

Akıllı İlaçlar



1960'lı yıllardan günümüze kadar olan süreç, ilaçlar açısından önemli değişikliklerin başlangıcı oldu. Tüketicie büyük ölçüde yansımayan bu değişimin, reçetelerin içeriğine yansıya-cağı bir gerçek. Sözelimi eczacı, eczane-sine gelen hastaya, enjekte edilmek üzere bir çözelti verdikten sonra şöyle bir öneride bulunacak: "Hanımefendi, bu çözeltiyi damar içine uygulattırdıktan 24 saat sonra şu kolyeyi hergün aynı saatte 15 dakika süreyle takınız. İlacın etki süresi sekiz aydır. Bu sürenin sonunda kolyeyi takmanız tedaviyi sürdürmez. Zaman yitirmeden tedavinin başarısını değerlendirmesi için hekiminize başvurunuz."



HENÜZ yalnızca Amerika'da bazı kliniklerde uygulansa da manyetik hedefleme adı verilen bu yöntem gelecek vaat ediyor. İlaç, magnetid adı verilen demir akışkanlarla birlikte bir madde içine hapsediliyor. Enjeksiyon yoluyla damar içine verildiğinde kanda serbest olarak dolaşırken, dışarıdan manyetik alan uygulandığında miknatısa yönelen demir parçaları gibi, manyetik alanın uygulandığı bölgede toplanıyorlar. Burada sistemdeki gözenekler manyetik alanın şiddetine göre sıkışıp gevşeyerek içerdiği ilacı salar. Yönlendirmenin etkinliği, kanser tedavisinde kullanılan camptothecin adlı ilacı içeren bir sistem sıçana damar içinden enjekte edilerek araştırılmış. Sıçanın kuyruğuna halka şeklinde manyetik alan uygulanmasıyla kuyruktaki ilaç dağılımı gözlenmiş. Buna göre kuyruk dört parçaya bölündüğünde ilaç, kuyruğun manyetik alan uygulanan kısmında yoğunlaşır.

Manyetik hedefleme, üstünlüğünü beyinde görülen hastalıkların tedavisinde kanıtıyor. Çok küçük gözenekli bir zarla çevrili beyinde bu zar ilaçlar için önemli bir engel oluşturur. Kan-beyin engeli denen bu zar, beyni kanda olabilecek za-

rarlı maddelere karşı korumak açısından olumlu olsa da, beyinde tümör benzeri bir olguda tedavi açısından büyük zorluk çıkarır. İşte manyetik hedeflemeyle bu sorunun da üstesinden gelinmiş. Kişinin beyindeki tümörün alındığı ameliyat sonrasında tümörün diğer organlara yayılmasını önlemek amacıyla, beyni hedefleyen bir tedavi uygulanır. Ameliyattan sonra, manyetik alan uygulayarak ilaç salımının dışarıdan kontrol edileceği sistem beyne yerleştirilir. İstenen miktarda ilaç manyetik alanın şiddeti ve uygulandığı süre ayarlanarak bu sistemden alınabilir. Beynin baş gibi bir uç bölgede bulunması da tedavinin etkinliğini artıran bir unsurdur. İlacın karın bölgesinde karaciğere hedeflenmesi durumunda, manyetik alanın bu bölgeye uygulanmasıyla ilaç karaciğere başka dalak, mide gibi organlara da dağılacaktır. Bu da, hedeflemenin amaçları dışındadır.

Normalde ağız yoluyla verilen katı haldeki bir ilaç midede dağıldıktan sonra barsaklarda çözünerek emilir. Böylece kana geçen ilaç, kan aracılığı ile çeşitli organ ve dokulara dağılır. İlaç damar içine verildiğinde ise dağılıma doğrudan gerçekleşir; bu nedenle de damar içine verilen ilaçların etkisi daha kısa sürede görülür. Bu uygulamalardaki en önemli olumsuzluk, ilacın etki göstermesi istenmeyen bölgele-re de ulaşmasıdır. Hedeflemede



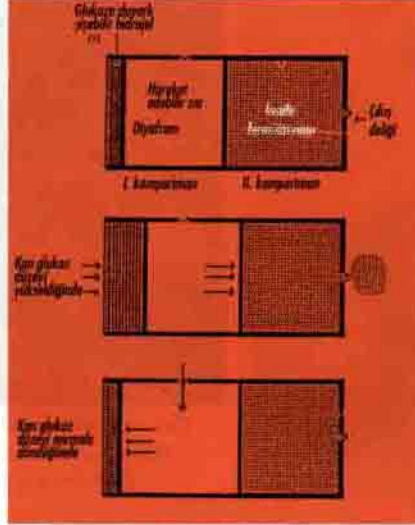
Sıçana camptothecin etken maddesini içeren mikrokürelerin enjekte edilmesi ve manyetik alan uygulanmasıyla kuyruktaki ilacın T-2 olarak belirlenen parçaya toplandığı görülür.



bu olumsuzluk engellenir. İlaç vücutta yalnızca etki edeceği bölgeye gideceğinden, tedavi edici etkisini daha düşük dozda verilerek de gösterecektir. Tüm bunların bir sonucu olarak da prospektüslerde yer alan, ilacın istenmeyen ve yan etkilerine ilişkin liste kısaltılabilecektir.

Manyetik hedefleme, ilaç hedefleme yöntemleri arasında en ilginçlerinden biri... Bir diğer hedefleme yöntemi olan ultrasonik dalga uygulayarak hedeflemenin reçetelere yansması da, hastanın eline bir bardak su ve bir tablet tutuşturmanın ötesinde... Reçetede bir madde, ayarlanmış frekansta ve şiddette ses dalgası yayan prob adı verilen bir alet olacaktır. Hasta, derisinin altına küçük bir operasyonla yerleştirilen ilacı salan sistemin bulunduğu bölgeye ilaç alma saatinde bu aleti belli bir süre uygulayarak gerekli dozda ilacın salınmasını sağlayacak. Bu alet yardımıyla ultrasonik dalga uygulandığında sistemde şok dalgalarının etkisiyle parçalanma gözlenir ve ilaç salınır. Bir diğer olasılık da, eğer sistemde kullanılan madde parçalanabilir özellikte değilse, ilacın çözünerek difüzyon yoluyla salınmasıdır. Çalışmalar, bu sistemin doğum kontrolü amacıyla gerekli hormonların verilmesinde kullanılabilirliğini göstermiştir.

Özellikle şeker hastaları için damar içine sürekli enjeksiyon gereksinimini ortadan kaldıracak insülin formülasyonları üzerindeki çalışmalardan biri de, bu akıllı ilaçlardan. Ozmotik pom-



Kanda glukoz düzeyinin yükselmesine duyarlı olarak insülin salan ozmotik pompa modeli

pa adı verilen bu sistem, kanda glukoz düzeyi yükseldiğinde işler duruma geçiyor. İnsülin, protein yapısında oldukça büyük bir molekül. Ağız yoluyla verildiğinde ne midenin asidine dayanabilir, ne de mide-barsak kanalındaki enzimlere; hemen parçalanıp etkisini yitirir. Dolayısıyla şimdiye dek insülinin verilmiş yolu çoğunlukla kas içi uygulamalar olmuştur. İçinde insülin çözeltisi bulunan ozmotik pompalar ise deri altına yerleştirilir; kanda glukoz düzeyindeki yükselmenin bir sonucu olarak kanın asitlik değeri değişir ve ozmotik pompada bu değişime duyarlı jel şişer; şişme sonucu sistemin iç hacmi azalır, bu hacimle doğru orantılı olarak da insülin çözeltisi salınır. Bunlar ağız yoluyla verilebileceği gibi, deri altına yerleştirilecek şekilde de

hazırlanabilecek. Deri altına yerleştirilen ve içerdiği insülin bittiğinde doldurulabilen bu sistem sayesinde, kişinin insülin gereksinimi yıllar boyunca karşılanabilir. İnsülin, ozmotik pompalar yoluyla verilebilecek ilaçlardan yalnızca biri. Onu, aşılması güç sorunlara sahip olması nedeniyle baş rolde izliyoruz; ancak doğum kontrolünde kullanılan hormonlar da ozmotik pompalar aracılığı ile kontrollü olarak salınabilen ilaçlar arasında.

Hedefleme, kanser tedavisi açısından da yeni yaklaşımları gündeme getirmiş. Tümör hücreleri, ilaçlar tarafından seçici olarak tanınmaz ve diğer hücreler de bu ilaçlardan etkilenirler, daha doğrusu ilacın yan etkilerinden paylarını alırlar. Hastanın kemoterapi sırasında karşılaştığı olumsuzlukların nedeni de budur.

Eğer ilaç, yalnızca kanser hücrelerini tanıyacak şekilde formüle edilebilirse, bu olumsuzluklar ortadan kaldırılabilir. Bu özgün bağlanmanın antijen-antikor etkileşmelerine benzerliğinden yola çıkılarak hedeflemede başka bir yöntem geliştirilmiş. Vücudun, antijen diye adlandırılan yabancı maddelere karşı oluşturduğu antikorlar ya doğrudan ilaca ya da ilacı taşıyan bir sisteme bağlanır. Tümör hücresinde bulunan bir maddeye özgün olarak bağlanan bu antikor, yalnızca tümör hücresine ulaştığında ona bağlanarak ilacı salar. Bu yöndeki gelişmelerde önemli adımlardan biri, normal hücrelerde bulunan fibronektin adı verilen bir maddenin tümör hücresinin yüzeyinde de bulunmasıyla atılmış. Eğer fibronektine özgün bağlanan bir yapı varsa, bu yapı vücuda verildiğinde tümör hücresinin yüzeyine yapışmayı sağlayabilir. Bu yapıya antitümör bir ilaç da eklenirse, ilaç diğer hücrelerde etki göstermeksizin tümör hücrelerine taşınabilir. Bu bulgularla sorun, fibronektinle bağlanan yapının bulunması düzeyine indirgenmişti. Bu sıralarda BCG aşısının yüzeysel mesane kanserlerinin tedavisinde etkili olduğu biliniyordu. BCG aşısıyla mesane tümör hücreleri, diğer



Yabancı hücrelerin tanınmasından sorumlu moleküllerden biri olan fibrinin pıhtıda elektron mikroskobu ile çekilmiş görüntüsü.



Vücutta yabancı maddeler -ki ilaçlar da yabancı maddelerdir- girdiğinde onu tanyan ilk RES hücrelerinden biri de makrofajdır.

deyişle hücrelerde bulunan fibronektin etkileşiyordu. Sırada BCG'de hangi yapının fibronektinle etkileştiğinin bulunması vardı. Nitekim 1993'de Illinois Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Tüberküloz Araştırma Enstitüsü Laboratuvarı'nda Amerika'da üretilen BCG aşısı çok yönlü araştırılmış. Sonuçta aşıda yer alan antijen özellikte

çok sayıdaki proteinlerden antijen 85 adlı karışım proteinin fibronektinle bağlandığı bulunmuş. Tabii ki tek çalışma bu değil. Yalnızca tek bir antijeni tanıyan antikor, saf olarak elde edilip ilaç taşıyıcı sisteme bağlanır. Böylece etki bölgesinde seçicilik sağlanabilir. Tedavinin başarısı da bu yolla yükselir.

Mantığının anlatılması oldukça kolay, ancak hazırlanması çok zor ve karmaşık işlemleri gerektiren ilaç hedefleme bu örneklerle sınırlandırılmaz. İnsanın fizyolojik yapısı uyarınca da ilacın belli bölgelerde yoğunlaşması sağlanabilir. Örneğin, partikül büyüklüğü... 2 mikrometre (2×10^{-6} metre) partikül büyüklüğüne sahip moleküller karaciğere giderken, 50 nanometre (50×10^{-9} metre) partikül büyüklüğüne sahip moleküller kemik iliği ve dalakta toplanır. Çeşitleri artırılacak bu örneklerde ilacın diğer dokulara ulaşmamasının nedeni bu dokularda ilacın damardan dokuya geçeceği gözeneklerin daha küçük olmasıdır. Hedefleme açısından partikülün yüzey yükü de önemlidir. Normalde biyolojik materyal negatif yüklüdür. Eğer verilen ilaç taşıyıcı sistem pozitif yüklüyse biyolojik materyalle etkileşir ve yabancı moleküllerin

İlaç Taşınmasında Bugün Neredeyiz?

Süheyla Kas
H. Ü. Eczacılık Fakültesi

İlaç taşıyıcı yeni sistemlerin ve ilaçların hedeflendirilmesinden söz edebilmek için, öncelikle bu sistemlerin kaydettiği ilerlemeleri ve bu ilerlemeleri engelleyici nedenleri gözden geçirip, problemlere getirilebilecek olası çözümler üzerinde durmak yararlı olacaktır.

Yaklaşık son 30-35 yılda ilaç taşıma ve hedeflendirme teknolojisinde belirgin ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu ilerlemelere farmakokinetik alanındaki gelişmeleri, analitik yöntemlerdeki yenilikleri, ilaç etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili mevzuatın geliştirilmesini neden olarak gösterebiliriz. Bugün, yeni ilaç taşıyıcı sistemler üzerinde çalışılmasının başlıca nedenleri arasında artan biyoyararlanım, artan terapötik indeks, azalan yan ve istenmeyen etki, düzelen hasta uyuncu sayılabilir.

Şimdiye kadar araştırılmış fiziksel ve kimyasal sistemlerin geliştirilme çalışmaları hızla devam ediyor; klinik deneme aşamasında da pek çok yeni sistem bulunuyor.

Geleneksel dozaj şeklinde yapılacak bir geliştirmenin klinik aşamalarını tamamlayıp piyasaya verilmesinin en az 10 yıl gibi bir süre

aldığı düşünülürse, yeni ilaç taşıyıcı sistemlerin piyasadaki sayılarının azlığı daha iyi anlaşılabilir. Burada hem ilke, hem dozaj şekli yeni olduğu gibi bazı durumlarda uygulama yolu yenidir. Elbette ki bu polimerik esaslı, salım hızı fizyolojik ihtiyaca yanıt verecek şekilde ayarlanan sistemlerin tasarım, formülasyon ve klinik çalışmaları geleneksel ilaçlardan daha uzun zaman alacaktır.

Kritik düşünülmesi gereken nokta, bu sistemlerin biyolojik uyumu ve toksik özellikleridir. İhtiyaca yanıt zamanlarının ayarlanması, raf ömrü, sterilizasyonları, tekrarlanabilirlikleri gibi dikkate alınması gereken pek çok tasarım parametresi bulunmaktadır.

Etken maddeyi istenen bölgeye hedefleyen ve fizyolojik ihtiyaca yanıt verecek şekilde salınan manyetik ilaç taşıyıcı sistemleri ele alırsak, bu üstünlüklerin belirli bir bedeli olduğunu da hemen görürüz. Manyetik hedefleme pahalı bir yöntemdir ve teknik yaklaşım araştırma merkezleri ile sınırlıdır. Özel mikropartikül formülasyonlarını gerektirir ve hedeflenen bölgedeki ilaç düzeyinin yine yeni yöntemlerle ölçülebilmesi esastır. Mikropartiküllerin belirli hedeflerde yoğunlaşması uzun dönem kullanımda magnetit birikimini de beraberinde getirir.

Dış müdahaleler ile etken maddeyi salınan bu manyetik ve ultrasonik esaslı sistemlerde yeni pratik uygulamalar hastanın kolay kullanımına olanak verecek şekilde küçük, taşınabi-

len üniteler haline tasarlanmalarına yöneliktir. İdeal olarak bu sistemlerin hasta tarafından, örneğin bir kol saati gibi kullanılabilir olması, belirli zamanlarda açılıp-kapanacak şekilde programlanabilmesi ya da hastanın ihtiyaç duyduğu anda salımı başlatması düşünülmektedir.

Şu anda, araştırma aşamasında, ultrasonik dalgalar ile etken maddenin istenen zamanda salımının sağlanmasında kullanılan üniteler, mevcut ultrasonik sistemlerdir ve özgün uygulamalar için tasarlanmamıştır. Minyatür boyutlarda ve daha ucuz mal edilen güç kaynaklarının hastanın rahat kullanımı için geliştirilmesi gereklidir. Bu problemlerin çözülmesi için yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Örneklerden görüleceği gibi, bu sistemler sadece bir dozaj şekli üzerinde araştırma, geliştirme ve klinik çalışmayı gerektirmiyor! Beraberinde bir uygulama sistemini, bir aygıtı da düşünmeyi şart koşuyor.

Üzerinde yaklaşık 30-35 yıldır çalışmaların yoğun bir şekilde devam ettiği bu yeni sistemlerin sözü edilen sorunlarına ve sakıncalarına karşın yüzyılımızın teknolojisi ile bunların üstesinden gelineceği, klinik çalışma aşamasında çok sayıda bulunan bu ilaçların 2000'li yıllarda piyasadaki sayılarının artacağı, etkinliklerindeki artış nedeniyle hekim ve hasta tarafından daha çok kabul göreceği, bu konu üzerinde araştırma yapan bilim adamlarınca benimsenen ortak görüştür.

uzaklaştırılmasından sorumlu retikülo-
endotelial sistem (RES) tarafından
tanınması geciktirilir; vücuttaki etki
süresi de uzar. Biyolojik materyaller
arasında fibrin, fibrinojen ve fibronek-
tinin yer aldığı biliniyor.

Zehir Olmayan İlaç Yoktur

Her ilacın belirli bir dozun üzerinde
canlıya zararlı etkileri mutlaka var-
dır. Tedavi ise, ancak ilaç uygun doz
ve şekilde verildiğinde olasıdır. Ne
gerekenden yüksek, ne de düşük doz-
da. Hedeflemede ise bu dozun ayar-
lanması oldukça güç. İlaç taşıyan sis-
tem hedef bölgeye gidip ilacı gerekli
miktar ve sürede salmalı. Yani güvenli
bir taşıyıcı olmalıdır. Aslında ilacın he-
deflenmesi de uygun taşıyıcı sistemin
geliştirilmesiyle mümkün olmuş ya da
ilaç taşıyıcı sistemin geliştirildikten
sonra hedeflenmesi gerçekleştirilmiş-
tir.

Bu konudaki gelişmeler de hayli
ilginç. Üstelik kontrollü ilaç salan sis-
temlerin hazırlanması hedeflemenin
ön aşaması olduğundan piyasada ör-
neklerine de rastlamak mümkün.
Adından özellikle kozmetik alanında
çokça bahsedilen lipozomlar bu amaca
hizmet eden sistemlerden. Tedavi
edici etkiye sahip ilaç, çözültüsü halin-
de vücuttaki yapılara çok benzeyen
fosfolipidler içine hapsedilir. Lipo-
zomlar birden fazla tabakadan da olu-
şabilir. Damar içine, kas içine ya da
ağız yoluyla vücuda verildiklerinde
önce ilk tabaka erir. Burada ilk doz
ilaç açığa çıkar. İkinci dozun salınması
için gerekli süre geçmeden önce ikin-
ci tabaka parçalanmaz ya da erimez,
dolayısıyla içerdiği ilacı da salmaz. Ki-



Milimetrenin binde birinden
milimetreye kadar değişebilen
boyutlarda hazırlanabilen mik-
rokürelerin elektron mikroskobu ile
çekilmiş fotoğrafı. Her bir kürenin içine et-
ken madde yüklenmiştir.

şi tek doz ilaç almasına karşın, vü-
cuda birkaç dozluk ilaç verilmiş
olur; etki süresi uzatılır. Mikroküre-
ler ve mikrokapsüller de yine kont-
rollü ilaç salan sistemlerdir. Bunlar
nanometre boyutlarında da hazırlana-
bilir. İlaç bir polimer içine hapsedil-
miştir ya da polimerle karıştırılmıştır.
Polimer vücutta yavaş yavaş parçalan-
dıkça ilaç açığa çıkar; eğer vücutta
parçalanabilir bir polimer değilse, or-
tama bağlı olarak taşıdığı gözenekler-
den ilacı salabilir.

Kontrollü ilaç salımı yalnızca lipo-
zom ve benzeri sistemlerle yapılmıyor.
Bazısı hastanın kullanımında köklü
değişikliklere de neden oluyor. Örne-
ğin deri altına küçük bir operasyonla
yerleştirilenler ya da deri yüzeyine ya-
pıştırılan bant şeklindekiler... Her iki
çeşit de bugün birkaç ilaçla piyasada
bulunuyor. Ama sağlık personeli ve
hastalar tarafından gerçekten benim-
senmiş durumda mı? Bu sistemler ha-
kettiği güveni verdi mi? Deri altına
yerleştirilen sistemlerin en güzel yanı
etki süresinin "yıllar" düzeyine çıkarı-
labilmesi. Bunlar ya ozmotik
pompa şeklinde depolara
sahip ya da lipozom, mikro-
küre gibi ilaç taşıyıcı sistemi
kendisi parçalanarak açığa
çıkartıyor. Bir bakıma ilacı
kontrollü olarak açığa çıkara-
cak sistemi, kontrollü ola-
rak salıyor. Bant şeklinde
olanların ilginç yönü ise ilacı
deriden uygulayarak tüm
vücutta etki sağlanabilmesi;
bu etkiye sistemik etki de
denir. Derinin kılsız bir böl-

gesine yapıştırılan ve ilaç deposu göre-
vi gören transdermal terapötik sistem-
ler ilacı kontrollü salar. İlaç deriden
geçerek kan dolaşımıyla vücuda dağı-
lır ve etkisini gösterir. Bir bakıma mer-
hemlerin de benzer işlevleri var;
ancak merhemlerin deri yüze-
yinde birkaç hafta gibi uzun
bir süre kalarak ilacı sal-
ması düşünülemez. Üste-
lik bunlar daha çok böl-
gesel hastalıkların teda-
visinde kullanılıyor. Sis-
temik ve uzun süreli etki
istendiğinde merhem yeri-
ne transdermal sistemlerin
geliştirilmesi oldukça mantıklı.
Tabii ki sistemik etkiyi sağlayacak
ilacın deriden geçmesi için gerekli
özellikleri sağlaması şartıyla.

Bugün piyasadaki ilaçların
çoğu "geleneksel" olarak adlan-
dırılanlardan. Yeni ilaç taşıyıcı
sistemler eczane raflarında ha-
kimiyet kuramamış henüz.
Hâlâ gelişme sürecini sürdü-
ren bu sistemler sürecin so-
nunda geleneksel ilaçları bir
kenara iteceğe benziyor. İlaç
formülasyonlarının kapsamındaki et-
ken maddeler de değişimden payını
alıyor. Bu değişimi ilaç taşıyıcı sistem-
lere bağlamak mümkün. Geleneksel
anlamda hazırlandığında tedavide yer
alması mümkün olmayan pek çok ya-
pı, ilaç listelerinde yer alıyor. Örneğin
proteinler. Asitlik derecesi ve sıcaklık-
taki değişimlere oldukça duyarlı olan
bu moleküller, yepyeni formülasyon-
larla yaşamımıza girmeye hazırlanıyor.
Bir kısmı çoktan girdi bile. Burada ge-
lişen teknolojinin desteği kuşkusuz
yadsınmaz; ancak daha da önemlisi
insanın bunları hayal edebilmesi. Bun-
dan elli yıl önce kim derdi ki, milimet-
renin milyonda biri boyutlardaki kese-
ciklere ilaç doldurulacak ve uygulan-
dıktan sonra eline bir harita tutuştur-
muşçasına vücutta belli bölgelere yö-
nelecek...

Didem Sanyel



Çapları 0.02 ile 3.5 mikrometre (1 mikrometre:10⁶ metre) arasında hazırlanabilen lipozomların
elektron mikroskobuyla çekilmiş fotoğrafları.

Kaynaklar
Chien Y. W. Novel Drug Delivery Systems, New York, 1982.
Öner F., Tian X., Son K., Klegerman M. E., Groves M. J. Characterisation of
the antigen 85 Complex Fibronectin-Binding Proteins Derived from Aged Cul-
ture Filtrates of Mycobacterium bovis BCG, Tice Substrain, Faculty Press,
Cambridge, 1994.
Robinson J. R., Lee V. H. L. Controlled Drug Delivery, New York, 1987.
Soravara V. J., Jambhekar S., Maher T. In Vivo Evaluation of Camptothecin
Microspheres for Targeted Drug Delivery, Proceed. Intern. Symp. Control.
Rel. Bioact. Mater., 1994.