

Farmasötik Teknoloji

Oturum Başkanları:

Prof.Dr. Murat ŞUMNU
Ecz. Alaattin IŞIK

OTURUM BAŞKANI

- Günaydın.

s.Türkiye Eczacılık Kongresi'nin ilk oturumuna hoş geldiniz.

Bu oturumda iki tane konuşmacımız var. ilk konuşmayı Sayın Prof.Dr. Ahmet Araman, daha sonra ikinci konuşmayı Doç.Dr. Esra Baloğlu yapacaklar.

İlk konuşmacımız Prof.Dr. Ahmet Araman bildiğiniz gibi İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

Sayın Hocam, buyurun.



Prof.Dr. AHMET ARAMAN

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji
Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

**"İlaç Endüstrisi Açısından İlacın Geleceği ve
Yeni Teknolojileri"**

- Teşekkür ederim.

Bugün buraya kadar geldiniz, teşekkür ediyorum. Umarım sizin beklentilerinize karşılık verebilirim. Ama öncelikle şunu söylemek istiyorum: binlerce yıldır medeniyetin beşiği olmuş bir ülkede yaşıyoruz. Yaşadığımız bu ülkedeki tüm insanların geçmiş Ramazan Bayramları ve gelecek 29 Ekim Cumhuriyet Bayramları kutlu olsun diyerek başlamak istiyorum. Hepiniz hoş geldiniz.

İşimiz teknoloji, teknoloji olduğuna göre ilaç, ilaç teknolojisi ve ilacın gelişimi. Hepimiz biliyoruz, ilacın 3 temel koşulu var: Etkin, kaliteli, güvenilir olması. Kalite kavramı ve güvenilirlik kavramı, birbiriyle atbaşı giden özellikler. Kim teknolojiden bahsediyorsa, araştırmadan bahsetmek zorunda. Kim araştırmadan bahsediyorsa, bunun yatırımını yapmak zorunda. Kim yatırım yapıyorsa, bunun karşılığını almak zorunda, ilaç her ne kadar sosyal bir ürün ise de, hiçbir zaman amme hizmetine sunulan bir ürün değil, bunu hepimizin aklımızda tutmamız lazım.

İlaç, zaman içerisinde kronolojik olarak gelişti ve bu gelişmeler devam ediyor. İlaç basit bir şey değil, gerçekten çok zaman alıyor. 12-13 yıl arasında bir süreç ve 1 milyar dolar civarında bir harcama söz konusu. Çeşitli veriler var; kimisi diyor ki "500 milyon dolar", kimisi diyor ki "1,5 milyar dolar", kabaca 1 milyar dolar civarında bir harcama yapılıyor. Nedeni şu: giderek molekül keşfi zorlaşıyor. Bana şunu söyleyebilirsiniz: "Teknoloji ilerliyor, bilgisayarlar var." Evet, doğru, neredeyse günde 100 bin tane molekül "screen" ediliyor ve atılıyor, yani "bundan herhangi bir yarar sağlayamayız" diye atılıyor, ama o molekülü bulabilmek ve o molekülden sonra ilaca geçebilmek önemli, siz de biliyorsunuz ve bunlar bayağı zahmetlidir.

Bakın, mutlaka teknolojiye, yatırıma gereksinim var demiştik. Japonya, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nin, 3 önemli bölgenin AR-GE harcamaları 2000'li yıllarda 46 milyar dolar ve bu rakamların bir şekilde

yerine gelmesi lazım. Bugün Novartis gibi, Roche gibi multinational'lar, Eczacıbaşı gibi yerli ilaç sanayiinin büyükleri, -ki, herhalde Eczacıbaşı da kalacak mı, kalmayacak mı, o da belli değil- bu alanlarda, özellikle biyoteknolojik ilaçlara ve yeni gelişen ilaçlara çok büyük yatırımlar yapıyorlar ve bu yatırımların da rakamsal değerleri çok yüksektir.

2001 yılında -son bilgiyi koyamadım buraya, affedin, biraz eski bir bilgidir bu- 36 tane yeni molekül dünya pazarına sunulmuştur. Halbuki eskiden çok vardı, çok bulabiliyorduk, keşfedilmemiş çok şeyimiz vardı. Ama dünya pazarında gördüğümüz gibi, Amerika neredeyse bu işin yarısını yapıyor. Şu anda ne yapıyorlar, dünya ilaç endüstrisi ne yapıyor şu anda? Bizim de beraber çalıştığımız, yani ilaç endüstrisiyle beraber çalıştığımız, teknoloji olarak gayret gösterdiğimiz grup, ilaç ve aşı üzerine çalışıyor, ağırlıklı olarak aşılar üzerine çalışıyor. Benden sonra konuşacak olan Esra arkadaşım, nazal yolla verilen ilaçlar hakkında size bilgiler aktaracak. Orada da bunların farklı kullanımlarını göreceksiniz. Ben size genel bir sunu yapmak üzere bunları hazırladım.

Tabii bunlar bize neyi getiriyor? Yaşam kalitesini de beraberinde getiriyor; yaşam kalitesi ve yaşam süresi artıyor. Ben buna pasta diyorum, talebelerime de pasta diyorum; çünkü bunda utanılacak, sıkılacak bir şey yok, bu bir pazar payı, bu bir pasta. Bu pasta, gerçekten dünyadaki üçüncü büyük pasta. Yani ilaç, sizin uğraştığınız alan, çok basit bir alan değil, çok dikkatli olmanız lazım. Çok ciddi bir alan; çok ciddi yatırımların yapıldığı, çok ciddi paraların harcandığı, çok ciddi emeklerin harcandığı bir alan, onun için dikkat etmemiz lazım: 407 milyar dolar. Dünya pazarındaki payımız yüzde 1 ve gururla söyleyebiliyoruz ki, Türkiye GMP konusunda olsun, diğer konularda olsun, hiçbir Avrupa ve dünya ülkesinden aşağı değil, hiçbir fabrikamız halihazırda onlardan aşağı değil. Buna rağmen, bizim dünya pazarındaki payımız yüzde 1'dir.

Bizim çok üzülmediğimiz bir konu var, yavaş yavaş düzeliyor: Türkiye ilaç pazarında maalesef hâlâ antibiyotikler başı çekiyor ki bu dünya ölçeğinde hiçbir zaman bu şekilde değil. Dünyadaki payıyla Türkiye'deki paylarına baktığımız zaman, dünyada antienfeksiyon ilaçları en altta; Türkiye'de ise yüzde 24'lük bir pazar payına sahip. Neredeyse her 4 ilaçtan bir tanesi antienfeksiyon ilacı iken, bunun dünyadaki payı yüzde 10 civarında, yani her 10 ilaçtan bir tanesi antienfeksiyon ilacı. Bu, ülkemizdeki sağlık politikalarıyla alakalı bir şey, bunun üzerinde detaylı durmuyorum. Şu lafa da yazmama rağmen çok katılmıyorum: Mesela "kansere ilaçları dışında her türlü ürünü üretebilecek teknolojik düzeydedir" diye yazdık, ama bugün kanser ilaçlarını da çokuluslu yerleşik şirketlerimiz, Türkiye'de tabii ki yerleşik şirketlerimiz üretir hale geldiler.

Biraz evvel söylediğim gibi, bir ilacın piyasaya girişi 1 milyar dolar civarında oluyor. Biz bir dibe vurduk, şimdi yükselme çağındayız. Bu çağda başımıza neler gelecek? Buraya baktığımız zaman, çok enteresan laflar yazıyor, ama bizim için bu yükseliş, biyoteknolojik ilaçlarla olacak. Biyoteknolojik ilaçlar da giderek artan değerlerde gözümüze çarpacek. Neler var mesela? Birkaç tane örnek size vereyim, daha hızlanayım; çünkü bayağı yüklü bir konuşmaydı esasında bu. Onu vermeden evvel şunu söyleyeyim: Genentech diye bir firma vardı, bu firma araştırma-geliştirmeye bütçesinin yüzde 50'sini verirdi. Yanlış anlaşılmasın, kârının değil, bütün girdisinin yüzde 50'sini araştırma-geliştirmeye verirdi ve onların sayesinde bugün biyoteknoloji ilaçlarında girişler hızlandı.

FDA tarafından biyoteknoloji şöyle tanımlanıyor: "Yaşayan mikroorganizmalar veya bunların kısımlarından bir ürün elde etmek için veya bunları modifiye etmek, hayvan veya bitkileri geliştirmek veya özel amaçla mikroorganizma yetiştirmek üzere herhangi bir tekniğin kullanılması." Yani eğer çok detaylandırırsanız, ilaç biyoteknolojisinin tarihi Penisilinlerden başlıyor, bizim bugün anladığımız manada tümör ve lökositlerin kombinasyonlarından oluşan hibridomalardan çeşitli hastalıklara karşı değişik antikorların üretilmesine kadar gidiyor. Ne zaman başlamış? Biz biraz daha geride kalmışız maalesef, bizim yerli ve yabancı şirketlerimiz, çokuluslu şirketlerimiz de bunları kendi bünyelerine biraz daha geç katmışlar, ama 70'li yıllarda Amerika Birleşik Devletlerinde başlıyor ve sürekli de artan düzeyde gelişim gösteriyor. Rekombinant DNA teknolojileri devreye giriyor, ilk interferon 1987'lerde piyasaya veriliyor. Burada gördüğünüz gibi, 20 senelik bir geçmiş var. O 20 senelik geçmiş çok uzak değil gibi gözüküyor, ama arkada da bir 40-50 senelik



bilgi birikimi var, onu da hiçbir zaman unutmamalıyız. Burada gördüğünüz Interleukinler, eritropoetinler, faktör VIN'ler, sizin de yabancı olmadığınız konular.

Her şey çok düzenli gitmiyor, yani bazen bilim adamları çok katı bakıyor, bazen de diğer taraf çok katı bakıyor. Bakın, bu da çok net; bilim adamları bazen, "öyle kurallar koymayın" diyor, Rekombinant DNA tavsiye komisyonu oluşturuluyor ve yeni oluşumlara açık kapı bırakılıyor. Gen teknolojileri nerelerde kullanılıyor? Tıp tarımı, hayvancılık, FDA'nın söylediği, bu endüstrilerde kullanılıyor, burası bizim için önemli. Gen teknolojisiyle üretilen ilaç ve aşı sayısı 80'i aşmış durumdadır. Bu sayı bugün çok daha fazla, yani aktif olarak piyasada kullanılan gen teknolojisiyle hazırlanan bu ürünler çok daha fazla.

Bu ilginç bir slayt, tahmin ediyorum size de ilginç gelecektir; biyolojik yöntemlerle üretilen ve dünyada da en çok satılan 12 terapötik protein türü ilaç. Bunlar çeşitli firmalarda; Genzyme, Amgen, Genentech. Artık hiçbir şekilde tek başınıza kalamıyorsunuz, yani müşterek çalışma

yapmak zorundasınız ve müşterek çalışmaların sonunda değişik alanlarda, anemi, nötroponi, diyabet, hepatit B, lösemi, hemofili, büyüme bozukluğu, multiplskleroz gibi hastalıklarda bunlar kullanılıyor.

Burada gelişmekte olan ülkelerde jenerik terapötik protein üretimine örnekler verdik. Burada dikkat ederseniz, şaşırtıcı bir biçimde Hindistan'ı göreceksiniz. Hindistan, bu konuda çok hızlı ilerleyen ülkelerden bir tanesi. Daha sonra Güney Kore, Çin ve Arjantin geliyor ve bunlar farklı firmalar, bugün yine bunların arasında birleşip değişik firma adını da almış olanlar da var. Ama burada size söylemek istediğim şey, Hindistan'ın başardığını Türkiye niye başarmasın? Beni üzen en büyük şeylerden biri budur.

Türkiye'de ruhsatlı bazı terapötik proteinler var. Eksiklikleri mutlaka vardır, firma temsilcilerinden özür diliyorum, ama interferonlar, eritropoetinler, insülin ve analogları Türkiye'de mevcut ruhsatlı terapötik proteinlerdir, liste devam ediyor. Tıpta devrim diye yayınlandı, biliyorsunuz; klonlanmış embriyodan kök hücre elde edildi. Türkiye'de nerede? Türkiye hiç gerisinde değil, hiç merak etmeyin, Türkiye'de bu konuda aynı günlerde toplantılar yapılarak çalışmalar yapılıyor.

Gördüğünüz gibi, 2004 senesinde, o kök hücrenin çıktığı ilk günlerde Türkiye'de, İstanbul Üniversitesi'nde bununla ilgili çalışmalar yapıp dünya çapındaki hocalarla paylaşım olmuştu.

Bunu da son slayt olarak size sunmak istiyorum. Roche'un, Novartis'in gen chip'leri var; şu anda hazırlık aşamasında, daha tam piyasaya sürülüp sürülmediği konusunda net bir bilgim yok, ama yayınlardan gözlemlediğim kadarıyla bu konuda çalışmalar var. Ama günün birinde şu olacak: Kişiye özel ilaçlar olacak. Nasıl olacak? Sizin gen haritanız, DNA profiliniz çıkartıldıktan sonra, size ait bir ilaç olacak. Burada bir Alman firmasından aldığım için, Maier isimli Alman için Maierbene, Shulze isimli bir Alman için Shulzol, Müller için Müllerol gibi birtakım ilaçlar gelecekte devreye girecek.

Hepinize teşekkür ediyorum.

OTURUM BAŞKANI (Prof. Dr. Murat Şumnu)

- Sayın Araman'a teşekkür ederiz. Konuyu bir iki dakika tartiŐmaya aŐabiliriz. Sorusu olan veya katkı yapmak isteyen var mı? Herhangi bir soru, herhangi bir katkı olmadığına göre, ikinci konuŐmaya geŐebiliriz.

OTURUM BAŞKANI (Ecz. Alaaddin IŞık)

- İkinci konuŐmacı olarak mukozaya yapışan sistemler, tedavideki önemi ve son geliŐmelerle ilgili DoÇ. Dr. Esra Baloğlu sizlerle olacak. ArkadaŐımız Ege Üniversitesi'nde görev yapıyor.



Doç.Dr. ESRA BALOĞLU

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı
Öğretim Üyesi

"Mukozaya Yapışan Sistemler, Tedavideki Önemi ve Son Gelişmeleri"

- Öncelikle hepimize 8.Türkiye Eczacılık Kongresi'ne hoş geldiniz diyerek konuşmama başlamak istiyorum.

Konumuz, mukozaya yapışan sistemler, tedavideki önemi ve son gelişmeler. Biyoadezif sistemler, ilaçların salimini kontrol edebilen, hedeflenen bölgede etkin bir tedavi gerçekleştiren, sağlıklı bir yaşamı temin eden ve devamlılığın sağlanmasında yer tutan sistemler olarak tanımlanabilir. Son 20 yılda polimer kimyası üzerine yapılan çalışmaların eczacılık alanındaki çalışmalarla birleştirilmesiyle biyoadezif sistemlerde gelişme görülmüştür.

ilacı farklı farmasötik şekillerde sunmak mümkündür. Ancak sunum biçimi dışında, bu sistemin başarılı olabilmesi için, uygulama bölgesinde uzun süreli kalması ve bu şekilde de daha etkin bir tedaviye yol açması koşuldur, bununla ilintilidir. Bu nedenle, mukozaya yapışarak burada uzun süre kalan sistemlerin oluşturulabilmesi, tedaviyi daha başarılı hale getirecektir. Buradan yola çıkarak da mukoadezif sistemler son 20 yılda üzerinde çok çalışılmış ve geliştirilmiştir.

Peki, biyoadezyon ne demek? Biyoadezyon, yansıda da gördüğünüz gibi, sentetik veya biyolojik kaynaklı bir molekülün bir dokuya bağlanmasını tanımlar. Mukus kaplı yüzeye bir polimer yapışır. Eğer yapışmanın söz konusu yapı, bir mukozal doku ise, buna mukoadezyon denir veya hücreye spesifik ise, hücreye bağlanma söz konusu ise de, burada sitoadezyon teriminden bahsetmek gerekir.

Peki, biyoadezyonun gerçekleşmesi için neye ihtiyacımız var? Öncelikle bir polimere ihtiyacımız var, daha sonra da bir mukozal dokuya ihtiyacımız var. Polimerle mukozal doku bir araya geldiklerinde, bir ara yüzey oluştururlar ve yapışma, bu ara yüzey aracılığıyla gerçekleşir.

Aynen fotoğrafta görüldüğü gibi aslında, polimer molekülü simgeleştirilmiş, nasıl trabzana yapışıyor, polimer molekülü de mukozal dokuya bu şekilde yapışır.

Biyoadezyonun gerçekleşmesini tanımlayan çok farklı teoriler vardır, fazla detaylandırmak istemiyorum, sadece ismen yansıya koydum. Islanma, absorpsiyon, kopma, elektron transferi, yüzeyler arası penetrasyon gibi teorilerle bu yapışmanın esasları açıklanabilir.

Peki, biyoadezif sistemlerin üstünlükleri nedir? Belirli bir yere lokalize edebildiğimiz için, burada biyoyararlanımı arttırabilirsiniz. Temas süresinin uzaması nedeniyle günlük kullanım sayısını azaltabilirsiniz ki, bu da doğal olarak hastanın bu uyuncunu artırıcı bir faktör olacaktır. Absorpsiyon belgesinde, artan temas nedeniyle peptit ve protein absorpsiyonundaki artış fazla olduğu için, son yıllarda peptit ve protein salımları uygulamaları için mukoadezif sistemlerin tercih edildiğini de görmekteyiz. Ayrıca yine uygulama bölgesine bağlı olarak ilk geçiş etkisinden kurtulmak da biyoadezif sistemlerin uygulanmasıyla mümkün olabilir. Bu sistemleri farklı formülasyon tiplerinde hazırlamak mümkündür. Partiküler sistemlerden tablet formunda veya bir jel formunda hazırlamanız mümkündür. Bir partiküler sistemin veya bir tabletin yapışmasını şematik olarak görüyoruz, bunların hazırlanması mümkün.

Biyoadezyon, uygulandığı dokudaki mukustan ve formülasyonun hazırlandığı polimerin özelliklerinden etkilenir. Mukos, hepimizin bildiği gibi, yüzde 95'i su olan glikoprotein yapılı bir yapıdır ve içerisinde siyalikasit olması nedeniyle negatif yüklüdür. Polimerin de kendine ait özellikleri, molekül ağırlığı, zincir uzunluğu gibi özellikleri, yapışmayı etkileyen faktörler arasındadır. Ayrıca ortamdaki PH'nin elektrolit dengesinin de bu polimer ve mukus arasındaki yapışmaya etkisi vardır. Bunun dışında, formülasyonu uygularken yaptığımız basınç ve bu basıncın uygulama süresi, yine yapışmayı etkiler.

Adından da anlaşıldığı gibi, mukozal sistemlerin uygulanması için, vücudumuzdaki mukozal dokulara ihtiyacımız var. O zaman aklımıza vücudumuzdaki mukozal doku taşıyan yapılar geliyor ki, bunlar gastroentestinal kanal, rektum, vajen, göz, nazal bölge olarak tanımlanabilir. Ben bunu esas alarak da zaten mukoadezif sistemlerin uygulama bölgesine göre ayrımlarını yaparak sizlerle paylaşmak istedim.

Ağız içi uygulamalarla başlarsak, ağız içinden kastettiğimiz, dil altı, yanak içi gibi kısımlar. Bu bölge, yapısal olarak goblet hücresi taşımayan bir yapıya sahip. O zaman mukusu üreten goblet hücreleri yoksa, mukus nereden geliyor? Parotid bezinden, çene ve dil altı bezlerinden salgılanan mukus, ağızda epitel doku üzerinde yayılıyor. Ağız dokusu keratinize olmaması nedeniyle yüksek absorpsiyon gücüne sahip, etkin maddeler rahatlıkla geçebiliyor. Ayrıca ağız bölgesine ilacı uygulamak kolay olduğu için de hasta için hem uygulaması, hem çıkarması sorun olmuyor.

Dediğim gibi, uygulama kolaylığı, iyi absorpsiyonu var, bu yolla ilk geçiş etkisini elimine etmek mümkün. Vajinal ve rektal mukozaya uygulamaya göre de bir avantajı var; çünkü hasta, ağız yoluyla ilaç kullanımını daha çok seviyor. Nazal yola olan bir üstünlüğü de, nazal yol iritasyona çok açık bir alan. Oysa ki oral mukoza daha az irite olabilmekte. Cinsiyete bağlı olmaması -vajinal yol gibi- da ağız içi mukoadezif uygulamalara bir

avantaj taşıyor. Peki bunun hiç dezavantajı yok mu diyeceksiniz? Tabii ki var. Uygulama alanının çok düşük olması, ayrıca ağzın içinde küçük formülasyon uygulamak için küçük dozlu etkin maddelerin formülasyonlarının hazırlanması gerekliliği, bir dezavantaj. Ayrıca absorpsiyon artırıcı olarak kullanılan iyontoforez gibi yöntemleri de ağız içinde uygulamamız mümkün değil.

Ağız içi uygulamalarda kullanılan çok çeşitli etkin madde var. Gördüğümüz gibi, sıraladım, çok farklı farmakolojik gruplara, kimyasal gruplara ait ilaçlar kullanılabiliyor. Polimer olarak da yine bilinen selüloz türevleri, kitosan, poliakrilik asit türevleri gibi çeşitli polimerleri de formülasyon hazırlamada kullanmak olası.

Mukoadezif sistemlerin ilk örneği, Aftach olarak Japonya'da çıkmış bir üründür, aft tedavisinde kullanılır, iki katlı bir tablet şeklindedir. Bu tabletin bir tabakası laktozdur, herhangi bir etkin madde içermez, bir destek tabakadır. Mukozal kısma değen tabaka ise hidroksi propil selüloz (HPC), karbopol (Cp) ve triamsinolon etkin maddesini taşıyan bir yapıdan ibarettir ve burası mukozal dokuya yapıştırılarak aft tedavisinde başarılı kullanım sağlanmıştır.

Şu anda dünya piyasalarında bulunan bir diğer ürün, Zilactin, biyoadezif bir jeldir, etkisinin en az 6 saat sürdüğü gösterilmiştir, yüzde 10 benzil alkol içerir. Buna ilaveten de gördüğünüz gibi, mukoadezif bir polimer olan hidroksi propil metil selüloz (HPMC) ve diğer maddeleri taşımaktadır.

Orabase, yine dünya piyasalarında yer alan bir ürün, ağız içi yaralarında kullanılan jel şeklinde bir ürün, hap ve çözelti halinde de ambalajlanmış şekilde bulabiliyoruz.

Biyoadezif ürünlerin bir diğer kullanımı da diş eti hastalıklarının tedavisindedir; çünkü bazı durumlarda diş etiyle diş arasında cepçikler oluşmakta ve burada çeşitli enfeksiyonlar ve rahatsızlık gelişmektedir. İşte bu cepçiklere de mukoadezif sistemler yerleştirilerek, kl çoğunlukla jel tipinde kullanılırlar, etkin tedavi olduğu ve başarılı tedaviler yapıldığı saptanmıştır. Gördüğünüz gibi, diş ile diş eti arasında olan cepçiğe mukoadezif sistem yerleştiriliyor.

Bir diğer ürün de bu literatürlerde transmukozal sistemlerin içerisinde geçiyor; ancak kullanımı, şurada da gördüğünüz gibi, mukoadezif bir tablet şeklinde uygulama. Kişi, işaret parmağıyla tableti gayet rahat bir şekilde yerleştirebiliyor ve hemen yapıyor, 15 dakika ve 2,5 saat sonraki görüntüyü de burada paylaşmak isterim.

Bir diğer uygulama, ağız yoluyla kullanımı, oral uygulamalar dediğimiz mukoadezif sistemler. Bu preparatların kullanılması için etkin maddenin yansıda gördüğünüz özellikleri taşıması gerekir, ki 8 saat gibi yarılanma ömrü, midede düşük çözünürlükler, belli bölgede absorpsiyon ve küçük absorpsiyon, hız sabiti gibi bir etken maddeniz varsa, bu yolu uygulayabilirsiniz. Bunların avantajı nedir? Bir kere gastroentestinal geçiş süresini yüzde 30 arttırdıkları gözlenmiştir, uzun süre kalabiliyorlar. Hatta mikrokürelerin uygulanması sonrasında, 6 saat sonra mide açıldığında, yüzde 90 mukoadezif boncukların halen midede var olduğu gözlenmiştir. Tabii ki bunu gerçekleştirmek için kullandığınız polimerin diğer formülasyonlara göre daha güçlü olması gerekir; çünkü midedeki süprüntü dalgalarına dayanması gerekir. Ayrıca etkin

maddenizin de mide gibi yüksek PH'ye sahip bir organ içerisinde yine stabil olması gerekmektedir. Klorotiyazid, furosemid, teofilin, indometazin, bu yolla kullanılan preparatlarda çalışılmış etkin maddelerdir.

Rektal uygulamalara gelince, rektum, 10 santim uzunluğu olan bir organımız, biliyorsunuz, düşük yüzey alanı var. Ancak rektumun diğer yollara göre bir avantajı, lenfatik sisteme yüksek oranda geçiş sağlıyor. O nedenle de biyoadezif sistemler, bu amaçla kullanılabilirler, uygulama yerinde de 8 saate varan kalıcılık saptanmış. Bu yolu hem sistemik, hem lokal amaçla kullanmak mümkün. Gördüğünüz gibi, bu formülasyonlarda kullanılmak üzere birkaç etkin madde örneği ve birkaç polimer örneği verdim. Piyasada ne var? Diastat var, Türkiye'de yok, yurtdışında, içerisinde etkin madde olarak Diazepam var, biyoadezif polimer olarak hidroksi propil metil selüloz var. Günde bir kez kullanılıyor, epilepsi hastalarında kullanılan bir ürün.

Servikal sistemler, uterus ve serviks kanserlerinde mukoadezif sistemlerle başarılı tedavi sağlandığı görülmüş. Bleomisin, 5-fluorourasil, karbazilkinon, bu gruba örnek etkin maddeler ve burada daha çok direkt tümörel dokunun veya hastalık merkezinin üzerine uygulama yapılarak sağlıklı dokuyu mümkün olduğunca korumak amaçlanmış ve gerçekten de bu amaca ulaşıldığı, yapılan çalışmalar sonucunda görülmüş.

Vajinal uygulamalara gelince, vajinal uygulamaların ilk başta görülen dezavantajı, tabii ki cinsiyete bağımlı olması, nüfusun sadece kadın olan kısmına yönelik ilaçların kullanımı için uygun. Artı, şöyle bir şeye de dikkat etmek gerekir: Vajinal epitel, yaşa göre farklılık taşıyabiliyor, yapısal olarak inceliyor, kalınlaşıyor. Bu nedenle de formülasyonları hazırlarken buna dikkat etmek gerekiyor. Ancak hem sistemik, hem lokal etkili ilaçlar için formülasyonlar hazırlanabilir; insulin, Luteinizan hormon gibi sistemik amaçla kullanılan ilaçlar vajinal yolla verilebilir. Metronidazol, Klotrimazol gibi antifungaller de vajinal sistemlerde lokal amaçla kullanılabilir. İlk doğandaki epiteli görüyorsunuz, daha sonra çocuklukta inceliyorlar; yetişkin bir kadında kalınken, menopoz sonrasında epitelde bir incelmeye görülüyor, demin sözünü etmiştim.

Vajinaya uygulanan kremler, jeller, tabletler var. Bu formülleri mukoadezif olarak da hazırlamak mümkün. Ancak en çok görülenler, tablet, jel ve film olanlar. Gördüğünüz gibi, vajinal bir film, vajene uygulanışını fotoğraflamakta. Crinone Jel, dünya piyasalarında yer alan, yüzde 8 projesteron taşıyan bir mukoadezif formülasyon.

Nazal uygulamalara gelince, nazal uygulamalarda da burun, 150 santimetrekarelik alanıyla çok da yüksek olmayan bir uygulama alanına sahip. Ayrıca az önce sözünü ettiğim gibi, kolay irrite olabilen bir alan. Ancak vasküler kanlanma çok fazla olduğu için buradan da, etkin absorpsiyon görülebilmekte. Gerektiğinde de absorpsiyon artırıcı maddeler ilavesiyle tedavinin başarısı artırılabilenekte. İnsulin, propranolol gibi etkin maddelerle yapılmış çalışmalar var, çok farklı etkin maddelerle de çeşitli çalışmalar var.

Oküler uygulamalara gelince, oküler uygulama denildiğinde de gözün uygulama alanının burada da çok küçük olması söz konusu. Burada bir sorun da gözyaşının devamlı yıkaması nedeniyle etkin madde kaybı,

uygulanan bir damlanın ancak yüzde 1-10'unun göz içerisinde kaldığını hepimiz görüyoruz. İşte burada mukoadezif sistem kullanarak bu damlanın göz yüzeyinde daha fazla süre kalması sağlanıyor. Pilokarpin damlanının hem biyoadezif, hem de biyoadezif olmayanıyla karşılaştırmalı çalışmalar yapıldığında, mukoadezif sistemlerin daha avantajlı olduğu sonucuna varılmış. Göze bir film uygulaması, burada da gördüğümüz gibi.

Buraya kadar mukozal sistemlerin formülasyon tiplerini anlatmaya çalıştım, ama hep bir polimerden söz ettim. Polimer olmadığı zaman, mukoadezif sistemi yapmanız mümkün değil. O zaman çok kısaca, vaktimi aşmadan polimerlerden de söz etmek istiyorum. Polimerleri çeşitli şekillerde sınıflandırmak mümkün, ama bence şu an size sunacağım sınıflandırma daha önemli. Mukusla yaptıkları bağlanmaya göre sınıflandırma yapmanın daha doğru olacağını düşünüyorum. Bu sınıflandırmada polimerleri nonkovalan bağ yapanlar ve kovalan bağ yapanlar diye ikiye ayırabiliriz. Nonkovalan bağ yapanlar, anyonik, katyonik, non-iyonik veya amfifilik yapıda olabilirler. Burada anyonik polimerler, karboksil grubu taşıyan polimerlerdir ve oligosakkaritteki hidroksillerle birleşerek bağlanma yaparlar. Katyonik polimerler, artı yük taşırlar; az önce söz etmişim, mukus eksi yüklüdür, artı-eksi nedeniyle

bağlanma yaparlar. Non-iyonikler ise, şurada gördüğünüz gibi, mukus ile polimer zincirlerinin birbirleri içerisine girmesiyle penetre olarak yapışma sağlarlar ve bu non-iyonik polimerlerin pH'den etkilenmiyor olmaları da bir avantaj olarak diğerlerine oranla söylenebilir. Amfifilik olanlar ise, yapılarında hem katyonik, hem anyonik grup taşıdıkları için, aslında çok yüksek mukoadezif özelliği olmayan polimerlerdir ve üzerinde en az çalışılan polimer grubu da budur ve jelatin de tipik örneğidir.

Kovalan bağ yapanlara gelince, bunların içerisinde en önemli grup, tiyole polimerler ya da tiyomerler dediğimiz gruptur ki, bunlar literatüre şu an baktığınızda, yeni kuşak polimerler olarak geçiyorlar. O zaman burada yeni kuşak polimeri birazcık açmam gerekiyor. Neler bekliyoruz yeni kuşak polimerlerden, diğerlerinden daha farklı ne olmalı, bize ne sunmalı? Bunlar sıvı veya katı halde mukoadezif olabilmeliler, suda ve yağda çözünen maddeler için uygun olabilmeliler, lokal enzim inhibisyonunu yapmalılar ve absorpsiyonu kendileri arttırmalılar. Ayrıca spesifik olarak bağlanmalılar ki, bir hedefleme çalışmasında biz bu polimerleri kullanalım, işte tiyomerler, bunların bazı özelliğini taşıyan bir grup, tiyol grubu taşıyorlar ve müsinle tiyoldisülfid etkileşmesiyle veya oksidasyon yoluyla bağlanıyorlar. Ama bu bağlanmaları, demin sözünü ettiğim polimerlere göre çok daha güçlü. Ayrıca hızlı şişebilme özellikleri var. Çok adezif polimerlerin az koheziflik gibi bir özellikleri vardır. Oysa tiyomerlerde çok yüksek koheziflik özelliği de görülmekte, hatta günlerce bir tabletin dağılmadan kalabildiği de saptanmış.

Gördüğünüz gibi, birtiyomer, polimer SH grupları, tiyomerin kimyasal açılımını gösteriyor. Müsinle yaptığı bağlanmayı ya da oksidasyonu görüyorsunuz. Bunlar sentez yoluyla elde ediliyorlar. Kitosan-sistein, kitosan-tiyoglikolik asit, sodyum karboksil metil selüloz-sisteinin bir arada sentezlenmesiyle elde edilen yapılar.

Bir diğer yeni kuşak polimerlerin örneği de lektinler. Lektinler, mukoadezyondaki nonspesifikliği, yani her mukozal dokuya bağlanma özelliğini yıkan sistemlerdir. Bunlar seçici olarak belli yerlere bağlanabiliyorlar, bu nedenle de hedeflenmeye olanak sağlayan bir grup. Bunun dışında, mukozal doku, mukus devamlı yenilendiği için, sistemi uzun süre taşıması da çok söz konusu değil. Eğer spesifik bir bağlanma, sıkı bir bağlanma yaparsanız, yıkanma dolayısıyla formülasyonunuzun buradan ayrılması da güçleşecektir. İşte buna da olumlu yönde cevap veren bir gruptur lektinler; çünkü bunlar hücresele düzeyde membrana bağlanabiliyorlar, aynı bir reseptör-ligant ilişkisi gibi bağlanacakları yeri seçiyorlar. Ayrıca birtakım sinyallerle etkin madde transportunu da, hücre içine girişlerini de arttırdıkları saptanmış, ama bunun mekanizması henüz açıklanamamış.

Lektinlerin yapısı, protein veya glikoprotein yapısı olarak anlatılabilir, şeker molekülünü tanıyarak seçici olarak bağlanırlar. Lektinler ve lektin modifiye ilaç sistemleri, üzerinde bundan sonra çok çalışılacak mukoadezif sistemler olarak görülüyor, esaslı protein ve şeker etkileşimine dayanıyor. Ancak lektinlerin yapısı çok büyük ya da şöyle anlatmam daha doğru olur: Lektinin hücreye bağlanan yapısı, ancak ana molekülün yüzde 10'u kadar, diğer yüzde 90'ın bu işle hiçbir ilgisi yok. O zaman bu çalışmalar şu yöne kaymış: "Biz bu yüzde 90'lık kısmı da

taşımayalım, sadece hücreye bağlanan kısmını üretelim ve molekülü biraz daha küçütelim." Böylece de lektinonmetikler denilen, daha küçük, sadece mukusa yapışan kısmı içeren yapılar hazırlanmış ve lektinonmetikler de üzerinde çok çalışılan yeni kuşak polimer örnekleri. Bir avantajları da lektinlere göre daha az toksik olmaları ve daha az immünojenite göstermeleri. Şematik olarak lektinin bir reseptöre bağlanır gibi mukusa bağlanmasını görüyorsunuz.

Lektinler, bitkiler, hayvanlar veya mikroorganizmalardan elde edilebiliyorlar. Çünkü mikroorganizmalar, ilginç gelebilir, fibrinler belli yerlere, belli şekere spesifik gösteren yapılardır. Örneğin E.Coli fibrinlerinin maltoz şekere spesifik olduğu saptanmıştır. Bu da polimere bir seçicilik getirmektedir. Bu sistemler, nanopartiküllere veya lipozomlara yerleştirilerek hedef bölgeye bir mukoadezif hazırlamaya olanak sağlarlar. Sonuçta amacımız hedefleme ve bu hedeflemeyi bunlarla yapabiliyoruz. Ayrıca salmonella enteritidis ekstresi yüklü biyoadezif nanopartiküllerin oral yolla aşılama da umut vaat etmekte olduğu, son yapılan çalışmalarda yer almaktadır. Burada gördüğünüz, -belki yenileri vardır, bilemiyorum, benim ulaşabildiklerim- biyoadezif, mukoadezif formülasyon tipleri, etkin maddeleri, hangi tür polimer içerdikleri ve nereye uygulandıklarına dair bir sunu. Vaktimi fazla aşmak istemiyorum, o nedenle tek tek okumayacağım. Bunlar da biyoadezif kontraseptif jel, örneğin Amerika'da "Advantage-S" adıyla satılmakta. Crinone Jelin Uzakdoğu'daki ambalajı, yüzde 8 projesteron içeriyor. Ayrıca yine son yayınlarda iki tane patentli sistem var. Bunlardan birisi, patentli Vagisil TM bioadezif teknolojiyle hazırlanmış, yüzde 2 butakanazol içeren bir vajinal krem. Bir emisyon tipinde hazırlanmış ve yüksek oranda iç faz taşımasıyla diğerlerinden ayrılan bir teknoloji. Uygulamadan sonra vajinal mukozada ince bir film oluşturuyor ve etkin maddeyi kontrollü bir şekilde salabiliyor. SupraVail ise, çok az çözünürlüğü olan etkin maddelerin uygulanması için hazırlanmış, patent almış bir başka teknoloji.

Sözlerimi bitirirken, bir kullanımından daha söz etmek istiyorum: Cerrahi alanda mukoadeziflerin kullanımı var. Uygun olan yerlerde, uygun olan operasyonlarda dikiş yerine biyoadezif-mukoadezif polimerlerin yapıştırma gücünden faydalanılarak bunların cerrahide kullanımı da söz konusu. Özel bir tabancayla bir mukoadezifin cerrahi bölgeye uygulanmasını da burada görmektesiniz.

Sonuç olarak mukozaya yapışan sistemler, hem sistemik, hem lokal olarak kullanılabilen ve günlük uygulama sayısının azalmasıyla hastayı daha memnun edici kullanımı olan ve yeni kuşak polimerler üzerinde yapılan çalışmalarla da artık hedeflemeye yönelik formülasyonların üretebileceği sistemlerdir ve gelecekte bugünden daha çok kullanılacakları, bugünden daha çok piyasada preparatlarının olacağını düşündüren sistemlerdir.

Teşekkür ederim.

OTURUM BAŞKANı (Prof. Dr. Murat Şumnu)

- Her iki konuŐmacıya da teşekkür ederiz. Vaktimizi biraz aŐtıđ, ikinci oturumun zamanından almaya baŐladık. Ancak tabii ki her zaman soruya açığız, katkıya açığız. Herhangi bir soru varsa, bir iki tane soru alabiliriz veya bir katkı varsa, o katkıyı da dinleyebiliriz. Herhangi bir soru ve katkı olmadığına göre, Birinci oturumumuz bitiyor, ikinci oturuma geçeceğiz, ikinci Oturum baŐkanlarımız, Sayın Prof. Dr. Aysel Gürsoy ve Ecz. Nükhet Tartan. Kendilerini davet ediyorum, yerimizi onlara terk edeceğiz.

Teşekkür ederiz.