

II- İlaçların hedeflendirilmesi



Nature Reviews Cancer 8, 473-480 (June 2008) | doi:10.1038/nrc2394

TIMELINE

Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress

Klaus Strebhardt¹ & Axel Ullrich² [About the authors](#)

top ↑

Exceptional advances in molecular biology and genetic research have expedited cancer drug development tremendously. The declared paradigm is the development of 'personalized and tailored drugs' that precisely target the specific molecular defects of a cancer patient. It is therefore appropriate to revisit the intellectual foundations of the development of such agents, as many have shown great clinical success. One hundred years ago, Paul Ehrlich, the founder of chemotherapy, received the Nobel Prize for Physiology or Medicine. His postulate of creating 'magic bullets' for use in the fight against human diseases inspired generations of scientists to devise powerful molecular cancer therapeutics.

İlaçların hedeflendirilmesinin amaçları

- Konvansiyonel tedavide gözlenen olumsuzlukları elimine etmek ya da en aza indirmek,
- Hücresel düzeylerde taşınmayı artırmak,
- İlaçların dolaşımında ya da diğer biyolojik sıvılardaki konsantrasyonunu ve salım kinetiklerini optimize etmek,
- İlaçların FK ve FD özelliklerini değiştirmek,
- Yüksek ya da düşük dozlarda etkin ve güvenli tedavi sağlamak,
- Toksik immünojenik özellikleri gidermek veya en aza indirmek,
- İlaçların stabilitesini artırmak,
- Vücudun diğer bölgelerinde herhangi bir istenmeyen etkileşmeye neden olmadan hedef bölgede istenilen düzeyde farmakolojik yanıt elde etmek.

II-1- İlaçların hedeflendirilme mekanizmaları

- **Pasif hedeflendirme**

- ☎ Partikül büyüklüğü, veriliş yolu,
embolizasyon/kemoembolizasyon

- **Aktif hedeflendirme**

- ☎ Yüzey yükü modifikasyonu

- ☎ Yüzey hidrofositésinin değiştirilmesi

- ☎ Ligant-reseptör aracılı hedeflendirme

- **RES'i baskılayarak hedeflendirme**

- **Fiziksel hedeflendirme**

- ☎ Isıya duyarlı İTS'lerin kullanılması

- ☎ pH'ya duyarlı İTS'lerin kullanılması

- ☎ Manyetik hedeflendirme

- ☎ Ultrasonik hedeflendirme

İTS'lerin partikül boyutuna göre pasif hedeflendirilmesi

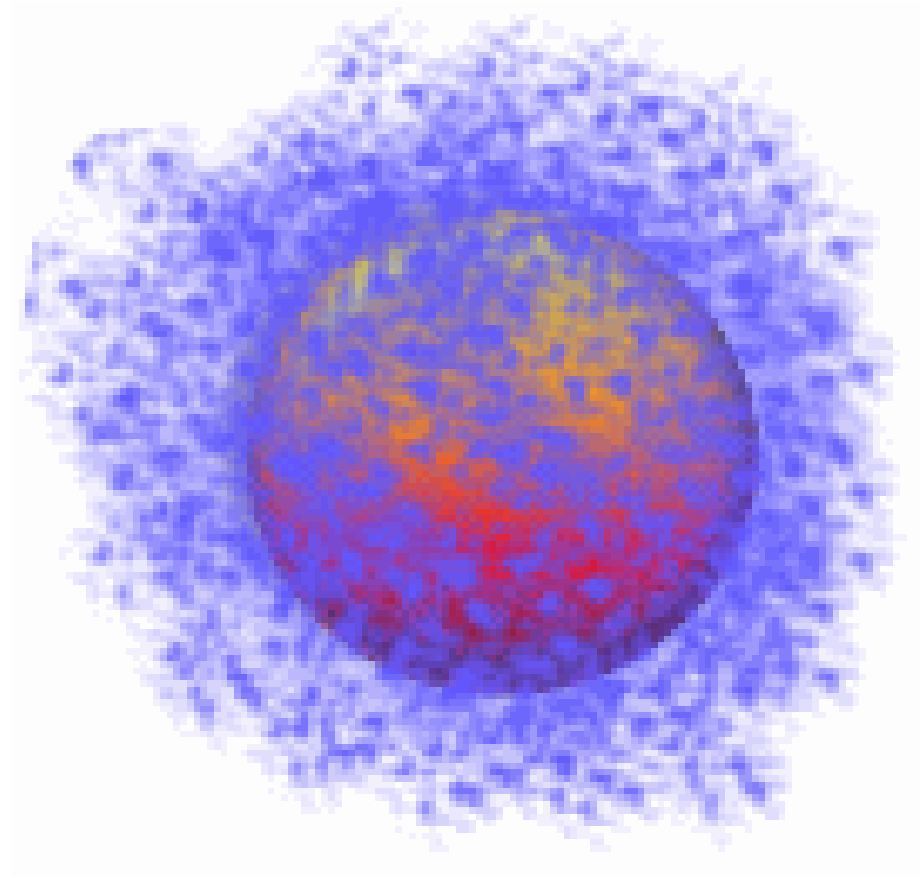
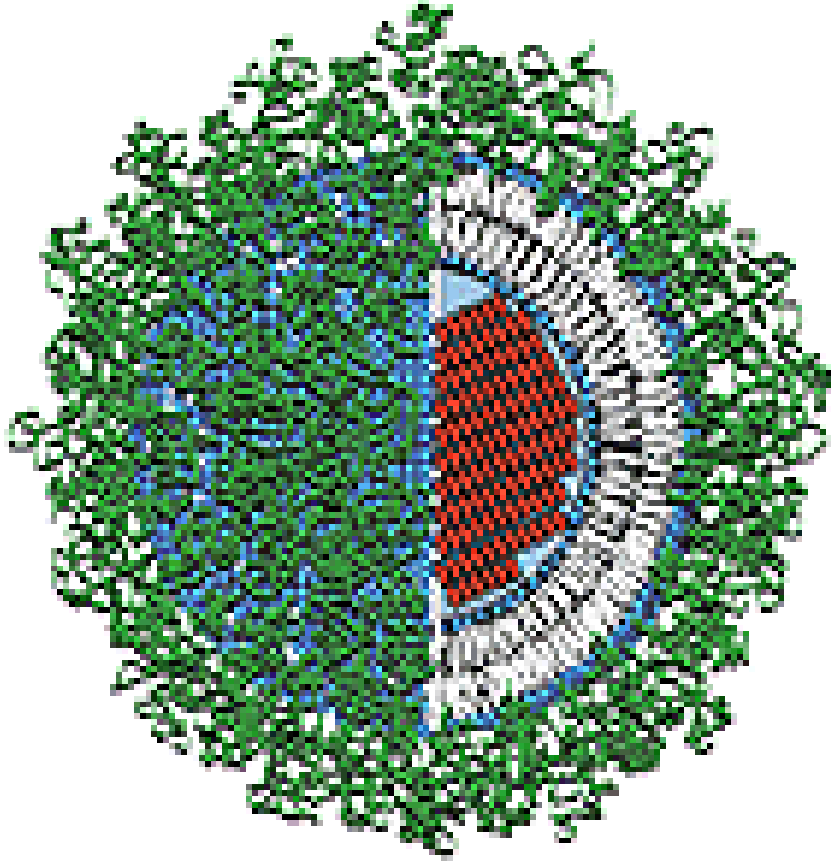
Partikül büyüklüğü (μm)	Uygulama yolu	Lokalizasyon
0.1	i.a., i.v., i.p.	Dalak, kemik iliği
0.2-2.0	i.a., i.v., i.p.	Karaciğer
3.0-12.0	i.v.	Akciğerler
12.0	i.a.	Böbrekler, tümörler
200-300	i.a.	Tümörlü organlar

Aktif hedeflendirme

 **Yüzey yükü modifikasyonu**

 **Yüzey hidrofobisitesinin değiştirilmesi**

 **Ligant-reseptör aracılı hedeflendirme**

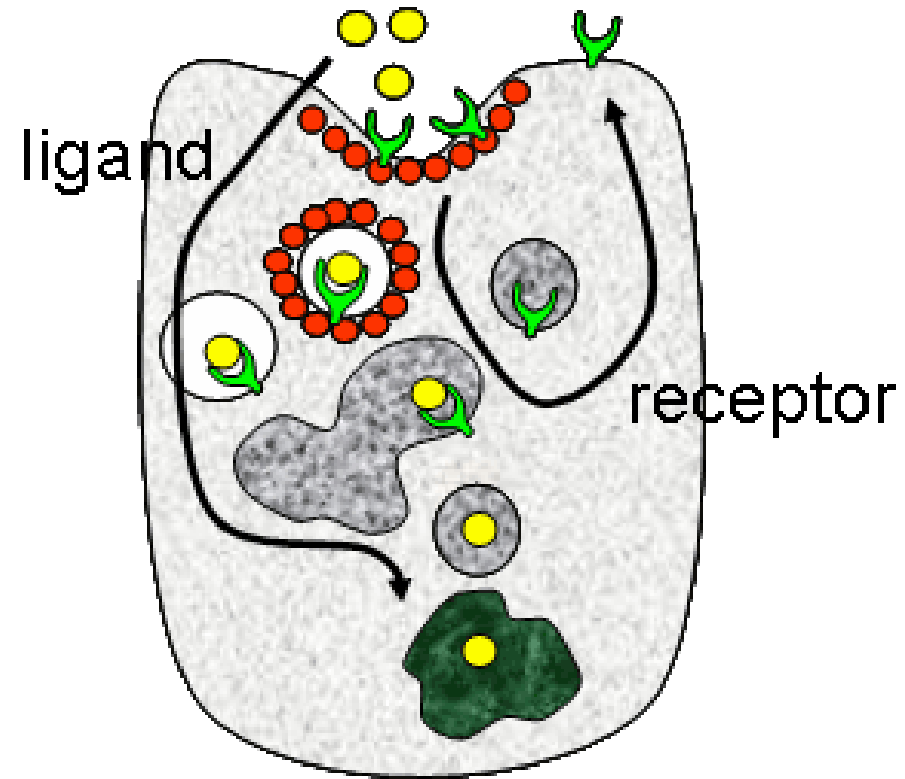


Yüzeyi hidrofilik polimer kaplı (stealth) gizlenmiş İTS

Targeting Moieties

- ▶ Antibodies
- ▶ Lectins and other proteins
- ▶ Lipoproteins
- ▶ Hormones
- ▶ Charged molecules
- ▶ Polysaccharides
- ▶ Low-molecular-weight ligands

Ligand-reseptör aracılı hedeflendirme



RES'i baskılayarak hedeflendirme

Fiziksel hedeflendirme

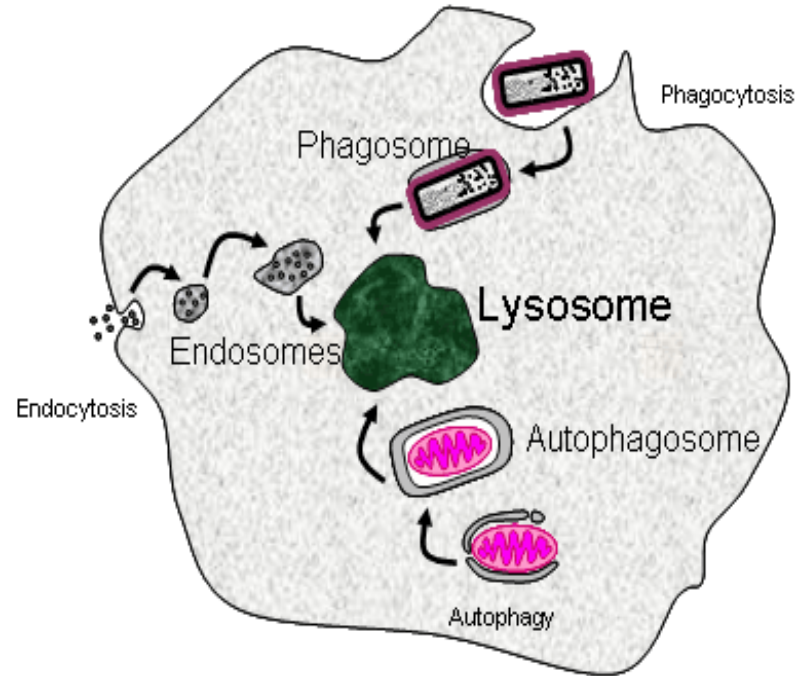
☎ Isıya duyarlı İTS'lerin kullanılması

☎ pH'ya duyarlı İTS'lerin kullanılması

☎ Manyetik hedeflendirme

☎ Ultrasonik hedeflendirme

II-2- İlaçların hücre içine alınması



Endocytosis at the cell membrane produces (early) endosomes, which mature by fusion with Golgi vesicles to form late endosomes, and eventually mature to form lysosomes. Phagosomes are very large endosomes. Autophagosomes are formed in a different way, by the wrapping of organelles in need of disposal with ER.

İlaç Taşıyıcı Sistemler'in taşınması gereken özellikler

- Taşıdığı etkin madde ile etkileşmemeli, inert olmalıdır.
- Biyolojik olarak geçimli olmalı, toksik ve immünojenik olmamalıdır.
- Biyolojik olarak parçalanabilir olmalı ve vücuttan kolayca elimine edilebilmelidir.
- Etkin maddeyi gereken sürede açığa çıkarmadan taşıyabilmeli ve hedef hücrede kontrollü bir şekilde salabilmelidir. İdeal olarak;
 - Anatomik bariyerleri ve tümör kemoterapisi durumunda tümör damar ağını geçebilmelidir.
 - Spesifik ve selektif olarak tanınmalı, yüzey ligandlarının özgünlüğünü korumalıdır.
 - Etkin madde – ligand bağı plazma, dokulararası ve diğer biyolojik sıvılar içinde stabil olmalıdır.

- Hem in vitro hem de in vivo ortamlarda fiziksel ve kimyasal olarak stabil olmalıdır.
- Hem suda hem de yağda çözünen etkin maddelerin gerekli miktarlarını taşıyabilmelidir.
- Genellikle parenteral yolla kullanıldıklarından sterilizasyona elverişli olmalıdır.
- Hazırlanmaları kolay, basit, tekrarlanabilir ve ekonomik olmalıdır.

Üstesinden gelinmesi gereken noktalar

- i. Hedeflendirilen sistemlerin hızlı klerensi
- ii. İ.V. olarak verilen sistemlere karşı immün yanıt oluşması
- iii. Hedeflendirilen sistemlerin tümör hücrelerinde yetersiz yerleşimi
- iv. Salınan etkin maddelerin difüzyonu ve yeniden dağılımı