

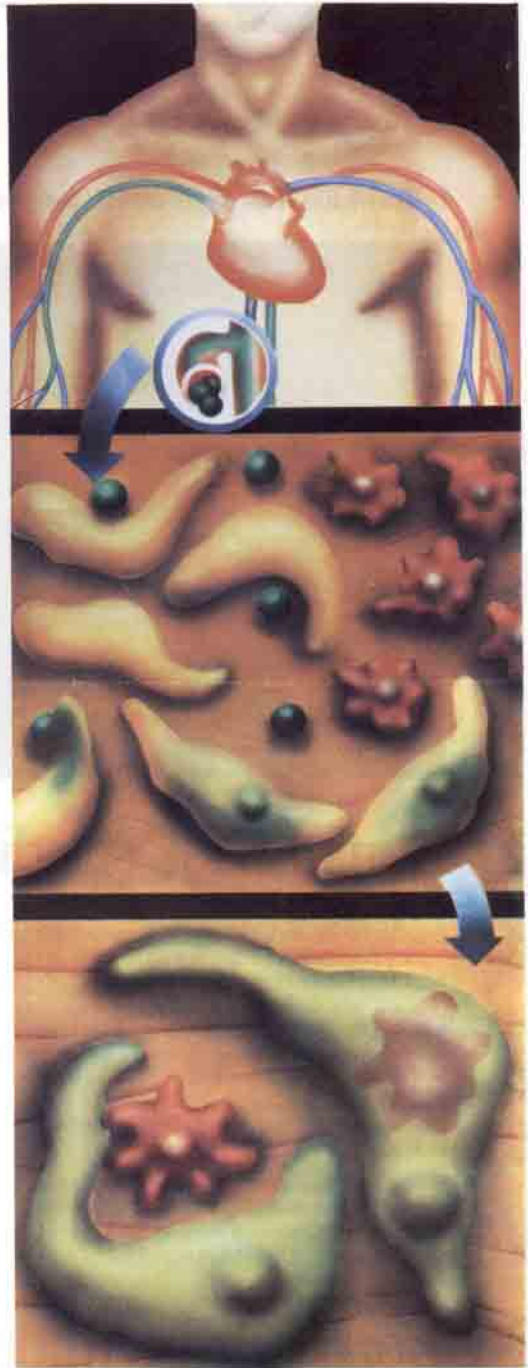
# İLÂÇ TEKNOLOJİSİNDE YENİ GELİŞMELER

İlaç teknolojisine yenilik getiren en son buluşların eseri olan yeni ilaç sunuş şekilleri (haplar, spreyleyler, merhemler ve flasterler v.d.), ilginç işleyiş mekanizmalarına sahiptirler. Bazı ilaçlar lipozomlar (çok katlı, içi boş yağ damlacıkları) aracılığıyla etki yerine ulaştırılırlar. Bazı ilaçlar da doğrudan hastalık odağına uygulanabilirler. Böylece, az ilaçla daha etkin bir tedavi sağlanırken aynı zamanda, vücudun gereksiz yere kimyasal maddelerle yüklenmesi ve onların zararlı etkilerine maruz kalması önlenmiş oluyor. Şeker hastaları için enjeksiyon tedavisine alternatif olarak geliştirilen burun spreyi, kanser hücreleri ile mücadele eden makrofajların özel lipozomlarla aktivasyonu veya gelecekte doğum kontrol haplarının yerini alabilecek olan anti bebek flasterleri gibi yeni ilaç sunuş şekilleri, ilaç teknolojisindeki son gelişmelerdir.



## İlaç Deposu

Bir lipozomun çapı, mm'nin binde biri kadardır. Resimde, ilacın etkin maddesinin yerleştirildiği tabakalar seçilebiliyor (yukarı-solda). Birçok lipozomun elektron mikroskopundaki görüntüsü, aynı yüzeyini andırıyor (altta).

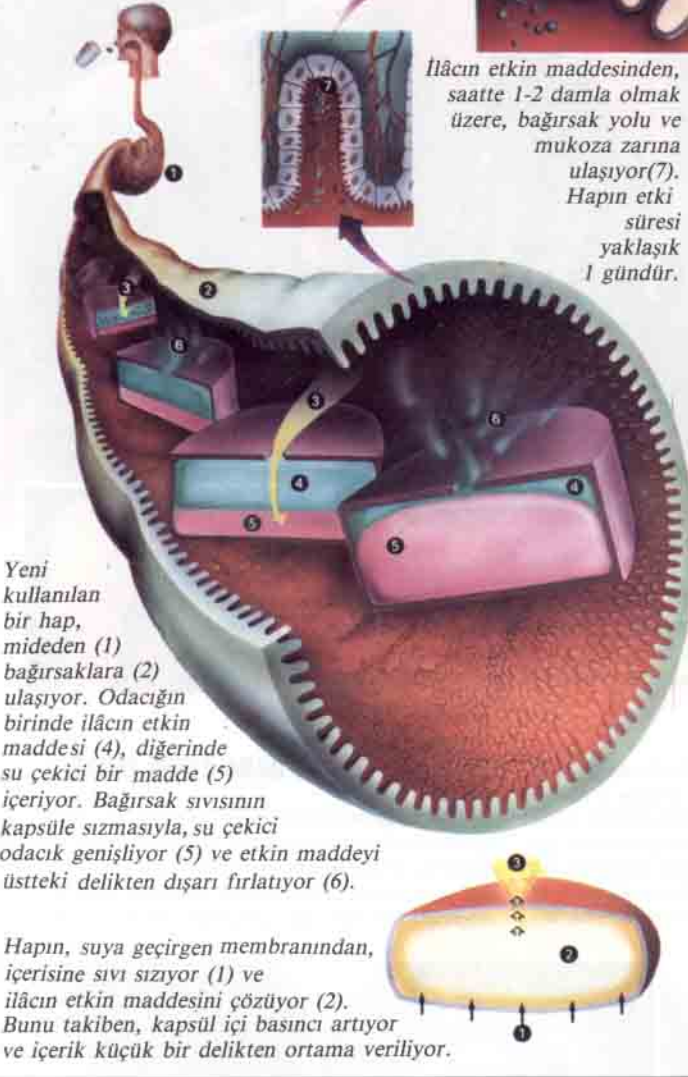


## Makrofaj Aktivasyonu

Lipozomlarda, ilaçların etkin maddesi taşıyor. Kan dolaşımına yapılan enjeksiyondan sonra (yukarda), lipozomlar, makrofajlarca fagosite edilir (ortada). Lipozom içeriğinde yer alan muramiltripteid (MTP-PE) makrofajları aktive ediyor ve tümör hücreleri ile mücadelesinde daha başarılı olmasını sağlıyor (altta).

## Hedef Noktası

Yeni geliştirilen Oros isimli hapların etkin maddesi, mukoza kıvrımlarına ulaşınca, mukoza zarı tarafından emiliyor (7). İlaç, bu aşamadan sonra gerçek etkisini gösteriyor.



Yeni kullanılan bir hap, mideden (1) bağırsaklara (2) ulaşıyor. Odacığın birinde ilacın etkin maddesi (4), diğerinde su çekici bir madde (5) içeriyor. Bağırsak sıvısının kapsüle sızmasıyla, su çekici odacık genişliyor (5) ve etkin maddeyi üstteki delikten dışarı fırlatıyor (6).

Hapın, suya geçirgen membranından, içerisine sıvı sızıyor (1) ve ilacın etkin maddesini çözüyor (2). Bunu takiben, kapsül içi basıncı artıyor ve içerik küçük bir delikten ortama veriliyor.

### Giorg FRANCKEN

**A**lec D. Bangham'ın, 1961 yılında Cambridge'de, kan pıhtılaşmasıyla ilgili bir deneyi sırasında tesadüfen keşfettiği lipozomlar, yakın gelecekte, ilaç teknolojisinde yeni bir çığır açmaya adaydırlar. İlaçların etkin maddesinin lipozom katmanlarına enjeksiyonunun başarılı olması ve bu içeriğin gerektiği anda istenilen yere boşaltılabilmesi, bu konuda kaydedilen ilk gelişmelerdir. Lipozomun soğanı andıran yapısı gereği, katmanları arasına enjekte edilen kimyasal maddeler, katmandaki yerleşim düzenine göre, belirli bir zaman içerisinde hedef organ ve yapılarla iletilirler.

bunlardan az bir kısmının bile hayatta kalması, yeni bir tümörleşmeye neden olacaktır. Lipozom tedavisinin, klâsik kemoterapiye üstünlüğü, yalnız tümör hücrelerinin yok edilmesi, sağlıklı hücrelerin zarar görmemesidir.

Japon bilim adamlarının üzerinde çalıştığı ve sıcaklığa duyarlı oldukları belirtilen lipozomların, ilginç özelliği, yalnızca önceden belirlenmiş vücut sıcaklıklarında aktive olup fonksiyon görmeleridir. Özellikle, tümör tedavilerinde kullanılmaları hedeflenen bu lipozomların aktivitesi, vücudun tedavi görecektir olan bölgelerinin ısıtılmasıyla yönlendirilebilecektir.

Enjeksiyon, sprey ve merhem şeklinde vücuda alınan lipozomların karşılaştığı bir sorun, vücudun immün (bağışıklık) sisteminin, genellikle, lipozomlara antijen muamelesi yapması ve onları makrofajlarıyla fagosite ederek, hedeflerine ulaşmalarına engel olmasıdır. Bu sorun, gerektiğinde bir avantaj olarak kullanılabilir.

Meme, prostat, kolon (kalın bağırsak) ve akciğer kanseri gibi kanserlerin tedavisinde, ilk etapta, kemoterapi (sitostatik ilaçlarla, kanser hücrelerinin çoğalmasının durdurulması) uygulanmakta ve kemoterapi sırasında hastalar, tolere edilemeyen ciddi yan etkilere maruz kalmaktadırlar. Kemoterapi, tümörlü ve sağlıklı hücre arasında ayırım yapmadığı için, immün sistemi de zayıflatabilir. En son araştırmalara göre, ilaç içerikli lipozomların makrofajlarca fagosite edilmesi prensibine dayanılarak, kanserde metastaz oluşumuyla mücadele edilebileceği iddia edilmektedir. Bu konuda Pharma-Multi Ciba Geigi Firması'nda çalışan Peter Frankhauser ile Prof. Dr. Isaiah J. Fidler'in geliştirdikleri özel lipozomlar, makrofajlarca fagosite edildiklerinde, içerdikleri muramiltipeptid (MTP-PE) sayesinde makrofajları aktive etmekte ve böylece makrofajlar tümör hücreleri ile mücadelelerinde daha başarılı olmaktadır.

1 cm çapında bir kanser kitlesi, yaklaşık 10 milyar tümör hücresi içermektedir. Tedavi so-



### Şeker Hastaları İçin Burun Spreyi

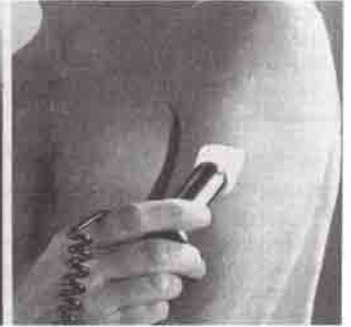
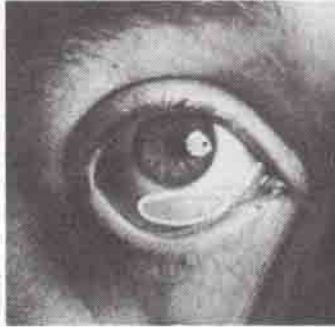
Sprey formunda insülin (1) molekülleri lipozomlar içinde taşıyor (2). Bu lipozomlar, burun mukozasında hareket ediyor ve mukoza çıkıntıları ile temas ediyor ve parçalanıyorlar (3). Daha sonra mukoza zarı ile kaynaşıyorlar (4). Mukoza içerisinde serbest kalan insülin molekülleri, dolaşıma katılırlar.



MIT (Massachusetts Institute of Technology) profesörlerinden R.Langer, Sitostatik (hücre üremesini önleyen) ilaç içeren polimer esaslı tabletin, beyin tümörü ameliyatlarından sonra ameliyat yerine yerleştirilebileceği ve burada yavaş yavaş çözünen tabletin etkisinin haftalarca devam etmesi sonucu, etkin bir tedavi sağlanabileceğini öne sürmektedir.

### **AZ İLAÇLA DAHA ETKİN TEDAVİ**

İlaçla tedavinin prensiplerinden biri, düşük dozlarda etkin tedavi sağlamaktır. Özellikle tatbik yerinden uzak bir bölgede etkisini gösteren ilaçlar, etki ettikleri yere ulaşana kadar bazı engelleri aşmak zorundadırlar. Örneğin, ağız yolundan alınan bir tablet, ön-



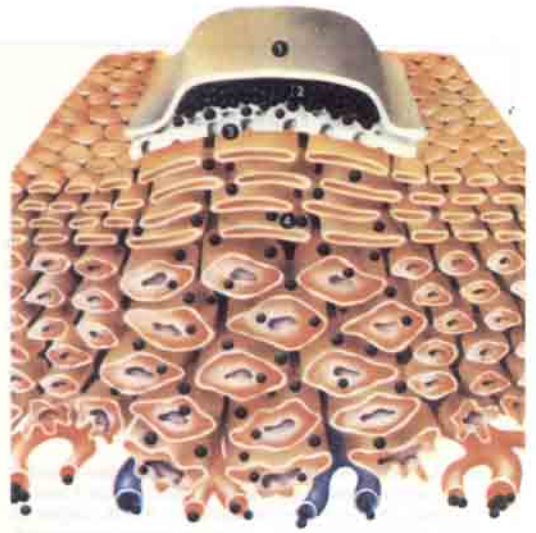
### Uzun Süreli Etki

Derimiz, büyük moleküllü maddelerin vücuda girmesine engel oluyor. Pili flaster Adis (solda), bu engelin aşılmasını sağlıyor. Pili verdiği mikroakımla, membran geçirgenliği artar. Ultra ses dalgalarıyla flaster aktivasyonu, sağdaki şekilde görülüyor. Göz hastalıklarında dahi rol oynayan miniilâç taşıyıcıları, ortadaki şekilde görülmektedir.

ce mide-bağırsak sisteminde parçalanır, emilime uğrar karaciğerde kısmen yıkılır, kana karışır ve belli bir konsantrasyonu etki yerine ulaştır. İlaç, etki yerine ulaşırken bu engelleri geçişi sırasında belli bir kayba uğrar.

Galenikçilerin (ilaç sunuş şekilleri ile uğraşan eczacılar) amaçlarından bir, ilâcın absorpsiyon (emilim) ve dağılım sırasında az kayba uğramasını sağlamaktır. Flaster şeklinde cilde uygulanan preparat içindeki etkin maddenin, cildin keratinize tabakasını aşarak etkili olmasını sağlamak da, galenikçilerin uğraşları arasındadır.

Son zamanlarda kullanım alanı genişleyen ilaç içerikli flasterler, ilk defa 15 yıl önce ABD’de geliştirilmiştir. Bunlara bazı örnekler verelim: Ciba Geigy firmasının piyasaya sürdüğü skopolaminli flaster, cilt yoluyla vücuda geçen skopolamin, taşıt tutmasına karşı etkilidir. Nitroderm flasterleri, Angina Pectoris adı verilen kalp hastalığına karşı kullanılır. Bu alanda en son buluş ise, anti bebek flasterleridir. Dört günde bir deriye uygulanan flaster, gerekli hormonları dolaşıma vererek etkisini gösterir.



### İlaçlı Flaster

İlaçın etkin maddesi (2), su geçirmez bir şekilde muhafaza edilmiştir (1). Membrandaki küçük porlar (delikler) (3) sayesinde ilaç, deri tabakasını geçip (4), kan dolaşımına katılıyor.

Bazı ilâçların etkin moleküllerinin deri hücre zarını geçemeyecek boyutlarda olmaları, deri yoluyla (transdermal) verilen ilâçların sınırlı olmasına yol açar. Membran (zar) geçirgenlik limitini belirlemede, derinin keratinize tabakasının önemli rol oynadığını belirten Dr.Carlo Voellmy'nin ifadesiyle, bu tabaka incelдикçe ilâçların membrandan nakli kolaylaşmaktadır.

Uzmanlarca, Transdermal Sistemler olarak tanımlanan flasterler, günümüzde daha da geliştirilmiş olup, deriden, büyük moleküllü kimyasal moleküllerin bile geçişine imkân tanımaktadır. Öyle ki, New York'ta Drug Delivery System (ilaç dağıtım sistemi) adı altında yürütülen çalışmaların dayandığı ana prensip, elektro-osmottur: Deri, düşük elektrik akımına maruz bırakılırsa, hücre membranlarının geçirgenliği artar ve büyük moleküllerin de geçişine izin verir. Drug Delivery System'in geliştirdiği "Power-patch", ilâç etkin maddesinin yanında bir de pil içerir. İlaçın deriden rahatça geçebilmesi, bu pilin verdiği akım sayesinde olur. Japon temsilcisi Advance'in geliştirdiği Adis (Advance Depolarizing Iontophoresis System), benzer prensiplerle çalışır. Buna ilâveten, ilâç geçişini düzenleyen bir mikrocipe sahiptir. Bu tedavi usulünde ilâç dozunun ayarlanması, ultra-ses dalgaları ile sağlanır.

İlaç teknolojisindeki yeniliklerden biri de Gros'tur. Oros, bir mikroosmos pompasına benzer. Kapsül, ilâç içeriği ve suya geçirgen, ortasında delik bulunan bir membrandan oluşur. Mide-bağırsak sisteminde, membrandan içeri giren su, Oros içerisindeki ilâcın ortama verilmesine neden olur. Bu olay, osmotik basıncın fizyolojik bir sonucudur: Suyun içeri sızmasına bağlı olarak kapsül içi basıncının artması, içeriğin boşalmasına neden olur. Oros'un biraz



Şeker hastaları için geliştirilen insülin burun spreyi (üstte) 15 dakika içerisinde etkisini gösteriyor. Oysaki, enjeksiyon tedavisinden sonuç alınması 2-3 saat içerisinde oluyor.

Beyin tümörü ameliyattan sonra, doğrudan beyne yerleştirilen çözünür plastik tabletler (altta), uzun süreli etki gösteriyor ve çevresine antitümör maddeleri veriyor.



# DÜŞÜNME KUTUSU

(Geçen sayıda yayınlanan soruların cevapları)

**80 PARA** : 80 parayı 27, 27 ve 26'lık 3 gruba ayırırız. 27 ve 27 teraziye konur, eşitseler hafif para 26'lık grupta, eşit değilseler hafif kefeledir. Şimdi problem şu şekle gelmiştir: 3 tartıda 27 para arasından hafif olanını ayır (Hafif para 26'lık grupta ise, 27'lik gruptan bir tane 26'lık gruba eklenerek yine 27'lik küme yaratılır). 27 para her biri 9'luk 3 gruba ayrılır ve her kefeleye 9 para konarak az önceki yöntemle hafif parayı içeren 9'luk küme belirlenir. Hafif 9'luk küme herbiri 3'lük 3 gruba ayrılır ve hafif paranın hangi 3'lükte olduğu bulunur. 4. ve son tartıda bu 3 paradan hangisinin hafif olduğu bulunur.

**AKILLI AVCI** : Kafacan oradaki bir dükkandan kenarları 1 m olan küp biçiminde bir karton kutu aldı. Küpün 3 boyutlu köşegeni  $\sqrt{3} m = 1.73 m$  olduğundan 1.5 m'lik tüfeğini köşegen doğrultusunda kutuya koydu ve kutuyu bagaja verdi.

**ROMEO VE JÜLYET** : Ziyafette N kişi olsun. Romeo istediği bir yere otursun. Geriye N-1 iskemle kalır. Bu N-1 iskemleden ancak ikisi Jülyet'e komşudur, o halde yanyana düşme olasılıkları  $p = 2 / (N-1)$  veya  $p = 2 / 30-1 = 2 / 29 = \% 6.8$ .

**AS ÇEKME PARADOKSU** : a) 52 kartlık desteden 13 maça ayırdığınızda bu 13 karttan birisi As'dır. Üstüste 7 kart çekiyorsunuz, 1. kartın As olma olasılığı 1/13, 2. kartın As olma olasılığı yine 1/13, ... 7. kartın as olma olasılığı yine 1/13'tür. 1. veya 2. veya 3., ... veya 7. kartın As olma olasılığı =  $1/13 + 1/13 + 1/13 + 1/13 + 1/13 + 1/13 + 1/13 = 7/13$ 'dür (1/13'ü 7 kere yazıp topladık, çünkü veya'lar toplama demektir, bildiğiniz gibi ve'ler ise çarpım demektir), o halde bu 7 karttan birinin As olma olasılığı  $p = 7/13 = \% 54$ 'dür. As çekeceğinize dair, benim koyduğum para kadar paraya bahse girebilirsiniz ve defalarca oynadıktan sonra mutlaka kazançlı çıkarsınız. b) Burada durum farklıdır. As çekme olasılığınız birinci çeğişte 48/52'dir (pakette toplam 4 As olduğundan). İkinci kartın As olmama olasılığı 47/51, üçüncünün 46/50, ... yedincinin 42/46'dır. 7 kartın da As olmama olasılığı:

$$P = \frac{48}{52} \cdot \frac{47}{51} \cdot \frac{46}{50} \cdot \frac{45}{49} \cdot \frac{44}{48} \cdot \frac{43}{47} \cdot \frac{42}{46} = 0.55\text{'tir.}$$

$1 - 0.55 = 0.45$  olduğundan en az 1 As çekmeniz olasılığı % 45'dir, yani % 50'den küçüktür. Bu bahse girerseniz defalarca oynadıktan sonra zararlı çıkacağınız kesindir. a)

ve b görünüşte benziyor, 13 kart içinde 1 As varken 52 kart içinde 4 As var, sanki ikinci dürem birincinin 4'le çarpılmış hal. Ama olasılık kullarlarına göre As çekme olasılığınız ilkinde % 54, ikincisinde % 45.

**İNSAN - MANTIK** = ? : 4 olasılık var: DD, YD, DY, YY (Y = yalan, D = doğru). En az bir çocuk yalancı olduğundan DD söz konusu değil. YD ve DY durumları da olası değildir. YD'yi atalım: İlk çocuk yalan, ikinci çocuk doğru söylüyor. O halde "ben erkeğim" diyen çocuk kız, "ben kızım" diyen çocuk da kız oluyor, bu ise olanaksız, çünkü 2 kız değil, 1 kız, 1 erkek var. DY için de benzer mantık geçerli, DY durumu 2 erkek çocuk sonucu veriyor. O halde tek olasılık YY'dir, ikisi de yalan söylüyor, siyah saçlı kız ve kızıl saçlı erkektir.

**SÜPERVEZİR-1** : Süpervezirler a2, b5, d1 ve e4'de olmalıdır.

**SÜPERVEZİR-2** : Süpervezirlerin yerleri: a7, b3, c10, d6, e2, f9, g5, h1, i8, k4.

**TEK Mİ, ÇİFT Mİ?** : Hayır, olamaz.

1) Tek sayıda tek sayıların toplamı **tek**dir. Örnek:  $1 + 3 + 5 = 9$ . 3 adet tek terimi, yani tek sayıda terimi topluyoruz ve tek sayı (9) elde ediyoruz. Genel formül: 3 tek sayıyı  $(2x + 1)$ ,  $(2y + 1)$  ve  $(2z + 1)$  ile gösterelim, bunların toplamı  $S = 2(x + y + z) + (1 + 1 + 1)$  olur. S'nin ilk terimi daima çift,  $(1 + 1 + 1)$  ise tek olduğundan sonuç daima **tek**dir (tek + çift = tek). Daha genellesek:  $S = 2(x + y + z + \dots) + (1 + 1 + 1 + \dots)$ 'dir. Yine ilk terim daima çift, ikinci terim daima **tek**dir, o halde sonuç **tek**dir.

2) Benzer mantıkla çift sayıda çift sayıların toplamı **çift**dir.

3) Tek sayıda çift sayının toplamı **çift**dir:  $2 + 4 + 6 = 12$

4) Çift sayıda tek sayının toplamı **çift**dir:  $1 + 3 + 5 + 7 = 16$ .

4 terim

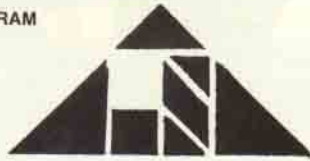
Şimdi çözümünü düşünelim:

1 ve 2 nolu ifadelerin toplamı şudur tek + çift.

3 ve 4 nolu ifadelerin toplamı şudur: çift + çift.

Soru şu şekle gelmiştir: tek + çift = çift + çift olabilir mi? Tabii ki olamaz.

TANGRAM



geliştirilmiş bir modeli olan Push-Pull Oros ise, iki odacıktan oluşur. Bunlardan birinde ilacın etkin maddesi, diğerinde su çekici bir madde yer alır. Sindirim yollarında, su çeken odacığa sızan sıvıdan dolayı, diğer odacığa bir basınç aktarması gerçekleşir. Sonuçta içerik, kapsülün tepesindeki delikten dışarı verilir. Lazerle delinen deliklerin istenilen düzeyde, hatasız açılmaması, bu aşamada karşılaşılan bir seri imalat zorluğudur.

İlginç bir uygulama da, lipozomların insülin taşıyıcı olarak kullanılmasıdır. Bu buluş sayesinde şeker hastaları, yakın gelecekte, enjeksiyon tedavisi yerine burun spreyi kullanabileceklerdir. Üstelik, enjeksiyonun yaklaşık 3 saatte verdiği sonucu, spreyle 15 dakika içerisinde alabileceklerdir.

Özellikle ABD'de ve Japonya'da geçerli olan ve küçük firmaların da katılımıyla rekabeti iyici kızıştıran ilâç teknolojisindeki arayışlar, bütün hızıyla devam etmektedir.

Hobby'den çev.: Abdullah YILMAZ

Hayat, arkadaşlıktan daha büyük bir hediye vermez.

Voltaire