

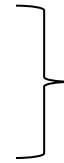
İLAC TAŞINIMI

Dr. Fatih Büyükserin

GENEL PERSPEKTİF

•İlaç Taşınımı:

- Doğru ilacın
- Doğru zaman ve konsantrasyonda
- Doğru yerde olması



Farmakokinetik ve Farmakodinamik

Etrafında örgülenen bir bilim alanıdır

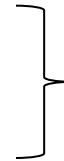
•Yukarıda bahsedilen öğelerden doğru ilacın doğru formülasyonla tasarımı ve üretimi başlıbaşına farklı ve önemli bir alandır

- İlaç keşfi (Drug Discovery)
- Yeni ilaç taşıma metodlarının geliştirilmesi
 - Kontrollü İlaç taşınımı
 - Hedeflendirilmiş / Aralıklı / Duyarlı İlaç Taşınımı
 - NP, Virüs ya da Lipozom gibi ajanlarla İlaç Taşınımı

GENEL PERSPEKTİF

- İlaç Taşınımı:

- Doğru ilacın
- Doğru zaman ve konsantrasyonda
- Doğru yerde olması



Farmakokinetik ve Farmakodinamik

Etrafında örgülenen bir bilim alanıdır

- BMM 443 Nanotıp
- BMM 444 İlaç Tasarımı ve Taşınımı
- BMM 482 Toksikoloji

İLAÇ KEŞFİ (DRUG DISCOVERY)

- Yıllık harcanan para ~ 20 Milyar \$
- Markete her çıkan ilaç yaklaşık 500 Milyon \$ ve 14 yıllık bir emeğin sonucudur
- İnsanlarda denenmeyi başarmış her 10 ilahtan yalnız biri markete ulaşıyor.

- Hayvan modellerinde OK ama
- Zayıf PK özellikler
 - Çok hızlı eliminasyon gibi
- Toksik
- Son yıllarda artan masraf insan kaynaklı

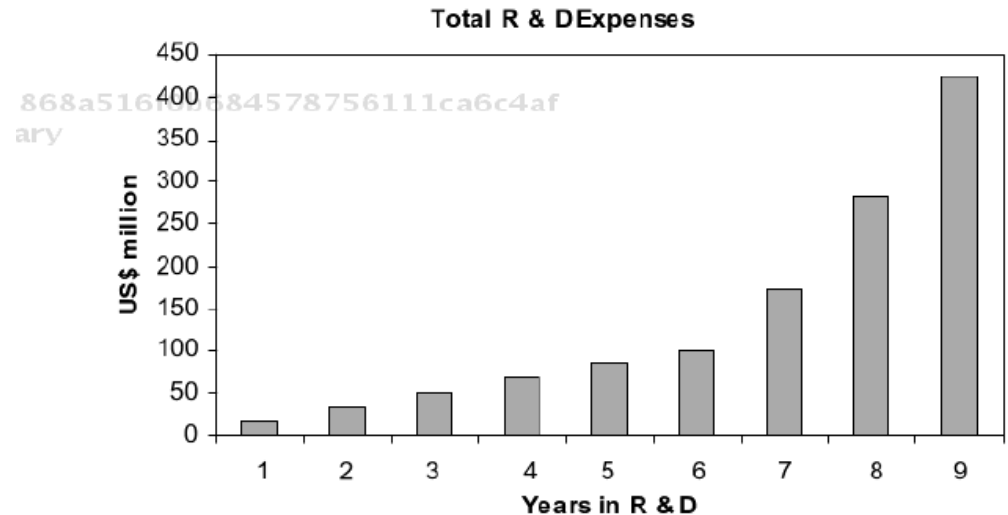


Figure 1.2. Estimated annual expenses based on a hypothetical \$400 million total R&D expense for the development of a NCE within a nine-year period (launch in 10th year). Data from Drews, J. and Ryser, S. (1997).⁴

İLAÇ KEŞFİ (DRUG DISCOVERY)

- İlerleyen teknoloji ile ayrıntılı reseptör yapıları ve taramalı biyoanaliz teknolojileri mümkün
- İhtiyaç (X hastalığını tedavi) ve hedef tayini (Hastalığı tetikleyen reseptörün aşırı regülasyonu)
- Gelişmiş bir üretim merkezinde bir yılda onbinlerce ilaç hayvan modeline kadar taranabiliyor
 - ÖR:Enzime karşı aktivite gösteren (Hit) → optimizasyonlar (arttırılan lipofilisite) → Lead
- Giderek küçülen molekül havuzu

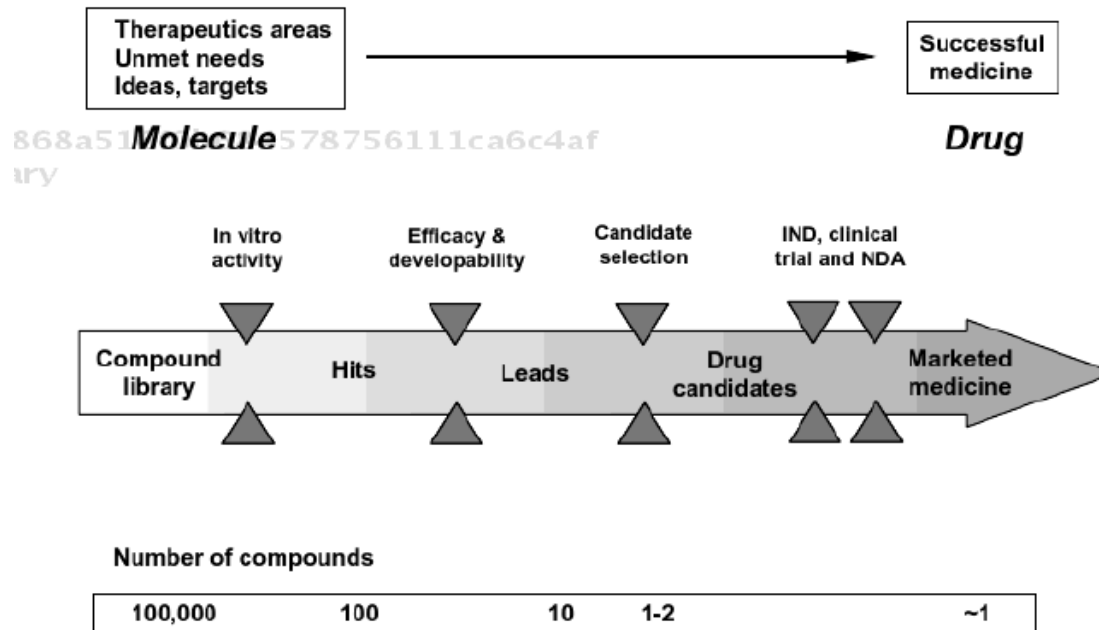


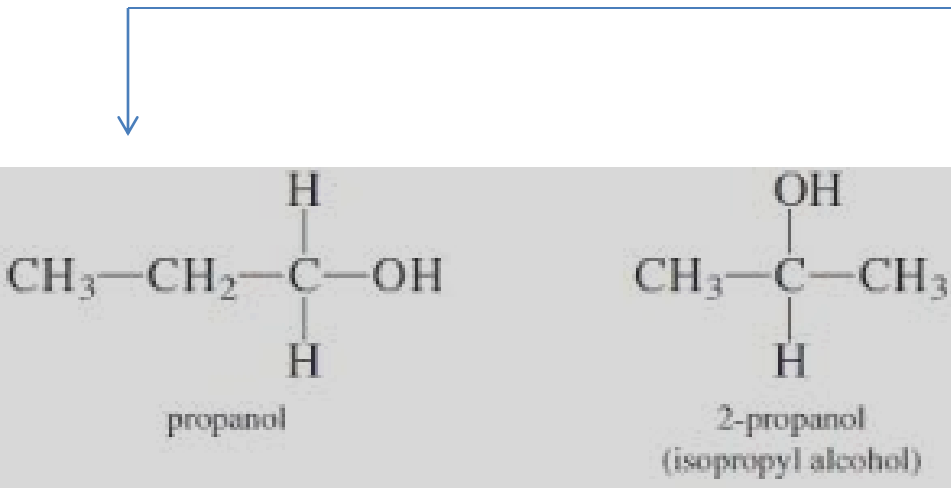
Figure 1.1. A schematic illustration of the drug discovery and development process with the estimated number of compounds shown for each step.

İLAÇ KEŞFİ (DRUG DISCOVERY)

- Etkin ilaca ulaşırken aşağıdaki aşamalar dikkatli bir şekilde ele alınmak zorundadır
 - Doğru stratejinin seçilmesi
 - Kansere karşı direkt hücreleri öldüren bir formülasyon yada damarlanmayı azaltan
 - Kimyasal Uygunluk
 - Yüksek çözünürlükte ve doğru Stereoözgüllükte formülasyonların yapımı
 - Ayarlanabilir kana geçiş için doğru matriks ortamına gömülme
 - Pekçok kez uygun lipofilik özelliklerde ve erken parçalanmaya dayanıklı moleküllerin sentezi
 - Ekonomik Üretim için yüksek çıktılı üretime uygunluk
 - Hayvan Modelleri
 - Hücre→Hayvan→İnsan
 - İnsanlarla ilgili çalışmalarda mümkün varyasyonların/problemlerin en aza indirgenmesi için hayvan deneyleri şart
 - Endotel hücrelerinde alphavbeta3 integrin reseptörlerin bloklanması damarlanmayı engellemekte ancak hayvan deneylerinde bunun işe yaramadığı gerçeği

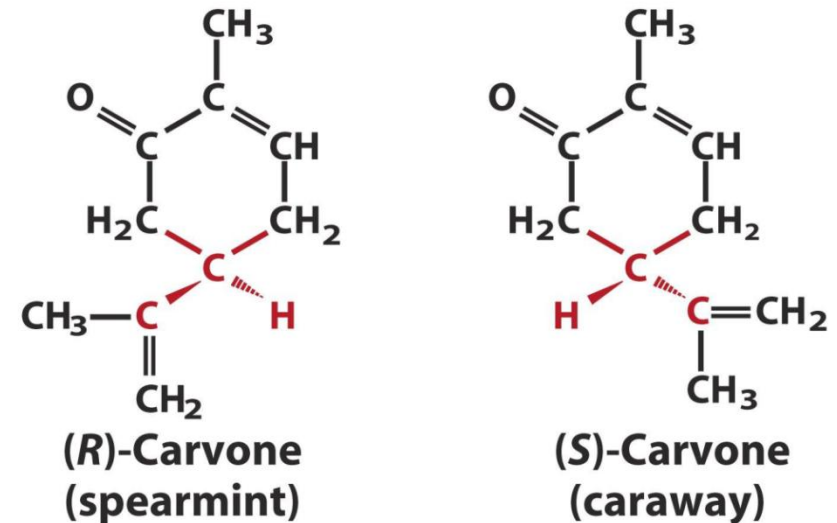
ASİMETRİK SENTEZ-STEROKİMYA

- İlaçlar elde edilirken özel sentez tekniklerinin kullanılması gerekmektedir çünkü bu moleküller asimetriktir
- Moleküllerin ve onları oluşturan atomların üç boyutlu uzayda yerleşimlerini inceleyen alandır.
- Stereoizomer kavramıyla açıklanmaktadır
- Genel kimyadan izomerlik kavramını hatırlayalım
- İzomer: Molekül formülleri (mol kütleleri) aynı olduğu halde farklı özellikler gösteren moleküllerdir



Yapısal izomerler: Atomlarının bağlanma şekilleri farklılık gösteren izomerlerdir.

- Farklı fiziksel ve kimyasal özellikler



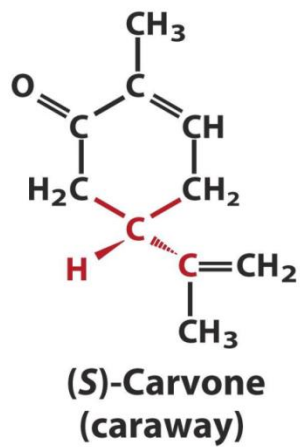
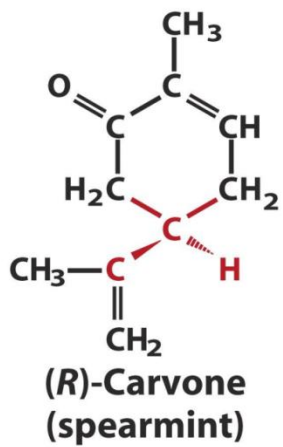
Stereoizomerler

Karvon için tamamen! aynı fiziksel ve kimyasal özellikler

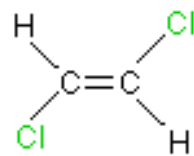
STEREOİZOMERLER

•Stereoizomerler: Atomlarının bağlanma şekli ve sırası aynı olduğu halde uzayda yerleşimleri farklı olan izomerlerdir (3 boyutlu gösterim, düzlem içine ve dışına)

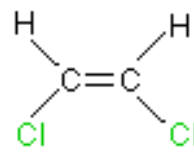
Enantiomerler : Ayna görüntüsü kendi üzerine çakıştırılamayan stereoizomerlerdir



Diastomerler : Birbirinin ayna görüntüsü olmayan stereoizomerlerdir



trans-1,2-dichloroethene

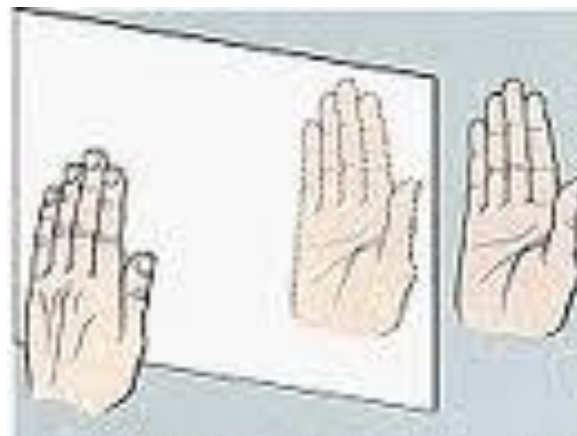


cis-1,2-dichloroethene

- Yukarıdaki ilk ve ikinci tanıma uyuyor mu?
- Farklı moleküller mi?
- Fiziksel ve kimyasal özellikler farklılık gösterir

ENANTIOMERLER

- Enantiomerler : Ayna görüntüsü kendi üzerine çakıştırılamayan stereoizomerlerdir
- Enantiomer kavramını açıklamak için, kirallik ve kiralite kavramının anlaşılması gerekmektedir.
- Kiral latince el anlamındadır. Sağ elimiz, sol elimizin ayna görüntüsüdür ve sağ elimizi uzayda nasıl döndürürsek döndürelim, sol el üzerine çakıştıramayız
 - Dolayısıyla insan eli doğadaki pekçok farklı öge gibi kiraldır
- Enantiomerler, yalnızca kiral moleküllerde oluşan stereoizomerlerdir
- Kiral molekül?



Kiral Moleküller

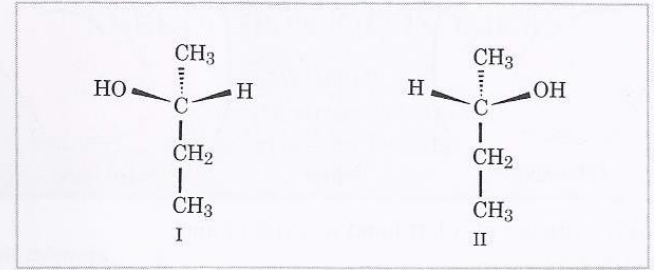
•Kiral molekül, 4 farklı gruba bağlanmış en az bir tetrahedral karbon merkeze sahip moleküller olarak tanımlanabilir. Bu merkeze kiral merkez ya da steromerkez adı da verilmektedir.

•Ör: 2-butanol

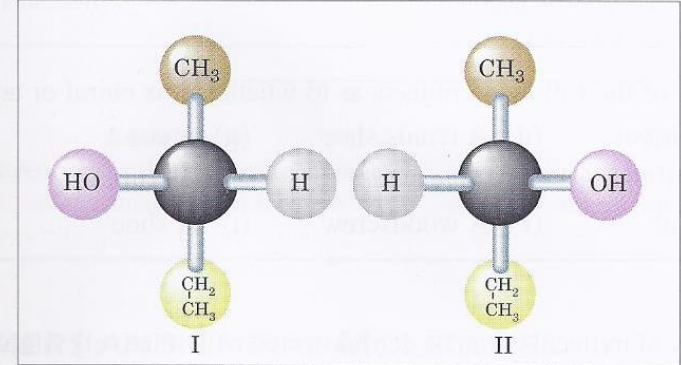
- Kiral C var mı?
- I ve II neredeyse bütün özellikleri aynı iki farklı moleküldür
- Düzlem içine ve dışına doğru bağlar
- Birbirlerinin ayna görüntüleridir ve c de de görüldüğü üzere II nin bağlarını kırmadan, üç boyutlu uzayda nasıl çevirirseniz çevirin, I in üzerine çakıştıramazsınız, yani bunlar farklı moleküllerdir

Birbirlerinin ayna görüntüsü olan ve her ikisi de bir kiral C merkeze sahip olan, dolayısıyla kiral olan bu moleküller birbirlerinin enantiomerleridir.

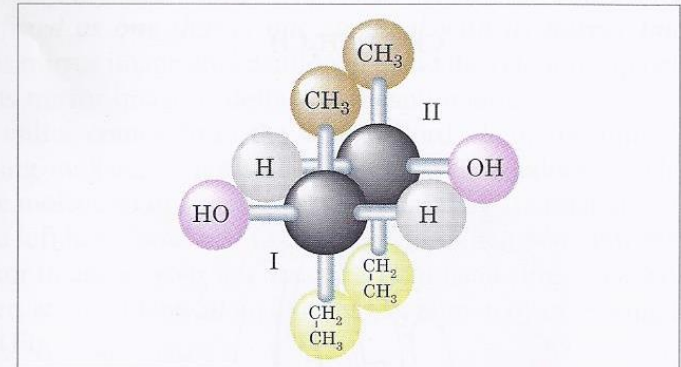
S: CH₂ deki C kiral mi?



(a)



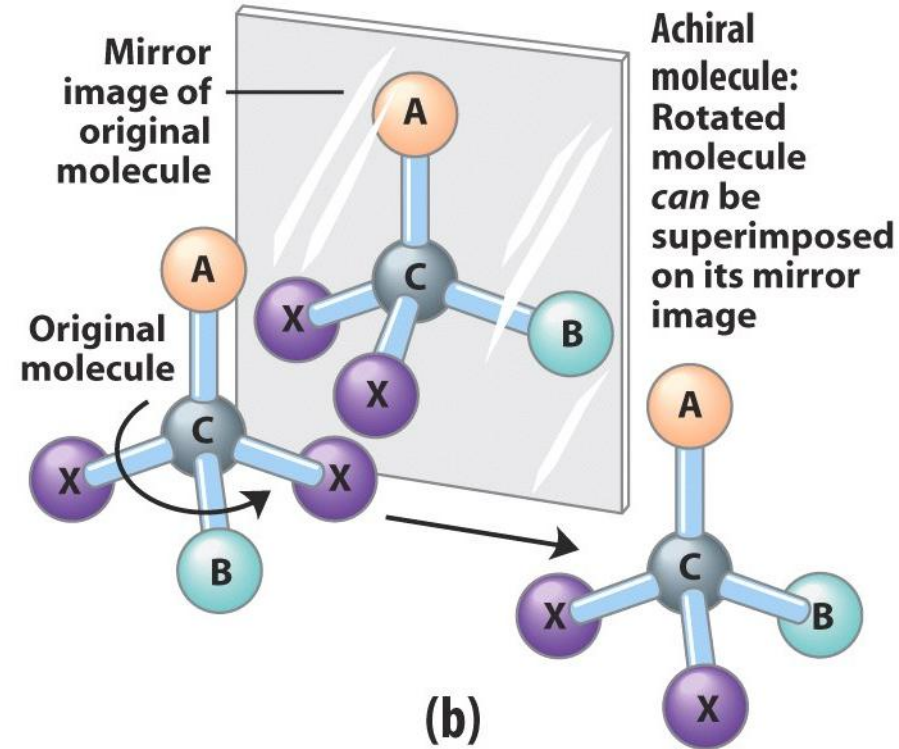
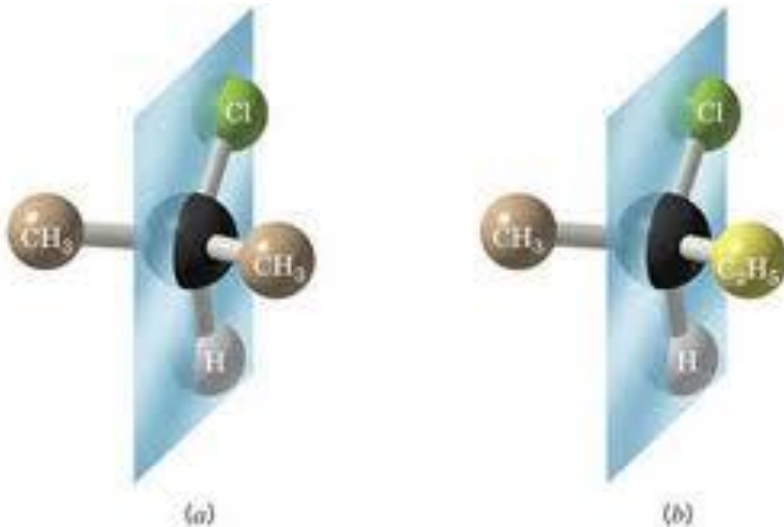
(b)



(c)

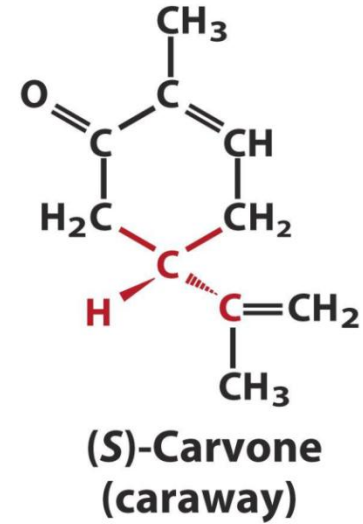
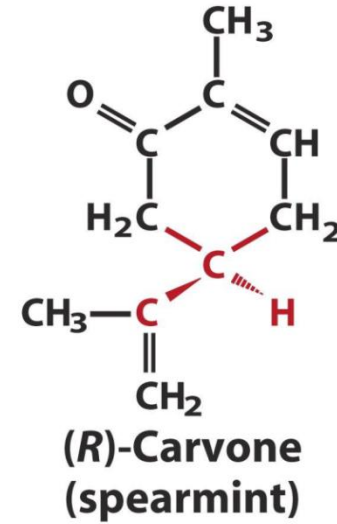
Akiral Moleküller

- Ayna görüntüsü üzerine çakıştırılabilen moleküllere Akiral moleküller denir.
- Akirallığın bir diğer ölçütü ise simetri düzlemidir
 - Simetri düzlemi bir molekülü birbirlerinin ayna görüntüsü olan iki yarıya böler
 - Bir simetri düzlemi olan moleküller akiraldır.



Kiralitenin Önemi

- Kiralite bütün yaşamı kuşatmıştır
- Biyolojik moleküllerin tamamına yakını kiraldir
 - AA 19/20 (L) ve şeker molekülleri (D)
 - Sentezleyen enzimler kiral, oluşan ürünler kiral
 - Sağ el sol eldivene girmez!
- Karvon formları burun da farklı reseptörlerde algılanırlar
- Kiral moleküller arasında koku farkından daha dramatik farklar da mevcuttur



•Thalidomide isimli ilaç 1963 öncesinde hamilelerde sabah yorgunluğu için kullanılırken, bu tarihte doğum sakatlıklarına sebep olduğu gözlemlendi.

•Yapılan çalışmalar göstermiştir ki bir enantiomerik form hastalığa iyiirken, ayna görüntüsü olan diğer enantiomer doğum noksanlıklarına sebep olmaktadır.

•Benzer bir durum ibuprofende mevcuttur. Yalnızca bir enantiomer etkin ilaç. Halbuki karışım halinde sentezlenmekte ve paketlenmekte! (Enantioayırım)



Optik Aktivlik ve Enantiyoayırım

- İki enantiomerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin tamamına yakını aynıdır
- Onları ayırt etmenin en kolay yolu polarize ışıkla ya da başka bir enantiomerle etkileştirmektir (Enantiyoayırım)
- Asimetrik Sentez Asimetrik Katalizörlerle
- Enantiomerler polarize ışığı eşit miktarlarda ancak ters yönlerde saptırırlar
- Akiral moleküllerde net ışık sapması yoktur

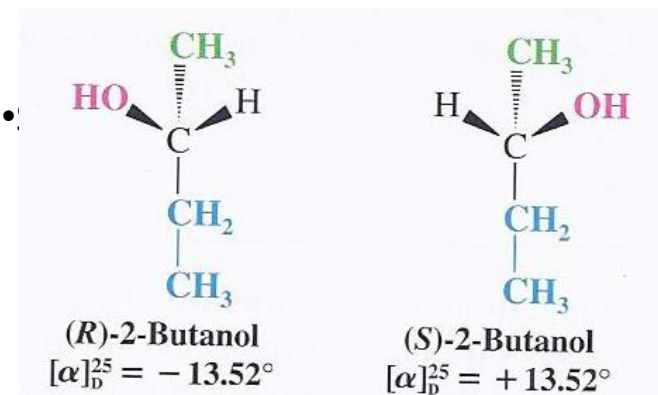
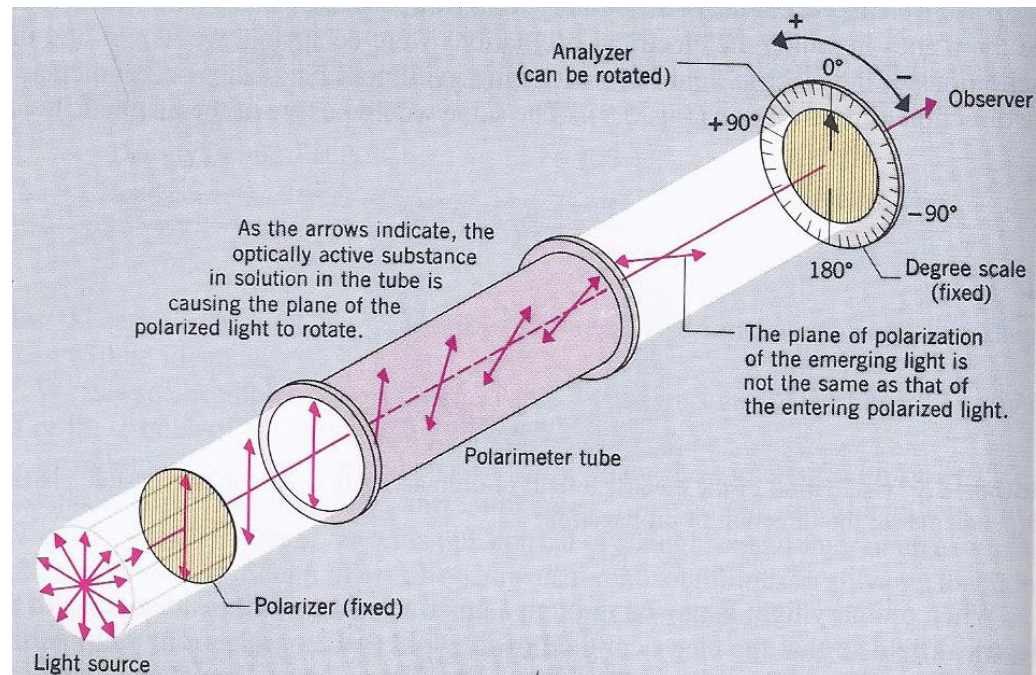


TABLE 5.1 Physical properties of (*R*)- and (*S*)-2-butanol

PHYSICAL PROPERTY	(<i>R</i>)-2-BUTANOL	(<i>S</i>)-2-BUTANOL
Boiling point (1 atm)	99.5°C	99.5°C
Density (g mL ⁻¹ at 20°C)	0.808	0.808
Index of refraction (20°C)	1.397	1.397



Farmakokinetik

- Vücutta bir ilacın emilimi (absorpsiyon), dağıtımını, metabolitlerine dönüşümü ve eliminasyonunu inceleyen alandır. (ADME)

- Pekçok farklı ögeyi barındırır

- İlacın vücuda alınma yolu

- Vücuttan uzaklaştırmada hangi kinetik parametreler geçerli

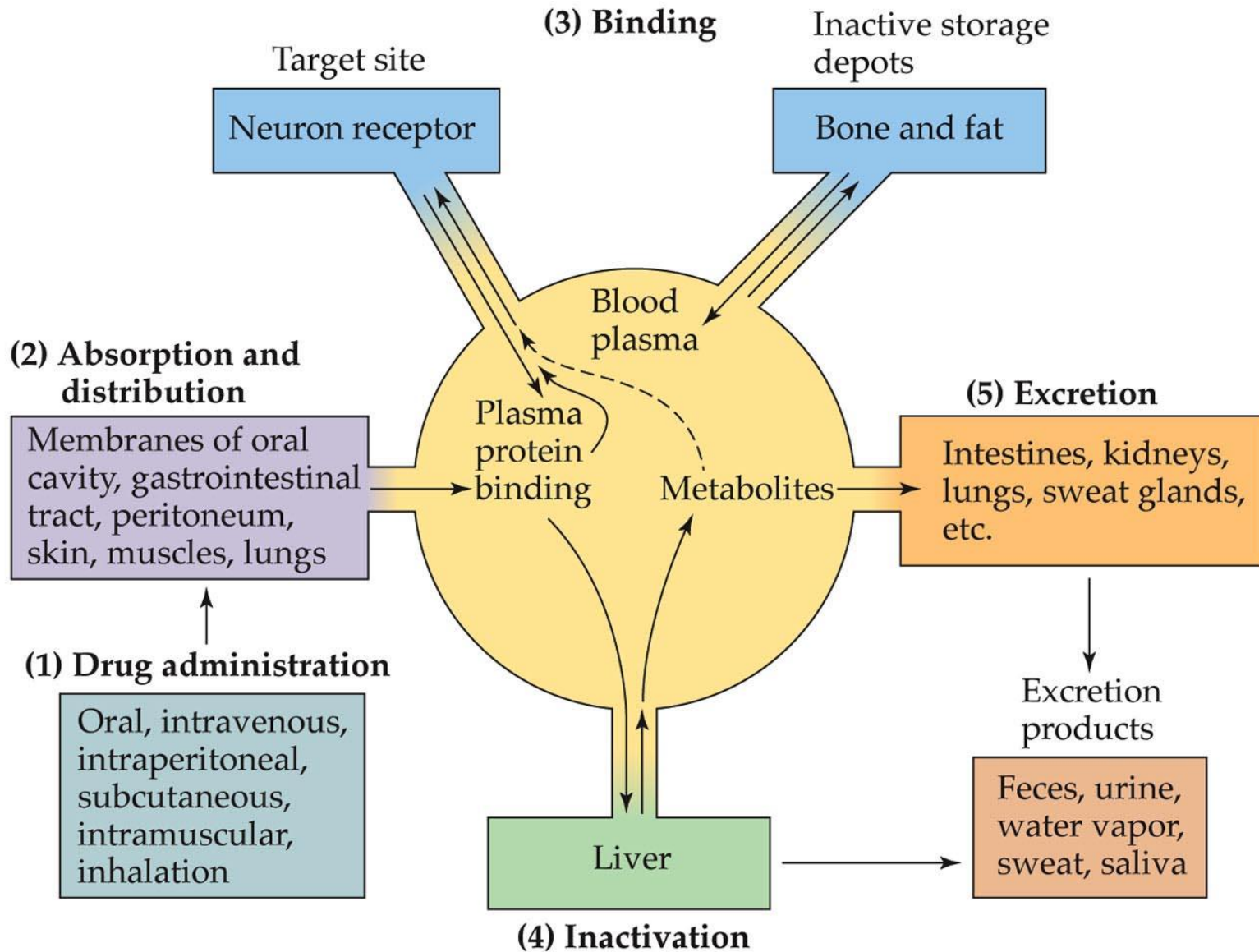
- Yarı ömür, eliminasyon hız sabiti

- Farmakodinamik: İlacın biyokimyasal ve fizyolojik etkilerini ve bunların mekanistik detaylarını inceleyen alandır.

- Toksikoloji

- Yan Etkiler

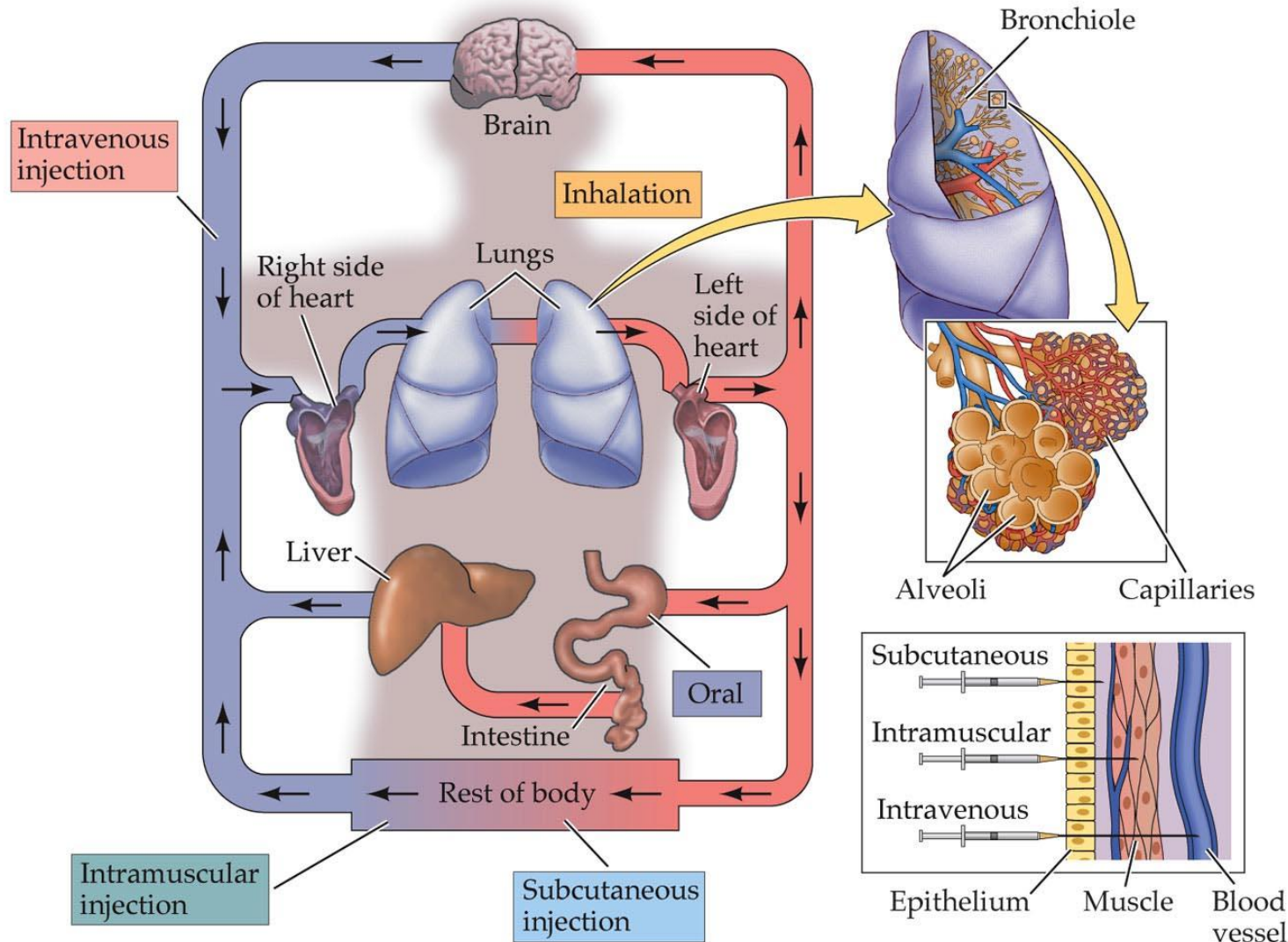
Farmakokinetik



İndirgenme, hidrofilik hale getirip böbrekte kolay

Farmakokinetik ve İlaç Taşınım Yolakları

İlacın farmakokinetik özelliklerini belirleyen temel faktörlerden birisidir

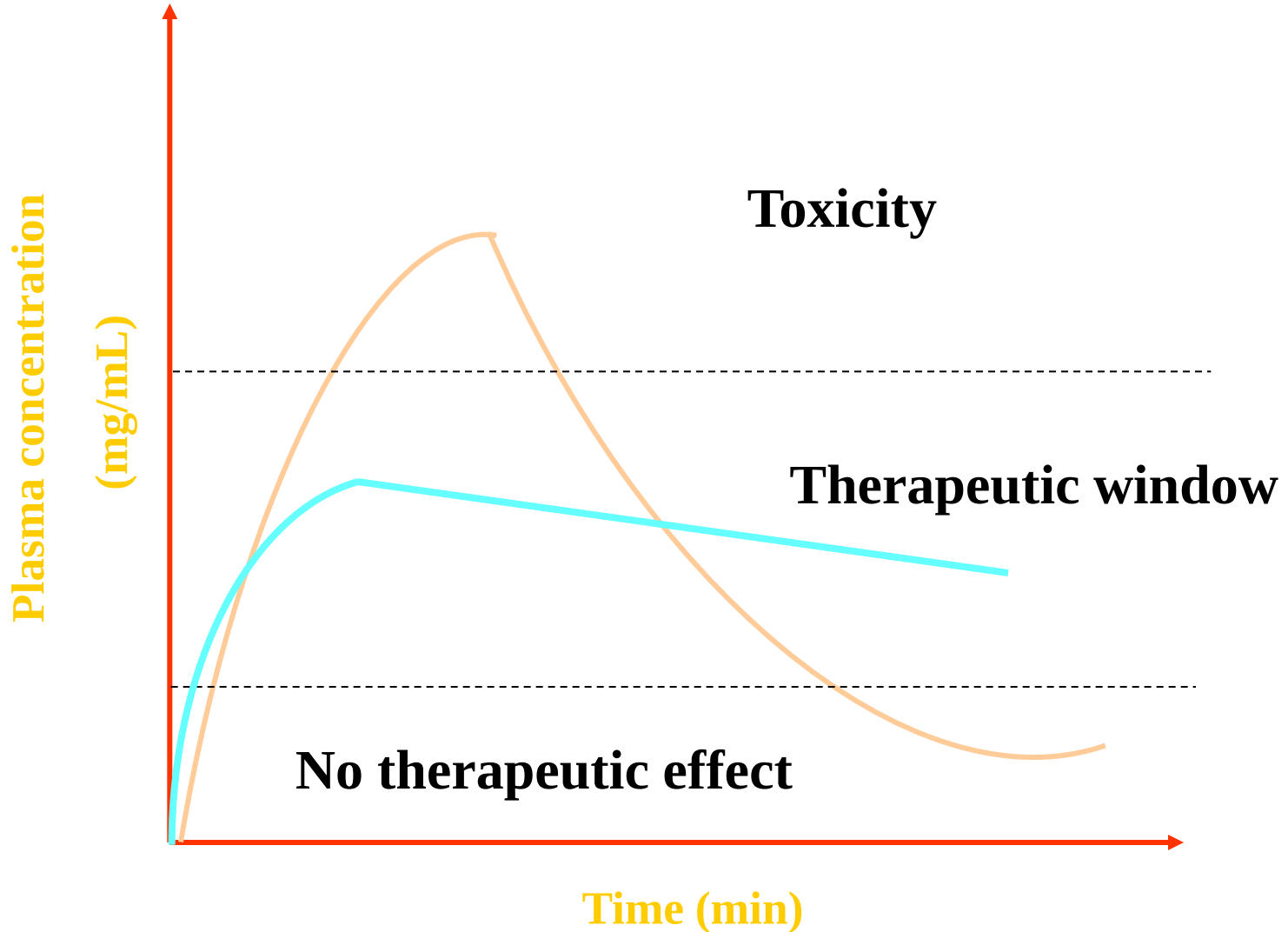


En yaygın?

- Rektal
- Intravitrous
- Dermal
- Intraperitonal

Farmakokinetik

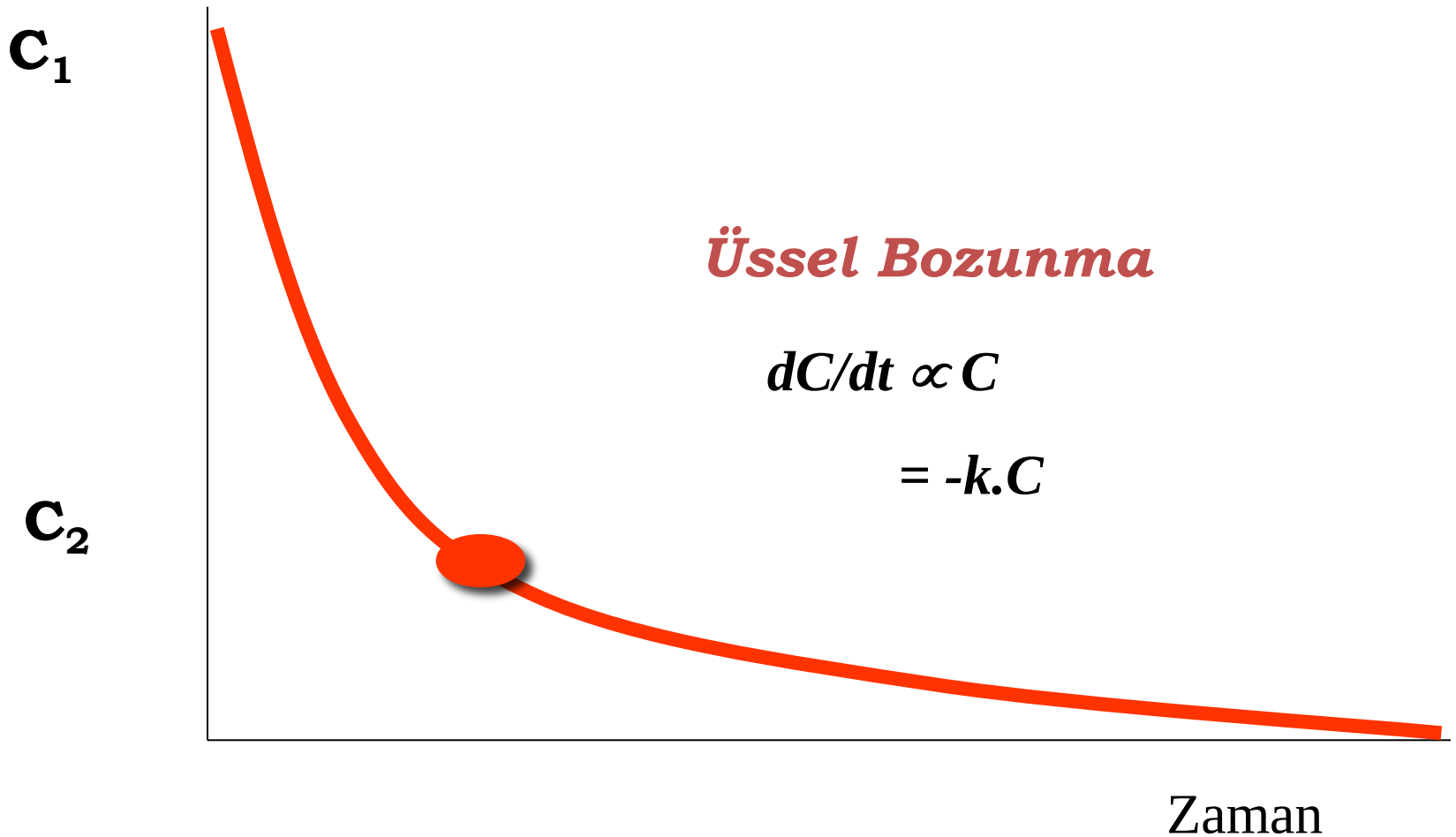
- Farmakokinetik çalışmalar sonucu gerekli dozaj ayarlaması yapılarak Terapötik aralıkta kalınması amaçlanır



Farmakokinetik

- Pekçok kez ilacın kandan eliminasyonu birinci dereceden bir kinetiğe sahiptir

İlaç Konstrasyonu



Farmakokinetik

$$\ln C_2 = \ln C_1 - kt$$

Yarı Ömür:

$$t_{1/2} = \ln 2 / k$$

$$t_{1/2} = 0.693 / k$$

Farmakokinetik

$$CL = k_{el} * V_d$$

CL: Birim zamanda ilaçtan arındırılmış kan hacmi

$V_d \rightarrow$ Dağıtım hacmi, ilacın ulaştığı tüm kan hacmi

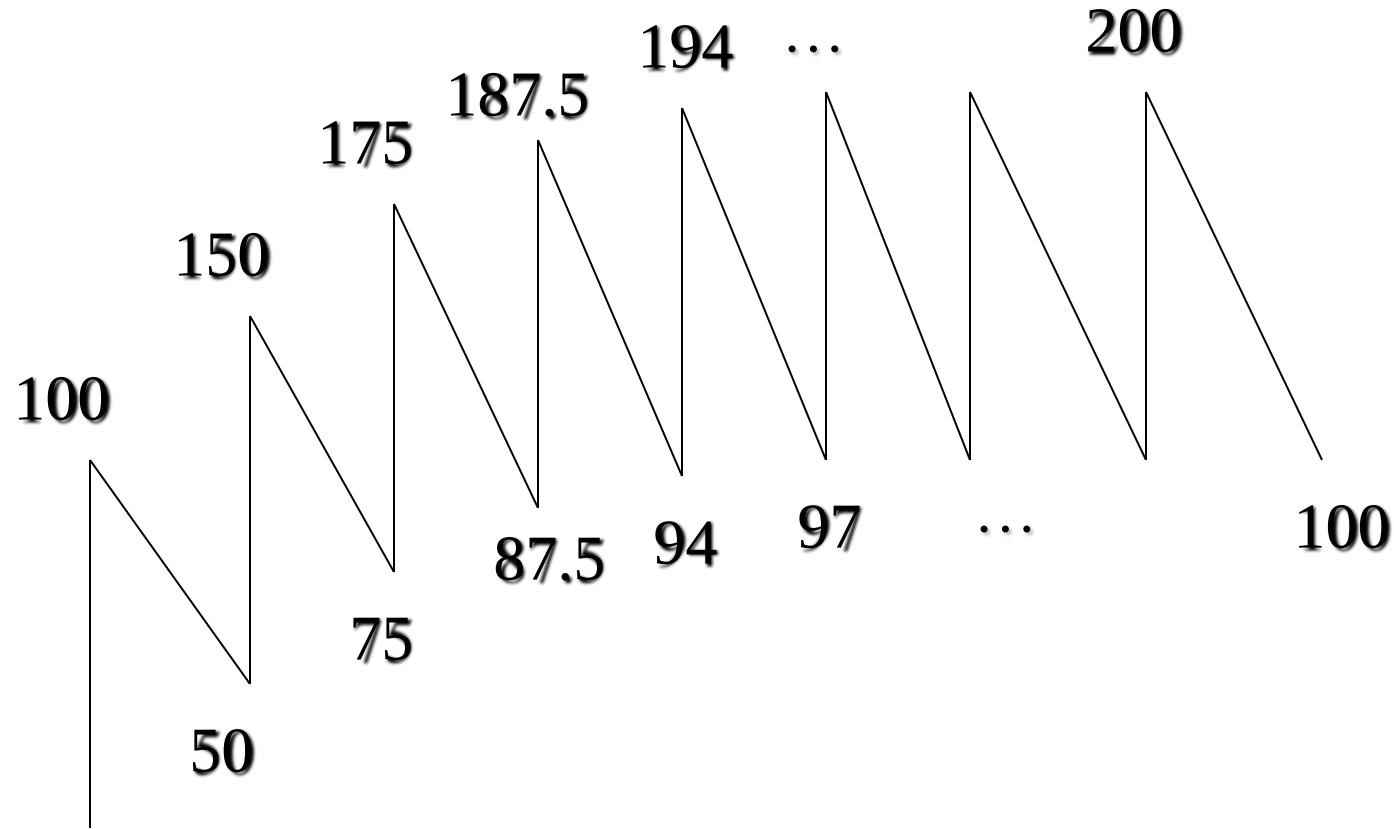
Damar + doku

$CL = 10 \text{ L/h}$ ve $V_d = 100 \text{ L}$ ise k ?

Birimi mantıklı mı?

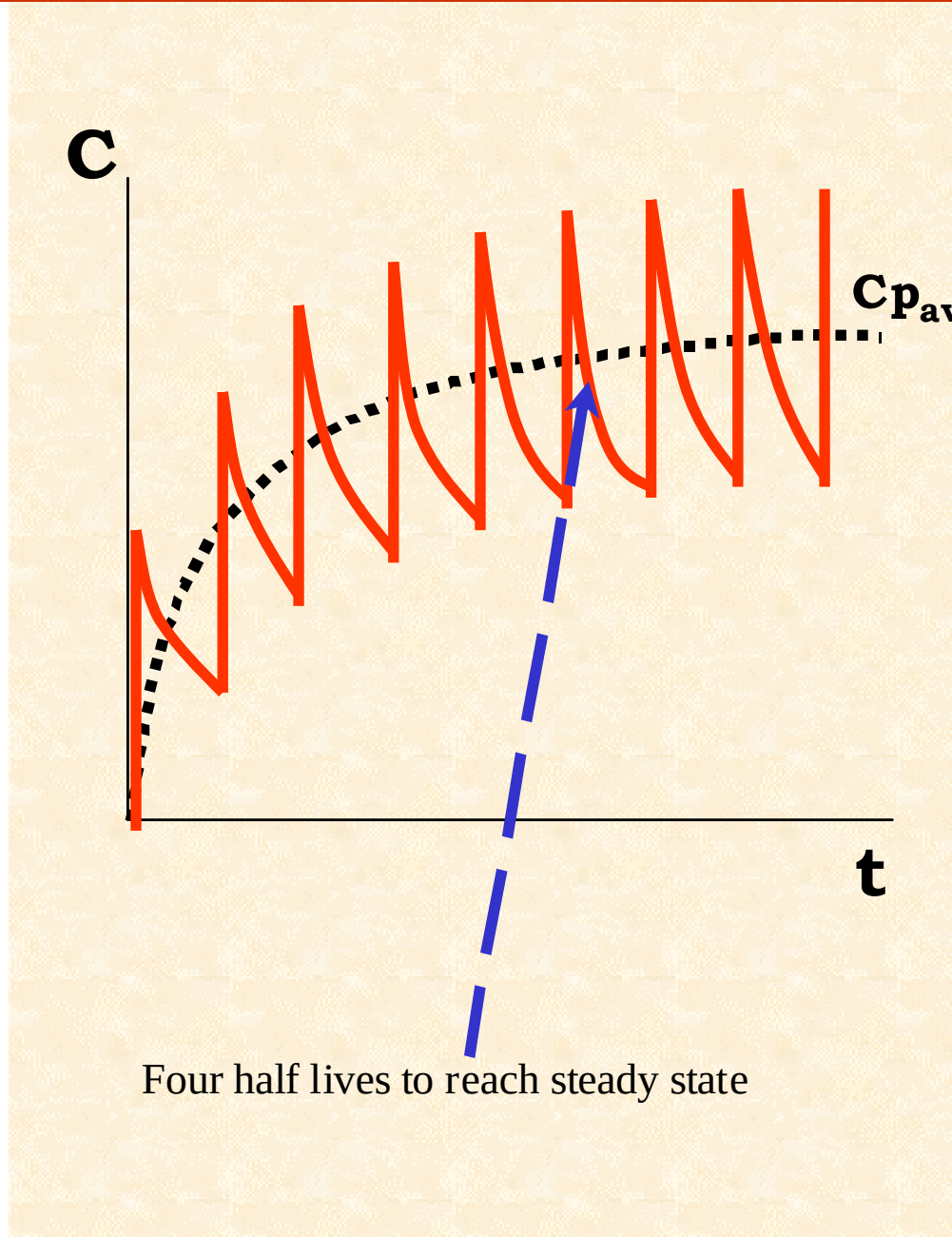
$$\text{Yükleme Dozu} = C_{p(\text{Target})} \times V_d$$

Farmakokinetik –Durağan Durum (SS)



Her bir yarı ömürde 100 mg ilaç olarak durağanlığa ulaşmak
Etkin doz 100 mg ın üzeri, ona ulaşmak 5-6 yarı ömür alıyor

Farmakokinetik –Durağan Durum (SS)



Farmakokinetik – 0 ve 1. Dereceden Eliminasyon

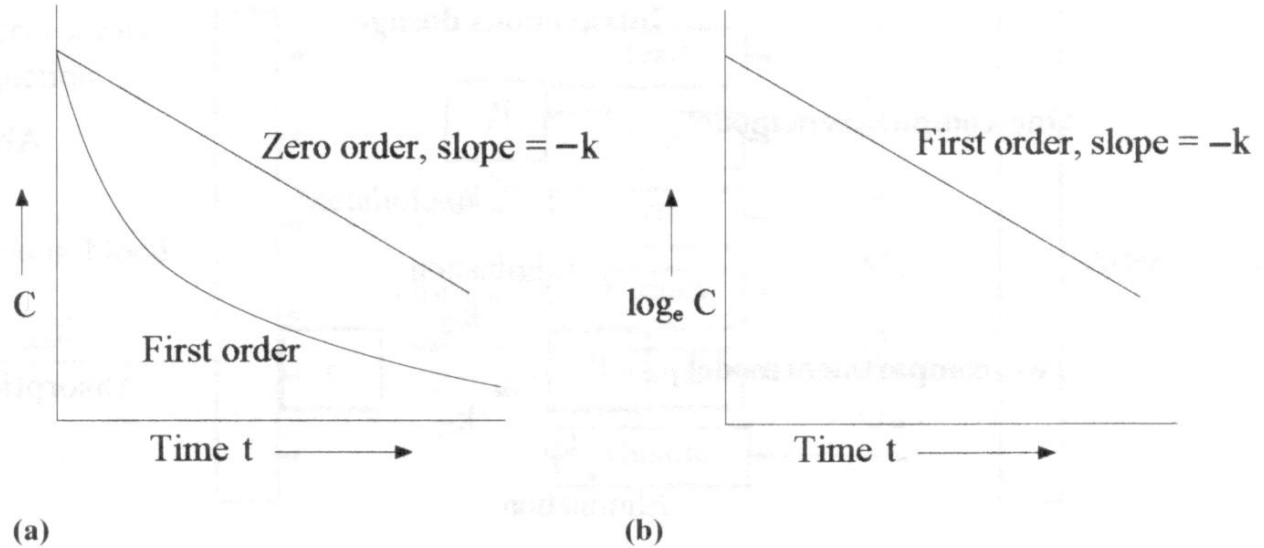
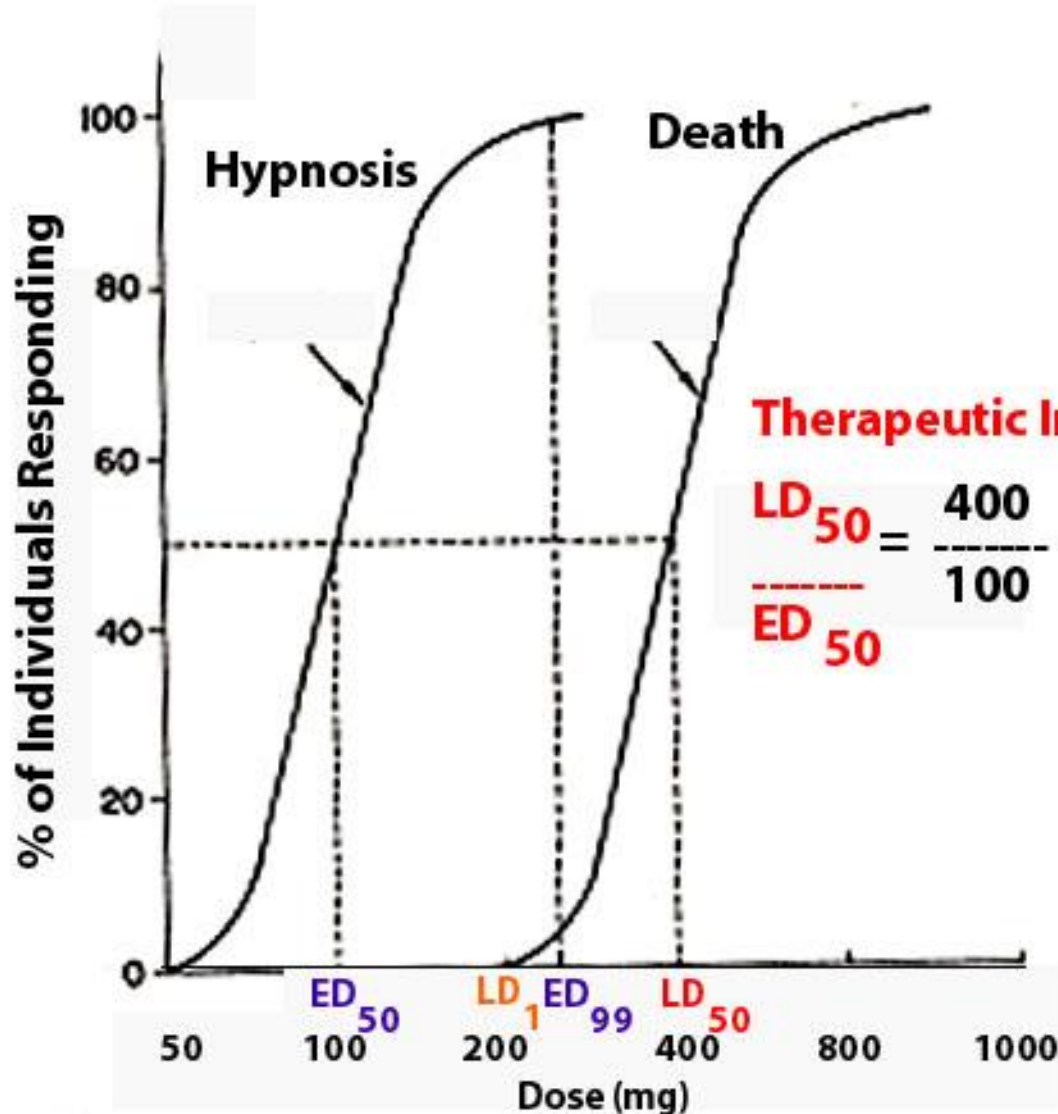


Figure 5.5. (a) Zero- and first-order concentration–time plots and (b) first-order $\log_e$ concentration–time plots.

Etanolün kandan eliminasyonu 0. Dereceden (10 ml/h), Sabit hız,

Terapötik İndeks



- Bir ilacın güvenli oluşunun bir ölçütü

- TI küçük ya da büyük daha güvenli

$$TI = LD_{50} / ED_{50}$$

Grubun yarısında ölüme sebep olan doz/

Grubun yarısında klinik etkinin gözlemlendiği doz

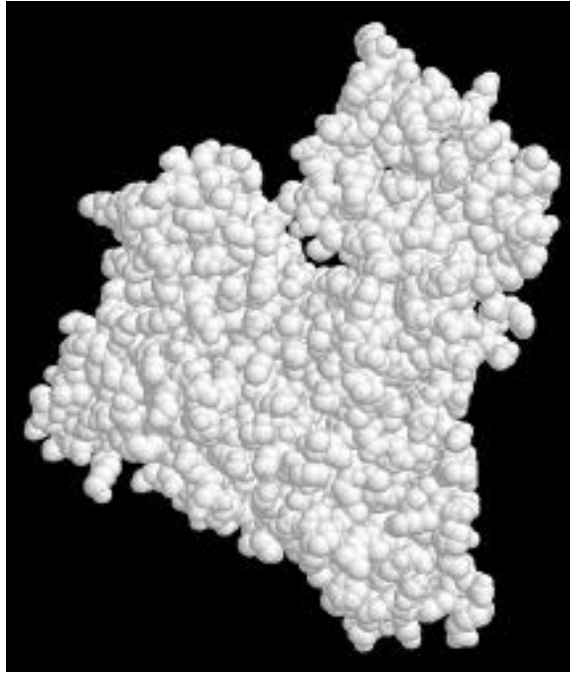
Therapeutic Index

$$\frac{LD_{50}}{ED_{50}} = \frac{400}{100} = 4$$

Yakın olduğu durumda yüksek ED lere çıkmak riskli

Protein Baęlanması

- İlacın etkin olabilmesi için plazma proteinlerince bağlı bir durumda olmaması gerekir.
- Pekçok plazma proteini ise ilaęlara bağlanma eğilimindedir



- HSA bunlardan başlıcasıdır ve ilacın bağlanacağı aktif bölgeye yapışmasını engeller
- İlacın etkinliğini bağlı olmayan fraksiyonu belirler
- Aspirin HSA leri tuttuğu senaryoda warfarin (pıhtılaşmayı önleyici ilaç) etkinliği artar

KONTROLLÜ İLAÇ SALINIMI

Genel mantalite:

- Hasta konforunu arttırıcı
 - Daha az doz, sürekli salınım
- Dokuya özgü moleküllerle dekorasyon
 - Ab-bağlı ilaç tedavileri
- Stimülüs Duyarlı
 - Manyetik alan (Hypotermi)
 - İlaç yok
 - Işık (Hangi özelliklerde olmalı)
 - Sıcaklık
 - pH!

The New York Times

November 3, 2009

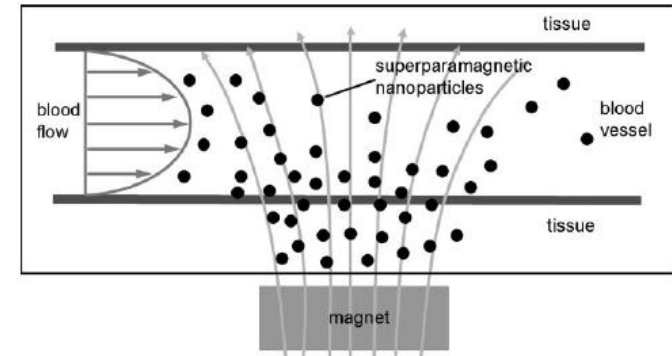
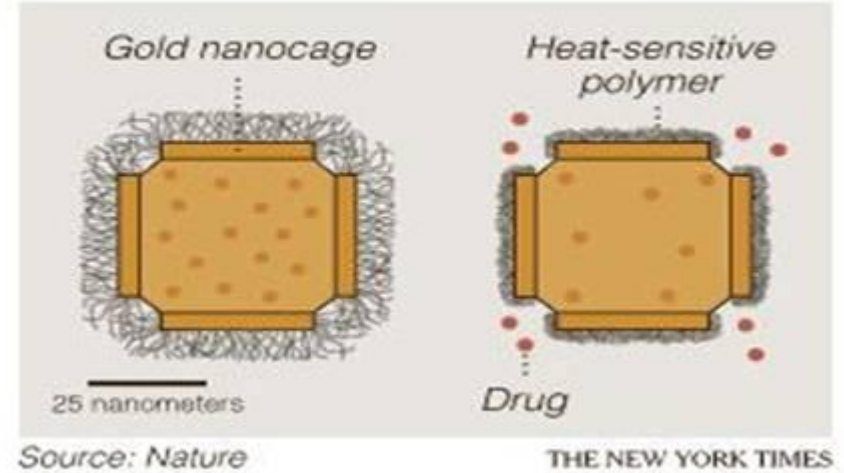
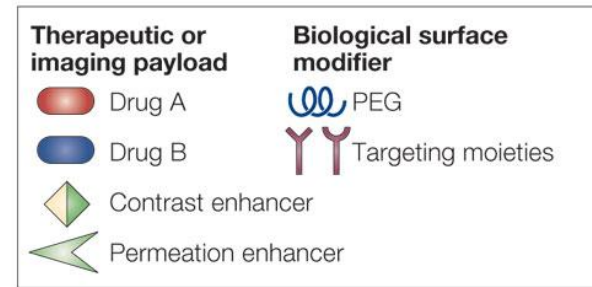
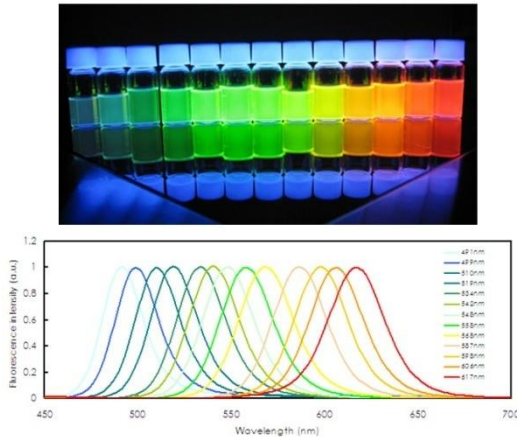
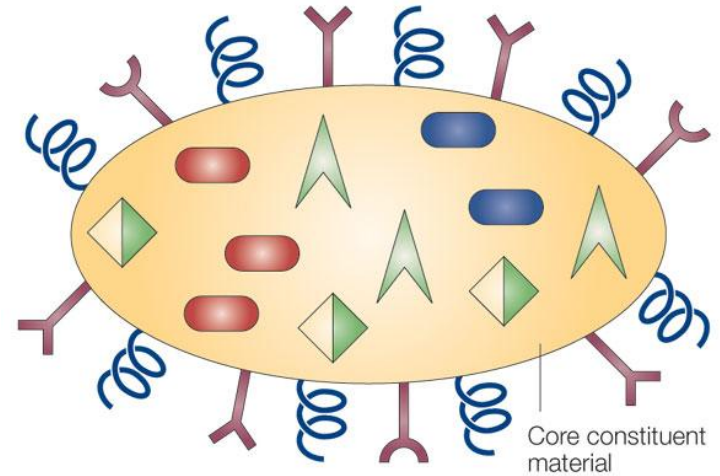


Figure 17. Schematic drawing of a magnetic drug-delivery system. A magnet is placed outside or inside the body so that the magnetic gradient can drive the magnetic carriers flowing in the circulatory system into the specific site of a tissue.

NANOTIP

•Kontrollü ilaç salınımindaki genel amaçları nanoboyutta parçacıklar vasıtasıyla sağlamaları amaçlayan çok yeni bir bilim alanı.

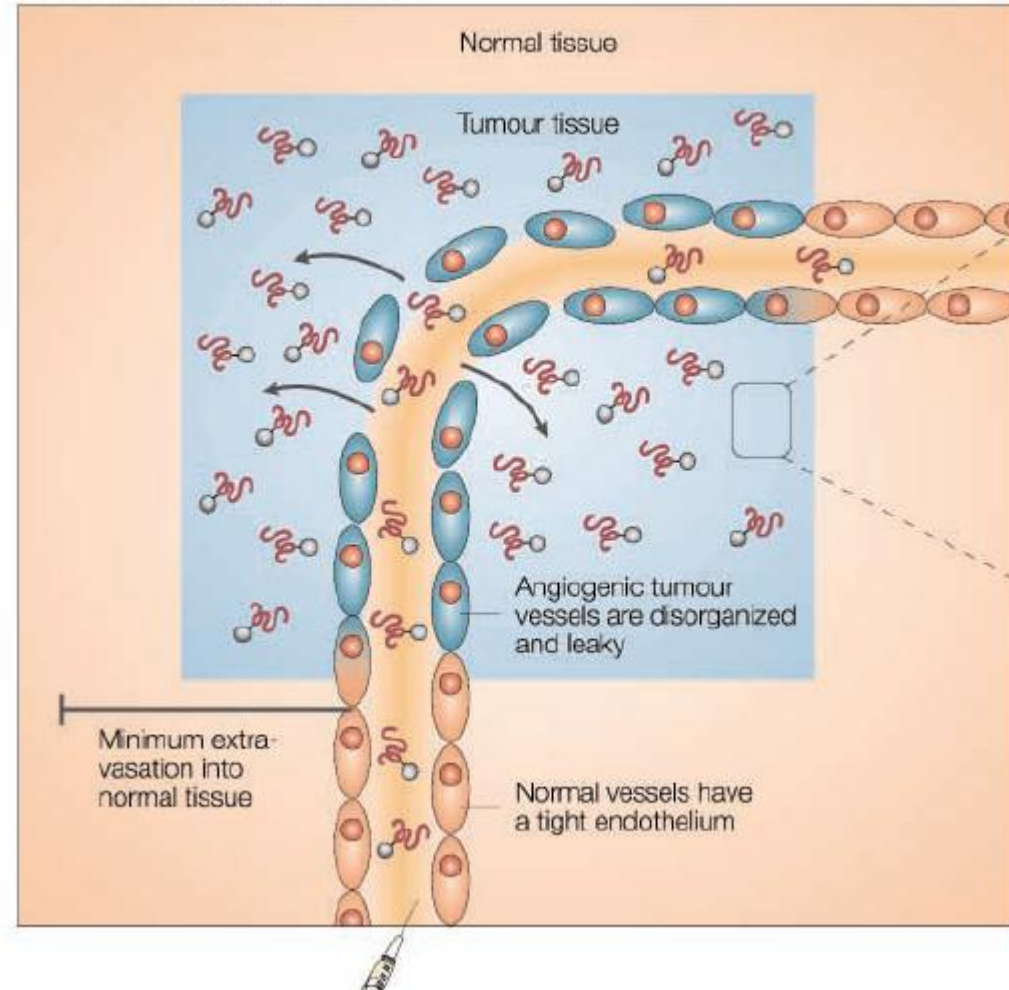
- PEG kaplama!
- Bilinen yalnız bir onaylı ilaç
- Onlarcası klinik safhada
- Sadece ilaçla sınırlı değil
- Görüntüleme



NANOTIP

- Güdümlü İlaç Taşınımı
 - Aktif ve Pasif Hedefleme

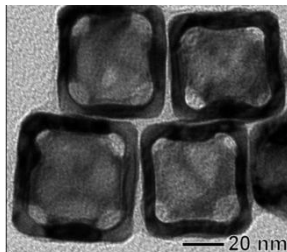
Tumour targeting by EPR effect



Nanotıpta Kullanılan Parçacıkların Sınıflandırılması

■ Application Area

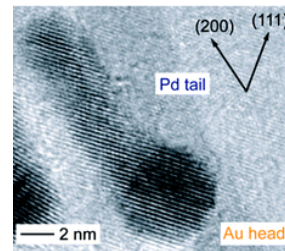
- In vitro/ in vivo diagnosis
 - SPIO, QDs
- Biomolecule separation
 - Colloidal PS, silica particles
- Drug delivery
 - Micelles, liposomes, nanotubes,
- Hypothermia
 - Nanorods, nanocages
- Antibacterial, Antioxidant etc.



Au Nanocages

■ Particle Geometry

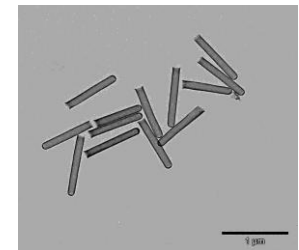
- Spherical**
 - Micelle, liposome
- Tubular/Rod shaped
 - Carbon NTs, Au NRs
- Cubical/Pyramidal
 - Ag, Au and other metals
- Asymmetrical
 - Tadpole-like particles



Metallic Tad-pole like Structure

■ Particle Content

- Polymeric
 - Latex
- Metallic
 - Au, Pt
- Metal-oxide
 - SiO_2 , Fe_3O_4
- Hybrid
 - Core-shell particles



Silica Nanotestubes

İlaç Resistansı ve Truva Atı Etkisi

Serbest ilaca göre daha etkin NP formülasyonlarına sıkça rastlanmaktadır

Hücre çekirdeki ilaca karşı resistans geliştirmekte ancak NP vasıtasıyla tek seferde yoğun ilaç girişi



ARTICLES

nature
biotechnology

imig.org

Sequential treatment of drug-resistant tumors with targeted minicells containing siRNA or a cytotoxic drug

Jennifer A MacDiarmid¹, Nancy B Amaro-Mugridge¹, Jocelyn Madrid-Weiss¹, Ilya Sedliarou¹, Stefanie Wetzel¹, Kartini Kochar¹, Vatsala N Brahmbhatt¹, Leo Phillips¹, Scott T Pattison¹, Carlotta Petti¹, Bruce Stillman², Robert M Graham^{3,4} & Himanshu Brahmbhatt¹