

# **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 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.