

Nanolifler ve Kolona Özgü İlaç Taşıyıcı Sistem Olarak Uygulamaları

Nanofibers and Applications as Colon Specific Drug Delivery System

Yasin TURANLI,^a
Fusun ACARTÜRK^a

^aFarmasötik Teknoloji AD,
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Received: 28.04.2017
Received in revised form: 22.08.2017
Accepted: 22.08.2017
Available online: 27.04.2018

Correspondence:
Fusun ACARTÜRK
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
acarturk@gazi.edu.tr

ÖZET Nanoteknoloji birçok alanda olduğu gibi farmasötik teknolojide de büyük ilerlemeler sağlamıştır. Nanoteknoloji ile geliştirilen yeni ilaçlar zamanla konvansiyonel ilaçların yerini almaktadır. Geliştirilen üretim yöntemleriyle elde edilen yeni ilaçların vücutta belirli bölgelere hedefleme etkinliği artırılmakta; salım bölgesi, zamanı ve oranı belirlenebilmektedir. Böylece ilacın dozu ve buna bağlı olarak da ilacın yan etkisi azalmaktadır. Ayrıca, ilacın kan konsantrasyonunda meydana gelen dalgalanmalar ve ilaç molekülünün etki bölgesinden önce zarar görüp etkisiz duruma gelmesi engellenmektedir. Hasta uyuncunun en yüksek olduğu ilaç uygulama yolu oral yoldur. Bu nedenle ilaçların büyük çoğunluğu oral yoldan kullanılabilir şekilde geliştirilmeye çalışılmaktadır. Ancak, ilaçların oral yoldan kullanılmasında bazı problemlerle karşılaşmaktadır. Örneğin; bazı ilaçlar mide asidine, mide-barsak kanalındaki enzimlere karşı dayanıksızdır veya emilim problemi bulunmaktadır. Kolon, gastrointestinal sistemde ilaç hedeflendirilmesi için en uygun bölgelerden biridir. Çünkü kolonda ilaçların kalış süresi uzundur. Ayrıca kolon, sahip olduğu geniş yüzey alanı ve enzim aktivitesinin gastrointestinal sistemin diğer bölgelerine oranla daha düşük olmasından dolayı ilaç hedeflendirilmesi için oldukça avantajlıdır. Elektro-çekim yöntemiyle hazırlanmış nanolifler ilaç taşıyıcı sistem olarak başarılı sonuçlar vermektedir. Doğal veya sentetik çeşitli polimerlerin ve etken maddelerin uygun çözücüde çözülmesiyle elde edilen çözeltinin yüksek voltaj uygulanarak lif hâline getirilmesi esasına dayanan elektro-çekim yöntemi, kolona özgü ilaç taşıyıcı sistem hazırlanmasında da kullanılabilir. Ancak, bu konuda yapılan çalışmaların az olması ve bu çalışmalarda in-vivo çalışmaların olmaması büyük bir eksiklik. Gelecekte araştırmacıların bu konu üzerinde daha fazla yoğunlaşması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolon; nanolifler; nanoteknoloji; kolona hedefleme; elektro-çekim yöntemi

ABSTRACT Nanotechnology has made great improvement in pharmaceutical technology as well as in many areas. Drugs developed with nanotechnology take over the conventional drugs over time. Efficiency of targeting increased with drugs which are developed by new production methods. Also, the release site, time and rate of drugs can be determined. Thus, dose and the side effect of the drug is reduced. Besides fluctuating of blood drug concentration can be prevented and drug can be reached to the target area without damage. Patient compliance is the highest by oral route. For this reason, most of the drugs are being tried to be developed for the oral administration. However, some problems are encountered in oral administration of drugs. Some drugs are not resistant to acidic environment of stomach and gastrointestinal tract enzymes or have absorption problem. The colon is one of the most suitable site for drug targeting in the gastrointestinal tract due to long transit time of drugs. In addition, colon has large surface area and lower enzymatic activity compare to other regions of the gastrointestinal tract. Electrospun nanofibers have successful results as a drug delivery system. Electrospinning, which is based on the application of high voltage to the solution obtained by dissolving various natural and synthetic polymers and active substances in the appropriate solvent can also be used to prepare a colon specific drug delivery system. However, the lack of in-vivo studies with colon specific nanofibers is a major drawback. In the future, researchers should be much more focused on this issue.

Keywords: Colon; nanofibers; nanotechnology; colon targeting; electrospinning method

Nanoteknolojideki ilerlemeler ilaç teknolojisinde de yeni ufuklar açmıştır. Meydana gelen teknolojik gelişmelerle üretilen yeni ilaçlar konvansiyonel ilaçların yerini almaktadır.

Eczacılık alanında, belirli bir bölgeye hedefleme yapılması tedavide başlıca amaçlardan biridir. Hedefleme yapılarak terapötik ajanın vücutta etkinliği artmakta; salım bölgesi, zamanı ve oranı belirlenebilmektedir. Bu şekilde ilacın dozu ve buna bağlı olarak da ilacın yan etkisi azalmaktadır. İlacın kan konsantrasyonunda istenmeyen dalgalanmalar ve ilaç molekülünün zarar görüp etkisiz duruma gelmesi de engellenmektedir. Nanoteknoloji ile bu konuda büyük ilerlemeler sağlanmıştır.¹

Bu çalışmada, öncelikle nanolifler hakkında genel bir bilgi verilerek, daha sonra nanoliflerin kolona özgü ilaç taşıyıcı sistem olarak uygulamalarının anlatılması amaçlanmıştır.

ELEKTRO-ÇEKİM (ELECTROSPINNING) YÖNTEMİ VE NANOLİFLER

Çapları 1,0 mikrondan daha az olan lifler için “nanolif” terimi kullanılmaktadır. Nanolifler çekme, kalıp sentezi, faz ayrımı ve elektro-çekim gibi çok farklı yöntemlerle üretilmektedirler. Diğer yöntemlerin yanında elektro-çekim yöntemi çok farklı polimer çözeltileri ve eriyiklerden nanolif üretilmesinde basit ve çok yönlü bir teknik olduğundan son yıllarda ön plana çıkmıştır. Elektro-çekim yönteminde, polimer uygun bir çözücüde çözülmekte veya ısı ile eritilmekte ve bir şırınganın içine alınmaktadır. Daha sonra polimer çözeltisine/eriyiğine ve şırınganın açık ucunun yakınındaki bir toplayıcı levhaya yüksek gerilim (50 kV'a kadar) uygulanmaktadır. Uygulanan yüksek voltaj yardımıyla besleme ünitesi ve toplama plakası arasında elektriksel alan oluşturulmakta ve besleme ünitesinde damla hâlindeki polimer çözeltisi, toplama levhasına fışkırmaktadır. Bu olay uygulanan elektriksel alanın damlanın yüzey gerilimini yendiği anda gerçekleşmektedir. Sonuç olarak, toplayıcı levhada oluşan ağımsı yüzeyde çapları 30 nm'den 1 mikronun üzerindeki değerlere kadar değişen lifler üretilmektedir.²⁻⁵

Elektro-çekim yöntemi için gerekli deney düzeneği temel olarak üç ana parçadan oluşmaktadır (Şekil 1).

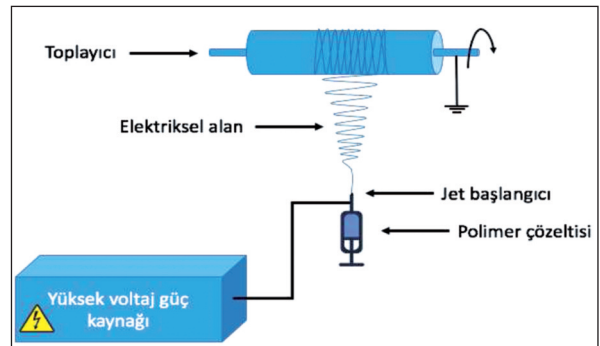
1. Yüksek voltaj güç kaynağı,
2. Besleme ünitesi (şırınga, metal iğne vb.),
3. Toplayıcı (döner silindir vb).

NANOLİF YAPISINI ETKİLEYEN PARAMETRELER

Elektro-çekim lifleri etkileyen parametreler, başlıca polimer çözeltisi ve işlem parametreleridir.^{4,5}

Polimer çözeltisinin özellikleri elde edilen lif yapısını en çok etkileyen parametrelerdir. Polimer çözeltisinin belirli bir viskoziteye sahip olması gerekmektedir. Eğer viskozite çok düşük olursa gerekli zincir dolanması gerçekleşmeyebilmekte ve toplayıcıdaki lifler üzerinde boncuklar oluşabilmektedir. Viskozitenin çok yüksek olması durumunda da çözeltiyi şırınga ucuna pompalamak çok zorlaşacaktır ve çözelti bu yüksek viskozite nedeni ile elektro-çekim işlemi başlamadan önce şırınga ucunda kuruyabilmektedir. Çözeltinin yüzey gerilimi de liflerin yapısını etkilemektedir. Düzgün lif eldesi için yüzey geriliminin düşük olması gerekmektedir. Yüzey gerilimini düşürmek için çözeltilere yüzey etken maddeler eklenip daha homojen yapıya lif eldesi sağlanabilmektedir.^{4,6}

Çözeltinin iletkenliği yüksek olursa elektro-çekim jeti tarafından daha fazla yük taşınmaktadır. Yüksek iletkenlikle polimerin gerilmesi ve uzaması artmaktadır. Buna bağlı olarak düzgün lif elde edilmektedir. Uzamanın artmasıyla daha küçük çaplı



ŞEKİL 1: Basit bir elektro-çekim düzeneği (Şekil tarafımızca çizilmiştir).

lifler elde edilmektedir. Çözücünün dielektrik sabitinin yüksek olması da boncuk oluşumu ve elde edilen lif çapını azaltmaktadır. Daha düzgün morfolojide lif eldesi için polimer çözeltilisine dielektrik sabiti yüksek çözücüler eklenebilmektedir. Polimer çözeltilisine uygulanan voltaj, oluşan liflerin morfolojileri ve çapları üzerinde çok etkilidir. Polimer çözeltilisinden elektro-çekim jetinin oluşabilmesi için minimum bir voltaja ihtiyaç duyulmaktadır. Bu voltajda genellikle liflerin yapısında boncuklar oluşmaktadır. Dolayısıyla voltajı belirli bir seviyeye kadar artırarak hem boncuk oluşumu engellenebilmekte hem de belirli seviyeye kadar lif çapı azaltılabilmektedir. Polimer çözeltilisi akış hızı lif çapını ve şeklini etkilediği gibi lif porozitesi üzerinde de etkisi bulunmaktadır. Artan akış hızı, lif çapında ve lif üzerindeki gözeneklerin çaplarında artışa neden olmaktadır. Yüksek akış hızlarında polimer jetin tam olarak kuruyamamasına bağlı olarak, liflerin üzerinde boncukların varlığı ve lif yapılarının küresel formdan yassı forma geçtiği saptanmıştır. Şırınga ucuyla toplayıcı arasındaki uzaklık diğer parametrelere göre daha az etkilidir. Ancak lif çapının belirli oranda düşmesini sağlamaktadır. Uzaklık arttıkça lif çapı düşmektedir. Kullanılan şırınganın iğne çapı da lif morfolojisi ve lif çapı üzerinde etkili olmaktadır. Daha küçük çapta iğne kullanımıyla lifler üzerindeki boncukların sayısında azalma gözlenmektedir. Ayrıca, iğnenin çapındaki düşüşle daha küçük çapa sahip lifler elde edilmektedir.⁴⁻⁶

ELEKTRO-ÇEKİM NANOLİFLERİN UYGULAMA ALANLARI

Elektro-çekim yönteminde çok çeşitli polimerler kullanılabilir. Polimer çeşidinin fazla olması sayesinde birçok malzemenin üretimi yapılabilmektedir. Polimer çeşidinin fazla olmasının dışında elektro-çekim nanoliflerin birçok alanda kullanılmasının nedenleri;

- Birim ağırlıkta daha geniş yüzey alanı,
- Daha çok gözeneklilik,
- Ayarlanabilir por çapı ve yüzey özellikleri,
- Yüksek permeabilite,
- Elektriksel yükleri tutma kabiliyeti,

- İyi mukavemet/birim ağırlık özelliği,
- Mikroorganizmalar ve ince parçacıklara bariyer oluşturması,
- Yüksek yükleme kapasitesidir.⁷

Bu avantajlar, nanoliflerin birçok endüstri alanına rahatlıkla girmesine ve potansiyel kullanım alanı sağlamasına izin vermektedir. Bu avantajları sayesinde nanolifler kompozit endüstrisinde, filtrasyon uygulamalarında, enerji depolama materyali olarak, savunma sanayinde, tekstil sanayinde ve eczacılık alanında kullanılabilir.^{8,9}

ELEKTRO-ÇEKİM NANOLİFLERİN ECZACILIK ALANINDA KULLANIMI

Elektro-çekim nanolifler sahip oldukları birçok avantaj sayesinde eczacılık alanında çeşitli şekillerde kullanılabilir.

A. YARA ÖRTÜ MALZEMESİ OLARAK KULLANIMI

Nanolifler, insan derisindeki yara ve yanıkların tedavisinde kullanılabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, elektro-çekim yöntemi ile nanolif yapısındaki yara örtülerinin üretimi önem kazanmıştır. Çünkü bu yöntemle hazırlanan yara örtüleri diğer yöntemlere göre birçok üstünlüğe sahiptir. Özellikle nanoliflerin geniş yüzey alanı, daha çok gözeneğe sahip olması ve yüksek permeabilite gibi özellikleri yara örtüsü olarak kullanımında büyük avantaj sağlamaktadır.³

İnsan yarası akıntı üreten bir yapıya sahiptir. Nanoliflerin gözenekli yapısı, yaranın kurummasını önlerken, yaranın akan sıvısının dışarı alınmasını ve böylece tabaka altında birikmemesini de sağlamaktadır. Yaranın korunmasının yanı sıra terapötik ajanların uygulanması sağlanmaktadır. Ek olarak; mükemmel oksijen ve hava iletimi, enfeksiyon yapıcı bakterileri engellemesi gibi önemli özelliklere de sahiptir.³

B. DOKU MÜHENDİSLİĞİ UYGULAMALARI

Elektro-çekim tekniği ile elde edilmiş nanoliflerden, yüksek gözenekliliğe sahip örülmemiş matrisler üretmek mümkündür. Bunların üretiminde hem doğal hem de sentetik polimerler kullanılabilir. Bunun yanı sıra hibrid polimerler de kullanılabilir.

mektedir. Bu şekilde mekanik ve biyolojik olarak en uyumlu kombinasyonun yapılması sağlanabilmektedir. Doku mühendisliğinde yeniden üretilmekte ve biyolojik olarak uyumlu üç boyutlu yapılar üretilerek, hücre büyümesi için vasküler, kemik, nöral ve tendon/ligament gibi dokuların onarımında kullanılabilir. Elektro-çekim işleminden sonra üretilen örülmemiş nanolif ağlardan biyobozunur doku iskeleleri yapmak kolay olmaktadır ve bunlar yarayı sarmak ve iyileştirmek için kullanılmaktadır. Bunların avantajları; yüksek su buharı geçirgenliği, gaz geçirgenliği, yüzey rahatlığı, patojen ajan koruyuculuğudur.^{10,11}

C. İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM OLARAK KULLANIMI

Elektro-çekim tekniği, polimerden nanolif üretimi için basit ve ucuz bir yöntemdir. Sentetik, doğal ve hibrid polimerler elektro-çekim tekniğiyle nanolif eldesi için başarıyla kullanılabilir. Yüksek yüzey alanıyla elektro-çekim lifler artmış hücre ilgisi ve ilaç yükleme kapasitesine sahiptir. Nanoliflerin bir diğer avantajı da çözünürlüğü düşük olan ilaçların çözünürlüğünü ve dolayısıyla biyoyararlanımını artırmasıdır. Ayrıca; nanolifler ile bifazik, geciktirilmiş ve hemen salım gibi farklı ilaç salım profillerine de sahip taşıyıcı sistemler hazırlanabilmektedir. Antibiyotik, antikanser ilaçların yanı sıra proteinler, enzimler, DNA, RNA, canlı hücreler ve çeşitli büyüme faktörleri elektro-çekim nanoliflere yüklenebilmektedir.¹²⁻¹⁴

Elektro-çekim liflerin ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanımına yönelik önemli ilerlemeler olmasına rağmen çözülmesi gereken birçok problem de bulunmaktadır. Bunlardan ilki, endüstriyel ölçekte tekrarlı üretimlerde aynı biçimli nanolif elde edilebilme zorluğudur. İkincisi, yapılan çalışmalarda özellikle *in vivo* çalışmaların az olmasıdır. Ek olarak, uygun ve etkili ilaç yükleme yöntemi belirlenmelidir. Kalıntı organik solvanlar yeterince uzaklaştırılmalıdır. Uygulama öncesi uygun sterilizasyon işlemleri yapılmalıdır ve immünolojik yanıtlar incelenmelidir.¹²⁻¹⁴

Farklı grup ilaçlar çeşitli taşıyıcılara yüklenerek birçok nanolif ilaç taşıyıcı sistem geliştirilmiştir. Son yıllarda bu alanda yapılan çalışmalarda

kullanılan taşıyıcılar ve bu çalışmaların özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

■ ELEKTRO-ÇEKİM NANOLIFLERİN KARAKTERİZASYONU

Nanolifler sahip oldukları avantajlar nedeni ile birçok araştırmacının dikkatini çekmektedir. Çeşitli çalışmaların yürütülebilmesi için nanoliflerin yapısal ve morfolojik özelliklerinin bilinmesi gerekmektedir. Bu nedenle nanoliflerin karakterizasyon çalışmaları yapılmaktadır. Nanoliflerin karakterizasyonları fiziksel, mekanik ve kimyasal olmak üzere üç kategoride yapılmaktadır. Nanoliflerin fiziksel karakterizasyonu, yapı ve morfolojik özellikler ile ilgilidir. Bu özelliklerin karakterizasyonu için taramalı elektron mikroskopu [scanning electron microscope (SEM)], alan salımlı tarama yapan elektron mikroskopu, geçirimli elektron mikroskopu [transmission electron microscopy (TEM)], atomik kuvvet mikroskopisi [atomic force microscope (AFM)], X ışını kırınımı [X-ray diffraction (XRD)] ve diferansiyel tarama kalorimetresi [differential scanning calorimetry (DSC)] analizleri yapılmaktadır. Kimyasal karakterizasyon amacıyla Fourier dönüşümlü kızılötesi [Fourier transform infrared (FTIR)] spektroskopisi, XRD, DSC ve nükleer manyetik rezonans tekniği kullanılmaktadır. Nanoliflerin mekanik karakterizasyonu içinde AFM ve TEM analizleri yapılmaktadır. Nanoliflere ait farklı büyütme oranlarında çekilmiş SEM görüntüleri Şekil 2'de görülmektedir.^{4,41,42}

■ KOLON ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Kolon gastrointestinal sistemin yaklaşık 150 cm'lik bölümüdür ve ileoçekal bağlantıdan anüse kadar uzanmaktadır. Sırasıyla çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon ve sigmoid kolon ile devam ederek rektum ile birleşmektedir.⁴³

Kolon, sindirim artıklarının deposu ve iletim kanalı olmakta daha fazla işleve sahiptir. Kolonda çoğu anaerob olan 400'den fazla bakteri türü bulunmaktadır. Bu bakterilerin enzimleri mide ve ince barsakta sindirilmeyen besinlerin sindirilmesinde ve bazı etken maddelerin metabolize olmasında rol oynamaktadır.⁴³

TABLO 1: Elektro-çekim yöntemi kullanılarak hazırlanan nanolif ilaç taşıyıcı sistemler.

Taşıyıcı	Çözücü	Etken madde	Çalışmanın özellikleri	Referans
PLA/PLGA	DCM, DMF	Sisplatin	Sürekli salım yapan ilaç taşıyıcı sistem hazırlanmıştır	Xie ve ark. (2008) ¹⁵
PVA	Su	Donezepil HCl	Ultra hızlı salım yapan nanolif ilaç taşıyıcı sistem hazırlanmıştır	Nagy ve ark. (2010) ¹⁶
Kitozan, HA, PEO	Su, asetik asit	Paklitaksel	Prostat kanserinin postoperatif kemoterapisinde paklitakselin kontrollü salım sistemi hazırlanmıştır	Ma ve ark. (2011) ¹⁷
PEG, PLA	DMAc, DCM, Kloroform	Salisilik asit	Kabuk/çekirdek formunda ve poröz yüzey özelliklerine sahip kompozit nanolifler hazırlanmıştır	Nguyen ve ark. (2012) ¹⁸
PVP, EC	Etanol	Ketoprofen	Zaman ayarlı bifazik ilaç salım sistemi hazırlanmıştır	Huang ve ark. (2012) ¹⁹
Zein/Eudragit® S100	Etanol, metanol	Aseklafenak/pantoprazol	İki farklı sınıf ilacın bir arada verilmesini sağlayarak ilaca ait yan etkinin önlenmesi amaçlanmıştır	Karthikeyan ve ark. (2012) ²⁰
PVP/Zein	Etanol, DMAc	Ketoprofen	Koaksiyel elektro-çekim tekniği kullanılarak bifazik ilaç salım profili gösteren nanolifler hazırlanmıştır	Jiang ve ark. (2012) ²¹
PVA, β-CD	Aseton, su	Kurkumin	Kurkuminin çözünme oranı ve hızı artırılmıştır	Sun ve ark. (2013) ²²
Zein	DMF, etanol	İbuprofen	Koaksiyel elektro-çekim tekniği kullanılarak nanolif ilaç taşıyıcı sistem hazırlanmıştır	Huang ve ark. (2013) ²³
PLGA	THF, DMF	Fusidik asit, rifampisin	Daha etkili bir tedavi için iki farklı antibakteriyel ajanı birlikte içeren nanolif ilaç taşıyıcı sistem geliştirilmiştir	Gilchrist ve ark. (2013) ²⁴
PVA	Su	Kafein, riboflavin	Hızlı çözünme özelliğine sahip nanolif ilaç taşıyıcı sistem geliştirilmiştir	Li ve ark. (2013) ²⁵
PVP, Eudragit® L100-55	Etanol	Mebeverin	Barsaklarda sürekli salım yapan nanolif ilaç taşıyıcı sistem hazırlanmıştır	Illangakoon ve ark. (2014) ²⁶
Jelatin, PEG	HFP	Nistatin	Kandidiyaz tedavisi için lokal etkili nanolif ilaç taşıyıcı sistem hazırlanmıştır	Aduba ve ark. (2013) ²⁷
PVP/Hidroksipropil-β-CD	Etanol/su/benzilalkol	Klotrimazol	Oral kandidiyaz tedavisinde klotrimazolün daha hızlı etki etmesi ve daha az toksisite göstermesi sağlanmıştır	Tongliroum ve ark. (2014) ²⁸
Poli (ε-kaprolakton), β-CD	Su, DMF, DCM	Naproksen	Naproksenin çözünürlüğü ve buna bağlı olarak biyoyararlanımının artırılması amaçlanmıştır	Canbolat ve ark. (2014) ²⁹

devamı→

TABLO 1: devamı.

Taşıyıcı	Çözücü	Etken madde	Çalışmanın özellikleri	Referans
HPMC	Metanol, etanol, aseton, 2-propanol, DCM, Su, HFP	Piroksikam	Etken maddenin kontrollü salım sistemi hazırlanmıştır	Paaver ve ark. (2015) ³⁰
PLA, PLGA	Kloroform, DMF, diklorometan	Kafein	Püskürterek kurutma ve elektro-çekim teknikleri sonucu elde edilen, sürekli salım yapan ilaç taşıyıcı sistemler kıyaslanmıştır	Sóti ve ark. (2015) ³¹
Poli-CD/PMAA	DMF	Propranolol	Hidrofilik ve kısa yarılanma ömrüne sahip propranololün kontrollü salım sistemi geliştirilmiştir	Oliveria ve ark. (2015) ³²
Kollajen/PVA	Su, asetik asit	Salisilik asit	Lokal etkili ve sürekli salım yapan ilaç taşıyıcı sistem hazırlanmıştır	Zhang ve ark. (2016) ³³
Sodyum aljinat, kitozan, k-karagenin, HPMC, PEO	Distile su, glasiyel asetik asit	Glutamin	Oral mukozit tedavisi için mukoadeziv nanolif ilaç taşıyıcı sistem hazırlanmıştır	Tort ve ark. (2016) ³⁴
Aljinat/nişasta	Etanol, distile su	Salisilik asit	pH ve iyonik şiddete duyarlı ilaç taşıyıcı sistem hazırlanmıştır	Wang ve ark. (2010) ³⁵
PVP	Etanol	Asetaminofen	Etken maddenin çözünürlüğünün artırılması amaçlanmıştır	Yu ve ark. (2010) ³⁶
PLA	Aseton	Metronidazol	Periodontitisin lokal tedavisinde metronidazolün sürekli salım sistemi hazırlanmıştır	Reise ve ark. (2012) ³⁷
PVP, EC	Etanol, DMAc	Ketoprofen	Etken maddenin bifazik salım yapan ilaç taşıyıcı sistemi hazırlanmıştır	Yu ve ark. (2013) ³⁸
PCL/kitre zımkı	Asetik asit	Kurkumin	Diyabetik yara tedavisinde uzun süre etkili yara örtüsü hazırlanması amaçlanmıştır	Ranjbar-Mohammadi ve ark. (2016) ³⁹
Sodyum aljinat, kitozan, PCL, kollajen, PEO	Asetik asit, HFIP	Doksisisiklin	Koaksiyel elektro-çekim yöntemiyle doksisisiklinin 3 tabakalı yara örtüsü hazırlanmıştır	Tort ve ark. (2017) ⁴⁰

CD: Siklodekstrin, DCM:Diklorometan, DMAc:N,N-dimetilasetamid, DMF:N,N-dimetilformamid, EC:Etil selüloz, HA:Hyalüronik asit, HFIP:Hegzafloroizopropanol, HFP:1,1,1,3,3,3-Hekzafloro-2-propanol, HPMC:Hidroksipropilmetilselüloz, PCL:Polikaprolakton, PEO:Polietilenoksit, PEG:Polietilenglikol, PLA:Polilaktik asit, PLGA:Polilaktik-ko-glikolik asit, PMAA:Polimetakrilik asit, PVA:Polivinilalkol, PVP:Polivinilpirolidon, THF:Tetrahidrofur.

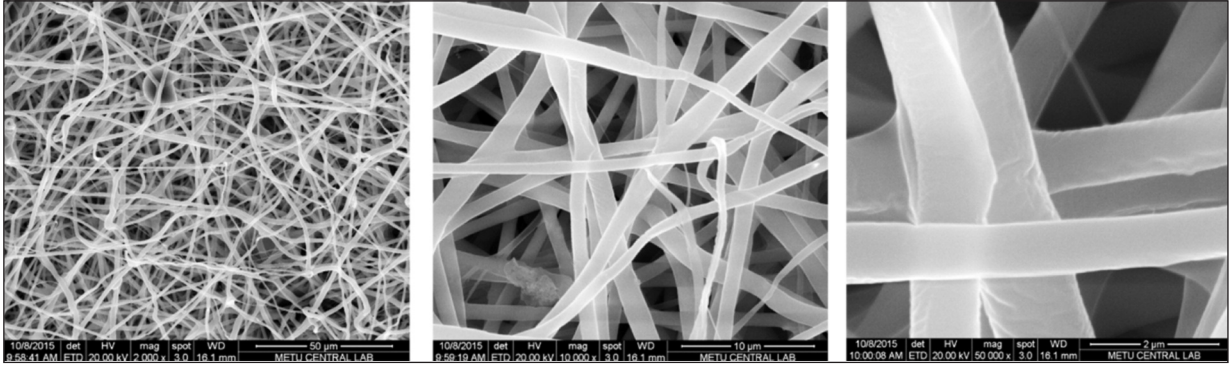
Sağlıklı insanlarda gastrointestinal sistem boyunca farklı pH değerleri görülmektedir. Çok düşük pH'nin ölçüldüğü asidik mide ortamından onikiparmak barsağına geçildiğinde pH değerleri 6'ya kadar yükselmektedir. İnce barsak boyunca artan pH terminal ileumda 7,4'e kadar ulaşabilmektedir. Çekumda pH 6'nın altına düşmekte ve kolonda tekrar artarak 6,7'ye çıkmaktadır.⁴⁴

Hastalık durumunda kolonda geçiş zamanı, mikrobiyolojik durum, pH, intestinal hacim ve mu-

kozal bütünlük gibi fizyolojik özelliklerde değişiklikler meydana gelebilmektedir. Bu değişiklikler ilaç formülasyonları hazırlanırken dikkate alınması gereken durumlardır.⁴⁴

KOLONA ÖZGÜ İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

İlaçların oral yoldan uygulanması hasta uyuncunun en fazla olduğu yoldur. Ancak, ilaçların oral yoldan kullanılmasında bazı problemler ile karşılaşmaktadır. Örneğin; bazı ilaçlar mide asidine,



ŞEKİL 2: Sırasıyla 2.000x, 10.000x ve 50.000x büyütme oranlarında nanoliflere ait SEM görüntüleri (Görüntüler için gerekli izin alınmıştır).

mide-barsak kanalındaki enzimlere karşı dayanıksızdır veya absorpsiyon problemi bulunmaktadır. Kolon, ilaçların kalış süresinin uzun olması, geniş yüzey alanı ve enzim aktivitesinin gastrointestinal sistemin diğer kısımlarına oranla daha düşük olması nedeni ile, oral uygulanan ilaçlar için uygun bir hedef bölgedir. Kolona özgü farmasötik formların da oral yoldan verilmesi en çok tercih edilen yoldur. Çünkü rektal uygulamalarda ilacın dağılımında çok fazla değişkenlik görülmektedir. Bu nedenlerden dolayı kolona özgü çeşitli ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Bu sistemlerin hazırlanması için çeşitli terapötik yaklaşımlar bulunmaktadır. Bunlar:

- pH'ye duyarlı sistemler,
- Zaman kontrollü sistemler,
- Kolonik bakterilere duyarlı sistemler (ön ilaçlar, polisakkarit bazlı sistemler),
- Mukoadezif sistemler,
- Basınca duyarlı sistemler ve
- Ozmotik kontrollü sistemlerdir.⁴⁵⁻⁴⁷

Çeşitli hastalıkların tedavisinde kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanımına yönelik çalışmalar artmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu stratejiler tek başına kullanılabildiği gibi, birden fazla stratejiyi içeren formülasyonlar da bulunmaktadır. Bu şekilde etken maddenin kolona hedefleme etkinliği artırılmıştır. Son yıllarda bu konuda yapılmış bazı çalışmalar ve bu çalışmalarda kullanılan stratejiler Tablo 2'de görülmektedir.

Kolona hedefleme yapılarak lokal veya sistemik etkili tedavi yapılabilmektedir. Örneğin; inflamasyonlu barsak hastalığı için sülfasalazin, olsalazin, basalazin gibi etken maddeler kolona hedeflendirme yapılarak tedavide kullanılmaktadır. İltihabi barsak hastalıklarından olan Crohn hastalığının lokal olarak tedavisinde de mesalazin, budesonid, prednisolon, deksametazon etken maddeleri kullanılabilir. Bir kalın barsak hastalığı olan kolorektal kanser tedavisinde lokal tedavi amacıyla 5-fluorourasil, doksorubisin ve bleomisin etken maddeleri kullanılabilir. Bunun yanı sıra sistemik tedavinin sağlanması için de kolona hedeflendirme yapılabilmektedir. Örneğin; antiastmatik amaçla teofilin etken maddesi kolona özgü ilaç şekli olarak hazırlanmıştır. İnsülin, vazopressin gibi peptid yapılı maddelerin de kolona özgü ilaç şekilleri hazırlanarak enzimler tarafından parçalanmaları engellenerek biyoyararlanımları artırılmaya çalışılmaktadır.^{47,65,66}

NANOLİFLERİN KOLONA ÖZGÜ İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM OLARAK KULLANIMI

Nanoliflerin üretimlerine bağlı olarak geniş yüzey alanı ve 3 boyutlu mikroporöz yapıya sahip olması yüksek miktarda etken maddenin yüklenmesine olanak sağlamaktadır. Farklı etken maddelerin nanolif taşıyıcı sistemleri kombine hâle getirilebilmekte veya dozaj formu hazırlandıktan sonra nanolif taşıyıcı sistem içine hapsedilebilmektedir.²⁷ Özellikle çekirdek/kabuk (core/shell) yapısında olan liflerde etken madde çekirdek içine hapsedilebilmekte, böylece mide ortamından korunarak

TABLO 2: Son yıllarda yapılan kolona özgü ilaç taşıyıcı sistem çalışmaları.

Hedefleme mekanizması	Kullanılan Polimer(ler)	Etken madde(ler)	Formülasyon tipi	Çalışma
pH'ye duyarlı sistemler	Eudragit® S100, Eudragit® L100	Tinidazol	Mikroküre	Deore ve ark. (2013) ⁴⁸
	Eudragit® S100, Eudragit® L100	Bumadizon	Tablet	Nour ve ark. (2016) ⁴⁹
Kolonik bakterilere duyarlı sistemler	Guar zankı	Mesalazin	Tablet	Tuçcu-Demiröz ve ark. (2004) ⁵⁰
	—	Teofilin	Tablet	Celkan ve ark. (2016) ⁵¹
	Siklodekstrin	4-aminosalisilik asit-β-o-glukozit	Toz	Li ve ark. (2016) ⁵²
Mukoadezif sistemler	Sodyum aljinat	Naproxen, sulindak, flurbiprofen	Toz	EI-Kamel ve ark. (2008) ⁵³
		Mesalazin Melatonin	Tablet Jel	Tuçcu-Demiröz ve ark. 2007) ⁵⁴ Esiringü ve ark. (2016) ⁵⁵
Hem pH'ye hem kolonik bakterilere duyarlı sistemler	Pektin, HPMC	5-aminosalisilik asit	Tablet	Turkoğlu ve ark. (2002) ⁵⁶
		Nisin	Tablet	Uğurlu ve ark. (2007) ⁵⁷
		Metronidazol	Tablet	Tung ve ark. (2016) ⁵⁸
	Pektin/HPMC Microsponge® 5640	Flurbiprofen	Mikrosünger	Orlu ve ark. (2006) ⁵⁹
		Guar zankı, sodyum aljinat	Ondansetron	Tablet
	Azopolüretan, Eudragit® S100	Kumarin-6	Nanopartikül	Naeem ve ark. (2014) ⁶¹
	Pektin, etil selüloz	Ornidazol	Tablet	Ozyazıcı ve ark. (2015) ⁶²
Hem pH'ya duyarlı hem mukoadezif sistemler	Kalsiyum aljinat, CMC	5-Florourasil	Boncuk	Agarwal ve ark. (2015) ⁶³
	Kitozan/aljinat, Eudragit® S100	5-Aminosalisilik asit, Kurkumin	Mikropartikül	Duan ve ark. (2016) ⁶⁴

HPMC: Hidroksipropil metil selüloz, CMC: Karboksimetil selüloz.

kolonda salımı gerçekleştirilebilmektedir. Sahip olduğu avantajlar nedeni ile elektro-çekim yöntemiyle üretilmiş kolona özgü nanolif ilaç taşıyıcı sistemler üzerine çalışmalar giderek artmaktadır. Hedefleme mekanizmasına göre doğal veya sentetik polimerler kullanılarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Shen ve ark. elektro-çekim yöntemiyle diklofenak sodyum yüklü Eudragit® L100-55 (Rohm Pharma GmbH&Co, Almanya) nanoliflerini başarılı bir şekilde hazırlamışlardır.⁶⁷ Yaptıkları çalışmada, nanoliflerin yapısal ve farmakodinamik özelliklerinin yanı sıra çözücü ve ilaç içeriğinin de lif yapısı ve kalitesi üzerine etkisini incelemiştir. Çalışmada etanol, metanol ve N,N-dimetilasetamit (DMAc) çözücüleri kullanmışlardır. Çalışma sonunda en iyi lif yapısının 5:1 (h/h) etanol:DMAc çözücü karışımıyla elde edildiği gözlenmiştir. XRD ve DSC analizleriyle diklofenak sodyumun nanolif içerisinde amorf yapıda dağıldığı, FTIR analize-

riyle de ilaç ve polimer arasında hidrojen bağları oluştuğu gözlenmiştir. Bu da iki komponent arasında uyum olduğunu doğrulamaktadır. İn vitro çözünme testleri de diklofenak sodyum yüklü Eudragit® L100-55 nanoliflerinin pH bağımlı bir salım yaptığını göstermektedir. pH 1,0'da %3'ten daha az etken madde salınır iken, pH 6,8'de etken maddenin tamamı salınmıştır. Bu sonuçlar da diklofenak sodyum yüklü Eudragit® L100-55 nanoliflerinin pH bağımlı bir salım yaptığını göstermektedir. Bu nedenle, Eudragit® L100-55 nanolifleri daha da geliştirilerek kolona özgü ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabilir.

Akhgari ve ark. Eudragit® RS100 ve Eudragit® S100 polimerleriyle elektro-çekim yöntemini kullanarak indometazinin kolona hedeflendirilmiş nanoliflerini hazırlamışlardır.⁶⁸ Eudragit® RS100, Eudragit® S100 ve indometazini farklı oranlarda içeren çeşitli çözeltiler hazırlamışlardır. Hazırlanan çözeltiler 10 mL'lik şırıngalara yüklenmiş ve şırınga

pompası 2,0 mL/s olacak şekilde ayarlanmıştır. Yüksek voltaj sağlayıcı vasıtasıyla 10-18 kV arası voltaj uygulanmıştır. Nanoliflerin elektron mikroskopisi, DSC ve FTIR analizleriyle karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Etanol ile Eudragit® RS100 ve Eudragit® S100'ün karışımı yapılarak optimum lif yapısı elde edilmiştir. Yapılan deneylerle, yalnız Eudragit® RS100'den oluşan çözeltinin elektroçekim için uygun olmadığı gözlenmiştir. Eudragit® RS100 ile Eudragit® S100'ün karışımıyla uygun viskozite sağlanmış, lif yapısı daha pürüzsüz olmuş; ancak lif çapı artmıştır. Optimize formülasyonda %66 oranında ilaç yüklemesi yapılabildiği ve bu formülasyonun indometazinin olası kolonik ilaç taşıyıcı sistemi olarak kullanılabilmesi görülmüştür.

Wang ve ark. da koaksiyel elektroçekim yöntemiyle ferulik asit yüklü şellak nanolifleri hazırlamışlardır.⁶⁹ Şellak dişi lak böceğinin salgıladığı reçinedir ve asit ortamda çözünmemektedir. Çalışmada, şellak ve ferulik asitin etanoldeki çözeltisi çekirdek sıvısını oluşturur iken, etanol ve N,N-dimetilformamit karışımı kabuk kısmını oluşturmaktadır. İn vitro çözünme testleri sonucunda, ferulik asitin pH 2,0'da %10'dan az salım yaptığı gözlenmiştir. Nötral pH'de ise yaklaşık 8 saatin üzerinde ferulik asitin tamamının salındığı gözlenmiştir. Yapılan XRD ve DSC analizleriyle ferulik asitin lif içerisinde amorf formda olduğu gözlenmiştir. IR spektrumu şellak ve ferulik asit arasında hidrojen bağı olduğunu göstermektedir. Bu çalışma sonucunda, doğal polimerlerin de kolona özgü nanolif ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabilmesi görülmektedir.

Bruni ve ark.nın çalışmasında, budesonid yüklü elektroçekim lifler elde edilmiştir.⁷⁰ Budesonid glukokortikosteroid bir ilaçtır. İleum ve kolondaki inflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisinde çok etkilidir. Bu çalışmada, polimer olarak Eudragit® S100 kullanılarak kolona hedeflendirme yapılmıştır. Yapılan çözünme çalışmalarında pH 1,0'da önemsiz miktarda ilaç salımının olduğu, pH 7,2'de ise gecikmeli salım meydana geldiği gözlenmiştir. Morfolojik ve fizikokimyasal analizlerde de formülasyonun uygun formda olduğu görülmüştür. Böylelikle budesonidin elektroçekim liflerinin

terminal ileum ve kolona hedeflendirme amacıyla kullanılabilmesi saptanmıştır.

Illangakoon ve ark. bir seri 5-florourasil (5-FU) yüklü elektroçekim nanolif hazırlamışlardır.⁷¹ Bu lifler kabuk ve çekirdek kısmından meydana gelmektedir. Kabuk kısmı Eudragit® S100'den oluşmaktadır. İlaç yüklü çekirdek kısmı ise polivinilpirrolidon (PVP), etil selüloz, Eudragit® S100 ya da yalnızca etkin maddeden oluşmaktadır. Çözünme testleri Eudragit® S100 kabuğunun, polimer pH 1,0'da tamamen çözünemez olmasına rağmen, bu pH'de ilaç salımını engelleyemediğini göstermiştir. İki saatin sonunda ilacın yaklaşık %30-80'i pH 1,0'da salınmıştır. Bu durum 5-FU'nun düşük moleküler ağırlığından dolayı Eudragit® S100'ün porları arasında difüze olması ve etken maddenin göreceli olarak asitte yüksek oranda çözünebilir olmasından meydana gelmiştir. Ek olarak SEM görüntülerinde, pH 1,0'da 2 saatin sonunda liflerin kırıldığı ya da iç içe karıştığı gözlenmiştir.

Diğer bir çalışmada selekoksibin elektroçekim nanolifleri hazırlanmıştır. Bu çalışmanın amacı Eudragit® RS ve polikaprolaktonu, pektin ile kullanarak bakteriyel olarak parçalanabilir kolona özgü taşıyıcı sistem hazırlamaktır. Hazırlanan formülasyonların etken madde salım profilleri incelendiğinde, asidik ortamda çok az bir salım yaptıkları görülmektedir (Tablo 3). Hazırlanan kolonik ortamda ise pektin içeren formülasyonun etken madde salımı en yüksek düzeydedir.⁷²

1:2 oranında ilaç:Eudragit® RS ve %10 pektin içeren formülasyonun, morfolojik karakteristik ve ilacın gastrointestinal sistemin üst kısımlarında korunması açısından en uygun formülasyon olduğu gözlenmiştir.⁷²

Bir diğer çalışmada Yang ve ark. modifiye triaksiyel elektroçekim yöntemiyle yeni tip, pH'ye duyarlı polimer/lipit kompozit nanolifler elde etmişlerdir.⁷³ Eudragit® S100 solüsyonu kabuğu oluşturur iken, lesitin-diklofenak sodyum çekirdeği oluşturmaktadır. Oluşan nanolifler düzgün bir morfoloji ve açık bir çekirdek/kabuk yapısına sahiptir. Pürüzsüz ve devamlı bir şekilde üretim sağlanmıştır. XRD sonuçları içerikteki ilacın amorf bir şekilde dağıldığını göstermektedir. İn vitro çö-

TABLO 3: Hazırlanan formülasyonların içerikleri.

Formülasyon	Selekoksisib (%)	Eudragit® RS (%)	Polikaprolakton (%)	Pektin (%)
F1	33,3	66,6	0	0
F2	30	60	0	10
F3	66,6	33,3	0	0
F4	60	30	0	10
F5	33,3	0	66,6	0
F6	30	0	60	10
F7	66,6	0	33,3	0
F8	60	0	30	10

zünme testleri de asidik ortamda formülasyonun etken madde salımını imkânsız kıldığını, nötral pH'de ise birbirini izleyen 2 aşamalı bir salım olduğunu göstermektedir. Birinci aşamada kabuğu oluşturan Eudragit® S100 çözünmekte ve diklofenak sodyumun bir kısmı serbest forma dönüşmektedir. Daha sonra ise kalan diklofenak sodyum, aşamalı olarak lesitin-diklofenak sodyum formundan difüzyonla salınmaktadır. Bu yeni triaksiyel elektro-çekim yöntemi oral, kolona özgü ilaç taşıyıcı sistem olarak büyük bir potansiyele sahiptir.

Proteinlerin oral biyoyararlanımının artırılması için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Bunlar arasında da kolona özgü taşıyıcı sistem hazırlanması kolonun sahip olduğu geniş yüzey alanı, uzun geçiş zamanı, düşük enzim aktivitesi, nötral pH'ye yakınlık, kolonik epitelde proteinin yüksek oranda absorbe olması gibi avantajlardan dolayı diğer stratejilere göre daha fazla tercih edilmektedir. Wen ve ark. da protein yüklü, kolona özgü kabuk/çekirdek yapısında nanolifler hazırlamışlardır.⁷⁴ Yöntem olarak koaksiyel elektro-çekim yöntemi kullanmışlardır. Model protein olarak sığır serum albumini belirlenmiştir. İlk olarak albumin yüklü kitozan nanopartikülleri iyonik jelasyonla hazırlanmıştır. Daha sonra aljinat kabuk tabakasını, albumin yüklü kitozan nanopartikülleri de çekirdek tabakasını oluşturacak şekilde elektro-çekim işlemi gerçekleştirilmiştir. SEM ve TEM analizi sonuçları incelendiğinde, nanoliflerin pürüzsüz yapıda oldukları ve kabuk/çekirdek yapısı gözlenmektedir. Hazırlanan nanoliflerin simüle gastrik sıvı, simüle intestinal sıvı ve simüle kolonik sıvıda in vitro salım

profilleri incelenmiştir. Öncelikle nanolifler 2 saat boyunca simüle gastrik sıvı içerisinde test edilmiş, daha sonra simüle intestinal sıvı içerisine transfer edilmiş ve 4 saatte bu ortamda tutulduktan sonra simüle kolonik sıvı içerisine transfer edilip 16 saat boyunca numuneler alınarak analiz edilmiştir. Test süresince sink koşul sağlanmıştır. Aynı zamanda bu ortamlar içerisinde ayrı ayrı olarak da salım profilleri incelenmiştir. Bu profiller incelendiğinde, asidik ortamda çok az miktarda salım olduğu, simüle kolonik sıvıda ise proteinin %75'inin salındığı gözlenmiştir. Bu ortamlar içerisinde liflerin yapısında meydana gelen değişim SEM ile incelenmiştir. Bu çalışma göstermiştir ki elektro-çekim nanolifler, biyoaktif proteinlerin kolona özgü taşıyıcı sistem olarak hazırlanması için umut vadetmektedir.

Jia ve ark. da indometazin ya da mebeverin içeren, çekirdek/kabuk yapısında lifler hazırlamışlardır.⁷⁵ Liflerin kabuk kısmı pH'ye duyarlı Eudragit® S100 polimeri ile hazırlanmıştır. İlaç yüklü çekirdek kısmında ise mukoadezif polimer olan polietilen oksit (PEO) kullanılmıştır. Üç farklı oranda (%9-16-23) etken madde yüklemesi ve mebeverin formülasyonu için iki farklı moleküler ağırlığa sahip PEO kullanılmıştır. Sonuçta elde edilen liflerin SEM görüntüleri incelendiğinde; genel olarak düzgün, silindirik yapıda lifler elde edilmiştir, ancak bazı durumlarda liflerin iç içe karıştıkları görülmektedir. TEM görüntüleri incelendiğinde ise liflerin kabuk/çekirdek yapısında oldukları açıkça görülmektedir. XRD testleri sonucunda da etken maddelerin lif içerisinde amorf yapıda dağılmış oldukları saptanmıştır.

Çözünme hızı çalışmalarında, liflerin mide gibi asidik bir ortamda etken madde salımını etkili bir şekilde engelledikleri gözlenmiştir. Lifler, pH 7,4 ortamına transfer edildiğinde ise 6-22. saatler arasında sürekli salım profili gözlenmiştir. PEO çekirdeğinin mukoadezif yapısından dolayı liflerin kabuk kısmı çözündükten sonra, lifler barsak duvarına yapışmakta ve burada lokal olarak sürekli salım gerçekleşmektedir. Bu sonuçlara göre hazırlanan formülasyonlar irrite barsak sendromu ve kolon kanseri gibi hastalıkların tedavisinde umut vadetmektedir.⁷⁵

SONUÇ

Nanolifler kolay üretilebilmeleri, geniş yüzey alanları, yüksek yüklenme kapasiteleri, katı formda olduğu için dayanıklılığı ve taşıma kolaylığından dolayı büyük ilgi çekmektedir. Bu avantajlarıyla da birçok alanda kullanılabilir. Kolona özgü nanolif ilaç taşıyıcı sistemler de lokal veya sistemik etki elde edilebilmesi için umut vadetmektedir. Ancak, nanolifler üzerine yapılmış olan çalışmalarda in vivo testlerin olmaması büyük bir eksiklik. Araştırmacılar, in vivo testler de yaparak nanolif ilaç taşıyıcı sistemlerin dâhili olarak kullanımını sağlayacak tasarımlar yapmalıdır. Ayrıca, endüstriyel ölçekte tekrarlı üretimlerde aynı biçimli nanolif elde edebilme zorluğu da diğer bir problemdir. Araştırmacıların bu eksiklikleri gidermeleri sonucunda gelecekte kolona özgü konvansiyel ilaçların yanı sıra nanolif yapı-

sındaki ilaçların da yer alması kuvvetle muhtemeldir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Zamani M, Prabhakaran MP, Ramakrishna S. Advances in drug delivery via electrospun and electrosprayed nanomaterials. *Int J Nanomedicine* 2013;8(1):2997-3017.
- Kidoaki S, Kwon IK, Matsuda T. Mesoscopic spatial designs of nano-and microfiber meshes for tissue-engineering matrix and scaffold based on newly devised multilayering and mixing electrospinning techniques. *Biomaterials* 2005;26(1):37-46.
- Tort S, Acartürk F. [Wound healing and electrospun wound dressing: review]. *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci* 2015;4(2):68-78.
- Bhardwaj N, Kundu SC. Electrospinning: a fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnol Adv* 2010;28(3):325-47.
- Çakmak S. [Electrospinning]. *Nanobülten* 2011;13(1):33-45.
- Sharma R, Singh H, Joshi M, Sharma A, Garg T, Goyal AK, et al. Recent advances in polymeric electrospun nanofibers for drug delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2014;31(3):187-217.
- Çakmak S. [Application areas of electrospinning nanofibers]. *Nanobülten* 2011;14(1):12-21.
- Agarwal S, Wendorff JH, Greiner A. Use of electrospinning technique for biomedical applications. *Polymer* 2008;49(26):5603-21.
- Mehetre G, Pande V, Kendre P. An overview of nanofibers as a platform for drug delivery. *Inventi Rapid: NDDS* 2015;3(1):1-6.
- Sill TJ, von Recum HA. Electrospinning: applications in drug delivery and tissue engineering. *Biomaterials* 2008;29(13):1989-2006.
- Sridhar R, Venugopal JR, Sundarajan S, Ravichandran R, Ramalingam B, Ramakrishna S. Electrospun nanofibers for pharmaceutical and medical applications. *J Drug Deliv Sci Tec* 2011;21(6):451-68.
- Hu X, Liu S, Zhou G, Huang Y, Xie Z, Jing X. Electrospinning of polymeric nanofibers for drug delivery applications. *J Control Release* 2014;185(1):12-21.
- Sebe I, Szabó P, Kállai-Szabó B, Zelkó R. Incorporating small molecules or biologics into nanofibers for optimized drug release: a review. *Int J Pharm* 2015;494(1):516-30.
- Goonoo N, Bhaw-Luximon A, Jhurry D. Drug loading and release from electrospun biodegradable nanofibers. *J Biomed Nanotechnol* 2014;10(9):2173-99.
- Xie J, Tan RS, Wang CH. Biodegradable microparticles and fiber fabrics for sustained delivery of cisplatin to treat C6 glioma in vitro. *J Biomed Mater Res A* 2008;85(4):897-908.
- Nagy ZK, Nyúl K, Wagner I, Molnár K, Marosi G. Electrospun water soluble polymer mat for ultrafast release of Donepezil HCl. *Express Polym Lett* 2010;4(12):763-72.
- Ma G, Liu Y, Peng C, Fang D, He B, Nie J. Paclitaxel loaded electrospun porous nanofibers as mat potential application for chemotherapy against prostate cancer. *Carbohydr Polym* 2011;86(2):505-12.
- Nguyen TT, Ghosh C, Hwang SG, Chanunpanich N, Park JS. Porous core/sheath composite nanofibers fabricated by coaxial electrospinning as a potential mat for drug release system. *Int J Pharm* 2012;439(1-2):296-306.
- Huang LY, Branford-White C, Shen XX, Yu DG, Zhu LM. Time-engineered biphasic drug release by electrospun nanofiber meshes. *Int J Pharm* 2012;436(1-2):88-96.
- Karthikeyan K, Guhathakarta S, Rajaram R, Korrapati PS. Electrospun zein/eudragit nanofibers based dual drug delivery system for the simultaneous delivery of aceclofenac and pantoprazole. *Int J Pharm* 2012;438(1-2):117-22.
- Jiang YN, Mo HY, Yu DG. Electrospun drug-loaded core-sheath PVP/zein nanofibers for biphasic drug release. *Int J Pharm* 2012; 438(1-2):232-9.
- Sun XZ, Williams GR, Hou XX, Zhu LM. Electrospun curcumin-loaded fibers with potential biomedical applications. *Carbohydr Polym* 2013;94(1):147-53.

23. Huang W, Zou T, Li S, Jing J, Xia X, Liu X. Drug-loaded zein nanofibers prepared using a modified coaxial electrospinning process. *AAPS PharmSciTech* 2013;14(2):675-81.
24. Gilchrist SE, Lange D, Letchford K, Bach H, Fazli L, Burt HM. Fusidic acid and rifampicin co-loaded PLGA nanofibers for the prevention of orthopedic implant associated infections. *J Control Release* 2013;170(1):64-73.
25. Li X, Kanjwal MA, Lin L, Chronakis IS. Electrospun polyvinyl-alcohol nanofibers as oral fast-dissolving delivery system of caffeine and riboflavin. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2013;103(1):182-8.
26. Illangakoon UE, Nazir T, Williams GR, Chatterton NP. Mebeverine-loaded electrospun nanofibers: physicochemical characterization and dissolution studies. *J Pharm Sci* 2014; 103(1):283-92.
27. Aduba DC Jr, Hammer JA, Yuan Q, Yeudall WA, Bowlin GL, Yang H. Semi-interpenetrating network (sIPN) gelatin nanofiber scaffolds for oral mucosal drug delivery. *Acta Biomater* 2013;9(5):6576-84.
28. Tonglairoom P, Ngawhirunpat T, Rojanarata T, Kaomongkolgit R, Opanasopit P. Fast-acting clotrimazole composited PVP/HPBCD nanofibers for oral candidiasis application. *Pharm Res* 2014;31(8):1893-906.
29. Canbolat MF, Celebioglu A, Uyar T. Drug delivery system based on cyclodextrin-naproxen inclusion complex incorporated in electrospun polycaprolactone nanofibers. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2014;115(1):15-21.
30. Paaver U, Heinämäki J, Laidmäe I, Lust A, Kozlova J, Sillaste E, et al. Electrospun nanofibers as a potential controlled-release solid dispersion system for poorly water-soluble drugs. *Int J Pharm* 2015;479(1):252-60.
31. Sóti PL, Nagy ZK, Serneels G, Vajna B, Farkas A, Van der Gucht F, et al. Preparation and comparison of spray dried and electrospun bioresorbable drug delivery systems. *Eur Polym J* 2015;68(1):671-9.
32. Oliveira MF, Suarez D, Rocha JCB, de Carvalho Teixeira AVN, Cortés ME, De Sousa FB, et al. Electrospun nanofibers of polyCD/PMAA polymers and their potential application as drug delivery system. *Mater Sci Eng C* 2015;54(1):252-61.
33. Zhang X, Tang K, Zheng X. Electrospinning and crosslinking of COL/PVA nanofiber-microsphere containing salicylic acid for drug delivery. *J Bionic Eng* 2016;13(1):143-9.
34. Tort S, Acartürk F. Preparation and characterization of electrospun nanofibers containing glutamine. *Carbohydr Polym* 2016;152(1): 802-14.
35. Wang Q, Hu X, Du Y, Kennedy JF. Alginate/starch blend fibers and their properties for drug controlled release. *Carbohydr Polym* 2010;82(3):842-7.
36. Yu DG, Branford-White C, White K, Li XL, Zhu LM. Dissolution improvement of electrospun nanofiber-based solid dispersions for acetaminophen. *AAPS PharmSciTech* 2010;11(2): 809-17.
37. Reise M, Wyrwa R, Müller U, Zylinski M, Völpel A, Schnabelrauch M, et al. Release of metronidazole from electrospun poly(L-lactide-co-D/L-lactide) fibers for local periodontitis treatment. *Dent Mater* 2012;28(2):179-88.
38. Yu DG, Wang X, Li XY, Chian W, Li Y, Liao YZ. Electrospun biphasic drug release polyvinylpyrrolidone/ethyl cellulose core/sheath nanofibers. *Acta Biomater* 2013;9(3): 5665-72.
39. Ranjbar-Mohammadi M, Bahrami SH. Electrospun curcumin loaded poly(ϵ -caprolactone)/gum tragacanth nanofibers for biomedical application. *Int J Biol Macromol* 2016;84(1):448-56.
40. Tort S, Acartürk F, Besicki A. Evaluation of three-layered doxycycline-collagen loaded nanofiber wound dressing. *Int J Pharm* 2017;529(1-2):642-53.
41. Tan E, Lim CT. Mechanical characterization of nanofibers-a review. *Compos Sci Technol* 2006;66(9):1102-11.
42. Rüzgar G, Birer M, Tort S, Acartürk F. Studies on improvement of water-solubility of curcumin with electrospun nanofibers. *FABAD J Pharm Sci* 2016;38(3):143-9.
43. Dortunç B. [Colon targeted drug delivery systems]. Zırh-Gürsoy A, editör. *Kontrollü Salim Sistemleri. 2. Baskı. Ankara: Kontrollü Salim Sistemleri Demeği; 2014. p.283-93.*
44. Hua S, Marks E, Schneider JJ, Keely S. Advances in oral nano-delivery systems for colon targeted drug delivery in inflammatory bowel disease: selective targeting to diseased versus healthy tissue. *Nanomedicine* 2015;11(5): 1117-32.
45. Yang L, Chu JS, Fix JA. Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/in vivo evaluation. *Int J Pharm* 2002;235(1-2):1-15.
46. Asghar LF, Chandran S. Multiparticulate formulation approach to colon specific drug delivery: current perspectives. *J Pharm Pharm Sci* 2006;9(3):327-38.
47. Tuğcu-Demiröz F, Acartürk F. [Colon specific drug delivery systems]. *FABAD J Pharm Sci* 2002;27(2):117-34.
48. Deore KL, Thombre NA, Gide PS. Formulation and development of tinidazole microspheres for colon targeted drug delivery system. *J Pharm Res* 2013;6(1):158-65.
49. Nour SA, Abdelmalak NS, Naguib MJ. Novel chewable colon targeted tablets of bumadizone calcium for treatment of ulcerative colitis: formulation and optimization. *J Drug Deliv Sci Tec* 2016;35(1):172-83.
50. Tuğcu-Demiröz F, Acartürk F, Takka S, Konuş-Boyunağa O. In-vitro and in-vivo evaluation of mesalazine-guar gum matrix tablets for colonic drug delivery. *J Drug Target* 2004;12(2):105-12.
51. Celkan A, Acartürk F, Tuğcu-Demiröz F, Gökçora N, Akkaş BE, Güner LA. Gamma scintigraphic studies on guar gum-based compressed coated tablets for colonic delivery of theophylline in healthy volunteers. *J Drug Deliv Sci Tec* 2016;32(1):31-7.
52. Li F, Wu G, Zheng H, Wang L, Zhao Z. Synthesis, colon-targeted studies and pharmacological evaluation of an anti-ulcerative colitis drug 4-aminosalicylic acid- β -D-glucoside. *Eur J Med Chem* 2016;108(1):486-94.
53. El-Kamel AH, Abdel-Aziz AA, Fatani AJ, El-Subbagh HI. Oral colon targeted delivery systems for treatment of inflammatory bowel diseases: synthesis, in vitro and in vivo assessment. *Int J Pharm* 2008;358(1-2):248-55.
54. Tuğcu-Demiröz F, Acartürk F, Takka S, Konuş-Boyunağa O. Evaluation of alginate based mesalazine tablets for intestinal drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 2007;67(2): 491-7.
55. Esiringü F, Tuğcu-Demiröz F, Acartürk F, Coşkun Cevher Ş, Bircan F, Sarı Kılıçaslan SM. Investigation of the effect of intracolonic melatonin gel formulation on acetic acid-induced colitis. *Drug Deliv* 2016;23(7):2318-26.
56. Turkoglu M, Ugurlu T. In vitro evaluation of pectin-HPMC compression coated 5-amino salicylic acid tablets for colonic delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 2002;53(1):65-73.
57. Ugurlu T, Turkoglu M, Gurer US, Akarsu BG. Colonic delivery of compression coated nisin tablets using pectin/HPMC polymer mixture. *Eur J Pharm Biopharm* 2007;67(1):202-10.
58. Tung NT, Nguyen TH, Pham TT, Nguyen TQ. Pectin/HPMC dry powder coating formulations for colon specific targeting tablets of metronidazole. *J Drug Deliv Sci Tec* 2016;33(1):19-27.
59. Orlu M, Cevher E, Araman A. Design and evaluation of colon specific drug delivery system containing flurbiprofen microsponges. *Int J Pharm* 2006;318(1-2):103-17.
60. Tuğcu-Demiröz F, Acartürk F, Takka S. Investigation of colon-specific dosage forms of ondansetron prepared with natural polymers. *Pharmazie* 2006;61(11):916-9.
61. Naeem M, Kim W, Cao J, Jung Y, Yoo JW. Enzyme/pH dual sensitive polymeric nanoparticles for targeted drug delivery to the inflamed colon. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2014;123(1):271-8.
62. Ozyazici M, Senyigit ZA, Aksu B. Compression coated ornidazole tablets for colon specific drug delivery: development, in vitro evaluation and optimisation by artificial neural network. *Lat Am J Pharm* 2015;34(4):681-93.

63. Agarwal T, Narayana SN, Pal K, Pramanik K, Giri S, Banerjee I. Calcium alginate-carboxymethyl cellulose beads for colon-targeted drug delivery. *Int J Biol Macromol* 2015;75(1):409-17.
64. Duan H, Lü S, Gao C, Bai X, Qin H, Wei Y, et al. Mucoadhesive microparticulates based on polysaccharide for target dual drug delivery of 5-aminosalicylic acid and curcumin to inflamed colon. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2016;145(1):510-9.
65. Arbizu R, Nurko S. Colon: diseases and disorders. In: Cabellero B, Finglas PM, Toldra F, eds. *Encyclopedia of Food and Health*. Vol 1. UK: Elsevier Inc; 2016. p.252-8.
66. Lin WC, Chen MJ, Chu CH, Wang TE, Wang HY, Shih SC, et al. Crohn's disease: specific concerns in the elderly. *Int J Gerontol* 2016;10(3):126-30.
67. Shen X, Yu D, Zhu L, Branford-White C, White K, Chatterton NP. Electrospun diclofenac sodium loaded Eudragit® L 100-55 nanofibers for colon-targeted drug delivery. *Int J Pharm* 2011;408(1-2):200-7.
68. Akhgari A, Heshmati Z, Makhmalzadeh B. Indomethacin electrospun nanofibers for colonic drug delivery: preparation and characterization. *Adv Pharm Bull* 2013;3(1):85-90.
69. Wang X, Yu DG, Li XY, Bligh SW, Williams GR. Electrospun medicated shellac nanofibers for colon-targeted drug delivery. *Int J Pharm* 2015;490(1-2):384-90.
70. Bruni G, Maggi L, Tammaro L, Canobbio A, Di Lorenzo R, D'Aniello S, et al. Fabrication, physico-chemical, and pharmaceutical characterization of budesonide-loaded electrospun fibers for drug targeting to the colon. *J Pharm Sci* 2015;104(11):3798-803.
71. Illangakoon UE, Yu DG, Ahmad BS, Chatterton NP, Williams GR. 5-fluorouracil loaded eudragit fibers prepared by electrospinning. *Int J Pharm* 2015;495(2):895-902.
72. Akhgari A, Hossein Rotubati M. Preparation and evaluation of electrospun nanofibers containing pectin and time-dependent polymers aimed for colonic drug delivery of celecoxib. *Nanomed J* 2016;3(1):43-8.
73. Yang C, Yu DG, Pan D, Liu XK, Wang X, Bligh SW, et al. Electrospun pH-sensitive core-shell polymer nanocomposites fabricated using a tri-axial process. *Acta Biomater* 2016;35(1):77-86.
74. Wen P, Feng K, Yang H, Huang X, Zong MH, Lou WY, et al. Electrospun core-shell structured nanofilm as a novel colon-specific delivery system for protein. *Carbohydr Polym* 2017;169(1):157-66.
75. Jia D, Gao Y, Williams GR. Core/shell poly(ethylene oxide)/eudragit fibers for site-specific release. *Int J Pharm* 2017;523(1):376-85.