

KONTROLLU SALINIM TEKNOLOJİSİNİN KEMOTERAPİK UYGULAMALARI

Adil DENİZLİ, Menemge KİREMİTÇİ, Erhan PİŞKİN

ÖZET

Bu çalışma yaygın olarak kullanılan iki tür antikanser ilacın (Mitomycin-C ve 5-Fluorouracil) uygun polimerik taşıyıcılar içerisinde tutuklanmasıyla, lokal kemoterapi uygulamalarında kullanılmak üzere yeni ilaç salınım sistemlerinin geliştirilmesini amaçlamıştır. İlaç-polimer kompozit sistemleri, 2-hidroksietilmetakrilat (HEMA) baz polimer olmak üzere, çeşitli akrilik monomerlerden oluşan karışımın, antikanser ilaç varlığında γ -radyasyonuyla polimerleştirilmesi sonucu hazırlanmıştır. Sistemin bazı önemli özelliklerinin belirlenmesi amacıyla yapılan deneysel çalışmalar ve sonuçları aşağıda sunulmuştur.

SUMMARY

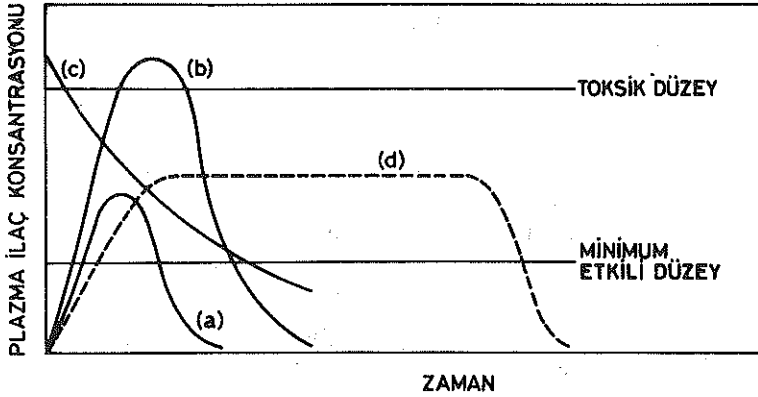
Chemotherapeutic applications of controlled release technology.

This study aims to develop novel drug delivery systems for local chemotherapeutic applications by immobilizing two commonly used anticancer drugs (Mitomycin-C and 5-Fluorouracil) within the appropriate polymeric carriers. Drug-polymer composite systems have been prepared radiation polymerization of monomeric mixture which includes a basic monomer, HEMA and other acrylic monomers in presence of anticancer drug. Experimental studies which aim to obtain some of the important properties of system and their results are presented below.

GİRİŞ

Son yıllarda uygulamaları giderek yaygınlaşan kontrollu ilaç salınım sistemleri, ilaçları istenilen hız ve periyodlarla hedeflenen doku ya da organa vermek suretiyle etkin bir tedavi yöntemi oluşturmaktadırlar(4,5).

Genelde aktif ajanlar sisteme periyodik uygulamayla verilirler. Örneğin, tıbbi uygulamada, ilaçlar günde belirli aralıklarla hasta tarafından tablet ya da sıvı şeklinde ağızdan alınma veya enjeksiyon şeklinde kullanılırlar. Fakat, bu kullanılış biçimlerinin birtakım sakıncaları olup, ideallikten uzaktırlar. Şekil 1'de görüldüğü gibi her iki uygulamada da, başlangıçta aktif ajan konsantrasyonu yüksek seviyelere ulaşır. Birçok durumda, bu yüksek konsantrasyonlar, sistemin hedeflenen kısmında ya da çevresinde istenmeyen yan etkilere neden olurlar. Zamanla, konsantrasyon birtakım doğal proseslerin sonucu olarak (bozunma, eliminasyon, vb.) etkin düzeyin altına düşer. Oysa, yine aynı şekilde görüldüğü gibi, ideal kontrollu ilaç salınım sistemlerinde ilacın kandaki konsantrasyonu belli zaman periyodunda sabit kalmakta, dolayısıyla büyük bir kısmı etkin olarak kullanılabilir ki, bu birçok durumlarda arzulanan uygulama şeklidir.

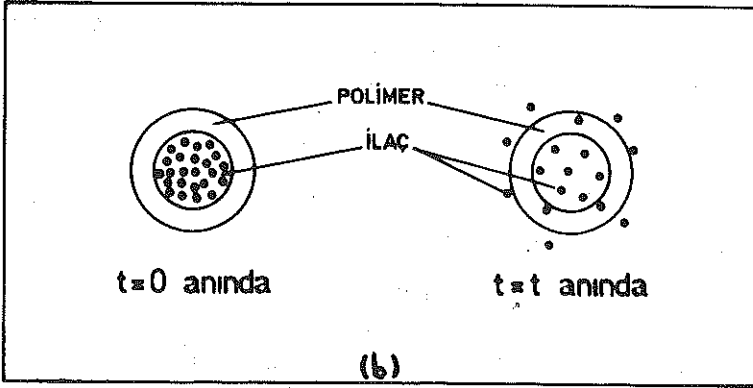
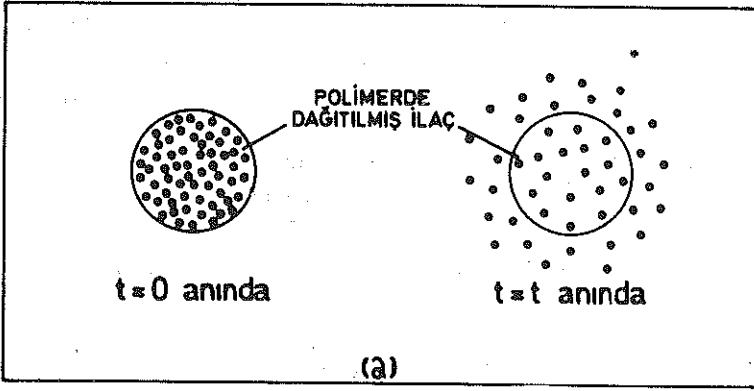


Şekil 1. Plazmadaki ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi; (a) Ağızdan kullanım (normal doz); (b) Ağızdan kullanım (aşırı doz); (c) Enjeksiyon, (d) Kontrollü salınım ideal doz.

Kontrollü ilaç salınım sistemleri bu avantajlarının yanısıra, sürekli ilaç kullanımının ve enjeksiyonda olduğu gibi ani ilaç yüklemesinin hastada yaratacağı şikayetleri azaltması, yarılanma süresi kısa olan ilaçların bozunmasını önlemesi ve lokal uygulama sonucu ilacın istenmeyen yan etkilerini azaltması gibi avantajlara da sahiptir.

Kontrollü ilaç salınım sistemleri, ilacın genellikle polimerik yapıdaki taşıyıcılara uygun şekilde yüklenmesiyle hazırlanır ve sistemden ilaç salınımı dört mekanizmayla gerçekleşebilir. Difüzyon, kimyasal kontrol, çözücü aktivasyonu ve magnetizma (7). Bunlar arasında en yaygın mekanizma difüzyon olup, bu durumda ilaç salınımında hız kısıtlayıcı basamak ilacın difüzyon hızıdır. Difüzyon kontrolü sistemlerin iki türü mevcuttur. Rezervuar ve matris sistemler (Şekil 2). Rezervuar sistemlerde, ilaç uygun bir çözücüde dağıtıldıktan sonra, karışım ilacın çevreye kontrollü salınımını sağlamak üzere polimerik membranlarla kaplanır. Polimerik kaplama kalınlığı ve cinsi ilaç salınım hızını kontrol eder. Bu sistemlerin en önemli avantajı kolaylıkla sabit salınım hızına (sıfırıncı derece salınım kinetiği) ulaşılmasıdır. Matris sistemlere göre hazırlanması kolay ve fabrikasyon maliyeti düşüktür. Ancak, genellikle sabit salınım hızına ulaşmaz.

Kontrollü ilaç, salınım sistemlerinin pekçok ticari örnekleri mevcut olup, günümüzde birçok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar arasında göz hastalıkları (glaucoma tedavisi, yapay gözyaşı eldesi), doğum kontrolü, antikoagülasyon ve bağışıklık mekanizmalarının sağlanması, şeker hastalığı, diş hastalıkları (fluorid salınımı), kanser, kalp hastalıkları, vb. sayılabilir (2,6). Bu sistemler vücutta belli bir bölgeye (implantasyon) ya da deri üzerine (transdermal) yerleştirilerek ya da ağız yoluyla veya enjeksiyonla kullanılabilir (1,3,9).



Şekil 2. Difüzyon kontrollü salınım sistemleri; (a) ideal difüzyon kontrollü matris salınım sistemi; (b) İdeal difüzyon kontrollü rezervuar salınım sistemi.

Kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan kemoterapi yönteminde en önemli husus şüphesiz ilacın tedavideki biyoetkinliğidir. Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalarda etkin pekçok ilaç geliştirilmiştir. Fakat genellikle enjeksiyon yöntemiyle hastaya verilen ilaçların şiddetli toksik etkilerinin önlenmesi mümkün olmamaktadır. Bu nedenle, kemoterapik ajanların kontrollü ilaç salınım sistemleri ile kullanımı uygun bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Uygun şekil ve boyutlarda (örneğin düğme, iğne, boncuk, vb.) hazırlanan antikanser kompozit kapsüller doğrudan kanserli kısma implante edilmek suretiyle kullanılırlar (9). Bu sistemler çeşitli türdeki kanserlerin tedavisinde başarıyla uygulanmıştır. Örneğin, prostat kanserinde, etil estradiol salan silikon pelletler binlerce hastada etkin şekilde kullanılmıştır.

Sunulan bu çalışmada da vücut dışına yakın bölgelerdeki tümörlerin lokal tedavisinde kullanılmak üzere polimerik bazlı çeşitli kontrollü ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaca uygun olarak, günümüz kemoterapik ajanları arasında ön sıralarda yer alan ve özellikle boyun, baş kanserleri

ve mide göğüs karsinomlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan Mitomycin-C (MMC) ve 5-Fluorouracil (5-FU) polimerik matrisler içinde immobilize edilmiştir. Polimerik sistemin esas elemanı, tıbbi uygulamalarda yaygın olarak kullanılan hidroksietilmetakrilat (HEMA) monomeri olup, sistemin yan bileşenleri olarak da çeşitli akrilat bazlı monomerler seçilmiştir.

Polimerizasyon, soğukta γ -radyasyonu ile gerçekleştirilmiş ve işlem sonucunda 3mm çapında küresel partiküller elde edilmiştir. Sistemlerin yapısal özellikleri ve in-vitro koşullarda ilaç salınım performansları incelenerek, kemoterapik açıdan uygulanabilirliği araştırılmıştır.

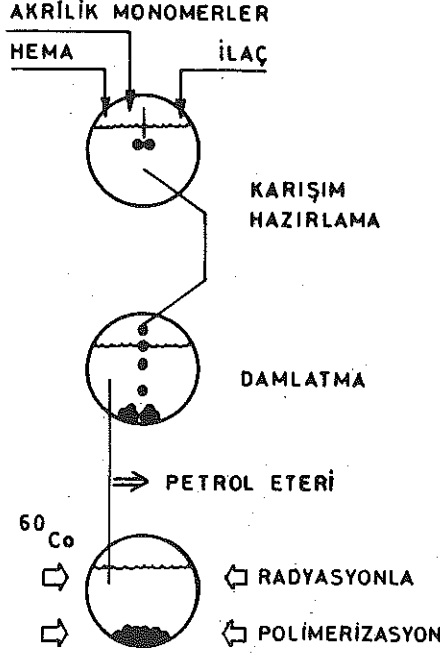
GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada antikanser ilaç salınımı, hazırlanan iki farklı özellikteki sistemle incelenmiştir. Söz konusu sistemlerden birincisi antitümör antibiyotik olan Mitomycin-C'nin (molekül ağırlığı: 330, Sigma), hidroksietilmetakrilat (HEMA)-metilmetakrilat (MMA)-polietilenglikol (PEG-4000)'den oluşan polimerik taşıyıcı sistem içerisinde immobilizasyonu sonucu hazırlanmış rezervuar türü bir sistemdir. İkincisi ise yine antitümör bir ilaç olan 5-Fluorouracil'in (molekül ağırlığı: 130.08) HEMA-bisglikol akrilat (BGA-1000) taşıyıcı sisteminde dağıtılmasıyla hazırlanan matris sistemdir. Her iki sistem de şekil 3'de şematik olarak gösterilen hazırlama yöntemiyle elde edilmiştir. Bu yöntemde, uygun oranda ilaç-monomer karışımı bir şırıngalı pompa yardımıyla, yaklaşık -25°C 'ye soğutulmuş petrol eteri içerisine damlatılır. Damlatma sonucu, 3mm çapında küresel partiküller elde edilir. Dondurulmuş durumdaki partiküller kriyojenik hücre içerisinde γ -kaynağına (60°C) yerleştirilir. Sisteme radyasyon uygulanarak polimerleşme ve çapraz bağlanma sağlanır. Daha sonra partiküller yıkayıp kurutularak kullanıma hazırlanır.

Hazırlanan sistemlerden ilaç salınımını etkileyen parametreler polimerik taşıyıcı sistemin yapısal özellikleri ve yapıya yüklenen ilaç miktarıdır. Bu husus gözönünde bulundurularak, istenilen dozlarda ilaç salınımının gerçekleşmesi için radyasyon dozu ve taşıyıcı sistemin bileşimi değiştirilerek farklı salınım özelliklerine sahip polimer-ilaç kompozitleri hazırlanmıştır. Bu kompozitlerin bileşimleri tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Seçilmiş bazı polimer-ilaç örneklerinin özellikleri.

Örnek No	HEMA (%)	PEG4000 (%)	MMA (%)	BGA1000 (%)	İlaç mg/ml monomer	Radyasyon dozu MRad
1	40	-	-	60	37.5 (5-FU)	0.30
2	40	-	-	60	25.0 (5-FU)	0.30
3	40	-	-	60	25.0 (5-FU)	0.45
I	70	15	15	-	2.0 (MMC)	0.45
II	70	15	15	-	2.0 (MMC)	0.90
III	80	10	10	-	5.0 (MMC)	0.45



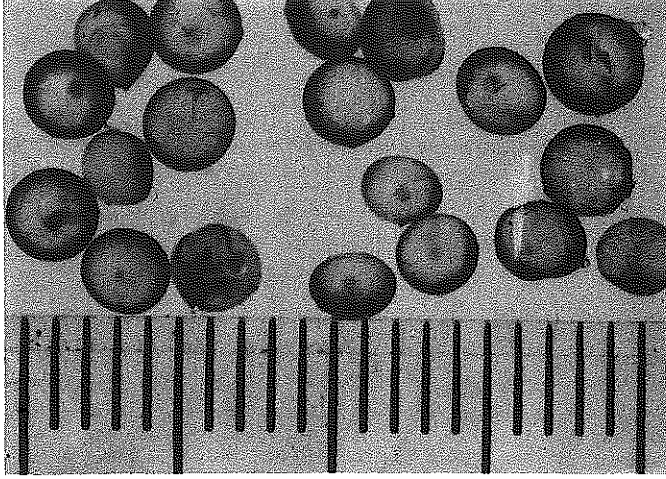
Şekil 3. Polimer-ilaç kompozitlerin hazırlanma yöntemi.

Sistemlerin yüzey ve kesit yapıları taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelenmiştir.

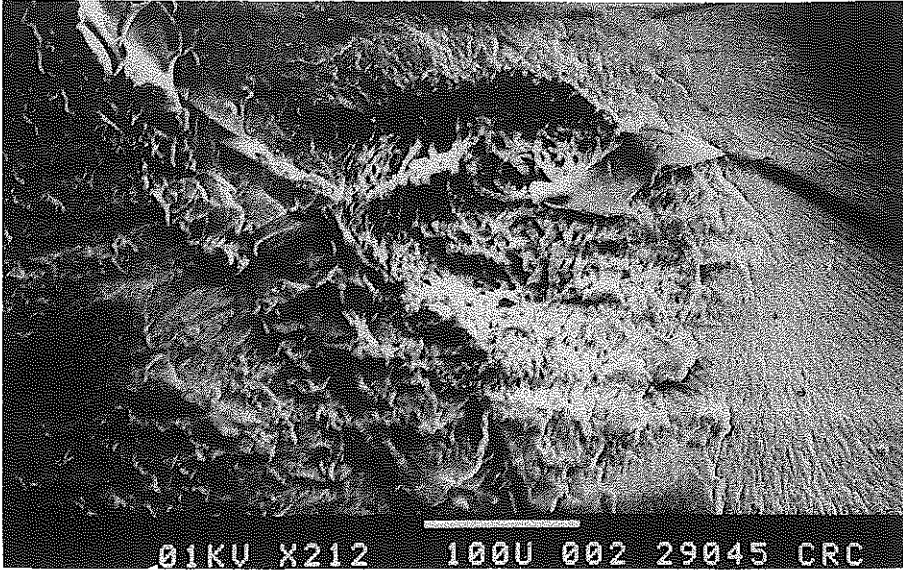
Polimerik kompozitlerden ilaç salınım hızları Amerikan farmakopisinde (USP XX) yer alan sabit dönmeli sistem kullanılarak incelenmiştir (8). MMC ve 5-FU derişimleri ultraviyole spektrofotometreyle saptanarak salınım hız eğrileri elde edilmiştir.

BULGULAR

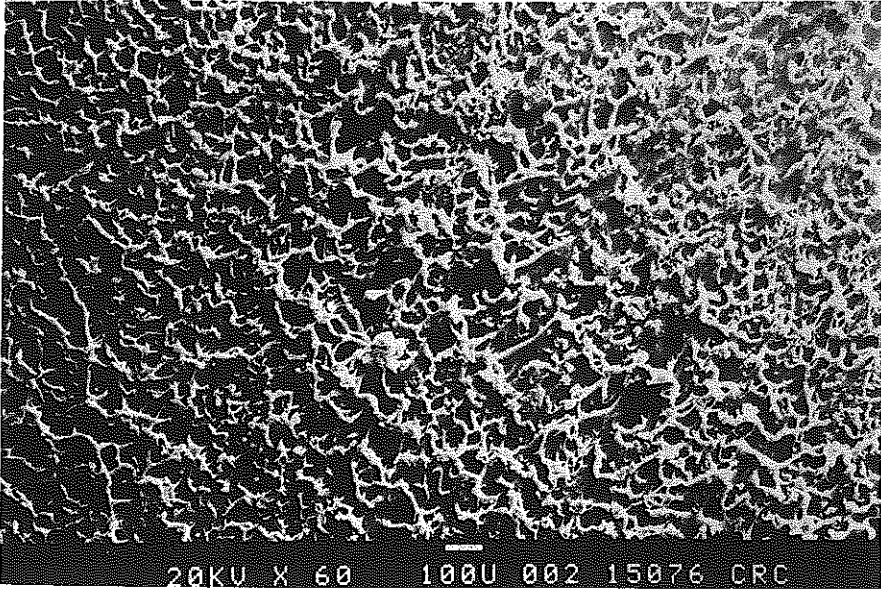
Çalışmada hazırlanan polimer-ilaç kompozitleri şekil 4'de gösterilmiştir. MMC salınımlarında kullanılan sistem optik ve taramalı elektron mikroskobuyla incelenmiş ve rezervuar bir sistem olduğu gözlenmiştir. Şekil 5 ilacın toplandığı rezervuarı göstermektedir. Şekil 6'da ise 5-FU içeren matriks sistemin kesitine ait SEM fotoğrafı yer almıştır. Fotoğraftan da görüldüğü gibi ilaç polimerik yapıda homojen olarak dağılmıştır.



Şekil 4. Polimerik partiküllerin fotoğrafı.

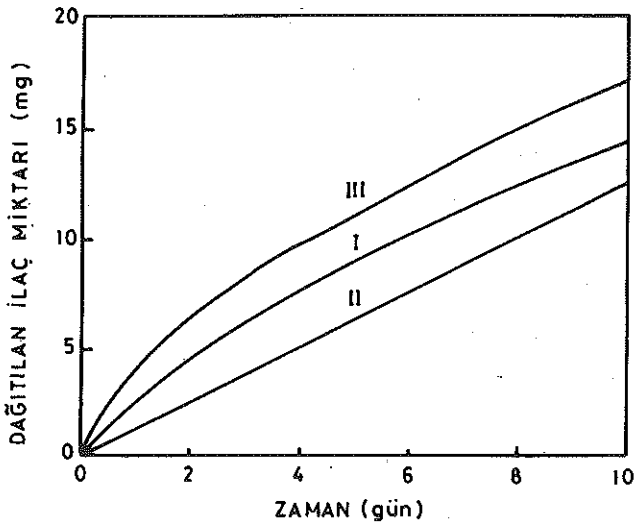


Şekil 5. Polimerik matrisin rezervuar fotoğrafı.

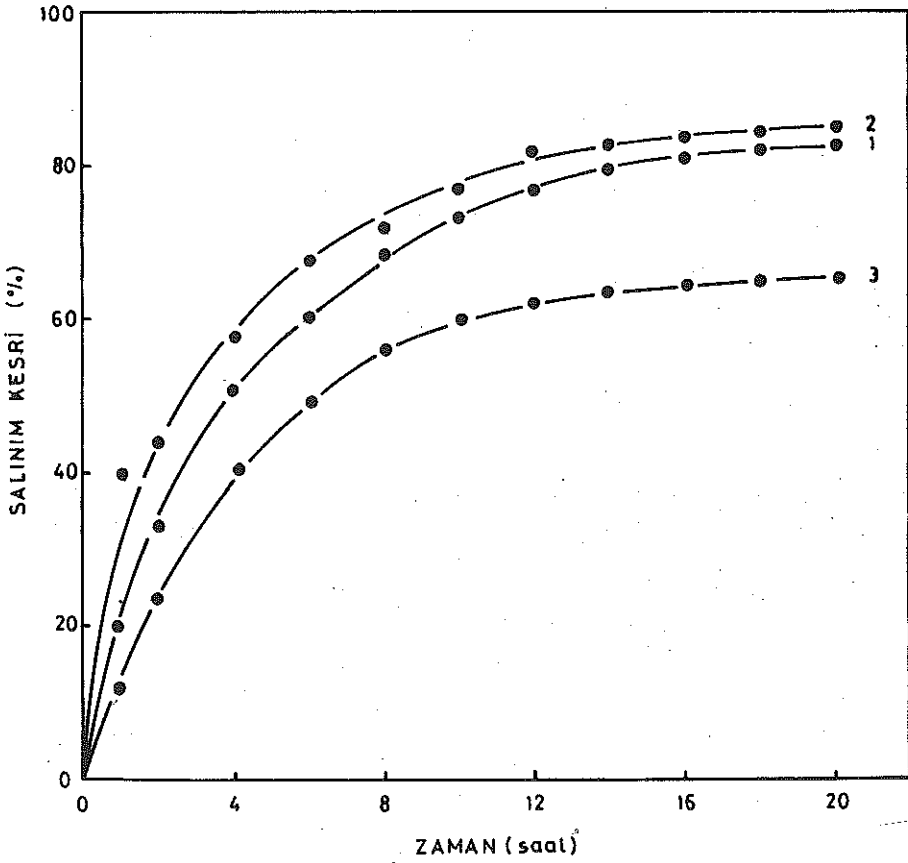


Şekil 6. Polimerik matrisde ilaç dağılımı (5-FU).

Radyasyon dozu, ilaç-polimer oranı ve taşıyıcı sistemin bileşenlerinin oranları değiştirilerek hazırlanan farklı örneklerle yapılan salınım deneylerinin sonuçları için şekil 7'deki, 5-FU içinse şekil 8'deki hız eğrileri verilmiştir.



Şekil 7. Polimerik matrisden mitomycin-C salınım eğrileri.



Şekil 8. Polimerik matriksten 5-Fluorouracil salınım eğrileri.

TARTIŞMA

Yazının içeriğinden de görüldüğü gibi, polimerik taşıyıcı sistemin temel bileşeni olarak HEMA monomeri kullanılmıştır. Bu seçim, adı geçen monomerin yüksek geçirgenlik, yüksek doku ve kan uyusabilirliği ve biyolojik aktif ajanları etkin şekilde immobilize etmesi gibi özelliklerine dayanmaktadır (10). Gerekliğinde yapıya MMA eklenerek sistemin mekanik kararlılığı sağlanır. PEG ise gözenekli jel matriks oluşumuna katkıda bulunması nedeniyle yapıya eklenmiştir. Akrilik asit ile PEG-1000 kullanılarak sentezlenen BGA'da kontrollü gözenek yapısına ulaşmak amacıyla kullanılmıştır.

İlacın yapısal özellikleri (hidrofilitesi, molekül ağırlığı, vb.), ilaç polimerik yapı etkileşimleri ve hazırlama yöntemine bağlı olarak MMC için rezervuar bir sistem eldelenirken, 5-FU için matriks yapı elde edilmiştir. Bu nedenle kullanılan hazırlama yöntemi, her tür difüzyon kontrollü sistemin hazırlanmasına uygun oluşu, ilaç deaktivasyonuna neden olmayışı ve yöntemin kolay oluşu gibi avantajlara sahiptir.

Salınım hız eğrilerinden görüleceği gibi ilaçların %60-80'ni polimerik sistemden salınmaktadır. Radyasyon dozunun artması, yapıdaki çapraz bağ yoğunluğunun, dolayısıyla ilaç difüzyonuna direncin artmasına neden olmakta ve

salınım hızını azaltmaktadır. İlaç yüklemesindeki artış ise salınımı hızlandırmaktadır. Rezervuar sistemden MMC salınımı 10 günlük periyotta incelenmiş ve sabit salınım hızlarına ulaşılmıştır. MMC'ye nazaran biyoetkinliğinin düşük olması nedeniyle daha yüksek dozlarda kullanılan 5-FU salınımı ise 20 saatlik periyotta gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Blackshear P J: Implantable drug delivery systems, *Scientific American* 241:66(1979).
2. Blackshear P J, Rohde T D, Grottong J C, Dorman F D, Perkins P R, Varco R L, Buchwald H: Control of blood glucose in experimental diabetes by means of a totally implantable insulin infusion device, *Diabetes* 28:7(1979).
3. Graham N B: Polymeric inserts and implants for the controlled release of drugs, *Br Polymer J* 10(1978).
4. Kydonieus A F: Fundamental concepts of controlled release, "A F Kydonieus (ed): *Controlled Release Technologies, Methods, Theory and Applications*, Volume I and II, CRC Press, Boca Raton (1980).
5. Langer R: Polymeric delivery systems for controlled drug release, *Chemical Engineering Communications* 6: 1 (1980).
6. Langer R: Biopolymers in controlled release systems, "E Pişkin, A S Hoffman (eds): *Polymeric Biomaterials*", Martinus Nijhoff Publ Co, Dordrecht (1986).
7. Langer R, Peppas N A: Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems, *Biomaterials* 2: 201 (1980).
8. *The United States Pharmacopiae XX (USP XX)*, Mack Publishing Co, Easton (1980).
9. Yamada A, Sakurai Y, Nakamura K, Hanyu F, Yoshida M, Kaetsu I: The anticancer drug capsule with controlled release for a long time and change of release rate, *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 26: 514 (1980).
10. Wichterle O, Lim D: Hydrophilic gels for biological use, *Nature* 185: 117 (1960).