

# Protein Taşıyıcı Sistemler



**Polimer bazlı ilaç taşıyıcı sistemler**

**Lipozom bazlı ilaç taşıyıcı sistemler**

**Hidrojel bazlı ilaç taşıyıcı sistemler**

**Emülsiyon bazlı ilaç taşıyıcı sistemler**

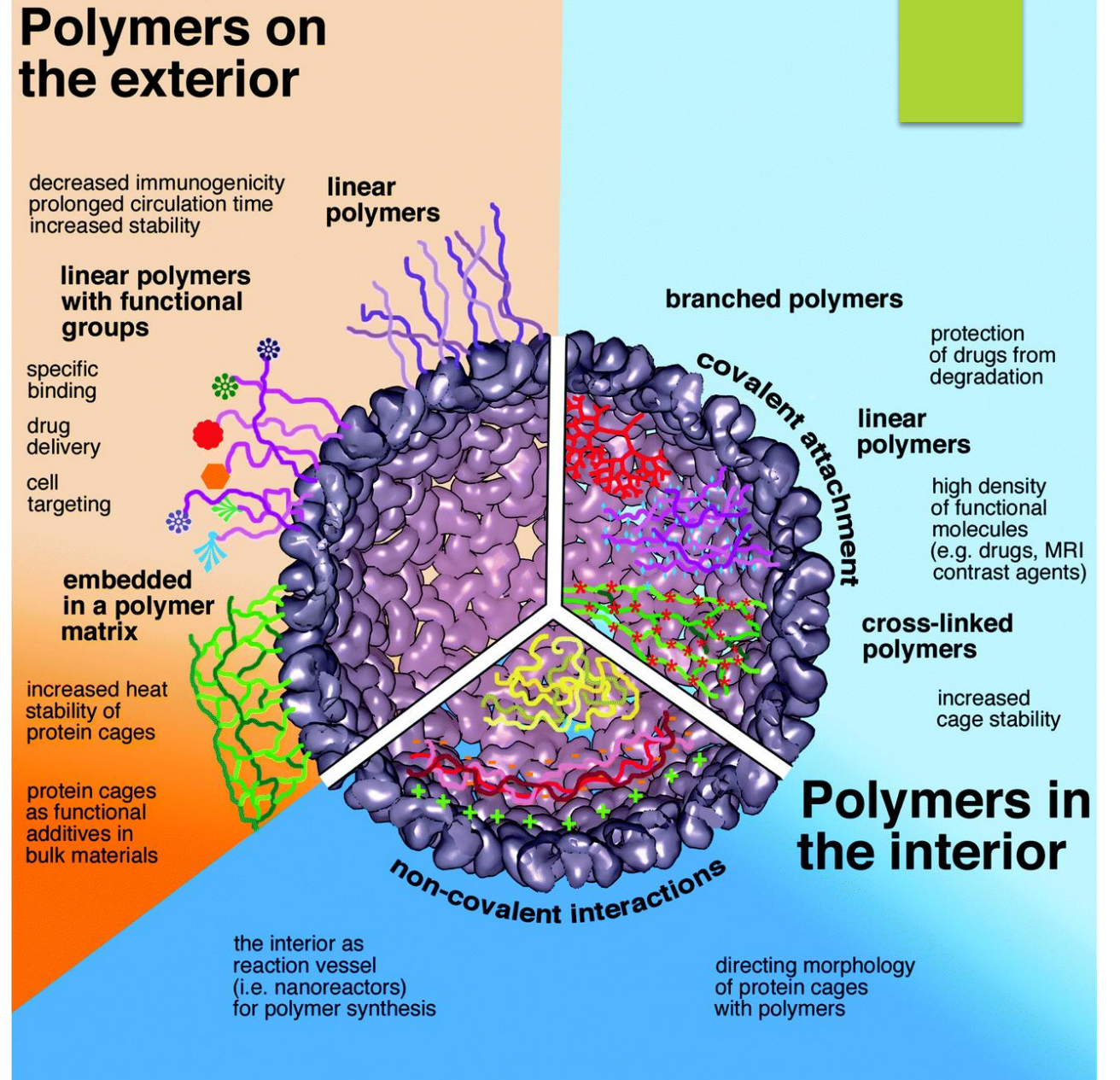
**Pompalar:**

**İmplante infüzyon pompaları**

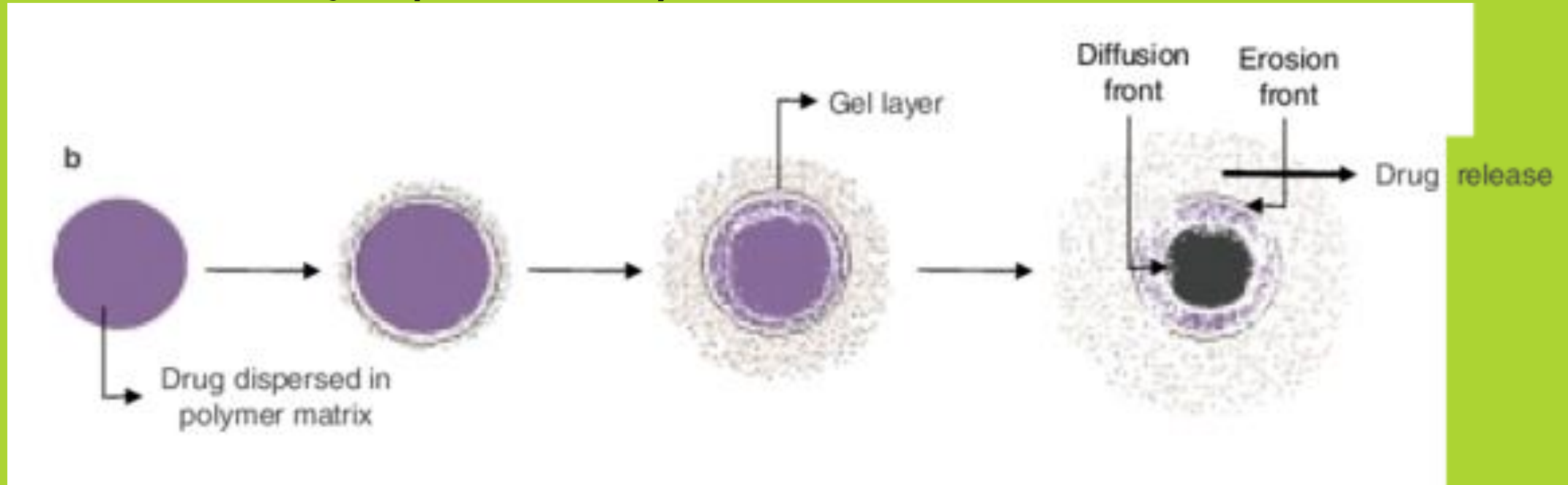
**Mekanik pompalar**

# 1) Polimer bazlı ilaç taşıyıcı sistemler

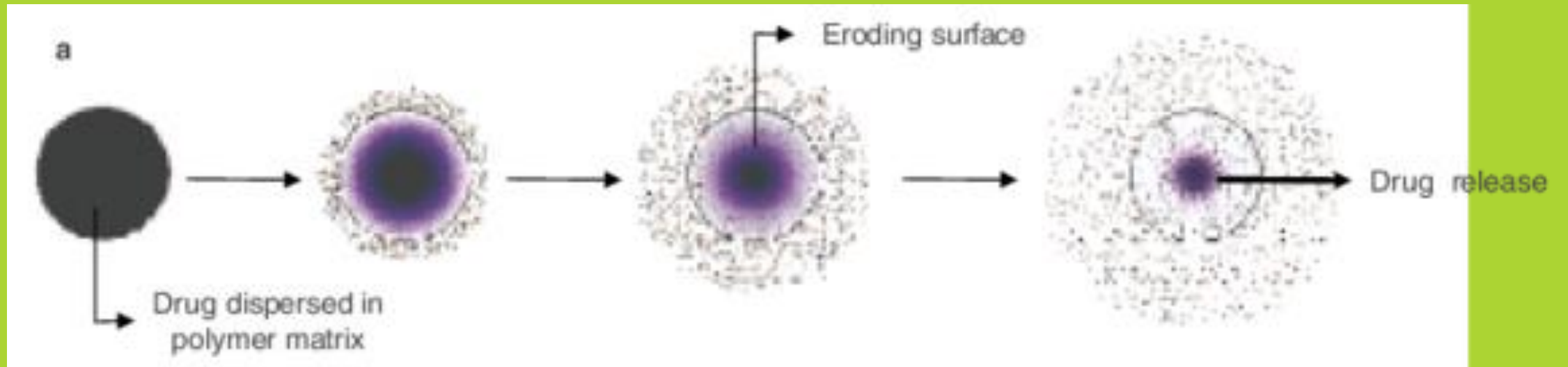
- ▶ Polimerler biyo-uyumlu ve biyoparçalanabilir olmalıdır.
- ▶ Çoğunlukla iki çeşit polimer kullanılır:
  1. **Doğal polimerler:** Kollajen, hemoglobin, jelatin
  2. **Sentetik polimerler:** PLA, PGA gibi poli esterler yaygın olarak kullanılır.



## Polimerin dışına protein diffüzyonu:



## Polimer degradasyonu ile protein salımı



# Polimerik Nanopartiküller

- ▶ Polimerik nanopartiküller, ilaçları enkapsüle edebilen, adsorbe edebilen veya kovalent olarak bağlayabilen nano büyüklükteki kolloidal maddelerdir.
- ▶ Polimerik nanopartiküller, BSA ve İnsan serum albümini (HSA) gibi protein ilaçlarının verilmesinde de kullanılır.
- ▶ Polimer nanopartiküllerin hazırlanması için birçok yöntem geliştirilmiş veya uyarlanmıştır. Bu yöntemlerin çoğu iki ana adım içerir:
  1. Emülsifiye edilmiş bir sistemin hazırlanması ve ardından nanopartiküllerin oluşumu.
  2. Polimer presipitasyonu, jelasyonu veya monomer polimerizasyonu

Table 10: Different polymers used for nanoparticles<sup>[131]</sup>

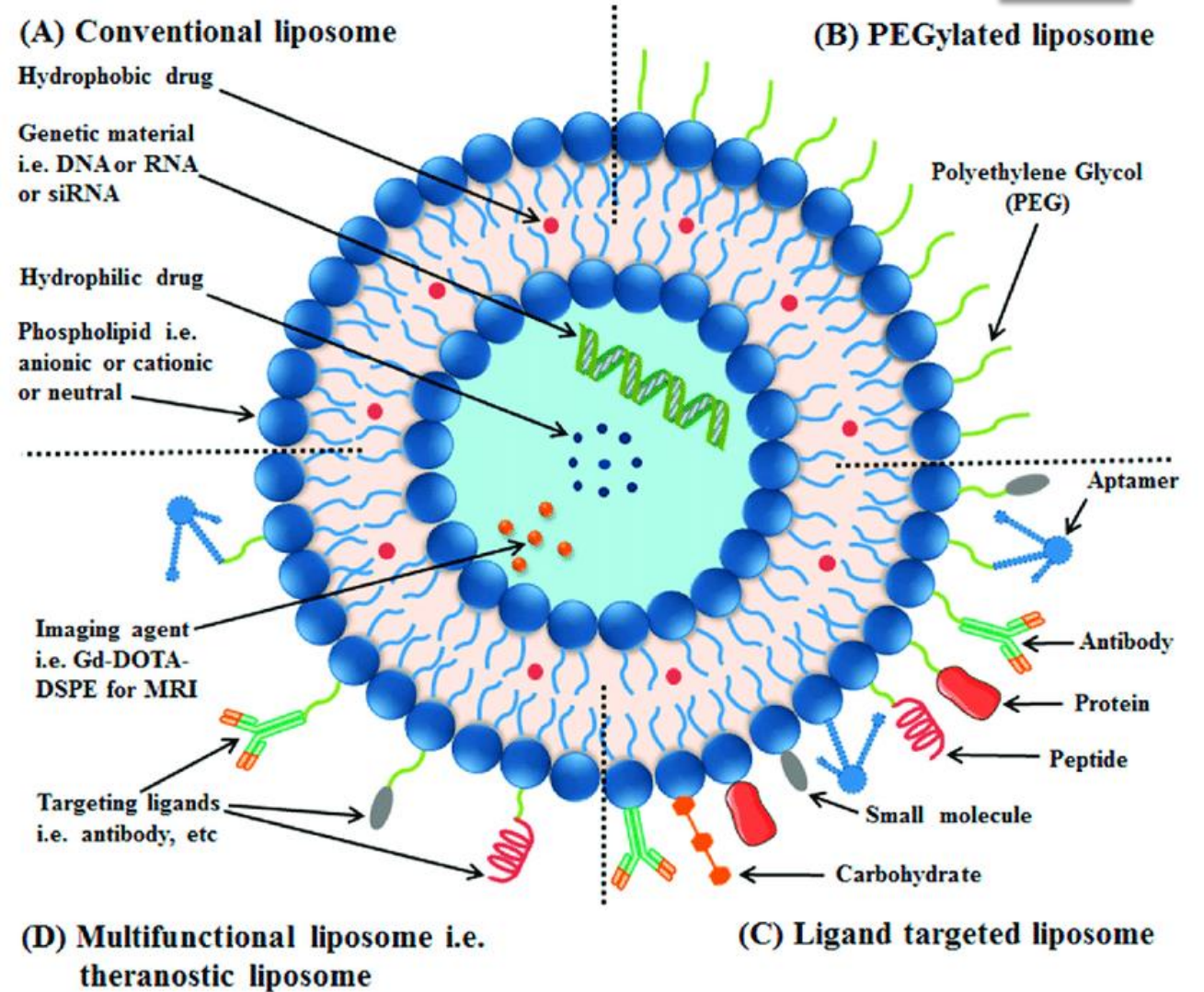
Materials	Examples
Synthetic homopolymers	Poly(lactide), (PLA), Poly(lactide- <i>co</i> -glycolide) (PLGA), Poly( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL), Poly( <i>isobutyl</i> cyanoacrylate) (PICBA), Poly( <i>isohexyl</i> cyanoacrylate) (PIHCA), Poly( <i>n-butyl</i> cyanoacrylate) (PBCA), Polyacrylates and polymethacrylates
Natural polymers	Chitosan, Alginate, Gelatine, Albumin
Co polymers	Poly(lactide)-poly (ethylene glycol) (PLA-PEG), Poly(lactide- <i>co</i> -glycolide)-poly (ethylene glycol) (PLGA-PEG), Poly ( $\epsilon$ -caprolactone)-poly (ethylene glycol) (PCL-PEG), Poly(hexadecylcyanoacrylate- <i>co</i> -poly(ethylene glycol) cyanoacrylate) (Poly(HDCA-PEGCA))
Colloid stabilizers	Dextran, Pluronic F68, Poly(vinyl alcohol) (PVA), Copolymers (see above), Tween® 20 or Tween® 80

**Table 11: Protein and peptide delivered through polymeric nanoparticles.** <sup>[132-147]</sup>

Protein/peptide	Polymer (*)	Applications
Bone morphogenetic protein	PLA-PEG copolymer (650Da PLA-200Da PEG)	Bone formation
Transforming growth factor- $\beta$	50:50 PLGA (40-100 kDa)(+demineralised bone matrix)	Bone formation
Throtropin	75:25 PLGA (11 kDa)	Central nervous system dysfunction
Growth hormone releasing factor	75:25 PLGA (91 kDa)	Growth hormone deficiency
Somatostatin Analogue	55:45 PLGA (23-76 kDa)	Acromegaly, tumours
Neurotensin Analogue	PLA (2-6 kDa)	Psychotropic
Cyclosporine A	50:50 PLGA (0.44 & 0.80dL/g)	Immunosuppressant
Colonizing factor antigen (E. coli)	PLGA(0.73DL/g)	Oral vaccine
Cholera toxin B subunit	PLA (2 kDa)	Oral vaccine
Diphtheria toxoid formalin treated	PLA (49 kDa)	Vaccine
Ovalbumin	50:50 PLGA (22kDa),85:15 PLGA (53kDa)	Vaccine
Tetanus toxoid	50:50 PLGA (100kDa)	Vaccine
LHRH antagonists	50:50PLGA,75:25PLGA	Tumour suppression
Horse radish peroxidase, Bovine serum albumin	75:25PLGA (10kDa)	Marker proteins Mechanistic studies
Leuprolide	PAA	Prostatecancer.
Insulin	Thiolated PAA	Blood sugar reduction

## 2) Lipozom bazlı ilaç taşıyıcı sistemler

- ▶ Fosfolipid çift katmanlı küresel veziküller
- ▶ Lipozomlar, bir veya daha fazla sulu kompartmandan oluşan mikroskobik veziküllerdir.
- ▶ Lipozomların peptit-proteinlerde kullanımına örnekler;
  - ❖ Lesitin
  - ❖ Bleomisin
- ▶ Negatif yüklü lipozomlar, diyabetik ilaçlarda subkutan enjeksiyon yoluyla uygulandığında uzun süreli hipoglisemik etki gösterir.

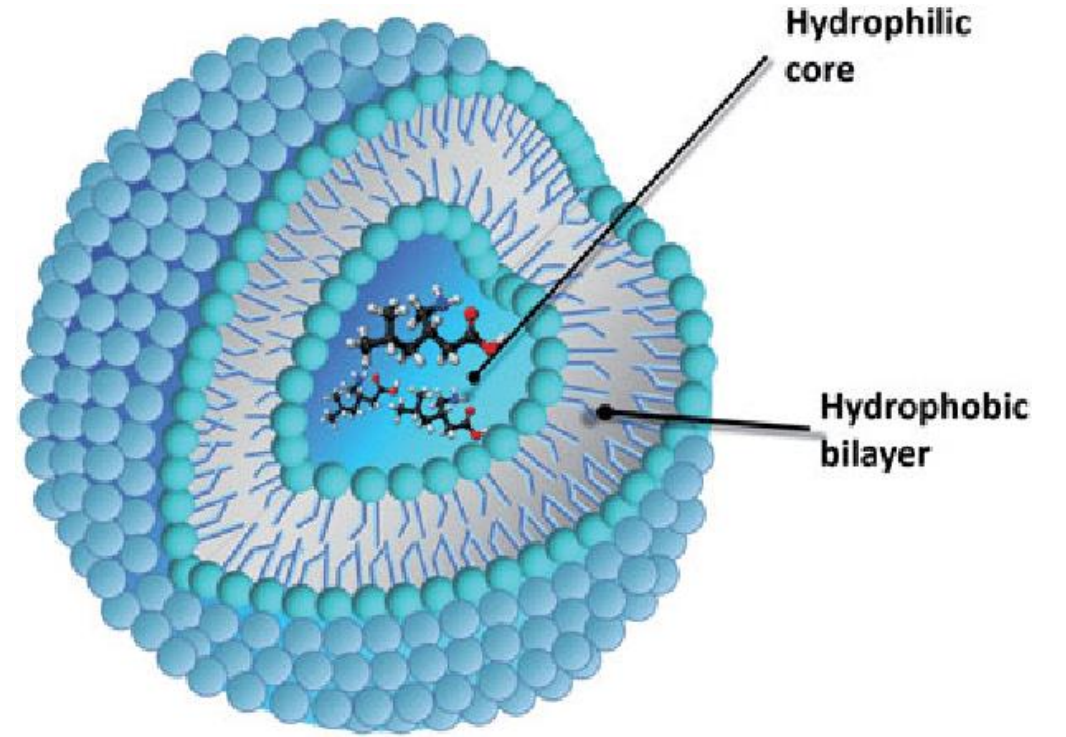


## AVANTAJLARI:

- ▶ Hem organik hem de sulu ortamda çözünür.
- ▶ Lipozomlar, ilaçları doğrudan karaciğere ve beyine hedeflemede önemlidir.
- ▶ Lipozomlar kolayca kan beyin bariyerini geçer.

## DEZAVANTAJLARI:

- ▶ Stabilitesi düşüktür, oksidasyonla kolayca bozunabilir.
- ▶ Bu nedenle lipozomların yerine niozomlar tercih edilebilir.



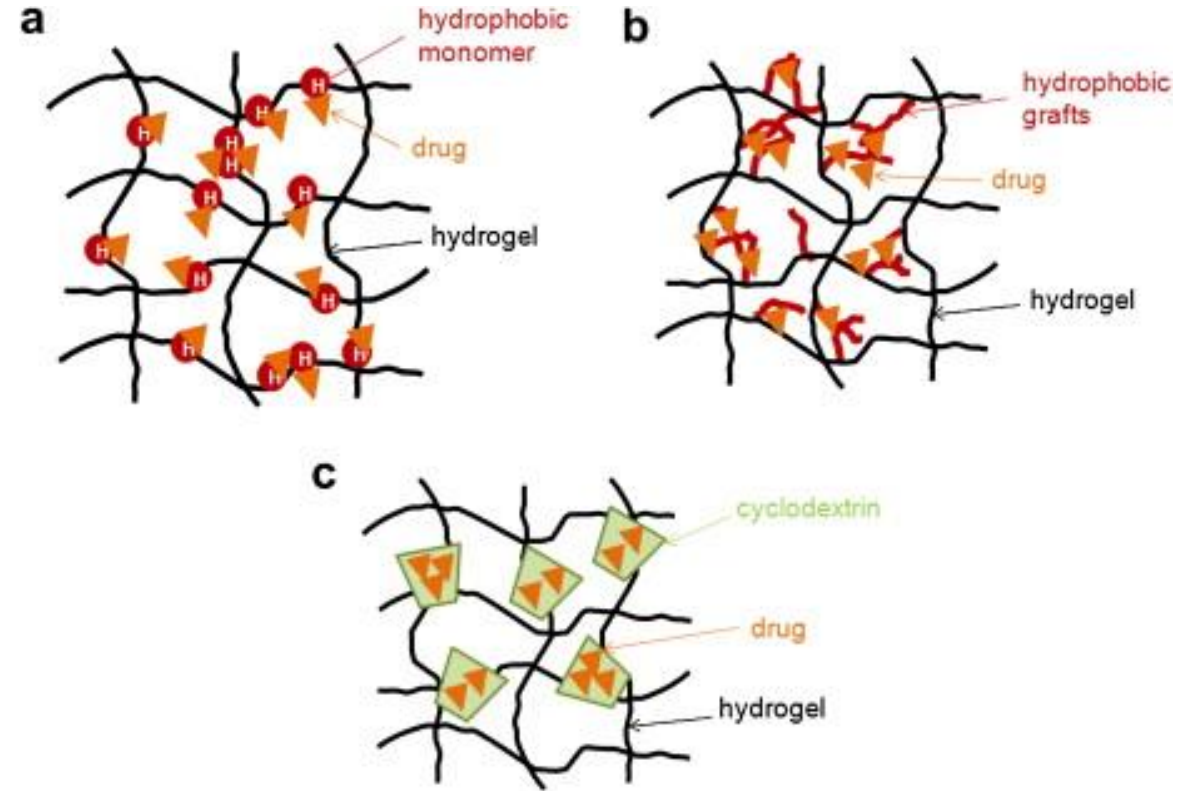
**Table 8: Liposomal delivery of proteins and peptides**

Sl. No	Protein /peptides	Production procedure	Applications/functions	Reference
1	Adamantyltripeptides	Dry lipid hydration	Treatment for viral diseases, tumours and immunomodulations	[69]
2	Anti-Ovalbumin antibodies	Dry lipid hydration	Antibodies	[70]
3	Basic fibroblast growth factor	Freeze-thawing extrusion	Cardio protective	[71,72]
4	Bovine serum albumin	Reversal evaporation Double emulsification Freeze-thawing	Biochemical applications including ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), immunoblots, and immunohistochemistry	[73,74]
5	Calcitonin	Dry lipid hydration	Hypercalcemia or osteoporosis	[75,76]
6	Enkephalin	Double emulsification	Pain modulation.	[77]
7	Epidermal growth factor receptor	Freeze-thawing extrusion	Drug targeting	[78]
8	Haptides	Double emulsification	Tissue regeneration, soft tissue augmentation, skin repair, and wound healing	[79]
9	Haemoglobin	Dry lipid hydration extrusion	Carries oxygen	[80,81,82,83]
10	Horseradish peroxidase	Extrusion	It act as conjugate to determine the presence of a molecular target.	[84]



### 3) Hidrojel bazlı ilaç taşıyıcı sistemler

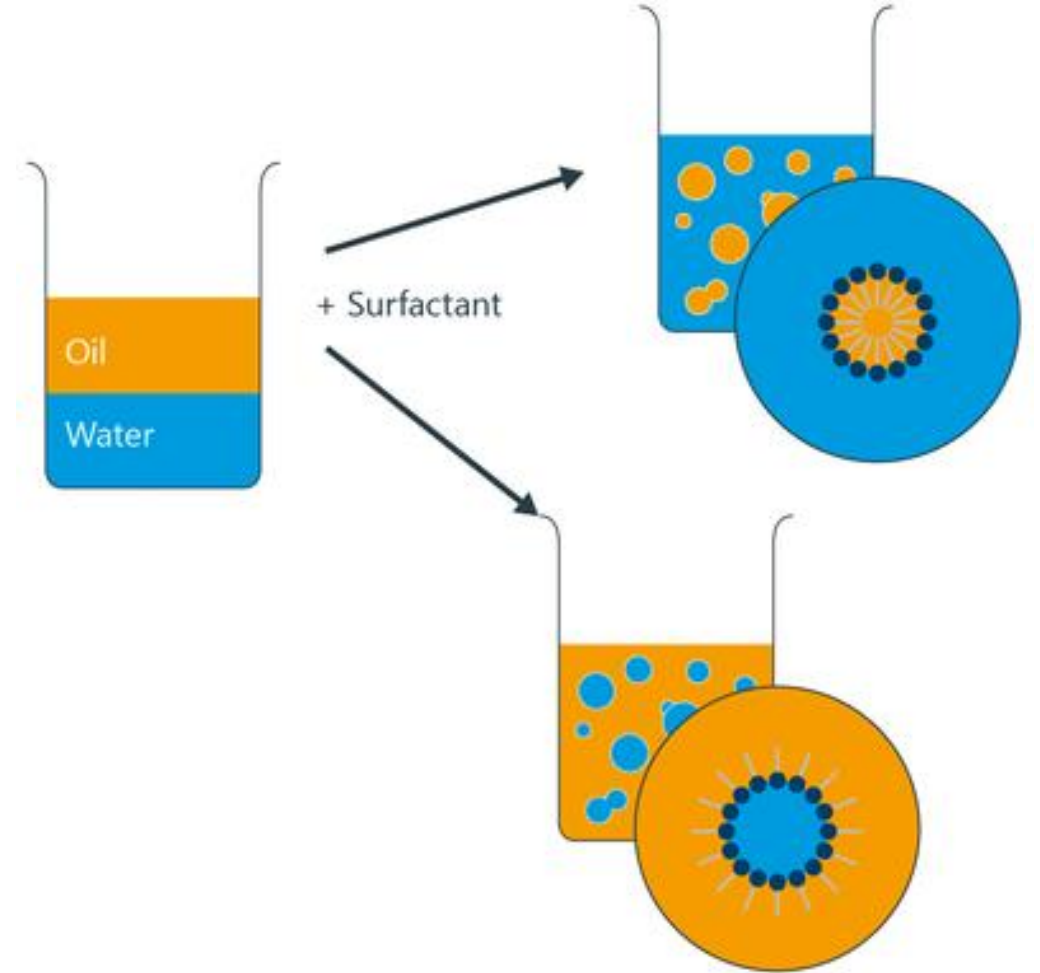
- ▶ Hidrojeller, çözünmeyen üç boyutlu hidrofilik polimer ağlarıdır.
- ▶ Suda şişebilme kabiliyetine sahiptirler.
- ▶ Biyoparçalanabilir, biyouyumlu oldukları için tercih edilir.
  - ▶ Hidroksietil Akrilat, çevre dokularda mekanik tahrişi önlemek için kullanılır.



## 4) Emülsiyon bazlı ilaç taşıyıcı sistemler

- ▶ Emülsiyonlar genellikle proteinlerin ve peptitlerin uzatılmış salımlı olarak parenteral yoldan verilisinde kullanılır.

ÖRN: Bağışıklık sistemini güçlendirmek için kullanılan muramil dipeptid s/y emülsiyonu halinde deri altına uygulanır.



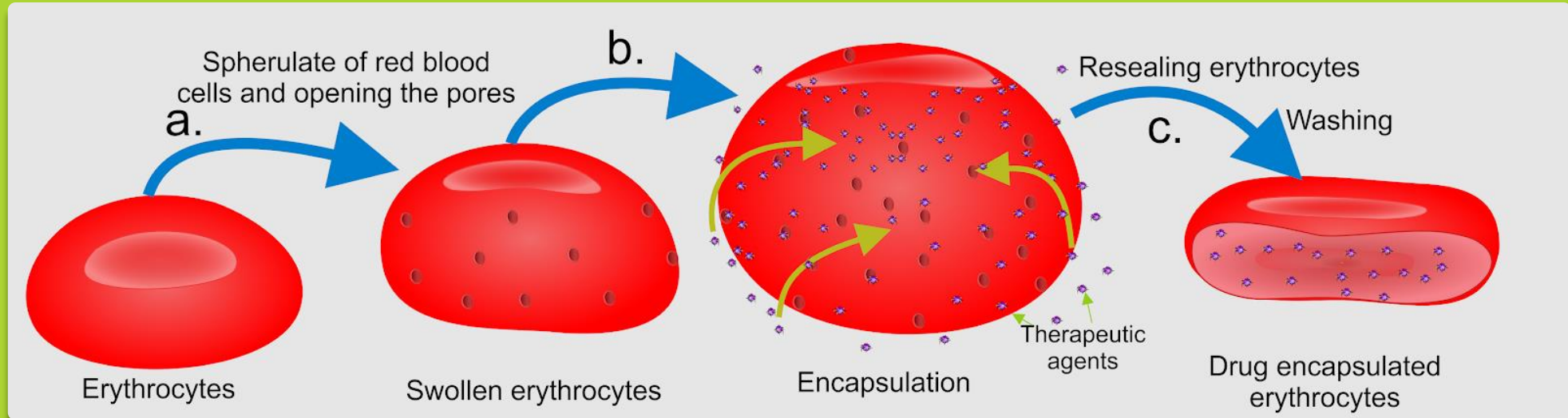
**Table 4: Various proteins/peptides used in Microemulsions**

Protein/ Peptide	Composition				Applications	Reference
	Aqueous phase	Oil phase	Surfactants	Co-surfactants		
HIV transactivator protein TAT (TAMRA-TAT)	Water	Miglyol 812	Capmul MCM	Tween 80	Antiviral	[20]
Insulin	Water	Isopropyl myristate or oleic acid	Tween 80	Isopropanol	Diabetes Type-I	[21]
P42 Peptide	Water	TAMR	The lipid mixture Aonys	---	Huntington Disease	[22]
Ovalbumin (Ova) and Quil A	Water, ethanol	Isopropyl myristate	Capryl-caprylyl glucoside (CCG)	Lecithin Model	antigenic vaccine	[23]
Lidocaine	water, ethanol	Olive oil	Migloyl	Lecithin	Local anaesthetic	[24]
Bluetongue virus serotype 4 inactivated suspension	Inactivated virus suspension	Isopropyl myristate	$\alpha$ -hidroxy-whidroxypropyloxyethylen)- poly (oxypropylen) poly (oxyethylen)	Polysorbate 80	Antiviral	[25]
Aprotinin	0.9% NaCl	Isopropyl myristate and oleic acid	Labrasol and CR	Ethanol and Isopropanol	In pancreatitis therapy as a protease inhibitor	[26]
Insulin	Phospholipid dispersion with buffers	Glyceryl monooleate (GMO), Tween 20, and polyethylene glycol (PEG 400)	Tween 20	---	In Hyperglycaemia	[27]

# HÜCRESEL TAŞIYICILAR

Protein ve peptitler, uzun süreli salımı veya hedeflemeyi sağlamak için eritrositlerle birleştirilebilirler.

C reaktif proteinler için özellikle karaciğer ve dalağa hedeflemede salım sistemi olarak yine eritrositler kullanılır.



# POMPALAR



## İMLANTE POMPALAR

İlaç subkutan olarak implante edilir ve I.V infüzyonu ile vücuda verilir.

Pompalar, iğne yardımıyla bir bölmeden ilaçla doldurulur.

Pompalar, 7-14 gün boyunca sabit bir oranda merkezi damarlara ilaç taşır.

## MEKANİK POMPALAR

Protein ve peptit yapıdaki ilaçların uygulanmasında sıklıkla kullanılır.

ÖRN: İnsülin taşınabilir şırınga ile rahatça vücuda verilebilir.