

Parenteral yol

- ▶ Parenteral yol peptit ve proteinlerin sistemik taşınmasında terapötik etkiyi sağlamada en etkili yoldur.
- ▶ 3 tür parenteral veriliş yolu vardır;
 - ▶ İnvasküler
 - ▶ İnvasküler
 - ▶ Subkutan
- ▶ Proteinlerin %95'i için uygulama yoludur.
- ▶ Hızlı ve tam etki görülmesini sağlar ve ilk geçiş etkisinin önüne geçer.
- ▶ Ancak nekroz, doku reaksiyonları, hipersensitivite, iğne korkusu gibi dezavantajları da vardır.



İntravenöz Yol:

İnsülin, İnterferon gibi maddeler bu yolla uygulanabilir.

İntramüsküler Yol:

Hepatik enfeksiyonlarda uzun süreli korunmayı sağlamak için gama globülinler bu yolla uygulanır. İnsülinde uzun etki sağlamak için de bu yol tercih edilebilir.

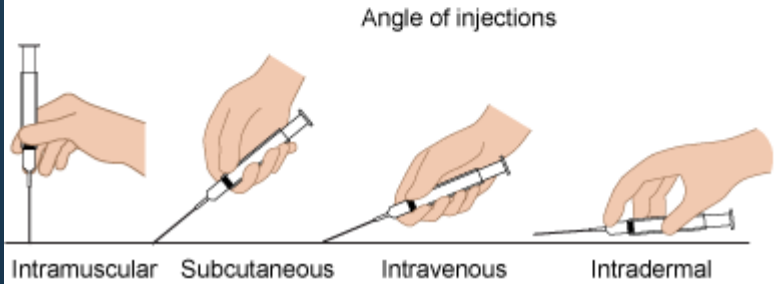
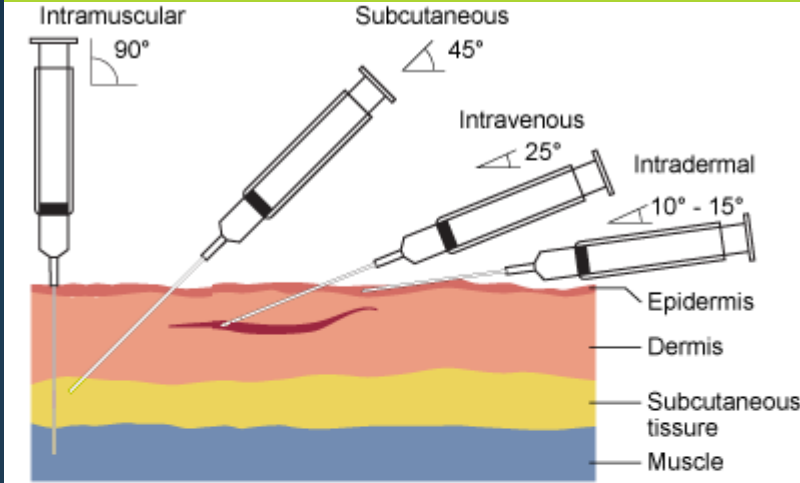
Ancak her peptit/protein bu yolla uygulanamaz. Çünkü injeksiyon bölgesinde ilacın metabolize olma olasılığı vardır.

Subkutan Yol:

Kontrollü salım, implante edilebilir polimerik cihazlardan elde edilir.

Bunlar, biyo-uyumlu ve biyoparçalanabilir olan çapraz bağlı polimerlerden hazırlanır. Örn. Polilaktik asit

İnsülin, BSA ve LH in uzatılmış salım yoluyla verilmesinde kullanılır.



Parantral yoldan uygulanan bazı peptit/proteinler:

Table 3: Protein and peptide drugs by parenteral route^[6]

S. No	Protein/Peptide	Route of administration	Applications
1	Ziv-aflibercept	Intravenous infusion	Metastatic colorectal cancer
2	Ocriplasmin	Intravitreal injection	Symptomatic vitreomacular adhesion
3	Raxibacumab	Intravenous infusion	Inhalational anthrax
4	Belimumab	Intravenous infusion	Systemic lupus erythematosus
5	Ipilimumab	Intravenous infusion	Unresectable or metastatic melanoma
6	Belatacept	Intravenous infusion	Prophylaxis of organ rejection (kidney transplant)
7	Bretnuxiamab	Intravenous	Hodgkin lymphoma

Table 13: Protein and peptide drugs reported to deliver through various mucosal routes

Delivery routes	Protein
Buccal	Insulin, Oxytocin, Vasopressin Analogs, Protirelin and Octreotide multiple polymers
Nasal	Luteinizing-hormone-releasing hormone (LHRH), Thyrotropin-releasing hormone (TRH), Vasopressin, Calcitonin, Oxytocin, ACTH, Glucagon, Insulin, Interferons and Enkephalins
Ocular	Enkephalins, Thyrotropin releasing hormone, LHRH, Glucagon, and Insulin
Rectal	Insulin, Lysozyme, Calcitonin, Gastrin, Pentagastrin
Vaginal	Bromocriptine, Oxytocin, Misoprostol, Calcitonin, LHRH agonists, Human growth hormone And Insulin

Oral yol

Tekrarlayan ve rutin ilaç kullanımlarında en uygun ve istenen yoldur.

Ancak protein ve peptid ilaçları, enzimatik degradasyona karşı duyarlılıkları ve bağırsak epiteli boyunca düşük geçirgenliklerinden dolayı oral uygulamadan sonra zayıf bir şekilde emilir.

Sümfaktanların kullanımı, permeabilite artırıcılar, proteaz inhibitörleri, enterik kaplamalar ve taşıyıcı sistemler gibi, bariyerlerin üstesinden gelmek ve daha iyi oral biyoyararlanıma ulaşmak için çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir.

Oral uygulamada, yaklaşık 10 mikron çapında mikrokürelü amino asitlerle enkapsüle edilmiş peptit veya proteinler kullanılır.

- ÖRN: İnsülin, Heparin.

Transdermal yol

Topikal uygulama yoldur.

- ÖRN: İnsülin, vazopressin

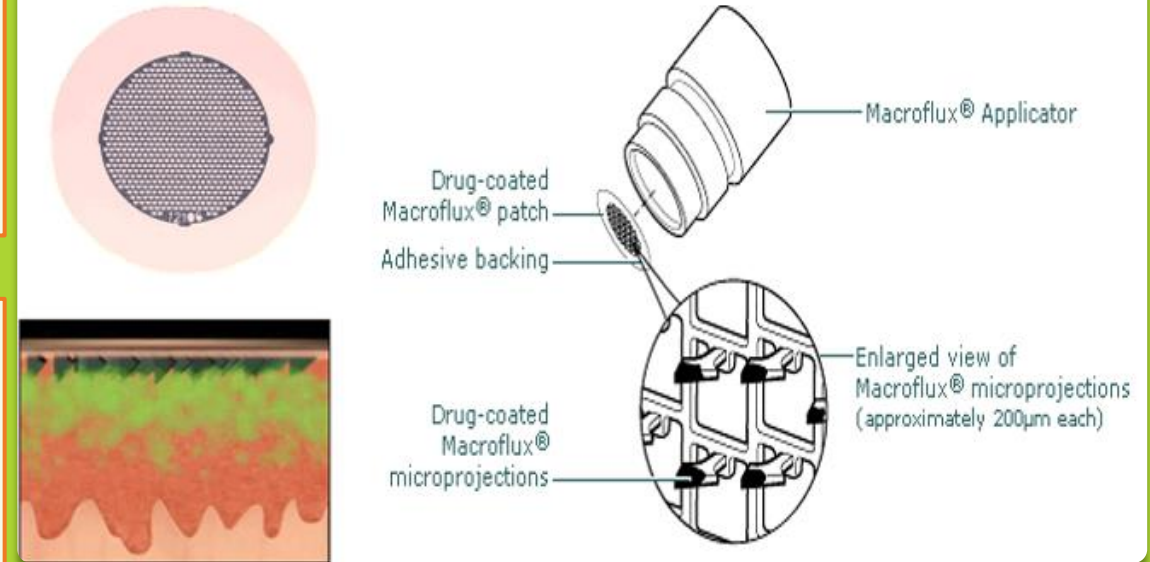
AVANTAJLARI

- İlacın kontrollü bir şekilde verilmesini sağlar.
- Hasta uyuncu yüksektir.
- Yarılanma ömrü düşük ürünler uygulanabilir.

DEZAVANTAJLARI

- Hasta içi ve hastalar arası yüksek oranda çeşitlilik gösterir.
- Yüksek molekül ağırlıklı proteinlerde düşük geçirgenliğe neden olur.
- Stratum corneum un hidrofiliği ve lipofilikliği ilaç geçişinde etkilidir.

MacroFlux Transdermal Patch





Peptit ve proteinlerin taşınmasında çeşitli transdermal yollar mevcuttur;

İyontoforez

Fonoforez

Penetrasyon arttırıcılar

Pro-drug



İYONTOFOREZ: Protein ve peptitlerin lokal ve sistemik uygulaması için kullanılır. Bu teknikte moleküllerin cilt yüzeyinden geçişini sağlamak için bir elektrik akımı kullanılır.

FONOFOREZ: Emilim, ultrasonik dalgaların termal etkisiyle ve ardından cilt yüzeyinin fiziksel yapısının değiştirilmesiyle arttırılır.

Pulmoner yol

Akciğerler, yüzey alanlarından (70 m²) dolayı proteinlerin ve peptitlerin sistemik olarak verilmesi için etkili bir yoldur.

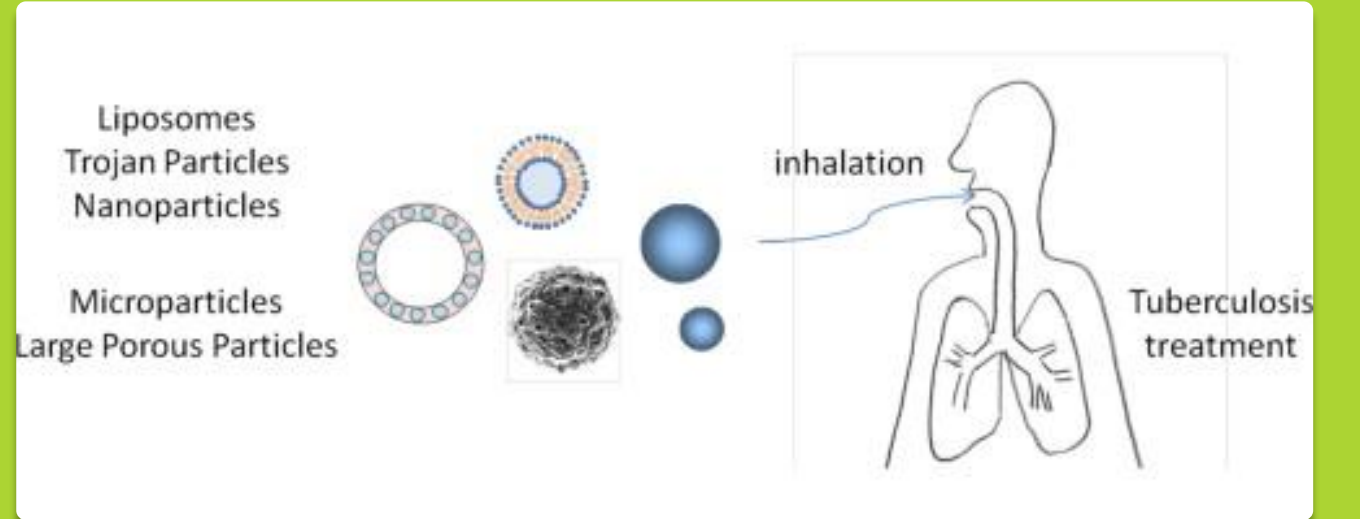
İlaçlar basit difüzyon ile veya taşıyıcı aracılı transport ile akciğerlerden absorplanır.

AVANTAJLARI

- Doz ihtiyacını azaltır
- Hızlı absorpsiyon sağlanır.
- Hasta uyuncu yüksektir.

DEZAVANTAJLARI

- Akciğerlerde inflamasyon gözlenebilir.
- Akciğerlerde bulunan hidrofilik enzimlerden dolayı biyoyararlanım düşebilir.



Nazal yol

Nazal yol, oral mukozaya göre daha geçirgen olan mukoza üzerinde lokal etki sağlamak için kullanılır.

Nazal absorpsiyon pasif difüzyon ile gerçekleşir.

ÖRN: İnsülin, insan büyüme faktörü

AVANTAJLARI

Aksiyon potansiyali hızlıdır.

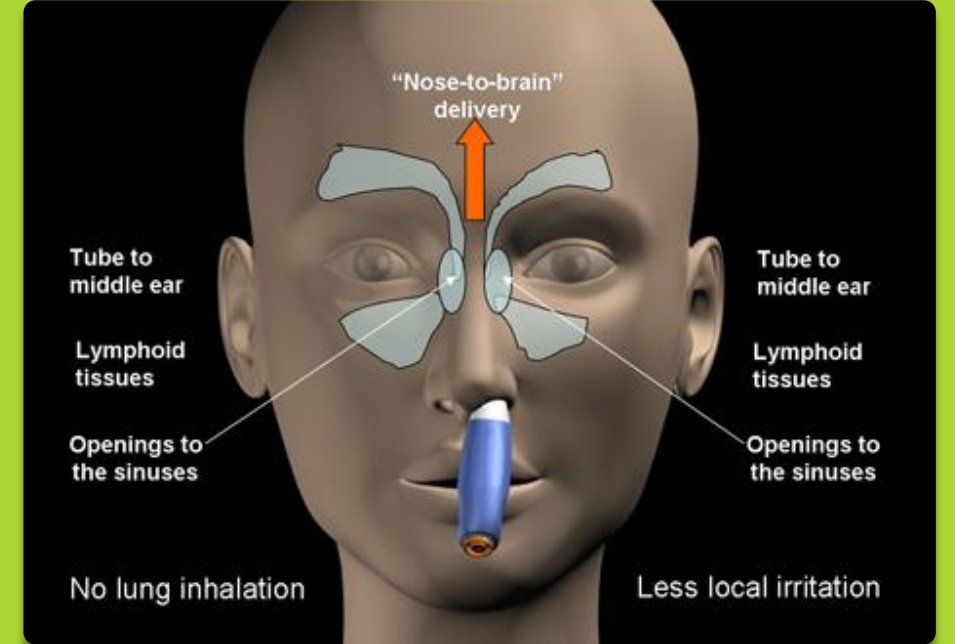
İlk geçiş etkisi gözlenmez.

İlaç absorpsiyonu oral yoldan daha iyidir.

DEZAVANTAJLARI

Uzun süre kullanımı toksisiteye neden olabilir.

Peptit ve proteinlerin büyüklüğü sistemik biyoyararlanımı etkiler.



Nazal Yolla verilen, onay almış peptid-protein ilaçlar

1. **Calcitonin, rDNA [Calcitonin (salmon) - calcitonin, recombinant]**
2. **Influenza Vaccine, live rDNA [Influenza Virus Vaccine, Trivalent A & B Live, Cold Adapted- FluMist [recombinant]]**
3. **Influenza Virus Vaccines* [Influenza Virus Vaccines]**
4. **Factor VIII:vWF/ZLB [Antihemophilic Factor/von Willebrand Factor Complex (Human), Dried, Pasteurized - Humate-P; Factor VIII:vWF complex]**
5. **Interferon Products* [Interferon Products]**

Rektal yol

Rektum oldukça vaskülerize bir vücut bölgesidir.
İlaçlar supozitivar, jel, kuru toz formunda vücuda verilebilir.
ÖRN: İnsülin, Kalsitonin

AVANTAJLARI

Proteolitik degradasyon görülmez.
Absorbsiyon arttırıcılar (şüfaktanlar) ile birlikte verildiğinde sistemik biyoyararlanımı artar.
Büyük dozlar da uygulanabilir.



Bukkal yol

Mukoadhezif dozaj formları bu yolla uygulanabilir.

Salisilatlar, sürfaktanlar gibi adsorbşiyon arttırıcılar bukkal yolla peptit- protein verilşinde kullanılır. ÖRN:

Oksitosin, vazopressin ve insülin bukkal yolla verilebilir. Adhesif jel, patch veya tablet olarak uygulanır.

İnsülin sodyum glikolat varlığında bukkal yolla verilebilir.

AVANTAJLARI

Herhangi bir rahatsızlık veya ağrı vermeden uygulanabilir veya çıkarılabilir.

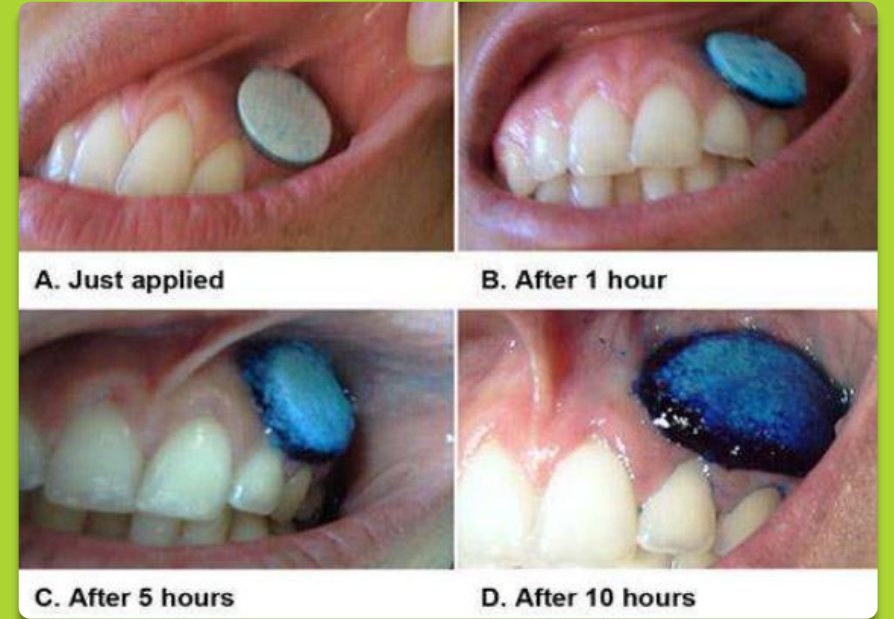
Hasta uyuncu yüksektir.

Hızlı absorbsiyon olur.

DEZAVANTAJLARI

Uygulama süresi kısıtlıdır.

Kazara yutma durumu gözlenebilir.



Oküler yol

Genel olarak, bu yolla veriliş, biyoyararlanım aşırı derecede düşük olduğundan, sistemik salım için popöler değildir. Keza, oküler dokular yabancı maddelere aşırı derecede duyarlıdır ve hasta uyumu düşük olabilmektedir.

Etkin maddelerin oküler absorpsiyonunu artırmada yararlı olduğu bulunan bazı yaklaşımlar; nanopartiköller, lipozomlar, jeller, biyoadezifler ve surfaktanların kullanımınıdır.

Bu yolla enkefalinler, tropin saliverici hormonlar, luteinleřtirici hormonlar, glukagon ve insölin uygulanabilir.

