

# **İNHALASYON YOLU İLE UYGULANAN PROTEİN FORMÜLASYONLARI**

- **Absorpsiyon için geniş yüzey alanı,**
- **Hızlı absorpsiyona izin veren ince alveoler epitel,**
- **İlk geçiş eliminasyonunun olmaması,**
- **Etkinin hızlı başlaması ve yüksek biyoyararlanım elde edilmesi,**
- **Lokal olarak uygulanan etkin maddelerin akciğerlerde etki göstererek etkinliklerinin düzeltilmesi ve istenmeyen sistemik yan etkilerin azaltılmasının sağlanması**

**nedeniyle sistemik ve lokal hastalıkların tedavisi için pulmoner yolla ilaç verilışı diğer uygulama yolları ile karşılaştırıldığında birçok avantaja sahiptir.**

## **Pulmoner Yol ile Uygulanacak Protein Formülasyonlarının Taşınması Gereken Özellikler**

- Formülasyon istenmeyen pulmoner reaksiyonlara (öksürük, bronkokonstriksiyon gibi) neden olmamalı,**
  - Formülasyon bileşenleri aerosol oluşumunu etkilememeli,**
  - Formülasyon aerosol oluşumu sırasında protein stabilitesini koruyacak şekilde tasarlanmalı.**
- ❁ İnhaler veriliş için protein formülasyonları sıvı ya da katı dozaj formu şeklinde tasarlanabilir.**

# Sıvı Protein Formülasyonları

## -Cihaz Seçimi

**Aerosol oluşturmak için kullanılan yöntem, protein stabilitesini etkileyebilmektedir.**

**Jet nebulizörlerde aerosol damlacıklarının oluşumu sırasında protein çözeltisinin strese ve hava-su arayüzüne maruz kalması protein denatürasyonuna neden olmaktadır.**

**\*Ultrasonik nebulizörlerde ise aerosol oluşumu sırasında açığa çıkan yüksek enerji çözeltinin ısınmasına ve bu da protein degradasyonuna neden olabilmektedir.**

**\*\*Ultrasonik nebulizörlerdeki yüksek enerji girişine bağlı olarak görülebilecek degradasyonu önlemek için geliştirilen stratejilerden birisi de aerosolün mekanik olarak oluşturulmasıdır.**

**Örn. AERx ve BINEB®**

## Yardımcı Maddelerin Seçimi

İnhalasyon yolu ile uygulanacak çözeltinin **osmolalitesi** ve **pH**'sı istenmeyen reaksiyonlara (bronkokonstriksiyon gibi) neden olabilecek kritik değişkenlerdir.


Özellikle nebulizörler ile büyük hacimlerde uygulanacak çözeltiler izotonik çözeltiler şeklinde hazırlanmalı ve pH değerleri 5'in üzerinde olmalıdır.

**\*\*İzotonik olmayan çözeltilerin damlacık büyüklüğünün uygulama sırasında solunum yollarında su buharı kaybı ya da alımı ile değişebildiği belirlenmiştir.**

**Protein içeren çözeltilerin inhalasyon ile uygulanmasında karşılaşılan en önemli sorunlardan birisi, proteinlerin hava-su ara yüzeyine maruz kalmalarıdır. Proteinlerin hava-su ara yüzeyine maruz kalmaları denatüre olmalarına neden olmakta, çözünür ve çözünmeyen agregatların oluşumu ile sonuçlanmaktadır.**



**Polisorbat 20** gibi sürfaktanlar bu degradasyonu minimize etmek için kullanılabilirler.

 Kullanılan polisorbatın derecesi **peroksit içeriği** bakımından önemlidir. Peroksit içeriği yüksek olan polisorbatlar aerosolizasyon sırasında oksidasyon hızını artırarak proteinleri destabilize edebilir ve agregat oluşumuna neden olabilir.

**Koruyucuların** protein formülasyonlarında kullanımı önemli bir sorundur. Eğer koruyucular ile protein arasında önemli derecede etkileşim söz konusu ise protein denatürasyonu ve agregat oluşumu ile sonuçlanmaktadır.

**\*\*Benzalkonyum klorür, klorbutol, benzil alkol, sodyum metabisülfid ve fenol gibi koruyucuların bronkokonstriksiyon gibi yan etkilere neden olduğu belirlenmiştir.**

**👍Yardımcı maddelerin ya da koruyucuların neden olduğu yan etkiler küçük hacimlerin uygulandığı cihazlar kullanılarak ortadan kaldırılabilir.**

## **Kuru Toz Protein Formülasyonları**

### **-Cihaz Seçimi**

**Protein formülasyonlarının inhalasyon yolu ile uygulanmasında kullanılan kuru toz inhalerler iki sınıf altında toplanabilir:**

**-Çok dozlu cihazlar:** İlaç bulk halde cihazda depolanır ve birim doz inhalasyondan önce cihaz içinde ölçülür.

**-Tek dozlu cihazlar:** Kuru toz haldeki ilacın önceden ölçülmüş birim dozu ayrı ayrı depolanmıştır.

**Ortam neminde stabil olan formülasyonların geliştirilmesi mümkün olsa da amorf katıların genel fiziksel instabilitesi çok dozlu kuru toz inhalerlerin kullanımını sınırlandırmaktadır.**

**Çok dozlu cihazlar ile yaşanan olumsuzların önüne geçmek için **tek dozlu kuru toz inhalerlerin kullanımı** yoluna gidilmiştir.**

**Neme bağlı instabilite sorunları göz önüne alındığında, protein inhalasyon tozları için birim dozun folyo blister içinde depolandığı cihazlar tercih edilmektedir.**

## **Yardımcı Maddelerin Seçimi**

**Kuru toz formdaki protein formülasyonlarının akış özellikleri kapsüllere ya da blistere kolay dolmayı sağlayacak kadar iyi olmalıdır. Tozun akıcılığı aynı zamanda akciğerlere penetre olmayı sağlayacak ince aerosol oluşumunu da sağlamalıdır.**

**Bu amaçla ilk olarak etkin maddeler büyük partiküllerden oluşan inert taşıyıcılar ile karıştırılmıştır. Böylece uygun kayma kuvveti uygulandığında kolay akan toz karışımları elde edilmiştir.**

**Bu sistemlerde kullanılan kaba taşıyıcılar genel olarak 30-100  $\mu\text{m}$  büyüklüğündedir ve püskürtme sırasında büyük oranda ağız ve orofarinkste tutulurlar.**

**Başlangıçtaki toz partiküllerin büyüklüğü ve dansitesi aerosol performansını etkileyen önemli parametrelerdir.**

## **İnhalasyon için Toz Protein Formülasyonlarının Üretimi**

**İnce protein tozlarının üretiminde iki temel yaklaşımdan yararlanılmaktadır. Bu yöntemlerden ilki **liyofilizasyon ve mikronizasyon** diğeri ise **püskürterek kurutmadır.****

**Mikronizasyonda kullanılan klasik jet öğütücüler ısı üretmekte bu da protein stabilitesini etkileyebilmektedir.**

## **Peptit/Protein Bazlı Etkin Maddelerin İlaç Taşıyıcı Sistemler Aracılığıyla Pulmoner Verilişi**

**\*\*Pulmoner yol ile uygulanacak taşıyıcı sistemler;**

**-Pasif ve/veya aktif hedeflendirme sağlarlar.**

**-Taşıyıcı sistemler aerosol damlacıklarının ya da partiküllerin büyüklüğünü, şeklini, yükünü, hidrofobisitesini veya dansitesini değiştirmek için kullanılabilirler. Böylece solunum sistemindeki tutulma özellikleri değiştirilebilir.**



**-Solunum sistemindeki spesifik doku, hücre ya da organellere hedeflendirilmek amacıyla antikorlar gibi hedefleyici ajanlar ile modifiye edilebilirler.**

**-Uygun taşıyıcı sistemin seçimi **proteinin yapısı, inhalasyon için kullanılacak cihaz, etki bölgesi, hastalığın durumu ve taşıyıcı sistemin yapısı ve güvenilirliği** göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.**

# Lipozomlar

## Lipozomal aerosol sistemlerin avantajları;

- Sürekli salım sağlamaları,
- Akciğerlerdeki kalış süresini uzatmaları,
- Lokal iritasyona karşı korucu etkiye sahip olmaları,
- Düşük toksisiteleri,
- Protein stabilitesini iyileştirmeleri,
- Hedeflendirme sağlayabilmeleridir.

## **Mikropartiküller**

**\*Mikropartiküller lipozomlar ile karşılaştırıldıklarında daha yüksek fiziksel-kimyasal stabiliteye ve etkin madde yükleme kapasitesine sahiptir. Bu nedenle peptit ve proteinler için uygun taşıyıcı sistemlerdir.**

**Mikropartiküllerin akciğerlerdeki davranışı;**

- Kullanılan polimerin tipine,**
- Hazırlama yöntemine,**
- İnhalasyon için seçilen cihaza bağlı olarak değişmektedir.**

## **Büyük Poröz Partiküller**

**-Geometrik çapları 5  $\mu\text{m}$ 'den büyük olmakla birlikte düşük dansiteleri (genellikle  $<0.1 \text{ mg/ml}$ ) nedeniyle 5  $\mu\text{m}$ 'den küçük aerodinamik çapa sahip olan poröz partiküllerdir.**

**-Geometrik çaplarının büyük olması nedeniyle iyi akış ve aerosolizasyon özelliğine sahiptirler. Ayrıca alveoler fagositozdan da kaçabilirler.**

**-Trojan partiküller**, çeşitli polimerlerle ve hazırlama yöntemleri ile hazırlanan nanopartiküllerin biraraya getirilmesi ile elde edilen düşük dansiteli mikropartiküllerdir.

**-Trojan partiküller** periferik solunum yollarına taşındıklarında nanopartiküllere ayrılarak uzatılmış etkin madde salımı sağlarlar.

## Siklodekstrinler

Siklodekstrinler  $\alpha$ -(1-4) glikozidik bağı glikoz ünitelerinden oluşan siklik maltooligosakkaritlerdir.

Siklodekstrinler peptit/proteinlerin inhalasyon formülasyonlarında **penetrasyon artırıcı** olarak kullanılırlar.

Dimetil- $\beta$ -siklodekstrin intratrakeal uygulamadan sonra salmon kalsitoninin sistemik absorpsiyonunu artırmıştır. Benzer şekilde insülinin pulmoner absorpsiyonunu artırmak için siklodekstrinlerden yararlanılmıştır.

# Peptit/Proteinlerin Solunum Sistemine Hedeflendirilmesi

## Pasif Hedeflendirme

**-Partikül büyüklüğü:** 1-5  $\mu\text{m}$  aerodinamik çapa sahip partiküller solunum sisteminin periferal bölgesinde tutulurlar.

**-Partikül şekli:** Küresel partiküller akış özelliklerinin iyi olması nedeniyle tercih edilirler.