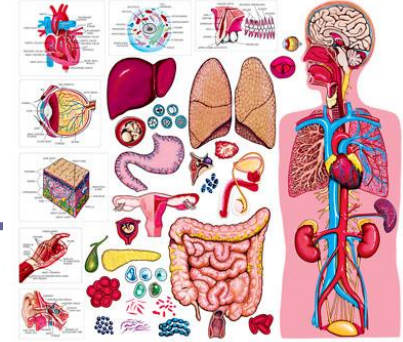


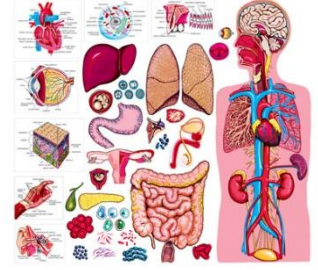
İlaçların Hedeflendirilmesi

Farmasötik Teknoloji
III-Teorik
10. Hafta

Hedeflendirme nedir ?



- Etkin maddelerin vücudun spesifik bölgesine (doku, organ, hücre) seçici olarak taşınmasına **hedeflendirme** denir
- Konvansiyonal, biyoteknolojik ve gen kökenli maddeler ya da tanı maddeleri ile hedeflendirme çalışmaları yapılmıştır



Hedeflendirmenin Amacı-1

1. Konvansiyonel tedavide görülen olumsuzlukları elimine etmek ya da en aza indirmek,
2. Hücresel düzeylere taşınmayı artırmak,
3. İlaçların dolaşımında ya da diğer biyolojik sıvılardaki konsantrasyonunu ve salım kinetiklerini optimize etmek,
4. İlaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştirmek,
5. Düşük ya da yüksek dozda etkin ve güvenli tedavi sağlamak,
6. Toksik ve immunujenik özellikleri gidermek,
7. İlaçların stabilitesini artırmak,
8. Vücudun diğer bölgelerinde herhangi bir istenmeyen etkileşmeye neden olmadan hedef bölgede istenilen düzeyde farmakolojik yanıt elde etmektir.

İlaç Hedeflendirmedeki Temel Yaklaşımlar

İki temel yaklaşım vardır.

- Ana bileşiğin hedef bölgeye taşınmasını, hedefte ya da taşınma sırasında istenen bölgede aktif şekle dönüşmesini sağlayan kimyasal modifikasyon ile
ya da
- Mikropartiküler sistemlerle ilacın formülasyonunun sistemik ya da diğer yollarla uygulanarak etki bölgesine gönderilmesi.

İlaçların Hedeflendirilme Mekanizmaları

1. Pasif Hedeflendirme

IV yolla verilmişin ardından taşıyıcının doğal olarak hedeflendirilmesi, organ, doku ya da hücreye yerleşmesi olarak tanımlanabilir.

Pasif hedeflendirmede ilaç taşıyıcı sistemlerin

- partikül büyüklüğü,
- yüzey özellikleri,
- verilmiş yolları,

gibi farklı özellikleri değiştirilerek yönlendirme yapılır.

Bazı tanımlar

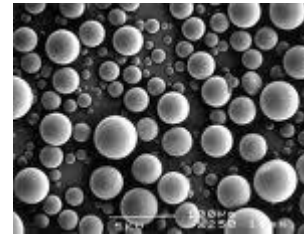
- RES : **R**etikülo**e**ndotelial **S**istem
- RES: Dalak, Kemik iliği, Karaciğer, Lenf düğümleri, Akciğer alveol makrofajları
- **Oponin**: Hümorale tanıma faktörleri : Kompleman bileşenleri, IgG, fibronektin gibi immün sisteme ait bileşenler
- **Oponizasyon**: Elimine edilecek materyalin oponin ile kaplanmasıdır.
- Oponize olan materyalin **fagosite** olma kapasitesi artar. Bu mekanizma ile fagositik hücreler tarafından fagosite edilen materyal dolaşımdan ve /veya bulunduğu kompartmandan uzaklaşıp, lizozomlar içinde parçalanarak elimine olmaktadır.

Yüzey özellikleri- pasif hedeflendirme

- Hidrofobik yüzey özelliklerine sahip küçük partiküler sistemler, kan dolaşımına girer girmez plazma bileşenleri tarafından **hızla kaplanarak** genelde RES (retikulo endotelial sistem) de toplanırlar.
- RES'in yabancı partikülleri kandan uzaklaştırma yeteneğinden yararlanarak etkin madde yüklü ilaç taşıyıcı sistemlerin makrofajlarla pasif olarak hedeflendirilmesi sağlanmaktadır.

İlaç taşıyıcıların partikül boyutuna göre pasif hedeflendirilmesi

- 3-12 mikron büyüklüğündeki partiküller akciğerlerde pulmonar damarlarda tutulmaktadır. Bu durum makrofajları aktive eden maddelerin (lenfokinaz ve murimil dipeptid gibi) ve antikanser maddelerin akciğere hedeflendirilmesinde kullanılır.
- Mesela antineoplastik bir madde olan 5FU poli(L- laktid) ile 3-6 μm çapında mikroküreler olarak formüle edilmiş ve karaciğer kanserinin tedavisinde pasif hedefleme ile karaciğerde lokalize olması sağlanmıştır



İlaç taşıyıcıların partikül boyutuna göre pasif hedeflendirilmesi

- **7-12 μm** boyutundaki partiküller iv. olarak verildiğinde akciğerler tarafından mekanik filtrasyon ile tutulur. Tüberkülostatik amaçla kullanılan streptomisin sülfat ve rifampisin'in albumin ve jelatin ile 10 μm 'den büyük mikroküreleri hazırlanarak i.v. uygulama ile akciğerlere pasif hedefleme yapılabilmektedir.
- **12 μm den büyük** olan miktopartiküler sistemler i.a. verildiğinde karşılaşacakları ilk kapiler yatakta - böbrekler, tümörlü organlar - tutulurlar. Antikanserojen etkili **mitomisin-C** konvansiyonal şekilde verildiğinde hızla hedef lezyondan uzaklaşmakta, boyutu ayarlanmış mikroküre formu ise mitomisin C'nin **böbreklerde** tutulumunu artırmakta, enzimatik inaktivasyonu ve hızlı klerensi önlenerek yavaş salımı sağlanmaktadır.

İlaç taşııcıların partikül boyutuna göre pasif hedeflendirilmesi-5

Embolizasyon-Kemoembolizasyon

- **200-300 μm** boyutundaki mikropartiküller ise belirli organlara giden arterlere verildiğinde o bölgede emboli oluşturarak bölgenin sistemik kan dolaşımından bir süre uzak kalması sağlanarak tümörü besleyen damarlar tıkanır. Bu işleme embolizasyon, eğer partiküler sistem etkin madde içeriyorsa kemoembolizasyon denir.
- Etkin madde embolizasyon olan bölgede salınır ve sistemik dolaşım ile bağlantı olmayınca yoğun şekilde etkin madde çıkışı sağlanmış olur. 5-FU yüklü kitosan mikroküreleri ile kemoembolizasyon sağlanmıştır.

Veriliř Yolu- Pasif Hedeflendirme

- **Intraperitonal** ve **Subcutan** verilişte ilaç taşıyıcı sistemler bölgesel lenf nodüllerinde tutulmaktadır.
- Tümör hücreleri metastazı genellikle lenf kanalları ile yaptığından antikanser ilaçların bu yolla verilmesi avantaj sağlamaktadır.

2. Aktif Hedeflendirme

İlaç taşıyıcı sistemlerin RES'de toplanmaması ancak doğal dağılım modelinin değiştirilmesi sonucu spesifik hücrelere ve dokulara ya da organlara yönlendirilmesi esasına dayanır.

- a) **Yüzey yükü değiştirilebilmektedir**
- b) **Yüzey hidrofobisitesinin değiştirilmesi**
- c) **Ligant-reseptör aracılı hedeflendirme:**

2. Aktif Hedeflendirme

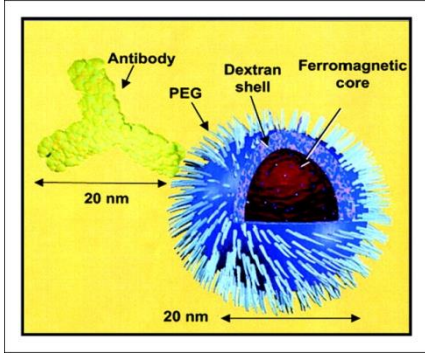
a. Yüzey yükünün değiştirilmesi Negatif yüklü olanların pozitif yüklü ve nötr olanlara göre daha hızlı bir şekilde kandan uzaklaştırıldığı bilinmektedir.

b. Yüzey hidrofobitesinin değiştirilmesi-1

- İTS'lerin hidrofobik olması durumunda bu sistemler opsonizasyon ve makrofajlar tarafından tanınma ve kan dolaşımından RES ile uzaklaştırılma durumundadır.
- RES dışındaki organ ve dokulara taşıyıcı sistemin yönlendirilmeleri istendiğinde bu durum bir dezavantaj olmuştur. Bu durumda İTS ler hidrofilik materyal ile kaplanarak düzeltilmiştir.

2. Aktif Hedeflendirme

b. Yüzey hidrofobitesinin değiştirilmesi-2



- Taşıyıcı sistemin yüzeyinin hidrofilik polimerle kaplanması ile opsonizasyonun engellendiği veya geciktirildiği ve dolaşımda kalış süresinin uzatıldığı anlaşılmıştır.
- **Poloksamer** (poloksamin 908) adsorbsiyonu ile RES de tutulum engellenmiş ve
- **PEG ile kaplama (pegilasyon)** yapılmış İTS'ler sterik olarak stabilize edilmesi ve RES de tutulumu engellenmiştir.

2. Aktif Hedeflendirme

c. Ligant-reseptör aracılı hedeflendirme-1

- İTS lerin yüzeyinde farklı yapıda **ligantlar** kullanılmaktadır. Bu şekilde taşıyıcı sistemler hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere yönlendirilmiştir.
- hücre içine alınma ligantın ve reseptörün yapısına bağlı olarak
 - reseptör aracılı endositoz veya
 - transitozile gerçekleşmektedir.
- **Ligant** hedeflenen hücrede bulunan reseptörün özelliklerine bağlı olarak seçilmektedir.
- Ligant-reseptör aracılı hedeflendirmede kullanılan ligantlar;
 - yüksek derecede reseptör afinitesine sahip lektinler, monoklonal antikorlar, sitokinler, viral proteinler, vitaminler, monoklonal antikor-enzim konjugatları v.b. kullanılmaktadır. Doğru ligant seçimi hedeflendirmen doğru olabilmesini sağlamaktadır.

3. RES'i Baskılayarak Hedefleme

- İlaç verilmeden önce RES, plasebo (etkin madde taşımayan) İTS'ler ya da dekstran sülfat, metil palmitat gibi RES'i baskılayan maddelerle baskılamakta, sonrasında etkin madde içeren İTS uygulanmaktadır.
- Ancak özellikle kanser hastalarında RES'in baskılanması ciddi sonuçlara yol açabilmektedir.

4. Fiziksel Hedeflendirme

- a) Isı uygulaması ile hedefleme,
- b) Manyetik hedefleme,
- c) pH'ya bağlı ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanımı,
- d) Ultrasonik hedeflendirme

İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Hücre İçine Alınması

Endositoz: Hücre dışında bulunan materyallerin hücre içine transportunu sağlayan primer hücresel fonksiyondur.

Endositozda hücre dışında bulunan makromoleküller veya ekzojen bileşikler hücre membranı ile etkileşir ve membranda oluşan veziküller yapı içinde hücre içine alınmaktadır.

Endositoz ile hücre içine alınma;

1. **Pinositoz,**
 2. **Fagositoz,**
 3. **Reseptör aracılı endositoz**
- olmak üzere üç grupta sınıflandırılmaktadır.

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 College 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 Business Media.
9. *Nanofarmasötikler ve Uygulamaları*, ed. A.Z. Gürsoy. 2014, İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği.