



NANOTAŞIYICI SİSTEMLERDE HEDEFLENDİRME

TARGETING WITH NANOCARRIER SYSTEMS

Özgün SAYINER, Tansel ÇOMOĞLU*

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji AD,
06100 Yenimahalle, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET

Nanoteknolojinin tıp ve eczacılık alanında kullanımı ilaç üretimi, teşhis ve tedavide yeni alternatifler sunan bir yaklaşım oluşturmuştur. Eczacılık alanında katı lipit nanopartiküller, lipozomlar, karbon nanotüpler, nanoemülsiyonlar gibi nanotaşıyıcı sistemlerin kullanımı yapılan çalışmalarla artmaktadır. Nanotaşıyıcı sistemlerin potansiyeline tam ulaşması için pasif ve aktif hedeflendirme yöntemleri geliştirilmektedir. Sıcaklık, pH, manyetik yöntemler, partikül büyüklüğü, hedeflendirme ajanları ve bunlar gibi birçok faktör ve faktörün birleşimi aracılığıyla nanotaşıyıcı sistemler, teşhis ve tedavide etkin bir şekilde kullanılabilmektedirler. Bu yayın, nanotaşıyıcı sistemler ve özellikleri, nanotaşıyıcılarda yüzey modifikasyonları, pasif ve aktif hedeflendirme ile ilgili çalışmalar derlenerek hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: aktif hedeflendirme; hedeflendirme; nanotaşıyıcı; nanoteknoloji; pasif hedeflendirme

SUMMARY

Using nanotechnology in medicine and pharmaceutical field has formed new alternatives on drug production, diagnosis and treatment. Usage of solid lipid nanoparticles, liposomes, carbon nanotubes, nanoemulsions and similar nanocarriers has increased with ongoing studies in pharmaceutical field. Regional passive and active targeting methods have been developed to bring nanocarrier systems to their full potential. Via temperature, pH, magnetic methods, particle size, targeting agents and similar factors or combination of these factors, nanocarrier systems can be used efficiently in diagnosis and treatment. This study was prepared by compiling studies consisting of nanocarrier systems and their properties, surface modifications in nanocarrier systems and passive and active targeting.

Keywords: active targeting; nanocarrier; nanotechnology; targeting; passive targeting

GİRİŞ

Nano, Yunanca bir kelime olan “nanos”, yani “cüce” anlamına gelir. Nanometre, metrenin milyarda biridir (10^{-9} m). Nanoteknoloji ise çok küçük maddelerin yani nanometre boyutundaki parçacıkların bilimidir. Nanoteknolojiye ait ilk çalışmalar Amerikalı Nobel Fizik ödülü sahibi Richard

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Tansel ÇOMOĞLU
e-mail: comoglu@pharmacy.ankara.edu.tr

Feyman tarafından 1959 yılında başlatılmıştır. Daha sonra 1974 yılında Norio Taniguchi ilk defa nanoteknoloji kelimesini kullanmıştır [1].

Nanoteknolojide partikül boyutu çoğunlukla 10-100 nm arasındadır. Bu boyutta olan her maddeye nano demek doğru olmaz. Boyut büyüklüğünün yanı sıra maddenin kazandığı özellikler de önemsenmelidir [1].

Nanofarmasötik terimi nano büyüklükte toz ilacı, ilaç taşıyıcı sistemleri ve araçları kapsar. İlaç taşıyıcı sistemler başlıca nanopartiküller, nanoemülsiyonlar, nanosüspansiyonlar, nanolipozomlar, niozomlar, dendrimerler, fulleren, karbon nanotüpler, nanojeller, polimerik misellerdir. Nanokristal yapıdaki ilaçlar da hiçbir taşıyıcı kullanılmadan vücuda doğrudan uygulanabilir [1].

Nano büyüklükte ilaç partiküllerinin kullanılmasının avantajları şunlardır;

- Nanopartiküler boyutları dolayısıyla damarlardan kolayca geçerek dolaşıma karışırlar.
- Yüzey alanı arttığı için çözünürlükleri de artar.
- Nanopartikül formülasyonlarının hazırlanması sonucu çözünürlüğün artması, partikülün absorpsiyonunu, buna bağlı olarak da biyoyararlanımını artırır.
- Nanopartiküller istendiğinde hasta bölgeye ya da belirlenen bir hücre, doku veya organa hedeflendirilebilirler.
- Polietilen glikol (PEG) veya Polioksietilen (POE) molekülü bağlanarak dolaşımda uzun süre kalmaları sağlanabilir.
- Nanotaşıyıcılara ilaç, görüntüleme maddesi, hedeflendirici molekül, magnetik maddeler, sıcaklığa ve pH'a duyarlı maddeler bağlanabilir.
- Bir nanotaşıyıcı, aynı anda hem etkin maddeyi hem görüntüleyici maddeyi bulundurabilir. Bunlara "teranostikler" denmektedir. Teranostikler sayesinde ilacın salımı ve dağılımı takip edilebilmekte, böylece tedavinin etkinliği izlenebilmektedir.
- Bir nanotaşıyıcıya birden fazla etkin madde ve hedeflendirici molekül bağlanabilir [1].

Hedeflendirme, etkin maddenin etki ya da absorpsiyon bölgesine seçici olarak yönlendirilmesiyle ilaç konsantrasyonunun o bölgede diğer bölgelere oranla artırılmasıdır. İlaçların hedeflendirilmesinin iki önemli nedeni vardır:

1. İlacın etki bölgesinde ve istenen hızda açığa çıkması sonucu en uygun etkileşmenin sağlanması,
2. Etkin maddenin dozunun azaltılması ve dağılımının sadece hedef organa sınırlandırılmasıdır.

Yukarıda verilen özellikler sağlandığı takdirde ilacın daha az dozda daha etkin olması sağlanır ve yan etkiler azaltılmış olur.

Hedeflendirmenin esası;

- Dozun azaltılmasına bağlı olarak yan etkilerin de azalması
- İlacın vücutta istenen ya da hastalıklı bölgelere yönlendirilmesi
- Normalde girilmesi zor olan bölge ve hedeflere etkin maddelerin ulaştırılması
- Reseptöre spesifik ve dayanıksız moleküllerin kanda korunması ve hedef dışı reseptörlerle etkileşmemesidir [2].

Nanotaşıyıcı Sistemlerin Sınıflandırılması

Etkin maddenin istenen bölgeye seçici olarak yönlendirilmesi ilaç taşıyıcı sistemler aracılığı ile yapılmaktadır. İlaç taşıyıcı sistemler arasında nanopartiküller, nanoemülsiyonlar, nanosüspansiyonlar, nanolipozomlar, niozomlar, dendrimerler, fulleren, karbon nanotüpler, nanojeller, polimerik miseller, katı lipit nanopartiküller sayılabilmektedir. Nanokristal yapıdaki ilaçlar doğrudan uygulanabilmektedir.

Katı lipit nanopartiküller katı lipitler, yüzey aktif maddeler ve sudan oluşur. Su içinde yağ emülsiyonlarında, sıvı yağ (oil) yerine katı lipit kullanımıyla hazırlanırlar. Oda ve vücut sıcaklığında katı olan bir matristen oluşurlar ve boyutları 50-1000 nm arasındadır. Yapılarında katı lipitler, trigliseritler, PEG ile kaplanmış lipitler, yağ asitleri, steroidler ve mumlar kullanılır. Yük ve molekül ağırlığı göz önüne alınması şartıyla tüm yüzey aktif madde sınıfları lipit dispersiyonunun stabilize edilmesinde kullanılabilir. Kullanılan bazı yüzey aktif maddelere örnek olarak poloksamerler, polisorbattlar ve lesitin verilebilir. Az çözünen etkin maddelerin biyoyararlanımını arttırmak, üretimlerinde organik çözücü kullanılmaması, lipofilik ve hidrofilik etkin maddelerin yapısına katılabilmeleri, enkapsüle ettikleri etkin maddeleri dış etkilerden ve kimyasal degradasyondan korumaları ve etkin madde salımının kontrol edilebilmesi ve hedeflendirilme gibi avantajları vardır [3].

Miseller, küresel bir çekirdek ve dış kabuktan oluşan makromoleküler yapılardır. Amfifilik, tek polimer zincirinden oluşurlar ve bu zincirlere “unimer” adı verilir. Amfifilik diblok (hidrofilik polimer-hidrofobik polimer) ve triblok (hidrofilik polimer-hidrofobik polimer-hidrofilik polimer) kopolimerler ve graft polimerler kullanılır. Diblok polimerlerden oluşan misellerde çekirdek hidrofobik, kabuk hidrofilik olmaktadır. Kabuğa hidrofilik, çekirdeğe hidrofobik etkin maddeler yüklenebilir, ancak literatürde hidrofobik çekirdeğe etkin madde yüklenmesinin daha uygun olduğu belirtilmektedir. Hidrofilik kabuk ayrıca fiziksel bariyer görevi yapar [4].

Lipozomlar küresel şekilli, bir veya birden fazla lipit çifte tabakadan oluşan, iç kısmında ve tabakalar arasında sulu faz bulunduran kapalı veziküllerdir. Temel bileşenleri fosfolipitlerdir. Fosfolipitler, yapılarında hem hidrofilik hem lipofilik gruplar içeren amfifilik yapılardır.

Fosfolipitlerin hidrofilik başları en içte ve en dıştadır, hidrofobik kuyruklar da aralarında bulunmaktadır. Lipozomlar kan doluşımına girdiğinde plazma proteinleriyle etkileşir ve RES tarafından uzaklaştırılırlar. RES organlarına hedeflendirme etkin madde orada lokalize olduğu için avantajlıdır, ama vücuttan atıldığından diğere sistemlere ulaşamaması ise önemli dezavantajdır. Bu yüzden ilaç taşıyıcı sistemlere entegre edilmek istenmiştir [5].

Niozomlar non-iyonik yüzey etkin maddelerin sulu ortamda meydana getirdiğı yapılardır. Hazırlama yöntemine bağılı olarak tek tabakalı veya çok tabakalı olabilirler. Çift tabakalı modelde hidrofilik baş kısımları en dışta ve en içte yer almaktadır. İki tabaka arasında hidrofilik etkin madde, vezikül içinde hidrofobik etkin madde tutulabilir [6]. Niozomlar, yapılarında hidrofilik, amfifilik, hidrofobik yapılar bulunduklarından ilaç etkin maddeleri için geniş çözünürlük spektrumu sağlarlar. Az çözünen etkin maddeler için de taşıyıcı olarak kullanılırlar. Depo davranışı göstererek ilacı kontrollü salar ve etkin maddeyi biyolojik ortamdan koruyarak vücutta hedef hücrelere herhangi bir etkileşim olmadan gitmesini sağlarlar [7].

Dendrimerler, birbirini tekrarlayan monomerlerin basamaklar halinde merkezden yüzeye büyütülmesiyle sentezlenen hücresel makromoleküllerdir. Çekirdek, dallar ve reaktif fonksiyonlu gruplar olmak üzere 3 kısımdan oluşur. Bu kısımlar değiştirilerek çözünürlük, termal stabilite, değişik özelliklerdeki maddelerin konjugasyonu gibi özellikler kazandırılabilir. Dendrimerler etkin madde yükleme kapasitesi yüksek, kolay sentezlenebilir, stabil, fonksiyonelleştirilebilir, boyutları kontrol edilebilir, aktif hedeflendirmede etkin makromoleküllerdir [8].

Nanojeller, polimerik yapıda olup, spesifik polianyonlarla katyonik polimerlerin bağlanması ya da polimerlerin çapraz bağlanması ile oluşan, şişme özelliğine sahip, ağısı yapıda sistemlerdir. Su ve biyolojik sıvılarda çözünmeyen, ağırlığının %10-20'si kadar su absorbe edebilen hidrofilik polimer özellikteki hidrojel yapılardan oluşurlar. En önemli özellikleri şişme özelliğidir. İyonik güç, pH, sıcaklık gibi etmenler nanojellerin şişme özelliğini değiştirir. Diğere bir önemli özellikleri de ilaç yükleme kapasitelerinin yüksek ve stabiliteilerinin çok iyi olmasıdır. Nanojel ilaç taşıyıcı sistemlerin avantajları etkin maddeleri çevresel etkilere karşı korumaları, etkin maddelerin enzimatik parçalanmalarını önleyerek oral biyoyararlanımlarını artırmaları, kan beyin bariyerinin aşılmasını kolaylaştırmaları, hedeflendirme amacıyla kendilerine kovalan bağılarla ligantlar bağlanabilmesi, hücre tarafından alınabilmeleri ve hücre içi ilaç taşınmasını sağlamalarıdır [9].

Nanoemülsiyonlar, birbiriyle karışmayan su ve yağ fazının yüzey etkin madde veya yardımcı yüzey etkin madde varlığında oluşturduğu ve dağılın fazın nanometre boyutundaki damlacıklar halinde bulunduğu sistemlerdir. Seyreltme, pH ve sıcaklık değişimlerinden etkilenmezler. Avantajları, düşük yüzey gerilimleri nedeniyle temas ettikleri yüzeyi ıslatma ve yüzeye yayılma özelliklerinin çok iyi olması, suda çözünürlüğü çok az olan etkin maddeler ya da yapıların suda çözünebilir duruma

gelmesini sağlamalarıdır. Damaların çok uzun süre birleşmeye karşı dayanmasına rağmen sonunda faz ayrışması olması nedeniyle termodinamik açıdan stabil olmadıkları kabul edilir [10]. Nanoemülsiyonlarda kullanılan diğer malzemeler serbest yağ asitleri gibi yardımcı emülsiyon yapıcı ajanlar, EDTA gibi stabilizanlar ve tokoferol gibi antioksidanlardır. Kan osmolalitesine yaklaşabilmek için piyasadaki nanoemülsiyon preparatlarında tonisite ayarlayıcı olarak gliserin kullanılmıştır [11].

Nanokristaller, çeşitli yöntemlerle partikül boyutu nano düzeye indirgenmiş, kristal yapıdaki ilaç etkin maddeleri olarak tanımlanır. Nanokristalleri ilaç taşıyıcı sistemlerden ayıran en belirgin özellik, ilaç nanokristallerinin neredeyse tamamen ilaç etkin maddesinden oluşmasıdır. Avantajları oral biyoyararlanımı artırıp hızlı etki göstermeleri, yüksek biyoyararlanımdan dolayı dozun azaltılabilmesi, organik çözücü kullanılmaması, üretim şeklinin ve uygulanmasının kolay olması, suda çözünme problemi olan ilaçların hazırlanabilmesidir [12].

Karbon nanotüpler, karbon tabakalarının yuvarlanmsından oluşmuş silindirik yapılardır. Karbon atomları arasında sp² hibritleşmesi vardır. Karbon nanotüplerin çapları 2-100 nm, boyları ise 5-550 nm boyutlarındadır [13]. Karbon nanotüplerle hedeflendirme çalışmaları yakın zamanlarda başlamıştır. Karbon nanotüpler kimyasal ve mekanik olarak stabildirler, sitotoksik değildirler, bu nanotüplere materyal ve ilaç yüklenmesi ve salımı kolaydır, en önemlisi ise dış duvarlarının istenen hedeflendirme etkisi için kimyasal olarak modifiye edilebilir olmasıdır. Geniş ve spesifik yüzey alanına sahip olduklarından adsorbsiyon özelliklerinin iyi olduğu düşünülmüştür [14]. Karbon nanotüpler ilaç ve aşı veriliş sistemlerinde, DNA ve protein sensörleri aracılığıyla antijen tayininde kullanılır, kompleman ve proteinlerini aktive ederek antikor cevabını artırır, bu etkileşim de çeşitli yöntemlerle tayin edilebilmektedir [13].

Moleküler baskılama, polimerlerde yapay tanıma bölgeleri oluşturulmasıdır. Fonksiyonel grup içeren monomerler yuva molekül ile bağlanır, bağlanma sonrasında porojen madde varlığında çapraz bağlayıcılarla kopolimerizasyon yapılarak büyük gözenekli katı polimerler oluşturulur. Oluşan yapıya moleküler baskılı polimer (MIP) adı verilir. Tanınacak moleküller uzaklaştırılırsa yuva molekül üzerinde kalan boşluklar sadece molekülü tanır. Moleküler baskılı polimerlerin en büyük avantajı hedef moleküle bağlılık ve seçiciliğidir. Biyolojik reseptörlere oranla sağlam, sıcaklık ve basınca dirençli, farklı ortamlarda daha dayanıklıdır. MIP yapısı biyolojik tanıma sistemlerinde gözlenen antikor ve enzime benzer etkinliğe sahiptir [15].

Nanotaşıyıcı Sistemlerde Yüzey Modifikasyonları

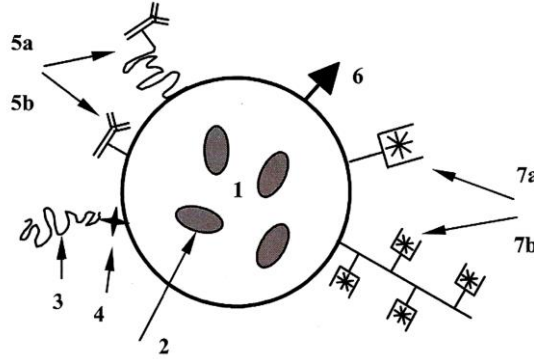
Nanotaşıyıcı sistemler, hedefe spesifik tedavi ve görüntüleme açısından yüksek potansiyele sahiptir. Nanotaşıyıcıların Retiküloendotelial Sistem (RES) tarafından alımı ve buna bağlı olarak

tümör hücreleri tarafından tutulmalarının azalması, nano taşıyıcıların kullanımını kısıtlamıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda gerçekleştirilen yüzey modifikasyonlarının, ilaç taşıyıcı sistemlerin;

- Kan dolaşımındaki stabilitelerinin artırılması,
- Kan dolaşımında kalış sürelerinin uzatılması,
- Biyodağılım profillerinin değiştirilmesi,
- Hedeflendirme yeteneklerinin kazandırılması ve/veya artırılması,
- pH ve/veya ısı gibi uyarıcılara duyarlılık sağlamasını sağlamıştır [16].

1. PEG ile Kaplama (PEGilasyon: PEGilasyon)

PEGilasyon, terapötiklere bir ya da daha fazla PEG molekülü bağlanarak terapötüğün modifikasyonu olarak tanımlanmaktadır. PEGilasyon, taşıyıcı yüzeyinin hidrofilik olmasını sağlar ve protein bağlanmasını ve RES tarafından alımı engeller. PEG'in molekül ağırlığı ne kadar küçük ise yüzeydeki PEG yoğunluğu o kadar fazla olacak ve protein adsorpsiyonu ve RES tarafından alımı engelleyecektir [17].



Şekil 1. Çeşitli modifiye ajanların nanopartiküler ilaç taşıyıcı bir sistemin yüzeyine tutulma şekillerinin şematik gösterimi. (1) suda çözünmeyen etkin madde taşıyan polimerik nanopartiküler matriks yapı içerisindeki boş alanlar. (2) Polimerik nanopartiküler matriks içinde yer alan etkin madde molekülleri. (3) Nanopartiküler taşıyıcının yüzeyine bağlanarak kan dolaşımında daha uzun süre kalmasını sağlayan PEG gibi sterik yapıya koruyucu polimer kaplama. (4) Degrade olmayan veya uyarıcıya duyarlı (örneğin, düşük pH'ya duyarlı) kimyasal bağ. (5) Hedefleme kısmı (genellikle monoklonal antikanser antikoru) (5a) Nanopartikülün yüzeyine direkt bağlanan hedefleme parçası veya (5b) polimerik ara parça ile bağlanan hedefleme bölümü. (6) İntrasellüler dağılımı sağlayan parça (örneğin, hücreye penetre olabilen protein). (7) Tanı amacıyla veya etkin madde taşıyıcı sistemin tümör tarafından tutulumunu ve intratumoral ve/veya intrasellüler birikimini tayin amacıyla kullanılan görüntüleme parçası (nanopartikül yüzeyine yüklenmiş gamma ve MR görüntüleme için ağır metal izotopları-monomerik bağ, 7a, veya polimerik, 7b, selat) [16]

Nano taşıyıcıların Hedeflendirme Mekanizmalarının Sınıflandırılması

Taşıyıcı kullanılarak ilaç hedeflendirme farklı yaklaşımlarla gerçekleştirilebilir. Bunlar pasif ve aktif hedeflendirme olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Pasif hedeflendirme içinde artırılmış geçirgenlik ve tutulma etkisi, aktif hedeflendirme içinde ligant aracılı hedeflendirme ve stimulusa bağlı hedeflendirme bulunmaktadır.

1. Pasif Hedeflendirme

Pasif hedeflendirme, doğal fizyolojik işlemler veya pasif faktörler aracılığıyla partiküllerin belirli bölgelere iletilmesidir [2]. Nantaşıyıcılar, tümörlerin beslenmek için oluşturduğu kapillerlerden tümör hücrelerine konveksiyon ve pasif difüzyonla taşınır. Konveksiyon ile kastedilen moleküllerin sıvı içinde hareketidir ve büyük moleküllerin büyük porlardan geçmesinde birincil taşınma yoludur. Küçük moleküller ise hücre membranlarından difüzyonla geçer. Konveksiyon, tümörler arası interstisyumun yüksek basıncından dolayı daha az gerçekleşir, bu yüzden ilaç taşınması difüzyonla olmaktadır [2].

Partikül boyutu: Partikül boyutu taşıyıcı sistemlerin in vivo dağılımı, biyolojik kaderi, toksisite ve hedeflendirme yeteneklerini belirlemekte, nanopartiküllere ilaç yüklenmesi, nanopartiküllerden ilaç salınması ve nanopartikül stabilitesini de etkilemektedir. İlaç salımı da partikül boyutu ile kontrol edilebilir. Daha küçük partiküllerin yüzey alanı-hacim oranı daha büyük olduğundan küçük partikül yapısında bulunan ilaç molekülleri yüzeye daha yakın olmakta ve ilaç salımı daha hızlı olmaktadır. Büyük partiküller büyük çekirdeklere sahiptir, bu sayede daha fazla ilaç molekülünü yapılarında tutmakta ve daha yavaş bir salım sağlamaktadır.

Yüzey özellikleri: Nanopartikül hidrofobitesisi, partikül yüzeyine bağlanan kan elemanlarının miktarını bu yolla da in vivo davranışını belirler. Yüzeyi modifiye edilmemiş nanopartiküller kan dolaşımına girdiklerinde hızla opsonize edilir ve MPS tarafından temizlenir. İlaç taşımada başarıyı artırmak için opsonizasyonun azaltılması ve in vivo'da nanopartikül sirkülasyon süresinin artırılması gerekmektedir, bu da nanopartiküllerin hidrofilik polimerlerle (polietilen glikol, polietilen oksit, poloksamin, polisorbata 80) kaplanması ile elde edilebilmektedir.

Etkin madde yükleme: Etkin madde yükleme kapasitesi matriks materyalindeki (katı polimer veya sıvı dağıtıcı ajan) ilaç çözünürlüğüne bağlıdır, bu da matriks kompozisyonu, molekül ağırlığı, etkin madde-polimer arasındaki etkileşimler ve etkin madde veya matriks yapısı sonundaki fonksiyonel gruba (ester veya karboksil) bağlıdır.

Etkin madde salımı: Etkin madde salım oranı, etkin maddenin çözünürlüğü, yüzeye tutunmuş veya adsorbe olmuş ilacın desorpsiyonu, nanopartikül matrisinden etkin maddenin difüzyonu, matrisin erozyonu veya degradasyonu, erozyon ve difüzyon olaylarının birleşimine bağlıdır. İlacın tek tür şekilde dağıtılmış olduğu nanokürelerde etkin madde salımı matriksten difüzyon ya da matriks erozyonu ile olmaktadır. Etkin madde difüzyonu matriks erozyonundan hızlı ise salım mekanizması difüzyon tarafından kontrol edilmektedir. Ani salım ya da "burst effect", büyük yüzeye sahip nanopartiküllere zayıf bir şekilde bağlı veya adsorbe olmuş ilaçların neden olduğu bir etkidir. Eğer etkin madde enkapsülasyon metodu ile yüklenmiş ise sistem modifiye salım karakteristikleri

göstermektedir. Nanopartiküller polimer ile kaplanmış ise salım, polimerik membrandan difüzyon ile kontrol ediliyor olacaktır [18].

Pasif hedeflendirmede tümöre ulaşma esnasında bazı sınırlar mevcut olmaktadır:

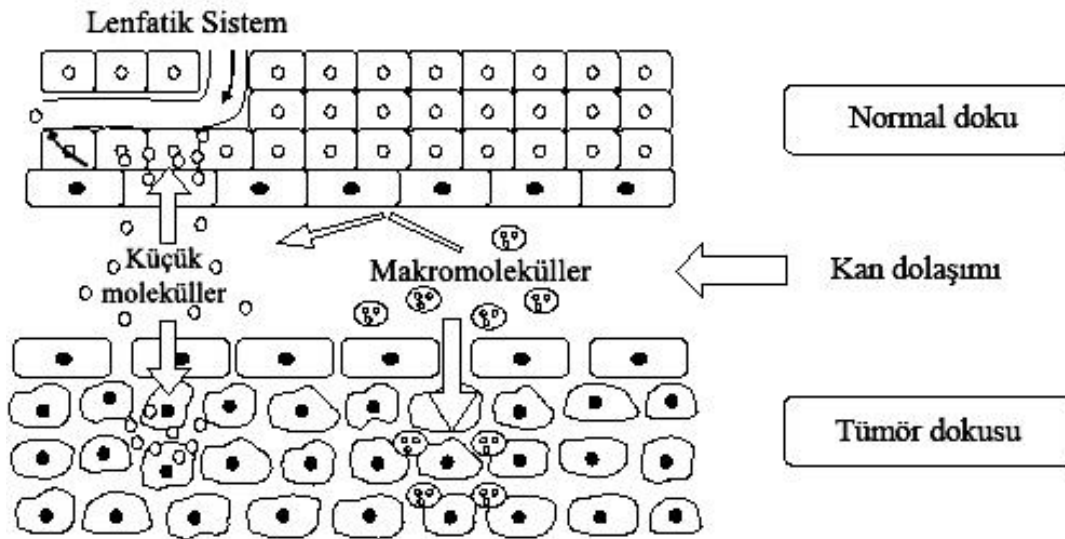
- Pasif hedeflendirme tümör damarlanması ve anjiyojenezise bağlıdır. Nanotaşıyıcı sistemin damarlardan sızması tümör tipine ve anatomik bölgeye göre değişir.

- Katı tümörlerin interstisyel basınçlarının yüksek olması ilaç alımını ve ilaçların homojen dağılmasını engeller. Yüksek interstisyel basınç EPR etkisinin boyutla ilişkisini açıklar: Büyük ve uzun süre dolaşımda kalan nanotaşıyıcılar (100 nm) tümörde daha etkili tutulur, küçük moleküller ise kolaylıkla difüze olur [20].

Hedeflendirmede nanotaşıyıcıların bir çok avantajı olmasına rağmen, biyolojik bariyerler hedeflendirmeyi engeller. Vücudun koruma mekanizmalarından biri olan RES, yabancı partikülleri kandan opsonizasyon ve fagositoz ile uzaklaştırır. Hidrofobik yüzey özelliklerine sahip küçük partiküller sistemler kan dolaşımına girer girmez plazma bileşenleri tarafından RES’de toplanırlar [2]. Nanopartiküllerin; karaciğer, dalak ve kemik iliği gibi retikuloendotelial sistem organlarında biriktiği gözlemiştir. Bu sebeple, nanopartiküllerin RES'e hedeflendirilmesi, diğer organlara hedeflendirilmesinden daha kolay olmaktadır [19]. Partiküllerin dış biyolojik yollar ve sistemlerle etkileşimini minimuma indirmek için partiküllerin dış yüzeyi PEG ile kaplanmaktadır [2].

I-Artmış Geçirgenlik ve Alıkonma Etkisi

Artmış geçirgenlik ve alıkonma etkisi (EPR: Enhanced Permeability and Retention), çeşitli büyüklükteki moleküllerin tümör dokusunda, normal dokularda mümkün olmayan şekilde akümüle olmalarıdır.



Şekil 2. EPR etkisinin mekanizması [21]

Artmış geçirgenlik etkisi, kan elemanlarının ve makromoleküllerin anormal damarlanma gösteren bölgeye ulaştığında çok az engelle karşılaşarak tümör interstisyumuna geçiş yapmasıdır. Normal dokularda ekstraselüler sıvı lenf damarlarından alınır. Bu drenaj interstisyel sıvının yenilenmesini sağlar. Tümörlerde lenfatik fonksiyon bozulduğu için interstisyel sıvı drenajı minimuma inmiştir. Boyutları 4 nm'den küçük olan moleküller veya nanotaşıyıcıların, hidrodinamik yapıları yüzünden difüzyonları engellenmiştir. Bu yüzden damarların etrafında toplanmış olan nanotaşıyıcılar temizlenemez ve tümör interstisyumunda akümüle olurlar. Bu durum, artırılmış geçirgenlik ve tutulma etkisinin tutulma kısmını temsil eder [22].

Tümör dokularında tümörler belirli bir büyüklüğe ulaştığında çevresindeki damarlanma gösteren yapılar tümörün proliferasyonu için gereken oksijeni sağlamaya yetmeyecektir. Hücreler ölmeye başladığında yeni kan damarlarının üretimini sağlayan büyüme faktörleri salgırlar [22]. Bu olaya *anjiojenezis* denir. Oluşan damarların ve damarlanmanın yapısı bozuktur ve endotelin arasında geniş boşluklar vardır. Tümör dokusundaki bu düzensiz yapılanma, makromoleküllerin girişini engelleyecek düz kas dokusunun olmayışı ve makromolekülleri uzaklaştıracak lenfatik fonksiyonun fonksiyonel olmayışı, ilaç makromoleküllerinin tümör dokusunda birikmesini kolaylaştırır [23].

Makromoleküllerin tümörde akümülyasyonuna ilk olarak albumine kovalan olmayan bir şekilde konjuge olan poli (stiren-ko-maleik asit) neokarzionstatin (SMANCS) polimerinde rastlanmıştır. Matsumura ve Maeda'nın protein-polimer konjugatlarının kütesinin, konjugatların tümörde akümülyasyonu ile ilişkisi üzerine olan çalışmaları sonucunda 30 kDa'dan büyük proteinlerin tümör interstisyumuna dağılabildiği ve orada 24 saatten uzun bir süre kalabildikleri görülmüştür [22].

EPR etkisi nanotaşıyıcı ve ilaç molekülü immün sistem tarafından vücuttan uzaklaştırılmadığı ve vücuttaki dolaşım süresi uzun olduğu sürece idealdir. Bu yüzden nanopartiküllerin taşınması gereken üç önemli özellik vardır;

- İdeal nanotaşıyıcı boyutu 10-100 nm arasında olmalıdır.
- Renal eliminasyona uğramamak için nötr veya anyonik yükte olmalırlar.
- RES'in etkisinden saklanmış olmalırlar [20].

EPR etkisini etkileyen faktörler şunlardır [22];

Boyut: Nanomateryalin boyutu tümör birikmesinin kinetiklerini ve kapsamını etkilemektedir. Bir çalışma, 30, 50, 70, 100 nm boyutlarındaki nanopartiküllerin, tümörler aşırı geçirgenken etkili bir şekilde dağıldığını, ama 70 nm'den küçük nanopartiküllerin tümörler az geçirgenken tümörlerde birikebildiği görülmüştür.

Yük: Diğer fizikokimyasal parametreler gibi makromoleküllerin ve nanopartiküllerin yükü de sistemik dolaşım süresini ve tümör içi prosesleri etkiler ve ayrı ayrı ele alınmaları zordur. Materyalin yükü opsonizasyon profilini, mononükleer fagosit sistem organları hücreleri tarafından tanınmalarını ve genel plazma sirkülasyon profilini değiştirmektedir. Negatif yüzey yükü nanopartiküllerin kandan temizlenmesini artırabilir, azaltabilir ya da etkilemeyebilir, ama pozitif yüzey yükünün nanopartikülün plazma maruziyetine negatif bir etkisi vardır. Pozitif yükün, nanopartiküllerin tümör kan damarları ile etkileşimini artıracığı ve tümöre difüzyonu ile sistemik dolaşıma geri dağıtılmasını engelleyeceği muhtemel görülmektedir.

Şekil: Nanopartiküllerin şekli mononükleer fagosit sistem ile etkileşimi düzenleyerek kan maruziyetini etkilemektedir. Tek duvarlı karbon nanotüpler (100:1 oranından 500:1 oranına kadar) böbreklerden, glomerüler filtrasyon sınırının 10-20 katı büyüklükte (100-500 nm) olmalarına rağmen etkili bir şekilde temizlenmişlerdir. Bu olay, uzun yapıların poröz yapılardan filtrasyona yararı olduğunu düşündürmektedir.

2. Aktif Hedeflendirme

İlaç taşıyıcı sistemin ya da etkin maddenin yapısında değişik modifikasyonlar yapılması sonucu spesifik hücre, doku ya da organlara yönlendirilebilmelerine aktif hedeflendirme denir. Aktif hedeflendirme, hedeflendirilen bölgenin özelliklerine göre yapılır. Nanopartiküllerin hedeflendirilmesinde kimyasal (pH, reaktif oksijen türleri, proteazlar) ve fiziksel (ısı, magnetik alan, ultrason) faktörlerden ya da hücreye spesifik bağlanma ile hedefleme gibi stratejilerden yararlanılır [2]

Partikül yüzeylerinin çeşitli şekillerde fonksiyonelleştirilmesi;

- Aktif hedeflendirilebilme özelliği kazandırır,
- İlaçların bölgesel sitotoksik etkisini artırarak yan etkiyi azaltır,
- Çoklu ilaç direncinin üstesinden gelinir [24]

Aktif hedeflendirmeyi etkileyen faktörler şunlardır;

Ligant Yoğunluğu: Nanopartikül yüzeyindeki hedeflendirme moleküllerinin yoğunluğu substrata afinitelerini değiştirmektedir. Afinitedeki artış, her zaman lineer olmamaktadır. Bazı durumlarda ligantın kooperatif etkisi, ligantın aşırı yoğun olmasına neden olabilmekte ve hücre bağlanmasına zararlı etkileri olabilmektedir. Bu etki, ligantların dizilişinin düzensiz olması, komşu moleküllerin sterik engel yaratması, reseptöre bağlanmak için yarışmacı davranış ile açıklanabilir.

Nanopartikül büyüklüğü ve şekli: Küresel partiküller için küçük boyutlar daha yüksek kavislenme gösterdiğinden sentez sonrası ligant fonksiyonizasyonunda problem çıkarabilmektedir. Ek olarak, molekül ağırlığı yüksek olan ligantların (antikor, protein, aptamerler vb.) nanopartikül

yüzeilerine bağlanması materyalin çapının, fonksiyonize edilmemiş materyalin hidrodinamik çapından daha büyük olmasına neden olmaktadır. Çaptaki bu artış, tümör akümüleyonunu engelleyen boyut sınırlamaları açısından gözönüne alınmalıdır.

Yüzey ve ligant yükü: Katyonik nanopartiküller ve negatif yüklü hücre membranları arasındaki etkileşime bağlı olarak, pozitif yüklü nanopartiküller spesifik olmayan bir biçimde hücresele bağlanma alımı artırmıştır. Ligantlar yüklü moleküller olduğundan, nanopartikül yüzeyi ligant yoğunluğu, materyali ve nanopartikül formülasyon stratejisinin etkilerinin kombinasyonundan etkilenmektedir ama yapılan çalışmalara rağmen hangi parametrelerin tümöre hedeflendirme özelliğinin en iyi olduğu açığa kavuşturulamamıştır. Nanopartiküllerin son yüzey hidrofobisiteleri de hücrelerle etkileşimi etkilemektedir. PEG ile yüzey modifikasyonu opsonin ve plazma proteini adsorbsiyonunu engellemesine karşılık, uzun ve yoğun PEG zincirlerinin kullanımı ligantların hedeflerine ulaşmasını engelleyebilir. Mümkün olan en az PEG kaplama, sirkülasyon süresini ve tümörde dağılımı maksimum seviyeye çıkarır [22].

I-Ligant Aracılı Hedeflendirme

Ligantlar, nanopartiküllerin ve nanotaşıyıcıların bağlandığı, hedeflenmek istenen hücre, doku veya organlara özel reseptörlere göre seçilen yapılardır. Ligantlar lektin, monoklonal antikor-enzim konjugatı, vitamin, peptit yapıdaki büyüme faktörleri, sitokin, glikoprotein, viral protein, hücre adezyon molekülleri olabilir [2]. Hücre yüzeyindeki reseptörlere hedeflendirme yapılmasının sebebi nanotaşıyıcıların hücreden alımını artırmak ya da tümör endoteli hedeflendirilerek tümör hücrelerini yok etmektir. Ligant aracılı hedeflendirilen nanotaşıyıcılar tümörü besleyen damarlara bağlanarak bu damarları yok eder.

Nanotaşıyıcılarda kullanılan bazı ligantlar şunlardır;

- Transferrin
- Folat/Folik asit
- Albumin
- Hyaluronik asit
- Biotin (Vitamin H)
- Aptamer
- Monoklonal antikor (mAb) [24]

II- Stimulasyon ile Aktivasyona Bağlı Hedeflendirme

Aktif hedeflendirme ligantlar aracılığıyla yapılabileceği gibi stimulasyon aracılığı ile de yapılabilir. Bu sebeple, aktive edilebilen veya aktive edilmiş nanotaşıyıcılar ile yeni hedeflendirme stratejileri geliştirilmektedir [20].

İnternal stimulasyon ile hedeflendirmede nanotaşıyıcılar, tespit edilememiş özelliklerini sirkülasyon sırasında korumakta ve tümör bölgesine geldiklerinde bölgeye ait ekstraselüler ortamın özelliklerine bağlı olarak belirli bir hedefle etkileşmekte ve ilaç salımını gerçekleştirmektedirler [20]. İnternal stimulasyon başlığı altında pH aracılı hedeflendirme, enzim ile aktive olan ön-ilaçlar ve redoks/tiyol hassasiyetine bağlı hedeflendirme bulunmaktadır.

pH aracılı hedeflendirmede tümör bölgesinin asidik olması potansiyel bir avantaj olmaktadır. pH değeri 6 olan endozomda destabilize olan etkin madde yüklü misellerin teoride, hücre içine ilaç taşınmasını en yüksek düzeye çıkarıp hücre dışı pH ve lizozomal pH'ta (pH 5.0) ilaç salımını en düşük düzeye indirmesi beklenmektedir. Yapılan bir çalışmada bu teoriyi doğrulanmıştır. Yapılan çalışmada pH'a duyarlı doksorubisin yüklü folik asit ile konjuge edilmiş misellerin MDR (multi drug resistant: çoklu ilaca dirençli) kanser hücrelerine sitotoksik etkisi olduğu gözlenmiştir. Misellerden doksorubisin salımını kontrol etmek için polihistidin-ko-fenilalanin ve poli-L-laktik asit gibi polimer karışımları kullanılmıştır. İlaç taşınmasında tümörün hücre dışı ve sağlıklı doku arasındaki pH farklılıklarını açığa çıkarmak için sonuçlandırıcı çalışmalar yapılmaktadır [20]. Yapılan bir çalışmada tespit edilemeyen lipozomlardan hücreyle etkileşen bir forma dönüşümü, pH'a duyarlı bağlayıcı ile gerçekleştirmiştir. Bu sistem lipozom yüzeyine hidrazon bağlayıcı ile tutturulmuş, pH 5-6'da kopan bir PEG tabakası içermektedir. Ayrıca pH 7.4'te PEG tabakası tarafından korunan, lipozom yüzeyine konjuge olmuş trans-aktive eden transkripsiyonal aktivatör protein (TAT peptidi) bulunmaktadır. pH 5-6'da PEG tabakası TAT peptidini ortaya çıkarmak üzere yapıdan ayrılmakta ve aynı zamanda hidrazon bağlayıcı da hidrolize uğramaktadır. pH'a duyarlı lipozomların pH 5'te inkübasyonu ile lipozomların etkili bir şekilde hücrelere girdiği gözlenmiştir. Tümör hücre dışı ortamdaki daha düşük bir pH değerinde duyarlılık olmasına rağmen, daha gerçekçi pH değerlerinde aktive olan yeni bir nanotaşıyıcı sistem üretilebileceği görülmüştür [25].

Tümör hücrelerini spesifik olarak öldüren diğer hedeflendirme esaslı tedavi yöntemlerinden biri tümör bölgesinde enzimatik olarak aktive olan ön-ilaçlardır.

Enzim aracılı hedeflendirme;

- Seçilen enzimin neoplastik hücrelere yönlendirilerek tümörde akümüle edilmesi veya zararsız ön ilacın uygulanıp seçilen enzim tarafından tümör bölgesinde sitotoksik ilaca dönüştürülmesi yoluyla,

- Ön ilacın tümör tarafından aşırı salgılanmış bir enzim tarafından aktive edilmesi yoluyla yapılır [20].

Yapılan bir çalışmada matrix metalloproteinase'a (MMP) duyarlı peptit bağlayıcı içeren lipozomal bir gen taşıyıcı üzerinde çalışılmıştır. MMP-duyarlı peptit, PEG'i 1,2-dioleoil-sn-glisero-3-fosfoetanolamin'e (DOPE) bağlamak için kullanılmıştır. PEG-peptit-fosfolipit kojugatu PEGile edilmiş bir lipozom oluşturmuş, MMP'lar varlığında PEG'ler ayrılmıştır. MMP duyarlı lipozomların, duyarlı olmayan lipozomlara oranla daha yüksek gen transfeksiyonu (transfeksiyon: Bir genin plazmit aracılığı ile başka bir hücrenin çekirdeğine taşınıp DNA'sına yerleştirilmesi olayı) göstermiştir. Tümörlerin MMP'yi aşırı salgılaması PEG tabakasının ayrılmasına ve lipozomların tümörler tarafından alınmasına olanak sağlamıştır [25].

Disüflitlerin ve tiyollerin dönüşümü bir çok biyolojik yolaktaki temel proseslerden biridir. Disüflit bağları indirgenme ajanlarıyla geri dönüşümlü olarak tiyole indirgenir. Disüflit bağlarına sahip polimerler indirgenme ve tiyole duyarlı olarak nitelendirilirler [20]. Bundan yararlanılarak nanotaşıyıcılar hedeflendirilebilir ve ilaç salımı yapılabilir. Han ve arkadaşları, doksorubisin ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (vascular endothelial growth factor: VEGF) taşınması için çok katmanlı olarak tasarlanmışlardır. Elektrostatik olarak kendini oluşturan MLNler (Multi layered nanocomplexes: MLN), doksorubisin yüklemesi için katyonik çekirdek olarak TAT peptit ile modifiye edilmiş mezoporöz silika NP'ler (TAT-MSN), anyonik iç katman olarak poli(allilamin hidroklorür-citraconic anhidrit (PAH-Cit), siRNA'yı enkapsüle edici katyonik dış katman olarak galaktoz ile modifiye edilmiş trimetil kitozan-sistein (GTC) kojugatu ile oluşturulmuşlardır. pH 7.4 ve 6.5'teki güçlü stabiliteyi siRNA'nın kanda ve tümör mikroortamında degrade olmasını engellemiştir. GTC dış katmanındaki galaktoz ligantlar reseptör aracılı endositoz ile MLN alımını sağlamışlardır. Endozomal/lizozomal asidite (pH 5.0) PAH-Cit'in yük değişimine neden olarak MLN'lerin yapısının birbirinden ayrılmasını ve sitozole geçişini indükler. Sitoplazmik glutatyon, GTC katmanlarında disüflit bağlarını kopararak siRNA salımının hızlanmasını sağlamıştır. Bu esnada doksorubisin yüklü çekirdekler açığa çıkmış, hücre çekirdeğine TAT peptitleri tarafından taşınmış ve çekirdekte sürekli salım sağlanmıştır. Düşük toksik etkilerinin düşük dozda IV yolla uygulanan MLN'lerin antitümör etkinliklerinin fazla olduğu ve toksik etkilerinin olmadığı saptanmıştır [26]. Wang ve arkadaşları, çalışmalarında doksorubisin konjuge edilmiş metoksi-poli(etilen glikol-b-poli(b-O-metakriloil-D-galaktopiranoz) - disüflit bağı - DOX (mPEG-b-PMAGP-SS-DOX) kopolimerden disüflit bağları ve hidrazon bağlarının kimyasal modifikasyonu ile asidik pH ve yüksek indirgeme koşullarında doksorubisin salımı yapabilen, kendini oluşturan çok fonksiyonlu polimerik miseller hazırlamışlardır. In vitro ilaç salım çalışmaları pH 5.0 ve 10 mM GSH ile muamele edildiğinde görülen ikili pH/indirgeme ilaç salım profili göstermiştir. Tümör üretimi çalışmalarında DOX konjuge edilmiş

misellerin düşük sitotoksosite ve hücelere biyouyumluluğunun yanında, HepG2 hücelerinin proliferasyonunu formülasyon, zaman ve konsantrasyona bağımlı bir biçimde inhibe etmiştir [27].

Nanotaşıyıcılarda ilaç tutulumu, eksternal stimulasyon ile hücelere kontrollü ve seçici hedeflendirme yapılarak çözülebilmektedir [20]. Eksternal stimulasyon ile hedeflendirme stratejileri içinde sıcaklığa bağılı hedeflendirme, manyetik nanotaşıyıcılarla hedeflendirme, foto-sensitif maddeler aracılığıyla hedeflendirme ve ultrason yardımıyla hedeflendirme stratejileri bulunmaktadır.

Termal yanıtı polimerik nanopartiküllerde bölgesel sıcaklık farklılıkları esas alınabilir ya da bu nanopartiküller harici sıcaklık uygulamaları aracılığıyla kullanılabilir. Sıcaklığa duyarlı polimer ihtiva eden nanopartiküller, sıcaklık ile tetiklendiği zaman küçülebilir ya da genleşebilir. Hidrofobik ve hidrofilik segmentler arasındaki denge, sıcaklık duyarlılığı için belirleyicidir. Günümüzde sıcaklığa yanıt veren polimerik sistemler, ilaçların ya da jellerdeki proteinlerin kontrollü salımında başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Bununla birlikte, birkaç çalışmada fizyolojik sıcaklık aralığında partiküllerin kontrollü salımında başarı sağlanabilmiştir. Poli(*N*-izopropilakrilamit) polimerlerden oluşan nanopartiküller, termal yanıtı sistemlerde en sık kullanılan türdür. Bu partiküller doksorubisinin poli(*N*-izopropilakrilamit-koakrilamit-koallilamin) nanopartiküllerinde kapsüle olmasını sağlarken, vücut sıcaklığının yukarısında, 41°C'de içeriğin salınması tetiklenebilir. Yakın zamanda yapılan in vivo çalışmalar, termal duyarlı nanopartiküller ile kanser tedavisinde ümit verici sonuçların alındığını göstermiştir. Poli(*N*-izopropilakrilamit) bazlı sistemler polimer toksisitesi, immünojenite ve dolaşım ömrünün kısa olması nedeniyle kısıtlıdır; ancak nanopartiküllerin termal duyarlı kısmını korumak için pegilasyon ya da diğer yaratıcı tasarımlar ile bu kısıtlılığın üstesinden gelinebilir [2]. Fukushima ve arkadaşları, fototermojenik altın NPler (AuNP) ve valin-prolin-glisin-valin-glisin (VPGVG) sıcaklığa duyarlı elastin-benzeri peptinler (ELP) ile hedeflendirme amaçlı nanoyapılar tasarlandırımlardır. Periferine ELP konjuge olmuş elastin-mimetik dendrimerlere ikili uyarana duyarlı yapmak amacı ile au NP yüklenmiştir. Poliamidoamin GH dendrimerler asetillenmiş VPGVG ve (VPGVG)₂ ile modifiye edilerek sırayla ELP1-den ve ELP2-den olarak adlandırılan materyaller üretilmiştir. AuNP yüklü elastin-mimetik dendrimerler fototermal özellik gösterirken, ELP1-den ve ELP2-den konformasyonları da sıcaklığa bağılı değişimler göstermiştir. AuNP-yüklü ELP1-den ve AuNP-yüklü ELP2-den sırayla 55°C ve 35°C de faz değişimleri göstermiştir. AuNP yüklü ELP2-denin fototoksik özelliği sıcaklık ile kontrol edilebilmiştir [28].

Manyetik nanopartiküller ilk olarak pasif hedeflendirme aracılığıyla manyetik rezonans için tasarlanmıştır. Bazı süperparamanyetik demir oksit nanopartiküller (superparamagnetic iron oxide nanoparticles: SPION) erken klinik deney aşamasındadırlar ve Feridex®, Combidex® ya da Ferumoxytol® gibi bazı süpermanyetik demir oksit nanopartiküller (SPION) erken klinik deney aşamasındadırlar ve formülasyonlar medikal görüntüleme için onay almışlardır. Hedeflendirme

ajanlarıyla kaplanmış SPION sistemler mevcuttur. Dışarıdan tutulan magnetlerin etkisi altında nanopartiküller hedeflendirilmek istenen bölgeye hedeflendirilebilirler. Değişen manyetik alan içinde SPION ile elde edilerek yükseltelen bölgesel sıcaklık ile tümör eliminasyonu sağlanmıştır. Bu prensibe manyetik termal ablasyon (magnetic thermal ablation) denir [17]. Wu ve arkadaşları, poli(dopamin) ile kaplı manyetit çekirdeğe sahip, PEG ile konjuge edilmiş ve yüzeyine indosiyanın yeşili (ICG) adsorbe edilmiş nanocluster @poli(dopamin)-PEG@ICG nanoboncuklar üretmiştir. Nanoboncuğa adsorbe olmuş ICG, serbest ICG'den daha yüksek fotostabilite ve fototermal dönüşüm özelliği, ayrıca IRye yakın lazer irritasyonuna maruz kaldığında knaser hücrelerine karşı gelişmiş fototermal öldürme etkinliği göstermiştir. Bölge dışarıdan manyetik alana maruz bırakıldığında, manyetik alan aracılı hedeflendirmeye bağlı olarak akümülyasyon gözlenmiştir. Manyetik alan aracılı hedeflendirme kullanılarak fototermal tümör ölümü in vivo şartlarda gerçekleştirilebilmiştir [29].

Işığa duyarlı polimerler ışık veya uygun dalga boyuna maruz kaldıklarında özellik değiştiren moleküllerdir. Genellikle bu tip polimerlerde ışık, spesifik fonksiyonların yapısal dönüşümlerine neden olur. Ultraviyole (UV) ışık ve görünür dalga boyları deri tarafından emilebileceği için bazı sınırlamalar sunabilmektedir. Bu sebeple infra-red veya infra-red'e yakın ışıklara hassas polimerler ile çalışılmaktadır [17]. Shi ve arkadaşları gümüş nanopartikülleri grafen oksit (graphene oxide) ile hidrotermal bir reaksiyon ile sentezlemiş, doksorubisin'i model ilaç olarak belirleyerek ester bağları ile GO@Ag yapısına bağlamıştır. Oluşan GO@Ag-DOX, DSPE-PEG2000-NGR ile fonksiyonize edilerek GO@Ag-DOX'a aktif tümör hedeflendirme yeteneği kazandırılmıştır. Oluşturulan yapıdan salım profillerinin, infra-red'e yakın (near infrared: NIR) lazere bağımlı olduğu görülmüştür. Serbest doksorubisin ile karşılaştırıldığında, GO@Ag-DOX-NGR'nin daha yüksek antitümör etkinliğinin olduğu görülmüştür [30].

İlaç taşınması ve nanotaşıyıcılardan salınması dışarıdan ultrason ile tetiklenebilmektedir. Ultrasonik dalgalar ile termal veya mekanik etkiler indüklenir. Yüksek yoğunluklu odaklanma ultrason aracılığıyla bölgesel ısınma etkisi kullanılarak polimerin faz dönüşümü, bu sayede nanotaşıyıcılardan da ilaç salımı sağlanır [17]. Ninomiya ve arkadaşları, perflorapertan emülsiyonu (ePFC5) içeren, hedeflendirici ligant olarak avidin kullanılarak modifiye edilen ve hücrelerle lipozom füzyonunu sağlaması için Japonyanın hemaglutine edici virüsünden (HVC) bir zarf ile kaplanan antikanser ilaç taşımayan ultrason ile hedeflendirilen ve aktive edilen lipozomlar üretmişlerdir. ePFC5 yüklü lipozomlar ultrason irradiasyonuna hassaslaştırılmıştır. Sadece avidin ile modifiye edilen lipozomlar MCF7 insan meme kanser hücrelerine bağlanmış, sadece HVJ ile kaplı lipozomlar MCF7 hücreleriyle birleşmiştir. ePFC5 yüklü avidin/HVJ yüklü lipozomlar ile birlikte maruz bırakılan MCF7 hücrelerinde hasarı artırmıştır [31].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Nanotaşıyıcı sistemler; azaltılmış yan etkileri ve modifiye edilebilme özellikleri sayesinde az çözünen etkin maddeleri aynı taşıyıcıda vücuda verebilme avantajını sunmaktadır. Ancak araştırmalarda biyoyararlanımın artırılmasına, çözünürlüğün iyileştirilmesine, yan etkilerin ve toksisitenin azaltılmasına etkin maddelerin yalnızca nanotaşıyıcılarla formüle edilmelerinin yeterli gelmediği belirtilmektedir. Vücutta ulaşılması zor olan veya spesifik bölgelere ilaç taşınması için, nanotaşıyıcıların çeşitli etkilerle, ajanlarla veya yapılarında değiştirilebilecek özellikler aracılığı ile hedeflendirilebileceği görülmüştür.

Nanotaşıyıcı sistemler dışarıdan veya içeriden uyarı ile, vücut içinde hedeflendirilmek istenen bölgedeki değişikliklerle veya nanotaşıyıcılara konjuge edilen ajanlarla hedeflendirilebilmektedir. Nanotaşıyıcılar, yapılarına çeşitli ajanlar konjuge edilerek hastalıklı bölgelerdeki pH, sıcaklık ve enzimsel değişiklikler aracılığı ile pasif olarak ya da dışarıdan manyetik yöntemlerle, sıcaklıkla, ultrasonla veya IR lazer ile aktif olarak hedeflendirilebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Zırh-Gürsoy, A. (2014). Giriş . A. Zırh-Gürsoy içinde, *Nanofarmasötikler ve Uygulamaları* (s. 1-7). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği.
2. Önyüksel, H., & Çomoğlu, T. (2014). Nanotaşıyıcılarda Hedeflendirme. A. Zırh-Gürsoy içinde, *Nanofarmasötikler ve Uygulamaları* (s. 211-225). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği.
3. Mader, K. (2006). Solid Lipid Nanoparticles as Drug Carriers. V. P. Torchilin içinde, *Nanoparticulates as Drug Carriers* (s. 187-212). London: Imperial College Press.
4. Batrakova, E. V., Bronich, T. K., Vetro, J. A., & Kabanov, A. V. (2006). Polymer Micelles as Drug Carriers. V. P. Torchilin içinde, *Nanoparticulates as Drug Carriers* (s. 57-93). London: Imperial College Press.
5. Erdoğan, S. (2014). Nanolipozomlar. A. Zırh-Gürsoy içinde, *Nanofarmasötikler ve Uygulamaları* (s. 53-60). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği.
6. Yüksel, N., & Sezgin Bayındır, Z. (2014). Niozomlar. A. Zırh-Gürsoy içinde, *Nanofarmasötikler ve Uygulamaları* (s. 65-75). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği.
7. Makeswar, K. B., & Wasankar, S. R. (2013). Niosome: a Novel Drug Delivery System. *Asian J. Pharm. Res.*, 16-20.
8. Çalış, S., & Bozdağ Pehlivan, S. (2014). Dendrimerler. A. Zırh-Gürsoy içinde, *Nanofarmasötikler ve Uygulamaları* (s. 41-52). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği.
9. Çelebi, N. (2014). Nanojeller. A. Zırh-Gürsoy içinde, *Nanofarmasötikler ve Uygulamaları* (s. 89-100). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği.

10. Tırnaksız, F. (2014). Nanoemülsiyonlar. A. Zırh-Gürsoy içinde, *Nanofarmasötikler ve Uygulamaları* (s. 101-110). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği.
11. Hörmann, K., & Zimmer, A. (2016). Drug delivery and drug targeting with parenteral lipid nanoemulsions - a review. *Journal of Controlled Release*, 85-98.
12. Öner, L., & Gürsoy, R. N. (2014). Nanokristaller. A. Zırh-Gürsoy içinde, *Nanofarmasötikler ve Uygulamaları* (s. 125-137). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği.
13. Değim, I. T. (2014). Fulleren, Karbon Nanotüp, Nanolif, Nanokafesler. A. Zırh-Gürsoy içinde, *Nanofarmasötikler ve Uygulamaları* (s. 139-150). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği.
14. Yang, F., Fu, D. L., Long, J., & Ni, Q. X. (2008). Magnetic lymphatic targeting drug delivery system using carbon nanotubes. *Medical Hypotheses*, 765-767.
15. Yazan, Y. (2014). Moleküler Baskılı Polimer (MIP) Sistemleri. A. Zırh-Gürsoy içinde, *Nanofarmasötikler ve Uygulamaları* (s. 167-178). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği.
16. Şengel-Türk, C. T., & Hasççek, C. (2009). Polimerik Nanopartiküler İlaç Taşıyıcı Sistemlerde Yüzey Modifikasyonu. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 137-154.
17. Kolate, A., Baradia, D., Patil, S., Vhora, I., Kore, G., & Mısra, A. (2014). PEG - A versatile conjugating ligand for drugs and drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 67-81.
18. Singh, R., & Lillard Jr., J. W. (2009). Nanoparticle based drug delivery. *Experimental and Molecular Pathology*, 215-223.
19. Basu, M. K., & Lala, S. (2006). Nanoparticulate Drug Delivery to the Reticuloendothelial System and to Associated Disorders. V. P. Torchilin içinde, *Nanoparticulates as Drug Carriers* (s. 463-480). London: Imperial College Press.
20. Regehly, M. (2008). Photoinduced transfer processes in complex carrier systems for photodynamic therapy. *HU Berlin*.
21. Danhier, F., Feron, O., & Préat, V. (2010). To exploit the tumor microenvironment: Passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 135-146.
22. Bertrand, N., Wu, J., Xu, X., Kamaly, N., & Farokhzad, O. C. (2014). Cancer nanotechnology: The impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2-25.
23. Yin, H., Liao, L., & Fang, J. (2014). Enhanced Permeability and Retention (EPR) Effect Based Tumor Targeting: The concept, Application and Prospect. *JSM Clinical Oncology and Research*.
24. Pérez-Herrero, E., & Fernández-Medarde, A. (2015). Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 52-79.

25. Gullotti, E., & Yeo, Y. (2009). Extracellularly activated nanocarriers: A new paradigm of tumor targeted drug delivery. *Molecular Pharmaceutics*, 1041-1051.
26. Han, L., Tang, C., & Yin, C. (2015). Dual-targeting and pH/redox-responsive multi-layered nanocomplexes for smart co-delivery of doxorubicin and siRNA. *Biomaterials*, 42-52.
27. Wang, L., Tian, B., Zhang, J., Li, K., Liang, Y., Sun, Y., Et Al. (2016). Coordinated pH/redox dual-sensitive and hepatoma-targeted multifunctional polymeric micelle system for stimuli-triggered doxorubicin release: Synthesis, characterization and in vitro evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 221–235.
28. Fukushima, D., Hossain Sk, U., Sakamoto, Y., & Nakase, I. (2015). Dual stimuli-sensitive dendrimers: Photothermogenic gold nanoparticle-loaded thermo-responsive elastin-mimetic dendrimers. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 155-160.
29. Wu, M., Wang, Q., Zhang, D., Liao, N., Wu, L., Huang, A., Et Al. (2016). Magnetite nanocluster@poly(dopamine)-PEG@ indocyanine green nanobead with magnetic field-targeting enhanced MR imaging and photothermal therapy in vivo. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 467-475.
30. Shi, J., Wang, L., Zhang, J., Ma, R., Gao, J., Liu, Y., Et Al. (2014). A tumor-targeting near-infrared laser-triggered drug delivery system based on GO@Ag nanoparticles for chemo-photothermal therapy and X-ray imaging. *Biomaterials*, 5847-5861.
31. Ninomiya, K., Yamashita, T., Tanabe, Y., Imai, M., Takahashi, K., & Shimizu, N. (2016). Targeted and ultrasound-triggered cancer cell injury using perfluorocarbon emulsion-loaded liposomes endowed with cancer cell-targeting and fusogenic capabilities. *Ultrasonics Sonochemistry*, 54-61.