



Biyomedikal Uygulamalarda Nanoyapılı Malzemeler

Mükrime Birgül AKOLPOĞLU, Uğur BOZÜYÜK & Seda KIZILEL

Koç Üniversitesi

İstanbul

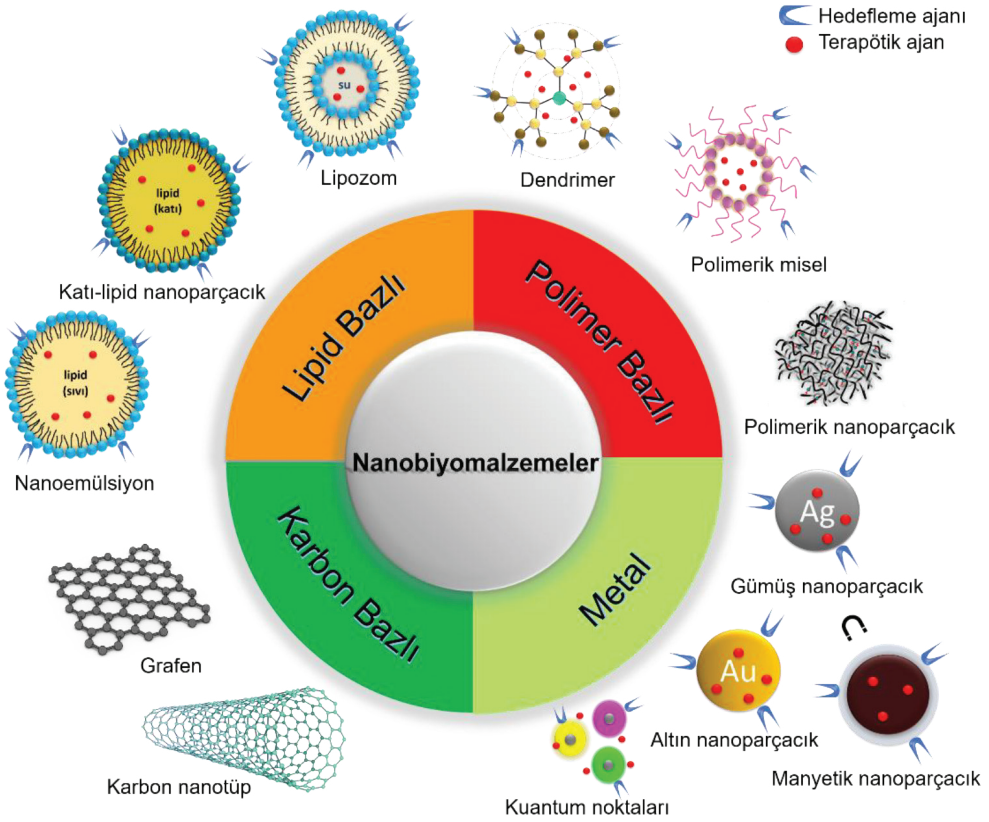
1. Giriş

Nanoteknolojinin doğuşu tıp, haberleşme, robotik ve gen mühendisliği gibi birçok alanda devrimsel denebilecek nitelikte yeniliklerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Gıda endüstrisinden tekstile, enerji uygulamalarından diş hekimliğine kadar birçok farklı alanda kendisine yer bulan nanoteknoloji, şüphesiz ki biyomedikal mühendisliği alanında yeni ve etkili tedavilerin geliştirilmesinde de rol oynamıştır. Nanoteknoloji sayesinde geliştirilen nanomalzemeler, boyutlarının sunduğu avantajlardan dolayı malzeme bilimine yeni bir soluk katmıştır. Biyomedikal mühendisliğinde kullanılan nanobiyomalzemeler, ilaç salım sistemleri, doku mühendisliği, tanı bilimi, kanser tedavisi gibi birçok alanda kendisine uygulama alanı bulmuştur. Birçok nanobiyomalzeme temelli ilaç raflarda yerini almış ve sayısız insanın tedavisinde önemli rol oynamışlardır.

Nanobiyomalzemeler, biyolojik sistemler ile etkileşime geçen, tedavi ya da teşhis amaçlı kullanılan nano boyutlu malzemeler olarak tanımlanır. Doğal ya da sentetik olabilirler, fakat biyouyumlu olmak zorundadırlar. Nanobiyomalzemeler geniş spektrumlu bir malzeme grubunu kapsar; lipid bazlı nanoparçacıklar, polimer bazlı nanomalzemeler, metal nanoparçacıkları ve karbon bazlı nanomalzemeler olarak dört temel sınıfa ayrılabilirler (Şekil 1). Her nanobiyomalzeme grubunun kendine has uygun kullanım alanları, avantajları ve dezavantajları vardır.

Günümüzde nanobiyomalzemeler etrafındaki araştırmalar daha çok çağımızın vebası olan kanser tedavisi etrafında yoğunlaşmıştır. Nanobiyomalzemeler, boyutlarının hücre boyutlarına kıyasla çok küçük olmaları sebebiyle kanserli dokulara ve hücrelere, normal dokulara kıyasla daha fazla penetre olurlar ve bu fenomene "iyileşmiş penetrasyon ve alıkonma etkisi (EPR)" etkisi adı verilir (Matsumura & Maeda, 1986). Bu sebeple kanseri yenebilecek akıllı ve işlevsel malzeme tasarımları geliştirilmekte olup, nanobiyomalzemeler ile kemoterapi ve gen terapisi üzerine yoğunlaşmaktadır. Hali hazırda kanser ve diğer hastalıkların tedavisi için kullanılmakta olan hatırı sayılır sayıda nanobiyomalzeme temelli ilaç olmakla birlikte, birçok sayıda ilaç formülasyonu da klinik aşamadadır (Anselmo &

Mitragotri, 2016). Vücudun erişmesi zor olan yerlerine küçük boyutları sayesinde erişebilen nanobiyomalzemeler, tanı bilimi konusunda yeni bir çıkış açmıştır.



Şekil 1. Biyomedikal uygulamalarda kullanılan nanobiyomalzemeler

Bu bölümde lipid bazlı nanoparçacıklar, polimer bazlı nanomalzemeler, metal nanoparçacıkları ve karbon bazlı nanomalzemeler incelenecektir. Her sistemin sahip olduğu genel özellikler ve klinik çalışmalar hakkında bilgi verilecek, kullanım alanları, avantajları ve dezavantajları irdelenecektir.

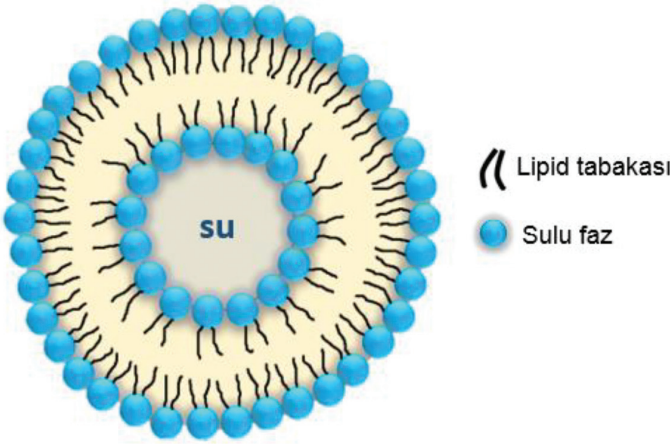
2. Lipid Bazlı Nanoparçacıklar

Geçmiş yıllarda lipid bazlı nanoparçacıklar nanoteknoloji ve biyomedikal mühendisliği alanlarında artan bir ilgi görmüştür. Özellikle son 15-20 senelik süreç içerisinde, çeşitli hastalıkların tedavisine yönelik tasarlanmış lipid bazlı nanoparçacık temelli sistemlere ait araştırma sayısı büyük bir hızla artış göstermiştir. Bu ilaç sistemlerinin klinik uygulamalarda göstermiş olduğu ve potansiyel olarak gösterebileceği başarılar, lipid bazlı nanoparçacık sistemlerine dair ilgiyi her geçen gün artırmaktadır. Bu bölümde, en popüler lipid bazlı nanoparçacık sistemleri olan lipozomlar, katı lipid nanoparçacıkları ve nanoemülsiyonlardan bahsedilecektir.



2.1. Lipozomlar

Lipozomlar, biyomedikal ve tıp uygulamalarında kullanılan ilk nano yapı malzemelerdendir ve 1960'lı yılların ortasında keşdefilmiştir (Bangham, 1993). Lipozomlar, parçacık çapları 50-500 nm arasında değişen; tek, iki ya da daha fazla doğal ya da sentetik lipid katmanları olan küresel yapılardır ve lipidlerin sulu ortamlarda emülsiyonlaştırılmasıyla elde edilirler (Gregoriadis, 1995; Malam vd., 2009; Sharma & Sharma, 1997). Sırasıyla sulu çekirdek, lipid tabakası ve sulu dış fazdan oluşurlar (Şekil 1). Sulu ve lipid fazlardan oluşmaları sebebiyle farklı özelliklerdeki lipofilik ve hidrofilik ilaçları içerisine hapsedebilme yeteneğine sahiptirler. Morfolojilerinin hücre zarına benzemesi, farklı özellikteki molekülleri içine hapsedebilme yeteneği ve biyolojik olarak aktif maddelerin in vitro ve in vivo ortamda başarılı bir şekilde salımının gerçekleştirilmesinden dolayı, lipozomlar günümüzde en başarılı ilaç taşıyıcı sistemler olarak kabul edilir (Bozzuto & Molinari, 2015; Felice vd., 2014). Son 20 yılda lipozomların biyomedikal uygulamalarına dair ciddi bir yol kat edilmiştir ve lipozom temelli birçok ilaç bugün piyasada bulunabilmektedir (Fanciullino & Ciccolini, 2009).



Şekil 2. Lipozomun şematik yapısı.

Lipozomlar 1960'ların ortalarından itibaren biyoyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilme kabiliyetlerinden dolayı potansiyel ilaç taşıyıcıları olarak görülmüştür. Enkapsüle edilen ilaçların lipid katmanları sayesinde enzimatik, immunolojik veya kimyasal inaktivasyondan korunması, ilaçların hedeflenen dokuya ulaşmadan bozunmasını engeller. Bu durum ilacın etkinliğini arttırmakla birlikte, ilacın kan dolaşımında iken sağlıklı dokulara zarar vermesini engeller; bundan dolayı ilaç daha yüksek dozlarda kullanılabilir. Bu etkilerden dolayı lipozom temelli ilaçların terapötik indeksi, ilacın lipozomal olmayan açık formuna göre çok daha yüksektir. Ek olarak lipozomların hedefleyici ligandlar ile hastalıklı dokulara karşı seçici hale getirilmesi mümkündür ve bu durum ilacın terapötik indeksini daha da artırır. Günümüzde 12 adet lipozom bazlı ilaç raflarda yerini almıştır, yüzlercesi ise klinik aşamadır (Bozzuto & Molinari, 2015). Bunların en bilinen örneklerinden biri, dünyada ilk FDA onaylı nano-ilacın Doxil®'dir. Doxil®, yaygın olarak bilinen bir

kanser ilacı olan doksorubisinin lipozomal formudur. Doksorubisin lipozomlara yüksek miktarlarda hapsedilebilmiş, bununla birlikte ilacın kanda dolaşım süresi dramatik bir şekilde artmıştır. İlacın tümör dokularında normal dokulara göre daha fazla biriktiği tespit edilmiş ve bu duruma bağlı olarak yan etkilerin ciddi bir biçimde azaldığı gözlemlenmiştir. Doxil® günümüzde meme ve yumurtalık kanseri tedavilerinde sıkça kullanılmaktadır (Barenholz, 2012).

Lipozomların avantajları şu şekilde sıralanabilir: 1) Çözünürlüğü az olan ilaçların çözünürlüğünü ve buna bağlı olarak ilacın yarı ömrünü arttırır, 2) Çeşitli modifikasyonlar ile hastalıklı dokuya seçici bir şekilde ilaç salımı yapılabilir, 3) Çeşitli özellikteki (hidrofilik ve hidrofobik) ilaçların enkapsüle edilmesine olanak sağlar. Bununla birlikte, büyük ölçekli üretimde karşılaşılan stabilite, polidispersite ve toksisite problemleri lipozomların kullanımını sınırlar. Bu durumu aşabilmek için klinisyen, bilim insanları ve endüstri işbirliği ile lipozomal formülasyonlarının başarı oranı arttırılmalıdır (Bozzuto & Molinari, 2015).

2.2. Katı-Lipid Nanoparçacıklar

Katı-lipid nanoparçacıklar, özellikle 2000'lerin başından itibaren dikkat kazanmaya başlamış, hali hazırda kullanılan lipozom, polimer bazlı nanobiyomalzemeler ve emülsiyonlar gibi nano boyutlu ilaç taşıyıcılarına alternatif olarak sunulmuştur. Katı lipid nanoparçacıkları, katı lipid çekirdek ve bu çekirdeği stabilize eden dış sürfaktan tabakadan meydana gelir ve katı lipidlerin emülsiyonlaştırılmasıyla elde edilirler. Biyoçözünür, biyouyumlu, diğer konvensiyonel nanoparçacıklara göre üretiminde polidispersite probleminin az olması, büyük ölçekte üretilebilmesi ve stabilitelerinin fazla olması sebebiyle birçok potansiyel kullanım alanlarına sahiptirler (Mukherjee vd., 2009). Genetik materyalleri içlerine kolayca hapsedebilmesi, hücre içine alındıktan sonra kolay bozunmamaları, bazı hücrelere seçici olarak alınabilmeleri gibi özelliklerinden dolayı gen terapilerinde büyük bir potansiyele sahiptirler ve klinik aşamada genetik ve genetik olmayan hastalıkların tedavilerinde umut verici sonuçlar elde edilmektedir (del Pozo-Rodríguez vd., 2016). Bununla birlikte katı-lipid nanoparçacıkları kozmetik sektöründe büyük uygulama alanına sahiptir. UV engelleyici ve cildi nemlendirici özellikleri, akne oluşumuna karşı gösterdiği faydalardan ötürü katı-lipid nanoparçacık bazlı güneş kremleri ve çeşitli cilt kremleri piyasada yer almaktadır (Pardeike vd., 2009). Tüm bu kullanım alanlarına ek olarak katı lipid nanoparçacıklarının gıda endüstrisinde de çeşitli uygulama alanları vardır (Naseri vd., 2015).

Katı-Lipid nanoparçacık sistemlerinin belirgin avantajları şu şekilde sıralanabilir: 1) Zaman ve ortam stabiliteyi yüksektir, 2) Yüzey alanları büyüktür ve diğer nano taşıyıcılara göre içlerine fazla miktarlarda ilaç hapsedebilme yeteneklerine sahiptirler, 3) Üretimleri su bazlıdır, organik solventler kullanılmaz, 4) Sterile edilebilmeleri kolaydır, 5) Yüksek miktarlarda üretim yapılabilir, 6) Üretim maliyeti görece düşüktür. Görece yeni bir nano taşıyıcı olması ve sunduğu avantajlar sebebiyle katı-lipid taşıyıcıları hakkında yapılan araştırmalar gün geçtikçe artmaktadır. Klinik aşamadan gelen umut verici sonuçlar, gelecekte çeşitli hastalıkların tedavisinde birçok katı-lipid bazlı ilacın kullanılacağını sinyallerini vermektedir.



2.3. Nanoemülsiyonlar

Nanoemülsiyonlar, birbiri içerisinde karışmayan iki sıvının birbirleri içerisinde dağılmasıyla oluşur; bu fazlar su içinde yağ ya da yağ içinde su olacak şekilde olabilir. Oluşan sıvı damlacıklar, hem hidrofobik, hem hidrofilik özelliği olan (amfifilik) bir sürfaktan ile stabilize edilirler (Mason vd., 2006). Termodinamik stabilite, hazırlanmalarının kolay olması, yüzey alanlarının büyük olması ve suda çözünürlüğü düşük olan ilaçların çözünürlüğünü arttırmalarından dolayı ilaç salımı sistemleri, kozmetik, tanı ve teşhis gibi alanlarda uygulamalara sahiptir. İlaç salımı sistemlerinde emülsiyon damlacıklarının rezervuar görevi görmesiyle uzun süreli ve kontrollü bir biçimde ilaç salımı yapılabilir (Shah vd., 2010). Özellikle ağız yoluyla alınan ilaçların çözünürlüğünü arttırdığından, ilaçları kimyasal ve enzimatik bozunmadan koruduğundan ve ekstrem koşullardaki sindirim yolundaki yolculuğu boyunca homojen dağılımını kaybetmediklerinden dolayı, nanoemülsiyon bazlı ilaç sistemleri hali hazırda ağız yoluyla alınan bazı ilaçlara entegre edilmiştir (Bruschi, 2015). Bununla birlikte, çeşitli biçimlerde verilen birçok nanoemülsiyon bazlı ilaç piyasada bulunabilmektedir. Bunların en meşhurlarından biri anestezi olarak kullanılan ve etken maddesi propofol olan Diprivan®'dir. Ortalama 150 nm boyuta sahip yağ damlacıklarının içerisine hapsedilmiş propofol moleküllerini içeren bu ilaç, anestezi amaçlarla sıkça kullanılmaktadır. (Bulte vd., 2001).

Nanoemülsiyonlar küçük mol kütesine sahip ilaçların salımında kullanılabilmekle birlikte, peptit, protein gibi büyük yapıları makromolekülleri taşıyıcı olarak da kullanılabılır. Kandaki sirkülasyon zamanının fazla olması ve antijen sunucu hücreler tarafından hücre içine alınımının fazla olması sebebiyle kanser terapisinde kuvvetli bir potansiyele sahip adaydır. Diğer nanomalzeme sistemlerinde olduğu gibi, nanoemülsiyonlar da hedefleyici ligandlarla modifiye edilebilir ve kanserli hücreler hedeflenebilir. Günümüzde çeşitli kanser ilaçlarının nanoemülsiyon bazlı formülasyonları klinik öncesi ve klinik aşamalarda denenmektedir (Mahato, 2017).

Nanoemülsiyon sistemlerinin avantajları şu şekilde sıralanabilir: 1) Makroemülsiyonlara göre çok daha fazla yüzey alanına sahiptirler ve yüksek miktarlarda suda çözünmeyen ilacı içlerine hapsedebilirler, 2) Hazırlaması kolaydır ve makroemülsiyonlarda görülen sedimentasyon, flokülasyon gibi problemler nadir görülür, 3) Nanoemülsiyonlar toksik özellik göstermezler ve bu sebeple kolaylıkla cilt ve mukozaya uygulanabilirler, 4) Hazırlanmaları görece kolaydır, 5) Stabilite, diğer lipid bazlı sistemlere göre daha fazladır. Bununla birlikte, nanoemülsiyon üretiminde kullanılan ultrasonikatör ve yüksek basınç homojenizatörler ciddi bir enerji harcamasına sebep olur. Üretiminde düşük enerji kullanılan nanoemülsiyon yöntemleri olmasına rağmen, üretim miktarları endüstriyel miktarlara yaklaşmamaktadır. Ayrıca bu üretim yöntemleri yüksek konsantrasyonda sürfaktan gerektirir ve bu da stabilitesi düşük damlacıkların üretilmesine yol açar. Nanoemülsiyon üretiminde fazla enerji harcanması, fazla sayıdaki nanoemülsiyon formülasyon patentlerinin, düşük sayıda endüstriyel ürüne dönüşmesini net bir şekilde açıklar. Nanoemülsiyon sistemlerinin tam randımanla endüstrileşebilmesi, kullanılacak cihaz teknolojilerinin de gelişmesine bağlıdır (Lovelyn & Attama,

2011; Shah vd., 2010). Her şeye rağmen nanoemülsiyon sistemleri, sunduğu çeşitli avantajlar sebebiyle kanser dahil çeşitli hastalıkların tedavisi ve diğer alanlarda kullanılan ve gelecekte kullanılabilecek kuvvetli adaylardan biridir.

3. Polimer Bazlı Nanomalzemeler

3.1. Polimerik Nanoparçacıklar

Biyobozunur polimerik nanoparçacıklar, ilaç salımı sistemlerinde, biyouyumlu olmaları, kontrollü ilaç salım özellikleri ve toksisitelerinin az olmaları sebebiyle uzun yıllardır kullanılan nanoparçacıklardandır. Polimerik nanoparçacıkların boyut ve yüzey yükü gibi özelliklerinin kolaylıkla kontrol edilebilmesi, üretim yöntemlerinin çokluğu ve çeşitli yüzey modifikasyonlarına açık olmaları sebebiyle fazlaca ilgi görmüşlerdir (Kumari vd., 2010). Bu bölümde Poli d,l-laktik-ko-glikolik asit (PLGA), polilaktik asit (PLA), Poli-ε-kaprolakton (PCL), kitosan ve polimer-ilâç çiftleri nanoparçacıkları incelenecektir.

3.1.1. Poli d,l-laktik-ko-glikolik Asit (PLGA) Nanoparçacıkları

Poli d,l-laktik-ko-glikolik asit, laktik asit ve glikolik asit monomerlerinden oluşan ve vücutta başarılı bir şekilde hidroliz olabilen bir polimerdir. Vücuttan atılma süresi, polimerin molekül ağırlığı ve kopolimer oranına bağlı olarak birkaç aydan birkaç yıla değişebilir (Prokop & Davidson, 2008; Vert vd., 1994). İnsan vücudu bu monomerlerle kolay başa çıkabildiği için, PLGA bazlı nanoilaç sistemlerinin sistemik toksisitesi çok azdır ve biyomedikal uygulamalar için ideal bir polimer olarak görülmektedir (Kumari vd., 2010). PLGA nanoparçacıkları genellikle emülsiyonlaştırma-difüzyon (Sahana vd., 2008), çözücü emülsiyon buharlaştırma (Zambaux vd., 1999) ya da nano çöktürme yöntemleriyle (Barichello vd., 1999) üretilirler. İlaç formülasyonlarında kullanılması adına Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Kurumu onaylı olması, parçacık boylarının yaklaşık 100 nm olarak üretilebilmesi, hidrofilik, hidrofobik, küçük ya da makromolekülleri enkapsüle edebilme yeteneği, sürekli ve uzun süreli ilaç salım kabiliyeti, polietilen glikol (PEG) gibi polimerler ile konjuge edilerek vücutta görünmez olma kabiliyeti ve organ ya da dokulara hedeflenebilme ihtimallerinden dolayı PLGA nanoparçacıkları süregelen yıllarda büyük ilgi toplamıştır ve üzerine yapılan çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır (Danhier vd., 2012).

PLGA nanoparçacıkları etrafındaki araştırmalar kanser kemoterapisi, kanser terapisi için protein salımı, gen terapisi, kanser teşhisi ve görüntülemesi, mide hastalıkları, eklem iltihabı, akciğer iltihabı, göz hastalıkları, beyin hastalıkları, diyabet, kemik yenilenmesi, enfeksiyon bazlı hastalıklar etrafında toplanmıştır. Bahsedildiği gibi PLGA nanoparçacıkların çok çeşitli özellikteki molekülleri hapsedebilme yeteneği, birçok farklı alandaki hastalıklara yönelik tedavi çalışmaları yapılmasına olanak vermiştir (Danhier vd., 2012).

PLGA nanoparçacık sistemleri sunduğu birçok avantaja rağmen, düşük ilaç enkapsülasyon kapasitesi, üretiminin yüksek maliyetli olması ve yüksek ölçekli



üretiminin zor olması sebepleriyle yaygın olarak kullanılamamaktadır. Özellikle düşük ilaç enkapsülasyon kapasitesi, PLGA bazlı nanoparçacık sistemlerinin klinikte uygulanmasındaki en büyük engellerden biridir (Danhier vd., 2012). Buna rağmen yakın zamanda PLGA-PEG bazlı nanoparçacıklar ile prostat ve akciğer kanserine yönelik yapılmış ve yapılmakta olan klinik çalışmalar yer almaktadır (Anselmo & Mitragotri, 2016).

3.1.2. Polilaktik Asit (PLA) Nanoparçacıkları

Polilaktik asit, laktik asit monomerlerinden oluşan, biyouyumlu ve biyoçözünür lineer bir polimerdir. Vücuttan çeşitli enzimatik ve hidrolitik yollarla indirgenerek atılırlar. PLA nanoparçacıkları solvent buharlaştırma, solvent değiştirme (Fessi vd., 1989), tuzla çöktürme (Reis vd., 2006) yollarıyla elde edilirler, 1 ile 100 nm arasında parçacıklar elde edilebilmektedir. PLA nanoparçacıkları kolloidal stabilitenin artırılması ve bağışıklık ataklarına karşı gelebilmek adına PEG ile konjuge edilir, çoğunlukla hidrofobik ilaçların enkapsülasyonu için kullanılır ve PLA nanoparçacıklarının kontrollü ilaç salımına elverişli bir yapısı vardır (Kumari vd., 2010).

PLA nanoparçacıkları ile ilgili kanser kemoterapisi, hormon ve protein enkapsülasyonu gibi çalışmalar literatürde yer almaktadır (Tyler vd., 2016). PEG-PLA kanser dahil çeşitli hastalıkların tedavisine yönelik, merkezi sinir sistemini hedefleyen intranazal yolla verilen sistemlerin tasarımı yapılmaya çalışılmıştır (Gao vd., 2006; Tobio vd., 1998). PLA nanoparçacıklarıyla transdermal ilaç salımı uygulamalarının yapılabileceğine dair umut verici çalışmalar bulunmaktadır (Rancan vd., 2009)

Günümüz bilgisiyle, PLA nanoparçacıkları herhangi bir klinik çalışmada yer almamıştır. PLA'nın FDA onaylı olması, biyoçözünür ve biyouyumlu olması sebebiyle PLA nanoparçacıkları çeşitli hastalıkların tedavisi için alternatif bir ilaç sistemi olmuştur. PLA'nın hidrofilik özelliğinin az olması sebebiyle her türlü molekülü enkapsüle edememesi, laktik asit monomerinin PLGA örneğinde görüldüğü üzere başka monomerlerle kombine edilerek kullanılmasına sebep olmuştur. Bunun güzel örneklerinden biri laktik asit monomerinin etilen glikol monomeriyle kopolimer haline getirilip yapılan PLA-PEG nanomiselleridir. Bu nanomiseller ile paklitakselin misel formu geliştirilmiş ve Genexol® PM adıyla meme ve akciğer kanserini tedavi amaçlı piyasaya sürülmüştür (Chung vd., 2013; D.-W. Kim vd., 2007).

3.1.3. Poli-ε-kaprolakton (PCL) Nanoparçacıkları

Poli-ε-kaprolakton nanoparçacıkları biyobozunur ve biyoçözünür doğaları, çok farklı özellikteki ilaçları enkapsüle edebilme yetenekleri, bozunma sürelerinin uzun olması ve buna bağlı olarak aylar mertebesinde ilaç salımının yapılabilmesi sebepleriyle ilgi çeken nanoparçacık sistemlerinden biri olmuştur (Dash & Konkimalla, 2012; Hakkarainen & Albertsson, 2002; Sinha vd., 2004). Solvent buharlaştırma, solvent değişimi, diyaliz ve emülsiyon solvent uçurma gibi tekniklerle üretilebilirler (Reis vd., 2006; Sinha vd., 2004). Birçok diğer polimerle modifiye edilebilmeleri, kopolimerlerinin hazırlanabilmesi, fiziksel ve kimyasal özelliklerinin ayarlanabilmesi

sebebiyle ilaç salım sistemlerinde ilgi çekmiş parçacık sistemleri olmuşlardır (Dash & Konkimalla, 2012).

Poli-ε-kaprolakton bazlı nanoparçacıklar, vücutta hızla elimine olurlar, hidrofobik olduklarından dolayı su ortamındaki stabiliteleri düşüktür ve kolayca agrege olurlar. Bu sebeplerden dolayı, poli-ε-kaprolakton parçacıklarının stabilitelerini arttırmak adına yüzeyleri PEG ile kaplanır ya da Poli-ε-kaprolakton-PEG kopolimeri bazlı nanoparçacık sistemleri yapılır. Bu sayede, bu nanoparçacık sistemlerinin biyoyuumluluğu ve stabilitesi artırılır (Wei vd., 2009). PCL-PEG nanoparçacık sistemleri ile pH'a duyarlı kanser kemoterapisi, aktif olarak hedeflendirilmiş kanser kemoterapisi, gen terapisi ve tanı bilimi gibi alanlarda yapılmış çalışmalar yer almaktadır (Gou vd., 2011).

PCL-PEG nanoparçacık sistemlerine ait literatürde fazla sayıda çalışma olmasına rağmen, aralarından yalnızca küçük bir kısmı klinik aşamalar için gereken şartları sağlayabilmiştir. Genel olarak düşük ilaç enkapsülasyonu, düşük stabilite, polidispersite ve yüksek ölçekte üretilmemesi bu sistemlerin başlıca problemleri olarak sayılabilir. Yine de, düzgün tasarlanmış PCL-PEG nanoparçacık sistemleri, öncelikle kanser tedavisi için büyük bir ilgi toplamaya devam etmektedir (Gou vd., 2011).

3.1.4. Kitosan Nanoparçacıkları

Kitosan, kitinin deasetilasyonu ile elde edilen, biyoyumlu, biyoçözünür, katyonik, polisakkarit sınıfında yer alan lineer bir polimerdir. Sahip olduğu amino grupları sayesinde kolayca fonksiyonel hale getirilebilirler. Kitosan nanoparçacıkları birçok yöntemle üretilir, bunların arasından iyonik jelleştirme yöntemi oda koşullarında yapılabilmesi, organik solvent gerektirmemesi, hızlı ve yüksek verimli olması sebebiyle açık ara en popüler yöntemdir (Calvo vd., 1997).

Kitosan nanoparçacıklarının anti tümör aktivite göstermesi (Qi & Xu, 2006), katyonik yapısı sebebiyle genetik materyalleri kolay içine hapsedebilmesi, yapışkanlık özelliğinin olması ve antimikrobiyal özellik göstermesi sebebiyle biyomedikal mühendisliği alanında ilgi çeken bir polimerdir. Özellikle katyonik yapısı ve yapışkanlık özelliğinden dolayı, nazal yolla merkezi sinir sistemine ilaç salımı ve gen terapisine yönelik birçok çalışma yapılmıştır (Luppi vd., 2010). Bununla birlikte, kitosanın sadece asidik pH'ta çözünmesi, koloidal stabilitesinin düşük olması, bu nanoparçacık sistemlerinin kullanım alanlarını sınırlamaktadır. Kitosanın su ortamında çözünmesini sağlayabilmek ve koloidal stabilitesini arttırmak adına kitosan monomerlerine PEG zincirleri bağlanır (Casettari vd., 2012).

Günümüzde, kitosan nanoparçacık bazlı bir ilaç sistemi piyasada yer almamaktadır. Stabilite sorunlarının giderilmesi ve gelecekte yapılacak çalışmalarla, bu fonksiyonel ve çok yönlü polimerin nanoparçacık formunun gelecekte raflarda yerini alması beklenmektedir.

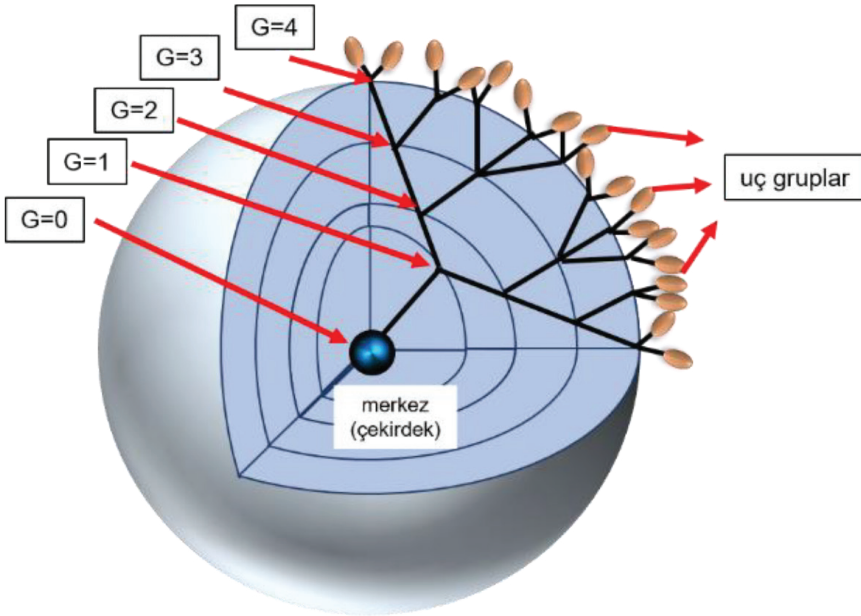


3.2. Dendrimerler

Dendrimerler, merkez biriminden başlayarak kollara ayrılan, yüksek miktarda dallanmış yapılar içeren küresel polimerik makro moleküllerdir (Gillies & Frechet, 2005). Nanometre boyutlarındaki bu yapılar, merkezden itibaren adım adım katmanlar halinde büyürler ve her bir katmana "jenerasyon" denir (Şekil 2). Dendrimer sentezi merkez bir molekülden başlayıp birbirini takip eden ve yapının kontrollü ilerlemesini sağlayan polimerik reaksiyonlar vasıtasıyla gerçekleştiği için, malzemenin biyouyumluluk ve farmakokinetik özelliklerini ayarlamak mümkündür.

Dendrimerler, Tomalia tarafından tanımlanmış olan ıraksak yöntemle (Tomalia, 1996; Tomalia vd., 1985), yani merkez çekirdek molekülden başlayıp dallanma birimlerini genişleterek sentezlenebileceği gibi; Fréchet'in yakınsak yöntemiyle (Hawker & Frechet, 1990) yani dallanmış dendritik alt grupların (dendron) birbirlerine çekirdek molekülü aracılığıyla bağlanması ile de sentezlenebilirler.

Dendrimerler kendilerine has sentez yöntemleri sayesinde; monodispersite, biyobozunurluk, suda çözünürlük, yüksek ilaç yükleme kapasitesi, dış yüzey katmanında birçok fonksiyonel grup barındırma ve iç kısımlarında boşluklar bulundurma gibi önemli özelliklere sahiptir (Pérez-Herrero & Fernández-Medarde, 2015). İlaç molekülleri, dendrimerin içindeki boşluklara fiziksel olarak hapsedilebilir veya dendrimer yüzeyine elektrostatik etkileşim, hidrojen bağı, van der Waals bağı veya kovalent bağlar ile bağlanabilirler. Dolayısıyla, dendrimer bazlı tedavi platformları çok yönlüdür ve çeşitli terapötiklerin (ilaç, gen vb) salımında çeşitlilik sağlar.



Şekil 3. Dendrimer jenerasyonlarının üç boyutlu gösterimi.

Suda çözünabilir ve biyouyumlu dendrimerlerin sayısındaki artış ile, dendrimerler biyolojik uygulamalarda fazlaca yer almaya başlamıştır. Ticari olarak satılan poliamido amin (PAMAM) dendrimerleri, Tomalia ve arkadaşları tarafından ıraksak yöntemle sentezlenmiştir (Tomalia vd., 1985) ve biyomedikal uygulamalarda sıklıkla kullanılan dendrimer skafoldlardan biridir (Kannan vd., 2014; Kesharwani vd., 2014). Geniş uygulama alanlarına rağmen, PAMAM dendrimerleri polikasyonik bir yüzeye sahiptir (Malik vd., 2000), bu yüzden toksisiteyi azaltmak ve malzemenin karaciğerde birikimlerini en aza indirmek için yüzey amin gruplarını genellikle nötral veya anyonik gruplarla modifiye etmek gerekir (Jevprasesphant vd., 2003). Başka bir dendrimer çeşidi olan polipropilen imin (PPI) dendrimerleri de ticarileştirilmiş olup biyolojik uygulamalar için araştırılan bir dendrimerdir, fakat sahip oldukları çok sayıdaki katyonik amin grupları yüksek toksisiteye sebebiyet vermektedir (Malik vd., 2000). Poliaril eter dendrimerleri Fréchet ve Hawker tarafından geliştirilmiş (Hawker & Frechet, 1990) ve ilaç salım uygulamaları için test edilmiştir; fakat sudaki çözünürlüklerinin düşük olması nedeniyle bu tip dendrimerleri çözücü hale getirecek ajanların dış yüzeye bol miktarda konjuge edilmesi gerekmekte (M. Liu vd., 1999, 2000) ve bu da karmaşık bir yöntemle sentezlenmelerine yol açmaktadır.

Bu dendrimer grupları arasında PAMAM ve PPI dendrimerleri pH gibi bir dış stimülasyonla ilaç salılabilmektedir. Örneğin, dış yüzeyinde amin grupları barındıran dendrimerlerde, alkali pH değerlerinde tersiyer amin grupları proton kaybederler ve dendritik yapının çökmesine (kendi üzerine katlanmasına) sebep olurlar. Bu koşullar altında yapıya yüksek miktarda ilaç yüklenebilir. Ardından, tümör bölgesindeki gibi düşük pH değerlerine geçildiğinde, amin grupları proton kazanıp konformasyonlarını değiştirerek şişerler ve hapsedilen terapötüğün sürekli ve yavaş salımını sağlarlar (Kesharwani & Iyer, 2015).

Dendrimerler üzerinde yapılan ilk çalışmalar, malzemenin salım potansiyelini incelemek ve geliştirmek üzerineydi. Örneğin, yapılan ilk çalışmalardan birinde (Haensler & Szoka Jr, 1993) DNA'nın PAMAM dendrimerleri ile kompleks oluşturması ve gen salımı incelenmişken; diğerlerinde (Hawker vd., 1993; Jansen vd., 1994; Jansen vd., 1995) hidrofobik ilaçlar ve boya molekülleri çeşitli dendrimerlerin çekirdek molekülüne bağlanmış ve farmakokinetik davranışlar incelenmiştir. Dendrimerlerin biyomedikal uygulamaları arasında hedefli ilaç salımı haricinde, hematolojik tümörlerde lenf nodlarının görüntülenmesi (Kobayashi vd., 2005) ve kök hücrelerin in vivo olarak takibi (Bulte vd., 2001) gibi uygulamaları da vardır.

Dendrimerlerin biyomedikal uygulamalarına dair yakın zamanda yapılan bir çalışmada (Kesharwani vd., 2015) 3, 4-difluorobenzylidene curcumin (CDF) ilacını pankreatik kanser hücrelerine ulaştırmak için hyaluronik asit (HA) hedeflendirme ligandı olarak düşünülmüştür. Çalışmada, dış yüzeyinde amin grupları barındıran dördüncü jenerasyon PAMAM dendrimeri (G4) nano-taşıyıcı olarak düşünülmüş, HA hedeflendirme ligandı olarak tasarlanmış, HA-PAMAM dendrimerine CDF yüklenmiş ve CD44 ifadesi taşıyan hücrelere başarılı bir şekilde ilaç salımı gerçekleştirilmiştir. Bir başka çalışmada (W. Hu vd., 2016) ise PAMAM dendrimeri ve PEG arasına disulfid



bağı kurularak redoks ve pH değişimlerine duyarlı bir ilaç salım mekanizması geliştirilmiştir. Dokсорubisin (DOX) dendrimerin hidrofobik çekirdeğine yüklenmiş ve indirgeyici ortamda veya zayıf asidik şartlar altında ilaç salımının tetiklendiği gözlenmiştir. Sentezlenen PAMAM-PEG kompleksinin hücre içine başarıyla alındığı ve sitotoksik etki yaratmadığı in vitro ve in vivo deneylerle gösterilmiştir.

Dendrimerlerin biyolojik sistemlerde uygulamaları son 30 yılda hızlı bir ilerleme kaydetmiş, sahip oldukları globüler yapı ve farklı fonksiyonel grup barındırmaları sayesinde ilaç salımı, görüntüleme, tanı ve tedavi problemlerine pratik çözümler sunabilmiştir. Barındırdıkları benzersiz avantajlara rağmen dendrimerler, sentez yönteminin karmaşık olması ve üretim maliyetinin yüksek olması gibi sebeplerden ötürü klinik uygulamalardaki yerini henüz tam anlamıyla alamamıştır.

3.3. Polimerik Miseller

Polimerik miseller amfilik blok kopolimerlerden oluşurlar ve nanoboyutlu (10-200 nm) küresel bir yapıya sahiptirler. Sulu reaksiyon ortamında ve kritik misel konsantrasyonunun (CMC) üzerindeki derişim değerlerinde kendiliğinden oluşan bu koloidal yapılar 2 temel kısımdan oluşurlar: hidrofobik iç kısım (çekirdek) ve hidrofilik dış yüzey (korona). Misellerin hidrofobik merkezine suda çözünürlüğü düşük olan moleküller (örneğin hidrofobik terapötikler, görüntüleme ajanları) hapsedilebileceği gibi; hidrofilik dış yüzeyleri hidrofilik moleküllerin konjugasyonunu sağlar. Buna ek olarak hidrofilik kısım, iç kısma yüklenmiş olan biyoaktif molekülleri kan akışında bulunan faktörlerden koruyarak miselin in vivo ortamlardaki stabilitesine katkıda bulunur. Polimerik misel bazlı ilaçlar ilk olarak 1990'lı yılların başında Kataoka ve arkadaşları tarafından formüle edilmiştir (Kazunori vd., 1993; Yokoyama vd., 1991).

Misellerin dış yüzeyindeki polimerin sağladığı biyouyumluluk, retikülo-endotelial sistemler tarafından tanınmalarını engeller; böylelikle miselin içine yüklenmiş olan molekülün kanda daha uzun süreli dolaşması sağlanır. Nano boyutlu olmaları ve kanda uzun süre dolaşabilmeleri gibi avantajlı özellikleri bir araya gelince, miseller tümör gibi agresif damarlanmaya sahip bölgelere nüfuz eder ve burada birikirler (Biswas vd., 2016). Tümörlü bölgedeki lenfatik drenajın azalması sebebiyle misel gibi nano taşıyıcılar, kandan tümörlü bölgeye giriş yaptıktan sonra dokular arası boşluklardan difüze olamazlar, dolayısıyla bu bölgede tutulurlar (EPR etkisi) (Maeda, 2001a; Matsumura & Maeda, 1986). EPR etkisi ile tümörlü bölgelere pasif olarak yönlendirilebilecekleri gibi, miseller aktif olarak da hedeflendirilebilirler.

Polietilenglikol (PEG), FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onaylı olması ve malzemeye kazandırdığı mükemmel biyo-uyumluluk, düşük molekül ağırlığı, sahip olduğu yüksek miktarda hidroksil grupları, toksik olmayan yapısı gibi kıymetli özellikler sebebiyle polimerik misellerin korona kısmında kullanılırken; iç kısmında kullanılabilecek polimerler çok çeşitlidir (Gothwal vd., 2016). Polimerik misellerin ilaç salımı uygulamaları incelendiğinde, koronası PEG'den oluşan misellerin, dokсорubisin (DOX), paklitaksel (PTX), kamptotesin (CPT) ve β lapachone gibi ilaçların salımı için kullanıldığı görülmektedir (Blanco vd., 2007; Han vd., 2011; Nakanishi vd., 2001; Opanasopit vd., 2004; Yoo vd., 2002). Araştırmaların büyük

bir kısmında düşük molekül ağırlıklı PEG (2000-5000 Da) kullanılırken (Opanasopit vd., 2004; Park vd., 2005), yüksek molekül ağırlıklı (12000 Da) çeşitlere de bazı çalışmalarda yer verilmiştir (Opanasopit vd., 2004). Kullanılan PEG'in farklı molekül ağırlığına sahip olması kritik misel konsantrasyonunu (CMC) ve dolayısıyla ilaç yükleme etkinliğini etkilemektedir. Örneğin, Ping ve arkadaşlarının 2009 yılındaki çalışmalarında, araştırmacılar metoksi PEG (mPEG) konjuge edilmiş kitosan polimerik misellerini PTX salımı için geliştirirken 3 farklı molekül ağırlığına sahip mPEG (1100, 2000 ve 5000 Da) kullanmıştır (Qu vd., 2009). Çalışmada kitosanın PEG ile edilmesinin plazma proteinlerinin misel yüzeyine adsorpsiyonunu azalttığı gösterilmiş ve yüksek molekül ağırlıklı PEG ile hazırlanan (2000 ve 5000 Da) örneklerde bu etkinin daha iyi olduğu rapor edilmiştir. PTX ilacının polimerik misel hapsedilme etkinliğinin en yüksek olduğu (>%82) örneğin ise 2000 Da mPEG ile modifiye edilmiş kitosan blok kopolimeri olduğu gösterilmiştir. Biyouyumluluk, toksik etki ve fonksiyonelleştirmeyi sağlayan grupların (hidroksil, amin vb.) varlığı gibi faktörler, polimerik misellerin geliştirilmesi için malzeme seçiminde anahtar niteliğindedir. Bu malzemeler arasında PEG korona için en uygundur. PEG'e ek olarak, araştırmacılar miseller için polietilenoksit (PEO) ile de hidrofilik korona tasarlanabileceğini göstermişlerdir (Kwon vd., 1997).

Hidrofilik blok polimer seçimindeki kısıtlamanın aksine, hidrofobik blok (iç kısım) için seçilebilecek polimer türleri oldukça geniştir. Hidrofobik blok seçimi ve tasarımı polimerik misel kazandırılmak istenen özelliklere göre değişmektedir. Kanser ilacı salımı uygulamalarında araştırmacılar çoğunlukla poli (D,L-laktid), poli (β-benzil-L-aspartat; PBLA, polikaprolakton (PCL) ve poli (DL-laktik-co-glikolik asit; PLGA) blok polimerlerini polimerik misellerin iç kısmı için kullanmaktadırlar (Han vd., 2011; Kataoka vd., 2000; Kwon vd., 1997; Lee vd., 2005). Li ve arkadaşları 2012 yılındaki çalışmalarında PTX ilacının salımı için mPEG-PLLA-PMMD triblok kopolimerinden oluşan miselleri sentezlemiş ve bu triblok sistemin geleneksel diblok sistemlere kıyasla PTX-yüklü misel yapının stabilitesini arttırdığını rapor etmişlerdir (Zhao vd., 2012).

Günümüzde, FDA onaylı misel formülasyonuna sahip Estrasorb™, menopozun vazomotor semptomlarına lokal bir tedavi sağlayan bir ilaçtır. İlacın kullanımının transdermal olması, metabolik etkilerden ve sindirim sisteminin yaratacağı yan etkilerden kaçınmaya yardımcı olduğu ve kararlı serum değerlerinin elde edildiği rapor edilmiştir (Simon & Group, 2006). Genexol® isimli bir diğer ilaç ise, yine polimerik misel yapısına sahip olup meme ve akciğer kanseri tedavilerinde kullanılmaktadır (D.-W. Kim vd., 2007). Bunun haricinde; PTX yüklü PEG-P(D,L-lactide) (T.-Y. Kim vd., 2004), PTX yüklü PEG-P(aspartate) (T Hamaguchi vd., 2007; Matsumura, 2008), Cisplatin yüklü PEG-PGlu (Matsumura, 2008; Wilson vd., 2008), DOX yüklü Pluronic L61 ve F127 (Sutton vd., 2007) blok kopolimerinden oluşan miseller çeşitli klinik aşamalardan geçmektedir.

In vivo uygulamalarına bakıldığında, misel yapılı nano ilaçların, dolaşımda vakitsizce parçalanmaları başta olmak üzere birçok zorlukla karşı karşıya oldukları görülmektedir (Talelli vd., 2012). Bunun sebebi olarak hem kan dolaşımında seyrelmeye uğramaları



hem de kandaki bileşenlerle (albumin ve apolipoproteinleri gibi plazma proteinleri) etkileşimleri sonucu misel dengesinin bozulması gösterilmektedir (Talelli vd., 2015). Sonuç olarak klinik öncesi aşamada olan birçok misel formülasyonu vücutta dolaşım süresi, hedeflenen bölgede birikme ve terapötik etkileri bakımından yeterince gelişim kaydedememiştir (Danson vd., 2004; Tetsuya Hamaguchi vd., 2005). Polimerik misellerin rasyonel tasarımları, kimyasal açıdan çok yönlü olmaları, geniş biyomedikal uygulama alanı ve klinik öncesi araştırma performansları, bahsedilen zorlukların üzerine gidildiği ve akılcı çözümler sunulduğu takdirde birçok hastalığa etkili tedavi yöntemleri sunacaklarına işaret etmektedir.

3.4. Polimer-İlaç Çiftleri

Günümüzde klinik olarak en başarılı nano ilaç formülasyonlarından biri polimer-ilac çiftleridir. Bu tür sistemlerde, ilaç ve gen gibi aktif ajanlar polimerlere kovalent olarak bağlanırlar. Polimer konjugat genellikle monomer veya oligomer yapıya sahiptir ve temel amaç ilacın hedefli salım etkinliğini arttırmaktır. İlaç çözünürlüğü, stabilitesi veya biyobozunurluğu gibi faktörleri iyileştirmek ilk olarak hedeflenmese de çok yönlü polimer-ilac çiftleri de mevcuttur. Polimer-ilac çiftleri genellikle 5-20 nm boyutlarındadır ve ilacın farmakokinetik profilini değiştirirler (Ruth Duncan, 2006; R Duncan vd., 2005). 20'den fazla antikanser ilaç çifti an itibarıyla klinik geliştirme aşamasındadır (Wicki vd., 2015). İlaç çiftlerinin tümörlü bölgeye girişi EPR etkisi ile gerçekleşir (Takakura vd., 1998).

Literatürdeki bir araştırmaya göre HPMA kopolimeri doksorubisin konjugatı olan PK1 isimli formülasyonun sadece DOX'a kıyasla çok daha az kardiyotoksisiteye sebebiyet verdiği rapor edilmiştir. Formülasyon üzerine yapılan 2. faz çalışmaları da meme kanseri ve akciğer kanseri tedavileri için umut verici sonuçlar verebileceğini göstermiştir (Seymour vd., 2009). Kızıl grubunun bir çalışmada, poli(metakrilik asit-g-etilen glikol) (P(MAA-g-EG)) ve kolesterol grubu barındıran pululan (CHPOA) nanojelleri görünür ışık ile sentezlenmiş, pregabalın ilacının salımı pH değişimi ile gerçekleştirilmiştir (Cinay vd., 2017). Aynı grubun bir başka çalışmada, emülsiyon tekniği ile nano boyutta PEG hidrojel parçacıkları sentezlenmiş, bu parçacıklar CREKA ile fonksiyonelleştirilmiş ve parçacıklar doksorubisin ilacının hedefli salımında kullanılmıştır (Okur vd., 2016).

Klinik olarak onaylanmış ve çeşitli hastalıkların tedavilerinde kullanılan polimer-ilac çiftleri arasında PEG-protein (L-asparaginase) konjugatı olan Oncaspar® (Dinndorf vd., 2007) ve stiren maleik anhidrit neokarzinostatin (SMANCS) protein konjugatı olan Zinostatin stimalamer® (Maeda, 2001b) vardır. Son 20 yıl içerisinde FDA onayından geçmiş başka polimer-ilac çifti bulunmamaktadır (Ruth Duncan & Gaspar, 2011; Ruth Duncan & Vicent, 2013). Ne var ki, klinik denemelerin sayısı son yıllarda hızla artmaktadır (Canal vd., 2011). Polimer-ilac konjugatları özellikle kanser tedavisine yoğunlaşmıştır ve araştırılan ilaçlar doksorubisin (Seymour vd., 2009), kamptotesin ve analogları (Bissett vd., 2004; Davis, 2009; Weiss vd., 2013), paklitaksel/doketaksel (Bassi vd., 2011; Ng vd., 2010), metotreksat (Bolling vd., 2006) ve irinotekan (Awada vd., 2010; Vergote vd., 2010) gibi geleneksel sitotoksik etkili ilaçlardır.

4. Metal Nanoparçacıklar

Metalik nanoparçacıklar, hücre bileşenleri ve hastalık görüntüleme, ilaç, protein, peptit salımı gibi birçok biyomedikal uygulamada kullanılmaktadır. Altın ve gümüş bazlı metaller nanoparçacık haline getirildiklerinde benzersiz optik ve elektronik özellikler kazanırlar. Metal oksit nanoparçacıklarından oluşan magnetit ve maghemit gibi manyetik nanomalzemeler ise çok küçük tane boyutlarına sahip olmaları, biyouyumlulukları ve manyetik özellikleri sayesinde çeşitli görüntüleme ve kanserin yüksek sıcaklıklarla tedavi edilmesinde (hipertermi) kullanmaya elverişlidirler (Lehner vd., 2013). Bu bölümde altın ve gümüş nanoparçacıklar, kuantum noktaları ve manyetik nanoparçacıkların biyomedikal uygulama alanlarından bahsedilecektir.

4.1. Altın Nanoparçacıklar

Kimyasal olarak inert olması ve uyumlu mekanik özellikleri sayesinde altın, diş implantı ve kanser radyoterapisi gibi çeşitli tıp alanlarında kullanılmaktadır (Patra vd., 2007). Altın, okside olmadığı için, altın nanoparçacıklar (AuNP) biyolojik sıvılarla etkileşime elverişlidir ve kan dolaşımında kararlılıklarını koruyabilirler. Altın nanoparçacıklar, 1 nm'den 100 nm'yi aşan boyutlara kadar çıkabilmektedir. Keşiflerinin ilk yıllarında sitotoksik etki yaratmadıkları düşüncesi, altın nanoparçacıklarının kusursuz ilaç salım sistemleri olarak kullanabilecekleri yönündeyken, sitotoksik etkinin parçacık boyutu ile değişim gösterdiğinin fark edilmesiyle klinik uygulamaları hız kazanamamıştır (Connor vd., 2005).

Altın nanoparçacıkların en çok kullanılan formu nano kürelerdir. Küre şekline sahip bu nanoparçacıklar, sulu çözeltilerde yoğun kırmızı renk verirler. Altın nanoparçacıkların ilginç optik özelliklerinin kaynağı yüzey plazmon rezonansıdır (LSPR). Bu fenomene göre, altının değerlik elektronları belli frekanslarda gelen ışık ile birlikte titreşmeye başlarlar (Boyer vd., 2002). Absorplanan enerjinin bir kısmı ışık olarak geri yansır ve bunun sonucunda optik görüntüleme sağlanmış olur (Jain vd., 2006). Enerjinin diğer kısmı ışımsal özelliğini kaybeder; yani ısıya çevrilir. Altın nanoparçacıklarının geometrisi değiştirilerek absorpsiyon spektrumları belirlenebilir, böylelikle dokuya penetre edecek dalga boyunda aktif hale gelmeleri sağlanabilir (Prodan vd., 2003). Küresel altın nanoparçacıklar optik görüntüleme (Chanda vd., 2011; Popovtzer vd., 2008), ilaç ve gen vektörlerinin salımı (Ghosh vd., 2008; Pissuwan vd., 2011) ve ısı ile harekete geçen parçacıklar olarak (Glazer vd., 2010; Gobin vd., 2007) kanser terapisinde araştırılmaktadırlar.

Optik ve ısı temelli tedavi yöntemlerinin yanı sıra, altın nanoparçacıklar kanser ilaçlarının salımında da potansiyele sahiptir. Örneğin; PEG ile kaplanmış AuNP'lerin sistemik toksisiteyi azalttığı (Mocellin & Nitti, 2008), karaciğer, dalak ve diğer sağlıklı organlarda birikimin çok az olduğu veya hiç olmadığı rapor edilmiştir (Paciotti vd., 2004). Dhar ve arkadaşlarının 2009 yılındaki çalışmalarında altın nanoparçacıklar DNA salım ajanı olarak düşünülmüş ve platin (IV)-DNA kompleksi altın nanoparçacıklara konjuge edilmiştir. Araştırmacılar yaptıkları in vitro çalışmalarda akciğer karsinomu, rahim ağzı kanseri ve osteokarsinom tedavileri



için umut verici sonuçlar rapor etmiştir (Dhar vd., 2009).

4.2. Gümüş Nanoparçacıklar

Gümüş nanoparçacıklar (AgNP) veya nanogümüş, boyutları 1-100 nm arasında olan ve gümüş atomlarının bir araya gelmesiyle oluşan yapılardır. Nanogümüş, anti-bakteriyel, anti-mikrobiyal, anti-viral, iltihap önleyici özelliklere sahiptir ve altın gibi sahip olduğu optik ve elektronik özellikler sayesinde nano tıp uygulamalarında büyük potansiyele sahiptir (Raj vd., 2016). Tıp alanında bin yıllık bir geçmişi olan gümüşün tarihi bir önemi vardır ve Hipokrat'ın gümüşün yaraları iyileştirme gücü olduğu göstermiş olduğu bilinmektedir (Alexander, 2009).

Gümüş nanoparçacıklar, kimyasal, fiziksel, elektrokimyasal, fotokimyasal ve biyolojik yöntemlerle sentezlenebilmektedir (X. Chen & Schluesener, 2008). Gümüş nanoparçacıklar üzerinde yapılan in vitro denemelerden birinde, U251 glioblastom ve IMR-90 akciğer fibroblast hücrelerinin 6-20 nm boyutlarındaki gümüş nano parçacıklarla olan etkileşimi incelenmiştir. Bu çalışma neticesinde doza bağlı olarak sitotoksik etkiler, oksidatif stres, hücre döngüsünün durması ve genotoksisite gibi bulgular saptanmıştır (AshaRani vd., 2008). Bir başka çalışmada, gümüş mikroparçacıkların, 30 nm boyutundaki gümüş nanoparçacıkların ve çapları 100 ile 160 nm arasında, uzunlukları ise 1.5-2.5 µm olan gümüş nanotellerin şekil ve boyutlarının karaciğer adenokarsinoma hücrelerine etkisi incelenmiştir. Küresel yapıdaki nano- ve mikroparçacıkların toksik olmadığı fakat nano tellerin toksisiteye sebebiyet verdiği rapor edilmiştir (Stoehr vd., 2011).

Element halindeki gümüş ve gümüş tuzlarının insan hücrelerine zehirli etkisi olmadığı ve yanık yaraları, diyabetik deri ülserleri ve yeni doğan göz enfeksiyonları gibi çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde yaygın bir şekilde kullanıldıkları bilinmektedir (Aziz vd., 2012; Silver vd., 2006; Storm-Versloot vd., 2010). Gümüş nanoparçacıklar ayrıca medikal kateterlerin bakteriyel kontaminasyonunu engellemek amacıyla kaplanması da kullanılmaktadırlar (Beattie & Taylor, 2011). 20. yüzyılda gümüş, yanıkları tedavi etmek için kullanılan gümüş sülfadiazin krem (Inman vd., 1984) de dahil olmak üzere farklı ilaç formülasyonlarının içine eklenmiştir. 1998 yılında, Acticoat™ isimli, içeriğinde nanokristal yapıda gümüş bulunduran yara örtü malzemeleri piyasaya sürülmüş ve bu bileşiğin gümüş sülfadiazin kreminden hem yara iyileştirme hızını arttırarak hem de kremin kötü kokusunu ortadan kaldırarak daha etkili olduğu gösterilmiştir (Fong & Wood, 2006; Y. Huang vd., 2007).

Faydalı özelliklerinin aksine, yüksek miktarlarda iyonik gümüşe uzun süre maruz kalma sonucunda cilt renksizleşmesi (arjiri) gibi yan etkiler; benzer şekilde gümüşün ağızdan alınma miktarının artması sonucunda da (örneğin; gümüş içeren ilaçlar vasıtasıyla) organlarda birikmesi gibi zararlı durumlar baş gösterebilmektedir (Thorley & Tetley, 2013).

4.3. Manyetik Nanoparçacıklar

Nano ilaç alanında hedeflenen bölgeye yönlendirilebilme özelliğine sahip olan ve ümit vaat eden sistemlerden birisi de dışardan uygulanan manyetik alanla hareket ettirilebilen manyetik nanoparçacıklardır. Manyetik yolla ilaç salımı için kullanılan malzemeler süperparamanyetik demir oksit nano parçacıklar (SPION) gibi genellikle metal veya metal oksit nanoparçacıklardan oluşurlar. SPION'lar demir oksitten oluşan bir çekirdekten ve yağ asidi, polisakkarit veya polimer bir katmandan oluşurlar. Metal oksitin çekirdeği bu tür malzemelerle kaplamadaki amaç kolloidal stabiliteyi arttırmak ve parçacıkların birbirinden ayrılmasını önlemektir (Laurent vd., 2014). Ek olarak, kolloidal manyetik demir oksit nanoparçacıkları da MRI uygulamaları için kontrast ajanı olarak kullanılmaktadır (Harisinghani vd., 2003; Taupitz vd., 1993).

Metalik parçacıkların kaplama malzemeleri incelendiğinde, kitosan türevleri, özellikle karboksimetilkitosan, hidrotermal yollarla üretilmiş demir oksit nanoparçacıkların stabilizasyonunu sağlamada sıklıkla kullanılan malzemelerden biridir (Li vd., 2015). Kitosan ile kaplama mikro-emülsiyon tekniği ile elde edilmiş ve 30 nm çapında küresel parçacıklar elde edilmiştir. Unterweger ve arkadaşlarının çalışmasında ise manyetik nanoparçacıklar, sisplatin, dekstran ve hyaluronik asit karışımı hibrit bir yapıyla kaplanmış ve elde edilen ürün iyi biyoyumumluluk göstermiştir. Sisplatin ile fonksiyonelleştirme işlemi sonucunda bu manyetik parçacıkların in vitro deneylerde ilaç salımında etkili olduğu bildirilmiştir (Unterweger vd., 2014). Kızıl el grubunun bir çalışmasında, PEG ile kaplanmış ve RGDS peptit sekansı ile tümör hücrelerine hedeflendirilmiş manyetik demir oksit nanoparçacıkları, doksorubisin ilacının salımında kullanılmıştır. Parçacıklar hücrelere başarılı bir şekilde yönlendirilmiş, ilaç çoğunlukla hücre içi ortamda salınmış ve bu parçacıkların görüntüleme kabiliyetlerinin olduğu da gösterilmiştir (Nazli vd., 2014).

SPION parçacıklarının çok yönlü olması ilaç salımı, MRI ve hipertermi uygulamalarında avantaj sağlar. Nanoparçacıkları yönlendirmek için manyetik alan kullanarak ilaç atıkları azaltılmış olur, aynı zamanda doz sıklığı da azaltılarak vücuttaki sağlıklı bölgelerde oluşabilecek yan etkiler indirgenmiş olur (Indira & Lakshmi, 2010). Yüksek yüzey alanları sayesinde süperparamanyetik demir nanoparçacıkların reseptör, ligand, peptit veya antikor gibi birimlere kovalent bağlanma yeteneği daha fazladır ve bağlandıkları zaman yapılarında bulundurdıkları ilacı istenen dozda salılabilmektedirler (Fang vd., 2012). Parçacıklar organlara, dokulara ve hatta hücre tiplerine hedeflendirilebilir ve böylece çevredeki diğer dokuların ilaca maruz kalması önlenir (Fattahi vd., 2011).

Demir oksit içeren kontrast ajanlarının pazarlanması ve klinik uygulamaları ilaç firmalarının ekonomik kaygıları sebebiyle sektöre uğramıştır. Ticari olarak satılan kontrast ajanlarından Resovist®, Endorem®, Sinerem® ve Combidex® piyasadan çekilmişken; ağız yoluyla alınan demir oksit kontrast bileşeni Lumirem®, Gastromark® ve Feraheme™ piyasada hala mevcuttur (Tietze vd., 2015).



4.4. Kuantum Noktaları

Kuantum noktaları (QD), 1980'li yılların başında Alexei Ekimov ve Louis E. Brus tarafından geliştirilmiş olan, küçük boyutlu (1-10 nm) yarı-geçirgen nano kristallerdir (Ekimov & Onushchenko, 1981). Kadmiyum veya selenyum gibi anorganik bir elementten oluşan merkezden ve çinko sülfid gibi bunu kapsayan metalik bir katmandan oluşurlar; böylelikle optik olarak aktif olan merkez ile çevre arasında bir koruma kalkanı oluşturulmuş olur. Kuantum noktaları çeşitli ligandlar ile modifiye edilebilirler veya amfifilik polimerler ile enkapsüle edilerek çözünürlük, boyut ve doku görüntüleme özellikleri geliştirilebilir (Medintz vd., 2008; Reiss vd., 2009).

Doku görüntülemeye kullanılan organik boyalara kıyasla, ışıkla solmaya karşı gösterdikleri dirençli özellik sayesinde floresan görüntüleme ajanı olarak sıklıkla kullanılırlar (Resch-Genger vd., 2008). Kuantum noktaları, bunların yanı sıra ilaç taşıyıcı veya başka ilaç taşıyıcılar için floresan işaretçisi olarak da kullanılabilirler. Derfus ve arkadaşları, kuantum noktalarının merkezini PEG ile edip sisteme siRNA ve tümörlerde bulunan peptitleri de konjuge ederek, siRNA'nın hücre içine alımını araştırmışlardır (Derkus vd., 2007).

Kuantum noktalarının yukarıda da bahsedilen diğer bir kullanım alanı konvansiyonel olarak kullanılan polimer, lipozom veya dendrimer gibi ilaç taşıyıcı sistemlerinin takibidir. Zintchenko ve arkadaşları bununla ilgili olarak quantoplex ismini verdikleri yeni bir ilaç taşıyıcı sistem geliştirmiş, bu sisteme göre plazmid DNA ve QD'lar bir araya getirilerek canlı hayvanlar üzerinde gerçek zamanlı parçacık takibi yapılmıştır (Zintchenko vd., 2009).

Diğer nano platformlarla birleştirildiğinde kuantum noktaları fonksiyonel sistemlere dönüşürler. Klinik uygulama için, moleküler görüntüleme ve kanser terapisi sağlayan farklı özelliklerinin bir araya getirilmesi biyomedikal uygulamalarına yeni bir soluk getirebilir (R. Hu vd., 2010; Juzenas vd., 2008). Fakat QD sentezinde kullanılan bazı malzemelerin zehirli etkisi klinik aşamaya geçmeden evvel aşılması gereken en büyük engeldir (Lehner vd., 2013).

5. Karbon Bazlı Nanomalzemeler

Fonksiyonel karbon bazlı nanomalzemeler sahip oldukları üstün kimyasal ve fiziksel özelliklerden dolayı çeşitli endüstriyel uygulamalarda kullanılmaktadır. Biyomedikal mühendisliğinde bu özelliklerden faydalanabilmek adına, karbon bazlı materyaller üzerine birçok çalışma yer almaktadır. Özellikle ilaç sistemlerinde klinik aşamaya gelmiş herhangi bir çalışma bulunmamasına rağmen, karbon bazlı nanomalzemeler sistemik toksisite gibi problemlerin azaltılmasıyla birlikte gelecek yıllarda klinik çalışmalarda yer alabileceklerinin sinyallerini vermektedir. Bu bölümde, biyomedikal mühendisliğinde kullanılan karbon nanotüpler, grafen, nanoelmaslar, fulleren, amorf karbon gibi birçok nanoboyutlu karbon bazlı malzemenin arasından en popülerleri olan karbon nanotüplerden ve grafenden bahsedilecektir.

5.1. Karbon Nanotüpler

Karbon nanotüpler, keşiflerinden itibaren en çok kullanılan karbon bazlı nanomalzemelerden biri olmuştur (Iijima & Ichihashi, 1993; Saito vd., 1998). Karbon nanotüpler, isminden de anlaşılacağı üzere silindirik yapıya sahip, içerisinde farklı elektrik iletkenliği, optik ve fiziksel özelliklere sahip bölümler bulunduran yapılardır (Saito vd., 1998). Karbon nanotüpler, üstün mekanik özelliklerinden dolayı birçok endüstriyel uygulamada kendine yer bulmuştur. Birçok endüstriyel üründe mekanik özellikleri güçlendirmek amacıyla plastik ve metal malzemelere takviye olarak kullanılmaktadır (Baughman vd., 2002; Cha vd., 2013; Yamamoto vd., 2007). İlgili çekici mekanik özellikleri, elektrik iletkenlikleri ve optik özelliklerinden dolayı ilaç salımı, gen terapisi, biyosensörler ve doku mühendisliği alanlarında potansiyel uygulama alanlarına sahiptirler. Bununla birlikte, karbon nanotüplerin yarattığı toksisite ve düşük biyobozunurluk, bu uygulama alanlarındaki en büyük engellerden biridir. Araştırmacılar, karbon nanotüplerin toksisitesinin üretim metoduna, yüzey alanı ve hacim oranına, şekillerine, konsantrasyonlarına, fonksiyonel gruplarına ve uygulanan doza bağlı olduğunu kanıtlamışlardır (Alshehri vd., 2016; Bhirde vd., 2010; Foldvari & Bagonluri, 2008; Lanone & Boczkowski, 2006; Vardharajula vd., 2012). Her şeye rağmen karbon nanotüpler, sağladıkları eşsiz özelliklerden dolayı biyomedikal uygulamalarda umut vadeden bir malzemedir.

Karbon nanotüpler kullanılarak birçok hastalığın tedavisine yönelik çeşitli ilaç salımı sistemleri tasarlanmıştır. Özellikle, literatürde karbon nanotüp bazlı kanser ilaçlarının salımına yönelik birçok çalışma yer almaktadır. Karbon nanotüplerinin çeşitli ligandlarla fonksiyonel hale getirilip bu nanoparçacıkların kanser hücrelerine seçici hale getirilebilmesi ve karbon nanotüplerin içsel özelliklerinden dolayı ilaçların tümör dokusuna benzer pH değerlerinde kontrollü olarak salımının gerçekleştirilebilmesi bu sistemleri ilgi çekici hale getirmiştir. Bu durum, günümüz kanser kemoterapisinin temel problemleri olan, sistemik toksisite ve istenmeyen yan etkilerin azaltılması adına umut verici olmaktadır (Alshehri vd., 2016; C. Chen vd., 2012; J. Chen vd., 2008; H. Huang vd., 2011; Ji vd., 2012; Zhang vd., 2009). Karbon nanotüplerin bir diğer avantajı ise DNA, siRNA gibi biyomolekülleri içine hapsedebilme yeteneğidir ve bu özellik, karbon nanotüpleri gen terapisi uygulamalarında hatırı sayılır bir aday haline getirmiştir. Özellikle karbon nanotüplerin üstün mekanik özellikleri ve kolay bozunmamalarından dolayı, karbon nanotüpler hücre içi ve dışı ortamlarda biyomoleküllerin stabil kalmasını sağlar (Alshehri vd., 2016; Wu vd., 2008). Günümüzde, klinik aşamaya gelebilmiş bir karbon nanotüp bazlı ilaç sistemi bulunmamaktadır.

Medikal görüntüleme, hücrelerin, dokuların, organların ve tüm vücudun davranışlarını incelemek adına kullanılan bir araçtır ve karbon nanotüpler sahip oldukları üstün optik özellikleri sayesinde bu alanda fazlaca ilgi çekmektedirler. Karbon nanotüpler yakın kızılötesi bölgede optik özellik gösterirler. Yakın kızılötesi bölgesindeki ışığın penetrasyon derinliği fazla olduğundan biyolojik dokulardaki aktiviteler incelenebilir (Cha vd., 2013; Harrison & Atala, 2007). Aynı zamanda karbon nanotüpler, Raman görüntülemesi, fotoakustik görüntüleme, manyetik



rezonans görüntülemesi ve nükleer görüntüleme gibi tekniklerde kullanılabilme potansiyellerine sahiptir. Yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar alınmasına rağmen, karbon nanotüplerin uzun süreli toksisitesi, klinik çalışmaların önündeki en büyük engeldir. Var olan engellerin aşılmasıyla birlikte, karbon nanotüpler medikal görüntüleme aracı olarak çok büyük potansiyele sahiptir (Gong vd., 2013).

Karbon nanotüpler, sahip oldukları üstün mekanik ve elektriksel özellikleri nedeniyle doku mühendisliği uygulamalarında, dokuların mekanik ve elektriksel özelliklerini güçlendirmek amacıyla kullanılırlar. Buna ek olarak, yapay dokudaki hücrelerin yerlerini saptamak ve çeşitli kimyasal ve biyolojik ajanların salımını gerçekleştirmek amacıyla da yapılmış çalışmalar yer almaktadır (Alshehri vd., 2016; Memic vd., 2015). Ayrıca, in vitro ortamda sinir hücrelerinin rejenerasyonu için yapılan karbon nanotüp bazlı yapay dokular olumlu sonuç vermiş ve sinir dokusu mühendisliği alanında yeni bir kapı açılmıştır (Jin vd., 2011). Tüm bunlar göz önüne alındığında, karbon nanotüpler doku mühendisliğinde potansiyel kullanım alanı olan bir malzemedir. Karbon nanotüplerin yarattığı toksisitenin azaltılabilmesi durumunda klinik çalışmalar hız kazanacak ve biyomedikal alanda uygulamaları görülebilecektir.

5.2. Grafen

Grafen, malzeme bilimi sahnesine yeni çıkmış nano yapıli malzemelerden biridir. İlk olarak Geim ve Novoselov tarafından grafitin eksfoliyasyonu ile elde edilmiştir ve eşsiz özelliklere sahiptir (Geim & Novoselov, 2007). Grafenin yapısı, bal peteği düzeninde dizilmiş, tek katmanlı (atom kalınlığında) karbon tabakası şeklindedir. Nanoboyutlu Grafen ve karbon nanotüpler benzer elektrik, optik ve termal özelliklere sahiptir fakat grafenin 2 boyutlu yapısı ona çok daha çeşitli elektronik özellikler kazandırmıştır. Ek olarak grafen, sağlam bir yapıya sahip olmasıyla birlikte fazlaca esnektir, bu özelliğinden dolayı da çeşitli uygulamalarda dikkatleri çekmiştir (Cha vd., 2013; Eda vd., 2008; K. S. Kim vd., 2009).

Grafenin biyomedikal uygulamaları görece yenidir fakat bu alanda büyük potansiyele sahiptir. Grafen ile alakalı ilk biyomedikal çalışma 2008 yılında Dai ve çalışma arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada grafen oksitin ilaç salım sistemleri için yüksek verimli bir nanotaşıyıcı olduğu gösterilmiş (Z. Liu vd., 2008), bu tarihten sonra da grafenin yer aldığı ilaç salımı, gen terapisi, biyolojik görüntüleme, antibakteriyel malzeme üretimi, doku mühendisliği uygulamaları gibi birçok alanda çalışmalar yapılmıştır (Shen vd., 2012). Grafen ve türevleri, özgül yüzey alanının yüksek olması ($2630 \text{ m}^2/\text{g}$), yüksek elektrik iletkenliği ($200,000 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$), yüksek ısı iletim katsayısı ($\sim 5000 \text{ W/m/K}$) ve yüksek mekanik mukavemeti (Young Modülü yaklaşık 1100 GPa), biyoyumluluğu, üretiminin ucuz ve ölçeklenebilir olması sebepleriyle biyomedikal mühendisliği alanında fazlaca ilgi çekmiştir (Guo & Dong, 2011; Jiang, 2011; Shen vd., 2012).

Grafen ile ilgili araştırmalar hala çok yeni sayıldığı için grafenin biyomedikal uygulamaları gün itibarıyla sınırlıdır. Biyomedikal mühendisliği çalışmalarında kullanılan grafen türevi olan grafen oksit, diğer karbon türevi nanomalzemelerden farklı olarak biyolojik ortamlarda yüksek kolloidal stabiliteye sahiptir ve hidrofilik

fonksiyonel grupları sayesinde modifiye edilebilirler (Cha vd., 2013). Grafenin tıpkı karbon nanotüpler gibi yakın kızılötesi bölgesinde aktif olması, grafeni potansiyel medikal görüntüleme ve biyosensör uygulamalarında kuvvetli bir aday yapmaktadır (Chung vd., 2013). Tüm bunlara ek olarak grafenin biyomedikal mühendisliği uygulamalarındaki en büyük problemi biyoçözünür olmayışıdır. Buna bağlı olarak grafenin uzun süreli toksisitesi, biyolojik uygulamadaki en büyük endişelerden biridir. Yine de, eşsiz kimyasal ve fiziksel özellikleri sayesinde grafen, gelecek yıllardaki biyomedikal uygulamalarda insanlığın önemli problemlerini çözebilecek potansiyele sahiptir (Feng & Liu, 2011).

6. Sonuç

Biyomedikal mühendisliği alanında kullanılan nanomalzemeler, sürekli gelişen nanoteknoloji biliminin en önde gelen ürünleridir. 1970'li yıllarda nanoteknoloji kavramının ilk kez ortaya atılmasından bu yana hızla ivmelenen bu bilim dalı, yıllar boyunca nanobiyomalzemeleri kullanım amacına en uygun hale getirmek için kimya, biyoloji, mühendislik, fizik ve tıp gibi farklı disiplinleri bir potada eritmiştir. Nanomalzemelerin biyoloji ve tıptaki uygulamaları, ilaç/gen salımından görüntülemeye, doku mühendisliğinden ısı/ışık ile tümörlü bölgeleri parçalamaya kadar geniş bir yelpazedeki sorunların çözümüne odaklanmıştır.

Ticari olarak uygulama alanına sahip olan nanomalzemelerin büyük bir kısmı ilaç salımına odaklanmış durumdadır. Nanoparçacıklar aracılığıyla tedavi ajanlarının salımı umut vadeden bir stratejidir ve özellikle geleneksel tedavi yöntemlerine kıyasla üstün özellikleri vardır. Nanobiyomalzemeler kullanılarak ilaçların çözünürlükleri, dokulardan geçme kapasiteleri, hedef bölgeye etkin bir şekilde ulaşma yetileri geliştirilir. Bunların yanı sıra, nanoteknolojik terapi sistemlerinin yavaş ve kararlı salım kabiliyetleri sayesinde terapötüğün kullanım sıklığı azaltılarak, hastalarda oluşabilecek yan etkiler minimuma indirilmiş olur. Örneğin, geleneksel bir kanser ilacı yalnızca mide kanserini iyileştirmeyi amaçlarken; mide haricinde karaciğer, dalak gibi diğer organlara da giderek sağlıklı hücreleri de bertaraf eder ve hastada ağır yan etkilere sebebiyet verir. Fakat, peptid veya manyetik nanoparçacıklarla fonksiyonel özellik kazandırılmış bir ilaç sistemi yalnızca mideye nüfuz ederek olası tüm yan etkileri ortadan kaldırabilir.

An itibariyle, doğal ve sentetik başlangıç malzemelerinden yola çıkılarak binlerce farklı nanoparçacık tasarlanmış ve biyomedikal mühendisliği uygulamaları için hem klinik öncesi hem de klinik çalışmalarda kullanılmıştır. Bunlar arasında polimerik nanoparçacıkların ilaç salımı, görüntüleme, terapi, teşhis ve tedavi uygulamalarındaki başarısı öne çıkmaktadır. Son yıllarda biyobozunur polimerik nanoparçacıklar, miseller, dendrimerler, lipozomlar ve türevleri biyomedikal arenada kendilerini göstermeyi başarmışlardır. Bu tür malzemeler, biyoyumlu ve biyobozunur olmaları, seçici bir yolla hücre, doku ve organlara yönlenebilmeleri ve taşıdıkları terapi ajanını kontrollü bir şekilde salabilmeleri gibi kendilerine has özellikleri ile tedavi yöntemlerini iyileştirmektedirler.



Polimerik nanomalzemeler ayrıca birçok medikal görüntüleme uygulamasında kontrast ajanı olarak kullanılabilirler. Nanoparçacık kinetiği takip edilerek tümörlü bölgenin konumunu ve aktivitesini anbean görüntülemek mümkündür. Görüntüleme kabiliyetine sahip olan parçacıklar terapötiklerle zenginleştirilerek tümörlü bölgenin hem teşhisi hem de tedavisini sağlamak da mümkündür. İlaç/gen yüklü nanoparçacık tümörlü bölgeye yönlendirilip burada biriktirilir ve ardından uygulanan dış bir stimülasyonla aktive edilip içeriğindeki terapi ajanını ortama salarak tedaviyi gerçekleştirmiş olur.

Polimer haricinde kullanılan karbon, metal ve metal oksit bazlı nanomalzemeler de özellikle sahip oldukları optik ve elektriksel özelliklerle kanser başta olmak üzere çeşitli hastalıkların tanı, teşhis ve tedavisinde rol oynamaya başlamıştır. Bu tür akıllı malzemelerin sahip olduğu belki de en önemli karakteristik geniş yüzey alanlarıdır. Yüzey/hacim oranlarının yüksek olması özellikle metal ve karbon nanomalzemelerin yüzeyini birçok sensör, hedefleme molekülü, kontrast ajanı, ilaç ve genlerle modifiye etmeye olanak sağlar.

Her ne kadar üstün avantaj sağlasalar da birçok nanobiyomalzemeyi klinik aşamaya geçmekten alıkoyan dezavantajlar mevcuttur. Polimerik nanobiyomalzemelerin gelişmesindeki en temel zorluklar ilaç yükleme kapasitelerinin ve stabilitelerinin düşük olması, yüksek ölçekli üretimin zor olması ve üretim maliyetleridir. Karbon ve metal malzemelerde karşılaşılan en büyük engel ise biyobozunur olmamaları ve toksik etkilerinin bulunmasıdır.

Biyolojik yapıların oldukça karmaşık karakteristik özellikleri vardır ve özellikle hastalıkların tedavisinde bu karmaşık yapılarla her açıdan baş edebilecek bir malzemeyi tasarlamak nanoteknolojinin nihai hedeflerinden biridir. Bir nanoparçacık sisteminin tam verimle çalışabilmesi için vücuttaki ilgili tüm bariyerleri aşması, tedavinin gerçekleşeceği bölgeye ulaşması, terapötik ajanı salabilmesi, bu ajanın görevini yerine getirirken sağlıklı hücrelere zarar vermemesi gerekmektedir. Günümüzde tasarlanan nanobiyomalzemelerin büyük bir kısmı ne yazık ki bu aşamaların hepsini tamamlayamadığı için beklenen klinik başarıya erişilememiştir. Bahsedilen sorunların orijinal yaklaşımlarla ele alınıp çözülmesi durumunda büyük potansiyele sahip olan nanobiyomalzemelerin biyomedikal mühendisliği uygulamalarındaki verimi daha da artacak ve klinik aşamaya ulaşan nanomalzeme sayısı artacaktır.

7. Kaynaklar

- Alexander, J. W. (2009). History of the medical use of silver. *Surgical infections*, 10(3), 289-292.
- Alshehri, R., Ilyas, A. M., Hasan, A., Arnaout, A., Ahmed, F., & Memic, A. (2016). Carbon Nanotubes in Biomedical Applications: Factors, Mechanisms, and Remedies of Toxicity: Miniperspective. *Journal of medicinal chemistry*, 59(18), 8149-8167.
- Anselmo, A. C., & Mitragotri, S. (2016). Nanoparticles in the clinic. *Bioengineering & Translational Medicine*, 1(1), 10-29.
- AshaRani, P., Low Kah Mun, G., Hande, M. P., & Valiyaveetil, S. (2008). Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS nano*, 3(2), 279-290.

- Awada, A., Chan, S., Jerusalem, G., Huizing, M., Coleman, R., Mehdi, A., . . . Hannah, A. L. (2010). Abstract P6-11-01: Significant Efficacy in a Phase 2 Study of NKTR-102, a Novel Polymer Conjugate of Irinotecan, in Patients with Pre-Treated Metastatic Breast Cancer (MBC): AACR.
- Aziz, Z., Abu, S., & Chong, N. (2012). A systematic review of silver-containing dressings and topical silver agents (used with dressings) for burn wounds. *Burns*, 38(3), 307-318.
- Bangham, A. (1993). Liposomes: the Babraham connection. *Chemistry and physics of lipids*, 64(1-3), 275-285.
- Barenholz, Y. C. (2012). Doxil®—the first FDA-approved nano-drug: lessons learned. *Journal of controlled release*, 160(2), 117-134.
- Barichello, J. M., Morishita, M., Takayama, K., & Nagai, T. (1999). Encapsulation of hydrophilic and lipophilic drugs in PLGA nanoparticles by the nanoprecipitation method. *Drug development and industrial pharmacy*, 25(4), 471-476.
- Bassi, P., Volpe, A., D'Agostino, D., Palermo, G., Renier, D., Franchini, S., . . . Racioppi, M. (2011). Paclitaxel-hyaluronic acid for intravesical therapy of bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder: results of a phase I study. *The Journal of urology*, 185(2), 445-449.
- Baughman, R. H., Zakhidov, A. A., & De Heer, W. A. (2002). Carbon nanotubes--the route toward applications. *science*, 297(5582), 787-792.
- Beattie, M., & Taylor, J. (2011). Silver alloy vs. uncoated urinary catheters: a systematic review of the literature. *Journal of clinical nursing*, 20(15–16), 2098-2108.
- Bhirde, A. A., Patel, S., Sousa, A. A., Patel, V., Molinolo, A. A., Ji, Y., . . . Rusling, J. F. (2010). Distribution and clearance of PEG-single-walled carbon nanotube cancer drug delivery vehicles in mice. *Nanomedicine*, 5(10), 1535-1546.
- Bissett, D., Cassidy, J., De Bono, J., Muirhead, F., Main, M., Robson, L., . . . Porro, M. (2004). Phase I and pharmacokinetic (PK) study of MAG-CPT (PNU 166148): a polymeric derivative of camptothecin (CPT). *British journal of cancer*, 91(1), 50-55.
- Biswas, S., Kumari, P., Lakhani, P. M., & Ghosh, B. (2016). Recent advances in polymeric micelles for anti-cancer drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83, 184-202.
- Blanco, E., Bey, E. A., Dong, Y., Weinberg, B. D., Sutton, D. M., Boothman, D. A., & Gao, J. (2007). -Lapachone-containing PEG-PLA polymer micelles as novel nanotherapeutics against NQO1-overexpressing tumor cells. *Journal of Controlled Release*, 122(3), 365-374.
- Bolling, C., Graefe, T., Lübbling, C., Jankevicius, F., Uktveris, S., Cesas, A., . . . Burk, K. (2006). Phase II study of MTX-HSA in combination with cisplatin as first line treatment in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *Investigational new drugs*, 24(6), 521-527.
- Boyer, D., Tamarat, P., Maali, A., Lounis, B., & Orrit, M. (2002). Photothermal imaging of nanometer-sized metal particles among scatterers. *Science*, 297(5584), 1160-1163.
- Bozzuto, G., & Molinari, A. (2015). Liposomes as nanomedical devices. *International journal of nanomedicine*, 10, 975.
- Bruschi, M. L. (2015). Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems: Woodhead Publishing.
- Bulte, J. W., Douglas, T., Witwer, B., Zhang, S.-C., Strable, E., Lewis, B. K., . . . Moskowitz, B. M. (2001). Magnetodendrimers allow endosomal magnetic labeling and in vivo tracking of stem cells. *Nature biotechnology*, 19(12), 1141-1147.
- Calvo, P., Remunan-Lopez, C., Vila-Jato, J. L., & Alonso, M. (1997). Novel hydrophilic chitosan polyethylene oxide nanoparticles as protein carriers. *Journal of Applied Polymer Science*, 63(1), 125-132.
- Canal, F., Sanchis, J., & Vicent, M. J. (2011). Polymer–drug conjugates as nano-sized medicines. *Current opinion in biotechnology*, 22(6), 894-900.



- Casettari, L., Vllasaliu, D., Castagnino, E., Stolnik, S., Howdle, S., & Illum, L. (2012). PEGylated chitosan derivatives: Synthesis, characterizations and pharmaceutical applications. *Progress in Polymer Science*, 37(5), 659-685.
- Cha, C., Shin, S. R., Annabi, N., Dokmeci, M. R., & Khademhosseini, A. (2013). Carbon-based nanomaterials: multifunctional materials for biomedical engineering. *ACS nano*, 7(4), 2891-2897.
- Chanda, N., Shukla, R., Zambre, A., Mekapothula, S., Kulkarni, R. R., Katti, K., . . . Boote, E. J. (2011). An effective strategy for the synthesis of biocompatible gold nanoparticles using cinnamon phytochemicals for phantom CT imaging and photoacoustic detection of cancerous cells. *Pharmaceutical research*, 28(2), 279-291.
- Chen, C., Xie, X.-X., Zhou, Q., Zhang, F.-Y., Wang, Q.-L., Liu, Y.-Q., . . . Yu, S.-Q. (2012). EGF-functionalized single-walled carbon nanotubes for targeting delivery of etoposide. *Nanotechnology*, 23(4), 045104.
- Chen, J., Chen, S., Zhao, X., Kuznetsova, L. V., Wong, S. S., & Ojima, I. (2008). Functionalized single-walled carbon nanotubes as rationally designed vehicles for tumor-targeted drug delivery. *Journal of the American Chemical Society*, 130(49), 16778-16785.
- Chen, X., & Schluesener, H. (2008). Nanosilver: a nanoproduct in medical application. *Toxicology letters*, 176(1), 1-12.
- Chung, C., Kim, Y.-K., Shin, D., Ryoo, S.-R., Hong, B. H., & Min, D.-H. (2013). Biomedical applications of graphene and graphene oxide. *Accounts of chemical research*, 46(10), 2211-2224.
- Cinay, G. E., Erkoç, P., Alipoor, M., Hashimoto, Y., Sasaki, Y., Akiyoshi, K., & Kizilel, S. (2017). Nanogel-Integrated pH-Responsive Composite Hydrogels for Controlled Drug Delivery. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 3(3), 370-380.
- Connor, E. E., Mwamuka, J., Gole, A., Murphy, C. J., & Wyatt, M. D. (2005). Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity. *Small*, 1(3), 325-327.
- Danhier, F., Ansorena, E., Silva, J. M., Coco, R., Le Breton, A., & Préat, V. (2012). PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications. *Journal of controlled release*, 161(2), 505-522.
- Danson, S., Ferry, D., Alakhov, V., Margison, J., Kerr, D., Jowle, D., . . . Ranson, M. (2004). Phase I dose escalation and pharmacokinetic study of pluronic polymer-bound doxorubicin (SP1049C) in patients with advanced cancer. *British journal of cancer*, 90(11), 2085-2091.
- Dash, T. K., & Konkimalla, V. B. (2012). Poly-ε-caprolactone based formulations for drug delivery and tissue engineering: A review. *Journal of controlled release*, 158(1), 15-33.
- Davis, M. E. (2009). Design and development of IT-101, a cyclodextrin-containing polymer conjugate of camptothecin. *Advanced drug delivery reviews*, 61(13), 1189-1192.
- del Pozo-Rodríguez, A., Solinís, M. Á., & Rodríguez-Gascón, A. (2016). Applications of lipid nanoparticles in gene therapy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 109, 184-193.
- Derfus, A. M., Chen, A. A., Min, D.-H., Ruoslahti, E., & Bhatia, S. N. (2007). Targeted quantum dot conjugates for siRNA delivery. *Bioconjugate chemistry*, 18(5), 1391-1396.
- Dhar, S., Daniel, W. L., Giljohann, D. A., Mirkin, C. A., & Lippard, S. J. (2009). Polyvalent oligonucleotide gold nanoparticle conjugates as delivery vehicles for platinum (IV) warheads. *Journal of the American Chemical Society*, 131(41), 14652-14653.
- Dinndorf, P. A., Gootenberg, J., Cohen, M. H., Keegan, P., & Pazdur, R. (2007). FDA drug approval summary: pegaspargase (Oncaspar®) for the first-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *The oncologist*, 12(8), 991-998.
- Duncan, R. (2006). Polymer conjugates as anticancer nanomedicines. *Nature Reviews Cancer*, 6(9), 688-701.
- Duncan, R., & Gaspar, R. (2011). Nanomedicine (s) under the microscope. *Molecular pharmaceutics*, 8(6), 2101-2141.

- Duncan, R., Vicent, M., Greco, F., & Nicholson, R. (2005). Polymer–drug conjugates: towards a novel approach for the treatment of endocrine-related cancer. *Endocrine-related cancer*, 12(Supplement 1), S189-S199.
- Duncan, R., & Vicent, M. J. (2013). Polymer therapeutics-prospects for 21st century: the end of the beginning. *Advanced drug delivery reviews*, 65(1), 60-70.
- Eda, G., Fanchini, G., & Chhowalla, M. (2008). Large-area ultrathin films of reduced graphene oxide as a transparent and flexible electronic material. *Nature nanotechnology*, 3(5), 270-274.
- Ekimov, A. I., & Onushchenko, A. A. (1981). Quantum size effect in three-dimensional microscopic semiconductor crystals. *Jetp Lett*, 34(6), 345-349.
- Fanciullino, R., & Ciccolini, J. (2009). Liposome-encapsulated anticancer drugs: still waiting for the magic bullet? *Current medicinal chemistry*, 16(33), 4361-4373.
- Fang, C., Kievit, F. M., Veiseh, O., Stephen, Z. R., Wang, T., Lee, D., . . . Zhang, M. (2012). Fabrication of magnetic nanoparticles with controllable drug loading and release through a simple assembly approach. *Journal of Controlled Release*, 162(1), 233-241.
- Fattahi, H., Laurent, S., Liu, F., Arsalani, N., Elst, L. V., & Muller, R. N. (2011). Magnetoliposomes as multimodal contrast agents for molecular imaging and cancer nanotheragnostics. *Nanomedicine*, 6(3), 529-544.
- Felice, B., Prabhakaran, M. P., Rodríguez, A. P., & Ramakrishna, S. (2014). Drug delivery vehicles on a nano-engineering perspective. *Materials Science and Engineering: C*, 41, 178-195.
- Feng, L., & Liu, Z. (2011). Graphene in biomedicine: opportunities and challenges. *Nanomedicine*, 6(2), 317-324.
- Fessi, H., Puisieux, F., Devissaguet, J. P., Ammoury, N., & Benita, S. (1989). Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. *International journal of pharmaceutics*, 55(1), R1-R4.
- Foldvari, M., & Bagonluri, M. (2008). Carbon nanotubes as functional excipients for nanomedicines: II. Drug delivery and biocompatibility issues. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 4(3), 183-200.
- Fong, J., & Wood, F. (2006). Nanocrystalline silver dressings in wound management: a review. *international Journal of Nanomedicine*, 1(4), 441.
- Gao, X., Tao, W., Lu, W., Zhang, Q., Zhang, Y., Jiang, X., & Fu, S. (2006). Lectin-conjugated PEG–PLA nanoparticles: preparation and brain delivery after intranasal administration. *Biomaterials*, 27(18), 3482-3490.
- Geim, A. K., & Novoselov, K. S. (2007). The rise of graphene. *Nature materials*, 6(3), 183-191.
- Ghosh, P. S., Kim, C.-K., Han, G., Forbes, N. S., & Rotello, V. M. (2008). Efficient gene delivery vectors by tuning the surface charge density of amino acid-functionalized gold nanoparticles. *ACS nano*, 2(11), 2213-2218.
- Gillies, E. R., & Frechet, J. M. (2005). Dendrimers and dendritic polymers in drug delivery. *Drug discovery today*, 10(1), 35-43.
- Glazer, E. S., Zhu, C., Massey, K. L., Thompson, C. S., Kaluarachchi, W. D., Hamir, A. N., & Curley, S. A. (2010). Noninvasive radiofrequency field destruction of pancreatic adenocarcinoma xenografts treated with targeted gold nanoparticles. *Clinical cancer research*, 16(23), 5712-5721.
- Gobin, A. M., Lee, M. H., Halas, N. J., James, W. D., Drezek, R. A., & West, J. L. (2007). Near-infrared resonant nanoshells for combined optical imaging and photothermal cancer therapy. *Nano letters*, 7(7), 1929-1934.
- Gong, H., Peng, R., & Liu, Z. (2013). Carbon nanotubes for biomedical imaging: the recent advances. *Advanced drug delivery reviews*, 65(15), 1951-1963.



- Gothwal, A., Khan, I., & Gupta, U. (2016). Polymeric micelles: recent advancements in the delivery of anticancer drugs. *Pharmaceutical research*, 33(1), 18-39.
- Gou, M., Wei, X., Men, K., Wang, B., Luo, F., Zhao, X., . . . Qian, Z. (2011). PCL/PEG copolymeric nanoparticles: potential nanoplatforms for anticancer agent delivery. *Current drug targets*, 12(8), 1131-1150.
- Gregoriadis, G. (1995). Engineering liposomes for drug delivery: progress and problems. *Trends in biotechnology*, 13(12), 527-537.
- Guo, S., & Dong, S. (2011). Graphene nanosheet: synthesis, molecular engineering, thin film, hybrids, and energy and analytical applications. *Chemical Society Reviews*, 40(5), 2644-2672.
- Haensler, J., & Szoka Jr, F. C. (1993). Polyamidoamine cascade polymers mediate efficient transfection of cells in culture. *Bioconjugate chemistry*, 4(5), 372-379.
- Hakkarainen, M., & Albertsson, A. C. (2002). Heterogeneous biodegradation of polycaprolactone—low molecular weight products and surface changes. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 203(10-11), 1357-1363.
- Hamaguchi, T., Kato, K., Yasui, H., Morizane, C., Ikeda, M., Ueno, H., . . . Shirao, K. (2007). A phase I and pharmacokinetic study of NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation. *British journal of cancer*, 97(2), 170-176.
- Hamaguchi, T., Matsumura, Y., Suzuki, M., Shimizu, K., Goda, R., Nakamura, I., . . . Kakizoe, T. (2005). NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation, can extend in vivo antitumour activity and reduce the neurotoxicity of paclitaxel. *British journal of cancer*, 92(7), 1240-1246.
- Han, M., Diao, Y.-Y., Jiang, H.-L., Ying, X.-Y., Chen, D.-W., Liang, W.-Q., & Gao, J.-Q. (2011). Molecular mechanism study of chemosensitization of doxorubicin-resistant human myelogenous leukemia cells induced by a composite polymer micelle. *International journal of pharmaceutics*, 420(2), 404-411.
- Harisinghani, M. G., Barentsz, J., Hahn, P. F., Desemo, W. M., Tabatabaei, S., van de Kaa, C. H., . . . Weissleder, R. (2003). Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 348(25), 2491-2499.
- Harrison, B. S., & Atala, A. (2007). Carbon nanotube applications for tissue engineering. *Biomaterials*, 28(2), 344-353.
- Hawker, C. J., & Frechet, J. M. (1990). Preparation of polymers with controlled molecular architecture. A new convergent approach to dendritic macromolecules. *Journal of the American Chemical Society*, 112(21), 7638-7647.
- Hawker, C. J., Wooley, K. L., & Fréchet, J. M. (1993). Unimolecular micelles and globular amphiphiles: dendritic macromolecules as novel recyclable solubilization agents. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*(12), 1287-1297.
- Hu, R., Yong, K.-T., Roy, I., Ding, H., Law, W.-C., Cai, H., . . . Prasad, P. N. (2010). Functionalized near-infrared quantum dots for in vivo tumor vasculature imaging. *Nanotechnology*, 21(14), 145105.
- Hu, W., Qiu, L., Cheng, L., Hu, Q., Liu, Y., Hu, Z., . . . Cheng, L. (2016). Redox and pH dual responsive poly (amidoamine) dendrimer-poly (ethylene glycol) conjugates for intracellular delivery of doxorubicin. *Acta biomaterialia*, 36, 241-253.
- Huang, H., Yuan, Q., Shah, J., & Misra, R. (2011). A new family of folate-decorated and carbon nanotube-mediated drug delivery system: synthesis and drug delivery response. *Advanced drug delivery reviews*, 63(14), 1332-1339.
- Huang, Y., Li, X., Liao, Z., Zhang, G., Liu, Q., Tang, J., . . . Luo, Q. (2007). A randomized comparative trial between Acticoat and SD-Ag in the treatment of residual burn wounds, including safety analysis. *Burns*, 33(2), 161-166.

- Iijima, S., & Ichihashi, T. (1993). Single-shell carbon nanotubes of 1-nm diameter. *nature*, 363(6430), 603-605.
- Indira, T., & Lakshmi, P. (2010). Magnetic nanoparticles—a review. *Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol*, 3(3), 1035-1042.
- Inman, R. J., Snelling, C. F., Roberts, F. J., Shaw, K., & Boyle, J. C. (1984). Prospective comparison of silver sulfadiazine 1 per cent plus chlorhexidine digluconate 0.2 per cent (Silvazine) and silver sulfadiazine 1 per cent (Flamazone) as prophylaxis against burn wound infection. *Burns*, 11(1), 35-40.
- Jain, P. K., Lee, K. S., El-Sayed, I. H., & El-Sayed, M. A. (2006). Calculated absorption and scattering properties of gold nanoparticles of different size, shape, and composition: applications in biological imaging and biomedicine. *J. Phys. Chem. B*, 110(14), 7238-7248.
- Jansen, J. F., de Brabander-van den Berg, E., & Meijer, E. (1994). Encapsulation of guest molecules into a dendritic box. *Science*, 266(5188), 1226.
- Jansen, J. F., Meijer, E., & de Brabander-van den Berg, E. M. (1995). The dendritic box: shape-selective liberation of encapsulated guests. *Journal of the American Chemical Society*, 117(15), 4417-4418.
- Jevprasesphant, R., Penny, J., Jalal, R., Attwood, D., McKeown, N., & D'emanuele, A. (2003). The influence of surface modification on the cytotoxicity of PAMAM dendrimers. *International journal of pharmaceutics*, 252(1), 263-266.
- Ji, Z., Lin, G., Lu, Q., Meng, L., Shen, X., Dong, L., . . . Zhang, X. (2012). Targeted therapy of SMMC-7721 liver cancer invitro and invivo with carbon nanotubes based drug delivery system. *Journal of colloid and interface science*, 365(1), 143-149.
- Jiang, H. (2011). Chemical preparation of graphene-based nanomaterials and their applications in chemical and biological sensors. *Small*, 7(17), 2413-2427.
- Jin, G.-Z., Kim, M., Shin, U. S., & Kim, H.-W. (2011). Neurite outgrowth of dorsal root ganglia neurons is enhanced on aligned nanofibrous biopolymer scaffold with carbon nanotube coating. *Neuroscience letters*, 501(1), 10-14.
- Juzenas, P., Chen, W., Sun, Y.-P., Coelho, M. A. N., Generalov, R., Generalova, N., & Christensen, I. L. (2008). Quantum dots and nanoparticles for photodynamic and radiation therapies of cancer. *Advanced drug delivery reviews*, 60(15), 1600-1614.
- Kannan, R., Nance, E., Kannan, S., & Tomalia, D. A. (2014). Emerging concepts in dendrimer-based nanomedicine: from design principles to clinical applications. *Journal of internal medicine*, 276(6), 579-617.
- Kataoka, K., Matsumoto, T., Yokoyama, M., Okano, T., Sakurai, Y., Fukushima, S., . . . Kwon, G. S. (2000). Doxorubicin-loaded poly (ethylene glycol)–poly (β -benzyl-L-aspartate) copolymer micelles: their pharmaceutical characteristics and biological significance. *Journal of Controlled Release*, 64(1), 143-153.
- Kazunori, K., Masayuki, Y., Teruo, O., & Yasuhisa, S. (1993). Block copolymer micelles as vehicles for drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 24(1-3), 119-132.
- Kesharwani, P., & Iyer, A. K. (2015). Recent advances in dendrimer-based nanovectors for tumor-targeted drug and gene delivery. *Drug discovery today*, 20(5), 536-547.
- Kesharwani, P., Tekade, R. K., & Jain, N. K. (2014). Generation dependent cancer targeting potential of poly (propyleneimine) dendrimer. *Biomaterials*, 35(21), 5539-5548.
- Kesharwani, P., Xie, L., Banerjee, S., Mao, G., Padhye, S., Sarkar, F. H., & Iyer, A. K. (2015). Hyaluronic acid-conjugated polyamidoamine dendrimers for targeted delivery of 3, 4-difluorobenzylidene curcumin to CD44 overexpressing pancreatic cancer cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 136, 413-423.



- Kim, D.-W., Kim, S.-Y., Kim, H.-K., Kim, S.-W., Shin, S., Kim, J., . . . Heo, D. (2007). Multicenter phase II trial of Genexol-PM, a novel Cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel, with cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of oncology*, 18(12), 2009-2014.
- Kim, K. S., Zhao, Y., Jang, H., Lee, S. Y., Kim, J. M., Kim, K. S., . . . Hong, B. H. (2009). Large-scale pattern growth of graphene films for stretchable transparent electrodes. *nature*, 457(7230), 706-710.
- Kim, T.-Y., Kim, D.-W., Chung, J.-Y., Shin, S. G., Kim, S.-C., Heo, D. S., . . . Bang, Y.-J. (2004). Phase I and pharmacokinetic study of Genexol-PM, a cremophor-free, polymeric micelle-formulated paclitaxel, in patients with advanced malignancies. *Clinical cancer research*, 10(11), 3708-3716.
- Kobayashi, H., Kawamoto, S., Brechbiel, M. W., Bernardo, M., Sato, N., Waldmann, T. A., . . . Choyke, P. L. (2005). Detection of lymph node involvement in hematologic malignancies using micromagnetic resonance lymphangiography with a gadolinium-labeled dendrimer nanoparticle. *Neoplasia*, 7(11), 984-991.
- Kumari, A., Yadav, S. K., & Yadav, S. C. (2010). Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 75(1), 1-18.
- Kwon, G., Naito, M., Yokoyama, M., Okano, T., Sakurai, Y., & Kataoka, K. (1997). Block copolymer micelles for drug delivery: loading and release of doxorubicin. *Journal of Controlled Release*, 48(2), 195-201.
- Lanone, S., & Boczkowski, J. (2006). Biomedical applications and potential health risks of nanomaterials: molecular mechanisms. *Current molecular medicine*, 6(6), 651-663.
- Laurent, S., Saei, A. A., Behzadi, S., Panahifar, A., & Mahmoudi, M. (2014). Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for delivery of therapeutic agents: opportunities and challenges. *Expert opinion on drug delivery*, 11(9), 1449-1470.
- Lee, E. S., Na, K., & Bae, Y. H. (2005). Doxorubicin loaded pH-sensitive polymeric micelles for reversal of resistant MCF-7 tumor. *Journal of Controlled Release*, 103(2), 405-418.
- Lehner, R., Wang, X., Marsch, S., & Hunziker, P. (2013). Intelligent nanomaterials for medicine: carrier platforms and targeting strategies in the context of clinical application. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 9(6), 742-757.
- Li, G., Cao, L., Zhou, Z., Chen, Z., Huang, Y., & Zhao, Y. (2015). Rapamycin loaded magnetic Fe₃O₄/carboxymethylchitosan nanoparticles as tumor-targeted drug delivery system: Synthesis and in vitro characterization. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 128, 379-388.
- Liu, M., Kono, K., & Fréchet, J. M. (1999). Water-soluble dendrimer-poly (ethylene glycol) starlike conjugates as potential drug carriers. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 37(17), 3492-3503.
- Liu, M., Kono, K., & Fréchet, J. M. (2000). Water-soluble dendritic unimolecular micelles: Their potential as drug delivery agents. *Journal of Controlled Release*, 65(1), 121-131.
- Liu, Z., Robinson, J. T., Sun, X., & Dai, H. (2008). PEGylated nanographene oxide for delivery of water-insoluble cancer drugs. *Journal of the American Chemical Society*, 130(33), 10876-10877.
- Lovelyn, C., & Attama, A. A. (2011). Current state of nanoemulsions in drug delivery. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 2(05), 626.
- Luppi, B., Bigucci, F., Cerchiara, T., & Zecchi, V. (2010). Chitosan-based hydrogels for nasal drug delivery: from inserts to nanoparticles. *Expert opinion on drug delivery*, 7(7), 811-828.
- Maeda, H. (2001a). 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.
- Maeda, H. (2001b). SMANCS and polymer-conjugated macromolecular drugs: advantages in cancer chemotherapy. *Advanced drug delivery reviews*, 46(1), 169-185.

- Mahato, R. (2017). Nanoemulsion as Targeted Drug Delivery System for Cancer Therapeutics. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacology*, 3(2), 83-97.
- Malam, Y., Loizidou, M., & Seifalian, A. M. (2009). Liposomes and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer. *Trends in pharmacological sciences*, 30(11), 592-599.
- Malik, N., Wiwattanapatapee, R., Klopsch, R., Lorenz, K., Frey, H., Weener, J., . . . Duncan, R. (2000). Dendrimers:: Relationship between structure and biocompatibility in vitro, and preliminary studies on the biodistribution of 125I-labelled polyamidoamine dendrimers in vivo. *Journal of Controlled Release*, 65(1), 133-148.
- Mason, T., Wilking, J., Meleson, K., Chang, C., & Graves, S. (2006). Nanoemulsions: formation, structure, and physical properties. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 18(41), R635.
- Matsumura, Y. (2008). Poly (amino acid) micelle nanocarriers in preclinical and clinical studies. *Advanced drug delivery reviews*, 60(8), 899-914.
- Matsumura, Y., & Maeda, H. (1986). A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer research*, 46(12 Part 1), 6387-6392.
- Medintz, I. L., Mattoussi, H., & Clapp, A. R. (2008). Potential clinical applications of quantum dots. *international Journal of Nanomedicine*, 3(2), 151.
- Memic, A., Alhadrami, H. A., Hussain, M. A., Aldhahri, M., Al Nowaiser, F., Al-Hazmi, F., . . . Khademhosseini, A. (2015). Hydrogels 2.0: improved properties with nanomaterial composites for biomedical applications. *Biomedical materials*, 11(1), 014104.
- Mocellin, S., & Nitti, D. (2008). TNF and cancer: the two sides of the coin. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, 13, 2774-2783.
- Mukherjee, S., Ray, S., & Thakur, R. (2009). Solid lipid nanoparticles: a modern formulation approach in drug delivery system. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 71(4), 349.
- Nakanishi, T., Fukushima, S., Okamoto, K., Suzuki, M., Matsumura, Y., Yokoyama, M., . . . Kataoka, K. (2001). Development of the polymer micelle carrier system for doxorubicin. *Journal of Controlled Release*, 74(1), 295-302.
- Naseri, N., Valizadeh, H., & Zakeri-Milani, P. (2015). Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: structure, preparation and application. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 5(3), 305.
- Nazli, C., Demirel, G. S., Yar, Y., Acar, H. Y., & Kizilel, S. (2014). Targeted delivery of doxorubicin into tumor cells via MMP-sensitive PEG hydrogel-coated magnetic iron oxide nanoparticles (MIONPs). *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 122, 674-683.
- Ng, T., Fontaine, J., Suntharalingam, M., Dipetrillo, T., Horiba, M., Oldenburg, N., . . . Safran, H. (2010). Neoadjuvant paclitaxel poliglumex (PPX), cisplatin, and radiation (RT) for esophageal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(15_suppl), 4085-4085.
- Okur, A. C., Erkoc, P., & Kizilel, S. (2016). Targeting cancer cells via tumor-homing peptide CREKA functional PEG nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 147, 191-200.
- Opanasopit, P., Yokoyama, M., Watanabe, M., Kawano, K., Maitani, Y., & Okano, T. (2004). Block copolymer design for camptothecin incorporation into polymeric micelles for passive tumor targeting. *Pharmaceutical research*, 21(11), 2001-2008.
- Paciotti, G. F., Myer, L., Weinreich, D., Goia, D., Pavel, N., McLaughlin, R. E., & Tamarkin, L. (2004). Colloidal gold: a novel nanoparticle vector for tumor directed drug delivery. *Drug delivery*, 11(3), 169-183.
- Pardeike, J., Hommoss, A., & Müller, R. H. (2009). Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *International journal of pharmaceutics*, 366(1), 170-184.
- Park, E. K., Lee, S. B., & Lee, Y. M. (2005). Preparation and characterization of methoxy poly (ethylene glycol)/poly (ε-caprolactone) amphiphilic block copolymeric nanospheres for tumor-specific



- folate-mediated targeting of anticancer drugs. *Biomaterials*, 26(9), 1053-1061.
- Patra, H. K., Banerjee, S., Chaudhuri, U., Lahiri, P., & Dasgupta, A. K. (2007). Cell selective response to gold nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 3(2), 111-119.
- Pérez-Herrero, E., & Fernández-Medarde, A. (2015). Advanced targeted therapies in cancer: drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, 93, 52-79.
- Pissuwan, D., Niidome, T., & Cortie, M. B. (2011). The forthcoming applications of gold nanoparticles in drug and gene delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 149(1), 65-71.
- Popovtzer, R., Agrawal, A., Kotov, N. A., Popovtzer, A., Balter, J., Carey, T. E., & Kopelman, R. (2008). Targeted gold nanoparticles enable molecular CT imaging of cancer. *Nano letters*, 8(12), 4593-4596.
- Prodan, E., Radloff, C., Halas, N. J., & Nordlander, P. (2003). A hybridization model for the plasmon response of complex nanostructures. *Science*, 302(5644), 419-422.
- Prokop, A., & Davidson, J. M. (2008). Nanovehicular intracellular delivery systems. *Journal of pharmaceutical sciences*, 97(9), 3518-3590.
- Qi, L., & Xu, Z. (2006). In vivo antitumor activity of chitosan nanoparticles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(16), 4243-4245.
- Qu, G., Yao, Z., Zhang, C., Wu, X., & Ping, Q. (2009). PEG conjugated N-octyl-O-sulfate chitosan micelles for delivery of paclitaxel: in vitro characterization and in vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 37(2), 98-105.
- Raj, R., Mongia, P., Kumar Sahu, S., & Ram, A. (2016). Nanocarriers based anticancer drugs: Current scenario and future perceptions. *Current drug targets*, 17(2), 206-228.
- Rancan, F., Papakostas, D., Hadam, S., Hackbarth, S., Delair, T., Primard, C., . . . Vogt, A. (2009). Investigation of polylactic acid (PLA) nanoparticles as drug delivery systems for local dermatotherapy. *Pharmaceutical research*, 26(8), 2027-2036.
- Reis, C. P., Neufeld, R. J., Ribeiro, A. J., & Veiga, F. (2006). Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2(1), 8-21.
- Reiss, P., Protiere, M., & Li, L. (2009). Core/shell semiconductor nanocrystals. *Small*, 5(2), 154-168.
- Resch-Genger, U., Grabolle, M., Cavaliere-Jaricot, S., Nitschke, R., & Nann, T. (2008). Quantum dots versus organic dyes as fluorescent labels. *Nature methods*, 5(9), 763-775.
- Sahana, D., Mittal, G., Bhardwaj, V., & Kumar, M. (2008). PLGA nanoparticles for oral delivery of hydrophobic drugs: influence of organic solvent on nanoparticle formation and release behavior in vitro and in vivo using estradiol as a model drug. *Journal of pharmaceutical sciences*, 97(4), 1530-1542.
- Saito, R., Dresselhaus, G., & Dresselhaus, M. S. (1998). *Physical properties of carbon nanotubes*: World Scientific.
- Seymour, L. W., Ferry, D. R., Kerr, D. J., Rea, D., Whitlock, M., Poyner, R., . . . Blackie, R. (2009). Phase II studies of polymer-doxorubicin (PK1, FCE28068) in the treatment of breast, lung and colorectal cancer. *International journal of oncology*, 34(6), 1629-1636.
- Shah, P., Bhalodia, D., & Shelat, P. (2010). Nanoemulsion: a pharmaceutical review. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 1(1), 24.
- Sharma, A., & Sharma, U. S. (1997). Liposomes in drug delivery: progress and limitations. *International journal of pharmaceuticals*, 154(2), 123-140.
- Shen, H., Zhang, L., Liu, M., & Zhang, Z. (2012). Biomedical applications of graphene. *Theranostics*, 2(3), 283.

- Silver, S., Phung, L. T., & Silver, G. (2006). Silver as biocides in burn and wound dressings and bacterial resistance to silver compounds. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 33(7), 627-634.
- Simon, J. A., & Group, E. S. (2006). Estradiol in micellar nanoparticles: the efficacy and safety of a novel transdermal drug-delivery technology in the management of moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause*, 13(2), 222-231.
- Sinha, V., Bansal, K., Kaushik, R., Kumria, R., & Trehan, A. (2004). Poly- ϵ -caprolactone microspheres and nanospheres: an overview. *International journal of pharmaceutics*, 278(1), 1-23.
- Stoehr, L. C., Gonzalez, E., Stampfl, A., Casals, E., Duschl, A., Puentes, V., & Oostingh, G. J. (2011). Shape matters: effects of silver nanospheres and wires on human alveolar epithelial cells. *Particle and fibre toxicology*, 8(1), 36.
- Storm Versloot, M. N., Vos, C. G., Ubbink, D. T., & Vermeulen, H. (2010). Topical silver for preventing wound infection. *The Cochrane Library*.
- Sutton, D., Nasongkla, N., Blanco, E., & Gao, J. (2007). Functionalized micellar systems for cancer targeted drug delivery. *Pharmaceutical research*, 24(6), 1029-1046.
- Takakura, Y., Mahato, R. I., & Hashida, M. (1998). Extravasation of macromolecules. *Advanced drug delivery reviews*, 34(1), 93-108.
- Talelli, M., Barz, M., Rijcken, C. J., Kiessling, F., Hennink, W. E., & Lammers, T. (2015). Core-crosslinked polymeric micelles: Principles, preparation, biomedical applications and clinical translation. *Nano today*, 10(1), 93-117.
- Talelli, M., Rijcken, C. J., Hennink, W. E., & Lammers, T. (2012). Polymeric micelles for cancer therapy: 3 C's to enhance efficacy. *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 16(6), 302-309.
- Taupitz, M., Wagner, S., Hamm, B., Dienemann, D., Lawaczek, R., & Wolf, K.-J. (1993). MR lymphography using iron oxide particles: detection of lymph node metastases in the VX2 rabbit tumor model. *Acta Radiologica*, 34(1), 10-15.
- Thorley, A. J., & Tetley, T. D. (2013). New perspectives in nanomedicine. *Pharmacology & therapeutics*, 140(2), 176-185.
- Tietze, R., Zaloga, J., Unterweger, H., Lyer, S., Friedrich, R. P., Janko, C., . . . Alexiou, C. (2015). Magnetic nanoparticle-based drug delivery for cancer therapy. *Biochemical and biophysical research communications*, 468(3), 463-470.
- Tobio, M., Gref, R., Sanchez, A., Langer, R., & Alonso, M. (1998). Stealth PLA-PEG nanoparticles as protein carriers for nasal administration. *Pharmaceutical research*, 15(2), 270-275.
- Tomalia, D. A. (1996). Starburst dendrimers—nanoscopic supermolecules according to dendritic rules and principles. Paper presented at the Macromolecular symposia.
- Tomalia, D. A., Baker, H., Dewald, J., Hall, M., Kallos, G., Martin, S., . . . Smith, P. (1985). A new class of polymers: starburst-dendritic macromolecules. *Polymer Journal*, 17(1), 117-132.
- Tyler, B., Gullotti, D., Mangraviti, A., Utsuki, T., & Brem, H. (2016). Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications. *Advanced drug delivery reviews*, 107, 163-175.
- Unterweger, H., Tietze, R., Janko, C., Zaloga, J., Lyer, S., Dürr, S., . . . Eberbeck, D. (2014). Development and characterization of magnetic iron oxide nanoparticles with a cisplatin-bearing polymer coating for targeted drug delivery. *international Journal of Nanomedicine*, 9, 3659.
- Vardharajula, S., Ali, S. Z., Tiwari, P. M., Eroğlu, E., Vig, K., Dennis, V. A., & Singh, S. R. (2012). Functionalized carbon nanotubes: biomedical applications. *International journal of nanomedicine*, 7, 5361.
- Vergote, I., Micha, J., Pippitt Jr, C., Rao, G., Spitz, D., Reed, N., . . . Rustin, G. (2010). Phase II study of NKTR-102 in women with platinum-resistant/refractory ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(15_suppl), 5013-5013.



- Vert, M., Mauduit, J., & Li, S. (1994). Biodegradation of PLA/GA polymers: increasing complexity. *Biomaterials*, 15(15), 1209-1213.
- Wei, X., Gong, C., Gou, M., Fu, S., Guo, Q., Shi, S., ... Qian, Z. (2009). Biodegradable poly (ϵ -caprolactone)–poly (ethylene glycol) copolymers as drug delivery system. *International journal of pharmaceutics*, 381(1), 1-18.
- Weiss, G. J., Chao, J., Neidhart, J. D., Ramanathan, R. K., Bassett, D., Neidhart, J. A., ... Forman, S. J. (2013). First-in-human phase 1/2a trial of CRLX101, a cyclodextrin-containing polymer-camptothecin nanopharmaceutical in patients with advanced solid tumor malignancies. *Investigational new drugs*, 31(4), 986-1000.
- Wicki, A., Witzigmann, D., Balasubramanian, V., & Huwyler, J. (2015). Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications. *Journal of Controlled Release*, 200, 138-157.
- Wilson, R., Plummer, R., Adam, J., Eatock, M., Boddy, A., Griffin, M., ... Calvert, H. (2008). Phase I and pharmacokinetic study of NC-6004, a new platinum entity of cisplatin-conjugated polymer forming micelles. *Journal of Clinical Oncology*, 26(15_suppl), 2573-2573.
- Wu, Y., Phillips, J. A., Liu, H., Yang, R., & Tan, W. (2008). Carbon nanotubes protect DNA strands during cellular delivery. *ACS nano*, 2(10), 2023-2028.
- Yamamoto, T., Watanabe, K., & Hernández, E. R. (2007). Mechanical properties, thermal stability and heat transport in carbon nanotubes *Carbon nanotubes* (pp. 165-195): Springer.
- Yokoyama, M., Okano, T., Sakurai, Y., Ekimoto, H., Shibasaki, C., & Kataoka, K. (1991). Toxicity and antitumor activity against solid tumors of micelle-forming polymeric anticancer drug and its extremely long circulation in blood. *Cancer research*, 51(12), 3229-3236.
- Yoo, H. S., Lee, E. A., & Park, T. G. (2002). Doxorubicin-conjugated biodegradable polymeric micelles having acid-cleavable linkages. *Journal of Controlled Release*, 82(1), 17-27.
- Zambaux, M., Bonneaux, F., Gref, R., Dellacherie, E., & Vigneron, C. (1999). Preparation and characterization of protein C-loaded PLA nanoparticles. *Journal of controlled release*, 60(2), 179-188.
- Zhang, X., Meng, L., Lu, Q., Fei, Z., & Dyson, P. J. (2009). Targeted delivery and controlled release of doxorubicin to cancer cells using modified single wall carbon nanotubes. *Biomaterials*, 30(30), 6041-6047.
- Zhao, Y., Li, J., Yu, H., Wang, G., & Liu, W. (2012). Synthesis and characterization of a novel polydepsipeptide contained tri-block copolymer (mPEG–PLLA–PMMD) as self-assembly micelle delivery system for paclitaxel. *International journal of pharmaceutics*, 430(1), 282-291.
- Zintchenko, A., Susha, A. S., Concia, M., Feldmann, J., Wagner, E., Rogach, A. L., & Ogris, M. (2009). Drug nanocarriers labeled with near-infrared-emitting quantum dots (quantoplexes): imaging fast dynamics of distribution in living animals. *Molecular Therapy*, 17(11), 1849-1856.