

Biyolojik olmayan kompleks ilaçlar

Non-biological complex drugs

Büşra CESUR¹, Devrim DEMİR-DORA¹

ÖZET

Biyolojik olmayan kompleks ilaçlar son yıllarda yeni bir ilaç grubu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu kompleks ilaçlar kimyasal ve biyolojik ilaç sınıfına girmeyen, etkin maddesi homo-moleküler yapıda olmayan, son teknoloji fizikokimyasal analitik yöntemlerle izole edilemeyen, bütünüyle miktar tayini yapılamayan ve karakterize edilemeyen yapılardan oluşan, kimyasal olarak sentezlenemeyen, biyolojik olmayan, çoğunlukla nanopartiküler sistemlerle kompleks halde bulunan tıbbi ürünlerdir. Biyolojik olmayan kompleks ilaçlar lipozomları, glatiramoitleri, demir karbonhidrat komplekslerini, polimerik miselleri ve nano-ilaçları kapsamaktadır. Bu ilaçlar, hazırlama teknolojisi açısından biyolojik ve kimyasal ilaçlardan farklılıklar gösterirler. Biyolojik olmayan kompleks ilaçların üretimi sırasında ortaya çıkan en büyük problem üretim sürecinin kontrol edilememesi, dolayısıyla seriler arasında farklılıkların olmasıdır. Biyobenzer ürünler gibi bu ürünlerde de her farklı serinin üretiminde aynı değil, benzer ürün elde edilmektedir. Biyolojik olmayan kompleks ilaçların boyut ve boyut dağılımı, yüzey yükü ve bileşimi gibi fizikokimyasal özellikleri biyolojik sistemlerle olan etkileşimlerine, dolayısıyla da biyolojik aktivitelerine etki eden faktörlerdir. Canlı kaynaklardan elde edilmemiş olsalar da, biyolojik ilaçlar gibi immünojenisiteye ve moleküler

ABSTRACT

Non-biological complex drugs have emerged as a new drug group in recent years. These complex drugs are medicinal products, not being a biological or chemical medicine, where the active substance is not a homo-molecular structure, but consists of different structures that cannot be isolated and fully characterized by state of the art physicochemical analytical methods, not synthesized chemically, not biological and often complex with nanoparticle systems. Non-biological complex drugs include liposomes, glatiramoids, iron carbohydrate complexes, polymeric micelles and nano-drugs. These drugs differ from biological and chemical medicines in terms of preparation technology. The major problem that arises during the production of non-biological complex drugs is the inability to control the production process and therefore the differences between the series. As biosimilar products, similar products are obtained in every different production series. Physicochemical properties, such as size and size distribution, surface charge and composition of non-biological complex drugs are factors that effects interaction with biological systems and thus their biological activities. Although not derived from living sources, they have immunogenicity and molecular complexity like biological drugs. Minor changes in

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Antalya



İletişim / Corresponding Author : Devrim DEMİR-DORA

Akdeniz Üni. Tıp Fakültesi Dekanlık Binası B-Blok Kat: 4 Konyaaltı 07070 Antalya - Türkiye
Tel : +90 532 413 34 77 E-posta / E-mail : devrimdemirdora@akdeniz.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 14.09.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 24.12.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.95770

Cesur B, Dora DD. Biyolojik olmayan kompleks ilaçlar
Türk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(2): 221-228

kompleksliğe sahiptirler. Bu tıbbi ürünlerin üretim sürecinde ortaya çıkan küçük değişiklikler bile istenmeyen immün sistem yanıtlarına, güvenlilik sorunlarına ve terapötik etkilerinin azalmasına neden olabilir. Bu ilaçların ruhsatlandırılmasına ilişkin gereklilikler ulusal ve uluslararası yasal düzenlemelerde tam olarak kesinleşmiş değildir. Biyolojik olmayan kompleks ilaçlarla ilgili yasal düzenlemelerde Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve FDA (Gıda ve İlaç Dairesi) arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle bu ürünlerin etkili ve güvenli şekilde kullanılabilmesi için global harmonizasyon ile gereklilikler ortaya konmalı, onay sürecinde ve sonrasında izlenmesi gereken kılavuzlar yayımlanmalıdır. Bu ürünlerle ilgili yapılan farmakodinamik, farmakokinetik ve advers etki konusundaki çalışmalar yetersizdir. Bu derlemede; lipozomlar, glatiramoitler, demir karbonhidrat kompleksleri ve polimerik miseller ile ilgili genel bilgiler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Biyolojik olmayan kompleks ilaç, lipozom, glatiramoit, demir karbonhidrat kompleksi, polimerik misel, nano-ilaç

the production process of these medicinal products can cause adverse immune system responses, safety problems, and reduced therapeutic efficacy. The requirements for the registration of these drugs in national and international legal regulations are not fully established. There are differences between the legal regulations of EMA (European Medicines Agency) and FDA (U.S. Food and Drug Administration) about non-biological complex drugs. Therefore, in order to be used these products effectively and safely, requirements should be set out the with global harmonization and the guidelines should be published to be followed during and after the approval process. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and adverse effect studies on these medicinal products are inadequate. In this review, general information about liposomes, glatiramoids, iron carbohydrate complexes and polymeric micelles are presented.

Key Words: Non-biological complex drug, liposome, glatiramoid, iron carbohydrate complex, polymeric micelle, nano-drug

GİRİŞ

Biyoteknoloji ve nanoteknoloji alanındaki gelişmelerle ilaç teknolojisinde yenilikler sağlanarak kompleks ilaçlar ve kopyaları geliştirilmiş; ilaçların sınıflandırılmasında da kimyasal ve biyolojik ilaçların yanısıra “Biyolojik Olmayan Kompleks İlaçlar (Non-Biological Complex Drugs - NBCDs)” kavramı ortaya çıkmıştır (1).

Küçük molekül yapısındaki ilaçlar, hastalıkların tedavisinde semptomatik pek çok fayda sağlasa da birçok ciddi koşulun meydana geldiği, kanserden otoimmün hastalıklara kadar değişen durumlarda, biyolojik ve biyolojik olmayan kompleks ilaçlar daha iyi yanıtlar oluşturmaktadır (2).

Biyolojik olmayan kompleks ilaçlar adından da anlaşılacağı gibi karmaşık ilaç ürünleridir ancak “biyolojik ilaç” sınıfına da girmemektedir. Bu ilaçlar,

diğer farmasötik bileşenler kadar küçük yapılarda bulunmazken, oldukça karmaşık özelliğe sahiptirler. Hem küçük moleküllerden hem de biyolojik terapötiklerden;

- Homo-moleküler yapıda olmamaları,
- İzole edilemeyen ve bütünüyle fizikokimyasal analitik yöntemlerle karakterize edilemeyen farklı yapılardan oluşmaları,
- Yapılarının büyük olması,
- Pek çoğunun nanopartikül ile kompleks halde olması,
- Biyolojik bir ürün olmamaları,
- Kimyasal olarak sentezlenmemeleri

gibi özelliklerinden dolayı farklılık gösterirler (3-5).

Biyolojik olmayan kompleks ilaçların bileşimi, kalitesi ve in vivo etkinliği, etkin maddenin ve aynı zamanda formülasyonun üretim süreciyle yakından ilişkilidir. Yapılarının tayin edilebilmesi ve biyolojik aktivitelerinin belirlenebilmesi için gelişmiş analitik yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Biyolojik ürünler gibi fizikokimyasal özellikleri tam olarak karakterize edilemediğinden ve üretim sırasında meydana gelen küçük değişikliklere karşı oldukça hassas olduklarından yapılarını ve işlevlerini anlamak oldukça zordur. Biyolojik olmayan kompleks ilaçların elde edilmesinde ortaya çıkan en büyük problem üretim sürecinin kontrol edilememesi ve seriler arasında farklılıkların olmasıdır. Her farklı seri üretimde aynı değil, benzer ürün elde edilmektedir (5, 6).

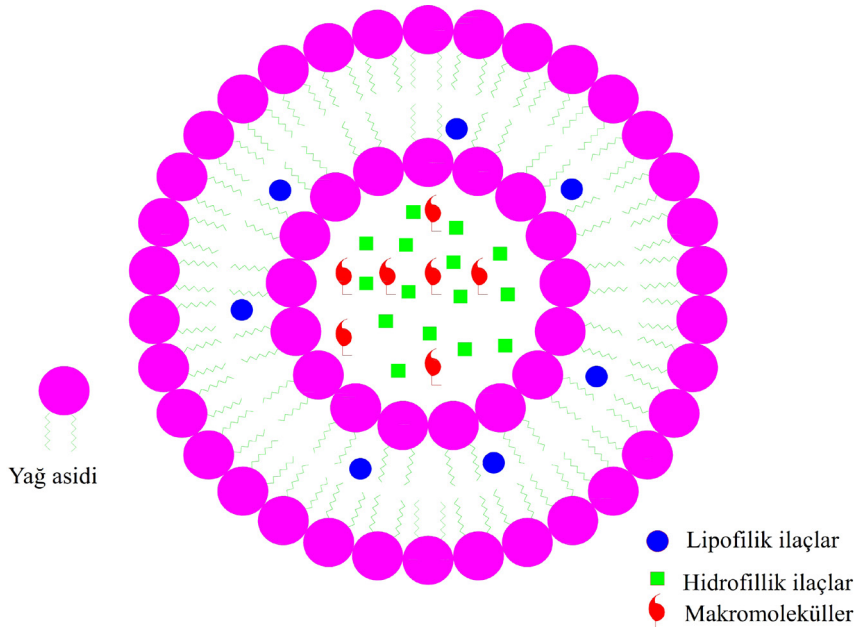
Biyolojik olmayan kompleks ilaçların boyut ve boyut dağılımı, yüzey yükü ve bileşimi gibi fizikokimyasal özellikleri biyolojik sistemlerle olan etkileşimlerine, dolayısıyla da biyolojik aktivitelerine etki eden faktörlerdir (7). Canlı kaynaklardan elde edilmemiş olsalar da biyolojik ilaçlar gibi immünojeniteye ve moleküler kompleksliğe sahiptirler. Bunun yanı

sıra ufak değişiklikler; istenmeyen immün sistem yanıtlarına, güvenlilik sorunlarına ve terapötik etkilerinin azalmasına neden olabilir (2). Ulusal ve uluslararası yasal düzenlemelerde bu ilaçların ruhsatlandırılmasına ilişkin gereklilikler tam olarak kesinleşmiş değildir (8, 9).

Biyolojik olmayan kompleks ilaçlar lipozomları, glatiramoitleri, demir karbonhidrat komplekslerini, polimerik miselleri ve nano ilaçları kapsamaktadır (4).

1. LİPOZOMLAR

Lipozomlar, amfilik yapıya sahip küçük veziküller ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Yapılarında hidrofilik ve lipofilik bölgeleri içermeleri nedeniyle hem suda, hem de yağda çözünen molekülleri taşıyabilirler. Lipozomların yapısı Şekil 1'de görülmektedir (10). Lipozomlar, yapı ve içerik bakımından hücre zarına benzerlik göstermeleri, toksik olmamaları ve kimyasal içeriklerinin belirlenebilmesi gibi özellikleri sayesinde önemli ve başarılı bir ilaç taşıyıcı sistem olarak pek çok çalışmada kullanılmıştır (11).



Şekil 1. Lipozom yapısı (10)

Lipozomların hücreye alım mekanizmaları adsorbsiyon, endositoz, füzyon ve lipit değişimi şeklindedir (12). Amaca uygun olarak, hedeflendirilebilir, sıcaklık ve pH'a duyarlı, dolaşımda uzun süre kalabilen, anyonik veya katyonik özellikte lipozomlar hazırlanabilmektedir (13).

Bir diğer yandan, belirlenen hücrelere hedeflendirme yapılmasını sağlayan lipozomların geliştirilmesi ile bu veziküler taşıyıcı sistemlerin tıpta kullanımı ivme kazanmıştır. Tıpta teşhis, tedavi ve koruma amaçlı kullanılmaktadırlar (14). Lipozomların belirli bir hedefe yönlendirilebilmesi spesifik molekülleri tanıyabilen ligandların lipozomların uygun bölgelerine bağlanması ile sağlanmaktadır. Lipozomların yüzeyine kovalent olarak bağlanan antikolar, spesifik yüzey antijenlerine güvenli bir şekilde ilaç taşımak üzere hedeflendirilmiştir. In vivo ve in vitro hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda, umut vaadeden sonuçlar elde edilmiştir (15). Lipozomlar, kemoterapötik ajanlar, biyolojik makromoleküller, nükleik asitler ve aşılardan taşınmasında kullanılan veziküler yapıda ilaç taşıyıcı sistemlerden birisidir (16).

Lipozomlar, ilaçların toksisitesini ve yan etkisini azaltır, permeabiliteyi artırır, stabilitesini sağlar ve yarı ömrü kısa ilaçların biyoyararlanımını artırır. Hücre içinde stabilite sorunu olan DNA, RNA, oligonükleotitler gibi nükleik asitleri enzimatik parçalanmadan korurken hücre içi geri alımını iyileştirir ve hapsedilen molekülün farmakokinetiğini değiştirir (17). Sahip olduğu bu özellikler nedeni ile kanser tedavisinde kullanımı son yıllarda artmıştır. Lipozomal formülasyon şeklinde karşımıza çıkan ilk müstahzar örnekleri, FDA tarafından onaylanan Doxil® ve EMA tarafından onaylanan AmBisome®'dir. Kanser hastalığının tedavisinde daha etkili bir tedavi yöntemi oluşturmak için polietilenglikol (PEG) ile kaplanmış lipozomal doksorubisin (PLD), PEG ile kaplanmamış lipozomal doksorubisin (NPLD), lipozomal daunorubisin (DNX), lipozom içine enkapsüle edilmiş platin bileşimleri, immünolipozomlar (antikor aracılı taşıma) gibi farklı lipozom formülasyonları geliştirilmiştir (18).

Lipozomlar, hücre füzyonunu sağlamak, membranların fosfolipit ve kolesterol içeriğini değiştirmek ve suda çözünebilir fakat hücre içine geçişi zor moleküllerin transferini kolaylaştırmak için kullanılabilirler.

Bu veziküler ilaç taşıyıcı sistemler kısaca, hastalığa neden olan kusurlu genin yerine sağlıklı kopyalarının yerleştirilmesiyle genetik yapının düzeltilmesi, olarak tanımlayabildiğimiz gen tedavisi alanında da kullanım yeri bulmuştur. Nükleik asitlerin negatif yüklü olmalarından dolayı katyonik lipozomlar, genleri hedef bölgeye taşımak için en uygun vektörler olarak ön plana çıkmaktadır. DNA lipozomlar sayesinde stabil olarak hücre içine taşınabilmektedir (19).

Intravenöz yolla verilen lipozomların vücuttaki fagositik hücreler tarafından sindirildiğinin fark edilmesi üzerine bu lipozomlar, ilaç moleküllerinin makrofajlara yönlendirilmesinde en uygun ilaç taşıyıcı sistemler haline almıştır.

Öldürücü makrofaj içi parazitik bir hastalık olan Leishmaniasisi tedavi etmek için kullanılan ilaçlar oldukça toksiktir. Bu tip ilaçların lipozomlara enkapsüle edilerek sadece hedef bölgede birikmelerinin sağlanmasıyla toksisitesi azaltılmaktadır. Bu tip formülasyonların kullanımı şu an hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla sınırlı olsa da son yıllarda antiparazitik lipozom formülasyonlarının kullanıldığı insan üzerinde yapılan çalışmalar da başlatılmıştır. Bu çalışmalarda en çok başarı elde edileni, Amfoterisin B taşıyan lipozom formülasyonlarının insanda antifungal tedavide kullanılması olmuştur (20). Dermatolojik hastalıkların tedavisinde lipozomların kullanımı ayrı bir önem taşımaktadır. Deri sağlığı için gerekli olan yağlar, vitaminler ve iyonlar, lipozomların içerisine enkapsüle edilerek deriye doğrudan uygulanabilmektedir. Dermatoloji alanında lipozom kullanımının sağladığı en büyük avantaj ise uzun süreli ve kontrollü etkin madde salımıdır. Lipozomların taşıdıkları bu maddeler deri hücreleri tarafından kabul edilir özelliktedir. Fakat bunu koruyucu maddeler için söylemek pek mümkün olmamaktadır. Bu maddeler nedeniyle

alerjik reaksiyonların gelişmesi gibi durumlarla karşılaşılmaktadır (21).

Lipozomlar büyüklüklerine, tabaka sayısı ve hazırlama metotlarına göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilirler. Lipozomların tip, boyut ve lipit bütünlüğü bakımından bu şekilde çeşitlilik göstermesi, farklı özelliklerde ilaç yüklenmesi ve taşınmasına olanak sağlamaktadır (22). Lipozomların hazırlanmasında da birçok farklı yöntem kullanılmaktadır. Bunların arasından en çok film hidrasyon diğer bir adıyla Bangham yöntemi kullanılır (23). Lipozom hazırlanmasında ilk olarak lipit film oluşturulur. Ardından hidrasyon işlemi gerçekleştirilir ve homojen bir boyut dağılımı elde etmek için sonikasyon gibi yöntemler kullanılarak istenen özellikte lipozomlar hazırlanır.

Lipozomların fiziksel ve kimyasal özellikleri, hem in vivo hem de in vitro davranışlarını etkilediği için oldukça önem kazanmaktadır. Bu sebeple karakterizasyonunun tam olarak yapılması gerekmektedir (24).

2. GLATİRAMOİTLER

Glatiramoitler, kısmi hidrolizin ardından polimerizasyon ile elde edilen çeşitli sekans ve büyüklüklerde L-glutamik asit, L-alanin, L-lisin ve L-tirozin olmak üzere dört amino asit içeren sentetik kopolimer karışımlarından oluşan yapılardır (25). Diğer biyolojik olmayan kompleks ilaçlarda olduğu gibi glatiramoitlerin karmaşıklığı ve heterojenliği nedeniyle karışım içindeki klinik olarak aktif epitoplara tanımlanması oldukça güçtür (26).

İlk incelenen glatiramoit, 1 mL enjeksiyonluk çözeltisi, kullanıma hazır dolu enjektör başına 40 mg glatiramer asetat (GA) içeren Copaxone®, ataklarla seyreden multiple sklerozun (MS) tedavisi için onaylanmış, immünomodülatör aktivitesi olan polipeptitlerin kompleks heterojen bir karışımıdır. Glatiramer asetatın MS hastalarında nasıl etki gösterdiği tam olarak açıklanamamış olsa da MS'in patogenezinin sorumlu olan immün prosesleri değiştirerek etki ettiği düşünülmektedir (27). Bu doğrultuda MS'li hastalarda ve hayvanlarda yapılan

çalışmalar; glatiramer asetatın, periferde glatiramer asetata özel supresör T hücrelerini etkileyip aktif duruma geçirdiğini öne sürmektedir. Bir başka glatiramoit, protiramer, yakın zamanda prelinik çalışmalarda ve ataklarla seyreden MS hastaları ile yapılan iki küçük Faz II klinik çalışmasında değerlendirilmiştir. Glatiramoitler arasında moleküler kitlelerin dağılımında veya antijenik polipeptit sekanslarının bileşimindeki küçük farklılıklar bile etkinlik, toksisite ve immünojenisite profillerini önemli ölçüde etkileyebilir (28).

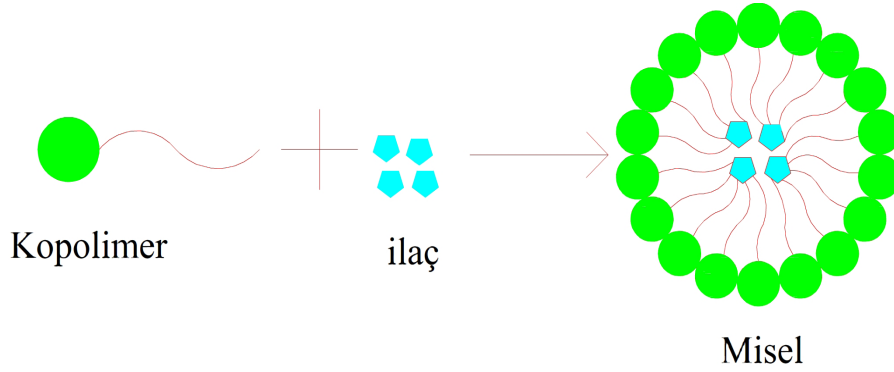
3. DEMİR KARBONHİDRAT KOMPLEKSLERİ

Bu grup ilaçlar, bilinmeyen bir yapıya sahip karbonhidrat kaplı polinükleer demir (III)-oksohidroksit çekirdeklerinden oluşan nano boyutta dispersiyon sistemlerdir. Zahmetli ve sıkı kontrollü üretim süreçlerinin sonucunda meydana gelmiş yapılardır (29). Demir karbonhidrat kompleksleri, polinükleer oksi hidroksi merkezini stabilize eden ve ürünün kinetik ve (doz) toleransını etkileyen sükroz, glukonat, dekstran, karboksimaltoz, izomaltosid veya poliglukosorbitol gibi farklı mono veya polimerik şekerlerden oluşur (30).

Vücutta demir taşınması / depolanması, transferrin ve ferritin gibi farklı spesifik proteinlerle sağlanır. Serbest demir mononükleer fagositik sistem / retikülo-endotel sistem (MPS / RES) rezervuarlarına taşınır, dağıtılır ve depolanır. Bu dağıtım şekli, spesifik üretim prosesine bağımlı nanopartiküler özellikleriyle bağlantılıdır (31). Avrupa İlaç Ajansı (EMA), demir bazlı nano-kolloidal ürünlerin ruhsatlandırılması aşamasında ek güvenlik verisine ihtiyaç olduğunu açıklamıştır (32).

4. POLİMERİK MİSELLER

Polimerik miseller, biyolojik olmayan kompleks ilaç grubunda yer alan diğer nano ilaçlardır. Yüzey aktif maddelerin baş gruplarının su içinde çözünmesi ve hidrokarbon kısımlarının su tarafından itilerek bir arada kümeleşmesi sonucu ortaya çıkan yapılara misel adı verilmektedir (Şekil 2) (33).



Şekil 2. Misel yapısı (33)

Polimerik miseller, hidrofobik ve amfifilik etkin maddelerin salımı için uygun amfifilik blok kopolimerlerden hazırlanan nano boyutlu sistemlerdir (34). Kopolimerlerin tiplerine bağlı olarak, hidrofilik-hidrofobik blok kombinasyonları gibi farklı tipte miseller oluşabilmektedir (35). Blok kopolimerlerin su içindeki çözünürlüğüne göre doğrudan çözme ve diyaliz yöntemi olmak üzere başlıca iki temel hazırlama yöntemi bulunmaktadır (36).

Polimerik misellerin tercih edilme sebepleri arasında;

- İlaçların suda çözünürlüğünü, dolayısıyla ilaçların biyoyararlanımını arttırmaları,
- Gerekli bölgede etkin maddenin birikmesini sağlamak için hidrofilik bir blok varlığında kanda uzun süre kalabilmeleri ve ilaç konsantrasyonunu arttırabilmeleri,
- İlacın istenmeyen yan etkilerini ya da toksisitesini azaltmaları veya yok etmeleri,
- Spesifik bir ligant bağlanması ile hedeflendirilebilmeleri gösterilebilmektedir.

Polimerik misellerin karakterizasyonunun yapılması için kritik misel konsantrasyonunun, stabilitelerinin ve misellerin vezikül boyutu dağılımlarının tayin edilmesi gereklidir.

Hedef bölgede misellerin birikmesi, etkin madde salımı için yeterli zamanın sağlanması ve aynı zamanda vücuttan kolayca elimine edilebilmeleri için

yavaş bir şekilde birimlerine ayrışmaları gerekir.

İdeal bir misel sisteminin taşıması gereken özellikler şu şekildedir:

- Bir bütün olarak miselin boyutu 100 nm'den küçük olmalıdır ve bu sayede hücre ve dokulara girişi mümkün olur.
- Etkin maddenin farmakokinetik parametreleri ve biyodağılımında tahmin edilemeyen değişiklikleri önlemek için dar bir çap dağılımına sahip olmalıdır.
- İn vivo verilişte dayanıklı olmalıdır, kritik misel konsantrasyonu düşük olmalıdır ve misel yapısı yavaşça bozulmalıdır.
- Miselin koronası çekirdeği yeterli derecede kaplarken etkin bir sterik engel olarak da rol oynamalıdır.
- Miselin çekirdeği yüksek bir yükleme kapasitesine sahip olmalı ve kontrollü bir etkin madde salımı sağlamalıdır.

Polimerik miseller tanı amaçlı görüntüleme, ilaç hedeflendirme ve oral ilaç taşınması amacıyla kullanılır. Küçük çap, yüksek çözünürlük, basit sterilizasyon, kontrollü etkin madde salımı gibi belirgin avantajları nedeniyle polimerik misellerin ideal ilaç taşıyıcı sistemler olduğu görülmektedir. Çalışmalar özellikle antikanser etkin maddelerin misel formülasyonları ile paranteral olarak verilmesi üzerinde yoğunlaşmıştır.

SONUÇ

Biyolojik olmayan kompleks ilaçlar daha çok araştırılması ve incelenmesi gereken bir ilaç grubudur. Biyolojik kaynaklı olmayan karmaşık ilaç yapılarının, potansiyel immünojenitesi ve tam karakterizasyonunun fizikokimyasal yöntemlerle yapılamaması çözüm bekleyen sorunlarının başında gelmektedir (37, 38). Seri üretime geçildiğinde elde edilen ürünlerin aynıysa yerine sadece benzer şekilde üretilebilmesi diğer sorunlardan birisidir.

Biyolojik olmayan kompleks ilaçlarla ilgili yasal düzenlemelerde EMA ve FDA arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bu ürünlerin ve benzerlerinin üretim sürecinde küçük değişiklikler bile etkinlik veya güvenlikte klinik olarak anlamlı farklılıklar ile sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle bu ürünlerin etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için, kalite, güvenilirlik ve etkinlik açısından global harmonizasyon ile gereklilikler ortaya konmalı, onay sürecinde ve sonrasında izlenmesi gereken kılavuzlar yayımlanmalıdır (39).

KAYNAKLAR

1. Flühmann B, Walson PD, Mühlebach S. Non-biological complex drugs (NBCDs). *GaBI Journal*, 2014; 3(1): 30-3.
2. Weinstein V. Looking at the recent FDA biosimilar guidelines immunogenicity concerns and extension to other classes of drugs. *Bioprocess Int*, 2012; 10(6): 10-14.
3. Demir-Dora D. Biyofarmasötik ürünlerin geliştirilmesinde biyobelirteçler. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics*, 2017; 5(2): 75-83.
4. Schellekens H, Stegemann S, Weinstein V, Vlioger J, Flühmann B, Mühlebach S, et al. How to regulate nonbiological complex drugs (NBCD) and their follow-on versions: points to consider. *The AAPS J*, 2014; 16(1): 15-21.
5. Crommelin D, Vlioger J, Weinstein V, Mühlebach S, Shah V, Schellekens H. Different pharmaceutical products need similar terminology. *The AAPS J*, 2013; 16 (1): 11-14.
6. Özdem S, Çiçin İ, Demir-Dora D, Korucu-Nazlı C. Sorularla Biyoteknolojik ve Biyobenzer İlaçlar. 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2017.
7. Nicholas JM. Complex drugs and biologics: scientific and regulatory challenges for follow-on products. *Drug Inf J*, 2012; 46(2): 197-206.
8. Flühmann B, Vlioger JSB, Vulto AG, Mühlebach S, Weinstein V, Shah VP. The authorization of non-biological complex drugs (NBCDs) follow-on versions: specific regulatory and interchangeability rules ahead. *GaBI Journal*, 2013; 2(4): 204-7.
9. Hussaarts L, Mühlebach S, Shah VP, McNeil S, Borchard G, Fluhmann B, et al. Equivalence of complex drug products: advances in and challenges for current regulatory frameworks. *Ann NY Acad Sci*, 2017; 1407 (1): 39-49.
10. Nguyen TX, Huang L, Gauthier M, Yang G, Wang Q. Recent advances in liposome surface modification for oral drug delivery. *Nanomedicine (Lond.)*, 2016; 11(9): 1169-1185.
11. Seema R, Chanchal C, Ravi S, Ankur R, Dinesh K, Satish S, et al. Liposomes: preparations and applications. *Int J Drug Dev & Res*, 2012; 4 (4): 108-115.
12. Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, Joo SW, Zarghami N, Hanifehpour Y, et al. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res Lett*, 2013; 8(1): 102.
13. Bangale GS, Rajesh KS, Shinde GV. Stealth liposomes: a novel approach of targeted drug delivery in cancer therapy. *IJPSR*, 2014; 5 (11): 750-759.
14. Fathi S, Oyelere KA. Liposomal drug delivery systems for targeted cancer therapy: is active targeting the best choice. *Future Med Chem*, 2016; 8 (17): 2091- 2112.
15. Xing H, Tang L, Yang X, Hwang K, Wang W, Yin Q, et al. Selective delivery of an anticancer drug with aptamer-functionalized liposomes to breast cancer cells in vitro and in vivo. *J Mater Chem B*, 2013; 1 (39): 5288-5297.
16. Okazaki S, Iwasaki T, Yuba E, Watarai S. Evaluation of pH-sensitive fusogenic polymer-modified liposomes co-loaded with antigen and α -galactosylceramide as an anti-tumor vaccine. *J Vet Med Sci*, 2018; 80(2): 197-204.

17. Thomas J, Ohtsuka M, Pichler M, Ling H. MicroRNAs: Clinical relevance in colorectal cancer. *Int J Mol Sci*, 2015; 16(12): 28063-28076.
18. Hofheinz RD, Gnad-Vogt SU, Beyer U, Hochhaus A. Liposomal encapsulated anti-cancer drugs. *Anticancer Drug*, 2005; 16(7): 691-707.
19. Immordino ML, Dosio F, Cattel L. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential. *Int J Nanomedicine*, 2006; 1(3): 297-315.
20. Perez AP, Altubea MJ, Schilrreff P, Apezteguia G, Celes FS, Zacchino S, et al. Topical amphotericin B in ultradeformable liposomes: Formulation, skin penetration study, antifungal and antileishmanial activity in vitro. *Colloids Surf. B*, 2016; (139): 190-198.
21. Eroğlu İ, Azizoğlu E, Özyazıcı M, Nenni M, Orhan H, Özbal S. Effective topical delivery systems for corticosteroids: dermatological and histological evaluations. *Drug Deliv*, 2016; 23(5): 1502-1513.
22. Shashi K, Satinder K, Bharat P. A complete review on: Liposomes. *IRJP*, 2012; 3(7): 10-16.
23. Hu CJ, Zhang L. Nanoparticle-based combination therapy toward. *Biochem Pharmacol*, 2012; 83(8): 1104-11.
24. Lia T, Cipolla D, Rades T, Boyd BJ. Drug nanocrystallisation within liposomes. *J Control Release*, 2018; 288: 96-110.
25. Varkony H, Weinstein V, Klinger E, Sterling J, Cooperman H, Komlosh T, et al. The glatirameroid class of immunomodulator drugs. *Expert Opin Pharmacother*, 2009; 10(4): 657-68.
26. Bakshi S, Chalifa-Caspi V, Plaschkes I, Perevozkin I, Gurevich M, Schwartz R. Gene expression analysis reveals functional pathways of glatiramer acetate activation. *Expert Opin Ther Targets*, 2013; 17(4): 351-62.
27. Conner J. Glatiramer acetate and therapeutic peptide vaccines for multiple sclerosis. *Journal of Autoimmunity and Cell Responses*, 2014; 1(3): 1-11. *J Autoimmun Cell Responses*.
28. Varkony H, Weinstein V, Klinger E, Sterling J, Cooperman H, Komlosh T, et al. The glatirameroid class of immunomodulator drugs. *Expert Opin Pharmacother*, 2009; 10(4): 657-68.
29. Crommelin DJ, Shah VP, Klebovich I, McNeil SE, Weinstein V, Flühmann B, et al. The similarity question for biologicals and non-biological complex drugs. *Eur J Pharm Sci*, 2015; 30(76): 10-7.
30. Ehmann F, Saka-Kato K, Duncan R, Hernan Perez de la Ossa D, Pita R, Vidal J-M, et al. Next generation nanomedicines and nanosimilars: EU regulators' initiatives relating to the development and evaluation of nanomedicines. *Nanomedicine (Lond)*, 2013; 8(5): 849-56.
31. <https://www.fbo.gov/index.php?s=opportunity&mode=form&id=592788989854da145c8e7b6d103c898d&tab=core&tabmode=list&=> Erişim tarihi: 13.09.18).
32. <http://www.gabionline.net/Non-Biological-Complex-Drugs/Guidelines/EMA-issues-reflection-paper-for-follow-on-versions-of-iron-based-nano-colloidal-products> Erişim tarihi: 13.09.18).
33. Deshmukh AS, Chauhan PN, Noolvi MN, Chaturvedi K, Ganguly K, Shukla SS, et al. Polymeric micelles: Basic research to clinical practice. *Int J Pharm*, 2017; 532(1): 249-268.
34. Zhang Y, Huang Y, Song L. Polymeric micelles: nanocarriers for cancer-targeted drug delivery. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2014; 15(4): 862-871.
35. Torchilin VP. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. *J Contr Rel*, 2001; 73(2-3): 137-72.
36. Qu X, Khutoryanskiy V, Stewart A, Rahman S, Papahadjopoulos-Sternberg B, Dufes C, et al. Carbohydrate-based micelle clusters which enhance hydrophobic drug bioavailability by up to 1 order of magnitude. *Biomacromolecules*, 2006; 7(12): 3452-3459.
37. Duncan R, Gaspar R. Nanomedicine(s) under the microscope. *Mol Pharmaceutics*, 2011; 8(6): 2101-41.
38. Borchard G, Flühmann B, Mühlebach S. Nanoparticle iron medicinal products - requirements for approval of intended copies of non-biological complex drugs (NBCD) and the importance of clinical comparative studies. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2012; 64(2): 324-8.
39. Mühlebach S, Vulto AG, de Vlieger Jon SB, Weinstein V, Flühmann B, et al. The authorization of non-biological complex drugs (NBCD) follow-on versions: specific regulatory and interchangeability rules ahead. *GaBI Journal*, 2013; 2(4): 204-7.