

## İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Lipozomlar

Yunus Bora SUBAŞI<sup>1</sup>, Beyza ÇALIK<sup>1</sup>, Pelinsu KARATAŞ<sup>1</sup>, Rumeysa ADIYIL<sup>1</sup>,  
Pelin SARAÇOĞLU<sup>2</sup>, Murat IHLAMUR<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Biruni Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Biruni Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Elektronik ve Otomasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye

Geliş: 23.07.2024, Kabul: 04.11.2024, Yayınlanma: 03.12.2024

### ÖZ

İlaç taşıyıcı sistemler ve lipozomlar, farmasötik alanda son yıllarda önemli bir araştırma ve geliştirme alanı haline gelmiştir. Bu sistemler, ilaçların hedeflenen bölgelere daha etkili bir şekilde taşınması ve bu sayede tedavinin etkinliğinin artırılması amacıyla tasarlanmıştır. Geleneksel ilaç formülasyonları, ilaç moleküllerinin vücutta hızla metabolize edilmesi veya dağılması gibi sorunlarla karşılaşabilmektedir. Bu nedenle, ilaç taşıyıcı sistemler ve özellikle lipozomlar, ilaçların biyolojik sistemlerde daha uzun süre stabil kalmasını sağlayarak terapötik etkinliklerini artırma potansiyeline sahiptir. Bu makalede, ilaç taşıyıcı sistemlerin temel prensipleri, lipozomların yapısı ve özellikleri ile ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanım alanlarına odaklanılacaktır. Bu çalışma, ilaç taşıyıcı sistemlerin modern tıpta sağladığı avantajları ve gelecekteki potansiyel uygulama alanlarını ele alarak, bu alandaki araştırmaların önemini vurgulamayı amaçlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Lipozom; İlaç taşıyıcı sistemler; Nanoteknoloji; Farmasötik

## Drug Delivery Systems and Liposomes

### ABSTRACT

Drug delivery systems and liposomes have become an important research and development area in the pharmaceutical field in recent years. These systems are designed to deliver drugs to targeted areas more effectively and thus increase the effectiveness of treatment. Traditional drug formulations may encounter problems such as rapid metabolism or distribution of drug molecules in the body. Therefore, drug carrier systems, and liposomes in particular, have the potential to increase the therapeutic efficacy of drugs by allowing them to remain stable in biological systems for longer periods of time. In this article, we will focus on the basic principles of drug delivery systems, the structure and properties of liposomes, and the areas of use of drug delivery systems. This study aims to emphasize the importance of research in this field by discussing the advantages of drug carrier systems in modern medicine and their potential future application areas.

**Keywords:** Liposome; Drug delivery systems; Nanotechnology; Pharmaceutical

## **1. GİRİŞ**

Hastalıklara karşı insanlar ilaç olarak bitki bazlı doğal ürünleri sıklıkla kullanmışlardır. Günümüzde mevcut olan başlıca farmasötik bileşiklerin ve türevlerinin yaklaşık %25'i doğal kaynaklardan elde edilmektedir (Swamy ve Sinniah, 2016; Zengin vd., 2022). Doğal bileşikler kanser, diyabet, kardiyovasküler, inflamatuvar ve mikrobiyal hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisi için araştırılmaktadır. Bunun başlıca nedeni, doğal ilaçların daha düşük toksisite, yan etkiler, düşük fiyat ve iyi terapötik potansiyel gibi avantajlara sahip olmasıdır (Thilakarathna ve Rupasinghe, 2013). Farklı moleküler geçmişlere sahip doğal bileşikler, yeni ilaçların keşfi için bir temel oluşturmaktadır. Bunlar onları yeni ilaçların keşfinde olumlu öncüler haline getirmektedir. İlaç dağıtımında büyük boyutlu malzemelerin kullanımı, in vivo instabilite, zayıf biyoyararlanım, zayıf çözünürlük, vücutta zayıf emilim ve ilaçların olası yan etkileri dahil olmak üzere büyük zorluklar ortaya koymaktadır. İlaçların içerisindeki etken maddenin dokuya ulaşım etkinliği göstermesi gerekmektedir. İlacın içeriğinde bulunan etken maddenin işlevini göstermesi büyük önem arz etmektedir (Armağan vd., 2024). İlacın etki edecek yere varması ve belirli bir süre kalması o bölgede kalması gerekmektedir. Fakat ilaçlar hedef bölgeye ulaşamayabilmekte ya da istenmeyen bölgelerde birikerek dokuya hasar verebilmektedir. Bu da ilaç tedavilerinde istenilmeyen bir durumdur (Ihlamur vd., 2024; Marangoz & Yavuz, 2020). Bu nedenle, ilaçları vücudun belirli bölgelerine hedeflemek için yeni ilaç dağıtım sistemlerinin kullanılması, bu kritik sorunları çözebilecek bir seçenek olabilmektedir. Nanoteknoloji, gelişmiş ilaç formülasyonlarında, hedefleme alanında ve bunların kontrollü ilaç salınımı ve dağıtımında önemli bir rol oynamaktadır. Bu istenmeyen durumların oluşmaması için ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir.

## **2. İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER**

İlaç taşıyıcı sistemler, ilaçları ya da tanısal görüntüleme maddelerini hedeflenmiş doku ya da hücreye sağlam, güvenli ve etkin bir şekilde taşınımını sağlamaktadır (Ihlamur vd., 2024). Nanopartiküller iki bölümden meydana gelmektedir. Bunlar, taşıyıcı bölüm ve taşıyıcı bölüme bağlı olan ilaçtan meydana gelmektedir. Taşıyıcı bölüm doğal makromolekül ya da sentetik yapıya olabilmektedir. Bu sistem sadece tanı için kullanılacak ise fizyolojik ortamda parçalanması beklenmemektedir. Ancak tedavi için kullanılacak ise fagositoz ile girdiği hücreye ya da dokuya enzimsel aktivite ile parçalama yapmaktadır. Kontrollü salım meydana gelmektedir (Kelleci vd., 2023). Nanopartiküller, nanoküreler, nanokapsüller, lipozomlar, niyozomlar, polimerik sistemler, dendrimerler, kolloid altın, nano boyutlu yarı iletken kristal yapılar (kuantum noktacıkları- QDs), miseller, sfingozomlar, mikrobaloncuklar, mikroküreler ve süper magnetik partiküller, ilaç taşıyıcı sistemlerin bazılarıdır (Kelleci vd., 2024). Bu çeşitli taşıyıcı sistemler arasında hem

tanısal görüntüleme hem de tedavi için en dikkat çeken ve en uygun özelliklere sahip olanlar lipozomlardır (Tüylek vd., 2017).

### **2.1. Nanopartiküllerin İlaç Taşıma Sistemlerinde Kullanımı**

Nanoteknoloji, organik ve inorganik maddeler üzerinde atomik seviyede yeni tasarımlar ve üretimler yapılmasına olanak tanıyarak, tüm alanlarda temel bilimsel kuramları ve üretim teknolojilerini kökten değiştirmiştir. "Nano" kelimesi teknik bir ölçü birimi olarak kullanılmakta olup, herhangi bir birimin milyarda biri anlamına gelmektedir. Bir nanometre (nm), bir milimetrenin milyonda birine eşit bir uzunluk birimidir. Nanoteknolojinin yapı taşı nanopartiküller oluşturmaktadır (Kelleci vd., 2024). Nanopartiküller, kimyasal kompozisyonlarına göre karbon nanomalzemeleri, metal oksitler, metal nanomalzemeleri, yarı iletkenler ve polimerik nanomalzemeler olarak sınıflandırılmaktadır. Bu partiküller, eşsiz fizikokimyasal özellikleri, yüksek penetrasyon yeteneği, geniş yüzey alanı ve kimyasal aktivite gibi nitelikleri ile dikkat çekmektedir. Bu özellikler, endüstriyel ve tıbbi teknolojilerin büyük ilgisini çekmiştir. Şu ana kadar nanomateryallerle üretilmiş 1000'den fazla ürün piyasaya sürülmüştür. Grand View Research'e göre, küresel nanotıp pazarının 2024 yılında 344 milyar dolara ulaşması beklenmektedir (Ashfaq vd., 2023). Bunun nedeni, nanoteknoloji temelli yeni ilaçlar ve tedavilerin geliştirilmesiyle geleneksel yöntemlere göre daha uygun maliyetli ve daha az yan etkiye sahip tedavi ve ilaçların oluşturulmasıdır. Bu durum, büyük ölçekli mühendislik nanomateryallerinin kullanımı ve üretimiyle çevre ve insan sağlığı üzerinde potansiyel olarak etkilemekte ve çevreye salımı konusunda endişeleri arttırmaktadır (Özkan vd., 2016).

Nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistemler, düşük toksisite, güvenli ve etkili kontrollü salım sağlama yetenekleri, aktif veya pasif hedefleme imkânları ve ilaç direncine karşı tedavi etkinliğini artırabilmeleri nedeniyle kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, birçok avantajına rağmen, nanopartikül tabanlı anti-kanser tedavilerin sistemik uygulamaları sınırlı tedavi etkinliğine sahip olabilmektedir. Bu sınırlamalar, ilaç taşıyıcı sistemlerde karşılaşılan ilk çıkış etkisi ve spesifik olmayan etkileşimlerin yanı sıra, tümör heterojenitesi ve doku bariyerlerinden kaynaklanabilmektedir. Özellikle lokal kanser tedavileri düşünüldüğünde, kemoterapötik ajanların küçük boyutları nedeniyle hedef bölgeden hızlı bir şekilde elimine edilmeleri ve uzatılmış lokal etki sağlama kapasitesinin sınırlı olması dezavantaj oluşturmaktadır. Bu noktada, hidrojel bazlı ilaç taşıyıcı sistemler, etkili bir lokal tedavi sağlama potansiyeli ile ön plana çıkmaktadır. Üç boyutlu ağ yapıları, yüksek su tutma kapasiteleri, gözenekli ve geçirgen yapıları ile biyoyumlu ve biyoparçalanabilir özellikleri sayesinde farmasötik uygulamalarda umut vaat etmektedirler (Konca vd., 2023). İlaç dağıtımında nanobiyoteknolojilerin araştırılması için birincil hedefler şunlardır; daha spesifik ilaç hedefleme ve dağıtımı, terapötik etkileri korurken toksisitenin azaltılması, daha fazla güvenlik ve biyoyumluluk sağlanması, yeni güvenli ilaçların daha hızlı geliştirilmesidir.

İlaç dağıtım sistemleri olarak uygun taşıyıcıların aranmasında dikkate alınması gereken ana konular, yeni malzemelerin tasarımı için temel ön koşullardır. Bunlar; ilacın dahil edilmesi ve salınması, formülasyon stabilitesi ve raf ömrü, biyouyumluluk, biyodağıtım ve hedefleme, işlevselliktir. Ayrıca taşıyıcı olarak kullanıldıklarında, ilaç dağıtımından sonra kalan materyalin olası olumsuz etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bağlamda, terapötik olarak ihtiyaç duyulan sınırlı bir ömre sahip biyolojik olarak parçalanabilen nanopartiküller optimal olacaktır.

Nanoteknolojinin nanotıpta kullanılması, güvenlik ve toksikolojik konulara tam dikkat edilmesini gerektirmektedir. Spesifik ilaç dağıtım formülasyonları, klinik etkinlik için gereken doz ile olumsuz yan etkilere neden olan doz arasındaki marj olan terapötik oranı artırabilmektedir. Ancak, bu formülasyonlar için de toksikolojik bir değerlendirme gerekmektedir. Bu durum, özellikle ilaç dağıtımı için kullanılan nanopartiküller için geçerlidir. Bu nanopartiküller kasıtlı olarak insan vücuduna ve çevreye dahil edilmekte olup, sağlık hizmetlerinde önemli gelişmeler sağlaması beklenmektedir (Bayda vd., 2019). Toksikologlar, yeni bilim, yöntem ve protokollere ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Bu ihtiyacın altı, birkaç uzman raporuyla çizilmiştir ve özellikle şu kavramlarla vurgulanmıştır:

**Nanomalzemeler:** Dökme malzemelere kıyasla benzersiz yüzey özelliklerine sahiptir. Bu benzersiz özelliklerin toksikolojik açıdan araştırılması gerekmektedir.

**Reaktif Özellikler:** Nanopartiküller benzersiz reaktif özellikleri için kullanıldığında, bu özelliklerin toksisite üzerinde de etkisi olması beklenmektedir.

**Test ve Prosedürler:** İlaç ve cihaz değerlendirmesindeki testler ve prosedürler nanopartiküllerin kullanımıyla ilişkili riskleri tespit etmekte yeterli olsa da tüm potansiyel riskleri tespit edemeyebilir. Ek testler gerekebilmektedir.

**Vücut Dağılımı:** Nanopartiküller, mikron boyutlu parçacıklardan farklı fiziko-kimyasal özelliklere sahiptir, bu da vücut dağılımını, kan beyin bariyerini geçişini ve kan pıhtılaşma yollarını etkileyebilmektedir. Bu nedenle, farmakokinetik ve dağılım çalışmalarında nanopartiküllere özel vurgu yapılmalıdır.

**Klinik Öncesi Değerlendirme:** Sağlıklı hayvanlar ve gönüllülerde yapılan klinik öncesi taramalar, nanopartiküllerin risklerini tespit etmekte yetersiz kalmaktadır.

Nanopartiküllerin ilaç taşıyıcısı olarak kullanılması, dahil edilen ilacın toksisitesini azaltabilmektedir. Ancak, tüm formülasyonun toksisitesi araştırılırken, nanopartiküllerin toksik etkileri genellikle ayrı olarak incelenmez. Bu nedenle, boş (ilaç yüklü olmayan) nanopartiküllerin toksisitesine özel dikkat gösterilmelidir. Bu durum, özellikle yavaş veya parçalanamayan nanopartiküllerin kullanıldığı ilaç dağıtım sistemlerinde önemlidir. Çünkü bu tür partiküller vücutta birikerek kronik enflamatuar reaksiyonlara neden

olabilmektedir. Sonuç olarak, güvenlik değerlendirmesi ve risk-fayda analizi vaka bazında yapılmalıdır (De Jong & Borm, 2008).

### **3. LİPOZOM**

Lipozomlar, fosfolipid temelli nanoveziküller olup, iç kısmında ve tabakalar arasında sulu faz barındıran yapılardır. Eş merkezli lipid tabakaların küresel yapı oluşturmasıyla meydana gelmektedir ve hücre zarı ile aynı malzemeden yapılmış küçük keseciklerdir. Bu kesecikler ilaçlarla doldurularak hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Hem hidrofilik hem de lipofilik ilaçların taşınmasında etkin olan lipozomlar, biyolojik olarak parçalanabilmekte, biyouyumlu ve immunolojik etki göstermektedir, bu nedenle çok yönlü ilaç taşıma sistemleri olarak kullanılmaktadır (Tüylek vd., 2017).

Lipozomal formülasyonlar, klinik olarak biyolojik olarak aktif moleküller için taşıyıcı olarak kullanılmaktadır. Özellikle gen terapisi ve ilaç dağıtım alanlarında kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Lipozomlar, biyomolekülleri veya hidrofilik ilaçları kapsülleyebilmekte ve hücrelerin lipid çift katmanları aracılığıyla içselleştirmelerini ve çözünürlüklerini artırabilmektedir. Bu formülasyonlar, düşük immünojenisite, sınırlı toksisite ve hedef bölgelere daha büyük kargo taşıma yetenekleri nedeniyle viral vektörlerden daha güvenli bulunmuştur (Akbarzadeh vd., 2013; Liu vd., 2022).

Lipozomlu ilaç formülasyonları intra-venöz, intra-müsküler ve oral dağıtım için onaylanmıştır. Bu formülasyonlar, dolaşımdaki zamanlarını iyileştirmek ve ilacın bütünlüğünü korumak için pegile varyantlar olarak geliştirilmiştir. Lipozom aracılı ilaç dağıtım sistemleri, anti-kanser, anti-fungal ve anti-inflamatuar ilaçlar gibi çeşitli tıbbi alanlarda başarıyla kullanılmıştır. Doxil™, AmBisome® ve DepoDur gibi birçok klinik ürün, lipozomlar kullanılarak formüle edilmiştir. Lipozomların kullanımı, çeşitli ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini iyileştirerek terapötik etkinliklerini arttırmıştır. Bir dizi lipozom-bazlı ilaç formülasyonu insan kullanımı için onaylanmış olup birçok ek ürün ise farklı klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir (Lamichhane vd., 2018).

#### ***3.1. Lipozomların Kanserde Kullanımı***

Modern kanser tedavisi, çoğu kemoterapötik olan birkaç anti-neoplastik ajan içermektedir (Hamurci vd., 2022). Bu ilaçlar laboratuvar ortamında kanser hücrelerini etkili bir şekilde yok edebilirken, vücut içinde uygulandığında bazı önemli engellerle karşılaşmaktadır. Bu engeller arasında kanser hücrelerine özgü olmama, tümör bölgelerinde düşük biyoyararlanım, geniş dağılım hacimleri ve normal dokulara toksisite bulunmaktadır (Fulton & Najahi-Missaoui, 2023; Ihlamur vd., 2024). Nanoparçacık bazlı kanser terapötikleri, bu sorunları aşmada umut vaat etmektedir. Lipozomlar gibi nanoteknoloji tabanlı ilaç

sistemleri, küçük boyutları (10-100 nm) ve yüksek kapsülleme kapasiteleri sayesinde hücre içine alım için idealdir ve tümörleri spesifik olarak hedefleyebilmektedirler. Tümör dokularındaki bozulmuş vaskülerite ve lenfatik drenaj, nanoparçacıkların tümör içinde birikmesine olanak tanımaktadır (Amin vd., 2022).

### ***3.2. Lipozomların Aşıda Kullanılması***

Lipozomlar, aşılarda etkinliğini artırmak amacıyla da kullanılmaktadır. Lipozomal aşılarda hazırlanmasında, su bazlı maddeler lipozomun içindeki sulu bölgeye, lipit bazlı maddeler ise lipit tabakaya eklenmektedir. Lipozomlar, birçok hücre tarafından absorbe edilip içerdikleri maddeleri salarak hücrelere aktarılmaktadırlar. Bu yöntemle hazırlanan lipozomal aşılarda, makrofajlar ve diğer fagositik hücreleri hedef almaktadır (Tretiakova & Vodovozova, 2022).

Lipozomlar, antijen eklenerek hücrelere verildiğinde, içerdikleri antijeni serbest bırakmakta ve bu da bağışıklık yanıtını tetiklemektedir. Bu nedenle, lipozomlar gibi nanoparçacık dağıtım sistemleri aşılarda immünojenikliğini artırmak için araştırılmış ve potansiyel adjuvanlar geliştirilmiştir. Nanoparçacıklar, patojenle ilişkili moleküler kalıpları taklit ederek doğuştan gelen bağışıklık tepkisini harekete geçirebilmekte ve antijen sunan hücreler tarafından alınarak T hücresi aktivasyonunu artırabilmektedir. Katyonik lipozomlar, DNA bağlanma ve bağışıklık tepkisi oluşturma yetenekleri nedeniyle güçlü aşı tasarımı platformlarıdır. Ayrıca, bazı nanoparçacıklar, yüzeylerinde virüs benzeri yapılar oluşturarak gerekli bağışıklık uyarımını sağlayabilmektedir. Lipozomlar, antijen süresini uzatarak hedeflenebilir depo olarak da işlev görmektedir (Schwendener vd., 2010).

### ***3.3. Lipozomların İlaçlar ile Kullanılması***

Araştırmacılar, hücre zarı ile ilaçların ve diğer maddelerin etkileşim mekanizmalarını incelemek için lipozomları model zar olarak kullanmışlardır. Örneğin, Vitamin K1'in fosfolipid tabakasına etkilerini incelemek amacıyla DMPC (di-miristoil-fosfatidilkolin) ve DEPE (di-elaidoylphosphatidyl-ethanolamine) ile Vitamin K1'den oluşan model zar yapıları kullanılmıştır. Çalışmalarda, Vitamin K1'in 25°C'de DMPC'nin interlaminalar boşluklarını artırdığı ve DMPC sistemlerinde dairesel yapıyı bozarak altıgen yapı oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Lipozomlar, tedavi edici uygulamaların yanı sıra hayvanlarda beslenme takviyesi olarak da kullanılmaktadır. Postpubertal inekler üzerinde yapılan bir çalışmada, ağız yoluyla uygulanan lipozom kapsüllü  $\alpha$ -tokoferolün, diğer formülasyonlara göre daha yüksek plazma konsantrasyonu sağladığı bulunmuştur. Bu sonuçlar, gelecekte hayvan hastalıklarının önlenmesinde ve bağışıklık sistemini güçlendirmek amacıyla eser mineral ve vitaminlerin lipozom kapsüllü şekilde verilmesinin faydalı olabileceğini düşündürmektedir (Lewicki vd., 2017).

#### **4. İLAÇ TAŞIMA SİSTEMLERİ VE LİPOZOM**

İlaç taşıyıcı sistemler, ilaçların hedeflenen bölgelere ulaşmasını sağlayarak etkinliklerini artırabilmekte ve yan etkileri azaltabilmektedir. Bu sistemlerin avantajları arasında hedeflenen teslimat, ilaç stabilizasyonu, yan etkilerin azaltılması ve ilaç konsantrasyonunun kontrolü yer almaktadır. Dezavantajlar ise güvenlik, maliyet ve etik meselelerdir. Gelecekte, ilaç taşıyıcı sistemlerin teknolojik ilerlemelerle daha etkin ve güvenli hale getirilmesi beklenmektedir. Nanoteknoloji ve biyomalzeme alanlarındaki ilerlemeler, ilaç taşıyıcı sistemlerin daha spesifik hale gelmesini sağlayacaktır. Güvenlik, maliyet etkinlik ve etik konularına daha fazla odaklanılması gerekmektedir. İlaç taşıyıcı sistemlerin kombinasyon tedavilerinde kullanımı da gelecekte önemli bir rol oynayabilmektedir. Sonuç olarak, ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanımı, ilaç geliştirme ve tedavi yöntemlerinde önemli bir ilerleme sağlamaktadır. Ancak, bu alanla ilgili tartışmaların ve araştırmaların devam etmesi gerekmektedir. Lipozomlar, ilaç taşıyıcı sistemlerin önemli bir parçası olarak son yıllarda büyük ilgi gören ve araştırılan bir konudur. Bu sistemler, ilaçların hedeflenen hücrelere veya dokulara taşınmasını kolaylaştırarak tedavi sürecinin etkinliğini artırmayı amaçlamaktadır (Allen & Cullis, 2013) .

Lipozomlar, yapısında bir veya daha fazla lipid katmanı bulunan küresel yapılardır. Bu lipid katmanları, hidrofobik ve hidrofilik yapıları sayesinde su bazlı ilaçları taşımak için ideal bir ortam sağlamaktadır. İlaç molekülleri, lipozomların hidrofobik iç tabakasına yerleştirilebilmekte veya hidrofilik dış tabakasına yüzeyine adsorbe edilebilmektedir. Bu şekilde, lipozomlar ilaçları koruyarak, taşıyarak ve hedeflenen hücrelere ulaştırarak ilaçların etkinliğini artırmaktadır. Lipozomların avantajlarından biri, ilaçların hedeflenen bölgelere daha etkili bir şekilde ulaşmasını sağlamasıdır. Çünkü lipozomlar, hedeflenen hücrelerin yüzeyindeki reseptörlere bağlanabilir ve bu sayede ilaçları spesifik olarak hedeflemeyi mümkün kılmaktadır. Bu, ilaçların yan etkilerini azaltırken etkinliklerini artırmaktadır. Ayrıca, lipozomların biyolojik uyumluluğu yüksektir ve vücutta uzun süre kalabilirler. Bu da ilaçların yavaş salınımını sağlayarak tedavi sürecini iyileştirmektedir. Ancak, lipozomların bazı dezavantajları da vardır. Öncelikle, lipozomların üretimi karmaşık ve maliyetlidir. Bu, ticari olarak kullanılabilirliklerini sınırlayabilmektedir. Ayrıca, lipozomların stabilitesi konusunda da bazı endişeler bulunmaktadır. Lipozomlar, fiziksel veya kimyasal etkilere karşı hassas olabilmekte ve bu da ilaçların taşınması ve depolanması sürecinde sorunlara yol açabilmektedir. Bununla birlikte, lipozomlar doğal olarak vücut tarafından metabolize edilebilmekte ve bu nedenle uzun süreli etkileri hala tam olarak anlaşılammıştır (Nsairat vd., 2022).

Lipozomlar ve lipid/nükleik asit kompleksli lipid nanopartiküller, ilaç endüstrisinde önemli başarılar göstermiştir. Elde edilen başarılar arasında, stabil ilaç yükleme kapasiteleri, genişletilmiş farmakokinetik profilleri, hedef dışı yan etkilerin azalması ve kan-beyin bariyeri veya plazma membran bariyerlerini aşarak hastalık hedeflerine etkin dağıtım yapabilme yetenekleri bulunmaktadır. Gösterdiği bu özellikler, geleneksel

dozaj formlarında düşük terapötik indekslere sahip ve günümüzde "tedavi edilemez" olarak görülen hedefler için umut verici çözümler sunmaktadır. Son zamanlarda siRNA, antisens oligonükleotid veya CRISPR (Düzenli aralıklarla bölünmüş palindromik tekrar kümeleri) kompleksi yüklü lipid nanopartiküller ve lipozomal aşılardaki gelişmeler, bu nanopartiküllerin yeni farmasötik yöntemler için çok yönlü formülasyon platformları sağlama potansiyeli sağlamaktadır. Lipid nanopartiküllerin analitik karakterizasyonu, ilaç tasarımı, formülasyon geliştirme, in vivo performansın anlaşılması ve kalite kontrolü açısından önemlidir. Çeşitli lipid yardımcı maddeler, benzersiz çekirdek çift katmanlı yapı ve nano ölçekli boyut gibi özellikler, lipid türleri, ilaç kapsülleme verimliliği, nanopartikül özellikleri, ürün stabilitesi ve ilaç salımı gibi karmaşık kritik kalite özelliklerini vurgulamaktadır. Bu zorlukları aşmak ve lipid nanopartiküllerin ilaç geliştirmede gelecekteki uygulamalarını kolaylaştırmak amacıyla, lipid nanopartikül bazlı farmasötik yöntemlerin fizikokimyasal karakterizasyonlarına yönelik mevcut analitik yaklaşımlar araştırılmaktadır (Hamad vd., 2024).

FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanan ilk lipozomal ürün, Doxil®'dir. 1995 yılında yumurtalık kanseri ve AIDS (Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu) ile ilişkili Kaposi Sarkomu tedavisinde kullanılan Doxil®, doksorubisinin lipozomal formülasyona sahiptir. Bu ilaç günümüzde, 12'den fazla lipozomal formülasyon, bakteriyel enfeksiyonlar, kanser, mantar hastalıkları, göz, cilt ve solunum bozuklukları tedavisinde klinik kullanım için onay almıştır. Lipozomal formülasyonlar, klinikte kullanım için onay almış, en başarılı nanomateryal bazlı terapötikler arasında yer almaktadır. 2015 yılının başından bu yana dünya çapında yaklaşık 330 klinik çalışma başlamıştır. Bu süreç boyunca, 100 klinik çalışma tamamlanmıştır (Almeida vd., 2020).

2015'ten bu yana, FDA tarafından klinik kullanım için üç yeni lipozomal formülasyon onaylanmıştır. Bunlar; Onivyde® (2015), Vyxeos® (2017) ve Onpattro® (2018) dir. Onivyde®, ileri evre pankreas kanseri tedavisinde gemsitabin ile birlikte kullanılan irinotekanın PEGlenmiş bir nanolipozomal formudur. Onivyde®, irinotekani sükröz oktasülfat kullanılarak kapsüller ve şu anda küçük hücreli akciğer kanserinde topotekan ile birlikte kullanım için Faz III klinik denemelerinde araştırılmaktadır. Onivyde®, geleneksel irinotekana kıyasla daha yüksek ilaç kapsülleme ve yükleme verimliliği, uzatılmış dolaşım süresi, sürekli salım ve azaltılmış konakçı toksisitesi gibi birçok farmakokinetik avantaj sağlamaktadır (Almeida vd., 2020).

Vyxeos® (CPX-351), daunorubisin ve sitarabin içeren bir lipozomal formülasyondur. Bu lipozomal formülasyon, akut miyeloid lösemi tedavisi için onaylanmıştır. Sitarabin, bakır içermeyen tamponlarda karıştırılarak ve yüksek sıcaklıklarda inkübe edilerek kapsülendirken, daunorubisin EDTA tamponunda çözündürülüp sitarabin yüklü lipozomlarla inkübe edilerek kapsülendirilmektedir. Klinik deneylerde, Vyxeos® alan hastaların, geleneksel tedavi alanlara göre daha uzun bir ortalama yaşam süresine sahip oldukları

görülmüştür. Ancak, bazı hastalarda febril nötropeni, bakteriyemi ve pnömoni gibi ciddi yan etkiler gözlenmiştir ve hastaların %18'inde tedavi kesilmiştir (Almeida vd., 2020).

Onpattro®, antitransstiretin siRNA'yı terapötik ajan olarak kullanarak yenilikçi bir tedavi yöntemi olan, en son onay almış lipozomal terapidir. Bu yöntem, transtiretin aracılı amiloidoz tedavisi için onaylanmıştır. Onpattro®, iyonlaşabilir katyonik lipitler, fosfolipid, kolesterol ve PEG2000-C-DMG içeren lipozomal bir yapıya sahiptir ve asidik pH altında hızlı karıştırma yoluyla birleştirilmektedir. Lipozom, düşük pH nedeniyle katyonik hale gelen DLin-MC3-DMA'nın endozoma yönlendirilmesiyle vücutta hedefe ulaşmaktadır ve endozomal yırtılma sonucu kapsüllenmiş siRNA'nın sitozole salınmasını sağlamaktadır. Bu siRNA, transtiretin proteininin sentezini inhibe ederek serum ve doku birikintilerini azaltmaktadır. Faz III klinik denemelerinde, Onpattro® plasebo grubuna kıyasla transtiretin üretiminde %81 azalma ve kas gücü, duyuşal işlevler, refleksler ve kalp hızı gibi parametrelerde iyileşme göstermiştir. Ancak, hastaların %20'sinde periferik ödem ve infüzyonla ilişkili reaksiyonlar gibi hafif yan etkiler gözlenmiş, ciddi yan etkiler plasebo grubuyla benzer düzeyde olmuştur (Almeida vd., 2020).

Bunlara ek olarak nanopartiküllerin ilaç taşıyıcısı olarak kullanılması, dahil edilen ilacın toksisitesini azaltma potansiyeline sahiptir. Lakin, toksisite araştırması yapılırken genellikle nanopartiküllerin ayrı bir şekilde toksik etkileri incelenmez. Bu nedenle, özellikle boş nanopartiküllerin toksisitesine özel bir dikkat gösterilmelidir. Bu durum, uzun süreli veya parçalanamayan nanopartiküllerin kullanıldığı ilaç dağıtım sistemlerinde daha da önem kazanmaktadır. Çünkü bu tür partiküller vücutta birikerek kronik enflamatuvar reaksiyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle, nanopartikül tabanlı ilaç taşıyıcı sistemlerin toksik etkilerinin detaylı bir şekilde araştırılması ve bu etkilerin minimize edilmesi önemlidir. Sonuç olarak, lipozomlar ilaç taşıyıcı sistemlerin önemli bir bileşenidir ve ilaçların hedeflenen bölgelere taşınmasında etkin bir rol oynamaktadır. Bu sistemlerin avantajları, ilaçların etkinliğini artırırken yan etkilerini azaltmaya yardımcı olmaktadır. Ancak, üretim ve stabilite gibi bazı zorluklar hala mevcuttur. Lipozomlar ve diğer ilaç taşıyıcı sistemler üzerine yapılan araştırmaların devam etmesi ve bu sistemlerin ticari kullanılabilirliklerinin artırılması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

## **5. SONUÇ**

İlaç taşıyıcı sistemler, modern tıbbın etkinlik ve güvenliği artırma açısından önemli bileşenlerindedir. Bu sistemler, ilaçların hedeflenen bölgelere ulaşmasını sağlayarak tedavi süreçlerini optimize etmektedir. Yan etkilerin azaltılması ve ilaç stabilizasyonunun sağlanması, bu sistemlerin sunduğu büyük avantajlardandır. Bu alandaki hızlı ilerlemeye rağmen, nanopartikül bazlı ilaç taşıma sistemlerinin çoğu, hedeflerine karşı özgüllük eksikliği ile uygunsuz yükleme kapasitesi göstermektedir (Peer vd., 2007). Sonuç olarak, ilaç

taşıma sistemlerindeki umut verici gelişmeler, spesifik olarak benzersiz veya aşırı ifade edilen biyobelirteçleri hedefleyen tanıma ligandları tarafından işlevselleştirilen yüksek ve düzenlenmiş kapasiteli nanotaşıyıcıların tasarlanmasını içermelidir (Alshaer vd., 2018). Özellikle lipozomlar, ilaç taşıyıcı sistemlerin en dikkat çekici örneklerinden biri olarak öne çıkmakta ve son yıllarda yapılan araştırmalar, lipozomların tedavi etkinliğini artırmada önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Lipozomların biyolojik uyumluluğu ve spesifik hücrelere ilaç taşıma kapasitesi, bu sistemlerin klinik uygulamalarda yaygın kullanımını sağlamaktadır. Ancak, lipozomların üretim maliyetleri ve stabilite sorunları gibi dezavantajlar, bu teknolojinin geniş çaplı ticari kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle, üretim süreçlerinin iyileştirilmesi ve lipozom stabilitesinin artırılması için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Ayrıca, nanopartikül tabanlı ilaç taşıyıcı sistemlerin toksik etkilerinin ayrıntılı bir şekilde incelenmesi ve bu etkilerin minimize edilmesi de önemli bir araştırma alanıdır. Özellikle boş nanopartiküllerin uzun vadeli toksik etkileri konusunda yapılan çalışmalar, bu sistemlerin güvenliğinin sağlanmasında kritik bir rol oynamaktadır. Gelecekte, nanoteknoloji ve biyomalzeme alanlarındaki ilerlemelerle birlikte, ilaç taşıyıcı sistemlerin daha spesifik, etkin ve güvenli hale getirilmesi beklenmektedir. İlaç taşıyıcı sistemlerin kombinasyon tedavilerinde kullanımı, tedavi protokollerinin kişiselleştirilmesi ve hastalıkların daha etkili yönetilmesi açısından büyük potansiyel taşımaktadır. Sonuç olarak, ilaç taşıyıcı sistemler, ilaç geliştirme ve tedavi yöntemlerinde önemli bir ilerleme sunmaktadır. Bu alandaki araştırmalar ve tartışmalar devam ettikçe, ilaç taşıyıcı sistemlerin klinik uygulamalarda daha geniş bir kullanıma sahip olması sağlanacaktır.

## **ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI**

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## **YAZARLARIN KATKILARI**

Y.B.S.: Araştırma, kaynaklar, yazı yazma - orijinal taslak hazırlama.

B.Ç.: Araştırma, kaynaklar, yazı yazma - orijinal taslak hazırlama.

P.K.: Araştırma, kaynaklar, yazı yazma - orijinal taslak hazırlama.

R.A.: Araştırma, kaynaklar, yazı yazma - orijinal taslak hazırlama.

M.I.: Gözden geçirme ve düzenleme

## **KAYNAKLAR**

- Akbarzadeh, A., Rezaei-Sadabady, R., Davaran, S., Joo, S. W., Zarghami, N., Hanifehpour, Y., Nejati-Koshki, K. (2013). Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res Lett*, 8(1), 102. doi:10.1186/1556-276x-8-102
- Allen, T. M., & Cullis, P. R. (2013). Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. *Adv Drug Deliv Rev*, 65(1), 36-48. doi:10.1016/j.addr.2012.09.037

- Almeida, B., Nag, O. K., Rogers, K. E., & Delehanty, J. B. (2020). Recent Progress in *Bioconjugation* Strategies for Liposome-Mediated Drug Delivery. *Molecules*, 25(23). doi:10.3390/molecules25235672
- Alshaer, W., Hillaireau, H., & Fattal, E. (2018). Aptamer-guided nanomedicines for anticancer drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 134, 122-137. doi:10.1016/j.addr.2018.09.011
- Amin, M., Seynhaeve, A. L. B., Sharifi, M., Falahati, M., & Ten Hagen, T. L. M. (2022). Liposomal Drug Delivery Systems for Cancer Therapy: The Rotterdam Experience. *Pharmaceutics*, 14(10). doi:10.3390/pharmaceutics14102165
- Armağan, B., Demirbaş E., Ihlamur, M. (2024) İlaç Tedavisi ve Beslenmede Pediatriye Özgü Yaklaşımlar, *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (22), 395-411.
- Ashfaq, R., Rasul, A., Asghar, S., Kovács, A., Berkó, S., & Budai-Szűcs, M. (2023). Lipid Nanoparticles: An Effective Tool to Improve the Bioavailability of Nutraceuticals. *Int J Mol Sci*, 24(21). doi:10.3390/ijms242115764.
- Bayda, S., Adeel, M., Tuccinardi, T., Cordani, M., & Rizzolio, F. (2019). The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical-Physical Applications to Nanomedicine. *Molecules*, 25(1). doi:10.3390/molecules25010112
- De Jong, W. H., & Borm, P. J. (2008). Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *Int J Nanomedicine*, 3(2), 133-149. doi:10.2147/ijn.s596
- Fulton, M. D., & Najahi-Missaoui, W. (2023). Liposomes in Cancer Therapy: How Did We Start and Where Are We Now. *Int J Mol Sci*, 24(7). doi:10.3390/ijms24076615
- Hamad, I., Harb, A. A., & Bustanji, Y. (2024). Liposome-Based Drug Delivery Systems in Cancer Research: An Analysis of Global Landscape Efforts and Achievements. *Pharmaceutics*, 16(3). doi:10.3390/pharmaceutics16030400
- Hamurci, Y., Ihlamur, M., & Zengin, Y., (2022). Elettaria Cardamomum Ekstraktının Proleukin İlaç Kombinasyonu ile Mide Kanseri Hücre Hattı Üzerindeki İmmüno stimulan/Sitotoksik Etkilerinin İncelenmesi, *Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi DÜFED*, 11(2), 283–294. doi: 10.55007/dufed.1133501.
- Ihlamur, M., Akgul, B., Zengin, Y., Korkut Ş, V., Kelleci, K., & Abamor, E. (2024). The mTOR Signaling Pathway and mTOR Inhibitors in Cancer: Next-generation Inhibitors and Approaches. *Curr Mol Med*, 24(4), 478-494. doi:10.2174/1566524023666230509161645
- Ihlamur, M., Kelleci, K., Özkan, M., Abamor, E. Ş. (2024). A Herbal Treatment Method For Breast Cancer: Antitumor Effect Of Momordica Charantia. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 23(45), 144-155.
- Ihlamur, M., Kelleci, K., Zengin, Y., Allahverdiyev, M. A., & Abamor, E. (2024). Applications of Exosome Vesicles in Different Cancer Types as Biomarkers. *Curr Mol Med*, 24(3), 281-297. doi:10.2174/1566524023666230320120419
- Kelleci, K., Allahverdiyev, A., Bağırova, M., Ihlamur, M., & Abamor E. Ş. (2024) Combining Killed Vaccine Candidate with Different Adjuvants to Determine Prophylactic Potential against Leishmaniasis. *Acta Parasitologica*, 69,1613–1620.
- Kelleci, K., Allahverdiyev A., Bağırova M., Ihlamur M., & Abamor E.Ş. (2024). Immunomodulatory activity of polycaprolactone nanoparticles with calcium phosphate salts against Leishmania infantum infection. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 14(8), 359-368.
- Kelleci, K., Allahverdiyev, A., Bağırova, M., Ihlamur, M., & Abamor, E. Ş. (2023). Particulate and non-particle adjuvants in Leishmaniasis vaccine designs: A review. *Journal of Vector Borne Diseases*, 60(2).
- Konca, S. F., Oz, U. C., & Bozkır, A. (2023). Lokalize Meme Kanseri Tedavilerinde Efektif İlaç Taşıyıcı Sistemler: Enjektabl Hidrojellereffektive Drug Delivery Systems In Localized Breast Cancer Therapies: Injectable Hydrogels. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 48, 3-3. doi:10.33483/jfpau.1348607
- Lamichhane, N., Udayakumar, T. S., D'Souza, W. D., Simone Ii, C. B., Raghavan, S. R., Polf, J., & Mahmood, J. (2018). Liposomes: Clinical Applications and Potential for Image-Guided Drug Delivery. *Molecules*, 23(2). doi:10.3390/molecules23020288
- Lewicki, S., Leśniak, M., Machaj, E. K., Antos-Bielska, M., Trafny, E. A., Kocik, J., & Pojda, Z. (2017). Physical properties and biological interactions of liposomes developed as a drug carrier in the field of regenerative medicine. *J Liposome Res*, 27(2), 90-98. doi:10.3109/08982104.2016.1166510
- Liu, P., Chen, G., & Zhang, J. (2022). A Review of Liposomes as a Drug Delivery System: Current Status of Approved Products, Regulatory Environments, and Future Perspectives. *Molecules*, 27(4). doi:10.3390/molecules27041372
- Marangoz, Ö., & Yavuz, O. (2020). Nano-ilaç taşıma sistemleri ve toksikolojik değerlendirmeleri. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 77, 509-526. doi:10.5505/TurkHijyen.37790
- Nsairat, H., Khater, D., Sayed, U., Odeh, F., Al Bawab, A., & Alshaer, W. (2022). Liposomes: structure, composition,

- types, and clinical applications. *Heliyon*, 8(5), e09394. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e09394
- Özkan Dağlıoğlu, Y., Kabakcı, D., & Akdeniz, G. (2016). Nanoteknoloji/Nanopartikül, Çevre Ve Bal Arıları Arasındaki İlişki.
- Peer, D., Karp, J. M., Hong, S., Farokhzad, O. C., Margalit, R., & Langer, R. (2007). Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol*, 2(12), 751-760. doi:10.1038/nnano.2007.387
- Schwendener, R. A., Ludewig, B., Cerny, A., & Engler, O. (2010). Liposome-based vaccines. *Methods Mol Biol*, 605, 163-175. doi:10.1007/978-1-60327-360-2\_11
- Swamy, M. K., & Sinniah, U. R. (2016). Patchouli (*Pogostemon cablin* Benth.): botany, agrotechnology and biotechnological aspects. *Ind Crops Prod*. 87, 161–176.
- Thilakarathna, S. H., & Rupasinghe, H. (2013). Flavonoid bioavailability and attempts for bioavailability enhancement. *Nutrients*. 5, 3367–87.
- Tretiakova, D. S., & Vodovozova, E. L. (2022). Liposomes as Adjuvants and Vaccine Delivery Systems. *Biochem (Mosc) Suppl Ser A Membr Cell Biol*, 16(1), 1-20. doi:10.1134/s1990747822020076
- Tüylek, Z., (2017). İlaç Taşıyıcı Sistemler Ve Nanoteknolojik Etkileşim. *Bozok Tıp Dergisi*, 7(3), 89-98.
- Zengin, Y., Ihlamur, M., & Başarı, H., (2022). Immunostimulant/Cytotoxic Effect of Cardamom Extract with Adjuvant Combination on Breast Cancer Cell Line, *Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 5(2), 229-234.