

KONTROLLÜ İLAÇ TAŞINMASI VE HEDEFLENDİRİLMESİ(*)

2-4 Mart 1983 tarihlerinde Park City, Utah'da yapılan İlaç Taşıyıcı Sistemlerindeki en son gelişmeler hakkındaki Uluslararası Sempozyum, sadece uluslararası olmakla kalmayıp, yeni ilaç taşıyıcı sistemlerinin deneysel ve klinik yönlerini içeren geniş çapta konulardan oluşmuştur. Yaklaşık 12'ye yakın yabancı ülkeden konuşmacı ve Amerika Birleşik Devletlerinden uzmanlar, polimer ön-ilaç (pro-drug)'ların sentezi, ilaçların belirli dokulara hedeflendirilmesi, ilaç taşıyıcı pompalar, yeni dermal ve oral ilaç taşıyıcı sistemleri ve ilaç salınımının farmakokinetiği gibi değişik konularda tebliğler vermişlerdir.

İlaç taşınması alanında, sağlığı iyileştirecek ve yaşam kalitesini geliştirecek en büyük potansiyel diabetus mellitus tedavisindedir. Kan glikozunun gereğince düzenlenmesinin, diabette sık bulunan retinopati, nefropati ve nöropati'nin önlenmesinde kritik olduğu açıktır. Sabit insülin düzeyi sağlayan ve yemeklerden sonra daha fazla insülin uygulanmasına olanak veren harici insülin pompaları olmasına karşın, implante edilebilen bir pompa halen mevcut değildir. Fakat böyle bir alet olası görülmektedir. M. Sefton (Toronto, Kanada), 3 cm

çapında, 3 cm kalınlığında ve sadece her 3-4 yılda bir tekrar insülin doldurulması gereken bir implante edilebilen pompa tanımlamıştır. Pompanın valfleri olmadığından, valflerin açık kalması sonucu oluşacak önemli tıbbi problemler önlenmiştir. Bu pompa, gelişiminin ilk aşamalarında olmakla beraber, düzeltilebilecek durumdadır. Ne yazık ki yükselen glikoza cevap olarak insülin salınımını harekete geçirecek ve in vivo olarak da görev yapacak bir glukoz algılayıcısının geliştirilmesi, halen yakın zamanda olası değildir.

Sempozyumun en fazla yenilik getiren tebliğlerinden birisi, B.D. Ratner ve T.A. Horbett (Washington Üniversitesi, A.B.D.) tarafından verilmiştir. «İnsülin Taşınmasında Biyolojik Cevap Verici (Bioresponsive) Zar» başlıklı tebliğlerinde, serbest amin grupları ve glukoz oksidaz enzimi içeren; vücut dokularından insülin rezervuarını ayıran bir zar tanımlamışlardır. Glukoz enzim tarafından glukonik asit oluşturmak üzere etki edildiği yer alan zara penetre olur. Oluşan hidrojen iyonları amin gruplarını protone eder ve yük itilmesi ile sonuçlanır. Zar şeker ve insülin'in zardan dolaşıma geçmesine olanak sağlar. İnsülin aynı

(*) H. Süheyla Yalabık-Kaş (H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Hacettepe - Ankara) tarafından Pharmacy International, 4, 126, 1983'den çevrilmiştir.

zamanda, protonlanmış aminleri tamponlayarak, zarar bütülmesi ve insülin salıverilmesinin azalmasına yol açar. Bu ilaç salıverilme sisteminin halen daha deneysel aşamada olmasına karşın, sempozyumda sunulan pekçok yenilik getiren tebliğ arasında iyi bir örnektir.

S.W. Kim (Utah, A.B.D.), mekanik pompalar ile ilişkili problemleri bertaraf edebilen bir diğer biyolojik geri beslemeli (biofeedback) insülin taşıyıcı sistemi tanımlamıştır. Kan glikozu ve glikozlanmış insülin türevlerinin lektin'e yarışmalı bir şekilde bağlanması esasına dayanır. Çeşitli glikozlanmış insülin türevinin sentezi açıklanmış ve bu insülin türevlerinin polisülfon bir zardan salıverilmesinin, glikoz konsantrasyonuna bağlı bulunduğu in vitro olarak gösterilmiştir.

Bazı tebliğler, ilaçları belirli organ ve dokulara hedeflendirme problemleri üzerinde durmuştur. Örneğin, K.J. Widder (Moleküler Biyosistemler, A.B.D.) ilaç taşınmasında manyetik makrokürelerin kullanılmasını açıklamıştır. Bu deneylerde, antineoplastik ilaç olan vindesin'i içeren ferri oksitli albumin, bir manyetik alan kullanılarak sıçan kuyruk tümörlerine yönlendirilmiştir. Bu uygulama, aynı şekilde tedavi edilen bütün hayvanlarda metastazları önlemede başarılı olmuştur. Manyetik taneciklerden insülin gibi makromoleküllerin salıverilmesini düzenlemek için

salınım yapan manyetik alanların kullanımı, R. Langer (Massachusetts Teknoloji Enstitüsü, A.B.D.) tarafından açıklanmıştır.

İlaç taşıyıcısı olarak tasarılan polimerlerin sentezi ve biyolojik değerlendirilmesi, J. Kopecek (Çekoslovak Bilimler Akademisi) ve R. Duncan (Keele, İngiltere) tarafından sunulan tebliğlerde tartışılmıştır. Çalışmaları, polimerik moleküllerin vücut kompartmanlarında kalış sürelerini ve hücreler tarafından tutulup tutulmadığını belirleyen en önemli faktörün, polimerin molekül ağırlığı olduğunu göstermiştir. Bu araştırmanın odak noktalarından biri de, N-(2-hidroksiropil)—metakrilamid'in uygun ilaç peptid bağı ile bağlanabilen oligopeptid ara bölgeleri içeren, biyolojik olarak parçalanmayan polimerinin sentezidir. İlaç ile ara bölgeleri arasındaki bağın, kan ve ekstraselüler boşluklarda dayanıklı olduğu, fakat lizozomal proteazlar tarafından hidrolizlendiği bileşiklerin sentezi mümkündür. Hidroliz hızı, kısmen oligopeptid ara bölgedeki aminoasit artıklarının sayısına bağlıdır.

İlaçların belirli dokulara hedeflendirilmesinde de bir miktar başarı kazanılmıştır. S. Sunamoto (Nagazaki, Japonya), olası ilaç taşıyıcı lipozomları polisakkaritle kaplama tekniğini tartışmıştır. Bu lipozomlar, akciğer ve dalak tarafından, konvansiyonel lipozomlara kıyasla çok daha fazla tutulmuşlardır.

Seçiciliği iyileştirmek için sarfedilen diğer çabalar, Adriamisin içeren makromoleküler ön-ilaçlar sentezlemiş olan J. Feijen (Twente Teknoloji Üniversitesi, Hollanda) tarafından açıklanmıştır. Bazı tümör hücreleri normalden daha yüksek γ -glutamil-transferaz (γ -Gt) enzim düzeylerine sahip olduklarından, adriamisin ve poly- α -L glutamik asitin bir ön-ilaç sentez edilerek, endositoz ile hücre içine alınıp lizozomal enzimler tarafından «sindirilmek» suretiyle glutamil adriamisin vermesi sağlanmıştır. Bileşik, γ -Gt tarafından hidrolizlenerek, serbest adriamisin verir. Poliglutamik asit ile adriamisin arasında farklı peptid ara bölgeleri içeren diğer konjugatlar, serbest ilaçla karşılaştırıldıklarında, test tümörlerinde artmış antitümör aktivite göstermişlerdir.

P. Ferruti (Bolonya, İtalya) anti-inflamatuar etkili ibuprofen'in uzatılmış aktivite gösteren polietilen glikol (PEG) türevlerini sentezlemiştir. Oligomerik türevler, serbest ilaçla karşılaştırıldığında, artmış başlangıç aktivitesi göstermişlerdir. Bu artan absorpsiyonun, matriksin mide - barsak çeperindeki taşıyıcı etkisine bağlı olduğu varsayılmıştır.

S. Schacht (Ghent, Belçika), hidrojel bir matriks içine prokain amid'in fiziksel olarak katılmasını ve bu ilacın polimerlerle iyonik ve kovalan kombinasyonunu açıklamıştır. Bazı durumlarda, bu preparatların çeşitli tür hayvanlarda ge-

ciktirilmiş ilaç salıveren sistem potansiyeline sahip bulduklarını göstermiştir.

Pekçok ilaç - polimer taşıyıcı sistemleri enjeksiyon veya cerrahi implantasyon gerektirdiğinden, biyoyararlanımı incelenirken vücudun bu takdim biçimine verdiği cevabı da dikkate almak gerekir. Genel olarak, her tür implant akut veya kronik enflamatuar cevaba neden olabilir. J.M. Anderson (Case Western Reserve Üniversitesi, A.B.D.) biyolojik olarak parçalanmayan polimerlerin, fibröz enkapsülasyon sonucu dokudan kollajen bir zar ile ayrıldığına dikkat çekmiştir. İlgili ilaca bağlı olarak, bu fibröz kapsül ilaç saliverilmesinde fazladan bir difüzyon engeli rolü oynayabilir. Biyolojik olarak parçalanmayan polimerlere inflamatuvar cevap da, istenilen bölgeye ulaşan ilaç miktarını etkileyebilir.

Polimerler üzerindeki kan pıhtılarının önlenmesi, yapay organ araştırması alanında kritik önem taşıyan bir problemdir. J. McRea (Utah, A.B.D.) homojen dağılmış prostaglandin ve/veya heparin içeren ve antitrombotik maddeyi biyolojik aktivite göstermeye yetecek konsantrasyonda salıveren bir monolitik taşıyıcı aletin sentezini tanımlamıştır.

Bazı ilaçlar için günde bir defalık ilaç şekli geliştirmenin belirgin yolu, mide - barsak kanalından geçiş süresini uzatmak ve ilaç taşıyıcı sistemi mide barsak kanalının belirli kısımlarında tutmaktır.

J.R. Robinson (Wisconsin, A.B.D.) mide veya barsak yüzeyine yapışan biyoadhesifler kullanılarak, mide barsak kanalından geçiş süresini uzatan bir tekniği açıklamıştır.

W.I. Higuchi (Utah, A.B.D.) ve W.R. Good (Ciba - Geigy Corp., A.B.D.), farklı tebliğlerde, yeni taşıyıcı sistemler geliştirmede teorik fiziko - kimyasal ilişkilerin ve farmakokinetik verilerin kullanılmasını açıklamışlardır. Higuchi, bir penetrasyon hızlandırıcısı kullanmanın, antiviral ilaç olan Vidarabin'in topikal etkisini fazlasıyla artıracakını öne sürmüştür. Good mevcut kinetik

verileri kullanarak, fenilpropanolamin'in uygun bir oral ilaç şeklini geliştirmiştir. Her iki durumda da, teorik bilgilerin kullanımı, ilgili ilaçlar için uygun taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır.

Sempozyum ilaç taşınması alanındaki hızlı gelişmeleri yansıtmıştır. Ayrıca daha pekçok şeyin üstesinden gelinmesi gerektiğini ve gelecekteki başarıların, farklı bilimsel kökenli akademik ve endüstriyel araştırmacıların interdisipliner çabalarını gerekli kılacağını göstermiştir.