



**SUDA ÇÖZÜNÜRLÜĞÜ AZ OLAN İLAÇLARIN
ÇÖZÜNÜRLÜĞÜNÜN ARTIRILMASI İÇİN
NANOSÜNGER YAPILI SİSTEMLERİN
HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU**

Yüksek Lisans Tezi

Nasra İRAKOZE

Eskişehir 2025

**SUDA ÇÖZÜNÜRLÜĞÜ AZ OLAN İLAÇLARIN ÇÖZÜNÜRLÜĞÜNÜN
ARTIRILMASI İÇİN NANOSÜNGER YAPILI SİSTEMLERİN
HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU**

Nasra IRAKOZE

Yüksek Lisans Tezi

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Tezli Yüksek Lisans Programı

Danışman : Prof. Dr. Mustafa Sinan KAYNAK

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Eylül 2025

Eskişehir

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Nasra IRAKOZE'nin “Suda Çözünürlüğü Az Olan İlaçların Çözünürlüğünün Artırılması için nanosünger Yapılı Sistemlerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu” başlıklı tezi 17/09/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek “Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği”nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı’nda Farmasötik Teknoloji Tezli Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Ünvanı Adı Soyadı

İmza

Üye (Danışman): Prof.Dr. Mustafa Sinan KAYNAK

Üye : Dr.Öğr.Üyesi Esra DEMİRTÜRK

Üye : Dr.Öğr.Üyesi Sinan ÖZER

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Suda Çözünürlüğü Az Olan İlaçların Çözünürlüğünün Artırılması için Nanosünger (NS) Yapılı Sistemlerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu

Nasra IRAKOZE

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Eylül, 2025

Danışman: Prof. Dr Mustafa Sinan KAYNAK

Bu çalışma, Deney Tasarımı (DoE) yaklaşımı ve istenilirlik fonksiyonu analizi kullanılarak olanzapin (OLZ) yüklü etilselüloz (EC) bazlı nanosüngerlerin (NS) formülasyonu ve optimizasyonuna odaklanmıştır. Değişkenler olarak EC, polivinil alkol (PVA) ve karıştırma hızı seçilmiştir. NS'ler partikül boyutu (240,7–853,9 nm), polidispersite indeksi (0,343–0,713) ve zeta potansiyeli (–22,8 ila –39,3 mV) açısından karakterize edilmiştir. Üretim verimi %3,88–%49,31 arasında, kapsülleme verimi (EE%) ise %25,73–%77,87 arasında değişmiştir. Optimize edilen formülasyon (Run 17), 447,8 nm partikül boyutu, 0,46 PDI, –34,8 mV zeta potansiyeli, %35,48 üretim verimi ve %72,16±3,6 EE değerine sahip olmuştur. SEM, FTIR, DSC ve XRD analizleri, gözenekli morfolojiyi, etkin maddenin başarılı şekilde yüklenmesini ve OLZ'in kristalin formdan kısmen amorf/moleküler dağılmış hale dönüştüğünü doğrulamıştır. Yüksek EC konsantrasyonu, yeterli PVA ve orta düzey karıştırma hızı ile kombinasyonun matris oluşumunu ve ilaç yüklenmesini artırdığı; aşırı polimer veya RPM değerlerinin ise performansı düşürdüğü belirlenmiştir. İn vitro çözünme çalışmaları pH'ya bağlı salım göstermiştir: pH 1,2'de kontrollü, pH 6,8'de benzer ve pH 7,4'te saf OLZ'e kıyasla belirgin şekilde artmış salım gözlenmiştir. Sonuç olarak, EC bazlı NS, OLZ'in çözünürlüğünü anlamlı biçimde artırmış ve optimize formülasyon ileri in vivo değerlendirmelere uygun bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Olanzapin, nanosünger, FTIR, DSC, XRD, kapsülleme verimi, in vitro çözünme, ilaç taşıma.

ABSTRACT

“Preparation and characterization of nanosponge-based systems to enhance the solubility of poorly water-soluble drugs”

Nasra IRAKOZE

Department of Pharmaceutical Technology

Anadolu University, Graduate Education Institute, September, 2025

Supervisor: Prof. Dr Mustafa Sinan KAYNAK

This study reports the formulation and optimization of olanzapine-loaded ethylcellulose-based nanosponges using a Design of Experiments (DoE) approach and desirability-function analysis, varying ethylcellulose (EC), polyvinyl alcohol (PVA) and stirring speed. Formulations were characterized for particle size (240.7–853.9 nm), polydispersity index (PDI, 0.343–0.713), and zeta potential (–22.8 to –39.3 mV). Production yields ranged from 3.88% to 49.31%, while entrapment efficiency (EE%) varied between 25.73% and 77.87%; the optimized batch (Run 17) showed an intermediate particle size (447.8 nm), PDI 0.46, zeta –34.8 mV, production yield 35.48% and EE 72.16±3,6%. Scanning Electron Microscope (SEM), Fourier Transform IR Spectrometer (FTIR), Differential Scanning Calorimetry (DSC) and X- Ray Crystallography (XRD) analyses confirmed porous nanosponge morphology, successful drug incorporation and partial conversion of olanzapine from crystalline to a more amorphous/molecularly dispersed state within the polymer matrix. Analytical trends indicated that higher EC combined with adequate PVA and appropriate stirring speeds favored matrix formation and enhanced drug entrapment, whereas extreme polymer or RPM settings reduced performance. *In Vitro* dissolution studies revealed pH-dependent release: sustained release at pH 1.2, comparable release at pH 6.8, and significantly enhanced cumulative release from nanosponges versus pure olanzapine at pH 7.4. Overall, ethylcellulose-based nanosponges markedly improved olanzapine dissolution under physiological conditions and the optimized formulation demonstrates suitable properties for scale-up and further *In Vivo* evaluation.

Keywords: Olanzapine, Nanosponges, SEM, FTIR, DSC, XRD, Entrapment Efficiency, *In Vitro*, Drug Delivery.

Bilginin sınırlarını kararlılıkla zorlayan, daha iyi bir geleceği hayal etmekten ve o hayalleri gerçeğe dönüştürmek için yorulmadan çalışan bitmek bilmeyen hayalperestlere ve tutkulu öncülere adanmıştır. Cesaretiniz ve azminiz, her adımda ilham kaynağı olmuştur. Merak kıvılcımının, inovasyon alevlerini sonsuza dek yakması ve insanlığı ilerleme, keşif ve aydınlık bir yarına doğru yönlendirmesi dileğiyle.



TEŞEKKÜR

Öncelikle, akademik yolculuğumun temelini oluşturan, koşulsuz sevgisi, sürekli teşviki ve bitmeyen desteği için sevgili anne ve babama en derin şükranlarımı sunarım. Ayrıca, bu süreç boyunca bana verdiği motivasyon, manevi destek ve inancı için kıymetli kardeşlerime de içten teşekkür ederim. Onların varlığı ve duaları, bana büyük güç kaynağı olmuştur; yaptıkları her şey için sonsuza dek minnettarım.

Farmasötik Teknoloji Bölümü'ndeki değerli hocalarım; Prof.Dr. Müzeyyen DEMİREL, Prof.Dr. Ebru BAŞARAN, Prof.Dr. Evrim AKYIL; Doç.Dr. A. Alper ÖZTÜRK, Dr.Öğr.Üy. Sinan ÖZER ve araştırma görevlileri başta olmak üzere, araştırmam süresince verdikleri destek ve yardımlar için teşekkür ederim. Tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Sinan KAYNAK'a, tezimin her aşamasında sunduğu sürekli rehberlik, cesaretlendirme ve değerli görüşleri için en içten teşekkürlerimi sunuyorum. Kendisi, araştırma becerilerimin gelişiminde ve akademik ilerlememde büyük rol oynamış, sabrı, mentörlüğü ve potansiyelime olan inancıyla bu yolculukta bana yol göstermiştir.

Ayrıca, Design Expert 13 sürümünün kullanımını öğretmedeki paha biçilmez desteği ve araştırma konumun geliştirilmesindeki katkıları için Liban Barre'ye teşekkür ederim. Pratik önerileri ve sürekli motivasyonu ilerlememde önemli bir etken olmuştur.

Deneysel çalışmamın önemli bir parçası olan UV-VIS spektrofotometrik analizlerdeki destekleri için Toksikoloji Bölümü'ne teşekkür ederim.

SEM ve EDX analizlerindeki teknik destekleri için Anadolu BİBAM'a minnettarım. Ayrıca, FTIR analizinde verdiği yardım ve uzmanlık için Prof. Dr. Murat Erdem'e teşekkürlerimi sunarım; bu katkılar, projemin karakterizasyon aşamasını zenginleştirmiştir.

Son olarak, ismi anılan ya da anılmayan, bu çalışmaya her türlü katkı ve destek veren herkese teşekkür ederim. Verdiğiniz destek, bilgi ve cesaretlendirme için minnettarım ve her zaman hatırlanacaktır.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin tarafımdan hazırlanmış özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve sunum aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilebilen tüm veri ve bilgilerin kaynaklarını gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynaklar kısmında yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan "bilimsel intihal tespit programı" ile intihal taramasından geçirildiğini ve herhangi bir şekilde "intihal içermediğini" beyan ederim. Ayrıca, çalışmamda herhangi bir zamanda beyanıma aykırı bir durumun tespit edilmesi halinde, doğacak tüm etik ve hukuki sonuçlara rıza gösterdiğimi beyan ederim.

.....

Nasra IRAKOZE

17/09/2025

ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

Bu tezi hazırlarken (ChatGPT, Gemini, DALL-E vb.) üretken yapay zekâ programlarından destek almadığımı beyan ederim.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

.....

NASRA IRAKOZE

İÇİNDEKİLER	Sayfa
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	vi
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vii
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI	viii
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xv
1.GİRİŞ	1
1.1 Nanopartiküler Sistemler	1
1.1.1 Kapsülleyici nanopartiküller	1
1.1.2 Kompleks oluşturan nanopartiküller	1
1.1.3 Konjugasyon temelli nanopartiküller	2
1.2 Potansiyel Bir Çözüm Olarak NS Sistemlerine Genel Bakış	2
1.3 Nanosünger	3
1.4 NS'lerin Özellikleri	4
1.5 NS Formülasyonunun Optimizasyonu	5
1.6 NS Sistemlerinin Hazırlama Yöntemleri ve Yapısal Genel Görünümü	6
1.7 Suda Zayıf Çözünürlüğe ve Düşük Geçirgenliğe Sahip İlaçların Yaratdığı Zorluklar	7
1.8 Mevcut İlaç Taşıma Sistemlerinin Kısıtlamaları	8
1.8.1 Sert gastrik ortam	9
1.8.2 Sindirim enzimleri	9
1.8.3 Mukus bariyeri	9
1.8.4 Sınırlı permeabilite	9
1.8.5 Kısa gastrointestinal geçiş süresi	9
1.8.6 İlk geçiş etkisi (First-Pass Effect)	10
1.8.7 Mekanik ve ozmotik stresler	10
1.9 Zayıf Çözünürlüklü İlaçlar	10
1.10 Çalışmanın Önemi	11
1.11 Amaç	11
1.12 Hedefler	12
1.12.1 Formülasyon geliştirme	12
1.12.2 Fiziksel ve kimyasal karakterizasyon	12

1.12.3 İn Vitro çözünme ve salım çalışmaları	12
2. LİTERATÜR TARAMASI	13
2.1 Giriş	13
2.2 Mevcut İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Kısıtlamaları	13
2.3 Düşük Çözünürlük ve Geçirgenliğe Sahip İlaçların Seçimi	14
2.4 OLZ'in Farmakolojik Etkisi	15
2.5 NS Teknolojisi	16
2.5.1 NS'in yapısı ve bileşenleri	16
2.6 NS Hazırlama Yöntemleri	17
2.6.1 Çözücü yöntemi	18
2.6.2 Eritme (melt) yöntemi	18
2.6.3 Emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi	19
2.6.4 Yarı emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi	20
2.6.5 Ultrason destekli yöntem	20
2.6.6 Polimerizasyon yöntemi	21
2.6.7 Ultrasonikasyon yöntemi	22
2.6.8 Mikrodalga destekli yöntem	22
2.7 NS'in Karakterizasyonu	22
2.7.1 Parçacık boyutu ve polidispersite	22
2.7.2 Zeta potansiyeli	23
2.7.3 Yükleme verimliliği ve üretim verimi	23
2.7.4 Fourier dönüşümlü infrared spektroskopisi (FTIR) analizi	24
2.7.6 Mikroskopi çalışmaları	24
2.7.7 Termo-analitik yöntemler	24
2.7.8 X-ışını kırınımı ve tek kristal x-ışını yapı analizi	25
2.7.9 <i>In Vitro</i> ilaç salım (dissolüsyon) çalışmaları	25
2.8 NS'in Avantaj ve Dezavantajları	26
2.8.1 NS'in avantajları	26
2.8.2 NS'in Dezavantajları	27
2.9 NS Tabanlı İlaç Uygulamalarına Yönelik Önceki Çalışmalar	27
2.9.1 Kanser tedavisi	27
2.9.2 Topikal uygulamalar	28
2.9.3 Çözünürlük artırımı	28
2.9.4 Oral ilaç uygulaması	28
2.9.5 Antiviral uygulamalar	29

2.9.6 Biyokatalizörler, enzimler, proteinler, antikorlar ve aşılarda NS'in Rolü	29
2.9.7 Diğer uygulamalar	29
2.10 NS formülasyonunu etkileyen faktörler	29
2.10.1 Formülasyon hazırlama yöntemi	29
2.10.2 İlacın yapısal ve fonksiyonel özellikleri	30
2.10.3 Polimer özellikleri	30
2.10.4 Substitüsyon derecesi (Degree of Substitution - DS)	30
2.10.5 Sıcaklık	31
2.11 Önceki çalışmaların analitik bir incelemesi	31
2.12. NS formülasyonunda quality by design (QBD) yaklaşımının rolü	39
2.13 Optimizasyon için DoE	39
2.13 NS Formülasyonunda QbD'nin Faydaları	40
2.14 QbD Uygulamalarına Yönelik Vaka Çalışmaları	40
3. MALZEMELER	42
4. YÖNTEMLER	44
4.1 Deneysel Tasarımın Optimizasyonu	44
4.2 Olanzapin Yüklenmiş NS'in Hazırlanması	45
4.3. Fizikokimyasal Karakterizasyon	46
4.3.1 NS'in parçacık boyutunun belirlenmesi	46
4.3.2 NS'in zeta potansiyel değerlerinin belirlenmesi	46
4.3.3 SEM ile morfoloji analizi	47
4.3.4 FTIR analizi	47
4.3.5 DSC analizi	47
4.3.6 XRD analizi	48
4.4 Analitik ve Kantitatif Değerlendirme	48
4.4.1 Absorpsiyon maksimumunun (λ_{max}) belirlenmesi	48
4.4.2 Kapsülleme verimi (Encapsulation Efficiency)	48
4.4.3 Üretim verimi (Verim Oranı)	49
4.5 İn Vitro İlaç Salım Çalışması	49
4.5.1 Diyaliz torbası yöntemi ile ilaç salımı	49
5. BULGULAR	50
5.1 Giriş	50
5.2 Formülasyonun Optimizasyonu	50
5.3 Faktörlerin Etkisi	52

5.3.1 Yanıt 1 : Parçacık Boyutu sonuçlarının Kuadratik model için ANOVA analizi	54
5.3.1.1 Model uygunluk ve istatistiksel anlamlılık değerlendirmesi	55
5.3.2 Yanıt 2: PDI sonuçlarının kuadratik model için ANOVA analizi	57
5.3.2.1 Modelin uygunluğu ve istatistiksel anlamlılık değerlendirmesi	57
5.3.3 Yanıt 3 : Zeta Potansiyeli sonuçlarının Kuadratik model için ANOVA analizi	59
5.3.3.1 Modelin uygunluğu ve istatistiksel anlamlılık değerlendirmesi	60
5.4 Fizikokimyasal Karakterizasyon	61
5.4.1 Partikül boyut dağılımı, PDI ve zeta potansiyeli	61
5.4.2 SEM analizi	65
5.4.3 FTIR analizi	69
5.4.4 DSC analizi	71
5.4.5 XRD analizi	72
5.5 Analitik ve Formülasyonel Değerlendirme	73
5.5.1 Kalibrasyon eğrisi	73
5.5.2 Enkapsülasyon verimliliği	74
5.5.3 Üretim verimi	74
6. TARTIŞMA, SONUÇ	78
6.1 Tartışma	78
6.1.1 Formülasyon Optimizasyonu	78
6.1.2 NS'in Fizikokimyasal Özellikleri	79
6.1.2.1 Parçacık Boyutu ve PDI	79
6.1.2.2 Zeta Potansiyeli	80
6.1.2.3 SEM ve EDX Analizi	81
6.1.2.4 FTIR Yorumlaması	82
6.1.2.5 DSC	82
6.1.2.6 XRD	83
6.1.3 Analitik Değerlendirme	83
6.1.3.1 Kapsülleme Verimi (EE%)	83
6.1.3.2 Üretim Verimi	84
6.1.4 <i>İn Vitro</i> İlaç Salımı	84
6.1.4.1 İlaç Salım Profili	84
6.2 SONUÇ	85
KAYNAKÇA	88
ÖZ GEÇMİŞ	94

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Table 2.1 NS Formülasyonunda Kullanılan Bileşenler	17
Tablo 4. 1 Olanzapin yüklü NS'in hazırlanmasına yönelik BBD yöntemiyle hesaplanan optimize koşullar.	45
Tablo 5.1 NS'in ortalama partikül boyutu, PDI ve zeta potansiyeli üzerinde test edilen değişkenlere ilişkin deneysel sonuçlar	51
Tablo 5. 2 Olanzapin yüklü NS'in hazırlanmasına yönelik kuadratik model için ANOVA analizi (Yanıt 1 : Parçacık Boyutu)	54
Tablo 5.3 Olanzapin yüklü NS'in hazırlanmasına yönelik kuadratik model için ANOVA analizi (Yanıt 2: PDI)	57
Tablo 5. 4 Olanzapin yüklü NS'in hazırlanmasına yönelik kuadratik model için ANOVA analizi (Yanıt 3 : Zeta Potansiyeli)	59
Tablo 5. 5 Olanzapin, boş NS ve olanzapin yüklü NS'in karakteristik FTIR pikleri	70
Fonksiyonel Grup (Titreşim Modu).....	70

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1 NS'in yapısı.....	4
Şekil 1.2 NS'in sınıfları	5
Şekil 2. 1 Olanzapin moleküler yapısı	16
Şekil 2. 2 Çözücü yöntemi ile NS hazırlama şeması	18
Şekil 2. 3 Emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi ile NS hazırlama şeması.....	20
Şekil 2.4 Yari emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi ile NS hazırlama şeması	21
Şekil 4.1 Kurutma sonrası elde edilen NS'in görüntüsü.....	46
Şekil 5.1 OLZ yüklü NS (OLZ NS) için tasarım alanı ve optimum formülasyon koşullarının çakıştığı bölge (overlay spot)	52
Şekil 5.2..... Olanzapin yüklü NSde parçacık boyutuna etki eden değişkenlerin 3D yanıt yüzeyi grafiği (Kuadratik model).....	54
Şekil 5. 3 Olanzapin yüklü NSde PDI değerine etki eden değişkenlerin 3D yanıt yüzeyi grafiği (Kuadratik model).....	56
Şekil 5. 4..... Olanzapin yüklü NSde zeta potansiyeline etki eden değişkenlerin 3D yanıt yüzeyi grafiği (Kuadratik model).....	59
Şekil 5. 5 Olanzapin yüklü NS'in optimizasyonunda desirability değerini gösteren 3D yanıt yüzeyi grafiği (Kuadratik model).....	60
Şekil 5. 6 Boş NS'in (OLZ içermeyen 17 numaralı formülasyon) Parçacık Boyutu Dağılımı ve Polidispersite indeksi	62
Şekil 5. 7 Boş NS'in (OLZ içermeyen 17 numaralı formülasyon) Zeta Potansiyel Dağılımı.....	63
Şekil 5. 8 Olanzapin Yüklü NS'in (17 numaralı formülasyon) Partikül Boyutu Dağılımı ve Polidispersite indeksi.....	64
Şekil 5. 9 Olanzapin Yüklü NS'in (17 numaralı formülasyon) ZP Dağılımı.....	65
Şekil 5. 10 Boş NS'in (Boş NS) ve olanzapin yüklü NS'in (OLZ-NS) SEM görüntüleri	66
Şekil 5. 11 EDX Analizi – Boş NS.....	67
Şekil 5. 12 EDX Analizi – OLZ NS	68
Şekil 5. 13 Olanzapin (OLZ), Boş NS'in (OLZ BLANK), Olanzapin Yüklü NS'in (OLZ NS), fiziksel karışım (MIXTURE) FTIR Spektrumu.....	69
Şekil 5. 14 Olanzapin (OLZ), boş NS (BOŞ NS) ve olanzapin yüklü NS'in (OLZ NS) DSC grafikleri....	71
Şekil 5.15 Olanzapin, boş NS ve olanzapin yüklü NS'in XRD grafikleri	72
Şekil 5.16 Olanzapin'in kalibrasyon eğrisi.....	74
Şekil 5.17 Olanzapin yüklü NS'in farklı pH ortamlarında (A) pH 1.2, (B) pH 6.8, (C) pH 7.4) in vitro salım profilleri	76

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

3B (3D) – Üç Boyutlu

ANOVA – Varyans Analizi

API – Etkin Farmasötik Madde

BBD – Box–Behnken Tasarımı

BCS – Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi

CCD – Merkezi Kompozit Tasarım

CD – Siklodekstrin

CDNS – Siklodekstrin Nanosünger

CHON – Kondroitin Sülfat

CPPS – Kritik Proses Parametreleri

CR – Kontrollü Salım

CS – Kitosan

CQA – Kritik Kalite Özellikleri

DCM – Diklorometan

DL – İlaç Yükleme

DLS – Dinamik Işık Saçılımı

DMF – Dimetilformamid

DMSO – Dimetil Sülfoksit

DoE – Deney Tasarımı

DPC – Difenil Karbonat

DSC – Diferansiyel Taramalı Kalorimetri

DPPH – 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil (serbest radikal süpürme testi)

DTA – Diferansiyel Termal Analiz

EC – Etilselüloz

EE – Hapsolma Verimi

FTIR – Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi

GI – Gastrointestinal

HA – Hiyalüronik Asit

HBD – Hidrojen Bağ Donörü

HIV – İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

HPLC – Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

HSV – Herpes Simplex Virüsü

IVIVC – İn Vitro–İn Vivo Korelasyon

λ_{max} – Maksimum Absorbans Dalgaboyu

MCF-7 – Michigan Kanseri Vakfı-7 (insan meme kanseri hücre hattı)

mL – Mililitre

mV – Milivolt

NLC – Nanoyapılı Lipid Taşıyıcı

nm – Nanometre

NS – Nanosünger

OLZ – Olanzapin

PDI – Polidispersite İndeksi

PEG – Polietilen Glikol

PMDA – Piromellitik Dianhidrit

PS – Parçacık Boyutu

PVA – Polivinil Alkol

PVP – Polivinilpirolidon

PXRD – Toz X-ışını Difraksiyonu

QbD – Tasarımla Kalite

RSM – Yanıt Yüzey Metodolojisi

SEM – Taramalı Elektron Mikroskobu

SNEDDS – Kendiliğinden Nanoemülsifiye Olan İlaç Taşıma Sistemi

TEM – Geçirimli Elektron Mikroskobu

TGA – Termogravimetrik Analiz

WFA – Withaferin A

XRD – X-ışını Difraktometresi

ZP – Zeta Potansiyeli



1.GİRİŞ

1.1 Nanopartiküler Sistemler

Nanopartikül tabanlı ilaç taşıma sistemleri, terapötik ajanların hedef bölgelere yüksek hassasiyet ve doğrulukla ulaştırılmasını sağlamak üzere geliştirilmiş ileri teknoloji ürünleridir. Modern bir ilaç taşıma sisteminin temel hedefi; uygulanan doz ve dozlama sıklığını azaltırken, ilaca bağlı advers etkileri en aza indirmektir. Bu bağlamda, ilaçların etkin bir şekilde taşınmasında nanopartiküller önemli avantajlar sunmakta ve özellikle hedefe yönelik tedavi potansiyelleri ile ön plana çıkmaktadır. Nanopartiküller aracılığıyla ilaç iletiminin esas amacı, terapötik etkinliği maksimize ederken sağlıklı hücrelere yönelik toksisiteyi azaltmaktır. Ancak bu etkinin elde edilebilmesi için, nanopartiküllerin ilaç taşıma özelliklerinin optimize edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla kullanılan stratejilerden biri, nanopartiküllerin yüzey-alan/hacim oranlarının değiştirilmesi yoluyla yüzeylerine ligand bağlanabilirliğinin artırılmasıdır (Holister vd., 2003).

Nanopartiküller, hazırlanış yöntemlerine ve ilaçla olan etkileşim biçimlerine göre üç ana gruba ayrılmaktadır (Bolmal vd., 2013; Krishnamoorthy vd., 2012; L. Liang vd., 2002):

1.1.1 Kapsülleyici nanopartiküller

Nanokapsüller ve NS gibi özgün morfolojiye sahip nanopartiküller, ilaçların kapsüllenmesine olanak tanıyan yapılar sunmaktadır. Özellikle NS, süngersi yapıları sayesinde çok sayıda boşluk içerir ve bu boşluklar, ilaç moleküllerinin etkin bir şekilde tutulmasına ve taşınmasına imkân sağlar. Bu tür sistemler, ilacın hedefe kontrollü salımı açısından önemli avantajlar sunar (Bolmal vd., 2013; Krishnamoorthy vd., 2012; L. Liang vd., 2002).

1.1.2 Kompleks oluşturan nanopartiküller

Bu nanopartikül türü, ilaç molekülleriyle elektrostatik etkileşimler yoluyla kompleks yapılar oluşturur. Bu etkileşim sayesinde ilaç taşıyıcı sistemlerin kararlılığı artırılabilir. Bu sınıfa örnek olarak kondroitin sülfat (CHON), hiyalüronik asit (HA) ve kitosan (CS) gibi biyopolimerler verilebilir. Söz konusu polimerler, yüksek biyouyumlulukları ve kompleks oluşturma kapasiteleri sayesinde nanotıp alanında yaygın olarak kullanılmaktadır (Bolmal vd., 2013; Krishnamoorthy vd., 2012; L. Liang vd., 2002).

1.1.3 Konjugasyon temelli nanopartiküller

Bu gruptaki nanopartiküller, ilaç molekülleriyle kovalent ya da koordinatif bağlar kurarak stabil ve kalıcı taşıyıcı sistemler oluşturur. Diğer nanopartikül sınıflarından farklı olarak, konjüge nanopartiküller hem sulu hem de organik çözücülerde çözünmez; yüksek sıcaklıklarda dahi (300°C'ye kadar) yapısal stabilitelerini ve toksik olmayan özelliklerini korurlar. Üç boyutlu nanoyapıları sayesinde, ilaçların etkin şekilde depolanması, kontrollü şekilde salınması ve hedefe taşınması açısından üstün performans gösterirler (Bolmal vd., 2013; Krishnamoorthy vd., 2012; L. Liang vd., 2002).

1.2 Potansiyel Bir Çözüm Olarak NS Sistemlerine Genel Bakış

Nanoteknoloji ile geliştirilen NS, önemli avantajlar ve kendilerine özgü özellikler sunmaktadır (Sherje vd., 2017). NS, çeşitli terapötik ajanları kapsülleyebilme kapasitesine sahip, ağ benzeri yapıda ve nanoboyutta yeni bir ilaç taşıyıcı sistem sınıfını temsil etmektedir. Küresel, gözenekli ve kolloidal yapıları sayesinde, suda düşük çözünürlüğe sahip ilaçların çözünürlüğünü anlamlı düzeyde artırabilirler. Genellikle bir mikrondan daha küçük boyutlara sahip olmaları, ilaç molekülleriyle etkin yüzey etkileşimleri kurarak hem yüzey adsorpsiyonu hem de iç yapılarına hapsolma yoluyla yüksek ilaç yükleme verimliliği sağlar. Bu özellikleri sayesinde NS sistemleri, çözünürlük ve geçirgenlik sınırlamalarının üstesinden gelmeyi hedefleyen gelişmiş ilaç taşıma sistemlerinin geliştirilmesinde umut vadeden bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Krishnamoorthy vd., 2012; K. Tiwari ve S. Bhattacharya, 2022). NS, mükemmel termal stabiliteye sahip olup, organik çözücülerde minimum düzeyde çözünürlük gösterirler ve pH 1 ile 11 arasındaki geniş bir aralıkta kimyasal olarak stabil kalabilmektedirler (Tejashri vd., 2013). Ayrıca, hem hidrofilik hem de lipofilik özellikteki çeşitli ilaç etken maddeleri NS yapısına entegre edilebilmektedir. NS'in yapısı, uzun süreli ve kontrollü ilaç salımını sağlayacak şekilde modifiye edilebilir. Bu sistemler, oral, topikal, inhalasyon ve parenteral gibi çeşitli farmasötik dozaj formlarının geliştirilmesinde kullanılabilmektedir. (Singh vd., 2016; Tamkhane ve Sharma, 2014). Ayrıca, ilaç stabilitesi ile ilgili sorunların giderilmesine katkı sağlayabilirler ve yüksek düzeyde ilaç yükleme kapasitesine sahiptirler (Iravani ve Varma, 2022). Son yıllarda, yeni nesil ilaç taşıma sistemlerinde NS olan ilgi ve kullanım önemli ölçüde artış göstermiştir. Tejashri vd (2013)'e göre; NS'in potansiyeli, çözünürlüğün artırılması, istenmeyen tatların maskelenmesi, ilacın kontrollü ve uzatılmış salımının sağlanması, enzimlerin immobilizasyonu, formülasyon esnekliği sunması ve yüksek molekül ağırlıklı

bileşiklerin, gazların veya düşük çözünürlüklü sıvıların taşınmasını kolaylaştırma gibi pek çok alanda belirlenmiştir. (Tejashri vd., 2013).

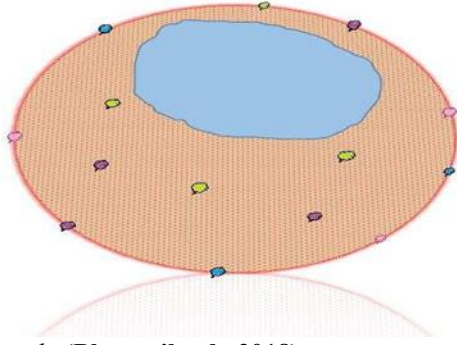
1.3 Nanosünger

NS (Şekil 1.1), ilaç taşıma amacıyla kullanılabilen nanoporöz kolloidal sistemlerdir. Suda düşük çözünürlüğe sahip ilaçların çözünürlüğünü artırmak, kontrollü ve uzatılmış salım sağlamak ve aynı zamanda ilaçların biyoyararlanımını iyileştirmek amacıyla kullanılabilirler. (A. Modi ve Tayade, 2007; Vavia vd., 2006). NS (NS), ilaç taşıma amacıyla kullanılan nanoporöz kolloidal sistemlerdir. Bu yapılar, suda düşük çözünürlüğe sahip farmasötik etken maddelerin çözünürlüğünü artırmak, kontrollü ve uzatılmış salım sağlamak ve aynı zamanda biyoyararlanımı iyileştirmek amacıyla etkin bir şekilde kullanılabilir (Tejashri vd., 2013). NS, nanometrik ölçekli veya daha küçük boyutlarda yapılar sergilemekte olup, çeşitli organik ya da inorganik malzemelerden üretilmektedir. Öne çıkan örnekler arasında silisyum esaslı NS partikülleri, titanyum veya diğer metal oksitlerden elde edilen NS, karbon kaplı metalik NS, hiper-ağ yapılı polistiren NS ve siklodekstrin türevli NS yer almaktadır. Bu malzemelerin ortak özelliği, yapılarında bulunan nanoskopik gözenekler sayesinde kendilerine özgü özellikler kazanmalarıdır (Mahalekshmi vd., 2023).

Biyobozunur polimerlerden üretilen NS, hem hidrofilik hem de lipofilik maddeleri etkili bir şekilde taşıyabilir ve belirli uygulamalarda ilaç taşıma verimliliğini beş kat daha fazla artırabilir. (Krishnamoorthy vd., 2012). NS, belirli boyutlar ve salım profilleri doğrultusunda özelleştirilebilecek kapasiteye sahip olup, uzatılmış salım, geliştirilmiş stabilite ve minimum tahriş gibi avantajlar sunmaktadır. Bununla birlikte, bu sistemlerin sınırlamaları arasında kristalleşme nedeniyle değişken ilaç yükleme kapasiteleri ve yalnızca küçük moleküllerle sınırlı olma gibi kısıtlamalar bulunmaktadır (Thakre vd., 2016). NS, ilaç taşıma, oral formülasyonlar, topikal tedaviler, protein taşıma, antimikotik ve antiviral tedaviler, çözünürlük artırma ve kemoterapi gibi geniş bir yelpazede farmasötik uygulamalarda kullanılmaktadır.(Ansari vd., 2011).

Şekil 1.1

NS'in yapısı



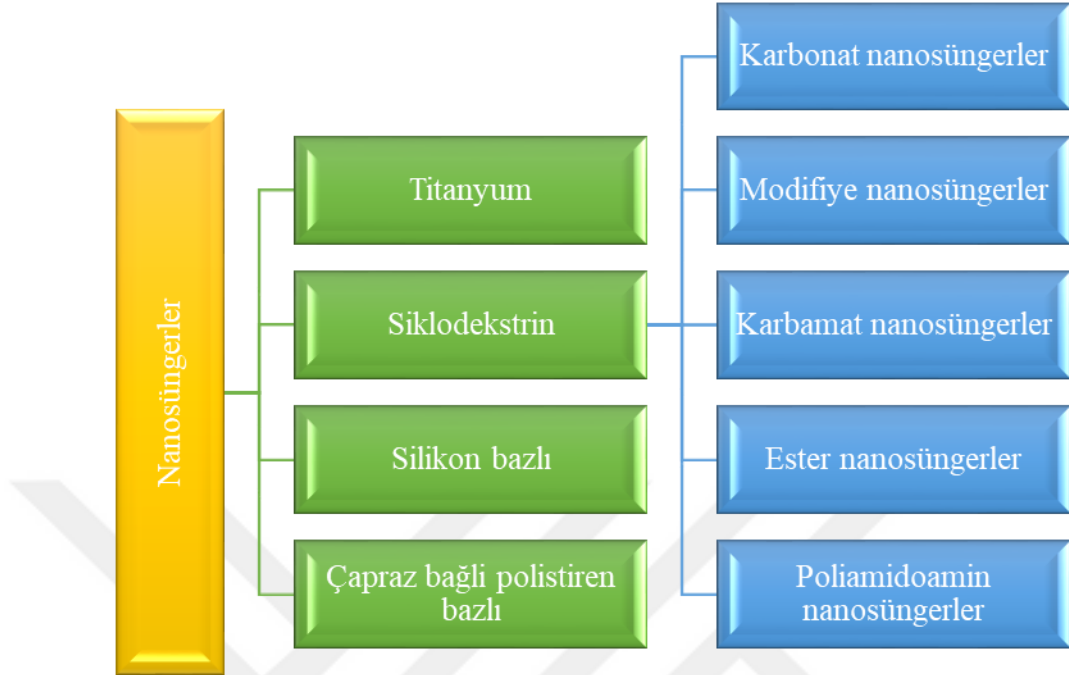
Kaynak: (Bhowmik vd., 2018)

1.4 NS'lerin Özellikleri

NS, formülasyonlarında kullanılan polimer tipine göre de sınıflandırılabilir (Şekil 1.2). Yaygın olarak kullanılan bazı polimer temelleri arasında siklodekstrin, titanyum, silikon ve çapraz bağlı polistiren yer almaktadır (Pawar, 2016). Siklodekstrin bazlı NS, nanoskopik düzeyde ilaç taşıma sistemleri açısından özellikle dikkat çekicidir. Bu çapraz bağlı siklodekstrin polimerleri, üç boyutlu bir yapı oluşturacak şekilde düzenlenmiştir ve kristal ya da amorf yapıda geçirgen nanoparçacıklar meydana getirebilirler. Kullanılan çapraz bağlayıcının türüne ve çapraz bağlanma derecesine bağlı olarak, polimer ağının polaritesi ve boyutları ayarlanabilir; bu da ilaç taşıma özelliklerinin optimize edilmesine olanak tanır. (Trotta vd., 2012).

Şekil 1.2

NS'in sınıfları



Kaynak: (Trotta vd., 2012).

1.5 NS Formülasyonunun Optimizasyonu

Farmasötik formülasyonların geliştirilmesinde optimizasyon süreci, hedeflenen terapötik etkiyi en üst düzeye çıkarırken güvenlik, kalite ve biyoyararlanım gibi kritik parametrelerin istenen düzeyde sağlanabilmesi açısından temel bir aşamadır. Optimizasyon; formülasyona ait bileşenlerin ve proses parametrelerinin sistematik olarak değerlendirilmesi, etkileşimlerinin incelenmesi ve belirli yanıt değişkenlerine göre en uygun koşulların belirlenmesi sürecidir. Bu yaklaşım, farmasötik ürünlerin etkinliğinin, stabilitesinin ve üretim sürecinde tekrarlanabilirliğinin güvence altına alınmasında önemli rol oynamaktadır.

NS bazlı ilaç taşıma sistemleri özelinde ise optimizasyon, sistemin yapısal karmaşıklığı ve çoklu parametrelerin bir arada değerlendirilmesi gerekliliği nedeniyle daha da kritik hale gelmektedir. Düşük suda çözünürlüğe sahip ilaçların örneğin OLZ enkapsülasyonu amacıyla geliştirilen bu gözenekli, polimerik sistemler; çözünürlük artışı, kontrollü salım, mukozal geçirgenliğin iyileştirilmesi ve biyoyararlanımın artırılması gibi farmakokinetik avantajlar sunmaktadır. Ancak bu terapötik kazanımların elde edilebilmesi, formülasyonda kullanılan polimerin tipi, çapraz bağlayıcı oranı, ilaç/polimer oranı ve dispersiyon teknikleri gibi değişkenlerin doğru şekilde optimize edilmesine bağlıdır.

Optimum NS sisteminin elde edilebilmesi için çeşitli formülasyon parametrelerinin dikkatle optimize edilmesi gerekmektedir.

Bu parametreler şunları içermektedir:

- İlaç/polimer oranı
- Polimerin türü ve konsantrasyonu
- Organik çözücü hacmi
- Stabilizatör (örneğin, PVA) konsantrasyonu
- Karıştırma hızı ve süresi

Bu değişkenler; ilaç tutma verimi (EE%), ilaç yükleme kapasitesi (DL%), partikül büyüklüğü, ZP ve *in vitro* ilaç salım profili gibi kritik ürün özellikleri üzerinde doğrudan etkiye sahiptir.

İyi optimize edilmiş bir NS formülasyonu; yüksek oranda ilaç enkapsülasyonu, homojen partikül boyutu dağılımı ve terapötik uygulamalara uygun stabil sistemler elde edilmesini sağlar.

DoE ve Yanıt Yüzeyi Yöntemi (Response Surface Methodology - RSM) gibi istatistiksel yöntemler, optimizasyon sürecini hızlandırmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu yöntemler, çok sayıda değişkenin aynı anda incelenmesine ve bu değişkenler arasındaki etkileşimlerin anlaşılmasına olanak tanır. Araştırmacılar bu araçlar sayesinde geniş bir formülasyon aralığını sistematik olarak analiz edebilir ve daha az deneyle optimum koşulları belirleyebilir.

Sonuç olarak, NS formülasyonunun optimize edilmesi, ilaç taşıma sisteminin performansıNS'ini artırmak açısından kritik öneme sahiptir.

OLZ gibi ilaçlar için NS formülasyonunun optimize edilmesi; çözünürlüğün, biyoyararlanımın ve terapötik etkinliğin artırılmasına katkı sağlayarak, ileri düzey klinik uygulamaların önünü açabilmektedir.

1.6 NS Sistemlerinin Hazırlama Yöntemleri ve Yapısal Genel Görünümü

NS, aktif farmasötik bileşenleri kapsülleyerek ve koruyarak çözünübilirliklerini, stabiliteelerini ve salım profillerini iyileştirebilen, yüksek gözenekliliğe sahip çapraz bağlı polimerik yapılardır. Bu yapılar, genellikle β -siklodekstrin veya etilsellüloz gibi uygun

polimerlerin, kararlı üç boyutlu bir ağ oluşturan çapraz bağlayıcı ajanlarla birleştirilmesiyle oluşturulur. Literatürde çözücü buharlaştırma, emülsiyon çözücü difüzyonu, ultrason destekli teknikler ve eritme yöntemleri gibi çeşitli sentez yaklaşımları bildirilmiştir; kullanılan yöntemin seçimi, partikül boyutu, gözeneklilik ve ilaç yükleme kapasitesi üzerinde önemli ölçüde etkilidir. İlacın NSe dahil edilmesi, ilacın fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak, NS oluşumu sırasında veya sonrasında gerçekleştirilebilir (Ajinkya vd., 2015) .

1.7 Suda Zayıf Çözünürlüğe ve Düşük Geçirgenliğe Sahip İlaçların Yarattığı Zorluklar

Suda düşük çözünürlük ve geçirgenlik gösteren ilaçlar, farmasötik gelişim ve klinik uygulamalarda önemli engeller oluşturmaktadır. Bu özellikler, biyoyararlanımı ve terapötik etkinliği kısıtlayan Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (BCS) Sınıf II ve IV ilaçlarla sıklıkla ilişkilendirilmektedir (Amidon vd., 1995).

Bir ilacın gastrointestinal sıvılardaki çözünürlüğünün ve çözünme hızının artırılması, özellikle BCS Sınıf II bileşiklerinde biyoyararlanımı önemli ölçüde artırabilir (Trotta vd., 2012).

Oral ilaçlarda, yüksek geçirgenlik ancak düşük çözünürlüğe sahip olanların salım süreci, çoğunlukla kritik ve sınırlayıcı bir aşama olarak ön plana çıkar. Bu sınıftaki ilaçların düşük çözünme sayısı ve yüksek emilim sayısı nedeniyle, *In Vivo* çözünme biyoyararlanımda belirleyici faktör olur. Çözünürlük oranlarının biyoyararlanımı sınırlaması sebebiyle, *In Vitro–In Vivo* korelasyon (IVIVC) genellikle kabul görmektedir (Dahan ve Hoffman, 2008).

Başlıca zorluklar şunlardır: (Amidon vd., 1995; Marapur vd., 2019):

- **Düşük emilim ve biyoyararlanım**

Çözünürlüğü düşük olan ilaçlar, gastrointestinal sıvılarda yeterli derecede çözünebilirlik gösterememekte, bu da emilim için kritik bir gerekliliktir. Çözünmenin ardından bile biyolojik membranlardan sınırlı geçirgenlik, sistemik dolaşımdaki ilaç konsantrasyonunu önemli ölçüde azaltarak terapötik etkinin altında kalan düzeylere neden olabilir (Patel ve Oswal, 2012).

- **Değişken farmakokinetik**

Düşük çözünürlük ve geçirgenlik, düzensiz ve öngörülemez emilim paternlerine yol açarak plazma konsantrasyonlarının zamana bağlı değişkenliğini artırır. Bu durum, doza bağlı tutarsızlıklar nedeniyle terapötik başarısızlık veya toksisite riskini yükseltir (Kakran vd., 2012).

- **Yüksek dozaj gereksinimleri**

Terapötik plazma seviyelerine ulaşmak için düşük çözünürlüğe sahip ilaçların yüksek dozlarda uygulanması gerekebilir. Bu durum, sistemik toksisite ve advers etkiler riskini artırmakla kalmayıp, hasta uyumunu da olumsuz etkiler (Kakran vd., 2012; Wen vd., 2015).

- **Azalmış ilaç stabilitesi**

Hidrofobik yapıya sahip birçok düşük çözünürlüklü ilaç, fizyolojik koşullarda bozunmaya karşı hassastır. Bu kararsızlık, raf ömrünü kısaltır, etkinliği düşürür ve koruyucu formülasyon stratejilerinin gerekliliğini doğurur (Bhakay vd., 2018).

- **Terapötik etkinlikte azalma**

Yetersiz çözünürlük ve geçirgenlik, ilacın hedef bölgeye optimum konsantrasyonlarda ulaşmasını engeller. Özellikle hızlı etki başlangıcı veya kontrollü/uzatılmış salım gereken durumlarda tedavi etkinliği azalır (Wen vd., 2015).

Bu sorunların giderilmesi, çözünürlük ve permeabiliteyi artıran yenilikçi ilaç taşıma sistemlerinin geliştirilmesini gerektirir. Nanotaşıyıcılar gibi modern teknolojiler, çözünürlüğü düşük olan ilaçların biyoyararlanımını artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Partikül boyutunun küçültülmesi, lipid bazlı formülasyonlar ve nanometrik ölçekli ilaç taşıyıcı sistemler gibi teknikler ; çözünme hızını, biyomembranlardan geçişi ve hedef dokuya yönlendirilmiş dağılımı artırarak, daha etkili ve hasta uyumunu artıran tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır.

1.8 Mevcut İlaç Taşıma Sistemlerinin Kısıtlamaları

Son yıllarda, çeşitli ilaç taşıma sistemleri farmasötik alanda dikkate değer ilerlemeler göstermiş olup, ilaçların farmakodinamik hedeflerine yönlendirilmesinde önemli başarılar elde edilmiştir (Patra vd., 2018). Bu gelişmeler, bu tür bileşiklerin biyoyararlanımını ve terapötik etkinliğini artırma potansiyeline işaret etmektedir. Ancak tüm bu ilerlemelere rağmen, mevcut ilaç taşıma sistemleri hâlen tam terapötik etkinliğin

sağlanması engelleyen birtakım yapısal ve teknolojik sınırlamalar ile karşı karşıyadır. Bu sınırlamalar ve zorluklar aşağıda detaylı şekilde ele alınmaktadır.

1.8.1 Sert gastrik ortam

Midenin asidik ortamı (pH 1–2.5), asit duyarlılığı yüksek olan ilaçların, özellikle protein bazlı ya da kimyasal olarak stabil olmayan bileşiklerin, absorpsiyon bölgesine ulaşmadan önce denatüre olmasına veya degradasyona uğramasına neden olabilir. Bu durum, ilacın terapötik etkinliğini ciddi şekilde sınırlayabilir(Ensign vd., 2012; Liu vd., 2017; Renukuntla vd., 2013; L. Zhang vd., 2008) .

1.8.2 Sindirim enzimleri

Mide ve ince bağırsakta bulunan pepsin, jelatinaz ve pankreatik enzimler gibi sindirim enzimleri, özellikle peptit veya protein yapısındaki terapötik ajanları enzimatik olarak parçalayarak biyoyararlanımlarını azaltabilir. Bu, oral yolla uygulanan biyomoleküler ilaçların etkinliğini önemli ölçüde düşüren temel engellerden biridir (Ensign vd., 2012; Liu vd., 2017; Renukuntla vd., 2013; L. Zhang vd., 2008).

1.8.3 Mukus bariyeri

Gastrointestinal (Gİ) sistem, yabancı partiküllerin geçişini engelleyen ve uzaklaştıran koruyucu bir mukus tabakası ile kaplıdır. Bu bariyer, oral yolla uygulanan ilaçların epitel yüzeye ulaşmasını ve sistemik dolaşıma geçmesini zorlaştırarak ilacın emilimini ve biyoyararlanımını belirgin şekilde azaltabilir (Ensign vd., 2012; Liu vd., 2017; Renukuntla vd., 2013; L. Zhang vd., 2008).

1.8.4 Sınırlı permeabilite

İnce bağırsak epitel dokusu, özellikle epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar (tight junctions), birçok ilacın pasif difüzyonunu kısıtlamaktadır. Bu durum, özellikle büyük moleküllü, hidrofilik ya da lipit çözünürlüğü zayıf bileşikler için önemli bir emilim engeli oluşturmaktadır (Ensign vd., 2012; Liu vd., 2017; Renukuntla vd., 2013; L. Zhang vd., 2008).

1.8.5 Kısa gastrointestinal geçiş süresi

İlaçların ince bağırsaktan geçiş süresi genellikle 3–4 saat ile sınırlıdır. Bu kısa süre, özellikle yavaş çözünen ya da düşük permeabiliteye sahip ilaçlar için absorpsiyon penceresini daraltmakta ve sistemik biyoyararlanımı kısıtlamaktadır (Ensign vd., 2012; Liu vd., 2017; Renukuntla vd., 2013; L. Zhang vd., 2008).

1.8.6 İlk geçiş etkisi (First-Pass Effect)

Oral yolla alınan ilaçlar sistemik dolaşıma ulaşmadan önce portal ven aracılığıyla karaciğere taşınır ve burada metabolik yıkıma uğrayabilir. Bu birinci geçiş etkisi, birçok ilacın biyoyararlanımını anlamlı düzeyde azaltarak terapötik etkinliğini sınırlamaktadır (Ensign vd., 2012; Liu vd., 2017; Renukuntla vd., 2013; L. Zhang vd., 2008).

1.8.7 Mekanik ve ozmotik stresler

Gastrointestinal sistemde meydana gelen kayma kuvveti (shear stress), sıvı hareketleri ve ozmotik gradyanlar gibi fiziksel etkenler, özellikle nanotaşıyıcılar ve biyolojik ajanlar (örneğin enzimler ve peptitler) gibi hassas ilaç sistemlerini destabilize edebilir veya denatürasyona uğratabilir. Bu durum, for mülasyonların stabilitesi ve etkinliği açısından önemli bir sorundur(Ensign vd., 2012; Liu vd., 2017; Renukuntla vd., 2013; L. Zhang vd., 2008) .

1.9 Zayıf Çözünürlüklü İlaçlar

Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (BCS), özellikle Sınıf II ve Sınıf IV kategorilerinde yer alan ilaçlar için, oral yoldan alınan farmasötik etkin maddelerin emiliminde çözünmenin hız kısıtlayıcı adım olduğunu ortaya koymaktadır. Bu sınıfa ait bileşikler, intraluminal ortamda sınırlı çözünürlük sergileyen moleküller olup, çözünürlük yetersizliği nedeniyle gastrointestinal sistemde yeterli absorpsiyon sağlayamamaktadır. Günümüzde, zayıf suda çözünür ilaçlar, genellikle gastrointestinal sıvılarda çözünmeleri için gereken sürenin, emilim penceresinden yararlanabilecek süreyi aşması durumunda tanımlanmaktadır. Bu farmasötik özellik, söz konusu bileşiklerin terapötik etkinliğini ve biyoyararlanımını sınırlayan başlıca faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (Kushwaha ve research, 2011). Yüksek çözünürlüklü ilaçlarla karşılaştırıldığında, düşük çözünürlüklü ilaçlar sıklıkla bir dizi *In Vivo* probleme yol açmaktadır; bunlar arasında biyoyararlanımın azalması, besinlerle etkileşim olasılığının artması, farmasötik dozaj formundan yetersiz ilaç salımı ve bireyler arası yanıt değişkenliğinin yüksek olması yer almaktadır. İn vitro koşullarda ise bu bileşikler, sınırlı formülasyon olanakları ve daha karmaşık çözünme testi yöntemlerine duyulan ihtiyaç nedeniyle çalışılması güç moleküller olarak kabul edilmektedir. Üstelik bu testler, *In Vivo* emilimle zayıf veya tutarsız korelasyon göstermesi nedeniyle ek zorluklar teşkil etmektedir (Biradar vd., 2006). Sonuç olarak, düşük çözünürlüklü ilaçların çözünme ve

emilim özelliklerinin daha iyi anlaşılması, etkili ve biyoyararlanımı yüksek farmasötik formülasyonların geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

1.10 Çalışmanın Önemi

Pek çok farmasötik bileşik, düşük suda çözünürlükleri nedeniyle düşük biyoyararlanım sergilemekte olup, bu durum hem formülasyon tasarımını hem de klinik çalışma başarısını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu sorun, özellikle yeni keşfedilen bileşiklerin farmakolojik etkilerinin değerlendirilmesi aşamasında kritik bir öneme sahiptir. Dolayısıyla, düşük çözünürlüklü ilaçların biyoyararlanımını artırmaya yönelik yenilikçi formülasyon yaklaşımlarına duyulan ihtiyaç açıktır. Nanoparçacık teknolojisi, ilaçların vücutta hedeflenen bölgelere etkin bir şekilde taşınmasını sağlayan, geliştirilmiş fizikokimyasal özelliklere sahip sistemler aracılığıyla bu soruna çözüm sunmaktadır.

NS'in ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanımı, özellikle düşük çözünürlüklü ilaçlar için çözünme hızını ve biyoyararlanımı artırarak terapötik etkinliği geliştirmektedir. Bu yaklaşım, aşağıdaki gibi çok sayıda avantaj sağlamaktadır:

- Daha düşük doz gereksinimi
- Hasta uyuncunun (compliance) artması
- Toksisitenin azaltılması
- Yardımcı maddelerle minimal etkileşim

1.11 Amaç

Bu araştırmanın temel amacı, OLZ'in düşük suda çözünürlüğü ve yetersiz biyoyararlanımına çözüm getirmek amacıyla NS bazlı ilaç taşıma sistemlerinin geliştirilmesi, optimizasyonu ve karakterizasyonunun gerçekleştirilmesidir. Çalışmada, NS'in kendine özgü gözenekli yapısı, yüksek ilaç yükleme kapasitesi ve kontrollü salım özelliklerinden yararlanılarak OLZ'in çözünme hızının artırılması, biyolojik membranlardan geçişinin iyileştirilmesi ve genel farmakokinetik profilinin optimize edilmesi hedeflenmektedir. Ayrıca, bu çalışma ile NS formülasyonlarının, zayıf suda çözünürlük gösteren ilaçların etkin bir şekilde taşınmasında terapötik potansiyelini ortaya koyarak, daha yüksek terapötik etkinlik ve hasta uyuncu sağlamadaki rolünün gösterilmesi amaçlanmaktadır.

1.12 Hedefler

Araştırma Amaçları:

1.12.1 Formülasyon geliştirme

- Emülsiyon-solvent buharlaştırma gibi çeşitli formülasyon yöntemleri kullanılarak OLZ yüklü NS'in geliştirilmesi.
- Formülasyon parametrelerini, ilaç-polimer oranı, stabilizatör konsantrasyonu ve karıştırma hızı dâhil olmak üzere optimize etmek.
- İstenen formülasyon özelliklerini elde etmek amacıyla uygun polimerlerin (örneğin, EC) ve stabilizatörlerin (örneğin, PVA) formülasyona dahil edilmesi.

1.12.2 Fiziksel ve kimyasal karakterizasyon

- NS'in stabilitesi ve homojenitesini sağlamak amacıyla PS, PDI ve ZP'nin ölçülmesi.
- OLZ'in formülasyona maksimum düzeyde dahil edilmesini sağlamak amacıyla enkapsülasyon verimliliği ve ilaç yükleme kapasitesinin analiz edilmesi.
- OLZ ile NS matrisi arasındaki fiziksel ve kimyasal etkileşimlerin aşağıdaki ileri karakterizasyon teknikleri ile doğrulanması:
- Fonksiyonel grup etkileşimlerinin tespiti için Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR).
- OLZ'in kristallik durumundaki değişikliklerin incelenmesi için X-Işını Difraksiyonu (XRD).
- Termal özelliklerin değerlendirilmesi ve ilaç enkapsülasyonunun doğrulanması için Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC).
- Yapısal ve morfolojik analiz için Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM).

1.12.3 İn Vitro çözünme ve salım çalışmaları

NS'de OLZ'in çözünürlük artışı ve salım kinetiklerini değerlendirmek amacıyla fizyolojik ortamları temsil eden çeşitli pH koşullarında (örn. pH 1.2, 6.8 ve 7.4) çözünme çalışmaları gerçekleştirilmesi.

2. LİTERATÜR TARAMASI

2.1 Giriş

Etkin farmasötik bileşiklerin (API'lerin) çözünürlüğü, biyoyararlanımlarını ve terapötik etkinliklerini belirlemede kritik bir rol oynamaktadır. Ancak, birçok ilaç düşük su çözünürlüğü sorunuyla karşı karşıyadır ve bu durum azalmış absorpsiyona ve sınırlı klinik sonuçlara yol açabilir. Bu sınırlamanın üstesinden gelmek amacıyla, yenilikçi ilaç taşıma sistemleri geliştirilmiştir; bunlar arasında NS bazlı formülasyonlar önemli ölçüde dikkat çekmiştir. NS, hidrofobik ilaçları enkapsüle edebilen, yüksek oranda çapraz bağlı polimerik ağ yapılarıdır; bu sayede bu ilaçların çözünürlüğünü, stabilitesini artırmakta ve kontrollü ilaç salımı sağlamaktadırlar. Bu literatür derlemesi, düşük suda çözünürlüklü ilaçların çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını artırmadaki potansiyellerine odaklanarak NS teknolojisinde son gelişmeleri vurgulamaktadır.

2.2 Mevcut İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Kısıtlamaları

İlaç taşıyıcı sistemler, farmasötik formülasyonların terapötik etkinliğini ve hasta uyumunu artırmada temel bir rol oynamaktadır. Tabletler, kapsüller ve sıvı çözeltiler gibi geleneksel taşıyıcılar, üretim kolaylığı ve maliyet etkinliği nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu sistemler, düşük biyoyararlanım, spesifik olmayan dağılım ve tutarsız ilaç salımı gibi problemler nedeniyle çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Bu eksiklikleri gidermek amacıyla; liposomlar, miseller, dendrimerler ve polimerik nanoparçacıklar gibi ileri düzey ilaç taşıma platformları geliştirilmiştir. Bu sistemler, artırılmış çözünürlük ve hedeflenmiş salım gibi avantajlar sunsalar da, bazı sınırlamalara da sahiptirler. Örneğin liposomlar, stabilite sorunları ve yüksek üretim maliyetleri gösterebilir; miseller, düşük ilaç yükleme kapasitesi sergileyebilir; nanoparçacıklar ise biyoyoumluluk ve ölçeklenebilirlik ile ilgili zorluklarla karşılaşabilir.

Bu bağlamda, NS, geleneksel taşıma sistemlerine kıyasla benzersiz avantajlar sunarak umut verici bir çözüm olarak ortaya çıkmıştır. Bu hiper çapraz bağlı polimerik yapılar, gözenekli bir mimariye sahip olup, suda zayıf çözünürlüğe sahip ilaçları enkapsüle edebilmekte; böylece bu ilaçların çözünürlüğünü, stabilitesini artırmakta ve kontrollü ve süreklilik gösteren salım sağlamaktadır. NS, mükemmel biyoyoumluluk, mekanik dayanıklılık ve uyarlanabilirlikleriyle öne çıkmaktadır. Bu sistemler, hedefe yönelik ilaç taşıma için özelleştirilebilmekte ve pH ya da sıcaklık değişimleri gibi çeşitli uyarıcılara yanıt verebilmektedir. Ayrıca, hem hidrofilik hem de hidrofobik ilaçları enkapsüle

edebilme yetenekleri, farmasötik uygulama alanlarını genişletmektedir. NS, günümüzde kanser tedavisi, enzim immobilizasyonu ve hassas ilaç salımı gibi alanlarda başarı göstermiş olup, modern tedavi yaklaşımlarında taşıdıkları potansiyeli ortaya koymaktadır.

Tüm avantajlarına rağmen, endüstriyel ölçekli üretim ve regülasyonel engeller gibi zorluklar hâlâ aşılması gereken önemli meselelerdir. Bu engellerin ortadan kaldırılması, NS temelli ilaç taşıma sistemlerinin klinik alanda daha yaygın şekilde benimsenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

2.3 Düşük Çözünürlük ve Geçirgenliğe Sahip İlaçların Seçimi

Sınırlı çözünürlüğe sahip farmasötik bileşiklerin seçimi, ilaç geliştirme sürecinde önemli bir zorluk teşkil etmektedir; zira bu tür fizikokimyasal özellikler, biyoyararlanım ve terapötik etkinlik üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir (Bhalani vd., 2022). OLZ, başlıca şizofreni ve bipolar bozukluk tedavisinde endikasyonu bulunan atipik bir antipsikotik ajandır ve bu bağlamda formülasyon geliştirme açısından karşılaşılan zorluklara örnek teşkil etmektedir. Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi'ne (BCS) göre OLZ, yüksek membran geçirgenliğine ancak düşük suda çözünürlüğe sahip olması nedeniyle BCS Sınıf II kategorisinde yer almaktadır. Bu özellikler, ilacın absorpsiyonunu ve sistemik biyoyararlanımını önemli ölçüde sınırlamaktadır (Dixit vd., 2014). OLZ biyolojik membranları doğal olarak geçebilme yeteneğine sahip olsa da, suda zayıf çözünürlüğe sahiptir. Bu tür zayıf suda çözünür ve hidrofobik ilaçlar için, gastrointestinal sıvıda ilacın ne kadar hızlı çözüldüğü, emilim hızı ve miktarı ya da biyoyararlanımı belirleyen başlıca faktördür. Ancak, OLZ'in oral biyoyararlanımı oldukça düşüktür; bu durum büyük olasılıkla düşük suda çözünürlüğü ve yavaş dağılma hızından kaynaklanmaktadır (Dixit vd., 2011).

Bu kısıtlamaların üstesinden gelmek amacıyla, OLZ'in çözünürlüğünü ve çözünme profilini artırmaya yönelik çeşitli formülasyon stratejileri araştırılmıştır. Liyofilizasyon (dondurarak kurutma), katı dispersiyon ve hidrofilik taşıyıcılarla (örneğin, polietilen glikol (PEG), polivinilpirolidon (PVP) ve PVA yapılan kombinasyonlar gibi tekniklerin, bu doğrultuda kayda değer bir etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (X. Zhang vd., 2018). Gelişmekte olan teknolojiler arasında, NS tabanlı ilaç taşıma sistemleri, özellikle suda zayıf çözünebilen ilaçlarla ilişkili zorlukları aşmadaki yetenekleri nedeniyle giderek artan bir ilgi görmektedir (Garg vd., 2024; Irakoze vd., 2023). Bu hiper çapraz bağlı polimerik

yapılar, ilaç moleküllerini gözenekli matriksleri içerisinde hapsedebilmekte, böylece çözünürlüğü belirgin şekilde artırmakta ve kontrollü salımı kolaylaştırmaktadır (Mahalekshmi vd., 2023).

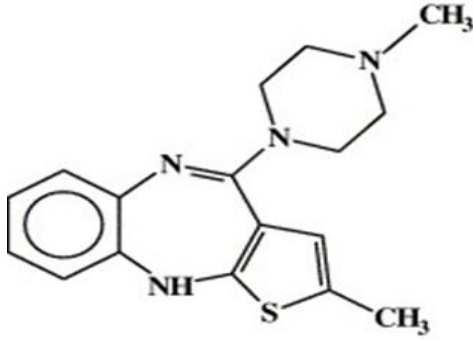
2.4 OLZ'in Farmakolojik Etkisi

OLZ (Şekil 2.1), şizofreni ve bipolar bozukluğun yönetiminde yaygın olarak kullanılan atipik bir antipsikotik ajandır. Terapötik etkinliği, merkezi sinir sistemindeki çoklu nöronal reseptör bölgelerindeki antagonistik aktivitesine dayanmaktadır. Özellikle OLZ, dopamin reseptör alt tipleri (D1, D2, D3 ve D4) ile serotonin reseptörleri, özellikle 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörlerine yüksek afinite göstermektedir; bu reseptörler psikotik semptomların modülasyonunda kritik hedeflerdir. Mezolimbik yoldaki dopamin D2 reseptörlerinin blokajı, halüsinasyonlar ve sanrılar gibi psikozların pozitif semptomlarının hafifletilmesinde merkezi bir rol oynamaktadır (Callaghan vd., 1999; Fulton ve Goa, 1997) .

OLZ'in dopaminerjik ve serotoninjik aktivitelerine ek olarak, adrenerjik, histaminerjik ve muskarinik reseptörlerle de etkileşimleri bulunmaktadır. Bu etkileşimler, ilacın sedatif özelliklerine katkıda bulunmakta ve kilo artışı, sedasyon ve metabolik bozukluklar gibi advers etkilere neden olmaktadır. İlacın geniş reseptör bağlanma profili, yalnızca psikotik bozuklukların tedavisinde değil, aynı zamanda psikiyatrik durumlarda sıklıkla gözlenen duygudurum dalgalanmaları ve ajitasyonun yönetiminde de etkinliğini desteklemektedir (Wagstaff vd., 2005).

Şekil 2. 1

Olanzapin moleküler yapısı



Kaynak: (Wawrzycka-Gorczyca vd., 2007)

2.5 NS Teknolojisi

2.5.1 NS'in yapisi ve bileşenleri

NS, toksinleri absorbe eden ve enzimler, proteinler, aşılarda ve antikorlar da dahil olmak üzere çeşitli ilaçları taşıyabilen polimerik nanoparçacık çekirdeğinden oluşmaktadır. NS, polimerler, kopolimerler ve çapraz bağlayıcılar kullanılarak sentezlenmektedir. Genellikle poliestere olan bu nanomalzeme, vücutta zamanla bozulan ve ilacı kontrollü bir şekilde salan üç boyutlu biyobozunur bir ağ yapısı oluşturur (Silpa vd., 2020).

NS'in özellikleri, kullanılan polimere bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir. Biyobozunur ve biyouyumlu materyaller arasında siklodextrinler, EC, polilaktik asit (PLA) ve jelatin bulunmaktadır. Ağ yapısını stabilize etmek ve sertleştirmek için difenil karbonat, karbonil diimidazol veya epiklorohidrin gibi çapraz bağlayıcılar kullanılmaktadır (Ansari vd., 2011).

Diklormetan (DCM) organik çözücüler ve PVA gibi kopolimerler, sentez sırasında emülsifikasyon ve partikül boyutu kontrolüne yardımcı olmak amacıyla sıkça kullanılmaktadır. Ortaya çıkan NS, ilaç moleküllerini etkin bir şekilde kapsüle edebilen nano boyutlu gözenekler ve kanallara sahiptir. Gözeneklilik, yüzey alanı ve çapraz bağlanma yoğunluğu, belirli salım profilleri oluşturmak ve kapsülleme verimliliğini artırmak için ayarlanabilir (Sherje vd., 2017).

Table 2.1*NS Formülasyonunda Kullanılan Bileşenler*

Polimerler	Hiper çapraz bağlı politürenler, siklodextrinler ve türevleri, örneğin Alkiloksikarbonil siklodextrinler, Metil β -Siklodextrin, Hidroksipropil β -Siklodextrinler.
Kopolimerler	Poli(valerolakton-allylvalerolakton), Poli(valerolakton-allylvalerolakton oksepanedion), EC, PVA.
Çapraz bağlayıcılar	Karbonil diimidazoller, Karboksilik asit dianhidritleri, Diaryl karbonatlar, Diizosiyanatlar, Difenil karbonat, Epiklorhidrin, Glutaraldehit, Piromellitik anhidrit, 2,2-bis (akrilamido) Asetik asit

Kaynak: (Krishnamoorthy vd., 2012)

2.6 NS Hazırlama Yöntemleri

NS üç boyutlu iskelet benzeri yapıya sahiptir. Uygun çapraz bağlayıcı ajanlarla poliestерlerin reaksiyona sokulmasıyla, NS olarak bilinen benzersiz bir nanoyapılı materyal elde edilir.

NS'in hazırlanmasında kullanılan yöntemler şunlardır:

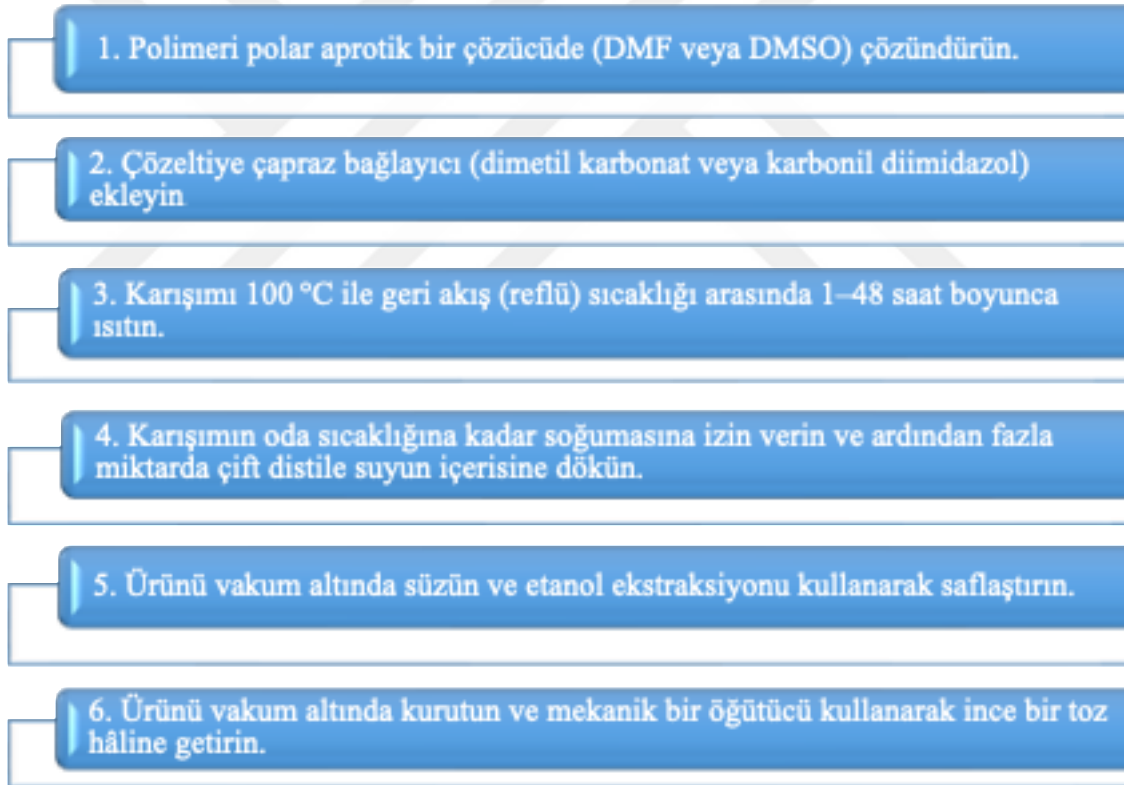
- Çözücü yöntemi
- Eritme (Melt) yöntemi
- Emülsiyon çözücü difüzyon yöntemi
- Yarı-emülsiyon çözücü difüzyon yöntemi
- Ultrason destekli yöntem
- Polimerizasyon yöntemi
- Ultrasonikasyon yöntemi
- Mikrodalga destekli yöntem

2.6.1 Çözücü yöntemi

Polimer, tercihen dimetilformamid (DMF) veya dimetilsülfoksit (DMSO) gibi polar aprotik bir çözücünde çözündürülür (Şekil 2.2). Elde edilen çözelti, çapraz bağlayıcı ile optimal 1:4 oranında karıştırılır. Reaksiyon, 100°C ile çözücünün reflüks sıcaklığı arasında değişen sıcaklıklarda, 1 ila 48 saat arasında gerçekleştirilir. Uygun çapraz bağlayıcılar arasında dimetil karbonat ve karbonil diimidazol bulunur. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışım oda sıcaklığına soğumaya bırakılır. Son ürün, fazla miktarda çift distile suya ilave edilerek süzülür (vakum altında). Daha sonra madde etanol ekstraksiyonu ile saflaştırılır, vakum altında kurutulur ve mekanik değirmen ile homojen bir toz haline getirilir (Şekil 2.2) (Selvamuthukumar vd., 2012; Singh vd., 2016)

Şekil 2. 2

Çözücü yöntemi ile NS hazırlama şeması



2.6.2 Eritme (melt) yöntemi

NSi sentezlemek için, dimetil karbonat, difenil karbonat, diizosiyanatlar, diaryl karbonatlar, karbonil diimidazol, karboksilik asit anhidritleri veya 2,2-bis(akrilamid)asetik asit gibi bir çapraz bağlayıcı, siklodekstrin ile reaksiyona sokulur. İyice karıştırılan bileşenler 250 mL'lik bir balon içine yerleştirilir ve 100 °C'ye kadar

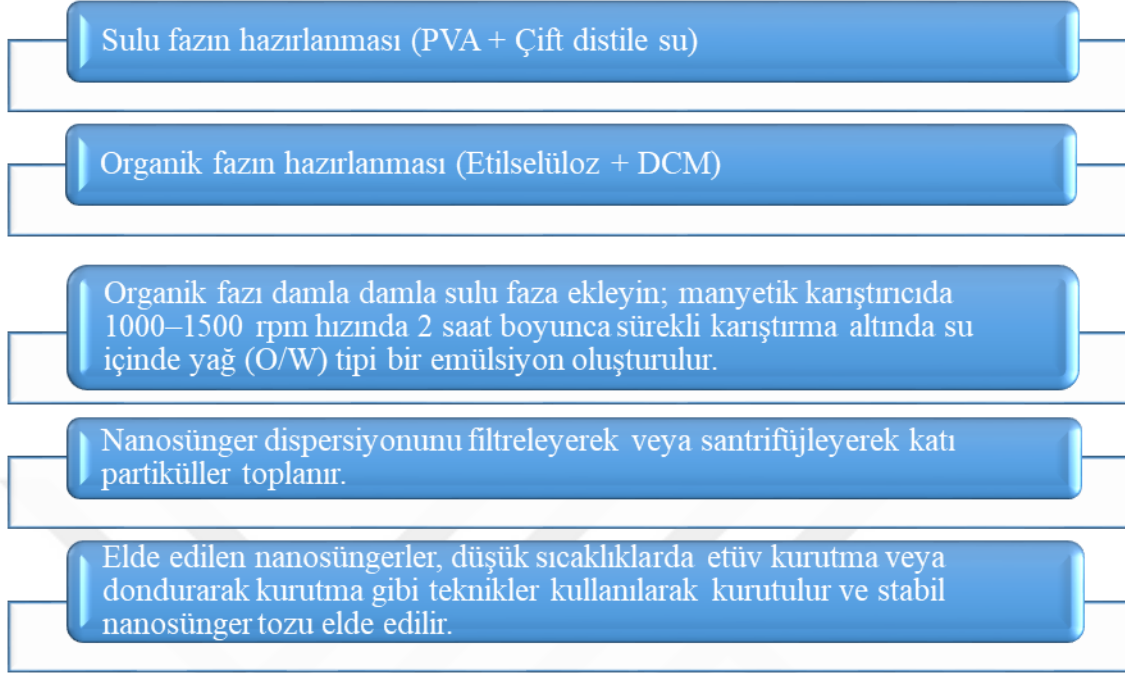
ısıtılır. Reaksiyon, yaklaşık beş saat boyunca manyetik karıştırıcı yardımıyla sürdürülür. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışım soğumaya bırakılır ve ürün ayrışarak çöker. Elde edilen son ürün, reaksiyona girmemiş yardımcı maddeleri ve safsızlıkları uzaklaştırmak amacıyla uygun bir çözücü ile yıkanır. NS'in gözenekliliği, gözenek boyutu ve yüzey yük yoğunluğu, farklı moleküllerin bağlanmasını kolaylaştıracak şekilde değiştirilebilir (Richhariya vd., 2015) .

2.6.3 Emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi

NS üretim süreci iki fazdan oluşur: sulu faz ve organik faz (Şekil 2.3). Öncelikle, etil selüloz 20 mL diklorometan (DCM) içinde çözülürken, belirli bir miktarda PVA 150 mL'lik sulu sürekli faza eklenir. Elde edilen karışım, uygun bir dağılım sağlanabilmesi için 1000–3000 rpm'de iki saat boyunca karıştırılır. Karıştırma işlemi tamamlandıktan sonra, NS filtrasyon yoluyla elde edilir ve yıkama işlemi uygulanır. Kurutma aşamasında, NS oda sıcaklığında veya 40 °C'de fırında 24 saat boyunca kurutulur. Son olarak, kurutulan NS stabilizasyonunun korunması amacıyla desikatörde muhafaza edilir (Şekil 2.3) (Baner ve Sharma; Patil vd., 2017; Thakre vd., 2016).

Şekil 2. 3

Emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi ile NS hazırlama şeması



2.6.4 Yarı emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi

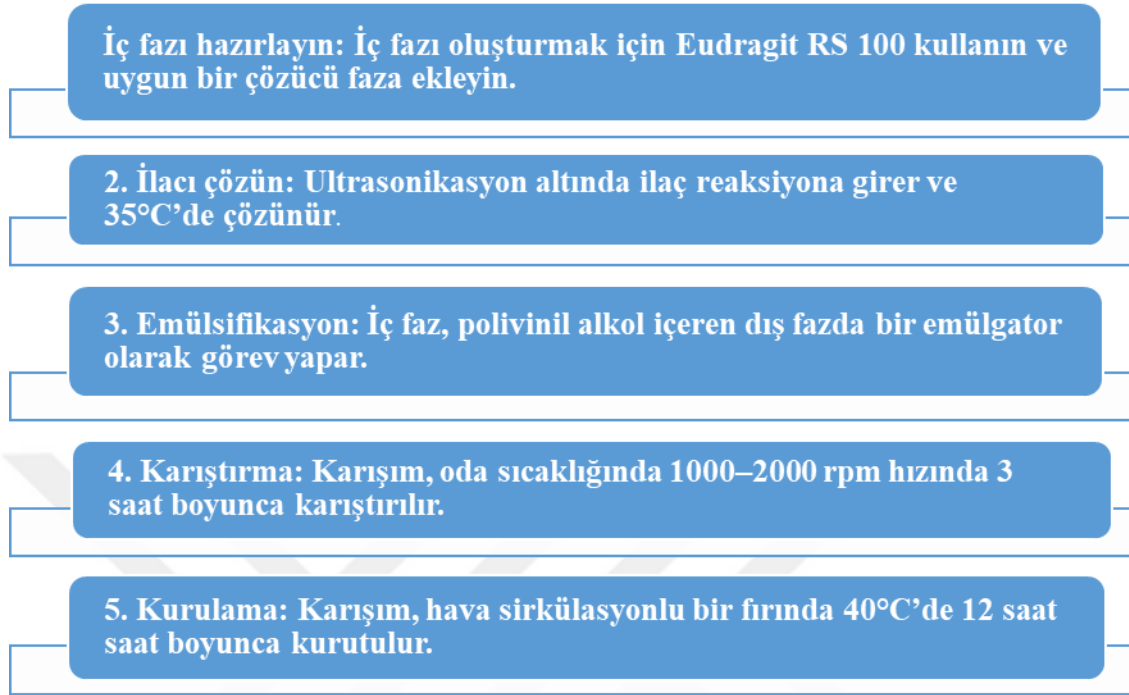
NS'ler, polimer kullanılarak farklı miktarlarda hazırlanır (Şekil 2.4). İç fazı oluşturmak için Eudragit RS 100, uygun bir çözücü içerisinde çözülür ve ilaç ultrasonikasyon altında 35 °C'de çözünür. Hazırlanan iç faz, dış fazda bulunan PVA içinde emülgatör görevi görür. Elde edilen karışım, oda sıcaklığında 1000–2000 rpm hızında üç saat boyunca karıştırılır. Karıştırma işlemi tamamlandıktan sonra, NS hava sirkülasyonlu fırında 40 °C'de on iki saat boyunca kurutulur (Şekil 2.4) (K. Tiwari ve S. Bhattacharya, 2022).

2.6.5 Ultrason destekli yöntem

Ultrason yardımcı sentez sürecinde, polimer çapraz bağlanması ultrasonik titreşimler aracılığıyla gerçekleştirilir ve bu sayede çözücü kullanımına gerek kalmaz. Çapraz bağlayıcı ve polimer, uygun bir molar oranda bir şişe içerisinde karıştırılır ve şişe 90°C'de beş saat süreyle ultrasonik banyoya yerleştirilir. Sonikasyon işleminden sonra karışımın sıcaklığı düşürülür ve elde edilen ürün, kalan polimer ve kimyasalları uzaklaştırmak amacıyla fazla miktarda su ile kuvvetlice yıkanarak ayrıştırılır. Temizlenen madde, etil alkol ile Soxhlet ekstraksiyonu kullanılarak saflaştırılır. Filtrelenen NS'ler vakum altında kurutulur ve ilaç yüklemesi öncesinde uygun şekilde işleme tabi tutulur (Lala vd., 2011; K. Tiwari ve S. Bhattacharya, 2022).

Şekil 2.4

Yarı emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi ile NS hazırlama şeması



2.6.6 Polimerizasyon yöntemi

Polimerizasyon işlemi sonucunda, yüzeye kadar uzanan gözenekli yapısıyla tanımlanan bir rezervuar tipi ilaç taşıma sistemi oluşturulur. Bu süreçte öncelikle apolar (kutupsuz) bir ilaç monomer içerisinde çözündürülür, ardından genellikle bir dağıtıcı ajan ve yüzey aktif madde içeren sulu faz eklenerek stabil bir süspansiyon oluşturulması sağlanır. Uygun boyutta ayrı damlacıklar elde edildikten sonra, polimerizasyon işlemini başlatmak için ya katalitik aktivasyon ya da yüksek sıcaklık uygulaması gerçekleştirilir. Siklodekstrin dimetil karbonat, difenil karbonat, karbonildiimidazol, diaryl karbonatlar, diizosiyanatlar, 2,2-bis(akrilamido)asetik asit veya karboksilik asit dianhidritleri gibi çapraz bağlayıcı ajanlarla reaksiyona girerek, proteinlerle benzer boyutlara sahip küresel yapılarda hiper-çapraz bağlı β -siklodekstrinler oluşturur. Bu NS’in iç kanalları ve gözenekleri sayesinde, yüzey yük yoğunluğu, gözenek boyutu ve genel gözeneklilik gibi fizikokimyasal özellikleri geniş bir moleküler yapıyı kabul edecek şekilde hassas biçimde ayarlanabilir. Özellikle, çapraz bağlanma derecesi daha düşük olan NSde ilaç salım desenleri genellikle daha hızlıdır (Ghurghure vd., 2018).

2.6.7 Ultrasonikasyon yöntemi

Bu yöntemde, çözücü eklemek yerine polimer ve çapraz bağlayıcı ultrasonikasyonla reaksiyona sokulur. Bu yaklaşım, düzgün boyutlarda ve iyi tanımlanmış partiküllerin oluşumunu sağlar. Ultrasonikasyon yönteminde, bir polimer uygun molar oranda bir çapraz bağlayıcı ile bir şişe içerisinde birleştirilir. Bu şişe, su ile doldurulmuş bir ultrasonik banyo içerisine yerleştirilir ve 90 °C'ye kadar ısıtılır. Karışım 5 saat boyunca sonikasyona tabi tutulur ve ardından soğumaya bırakılır. Soğutma işleminden sonra elde edilen ürün kaba şekilde parçalanır. Reaksiyona girmemiş polimerlerin uzaklaştırılması için ürün bol su ile iyice yıkanır. Daha sonra, etanol kullanılarak uzun süreli Soxhlet ekstraksiyonu ile saflaştırılır. Son olarak, saflaştırılmış ürün vakum altında kurutulur ve 25 °C'de saklanır (Trotta vd., 2008).

2.6.8 Mikrodalga destekli yöntem

Bu yöntem, siklodekstrin bazlı NS'in (CDNS) sentezi için en basit tekniktir ve reaksiyon süresini önemli ölçüde kısaltır. Elde edilen NSde kristalleşme derecesi daha yüksektir. Geleneksel eriyik yöntemleriyle karşılaştırıldığında, mikrodalga destekli üretim yöntemi reaksiyon süresini dört kat azaltmayı başarmıştır. Bu işlem sonucunda yüksek kristallilik ve homojen partikül dağılımı elde edilmiştir (K. Tiwari ve S. Bhattacharya, 2022).

2.7 NS'in Karakterizasyonu

İlaçlar ile NS arasında oluşturulan inklüzyon komplekslerinin karakterizasyonunda kullanılan yöntemler şunlardır.

2.7.1 Parçacık boyutu ve polidispersite

Parçacık büyüklüğü, NS optimizasyonunda ilaç çözünürlüğünü ve salımını etkileyen temel bir faktördür. Polimerizasyon süreci boyunca, serbest akışkanlıkta tozlar elde edebilmek ve düzgün, estetik açıdan kabul edilebilir bir görünüm sağlamak amacıyla parçacık büyüklükleri sabit tutulur. Yüklü ve yüksüz NS'in parçacık büyüklüğü analizi için lazer ışık difraktometrisi veya Malvern zeta sizer gibi cihazlar kullanılabilir (Patil vd., 2017).

PDI, partikül boyutu dağılımının genişliğini, yayılımını veya değişkenliğini nicelendirir. Dinamik ışık saçılması (DLS) tekniği, foton korelasyon spektroskopisi olarak da bilinir, saçılan ışığın yoğunluğundaki dalgalanmaları analiz ederek PDI'yi ölçmek için kullanılır. Bu teknik, yoğunluk değişimlerini partikül boyutu dağılımıyla ilişkilendiren

otokorelasyon fonksiyonunu kullanır. Yüksek PDI değeri, daha geniş partikül boyutu dağılımına sahip polidisperse bir örneği gösterirken, düşük PDI değeri daha homojen, monodisperse bir örneği ifade eder (Shivani vd., 2015; Stetefeld vd., 2016) .

2.7.2 Zeta potansiyeli

Nanopartiküllerin yüzey yükünü ölçmek için zeta sizer cihazı kullanılır. ZP, genellikle çift tabakadaki elektriksel yüzey yükünün büyüklüğünü değerlendirmek için kullanılır. ZP, hidrodinamik kayma düzleminde tanımlanan elektrokinetik potansiyel olup, süspansiyondaki nanoparçacıkların net yüzey yükünü temsil eder ve iyonize grupların çözeltide ayrışması ile çevreleyen ortamdan iyonların yüzeye farklı şekilde adsorpsiyonu gibi mekanizmalar sonucu oluşan elektriksel çift tabaka ile ilişkilidir (M Danaei vd., 2018; Honary ve Zahir, 2013; Patil vd., 2017; Selvamuthukumar vd., 2012). ZP değeri 30 mV'dan büyük olan formülasyonlar genellikle parçacıklar arasında güçlü elektrostatik itme kuvveti oluşturarak agregasyon ve koalesans olasılığını minimize eder, uniform parçacık boyutu dağılımını korur ve nanosünger sisteminin yapısal bütünlüğünü sürdürür. Bu yüksek yüzey yükü sadece fiziksel stabiliteyi artırmakla kalmaz, aynı zamanda biyolojik moleküllerle etkileşimleri, ilaç kapsülasyon verimliliğini ve in vitro performansı da etkiler (M Danaei vd., 2018). Ayrıca, ZP, farmakokinetik davranışı ve nanoparçacıkların kan dolaşımındaki fagositozunu etkileyebilir (Honary ve Zahir, 2013). Bununla birlikte, ZP ölçümleri farklı süspansiyon ortamlarında, tampon çözeltilerde veya fizyolojik tuz çözeltilerinde yapıldığında, gerçek yüzey potansiyelini veya uzun dönem kolloidal stabiliteyi tam olarak yansıtmayabileceği için dikkatli yorumlanmalıdır (Honary ve Zahir, 2013).

2.7.3 Yükleme verimliliği ve üretim verimi

Yükleme verimliliği, NS içinde kapsüllenmiş ilacın niceliksel tayini ile HPLC veya UV spektrofotometre kullanılarak belirlenebilir. Bu işlemde, ilaç yüklü NS tartılır, uygun bir çözücüde disperse edilir ve kompleksleri parçalamak için belirli bir süre sonikasyona tabi tutulur. Elde edilen çözeltisi daha sonra seyreltilir ve HPLC veya UV spektrofotometre ile analiz edilir. Ürün NS'de yükleme verimliliğinin hesaplanabilmesi için, toplam ilaç miktarından kapsüllenmemiş (serbest) ilaç miktarı çıkarılır. (D'Emanuele ve Dinarvand, 1995; Narender ve Rao, 2019; Selvamuthukumar vd., 2012).

$$\text{Yükleme Verimliliği} = \frac{\text{Nanosünger içinde tutulan ilaç miktarı}}{\text{Başlangıçta kullanılan ilaç miktarı}} \times 100 \quad (2.1)$$

NS'in üretim verimini belirlemek için, kurutma sonrası elde edilen son ürünün ağırlığı, kullanılan toplam hammadde ağırlığına bölünür (Solunke vd., 2019).

$$\text{Üretim Verimi} = \frac{\text{Elde edilen toplam ürün ağırlığı}}{\text{Başlangıçta kullanılan toplam hammadde ağırlığı}} \times 100 \quad (2.2)$$

2.7.4 Fourier dönüşümlü infrared spektroskopisi (FTIR) analizi

FTIR analizi, ilaçlar ile polimerler arasındaki kimyasal etkileşimleri inceler. Numuneler, karbon siyahı referansı kullanılarak $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ aralığında taranır. Sinyal kalitesini artırmak ve nem etkisini azaltmak amacıyla detektör, temiz ve kuru helyum gazı ile temizlen (Shivani vd., 2015; K. Tiwari ve S. J. J. o. M. S. M. i. M. Bhattacharya, 2022).

FTIR verileri, NS'de hidrofobik ve hidrofilik bölgelerin belirlenmesine yardımcı olur. Hidrofobik bir ilacın fonksiyonel grubunun spektrumda gözlenmemesi, siklodextrin (CD) veya NS boşluğuyla kompleks oluşumunu gösterir. Kompleksasyon sırasında NS bantlarında kısmi kaymalar meydana gelir. Infrared spektroskopisi ayrıca çeşitli fonksiyonel gruplardaki hidrojen varlığı hakkında bilgi sağlar (Yaşayan vd., 2020) .

2.7.6 Mikroskopik çalışmalar

SEM ve Geçirimli Elektron Mikroskopisi (TEM), ilaçların, NS'lerin ve ilaç-NS'e kompleksinin mikroskopik yapısını incelemek için kullanılır. İnceleme öncesinde numunelere, oda sıcaklığında ve argon atmosferi altında altın-paladyum kaplama uygulanır. Hammadde ile son formülasyon arasındaki kristalizasyon durumundaki değişiklikler, inklüzyon komplekslerinin oluşumunu gösterir. (Patil vd., 2017; Shivani vd., 2015; Trotta vd., 2012)

2.7.7 Termo-analitik yöntemler

NS formülasyonlarının termal bozunması öncesinde ilaç maddesindeki yapısal ve fizikokimyasal değişiklikler termo-analitik tekniklerle tespit edilir. Bu dönüşümler erime, buharlaşma, termal ayrışma, oksidasyon veya polimorfik faz geçişleri şeklinde olabilir. İlaça ait meydana gelen her türlü değişim, ilaç-polimer veya ilaç-NS komplekslerinin oluşumunu gösterir. DSC ve Diferansiyel Termal Analiz (DTA) ile elde edilen termogramlarda pik genişlemesi, kayması, yeni piklerin ortaya çıkması ya da mevcut piklerin kaybolması gibi termal olaylar gözlenebilir. Ayrıca, Termogravimetrik Analiz (TGA) ile ölçülen ağırlık kaybındaki değişiklikler de inklüzyon komplekslerinin varlığına işaret eder. (Dua vd., 2011; Shivani vd., 2015)

2.7.8 X-ışını kırınımı ve tek kristal x-ışını yapı analizi

Toz X-ışını kırınımı (PXRD), katı hal inklüzyon komplekslerinin tanımlanmasında kullanılır. Bir ilacın NSle etkileşime girmesi sonucunda, ilacın kristalin yapısı ve kırınım desenleri değişiklik gösterir. Oluşan kompleksin kırınım deseni, kompleksiz NSinkinden belirgin şekilde farklıdır ve kompleks oluşumunu doğrular. Daha keskin piklerin ve ek piklerin ortaya çıkması, kompleksasyonun varlığını destekler. Katı formdaki ilaç bileşenleri için, tahmini kompleksin kırınım desenlerinin, ilacın ve polimerin fiziksel karışımının kırınım desenleri ile karşılaştırılması önemlidir. (Maravajhala vd., 2012; Richhariya vd., 2015).

2.7.9 *In Vitro* ilaç salım (dissolüsyon) çalışmalar

In vitro ilaç salım testleri, NS gibi nanopartikül taşıyıcılar dâhil olmak üzere ilaç taşıma sistemlerinin salım özelliklerini ve çözünme davranışını değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılan kritik bir analitik yöntemdir. Bu çalışmalar, kontrollü laboratuvar koşullarında gerçekleştirilen ve çeşitli fizyolojik ortamları taklit eden deneyler aracılığıyla, ilacın salım hızı ve salım miktarı hakkında değerli veriler sağlayarak *In Vivo* performansa NS'in daha doğru şekilde öngörülmesine katkıda bulunur (Buch vd., 2010).

Nanopartiküllerden ilaç salımını değerlendirmek için çeşitli teknikler kullanılmakta olup, bunlar arasında en yaygın uygulanan yöntemlerden biri diyaliz membranı yöntemidir. Bu teknikte, ilaç yüklü formülasyon yarı geçirgen bir membran (diyaliz torbası) içerisine yerleştirilir; böylece salınan ilaç moleküllerinin dış çözünme ortamına difüzyonuna izin verilirken, partikül taşıyıcı membran içinde tutulur (D'Souza, 2014).

Gastrointestinal sistemin dinamik pH koşullarını yakından taklit edebilmek için çözünme çalışmaları genellikle farklı pH değerlerine sahip birden fazla ortamda gerçekleştirilir. Bu ortamlar arasında yapay mide sıvısı (pH 1,2), fosfat tamponu (pH 6,8) ve fosfat tamponu (pH 7,4) bulunur. Asidik ortam (pH 1,2) mide koşullarını, pH 6,8 bağırsak ortamını, pH 7,4 ise fizyolojik koşulları temsil eder. Bu ortamların seçimi, ilacın çözünürlüğünü, stabilitesini ve salım kinetiğini önemli ölçüde etkileyebilecek farklı fizyolojik pH koşullarında salım davranışının kapsamlı biçimde değerlendirilmesini sağlar.

Literatürde bildirilen çalışmalarda, çözünme süreci boyunca partiküllerin çözünme ortamı içinde homojen şekilde dağılmasını sağlamak ve agregasyon veya çökelmeyi önlemek amacıyla genellikle manyetik karıştırma uygulanmaktadır. Belirlenen zaman

aralıklarında örnekler alınarak, UV-Görünür spektrofotometri gibi spektrofotometrik yöntemlerle analiz edilir ve zaman içerisinde salınan ilaç miktarı kantitatif olarak belirlenir. Bu veriler, salım kinetiğinin ve mekanizmalarının karakterizasyonuna olanak tanır ve istenen terapötik etkinin elde edilmesi amacıyla formülasyon parametrelerinin optimizasyonuna katkıda bulunur (D'Souza, 2014).

Sonuç olarak, farklı pH ortamlarında gerçekleştirilen *In Vitro* ilaç salım testleri, NS'in pH'ya bağlı ilaç salım davranışının anlaşılmasında temel bir araç olup, ilaç çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını artırma potansiyellerini destekleyen formülasyon geliştirme sürecinde önemli bir rol üstlenir.

2.8 NS'in Avantaj ve Dezavantajları

NS, geleneksel nanopartiküllere kıyasla önemli bir üstünlük sunar; çünkü farmasötik amaçlarla çeşitli tekniklerle kolaylıkla yüzeysel veya yapısal olarak modifiye edilebilirler. Bu modifikasyon işlemleri, hafif ısı uygulaması, hafif inert sıcak gazlarla muamele, çevre dostu çözücülerle yıkama ya da ortamın pH ve iyonik gücünün ayarlanması gibi yöntemlerle gerçekleştirilebilir (Bolmal vd., 2013). NS, farmasötik ürünlerin enkapsülasyonu açısından son derece etkili taşıyıcılardır; lipofilik ilaçların sulu çözünürlüğünü artırma, biyobozunur molekülleri stabilize etme ve oral olmayan uygulama yolları için ilaç taşıma sistemlerinin geliştirilmesinde önemli avantajlar sunarlar. Çapraz bağlayıcılar ile polimerler arasındaki doğrudan kimyasal etkileşim, NS'in formülasyonunu basitleştirir ve üretimin ticari ölçeğe taşınmasını görece sorunsuz hâle getirir. Ayrıca NS, sıvı formülasyonların katı hâle dönüştürülmesini sağlayabilir ve hoş olmayan tatları maskeleyebilir (Alongi vd., 2011).

2.8.1 NS'in avantajları

NS, farmasötik teknoloji alanında birçok önemli avantaja sahip yeni nesil ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Bu avantajlar aşağıda özetlenmiştir.(Aritomi vd., 1996)

NSle çok çeşitli yardımcı maddeler ve taşıyıcı sistemler birlikte kullanılabilir.

- Geniş bir pH aralığında (pH 1–11) kimyasal ve fiziksel stabilitelerini korurlar.
- 300 °C'ye kadar olan yüksek sıcaklıklarda dahi yapısal stabilitelerini sürdürebilirler.
- Ekonomik olarak üretilebilirler ve serbest akışkan (free-flowing) özellik gösterirler.

- Ortalama gözenek çaplarının $\sim 0.25 \mu\text{m}$ olması sayesinde bakterilerin geçişini engelleyerek kendiliğinden steril bir ortam oluşturabilirler.
- Birbiriyle karışmayan sıvıların formülasyona dahil edilmesini kolaylaştırır ve sıvıların toz forma dönüştürülmesini sağlayarak proses verimliliğini artırır.
- Belirli hedef bölgelere ilaç taşımaları mümkün kılarak tedavi etkinliğini artırır.
- Hidrofobik ilaçlar, yardımcı reaktifler eşliğinde NS yapısına enkapsüle edilebilir; bu sayede NS kalıntıları suda çözünebilir hale getirilebilir.

2.8.2 NS'in Dezavantajları

NS birçok avantaja sahip olmakla birlikte, kullanım alanlarını sınırlayabilecek bazı dezavantajlar da göstermektedir. Bu dezavantajlar aşağıda özetlenmiştir(Aritomi vd., 1996)

- NS kristalin veya parakristalin formlarda bulunabilir ve bu yapısal farklılıklar, yükleme kapasiteleri ile ilaç salım profillerinde değişkenliğe yol açabilir
- Kristalizasyon derecesi, NS'in ilaç yükleme kapasitesini doğrudan etkileyen temel faktördür.
- NS sistemleri, genellikle küçük moleküllerin enkapsülasyonu ile sınırlıdır ; büyük moleküller veya makromoleküllerin yüklenmesi sınırlı olabilir.

2.9 NS Tabanlı İlaç Uygulamalarına Yönelik Önceki Çalışmalar

2.9.1 Kanser tedavisi

Kanser tedavisinde en kritik faktörlerden biri, ilacın hedefe yönelik olarak yönlendirilmesidir ; bu yaklaşım, yan etki profilini azaltırken biyoyararlanımı artırmaktadır. NS, akciğer, meme, kolon, beyin ve lenfoma gibi çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılmış; tek enjeksiyonluk doz ile daha etkili bir tedavi alternatifi sunmuşlardır (Patil vd., 2017). NS, antikanser ilaçları tümör dokularına etkin biçimde taşıyarak, doğrudan ilaç enjeksiyonuna kıyasla tümör hacminde beş kata kadar daha fazla azalma sağlayabilmektedir. Bu sistemler, tümör hücrelerinde radyasyona bağlı olarak eksprese edilen reseptörlere bağlanan hedefleme peptitleriyle tasarlanmıştır. Böylece ilaç, hedef bölgeyle temas ettiğinde kontrollü ve yerinde salım gerçekleşir. Bu hedeflenmiş ilaç taşıma yaklaşımı, tedavi etkinliğini artırırken sistemik yan etkileri minimuma indirir. Önceki çalışmalarda, hayvan modellerinde paklitaksel yüklü NS'in kullanımı araştırılmıştır (Thakre vd., 2016).

2.9.2 Topikal uygulamalar

Antifungal ilaçlar, lokal anestezipler ve antibiyotikler, NS bazlı topikal ilaç taşıma sistemlerine etkili bir şekilde entegre edilebilmektedir. Bu NS ; jel, krem, merhem, losyon, sıvı ve toz gibi çeşitli topikal dozaj formlarına kolaylıkla dönüştürülebilir. Farmakolojik olarak aktif çok çeşitli bileşenleri enkapsüle edebilme yetenekleri sayesinde, oldukça geniş bir uygulama alanına sahip esnek taşıyıcı sistemlerdir. Bu çok yönlülük, NS'in transdermal ilaç uygulamaları ve dermatolojik tedavilerdeki terapötik potansiyelini artırmaktadır.

Butenafin yüklü NS içeren topikal jel formülasyonu, yüzeysel fungal deri enfeksiyonlarının daha etkili tedavisi amacıyla, ilacın çözünürlüğünü, stabilitesini ve kontrollü salımını artırmak üzere geliştirilmiştir (Ahmed vd., 2021).

2.9.3 Çözünürlük artırımı

NS sistemi, zayıf çözünebilen ilaçları içerisine hapseden gözeneklere sahip olup, bu sayede ilaçların çözünürlük düzeyini artırmaktadır (Geeta ve Panchory, 2013; Shivani vd., 2015).

β -siklodekstrinden hazırlanan NS, önceden çözünmesi güç olan itrakonazolün çözünürlüğünü artırmıştır. Üçlü dispersiyon sistemine kıyasla çözünürlük yaklaşık 50 kat artış göstermiştir (Swaminathan vd., 2007). Cefpodoksım Proksetil (CP) NSi, ilacın çözünme hızını artırmak amacıyla geliştirilmiştir (Rao vd., 2012). Bir çalışmada, nano-çökeltme (nano-precipitation) yöntemi kullanılarak stabil Nateglinid nanosüspansiyonları başarıyla hazırlanmış ve bu sayede ilacın çözünürlüğü ile çözünme hızı artırılmıştır. Surfactant ve polimer konsantrasyonları, karıştırma hızı (6000 rpm) ve süresi (6 saat) gibi işlem parametrelerinin optimize edilmesi sonucunda Nateglinid partikülleri nano boyutlara indirgenmiştir. Optimum nanosüspansiyon, kaba süspansiyona kıyasla %85 daha hızlı çözülmüş (kaba süspansiyon %37, 50 dakikada çözünme) ve nanosize partiküllerin oluşturulması, çözünme hızında belirgin bir artış sağlamıştır (Papdiwal vd., 2014).

2.9.4 Oral ilaç uygulaması

Biyobozunur polimerler, özellikle kolon hedefli ve kontrollü salım sistemleri için ağız yoluyla uygulanan ilaçlarda kullanılmaktadır. Bu yaklaşım, ilacın toksisitesini azaltırken, hedefe özgü dağılım ve daha uzun doz aralıkları sağlayarak hasta uyumunu artırır.

Moleküler düzeyde yapılan araştırmalarda itrakonazol, flurbiprofen, deksametazon ve doksorubisin hidroklorür incelenmiştir. Bu BCS sınıf II ilaçlar dūřuk çözünürlük ve çözünme hızına sahip olup, bu durum biyoyararlanımlarının dūřuk olmasına neden olmaktadır. NS kullanımı, ilaçların çözünürlüğünü artırmak ve salım özelliklerini iyileştirmek için etkili bir yöntemdir (Cavalli vd., 2006; Swaminathan vd., 2007).

2.9.5 Antiviral uygulamalar

NS, pulmoner, nazal ve oküler ilaç taşıma sistemleri için etkili araçlardır. Solunum yolu enfeksiyonlarının (SYO) hedefe yönelik tedavisinde, antiviral ilaçlar veya siRNA'nın nazal epitel ve akciğerlere iletilmesini sağlayarak, solunum sinsityal virüsü, influenza ve rinovirsler gibi virüslere karşı etkinlik gösterirler. Ayrıca, HIV, HBV ve HSV tedavisinde de kullanılmaktadırlar. Günümüzde nanosistemlerle verilen ilaçlar arasında interferon- α , zidovudin, sakvinavir ve asiklovir yer almaktadır. (Ansari vd., 2011; Geeta ve Panchory, 2013).

2.9.6 Biyokatalizörler, enzimler, proteinler, antikorlar ve aşıların taşınmasında NS'in Rolü

Bir alışmada, NS'in enzimler, proteinler, aşılar ve antikorların taşınması ve salımında biyokatalizör taşıyıcıları olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. İlaç uygulamalarının yanı sıra, NS'in biyomedikal, kozmetik, agro-kimya, biyoremediasyon süreçleri ve kataliz gibi çeşitli alanlarda da potansiyel kullanım alanları bulunmaktadır (Jani vd., 2022).

2.9.7 Diğer uygulamalar

İlaç taşımanın yanı sıra, NS ve benzeri nano taşıyıcılar, aşağıdakiler de dahil olmak üzere çeşitli biyomedikal uygulamalarda incelenmiştir (Tiwari ve Bhattacharya) :

- Oksijen Taşıma Sistemleri
- Protein Bazlı İlaçların Taşınması
- Biyomedikal Uygulamalar İçin Nano Taşıyıcılar

2.10 NS formülasyonunu etkileyen faktörler

2.10.1 Formülasyon hazırlama yöntemi

İlacın NS yapısına entegre edilmesinde kullanılan yöntem, ilaç-NS etkileşimlerini etkileyebilmektedir. Uygulanan tekniğin etkinliği, hem ilacın hem de polimerin özelliklerine bağlıdır. Pek çok durumda, başarılı ilaç kompleksasyonu sağlamak

açısından liyofilizasyon (dondurarak kurutma) yöntemi en etkili yöntem olarak öne çıkmaktadır (Challa vd., 2005; Selvamuthukumar vd., 2012).

2.10.2 İlacın yapısal ve fonksiyonel özellikleri

NSle Etkili Kompleks Oluşumu İçin İlaç Moleküllerinin Taşınması Gereken Özellikler (Selvamuthukumar vd., 2012; Vyas vd., 2008):

- En fazla beş kaynaşık halkadan oluşan bir yapıya sahip olmalıdır,
- Molekül ağırlığı 100 ile 400 Dalton arasında olmalıdır,
- Erime noktası 250 °C'nin altında olmalıdır,
- Suda çözünürlüğü 10 mg/mL'nin altında olmalıdır.

2.10.3 Polimer özellikleri

NS formülasyonlarında kullanılan polimer, geliştirme ve ön formülasyon aşamalarında kritik bir rol oynar. Etkin bir kompleks oluşumu için NS iç boşluğunun, belirli büyüklükteki ilaç moleküllerini barındırabilecek genişlikte olması gereklidir.

Etkili çapraz bağlayıcılar, moleküler nanokaviteleri üç boyutlu, gözeneksiz yapılar hâline dönüştürür. Çapraz bağlanma derecesinin modülasyonu sayesinde, belirli bileşikler yakalayabilen hidrofilik veya hidrofobik bileşenlerin oluşumu sağlanabilir. NS yapılarının suda çözünürlüğü, kullanılan çapraz bağlayıcının özelliklerine bağlıdır; bu bağlayıcılar NS'in suda çözünür ya da çözünmez olmasını belirler.

Bir NS formülasyonunun yapısal özellikleri; kullanılan polimer ve çapraz bağlayıcı türü, entegre edilen etkin bileşikler ile kullanılan çözücü ortam gibi faktörlerden etkilenir (Arshad vd., 2016; Singh vd., 2016; Vyas vd., 2008).

2.10.4 Substitüsyon derecesi (Degree of Substitution - DS)

Ana molekül üzerindeki substitüentlerin türü, miktarı ve konumu, NS'in konjugasyon ve kompleks oluşturma kapasitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Substitüsyon sayısı, doğrudan çapraz bağlanma derecesini belirler. Yüksek çapraz bağlanma derecesi, polimerlerin düzenli bir kafes ağı yapısı oluşturmaya olanak sağlayarak, yüksek oranda gözenekli NS yapılarının oluşmasına neden olur.

Substitüsyon desenini üretim koşulları belirler; bu koşullar arasında kullanılan çözücü, reaksiyon süresi, sıcaklık, pH ve çapraz bağlayıcı ajanların tipi ve konsantrasyonu yer

alır. Bu parametrelerin optimize edilmesiyle, hedeflenen porozite ve ilaç taşıma özelliklerine sahip NS yapıları elde edilebilir (Challa vd., 2005; Singh vd., 2016).

2.10.5 Sıcaklık

Sıcaklık değişimleri, ilaç-NS kompleksleşmesini etkileyebilir. Sıcaklıktaki artış genellikle kompleksin görünür stabilite sabitini düşürür; bu durum, van der Waals kuvvetleri ve hidrofobik etkileşimler gibi etkileşim kuvvetlerinin zayıflamasından kaynaklanabilir (Challa vd., 2005).

2.11 Önceki çalışmaların analitik bir incelemesi

İlaç araştırma topluluğu, suda zayıf çözünürlükle karakterize edilen ilaçların çözünürlüğünün ve biyoyararlanımının artırılmasına öncelik vermeye devam etmektedir. Yetersiz ilaç çözünürlüğü, yavaş çözünme oranları ve azalan terapötik etkinlik ile ilişkili sınırlamaları ele almak için hem geleneksel hem de nanoteknoloji tabanlı yaklaşımları kapsayan çok sayıda metodoloji geliştirilmiştir. Bu bölüm, özellikle inklüzyon kompleksleri, katı dispersiyonlar ve nanotaşıyıcılar kullananlara odaklanarak, çeşitli formülasyon tekniklerini araştıran mevcut araştırmaların kapsamlı bir incelemesini ve analizini üstlenmektedir. BCS Sınıf II olarak sınıflandırılan ikinci nesil bir antipsikotik ajan olan OLZ, bu teknolojilerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerin iyileştirilmesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için model bir ilaç olarak hizmet vermektedir.

Önceki çalışmalar

1. Bu makale, az çözünen ilaçların çözünürlüğünü artırmak için nanopartiküllerin kullanıldığı stratejileri gözden geçirmektedir. Makale mikronizasyon, katı dispersiyon, süperkritik sıvı işleme, hidrotropi, ko-çözünürlük, misel çözünürleştirme, kriyojenik yöntemler, inklüzyon kompleksi oluşumu, nanosüspansiyonlar, katı lipid nanopartiküller ve nanojeller/nanomatrisler gibi çeşitli teknikleri kapsamaktadır. Bu teknikler arasında, nanomatrisler çözünürlüğü arttırmak için etkili bir yaklaşım olarak vurgulanmaktadır. Makale ayrıca her tekniğin altında yatan mekanizmaları ve hidrofilik polimerlerin çözünürlüğü artırmadaki rolünü açıklamaktadır. Genel olarak makale, biyoyararlanımı ve terapötik etkinliği arttırmak için ilaç tasarımı ve geliştirilmesinde çözünürlüğün

kritik öneminin altını çizmektedir (Khan veMinhas veBadshah veSuhail ve vd., 2022).

2. Makale, antipsikotik ilaçların biyofarmasötik profillerini geliştirmeye yönelik yenilikçi teknolojileri incelemektedir. Çalışma, zayıf biyoyararlanım, kapsamlı ilk geçiş metabolizması ve ilişkili yan etkiler dahil olmak üzere mevcut tedavilerin sınırlamalarına ışık tutmaktadır. İnceleme, lipid bazlı formülasyonlar, polimerik nanopartiküller, katı dispersiyonlar ve siklodekstrinler gibi mikro ve nano taşıyıcılar dahil olmak üzere çağdaş farmasötik yaklaşımları araştırmaktadır. Ayrıca, ilaç dağıtımını ve hasta bağlılığını artırmak amacıyla nazal, bukkal ve transdermal dağıtım dahil olmak üzere alternatif uygulama yollarını araştırmaktadır. Makalenin sonucu, bu gelişmiş formülasyonların psikotik bozuklukların tedavisini geliştirmek için önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Bu gelişme, formülasyonların çözünürlük, stabilite ve farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri iyileştirme kabiliyetine bağlanmaktadır (Bergonzi vd., 2022).
3. Makale, suda az çözünen ilaçların, özellikle de BCS Sınıf II olarak sınıflandırılanların çözünürlüğünü, çözünme hızını ve biyoyararlanımını artırmaya yönelik stratejileri gözden geçirmiştir. Çalışma, sistemik dolaşımda etkili ilaç konsantrasyonlarına ulaşmada çözünürlüğün çok önemli bir işlevi olduğunun altını çizmektedir. Metin, mikronizasyon, kimyasal modifikasyon, pH ayarı, katı dispersiyon, kompleksleşme, birlikte çözünme, misel çözünürlleştirme ve hidrotropi dahil olmak üzere bir dizi geleneksel ve gelişmiş formülasyon tekniğini incelemektedir. Makale, özellikle tablet ve kapsül gibi katı dozaj formlarında BCS Sınıf II ilaçların etkin bir şekilde geliştirilmesi için çözünürlük ve çözünmenin artırılmasının zorunlu olduğunu ortaya koymaktadır (Ramesh vd., 2016).
4. Yapılan başka bir çalışmada suda az çözünen bir antipsikotik ilaç olan OLZ'in çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını arttırmak amacıyla katı dispersiyonlarını formüle etmek ve değerlendirmektir. Polietilen Glikol (PEG) taşıyıcı olarak kullanılmış ve çözücü buharlaştırma yöntemi uygulanmıştır. Bulgular, katı dispersiyon tekniğinin OLZ'in çözünme hızında ve biyoyararlanımında fiziksel karışımına kıyasla önemli bir artışa yol açtığını göstermiştir (Sheth ve Research, 2011).

5. Araştırma, suda az çözünen bir antipsikotik farmasötik ajan olan OLZ'in çözünürlüğünü artırmak için ko-amorf karışımların kullanımına odaklanmıştır. Çalışmada L-prolin, sitrik asit, tartarik asit ve sakarin gibi yardımcı maddelerin OLZ ile stabil ko-amorf sistemler oluşturmadaki etkinliği değerlendirilmiştir. Bulgular, test edilen tüm yardımcı maddelerin OLZ'in çözünürlüğünde önemli bir artış sergilediğini ve en önemli iyileşmenin sakarinde görüldüğünü göstermiştir. Çalışmanın bulguları, uygun yardımcı maddelerle ko-amorfizasyonun, suda çözünürlüğü zayıf olan ilaçların çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını arttırmak için umut verici bir strateji oluşturduğunu göstermektedir (da Costa vd., 2019).
6. "OLZ çözünürlüğünün iyileştirilmesi için yüksek gözenekli nanomatrisler olarak çapraz bağlama polimerizasyonu ile β -Siklodekstrin modifikasyonu; sentez, karakterizasyon ve biyo-uyumluluk değerlendirmesi" başlıklı bilimsel makale, özellikle OLZ'e odaklanarak, düşük çözünürlükle karakterize edilen ilaçların çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını arttırmak amacıyla polimerik nanomatrislerin geliştirilmesini incelemektedir. Çalışmada, nanomatrisleri sentezlemek için serbest radikal polimerizasyonu ve ardından yoğunlaştırmayı içeren bir teknik kullanılmış ve bu da OLZ çözünürlüğünün 40,11 kata kadar ulaşan önemli bir artışla sonuçlanmıştır. Nanomatrisleri incelemek için zetasizer, FTIR, XRD SEM, DSC, şişme, sol-jel, ilaç yükleme, stabilite, gözeneklilik, çözünürlük ve in-vitro çözünme analizi gibi bir dizi analitik yöntemi kapsayan kapsamlı bir karakterizasyon yaklaşımı kullanılmıştır. Bir tavşan modeli kullanılarak yapılan in-vivo çalışmalar nanomatrislerin güvenliğini doğrulamıştır. Çalışma, geliştirilen nanomatrislerin az çözünen ilaçların çözünürlüğünü, çözünmesini ve biyoyararlanımını artırmak için etkili bir strateji olarak hizmet edebileceği sonucuna varmıştır (Khan veMinhas veBadshah veSohail ve vd., 2022).
7. Makalenin konusu, emülsiyon çözücü difüzyon tekniği ile EC, PVA ve Pluronik F-68 kullanılarak lansoprazol içeren NS'in geliştirilmesidir. Bu çalışmanın amacı, asidik koşullarda bozunmaya duyarlı bir proton pompası inhibitörü olan lansoprazolün stabilitesini artırmak ve kontrollü salımını sağlamaktır. NS, yüzde verim, hapsetme etkinliği, partikül boyutu, ilaç-polimer uyumluluğu ve *In Vitro* ilaç salınımı dahil olmak üzere çeşitli parametrelere göre değerlendirilmiştir. Çalışmanın bulguları, NS'in nano kanallar, kararlı ilaç-polimer etkileşimleri ve

83.4 nanometre ile 190.69 nanometre arasında değişen partikül boyutları ile gözenekli bir yapı sergilediğini göstermiştir. İlacın sürekli salımının 12 saate kadar sürdüğü gözlemlenmiştir. Ayrıca, optimize edilmiş NS enterik kaplı tabletlere başarıyla dahil edilmiştir. Tabletler, sıfırıncı dereceden kinetiğe bağlı olarak 24 saatlik bir süre boyunca kontrollü salım sergilemiştir. Çalışmanın bulguları, lansoprazol yüklü NS'in farmasötiklerin dağıtımı için yeni bir yaklaşım olarak önemli bir umut vaat ettiğini göstermektedir. Bu yaklaşım, dozlama sıklığını azaltma ve böylece hastaların tedavi rejimlerine bağlılığını artırma potansiyeline sahiptir (Penjuri vd., 2016).

8. Bu çalışmanın amacı, psikoz tedavisinde kullanılan farmasötik bir ajan olan OLZ'in çözünürlüğünü ve çözünmesini arttırmak için β -siklodekstrin polimer ile sprey kurutma gibi yeni bir yöntemin etkinliğini araştırmaktır. Söz konusu ilaç, biyoyararlanımını ve terapötik etkinliğini engelleyen bir özellik olan suboptimal suda çözünürlüğü ile karakterize edilir. İlacın yetersiz çözünürlüğünü ve çözünme hızını gidermek için püskürtmeli kurutma tekniği uygulanarak mikroküreler formüle edilmiştir. Bulgular, spreyle kurutulmuş mikrokürelerin OLZ'in çözünürlüğünü ve çözünme hızını fiziksel karışımına ve saf formuna kıyasla önemli ölçüde artırdığını göstermiştir. Optimize edilmiş formülasyon, çözünürlükte on kat artış ve 20 dakika içinde %99 ilaç salımı sağlamış, böylece bu tekniğin suda az çözünen ilaçların biyoyararlanımını artırma potansiyelini göstermiştir (Dixit vd., 2014).
9. Bu makalede, OLZ'in oral biyoyararlanımını iyileştirmek için tasarlanan Kendiliğinden Nanoemülsifiye İlaç Salım Sisteminin (SNEDDS) geliştirilmesi analiz edilmiştir. Çalışmada nanoemülsiyonlar oluşturmak için spontane bir emülsifikasyon tekniği kullanılmış ve böylece suda az çözünen ilaçların seçici lenfatik yollarla emilimi artırılmıştır. Optimize edilmiş SNEDDS formülasyonu, pazarlanan tablet formülasyonu ve ilaç süspansiyonuna kıyasla biyoyararlanımda 1,2 ila 1,6 kat artış sergilemiştir. Bulgular, OLZ'in biyoyararlanımını artırmak için SNEDDS kullanma stratejisinin umut verici bir yaklaşım olduğunu göstermektedir (Suresh Kumar vd., 2013).
10. Bu araştırma makalesinde OLZ'in çözünürlüğünü arttırmak amacıyla ko-amorfizasyonu incelenmiştir. Suda az çözünen bir antipsikotik ilaç olan OLZ, L-prolin, sitrik asit, tartarik asit ve sakarin gibi yardımcı maddelerle 1:1 molar

oranında bir kombinasyon işlemine tabi tutulmuştur. Ko-amorf karışımlar oluşturma süreci, sıvı nitrojen ile su verme soğutması uygulanarak kolaylaştırılmıştır. Bulgular, bu kombinasyonların OLZ'in çözünürlüğünü önemli ölçüde artırdığını ve en önemli iyileşmeyi sakarinin gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışmanın bulguları, belirli eksipyanlarla birlikte amorflaştırmanın OLZ'in çözünürlüğünü arttırmak için etkili bir strateji oluşturduğunu göstermektedir (da Costa vd., 2019).

11. Bu makalede, Methocel K100 LV-CR ve Ethocel Standard 7FP Premium'un ikili karışımı kullanılarak OLZ'in kontrollü salımlı (CR) matris tabletlerinin geliştirilmesi incelenmektedir. Çalışmanın amacı ilacın biyoyararlanımını artırmak ve yan etkileri en aza indirerek hasta bağlılığını iyileştirmektir. CR tabletler 24 saatlik bir süre boyunca pH'dan bağımsız sıfırıncı dereceden salım kinetiği göstererek *In Vivo* ilaç emilimi ile *In Vitro* ilaç salımı arasında sağlam bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Optimize edilmiş formülasyon %94'lük bir bağıl biyoyararlanım göstermiş ve hızlandırılmış depolama koşulları altında altı aylık bir süre boyunca stabilite sergilemiştir. Çalışmanın bulguları, yeni CR tablet formülasyonunun OLZ'in tolere edilebilirliğini ve bağlılığını artırma potansiyeline sahip olduğunu ve böylece optimal hasta yönetimi ve refahını desteklediğini göstermiştir (Badshah vd., 2010).
12. Bu çalışmada, antipsikotik bir ilaç olan OLZ içeren nanoyapılı lipit taşıyıcıların (NLC'ler) oral biyoyararlanımını arttırmak amacıyla geliştirilmesi analiz edilmektedir. OLZ'in düşük oral biyoyararlanımı, zayıf sulu çözünürlüğüne ve kapsamlı ilk geçiş metabolizmasına bağlanabilir. NLC'ler gliseril tripalmitat, hint yağı ve Pluronic F-68 ve Soylecithin gibi yüzey aktif maddeler içeren bir çözücü difüzyon yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır. Çalışma, NLC'lerin OLZ'in oral biyoyararlanımını ilaç süspansiyonuna kıyasla 5,5 kattan fazla artırdığını göstermiştir. Bu bulgular, NLC'lerin şizofreni gibi uzun süreli durumlarda lipofilik ilaçlar için sürekli salım ve gelişmiş biyoyararlanım sağladığını göstermektedir (Jawahar vd., 2018).
13. Bu makale, topikal ilaç dağıtımı için itrakonazol yüklü NSi formülasyonu ve in-vitro değerlendirmesi hakkında kapsamlı bir genel bakış sunmaktadır. Mantar enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan ve suda çözünürlüğü sınırlı bir ilaç olan itrakonazol, emülsiyon çözücü difüzyonu olarak bilinen bir yöntem

kullanılarak NSi formüle edilmiştir. Çalışmanın amacı ilacın çözünürlüğünü, geçirgenliğini ve stabilitesini arttırmaktır. Optimize edilen NS formülasyonu bir hidrojele dahil edilmiş ve ilaç hapsetme etkinliği, partikül boyutu, yüzey morfolojisi ve in-vitro ilaç salınımı gibi parametreler açısından değerlendirilmiştir. Bulgular, NS hidrojelinde itrakonazolün çözünürlüğünü ve ilaç salınımını önemli ölçüde artırdığını ve topikal antifungal tedavi için umut verici bir strateji olduğunu göstermiştir. Formülasyona etil selüloz ve PVA'nın dahil edilmesinin, stabil bir NS yapısının oluşumunda etkili olduğu ve böylece itrakonazolün çözünürlüğünü ve stabilitesini önemli ölçüde artırdığı kanıtlanmıştır (Ghurghure vd., 2019).

14. Bu makale, güçlü antikanser özelliklere sahip, suda az çözünen ve fotoreaktif bir ilaç olan kurkuminin çapraz bağlı siklodekstrin bazlı NS kullanılarak verilmesini araştırmaktadır. Mevcut analizin amacı, difenil karbonat (DPC) ve piromellitik dianhidrit (PMDA) olmak üzere iki farklı çapraz bağlayıcı kullanarak kurkuminin çözünürlüğünü, stabilitesini ve toksisitesini artırmaktır. Çalışmanın sonuçları, PMDA ile çapraz bağlanmış NS'in, DPC ile çapraz bağlanmış olanlara kıyasla kurkuminin çözünürlüğünde ve fotostabilitesinde kayda değer bir artış sergilediğini göstermiştir. Buna ek olarak, PMDA-çapraz bağlı NS düşük konsantrasyonlarda MCF-7 hücrelerine karşı yüksek hücresel toksisite sergilemiştir. Çalışmanın bulguları, PMDA ile çapraz bağlı siklodekstrin NS'in, DPC ile çapraz bağlı muadillerine kıyasla kurkumin için üstün nanokariyer işlevselliği sergilediğini göstermektedir (Pushpalatha vd., 2018).

15. Çalışmanın amacı, kuersetin taşınımı için siklodekstrin bazlı NS'in geliştirilmesine odaklanmıştır; bu sistemlerin fiziko-kimyasal özellikleri, fotostabilite ve antioksidan etkileri detaylı bir şekilde incelenmiştir. Güçlü antioksidan aktiviteye sahip bir flavonoid olan kuersetin, düşük çözünürlüğü ve kararsızlığı nedeniyle farmasötik uygulamalarda sınırlı kullanılabilirliğe sahiptir. Bu çalışmada, kuersetinin çözünme hızı ve stabilitesini artırmak amacıyla siklodekstrin bazlı NSle kompleks oluşturulması hedeflenmiştir.

Beş farklı NS formülasyonu, β -siklodekstrin ve difenil karbonatın mol oranları değiştirilerek hazırlanmıştır. Elde edilen bulgular, NS'in kuersetinin çözünürlüğünü ve fotostabilitesini anlamlı düzeyde artırdığını göstermiştir. Ayrıca, kuersetin yüklü NS'in antioksidan etkinliği, saf kuersetine kıyasla daha

yüksek bulunmuştur. Bu artan antioksidan etki; DPPH radikali süpürme kapasitesi, anti-süperoksit oluşumu ve süperoksit anyon süpürme aktivitesi gibi parametrelerle desteklenmiştir (Anandam ve Selvamuthukumar, 2014).

16. Bu makalede, naproksen ve ibuprofen için NS bazlı kontrollü salım formülasyonlarının geliştirilmesi ve değerlendirilmesi ele alınmıştır. Emülsiyon-solvent difüzyon yöntemi kullanılarak, her bir ilaç için etil selüloz ve PVA oranları değiştirilerek altı farklı formülasyon hazırlanmıştır.

Hazırlanan formülasyonlar; üretim verimi, partikül büyüklüğü, PDI, gerçek ilaç içeriği ve ilaç tutma verimi (entrapment efficiency) açısından değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, NS formülasyonlarının kontrollü salım profili sergilediğini ve ilaç salım mekanizmasının Higuchi kinetik modeline uygun olduğunu ortaya koymuştur.

Çalışmanın sonucunda, naproksen ve ibuprofen için geliştirilen NS sistemlerinin kontrollü ilaç salımı sağlayarak biyoyararlanımı ve terapötik etkinliği artırabileceği sonucuna varılmıştır (Abbas ve Irfan ve vd., 2018).

17. Bu makalede, iguratimodun çözünme hızını artırmak amacıyla sıcak eriyik ekstrüzyon (hot melt extrusion) yöntemi kullanılarak katı dispersiyonlar geliştirilmiştir. PVP, Soluplus, HPMC ve HPC gibi hidrofilik polimerler, eritme ve adsorpsiyon teknikleriyle taranarak uygun taşıyıcılar belirlenmiştir.

Elde edilen katı dispersiyonlar, artırılmış çözünme hızı sergilemiştir. XRD analizi, iguratimodun dispersiyonlar içinde amorf formda bulunduğunu doğrulamıştır. Ek olarak, PEG1500 plastizan (plastikleştirici) olarak kullanılmıştır.

Sıçanlar üzerinde yapılan biyoyararlanım testlerinde, geliştirilen katı dispersiyonların biyoyararlanımı mevcut ticari tabletlerle karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur (Chen, 2013).

18. Bu makalede, meloksikamın çözünürlüğünü, stabilitesini artırmak ve kontrollü salım elde etmek amacıyla, β -siklodekstrin ve β -siklodekstrin bazlı NSle inklüzyon komplekslerinin formülasyonu araştırılmıştır. Inklüzyon kompleksleri; fiziksel karıştırma, yoğurma (kneading) ve sonikasyon gibi yöntemlerle hazırlanmıştır.

Hazırlanan formülasyonlar; partikül büyüklüğü, ZP, enkapsülasyon verimi (encapsulation efficiency) ve stabilite çalışmaları gibi parametrelerle karakterize

edilmiştir. Bulgular, NS'in meloksikamın kristalliğini azaltarak çözünme hızını önemli ölçüde artırdığını göstermiştir.

In Vitro ve *In Vivo* salım çalışmaları, meloksikamın NS'de 24 saat boyunca kontrollü bir şekilde salındığını ortaya koymuştur. Çalışma sonucunda, β -siklodekstrin bazlı NS sistemlerinin, meloksikam için kontrollü salım sağlayan, antiinflamatuvar ve analjezik etkileri artırıcı umut verici bir ilaç taşıma stratejisi olduğu sonucuna varılmıştır (Shende vd., 2015).

19. Bu makalede, solunum yolu alerjilerinin yönetiminde antiinflamatuvar aktivitenin artırılması amacıyla *Boswellia carterii* uçucu yağ ekstresi içeren NS formülasyonunun geliştirilmesi ve değerlendirilmesi ele alınmıştır. NS, ultrason destekli bir yöntem ile sentezlenmiş ve ilaç tutma verimi (entrapment efficiency), partikül büyüklüğü ve ilaç salım profili gibi parametreler açısından karakterize edilmiştir.

Elde edilen sonuçlar, NS formülasyonlarının inflamatuvar biyobelirteç düzeylerini anlamlı şekilde azalttığını ve sıçanlarda oluşturulan kronik alerjik solunum yolu hastalığı modelinde histopatolojik iyileşmeler sağladığını göstermiştir.

Çalışma, *Boswellia* yağı yüklü NS'in, üst ve alt solunum yolu alerjik hastalıklarının tedavisinde etkili bir farmasötik taşıyıcı sistem olarak önemli bir potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuştur (Taleb vd., 2024).

20. Bu makalede, kanser tedavisini iyileştirmek amacıyla Withaferin-A (WFA) yüklü NS'in geliştirilmesi ayrıntılı olarak ele alınmıştır. EC esaslı NS, ultrason destekli emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır.

WFA yüklü NS, yüksek ilaç tutma verimi, stabilite ve gözenekli yüzey morfolojisi sergilemiştir. *In Vitro* çalışmalar, WFA yüklü NS'in, MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerinde saf WFA'ya kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksek antikanser etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur. *In Vivo* deneylerde ise bu formülasyonun sisplatin benzer şekilde anlamlı tümör hacmi küçülmesi sağladığı gözlemlenmiştir.

Ayrıca, moleküler yerleşim (docking) analizleri, WFA'nın NS matrisiyle stabil etkileşimler oluşturduğunu ve bu durumun kontrollü salım özelliklerini desteklediğini göstermiştir. Çalışma sonucunda, WFA yüklü NS'in, doğal

kaynaklı antikanser tedavilerin terapötik potansiyelini artırmada umut vadeden bir strateji olduğu sonucuna varılmıştır (Shah vd., 2021).

Genel olarak, incelenen çalışmalar; OLZ gibi zayıf çözünürlüklü ilaçların çözünürlüğünü, stabilitesini ve biyoyararlanımını artırmaya yönelik geliştirilmiş ilaç taşıma sistemlerinin olağanüstü potansiyelini ortaya koymaktadır.

NS, siklodekstrin kompleksleri, kendi kendine nanoemülsifiye olan sistemler (self-nanoemulsifying systems) ve ko-amorf karışımlar, yalnızca ilaç performansını artırmakla kalmayıp aynı zamanda kontrollü salım ve hedefe yönelik uygulama gibi avantajlar da sunmaktadır.

Bu bulgular, çözünürlük problemlerine yönelik yeni formülasyon teknolojilerinin uygulanmasının önemini vurgulamakta ve daha etkili, hasta dostu tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için güçlü bir temel oluşturmaktadır.

2.12. NS formülasyonunda quality by design (QBD) yaklaşımının rolü

Quality by Design (QbD), farmasötik ürün geliştirme süreçlerinde önemli bir yere sahip olan modern, bilimsel ve sistematik bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım, üretim sürecine dair derinlemesine bir anlayışa dayalı olarak, ürün kalitesinin güvenilir, tutarlı ve tekrarlanabilir bir şekilde sağlanmasını hedefler.

QbD'nin uygulanması sayesinde, ürün geliştirme süreci boyunca kalite inşa edilir (quality is built into the product), böylece hem regülasyonlara uyum kolaylaşır hem de hasta güvenliği ve tedavi etkinliği artırılır (Bhutani vd., 2004).

QbD, bir farmasötik ürünün performans, etkinlik ve güvenlik gibi kritik özelliklerinin daha ürün geliştirme sürecinin başında bilimsel temellere dayalı olarak tanımlanmasını ve bu doğrultuda formülasyonun sistematik şekilde optimize edilmesini hedefler. Bu yaklaşım sayesinde NS sistemleri; ilaç çözünürlüğü, stabilitesi ve biyoyararlanımı açısından iyileştirilebilir.

2.13 Optimizasyon için DoE

QbD'nin (Quality by Design) hayati bir bileşeni olan Deney Tasarımı DoE, formülasyon parametrelerinin sistematik şekilde optimize edilmesini sağlar (N. Politis vd., 2017)

Merkezi Bileşik Tasarım (Central Composite Design – CCD) ve Box-Behnken Tasarımı gibi teknikler; polimer konsantrasyonu, ilaç/polimer oranı ve inkübasyon süresi gibi birden fazla değişkenin NS performansı üzerindeki etkisini değerlendirmeye olanak tanır.

2.13 NS Formülasyonunda QbD'nin Faydaları

QbD'nin formülasyon sürecine entegre edilmesi aşağıdaki avantajları sağlar (Nadpara vd., 2012):

- **Daha iyi geliştirme kararları:** Formülasyon değişkenleri ile ürün performansı arasındaki ilişkiyi anlamaya yönelik sistematik bir çerçeve sunarak, bu tezde OLZ yüklü NS'in çözünürlük, tutulum verimliliği ve genel kaliteyi etkileyen kritik faktörlerin tanımlanması ve optimize edilmesini mümkün kılmıştır.
- **Seri üretim hatalarının önlenmesi:** Süreç parametrelerinin önceden tanımlanması sayesinde, QbD seriden seriye olan değişkenliği en aza indirir.
- **Sapmaların ve maliyetli araştırmaların azaltılması:** QbD ile geliştirilen formülasyonlar, ticari üretime ölçeklendirilmesi daha kolay olan ve aynı zamanda regülasyonlara uyum sağlayan sistemlerdir.

2.14 QbD Uygulamalarına Yönelik Vaka Çalışmaları

Çok sayıda çalışma, QbD yaklaşımının NS formülasyonları üzerindeki olumlu etkilerini ortaya koymuştur. Örneğin, araştırmacılar, suda zayıf çözünürlüğe sahip econazol için QbD ilkeleri doğrultusunda NS sistemleri geliştirerek, biyoyararlanımda kayda değer artışlar elde etmişlerdir (Srivastava vd., 2021). Benzer şekilde, QbD yaklaşımı ile sistematik olarak optimize edilen kurkumin yüklü NS formülasyonları, artırılmış ilaç enkapsülasyon verimi ve uzun süreli kontrollü salım profili sergilemiştir (Rajendra vd., 2022).

OLZ yüklü NS formülasyonunda QbD yaklaşımı, formülasyon parametrelerinin sistematik optimizasyonunu ve nihai ürün kalitesinin güvence altına alınmasını sağlayarak kritik öneme sahiptir. QbD sürecinde, partikül büyüklüğü, ilaç tutma verimi (entrapment efficiency) ve ZP gibi Kritik Kalite Özellikleri (Critical Quality Attributes – CQAs) tanımlanır. Bu sayede üretim prosedürünün sistematik olarak değerlendirilmesi ve Kritik Proses Parametreleri (Critical Process Parameters – CPPs) ortaya çıkarılabilir. Bu yaklaşım, NS formülasyonunun önceden belirlenmiş kalite kriterlerini karşılamasını sağlamakla kalmaz; aynı zamanda terapötik etkinlik ile güvenliği artırır. Ayrıca, QbD

uygulamasý, üretim sürecinin ölçeklenebilirliğini ve partiler arası tutarlılığını koruyarak endüstriyel uygulamalara uygun bir platform sunar.



3. MALZEMELER

Kullanılan Kimyasal Malzemeler

No İlaç / Yardımcı Madde	Kategori	Üretici / Ülke
1 Polyvinyl Alkol (PVA)	Emülsiyon Stabilizatörü	MERCK/ Almanya
2 Etilselüloz	Polimer	
3 OLZ	Etkin Madde (API)	DR REDDY'S
4 Diklorometan	Çapraz Bağlayıcı Ajan	MERCK/ Almanya
5 Kolliphor 188 (Pluronic F68)	Stabilizatör	MERCK/ Almanya
6 Saf (distile) Su	Çözücü	AUBIBAM (Anadolu Üniversitesi), Eskişehir / TÜRKİYE

No Cihaz / Ekipman	Üretici / Marka ve Ülke
1 Yüksek Hızlı Homojenizatör	Pro-Lab, Türkiye
2 Sıcak Su Banyosu	GFL/ Almanya
3 Sonikatör	Wisd WUC-A03H, Kore
4 Manyetik Karıştırıcı	Daihan Scientific Co Ltd / Kore
5 Hassas Terazî	Ohaus E1 2140, Türkiye
6 Santrifüj	Elektro.mag M 4800M, Türkiye
7 Etüv (Kurutma Fırını)	Nüve FN500, Türkiye
8 Zeta Sizer (ZP Analizörü)	Malvern Instruments Ltd., Worcestershire, İngiltere
9 UV-Görünür Spektrofotometre	

No	Cihaz / Ekipman	Üretici / Marka ve Ülke
10	FT-IR Spektrofotometre	Perkin Elmer Spectrum 100, ABD
16	Termometre	Ebro, Almanya
17	Homojenizatör Dijital	T25 digital ULTRA- TURRAX, IKA/ Türkiye

Kullanılan Bilgisayar Programları

Programlar:	Marka adı, Ülke:
Microsoft Excel 2021	Microsoft, ABD
Design Expert® sürüm 13.0.2.0	State-Ease Inc. Minneapolis, MN, ABD

4. YÖNTEMLER

4.1 Deneysel Tasarımın Optimizasyonu

OLZ yüklü NS formülasyonunun optimizasyonu, Yanıt Yüzey Metodolojisi (Response Surface Methodology, RSM) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla Design Expert® sürüm 13.0.2.0 (State-Ease Inc., Minneapolis, MN, ABD) yazılımı ile CCD tercih edilmiştir. Bu yaklaşım, deney sayısını minimumda tutarken çoklu değişkenlerin eşzamanlı olarak değerlendirilmesine ve faktörler arası etkileşimlerin modellenmesine olanak sağlar.

Formülasyonun nihai özelliklerini etkileyen üç temel parametre belirlenmiştir:

- EC (kopolimer) konsantrasyonu,
- PVA miktarı,
- Karıştırma hızı.

Bu faktörler, partikül boyutu, PDI, ZP, enkapsülasyon verimliliği ve yüzdelik verim gibi CQA doğrudan etkileyen değişkenlerdir.

Deneysel tasarımda, faktöriyel noktalar, aksiyel (yıldız) noktalar ve merkez noktaları olmak üzere toplam 17 deney yer almıştır. Merkez noktaları, ölçüm değişkenliğinin değerlendirilmesi ve model güvenilirliğinin artırılması amacıyla kullanılmıştır. Aksiyel noktalar ise faktörlerin ikinci dereceden etkilerini analiz etmeye yardımcı olmuş, böylece daha geniş bir deneysel alanın değerlendirilmesi sağlanmıştır.

Elde edilen veriler Varyans Analizi (ANOVA) ile istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve modelin anlamlılığı $p < 0.05$ düzeyinde doğrulanmıştır. Bu yöntem sayesinde deney sayısı azaltılırken, optimizasyon süreci daha etkin ve sistematik bir şekilde yürütülmüştür. Sonuç olarak, değişkenler arasındaki etkileşimler net bir şekilde anlaşılmış ve hem performans hem de stabilite açısından en uygun NS formülasyonu elde edilmiştir.

Aşağıdaki tablo, deneysel olarak incelenen faktörleri ve bu faktörlerin PDI, ZP, partikül boyutu, yüzdelik verim ve enkapsülasyon verimliliği üzerindeki etkilerini özetlemektedir.

Tablo 4. 1

Olanzapin yüklü NS'in hazırlanmasına yönelik BBD yöntemiyle hesaplanan optimize koşullar.

Standart	Deneme	Faktörler (unit)			Yanıtlar (unit)			
		A: EC (mg)	B: PVA (mg)	C: Karıştırma Hızı (rpm)	PS (nm)	PDI	ZP (mV)	EE (%)
2	1	1000	200	500				
9	2	200	600	1000				
14	3	600	600	1500				
3	4	200	1000	500				
1	5	200	200	500				
8	6	1000	1000	1500				
12	7	600	1000	1000				
5	8	200	200	1500				
4	9	1000	1000	500				
17	10	600	600	1000				
6	11	1000	200	1500				
7	12	200	1000	1500				
15	13	600	600	1000				
16	14	600	600	1000				
13	5	600	600	500				
11	16	600	200	1000				
10	17	1000	600	1000				

Kısaltmalar: EC: Etilselüloz, PVA: Polivinil Alkol, PS: Parçacık boyutu, PDI: polidispersite indeksi, ZP: Zeta Potansiyel, EE: Kapsülleme Verimi

4.2 Olanzapin Yüklü NS'in Hazırlanması

İlaç yüklü NS formülasyonları, yukarıdaki tabloda belirtilen şekilde hazırlanmıştır. Her iki seride de sulu fazı oluşturmak amacıyla, Tablo 4.1'de belirtilen miktarda PVA ve 100 mg Pluronic F68 (Kolliphor 188), 100 ml çift distile su içerisinde tamamen çözülmüştür. Aynı anda, belirli miktarda EC ve 20 mg OLZ, 20 ml DCM içinde çözülerek organik faz hazırlanmıştır.

Organik faz, sulu faza yavaş ve damla damla eklenirken aynı anda 10.000 rpm hızda çalışan homojenizatör ile 20 dakika boyunca karıştırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen emülsiyon daha sonra mekanik karıştırıcıya alınarak 2 saat süreyle, hız 500 ile

1000 rpm arasında kademeli olarak değiştirilerek karıştırılmıştır. Sonrasında süspansiyon 10.000 rpm'de 30 dakika santrifüjlenmiş ve elde edilen çökelti 40 °C'de etüvde 24 saat kurutularak NS tozu elde edilmiştir

Şekil 4.1

Kurutma sonrası elde edilen NS'in görüntüsü



4.3. Fizikokimyasal Karakterizasyon

4.3.1 NS'in parçacık boyutunun belirlenmesi

NS'in PS ve PDI, Zetasizer Nano ZS 90 (Malvern® Instruments Limited, Worcestershire, UK) cihazı kullanılarak foton korelasyon spektroskopisi yöntemiyle analiz edilmiştir. Bu ölçümler, 17 farklı ilaç yüklü NS serisi ile boş (blank) formülasyon için gerçekleştirilmiştir. Her bir seriden, NS süspansiyonu hazırlandıktan sonra 1 mL örnek alınmış, 10 mL çift distile su ile seyreltilmiş ve 3 dakika süreyle ultrasonik banyo ile NS'in çözünürlüğü artırılmıştır. Her seri için ölçümler, 25 °C'de ve 90° saçılma açısında üç kez tekrarlanarak gerçekleştirilmiştir.

Her bir seriden 1 mL örnek alınarak 10 mL çift distile su ile seyreltilmiş ve 3 dakika ultrasonik banyo (sonikatör) ile çözünürlüğü artırılmıştır. Her seri için ölçümler sabit koşullar altında, 90° saçılma açısı ve 25 °C sıcaklık değerinde üç kez tekrarlanarak gerçekleştirilmiştir.

4.3.2 NS'in zeta potansiyel değerlerinin belirlenmesi

ZP analizi, nanoparçacıkların yüzey yükünü ve genel elektriksel özelliklerini değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Bu değerler genellikle -100 mV ile +100 mV arasında değişir. +25 mV'nin üzerindeki veya -25 mV'nin altındaki

ZP değerlerine sahip nanoparçacıklar, güçlü itici kuvvetler sayesinde stabil olarak kabul edilir. Daha düşük ZP değerleri ise Van der Waals etkileşimleri nedeniyle parçacıkların aglomerasyonuna (birikmesine) yol açabilir.

Bu çalışmada, 1 mL NS dispersiyonu, 10 mL distile su ile seyreltilmiş ve parçacıkların birbirine yapışmasını önlemek amacıyla 3 dakika boyunca ultrasonik banyoya tabi tutulmuştur.

ZP ölçümleri, Malvern Zetasizer Nano ZS (Malvern® Instruments Limited, Worcestershire, UK) cihazı kullanılarak, 25.0 ± 0.1 °C sıcaklıkta yapılmıştır. Her ölçüm üç kez tekrarlanmış ve sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir.

4.3.3 SEM ile morfoloji analizi

NS'in şekil ve yüzey morfolojisi, SEM (Hitachi S-3030N, Ireland) tarafından SEM ile incelenmiştir. NS örneği, temiz bir lam üzerine dikkatlice yerleştirilmiş ve kalan nem veya havanın uzaklaştırılması amacıyla vakum koşullarına maruz bırakılmıştır. Yüzey iletkenliğini artırmak ve yüksek çözünürlüklü görüntü elde etmek amacıyla, örneğin yüzeyi sputter coater ünitesi kullanılarak altın/paladyum ince bir tabaka ile kaplanmıştır. Bu iletken tabaka, analiz sırasında oluşabilecek yüklenme etkilerini (charging effects) azaltmıştır. NS'in yüzey görünümü ve yapısal özellikleri, 15 kV hızlandırma voltajı altında SEM cihazı ile gözlemlenmiştir.

4.3.4 FTIR analizi

FTIR analizi; saf etken madde (OLZ), boş NS, ilaç yüklü NS, fiziksel karışım ve EC'un kurutulmuş toz formundaki örnekleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analizlerde Spectrum BX (Perkin Elmer, Massachusetts, ABD) cihazı kullanılmıştır. Cihaz, analiz öncesinde boş disk ile dezenfekte edilmiş ve kalibrasyonu yapılmıştır. Her bir örnek, hidrostatik pres yardımıyla yaklaşık 2 dakika süreyle düzenlenmiş bir kuvvet altında pellet haline getirilmiştir. Hazırlanan pelletler, analiz için yaklaşık 4 cm^{-1} derinlikte konumlandırılmıştır. Spektral taramalar, $400\text{--}4000 \text{ cm}^{-1}$ dalga boyu aralığında ve uygun çözünürlük ayarları ile gerçekleştirilmiştir.

4.3.5 DSC analizi

Optimum formülasyon, boş NS ve saf OLZ örnekleri, Perkin Elmer DSC 8000 cihazı kullanılarak DSC analizine tabi tutulmuştur. Her örnekten yaklaşık 3 mg, standart alüminyum panlara hassas bir şekilde tartılmıştır. Örnekler, oksidatif bozulmayı önlemek

amacıyla 20 ml/dakika inert argon gazı akımı altında, sabit 10°C/dakika ısı artış hızıyla 20°C'den 300°C'ye kadar ısıtılmıştır. Bu analiz, örneklerin termal özelliklerinin belirlenmesi ve OLZ ile NS matriksi arasındaki olası etkileşimlerin incelenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

4.3.6 XRD analizi

Örneklerin kristallik özelliklerini değerlendirmek amacıyla optimum formülasyon, boş NS ve saf OLZ üzerinde XRD analizi yapılmıştır. Analizler, Ni filtreli CuK α radyasyonu kaynağına sahip Empyrean XRD (Malvern PANalytical, Hollanda) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Taramalar 2 θ açısı aralığında 5°–75° arasında, 5°/dakika tarama hızı ve 0.02° adım büyüklüğünde yapılmıştır. Elde edilen difraktogramlar, örneklerin katı hal özelliklerini değerlendirmek ve kristallik yüzdesini hesaplamak amacıyla analiz edilmiştir.

4.4 Analitik ve Kantitatif Değerlendirme

4.4.1 Absorpsiyon maksimumunun (λ_{max}) belirlenmesi

OLZ'in λ_{max} (maksimum absorpsiyon dalga boyu) ve kalibrasyon eğrisinin belirlenmesi, kuvarz küvet (Quartz Suprasil, Hellma, 100 QS, 10 mm) kullanılarak, UV-Görünür Bölge Spektrofotometresi (Shimadzu, UV-VIS 160, Japonya) ile gerçekleştirilmiştir. Kalibrasyon eğrisi oluşturulurken, 2 ppm ile 16 ppm aralığında standart OLZ çözeltileri hazırlanmıştır.

On miligram OLZ hassas bir şekilde tartılmış ve 10 ml'lik balon jojeye alınarak metanol içinde çözülmüştür. Hacim, aynı çözücü ile 10 ml'ye tamamlanarak Stok Çözelti-1 (1000 μ g/ml) hazırlanmıştır. Stok Çözelti-1'den 1 ml alınarak ikinci bir 10 ml'lik balon jojeye aktarılmış ve metanol karışımı ile 10 ml'ye seyreltilerek Stok Çözelti-2 (100 μ g/ml) elde edilmiştir.

Bu çözeltilerden 1 ml alınarak farklı bir 10 ml'lik balon jojeye konmuş ve yine metanol ile 10 ml'ye tamamlanarak 10 μ g/ml derişiminde son çözelti hazırlanmıştır. Bu çözelti, 200–400 nm dalga boyu aralığında, çift ışınlı UV-Görünür Spektrofotometre ile taranarak maksimum absorpsiyon dalga boyu (λ_{max}) belirlenmiştir.

4.4.2 Kapsülleme verimi (Encapsulation Efficiency)

Kapsülleme verimi, bir ilaç taşıyıcı sisteminin performansı'ns'ını değerlendirmede kritik bir parametredir. Bu terim, aktif farmasötik maddenin taşıyıcı sistem içerisine başarıyla

hapsolan oranını ifade eder ve kullanılan toplam ilaç miktarına kıyasla NSe etkin olarak entegre edilen ilaç miktarını gösterir. Bu teknik, ilacın hedef bölgeye ulaşmadan önce erken salımını veya degradasyonunu önlemeye yardımcı olur.

Bu çalışmada, ilaç yüklü NS, 4°C'de 13.000 rpm hızında 1 saat süreyle santrifüjlenmiştir. Elde edilen süpernatant faz toplanmış ve UV-Görünür Spektrofotometre kullanılarak 254 nm dalga boyunda analiz edilmiştir. Bu analizle, kapsüllenmemiş serbest ilaç miktarı belirlenmiş ve buna bağlı olarak kapsülleme verimi (%) hesaplanmıştır.

4.4.3 Üretim verimi (Verim Oranı)

NS'in yüzde verimi, elde edilen nihai NS ürününün ağırlığının, formülasyonda kullanılan aktif madde, polimer ve çapraz bağlayıcı dahil olmak üzere başlangıçtaki toplam yardımcı maddelerin ağırlığına oranlanması ile hesaplanmıştır.

4.5 İn Vitro İlaç Salım Çalışması

4.5.1 Diyaliz torbası yöntemi ile ilaç salımı

İn vitro ilaç salım çalışmaları, ilaç yüklü nanosünger formülasyonlarının salım kinetiğini ve biyoyararlanım potansiyelini değerlendirmek açısından büyük önem taşımaktadır. Optimize edilmiş olanzapin yüklü nanosünger formülasyonu ile konvansiyonel olanzapin süspansiyonunun in vitro salım profili, üç farklı ortamda (simüle gastrik sıvı, pH 1.2; fosfat tampon çözeltisi (PBS), pH 6.8 ve PBS, pH 7.4) diyaliz membranı tekniği kullanılarak incelenmiştir. Bu pH değerleri, insan gastrointestinal kanalının farklı bölgelerini ve sistemik fizyolojik koşulları simüle etmek amacıyla seçilmiştir: pH 1.2 mide ortamının asidik koşullarını, pH 6.8 ince bağırsağın ortamını ve pH 7.4 ise sistemik dolaşım koşullarını temsil etmektedir. Her bir örneğin belirli miktarları dikkatlice 5.0 mL PBS içinde disperse edilerek önceden şartlandırılmış diyaliz torbalarına (molekül ağırlığı kesim değeri: 14 kDa) aktarılmış ve her iki ucu sıkıca kapatılmıştır. Diyaliz torbaları sırasıyla 100 mL pH 1.2 ortamına, 150 mL pH 6.8 ortamına ve 200 mL pH 7.4 ortamına daldırılmış; 37 ± 2 °C'de (insan vücut sıcaklığını simüle edecek şekilde) ve 100 rpm'de sürekli karıştırma altında tutulmuştur. Bu koşullar, çözünme ortamında doygunluğun önlenmesi ve fizyolojik karıştırma koşullarının taklit edilmesiyle sink koşullarının sağlanması amacıyla seçilmiştir. Belirli zaman aralıklarında 3.0 mL örnek alınmış ve hacim ile konsantrasyon gradyanını sabit tutmak amacıyla eşit hacimde taze ortamla değiştirilmiştir. İlaç salımı, UV-Görünür spektrofotometre kullanılarak 253 nm dalga boyunda absorbans ölçümüyle nicel olarak belirlenmiştir.

5. BULGULAR

5.1 Giriş

Bu bölüm, OLZ yüklü NS'in formülasyon optimizasyonuna ilişkin kapsamlı bir genel bakış sunmakta; hazırlama süreci ve istenilen fizikokimyasal özelliklere ulaşmak amacıyla uygulanan deneysel tasarımın ayrıntılarını içermektedir. Hazırlanan NS; PS dağılımı, PDI, ZP analizi, FTIR, SEM, DSC ve XRD gibi çeşitli analitik teknikler ile karakterize edilmiştir. OLZ'in NS matrisine ne ölçüde entegre edildiğini belirlemek amacıyla enkapsülasyon verimi hesaplanmıştır. İlacın salım profili ve kinetiğini değerlendirmek üzere, *In Vitro* ilaç salım çalışmaları, simüle edilmiş gastrointestinal koşullar altında gerçekleştirilmiştir. Formülasyonların fiziksel ve kimyasal stabilitesini değerlendirmek amacıyla stabilite testleri uygulanmıştır. Ayrıca, optimize edilen NS'in farmakokinetik performansı ve terapötik potansiyelini değerlendirmek amacıyla *In Vivo* çalışmalar yürütülmüş; bu sayede biyoyararlanım ve sistemik emilim düzeylerine ilişkin önemli veriler elde edilmiştir.

5.2 Formülasyonun Optimizasyonu

Deneysel parametrelerin kapsamlı değerlendirilmesi sonucunda, OLZ yüklü NS formülasyonları arasında 17. parti en optimal formülasyon olarak belirlenmiştir (Tablo 5.1 ve Şekil 5.1). Bu partide ZP -33 mV, ortalama PS 492,4 nm ve PDI 0,466 olarak ölçülmüştür. Bu özellikler, koloidal stabilitesi yüksek ve göreceli olarak dar bir boyut dağılımına sahip bir formülasyona işaret etmektedir; bu da ilaç taşıyıcı sisteminin performansıNS'inı artırmak açısından oldukça önemlidir. Geliştirilen NS sistemi, yeterli yüzey yüküne sahip olması sayesinde fiziksel stabiliteyi sağlamakta ve partikül agregasyonunu önlemektedir. Bu olumlu fizikokimyasal özellikler doğrultusunda, 17. parti ileri karakterizasyon çalışmalarına (*In Vitro* ilaç salımı) dahil edilmiştir. Elde edilen veriler, bu NS sisteminin, düşük suda çözünürlüğe sahip olan OLZ gibi etkin maddelerin çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını artırmada etkili bir nanotaşıyıcı olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Tablo 5.1

NS'in ortalama partikül boyutu, PDI ve zeta potansiyeli üzerinde test edilen değişkenlere ilişkin deneysel sonuçlar

Deneme	Faktörler			Yanıtlar			
	A:E	B:P	C:Karıştırma	PS	PDI	ZP	EE
	C	VA	Hızı				
	Mg	Mg	Rpm	Nm		Mv	%
1	1000	200	500	651.7±14.14	0.582±0.054	-38.3±1.40	77.87 ± 2.8
2	200	600	1000	281±10.40	0.392±0.032	-22.8±0.416	51.33 ± 3.5
3	600	600	1500	314.2±17.29	0.49±0.056	-24.8±0.321	61.52 ± 2.6
4	200	1000	500	247.5±1.646	0.343±0.011	-22.6±1.15	45.94 ± 4.1
5	200	200	500	535.8±17.34	0.502±0.031	-31.9±0.551	25.73 ± 3.2
6	1000	1000	1500	382.8±6.154	0.457±0.050	-29.5±1.42	60.40 ± 2.9
7	600	1000	1000	361.2±6.255	0.397±9.23	-16.4±0.513	54.87 ± 3.7
8	200	200	1500	537.9±49.61	0.499±0.014	-26.2±0.643	45.61 ± 2.5
9	1000	1000	500	376±5.935	0.447±0.042	-29.9±1.95	52.12 ± 3.0
10	600	600	1000	351.6±9.018	0.416±0.029	-35.7±0.361	63.12 ± 4.2
11	1000	200	1500	853.9±25.28	0.713±0.048	-39.3±3.03	71.76 ± 3.4
12	200	1000	1500	240.7±2.914	0.346±0.013	-24.9±1.61	35.09 ± 2.3
13	600	600	1000	313.5±25.24	0.381±0.017	-31.4±1.65	59.43 ± 4.0
14	600	600	1000	340.8±25.48	0.382±0.026	-36±0.173	63.75 ± 2.7
15	600	600	500	370.7±11.95	0.428±0.029	-34.9±1.15	51.44 ± 3.3
16	600	200	1000	634.7±9.745	0.566±0.038	-35.9±0.173	70.82 ± 2.2
17	1000	600	1000	447.8±14.08	0.460±0.027	-34.8±1.00	72.16 ± 3.6

Kısaltmalar: EC: Etilselüloz, PVA: Polivinil Alkol, PS: Parçacık boyutu, PDI: polidispersite indeksi, ZP: Zeta Potansiyel, EE: Kapsülleme Verimi

OLZ yüklü NS (OLZ NS) için tasarım alanı ve optimum formülasyon koşullarının çakıştığı bölge (overlay spot)



Ayrıca, karıştırma hızının partikül oluşumu üzerinde belirleyici bir etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir; daha yüksek hızlar, sistemdeki kayma kuvvetlerini artırarak daha küçük ve homojen partiküllerin elde edilmesine katkı sağlamıştır. ZP -30 mV'nin altında olan formülasyonlar yüksek kolloidal stabilite göstermiş, bu da düşük agregasyon eğilimi ile iyi dağılmış sistemlerin oluştuğunu göstermektedir.

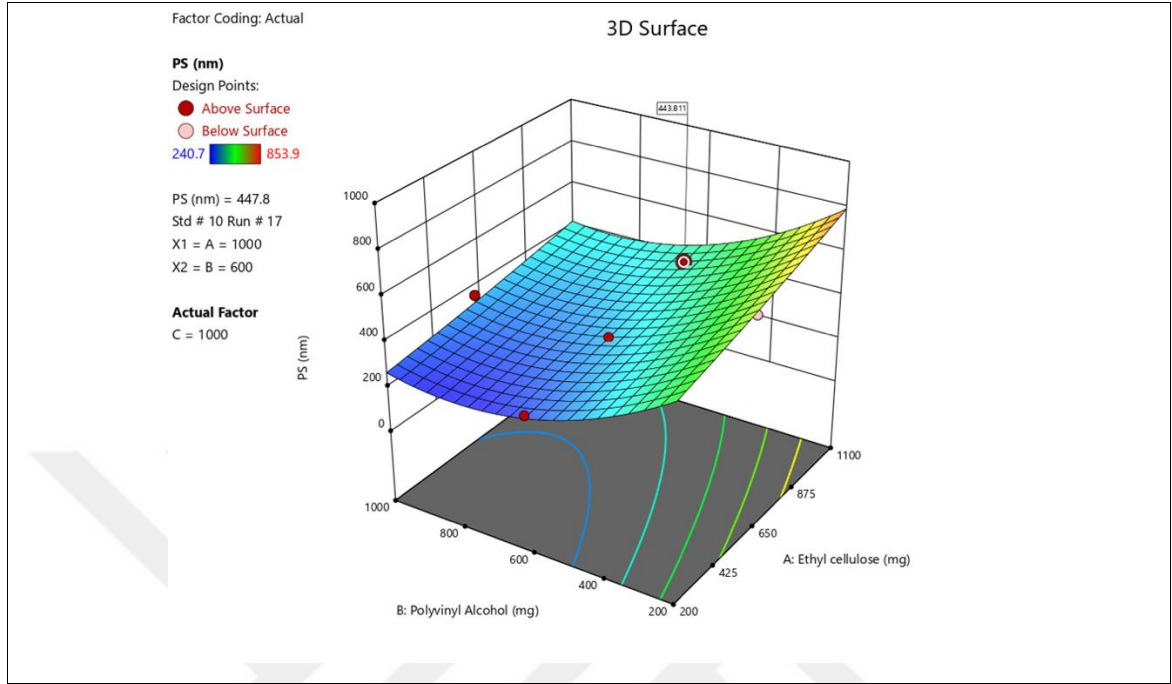
1000 mg etil selüloz, 600 mg PVA ve 1000 rpm karıştırma hızına sahip olan 17. parti, 492,4 nm'lik partikül boyutu, 0,466'lık PDI ve -33 mV'lik ZP ile stabil ve farmasötik açıdan uygun bir NS sistemi olduğunu ortaya koymuştur.

Aşağıdaki veri tablolarında yer alan tüm faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu, İki Faktörlü Etkileşim (2FI) ve Kuadratik modellerle doğrulanmıştır. İlgili model denklemleri de ayrıca sunulmuştur.

$$PS = 352.925 + 91.39 * A + -160.58 * B + 14.78 * C + -20.1625 * AB + 26.7125 * AC + -25.5375 * BC + 20.5556 * A^2 + 131.806 * B^2 + -23.6944 * C^2$$
EC (A) ve PVA (B) konsantrasyonlarının PS üzerine etkisini göstermek amacıyla 3B yüzey grafiği oluşturulmuştur. Şekil 5.2'te sunulduğu üzere, parçacık boyutları tasarım alanında yaklaşık 240,7 nm ile 853,9 nm arasında değişmiştir. Yüzey grafiği, en küçük parçacık boyutlarının EC düşük ve PVA yüksek konsantrasyondayken elde edildiğini göstermektedir. Buna karşılık, özellikle EC yüksek konsantrasyonlarda ve PVA ile birlikte kullanıldığında parçacık boyutları artmaktadır. Kontur haritası, bu eğilimi doğrulayarak, EC'nin artmasıyla PS'nun kademeli olarak büyüdüğünü ve yüksek PVA seviyelerinin düşük EC konsantrasyonlarında bu etkiyi kısmen dengeleyebileceğini ortaya koymaktadır.

Şekil 5.2

Olanzapin yüklü NSde parçacık boyutuna etki eden değişkenlerin 3D yanıt yüzeyi grafiği (*Kuadratik model*)



5.3.1 Yanıt 1 : Parçacık Boyutu sonuçlarının Kuadratik model için ANOVA analizi

Tablo 5. 2

Olanzapin yüklü NS'in hazırlanmasına yönelik kuadratik model için ANOVA analizi (Yanıt 1 : Parçacık Boyutu)

Kaynak	Kareler	df	Ortalama	F- değeri	P değeri	
	Toplamı		Kare			
Model	4.295E+05	9	47723.84	24.30	0.0002	Önemli
A-Etil selüloz	83521.32	1	83521.32	42.53	0.0003	
B-Polivinil alkol	2.579E+05	1	2.579E+05	131.30	< 0.0001	
C-Karıştırma Hızı	2184.48	1	2184.48	1.11	0.3266	
AB	3252.21	1	3252.21	1.66	0.2391	
AC	5708.46	1	5708.46	2.91	0.1320	
BC	5217.31	1	5217.31	2.66	0.1471	

A²	1132.07	1	1132.07	0.5764	0.4725	
B²	46545.79	1	46545.79	23.70	0.0018	
C²	1504.19	1	1504.19	0.77	0.4105	
Artık	13747.31	7	1963.90			
Uyum Eksikliği	12976.13	5	2595.23	6.73	0.1344	önemli değil
Saf Hata	771.18	2	385.59			
Kor Toplam	4.433E+05	16				

5.3.1.1 Model uygunluk ve istatistiksel anlamlılık değerlendirilmesi

Model için elde edilen F-değeri olan 24,30, modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir. Bu kadar yüksek bir F-değerinin yalnızca %0,02 olasılıkla rastgele (gürültü) kaynaklı ortaya çıkabileceği hesaplanmıştır.

P-değerleri 0,0500'den küçük olan model terimlerinin anlamlı olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada, A (etil selüloz miktarı), B (PVA konsantrasyonu) ve B² (PVA'nın karesi) model terimleri anlamlı bulunmuştur.

Buna karşılık, 0,1000'den büyük olan p-değerleri, ilgili model terimlerinin anlamlı olmadığını gösterir. Eğer modelde birçok anlamsız terim varsa, model indirgeme (model reduction) işlemi modelin doğruluğunu artırabilir.

Ayrıca, elde edilen Lack of Fit (uyumsuzluk) F-değeri olan 6,73, uyumsuzluğun "saf hata"ya göre anlamlı olmadığını göstermektedir. Bu değer bu kadar büyük çıkma olasılığı %13,44 olarak hesaplanmıştır. Uyumsuzluğun istatistiksel olarak anlamsız olması, modelin deneysel verilere iyi uyduğunu gösterdiğinden, istenilen bir durumdur.

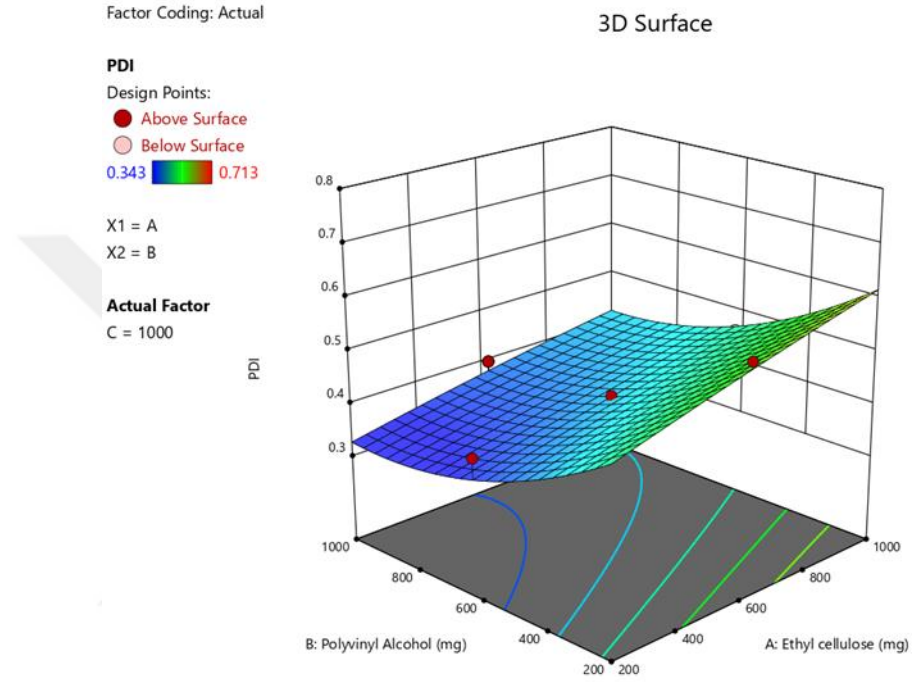
$$PDI = 0.414944 + 0.0583 * A + -0.0872 * B + 0.0203 * C + -0.009875 * AB + 0.017625 * AC + -0.014375 * BC + -0.00240141 * A^2 + 0.0500986 * B^2 + 0.0275986 * C^2$$

Şekil 5.3, EC (A) ve PVA (B)'nin PDI üzerine etkisini gösteren 3B yüzey grafiğini sunmaktadır. Gözlemlenen PDI değerleri tasarım alanında 0,343 ile 0,713 arasında değişmektedir. Yüzey grafiği, en düşük PDI değerlerinin EC düşük konsantrasyondayken gözlemlendiğini, PVA seviyesinden bağımsız olarak göstermektedir. Buna karşılık, özellikle EC yüksek olduğunda ve PVA ile birlikte kullanıldığında PDI değerleri artmaktadır.

Kontur grafiği bu eğilimi doğrulamakta ve EC ile PVA konsantrasyonlarının artmasıyla PDI'nin kademeli olarak yükseldiğini göstermektedir. Bu durum, EC'nin parçacık heterojenliğini artırmada baskın rol oynadığını, düşük EC seviyelerinin ise daha homojen PS dağılımını desteklediğini ortaya koymaktadır.

Şekil 5. 3

Olanzapin yüklü NSde PDI değeri ne etki eden değişkenlerin 3D yanıt yüzeyi grafiği (Kuadratik model)



5.3.2 Yanıt 2: PDI sonuçlarının kuadratik model için ANOVA analizi

Tablo 5.3

*Olanzapin yüklü NS'in hazırlanmasına yönelik kuadratik model için ANOVA analizi
(Yanıt 2: PDI)*

Kaynak	Kareler Toplamı	df	Ortalama Kare	F- değeri	p- değeri	
Model	0.1376	9	0.0153	14.36	0.0010	Önemli
A- Etil selüloz	0.0340	1	0.0340	31.92	0.0008	
B-Polivinil alkol	0.0760	1	0.0760	71.41	< 0.0001	
C-Karıştırma Hızı	0.0041	1	0.0041	3.87	0.0899	
AB	0.0008	1	0.0008	0.7326	0.4204	
AC	0.0025	1	0.0025	2.33	0.1704	
BC	0.0017	1	0.0017	1.55	0.2529	
A ²	0.0000	1	0.0000	0.0145	0.9075	
B ²	0.0067	1	0.0067	6.32	0.0402	
C ²	0.0020	1	0.0020	1.92	0.2088	
Artık	0.0075	7	0.0011			
Uyum Eksikliği	0.0067	5	0.0013	3.36	0.2454	önemli değil
Saf Hata	0.0008	2	0.0004			
Kor Toplam	0.1451	16				

5.3.2.1 Modelin uygunluğu ve istatistiksel anlamlılık değerlendirmesi

Model için elde edilen F-değeri 14,36, modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir. Bu kadar yüksek bir F-değerinin yalnızca %0,10 olasılıkla tesadüfi (gürültü) sebeplerle ortaya çıkabileceği hesaplanmıştır.

P-değeri 0,0500'den küçük olan model terimleri anlamlı kabul edilir. Bu çalışma kapsamında, A (EC miktarı), B (PVA konsantrasyonu) ve B² (PVA'nın karesi) istatistiksel olarak anlamlı model terimleri olarak belirlenmiştir.

Buna karşın, p-değeri 0,1000'den büyük olan terimler anlamlı kabul edilmez. Eğer modelde çok sayıda anlamsız terim varsa, bu durumda model indirgeme (model reduction) işlemi uygulanarak modelin doğruluğu iyileştirilebilir.

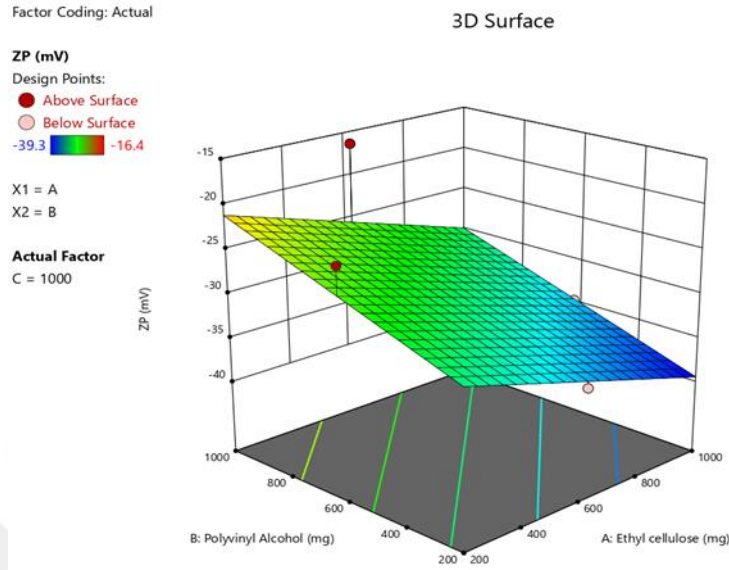
Ayrıca, modelin Lack of Fit (uyumsuzluk) F-değeri 3,36 olup, bu değer saf hataya göre anlamlı bir uyumsuzluk göstermemektedir. Bu değer bu kadar yüksek çıkma olasılığı %24,54 olarak hesaplanmıştır. Uyumsuzluğun istatistiksel olarak anlamlı olmaması, modelin deneysel verilere iyi uyum sağladığını göstermektedir ve bu durum istenmektedir.

Şekil 5.4, EC(A) ve PVA (B)'nin ZP üzerine etkisini gösteren 3B yüzey grafiğini sunmaktadır. ZP değerleri -39,3 mV ile -16,4 mV arasında değişmektedir. En negatif ZP değerleri (≈ -39 mV), EC yüksek ve PVA düşük konsantrasyondayken gözlemlenmiştir. Buna karşılık, PVA konsantrasyonu EC'den yüksek olduğunda daha az negatif ZP değerleri (≈ -16 mV) elde edilmiştir. Bu durum, EC'nin ZP'yi daha negatif değerlere çekmede daha güçlü bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir; bu muhtemelen yüzey yükleme veya stabilize etme özelliklerinden kaynaklanmaktadır. PVA ise yüksek konsantrasyonlarda EC'nin etkisini kısmen nötralize ederek ZP'nin daha az negatif olmasına neden olmaktadır.

$$ZP = -30.2059 + -4.16 * A + 4.83 * B + 1.29 * C$$

Şekil 5. 4

Olanzapin yüklü NSde zeta potansiyeline etki eden değişkenlerin 3D yanıt yüzeyi grafiği (Kuadratik model)



5.3.3 Yanıt 3 : Zeta Potansiyeli sonuçlarının Kuadratik model için ANOVA analizi

Tablo 5. 4

Olanzapin yüklü NS'in hazırlanmasına yönelik kuadratik model için ANOVA analizi
(Yanıt 3 : Zeta Potansiyeli)

Kaynak	Kareler	df	Mean	F-	p-	
	Toplamı		Square	değeri	değeri	
Model	422.99	3	141.00	7.87	0.0030	Önemli
A- Etil selüloz	173.06	1	173.06	9.66	0.0083	
B-Polivinil alkol	233.29	1	233.29	13.02	0.0032	
C-Karıştırma	16.64	1	16.64	0.9290	0.3527	
Hızı						
Artık	232.86	13	17.91			
Uyum Eksikliği	219.62	11	19.97	3.01	0.2754	önemli değil
Saf Hata	13.25	2	6.62			
Kor Toplam	655.85	16				

5.3.3.1 Modelin uygunluğu ve istatistiksel anlamlılık değerlendirilmesi

Model için elde edilen F-değeri 7,87, modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir. Bu kadar yüksek bir F-değerinin yalnızca %0,30 olasılıkla tesadüfi (gürültü kaynaklı) olarak meydana gelmesi beklenir.

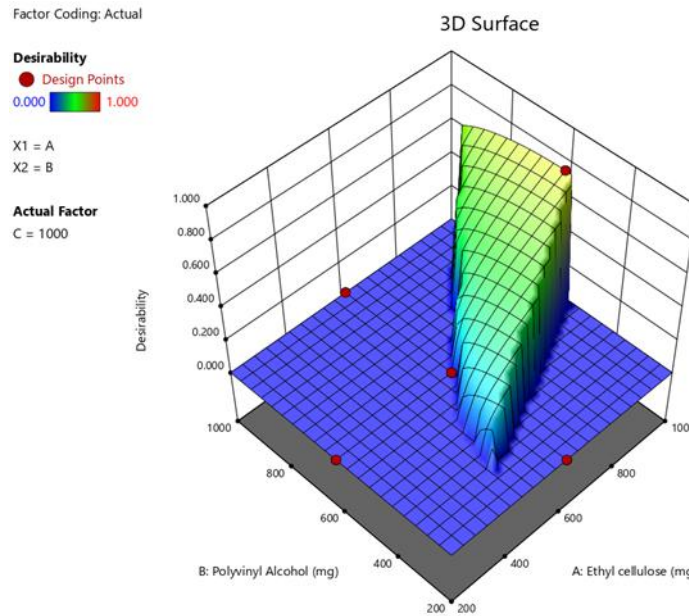
P-değeri 0,0500'nin altında olan model terimleri anlamlı kabul edilir. Bu çalışmada, A (EC miktarı) ve B (PVA konsantrasyonu) anlamlı model terimleri olarak belirlenmiştir.

Öte yandan, 0,1000'nin üzerindeki P-değerine sahip model terimleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmez. Çok sayıda anlamsız model terimi bulunuyorsa, model indirgeme işlemi uygulanarak modelin doğruluğu ve geçerliliği artırılabilir.

Ayrıca, modelin Lack of Fit (uyumsuzluk) F-değeri 3,01 olup, bu değer saf hataya kıyasla anlamlı bir uyumsuzluk göstermemektedir. Bu kadar yüksek bir uyumsuzluk F-değerinin rastlantısal olarak ortaya çıkma olasılığı %27,54 olarak hesaplanmıştır. Uyumsuzluğun istatistiksel olarak anlamlı olmaması, modelin deneysel verilere iyi bir uyum sağladığını ve güvenilir olduğunu göstermektedir.

Şekil 5. 5

Olanzapin yüklü NS'in optimizasyonunda desirability değerini gösteren 3D yanıt yüzeyi grafiği (Kuatratik model)



Desirability (isteklilik) fonksiyonu, formülasyon sürecinde en uygun koşullarda elde edilen ideal sonuçları tanımlayan çok kriterli bir optimizasyon yaklaşımıdır. Bu fonksiyon ; PS, PDI ve ZP gibi hedeflenen yanıtların kalitesini artırmayı amaçlar.

Bu çalışmada elde edilen desirability plot (isteklilik grafiği), optimum formülasyon bölgesini açık yeşil renkle işaretlemiştir. Bu bölge, en yüksek desirability skorunun elde edildiği formülasyon parametrelerini göstermektedir. Gerçek faktörlerden C (karıştırma hızı), optimizasyon modelinde 1000 rpm olarak sabitlenmiş olup, emülsifikasyon sürecinde uygulanan kesme kuvvetinin kontrol edilebilir bir parametre olduğunu yansıtmaktadır.

En yüksek elde edilen desirability skoru 0.854 olup, bu değer partikül boyutunun küçültülmesi, homojenite ve kolloidal stabilite arasında ideal bir denge sağlandığını göstermektedir. En uygun formülasyon alanı ; EC ve PVA oranlarının dikkatli bir şekilde seçilmesiyle elde edilmiştir. Özellikle düşük ila orta düzeydeki polimer oranları, daha iyi formülasyon çıktıları ile sonuçlanmıştır.

Bu ideal koşullar altında OLZ yüklü NS başarıyla hazırlanmış ; deneysel veriler, model tarafından tahmin edilen değerlerle yüksek oranda örtüşmüş ve elde edilen yüzdesel sapma oldukça düşük kalmıştır. Bu durum, kullanılan optimizasyon modelinin doğruluğunu ve güvenilirliğini teyit ederken ; aynı zamanda tasarım odaklı yaklaşımın DoE farmasötik açıdan kabul edilebilir bir NS formülasyonu geliştirmedeki başarısını da kanıtlamaktadır.

5.4 Fizikokimyasal Karakterizasyon

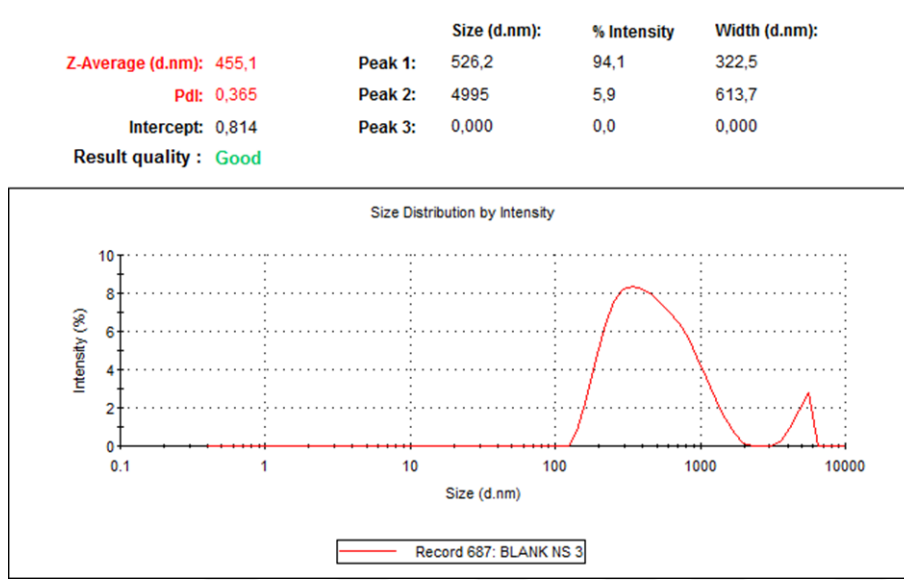
5.4.1 Partikül boyut dağılımı, PDI ve zeta potansiyeli

Dinamik ışık saçılımı (DLS) ölçümlerine göre, boş NS, nanoskaladaki üst sınırdaki yer almakta olup, Z-ortalama PS 455,1 nm olarak belirlenmiştir. %5,9'luk küçük bir daha büyük agregat veya aglomerat popülasyonunun varlığı, 4995 nm'de hafif bir ikincil pik ile gösterilirken, %94,1 yoğunluğa sahip ana pik 526,2 nm'de tespit edilmiştir. PDI 0,365 olarak ölçülmüş ve bu da bazı değişkenlik içeren ılımlı bir boyut dağılımına işaret etmektedir. Genellikle homojen formülasyonlar için istenen $PDI < 0,3$ değerine ulaşmak amacıyla, boyut dağılımını azaltmaya yönelik proses optimizasyonunun daha fazla yapılması gerektiği düşünülmektedir. Ancak, ölçüm kalitesi “İyi” olarak değerlendirilmiş

ve elde edilen parçacık boyutları, özellikle düşük çözünürlüklü ilaçların NS aracılığıyla verilmesi açısından hâlâ uygun kabul edilmektedir.

Şekil 5. 6

Boş NS'in (OLZ içermeyen 17 numaralı formülasyon) Parçacık Boyutu Dağılımı ve Polidispersite indeksi

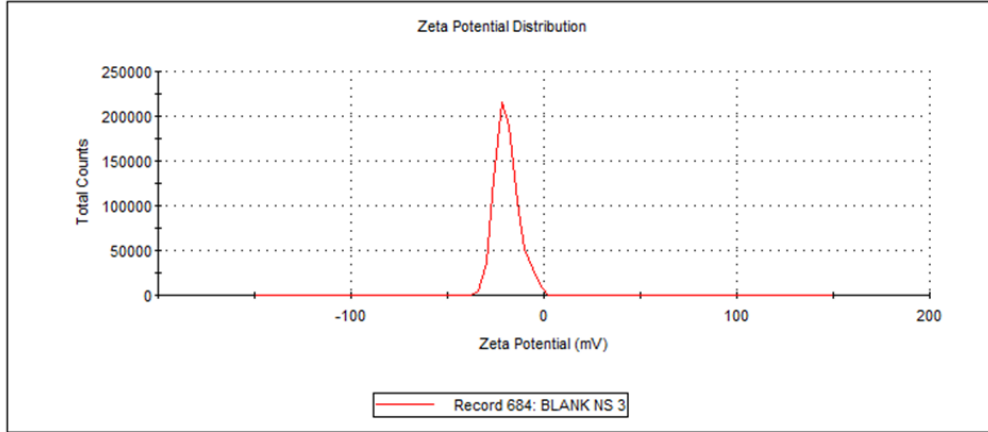


Boş NS formülasyonunun ZP analizinde, -19,2 mV değerinde tek bir pik gözlemlenmiş olup, bu durum nispeten stabil bir kolloidal sistem varlığına işaret etmektedir. Her ne kadar uzun süreli stabiliteyi garanti etmese de, -10 ile -30 mV arasındaki ZP değerleri, partiküller arasında önemli elektrostatik itme kuvvetinin mevcut olduğunu ve böylece agregasyonun önlendiğini göstermektedir. Ölçüm kalitesi “İyi” olarak değerlendirilmiş ve NS partiküllerinin düzgün yük dağılımı, 6,15 mV’luk dar pik genişliği ile doğrulanmıştır. Numunenin 0,0751 mS/cm olan iletkenlik değeri, sulu dispersiyonlar için uygundur. Genel olarak, boş NS sonraki formülasyon aşamaları için yeterli stabilite göstermektedir; ancak, yüzey yükünün (± 30 mV’ye yaklaştırılarak) artırılması ile süspansiyon davranışı zamanla iyileştirilebilir.

Şekil 5. 7

Boş NS'in (OLZ içermeyen 17 numaralı formülasyon) Zeta Potansiyel Dağılımı

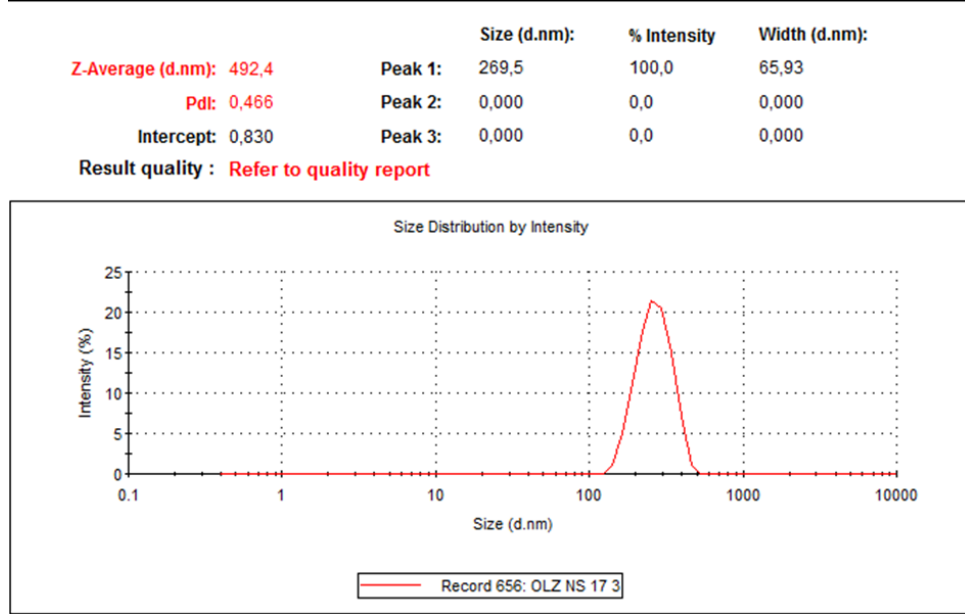
	Mean (mV)	Area (%)	Width (mV)
Zeta Potential (mV): -19,2	Peak 1: -19,2	100,0	6,15
Zeta Deviation (mV): 6,15	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 0,0751	Peak 3: 0,00	0,0	0,00
Result quality : Good			



Dinamik ışık saçılımı (DLS) yöntemi ile belirlenen OLZ yüklü NS'in Z-ortalama partikül boyutu 492,4 nm olarak bulunmuş olup, bu değer ilaç taşıma uygulamaları için uygun olan nanometre ölçeği içinde yer almaktadır. PDI 0,466 olan örnek, orta düzeyde boyut dağılımı değişkenliği göstermektedir. Saçılım yoğunluğunun %100'ünü oluşturan ve 269,5 nm'de tespit edilen ana pik, partiküllerin bu büyüklükte yoğunlaştığını göstermektedir; pik genişliği ise 65,93 d. nm olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlar, PDI'nın partikül boyutlarında belirgin bir değişkenlik göstermesine rağmen, OLZ yüklü NS'in geniş ancak kabul edilebilir bir boyut dağılımı ile başarılı bir şekilde geliştirildiğini ve ilave farmakolojik değerlendirmeler için uygun olduğunu doğrulamaktadır.

Şekil 5. 8

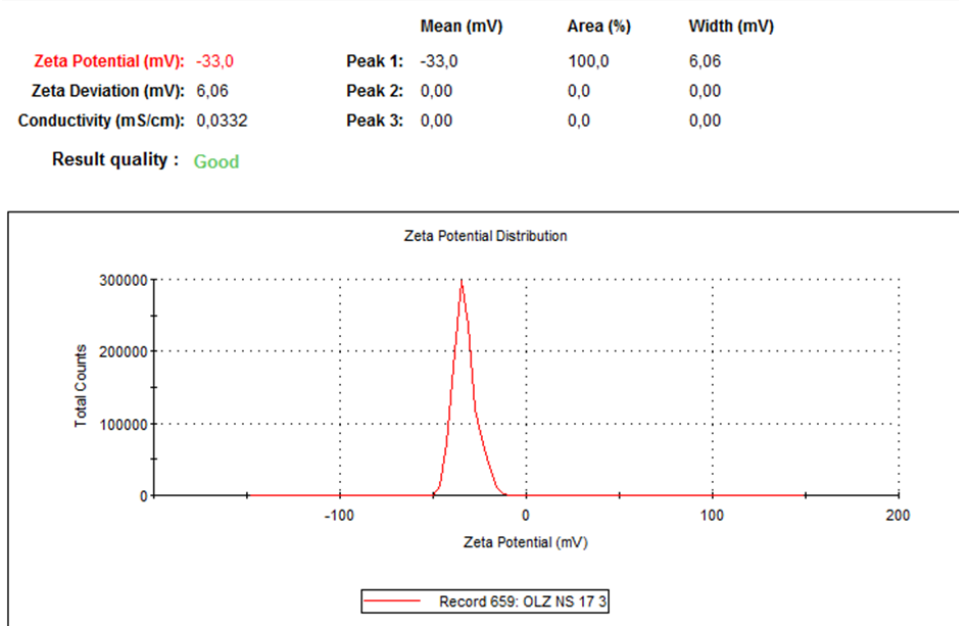
Olanzapin Yüklü NS'in (17 numaralı formülasyon) Partikül Boyutu Dağılımı ve Polidispersite indeksi



OLZ yüklü NS formülasyonunun ZP analizinde -33 mV değerinde tek bir pik gözlemlenmiştir. Bu durum, partiküller arasında belirgin elektrostatik itme kuvvetleri nedeniyle oldukça stabil bir koloidal sistemin varlığını göstermektedir. Ölçülen zeta sapması ve pik genişliği, her ikisi de 6,06 mV olarak bulunmuş olup, partiküller arasında sıkı ve tutarlı bir yük dağılımını işaret etmektedir. Ölçüm kalitesi "İyi" olarak değerlendirilmiş ve verilerin güvenilir olduğu teyit edilmiştir. ZP'nin yaklaşık -30 mV veya daha düşük olması genellikle mükemmel stabiliteyi gösterir; bu, uzun süreli süspansiyon stabilitesini destekler ve partikül agregasyonunu önler. Bu bulgular, OLZ yüklü NS'in terapötik uygulamalarda kullanım için avantajlı yüzey yük özelliklerine sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Şekil 5. 9

Olanzapin Yüklü NS'in (17 numaralı formülasyon) ZP Dağılımı

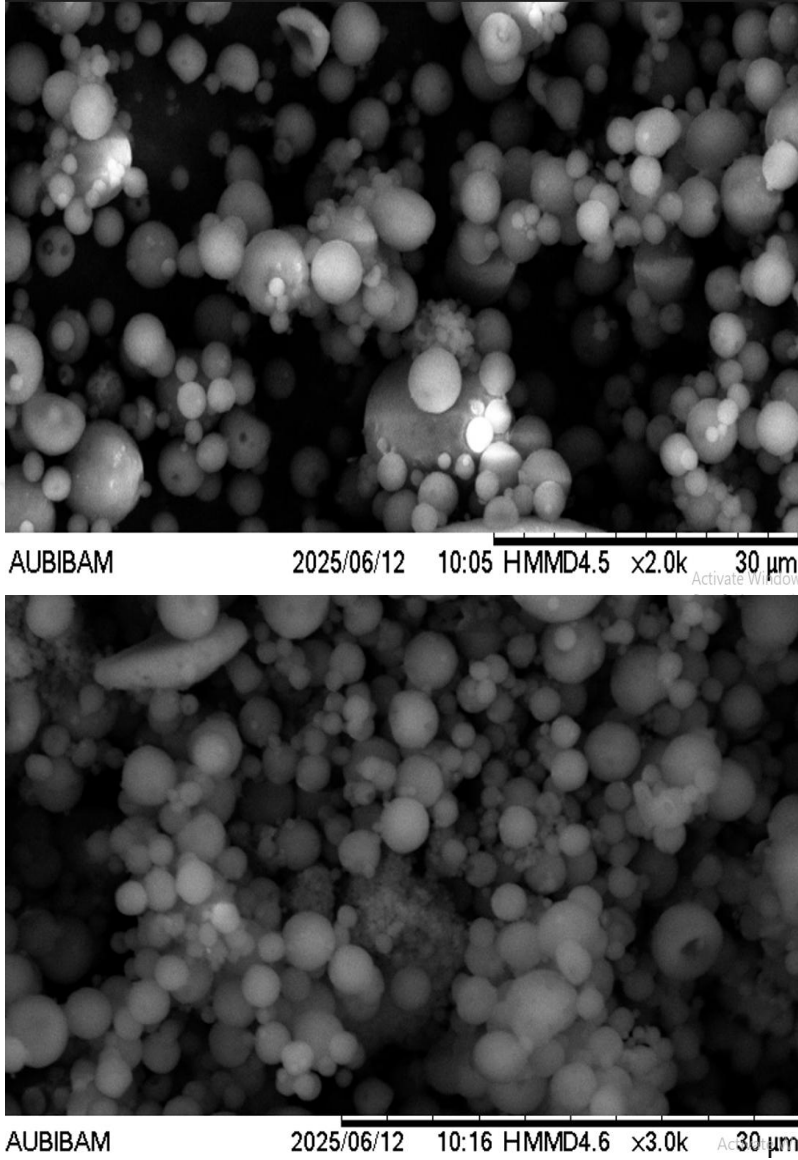


5.4.2 SEM analizi

SEM analizi, boş EC bazlı NS'in genel olarak küresel şekilli, düzgün yüzeyli ve gözenekli bir morfolojiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu yapı, NS'in başarılı şekilde oluşturulduğunu göstermektedir. OLZ yüklü NSde ise yüzey pürüzlülüğünde artış, kısmi aglomerasyon ve daha kompakt morfolojik özellikler gözlemlenmiştir. Bu yapısal değişiklikler, etkin maddenin NS matrisine yüklenmesinden sonra meydana gelen morfolojik dönüşümleri işaret etmektedir.

Şekil 5. 10

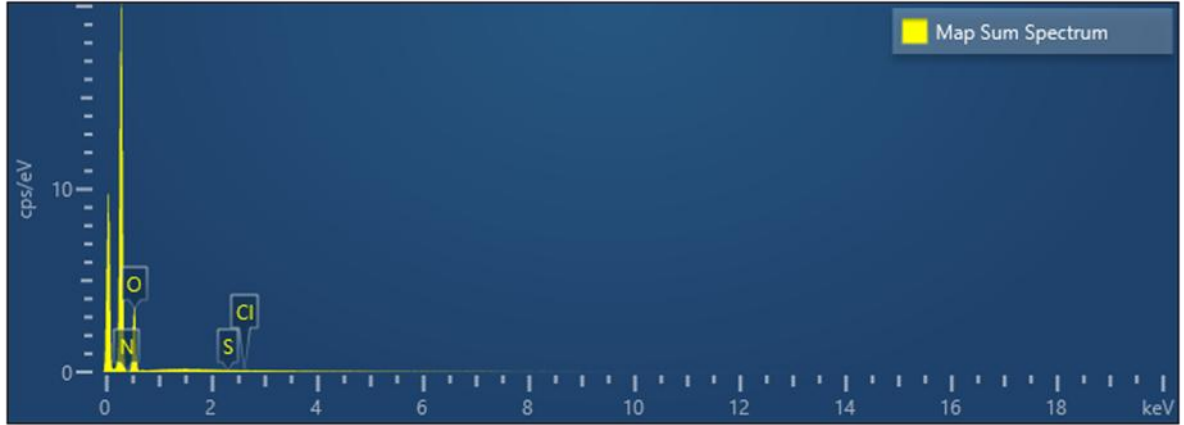
Boş NS'in (Boş NS) ve olanzapin yüklü NS'in (OLZ-NS) SEM görüntüleri



Boş NS formülasyonunun EDX spektrumu, karbon ve oksijenin baskın elementler olduğunu ve sırasıyla %68,56 ve %31,42 oranında bulunduğunu göstermiştir; bu, polimer matrisin beklenen bileşimiyle uyumludur. İz miktarda klor (%0,02) tespit edilirken, sülfür ve nitrojen bu örnekte bulunmamıştır; bu durum, ilaç içermeyen bir formülasyon için beklenen bir sonuçtur.

Şekil 5. 11

EDX Analizi – Boş NS

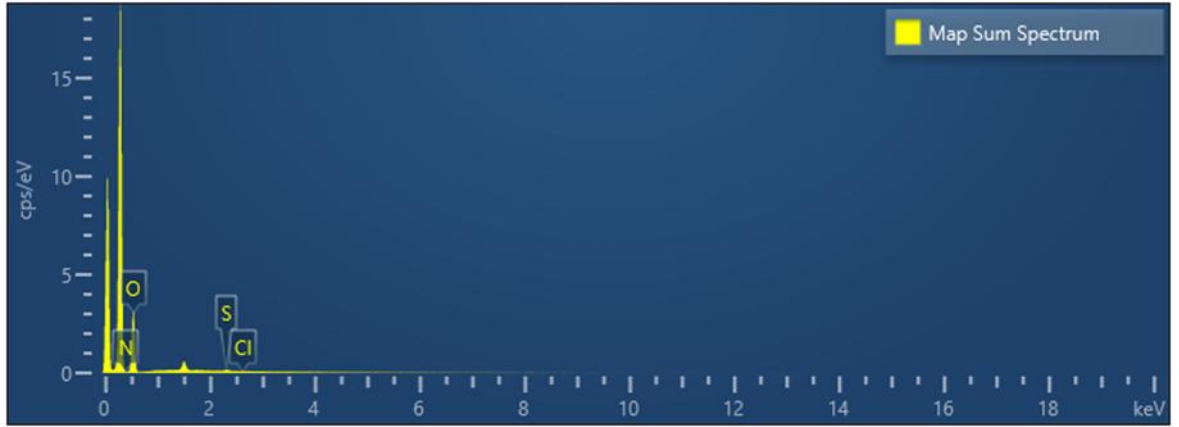


Map Sum Spectrum				
Element	Line Type	Weight %	Weight % Sigma	Atomic %
C	K series	68.56	0.30	74.40
O	K series	31.42	0.30	25.59
Cl	K series	0.02	0.02	0.01
S	K series	0.00	0.02	0.00
N	K series	0.00	1.08	0.00
Total		100.00		100.00

OLZ yüklü NSde, karbon ve oksijen hâlâ baskın elementler olup sırasıyla %69,65 ve %29,55 oranında bulunmuştur. Boş formülasyonda bulunmayan küçük miktarda sülfür (%0,12) tespit edilmiştir; bu, OLZ'in tienobenzodiazepin yapısından kaynaklanmakta ve varlığını doğrulamaktadır. Klor, %0,02 oranında tespit edilmiş ve boş NSle tutarlılık göstermiştir; bu, büyük olasılıkla iz miktarda kalan çözücü veya genel arka plan kontaminasyonundan kaynaklanmaktadır. Nitrojen bu örnekte tespit edilememiştir; bu durum düşük ilaç yüklemesi ve EDX'in düşük atom numaralı elementleri saptama sınırlamalarıyla açıklanabilir.

Şekil 5. 12

EDX Analizi – OLZ NS



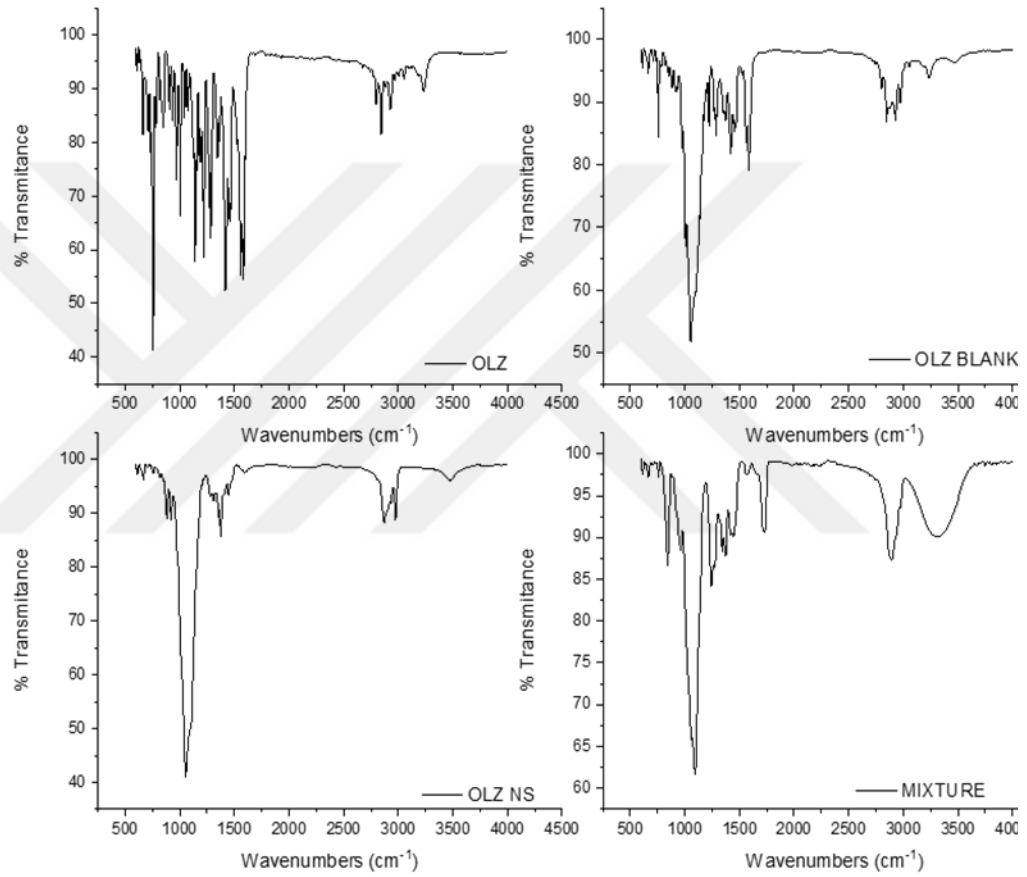
Map Sum Spectrum				
Element	Line Type	Weight %	Weight % Sigma	Atomic %
C	K series	69.63	0.21	75.55
O	K series	29.56	0.21	24.07
Al	K series	0.68	0.02	0.33
S	K series	0.12	0.02	0.05
N	K series	0.00	0.78	0.00
Cl	K series	0.02	0.02	0.01
Total		100.00		100.00

5.4.3 FTIR analizi

FTIR spektrumlarında gözlemlenen karakteristik pikler temel alınarak, saf ilaç, boş NS, OLZ yüklü NS ve fiziksel karışımın ilgili formülasyonlar içinde varlığı doğrulanmıştır.

Şekil 5. 13

Olanzapin (OLZ), Boş NS'in (OLZ BLANK), Olanzapin Yüklü NS'in (OLZ NS), fiziksel karışım (MIXTURE) FTIR Spektrumu



Tablo 5. 5*Olanzapin, boş NS ve olanzapin yüklü NS'in karakteristik FTIR pikleri*

<i>Fonksiyonel Grup (Titreşim Modu)</i>	Dalga Sayısı (cm⁻¹)
N-H / O-H gerilme (hidrojen bağları)	3350–3400
C-H gerilme (aromatik/alkil)	2950–3000
C=O gerilme (polimer kaynaklı)	1700–1650
C=C gerilme (aromatik halka)	1600–1580
C-N ve aromatik halka titreşimleri	1500–1450
C-O-C gerilme (EC veya PVA/Pluronic kaynaklı)	1100–1000
Aromatik C-H dış düzlem bükülmesi	800–600

Saf OLZ spektrumu, yaklaşık 3350 cm⁻¹ civarında N-H gerilme titreşimi, 2960 cm⁻¹ civarında C-H gerilme titreşimi ve 1670 cm⁻¹ civarında diazepin halkasına ait C=N/C=O gerilme titreşimine karşılık gelen belirgin ve keskin absorpsiyon bantları göstermiştir. Bu bantlar, molekülün kristal yapısını ve fonksiyonel gruplarını yansıtmaktadır. Ayrıca 1600 cm⁻¹ ve 1500–1450 cm⁻¹ bölgelerinde aromatik C=C gerilme ve C-N titreşimleri, 800–600 cm⁻¹ civarında ise aromatik C-H düzlem dışı bükülme titreşimleri gözlenmiştir.

Boş NS örneğinin FTIR spektrumunda, 3100–2950 cm⁻¹ aralığında gözlenen geniş pikler, O-H ve C-H gerilme titreşimleri ile ilişkili olup, formülasyonda bulunan EC ve PVA'nın varlığını göstermektedir. 1600–1750 cm⁻¹ bandı, EC'nin piran halkasındaki alkil bükülme titreşimlerine karşılık gelmektedir. 2750–2900 cm⁻¹ aralığındaki pikler ise PVA'nın alkil gerilme titreşimlerine işaret etmektedir. Ayrıca, 1100–1000 cm⁻¹ ve 2880–2970 cm⁻¹ civarındaki bantlar, Pluronic F-68'in C-O-C ve C-H gerilme titreşimleri ile ilişkili olup, boş NS spektrumundaki polimerik yapıya katkıda bulunabilir.

Fiziksel karışım (Mixture) spektrumu, hem ilaç hem de polimerden kaynaklanan bantların üst üste bindiği bir profil sunmuştur. OLZ'e ait karakteristik bantlar, belirgin kayma veya şiddet değişikliği olmadan görünür kalmış ve bu durum bileşenlerin fiziksel olarak karıştığını göstermiştir.

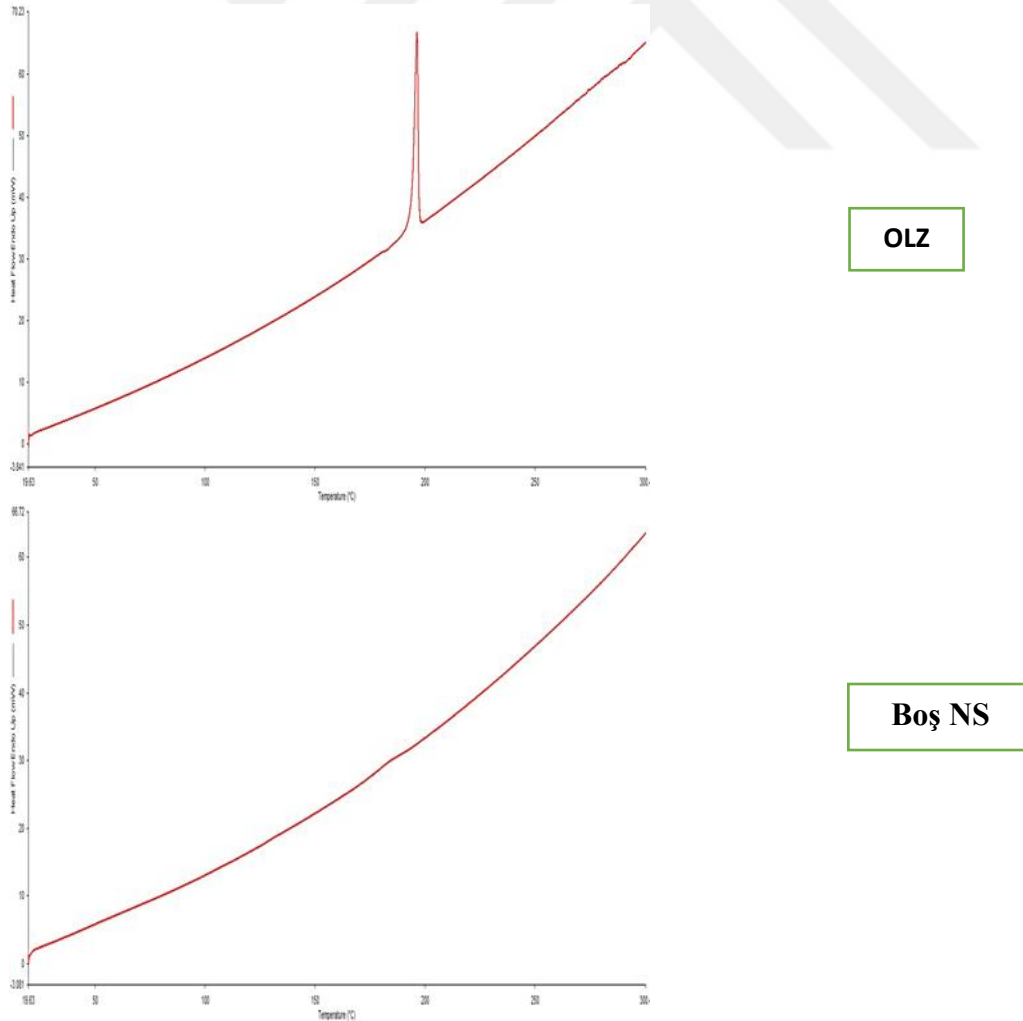
OLZ yüklü NS spektrumu ise, özellikle N–H, C–H ve C=N gerilme titreşimlerine ait temel bantlarda şiddet azalması ve/veya hafif kaymalar göstermiştir. Spektral profilin bu şekilde değişmesi, bantların örtüşmesi ve genişlemesi, ilacın NS matrisi ile etkileşime girdiğini ve NS yapısına başarıyla yüklendiğini desteklemektedir.

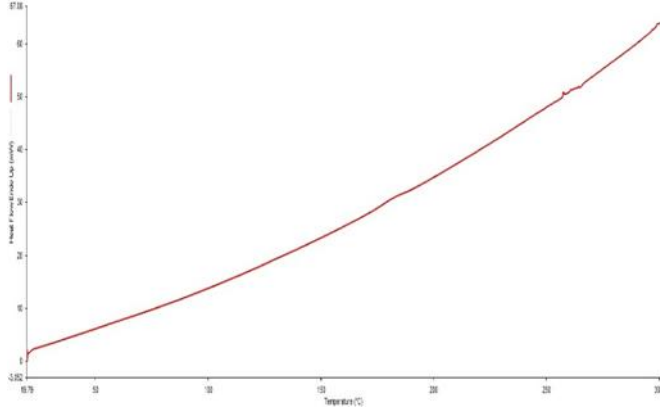
5.4.4 DSC analizi

Saf OLZ'in DSC termogramında, 196.44 °C'de keskin ve dar bir endotermik pik gözlemlenmiş olup, erime süreci 194.07 °C'de başlayıp 197.33 °C'de sona ermiştir. Bu değerler, ilacın erime noktası ile uyumlu olup kristalin yapısını doğrulamaktadır. Boş NS'in DSC analizinde ise keskin piklerin olmadığı geniş endotermik desenler görülmüş ve bu durum onların amorf karakterini desteklemiştir. OLZ yüklü NS'de ise, OLZ'e ait karakteristik erime piki ya tamamen kaybolmuş ya da belirgin şekilde azalmış olup, bu durum formülasyonda kristalin ilacın bulunmadığını göstermektedir.

Şekil 5. 14

Olanzapin (OLZ), boş NS (BOŞ NS) ve olanzapin yüklü NS'in (OLZ NS) DSC grafikleri





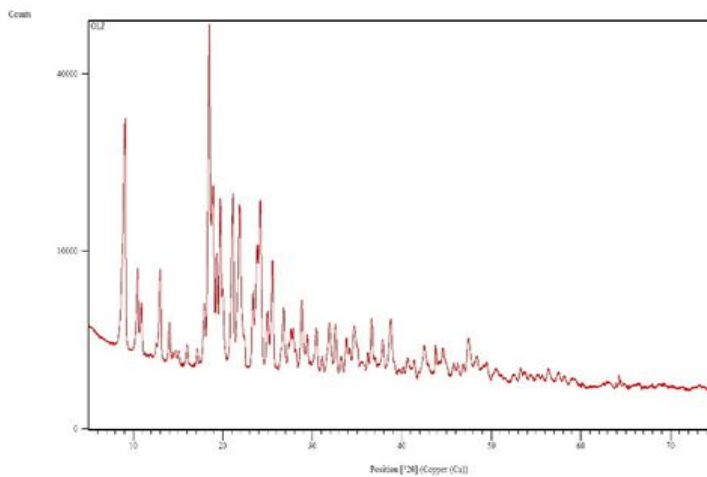
OLZ NS

5.4.5 XRD analizi

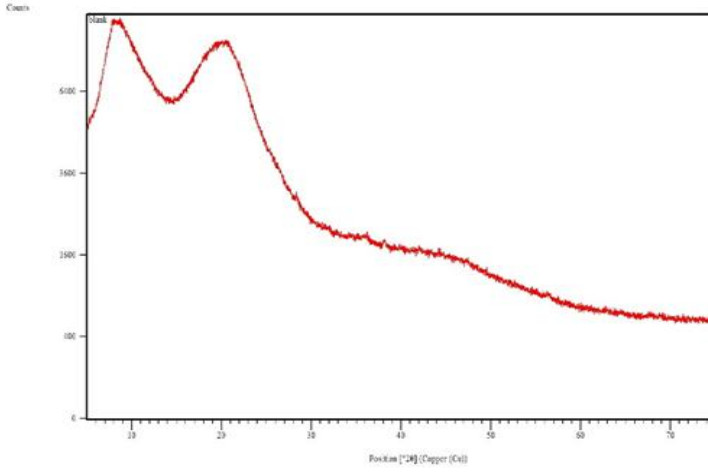
Saf OLZ'in XRD paterni, 18.22°'de ana bir tepe ile birlikte 8.48°, 19.69°, 21.39°, 22° ve 23.90°'de yoğun tepeler göstermiş olup, bunun kristalin yapısını doğrulamaktadır. Boş NS'in XRD paterni ise geniş bir halo yapısı sergilemiş ve uzun menzilli kristalin düzenin bulunmadığını, yani amorf karakterde olduklarını göstermiştir. Benzer şekilde, OLZ yüklü NS'in XRD difraktogramı da, kristalin OLZ'e ait keskin karakteristik tepeliklerin bulunmadığı, geniş ve benzer bir amorf desen ortaya koymuştur. İlaç yüklü NSde, saf OLZ içindeki birçok keskin tepe ya tamamen kaybolmuş ya da belirgin şekilde azalmıştır; bu durum, OLZ'in NS içinde amorf veya moleküler dispersiyon halinde başarılı bir şekilde enkapsüle edildiğini göstermektedir.

Şekil 5.15

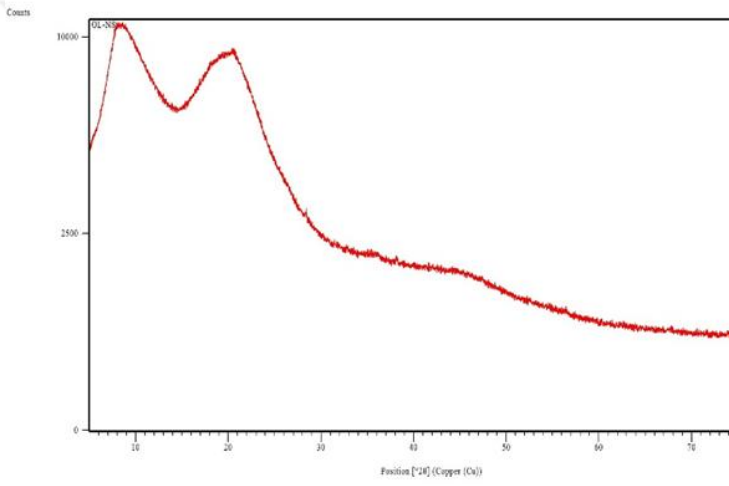
Olanzapin, boş NS ve olanzapin yüklü NS'in XRD grafikleri



OLZ



BOŞ



OLZ NS

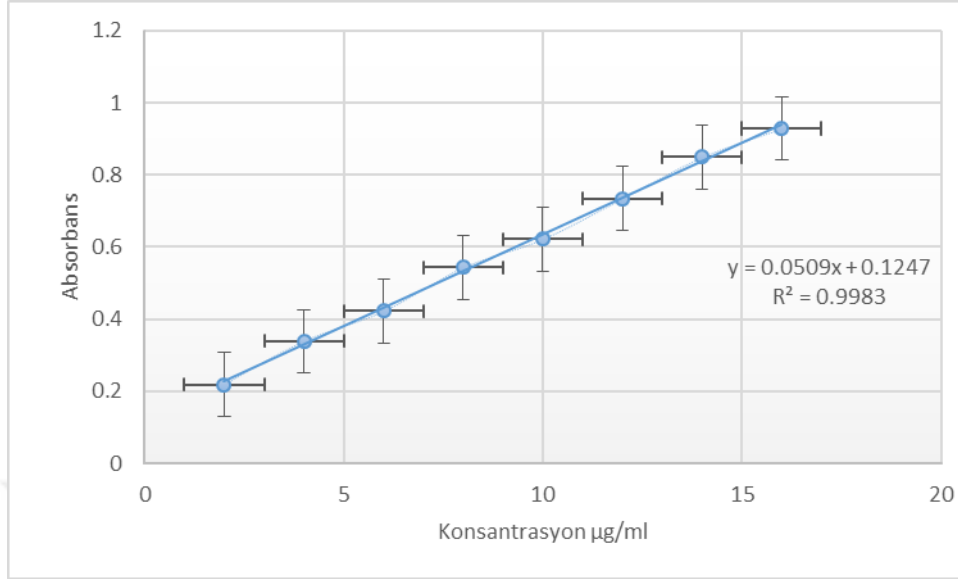
5.5 Analitik ve Formülasyonel Değerlendirme

5.5.1 Kalibrasyon eğrisi

OLZ konsantrasyonunu belirlemek amacıyla, 2 ila 16 µg/mL arasında değişen standart çözeltiler kullanılarak bir kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur. Kullanılan analitik yöntemin doğrusallığı, absorbans ile konsantrasyon arasındaki anlamlı ilişkiyle doğrulanmıştır. Elde edilen kalibrasyon eğrisi, $y = 0.0509x + 0.1247$ denklemine ve $R^2 = 0.9983$ korelasyon katsayısına sahip olup, incelenen konsantrasyon aralığında yüksek düzeyde lineerlik göstermiştir. Bu sonuçlar, yöntemin bu aralıkta OLZ'in kantitatif tayini açısından güvenilir ve doğru olduğunu kanıtlamaktadır (Şekil 5.16).

Şekil 5.16

Olanzapin'in kalibrasyon eğrisi



5.5.2 Enkapsülasyon verimliliği

17 NS formülasyonu arasında ilaç tutulma veriminde (EE%) önemli farklılıklar gözlemlenmiştir ; değerler 25.73 ± 3.2 ile 77.87 ± 2.8 arasında değişmektedir. En yüksek EE% değeri 77.87 ± 2.8 ile Parti 1'de saptanmış olup, bu durum formülasyon koşullarının ilaç yükleme açısından oldukça uygun olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, Parti 5'te EE% değeri 25.73 ± 3.2 olarak belirlenmiş ve bu düşük verim, yetersiz karıştırma ya da uygunsuz polimer/ilac oranı gibi etkenlere bağlanabilir. Optimize edilmiş formülasyon olan Parti 17, 72.16 ± 3.6 'lık EE% değeri ile OLZ'in NS matrikse etkili bir şekilde yüklendiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, Parti 10, 14 ve 16 gibi formülasyonlarda da sırasıyla 63.12 ± 4.2 , 63.75 ± 2.7 ve 70.82 ± 2.2 EE% değerleri elde edilmiştir. Bu sonuçlar, formülasyon değişkenlerinin özellikle EC ve PVA konsantrasyonları ile karıştırma hızının ilaç enkapsülasyonu üzerinde belirleyici bir etkisi olduğunu doğrulamaktadır.

5.5.3 Üretim verimi

17 OLZ yüklü NS formülasyonunun üretim verimleri belirgin farklılıklar göstermiş olup, 3.88 (Parti 4) ile 49.31 (Parti 1) arasında değişmiştir. Bazı partiler 40 'ın üzerinde verim elde etmiştir ; bunlar arasında Parti 1 (49.31), Parti 11 (48.61) ve Parti 16 (41.46) yer almaktadır. Optimum formülasyon olan Parti 17'nin üretim verimi 35.48 olarak belirlenmiştir. Diğer formülasyonlar ise yaklaşık 18 ile 26 arasında orta

seviyede verim göstermiştir ; örneğin Parti 5 (%18.75), Parti 6 (%25.48), Parti 9 (%24.58), Parti 10 (%23.27), Parti 14 (%25.82) ve Parti 15 (%25.50) bu gruba dahildir. Daha düşük verimler ise Parti 2 (%10.48), Parti 7 (%12.36) ve Parti 12 (%6.20) için gözlenmiştir. Kalan partilerde ise verimler yaklaşık %20 ile %35 arasında değişmiş olup, bu durum farklı formülasyonlarda nanopartikül geri kazanım etkinliğindeki farklılıkları yansıtmaktadır.

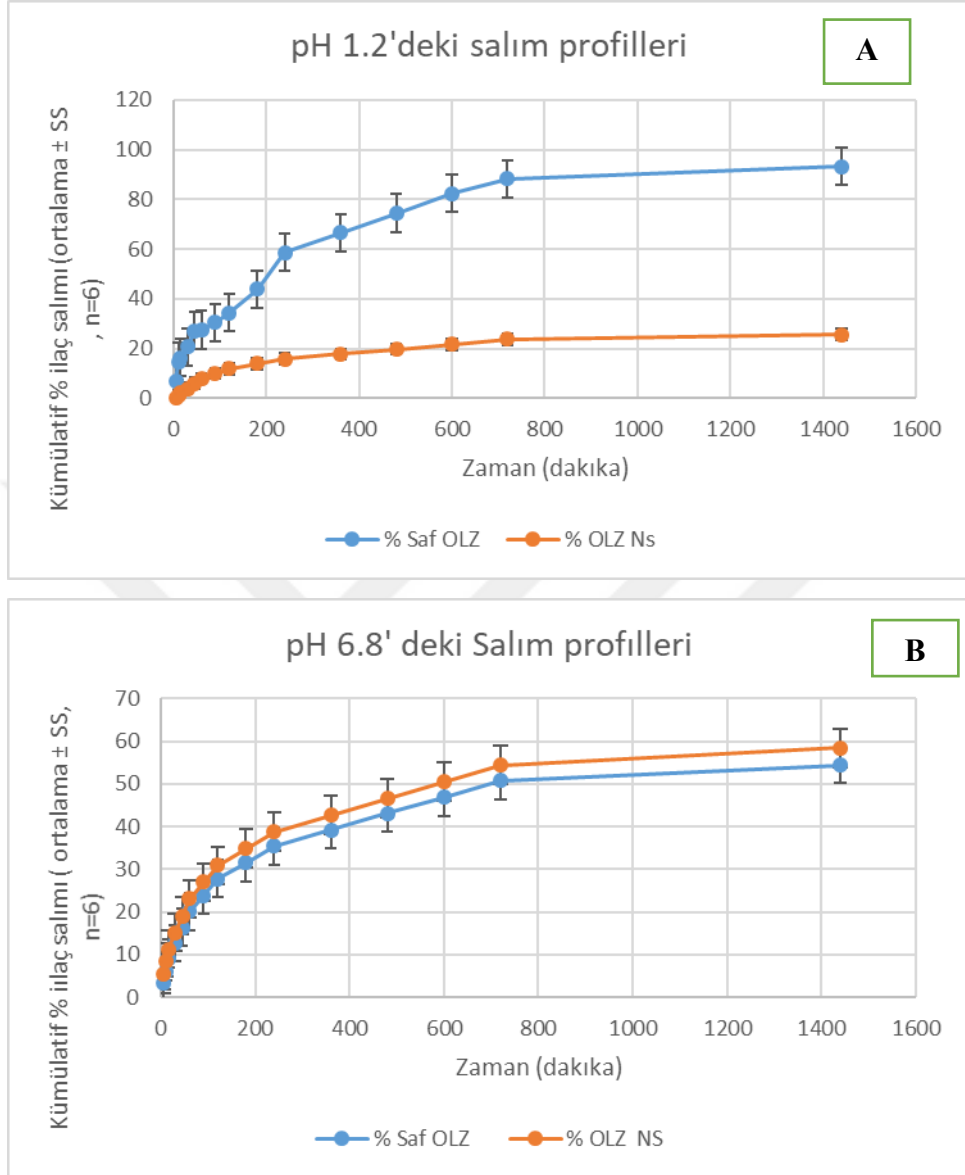
5.6 Olanzapin Yüklü NS'in İn Vitro İlaç Salım Profili

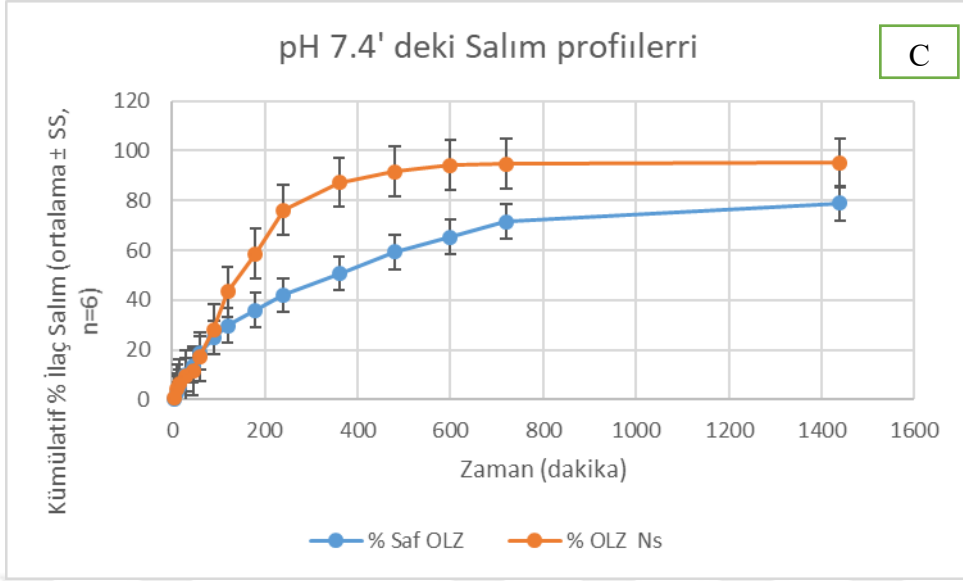
5.6.1 İlaç Salım Profili

Saf OLZ ve OLZ yüklü NS'in *In Vitro* çözünme profilleri, üç farklı ortamda değerlendirilmiştir : yapay mide sıvısı (pH 1,2), fosfat tamponu (pH 6,8) ve fosfat tamponu (pH 7,4). pH 1,2 ortamında saf ilaç hızlı çözünme göstermiş ve test süresi sonunda yaklaşık %93 salım gerçekleştirmiştir ; buna karşın NS aynı süre zarfında ilacın yaklaşık %53'ünü salmıştır. pH 6,8 ortamında her iki formülasyon benzer salım davranışı sergilemiş ; saf ilaç yaklaşık %54, NS ise yaklaşık %58 salım göstermiştir. Buna karşılık, pH 7,4 ortamında NS, saf ilaca kıyasla daha yüksek kümülatif salım göstermiştir (%95,1'e karşı %78,9). Farklı pH ortamlarındaki salım modelleri Şekil 5.17(A–C)'de sunulmuştur.

Şekil 5.17

Olanzapin yüklü NS'in farklı pH ortamlarında (A) pH 1.2, (B) pH 6.8, (C) pH 7.4 in vitro salım profilleri





6. TARTIŞMA, SONUÇ

6.1 Tartışma

6.1.1 Formülasyon Optimizasyonu

OLZ yüklü NS'in geliştirilmesinde formülasyon optimizasyonu, ilacın çözünürlüğünü, stabilitesini ve biyoyararlanımını artırmayı amaçlayan kritik bir adımdır. Bu çalışmada, DoE yaklaşımı benimsenerek etil selüloz konsantrasyonu, PVA konsantrasyonu ve karıştırma hızı olmak üzere üç temel formülasyon parametresinin etkileri sistematik olarak incelenmiştir. Her bir parametre, belirlenmiş sınırlar içerisinde değiştirilmiş ve formülasyon özellikleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler, etil selüloz konsantrasyonunun artmasının matris yoğunluğu ve viskoziteyi artırarak ilaç enkapsülasyon verimini ve yapısal bütünlüğü destekleyebileceğini; ancak bununla birlikte ilaç difüzyonunu yavaşlatabileceğini ortaya koymuştur. Öte yandan, PVA hem stabilizatör hem de emülgatör olarak görev yapmış; optimal konsantrasyonlarda partikül agregasyonunu önlemiş, NS oluşumunu desteklemiş ve sistemin homojenliğini artırmıştır. Karıştırma hızı ise dispersiyon ve emülsifikasyon sürecinde kritik bir rol oynamıştır orta düzeyde karıştırma, verimli karışım ve tutarlı partikül oluşumu sağlarken, çok yüksek hızlar yapısal bütünlüğü bozarak agregasyonu teşvik edebilmektedir.

İstenilirlik fonksiyonu analizi kullanılarak, her bir faktörün etkisi dengelenmiş ve formülasyon performansı NS'inin en yüksek olduğu koşullar belirlenmiştir. Test edilen tüm formülasyonlar arasında, genel istenilirlik puanı en yüksek olan bir parti optimum olarak belirlenmiştir. Bu formülasyon; stabilizatör miktarı, polimer matris oluşumu ve işleme koşulları arasında ideal dengeyi sağlayarak istenilen özelliklere sahip NS'in üretimine olanak tanımıştır. Yüksek istenilirlik değeri, bu özel koşulların tekrarlanabilir ve başarılı NS üretimi için uygun olduğunu doğrulamaktadır. Bu optimizasyon süreci, farmasötik ürün geliştirmede giderek daha fazla benimsenen QbD ilkeleriyle tam uyum göstermekte; böylece formülasyonun sağlamlığı, ölçeklenebilirliği ve tutarlılığı daha başlangıç aşamasında güvence altına alınmaktadır. Sonuç olarak, optimize edilen formülasyon, *In Vitro* ve *In Vivo* testler gibi ileri düzey çalışmalara geçiş için daha uygun hale gelmiş olup, bu testlerde ilaç salım davranışı, farmakokinetik özellikleri ve terapötik etkinliği açısından geliştirilmiş performansı doğrulanabilecektir.

6.1.2 NS'in Fizikokimyasal Özellikleri

6.1.2.1 Parçacık Boyutu ve PDI

NS'in partikül boyutları, farklı formülasyonlar arasında önemli bir değişkenlik göstermiştir ve 240,7 nm ile 853,9 nm arasında değişmiştir. Özellikle, en küçük partikül boyutu Run 12'de kaydedilirken, en büyük partikül boyutu Run 11'de gözlenmiştir. Optimum parti (Run 17), 447,8 nm ile ara bir partikül boyutu sergileyerek formülasyon parametreleri arasında elverişli bir dengeyi yansıtmaktadır. Bu değişkenliğin başlıca nedeni, partikül boyutunu azaltmada belirleyici rol oynayan karıştırma hızının etkisidir. Özellikle, artan karıştırma hızı kesme kuvvetlerini artırmış ve organik fazın daha küçük damlacıklar halinde daha verimli bir şekilde dispersiyonunu sağlamıştır; bu durum benzer nanopartikül çalışmalarında da rapor edilmiştir.

Benzer bir gözlem, Etorikoksib yüklü NS formülasyonlarında da kaydedilmiştir; burada 1000 rpm karıştırma hızı daha istenen bir partikül boyutu dağılımı sağlarken, daha düşük hızlar (ör. 750 rpm) globül agregasyonuna ve daha büyük partiküllere yol açmış ve sonuç olarak çözünürlüğü olumsuz etkilemiştir (Salman vd., 2021). Çalışmada, daha yüksek karıştırma hızlarından kaynaklanan türbülansın dispersiyon verimliliğini artırdığı ve partiküller arası birleşmeyi minimize ettiği vurgulanmış, bu durum mevcut bulguları desteklemektedir.

Buna karşılık, daha yüksek EC konsantrasyonları sistem viskozitesini artırmış, damlacıkların parçalanmasına direnç göstermiş ve sonuç olarak daha büyük partiküllerin oluşmasına neden olmuştur (Ahsan Hafız vd., 2022; Hassan ve Sabri, 2025). Bu arada, PVA, damlacık boyutunu stabilize edici bir rol oynamış, ancak partikül boyutu üzerindeki etkisi görece olarak daha az belirgin olmuştur. Ayrıca, boş NS'in 455,1 nm partikül boyutuna sahip olduğu ve bunun üst nanoskal sınırına yakın olduğu, Run 17'de gözlenen boyut ile karşılaştırılabilir olduğu belirtilmelidir. Bu durum, ilaç yüklemesinin bu formülasyonda partikül boyutunu dramatik şekilde değiştirmediğini düşündürmekle birlikte, ilaç ve polimer matrisi arasındaki etkileşime bağlı olarak küçük dalgalanmaların olabileceği anlamına gelmektedir. Bu gözlemler, polimer ve stabilizatör konsantrasyonları ile fazın buharlaşma hızı ve karıştırma hızının NS formülasyonlarında partikül boyutu ve dispersiyon stabilitesi üzerinde önemli etkiler yarattığını bildiren önceki çalışmalarla uyumludur (Ahsan Hafız vd., 2022).

PDI değerleri 0,343 ile 0,713 arasında değişmiş olup, partikül boyutu dağılımının uniformitesindeki farklılıkları yansıtmaktadır. Çalışma 17, 0,46 gibi orta seviyede bir PDI göstermiş ve görece olarak homojen partikülleri işaret etmiştir. PDI , nanopartikül sistemlerinde partikül boyutu uniformitesini tanımlamak için yaygın olarak kullanılan bir parametredir; genellikle 0,3–0,4’ün altındaki değerler görece olarak homojen popülasyonları, daha yüksek değerler ise daha geniş dağılımları göstermektedir (Abbas ve Sarwar ve vd., 2018; MRMM Danaei vd., 2018). Daha dar dağılımlar genellikle orta seviyede polimer ve PVA konsantrasyonları ile yüksek karıştırma hızlarının kombinasyonu ile ilişkilendirilmiş ve emülgeleme sürecinde uniform damlacık oluşumunu desteklemiştir. Buna karşılık, daha geniş boyut dağılımları, polimer veya yüzey aktif maddelerin aşırı değerleri ile bağlantılı olup, muhtemelen yetersiz emülgeleme veya agregasyon nedeniyle ortaya çıkmıştır (Abbas ve Sarwar ve vd., 2018).

6.1.2.2 Zeta Potansiyeli

ZP’ne ilişkin olarak, değerler –22,8 mV ile –39,3 mV arasında değişmiş olup, optimum formülasyon (Deneme 17) –34,8 mV değerini göstermiştir. Bu görece yüksek negatif yük, güçlü elektrostatik itme kuvvetine işaret etmekte ve partikül agregasyonunu önleyerek fiziksel stabilite açısından fayda sağlamaktadır. Benzer bulgular, protein bazlı nanopartikül sistemlerinde de bildirilmiş olup, yüksek ZP değerlerinin flokülasyona karşı stabilitenin temel mekanizması olarak kabul edildiği belirtilmiştir (Hasankhan vd., 2020). Veriler, EC konsantrasyonunun artmasının negatif yüzey yükünü hafifçe artırdığını göstermiştir; bu muhtemelen yüzey fonksiyonel gruplarının daha yüksek yoğunluğundan kaynaklanmaktadır (Ahmed vd., 2022). Buna karşılık, noniyonik bir yüzey aktif madde olan PVA, yüzeydeki bazı yüklü grupları maskeleyerek yüzey yükünü dengeleyici bir etki göstermiştir. Bu gözlemler, daha önce bildirilen polimerik NS formülasyonlarıyla tutarlılık göstermektedir; bu çalışmalarda EC negatif ZP’ni artırırken, PVA yüzey yükünü dengelemiştir (Ahmed vd., 2022). Karıştırma hızı ise ZP üzerinde minimal etki göstermiştir. Boş NS, –19,2 mV değerinde tek bir ZP tepe değeri göstermiştir; bu, ilaç yüklü formülasyonlara kıyasla belirgin şekilde daha düşüktür. Bu fark, ilaç yüklemenin yüzey yükü büyüklüğünde bir artışa katkıda bulunduğunu, muhtemelen OLZ molekülündeki iyonlaşabilir gruplar veya ara yüzey davranışındaki değişiklikler yoluyla, düşündürmektedir. Bu nedenle, ilaç yüklemesi yalnızca matriks kapsülasyonunu etkilemekle kalmamış, aynı zamanda elektrostatik itme yoluyla parçacık stabilitesini de artırmıştır.

6.1.2.3 SEM ve EDX Analizi

Boş EC bazlı NS'in gözenekli ve küresel morfolojisi, ilaç taşıyıcı sistemler için elverişli özellikler taşımaktadır. Bu özellikler, ilacın yüzey üzerine daha fazla adsorpsiyonunu kolaylaştırarak kontrollü salım için avantaj sağlar. EC, biyoyumluluğu ve film oluşturma kapasitesi nedeniyle NS formülasyonlarında yaygın olarak tercih edilen bir polimerdir. DCM çözücüsünün içe doğru hareketi muhtemelen gözeneklerin oluşmasına neden olmuştur (Almutairy vd., 2021).

OLZ'e yüklü NSde gözlemlenen yüzey pürüzlülüğü ve kısmi aglomerasyon, ilacın matrikse başarılı bir şekilde dahil edildiğini göstermektedir. Benzer yüzey değişiklikleri, diğer suda kötü çözünebilen ilaçlar için NS sistemlerinde de rapor edilmiştir. Bu morfolojik dönüşümler, ilaç-matriks etkileşimlerinin artmasına bağlanmakta olup, geliştirilmiş kapsülleme ve kontrollü salım davranışını destekleyebilir.

Ayrıca, ilaç yüklemesinden sonra gözlemlenen sıkı yapı, aktif bileşiğin polimer matrikse kısmi difüzyonu ile gerçekleşen çözücü difüzyon yöntemi ile ilişkili olabilir. Bu yapısal yoğunlaşma, ani salımı azaltabilir ve uzun süreli terapötik etkilere katkıda bulunabilir.

EDX sonuçları, OLZ'in NS formülasyonuna başarılı bir şekilde dahil edildiğini destekleyen net elementel kanıtlar sunmuştur. OLZ'e yüklü NSde (%0,12) kükürtün tespit edilmesi ve boş NSde tamamen bulunmaması, ilacın varlığını doğrulamaktadır; zira kükürt, OLZ'in tienobenzodiazepin halka yapısından kaynaklanmaktadır. Bu durum, kükürtlü ilaç yüklemesi için güvenilir bir elementel gösterge yapmaktadır.

Her ne kadar azot, OLZ'in yapısının ana bileşeni olsa da, her iki formülasyonda da tespit edilmemiştir. Bu durum, özellikle az miktarda bulunduğu, düşük atom numaralı (Low-Z) elementleri tespit etmede EDX'in sınırlamalarından kaynaklanmaktadır. Azot yaklaşık 0,39 keV düşük enerjili X-ışınları yayar ve bu ışınlar sıklıkla dedektör camı veya çevresel matriks tarafından tespit edilmeden önce emilir (Liao, 2006). Ayrıca, düşük ilaç yüklemesi (%2) da azotun tespit sınırının altına düşmesine katkıda bulunmuş olabilir.

Klor ise hem boş hem de ilaç yüklü NSde %0,02 oranında tespit edilmiştir. Her iki örnekte de eşit miktarda bulunması, klorun ilaçla ilişkili olmadığını ve muhtemelen iz miktarda kalan çözücü (ör. DCM) veya genel arka plan kontaminasyonundan kaynaklandığını düşündürmektedir.

6.1.2.4 FTIR Yorumlaması

Saf OLZ'in FTIR spektrumu, N-H, C-H ve C=N gerilme titreşimlerine ait keskin ve belirgin bantlar ile kristal yapısını doğrulamaktadır. Bu bulgular, OLZ'in karakteristik fonksiyonel gruplarına dair literatürde bildirilen spektral verilerle uyumludur (Hirianna vd., 2008; F. Liang vd., 2022).

Boş NS spektrumu ise, EC, PVA veya Pluronic F68 gibi polimerlerin amorf yapısından kaynaklanan geniş ve daha az yoğun pikler göstermiştir. Polimer matrislerin düzensiz yapısı nedeniyle FTIR spektrumunda geniş absorpsiyon bantları ortaya çıkması beklenmektedir ve bu durum taşıyıcı sistemin amorf karakterini desteklemektedir.

Fiziksel karışım spektrumunda, OLZ'in karakteristik bantlarının büyük ölçüde kaymadan korunması, ilaç ile polimer arasında anlamlı bir kimyasal etkileşimin olmadığını ve yalnızca fiziksel bir karışım oluştuğunu düşündürmektedir.

Buna karşılık, OLZ yüklü NS spektrumunda, özellikle N-H ve C=N gerilme titreşimlerine ait bantlarda gözlenen şiddet azalması ve hafif kaymalar, ilacın NS matrisi ile moleküler düzeyde etkileşime girdiğini göstermektedir. Bu tip spektral değişimler, ilaç-polimer etkileşimi veya hidrojen bağları oluşumunun göstergesi olup, aynı zamanda OLZ'in amorf faza geçişine işaret edebilir. İlacın NS matrisi içerisinde başarılı şekilde yüklendiğini ortaya koyan bu değişiklikler, OLZ'in çözünürlüğü ve biyoyararlanımını artırma potansiyelini desteklemektedir. Bu çalışma kapsamında elde edilen FTIR verileri, NS teknolojisinin farmasötik uygulamalarda moleküler düzeyde ilaç enkapsülasyonu sağladığını (Anwer vd., 2016).

6.1.2.5 DSC

Saf OLZ'in keskin bir erime pikine sahip olması, 194 °C - 197.5 °C aralığında endotermik pikler raporlayan önceki çalışmalarla (Shankarrao vd., 2010) uyumludur ve bu durum ilacın yüksek kristallik derecesini yansıtmaktadır. Boş NS'in amorf doğası, kristallik oluşumuna neden olmadan ilaç enkapsülasyonu için uygun bir ortam sağlar. Yüklü NSde OLZ'e ait erime pikinin kaybolması veya azalması, ilacın başarılı bir şekilde amorf veya moleküler dağılmış forma dönüştüğünü göstermektedir; bu durum literatürdeki NS formülasyonlarında da rapor edilmiştir. Termal geçişlerin genişlemesi ve kayması da bu faz geçişini ve kristallik azalımını desteklemekte olup, bu değişiklikler ilacın çözünürlüğünü ve çözünme hızını artırmak açısından kritiktir. Elde edilen bulgular,

OLZ'in daha az kristalin ve daha çözünür bir durumda tutulmasıyla biyoyararlanımının NS aracılığıyla artırılabilirliğini göstermektedir.

6.1.2.6 XRD

Saf OLZ'e ait karakteristik kırınım pikleri, literatürde bildirildiği üzere (Natarajan vd., 2017; (Gupta vd., 2011) 8°C - 24°C aralığında gözlemlenmekte olup, bu durum ilacın belirgin kristal kafes yapısına sahip olduğunu göstermektedir. OLZ yüklü NS'de ise bu piklerin kırınım deseninde belirgin şekilde azalması veya tamamen kaybolması, OLZ'in kristal halinden NS matrisinde amorf veya moleküler dağılmış forma dönüştüğünü göstermektedir. Bu bulgu, OLZ veya düşük çözünürlüklü diğer ilaçların polimerik taşıyıcılara enkapsülasyonu sonucu kırınım piklerinde azalma gözlemlenen önceki çalışmalarla uyumludur; bu durum kristallik azalmasına ve moleküler dağılıma işaret etmektedir (Ahmed vd., 2022; Hirlekar vd., 2024). Bu tür bir katı hal dönüşümü istenen bir durumdur, çünkü çözünürlük ve çözünme hızlarının artırılmasına katkıda bulunur. Ayrıca, boş NS'in XRD deseninde gözlemlenen geniş halo, polimerik matrisin amorf doğasını doğrulamakta ve ilacın düzensiz formda kalması için uygun bir ortam sağladığını göstermektedir.

6.1.3 Analitik Değerlendirme

6.1.3.1 Kapsülleme Verimi (EE%)

NS hazırlığı sırasında (EC, PVA) ve karıştırma hızının birleşik etkileri, kapsülleme verimliliğini (EE%) önemli ölçüde etkilemiştir. Yüksek EC konsantrasyonları, örneğin Yığınlar 1, 6, 9 ve 17'deki 1000 mg, düzenli olarak daha yüksek EE% değerlerine katkıda bulunmuş olup, bunun nedeni OLZ'in etkin bir şekilde hapsedildiği ve ilaç kaybının minimize edildiği daha yoğun bir polimer matrisi oluşumudur. Orta ila yüksek PVA seviyelerine sahip çalışmalar (600–1000 mg), Yığınlar 2, 3, 6, 7 ve 9'u da kapsamak üzere, iyileşmiş EE% değerleri göstermiştir; bu durum, PVA'nın ilaç sızıntısını ve partikül aglomerasyonunu azaltıcı stabilizatör rolünü yansıtarak daha homojen ve etkin kapsüllemeyi desteklemektedir. Bu bulgular, NS formülasyon optimizasyonunda PVA'nın kritik rolünü vurgulamaktadır (Y. Modi vd., 2023).

Karıştırma hızı da EE% üzerinde etkili olmuştur; daha yüksek hızlar (1000–1500 rpm), daha küçük ve daha uniform partiküllerin oluşumunu kolaylaştırarak kapsüllemeyi artırmıştır. Benzer eğilimler önceki çalışmalarda da bildirilmiş olup, artan karıştırma hızının EE% değerini iyileştirdiği raporlanmıştır (Y. Modi vd., 2023). Örneğin, yüksek

EC ve PVA konsantrasyonlarını 1500 rpm karıştırma hızı ile birleştiren Yığın 6, orta-yüksek bir EE% olan %60,40 değerine ulaşmış ve EE% değerinin yalnızca karıştırma hızına değil, polimer konsantrasyonlarının ve karıştırma hızının birleşik etkisine bağlı olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, düşük karıştırma hızları (500 rpm) ve düşük polimer içerikleri, Yığınlar 4 ve 5'te olduğu gibi, yetersiz karışım ve düzensiz partikül oluşumu nedeniyle EE% değerinde azalmaya yol açmıştır.

Optimal koşullar altında (Yığın 17: 1000 mg EC, 600 mg PVA, 1000 rpm), dengeli bir EE% değeri olan %72,16±3,6 elde edilmiş olup, etkili ilaç yüklemesi için polimer konsantrasyonları ve karıştırma hızının dikkatli şekilde ayarlanması önemini vurgulamakta ve NS formülasyonlarının rasyonel tasarımı için rehberlik sağlamaktadır.

6.1.3.2 Üretim Verimi

OLZ yüklü 17 NS formülasyonunun üretim verimleri önemli ölçüde değişiklik göstermiş olup, bu durum polimer konsantrasyonu, yüzey aktif seviyesi ve karıştırma hızının etkisini yansıtmaktadır. En yüksek verimler, Yığın 1 (%49,31), Yığın 11 (%48,61) ve Yığın 16 (%41,46) için gözlenmiş olup, yüksek EC içeriği ve optimize edilmiş karıştırma hızlarının daha iyi partikül oluşumu ve geri kazanımı sağladığını göstermektedir. Orta düzey verimler Yığın 6 (%25,48), Yığın 10 (%23,27), Yığın 14 (%25,82) ve Yığın 17 (%35,48) için gözlemlenirken, en düşük verimler Yığın 2 (%10,48), Yığın 3 (%3,88), Yığın 7 (%12,36) ve Yığın 12 (%6,20) için kaydedilmiştir. Uygun PVA seviyeleri NS stabilizasyonuna katkıda bulunarak işlem sırasında agregasyonu ve kayıpları azaltmış, karıştırma hızı ise partikül dağılımını ve genel geri kazanımı artırmada kritik bir rol oynamıştır. Bu gözlemler, yüzey aktif olmadan NS'in oluşmadığını ve yüksek PVA konsantrasyonlarının artan karıştırma hızları ile birleştğinde ilaç içeriği, üretim verimi ve yükleme verimliliğini olumlu yönde etkilediğini gösteren önceki çalışmalarla uyumludur (Y. Modi vd., 2023). Optimize edilmiş formülasyon olan Yığın 17, %35,48 üretim verimi elde etmiş olup, NS üretim verimliliğini maksimize etmek için polimer konsantrasyonu, yüzey aktif seviyesi ve karıştırma koşullarının dikkatli bir şekilde seçilmesinin önemini vurgulamaktadır.

6.1.4 İn Vitro İlaç Salımı

6.1.4.1 İlaç Salım Profili

OLZ ve onun NS formülasyonunun çözünme profilleri, test edilen farklı pH koşullarında belirgin farklılıklar göstermiştir; bu durum, ilacın özellikleri, formülasyon matriksi ve

çözünme ortamı arasındaki karmaşık etkileşimi yansıtmaktadır. Yüksek asidik pH olan 1,2’de, saf ilaç hızlı ve yaygın bir çözünme göstermiş olup, bu olgu OLZ’in asidik ortamlardaki bilinen çözünürlük özellikleri ile uyumludur. NS formülasyonundan bu pH’da gözlenen nispeten daha düşük salım, polimer matriksinin ve PVA gibi yardımcı maddelerin varlığına bağlanabilir; bu bileşenler difüzyon bariyeri görevi görerek ilacın salımını yavaşlatabilir. Ayrıca, NS polimer ağı, bu tür asidik koşullar altında sınırlı şişme veya ilaç difüzyonuna sahip olabilir ve bu da ani bir salım yerine kontrollü ve sürekli bir salım profili oluşturur.

pH 6,8’de, hem saf ilaç hem de NS’in çözünme hızları oldukça benzerdir; bu durum, formülasyonun nötr pH koşulları altında ilaç salımını önemli ölçüde etkilemediğini göstermektedir. Bu gözlem, NS matriksi ve yardımcı maddelerin, bu pH’da ilaç ve ortam ile dengeli bir etkileşim sürdürdüğünü ve muhtemelen orta derecede polimer şişmesi veya ilaç-polimer etkileşimleri nedeniyle salımı ne hızlandırıp ne de belirgin şekilde engellediğini düşündürmektedir.

İlginç bir şekilde, bağırsak ortamını simüle eden pH 7,4’te, NS formülasyonu saf ilaca kıyasla belirgin şekilde daha yüksek kümülatif salım göstermiştir. Bu artan salım, polimer şişmesinin iyileşmesi ve NS matriksinin porozitesinin artmasıyla açıklanabilir; bu durum daha verimli ilaç difüzyonuna olanak sağlar. Ayrıca, NS formülasyonunda PVA ve Pluronic F188 gibi yüzey aktif maddeler veya stabilize edicilerin varlığı, OLZ’in ıslanmasını ve çözünürlüğünü artırarak bu pH’da çözünmeyi daha da artırabilir. pH 7,4’te NS’den elde edilen yüksek ilaç salımı, ilacın çözünürlüğünün sınırlı olduğu ortamlarda OLZ’in biyoyararlanımını artırma potansiyellerini vurgulamaktadır.

Genel olarak, bu pH’a bağlı farklılıklar, hem OLZ’in fizikokimyasal özelliklerinin hem de NS’in formülasyon karakteristiklerinin ilaç salım davranışını modüle etmedeki rolünü ortaya koymaktadır.

6.2 SONUÇ

Bu çalışma, OLZ yüklü NS’in sistematik Bir DoE yaklaşımı ve istenirlik fonksiyonu analizi ile formülasyon ve optimizasyonunu başarıyla göstermiştir. Entegre optimizasyon stratejisi, NS stabilitesi, homojenliği ve etkin ilaç taşıma kapasitesini sağlamak için kritik kalite özellikleri olan partikül boyutu, PDI ve ZP’nin eşzamanlı olarak değerlendirilmesine ve dengelenmesine olanak sağlamıştır. EC, PVA ve karıştırma

hızının ayarlanması yoluyla, matris yoğunluğu, partikül stabilizasyonu ve işlem parametreleri arasında etkili bir denge sağlayan, çoğaltılabilir ve ölçeklendirilebilir NS partileri elde edebilen optimize bir formülasyon belirlenmiştir.

Optimizasyon sonrası NS'in fizikokimyasal karakterizasyonu, yapısal ve fonksiyonel özellikleri hakkında önemli bilgiler sunmuştur. Partikül boyutu dağılımı ve PDI değerleri, çözünme ve absorpsiyonu artırmaya uygun, nispeten homojen bir sistemin varlığını göstermiştir. ZP ölçümleri, depolama sırasında partikül agregasyonunu minimize edecek yeterli negatif yüzey yüküne sahip stabil bir kolloidal sistemin varlığını doğrulamıştır ve bu da raf ömrünün potansiyel olarak uzamasına katkı sağlayabilir. SEM görüntüleri, NS'in tipik gözenekli ve küresel morfolojisini ortaya koymuş; ilaç yüklü partiküllerdeki yüzey değişiklikleri, ilacın matrise başarılı bir şekilde dahil edildiğini göstermiştir. FTIR, DSC ve XRD gibi tamamlayıcı analizler, OLZ ile polimer matrisi arasındaki moleküler düzeydeki etkileşimleri ve ilacın kristal halden amorf hale geçişini doğrulamış; bu durum, çözünürlük ve biyoyararlanımın artırılması açısından önemlidir.

Formülasyon parametrelerinin üretim verimi ve ilaç enkapsülasyon verimliliği üzerinde de önemli etkileri gözlenmiştir. Yüksek EC ve PVA konsantrasyonları ile optimal karıştırma hızları, OLZ'in etkin bir şekilde kapsüllenmesini sağlayan dayanıklı bir polimerik matris oluşumunu destekleyerek işlem sırasında ilaç kaybını azaltmıştır. Partiler arasında üretim verimi değişiklik gösterse de, optimize edilmiş formülasyon %35,48 gibi tatmin edici bir verim elde etmiş, enkapsülasyon verimi ise %72,16 olarak kaydedilmiş; bu değerler, NS sisteminin aktif farmasötik bileşiğin önemli bir kısmını tutabilme kapasitesini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, üretim verimi ve ilaç yüklemesinin artırılması için formülasyon ve işlem koşullarının optimize edilmesinin kritik önemini vurgulamaktadır.

İn vitro çözünme çalışmaları, NS'in performans avantajlarını daha da net bir şekilde ortaya koymuştur. İlaç salım profilleri pH'a bağımlı olarak değişmiş ve polimer matrisi, ilaç özellikleri ve çözünme ortamı arasındaki karmaşık etkileşimleri yansıtmıştır. Asidik pH (1,2) ortamında saf OLZ hızlı salım gösterirken, NS polimer matrisi nedeniyle kontrollü ve sürdürülebilir bir salım sağlamıştır. Nötr yakın pH (6,8) koşullarında, saf ilaç ve NS benzer salım göstermiş; bu durum, ilaç-polimer-ortam etkileşimlerinin stabil olduğunu göstermektedir. Özellikle, bağırsak koşullarını simüle eden fizyolojik pH 7,4'te, NS formülasyon saf ilacı geride bırakarak daha yüksek kümülatif salım

göstermiştir; bu artış, polimerin şişmesi, matris gözenekliliğinin artması ve PVA ile Pluronic F188 gibi yüzey aktiflerin ıslatma ve çözünürlüğü artırıcı etkisine bağlanabilir. Bu pH'daki iyileştirilmiş salım, NS'in OLZ'in çözünürlüğünün sınırlı olduğu ortamda oral biyoyararlanımını önemli ölçüde artırabileceğini göstermektedir.

Genel olarak, bu araştırma, NS teknolojisinin özellikle düşük suda çözünür ilaçlar için çok yönlü ve etkili bir taşıyıcı platform olarak potansiyelini vurgulamaktadır. Sistematik optimizasyon, kapsamlı karakterizasyon ve detaylı *In Vitro* performans değerlendirmesi, bu NS'in ileri prelinik ve klinik çalışmalara taşınması için sağlam bir temel oluşturur. Geliştirme sürecinde QbD ilkelerinin uygulanması, formülasyonun yalnızca etkili değil, aynı zamanda çoğaltılabilir ve ölçeklendirilebilir olmasını sağlayarak farmasötik üretim gereksinimleriyle uyumlu hale getirir. Gelecekteki çalışmaların, *In Vivo* farmakokinetik ve terapötik etkinliği kapsamlı şekilde incelemesi, OLZ yüklü NS'in klinik potansiyelini tam olarak ortaya koymak için kritik öneme sahiptir ve bu sistem, ilaç çözünürlüğü, stabilitesi ve kontrollü salımı artırarak tedavi sonuçlarını iyileştirme konusunda büyük umut vaat etmektedir.

KAYNAKÇA

- Abbas, N., Irfan, M., Hussain, A., Arshad, M. S., Hussain, S. Z., Latif, S., & Bukhari, N. I. J. T. J. o. P. R. (2018). Development and evaluation of scaffold-based nanosponge formulation for controlled drug delivery of naproxen and ibuprofen. *17*(8), 1465-1474.
- Abbas, N., Sarwar, K., Irfan, M., Hussain, A., Mehmood, R., Arshad, M. S., & Shah, P. A. J. A. P. P.-D. R. (2018). Formulation and evaluation of indomethacin loaded nanosponges for oral delivery. *75*(5), 1201-1213.
- Ahmed, M. M., Fatima, F., Alali, A., Kalam, M. A., Alhazzani, K., Bhatia, S., . . . Technology. (2022). Ribociclib-loaded ethylcellulose-based nanosponges: Formulation, physicochemical characterization, and cytotoxic potential against breast cancer. *2022*, 1922263.
- Ahmed, M. M., Fatima, F., Anwer, M. K., Ibnouf, E. O., Kalam, M. A., Alshamsan, A., . . . Ansari, M. J. J. S. P. J. (2021). Formulation and in vitro evaluation of topical nanosponge-based gel containing butenafine for the treatment of fungal skin infection. *29*(5), 467-477.
- Ahsan Hafiz, M., Abbas, N., Bukhari, N. I. J. I. J. o. P. M., & Biomaterials, P. (2022). Quality by design approach for formulation development and evaluation of carboplatin loaded ethylcellulose nanosponges. *71*(13), 1012-1024.
- Ajinkya, K., Prakash, K., Vishal, P. J. I. J. o. P., & Analysis, D. (2015). Scaffold based drug delivery system: A special emphasis on nanosponges. *3*(4), 98-104.
- Almutairy, B. K., Alshetali, A., Alali, A. S., Ahmed, M. M., Anwer, M. K., & Aboudzadeh, M. A. J. P. (2021). Design of olmesartan medoxomil-loaded nanosponges for hypertension and lung cancer treatments. *13*(14), 2272.
- Alongi, J., Poskovic, M., Frache, A., & Trotta, F. J. C. P. (2011). Role of β -cyclodextrin nanosponges in polypropylene photooxidation. *86*(1), 127-135.
- Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., & Crison, J. R. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical research*, *12*, 413-420 %@ 0724-8741.
- Anandam, S., & Selvamuthukumar, S. J. J. o. m. s. (2014). Fabrication of cyclodextrin nanosponges for quercetin delivery: physicochemical characterization, photostability, and antioxidant effects. *49*, 8140-8153.
- Ansari, K. A., Vavia, P. R., Trotta, F., & Cavalli, R. J. A. P. (2011). Cyclodextrin-based nanosponges for delivery of resveratrol: in vitro characterisation, stability, cytotoxicity and permeation study. *12*, 279-286.
- Anwer, M. K., Al-Mansoor, M. A., Jamil, S., Al-Shdefat, R., Ansari, M. N., & Shakeel, F. J. I. j. o. b. m. (2016). Development and evaluation of PLGA polymer based nanoparticles of quercetin. *92*, 213-219.
- Aritomi, H., Yamasaki, Y., Yamada, K., Honda, H., & Koishi, M. J. 薬. (1996). Development of sustained-release formulation of chlorpheniramine maleate using powder-coated microsphere prepared by dry impact blending method. *56*(1), 49-56.
- Arshad, K., Khan, A., Bhargav, E., Reddy, K., & Sowmya, C. J. I. J. A. P. R. (2016). Nanosponges: A new approach for drug targeting. *7*(3), 381-396.
- Badshah, A., Subhan, F., & Rauf, K. J. A. P. (2010). Controlled release matrix tablets of olanzapine: influence of polymers on the in vitro release and bioavailability. *11*, 1397-1404.
- Baner, S., & Sharma, R. Nanosponges: The Promising Carriers for the Targeted Delivery of Drugs.
- Bergonzi, M. C., Bilia, A. R., & Landucci, E. J. D. D. T. (2022). Applications of innovative technologies to the delivery of antipsychotics. *27*(2), 401-421.
- Bhakay, A., Rahman, M., Dave, R. N., & Bilgili, E. J. P. (2018). Bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs via nanocomposites: Formulation–Processing aspects and challenges. *10*(3), 86.

- Bhalani, D. V., Nutan, B., Kumar, A., & Singh Chandel, A. K. J. B. (2022). Bioavailability enhancement techniques for poorly aqueous soluble drugs and therapeutics. *10*(9), 2055.
- Bhowmik, H., D, N. V., Kuila, A., & Kumar, K. (2018). Nanosponges: A review. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, *10*, 1. doi:10.22159/ijap.2018v10i4.25026
- Bhutani, H., Kurmi, M., Singh, S., Beg, S., & Singh, B. J. Q. A. (2004). Quality by design (QbD) in analytical sciences: an overview. *3*, 39-45.
- Biradar, S. V., Patil, A. R., Sudarsan, G. V., & Pokharkar, V. B. J. P. t. (2006). A comparative study of approaches used to improve solubility of roxithromycin. *169*(1), 22-32.
- Bolmal, U. B., Manvi, F., Kotha, R., Palla, S. S., Paladugu, A., Reddy, K. R. J. I. J. o. P. S., & Nanotechnology. (2013). Recent advances in nanosponges as drug delivery system. *6*(1), 1934-1944.
- Buch, P., Holm, P., Thomassen, J. Q., Scherer, D., Branscheid, R., Kolb, U., & Langguth, P. J. J. o. p. s. (2010). IVIVC for fenofibrate immediate release tablets using solubility and permeability as in vitro predictors for pharmacokinetics. *99*(10), 4427-4436.
- Callaghan, J. T., Bergstrom, R. F., Ptak, L. R., & Beasley, C. M. J. C. p. (1999). Olanzapine: pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *37*, 177-193.
- Cavalli, R., Trotta, F., Tumiatti, W. J. J. o. i. p., & chemistry, m. (2006). Cyclodextrin-based nanosponges for drug delivery. *56*, 209-213.
- Challa, R., Ahuja, A., Ali, J., & Khar, R. J. A. P. (2005). Cyclodextrins in drug delivery: an updated review. *6*, E329-E357.
- Chen, Y.-H. J. C. P. J. (2013). Preparation of iguratimod solid dispersion via hot-melt extrusion and investigation of factors affecting dissolution profile. *1464-1470*.
- D'Emanuele, A., & Dinarvand, R. J. I. j. o. p. (1995). Preparation, characterisation, and drug release from thermoresponsive microspheres. *118*(2), 237-242.
- D'Souza, S. J. A. i. p. (2014). A review of in vitro drug release test methods for nano-sized dosage forms. *2014*(1), 304757.
- da Costa, N. F., Pinto, J. F., & Fernandes, A. I. J. A. o. M. (2019). Co-amorphization of olanzapine for solubility enhancement. *51*(sup1), 87-87.
- Dahan, A., & Hoffman, A. J. J. o. c. r. (2008). Rationalizing the selection of oral lipid based drug delivery systems by an in vitro dynamic lipolysis model for improved oral bioavailability of poorly water soluble drugs. *129*(1), 1-10.
- Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., Hasanzadeh Davarani, F., Javanmard, R., Dokhani, A., . . . Mozafari, y. M. J. P. (2018). Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. *10*(2), 57.
- Danaei, M., Kalantari, M., Raji, M., Fekri, H. S., Saber, R., Asnani, G., . . . Taheriazam, A. J. H. (2018). Probing nanoliposomes using single particle analytical techniques: Effect of excipients, solvents, phase transition and zeta potential. *4*(12).
- Dixit, M., Charyulu, R. N., Shetty, A., Charyalu, N., Rao, M., Bengre, P., & Thomas, S. J. J. o. A. P. S. (2014). Enhancing solubility and dissolution of olanzapine by spray drying using β -cyclodextrin polymer. *4*(11), 081-086.
- Dixit, M., Kini, A. G., & Kulkarni, P. K. J. B. J. o. P. S. (2011). Enhancing the aqueous solubility and dissolution of olanzapine using freeze-drying. *47*, 743-749.
- Dua, K., Pabreja, K., Ramana, M., Lather, V. J. J. o. p., & sciences, b. (2011). Dissolution behavior of β -cyclodextrin molecular inclusion complexes of aceclofenac. *3*(3), 417-425.
- Ensign, L. M., Cone, R., & Hanes, J. J. A. d. d. r. (2012). Oral drug delivery with polymeric nanoparticles: the gastrointestinal mucus barriers. *64*(6), 557-570.
- Fulton, B., & Goa, K. L. J. D. (1997). Olanzapine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *53*, 281-298.

- Garg, A., Lai, W.-C., Chopra, H., Agrawal, R., Singh, T., Chaudhary, R., & Dubey, B. N. J. H. (2024). Nanosponge: A promising and intriguing strategy in medical and pharmaceutical Science. *10*(1).
- Geeta, Y., & Panchory, H. J. J. D. D. T. (2013). Nano sponges: A boon to the targeted drug delivery system. *3*(4), 151-155.
- Ghurghure, S. M., Ka, K., Ys, T., & Ma, P. J. I. A. J. P. R. (2019). Preparation and in-vitro evaluation of Itraconazole loaded nanosponges for topical drug delivery. *9*, 1999-2013.
- Ghurghure, S. M., Pathan, M. S. A., & Surwase, P. R. J. I. J. C. S. (2018). Nanosponges: A novel approach for targeted drug delivery system. *2*(2).
- Gupta, N. V., Gowda, D., Balamuralidhara, V., & Khan, S. M. J. D. J. o. F. o. P., Tehran University of Medical Sciences. (2011). Formulation and evaluation of olanzapine matrix pellets for controlled release. *19*(4), 249.
- Hasankhan, S., Tabibiazar, M., Hosseini, S. M., Ehsani, A., & Ghorbani, M. J. I. J. o. B. M. (2020). Fabrication of curcumin-zein-ethyl cellulose composite nanoparticles using antisolvent co-precipitation method. *163*, 1538-1545.
- Hassan, M., & Sabri, L. A. J. I. J. o. A. P. (2025). Development and evaluation of aceclofenac-loaded nanosponge hydrogel for enhanced topical anti-inflammatory delivery. *17*(2), 104-114.
- Hiriyan, S. H., Basavaiah, K., Goud, P. G., Dhayanithi, V., Raju, K., & Pati, H. P. J. A. C. (2008). Identification and characterization of olanzapine degradation products under oxidative stress conditions. *20*(1), 81-93.
- Hirlekar, R., Momin, A., & Bhairy, S. J. E. P. J. (2024). Formulation development, in-vitro and ex-vivo evaluation of dry adsorbed solid lipid nanoparticles: an approach of overcoming olanzapine drawbacks. *71*(1), 1-15.
- Holister, P., Weener, J.-W., Roman, C., & Harper, T. J. T. w. p. (2003). Nanoparticles. *3*, 1-11.
- Honary, S., & Zahir, F. J. T. j. o. p. r. (2013). Effect of zeta potential on the properties of nano-drug delivery systems-a review (Part 1). *12*(2), 255-264.
- Irakoze, N., Kaynak, M. S. J. M., Health Sciences Modern Analysis, F., & Researches. (2023). NANOSPONGE-BASED DRUG DELIVERY FOR OVERCOMING SOLUBILITY AND PERMEABILITY CHALLENGES OF POORLY WATER-SOLUBLE DRUGS. *177*.
- Iravani, S., & Varma, R. (2022). Nanosponges for Drug Delivery and Cancer Therapy: Recent Advances. *Nanomaterials*, *12*, 2440. doi:10.3390/nano12142440
- Jani, R. K., Patel, N., Patel, Z., Chakraborty, G., Upadhye, V. J. B., & Biotechnology, A. (2022). Nanosponges as a biocatalyst carrier—An innovative drug delivery technology for enzymes, proteins, vaccines, and antibodies. *42*, 102329.
- Jawahar, N., Hingarh, P. K., Arun, R., Selvaraj, J., Anbarasan, A., Sathianarayanan, S., & Nagaraju, G. J. I. j. o. b. m. (2018). Enhanced oral bioavailability of an antipsychotic drug through nanostructured lipid carriers. *110*, 269-275.
- Kakran, M., Li, L., & Müller, R. H. J. P. E. (2012). Overcoming the challenge of poor drug solubility. *32*(4), 1-7.
- Khan, K. U., Minhas, M. U., Badshah, S. F., Sohail, M., Sarfraz, R. M. J. J. o. D. D. S., & Technology. (2022). β -cyclodextrin modification by cross-linking polymerization as highly porous nanomatrices for olanzapine solubility improvement; synthesis, characterization and bio-compatibility evaluation. *67*, 102952.
- Khan, K. U., Minhas, M. U., Badshah, S. F., Suhail, M., Ahmad, A., & Ijaz, S. J. L. S. (2022). Overview of nanoparticulate strategies for solubility enhancement of poorly soluble drugs. *291*, 120301.
- Krishnamoorthy, K., Rajappan, M. J. J. o. P., & Pharmaceutical Sciences: a Publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, S. C. d. S. P. (2012). Nanosponges: a novel class of drug delivery system--review. *15*(1), 103-111.

- Kushwaha, A. J. I. j. o. p. s., & research. (2011). Solid dispersion-A promising novel approach for improving the solubility of poorly soluble drugs. 2(8), 2021.
- Lala, R., Thorat, A., & Gargote, C. J. I. J. R. A. P. (2011). Current trends in β -cyclodextrin based drug delivery systems. 2(5), 1520-1526.
- Liang, F., Tan, X., Hao, S., Liu, W., Duan, C., Zhang, G., . . . Hao, C. J. J. o. M. S. (2022). Synthesis and structural characterization of two novel olanzapine cocrystals with decreased or enhanced dissolution rate. 1255, 132340.
- Liang, L., Liu, D. P., & Liang, C. C. J. E. j. o. b. (2002). Optimizing the delivery systems of chimeric RNA· DNA oligonucleotides: Beyond general oligonucleotide transfer. 269(23), 5753-5758.
- Liao, Y. (2006). Practical Electron Microscopy and Database: An Online Book.
- Liu, L., Yao, W., Rao, Y., Lu, X., & Gao, J. J. D. D. (2017). pH-Responsive carriers for oral drug delivery: challenges and opportunities of current platforms. 24(1), 569-581.
- Mahalekshmi, V., Balakrishnan, N., & Parthasarathy, V. J. J. o. A. P. S. (2023). Recent advancement of nanosponges in pharmaceutical formulation for drug delivery systems. 13(8), 084-100.
- Marapur, S., Jat, R. K., & Patil, J. (2019). Formulation and Development OF BCS Class II Drug. *Drug Deliv. Therap*, 9, 486-493.
- Maravajhala, V., Papishetty, S., Bandlapalli, S. J. I. j. o. p. s., & research. (2012). Nanotechnology in development of drug delivery system. 3(1), 84.
- Modi, A., & Tayade, P. J. I. J. o. P. S. (2007). A Comparative Solubility Enhancement Profile of Valdecocix with Different Solubilization Approaches. 69(2).
- Modi, Y., Patel, M., Shah, C., & Upadhyay, U. J. P. S. M. (2023). FORMULATION OF TOPICAL GEL CONTAINING NANOSPONGES OF AMPHOTERICIN B AND DEVELOPMENT USING QUALITY BY DESIGN (QbD). 14(2).
- N. Politis, S., Colombo, P., Colombo, G., M. Rekkas, D. J. D. d., & pharmacy, i. (2017). Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. 43(6), 889-901.
- Nadpara, N. P., Thumar, R. V., Kalola, V. N., & Patel, P. B. J. I. J. P. S. R. R. (2012). Quality by design (QbD): A complete review. 17(2), 20-28.
- Narender, B. R., & Rao, P. J. I. A. j. o. P. R. (2019). Formulation and evaluation of anticancer drug (doxorubicin) loaded nanosponges. 9(12), 572-583.
- Papdiwal, A., Sagar, K., Pande, V. J. I. J. o. P. S., & Nanotechnology. (2014). Formulation and characterization of nateglinide nanosuspension by precipitation method. 7(4), 2685-2693.
- Patel, E., & Oswal, R. J. I. J. R. P. C. (2012). Nanosponge and micro sponges: a novel drug delivery system. 2(2), 237-244.
- Patil, T. S., Nalawade, N. A., Kakade, V. K., Kale, S. N. J. I. J. f. A. R., & Development. (2017). Nanosponges: A novel targeted drug delivery for cancer treatment. 2(4).
- Patra, J. K., Das, G., Fraceto, L. F., Campos, E. V. R., Rodriguez-Torres, M. d. P., Acosta-Torres, L. S., . . . Sharma, S. J. J. o. n. (2018). Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. 16(1), 71.
- Pawar, A. Y. (2016). Nanosponges: A novel drug delivery system. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*, 10(04 %@ 1998-409X).
- Penjuri, S. C. B., Ravouru, N., Damineni, S., Bns, S., & Poreddy, S. R. J. T. J. P. S. (2016). Formulation and evaluation of lansoprazole loaded Nanosponges. 13(3), 304-310.
- Pushpalatha, R., Selvamuthukumar, S., Kilimozhi, D. J. J. o. d. d. s., & technology. (2018). Cross-linked, cyclodextrin-based nanosponges for curcumin delivery-Physicochemical characterization, drug release, stability and cytotoxicity. 45, 45-53.
- Rajendra, P. K. M., Ganesan, K., Nidamanuri, B. S. S., Natarajan, J., & Puttaswamy, N. J. J. o. A. P. S. (2022). Design, formulation, and evaluation of curcumin-loaded nanosponges for the effective management of colitis. 12(12), 059-071.

- Ramesh, V., Meenakshi, S., Jyothirmayee, N., Bullebbai, M., Noorjahan, S., Rajeswari, G., . . . Madhavi, D. J. I. J. P. C. R. (2016). Enhancement of solubility, dissolution rate and bioavailability of BCS Class II Drugs. 2(2), 80-95.
- Rao, M., Bajaj, A. N., Pardeshi, A. A., & Aghav, S. S. J. J. o. p. r. (2012). Investigation of nanoporous colloidal carrier for solubility enhancement of Cefpodoxime proxetil. 5(5), 2496-2499.
- Renukuntla, J., Vadlapudi, A. D., Patel, A., Boddu, S. H., & Mitra, A. K. J. I. j. o. p. (2013). Approaches for enhancing oral bioavailability of peptides and proteins. 447(1-2), 75-93.
- Richhariya, N., Prajapati, S. K., & Sharma, U. K. J. W. J. P. R. (2015). Nanosponges: an innovative drug delivery system. 4(7), 1751-1753.
- Salman, A. H., Al-Gawhari, F. J., Al-kinani, K. K. J. J. o. A. P. E., & Research. (2021). The effect of formulation and process variables on prepared etoricoxib Nanosponges. 11(2), 83.
- Selvamuthukumar, S., Anandam, S., Krishnamoorthy, K., Rajappan, M. J. J. o. P., & Sciences, P. (2012). Nanosponges: A novel class of drug delivery system-review. 15(1), 103-111.
- Shah, H. S., Nasrullah, U., Zaib, S., Usman, F., Khan, A., Gohar, U. F., . . . Al-Harrasi, A. J. M. (2021). Preparation, characterization, and pharmacological investigation of withaferin-A loaded nanosponges for cancer therapy; in vitro, in vivo and molecular docking studies. 26(22), 6990.
- Shankarrao, K. A., Mahadeo, G. D., & Balavantrao, K. P. J. I. J. o. P. R. I. (2010). Formulation and in-vitro evaluation of orally disintegrating tablets of olanzapine-2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex. 9(4), 335.
- Shende, P. K., Gaud, R., Bakal, R., Patil, D. J. C., & biointerfaces, s. B. (2015). Effect of inclusion complexation of meloxicam with β -cyclodextrin-and β -cyclodextrin-based nanosponges on solubility, in vitro release and stability studies. 136, 105-110.
- Sherje, A. P., Dravyakar, B. R., Kadam, D., & Jadhav, M. J. C. p. (2017). Cyclodextrin-based nanosponges: A critical review. 173, 37-49.
- Sheth, N. J. I. J. o. P. S., & Research. (2011). Formulation and evaluation of solid dispersion of olanzepine. 2(3), 691.
- Shivani, S., Poladi, K. K. J. I. j. o. p. s., & research. (2015). Nanosponges-novel emerging drug delivery system: A review. 6(2), 529.
- Silpa, G., Manohar, R. D., Mathan, S., Dharan, S. S. J. J. o. P. S., & Research. (2020). Nanosponges: A potential nanocarrier: A review. 12(10), 1341-1344.
- Singh, D., Soni, G., & Prajapati, S. J. E. J. P. M. R. (2016). Recent advances in nanosponges as drug delivery system: a review. 3(10), 364-371.
- Solunke, R. S., Borge, U. R., Murthy, K., Deshmukh, M. T., & Shete, R. V. J. I. J. A. P. (2019). Formulation and evaluation of gliclazide nanosponges. 11(6), 181-189.
- Srivastava, S., Mahor, A., Singh, G., Bansal, K., Singh, P. P., Gupta, R., . . . Kesharwani, P. J. J. o. P. S. (2021). Formulation development, in vitro and in vivo evaluation of topical hydrogel formulation of econazole nitrate-loaded β -cyclodextrin nanosponges. 110(11), 3702-3714.
- Stetefeld, J., McKenna, S. A., & Patel, T. R. J. B. r. (2016). Dynamic light scattering: a practical guide and applications in biomedical sciences. 8, 409-427.
- Suresh Kumar, R., Sri Syamala, U., Revathi, P., Sumanth, D., & Raghuvver, P. J. V. V. (2013). Self nanoemulsifying drug delivery system of olanzapine for enhanced oral bioavailability. 201-208.
- Swaminathan, S., Vavia, P., Trotta, F., Torne, S. J. J. o. i. p., & chemistry, m. (2007). Formulation of betacyclodextrin based nanosponges of itraconazole. 57, 89-94.
- Taleb, S. A., Ibrahim, B. M., Mohammed, M. A., Yassen, N. N., Hessin, A. F., Gad, S. A., & Darwish, A. B. J. J. o. P. I. (2024). Development and in vitro/in vivo evaluation of a nanosponge formulation loaded with Boswellia carterii oil extracts for the enhanced anti-inflammatory activity for the management of respiratory allergies. 1-23.

- Tamkhane, V., & Sharma, P. J. J. o. C. P. R. (2014). Nanosponge-a novel drug delivery system. 4(3), 1186.
- Tejashri, G., Amrita, B., & Darshana, J. J. A. p. (2013). Cyclodextrin based nanosponges for pharmaceutical use: A review. 63(3), 335-358.
- Thakre, A., Gholse, Y., & Kasliwal, R. J. J. M. P. A. S. (2016). Nanosponges: a novel approach of drug delivery system. 78(92), 78.
- Tiwari, K., & Bhattacharya, S. (2022). The ascension of nanosponges as a drug delivery carrier: preparation, characterization, and applications. 33(3), 28. doi:10.1007/s10856-022-06652-9
- Tiwari, K., & Bhattacharya, S. A.-O. The ascension of nanosponges as a drug delivery carrier: preparation, characterization, and applications. (1573-4838 (Electronic)).
- Tiwari, K., & Bhattacharya, S. J. J. o. M. S. M. i. M. (2022). The ascension of nanosponges as a drug delivery carrier: preparation, characterization, and applications. 33.
- Trotta, F., Cavalli, R., Tumiatti, W., Zerbinati, O., Roggero, C., & Vallero, R. (2008). Ultrasound-Assisted Synthesis of Cyclodextrin-Based Nanosponges. In: Google Patents.
- Trotta, F., Zanetti, M., & Cavalli, R. J. B. j. o. o. c. (2012). Cyclodextrin-based nanosponges as drug carriers. 8(1), 2091-2099.
- Vavia, P., Swaminathan, S., Trotta, F., & Cavalli, R. (2006). *Applications of nanosponges in drug delivery*. Paper presented at the Proceedings XIII International Cyclodextrin Symposium.
- Vyas, A., Saraf, S., Saraf, S. J. J. o. i. p., & chemistry, m. (2008). Cyclodextrin based novel drug delivery systems. 62, 23-42.
- Wagstaff, A. J., Easton, J., & Scott, L. J. J. C. d. (2005). Intramuscular olanzapine: a review of its use in the management of acute agitation. 19, 147-164.
- Wawrzycka-Gorczyca, I., Borowski, P., Osypiuk-Tomasik, J., Mazur, L., & Koziol, A. E. J. J. o. m. s. (2007). Crystal structure of olanzapine and its solvates. Part 3. Two and three-component solvates with water, ethanol, butan-2-ol and dichloromethane. 830(1-3), 188-197.
- Wen, H., Jung, H., & Li, X. J. T. A. j. (2015). Drug delivery approaches in addressing clinical pharmacology-related issues: opportunities and challenges. 17(6), 1327-1340.
- Yaşayan, G., Şatıroğlu Sert, B., Tatar, E., Küçükgülzel, İ. J. J. o. I. P., & Chemistry, M. (2020). Fabrication and characterisation studies of cyclodextrin-based nanosponges for sulfamethoxazole delivery. 97, 175-186.
- Zhang, L., Russell, D., Conway, B. R., & Batchelor, H. J. C. R. i. T. D. C. S. (2008). Strategies and therapeutic opportunities for the delivery of drugs to the esophagus. 25(3).
- Zhang, X., Xing, H., Zhao, Y., & Ma, Z. J. P. (2018). Pharmaceutical dispersion techniques for dissolution and bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs. 10(3), 74.

ÖZ GEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Nasra IRAKOZE
Yabancı Dil : İngilizce, Fransızca, Arapça, Türkçe

Eğitim:

- Eczacılık Lisans: Afrika Uluslararası Üniversitesi, Hartum/Sudan (2013-2019)

Mesleki Geçmişi:

- Sorumlu Eczacı ve Eczacı Teknikeri – NOPHAR Ecza Deposu (Büyük İlaç Toptancısı), Burundi (2020-2021)

Yayınlar

- Irakoze, N., Kaynak, M. S. J. M., health sciences modern analysis, f., ve researches. (2023). Nanosponge-based drug delivery for overcoming solubility and permeability challenges of poorly water-soluble drugs. 177.