

# İntervertebral Disk Dejenerasyonunda İlaç Taşıyıcı Sistemler

## Drug Delivery Systems in Intervertebral Disc Degeneration

### Öz

İntervertebral disk dejenerasyonuna karşı geleneksel tedavilerin kullanılmasının yanı sıra farklı ilaç taşıyıcı sistemleri de araştırılmakta ve geliştirilmektedir. Bunlar arasında nano-ilaç taşıyıcı sistemlerin, yüksek biyouyumluluğu, hedeflenebilmeleri ve düşük yan etki profiline sahip olmaları, tedavide kullanılabilirliği açısından gelecekte umut vaat etmektedir. Bu derlemede intervertebral disk dejenerasyonu tedavisine yönelik geliştirilen ilaç taşıyıcı sistemler hakkında bilgi verilecektir.

**Anahtar Sözcükler:** Eksozom, ilaç taşıyıcı sistemler, İntervertebral disk dejenerasyonu, Lipozom, Nano-hidrojel

### ABSTRACT

In addition to the use of traditional treatments against intervertebral disc degeneration, different drug delivery systems are also being researched and developed. Among these, nano-drug carrier systems, with their high biocompatibility, targetability and low side effect profile, are promising in the future in terms of their usability in treatment. In this review, information will be given about drug delivery systems developed for the treatment of intervertebral disc degeneration.

**Keywords:** Exosome, Drug carrier systems, Intervertebral disc degeneration, Liposome, Nano-hydrogel

### GİRİŞ

İntervertebral disk (İVD) dejenerasyonu (İVDD)'ye karşı belirlenen tedavi stratejileri fizyoterapi, ilaç tedavisi ve/veya cerrahi müdahaleden oluşur. Günümüzde çoğu olguda, sadece ağrının yönetimi için istirahat ile birlikte başta non-steroidal antiinflamuar ilaçlar olmak üzere analjeziklere kombine miyorelaksanlar reçete edilmektedir. Bazı durumlarda ise tramadol gibi opioid analjezikler veya kortikosteroidler de tedaviye eklenebilmektedir. Bu yöntemler etkisiz olduğunda, semptomları hafifletmek ve yaşam kalitesini iyileştirmek için genellikle invazif yöntemlere başvurulur (7).

Ancak tüm bu anılan medikal, konservatif ve cerrahi müdahalelere rağmen, maalesef her zaman başarılı sonuçlar elde edilememektedir. Bu yüzden bilim insanları yeni tedavi modaliteleri üzerine yoğunlaşmış durumdadır. Bu yönelimler arasında, bazı ilaç enjeksiyonları, gen terapisi ve kök hücre tedavisi mevcuttur. Bununla birlikte, ilaç ve gen terapilerinde spesifik bölgeye hedeflendirme, sınırlayıcı basamaktır (3).

Günümüzde İVDD'yi tedavi etmek için kullanılan birçok farklı farmasötik ve farmakolojik ajanlar veya biyoaktif moleküller, sistemik olarak veya doğrudan intradiskal enjeksiyon yoluyla uygulanmaktadır, ancak mevcut tedaviler zayıf terapötik etkiye sahiptir. Bunun birincil nedeni ilaçların hasarlı dokular ve hücrelere taşınmasının zorluğudur. Geleneksel ilaç uygu-

lamaları sonrası, uygulanan ilaç İVD'de çok kısa biyoyararlanımla etki eder. Buna ek olarak geleneksel ilaç uygulamalarında sadece hasarlı bölge değil aynı zamanda sağlıklı doku ve hücrelerin de bu ilaçlara maruz kalarak, istenmeyen hedef dışı advers olaylar/yan etkiler oluşturmalarıdır. İkincisi, İVD için sistemik geleneksel ilaç uygulamaları ardından, avasküler, uç plak (*endplate*) ve sinovyal boşlukların varlığı nedeniyle lokal dokulardaki biyoyararlanım sınırlıdır (7).

Ayrıca diske yönelik tedavilerde, transforaminal ya da epidural yoldan lokal anestetikler, narkotik analjezikler ve/veya steroidlerin uygulanarak blokaj sağlanması amacı ile gerçekleştirilen enjeksiyonlarda, alerjik reaksiyon, sinir hasarı, enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon veya dura hasarı gibi yan etki veya advers olayların görülme riski artabilecektir (13).

Risk olan bir diğer durum ise, diskin içindeki endojen proteazların aktivitesi, enjeksiyonlarla yapılan uygulamalarda, enjekte edilen terapötik proteinleri bozabilir. Bu, enjekte edilen biyomoleküllerin biyoyararlanımı ve kalıcılığının geçici olabileceği anlamına gelir. Bu yüzden de dozların yüksek olması ve sık sık tekrarlanması gerekebileceğini düşündürür. Bununla birlikte, diskografide olduğu gibi tekrarlanan intradiskal dozlarda annulus fibrozus (AF)'un delinme gibi hasar riski artar ve disk dejenerasyonu hızlanır (4).

Nano-ilaç taşıyıcı sistemler farklı ilaç türlerini birleştirebilmeleri, sürekli ilaç salımı sağlayabilmeleri nedeniyle yeni İVDD tedavi stratejisinin bir parçası olarak önemli bir rol oynayabilir. Hedef dışı toksisiteyi azaltarak, pasif veya aktif hedefleme yoluyla ilaç dağıtımını gerçekleştirmeye olanak sağlar (7,17).

### **İntervertebral disk dejenerasyonunda kullanılan başlıca ilaç taşıyıcılar**

İntervertebral disk dejenerasyonu onarımını ve rejenerasyonunu sağlamak amacıyla terapötik ajanlar taşıyan çok sayıda ilaç taşıyıcı sistem kullanılmıştır. Toksik olmayan, biyolojik olarak parçalanabilir çeşitli ilaç taşıyıcı sistemler araştırılmakta ve geliştirilmektedir. Lipozomlar, polimerik veya inorganik nanopartiküller, polimerik miseller, nanofiberler, nano-hidro-jeller ve eksozomlar dahil olmak üzere İVDD'nin yönetimi için umut vaat eden ilaç taşıyıcı sistemlerdir (25).

#### **Lipozomlar**

Nano boyutlu, küresel şekilde çevrelenmiş lipit çift katmanları olan lipozomlar, klinik uygulamalara dönüştürülen ilk nanopartiküllerdir. Yapısal açıdan hücre zarlarına benzeyen lipozomlar, fosfolipitler ve kolesterolden ve hidrofobik bir çekirdek ile lipit çift tabakalarla çevrelenmiş bir veya daha fazla hidrofobik boşluktan oluşur. Bu amfifilik yapı hem hidrofobik hem de hidrofobik bileşiklerin taşınmasını sağlar (15).

Bu yapay veziküller, ilaçları doğrudan hedef hücre veya dokulara iletebilirler böylece ilaçların yüksek konsantrasyonlarının kullanımını azalır (18). Bununla beraber toksisite ve yan etkiler azalır. Avantajları nedeniyle lipozomlar ilaç taşıyıcılar olarak yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır (24). Bunun en güzel örneği, klinik olarak postoperatif ağrıyı hafifletmek amacıyla ile sıklıkla kullanılan lipozomal bupivakaindir (26).

Çin'de yetişen *Camptotheca acuminata* ağacından izole edilen, 10-hidroksikamptotesin, DNA topoizomeras-I aktivitesini spesifik olarak inhibe ederek, transkripsiyon sürecine katıldığına inanılan ve etkisini gösteren geniş antikanser aktivite spektrumuna sahip bir indol türevi alkaloiddir. Ancak bu indol türevi alkaloidin çözünürlüğünün zayıf ve yarılanma ömrünün kısa olması gibi dezavantajlarından dolayı, klinikte kullanımı sınırlıdır.

Geçmişte bu dezavantajların önüne geçebilmek için, hidroksikamptotesin lipozomla kapsüllenererek bir ilaç taşıma sistemi *in-vivo* olarak test edilmiştir. Ardından, fibroblast proliferasyonunu önleyerek, laminektomi sonrası epidural adezyonu azaltmada, lipozomal ilaç taşıma sistemi oluşturulan hidroksi kamptotesin maddesinin, etkili olup olmadığı sorusuna yanıt aranmıştır. Sonuçlar, daha uzun yarı ömür ve artan çözünürlük ile skar dokularında fibroblastın çoğalmasını önleyerek epidural fibrozunu başarılı bir şekilde azaltabileceği yönündedir (22).

#### **Nano-hidrojeller**

Nano-hidrojeller, hidrojellerin ve nanomalzemelerin kimyasal veya fiziksel olarak çapraz bağlanmasıyla oluşturulan hidrofobik üç boyutlu polimer ağlardır. Nano-hidrojeller hem hidrojellerin hem de nanopartiküllerin özelliklerine sahiptir. Geleneksel hidrojellerin (mikro-jeller gibi) yapısı genellikle moleküller arası çapraz bağlanmadan oluşmuşken, nano-hidrojellerde molekül içi çapraz bağlanma görülmektedir.

Nano-hidrojeller:

- Suda şişebilme ve adeziv özellik gösterme,
- İlacı dış çevre tarafından korunmak için üç boyutlu ağ yapılarında taşıyabilme olanağı sağlaması,
- Yüksek konsantrasyonda ilaç yüklemesi ve sürekli salım özelliği,
- Küçük boyut ve yüksek geçirgenlik özelliği,
- Modifikasyon için geniş spesifik yüzey alanı,
- Yüksek biyouyumluluk ve biyolojik olarak bozunabilirlik,

gibi çeşitli avantajlara sahiptir (5). Nano-hidrojeller, daha uzun plazma yarı ömrü, daha yüksek ilaç yükleme kapasitesi ve doku absorpsiyon kapasitesi nedeniyle İVD uygulaması için geniş çapta araştırılmaktadır. İVDD tedavisinde kullanılan nano-hidrojeller, nükleus pulpozus (NP)'a benzer, jel benzeri bir yapıya sahiptir; genellikle hücreleri, genleri, biyoaktif faktörleri ve ilaçları dağıtmak için taşıyıcı olarak kullanılırlar (7).

#### **Nano-hidrojel bazlı hücre tedavisi**

İntervertebral disk dejenerasyonuna bağlı olarak biyolojik aktivite ve NP hücrelerinin sayısı önemli ölçüde azalır, bu da ekstraselüler matriks (ECM) ile ilişkili proteinlerin salgılanmasının azalmasına neden olur. Bu nedenle NP hücre proliferasyonunun artırılması İVDD ilerlemesini yavaşlatabilir (7).

Dejenere İVD'den izole edilen hücrelerin kendi kendine yenilenmesinin zayıf olması nedeniyle, eksojen hücrelerin transplantasyonunun da İVDD tedavisi için umut verici bir strateji olabileceği düşünülmektedir (12).

Ancak dejenere İVD'lerdeki asidik, hipoksik, enflamatuvar ve besin eksikliği olan ortam hücrenin hayatta kalması için uygun değildir (11). Hidrojeller, benzer reolojik özellikleri ve NP dokusuyla iyi sitem uyumu nedeniyle İVDD tedavisine uygun taşıyıcılar olarak kabul edilir. Bununla birlikte, sıradan hidrojel genellekle erken İVDD tedavisi için uygun değildir çünkü, lokal uygulama aynı zamanda AF'yi yok eder, bunun sonucunda İVDD ilerlemesini hızlandırır. Bu nedenle günümüzde mevcut eğilim enjekte edilebilir nano-hidrojel taşıyıcıların kullanılması yönündedir; nano-hidrojel enjeksiyondan önce sıvı haldedir ve dejenere İVD'ye ulaştıktan sonra faz değişimi meydana gelir, böylece AF oldukça az hasar görmüş olur. Ek olarak ilaç taşıyıcı sistemi İVD'deki düzensiz şekillere uyum sağlamasına olanak tanır (7).

Ligorio ve ark., grafen oksit içeren ve özellikleri NP dokusuna benzer bir hidrojel tasarladıkları çalışmalarında (6), *in-vitro* ortamda, hidrojel üzerinde kültürlenen NP hücrelerinin, yüksek oranda canlılık ve proliferasyona uğramasını ve bu hücrelerin metabolik aktivite gösterdiği bildirmiştir. Bu da ilaç taşıyıcı sistemin, NP hücrelerini taşıma konusunda büyük bir potansiyele sahip olduğunun göstergesidir (6).

#### **İntervertebral disk dejenerasyonu tedavisi için ilaç yüklü nano-hidrojeller**

Enflamatuvar mikro-çevre İVDD patogeneğinde önemli ölçüde rol oynar (20). Birçok matriks metalloproteinaz, nitrik oksit, prostaglandin, interlökin -1/-6 ve tümör nekroze edici faktör alfa, İVDD'de aşırı eksprese edilir. Bu nedenle uzunca bir dönem antienflamatuvar tedavi umut verici bir tedavi stratejisi olarak görülmüştür (9).

Geleneksel antienflamatuvar ilaçlar ağrıyı ve diğer semptomları etkili bir şekilde hafifletebilir, fakat aynı zamanda başta gastrointestinal ülserler olmak üzere farklı birçok yan etkilere de neden olabilirler (16). Ayrıca İVD'nin avasküler yapısından dolayı, ilaçların tedavi bölgesine ulaşması genellikle çok zordur (23). Nano-hidrojel, kontrollü salım yapabilme özelliklerinden dolayı, antienflamatuvar ilaçların taşınmasında yaygın olarak kullanılır (1,14).

Liu ve ark. tarafından, asetil salisilik asit yüklü lipozomlar ile foto-çapraz bağlanabilir jelatin-metakrilolil karıştırma yöntemi kullanılarak, ECM'ye benzer özelliklere sahip bir hidrojel tasarlanarak test edilmiştir. Asetil salisilik asit ile yüklenen lipozomlar, asetil salisilik asitin hidrofobitesini değiştirerek salımı ve lokal biyoyararlanımı artırmıştır. Yavaş ve kontrollü bir ilaç salımına da müsaade eden bu tasarımın, lomber disk cerrahisi sonrasında, lokal dokunun enflamatuvar yanıtını etkili bir şekilde inhibe ettiği raporlanmıştır (8). Bai ve ark. yüksek biyoyumluluğa sahip olan ve rapamisin etkin maddesini programlı olarak salımına müsaade eden, rapamisin yüklü bir reaktif oksijen türleri temizleyici, nano-hidrojel taşıyıcı tasarlamışlardır. *In-vivo* olarak gerçekleştirilen testler sonrasında tasarımın, reaktif oksijen türleri seviyelerini azaltması ve M2 tipi makrofaj polarizasyonunu desteklemesine bağlı olarak İVDD'nin ilerlemesini geciktirebildiği vurgulanmıştır (2).

### Eksozomlar

Eksozomlar; hücreler tarafından salgılanan, hücre zarıyla benzerlik gösteren, hücreler arasında proteinleri, lipidleri ve nükleik asitleri aktararak, hücreler arası iletişimde önemli bir rol oynayan ve fosfolipit çift katmanlarından oluşan nano-ölçekli hücre dışı veziküllerdir. Asıl mekanizmaları, reseptör hücrelerin biyolojik aktivitelerini, içerikleri yoluyla etkilemesidir.

Doku onarımı, immünite ve kanserin progresyonu dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynarlar. Düşük immünojenitesine ek olarak yüksek stabilitesi nedeniyle de eksozom bazlı tedavi, farklı birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır (19).

Güncel çalışmaların çoğu eksozomun kendisine odaklanmaktadır, bunun nedeni eksozomların yapısında yer alan iç bileşenlerinin karmaşıklığıdır. Eksozomlardaki çeşitli küçük moleküler maddelerin İVDD üzerinde farklı etkileri vardır bu yüzden eksozom yüklü hidrojel, İVDD için potansiyel bir tedavi olarak yoğun bir merakla araştırılmaktadır.

Kıkırdak uç plakası kök hücreleri (CESCs) ile yüklenmiş olan kostal kıkırdak ECM-jel hidrojelinin enjekte edildiği bir çalışmada, sıçanların kıkırdak uç plakasının yakınına enjeksiyonlar uygulanmıştır (25). Uygulama sonrasında ECM-jeller, sfingozin kinaz 2 (Sphk2) ile tasarlanmış eksozomlar (Lenti-Sphk2-Exos) ürettiği raporlanmıştır. Bu eksozomların, AF'ye nüfuz ettiği ve Sphk2'yi NP hücrelerine taşıdığı görülmüştür (10). Sphk2'nin, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)/p-AKT sinyal yolağının yanı sıra NP hücrelerinin hücre içi otofajisini de aktive ettiği raporlanmıştır (10). Fonksiyonel eksozomların sürekli salımıyla Sphk2'yi eksprese eden CESCs yüklü enjekte edilebilir ECM-jellerin, İVDD tedavisi için yeni, etkin ve invaziv olmayan bir kombinasyon stratejisi sağladığı vurgulanmıştır (10).

Eksozomların hidrojel içinde taşınarak daha sonra İVD alanına enjekte edilmesi ilgili literatür değerlendirilmesi ar-

dından, bu sistemlerin çeşitli mekanizmaların aracılığı ile etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Bunlar arasında, hidrojelden salınan eksozomlar, hücresel aktiviteyi modüle etmek ve doku yenilenmesini teşvik etmek için İVD hücreleri gibi yerleşik hücrelerle etkileşime girebilir. Dejenere disk dokusunda enflamasyonu baskılayan, ağrıyı azaltan ve doku iyileşmesini hızlandıran anti-enflamatuvar faktörleri içerebilir. İVD içeriğinde yer alan kolajen ve proteoglikanlar gibi ECM bileşenlerinin sentezini uyararak doku onarımı ve yenilenmesine yol açabilir. İVD'de anjiyogenezi destekleyebilir, bu da besin tedarikini ve doku iyileşmesini iyileştirebilir.

Mikro-RNA'ların, proteinlerin ve transkripsiyon faktörlerinin sürekli salımı ile metabolik bozuklukları, mikro-çevreyi ve hücre homeostazisini düzenleyerek, İVDD tedavisinde umut ışığı olan eksozomların, uygulandıkları andan itibaren ortamdaki hızla temizlenmesi ve İVDD'de eksozom tedavisinin uygulanmasını zorlayıcı kılar.

Xing ve ark., adipoz türevli stromal hücrelerden türetilmiş eksozomları ısıya duyarlı aselüler ECM hidroveli (dECM@exo) ile birleştirerek bu sistemin, ECM sızıntısına karşı *in situ* jelasyon ile NP hücrelerinin büyümesine ideal bir ortam sağladıklarını belirtmişlerdir (21).

Sonuç olarak diğer birçok hücre, doku ve organlarda olduğu gibi disk dokusunda da yaşla birlikte yavaş yavaş dejenerasyon meydana gelmektedir. Bu günümüzde kaçınılmaz normal bir yaşlanma sürecidir. Ancak sosyal imkânların ve ekonominin gelişmesiyle birlikte insanoğlunun yaşam kalitesine yönelik gereksinimleri artmaktadır ve daha gelişmiş tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Yakın zamanda yüksek klinik potansiyele sahip ilaç taşıyıcı sistemlerin pahalı ve büyük ölçekli üretimin sınırlamaları, klinik dönüşümün önünde engeller oluşturmaktadır, buna karşın İVDD tedavisi için geliştirilen ilaç taşıyıcı sistemler geleneksel tedavi yollarına kıyasla geleceğe yönelik umut ışığı olmaya da devam etmektedir. Nano-ilaç taşıyıcı sistemler, İVDD tedavisinde büyük ilerleme kaydetmiş olsa bile prelinik araştırma aşamasında olduğu ve klinik uygulama için almaları gereken uzun bir yol olacağı asla unutulmamalıdır. Mevcut nano-ilaç taşıyıcı sistemlerin çoğu, antienflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri veya hücreleri sağlayabilecek şekilde tasarlandığı için, İVDD patolojik sürecinin yalnızca bir yönünü hedefler. Bu stratejiler umut verici sonuçlar vermiş olsa da tam iyileşmeyi sağlamak için henüz yeterli kanıtlara sahip değildir. Bunun temel nedeni, İVDD'nin ilerlemesinin karmaşık ve çok faktörlü olması, enflamatuvar ve katabolik kaskadlar, ilerleyici hücresel kayıp ve hücresel anabolik aktivitenin azalması dahil olmak üzere, birçok sürecin kesintiye uğramasıdır. Genel olarak hem rejeneratif potansiyeli hem de AF'ye zarar vermeden, eksozomların sürekli salımına müsaade edecek olan eksozom yüklü hidrojel, disk dokusuna etkili iletimini destekleyecek bir matris yardımı ile İVDD tedavisi için umut verici olarak görülüyor. Elbette ilgili mekanizmaların tam olarak anlaşılması ve bu tür ilaç taşıyıcı sistemlerin terapötik etkinliğinin optimize edilmesi gerekmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Babasahib SK, Born RW, Raghavendra NM: Trans ethosomal hybrid composites of naproxen-sulfapyridine in hydrogel carrier: Anti-inflammatory response in complete Freund's adjuvant induced arthritis rats. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 50:59-70, 2022

2. Bai J, Zhang Y, Fan Q, Xu J, Shan H, Gao X, Ma Q, Sheng L, Zheng X, Cheng W, Li D, Zhang M, Hao Y, Feng L, Chen Q, Zhou X, Wang C: Reactive oxygen species-scavenging scaffold with rapamycin for treatment of intervertebral disk degeneration. *Adv Healthc Mater* 9:e1901186, 2020
3. Clouet J, Fusellier M, Camus A, Le Visage C, Guicheux J: Intervertebral disc regeneration: From cell therapy to the development of novel bioinspired endogenous repair strategies. *Adv Drug Deliv Rev* 146:306-324, 2019
4. Krut Z, Pelled G, Gazit D, Gazit Z: Stem cells and exosomes: New therapies for intervertebral disc degeneration. *Cells* 10: 2241, 2021
5. Lei L, Bai Y, Qin X, Liu J, Huang W, Lv Q: Current understanding of hydrogel for drug release and tissue engineering. *Gels* 8:301, 2022
6. Ligorio C, Zhou M, Wychowanec JK, Zhu X, Bartlam C, Miller AF, Vijayaraghavan A, Hoyland JA, Saiani A: Graphene oxide containing self-assembling peptide hybrid hydrogels as a potential 3D injectable cell delivery platform for intervertebral disc repair applications. *Acta Biomater* 92: 92-103, 2019
7. Liu W, Ma Z, Wang Y, Yang J: Multiple nano-drug delivery systems for intervertebral disc degeneration: Current status and future perspectives. *Bioact Mater* 23:274-299, 2023
8. Liu Y, Du J, Peng P, Cheng R, Lin J, Xu C, Yang H, Cui W, Mao H, Li Y, Geng D: Regulation of the inflammatory cycle by a controllable release hydrogel for eliminating postoperative inflammation after discectomy. *Bioact Mater* 6:146-157, 2020
9. Liu Y, Lin J, Wu X, Guo X, Sun H, Yu B, Shen J, Bai J, Chen Z, Yang H, Geng D, Mao H: Aspirin-mediated attenuation of intervertebral disc degeneration by ameliorating reactive oxygen species in vivo and in vitro. *Oxid Med Cell Longev* 2019: 7189854, 2019
10. Luo L, Gong J, Wang Z, Liu Y, Cao J, Qin J, Zuo R, Zhang H, Wang S, Zhao P, Yang D, Zhang M, Wang Y, Zhang J, Zhou Y, Li C, Ni B, Tian Z, Liu M: Injectable cartilage matrix hydrogel loaded with cartilage endplate stem cells engineered to release exosomes for non-invasive treatment of intervertebral disc degeneration. *Bioact Mater* 15:29-43, 2021
11. Lyu FJ, Cheung KM, Zheng Z, Wang H, Sakai D, Leung VY: IVD progenitor cells: A new horizon for understanding disc homeostasis and repair. *Nat Rev Rheumatol* 15:102-112, 2019
12. Oehme D, Goldschlager T, Ghosh P, Rosenfeld JV, Jenkin G: Cell-based therapies used to treat lumbar degenerative disc disease: A systematic review of animal studies and human clinical trials. *Stem Cells Int* 2015:946031, 2015
13. Plataras CT, Casey E, Goodman BS, Chou L, Roth D, Rittenberg J: Inadvertent intradiscal contrast flow during lumbar transforaminal epidural steroid injections: a case series examining the prevalence of intradiscal injection as well as potential associated factors and adverse events. *Pain Med* 11:1765-1773, 2010
14. Quazi MZ, Park N: Nanohydrogels: Advanced polymeric nanomaterials in the era of nanotechnology for robust functionalization and cumulative applications. *Int J Mol Sci* 23:1943, 2022
15. Sarfraz M, Afzal A, Yang T, Gai Y, Raza SM, Khan MW, Cheng Y, Ma X, Xiang G: Development of dual drug loaded nanosized liposomal formulation by a reengineered ethanolic injection method and its pre-clinical pharmacokinetic studies. *Pharmaceutics* 10:151, 2018
16. Sohail R, Mathew M, Patel KK, Reddy SA, Haider Z, Naria M, Habib A, Abdin ZU, Razzaq Chaudhry W, Akbar A: Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gastroprotective NSAIDs on the gastrointestinal tract: A narrative review. *Cureus* 15:e37080, 2023
17. Tarannum M, Vivero-Escoto JL: Nanoparticle-based therapeutic strategies targeting major clinical challenges in pancreatic cancer treatment. *Adv Drug Deliv Rev* 187: 114357, 2022
18. Tewabe A, Abate A, Tamrie M, Seyfu A, Abdela Siraj E: Targeted drug delivery - from magic bullet to nanomedicine: Principles, challenges, and future perspectives. *J Multidiscip Healthc* 14:1711-1724, 2021
19. Wang C, Li Z, Liu Y, Yuan L: Exosomes in atherosclerosis: Performers, bystanders, biomarkers, and therapeutic targets. *Theranostics* 11:3996-4010, 2021
20. Xiang H, Zhao W, Jiang K, He J, Chen L, Cui W, Li Y: Progress in regulating inflammatory biomaterials for intervertebral disc regeneration. *Bioact Mater* 33:506-531, 2023
21. Xing H, Zhang Z, Mao Q, Wang C, Zhou Y, Zhou X, Ying L, Xu H, Hu S, Zhang N: Injectable exosome-functionalized extracellular matrix hydrogel for metabolism balance and pyroptosis regulation in intervertebral disc degeneration. *J Nanobiotechnology* 19:264, 2021
22. Yang J, Ni B, Liu J, Zhu L, Zhou W: Application of liposome-encapsulated hydroxycamptothecin in the prevention of epidural scar formation in New Zealand white rabbits. *Spine J* 11:218-223, 2011
23. Yilmaz I, Akalan H, Sirin DY, Karaarslan N, Ozbek H, Ates O: Is favipiravir a potential therapeutic agent in the treatment of intervertebral disc degeneration by suppressing autophagy and apoptosis? *Turk Neurosurg* 32:680-687, 2022
24. Yin L, Pang Y, Shan L, Gu J: The in vivo pharmacokinetics of block copolymers containing polyethylene glycol used in nanocarrier drug delivery systems. *Drug Metab Dispos* 50: 827-836, 2022
25. Yu H, Teng Y, Ge J, Yang M, Xie H, Wu T, Yan Q, Jia M, Zhu Q, Shen Y, Zhang L, Zou J: Isoginkgetin-loaded reactive oxygen species scavenging nanoparticles ameliorate intervertebral disc degeneration via enhancing autophagy in nucleus pulposus cells. *J Nanobiotechnology* 21:99, 2023
26. Yu ZX, Yang ZZ, Yao LL: Effectiveness of liposome bupivacaine for postoperative pain control in total knee arthroplasty: A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 97: e0171, 2018