

Bölüm 3

BİR POLİMER OLARAK İPEK VE İPEK BAZLI İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

Heybet Kerem POLAT¹

1. GİRİŞ

Modern dönemde, bir ilacın etkinliği terapötik etkinliği ile beraber istenmeyen etkileri ile değerlendirilmekte ve ilaçlar ile ilgili kararlar verilmektedir. Hafiften şiddetliye doğru ilerleyen ilaç yan etkileri çoğu zaman kullanımını sınırlandırmaktadır (1). Bu yan etkilerin çoğu, ilaçların hedeflenen bölge dışındaki diğer dokularda birikmesi ile ortaya çıkmaktadır. Tabletler, kapsüller, süspansiyonlar gibi konvansiyonel dozaj formlarında, uygulamayı takiben dozun yalnızca küçük bir kısmı istenilen organa veya dokuya ulaşırken, moleküllerinin çoğu, fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak vücudun farklı bölgelerine dağılıp o noktalarda birikmekte ve toksisite oluşturmaktadır (2, 3). İstenmeyen organ veya dokularda birikmenin üstesinden gelmek için, ilacı doğrudan hedef bölgelere taşıyan ve toksik yan etkilerini azaltırken etkisini optimize eden yeni ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmesi çok önem kazanmaktadır.

Bu kapsamda, polimerik ilaç taşıyıcı sistemler kullanılarak sıklıkla çalışmalar yapılmaktadır. Polimerik ilaç taşıyıcı sistemler farmasötik bileşenleri bir enkapsüle etmek, fizikokimyasal özelliklerini iyileştirmek, istenilen doku veya organa hedefleme sağlamak, hastaların tedavi etkinliğini ve yaşam kalitesini iyileştirmek için ve hücre içi taşıma dahil olmak üzere ilaç dağıtımındaki problemlerin üstesinden gelmek için konvansiyonel formülasyonlara alternatif olarak ortaya çıkmıştır (4). Bir ilaç taşıyıcı sistem ideal olarak, ilacın stabilitesini artırmalı, salım kinetiklerini düzenlemeye olanak vermeli ve özellikle toksik ilaçlarda, dokuya özgü hedefleme yoluyla olumsuz etkilerini en aza indirmelidir. Polimerik ilaç taşıyıcı sistemlerde doğal ve sentetik polimerler kullanılmaktadır. Kitosan, aljinat, ipek gibi doğal polimerler ile birlikte poli(laktik-ko-glikolik asit) gibi sentetik polimerler örnek olarak verilebilir (5). Kullanılan doğal polimerlerden

¹ Dr. Ecz Türkiye Cumhuriyeti İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu,06100 Ankara, Türkiye,
ORCID iD: 0000-0001-5006-3091, kerem_hybt@hotmail.com

göstermiştir. İlaç taşıyıcı sistem olarak birçok üstünlüğe sahip olmasına rağmen, ipeğin üstesinden gelinmesi gereken bazı sakıncalarında da mevcuttur. İlk olarak, serisin immünojenik etkilere neden olabileceğinden, ipek fiberlerinden serisin uzaklaştırma işlemi tamamlanmış ve yeterli olmalıdır. İkincisi, ipek II kristalin antiparalel β -tabaka alanlarının yavaş bozunması, çabuk bir salımın gerektiği sistemler için ortadan kaldırması gereken bir dezavantaj olabilmektedir. Sonuç olarak, ipek gerek doku iskelesi gerekse ilaç taşıyıcı sistem olarak parenteral, oral, transdermal, oküler, lokal kemik implantasyonu ve solunum yolu uygulamalarında yaygın olarak kullanılmış ve halen araştırılmakta olan bir biyomalzemedir. Fakat ilgili çalışmaların çoğu, *in vitro* ve *in vivo* deneylere dayanmaktadır, bu nedenle, ipek taşıyıcı sistemlerin kullanımını potansiyel olarak piyasaya çevirmek için daha fazla klinik çalışmanın yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Polat HK, Kurt N, AYTEKİN E, et al. Novel Drug Delivery Systems to Improve the Treatment of Keratitis. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2022;38(6):376-95.doi: 10.1089/jop.2021.0127
2. Sparreboom A, van Tellingen O, Nooijen WJ, et al. Tissue Distribution, Metabolism And Excretion Of Paclitaxel In Mice. *Anti-cancer drugs*. 1996;7(1):78-86.doi: 10.1097/00001813-199601000-00009
3. Wani SUD, Gautam SP, Qadrie ZL, et al. Silk Fibroin As A Natural Polymeric Based Bio-Material For Tissue Engineering And Drug Delivery Systems-A Review. *Int J Biol Macromol*. 2020;163:2145-61.doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.057
4. Wani SUD, Veerabhadrapa GH. Silk Fibroin Based Drug Delivery Applications: Promises and Challenges. *Curr Drug Targets*. 2018;19(10):1177-90.doi: 10.2174/1389450119666171227205525
5. Couvreur P, Barratt G, Fattal E, et al. Nanocapsule technology: a review. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 2002;19(2).doi: 10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v19.i2.10
6. Altman GH, Diaz F, Jakuba C, et al. Silk-Based Biomaterials. *Biomaterials*. 2003;24(3):401-16.doi: 10.1016/s0142-9612(02)00353-8
7. Crivelli B, Perteghella S, Bari E, et al. Silk Nanoparticles: From Inert Supports To Bioactive Natural Carriers For Drug Delivery. *Soft Matter*. 2018;14(4):546-57.doi: 10.1039/c7sm01631j
8. Koh L-D, Cheng Y, Teng C-P, et al. Structures, Mechanical Properties And Applications Of Silk Fibroin Materials. *Progress in Polymer Science*. 2015;46:86-110.doi: 10.1016/j.progpolymsci.2015.02.001
9. Pham DT, Saelim N, Tiyaboonchai W. Design Of Experiments Model For The Optimization Of Silk Fibroin Based Nanoparticles. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2018:195-201.
10. Minoura N, Aiba SI, Gotoh Y, et al. Attachment And Growth Of Cultured Fibroblast Cells On Silk Protein Matrices. *Journal of biomedical materials research*. 1995;29(10):1215-21.doi: 10.1002/jbm.820291008

11. Santin M, Motta A, Freddi G, et al. In vitro evaluation of the inflammatory potential of the silk fibroin. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 1999;46(3):382-9. doi: 10.1002/(sici)1097-4636(19990905)46:3<382::aid-jbm11>3.0.co;2-r
12. Florczak A, Deptuch T, Kucharczyk K, et al. Systemic and Local Silk-Based Drug Delivery Systems for Cancer Therapy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21).doi: 10.3390/cancers13215389
13. Wongpinyochit T, Johnston BF, Seib FP. Degradation Behavior of Silk Nanoparticles-Enzyme Responsiveness. *ACS Biomater Sci Eng*. 2018;4(3):942-51. doi: 10.1021/acsbiomaterials.7b01021
14. Jeenchan R, Sutheerawattananonda M, Tiyaboonchai W. Preparation And Characterization Of Chitosan/Regenerated Silk Fibroin (CS/RSF) Films As A Biomaterial For Contact Lenses-Based Ophthalmic Drug Delivery System. *Int J Appl Pharm*. 2019;11:275-84.
15. Padol AR, Jayakumar K, Shridhar N, et al. Safety Evaluation Of Silk Protein Film (A Novel Wound Healing Agent) In Terms Of Acute Dermal Toxicity, Acute Dermal Irritation And Skin Sensitization. *Toxicology international*. 2011;18(1):17. doi: 10.4103/0971-6580.75847
16. Holland C, Numata K, Rnjak-Kovacina J, et al. The Biomedical Use Of Silk: Past, Present, Future. *Advanced Healthcare Materials*. 2019;8(1):1800465. doi: 10.1002/adhm.201800465
17. Seib FP. Reverse-Engineered Silk Hydrogels For Cell And Drug Delivery. *Ther Deliv*. 2018;9(6):469-87. doi: 10.4155/tde-2018-0016
18. Wang Y, Rudym DD, Walsh A, et al. In Vivo Degradation Of Three-Dimensional Silk Fibroin Scaffolds. *Biomaterials*. 2008;29(24-25):3415-28. doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.05.002
19. Zhou J, Cao C, Ma X, et al. In Vitro And In Vivo Degradation Behavior Of Aqueous-Derived Electrospun Silk Fibroin Scaffolds. *Polymer Degradation and Stability*. 2010;95(9):1679-85. doi: 10.1016/j.polymdegradstab.2010.05.025
20. Mottaghitalab F, Farokhi M, Shokrgozar MA, et al. Silk Fibroin Nanoparticle As A Novel Drug Delivery System. *Journal of Controlled Release*. 2015;206:161-76. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.03.020
21. Patel A, Cholkar K, Agrahari V, et al. Ocular Drug Delivery Systems: An Overview. *World Journal Of Pharmacology*. 2013;2(2):47. doi: 10.5497/wjp.v2.i2.47
22. Takeuchi I, Shimamura Y, Kakami Y, et al. Transdermal Delivery Of 40-Nm Silk Fibroin Nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2019;175:564-8. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.12.012
23. Liu Y, Lv Z, Zhang C, et al. Preparation And Immunogenicity Of Silk Fibroin/Chitosan Microspheres For DNA Vaccine Delivery Against Infectious Bursal Disease Virus. *Chinese Journal of Biotechnology*. 2014;30(3):393-403.
24. Wu M, Yang W, Chen S, et al. Size-Controllable Dual Drug-Loaded Silk Fibroin Nanospheres Through A Facile Formation Process. *Journal Of Materials Chemistry B*. 2018;6(8):1179-86. Doi: 10.1039/C7tb03113k
25. Kim WJ, Islam R, Kim BS, et al. Direct Delivery of Recombinant Pin1 Protein Rescued Osteoblast Differentiation of Pin1-Deficient Cells. *Journal of cellular physiology*. 2017;232(10):2798-805. doi: 10.1002/jcp.25673

26. Hassani Besheli N, Damoogh S, Zafar B, et al. Preparation Of A Codelivery System Based On Vancomycin/Silk Scaffold Containing Silk Nanoparticle Loaded VEGF. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2018;4(8):2836-46.doi: 10.1021/acsbmaterials.8b00149
27. Polat HK, Pehlivan SB, Özkul C, et al. Development Of Besifloxacin Hcl Loaded Nanofibrous Ocular Inserts For The Treatment Of Bacterial Keratitis: In Vitro, Ex Vivo And In Vivo Evaluation. *International journal of pharmaceutics*. 2020;585:119552. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119552
28. Opálková Šišková A, Kozma E, Opálek A, et al. Diclofenac Embedded In Silk Fibroin Fibers As A Drug Delivery System. *Materials*. 2020;13(16):3580.doi: 10.3390/ma13163580
29. Dadras Chomachayi M, Solouk A, Akbari S, et al. Electrospun Nanofibers Comprising Of Silk Fibroin/Gelatin For Drug Delivery Applications: Thyme Essential Oil And Doxycycline Monohydrate Release Study. *Journal of biomedical materials research part a*. 2018;106(4):1092-103.doi: 10.1002/jbm.a.36303
30. Nadri S, Rahmani A, Hosseini SH, et al. Prevention Of Peritoneal Adhesions Formation By Core-Shell Electrospun Ibuprofen-Loaded PEG/Silk Fibrous Membrane. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2022;50(1):40-8.doi: 10.1080/21691401.2021.1883043
31. Polat H. In Situ Gels Triggered By Temperature For Ocular Delivery Of Dexamethasone And Dexamethasone/SBE-B-CD Complex. *Journal of Research in Pharmacy*. 2022;26(4):873-83.doi: 10.29228/jrp.186
32. POLAT HK, Sedat Ü. Development Of Besifloxacin HCL Loaded Ocular In Situ Gels; In Vitro Characterization Study. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2023;47(1):4-. doi:10.33483/jfpau.1154051
33. Ma Q, Luo R, Zhang H, et al. Design, Characterization, and Application of a pH-Triggered In Situ Gel for Ocular Delivery of Vinpocetine. *AAPS PharmSciTech*. 2020;21(7):253.doi: 10.1208/s12249-020-01791-0
34. Pham DT, Thao NTP, Thuy BTP, et al. Silk fibroin hydrogel containing Sesbania sesban L. extract for rheumatoid arthritis treatment. *Drug delivery*. 2022;29(1):882-8. doi: 10.1080/10717544.2022.2050848
35. Gennari CG, Selmin F, Ortenzi MA, et al. In Situ Film Forming Fibroin Gel Intended For Cutaneous Administration. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016;511(1):296-302.doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.07.013
36. Waghule T, Singhvi G, Dubey SK, et al. Microneedles: A Smart Approach And Increasing Potential For Transdermal Drug Delivery System. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2019;109:1249-58.doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.078
37. Lu X, Sun Y, Han M, et al. Silk Fibroin Double-Layer Microneedles For The Encapsulation And Controlled Release Of Triptorelin. *International Journal of Pharmaceutics*. 2022;613:121433.doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121433
38. Yavuz B, Chambre L, Harrington K, et al. Silk Fibroin Microneedle Patches For The Sustained Release Of Levonorgestrel. *ACS applied bio materials*. 2020;3(8):5375-82. doi: 10.1021/acsbm.0c00671
39. Chong S, Wei C, Feng L, Guo R. Silk Fibroin-Based Hydrogel Microneedles Deliver α -MSH to Promote Melanosome Delivery for Vitiligo Treatment. *ACS Biomater Sci Eng*. 2023;9(6):3368-3378. doi:10.1021/acsbmaterials.3c00284

Eczacılıkta Güncel Araştırmalar II

40. Wenk E, Merkle HP, Meinel L. Silk Fibroin As A Vehicle For Drug Delivery Applications. *J Control Release*. 2011;150(2):128-41.doi: 10.1016/j.jconrel.2010.11.007
41. Kojthung A, Meesilpa P, Sudatis B, et al. Effects Of Gamma Radiation On Biodegradation Of Bombyx Mori Silk Fibroin. *International Biodeterioration & Biodegradation*. 2008;62(4):487-90.doi: 10.1016/j.ibiod.2007.12.012