

İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER VE NANOTEKNOLOJİK ETKİLEŞİM

Drug Delivery Systems and Nanotechnological Interaction

Zülfü TÜYLEK

ÖZET

21. yüzyılda biyoteknolojideki ilerlemeler ve gelişmekte olan ilaç teknolojisi sayesinde etkin ilaç tasarımında önemli aşamalar kaydedilmektedir. İlacın sadece patolojik bölgede etki göstermesini amaçlayan ilaç hedefleme; ilaç etken maddesinin kimyasal yapısı ve alım şeklinden bağımsız olarak hedef doku veya organda seçici ve kantitatif toplanma yeteneği olarak tanımlanır. İlaç hedeflemeyle konvansiyonel, biyoteknolojik ve gen kaynaklı ilaçlar vücudun organ, doku ve hücre gibi belirli bölgelerine seçici olarak taşınabilmektedir. Hedeflendirilmiş çeşitli nano taşıyıcıların kullanılması nanotıpta en önemli alanlardan biri haline gelmiştir. Bu taşıyıcılar, çeşitli ilaçlar ve/veya görüntüleme maddelerini taşıyabilen nano büyüklükteki materyallerdir.

Bu makalede, güncel ilaç hedefleme teknikleri ve ilaç taşıyıcı sistemlerden bahsedilmektedir. Hastalığın moleküler ve hücresele biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve yeni ligantların bulunmasıyla hastalıkların tedavisi daha etkin ve mantıklı bir şekilde yapılabilir. Ayrıca, ilaç hedefleme çalışmalarındaki gelişmelerin hızlanması, kontrol edilemeyen önemli hastalıkların tedavisi konusunda ümit vermektedir.

Anahtar Kelimeler: İlaç hedefleme; Etken madde; Nano taşıyıcılar; Polimerik Miseller

ABSTRACT

In the 21st century advances in biotechnology and developing pharmaceutical technology has enabled significant progress in drug design. Only the pathological effect of the drug in the region aimed at drug targeting; pharmaceutical active substance in the form of intake of the chemical structure and the target tissue or organ are independently defined as the ability to selectively and quantitatively collected. Through drug targeting; conventional, biotechnologic and genes originated drugs can be transported selectively to specific areas such as organs, tissues and cells. The use of various targeted nanocarriers has turned out to be one of the most important areas of nanomedicine. These carriers are nanosized materials that can carry various drugs and/or imaging agents.

In this article, current drug targeting techniques and drug delivery systems are mentioned. A better understanding of molecular and cellular biology of the disease and with discovery of new ligands, treatment of diseases can be done more effectively and rational. Also, acceleration of developments in drug targeting studies are promising in treatment of uncontrolled major diseases.

Keywords: Drug targeting; Active ingredient; Nanocarriers; Polymeric Miscellaneous

İnönü Üniversitesi Elektronik ve Otomasyon Bölümü Biyomedikal Cihaz Teknolojisi Yeşilyurt/ Malatya

Zülfü TÜYLEK, Öğr. Gör.

İletişim:

Öğr. Gör. Zülfü TÜYLEK,
İnönü Üniversitesi Elektronik ve Otomasyon Bölümü Biyomedikal Cihaz Teknolojisi Yeşilyurt/ Malatya
Tel: 0505 605 11 71
e-mail:
zulfu.tuytek@inonu.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 17.03.2017

Kabul tarihi/Accepted: 11.05.2017

Bozok Tıp Derg 2017;7(3):89-98
Bozok Med J 2017;7(3):89-98

GİRİŞ

Klasik ilaç şekillerinin sık ve tekrarlanan dozda kullanımları söz konusudur. Sisteme salımı gerçekleşen etkin maddenin yoğunlaşması için kullanılan dozun yeter miktarın altına düşmesi veya toksik düzeyin üstüne çıkması esnasında istenmeyen durumlar söz konusu olabilir. Bu beklenmedik durumlarla karşı karşıya kalmamak için etken maddenin dozunu azaltan, dozlama aralığını uzatan, yan ve toksik etkilerden arındıran, etkin maddeyi hedef bölgeye ulaştıran ilaç taşıma sistemler sayesinde mümkün olur (1). Kanda bulunan etkin madde konsantrasyonu istenilen terapötik düzeyde uzun süre sabit tutulur ve vücut içindeki etkin maddenin eliminasyonu azaltılır. Böylece etkin madde kullanımı gerçekleşir ve ilaçtan elde edilecek olan fayda artırılır (2). Ancak yaygın uygulama şekillerinin başında gelen ilaçların oral kullanımı ile bunu sağlamak zordur.

İmplant sistemlerin hazırlanması sırasında, etken madde çıkışını kontrol etmemizi sağlayan polimer yapı materyalin seçimi çok önemlidir. Polimer yapı sistem içerisine yerleştirilen etkin maddeler, implante edilerek spesifik organ ya da dokulara ulaşması sağlanır. Bu sayede oluşan yan etkiler ve etkin terapötik doz azaltılır. Sistemde gelişen olumsuzluklar etki bölgesine ulaşmadan önce metabolik dönüşüm de ortadan kaldırılır (2). İmplant sistemlerin etki süreleri bittiğinde dokudan uzaklaştırılması için hastanın bir cerrahi müdahaleye maruz kalmaması için polimerin biyolojik olarak parçalanması gerekir. Biyo uyumlu polimerlerden yapılan implante sistemlerin kullanılması sayesinde bu yapıların zamanla vücutta parçalanması ve parçalanmış ürünlerin toksik etkilerinin bulunmaması sağlanır.

İmplant sistemler sayesinde, biyoteknolojik ve gen kökenli ilaçlar, vücudun spesifik bölgelerine (organ, doku, hücre) seçici olacak şekilde taşınabilir. İlaç hedeflenmesindeki amaç, farmakolojik ajanın seçici olarak etki bölgesine taşınması, absorpsiyonu ve dağılması olarak tanımlanır (3). Bu seçici hedeflendirme sayesinde, ilaçların istenmeyen yan etkileri azalmakta, en uygun terapötik yanıt elde edilmekte ve yüksek dozlarda kullanım esnasında ortaya çıkan toksik etkiler

azaltarak daha güvenli bir şekilde kullanım sağlanır (4). Nano taşıyıcılar sayesinde implante sistemler hedef bölgeye ulaştıklarında organ, doku ve hücrelerde alımlar artar. Bu yapılar etkin maddeyi hedeflenen hücrelere ulaştırmak için aktif ve pasif hedeflendirme stratejilerini kullanır (5). Kullanılan aktif hedeflendirme ligandları, hücresel alımı arttıran peptitler veya monoklonal antikolar sayesinde gerçekleşir. Aktif hedeflendirme kullanımı sayesinde hücresel düzeylere taşıma artar. İlaçların dolaşımı sırasında veya diğer biyolojik sıvılardaki konsantrasyonu esnasında salım hareketleri optimize olur. Düşük veya yüksek doz kullanımı etkin ve güvenli tedavi sağlar ve ilaçların stabilitesini artırır. Vücudun diğer bölgelerinde istenmeyen bir etki söz konusu olmadığından hedef bölgede istenilen düzeyde farmakolojik yanıt elde edilir (3). Nano taşıyıcıların ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılması sonucu birçok avantaj sağlar. Örneğin kanser ilaçlarının salımında, ilaçların toksik etkisini azaltması ve çoklu ilaç dirençliliğinin önüne geçmesi sebebiyle tercih edilmesi. Şimdiye kadar yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, kanser ilacı yüklenmiş nano taşıyıcıların hedeflenmesi sayesinde daha yüksek seçicilikte tedavi alternatiflerin ortaya çıktığı şeklindedir (6). Farklı nano taşıyıcı sistemler geliştirmek amacıyla lipid, polimer ve inorganik bazlı yapılar kullanılır. Günümüzde üzerinde en çok çalışma yapılan ve geliştirilen nano taşıyıcı sistemler; polimerik konjugatlar, polimerik miseller, polimerik nanopartiküller, dendrimerler, polimerzomlar, lipozomlar, karbon nanotüpler ve altın nanopartiküller olarak karşımıza çıkmaktadır (7).

İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

Farmasötik ve biyoteknolojik alanlarda ilacın etki göstereceği yapıya taşınması ana sorunlardan biridir. Bu nedenle ilaç taşıyıcı sistemler her zaman araştırmacıların ilgi odağı olmuştur (8). Biyoteknolojide elde edilen gelişmeler ve bu alanla ilişkili diğer bilim dallarında yapılan araştırmalar, yeni ilaçların keşfine ve rasyonel olarak tasarlanmasına yardımcı olmaktadır (9). Günümüzde ilaç kullanımında ortaya çıkan problemleri en aza indirmek için yeni gelişen teknolojilerden faydalanılır. Bu amaçla farklı bilim dallarında çalışan

araştırmacılar bir araya getirilir ve elde edilen gelişmeler klinik etkinliğe dönüştürülür. Bu yapılan çalışmalar sayesinde spesifik ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilir. Yapılan bu gelişmeler sayesinde hedeflendirilmiş ilaç taşıma sistemler elde edilir. Bu sistemler, biyoaktif ajanların kimyasal reaksiyonda belli hızda belli bir yapıya spesifik olacak şekilde serbestlenmesi sonucu ortaya çıkar (4). Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler ilaçları daha etkili ve günümüzdeki ilaçlara nispeten daha pratik olarak hedefe iletilmesini sağlar. Genellikle hastalarda geriatrik bir rahatsızlık olması sebebiyle, hastaların ilaçlarını takip eden hasta yakınlarının ve bakıcılarının takibini güçleşmektedir. Bunun sonucu olarak hastalığın sebep olduğu ajitasyon nedeniyle hasta ilacı reddetmektedir. Bu sistem sayesinde hastanın uyuncunun artması, ilacın yarılanma ömrünün uzaması sağlanmış olur. Bunun sonucunda da sağlık harcamaları azalır. Kullanımda olan ilaçların çoğu hedef hücrelere ulaşma aşamasında hidrofob alanlarda etkilerini istenilen şekilde gösteremezler. Ayrıca ilaçların etkilerini belirlenen süre içerisinde gösterememesi ve hedef doku dışında tüm vücutta etkisini göstermesi istenmeyen bir olaydır. Bir diğer problem ise; etken maddenin vücuttaki bariyerleri aşarak hedef alana ulaşamamasıdır. Etken madde kullanımında ortaya çıkan bu sorunların çözümünde nanoteknoloji bir takım yöntemler sunar. Nano taşıyıcıların geliştirilmesi sayesinde kan-beyin bariyeri, solunum sistemindeki bronşiyoller ve derideki sıkı bağlantılar gibi çeşitli anatomik ve biyolojik yapıları aşarak ilaçların hedef dokuya ulaştırılması sağlanır (10). Vücuttaki dar alanlarda daha iyi dağılım sergileyen nano taşıyıcılar düşük çözünürlüğe sahip ilaçların çözünmesini kolaylaştırır. Yeni özellikler kazandırılan nano taşıyıcı sistemler ilaç toksisitesini azaltır ve daha verimli ilaç dağılımını sağlar. Doğal veya sentetik polimerlerin kullanılması sonucu elde edilen ilaçların nanotaşıyıcı sistem yüzeyine immobilize edilmesi gerekir. Böylece vücuttaki nanotaşıyıcının yüzey özellikleri bağışıklık sistemi tarafından tanınır ve hedeflenen bölgede, yabancı cisim olarak algılanması engellenmiş olunur (11). Tüm bu ayarlama işlemleri sayesinde ilacın sadece hastalıklı bölgeye etki etmesi, tek uygulamada ilacın kanda etkin bir şekilde uzun

sure kalması, ilacın belirli bir hızda ve yeterli miktar da salım işlevi gerçekleşmiş olur. Ancak nano taşıyıcıların ilaç salımında kullanılması bir takım problemleri beraberinde getirmektedir. Örneğin nano taşıyıcı sistemlerin elde edilmesi ve depolanması zordur. Düşük potansiyelli ilaç salımlarında uygun değildir. Bazı uygulamalarda arzu edilmeyen bölgelere geçerek zarara neden olabilirler. Hücre çekirdeğini çevreleyen zarı geçerek genetik hasara ve mutasyona yol açabilir. Patolojik hücre, doku veya organlara ilaçları seçici bir şekilde taşıyabilen tekniklerin gelişmesi sayesinde ilaç taşıma sistemleri en önemli araştırma alanı haline gelmiştir (8). Bu alanlardan biri olan nanoteknoloji alanının da ilaç taşıma sistem uygulamaları bulunmaktadır. Nanoteknolojik araştırmalarda ulaşılan gelişmeler sonucu klinikte birçok uygulaması bulunan nanopartiküller ilaç sektöründe önemli bir etki bırakmıştır. İlaç sektöründe doğrudan etken maddeye bağlanma, hapsedme ve hedeflenme gibi uygulamalarda pratik kullanım göstermesi nanopartikülleri tercih edilen bir konuma getirmiştir (12). Nanoteknoloji, biyolojik zarların incelenmesinde kullanılan iki tabakalı lipitlerin yapay olarak oluşturduğu küresel yapılar ve nano taşıyıcıların (nanopartiküller, nanokapsüller, miseller, dendrimerler) içinde bulunan terapötik ajanların sergilediği davranışları ele alarak yeni yöntemler geliştirir (2). Araştırmalar neticesinde elde edilen nano taşıyıcılar hastalıklı yapıya hedeflendirilen ilaçların taşınmasını sağlar. Yapılan nanopartikül araştırmaları sayesinde bugün birçok hastalığın teşhis ve tedavisi mümkün olmaktadır. Ayrıca ilaç taşıyıcı sistemlerde uygulama potansiyeline sahip olması nedeniyle sağlık alanında hızlı bir gelişme göstermektedir. Her geçen gün ilaç taşıyıcı sistem teknolojisinde daha fazla yer almaktadır (5). Diğer bilim dallarının sağlık alanı üzerindeki etkisi, gelişen nanoteknolojik uygulamalar sayesinde yeni ilaçların geleneksel ilaçların yerini alma süreci hızlanmıştır. Bu süreçte nanoteknoloji ve biyoteknoloji alanında elde edilen gelişmeler, farmasötik teknoloji uygulamaları sayesinde yeni ilaç üretimi gerçekleştirilir. İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan etkin maddelerin parçalanması ve kaybı en aza indirilir (13). Ayrıca zararlı yan etkileri önlemek, biyoyararlanım ve etki oranını artırma

çalışmaları yürütülür. Yapılan bu çalışmalar sonucunda çeşitli etken madde salım sistemleri ve hedefleme sistemleri geliştirilmiştir. Örneğin lipozomlar, nanopartiküller, etken madde polimer konjugatları ve polimerik miseller bunlardan bazılarıdır (14).

Lipozom: Lipozomlar, büyüklükleri nanometre ve birkaç mikrometreye kadar değişim gösteren fosfolipid çift katman yapıya sahip biyoyumlu, nonimmünolojik geri dönüşümlü veziküller (kesecikli) sistemlerdir. İlaçların formülasyonunda önemli bir rol oynayan lipozomlar, çok yönlü olmaları ve terapötik etkiyi güçlendirmeleri sayesinde büyük ilgi çekmektedir (15). Lipozomlar sayesinde zayıf çözünürlük, zayıf biyoyararlanım, kısa yarılanma ömrü, ilaçların güçlü yan etkileri gibi çeşitli problemler büyük ölçüde aşılabilmektedir. Şu anda ilaç bilimciler tarafından ilaçların toksisite ve yan etkilerini azaltmak amacıyla lipozomlar kullanılmaktadır. Lipozomların, tümörlü dokularda vasküler permeabiliteyi arttırma özelliği bulunduğu kanser hastalıklarında kullanılır (16).

Nanopartiküller: Nanopartiküller; doğal ya da sentetik polimerler kullanılarak hazırlanan, boyutları 10-1000 nm aralığında değişen, hazırlama yöntemine göre nanoküre veya nanokapsül olarak adlandırılan, etken maddelerin partikül içinde çözündüğü, hapsedildiği ve/veya yüzeye adsorbe edildiği yada bağlandığı matriks sistemlerdir. Peptit ve genlerin ilgili dokuya hedeflendirilmesi esnasında kullanılan nanopartiküllerin iki temel avantajları söz konusudur. Bunlardan birincisi, küçük partikül boyutlarına sahip olunması. Böylece etken maddenin hedef bölgede birikmesini sağlar. İkincisi ise, küçük partiküllerin hazırlanmasında biyoçözünür materyallerin kullanılması. Biyoçözünebilen materyaller sayesinde uzun süre kontrollü etken madde salınımı sağlanır. Ayrıca nanopartiküller ilaçların/proteinlerin veya peptidlerin stabilitesinin artmasını sağlar. kolaylıkla sterilize edilebildiği gibi etken madde yüklemeye kapasiteleri de yüksektir. Bu sayede oral yolla ilaç uygulamada nanopartikül şeklinde verilen ilacın salım ve biyoyararlanımı artar (17).

Nanokapsüller veziküler sistemlerdir. İlaç bir kaviteye yerleştirildikten sonra polimer membran ile sınırlanır.

Polimer biyomalzemededen yapılmış kılıf ile yağlı iç çekirdekten meydana gelmiş membran özelliği bulunan ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Damarlardan kolay geçebilme özelliği sayesinde sistemik dolaşıma karışmaları kolaydır. Yüzey alanı arttığı zaman ilaç çözünürlüğü ile biyoyararlanım da artar (11). İlaç uygulanacağı bölgeye kolaylıkla hedeflendirilebilir. Stabilitesinin iyi ve raf ömrünün uzun olması nedeniyle yeni ilaçların hazırlanması mümkün olur. Taşıyıcı sistemlere hidrofilik molekülünün PEG gibi hidrofilik moleküllerin bağlanmasıyla dolaşımdaki ilaç daha uzun süre etkisini devam ettirebilir. Nano taşıyıcı sistemlere birden fazla etken madde yüklenebildiği gibi birden fazla hedeflendirici molekülde bağlanabilir. Matriks sistemli nanokürelerde, ilaçlar homojen ve uniform olarak disperse edilmiştir. Polimer yapıya sahip bulunan ve matriksten oluşan ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Polimerik küre içerisindeki ilaç ortamda dağılmış olabileceği gibi yüzeye adsorbe de olabilir. Doğal ve sentetik polimer kullanılarak hazırlanabilir.(17).

Miseller: Morfolojik olarak hidrofobik bloklardan meydana gelen çekirdek ve hidrofilik polimer zincirleri sayesinde daha dayanıklı hale getirilmiş koronadan oluşan küresel partikül şeklinde tanımlanır. İlaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılan miseller, düşük çözünürlükteki etken maddeleri çözünür hale getirdiğinden biyoyararlanım artar. Hedeflenen bölgeye etken maddenin ulaştırılmasını sağlamak için vücutta yeter miktarda uzun süre kalabilmektedir. Nano boyutlarda bir büyüklüğe sahip olan miseller, zayıf damarlanmanın olduğu bölgelerde etken maddelerin birikmelerine imkân sağlar. Miseller, spesifik ligandlarla birleştiğinde istenilen bölgeye kolaylıkla hedeflendirilir (4). Böylece kolay ve tekrarlanabilir şekilde büyük miktarlarda üretim gerçekleştirilir. İlaç taşıyıcı sistem içerisinde bulunan etken maddeyi biyolojik ortamdaki inaktivasyondan korur böylece istenmeyen yan etkiler ortaya çıkmaz (18).

Dendrimer: Birbirini tekrar eden simetrik dallanma birimlerinden oluşan, küre şeklindeki geniş molekül yapılarıdır. İç içe girmiş yapıları, reaktif olabilen uç grupları, dalları arasına çeşitli moleküller ilave

edilebilmesi en belirgin karakteristik özellikleri arasındadır. Dendrimer, çekirdek, çekirdek etrafındaki dallanma birimleri ve dallanmış fonksiyonel gruplardan oluşur (19). Dendrimerlerin çeşitliliği fonksiyonel gruplarla sağlanmaktadır. Dallanma birimleri dendrimerlerin tekrarlı bir şekilde büyümesini sağlar. Dallanmış fonksiyonel grupları, mükemmel kapsüllenme özellikleri ve büyük oranda kontrol edilebilmeleri sayesinde ilaç taşıma uygulamalarında kullanılırlar. Dendrimerler, dendritik yapı içindeki ilaç enkapsülasyonu, kovalent bağ oluşturması veya ilacın en sondaki fonksiyonel gruba etkileş sağlaması sayesinde ilaç taşıyıcı sistem olarak işlev görürler (19).

Etken Madde-Polimer Konjugatları: Peptid-protein yapısındaki biyolojik moleküller ilaç etken maddesi olarak kullanılmaktadır. Peptid-protein etken maddesi çoğunlukla oral şekilde alındığında midede parçalanır, enjekte edildiğinde ise plazma yarı ömürleri çok kısa olur. Vücuttaki etken maddenin taşınması ve farmakohareket (ilaçların vücuda emilimi, dağılımı, dönüşümü ve atılması) problemlerin çözülmesi amacıyla polimerler üzerindeki araştırmalar her geçen gün artmaktadır. Bu polimerler polikaprolakton, polietilen, polietilenglikol, polietilen oksid, polilaktik asit, poli(laktik-ko-glikolik asit) olarak sıralanabilir. Günümüzde, polietilen glikol peptid-protein ilaçların formülasyonunda en fazla kullanılan polimerdir (20).

Monoklonal Antikorlar: Sonsuz bölünme yeteneği bulunan tümör hücreleriyle antikor üretebilen memeli hücrelerinin kaynaştırılması sonucu sürekli antikor

üretebilen hibridoma hücrelerinden elde edilir. Bu hücreler tek bir tip hibrid hücreden oluşması nedeniyle monoklonal hücre olarak adlandırılır. Monoklonal antikorlar biyolojik materyallerin teşhis, saflaştırma ve analizlerinde ayrıca kanser ve bazı otoimmün hastalıkların teşhis ve tedavisinde, organ nakillerinde doku reddinin önlenmesi amacıyla kullanılır (21). Kimyasal kökenli bir ilacın geliştirilmesine göre daha az zaman alması sonucu maliyeti ucuzdur. Diğer ilaçlara göre toksik etkilerinin az olması bu ilaçları daha cazip kılmaktadır (22, 23).

POLİMER KULLANIMI

Aynı veya farklı moleküllerin kimyasal bağlarla az veya çok düzenli bir şekilde bağlanması sonucu uzun zincirli ve yüksek molekül ağırlıklı bileşikler oluşur. Oluşan bu yapılar polimer olarak adlandırılır (24). Polimer bilimindeki gelişmeler sayesinde kontrollü salım sistemlerinin kullanımı mümkün olmuştur. Teknolojik gelişmeler sayesinde kontrollü salım sistemlerinde aranan özelliklere sahip yeni polimerler elde edilmiştir. Gelişen sentezleme yöntemleri sayesinde sentezlenen polimerlerin kalitesi artmıştır (25). Fizyolojik koşullarda biyolojik olarak uyumlu bileşenlere ayrılabilen ve parçalanabilen polimerler ilaç taşıma sistemlerinin hazırlanmasında biyolojik olarak parçalanabilir olmayan polimerlere göre daha çok tercih edilir (12). İlaç taşıyıcı sistemlerinde kullanılan polimerlerin sınıflandırılması ve her grupta yer alan polimer örnekleri Tablo 1'de yer almaktadır.

Tablo 1. İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan polimerler (26)

Polimerler	Polimer Grupları	Numuneler
Doğal ve biyolojik olarak parçalanabilenler	Proteinler	Albumin, Kolajen, Jelatin, Sığır ve İnsan Serum Albuminleri (BSA ve HSA)
	Polisakkaritler	Selüloz, dekstran, kitozan, Kondroitin sülfat, aljinat Nişasta, hiyaluronik asit
	Poliamidler	Poli amino asit, polipeptid
Sentetik ve biyolojik olarak parçalanabilenler	Polyesterler	Poli(laktik asit) Poli(glikolik asit) Poli(laktik-ko-glikolik asit)* Poli(kaprolakton) Poli(dioksanon) Poli(hidroksibütirat)
	Polianhidridler Poliortoesterler Polifosfoesterler	Polifosfat, polifosfonat, polifosfit
Sentetik ve biyolojik olarak parçalanamayanlar	Silikon elastomerler Poli(etilen-ko-vinil asetat) Poliakrilatlar	Poli(metil metakrilat)

İMLANTE EDİLEBİLEN İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

İmlante edilebilen ilaç taşıyıcı sistemler, kontrollü salım sistemi şeklinde tanımlanır. Bu tanımlamayı sağlayan her teknik özellik, implante edilebilen ilaç taşıyıcı sistemlerde de kullanılır. Bu teknik özelliklerin bir kısmı implante edilebilen ilaç taşıyıcı sistemler için geliştirilmiştir. Bu özellikler sayesinde implante edilebilen ilaç taşıyıcı sistemlerin sınıflandırılması yapılır. İmlante edilebilen ilaç taşıyıcı sistemleri, teknik özelliklerine göre 4 başlık altında incelenir. Bunlar; hız programlı ilaç taşıyıcı sistemler, aktivasyon kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler, geri besleme kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler ve spesifik dokuya hedefleme yapan ilaç taşıyıcı sistemlerdir (9).

HIZ PROGRAMLI İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

Bu sistemdeki etkin madde moleküllerinin salımı ilaç taşıyıcı sistemlerde önceden programlanır. Sistemdeki etkin madde moleküllerinin ilaç taşıyıcı sistem içindeki veya dışındaki salımını difüzyonu kontrol edebilen sistemler sağlar. Polimer matris difüzyon kontrollü sistemler, polimer membran geçiş kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler, polimer membran-matris hibrid tip ilaç taşıyıcı sistemler, mikrozervuar partiyon kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler örnek verilebilir (9).

Biyolojik olarak parçalanmayan polimer membran geçiş kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler ve polimer matris difüzyon kontrollü sistemler biyomedikal alanda yaygın olarak kullanılır. Polimer matris difüzyon kontrollü sistemlerde (monolitik sistemlerde denir), hidrofilik veya lipofilik etkin maddesi polimer matris materyali içinde homojen bir şekilde disperse edilir. Etkin maddeler polimer matris difüzyon kontrollü sistemlerde yavaş difüzyona uğradığında, etkin maddenin sistemdeki salımı gecikir. Diğer yandan, polimer membran geçiş kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler, etkin maddenin vücuda difüzyonunu kontrol edebilen kalınlık ve geçirgenlik özelliklerine sahiptir. Bu kalınlık ve geçirgen özellikler biyolojik olarak parçalanmayan bir zar tarafından çevrelenmiş, etkin madde çekirdeğini içerir.

Polimer membran geçiş kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler de, depo içindeki etkin madde konsantrasyonu, kapalı membranın iç yüzeyinde sabit bir şekilde dengede bulunur (27). Etkin maddenin difüzyon yoluyla salımı esnasında itici güç sabit kalır. Böylece taşıma sistemlerinden sıfır derece salım hareketleri elde edilir. Ancak bu tip bir sistemin vücut içerisinden atımı kolay değildir. Bu sistemlerin büyük çoğunluğunun dış membranları biyolojik olarak parçalanamaz. Bu nedenle etkin madde salındıktan sonra salım

sisteminin vücuttan çıkarılması için küçük bir operasyon gerekir. Ayrıca ilacın vücut içindeki salımı esnasında, membranda yırtılma veya bozulma meydana geldiğinde etkin madde boşalması ihtimali bulunmaktadır. Depoda içindeki etken madde tipine bağlı olarak, etkin maddenin aniden boşalması, istenmeyen toksik etkilere neden olabilir (28). polimer membran geçiş kontrollü ilaç taşıyıcı sistemlerde yaygın olarak kullanılan farklı uygulamalar mevcuttur. Günümüzde en yaygın kullanıma sahip depo sistemi, Norplant® olarak adlandırılan ve levonorgesterol hormonu (LNG) içeren uzatılmış etkili doğum kontrol sistemidir. Norplant® sisteminde levonorgesterol hormonu silikon membran içinde enkapsüle edilmiştir. Enkapsüle edilebilen levonorgesterol hormonu sayesinde vücut içerisinde 5 yıla kadar etkisi sürecek olan geciktirilmiş salım işlemi çalışmaları hayata geçirildi (29).

Biyolojik olarak parçalanmayan implantlarda polimer matris difüzyon kontrollü sistemlerinde yaygın olarak kullanılır. Bu sistemler, biyolojik olarak parçalanmayan etkin maddenin polimer içinde homojen olarak dağılmasını sağlar. Polimer membran geçiş kontrollü ve polimer matris difüzyon kontrollü sistemlerde etken madde biyolojik parçalanmaya uğramayan fibröz sayesinde polimer ağında difüzyona uğrar. Ancak, etken madde salımı matris sistemdeki konsantrasyonuna bağlıdır. Matris sistemde çözünmüş durumdaki etken madde konsantrasyonu ne kadar fazla ise salım da o kadar fazla olur (27). Bu matris sistemleri implante etmek ve çıkarmak için operasyona ihtiyaç vardır. Biyolojik parçalanma özelliğine sahip olmayan polimer matris difüzyon kontrollü sistem kullanımı, hayvanlara uzatılmış etkili hormon verilmesi uygulamasında karşılaşılar. Hayvanlarda büyüme hızı ve beslenmeyi artırmak amacıyla yönelik olarak polimerik kontrollü salım implantı geliştirilmiştir. Bu sistem içinde disperse edilmiş kristal estradiol bulunur. Polimer membran-matris tipi hibrid sistemler ilaç taşıyıcı sistemlerde depolanmış etken maddenin salım hareketleri sayesinde polimer matris difüzyon kontrollü sistemlerin mekanik özellikleri geliştirilir. Bu sistemlerde salım matris içinde difüzyonla değil, membrandan geçişle kontrol edilir. Örnek olarak levonorgestrel salımı yapan subdermal

implant Norplant® II verilebilir. Mikrozervuar partiyon kontrollü ilaç taşıyıcı sistemlerde, yüksek enerjili dispersiyon tekniğiyle etken madde içeren sulu polimer çözelti, biyolojik olarak uyumlu, inert polimer içinde homojen şekilde disperse edilmiş haldedir. Norgestomet salımı yapan subdermal implant Syncro-Mate-C örnek verilebilir (9).

AKTİVASYON KONTROLLÜ İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

Aktivasyon kontrollü ilaç taşıyıcı sistemlerde etken madde salımı fiziksel, kimyasal veya biyokimyasal etmenlerle dışarıdan enerji verilerek hızlı şekilde aktive edilir. Uygulanan işlemin veya enerji girdisinin düzenlenmesi sayesinde salım hızı kontrol edilir. Aktivasyon kontrollü ilaç taşıyıcı sistemlerde, uygulanan işlem veya enerji çeşidi göz önünde bulundurularak sınıflandırma yapılır (9).

Fiziksel faktörlerle Aktive Olan İlaç Taşıyıcı Sistemler: Ozmotik basınç, buhar basıncı, hidrodinamik basınç, mekanik kuvvet, manyetik kuvvet, sonoforez, hidrasyon gibi fiziksel faktörlerle etken madde salımını aktive eden sistemlere denir (30). İlaç taşıyıcı sistemlerde aktive olan ozmotik basınç, etken madde ve su geçişinin kontrollü gerçekleştiği yarı-geçirgen bölgede bulunur. Bu yarı geçirgen bölgedeki etken madde, kontrollü ozmotik basınç gradyanı ile lazerle açılmış salım aralığında sabit hızda çıkar. Alzet ozmotik pompa bu sisteme en iyi örnektir (9). Vücut ısıyla buharlaşan florokarbon ve buhar basıncıyla ilaç uygulaması sağlayan infüzyon pompası ise buhar basıncıyla aktive olan sistemlere örnek verilebilir. Mekanik kuvvet sayesinde aktive olan ilaç taşıyıcı sistemler, mekanik pompaların sağladığı itici güç ile etken madde salımını gerçekleştirir. Pilden aldığı güç ile çalışan peristaltik pompalar bu gruptan sayılır (28).

Manyetik kuvvet sayesinde aktive olan ilaç taşıyıcı sistem formülasyonu, küçük manyetik boncuk yapıdaki polimer içerisine homojen bir şekilde disperse edilir. Bu sistem biyolojik ortama yerleştirildiğinde, konsantrasyon gradyanına dayalı bir difüzyon olayı

görülür. Ancak dış salınımlı manyetik alan etkisinde kalındığında, daha fazla miktarda etken madde hızla ortama salınır. Bu ilaç salım sistemlerinin en büyük avantajı, dışarıdan manyetik uyarın kullanılarak salım hareketlerinin değiştirilmesinin mümkün olmasıdır (28). Polimerik ilaç taşıyıcı sistemlerden daha düşük hızda salınım yapan peptidler, makromoleküllerin salım hızını artırmak amacıyla kullanılır (9). Benzer şekilde ultrasonik enerjinin oluşturduğu titreşimlerle salım yapan ilaç taşıyıcı sistemler de bulunmaktadır. (1)

Su eklenmesiyle aktive olan ilaç taşıyıcı sistemler, etken madde hidrofilik polimer kullanılması sonucu şişebilen polimer matris içinde homojen olarak dağılır. Etkin madde salımı, hidrasyon ile birlikte polimer matrisin şişmesi sonucu gerçekleşir. Kontrollü salım sistemlerde, suda çözünen çapraz bağlı polimer kullanımı sayesinde polimer matris şişmesi gerçekleşir. Norgestomet içeren subkutan implant Syncro-Mate-B yapılar hidrasyonla aktive olan ilaç taşıyıcı sistemlere örnek olarak verilebilir (26).

Kimyasal Faktörlerle Aktive Olan İlaç Taşıyıcı Sistemler: Bu sistemlerde etken madde salımı kimyasal reaksiyon sayesinde gerçekleşir. Hidroliz sonucu aktive olan ilaç taşıyıcı sistemler bu grupta yer alır. Hidrolizle aktive olan ilaç taşıyıcı sistemlerde, etken madde salımı hidrolizin gerçekleşme derecesine bağlıdır. Bu sistemlerde etken maddeler genellikle mikrokapsüllerde, mikrokürelerde veya nanopartiküllerde enkapsüle durumdadır. Poli(laktik-ko-glikolik asit) gibi biyolojik olarak parçalanabilen veya biyolojik olarak erozyona uğrayabilen polimerler sayesinde hazırlanırlar. Polimer matris sistemde etken madde salımı, hidrolizin tetiklediği polimer zincirinin degradasyonu sayesinde gerçekleşir. Böylece etken maddenin çıkış hızı, polimer degradasyon hızı tarafından kontrol edilir. Löprolid içeren subkutan olarak enjekte edilen ve mikroküre formülasyonu olan Lupron Depot® bu sisteme en iyi örnektir. Vücut tarafından uzaklaştırılan ilaç taşıyıcı sistemlerin dışarıya çıkarılması aşamasında ikinci bir cerrahi işleme ihtiyaç duyulmaması bir avantajdır. Etkin maddenin salım hızı, biyodegradasyon hızı, polimer bileşimi, polimerin molekül ağırlığı, ilaç taşıyıcı

sisteme yüklenen madde miktarı ve polimer etken madde etkileşimi sayesinde belirlenir.

Biyokimyasal Faktörlerle Aktive Olan İlaç Taşıyıcı Sistemler: Etkin madde mikrokürelere yüklenmiştir. Albumin ve polipeptid gibi biyopolimerlerden üretilen polimer zincirlerine bağlı halde bulunur. Bu sistemlerde etken madde salımı, dokuda bulunan spesifik enzimin biyopolimeri hidrolizi sayesinde gerçekleşir (9).

GERİ BESLEME KONTROLLÜ İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

Etkin maddenin salımı, geri besleme mekanizması sayesinde vücutta biyokimyasal madde gibi tetikleyici ajan olacak şekilde aktive edilir (31). Etkin maddenin salım hızı, sisteme yerleştirilen sensör tarafından belirlenen tetikleyici ajan konsantrasyonu sayesinde belirlenir. Tetikleyici ajan sayesinde ilaç taşıyıcı sistem şişer, degradasyona uğrar veya salım gerçekleşir (9).

İmplant Edilebilen Partiküler İlaç Taşıyıcı Sistemler: Polimerik partiküler sistemlerde cerrahi işlemlere ihtiyaç olmaksızın enjeksiyon yoluyla kolayca implante edilmeleri bu sistemlere büyük avantaj sağlar. Küçük boyutlu olmaları sebebiyle polimerik partiküler sistemler istenen dokuya veya kan dolaşımına enjekte edilebilirler. Mikrokapsüller, mikroküreler, nanopartiküller, partiküler ilaç taşıyıcı sistemler sınıfında yer alırlar (7).

Partiküler İlaç Taşıyıcı Sistemlerde Mikroküreler: Mikroküreler, katı polimer faz ortamında etken maddenin çözündüğü veya disperse olduğu homojen yapıli partiküllerdir (7). Mikrokürelerin çapları genelde 1-100 µm arasında değişir. Mikroküre içerisinde bulunan etken maddenin kontrollü şekilde sisteme salımı, etken maddenin hedef dokuya taşınması, etken maddenin özelliklerinin değiştirilmesi, düşük dozda ilaç kullanımı sağlanması, dayanıklı olması ve, biyolojik açıdan uyumlu olması istenir (32). Mikroküre hazırlanması esnasında seçilecek olan yöntem, etkin maddenin özellikleri, kullanılan polimerin özellikleri, etken madde ile polimer etkileşimi, mikrokürenin

uygulanma bölgesi, mikroküreden beklenen özelliklere göre değişiklik gösterir (32).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Biyomedikal mühendisliğinde metaller, seramikler, doğal polimerler ve kompozitler, dokunun yerini alma veya doku iskelesi oluşturmak amacıyla kullanılır. İmplant edilebilen ilaç taşıyıcı sistemlerin hazırlanmasında daha çok polimerik biyomateryal kullanımı tercih edilir. İmplant edilebilen ilaç taşıma sistemlerin geliştirilmesi sırasında göz önünde bulundurulması gereken birkaç temel faktör bulunmaktadır. Sistemin implante edilmesine ihtiyaç duyulduğundan oluşturulan ilaç taşıyıcı sistemlerin insan vücuduyla biyolojik olarak uyumlu olması şarttır. Biyomedikal alanda kullanılacak malzemelerin biyolojik olarak uyumlu olabilmesi için bazı şartlara ihtiyaç vardır. Eğer vücutta uygun biyolojik uyumluluk sağlanamazsa, kapsüller kontraktür, etkin maddenin beklenmeyen bir şekilde salımı, platelet adezyonu, doku hasarı veya implant çevresindeki alanda enfeksiyon oluşması gibi arzu edilmeyen yan etkiler meydana gelebilir (18). Bu da implante edilmiş olan ilaç taşıyıcı sistemden gerektiği gibi fayda alınamamasının yanı sıra kişiye çeşitli zararları da dokunabilir.

Günümüz taşıyıcı sistemlerinin, peptidler ve monoklonal antikorlar ile doku hücrelerine spesifik hedeflenmesi, etkin ilaç dağılımı açısından önemli bir araştırma konusudur. Lipozomlara ek olarak, mikroküreler, mikrokapsüller, niyozomlar, sfingozomlar, suda eriyen polimerler, dendrimerler, miseller gibi nanotaşıyıcılar tıpta teranostik amaçlı olarak kullanılmaktadır. Nanotıp çalışmaları ağırlıklı olarak, nanopartiküller-nanotaşıyıcıların biyolojik bariyerleri aşarak, teşhis ve tedavi amaçlı kullanılmasını kapsar. Multifonksiyonel görüntüleme modaliteleri ve teranostik yaklaşımda en geniş ve önemli yere sahip olan nanotıpta nanoteknolojinin kullanımı; yeni partiküllerin ve taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesine olumlu katkı sağlamıştır. Gelecekte klinik çalışmaların artması ile en çok ölüm sebebi olan hastalıkların teşhis ve tedavisinde çok daha geniş yer alacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Danckwerts M, Fassihi A. Implantable controlled release drug delivery systems: A review. *Drug. Dev. Ind. Pharm*, 1991; 17(11): 1465-1502.
2. Zhang L, Gu F.X, Chan J.M, Wang A.Z, Langer R.S, Farokhzad O.C. Nanoparticles in Medicine: Therapeutic Applications and Developments, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2008; 83, 761-769.
3. Soloviev, M. Nanobiotechnology today: focus on nanoparticles, *Journal of Nanobiotechnology*, 2007; 5(11), 1-3.
4. Canefe K, Duman G. İlaçların Seçici Taşınması ve Hedeflendirilmesi, *Ankara Ecz. Fak Derg*. 1994; 23: 1-2.
5. Değim İ. Farmasötik Nanoteknoloji. *Mised* 2011; S: 8-13; S: 198-205.
6. Wang X, Zhang L, Lee S, Dai H. Application of Nanotechnology in Cancer Therapy and Imaging, *A Cancer Journal For Clinicals*, 2008; 58(97).
7. Saltzman W.M. *Drug Delivery: Engineering Principles for Drug Therapy*. New York: Oxford University Press. 2001.
8. Vasir J.K, Labhasetwar V. Targeted drug delivery in cancer therapy, *Technology in Cancer Research and Treatment*, 2005; 4(4), 363-374.
9. Chien Y. W, Lin S. *Drug Delivery: Controlled Release*. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Vol. I*, Ed.: J. Swarbrick. New York: Informa Healthcare USA, Inc, 2007; 1082-1103.
10. Wickham T J. Ligand-directed targeting of genes to the site of disease. 2003; 9(1) 135-139.
11. Singh R. Lillard J.W. Nanoparticle-based targeted drug delivery, *Experimental and Molecular Pathology*, 2009; 86, 215-223.
12. Markland P, Yang V.C. Biodegradable polymers as drug carriers. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Vol. I*, Ed.: J. Swarbrick. New York: Informa Healthcare USA, Inc. 2007.
13. Şakalar Ç, İzgi K, Canatan H. Kanser İmmün Terapi ve Monoklonal Antikorlar. *F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg*. 2013; 27 (2): 105-111.
14. Parveen S, Misra R, Saho S. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 8 2012; S:147-166.
15. Silindir M, Erdoğan S, Özer AY, et al. Nanosized multi-functional liposomes for tumor diagnosis and molecular imaging by SPECT/CT. *J Liposome Res* 2013;23:20-27.
16. Manish G, Vimukta S. Targeted drug delivery system: A Review, *Research Journal of Chemical Sciences Vol*. 2011; 1(2).
17. Derman S, Kızılbey K, Akdeste Z. Polymeric

- Nanoparticles. *Journal of Engineering and Natural Sciences Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi Sigma* 2013; 31, 109-122.
- 18.** Sezgin Z, Yüksel N, Baykara T. İlaç Taşıyıcı Sistemler Olarak Polimerik Misellerin Hazırlanması Ve Karakterizasyonu. *Ankara Ecz. Fak. Derg.* 2003; 32(2) 125-142.
- 19.** Bulut M, Akar E. Dendrimerlerin Önemi Ve Kullanım Alanları. *SDU Teknik Bilimler Dergisi*, 2012; 2(1):5-11.
- 20.** Bayındır Z, Yüksel N. Pegilasyon: Peg Konjugatlarının Hazırlanması ve Uygulamaları. *Ankara Ecz. Fak. Derg. J. Fac. Pharm, Ankara* 2007; 36(4):249 – 266.
- 21.** Pecorino L. *Molecular Biology of Cancer-Mechanism, Targets and Therapeutics*, Oxford University Press Inc., New York, 2006; 243.
- 22.** Akbuğa J. *Farmasötik Biyoteknoloji Ürünleri. Mised/mayıs*; 2010.
- 23.** Candaş D. Monoklonal Antikorlar. *Bilim ve Teknik Dergisi* 2002; 5:50-54.
- 24.** Peppas L.B, Peppas N. Kontrollü salım sistemlerinde kullanılan polimerler. *Kontrollü Salım Sistemleri. Ed.: A.Z. Gürsoy*, 2002; 21-40.
- 25.** Kim S, Kim J, Jeon O, Kwon I.C, Park K. Engineered polymers for advanced drug delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm*, 2009; 71: 420-430.
- 26.** Fung L.K, Saltman W.M. Polymeric implants for cancer chemotherapy. *Adv. Drug Deliv. Rev*, 1997; 26: 209-230.
- 27.** Torchilin V. Drug targeting, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 11 Suppl.2 2000; 81–91.
- 28.** Dash A. K, Cudworth G. C. Therapeutic applications of implantable drug delivery systems. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, 1998; 40: 1-12.
- 29.** Munro C.J, Laughlin L.S, Vonschalscha T, Baldwin D.M. and Asley, B.L. An enzyme immunoassay for serum and urinary levonorgestrel in human and non-human primates. *Contraception*, 1996; 54: 43-53.
- 30.** Pablos J,L. Guidelines for the management of rheumatoid, *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-46.
- 31.** Li G, Wang S, Xue X, Qu X.J, Liu H.P. Monoclonal antibody-related drugs for cancer therapy, *Drug Discov Ther.* 2013; 7(5):178-84.
- 32.** Kaş S. İlaç taşıyıcı partiküler sistemler. In: *Kontrollü Salım Sistemleri, Ed.: A. Z. Gürsoy*, 2002; 65-102.