nano taşıyıcılı sistemler

PROF.DR. YILDIZ ÖZSOY

Nano boyut

- Nanoteknolojide boyutlar geleneksel olarak 1 nm ile 100 nm arasındadır.
- Yani en küçük boyut 1 nm en büyük boyut 100 nm olarak saptanmıştır.

(bir saç telinin kalınlığı 40 000 nm, DNA'nın genişliği yaklaşık 2.5 nm ve bir protein molekülü 1-20 nm

nanoteknoloji

- Nanoteknoloji, nanometre boyutundaki (1-100 nm) parçacıkların bilimidir (Yunanca'da nanos "cüce" anlamındadır).
- Bu teknoloji ilk defa 1959 yılında Amerikalı Nobel Fizik ödülü sahibi Richard Feyman (1918-1988) tarafından başlatılmıştır.
- Nanofarmasötik terimi ise nano büyüklüklerde toz ilacı, ilaç taşıyıcı sistemleri ve araçları kapsar.

Dünyadaki durum

- 2004 yılına kadar nanoteknoloji alanında yayınlarda % 32 ve patent başvurusunda % 54 ile ABD başı çekmektedir.
- AB ülkeleri içinde en fazla nanotıp araştırması Almanya'da yapılmaktadır.
- Almanya, yayınlarda % 8 ve patent başvurusunda % 12 oranına sahiptir.
- Bütün AB ülkelerinde patent başvuru oranı % 25'dir.
- Japonya için bu konudaki yayın oranı % 9, patent ise %5'dir.

- Nanopartiküller boyutları dolayısıyla damarlardan kolayca geçerek sirkülasyona karışır.
- Partiküllerin yüzey alanı arttığı için çözünürlükleri, dolayısıyla absorpsiyon ve buna bağlı olarak da ilacın BY artar.
- Nanopartiküller istenirse hasta bölgeye hedeflendirilebilirler.
- Stabilitesi ve raf ömrü uzun yeni formülasyonları hazırlamak mümkündür.

nanofarmasötik

nanofarmasötik

- Nanofarmasötikler biyolojik tedaviler için çok uygundur.
- PEG gibi hidrofilik molekül bağlanarak dolaşımda daha uzun zaman kalabilirler.
- Bir nanotaşıyıcıya birden fazla etkin madde yüklenebilir ve birden fazla hedeflendirici molekül bağlanabilir.

nanoteknoloji

- Nanoteknoloji birçok disiplinin bir arada çalışmasını gerektirir.

- fizik, biyoloji, moleküler biyoloji, ilaç bilimi, kimya, optik, mikrobiyoloji, mühendislik, biyokimyasal toksikoloji, genetik ve moleküler toksikoloji gibi bilimlerdir.

Nanofarmasötiklerin hazırlanmaları

Yukarıdan aşağıya yani büyük maddeyi küçülterek nano boyuta ulaşmak (öğütme, termal yöntemler, yüksek enerji uygulama, kimyasal sentez yöntemleri gibi)

Aşağıdan yukarıya yani en küçük nano boyuttan hareketle yeni bir nanomadde hazırlamaktır (kimyasal sentez, supramoleküler sentez, birçok maddenin kovalan konjügasyonu, kolloit kimya gibi).

hazırlanmaları

biyolojik ilaçlar

- Nanobilim ve biyonanomühendislik alanındaki gelişmeler nanotıpta hastalıkları önleme, teşhis, tedavi ve tedavinin düzenlenmesinde çok önemli rol oynamaktadır.
- 2011 yılında bütün dünyada nanotıp endüstrisi pazar değeri 72.8 milyar dolar olarak hesaplanmıştır ve 2016 yılında 130 milyar dolara ulaşması beklenmektedir.
- Bugün dünyadaki ilaçların % 25'i biyofarmasötiklerdir.
- Bütün dünyada yaşlı nüfusun giderek artması dolayısıyla kronik hastalıkların görülme sıklığı fazlalaşmış ve biyolojik ilaçların kullanımına gereksinim çok artmıştır.
- Biyolojik ilaç pazarının 2015 yılında 185 milyar Amerikan dolarına ulaşması beklenmektedir.
- 2011 yılında kanser ilaçları pazar değeri 28 milyar dolar olmuştur ve 2016 yılında 46 milyar dolara ulaşacağı tahmin edilmektedir.

Doğal veya sentetik polimerlerden veya inorganik elementlerden hazırlanan katı kolloidal ilaç taşıyıcı sistemlerdir.

- **Avantajlar**
  - Nano boyutta olmaları ve hedeflendirilebilmeleri
  - Yüzey modifikasyonlarının yapılmasına uygun olmaları
  - Yan etkilerin azaltılması ile daha güvenilir bir tedavi sağlanması
  - İlacın biyoyararlanımının arttırılması ile etkin bir ilaç tedavisi sağlamaları

Böylece; hastalıkların

- Teşhis
- tedavi ve
- izlenmesinde

kullanılmak üzere geliştirilirler.

nanopartiküller

Hedeflendirmede partikül boyutunun önemi

Partikülün Boyutu	Polimer	Uygulama yolu	Ölçülen İmmün Yanıt	Etkili Boyut
110 nm, 800-900 nm	PLGA (RG 503)	i.p., i.m., i.n./i.m.	IgG1/IgG2 düzeyi	Fark Yok
1-10 µm, >10 µm	PLGA	s.c.	IgG	1-10 µm
1.5 µm, 72.6 µm	PLGA	s.c.	IgG	1.5 µm
200 nm, 500 nm, 1 µm	PLGA (RG 506)	s.c., p.o, i.n.	IgG2a/IgG1	Fark Yok
<500 nm, 2 µm, >7 µm	PLGA (RG 505)	i.p.	T hücre aktivasyonu	<500 nm
200-600 nm, 1.5-4.7 µm	PLGA (RG 505)	i.v.	T hücre aktivasyonu	200-600 nm Th2 yanıtını tetikledi; 1.5-4.7 µm Th1 yanıtını tetikledi.
7.5, 15.7, 40.4, 50.0 µm	PLLA	i.p.,s.c.	IgG	i.p., 7.5 µm; s.c., Fark Yok
1, 4, 7, 15, 21 µm	PDLLA	p.o.	IgG	4 µm
4, 7, 26 µm	PDLLA	p.o.	IgA	7 µm
<2, 2-8, 10-70, 50-150 µm	PDLLA	i.m.	IgG	2-8 µm

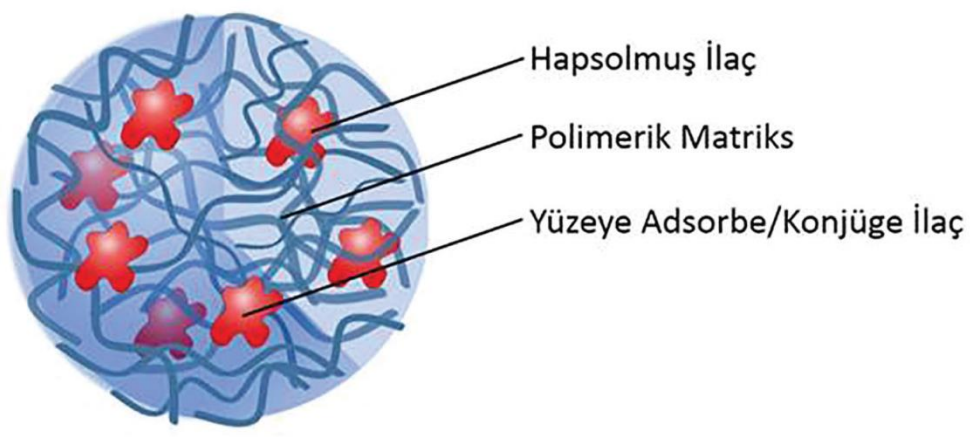
Nano taşıyıcılar

- nanopartiküller, nanokapsüller, nanosüngerler, katı lipit nanopartiküller, nanoemülsiyonlar, nanosüspansiyonlar, lipozomlar, niozomlar, dendrimerler, fulleren, karbon nanotüpler, polimer-protein konjügatları, polimer-ilaç konjügatları, nanojeller, polimerik misellerdir.
- Ayrıca nanokristal ilaçlar da hiçbir taşıyıcı kullanmadan doğrudan vücuda uygulanabilir.
- Nanoaygıtlara örnekler; nanoçipler, çeşitli implantlar, nanorobotlar, nanoilaç kaplı stentler, nanosensörlerdir.

nanoküreler

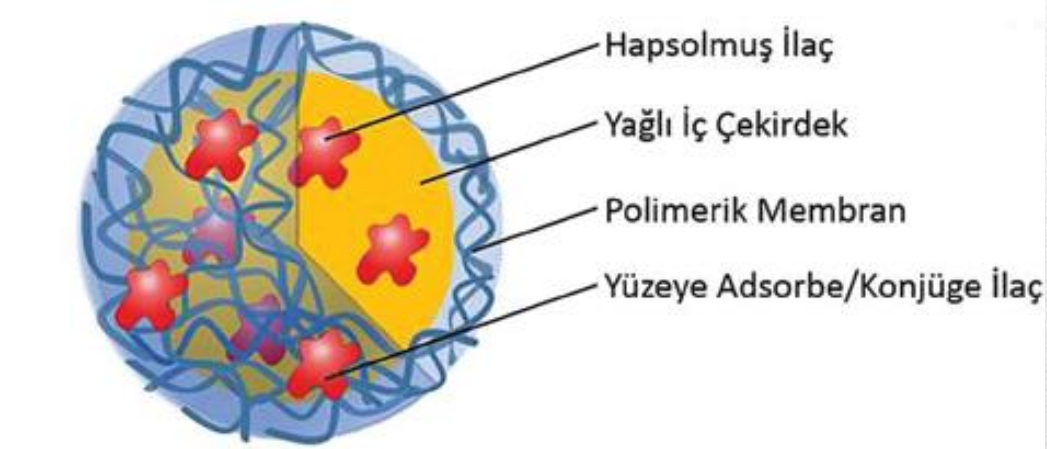
Nanoküreler polimerik bir matriksten oluşan ilaç taşıyıcı sistemlerdir.

- İlaç polimerik küre içinde dağılmış olabileceği gibi yüzeye adsorbe olabilir.
- Doğal, polisakkarit yapıda ve sentetik polimerler kullanılarak hazırlanabilirler.
- İlaç salımı polimerik yapının arasından difüze olma, polimerik yapının erozyonu ile veya her iki mekanizmanın birlikteliği ile olur.



nanokapsüller

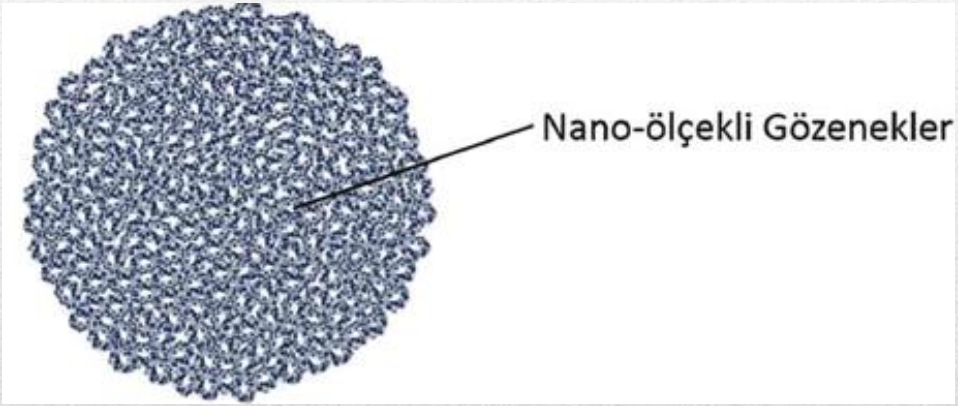
- Nanokapsüller polimerik bir zarf ve yağlı bir iç çekirdekten oluşan membran tipi ilaç taşıyıcı sistemlerdir.



nanosüngerler

- Genellikle topikal uygulama için son yıllarda geliştirilmiş olan kolloidal ilaç taşıyıcı sistemlerdir.
- İlaçların sudaki çözünürlüğünü artırmak
- Uzun süreli salım yapan sistemler oluşturmak
- BY artırmak
- İlaçları parçalanmaya karşı korumak
- Farmakokinetik parametrelerini iyileştirmek
- Yan etkileri azaltmak için

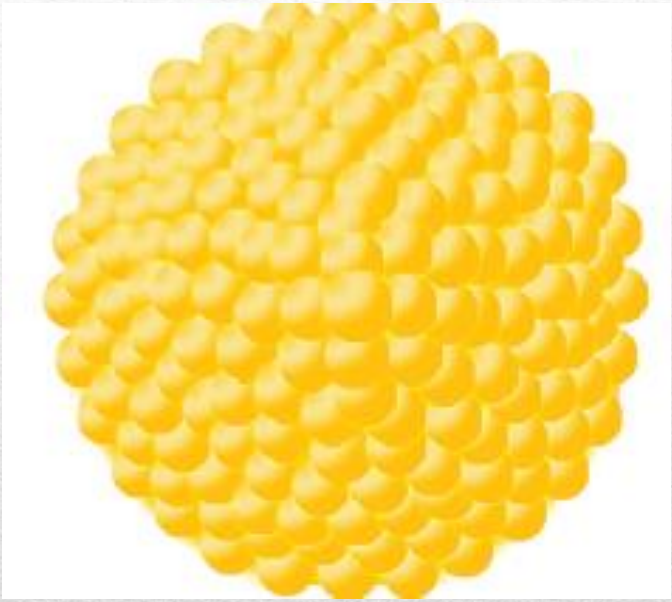
hazırlanırlar.



metalik nanopartiküller

Genellikle altın ve gümüş gibi nadir toprak elementlerinden hazırlanan kolloidal ilaç taşıyıcı sistemlerdir.

- Tanı ve/veya tedavi amaçlı altın nanopartiküller hazırlanmaktadır.

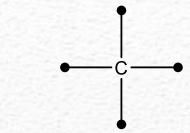


Ürün	Üretici Firma	Uygulama Alanı
Abraxane	American Bioscience, Santa Monica, CA	Kanser Tedavisi
Accell	Powderject Vaccine, Inc. Madison, WI	Gen Silahı
Amphotec	Amphotec, Beverly, MA	Antifungal
Caelyx	Johnson & Johnson, Bridgewater, NJ	Kanser Tedavisi
Daunoxome	Gilead Science, Cambridge, U.K.	Kanser Tedavisi
Doxil	Johnson & Johnson, Bridgewater, NJ	Kanser Tedavisi
Emend	Elan/Merck & Co, King of Prussia, PA	Bulantı ve Kusma Önleyici İlaç
Gendicine	Shenzhen SiBiono GeneTech	Gen Taşıyıcı
Helios	Bio Rad Labs, Hercules, CA	Gen Taşıyıcı
Medusa	Flamel Technologies, Lyon, France	Jenerik amfifilik polimer teknolojisi
Myocet	Sepherion Therapeutics, Princeton, NJ	Kanser Tedavisi
Nanobase	Yamanouchi Japan	Katı lipit taşıyıcı
Nanocrystal Technology	Elan, Dublin, Ireland	Jenerik Teknoloji
Nanoedge	Baxter Health Corp, Deerfield, IL	Jenerik Taşıyıcı Sistem
Nanoxel	Dabur Pharma, India	Kanser Tedavisi
Rapamune	Elan/Wyeth, King of Prussia, PA	İmmünosüpresan
Rexin-G	Epeius Biotech Corp, Glendale, CA	Gen Taşıyıcı
Transdrug	Bioalliance, Paris, France	Kanser Tedavisi
Vitravene	ISIS Pharm, Carlsbad, CA	AIDS Tedavisi

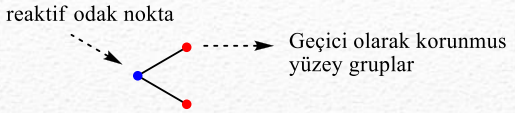
dendrimerler

Dendrimerler, birbirini tekrarlayan monomerlerin basamaklar halinde eklenmesiyle merkezden yüzeye doğru büyütülerek sentezlenen küresel makromoleküllerdir.

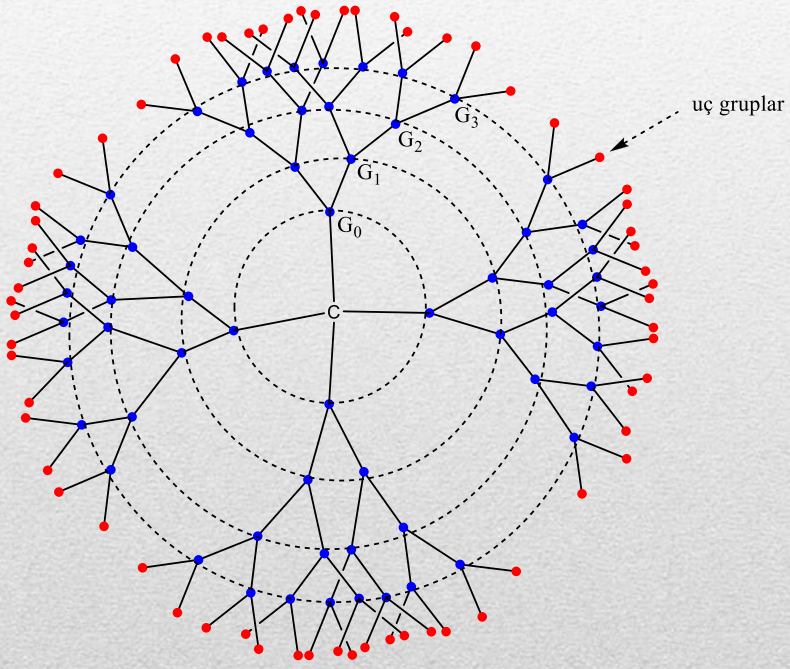
- Yüksek ilaç yükleme kapasiteleri, kolay sentezlenebilir olmaları, uygun stabiliteleri, istenildiği şekilde fonksiyonelleştirilebilir olmaları, boyutlarının kontrol edilebilir olması, aktif hedeflendirmedeki etkinlikleri sayesinde parenteral, transdermal, oküler ve oral yollar ile uygulanabilirler.



Dendritik Çekirdek
(üç veya dört kollu olabilir)



AB_2 tipi Dendron
(iki veya üç kollu olabilir)

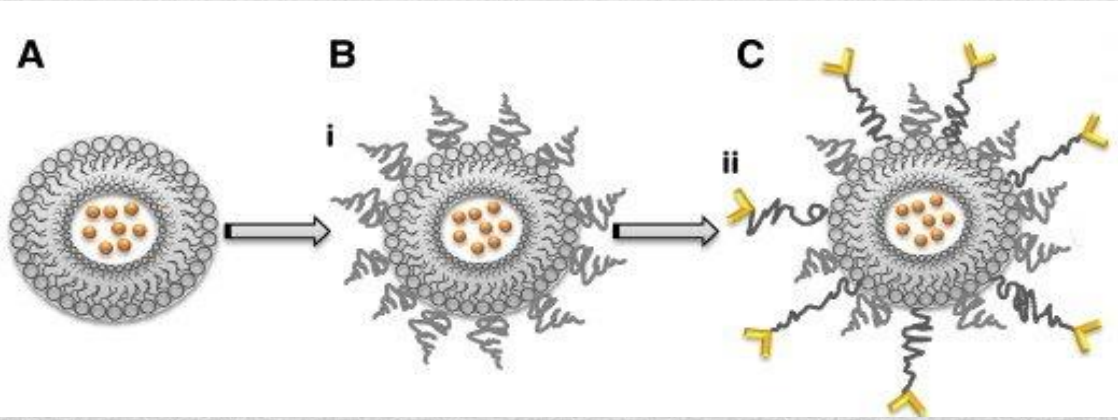


Dört jenerasyonlu simetrik dendrimer

Molekül	Dendrimer Tipi	Etkileşim Yolu	Amaç	Uygulama Yolu
5-florourasil	PEG ile modifiye edilmiş 4. Jenerasyon PAMAM	Enkapsülasyon	Farmakokinetik çalışmalar	İntravenöz
Metotreksat	Folik asit kaplı PAMAM	Konjugasyon	Kanser tedavisi	İntravenöz
DNA	PAMAM	Elektrostatik etkileşimler	Tümör büyümesinin ve anjiyogenezin inhibisyonu	Tümör içine enjeksiyon
Ketoprofen	5. Jenerasyon PAMAM	Elektrostatik etkileşimler	Antiinflamatuvar etki ve biyoyararlanımın artırılması	Oral
Tamsulosin hidroklorür	3. Jenerasyon PAMAM	Enkapsülasyon	Transdermal taşıma etkinliğinin artırılması	Transdermal
Kolajen	2. jenerasyon poli(propilen imin) dendrimer	Konjugasyon	Korneal Doku Mühendisliği-Skafold	Oküler
ODN-1	Lipit-lisin dendrimer	Elektrostatik etkileşimler	Oküler neovaskülerizasyonun önlenmesi	Oküler

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

- Pasif ve/veya aktif olarak hedeflendirilen lipozomların etki gösterecekleri yere ulaşmalarını sağlayabilmenin ilk yolu lipozomların dolaşımdan hızla uzaklaştırılmalarını önlemek ve dolaşımdaki kalış sürelerini uzatmaktır.



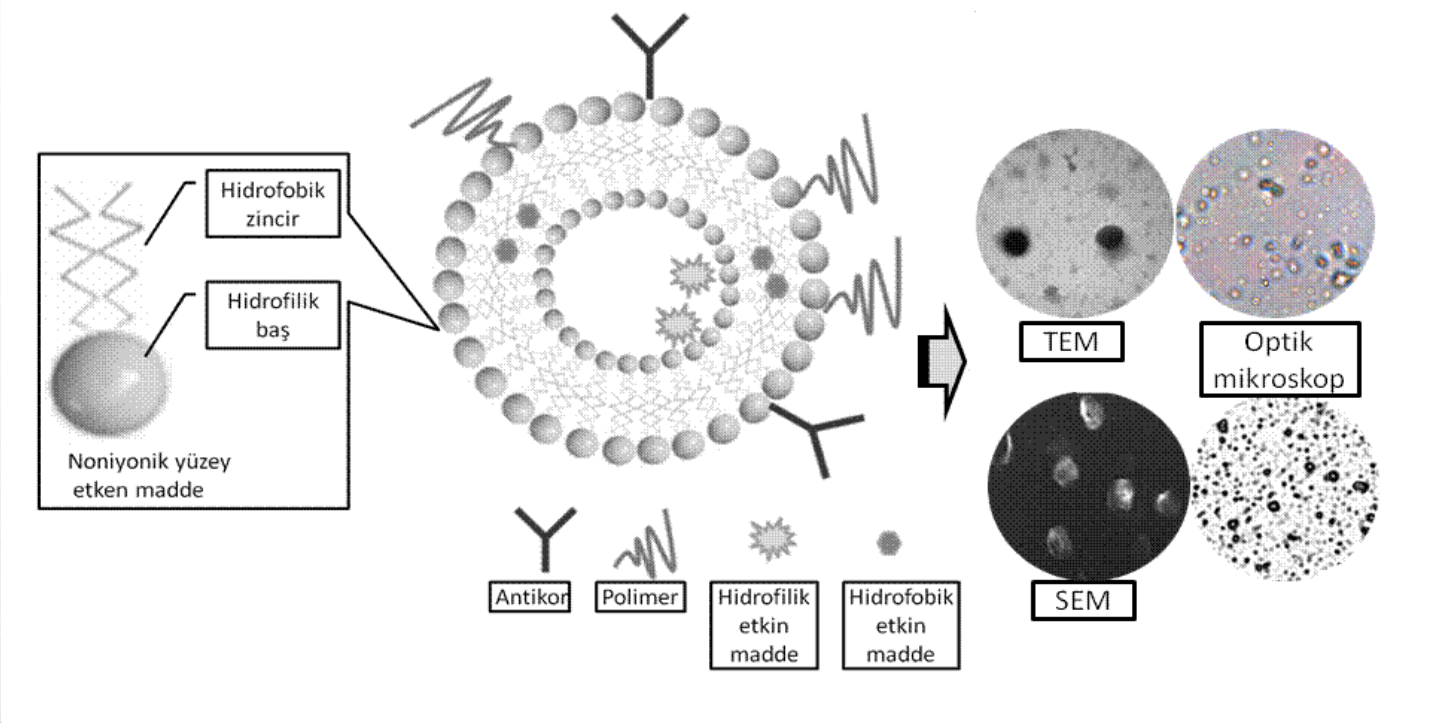
Konvansiyonel lipozomlar (A), dolaşımda uzun süre kalan hidrofilik polimer (i) ile kaplı lipozomlar (B) ve aktif hedeflendirme için hidrofilik polimerin ucuna antikor (ii) bağlanmış lipozomlar (C)

nanolipozomlar

Kullanıma girmiş olan lipozom yapılı ilaçlar

Ürün Adı	Etkin Madde	Kullanım Alanı
Ambisome	Amfoterisin B	Fungal enfeksiyonlar
DaunoXome	Daunorubiscin	Kan tümörleri
Doxil	Doksorubisin	Kaposi's sarkoma, over/meme kanseri
Lipo-dox	Doksorubisin	Kaposi's sarkoma, over/meme kanseri
Myocet	Doksorubisin	Siklofosfamit ile kombine olarak metastatik meme kanserinde
Visudyne	Verteporfin	Yaşa bağlı moleküler dejenerasyon, patolojik miyop, oküler histoplazmoziz
Depocy	Sitarabin	Menenjit
DepoDur	Morfin sülfat	Ağrı tedavisi
Epaxal	İnaktif Hepatit A virüsü	Hepatit A
Inflexal V	İnaktif influenza virüsü	İnfluenza

- Noniyonik yüzey etkin maddelerin sulu ortamda meydana getirdiği kapalı çift tabakalı ve nanometre boyutlarında yapılardır.



nanoniozomlar

nanoemülsiyonlar

- Birbiriyle karışmayan su ve yağ fazının yüzey etkin madde ve/veya yardımcı yüzey etkin madde varlığında oluşturduğu ve dağılan fazın nanometre boyutundaki damlalar halinde bulunduğu sistemlerdir.
- Damla boyutları, şeffaf görünümleri ve kinetik stabiliteleri nedeniyle ilaç taşıyıcı olarak kullanılabilecek sistemlerdir.
- Farklı farmakolojik gruptaki etkin maddelerin oral, parenteral, nazal, transdermal, pulmoner ya da oküler yoldan emilimlerini artırırlar.

miseller

- Belirli bir çözücüye zıt ilgileri olan iki ayrı bölgeden oluşan, belirli konsantrasyon ve sıcaklıkta amfifilik ya da yüzey etkin maddelerden kendiliğinden meydana gelen, boyutları 5-100 nm aralığında olan "birleşme kolloitleri" dir.
- Göğüs kanseri tedavisinde kullanılmak üzere paklitakselin PEG-poli(D,L-laktik asit) kopolimeri ile hazırlanmış miselleri (<50 nm) ***Genexol-PM*** (Samyang-Kore) ismi ile 2007 yılında Kore'de onaylanmıştır.
- Sisplatin ve doksorubisin içeren polimerik misellerin de klinik çalışmaları sürmektedir.
- Soligenix firması tarafından geliştirilen Lipit Polimer Misel (LPM™) teknolojisini ile löprolidin'in oral verilebileceği preklinik çalışmalarla kanıtlamıştır.

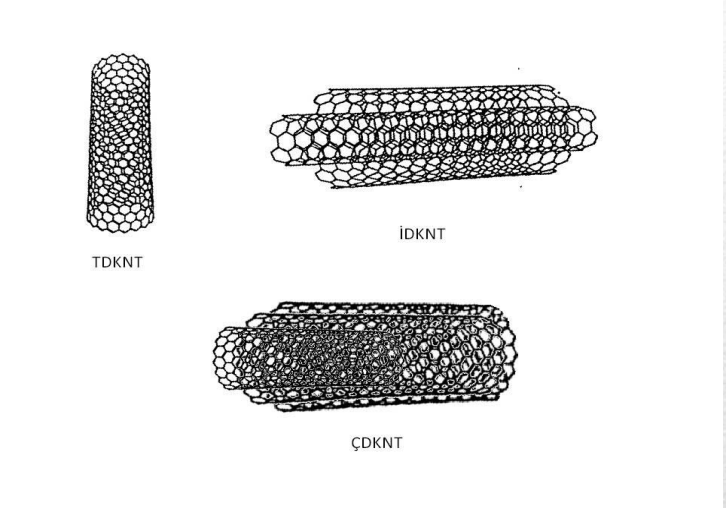
- Nano boyutlardaki kristaller veya kristal karakterdeki nanopartiküllerdir.
- Düşük çözünürlükteki ilaçların biyoyararlanımını artırmak için nanokristal veya nanokristallerin süspande edilmesi ile oluşturulan nanosüspansiyon formülasyonları geliştirilmektedir.

Etkin madde	Ticari isim	Endikasyon	Onay tarihi (FDA)	Firma
Sirolimus	Rapamune®	İmmün baskılayıcı ajan	2000	Pfizer (Wyeth)
Apprepitant	Emend®	Antiemetik	2003	Merck
Fenofibrat	Tricor® Lyphantyl®	Hiperkolestrolemi, dislipidemi tedavisi	2004	Fournier Pharma, Abbott Labs
Fenofibrat	Triglide®	Hiperkolestrolemi, dislipidemi tedavisi	2005	Sciele, Shionogi Pharma Inc.
Megestrol asetat	Megace ES®	Kanser/AIDS hastalarında kilo kaybını önleyici etki	2005	PAR Pharmaceuticals
Paliperidon palmitat	Invega® Sustenna® Xeplion®	Şizofreni tedavisi	2009	Janssen

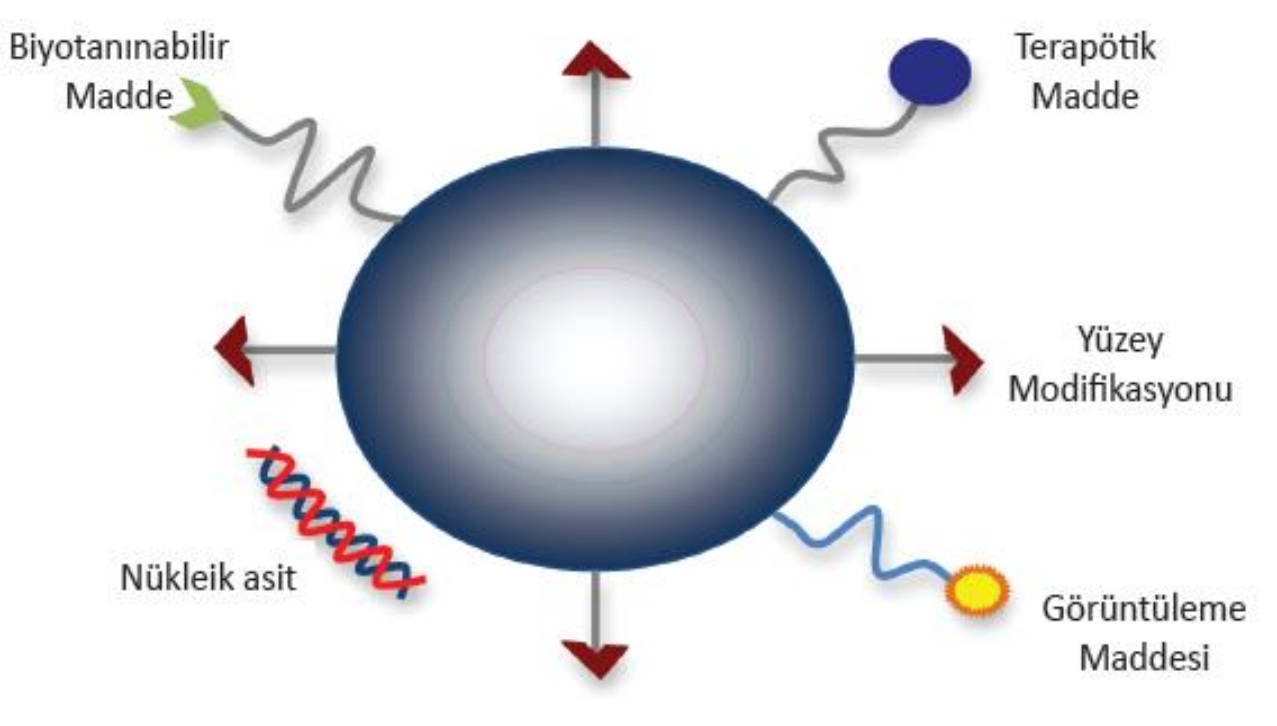
nanokristaller

karbon nanotüpler

- Karbon tabakalarının yuvarlanmasından oluşmuş silindirik yapılardır.
- Çapları 2-100 nm boyları ise 5-550 nm kadardır.
- İlaç ve aşı veriliş sistemlerinde taşıyıcı olarak
- Hedeflendirme amaçlı
- İletken biyomateryaller ile DNA ve protein biyosensörlerinin hazırlanmasında kullanılmaktadır.



- İnsanlığın elektronik, manyetik, mekanik ve biyolojik sistemler alanındaki en yüksek teknolojiden yararlanmalarını mümkün kılan kritik aracılardır.
- Nanoaygıtların ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanıldığı ve araştırıldığı sistemlere örnek olarak, işlevselleştirilmiş dendrimerler, altın/gümüş silika nanopartiküller, karbon nanotüpler verilebilir.



nanoaygıtlar

- Kemik grefti olarak **Vitoss**, doku desteği ve fıtık tedavisi için **TiMesh**, laparoskopik ve açık ameliyatlarda kanamayı durdurma amaçlı **EnSeal**, in vitro teşhis cihazı olarak da **CellTracks Analyzer II** ilaç pazarına girmiş durumdadır.

nanoaygıtlar

Virozomlar: İmmün sistemi güçlendirici yeniden yapılandırılmış zarflı virüslerdir.

Hepatit A aşısı olan **Epaxal™** (1997)

İnfluenza aşısı olan **Inflexal®** (1998)

Grip aşısı olan **Invivac®** (2004)

Virüs benzeri partiküller : Enfekte etme özelliği olmayan genetik materyalsiz viral yapılardır.

Rekombinant hepatit B virüsünün lisanslı aşıları:

- **Recombivax** ve **Engerix-B** piyasadadır.

Üçüncü jenerasyon aşı ise **Bio-Hep B'dir.**

İnsan papilloma virüsünün neden olduğu serviks kanseri ve genital siğilin önlenmesine karşı aşılamada en son onaylanan VLP aşısı ise **Gardasil®** piyasadadır.

aşı salım sistemleri

nanoteranostikler

- Son yıllardaki önemli bir gelişme, aynı taşıyıcıya hem görüntüleme maddesini hem de ilacı yükleyerek hazırlanan sistemlerdir.
- Böylece hastalığın teşhisi ve tedavisi bir arada yapılabilmektedir.
- Nanoteranostiklerden ilacın salımı ve dağılımı takip edilebilmekte, böylece tedavinin etkinliği izlenebilmektedir.
- Ayrıca nanoteranostiklerle kişiye özel tedavi yapmak da mümkün olabilmektedir.

eksozomlar

- 20 -100 nm büyüklükte ve membranları lipit yapıda (başlıca fosfolipitler ve kolesterol) veziküllerdir. Kan, idrar, anne sütü, amniyotik ve sinoviyal sıvılar gibi normal ve hastalıklı bütün vücut sıvılarında bulunurlar.
- Yakın bir gelecekte lipozomlar gibi ilaç taşıyıcı olarak tedavide kullanılacakları hatta lipozomların yerini alacakları tahmin edilmektedir.

Gelecekteki beklentiler

- 10- 15 yılda, kanser, diyabet, santral sinir sistemi bozuklukları, kardiyovasküler hastalıklar, alerji, otoimmün ve kronik enflamasyon, hormon eksiklikleri gibi durumlarda tedavi için biyoteknoloji temelli ilaçlar daha fazla kullanılacaktır.
- Bu gelişmenin dinamiği ihtiyaç duyulan yeni ilaçlar ve ilaç taşıyıcı sistemlerdir.
- Diğer taraftan hastalıkları önlemek, tedavi etmek ve yaşam standardını artırmak için ilaçta yeni gelişmelere her zaman ihtiyaç vardır.