

# Söyleşiler



# Robert Langer ile Söyleşi

Merve Çalışır ve Dr. Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara



## Bize biraz kendinizden bahseder misiniz?

Benim adım Bob Langer ve Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde (MIT), büyük bir kısmının ilaç dağıtım sistemleri üzerine araştırmalara ayrıldığı bir laboratuvarı yöneten bir profesörüm. 1974'ten beri ilaç dağıtım alanında çalışıyorum ve hala bunun son derece heyecan verici bir alan olduğunu düşünüyorum.

## Size göre ilaç dağıtım alanındaki en büyük başarılar nelerdir?

İlaç dağıtım alanının tıbbi tedaviyi gerçekten değiştirdiğini düşünüyorum. Araştırmaya ilk başladığım zamanı düşünürsem, piyasada neredeyse hiç gelişmiş ilaç dağıtım ürünü yoktu. Şimdi, her türden ürün var: transdermal bantlar, aerosoller, implantlar, mucusferler, nanoküreler. Bu tür gelişmeler ilaç dağıtım alanını tamamen değiştirdi. Etkisini genişletmeye ve genetik tıbbi değiştirmeye devam edeceğine inanıyorum.

## Gelişmiş ilaç dağıtım hastaların yaşamlarını nasıl etkiledi?

Sanırım yılda 30 ila 100 milyon hasta gelişmiş ilaç dağıtım sistemlerini kullanıyor, bu yüzden hasta yaşamları üzerinde muazzam bir etkisi oldu.

## Hastaların özellikle gelişmiş ilaç dağıtım sistemlerinden yararlandığı belirli hastalıklar var mı?

Hastaların yaşamlarını değiştiren çok sayıda ilaç dağıtım sistemi vardır. Örneğin prostat kanserinde, hastalara gerçekten yardımcı olan Lupron Deposu gibi sistemler vardır. Risperdal Consta ile şizofreni ve ilaç yüklü stentlerle tedavi edilen kalp hastalıkları örnek verilebilir. Liste böylece uzayıp gidiyor.

## İlaç dağıtımında bir sonraki hedef nedir?

Gelecekte çok önemli nitelenebilecek çeşitli alanlar olduğunu düşünüyorum. Bunlardan biri de nanoteknoloji. Sadece ilaçları vücuttaki belirli bölgelere hedeflemekle kalmayıp, aynı zamanda DNA ve siRNA iletmeye heyecanını da bizlere sunuyor. Büyümeye devam edecek bir diğer alan da non-invaziv ilaç dağıtımıdır. Bu, genler veya proteinler gibi karmaşık molekülleri alıp, istilacı bir yöntem kullanmadan teslim etmeye çalıştığımız bir alandır.

Ayrıca "akıllı dağıtım sistemleri" olarak adlandırmaktan hoşlandığım sistemin gelecekte büyük bir etkisi olacağını düşünüyorum. Örneğin, vücuttaki moleküller sinyalleri gerçekten algılayabilen ve yanıt olarak ilaçları iletebilen akıllı bir mikroçip geliştirmek, alanı gerçekten büyütebilir.

## Bu alana girmek isteyen geleceğin bilim adamlarına mesajınız nedir?

Gelişmiş ilaç dağıtım sistemlerinde çalışmak, gençler için inanılmaz derecede heyecan verici bir alandır. Bir yanda gerçekten harika bir bilim ve mühendislik araştırması var. Diğer yanda insan yaşamı ve insan sağlığı üzerinde muazzam bir etkiye sahip olma yeteneği var.

# Allan Hoffman ile Söyleşi



## İnsanlar bu alan hakkında ne bilmeli?

Bence bu alanda çalışan herhangi biri, vücuda ilaç vermenin çeşitli yolları hakkında bir fikre sahip olmalıdır. Ayrıca insanlar ilaçların vücutta emilimi, dağılımı, metabolizması ve eliminasyonu hakkında iyi bir altyapıya sahip olmalıdırlar. Buna ek olarak, ilaçların vücutta etki gösterebileceği çeşitli yerler hakkında bilgi sahibi olmaları gerekir. Örneğin dokularda, dolaşım sisteminde, hücre zarında ve hücre içinde.

## Gelişmiş ilaç teslimi alanı nasıl ve ne zaman ortaya çıktı?

Sanırım bu, yaklaşık 55 yıl önce Harvard'daki Judah Folkman'ın ilaçların silikon kauçuk kapsüller içinde hapsedip ilacın kontrollü salımı için vücuda yerleştirilebileceğini

önermesiyle ve Kaliforniya'da, ilaçların vücuda kontrollü verilmesi ile başladı. Folkman, Alza şirketiyle çalıştı.

## İlaç dağıtım alanındaki en büyük başarılar neler oldu?

Son 50 yılda birçok "akıllı" kontrollü salım sistemi tasarlanmış ve klinik olarak uygulanmıştır. Ağızdan enterik kaplı ilaç tabletleri, mukozal ekler olarak ilaç yüklü kapsüller, deri altı implantlar olarak tübüler kapsüller, enjekte edilen bozunabilir polimer-ilâç karışımları, yüzeye bağlanmış ilaçlar ve topikal deri yamaları bulunur. Erken ilaç dağıtım sistemleri, makro ve mikro ölçekli cihazlar iken, son zamanlarda eğilim, en küçük dağıtım sistemleri olan nanotaşıyıcıları geliştirmek olmuştur.

Bugün geliştirilmekte olan çok çeşitli nano ölçekli ilaç dağıtım sistemleri vardır. Bunlar çok heyecan verici ve yeni uygulama sistemleridir. Ayrıca klinik kullanımda giderek daha fazla yer almaktadırlar. Çözünür ilaç nano taşıyıcıları neden bu kadar ilginç? Çünkü EPR etkisiyle katı tümörlerde birikebilirler. İlk geçiş etkisinden kaçabilirler ve ayrıca bazı kanser hücrelerinin P-glikoprotein dışı akımını ve çoklu ilaç direncini de önleyebilirler.

## Sizce bu alan nereye doğru gidiyor?

İlaç dağıtım alanı giderek daha biyolojik ve giderek daha az malzeme odaklı hale geliyor. İlaç dağıtım sistemlerinde kullanılan malzemeler oldukça iyi bilinmektedir. Ancak biyoloji hala büyük bir kara kutudur. Hücre biyolojisi, DNA ve ilaçların belirli bir hastanın vücudu üzerindeki etkileri hakkında öğrenilecek daha çok şey vardır.

Farmakogenomik ve kişiselleştirilmiş tıp alanları büyüdükçe, ilaçların ve bileşimlerinin bireysel hastalar üzerindeki etkilerinin tahmin edilmesi gelecekte büyük bir odak noktası olacaktır.

## Bu alana girmeniz için size kim ilham verdi?

Bu bilim dalının disiplinlerarası olmasını gerçekten beğendim. Bu bana çok çekici geldi. İlaç vdağıtım alanı, polimerik malzemeleri, bunların sentezlerini ve bozunmalarını, ilaçların ve metabolitlerin moleküler difüzyonunu, kimyasal ve biyolojik tepkimeleri ve hücre biyolojisinin temellerini birleştirir. Bilmek istediğiniz her şey tek bir pakettedir.

## Kendi uzmanlık alanınız nedir ve bu konuda ne kadar heyecanlısınız?

Polimer malzeme bilimcisi ve mühendisiyim. En çok, RAFT ve ATRP kontrollü serbest radikal polimerizasyon tekniklerini kullanarak, blok kopolimerler, aşırı kopolimerler, yıldız polimerler ve dendrimerler gibi çeşitli biçimlerde polimerlerin sentezini kontrol etme becerisinden heyecan duyuyorum. Tüm bu yöntemler son 10-15 yılda ortaya çıktı ve bu, biyomalzemeler alanında çalışan bir polimer kimyager ve malzeme bilimcisi için çok heyecan verici bir zamandı.

# Nicholas A. Peppas ile Söyleşi



## Son on yılda ilaç dağıtım alanında elde edilen en büyük başarı ne oldu?

Temel başarı, hastalarımızın yaşam kalitesini artıran yeni bir dizi sistem, cihaz ve formülasyon tasarlama becerisi olmuştur. Bu gelişme, hastaları belirli bir ilacın veya çeşitli ilaçların basit günlük kullanımından, yalnızca belirli zamanlarda belirli bir ilacın verileceği daha ileri bir düzeye, belirli bir uygulama için çok iyi çalışacak bir formülasyona götürebilir. Yani, bu gerçekten büyük bir başarı oldu. Aynı zamanda, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünyada, sağlık hizmetlerinin maliyetinin düşürülmesi, ilaç dağıtım başarısının bir parçasıdır.

## Alanın belirli tedavi alanlarında başarısı ne durumda?

Eski sistemleri hatırlarsak, glökom tedavisi için günde dört kez göz damlası kullanmak yerine pilokarpin ALZA sistemlerini günde bir kez kullanmanın ne kadar büyük bir "kurtuluş" olduğunu hayal edebiliriz! Bu çok büyük bir gelişmeydi. Bu dağıtım sistemi (Ocusert®) birkaç yıl çalıştı, sonunda birkaç nedenden ötürü piyasadan çekildi, ancak işlerin nasıl yapılabileceğinin bir örneğiydi.

## Peki, ilaç dağıtım alanında gelecekteki en heyecan verici gelişmelerin ne olacağını düşünüyorsunuz? Alanın ilerlemesi için gençler neyi aramalı ve neye odaklanmalıdır?

Cevaplaması çok zor bir soru çünkü bu

sorunun iki yönü var. Birincisi, bilimsel olarak tatmin edici olan, genç nesil akademik ve endüstriyel bilim adamlarının araştırmalarında arayacakları ve çözmeye çalışacakları şeydir. Cevaplanması gereken birçok sorun var. Ancak anlamamız gereken en önemli nokta, ilaç verme alanındaki engeller. Sağlık hizmeti masraflarını ödememiz gereken, ilaç şirketlerinin teslim etmek için muazzam bir baskı altında olduğu ve jenerik ilaçların son derece önemli hale geldiği bir pazarda kârla teslim etmemiz gereken bir toplumda var olmaya çalışıyor.

Bu yüzden bilim adamları, sindirim sisteminde emilimi artıracak yeni bir polimer taşıyıcı üzerinde çalışmak istediklerini söylediklerinde, bu tür yeni polimerlerin test edilmesinin ve üretilmesinin çok pahalı olduğunu söylerler. Mevcut yasal düzenlemeler bu tür polimerlerin hemen kullanılmasına izin vermez. İlaç endüstrisinin büyük bir baskı altında olduğunu düşündüğümü söylemişim. Bu tür farmasötik ürünlerin katma değeri son derece düşük olduğu için çalışmaya ve yeni tabletler veya kapsüller geliştirmeye devam edemezler. Tabii ki, bildiğiniz gibi, bu sistemlerin çoğu şu anda Amerika Birleşik Devletleri dışında başka ülkelerde yapıyor ve burada jenerik ürünler olarak satılıyor.

Genç nesil bilim insanlarımızın şu anda Amerika Birleşik Devletleri ve dünyada ölüm nedeni olan büyük hastalıklarla ilgili sorular ele alması ve hastalar için daha iyi, daha uygun maliyetli ve belki de daha iyi çözümler bulması gerektiğine inanıyorum. Bu yüzden benim için "kanseri tedavisi" bir numaralı seçenek olacaktır. Spesifik bölgeleri, spesifik hücreleri tedavi ederek hastalara tedavi sağlayacak teknikler geliştirmek gerekiyor.

Ayrıca diyabet tedavisinin çözülmemiş çok sayıda sorunu olduğuna inanıyorum. 2025 yılına kadar Amerikan nüfusunun yaklaşık % 25'inin şeker hastalığından muzdarip olmasını bekliyoruz. Bu soruna cevap vermemiz gerekiyor. Çözüm basit bir enjeksiyon olmayabilir. Daha iyi ilaçlar ve daha iyi dağıtım yöntemleri bulmamız gerekebilir. Bu yüzden önce bu alanların güçlendirilmesi gerektiğini düşünüyorum.