


PEPTİT VE PROTEİNLERİN ORAL YOL İLE UYGULANMASINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR





Oral yol en çok tercih edilen ilaç uygulama yoludur. Oral uygulama yolu; hasta uyuncunun yüksek olması, kolay kullanım ve düşük maliyet gibi birçok avantaja sahiptir. Oral yol bu avantajlarına rağmen özellikle peptit ve protein yapısındaki etkin maddeler için;

- Gastrik ortamda zayıf stabilite,**
- Düşük çözünürlük ve düşük biyoyararlanım,**
- Etkin madde penetrasyonunu ve absorpsiyonunu sınırlayan mukozal bariyer gibi önemli dezavantajlara sahiptir.**

Oral olarak uygulanan proteinler GI kanalda kimyasal ve enzimatik bariyerler tarafından degradasyona uğrarlar. Proteinlerin intestinal geçişi intestinal epitelde bulunan absorpsiyon bariyerleri nedeniyle sınırlıdır.

Kimyasal Bariyer

Oral olarak uygulanan bir proteinin etki gösterebilmesi için intestinal epitelden geçerek sistemik dolaşıma ulaşması gerekir. Bununla birlikte, pek çok protein GI kanaldaki pH farklılıklarına duyarlıdır.

Luminal pH midede kuvvetli asit (pH 1.2-3) iken bağırsaklarda hafif bazik (pH 6.5-8) olmaktadır. Bu pH değişimleri protein yapısındaki ilaçların oksidasyonuna, deaminasyonuna veya hidrolizine ve buna bağlı olarak aktivite kaybına neden olmaktadır.

Enzimatik Bariyer

GI kanalda luminal, membrana bağlı ve sitozolik proteazlar olmak üzere üç tip proteaz enzimi bulunmaktadır.

Luminal proteazlar, pankreas tarafından salgılanıp ince bağırsaklara salınırlar.

Membrana bağlı ve sitozolik proteazlar ise enterosit kaynaklıdır.

GI'de bulunan proteazlar oral olarak uygulanan proteinleri %94-98 oranında küçük peptit fragmanlarına ve amino asitlere parçalarlar. Bu nedenle protein yapısındaki ilaçların çoğu proteazlar tarafından enzimatik degradasyona duyarlıdır.

Absorpsiyon Bariyerleri

Oral olarak uygulanan proteinler için ilk bariyer, difüzyonel ve enzimatik bariyer fonksiyonuna sahip mukus tabakasıdır. Epitel yüzeyindeki bu yarıgeçirgen bariyer besinlerin, suyun ve küçük moleküllerin geçişine izin verirken bakteri ve patojenlerin geçişini engeller. Oral olarak uygulanan ilaçların intestinal epitel yüzeyine ulaşmadan önce mukus tabakasından geçmesi gerekir. Ayrıca, mukus tabakası ile proteinler arasındaki elektrostatik itme kuvveti proteinlerin epitel hücreleri ile temasını güçleştirebilmektedir.

Peptit ve Proteinlerin Oral Biyoyararlanımını Artırmak için Uygulanan Formülasyon Yaklaşımları

Peptit ve proteinlerin oral yol ile etkili bir şekilde verilisinin sağlanması için pek çok strateji geliştirilmiştir.

Bu stratejiler;

- **Absorpsiyon arttırıcıların ve/veya enzim inhibitörlerinin kullanımı,**
- **Proteolitik stabiliteyi ve membran geçirgenliğini arttırmak için makromoleküllerin fizikokimyasal özelliklerinin modifikasyonu,**
- **Hedef bölgede kalış süresini uzatmak için mukoadezif sistemlerin geliştirilmesi,**
- **Enzimatik parçalanma ve GI kanalın zorlayıcı koşullarına karşı koruma sağlamak amacıyla partiküler ilaç taşıyıcı sistemlerin tasarlanması,**
- **Proteolitik aktivitenin düşük olduğu kolona spesifik hedeflendirmedir.**

Absorpsiyon Arttırıcılar

Absorpsiyon arttırıcılar, oral biyoyararlanımı arttırmak için ilacın biyolojik membranlardan geçişini arttıran veya kolaylaştıran maddelerdir.


Absorpsiyon arttırıcılar;

- Güvenli ve non-toksik,**
- Farmakolojik ve kimyasal olarak inert,**
- Non-iritan ve non-allerjik olmalıdır.**

Enzim İnhibitörleri

Enzim (proteaz) inhibitörleri, peptitleri ve proteinleri enzimatik degradasyona karşı koruyarak intestinal absorpsiyonu kolaylaştırırlar.

Enzim inhibitörleri etkilerini hedef enzime geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanıp onları inaktive ederek gösteriler.



Peptit ve protein stabilitesinin sağlanmasında, kullanılacak enzim inhibitörlerinin yapısı ve enzimlere karşı özgülüğü önemli faktörlerdir.

Aprotinin (tripsin/kimotripsin inhibitörü), amastatin, bestatin, borolösin ve puromisin (aminopeptidaz inhibitörleri) gibi inhibitörler üzerinde en çok çalışılan enzim inhibitörleridir.

Aprotinin gibi doğal inhibitörler nispeten toksik değildir ve bu nedenle daha sık kullanılmaktadır.

Peptit ve Proteinlerin Kimyasal Modifikasyonu

Peptit ve proteinlerin kimyasal modifikasyonu; mevcut amino asitlerin yeni amino asitler ile değiştirilmesi (analog oluşumu), asilasyon ve PEGilasyon ile olmaktadır.

Kimyasal modifikasyon, enzimatik stabilitenin ve intestinal permeabilitenin artırılması ve daha düşük immünojenisite nedeniyle peptit ve proteinlerin oral yol ile verilişlerinde umut verici sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır.

Mukoadezif Sistemler

Biyoadazyon, en az biri biyolojik kaynaklı olan iki yüzeyin yüzeyleyerasası kuvvetlerin etkisiyle belirli bir süre boyunca temas etmeleri durumudur. Eğer biyolojik kaynaklı yüzey mukus ise, **mukoadezyon terimi kullanılmaktadır.**

Mukoadezif sistemler, ilacın hedef bölgede lokalizasyonunu ve böylece istenen terapötik etkinin elde edilmesini sağlarlar.

Mukoadezif ilaç taşıyıcı sistemler aynı zamanda etkin maddelerin kontrollü salımını sağlayarak ilaç uygulama sıklığını azaltabilirler.

Lipozomlar

Lipozomlar, küresel şekilli, bir ya da birden fazla lipit çifte tabakadan oluşan, orta iç kısmında ve tabakalar arasında sulu faz bulunduran kapalı veziküllerdir.

Lipozomlar vücudun yapı taşı olan **fosfolipitler**den oluştuğu için biyolojik olarak uyumlu, biyolojik olarak parçalanabilir ve immünojenik ya da toksik etki göstermeyen güvenli ilaç taşıyıcı sistemlerdir.

Hidrofilik ve hidrofobik yapıdaki pek çok molekül lipozomlara başarılı bir şekilde enkapsüle edilebilmektedir. Tüm bu avantajlarının yanı sıra lipozomların biyolojik membranlara benzer yapıları oral biyoyararlanımın arttırılmasında çok önemli bir avantaj sağlamaktadır.

Nanopartiküller

Nanopartiküller 1-1000 nm arasında değişen boyutlara sahip, doğal veya sentetik polimerlerden hazırlanan katı koloidal ilaç taşıyıcı sistemlerdir.

Nanopartiküllerin klasik ilaç taşıyıcı sistemlere olan üstünlükleri;

- ✓ **Nano ölçekli boyutlara sahip olmaları ve bu boyutlarının amaca uygun olarak ayarlanabilmesi,**
- ✓ **Yüzey modifikasyonuna uygun sistemler olmaları ve böylece hem sistemik dolaşımdaki kalış sürelerinin uzatılabilmesi hem de hedef doku ve hücrelere hedeflendirilebilmeleri,**
- ✓ **Etkin maddenin çözünürlüğünü artırabilmeleri,**
- ✓ **Etkin maddeyi enzimatik ve hidrolitik parçalanmaya karşı korumaları,**
- ✓ **Etkin maddenin kontrollü salımını sağlamaları,**
- ✓ **Etkin maddenin istenmeyen yan etkilerini ortadan kaldırarak daha güvenli bir tedaviye olanak sağlamalarıdır.**

Peptit ve Proteinlerin Kolona Hedeflendirilmesi

- ❖ Proteolitik enzim aktivitesinin ince bağırsaklara oranla kolonda daha düşük olması,
- ❖ İlaçların kolondan geçiş süresinin daha uzun olması,
- ❖ Kolon pH'sının nötral pH'ya yakın olması,
- ❖ Kolonun absorpsiyon arttırıcı maddelere daha iyi cevap vermesi nedeniyle peptit/protein moleküllerinin degradasyonunu azaltarak absorpsiyonunu arttırmak için uygulanan yaklaşımlardan birisi de kolona hedeflendirilmeleridir.



Kolona hedeflendirme sağlamak amacıyla pek çok yaklaşım geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlar;

- **pH ve zaman kontrollü sistemler,**
- **Basınç kontrollü sistemler,**
- **Mikroflora tarafından aktive olan (mikrobiyal enzim kontrollü) sistemler,**
- **Partiküler ilaç taşıyıcı sistemlerdir.**