



Nanolif İlaç Taşıyıcı Sistemleri ve Uygulamaları

Nanofiber Drug Delivery Systems and Applications

Egemen UZEL

EU: [0000-0002-8658-3723](https://doi.org/10.0000-0002-8658-3723)

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Nanolif yapıları ilaç taşıyıcı sistemleri, yüksek yüzey alanı/hacim oranları, ayarlanabilir gözeneklilikleri ve küçük moleküller, proteinler ve nükleik asitler de dahil olmak üzere çeşitli terapötik ajanları enkapsüle edebilme yetenekleri sayesinde kontrollü ve hedefli ilaç salımı için umut verici bir potansiyel sunmaktadır. Genellikle elektroçirime yoluyla üretilen bu sistemler, ilaç salım kinetiği üzerinde hassas kontrol sağlayarak biyoyararlanımı artırır ve sistemik yan etkileri en aza indirir. Uygulamaları, transdermal, oral, oküler yollar gibi çeşitli alanlara uzanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nanolif, Elektroçirime, İlaç Taşıyıcı Sistem

Abstract

Nanofiber drug delivery systems offer promising potential for controlled and targeted drug release due to their high surface area/volume ratios, tunable porosity and ability to encapsulate a variety of therapeutic agents including small molecules, proteins and nucleic acids. These systems, usually produced by electrospinning, provide precise control over drug release kinetics, increasing bioavailability and minimising systemic side effects. Their applications extend to various fields such as transdermal, oral and ocular routes.

Keywords: Nanofiber, Electrospinning, Drug Delivery Systems

1. Giriş / Introduction

Geleneksel ilaçların çoğu (özellikle hidrofobik olanlar) zayıf çözünürlüğe, düşük stabiliteye ve düşük biyoyararlanıma sahiptirler. Ayrıca istenen hedefe ulaşmadaki zorluklar, hızlı eliminasyon ve sistemik yan etkiler de önde gelen sorunlar arasındadır. Dolayısıyla bu sorunlar düşük terapötik yanıtla sonuçlanmaktadır. Günümüzde özellikle nanoteknolojinin gelişmesiyle birlikte ilaç taşıyıcı sistemler büyük ilgi görmektedir. İlaç taşıyıcı sistem teknolojileri sadece ilacı enkapsüle etmekle kalmaz, aynı zamanda gelişmiş yükleme verimliliği ve güvenliği ile emilimini, dağılımını, salımını ve eliminasyonunu düzenler (1, 2).

Nanolif ilaç taşıyıcı sistemleri, hedefli ve kontrollü ilaç salımı için yenilikçi çözümler sunarak ilaç formülasyon çalışmalarında önemli bir ilerlemeyi temsil etmektedir. Bu sistemler, terapötik ajanları etkili bir şekilde yapısına yüklemek ve dağıtmak için 1 mikrometreden daha küçük çaplı lifler olan nanolifleri kullanmaktadır. Nanoliflerin yüksek yüzey alanı, gözenekliliği ve ekstraselüler matriksi taklit etme kabiliyeti gibi özellikle-

ri, onları çeşitli biyomedikal uygulamalar için uygun hale getirmektedir (3-6).

Nanoliflerin üretimi yaygın şekilde, polimer çözeltilerinden ince liflerin üretilmesine olanak sağlayan çok yönlü bir teknik olan elektroçirime yoluyla gerçekleştirilir. Bu yöntem sadece ilaçların nanolif matrisine dahil edilmesini kolaylaştırmakla kalmaz, aynı zamanda belirli terapötik ihtiyaçlara göre ilaç salım profillerinin uyarlanması da sağlar. Nanolifler, terapötik ajanların yan etkilerini en aza indirirken tedavilerin etkinliğini artırarak sürekli, kontrollü veya uyarıcıya duyarlı ilaç salımını sağlayacak şekilde tasarlanabilmektedir (3, 7, 8).

Yapılan son çalışmalar nanoliflerin yara iyileşmesi, kanser tedavisi ve antimikrobiyal uygulamalar da dahil olmak üzere çeşitli terapötik alanlardaki potansiyelini vurgulamıştır. Salım kinetiğini kontrol etme ve vücuttaki belirli bölgeleri hedefleme yeteneği, nanolif ilaç dağıtım sistemlerini tedavide umut verici bir yol olarak konumlandırmaktadır (9-11).



2. Elektroegirme

Elektroegirme islemi, malzeme bilimi, biyomedikal mühendisliği ve ilaç taşıyıcı sistemleri de dahil olmak üzere çeşitli alanlarda büyük ilgi gören ve nanoliflerin üretilmesi için yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Bu süreç, yüklü polimer çözeltilerini veya eriyikleri tipik olarak onlarca nanometreden birkaç mikrometre çapa kadar değişen ince lifler halinde üretmek için yüksek voltajlı bir elektrik alanının kullanılmasını içerir. Elektroegirmenin temel prensibi, bir polimer jeti üzerinde etkili olan elektrostatik kuvvetlere dayanır ve jetin bir toplayıcıya doğru hareketi sırasında çözücü buharlaştıkça sürekli liflerin oluşmasına yol açar (12-14).

Elektroegirmenin en önemli avantajlarından biri, doku mühendisliği ve ilaç dağıtımındaki uygulamalar için çok önemli olan yüksek yüzey alanı-hacim oranlarına sahip nanolifler üretebilmesidir (15, 16). Elektroegirilmiş nanoliflerin gözeneklilik ve mekanik mukavemet gibi özellikleri, onları hücre dışı matrisi taklit eden, hücre yapışmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını teşvik eden iskeleler oluşturmak için uygun hale getirir (13, 17, 18).

Elektroegirme islemi, uygulanan voltaj, çözelti akış hızı ve enjektör ucu ile toplayıcı arasındaki mesafe dahil olmak üzere çeşitli parametreler aracılığıyla özelleştirilebilir. Bu parametreler, elde edilen liflerin morfolojisini ve özelliklerini önemli ölçüde etkiler (19). Örneğin, polimer konsantrasyonundaki değişiklikler farklı lif çaplarına ve yapılarına yol açabilirken, çözücü seçimi polimer çözeltilisinin viskozitesini ve iletkenliğini etkileyerek lif oluşumunu etkileyebilir (20, 21).

İlaç taşıyıcı sistemleri için elektroegirmede en yaygın kullanılan polimerler, terapötik etkinliği artırmak için çeşitli avantajlar sunan hem doğal hem de sentetik seçenekleri içerir. Poli(ϵ -kaprolakton) (PCL), polivinil alkol (PVA) ve polivinilpirolidon (PVP) gibi sentetik polimerler, uygun mekanik özellikleri ve biyolojik olarak parçalanabilirlikleri nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır ve bu da onları sürekli salım formülasyonları dahil olmak üzere çeşitli uygulamalar için uygun hale getirmektedir (22, 23). Kitosan, aljinat ve selüloz türevleri gibi doğal polimerler de biyoyumlulukları ve ilaç enkapsülasyonunu kolaylaştırma yetenekleri nedeniyle popüler seçeneklerdir (23, 24). Ek olarak, bu polimerlerin karışımları genellikle lif özelliklerini ve ilaç salım profillerini optimize etmek için kullanılır ve belirli terapötik ihtiyaçlara cevap verebilen özel dağıtım sistemlerine izin verir

(25, 26). Bu polimerlerin elektroegirme süreçlerindeki çok yönlülüğü, etkili ilaç yüklemesi ve kontrollü salım için çok önemli olan yüksek yüzey alanı ve gözenekliliğe sahip nanoliflerin geliştirilmesini sağlar (27).

Sonuç olarak, elektroegirme islemi, birden fazla disiplinde geniş bir uygulama yelpazesine sahip nanolifler üretmek için avantajlı bir yöntemdir. Farklı özelliklere ve işlevlere sahip lifler oluşturma kabiliyeti, teknoloji ve süreç optimizasyonunda devam eden ilerlemelerle birleştikinde, elektroegirme malzeme bilimi ve biyomedikal mühendisliği alanlarında kritik bir teknik olarak konumlandırılmaktadır.

3. Nanolif İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Uygulama Yolları

Elektroegirilmiş nanolifler terapötik nanotaşıyıcılar olarak giderek daha önemli hale gelmektedir. Elektroegirilmiş nanolifler biyoyumluluk, biyobozunurluk ve yüksek ilaç kapsülleme verimliliği gibi cazip özelliklere sahiptir. Bu durum, onları birçok ilaç türünü iletmek için en büyük nanotaşıyıcı platformlardan biri haline getirmektedir. Elektroegirilmiş nanolifler terapötik ilaçları oral, sublingual/bukkal, oftalmik, rektal, vajinal, transdermal ve parenteral uygulama dahil olmak üzere yaygın yollarla herhangi bir bölgeye/organa ulaştırabilir. Bu makalede, ilaç taşıyıcı sistemleri olarak elektroegirilmiş nanolifler ile yaygın ilaç uygulama yolları hakkında bilgiler verilmiştir (28, 29).

• Oral Uygulama

Oral yol, tüm uygulama yolları arasında en çok tercih edilen ve hasta uyuncu en yüksek uygulama yolu olarak kabul edilir. Ancak, oral yol ile uygulanan farmasötik dozaj formu hazırlamak birçok açıdan araştırılması ve incelenmesi gereken zor bir süreçtir. Örneğin, başarılı bir oral farmasötik dozaj formu geliştirmeden önce araştırmacılar, midede asidik ortamın yanı sıra proteazlar, mukozal bariyerler ve bağırsak retansiyonu gibi ilaç uygulama sisteminin vücuda emilimini engelleyebilecek başlıca temel zorlukları göz önünde bulundurmalıdır (30).

Elektroegirilmiş nanolifler hem mikro hem de makromoleküllerin oral yolla yüklenmesi ve dağıtılması için ideal sistemler olarak görülmektedir. Hedeflenmiş ilaç dağıtımı, sürekli salım özellikleri, etkinin hızlı başlaması ve kontrol edilebilir farmakokinetik profiller, oral ilaç taşıyıcı sistemler için elektroegirilmiş nanoliflerin ortak

yönlerinden bazılarıdır. Nanolif ilaç taşıyıcı sistemlerin bir diğer avantajı da araştırmacıların ilaç için hızlı, kontrollü, bifazik veya gecikmeli salım gibi istenilen salım özelliklerini tasarlayabilmeleridir (31).

Elektroçirilmiş nanoliflerin önemli avantajlarından biri, hidrofobik ilaçların çözünürlüğünü ve emilimini iyileştirme yetenekleridir. Örneğin, çalışmalar ibuprofen yüklü elektroçirilmiş nanoliflerin geleneksel formülasyonlara kıyasla oral emilimi önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (32).

Ayrıca, polimerik nanoliflerin kullanımının ilaçların kontrollü salımını sağlaması ile yan etkileri en aza indirdiği ve terapötik sonuçları iyileştirdiği bildirilmiştir. Örneğin, artesunat içeren elektroçirilmiş nanolifler, murin toksoplazmozunu tedavisi için geliştirilmiş ve kontrollü ilaç salım profilleri ile etkili bir şekilde terapötik potansiyel ortaya koymuştur (33).

Başka bir örnekte ise, Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) oral yolla kullanımının gastrointestinal yan etkilerini önlemek amacıyla proton pompası inhibitörü ile kombinasyon tedavisi üzerinde çalışılmıştır. Yapılan çalışmada, Karthikeyan ve ark. (2012) Eudragit® polimeri ile elektroçirme işlemi kullanarak aseklofenak yüklü nanolifler ile pantoprazol yüklü nanolifler üretmiştir. Tek elektroçirme kullanımı ile farklı salım profillerine sahip iki farklı ilacın tek bir formülasyon aracılığıyla uygulanması sağlamıştır (34).

• Sublingual/Bukkal Uygulama

Araştırmacıların son zamanlarda sublingual (dil altı) veya bukkal (diş etleri veya yanak içine) uygulama yolları için nanolif bazlı ilaç taşıyıcı sistemleri geliştirmekle ilgili çalışmaları da bulunmaktadır. Sublingual veya bukkal uygulama yolları ile ilaç uygulaması, genellikle ilaç yüklü nanoliflerin mukus varlığında çözünmesine izin vererek ilacın doğrudan kılcal kan arterlerine absorbe olmasını sağlamaktadır (35). Sublingual ve bukkal ilaç taşıyıcı sistemler, oral mukozanın keratinize olmayan yapısından faydalanır ve bu da ilaçların sistemik dolaşıma hızlı bir şekilde emilmesini kolaylaştırır. Çalışmalar nanoliflerin hem küçük moleküllerin hem de makromoleküllerin iletimini önemli ölçüde artırdığını göstermiştir. Örneğin, Stie ve ark. (2020), kitosan/polietilen oksit nanoliflerin mukoadezif özelliklerinin altını çizerek sublingual mukozaya adezyonu

geliştirdiğini ve böylece ilaç retansiyonunu ve emilimini artırdığını belirtmiştir (36). Bu mukoadezyon, etkili dağıtım için gerekli olan emilim bölgesinde ilaç konsantrasyonunu korumak için kritik öneme sahiptir.

Nanoliflerin formülasyonu da ilaç taşıyıcı sistemler olarak performanslarında önemli bir rol oynamaktadır. Örneğin Alshaya ve ark. (2022), nifedipin ve atorvastatin içeren hızlı çözünen elektroçirilmiş nanolifler geliştirmiş ve bu nanolifler hızlı parçalanma ve ilaç salım profilleri sayesinde gelişmiş biyoyararlanım sergilemiştir (37). Bu hızlı salım, özellikle hızlı etki başlangıcı gerektiren ilaçlar için faydalı olmaktadır.

• Oküler Uygulama

Geleneksel ilaç dağıtım sistemleri, gözyaşı yoluyla ilaç kaybı ve oküler bölgede ilaç taşıyıcılarını tutmak için kısıtlı alan gibi sınırlamalara sahiptir. Birçok araştırmacı, penetrasyon süresini artırmak için mukoadezif nanopartiküller ve polimerik oküler implantlar üzerinde çalışmaktadır. Ancak bu durum bulanık görme, tahriş ve sulu akıntıya neden olabilir. Bu sorunlar göz önüne alındığında, nanolif çeşitli oküler ilaç dağıtım sistemleri için uygun bir seçenek olabilmektedir (38). Sun ve ark. (2016), polivinil alkol (PVA) ve hidrokisipropil-siklodekstrini elektroçirerek antifungal ilaç vorikonazolü kapsülleyen bir nanolif geliştirmiştir. Farmakokinetik çalışmalar nanoliflerin çözelti formülasyonuna kıyasla 2,5 kat daha iyi biyoyararlanıma ve 8 kat daha uzun yarılanma ömrüne sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, yapılan karşılaştırmada nanolif formülasyonu 24 saatlik uzatılmış salım gösterirken, ilaç çözeltisi tüm ilaçları 4 saat içinde salmıştır (39).

Taghe ve ark. (2021), kitosan, PVA ve PVP polimerlerini kullanarak azitromisin içeren nanolifler tasarlamışlardır. Yaptıkları testler sonucunda, herhangi bir yan etki olmaksızın 6-8 güne kadar sürekli salıma sahip nanolif yapıda insertler elde etmişlerdir (40).

Başka bir çalışmada ise Polat ve ark. (2020), poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) ve polietilen glikol (PEG) karışımı kullanarak besifloksasin HCl yüklü nanolif yapıda oküler insert formülasyonları tasarlamışlar ve *in vitro* ve *in vivo* incelemelerini yapmışlardır. Ürettikleri

nanolif insert 7 güne kadar uzatılmış ilaç salımı göstermiştir. Ayrıca yapılan *in vivo* çalışmada, tavşan gözündeki bakteriyel keratit enfeksiyonunun önemli ölçüde tedavi edildiği bildirilmiştir (41).

• Transdermal Uygulama

Transdermal ilaç uygulaması, düşük ilaç penetrasyonu, derinin doğal bariyerleri ve düşük ilaç geçişi nedeniyle sınırlı terapötik etkinlikle sonuçlanabilmektedir. Elektroğirilmiş transdermal yamalar, nano boyutlu gözenekleri, yüksek yüzey-hacim oranı ve gelişmiş fiziksel ve mekanik özellikleri sayesinde transdermal ilaç uygulamasında daha iyi performans göstermektedir (42, 43).

Yapılan bir çalışmada, Gençtürk ve ark. (2016) poliüretan/hidroksipropil selüloz elektroğirilmiş nanolif matlarını karakterize ederek transdermal ilaç taşıyıcı sistemleri olarak nanoliflerin etkilerini araştırmışlardır. *In vitro* deneyleri, bu nanolif matların geleneksel film yapılı sistemlere kıyasla daha gelişmiş ilaç difüzyon özellikleri sergilediğini göstermiştir. Nanoliflerin artan yüzey alanı ve gözenekliliği, hedef bölgede terapötik konsantrasyonlara ulaşmasını kolaylaştırmaktadır (44).

Başka bir çalışmada, Harini ve ark. (2016) deri mantar enfeksiyonlarını tedavi etmek için terbinafin hidroklorür yüklenmiş poli(ϵ -kaprolakton) (PCL)/yumurta lesitini bazlı nanoliflerin antifungal potansiyelini araştırmışlardır. Geliştirilen 127.7 \pm 43.7 nm çapındaki nanolifler, insan dermal fibroblastlarına karşı sitotoksik etki göstermemiş ve ayrıca topikal mantar enfeksiyonlarından sorumlu *Epidermophyton* ve *Trichophyton mentagrophytes* gibi farklı mantar suşlarına karşı gelişmiş *in vitro* antifungal aktivite göstermiştir (45).

Benzer şekilde Esentürk ve ark. (2020) tarafından vorikonazol yüklenmiş polivinil alkol (PVA)/sodyum aljinat nanolifler formüle edilmiş ve transdermal yolla etkili bir şekilde iletilmesi için glutaraldehit (GTA) ile çapraz bağlanmıştır. Vorikonazol yüklü çapraz bağlı polimer kompozit nanolifler yüksek ilaç yüklemesi (%96,45 \pm 5,91) ve düşük *in vitro* sitotoksikite göstermiştir. Vorikonazol yüklü PVA/sodyum aljinat nanolifler, *C. albicans*'a karşı yüksek *in vitro* antifungal aktivite ve propilen glikol içindeki vorikonazol çözeltisine kıyasla alt deri tabakasında ilacın daha derin penetrasyonunu göstermiştir (46).

• Nazal Uygulama

Elektroğirilmiş nanolifler, ilk geçiş metabolizmasını atlama ve sistemik dolaşıma daha etkili bir şekilde ulaşma yetenekleri nedeniyle nazal uygulama için özellikle yararlı olan antibiyotikler, peptitler ve proteinler dahil olmak üzere çeşitli terapötik ajanları kapsülleyebilen ilaç taşıyıcı sistemler olarak dikkat çekmektedir (47, 48).

Nanoliflerin yüksek yüzey alanı ve gözeneklilik gibi yapısal özellikleri, burun boşluğunda uzun süreli ilaç tutulması için çok önemli olan mukoadazyonu kolaylaştırır. Bu özellik, oromukozal dağıtım sistemleri için umut verici sonuçlar gösteren elektroğirilmiş poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) nanoliflerin kullanımıyla gösterildiği gibi, nazal olarak uygulanan ilaçların biyoyararlanımını artırır (49). Ayrıca, mukoadezif ajanların nanolif formülasyonlarına dahil edilmesinin, nazal mukozadan ilaç geçirgenliğini iyileştirdiği ve böylece terapötik sonuçları artırdığı

• Vajinal Uygulama

Kısa kalma süresi nedeniyle, birçok formülasyonun vajinaya topikal olarak uygulanması düşük bir terapötik etkiye sahiptir. Ancak nanolif ilaç taşıyıcı sistemleri yapısal özellikleri sebebiyle mukoadazyonu ve retansiyon süresini artırarak vajinal mukozada yüksek terapötik etkinlik göstermektedir. Ayrıca ürünün kontrollü ve sürekli salınımını sağlamak üzere formüle edilebilirler (50).

Örneğin bir çalışmada, Ilomuanya ve ark. (2023), *Lactobacilli spp.* ve metronidazolün intravajinal iletimi için mukoadezif elektroğirilmiş nanolifler geliştirmişlerdir (51).

Vidyadhar ve ark. (2023), lülikonazol yüklü mukoadezif nanolifler üzerine yaptığı çalışma, 48 saat boyunca %67,7'lik kümülatif ilaç salınımı göstererek, bunların vajinal kandidiyazis tedavisindeki potansiyellerini ortaya koymuştur (52).

4.Sonuç/Conclusion

Geniş yüzey alanları, yüksek gözenekli yapıları, farklı polimerlerle hazırlanabilmeleri, yüksek ilaç yükleme kapasiteleri ve özel morfolojileri nedeniyle nanolifler, ilaç taşıyıcı sistemler olarak oldukça ilgi çekmektedir.

Nanolifler birçok farklı yöntemle hazırlanabilmektedir. Bu yöntemler arasında elektroğirme yöntemi kolaylığı, ucuzluğu ve endüstriyel uygulanabilirliği ile en popüler olanıdır. Ayrıca elektroğirme yönteminde farklı polimerler, araçlar ve teknikler kullanılarak farklı özellikler-

de nanolifler hazırlanabilmesi de benzersiz avantajlar sunmaktadır.

Farklı polimerler kullanılarak farklı yapılar ve özelliklerde formülasyonların hazırlanması nanolif ilaç teknolojisinin en önemli avantajlarından. Polivinil alkol (PVA), polivinil piroidon (PVP), polilaktik asit (PLA), poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) ve polietilen glikol (PEG) gibi polimerler biyouyumlulukları, fizikokimyasal özellikleri ve farklı terapötik ihtiyaçlara uyacak şekilde kimyasal olarak modifiye edilebilmeleri nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. Bu polimerler ilaçları kapsülleyerek yüksek stabilite ve biyoyararlanım sağlayabilir. Proteinler ve peptitler gibi hassas molekülleri dağıtım sırasında bozulmaya karşı koruyabilir.

Nanolif ilaç taşıyıcı sistemleri, yan etkilerin en aza indirilmesi ve terapötik etkinliğin artırılmasının kritik önem taşıdığı hem sistemik hem de lokal şekilde hedefe yönelik ilaç uygulaması konularında oldukça avantajlıdır. Bu sistemlerin çok yönlülüğü, onları kanser tedavisi, yara iyileşmesi ve aşıların, genlerin ve peptitlerin iletimi dahil olmak üzere çeşitli uygulamalar için uygun hale getirir. Son yenilikler ilaç yükleme kapasitesini artırmaya, ilaçların istenmeyen bozulmasını azaltmaya ve pH, sıcaklık veya diğer çevresel faktörler tarafından tetiklenen uyarıcıya duyarlı ilaç salınımını sağlamaya odaklanmıştır.

Ek olarak, nanolif sistemleri hücre dışı matrisi taklit edebilir, bu da onları doku mühendisliği ve rejeneratif tıp uygulamaları için ideal hale getirir. Bu teknolojiler gelişmeye devam ettikçe, kişiselleştirilmiş tıp ve gen terapisi gibi alanlarda daha da büyük etki potansiyeli bulunmaktadır.

Piyasada halen nanolif yapıda bir ilaç taşıyıcı sistemin bulunmaması, bu sistem üzerinde daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir.

Gelecekte nanolif teknolojisi, gelişen teknoloji ve araştırmacıların çalışmaları ile biyomedikal alanda önemli bir yere sahip olacaktır.

Kaynaklar / References

- Ghasemiyeh P, Mohammadi-Samani S. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as novel drug delivery systems: applications, advantages and disadvantages. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2018;13(4):288-303.
- Wilczewska AZ, Niemirowicz K, Markiewicz KH, Car H. Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacological reports*. 2012;64(5):1020-37.
- Wang C, Wang J, Zeng L, Qiao Z, Liu X, Liu H, et al. Fabrication of Electrospun Polymer Nanofibers with Diverse Morphologies. *Molecules*. 2019;24(5):834.
- Kharaghani D, Khan MQ, Kim IS. Application of Nanofibers in Ophthalmic Tissue Engineering. 2018:1-17.
- Ding J, Zhang J, Li J, Li D, Xiao C, Xiao H, et al. Electrospun polymer biomaterials. *Progress in Polymer Science*. 2019;90:1-34.
- Keshvaridoostchokami M, Majidi SS, Huo P, Ramachandran R, Chen M, Liu B. Electrospun nanofibers of natural and synthetic polymers as artificial extracellular matrix for tissue engineering. *Nanomaterials*. 2020;11(1):21.
- Thakur R, Florek C, Kohn J, Michniak B. Electrospun nanofibrous polymeric scaffold with targeted drug release profiles for potential application as wound dressing. *International journal of pharmaceutics*. 2008;364(1):87-93.
- Agarwal S, Greiner A, Wendorff JH. Functional materials by electrospinning of polymers. *Progress in Polymer Science*. 2013;38(6):963-91.
- Bombin ADJ, Dunne NJ, McCarthy HO. Electrospinning of natural polymers for the production of nanofibres for wound healing applications. *Materials Science and Engineering: C*. 2020;114:110994.
- Zhao J, Cui W. Functional electrospun fibers for local therapy of cancer. *Advanced Fiber Materials*. 2020;2:229-45.
- Torres-Giner S, Ocio MJ, Lagaron JM. Novel antimicrobial ultrathin structures of zein/chitosan blends obtained by electrospinning. *Carbohydrate Polymers*. 2009;77(2):261-6.
- Uhljar LÉ, Kan SY, Radacsi N, Koutsos V, Szabó-Révész P, Ambrus R. In Vitro Drug Release, Permeability, and Structural Test of Ciprofloxacin-Loaded Nanofibers. *Pharmaceutics*. 2021;13(4):556.
- Li Y, Bou-Akl T. Electrospinning in Tissue Engineering. 2016.
- Hameed MMA, Padusha MSA, Thamer BM, Nirmala R, El-Hamshary H, El-Newehy MH. Electrospun Nanofibers for Drug Delivery Applications: Methods and Mechanism. *Polymers for Advanced Technologies*. 2022;34(1):6-23.
- Bhattarai R, Bachu RD, Boddu SHS, Bhaduri SB. Biomedical Applications of Electrospun Nanofibers: Drug and Nanoparticle Delivery. *Pharmaceutics*. 2018;11(1):5.
- Jiang G, Zhang S, Qin X. Effect of Processing Parameters on Free Surface Electrospinning From a Stepped Pyramid Stage. *Journal of Industrial Textiles*. 2014;45(4):483-94.
- Vedakumari SW, Jancy SJV, Prabakaran L, Pravin YR, Senthil R. A Review on Background, Process and Application of Electrospun Nanofibers for Tissue Regeneration. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H Journal of Engineering in Medicine*. 2023;237(5):529-41.
- Yang J. Biomedical Applications and Research Progress of Electrospinning



- Technology and Electrospinning Nanofibers. 2022.
19. Uzel E, Durgun ME, Esentürk-Güzel İ, Güngör S, Özsoy Y. Nanofibers in ocular drug targeting and tissue engineering: their importance, advantages, advances, and future perspectives. *Pharmaceutics*. 2023;15(4):1062.
 20. Agarwal S, Greiner A. On the Way to Clean and Safe Electrospinning—green Electrospinning: Emulsion and Suspension Electrospinning. *Polymers for Advanced Technologies*. 2011;22(3):372-8.
 21. Zare M, Dziemidowicz K, Williams GR, Ramakrishna S. Encapsulation of Pharmaceutical and Nutraceutical Active Ingredients Using Electrospinning Processes. *Nanomaterials*. 2021;11(8):1968.
 22. Torres-Martinez EJ, Cornejo Bravo JM, Serrano Medina A, Pérez González GL, Villarreal Gómez LJ. A Summary of Electrospun Nanofibers as Drug Delivery System: Drugs Loaded and Biopolymers Used as Matrices. *Curr Drug Deliv*. 2018;15(10):1360-74.
 23. Esentürk İ, Erdal MS, Güngör S. Electrospinning method to produce drug-loaded nanofibers for topical/transdermal drug delivery applications. *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*. 2016;46(1):49-69.
 24. Zelkó R, Lamprou DA, Sebe I. Recent Development of Electrospinning for Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2019;12(1).
 25. Jiffrin R, Razak SIA, Jamaludin MI, Hamzah ASA, Mazian MA, Jaya MAT, et al. Electrospun Nanofiber Composites for Drug Delivery: A Review on Current Progresses. *Polymers (Basel)*. 2022;14(18).
 26. Abu Owida H, Al-Nabulsi JI, Alnaimat F, Al Sharah A, Al-Ayyad M, Turab NM, et al. Advancement of Nanofibrous Mats and Common Useful Drug Delivery Applications. *Adv Pharmacol Pharm Sci*. 2022;2022:9073837.
 27. Martínez-Pérez CA. Electrospinning: A promising technique for drug delivery systems. *REVIEWS ON ADVANCED MATERIALS SCIENCE*. 2020;59(1):441-54.
 28. Hu X, Liu S, Zhou G, Huang Y, Xie Z, Jing X. Electrospinning of polymeric nanofibers for drug delivery applications. *Journal of Controlled Release*. 2014;185:12-21.
 29. Thenmozhi S, Dharmaraj N, Kadirvelu K, Kim HY. Electrospun nanofibers: New generation materials for advanced applications. *Materials Science and Engineering: B*. 2017;217:36-48.
 30. Caffarel-Salvador E, Abramson A, Langer R, Traverso G. Oral delivery of biologics using drug-device combinations. *Current opinion in pharmacology*. 2017;36:8-13.
 31. Shahriar SMS, Mondal J, Hasan MN, Revuri V, Lee DY, Lee Y-K. Electrospinning Nanofibers for Therapeutics Delivery. *Nanomaterials*. 2019;9(4):532.
 32. Panda DS, Alruwaili NK, Pattnaik S, Swain K. Ibuprofen Loaded Electrospun Polymeric Nanofibers: A Strategy to Improve Oral Absorption. *Acta Chimica Slovenica*. 2022;69(2):483-8.
 33. Hamed EFA, Mostafa NH, Saleh AA, Ibrahim SM, Ahmed S, Rashed HE. Artesunate Loaded Nanofiber and Its Combinations With Spiramycin for Treatment of Murine Toxoplasmosis. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*. 2019;49(1):135-44.
 34. Karthikeyan K, Guhathakarta S, Rajaram R, Korrapati PS. Electrospun zein/eudragit nanofibers based dual drug delivery system for the simultaneous delivery of aceclofenac and pantoprazole. *International journal of pharmaceutics*. 2012;438(1-2):117-22.
 35. Akhgari A, Shakib Z, Sanati S. A review on electrospun nanofibers for oral drug delivery. *Nanomedicine Journal*. 2017;4(4).
 36. Stie MB, Gätke JR, Wan F, Chronakis IS, Jacobsen JB, Nielsen HM. Swelling of Mucoadhesive Electrospun Chitosan/Polyethylene Oxide Nanofibers Facilitates Adhesion to the Sublingual Mucosa. *Carbohydrate Polymers*. 2020;242:116428.
 37. Alshaya HA, Alfahad AJ, Alsulaihem FM, Aodah AH, Alshehri AA, Almughem FA, et al. Fast-Dissolving Nifedipine and Atorvastatin Calcium Electrospun Nanofibers as a Potential Buccal Delivery System. *Pharmaceutics*. 2022;14(2):358.
 38. Deepak A, Goyal AK, Rath G. Nanofiber in transmucosal drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2018;43:379-87.
 39. Sun X, Yu Z, Cai Z, Yu L, Lv Y. Voriconazole composited polyvinyl alcohol/hydroxypropyl- β -cyclodextrin nanofibers for ophthalmic delivery. *PloS one*. 2016;11(12):e0167961.
 40. Taghe S, Mehrendish S, Mirzaeei S. Preparation of azithromycin nanofibers as controlled release ophthalmic drug carriers using electrospinning technique: in vitro and in vivo characterization. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2022;12(2):346.
 41. Polat HK, Bozdağ Pehlivan S, Özkul C, Çalamak S, Öztürk N, Aytekin E, et al. Development of besifloxacin HCl loaded nanofibrous ocular inserts for the treatment of bacterial keratitis: In vitro, ex vivo and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;585:119552.
 42. Rahmani M, Bidgoli SA, Rezayat SM. Electrospun polymeric nanofibers for transdermal drug delivery. *Nanomedicine Journal*. 2017;4(2).
 43. Kamble RN, Gaikwad S, Maske A, Patil SS. Fabrication of electrospun nanofibres of BCS II drug for enhanced dissolution and permeation across skin. *Journal of advanced research*. 2016;7(3):483-9.
 44. Gençtürk A, Kahraman E, Güngör S, Özhan G, Özsoy Y, Sarac AS. Polyurethane/Hydroxypropyl Cellulose Electrospun Nanofiber Mats as Potential Transdermal Drug Delivery System: Characterization Studies and *in Vitro* Assays. *Artificial Cells Nanomedicine and Biotechnology*. 2016;45(3):655-64.
 45. Harini S, Venkatesh M, Radhakrishnan S, Fazil MHUT, Goh ETL, Rui S, et al. Antifungal properties of lecithin-and terbinafine-loaded electrospun poly(ϵ -caprolactone) nanofibres. *RSC advances*. 2016;6(47):41130-41.
 46. Esentürk İ, Balkan T, Özhan G, Döşler S, Güngör S, Erdal MS, et al. Voriconazole incorporated nanofiber formulations for topical application: preparation, characterization and antifungal activity studies against *Candida* species. *Pharmaceutics*

- tical development and technology. 2020;25(4):440-53.
47. Jeong SH, Jang J-H, Lee Y-B. Drug Delivery to the Brain via the Nasal Route of Administration: Exploration of Key Targets and Major Consideration Factors. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2022;53(1):119-52.
 48. Ibrahim MA, Alhalafi MH, Emam E-AM, Ibrahim HM, Mosaad RM. A Review of Chitosan and Chitosan Nanofiber: Preparation, Characterization, and Its Potential Applications. *Polymers*. 2023;15(13):2820.
 49. Potrč T, Baumgartner S, Roškar R, Planinšek O, Lavrič Z, Kristl J. Electrospun Polycaprolactone Nanofibers as a Potential Oromucosal Delivery System for Poorly Water-Soluble Drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;75:101-13.
 50. Cazorla-Luna R, Ruiz-Caro R, Veiga M-D, Malcolm RK, Lamprou DA. Recent advances in electrospun nanofiber vaginal formulations for women's sexual and reproductive health. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;607:121040.
 51. Ilomuanya MO, Bassey PO, Ogundemuren DA, Ubani-Ukoma U, Tsamis A, Fan Y, et al. Development of Mucoadhesive Electrospun Scaffolds for Intravaginal Delivery of Lactobacilli Spp., a Tenside, and Metronidazole for the Management of Bacterial Vaginosis. *Pharmaceutics*. 2023;15(4):1263.
 52. Vidyadhari A, Singh N, Singh AK, Ralli T, Solanki P, Mirza MA, et al. Investigation of Luliconazole-Loaded Mucoadhesive Electrospun Nanofibers for Anticandidal Activity in the Management of Vaginal Candidiasis. *ACS Omega*. 2023;8(45):42102-13.