

Review article

**AN OVERVIEW OF POLYMERIC PARTICULATE DRUG
DELIVERY SYSTEM FORMULATIONS**

**İLAC TAŞIYICI POLİMERİK PARTİKÜLER SİSTEM
FORMÜLASYONLARINA GENEL BAKIŞ**

A. Elif MÜDERRİSOĞLU, Tansel ÇOMOĞLU*

*Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology,
06100 Tandoğan-Ankara, TÜRKİYE

ABSTRACT

Application of the drug substances have some drawbacks including biodistribution throughout the body, low affinity to the pathological regions, high dose needs to provide the required concentration of the drug substance and exhibiting the non-specific, toxic effects and the other side effect profiles in relation to this high concentration. The main purpose of using drug delivery systems is to eliminate these drawbacks. One of these drug delivery systems is polymeric particulate systems. In this overview, polymeric nanoparticles, polymeric microparticles and polymeric micelles, their production methods, polymers that are used in their production are briefly discussed.

Key words: *Monomer, Microparticles, Nanoparticles, Polymeric micelles, Polymer, Production methods.*

ÖZET

Etkin maddelerin, tüm vücutta biyodağılıma uğraması, patolojik bölgelere afinitelerinin düşük olması, istenilen düzeyde etkin madde konsantrasyonunu sağlamak için toplamda daha yüksek dozlarda ilaca ihtiyaç duyulması ve bu yüksek etkin madde konsantrasyonuna bağlı non-spesifik, toksik etki ve diğer

* **Correspondence:** E-mail: comoglu@pharmacy.ankara.edu.tr; Tel: +903122033164

yan etkilerin görülmesi etkin maddelerin hedeflendirilmiş taşıyıcı sistemlerle uygulanmasının temel nedenleri arasındadır. Bu ilaç taşıyıcı sistemlerden biri de polimerik partiküler ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Bu makalede polimerik nanopartiküller, polimerik mikropartiküller ve polimerik miseller, üretim yöntemleri, üretimlerinde kullanılan polimerler kısaca tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Monomer, Mikropartiküller, Nanopartiküller, Polimerik miseller, Polimer, Üretim yöntemleri.

GİRİŞ

Etkin maddelerin, tüm vücutta biyodağılıma uğraması, patolojik bölgelere afinitelerinin düşük olması, istenilen düzeyde etkin madde konsantrasyonunu sağlamak için toplamda daha yüksek dozlarda ilaca ihtiyaç duyulması ve bu yüksek etkin madde konsantrasyonuna bağlı non-spesifik, toksik etki ve diğer yan etkilerin görülmesi etkin maddelerin hedeflendirilmiş taşıyıcı sistemlerle uygulanmasının temel nedenleri arasındadır. İlacın hedeflenen bölgede daha yoğun bir şekilde toplanması yukarıda bildirilen sorunları çözebilir. Bu amaçla geliştirilen taşıyıcı sistemlerden biri de ilaç taşıyıcı “polimerik partiküler sistemler”dir.

Polimerik partiküler sistemler, doğal ya da sentetik polimerlerden yararlanılarak oluşturulmuş ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Partikül büyüklüklerine göre nano ya da mikro boyutlarda olabilmektedirler. Polimerik partiküller, etkin maddelerin absorpsiyon, dağılım, emilim, kararlılık sorunlarına bir çözüm olarak ve biyoyararlanımın artırılması amacıyla başta kanser olmak üzere, kolay kontrol edilemeyen intraselüler enfeksiyonlar (örneğin AIDS hastalığı), merkezi sinir sistemi hastalıkları, immün sistem hastalıkları, romatoid artrit ve arter hastalıkları gibi pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadırlar.

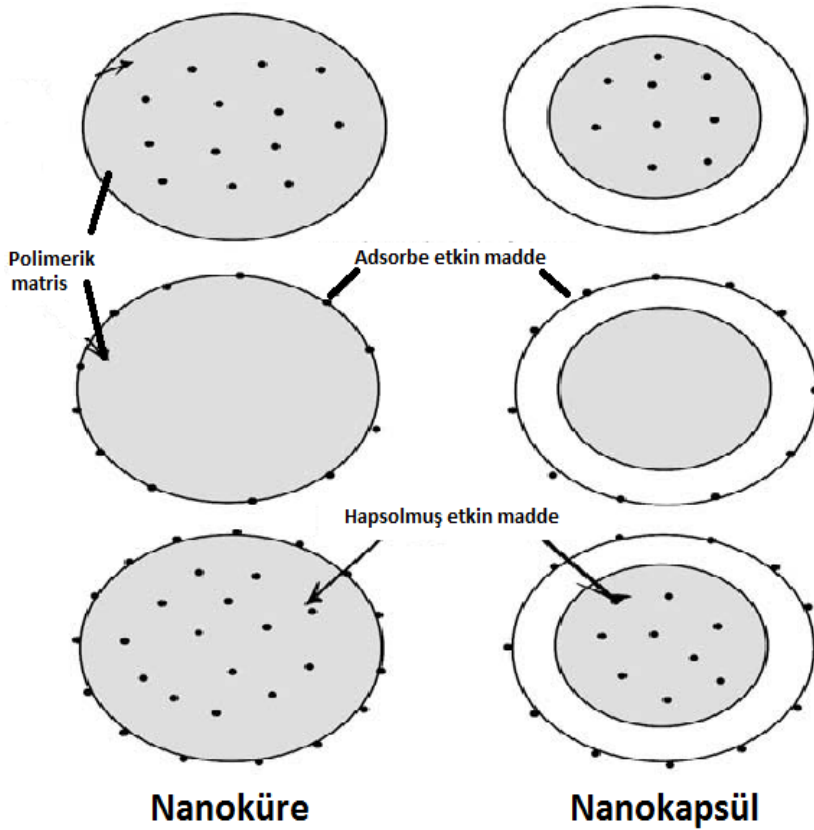
Polimerik partiküler sistemlerin etkili olabilmesi pek çok parametreye bağlıdır. Bunlar arasında; etkin maddenin ve polimerin özellikleri, kullanılan üretim yöntemi, ilaç taşıyıcı sistemin hangi amaçla kullanılacağı, hangi yolla hastaya uygulanacağı, partiküllerin boyutu ve şekli sayılabilir.

Polimerik Nanopartiküller

Nanopartiküller (NP), partikül büyüklüğü 10-1000 nm arasında tanımlanabilen, ancak ideal olarak 10-100 nm boyutlarında olması istenen katı koloidal partiküllerdir. Farmasötik nanopartiküller katı, submikron boyutlarda, biyoparçalanabilir olan veya olmayan ilaç taşıyıcı

sistemler olarak tanımlanmaktadır (Pal ve ark., 2011). Etkin maddenin hapsedilmiş, çözünmüş, enkapsüle edilmiş veya yüzeye adsorbe edilmiş olmasına göre çeşitlendirilebilir.

Etkin maddenin polimerik bir matris içinde çözüldüğü, dağıtıldığı ya da kısmen adsorbe edildiği sistemler “**nanoküreler**”, polimerik bir membran tarafından çevrelenmiş sulu veya yağlı bir çekirdek içinde etkin maddeyi taşıyan sistemler ise “**nanokapsüller**” olarak adlandırılmaktadır (Gürsoy, 2004; Nagarwal ve ark., 2009; Şengel Türk ve Hasçıçek, 2009) (Şekil 1.).



Şekil 1. Etkin madde yüklenmiş nanoküre ve nanokapsülün şematik gösterimi (Nagarwal ve ark., 2009).

Polimerik nanopartiküllerin üstünlükleri:

- Yüksek etkin madde yükleme kapasitesine sahiptirler. Böylece etkin maddenin intraselüler dağılımını arttırırlar (Kreuter, 2001).
- Polimerik partiküler yapı, katı matris içine hapsedilen etkin maddeyi bozunmadan korur. Nanopartiküllerin yüzey özellikleri modifiye edilerek retiküloendotelial sistemin (RES) makrofajları tarafından tanınması engellenir. Böylece nanopartiküllerin ve etkin maddenin

hedef bölgeye ulaşabilirliği artar (Kreuter, 2005; Şengel Türk ve Hasçıçek, 2009).

- Polimerik nanopartiküller; biyolojik dokular, biyolojik engeller ve selüler membranlar gibi koloitlere daha iyi penetre olurlar (Anton ve ark., 2012).
- Partikül boyutlarının küçük olması dar kapilerlerden geçmesine ve tümöral hücre içine penetrasyonuna imkan verir (Nagarwal ve ark., 2009).
- Küçük hacmi sayesinde fagositlerden kaçabilme özelliği dolaşımda kalış sürelerini arttırır (Nagarwal ve ark., 2009).
- İlaç molekülünün kontrollü salımını sağlarlar. Kararlılığı arttırırlar (Nagarwal ve ark., 2009).
- İlaç etkin maddeleri, genler, proteinler, polinükleotitler, aşılardan gibi pek çok moleküle uygulanabilirler (Nagarwal ve ark., 2009).
- Üretimleri kolay ve ucuzdur. Böylece bitmiş ürün fiyatı da düşer (Yadav ve ark., 2012).
- Taşıdıkları etkin maddenin hedef bölgede salımını sağladıkları için etkin maddenin sistemik toksisitesini azaltırlar (Nagarwal ve ark., 2009; Yadav ve ark., 2012).
- Kan düzeyinde ani yükselmeleri önleyerek, veriliştikten sonra etkin maddenin yan etkilerinin azalmasına, etkinliğinin artmasına imkan verirler (Şengel Türk ve Hasçıçek, 2009; Rao ve Geckeler, 2010; Pal ve ark., 2011).

Polimerik Mikropartiküller

Mikropartiküller, tipik olarak proteinler ya da polimerleri içeren çapları 1-1000 nm aralığında değişebilen ve ideal olarak 200 nm' den küçük boyutlarda olan katı koloidal ilaç taşıyıcı sistemlerdir (Sahil ve ark., 2011).

Mikropartiküller, mikroküreler ve mikrokapsüller olarak incelenebilir. **Mikrokapsüller**, etkin maddenin polimerik membran içine yüklenmesiyle oluşan partiküller olarak tanımlanırken **mikroküreler**, polimerik matris içinde etkin maddenin homojen dağılımı ile oluşmuş partiküler sistemler şeklinde tanımlanabilirler (Kothuri ve ark., 2003; Sahil ve ark., 2011). Geniş bir uygulama alanına sahip mikropartiküller yoğun olarak etkin maddelerin modifiye ve kontrollü salımının sağlanmasında kullanılmaktadır (Kumar, 2000).

Polimerik mikropartiküllerin üstünlükleri:

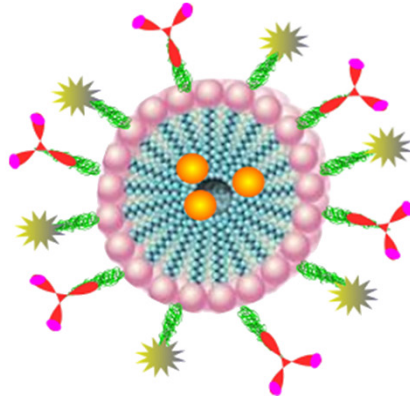
- Küresel şekilleri ve küçük partikül büyüklükleri nedeniyle enjeksiyonluk preparatlar için formüle edilebilirler (Sahil ve ark., 2011).

- Parenteral uygulama ile suda çözünen etkin maddeler, uygulama bölgesinde ozmotik etkilere maruz kalmadan yüksek konsantrasyonlara ulaşabilirler (Madhav ve Kala., 2011).
- Kuru partikül veya süspansiyon şeklinde depolandıklarında, depolama süresi boyunca etkilerini kaybetmeden ya da çok az kaybederek saklanabilirler (Madhav ve Kala, 2011).
- Efervesan dozaj şekillerine uygulanabilirler (Madhav ve Kala, 2011).
- Amorf etkin maddelere uygulanarak istenen fiziksel özelliklerin verilmesine olanak sağlarlar (Madhav ve Kala, 2011).

Polimerik Miseller

Misel oluşturmak için yüzey etkin maddeler ile çözelti hazırlanır. Çözeltiyeye kademe kademe eklenen yüzey etkin maddeler, çözücünün yüzey gerilimini hızla düşürmeye başlar, ancak yüzey etkin madde konsantrasyonu belli bir seviyeye ulaştığında yüzey gerilimindeki bu düşüş yavaşlar. Yavaşlamanın başladığı bu konsantrasyona “kritik misel konsantrasyonu” denir. Kritik misel konsantrasyonunda yüzey etkin maddeler hidrofob kısımları içeride kalacak şekilde bir araya gelerek misel denilen yapıları oluştururlar.

Polimerik miseller, hidrofilik bir polimer zincir içeren dış çeper ve hidrofobik polimer zinciri içeren çekirdekten oluşan, temel olarak nanopartikül yapısında sistemlerdir (Nagarwal ve ark., 2009) (Şekil 2.). Polimer ve ilaç molekülünün karıştırılmasından sonra kendiliğinden ya da emülsiyon tekniğiyle nanoboyutta damlacıklar halinde oluşurlar (Markman ve ark., 2013). Polimerik miseller, ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılır. Misellerin kohezif bağları hidrofobik bağlar, iyonik bağlar ve hidrojen bağlarıdır. Bu bağlarla miseller, hücre, protein gibi biyobileşenlerle etkileşerek vücuda kontrollü salım yapılmasına olanak tanırırlar (Yokoyama ve ark., 1998).



Şekil 2. Polimerik misel yapısı (Markman ve ark., 2013).

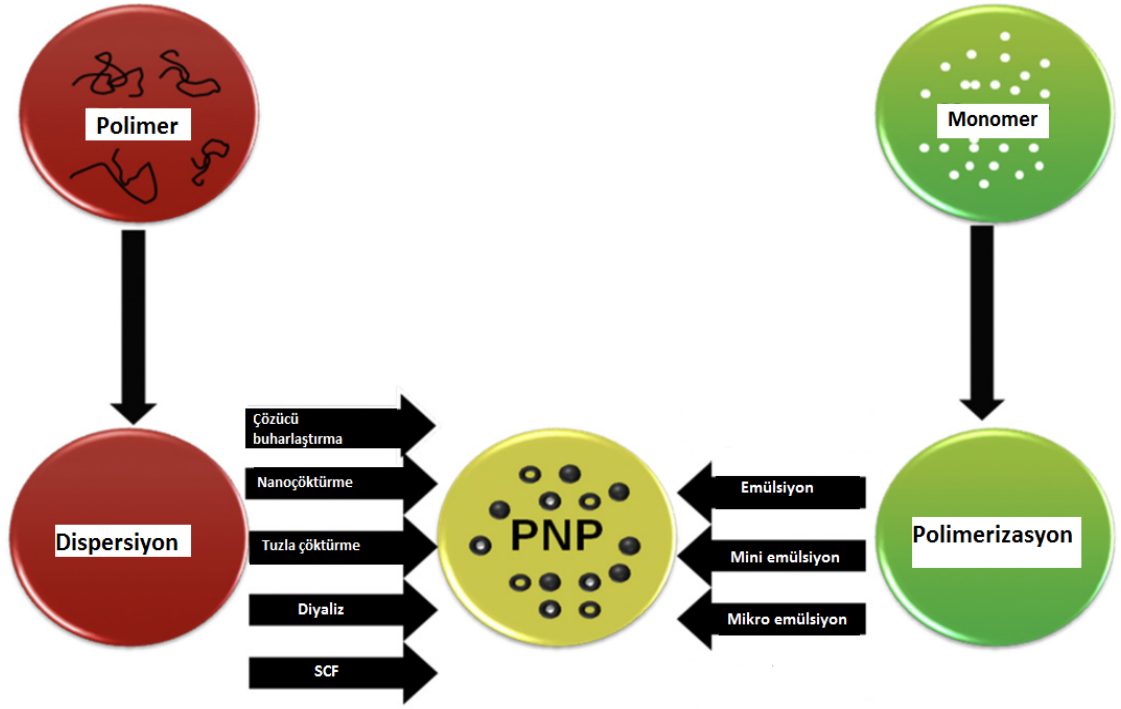
Polimerik misellerin üstünlükleri:

- Misel çekirdeğine hidrofobik bağlar, iyonik bağlar ya da hidrojen bağlarıyla pek çok ilaç molekülü, özellikle de düşük molekül ağırlıklı hidrofobik etkin maddeler yüklenebilir. Çeşitli etkin maddeler için uygulanabilir olması geniş kullanım alanı sağlar (Yokoyama ve ark., 1998).
- Küçük partikül çapları (20-100 nm), polimerik miselleri kararlı kılar (Yokoyama ve ark., 1998).
- Yüksek vasküler geçirgenlikleriyle hedef dokuya difüze olurlar (Yokoyama ve ark., 1998).
- Partikül çapları sayesinde renal yolla atılabilir ve retikuloendotelial sistem tarafından tutulmadan korunarak dolaşımda daha uzun süre kalabilir, zayıf damarlanmanın olduğu bölgelerde birikebilirler (Yokoyama ve ark., 1998).
- Büyük miktarlarda, kolaylıkla ve tekrarlanabilir şekilde üretilebilirler (Sezgin ve ark., 2003).
- Yüksek çözünürlük, küçük çap, basit sterilizasyon, kontrollü etkin madde salımı gibi özellikleri ile polimerik miseller ideal ilaç taşıyıcı sistemlerdir (Sezgin ve ark., 2003).
- Tanı amaçlı görüntüleme, ilaç hedeflendirme, immünoloji, gen terapisi, oral ilaç taşınması gibi pek çok alanda kullanılabilirler (Sezgin ve ark., 2003).

Polimerik Partiküler Sistemlerin Üretim Yöntemleri

Farmasötik amaçlarla kullanılacak mikro veya nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistemleri hazırlamak için, polimerin ve etkin maddenin fizikokimyasal özelliklerine uygun bir yöntem seçmek gerekir. Bu amaçla çeşitli sentetik veya doğal polimerler kullanılarak polimerik partiküller hazırlanabilmektedir.

Genellikle sentetik polimer uygun bir çözücüde çözündürülür. Ardından çözücünün çözme gücü farklı yöntemlerle düşürülerek nanopartikül oluşumunu sağlayan çöktürme işlemi gözlenir. Partiküllere yüklenmek istenen etkin madde genellikle çözünme veya çökelme anında enkapsüle edilir (Nagarwal ve ark., 2009). Başarılı bir formülasyonda hazırlama tekniği kilit rol oynar. Başlıca polimerik partikül hazırlama teknikleri önceden oluşturulmuş polimerlerin dağıtılmasıyla veya monomerlerin polimerizasyonu ile hazırlanan yöntemlerdir (Soppimath ve ark., 2001; Pinto Reis ve ark., 2006; Pal ve ark., 2011; Rao ve Geckeler, 2011) (Şekil 3.).



Şekil 3. Çeşitli nanopartikül hazırlama tekniklerinin şematik gösterimi. PNP: Polimerik nanopartikül, SCF: Süper kritik akışkan teknoloji (Rao ve Geckeler, 2011).

1. Emülsiyon Çözücü Buharlaştırma Yöntemi

Emülsiyon çözücü buharlaştırma yöntemi nanopartikül hazırlanmasında geliştirilen ilk yöntemdir (Yadav ve ark., 2012). Bu yöntem iki ana basamaktan oluşur. İlk olarak organik çözücüler içinde polimer çözeltileri hazırlanır (organik faz) ve bu çözelti sulu faz ile emülsiyon oluşturur. Bu amaçla geçmişte kloroform ve diklorometan gibi çözücüler kullanılırken günümüzde yerini toksisitesi daha kabul edilebilir sınırlarda olan etil asetata bırakmıştır (Yadav ve ark., 2012). İkinci basamakta ise polimer, çözücüsünün buharlaşmasıyla emülsiyonun sürekli fazı üzerinden difüze olarak nanopartikül çökeltilerini oluşturur. Oluşan nanopartiküller ultrasantrifüjleme ile toplanır, distile su ile yıkanarak stabilizör kalıntıları, serbest etkin maddeler gibi safsızlıklardan arındırılır ve liyofilize edilerek saklanır (Yadav ve ark., 2012; Pinto Reis ve ark., 2006; Pal ve ark., 2011).

Polimer çözeltisi, dağıtma ajanı ve yüksek enerjili homojenizatör kullanılarak nanodamlacıklar içine dağıtılmış etkin maddeyi içine alır. Polimer matris ağına dağıtılan etkin madde polimer çökeltisi şeklindedir. Basınç altında sıcaklık arttırılarak veya sürekli karıştırılarak polimer çözücüsü buharlaştırılır. Partikül büyüklüğü karıştırma oranına, dağıtma ajanının tipine ve miktarına, organik ve sulu fazın viskozitesine ve sıcaklığa göre ayarlanır (Pinto Reis ve ark., 2006; Pal ve ark., 2011).

Farklı emülsiyon çeşitleri bu yöntem için kullanılabilir olsa da yöntemin tekrarlanma ihtiyacını elimine etmesi, yıkama işlemini kolaylaştırması, ekonomik giderleri azaltması, kümelenme ihtimalini minimize etmesi gibi üstünlükleri nedeniyle yağ/su emülsiyonları daha çok tercih edilmektedir. Ancak bu yöntemin lipofilik etkin maddeler için kullanılabilir olması ve homojenizasyonda yüksek enerji gereksinimi uygulanabilirliğini sınırlandırmaktadır (Soppimath ve ark., 2001; Pinto Reis ve ark., 2006).

2. Çoklu Emülsiyon Çözücü Buharlaştırma Yöntemi

Emülsiyon çözücü buharlaştırma yönteminin hidrofilik etkin maddeler için kullanılmaması çoklu emülsiyon yönteminin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu yöntemle hidrofilik etkin maddelerin de mikro ve nanopartikülleri hazırlanabilmektedir. Yöntemin esası güçlü karıştırma ile sulu etkin madde fazının organik polimer çözeltisine eklenerek s/y emülsiyonu oluşturulmasına dayanır. Oluşan s/y emülsiyonu karıştırmaya devam edilerek ikinci bir su fazına ilave edilir ve s/y/s çoklu emülsiyonu oluşturulur. Çoklu emülsiyondan çözücü buharlaştırılarak polimerler çöktürülür ve yüksek devirli santrifüj ile nanopartiküller izole edilir. Yıkılır ve liyofilize edilir (Couvreur ve ark., 2002; Vandervoort ve Ludwig, 2002; Pal ve ark., 2011). Eklenen hidrofilik etkin maddenin miktarı, kullanılan stabilizör ve polimerin konsantrasyonu, sulu fazın hacmi oluşan nanopartikülün karakteristiklerini etkiler (Ubrich ve ark., 2004).

3. Emülsiyon Çözücü Difüzyon Yöntemi

Bu yöntem, çözücü buharlaştırma yönteminin modifiye edilmesiyle oluşturulmuştur. Enkapsülasyon için polimer, propilen karbonat, benzil alkol gibi kısmen suda çözünen bir çözücüde çözünür ve ortam termodinamik dengeye ulaşıncaya dek su ile doyurulur. Ardından suyla doyurulmuş çözücü- polimer fazı, yağ/polimer oranına göre nanoküre veya nanokapsül oluşturan ve dış faza çözücü difüzyonuna yol açan stabilizör içeren sulu çözelti ile emülsifiye edilir. Son olarak kaynama noktalarına göre buharlaştırma ya da filtrasyon yoluyla çözücü uzaklaştırılır (Pal ve ark., 2011; Yadav ve ark., 2012).

Bu teknik, yüksek enkapsülasyon verimi (ortalama olarak %70), homojenizasyona ihtiyaç duymaması, seriden seriye değişmeden üretilebilirliği, ölçek büyütme kolaylığı, basit bir yöntem olması gibi pek çok üstünlüğe sahiptir. Enkapsüle edilmiş lipofilik ilaçlar için de uygulanabilir (Pal ve ark., 2011; Yadav ve ark., 2012). Ancak, süspansiyondan yüksek hacimde suyun uzaklaştırılması ve emülsifikasyon boyunca suya doyurulan dış fazdan suda çözünen ilaçların sızması verimi düşürmektedir (Pinto Reis ve ark., 2006; Pal ve ark., 2011; Yadav ve ark., 2012).

4. Tuzla Çöktürme Yöntemi

Bu yöntem, tuzla çöktürme etkisinden yararlanılarak sulu çözeltiden suyla karışabilen çözücü fazının ayrılması esasına dayanır (Pinto Reis ve ark., 2006). Öncelikle, polivinilprolidon veya hidroksietilselüloz gibi koloidal bir stabilizör ve magnezyum klorür, kalsiyum klorür gibi bir elektrolit ya da sukroz gibi tuz çöktürücü bir ajanı içeren sulu jel içine emülsifiye edilmiş aseton gibi bir çözücüde polimer ve ilaç molekülü çözülür. Bu yağ/su emülsiyonu, sulu faza asetonun difüzyonunu arttırmak için yeter miktar su veya sulu çözelti ile seyreltilir. Bu seyreltme işlemi, emülsiyon damlacıklarında çözünen polimerin çökmesine yol açar. Böylece nanoküre oluşumu indüklenir. Çözücü ve tuz çöktürücü ajan, çapraz akışlı filtrasyonla uzaklaştırılır (Pinto Reis ve ark., 2006; Pal ve ark., 2011; Rao ve Geckeler, 2011; Yadav ve ark., 2012).

Bu yöntemle üretimde, karıştırma oranı, kullanılan elektrolitin cinsi ve konsantrasyonu, sulu fazdaki stabilizörün cinsi, organik fazdaki polimer konsantrasyonu, iç/dış faz oranı gibi pek çok parametre sonuç ürün üzerinde etkilidir (Pal ve ark., 2011). Tuzla çöktürme, sıcaklık artışı gerektirmediği için sıcaklıktan etkilenen etkin ve yardımcı maddelerle çalışılırken bu yöntemden yararlanılabilir. Nanopartiküllerin ayrıntılı yıkama basamakları ve uygulamanın pahalı olması bu yöntemin sakıncalarıdır (Pal ve ark., 2011; Yadav ve ark., 2012).

5. Nanoçöktürme Yöntemi

Bu yöntem, organik bir çözücü ile hazırlanan polimer çözeltisinden polimerin çökmesini ve yüzey etkin madde varlığında ya da yokluğunda sulu ortam içinden organik çözücünün difüzyonunu kapsar. Polimer, etkin madde ve/veya lipofilik yüzey etkin madde aseton, etanol gibi suyla karışabilen yarı polar bir çözücüde çözülerek nanokürelerin çökmesini sağlar. Bu çözelti, manyetik karıştırıcı altında stabilizör içeren sulu çözeltiye eklenir. Sulu çözelti ile organik faz ara yüzeyinde polimer birikimi, hızlı çözücü difüzyonuna yol açarak koloidal süspansiyon oluşturur. Koloid polimer partiküllerin oluşmasıyla, polimeri çözmeyen ancak karışabilir formdaki çözücü ile faz ayrımı gerçekleşir. Daha sonra indirgenmiş basınç altında çözücü süspansiyondan uzaklaştırılır (Pal ve ark.,2011; Yadav ve ark.,2012).

Nanopartikül oluşumu için dışarıdan enerji kullanmaya gerek duyulmaması, yöntemin uygulanabilmesi için çok sayıda ekipmana ihtiyaç duyulmaması, düşük enerji ile çalışılabilmesi, hassas bir yöntem olması nanoçöktürme yönteminin üstünlükleridir. Partikül oluşumunu, konsantrasyonu değiştirerek ya da ortama çözücü veya antisolvan ekleyerek etkilemek kolaydır. Çözücü buharlaştırma yönteminin aksine Dimetilsülfoksit (DMSO), Dimetilformamit (DMF) gibi uçucu olmayan çözücüler de nanoçöktürme yönteminde kullanılabilir. Ancak bu durumda, polimerin çözücüye afinitesi yüksek olursa, çözücünün ortamdan uzaklaştırılması zorlaşır (Schubert ve ark., 2011).

6. Diyaliz

Diyaliz, vücutta ince kapilerlere kadar dağılabilen polimerik nanopartiküllerin üretimi için etkili ve basit bir yoldur. Polimer organik bir çözücünde çözülür ve uygun moleküler ağırlığı yakalamak üzere diyaliz tüpü içine yerleştirilir. Yöntem, membran içinde çözücünün yer değiştirmesinin ardından homojen nanopartikül süspansiyonunun oluşması ve düşük çözünürlük nedeniyle polimerlerin kümeleşmesi (agregasyon) temeline dayanır. Diyaliz yöntemiyle nanopartikül oluşum mekanizması tam olarak anlaşılammış olsa da nanoçöktürme yöntemiyle benzer mekanizmaya sahip olduğu düşünülmektedir (Rao ve Geckeler, 2011; Yadav ve ark., 2012).

Chronopoulou ve ark. (2009), doğal ve sentetik polimerik partikülleri hazırlamada kullanılacak osmoza dayalı teknikle çalışmışlardır (Chronopoulou ve ark, 2009). Bu yöntemde, polimer çözeltisinden çözücünün pasif taşınmasına izin veren diyaliz membranının fiziksel engel olarak kullanılması esastır.

7. Faz Ayrımı/Koaservasyon Yöntemi

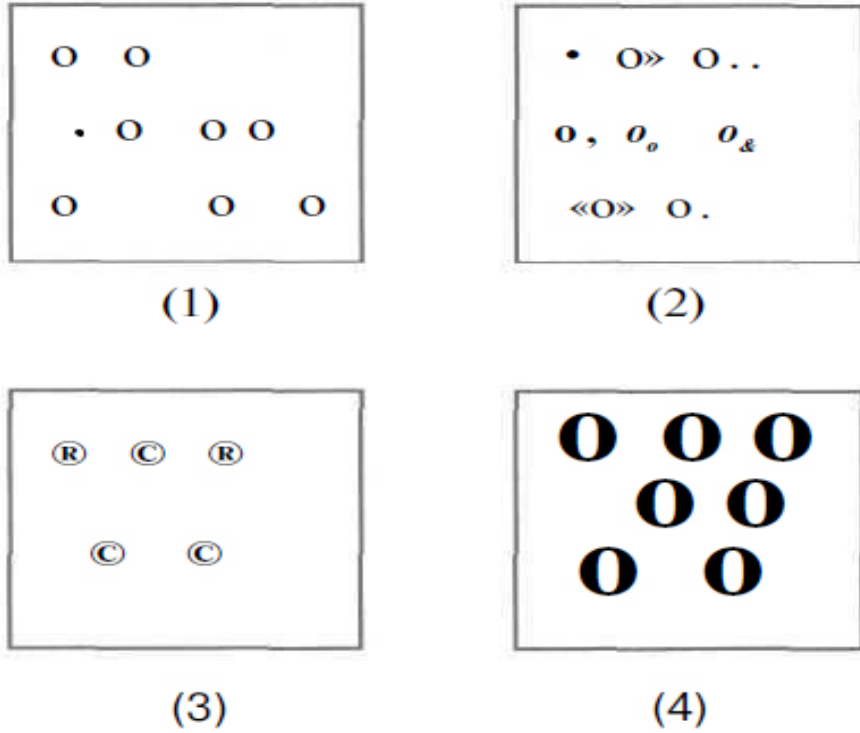
Koaservasyon, mikrometre boyutlarındaki vücutta parçalanabilen polimer enkapsülasyonunun sıvı-sıvı faz ayrışması üzerinden yapıldığı bir tekniktir (Makadia ve Siegel, 2011). Bu sıvı iki faz, koaservat fazı içeren polimer ve süpernatant fazıdır. Koaservasyon, sıcaklık değişmesi, antisolvan veya tuz eklenmesi ya da polimer-polimer etkileşmesi sonucu olmaktadır. Bu yöntemin ana prensibi, polimerin organik fazdaki çözünürlüğünün azalmasıyla koaservat denilen polimerce zengin fazın oluşmasıdır (Sahil ve ark., 2011). Bu yöntemde etkin madde polimer çözeltisine dağıtılır ve burada koaservat ile kaplanır (Şekil 4.). Proteinler, peptidler gibi hidrofilik etkin maddeler, suda çözülerek polimer çözeltisine dağıtılırken (s/y emülsiyonu), steroidler gibi hidrofobik etkin maddeler polimer çözeltisinde çözülür ya da dağıtılır (y/s emülsiyonu).

Koaservasyon üç basamakta gerçekleşir (Makadia ve Siegel, 2011):

1. Polimer çözeltisinde faz ayrımı
2. Koaservatın etkin maddeye adsorbsiyonu
3. Mikrokürelerin sıvıya daldırılarak sertleştirilmesi (quenching)

Polimer fazının ayrılıp etkin maddeyi hapsedebilmesi için geçimsiz bir polimer, bu dispersiyona eklenir. Antisolvan ekleme işlemi polimerin katılaşmasına neden olur.

Belirlenmiş bir denge durumu olmadığından mikropartikül kinetiğinin kontrolü için değişkenler önemlidir (Sahil ve ark., 2011). Bu değişkenler; polimer konsantrasyonu, sertleştirme sıcaklığı ve zamanı olabilmektedir. Partikül boyutları, karıştırma oranı ve sistemin sıcaklığıyla kontrol edilebilmektedir (Makadia ve Siegel, 2011).



Şekil 4. Koaservasyon yöntemiyle mikrokapsül oluşumunun şematik gösterimi (Bozkır ve ark., 2007).

8. Süper Kritik Akışkan Teknolojisi

Çözücü buharlaştırma, koaservasyon, *in tu* polimerizasyon gibi geleneksel yöntemlerde çözücü ya da yüzey etkin maddelere gereksinim duyulmaktadır. Üretim sırasında kullanılan bu çözücü ve yüzey etkin maddelerden enkapsüle partiküllerde kalabilen safsızlıklar toksik etkilere ya da etkin maddenin polimerik matris içinde bozunmasına neden olabilmektedir. Süper kritik akışkanlar, çevre dostu çözücüler olması ve yüksek saflıkta partikül üretimi sağlaması nedeniyle geleneksel yöntemlere alternatif olmuştur.

Mikro ve nanopartikül üretiminde süper kritik akışkanlardan esas olarak iki yöntemle yararlanılır (Soppimath ve ark., 2001; Rao ve Geckeler, 2011).

Süper kritik çözeltinin hızla püskürtülmesi yönteminde, söz konusu madde süper kritik çözücüde çözülür. Çözelti, bir enjektörden hızla püskürtülülerek süper kritik sıvının çözme gücü

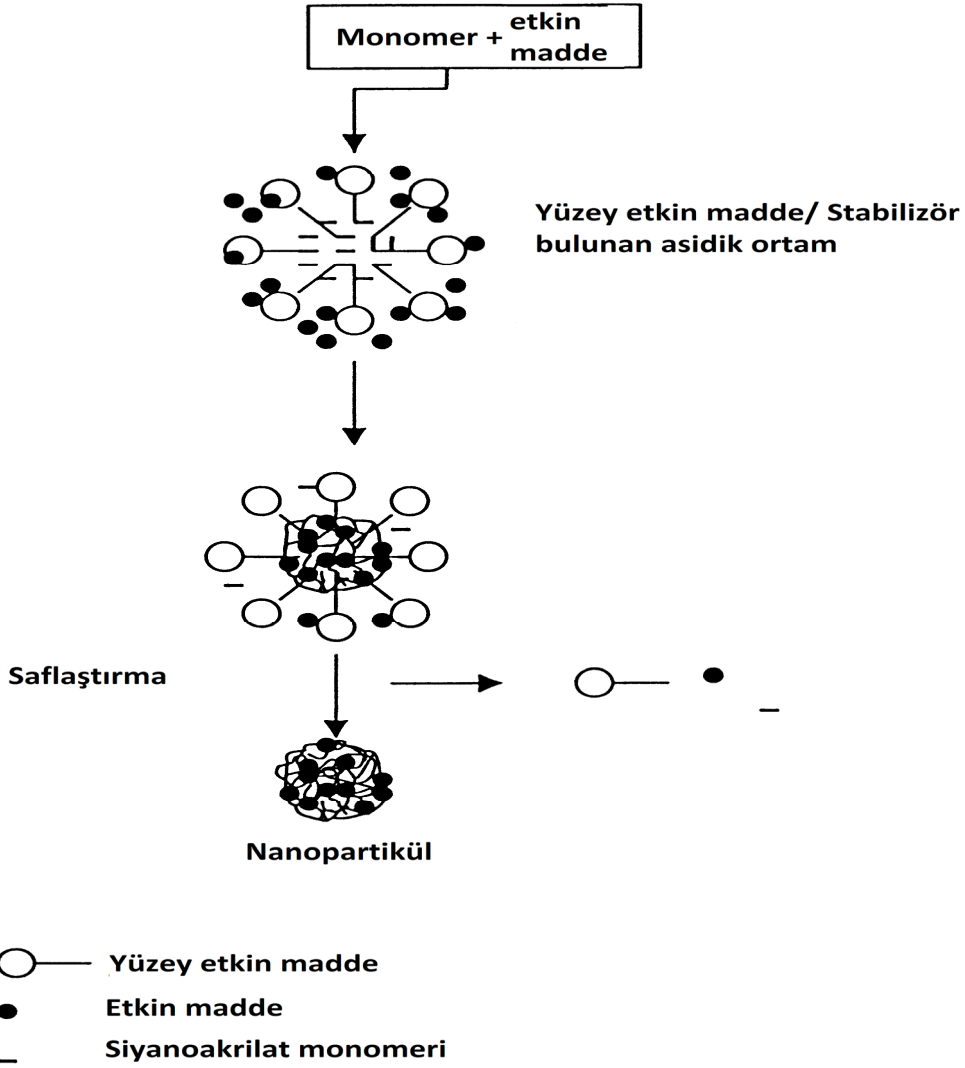
azalır ve söz konusu madde çöker. Çöken madde çözücü içermediği için yöntem saflık açısından avantajlı olsa da pek çok polimer süper kritik sıvılarda çözünmediğinden pratikte uygulama alanı sınırlıdır (Soppimath ve ark., 2001).

Süper kritik antisolvan yönteminde ise, söz konusu maddenin organik çözücü içindeki çözeltisinin bulunduğu kazana süper kritik sıvı yüklenir. Yüksek basınç altında yeterli miktarda antisolvan eklenerek çözeltinin çözücü gücü düşürülür ve çökeltme gözlenir. Antisolvan, bileşiklerin daha az çözünür olduğu çözücülerdir. Çökme işlemi tamamlanınca antisolvan bir kez daha geçirilerek çökelti, çözücü kalıntılarından temizlenir. Çözücü içeriği istenen seviyeye ulaştığında kazan boşaltılır ve çökelti toplanır (Soppimath ve ark., 2001).

9. Monomer Polimerizasyonu

Partiküler uygulama için istenen özelliklere sahip polimerik partiküllerin üretimi monomer polimerizasyonu ile gerçekleştirilebilmektedir. Günümüzde monomer polimerizasyonu prensip olarak mini-, mikro- ve emülsiyon polimerizasyonu olmak üzere üç teknikte yapılmaktadır (Rao ve Geckeler, 2011).

Emülsiyon polimerizasyonu en hızlı nanopartikül üretme yöntemidir (Pinto Reis ve ark., 2006) ve çevre dostu olmasıyla yaygın olarak kullanılır (Rao ve Geckeler, 2011). Sürekli fazı su olan geleneksel emülsiyon polimerizasyon yönteminde suda az çözünen monomer, suda çözünür bir başlatıcı ajan ve yüzey etkin madde kullanılır. Sürekli fazda çözünen monomerin iyon ya da serbest radikal olan başlatıcı molekül ile çarpışmasıyla reaksiyon başlatılır. Alternatif olarak ışınları, ultraviyole ya da güçlü görünür ışınlarla monomer molekülleri, başlatıcı radikale de dönüştürülebilir. Anyonik polimerizasyon mekanizmasıyla başlatıcı monomer iyonları veya radikalleri diğer monomerlerle çarpışarak zincir uzamaya başlar. Faz ayrımı ve katı partiküllerin oluşumu polimerizasyon reaksiyonu başlamadan önce ya da başladıktan sonra gözlenebilir (Pinto Reis ve ark., 2006; Rao ve Geckeler, 2011). Polialkil siyanoakrilat (PACA) nanopartiküllerinin hazırlanışında anyonik polimerizasyon yönteminin kullanılması, yöntemin anlaşılabilirliği açısından iyi bir örnektir (Soppimath ve ark., 2001; Pinto Reis ve ark., 2006; Rao ve Geckeler, 2011). Siyanoakrilik monomerler, yüzey etkin madde içeren sulu çözeltiye eklenmesiyle sudaki hidroksil grupları veya ortamdaki diğer nükleofilik gruplar aracılığıyla reaksiyon başlar. İlaç molekülü polimerizasyon ortamında reaksiyon tamamlanmadan önce veya tamamlandıktan sonra çözülür. Nanopartiküller, ultrasantrifüj ile ya da izotonik ortamda (yüzey etkin madde içermeyen) tekrar dağıtılarak saflaştırılır (Soppimath ve ark., 2001) (Şekil 5.).



Şekil 5. Polialkil siyanoakrilat nanopartiküllerinin anyonik polimerizasyon ile hazırlanışı (Soppimath ve ark., 2001).

Mini-emülsiyon polimerizasyonu; su, monomer karışımı, yüzey etkin madde, yardımcı stabilizör ve başlatıcı ajan içeren bir sistemdir. Emülsiyon polimerizasyonundan temel farkı düşük molekül ağırlıklı bileşiklerden yardımcı stabilizör olarak yararlanması ve yüksek parçalama cihazlarına (ultrason vb.) gereksinim duymasıdır (Rao ve Geckeler, 2011).

Mikro-emülsiyon polimerizasyonu, emülsiyon polimerizasyonu ile yüksek molekül ağırlıklı polimerik partiküller elde etmesi bakımından benzer olmasına karşın kinetik olarak farklıdır. Emülsiyon polimerizasyonu üç reaksiyon hızı aralığına sahipken mikro-emülsiyon yönteminde iki aralık ölçülmüştür. Bu yöntemde üretilen partiküllerin çapı ve partikül başına düşen ortalama zincir miktarı daha düşüktür (Rao ve Geckeler, 2011).

Emülsiyon sistemleri, birbirine karışmayan iki fazdan oluştuğu için bu yönteme “Hetero faz polimerizasyonu” da denilir. Hetero faz polimerizasyon yöntemleri arasındaki bazı farklılıklar Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hetero faz polimerizasyon sistemleri arasındaki farklılıklar (Rao ve Geckeler, 2011).

Nitelikler	Emülsiyon	Mini Emülsiyon	Mikro Emülsiyon
Termodinamik kararlılık	Kararlı değil	Kararlı değil	Kararlı
Kararlı kalma zamanı (depolama koşullarında)	Saniyeden aylara kadar	Saatlerden aylara kadar	Mutlak kararlı
Damlacık boyutu	1-10 mm	20-200 nm	10 nm
Çoklu dağılılılık (polidispersiy)	Düşük	Çok düşük	Çok düşük
Normal partikül boyutu	50-300 nm	10-30 nm	30-100 nm

Bu yöntemlerden yararlanılarak hazırlanan bazı polimerik partikül örnekleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Etkin madde, polimerler ve kullanılan üretim yöntemlerine ait örnekler (Pinto Reis ve ark., 2006)

Üretim yöntemi	Etkin madde	Polimer
Emülsiyon polimerizasyonu	<i>Sürekli sulu faz:</i> Doksorubisin İnsülin Progesteron Ampisilin <i>Sürekli organik faz:</i> Pilokarpin	Poli(metil metakrilat) kopolimeri Poli(etil siyanoakrilat) Poli(bütül siyanoakrilat) Poli(izobütül siyanoakrilat) Poli(metil siyanoakrilat)
Emülsiyon/çözücü buharlaştırma yöntemi	Testosteron Albumin Loperamid DNA Siklosporin A	Poli laktik asit (PLA) Poli laktik asit (PLA)/Poli glikolik asit (PGA) kopolimeri
Emülsiyon/çözücü difüzyon yöntemi	Doksorubisin DNA	PLA/PGA kopolimeri PLA
Tuzla çöktürme yöntemi	Savoksepin	PLA

Polimerik Partiküllerin Hazırlanmasında Kullanılan Polimerler

Polimerik partiküllerin hazırlanmasında doğal ya da sentetik polimerler kullanılır. Albumin, aljinat, jelatin, kitozan sıklıkla kullanılan doğal polimerlerdir. Sentetik polimerler ise poliakrilatlar, polikaprolaktonlar, polilaktitler ve kopolimerleri, poliglikolitler olarak sınıflandırılabilir (Gürsoy, 2004; Nagarwal ve ark., 2009; Yadav ve ark., 2012).

Polimerin yapısı ve özellikleri iyi bilinmelidir. Bir polimerin çözünürlüğü ve molekül ağırlığı önemli faktörlerdendir. Polimerler amorf, yarı kristal ve kristal yapıda olabilirler. Amorf olanlarda ilaç difüzyonu kolay olurken kristal yapıları olanlarda çok azdır ya da yoktur (Gürsoy, 2004; Nagarwal ve ark., 2009; Yadav ve ark., 2012).

Kullanılacak polimer inflamasyon yapmamalı, teratojenik, kanserojenik, toksik olmamalıdır.

Polimerin vücutta parçalanabilir olup olmaması da önemlidir. Vücutta parçalanabilen polimerler suda çözünmezler ancak biyolojik sıvılarda hidroliz olur veya enzimlerle parçalanırlar. Vücutta parçalanamayan polimerler ise hidrofil ya da hidrofob yapıda olabilirler. Hidrofil olanlar hidrojeller olarak bilinir ve çapraz bağlanma yüzdelere göre şişme özelliği gösterir. Hidrofobik polimerler suda çözünmez, vücutta aşınmaz ve şişmezler (Gürsoy, 2004; Nagarwal ve ark., 2009; Yadav ve ark., 2012).

Tablo 3'te polimerik partiküllerin hazırlanmasında kullanılan bazı polimer örnekleri verilmiştir.

Polimerik partiküler sistemlerin hazırlanmasında daha çok vücutta parçalanabilen polimerler tercih edilmektedir. Bu polimerler, sentetik veya doğal, *in vivo* koşullarda enzimatik veya enzimatik olmayan yollarla ya da her ikisiyle parçalanabilen biyolojik olarak uyumlu, toksikolojik olarak güvenli, normal metabolik yollardan elimine olabilen polimerlerdir. Aljinat, kitosan, PLGA, PACA gibi polimerler pek çok formülasyonda kullanılmaktadır (Makadia ve Siegel, 2011). Doğal hidrofilik polimerlerden üretilen partiküllerin daha iyi etkin madde yükleme kapasitesine sahip olduğu, daha biyoyumlu olduğu ve retiküloendotelial sistem tarafından tutulmanın daha düşük olduğu gösterilmiştir (Elzoghby ve ark., 2012).

1. Aljinat

Aljinat, dallanmamış 1-4 bağlı α -L-glukuronik asit (G) ve α -D-mannuronik asit (M)'den oluşmuş anyonik bir polisakarittir. Başlıca kaynakları *Laminaria hyperborean*, *Macrocystis pyrifera* ve *Ascophyllum nodosum* adlı kahverengi alg türleridir. M ve G monomer bloklarının farklı şekilde dizilmesiyle polimer çeşitlenir. Yüksek oranda G içeren polimerler kapsül üretiminde

mekanik güç gösterirken, M içeren polimerler esnek özellikler sergiler (Zimmermann ve ark., 2005; Liu ve ark., 2013; Steele ve ark., 2013).

Tablo 3. Bazı polimer örnekleri ve sınıflandırılması

Polimer	Vücutta parçalanabilir	Vücutta parçalanamaz
Doğal	Albumin Kitosan Aljinat Jelatin	
Sentetik	Poli(laktik asit) (PLA) Poli(glikolik asit) (PGA) Poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) Polikaprolakton Poli(alkil-siyanoakrilat) (PACA) Poli(ortoester) Poli(anhidrit) Poli(aminoasitler)	Hidrofil: Poli(hidroksi etil metakrilat) Poli(metil metakrilat) Poli(N-vinil-2-prolidon) (PNVP) Poli(vinil alkol) (PVA) Poli (akrilik asit) (PAA) Poli(vinil asetat) (PVAc) Poli(metakrilik asit) Poli(etilen oksit) (PEO) Poli(etilen glikol) (PEG) Hidrofob: Polietilen vinil asetat kopolimeri (PEVAc) Silikonlar Poli dimetil siloksan (PDMS)

Uygun kaynakları, biyolojik uyumluluğu, vücutta parçalanabilir olması ve toksik olmaması gibi nedenlerle en çok tercih edilen biyomateryallerden biridir (Liu ve ark., 2013). Daha çok mikropartiküler formülasyonlarda kullanılır (Vrignaud e ark., 2011).

Aljinat jelleri divalan katyonlarla (Ca^{2+} , Ba^{2+}) stabilize edilebilirler. Aljinat ile hazırlanan kapsül mekanik bütünlüğü, EDTA, sitrat, fosfat, laktat ve monovalan katyonlar (Na^+) gibi şelat yapıcı ajanlara karşı hassastır (Liu ve ark., 2013; Steele ve ark., 2013).

Aljinat hidrojjelleri protein, enzim ve mikroorganizmaların immobilizasyonu için kullanılır. Divalan katyonlarla çapraz bağlanan aljinat hidrojjelleri geniş büyüklükte gözenekler içerir ve protein molekülleri kolayca aljinat mikrokapsüllerine difüze olur (Liu ve ark., 2013).

Aljinat, mikrokapsül çekirdeği için kullanılan en iyi materyaldir ve integrinlerle bağlanma bölgeleri taşımaz. Pankreas Langerhans Adacık Hücreleri immünoizalasyonu için en çok tercih edilen sistem aljinat mikrokapsülleridir (Steele ve ark., 2013).

Calafiore ve Basta (2013), adacık hücreleri ile yaptıkları çalışmada iki sulu faz içeren aljinat/PEG/Fikol emülsiyonu ile sürekli PEG fazı içinde askıda kalan Fikol damlacıkları içeren aljinatı adacık hücre yüzeyinde birleştirerek her bir adacık hücrelerini aljinat damlacıklarına hapsedmiştir. Partiküllerin, adacık hücreleri ya da insülin üreten hücrelerin, diyabetik hastalıkların tedavisinde kullanılmasını hedeflemişlerdir (Calafiore ve Basta, 2013).

2. Kitosan

Kitosan, kitinin deasetilasyonu ile elde edilen doğrusal bir aminopolisakarittir. Kitin ise, kabuklu deniz hayvanlarının kabuklarında çok miktarda mevcut olan ve yeryüzünde selülozdan sonra en fazla bulunan doğal bir biyopolimerdir (Dutta ve ark., 2004).

Piyasada kitosan 3800-20000 Dalton arasında moleküler ağırlığa sahip ve % 66-95 oranında deasetillenmiş olarak bulunmaktadır (Bansal ve ark., 2011). Deasetilasyon derecesi, pH ve serbest amino gruplarının protonlanma oranına bağlı olarak kitosanın çözünürlüğü farklılık gösterir. İnorganik asit çözeltilerinde sınırlı çözünmesine karşın sitrik asit, tartarik asit gibi organik asitlerin seyreltik çözeltilerinde çözünür (Bansal ve ark., 2011).

Doğada bulunan kaynaklardan bol miktarda elde edilebilen bir biyopolimer olan kitosan, canlılara karşı toksik özelliğinin olmaması, biyolojik olarak parçalanabilirliği, biyouyumluluğu, kimyasal ve fiziksel özellikleri bakımından diğer biyopolimerlere göre üstün özellikler gösterir (Dutta ve ark., 2004; Bansal ve ark., 2011). Mukoadhezif özellikleri ve biyoadhezif dozaj şekillerine uygulanma kolaylığı nedeniyle nazal, bukkal, gastrointestinal, oküler ve vajinal formülasyonlarında tercih edilir (Bansal ve ark., 2011).

Biyolojik açıdan uyum gösteren kitosan, çeşitli kontrollü salım preparatlarda uygun bir matris olarak karşımıza çıkmaktadır. Çeşitli etkin maddeler, kitosan matrisi içerisine (film, mikrokapsül, kaplanmış tablet vb.) yerleştirilmektedir. Farklı şekillerde kitosan içerisine hapsedilmiş ilaçlar da bulunmaktadır. Kitosanın serbest amin grubu katyonik özellik kazandırması nedeniyle negatif yüklü ilaçlar, polimerler ve biyoaktif moleküllerle etkileşimini sağlamaktadır. Jel oluşturabilmesi, kopolimer gibi çok çeşitli formlarda bulunması ilaç salım sistemlerinde büyük avantaj sağlamaktadır (Dutta ve ark., 2004; Bansal ve ark., 2011; Vrignaud ve ark., 2011).

Yamamoto ve ark., yaptıkları çalışmada, oral peptid verilisi için PLGA nanokürelerini kitosan ile modifiye etmişler ve kitosanın gastrointestinal kanalda absorpsiyonu artırıcı etkileri

olduğunu, etkin maddeyi enzimatik bozunmaya karşı koruduğunu göstermişlerdir (Yamamoto ve ark.,2005).

3. Jelatin

Jelatin, hayvan bağ dokusundan yapılan yarı şeffaf, renksiz, kolay kırılır, tatsız katı bir maddedir. Kolajenin geri dönüşsüz hidrolizi ile elde edilir. Domuz, sığır, balık gibi hayvanların deri, kemik ve bağ dokularının kaynatılması ile üretilir (Karim ve Bhat, 2009; Gomez-Guillen ve ark., 2011). Hayvansal hammadde, seyreltik alkali veya asit ile muamele edilir, böylece çapraz bağlar kısmen açılır ve ana iskelet kırılarak suda çözünebilir formda bir kolajen türevi olan jelatin elde edilir (Karim ve Bhat, 2009).

Jelatin toksik olmayan, biyolojik olarak parçalanabilen, karsinojenik ve immünojenik olmayan, ucuz doğal bir polimerdir. Bu özellikleri ve suda çözünebilir olmasıyla jelatin, ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılmıştır (Vandelli ve ark., 2004).

Jelatin kalitesi şeffaflık, renk, koku, çözünürlük gibi fizikokimyasal parametrelerden çok reolojik özelliklere bağlıdır. Ana dayanak, jelleşme özelliği ve termal kararlılığıdır. Bu özellikler de jelatinin (i) aminoasit dizilişi, (ii) moleküler ağırlık dağılımına bağlıdır. Prolin ve hidroksiprolin içeriği jelleşme için önemlidir. Özellikle hidroksiprolinin (Hyp) –OH grubu sayesinde hidrojen bağları yaptığı düşünülmektedir. Glisin-Prolin-Hidroksiprolin (Gly-Pro-Hyp) dizilişine sahip olan kolajenlerin termostabil olduğu da gösterilmiştir (Gomez-Guillen ve ark., 2011).

Anyonik polimerlerle kompleks oluşturan jelatin koaservatları, mikrokapsül formunda fonksiyonel bileşikler taşıyıcı ve oksidasyon, bozunma gibi olaylara karşı korur. Aynı zamanda kontrollü salım özelliği de sağlar. Kompleks sistemlerin ve doğal çapraz bağlayıcıların kullanılması jelatin mikropartiküllerinin güçlenmesine katkı sağlar (Gomez-Guillen ve ark., 2011).

4. Albumin

Albumin, biyolojik olarak parçalanabilmesi, *in vivo* koşullarda metabolize olup zararsız bozunma ürünleri oluşturması, toksik ve immünojenik olmaması, kolay saflaştırılması ve suda çözünebilmesiyle enjeksiyonluk uygulamaya imkan vermesi gibi özellikleriyle tercih edilen makromoleküler bir ilaç taşıyıcıdır (Kumar, 2000; Elzoghby ve ark, 2012). Ovalbumin (OVA), bovin serum albumini (BSA) ve insan serum albumini (HSA) olarak çeşitlendirilebilmektedir.

Ovalbumin, yumurta albumini olarak bilinen oldukça fonksiyonel bir albumindir. Ulaşılabilirliği kolay ve diğer proteinlere göre ucuz olduğu için sıklıkla tercih edilmektedir. Sıcaklığa ve pH'a duyarlı özellikleri nedeniyle kontrollü salım sistemlerinde ilaç taşıyıcı olarak kullanılmaktadır (Elzoghby ve ark., 2012).

Bovın serum albumini (BSA), medikal önemi, bol bulunması, düşük maliyeti, kolay saflaştırılması, alışılmadık ligant bağlanma özellikleri ve ilaç endüstrisinde onaylanması nedeniyle sıklıkla kullanılan bir materyaldir (Elzoghby ve ark., 2012).

İnsan serum albumini (HSA), plazmada bol olarak bulunan ve ortalama 19 günlük yarı ömrü olan bir proteindir. BSA, olası bir immünojenik yanıtın önlenmesi amacıyla HSA ile süstitüe edilmektedir. İnflamasyonlu dokulara ve tümör hücrelerine öncelikli alınması, biyolojik olarak parçalanması ve toksisiteyi bertaraf etmesiyle HSA, ideal bir ilaç taşıyıcı adaydır (Elzoghby ve ark., 2012).

Albumin içeren partiküller kolay hazırlanması ve çoğaltılması bakımından uygundur. Albuminin yüklü amino asit içeriği sayesinde pozitif veya negatif yüklü bileşiklerle elektrostatik adsorbsiyon sonucu birleşmesi kolaydır. Yine amino ve karboksil grupları gibi fonksiyonlu gruplar içermesiyle albumin mikro/nanopartiküllerinin ligant ile birleşmesi kolaylaşır ve bu özellik hedeflendirme için büyük avantaj sağlar (Elzoghby ve ark., 2012).

Katti ve Krishnamurti, albumin mikroküreleri ile çalışmışlardır. Parafin yağı içeren dağıtma ortamına çapraz bağlayıcı ajan olarak formaldehit ekleyerek albumin mikroküreleri üretmişler, mikrokürelerden klorotiyazidin salım özelliklerini incelemişlerdir. İn vitro çalışmalar, klorotiyazidin difüzyon kontrollü salındığını göstermiştir (Katti ve Krishnamurti, 1999).

5. Poliesterler

Poliesterler, biyolojik olarak parçalanabilen sentetik polimerlerdir. Poliester ailesinin en tanınmış üyesi poli laktik-ko-glikolik asit (PLGA)'tir (Vrignaud ve ark., 2011).

PLGA, poli laktik asit (PLA) ve poli glikolik asit (PGA)'in kopolimeri olan, biyoyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilen polimerdir (Makadia ve Siegel, 2011; Vrignaud ve ark., 2011). FDA onaylı biyolojik olarak parçalanabilen polimer ailesinin bir üyesidir (Makadia ve Siegel, 2011). İlaç molekülleri, proteinler ve DNA, RNA, peptidler gibi makromoleküller için taşıyıcı olarak kullanılan PLGA, fiziksel açıdan güçlü ve son derece biyoyumlu bir polimerdir ve piyasada pek çok mikropartiküler formülasyonda bulunmaktadır (Makadia ve Siegel, 2011; Vrignaud ve ark., 2011). PLGA, uzun klinik araştırma geçmişi olması, uygun parçalanabilme özellikleri ve kontrollü ilaç salımına izin vermesi gibi özellikleriyle polimerik çalışmalarda tercih edilen bir polimerdir. Ayrıca polimerin molekül ağırlığı, laktit/glikolit oranı, etkin madde konsantrasyonu gibi parametreler, ilacın tipi ve istenen dozaj ve salım profillerine göre ayarlanabilmektedir (Makadia ve Siegel, 2011).

Polilaktitler genellikle polimerize halde nanopartiküllerin üretimine katılırlar. PLGA nanopartiküllerinin üretiminde en çok tercih edilen yöntem nanoçöktürme yöntemidir (Vrignaud ve ark., 2011).

PLGA nanopartiküllere protein, nükleik asit gibi makromoleküllerin yüklenmesi de söz konusudur. Bu yükleme işlemi genelde çoklu emülsiyon çözücü buharlaştırma yöntemiyle yapılmaktadır. Bu formülasyonların ilaç salım kinetiği taşıyıcının yüklenme kapasitesine göre değişir. Yüksek seviyede protein ile yüklenen ilaç taşıyıcı sistemler, hızlı ilaç salımı gösterirler. İlaç salım mekanizması, ara bağlanmalardaki yoğunluk nedeniyle polimer geçirgenliğindeki artış ve polimerin parçalanmasının ardından etkin madde difüzyonu şeklinde gerçekleşir (Vrignaud ve ark., 2011).

6. Polialkil siyanoakrilatlar

1980'lerin başından bu yana polialkil siyanoakrilatlar (PACA), biyouyumluluğu ve biyolojik olarak parçalanabilme özellikleri nedeniyle nanotaşıyıcılar olarak kullanılmaktadır. Basit hazırlama prosesleri ve biyoaktif, spesifik protein ve peptidlerin tutulabilmesi bu polimerlerin ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanımını sağlamıştır. Oral, oküler, transdermal uygulamalar ve kan-beyin engelini aşan sistemler için PACA kullanılmaktadır (Graf ve ark., 2009; Vrignaud ve ark., 2011).

PACA nanoküreler daha çok, düşük molekül ağırlıklı, hidrofilik etkin maddelerin taşınmasında kullanılmaktadır. Bu nanopartiküllerin üretilmesinde en çok tercih edilen yöntem emülsiyon polimerizasyonudur. PACA nanokürelere hidrofilik etkin madde yüklenmesi; monomer tipi, pH ve etkin madde konsantrasyonu gibi parametrelerden etkilenir.

Proteinler, peptidler gibi hidrofilik makromoleküller için PACA nanoküreleri çok etkili olmadığından nanokapsüller tercih edilmektedir. Buna rağmen insülin yüklü poli-izobütül siyanoakrilat (PIBCA) nanokürelerine, polimerizasyon işlemi boyunca peptid ilave edilmiş ve olası insülin PIBCA etkileşimine rağmen peptid ilavesi nanopartikül büyüklüğüne etki etmemiştir (Graf ve ark., 2009; Vrignaud ve ark., 2011).

Bu yöntemin en önemli zorluğu polimerizasyon işlemi boyunca etkin madde ile polimerin reaksiyona girerek birleşmesi ve buna bağlı olarak etkin maddenin aktivitesinin azalmasıdır (Vrignaud ve ark., 2011).

İlaç taşıyıcı polimerik partiküler sistemlerde kullanılan polimerler ve bu polimerlerle taşınan etkin maddelerin tedavide kullanımları birkaç örnekle Tablo 4.'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Bazı polimer örnekleri, polimerik partiküler sistemleri halinde kullanımları ve kullanım amaçları

Polimer	Etkin madde	Kullanım	Kaynaklar
PEG-PLGA	Dosetaksel	İlerlemiş ya da metastatik kanser tedavisi (Faz I aşamasında)	Guo ve Huang, 2013
Albumin	Paklitaksel	Metastatik meme kanseri tedavisi	
PLGA	Budesonid	Ülseratif kolit tedavisi	Makhlof ve ark., 2009
Albumin	Gansiklovir	İntravitreal verilişte ilacın gözde kalma süresini arttırır.	Merodio ve ark., 2001
Kitosan	Siklosporin A Pilocarpin	Eksternal inflamatuvar/otoimmün oküler hastalıkların tedavisi	Nagarwal ve ark., 2009
PLA	Betametazon fosfat	Oküler viral enfeksiyonların tedavisi	

SONUÇ

Nanoteknolojik gelişmelerle tıp ve eczacılık alanlarında polimerik partiküllerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Nanotıp, hem klinik uygulamalar hem de klinik araştırmalar açısından başta kanser olmak üzere, kolay kontrol edilemeyen intraselüler enfeksiyonlar (örneğin AIDS hastalığı), merkezi sinir sistemi hastalıkları, immün sistem hastalıkları, romatoid artrit ve arter hastalıkları gibi pek çok hastalığın tedavisinde muazzam bir terapötik potansiyel göstermektedir.

Polimerik partiküllerin üretimi, sulu çözeltiler ve süspansiyonlar gibi geleneksel şekillerine nazaran daha karışıktır. Söz konusu partikülleri hazırlamak için emülsiyon çözücü buharlaştırma, çöktürme, koaservasyon, emülsiyon polimerizasyonu gibi pek çok farklı yöntem geliştirilmiştir. Hangi yöntemin seçileceği polimerin ve etkin maddenin özelliklerine göre belirlenmelidir.

Etkin maddenin biyoyararlanımı ve fiziksel kararlılığı açısından partikül büyüklüğü de kilit rol oynamaktadır. İlacın yararlanılacağı bölge ve veriliş yolu açısından da partikül büyüklüğü önemlidir. Partikül çapları biyodağılım, kapillerlerden geçme, renal atılım, retikuloendotelial sistem tarafından tutulma, kan-beyin engelini geçebilme gibi birçok durumda önemlidir.

Kullanılan polimer, etkin maddenin özelliklerine göre seçilmelidir. Genelde biyoparçalanabilir polimerler tercih edilmektedir. Bu polimerler, sentetik veya doğal, *in vivo* koşullarda enzimatik veya enzimatik olmayan yollarla ya da her ikisiyle parçalanarak biyolojik

olarak uyumlu, toksikolojik olarak güvenli, normal metabolik yollardan elimine olabilen aljinat, kitosan, jelatin, PLGA, PACA gibi polimerlerdir.

Polimerik partiküler sistem formülasyonları günümüzde ve gelecekte üzerinde çalışılan ve geliştirilen sistemler olarak kullanılmaya devam edecektir.

KAYNAKLAR

1. Anton N, Jakhmola A, Vandamme TF., Trojan microparticles for drug delivery. *Pharmaceutics*, 4, 1-25, 2012.
2. Bansal V, Sharma PK, Sharma N, Pal OP, Malviya R., Applications of chitosan and chitosan derivatives in drug delivery. *Advances in Biological Research*, 5 (1), 28-37, 2011.
3. Belletti D, Riva G, Tosi G, Forni F, Barozzi P, Luppi M, Vandelli MA, Ruozi B., Novel polymeric/lipidic hybrid systems (PLHs) for effective Cidofovir delivery: Preparation, characterization and comparative *in vitro* study with polymeric particles and liposomes. *International Journal of Pharmaceutics*, 413, 220-228, 2011.
4. Bozkır A, Karataş A, Hasçıçek C, Canefe K, Kılıçarslan M, Tarımcı N, Yüksel N, Gönül N, Özdemir N, Baykara T, Kılınç Şen T, Çomoğlu T., *Farmasötik Teknoloji Deneysel Uygulama Kitabı*. Ankara Üniversitesi Basımevi, s. 228-237, 2007.
5. Calafiore R, Basta G, Clinical application of microencapsulated islets: Actual prospectives on progress and challenges. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 67-68, 84-92, 2014.
6. Chronopoulou L, Fratoddi I, Palocci C, Venditti I, Russo MW., Osmosis based method drives the self-assembly of polymeric chains into micro and nanostructures. *Langmuir*, 25 (19), 11940-11946, 2009.
7. Couvreur P, Barratt G, Fattal E, Legrand P, Vauthier C., Nanocapsule Technology: A Review. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 19 (2), 99-134, 2002.
8. Dutta PK, Dutta J, Tripathi VS., Chitin and chitosan: Chemistry, properties and applications. *Journal of Scientific & Industrial Research*, 63, 20-31, 2004.
9. Elzoghby AO, Samy WM, Elgindy NA., Albumin based nanoparticles as potential controlled release drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 157, 168-182, 2012.
10. Gomez-Guillen MC, Gimenez B, Lopez-Caballero ME, Montero MP., Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: A review. *Food Hydrocolloids*, 25, 1813-1827, 2011.

11. Graf A, McDowell A, Rades T., Poly(alkylcyanoacrylate) nanoparticles for enhanced delivery of therapeutics-is there real potential?. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 6 (4), 371-387, 2009.
12. Guo S, Huang L., Nanoparticles containing insoluble drug for cancer therapy. *Biotechnology Advances*, 32(4), 778-88, 2014.
13. Gürsoy AZ., "Kontrollü salım sistemleri", *Farmasötik Teknoloji- Temel Konular ve Dozaj Şekilleri*. (Ed. A. Z. Gürsoy). Pıksel Bilişim Matbaacılık ve Filmcilik Hizmetleri Ltd. Şti., İstanbul, s. 410-421, 2004.
14. Hagens WI, Oomen AG, De Jong WH, Cassee FR, Sips AJAM., What do we (need to) know about the kinetic properties of nanoparticles in the body?. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 49, 217-229, 2007.
15. He C, Yin L, Tang C, Yin C., Size dependent absorption mechanism of polymeric nanoparticles for oral delivery of protein drugs. *Biomaterials*, 33, 8569-8578, 2012.
16. Karim AA, Bhat R., Fish gelatin: properties, challenges, and prospects as an alternative to mammalian gelatins. *Food Hydrocolloids*, 23, 563-576, 2009.
17. Katti D, Krishnamurti N., Preparation of albumin microspheres by an improved process. *Journal of Microencapsulation*, 16 (2), 231-242, 1999.
18. Kothuri MK, Pinnamaneni S, Das NG, Das SK., Microparticles and nanoparticles in ocular drug delivery. *Ophthalmic Drug Delivery Systems*, Second edition (Ed. A. K. Mitra), CRC Press, Chapter 14, 437-466, 2003.
19. Kreuter J., Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 47, 65-81, 2001.
20. Kreuter J., Application of nanoparticles for the delivery of drugs to the brain. *International Congress Series*, 1277, 85-94, 2005.
21. Kumar MNVR., Nano and microparticles as controlled drug delivery devices. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Science*, 3 (2), 234-258, 2000.
22. Liu L, Wu F, Ju X-J, Xie R, Wang W, Niu CH, Chu L-Y., Preparation of monodisperse calcium alginate microcapsules via internal gelation in microfluidic-generated double emulsions. *Journal of Colloid and Interface Science*, 404, 85-90, 2013.
23. Madhav NVS, Kala S., Review on Microparticulate Drug Delivery System. *International Journal of PharmTech Research*, 3(3), 1242-1254, 2011.
24. Makadia HK, Siegel SJ., Poly lactic co glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier. *Polymers*, 3, 1377-1397, 2011.

25. Makhlof A, Tozuka Y, Takeuchi H., pH-Sensitive nanospheres for colon spesific drug delivery in experimentally induced colitis rat model. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 72, 1-8, 2009.
26. Markman JL, Rekechenetskiy A, Holler E, Ljubimova JY., Nanomedicine therapeutic approaches to overcome cancer drug resistance. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(13-14), 1866-79, 2013.
27. Merodio M, Arnedo A, Renedo MJ, Irache JM., Ganciclovir loaded albumin nanoparticles: characterization and *in vitro* release properties. *European Journal of Pharmaceutical Science*, 12, 251-259, 2001.
28. Nagarwal RC, Kant S, Singh PN, Maiti P, Pandit JK., Polymeric nanoparticulate system: A potential approach for ocular drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 136, 2-13, 2009.
29. Pal SL, Jana U, Manna PK, Mohanta GP, Manavalan R., Nanoparticle: An overview of preparation and characterization. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1 (6), 228-234, 2011.
30. Pinto Reis C, Neufeld RJ, Ribeiro AJ, Veiga F., Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug loaded polymeric nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 2, 8-21, 2006.
31. Rao JP, Geckeler KE., Polymer nanoparticles: preparation techniques and size control parameters. *Progress in Polymer Science*, 36, 887-913, 2010.
32. Sahil K, Akanksha M, Premjeet S, Bilandi A, Kapoor B., Microsphere: A Review. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 1 (4), 1184-1198, 2011.
33. Schubert S, Delaney JT, Schubert US., Nanoprecipitation and nanoformulation of polymers: from history to powerful possibilities beyond poly(lactic acid). *Soft Matter*, 7, 1581-1588, 2011.
34. Sezgin Z, Yüksel N, Baykara T., İlaç taşıyıcı sistemler olarak polimerik misellerin hazırlanması ve karakterizasyonu. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 32 (2), 125-142, 2003.
35. Soppimath KS, Aminabhavi TM, Kulkarni AR, Rudzinski WE., Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *Journal of Controlled Release*, 70, 1-20, 2001.
36. Steele JAM, Halle JP, Poncelet D, Neufeld RJ., Therapeutic cell encapsulation techniques and applications in diabetes. *Advanced Drug Delivery reviews*, 67-68, 74-83, 2014.
37. Şengel Türk CT, Hasçıçek C., Polimerik nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistemlerde yüzey modifikasyonu. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 38 (2), 137-154, 2009.

38. Ubrich N, Bouillot P, Pellerin C, Hoffman M, Maincent P., Preparation and characterization of propranolol hydrochloride nanoparticles: a comparative study. *Journal of Controlled Release*, 97, 291-300, 2004.
39. Vandelli MA, Romagnoli M, Monti A, Gozzi M, Guerra P, Rivasi F, Forni F., Microwave treated gelatin microspheres as drug delivery system. *Journal of Controlled Release*, 96, 67-84, 2004.
40. Vandervoort J, Ludwig A., Biocompatible stabilizers in the preparation of PLGA nanoparticles: a factorial design study. *International Journal of Pharmaceutics*, 238, 77-92, 2002.
41. Vrignaud S, Benoit JP, Saulnier P., Strategies for the nanoencapsulation of hydrophilic molecules in polymer-based nanoparticles. *Biomaterials*, 32, 8593-8604, 2011.
42. Yadav HKS, Nagavarma BVN, Ayaz A, Vasudha LS, Shivakumar HG., Different techniques for preparation of polymeric nanoparticles: A review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5 (3), 16-23, 2012.
43. Yamamoto H, Kuno Y, Sugimoto S, Takeuchi H, Kawashima Y., Surface modified PLGA nanosphere with chitosan improved pulmonary delivery of calcitonin by mucoadhesion and opening of the intercellular tight junctions. *Journal of Controlled Release*, 102, 373-381, 2005.
44. Yokoyama M, Satoh A, Sakurai Y, Okano T, Matsumura Y, Kakizoe T, Kataoka K., Incorporation of water-insoluble anticancer drug into polymeric micelles and control of their particle size. *Journal of Controlled Release*, 55, 219-229, 1998.
45. Xiong X, Wang Y, Zou W, Duan J, Chen Y., Preparation and characterization of magnetic chitosan microcapsules. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Chemistry*, 2013, 585613, 2013.
46. Zimmermann H, Zimmermann D, Reuss R, Feilen PJ, Manz B, Katsen A, Weber M, Ihmig FR, Ehrhart F, Geßner P, Behringer M, Steinbach A, Wegner LH, Sukhorukov VL, Vasquez JA, Schneider S, Weber MM, Volke F, Wolf R, Zimmermann U., Towards a medically approved technology for alginate based microcapsules allowing long term immunoisolated transplantation. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 16, 491-501, 2005.

Received = 05. 09. 2014

Accepted = 15. 01. 2015

