
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

NANOSELÜLOZ KATKILI ALJİNAT AEROJEL SENTEZİ VE DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL İLE KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI

Cem TAŞDEMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KASIM 2024

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım 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, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Cem TAŞDEMİR

22/11/2024

NANOSELÜLOZ KATKILI ALJİNAT AEROJEL SENTEZİ VE DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL İLE KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI

(Yüksek Lisans Tezi)

Cem TAŞDEMİR

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Kasım 2024

ÖZET

Aerojeller uzun yıllardır izolasyon, enerji depolama, kimya sanayi ve optik teknolojisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda ise araştırmacılar biyomedikal uygulamalarda (Doku mühendisliği, Yara örtüsü, İlaç taşıyıcı ve Biyomoleküllerin İmmobilizasyonu) kullanılabilirliklerine dair birçok çalışma yürütmektedirler. İlaç taşıyıcı araç olarak aerojeller yüksek yüzey alanı, iyi dağılmış açık gözenekler ve sağlam bir yapı sunarlar. Ayrıca fiziksel özelliklerinin ve yüzey kimyalarının değiştirilebilir olması diğer avantajlarındandır. İlk ilaç taşıyıcı aerojeller silika bazlı malzemelerden sentezlenmiştir. Ancak bu inorganik yapılar biyobozunur değildir. Bu nedenle araştırmacıların ilgisi hem biyouyumlu hem de biyobozunur olan organik kökenli polisakkarit malzemelere dönmüştür. İlaç taşıyıcı araçlar olarak polisakkarit bazlı aerojeller, kontrollü ilaç salımı gerçekleştirerek ani ve hızlı ilaç salımlarının neden olduğu olumsuz etkileri en aza indirirler. Ayrıca ilacın biyoyararlılığını artırırlar. Biyobozunur aerojel sentezinin amaçlandığı bu tez çalışmasında aljinat (AL) ve nanoselüloz (NC) bazlı hidrojel boncuklar damlatma yöntemiyle sentezlenmiş, ardından süperkritik karbondioksit ($ScCO_2$), dondurarak ve oda koşullarında kurutma yöntemleri ile aerojellere dönüştürülmüştür. $ScCO_2$ kurutulan hidrojellerin çapı ortalama %33 daralırken, dondurarak ve oda koşullarında kurutulanların aerojellerin ortalama %60 daralmıştır. Kurutulan aerojellere çözücü buharlaştırma (ÇB) ve emdirme yöntemleri (E) ile model ilaç olarak deksketoprofen trometamol (DT) yüklenmiştir. Sırasıyla en yüksek ilaç yükleme ve enkapsülasyon verimliliği yüzdelerine %23,70 ve %62,44 emdirme yöntemiyle AL-NC hibrit aerojellerde ulaşılmıştır. Daha sonra mide ortamının simüle edildiği HCI (pH=1,2) ve bağırsak ortamının simüle edildiği PBS (pH=6,8) ortamlarında ilaç salım deneyleri gerçekleştirilmiştir. En yüksek ilaç salımları $ScCO_2$ kurutulmuş emdirme yöntemiyle ilaç yüklenmiş AL aerojellerde görülmüştür.

Bilim Kodu : 91213

Anahtar Kelimeler : Aerojel, Aljinat, Nanoselüloz, Kontrollü ilaç salımı

Sayfa Adedi : 71

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Levent NURALIN

SYNTHESIS OF NANOCELLULOSE DOPED ALGINATE AEROGEL AND CONTROLLED DRUG DELIVERY WITH DEXKETOPROFEN TROMETAMOL

(M. Sc. Thesis)

Cem TAŞDEMİR

GAZİ UNIVERSİTY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

November 2024

ABSTRACT

Aerogels have been used in insulation, energy storage, chemical industry, and optical technology for many years. In recent years, researchers have conducted many studies on their usability in biomedical applications (Tissue engineering, Wound dressing, Drug carrier, and Immobilisation of Biomolecules). Aerogels as drug delivery vehicles offer high surface area, well-dispersed open pores, and a robust structure. In addition, the fact that their physical properties and surface chemistry can be changed is one of their other advantages. The first drug carrier aerogels were synthesized from silica-based materials. However, these inorganic structures are not biodegradable. Therefore, researchers have turned their interest to polysaccharide materials of organic origin, which are both biocompatible and biodegradable. Polysaccharide-based aerogels as drug delivery vehicles minimize the adverse effects caused by sudden and rapid drug releases by performing controlled drug releases. They also increase the bioavailability of the drug. In this thesis, alginate (AL) and nanocellulose (NC) based hydrogel beads were synthesized by dropping metod and then converted into aerogels by supercritical carbon dioxide ($ScCO_2$), freeze, and room drying metods. The diameter of the hydrogels dried in $ScCO_2$ decreased by 33% on average, while the diameter of the aerogels dried in freeze and room conditions decreased by 60% on average. The dried aerogels were loaded with dexketoprofen trometamol (DT) as a model drug by solvent evaporation (ÇB) and impregnation metods (E). The highest drug loading and encapsulation efficiency percentages were achieved in AL-NC hybrid aerogels with 23.70% and 62.44% impregnation metods, respectively. Then, drug release experiments were carried out in HCl (pH=1.2), which simulates the stomach environment, and PBS (pH=6.8), which simulates the intestinal environment. The highest drug releases were observed in AL aerogels loaded with drugs by the $ScCO_2$ dried impregnation metod.

Science Code : 91213

Key Words : Aerogel, Alginate, Nanocellulose, Controlled drug delivery

Page Number : 71

Supervisor : Asst. Prof. Dr. Levent NURALIN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans sürecim boyunca benden hiçbir bilgi ve tecrübesini esirgemeyen, daima hoşgörülü ve nazik bir üslup ile yol gösteren ve kişisel olarakta tanıdığımdan bu yana kendimi çok şanslı hissetiğim Danışman Hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Levent NURALIN'a içtenlik ve minnetle teşekkür ediyorum.

Ayrıca tüm deneysel çalışma sürecimde gerek laboratuvar imkanlarını gerekse bilgilerini paylaşmada daima destek ve hoşgörülü olan Sayın Prof. Metin GÜRÜ'ye, Sayın Doç. Dr. Müjgan OKUR'a ve Sayın Prof. Dr. Fatih AKKURT'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Son olarak bilgi ve becerileri ile destek olan Arş. Gör. Nida AYVALI'ya, Kenan UYGUN'a ve Mohamad Samer KANSOU'ya çok teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT v

TEŞEKKÜR vi

İÇİNDEKİLER vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ x

ŞEKİLLERİN LİSTESİ xi

RESİMLERİN LİSTESİ xii

SİMGELER VE KISALTMALAR xiii

1. GİRİŞ 1

2. GÖZENEKLİ MALZEMELER 3

3. AEROJELLER 5

3.1. Aljinat 6

3.2. Nanoselüloz 7

3.3. Organik - Organik Kompozit Aerojeller 10

4. AEROJELLERİN ÜRETİM VE KURUTMA YÖNTEMLERİ 11

4.1. Aerojel Üretim Yöntemleri 11

4.1.1. Sol-Jel Yöntemi 11

4.1.2. Damlatma Yöntemi 11

4.1.3. Emülsifikasyon Yöntemi 12

4.2. Aerojel Kurutma Yöntemleri 12

4.2.1. Süperkritik kurutma 13

4.2.2. Dondurarak kurutma 13

Sayfa

4.2.3. Oda koşullarında kurutma 14

5. AEROJELLERE İLAÇ YÜKLEMESİ VE SALIMI 15

5.1. Aerojellere İlaç Yükleme Yöntemleri 15

5.2. Aerojellerden İlaç Salım Mekanizmaları 16

5.3. Aerojellerden İlaç Salım Hızları 18

5.4. Aerojellerden İlaç Salım Hızlarını Etkileyen Faktörler 19

5.4.1. Aerojelin doğası 20

5.4.2. Aerojelin fiziksel özellikleri 20

5.4.3. İlacın doğası 21

5.4.4. Model ilaç olarak DT 21

6. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI 23

7. DENEYSEL ÇALIŞMA 29

7.1. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar 29

7.2. Aljinat-Nanoselüloz Boncukların Üretimi 29

7.3. Aljinat-Nanoselüloz Alkojel Boncukların Kurutulması 33

7.3.1. Alkojellerin süperkritik kurutulması 33

7.3.2. Alkojellerin dondurarak kurutulması 34

7.3.3. Alkojellerin oda şartlarında kurutulması 35

7.4. Aljinat-Nanoselüloz Aerojel Boncuklara İlaç Yüklenmesi 35

7.5. Aljinat-Nanoselüloz Aerojel Boncuklardan İlaç Salımı 36

8. DENEYSEL BULGULAR VE DEĞERLENDİRME 39

8.1. Sentezlenen Aerojel Boncukların Özellikleri ve Karakterizasyonu 39

8.1.1. Aerojel boncukların FTIR sonuçları 40

8.1.2. Aerojel boncukların BET sonuçları 42

Sayfa

8.2. İlaç Yükleme Deney Sonuçları 42

8.2.1. Çözücü buharlıştırma (ÇB) yöntemi ile ilaç yükleme sonuçları 43

8.2.2. Emdirme yöntemi (E) ile ilaç yükleme sonuçları 44

8.3. ÇB ve E Yöntemlerinin Karşılaştırılması 46

8.4. İlaç Salım Deney Sonuçları..... 46

8.4.1. pH=1,2 ortamında ilaç salım deney sonuçları 46

8.4.2. pH=6,8 ortamında ilaç salım deney sonuçları 49

9. SONUÇLAR VE ÖNERİLER..... 53

KAYNAKLAR 59

ÖZGEÇMİŞ 71

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 3.1. Nanoselüloz tipleri ve özellikleri 9

Çizelge 8.1. Aerojellerin (ÇB) ilaç yükleme yüzdeleri ve enkapsülasyon verimleri..... 43

Çizelge 8.2. Aerojellerin (E) ilaç yükleme yüzdeleri ve enkapsülasyon verimleri 45

Çizelge 8.3. pH=1,2 ortamında ilaç salımı yapılan aerojellerin absorbans değerleri 47

Çizelge 8.4. pH=1,2 ortamında ilaç salımı yapılan aerojellerin ilaç salım miktarları ... 48

Çizelge 8.5. pH=6,8 ortamında ilaç salımı yapılan aerojellerin absorbans değerleri 50

Çizelge 8.6. pH=6,8 ortamında ilaç salımı yapılan aerojellerin ilaç salım miktarları ... 51

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 2.1. Gözenekli malzemelerin gözeneklerinin sınıflandırılması 3

Şekil 3.1. Aerojellerin SEM görüntüleri; (a) Silika, (b) Aljinat, (c) Nişasta..... 5

Şekil 3.2. Aerojellerin sınıflandırılması 6

Şekil 3.3. Sodyum aljinatın moleküler yapısı..... 7

Şekil 3.4. Bitki hücre duvarında selülozun yapısı..... 8

Şekil 4.1. Sol-jel yöntemiyle alkojel sentez adımları..... 11

Şekil 4.2. Manuel ve şırınga pompası ile aerojel küreciklerin damlatılması..... 12

Şekil 4.3. Üçlü nokta ve kritik noktanın gösterildiği sıcaklık-basınç faz diyagramı..... 13

Şekil 4.4. Dondurarak kurutma prosesinin adımları 14

Şekil 5.1. Aerojellere ilaç yükleme stratejileri 15

Şekil 5.2. Organik bazlı aerojellerden ilaçların salım mekanizmaları 17

Şekil 5.3. İlaç salım tipleri..... 18

Şekil 5.4. DT'nin kimyasal yapısı, (A) ketoprofen ve (B) trometamol 21

Şekil 8.1. Saf aljinat ve nanoselüloza ait FTIR grafikleri 41

Şekil 8.2. $ScCO_2$ kurutulmuş AL - NC aeorojel boncukların FTIR spekrometresi 42

Şekil 8.3. DT – Saf su kalibrasyon grafiği 43

Şekil 8.4. Aerojellerin ortalama ilaç yükleme (%) ve enkapsülasyon oranları (%)..... 46

Şekil 8.5. DT – HCI kalibrason grafiği 46

Şekil 8.6. pH=1,2 ortamında DT salımı yapan aerojellerin ilaç salım yüzdeleri..... 49

Şekil 8.7. DT – PBS kalibrason grafiği..... 50

Şekil 8.8. pH=6,8 ortamında DT salımı yapan aerojellerin ilaç salım yüzdeleri..... 52

Şekil 9.1. AL aerojellere ait deneysel sonuçlar 54

Şekil 9.2. AL-NC aerojellere ait deneysel sonuçlar..... 55

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim **Sayfa**

Resim 7.1. Aljinat çözeltisinin heterojen hali (a), homojen hali (b) 30

Resim 7.2. $CaCI_2$'nin distile suda çözünmesi 31

Resim 7.3. Şırıngaya çekilmiş polimer çözeltisinin degaz edilmesi 32

Resim 7.4. Degaz edilmiş polimer çözeltisinin $CaCI_2$ çözeltisine damlatılması 32

Resim 7.5. Aljinat bazlı alkojeller 33

Resim 7.6. Süperkritik kurutma ekipmanları(a), alkojellerin yerleştirildiği reaktör(b) .. 34

Resim 7.7. Dondurarak kurutma cihazı 35

Resim 7.8. Kurutulmuş aerojellere DT yüklenmesi 36

Resim 7.9. DT salım deneyleri 37

Resim 8.1. AL-NC aerojel boncukların kurutma öncesi ve sonrası ortalama çapları 39

Resim 8.2. FTIR spektrometresi 40

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu tez içeriğinde kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	**Açıklamalar**
AL	Aljinat
AL-ÇB	Çözücü Buharlaştırma Yöntemiyle İlaç Yükleme
AL-E	Emdirme Yöntemiyle İlaç Yükleme
BET	Brunauer-Emmett-Teller
BNC	Bakteriyel Nanoselüloz
ÇB	Çözücü Buharlaştırma Yöntemi
E	Emdirme Yöntemi
DT	Deksketoprofen trometamol
NC	Nanoselüloz
NCC	Nanokristalin Selüloz
NFC	Nanofibrillenmiş Selüloz
PBS	Fosfat Tampon Çözeltisi
$ScCO_2$	Süperkritik Karbondioksit
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
TEOS	Tetraetilortosilikat

1. GİRİŞ

Aerojel malzemelerin tam bir tanımı için bilimsel literatürde henüz bir fikir birliği oluşmamıştır. Ancak temel özelliklerinden yola çıkıldığında, yüksek yüzey alanı, yüksek porozitesi ve iyi mekanik dayanımının yanında çok düşük yoğunluk ve çok düşük termal iletkenlik özelliklerine sahip malzeme sınıfı olarak tanımlanır [1, 2]. Bu eşsiz fiziksel ve kimyasal özellikleri sayesinde aerojeller biyomedikal uygulamalar, ısı yalıtımı, enerji depolama, atıksu arıtımı, kataliz ve kimyasal sensörler dahil olmak üzere çok geniş bir yelpazede endüstriyel kullanıma sunulmuştur [3].

Aerojeller inorganik veya organik kökenli olabilir. İnorganikler genellikle silika tabanlı iken, organikler polisakkarit veya karbon bazlıdır [4, 5]. Son yıllarda her iki malzemenin özelliklerinden yararlanabilmek amacıyla kompozit aerojellere ilgi oldukça artmıştır. Silika bazlı aerojellerin yüksek yüzey alanı ve porozitesi, organik bazlı aerojellerin ise biyobozunur olması en önemli avantajlarıdır [6].

Aerojeller temel olarak birbirini takip eden jelleşme ve kurutma adımları ile üretilirler. Jelleşme için en çok sol-jel, emülsifikasyon veya iyonik jelleşme yöntemleri uygulanır. Elde edilen hidrojelin kurutulması için ise süperkritik kurutma, dondurarak kurutma veya etüvde kurutma işlemleri uygulanabilir. En çok tercih edilen yöntem ise hidrojelin yüksek yüzey alanı ve porozitesinin ciddi oranda korunduğu süperkritik kurutmadır [4, 7]. Örneğin Del Gaudio ve ark. yürüttükleri bir çalışmada farklı yöntemler ile hidrojelleri kurutmuşlardır. Süperkritik kurutma uygulanan hidrojellerin ortalama yarıçapı %22 oranında azalırken, etüvde kurutulan hidrojellerin ortalama yarıçapı %53 oranında küçülmüştür [8]. Kurutma sonrası oluşan aerojellerin çapının ve porozitesinin azalması ilaç alma kapasitesinin de doğrudan azalmasına neden olmaktadır.

Aerojeller sentezlenirken veya kurutulduktan sonra ilaçlar yüklenebilir. Ancak uygulanan yükleme stratejisi ilacın aerojele adsorpsiyonunu etkiler. Bu nedenle ilacın, taşıyıcı ajanın ve kullanılacak kimyasalların özelliklerine göre bir strateji geliştirilmelidir [9, 10]. Örneğin Zeynep Ülker ve Can Erkey yürütükleri bir çalışmada henüz jelleşme aşamasında ilaç yüklemesinin reaksiyon başlatıcı kimyasallar ile istenmeyen reaksiyonlara neden olabileceğini, buna karşın süperkritik yüklemeyle model ilaçların aerojel porlarına çok daha

sağlam yerleşeceğini göstermişlerdir. Ancak bu noktada yükleme yapılacak aerojelin mekanik özelliklerinin yüksek basınç ve sıcaklık şartlarında zarar görmemesine dikkat edilmelidir [10].

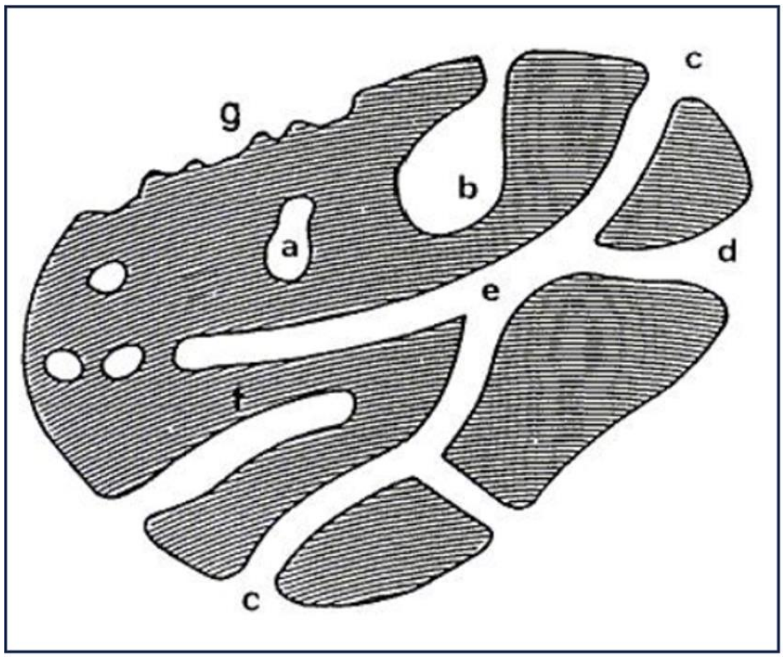
Geleneksel ilaç taşıyıcı ajanlar (tabletler, kapsüller ve şuruplar) nispeten düşük biyoyaranım ve dalgalı bir ilaç salım profili sergiler. Bu dalgalı dozaj nedeniyle terapötik pencerenin alt ve üst sınır değerleri aşılabilir. Bu durumdan kaynaklı ilacın hem etkisi azalır hem de toksisiteye sebep olur. Terapötik etkiyi arttırmak için ilacın belli bir miktarda emilim ortamında bulunması gerekir. Bu problemlerin çözümü için araştırmacılar, kontrollü ilaç salımı yapan yeni malzemelerin araştırılmasına ve sentezlenmesine yönelmiştir [11, 12]. Uzun yıllardır tablet ve kapsüllerde yardımcı malzeme olarak kullanılan polimerler araştırmacıların kontrollü salım için ilgisini çekmiştir. Çok düşük yoğunlukları, üç boyutlu yapıları ve farklı yapıdaki polimerlerin bir araya gelerek oluşturdukları kompozitlerin iyi mekanik dayanımı, ilaç taşıyı ajanlarda en fazla ihtiyaç duyulan özelliklerdir. Bir diğer yandan, sudaki çözünürlüklerinin (hidrofilik-hidrofobik yapıları) kolaylık değiştirilebilmesi ve yüzey yapılarının farklı kimyasallar ile işlevleştirilebilmesi, kontrollü ilaç salımınında kullanılabilirliklerinin önünü açmıştır [11, 13].

Bu tez kapsamında, kütlece değişen oranlarda aljinat ve nanoselüloz polisakkaritleri kullanılarak damlatma yöntemiyle hidrojel boncuklar sentezlenmiştir. Daha sonra bu hidrojel boncuklar $ScCO_2$, dondurarak ve oda koşullarında kurutma yöntemleriyle aerojellere dönüştürülmüştür. Model ilaç olarak bir ağrı kesici etken maddesi olan DT çözücü buharlaştırma ve emdirme yöntemleri ile aerojel boncuklara yüklenmiştir. Daha sonra ilacın yükleme yüzdesi ve enkapsülasyonu verimliliği belirlenmiştir. İlaç yüklenen ve bir gün kurumaya bırakılan aerojel boncukların ilaç salım deneyleri mide ortamının simüle edildiği HCI (pH=1,2) ve bağırsak ortamının simüle edildiği PBS (pH=6,8) çözeltilerinde gerçekleştirilmiştir.

2. GÖZENEKLİ MALZEMELER

Gözenekli malzemeler karakteristik olarak çok düşük yoğunluk (<100 mg/cm^3), yüksek gözeneklilik (>%50) ve bunun verdiği avantajla yüksek yüzey alanlarına sahiptirler. Bu gözenekler nanometreden mikrometreye kadar değişen çaplarda ölçeklendirilir [14]. Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği'nin (IUPAC) gözenek boyut sınıflandırmasına göre, gözenek boyutu 2 nm'den küçük olanlar mikro gözenekli (0,7-2 arası ultramikro gözenek), 2-50 nm arası gözenek boyutuna sahip olanlar mezo gözenekli ve 50 nm'den büyük olanlar ise makro gözenekli malzemeler olarak adlandırılır [15].

Gözenekli malzemeler ayrıca dış ortama erişebilirliklerine göre de sınıflandırılır (Şekil 2.1.). Dış ortamdan erişilebilir olan gözeneklere açık gözenekler denir ((b), (c), (d), (e) ve (f)). Bunlarından bazıları kapalı uçlu veya torbalı olarak adlandırılır ve dış ortama açılan tek bir ağızları vardır ((b) ve (f)). Bu tip gözenekler ortamdaki moleküller ve iyonlar ile etkileşime girebilir. Gözenekli katıların bazı durumlarda dış kabukları çöker ve çevresiyle etkileşimi mümkün olmayan kapalı gözeneklere dönüşürler ((a)) [15].



Şekil 2.1. Gözenekli malzemelerin gözeneklerinin sınıflandırılması [15]

Hafif gözenekli malzemelerin köpük, sünger ve aerojeller olmak üzere üç ana türü vardır. Köpük, gazların sıvılar veya hidrojeller içinde homojen dağılmasıyla oluşan makro gözeneklere sahip olan bir yapıdır. Açık ve kapalı gözeneklere sahip olabilir [16].

Sünger, elastik özelliğe sahip bir polimerdir. Makro boyutlarda açık gözenekleri vardır. Bu sayede su ve diğer moleküller ile kolayca etkileşime girebilir [17, 18].

Aerojeller ise inorganik veya organik bazlı polimer zincilerinin bir araya gelmesiyle oluşan, açık ve nanometre ölçekli porlara sahip olan bir malzemedir. Aerojelin oluşum aşamasında ıslak jel kurur ve yapıdaki sıvının yerini gaz alır. Bu sayede açık gözenekli ve gözenekleri arasında bağlantı olan üç boyutlu (3-D) bir yapı oluşur [19].

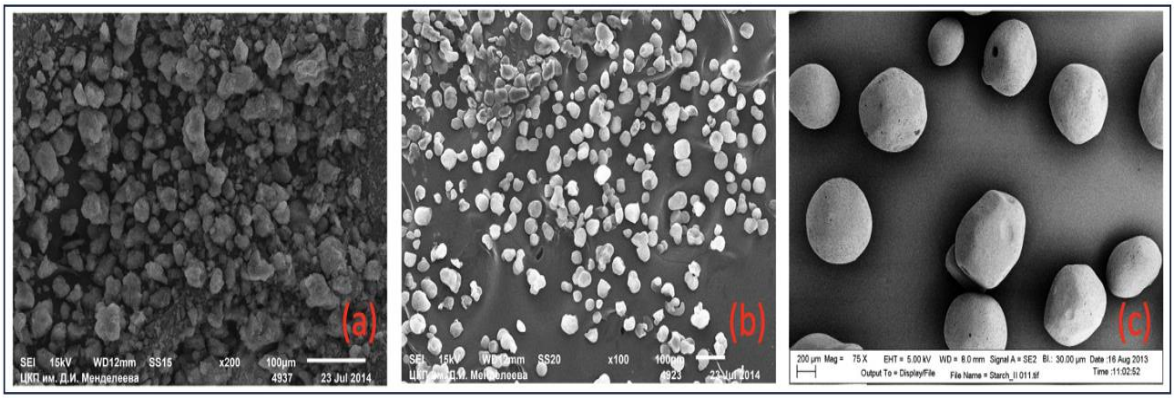
Gözenekli malzemelerin yukarıda bahsedilen benzersiz özellikleri onları ısı yalıtımı, ses yalıtımı, gürültü azaltma, adsorpsiyon, filtrasyon, enerji depolama, katalitik malzemeler (katalizörler ve katalitik taşıyıcılar) ve özellikle son yıllarda biyomedikal gibi birçok alanda kullanımının önünü açmıştır [20-24].

3. AEROJELLER

Aerojel terimi ilk kez Steven Kistler tarafından 1932 yılında kullanılmıştır [25]. Aerojel, çok sayıda mikro gözeneğe sahip katı bir malzemedir. Bu gözeneklerde dağılmış faz olarak gaz bulunur. Aerojel hacminin yaklaşık %95'ni bu dağılmış gaz fazı, %5'ni ise katı kısım oluşturur. Bu nedenle aerojelin yoğunluk (0.003-0.5 g/cm^3) ve termal iletkenlik (0.02 Wm^{-1} K^{-1}) değerleri havanınkine (0.001 g/cm^3, 0.0209 W m^{-1} K^{-1}) çok yakındır [26].

Aerojeller çok geniş yüzey alanının yanında açık ve sağlam gözeneklere sahiptir. Bu özellikler onu ilaç salımı için araştırmacılar tarafında incelenmeye değer kılmıştır. Ancak aerojellerin yüzey alanları ve por çapları birbirinden farklılık gösterir.

Şekil 3.1. de verilen silika, aljinat ve nişasta aerojellerin yüzey alanları sırasıyla, 567,62, 359,54 ve 217,00 m^{2}g^{-1} dir. Yine bunların gözenek çapları sırasasıyla 25,60, 30,50 ve 9,40 nm'dir [27].



Şekil 3.1. Aerojellerin SEM görüntüleri; (a) Silika, (b) Aljinat, (c) Nişasta [27]

İnorganik bazlı silika aerojeller yüksek yüzey alanları sunmalarına rağmen zayıf mekanik özellikleri gösterirler. Ayrıca biyolojik olarak doğada kendiliğinden parçalanamazlar. Bu nedenle özellikle biyomedikal uygulamalarda (ilaç salımı, yara örtüsü, biyomoleküllerin immobilizasyonu ve doku mühendisliği), gelişmiş mekanik özelliklere sahip, biyouyumlu ve biyobozunur olan organik aerojeller tercih edilir [28-31].

İlaç salımında araştırmacılar tarafından kullanılmış aerojellerin genel bir sınıflandırması şekil 3.2. de verilmiştir.



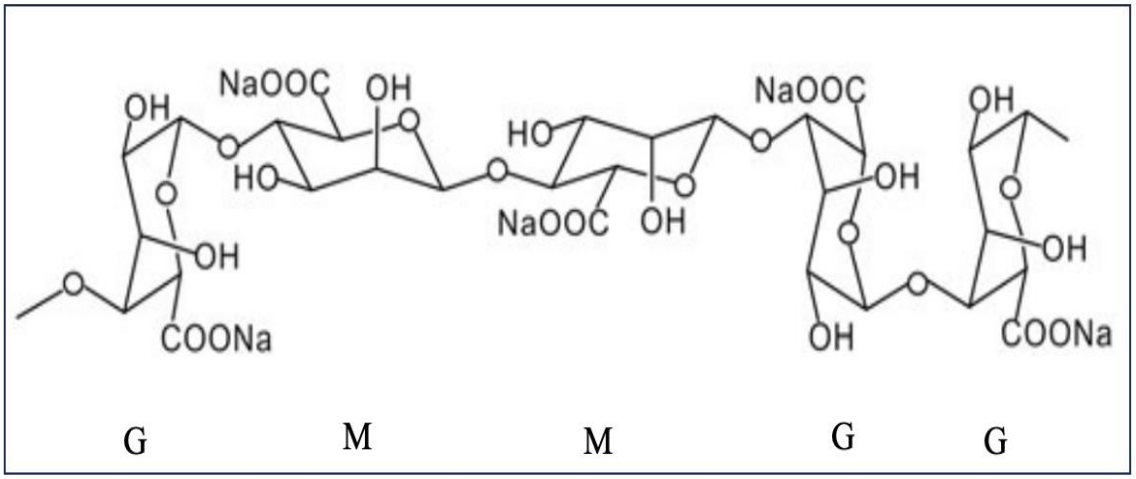
Şekil 3.2. Aerojellerin sınıflandırılması [32]

Üretilecek olan aerojelin fiziksel ve kimyasal özelliklerini aerojelin doğası ve sentez yönteminin koşulları belirler [33]. Bir aerojel genellikle sol-jel adı verilen teknikle üretilir [34]. Ancak son birkaç on yılda yeni üretim teknikleri geliştirilmiştir. Böylece inorganik bazlı (silika, alümina ve titanya), protein bazlı (ipek, jelatin, peynir altı suyu proteini) ve polisakkarit bazlı (aljinat, kitosan, selüloz, nişasta, pektin, karajenan) aerojeller üretilmiştir. Ayrıca son dönemlerde organik-inorganik ve organik-organik kompozit aerojeller de üretilmektedir [35, 36].

3.1. Aljinat

Ticari olarak satılan aljinat genellikle *Laminaria hyperborea, Laminaria digitata, Laminaria japonica, Ascophyllum nodosum* ve *Macrocystis pyrifera* gibi kahverengi alglerden (*Phaeophyceae*) NaOH gibi sulu alkali çözeltiler kullanılarak ektrakte edilir [37, 38]. Elde edilen özüte sırasıyla filtrasyon ve çöktürme (NaCI ve $CaCI_2$ eklenerek) adımları uygulanır ve ardından HCI ile muamele edilerek aljinik aside dönüştürülür. Aljinik aside uygulanan saflaştırma ve dönüştürme işlemleri ile suda çözünebilen ticari sodyum aljinat tozu elde edilir [39].

Aljinat, 1,4 α-L-guluronik asit (G) ve 1,4 β-D-mannuronik asit (M) kopolimerden oluşan doğal bir polisakkarittir. Molekül yapısındaki G ve M bloklarının karışık halde birbirlerini takip etmesiyle aljinat zincirleri oluşmaktadır (Şekil 3.3) [40].



Şekil 3.3. Sodyum aljinatın moleküler yapısı [41]

Aljinat kaynaklarının farklı oranlarda G-M içermesi ve değişen polimer zincir uzunlukları ticari olarak 200'den fazla aljinat üretiminin önünü açmıştır. Aljinat proton katalizli hidrolize uğrar. Bu hidroliz esnasında yüksek viskoziteli hidrojeller oluşur [41]. Yüksek oranda G içeren aljinatların hidrolizi esnasında daha sert hidrojeller oluşur. Ayrıca yüksek molekül ağırlığına sahip aljinatlar daha viskoz hidrojeller oluşturur [42].

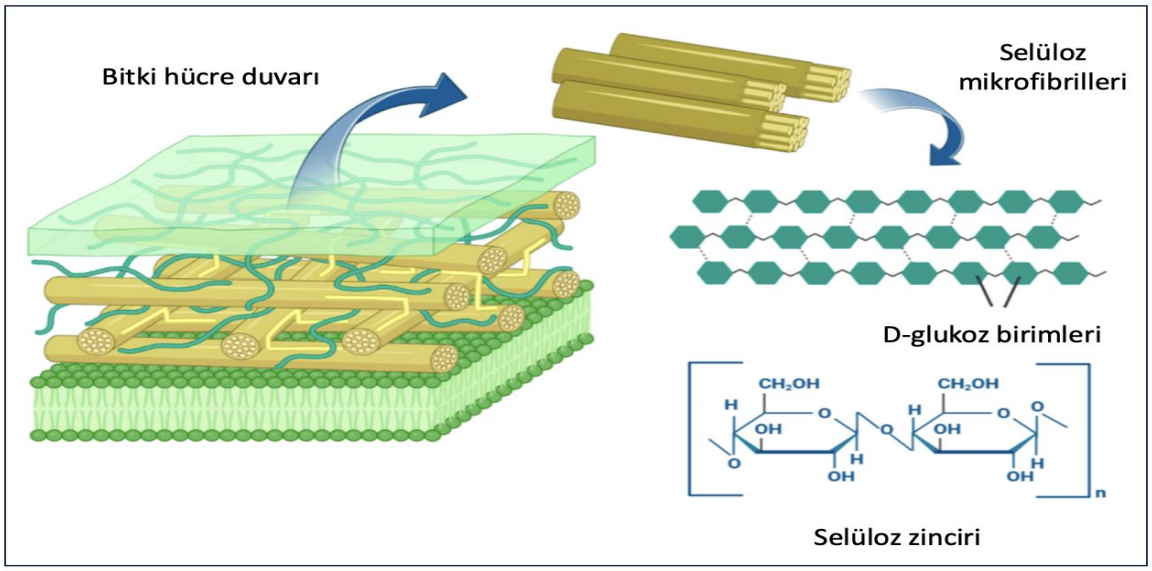
Bir diğer yandan pH'a bağlı olarak aljinatlar asidik ve iyonotropik jel oluşturabilir, bu onlara nötr makromoleküller ile karşılaştırıldığında ciddi polimerik özellikler kazandırır. İlaç taşıyıcı ajan olan polimerik sistemin ilaç salım mekanizmasını aktive eden şişme prensibi, aljinatın hidrasyonu ile oluşan jelin özelliklerine doğrudan bağlıdır [41]. Aljinat hem toksik değildir hem de biyouyumludur [43-45]. Bu özellikler onun biyomedikal alanda kullanımını mümkün kılmaktadır [46-51].

3.2. Nanoselüloz

Selüloz, birçok doğal kaynaktan yılda $1{,}5\times10^{12}$ ton oluşarak tüm polimerler arasında en bol bulunan polisakkarittir [52, 53]. Elde kaynakları çok çeşitli olmakla birlikte özellikle bitki ve ağaçların hücre duvarıdan, bazı bakteri ve alglerden ve ayrıca tunikatlardan selüloz

kazanımı mümkündür [53, 54]. Selülozun yapısında bulunan reaktif hidroksil grupları, selüloz yüzeyinin inorganik veya organik gruplar ile fonsiyonelleştirilerek yeni özellikler kazanmasına izin verir [55, 56]. Böylelikle atıksu arıtımı, kataliz, gıda, tarım ve biyomedikal gibi geniş bir kullanım alanı sağlanır [57-61].

Selüloz, β-1,4 glikozidik bağları ile D-glukoz birimlerinin bir araya gelmesi sonucu oluşan doğrusal bir homopolimerdir ve $(C_6H_{10}O_5)_n$ kimyasal formulüne sahiptir (Şekil 3.4.) [55, 62].



Şekil 3.4. Bitki hücre duvarında selülozun yapısı [63]

Selüloz zincirleri arasına kurulan hidrojen köprüleri ile selüloz mikrofibrilleri oluşturulur. Ayrıca bu fibriller üzerinde düzenli (kristal) ve düzensiz (amorf) bölgeler bulunur [64]. Kristal bölgeler mekanik mukavemet sağlarken amorf bölgeler yapıya esneklik özelliği kazandırır [65]. Selülozlardan ektrakte edilen 100 nm daha küçük çap ve birkaç micrometre boyundaki fibriller nanoselüloz olarak adlandırılır.

Nanoselüloz çok hafif olmasının yanında düşük yoğunluk (1,6 g/cm^3) ve çok iyi dayanıklılık özelliklerine sahiptir. 220 GPa elastik modülü ile kevlardan, 10 GPa çekme mukavemeti ile de paslanmaz çelikten oldukça üstündür [64, 65].

Ayrıca nanoselüloz, hem biyouyumludur hem de biyolojik olarak doğada kendiliğinden parçalanabilir [66].

Nanoselüloz, nanofibrillenmiş selüloz (NFC), nanokristalin selüloz (NCC) ve bakteriyel nanoselüloz (BNC) olmak üzere üç temel sınıftan oluşur. Bu sınıflar arasıdaki temel fark selülozun kaynağına ve ekstraksiyon yöntemine dayanmaktadır (Çizelge 3.1.) [64, 67].

Çizelge 3.1. Nanoselüloz tipleri ve özellikleri [68, 69]

Selüloz kaynağı	Ekstraksiyon yöntemi	Nanoselüloz tipi	Boyut özellikleri
Bitkiler (odun, pancar, pamuk, kenevir, keten vb.)	Mekanik İşlemler	NFC	Çap: 5–60 nm Uzunluk: Birkaç mikrometre
Bitkiler (odun, pamuk, kenevir, keten vb.)	Asidik İşlemler	NCC	Çap: 5–70 nm Uzunluk: 100–250 nm
Asetobakter, xylinum, pastöri vb.	Bakteriyel sentez	BNC	Çap: 20–100 nm Uzunluk: Birkaç mikrometre

NFC, mekanik işlemler ile elde edilen hem kristalin hem de amorf bölgelerin bulunduğu esnek ve karmaşık bir nanoselülozdur [70]. NFC'nin NCC'ye göre yüzey alanı daha geniştir ve böylece yüzeydeki hidroksil gruplarına ulaşmak daha kolaydır [67]. NCC ise asit hidrolizi ile elde edilir ve kristalin bölgeler korunurken amorf bölgeler hidrolize uğrar. Bu işlemden sonra yüksek kristaliniteye (%54-88) sahip nanoselülozlar elde edilir. İyi derecedeki kristalinitenin getirdiği yüksek mukavamet özelliğine sahip malzemelerdir [64, 70]. BNC, bazı bakteri türleri tarafından birkaç günden birkaç haftaya değişen sürelerde üretilir. Lignoselülozik biyokütleden elde edilmediği için her zaman saftır ve zorlu saflaştırma işlemleri gerektirmez. Diğer iki nanoselüloz ile aynı kimyasal bileşime sahiptir [71].

Nanoselülozların yüksek mekanik mukavemetleri, iyi termal özellikleri ve oldukça hafif olmaları nanokompozit malzeme üretimi için bu malzemeleri öne çıkarır. Polimer matrislerine dahil edilerek malzeminin dayanımını ciddi oranda arttırırlar [65, 66]. Ayrıca geniş yüzey alanları ve yüzeydeki hidroksil grupları malzemenin modifiye edilerek ek özellikler sunmasına izin verir [64, 70].

Son yıllarda biyomedikal uygulamalarda kullanım giderek artmıştır. Özellikle ilaç salımı, yumuşak doku implantasyonu ve kan damarı değişimi gibi alanlarda araştırmalar devam etmektedir [72, 73].

3.3. Organik - Organik Kompozit Aerojeller

Birçok çalışma, organik bazlı kompozit aerojellerin ilaç taşıyıcı ajan olarak fizikokimyasal özelliklerinin uygunluğunu ortaya koymuştur. Bu kompozit ajanlar organik aerojellerin orijinal özelliklerini taşımanın yanında ilaç taşıma kapasitesi ve salım performansı gibi ek fonksiyonel özellikler sunarlar. Kompozit aerojeller ayrıca ilacların biyoyaranımını arttırırlar [9]. Organik-organik kompozit aerojeller ilaç taşıyıcı ajanların çözünme ortamında hızla bozunarak ilacın çok hızlı ve kontrolsüz bir şekilde ortama salımını engeller [74, 75]. Organik kompozit aerojeller kaplama ve karıştırma yöntemleri ile üretilebilir. Kaplama yönteminde çekirdek ve kabuk olmak üzere farklı özelliklere sahip organik malzemeler kullanılır. Kaplamayla birlikte çekirdeğe yüklenmiş model ilacın salım süresi uzatılır. Karıştırma yönteminde ise çözelti haline getirilmiş organik malzemeler jelasyon kabında birleştirilir. Elde edilen aerojellerin yüksek hidrofilik özelliği çözünme ortamında hızlı ayrışmasını engeller ve ilaç salımı uzatılmış olunur [9].

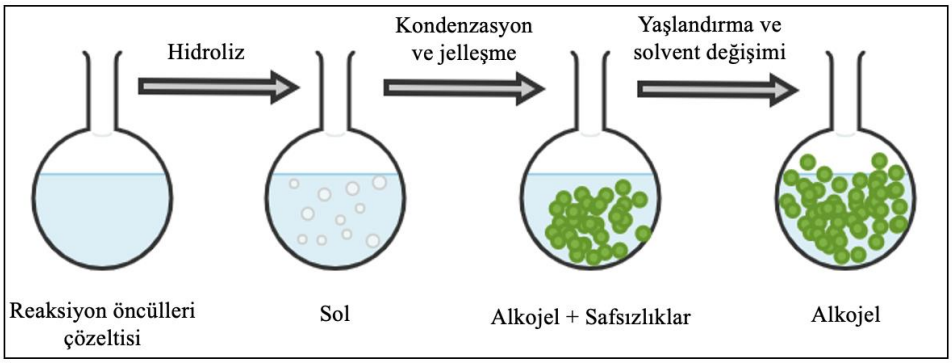
4. AEROJELLERİN ÜRETİM VE KURUTMA YÖNTEMLERİ

4.1. Aerojel Üretim Yöntemleri

Aerojel malzemelerin üretiminde araştırmacılar tarafından son yıllarda yeni yöntemler geliştirilmiş olsa da en yaygın ve uygulanması kolay üç yöntem aşağıda verilmiştir.

4.1.1. Sol-jel yöntemi

Sol-jel yöntemi, alkojellerin üretiminde kullanılan en yaygın yöntemdir [76-78]. Bu yöntemde sıvı 'sol' fazdan, katı 'jel' fazına geçiş üç adımda gerçekleşir. Bu adımlar sırasıyla hidroliz, jelleşme, yaşlandırmadır (Şekil 4.1.) [79-81].



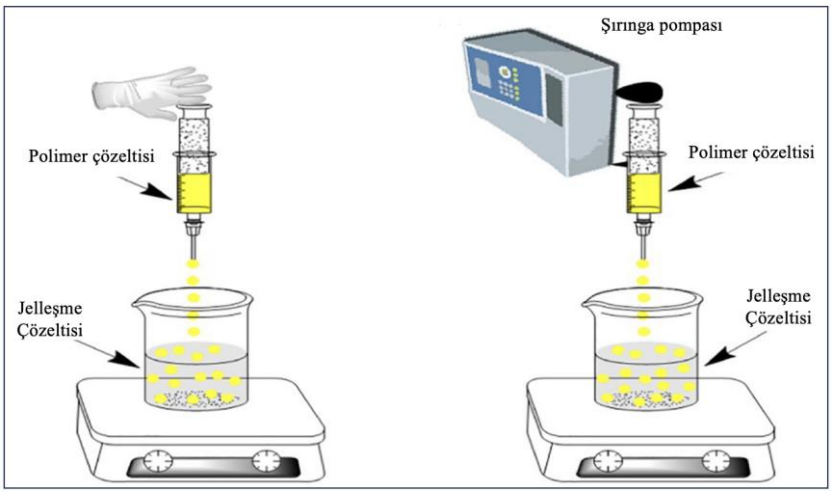
Şekil 4.1. Sol-jel yöntemiyle alkojel sentez adımları [36]

Alkojellerin sentezlenmesi için reaksiyon öncüllerine ihtiyaç vardır. Kullanılan kimyasal öncüller sentezlenecek hidrojelin hidrofobik ya da hidrofilik matrisini belirler [81]. Hidroliz ve kondenzasyon reaksiyonları jelleşmeyi başlatır. Jelleşme esnasında oluşan çapraz bağlanmalar üç boyutlu gözeneklerin oluşumunu sağlar. Bu adımda ayrıca oluşan gözeneklerin yapısal iskelet ve mukavemet güçlendirilir [81-83].

4.1.2. Damlatma yöntemi

Son yıllarda mikrometreden santimetreye kadar değişen çaplarda alkojel boncukların üretimi damlatma yöntemi ile yapılmaktadır. Bu üretim metodunda polimer çözeltisi bir şırınga veya nozül aracılığıyla jelleşme başlatıcı ve çapraz bağlayıcı ajan olan kalsiyum klorür ($CaCI_2$)

çözeltisine damlatılır [84]. Damlatma işlemi manuel veya bir şırınga pompası aracılığıyla gerçekleştirilebilir (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Manuel ve şırınga pompası ile aerojel küreciklerin damlatılması [85]

Oluşan boncukların çapları, kullanılan şırınganın ağız çapına, koagülasyon sıvısı ($CaCI_2$) ile arasındaki mesafeye, püskürtme hızına ve polimer çözeltisinin viskozitesine bağlıdır. Bu yöntemle minimum 250-500 μm çapına sahip hidrojel boncuklar üretilebilmektedir [86, 87].

4.1.3. Emülsifikasyon yöntemi

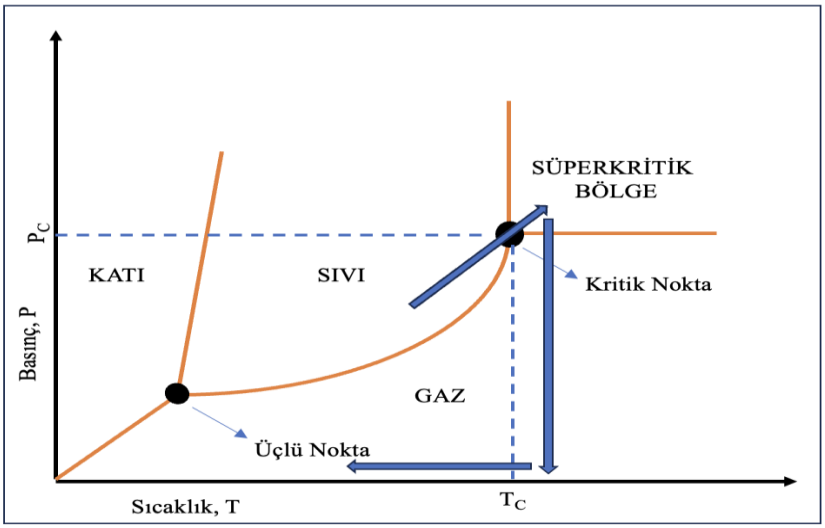
Bu yöntemde birbirine karışmayan iki sıvıda, birinci sıvı sürekli fazı (su-yağ) damlacıklar halinde dağılan ikinci sıvı (polimer çözeltisi) sürekli fazı oluşturur [88, 89]. Oluşan boncukların boyutları jelleşme kabındaki karıştırma hızına, sıcaklığa ve su-yağ oranına göre değişir [90, 91]. Bu yöntemle 1-1500 μm parçacık boyutuna sahip boncuklar elde etmek mümkündür. Damlatma yöntemine göre özel bir cihaz kullanmadan daha küçük boyutlara sahip küreler elde etmek mümkündür [85].

4.2. Aerojel Kurutma Yöntemleri

Yukarıda değinilen yöntemler ile üretilen alkojellerin kurutularak aerojellere dönüşmesi için süperkritik, dondurarak veya oda koşullarında kurutma metodları uygulanabilir.

4.2.1. Süperkritik kurutma

Süperkritik kurutma, alkojelin gözeneklerinde yer alan sıvının kapiler gerilimlerden arınmış koşullar altında çıkarılarak, jelin gözenekli yapısını çökertmeden, sıvı bileşenini porozif malzemeden ayırma işlemidir. Bu kurutma yönteminden önce malzemenin gözeneklerinde yer alan sıvı çözücü değiştirme işlemiyle alkol ile yer değiştirilir [92]. Çözücünün (etanol, aseton vb.) kritik sıcaklık ve basınç koşullarının üzerinde alkojelden uzaklaştırılması Şekil 4.3.'te verilmiştir.



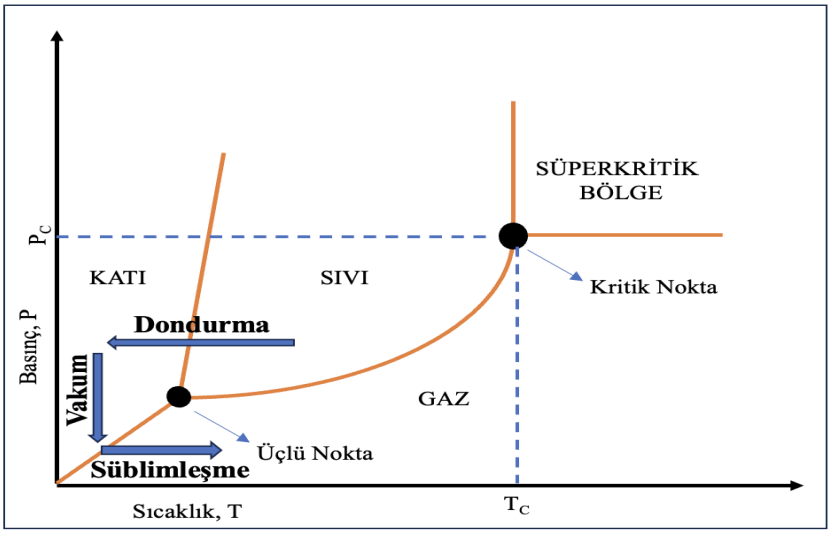
Şekil 4.3. Üçlü nokta ve kritik noktanın gösterildiği sıcaklık-basınç faz diyagramı [92]

Bu yöntemle kurutmada kritik sıcaklık ve basıncın üzerinde tek bir faz mevcuttur. Kurutma esnasından aerojelin gözeneklerinde sıvı–gaz arayüzeyi ve kapilar kuvvetler oluşmaz. Böylece sıvı malzemenin gözeneklerine zarar vermeden uzaklaştırılabilir [93, 94]. Bir hidrojeli doğrudan süperkritik cihazda kurutmak için 373°C ve 220 bar üzerinde çok sert çalışma koşulları gereklidir [95]. Çözücü değişimi etanol ile yapılmış bir alkojel için süperkritik kurutma koşulları 35-65°C ve 80-120 bar çalışma aralığında seçilmelidir [92].

4.2.2. Dondurarak kurutma

Dondurarak kurutma, hidrojellerden gözenek sıvısını çıkarmak için uygulanan diğer bir yöntemdir. Bu proseste, öncelikle gözenek sıvısı dondurulur ve ardından süblimleştirilerek jelin katı iskeleti ve gözeneklilik büyük ölçüde zarar görmeden malzemeden uzaklaştırılır.

Dondurarak kurutmada, süperkritik kurutmaya benzer olarak alkojelin gözenekli yapısını bozacak kapiler gerilimlere neden olan sıvı-buhar arayüzeyi oluşmadan gözenek sıvısı çıkarılabilir. Bu proses üç temel adımdan oluşur (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. Dondurarak kurutma prosesinin adımları [92]

Birinci adımda, aerojel malzemenin sıcaklığı düşürülür, böylece gözeneklerdeki sıvı katıya dönüşür. İkinci adımda, basınç gözenek sıvısının üçlü nokta basıncının altına düşürülür. Üçüncü adımda ise süblimasyonu başlatmak için prosese radyasyon veya ısıtılmış raflar aracılığıyla ısı verilir. Gözeneklerde yer alan çözücünün yığın fazı süblimleştikten sonra alkojelin katı iskeletine adsorbe olmuş kısmını çıkarmak için genellikle ikinci bir kurutma aşamasına ihtiyaç duyulur [96].

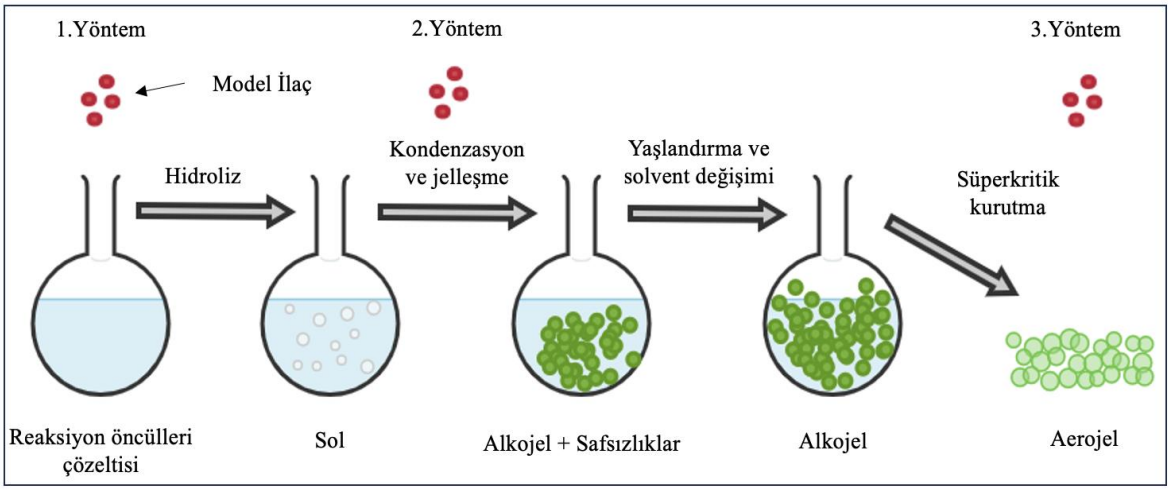
4.2.3. Oda koşullarında kurutma

Alkojellerin herhangi bir cihaza ihtiyaç duyulmadan atmosferik şartlarda kurutulmasıdır. Alkojellerin yapısındaki çözücüyü buharlaşma yoluyla kaybetmesi ve sabit tartıma gelmesi beklenir. Bu yöntemde çözücü uzaklaşırken sıvı-buhar arayüzeyi oluşacağı için malzeme ve gözenek yapısında bozulmalar görülür [97].

5. AEROJELLERE İLAÇ YÜKLEMESİ VE SALIMI

5.1. Aerojellere İlaç Yükleme Yöntemleri

Aerojellere ilaç yüklemesi yapılırken araştırmacılar genellikle 3 farklı yöntemi tercih etmektedir [36, 82, 98].



Şekil 5.1. Aerojellere ilaç yükleme stratejileri [36]

Model ilaç, ilaç taşıyıcı ajana ilk olarak 1. yöntemde gösterildiği gibi jelleşme adımından önce eklenebilir. Basit ve esnek bir yoldur. Bu yöntemle sol içinde çözünen ilaç moleküllerinin jelleşme sonrası jel ağına yerleşmesi beklenir [36, 82]. Böylece kurutma sonrası ilaç yüklü aerojeller elde edilir [82]. Ancak bu yöntemin önemli bir dezavantajı bazı ilaçların sol içinde bulunan başlatıcılar ile reaksiyona girme olasılığıdır [98].

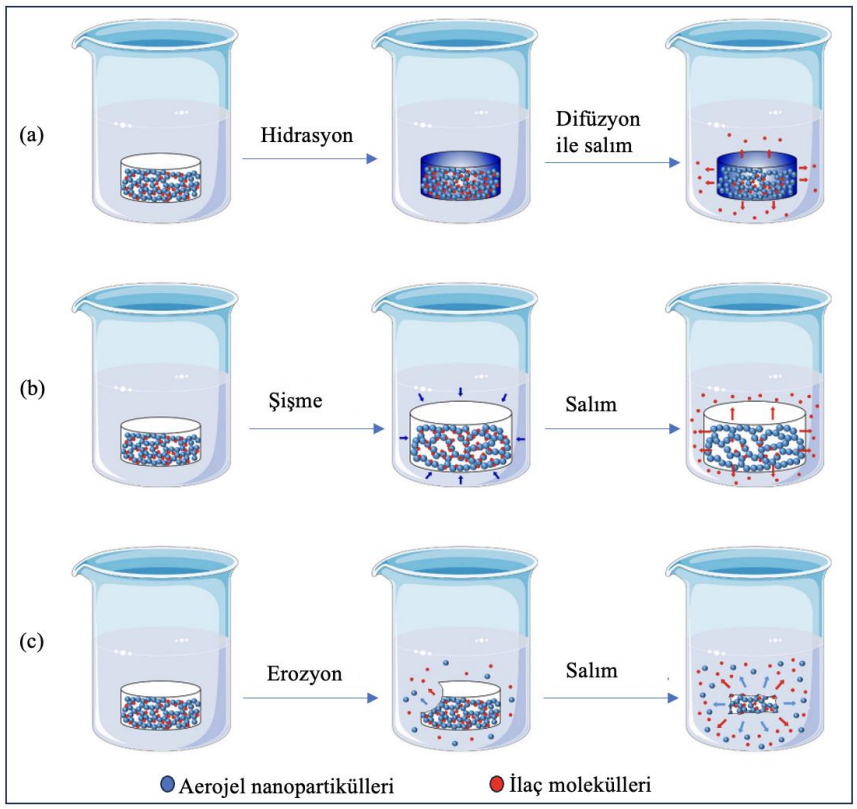
Bir diğer ilaç yükleme stratejisi (2. yöntem) solvent değişimi esnasında yükleme yapılmasıdır. Bu yöntemde ilaç molekülleri hidrojelin kanallarına diffuze olurlar. Ancak difüzyon işlemi zaman alıcı ve yetersiz olabilir. Sonuç olarak yüklenen ilacın aerojelin dış bölgelerinden iç bölgelerine doğru bir kontsantrasyon farkı oluşur. Bu metodun başarısı ilacın, solvent değişimi sırasında çözünmesine ve aerojelin kurutulması sırasında bir çözücü gibi davranan süperkritik karbondioksit ile çözünmemesine dayanır [36, 99]. Ulker Z. ve Erkey C. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada silika aerojel üzerine bu aşamada parasetemol yüklemesi yapılmıştır. Böylelikle ilaç yüklü jel $ScCO_2$ kurutmaya tabi tutultuğunda sadece çözücüyü gözeneklerden uzaklaştırmakla kalmadığı, aynı zamanda

ilacın aerojel gözeneklerine kristalin bir halde yerleşmesini sağlayan bir anti çözücü gibi görev yaptığı belirtilmiştir. Ayrıca bu yöntem yüksek miktarda ilaç yüklemesine olanak sağlar. Bir diğer avantajı ise kurutma ve yükleme aşamalarını tek adıma düşürerek zaman ve maliyet tasarrufu sağlamasıdır [99].

Aerojellere ilaç yüklenmesinde uygulanan son strateji (3. yöntem) alkojel kurutularak aerojele dönüştükten sonra yapılan yüklemedir. Aerojeller ilaç yüklemesi bu noktada süperkritik adsorpsiyon, emdirme veya çözücü buharlaştırma yöntemlerinden herhangi biriyle yapılabilir. Süperkritik adsorpsiyon yöntemi ilaç yüklendikten sonra organik kalıntı içermemesi nedeniyle avantajlıdır ancak yüksek basınçta uzun süreler (180-200 bar, 24-72 saat) cihazı çalıştırmak gerekir [27, 100]. Emdirme ve çözücü buharlaştırma yönteminde ise kurumuş jelle ilaç çözeltisi muamele edilir (12-24 saat) ve daha sonra organik çözücü vakum ya da ısıtma ile uzaklaştırılır [101, 102]. Ancak aerojelin yapısal ve yüzey özellikleri ilacın yükleme kapasitesini etkilemektedir. Örneğin silika aerojellerin yüzeyi hidrofiliktir ve ilaç çözeltisi ile işlem gördüğünde hızla çöker. Bu yöntemde iyi bir yükleme için model ilacın suda az çözünür, CO_2 'de çözünür ve aerojelin yüzeyine affinitesi gereklidir [76, 103].

5.2. Aerojellerden İlaç Salım Mekanizmaları

Polimerik ajanlardan ilaç salım mekanizmasının anlaşılması amacıyla 1964 yılında Folkman ve Long [104] tarafından yapılan çalışmadan bu yana önemli ve kapsamlı ilerlemeler sağlanmıştır. Aerojellerin yüzey ve gözeneklerine yüklenen model ilaç, ilacın difüzyonu, aerojel matrisinin şişmesi veya erozyona uğraması olmak üzere üç farklı şekilde ortama salınır (Şekil 5.2.) [9].



Şekil 5.2. Organik bazlı aerojellerden ilaçların salım mekanizmaları [9]

İlacın difüzyonu ile salım mekanizmasında (Şekil 5.2 (a)) aerojelin dış yüzeyine ve gözeneklerine yerleşmiş olan ilaç molekülleri önce hidrasyona uğrar daha sonra salım ortama diffüze olurlar. Bu salım tipinde, ilaç-aerojel etkileşimi ve ilaç-salım ortamı ilişkisi difüzyon hızını yani model ilacın ortama salım hızını etkiler. İlaç ve aerojel yüzeyindeki bağlanma güçlendikçe difüzyon katsayısı azalır bu nedenle ilacın ortama salım hızı düşer [105].

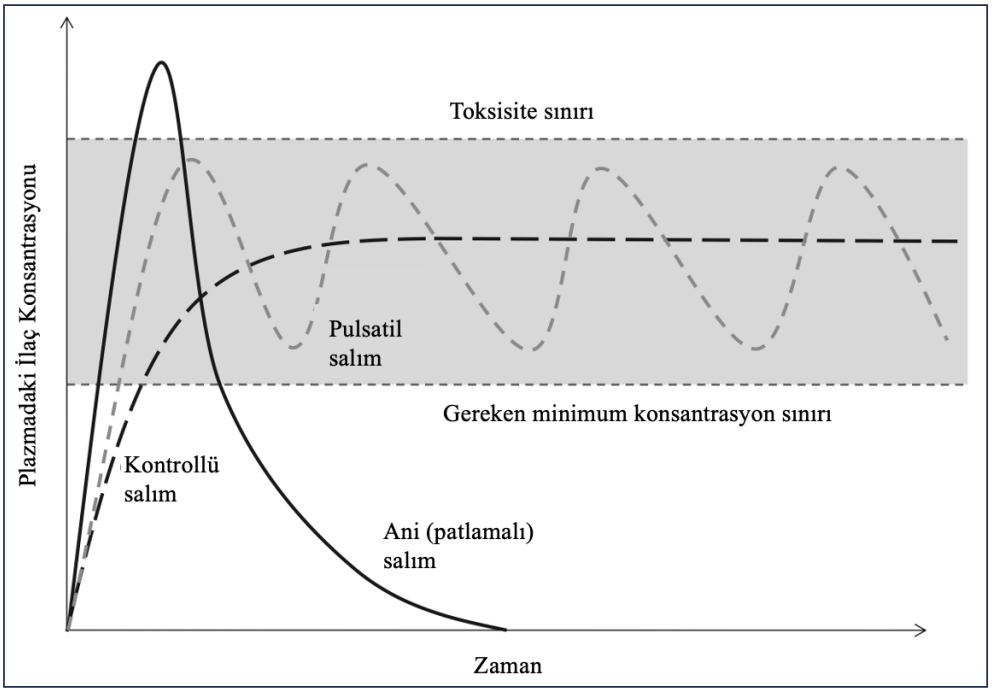
İlacın şişme mekanizması ile salımında (Şekil 5.2 (b)) aerojelin gözenekleri açık ve sağlamsa model ilaç salım ortamına daha hızlı geçme eğilimi gösterir. Ancak aerojel matrisi şişme ile birlikte çökerse salım ortamına çöken porlar bir difüzyon bariyeri oluşturur ve bu nedenle salım hızı düşer. Sonuç olarak model ilacın salım hızı aerojelin şişme davranışına ve salım ortamının özelliklerine (pH, sıcaklık, iyonik kuvvet vb.) bağlıdır [106].

İlacın matris erozyonu ile salımında (Şekil 5.2 (c)) aerojel matrisinde yer alan çapraz bağlanmalar ana role sahiptir. Yapıdaki çapraz bağlanmalar arttıkça aerojelin erozyona uğraması zorlaşır böylece ilacın ortama salım hızı düşer [107]. Aerojel genellikle difüzyon ve şişme ile birlikte yüzeyden başlayarak erozyona uğrar. Kapsüllenmiş model ilaç yukarıda

bahsedilen bir veya birkaç mekanizmayla aerojelden salım yapabilir ve domine eden mekanizma zaman içinde değişebilir [9].

5.3. Aerojellerden İlaç Salım Hızları

Günümüzde ilaçlar uygulanma kolaylığı ve uygun maliyeti nedeniyle yaygın olarak oral yoldan sık ve tekrarlanan dozda kullanılmaktadır. Oral yoldan alınan farmasötik ürünler ilacın kanda hızlı emilimi için ani salım özelliğine sahiptir. Ancak ilacın bu kullanım şeklinde teratöpik aralıktan çıkılarak, toksik düzeyin üstünde veya gerekli dozajın altında konsantrasyonlara ulaşılması gibi istenmeyen durumlar gerçekleşebilir (Şekil 5.3.). Ayrıca ani ve pulsatil salım hızları ile plazmada kararlı bir ilaç konsantrasyonu sağlanamaz. Bu istenmeyen durumların önüne geçmek amacıyla ani ve pulsatil dozlama yapmayan, dozlama süresini uzatarak ilacın biyoyaranımını arttıran ilaç taşıyıcı ajanlara ihtiyaç vardır [108, 109].



Şekil 5.3. İlaç salım tipleri [110]

İdeal bir kontrollü ilaç salımı yapan taşıyıcı araç, belirli bir süre boyunca belirli bir hızda belirli bir yere ilacı teslim eder [108].

Birçok araştırmacı ilaçların plazmada kontrollü salımını gerçekleştirebilen biyobozunur polimerlerik taşıyıcıların potansiyelini işaret etmişlerdir [111, 112].

Bu ilaç taşıyıcı araçların avantajları ve dezavantajları aşağıdaki gibidir.

Kontrollü salımın avantajları:

1. Terapötik avantaj: Plazmadaki ilaç konsantrasyonda dalgalanmalar azalır ve daha kararlı bir ortam sağlanır.
2. Yan etkilerin azalması ve ilaç biyoyaranımın artması: İlacın kandaki konsantrasyonunda ani yükselmeler veya düşüşler görülmez. Özelikle yarılanma ömrü kısa ilaçlar için önemli bir avantaj sağlanmış olunur.
3. Hastaya uyum ve konfor sağlama: Oral yolla ilaç alımı hastalar için en uygun olanıdır. Dozaj sıklığının azaltılması ile birlikte de uyum arttırılır.
4. Sağlık giderlerinin düşürülmesi: Fazla dozaj ilaç kullanımının getirdiği ekonomik kaybın ve oluşacak yan etkilerin neden olacağı yeni hastalıklar ve tedavi giderlerinin önüne geçilir.

Kontrollü salımın dezavantajları:

1. Ani doz salımı: Kontrollü salım yapan ajanlar nispeten daha büyük miktarlarda ilaç taşırlar bu nedenle salım anında toksik sınırın aşılması gibi bir sorun oluşabilir.
2. Doz ayarından daha az esneklik: Geleneksel tabletlerde doz ayarı çok basittir. Tableti ikiye bölerek doz miktarını yarıya düşürmek mümkündür ama bu durum kontrollü salım yapan sistemlerde uygulanamaz.
3. Hasta bireylere göre değişkenlik: İlacın absorbe olması için gereken süre bireylere göre değişebilir. Ayrıca hastanın kullandığı diğer ilaçlar ile kullanım uygunluğu ve sindirim sistemindeki açlık tokluk durumunun etkisi ilaca verilen cevabı etkileyebilir.
4. Hızlı salım istenen durumlar: Bazı hastalıkların tedavisinde ilacın hemen salımı istenir. Bu tip durumlar için uygun değildir.
5. Pahalı ekipman ve üretim süreçler: Kontrollü salım yapan ajanların üretim aşamaları için pahalı kimyasallar ve ekipmanlara ihtiyaç duyulabilir [108, 113].

5.4. Aerojellerden İlaç Salım Hızlarını Etkileyen Faktörler

İlaç taşıyıcı ajanın salım hızını ajanın fizikokimyasal özellikleri (hidrofilik-hidrofobik yapı, spesifik yüzey alanı, gözenek çapı, partikül boyutu ve yoğunluk), model ilacın özellikleri ve ilacın salım ortamı belirler. Bu nedenle salım hızını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır.

5.4.1. Aerojelin doğası

İlaç taşıyıcı ajanın hidrofilik-hidrofobik doğası ilacın salım hızını etkileyen en önemli parametredir. Hidrofilik yapıya sahip aerojeller suda hidrasyona uğrayarak yapısı daha hızlı çözünür ve bu da ilacın ortama salım hızını doğrudan arttırır. Smirnova, I. ve ark. silika aerojeller ile gerçekleştirdikleri çalışmada hidrofilik yapıya sahip aerojellerin hidrofobik yapıya sahip aerojellere göre yaklaşık %20 daha hızlı ilaç (ketoprofen) salımı yaptıklarını göstermişlerdir [114].

Aerojelin üretiminde kullanılacak polimerin yüzeyinde bulunan hidroksil gruplarının sayısı, molekül ağırlığı ve viskozitesi ilaç salım hızını etkiler. Hidroksil grupları ile salım ortamı arasında oluşacak yeni bağlar yapının kararlı bir hale gelmesine neden olabilir. Ayrıca polimer viskozitesinin ve molekül ağırlığının artışı ile jelleşmeyle oluşan tabaka daha viskoz olur ve ilaç salım hızı düşer [115].

5.4.2. Aerojelin fiziksel özellikleri

İlaç taşıyıcı araç olarak kullanılan aerojellerin yoğunluk, yüzey alanı ve por çapı gibi fiziksel özellikleri ilacın salım hızını önemli derecede etkileyen faktörlerdir. Mohammadian ve ark. silika aerojeller ile gerçekleştirdikleri çalışmada aerojel yoğunluğunun bellir bir değerin (0.12 g/cm^3) üstüne çıkması durumunda, aerojelin salım ortamda çözünmesi ile birlikte yoğun bir difüzyon bariyeri oluşturduğunu ve salım hızının düşürdüğünü göstermişlerdir. Ayrıca yüksek yoğunluklu aerojel üretimi durumunda aerojelin gözenek çapları daralır ve spesifik yüzey alanı daralır. Bu durumu yine ilaç salım hızının düşüşüne neden olan bir faktördür [116].

Aerojellerin yüzey alanı ilaç salımını etkileyen bir diğer önemli etkendir. Özellikle silika kökenli aerojellerin yüzey alanı organik kökenli aerojellere göre daha yüksektir. García-González ve ark. silika, aljinat, pektin ve nişasta aerojeller sentezlemiş ve yüzey alanlarını sırasıyla 1000 m^2/g, 524 m^2/g, 397 m^2/g ve 127 m^2/g bulmuşlardır. Daha sonra sentezlenen bu aerojellere model ilaç olarak ketoprofen yüklemişlerdir. İlaç salım deneyleri sonucunda, aerojel yüzey alanı ile orantılı olarak salım hızı en yüksek silika en düşük nişasta aerojellerde görülmüştür [117].

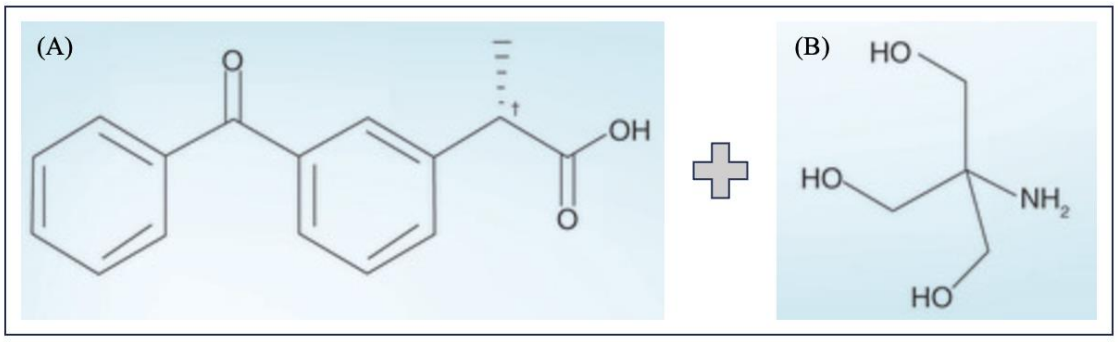
5.4.3. İlacın doğası

Model ilacın çözünme hızı, sudaki çözünürlüğü ve ortamın pH'na bağlıdır. Hidrofilik yapıdaki ilaçlar suda daha hızlı çözünürken, hidrofobik yapıdakiler daha yavaş çözünür. Hidrofilik ilaçlar taşıyıcı ajandan difüzyon mekanizması ile salınırken, hidrofobik ilaçlar taşıyıcı ajandan matris erozyonu yoluyla salınırlar [115].

Aerojellerden ilaç salımında ortam pH'ı çok önemli bir parametredir. İlaç salım deneyleri genellikle mide ortamını simüle eden (HCI, pH=1,2-2.0) ve bağırsak ortamını simüle eden (PBS, pH=6,9-7,4) ortamlarda gerçekleştirilir. Asidik ortamlarda ilaçların protonlanması nedeniyle model ilaç ile aerojel yüzeyi arasında, salım ortamına kıyasla daha fazla hidrojen bağı oluşur ve dolayısıyla ilaç salımı daha yavaş gerçekleşir [118].

5.4.4. Model ilaç olarak DT

DT, NSAID ketoprofenin dekstrorotary (S)-(+) enantiyomerinin tromethamine tuzu olarak formüle edilmiş halidir. Moleküler yapısı Şekil 5.4.'te verilmiştir.



Şekil 5.4. DT'nin kimyasal yapısı, (A) ketoprofen ve (B) trometamol [119]

DT'nin özellikleri:

1. Oral tabletler, granül halindeki oral çözeltiler ve parenteral formülasyonları mevcuttur.
2. Oral formları hafif-orta şiddetteki ağrının tedavisinde, parenteral formu ise orta-şiddetli şiddetteki akut ağrıda etkilidir.
3. Oral uygulamada önerilen doz günde 75 mg'ı aşmamalı, 4-6 saatte bir 12,5 mg veya 8 saatte bir 25 mg'dır.

4. DT diğer NSAID ilaçlar kadar etkilidir. Ayrıca trometamin tuzu içeriği sayesinde daha hızlı bir analjezi başlangıcı vardır.
5. Diğer NSAID ilaçlara benzer olarak, bulantı, kusma, baş dönmesi, işitme ve görmede bozukluklar gibi yan etkiler gösterebilir [119, 120].

6. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

Biyopolimer bazlı aerojeller, antibiyotik, antibakteriyel, antikanser ve diğer birçok terapötik ajanın iletilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Konvansiyonel taşıyıcı ajanlardan kaynaklanan birçok sorun biyopolimer bazlı aerojellerin kullanımı ile ortadan kaldırılmıştır [84, 121, 122]. Bu nedenle doğal kaynaklardan elde edilen protein (peynir altu suyu, jelatin ve ipek) ve polisakkarit (aljinat, selüloz, kitosan, pektin, nişasta ve karajenan) bazlı aerojeller, özellikle oral yolla alınan ilaçlarda, alternatif ilaç taşıyıcı araç olarak giderek popülerlik kazanmaktadırlar. Bu malzemelerin yüksek yüzey alanı ve porozite, gelişmiş stabilite, biyouyumluluk, biyobozunurluk, biyolojik aktivite, kolay hazırlanma ve düşük maliyetli gibi benzersiz özellikleri onları ilaç taşıyıcı araçlar olarak cazip kılmaktadır [9, 32, 84, 123].

Rodriguez-Dorado ve arkadaşları [124] yürüttükleri çalışmada, farklı molekül ağırlığına sahip aljinatlar kullanarak damlatma yöntemiyle alkojel boncuklar sentezlemiş ve ardından süperkritik kurutma, dondurarak kurutma ve etüvde kurutma teknikleri ile hidrojelleri aerojellere kurutmuşlardır. Süperkritik kurutma, 40°C ve 120 bar'da 3,5 saat boyunca gerçekleştirilmiştir. İlk 1 saat boyunca 7 g/dk CO_2, daha sonra 5 g/dk CO_2 akış hızı uygulanmıştır. Dondurarak kurutma, -80°C ve 0,01 mbar'da 24 saat boyunca gerçekleştirilmiştir. Dondurarak kurutma öncesi hidrojeller -20°C'de 24 saat boyunca dondurulmuştur. Etüvde kurutma ise 60°C'de hidrojeller sabit tartıma gelene kadar uygulanmıştır. Kurutulmuş aerojellerin hacim daralması ImageJ analizi, morfolojik özellikleri ise SEM karakterizasyon tekniği ile gerçekleştirilmiştir. Deneysel çalışmanın sonucunda elde edilen aerojellerin dokusal özellikleri sırasıyla süperkritik kurutma, dondurarak kurutma ve etüvde kurutmada daha yüksektir. Düşük molekül ağırlıklı aljinat ile üretilen aerojellerin kurutma sonrası daha az daralmasına rağmen, yüksek molekül ağırlıklı aljinat ile üretilen aerojeller kurutma sonrası daha yüksek spesifik yüzey alanı sunmuştur. Sonuç olarak, bu malzemelerin dokusal özelliklerinin, yüksek yüzey alanlarının ve gözenek yapılarının ilaç taşıyıcı araç olarak kullanımları için uygun olduğu vurgulanmıştır.

Li ve arkadaşları [125] yürüttükleri çalışmada, kütlece farklı oranlara sahip kitosan bazlı alkojelleri damlatma yöntemiyle sentezlemiş, ardından süperkritik ve dondurarak kurutma ile aerojeller elde etmişlerdir. Süperkritik karbondioksit kurutma, sıcaklığın 15°C'den

35°C'ye bir saat boyunca kademeli olarak arttırıldığı, 50 bar basınç koşulları altında gerçekleştirilmiştir. Dondurarak kurutma, -60°C, 15 Pa, 48 saatte hızlı ve yavaş olmak üzere iki şekilde gerçekleştirilmiştir. Dondurarak kurutma öncesi alkojeller -18°C'de bir gün dondurulmuştur. Süperkritik kurutulmuş aerojellerin dondurularak kurutulmuş aerojellere göre, SEM analizi ile daha yüksek üç boyutlu bir ağ yapısı gösterdiği, BET analizi ile daha büyük yüzey alanı sunduğu (200 m^2/g) ve daha yüksek kristalliliğe (0.62/XRD, 0.80/ATR-FTIR) sahip olduğu ispatlanmıştır. Ayrıca en yüksek yüzey alanı ve kristallik kütlece %2,5 kitosan içeren aerojellerde görülmüştür. Bu malzemenin mekanik ve termal stabilitesinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Del Guadio ve arkadaşları [8] yürüttükleri çalışmada, ketoprofen yüklü aljinat bazlı alkojelleri damlatma yöntemiyle üretmişlerdir. Daha sonra alkojel boncuklar süperkritik, etüv ve oda koşullarında kurutma ile aerojellere dönüştürülmüştür. Süperkritik kurutma, 37°C, 150 bar, 1,5 saat ve 0,6 kg/s CO_2 akış hızı koşulları altında gerçekleştirilmiştir. Etüvde kurutma, 105°C'de, oda koşullarında kurutma ise 22°C'de gerçekleştirilmiştir. Ortalama 3.97 mm olan alkojel çapları süperkritik, etüv ve ortam koşullarında kurutma ile sırasıyla 3,11, 1,87 ve 1,85 mm'ye düşmüştür. En az daralma % 21,6 ile süperkritik kurutulan alkojellerde görülmüştür. Aerojellerin gözenek boyut dağılımı SEM karakterizasyon tekniği ile belirlenmiştir. XRD analizi ile de ilacın boncuk gözeneklerine yerleşip yerleşmediği tespit edilmiştir. Ayrıca, konvensiyonel yöntemle kurutulan aerojellerin enkapsülasyon verimliliği, süperkritik kurutmaya göre ciddi derecede daha yüksektir. İlaç salım deneyleri bir ilacın vücuttaki yolculuğuna benzer olarak mide ortamını simüle eden pH=1,2'den bağırsak ortamını simüle eden pH=6,8'e arttırılarak gerçekleştirilmiştir. Salım ortamında 6 saat boyunca belirli aralıklar ile numune alınmış, UV-Vis Spektrometresi ile analizi gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak, süperkritik kurutulmuş aerojeller ilk yarım saatte yapısındaki ilacın %80'ni pH=1,2'de salmıştır. Ortam koşullarında kurutulmuş aerojeller ise ilk 2 saat boyunca yapıdaki ilacın yalnızca %10'nu salmış, sonraki 4 saatte kontrollü bir salım göstermiş ve yapıdaki ilacın %100'nü salmıştır.

Betz ve arkadaşları [126] yürüttükleri çalışmada, peynir altı suyu protein kullanarak alkojel monolitler üretmişlerdir. Daha sonra alkojeller süperkritik ve dondurarak kurutma ile aerojel monolitlere dönüştürülmüştür. Süperkritik kurutma, 40°C, 115-120 bar, 2,5-4,1 L/dk CO_2 akış hızında 4-6 saat boyunca gerçekleştirilmiştir. Dondurarak kurutma işlemine başlanmadan önce numuneler -40°C' de dondurulmuştur. Daha sonra numuneler ikiye

ayrılmış, bir kısmı 10°C, 0,370 mbar basınçta 48 saat boyunca, bir diğer kısmı ise -196°C'de sıvı nitrojene daldırılarak kurutulmuştur. Elde edilen aerojel ve kriyojellerin dokusal özellikler N_2 adsorpsiyon-desorpsiyon analizi ile belirlenmiştir. Spesifik yüzey alanları BET yöntemi ile belirlenmiştir. Gözenek hacimleri ve ortalama gözenek çapları, BJH (Barrett–Joyner–Halenda) yöntemi kullanılarak tahmin edilmiştir. Karakterizasyon çalışmalarının sonuçlarına göre süperkritik kurutulan monolitlerin BET yüzey alan ortalaması 377.6 m^2/g iken, dondurarak kurutulan tüm numunelerin BET yüzey alanı 5 m^2/g altında kalmıştır. Bu sonuç süperkritik kurutmanın aerojel yapısını ve gözenekliliğini koruduğunu açıkça ortaya koymuştur. Daha sonra kurutulmuş monolitlere 6 saat boyunca 50°C, 200 bar'da süperkritik adsorpsiyon ile %9,1-9,5 w/w ketoprofen yüklenmiştir. İlaç yüklü aerojellerin salım deneyleri pH=1,2 ve pH=6,8'de gerçekleştirilmiş her iki ortamda da sürekli bir ilaç salımı profili izlenmiştir. UV-Vis Spektrometre sonuçlarına göre aerojeller 120. dakikanın sonunda yapıdaki ilacın %40'nı salmışlardır. Bu çalışmanın sonuçları süperkritik kurutma ve yükleme yapılan peynir altı suyu protein aerojellerinin kontrollü ilaç salımı için umut vaadettiğini vurgulamaktadır.

Garcia-Gonzalez ve arkadaşları [117] yürüttükleri çalışmada, aljinat, nişasta ve pektin polisakkaritlerini kullanarak emülsifikasyon yöntemiyle alkojel boncuklar sentezlenmiş ardından süperkritik kurutma ile aerojeller üretilmişlerdir. Aerojellerin spesifik yüzey alanları N_2 adsorpsiyon-desorpsiyon analizi ile belirlenmiştir. Buna göre aljinat, pektin ve nişasta aerojellerin yüzey alanları sırasıyla 524 m^2/g, 397 m^2/g ve 127 m^2/g olarak hesaplanmıştır. Bu aerojellere model ilaç olarak sudaki çözünürlüğü çok düşük olan ketoprofen ve benzoik asit, süperkritik adsopsiyon ile yüklenmiştir. Süperkritik ilaç yükleme ketoprofen için 40°C, 180 bar, 24 saat, benzoik asit için 55°C, 180 bar, 24 saat koşullarında gerçekleştirilmiştir. İlaç yüklü aerojellerin kütlece ilaç yüklenme yüzdeleri UV spektrometre ile belirlenmiştir. Aljinat, pektin ve nişasta aerojellere sırasıyla kütlece %11,83, %14,01 ve %12,84 ilaç yüklenebilmiştir. In vitro ilaç salım deneyleri pH=1,2 ve pH=6,8 de, 37°C ve 100 rpm sabit çalkalama altında gerçekleştirilmiştir. İlaç yüklü 20-50 mg aerojel boncuk pH ayarı yapılmış çözeltilere atılmış ve belirli aralıklar ile numune alarak UV spektrofotometre analizi için muhafaza edilmiştir. İlaç salım deneylerinin sonuçlarına göre ketoprofenin % 80'ni 300 dakika boyunca her iki ortamda da aljinat aerojellerden kontrollü bir şekilde salınmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, aljinat bazlı aerojellerin kontrollü ilaç salımı için ciddi bir alternatif olduğunu ve polisakkarit malzemeyi değiştirerek ilaç salım hızının kontrol edilebileceğini vurgulamaktadır.

Lovskaya ve arkadaşları [127] yürüttükleri çalışmada, aljinat bazlı alkojelleri damlatma yöntemi kullanarak sentezlemiş ardından süperkritik kurutarak aerojel boncuklar elde etmişlerdir. Süperkritik kurutma, 40°C, 120-140 atm ve 100 N L/saat akış hızı koşullarında 4-6 saat boyunca uygulanmıştır. Kurutulmuş aerojellerin karakterizasyonu N_2 adsorpsiyon-desorpsiyon, SEM, BET ve XRD analizleri ile gerçekleştirilmiştir. SEM analizi ile aerojelin şekli ve yüzey porozitesi incelenmiştir. BET analizi ile arojelin yüzey alanı 512 m^2/g olarak belirlenmiştir. Kurumuş aerojel boncuklara farklı çalışma koşullarında süperkritik adsorpsiyon ile ketoprofen yüklenmiş ve deneysel optimizasyon yapılmıştır. En yüksek ilaç yükleme HPLC metoduyla 60°C ve 200 atm koşullarında kütlece %28,95 olarak hesaplanmıştır. Özellikle basınç artışı ile birlikte ilaç yükleme yüzdesi ciddi oranda artmıştır. İlaç yüklenmiş aerojellerin ve ilacın saf kristal halinin salım deneyleri sonucuna göre ilaç salım hızları 6,6 kat düşürülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları, aktif maddelerin superkritik adsorpsiyon ile stabil amorf halde aerojellere yerleştirebildiği göstermektedir.

Lovskaya ve arkadaşları [27] yürüttükleri çalışmada, aljinat, nişasta ve silika bazlı alkojelleri sol-jel yöntemi ile üretmişlerdir. Üretilen alkojeller 40°C, 140 atm ve 60-70 N L/saat akış hızı koşullarında 6 saat boyunca süperkritik kurutmaya tabi tutulmuştur. Kurutulan aerojellerin dokusal özellikleri N_2 adsorpsiyon-desorpsiyon, yüzey alanları ise BET analizi ile belirlenmiştir. Silika, aljinat ve nişasta aerojellerin yüzey alanları sırasıyla 567 m^2/g, 359,54 m^2/g ve 217 m^2/g olarak bulunmuştur. Aerojellere model ilaç olarak Loratadin, Rifabutin, Dihidrokuersetin ve Ibuprofen 40°C ve 130 bar' da süperkritik adsorpsiyon ile yüklenmiştir. HPLC analizi ile kütlece ilaç yükleme yüzdeleri sırasıyla silika, aljinat ve nişasta aerojellerin için %24, %35 ve %30 olarak belirlenmiştir. İlaç yüklü aerojellerin salım deneyleri in-vitro ve in-vivo test ortamlarında gerçekleştirilmiştir. In-vitro deneysel sonuçlara göre ilaç yüklü aerojellerden aktif ilacın %50'sinin serbest bırakılması için gereken süre, saf aktif ilaçlara kıyasla azalmıştır. In-vivo deneysel sonuçlara göre ibuprofenin aerojellere yüklenerek biyoyaranımı ilacın kristal halinin kanda çözünmesine oranla %80 arttırılmıştır. Bilindiği üzere, ibuprofen sistemik kan dolaşımına girdikten sonra hızlı bir şekilde plazma proteinlerine (yaklaşık %90-99 oranında) geri dönüşümsüz olarak bağlanır. Böylece, kandaki aktif ibuprofen konsantrasyonu azalır. Muhtemelen, ibuprofen içeren aerojelin bir kısmı kan dolaşımına girer ve ibuprofenin plazma proteinleriyle bağlanmasını engeller. Bu nedenle, yüklü aerojelin kullanımı, kanda aktif serbest ibuprofen miktarının artmasına yani biyoyararlanımın artmasına yol açtığı düşünülebilir. Elde edilen sonuçlara göre belirli bir aktif ilaç için belirli bir aerojelin seçilmesi gerektiğini göstermektedir. Aerojel

ile aktif madde arasındaki afinitenin yüksek olması gerekmektedir. Ancak bu şekilde, yükleme yeterince yüksek olup çözünme hızı ve biyoyararlanımın artmasını sağlayabilir. Yazarlar sonuç olarak, aerojellere dayalı ilaç taşıma sistemlerinin farmasötik endüstri için umut verici olduğu ve bu yönde araştırmaların devam etmesi gerektiği vurgulamıştır.

Preisig ve arkadaşları [128] yürüktükleri çalışmada, alternatif bir ilaç yükleme yöntemi olan çözücü buharlaştırmanın mekanizmasını araştırmak amacıyla Ibuprofen, Nifedipin, Losartan Potasyum, Metronidazol Benzoat model ilaçlarını poroz kalsiyum karbonat mikroküre lerine yüklemişlerdir. Yükleme işlemleri kütlece farklı oranlarda %25, %30, %35, %40, %45 ve %50 ilaç içeriğine sahip 50 ml'lik çözeltilere, 5 g tartılan mikroküre lerin eklenmesi ile başlamıştır. Organik çözücü (etanol ve aseton) su banyosu 40°C'ye ayarlanmış bir rotary evaporatörede buharlaştırılmıştır. Basınç, 0,5 saatte 100 mbar düşürülerek 20 mbar'a kadar kademeli olarak azaltılmış ve son basınçta 1 saat tutulmuştur. Başlangıç basıncı, metanol için 300 mbar ve aseton için 480 mbar olarak seçilmiş, toplam çalışma süresi sırasıyla 2,5 saat ve 3,5 saat olmuştur. Yükleme sonrası çözeltiden çıkarılan kalsiyum karbonat mikroküreleri sürekli azot enjeksiyonu altında oda sıcaklığında 24 saat boyunca vakum altında kurutulmuştur. Kurutulan malzeme öğütülmiş ve içerisindek ilaç çözülürek yüklenebilen ilaç miktarı HPLC-UV metodu ile belirlenmiştir. Hesaplanan ilaç yükleme miktarları, 4 tip ilaç içinde teorik ilaç yükleme miktarlarına çok yakındır (R^2>0,999). Bu çalışmada genel kanının aksine solvent buharlaştırma yöntemi ile ilaç yüklemenin diğer adsorpsiyon yöntemleri kadar verimli ve dahası onlardan çok daha kısa sürdüğü gösterilmiştir.

Agostinho ve arkadaşları [129] yürüttükleri çalışmada, kappa-karajenan aerojellere emdirme yöntemini kullanarak model ilaç olarak Tetrasiklin yüklemiştir. Sol-jel yöntemi ile sentezlenen alkojeller, 40°C, 150 bar'da 4 saat boyunca süperkritik kurutulmuştur. Kurutulan aerojellere ilaç yüklemesi ethanol ile doymuş 10 ml Tetrasiklin çözeltisinde 48 saat bekletilerek uygulanmıştır. Yüklenen ilaç miktarının belirlenmesi amacıyla, ilaç yüklü aerojeller 40°C'de vakum altında kurutulmuş, öğütülmüş ve 5 ml etanol çözeltisinde 1 gün bekletilmiştir. UV-Vis spekrometre ile aerejole kütlece %21,2 oranında ilaç yüklendiği belirlenmiştir. İlaç yüklü aerojellerin salım deneyleri pH=7,4 fosfat çözeltisinde 37°C'de gerçekleştirilmiştir. İlaç salım deneylerinin sonuçlarına kappa-karajenan aerojeller kontrollü ilaç salımında taşıyıcı olma potansiyeline sahiptir.

Ulker ve Erkey [10] yürütükleri çalışmada, silika bazlı alkojelleri sol-jel yöntemiyle sentezlemişlerdir. Model ilaç olarak Parasetamol solvent değişimi adımında çözeltiye dahil edilmiş ve böylece alkojeller ilaç ile yüklenmiştir. Alkojellere bu alternatif yöntemle, 0,25 M, 0,50 M ve 0,75 M ilaçlı alkojel çözeltilerinde sırasıyla kütlece %17, %27 ve %41 oranında paresetamol yüklenmiştir. İlaç yüklü alkojeller 40°C ve 90 bar'da süperkritik kurutma ile aerojellere dönüştürülmüştür. Bu ilaç yüklü jel süperkritik kurutmaya tabi tutulduğunda, $ScCO_2$ sadece gözeneklerden çözücüyü uzaklaştırmakla kalmaz, aynı zamanda bir antisolvent olarak da işlev görür ve ilacın aerogelin gözeneklerinde çökelmesine neden olur. Bu, gaz antisolvent kristalizasyonu sürecine benzer, ancak bu durumda süreç gözeneklerin içinde gerçekleşir. Gaz antisolvent süreçleri, özellikle ilaç taşıma sistemleri için oldukça umut vericidir çünkü çeşitli bileşikler için büyük bir esneklikle partiküller üretmeye olanak tanır. Farklı proses koşulları kullanılarak farklı partikül özelliklerine sahip çeşitli ürünler üretilebilir. Ayrıca, bu tekniğin ilaçların aerogellere yüklenmesinde kullanılması, yüklemelerin gradyanlarla olmasını sağlar. Bu tür bir yükleme, farklı salınım profili nedeniyle ilaç endüstrisinde oldukça arzu edilir. Matristeki farklı bölgelere farklı konsantrasyonlarda yüklenen ilaç, farklı zamanlarda serbest bırakılarak sürekli bir salınım sağlar.

7. DENEYSEL ÇALIŞMA

7.1. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar

Deneysel çalışma için gerekli kimyasallar ve kullanılan cihazlarlar aşağıda listelenmiştir.

Kullanılan kimyasallar ve temin edildiği firmalar:
- Aljinat, kimyaevim.com
- Nanoselüloz, kimyaevim.com
- DT, Nobel ilaç, üretici firma Saurav chemicals limited
- Kalsiyum klorür ($CaCI_2$), Gazi Üniversitesi Kimya Mühendisliği Laboratuvarı
- Trisodyum Fosfat (Na_3PO_4), Gazi Üniversitesi Kimya Mühendisliği Laboratuvarı
- Hidroklorik Asit (HCI), Gazi Üniversitesi Kimya Mühendisliği Laboratuvarı
- Etanol, Gazi Üniversitesi Kimya Mühendisliği Laboratuvarı
- Distile Su, Gazi Üniversitesi Kimya Mühendisliği Laboratuvarı

Kullanılan cihazlar ve markaları:
- Süperkritik CO_2 cihazı (Spe-ed SFE)
- Dondurarak kurutma cihazı (Millrock Technology - BT Series)
- UV-Vis Spektrofotometre (PG T80+)
- Çalkalamalı ve Isıtmalı Su Banyosu (Memmert WBN 29)
- Bilyalı Değirmen (Certiprep 8000)
- Hassas Terazi (Radwag AS.220.R2)
- Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı (DZG Sience)
- pH Metre (Milwaukee 150)
- FTIR spektrometre (Shimadzu IRSpirit-X series)
- BET (Quantachrome Corporation, Autosorb-6B)

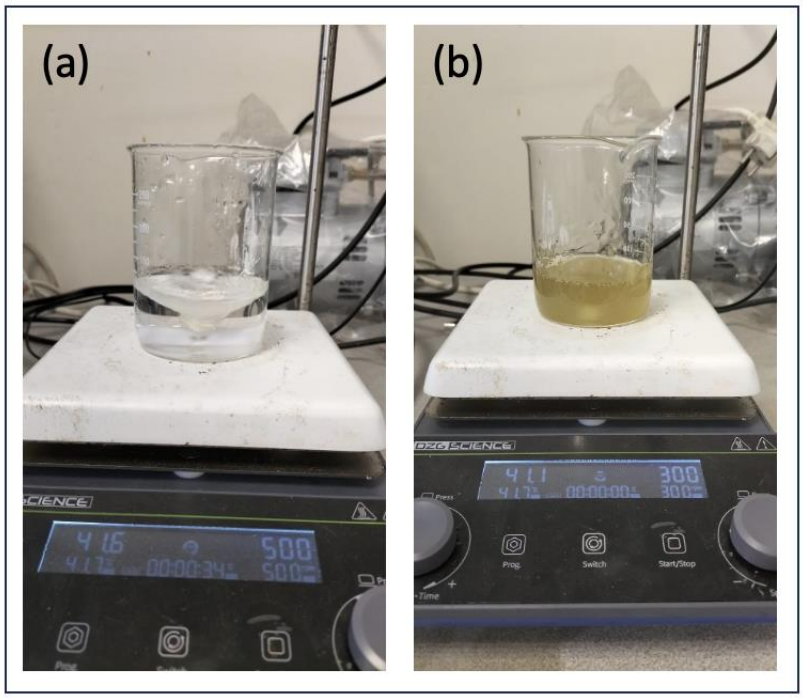
7.2. Aljinat-Nanoselüloz Boncukların Üretimi

Denseysel çalışma kapsamında kütlece %100 Aljinat (AL) ve %50 Aljinat (AL) - %50 Nanoseüloz (NC) içeriğine sahip boncuklar üretilmiştir. Nanoselüloz, metil selülozun SPEX bilyalı değirmende 2 saat boyunca öğütülmesiyle elde edilmiştir. Aşağıda anlatılan deneysel

adımlar kütlece farklı kompozisyonlar için aynı şekilde uygulanmıştır. Ancak her kompozisyonun içerisinde kütlece %2,5 polimerik malzeme olacak şekilde kütle hesabı yapılmıştır.

Gerçekleştirilen deneysel adımlar:

1.) Hassas terazide kütlece % 2,5 aljinat tartılır ve ardından 80 ml distile suya dökülür (Resim 7.1.).



Resim 7.1. Aljinat çözeltisinin heterojen hali (a), homojen hali (b)

Manyetik karıştırıcı 40°C ve 400-600 rpm ayarlanır ve çözelti tamamen homojen hale gelene kadar karıştırılır (Yaklışık 120 dk.).

2.) Çapraz bağlayıcı ajan olan kalsiyum klorür ($CaCI_2$) kütlece %3'lük, 500 ml distile suya eklenir (Resim 7.2.). Ardından manyetik karıştırıcıda çözelti homojen hale gelene kadar karıştırılır (Yaklaşık 30 dk.).



Resim 7.2. $CaCI_2$'nin distile suda çözünmesi

3.) Homojen hale gelmiş Aljinat çözeltisi manuel damlatma yapılacağı için bir şırıngaya alınır. Şırıngaya alma işleminde şırınganın içine hava çekilmemeye dikkat edilmelidir. Aksi halde $CaCI_2$ çözeltisine damlatılacak polimer çözeltisinin içerisinde hava kabarcığı oluşacak, bu durum boncuğun yüzey alanı ve porozitesinin bozulmasına neden olacaktır. Bu nedenle şırıngaya çekilmiş aljinat çözeltisi içerisinde hava kabarcıkları görünüyorsa degaz işlemi uygulanmalıdır (Resim 7.3.).



Resim 7.3. Şırıngaya çekilmiş polimer çözeltisinin degaz edilmesi

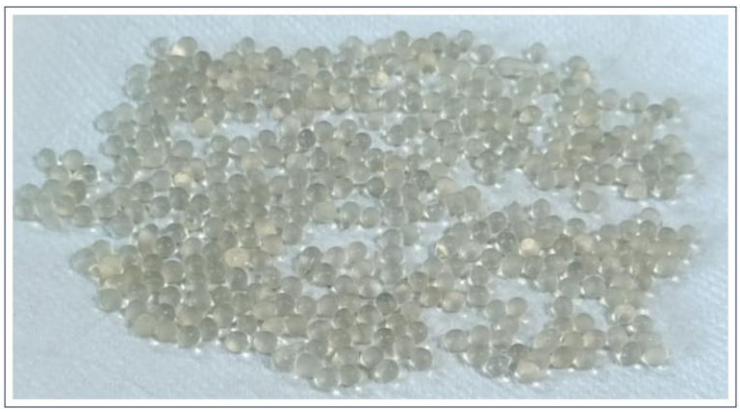
4.) Şırınga içerisinde degaz edilmiş aljinat çözeltisi manuel olarak $CaCI_2$ çözeltisi damlatılır (Resim 7.4.). Damlatma işlemi 2 saniyede 1 damla olacak şekilde uygulanabilir.



Resim 7.4. Degaz edilmiş polimer çözeltisinin $CaCI_2$ çözeltisine damlatılması

Hızlı damlatma bozuk şekilli boncuklara neden olacaktır. Şırıngadaki çözeltinin tamamı bittikten sonra, boncuklar en az 30 dk $CaCI_2$ çözeltisinde bekletilir. Böylece boncukların yapısında yeteri miktarda çapraz bağlanmaların oluşumuna izin verilir.

5.) $CaCI_2$ çözeltisinden çıkarılan hidrojel boncuklar önce en az 100 ml distile su ile yıkanır ve ardından solvent değişimi adımı için hacimce %10, 25, 50, 75 ethanol çözeltisinde sırasıyla 20 dk bekletilir. Daha sonra %100'lük ethanol çözeltisinde 1 gün bekletilir. Böylece boncukların gözeneklerindeki su, ethanol ile yer değiştirir. Resim 7.5.'te aljinat boncuklar verilmiştir.



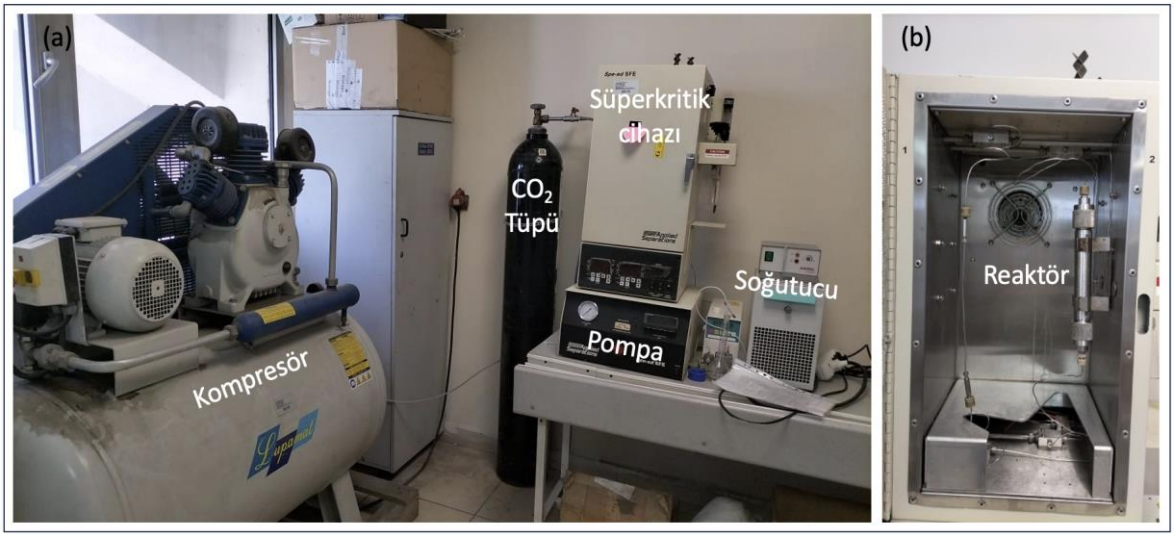
Resim 7.5. Aljinat bazlı alkojeller

6.) Solvent değişimi sonrası elde edilen alkojeller süperkritik kurutma ile aerojel'e, dondurarak kurutma ile kriyojel'e ve oda koşullarında kurutma ile xerojel'e dönüştürülür.

7.3. Aljinat-Nanoselüloz Alkojel Boncukların Kurutulması

7.3.1. Alkojellerin süperkritik kurutulması

Yukarıdaki deneysel prosedür ile üretilen alkojel boncuklar Süperkritik CO_2 cihazıyla (Speed SFE) kurutularak aerojellere dönüştürülür. Süperkritik kurutma için gerekli ekipmanlar ve alkojellerin yerleştirildiği reaktör Resim 7.6.'da verilmiştir.



Resim 7.6. Süperkritik kurutma ekipmanları (a), alkojellerin yerleştirildiği reaktör (b)

1.) 7 g boncuk hassas terazide tartılır.

2.) Süperkritik CO_2 kurutma yapılacak cihazın reaktörünün içine yerleştirilir. Numunenin daha kolay kuruyabilmesi için boncuklar cam yünü veya filtre kağıdı arasına kat kat yerleştirilir.

3.) Reaktör süperkritik kurutma cihazının iğnelerinin arasında takılır. Cihaz 50°C ve 100 bar'a ayarlandıktan sonra 1,5 saat kurutma işlemi uygulanır.

7.3.2. Alkojellerin dondurarak kurutulması

Yukarıdaki deneysel prosedür ile üretilen alkojel boncuklar dondurarak kurutma metoduyla kurutularak kriyojellere dönüştürülür. Bu proses Millrock Technology - BT Series cihazıyla gerçekleştirilmiştir (Resim 7.7.).



Resim 7.7. Dondurarak kurutma cihazı

1.) 7 g numune tartılır ve buzdolabında -20°C'de 1 gün bekletilir.
2.) Numuneler dondurarak kurutma cihazının haznesine yerleştirilir.
Cihaz -80°C ve $5{,}3\times10^{-6}$ bar'a ayarlandıktan sonra aerojel boncuklar 1,5 saat kurutma işlemine tabi tutulur.

7.3.3. Alkojellerin oda şartlarında kurutulması

Yukarıdaki deneysel prosedür ile üretilen alkojel boncuklar oda şartlarında kurutma (30°C civarı) metoduyla kurutularak xerojellere dönüştürülür.
1.) 7 g boncuk hassas terazide tartılır.
2.) Numune saat camına yayılır ve sabit tartıma gelene kadar oda şartlarında kurutulur.

7.4. Aljinat-Nanoselüloz Aerojel Boncuklara İlaç Yüklenmesi

Kurutulan aerojellere çözücü buharlaştırma [128, 130] ve emdirme [101, 129] yöntemleri ile DT yüklenmiştir (Resim 7.8.).



Resim 7.8. Kurutulmuş aerojellere DT yüklenmesi

Çözücü buharlaştırma yöntemi ile ilaç yükleme:

1.) 300 mg boncuk ve 150 mg DT hassas terazi ile tartılır.

2.) Tartılan numuneler 30 ml ethanol çözeltesinde çözücünü tamamı buharlaşana kadar (Yaklaşık 2,5 saat) 40°C ve 700 rpm'de manyetik karıştırıcı ile karıştırılır.

3.) Boncuklar 10 ml saf su ile yıkanarak yüzeyinde porlara yerleşmemiş olan ilaçtan kurtulunur.

4.) Boncuklar salım deneyleri öncesi bir gün kurumaya bırakılır.

Emdirme yöntemi ile ilaç yükleme:

1.) 300 mg boncuk ve 150 mg DT hassas terazi ile tartılır.

2.) Tartılan numuneler 30 ml ethanol çözeltesinde 24 saat boyunca oda sıcaklığı ve 400 rpm'de manyetik karıştırıcı ile karıştırılır.

3.) Daha sonra bu çözeltiye çözücü buharlaştırma işlemi (40°C ve 700 rpm) uygulanır.

4.) Boncuklar 10 ml saf su ile yıkanarak yüzeyinde porlara yerleşmemiş olan ilaçtan kurtulunur.

5.) Boncuklar salım deneyleri öncesi bir gün kurumaya bırakılır.

7.5. Aljinat-Nanoselüloz Aerojel Boncuklardan İlaç Salımı

Yukarıdaki metodlar ile DT yüklenmiş aerojel boncukların ilaç salım hızları mide ortamını simüle eden pH=1,2 ve bağısak ortamını simüle eden pH=6,8' de aşağıda verilen prosedür ile deneysel olarak gerçekleştirilmiştir (Resim 7.9.).



Resim 7.9. DT salım deneyleri

pH=1,2' de ilaç salımı:

1.) Çalkalamalı su banyosu önceden açılarak sıcaklığı, vücut sıcaklığına yakın olması için 37°C' ye ayarlanır.

2.) 200 ml distile suya HCI damlatılarak pH=1,2'ye ayarlanır.

3.) pH ayarı yapılmış çözelti çalkalamalı su banyosuna yerleştirilir ve sıcaklığının 37°C olması için beklenir.

4.) 65 mg aerojel boncuk tartılır ve 200 ml çözeltinin içine dökülür.

5.) Çalkalamalı su banyosunun devir sayısı 5'e ayarlanır ve kronometre başlatılır.

6.) Çözeltiden 10, 20, 30, 40, 60, 120, 240, 360 ve 1140 dakikalarda 3 ml numune alınır ve numune alınan çözeltiye 3 ml distile su eklenir. Daha sonradan UV-Vis Spektrofotometre'de ilaç salım miktarlarının belirlenebilmesi amacıyla numuneler muhafaza edilir.

pH=6,8' de ilaç salımı:

1.) Çalkalamalı su banyosu önceden açılarak sıcaklığı, vücut sıcaklığına yakın olması amacıyla 37°C' ye ayarlanır.

2.) 200 ml distile suya Na_3PO_4 damlatılarak pH=6,8' e ayarlanır.

3.) pH ayarı yapılmış çözelti çalkalamalı su banyosuna yerleştirilir ve sıcaklığının 37°C olması için beklenir.

4.) 65 mg aerojel boncuk tartılır ve çözeltinin içine dökülür.

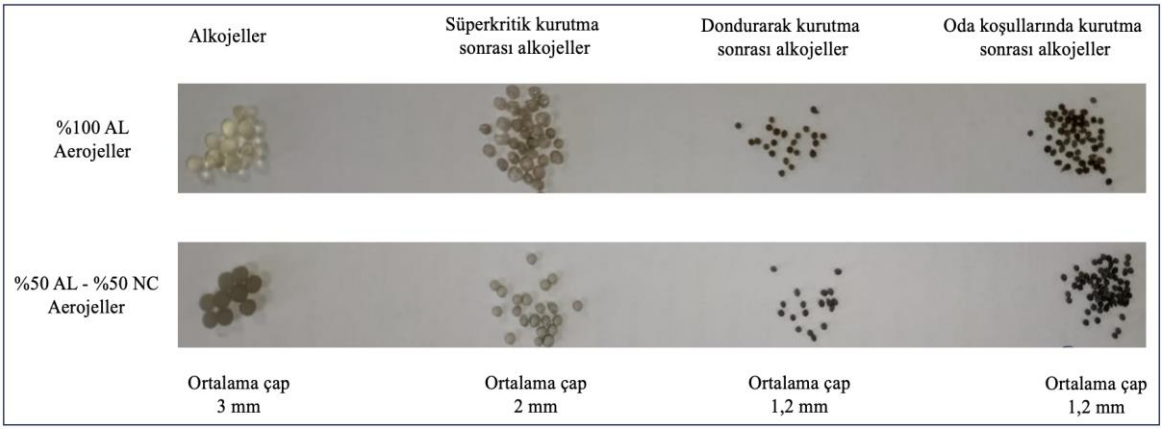
5.) Çalkalamalı su banyosunun devir sayısı 5'e ayarlanır ve kronometre başlatılır.
6.) Çözeltiden 10, 20, 30, 40, 60, 120, 240, 360 ve 1140 dakikalarda 3 ml numune alınır ve numune alınan çözeltiye 3 ml distile su eklenir. Daha sonradan UV-Vis Spektrofotometre'de ilaç salım miktarlarının belirlenebilmesi amacıyla numuneler muhafaza edilir.

8. DENEYSEL BULGULAR VE DEĞERLENDİRME

Kütlece %100 Aljinat ve %50 Aljinat - %50 Nanoselüloz içeriğine sahip Aljinat-Nanoselüloz polimerik malzemeler damlatma yöntemiyle sentezlenmiş ve ardından $ScCO_2$, dondurarak ve oda koşullarında kurutma yöntemleri ile aerojel boncuklar elde edilmiştir. Bu aerojellere model ilaç olarak DT çözücü buharlaştırma ve emdirme yöntemleri ile yüklenmiştir. Daha sonra mide ortamının simüle edildiği pH=1,2 ve bağırsak ortamının simüle edildiği pH=6,8 ortamlarında ilaç salım deneyleri gerçekleştirilmiştir. Yürütülen tüm deneylere ait sonuçlar aşağıda sunulmuş ve değerlendirilmiştir.

8.1. Sentezlenen Aerojel Boncukların Özellikleri ve Karakterizasyonu

Kütlece farklı oranlarda AL ve NC içeren hibrit boncuk aerojellerin kurutma öncesi ve sonrası şekilleri ve ortalama çapları aşağıda verilmiştir (Resim 8.1.).

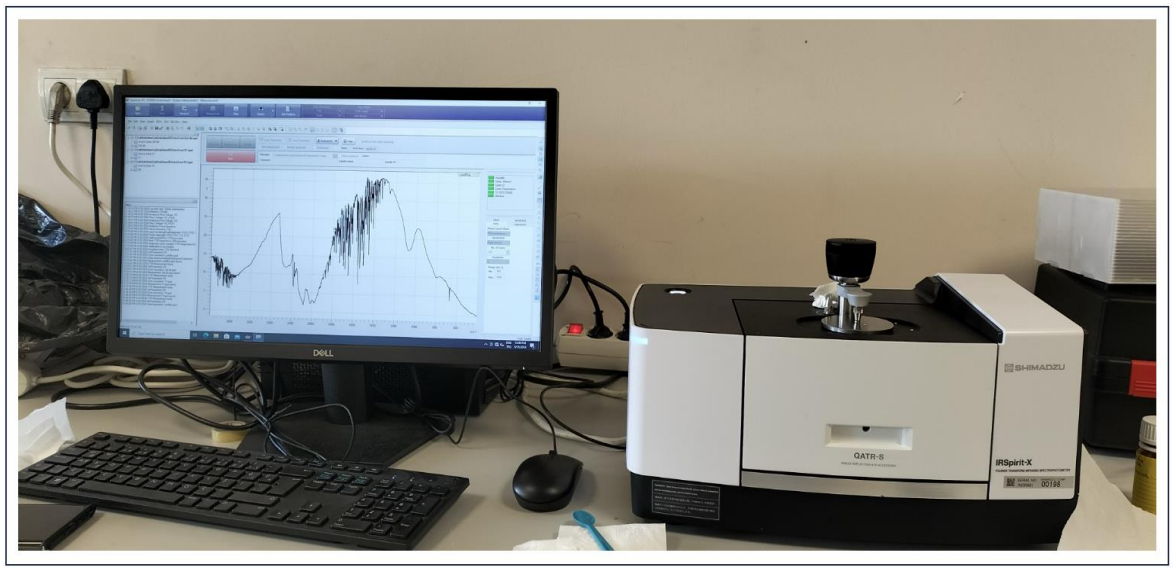


Resim 8.1. AL-NC aerojel boncukların kurutma öncesi ve sonrası ortalama çapları

Alkojellerin süperkritik, dondurarak ve oda koşullarında kurutulmasıyla boncukların oval yapılarında herhangi bir bozulma görülmemiştir. Ancak, süperkritik kurutulan alkojel boncukların çaplarında %33,3'lük bir daralma meydana gelirken, dondurarak veya oda koşullarında kurutulan alkojel boncukların çaplarında %60 oranında bir daralma meydane gelmiştir. Bir diğer yandan, süperkritik kurutulan %100 AL alkojel boncukların morfolojik yapısının gözle görülür derecede boşlukludur. Bu farklı fizyolojik yapıların aerojellerin ilaç yükleme kapasitesi ve salım hızına etkisi ilgili kısımlarda deneysel sonuçlar ışığında tartışılacaktır.

8.1.1. Aerojel boncukların FTIR sonuçları

Üretilen ilaçlı ve ilaçsız aerojel boncukların fonksiyonel gruplarının karakterizasyonu Shimadzu marka IRSpirit-X serisi FTIR spektrometresi ile gerçekleştirilmiştir.

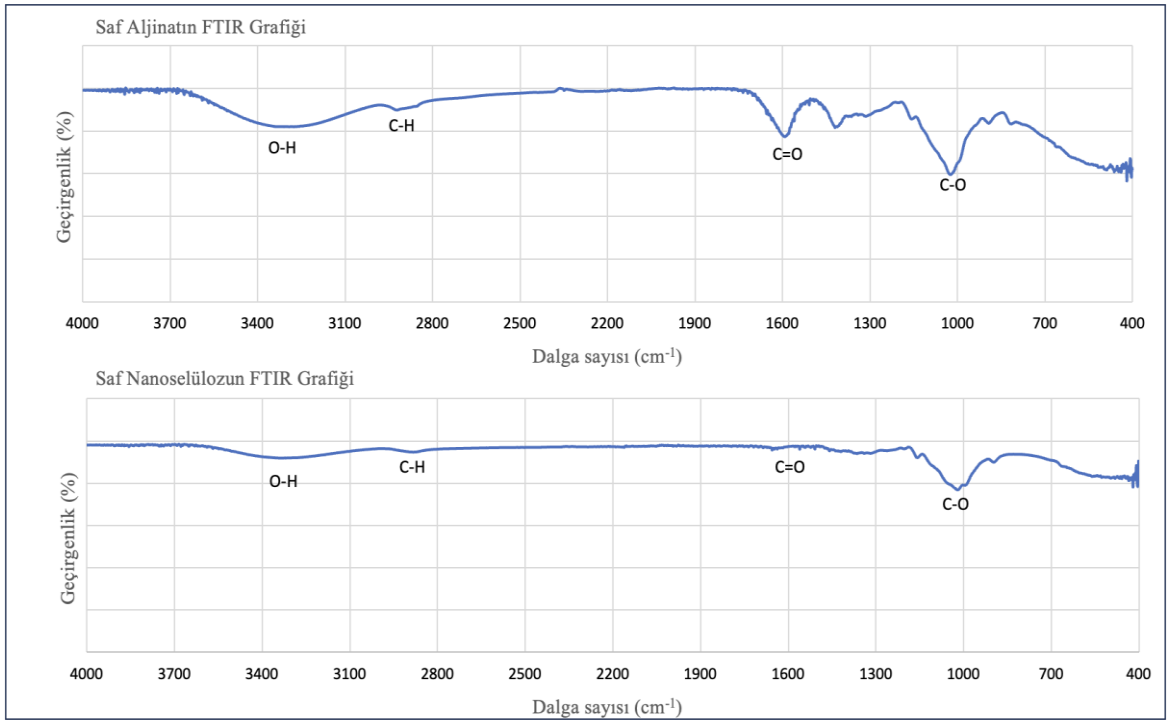


Resim 8.2. FTIR spektrometresi

Literatür incelendiğinde aljinat ve nanoselüloza ait fonksiyonel grupların pik verdiği aralıklar aşağıda verilmiştir [131, 132].

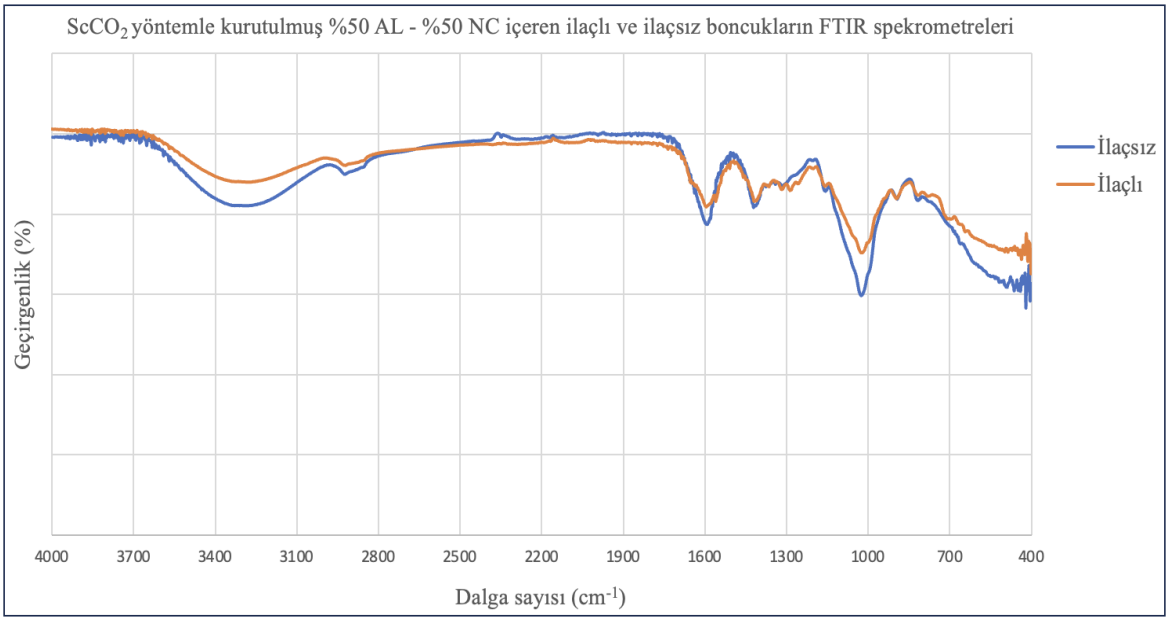
O-H Gruplar: 3200-3600 cm^{-1} aralığında zirve yapar.
C-H Gruplar: 2850-2950 cm^{-1} aralığında zirve yapar.
C=O Gruplar:1600-1650 cm^{-1} aralığında zirve yapar.
C-O Gruplar: 1000-1200 cm^{-1} aralığında zirve yapar.

FTIR Spektrometre ile çekilen saf aljinat ve nanoselüloza ait grafikler Şekil 8.2'de verilmiş ve literatür kapsamında fonksiyonel grupların yerleri gösterilmiştir.



Şekil 8.1. Saf aljinat ve nanoselüloza ait FTIR grafikleri

Şekil 8.1. değerlendirildiğinde deneysel çalışmada kullanılan saf Aljinat ve Nanoselüloz hammadelerinin jelleşme için kritik olan hidroksil ve karboksil fonsiyonel gruplarının varlığı ispatlanmıştır. Jelleşme,kurutma ve ilaç yükleme sonrası elde edilen aerojel boncukların morfolojik yapısında bozulma olup olmadığını tespit etmek amacıyla tekrar FTIR analizi tekrar yapılmıştır. Şekil 8.2.'de $ScCO_2$ yöntemle kurutulmuş %50 AL - %50 NC içeren ilaçlı ve ilaçsız boncukların FTIR spekrometresi verilmiştir.



Şekil 8.2. $ScCO_2$ kurutulmuş AL - NC aeorojel boncukların FTIR spekrometresi

Şekil 8.2. incelendiğinde AL-NC aerojellerin sentez, kurutma ve ilaç yükleme adımları sonrası morfolojik yapılarının bozulmadığı ve fonksiyonel grupların korunduğu görülmektedir.

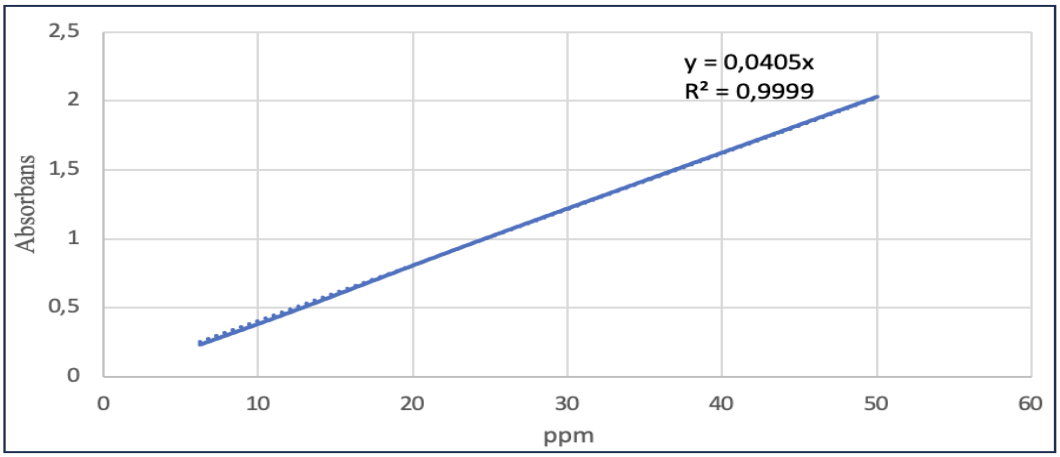
8.1.2. Aerojel boncukların BET sonuçları

Aerojel boncukların BET yüzey alanları ODTÜ Merkez Laboratuvarında Autosorb-6B cihazı ile belirlenmiştir. Süperkritik kurutulmuş AL ve AL-NC aerojellerin yüzey alanları tek noktalı BET analizi ile sırasıyla $P/P_0 = 0,30$ kısmi basıncında 2,51 m^2/g ve 2,52 m^2/g olarak hesaplanmıştır.

8.2. İlaç Yükleme Deney Sonuçları

Farklı kurutma metodları ile elde edilmiş %100 AL ve %50 AL - %50 NC aerojellere çözücü buharlaştırma (ÇB) ve emdirme (E) yöntemleri ile model ilaç olarak DT yüklenmiştir. İlaç yüklü aerojeller daha sonra 10 ml saf su ile yıkanmış ve yüzeyindeki ilaçtan arındırılmıştır. Yıkama sularındaki DT miktarının belirlenmesi için 6,25, 12,5 ve 25 ve 50 ppm konsantrasyonlarına sahip DT – Saf su çözeltileri hazırlanmıştır. UV-Vis spektrometresi ile ppm değerlerine karşı absorbans değerleri okunmuş ve DT kalibrasyon grafiği çizilmiştir

(Şekil 8.3.). Ardından yıkama sularındaki DT miktarları, UV-Vis spektrometresinde okunan absorbans ve DT'nin kalibrasyon grafiği ve kullanılarak hesaplanmıştır.



Şekil 8.3. DT – Saf su kalibrasyon grafiği

8.2.1. ÇB yöntemi ile ilaç yükleme sonuçları

Farklı yöntemler ile kurutulmuş aerojellerin her birinden 300 mg alınarak, 30 ml etanol 150 mg ilaç içeren çözeltide etanolun tamamı buharlaşana kadar (2,5 saat) muamele edilmiştir. Daha sonra beadsler 10 ml saf su ile yıkanmış ve yıkama sularındaki DT konsantrasyonları UV-Vis Spektrofotometre ile belirlenmiştir. Daha sonra ilaç yükleme yüzdesi ve enkapsülasyon verimliliği hesaplanmıştır. Deneysel sonuçlar Çizelge 8.1.'de verilmiştir.

Çizelge 8.1. Aerojellerin (ÇB) ilaç yükleme yüzdeleri ve enkapsülasyon verimleri

Aerojel Boncuk Türü–ÇB (Kurutma yöntemi)	Boncuk Miktarı (mg)	Eklenen İlaç Miktarı (mg)	Yıkama Suyu abs. değerleri	Yıkama Suyunda Kalan Miktar (mg)	İlaç Yükleme (%)	Enkapsülasyon Verimi (%)
AL–ÇB ($ScCO_2$)	300	150	0,769	85,44	17,71	43,04
AL–ÇB (Dondurarak)	300	150	0,762	84,67	17,88	43,56
AL–ÇB (Oda Koşularında)	300	150	0,789	87,67	17,20	41,56
AL/NC–ÇB ($ScCO_2$)	300	150	0,715	79,44	19,04	47,04
AL/NC–ÇB (Dondurarak)	300	150	0,865	96,11	15,23	35,93
AL/NC–ÇB (Oda Koşularında)	300	150	0,795	88,33	17,05	41,11

Yıkama suyunda kalan ilaç konsantrasyonunun belirlenmesi:

Yıkama sularında yoğun miktarda ilaç bulunması nedeniyle UV ölçümleri öncesi numuneler 450 kat seyreltilmiştir.

y(abs) = 0,0405x (ppm) (*Saf su – DT kalibrasyon denklemi*)

0,769 = 0,0405x

x =18,99 ppm, Seyreltme nedeniyle ppm değeri 450 kat arttırılmalıdır.

8544,44 ppm = A mg / 0,01 L

Yıkama suyunda kalan miktar (A) = 85,44 mg (*AL–ÇB ($ScCO_2$) boncuklar için*)

İlaç yükleme yüzdesinin belirlenmesi:

İlaç Yükleme Yüzdesi (%) = Boncuklara yüklenen ilaç miktarı / İlaç yüklü boncukların miktarı

İlaç Yükleme Yüzdesi (%) = (150 – 85,44) mg / (300+(150-85,44)) mg

İlaç Yükleme Yüzdesi (%) = 17,71 (*AL–ÇB ($ScCO_2$) boncuklar için*)

Enkapsülasyon verimliliğinin belirlenmesi (%):

Enkapsülasyon verimi (%) = Yüklenebilen ilaç miktarı / Teorik ilaç miktarı

Enkapsülasyon verimi (%) = (150 – 85,44) mg / (150) mg

Enkapsülasyon verimi (%) = 43,04 (*AL–ÇB ($ScCO_2$) boncuklar için*)

Diğer tüm boncuklara ait hesaplamalar yukarıda verilen denklemler ile yapılmış ve Tablo 8.1.'de verilmiştir. En yüksek ilaç yükleme yüzdesi ve enkapsülasyon verimi $ScCO_2$ yöntemi ile kurutulmuş AL-NC aerojel boncuklarında elde edilmiştir.

8.2.2. E yöntemi ile ilaç yükleme sonuçları

Farklı yöntemler ile kurutulmuş aerojellerin her birinden 300 mg alınarak, 30 ml etanol 150 mg ilaç içeren çözeltide 24 saat muamele edilmiş ardından etanol buharlaştırılmıştır. Daha sonra boncuklar 10 ml saf su ile yıkanmış ve yıkama sularındaki konsantrasyonlar UV-Vis Spektrofotometre ile belirlenmiştir. Daha sonra ilaç yükleme yüzdeleri ve enkapsülasyon verimleri hesaplanmıştır. Tüm deneysel hesaplamalar çözücü buharlaştırma başlığı altındaki denklemler ile gerçekleştirilmiş sonuçlar Çizelge 8.2.'de verilmiştir.

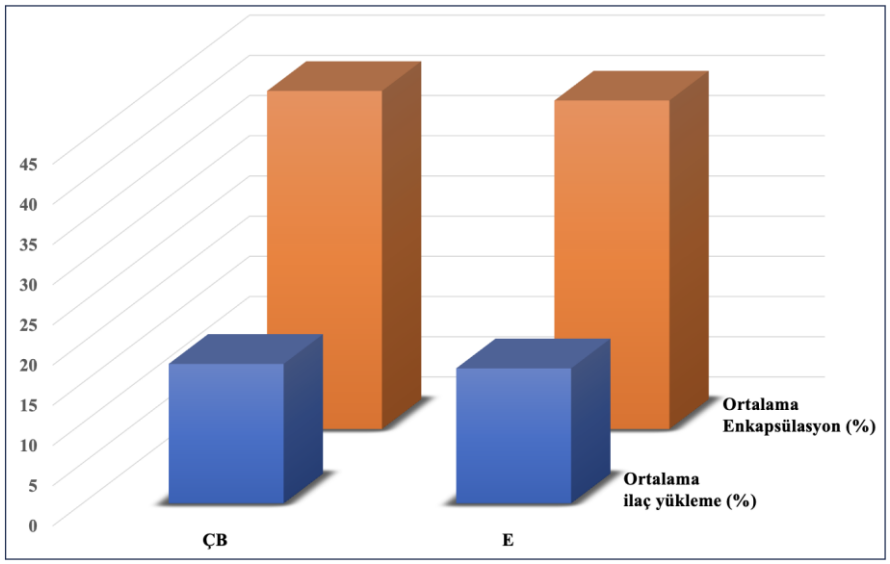
Çizelge 8.2. Aerojellerin (E) ilaç yükleme yüzdeleri ve enkapsülasyon verimleri

Aerojel Boncuk Türü–E (Kurutma yöntemi)	Boncuk Miktarı (mg)	Eklenen İlaç Miktarı (mg)	Yıkama Suyu abs. değerleri	Yıkama Suyunda Kalan Miktar (mg)	İlaç Yükleme (%)	Enkapsülasyon Verimi (%)
AL–E ($ScCO_2$)	300	150	0,978	108,67	12,11	27,56
AL–E (Dondurarak)	300	150	0,758	84,22	17,98	43,85
AL–E (Oda Koşularında)	300	150	0,834	92,67	16,04	38,22
AL/NC–E ($ScCO_2$)	300	150	0,507	56,33	23,79	62,44
AL/NC–E (Dondurarak)	300	150	0,836	92,89	15,99	38,07
AL/NC–E (Oda Koşularında)	300	150	0,878	97,56	14,88	34,96

Çizelge 8.2. incelendiğinde en yüksek ilaç yükleme yüzdesi ve enkapsülasyon verimi $ScCO_2$ yöntemi ile kurutulmuş AL-NC aerojel boncuklarında elde edildiği görülmektedir. Her iki ilaç yükleme yönteminde de en yüksek yükleme verimi süperkritik kurutulmuş %50 AL - %50 NC hibrit aerojel boncuklarında elde edilmiştir.

8.3. ÇB ve E Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Her iki ilaç yükleme yönteminin ilaç yükleme (%) ve enkapsülasyon verimine (%) etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için Şekil 8.4. hazırlanmıştır.



Şekil 8.4. Aerojellerin ortalama ilaç yükleme (%) ve enkapsülasyon oranları (%)

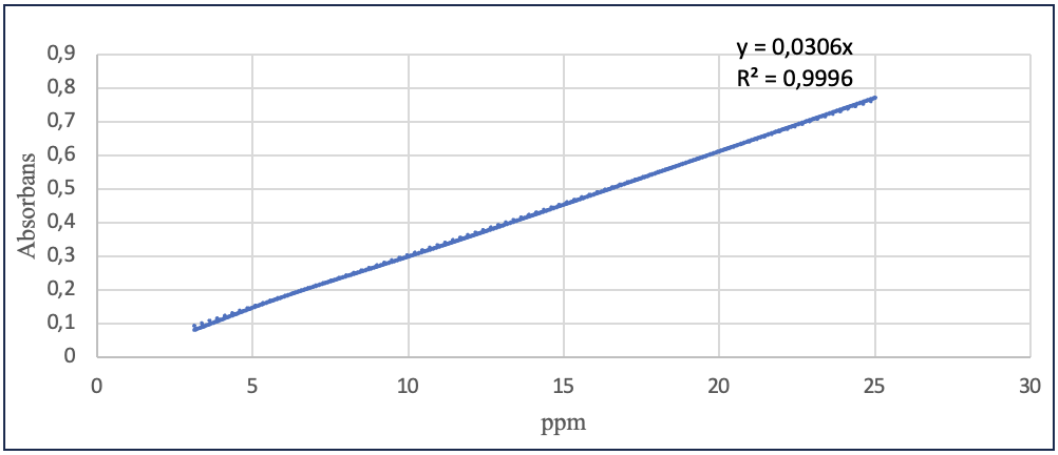
Şekil 8.4. incelendiğinde ÇB yöntemi için ilaç yükleme (%) ve enkapsülasyon verimi (%) sırasıyla %17,35 ve %42,04'tür. E yöntemi için ise ilaç yükleme (%) ve enkapsülasyon verimi (%) sırasıyla %16,79 ve %40,85'tir. Sonuç olarak, ilaç yükleme (%) ve enkapsülasyon verimleri (%) açısından ilaç yükleme yöntemleri arasında ciddi bir fark oluşmamıştır.

8.4. İlaç Salım Deney Sonuçları

İlaç yüklü aerojellerin salım deneyleri pH=1,2 ve pH=6,8 ortamlarında çalkalamalı ve ısıtmalı su banyosunda gerçekleştirilmiştir. Mide ortamını simüle etmesi açısında pH=1,2 HCI ile, bağırsak ortamını simüle etmesi açısında pH=6,8 PBS ile ayarlanmıştır. Bu alım ortamlarından 10, 20, 30, 40, 60, 120, 240, 360 ve 1140 dakikalarda numune alınmış ve UV-Vis spektrometresinde absorbans değerleri ölçülmüştür.

8.4.1. pH=1,2 ortamında ilaç salım deney sonuçları

Çözücü buharlaştırma ve emdirme yöntemleri ile ilaç yüklemesi yapılan numunelerin pH=1,2 ortamında ilaç salım miktarlarının belirlenebilmesi için öncelikle 3,125, 6,25, 12,5 ve 25 ppm konsantrasyonlarına sahip DT-HCI çözeltileri hazırlanmıştır. UV-Vis spektrometresi ile ppm değerlerine karşı absorbans değerleri okunmuş ve DT kalibrasyon grafiği çizilmiştir (Şekil 8.5.). pH=1,2 ortamında ilaç salımı yapılan aerojellerin zamana bağlı DT salım miktarları, UV-Vis spektrometresinde okunan absorbans ve DT'nin kalibrasyon grafiği ve kullanılarak hesaplanmıştır.



Şekil 8.5. DT – HCI kalibrason grafiği

pH=1,2 ortamında DT salımı yapan aerojellerden 10, 20, 30, 40, 60, 120, 240, 360 ve 1140 dakikalarda alınan numunelerin UV-Vis spektrometresi ile ölçülen absorbasn değerleri Çizelge 8.3.'te verilmiştir.

Çizelge 8.3. pH=1,2 ortamında ilaç salımı yapılan aerojellerin absorbans değerleri

Aerojel Boncuk Türü (Kurutma yöntemi)	Absorbans								
	10 dk	20 dk	30 dk	40 dk	60 dk	120 dk	240 dk	360 dk	24 saat
AL-ÇB ($ScCO_2$)	0,281	0,341	0,382	0,424	0,442	0,461	0,565	0,609	0,660
AL-ÇB (Dondurarak)	0,000	0,056	0,127	0,183	0,242	0,312	0,327	0,336	0,344
AL-ÇB (Oda Koşularında)	0,000	0,091	0,125	0,185	0,232	0,278	0,305	0,314	0,325
AL/NC-ÇB ($ScCO_2$)	0,225	0,317	0,369	0,396	0,434	0,477	0,520	0,535	0,552
AL/NC-ÇB (Dondurarak)	0,000	0,042	0,072	0,090	0,115	0,126	0,134	0,138	0,142
AL/NC-ÇB (Oda Koşularında)	0,010	0,079	0,101	0,124	0,150	0,152	0,153	0,155	0,161
AL-E ($ScCO_2$)	0,443	0,505	0,560	0,612	0,649	0,746	0,892	0,942	1,093
AL-E (Dondurarak)	0,000	0,121	0,196	0,236	0,274	0,312	0,357	0,360	0.365
AL-E (Oda Koşularında)	0,190	0,197	0,210	0,260	0,243	0,259	0,293	0,314	0,339
AL/NC-E ($ScCO_2$)	0,279	0,452	0,521	0,565	0,605	0,662	0,718	0,738	0,761
AL/NC-E (Dondurarak)	0,031	0,072	0,109	0,171	0,207	0,312	0,423	0,429	0,440
AL/NC-E (Oda Koşularında)	0,033	0,101	0,183	0,231	0,276	0,358	0,406	0,413	0,424

İlaç salım miktarının belirlenmesi:

y(abs) = 0,0306x(ppm) *(DT - HCI kalibrasyon grafiği kalibrasyon denklemi)*

0,281 = 0,0306x x = 9,18 ppm

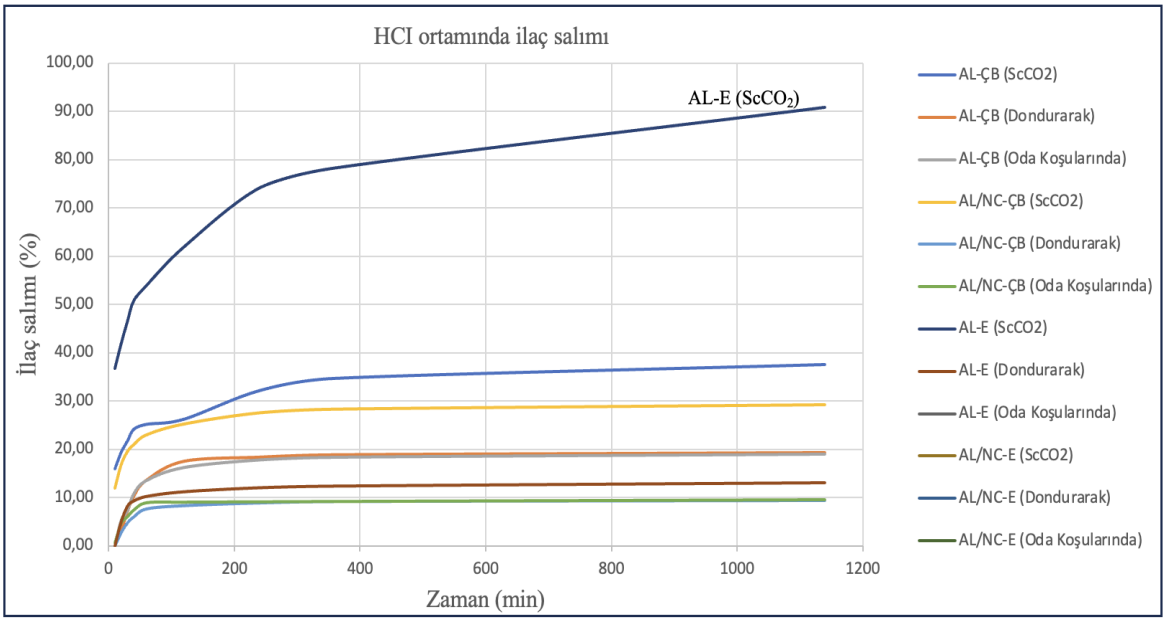
9,18 ppm = A mg / 0,2 A = 1,84 mg *(10. dk AL – ÇB ($ScCO_2$) aerojelden salınan ilaç miktarı)*

Diğer numune alınan dakikalarda salınan DT miktarları yukarıdaki denklemler yardımıyla aynı yöntemle hesaplanmış ve Çizelge 8.4.'te verilmiştir.

Çizelge 8.4. pH=1,2 ortamında ilaç salımı yapılan aerojellerin ilaç salım miktarları

Aerojel Boncuk Türü (Kurutma yöntemi)	Salınan İlaç Miktarları (mg)								
	10 dk	20 dk	30 dk	40 dk	60 dk	120 dk	240 dk	360 dk	24 saat
AL-ÇB ($ScCO_2$)	1,84	2,23	2,50	2,77	2,89	3,81	3,69	3,98	4,31
AL-ÇB (Dondurarak)	0,00	0,37	0,83	1,20	1,58	2,04	2,14	2,20	2,25
AL-ÇB (Oda Koşularında)	0,00	0,59	0,82	1,21	1,51	1,82	1,99	2,05	2,12
AL/NC-ÇB ($ScCO_2$)	1,47	2,07	2,41	2,59	2,83	3,12	3,40	3,50	3,61
AL/NC-ÇB (Dondurarak)	0,00	0,27	0,47	0,59	0,75	0,82	0,88	0,90	0,93
AL/NC-ÇB (Oda Koşularında)	0,07	0,51	0,66	0,81	0,98	0,99	1,00	1,01	1,05
AL-E ($ScCO_2$)	2,90	3,30	3,66	4,00	4,24	4,87	5,83	6,16	7,14
AL-E (Dondurarak)	0,00	0,59	0,96	1,08	1,19	1,31	1,40	1,44	1,53
AL-E (Oda Koşularında)	0,00	0,79	1,28	1,54	1,79	2,04	2,33	2,36	2,39
AL/NC-E ($ScCO_2$)	1,82	2,95	3,40	3,69	3,96	4,33	4,69	4,83	4,97
AL/NC-E (Dondurarak)	0,20	0,47	0,71	1,12	1,35	2,04	2,76	2,80	2,88
AL/NC-E (Oda Koşularında)	0,22	0,66	1,20	1,51	1,80	2,34	2,65	2,70	2,77

Çizelge 8.4. incelendiğinde, 24. saatin sonunda süperkritik kurutma yapılan aerojeller dondurarak ve oda koşullarında kurutulan aerojellere göre yapılarındaki ilacın daha büyük bir kısmını salmışlardır. Dondurularak ve oda koşullarında kurutulan aerojeller benzer salım miktarları göstermiştir. Bu aerojellere ait kümülatif ilaç salım hızlarının zamana bağlı yüzdeleri Şekil 8.6.'da verilmiştir.

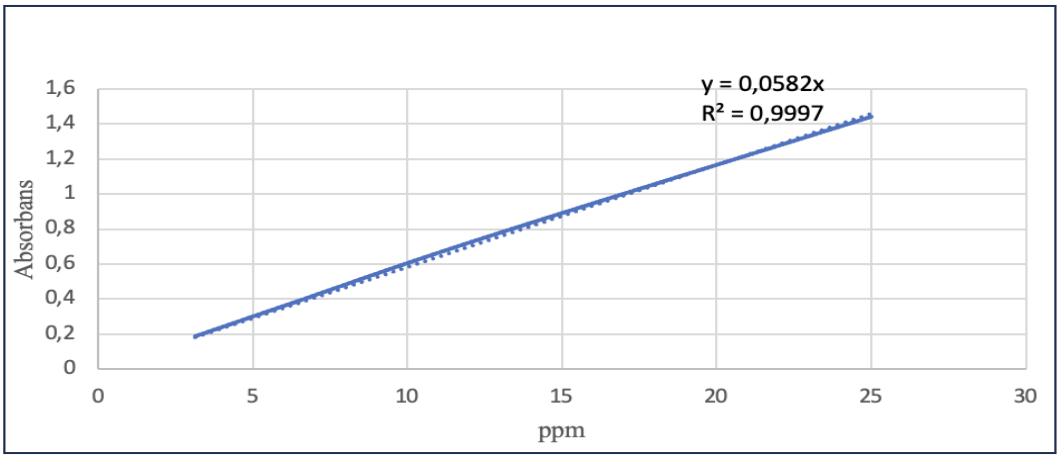


Şekil 8.6. pH=1,2 ortamında DT salımı yapan aerojellerin ilaç salım yüzdeleri

24. saatin sonunda en yüksek ilaç salım yüzdesi yaklaşık %90 oranında AL-E ($ScCO_2$) aerojellerde gerçekleşmiştir. AL-ÇB ($ScCO_2$) aerojellerin ilaç salım yüzdesi %40'ın biraz altında kalmıştır. Diğer tüm aerojellerin ilaç salım yüzdeleri %30'un altında kalmıştır.

8.4.2. pH=6,8 ortamında ilaç salım deney sonuçları

Çözücü buharlaştırma ve emdirme yöntemleri ile ilaç yüklemesi yapılan numunelerin pH=6,8 ortamında ilaç salım miktarlarının belirlenebilmesi için öncelikle 3,125, 6,25, 12,5 ve 25 ppm konsantrasyonlarına sahip DT-PBS çözeltileri hazırlanmıştır. UV-Vis spektrometresi ile ppm değerlerine karşı absorbans değerleri okunmuş ve DT kalibrasyon grafiği çizilmiştir (Şekil 8.7.). pH=6,8 ortamında ilaç salımı yapılan aerojellerin zamana bağlı DT salım miktarları, UV-Vis spektrometresinde okunan absorbans ve DT'nin kalibrasyon grafiği ve kullanılarak hesaplanmıştır.



Şekil 8.7. DT – PBS kalibrason grafiği

pH=6,8 ortamında DT salımı yapan aerojellerden 10, 20, 30, 40, 60, 120, 240, 360 ve 1140 dakikalarda alınan numunelerin UV-Vis spektrometresi ile ölçülen absorbasn değerleri Çizelge 8.5.'te verilmiştir.

Çizelge 8.5. pH=6,8 ortamında ilaç salımı yapılan aerojellerin absorbans değerleri

Aerojel Boncuk Türü (Kurutma yöntemi)	Absorbans								
	10 dk	20 dk	30 dk	40 dk	60 dk	120 dk	240 dk	360 dk	24 saat
AL-ÇB ($ScCO_2$)	0,607	0,508	0,593	0,650	0,724	0,770	0,831	0,912	0,955
AL-ÇB (Dondurarak)	0,000	0,226	0,261	0,271	0,282	0,287	0,294	0,327	0,350
AL–ÇB (Oda Koşularında)	0,000	0,257	0,273	0,276	0,285	0,290	0,298	0,376	0,363
AL/NC-ÇB ($ScCO_2$)	0,412	0,514	0,528	0,544	0,553	0,559	0,577	0,612	0,636
AL/NC–ÇB (Dondurarak)	0,00	0,063	0,129	0,144	0,164	0,158	0,163	0,202	0,199
AL/NC–ÇB (Oda Koşularında)	0,00	0,049	0,074	0,093	0,089	0,092	0,094	0,145	0,129
AL-E ($ScCO_2$)	0,449	0,831	0,967	1,057	1,070	1,389	1,295	1,314	1,190
AL–E (Dondurarak)	0,179	0,178	0,184	0,194	0,198	0,206	0,209	0,227	0.262
AL–E (Oda Koşularında)	0,190	0,197	0,210	0,260	0,243	0,259	0,293	0,314	0,339
AL/NC-E ($ScCO_2$)	0,734	0,691	0,714	0,730	0,741	0,762	0,776	0,800	0,830
AL/NC–E (Dondurarak)	0,324	0,380	0,420	0,418	0,436	0,440	0,450	0,465	0,492
AL/NC–E (Oda Koşularında)	0,270	0,299	0,325	0,334	0,339	0,344	0,361	0,380	0,400

İlaç salım miktarının belirlenmesi:

y(abs) = 0,0582x(ppm) *(DT - PBS kalibrason grafiği kalibrasyon denklemi)*

0,607 = 0,0582x x = 10,42 ppm

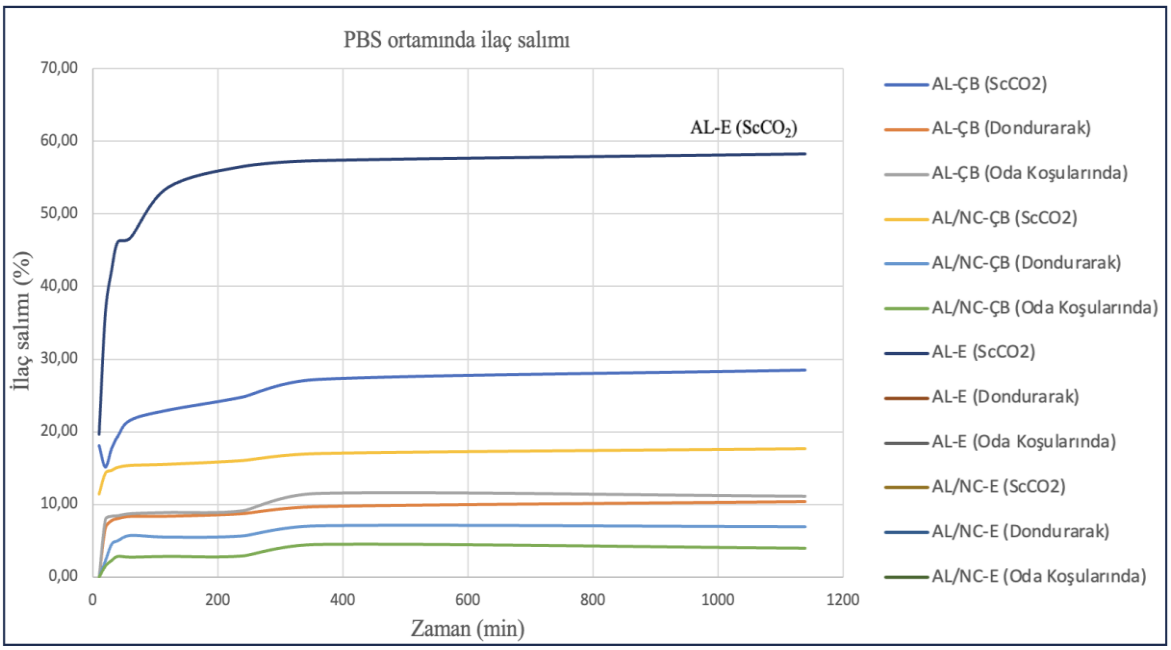
10,42 ppm = A mg / 0,2 A = 2,09 mg *(10. dk AL – ÇB ($ScCO_2$) aerojelden salınan ilaç miktarı)*

Diğer numune alınan dakikalarda salınan DT miktarları yukarıdaki denklemler yardımıyla aynı yöntemle hesaplanmış ve Çizelge 8.6.'da verilmiştir.

Çizelge 8.6. pH=6,8 ortamında ilaç salımı yapılan aerojellerin ilaç salım miktarları

Aerojel Boncuk Türü (Kurutma yöntemi)	Salınan ilaç miktarı (mg)								
	10 dk	20 dk	30 dk	40 dk	60 dk	120 dk	240 dk	360 dk	24 saat
AL–ÇB ($ScCO_2$)	2,09	1,75	2,04	2,23	2,49	2,65	2,85	3,13	3,28
AL–ÇB (Dondurarak)	0,00	0,77	0,90	0,93	0,97	0,97	1,01	1,12	1,20
AL–ÇB (Oda Koşularında)	0,00	0,88	0,94	0,95	0,98	1,00	1,02	1,29	1,25
AL/NC-ÇB ($ScCO_2$)	1,42	1,77	1,81	1,87	1,90	1,92	1,98	2,10	2,18
AL/NC-ÇB (Dondurarak)	0,00	0,22	0,44	0,49	0,56	0,54	0,56	0,70	0,68
AL/NC-ÇB (Oda Koşularında)	0,00	0,17	0,25	0,32	0,31	0,32	0,32	0,50	0,44
AL-E ($ScCO_2$)	1,54	2,85	3,32	3,63	3,68	4,77	4,45	4,52	4,09
AL-E (Dondurarak)	0,62	0,61	0,63	0,67	0,68	0,71	0,72	0,78	0.90
AL-E (Oda Koşularında)	0,65	0,68	0,72	0,89	0,84	0,89	1,01	1,08	1,17
AL/NC-E ($ScCO_2$)	2,52	2,37	2,45	2,51	2,55	2,62	2,67	2,75	2,85
AL/NC-E (Dondurarak)	1,11	1,30	1,44	1,44	1,50	1,51	1,55	1,60	1,69
AL/NC-E (Oda Koşularında)	0,93	1,03	1,12	1,15	1,17	1,18	1,24	1,31	1,37

Tablo 8.6. incelendiğinde, 24. saatin sonunda süperkritik kurutma yapılan aerojeller dondurarak ve oda koşullarında kurutulan aerojellere göre yapılarındaki ilacın daha büyük bir kısmını salmışlardır. Dondurularak ve oda koşullarında kurutulan aerojeller benzer salım miktarları göstermiştir. Bu aerojellere ait kümülatif ilaç salım hızlarının zamana bağlı yüzdeleri Şekil 8.8.'de verilmiştir.



Şekil 8.8. pH=6,8 ortamında DT salımı yapan aerojellerin ilaç salım yüzdeleri

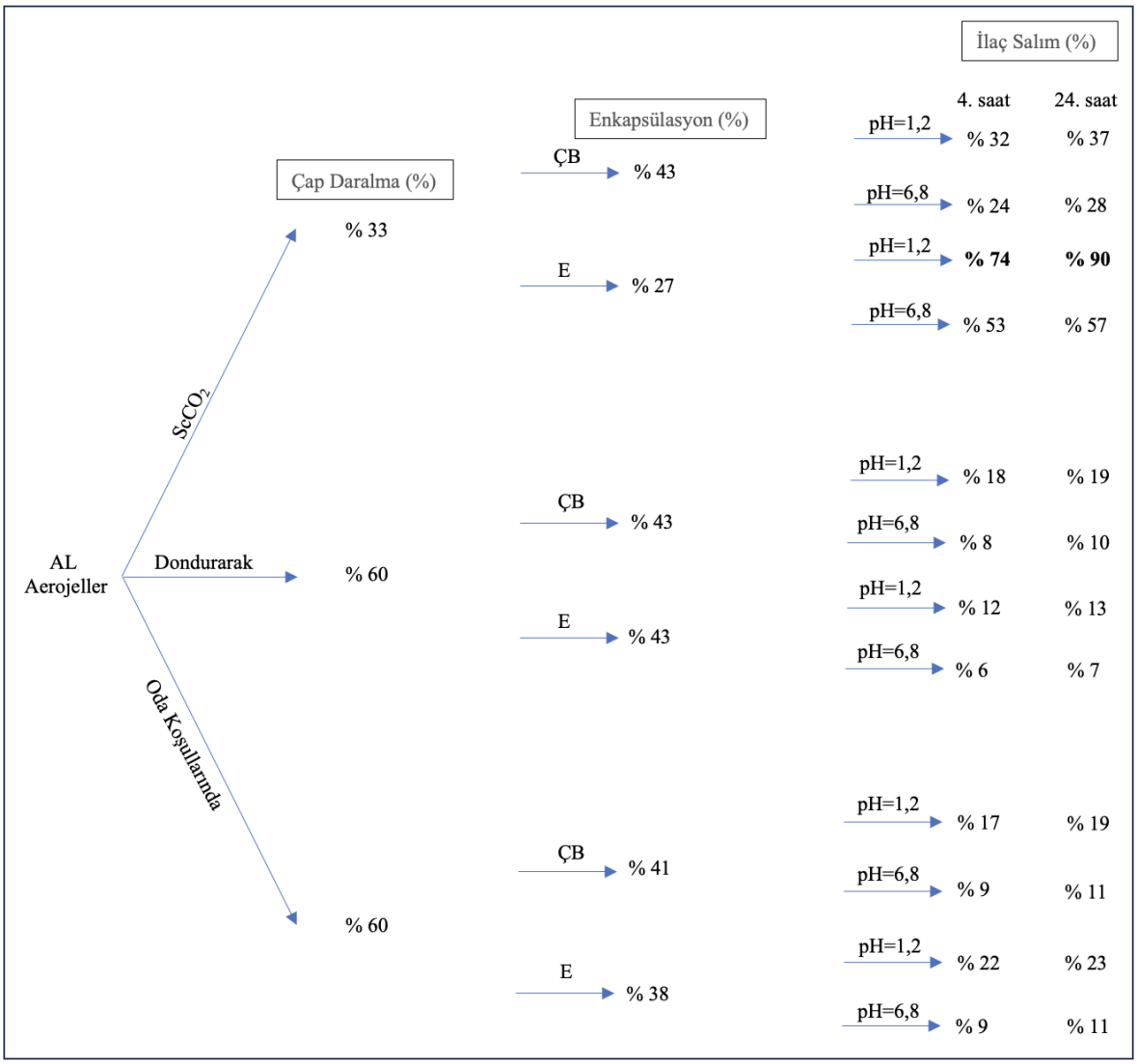
24. saatin sonunda en yüksek ilaç salım yüzdesi yaklaşık %60 oranında AL-E ($ScCO_2$) aerojellerde gerçekleşmiştir. AL-ÇB ($ScCO_2$) aerojellerin ilaç salım yüzdesi %30'ın biraz altında kalmıştır. Diğer tüm aerojellerin ilaç salım yüzdeleri %20'nin altında kalmıştır.

9. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

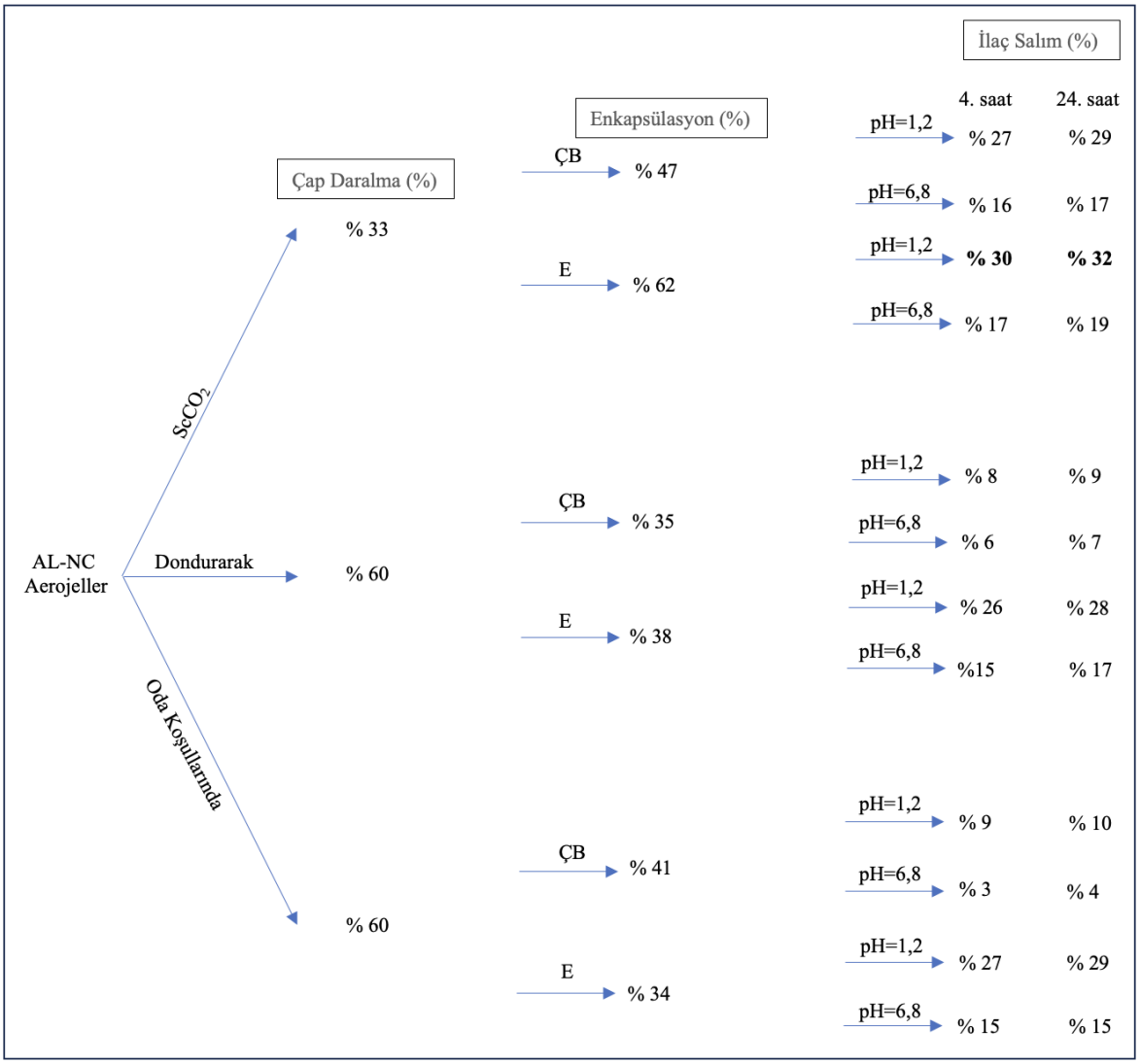
Aerojel malzemeler düşük yoğunluk, yüksek yüzey alanı ve porozite, sağlam bir mekanik yapı ve düşük termal iletkenlikleri nedeniyle çok farklı alanlarında kullanılmaktadırlar. Bu malzemeler, inorganik ve organik kökenli hammadelerden sentezlenir. Silika bazlı aerojeller inorganik aerojellerin en büyük kısmını oluştururken, polisakkarit bazlı aerojeller de organik aerojellerin en büyük kısmını oluşturmaktadır. Bu geniş hammadde çeşitliliği ve aerojel sentez koşullarının değiştirilibilmesi, farklı fizikokimyasal özelliklere sahip malzemelerin üretimini mümkün kılmaktadır. Bu nedenle aeojellerin kullanım alanlarına göre hammadde ve sentez yöntemleri seçilmelidir. Örneğin uzay endüstrisinde kullanılacak aerojel malzemenin çok düşük yoğunluk ve çok yüksek mekanik dayanıma ihtiyaç duyulurken, ısı yalıtımında kullanılacak türün çok düşük termal iletkenlik özelliğine ihtiyaç vardır. Son on yılda ise araştırmacılar düşük yoğunluk, yüksek yüzey alanı ve açık gözeneklilik avantajları sayesinde aerojellerin biyomedikal alanda kullanılabilirliklerine dair çalışmalar yürütmektedir. Özellikle ilaç taşıyıcı araç olarak kullanılan biyouyumlu organik bazlı aerojellerin sunduğu kontrollü ilaç salım hızları tıp ve eczacılık alanında çalışan araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Çünkü kontrollü ilaç salımı hem ilacın terapötik etkisini arttırmakta hem de hastaya özgü tedavinin önünü açmaktadır. Ayrıca bu malzemeler biyobozunurdurlar yani doğada kendiliğinden çözünürler. Ancak, sağlık alanında çalışan araştırmacıların malzeme sentezleme ve karakterizasyonuna dair yeterince bilgi ve tecrübeye sahip olmaması, kimya ve kimya mühendisliği araştırmacılarına ihtiyacı bu alanda doğurmuştur.

Bu tezin genel çerçevesinde polisakkarit bazlı kütlece farklı oranlarda aljinat ve nanoselüloz bazlı aerojeller sentezlenmiş ve bu aerojellere model ilaç olarak bir ağrı kesici etken maddesi olan DT yüklenmiştir. Ardından 24 saat boyunca aerojellerin ilaç salım hızları incelenmiştir. Kütlece %100 AL ve %50 AL - %50 NC içeren hidrojeller damlatma yöntemiyle sentezlenmiş ardından $ScCO_2$, dondurarak ve oda şartlarında kurutularak aerojellere dönüştürülmüştür. Kurutulan aerojellere çözücü buharlaştırma (ÇB) ve emdirme (E) yöntemleri ile ilaç yüklenmiştir. İlaç yüklenmiş aerojellerin salım deneyleri mide ortamının simüle edildiği pH=1,2 (HCI) ve bağırsak ortamının simüle edildiği pH=6,8 (PBS)'de gerçekleştirilmiştir.

Kütlece farklı oranlara sahip, farklı kurutma ve ilaç yükleme metodları uygulanan aerojellerin daha kolay karşılaştırılması ve değerlendirilmesi amacıyla Şekil 9.1. ve Şekil 9.2. hazırlanmıştır.



Şekil 9.1. AL aerojellere ait deneysel sonuçlar



Şekil 9.2. AL-NC aerojellere ait deneysel sonuçlar

Şekil 9.1. ve Şekil 9.2. incelendiğinde hem AL hem de AL-NC aerojellerde $ScCO_2$ kurutma sonrası ortalama %33, dondurarak ve oda koşullarında kurutma sonrası ise ortalama %60 boncuk çaplarının daraldığı görülmektedir. $ScCO_2$ kurutmada gözeneklerdeki sıvı kapiler basınç oluşmadan yapıdan uzaklaştığı için malzeme çok fazla daralmamıştır. Bu sonuçlar literatürde yer alan diğer çalışmalar ile uyumludur [8, 97, 133].

Bir diğer yandan kurutulan ilaçlı ve ilaçsız aerojeller FTIR spektrometresi ile karakterize edilmiştir. FTIR grafikleri sentez, kurutma ve ilaç yükleme adımları sonrası aljinat ve nanoselülozun yapısında bulunan O-H, C-H, C=O ve C-O fonksiyonel gruplarının korunduğunu doğrulamaktadır. Kurutulduktan sonra 1 hafta bekletilen aerojellere DT çözücü buharlaştırma (2,5 saat) ve emdirme yöntemleri (24 saat) ile yüklenmiştir. Bu iki yöntemin ilaç yükleme yüzdesi ve enkapsülasyon verimleri arasında ciddi bir fark

oluşmamıştır. Çözücü buharlaştırma ile ilaç yüklemede sırasıyla ortalama %17,35 ve %42,04 ilaç yükleme yüzdesi ve enkapsülasyon verimi elde edilmiştir. Emdirme ile ilaç yüklemede ise sırasıyla ortalama %16,80 ve %40,85 ilaç yükleme yüzdesi ve enkapsülasyon verimi elde edilmiştir. Bu sonuçlar çok uzun süre ilaç yüklemenin çok gerekli olmadığını ortaya koymaktadır. Literatürde yer alan ilaç yükleme deneyleri ise genellikle uzun süreler almaktadır [101, 128, 134]. En yüksek ilaç yükleme yüzdesi (%23,70) ve enkapsülasyon oranına (%62,44), emdirme yöntemiyle ilaç yüklenmiş kütlece %50 AL - %50 NC içeren ve $ScCO_2$ kurutulmuş aerojellerde ulaşılmıştır. Ayrıca ilaç yüklenen aerojellere yıkama yapılıp yapılamayacağı ve bu yıkama suyunun miktarı ilaç yükleme yüzdesi ve enkapsülasyon veriminin doğrudan etkileyeceği unutulmamalıdır.

İlaç yüklü aerojeller salım deneyleri öncesi 1 gün kurumaya bırakılmış ardından vücut sıcaklığı olan 37°C'de, pH=1,2 ve pH=6,8 ortamlarında salım deneyleri gerçekleştirilmiştir. 10, 20, 30, 40, 60, 120, 240, 360 ve 1140. dakikalarda alınan numuneler UV-Vis spektrometresi ile analiz edilmiş ve salınan ilaç miktarlarına karşı zaman grafikleri oluşturulmuştur. Sentezlenen tüm aerojeller her iki ortamda da kontrollü ilaç salım profilleri sunmuştur. Ancak tüm aerojel tipleri 4. saatin sonunda, pH=1,2'de pH=6,8'e göre ortalama %10 daha fazla ilaç salmıştır. Literatüre göre oral yoldan alınan DT'nin etki başlangıcı yarım saattir ve mide de başlar. Plazma yarı ömrü ise yaklaşık 4-6 saattir. Kandaki maksimum konsantrasyonuna ise yarım saatte ulaşır.

Bir diğer yandan, dondurarak ve oda şartlarında kurutulan aerojellerden 24. saatin sonunda salınan ilaç miktarı her iki ortamda da %30'u geçememiştir. Bu durum aerojellerin dar gözeneklere sahip olması ve salım ortamlarında şişme davranışı gösterememesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle ilaç aerojel yapısına hapsolmuş ve salım ortamına diffüzyon gerçekleşmemiştir. Düşük enkapsülasyon verimine rağmen yüksek yüzey alanı ve açık porlara sahip AL-E ($ScCO_2$) aerojellerin en yüksek ilaç salım oranlarına ulaşması bu durumu desteklemektedir.

Literatürün de bildirdiği gibi $ScCO_2$ kurutulmuş aerojeller iyi ilaç yükleme kapasiteleri ve salım profilleri sunmuştur. Bu durum süperkritik kurutma esnasında hidrojel yüzey alanın çok fazla daralmaması ve gözeneklerinin açık kalmasından kaynaklanmaktadır. %50 AL - %50 NC içeren $ScCO_2$ kurutulmuş aerojeller iyi yükleme kapasitesi sunmasına rağmen

%100 AL içeren aerojeller kadar ilaç salamamışlardır. Bu durum yapıdaki nanoselülozun ilacın salımına izin vermediğini düşündürmektedir.

Tüm bu deneysel sonuçlar aerojellerin fizikokimyasal özelliklerinin ilaç yükleme kapasitesi ve salım davranışlarını doğrudan etkilediğini ortaya koymaktadır. Yüksek yüzey alanı, yüzey kimyası, düzenli ve açık gözeneklilik aerojelin ilaç alma kapasitesi ve salım hızını birinci dereceden etkilemektedir. Bu nedenle aerojellerin süperkritik kurutma koşullarının özellikle hibrit aerojeller için optimize edilmesi gerekmektedir. Bir diğer yandan, kütlece farklı oranlarda polimerik malzeme içeren hibrit aerojellerin fizikokimyasal özellikleri ve ilaç salım hızlarının deneysel olarak incelendiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Lamy-Mendes, A., Pontinha, A. D. R., Santos, P., and Durães, L. (2022). Aerogel composites produced from silica and recycled rubber sols for thermal insulation. *Materials*, 15, 1-14.

2. Pontinha, A. D. R., Moreira, B. B., Melo, B. L., Melo-Diogo, D. d., Correia, I. J., and Alves, P. (2023). Silica Aerogel-Polycaprolactone Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *International Journal of Molecular Science*, 24(12), 1-18.

3. Maleki, H., Duraes, L., García-González, C. A., del Gaudio, P., Portugal, A., and Mahmoudi, M. (2016). Synthesis and biomedical applications of aerogels: Possibilities and challenges. *Advances in Colloid and Interface Science*, 236, 1-27.

4. Ganesan, K., Budtova, T., Ratke, L., Gurikov, P., Baudron, V., Preibisch, I., Niemeyer, P., Smirnova, I., and Milow, B. (2018). Review on the Production of Polysaccharide Aerogel Particles. *Materials*, 11, 1-37.

5. Mazrouei-Sebdani, Z., Begum, H., Schoenwald, S., Horoshenkov, K. V., and Malfait, W. J. (2021). A review on silica aerogel-based materials for acoustic applications. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 562, 1-18.

6. Vareda, J. P., Matias, P. M. C., Paixao, J. A., Murtinho, D., Valente, A. J. M., and Duraes, L. (2024). Chitosan-Silica Composite Aerogel for the Adsorption of Cupric Ions. *Gels*, 10, 2-16.

7. Subrahmanyam, R., Selmer, I., Bueno Morales, A., Weinrich, D., Lölsberg, W., Fricke, M., Movahhed, S., Gurikov, P., and Smirnova, I. (2023). *Handbook of Aerogels*. Springer, 93-120.

8. Del Gaudio, P., Auriemma, G., Mencherini, T., Della Porta, G., Reverchon, E., and Aquino, R. P. (2013). Design of alginate-based aerogel for nonsteroidal anti-inflammatory drugs controlled delivery systems using prilling and supercritical-assisted drying. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102, 185-194.

9. Zhu, Y., Li, H., Peng, C., Ma, J., Huang, S., Wang, R., Wu, B., Xiong, Q., Peng, D., Huang, S., and Chen, J. (2023). Application of protein/polysaccharide aerogels in drug delivery system: A review. *International Journal of Biological Macromolecules,* 247, 3-10.

10. Ulker, Z., and Erkey, C. (2017). An advantageous technique to load drugs into aerogels: Gas antisolvent crystallization inside the pores. *The Journal of Supercritical Fluids*, 120, 310-319.

11. Bhatt, P., Trehan, S., Inamdar, N., Mourya, V. K., and Misra, A. (2021). Chapter 1 - Polymers in Drug Delivery: An Update. *In Applications of Polymers in Drug Delivery (Second Edition)*. Elsevier, 1-42.

12. Adepu, S., and Ramakrishna, S. (2021). Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. *Molecules*, 26, 5-32.

13. Uchegbu, I. F., and Schatzlein, A. G. (2006). *Polymers in drug delivery*. CRC Press, 7-49.

14. Sun, Y., Chu, Y. L., Wu, W. B., and Xiao, H. N. (2021). Nanocellulose-based lightweight porous materials: A review. *Carbohydrate Polymers, 255*, 8-17.

15. Zdravkov, B. D., Cermák, J. J., Sefara, M., and Janku, J. (2007). Pore classification in the characterization of porous materials: A perspective. *Central European Journal of Chemistry*, 5, 385-395.

16. Lavoine, N., and Bergström, L. (2017). Nanocellulose-based foams and aerogels: Processing, properties, and applications. *Journal of Materials Chemistry A*, 5, 16105-16117.

17. Schaedler, T. A., Jacobsen, A. J., Torrents, A., Sorensen, A. E., Lian, J., Greer, J. R., Valdevit, L., and Carter, W. B. (2011). Ultralight metallic microlattices. *Science*, 334, 962-965.

18. Lin, N., Bruzzese, C., and Dufresne, A. (2012). TEMPO-oxidized nanocellulose participating as crosslinking aid for alginate-based sponges. *ACS Applied Materials and Interfaces,* 4, 4948-4959.

19. Pierre, A. C., and Pajonk, G. M. (2002). Chemistry of aerogels and their applications. *Chemical reviews,* 102, 4243-4266.

20. Bag, S., and Kanatzidis, M. G. (2010). Chalcogels: Porous metal-chalcogenide networks from main-group metal ions. Effect of surface polarizability on selectivity in gas separation. *Journal of the American Chemical Society*, 132, 14951-14959.

21. Xiong, R., Lu, C., Wang, Y., Zhou, Z., and Zhang, X. (2013). Nanofibrillated cellulose as the support and reductant for the facile synthesis of Fe_3O_4/Ag nanocomposites with catalytic and antibacterial activity. *Journal of Materials Chemistry A*, 1, 14910-14918.

22. Zhou, S., Wang, M., Chen, X., and Xu, F. (2015). Facile Template Synthesis of Microfibrillated Cellulose/Polypyrrole/Silver Nanoparticles Hybrid Aerogels with Electrical Conductive and Pressure Responsive Properties. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, 3, 3346-3354.

23. Paulraj, T., Wennmalm, S., Riazanova, A. V., Wu, Q., Crespo, G. A., and Svagan, A. J. (2018). Porous Cellulose Nanofiber-Based Microcapsules for Biomolecular Sensing. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 10, 41146-41154.

24. Luo, X., Shen, J., Ma, Y., Liu, L., Meng, R., and Yao, J. (2020). Robust, sustainable cellulose composite aerogels with outstanding flame retardancy and thermal insulation. *Carbohydrate Polymers*, 230, 2-10.

25. Kistler, S. S. (1932). Coherent expanded aerogels. *Journal of Physical Chemistry*, 52-64.

26. García-Murillo, A., Carrillo-Romo, F. D., Oliva-Uc, J., Esquivel-Castro, T. A., and de La Torre, S. D. (2017). Effects of Eu content on the luminescent properties of Y_2O_3:Eu^{3+} aerogels and $Y(OH)_3/Y_2O_3$:Eu^{3+}@SiO_2 glassy aerogels. *Ceramics International*, 43, 12196-12204.

27. Lovskaya, D. D., Lebedev, A. E., and Menshutina, N. V. (2015). Aerogels as drug delivery systems: In vitro and in vivo evaluations. *Journal of Supercritical Fluids*, 106, 115-121.

28. Pham, D. T., and Tiyaboonchai, W. (2020). Fibroin nanoparticles: a promising drug delivery system. *Drug Delivery*, 27, 431-448.

29. Nita, L. E., Ghilan, A., Rusu, A. G., Neamtu, I., and Chiriac, A. P. (2020). New trends in bio-based aerogels. *Pharmaceutics*, 12.

30. Zhao, S., Malfait, W. J., Guerrero-Alburquerque, N., Koebel, M. M., and Nyström, G. (2018). Biopolymer Aerogels and Foams: Chemistry, Properties, and Applications. *Angewandte Chemie International Edition*, 57, 7580-7608.

31. Wei, S., Ching, Y. C., and Chuah, C. H. (2020). Synthesis of chitosan aerogels as promising carriers for drug delivery: A review. *Carbohydrate Polymers*, 231.

32. Nita, L. E., Ghilan, A., Rusu, A. G., Neamtu, I., and Chiriac, A. P. (2020). New Trends in Bio-Based Aerogels. *Pharmaceutics*, 12, 449.

33. Jatoi, A. S., Hashmi, Z., Mazari, S. A., Abro, R., and Sabzoi, N. (2021). Recent developments and progress of aerogel assisted environmental remediation: a review. *Journal of Porous Materials*, 28, 1919-1933.

34. Babiarczuk, B., Lewandowski, D., Szczurek, A., Kierzek, K., Meffert, M., Gerthsen, D., Kaleta, J., and Krzak, J. (2020). Novel approach of silica-PVA hybrid aerogel synthesis by simultaneous sol-gel process and phase separation. *Journal of Supercritical Fluids*, 166.

35. Li, Z., Zhao, S. Y., Koebel, M. M., and Malfait, W. J. (2020). Silica aerogels with tailored chemical functionality. *Materials & Design*, 193.

36. Zhu, Y., Li, H. L., Peng, C., Ma, J. R., Huang, S. J., Wang, R. J., Wu, B. M., Xiong, Q. P., Peng, D. Y., Huang, S., and Chen, J. (2023). Application of protein/polysaccharide aerogels in drug delivery system: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 247.

37. Smidsrød, O., and Skjåk-Bræk, G. (1990). Alginate as immobilization matrix for cells. *Trends in Biotechnology*, 8, 71-78.

38. Clark, D. E., and Green, H. C. (1936). Alginic acid and process of making same, *Google Patents*.

39. Rinaudo, M. (2008). Main properties and current applications of some polysaccharides as biomaterials, *Polymer International*, 57, 397-430.

40. Yang, J. S., Xie, Y. J., and He, W. (2011). Research progress on chemical modification of alginate: A review. *Carbohydrate Polymers*, 84, 33-39.

41. Tønnesen, H. H., and Karlsen, J. (2002). Alginate in drug delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 28, 621-630.

42. Goh, C. H., Heng, P. W. S., and Chan, L. W. (2012). Alginates as a useful natural polymer for microencapsulation and therapeutic applications. *Carbohydrate Polymers*, 88, 1-12.

43. Hurtado, A., Aljabali, A. A. A., Mishra, V., Tambuwala, M. M., and Serrano-Aroca, A. (2022). Alginate: Enhancement Strategies for Advanced Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 5-45.

44. Letocha, A., Miastkowska, M., and Sikora, E. (2022). Preparation and Characteristics of Alginate Microparticles for Food, Pharmaceutical and Cosmetic Applications. *Polymers*, 14, 1-9.

45. Wang, B., Wan, Y. S., Zheng, Y. L., Lee, X. Q., Liu, T. Z., Yu, Z. B., Huang, J., Ok, Y. S., Chen, J. J., and Gao, B. (2019). Alginate-based composites for environmental applications: a critical review. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 49, 318-356.

46. Sheikh, Z., Najeeb, S., Khurshid, Z., Verma, V., Rashid, H., and Glogauer, M. (2015). Biodegradable materials for bone repair and tissue engineering applications. *Materials*, 8, 5744-5794.

47. Schipani, R., Scheurer, S., Florentin, R., Critchley, S. E., and Kelly, D. J. (2020). Reinforcing interpenetrating network hydrogels with 3D printed polymer networks to engineer cartilage mimetic composites. *Biofabrication*, 12, 2-11.

48. Gong, X., Dang, G., Guo, J., Liu, Y., and Gong, Y. (2020). A sodium alginate/feather keratin composite fiber with skin-core structure as the carrier for sustained drug release. *International Journal of Biological Macromolecules*, 155, 386-392.

49. Ji, M., Chen, H., Yan, Y., Ding, Z., Ren, H., and Zhong, Y. (2020). Effects of tricalcium silicate/sodium alginate/calcium sulfate hemihydrate composite cements on osteogenic performances in vitro and in vivo. *Journal of Biomaterials Applications*, 34, 1422-1436.

50. Zhang, Y., Jiang, G., Yu, W., Liu, D., and Xu, B. (2018). Microneedles fabricated from alginate and maltose for transdermal delivery of insulin on diabetic rats. *Materials Science and Engineering: C*, 85, 18-26.

51. Ahmad, Z., and Khuller, G. K. (2008). Alginate-based sustained release drug delivery systems for tuberculosis. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 5, 1323-1334.

52. Rasheed, M., Jawaid, M., Karim, Z., and Abdullah, L. C. (2020). Morphological, physiochemical and thermal properties of microcrystalline cellulose (MCC) extracted from bamboo fiber. *Molecules*, 25, 2824.

53. Seddiqi, H., Oliaei, E., Honarkar, H., Jin, J. F., Geonzon, L. C., Bacabac, R. G., and Klein-Nulend, J. (2021). Cellulose and its derivatives: towards biomedical applications. *Cellulose*, 28, 1893-1931.

54. Ullah, H., Wahid, F., Santos, H. A., and Khan, T. (2016). Advances in biomedical and pharmaceutical applications of functional bacterial cellulose-based nanocomposites. *Carbohydrate Polymers*, 150, 330-352.

55. Thakur, V., Guleria, A., Kumar, S., Sharma, S., and Singh, K. (2021). Recent advances in nanocellulose processing, functionalization and applications: A review. *Materials Advances*, 2, 1872-1895.

56. Vuoti, S., Laatikainen, E., Heikkinen, H., Johansson, L. S., Saharinen, E., and Retulainen, E. (2013). Chemical modification of cellulosic fibers for better convertibility in packaging applications. *Carbohydrate Polymers*, 96, 549-559.

57. Chakhtouna, H., Benzeid, H., Zari, N., Qaiss, A. E. K., and Bouhfid, R. (2021). *In Cellulose Nanocrystal/Nanoparticles Hybrid Nanocomposites: From Preparation to Applications.* Woodhead publishing, 115-139.

58. Allaoui, B. E., Chakhtouna, H., Zari, N., Bouhfid, R., and Qaiss, A. e. k. (2022). Recent developments in functionalized polymer NF membranes for biofouling control. *Emergent Materials*, 5, 1345-1371.

59. He, B., Chang, P., Zhu, X., and Zhang, S. (2021). Anemone-inspired enzymatic film for cellulose heterogeneous catalysis. *Carbohydrate Polymers*, 260.

60. Yekta, R., Abedi-Firoozjah, R., Salim, S. A., Khezerlou, A., and Abdolmaleki, K. (2023). Application of cellulose and cellulose derivatives in smart/intelligent bio-based food packaging. *Cellulose*, 30, 9925-9953.

61. Hasanin, M. S. (2022). Cellulose-Based Biomaterials: Chemistry and Biomedical Applications. *Starch-Starke*, 74.

62. Habibi, Y., Lucia, L. A., and Rojas, O. J. (2010). Cellulose nanocrystals: chemistry, self-assembly, and applications. *Chemical Reviews*, 110, 3479-3500.

63. Lukova, P., Katsarov, P., and Pilicheva, B. (2023). Application of Starch, Cellulose, and Their Derivatives in the Development of Microparticle Drug-Delivery Systems. *Polymers*, 15, 3615.

64. Moon, R. J., Martini, A., Nairn, J., Simonsen, J., and Youngblood, J. (2011). Cellulose nanomaterials review: Structure, properties and nanocomposites. *Chemical Society Reviews*, 40, 3941-3994.

65. Dufresne, A. (2012). *Natural Polymers: Volume 2: Nanocomposites*. RSC Publishing, 1-32.

66. Abdul Khalil, H. P. S., Bhat, A. H., and Ireana Yusra, A. F. (2012). Green composites from sustainable cellulose nanofibrils: A review. *Carbohydrate Polymers,* 87, 963-979.

67. Lavoine, N., Desloges, I., Dufresne, A., and Bras, J. (2012). Microfibrillated cellulose - Its barrier properties and applications in cellulosic materials: A review. *Carbohydrate Polymers*, 90, 735-764.

68. Phanthong, P., Reubroycharoen, P., Hao, X., Xu, G., Abudula, A., and Guan, G. (2018). Nanocellulose: Extraction and application. *Carbon Resources Conversion,* 1, 32-43.

69. Xu, Y., Wu, Z., Li, A., Chen, N., Rao, J., and Zeng, Q. (2024). Nanocellulose Composite Films in Food Packaging Materials: A Review. *Polymers, 16*, 423.

70. Dufresne, A. (2013). Nanocellulose: A new ageless bionanomaterial. *Materials Today*, 16, 220-227.

71. Jozala, A. F., de Lencastre-Novaes, L. C., Lopes, A. M., de Carvalho Santos-Ebinuma, V., Mazzola, P. G., Pessoa-Jr, A., Grotto, D., Gerenutti, M., and Chaud, M. V. (2016). Bacterial nanocellulose production and application: a 10-year overview. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100, 2063-2072.

72. Jorfi, M., and Foster, E. J. (2015). Recent advances in nanocellulose for biomedical applications. *Journal of Applied Polymer Science*, 132, 3-9.

73. Lin, N., and Dufresne, A. (2014). Nanocellulose in biomedicine: Current status and future prospect. *European Polymer Journal*, 59, 302-325.

74. Chen, K., and Zhang, H. (2019). Alginate/pectin aerogel microspheres for controlled release of proanthocyanidins. *International Journal of Biological Macromolecules*, 136, 936-943.

75. Ulker, Z., and Erkey, C. (2014). An emerging platform for drug delivery: Aerogel based systems. *Journal of Controlled Release*, 177, 51-63.

76. Aegerter, M. A., Leventis, N., & Koebel, M. M. (2011). *Aerogels handbook*. Springer Science & Business Media, 87-95.

77. Brinker, C. J., & Scherer, G. W. (2013). *Sol-gel science: the physics and chemistry of sol-gel processing*. Academic press, 302-355

78. Dorcheh, A. S., and Abbasi, M. H. (2008). Silica aerogel; synthesis, properties and characterization. *Journal of Materials Processing Technology*, 199, 10-26.

79. Matsuda, H., Kobayashi, N., Kobayashi, T., Miyazawa, K., and Kuwabara, M. (2000). Room-temperature synthesis of crystalline barium titanate thin films by high-concentration sol-gel metod. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 271, 162-166.

80. Torikai, D., Suzuki, C. K., Shimizu, H., Ishizuka, T., Yagi, J., Orii, K., and Miyakawa, T. (1994). Comparison of high-purity H_2/O_2 and LPG/O_2 flame-fused silica glasses from sol-gel silica powder. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 179, 328-334.

81. Gurav, J. L., Jung, I. K., Park, H. H., Kang, E. S., and Nadargi, D. Y. (2010). Silica Aerogel: Synthesis and Applications. *Journal of Nanomaterials*, 2010(24), 1-11

82. Ulker, Z., and Erkey, C. (2014). An emerging platform for drug delivery: Aerogel based systems. *Journal of Controlled Release*, 177, 51-63.

83. Bakhori, N. M., Ismail, Z., Hassan, M. Z., and Dolah, R. (2023). Emerging Trends in Nanotechnology: Aerogel-Based Materials for Biomedical Applications. *Nanomaterials*, 13, 5-27.

84. García-González, C. A., Alnaief, M., and Smirnova, I. (2011). Polysaccharide-based aerogels—Promising biodegradable carriers for drug delivery systems. *Carbohydrate Polymers*, 86, 1425-1438.

85. Shi, W., Ching, Y. C., and Chuah, C. H. (2021). Preparation of aerogel beads and microspheres based on chitosan and cellulose for drug delivery: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 170, 751-767.

86. Bidoret, A., Martins, E., De Smet, B. P., and Poncelet, D. (2017). Cell microencapsulation: Dripping metods. *Cell Microencapsulation: Metods and Protocols*, 43-55.

87. Sescousse, R., Gavillon, R., and Budtova, T. (2011). Wet and dry highly porous cellulose beads from cellulose–NaOH–water solutions: influence of the preparation conditions on beads shape and encapsulation of inorganic particles, *Journal of Materials Science*, 46, 759-765.

88. Chen, G., Wang, Y., Xie, R., and Gong, S. (2018). A review on core–shell structured unimolecular nanoparticles for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 130, 58-72.

89. Ching, Y. C., Gunathilake, T. M. S. U., Chuah, C. H., Ching, K. Y., Singh, R., and Liou, N. S. (2019). Curcumin/Tween 20-incorporated cellulose nanoparticles with enhanced curcumin solubility for nano-drug delivery: characterization and in vitro evaluation. *Cellulose*, 26, 5467-5481.

90. Gericke, M., Trygg, J., and Fardim, P. (2013). Functional cellulose beads: Preparation, characterization, and applications. *Chemical Reviews*, 113, 4812-4836.

91. Baudron, V., Gurikov, P., and Smirnova, I. (2019). A continuous approach to the emulsion gelation metod for the production of aerogel micro-particle. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 566, 58-69.

92. Aegerter, M. A., Leventis, N., Koebel, M., Steiner, S.A. (2024). *Springer Handbook of Aerogels*. Springer International Publishing AG, 93-120.

93. Bisson, A., Rigacci, A., Lecomte, D., Rodier, E., and Achard, P. (2003). Drying of silica gels to obtain aerogels: Phenomenology and basic techniques. *Drying Technology*, 21, 593-628.

94. Estella, J., Echeverriá, J. C., Laguna, M., and Garrido, J. J. (2008). Effect of supercritical drying conditions in ethanol on the structural and textural properties of silica aerogels. *Journal of Porous Materials*, 15, 705-713.

95. Tester, J. W., A. Marrone, P., DiPippo, M. M., Sako, K., Reagan, M. T., Arias, T., and Peters, W. A. (1998). Chemical reactions and phase equilibria of model halocarbons and salts in sub- and supercritical water (200–300 bar, 100–600°C). *The Journal of Supercritical Fluids*, 13, 225-240.

96. Aegerter, M. A., Leventis, N., Koebel, M., Steiner, S.A. (2024). *Springer Handbook of Aerogels*. Springer International Publishing AG, 121-130.

97. García-González, C. A., Camino-Rey, M. C., Alnaief, M., Zetzl, C., and Smirnova, I. (2012). Supercritical drying of aerogels using CO_2: Effect of extraction time on the end material textural properties. *Journal of Supercritical Fluids*, 66, 297-306.

98. Esquivel-Castro, T. A., Ibarra-Alonso, M. C., Oliva, J., and Martínez-Luévanos, A. (2019). Porous aerogel and core/shell nanoparticles for controlled drug delivery: A review. *Materials Science and Engineering:C*, 96, 915-940.

99. Ulker, Z., and Erkey, C. (2017). An advantageous technique to load drugs into aerogels: Gas antisolvent crystallization inside the pores. *Journal of Supercritical Fluids*, 120, 310-319.

100. Smirnova, I., Mamic, J., and Arlt, W. (2003). Adsorption of drugs on silica aerogels, *Langmuir*, 19, 8521-8525.

101. Orasugh, J. T., Saha, N. R., Sarkar, G., Rana, D., Mishra, R., Mondal, D., Ghosh, S. K., and Chattopadhyay, D. (2018). Synthesis of methylcellulose/cellulose nano-crystals nanocomposites: Material properties and study of sustained release of ketorolac tromethamine. *Carbohydrate Polymers*, 188, 168-180.

102. Agostinho, D. A. S., Paninho, A. I., Cordeiro, T., Nunes, A. V. M., Fonseca, I. M., Pereira, C., Matias, A., and Ventura, M. G. (2020). Properties of κ-carrageenan aerogels prepared by using different dissolution media and its application as drug delivery systems. *Materials Chemistry and Physics*, 253.

103. García-González, C. A., Alnaief, M., and Smirnova, I. (2011). Polysaccharide-based aerogels-Promising biodegradable carriers for drug delivery systems. *Carbohydrate Polymers*, 86, 1425-1438.

104. Folkman, J., and Long, D. M. (1964). The use of silicone rubber as a carrier for prolonged drug therapy. *Journal of Surgical Research*, 4, 139-142.

105. Yasunori, M., Takemasa, K., and Kenji, S. (1992). Diffusion of drugs in acrylic-type pressure-sensitive adhesive matrix. II. Influence of interaction. *Journal of Controlled Release*, 18, 113-121.

106. Wang, R., Shou, D., Lv, O., Kong, Y., Deng, L., and Shen, J. (2017). pH-Controlled drug delivery with hybrid aerogel of chitosan, carboxymethyl cellulose and graphene oxide as the carrier. *International Journal of Biological Macromolecules*, 103, 248-253.

107. Groult, S., Buwalda, S., and Budtova, T. (2021). Tuning bio-aerogel properties for controlling theophylline delivery. Part 1: Pectin aerogels. *Materials Science and Engineering C*, 126.

108. Ummadi, S., Shravani, B., Rao, N., Reddy, M. S., and Sanjeev, B. (2013). Overview on controlled release dosage form. *System*, 7, 51-60.

109. Danckwerts, M., and Fassihi, A. (1991). Implantable controlled release drug delivery systems: a review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17, 1465-1502.

110. Liechty, W. B., Kryscio, D. R., Slaughter, B. V., and Peppas, N. A. (2010). *Polymers for Drug Delivery Systems*. In Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering, 149-173.

111. Uhrich, K. E., Cannizzaro, S. M., Langer, R. S., and Shakesheff, K. M. (1999). Polymeric systems for controlled drug release. *Chemical reviews*, 99, 3181-3198.

112. Kim, S., Kim, J. H., Jeon, O., Kwon, I. C., and Park, K. (2009). Engineered polymers for advanced drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71, 420-430.

113. Vyas, S. P., and Khar, R. K. (2002). Controlled drug delivery concepts and advances. *vallabh prakashan*, 1, 411-447.

114. Smirnova, I., Suttiruengwong, S., and Arlt, W. (2004). Feasibility study of hydrophilic and hydrophobic silica aerogels as drug delivery systems. In *Journal of Non-Crystalline Solids*, 350, 54-60.

115. Salsa, T., Veiga, F., and Pina, M. (1997). Oral controlled-release dosage forms. I. Cellulose ether polymers in hydrophilic matrices. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 23, 929-938.

116. Mohammadian, M., Jafarzadeh Kashi, T. S., Erfan, M., and Soorbaghi, F. P. (2018). Synthesis and characterization of silica aerogel as a promising drug carrier system. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 44, 205-212.

117. García-González, C. A., Jin, M., Gerth, J., Alvarez-Lorenzo, C., and Smirnova, I. (2015). Polysaccharide-based aerogel microspheres for oral drug delivery. *Carbohydrate Polymers*, 117, 797-806.

118. Zhuo, S., Zhang, F., Yu, J., Zhang, X., Yang, G., and Liu, X. (2020). pH-Sensitive Biomaterials for Drug Delivery. *Molecules*, 25, 5649.

119. Walczak, J. S. (2011). Analgesic properties of dexketoprofen trometamol. *Pain Management*, 1, 409-416.

120. Carbone, C., Rende, P., Comberiati, P., Carnovale, D., Mammì, M., and De Sarro, G. (2013). The safety of ketoprofen in different ages. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 4, 99-103.

121. Abdul Khalil, H. P. S., Bashir Yahya, E., Jummaat, F., Adnan, A. S., Olaiya, N. G., Rizal, S., Abdullah, C. K., Pasquini, D., and Thomas, S. (2023). Biopolymers based aerogels: A review on revolutionary solutions for smart therapeutics delivery. *Progress in Materials Science*, 131, 101014.

122. Yahya, E. B., Alzalouk, M. M., Alfallous, K. A., and Abogmaza, A. F. (2020). Antibacterial cellulose-based aerogels for wound healing application: A review. *Biomedical Research and Therapy*, 7, 4032-4040.

123. Muhammad, A., Lee, D., Shin, Y., and Park, J. (2021). Recent Progress in Polysaccharide Aerogels: Their Synthesis, Application, and Future Outlook. *Polymers*, 13.

124. Rodríguez-Dorado, R., López-Iglesias, C., García-González, C. A., Auriemma, G., Aquino, R. P., and Del Gaudio, P. (2019). Design of Aerogels, Cryogels and Xerogels of Alginate: Effect of Molecular Weight, Gelation Conditions and Drying Metod on Particles Micromeritics. *Molecules*, 24.

125. Li, C. G., Dang, Q., Yang, Q. Q., Chen, D., Zhu, H. L., Chen, J. C., Liu, R. J., and Wang, X. (2022). Study of the microstructure of chitosan aerogel beads prepared by supercritical CO_2 drying and the effect of long-term storage. *RSC Advances*, 12, 21041-21049.

126. Betz, M., García-González, C. A., Subrahmanyam, R. P., Smirnova, I., and Kulozik, U. (2012). Preparation of novel whey protein-based aerogels as drug carriers for life science applications. *The Journal of Supercritical Fluids*, 72, 111-119.

127. Lovskaya, D., and Menshutina, N. (2020). Alginate-Based Aerogel Particles as Drug Delivery Systems: Investigation of the Supercritical Adsorption and In Vitro Evaluations. *Materials*, 13.

128. Preisig, D., Haid, D., Varum, F. J. O., Bravo, R., Alles, R., Huwyler, J., and Puchkov, M. (2014). Drug loading into porous calcium carbonate microparticles by solvent evaporation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 87, 548-558.

129. Agostinho, D. A. S., Paninho, A. I., Cordeiro, T., Nunes, A. V. M., Fonseca, I. M., Pereira, C., Matias, A., and Ventura, M. G. (2020). Properties of κ-carrageenan aerogels prepared by using different dissolution media and its application as drug delivery systems. *Materials Chemistry and Physics*, 253, 123290.

130. Kumar, D., Chirravuri, S. V. S., and Shastri, N. R. (2014). Impact of surface area of silica particles on dissolution rate and oral bioavailability of poorly water soluble drugs: A case study with aceclofenac. *International Journal of Pharmaceutics*, 461, 459-468.

131. Rhimi, A., Zlaoui, K., Horchani-Naifer, K., and Ennigrou, D. J. (2022). Characterization and extraction of sodium alginate from Tunisian algae: synthesizing a cross-linked ultrafiltration membrane. *Iranian Polymer Journal*, 31, 367-382.

132. Poulose, A., Parameswaranpillai, J., George, J. J., Gopi, J. A., Krishnasamy, S., Dominic C. D, M., Hameed, N., Salim, N. V., Radoor, S., and Sienkiewicz, N. (2022). Nanocellulose: A Fundamental Material for Science and Technology Applications. *Molecules*, 27(22), 1-27.

133. Della Porta, G., Del Gaudio, P., De Cicco, F., Aquino, R. P., and Reverchon, E. (2013). Supercritical Drying of Alginate Beads for the Development of Aerogel Biomaterials: Optimization of Process Parameters and Exchange Solvents. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 52, 12003-12009.

134. Franco, P., and De Marco, I. (2020). Supercritical CO_2 adsorption of non-steroidal anti-inflammatory drugs into biopolymer aerogels. *Journal of CO_2 Utilization*, 36, 40-53.



Gazili olmak ayrıcalıktır