



YENİ NESİL LİPİT BAZLI İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER: LİPİT NANOKAPSÜLLER

*NEW GENERATION LIPID-BASED DRUG DELIVERY SYSTEMS:
LIPID NANOCAPSULES*

Hatice DEMİRTAŞ¹ , Ceyda Tuba SENDEL-TURK^{2*} 

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 61000
Trabzon, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06560
Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistemler, boyuta bağlı özelliklerinden dolayı giderek artan şekilde ilgi görmektedir. Bu sistemler arasında polimerik nanopartiküller ve lipozomlar en popüler nanotaşıyıcılardandır; ancak bu sistemlerde görülen düşük stabilite, kısa raf ömrü, hazırlanmasında organik çözücü kullanımı, ölçek büyütmenin zor olması gibi dezavantajların üstesinden gelmek için araştırmacılar lipit bazlı nanotaşıyıcılara yönelmiştir. Yeni nesil lipidik taşıyıcılardan olan lipit nanokapsüller (LNC), hidrofilik ve lipofilik sert bir surfaktan kabuk ile çevrelenmiş yağlı sıvı çekirdekten oluşan sistemlerdir ve polimerik nanokapsüller ile lipozomlar arasında yer alan hibrit bir yapıya sahiptirler. Bu derleme kapsamında LNC'ler hakkında genel bilgiler, hazırlama yöntemi ve uygulama yollarına ilişkin bilimsel çalışmalar sunulmuştur.

Sonuç ve Tartışma: Tüm bileşenleri FDA onaylı olan LNC'ler, organik çözücü içermeyen, düşük enerji tüketimli ve ölçek büyütme elverişli patentli bir üretim teknolojisi olan faz inversiyon yöntemiyle kolayca hazırlanabilmektedir. Bu yöntem ile 20-100 nm partikül büyüklüklerinde ve dar bir dağılım aralığında elde edilen LNC'ler yüksek etkin madde yükleme kapasitesine sahip olmaları, yüzey modifikasyonuna elverişli olmaları, yüzeyindeki polietilen glikol zincirleri sayesinde uzun süre kan dolaşımında kalabilmeleri ve fiziksel stabiliteilerinin yüksek olması (18 aya kadar) gibi çok sayıda avantaja sahiptirler. LNC'lerin, lipofilik, amfifilik ve hidrofilik özellikteki pek çok etkin madde için oral, parenteral, topikal, pulmoner yollar gibi çeşitli uygulama yolları kullanılarak farklı farmasötik uygulamalarda kullanılması onların potansiyel ilaç taşıyıcı sistemler olduğunu göstermektedir. Sahip oldukları bu üstün özellikler sayesinde LNC'ler başta lipozomlar ve polimerik nanokapsüller olmak üzere ilaç taşıyıcı sistemlerde gözlenen dezavantajların üstesinden gelecek umut verici alternatif yeni nesil ilaç taşıyıcı sistemler olarak karşımıza çıkmaktadır.

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ceyda Tuba Sengel-Turk
e-posta / e-mail: ctsengel@pharmacy.ankara.edu.tr, Tel. / Phone: +903122033152

Anahtar Kelimeler: Lipit bazlı ilaç taşıyıcı sistemler, lipit nanokapsüller, faz inversiyon yöntemi

ABSTRACT

Objective: Nanoparticulate drug delivery systems are attracting increasing attention due to their size-dependent properties. Among these systems, polymeric nanoparticles and liposomes are the most popular nanocarriers, but to overcome the disadvantages such as low stability, short shelf life, use of organic solvents in preparation, and difficulty in scale-up, researchers have turned to lipid-based nanocarriers. Lipid nanocapsules (LNCs), one of the new generation lipidic carriers, are nanoparticulate systems consisting of an oily liquid core surrounded by a hydrophilic and lipophilic rigid surfactant shell. Their structure is a hybrid nature between liposomes and polymeric nanocapsules. In this review, general information about LNCs, preparation method and scientific studies on application methods are presented.

Result and Discussion: With all components FDA-approved, LNCs can be easily prepared using the phase inversion method, a patented production technology that does not contain any organic solvents, has low energy consumption and is suitable for scale-up. LNCs obtained by this method with particle sizes of 20-100 nm and a narrow size distribution range has many advantages such as having a high drug loading capacity, being suitable for surface modification, being able to stay in the blood circulation for a long time due to the polyethylene glycol chains on the surface, and high physical stability (upwards to 18 months). The use of LNCs in different pharmaceutical applications using various routes of administration such as oral, parenteral, topical, pulmonary routes for many active substances with lipophilic, amphiphilic and hydrophilic properties shows that they are potential drug delivery systems. As a result of these superior properties, LNCs emerge as promising alternative new generation drug delivery systems by overcoming the disadvantages observed in drug delivery systems, especially liposomes and polymeric nanocapsules.

Keywords: Lipid-based drug delivery systems, lipid nanocapsules, phase inversion process

GİRİŞ

Nanoboyutlu ilaç taşıyıcı sistemler, 1-1000 nm arasında partikül boyutuna sahip olan yeni nesil ilaç taşıyıcı sistemlerdir [1]. Nanometre boyutundaki partikül büyüklükleri ve sahip oldukları yüzey özellikleri sayesinde bu sistemler; hidrofobik etkin maddelerin çözünürlüğünü ve terapötik etkinliğini arttırmak, yan etkileri azaltmak, etkin maddelerin farmakokinetik özelliklerini iyileştirmek, hızlı degradasyona karşı etkin maddeyi korumak, yarılanma ömürlerini uzatmak, etkin maddelerin salım kinetiğini değiştirerek kontrollü veya sürekli salım yapmak; birden fazla ajanın birlikte verilmesini sağlamak ve çeşitli hedeflendirme stratejileri ile (aktif/pasif hedeflendirme) tümöre hedeflendirilebilmelerini temin etmek gibi çeşitli avantajlara sahiptirler [1, 2, 3, 4, 5].

Nano boyutlu ilaç taşıyıcı sistemlerin başlıcaları polimerik nanopartiküller, lipozomlar, miseller, dendrimerler, lipit-bazlı nanopartiküller (katı lipit nanopartiküller, nano-yapılı lipit taşıyıcılar, lipit nanokapsüller), polimer- veya lipit-ilac konjugatları, niozomlar, siklodekstrinler ve nanosüngerlerdir [6]. Bu sistemler arasında, polimerik nanopartiküller ve lipozomlar en popüler nanotaşıyıcılardandır [7].

Polimerik nanopartiküller, doğal veya sentetik polimerlerden oluşan nanoboyutlu katı partiküllerdir [8]. Lipozomlara kıyasla hidrofobik etkin maddeler için yüksek enkapsülasyon etkinliğine, depolama sırasında yüksek yapısal bütünlüğe ve yüksek stabiliteye sahiptirler [9]; ancak üretim sürecinde organik çözücü kullanılması, ölçek büyütmenin zor olması, hedef bölgeye ulaşana kadar etkin maddenin sızması [10], kandaki dolaşım ömrünün kısa olması, parçalanma ürünleri olan monomerlerin olası toksisitesi ve biyoyumluluk sorunları gibi problemleri bulunmaktadır [11, 12].

Lipozomlar, fosfolipit yapıda, aralarında sulu bir faz bulunan, yapı ve içerik olarak biyolojik membrana benzeyen lipit çift tabakalarının oluşturduğu, mikroskobik boyutlarda, küresel veziküllerdir. Biyouyumlu olması, hem hidrofilik hem lipofilik etkin maddeleri taşıyabilmesi gibi avantajları olmasına rağmen lipofilik etkin maddeler için düşük enkapsülasyon etkinliği, organik çözücülerini içeren hazırlama prosedürleri, raf ömürlerinin kısa olması, stabilitelerinin düşük olması, veziküllerin kandaki dolaşım ömrünün kısa olması gibi çeşitli dezavantajlara sahiptirler [13, 14, 15].

Lipozom ve polimerik nanopartikül gibi popüler kullanılan nanotaşıyıcılarda görülen bu dezavantajların üstesinden gelmek için araştırmacılar yeni arayışlara yönelmiştir ve bu doğrultuda lipit bazlı nanotaşıyıcılar dikkat çekmiştir. Nanoyapılı lipit taşıyıcılar (NLC), katı lipit nanopartiküller (SLN), lipit-etkin madde konjugatları, lipit nanokapsüller (LNC) ve lipit-polimer hibrit nanopartiküller (LPHN) lipit bazlı nanoboyutlu ilaç taşıyıcı sistemlerin en önde gelen örneklerini oluşturmaktadırlar [16, 17, 18, 19].

Lipit bazlı nanotaşıyıcılar, sudaki çözünürlüğü düşük olan ve biyoyararlanım problemi gösteren etkin maddeler için ilaç taşıyıcı sistemler olarak giderek artan bir şekilde ilgi görmektedirler. Lipitlerin sahip olduğu GRAS (Generally Recognized as Safe) özellikleri, biyolojik olarak parçalanabilir ve uyumlu olmaları gibi avantajları ile bu sistemler, suda çözünürlüğü düşük olan ve zayıf permeabilite özelliği gösteren etkin maddelerin çözünürlüğünü, dolayısıyla absorpsiyon ve biyoyararlanımlarının artmasına bağlı olarak terapötik etkinliklerini artırmaktadırlar [20]. Ayrıca yüksek etkin madde yükleme ve enkapsülasyon etkinliği sağlamaları, etkin maddenin salım profilinin modifikasyonuna imkan vermeleri, degradasyona karşı etkin maddeyi koruyabilmeleri, stabilizeyi artırmaları ve üretimlerinde organik çözücülerin kullanılmaması dolayısıyla organik çözücü kalıntısı içermemeleri, düşük sistemik toksisite ve düşük sitotoksisite göstermeleri, büyük ölçekte endüstriyel üretimlerinin mümkün olması, otoklav veya gama ışın sterilizasyonuna uygun olmaları gibi pek çok avantaja sahiptirler [21, 22].

Bu derlemenin amacı, lipit bazlı nanotaşıyıcıların önemli bir sınıfı olan lipit nanokapsüllerin yapısını, hazırlama yöntemini ve ilaç taşıyıcı sistem olarak etkinliklerini değerlendirmektir.

Lipit Nanokapsüller

LNC'ler, özellikle hidrofobik etkin maddeler için yeni lipit bazlı ilaç taşıyıcı sistem olarak önerilen katı veya yarı katı bir surfaktan kabuk ile çevrelenen yağlı sıvı çekirdekten oluşan submikron partiküllerdir [23, 24] (Şekil 1).

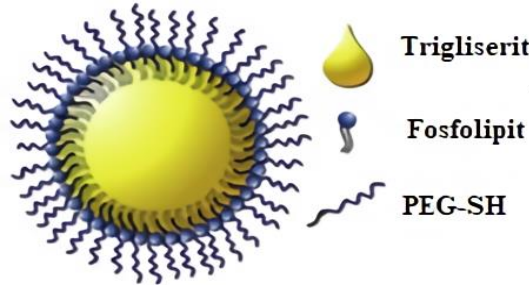
Sert membranla çevrelenmiş yağlı çekirdeği nedeniyle polimerik nanokapsüller ve lipozomlar arasında yer alan hibrit bir yapıya sahiptirler [25, 26].

LNC'ler çeşitli avantajlara sahiptirler [28, 29, 30, 31, 32]. Bunlar;

- 100 nm altındaki partikül büyüklüklerinde (20-100 nm) ve dar bir partikül aralığında hazırlanabilmektedirler. Boyutlarının küçük olmasından dolayı artmış geçirgenlik ve alıkonma etkisiyle (Enhanced Permeability and Retention: EPR) pasif hedeflemeye olanak

sağlamaktadırlar.

- Hedeflemeyi ve terapötik etkinliği iyileştirmek için kolaylıkla yüzey modifikasyonu yapılabilen taşıyıcı sistemlerdir [33].
- Etkin maddenin biyoyararlanımını artırabilir ve intrasellüler internalizasyonu artırarak çoklu ilaç direncinin üstesinden gelebilmektedirler [26].
- Formülasyondaki tüm bileşenler oral, topikal ve parenteral kullanım için FDA tarafından onaylanmıştır [25, 29].
- Hazırlama yöntemleri kolaydır ve organik çözücü içermeyen proseslerle hazırlanabilmektedirler.
- Disperse halde en az bir yıl süreyle (fiziksel stabilite > 18 ay) stabil kalabilmektedirler.
- Hem hidrofilik hem hidrofobik etkin maddeler yüklenebilmektedir [34].
- Lipofilik etkin maddeler için %90'ın üzerinde yüksek enkapsülasyon etkinliğine sahiptirler [28].
- Yüklenen etkin maddelerin salım profilleri modifiye edilebilmektedir [35].
- Uzun süre kan dolaşımında kalabilmektedirler. LNC'lerin bu özellikleri, hazırlanmasında kullanılan surfaktanın yapısal varlığı olan PEG zincirleri ile kapsül yüzeyinin hidrofiliğine dayanmaktadır.
- Bu özelliklerinden dolayı tedavi maliyetini önemli ölçüde azaltmaktadırlar.



Şekil 1. LNC'lerin genel görünümü [27]

Lipit Nanokapsüllerin Temel Bileşenleri

LNC'ler yapısal açıdan yağ fazı, su fazı ve non-iyonik surfaktan olmak üzere 3 bileşenden oluşmaktadır [29, 36] (Tablo 1).

- **Yağ fazı:** LNC'lerin hazırlanmasında kaprik asit ve kaprilik asidin orta zincirli trigliseritlerin oluşan Labrafac® kullanılmaktadır.
- **Su fazı:** Saf su ve belirli konsantrasyondaki NaCl'den oluşmaktadır.
- **Surfaktan:** Formülasyonda hem hidrofilik hem hidrofobik surfaktanlar kullanılmaktadır.

Hidrofobik surfaktan: %69'u fosfotidilkolin olan soya lesitininden oluşan Lipoid® S75-3 kullanılmaktadır. LNC'nin sert kabuğunu stabilize etmekte ve biyolojik membranlarla biyoyuumluluğu artırmaktadır [29].

Hidrofilik surfaktan: PEG-bazlı surfaktanlar kullanılmaktadır. Solutol® HS 15 (HLB = 11), PEG 660 ve PEG 660 hidrosistearat (PEG-HS) karışımından oluşmaktadır. LNC oluşumu ve stabilitesi için ana etkiden sorumludur [37].

Tablo 1. LNC formülasyonunda kullanılan bileşenler

Bileşen	İçerik
Yağ fazı	Orta zincirli trigliserit
Su fazı	Saf su NaCl
Surfaktan	Hidrofilik surfaktan Hidrofobik surfaktan

LNC formülasyonunun önemli bir bileşeni olan PEG-HS sterik stabilizasyon oluşturmaktadır. Ayrıca, PEG-HS'nın kanser hücrelerinde çoklu ilaç direncine katkıda bulunduğu bildirilen P-glikoproteinle ilişkili taşıma sistemlerini bloke ettiği belirlenmiştir. Yüzey aktif maddeler, LNC yüzeyine sıkıca bağlı olmadıklarından ve nanokapsül yüzeyinden difüze olabildiklerinden, serbest PEG-HS ile P-glikoprotein (P-gp) inhibisyonu elde edilebilmektedir [38, 39, 40].

Lamprecht ve Benoit, glioblastoma tedavisinde kullanılmak üzere geliştirdikleri etopozit yüklü LNC'lerin serbest etkin maddeye kıyasla glioblastoma hücrelerindeki konsantrasyonda 5-6 kat artış olduğunu göstermiştir. Burada etkin maddenin salınmasından sonra PEG kabuğu, P-gp'yi geçici olarak baskılayarak daha yüksek hücre içi etopozit konsantrasyonlarına izin vermiştir [38].

Lipit Nanokapsüllerin Hazırlanma Yöntemi

LNC'lerin hazırlanmasında kullanılan en temel yöntem patentli bir üretim teknolojisi olan "Faz İncersiyon Yöntemi"dir [25, 41]. Bu yöntem aşağıda belirtildiği gibi pek çok avantaja sahiptir [23, 28, 32, 42].

- Düşük enerji tüketimi sayesinde LNC hazırlanması kolaydır.
- Hazırlamada kullanılan tüm maddeler biyolojik olarak uyumlu ve biyoparçalanabilir.
- Formülasyonun hazırlanmasında hiçbir organik çözücü veya orta zincirli alkol kullanılmamaktadır. Organik çözücü kalıntı olasılığı olmadığı için de insanda kullanımının güvenli olduğu bildirilmiştir.
- Yüksek oranda surfaktan kullanımına gerek yoktur.
- Ölçek büyütme açısından uygundur.

Faz incersiyon yöntemiyle LNC'lerin hazırlanması, aşağıdaki gibi temelde 2 işlem basamağından oluşmaktadır [25, 32, 41] (Şekil 2).

1. LNC formülasyonu hazırlanırken ilk aşamada, formülasyonu oluşturan tüm bileşenler (yağ fazı, su fazı ve surfaktan) manyetik karıştırıcıda karıştırılmakta ve sonrasında karışımın sıcaklığını faz incersiyon bölgesinin üzerine çıkarmak için bir dizi ısıtma-soğutma (T_2-T_1) döngüsü

gerçekleştirilmektedir. Faz inversiyon bölgesi (PIZ), karışımın iletkenlik ölçüsündeki ani bir değişikliğin saptanmasıyla tanımlanabilmektedir. LNC'lerin yüzey aktif maddelerinden biri olan Solutol'un PEG zincirleri, artan sıcaklıkla dehidrate olmakta ve bu olay, surfaktanın HLB değerinin düşmesiyle lipofilik hale gelmesine neden olarak ve Y/S tipi emülsiyondan S/Y tipi emülsiyonuna faz dönüşümünü başlatmaktadır [25, 44]. Su-yağ ara yüzeylerine uygun, optimum ara yüzey özelliklerini sağlamak için, bu bölge boyunca T_2-T_1 arasında üç ısıtma-soğutma sıcaklık döngüsü gerçekleştirilmektedir (Şekil 3).

Heurtault ve arkadaşları, düşük sıcaklıkta Y/S tipi emülsiyonun sulu sürekli fazından dolayı yüksek iletkenlik değeri elde edileceğini; sıcaklık artırıldığında ise Y/S tipinden S/Y tipi emülsiyona faz dönüşümü gerçekleşeceğinden iletkenlikte hızlı bir düşüş görüleceğini vurgulamışlardır [25] (Şekil 3).

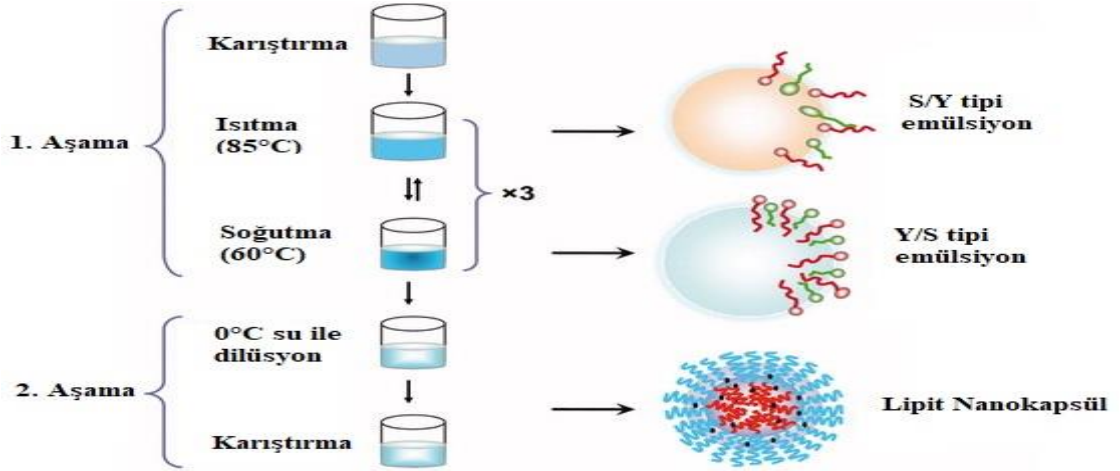
2. İkinci aşamada, sıcaklık döngülerinden sonra önceden belirlenen sıcaklıkta tutulan karışıma soğuk su ilave edilerek ani dilüsyon ile indüklenen geri dönüşümsüz bir şok gerçekleştirilmektedir. Formülasyonun bu ikinci aşaması sulu fazda süspansiyon halinde stabil LNC'nin oluşumuna yol açmaktadır. Ardından süspansiyon oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda 5 dakika karıştırılarak dispersiyon şeklinde stabil LNC formülasyonunun oluşumu temin edilmektedir [25] (Şekil 2, Şekil 4).

Heurtault ve arkadaşlarına göre dilüsyonun yapılacağı sıcaklık T_{cd} olarak adlandırılmakta ve genellikle Y/S tipi emülsiyon bölgesinde PIZ'ın başlangıcından $1-3^{\circ}\text{C}$ düşük sıcaklık olarak belirlenmektedir (Şekil 3). Y/S tipi emülsiyonun PIZ'ın başlangıcına yakın bir sıcaklıkta hızlı bir şekilde soğutulması ve seyreltilmesi, PIZ'de elde edilen mikroemülsiyon sistemini kırmak ve kararlı nanometre boyutunda yeni lipidik formülasyonların oluşumuyla sonuçlanmaktadır [25, 39, 45] (Şekil 4).

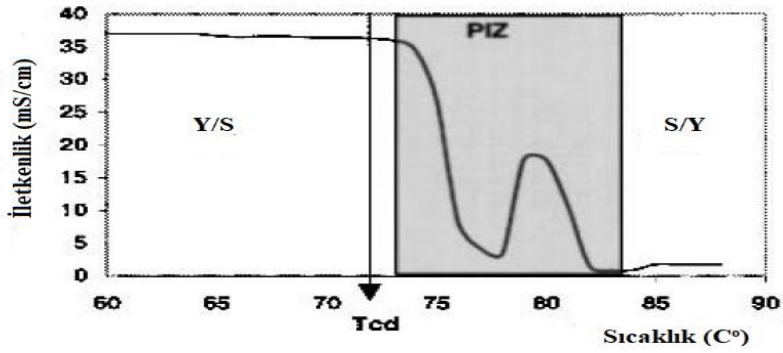
İşlem sonunda elde edilen formülasyonun sıcaklığı, non-iyonik surfaktanın erime noktasının altında olduğu için, kabukta kristallenme meydana gelmekte bu durum, oluşan damlacıkların koalesansını önlemektedir. Bu sert kabuk sayesinde, bu tür süspansiyonlar kriyoprotektan ilavesiyle dondurularak kurutma işlemine olanak sağlamaktadır [29]. Bir çalışmada saklamada kolaylık ve daha yüksek stabilite elde etmek için hazırlanan LNC formülasyonlarına kriyoprotektan olarak laktoz, sükröz, glukoz veya mannitol kullanılarak dondurularak kurutma işlemi uygulanmıştır. Çalışma sonucunda damlacık boyutu, yeniden dağılma süresi ve liyofilize ürünün görünüşü değerlendirildiğinde en ideal kriyoprotektan mannitol (%10) olarak belirlenmiştir [34].

LNC hazırlanmasında misel oluşumunu önlemek ve uygun bir şekilde LNC oluşumunu sağlamak için üçlü diyagramlar kullanılmaktadır. Yağ fazı, sulu fazı ve amfilik yüzey aktif maddenin konsantrasyonlarını birleştiren, özel olarak tasarlanmış bu üçlü diyagramlarda fizibilite alanı tanımlanmaktadır. Heurtault ve arkadaşları, dilüsyondan önceki yüzdeler olmak üzere Lipoid S75-3 ve NaCl oranlarını sırasıyla %1,50 ve %1,75'e sabitlemiş ve %10 ila %40 (a/a) hidrofilik yüzey aktif madde, %35 ila %80 (a/a) su ve %10 ila %25 (a/a) yağ arasındaki miktarların partikül oluşumunu

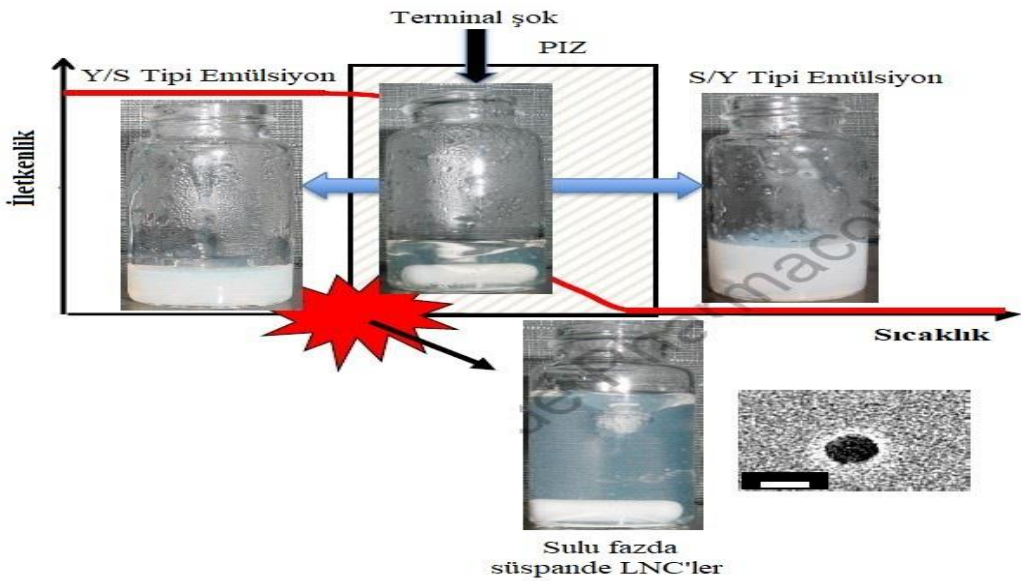
sağladığını tespit etmişlerdir. Bu bileşenler, LNC'nin özelliklerini ayarlamak için bu aralıklar içinde değiştirilebilmektedir [25, 47] (Şekil 5).



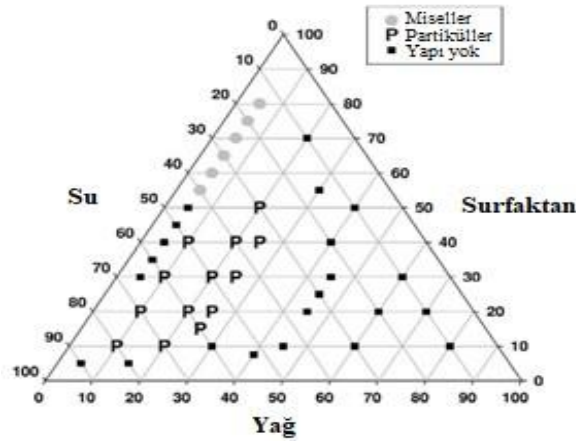
Şekil 2. Faz inversiyon yöntemiyle LNC'lerin hazırlanması [43]



Şekil 3. Dilüsyondan önce sıcaklığın fonksiyonu olarak iletkenlikteki değişim [25]



Şekil 4. LNC oluşumunun şematik gösterimi [46]



Şekil 5. LNC oluşumu üzerine bileşen oranlarının etkisi [47]

Lipit Nanokapsüllerin İlaç Taşıyıcı Sistem Olarak Kullanılması

LNC'lerin sahip oldukları üstün özellikler sayesinde ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanımlarına dair pek çok çalışma bulunmaktadır.

Lipofilik ve Amfifilik Etkin Maddeler İçin Kullanımı

LNC'ler, 20-100 nm arasındaki boyutlarda hazırlanabilmeleri, biyouyumlu yapıları, hazırlama yönteminin kolaylığı ve yüksek enkapsülasyon etkinliği gibi sahip oldukları üstün özellikler sayesinde özellikle lipofilik ve amfifilik etkin maddeler için uygun ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılmışlardır [29].

Hidrofobik veya amfifilik yapıda etkin maddeler genel olarak, karışımın yağlı fazında önceden çözündürülmekte ve dilüsyondan sonra lipit yapısı içine girmesini garanti altına almak için ısıtma döngülerine tabi tutulmaktadır. Bununla birlikte, termolabil (sıcaktan etkilenen) etkin maddeler, son ısıtma döngüsünde ani dilüsyondan hemen önce ortama eklenmektedir. Bu yöntem, yüksek sıcaklıklara maruz kaldıklarında denatüre olma eğiliminde olan protein veya antikorların enkapsüle edilmesi için ümit verici bir stratejidir [36]. Bu yöntem dışında PIZ sıcaklıkları formülasyonun içerdiği sodyum klorüründen büyük oranda etkilendiğinden, termolabil maddelerin sıcaklıkla degradasyonu azaltmak için tuz oranıyla bu sıcaklık aralığı ve Tcd değiştirilebilmektedir. Karışımındaki sodyum klorür konsantrasyonunun artırılmasıyla, faz inversiyon bölgesine daha düşük sıcaklıklarda ulaşılmaktadır [25, 29].

LNC'lere, paklitaksel, dosetaksel, SN38, etoposid, hidroksitamoksifen, miltefosin gibi pek çok bileşik enkapsüle edilebilmiştir [42, 44, 48, 49]. LNC'lerin Farmasötik Teknoloji alanındaki ilk literatür çalışması Lamprecht ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir [50]. Bu çalışmada amiadoron yüklü LNC'ler hazırlanmış ve karakterizasyon çalışmaları ile etkin madde salım deneyleri gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan LNC'lerin enkapsülasyon etkinlikleri %92-94 arasında bulunmuş, salım deneyinde ise önemli düzeyde ani salım (burst effect) gözlenmezken ilerleyen zamanlarda uzatılmış salım

gözlenmiştir. Amfifilik özellikte olan amidorondan dolayı bu tip bileşikler için uygun ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılabilirleri belirtilmiştir.

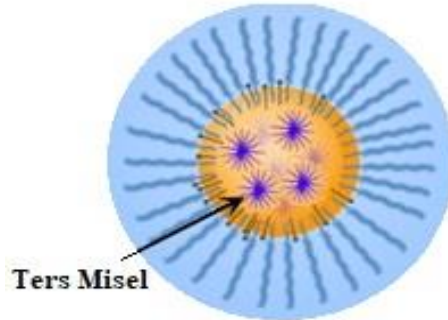
Safwat ve arkadaşları, yüksek lipofilikliğe sahip simvastatinin meme kanseri tedavisinde kullanılmak üzere sistemik etkinliğini artırmak amacıyla partikül büyüklüğü (20,02-93,25 nm) ve PDI (0,047- 0,126) açısından başarılı ve stabil simvastatin yüklü LNC formülasyonlarını hazırlamışlardır. Bu formülasyonlarda başarılı bir şekilde sürdürülebilir salım elde edilmiş ve MCF-7 insan meme kanseri hücre hattında saf etkin maddeye göre daha düşük IC50 değerlerine ulaşılarak simvastatinin sitotoksitesinin ve etkinliğinin arttığı gözlenmiştir [31].

Vakilzadeh ve arkadaşları, düşük su çözünürlüğüne ve düşük biyoyarlanıma sahip naringenin adlı bileşiğin 29,41 nm çapa ve %99,25 enkapsülasyon etkinliğine sahip LNC formülasyonunu hazırlamışlardır. LNC'ler naringenin çözünürlüğünü 69 kat gibi önemli ölçüde artırmıştır [51]. Basu ve arkadaşları ise meme kanserinin tedavisine yönelik %98'in üzerinde enkapsülasyon etkinliğine sahip ve kontrollü etkin madde salımı sağlayan lipofilik paklitaksel ve salinomisini birlikte içeren LNC'leri başarılı bir şekilde elde etmişlerdir [52].

Hidrofilik Etkin Maddeler İçin Kullanımı

LNC'ler pek çok hidrofilik etkin madde için de uygun taşıyıcı sistemler olarak kullanılmışlardır [42]. Literatürde uygun modifikasyonlar sonucunda fondaparinux [53], DNA [54] ve siRNA [55] gibi hidrofilik moleküller LNC yapısına dahil edilmiştir.

Hidrofilik moleküller, hidrofobik kuyrukların LNC'lerin yağlı çekirdeği içine yerleştirildiği basit bir ters misel sistemi aracılığıyla yapıya dahil edilebilmektedir [42, 56, 57]. Erlotinib hidroklorür [56], akriflavin hidroklorür [58] ve doksorubisin hidroklorür [59] gibi hidrofilik moleküller içeren LNC'ler ters miseller sistem olarak tasarlanmıştır. Burada etkin maddelerin LNC'lerin yağlı çekirdeğine dahil edilebilmesi için öncelikle ters misellerin sulu fazında tutulması gerekmektedir [42]. Misel yüklü yağ, sistemin yağlı sürekli fazına, dilüsyondan hemen önce ilave edilmektedir [57]. Vrignaud ve arkadaşları, hidrofilik doksorubisin hidroklorürü, non-polar ortam olan Labrafac içinde Span 80'in ters misel süspansiyonunda çözüdürmüş ve ardından bu sistemi faz inversiyon prosesinde LNC içine dahil etmiştir [59] (Şekil 6).



Şekil 6. Ters miseler yüklü LNC'ler [59]

Briot ve arkadaşları, kısa yarılanma ömrüne ve düşük biyoyararlanıma sahip hidrofilik özellikle desitabin için akut miyeloid lösemide oral kullanım için LNC formülasyonları tasarlamıştır. LNC formülasyonları yüksek oranda Transcutol® HP (THP-LNC'ler) bazlı LNC'ler ve Transcutol® HP ve Tween® 80 (THP-T80-LNC'ler) karışımı bazlı LNC'ler olmak üzere 2 şekilde hazırlanmıştır. Desitabinin formülasyondaki yükleme miktarını artırmak için etkin maddenin Tween® 80 ve/veya THP içindeki karışımı LNC hazırlanma aşamasındaki son soğutma döngüsünde ortama eklenmiştir. Desitabin yüklü THP-T80-LNC'lerin partikül boyutu 26,5 nm, enkapsülasyon etkinliği ise %85'in üzerinde bulunmuştur [49]. Başka bir çalışmada da hidrofilik yapıdaki 5-florourasil'in LNC çekirdeğine daha yüksek afiniteye enkapsüle edilebilmesi için 5-florourasil öncelikle laurik asit ile modifiye edilerek lipofilik türevinin oluşturulması sağlanmış ve bu şekilde enkapsülasyon etkinliği %90'nın üzerinde elde edilmiştir [60].

Lipit Nanokapsüllerin Uygulama Yolları

Kolloidal partiküllerin ve lipit taşıyıcı sistemlerin avantajlarını bünyesinde barındıran LNC'lerin, oral, parenteral, topikal yol gibi çeşitli uygulama yollarına yönelik kullanımına dair pek çok çalışma bulunmaktadır [23, 53, 61].

Oral Uygulama

LNC'ler çeşitli etkin maddelerin oral kullanımı için taşıyıcı görevi görerek biyoyararlanım ve etkinliklerinin artmasına olanak sağlamaktadır. Bu taşıyıcı sistemlerin etkin maddelerin biyoyararlanımları üzerindeki etkisi; etkin maddenin çözünürlüğünü artırması, P-gp inhibitörü özellikleri sayesinde enkapsüle edilmiş etkin maddenin permeabilitesini artırması ve ayrıca yağlı çekirdekte moleküler düzeyde çözündürülmüş etkin maddenin transitözuna ve gastrointestinal taşınmasına izin vererek aktif endositik yolla internalizasyona olanak sağlamasıyla açıklanmaktadır [62]. Ayrıca lipitler, ilk geçiş etkisinden kaçıp etkin maddenin lenfatik dolaşımıyla taşınarak absorpsiyon yolunu değiştirebilmektedir [63].

Roger ve arkadaşları, LNC'lerin *in vitro* gastrointestinal stabilitesini farklı stres koşulları altında çeşitli ortamlarda incelemiştir. Sonuçlar, LNC'lerin mide ortamı ve açlık durumu bağırsak ortamında stabil olduklarını göstermiştir [64]. Bu araştırmacılar başka bir çalışmalarında SN38'in oral kullanımı için LNC formülasyonlarını geliştirmişlerdir. Caco-2 hücre hattı boyunca SN38 yüklü LNC'ler, serbest SN38'e kıyasla etkin madde permeabilitesini artırmıştır [48].

LNC'lerin oral kullanımına yönelik yapılan bazı çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Parenteral Uygulama

LNC'lerin parenteral kullanımına dair pek çok çalışma bulunmaktadır. Farelerde, LNC'lerin intravenöz uygulanmasından sonra elde edilen klinik öncesi toksikolojik veriler, bu nano taşıyıcıların iyi bir güvenlik profili sergilediğini göstermiştir [69].

Tablo 2. LNC'lerin oral kullanımına dair yapılan çalışmalar

Etkin Madde	Taşıyıcı Sistem	PB/PDI	EE	Sonuç	Deney Hayvanı/Doz	Kaynak
Tedrardin fosfolipit kompleksi (TPC)	TPC-LNC	40 nm/ 0,155	%93,9	Zayıf su çözünürlüğü olan tedrandrinin oral biyoyararlanımını arttırmak için hazırlanan TPC-LNC'lerin, tedrandrin tabletlere kıyasla bağıl biyoyararlanımı %208 olarak bulunmuş ve tedrandrinin oral absorpsiyonunda önemli bir artış olduğu vurgulanmıştır.	Sprague - Dawley türü ratlar 2,4 mg/kg	[34]
Fondaparin uks (FP)	FP-cLNC	~50 nm/ <0,22	%93,5	Oral yoldan alındığı zaman düşük absorpsiyon gösterdiğinden sadece parenteral yolla kullanılan FP, LNC ile formüle edildiğinde FP-cLNC'lerde etkin madde, artan oral mutlak biyoyararlanım (~%21'e kadar) ile lineer farmakokinetik profili göstermiştir.	Male Wistar türü ratlar 0,5, 2 ve 5 mg/kg	[53]
Paklitaksel (PTX)	PTX-LNC	60,9 nm/<0,2	%99,9	PTX'in piyasa preparatı olan Taxol® ile gerçekleştirilmiş karşılaştırmalı çalışmalarda oral yoldan sıçanlara uygulanan PTX-LNC'ler, PTX'in oral biyoyararlanımını Taxol'e göre yaklaşık üç kat artırmıştır. Ayrıca LNC yüzeyindeki Solutol HS15'in P-gp eflüks sistemini inhibe etmesiyle, tedavide verapamil gibi P-gp inhibitörlerinin kullanımından kaçınılacağı vurgulanmıştır.	Sprague - Dawley türü ratlar 10 mg/kg	[39]
Tansinon IIA (TSIIA)	TSIIA-LNC	70,99 nm/ 0,096	%98	<i>In-vivo</i> farmakokinetik çalışmalarda, TSIIA süspansiyonuna kıyasla TSIIA-LNC'ler, AUC'de yaklaşık 3.6 kat artış ile oral biyoyararlanımı büyük oranda iyileştirmiştir. TSIIA-LNC'lerin hem yarılanma ömründe hem de MRT'de önemli bir artış sergilemesiyle LNC'lerin uzun süre dolaşımında kalma özellikleri doğrulanmıştır.	Male Wistar türü ratlar 10 mg/kg	[62]
İbuprofen (İBU)	İBU-LNC	47 nm/ 0,094	%96,4	İBU-LNC'nin oral uygulaması, eğri altındaki alanda (EAA) %18'lik ve ortalama kalış süresinde (MRT) %27'lik bir artış sağlamıştır. İBU-LNC, serbest İBU çözeltisine kıyasla oral uygulamadan sonra daha sürdürülebilir salım ile uzun süreli antinoseptif etki sergilemiştir.	Sprague - Dawley türü ratlar 50 mg/kg	[65]
Prazikuantel (PZQ)	PZQ-LNC	46-62 nm/ 0,01-0,08	%95	Tek bir oral PZQ-LNC dozu, Schistosoma mansoni ile enfekte farelerde PZQ'nin antiskizozomal aktivitesini önemli ölçüde artırmıştır.	<i>Schistosoma mansoni</i> enfekte fareler 250 mg/kg	[66]
Efavirenz (EFV)	EFV-LNC	60,71 nm/ 0,09	%92,6	<i>Ex vivo</i> permeasyon çalışmalarında serbest etkin madde süspansiyonu ile karşılaştırıldığında EFV-LNC formülasyonlarında, EFV'nin intestinal permeasyonunun arttığı gözlenmiştir.	Male Wistar rat bağırsağı	[67]
Albendazol (ABZ)	ABZ-LNC	47,9 nm/ 0,08	%97,5	ABZ-LNC'ler, oral yolla uygulanan ABZ süspansiyonuna kıyasla daha yüksek bir kemoprofilaktik etkinlik göstermiştir. ABZ-LNC ile tedavi edilen 10 fareden 4'ünde herhangi bir kist gelişmezken, ABZ süspansiyon grubundaki tüm farelerde enfeksiyon ilerlemiştir.	CF-1 fareler 5 mg/kg	[68]

PB: Partikül Büyüklüğü, PDI: Polidispersite İndeksi, EE: Enkapsülasyon Etkinliği

Khalid ve arkadaşları, katı tümörlerin tedavisi için 80-120 nm boyutlarında hidrofobik yapıya sahip bir etkin madde olan dosetaksiel (DTX) yüklü DSPE-PEG kaplı LNC hazırlamışlardır. Kolon adenokarsinom modeli oluşturulmuş farelere DTX veya DTX- LNC formülasyonları enjekte edilmiş ve *in vivo* farmakokinetik profili ve biyodağılımı değerlendirildiğinde DTX- LNC’de etkin maddenin biyolojik yarılanma ömrünün arttığı ve tümörlü bölgede yüksek seviyede birikimin gerçekleştiği gözlenmiştir [70].

Parenteral beslenme için hem yağların sulu faza kolayca dahil edilmesini sağlamak hem de stabil bir parenteral karışımı elde etmek için LNC’lerin kullanıldığı bir çalışmada herhangi bir stabilite problemi olmadan bitkisel yağ (zeytin yağı, soya yağı) bazlı LNC’lerin parenteral beslenme karışımlarına dahil edilmesi sağlanmıştır [71].

LNC’lerin parenteral kullanımına dair yapılan bazı çalışmalar Tablo 3’te özetlenmiştir.

Tablo 3. LNC’lerin parenteral kullanımına dair yapılan çalışmalar

Etkin Madde	Taşıyıcı Sistem	PB/PDI	EE	Sonuç	Deneysel Hayvanı/ Uygulama Yolu / Doz	Kaynak
Kurkumin (CCM)	CCM-LNC	50,1 nm/0,06	%86	Serbest CCM çözeltisiyle kıyaslandığında CCM-LNC’lerde, IC50 değerinin iki kat düştüğü ve gliomal hücrelerin canlılığında önemli bir azalma olduğu bulunmuştur. CCM-LNC’lerin sağlıklı farelerdeki farmakokinetik çalışmalarında ise AUC, C _{max} and t _{1/2} ’de ciddi bir artış gözlenmiştir.	Fischer F344 ratlar, IV 10 mg/kg	[26]
Akriflavin hidroklorür (ACF)	ACF-RM-LNC	29,21nm/0,033	%82,87	ACF-LNC’ler, serbest ACF’ye kıyasla daha yüksek bir antitümör etkinlik göstermiştir. LNC kullanımı, ACF’nin neden olduğu toksisiteyi baskılayarak, serbest etkin maddeye kıyasla sürdürülebilir salım sağlamış, ilacın uygulama sayısını büyük ölçüde (12 enjeksiyondan 2 enjeksiyona) azaltmıştır.	Murin ortotopik meme kanseri modeli oluşturulmuş fareler, IP 5 mg/kg	[58]
Paklitaksel (PTX)	PTX-LNC	67,5 nm/ < 0,1	%100,5	PTX-LNC formülasyonlarının Taxol’e kıyasla, LD50 değerinde ve maksimum tolere edilebilir dozda sırasıyla sekiz kat ve on bir kat artış belirlenmiş ve bu şekilde tedavi etkinliğinde iyileşme sağlanmıştır.	Akciğer kanser modeli oluşturulmuş fareler, IV 12 mg/kg	[69]
Ferrosifenol (FcdiOH)	DSPE-mPEG ₂₀₀₀ -FcdiOH-LNC	52,85nm/0,075	%98,46	Etkin madde yüklü LNC’ler, EPR etkisiyle pasif hedeflendirme sayesinde tümörü neredeyse ortadan kaldırarak güçlü bir antitümör etki sergilemiştir.	Gliosarkoma modeli oluşturulmuş fareler, IV 2,4 mg/kg	[72]
Ferrosenil tamoksifen (FcOHTAM)	FcOHTA M-LNC	53,9 nm/ -	%100	Tedavi edilmeyen kontrol grubuna kıyasla 38. günde %36’lık bir farkla önemli ölçüde daha düşük bir tümör hacmi elde edilmiştir.	Meme kanseri modeli oluşturulmuş fareler, IP 20 mg/kg	[73]

IV: İntravenöz, IP: İntraperitoneal

Pulmoner Uygulama

Pulmoner uygulama, diğer ilaç uygulama yollarına kıyasla solunum yolu hastalıklarının tedavisi için birçok avantaj sunmakta ve biyomoleküller dahil olmak üzere çok sayıda aktif farmasötik bileşenin lokal ve sistemik verilmesi için kullanılmaktadır. LNC'ler pulmoner uygulama için potansiyel ilaç taşıyıcı sistemlerdir [74, 75].

Hureau ve arkadaşları, paklitakselin nebulizasyon yoluyla pulmoner yolla verilmesini sağlamak için paklitaksel yüklü LNC'ler geliştirmiş (PTX-LNC) ve LNC dispersiyonlarını, nanokapsül yapısında herhangi bir değişiklik olmadan ticari nebulizörler ile aerosol haline getirmişlerdir. Çalışmada aerodinamik çap 2,7 µm ve ince partikül fraksiyonu ise (1,0-5,0 µm) %81,5 olarak bulunmuştur. Bu ana aerosol parametrelerinin, insan kullanımı için bronşiyal hedef ile oldukça uyumlu olduğu vurgulanmıştır [76]. Etkin madde yüklenmemiş LNC'lerin ve PTX-LNC'lerin tek doz pulmoner uygulamasının toksisitesinin incelediği bir çalışmada ise 60 günlük toksisite analizinde sıçanlarda hiçbir kalıntı lezyon olmaksızın kısa süreli bir alveolar inflamasyona neden olduğu ve LNC'lerin, PTX'in pulmoner taşınımı için potansiyel bir ilaç taşıyıcısı olduğu belirtilmiştir [74].

Umerska ve arkadaşları, inhale flutikazon propiyonatın (FP) taşınımı için LNC'leri kullanmış ve nebulizasyon şartları altında aerosol damlaları içinde LNC süspansiyonlarının davranışları incelenmişlerdir. Nebulizasyon, FP'nin nanokapsül yapısından sızmasına neden olmamış ve nebulizasyondan sonra faz ayrılması gözlenmemiştir. Daha az miktarda surfaktan ve daha büyük miktarda yağ içeren 100 nm çaplı LNC'ler, 30 veya 60 nm LNC'lere kıyasla nebulizasyon sırasında daha iyi FP yükleme kapasitesi ve daha iyi stabilite sergilemiştir [77].

Kuru toz inhalasyonla kullanılmak üzere LNC-Trojan mikropartikülleri adı verilen püskürtmeyle kurutulmuş karbonhidrat bazlı mikropartiküllerin elde edildiği bir çalışmada LNC'lerin varlığının, püskürtmeyle kurutulmuş partiküllerin boyutu ve morfolojisi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, püskürterek kurutma işlemi, LNC özelliklerini iyi bir şekilde korumuş ve redisperse edildiklerinde LNC'leri tahrip etmemiştir [75].

Dermal ve Transdermal Uygulama

LNC'lerin, kurkumin [78], ropivakain [79], ketorolak trometamin [80], ibuprofen [81] gibi pek çok etkin madde için dermal/transdermal kullanımı rapor edilmiştir.

Ropivakain (RPV) ile hazırlanan LNC'lerin *in vitro* ve *in vivo* cilt penetrasyon çalışmasında LNC'ler ile cilt yüzeyi arasındaki etkileşimin stratum corneum'un görünen morfolojisini değiştirdiği, korneosit katmanlarının yakın konjugasyonunu kırdığı belirlenmiş ve RPV-LNC'ler uygulandığında dermis içinde tutulan yüksek RPV seviyesi ile LNC'lerin transdermal RPV taşınımı için uygun aday olduğu kanıtlanmıştır [79].

Hatahet ve arkadaşları, güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özellikte olan ancak zayıf su çözünürlüğüne ve düşük stabiliteye sahip kuersetinin dermal yoldan uygulanmasını sağlamak için 20

nm ve 50 nm boyutlarında kuersetin yüklü-LNC formulasyonları hazırlamışlardır. Geliştirilen formülasyon ile kuersetinin suda çözünürlüğünün arttığı, uzatılmış salımın sağlandığı ve antioksidan aktivitenin korunduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak, lipofilik yapısı ve cilt üzerindeki okluzif etkisi ile LNC'lerin, kuersetinin dermal uygulaması için umut verici bir strateji sunduğu belirtilmiştir [82]. Kuersetin üzerine yapılan başka bir çalışmada da lipozom ve smart kristal (smartCrystals®) formülasyonlarına kıyasla LNC'ler daha üstün penetrasyon kapasitesi göstermiştir [83].

İtrakonazol (ITC) yüklü jel bazlı LNC'lerin topikal uygulamasına yönelik gerçekleştirilen bir çalışmada, ITC yüklü NLC'ler ile karşılaştırıldığında artmış antifungal aktivite sağlanmıştır [84].

Oküler Uygulama

LNC'ler son yıllarda oftalmolojide kullanımları için ilaç taşıyıcı sistemler olarak araştırılmıştır. Formica ve arkadaşları, nörovasküler oküler hastalıkların tedavisinde kullanılmak için yüzeyinde etkili bir terapötik antikör olan bevasizumab (BVZ) ve çekirdeğinde triamsinolon asetonid (TA) içerecek şekilde tasarladıkları hibrit LNC'lerin (BVZ-TA-LNC) endotel hücre kaybını ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) tarafından indüklenen kılcal oluşumunu önemli ölçüde önlediğini belirlemişlerdir [85].

Kuru tip makula dejenerasyonunda retina fonksiyonlarını oksidatif stres ve apoptoza karşı korumak için göz damlası geliştirilmesinin amaçlandığı bir çalışmada ise hazırlanan astragalosit-IV (ASIV) fosfolipit kompleksini içeren LNC'lerin (ASIV-LNC) ROS üretimini azalttığı, apoptoz oranını %5,12'den %0,533'e düşürdüğü ve retinanın morfolojisi ve işlevi üzerinde iyi bir koruyucu etkiye sahip olduğu gözlenmiştir [86].

Zhang ve arkadaşlarının kuru göz sendromunun tedavisinde kullanılmak üzere hazırladıkları siklosporin A (CsA) yüklü LNC (CsA-LNC) göz damlaları, CsA emülsiyonlarına kıyasla geçirgenlikte ve biyoyararlanımda yüksek artış oranıyla daha iyi bir tedavi etkinliği sağlamıştır [87]. Aynı etkin madde ile yapılan başka bir çalışmada da CsA-LNC içeren kitozan/poloksomer in situ jel formülasyonu gözde irritasyona neden olmadan mukoadezyonda artış sağlamıştır [61].

Diğer Uygulama Yolları

LNC'lerin nazal, mukozal uygulanmasına dair de çalışmalar literatürde bulunmaktadır. Mohsen ve arkadaşları, subaraknoid kanamaya bağlı vazospazmı tedavi etmek için yaygın olarak intravenöz kullanıldığında hipotansiyon, bradikardi, aritmi gibi çeşitli yan etkilere neden olan nimodipinin (NM) LNC formulasyonlarını intranazal uygulama için tasarlamışlardır. Hazırlanan NM-LNC'ler, intravenöz uygulanan NM çözeltisiyle karşılaştırıldığında daha düşük pik plazma konsantrasyonu ile yavaş eliminasyon hızı sergilemiştir. İntranazal LNC'ler, daha düşük uygulama sıklığı ve minimum yan etkilerle, NM'nin beyne etkili bir şekilde taşınmasını sağlayabilmiştir [23].

Abozaid ve arkadaşları, viral ağız enfeksiyonlarının tedavisinde oromukozal uygulama ile kullanılmak üzere jel formunda asiklovir (ACV) yüklü LNC'ler hazırlamışlardır. *Ex vivo* permeasyon

verileri, ticari kreme (%5) kıyasla daha düşük doz etkin madde içermesine rağmen LNC jellerinde (%0,3) artmış ACV geçirgenliği ve karşılaştırılabilir membran retansiyonu göstermiştir [88].

LNC'lerin bukal uygulanmasına yönelik yapılan başka bir çalışmada karbopol jel içine dahil edilen lidokain ve lidokain yüklü LNC'ler, LNC olmadan hazırlanan jel formülasyonuna kıyasla anestezi süresini dört kat artırmıştır [24].

SONUÇ VE TARTIŞMA

LNC'ler, lesitin ve PEG bazlı polimerlerin karışımından yapılmış bir polimer tabakasıyla çevrelenmiş yağlı bir sıvı çekirdekten (orta zincirli trigliseritler) oluşan nanopartiküler sistemlerdir. LNC'ler 100 nm altında dar bir partikül boyutu aralığında kolayca hazırlanabilmeleri, yüksek etkin madde yükleme kapasitesine sahip olmaları, yüzey modifikasyonuna elverişli olmaları, yüzeyindeki PEG zincirleri sayesinde uzun süre kan dolaşımında kalabilmeleri ve fiziksel stabiliteilerinin yüksek olması gibi pek çok avantajlara sahiptirler.

LNC'ler, biyolojik olarak uyumlu ve biyoparçalanabilir moleküllerle, organik çözücü içermeyen, düşük enerji tüketimli, patentli bir üretim teknolojisi olan "Faz İncersiyon Yöntemi" ile hazırlanabilmektedir. Bu yöntem ile üretilen LNC'lerin ölçek büyütme açısından elverişli olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir [44, 60].

LNC'ler, lipozom ve polimerik nanopartikül gibi popüler bir şekilde kullanılan nanotaşıyıcılarda görülen düşük stabilite, kısa raf ömrü, hazırlanmasında organik çözücü kullanımı, ölçek büyütmenin zor olması gibi dezavantajların üstesinden gelerek üstün özelliklerde hibrit yapıya sahip ilaç taşıyıcı sistemler olarak görülmektedir.

LNC'ler sahip oldukları stabil yapıları ve biyolojik açıdan uyumlu özellikleri sayesinde pek çok etkin madde için oral, parenteral, topikal yol gibi çeşitli uygulama yolları ile ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılmıştır. LNC'ler özellikle zayıf su çözünürlüğü nedeniyle klinik uygulamalarında ciddi bir sorun oluşturan hidrofobik etkin maddeler için yüksek yükleme kapasitesine sahiptirler. Bu etkin maddeler ile geliştirilen LNC formülasyonları sayesinde çözünürlük ve biyoyararlanımda ciddi artış temin edilmekte ve sistemik etki sağlanabilmektedir. LNC'ler, ayrıca ters miseler sistem ya da uygun modifikasyonlar ile hidrofilik etkin maddeleri de enkapsüle edebilmektedir.

Sonuç olarak, yüksek yükleme kapasitesi temin edebilen, organik çözücü kullanımı gerektirmeyen ve bu açıdan diğer nanoboyutlu ilaç taşıyıcı sistemlerin hazırlama yöntemlerine kıyasla daha çevre dostu kabul edilen ve ölçek büyütme işlemine uyumu ile endüstriye adapte edilebilen patentli bir üretim tekniği olan faz incersiyon yoluyla hazırlanan LNC'ler, pek çok uygulama yolu ile verilise elverişli olan ve farklı hastalıkların tedavisinde terapötik etkinliği artıran yeni nesil lipit bazlı ilaç taşıyıcı sistemlerdir.

YAZAR KATKILARI

Kavram: *H.D., C.T.Ş.T.*; Tasarım: *H.D., C.T.Ş.T.*; Denetim: *C.T.Ş.T.*; Kaynaklar: *H.D., C.T.Ş.T.*; Malzemeler: *H.D., C.T.Ş.T.*; Veri Toplama ve/veya işleme: *H.D., C.T.Ş.T.*; Analiz ve/veya yorumlama: *H.D., C.T.Ş.T.*; Literatür taraması: *H.D., C.T.Ş.T.*; Makalenin yazılması: *H.D., C.T.Ş.T.*; Kritik inceleme: *H.D., C.T.Ş.T.*; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Hong, Y., Rao, Y. (2019). Current status of nanoscale drug delivery systems for colorectal cancer liver metastasis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 114, 108764. [\[CrossRef\]](#)
2. Rogueda, P.G., Traini, D. (2007). The nanoscale in pulmonary delivery. Part 1: deposition, fate, toxicology and effects. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 4(6), 595-606. [\[CrossRef\]](#)
3. Narvekar, M., Xue, H.Y., Eoh, J.Y., Wong, H.L. (2014). Nanocarrier for poorly water-soluble anticancer drugs-barriers of translation and solutions. *Aaps Pharmscitech*, 15(4), 822-833. [\[CrossRef\]](#)
4. Sengel-Turk, C.T., Hascicek, C., Dogan, A.L., Esendagli, G., Guç, D., Gonul, N. (2014). Surface modification and evaluation of PLGA nanoparticles: the effects on cellular uptake and cell proliferation on the HT-29 cell line. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 24(2), 166-172. [\[CrossRef\]](#)
5. Shao, K., Singha, S., Clemente-Casares, X., Tsai, S., Yang, Y., Santamaria, P. (2015). Nanoparticle-based immunotherapy for cancer. *ACS Nano*, 9(1), 16-30. [\[CrossRef\]](#)
6. Bidram, E., Esmaeili, Y., Ranji-Burachaloo, H., Al-Zaubai, N., Zarrabi, A., Stewart, A., Dunstan, D.E. (2019). A concise review on cancer treatment methods and delivery systems. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 54, 101350. [\[CrossRef\]](#)
7. Krishnamurthy, S., Vaiyapuri, R., Zhang, L., Chan, J.M. (2015). Lipid-coated polymeric nanoparticles for cancer drug delivery. *Biomaterials Science*, 3(7), 923-936. [\[CrossRef\]](#)
8. Yadav, H.K., Almokdad, A.A., Sumia, I.M., Debe, M.S. (2019). Chapter 17. Polymer-based nanomaterials for drug-delivery carriers. In: Mohapatra S.S., Ranjan S., Dasgupta N., Mishra R.K., Thomas S. (Eds.), *Nanocarriers for Drug Delivery*, Elsevier, ISBN: 9780128140338, (pp. 531-556). [\[CrossRef\]](#)
9. Cheow, W.S., Hadinoto, K. (2011). Factors affecting drug encapsulation and stability of lipid-polymer hybrid nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 85(2), 214-220. [\[CrossRef\]](#)

10. Thanki, K., Gangwal, R.P., Sangamwar, A.T., Jain, S. (2013). Oral delivery of anticancer drugs: challenges and opportunities. *Journal of Controlled Release*, 170(1), 15-40. [\[CrossRef\]](#)
11. Sengel-Türk, C.T., Gumustas, M., Uslu, B., Ozkan, S.A. (2017) Chapter 10. Nano-sized Drug Carriers for Oral Delivery of Anti-Cancer Compounds and the Place of the Chromatographic Techniques. In: Grumezescu, A.M (Ed.), *Nano- and Microscale Drug Delivery Systems*, 1st Edition”, Elsevier, ISBN: 9780323527279, (pp.165-195). [\[CrossRef\]](#)
12. Dave, V., Tak, K., Sohgaara, A., Gupta, A., Sadhu, V., Reddy, K.R. (2019). Lipid-polymer hybrid nanoparticles: Synthesis strategies and biomedical applications. *Journal of Microbiological Methods*, 160, 130-142. [\[CrossRef\]](#)
13. Allen, T.M., Cullis, P.R. (2013). Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(1), 36-48. [\[CrossRef\]](#)
14. Sercombe, L., Veerati, T., Moheimani, F., Wu, S.Y., Sood, A.K., Hua, S. (2015). Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. *Frontiers in Pharmacology*, 6, 286. [\[CrossRef\]](#)
15. Daraee, H., Etemadi, A., Kouhi, M., Alimirzalu, S., Akbarzadeh, A. (2016). Application of liposomes in medicine and drug delivery. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 44(1), 381-391. [\[CrossRef\]](#)
16. Badilli, U., Sengel-Türk, C.T., Onay-Besikci, A., Tarimci, N. (2015). Development of etofenamate-loaded semisolid SLN dispersions and evaluation of anti-inflammatory activity for topical application. *Current Drug Delivery*, 12(2), 200-209. [\[CrossRef\]](#)
17. Teixeira, M.C., Carbone, C., Souto, E.B. (2017). Beyond liposomes: Recent advances on lipid based nanostructures for poorly soluble/poorly permeable drug delivery. *Progress in Lipid Research*, 68, 1-11. [\[CrossRef\]](#)
18. Rassouli, A., Al-Qushawi, A. (2018). Lipid-based nanoparticles as novel drug delivery systems for antimicrobial agents. *Iranian Journal of Veterinary Science and Technology*, 10(2), 1-16. [\[CrossRef\]](#)
19. Bakar-Ates, F., Ozkan, E., Sengel-Türk, C.T. (2020). Encapsulation of cucurbitacin B into lipid polymer hybrid nanocarriers induced apoptosis of MDAMB231 cells through PARP cleavage. *International Journal of Pharmaceutics*, 586, 119565. [\[CrossRef\]](#)
20. Carbone, C., Leonardi, A., Cupri, S., Puglisi, G., Pignatello, R. (2014). Pharmaceutical and biomedical applications of lipid-based nanocarriers. *Pharmaceutical Patent Analyst*, 3(2), 199-215. [\[CrossRef\]](#)
21. Chakraborty, S., Shukla, D., Mishra, B., Singh, S. (2009). Lipid—an emerging platform for oral delivery of drugs with poor bioavailability. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73(1), 1-15. [\[CrossRef\]](#)
22. Attama, A.A., Momoh, M.A., Builders, P.F. (2012). Chapter 5. Lipid nanoparticulate drug delivery systems: a revolution in dosage form design and development. In: Sezer, A.D (Ed.), *Recent advances in novel drug carrier systems*, Intech, ISBN: 9789535108108, (pp. 107-140). [\[CrossRef\]](#)
23. Mohsen, K., Azzazy, H.M., Allam, N.K., Basalious, E.B. (2020). Intranasal lipid nanocapsules for systemic delivery of nimodipine into the brain: In vitro optimization and in vivo

- pharmacokinetic study. *Materials Science and Engineering: C*, 116, 111236. [\[CrossRef\]](#)
24. Fernandes, P.C.L., de Moura, L.D., de Lima, F.F., da Silva, G.H.R., Souza, R.I.C., de Paula, E. (2021). Lipid nanocapsules loaded with prilocaine and lidocaine and incorporated in gel for topical application. *International Journal of Pharmaceutics*, 602, 120675. [\[CrossRef\]](#)
 25. Heurtault, B., Saulnier, P., Pech, B., Proust, J.E., Benoit, J.P. (2002). A novel phase inversion-based process for the preparation of lipid nanocarriers. *Pharmaceutical Research*, 19(6), 875-880. [\[CrossRef\]](#)
 26. Lollo, G., Ullio-Gamboa, G., Fuentes, E., Matha, K., Lautram, N., Benoit, J.P. (2018). In vitro anti-cancer activity and pharmacokinetic evaluation of curcumin-loaded lipid nanocapsules. *Materials Science and Engineering: C*, 91, 859-867. [\[CrossRef\]](#)
 27. Paillard, A., Hindré, F., Vignes-Colombeix, C., Benoit, J.P., Garcion, E. (2010). The importance of endo-lysosomal escape with lipid nanocapsules for drug subcellular bioavailability. *Biomaterials*, 31(29), 7542-7554. [\[CrossRef\]](#)
 28. Saulnier, P., Benoit, J.P. (2006). Lipidic core nanocapsules as new drug delivery systems. In: Torchilin, V.P. (Ed.), *In Nanoparticulates as drug carriers*, (pp. 213-224). [\[CrossRef\]](#)
 29. Huynh, N.T., Passirani, C., Saulnier, P., Benoit, J.P. (2009). Lipid nanocapsules: a new platform for nanomedicine. *International Journal of Pharmaceutics*, 379(2), 201-209. [\[CrossRef\]](#)
 30. Aparicio-Blanco, J., Torres-Suárez, A.I. (2015). Glioblastoma multiforme and lipid nanocapsules: a review. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 11(8), 1283-1311. [\[CrossRef\]](#)
 31. Safwat, S., Hathout, R.M., Ishak, R.A., Mortada, N.D. (2017). Augmented simvastatin cytotoxicity using optimized lipid nanocapsules: a potential for breast cancer treatment. *Journal of Liposome Research*, 27(1), 1-10. [\[CrossRef\]](#)
 32. Molaahmadi, M.R., Varshosaz, J., Taymouri, S., Akbari, V. (2019). Lipid Nanocapsules for Imatinib Delivery: Design, Optimization and Evaluation of Anticancer Activity Against Melanoma Cell Line. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 18(4), 1676. [\[CrossRef\]](#)
 33. Chouchou, A., Aubert-Pouëssel, A., Dorandeu, C., Zghaib, Z., Cuq, P., Devoisselle, J.M., Bonnet, P.A., Bégu S., Deleuze-Masquefa, C. (2017). Lipid nanocapsules formulation and cellular activities evaluation of a promising anticancer agent: EAPB0503. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 7(4), 155. [\[CrossRef\]](#)
 34. Zhao, Y.Q., Wang, L.P., Ma, C., Zhao, K., Liu, Y., Feng, N.P. (2013). Preparation and characterization of tetrandrine-phospholipid complex loaded lipid nanocapsules as potential oral carriers. *International Journal of Nanomedicine*, 8, 4169. [\[CrossRef\]](#)
 35. Lamprecht, A., Bouligand, Y., Benoit, J.P. (2002). New lipid nanocapsules exhibit sustained release properties for amiodarone. *Journal of Controlled Release*, 84(1-2), 59-68. [\[CrossRef\]](#)
 36. Moura, R.P., Pacheco, C., Pêgo, A.P., des Rieux, A., Sarmiento, B. (2020). Lipid nanocapsules to enhance drug bioavailability to the central nervous system. *Journal of Controlled Release*, 322, 390-400. [\[CrossRef\]](#)
 37. Anton, N., Gayet, P., Benoit, J.P., Saulnier, P. (2007). Nano-emulsions and nanocapsules by the

- PIT method: an investigation on the role of the temperature cycling on the emulsion phase inversion. *International Journal of Pharmaceutics*, 344(1-2), 44-52. [CrossRef]
38. Lamprecht, A., Benoit, J.P. (2006). Etoposide nanocarriers suppress glioma cell growth by intracellular drug delivery and simultaneous P-glycoprotein inhibition. *Journal of Controlled Release*, 112(2), 208-213. [CrossRef]
 39. Peltier, S., Oger, J.M., Lagarce, F., Couet, W., Benoît, J.P. (2006). Enhanced oral paclitaxel bioavailability after administration of paclitaxel-loaded lipid nanocapsules. *Pharmaceutical Research*, 23(6), 1243-1250. [CrossRef]
 40. Lacoeyille, F., Garcion, E., Benoit, J.P., Lamprecht, A. (2007). Lipid nanocapsules for intracellular drug delivery of anticancer drugs. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 7(12), 4612-4617. [CrossRef]
 41. Heurtault, B., Saulnier, P., Benoit, J.P., Proust, J.E., Pech, B., Richard, J. (2011). *U.S. Patent No. 8,057,823*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
 42. Tsakiris, N., Papavasileiou, M., Bozzato, E., Lopes, A., Vigneron, A.M., Pr eat, V. (2019). Combinational drug-loaded lipid nanocapsules for the treatment of cancer. *International Journal of Pharmaceutics*, 569, 118588. [CrossRef]
 43. Zhai, Y., Zhao, L., Wang, Z., Zhai, G. (2016). Preparation and characterization of novel lipid nanocapsules of ropivacaine for transdermal delivery. *Drug Delivery*, 23(2), 619-628. [CrossRef]
 44. Saliou, B., Thomas, O., Lautram, N., Clavreul, A., Hureaux, J., Urban, T., Benoit, J.P., Lagarce, F. (2013). Development and in vitro evaluation of a novel lipid nanocapsule formulation of etoposide. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50(2), 172-180. [CrossRef]
 45. Zhai, Y., Liu, M., Wan, M., Li, Y., Zhang, M., Zhai, G. (2015). Preparation and characterization of puerarin-loaded lipid nanocapsules. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 15(4), 2643-2649. [CrossRef]
 46. Unicancer Web Site. From, http://www.unicancer.fr/sites/default/files/Enjeux_defis_developpement_formes_vectorielles_J_P_Benoit.pdf / Eriřim tarihi: 10 Temmuz 2021
 47. Heurtault, B., Saulnier, P., Pech, B., Venier-Julienne, M.C., Proust, J.E., Phan-Tan-Luu, R., Beno t, J.P. (2003). The influence of lipid nanocapsule composition on their size distribution. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18(1), 55-61. [CrossRef]
 48. Roger, E., Lagarce, F., Benoit, J.P. (2011). Development and characterization of a novel lipid nanocapsule formulation of Sn38 for oral administration. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 79(1), 181-188. [CrossRef]
 49. Briot, T., Roger, E., Lautram, N., Verger, A., Clavreul, A., Lagarce, F. (2017). Development and in vitro evaluations of new decitabine nanocarriers for the treatment of acute myeloid leukemia. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 8427. [CrossRef]
 50. Lamprecht, A., Bouligand, Y., Benoit, J.P. (2002). New lipid nanocapsules exhibit sustained release properties for amiodarone. *Journal of Controlled Release*, 84(1-2), 59-68. [CrossRef]
 51. Vakilzadeh, H., Varshosaz, J., Soghtrati, S. (2021). Enhanced Solubility and Permeability of

- Naringenin Across Non-Everted Sacs of Rat Small Intestine by Lipid Nanocapsules. *Recent Patents on Nanotechnology*, 15(1), 55-69. [\[CrossRef\]](#)
52. Basu, S.M., Yadava, S.K., Singh, R., Giri, J. (2021). Lipid nanocapsules co-encapsulating paclitaxel and salinomycin for eradicating breast cancer and cancer stem cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 204, 111775. [\[CrossRef\]](#)
53. Ramadan, A., Lagarce, F., Tessier-Marteau, A., Thomas, O., Legras, P., Macchi, L., Saulnier, P., Benoit, J.P. (2011). Oral fondaparinux: use of lipid nanocapsules as nanocarriers and in vivo pharmacokinetic study. *International Journal of Nanomedicine*, 6, 2941. [\[CrossRef\]](#)
54. Morille, M., Passirani, C., Dufort, S., Bastiat, G., Pitard, B., Coll, J.L., Benoit, J.P. (2011). Tumor transfection after systemic injection of DNA lipid nanocapsules. *Biomaterials*, 32(9), 2327-2333. [\[CrossRef\]](#)
55. Messaoudi, K., Saulnier, P., Boesen, K., Benoit, J.P., Lagarce, F. (2014). Anti-epidermal growth factor receptor siRNA carried by chitosan-transacylated lipid nanocapsules increases sensitivity of glioblastoma cells to temozolomide. *International Journal of Nanomedicine*, 9, 1479. [\[CrossRef\]](#)
56. Vrignaud, S., Hureauux, J., Wack, S., Benoit, J.P., Saulnier, P. (2012). Design, optimization and in vitro evaluation of reverse micelle-loaded lipid nanocarriers containing erlotinib hydrochloride. *International Journal of Pharmaceutics*, 436(1-2), 194-200. [\[CrossRef\]](#)
57. Groo, A.C., Matougui, N., Umerska, A., Saulnier, P. (2018). Reverse micelle-lipid nanocapsules: a novel strategy for drug delivery of the plectasin derivate AP138 antimicrobial peptide. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 7565. [\[CrossRef\]](#)
58. Montigaud, Y., Ucakar, B., Krishnamachary, B., Bhujwalla, Z.M., Feron, O., Pr eat, V., Fabienne D., Gallez, B., Danhier, P. (2018). Optimized acriflavine-loaded lipid nanocapsules as a safe and effective delivery system to treat breast cancer. *International Journal of Pharmaceutics*, 551(1-2), 322-328. [\[CrossRef\]](#)
59. Vrignaud, S., Anton, N., Gayet, P., Benoit, J. P., Saulnier, P. (2011). Reverse micelle-loaded lipid nanocarriers: a novel drug delivery system for the sustained release of doxorubicin hydrochloride. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 79(1), 197-204. [\[CrossRef\]](#)
60. Lollo, G., Matha, K., Bocchiardo, M., Bejaud, J., Marigo, I., Virgone-Carlotta, A., Dehoux T., Riviere, C., Rieu, J.P., Briançon, S., Perrier, T., Meyer, O., Benoit, J.P. (2019). Drug delivery to tumours using a novel 5-FU derivative encapsulated into lipid nanocapsules. *Journal of Drug Targeting*, 27(5-6), 634-645. [\[CrossRef\]](#)
61. Eldesouky, L.M., El-Moslemany, R.M., Ramadan, A.A., Morsi, M.H., Khalafallah, N.M. (2021). Cyclosporine Lipid Nanocapsules as Thermoresponsive Gel for Dry Eye Management: Promising Corneal Mucoadhesion, Biodistribution and Preclinical Efficacy in Rabbits. *Pharmaceutics*, 13(3), 360. [\[CrossRef\]](#)
62. Ashour, A.A., Ramadan, A.A., Abdelmonsif, D.A., El-Kamel, A.H. (2020). Enhanced oral bioavailability of Tanshinone IIA using lipid nanocapsules: formulation, in-vitro appraisal and pharmacokinetics. *International Journal of Pharmaceutics*, 586, 119598. [\[CrossRef\]](#)
63. Bapat, P., Ghadi, R., Chaudhari, D., Katiyar, S.S., Jain, S. (2019). Tocophersolan stabilized lipid

- nanocapsules with high drug loading to improve the permeability and oral bioavailability of curcumin. *International Journal of Pharmaceutics*, 560, 219-227. [\[CrossRef\]](#)
64. Roger, E., Lagarce, F., Benoit, J.P. (2009). The gastrointestinal stability of lipid nanocapsules. *International Journal of Pharmaceutics*, 379(2), 260-265. [\[CrossRef\]](#)
65. Lamprecht, A., Saumet, J.L., Roux, J., Benoit, J.P. (2004). Lipid nanocarriers as drug delivery system for ibuprofen in pain treatment. *International Journal of Pharmaceutics*, 278(2), 407-414. [\[CrossRef\]](#)
66. Amara, R.O., Ramadan, A.A., El-Moslemany, R.M., Eissa, M.M., El-Azzouni, M.Z., El-Khordagui, L.K. (2018). Praziquantel–lipid nanocapsules: an oral nanotherapeutic with potential *Schistosoma mansoni* tegumental targeting. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 4493. [\[CrossRef\]](#)
67. Varshosaz, J., Taymouri, S., Jahanian-Najafabadi, A., Alizadeh, A. (2018). Efavirenz oral delivery via lipid nanocapsules: formulation, optimisation, and ex-vivo gut permeation study. *IET Nanobiotechnology*, 12(6), 795-806. [\[CrossRef\]](#)
68. Gamboa, G.V.U., Pensel, P.E., Elissondo, M.C., Bruni, S.F.S., Benoit, J.P., Palma, S.D., Allemandi, D.A. (2019). Albendazole-lipid nanocapsules: optimization, characterization and chemoprophylactic efficacy in mice infected with *Echinococcus granulosus*. *Experimental Parasitology*, 198, 79-86. [\[CrossRef\]](#)
69. Hureaux, J., Lagarce, F., Gagnadoux, F., Rousselet, M.C., Moal, V., Urban, T., Benoit, J.P. (2010). Toxicological study and efficacy of blank and paclitaxel-loaded lipid nanocapsules after iv administration in mice. *Pharmaceutical Research*, 27(3), 421-430. [\[CrossRef\]](#)
70. Khalid, M.N., Simard, P., Hoarau, D., Dragomir, A., Leroux, J.C. (2006). Long circulating poly (ethylene glycol)-decorated lipid nanocapsules deliver docetaxel to solid tumors. *Pharmaceutical Research*, 23(4), 752-758. [\[CrossRef\]](#)
71. Rahali, Y., Saulnier, P., Benoit, J.P., Bensouda, Y. (2010). Incorporating vegetal oils in parenteral nutrition using lipid nanocapsules. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 20(6), 425-429. [\[CrossRef\]](#)
72. Huynh, N.T., Morille, M., Bejaud, J., Legras, P., Vessieres, A., Jaouen, G., Benoit, J.P., Passirani, C. (2011). Treatment of 9L gliosarcoma in rats by ferrociphenol-loaded lipid nanocapsules based on a passive targeting strategy via the EPR effect. *Pharmaceutical Research*, 28(12), 3189-3198. [\[CrossRef\]](#)
73. Lainé, A.L., Adriaenssens, E., Vessièrès, A., Jaouen, G., Corbet, C., Desruelles, E., Pigeon, P., Toillon, R.A., Passirani, C. (2013). The in vivo performance of ferrocenyl tamoxifen lipid nanocapsules in xenografted triple negative breast cancer. *Biomaterials*, 34(28), 6949-6956. [\[CrossRef\]](#)
74. Hureaux, J., Lacoëuille, F., Lagarce, F., Rousselet, M.C., Contini, A., Saulnier, P., Benoit, J.P., Urban, T. (2017). Absence of lung fibrosis after a single pulmonary delivery of lipid nanocapsules in rats. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 8159. [\[CrossRef\]](#)
75. Umerska, A., Mugheirbi, N.A., Kasprzak, A., Saulnier, P., Tajber, L. (2020). Carbohydrate-based Trojan microparticles as carriers for pulmonary delivery of lipid nanocapsules using dry powder inhalation. *Powder Technology*, 364, 507-521. [\[CrossRef\]](#)

76. Hureauux, J., Lagarce, F., Gagnadoux, F., Vecellio, L., Clavreul, A., Roger, E., Kempf, M., Racineux, J.L., Diot, P., Benoit, J.P., Urban, T. (2009). Lipid nanocapsules: ready-to-use nanovectors for the aerosol delivery of paclitaxel. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73(2), 239-246. [\[CrossRef\]](#)
77. Umerska, A., Mouzouvi, C.R., Bigot, A., Saulnier, P. (2015). Formulation and nebulization of fluticasone propionate-loaded lipid nanocarriers. *International Journal of Pharmaceutics*, 493(1-2), 224-232. [\[CrossRef\]](#)
78. Nguyen, H.T.P., Munnier, E., Perse, X., Vial, F., Yvergnaux, F., Perrier, T., Soucé, M., Chourpa, I. (2016). Qualitative and quantitative study of the potential of lipid nanocapsules of one hundred twenty nanometers for the topical administration of hydrophobic molecules. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(10), 3191-3198. [\[CrossRef\]](#)
79. Zhai, Y., Yang, X., Zhao, L., Wang, Z., Zhai, G. (2014). Lipid nanocapsules for transdermal delivery of ropivacaine: in vitro and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 471(1-2), 103-111. [\[CrossRef\]](#)
80. Varshosaz, J., Hajhashemi, V., Soltanzadeh, S. (2011). Lipid nanocapsule-based gels for enhancement of transdermal delivery of ketorolac tromethamine. *Journal of Drug Delivery*, 2011. [\[CrossRef\]](#)
81. Abdel-Mottaleb, M.M., Neumann, D., Lamprecht, A. (2011). Lipid nanocapsules for dermal application: a comparative study of lipid-based versus polymer-based nanocarriers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 79(1), 36-42. [\[CrossRef\]](#)
82. Hatahet, T., Morille, M., Shamseddin, A., Aubert-Pouëssel, A., Devoisselle, J.M., Bégu, S. (2017). Dermal quercetin lipid nanocapsules: Influence of the formulation on antioxidant activity and cellular protection against hydrogen peroxide. *International Journal of Pharmaceutics*, 518(1-2), 167-176. [\[CrossRef\]](#)
83. Hatahet, T., Morille, M., Hommos, A., Devoisselle, J.M., Müller, R.H., Bégu, S. (2018). Liposomes, lipid nanocapsules and smartCrystals®: A comparative study for an effective quercetin delivery to the skin. *International Journal of Pharmaceutics*, 542(1-2), 176-185. [\[CrossRef\]](#)
84. El-Sheridy, N.A., Ramadan, A.A., Eid, A.A., El-Khordagui, L.K. (2019). Itraconazole lipid nanocapsules gel for dermatological applications: in vitro characteristics and treatment of induced cutaneous candidiasis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 181, 623-631. [\[CrossRef\]](#)
85. Formica, M.L., Legeay, S., Bejaud, J., Montich, G.G., Gamboa, G.V U., Benoit, J.P., Palma, S.D. (2020). Novel hybrid lipid nanocapsules loaded with a therapeutic monoclonal antibody–Bevacizumab–and Triamcinolone acetonide for combined therapy in neovascular ocular pathologies. *Materials Science and Engineering: C*, 119, 111398. [\[CrossRef\]](#)
86. Sun, R., Zhang, A., Ge, Y., Gou, J., Yin, T., He, H., Wang, Y., Zhang, G., Kong, J., Shang, L., Tao, X., Zhang, Y., Tang, X. (2020). Ultra-small-size Astragaloside-IV loaded lipid nanocapsules eye drops for the effective management of dry age-related macular degeneration. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 17(9), 1305-1320. [\[CrossRef\]](#)
87. Zhang, A., Sun, R., Ran, M., Deng, Y., Ge, Y., Zhu, Y., Tao, X., Shang, L., Gou, J., He, H., Yin, T., Wang, Y., Zhang, Y., Tang, X. (2020). A Novel Eyes Topical Drug Delivery System: CsA-

LNC for the Treatment of DED. *Pharmaceutical Research*, 37(7), 1-14. [\[CrossRef\]](#)

88. Abozaid, D., Ramadan, A., Barakat, H., Khalafallah, N. (2018). Acyclovir lipid nanocapsules gel for oromucosal delivery: A preclinical evidence of efficacy in the chicken pouch membrane model. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 121, 228-235. [\[CrossRef\]](#)