

İlaç Formülasyonu Tasarımında Güncel Yaklaşımlar



Editör
Emel Öykü ÇETİN UYANIKGİL

BİDGE Yayınları

İlaç Formülasyonu Tasarımında Güncel Yaklaşımlar

Editör: Prof. Dr. Emel Öykü Çetin Uyanıkgil

ISBN: 978-625-372-104-6

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2023

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	3
Atopik Dermatit Tedavisinde Nanofarmasötik Yaklaşımlar	4
Afife Büşra UĞUR KAPLAN.....	4
Farmasötik Tasarımla Kalite ile Hedef Ürün Kalite Profilinin Belirlenmesi	31
Esra DEMİRTÜRK	31
Ateroskleroz Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Hedeflendirilmiş Nanoterapi Uygulamaları	48
Tilbe ÇEVİKELLİ.....	48

BÖLÜM I

Atopik Dermatit Tedavisinde Nanofarmasötik Yaklaşımlar

Afife Büşra UĞUR KAPLAN¹

Giriş

Yaygın olarak egzama olarak bilinen atopik dermatit, kronik, tekrarlayan, kaşıntı ile karakterize inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Dünya geneline bakıldığında en sık görülen kronik hastalıklardan biri olup prevalans çocuklarda %15-25, yetişkinlerde ise %7-10 arasındadır (Su Küçük, 2020). Yapılan araştırmalar yaşam boyu görülme sıklığında artış olduğunu göstermektedir. En sık erken çocukluk döneminde görülmektedir. Atopik dermatitli kişilerin yaklaşık %45'inde ilk altı ayda, %60'ında bir yaş öncesi, %85'inde ise beş yaş öncesi teşhis aldıkları raporlanmıştır (Su Küçük, 2020; S Weidinger & Novak, 2016). Hastalığın klinik bulguları ise yaşa göre

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

değişiklik göstermekte olup infatil, çocuk ve erişkinlik dönemleri olarak üç döneme göre değerlendirilmektedir (Taşkın, 2020).

İnfatil dönemde; genel olarak doğumdan sonraki 6 ay içinde başlayan iki yaş öncesi atopik lezyonlar vardır. Bu lezyonlar kaşıntılı veziküller ve papüller şeklinde olup eksuda ve kabuklanma da görülebilmektedir. Diğer dönemlerden (çocuk ve erişkin) farklı olarak yayılımı ekstensör alanlarda daha fazladır. Genellikle yanaklardan başlamakta ve ense-baş bölgelerine yayılmaktadır. Saçlı deride de skuamlar belirgindir ve seboroik dermatit görünümündedir. Bez bölgesinin nemli olması ve kaşıma alanında olmaması nedeniyle bu bölgede tutulumu nadirdir. İnfatil dönemde likenizasyon nadir olup, lezyonların yaklaşık %20-30'u iki yaştan sonra kaybolmaktadır. İki yaştan puberteye kadar olan dönem ise çocukluk dönemidir. Bu dönemde görülen lezyonlarda eksudasyon daha azdır. Genellikle el-ayak bileği, ense ve kalça gibi fleksural alanlarda görülmektedir. Şiddetli kaşıntıya bağlı olarak eksskoriyasyon ve likenifikasyon gelişebilmektedir. Erişkin dönem ise 12 yaş üstünü kapsar. Lezyonlar simetrik, skuamlı papül ve plaklar şeklinde görülmektedir. Sıklıkla kaşıntıya bağlı olarak eksskoriyasyon ve likenifikasyon gelişmektedir. Lezyonlar yüz, ense, ekstremitelerin distali ve fleksural yerleşimlerinde ortaya çıktığı gibi bazen de el, meme başı, göz çevresi gibi alanlarda da görülebilmektedir (Taşkın, 2020).

Atopik dermatitin en belirgin ve yaygın belirtileri kaşıntı ve kserozistir. Terleme, yünlü veya sentetik giysiler kaşıntıyı artırabilir. Şiddetli kaşıntı ise epitelin mekanik bozulmasına neden olarak hastalık aktivasyonunu artırır, süperenfeksiyonu kolaylaştırır; sonuçta likenizasyon ve prurigo nodularis görülebilir. Atopik dermatiti olan hastalarda özellikle yanaklar, üst kol ekstansör alanlar ve femoral bölge de kıl folikülünün etrafında eritem ve keratoz ile karakterize olan keratozis pilaris de yaygın bir şekilde görülmektedir (Ertam et al., 2018).

Atopik Dermatit Tedavisi

Atopik dermatit tedavisi yaklaşımları cilt bariyerini onarma, kaşıntıyı kontrol etme, inflamasyonu azaltmaya, olası enfeksiyonları önlemeye/azaltmaya odaklanmaktadır. Ayrıca alerjenlere neden olan maddelerle temastan kaçınmak, günlük cilt bakımı ve düzenli banyo yapmak gibi farmakolojik olmayan önlemlerin alınması da oldukça önem taşımaktadır (Cláudia Paiva-Santos et al., 2022; Stephan Weidinger, Beck, Bieber, Kabashima, & Irvine, 2018).

Topikal Tedavi

Atopik dermatit tedavisinde cildin nemlendirilmesi ve deri bariyerinin güçlendirilmesi, kaşıntının önlenmesi, inflamasyonun geçirilmesi, hastalığı tetikleyici faktörlerden uzak durulması tedavi basamaklarını oluşturmaktadır. Bu nedenle özellikle deri bariyerinin güçlendirilmesi için topikal tedavi oldukça önemlidir. Ancak başarılı bir topikal tedavi için hasta uyuncu oldukça önemlidir. İlaç uygulamasına ayrılan zaman, uygulama sonrası hastada oluşabilecek huzursuzluk, hangi ilacın hangi bölgeye ne zaman uygulanacağını bilmemesi/karıştırması hasta uyuncunu etkilemektedir (Odyakmaz Demirsoy, 2020).

Nemlendiriciler

Atopik dermatitli hastalarda cildin en üst katmanı olan epidermisen yapısı bozulur ve kserozis görülür. Epidermal bariyerin güçlendirilmesi tedavinin ilk ve en önemli basamağı olup bu amaçla nemlendiriciler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Nemlendiriciler epidermisten su kaybını azaltarak ve bariyer fonksiyonu güçlendirerek etki gösterirler. Nemlendiricilerin düzenli kullanımı, hastalığın hafif formlarında tek başına tedaviyi sağlayabilmektedir. Ayrıca akut ataklarda antiinflamatuvar tedavi sonrası düzenli kullanımı bir sonraki atağın ortaya çıkma süresini uzatarak kortikosteroidlere olan ihtiyacı da azaltmaktadır (Ertam et al., 2018; Odyakmaz Demirsoy, 2020).

Atopik dermatitli hastalarda duyarlılık oluşturma olasılığı düşük, kokusuz ve koruyucu oranı az olan nemlendiricilerin seçilmesi gerekmektedir. Nemlendiriciler özellikle banyo sonrasında fazla suyun bir havlu ile kurulanmasının ardından uygulanmalıdır. Başka bir topikal ilaç kullanılıyorsa, ilacın dilüe edilmemesi için ilaç ile nemlendirici birlikte sürülmemelidir. Ayrıca çocuklarda kullanılacak olan nemlendiricilerin üre içermemesi, 2 yaş altı çocuklarda iritasyon nedeniyle propilen glikol içeren nemlendiricilerin önerilmemesi gerekmektedir (Ertam et al., 2018; Odyakmaz Demirsoy, 2020; Tunalı & Bülbül Başkan, 2004).

Topikal Kortikosteroidler

Geleneksel farmakolojik tedavi, birinci basamak antiinflamatuvar tedavi olarak topikal kortikosteroidlerin kullanımına dayanmaktadır. Topikal kortikosteroidler vazokonstriktif, antiinflamatuvar ve antiproliferatif özellikleri nedeniyle atopik dermatit tedavisinde hem atakların baskılanmasında hem de uzun süreli remisyonun sağlanmasında kullanılmaktadır. Akut atakların tedavisinde günde bir veya iki kez uygulanmaktadır. Tedavi kaşıntı ve diğer dermatit bulguları gerileyene kadar devam etmektedir. Dermatit bulguları geriledikten sonra haftada 2-3 kez dermatitli bölgeye uygulanması ile uzun süre remisyon sağlanabilmektedir. Akut ataklarda hızlı kontrol sağlamak ve etkinliği artırmak için topikal steroidlerin ıslak sargı yöntemi ile kullanılması önerilmektedir. Bu şekilde derinin hidrasyonu ve emilim artırılmaktadır (Kutlubay, Küçüktaş, Engin, & Serdaroğlu, 2012; Stephan Weidinger et al., 2018, 2018).

Topikal steroidler kısa süreli kullanımda güvenli olmalarına rağmen uzun süreli kullanımlarında yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu yan etkiler arasında deri incilmesi, purpura, atrofi, döküntüler, rozase, hipertrikoz, dispigmentasyon, yara iyileşmesinde gecikme, deri enfeksiyonlarında şiddetlenme sayılabilmektedir (Stephan Weidinger et al., 2018). Ayrıca oklüzyon etkisi ve güçlü potense sahip topikal steroidlerin kullanılması topikal steroidlerin deriden emilerek kan dolaşımına geçmesine, dolayısıyla

Cushing sendromu, femur başı nekrozu gibi sistemik yan etkilerin görülmesine de neden olabilmektedir (Odyakmaz Demirsoy, 2020).

Topikal Kalsinörün İnhibitörleri

Topikal kortikosteroidlerin kullanılmadığı hastalarda, topikal steroidlere dirençli lezyonlarda 2000 yılından itibaren topikal kalsinörün inhibitörleri kullanılmaya başlanmıştır. Takrolimus ve pimekromilus tedavide kullanılan kalsinörün inhibitörleridir (Cláudia Paiva-Santos et al., 2022). T hücre aktivasyonunu ve sitokin salımını inhibe ederek etki gösterirler. 2 yaş altında kullanım onayları yoktur. %1 pimekrolimus içeren krem 2 yaş üstü hastalarda hafif ve orta düzeydeki atopik dermatitli hastaların kullanımı için uygunken %0.03 takrolimus içeren formülasyonu 2-16 yaş aralığı, %0.1'lik formülasyonu ise 16 yaş üzerindeki hastalar için uygundur. Yan etki potansiyellerinin daha az olması sayesinde geçirgenliği daha fazla olan ince derili alanlarda (göz kapakları, yüz, intertriginöz bölge vb.) ilk tercih edilen topikal ajanlardır. Aktif dermatit bulguları gerileyene kadar günde 2 kez, geriledikten sonra ise haftada 2-3 kez uygulama yapılır. Topikal kalsinörün inhibitörlerinin en yaygın yan etkileri kaşıntı, yanma ve karıncalanmadır. Bu yan etkiler uygulamanın ilk günlerinde daha belirgindir ancak zamanla azalmaktadır (Odyakmaz Demirsoy, 2020).

Oral kalsinörün inhibitörlerin maliniteye yol açtığı bilinmesine rağmen uzun süreli topikal kalsinörün inhibitörlerinin kullanımının maliniteye yol açıp açmadığı konusu tartışmalıdır. Sistemik dolaşıma geçmesinin önlenmesi için oklüzyon şeklindeki uygulamalardan kaçınılması gerekmektedir. Ayrıca eritrodermik hastalara önerilmemelidir (Odyakmaz Demirsoy, 2020).

Sistemik Tedavi

Hastalığın topikal uygulamalar ile kontrol altına alınamadığı durumlarda sistemik tedavi uygulanmaktadır. Sistemik tedavide hastalığı kontrol altına alan en düşük dozlar seçilmelidir (Ertam et al., 2018).

Antihistaminikler

Atopik dermatitli hastalarda hayat kalitesini düşüren sorunlardan birisi de şiddetli kaşıntıdır. Bu kaşıntıya bağlı olarak kanama, likenizasyon, süperenfeksiyon ve uyku düzensizlikleri görülmektedir. Atopik dermatitli hastalarda kaşıntıyı gidermek amacıyla tedaviye antihistaminikler ve anksiyolitikler eklenebilmektedir (Tunalı & Bülbül Başkan, 2004). Akut atak durumlarında sedasyon etkileri nedeniyle daha çok birinci jenerasyon antihistaminikler tercih edilmektedir. Yapılan çalışmalar loratadin, setirizin, levosetirizin, hidroksisizin ve feksofenadinin atopik dermatitli hastalarda etkili olduğunu göstermiştir (Kutlubay et al., 2012).

Antimikrobiyaller

Atopik dermatitli hastalarda epidermal bariyerin yetersizliği ve antimikrobiyal peptit üretiminin bozuk olması nedeniyle deri enfeksiyonları sıkça görülmektedir. Eğer enfeksiyon mevcutsa mikrobiyal ajanın türüne göre antifungal, antiviral ve antibiyotik ajanlar tedaviye eklenebilir (Alper & Memet, 2020). Ancak şiddetli süperenfeksiyon vakaları dışında sistemik antibiyotik uygulamanın klinik iyileşme ile sonuçlandığı görülmemiştir. Bu nedenle direnç gelişmemesi açısından sadece çok gerekli durumlarda tedaviye eklenmesi önerilmektedir (Bußmann & Novak, 2017).

İmmunomodülatörler

Steroidler

Atopik dermatitte antiinflamatuvar etkisi nedeniyle kullanılan steroidlerin yan etkilerinden dolayı uzun süreli kullanımları önerilmemektedir. Dirençli atopik dermatitin akut ataklarında 7 gün süre ile kullanılması ve kullanımının 1 ayı geçmemesi gerekmektedir. Yaygın olarak prednizolon (p.o) ve triamsinolon (i.m.) kullanılmaktadır. Steroid kullanımına bağlı olarak en sık görülen yan etkiler hipertansiyon, insülin direncinde artış, gastrit,

glokom, kemik dansitesinde azalma ve adrenal supresyondur (Alper & Memet, 2020; Kutlubay et al., 2012).

Siklosporin

Siklosporin bir kalsinörin inhibitörü olup T-hücrelerinden proinflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılayarak etki gösterir. Kronik ve dirençli atopik dermatitli hastalarda önerilmektedir. Çocuklarda yetişkinlere göre daha iyi tolere edilmektedir. Nefrotoksisite, hipertansiyon ve immunsupresyon gibi sık görülen ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Bununla birlikte hipertrikoz, bulantı, kusma, baş ağrısı, lenfoproliferatif hastalıklar da yan etkiler arasında sayılabilmektedir. Siklosporinin atopik dermatit tedavisinde 1 yıldan daha uzun süre kullanılmaması gerekir (Alper & Memet, 2020; Kutlubay et al., 2012).

Azatiyoprin

Şiddetli atopik dermatit tedavisinde siklosporinin kullanılmadığı durumlarda tercih edilen imidazol türevidir. Bulantı, kusma, baş ağrısı, lökopeni en sık görülen yan etkileridir (Alper & Memet, 2020).

Metotreksat

Dihidrofolat redüktaz enziminin inhibisyonu ile DNA sentezini engelleyerek etki gösterir. Şiddetli atopik dermatit tedavisinde siklosporin ve azatiyotroipinin kullanılmadığı durumlarda tercih edilse de tedavi başarısı net değildir. Bulantı, iştahsızlık, halsizlik, stomatit, ağızda yara, ateş sık görülen yan etkileridir. Nadir olarak hepatotoksisite, kemik iliği supresyonu, intertisyel pnömoni ve renal yetmezlik görülebilmektedir. Gebelik kategorisi X olup, hem kadın hem de erkek hastalarda tedavi süresince ve tedaviden sonra en az 3 ay kontrasepsiyon uygulanması gerekmektedir. Anne sütüne geçtiği için laktasyon döneminde kullanılmamalıdır (Alper & Memet, 2020; Kutlubay et al., 2012).

Mikofenolat Mofetil

Antiinflamatuvar ve immunsupresif bir ajan olan mikofenolat mofetil, siklosporinin kullanılmadığı durumlarda önerilebilmektedir ancak etkisi net değildir. Antiproliferatif etkisinin yanında antibakteriyel ve antimikotik özellikleri de bulunmaktadır. Diğer immunsupresif ajanların aksine toksisitesi nispeten küçüktür. Bulantı, kusma, lökopeni, trombositopeni gibi yan etkiler görülse de genel olarak iyi tolere edilmektedir. Teratojenik etkisinden dolayı hem erkek hem de kadında kontrasepsiyon uygulanması gerekmektedir (Alper & Memet, 2020; Bußmann & Novak, 2017).

İnterferon gama

Atopik dermatit patogenezinde düşük interferon seviyesi, artmış IL-4 ve IgE seviyeleri görülmektedir. Konvansiyonel sistemik tedaviye ve fototerapiye direnç olan durumlarda bir seçenek olabilmektedir. Yapılan çalışmalar atopik dermatitte etkinliğinin %20-50 oranında olduğunu göstermiştir. Yorgunluk, ateş, bulantı, kusma ve kas ağrısı gibi olası yan etkileri mevcuttur. Gebelerde, çocuklarda ve laktasyon döneminde kullanılmamalıdır (Alper & Memet, 2020; Kutlubay et al., 2012).

Alitretonin

Alitretonin bir retinoid olup antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Özellikle el egzemasında etkili olduğu gösterilmiştir. Teratojenik etkisi vardır, bu nedenle doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanımı önerilmemektedir. En yaygın yan etkisi baş ağrısıdır (Kutlubay et al., 2012).

Biyolojik Ajanlar

Dupilumab

2017 yılında orta ve şiddetli erişkin akut dermatitte ilk basamak tedavi olarak FDA onayı alan dupilumab IL-4 ve IL-13 reseptörlerinin ortak alfa zincirini bloke eden insan monoklonal antikorudur. Diğer topikal inflamatuvar ajanlarla birlikte

kullanıldığında sinerjik etki elde edilmektedir (Alper & Memet, 2020).

Omalizumab

Rekombinan monoklonal IgE antikorudur olup atopik dermatit üzerindeki rolü net değildir. Yapılan çalışmalarda hastaların %85 üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca atopik dermatit ile birlikte bronşiyal astımı olan hastalardaki etkinliğinin daha fazla olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (Kutlubay et al., 2012).

Nanofarmasötik Yaklaşımlar

Mevcut topikal ve sistemik tedaviler çeşitli olsa da istenmeyen yan etkilerinin olması hastanın tedaviye uyumunu güçleştirmektedir. Topikal tedavi ilacın doğrudan etki bölgesine uygulanması, kan dolaşımına girmemesi ve böylece sistemik yan etkilerin görülmesinin önlenmesi gibi yönleriyle sistemik tedaviye kıyasla daha avantajlı olarak kabul edilmektedir. Ancak amaçlanan etkinin görülebilmesi için topikal formülasyonların cilde nüfuz etmesi ve etkin maddenin etkili konsantrasyonunu sağlaması gerekir. Konvansiyonel topikal formülasyonlar ile etkin maddenin topikal uygulamadan sonra derinin dış katmanı olan stratum corneum tabakasını geçmesi ve derinin daha derin katmanlarına ulaşması zordur. Bu durum konvansiyonel topikal formülasyonların etkisini kısıtlamaktadır. Ayrıca etkin madde çözünürlüğünün zayıf olması veya amaçlanan bölgede etki göstermeden önce metabolize olması da sorun olabilmektedir (Cláudia Paiva-Santos et al., 2022; Damiani, Eggenhöffner, Pigatto, & Bragazzi, 2019; Hemrajani et al., 2022).

Nanofarmasötikler boyutları 1-1000 nm arasında olan taşıyıcı sistemlerdir. Çözünürlük ve permeabilityyi iyileştirilerek stratum corneumdan geçişini kolaylaştıran, derinin daha derinlerine nüfuz etmesini sağlayan, daha az doz ile daha etkili bir tedavi sağlayabilen sistemlerdir (Weissig, Pettinger, & Murdock, 2014). Bu bölümde atopik dermatit tedavisine yönelik hazırlanan nanofarmasötikler hakkında bilgi verilerek güncel literatürler incelenecektir.

Nanoemülsiyonlar

Nanoemülsiyonlar birbirini ile karışmayan iki sıvının yüzey etkin madde/maddeler aracılığı ile birbirini içinde dağıtılması ile hazırlanan sistemlerdir. Terminolojik olarak damlacık boyutu 10-1000 nm olarak belirlense de genel olarak kabul edilen damlacık boyutu 500 nm altındadır. Nanoemülsiyonlar uzun süreli fiziksel stabiliteye sahip sistemlerdir. Damlacık boyutlarının oldukça küçük olması Brown hareketlerinin baskın olmasını sağlar ve kremalaşma, flokülasyonun önüne geçer. Hem suda çözünen hem de yağda çözünen etkin madde/aktif bileşikler için uygun sistemler olup krem, losyon, sprej, köpük formlarında hazırlanmaları mümkündür. Suda hidroliz olan maddelerin yağ fazına eklenmesi ile Y/S tipi nanoemülsiyonlarda stabilite iyileştirilebilir. Etkin maddenin/aktif bileşiğin çözünürlüğünün ve etkisinin artmasını sağlayabilirler. Ayrıca cildin su kaybını azaltır, cildi nemlendirir ve hoş bir his sunar. Hazırlama yöntemlerinin kolay ve genel olarak ekonomik olması nedeniyle hem farmasötik hem de kozmetik alanda ilgi çeken sistemlerdir (Ali, Ansari, Ahmad, Akhtar, & Jahan, 2017; "Current State of Nanoemulsions in Drug Delivery," n.d.; Tayeb & Sainsbury, 2018; Tunç, Uğur Kaplan, Kilinboz, & Çetin, 2023; Uğur Kaplan et al., 2019).

Nanoemülsiyonların viskozitelerinin oldukça düşük olması topikal uygulamasını zorlaştırabilmektedir. Nanoemülsiyon bazlı jel (nanoemüljel) formülasyonlarının hazırlanması ile bu sorunun üstesinden kolaylıkla gelmek mümkündür. Nanoemülsiyon bazlı jeller, nanoemülsiyonun dayanıklılık ve cilde kolaylıkla penetre olmak özellikleri ile hidrojellerin uzun süreli salım özelliklerini birleştirerek terapötik faydayı artırabilir ve etki için gereken dozu azaltabilir (Atmaca, Kilinboz, Uğur Kaplan, & Çetin, 2022; Uğur Kaplan et al., 2019).

Atmakuri ve ark.'nın (2023) yaptığı bir çalışmada, atopik dermatit tedavisine yönelik %0.5 tofasitinib sitrat (TC) içeren nanoemüljel formülasyonu hazırlanmış ve fareler üzerinde etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmada eugenol+DMSO, Tween 20 ve

Transcutol-P yağı, çözücü ve yardımcı çözücü olarak seçilmiş ve düşük enerjili yöntemle hazırlanan TC içeren nanoemülsiyonun damlacık boyutu 176 nm olarak belirlenmiştir. Nanoemüljel formülasyonunun hazırlanmasında SEPINEO P600 ve propilen glikol kombine halde kullanılmıştır. Hazırlanan nanoemüljelin pH'ı cilt ile uyumlu bulunmuş ve iki ay boyunca yapılan stabilite çalışmalarında formülasyonun pH, viskozite ve TC içeriğinde anlamlı bir değişiklik olmadığı raporlanmıştır. Ex vivo permeasyon çalışmasında nanoemüljelin konvansiyonel jele göre permeasyonunun daha az olduğu, cilt üstünde retansiyonunun ise daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yapılan in vivo çalışmada ise fareler 2,4-diklorodinitrobenzen ile indüklenerek atopik dermatit modeli oluşturulmuştur. 28 günlük tedavi ile atopik dermatitli farelere TC içeren nanoemüljel uygulanması ile şiddet skorlarında ve pro-inflamatuvar sitokin seviyelerinde azalma meydana geldiği bulunmuştur. Ayrıca ilacı serbest halde içeren jel ile karşılaştırıldığında nanoemüljel formülasyonu ile TC'nin aktivitesinin de arttığı bildirilmiştir. Çalışmanın sonucunda TC içeren nanoemüljel formülasyonunun atopik dermatit tedavisinde umut vaat edici ve güvenli bir tedavi seçeneği olabileceği vurgulanmıştır (Atmakuri et al., 2023).

Kıldacı ve ark. (2021) ise çocuklarda kronik kortikosteroid kullanımına bağlı istenmeyen etkilerden kaçınılması için bitkisel içerikli formülasyonlara yönelmişler ve keten tohumu yağı içeren nanoemülsiyonları hazırlamışlardır. Optimum formülasyonun damlacık büyüklüğü 99.02 ± 1.06 nm, zeta potansiyeli -8.79 ± 0.03 mV ve PDI değeri 0.14 ± 0.020 olarak bulunmuştur. Ayrıca optimum formülasyondan keten tohumu yağı salımının 24 saatte %78.4, 48 saatte ise %100 olduğu belirlenmiştir. Formülasyonların mutajenitesi Ames/Salmonella testi ile değerlendirilmiş ve Salmonella typhimurium'un TA98 ve TA100 suşları üzerinde mutajenik etkisi olmadığı ortaya konmuştur. Keten tohumu yağı içeren nanoemülsiyonların atopik dermatitin topikal tedavisi için etkili bir alternatif olabileceği vurgulanmıştır (Kıldacı, Budama-Kilinc, Kecel-Gunduz, & Altuntas, 2021).

Bir başka çalışmada ise antiinflamatuvar etkisi olan pioglitazonun (PGZ) çözünürlüğünün ve ciltteki biyoyararlanımının artırılması için nanoemülsiyon formülasyonu geliştirilmiştir (Lupe C. Espinoza et al., 2019). Yapılan ön çalışmalar sonucunda formülasyon bileşenleri hint yağı, labrasol, transcutol, propilen glikol ve ultra saf su olarak seçilmiş ve damlacık büyüklüğü 182.11 ± 11.36 nm, zeta potansiyeli 12.37 ± 1.64 mV olarak ölçülmüştür. İn vitro salım ve ex vivo permeasyon çalışmaları ile kontrollü bir salım elde edildiği ve deriye nüfuzun arttığı gösterilmiştir. İn vivo antiinflamatuvar etkinin değerlendirilmesi için fareler üzerinde arşidonik asitle indüklenmiş kulak inflamasyonu oluşturulmuş ve PGZ içeren nanoemülsiyonun IL-6, IL-1 β ve TNF- α seviyelerini düşürdüğü, kızarıklığı azalttığı ve antiinflamatuvar mRNA değerlerini restore ettiği görülmüştür. Ayrıca sağlıklı 12 gönüllü üzerinde yapılan çalışma ile formülasyonun transepidermal su kaybını (TESK) azalttığı, stratum corneum tabakasının hidrasyonunu sağladığı ve formülasyonun cilt ile uyumlu olduğu ortaya konmuştur. Çalışmada atopik dermatit gibi inflamasyonla seyreden dermal hastalıkların topikal tedavisi için PGZ içeren nanoemülsiyonların potansiyeli gösterilmiştir (Lupe C. Espinoza et al., 2019).

Espinoza ve ark.'nın (2020) yaptığı başka bir çalışmada da atopik dermatit tedavisine yönelik farklı bir PGZ nanoemülsiyon formülasyonu geliştirilmiştir. Formülasyon bileşenleri Capryol 90 (%8), labrasol (%19), transcutol P (%38), Pluronic F127 (%18), su (%17) ve PGZ (1 mg/mL) olarak belirlenmiştir. Formülasyonun ortalama damlacık büyüklüğü 158.30 ± 4.67 nm ve PDI değeri 0.28 ± 0.06 olarak ölçülmüştür. PGZ içeren nanoemülsiyonun cilt lezyonlarını ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu azalttığı, cildin bariyer fonksiyonunu iyileştirdiği, TNF- α , IL-6 ve IL-17 seviyelerini düşürdüğü raporlanmıştır. Elde edilen bu sonuçlar PGZ içeren nanoemülsiyonun atopik dermatit tedavisinde topikal uygulanmasının umut verici bir terapötik seçenek olduğu fikrini desteklemektedir (Lupe Carolina Espinoza et al., 2020).

Miseller

Amfifilik yapıdaki maddelerin genellikle sulu ortam içinde kendiliğinden birleşmeleriyle oluşan sistemlere misel adı verilmektedir. Misellerin oluşabilmeleri için belirli bir konsantrasyonun sağlanması gerekir. Kritik misel konsantrasyonu (CMC), misellerin oluşabilmesi için gerekli olan minimum konsantrasyon olup misellerin stabilitelerinin değerlendirilmesinde önemlidir. Miseller yapılarına göre polimerik miseller ve yüzey etkin miseller olarak sınıflandırılabilir. Polimerik miseller genel olarak daha düşük CMC değerine sahiptir ve daha stabil sistemlerdir. Miseller suda çözünmeyen maddelerin çözünürlüklerinin artırılmasında ve taşınmasında tercih edilen sistemlerdir. Kontrollü salım sağlamaları, küçük partikül büyüklükleri sayesinde aseptik ortamda filtrasyonla sterilizasyona uygun olmaları, yüzey modifikasyonuna elverişli olmaları ve hedeflendirilebilmeleri ile üstün sistemlerdir (Cho, Lai, Tomoda, & Kwon, 2014; Ghezzi et al., 2021; Hanafy, El-Kemary, & Leporatti, 2018; Kahraman, Neşetoğlu, Güngör, Ünal, & Özsoy, 2018; Mahmud, Xiong, Aliabadi, & Lavasanifar, 2007).

Yuan ve ark. (2020), hidrokortizonun deriden geçişini artırmak ve topikal tedavinin etkinliğini iyileştirmek amacıyla hidrokortizon içeren miselleri geliştirerek Carbopol 941 hidrojel ile kompozitleri hazırlamışlardır. Hidrokortizon içeren metoksi poli(etilen glikol) (MPEG)-Polikaprolakton (PCL) miselleri ince film hidratasyon yöntemi ile hazırlanmış ve ileri çalışmalarda 25.3 nm partikül büyüklüğüne sahip misellerin kullanılmasına karar verilmiştir. Misellerin hidrojel içine hapsedilmesi ile cilt üzerine uygulanabilirliği ve ciltte kalış süresinin iyileştirilmesi sağlanmıştır. Franz difüzyon hücreleri ile yapılan çalışmalar hidrokortizon içeren misel-hidrojel kompozitleri ile deriden permeasyon hızının ve deriden geçen kümülatif hidrokortizon miktarının, hidrokortizon içeren krem formülasyonuna kıyasla sırasıyla 9 ve 50 kat arttığını ortaya koymuştur. Ayrıca fareler üzerinde yapılan in vivo çalışma ile kompozitlerin inflamatuvar semptomları üzerinde hızla etkili olduğu, krem formülasyonuna kıyasla cilt iritasyonunu ve olumsuz sistemik

etkilerin azaltıldığı gösterilmiştir. Çalışmanın sonucu olarak atopik dermatit tedavisi için geliştirilen hidrokortizon içeren misel-hidrojel kompozitlerinin güvenli ve etkin bir seçenek olabileceği vurgulanmıştır (Yuan et al., 2020).

Napimoga ve ark.'nın (2019) yaptığı bir çalışmada ise prostaglandin (15d-PGJ2) yüklü misellerin hidrojel formülasyonu hazırlanmış ve etkinliği 2, 4-dinitroklorobenzen ile indüklenerek atopik dermatit modeli oluşturulan fareler üzerinde değerlendirilmiştir. Farelere 14 gün boyunca boş hidrojel, 15d-PGJ2 hidrojel veya takrolimus uygulanmıştır. Histolojik analiz sonucunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 15d-PGJ2 hidrojelinin Mast hücre infiltrasyonunu önemli derecede azalttığı görülmüştür. Ayrıca biyokimyasal ve immunohistokimyasal analizler ile IgE, ROR- γ t ve TNF- α seviyelerinin düştüğü tespit edilmiştir. Çalışma 15d-PGJ2 hidrojelinin atopik dermatit semptomları üzerinde etkili olduğunu ve hastalığın tedavisinde yararlı olabileceğini ortaya koymuştur (Napimoga et al., 2019).

Başka bir çalışmada ise beklametazon dipropiyonat içeren miseller Pluronic L121+Poloxamer P84 ve Pluronic L121+Pluronic F127 polimerleri ile ince film hidrasyon yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır (Assem, Khowessah, & Ghorab, 2019b). Karakterizasyon çalışmaları sonucunda partikül boyutu 120.4 nm, zeta potansiyel ve PDI değeri sırasıyla -16.25 mV ve 0.33 olan formülasyon optimum formülasyon olarak belirlenmiş ve hidroksipropil metilselüloz jel içine hapsedilmiştir. Ex vivo çalışmada hazırlanan formülasyon ticari krem (Beclozone) ile karşılaştırılmış ve misel içeren jel formülasyonu ile beklametazonun deride daha fazla tutulduğu belirlenmiş, bu sayede sistemik etkilerin azaltılabileceği öngörülmüştür. Wistar sıçanlarının kullanıldığı in vivo çalışmada ise ticari kremin 12 günde, misel içeren jel formülasyonunun ise 6 günde doku yenilenmesi sağladığı, lezyonların hızlı tedavisi ve hastaların yaşam kalitelerinin artırılmasında hazırlanan formülasyonların daha etkili olabileceği belirtilmiştir (Assem et al., 2019b).

Lipit Nanopartiküller

Lipit nanopartiküller yüzey etkin madde/maddeler ile stabilize edilmiş bir iç lipit fazı ve sulu bir dış fazdan oluşan 100-1000 nm partikül büyüklüğüne sahip kolloidal sistemlerdir. Katı lipit nanopartiküller (KLN) ve nano-yapılı lipit taşıyıcılar (NLT) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. İlk olarak 1990 yılında geliştirilen KLN'ler tamamı oda sıcaklığında katı halde bulunan lipitler ile hazırlanırlar. NLT'ler ise çekirdeklerinde hem katı hem de sıvı lipitler içeren ikinci nesil lipit nanopartiküllerdir. Sıvı lipitler katı lipitlerin mükemmel bir şekilde kristalize olmasını engelleyerek düzensiz bir yapı oluşumuna neden olur. Bu durum, daha çok etkin madde hapsedilmesini sağlar. Lipit nanopartiküller, biyoyoumlu, biyoparçalanabilir ve toksisitesi düşük lipitlerle hazırlanmaları, yüksek yükleme kapasiteleri, deriye adhezyonları, derinin hidrasyonunu artırmaları, kontrollü salım ve artmış biyoyararlanım sağlamaları ile üstün sistemlerdir (Cláudia Paiva-Santos et al., 2022; Lingayat, Zarekar, & Shendge, 2017; Paliwal, Paliwal, Kenwat, Kurmi, & Sahu, 2020; Subroto, Andoyo, & Indiarito, 2023).

Kang ve ark., (2019) antiinflamatuvar etkili takrolimusun stratum corneum tabakasından geçişini kolaylaştırmak ve derinin daha derin katmanlarına ilacın geçişini sağlamak amacıyla termosensitif katı lipit nanopartiküllerini hazırlamışlardır. Termosensitif özelliğin sağlanması ve uygunluğunun belirlenmesi için su fazında dört farklı yüzey etkin madde (Poloxamer 188, PEG-40 stearate, Brij® 58, and PEG-1000) incelenmiştir. Çalışmada yüzey etkin maddenin erime noktasının parçacığın stabilitesi üzerindeki etkisi de değerlendirilmiş ve ileri çalışmalar Poloxamer 188 ve Brij® 58 ile yapılmıştır. Poloxamer 188 ve Brij® 58 ile hazırlanan KLN'lerin partikül büyüklükleri sırasıyla 152.9 ve 143.1 nm olarak belirlenirken, enkapsülasyon etkinlikleri yaklaşık %88 bulunmuştur. Her iki KLN formülasyonu için 25 °C'de saklanan formülasyonlardan gerçekleştirilen in vitro salım sonuçları 24 saat sonunda benzer bulunurken 37 °C'de Brij® 58 ile hazırlanan KLN'lerin yapılarının bozulduğu bu nedenle daha hızlı salım yaptığı görülmüştür. Ex vivo çalışmada ise Brij® 58 ile hazırlanan

KLN'lerin 32 °C'de eridiği, bu nedenle deri üzerinde çok az tutulduğu, Poloxamer 188 ile hazırlanan KLN'lerin ise erimedii ve nanopartiküller halinde derinin daha derin katmanlarına nüfuz ettiği görölmüştür. Ayrıca Poloxamer 188 ile hazırlanan nanopartiküllerde reseptör fazda etkin madde tespit edilmemiştir. Bu durum deriye ilaç hedeflendirme ve sistemik yan etkilerin görölmemesi açısından oldukça önemlidir. Sonuçlar, suda çözünürlüğü zayıf ve deriye penetrasyonu güç olan maddelerin termosensitif KLN formülasyonlarının hazırlanması ile etkin maddenin derinin alt tabakalarına taşınmasının sağlanabileceğini ortaya koymuştur (Kang et al., 2019).

El-Talbany ve ark.'nın (2021) yapmış olduğu bir çalışmada ise cilt rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan bir antihistaminik olan hidrosizin HCl'in stratum corneum tabakasından geçişini artırmak, periferik H1 antihistaminik etkiyi değerlendirmek ve etkin maddenin KLN yüklü transdermal jelden sistemik olarak ne kadar emildiğini belirlemek amaçlanmıştır. 2³ faktoriyel tasarım ile 8 farklı formülasyon hazırlanarak lipit tipi, yüzey etkin madde derişimi ve yardımcı yüzey etkin madde derişiminin KLN'ler üzerindeki etkisi incelenmiştir. Partikül büyüklüğü, zeta potansiyeli ve enkapsülasyon etkinliği sırasıyla 111±0.03 nm, 30±2.4 mV ve %75.2±4.4 olan optimum formülasyon Carbopol 934 (%0.5) jele ilave edilmiş ve KLN içeren transdermal jel formülasyonu hazırlanmıştır. Hidrosizin HLC yüklü KLN içeren jel ve etkin madde içeren konvansiyonel jelin etkinlik çalışması 2,4-dinitroklorobenzen ile indüklenerek atopik dermatit oluşturulan fareler üzerinde yapılmıştır. KLN içeren jelin, konvansiyonel jele kıyasla artmış antipruritik etki sağladığı ve IL-4 seviyesini düşürdüğü belirlenmiştir. Çalışmanın sonuçları hidrosizin HLC yüklü KLN içeren jelin oral kullanıma alternatif olabileceğini ortaya koymaktadır (El-Talbany, El-Talbany, Zakaria, Ahmed, & El-Feky, 2021).

Bir başka çalışmada ise 17 amino asitli bir peptit olan ve antiinflamatuvar etkisinin yanında geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite gösteren, Faz II çalışmalarındaki atopik dermatit hastalarında

pozitif sonuç alınan DPK-060'ın nano-yapılı lipit taşıyıcı (NLT) formülasyonlar geliştirilmiştir (Javia, Misra, & Thakkar, 2022). Box-Behnken deney tasarımı uygulanmış ve optimum NLT'lerin partikül büyüklüğü, zeta potansiyel değeri ve %enkapsülasyon etkinliği sırasıyla 127.2 ± 2.1 nm, -22.5 mV ve 85.34 ± 1.05 olarak bulunmuştur. NLT içeren jel hazırlanmasında Carbopol 934 kullanılmıştır. İn vitro salım çalışmasında DPK-060 içeren losyon ve konvansiyonel jelde ilk saatte %84 ve %90 salım gözlenirken, DPK-060 yüklü NLT içeren jellerde ilk 6 saatte %72 salım görülmüştür. Ex vivo permeasyon çalışmasında ise 12 saat sonunda DPK-060 yüklü NLT içeren jel için % kümülatif permeasyonun DPK-060 içeren losyon ve konvansiyonel jele kıyasla 3 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ovalbumin ile indüklenen atopik dermatitli fareler üzerinde yapılan çalışma ise derideki inflamasyonun baskılanmasında en etkili uygulamanın DPK-060 yüklü NLT içeren jel olduğunu göstermiştir. IL-4, TNF- α ve IL-6 seviyelerinde de en fazla düşüş DPK-060 yüklü NLT içeren jel uygulaması ile elde edilmiştir. Bu çalışma ile DPK-060 yüklü NLT içeren jel formülasyonunun atopik dermatit tedavisi için etkili, güvenli ve yeni bir alternatif olabileceği gösterilmiştir (Javia et al., 2022).

Polimerik Nanopartiküller

Polimerik nanopartiküller genellikle biyoyumlu ve biyoparçalanır polimerlerle hazırlanan 10-1000 nm arasında partikül büyüklüğüne sahip kolloidal sistemlerdir. Polimerik nanopartiküller, nanopartiküller (nanoküreler) ve nanokapsüller olarak iki alt gruba ayrılmaktadır. Nanopartiküller (nanoküreler) matriks şeklinde bir yapıdan meydana gelirken, nanokapsüller yağlı/sulu bir çekirdekten ve bunu çevreleyen polimerik bir çeperden oluşmaktadır. Nanokapsüllerde ve nanokürelerde (nanopartiküllerde) kullanılan polimerler ve hazırlama yöntemleri genel olarak benzerdir. Sadece nanokapsül hazırlanırken organik faza yağ da eklenir ve bu yağ çekirdeği oluşturur. Etkin maddeler, nanopartiküllerin içine hapsedilebilir veya yüzeyine adsorbe edilebilir/kovalent bağlanabilir. Hem hidrofilik hem de hidrofobik özellikteki

maddelerin nanopartiküllerinin hazırlanması mümkündür. Yüksek enkapsülasyon etkinlikleri, kontrollü salıma olanak sağlamaları, etkin maddeyi enzimatik parçalanmadan koruyabilmeleri ve hedeflendirilebilmeleri gibi üstünlükleri mevcuttur. Polimerik nanopartiküller derinin daha derin katmanlarına nüfuz edebilirler ve kıl köklerinde birikebilirler (Begines et al., 2020; Bhatia, 2016; Castro, Costa, & Campos, 2022; Cláudia Paiva-Santos et al., 2022; Weissig et al., 2014).

Dartora ve ark. (2023) yaptıkları bir çalışmada sitokinleri baskılayan bir peptit olan YARA'nın (YARAAARQARAKALARQLGVAA) enzimatik parçalanmadan korunması ve uzatılmış salımı için termosensitif poli(n-izopropil akrilamid) (pNIPAm) nanopartiküllerini geliştirmişler (YARA-NP) ve daha sonra bu partikülleri topikal uygulama için kitosan(Cs)-polivinil alkol(PVA) hidrojel (YARA-NP-H) içine eklemiştir. YARA yüklü pNIPAm nanopartiküllerinin (YARA-NP) partikül büyüklüğü, PDI ve zeta potansiyel değerleri sırasıyla 380 ± 13.4 nm, 0.21 ± 0.06 ve -25.9 ± 2.05 olarak tespit edilmiştir. Hazırlanan formülasyonlar (YARA-NP ve YARA-NP-H) ile 120 saate kadar sürekli salım elde edilmiştir. Nanopartiküllerin sitotoksitesite göstermemesi topikal uygulama için güvenli olduğunu ortaya koymuştur. YARA-NP ve YARA-NP-H formülasyonları ile uygulamadan 12 saat sonra domuz derisinin katmanlarında (epidermis ve dermis), sağlam ve bozulmuş bariyer koşullarında, serbest YARA çözeltisine kıyasla sırasıyla 2 ve 4 kat daha fazla YARA saptanmıştır. YARA-NP'lerin stratum corneuma kısmen nüfuz ettiği, çoğunlukla cilt yüzeyinde kaldığı görülürken kitosan ve PVA'dan oluşan hidrojinin (YARA-NP-H) deri katmanlarındaki NP dağılımını ve dolayısıyla YARA derişimini artırdığı görülmüştür. YARA'nın enzimatik parçalanmasının önlenmesi ve deri katmanlarına daha fazla peptit geçişine bağlı olarak antiinflamatuvar aktivitenin arttığı tespit edilmiştir. Çalışma, inflamatuvarla seyreden cilt hastalıklarının tedavisinde nanopartiküllerin geliştirilmesi ile daha etkili bir topikal tedavi sağlanabileceğini ortaya koymuştur (Dartora et al., 2023).

Başka bir çalışmada da antiinflamatuvar etkili diktamnin içeren PLGA nanopartikülleri hazırlanarak karakterize edilmiştir (Lin et al., 2021). Nanopartiküllerin partikül büyüklüğü, PDI değeri ve enkapsülasyon etkinliği(%) ve yükleme kapasitesi(%) sırasıyla 186 ± 30 nm, 0.146 ± 0.072 , %93.7 ve %51.8 olarak tespit edilmiştir. İn vitro salım çalışmaları neticesinde 9. gün sonunda diktamnin salımının %72.8 olduğu belirlenmiştir. Oksazolon ile indüklenerek atopik dermatit modeli oluşturulan farelerde diktamnin nanopartiküllerinin serbest diktamine kıyasla epidermal dokuya daha fazla nüfuz ettiği ve atopik dermatitte görülen semptomların (kıl kaybı, şişme, debris, skar) hafiflediği belirtilmiştir. Ayrıca histolojik inceleme sonucunda CD3, CD45 ve COX-2 inhibisyonunun ve Mast hücre infiltrasyonunun azaldığı görülmüştür. Çalışmanın sonucunda nanopartikül formülasyonunun geliştirilmesiyle ışığa duyarlı diktamninin korunduğu ve uzatılmış bir salım elde edildiği, bu sayede daha etkili bir tedavi sağlandığı belirtilmiştir (Lin et al., 2021).

Nanokristaller

Nanokristaller, bir matris varlığı olmadan yalnızca etkin madde ve stabilizandan (polimer ve/veya yüzey etkin madde) oluşan, partikül büyüklüğü 100-1000 nm aralığında olan nano-yapılardır. Çözünürlüğü az olan maddelerin çözünme hızını ve çözünürlüğünü artırarak, formülasyon ile cilt arasındaki konsantrasyon gradyanında önemli iyileştirmeler sağlar. Bu sayede etkin maddenin cilde nüfuz etmesini ve biyoyararlanımını artırır. Yüzey alanının genişlemesi ile birlikte adhezyonda ve cilt üzerinde retansiyonda da artış görülebilmektedir. Ayrıca nanokristaller cilt uzantılarında da birikebilmektedir (Cláudia Paiva-Santos et al., 2022; Hemrajani et al., 2022; Uğur Kaplan, Öztürk, Çetin, Vural, & Öznülür Özer, 2022).

Assem ve ark.'nın (2019) yapmış olduğu bir çalışmada atopik dermatitin topikal tedavisinde kullanılan bir kortikosteroid olan beklometazon dipropionatın (BDP) nanokristal formülasyonu geliştirilmiştir. Optimum formülasyon ile ex vivo permasyon

çalışması yapılmış ve Beclozone® (%0.25 BDP krem) ile kıyaslanmıştır. BDP nanokristalleri, Beclozone® ile karşılaştırıldığında cilt üzerinde daha yüksek bir BDP birikimi ve reseptör kompartmana daha düşük etkin madde geçişi gözlenmiştir. Bu sayede daha düşük sistemik ilaç maruziyeti beklendiği belirtilmiştir. Nanokristaller, düşük çözünürlüğe sahip ilaçların topikal uygulanmasında cilt biyoyararlanımını artırabilir ve konvansiyonel tedaviyle ilişkili sistemik yan etkileri azaltabilir (Assem, Khowessah, & Ghorab, 2019a).

KAYNAKÇA

Ali, A., Ansari, V. A., Ahmad, U., Akhtar, J., & Jahan, A. (2017). Nanoemulsion: An Advanced Vehicle For Efficient Drug Delivery. *Drug Research*, 67(11), 617–631. <https://doi.org/10.1055/s-0043-115124>

Alper, S., & Memet, B. (2020). Atopik Dermatitte Sistemik Tedavi. In *Atopik Dermatit* (1. Baskı, pp. 51–55). Ankara: Türkiye Klinikleri.

Assem, M., Khowessah, O. M., & Ghorab, D. (2019a). Nanocrystallization as a tool for the enhancement of beclomethasone dipropionate dermal deposition: Formulation, in vitro characterization and ex vivo study. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 54, 101318. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101318>

Assem, M., Khowessah, O. M., & Ghorab, D. (2019b). Optimization and Evaluation of Beclomethasone Dipropionate Micelles Incorporated into Biocompatible Hydrogel Using a Sub-Chronic Dermatitis Animal Model. *AAPS PharmSciTech*, 20(4), 152. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1355-6>

Atmaca, A. S., Kilinboz, Y. F., Uğur Kaplan, A., & Çetin, M. (2022). Development And In Vitro Characterization Of Nanoemulsion And Nanoemulsion Based Gel Containing Artemisia Dracunculus Ethanol Extract. *International Journal of PharmATA*, 2(2), 36–43.

Atmakuri, S., Nene, S., Jain, H., Joga, R., Devabattula, G., Godugu, C., & Srivastava, S. (2023). Topical delivery of tofacitinib citrate loaded novel nanoemulgel for the management of 2,4-Dichlorodinitrobenzene induced atopic dermatitis in mice model. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 80, 104145. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.104145>

Begines, B., Ortiz, T., Pérez-Aranda, M., Martínez, G., Merinero, M., Argüelles-Arias, F., & Alcudia, A. (2020). Polymeric

Nanoparticles for Drug Delivery: Recent Developments and Future Prospects. *Nanomaterials*, 10(7), 1403. <https://doi.org/10.3390/nano10071403>

Bhatia, S. (2016). Nanoparticles Types, Classification, Characterization, Fabrication Methods and Drug Delivery Applications. In S. Bhatia (Ed.), *Natural Polymer Drug Delivery Systems: Nanoparticles, Plants, and Algae* (pp. 33–93). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-41129-3_2

Bußmann, C., & Novak, N. (2017). Systemic therapy of atopic dermatitis. *Allergologie Select*, 1(1), 1–8. <https://doi.org/10.5414/ALX01285E>

Castro, K. C. de, Costa, J. M., & Campos, M. G. N. (2022). Drug-loaded polymeric nanoparticles: A review. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 71(1), 1–13. <https://doi.org/10.1080/00914037.2020.1798436>

Cho, H., Lai, T. C., Tomoda, K., & Kwon, G. S. (2014). Polymeric Micelles for Multi-Drug Delivery in Cancer. *AAPS PharmSciTech*, 16(1), 10–20. <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0251-3>

Cláudia Paiva-Santos, C. P.-S., M, G., D, P., I, S.-O., I, F.-F., M, Z., ... F, V. (2022). Nanocarrier-based dermopharmaceutical formulations for the topical management of atopic dermatitis. *International Journal of Pharmaceutics*, 618. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121656>

Current State of Nanoemulsions in Drug Delivery. (n.d.). Retrieved December 19, 2023, from <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=9112>

Damiani, G., Eggenhöffner, R., Pigatto, P. D. M., & Bragazzi, N. L. (2019). Nanotechnology meets atopic dermatitis: Current solutions, challenges and future prospects. Insights and implications

from a systematic review of the literature. *Bioactive Materials*, 4, 380–386. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2019.11.003>

Dartora, V. F. C., Passos, J. S., Osorio, B., Hung, R.-C., Nguyen, M., Wang, A., & Panitch, A. (2023). Chitosan hydrogels with MK2 inhibitor peptide-loaded nanoparticles to treat atopic dermatitis. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 362, 591–605. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.08.061>

El-Telbany, D. F. A., El-Telbany, R. F. A., Zakaria, S., Ahmed, K. A., & El-Feky, Y. A. (2021). Formulation and assessment of hydroxyzine HCL solid lipid nanoparticles by dual emulsification technique for transdermal delivery. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 143, 112130. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112130>

Ertam, İ., Su, Ö., Alper, S., Sarıcaoğlu, H., Karadağ, A. S., Odyakmaz Demirsoy, E., & Borlu, M. (2018). The Turkish guideline for the diagnosis and management of atopic dermatitis-2018. *TURKDERM*, 52(1), 6–23. <https://doi.org/10.4274/turkderm.87143>

Espinoza, Lupe C., Silva-Abreu, M., Calpena, A. C., Rodríguez-Lagunas, M. J., Fábrega, M.-J., Garduño-Ramírez, M. L., & Clares, B. (2019). Nanoemulsion strategy of pioglitazone for the treatment of skin inflammatory diseases. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 19, 115–125. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.03.017>

Espinoza, Lupe Carolina, Vera-García, R., Silva-Abreu, M., Domènech, Ò., Badia, J., Rodríguez-Lagunas, M. J., ... Calpena, A. C. (2020). Topical Pioglitazone Nanoformulation for the Treatment of Atopic Dermatitis: Design, Characterization and Efficacy in Hairless Mouse Model. *Pharmaceutics*, 12(3), 255. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030255>

Ghezzi, M., Pescina, S., Padula, C., Santi, P., Del Favero, E., Cantù, L., & Nicoli, S. (2021). Polymeric micelles in drug delivery: An insight of the techniques for their characterization and

assessment in biorelevant conditions. *Journal of Controlled Release*, 332, 312–336. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.02.031>

Hanafy, N. A. N., El-Kemary, M., & Leporatti, S. (2018). Micelles Structure Development as a Strategy to Improve Smart Cancer Therapy. *Cancers*, 10(7), 238. <https://doi.org/10.3390/cancers10070238>

Hemrajani, C., Negi, P., Parashar, A., Gupta, G., Jha, N. K., Singh, S. K., ... Dua, K. (2022). Overcoming drug delivery barriers and challenges in topical therapy of atopic dermatitis: A nanotechnological perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 147, 112633. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112633>

Javia, A., Misra, A., & Thakkar, H. (2022). Design and pharmacodynamic evaluation of DPK-060 loaded Nanostructured lipid carrier embedded gel for dermal delivery: A novel approach in the treatment of atopic dermatitis. *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces*, 217, 112658. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112658>

Kahraman, E., Neşetoğlu, N., Güngör, S., Ünal, D. Ş., & Özsoy, Y. (2018). The combination of nanomicelles with terpenes for enhancement of skin drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 551(1–2), 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.08.053>

Kang, J.-H., Chon, J., Kim, Y.-I., Lee, H.-J., Oh, D.-W., Lee, H.-G., ... Park, C.-W. (2019). Preparation and evaluation of tacrolimus-loaded thermosensitive solid lipid nanoparticles for improved dermal distribution. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 5381–5396. <https://doi.org/10.2147/IJN.S215153>

Kildaci, I., Budama-Kilinc, Y., Kecel-Gunduz, S., & Altuntas, E. (2021). Linseed Oil Nanoemulsions for treatment of Atopic Dermatitis disease: Formulation, characterization, in vitro and in silico evaluations. *Journal of Drug Delivery Science and*

<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102652>

Kutlubay, zekai, Küçüktaş, M., Engin, B., & Serdaroğlu, S. (2012). Atopik Dermatit Tedavisi. *Dermatoz*, 3(2), 62–68.

Lin, C.-Y., Hsieh, Y.-T., Chan, L. Y., Yang, T.-Y., Maeda, T., Chang, T.-M., & Huang, H.-C. (2021). Dictamnine delivered by PLGA nanocarriers ameliorated inflammation in an oxazolone-induced dermatitis mouse model. *Journal of Controlled Release*, 329, 731–742. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.007>

Lingayat, V. J., Zarekar, N. S., & Shendge, R. S. (2017). Solid Lipid Nanoparticles: A Review. *Nanoscience and Nanotechnology Research*, 4(2), 67–72. <https://doi.org/10.12691/nnr-4-2-5>

Mahmud, A., Xiong, X.-B., Aliabadi, H. M., & Lavasanifar, A. (2007). Polymeric micelles for drug targeting. *Journal of Drug Targeting*, 15(9), 553–584. <https://doi.org/10.1080/10611860701538586>

Napimoga, M. H., Clemente-Napimoga, J. T., Machabanski, N. M., Juliani, M. E. A., Acras, P. H. B. C., Macedo, C. G., ... de Araújo, D. R. (2019). The 15d-PGJ2 hydrogel ameliorates atopic dermatitis through suppression of the immune response. *Molecular Medicine Reports*, 19(6), 4536–4544. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10156>

Odyakmaz Demirsoy, E. (2020). Atopik Dermatitte Topikal Tedavi. In *Atopik Dermatit* (1.Baskı). Ankara: Türkiye Klinikleri.

Paliwal, R., Paliwal, S. R., Kenwat, R., Kurmi, B. D., & Sahu, M. K. (2020). Solid lipid nanoparticles: A review on recent perspectives and patents. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 30(3), 179–194. <https://doi.org/10.1080/13543776.2020.1720649>

Su Küçük. (2020). Epidemiology and Pathogenesis in Atopic Dermatitis. In *Atopik Dermatit* (1. Baskı, pp. 1–7). Ankara: Türkiye Klinikleri.

Subroto, E., Andoyo, R., & Indiaro, R. (2023). Solid Lipid Nanoparticles: Review of the Current Research on Encapsulation and Delivery Systems for Active and Antioxidant Compounds. *Antioxidants*, 12(3), 633. <https://doi.org/10.3390/antiox12030633>

Taşkın, B. (2020). Atopik Dermatitte Klinik Bulgular, Tanı Kriterleri ve Komorbiditeler. In *Atopik Dermatit* (1. Baskı, pp. 8–12). Ankara: Türkiye Klinikleri.

Tayeb, H. H., & Sainsbury, F. (2018). Nanoemulsions in drug delivery: Formulation to medical application. *Nanomedicine (London, England)*, 13(19), 2507–2525. <https://doi.org/10.2217/nnm-2018-0088>

Tunalı, Ş., & Bülbül Başkan, E. (2004). Atopik Dermatit Tedavisi. *Güncel Pediatri*, 2, 140–144.

Tunç, E., Uğur Kaplan, A., Kilinboz, Y., & Çetin, M. (2023). Nanoemulsion formulation containing carbamazepine and levetiracetam: Development and in vitro characterization. *Istanbul Journal of Pharmacy*, 53(2), 133–139. <https://doi.org/10.26650/IstanbulJPharm.2023.1201106>

Ugur Kaplan, A. B., Cetin, M., Orgul, D., Taghizadehghalehjoughi, A., Hacimuftuoglu, A., & Hekimoglu, S. (2019). Formulation and in vitro evaluation of topical nanoemulsion and nanoemulsion-based gels containing daidzein. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 52, 189–203. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.04.027>

UĞUR KAPLAN, A. B., ÖZTÜRK, N., ÇETİN, M., VURAL, İ., & ÖZNÜLÜER ÖZER, T. (2022). The Nanosuspension Formulations of Daidzein: Preparation and In Vitro Characterization. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19(1), 84–92. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2021.81905>

Weidinger, S., & Novak, N. (2016). Atopic dermatitis. *Lancet*, 387, 1109–1022.

Weidinger, Stephan, Beck, L. A., Bieber, T., Kabashima, K., & Irvine, A. D. (2018). Atopic dermatitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 1. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>

Weissig, V., Pettinger, T. K., & Murdock, N. (2014). Nanopharmaceuticals (part 1): Products on the market. *International Journal of Nanomedicine*, 9, 4357–4373. <https://doi.org/10.2147/IJN.S46900>

Yuan, L., Pan, M., Lei, M., Zhou, X., Hu, D., Liu, Q., ... Qian, Z. (2020). A novel composite of micelles and hydrogel for improving skin delivery of hydrocortisone and application in atopic dermatitis therapy. *Applied Materials Today*, 19, 100593. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2020.100593>

BÖLÜM II

Farmasötik Tasarımla Kalite ile Hedef Ürün Kalite Profiline Belirlenmesi

Esra DEMİRTÜRK¹

Giriş

Farmasötik Tasarımla Kalite (QbD), nihai ürünün kalitesini sağlamak için farmasötik üretim proseslerinin sistematik tasarımını, geliştirilmesini ve kontrolünü vurgulayan bir yaklaşımdır. İlk olarak ön formülasyon sürecinden ticari üretime kadar ürün yaşam döngüsünün tüm unsurlarını dikkate alan proaktif ve bilime dayalı bir yaklaşımı içermektedir. Bu yaklaşım, ürünün kritik kalite niteliklerini ve proses parametrelerinin bu nitelikler üzerindeki etkisini anlamaya odaklanmaktadır. Üretim sürecindeki risklerin ve değişkenlik kaynaklarının kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını ve istenen ürün kalitesine tutarlı bir şekilde ulaşmak için uygun kontrollerin uygulanmasını amaçlamaktadır. İlaç firmaları, tasarım yoluyla farmasötik kaliteyi uygulayarak, üretim sürecindeki

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji AD

potansiyel riskleri ve değişkenliği önceden ele alıp değerlendirebilir, bu da ürün kalitesinin artmasına ve red veya geri çekilmelerin azalmasını sağlamaktadır (Bandi ve Adikay, 2023).

Farmasötik QbD kullanımı, sürekli olarak yüksek kaliteli farmasötik ürünler üretmek için üretim sürecinin kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını ve kontrol edilmesini sağlamaktadır. Ayrıca, formülasyon ve proses parametrelerini optimize etmek için gelişmiş analitik araçların ve modelleme tekniklerinin kullanılmasını teşvik ederek daha verimli ve uygun maliyetli üretim prosesleri sunmaktadır. Firmalar, tasarıma göre farmasötik kaliteyi kullanarak yeni ürünlerin piyasaya sürülme süresini hızlandırabilir ve ürün yaşam döngüsü boyunca sürekli iyileştirmeyi kolaylaştırabilir. Farmasötik QbD, kritik kalite özelliklerini ve proses parametrelerini anlayarak ve kontrol ederek ürün yaşam döngüsü boyunca tutarlı ürün kalitesi sağlamak için farmasötik üretim proseslerinin sistematik tasarımına, geliştirilmesine ve kontrolüne odaklanan bir yaklaşımdır (Puranik A.2022).

FDA, QbD'yi uygulayarak farmasötik ürünlerin kalitesini ve tutarlılığını artırmanın yanı sıra sektörde yenilikçiliği ve verimliliği de teşvik etmeyi amaçlamaktadır. QbD kullanımı sayesinde ilaç firmaları veya üreticiler ürünlerinin kritik kalite özelliklerini belirleyip kontrol edebilmekte ve böylece hastalar için daha güvenli ve daha etkili olan daha yüksek kaliteli ilaçlar elde edebilmektedir. Ayrıca, QbD daha etkili risk yönetimine ve uygun kontrol stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. QbD ilkelerine bağlı kalarak, üretimde maliyetler azaltılabilir ve düzenleyici süreç kolaylaştırılarak üretim sürecine ilişkin anlayışın geliştirilmesi ve artan proses bilgisi ve riske dayalı proses tasarımı yoluyla ürün kalitesi iyileştirilebilmektedir (Hallow ve ark., 2010).

Farmasötik kaliteyi artırmak için uygulanabilecek çeşitli stratejiler vardır Bunlar; sağlam kalite kontrol sistemlerinin uygulanması, hammaddelerin ve bitmiş ürünlerin kapsamlı test ve analizlerinin yapılması, İyi Üretim Uygulamalarına sıkı sıkıya bağlı kalınması, personel için kapsamlı eğitim programlarının

uygulanması, üretim proseslerinde ileri teknoloji ve otomasyondan yararlanılması ve sürekli iyileştirme ve kalite güvencesi kültürünün teşvik edilmesi şeklinde sıralanabilir. Ayrıca, risk temelli yaklaşımların uygulanması ve kalite risk yönetimi ilkelerinin dahil edilmesi, üretim ve dağıtım proseslerindeki potansiyel risklerin belirlenmesine ve azaltılmasına yardımcı olur ve sonuçta farmasötik kalite ve hasta sonuçları iyileştirilmektedir. İlaç firmaları bu stratejileri uygulayarak kalite kontrol ve üretim proseslerini iyileştirerek hastalar için daha güvenli ve daha etkili ilaçlar üretebilmektedirler. Düzenleyici kurumlar kalite standartlarını tutarlı bir şekilde uygulayarak ve üretim tesislerinde teftiş ve denetimler gerçekleştirerek farmasötik kalitenin sağlanmasında kritik bir rol oynamaktadır. Bunun yanında ilaç firmalarına yüksek kalite standartlarına ulaşma ve bu standartları koruma konusunda rehberlik ve destek sağlamaktadırlar. Genel olarak, farmasötik kalitenin iyileştirilmesi, sağlam kalite kontrol sistemleri, İyi Üretim Uygulamalarına bağlılık, kapsamlı eğitim programları, ileri teknoloji ve otomasyon, paydaşlar arasında işbirliği ve potansiyel risklerin belirlenmesi ve azaltılması için risk temelli bir yaklaşımın kombinasyonunu gerektirmektedir (Hasan et al 2021). Modelin uygulanması, en yüksek, tekrarlanabilir kalitede, kolayca tahmin edilebilir ve öngörülebilir somut sonuçların (örneğin farmasötik ürünler ve analitik yöntemler) elde edilmesini sağlar.

"Farmasötik Geliştirme" kılavuzu olarak da bilinen ICH Q8 kılavuzu, tasarım yoluyla kaliteye odaklanarak farmasötik geliştirme ilkeleri ve uygulamaları hakkında rehberlik sağlamaktadır. ICH Q8 kılavuzunun amacı, ürün ve proses anlayışını ve kontrolünü vurgulayarak farmasötik geliştirmeye sistematik ve bilime dayalı bir yaklaşımı teşvik etmektir. Bu yaklaşım, farmasötik ürünlerin yüksek kalitede, sağlam ve tekrarlanabilir olmasını sağlamaya yardımcı olacak niteliktedir (Parr ve ark., 2016). ICH Q8 kılavuzu ayrıca kalite risk yönetiminin geliştirme sürecine dahil edilmesinin önemini vurgulamaktadır. Bu, potansiyel risklerin belirlenmesine ve bunları azaltmak için uygun kontrol stratejilerinin uygulanmasına yardımcı olarak nihai ürünün güvenliğini ve etkinliğini sağlamaktadır. Ayrıca

ICH Q8 kılavuzu, geliştirme sürecinin başında net amaç ve hedeflerin belirlendiği önceden tanımlanmış hedefler yaklaşımının kullanılmasını vurgulamaktadır. Bu hedefler, geliştirme faaliyetleri için bir yol haritası görevi görür ve ürünün istenen kalite özelliklerini karşılamaını sağlamaya yardımcı olur. ICH Q8 kılavuzu, tasarım yoluyla kaliteyi destekleyen ve farmasötik geliştirmeye sistematik, bilime dayalı bir yaklaşımı teşvik eden kapsamlı bir kaynaktır (Kristó et al., 2016).

İlaç sektöründe QbD, yeni farmasötik ürünlerin geliştirilmesinde tasarım aşamasına vurgu yapan düzenleyici temelli bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır (Karimi vd., 2016). Bu yaklaşım, jenerik ilaçların kalitesini sistematik ve bilimsel bir yaklaşımla sağlamayı amaçlamaktadır. QbD'nin jenerik ilaçlara uygulanmasıyla, farmasötik kaliteyi sağlamak için formülasyon ve üretim değişkenleri anlaşılıp kontrol edilmektedir (Horkovics-Kovats, 2014). Böylece ilacın özelliklerinin ve karakterizasyonunun yanı sıra bitmiş dozaj formlarında çözünme hızı profillerinin derinlemesine anlaşılması sağlanmaktadır. QbD ilkelerini uygulayarak jenerik ilaç üreticileri, önceden belirlenmiş kalite standartlarını karşılayan tutarlı ve güvenilir ürün kalitesi sağlamak için formülasyon tasarımı, üretim prosesleri ve kontrol stratejilerini optimize edebilmektedir. Ayrıca, jenerik ilaç için QbD, risk yönetimini ve ICH Kalite kılavuzları Q8 Farmasötik Geliştirme, Q9 Kalite Risk Yönetimi, Q10 Farmasötik Kalite Sistemi ve Q11 İlaç Geliştirilmesi ve Üretimi gibi düzenleyici kılavuzlara uyumu da içermektedir. Bu kılavuzlar, jenerik ilaçların sistematik bir şekilde geliştirilmesi ve üretilmesi için bir çerçeve sunmakta ve her aşamada gerekli kalite kontrollerinin yapılmasını sağlamaktadır. QbD'yi jenerik ilaçlara uygulayan üreticiler, geliştirmenin tasarım aşamasına odaklanarak, formülasyon ve üretim değişkenlerini kontrol ederek ve sağlam kalite yönetim sistemleri uygulayarak ürünlerinin kalitesini ve tutarlılığını artırabilmektedirler. Jenerik ilaçlar için de QbD, yeni farmasötik ürünler geliştirmenin tasarım aşamasına odaklanan, sistematik ve bilimsel bir yaklaşımla bu

ürünlerin kalitesini ve tutarlılığını sağlamayı amaçlayan bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Ürün kalitesini sağlama hedefine ulaşmak için QbD'de çeşitli yöntemler kullanılabilir. Farmasötik formülasyonların kalitesini sağlamak için QbD'de kullanılan bazı yöntemler arasında Deneysel Tasarım (Design of Experiments, DOE), risk değerlendirmesi ve yönetimi, çok değişkenli veri analizi, proses analitik teknolojisi (Process Analytical Technology, PAT), kontrol stratejisi ve kalite risk yönetimi yer almaktadır (Bandi ve Adikay, 2023, Thombre 2021).

Bu yöntemler şu şekilde sıralanabilir:

1. Deneysel Tasarım: Proses parametrelerinin sistematik olarak değiştirilmesini ve bunların ürün kalite özellikleri üzerindeki etkilerinin incelenmesini yöntemdir.

2. Risk değerlendirmesi ve yönetimi: Üretim sürecindeki potansiyel risklerin belirlenmesini ve bu riskleri azaltmak için stratejiler geliştirilmesini içermektedir.

3. Çok değişkenli veri analizi: Formülasyon ve üretim proseslerini optimize etmek için kullanılacak ilişkileri ve kalıpları belirlemek için karmaşık veri setlerinin analiz edilmesini içermektedir.

4. Kontrol stratejisi: Ürün kalitesinin kabul edilebilir sınırlar içinde tutulmasını sağlamak için üretim süreci boyunca kontrollerin ve izleme sistemlerinin uygulanmasıdır.

5. Kalite risk yönetimi: Ürün kalitesine yönelik potansiyel risklerin belirlenmesini ve değerlendirilmesini ve bu riskleri azaltmak veya ortadan kaldırmak için stratejiler geliştirilmesini içermektedir (Lyytinen K, 1998).

Tasarımla Kalitenin temel unsurları ise şu şekilde sıralanabilir:

1. Hedef Bitmiş Ürün Profili (Target Product Profile, TPP): Nihai ürünün istenen özelliklerinin ve kalite niteliklerinin tanımlanmasını içerir. Tüm ilaç araştırma ve geliştirme sürecinde

merkezi bir rol oynar. Hedef Bitmiş Ürün Profili, nihai ürünün istenen özelliklerinin ve spesifikasyonlarının ayrıntılı bir tanımını sağlayan, ürün geliştirme ve üretimde önemli bir araçtır. İlgili tüm paydaşlar için bir rehber görevi görerek herkesin aynı hedef doğrultusunda çalışmasını sağlar. Ayrıca, ekipman gereksinimleri ve kalite kontrol adımları gibi üretim sürecine ilişkin bilgileri de içerir. Proses mühendisleri ve formülasyonu yapan kişilerce kullanılacak olan hedef bitmiş ürün kalite profili (Target Product Quality Profile, TPQP) belirlenir. Bu profil kantitatif bir profil olup, ürünün geliştirme esnasında klinik güvenlik ve etkinlik şartlarının yerine getirilmesini sağlamaktadır.

2. Kritik Kalite Özellikleri (Critical Process Parameter, CPP): Ürünün istenen kalitede olmasını sağlamak için kontrol edilmesi gereken belirli fiziksel, kimyasal, biyolojik ve mikrobiyolojik özelliklerdir. Potens, saflık, stabilite ve performans gibi parametreler de dahil olmak üzere ürünün karşılaması gereken kritik kalite özelliklerini ana hatlarıyla belirlemektedir.

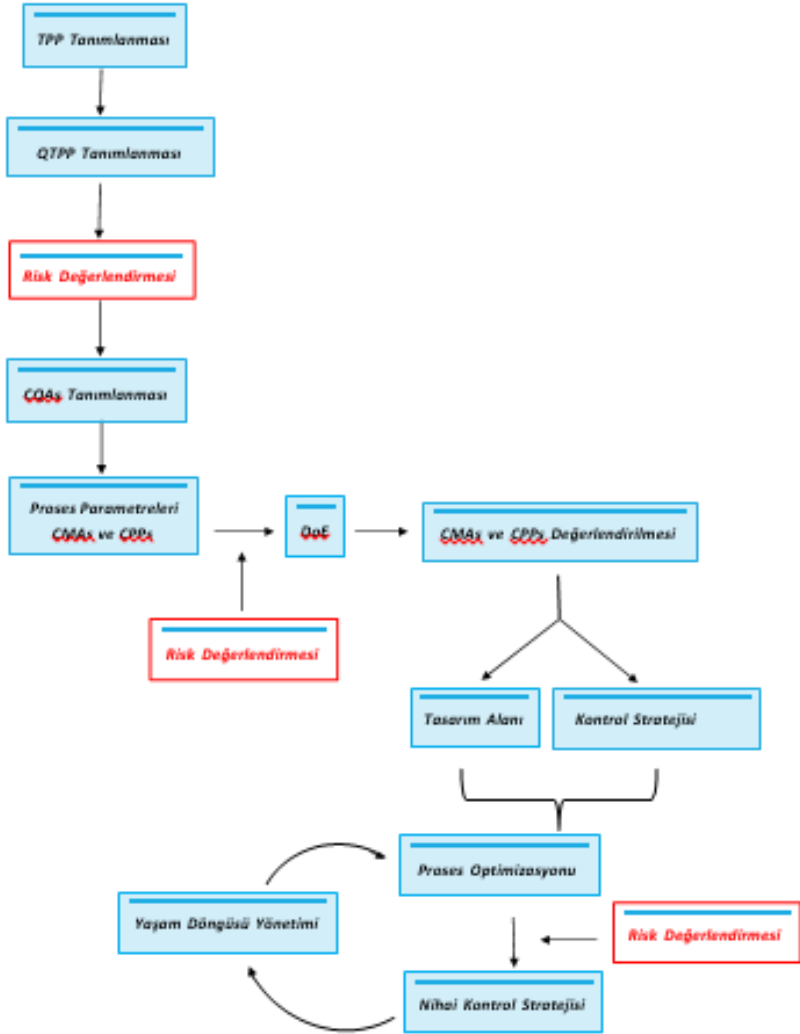
3. Kritik Proses Parametreleri: Ürünün Kritik Kalite Özellikleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olan üretim sürecinin temel değişkenleri ve parametreleridir. Ayrıca risk değerlendirme yöntemi ile CPP'lerin ve kritik madde özelliklerinin (Critical Material Attribute, CMA) deneysel olarak TPQP üzerine olan etki önceliği saptanmalıdır. Bütün bu çalışmalardan sonra teorik ve deneysel veriler birleştirilerek sonuca gidilmelidir. CPP, üretim sürecini doğrudan etkileyen temel değişkenleri ve koşulları ifade eder. Bu parametreler, tutarlı ürün kalitesi ve performansını sağlamak için dikkatle seçilir ve kontrol edilir. Sıcaklık, basınç, çalkalama hızı, karıştırma süresi ve pH seviyesi gibi faktörler olabilir, ki bunlar, CMA'ların ve CPP'lerin tanımlanması ile, üretim süreci boyunca ilaç ürün kalitesini etkileyen faktörleri anlamaya ve kontrol etmeye odaklanan tasarım yoluyla kalite yaklaşımının esasını oluşturmaktadırlar. İlaç firmaları, CMA'ları ve CPP'leri, ilaç ürününün istenen kalite ve performansını sağlayan belirli özellikleri olan Kritik Kalite Özelliklerine bağlayarak, sürekli olarak yüksek

kalitede ürünler üreten sağlam üretim süreçleri geliştirebilirler (Azad ve ark., 2021).

4. Tasarım Alanı: İstenen ürün kalitesini sağladığı kanıtlanmış olan girdi değişkenlerinin (örneğin hammaddeler, süreç parametreleri) çok boyutlu kombinasyonu ve etkileşimi olarak tanımlanmaktadır.

5. Kontrol Stratejisi: Üretim prosesi boyunca Kritik Kalite Özelliklerinin sürekli olarak karşılanmasını sağlamak için süreç kontrolleri ve testler dahil olmak üzere kontrollerin planlı ve sistematik kullanımını tanımlamaktadır.

6. Ürün Yaşam Döngüsü Yönetimi: Sürekli kalite ve güvenliği sağlamak için onay sonrası ve pazarlama sonrası faaliyetler de dahil olmak üzere ürünün tüm yaşam döngüsü boyunca izlenmesini ve yönetilmesini içermektedir (Henríquez et al., 2022)(Tai et al., 2021).



Şekil 1. Farmasötik QbD Temel Unsurları

Hedef Ürün Kalite Profilinin Belirlenmesi

Jenerik formülasyon sürecinde, QbD ilkelerinin uygulanması çok önemlidir. Farmasötik QbD yaklaşımından yardımcı maddelerin

seçimi, analitik yöntem seçimi, çözünme hızı yöntem seçimi, stabilite çalışmaları, biyo eşdeğerlik çalışmaları ve klinik çalışmalarda sıklıkla yararlanılmaktadır (Thoorens, G 2014, Kopp, J 2020, Yabré, M. 2020). Bu metodoloji, formülasyonun istenen kalite niteliklerini ve performans özelliklerini karşılayacak şekilde tasarlanmasını sağlarken aynı zamanda stabilite, biyoyararlanım ve üretilebilirlik gibi faktörleri de dikkate almaktadır. Jenerik formülasyon sürecinde QbD kullanarak, üreticiler nihai ürünün kalitesini ve performansını etkileyebilecek potansiyel riskleri ve değişkenleri sistematik olarak belirleyebilirler. Bu yaklaşım, uygun yardımcı maddelerin seçilmesine, optimum işleme parametrelerinin belirlenmesine ve tutarlı ürün kalitesini korumak için uygun kontrol stratejilerinin oluşturulmasına olanak tanımaktadır (Katayama et al., 2021).

Jenerik ürün formülasyonu çalışmalarında öncelikle referans ürün etiketinde verilen klinik, farmakokinetik özelliklerinin yanı sıra referans ürünün in vitro etkin madde salımı ve fizikokimyasal özelliklerine dayalı olarak, önerilen eşdeğer ürün için bir hedef ürün kalite profili tanımlanmalı ve referans tıbbi ürüne terapötik olarak eşdeğer olan eşdeğer ürünlerin geliştirilmesine rehberlik etmesi için hedef ürün kalite profili unsurları belirlenerek mutlaka gerekçelendirilmelidir. Jenerik bir tablet formülasyonu için hedef ürün kalite profili Tablo 1’de verildiği gibi belirlenebilir.

Tablo 1. Referans ürün Hedef Ürün Kalite Profili

Parametre	Hedef	Gereke
Dozaj şekli	Tablet	Aynı dozaj şekli (Referans ürün ile aynı)
Uygulama Yolu	Oral	Aynı uygulama yolu (Referans ürün ile aynı)
Yitilikler	a, b ve c mg	Aynı yitilikler (Referans ürün ile aynı)
Stabilite	Belirlelen sıcaklıkta saklanması koşuluyla belirlenen süre raf ömrü	Referans ürün KÜB'ünde varolan bilgileri karşılar veya iyileştirilmiş şartlardadır.
Farmakokinetik	Referans ürün ile aynı	Referans ürün ile aynı
Tıbbi ürün kalite özellikleri	Farmakope veya ilgili kılavuzlardaki geçerli standartları karşılamalıdır.	Referans ürün ile aynı
Kap-kapak sistemi	Primer ambalaj bilgileri sunulmalıdır.	Sunulan raf ömrüne ulaşmayı garanti etmelidir.

Bundan sonra hedef ürün profilini karşılamak için hangi kalite özelliklerine ihtiyaç duyuluyor olduğu belirlenmelidir. Hangi özelliklerin tıbbi ürünün kritik kalite özellikleri olarak sınıflandırıldığı belirlenmelidir. Bu özellikler in-proses aşamalar ve bitmiş ürünle ilgilidir ve her bir kritik kalite özelliği için risk, hedef ürün kalite profilini karşılama açısından değerlendirilerek devam edilmelidir. Kritik kalite özellikleri fiziksel özellikler, tanıma, miktar tayini, dağılma süresi, dozaj birimlerinin tekdüzeliği, su içeriği, çözünme hızı, safsızlıklar veya mikrobiyal limitler gibi parametreler olabilir. Bu özellikler için hedef parametreler belirlenerek, kritik olup olmaması durumu değerlendirilerek kritikliğin gerekçesi sunulmalıdır. Örneğin tüm dozaj şekilleri için kritik kalite özelliği

olarak belirlenen çözünme hızı parametresi için çözünme hızı test koşulları belirlenerek, belli bir zamanda en az çözünmesi gereken madde miktarı belirlenmelidir. Bu kritik kalite özelliğinin karşılanmıyor olması dozaj şeklinin biyoyararlanımını etkileyebilecek bir unsur olacağından formülasyon denemeleri ve prosesin gelişimi boyunca araştırılıp değerlendirilmelidir.

Etkin madde için risk değerlendirme tablosu oluşturularak tıbbi ürün CQA'lar üzerindeki risk kategorisi belirlenmeli ve gerekçesi ve önerilen eylem planı ile birlikte değerlendirilmelidir. Örneğin etkin maddenin partikül büyüklüğü dağılımı için tıbbi ürün CQA'sı olan çözünme üzerindeki risk kategorisi belirlenerek, gerekçe ve eylem planı değerlendirilmelidir. Bu durumda etkin maddenin biyofarmasötik sınıflandırma sistemine göre özellikleri ortaya konularak gerekçelendirilir ve önerilen eylem planında da etkin maddenin spesifikasyonuna göre kontrol edilmesi sağlanmalıdır. Sonrasında ise formülasyon değişkenleri için risk değerlendirme tablosu oluşturularak devam edilebilir. Literatüre, bilimsel bilgiye ve ön deneysel çalışmalara dayalı olarak formülasyon değişkenleri için kritik materyal özellikleri belirlenmelidir. Tüm CQA'ların içerdiği risk analiz edilmelidir. Her bir özelliğin nispi riski yüksek, orta ve düşük olarak derecelendirilerek tıbbi ürünün CQA'ları üzerinde yüksek ve orta etkiye sahip olabilecek özelliklerin daha fazla araştırılması ve düşük etkiye sahip olan özelliklerin daha az araştırılması sağlanmalıdır. Aynı şekilde yardımcı maddelerin CMA'ları için risk değerlendirme ve tıbbi ürün CQA'ları üzerindeki etki analizi yapılarak risk değerlendirme işlemleri gerçekleştirilmiş olur, bundan sonra formülasyon geliştirme ve karakterzasyonu işlemlerini takiben formülasyon değişkenleri için güncellenmiş risk değerlendirmeleri sunulmalıdır (Rathore AS 2014) .

Kalite Risk Yönetimi

QbD'nin iki temel bileşeni, kalite risk yönetimi ve bilgi yönetimi kavramlarıdır. Günümüzün hızla değişen dünyasında, doğru risk yönetiminin önemi yadsınamaz. Kuruluşlar, amaç ve

hedefleri üzerindeki potansiyel olumsuz etkileri azaltmak için riskleri etkin bir şekilde tanımlamalı ve değerlendirmelidir. Riskleri yönetmek için stratejiler ve prosesler uygulayan kuruluşlar, belirsizlik karşısında dayanıklılıklarını ve uyum kabiliyetlerini artırabilirler. Bu, stratejik karar almada resmi bir risk yönetimi stratejisi kullanmayı, iş varsayımlarıyla uyum sağlamayı ve potansiyel başarısızlıkları proaktif olarak ele almayı içerir. Bu yaklaşım, risk yönetiminin sadece proje yöneticilerinin sorumluluğunda olmadığını, daha ziyade kuruluş çapında bir mesele olduğunu kabul eder. Kuruluşlar, birbiriyle bağlantılı tüm riskleri kapsayan proje yönetimine çok boyutlu bir yaklaşım benimseyerek projelerinin başarısını garanti altına alabilirler. Ayrıca risk yönetimi, iş stratejisini günlük risklerle ilişkilendiren stratejik bir iş yönetimi aracı olarak ortaya çıkmaktadır. Risk yönetimine proaktif bir yaklaşım benimseyerek kuruluşlar rekabet avantajı elde edebilir ve stratejik düşüncelerini geliştirebilirler. Ayrıca, risk yönetiminin proje yönetimi proseslerine entegre edilmesi başarılı proje sonuçları için gereklidir. Bu, olası risk formlarını oluşturmak için risk tanımlama ve analiz tekniklerini kullanmayı, riskleri azaltmak için stratejiler formüle etmeyi ve riskler ortaya çıktığında acil durum planlarını uygulamayı içermektedir.

Risk yönetiminin altı adımını (planlama, tanımlama, nitel ve nicel analiz, müdahale planlama, izleme ve kontrol) takip ederek kuruluşlar riskleri etkili bir şekilde yönetebilir ve azaltabilir (Christensen & Thayer, 2011).

Bu süreç, karar alma mekanizmasının sürekli olarak iyileştirilmesini sağlar ve kuruluşun fırsatları güvenle değerlendirme kabiliyetini artırır. Etkin risk yönetimi günümüzün dinamik ve rekabetçi iş ortamında kuruluşlar için hayati önem taşımaktadır. Kuruluşlar riskleri etkin bir şekilde yöneterek hızla değişen koşullara uyum sağlama kabiliyetlerini artırabilir ve başarı şanslarını optimize edebilirler. Etkin risk yönetimi günümüzün dinamik ve rekabetçi iş ortamında kuruluşlar için hayati önem taşımaktadır. Kuruluşlar riskleri etkin bir şekilde yöneterek iş varsayımlarına uyum sağlayabilir, potansiyel başarısızlıkları etkin bir şekilde ele alabilir

ve dayanıklılıklarını ve uyum kabiliyetlerini artırabilirler (Gupta, 2011).

İlaç alanında, tıbbi ürünlerin kalitesinin sağlanması, kamu sağlığının ve güvenliğinin korunması açısından büyük önem taşımaktadır.

Bir tıbbi ürünün yaşam döngüsü boyunca, kalitesiyle ilgili değerlendirilmesi gereken çeşitli riskler vardır. Bu riskler aşağıdakileri içerir ancak bunlarla sınırlı değildir:

- Üretim, paketlenme veya nakliye süreçleri sırasında ürünün kontaminasyonu,

- Ürün kalitesinde değişikliklere yol açan üretim süreçlerinin yetersiz kontrolü,

-Ham madde ve bitmiş ürünlerin kalitesinin izlenmesini zorlaştıran yetersiz dokümantasyon ve kayıt tutma,

- Ürün kalitesinin sağlanmasında potansiyel sapmalara ve başarısızlıklara yol açan ekipman ve süreçlerin yetersiz validasyonu,

- Üretim ve kalite kontrol süreçlerinde yer alan personelin yeterli eğitim ve yeterliliğe sahip olmaması, potansiyel insan hatalarına ve ürün kalitesinde sapmalara yol açması,

- Saklama koşullarının yetersiz izlenmesi, bunun sonucunda tıbbi ürünün bozulması veya etki gücünü kaybetmesi,

- Yetersiz kalite kontrol testleri, bunun sonucunda standart altı veya taşış edilmiş ürünlerin piyasaya sürülmesi,

- Pazarlama sonrası ürün kalitesinin yetersiz izlenmesi ve değerlendirilmesi, bunun sonucunda potansiyel kalite sorunlarının gecikmeli olarak tespit edilmesi ve bunlara müdahale edilmesinin sınırlı olması olarak sıralanabilir.

Bu riskler, hasta sağlığı ve güvenliğinin tehlikeye atılması, mevzuata uyumsuzluk, yasal sonuçlar, itibarın zedelenmesi, mali kayıplar ve pazar payı kaybı gibi ciddi sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle, ilaç şirketlerinin bir tıbbi ürünün tüm yaşam döngüsü

boyunca kapsamlı kalite risk değerlendirme stratejileri uygulaması çok önemlidir. Potansiyel riskleri belirleme ve önceliklendirme, azaltma stratejileri geliştirme ve böylelikle ürün kalitesinin sürekli izlenmesini ve iyileştirilmesini sağlamaya yardımcı olacaktır (FDA 2022).

Bu riskleri etkin bir şekilde yönetmek için çeşitli araçlardan yararlanılabilir:

1. Risk Değerlendirmesi: İlaç geliştirme, üretim ve dağıtım süreçleriyle ilişkili potansiyel risklerin kapsamlı bir analizinin yapılması. Bu, potansiyel tehlikelerin tanımlanmasını, olasılıklarının ve etkilerinin değerlendirilmesini ve bunların azaltılması için önceliklendirilmesini içerir.

2. Risk Kontrolü: Belirlenen riskleri azaltmak için önlemlerin ve kontrollerin uygulanması. Bu, risklerin gerçekleşme olasılığını en aza indirmek için standart işletim prosedürlerinin, kalite kontrol sistemlerinin ve önleyici bakım programlarının uygulanmasını içermektedir.

3. Risk İzleme: Risk kontrol önlemlerinin etkinliğinin düzenli olarak izlenmesi ve değerlendirilmesi ve gerektiğinde ayarlamalar yapılmasını sağlamaktadır.

4. Risk İletişimi: Potansiyel riskleri çalışanlar, sağlık uzmanları, düzenleyici makamlar ve hastalar dahil olmak üzere ilgili paydaşlara iletmek için etkili iletişim kanallarının oluşturulması.

5. Risk Dokümantasyonu: Gelecekte referans ve hesap verebilirlik için risk değerlendirmeleri, kontrol önlemleri, izleme faaliyetleri ve iletişim çabalarının ayrıntılı kayıtlarının tutulmasını kapsamaktadır (Ind review, Q9).

Kalite risk yönetiminde kullanılabilen risk yönetim araçları şunlardır:

Hata Modu ve Etkileri Analizi (Failure Mode Effects Analysis/ FMEA): Potansiyel hataları öngörmek ve önlemek için çeşitli endüstrilerde kullanılan önemli bir araçtır. FMEA, farklı risk

faktörlerini ve bunların potansiyel etkilerini analiz ederek kuruluşların endişe alanlarını belirlemelerine ve bunları hafifletmek için stratejiler geliştirmelerine yardımcı olur (Hernández-Rangel vd., 2020).

Hata Modu ve Etki Kritiklik Analizi (Failure Mode Effects and Criticality Analysis/ FMECA): Hata Modu Etkileri ve Kritiklik Analizi raporu, bir sistemdeki potansiyel hataların, bunların etkilerinin ve ilgili kritiklik seviyelerinin kapsamlı bir değerlendirmesini sağlar (Hanifi vd., 2022). Rapor, hata modlarının, potansiyel sonuçlarının ve her bir hata modunun kritikliğinin ayrıntılı bir incelemesini içerir. Ayrıca, FMECA raporu hata olasılığını ve etkilerini en aza indirmek için hafifletme stratejileri ve düzeltici eylemler için öneriler sunar. Bu tavsiyeler, her bir hata modunun ciddiyeti ve olasılığının yanı sıra etkilenen sistem veya bileşenin kritikliğine dayanmaktadır.

Hata Ağacı Analizi (Fault Tree Analysis/ FTA): Hata Ağacı Analizi, bir sistem veya süreçteki potansiyel hataların veya zayıflıkların belirlenmesine yardımcı olan sistematik bir yaklaşımdır (Li vd., 2021). Sistemi veya süreci bileşen parçalarına ayırmayı ve bunların bir arızaya nasıl katkıda bulunabileceğini analiz etmeyi içermektedir. Bir hata ağacı, belirli hata olaylarını ve bunların nedensel ilişkilerini tanımlayarak, bir kalite hatasına yol açabilecek potansiyel yolların net bir görsel temsilini sağlayabilmektedir. Bu, ilgili risklerin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlar ve azaltma çabalarının önceliklendirilmesine yardımcı olur.

Hata Ağacı Analizinde hata olayları, olaylar arasındaki nedensel ilişkileri temsil eden mantıksal kapılarla birbirine bağlanan düğümlerle temsil edilir. Analiz, ilgilenilen hatayı temsil eden en üstteki olayla başlar (örneğin, bir kalite hatası) ve süreç daha sonra geriye doğru işleyerek, en üstteki olayın meydana gelme olasılığını belirlemek için katkıda bulunan çeşitli olayları ve bunların olasılıklarını sistematik olarak analiz eder. Kalite risk yönetiminde Hata Ağacı Analizinin kullanılması çeşitli faydalar sağlayabilir. İlk olarak, sistemi veya süreci oluşturan parçalara ayırarak potansiyel

hata senaryolarının belirlenmesine ve önceliklendirilmesine yardımcı olur. Bu, risk azaltma çabalarına daha odaklı ve hedefe yönelik bir yaklaşım sağlamaktadır. İkinci olarak, Hata Ağacı Analizi, bir kalite hatasına en çok katkıda bulunan kritik bileşenlerin veya faktörlerin belirlenmesine yardımcı olur ki, etkin bir araç olarak tercih edilip kullanılmaktadır.

Fishbone or Ishikawa Diagram: İlaç araştırma-geliştirme (AR-GE) sürecinde artan maliyetler, farmasötik araştırmalar için önemli zorlukların başında gelirken bunun yanında kaynakların sınırlı olması ve zaman kısıtlamaları, ilaç araştırmalarında yeni çözümlerin hızlı bir şekilde geliştirilmesini ve uygulanmasını engelleyebilmekte, sıkı mevzuat gereklilikleri ve onay süreçleri, farmasötik araştırmalarda yeni ilaçların geliştirilmesini karmaşık hale getirebilmekte ve geleneksel yaklaşımlar kullanılarak geliştirilebilecek dozaj şekillerinin sınırlı olması da ilaç AR-GE sürecinde zorlukları artırmaktadır. Bunların yanında çözünme, emilim ve etkinlik gibi mekanizmaların daha iyi anlaşılması ihtiyacı, ilaç araştırmalarında formülasyon performansını ve verimliliğini etkileyeceğinden tüm bu parametrelerin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir (Sinko ve ark., 2020). Ishikawa diyagramı, potansiyel hatalara ait bir çok potansiyel nedeni belirlemek, belgelemek ve araştırılacak problemle en çok ilişkili olan kaynakları tanımlamak için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir.

Ön Tehlike Analizi (Preliminary Hazard Analysis/PHA): PHA amacı, zarara neden olabilecek potansiyel tehlikeleri, tehlikeli durumları ve olayları belirlemektir. Bu tehlikeler ve olaylar, meydana gelme olasılıkları, potansiyel ciddiyetleri ve mevcut hafifletme önlemlerinin etkinliği açısından değerlendirilerek ele alınmaktadır.

Tehlike Analizi (Hazard Analysis): Tehlike Analizi kritik kontrol noktalarının belirlenmesi ve işletilebilirlik analizi olarak iki kısımda planlanabilir. Ürün kalitesini ve hasta güvenliğini etkileyebilecek potansiyel tehlikeleri tanımlamayı ve kontrol etmeyi amaçlamaktadır (Kharub, 2020). İlaç üretim sürecindeki kritik

kontrol noktalarının belirlenmesine ve bu noktalarla ilişkili riskleri en aza indirecek veya ortadan kaldıracak önlemlerin uygulanmasına yardımcı olur. Ayrıca prosedürlerin kritik kısımlarını vurgulayarak ve yalnızca bitmiş ürün testine güvenmek yerine sorunları önlemeye odaklanarak kalite sistemlerinin etkinliğini artırmaktadır.

Sonuç

İlaç sektöründe, Farmasötik QbD çalışmaları söz konusu olduğunda ilgili tüm taraflar için büyük faydalar sağlamaktadır. Titiz bir risk yönetimi içeren bu çabalar, farmasötik ürünlerin geliştirilmesi ve üretiminde verimlilik ve başarının sağlanması için çok önemlidir. Özellikle, QbD, önceden tanımlanmış hedeflerle başlayan ve sağlam bilim ve kalite risk yönetimine dayalı anlayış ve kontrolü vurgulayan sistematik bir geliştirme yaklaşımıdır. İlaçların farmasötik kalitesinin daha iyi anlaşılmasını ve kontrol edilmesini sağlayan bir anlayıştır. Bu da daha tutarlı ve güvenilir bir nihai ürün elde edilmesini sağlayarak ilaç kalitesinde değişkenlik riskini azaltmaktadır. Ayrıca, üretim süreçlerinin optimize edilmesine yardımcı olarak verimliliğin ve maliyet etkinliğinin artmasını sağlamaktadır ve kalite proaktif risk yönetimini teşvik ederek ürün geliştirme ve üretim süreçleri boyunca potansiyel riskleri belirleyerek azaltmaktadır. Bu yaklaşım, ürün güvenliği ve etkinliğinin sağlanmasına yardımcı olarak advers olay veya kalite sorunu potansiyelini en aza indirmektedir. Sonuç olarak Farmasötik QbD faydaları tüm paydaşları kapsamaktadır. Bir taraftan düzenleyici otoritelerin farmasötik ürünlerin kalite ve güvenliğini sağlamalarına yardımcı olarak bu ürünleri güvenle onaylamalarını ve düzenlemelerini sağlarken, diğer taraftan üretim süreçlerini iyileştirerek ve maliyetleri azaltarak ilaç şirketlerine de fayda sağlamaktadır. Son olarak ve en önemlisi, Farmasötik QbD, sağlıkları ve refahları için güvendikleri ilaçların kalitesini, güvenliğini ve etkinliğini sağlayarak nihai olarak hastalara yarar sağlamaktadır.

BÖLÜM III

Ateroskleroz Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Hedeflendirilmiş Nanoterapi Uygulamaları

Tilbe ÇEVİKELLİ¹

1. Giriş

Ateroskleroz, serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalığın patogeneğinde önemli rol oynayan, çevresel ve genetik faktörlerin eşlik ettiği multifaktöriyel bir süreçtir (Lusis ve ark., 2004). Dünya Sağlık Örgütü 2019 verilerine göre kardiyovasküler sistem hastalıkları (KSH) dünya genelinde ölümlerin %32'sinden sorumludur (WHO, 2020). T.C. Sağlık Bakanlığı ise 2019 yılında ulusal ölüm oranında KSH'nin %36,76 yeri olduğunu ve bu ölümlerin %14'ünü iskemik kalp hastalığı, %8'ini ise inme kaynaklı olduğunu açıklamıştır (Akturan ve ark., 2019). Aterosklerotik lezyon oluşumunun patofizyolojisi ve

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Bahçeşehir Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

miyokardiyal infarktüs, inme gibi komplikasyonları bu hastalığın araştırılmasına önem kazandırmaktadır (Glass & Witztum, 2001).

Nanotaşıyıcı sistemlerin; hedef bölgede ilacın etki dozuna gelmesini sağlayarak uygulanan sistemik dozu ve buna bağlı yan etkileri azaltmak, ilaç degradasyonunu azaltarak ilacın stabilitesini iyileştirmek, yüzey alanı arttığı için çözünürlüğü iyileştirmek, boyutları dolayısıyla sistemik dolaşıma kolayca geçmek, polioksietilen/polietilen glikol modifikasyonları ile sistemik dolaşımda kalış süresini uzatmak, aynı anda hem görüntüleme hem tedavi ajanları taşıyarak ‘teranostik’ özellik göstermek, birden fazla etkin madde ve hedeflendirici ajan taşıyabilmek, belirli bir organ, doku veya bölgeye hedeflendirilebilmek gibi önemli avantajları arasındadır. Ayrıca; enkapsülasyon veya kovalan bağlanma aracılığıyla yüksek ilaç taşıma kapasiteleri, taşıdıkları ilacın etki bölgesinde serbestleşmesini sağlayarak yan etki ve toksisite sorununu azaltmaları taşıyıcı sistem olarak tercih edilmesinin önemli nedenlerindedir (Crucho & Barros, 2017).

Hedeflendirilmiş nanotaşıyıcılar, ayarlanabilir yüzey fizikokimyasına ve nanometre ölçeğinde boyuta sahip olmalarıyla, terapötik içeriğin hedef bölgeye seçici olarak ulaştırılmasını sağlamak için güçlü bir araç oluşturmaktadır (Flores ve ark., 2019). Hedeflendirilmiş nanotaşıyıcıların ana hedefleri, terapötik yükünü sistemik dolaşım yerine kontrollü bir şekilde hedeflenen etki bölgesine ulaştırarak ilaç etkinliğini artırmak ve yan etkileri azaltmaktır. Hedeflendirilmiş nanotaşıyıcılar kardiyovasküler hastalıklarda tanı, görüntüleme ve hastalık bölgesinde ilaç teslimi alanlarında terapötik faydaları için uygulanmaktadır (Haba ve ark., 2021).

2. Hedeflendirilmiş Nanotaşıyıcılar

Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler sağlıklı hücreleri sitotoksik terapötiklerden korumak, doz limitine sebep olan yan etkileri azaltmak, ilaç-dirençli hücrelere spesifik ulaşmak gibi önemli avantajlar sunar ve kendilerine özgü hücre alım ve trafik mekanizmaları ile terapötiklerin hedef bölgelere aktif form ve yeterli

konsantrasyonda ulaşmasını ve hedefdışı doku/organlarda birikimini azaltmayı amaçlarlar (Attia ve ark., 2019). Nanopartiküler sitemlerin hedeflendirilmesinde, pasif ve aktif hedeflendirme olmak üzere iki yöntem literatürde yer bulmaktadır.

Pasif hedeflendirme; mevcut fizyolojik koşullar yoluyla nanopartiküllerin hedef bölgeye iletilmesidir. Nanopartiküller tümör dokunun beslenmek için geliştirdiği kılcal damarlanma yapısından tümör dokuya büyük oranda pasif difüzyon yoluyla geçerler. Damar endotelinde gelişen enflamasyon, hipoksi gibi koşullar, endoteli sağlıklı haldeki endotelden daha geçirgen hale getirir ve bölgede mevcut tümör doku hipoksi sonucu yeni damarlanma yapısı oluşturmak (anjiyogenez) veya mevcut damarlanmayı ‘yutmak’ yoluyla daha geçirgen bir damar yapısı oluşturur (Torchilin, 2011). Bu yeni oluşan geçirgen damar yapı makromoleküllerin ve nanotaşıyıcıların dokuya geçmesine ve daha iyi nüfuz etmesine izin verir. Ayrıca, dokuda bozulan lenfatik drenaj bölgeden nanopartikül eliminasyonunu zorlaştırarak partiküllerin etki bölgesinde kalma süresinin uzmasına katkı sağlar. Bu etkiye Artmış Geçirgenlik ve Alıkonma (Enhanced Permeability and Retention, EPR) etkisi denir ve farklı büyüklükteki makromoleküllerin tümör dokuda, sağlıklı dokuda mümkün olmayacak miktarda bulunmasına ve birikmesine olanak sağlar (Maeda, 2001).

Aktif hedeflendirme; nanotaşıyıcı sistemin veya terapötik içeriğin yapısında modifikasyonlar yapılmasıyla hedef etki bölgesine ulaştırılmasıdır ve hedef hücre, doku veya organın karakteristiğine göre tasarlanır. Nanotaşıyıcı sistemin yüzey özelliklerinin modifiye edilmesi sağlanabileceği pek çok avantajın yanı sıra, hücreye spesifik bağlanma ile hedeflendirme özelliği kazandırabilir. Nanotaşıyıcıların aktif hedeflendirilmesinde stimülasyon (kimyasal/fiziksel) veya hücreye spesifik bağlanma (ligant aracılı hedeflendirme) yöntemleri kullanılabilir.

Stimülasyon yoluyla aktif hedeflendirme kapsamında, internal stimülasyonda hedeflendirilmiş nanotaşıyıcı hedef bölgeye ulaştığında, bölgenin ekstraselüler koşullarına bağlı olarak hedefle

etkileşmekte ve taşıdığı terapötik ajanı serbestleştirmektedir (Sayiner & Çomoğlu, 2016). pH aracılı hedeflendirme, enzim ile aktive olan ön-ilaçlar, redoks/tyol hassasiyetine bağlı hedeflendirme internal stimulasyon yöntemiyle hedeflendirme yöntemleri arasındadır. Eksternal stimulasyon yöntemiyle aktif hedeflendirme stratejilerileri ise sıcağa bağlı hedeflendirme, manyetik nanotaşıyıcılarla hedeflendirme, foto-sensitif maddeler aracılığıyla hedeflendirme, ultrason ile hedeflendirmeyi kapsar.

Ligant aracılı hedeflendirme, hedef bölgeye spesifik reseptörlere bağlanan antikor, peptit, enzim gibi ligantların nanotaşıyıcıların yüzeyine bağlanması ile gerçekleştirilen aktif hedeflendirme yöntemidir (Ekinci & Derya, 2021).

3. Ateroskleroz Patogenezinin Genel Bakış

Herhangi bir kardiyovasküler risk faktörü (yaşlanma, sigara içme, hiperlipidemi, obezite, diyabet vb.) endotel hasarını başlatabilir. Endotel hasarının başlamasıyla, endotelden salınan nitrik oksit azalır. Nitrik oksit, lökositlerin endotelyuma yapışmasını önleme görevi gördüğü için salımındaki azalma, lökositlerin endotelyuma bağlanmasına izin verir. Ayrıca, hiperlipidemi, oksitlenmiş LDL (o-LDL) ile endotel arasındaki teması uzatarak ve vasküler adezyon moleküllerinin salımını uyararak bölgede lökosit birikimini hızlandırır. O-LDL'nin endotel ile teması, makrofajların o-LDL'yi fagositozuyla devam eder. Makrofajlar tarafından o-LDL'nin alınması, kolesterol birikimine ve hücre apoptozuna (Libby, 2012) neden olur; bu durum enflamasyon bölgesinde köpük hücre oluşumuna, yani aterosklerozun başlangıcına işaret eder. Endotelial enflamasyonun multifaktöriyel hızlanması, subendotelial lipit birikimini artırır ve birçok başka proenflamasyon hücrelerinin salımına neden olur. Lezyon büyüdükçe, düz kas hücreleri lezyona göç eder ve kolajen açısından zengin bir matriks oluşturur; fibroz plağın oluşmaya başlaması, arter daralmasına yol açar. Komplike ateroskleroz lezyonları, lipit çekirdeğinin yanı sıra hematoma ve trombusu içerir; köpük hücreleri, fibroz dokusu ve enflamasyon hücreleri ve aterosklerozun klinik başlangıcı ve

komplasyonlarından sorumludur. Kararsız plaklar, oklüzif trombusa neden olarak çatlamaya yatkınlığı sebebiyle klinik risk faktörleridir.

Ateroskleroz patogenezi kısaca;

1. Endotel disonksiyonu,
2. Hücre dışı lipit birikimiyle LDL'nin oksidasyonu ve lökositlerin endotel yüzeyine adezyonu
3. Hücre içi lipit birikimi ve köpük hücre oluşumu
4. Fibroz plak ve komplike lezyonların oluşumu sırasıyla özetlenebilir.

Amerikan Kalp Derneği ise aterosklerotik lezyon ilerleyişinde morfolojik değişiklikleri klinik sonuçlarla birleştirerek şu şekilde sınıflandırmıştır:

Tip 1: Adaptif intimal kalınlaşma: Damar duvarındaki ilk aterojenik değişiktir.

Tip 2: İntimal ksantoma-yağlı çizgilenmeler: Yağla dolu makrofajlara karşılık gelen lezyonlardır.

Tip 3: Patolojik intimal kalınlaşma-preateroma: Bu lezyonlar media bitişğinde, ekstrasellüler lipid adacıkları ile çevrelenmiş düz kas tabakalarından oluşur.

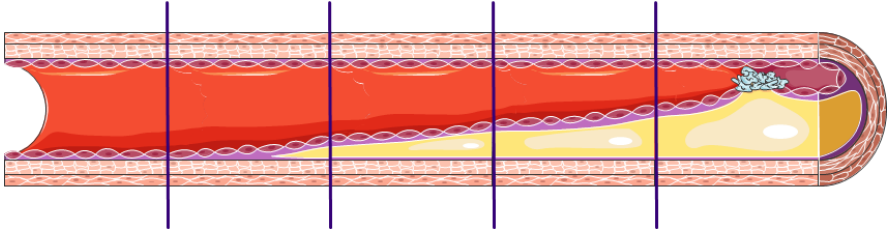
Tip 4: Aterom- Fibroplak: Luminal yüzeyini normal intima hücrelerinin çevrelediği lipid yapı.

Tip 5: Fibroateroma: Kalsifikasyonun eşlik ettiği ya da etmediği yoğun bağ doku depolanması vardır.

Tip 6: Fibroateroma plaklarda gelişen trombozun veya kanamanın komplike ettiği plaklardır. Bu lezyonun gelişmesinin nedeni plak yırtılmasıdır ve akut miyokard infarktüsü ve kararsız anjina gibi klinik olayların kaynağı olan plaklardır.

Tip 7: Yoğun kalsifikasyon içeren plaklardır.

Tip 8: Bu plaklar ise neredeyse tümüyle kolajen ve düz kas hücrelerinden oluşur.



Şekil 1. Ateroskleroz gelişiminin şematik gösterimi.

4. Hedeflendirme Stratejileri

İlerleyen enflamasyona bağlı olarak endotelyumda artan birçok enflamasyon hücresi aterosklerozu modüle etmek için etkili bir hedef teşkil edebilir. Hasarlı endotelde ekspresyonu artan endotel adezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM-1, integrinler, selektinler), monositler, makrofajlar, fibröz kapsülün oluşmasıyla miktarı artan kolajenler doku ve aterosklerozun ilerleyen evrelerinde plakta gelişen hematoma yapısı, antiaterosklerotik ajanların hedeflendirilmesinde sıkça araştırılan hedef bölgeler olmuştur (Kelley ve ark., 2016).

4.1. Kolajene Hedeflendirme

Aterosklerotik lezyonlarda kolajen içeren ekstraselüler matrikse hedeflendirme, terapötik ajanın enflamasyon bölgesine ulaştırılmasında etkili bir alternatif oluşturmaktadır. Bu yaklaşım ile, McMasters ve Panitch, kolajeni dolaşımdaki trombositlerden korumak amacıyla kolajen I'e hedeflendirilmiş Poli(N-izopropilakrilamid) bazlı termosensitif bir polimerik nanopartikül geliştirmişlerdir. Nanopartikül formülasyonunun, kolajen kaynaklı trombosit aktivasyonunu %60'a kadar önlediği ve fizyolojik sıcaklıkta taşıdığı anti-enflamatuar peptit içeriğini serbest bırakarak çift etki sağladığı gösterilmiştir (McMasters & Panitch, 2015).

Yu ve ark., bir hepatik X reseptör (LXR) antagonisti olan GW 395 (GW) içeren PEG kaplı lipit-polimer hibrit nanopartikül

geliştirerek aterosklerotik plakta gerileme sağlamayı amaçlamıştır. GW 395, aterosklerotik plaktan kolestererol eflaksını uyaran bir molekül olup, kolajen IV'e hedeflendirme aracılığıyla aterosklerotik plağa seçici ulaşması sağlanmıştır. *İn vitro* çalışmalar ile nanopartiküllerin hedef genlerin etkinliğini artırdığı, ve makrofajlarda pro-enflamatuvar mediatörleri inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, *in vivo* çalışmalar ile GW'nin hedeflendirilmiş nanopartiküllere enkapsülasyonunun, serbest GW uygulamasının aksine fare modelinde hepatik yan etkiye sebep olmadığını ortaya konmuştur (Yu ve ark., 2017).

4.2. Makrofajlara Hedeflendirme

Yu ve ark., LXR antagonisti GW'nin güçlü anti-aterosklerotik etkisini ortaya koyduktan sonra, Mansukahni ve ark., aterosklerotik plağa ulaşmak için makrofajlara hedeflendirilmiş bir peptit-amfifil nanofiber formülasyonu tasarlamıştır. Apolipoprotein A1'den türetilmiş bir hedeflendirici peptidin konjugasyonu ile nanofiberlerin makrofajlardan HDL aracılı kolesterol eflaksını artırdığı gösterilmiştir. Amfifil nanofiberlerin, aterosklerotik lezyonlara makrofaj aracılığıyla başarılı bir şekilde hedeflendirildiği ve serbest GW uygulamasıyla aynı derecede plak gelişimini baskıladığı, ayrıca fare modelinde serbest GW uygulamasında olduğu gibi karaciğer toksisitesine neden olmadığı gösterilmiştir (Mansukhani ve ark., 2019).

Zhang ve ark., DNA kaplı süperparamanyetik demir oksit nanopartiküller (DNA-SPION) tasarlayarak nanopartikül kaplamasının makrofajlara hedeflendirme üzerine etkisini incelemiştir. *İn vivo* bulgular DNA-SPION'ların tüm aortik hücre türleri analiz edildiğinde, en çok M2 makrofaj hücrelerinde biriktiği göstermiştir. Ayrıca, PEG kaplı süperparamanyetik demir oksit nanopartiküller (PEG-SPION) ile mukayese edildiğinde, DNA-SPION'ların aortik lezyonlarda daha hızlı ve baskın olarak biriktiğinin tespit edilmesi makrofajlara hedeflendirmede DNA'nın kritik rolünü ortaya koymuştur (L. Zhang ve ark., 2018).

Nguyen ve ark., miRNA'ların makrofajlara hedeflendirmede etkinliğini incelemiştir. ABCA-1 geni makrofajlardan kolesterol eflaksında önemli bir rol oynadığı için, ABCA-1 ekspresyonunu düzenlemek amacıyla makrofajlara hedeflendirilmiş kitozan nanopartikülleri geliştirilmiştir. *İn vivo* bulgular, iyonik jelasyon yöntemiyle hazırlanan ve eflaksı düzenleyen miRNA içeren nanopartiküllerin makrofajlara etkin şekilde hedeflendirilerek, ABCA-1 ekspresyonu ve kolesterol eflaksının iyileştirildiğini ortaya koymuştur (Nguyen ve ark., 2019).

Makrofajlara hedeflendirme, herhangi bir hedeflendirici molekül kullanılmadan, nanopartiküllerin kendi polimerik doğası aracılığıyla da gerçekleştirilebilir. Beldman ve ark., bir biyolojik aktif molekül olan hyalüronan ile bağışıklık hücreleri arasındaki etkileşimi değerlendirerek, enflamatuvar hastalıklarda hyalüronan nanopartiküllerinin bağışıklık hücrelerine hedeflendirmede kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Makrofajlar CD44 ve TLR-4 başta olmak üzere, hyalüronanın bağlanabildiği birden fazla reseptör eksprese etmektedir. Geliştirilen hyalüronan-kolanik asit ester nanopartiküllerin (HA-NP), *in vivo* çalışmada bağışıklık hücreleri ile etkileşimlerinin enflamasyon belirtilerinin anlamlı derecede geriletildiği ve HA-NP uygulanan farelerde serbest hyalüronan uygulanan grup ve kontrol grubuna kıyasla aterosklerotik plakta makrofaj birikiminin %30 azaldığı gösterilmiştir (Beldman ve ark., 2017).

Bir antifagositik sinyal inhibitörü içeren tek duvarlı karbon nanotüp tasarlayan Flores ve ark., “Truva Atı” stratejisi geliştirmeyi amaçlamıştır. Aterosklerotik lezyonda fagositozu yeniden etkinleştirmek ve fibröz kapsül kalınlığını artırmak amacıyla nanotüp sistemini makrofajlara hedeflendirmiştir. Geliştirilen *in vivo* modelde, tek duvarlı karbon nanotüplerin enflamatuvar genlerin ekspresyonunu ve plak yükünü azalttığı gösterilip “Truva Atı” stratejisinin aterosklerozun geriletmesinde potansiyeli ortaya konmuştur (Flores ve ark., 2020).

4.3. Adezyon Moleküllerine Hedeflendirme

Vasküler endotelyum, ateroskleroz tedavisinde hedeflendirilmiş nanotaşıyıcıların uygulanmasında ana hedeflerden biridir. İntegrinler, VCAM, ICAM, PECAM ve selektinleri içeren adezyon molekülleri, ateroskleroz tedavisinde sıkça incelenmiş hedef moleküllerdir.

Fang ve ark., rapamisin içeren ve integrin $\alpha\beta3$ 'e hedeflendirilmiş PLGA-PEG nanopartikülleri tasarlamıştır. İntegrinlere hedeflendirmek amacıyla bir siklik peptit konjuge edilen nanopartiküller, katepsin K enzimine duyarlı olarak tasarlanarak, sadece hedef bölgede rapamisin serbestleşmesi ile olası hepatik toksisiteyi önlemeyi amaçlamıştır. Katepsin K, ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığı ve sadece asidik pH'da proteaz aktivite gösterdiği için, nanopartiküller aterosklerotik lezyonun asidik mikroçevresinde rapamisin salımı gerçekleştirerek, sağlıklı fizyolojik mikroçevreye sahip hepatik dokuda rapamisin salımı azaltılmıştır (Fang ve ark., 2022).

P-Selektinlere hedeflendirmek amacıyla Mocanu ve ark., RAGE reseptörünü düzenleyen ShRNA (Short hair pin RNA) içeren bir lipopleks sistem tasarlamıştır. RAGE reseptörü lökosit filtrasyonunu düzenleyen reseptörlerden biri olup, aktive olmuş vasküler endotelde ekspresyonu çok yüksektir. Çalışma kapsamında tasarlanan P-selektinlere hedeflendirilmiş shRNA lipoplekslerinin aktive olmuş endotelden alınımının etkin bir şekilde gerçekleştiği ve RAGE ekspresyonunun önemli derecede azaldığı gösterilmiş; bunun sonucunda oluşturulan *in vivo* modelde enflamatuvar biyobelirteçlerin plazma seviyelerinin azaldığı ve aterosklerotik plak gelişiminin inhibe edildiği ortaya konmuştur (Mocanu ve ark., 2021).

Fuir ve ark., bir sitrus flavonoidi olan naringenin antienflamatuvar etkinliğini değerlendirmek amacıyla ligant aracılığıyla VCAM-1 molekülüne hedeflendirilmiş bir lipit nanoemülsiyon tasarlamıştır. Oluşturulan *in vivo* modelde, VCAM-1'e hedeflendirilmiş nanoemülsiyonun pasif birikim veya aktive

olmuş endotele aktif hedeflendirme aracılığı ile lokalize olmasıyla enflamatuvar hücrelerin mRNA düzeylerinin azaldığı ve naringenin yüklü nanotaşıyıcının antienflamatuvar potansiyeli gösterilmiştir (Fuior ve ark., 2020).

Calin ve ark. ise, kemokin reseptörü CCR2'nin antagonisti içeren bir lipozomal formülasyon geliştirerek ve aterosklerotik plakta monosit filtrasyonunu inhibe etmek amacıyla VCAM-1'e hedeflendirmiştir. Kemokinler, enflamatuvar immün hücrelerin birikiminden sorumlu olduğundan, kemokin reseptörlerini antagonize etmek, ateroskleroz patogenezinin müdahalede alternatif bir strateji oluşturmaktadır. Çalışmada, VCAM-1'e hedeflendirilmiş lipozomal CCR2 antagonistinin *in vivo* olarak endotele monosit adezyon ve göçünü inhibe ettiğini göstererek, aterosklerotik plağın geriletmesinde etkisini ortaya konmuştur (Calin ve ark., 2015).

4.4. Trombusa Hedeflendirme

Vasküler daralmayı düzenlemek için, nanotaşıyıcılar trombositlere, fibrinlere veya trombusa doğrudan hedeflendirilebilir. Zhang ve ark., trombolitik bir ajan olan urokinazı içeren fonksiyonelleştirilmiş bir lipozom formülasyonu geliştirerek aterosklerotik plakta trombolitik etkinliğini değerlendirmiştir. Çalışma, trombositlere hedeflendirilmiş lipozomların sadece aktif trombositlere bağlandığını, inaktif trombositlere bağlanmadığını ve fare modelinde serbest urokinazla eşdeğer tromboliz elde etmek için urokinaz dozunu %75 azalttığını göstermiştir (N. Zhang ve ark., 2018).

Ayrıca, Pan ve ark., trombositlere hedeflendirilmiş ve trombolitik bir ajan olan lumbrokinazı taşıyan katyonik polimerik misel formülasyonu tasarlamıştır. *In vivo* çalışmalar, misellerin lumbrokinazı etkili bir şekilde trombositlere spesifik ulaştırdığını ve fare modelinde lumbrokinaz tedavisine kıyasla daha kısa kuyruk kanama süresine yol açarak kanama riskini azalttığını göstermiştir (Pan ve ark., 2019).

Trombosit hedefli trombolitik tedavi için, Pawlowski ve ark., streptokinaz taşıyan bir nanovezikül geliştirmiştir. Streptokinaz içeren veziküller, integrin ve P-selektin aracılığıyla hedeflendirilerek, streptokinazın salımı fosfolipaz-A2 enzimine duyarlı olarak tasarlanmıştır. *İn vivo* çalışmalar, veziküllerin lipaz duyarlı degradasyonunun pıhtıda streptokinaz salımını sağladığını ve sistemik yan etkileri önlediğini göstermiştir (Pawlowski ve ark., 2017).

4.5. İlaç Tedavisi

Ateroskleroz tedavisinde nanotaşıyıcıların hedeflendirilmesi, aynı zamanda konvansiyonel ilaç moleküllerinin taşınmasını da kapsamaktadır. Antikanser ilaçlar, statinler, antimikrobiyaller ve antidiyabetik ilaçlar da nanotaşıyıcılar aracılığıyla aterosklerotik lezyonlara hedeflendirilebilen terapötik ajanlar olarak değerlendirilmektedir.

Antikanser ilaçlarının ateroskleroz nanoterapisinde kullanımı dikkat çeken bir yaklaşımdır. Di Francesco ve ark., metotreksat-lipid konjugatı tasarlayarak, bir lipozomal lipit tabakasına (LIP-MTX) ve bir polimerik nanopartikül (SPN-MTX) içerisine yerleştirmiştir. Hayvan modelinde, MTX-LIP'in serbest MTX'tan daha güçlü bir antienflamatuvar etki sağladığı ve plak alanını iki kat azalttığını gösterilerek, serbest MTX'in sınırlı biyoyararlanımı ve plakta birikiminin aterosklerotik plağa hedeflendirilmiş lipozomlar tarafından aşıldığı gösterilmiştir (Di Francesco ve ark., 2020).

Meneghini ve ark., aterosklerozda dosetakselin antienflamatuvar etkisini araştırmak amacıyla, dosetaksel taşıyan lipit nanopartikül (LDE-DTX) tasarlamıştır. *İn vivo* çalışmalar, LDE-DTX'in enflamatuvar belirteçlerin ifadesini önemli ölçüde azalttığını ve kontrol grubuna kıyasla intima tabakasındaki düz kas hücrelerini toksisite olmaksızın, %85 azalttığını ortaya koymuştur (Meneghini ve ark., 2019).

Gomes ve ark., paklitaksel ve metotreksatın kombine uygulanmasını amaçlayan bir lipit nanopartikül tasarlamış ve sadece

paklitaksel taşıyan lipit nanopartiküller plak gerilemesini artırırken, paklitaksel ile metotreksat içeren lipit nanopartiküllerinin, *in vivo* uygulamada gözlenen toksisite olmaksızın bu etkiyi daha da artırdığını ortaya koymuştur. Sonuçlar, kombine nanotaşıyıcı kemoterapisinin daha güçlü etki sağladığını ve ilerlemiş aterosklerotik lezyonlarda uygulanabileceğini göstermiştir (Gomes ve ark., 2018).

Ateroskleroz tedavisinde statinlerin hedeflendirilmiş nanotaşıyıcılar aracılığıyla uygulanması araştırılan ilaç gruplarından bir diğeridir. Gao ve ark., model ilaç olarak atorvastatin içeren bir makrofaj-biyomimetik nanopartikül tasarlayarak etkinliğini değerlendirmiştir. Aterosklerotik fare modelinde, hedeflendirme ve terapötik etkinlik değerlendirilmiş ve atorvastatin yüklü biyomimetik nanopartiküllerin ateroskleroz tedavisinde doğal antienflamatuvar etki sağladığı gösterilmiştir (Gao ve ark., 2020). Yao ve ark. ise, makrofajlara hedeflendirme amacıyla tasarlanmış bir lipozomal formülasyon ile simvastatinin hedeflendirilmiş uygulamasını incelemiştir. Modifiye hyalüronik asit hidrojeni aracılığıyla simvastatinin trombus makrofajlarına hedeflendirilmesi ve mekanik stimülasyon aracılı ilaç salım özelliği göstermesi amaçlanmıştır. Fare ve tavşan modellerinde test edilen taşıyıcının ateroskleroz tedavisinde yeni bir yol sunduğu ortaya konmuştur (Yao ve ark., 2020). Katsuki ve ark., pitavastatin içeren PLGA nanopartikülü hazırlayarak, fare modelinde plak destabilizasyonunu ve rüptürünü inhibe ederek monosit filtrasyonunu azalttığını göstermiştir (Katsuki ve ark., 2014).

Antimikrobiyal ajanlar arasında bir makrolit grubu antibiyotik olan rapamisin (RA), anti-aterosklerotik özellikleri nedeniyle en sık incelenen terapötik ajanlardan biridir. Dou ve ark., serum ve aort lezyonlarında sabit ilaç seviyelerini amaçlayan, rapamisin içeren bir β -siklodekstrin formülasyonu (RAP-NP) geliştirmiştir. Hayvan modelinde, RAP-NP lezyon oluşumunu belirgin şekilde azaltmış ve serbest RA uygulamasına göre plakların stabilizasyonunu önemli ölçüde iyileştirmiştir (Dou ve ark., 2016). Boada ve ark., RA içeren bir lökosit biyomimetik nanopartikül (lökozom) tasarlayarak, fare

modelinde makrofaj proliferasyonunun inhibe edildiğini enflamatuvar sitokinlerin azalmasının sağlandığını göstermiştir (Boada ve ark., 2020). Ayrıca yukarıda bahsedildiği gibi, Fang ve ark., integrin $\alpha\beta3$ 'e hedeflendirilmiş, RA içeren PLGA-PEG nanopartikül formülasyonunun etkinliğini ortaya koymuştur.

Antidiyabetik ilaçlar arasında bir tiazolidinedion molekülü olan pioglitazon (PI), ateroskleroz seyri üzerinde yavaşlatıcı etkisi nedeniyle incelenmiştir. Nakashiro ve ark., monositlere hedeflendirilmiş, pioglitazon içeren bir PLGA nanopartikülü geliştirmiştir. Proliferatör-reseptör- γ , monosit ve makrofajları daha az enflamatuvar fenotiplere kaydıran bir reseptör olup, PI bir proliferatör-reseptör- γ antagonisti olarak etki ettiğinden, hedeflendirilmiş PI uygulaması enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu düzenleyerek plak rüptürlerini inhibe edebilir. Amaçlandığı gibi, PLGA-PI nanoparçacıklarının uygulanması fibröz kapsülü azaltırken, serbest PI tedavisinin eşdeğer oral dozunun fare modelinde böyle bir etki göstermediği ortaya konmuştur (Nakashiro ve ark., 2016). Wu ve ark., PI uygulamasında aterosklerotik makrofajları hedeflemek için apoptotik bir gövde (AP-Lipo) ile modifiye edilmiş bir lipozomal formülasyon tasarlayarak *in vivo* çalışmalar ile AP-Lipo'nun etkin bir şekilde aktive olmuş vasküler endotelyuma penetre olduğunu ve inflamatuvar sitokinlerin regülasyonu ile enflamasyonu bastırdığını, makrofajların regülasyonu ile hastalığın ilerlemesini önlediğini göstermiştir (Wu ve ark., 2019).

5. Sonuç

Kardiyovasküler hastalıklar, 21. yüzyılda yaygın bir etki teşkil ettiğinden, yeni tedavi yaklaşımları önem kazanmaktadır. Aterosklerozun önlenmesi ve geriletilmesi, iskemi, kalp yetmezliği ve inme vakalarının mortalite ve morbiditesini azaltmaya katkıda bulunabilir. Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler, terapötik dozun azaltılması, terapötik dozun kontrol edilen bir süre boyunca hedef bölgede korunması ve sistemik yan etkilerin önlenmesi de dahil

olmak üzere önemli avantajlar sağlaması sebebiyle ateroskleroz tedavisinde uygulamaları dikkat çeken bir konudur. Vasküler endotelyuma hedeflendirilen nanotaşıyıcıların farklı etki mekanizmaları ile antiaterosklerotik sonuçlar elde etmiş ve ateroskleroz tedavisinde yeni alternatifler sunduğu *in vivo* çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemlerinin uygulamalarının hala sınırlamaları olmasına rağmen, nanoteknoloji tabanlı ilaç hedeflendirme, ateroskleroz tedavisi için umut vaat eden bir araştırma alanı ortaya koymaktadır.

KAYNAKÇA

Akturan, S., Gümüş, B., Ömer, Ö., Balandız, H., & Erenler, A. K. (2019). TÜİK verilerine göre Türkiye'de 2009 ve 2016 yılları arasındaki ölüm oranları ve nedenleri. *Konuralp Medical Journal*, *11*(1), 9-16.

Attia, M. F., Anton, N., Wallyn, J., Omran, Z., & Vandamme, T. F. (2019). An overview of active and passive targeting strategies to improve the nanocarriers efficiency to tumour sites. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *71*(8), 1185-1198.

Beldman, T. J., Senders, M. L., Alaarg, A., Pérez-Medina, C., Tang, J., Zhao, Y., Fay, F., Deichmüller, J., Born, B., & Desclos, E. (2017). Hyaluronan nanoparticles selectively target plaque-associated macrophages and improve plaque stability in atherosclerosis. *ACS nano*, *11*(6), 5785-5799.

Boada, C., Zinger, A., Tsao, C., Zhao, P., Martinez, J. O., Hartman, K., Naoi, T., Sukhovshin, R., Sushnitha, M., & Molinaro, R. (2020). Rapamycin-loaded biomimetic nanoparticles reverse vascular inflammation. *Circulation Research*, *126*(1), 25-37.

Calin, M., Stan, D., Schlesinger, M., Simion, V., Deleanu, M., Constantinescu, C. A., Gan, A.-M., Pirvulescu, M. M., Butoi, E., & Manduteanu, I. (2015). VCAM-1 directed target-sensitive liposomes carrying CCR2 antagonists bind to activated endothelium and reduce adhesion and transmigration of monocytes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *89*, 18-29.

Crucho, C. I., & Barros, M. T. (2017). Polymeric nanoparticles: A study on the preparation variables and characterization methods. *Materials Science and Engineering: C*, *80*, 771-784.

Di Francesco, V., Gurgone, D., Palomba, R., Ferreira, M. F. M. M., Catelani, T., Cervadoro, A., Maffia, P., & Decuzzi, P. (2020). Modulating Lipoprotein Transcellular Transport and Atherosclerotic Plaque Formation in ApoE^{-/-}Mice via Nanoformulated Lipid-

Methotrexate Conjugates. *ACS applied materials & interfaces*, 12(34), 37943-37956.

Dou, Y., Guo, J., Chen, Y., Han, S., Xu, X., Shi, Q., Jia, Y., Liu, Y., Deng, Y., & Wang, R. (2016). Sustained delivery by a cyclodextrin material-based nanocarrier potentiates antiatherosclerotic activity of rapamycin via selectively inhibiting mTORC1 in mice. *Journal of Controlled Release*, 235, 48-62.

Ekinci, M., & Derya, İ.-Ö. (2021). Nanoteranostikler. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 45(1), 131-155.

Fang, F., Ni, Y., Yu, H., Yin, H., Yang, F., Li, C., Sun, D., Pei, T., Ma, J., & Deng, L. (2022). Inflammatory endothelium-targeted and cathepsin responsive nanoparticles are effective against atherosclerosis. *Theranostics*, 12(9), 4200.

Flores, A. M., Hosseini-Nassab, N., Jarr, K.-U., Ye, J., Zhu, X., Wirka, R., Koh, A. L., Tsantilas, P., Wang, Y., & Nanda, V. (2020). Pro-efferocytic nanoparticles are specifically taken up by lesional macrophages and prevent atherosclerosis. *Nature nanotechnology*, 15(2), 154-161.

Flores, A. M., Ye, J., Jarr, K.-U., Hosseini-Nassab, N., Smith, B. R., & Leeper, N. J. (2019). Nanoparticle therapy for vascular diseases. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 39(4), 635-646.

Fuior, E. V., Mocanu, C. A., Deleanu, M., Voicu, G., Anghelache, M., Rebleanu, D., Simionescu, M., & Calin, M. (2020). Evaluation of VCAM-1 targeted naringenin/indocyanine green-loaded lipid nanoemulsions as theranostic nanoplatfoms in inflammation. *Pharmaceutics*, 12(11), 1066.

Gao, C., Huang, Q., Liu, C., Kwong, C. H., Yue, L., Wan, J.-B., Lee, S. M., & Wang, R. (2020). Treatment of atherosclerosis by macrophage-biomimetic nanoparticles via targeted pharmacotherapy and sequestration of proinflammatory cytokines. *Nature communications*, 11(1), 2622.

Glass, C. K., & Witztum, J. L. (2001). Atherosclerosis: the road ahead. *Cell*, *104*(4), 503-516.

Gomes, F. L., Maranhão, R. C., Tavares, E. R., Carvalho, P. O., Higuchi, M. L., Mattos, F. R., Pitta, F. G., Hatab, S. A., Kalil-Filho, R., & Serrano Jr, C. V. (2018). Regression of atherosclerotic plaques of cholesterol-fed rabbits by combined chemotherapy with paclitaxel and methotrexate carried in lipid core nanoparticles. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, *23*(6), 561-569.

Haba, M. Ş. C., Şerban, D. N., Şerban, L., Tudorancea, I. M., Haba, R. M., Mitu, O., Iliescu, R., & Tudorancea, I. (2021). Nanomaterial-Based Drug Targeted Therapy for Cardiovascular Diseases: Ischemic Heart Failure and Atherosclerosis. *Crystals*, *11*(10), 1172.

Katsuki, S., Matoba, T., Nakashiro, S., Sato, K., Koga, J.-i., Nakano, K., Nakano, Y., Egusa, S., Sunagawa, K., & Egashira, K. (2014). Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin inhibits atherosclerotic plaque destabilization/rupture in mice by regulating the recruitment of inflammatory monocytes. *Circulation*, *129*(8), 896-906.

Kelley, W. J., Safari, H., Lopez-Cazares, G., & Eniola-Adefeso, O. (2016). Vascular-targeted nanocarriers: design considerations and strategies for successful treatment of atherosclerosis and other vascular diseases. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, *8*(6), 909-926.

Libby, P. (2012). Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *32*(9), 2045-2051.

Lusis, A. J., Fogelman, A. M., & Fonarow, G. C. (2004). Genetic basis of atherosclerosis: part I: new genes and pathways. *Circulation*, *110*(13), 1868-1873.

Maeda, H. (2001). The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature: the key role of tumor-selective macromolecular drug targeting. *Advances in enzyme regulation*, 41(1), 189-207.

Mansukhani, N. A., Peters, E. B., So, M. M., Albaghdadi, M. S., Wang, Z., Karver, M. R., Clemons, T. D., Laux, J. P., Tsihlis, N. D., & Stupp, S. I. (2019). Peptide amphiphile supramolecular nanostructures as a targeted therapy for atherosclerosis. *Macromolecular bioscience*, 19(6), 1900066.

McMasters, J., & Panitch, A. (2015). Prevention of Collagen-Induced Platelet Binding and Activation by Thermosensitive Nanoparticles. *The AAPS journal*, 17, 1117-1125.

Meneghini, B. C., Tavares, E. R., Guido, M. C., Tavoni, T. M., Stefani, H. A., Kalil-Filho, R., & Maranhão, R. C. (2019). Lipid core nanoparticles as vehicle for docetaxel reduces atherosclerotic lesion, inflammation, cell death and proliferation in an atherosclerosis rabbit model. *Vascular pharmacology*, 115, 46-54.

Mocanu, C. A., Fuior, E. V., Voicu, G., Rebleanu, D., Safciuc, F., Deleanu, M., Fenyó, I. M., Escriou, V., Manduteanu, I., & Simionescu, M. (2021). P-selectin targeted RAGE-shRNA lipoplexes alleviate atherosclerosis-associated inflammation. *Journal of Controlled Release*, 338, 754-772.

Nakashiro, S., Matoba, T., Umezu, R., Koga, J.-i., Tokutome, M., Katsuki, S., Nakano, K., Sunagawa, K., & Egashira, K. (2016). Pioglitazone-incorporated nanoparticles prevent plaque destabilization and rupture by regulating monocyte/macrophage differentiation in ApoE^{-/-} mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 36(3), 491-500.

Nguyen, M.-A., Wyatt, H., Susser, L., Geoffrion, M., Rasheed, A., Duchez, A.-C., Cottee, M. L., Afolayan, E., Farah, E., & Kahiel, Z. (2019). Delivery of microRNAs by chitosan nanoparticles to functionally alter macrophage cholesterol efflux in vitro and in vivo. *ACS nano*, 13(6), 6491-6505.

Pan, Y., Wang, X., & Yin, Z. (2019). Synthesis and evaluation of cationic polymeric micelles as carriers of lumbrokinase for targeted thrombolysis. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, 14(2), 144-153.

Pawlowski, C. L., Li, W., Sun, M., Ravichandran, K., Hickman, D., Kos, C., Kaur, G., & Gupta, A. S. (2017). Platelet microparticle-inspired clot-responsive nanomedicine for targeted fibrinolysis. *Biomaterials*, 128, 94-108.

Sayiner, Ö., & Çomoğlu, T. (2016). Nanotaşıyıcı sistemlerde hedeflendirme.

Torchilin, V. (2011). Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect. *Advanced drug delivery reviews*, 63(3), 131-135.

WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

Wu, Y., Zhang, Y., Dai, L., Wang, Q., Xue, L., Su, Z., & Zhang, C. (2019). An apoptotic body-biomimic liposome in situ upregulates anti-inflammatory macrophages for stabilization of atherosclerotic plaques. *Journal of Controlled Release*, 316, 236-249.

Yao, S. Y., Shen, M. L., Li, S. J., Wu, X. D., Zhang, M. M., Ma, L. N., & Li, Y. P. (2020). Application of a mechanically responsive, inflammatory macrophage-targeted dual-sensitive hydrogel drug carrier for atherosclerosis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 186, 110718.

Yu, M., Amengual, J., Menon, A., Kamaly, N., Zhou, F., Xu, X., Saw, P. E., Lee, S. J., Si, K., & Ortega, C. A. (2017). Targeted nanotherapeutics encapsulating liver x receptor agonist gw3965 enhance antiatherogenic effects without adverse effects on hepatic Lipid metabolism in Ldlr^{-/-} mice. *Advanced healthcare materials*, 6(20), 1700313.

Zhang, L., Tian, X. Y., Chan, C. K., Bai, Q., Cheng, C. K., Chen, F. M., Cheung, M. S., Yin, B., Yang, H., & Yung, W.-Y. (2018). Promoting the delivery of nanoparticles to atherosclerotic plaques by DNA coating. *ACS applied materials & interfaces*, *11*(15), 13888-13904.

Zhang, N., Li, C., Zhou, D., Ding, C., Jin, Y., Tian, Q., Meng, X., Pu, K., & Zhu, Y. (2018). Cyclic RGD functionalized liposomes encapsulating urokinase for thrombolysis. *Acta biomaterialia*, *70*, 227-236.

