

# *İlaç Taşıyıcı Sistemler*

9. Hafta

# İlaç Taşıyıcı Sistemler

---

Mikron ya da mikron altı boyutta koloidal çapta preparatlardır

1. **Veziküler sistemler**

Lipozomlar

Niozomlar

Eritrosit

2. **Katı partiküler sistemler**

Mikroküreler

Nanopartiküller

Polimerik miseller

Dendrimerler

Mikrosüngerler

3. **Etkin madde polimer konjugatları**

4. **Çoklu emülsiyonlar ve Mikroemülsiyonlar**

# İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Taşınması Gereken Özellikler

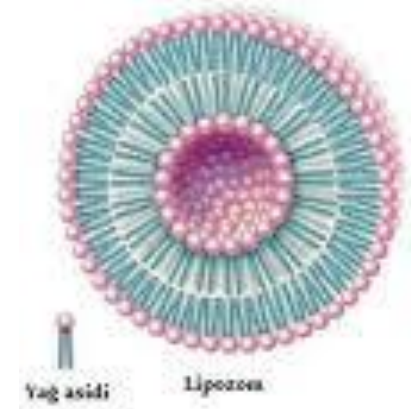
---

- Taşıdıkları etkin madde ile etkileşmemeli, inert olmalı,
- Vücut ile geçimli olmalı, vücutta parçalanır olmalı, toksik olmamalı,
- Hedeflenen bölgeye ulaşana kadar gereken sürede etkin maddeyi dışarı vermeden taşıyabilmeli,
- Fizyolojik koşullarda dayanıklı olmalı,
- Farmasötik yönden stabil olmalı,
- Hem suda hem de yağda çözünen etkin maddelerin gereken miktarlarını taşıyabilmeli
- Genellikle parenteral olarak kullanıldıklarından sterilizasyona elverişli olmalıdır.

# 1. VEZİKÜLER SİSTEMLER

## a. Lipozomlar

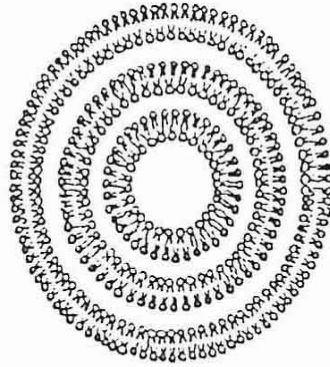
- Aralarında sulu faz bulunan bir veya daha çok sayıda biyolojik membrana benzer yapıda çift lipid tabakalarının oluşturulduğu mikroskobik boyutlardaki küresel yarı katı cisimcikler/veziküllerdir.
- Lipozomların temel yapısı **fosfolipidlerdir**. Fosfolipidler amfifilik yapıdadır.
- Molekülün hidrofilik bir baş ve hidrofobik hidrokarbon zinciri bulunur.



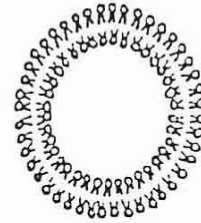
# VEZİKÜLER SİSTEMLER

## a. Lipozomlar

- Fosfolipidler (PL) suya ilave edildiğinde hidrofilik kısımları suya ve hidrofob kısımları ise birbirlerine dönecek şekilde PL çift tabakaları oluştururlar. Su miktarı artırıldığında bu çift tabakalar sudan kaçma eğiliminin sonucu olarak yüzeylerini küçültmek üzere küresel yapılar oluştururlar.



Çok tabakalı  
büyük lipozom



Tek tabakalı  
küçük lipozom

# 1. Veziküler sistemler

## b. Niozomlar

---

- **Niozomlar**, non iyonik surfaktanlar yani noniyonik YAM lerin sulu ortamda oluşturduğu kapalı, çift tabakalı yapılardır.
- Noniyonik YAM ler ucuz olmaları, stabil olmaları kolay saklanabilir olmaları nedeniyle fosfolipidlere alternatif olarak tercih edilmiştir. Partikül çapı 5-300 nm dir.
- Hazırlama yöntemleri lipozomlarla aynıdır. Çok tabakalı (MLV), büyük tek tabakalı (LUV), küçük tek tabakalı (SUV). Şekilde hazırlanabilirler.

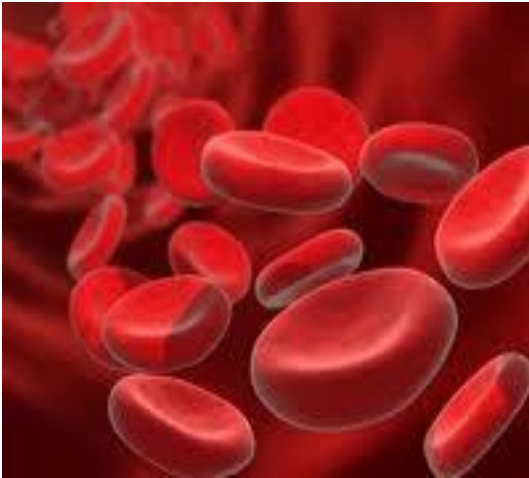
# Niozomların özellikleri

---

- Etkin maddenin etkisi uzatılabilir,
- Hedeflendirme yapılabilir,
- Doz serbest ilaca göre daha azdır,
- Toksik özellikleri yok denecek kadar azdır,
- Lipozomlardan daha dayanıklıdırlar.
- Çözünürlüğü düşük maddelerin çözünürlüğünü artırmada kullanılabilir.

# 1. Veziküler sistemler

## c. Eritrositler



- Hastanın kendi eritrositleri kullanılarak geçimsizlik problemi ortadan kalkmış olur ve bu hücreler doğal bir degradasyon mekanizması ile uzaklaştırılırlar yani RES tarafından alınır; bu nedenle de RES' e hedeflemede kullanılırlar. Saklama sırasında etkin maddenin eritrosit dışına difüze olması mümkündür.
- Saklama sırasında bu difüzyonu önlemek ve eritrositlerde hasarı önlemek için soğukta (+4°C) bekletilirler. Buz kristalleri oluşumunu önlemek için de yapıya gliserol ilave edilerek dondurucuda saklanabilir



## 2. Katı Partiküler Sistemler

### a. Mikroküreler

---

- Mikroküreler, çapları birkaç  $\mu\text{m}$  den mm boyutuna kadar değişebilen, etkin maddenin içinde homojen bir şekilde dağıtıldığı katı küresel ve monolitik matris yapıda partiküllerdir

# Mikroküre Üretim Yöntemleri

Çözücü Buharlaştırma Yöntemi	S/Y emülsiyonundan Y/S emülsiyonundan Y/Y emülsiyonundan S/Y/S emülsiyonundan S/Y/Y emülsiyonundan
Polimerizasyon Yöntemleri	Emülsiyon Polimerizasyonu Süspansiyon Polimerizasyonu Misel Polimerizasyonu
Dispers Fazda Jelleşme ve Çapraz Bağlanma	
Püskürterek Kurutma	
Püskürterek Dondurma	

# Çözücü Buharlaştırma Yöntemi

---

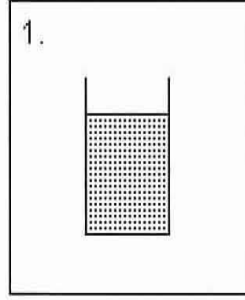
- Bu yöntem, başlangıçta bir emülsiyon oluşumunu takiben bu emülsiyonun iç fazının buharlaştırılması temeline dayanmaktadır.
- Başlangıçtaki emülsiyon tipinin seçimi kullanılacak etkin maddenin çözünürlüğüne bağlıdır

## İç ve dış fazda kullanılabilen bazı çözücüler ve dispersiyon ajanları

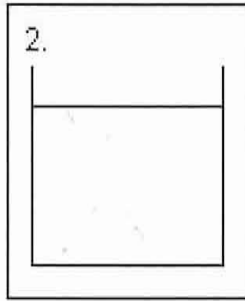
- İç Faz (su ise) (S/Y, S/Y/S ve S/Y/Y): Su, su ile karışabilen uçucu çözücüler, EtOH, aseton, asetonitril gibi çözücüler.
- İç faz ( yağ ise) (Y/S) :  $CH_2Cl_2$  ,  $CHCl_3$  gibi çözücüler
- Dış faz (su ise) (Y/S) : Su, fosfat tampon, % 0.9 NaCl, sulu tamponlar
- Dış faz (yağ ise) (S/Y, S/Y/Y): Sıvı parafin, silikon yağı, pamuk tohumu yağı

### Dispersiyon Ajanları

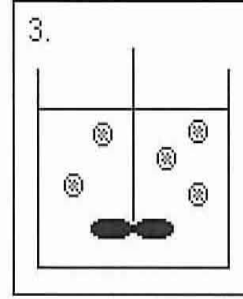
- S/Y tipi emülsiyonlarda; yağ fazına Span, Brij, su fazına ise Mg-, Al- stearat ilave edilir.
- Y/S tipi emülsiyonlar için de su fazına Tweenler, jelatin, PVA/MC karışımı, ilave edilir.



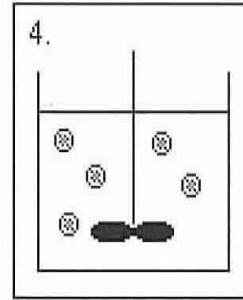
1.  
Polimer organik çözücünde çözündürülür. Etken madde eklenerek çözelti veya süspansiyon hazırlanır.



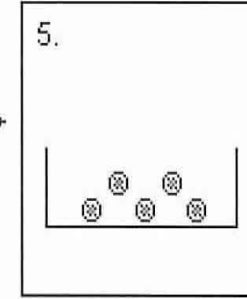
2.  
İlaç-polimer çözeltisi ile karışmayan ikinci bir sıvıda emülgatör çözündürülür.



3.  
Polimer-ilaç çözeltisi ile emülgatör çözeltisinin karıştırılması sonucunda ilaç-polimer-çözücü damlacıklarının oluşumu.



4.  
Çözücünün oda sıcaklığında karıştırılarak, sıcaklık ve vakum uygulanarak uzaklaştırılması.



5.  
Tamamlanan mikrokürelerin filtrasyon veya santrifüj ile ayrılıp, yıkanıp kurutulması.

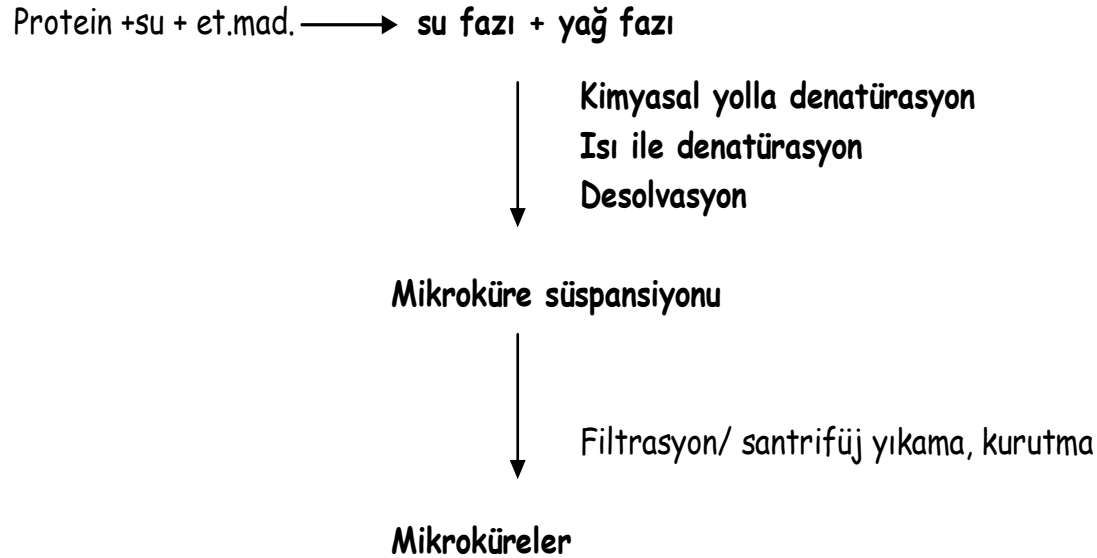
## Polimerizasyon yöntemi

---

- Emülsiyon polimerizasyonu ile nişasta mikroküreleri, poliakril nişasta mikroküreleri, poliakril mikroküreler hazırlanmaktadır.
- Monomer, etkin madde ve katalizörün sulu çözeltilerinin YAM içeren organik çözeltilerde bir emülsiyon oluşturmasına dayanmaktadır. Oluşan emülsiyonda karıştırma sıcaklığı ve katalizör etkisiyle polimerizasyon gerçekleşmekte ve katı küresel partiküller şeklinde polimerik mikroküreler elde edilmektedir.

# Dispers fazda jelleştirme ve çapraz bağlanma yöntemi

- Jelatin, albumin, hidroksietil nişata (polisakkarit) gibi doğal ve biyolojik olarak parçalanabilen proteinlerin mikrokürelerinin hazırlanmasında kullanılan bir yöntemdir.



# Dispers fazda jelleştirme ve çapraz bağlanma yöntemi

---

- **Isı ile denatürasyon:** 10-190 derece sıcaklıkta karıştırarak ısıtma sonucunda -SH grupları, -S-S- (disülfid) bağlarına dönüşürek çapraz bağlanma olur.
- **Kimyasal yolla denatürasyon:** Epiklorohidrin, formaldehit, glutaraldehit gibi maddelerle ile çapraz bağ oluşturulur.
- **Desolvasyon:** Yağı çözen, suyu uzaklaştıran ve proteinin çözünmediği dietil eter, aseton, EtOH gibi bir solvan ilavesi ile jelleşme sağlanır.



## 2.Katı koloidal sistemler

### b.Nanopartiküller

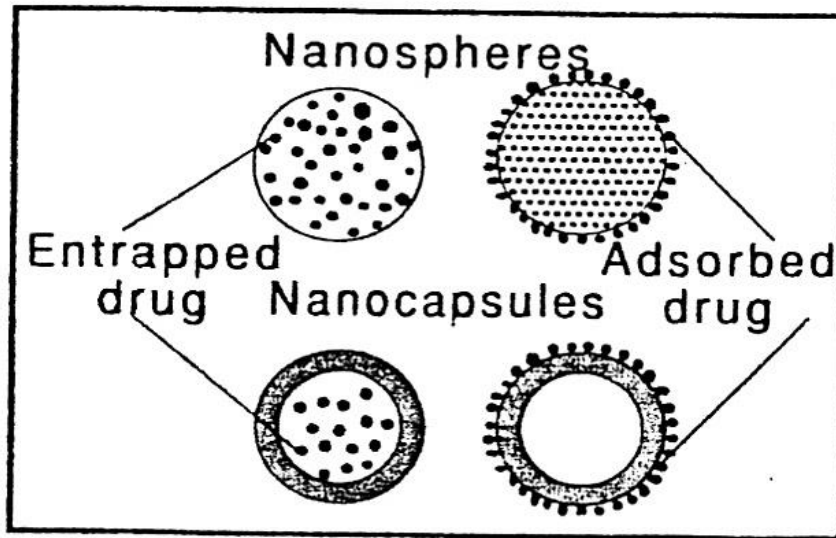
---

- Nanopartiküller büyüklükleri 10-1000nm arasında değişen çözünmüş hapsedilmiş veya adsorbe olan etkin maddeyi kontrollu olarak salan katı koloidal partiküllerdir.
- Nanopartiküller;
  - **nanoküreler** ve
  - **nanokapsüller** olarak iki formda bulunurlar.

## 2.Katı koloidal sistemler

### b.Nanopartiküller

---



## 2.Katı koloidal sistemler

### b.Nanopartiküller

---

#### Nanopartiküllerden genel olarak istenen özellikler

- Etkin maddeyi kontrollu olarak salması,
- Etki etmeleri beklenen bölgede etkin maddenin toplanması,
- Stabilite sorunları olmaması,
- Taşıyıcının fizyolojik ortamda parçalanması ve parçalanma ürünlerinin toksik olmaması,
- Sterilize edilebilmeleri

# Nanopartikül Hazırlama Yöntemleri

---

## Nanoküreler

1. Polimerizasyon reaksiyonları ile hazırlama
2. Doğal makromoleküllerden hazırlama  
Protein nanoküreleri,  
Polisakarit nanoküreleri,
3. Çözücü buharlaştırma yöntemi ile hazırlama

## Nanokapsüller:

1. Polimerizasyon teknikleri ile hazırlama,
2. Doğrudan polimerlerle hazırlama,
3. Basit koaservasyon

## 2. Katı koloidal sistemler

### Katı Lipit Nanopartiküller

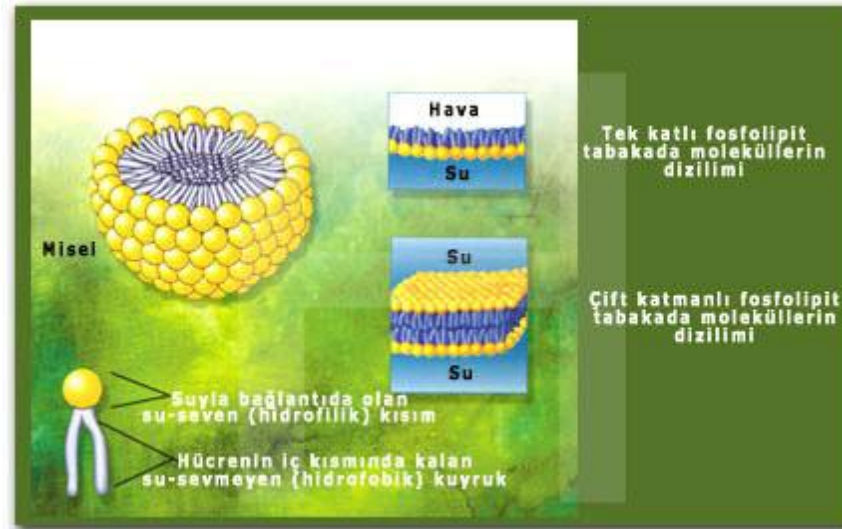
---

- Yağ/ su emülsiyonunda sıvı yağ yerine katı lipit kullanımıyla oluşan katı nanopartiküllerdir.
- Yağ/su tipi mikroemülsiyonların dondurularak kurutulması veya katı lipit ve lipit karışımlarının yüksek basınçla homojenizasyonu sonucu oluşan, koloit boyutta, yüzeyinde tek tabaka fosfolipit molekülü bulunan bir katı hidrofobik çekirdekten ibaret, lipozom ve nanopartikül arasında bir yapı olan, ilaç taşıyıcı olarak kullanılan katı partiküllerdir.
- Partikül boyutları 50-1000 nm dir. Otoklavda sterilize edilebilen, kontrollü ve sürekli salım yapabilen fiziksel stabiliteyi yüksek taşıyıcılardır.

## 2. Katı koloidal sistemler

### Polimerik miseller:

- Polimerik miseller amfifilik polimerlerden oluşturulmaktadır. Amfifilik polimerler hidrofilik ve hidrofobik üniteler içeren kopolimerlerdir. Polimerik miseller hidrofobik bloklardan oluşan çekirdek ve bunu çevreleyen hidrofilik koronadan oluşan 100 nm ve altında boyutu olan küresel partiküllerdir.

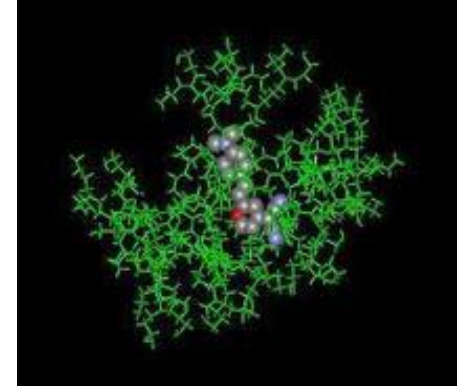


## 2. Katı koloidal sistemler

### Dendrimerler

---

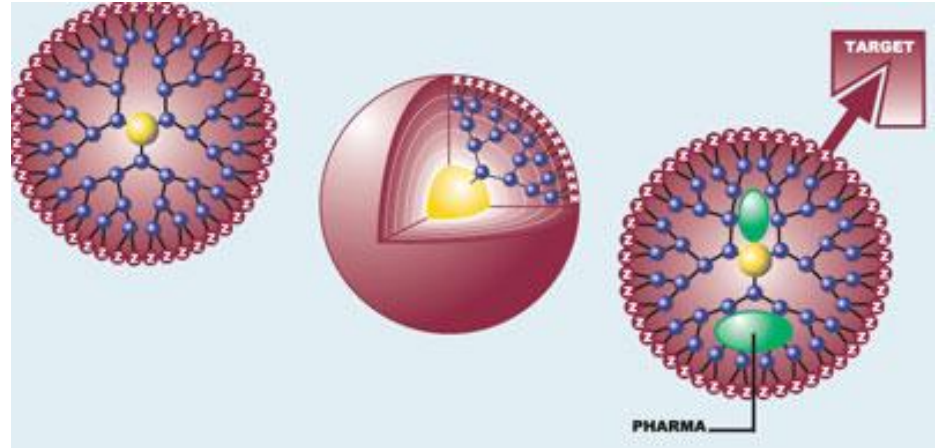
- Dendrimer terimi yunanca (dndra= ağaç) ve (meros= kısım) kelimelerinden türetilmiştir. Bir ağaca benzer şekilde yüksek derecede dallanmış üç boyutlu makromoleküllerdir.
- Boyutları 10-30 nm



## 2. Katı koloidal sistemler

### Dendrimerler

- Tipik bir dendrimer multifonksiyonlu merkezi bir çekirdek, dallanmış birimler ve yüzey grupları olarak üç temel yapısal bileşenden oluşmaktadır.

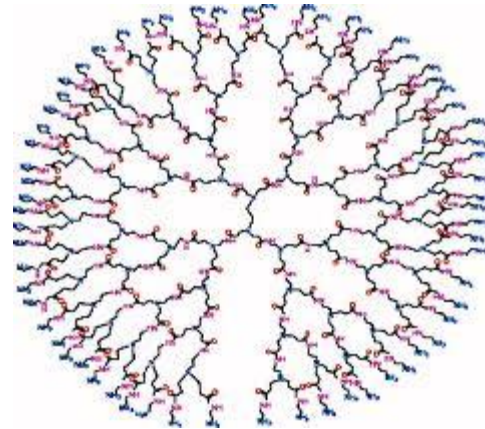




## 2. Katı koloidal sistemler

### Dendrimerler

- Yüzeylerinde bulunan fonksiyonel gruplar vasıtası ile lipofilik, hidrofilik, noniyonik, anyonik veya katyonik yüzeyler oluşturmak üzere çok sayıda madde ile reaksiyona girebilmektedir.



## 2. Katı koloidal sistemler

### Mikrosüngerler

---

- Mikrosüngerler, patentli, mikroskopik boyutta, polimer esaslı, genel olarak topikal uygulanan, gözenekli mikropartiküler taşıyıcılardır.
- Mikrosüngerlerin büyüklükleri 5-300  $\mu\text{m}$  arasındadır.

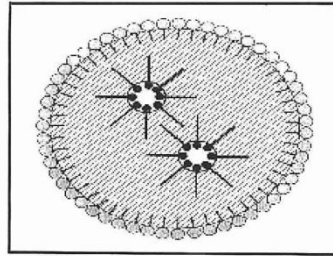
### 3. Etkin madde polimer konjugatları

---

- Suda çözünen polimerler, biyolojik dağılımı modifiye ederler, hücresel alım modunu geliştirirler, fizyolojik bariyerlerden permeabiliteyi değiştirirler ve vücuttan klerens hızını modifiye ederler.
- Kontrollü salım ve /veya hedefleme sağlamak üzere etkin maddeyi terminal gruplar veya polimer iskeletinin bir parçası veya polimer zincirine asılı gruplar olarak içeren suda çözünür polimerler sentezlenmektedir.

## 4. Çoklu emülsiyonlar ve Mikroemülsiyonlar

- Mikroemülsiyonlar termodinamik olarak kararlı, optik olarak berrak, birbiri ile karışmayan iki sıvının oluşturduğu izotropik dispers sistemlerdir.
- Damlacık boyutu 10-100 nm dir.
- Etkin maddenin çözünürlüğünü artırma kapasiteleri, sahip oldukları uzun raf ömürleri, hazırlama ve uygulama kolaylıklarından dolayı ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılır.



Yağ  
Su  
Hidrofil emülsiyon yapıcı  
Lipofil emülsiyon yapıcı

# Kaynaklar

---

1. *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*. Second ed, ed. H.A. Lieberman, M.M. Rieger, and G.S. Banke. Vol. 3. 1998, USA: Marcel Dekker, Inc.
2. *Kontrollü Salım Sistemleri*, ed. A.Z. Gürsoy. 2002, İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği.
3. *Farmasötik Teknoloji -Temel Konular ve Dozaj Şekilleri-*, ed. A.Z. Gürsoy. 2004, İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği.
4. *Drug Delivery-Principles and Aspects*, ed. B. Wang, R. Siahaan, and R.A. Soltero. 2005, New Jersey: John Wiley&Sons, Inc.
5. *Microencapsulation-Methods and Industrial Applications*. Second ed. *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, ed. S. Benita. Vol. 158. 2006, Boca Raton: Taylor&Francis Group.
6. *Nanoparticulates as Drug Carriers*, ed. V.P. Torchilin. 2006, London: Imperial Copllege Press.
7. *Nanoparticle Technology for Drug Delivery*. *Drugs and Pharmaceutical Sciences*, ed. R.B. Gupta and U.B. Kompella. Vol. 159. 2006, New York: Taylor&Francis Group.
8. *Nanotechnology in Drug Delivery*. *Biotechnology:Pharmaceutical Aspects*, ed. M.M.d. Villers, P. Aramwit, and G.S. Kwon. Vol. 10. 2009, USA: Springer Science and Bussiness Media.
9. *Nanofarmasötikler ve Uygulamaları*, ed. A.Z. Gürsoy. 2014, İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği.