafold	Yumuşak doku mühendisliği	33
Mikropartikül (SiO <sub>2</sub> -CaO-ZnO-Na <sub>2</sub> O-CeO <sub>2</sub> )	BC/PLGA/poloksamer içeren tübüler yapılı skafold	Periferel sinir rejenerasyonu	34
Mikropartikül (45S5®)	BC/PLLA içeren köpük yapılı poröz skafold	Akciğer doku mühendisliği	35
Nanopartikül (SiO <sub>2</sub> -CaO-P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> -Na <sub>2</sub> O)	BC/jelatin/kollajen içeren hidrojel skafold	Miyokardiyal rejenerasyon	36
Poröz partiküller (P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> -CaO-CaF <sub>2</sub> -Na <sub>2</sub> O)	BC/hidroksiapatit bazlı plak	Kornea tedavisi	37
Nanopartikül (45S5®)	BC/polihidroksioktanoat içeren yara örtüsü	Yara iyileşmesi	38
Nanopartikül (SiO <sub>2</sub> -CaO-P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> )	BC/kollajen membran	Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu	39

BC: Biyoaktif cam; PGA: Poliglilikolik asit; PLGA: Polilaktik-ko-glikolik asit; PLLA: Poli-l-laktik asit.

## BİYOAKTİF CAMIN FARMASÖTİK ALANDA KULLANIMI

Farmasötik alanda biyoaktif camlar; etken maddeleri, iyonları, peptid ve proteinleri, hormon ve büyüme faktörleri gibi biyoaktif molekülleri iletmek için taşıyıcı olarak kullanılmaktadır. Canlı dokuların onarımı veya rejenerasyonu amacıyla kullanılan biyoaktif camların içine, inflamasyonu ve enfeksiyonu azaltmak, mikroorganizmaların çoğalmasını engellemek, kemik kanseri ve benzeri hastalıkları tedavi etmek için uygun etken maddelerin yerleştirilmesi yoluyla lokal uygulamalar sıklıkla tercih edilmektedir. Bu nedenle anti-karsinojenikler, antibiyotikler, antiinflamatuvarlar ve antiosteoporotikler gibi etken madde grupları için biyoaktif camların kullanımı yaygındır.<sup>40-42</sup> Bu kullanımıyla biyoaktif camın kendine özgü yapısal ve kimyasal özellikleri, yüklenen etken maddenin spesifik terapötik etkisi ile birlikte biyoaktif molekül ve cam etkisinin stimüle edilmesini ve etkinliğin artmasını sağlamaktadır. Etken maddeler hücre sinyali, yüzeyel fonksiyon ve gen ekspresyonu üzerinde sinerjik etki sağlayarak, biyoaktif camların biyoyoumluluğunu ve biyoişlevselliğini artırmaktadır.<sup>7</sup>

Biyoaktif camların biyoyoumlu ve biyoparçalanır olması, biyolojik ortamlarda absorbe olabilmesi,

ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanımlarını kolaylaştırır. Biyoyoumlulukları ve biyoaktiviteleri sayesinde hücre ve dokuya spesifik olarak verimli bir hücrenel alım gerçekleşir ve hedef bölgede etkili bir konsantrasyon sağlanır.<sup>41</sup> Kontrollü ve uzun süreli etken madde salımını mümkün kılarak, öngörülebilir bir terapötik yanıt ve güvenlik sağlarlar.<sup>42</sup> Biyoaktif camların kullanımı, etken maddelerin farklı dokulara lokal uygulamalarını mümkün kılar; bu durum, biyotransformasyon ve renal filtrasyon ile atılımdan kaçınılması sonucu farmakokinetiğin ve biyodağılımın iyileştirilmesi anlamına gelmektedir. Bu sayede sistemik yan etkilerden kaçınılır ve etkinlik artırılır.<sup>7,41</sup> Biyoaktif cam kullanılarak, daha yüksek verimlilik ve daha düşük toksisite sergileyen sistemlerin geliştirilmesi amaçlanmaktadır.<sup>42</sup>

Biyoaktif cam nanopartikülleri, etken maddeler için nano taşıyıcılar olarak kullanıldıklarında ince kılcal damarlar yoluyla dokulara girebilir ve genellikle hücreler tarafından verimli bir şekilde alınmaktadır. Bu nedenle etken maddelerin enjekte edilebilir formdaki biyoaktif camlar ile birlikte kullanılması, noninvaziv uygulama imkânı sağlayarak cerrahi işlemleri büyük ölçüde basitleştirebilir.<sup>40,42</sup> Metal ve alaşımlardan oluşan belirli mekanik özellikler gerektiren uy-

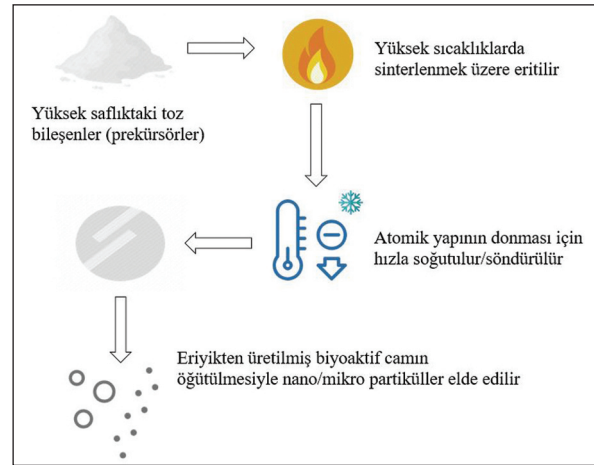
gulamalarda kullanılan implantlar, etken madde içeren biyoaktif camlar ile kaplanabilmektedir. Biyoaktif cam sayesinde vücut ile daha hızlı şekilde iyi bir entegrasyon sağlanır, metal alaşımdan iyon salımı yavaşlar, vücut implanta karşı inflamatuvar yanıt oluşurmaz ve toksisite gözlenmez. Biyoaktif cam içindeki antibiyotik, antiinflamatuvar ve antikarsinogen benzeri farmasötikler sayesinde uygulanan bölgede tedavide istenen etki sağlanabilir. Örneğin kalça eklemi protezi olarak uygulanan implantların antibiyotik yüklü biyoaktif camlar ile kaplanması, kemiğin enfekte bölgesine erişimini sağlar ve enfeksiyon oluşma riskini önler.<sup>40</sup> Biyoaktif camlarda yaygın olarak antitümöral ajanların kullanımı, yakındaki sağlıklı dokuları etkilemeden, belirli kanser bölgelerine hedeflendirme sağlamak için nano taşıyıcı olarak geliştirilmelerine odaklanılmasına neden olmuştur. Demir gibi iyonların eklenmesiyle elde edilen biyoaktif camlar, manyetik alana maruz kaldıklarında kanserli doku bölgelerine zarar veren yüksek ısıların (>43 °C) açığa çıkmasını sağlar. Kanser hücreleri bu sıcaklıklarda yok edilirken, normal hücreler hayatta kalmaktadır. Aynı zamanda etken madde yüklü manyetik biyoaktif camlar, manyetik alana maruz kaldıklarında degrade olarak hedef bölgede etken madde salımını sağlar.<sup>42</sup>

## ETKEN MADDE YÜKLÜ BİYOAKTİF CAMLAR BİYOAKTİF CAM SENTEZ YÖNTEMLERİ

Biyoaktif camların üretimi için temelde, eriyik söndürme ve sol-jel tekniği olarak bilinen 2 yöntem kullanılmaktadır.<sup>1,43,44</sup> Ancak etken madde yüklü biyoaktif camlar hazırlanırken, etken madde camın sentezi sırasında sisteme dâhil edilecekse sol-jel yönteminin kullanımı daha uygundur ve bu nedenle en çok kullanılan yöntem sol-jeldir.<sup>41,45</sup>

### a. Eriyik Söndürme Yöntemi

Bu teknikte, yüksek saflıktaki toz bileşenlerin gerekli miktarları (prekürsör) bir alev reaktörü kullanılarak, yüksek sıcaklıklarda sinterlenmek üzere eritilir ve daha sonra biyoaktif camı oluşturmak üzere atomik yapının donması için hızla soğutulur/söndürülür.<sup>1,43,46</sup> Eriyikten üretilmiş biyoaktif camların öğütülmesiyle nano/mikropartiküller elde edilebilmektedir (Şekil 2). Bu yöntem ile ölçeklendirilebilir şekilde partiküller

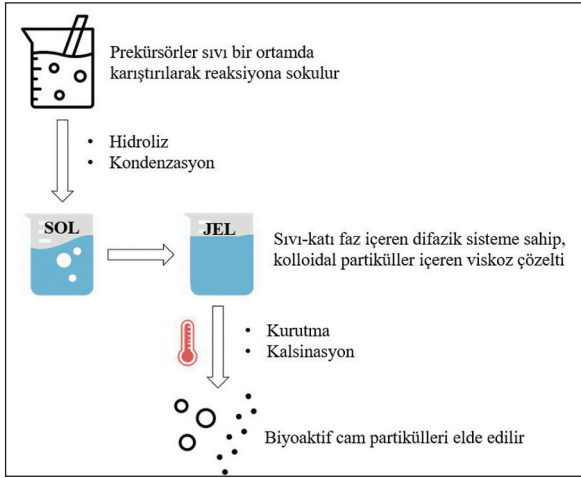


ŞEKİL 2: Eriyik söndürme yöntemi ile biyoaktif cam sentezinin işlem basamakları.

biyoaktif camlar üretilebilir, ancak genellikle düzensiz şekiller ve homojen olmayan partikül boyut dağılımı görülmektedir. Üretim, kompleks bir ekipman kullanımını gerektirir ve elde edilen biyoaktif cam özelliklerinin kontrolü zordur.<sup>46</sup> İşlemden kullanılan yüksek sıcaklıklar (1.300 °C'nin üzerinde), amorf yapıya sahip olan biyoaktif camın elastik modülünü ve mukavemetini olumsuz yönde etkileyebilecek farklı kristal ve camsı fazların oluşmasına neden olabilir, kristalizasyon sonucunda biyoaktif camdan iyon çözünürlüğü etkilenir ve biyoaktivite azalır.<sup>43</sup> Bunun yanında yüksek sıcaklık nedeniyle etken madde ve diğer biyoaktif moleküllerin bozunma ihtimaline karşı ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanımı tercih edilmez.<sup>41,45</sup>

### b. Sol-Jel Yöntemi

Kompleks ekipmanların kullanımını gerektirmeyen, prekürsörlerin sıvı bir ortamda karıştırılarak kontrollü bir şekilde reaksiyona girmesiyle biyoaktif camın elde edildiği bir yöntemdir.<sup>46</sup> Hidroliz, polimerizasyon, jelleşme, kurutma ve dehidrasyon proseslerini içeren işlemden, prekürsörlerin katalizör varlığında hidrolizi ve kondenzasyonu gerçekleşir. Bu reaksiyonlar sonucu elde edilen hem sıvı faz hem de katı faz içeren jel benzeri difazik sisteme sahip, koloidal partiküller içeren viskoz çözelti kurutulur ve eritme yöntemine göre daha düşük sıcaklıklarda (yaklaşık 400-700°C) kalsinasyon ile biyoaktif cam partikülleri oluşturulur. Kalsinasyon işleminde, biyoaktif camın kristalizasyon sıcaklığının altında bir sıcaklık



ŞEKİL 3: Sol-jel yöntemi ile biyoaktif cam sentezinin işlem basamakları.

kullanılmalıdır (Şekil 3).<sup>1,43,44,46</sup> İşlemde çözücü olarak genellikle su ve etanol tercih edilmektedir, çözücünün pH değerinin değiştirilmesiyle asidik veya bazik koşul sağlanarak, farklı özelliklere ve morfolojilere sahip partiküllerin eldesi mümkündür.<sup>46</sup> Yüksek saflıkta daha homojen biyoaktif camların elde edilebilmesi ve partikül boyutu, gözeneklilik, morfoloji, kompozisyon gibi özellikleri ayarlama sunduğu kolaylık ve çok yönlülük nedeniyle en sık tercih edilen üretim yöntemidir.<sup>1,46</sup> Bu yöntem ile hazırlanan camda bulunan nano gözenekler sayesinde porozite, yüzey alanı ve parçalanma hızı artmaktadır, bu durum eriyik söndürme yöntemi ile hazırlanan aynı bileşime sahip camlara kıyasla HKA tabakası oluş-

turma kabiliyetini artırır ve doku ile daha hızlı bir şekilde bağ oluşumu gerçekleştirir.<sup>1,47</sup> Daha düşük işlem sıcaklıkları gerektirmesi nedeniyle ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanımı uygundur.<sup>41,45</sup> Ancak sol-jel tekniği ile üretilen camlar, düşük mukavemete sahip olduğundan, fazla yüke maruz kalan alanlardaki defektlerin süstitüsüyonu için uygun değildir.<sup>1</sup>

Tablo 2’de biyoaktif cam sentezinde 2 temel teknik olarak kullanılan eriyik söndürme ve sol-jel yöntemleri, sahip oldukları özellikler göz önünde bulundurularak avantaj ve dezavantajları açısından değerlendirilmiştir.

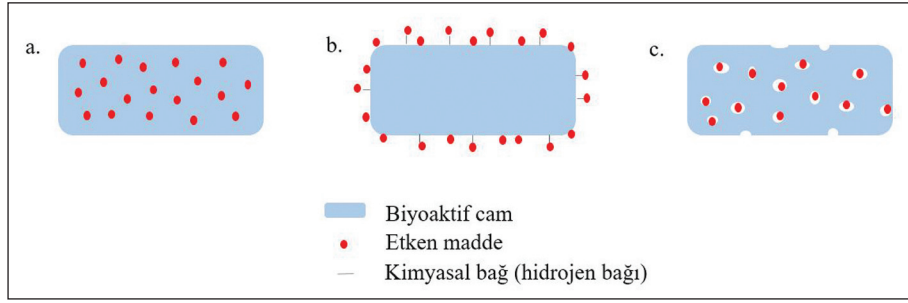
### BİYOAKTİF CAMA ETKEN MADDELERİN YÜKLENMESİ

Etken maddenin, biyoaktif cama yüklenmesi 2 farklı yaklaşımla gerçekleşir. Bu yaklaşımlardan biri; etken maddenin biyoaktif camın sentezi sırasında dâhil edilmesidir ki bu durumda eritme işlemi içerdiği yüksek sıcaklıklar nedeniyle uygun olmaz ve oda sıcaklığında gerçekleşebilen sol-jel tekniğinin kullanımı tercih edilir. Sol-jel yöntemi ile sentez, aynı işlem basamaklarını takip edecek şekilde etken maddenin de ilavesi sağlanarak gerçekleştirilir (Şekil 4a).<sup>41,45</sup> Diğer yaklaşımda ise biyoaktif cam, yüklenmesi istenen etken maddenin çözeltisi içerisine batırılarak immersiyon sağlanır. İmmersiyon sonucu biyoaktif cam ile etken madde molekülleri arasında elektrostatik ve yüzey etkileşimleri oluşmaktadır. Bu etkileşimler, etken madde moleküllerindeki hidroksil (-OH) ve amino grupları (-NH<sub>2</sub>) ile biyoaktif cam yüzeyinde

TABLO 2: Eriyik söndürme ve sol-jel yöntemlerinin karşılaştırılması.

Eriyik söndürme yöntemi	Sol-jel yöntemi
Kompleks ekipmanların kullanımını gerektirir.	Kompleks ekipmanlar kullanılmaz, nispeten daha basit ve ucuz bir yöntemdir.
İşlemde 1.300 °C'nin üzerindeki yüksek sıcaklıklar kullanılır.	Oda sıcaklığında dahi gerçekleşebilir, yüksek sıcaklıkların kullanımını gerektirmez.
Yüksek sıcaklıklar nedeniyle amorf biyoaktif cam yapısı olumsuz yönde etkilenerek biyoaktivite azalabilir.	Yüksek sıcaklıklar kullanılmadığı için biyoaktivitenin azalmasına yol açmaz.
Düzensiz şekillerde ve homojen olmayan boyut dağılımına sahip partiküller oluşur, biyoaktif cam özelliklerinin kontrolü zordur.	Daha homojen ve yüksek saflıkta partiküller oluşur. Partikül boyutu, gözeneklilik, morfoloji, kompozisyon gibi özellikleri ayarlama kolaylık ve çok yönlülük sağlar.
Etken maddelerin sıcaklık nedeniyle bozunma ihtimaline karşın ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanımı tercih edilmez.	İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanımı uygundur ve sıklıkla tercih edilmektedir.
Gözenekliliği daha az olan yapıların ve HKA tabakası oluşturma kabiliyeti daha düşük olan biyoaktif camların elde edilmesine neden olur.	Daha poröz ve geniş yüzey alanına sahip biyoaktif camların oluşmasını sağlayarak, HKA tabakası oluşturma kabiliyetini artırır ve dokularla hızlı bir şekilde bağ oluşumu gerçekleştirir.

HKA: Hidroksikarbonapatit.



ŞEKİL 4: a) Biyoaktif cam sentezi sırasında etken maddenin dâhil edilmesi, b) Biyoaktif cam yüzeyine kimyasal bağlanma ve fiziksel adsorpsiyon ile etken maddenin yüklenmesi, c) Biyoaktif cam gözeneklerine etken maddenin penetrasyonu.

\*45 no.lu literatürden uyarlanarak çizilmiştir.

bulunan Si-OH ve P-OH grupları arasında hidrojen bağı gibi kimyasal bir bağın kurulmasını sağlar.<sup>7,41,45</sup> Kimyasal bağlanma sonucu etken maddeler, biyoaktif cam yüzeyine adsorbe olabildiği gibi fiziksel adsorpsiyon ile de bağlanma gerçekleşebilir (Şekil 4b).<sup>41</sup> Ayrıca immersiyon ile etken madde molekülleri, biyoaktif cam gözeneklerine penetre olabilmektedir (Şekil 4c).<sup>45</sup>

## İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERDE KULLANILAN BİYOAKTİF CAM FORMLARI

İlaç salım kinetikleri, farmakokinetik ve farmakodinamik süreçleri etkileyerek, istenen etkinin sağlanmasında büyük önem taşır. Kontrollü salım teknolojisinde istenen şekilde ilaç salım kinetiklerini elde edebilmek için biyoaktif camlar, nanopartiküler veya mikropartiküler formda polimerik matrislerde disperse hâlde veya mezoporöz ve nanofiber yapılar hâlinde kullanılmaktadır.<sup>7</sup>

### A. MEZOPORÖZ BİYOAKTİF CAMLAR

Mezoporöz biyoaktif camlar, camsı ağlardan oluşan sıralı mezoporöz kanalları bulunan nano yapıli sistemlerdir. Biyoaktif camlar, vücut ortamında 3-7 gün sonra biyoaktivite gösterirken, mezoporöz yapılar biyoaktivite özelliklerinin iyileşmesini sağlayan geniş özgül yüzey alanlarına ve yüksek gözenekli yapılar sahip olması nedeniyle yaklaşık 4 saat sonunda biyoaktivite gösterebilmektedir.<sup>40,41,48</sup> Üretimlerinde genellikle sol-jel tekniğini baz alan, evaporasyon ile indüklenen buharlaşmaya bağlı kendi kendine birleşme [evaporation induced self assembly (EISA)] prosesi tercih edilir ve bu sayede mezoporöz yapılar kolaylıkla elde edilebilmektedir. EISA yönteminde,

etanol gibi uçucu bir çözücü ve prekürsörleri içeren seyreltilmiş bir çözelti kullanılır, kritik misel konsantrasyona ulaşıncaya dek oda sıcaklığında çözücünün kademeli olarak buharlaşması ile yapısal stabilite açısından daha sağlam ve düzenli miseller birleşerek, mezoporöz yapının oluşması sağlanır.<sup>47,48</sup>

Mezoporöz biyoaktif camların gözenekli yapısı, etken madde moleküllerinin rahatlıkla yüklenmesine imkân tanımakta ve bu gözeneklerden salım gerçekleşmektedir. Kontrollü salım sistemi tasarlamak için iyi adaylardır, kullanılacak etken maddeye göre biyoaktif cam gözeneklerinin sayısı, boyutu, şekli, dağılımı, bağlantısallığı ve işlevselliği ayarlanarak salımın kontrolü sağlanmakta ve hedef dokuya iletim gerçekleşmektedir.<sup>40,41,47</sup> Hedef dokuya ulaştığında etken madde salımının gerçekleşmesi için mezoporöz biyoaktif camlar, uyarılara duyarlı polimerler ile kaplanarak işlevselleştirilebilmektedir. Sıcaklık, pH, ışık, enzim, antijen, redoks potansiyeli ve bunların kombinasyonları olacak şekilde kimyasal, biyolojik ve fiziksel çok çeşitli uyarana karşı duyarlı hâlde hazırlanabilirler. Patolojik durumlar söz konusu olduğunda hasarlı bölgedeki pH değişiklik gösterir ve bu dokuların enzimatik aktivitesi genellikle daha yüksektir. Bu sayede sistem dokuya ulaştığında, patolojik pH veya enzime maruz kalan duyarlı polimer morfolojik modifikasyona uğrar ve cam gözeneklerinden etken madde çıkışı gerçekleşir. Bunun yanında ışığa duyarlı polimerler kullanılarak hazırlanan mezoporöz biyoaktif cam sistemlerinde uyarın vücut dışından sağlandığı için uyarının vücut içinde olduğu sistemlerin aksine etken madde iletiminin kontrolünü sağlamada daha etkili bir yol olduğu düşünülmektedir.<sup>7,47</sup>

## B. BİYOAKTİF CAM-POLİMER KOMPOZİTLERİ

Biyoaktif camların ve polimerlerin bir arada kullanımını, her 2 materyalin de avantajlarını birleştirerek dezavantajlarının üstesinden gelinmesini sağlar. Polimerler; çeşitli formlara, bileşimlere ve fiziksel özelliklere sahiptir, ancak bazı uygulamalar için çok esnek, yumuşak ve dayanıksız olabilmektedir.<sup>45</sup> Polimer, matrislerden kontrollü etken madde salımı yaygın olarak kullanılan bir yoldur, ancak oral uygulamalarda yeterli olan polimerler, biyoaktif olmamaları nedeniyle rejenerasyon için tasarlanmış ilaç taşıyıcı sistemlerde tek başına kullanıldıklarında en iyi seçenek olmayabilir.<sup>40</sup> Biyoaktif camların en büyük avantajı biyoaktivitesi, yani hızlı bir şekilde dokulara bağlanmasına olanak tanıyan yüksek yüzey reaktivitesidir. Biyoaktif camlar, aynı zamanda korozyona ve kompresyona karşı dirençlidir, ancak amorf cam yapısı nedeniyle düşük kırılma direncine ve optimal olmayan zayıf mekanik özelliklere sahiptir.<sup>45,49</sup> Biyoaktif cam-polimer kombinasyonu sayesinde camların biyouyumluluk, biyoaktivite, rejenerasyon ve onarım sağlama kabiliyetleri ile polimerlerin esneklik, şekillendirilebilirlik ve uygun taşıyıcı özelliklerini bir arada içeren sistemler elde edilmektedir. Ayrıca biyoaktif camlar ile hazırlanan ilaç taşıyıcı sistemlerde, etken madde bağlanması ve uygun polimerlerin kullanımı ile kontrollü salımın sağlanması mümkün olabilmektedir.<sup>7,45</sup> Bu tür sistemler, çoğunlukla skafold ve membran olarak üretilir ve kemik rejenerasyonunda sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>7</sup> Bunun yanında in vivo polimerizasyon kabiliyetleri sayesinde enjekte edilerek, in situ implant oluşumunda da kullanılabilir.<sup>45</sup>

Biyoaktif cam-polimer kompozitlerinde genellikle kitosan, aljinat, kollajen, polilaktik asit (PLA), poliglaktik asit (PGA), polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA) gibi biyoparçalanır olan polimerlerin kullanımı tercih edilmektedir ve farklı yollar kullanılarak hazırlanabilirler.<sup>7,50</sup> Biyoaktif cam nanopartikülleri, polimerik matris veya polimerik fiber içine disperse edilebilmekte, biyoaktif cam skafoldun yüzeyi, polimer ile kaplanabilmekte veya polimerik skafoldun yüzeyi, biyoaktif cam partikülleriyle kaplanabilmektedir.<sup>45</sup> Bu prosesler, çözücü dökme, elektrospinning, dondurarak kurutma, termal indüklenen faz seperasyonu ve 3 boyutlu baskı gibi yöntemler kullanılarak

gerçekleştirilir. Kompozitin hazırlanış yolu, polimerin türü, camın partikül boyutu ve formu uygulama amacına göre seçilir.<sup>50</sup> Bu sistemlerde etken madde, biyoaktif cama veya polimere yüklenebilmektedir, polimere yükleme etken maddenin polimerik matris içine dâhil edilmesiyle gerçekleşir. Biyoaktif cama, etken madde yüklenmesi ise önceden de bahsedildiği gibi camın sentezi sırasında dâhil edilerek veya immersiyon sonucu biyoaktif cam ile aralarında kimyasal bağlar kurularak sağlanır.<sup>41,45</sup>

## C. BİYOAKTİF CAM FİBERLER

Biyoaktif cam, fiberlerin nano porları ve içi boş yapıları, etken maddelerin yüklenmesini ve iletimini sağlar. Bu cam fiberler, polimerik matris içine dâhil edilerek veya polimerik matris ile kaplanarak kullanılabilir. Fiberlere yüklenen etken madde miktarı, genellikle fiberin uzunluğu ile paralel olarak artar.<sup>7,51</sup> Eriyik spinning, lazer spinning ve elektrospinning gibi farklı yöntemler kullanılarak nm'den µm ölçeğe varan boyutlarda biyoaktif cam fiberlerin üretimi sağlanmaktadır. Bu yöntemlerin her birinin avantaj ve dezavantajları bulunur. Örneğin eriyik spinning yönteminin, eriyik soğutma sonucunda oluşabilen kristalizasyon nedeniyle biyoaktif camlar için kullanımını sınırlıdır. Ayrıca bu yöntem ile çapı mikron boyutunun altında olan homojen fiberlerin üretilmesi zordur. Lazer spinning yönteminde, yüksek güçlü bir lazer ile küçük miktardaki prekürsörler yüksek sıcaklıklara dek hızlı bir şekilde ısıtılarak eritilir, erimiş materyal gerilip uzatılarak süpersonik bir gaz jeti tarafından hızla soğutulur. Böylece birkaç µs içinde, çok hızlı bir şekilde büyük miktarlarda nanofiberler üretilebilmektedir. Elde edilen biyoaktif camların, yüksek soğutma hızı kullanılması sayesinde amorf yapısının korunması sağlanır. Ancak bu yöntem, biyoaktif camlarda bulunan bazı alkali ve alkali metal iyonlarının uçucu hâle gelerek kaybolmasına neden olduğu için homojen olmayan bileşimlere sahip camların elde edilmesine yol açabilir.<sup>44,52</sup>

Elektrospinning yöntemi, düşük viskozitedeki sıvıdan katıya olgunlaşma sağladığı için sol-jel tekniği ile biyoaktif cam üretimini baz almaktadır. Bu yöntemde, biyoaktif cam fiber üretimi sırasında homojen olmayan bileşimlerin oluşumu ve kristalizasyon gibi problemler gözlenmez. Çeşitli kompozis-



yonu ve yapıya sahip biyoaktif cam fiberlerin üretimi için en uygun yöntemin, biyoaktif camların özellikleri de göz önünde bulundurulduğunda elektrospinning olduğu ve sıklıkla tercih edildiği görülmektedir. Elektrospinning yönteminin, polimer zincirlerinden/ağlarından oluşan viskoz bir çözelti gerektirmesi nedeniyle istenen reolojik özelliklerin sağlanması için sol-jel proses koşullarını optimize etmek önemlidir. Sol-jel prosesi ile hidroliz ve kondenzasyon reaksiyonları sonucunda elde edilen koloidal partiküller içeren viskoz çözülden, yüksek voltajla oluşturulan elektrik alan içerisinde fiber yapıların üretimi sağlanır.<sup>44,51</sup>

## BIYOAKTİF CAM İÇEREN İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

Biyoaktif camlar, yapıları gereği sahip oldukları özellikler sayesinde farmasötik alanda farklı uygulamalarda kullanılan ilaç taşıyıcı sistemlerde amaca yönelik olarak çeşitli avantajlar sağlamaktadır. **Tablo 3**'te biyoaktif cam kullanılarak, ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirildiği çalışmalar ana hatlarıyla özetlenmiş ve sonrasında tabloda yer alan çalışmalardan bazıları biyoaktif cam kullanımının etkileri yönünden daha detaylı olarak incelenmiştir.

Kemik doku mühendisliği alanında biyoaktif camın ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanıldığı bir çalışmada, biyoaktif cam mikropartikül formunda polikaprolakton ile kompozit hâlinde hazırlanmış ve ada çayından ekstre edilen polifenoller ile yüklenerek, antioksidan ve antibakteriyel etkinlik gösteren filmler elde edilmiştir. Biyoaktif cam mikropartikülleri, sisteme yüklenen polifenollerini bağlayarak salım özelliklerinin ve kinetiğinin kontrolünü sağlamıştır. Sadece polimerik matristen oluşan filmler ile karşılaştırıldığında, biyoaktif cam varlığı hızlı ilk çıkış oranının azalmasına neden olmuş ve salım süresinin uzamasını sağlamıştır. Polimerik filmlerden 5 saat sonra etken maddenin tamamı salınırken, biyoaktif cam kompozitinden 72 saat süreyle salım gerçekleşmiştir. Ayrıca biyoaktif cam varlığı, "young" modülün önemli ölçüde artmasını sağlamış ve filmlerde daha rijit bir yapı oluşturarak şekillendirilebilirliğin azalmasına neden olmuştur. Bunun yanında biyoaktif cam sayesinde insan osteoblastları ile sitouyumluluk gösteren, alkalin fosfataz aktivitesini artıran ve

kemik proteinlerinin ekspresyonunu sağlayan sistemlerin elde edilmesi sağlanmıştır. Sonuç olarak elde edilen materyalin kemik doku mühendisliği için çeşitli ayarlanabilir özelliklere ve birçok işleve sahip potansiyel bir biyomateryal olduğu görülmüştür.<sup>54</sup>

Aynı alanda yapılan farklı bir çalışmada ise biyoaktif cam-polimer kompoziti kullanılarak ikili etken madde salımı için tabakalı skafoldların elde edilmesi amaçlanmıştır. Sodyum aljinat katmanına yüklenen bovine serum albumin, polimerin makro gözenekli ağlarından hızla difüze olarak 24 saat içinde yaklaşık %82 oranında salınırken; mikropartiküller mezoporöz biyoaktif cam-sodyum aljinat katmanına yüklenen ibuprofenin mezoporöz kanallarını hapsedme etkisi sayesinde ilk 12 saatte nispeten hızlı salım ardından yavaş salım gerçekleşerek 168 saat içinde yalnızca %70'i açığa çıkmıştır. Bunun yanında sadece sodyum aljinat içeren skafoldlar, en yüksek kompresyon direncine sahipken, biyoaktif cam varlığının camın kırılabilirliği nedeniyle mekanik direncin azalmasına neden olduğu görülmüştür. Ayrıca elde edilen skafoldun, biyoaktif cam sayesinde insan kemiği mezenkimal kök hücrelerinin çoğalması ve yeni kemik oluşumunun uyarılması ile kemik defektlerinin onarımını sağlayabileceği görülmüştür. Sonuç olarak biyoaktif cam-polimer kompoziti kullanılarak kontrol edilebilir ve 2 etken maddenin farklı salım hızı ile verilebildiği tabakalı skafoldların, kemik doku mühendisliği alanında önemli bir potansiyele sahip olduğu anlaşılmıştır.<sup>63</sup>

Kemik rejenerasyonu sağlamak için in situ oluşan implantların hazırlandığı farklı bir çalışmada, biyoaktif cam nanopartikülleri kitosan ile kompozit hâlinde kullanılmış ve sistemin antirezorptif etkili raloksifen hidroklorür ile yüklenmesi sağlanmıştır. Sadece kitosan içeren implanttan yüksek bir hızlı ilk salım oranıyla 56 gün içerisinde etken maddenin tamamı salınırken, biyoaktif cam nanopartiküllerinin dâhil edilmesiyle hızlı ilk salım oranı düşürülmüş ve salım süresi 4 aya kadar uzatılmıştır. Böylece sistemdeki biyoaktif cam konsantrasyonunun artırılması sayesinde kitosan ile kurulan kovalan bağ sayısı da artırılarak, uzatılmış etken madde salımının sağlanabileceği anlaşılmıştır. Bunun yanında biyoaktif cam varlığının implantın erozyonu üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığı, ancak yüksek konsantras-

TABLO 3: Farnasötik alanda biyoaktif camların kullanıldığı çalışma örnekleri.

Biyoaktif cam formu	Kullanılan yöntemler	İlaç taşıyıcı sistem	Etken madde	Polimer	Uygulama alanı	Farnasötik kazanç	Kaynak no
Mikropartikül	Sol-jel	İmplant	Tetrasikin hidroklorür	Sikodekstrin	Bakteriyel enfeksiyon tedavisi	Sol-jel sentezi ile yüksek sıcaklıktan kaçınılarak etken maddenin bozulması engellenmiştir. Sikodekstrin ile uzun süreli salım sağlanmış, BC kullanılarak biyoyumlu bir sistem elde edilmiştir.	53
Mikropartikül	Sol-jel, çözücü dökme	Film	Polifenoller (ada çayı ekstresi)	Polikaprolakton	Kemik doku mühendisliği	Osteoblastik aktivite gösteren, antibakteriyel ve antioksidan etkili filmler elde edilmiştir. BC, polifenollerini bağlayarak salımın kontrol edilmesini sağlamıştır.	54
Nanopartikül	Sol-jel	In situ oluşan implant	Raoksifen hidroklorür	Kitosan	Kemik rejenerasyonu	BC varlığında düşük hızlı ilk salım oranı gözlenmiş ve uzun süreli salımı sağlayan sistemler elde edilmiştir. BC, kemiğe mekanik destek sağlayarak rejenerasyonu uyarmıştır.	55
Nanopartikül	Sol-jel, immersiyon	Nanopartikül	5-florourasil	-	Kanser tedavisi	BC nanopartikülleri ile lokalize kanser tedavisi için 5-florourasilin sürekli salımını sağlayan ve toksik yan etkilerini minimize eden sistemler elde edilmiştir.	56
Nanopartikül	Sol-jel, dondurarak kurutma, enjeksiyon	Skatold	Klorheksidin glukonat	Kitosan	Dental enfeksiyon tedavisi	Endodontik tedavide kullanılabilecek antibakteriyel ve osteoindüktif etkili, uzun süreli salım sağlayan ilaç taşıyıcı sistemlerin elde edilmesi sağlanmıştır.	57
Nanopartikül	Sol-jel, kaplama, kopsipitasyon, immersiyon	Kompozit membran	Tetrasikin hidroklorür	Kollajen	Yara enfeksiyon tedavisi	Etken maddenin başlangıçta hızlı salımı ardından sürekli salımı ile yara enfeksiyon profilaksisine uygun salım kinetiği elde edilmiştir. BC sayesinde endotelial ağların oluşumu ile yara iyileşmesinin desteklenmesi amaçlanmıştır.	58
Nanopartikül (Bioglass®)	Mikroküre oluşumu, dispersiyon, iyoflizasyon	Skatold	Ophiopogonin	Kollajen	Nöroregülasyon ve kemik onarımı	Ophiopogonin, kemik defekti etrafındaki periferik nöronları kurtarıp yeni kemik dokusu içinde büyümesini sağlayarak, BC'nin neden olduğu kemik onarımını hızlandırmıştır.	59
Nanopartikül, Mikropartikül (Bioglass®)	Eriyik söndürme, çözücü dökme, çapraz bağlama	Film	Galyum (Ga <sup>3+</sup> )	Ajlnat	Osteomiyelit	Nanopartiküler BC içeren filmler, mikropartiküler BC içeren filmlere kıyasla gelişmiş mekanik özellikler göstermiştir. Ga <sup>3+</sup> iyonu ajlnat ile çapraz bağlanarak salım kontrol edilmiş, BC katkısı biyoaktivite, biyoyumluluk ve hücre proliferasyonu sağlamıştır.	60
Mezoporöz mikropartikül	EISA, çapraz bağlama, immersiyon	Mikroküre	Bovine serum albumin	-	Kemik rejenerasyonu	BC sayesinde protein salımının kontrolü sağlanmış, iyonik çözünme ürünleri ile proliferasyonu uyarıcı biyoaktif ve biyoparçalanır sistemler elde edilmiştir.	61
Mezoporöz mikropartikül	EISA, immersiyon, 3 boyutlu baskı	Hidrojel skatold	Narinjin, kalsitonin gen ilişkili peptid	Sodyum ajlnat, jelatin	Kemik doku mühendisliği	BC sayesinde mükemmel biyoyumluluk ve hücre adezyonu gösteren, proliferasyon sağlayan ve osteojenik etkili skatoldlar elde edilmiştir. Üç boyutlu baskı yöntemi ile yüksek gözenekliliğe sahip bir yapı oluşması sağlanmıştır.	62

devamı →

TABLO 3: Farnasötik alanda biyoaktif camların kullanıldığı çalışma örnekleri (devamı).

Biyoaktif cam formu	Kullanılan yöntemler	İlaç taşıyıcı sistem	Etken madde	Polimer	Uygulama alanı	Farnasötik kazanç	Kaynak no
Mezoporöz mikropartikül	EISA, 3 boyutlu baskı, çapraz bağlama, immersiyon	Tabakalı skafold	Bovine serum albumin, ibuprofen	Sodyum aljinat	Kemik doku mühendisliği	Bovine serum albuminin polimer tabakasından hızlı salımı, ibuprofenin BC-polimer tabakasından sürekli salımı ile ilgili etken madde salımının kontrolü sağlanmıştır. BC katkısı ile proliferasyon ve osteojenik farklılaşma uyulmuştur.	63
Mezoporöz nanopartikül	Sol-jel, immersiyon	Nanopartikül	Kamptotesin	-	Hedeflendirilmiş kanser tedavisi	Folik asit ile işlevselleştirilen BC, tümör hücrelerinde bulunan folat reseptörleri aracılığıyla hedefleme sağlamıştır. BC kullanımını penetrasyonun artmasını ve etken maddenin sürekli salımını mümkün kılmıştır.	64
Mezoporöz nanopartikül	Sol-jel, immersiyon	Nanoküre	Doksorubisin	-	Osteosarkom tedavisi	Selenyum katkısı ile konsantrasyona bağlı olarak BC'nin kanser hücreleri ve normal hücrelere karşı seçici sitotoksikite göstermesi sağlanmış, etken madde salım süresi uzatılmıştır.	65
Mezoporöz nanopartikül	Stöber metodu (sol-jel), immersiyon	Nanopartikül	Silibinin	-	Meme kanseri tedavisi	Silibinin için farklı taşıyıcıların kullanıldığı literatür sonuçlarıyla BC'nin taşıyıcı olarak kullanımını karşılaştırıldığında, daha düşük silibinin konsantrasyonunda bile güçlü kemoterapötik etki gösterdiği görülmüştür.	66
Mezoporöz nanopartikül	Sol-jel, immersiyon	Nanokompozit	Imatinib	Poliüretan	Kanser tedavisi	Hazırlanan biyoyumlu kompozit, BC kırıklığının ve polüretanın düşük gerilme mukavemetinin üstesinden gelmesini sağlamış, sürekli salım için rezervuar görevi görmüştür.	67
Mezoporöz nanopartikül	Ultrason destekli baz katalizli sol-jel, elektrosponning	Fiber skafold	Deksametazon	Polikaprolakton, jelatin	Kemik rejenerasyonu	BC ekleminde fiber skafold sadece polimer çeren ile karşılaştırıldığında, gelişmiş mekanik gerilme mukavemeti, hidrofilitik ve yüksek oranda etken madde yükleme kapasitesi sağlamıştır.	68
Mezoporöz nanopartikül	Sol-jel, immersiyon	Nanopartikül	Teikoplanin	-	Bakteriyel enteksiyon tedavisi	Bor katkısı ile BC'nin biyoaktivitesi geliştirilmiş, etken madde adsorpsiyonunu artıran nano poröz bir yapının oluşması sağlanmış ve salım performansı iyileştirilmiştir.	69
Mezoporöz nanopartikül	EISA (asit katalizli), immersiyon, ester değişim reaksiyonu, misel oluşumu	Biyoaktif cam ve nanomisel kompoziti	Gentamisin, naproksen	Pol(benzil-L-glutamat)-polietilen glikol kopolimeri	Bakteriyel enteksiyon ve İnflamasyon tedavisi	Poli-peptid nanomiseller hidrojen bağlarıyla BC yüzeyine adsorbe edilerek, pH kontrolü bir salım sistemi elde edilmiştir. BC içerisine yüklenen gentamisin'in asidik ortamda, nanomisel çekirdeğine en kapsüle edilen naproksen'in ise bazik ortamda salımı gerçekleştirilmiştir.	70
Mezoporöz çö boş mikroküre	Alkali katalizli sol-jel, dondurarak kurutma, enjeksiyon	Skafold	İcanin	Kitosan	Osteojenik farklılaşma ve kemik rejenerasyonu	BC'nin gözenekleri içinde kök hücrelerin adezyonu ve yayılması sonucu kemik dokularının büyümesi hızlanmış ve BC gözeneklerine hidrojen bağlarıyla bağlanan etken maddenin kontrolü salımı ile osteoindüksiyon sağlanmıştır.	71

BC: Biyoaktif cam; EISA: Buharlaştırmaya bağlı kendi kendine birleşme.

yonda biyoaktif cam içeriğinin, viskozitenin artmasına ve enjekte edilebilirliğin olumsuz etkilenmesine neden olduğu görülmüştür. İn situ oluşan implantın rat tibia kemiklerindeki defekte uygulanması sonucunda, biyoaktif cam sayesinde 6. haftada kemik üzerinde iyileştirici etkiler görülmüş, 12. haftada kemik rejenerasyonu önemli ölçüde sağlanmıştır. Ayrıca biyoaktif camın hem kitosan hem de kemik yüzeyi ile bağ oluşturarak, iyileşme süreci boyunca mekanik destek de sağladığı görülmüştür. Sonuç olarak elde edilen sistemin, özellikle uzun süreli tedavi gerektiren ciddi kemik defektleri ve kırıklarında mekanik destek sağlaması nedeniyle avantajlı olacağı ve kemik rejenerasyonu amacıyla kullanılabilceği anlaşılmıştır.<sup>55</sup>

Biyoaktif camın, bakteriyel enfeksiyon tedavisinde kullanılmak üzere değerlendirildiği bir çalışmada, nanopartiküler formdaki biyoaktif camlar kitosan ile kompozit hâlinde kullanılmış ve klorheksidin glukonat ile yüklü skafoldlar elde edilmiştir. Hazırlanan implante sistemin, endodontik tedavide enfekte olmuş kök kanallarının onarımında, diş/kemik ikamesini sağlamak üzere kullanımı amaçlanmıştır. Mikroorganizma azaltıcı etkisinden yararlanmak üzere sisteme dâhil edilen hematitin ( $Fe_2O_3$ ), daha kompakt bir yapı oluşturarak biyoaktif cam gözenekliliğinin azalmasına neden olduğu ve dokuya bağlanabilmek için geçen sürenin uzadığı görülmüştür. Aynı zamanda biyoaktif cam gözenekliliğinin azalması nedeniyle yüzeye adsorbe olan etken madde moleküllerinin daha hızlı bir şekilde salımı gerçekleşmiştir. Bunun sonucunda hematit içermeyen ve biyoaktif cam gözenekliliğinin olumsuz etkilenmediği skafoldlardan, uzatılmış etken madde salımının gerçekleşebileceği ve dokuyla daha hızlı bir şekilde bağ oluşumu sağlanabileceği anlaşılmıştır. Sonuç olarak elde edilen sistemin, biyoaktif cam sayesinde yeni kemik yapımını ve onarımını sağladığı, ağız ve diş enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilcek antibakteriyel etkili potansiyel bir ilaç taşıyıcı sistem olduğu görülmüştür.<sup>57</sup>

Aynı amaçla yapılan farklı bir çalışmada, yara enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmak üzere kollajen yapının biyoaktif cam nanopartikülleriyle kaplanması ve tetrasiklin hidroklorürle yüklenmesi ile kompozit bir membran elde edilmiştir. Biyoaktif cam nanopartiküllerinin kaplama amacıyla kullanılmasıyla elde edilen membranın, yüzeyinde düzensizlikler ve oyuklar içeren

bir yapıya sahip olduğu görülmüştür. Hazırlanan membran etken maddenin, ilk 6 saat içinde hızlı salımı ardından 72 saate kadar sürekli ve sabit bir şekilde salımı gerçekleşmiştir. Başlangıçta gözlenen hızlı ilk salım aşamasının, difüzyon kontrollü sistemlerde tipik olarak gözlenen bir durum olduğu ve sabit salım aşamasının, polimerik matrisin degradasyon ile cam nanopartiküllerine daha sıkı bir şekilde bağlanan etken madde moleküllerinin difüzyonuyla gerçekleştiği sonucu çıkarılmıştır. Aynı zamanda biyoaktif cam sayesinde yeni damar oluşumu uyarılarak, endotelial ağların oluşumu ile yara iyileşme sürecinin desteklenebileceği görülmüştür. Sonuç olarak hazırlanan kompozit membranın yara enfeksiyon riskinin önlenmesi için gerekli olan, başlangıçta hızlı ardından sürekli salımı içeren etken madde salım kinetiği ile antibiyotik gereksinimini karşıladığı ve biyoaktif cam sayesinde yara iyileşmesi için önemli bir potansiyele sahip olduğu anlaşılmıştır.<sup>58</sup>

Kanser tedavisinde biyoaktif camın ilaç taşıyıcı sistem olarak değerlendirildiği bir çalışmada, antitümör ajan olan silibinin, mezoporöz biyoaktif cam nanopartiküllerine yüklenmiş ve sistemin meme kanserinde kullanımı amaçlanmıştır. Sentezlenen mezoporöz biyoaktif cam nanopartiküllerinin, oldukça küresel ve yüksek gözenekli bir yapıya sahip olduğu ve homojen bir partikül boyut dağılımı sergilediği görülmüştür. Elde edilen nanopartiküler sistemden, neoplastik patolojilerin tedavisinde avantaj sağlayacak şekilde ilk 5 saatte hızlı ilk salım ile birlikte etken maddenin %16'sı salınırken, devam eden 20 gün boyunca %51 oranında etken madde salımı gerçekleşerek uzatılmış bir salım sağlanmıştır. Mezoporöz biyoaktif cam nanopartiküllerine yüklenen 18  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'lik silibinin konsantrasyonunun, kontrol hücrelerine kıyasla tümör hücrelerinin canlılık ve çoğalma kabiliyetlerini önemli ölçüde etkilediği gözlenmiştir. Ayrıca bu sonuçlar, silibininin kullanıldığı diğer çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, biyoaktif camın verimli bir hücre alım sağlaması nedeniyle çok daha düşük konsantrasyonlarda daha güçlü bir terapötik etki sağlandığı görülmüştür. Sonuç olarak biyoaktif camın düşük konsantrasyonlarda güçlü terapötik etkiler sağlaması nedeniyle metastatik kanser hücrelerine karşı klinik kullanım için yüksek potansiyele sahip etkili bir ilaç taşıyıcı sistem olabileceği anlaşılmıştır.<sup>66</sup>

Aynı alanda yapılan farklı bir çalışmada, kemptotesin ile yüklü mezoporöz biyoaktif cam nanopartikülleri folik asit ile modifiye edilerek, tümör hücrelerinde yüksek oranda bulunan folat reseptörleri sayesinde reseptör aracılı hedefleme özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Elde edilen nanopartiküller, sistemden ilk 12 saat içinde hızlı ardından nispeten yavaş bir salım ile yaklaşık 40 gün süreyle etken maddenin sürekli salımı gerçekleştirmiştir. Bunun yanında mezoporöz nanopartiküller sistemin folat ile işlevselleştirilmesinin, biyoaktif cam gözenekliliğinin azalmasına ve etken madde yükleme kapasitesinin düşmesine neden olduğu görülmüştür. Biyoaktif cam yapısının, yüzey modifikasyonunu mümkün kılması sayesinde tümör hücrelerine spesifik hedefleme ajanları kullanılarak kanserli bölgelerde penetrasyonun arttığı gözlenmiştir. Ayrıca diğer taşıyıcılarla karşılaştırıldığında biyoaktif camın kemik onarımı sağlaması nedeniyle özellikle kemik kanserinde kullanılmak üzere avantajlı bir sistem olduğu düşünülmüştür. Sonuç olarak saf hâlde kullanılan etken maddeye kıyasla hazırlanan sistemin, etkili bir hücresel alımla tümör hücrelerine daha fazla sitotoksikite göstermesi nedeniyle kanser tedavisinde büyük bir potansiyele sahip olduğu görülmüştür.<sup>64</sup>

## SONUÇ

Biyoaktif camın, farmasötik alanda kullanılması, esas olarak tedavi etkinliğinin artırılmasını ve istenmeyen etkilerin önüne geçilmesini sağlayan bir stratejidir. Amaca yönelik olarak etken maddeler ile birlikte kullanıldığında, yapısal ve kimyasal özellikleri sayesinde vücutta tedaviyi destekleyici yanıtlar oluşturur. Biyoaktiviteleri ve biyoyoumlulukları sayesinde vücut içinde dokulara bağlanarak, lokal uygulamaları kolaylaştırır ve uygulanan formülasyonun, hedeflenen bölgede hücreler tarafından verimli bir şekilde alınmasını sağlar. Böylece daha düşük konsantrasyonlarda daha güçlü terapötik etkiler sağlanarak, yüksek dozların kullanımının önüne geçilebilir ve sistemik toksisite oluşma riski en aza indirgenebilir.

Biyoaktif camlar, gözenekli yapıların oluşmasına ve yüzey modifikasyonuna imkân tanımları nedeniyle kontrollü ve uzun süreli etken madde salımı sağlayan sistemlerin geliştirilmesi için iyi adaylardır. Kemik ile sağlam bağlar kurabilmesi ve yeni kemik

oluşumu ile rejenerasyon sağlaması, kemikte oluşan defekt, enfeksiyon, tümör gibi durumlar için gerekli lokal uygulamaları hedefleyen ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanımını ön plana çıkarır. Düşük dozlarda etkinliğin artmasını sağlaması ve hedef bölgeye uygulamayı kolaylaştırması, özellikle antitümör tedavide avantaj sağlar. Yara iyileşmesini amaçlayan ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanıldığında, vücut içerisinde bağlandığı bölgede hücre büyümesi ve yeni damar oluşumunu uyararak, iyileşmeyi ve rejenerasyonu hızlandırması nedeniyle tedavi etkinliğini artırabilir. Ayrıca antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkileri geliştirilerek, etken maddeler ile birlikte sinerjik etki sağlayan sistemler hazırlanabilir.

Her ilaç taşıyıcı sistemde olduğu gibi biyoaktif camların da bazı dezavantajları bulunur. Biyoaktif camın düşük kırılma direnci nedeniyle sahip olduğu kırılma yapısı ve optimal olmayan zayıf mekanik özellikleri, uygulama alanlarını kısıtlayabilmektedir. Ancak polimerler ile kompozit hâlinde kullanımı, bu dezavantajların üstesinden gelinerek göz ardı edilebilmesini sağlar, ayrıca polimerler ile birlikte kullanımı, kontrollü salım sistemlerinin ve ilaç hedeflemenin geliştirilmesi için birçok avantajı da beraberinde getirir. Biyoaktif camın vücuttaki etkilerinden yararlanılan, farklı kullanım alanlarına sahip çeşitli preparatları bulunmakla beraber henüz FDA onaylı etken madde içeren bir ürün bulunmamaktadır. Ancak derlediğimiz çeşitli örneklerden de görüldüğü üzere ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirildiği birçok çalışma mevcuttur.

Sonuç olarak, vücut içindeki etkileri ve tedaviye sağladığı katkılar düşünüldüğünde ve günümüze kadar yapılan in vitro ve in vivo çalışmalara göre ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi için biyoaktif camın, farmasötik alanda kullanımının umut vaat eden bir strateji olduğu ve ileride onaylı ürünlerin de kullanımına geçeceği düşünülmektedir.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

## Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

## Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Müge Kılıçarslan; **Tasarım:** Müge Kılıçarslan, Cemre Nur Gencel; **Denetleme/Danışmanlık:** Müge Kılıçarslan; **Analiz ve/veya Yorum:** Müge Kılıçarslan, Cemre Nur Gencel; **Kaynak Tarayması:** Müge Kılıçarslan, Cemre Nur Gencel; **Makalenin Yazımı:** Müge Kılıçarslan, Cemre Nur Gencel; **Eleştirel İnceleme:** Müge Kılıçarslan.

## KAYNAKLAR

- Kaur G, Pandey OP, Singh K, Homa D, Scott B, Pickrell G. A review of bioactive glasses: Their structure, properties, fabrication and apatite formation. *J Biomed Mater Res A*. 2014;102(1):254-74. [Crossref] [PubMed]
- Ceyhan T, Günay V, Capoğlu A, Sayrak H, Karaca C. Bir cam-seramik biyomalzemenin üretimi, tanımlanması ve biyolojik etkilerinin canlı-dışı ve canlı-içi ortamda değerlendirilmesi [Production and characterization of a glass-ceramic biomaterial and in vitro and in vivo evaluation of its biological effects]. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2007;41(4):307-13. [PubMed]
- Brunner TJ, Stark WJ, Boccaccini AR. Nanoscale bioactive silicate glasses in biomedical applications. In: Kumar C, ed. *Nanostructured Oxides (Nanomaterials for Life Sciences)*. 1<sup>st</sup> ed. Weinheim: Wiley-VCH; 2009. p.203-20. [Link]
- Jones JR. Review of bioactive glass: from Hench to hybrids. *Acta Biomater*. 2013;9(1):4457-86. [Crossref] [PubMed]
- Kargozar S, Baino F, Hamzehlou S, Hill RG, Mozafari M. Bioactive glasses entering the mainstream. *Drug Discov Today*. 2018;23(10):1700-4. [Crossref] [PubMed]
- Hench LL. The story of Bioglass. *J Mater Sci Mater Med*. 2006;17(11):967-78. [Crossref] [PubMed]
- Borges R, Kai KC, Marchi J. Biocompatible glasses for controlled release technology. In: Marchi J, ed. *Biocompatible Glasses: From Bone Regeneration to Cancer Treatment. Advanced Structured Materials*, 53. 1<sup>st</sup> ed. Cham: Springer International Publishing; 2016. p.285-315. [Crossref]
- Hoppe A, Güldal NS, Boccaccini AR. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. *Biomaterials*. 2011;32(11):2757-74. [Crossref] [PubMed]
- Xynos ID, Edgar AJ, Bittery LD, Hench LL, Polak JM. Gene-expression profiling of human osteoblasts following treatment with the ionic products of Bioglass 45S5 dissolution. *J Biomed Mater Res*. 2001;55(2):151-7. [Crossref] [PubMed]
- Gorustovich AA, Roether JA, Boccaccini AR. Effect of bioactive glasses on angiogenesis: a review of in vitro and in vivo evidences. *Tissue Eng Part B Rev*. 2010;16(2):199-207. [Crossref] [PubMed]
- Hu S, Chang J, Liu M, Ning C. Study on antibacterial effect of 45S5 Bioglass. *J Mater Sci Mater Med*. 2009;20(1):281-6. [Crossref] [PubMed]
- Day RM, Boccaccini AR. Effect of particulate bioactive glasses on human macrophages and monocytes in vitro. *J Biomed Mater Res A*. 2005;73(1):73-9. [Crossref] [PubMed]
- Baino F, Hamzehlou S, Kargozar S. Bioactive Glasses: Where are we and where are we going? *J Funct Biomater*. 2018;9(1):25. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Jones JR, Brauer DS, Hupa L, Greenspan DC. Bioglass and bioactive glasses and their impact on healthcare. *Int J Appl Glass Sci*. 2016;7(4):423-34. [Crossref]
- Alsharabasy AM. A mini-review on the bioactive glass-based composites in soft tissue repair. *Bioceram Dev Appl*. 2018;8(1):1-4. [Link]
- Hench LL, Jones JR. Bioactive glasses: frontiers and challenges. *Front Bioeng Biotechnol*. 2015;3:194. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Merwin GE. Bioglass middle ear prosthesis: preliminary report. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1986;95(1 Pt 1):78-82. [Crossref] [PubMed]
- Zamet JS, Darbar UR, Griffiths GS, Bulman JS, Brägger U, Bürgin W, et al. Particulate bio-glass as a grafting material in the treatment of periodontal intrabony defects. *J Clin Periodontol*. 1997;24(6):410-8. [Crossref] [PubMed]
- Fiume E, Barberi J, Verné E, Baino F. Bioactive Glasses: from parent 45S5 composition to scaffold-assisted tissue-healing therapies. *J Funct Biomater*. 2018;9(1):24. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Banerjee A, Hajatdoost-Sani M, Farrell S, Thompson I. A clinical evaluation and comparison of bioactive glass and sodium bicarbonate air-polishing powders. *J Dent*. 2010;38(6):475-9. [Crossref] [PubMed]
- Ma X, Schou KR, Maloney-Schou M, Harwin FM, Ng JD. The porous polyethylene/bioglass spherical orbital implant: a retrospective study of 170 cases. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2011;27(1):21-7. [Crossref] [PubMed]
- Lin Y, Mauro JC, Kaur G. Bioactive glasses for cancer therapy. In: Kaur G, ed. *Biomedical, Therapeutic and Clinical Applications of Bioactive Glasses*. Woodhead Publishing Series in Biomaterials. 1<sup>st</sup> ed. Cambridge: Woodhead Publishing; 2019. p.273-312. [Link]
- Miguez-Pacheco V, Hench LL, Boccaccini AR. Bioactive glasses beyond bone and teeth: emerging applications in contact with soft tissues. *Acta Biomater*. 2015;13:1-15. [Crossref] [PubMed]
- Gantar A, da Silva LP, Oliveira JM, Marques AP, Correló VM, Novak S, et al. Nanoparticulate bioactive-glass-reinforced gellan-gum hydrogels for bone-tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2014;43:27-36. [Crossref] [PubMed]
- Rottensteiner U, Sarker B, Heusinger D, Dafinova D, Rath SN, Beier JP, et al. In vitro and in vivo biocompatibility of alginate dialdehyde/gelatin hydrogels with and without nanoscaled bioactive glass for bone tissue engineering applications. *Materials (Basel)*. 2014;7(3):1957-74. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Oliveira MB, Luz GM, Mano JF. A combinatorial study of nanocomposite hydrogels: on-chip mechanical/viscoelastic and pre-osteoblast interaction characterization. *J Mater Chem B*. 2014;2(34):5627-38. [Crossref] [PubMed]
- Wilda H, Gough JE. In vitro studies of annulus fibrosus disc cell attachment, differentiation and matrix production on PDLLA/45S5 Bioglass composite films. *Biomaterials*. 2006;27(30):5220-9. [Crossref] [PubMed]
- Rego SJ, Vale AC, Luz GM, Mano JF, Alves NM. Adhesive bioactive coatings inspired by Sea Life. *Langmuir*. 2016;32(2):560-8. [Crossref] [PubMed]
- Waltimo T, Mohn D, Paqué F, Brunner TJ, Stark WJ, Imfeld T, et al. Fine-tuning of bioactive glass for root canal disinfection. *J Dent Res*. 2009;88(3):235-8. [Crossref] [PubMed]

30. Mohn D, Zehnder M, Imfeld T, Stark WJ. Radio-opaque nanosized bioactive glass for potential root canal application: evaluation of radiopacity, bioactivity and alkaline capacity. *Int Endod J.* 2010;43(3):210-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Vollenweider M, Brunner TJ, Knecht S, Grass RN, Zehnder M, Imfeld T, et al. Remineralization of human dentin using ultrafine bioactive glass particles. *Acta Biomater.* 2007;3(6):936-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Srinivasan S, Jayasree R, Chennazhi KP, Nair SV, Jayakumar R. Biocompatible alginate/nano bioactive glass ceramic composite scaffolds for periodontal tissue regeneration. *Carbohydr Polym.* 2012;87(1):274-83. [[Crossref](#)]
33. Day RM, Boccaccini AR, Shurey S, Roether JA, Forbes A, Hench LL, et al. Assessment of polyglycolic acid mesh and bioactive glass for soft-tissue engineering scaffolds. *Biomaterials.* 2004;25(27):5857-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Joo NY, Knowles JC, Lee GS, Kim JW, Kim HW, Son YJ, et al. Effects of phosphate glass fiber-collagen scaffolds on functional recovery of completely transected rat spinal cords. *Acta Biomater.* 2012;8(5):1802-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Verrier S, Blaker JJ, Maquet V, Hench LL, Boccaccini AR. PDLLA/Bioglass composites for soft-tissue and hard-tissue engineering: an in vitro cell biology assessment. *Biomaterials.* 2004;25(15):3013-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Barabadi Z, Azami M, Sharifi E, Karimi R, Lotfikhshahi N, Roozafzoon R, et al. Fabrication of hydrogel based nanocomposite scaffold containing bioactive glass nanoparticles for myocardial tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2016;69:1137-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Santos L, Ferraz MP, Shirosaki Y, Lopes MA, Fernandes MH, Osaka A, et al. Degradation studies and biological behavior on an artificial cornea material. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(7):4274-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Rai R, Boccaccini AR, Knowles JC, Locke IC, Gordge MP, McCormick A, et al. Fabrication of a novel poly (3-hydroxyoctanoate)/nanoscale bioactive glass composite film with potential as a multifunctional wound dressing. In: D'Amore A, Acierno D, Grassia L, eds. *V International Conference on Times of Polymers (TOP) and Composites.* AIP Conference Proceedings/Materials Physics and Applications, No 1255. 2010th ed. New York: American Institute of Physics; 2010. p.126-8. [[Link](#)]
39. Hong KS, Kim EC, Bang SH, Chung CH, Lee YI, Hyun JK, et al. Bone regeneration by bioactive hybrid membrane containing FGF2 within rat calvarium. *J Biomed Mater Res A.* 2010;94(4):1187-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Vallet-Regí M. Ordered mesoporous materials in the context of drug delivery systems and bone tissue engineering. *Chemistry.* 2006;12(23):5934-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Hum J, Boccaccini AR. Bioactive glasses as carriers for bioactive molecules and therapeutic drugs: a review. *J Mater Sci Mater Med.* 2012;23(10):2317-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Erol-Taygun M, Zheng K, Boccaccini AR. Nanoscale bioactive glasses in medical applications. *Int J Appl Glass Sci.* 2013;4(2):136-48. [[Crossref](#)]
43. Skallevoid HE, Rokaya D, Khurshid Z, Zafar MS. Bioactive glass applications in dentistry. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):5960. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Boccaccini AR, Erol M, Stark WJ, Mohn D, Hong Z, Mano JF. Polymer/bioactive glass nanocomposites for biomedical applications: a review. *Compos Sci Technol.* 2010;70(13):1764-76. [[Crossref](#)]
45. Zambanini T, Borges R, Marchi J. Bioactive glass/polymer composites for drug delivery. In: Kaur G, eds. *Clinical Applications of Biomaterials: State-of-the-Art Progress, Trends, and Novel Approaches.* 1<sup>st</sup> ed. Cham: Springer International Publishing; 2017. p.287-311. [[Link](#)]
46. Zheng K, Boccaccini AR. Sol-gel processing of bioactive glass nanoparticles: A review. *Adv Colloid Interface Sci.* 2017;249:363-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Arcos D, Vallet-Regí M. Bioceramics for drug delivery. *Acta Mater.* 2013;61(3):890-911. [[Crossref](#)]
48. Izquierdo-Barba I, Vallet-Regí M. Mesoporous bioactive glasses: Relevance of their porous structure compared to that of classical bio-glasses. *Biomed Glasses.* 2015;1:140-50. [[Crossref](#)]
49. Kaur G, Kumar V, Bairo F, Mauro JC, Pickrell G, Evans I, et al. Mechanical properties of bioactive glasses, ceramics, glass-ceramics and composites: State-of-the-art review and future challenges. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019;104:109895. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Ding Y, Souza MT, Li W, Schubert DW, Boccaccini AR, Roether JA. Bioactive glass-biopolymer composites. In: Antoniac IV, ed. *Handbook of Bioceramics and Biocomposites.* 1<sup>st</sup> ed. Cham: Springer International Publishing; 2015. p.1-26. [[Crossref](#)]
51. Poologasundarampillai G, Obata A. Electrospun bioactive glass and organic-inorganic hybrid fibers for tissue regeneration and drug delivery. In: Dong Y, Baji A, Ramakrishna S, eds. *Electrospun Polymers and Composites: Ultrafine Materials, High Performance Fibers and Wearables.* Woodhead Publishing Series in Composites Science and Engineering. 1<sup>st</sup> ed. Cambridge: Woodhead Publishing; 2021. p.77-110. [[Link](#)]
52. Penide J, Quintero F, del Val J, Comesa-a R, Lusqui-os F, Riveiro A, et al. Bioactive glass nanofibers for tissue engineering. In: Grumezescu V, Grumezescu AM, eds. *Materials for Biomedical Engineering: Inorganic Micro- and Nanostructures.* 1<sup>st</sup> ed. Amsterdam: Elsevier; 2019. p. 329-56. [[Link](#)]
53. Domingues ZR, Cortés ME, Gomes TA, Diniz HF, Freitas CS, Gomes JB, et al. Bioactive glass as a drug delivery system of tetracycline and tetracycline associated with beta-cyclodextrin. *Biomaterials.* 2004;25(2):327-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Dziadek M, Dziadek K, Checinska K, Zagrajczuk B, Golda-Cepa M, Brzychczy-Wloch M, et al. PCL and PCL/bioactive glass biomaterials as carriers for biologically active polyphenolic compounds: Comprehensive physicochemical and biological evaluation. *Bioact Mater.* 2021;6(6):1811-26. [[Crossref](#)]
55. Abdel-Salam FS, Elkhesheh SA, Mahmoud AA, Basalious EB, Amer MS, Mostafa AA, et al. In-situ forming chitosan implant-loaded with raloxifene hydrochloride and bioactive glass nanoparticles for treatment of bone injuries: Formulation and biological evaluation in animal model. *Int J Pharm.* 2020;580:119213. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. El-Kady AM, Farag MM. Bioactive glass nanoparticles as a new delivery system for sustained 5-fluorouracil release: characterization and evaluation of drug release mechanism. *J Nanomater.* 2015:1-11. [[Crossref](#)]
57. El-Sayed SAM, Mabrouk M, Khallaf ME, Abd El-Hady BM, El-Meliegy E, Shehata MR. Antibacterial, drug delivery, and osteoinduction abilities of bioglass/chitosan scaffolds for dental applications. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2020;57:101757. [[Crossref](#)]
58. Rivadeneira J, Luz GM, Audisio MC, Mano JF, Gorustovich AA. Novel antibacterial bioactive glass nanocomposite functionalized with tetracycline hydrochloride. *Biomed Glasses.* 2015;1:128-35. [[Crossref](#)]
59. Yang C, Wu H, Li G. Bioactive ophiopogonin release form bioglass-collagen-phosphatidylserine scaffolds to enhance bone repair in vitro. *Mater Lett.* 2020;265:127436. [[Crossref](#)]
60. Mouri-o V, Newby P, Pishbin F, Cattalini JP, Lucangioli S, Boccaccini AR. Physicochemical, biological and drug-release properties of gallium crosslinked alginate/nanoparticulate bioactive glass composite films. *Soft Matter.* 2011;7(14):6705-12. [[Crossref](#)]
61. Wu C, Zhang Y, Ke X, Xie Y, Zhu H, Crawford R, et al. Bioactive mesopore-glass microspheres with controllable protein-delivery properties by biomimetic surface modification. *J Biomed Mater Res A.* 2010;95(2):476-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

62. Wu J, Miao G, Zheng Z, Li Z, Ren W, Wu C, et al. 3D printing mesoporous bioactive glass/sodium alginate/gelatin sustained release scaffolds for bone repair. *J Biomater Appl.* 2019;33(6):755-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Fu S, Du X, Zhu M, Tian Z, Wei D, Zhu Y. 3D printing of layered mesoporous bioactive glass/sodium alginate-sodium alginate scaffolds with controllable dual-drug release behaviors. *Biomed Mater.* 2019;14(6):065011. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Lin HM, Lin HY, Chan MH. Preparation, characterization, and in vitro evaluation of folate-modified mesoporous bioactive glass for targeted anticancer drug carriers. *J Mater Chem B.* 2013;1(44):6147-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Hu M, Fang J, Zhang Y, Wang X, Zhong W, Zhou Z. Design and evaluation a kind of functional biomaterial for bone tissue engineering: Selenium/mesoporous bioactive glass nanospheres. *J Colloid Interface Sci.* 2020;579:654-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Nawaz Q, Fuentes-Chandía M, Tharmalingam V, Rehman MAU, Leal-Ega-a A, Boccaccini AR. Silibinin releasing mesoporous bioactive glass nanoparticles with potential for breast cancer therapy. *Ceram Int.* 2020;46(18):29111-9. [[Crossref](#)]
67. Shoaib M, Ur Rahman MS, Saeed A, Naseer MM. Mesoporous bioactive glass-polyurethane nanocomposites as reservoirs for sustained drug delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2018;172:806-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. El-Fiqi A, Kim JH, Kim HW. Osteoinductive fibrous scaffolds of biopolymer/mesoporous bioactive glass nanocarriers with excellent bioactivity and long-term delivery of osteogenic drug. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2015;7(2):1140-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Huang CL, Fang W, Huang BR, Wang YH, Dong GC, Lee TM. Bioactive glass as a nanoporous drug delivery system for tecoplanin. *Appl Sci (Basel).* 2020;10(7):2595. [[Crossref](#)]
70. Xia W, Chang J, Lin J, Zhu J. The pH-controlled dual-drug release from mesoporous bioactive glass/polypeptide graft copolymer nanomicelle composites. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008;69(2):546-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Xu H, Ge YW, Lu JW, Ke QF, Liu ZQ, Zhu ZA, et al. Icarin loaded-hollow bioglass/chitosan therapeutic scaffolds promote osteogenic differentiation and bone regeneration. *Chem Eng J.* 2018;354:285-94. [[Crossref](#)]